

抗菌薬耐性菌 (Anti-Microbial Resistant) - ③

カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) と新規抗菌薬

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

2018.3

2010/10 の日本感染症学会、日本化学療法学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会が「**多剤耐性アシネトバクター感染症に関する四学会からの提言**」によるタイガシル、コリスチン併用やカルバペネム、コリスチン併用がコケた？ので、4学会は2017/10/25に再度「**カルバペネム耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題**」を提言、FDAは2015、欧州では2017年初めに新規の非βラクタム環構造をもつβラクタマーゼ阻害剤アビバクタムとセフトジジム（モダシン）の合剤の使用を提起した。【セフトジジム・アビ

バクタム合剤】はコリスチンベースの併用療法に比べ、生存率は有意に高い。しかしアビバクタム合剤もIMP(90年代に秋田で発見、Imipenamaseでメタロβ-ラクタマーゼ)、VIM(イタリアのペロナで発見、Verona integrin-encoded metallo-β-lactamase)、NDM(New Delhi metallo-β-lactamase)など、AmblerのB分類のメタロβラクタマーゼにはほとんど効果がないことが分かっている。またアビバクタム・セフトジジム合剤使用例の10%に耐性が発生することも判明した。今後認可される薬剤としてβラクタム・βラクタマーゼ阻害剤の【バボルバクタム・メロペネム合剤】があるが、やはりメタロβラクタマーゼには無効。もう一つは新規アミノグリコシド【プラゾマイシン】だが、NDM-1メタロβラクタマーゼ産生菌はアミノグリコシドの作用部位である16SリボソームRNAのメチル化酵素で不活性化をし、その場合はプラゾマイシン耐性をもつと予想される。最後はシオノギが開発中の鉄と結合した鉄キレート体としてグラム陰性菌のペリプラズム空間に優先的に取り込まれる性質を持たせた、【シデロフォア・セファロスポリン】、セフィドコロで（シデロフォア・ペニシリンも合成された）、これはAmbler分類のA,B（メタロβ-ラクタマーゼ）、Dのすべてに強力な抗菌力を発揮しており、治験グローバルⅢ相中であるが期待されている。βラクタマーゼの分類は複雑であるが、Sawaiらが初めて分類をおこなった。Ambler分類はラクタマーゼ酵素のアミノ酸配列で保存されているもの（モチーフ）で分類したので必ずしも酵素の基質特異性と一致するわけではないがプラスミドで伝搬することの多いβラクタマーゼ

の特徴を良く反映するので現在でもつかわれる。

カルバペネマーゼの種類

	クラスA	クラスB	クラスD
代表的な酵素	KPC型	NDM型 IMP型	OXA-48型 OXA-23型
特徴	β-ラクタムを広く分解	アズトレオナムを除くβ-ラクタムを広く分解	ペニシリンとカルバペネムを分解 セファロスポリンは分解しない
菌種	肺炎桿菌など腸内細菌科	腸内細菌科 緑膿菌	腸内細菌科 アシネトバクター
疫学	北南米、欧州南部、中国	NDM=世界的に分布（特にインド亜大陸） IMP=日本を含むアジア	OXA-48=欧州からインド亜大陸 OXA-23=世界的に分布

カルバペネマーゼ産生菌感染症の治療

	コリスチン	チゲサイクリン	ゲンタマイシン	カルバペネム
クラス	リボペプチド系	テトラサイクリン系	アミノグリコシド系	β-ラクタム
抗菌スペクトラム	-カルバペネマーゼ産生菌 腸内細菌科 緑膿菌 アシネトバクター	-カルバペネマーゼ産生菌 腸内細菌科 アシネトバクター -緑膿菌には抗菌力なし	-カルバペネマーゼ産生菌の一部 特に腸内細菌科	-単剤ではカルバペネマーゼ産生菌にはほぼ耐性を示す
特徴	-殺菌的作用 -プロドラッグとして投与 -腎毒性が強い	-静菌的作用 -血漿中濃度が低い -重症感染症で死亡率が高い	-殺菌的作用 -腎毒性に注意	コリスチンやゲンタマイシンとの併用療法に用いられる

^{1*} KPC: *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemase, OXA-はオキサシリンを分解するので Active on Oxacillin