

多剤耐性菌感染症

— 耐性緑膿菌感染症を中心に —

平冨洋一

長崎大学医学部・歯学部附属病院 第二内科/感染制御教育センター（現 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野）

key words：多剤耐性菌，細菌感染症，MRSA，PRSP，MDRP

要 旨

本来の感受性菌に対しファーストチョイスとなる抗菌薬のうち，2剤あるいは3剤以上に耐性を示す場合に“多剤耐性”と言われる。国内で分離されるMRSAやペニシリン耐性肺炎球菌の多くがすでに多剤耐性化している。多剤耐性緑膿菌については感染症法上の定義があり，リスクファクターとして，①長い入院期間，②尿路からの分離，③抗癌薬の全身使用，④ステロイドの全身投与，⑤尿路カテーテルの留置，などがあげられる。

はじめに

細菌は人類の想像をはるかに超えた適応力を有しており，抗菌薬の開発使用の歴史は，同時に新しい薬剤耐性菌の出現の歴史となっている。優れた抗菌薬の開発・使用により，多くの細菌感染症が治療可能となるかと思われた。しかし，1940年代にペニシリンの臨床使用が開始された前後には，ペニシリナーゼと呼ばれるペニシリンを分解する酵素を産生し，ペニシリンに耐性を示す黄色ブドウ球菌が発見されている。さらにこのようなペニシリナーゼ産生黄色ブドウ球菌に対して，ペニシリナーゼに安定なメチシリンが合成されたが，その直後にはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA）の出現が報告されている。

MRSAが社会的な問題となって以来，薬剤耐性菌に対する関心が深まっている。MRSAは，当初は文字どおりメチシリンという合成ペニシリンに対する耐性菌であったが，種々の抗菌薬を使用したことで多くの薬剤に対する耐性を獲得し，現在，院内でみられるMRSAの大部分が多剤耐性かつ高度耐性である。緑膿菌も古くから抗菌薬に対して耐性を獲得しやすい細菌として問題になってきた。やはり現在では多剤耐性緑膿菌（multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*; MDRP）が問題となっている。

一方でまず海外で問題となり，日本に流入してきた耐性菌もあり，その代表がバンコマイシン耐性腸球菌（vancomycin-resistant enterococci; VRE）である。基質拡張型βラクタマーゼ（extended-spectrum β-lactamase; ESBL）産生菌もその一部は海外から流入しているが，国内に特有なタイプが報告されている。

主に院内感染の原因となる上記の四つの薬剤耐性菌に加え，市中肺炎や耳鼻科領域感染症などの市中感染症の重要な原因菌である肺炎球菌も急激な勢いでペニシリン，マクロライドに耐性を獲得して多剤耐性化し，さらにキノロン耐性が問題となりつつある。

“多剤耐性”の定義は菌種や論文により一定とは限らないため，異なる報告どうしの比較の際には注意を要する。一般には本来の感受性菌に対し有効とされる（ファーストチョイスとなる）抗菌薬のうち，2剤あるいは3剤以上に耐性を示す場合に“多剤耐性”と言

われる。国内で分離される MRSA やペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; PRSP) の多くが実際はすでに多剤耐性化している。MDRP については後述するように感染症法上の定義がある。また結核菌においてはリファンピシンとイソニアジドに耐性の場合に多剤耐性結核 (multi-drug resistant tuberculosis; MDR-TB), さらに特定の第二選択薬にも耐性を示すものを超多剤耐性結核 (extensively multi-drug resistant tuberculosis; XDR-TB) と呼ばれている。

1 主な薬剤耐性のメカニズム

表 1 に主な薬剤耐性のメカニズムと該当する主要な呼吸器感染症の原因菌をまとめた¹⁾。耐性のメカニズムは次の三つに大別される。すなわち、①細菌が産生する抗菌薬不活化酵素により、薬剤が分解あるいは修飾されて不活化される、②抗菌薬の作用点の変化により、本来結合すべき標的部位に薬剤が結合できない、③細菌の外膜蛋白の変化や薬剤排出ポンプにより、抗菌薬が菌体内部に透過できない、あるいは一旦透過し

たものが菌体外に汲み出される、などの機序である。また、一つの細菌が複数の薬剤耐性機構を有し、多剤耐性となることも少なくない。

抗菌薬不活化酵素の中で、ESBL は、本来ペニシリンのみを分解する酵素が点変異を繰り返すことにより、分解できる基質 (抗菌薬) を拡大した β ラクタマーゼである。ペニシリナーゼやセファロスポリナーゼおよび ESBL などの多くの β ラクタマーゼは、セリン β ラクタマーゼと呼ばれる。

一方、緑膿菌などが産生するカルバペネム分解酵素の多くは、その活性中心に亜鉛を有しメタロ β ラクタマーゼと呼ばれる。ペニシリンなどの β ラクタム薬耐性のメカニズムには、ほかにも作用点であるペニシリン結合蛋白 (penicillin-binding protein; PBP) の変化によるものも多い。PBP 2' の産生による MRSA がその代表であるが、最近問題となっている PRSP や、 β ラクタマーゼ非産生性アンピシリン耐性 (β -lactamase-negative ampicillin-resistant; BLNAR) インフルエンザ菌なども PBP の変化による耐性である。同様に、 β ラクタム薬以外の耐性メカニズムにも、

表 1 主要な病原菌における薬剤耐性のメカニズム

主な耐性メカニズム	例	菌種
薬剤不活化酵素の産生による耐性	ペニシリナーゼ (ペニシリン分解酵素) 産生によるペニシリンの加水分解	黄色ブドウ球菌, モラクセラカタラーリス, インフルエンザ菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌
	セファロスポリナーゼ (セファロスポリン分解酵素) 産生によるセファロスポリンの加水分解	緑膿菌
	基質拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生による第三世代セフェムの加水分解	肺炎桿菌
	メタロ β ラクタマーゼ (カルバペネム分解酵素) 産生によるカルバペネムを含む β ラクタム薬の加水分解	緑膿菌
	アミノグリコシド修飾酵素産生によるアミノグリコシドの不活化	黄色ブドウ球菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌
抗菌薬の作用点の変化による耐性	ペニシリン結合蛋白の変化のため β ラクタム薬が作用点に結合できない	黄色ブドウ球菌 (MRSA), 肺炎球菌 (PRSP), インフルエンザ菌 (BLNAR)
	リボソームの作用点のメチル化によりマクロライド薬が結合できない	黄色ブドウ球菌, 肺炎球菌
	キノロン薬の標的酵素である DNA gyrase や DNA topoisomerase IV の変異	黄色ブドウ球菌, 肺炎球菌, 緑膿菌
薬剤排出ポンプや膜の変化による耐性	マクロライドの細胞外への排出	肺炎球菌
	キノロンの細胞外への排出	黄色ブドウ球菌
	テトラサイクリンの細胞外への排出	黄色ブドウ球菌, 肺炎球菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌
	薬剤排出ポンプの活性化による多剤耐性	緑膿菌
	イミペネム透過ポーリンの減少	緑膿菌

(文献 1 より引用)

それぞれの薬剤の作用点の変化による耐性が関与しているものが多い。薬剤排出ポンプによる耐性は、比較的最近明らかとなったメカニズムで注目されている。緑膿菌などのイミペネム耐性のメカニズムとして、イミペネムの菌体への入口であるポーリンと呼ばれる外膜蛋白の減少も重要である。

2 主要な耐性菌の国内における状況

1) PRSP その他の薬剤耐性肺炎球菌

これらは、外来患者で分離される頻度が高く、海外でも広く問題となっている耐性菌である。現在では国内の多くの施設で肺炎球菌の60%以上がペニシリン耐性もしくは低感受性である。世界的に見ても日本や韓国、香港などでは特にペニシリン耐性菌の割合が高く、かつマクロライドにも同時に耐性を示す多剤耐性菌が多いことが特徴的である。

われわれの検討²⁾では、日本全国から同一の遺伝子パターンのもので多く分離されている。単一のクローンが海を越えて複数の国へ伝播していったことが明らかになっており、きわめて伝播効率の高い耐性菌と考えられる。さらに北米や香港などではフルオロキノロン耐性の肺炎球菌が急増しており、国内においても増加傾向の施設がある。当院では明らかなフルオロキノロン耐性肺炎球菌の経年的増加は見られていないが、1998年よりレボフロキサシンに対する最小発育阻止濃度(MIC)が8 μ g/ml以上の株が出現している。

2) BLNAR インフルエンザ菌

アンピシリン耐性インフルエンザ菌の中で、 β ラクタマーゼを産生しないものはBLNARと呼ばれ、ペニシリン系抗菌薬に対する親和性が低下していると考えられている。この数年で国内でも急激に増加傾向にあることが報告されており、今後の注意が必要である。当院においても1998年以降、アンピシリン耐性(MIC 2 μ g/ml以上、低感受性を含む)株の増加が見られている。

3) MRSA

MRSAが単独で呼吸器感染を起こすことはきわめてまれであるが、抵抗力が減弱した入院患者では注意が必要である。入院時に感染症状を有さない呼吸器疾患患者でMRSAの保菌状況を検討したところ³⁾、原

発性肺癌患者の16%、良性呼吸器疾患患者の7%が入院時にMRSAを保菌していた。さらに、ここ数年で外来患者からもMRSAの分離率が上昇しており、市中へのMRSAの流出が考えられ、外来においても手洗いの励行が重要である。

米国ではバンコマイシン耐性のMRSAが数例報告されているが、国内では現在のところ発見されていない。国内ではMRSA感染症に対しては、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンに加え、リネゾリドが保険収載された。前三者がいずれも腎毒性が強いのにに対し、リネゾリドは腎機能の影響を受けないため腎機能低下患者でも使用しやすい。ただし、すでにリネゾリド耐性菌も報告されており、乱用は慎まなければならない。

最近では市中獲得型MRSA (community-acquired MRSA; CA-MRSA) が問題となりつつある。

4) カルバペネマーゼ産生緑膿菌

カルバペネム系抗菌薬はほかの β ラクタム薬と比較すると、きわめて幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、臨床において切り札的な使われ方をする抗菌薬である。カルバペネマーゼ産生菌の多くが日本で発見されており、海外からは日本におけるカルバペネム剤の乱用がその原因として指摘されている。カルバペネマーゼIMP-1を産生する緑膿菌やセラチア菌は bla_{IMP} と呼ばれる遺伝子を有し、国内の多くの施設から分離されている⁴⁾。最近では日本以外のアジア諸国、欧州などからもカルバペネマーゼ産生グラム陰性桿菌の報告が増えている。北米では長らくこのタイプの耐性菌は検出されてなかったが、最近になってIMPタイプのカルバペネマーゼを産生する緑膿菌がカナダで分離された⁵⁾。

5) 薬剤排出 (efflux) による多剤耐性菌

緑膿菌などの多剤耐性には、薬剤不活化酵素の産生以外にも複数の因子が関与しているが、その本体として薬剤排出ポンプの亢進が注目されている。

緑膿菌の薬剤排出システムは、細菌内膜に存在するポンプ (transporter) 本体であるタンパク、外膜に存在し抗菌薬排出チャンネルを構成するタンパク、両者の橋渡しをするタンパクの三つのユニットにより形成される複合体である。これまでに4種類の複合体の

存在が明らかとなっており、それぞれで基質が異なる。MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ, MexE-MexF-OprN 複合体が活性化された株は、それぞれ *nalB*, *nfxB*, *nfxC* 変異株と呼ばれ、基質となる薬剤の排出が亢進しこれらに耐性を示す。一つのシステムの活性化により複数の系統の抗菌薬に対して一度に耐性となる点が他の耐性メカニズムと比べて大きく異なる点である。MexE-MexF-OprN 複合体が活性化された *nfxC* ではイミペネムにも耐性を示すが、これは排出によるものではなく、同時に起こったイミペネム透過ポーリンである OprD の減少によるものである。

3 多剤耐性緑膿菌とはどのような菌か

現在、緑膿菌感染症に対しては、一部のセフェム系薬（モダシン™など）、カルバペネム系薬（メロペン™など）、フルオロキノロン系薬（シプロキサシ注™など）、アミノ配糖体系薬（アミカシンなど）が使用されるが、これらに耐性を示す場合、現存の抗菌薬では治療効果が期待できない。

1999年に施行され、2003年10月に改定された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）」では、カルバペネム、フルオロキノ

ロン、アミノ配糖体の3系統の抗菌薬に耐性を示すものを多剤耐性緑膿菌（MDRP）とし、これによる感染症を「薬剤耐性緑膿菌感染症」として5類感染症に分類し、定点報告の対象とした。現在では検査室での判断基準として、イミペネム、アミカシン、シプロフロキサシンの3剤に耐性を示すもののみを報告の対象としている。表2に感染症法による検査室での判断基準を示す⁶⁾。

4 緑膿菌がMDRPに変化するメカニズム

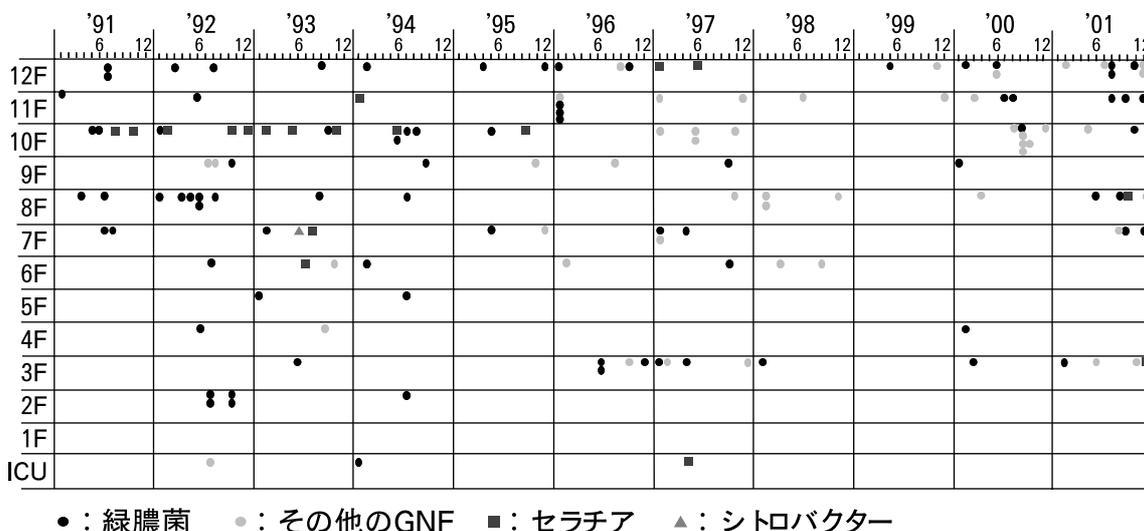
MRSAは黄色ブドウ球菌が *mecA* という耐性遺伝子を獲得したものであり、VREは *vanA* などの耐性遺伝子を獲得したものであることに対し、MDRPの耐性メカニズムは複雑で、MRSAやVREのように単一の耐性遺伝子で規定されていない。

緑膿菌の多剤耐性には、染色体上の AmpC 型セファロスポリナーゼ、プラスミド性の各種βラクタマーゼやアミノ配糖体不活化酵素の産生、フルオロキノロンの作用点であるDNAジャイレースやトポイソメラーゼIVの変異、細胞膜の変化や薬剤排出システムの亢進などの複数の耐性機序が関与すると考えられている。プラスミド性に産生されるβラクタマーゼの中でもIMP-1などのメタロβラクタマーゼは、カルバペネム系を含むすべてのβラクタム系抗菌薬を分解する（アザクタム™などのモノバクタム系は比較的安定）酵素であり、日本に特有のものであることから上述のように注目されている。

表2 検査室でのMDRPの判断基準

●イミペネムのMIC ≥ 16 μg/ml
●アミカシンのMIC ≥ 32 μg/ml
●シプロフロキサシンのMIC ≥ 4 μg/ml

(文献6より引用)



●：緑膿菌 ○：その他のGNF ■：セラチア ▲：シトロバクター

図1 長崎大学医学部・歯学部附属病院での *bla_{IMP}* 遺伝子保有菌の検出状況 (文献4より引用)

表3 *bla*_{IMP}陽性緑膿菌検出患者と陰性緑膿菌検出患者の case-control study の結果のまとめ

	<i>bla</i> _{IMP} 陽性	<i>bla</i> _{IMP} 陰性	Odds ratio(95% CI)	P
患者数	69	247	—	—
検出までの入院期間	94.8±122.4	52.3±115.4	—	0.001
呼吸器からの分離	26.1%	61.9%	0.22(0.12~0.39)	0.001
尿路からの分離	39.1%	9.3%	6.26(3.28~11.95)	0.001
抗癌薬全身投与	20.3%	1.6%	15.46(4.90~48.79)	0.001
ステロイド全身投与	17.4%	4.9%	4.12(1.76~9.65)	0.001
尿路カテーテル留置	24.6%	14.2%	1.98(1.03~3.80)	0.04
多剤耐性率	76.6%	4.0%	72.42(32.80~182.45)	0.001

(文献7より引用)

図1に当院において、IMP-1の責任遺伝子である*bla*_{IMP}保有菌がPCR法で検出された患者の病棟分布を示す⁴⁾。これは国内外で初めてのメタロβラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌の施設内調査である。1991年にはすでに緑膿菌が多くの病棟で検出されているが減少傾向にあり、緑膿菌以外のブドウ糖非発酵菌が増加傾向にある。

5 メタロβラクタマーゼ産生緑膿菌が検出されるリスクファクター

当院で行ったメタロβラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌の施設内調査⁴⁾をもとに、69名のメタロβラクタマーゼ産生緑膿菌検出患者(耐性菌群)と247名の非メタロβラクタマーゼ産生緑膿菌検出患者(コントロール群)のケースコントロールスタディを行い、メタロβラクタマーゼ産生緑膿菌が検出されるリスクファクターについての解析を行った⁷⁾。調査の対象となった69株のメタロβラクタマーゼ産生緑膿菌の76.6%がイミペネム、ゲンタマイシン、シプロフロキサシンで判定した場合のMDRPであり、非メタロβラクタマーゼ産生緑膿菌247株では4.0%がMDRPであり、本来βラクタムに対する耐性遺伝子を持っている緑膿菌はきわめて有意に(odds ratio 72.42, 95% CI 32.80~182.45)アミノ配糖体およびニューキノロンにも同時耐性を示すMDRPであることが判明した。したがって本研究から得られた成績は、MDRPのリスク解析にも応用できると考えられる。

当初はメタロβラクタマーゼ産生緑膿菌は担癌患者や術後患者から分離されやすいと考えていたが、ケースコントロールスタディの結果からは耐性菌群とコントロール群との間に有意差は認められなかった。その

一方、耐性菌群では、①緑膿菌が検出されるまでの入院期間がより長い、②耐性緑膿菌は尿路から分離される確率が高く、一般の緑膿菌は呼吸器から検出される確率が高い、③耐性菌群では抗癌薬の全身投与の割合が高い、④耐性菌群ではステロイドの全身投与の割合が高い、⑤耐性菌群では尿路カテーテルの留置率が高い、という事実が判明し、これらが耐性緑膿菌検出のリスクファクターであると考えられた(表3)。

文 献

- 1) 平冨洋一: 耐性菌の発生メカニズム. *Medicina*, 38; 1420-1424, 2001.
- 2) Yoshida R, Hirakata Y, Kaku M, et al.: Genetic relationship of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19B strains in Japan. *Epidemiol Infect*, 118; 105-110, 1997.
- 3) Hirakata Y, Katoh T, Tsukagoshi M, et al.: Bacterial colonization of the upper respiratory tract of patients with primary lung cancer and nonmalignant lung diseases. *Chemother*, 43; 400-405, 1997.
- 4) Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, et al.: Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo-β-lactamase gene *bla*_{IMP}. *Antimicrob Agents Chemother*, 42; 2006-2011, 1988.
- 5) Gibb AP, Tribuddharat C, Moore RC, et al.: Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with a new *bla*_{IMP} allele, *bla*_{IMP-7}. *Antimicrob Agents Chemother*, 46; 255-258, 2002.
- 6) 荒川宣親: 薬剤耐性緑膿菌感染症. 感染症の診断・治療ガイドライン2004; 日本医師会, pp. 308-311, 2004.
- 7) Hirakata Y, Yamaguchi T, Nakano M, et al.: Clinical and bacteriological characteristics of IMP-type metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*, 37; 26-32, 2003.