

「耐性菌対策に細菌学的検査をどう生かすか」 基礎教室の立場から—グラム陰性菌について—

◎中野 竜一¹⁾
奈良県立医科大学 微生物感染症学講座¹⁾

薬剤耐性菌は臨床の現場において、各種感染症としてのみならずアウトブレイクなど医療関連感染の原因菌としても重要である。これまでは医療機関の中で想定されていた問題であったが、現在市中にも拡散しており、さらには流行している海外から輸入感染症として流入する可能性もあるため、耐性菌の出現・伝播拡散についてはより一層注目する必要がある。このような背景を受け世界各国は、薬剤耐性菌問題を克服するためのアクションプランを制定するなどして取り組んでいる。

そんな中、世界保健機関（WHO）は緊急性が高い薬剤耐性菌のリストを初めて公表した。最も緊急性の高い「重大」の区分には、第3世代セフェム耐性もしくはカルバペネム耐性を示すグラム陰性桿菌が分類された。その他にもコリスチン耐性株やアミノグリコシド耐性株なども出現してきており、薬剤耐性グラム陰性桿菌に対する対策の重要性はさらに増してきている。

まず第3世代セフェム耐性腸内細菌科は、特に大腸菌で分離頻度が高く本邦では10～20%の割合で分離される。中国や南アジアなどでは既に50%を超えている地域もあり、さらにフルオロキノロンやホスホマイシンなど多剤耐性を示す株も報告されるようになってきた。耐性遺伝子はCTX-M型β-ラクタマーゼが優性を占めており、世界的にはCTX-M-15が蔓延しているが、本邦ではCTX-M-14やCTX-M-27が優勢である。この2つは1アミノ酸の違いであるもののゲノム型、プラスミド型ともに大きく異なる特徴があり拡散様式も異なるため、感染対策もそれぞれで考慮する必要がある。これらCTX-M型産生大腸菌は健常人や家畜・動物の間にも拡がりつつある。食肉などを通じて拡がっていることが想定されるが、家畜が保有する耐性菌と特徴が異なるため、その伝播の可能性は低い。健常人のCTX-M型産生菌の特徴を調べると医療機関で分離されるものと同様であることから、ヒトの間で拡がっていると推測される。

CTX-M型β-ラクタマーゼは現在200以上に型別されるが、いずれもβ-ラクタマーゼ阻害剤のクラバン酸（CVA）で阻害される特徴があるため、薬剤感受性結果よりその存在を推測することができる。そのためCVAを用いたダブルディスク法（DDST）は、確認試

験として有効に検出する事が可能である。

次に最も注目されているのが、カルバペネム耐性腸内細菌科（CRE）である。カルバペネムは特効薬的に扱われていることから、「悪魔の細菌」とも称され、生命を脅かす危険性を指摘されている。本邦における分離頻度は0.2%程度と低いが、5類全数報告疾患に指定し監視体制を整えている。CREの多くがカルバペネマーゼを産生しており、本邦ではIMP型を産生するのがそのほとんどである。西日本で多いIMP-6産生株はCTX-M-2も同時に産生しているものが多く、ゲノム型やプラスミドの特徴など多くの類似点がある。これらカルバペネマーゼ遺伝子はプラスミド上にコードされていることから、これまでに異菌種に拡散したアウトブレイク事例も報告されている。分離頻度の低い本邦で特に注意が必要なのが、海外からの輸入感染症としての持ち込みである。海外では10%以上と高い分離頻度を示す地域が散見され、耐性遺伝子はIMP型が少なく、NDM型やVIM型、KPC型、OXA-48型などが地域特異的に検出されている。またフルオロキノロンやアミノグリコシドなど多剤耐性株が多いのも特徴である。さらに近年では、プラスミド性のコリスチン耐性遺伝子を保有するCREの存在も報告されており、選択薬の喪失が危惧される深刻な状況である。

これらカルバペネマーゼ産生株の検出法であるCIM法やmCIM法は、耐性遺伝子型に関わらず高感度に検出することができるため、網羅的解析として有効である。耐性遺伝子の型別はPCR法などが必要であるが、本邦で多いIMP型やNDM型、VIM型についてはDDSTを用いたSMA法で検出可能である。KPC型はmodified Hodge testやボロン酸を用いたDDSTで検出・識別が可能である。さらに最近では、イムノクロマト法やLAMP法も開発されており、容易にかつ迅速にカルバペネマーゼ産生株を検出・識別することが可能となってきた。

各種耐性菌にはそれぞれ特異的な特徴があるため、患者背景や薬剤感受性などの特徴を考慮する必要がある。それぞれの特徴を理解した適切な検査法を実施し、よりの確に耐性菌の検出・識別が可能になると思われる。