



2021年4月26日放送

## 「緑膿菌感染症に対する治療戦略～メタロβラクタマーゼ産生菌を中心に～」

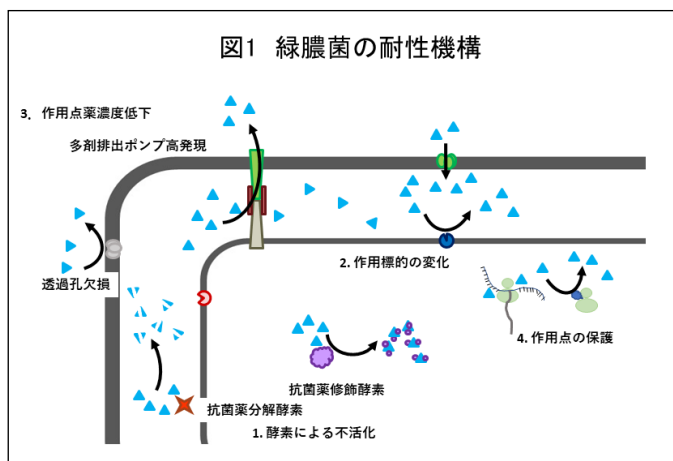
東邦大学微生物・感染症学感染制御学分野教授 石井 良和

### 緑膿菌とカルバペネム系薬

緑膿菌の仲間は、環境から植物、動物まで湿潤環境であれば、広く生息の場とすることができる、適応性の高い細菌です。緑膿菌の病原性は弱く、健常人に感染症の原因菌となる可能性は低いですが、免疫状態が低下した宿主における日和見感染症の原因となることが知られています。また、緑膿菌は先に述べましたが、その環境に適応しやすいという性質から、異物の取り込みを制限したり、一度取り込んだ異物をすぐに排出したり、取り込んだ異物が毒性を有する場合は、それを賦活化する能力にたけています。

緑膿菌による感染症に対する治療薬として、1980年代後半から2000年ごろまで多くβラクタム系薬が開発されました。その中にはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムと殺菌力を有する、メロペネムやイミペネムなどのカルバペネム系薬があります。カルバペネム系薬は、緑膿菌による感染症の治療にも汎用されています。

一方、緑膿菌は、このカルバペネム系薬に対して、先に述べた抗菌薬を菌体内に取り込まない、取り込んでしまった抗菌薬を排出あるいは分解することにより、カルバペネム系薬に耐性を示すことができます。その中で、最も強力と考えられる耐性機序が不活化酵素である、カルバペネム系薬を分解することができるβラクタマーゼである、カルバペネマーゼの産生です。カルバペネマーゼには様々な種類の酵素が報告されていますが、日本ではメタロβラクタマーゼと呼ばれる、酵素の活性中心に亜鉛イオンを保持するβラクタマーゼ主流となっています。ちなみに、メタロβラ

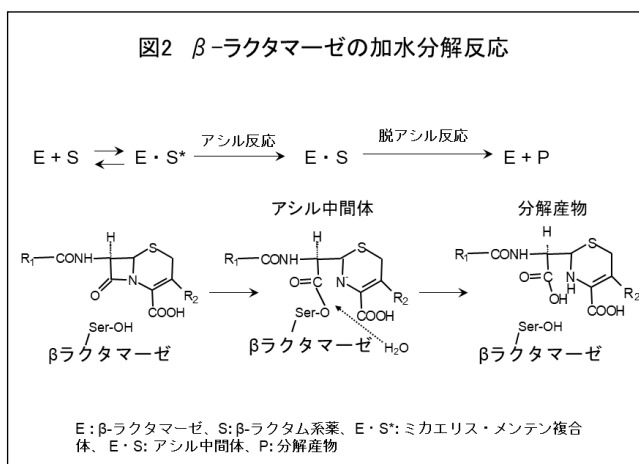


クタマーゼの活性中心から亜鉛を取り去ると、その活性は著しく低下します。

### メタロβラクタマーゼ

このメタロβラクタマーゼについてももう少し説明します。メタロβラクタマーゼは、多くのβラクタム系薬を分解しますが、モノバクタム系薬であるアズトレオナムを分解することが苦手です。一方、現在市販されているクラブラン酸やスルバクタム、タゾバクタムといったβラクタマーゼ阻害薬は、MBLに対して有効ではありません。したがって、メタロβラクタマーゼ産生緑膿菌による感染症に対するβラクタマーゼ阻害薬配合剤の有用性は限定的です。

カルバペネム耐性緑膿菌の中には、カルバペネマーゼを産生しない菌株が多く含まれます。これらの緑膿菌は、カルバペネム系薬が菌体内に入る際に利用する透過孔の欠損や異物排出システムの量の増加に加えて、本来カルバペネム系薬をあまり分解しないセファロスポリナーゼを大量に産生しているという特徴があります。これらのβラクタマーゼはカルバペネム系薬の分解速度は遅いことから、大量の抗菌薬の存在下では分解していないように見えますが、少量のカルバペネム系薬のみ存在する環境では、その分解が確認できます。したがって、透過孔の欠損あるいは、排出ポンプの亢進により菌体内に存在するカルバペネム系薬の濃度が低い環境で、これらのβラクタマーゼが大量に存在すると、耐性が認められます。



### 緑膿菌感染症の診断と治療

緑膿菌による感染症は、通常のグラム陰性菌による感染症と同様、尿路感染症、血流感染症、肺炎、腸管感染症など多岐にわたります。緑膿菌が分離されたとしても、必ずしも感染症の原因菌であるとは限りません。感染症の原因菌でなく、保菌状態と判断される場合は、抗菌薬を投与する必要はありません。緑膿菌の特徴として、院内感染症の原因菌として分離されることが多いことが挙げられます。これから、メタロβラクタマーゼ産生菌を含む緑膿菌による感染症の診断と治療について触れたいと思います。

緑膿菌はグラム陰性の通性好気性菌と呼ばれる、通常、酸素がなければ発育できない細菌の仲間です。日常の検査では、感染局所から分離された緑膿菌は生化学的性質をもとに同定します。その後、分離された菌株の薬剤感受性検査を実施して、その結果から有効と考えられる抗菌薬を選択して投与されます。耐性と判定された抗菌薬は投与され

ませんが、感性と判定された抗菌薬の中にも、耐性として判定すべき抗菌薬が含まれていることがあるので注意が必要です。例えばメタロβラクタマーゼ産生緑膿菌の薬剤感受性検査成績の結果で感性と判定されたβラクタム系薬は、すべて耐性に読み替えるのが一般的です。

それでは、抗菌薬選択のカギとなるメタロβラクタマーゼ産生の有無はどのようにスクリーニングするのでしょうか？最も簡便な方法は、薬剤感受性検査成績を参考に判断することです。繰り返しになりますが、メタロβラクタマーゼ産生緑膿菌は、モノバクタム系薬であるアズトレオナムを除き、カルバペネム系薬を含む多くのβラクタム系薬に耐性を示します。このような薬剤感受性パターンが見られたら、メタロβラクタマーゼ産生菌であることを疑うべきです。

次に必要があれば、メタロβラクタマーゼの産生の有無を確認します。先に述べたようにメタロβラクタマーゼは活性中心に存在する亜鉛を取り除くと、その活性を失ってしまうことから、キレート剤を利用することにより、その産生の有無を確認できます。最もメタロβラクタマーゼの確認で簡便に行えるのはディスク拡散法です。具体的には、供試菌株を塗抹した寒天培地上にイミペネムなどのカルバペネム系薬あるいはセフトジジムディスクを貼付します。そのディスクに隣接したところに、キレート作用を有するメルカプト酢酸ナトリウムを含有するディスクを貼付します。ディスク同士が隣接した部分に、阻止円径の拡張を認めた場合は陽性と判定します。

メタロβラクタマーゼの産生が疑われない、緑膿菌による感染症の治療には、薬剤感受性検査成績をもとに抗菌薬が選択されます。一般的には、抗緑膿菌薬であるピペラシリン/タゾバクタムやセフトジジムが選択されます。難治性あるいは重篤な場合は、カルバペネム系薬が選択されます。

メタロβラクタマーゼ産生緑膿菌による感染症の場合、現時点で単剤での治療は困難です。これまでの報告によるとアズトレオナムを軸にアミカシンやトブラマイシンなどのアミノ配糖体系薬の併用の有用性が示されています。ただし、緑膿菌が保有する耐性因子は多岐にわたるため、どの薬とどの薬の併用の有用性が高いのかについて確認する必要があります。その際に利用できるのが、ブレイクポイントチェッカーボードプレート、いわゆるB・Cプレートです。このようなツールを使用すると、より有用な併用薬の組み合わせを選択することができます。B・Cプレートにはコリスチンが搭載されており、コリスチンと他薬の組み合わせについても確認できます。なお、コリスチンは、重篤な副作用や耐性菌の出現についての報告があるので投与の際には注意が必要です。また、欧米からは多剤耐性緑膿菌に対するホスホマイシンの有用性が報告されています。ただ、我が国と外国のホスホマイシンは製剤が異なるため投与量が異なることから我が国では外国のブレイクポイントをそのまま使うことはできません。

一方、我が国でカルバペネム耐性緑膿菌の多くを占める、透過孔の欠損と多剤排出システムの亢進に加えてセファロsporin系薬分解型βラクタマーゼ大量産生株に対し

ではセフトロザン・タゾバクタムの有用性が指摘されています。セフトロザンは緑膿菌のこの酵素に極めて安定で、その安定性はカルバペネム系薬と同等です。また、近日中にセフトロザン・タゾバクタムの薬剤感受性検査ができるようになりますので、選択肢の一つとなることが期待されます。

日本ではいまだ上市されていませんが、セフィデロコールというセファロスポリン系薬が注目されています。この抗菌薬はメタロβラクタマーゼにほとんど分解されず、抗緑膿菌薬として期待されています。

緑膿菌感染症に使用される主要抗菌薬	
抗菌薬系統名	抗菌薬名
第三・第四世代セファロスポリン	セフトラジム セフェピム
モノバクタム	アズトレオナム
カルバペネム	イミペネム メロペネム
β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤	ピペラシリン-タゾバクタム セフトロザン-タゾバクタム
フルオロキノロン	シプロフロキサシン レボフロキサシン
アミノ配糖体	アミカシン
亜リン酸	ホスホマイシン
ポリミキシン	コリスチン

## おわりに

緑膿菌は、院内感染の主要な原因菌の一つであることから、感染防止策が極めて重要です。緑膿菌の性質として湿潤環境を好むことから水回りの環境整備が求められます。もちろん、ヒトの腸管内に生息している緑膿菌による内因性感染を防ぐことは困難です。病院内の環境整備を含む感染対策を行い、常に抗菌薬を適正に使用して緑膿菌による内因性感染のリスクを軽減し、緑膿菌による感染症が発生した場合は、薬剤感受性検査成績をもとに有効と思われる抗菌薬を適切に投与することが求められます。