



## 感染症の話

### 多剤耐性緑膿菌

#### 緑膿菌における多剤耐性獲得の歴史と変遷

多剤耐性緑膿菌( multiple-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* )という用語は、既に1970年代に論文等に登場している<sup>1)</sup>が、当時は、緑膿菌に有効であった、ゲンタマイシン、カナマイシンなどを含む複数の抗菌薬に対しR-プラスミド依存性に耐性を獲得した株を漠然と指していた。1980年代後半になると、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に広く効果が期待できるフルオロキノロン( =ニューキノロン )、広域β-ラクタム、アミノ配糖体などに耐性を獲得した株に対しこの語が当てられるようになった<sup>2)</sup>。

最近では、緑膿菌に対し強い抗菌感活性が期待できるシプロフロキサシンやレボフロキサシンなどのフルオロキノロンやイミペネムなどのカルバペネム、アミカシンなどの抗緑膿菌用アミノ配糖体の三系統の抗菌薬に耐性を獲得した株を「多剤耐性緑膿菌」とするケースが多いようである。

#### 緑膿菌における薬剤耐性の獲得状況

「院内感染対策サーベイランス事業( JANIS )」の結果によれば、フルオロキノロンやカルバペネムに感受性を喪失( S以外と判定 )した株の国内での分離状況は、2000年の血液分離株の場合、各々20%程度に達しており、さらにアミカシンなどのアミノ配糖体に感受性を喪失( S以外 )したと判定される株は5%前後に及んでいる<sup>3)4)</sup>。

米国CDCの「 Division of Healthcare Quality Promotion( 旧Hospital Infections Program )」でも、1989年頃よりカルバペネムやフルオロキノロン耐性を獲得した緑膿菌の動向が監視されており、最近のIntensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology( ICARE )の報告では、イミペネム耐性株は、1997年時点で15%弱、オフロキサシンあるいはシプロフロキサシン耐性株は16%程度に達している<sup>5)</sup>。また、米国内の別の調査( The Surveillance Network Database USA )でも、2000年にはイミペネム耐性株は15%弱と横這い傾向であるが、シプロフロキサシン耐性株は30%弱に達しておりその動向が警戒されている<sup>6)</sup>。

#### 「多剤耐性緑膿菌」の現状

感染症法では、フルオロキノロン、カルバペネム、アミノ配糖体の三系統の抗菌薬に耐性を獲得した、新型「多剤耐性緑膿菌」を「薬剤耐性緑膿菌」感染症として4類の定点把握疾患に指定している。その理由は、従来より各種の抗菌薬に耐性を示す傾向が強い緑膿菌において、最後の「切り札」的な存在であるこの三系統の抗菌薬に耐性を獲得した「多剤耐性株」の出現は、医療にとって大きな障害となる事が懸念されたためである。現在、そのような株の分離率は、国内では1～数%程度と推定されているが、施設によりその状況は大きく異なっており、詳細は不明である。感染症法に基づく2001年の「薬剤耐性緑膿菌感染症」の報告件数は、1定点施設で月あたり約0.1件で、MRSA感染症やVRE感染症に比べ低い値となっているが、年間の報告総件数は618件に達し、毎月平均50件前後が恒常的に報告されている。カルバペネムなどに耐性を獲得した緑膿菌は、血液疾患や悪性腫瘍の手術後、骨髄移植を含む臓器移植後などの患者さんから分離される事例も多い<sup>7)</sup>。したがって、敗血症や腹膜炎などを起こした場合、化学療法に抵抗し治療に難渋する事が懸念されており、患者の予後や死亡率を悪化させる主要な要因の一つとして警戒されている。事実、最近、新潟県や神奈川県での感染死亡事例が報道されており、一般にも「多剤耐性緑膿菌」について関心が高まりつつある。

### 緑膿菌における多剤耐性獲得の分子機構

緑膿菌が多剤耐性を獲得する機構として、以下の7つの機構が挙げられる。

#### 1)内因性の耐性機構

特定の抗菌薬を使い続ける事により、細菌が本来持っている内在性の遺伝子に変化し、耐性を獲得する例を以下に示す。

1. DNAジャイレース、トポイソメラーゼなどの標的蛋白の変異(フルオロキノロン耐性)
2. D2ポリンの減少など細菌外膜の変化(イミペネム耐性)
3. 薬剤能動排出ポンプの機能亢進(フルオロキノロン耐性、その他の薬剤耐性、消毒薬抵抗性)
4. AmpC型  $\beta$ -ラクタマーゼなど分解酵素の過剰産生(広域セファロスポリン耐性)
5. 細胞表面多糖体であるアルギン酸莢膜多糖などを主成分とするバイオフィルムの産生の増加

#### 2)獲得性の耐性機構

細菌が、他の耐性菌株から伝達性のR-プラスミドを介して耐性遺伝子を外来性に新たに獲得する事により耐性化する例を以下に示す。

1. IMP-型メタロ-  $\beta$ -ラクタマーゼの産生(広域セフェム耐性、カルバペネム耐性)
2. アミノグリコシドアセチル化酵素などの薬剤修飾不活化酵素の産生(アミカシン等アミノ配糖体耐性など)

これまで我が国では、緑膿菌などのグラム陰性桿菌感染症に対してはイミペネムなどのカルバペネム薬が使用されて来たが、細胞外膜のD2ポリンの減少によると思われるイミペネム耐性株(IPMのMIC値が32  $\mu$ g/ml程度まで)は、前述した如く既に2割前後に達している。それに加えさらに、特にプラスミド依存性にIMP-型やVIM-型メタロ-  $\beta$ -ラクタマーゼの産生能力を獲得した一部の株においては、IPMなどのMIC値が維持可能な血中濃度をはるかに上回る128  $\mu$ g/mlを超えるものがあり<sup>8)</sup>、最近、海外でも院内感染の原因となる耐性菌としてその動向が警戒されつつある<sup>9),10)</sup>。

### 多剤耐性緑膿菌の監視と対策

このような事態を背景に、平成11年度より施行された「感染症法」では、4類疾患感染症の病原体の中に、前述の三系統の抗菌薬に広範な耐性を獲得した株を「薬剤耐性緑膿菌」として指定し、その動向を把握するため、定点施設で感染症例が発生した場合には報告を求めている。毎月平均50件前後が恒常的に報告されており、臨床現場で無視できない状況となっている事が示唆される。一方、平成12年度より開始された厚生労働省「院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)」では、臨床分離緑膿菌における薬剤耐性の獲得状況やそれによる感染症の実態や動向が把握されようとしている。

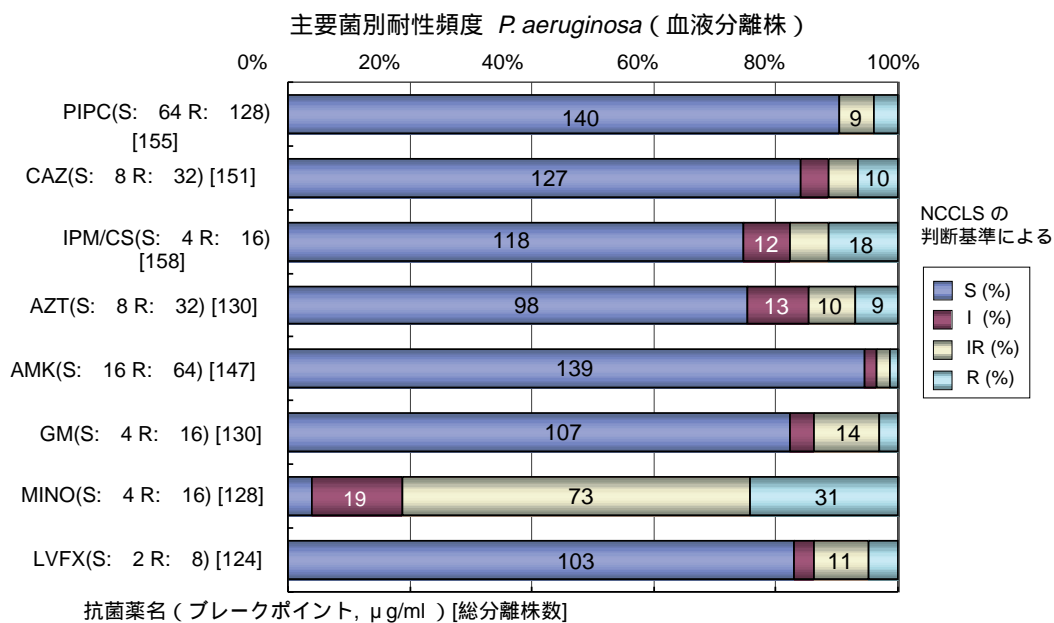
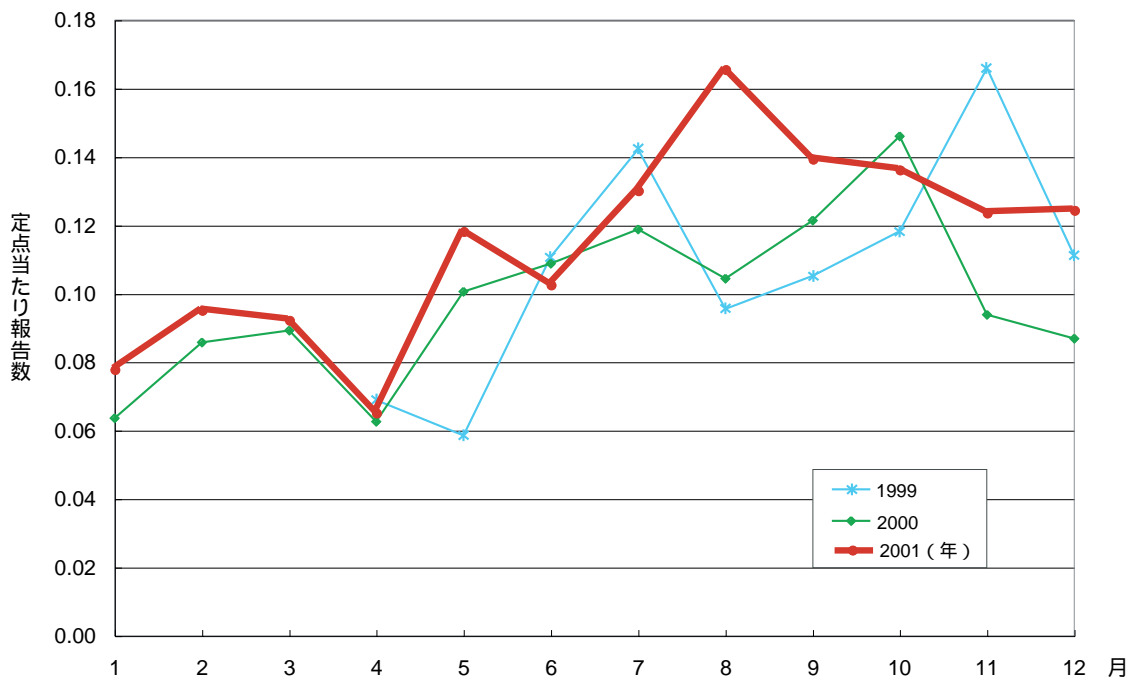


図1. JANIS 検査部門サーベイランス (2000年10～12月)

(注) 陽性検体のみを報告している施設のデータも含まれています。  
 (注) グラフのバーには株数が表示されています。  
 (注) NCCLS の診断基準について  
 ・100株以上検査した薬剤についてのみ掲載しています。

図2. 薬剤耐性緑膿菌感染症月別定点当たり報告数



## さいごに

既にグラム陽性球菌である黄色ブドウ球菌、腸球菌、肺炎球菌から各々、MRSA、VRE、PRSPなどが出現し、世界的に蔓延しつつあり大きな問題となっている。そのような中で、今後、緑膿菌やアシネトバクターなどのブドウ糖非発酵菌のみならず、セラチアやエンテロバクター、シトロバクター、肺炎桿菌、大腸菌などの腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌における多剤耐性化の進行が現実的な驚異となっている。そのため、この種の多剤耐性株の動向について、各医療施設で十分に監視を行うとともに、それらを増加させないための監視や抗菌薬の使用方法について、より一層の配慮や注意が必要となっている。

## 感染症法の中での薬剤耐性緑膿菌感染症の取り扱い

薬剤耐性緑膿菌感染症は感染症法では4類感染症に分類され、その発生動向は病院定点からの報告により把握される。報告のための基準(平成11年3月30日厚生省結核感染症課長通知より抜粋)は以下の通りになっている。

当該疾患を疑う症状や所見があり、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断がなされたもの

・病原体の検出

(1)血液、腹水、胸水、髄液など、通常は無菌的であるべき臨床検体から分離された場合(敗血症・心内膜炎、腹膜炎、胸膜炎、髄膜炎、骨髄炎など)で、以下の検査室での判断基準を満たすもの

(2)喀痰、膿、尿、便など無菌的ではない検体からの分離では、感染症の起因菌と判定された場合(肺炎などの呼吸器感染症、肝・胆道系感染症、創傷感染症、腎盂腎炎・複雑性尿路感染症、扁桃炎、細菌性中耳炎・副鼻腔炎、皮膚・軟部組織感染症など)で、以下の検査室での判断基準を満たすもの

(検査室での判断基準)

以下の3つの条件を全て満たした場合

・イミペネムのMIC, 16 µg/ml

または、イミペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が13mm以下

・アミカシンのMIC, 32 µg/ml

または、アミカシンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が14mm以下

・シプロフロキサシンのMIC, 4 µg/ml

または、シプロフロキサシンの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が15mm以下

## 【参考文献】

<sup>1</sup>Suzuki S, Miyoshi Y, Nakaya R, 1978, R plasmids among Gram-negative bacteria with multiple drug resistance isolated in a general hospital, Microbiol. Immunol. 22 : 235-247.

<sup>2</sup>Sanders CC, Sanders WE Jr, Goering RV, and Werner V, 1984, Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones, beta-lactams, and aminoglycosides with special reference to cross-resistance between unrelated drug classes, Antimicrob. Agents Chemother. 26 : 797-801.

<sup>3</sup>院内感染対策サーベイランス(JANIS)

<<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>>

- <sup>4)</sup>Kurokawa H, Yagi T, Shibata N, Shibayama K, and Arakawa Y, 1999, Lancet 354( 9182 ): 955.
- <sup>5)</sup>Fridkin SK, and Gaynes RP. 1999, Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin. Chest. Med. 20 : 303-16
- <sup>6)</sup>Livermore DM, Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002 Mar 1 ; 34( 5 ): 634-40.
- <sup>7)</sup>Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, Takemura H, Tanaka H, Yoshida R, Matsuda J, Nakano M, Tomono K, Maesaki S, Kaku M, Yamada Y, Kamihira S, and Kohno S, 1998, Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. Antimicrob. Agents Chemother. 42 : 2006-2011.
- <sup>8)</sup>Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, Ito H, Ichiyama S, Shimokata K, Kato N, and Ohta M, 1996, Multifocal outbreaks of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum beta-lactams, including carbapenems, Antimicrob. Agents Chemother. 40 : 349-353.
- <sup>9)</sup>Gibb AP, Tribuddharat C, Moore RA, Louie TJ, Krulicki W, Livermore DM, Palepou MF, and Woodford N, 2002, Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with a new bla(IMP) allele, bla(IMP-7), Antimicrob. Agents Chemother. 46 : 255-258.
- <sup>10)</sup>Cornaglia G, Mazzariol A, Lauretti L, Rossolini GM, Fontana R, 2000, Hospital outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1, a novel transferable metallo-beta-lactamase, Clin. Infect. Dis.31 : 1119-1125.

( 国立感染症研究所細菌第二部 荒川宜親 )