

# 抗菌薬耐性(AMR; Anti-microbial resistance) - 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 年 10 月の日本感染症学会、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の 4 学会による「**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**」の**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。米 FDA は 2015、欧州 EMA (European Medicines Agency) は 2016 年に新規の非  $\beta$  ラクタム環構造をもつ  $\beta$  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) の合剤の使用を認可、使用を開始しているので、これらの日本への導入を提起した。

【**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 年秋田で発見の **Imipenamase** でメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ)、**VIM** (イタリアのヴェロナで発見、**Verona integrin-encoded metallo- $\beta$ -lactamase**)、**NDM-1** (**New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase**) など Ambler B 分類の反応中心に (セリンの代わりに) 亜鉛をもつメタロ  $\beta$  ラクタマーゼには効果がない。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。さらに認可待ちの薬剤として  $\beta$  ラクタム環・ $\beta$  ラクタマーゼ阻害剤の【**パボルバクタム・メロペネム合剤**】がある。ボロン酸 (ホウ素を含む) をベースにした新規  $\beta$  ラクタマーゼ阻害剤で、Ambler 分類 A の KPC 型カルバペネマーゼを阻害するが、やはりメタロ  $\beta$  ラクタマーゼには無効と考えられている。もう一つは新規アミノグリコシドの【**プラゾマイシン**】だが、NDM-1 メタロ  $\beta$  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 のメチル化酵素産生能を持ち、その場合はプラゾマイシンにも耐性と予想される。最後はシオノギが開発中の鉄と結合して鉄キレート体として鉄を取り込む性質の強い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 (セフィドロコル)**】で、Ambler

分類 A、B (メタロ- $\beta$  ラクタマーゼ)、D の**すべてに強力な抗菌力を発揮する**。2018 年 2 月グローバル治験Ⅲ相にあるが期待されている。シデロフォア・ペニシリンも合成されている。【 **$\beta$  ラクタマーゼの分類**】は複雑であるが、Sawai らが 1968 年に初めて分類を試みた。Ambler 分類は  $\beta$  ラクタマーゼ酵素に保存されているアミノ酸配列 (モチーフ) に基づいた分類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  $\beta$  ラクタマーゼの特徴を良く反映するので現在も使われている。【**重要**】 **$\beta$  ラクタム剤は細胞壁に取り込まれ効力を発揮するので細菌の増殖期に特に有効『先手必勝の方程式』**。時間経過で成長 (増加率) が鈍ると効果減弱。

## 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	$\beta$ -ラクタムを広く分解	アズトレオナムを除く $\beta$ -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 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	リポペプチド系	テトラサイクリン系	アミノグリコシド系	$\beta$ -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ほぼ耐性を示す
特徴	-殺菌的作用 -ブロードラックとして投与 -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

<sup>1\*</sup> KPC: **K**lebsiella **P**neumoniae **C**arbapenemase, OXA- はオキサシリンを分解するので、Active on **O**xa<sup>1</sup>cillin

<sup>2\*</sup> 北大、1978 年発見の小胞体での新生蛋白に糖鎖付加を阻害するツニカマイシン (抗菌力強く耐性菌に有効) のヒト GPT 毒性を低減した抗生剤を開発 (2018. 2.20) 。 但し実用には大分わかりそう。