



2013年10月23日放送

「“悪夢の耐性菌”カルバペネム耐性腸内細菌科菌種（CRE）」

名古屋大学大学院 微生物・免疫学教授
荒川 宜親

はじめに

人類が抗生物質などの抗菌薬を発見し細菌感染症の治療に用いるようになり半世紀以上が経過しました。この間に150種類以上の抗菌薬が実用化され1980年代には、細菌感染症の治療が大きく進歩し、細菌感染症は、「もはや克服された病気」、「過去の病気」という誤解や錯覚が生じるほどの大きな成果が見られました。しかし、同時に、1980年代より、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やバンコマイシン耐性腸球菌などが、全世界的に広がりはじめ、1990年代に入ると、新たに、ESBL産生菌や多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクターなどの多剤耐性菌が問題となりはじめ、2000年代に入ると、さらに、カルバペネムに耐性を獲得した肺炎桿菌などが臨床現場のみならず、市中でも広がり始め、最近、海外の医療関係者の間でそれらは「Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*」、略してCREと呼ばれるなど大きな関心事となって来ました。

図1 「腸内細菌科の菌種」に含まれる細菌としては

- ◆ヒト腸管**常在性**の菌種として
 クレブシエラ属菌 (*Klebsiella* spp.)
Klebsiella pneumoniae: 和名は肺炎桿菌
Klebsiella oxytoca
 大腸菌 (*Escherichia coli*)
 セラチア属菌 (*Serratia* spp.)
 エンテロバクター属菌 (*Enterobacter* spp.)
Enterobacter cloacae
Enterobacter aerogenes
 シトロバクター属菌 (*Citrobacter* spp.)
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
 プロテウス属菌 (*Proteus* spp.)
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
 など多数
- ◆ヒト腸管**非常在性**で**強病原性**の菌種として
 サルモネラ属菌 (*Salmonella* spp.)
 赤痢属菌 (*Shigella* spp.)
 エルシニア属菌 (*Yersinia* spp.)
 など

ーロメモ
 「腸内細菌」と「腸内細菌科の細菌」とは、違います。
 一般的に「腸内細菌」と呼ばれている細菌には、整腸作用等があるとされ「善玉菌」と呼ばれることもある。乳酸菌や腸球菌などのグラム陽性菌に属する菌種を含める場合が多いです。しかし、これらの菌種は、「腸内細菌科の菌種」ではありません。

ーロメモ
 「腸内細菌科の細菌」は、血液中に入ると特に危険。
 「腸内細菌科の菌種」は、グラム陰性桿菌というグループに属し、このグループの細菌は、細胞膜にリポ多糖(LPS)を含んでいるため、菌が血液中に侵入すると、LPSはエンドトキシンとして作用し、発熱や血圧低下、多臓器不全を誘発し、患者が死亡することがあります。

作成者 荒川宜親 無断転載禁止

CREの警戒点・問題点

近年、カルバペネム耐性を獲得した腸内細菌科の菌種が CRE として海外で警戒されるようになった理由の第一は、この耐性菌が、細菌感染症の治療に用いられる抗菌薬の中で「最後の切り札」的抗菌薬の一つであるカルバペネム系の抗生物質に対し耐性を獲得しているからです。カルバペネム系抗生物質の中で最初に実用化されたのはイミペネムで、シラスタチンとの合剤として、我が国では1987年に、チエナムという製剤名で発売が開始されました。発売当時、各種の病原細菌、特にセフェム系薬に耐性を獲得した緑膿菌などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌や腸内細菌科に属する肺炎桿菌、大腸菌などによる感染症にも有効性が高かったことから、我が国の医療現場では1990年代には好んで投与されました。その後イミペネムに続きパニペネムやメロペネム、ピアペネム、ドリペネムなどの各種のカルバペネム系抗生物質が相次いで開発、実用化されてきました。

問題視されている二点目の特徴としては、最近問題となっているカルバペネム耐性菌は、カルバペネム系のみならず、セフェム系はもとより化学構造や作用機序が異なるフルオロキノロン系やアミノ配糖体系などの広範な抗菌薬に多剤耐性を獲得しているという点です。これは、カルバペネム耐性菌は、カルバペネム系の抗生物質を分解して不活化するカルバペネマーゼという酵素のみならず、セファロスポリン系やセファマイシン系などのβ-ラクタム薬を分解する各種の酵素、つまり、β-ラクタマーゼやセファロスポリナーゼなどを同時に産生する場合が多く、さらに、アミノ配糖体系の薬剤やフル

図2 CREとは何か？

◆「カルバペネム耐性腸内細菌科の菌種:CRE」とは何か？

図1に示した細菌の中で、カルバペネム(図3)に耐性を獲得した菌のことです。

◆ CREとしては、どのような菌種が特に問題となるのか

多くは、肺炎桿菌(*K. pneumoniae*)、その次に大腸菌(*E. coli*)が多い。

◆ CREが問題視される理由

1. 病院内での院内感染症の起因菌として問題となる。
2. ヒト腸管常在性の細菌であり、市中感染症の肺炎や尿路感染症の起因菌にもなる。
3. カルバペネム系のみならず、フルオロキノロン系やアミノ配糖体系にも多剤耐性を獲得している傾向が強い。

ーロメモ

「尿路感染症」の治療薬として、フルオロキノロンを処方する際は注意が必要。

尿路感染症の主たる起因菌は大腸菌ですが、大腸菌におけるフルオロキノロン耐性率は、2012年には30%以上に達している為、薬剤感受性試験の結果を考慮した上で、適切な抗菌薬を選んで処方する必要性が高まっています。特に、CRE株では、フルオロキノロン耐性株や多剤耐性株が多いので、その点について特に配慮が必要となっています。

作成者 荒川宣親 無断転載禁止

図3 「カルバペネム」とは、どのような特長を持った抗菌薬か

特長:カルバペネム系抗菌薬は、多くの細菌が産生するペニシリナーゼやセファロスポリナーゼにより分解され難く安定なため、それらを産生する細菌による感染症にも有効性が期待される。

◆合剤としては

チエナム(イミペネムとシラスタチンの合剤):注射薬
カルベニン(パニペネムとベタミブロン合剤):注射薬

◆単剤としては

メロペン(メロペネム):注射薬
オメガシン(ピアペネム):注射薬
フィニバックス(ドリペネム):注射薬
オラペネム(テビペネム ピボキシル):経口薬
エルタペネム(国内未販売)

ーロメモ

経口薬の「ファロベネム(ファロム)」は「カルバペネム」ではありません。

ファロベネムは、イミペネムやメロペネムなどの他のカルバペネム薬と同様に、その語尾が「ベネム」となっているため、カルバペネムに属すると混同されやすいですが、この薬は「ベネム系」に属する薬で、「カルバペネム系」ではありません。

作成者 荒川宣親 無断転載禁止

カルバペネム系薬の共通構造



オロキノロン系の薬剤にも耐性を与える別の耐性メカニズムを獲得しているからです。つまり、海外で警戒されつつある新型カルバペネム耐性菌は、「最後の切り札」であるカルバペネムのみならず、国内や海外で認可されているほぼ全ての抗菌薬に耐性を獲得した多剤耐性菌であるということです。

三点目としては、これらの新型耐性菌が血液中に侵入すると死亡率が高いという点です。肺炎桿菌や大腸菌はグラム陰性菌のため、細菌の外膜にリポ多糖体を持っておりこれは、強い毒性を持ちエンドトキシンと呼ばれています。グラム陰性菌が腎盂炎や肺炎などの感染巣から血液中に侵入すると、セラチアによる点滴の汚染で問題となったように、患者さんは発熱などとともにエンドトキシンショック、血圧低下を呈し、さらに多臓器不全なども引き起され、場合によっては死亡の原因ともなります。多剤耐性株が血液中に侵入した場合には、普通の菌による場合と異なり、抗菌薬を用いても治療の効果が得られにくく、予後が不良で海外では最大 50%が死亡すると報告され、「致命的細菌」としても恐れられています。

問題視されている四点目の特徴ですが、最近、新たに問題となっている多剤耐性菌は、ヒトの大腸などに長く定着し易い、肺炎桿菌や大腸菌などの「腸内細菌科の菌種」である点です。これまで問題となって来た、多剤耐性のグラム陰性菌としては、緑膿菌やアシネトバクター・バウマニという菌種が主でした。これらの耐性菌は、主に病院に入院している患者さんで問題となる菌種ですが、市中で健康な生活を送っている健常者に対しては、殆ど影響が無い菌種です。しかし、大腸菌や肺炎桿菌などの菌種は、入院患者とともに市中で普通に生活している健常者でも膀胱炎や腎盂炎、肺炎などの感染症の原因となることがある菌種で、多剤耐性菌の問題が、市中にも広がり始めているということです。その結果、これまで、大腸菌などによる尿路感染症では、フルオロキノロンの経口投与が一般的に行われて来ましたが、多剤耐性株の場合は、フルオロキノロン耐性を獲得しているので、その効果が期待できないばかりか、フルオロキノロンの投与で逆に耐性株を選択的に増殖させてしまう危険性もあり、その点、外来患者さんにおいても特に注意が必要になりつつあります。

五点目としては、肺炎桿菌や大腸菌は、通常は下痢毒素や腸管毒素などを産生しないため、腸内に保菌していても、下痢や腹痛などの症状が出現しません。つまり、カルバペネム耐性の肺炎桿菌や大腸菌を腸内に持っていて通常は何の症状も出ないので、発見がおくれ、その結果、感染や伝播を防止する対策もおくれ、気がついた時には、病室・病棟内の複数の患者さんに広がってしまっているという事態が起きるからです。

六点目としては、カルバペネム耐性に関与するカルバペネマーゼの遺伝子が、菌株や菌種を越えて広がる伝達性のプラスミドにより媒介されている点です。その結果、これらのカルバペネマーゼの遺伝子は、肺炎桿菌や大腸菌と言った菌種から、セラチアやエンテロバクター、シトロバクターなどの様々な菌種に広がりつつあることです。

カルバペネマーゼ

カルバペネムを分解する酵素、いわゆるカルバペネマーゼとしては、現在のところ大きく分けて3種類のものが知られています。

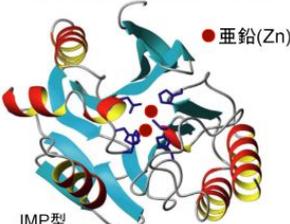
その一つは、2010年8月に世界的に問題となったNDM-1と呼ばれるカルバペネマーゼです。NDM-1は、メタロ-β-ラクタマーゼと呼ばれる金属酵素の一つで、酵素の活性中心に亜鉛を持っており、この亜鉛に配位結合した水分子によりカルバペネムのβ-ラクタム環を加水分解します。メタロ-β-ラクタマーゼの仲間には、日本で最初に確認されたIMP型やイタリアで最初に発見されたVIM型などがあります。現時点で、IMP型はアジアから欧州各国、VIM型は欧州地域からアジア地域を含む世界各国、NDM型は、インドやパキスタン地域から欧州、アメリカ、オセアニア、アフリカなど世界各地に広がりつつあります。最近では、アシネトバクター属菌でもNDM産生株が出現しており、その広がりが警戒されています。

2つめのカルバペネマーゼは、KPC型で、1990年代の終わりに、米国の東海岸地域

図4 「カルバペネマーゼ」とは何か

カルバペネマーゼ: 種々の細菌によって産生されるペニシリナーゼやセファロスポリナーゼの仲間の酵素(β-ラクタマーゼ)であるが、それらが分解し難いカルバペネム系抗生物質をも分解する能力を有する酵素。

- ◆以前から知られているカルバペネマーゼとしてはIMP型やVIM型などのメタロ-β-ラクタマーゼ
- ◆近年新たに問題となってきたカルバペネマーゼとしては
 1. NDM型メタロ-β-ラクタマーゼ
 2. KPC型カルバペネマーゼ(KPC-2やKPC-3など)
 3. OXA-48型カルバペネマーゼ(OXA-48やOXA-181など)がある。



IMP型
メタロ-β-ラクタマーゼ

●亜鉛(Zn)

一ロメモ
「メタロ-β-ラクタマーゼ」とは何か
左の図に示すように、酵素の活性中心に亜鉛を保持しており、カルバペネムを効率よく加水分解することができる一群の酵素(β-ラクタマーゼ)。

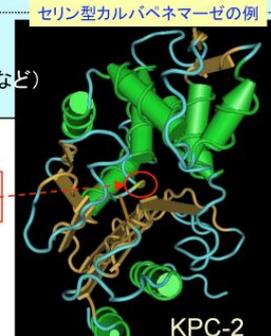
作成者 荒川直樹 無断転載禁止

図5 「カルバペネマーゼ」の種類と特長は

種類: カルバペネマーゼには、**メタロ型**と**セリン型**の二種類がある。

- ◆**メタロ型**: 酵素の活性中心に金属である亜鉛を持つタイプ(図4参照)
 - NDM型
 - IMP型カルバペネマーゼ(IMP-1やIMP-2など)
 - VIM型カルバペネマーゼ(VIM-2など)
 - その他、SPM型、GIM型、SIM型、SMB型などがある。
- ◆**セリン型**: 酵素の活性中心にセリンを持つタイプ
 - KPC型カルバペネマーゼ(KPC-2やKPC-3など)
 - OXA-48型カルバペネマーゼ(OXA-48やOXA-181など)
 - GES型カルバペネマーゼ(GES-5など)

セリン型カルバペネマーゼの例



KPC-2

一ロメモ
「セリン型」と「メタロ型」は、遺伝的に異なる起源から出現した全く別種の酵素である。
CN結合を加水分解するタンパク分解酵素にも、セリンプロテアーゼとメタロプロテアーゼがあるが、それらが全く異なる起源を有しているのと同じような関係にある。

活性中心のセリン残基

作成者 荒川直樹 無断転載禁止

図6 「カルバペネマーゼ産生菌」の世界的動向は

- ◆**メタロ型**:
 - NDM型- - インド/パキスタン地域から、欧州、さらに世界中に拡散中。
 - IMP型- - アジア地域に多いが、欧州等にも拡散中
 - VIM型- - 欧州地域に多いが、アジア等にも拡散中
 - SPM型- - 南米地域に多い。
 - GIM型、SIM型、SMB型- - 地域的に検出されているが、拡散はしていない。
- ◆**セリン型**:
 - KPC型カルバペネマーゼ- - 北米から南米、欧州、南アフリカ、中国などに拡散
 - OXA-48型: トルコから、欧州、北アフリカ、アジアに拡散中
 - GES型: 散発的であるが、南アフリカなどから報告有り。

一ロメモ
「米国CDCは、なぜ、CREに関して警告を発したか？」

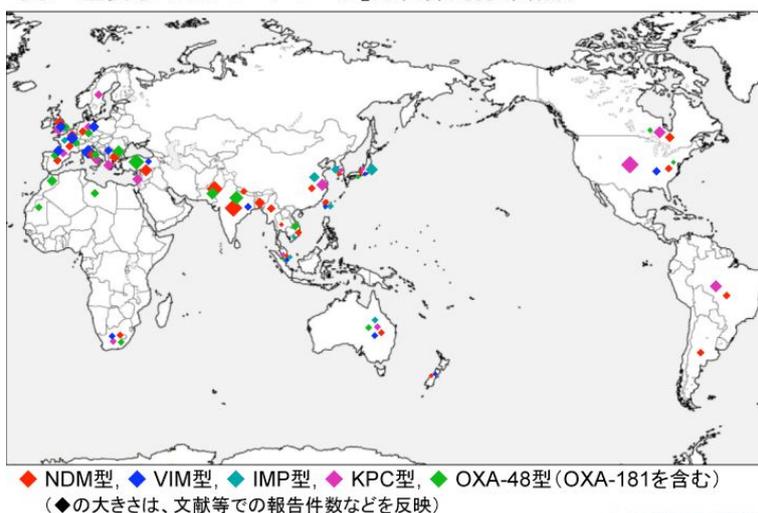
1. 過去十年の間に全米の病院に急速に拡大した。
2. カルバペネム系以外にも、フルオロキノロン系やアミノ配糖体系などにも多剤耐性を獲得している。
3. 血流感染症を引き起こすと最大で半数が死亡する。
4. カルバペネム耐性に関与する遺伝子がプラスミド媒介性であり、他の菌株や菌種に伝達する。
5. 日常的な検査では、カルバペネマーゼ産生株を識別することが難しい場合がある。
6. 患者が、カルバペネマーゼ産生株を腸内などに保菌していても、通常では無症状で発見が遅れ、感染防止策や伝播防止対策が後手になることがある。

作成者 荒川直樹 無断転載禁止

で検出され始め、2012年には、米国のほぼ全ての州で検出されるようになり、米国 CDC は、2013年の3月に米国全土の医療関係者等を対象に、「悪夢の耐性菌」などの表現を用いて警告を發表しました。KPC型はNDM型と異なり、メタロ-β-ラクタマーゼの仲間ではなく、一般的にESBLと呼ばれるβ-ラクタマーゼと同じ仲間属し、酵素の活性中心に亜鉛ではなくセリンというアミノ酸を持つセリン型カルバペネマーゼと呼ばれるタイプです。

3つめのカルバペネマーゼは、さきほどのKPC型と同じセリン型カルバペネマーゼに属するOXA型で、特にOXA-48というタイプを産生する株が主として肺炎桿菌などの腸内細菌科の菌種で増えています。OXA-48は、最初、2001年にトルコで分離されたカルバペネム耐性肺炎桿菌から発見されましたが、2009年あたりから、ベルギーやフランス、スペインなどの医療機関でアウトブレイクを引き起すようになり、現在、欧州全体やアジア地域に広がりつつあります。また、インドや他のアジア地域では、OXA-48に類似したOXA-181と名付けられた新型カルバペネマーゼも広がりつつあり、既に国内でも海外から来日したり、帰国した複数の患者さんからOXA-48やOXA-181を産生する肺炎桿菌が分離されています。

図7 主要な「カルバペネマーゼ」の世界的分布概況



作成者 荒川宜嗣 無断転載禁止

以上解説しました、新しい3種類のカルバペネマーゼやそれらの産生菌については、国内では検出や分離はまだ稀ですが、国立感染症研究所のHPにも紹介されているように、海外からカルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌などが、人々の移動とともに日常的に国内にも侵入し始めています。新型のカルバペネマーゼ産生菌については、前述したように、現在、病院等の細菌検査室で実施されている一般的な検査によって検出したり識別したりすることが難しい場合もあり、新型カルバペネマーゼの産生株を疑って詳しい検査を実施しないと見落とされる危険性もあります。

このような事態に直面し、国内の全ての医療関係者の方々は、新型薬剤耐性菌に関する海外事情や国内の状況を十分把握しつつ日々の診療にあたって頂くことが、これまで以上に重要になりつつあると言えるでしょう。