

抗菌薬耐性 (AMR; Anti-microbial resistance) - ①

<https://l-hospitalier.github.io>

2018.2

【メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)】黄色ブドウ球菌は血流により各臓器に“播種する”傾向がある。MRSA は院内感染の原因菌として 1970 年代に問題となったが、現在は「院内感染型 (hospital acquired) HA-MRSA」と「市中感染型 (community acquired) CA-MRSA」に別れる。日本の MRSA 分離率は減少傾向。CA-MRSA 感染症は Panton-Valentine ロイコシジン (PVL) ^{*1} と呼ばれる白血球破壊毒素を産生し、多くの場合 IV 型のメチシリン耐性領域 (type IV SCCmec) を持ち、これにより重症化する。今後 CA-MRSA のコントロールが問題となる。【ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)】溶連菌の 1 種の肺炎球菌は肺炎、中耳炎、髄膜炎など起こす。小児への肺炎球菌ワクチン普及により小児重症肺炎球菌感染症は激減、間接効果で成人の肺炎球菌感染症も減少。肺炎球菌が他の細菌と異なる点は感染症の部位により耐性か感受性かの判断が変わる点。髄膜炎では耐性の閾値が低く ABPC で 0.25~1µg/mL、肺炎では高い (4µg/mL)。髄膜炎基準だと 48% が PRSP だが非髄膜炎基準では国内には PRSP はほとんどない。抗菌薬使用量と耐性率が相関し、抗菌薬使用による耐性発生が明らか。ワクチンと抗生剤使用法の双方からの対策が必要。【基質拡張型 β ラクターゼ (ESBL) 産生菌】ペニシリン、セフェム、カルバペネムなどの β ラクタム系抗菌薬を分解する酵素は β ラクターゼと呼ばれる。ESBL は細菌の名前ではなく β ラクターゼの一種で、ペニシリンを分解する β ラクターゼの「ペニシリナーゼ」が変異、より多くの抗菌薬 (ペニシリン系、セフェム系) を分解するようになったもの。ESBL 産生菌も MRSA 同様、以前は院内感染の原因菌であったが現在は市中にも広く定着。ESBL 産生菌の治療はカルバペネム系抗菌薬が用いられたが、最近ではピペラシリン・タゾバクタムやセファマイシン系で治療可能と考えられている。抗菌薬投与が ESBL 獲得の危険因子であることは確認されており国によっては分離される大腸菌のほとんどが ESBL 産生能を持ち、そのような国では広域抗菌薬投与がさらに ESBL を生み出すという悪循環に陥る。また鶏をはじめとする食肉から分離されることが多く、農業抗菌薬の使用が重要なリザーバーである可能性が指摘されている。【AmpC 産生菌】AmpC (セファロスポリナーゼ) も ESBL 同様 β ラクターゼの一種。本来多くの腸内細菌科細菌が AmpC 遺伝子を保持しているが、酵素量が少ない場合はあまり問題にならない。この酵素は抗菌薬曝露により誘導され、過剰に発現するとペニシリン系から第 3 世代セフェム系まで広範な薬剤耐性を獲得する。Enterobacter や Citrobacter 感染症を治療中「はじめは感受性なのに、治療を開始したらあつという間に多剤耐性になった」ということがよくあり、その場合はこの AmpC が原因であることが多い。AmpC の発現遺伝子は菌の染色体上とプラスミド^{*2}上の両方の場合があり、プラスミド上の場合は、接合による菌同士の耐性遺伝子の受け渡しにより、クレブシエラなど本来 AmpC を持たない菌にも発現することがある。【多剤耐性緑膿菌 (MDRP)】緑膿菌は病原性が弱いので免疫が正常な人には感染症を起こさない。免疫不全、低栄養などがあると感染、ペニシリンやセファロスポリン、モノバクタム、カルバペネム、フルオロキノロン、アミノグリコシドなど限られた抗菌薬で治療する。多様な耐性機構とエネルギー産生経路をもち、薬剤耐性を獲得しやすく、上記の薬剤に耐性となった緑膿菌が多く存在する。緑膿菌治療のキードラッグであるカルバペネム、フルオロキノロン、アミノグリコシドのすべてに耐性となった緑膿菌を MDRP と呼ぶ。メタロ β ラクターゼ産生や D2 ポーリンの薬剤通過性変化、薬剤汲み出し^{*3}などの耐性機構が想定されている。緑膿菌感染症の治療に使用できる薬剤は少なく薬剤耐性は重要な問題。緑膿菌の治療中の耐性獲得能力から、最初からシュードモナス・ペニシリンとアミノグリコシド併用を第一選択とする成書もある (CMDT p1555)。緑膿菌は環境を通じて患者から患者へ広がっていくので耐性緑膿菌に対しては治療だけでなく伝搬させない感染対策も必要。

^{1*} 1932 年 Panton と Valentine により Lancet に報告された黄色ブドウ球菌の毒素。古くから知られていたが過去数十年注目されなかった。近年 PCR の発達により毒素の局在性が知られた。^{2*} ジョシュア・レーダーバーグが提唱、1958 年ノーベル賞。細胞内にある核以外の細胞質中の DNA。自律的に増殖し親から子へ伝えられるが、細胞の生存には無関係。染色体 DNA 以外の細胞質 DNA を指す語。^{3*} 癌細胞に発現する P 糖蛋白質 (MDR1 / ABCB1) の関与は不明。