

## 抗菌薬－3（ $\beta$ ラクタム環に対する耐性）

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

2017. 6

【**抗菌薬に対する耐性**】耐性は程度の問題。ある菌は生来耐性を持ち（感受性を持たないか、あるいは抗菌薬を透過させない）、ある菌は耐性を与えられる。ブドウ球菌を黄色ブ菌（*Staphylococcus aureus*）と表皮ブ菌（*S. epidermidis*）に分類する基準は**コアグラゼ産生能**と**マンニト分解能**。コアグラゼを産生しない**表皮ブ菌の多くは本来多剤耐性**<sup>\*1</sup>で**CNS**（Coagulase Negative Staphylococci）あるいは**MRSE**

（Methicillin Resistant *Staphylococcus Epidermidis*、白色ブドウ球菌）と呼ばれる。メチシリン耐性でプラスチックに高い親和性を示し、グリコペプチド（バンコマイシンやテイコプラニン）＋アミノグリコシドが必要となる**カテーテル関連血流感染**（Catheter Related Blood Stream Infection : **CRBSI**）の代表的原因菌（もう1つは真菌のカンジダで皮脂にくるまれた垢の中に存在し、皮下埋め込みポートの穿刺時、アルコールで拭いた程度では除去されない垢が針先によってポート内に押し込まれ、ポートの高栄養液中で繁殖する）。皮膚常在菌である**CNS**は皮脂を**グリセリン**と**脂肪酸**に分解して皮膚の保湿、弱酸性の維持。**CNS**が**MRSE**（耐性菌）でないと $\beta$ ラクタム剤服用のたびにヒトは激烈な皮膚炎症と破壊を経験することになる。細菌には本来自然耐性があるのを知らないと、耐性菌を見るたびに大騒ぎに。**細胞壁を持たない菌、結核菌のように透過性の低い細胞壁を持つ菌、細胞内微生物（レジオネラ、マイコプラズマ、ブルセラ）は $\beta$ ラクタム環に耐性（無効）**。従来耐性であった緑膿菌に対して抗菌力を持つ**PIPC**が開発された。 $\beta$ ラクタム薬耐性には3つのメカニズムがある。①  $\beta$ ラクタマーゼによるラクタム環の開環、グラム陰性菌では $\beta$ ラクタマーゼはペリプラズム空間で作用し、陽性菌では菌集落の外に分泌される。② 標的部位の変化による耐性獲得はペニシリンと結合する蛋白（PBP）の変異による。**mecA** 遺伝子を持つ**MRSA**と**MRSE**はペニシリンと結合しにくい新しい**PBP2'**（Penicillin Binding Protein 2 prime）を産生し、この**PBP2'**により細胞壁合成を続けることができる。③ 標的に到達しにくく、あるいは排泄されやすくするメカニズムでポーリンの変化など。**糖ペプチド**（バンコマイシン）は細胞壁合成の初期に原材料である**ペプチドの合成を阻害**するので、ペプチドグリカンの**細胞壁に取り込まれた後**に開環する $\beta$ ラクタム環（ペニシリン系）との併用は無意味。【 **$\beta$ ラクタマーゼ**】 $\beta$ ラクタマーゼは何百種もあり、自然界の蛋白分解酵素（protease）の一種。ペニシリンやセファロsporin誘導の $\beta$ ラクタマーゼはペニシリンやセファロsporinを標的とするが（Ambler の分類）、プラスミドで広域性を獲得。現在、世界中で肺炎桿菌、*Klebsiella oxytoca*、大腸菌では**ESBL**（extended spectrum  $\beta$ -lactamase）が一般的<sup>\*5</sup>（カルバペネム有効）。反応中心のセリンの代わりにZn原子をもつ**メタロ  $\beta$ ラクタマーゼ**や**AmpC 形  $\beta$ ラクタマーゼ**はカルバペネムも分解。【 **$\beta$ ラクタマーゼ阻害剤**】カルバペネムは通常の $\beta$ ラクタマーゼ（ESBLでも）に対して安定、それ以外はクラブラン酸、スルバクタム、タゾバクタムなどの $\beta$ ラクタマーゼ阻害剤と併用（合剤あり、それぞれオージェメンチン、スルバシリン、タゾピペ）。

\*1 ミムス「微生物学」p405 \*2 「血管内留置カテーテル由来感染の予防のための CDC ガイドライン 2011」でも皮下完全埋め込みポート（セブタムポート）は感染が少ないとされるが、週2～3回の抗がん剤の投与の場合はそうであろう。少し考えればわかるがIVHの場合は**ヒュブナー針を24hr留置すれば埋め込みのメリットはないはず**。個人的印象ではカンジダ、CNSによるCVポート感染は多い。ポートの上の皮膚はアセトンで皮脂をとり、アルコールで消毒、後にコールド・クリームを塗って保護する（クローン病などで夜6時間のIVHの時）。\*5 ハリソンV p1058