

## 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**MRSE**（Methicillin Resistant *Staphylococcus Epidermidis*、白色ブドウ球菌）あるいは**CNS**（Coagulase Negative *Staphylococci*）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 $\beta$ ラクタム剤使用のたびにヒトは激烈な皮膚炎症と破壊を経験する。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なる。**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高濃度かつ有効に作用し、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 pneumoniae*）、*Klebsiella oxytoca*、大腸菌では**ESBL**（extended spectrum  $\beta$ -lactamase）が一般的<sup>\*5</sup>（カルバペネムは有効）。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 $\beta$ ラクタマーゼには安定、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 $\beta$ ラクタマーゼ阻害剤と併用（但し、ESBLにゾシンはカルバペネムより死亡率が1.9倍高かったデータあり）。

<sup>\*1</sup>ミムス「微生物学」p405 <sup>\*2</sup>「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**ヒュプナー針を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）。<sup>\*5</sup>ハリソンV p1058