

基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 1

多剤耐性緑膿菌(MDRP)

まつもと てつや
松本 哲哉
Tetsuya MATSUMOTO

はじめに

多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : 以下 MDRP) は、従来から緑膿菌に対して強い抗菌活性を示してきたカルバペネム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に対し、すべて耐性の緑膿菌をいう。MDRPはこれら3系統の薬剤が無効というだけでなく、実際には現在、国内で通常使用されている抗菌薬のどれもが単独で投与しても有効性は期待できない。このことはMRSAやVREのような他の耐性菌は、多剤耐性とはいっても有効な抗菌薬が確保されており、MDRPにはどの抗菌薬も効かないという点が他の耐性菌と明らかに異なる。これまで一部の施設におけるアウトブレイクがマスコミで大きく取り上げられてきたが、現在の分離状況から考えると、どの施設においても患者の発生がみられてもおおしくない状況となっており、本菌は今後、耐性菌の中でも特に注意深い観察と対応が必要と考えられる。本稿ではMDRPの細菌学的特徴について耐性機序を含めて解説し、さらに臨床における位置付けや対策についても解説を加える。

I. MDRPの定義

MDRPは、多剤耐性緑膿菌あるいは薬剤耐性緑膿菌と呼ばれ、感染症法では、イミペネム、シプロフロキサシン、およびアミカシンの3種類の薬剤に対して耐性を示す緑膿菌と定義(表1)されている¹⁾。これらの薬剤はそれぞれカルバペネム系、フルオロキノロン系、およびアミノ配糖体系に属する抗菌薬であり、抗緑膿菌性抗菌薬として代表的な3系統の薬剤である。これら3系統の薬剤に対し、すべて耐性と判定された緑膿菌は、現実的には他に有効性が

期待できる抗菌薬がほとんどないことを意味している。MDRPの定義はあくまでも薬剤耐性の基準に基づいており、一般的な緑膿菌に比べて病原性に差があるわけではない。

表1 MDRPの判断基準

抗菌薬	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	感受性ディスク(KB)の 阻止円直径(mm)
イミペネム	≥ 16	≤ 13
アミカシン	≥ 32	≤ 14
シプロフロキサシン	≥ 4	≤ 14

※いずれかの測定法で上記3つの条件を全て満たした場合、MDRPと判定される。

II. MDRPの耐性機序

緑膿菌は本菌が本来有している自然耐性と、抗菌薬に曝されたために起こる獲得耐性の2つのタイプの耐性を両方ともに保持している。一般的な緑膿菌の薬剤耐性の機序としては、 β -ラクタマーゼ産生、修飾不活化酵素の産生、膜透過性の低下、DNAジャイレースやトポイソメラーゼ遺伝子の変異、薬剤排出機構 (efflux pump) などがある²⁾。MDRPによるイミペネム耐性には、メタロ- β -ラクタマーゼの産生あるいはD2ポーリンの減少による膜透過性の低下が関与している³⁾。メタロ- β -ラクタマーゼ産生株はカルバペネム系薬に対して高度の耐性を示すが、非産生株で膜透過性の低下を示す株の耐性度はそれほど高くない。フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性は、DNAジャイレースやトポイソメラーゼIVの変異を伴っていることが多く、さらに薬剤排出機構 (efflux) の関与も指摘されている。アミノ配糖体系薬への耐性は、リン酸化、アセチル化、およびアデニル化酵素などによる抗菌薬の不活化が原因となっている。

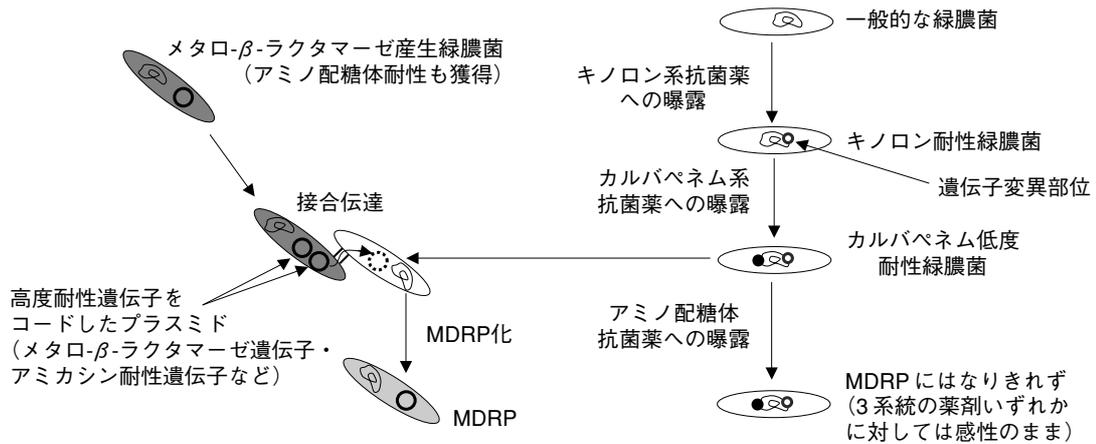


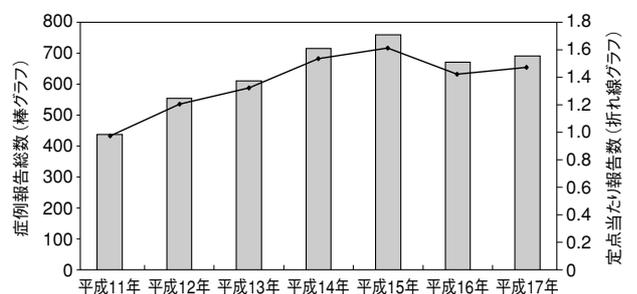
図1 MDRPが発生するまでの過程

一般的に耐性菌は抗菌薬に曝露されることによって出現する。ならばMDRPは3つの異なる系統の抗菌薬が次々に投与されて耐性を獲得したのであろう、という推測がなされるが、この解釈は必ずしも正しくない。確かに1人の患者に3系統の抗菌薬を投与し続けることで、体内に存在していた緑膿菌の感受性が低下し、MDRPに近い菌が出現する可能性はある。特にフルオロキノロン系抗菌薬を使用すると、DNAジャイレースやトポイソメラーゼIVなど染色体遺伝子の変異が起これ、フルオロキノロン耐性緑膿菌が出現しやすい。しかしメタロ-β-ラクタマーゼ産生遺伝子およびアミカシン耐性遺伝子の多くはプラスミドによって媒介されるため、MDRPが抗菌薬への曝露によって出現するよりも、これらの遺伝子を保有した菌から耐性遺伝子を受け取ることでMDRPが出現する可能性が高い^{3,4)} (図1)。

おそらくどの病院においても、1ないし2系統の薬剤に対して耐性を示す緑膿菌が分離されているであろうし、私どもの以前の検討でもイミペネムあるいはシプロフロキサシンに対して耐性を示す菌株は、緑膿菌全体の2割程度を占めていた。上記のような理屈からいくと、このような菌をもしMDRP予備群と呼んだとしても、真のMDRPに変身させるのは抗菌薬の投与ではなく、耐性遺伝子の受け渡し、ということになる。

Ⅲ. MDRPの疫学

平成11年4月から施行された感染症法により、MDRP感染症は、“薬剤耐性緑膿菌感染症”という名称で、「5類感染症」として全国約500カ所の定点施設からの報告がなされている。その集計結果によるとMDRPの分離状況は図2のようになっている。平成15年までは持続的に症例報告数が増加する傾向が認められたが、その後やや減少した感がある。ただしMDRPと関連が高いメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌は1996年にはじめて緑膿菌で発見されて以降増加傾向にあるため、今後MDRPが増加することはあっても減少することは難しいであろうと思われる。また現在、全国的には緑膿菌全体の1



国立感染症研究所感染症情報センター感染症報告数一覧をもとに作成

図2 MDRP感染症例の報告数の推移

～数%程度の分離率と考えられている MDRP であるが、さらに高い頻度で分離されている施設もあり、今後の増加が懸念されている。

IV. MDRP の拡大するルート

東京医科大学病院において MDRP が分離された症例の臨床的背景を調べてみると、病棟や診療科、入院時期などいずれの点においても異なっている場合が多いのに対し、ほぼ全体に共通していた点としては過去に入院歴を有しているということであった(表2)。さらに詳細な背景について調査したわけではないので、より明確なリスクを解析することは困難であるが、院内環境にすることが MDRP 感染のリスクを高めるひとつの因子であることは間違いないであろう。

病院の中で MDRP が拡大するルートについては、確実に解明されているわけではない。緑膿菌は特に湿潤環境に定着しやすいため、病院環境内では水回りを中心とした場所に定着しやすい菌である。それなら MDRP も洗面所などの水回りから分離されるかということ、患者発生の際に病棟内の環境調査を行っても MDRP が分離される可能性は高くない。しかし緑膿菌は感染患者の尿、便、膿および気道分泌物などから分離されることも多く、これらの排泄物や分泌物が汚染源となる可能性も否定できない。また

病院のスタッフが感染患者の処理を行う際に手指や器材などが菌に汚染され、それらを介して他の患者に菌を伝播してしまう可能性も考えられる。特に喀痰や気道分泌物内に MDRP が混在している場合には、激しい咳や痰の吸引などに伴って、飛沫が周囲に飛散する場合がある。さらに物理的に離れた場所から同じ起原と考えられる MDRP が広がり、調査の結果、ポータブル X 線装置を用いた撮影によって院内で伝播したと思われる事例も報告されている⁵⁾。

V. MDRP 感染症の臨床的背景

緑膿菌は弱毒菌であるため、健常者の場合、菌が体内に入ったとしても単なる保菌にとどまり感染症を発症することはない。一方、感染防御能がなんらかの疾患または医原的要因で低下した免疫不全患者、いわゆるコンプロマイズド宿主においては、本菌による感染症が成立しやすい。MDRP を含む緑膿菌は全身のどの部位においても感染を起こすが、気管内挿管例や尿道カテーテル挿入例などでは、長期間の体内異物の存在によってバイオフィルムを形成し、生理的な菌の排除機構が障害され、除菌が困難になっている例も多い。また化学療法後などで好中球数が極端に減少した状態においては、重篤な感染症に発展しやすく、敗血症あるいは敗血症性ショックなどの状態に陥りやすい。

表2 MDRP が分離された入院患者の各種背景

番号	基礎疾患	検査日	検査材料	診療科	病棟	入院歴
1	食道癌	2004年10月	気管内吸引痰	消化器外科	A	あり
2	肛門周囲膿瘍	11月	気管内吸引痰	泌尿器科	B	あり
3	心房内血栓	11月	中間尿	心臓血管外科	C	あり
4	結腸癌	12月	血液	消化器外科	C	あり
5	肺癌, 糖尿病	2005年1月	吸引痰	呼吸器外科	D	あり
6	急性胆嚢炎	1月	カテーテル尿	消化器内科	E	あり
7	直腸癌, 心不全	7月	気管内吸引痰	循環器内科	F	あり
8	悪性リンパ腫	8月	褥瘡	血液内科	G	なし
9	大腸憩室腹壁穿破	9月	膿	消化器外科	C	あり
10	シェーグレン症候群	9月	中間尿	血液内科	H	あり
11	直腸癌	10月	吸引痰	消化器外科	C	あり

ただし、もしMDRPが患者の体内に侵入したとしても、それだけで他の常在菌を抑えてMDRPだけが増殖し、感染を発症するとは考えにくい。そこでもう1つ重要なMDRP感染の要因として抗菌薬の投与が考えられる。Nouerら⁶⁾はMDRPの感染あるいは保菌例についてその患者背景を調査し、キノロン系および第4世代のセフェム系抗菌薬の使用が有意なリスクファクターであったと報告している。またAloushら⁷⁾は複数の抗菌薬投与が重要な要因となっていることを報告している。これらの結果から特定の抗菌薬に限ってMDRP感染の責任を負わせることは困難であるが、いずれにしても広域あるいは複数の抗菌薬投与はMDRP感染のリスクを高めるであろうことは想像に難くない。おそらく国内においてはカルバペネム系抗菌薬の使用頻度が高いことを考慮すると、カルバペネム系抗菌薬の長期間の投与が重要なリスクになっているものと思われる^{8,9)}。実際に私達が調査した範囲では、MDRP感染患者の半数以上にカルバペネム系抗菌薬の使用歴があることが明らかになっている。MDRPが保菌状態の患者に広域抗菌薬が投与された場合、常在菌は減少するが、逆にMDRPは選択的に増殖し、最初は少ない菌数のMDRPが感染症を発症できるまでの菌量に増加してしまうことが発症の重要な要因になっていると推測される。

VI. MDRP 感染症の診断

MDRP感染症の診断は、臨床検体から本菌を分離・同定し、薬剤感受性試験によってイミペネム、シプロフロキサシン、およびアミカシンの3種類の薬剤に対して耐性であることを証明することによってなされる。ただしMDRPが分離されたとしても、感染症に至っているのか、あるいは保菌状態に止まっているかの鑑別は必ずしも容易ではない。血液からMDRPが分離された場合は、少なくとも菌血症の状態であり起炎菌としての診断がなされるが、もし気道分泌物などから本菌が分離されたとしても

肺炎としての所見が認められなかったり、菌量が少量であった場合は、単なる定着菌として扱う場合もある。さらにMDRPの分離例では、MRSAなど他の耐性菌が同時に分離される例も少なくないため、どの菌が起炎菌となっているかの判断がかなり困難な状況も考えられる。

VII. MDRP 感染症の治療

緑膿菌に有効とされる抗菌薬はこれまでに多く開発されてきた。しかしMDRPについては現在、国内で販売されている抗菌薬の中で、実質的に単独で有効性が期待できる抗菌薬はないのが現状である。いわば現時点ではMDRPに対しては通常の治療法では手も足も出ない、というのが実状と考えられる。しかしMDRPに対して決定打となる方策はなくとも、現時点で可能な対応は2種類ある。その1つは、*in vitro*において有効性が証明されているポリミキシンBあるいはコリスチン（Colistin）の使用である。ただしポリミキシンBは内服と局所投与のみでしか投与されず、国内で注射用としては使用されていない。一方、コリスチンは現在国内では販売されていないので海外から輸入しなければならない。すでに国内においてもコリスチンを投与して有効であった例が過去に報告¹⁰⁾されているが、臨床における効果は7割程度^{11,12)}なので、必ずしも特効薬とは考えられない。

もう1つの方策としては、抗菌薬の併用療法である。前崎らはMDRPの臨床分離株を用いて、抗菌薬10種類の併用効果について検討し、試験管内併用効果で相乗効果を示す菌株を最も多く認めた組み合わせは、アミカシン（amikacin）とアズトレオナム（aztreonam）であったと報告¹³⁾している。舘田らは、MDRPの各分離株に対して併用療法を行う際に、最も適した抗菌薬の組み合わせを調べるために“ブレイクポイント・チェッカーボード法”という検査法を提案¹⁴⁾している。本法は96穴マイクロプレートの各ウェルにブレイクポイントの濃度に合

おわりに

緑膿菌は、非常に環境に適応する能力が高い菌である。これまで長い期間にわたって院内感染の主要な菌として居座り続けたのも、この菌の持つしぶとさがひとつの理由と考えられる。MDRPはさらにすべての薬剤に対して耐性を獲得し、そのしぶとさも極まった感がある。現在、MDRPは緑膿菌全体の1～数%を占めているが、今後その比率はおそらくさらに高まってくるであろうと思われる。そう考えると、感染症を専門とする医師に限らず、抗菌薬の処方を行う医師の誰もがこの菌の存在を意識しておくべきであり、さらに不幸にしてMDRP感染例が出た場合は、各種職域のスタッフが一丸となってその拡大を抑える努力が必要になるものと思われる。

文 献

- 1) 松本哲哉, 館田一博: 多剤耐性緑膿菌. 治療. **82** (増): 454-461, 2000.
- 2) 松本哲哉, 山口恵三: 緑膿菌感染症. 日本内科学会誌 **91**: 2927-2933, 2002.
- 3) 荒川宜親: 多剤耐性緑膿菌について (idsc.nih.go.jp/disease/MDRP/MDRP-7b.pdf)
- 4) 平潟洋一: 緑膿菌の耐性化に対する対処法はあるのか? 最新医学. **61**: 224-229, 2006.
- 5) 二本柳伸, 平田泰良, 赤星透他: X線撮影による伝播と推測した多剤耐性緑膿菌の院内感染事例. 感染症誌 **80**: 97-102, 2006.
- 6) Nouer SA, Nucci M, de-Oliveira MP, et al.: Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* **49**: 3663-3667, 2005.
- 7) Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, et al.: Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother.* **50**: 43-48, 2006.
- 8) 石井良和: 多剤耐性緑膿菌. *Medical Practice.* **22**: 2097-2098, 2005.
- 9) 朝野和典: 多剤耐性緑膿菌・腸球菌感染症. 臨床透析. **22**: 203-208, 2006.
- 10) 遠藤理香, 石黒信久, 菊田英明: 多剤耐性緑膿菌による慢性気管支炎の増悪に静注用コリスチン製剤が有効であった嚢胞性線維症の1例. 感染症誌. **79**: 945-950, 2005.
- 11) Kallel H, Bahloul M, Hergafi L, et al.: Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. *Int J Antimicrob Agents.* **28**: 366-369, 2006.
- 12) Giamarellou H.: Treatment options for multidrug-resistant bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* **4**: 601-618, 2006.
- 13) 前崎繁文, 山口敏行, 橋北義一他: 臨床分離薬剤耐性緑膿菌における各種抗菌薬の併用効果の検討. *Jap J Antibiotic.* **59**: 11-20, 2006.
- 14) Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, Yamaguchi K.: 'Breakpoint Checkerboard Plate' for screening of appropriate antibiotic combinations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Scand J Infect Dis.* **38**: 268-272, 2006.