

# 1

## 話題の耐性菌と 抗菌薬の選択 -MDRP, MDRA, NDM-1産生菌を含めて

館田一博

東邦大学医学部 微生物・感染症学講座 教授

Point **1** 多剤耐性緑膿菌の特徴と抗菌薬療法について説明できる。

Point **2** 多剤耐性アシネトバクターの特徴と抗菌薬療法について説明できる。

Point **3** 基質拡張型 $\beta$ ラクタマーゼの特徴について説明できる。

Point **4** ニューデリー・メタロ $\beta$ ラクタマーゼ産生菌の特徴と抗菌薬療法について説明できる。

### はじめに

今日、臨床現場で見られるほとんどすべての病原体において耐性菌が出現している。とくに呼吸器科領域では、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、マイコプラズマなどの市中肺炎病原体から、院内肺炎の原因菌としての多剤耐性緑膿菌(MDRP)やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、さらには基質拡張型 $\beta$ ラクタマーゼやメタロ $\beta$ ラクタマーゼ産生菌の増加が大きな問題となっている。そして2010年、多剤耐性アシネトバクター(MDRA)やニューデリー・メタロ $\beta$ ラクタマーゼ(NDM-1)産生菌の話題が大きく報道されたのは記憶に新しい。本章では、多くの耐性菌のなかから今最も注目されている耐性菌として、MDRP, MDRA, そして新たに出現したNDM-1産生菌の話題を概説する。

### 1. 多剤耐性緑膿菌

#### 細菌学的特徴

緑膿菌はブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌で、水系を中心に、自然界に広く存在する細菌である。臨床から分離される緑膿菌の多くは、特徴的な青緑色の色素(ピオシアニン)を産生する。その他、緑膿菌は菌体外酵素(プロテアーゼ、エラスターゼ、ホスホリパーゼなど)、菌体外毒素(ExoA, ExoS, ExoT, ExoUなど)、菌体外多糖体(アルギネート)、菌体構成成分(エンドトキシン、鞭毛、線毛)など多数の病原因子を保有しており、これが緑膿菌感染症の慢性化、難治性および重篤化と密接に関連している。

緑膿菌はもともと抗菌薬への耐性化傾向が強く、とくに最近ではカルバペネム系薬のイミペネムに16  $\mu$ g/ml以上、アミノグリコシド系薬のアミカシンに32  $\mu$ g/ml以上、ニューキノロン系薬のシプロフロキサシンに4  $\mu$ g/ml以上の耐性を同時に示す、いわゆる多剤耐性緑膿菌(multiple drug resistant *P. aeruginosa*; MDRP)が出現し、問題となっている<sup>1)</sup>(図1)。現時点でのMDRPの分離頻度は1~3%とそれほど高率ではないが、本菌感染症が高度免疫不全宿主に発症しやすいこと、強力な抗菌薬療法の実施にもかかわらず高い死亡率を示すこ

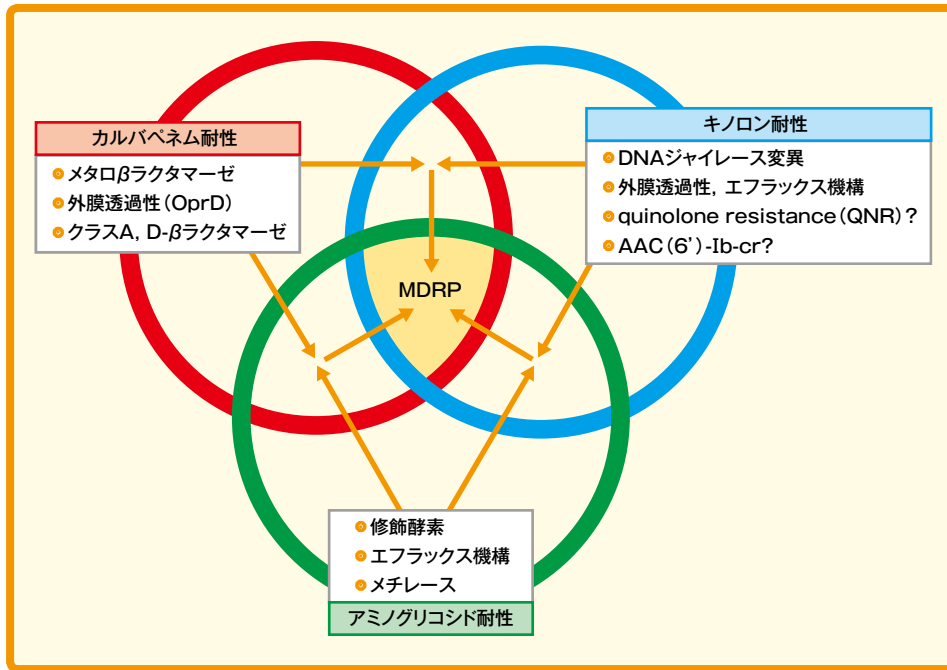


図1 “MDRP” への進化の過程

とからも、施設ごとのMDRP分離頻度およびその感染症の発症動向には、特別な注意を払う必要がある。

## 緑膿菌性肺炎

緑膿菌が健常人に感染することはまれであるが、好中球減少、免疫抑制剤投与、熱傷、慢性閉塞性肺疾患、人工呼吸器装着などの素因を持つ宿主においては、致死性の肺炎の原因となる。とくに近年、人工呼吸器装着中の宿主に発症する、人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia；VAP）の原因として注目されている<sup>2)</sup>。

本菌肺炎は、感染防御能が低下した宿主にみられることから、その病態は重篤であることが多く、またしばしばその経過は劇的に変化する。臨床症状だけから本菌肺炎を鑑別することはできないが、発熱、膿性痰、呼吸困難などの一般的な肺炎症状に加えて、重症例では血性痰、チアノーゼ、不穏・錯乱などもみられる。とくに、好中球減少患者あるいはVAPとして緑膿菌肺炎がみられる場合には、高い死亡率を呈する。局所で増殖した菌は前述した多数の病原因子を産生し、気道上皮細胞・粘膜障害、肺胞出血などの変化を引き起こす。また、菌は鞭毛による運動で血中に侵入し、敗血症、転移性病変の形成、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、多臓器

不全（MOF）などの病態を生じさせる。

胸部X線写真では、典型的には結節性の浸潤影や気管支肺炎像がみられるが、大葉性の肺炎像として発症することもある。病理学的には、肺胞の壊死、局所の出血、微小膿瘍などが観察されるが、AIDS患者においては空洞性の変化が強いことが特徴である。血液生化学検査について本症に特徴的な所見はなく、基礎疾患としての免疫抑制状態に左右されるが、強い炎症と組織破壊を反映する白血球数異常およびCRP増加がみられることが多い。

## 緑膿菌感染症に対する抗菌薬療法

緑膿菌肺炎の予後は基礎疾患の重症度と密接に関連するが、血液疾患、好中球減少患者などの場合には、死亡率が50%を超えることもある。そのため、本症を疑った場合、または疑いが否定できない場合には、迅速かつ強力な抗菌薬療法を実施しなければならない。

緑膿菌は多様性に富む細菌であり、国・地域、あるいは施設ごとに抗菌薬感受性が大きく異なる。したがって、エンピリックな治療を開始する場合には、可能なかぎり施設ごとの感受性情報、あるいは以前の分離菌の薬剤感受性結果などを参考にして抗菌薬を選択する。一般的には、抗緑膿菌作用の