

多剤耐性菌

Multi drug resistant bacteria

田邊嘉也*

Keywords PRSP, メタロβ-ラクタマーゼ, ESBL, MDRP, MDRAB

はじめに

透析患者は細胞性免疫の低下、食事制限等による低栄養状態、貧血、代謝性アシドーシスに加え、透析導入原疾患としての糖尿病患者の増加や高齢化など、感染症を併発しやすくかつ重症、難治化しやすいといえる。さらに内シャントやカテーテルを介した皮膚由来菌の血流感染が血液透析患者に多くみられるほか、腹膜透析ではカテーテル出口部感染や腹膜炎など、いわゆる透析手技に関連した感染症が多くみられる。そのほか日和見状態の関与による結核も、一般健常人に比して高いことがあげられる。

MRSA、結核その他ウイルス疾患等については別に項目がたてられているため、本稿ではその他の多剤耐性菌感染症として市中感染症の主要な原因菌である肺炎球菌および透析患者ではグラム陰性菌の関与も一般健常人に比して多く、*P. aeruginosa* では難治例もみられることから、主な薬剤耐性グラム陰性桿菌としてESBL産生菌、メタロβ-ラクタマーゼ産生菌、そして多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクターをとり上げさせていただく。各耐性菌について抗菌療法を記述するが、筆者は透析専門医ではないこともあり、各種透析膜における投与量の個別の調整については成書あるいはマニュアル等を参照していただきたい。今回は、現在の耐性菌の状況から抗菌薬選択における基本的な考え方や、その後の投与計画における

注意点について概説する。

I. ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）

肺炎球菌は市中における細菌性肺炎の代表的原因菌種である。健常人の上気道に定着していることも多く、肺炎だけでなく耳鼻科領域の感染症の主な原因菌でもある。さらに呼吸器感染のみならず、髄膜炎や皮膚軟部組織・関節などの重症感染症を引き起こすことも知られている。

肺炎球菌の抗菌薬耐性については、βラクタム系抗菌薬の作用点である細胞壁合成酵素（PBP）に構造変化（遺伝子変異による）をきたし、薬剤の親和性が低下したペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* : PRSP）をあげることができる。PRSPの定義は米国臨床検査標準化委員会（CLSI）の基準を用いており、2008年に改訂されるまでは国内で分離される肺炎球菌の相当数が中等度以上の耐性と定義されていたが、2008年の改訂で髄膜炎と髄膜炎以外に分けた基準となり、髄膜炎以外においてはこれまでPRSPと定義されていたものもペニシリンの高用量で対応できるとされた。髄膜炎以外では、十分量の抗菌薬が投与されれば予後に大きな差がないことが報告¹⁾されているからである。

一方で、国内における肺炎球菌は7~8割がマクロライド耐性を示している。さらに近年、呼吸器感染症で頻用されるようになったキノロン系抗菌薬についても、地域的な差はあるが耐性を示す

*新潟大学医歯学総合病院感染管理部
(〒951-8520 新潟市中央区旭町通一番町754) TANABE Yoshinari

IV. 多剤耐性緑膿菌 (MDRP)

カルバペネム系薬, フルオロキノロン系薬, アミノグリコシド系薬の抗菌薬すべてに耐性の緑膿菌である (表)。

本菌はときに院内でのアウトブレイクを起こすが, 特に感染防御能の低下した宿主に重篤な感染症を引き起こし死亡の原因となるため, 感染対策上, 非常に重要な菌である。MDRP は国内で使用できる抗菌薬すべてに耐性を示す場合も多く, 発症阻止, そして伝搬をいかに食い止めるかが対策の中心になる。

MDRP は体内に保菌しているだけでは症状も示さず, 治療の適応もない。しかし, 入院後に何らかの原因で抗菌薬の投与を受けると, 抗菌薬感受性の細菌が減少して MDRP への菌交代がみられる。腸管内で菌交代が起きれば, バクテリアルトランスロケーションとして腸管内細菌が腸管外組織に移行しときには菌血症として発症することがあり, 咽頭など気道に定着していれば肺炎を, 尿管カテーテルの挿入患者の場合は尿路感染症の場合もある。腹膜透析症例において腹腔内に留置するカテーテル感染の起炎菌として発症することがある。

治療薬としては, 単剤ではほとんど治療効果が期待できないことになり併用療法を検討することになるが, MDRP は菌株間で薬剤感受性に大きな差があるため, 実際に患者から分離された菌株を用いて, 適切な抗菌薬の組み合わせを確認することが治療薬選択のうえで重要である。館田らによるブレイクポイント・チェッカーボード法を用いて, 菌の発育を阻止できる抗菌薬の組み合わせを調べることが可能である。この方法を用いたキットが BC プレート (栄研化学株式会社) として発売されており, 一般の病院の検査室でも検査可能である。

緑膿菌やアシネトバクターの多剤耐性感染症に対するコリスチンの有効性が注目されている。1950 年に, 小山らとその抗菌活性について報告し日本で臨床応用されたが, その後多くの安全で効

表 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) および多剤耐性アシネトバクター (MDRAB) の定義

抗菌薬	感受性 (MIC) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ディスク法 (KB) による阻止円直径 (mm)
IPM	≥ 16	≤ 13
AMK	≥ 32	≤ 14
CPFX	≥ 4	≤ 15

いずれかの測定法により上記の条件をすべて満たした場合に判定する。

果の高い抗菌薬が開発された影響で日本では使用されなくなり, 現在では未承認扱いとなっている。しかし, MDRP や多剤耐性アシネトバクターなどの多剤耐性グラム陰性桿菌感染症に有効な治療薬として見直され, 新たに国内でも承認の手続きが行われている。現時点では, MDRP 用として施設内の倫理委員会の承認を得るなどして個人輸入し, 備蓄して対応しているのが現状である。ただ, 欧米では広く使用されているがそれでも単剤での治療成績は十分でない場合があり, BC プレートを併用してコリスチンとの併用が有効な薬の候補を知ることで治療の可能性が広がると思われる³⁾。

V. 多剤耐性アシネトバクター (MDRAB)

これも前述の MDRP と同様にカルバペネム系薬, フルオロキノロン系薬, アミノグリコシド系薬の抗菌薬すべてに耐性の菌として定義されている (表)。もともと土壌や河川水などの自然環境に生息する菌であり, 病院環境やヒトの健康な皮膚, 便からも検出されることがある。ブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌であるが, 一般のグラム陰性桿菌に比べて乾燥に強く, 一度院内環境に定着してしまうとその除菌が困難である⁴⁾。

アシネトバクター属のなかで *Acinetobacter baumannii* による院内感染は, 海外では 1970 年代から報告されていたが, 国内では 2008 年以降に海外からの輸入例として報告されはじめ, 2009 年には大規模な院内感染事例の報告があり, 国内全般の臨床現場で検出され得る菌であることが明らかになっている。厚生労働省院内感染対策サー

株が報告されるようになってきている。

このことから、基本的に肺炎球菌を疑った場合にはペニシリン系抗菌薬をうまく活用して対応することが重要である。通常、欧米の抗菌薬使用量は国内の使用上限量を超えていることが多く、そのまま適用することが難しい場合もあるが、透析患者の場合は高用量の使用が保険上限量をあまり意識せず使用できる利点がある。ABPCであれば1回1~2gを1日1回ないし2回、透析日は透析後での使用が推奨される。

II. ESBL 産生菌

基質拡張型 β -ラクタマーゼ（extended-spectrum β -lactamase）産生菌の略で、最も使用頻度の高いペニシリン系、セフェム系抗菌薬を広く分解する酵素でこれらの系統の抗菌薬が実質使用できない。大腸菌、*Klebsiella* 属、*Proteus mirabilis* などで見いだされる。これらの菌種はヒトの腸管内の常在菌として定着しやすく、無症候性の保菌状態になり得る。保菌者ではESBL産生菌による血流感染症が、非保菌者に比べて有意に多く発生していたとする報告がある²⁾。

近年、同菌による難治性感染症や医療関連感染の報告が増えてきており、エンピリックに抗菌薬を使用する際には注意が必要である。重症度、患者背景（免疫不全の有無、先行抗菌薬の有無、過去のESBL産生菌の検出の有無）によりESBLが起炎菌として関与する可能性が異なることも重要である。

治療に際しては、ペニシリン系やセフェム系抗菌薬は、基本的に感受性試験で感受性と示されても臨床効果が得られないことが多く注意が必要である。カルバペネム系薬が重症例において推奨されることが多い。ただ、セファマイシン系、オキサセフェム系薬、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合 β -ラクタム系薬でも効果が期待される。しかし、菌量が増えると感受性が低下するという報告もあり、抗菌薬感受性試験の結果のみならず、臨床経過を注意深く観察し起炎菌判明後の抗菌薬の継続、変更の判断を行う必要がある。また、エンピ

リックに使用する際には薬物動態と薬力学（PK-PD）を考慮して、十分量で投与することが大切である。

また、ESBL産生菌の検出割合や感受性率については地域差が報告されており、自施設ないし地域での動向を把握しておくことも有用である。

III. メタロ β -ラクタマーゼ産生菌

カルバペネムを含むほとんどの β -ラクタム系薬を分解する酵素をもち、耐性を獲得した菌である。 β -ラクタマーゼ阻害薬も無効である。マルトフィリア菌やセレウス菌などのように、もともと染色体上に遺伝子が存在する菌もあるが、臨床的には緑膿菌やアシネトバクター属などでプラスミド性に遺伝子が存在する場合に注意が必要である。プラスミドの伝達により容易に遺伝子が広がる可能性があるからである。

また近年、あらたにNDM-1といわれる新しいメタロ β -ラクタマーゼ産生遺伝子をもった大腸菌、肺炎桿菌などが報告されている。現時点では海外渡航者からの分離が主体であるが、渡航歴のない高齢者での分離も報告されている。これまでもメタロ β -ラクタマーゼを産生する菌は分離されていたことは上述したとおりであるが、それは主に緑膿菌やアシネトバクターなどのいわゆる日和見細菌であった。大腸菌や肺炎桿菌は、これら日和見細菌に比べ病原性が高く、市中の免疫能が保たれた患者の感染症の起炎菌としてしばしば分離されるうえ、大腸菌や肺炎桿菌は腸内細菌としてヒトの腸管内に常在している細菌である。つまり、NDM-1産生菌が院内だけでなく、市中感染として蔓延していくことが危惧されている。

治療に際して、メタロ β -ラクタマーゼ産生菌の場合は基本的にすべての β -ラクタムに耐性と考えなければならず、抗菌薬の選択がきわめて少なくなる。アミノグリコシド系薬、キノロン系薬などが代替薬として選択されることになるが、それらに対しても耐性を獲得した菌もみられることもあり、感受性試験の結果を十分検討する必要がある。

ベイランス（JANIS）によると、サーベイランス参加医療機関における、多剤耐性アシネトバクター属菌の検出頻度は2008年に0.24%、2009年度には0.19%と決して高くはない。なお、薬剤耐性アシネトバクター感染症は定点把握5類感染症に指定され、2011年2月から定点の医療機関では報告を行わなければならない。

MDRABではない場合には、分離されても標準予防策による対策以上の特殊な感染対策は不要であるが、MDRABが検出された場合には発症の有無にかかわらず、速やかに厳密な標準予防策および接触予防策を適用し、原則的には個室管理を行い、拡大を防ぐ必要がある。

治療については通常の *Acinetobacter* 属菌についてはカルバペネム系薬が最も感受性が保たれており、第一選択として使用されることが多いが、耐性の場合には抗菌活性をもっている抗菌薬が著しく限定されており、個々の症例に対する治療の選択は、施設レベルでのアンチバイオグラムを参照して薬剤感受性の結果に基づいて決定することが必要である。

併用療法については、アンピシリン/スルバクタムとカルバペネム系薬の併用、リファンピシンとイミペネム、リファンピシンとコリスチンの併用といった報告もあるが、まだ一定の見解は得られていない。

チゲサイクリンが多剤耐性のグラム陰性桿菌感染症の治療薬として承認された。数少ないMDRABに効果が期待できる抗菌薬である。しかし、早期に耐性菌を誘導したという報告や、敗血症での有効性がやや低いというデータも示されており、併用療法についても検討する必要があるかもしれない。MDRPと同様に、環境菌であり病原性も高くない日和見細菌であるということと、治療薬に限られる細菌であるので、保菌と感染症発症者との区別をしっかりと評価し不要な抗菌薬使用を避ける必要がある。

まとめ

・感染症診療を行ううえで培養提出は基本

日常臨床では起炎菌判明を待つ余裕がないことが多く、重症化予防のためにも早期に治療を強力に行うことが必要である。また、多くの透析クリニックが細菌検査部門をもたず外部委託しているのが現状であるため、感染症と判断し抗菌薬を使用する際には、その選択としてはどうしても広くカバーしなければならない。透析患者は耐性菌保菌のリスクの高い集団であることが示唆され、呼吸器感染症においてはNHCAPという概念のなかに透析患者が分類され初期治療時から耐性菌感染を考慮した抗菌薬使用が推奨されている。

発熱時など感染症を疑って抗菌薬を使用する場合には血液培養や喀痰培養など感染症の原因検索を積極的に行い起炎菌の同定に努め、治療開始後に起炎菌が判明した場合は最適な抗菌薬に変更することを考慮していただきたい。それにより治療経過の評価を適切に行うことが可能となり耐性菌感染症の予後を改善させることできるうえ、漫然と広域抗菌薬で治療を継続することによる耐性菌の蔓延を防ぐことができる。

文献

- 1) Yu VL, et al : An International prospective study of pneumococcal bacteremia : correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 37 : 230-237, 2003
- 2) Ben-Ami R, et al : A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 42(7) : 925-934, 2006
- 3) Tateda K : 109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : symposium : 3. Infectious diseases—recent trend and future issues : 2) Multiple antibiotic resistant Gram-negative bacterial infections. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 101(9) : 2591-2598, 2012
- 4) Garnacho-Montero J, et al : Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections : epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 23 : 332-339, 2010