



2016年3月30日放送

「インド、ネパール等でのカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の実態と影響」

国立国際医療研究センター研究所 感染症制御研究部長
切替 照雄

はじめに

地球規模での薬剤耐性菌の新興は人類の脅威である。これは、WHOのレポートからの引用です。WHOは、耐性菌グローバルアクションプランとして、世界各国に具体的な対策を実施することを要求しております。

これを受けて、2015年のG7サミットで薬剤耐性（AMR）の問題が討論され、その内容は共同声明に盛り込まれました。すなわち、抗菌薬は現在・将来において医学・獣医学で必須の役割を果たす。WHOが採択したグローバルアクションプランを全面的に支持する。具体的には4項目を実施するとしております。項目1は、One Health Approachを推奨するとあります。AMRの問題を、医療、農業・水産を一元的に対応する必要があるという意味です。項目2は抗菌薬の適正使用、項目3は先進国が開発途上国と共同で開発途上国でのAMRの実態を把握するためのサーベイランス体制を構築する必要があり、項目4の抗菌薬・ワクチンの開発促進も重要な対策であると述べています。AMRの問題は2016年伊勢志摩サミットの議題の一つでもあります。

地球規模での薬剤耐性菌の新興は人類の脅威である

WHO

G7エルマウサミット

共同声明

耐性菌グローバルアクションプラン

薬剤耐性 Antimicrobial Resistances (AMR)
抗菌薬は、現在・将来において医学・獣医学で必須の役割を果たす。WHOが採択したグローバルアクションプランを全面的に支持する

- 1 薬剤耐性に対する啓蒙
- 2 サーベイランス・耐性菌研究の強化
- 3 耐性菌による感染症の低減
- 4 抗菌薬の適正使用
- 5 抗菌薬、診断薬、ワクチンなどの投資の促進

薬剤耐性菌の問題は2016年伊勢志摩サミットの議題の一つである

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）とカルバペネマーゼ

本日は、インドやネパールで分離されたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌に関してお

話いたします。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌はCREと略されておりますが、今日的な意味でのCREという用語は、2008年の医学誌JAMAに初めて記載された、比較的新しい用語です。これによるとCREの地球規模での伝播拡大が新しい公衆衛生上の脅威となるであろうと述べております。カルバペネムは特にグラム陰性菌の特効薬として臨床で使用されています。CREの多くはこのカルバペネムを不活化するカルバペネマーゼという酵素を産生します。しかもこのカルバペネマーゼをコードする遺伝子はプラスミド上にあり容易に他の菌株に伝達することによって、様々な菌がカルバペネム耐性を獲得していきます。この薬剤耐性プラスミドによる院内感染アウトブレイクも報告されています。

COMMENTARIES

カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE)

Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae A Potential Threat

Mitchell J. Schwaber, MD, MSc
Yehuda Carmeli, MD, MPH

A FURTHER FROM 7 DECADES OF ANTIBIOTIC USE, A recurrent pattern of antimicrobial resistance spread is evident among certain bacterial pathogens. In this pattern, resistance occurs first among the most se-

tant among these are enteropneumones, primarily the serine β -lactamase KPC and the metallo- β -lactamase NDM.^{1,2} The genes coding for these enzymes are carried by plasmids that often carry other resistance factors as well, resulting in extensively drug-resistant (XDR) bacteria. Moreover, plasmids carrying resistance genes also may carry virulence factors, thus leading to severe infections. Since plasmids are readily transferred, these resistance genes can easily spread

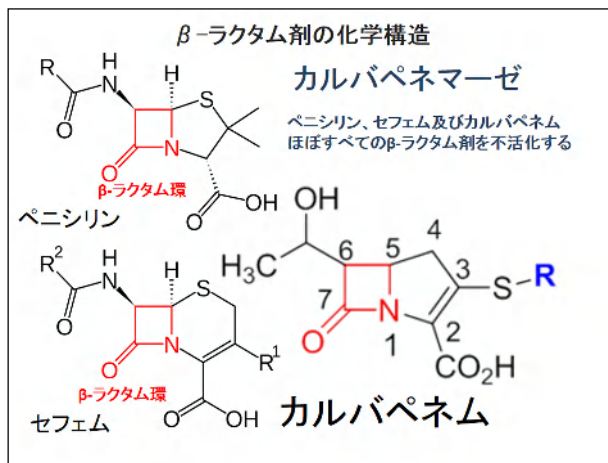
CREの多くはカルバペネマーゼ産生菌である。カルバペネマーゼをコードする遺伝子はプラスミド上にあり容易に他の菌株に伝達する。

spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae.³ In each case, adequate preventive measures to contain the spread of resistant pathogens were not implemented in time. In this commentary, we discuss the importance of a new resistance threat to public health: the global spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE).

of CRE described in other countries as well.^{1,2,4,5} This dissemination is cause for concern. Since Enterobacteriaceae colonize normal human intestinal flora, the reservoir of potential spreaders, by local and contact routes, extends to every individual. Carriage may persist for years, and therefore these XDR organisms may even

JAMA, December 24/31, 2008-Vol 300, No. 24 2911

なぜ、カルバペネマーゼなのでしょう？ペニシリン、セフェム及びカルバペネム系の抗菌薬の化学構造は β -ラクタム環と呼ばれる共通の構造を有しています。カルバペネマーゼは、これらのほぼすべての系統の抗菌薬の β -ラクタム環を加水分解することによって抗菌薬としての活性を不活化します。そのため、カルバペネム産生菌はペニシリン、セフェム及びカルバペネム系ほぼすべての抗菌薬に耐性になります。ペニシリナーゼではペニシリン系の一部の抗菌薬を、セファロスポリナーゼではセフェム系の一部の抗菌薬を不活化するだけです。基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) は、多くのペニシリン及びセフェム系抗菌薬を不活化しますが、それでもカルバペネムはほとんど不活化しません。



新型カルバペネマーゼNDM産生菌

インドの医療施設に端を発した有名なカルバペネム耐性腸内細菌科細菌CRE事例があります。2009年、インドの医療施設に入院していたスウェーデン在住のインド人患者から、帰国後、新型カルバペネマーゼNDM (New Delhi Metallo- β -lactamase) を産生する大腸菌と肺炎桿菌が分離されました。どちらの菌も腸内細菌科細菌、すなわちCREでした。このNDM産生菌はインドの医療施設から患者を介して、スウェーデンに持ち込まれたと考えられます。NDM産生CREは、数年後には、インドとの関係

アウトブレイクや薬剤耐性菌の伝播が大きく取り上げられました。

ネパールの国立トリブバン大学医学部附属病院の検査室は 20 年前に JICA 支援で整備されたままの状態でした。細菌培養用のインキュベーターを修繕しながら使用するなど、1000 床の大学病院の細菌検査室の役割を果たすことができる設備とは程遠く、耐性菌の分子疫学どころか耐性菌の分離もままならない極めて貧弱な検査体制でした。



顕微鏡
アルコールランプ
浄水器
オートクレーブ(2台)20年前に導入
インキュベーター
20年前に導入
トリブバン大学医学部附属病院細菌検査室(2012当時)

実際にネパールの大学附属病院等で分離された耐性菌の分子疫学調査を実施してみると、高度多剤耐性菌が高頻度に分離されました。薬剤耐性菌の多くが多剤耐性 CRE で、CRE の多くが NDM-1 を中心としたカルバペネマーゼを産生していました。カルバペネムに加えてアミノグリコシドに高度耐性を獲得しているグラム陰性菌が高頻度で分離され、その多くがアミノグリコシドに高度耐性を示す 16S rRNA メチラーゼ耐性菌でした。

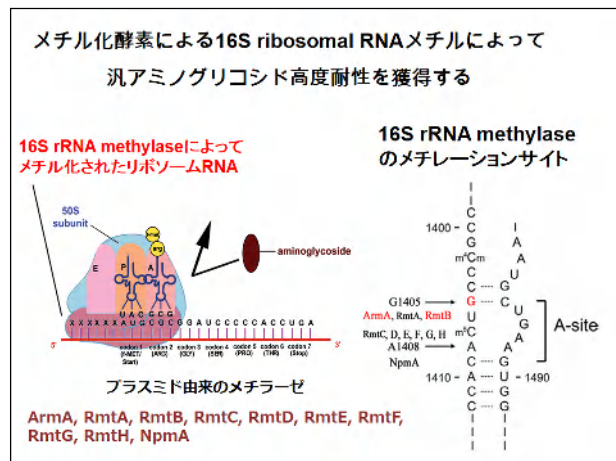
ネパールの病院で分離された薬剤耐性菌の多くが多剤耐性 CRE であった

菌株	カルバペネマーゼ など βラクタマーゼ	アミノグリコシド 耐性因子	Mutation in DNA gyrase GyrA	ParC
IOMTU 23	NDM-1, OXA-72, CTX-M-15, SHV-158, TEM-1	RmtC, RmtF, AAC(6)-Ib, AADA2	S83I	S80I
IOMTU 25	NDM-1, CTX-M-15, SHV-28, TEM-1	RmtF, AAC(6)-Ib, AADA2	S83I	S80I
IOMTU 40	NDM-1, CTX-M-15, SHV-28	ArmA, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 46	NDM-1, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	RmtC, RmtF, AAC(6)-Ib, AADA2	S83I	S80I
IOMTU 53	NDM-1, OXA-72, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	RmtC, RmtF, AAC(6)-Ib, AADA2	S83I	S80I
IOMTU 67	CTX-M-15, SHV-28, TEM-1	AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 74	NDM-1, OXA-72, CTX-M-15, SHV-1	ArmA, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 76	NDM-1, CTX-M-15, SHV-28, TEM-1	RmtF, AAC(6)-Ib, AADA2	S83I	S80I
IOMTU 83	NDM-1, OXA-72, CTX-M-15, SHV-28	ArmA, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 89	NDM-1, CTX-M-15, SHV-28, TEM-1	RmtF, AAC(6)-Ib, AADA2	S83V, D87F	S80I
IOMTU 100	NDM-1, CTX-M-15, SHV-28, TEM-1	RmtF, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 102	NDM-1, CTX-M-15, SHV-28	ArmA, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 103	CTX-M-15, SHV-28, TEM-1	AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 111	NDM-1, OXA-72, CTX-M-15, TEM-1	RmtC, AADA2	S83I	S80I
IOMTU 116.1	NDM-1, CTX-M-15, SHV-28	ArmA, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 116.2	NDM-1, CTX-M-15, SHV-28	ArmA, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 117	NDM-1, CTX-M-15, SHV-28, TEM-1	ArmA, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 120	CTX-M-15, SHV-28, TEM-1	RmtF, AAC(6)-Ib, AADA2	S83V, D87N	S80I
IOMTU 122	NDM-1, OXA-72, CTX-M-15, SHV-28	ArmA, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 125	OXA-72, CTX-M-15, SHV-28, TEM-1	ArmA, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A S83L, D87E S80F	S80I
IOMTU 138	OXA-72, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	RmtF, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87N	no mutation
IOMTU 139	CTX-M-15, SHV-28, TEM-1	AAC(6)-Ib, AADA2	S83V, D87G	S80I
IOMTU 145	CTX-M-15, TEM-1	AAC(6)-Ib	no mutation	no mutation
IOMTU 154	NDM-1, OXA-72, CTX-M-15, SHV-28, TEM-1	RmtC, AAC(6)-Ib, AADA2	S83F, D87A	S80I
IOMTU 164	CTX-M-15, SHV-83, TEM-1	AAC(6)-Ib	no mutation	no mutation

カルバペネムあるいはアミノグリコシド 高度耐性を獲得しているグラム陰性菌が高頻度で分離され、多くがNDM-1などのカルバペネマーゼ 産生菌あるいは16S rRNA methylase 産生菌である

16S rRNA メチラーゼ産生菌

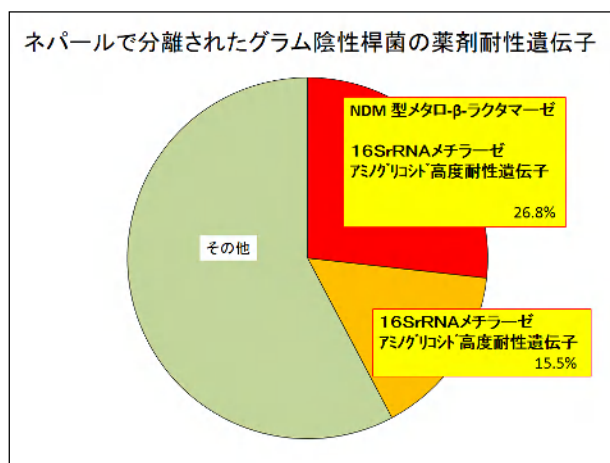
16S rRNA メチラーゼ産生菌は日本ではあまり報告がありませんので、少し説明します。細菌菌体内にあるリボソームはタンパク合成の場で、タンパク質と 16SrRNA と呼ばれる特定の RNA で構成されています。アミノグリコシドはこのリボソームに結合すること



によって、細菌のタンパク合成を阻害することによって抗菌活性を示します。16S rRNA メチラーゼはこのリボソーム RNA のアミノグリコシド結合部位をメチル化することによって、アミノグリコシドが結合できなくするようにします。このような16S rRNA メチラーゼによる薬剤耐性の獲得の特徴は、臨床で使用されているアミノグリコシド系のすべての抗菌薬に対して高度に耐性、すなわち高度汎アミノグリコシド耐性を示すようになることです。

繰り返しになりますが、日本ではこのような機序の耐性菌はほとんど検出されません。

一方、ネパールでは、40%以上の薬剤耐性菌が16S rRNA メチラーゼ産生菌で、25%がNDM-1と16S rRNA メチラーゼをどちらも産生するCREでした。



まとめ

これまでの話をまとめます。

インド・ネパール等の南アジアでは高度薬剤耐性菌の伝播が先進国と同様に大きな問題となっています。ネパールの医療施設では、インドで問題となったNDM-1産生CREが伝播拡大しています。加えて、高度汎アミノグリコシド耐性CREすなわち高度耐性CREが蔓延しており、医療の安全から見ても極めて深刻な状況にあることが明らかとなってきました。

日本から遠く離れている南アジアの諸国で伝播している薬剤耐性の問題は、一地域の問題であるばかりではありません。きちんとした監視システムと感染対策がなければ、特定の耐性菌が瞬く間に日本を含め地球規模で伝播拡大することがわかっています。そのためには特にアジア諸国の開発途上国の薬剤耐性の実態を把握する必要があります。日本などの先進国が開発途上国に支援し、共同で開発途上国の少なくとも基幹病院の細菌検査室を整備し、加えて開発途上国で独自に薬剤耐性菌を分子レベルで検出できる中核となる薬剤耐性菌監視のための研究施設を整備する必要があります。

まとめ

- ・インド・ネパール等の南アジアでは高度薬剤耐性菌の伝播が先進国と同様に大きな問題となっている
- ・開発途上国の薬剤耐性の実態を把握するためには
 - ①基幹病院の細菌検査室の整備
 - ②開発途上国で独自に薬剤耐性菌を分子レベルで検出できるセンター(MDRセンター)の整備が必要である