

今、日本で対応が必要な耐性菌

神戸大学医学部附属病院
感染制御部
吉田弘之

耐性とは

広義;その薬剤に抵抗性を示すか、
効果が期待できない。

本来感受性のある抗菌薬が効かなくなること。

薬剤耐性菌の略語

- | | |
|---------|-----------------|
| ① MRSA | a) PABL |
| ② VRSA | b) KPC |
| ③ PRSP | c) KOXY |
| ④ VRE | d) NDM-1 |
| ⑤ ESBL | e) MRAB |
| ⑥ MBL | f) MRMP |
| ⑦ MDRP | g) XDR-TB |
| ⑧ BLNAR | h) PRGBS |
| ⑨ MDRTB | i) PPNG (MDRNG) |

WHO の感染対策

- Emerging infection
新興感染症
- Reemerging infection
再興感染症
- Drug resistant infection
薬剤耐性菌感染症

Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006

Jane D. Siegel, MD; Emily Rhinehart, RN MPH CIC; Marguerite Jackson, PhD; Linda Chiarello, RN MS; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee

Acknowledgement:

The authors and HICPAC gratefully acknowledge Dr. Larry Strausbaugh for his ma and valued guidance in the preparation of this guideline.



多剤耐性菌の定義 (CDC)

- *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- *Enterococcus* spp.(VRE)
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli* etc.(ESBLs)
- *Acinetobacter baumannii*
- *Burkholderia cepacia*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Ralstonia pickettii*

日本では

表1. アシネトバクテリア属における多剤耐性株の割合の年次推移

	<i>A. baumannii</i>	<i>A. calcoaceticus</i>	<i>A. hroffii</i>	<i>Acinetobacter sp.</i>	計
2007年 (7月~12月)	10/8,273 (0.12%)	1/545 (0.18%)	1/1,354 (0.07%)	12/3,403 (0.35%)	24/13,575 (0.18%)
2008年	26/16,721 (0.16%)	0/1,033 (0.00%)	1/3,320 (0.03%)	147,356 (0.19%)	41/23,430 (0.14%)
2009年	20/17,213 (0.12%)	0/661 (0.00%)	4/3,353 (0.12%)	9/3,386 (0.11%)	33/29,652 (0.11%)
計	56/42,206 (0.13%)	1/2,289 (0.04%)	6/3,067 (0.07%)	35/19,145 (0.18%)	98/71,667 (0.14%)

厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 検査部門データより



ところがアメリカでは

表. 医療関連感染症の原因となったグラム陰性3菌種の感受性*

菌種	3系統耐性*	4系統耐性*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	676/6,489 (10%)	84/3,724 (2%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,201/1,987 (60%)	489/1,454 (34%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	679/4,527 (15%)	223/3,029 (7%)

*米国CDCのサーベイランスシステムNHSNに報告された2006-2008年のデータ。
 †ペニシリン、セファロスポリン、アミノグリコシド、フルオロキノロン、カルバペネム、スルバクタム(*A. baumannii*のみ)のうち3系統。
 ‡β-ラクタム(ペニシリン、セファロスポリンの少なくとも一方)、アミノグリコシド、フルオロキノロン、カルバペネムの全て。

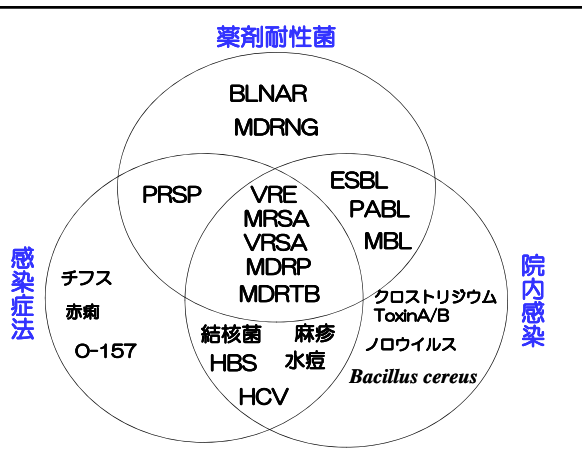
Kallen AJ, et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:528-31.



日本における耐性菌の認識菌種

- ◆メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)
- ◆バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA)
- ◆バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)
- ◆ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)
- ◆基質拡張型β-ラクタマーゼ産生菌 (ESBL)
- ◆メタロβラクタマーゼ産生菌 (MBL)
- ◆多剤耐性緑膿菌 (MDRP)

略語	名称	頻度
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌	稀
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	30~70%
MRSE	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌	
MRCNS	メチシリン耐性コアグラ-ゼ陰性ブドウ球菌	
VRSA	バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌	
GISA	グリコペプチド系薬中等度耐性黄色ブドウ球菌	
PISP	ペニシリン中等度耐性肺炎球菌	
PRSP	ペニシリン耐性肺炎球菌	
BLNAR	βラクタマー非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌	
ESBL	基質拡張型βラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌	10~30%
PABL	プラスミド関連AmpCβラクタマーゼ産生菌	ごく稀
MBL	メタロβラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌	0~3%
MDRP	多剤耐性緑膿菌	0~3%



市中感染型MRSA
 (CA-MRSA: community-acquired MRSA)
 ⇔ HA-MRSA: hospital-acquired MRSA

- CA-MRSA感染症は1981年にCDCが初めて報告
- 米国、英国、フランス、スイス、オーストラリアなどで多数報告。アジアでも問題が拡大している
- 重篤な軟部組織感染症や壊死性肺炎を生じ、健康な若者でも致死的となる**
- 刑務所収容者、スポーツチーム、学校、ヘルスクラブ、男性同性愛者のようなコミュニティ内で起こっている
- Panton-Valentine Leukocidin (PVL)を産生する**
- IV型,V型のメチシリン耐性遺伝子領域(SCC_{mec})をもつ

VRE

(バンコマイシン耐性腸球菌)
(vancomycin-resistant enterococci)

腸球菌はヒトの消化管や膣に常在し、糞便から検出される。
保菌は消化管。

易感染者には尿路感染症、創部感染、敗血症などの日和見感染を起こす

感染症法による届出基準

VRE感染症は5種、全数把握の対象・・・診断から1週間以内に届出

● 報告の基準

1) VanA, VanB型

- 病原体の検出
血液、膿水等無菌的な材料からの分離
(歯面は便、尿からの保菌も含む)
- 検査判断基準
VCM MIC値 $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ あるいは *vanA*、*vanB*遺伝子の検出

2) VanC型

血液、膿水等の無菌的な材料から分離し、*vanC*遺伝子が検出されたもの

ESBL産生菌の確認方法

同定菌名：
E. coli
Klebsiella sp.
P. mirabilis

感受性：
CPDX $\geq 2 \mu\text{g/ml}$
or
CEZ $\geq 16 \mu\text{g/ml}$

E. coli
Klebsiella sp.
P. mirabilis で

DDST ダブルディスクシナジーテスト

DDST(陽性)

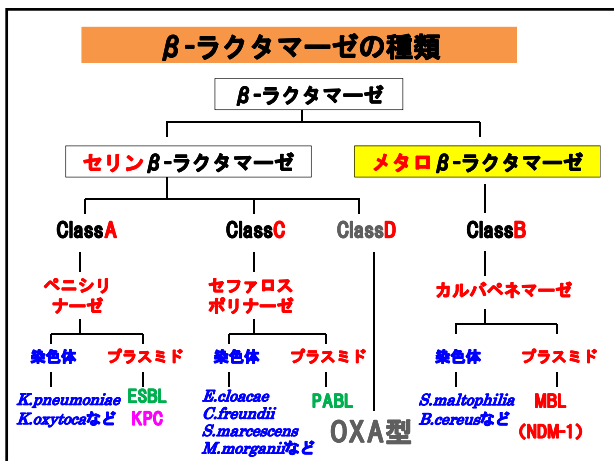
DDST(陰性)

阻害帯なし

矢印の様な阻害帯が見られればESBL産生菌と判断。

ABPC	ピクシリン	R
PIPC	ペントシリン	R
CEZ	セファメゾン	R
GTM	パンスポリン	R
CTX	セフトラキソン	R
CFPM	マキシピーム	R
CMZ	セフメタゾン	S
AZT	アザクタム	R
IPM	チエナム	S

メタロβラクタマーゼ



メタロβラクタマーゼ産生菌

◆ 染色体上に遺伝子が存在する細菌
Stenotrophomonas maltophilia, *Bacillus cereus*,
Aeromonas hydrophila, *Chryseobacterium indologenes*,
Chryseobacterium meningosepticum . . .

◆ プラスミド上に遺伝子が存在する細菌・・・感染対策が必要

腸内細菌
Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*,
Serratia marcescens, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Providencia rettgeri*,
Morganella morganii

ブドウ糖非発酵菌
Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas putida*,
Acinetobacter baumannii, *Burkholderia cepacia*,
Achromobacter xylosoxidans, *Alcaligenes faecalis* . . .

Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC)

- ◆ 1996年に米国ノースカロライナ州から、ICAREサーベイランスプログラムの結果、最初の分離株が報告された。この酵素はもともと *Klebsiella pneumoniae* や *E.coli* から分離されていたものであったが、腸内細菌科のグラム陰性桿菌からも分離されている。
- ◆ KPCはクラスA β -ラクタマーゼに分類される。プラスミドによって伝達され、 β ラクタム系薬全てを分解する。
- ◆ 確認試験としてはClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) より変法 Hodge testが推奨されている。

NDM-1産生腸内細菌

NDM-1 (ニューデリーメタロ β ラクタマーゼ) -①

- ★ 2009年にインドから帰国したスウェーデン人からはじめて分離された (Antimicrob Agents Chemother 53:5046-54, 2009)
- ★ NDM-1の名前の由来は、ニューデリーで分離されたメタロ β ラクタマーゼ (New Delhi metallo- β -lactamase-1)
- ★ インドに旅行した人が持ち込んだと思われるNDM-1産生菌がイギリス国内で拡散し、大きな社会問題となった
- ★ インド、パキスタン、米国、オーストラリア、カナダ、ベルギー、バングラディッシュ、香港、シンガポール、カナダ、ケニア、フランス、ドイツなどでも分離が報告されている
- ★ 国内では2例報告 (1例は国内発生?)

NDM-1産生菌の重要なポイント

- 1) この酵素を産生する菌が大腸菌や肺炎桿菌から分離されている。
- 2) これまでのメタロ β ラクタマーゼ産生菌は、主に緑膿菌やアシネトバクターなどの日和見細菌に認められていた。
- 3) 大腸菌や肺炎桿菌はこれら日和見細菌に比べ病原性が高く、市中の免疫能が保たれた患者の感染症の起原菌としてしばしば分離される。
- 4) 大腸菌や肺炎桿菌は腸内細菌としてヒトの腸管内に常在している。
NDM-1産生菌が院内だけでなく、市中感染として蔓延していくことが懸念されています。

MDRP(多剤耐性緑膿菌)

(multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*)

あらゆる薬剤耐性機構を同時に獲得した緑膿菌。

感染症法におけるMDRPの判定基準

感染症法 5類基幹定点では以下の条件をすべて満たした場合で、感染症の起原菌となった場合に報告が必要。

IPM(チエナム) MIC $\geq 16 \mu\text{g/ml}$
&
AMK(アミカシン) MIC $\geq 32 \mu\text{g/ml}$
&
CPFX(シプロキササン) MIC $\geq 4 \mu\text{g/ml}$