

YAHOO! JAPAN
お知らせ ▶ ページディレクトリ ▶ 困ったときは? ▶ ヘルプ
《ツタヤ》で音楽ダウンロード www.discas.net
ツタヤならダウンロードもCDレンタルもOK!! 1曲99円から配信♪
インタレストマッチー 広告の掲載について

院内感染症と多剤耐性菌

マスコミでも院内感染の話題がしばしば取り上げられ、社会的なテーマとなっています。

人と動物での感染症および原因菌は全く同一ではありませんが、主要な感染症では概ね共通しています。

耐性菌は獣医療においても深刻な影響を及ぼします。

耐性菌の存在を知ること、あるいは耐性菌を疑うこと、は抗生剤と治療選択の可能性を広げます。

細菌感染は家庭内でも外でも病院でも発生します。とりわけ病院は、多種類の抗生剤を使用し、しかも抵抗力の弱った患者(動物)が多いことから、薬剤耐性菌が蔓延する危険性が高くなります。細菌は患者(動物)と医療従事者間で接触しながら広がります。耐性菌が院内で蔓延した状態が院内感染症として問題視されます。

院内感染は医療現場ではいつでも起こりえる事態で、その対策は極めて重要です。

無用な感染症を広げないために、治療環境の整備と医療者自身の手洗い消毒などの励行が必要です。

また、菌を耐性化させないために、あるいは耐性菌を早期に発見して治療できるように、適時の細菌培養と適切な抗生剤選択が必要です。実際には経験から抗生剤を選択することもあります。根拠なく漫然と使用することは避けるべきです。

抗生剤使用で感染が治らない時は、耐性菌の存在を考慮し、培養検査を実施します。

抗生剤が無効な耐性菌による全身感染症(肺炎や敗血症など)は致命的になります。

また、耐性菌に効果的な抗生剤はあっても、病院がその薬剤を揃えているとは限りません。院内感染のリスクを無視する病院では万一耐性菌が出たら治療は不可能です。

あるいは耐性菌が出現してから考えるといても、予備知識や使用方法を知らなければ効果的に投与できません。

抗生剤は決して万能薬ではありません。抗生剤を投与すれば感染症が解決できるという安易な考え方は危険です。

注釈)細菌に対する薬剤効果は、培養による感受性検査で評価します。
その基準はNCCLSで示されています。

(National Committee for Clinical Laboratory Standards)

(現CLSI; clinical and laboratory standard institute)

また、厚生労働省では2000年10月より「院内感染対策サーベイランス事業」を開始し、情報の収集、分析、還元を行っています。国立感染症研究所感染症情報センター(JANIS)

耐性のメカニズム

	機構	具体的な細菌
①	抗菌薬を不活化する酵素の産生	ESBLs産生肺炎桿菌 メタロβラクタマーゼ産生緑膿菌
②	標的部位の変化による親和性低下	MRSA, BLNAR, VRE
③	透過性低下	カルバペネム耐性緑膿菌
④	排出ポンプによる抗菌薬の汲み出し	緑膿菌、インフルエンザ菌、淋菌

β-lactamase

β-ラクタマーゼ (lactamase) の分類

class	タイプ	基質	産生菌	クラファン酸による阻害
A セリン	ペニシリナーゼ	ペニシリン	グラム陽性菌 腸内細菌 (K. pneumoniae, P. vulgaris)	+
	基質拡張型β-ラクタマーゼ (ESBLs)	ペニシリン セフェム(第1~3)	腸内細菌 P vulgaris	+ または ±
B メタロ (β)	メタロβラクタマーゼ	ペニシリン セフェム(第1~3) カルバペネム イミゾリム	S maltophilia B fragilis 緑膿菌 S marcescens	+
C セリン	セファロsporinナーゼ	セフェム(第1)セフトロキサリン	グラム陰性桿菌	-
D セリン	ペニシリナーゼ (OXA=オキサシリン)	オキサシリン ペニシリン	腸内細菌 緑膿菌	±

(南江堂 疾病と病態生理 2008より抜粋)

問題とされる代表的な耐性菌

A). ブドウ球菌属 (Genus Staphylococcus)

ブドウ球菌は皮膚などに常在するグラム陽性球菌です。(グラム染色に染まる球形の細菌。GPC; gram positive cocci)

ブドウ球菌は、コアグラーゼ陽性 (coagulase positive) の黄色ブドウ球菌と、コアグラーゼ陰性の表皮ブドウ球菌に大別されます。

ブドウ球菌は強毒菌で感染巣の壊死や膿瘍の、さらには全身散布病巣を作りやすい性質があります。ペニシリン系やセフェム系抗生剤の多用

により、ブドウ球菌は薬剤に抵抗性の構造遺伝子(mec遺伝子)を持つようになり耐性化します。

A-1) MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)

(Methicilline-resistant Staphylococcus Aureus)

1980年代より世界的に出現し、現在もっとも頻度の高い耐性菌で社会問題になっています。

ブドウ球菌感染は毒性が強く、MRSAの病原性は一般のブドウ球菌 MSSA(メチシリン感受性ブドウ球菌) (Methicilline-sensitive Staphylococcus Aureus)と同じで、肺炎、敗血症、創感染症などを引き起こし重篤化します。ブドウ球菌は特有の毒素(toxic shock syndrome toxin-1;TSS-1)を有し、ショック状態を容易に起こします。

MRSAに対しては、たとえ感受性があってもβ-ラクタム剤は使用できません。使用によって容易に高度耐性化し、早晚無効になるからです。

MRSA 4μg/ml ≡

≦ 10mm

A-2) MRSE (メチシリン耐性表皮ブドウ球菌)

(Methicilline-resistant Staphylococcus epidermidis)

毒性はMRSAよりも少ないのですが、カテーテルなどの異物時の院内感染として重要です。

MRSAとMRSE対策:

ブドウ球菌は接触によって感染するため接触予防策(contact precaution)が大切です。最も重要なのは手洗いで、1処置1手洗いが基本です。流水や石けん手洗いよりはアルコールを用いた手洗いがもっとも有効とされます。

耐性ブドウ球菌に効果のある(感受性のある)抗生物質は、グリコペプチド系のバンコマイシン(VCM; vancomycin)、テイコプラニン(TEIC; teicoplanin)、あるいは、アミノ配糖体のアルベカシン(ABK; arbekacin)などがあります。

表1 抗MRSA薬の特徴

(日本感染症学会より)

分類	グリコペプチド		アミノグリコシド	オキサゾリジノン
一般名	塩酸バンコマイシン(VCM)	テイコプラニン(TEIC)	硫酸アルベカシン(ABK)	リネゾリド(LZD)
商品名	バンコマイシン	タゴシッド	ハベカシン	ザイボックス
作用メカニズム	細胞壁合成阻害	細胞壁合成阻害	蛋白合成阻害	蛋白合成阻害
抗菌作用形式	殺菌的作用	殺菌的作用	殺菌的作用	静菌的作用
PK/PD	AUC/MIC Time above MIC	AUC/MIC Time above MIC	Cmax/MIC AUC/MIC	AUC/MIC Time above MIC
	有効性確保と副作用防止のため、血中濃度モニタリングが望ましい。 腎機能低下時は、用法用量の調整が必要である。	有効性確保と副作用防止のため、投与開始後3~5日のトラスフ値(最小血中濃度)が望ましい。 腎機能低下時は、用法用	有効性確保と副作用防止のため、血中濃度モニタリングが望ましい。 腎機能低下時は、用法用量の調整が必要である。	

		量の調整が必要である。			
組織移行	○ 胸水・腹水への移行良好。肺へは血中濃度の1/3~1/5。髄液、骨、関節液にも移行する。	○ 心臓、肺、骨への移行良好。 心臓：血中濃度の1~3倍(1h後) 肺：血中濃度の30%(24h) 骨：血中濃度の1.2倍(24h)	○ 胸水、腹水、滑膜液への移行良好。 しかし、髄液への移行は不良。	◎ 肺、骨への移行は良好。 肺胞液：血中濃度の4倍。 骨：血中濃度の60%。	
グラム陽性菌	○	○	○	○	
グラム陰性菌	X	X	○	X	
主な副作用	腎臓障害 第8脳神経障害 Red Neck (red man) 症候群*	肝臓障害 腎臓障害 第8脳神経障害	腎臓障害 第8脳神経障害	骨髄抑制	
適応症 人	敗血症	○	○	○	
	感染性心内膜炎	○			
	深在性皮膚感染症、慢性膿皮症		○	○	
	外傷、熱傷、手術創の二次感染	○	○	○	
	骨髄炎、関節炎	○			
	肺炎、肺膿瘍、膿胸	○	○	○	
	慢性呼吸疾患の二次病変		○		
	腹膜炎	○			
	化膿性髄膜炎	○			
用法用量	成人	2g/日 分2~4	初回400~300mg 分2以後200~400分1	150~200mg/日 分1	注射、経口とも1,200mg/日 分2
	小児	40mg/kg/日 分2~4	10mg/kg12時間毎・日以後6~10mg/kg24時間毎1日1回	4~6mg/kg/日分1	小児等に対する安全性は確立していない。
	新生児	1回10~15mg/kg 2~3回/日	初回16mg/kg以後8mg/kg24時間毎	TDMIにより投与間隔調整	小児等に対する安全性は確立していない。
禁忌	本剤、TEIC、ペプチド、アミノグリコシド系抗生剤に過敏症あり	本剤、VCM、ヘフチド、アミノグリコシド系抗生剤に過敏症あり	本剤、アミノグリコシド系抗生物質に過敏症。 本人、血族がアミノグリコシド系抗生剤で難聴、腎障害、肝障害	本剤の成分に過敏症	
慎重投与	腎障害 肝障害 高齢者 低出生体重児、新生児	腎障害 肝障害 高齢者 低出生体重児、新生児	高齢者 低出生体重児、新生児 全身状態不良	体重40kg未満 授乳婦 腎障害、貧血、白血球減少、血小板減少	
相互作用 (増強させる)	全身麻酔薬(チオペンタール) アミノグリコシド系抗生物質 白金含有抗癌剤(シスプラチン)。 腎毒性のある薬剤アムホテリシンB、シクリスポリン	アミノグリコシド系抗生物質 ペプチド系抗生物質 白金含有抗癌剤(シスプラチン)。 腎毒性のある薬剤アムホテリシンB、シクリスポリン、ループ利尿剤。	血液代用剤(デキストラン、ヒドロキシエチルデンプン) アミノグリコシド系抗生物質 ペプチド系抗生物質 白金含有抗癌剤(シスプラチン)。 腎毒性のある薬剤アムホテリシンB、シクリスポリン、ループ利尿剤	アドレナリン作動薬 セロトニン作動薬 チラミン含有食品(チーズ、ビール、赤ワイン)	
その他	一般に血液透析で除去されない	一般に血液透析で除去されない	クエン酸で抗凝固処理した大量輸血を受けた患者への投与で神経筋遮断症状、呼吸筋麻痺あり 過量投与は血液透析、腹膜透析で除去可能。	過量投与は血液透析で急速な除去可能	

* 副作用としてレッドマン症候群があります。これは、VCM投与直後から上半身を中心として発疹・紅斑・掻痒・発熱などの症状を

起こすものです。一瞬アナフィラキシーかと思いきりますが、VCMを急速に点滴することにより血管周囲にヒスタミン遊離が生じるために起こるとされ、点滴速度を落とすことで防止できます。

B). 腸球菌属 (Genus Enterococcus)

腸球菌はグラム陽性の連鎖球菌で常在菌です。病原性は強くありません。腸球菌属は16種類ですが、臨床上頻度の多い腸球菌のタイプは、Enterococcus faecalis, E. faecium, E. Avium, E. casseliflavus, E. gallinarumなどがあります。

.VRE (バンコマイシン耐性腸球菌)

(Vancomycin resistant Enterococci)

MRSA感染症に対するバンコマイシン頻用の結果、1990年代から上記VREが出現してきました。頻度的に多いのはEnterococcus faecalisとE. faeciumがあります。

バンコマイシンに対する最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration: MIC) が $16 \mu\text{g/ml}$ 以上の場合、耐性化と判断されます。

対策: 腸球菌も接触感染であり、乾燥環境表面では7日~4ヶ月間生存可能です。また医療従事者の汚染された手では最長60分間培養可能です。従ってMRSAと同様に厳格な手洗いと隔離対策が必要です。なお、VREはVCMには耐性ですが、現時点ではテイコプラニン (TEIC; teicoplanin) には感受性があります。

C). 肺炎球菌 (Streptococcus pneumoniae)

肺炎球菌はグラム陽性双球菌で毒性は比較的強力です。

.PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌)

(penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae)

PRSPは形質転換 (transformation) というメカニズムで耐性化します。すなわち、常在菌の連鎖球菌などのDNAを肺炎球菌が細胞内に取り込み、菌にとって都合の部分だけを自己DNAと相互組み替えして耐性能力を獲得します。

それまで効果のあったペニシリン系、セフェム系抗生剤を使用し続けると、感受性のある肺炎球菌のみが死滅し、PRSPのみが繁殖して重症化します。

対策:

PRSPには、その他の感受性のある抗生剤があるので、適切な抗生剤変更で除菌可能です。

(注射; セフトキシム、セフトリアキソン、カルバペネム、バンコマイシ

PCG 2μg/ml ≦
Φ ≦ 19mm

ン。経口；レボフロキサシン、アモキシシリン大量)
最も重要な点は、PRSPという耐性菌の存在を知っておくことです。

補足)

肺炎球菌は、ペニシリンGに対するMICに応じて以下のように分類されます。

- ・PSSP (penicillin-sensitive) MIC 0.06 μ g/ml以下
- ・PRIP (penicillin-intermediate) MIC 0.125~1 μ g/ml
- ・PRSP (penicillin-resistant) MIC 2 μ g/ml以上

D). BLNAR (β -ラクタマーゼ非産性ペニシリン耐性インフルエンザ菌)

(β -lactamase-negative penicillin resistant *Haemophilus influenzae*)
ampicillin

BLNARの耐性獲得はPRSPと同じ形質転換です。

インフルエンザ菌は、ペニシリナーゼ産性タイプと、L型(細胞壁がない状態で生存するため細胞壁合成阻害剤無効)がありますが、近年はペニシリナーゼ産性タイプが増加しています。

対策:

PRSP同様で感受性を持つ抗生剤への変更で対処が可能です。
BLNARの存在を知っておくことが重要です。

MIC ABPC Aug

E). グラム陰性桿(かん)菌

E-1) ESBL 基質拡張型産性菌
(Extended spectrum β lactamases)

セフェム系抗生剤の中には、 β ラクタム環という構造を有するものがあります。 β ラクタム環は細菌細胞特有の細胞壁の生合成を抑制して細菌を殺す効果があります。

しかし、一部の細菌は β ラクタム環を分解する β -ラクタマーゼという加水分解酵素を放出して抗生剤の効力を消滅させます。

最近ではESBL産性の肺炎桿菌(*Klebsiella* spp)や大腸菌(*Escherichia coli*)が問題視されています。

このESBLs産生遺伝子の多くが伝達性のプラスミド上に存在するため、菌種を超えて拡大する可能性があります。

MIC 2 μ /ml \leq

A-ery- β lactamase

E-2) メタロ β -ラクタマーゼ産性菌

【特に、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、セラチア(*Serratia marcescens*)】

メタロ β -ラクタマーゼ

メタロβ-ラクタマーゼは緑膿菌やセラチアまたはブドウ糖非発酵菌が産性する薬剤分解酵素で、その酵素活性に亜鉛などの金属イオンが必要でありこのように呼ばれています。

(なおペニシリナーゼやセファロスポリナーゼはセリンβ-ラクタマーゼです)

メタロβ-ラクタマーゼは現在もっとも強力な抗生剤であるカルバペネム薬を加水分解し、耐性化させます。さらにこれらの菌は同時にβ-ラクタム剤にも耐性を示し、臨床的には危険な菌です。

なお現在のカルバペネム薬は以下があります。

イミペネム (IPM/CS: imipenem/cilastin)

パニペネム (PAPM/BP: panipenem/betamipron)

メロペネム (MEPM: meropenem)

ビアペネム (BIPM: biapenem)

対策:ESBLとメタロβ-ラクタマーゼ産性菌も接触感染であり、MRSAと同様の対策が必要です。

E-3). MDRP (多剤耐性緑膿菌)

(multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*)

緑膿菌はブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌で、自然界の水のある環境ではどこでも発育します。

本来緑膿菌の病原性は弱く、病気のために感染になりやすい状態で感染症を引き起こす日和見(ひよりみ)感染(opportunistic infection)とされます。

多剤耐性のメカニズムは、遺伝子性のセファロスポリナーゼ産性、プラスミド性のメタロβ-ラクタマーゼ産性、アミノ配糖体不活化酵素、ニューキノロン作用点の変化、外膜の透過性の変化、薬剤排出システムの活性化など多数あります。

MDRPは頻度的には稀ですが、最近増加傾向にあり注意が必要です。2006年10月新聞記事では東京医科大学病院で耐性緑膿菌肺炎により4人の患者が亡くなっています。[参考記事](#)
またこれまでも複数の件で同様の院内感染により死亡例が出ています。

以下3点をすべて満たすと耐性化とされます。

1. Ciprofloxacin(シプロフロキサシン、CPEX)のMIC 4 μg/ml以上
または感受性ディスク阻止円の直径15mm以下

2. Imipenem(イミペネム、IPM) のMIC 16 μ g/ml以上
または感受性ディスク阻止円の直径13mm以下

3. Amikacin(アミカシン、AMK) のMIC32 μ g/ml以上
または感受性ディスク阻止円の直径14mm以下

対策: 緑膿菌も接触感染でMRSAと同様の対策が必要です。
特に水の存在下で繁殖するため床や壁などを乾燥させることが必要です。

.....

感染症は、細菌と患者(動物)との永遠の闘いです。治療者は抗生剤という武器を備えて細菌を制御する役目を課せられています。
臨床症状から感染症を疑った場合は、グラム染色検査や培養提出によって細菌を決定し、最も効果的な抗生剤を使用するという合理的な治療が必要です。そして即座に培養検査をオーダーするためには、常日頃から意識して習慣化しておくことが肝要です。

参考リンク

1. MRSAおよびMRSA院内感染とは?

(製作・著作: 特定非営利活動法人バイオクリーン・ラボ)

2. ペニシリン

(出典: フリー百科事典『ウィキペディア(Wikipedia)』)

主なペニシリン系抗生剤一覧があります。

3. B-ラクタム系抗生物質

(出典: フリー百科事典『ウィキペディア(Wikipedia)』)

4. セファロスポリン(セフェム系抗生物質)

(出典: フリー百科事典『ウィキペディア(Wikipedia)』)

主なセフェム系抗生剤一覧があります。

5. MRSAとMRSEの違いは

(臨床微生物迅速診断研究会JARMAM)

(<http://www.jarmam.gr.jp/>)

6. グラム染色

(出典: フリー百科事典『ウィキペディア(Wikipedia)』)

7. [動物の薬ホームページ](#)
[抗生物質](#)
(東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医薬理学教室)
8. [平成15年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査\(農水省\)](#)
9. [抗菌剤耐性:概論\(農水省\)](#)
10. [OIE抗菌剤耐性ガイドライン](#)
11. [IDWR: 感染症の話 多剤耐性緑膿菌\(国立感染症研究所\)](#)
12. [アボット感染症アワー\(2006年11月17日 多剤耐性緑膿菌感染症\)](#)
(7月29日 [市中感染型MRSAの蔓延](#))
13. [抗MRSA薬、プロトゾアールHPより](#)



[次のページへ](#) (手洗い)

 [目次ページに戻る](#)

 [獣医師の医療ミス](#) [トップページに戻る](#)

[ご意見、ご質問は管理人までお寄せ下さい。](#)

「院内感染症と多剤耐性菌」

耐性菌クイズ：感受性パターンを読む

関西医科大学附属枚方病院 臨床検査部

中村竜也

前号特集「今、注目される耐性菌」では、各種耐性菌について、その特徴や国内外での分離状況、検査法や選択すべき抗菌薬などの情報を整理しました。今号では、復習クイズとして、実際の感受性パターンを読み解くことを通して耐性機序に関する理解を深め、さらに、確認試験の方法や結果解釈など、実地検査の参考にしていただければ幸いです。(編集部)

近年、さまざまな菌種で薬剤耐性菌が問題となっているが、検査室としてそれらを正確かつ迅速に検出することは、臨床治療はもちろん感染対策上も重要である。それら耐性菌の存在を検知するためには、各菌種に対する各薬剤の抗菌活性を熟知し、それらのパターンから逸脱する株について精査を実施することである。

そこで、No. 1～No. 8に示した8株の薬剤感受性パターン*から、それぞれ

- ①どのような耐性因子が考えられるか
- ②どのような確認試験が必要か
- ③それをどのように解釈するか

考えてみよう。

*：判定はCLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) M100-S21を使用している。

薬剤系統	薬剤	No. 1		No. 2		No. 3		No. 4		No. 5	
		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
		MIC	判定	MIC	判定	MIC	判定	MIC	判定	MIC	判定
ペニシリン系	ABPC	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R
	PIPC	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R	> 64	R
β-ラクタマーゼ阻害剤配合薬	SBT/ABPC	≤ 2/4	S	8/16	I	> 8/16	R	> 8/16	R	> 8/16	R
	CVA/AMPC	2/4	S	4/8	S	> 8/16	R	> 8/16	R	> 8/16	R
	TAZ/PIPC	≤ 4/16	S	≤ 4/16	S	≤ 4/16	S	> 4/64	R	≤ 4/16	S
	SBT/CPZ	8/8		≤ 8/8		16/16		> 32/32		> 32/32	
セファロスポリン系	第1世代 CEZ	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R
	第2世代 CTM	16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R	> 16	R
	第3世代 CPDX	> 4	R	> 4	R	> 4	R	> 4	R	> 4	R
	第3世代 CTX	2	I	> 32	R	32	R	32	R	> 32	R
	第3世代 CAZ	16	R	4	S	4	S	> 32	R	16	R
	第4世代 CFPM	≤ 1	S	> 32	R	≤ 1	S	> 32	R	> 32	R
セファマイシン系	CMZ	≤ 4	S	≤ 4	S	> 32	R	32	R	> 32	R
オキサセフェム系	FMOX	≤ 0.5	S	≤ 0.5	S	> 32	R	> 32	R	4	
モノバクタム系	AZT	> 16	R	8	S	1	S	> 16	R	> 16	R
カルバペネム系	IPM	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	0.5	S	4	R	1	S
	MEPM	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	≤ 0.25	S	8	R	1	S

薬剤系統	薬剤	No. 6		No. 7	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		MIC	判定	MIC	判定
ペニシリン系	PIPC	> 64	R	> 64	R
	TAZ/PIPC	> 4/64	R	> 4/64	R
β-ラクタマーゼ 阻害剤配合薬	SBT/CPZ	> 32/32		16/16	
セファロ スポリン系	第3世代 CAZ	> 32	R	> 32	R
	第4世代 CFPM	> 32	R	> 32	R
モノバクタム系	AZT	16	I	> 16	R
カルバペネム系	IPM	> 16	R	> 16	R
	MPEM	> 16	R	> 16	R
アミノグリコシド系	AMK	> 64	R	> 64	R
	TOB	> 16	R	> 16	R
	ABK	> 16	R	> 16	R
キノロン系	CPFX	> 16	R	> 16	R
	LVFX	> 16	R	> 16	R

薬剤系統	薬剤	No. 8	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	
		MIC	判定
β-ラクタム系	PCG	≤ 0.12	S
	MPIPC	≤ 0.25	S
	CFX	8	R
	IPM	< 4	S
マクロライド系	EM	> 16	R
	CLDM	0.5	S
アミノグリコシド系	GM	≤ 4	S
	ABK	0.5	S
グリコペプチド系	VCM	1	S
	TEIC	0.5	S
オキサゾリジノン系	LZD	1	S
テトラサイクリン系	MINO	4	S

※MICの単位：μg/ml (以下, 同).

抗菌薬略号

ABPC : ampicillin, PIPC : piperacillin, SBT/ABPC : sulbactam/ampicillin, CVA/AMPC : clavulanic acid/ amoxicillin, TAZ/PIPC : tazobactam/piperacillin, SBT/CPZ : sulbactam/cefoperazone, CEZ : cefazolin, CTM : cefotiam, CPDX : cefpodoxime, CTX : cefotaxime, CAZ : ceftazidime, CFPM : cefepime, CMZ : cefmetazole, FMOX : flomoxef, AZT : aztreonam, IPM : imipenem, MEPM : meropenem, AMK : amikacin, TOB : tobramycin, ABK : arbekacin, CPFX : ciprofloxacin, LVFX : levofloxacin, PCG : penicillinG, MPIPC : oxacillin, CFX : ceftaxime, EM : erythromycin, CLDM : clindamycin, GM : gentamicin, VCM : vancomycin, TEIC : teicoplanin, LZD : linezolid, MINO : minocycline.

No. 1

ESBL (SHV 型) 産生 *Escherichia coli*

薬剤系統	薬剤	No. 1	
		<i>Escherichia coli</i>	
		MIC	判定
ペニシリン系	ABPC	>64	R
	PIPC	>64	R
β-ラクタマーゼ阻害剤配合薬	SBT/ABPC	≤2/4	S
	CVA/AMPC	2/4	S
	TAZ/PIPC	≤4/16	S
	SBT/CPZ	8/8	
セファロスポリン系	第1世代 CEZ	>16	R
	第2世代 CTM	16	R
	第3世代 CPDX	>4	R
	第3世代 CTX	2	I
	第3世代 CAZ	16	R
	第4世代 CFPM	≤1	S
セファマイシン系	CMZ	≤4	S
オキサセフェム系	FMOX	≤0.5	S
モノバクタム系	AZT	>16	R
カルバペネム系	IPM	≤0.25	S
	MEPM	≤0.25	S

β-ラクタマーゼ

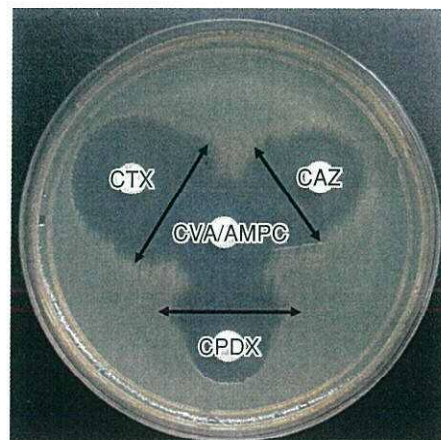


図 1 DDST

<確認試験>

確認試験は CLSI に記載されている方法 (表 1) もあるが、通常ルーチン検査では簡易な方法として double disk synergy test (以下, DDST) がある。本株は、クラブラン酸 (この場合には CVA/AMPC を使用) により第 3 世代セフェム系薬剤の阻止円の拡大が認められ (図 1, 両矢印), ESBL と判定できる。また, MIC 値が CAZ > CTX であり, TEM または SHV 型遺伝子による ESBL 産生株と考えられる。

<解釈・報告>

ESBL 産生が確認された場合には, ペニシリン系, セファロスポリン系, モノバクタム系薬剤は耐性として報告する必要がある。これは, セファロスポリン系薬剤が感受性であっても治療失敗例が存在することが報告されているからである。一方で, CLSI では M100-S20 以降, かならずしも確認試験の必要はないとしている。これは, そのカテゴリーを使用すれば ESBL 産生株はほぼ耐性となることを根拠としている。しかし, 遺伝子型が CTX-M 型の場合には, CAZ や AZT が感受性になる場合があるため注意が必要である。

解説

Escherichia coli は, 通常 β-ラクタム系薬剤全般に感受性を示すため, β-ラクタム系薬剤の MIC 値上昇は何らかの β-ラクタマーゼの産生を意味する。本株はセファロスポリン系薬剤に耐性化しており, 広域分解型の β-ラクタマーゼ産生が疑われる。

薬剤感受性試験のポイントは, CLSI の ESBL (extended-spectrum β-lactamase) 産生スクリーニング基準薬剤の MIC 値である。すなわち, 第 3 世代セフェム系薬剤の MIC 値が 2 μg/ml 以上を示すことで ESBL 産生株を疑う。また, 本株はセファマイシン系薬剤に対し感受性を示す点で, この系統薬剤に親和性が低い ESBL がもっとも疑われる。

表 1 CLSI の ESBL スクリーニング法および確認試験

培地	MHA	CAMHB
培養条件, 時間	35±2℃, 16~18 時間, 好気培養	35±2℃, 16~20 時間, 好気培養
スクリーニング 基準	<i>E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca</i>	
	CPDX (10 µg) ≤17 mm あるいは	CPDX ≥8 µg/ml あるいは
	CAZ (30 µg) ≤22 mm あるいは	CAZ ≥2 µg/ml あるいは
	AZT (30 µg) ≤27 mm あるいは	AZT ≥2 µg/ml あるいは
	CTX (30 µg) ≤27 mm あるいは	CTX ≥2 µg/ml あるいは
	CTRX (30 µg) ≤25 mm	CTRX ≥2 µg/ml
	<i>P. mirabilis</i>	
	CPDX (10 µg) ≤22 mm あるいは	CPDX ≥2 µg/ml あるいは
	CAZ (30 µg) ≤22 mm あるいは	CAZ ≥2 µg/ml あるいは
	CTX (30 µg) ≤27 mm	CTX ≥2 µg/ml
確認試験	CAZ (30 µg) と CAZ/CVA (30/10 µg)	CAZ (0.25~128 µg/ml) と CAZ/CVA (0.25/4~128/4 µg/ml)
	CTX (30 µg) と CTX/CVA (30/10 µg)	CTX (0.25~64 µg/ml) と CTX/CVA (0.25/4~64/4 µg/ml)
判定	上記薬剤の阻止円径を測定し, CAZ または CTX 単独の阻止円径と比較してクラブラン酸 (CVA) の添加で 5 mm 以上の阻止円径拡大が認められれば ESBL と判定する	上記薬剤の MIC 値より, CAZ または CTX 単独の MIC 値と比較してクラブラン酸 (CVA) の添加で 3 管以上の MIC 値の低下が認められれば ESBL と判定する
精度管理株	<i>E. coli</i> ATCC25922, <i>K. pneumoniae</i> ATCC700603	

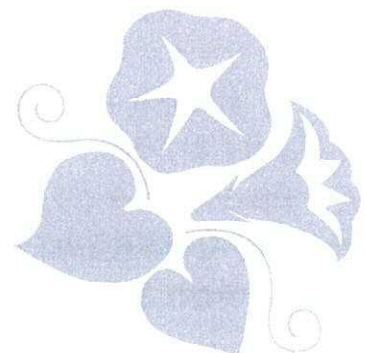
MHA: Mueller-Hinton agar (ミュラー・ヒントン寒天培地), CAMHB: cation-adjusted Mueller-Hinton broth (陽イオン調整ミュラー・ヒントン液体培地).

<脚注 (一部省略)>

- *P. mirabilis* は臨床的に関連性がある場合に実施 (例: 菌血症など).
- クラブラン酸含有ディスクは, クラブラン酸 1,000 µg/ml を作製し, その 10 µl を CAZ および CTX に塗布することで作製可能.

ESBL 産生菌のポイント

- 第3世代セフェム系薬剤の MIC 値が 2 µg/ml 以上
- セファマイシン系, オキサセフェム系薬剤感受性



No. 2

ESBL (CTX-M 型) 産生 *Klebsiella pneumoniae*

薬剤系統	薬剤	No. 2	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
		MIC	判定
ペニシリン系	ABPC	>64	R
	PIPC	>64	R
β-ラクタマーゼ 阻害剤配合薬	SBT/ABPC	8/16	I
	CVA/AMPC	4/8	S
	TAZ/PIPC	≤4/16	S
	SBT/CPZ	≤8/8	
セファロ スポリン系	第1世代 CEZ	>16	R
	第2世代 CTM	>16	R
	第3世代 CPDX	>4	R
	第3世代 CTX	>32	R
	第3世代 CAZ	4	S
	第4世代 CFPM	>32	R
セファマイシン系	CMZ	≤4	S
オキサセフェム系	FMOX	≤0.5	S
モノバクタム系	AZT	8	S
カルバペネム系	IPM	≤0.25	S
	MEPM	≤0.25	S

解説

Klebsiella pneumoniae は、染色体上に SHV 型のペニシリナーゼ産生遺伝子が存在するため、本来ペニシリン系薬剤に耐性である。ゆえに耐性の検出は、*E. coli* と同様にセフェム系薬剤の MIC 値の結果から判断することになる。本株はセファロスポリン系薬剤に耐性化しており、広域分解型のβ-ラクタマーゼ産生が疑われる。

薬剤感受性試験のポイントは、CLSI の ESBL 産生スクリーニング基準薬剤の MIC 値である。すなわち、第3世代セフェム系薬剤の MIC 値が 2 μg/ml 以上を示すことで ESBL 産生株を疑う。 また、本株はセファマイシン系薬剤に対し感受性を示す点で、この系統薬剤に親和性が低い ESBL がもっとも疑われる。

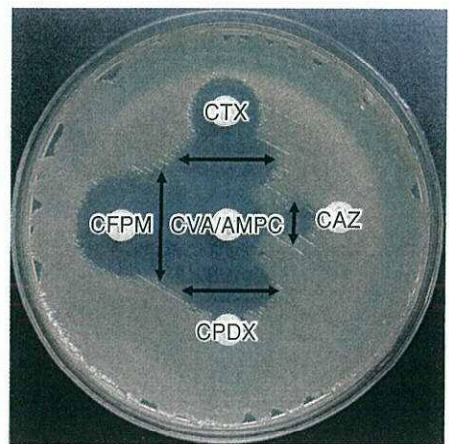


図 2 DDST

<確認試験>

確認試験は、*E. coli* の ESBL と同様の方法で検出可能である。図 2 に示す確認試験は、第 4 世代セファロスポリン系薬剤を追加した DDST である。この方法は、複数のβ-ラクタマーゼ産生が疑われる株に対しても有用である。ただし、第 4 世代セファロスポリン系薬剤が感受性の場合には 3 薬剤で十分である。本株は、クラブラン酸 (この場合には CVA/AMPC を使用) により第 3, 4 世代セフェム系薬剤の阻止円の拡大が認められ (両矢印)、ESBL 産生株と判定できる。 また、MIC 値が CTX>CAZ であり、CTX-M 型遺伝子による ESBL 産生株と考えられる。

<解釈・報告>

ESBL 産生が確認された場合の解釈は、SHV 型 ESBL の項 (No. 1) で記載したものと同様である。注意点は、CLSI M100-S20 以降のプレイクポイントを使用した場合に、本株は第 3 世代セファロスポリン系である CAZ が感受性となる点である。この遺伝子型の ESBL 産生株では、結果の解釈に注意し、確認試験を実施したうえで CAZ も耐性として報告する方がよいと考えられる。

文献

* Tzelepi, E., et al. : Detection of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes*. *J. Clin. Microbiol.*, 38 (2) : 542~546, 2000.

ESBL 産生菌のポイント

- ・ 第3世代セフェム系薬剤の MIC 値が $2 \mu\text{g/ml}$ 以上
- ・ セファマイシン系, オキサセフェム系薬剤感受性

No. 3 セファロスポリナーゼ (CMY-2 型) 産生 *Klebsiella pneumoniae*

薬剤系統	薬剤	No. 3	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
		MIC	判定
ペニシリン系	ABPC	>64	R
	PIPC	>64	R
β -ラクタマーゼ阻害剤配合薬	SBT/ABPC	>8/16	R
	CVA/AMPC	>8/16	R
	TAZ/PIPC	$\leq 4/16$	S
	SBT/CPZ	16/16	
セファロスポリン系	第1世代 CEZ	>16	R
	第2世代 CTM	>16	R
	第3世代 CPDX	>4	R
	第3世代 CTX	32	R
	第3世代 CAZ	4	S
	第4世代 CFPM	≤ 1	S
セファマイシン系	CMZ	>32	R
オキサセフェム系	FMOX	>32	
モノバクタム系	AZT	1	S
カルバペネム系	IPM	0.5	S
	MEPM	≤ 0.25	S

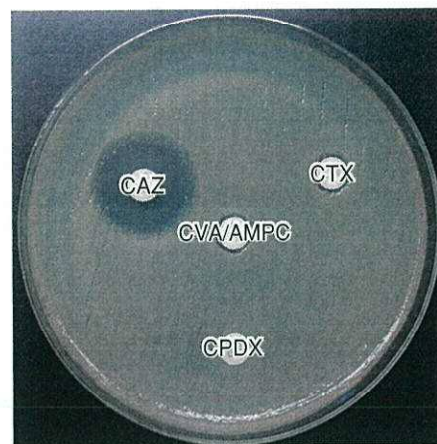


図 3-1 DDST

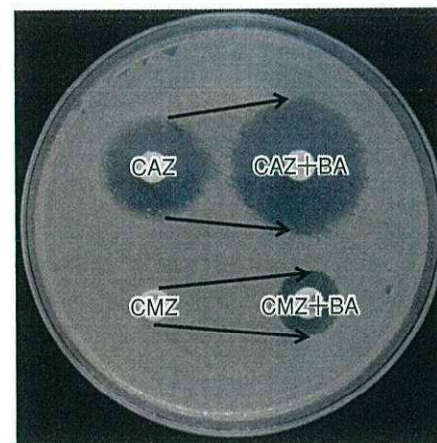


図 3-2 ボロン酸 (BA) 試験

解説

Klebsiella pneumoniae の基本的性状に加えて、本株はセファロスポリン系薬剤に耐性化しており、広域分解型の β -ラクタマーゼ産生が疑われる。

薬剤感受性試験のポイントは、CLSI の ESBL 産生スクリーニング基準薬剤の MIC 値で ESBL 産生を判断するが、本株はセファロスポリン系に加えてセファマイシン系薬剤に対しても MIC 値が上昇しているため、class C β -ラクタマーゼ産生も疑われる。また、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合薬にお

いて、クラバン酸配合薬の MIC 値は上昇しているが、スルバクタムやタゾバクタムといったセファロスポリナーゼを阻害できる配合薬は MIC 値への影響が少なく、class C β -ラクタマーゼ産生がもつとも疑われる。

<確認試験>

確認試験は、DDSTに加えて、ボロン酸（セファロスポリナーゼを阻害する物質）による酵素阻害試験を実施する必要がある。本株はDDSTで阻止円の増大が認められず（図3-1）、ボロン酸にてCMZおよびCAZの阻止円の増大が認められているため（図3-2、矢印）、セファロスポリナーゼ産生 *K. pneumoniae* と判定できる。*K. pneumoniae* は、*E. coli* や *Enterobacter* と違って染色体上にセファロスポリナーゼ産生遺伝子が存在しない。よってこのような場合には、伝達可能なプラスミドによりセファロスポリナーゼ産生遺伝子を獲得したことになる。

<解釈・報告>

CLSIに結果の解釈は記載されていないが、感受性のセフェム系薬剤使用はその後MIC値上昇を認めることがあるため、十分な注意とMIC値のモニタリングが必要である。

文献

*Yagi, T, et al.: Practical methods using boronic acid compounds for identification of class C β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.*, 43 (6): 2551~2558, 2005.

セファロスポリナーゼ産生菌のポイント

- ・セファマイシン系薬剤耐性
- ・第4世代セフェム感受性
(高度産生により耐性化)

No. 4

KPC型カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae*

薬剤系統	薬剤	No. 4	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
		MIC	判定
ペニシリン系	ABPC	>64	R
	PIPC	>64	R
β-ラクタマーゼ阻害剤配合薬	SBT/ABPC	>8/16	R
	CVA/AMPC	>8/16	R
	TAZ/PIPC	>4/64	R
	SBT/CPZ	>32/32	
セファロスポリン系	第1世代 CEZ	>16	R
	第2世代 CTM	>16	R
	第3世代 CPDX	>4	R
	第3世代 CTX	32	R
	第3世代 CAZ	>32	R
	第4世代 CFPM	>32	R
セファマイシン系	CMZ	32	I
オキサセフェム系	FMOX	>32	
モノバクタム系	AZT	>16	R
カルバペネム系	IPM	4	R
	MEPM	8	R

解説

Klebsiella pneumoniae の基本的性状に加えて、本株はβ-ラクタマーゼ阻害剤配合薬、セファロスポリン系薬剤に高度耐性で、カルバペネム系薬剤のMIC値が上昇し耐性化しており、カルバペネマーゼもしくはESBL+外膜変異、class C+外膜変異など、さまざまなβ-ラクタマーゼが疑われる。とくに、TAZ/PIPCの高度耐性は複数のβ-ラクタマーゼや特殊な耐性を疑わせる。

<確認試験>

確認試験は、DDST（図4-1）、ボロン酸（BA）試験（図4-2）、SMAディスクおよびEDTAを用いたメタロ-β-ラクタマーゼ確認試験（図4-3）、modified Hodge test（図4-4）を実施し、すべてのβ-ラクタマーゼの確認が必要である。本株は、ボロン酸試験とMEPMを使用したmodified Hodge test試験陽性、SMAディスクおよびEDTA阻害試験陰性の結果から、ESBLやメタロ-β-ラクタマーゼ産生株は否定的である。modified Hodge

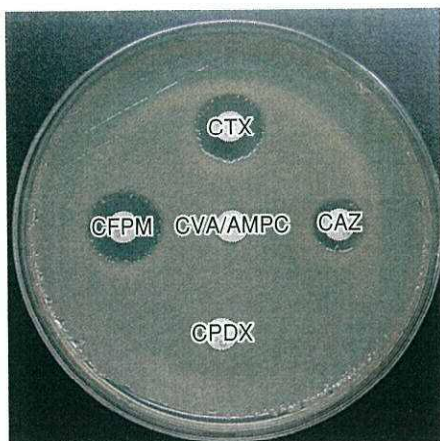


図 4-1 DDST

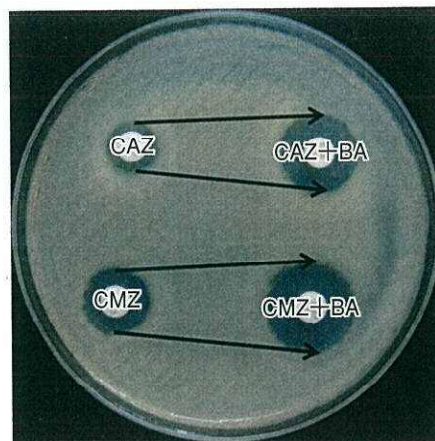


図 4-2 ボロン酸 (BA) 試験

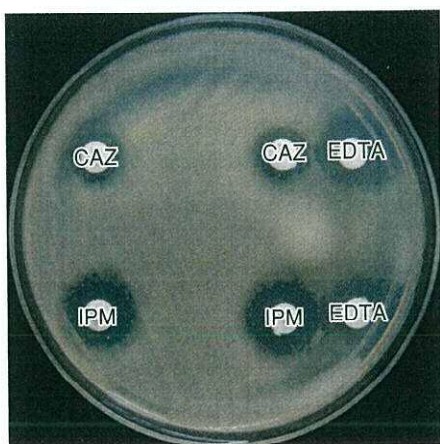


図 4-3 EDTA 阻害試験

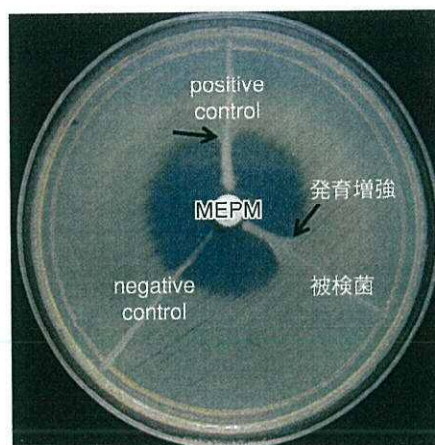


図 4-4 modified Hodge test

test が陽性であるため、何らかのカルバペネム系薬剤分解酵素を産生している。また、ボロン酸で阻止円の増大が認められる特徴から、*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) がもっとも疑われる。ただし、酵素の確定には PCR 法などの遺伝子学的な確認試験が必要である。

本株では、カルバペネム系薬剤の MIC 値は上昇しており、CLSI のカテゴリーでも耐性となるため見逃すことはないと考えられるが、MIC 値が感受性域の株の報告もあるため注意が必要である。

<解釈・報告>

これらの酵素が証明された場合には、カルバペネム系薬剤が感受性であっても臨床効果が期待できない場合があることを報告する必要がある。

文献

*Anderson, K. F., et al. Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae. *J. Clin. Microbiol.*, 45 (8): 2723~2725, 2007.

KPC 産生菌のポイント

- ・カルバペネム系薬剤の MIC 値上昇
- ・TAZ/PIPC の高度耐性化、ボロン酸試験陽性

class B - 750 - β-332 - 2

Class A - 41 - β-lactamase
ESBL

No. 5

IMP-1 型メタロ-β-ラクタマーゼ
+CTX-M 型 ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae*

薬剤系統		薬剤	No. 5	
			<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
			MIC	判定
ペニシリン系		ABPC	>64	R
		PIPC	>64	R
β-ラクタマーゼ 阻害剤配合薬		SBT/ABPC	>8/16	R
		CVA/AMPC	>8/16	R
		TAZ/PIPC	≤4/16	S
		SBT/CPZ	>32/32	
セファロ スポリン系	第1世代	CEZ	>16	R
	第2世代	CTM	>16	R
	第3世代	CPDX	>4	R
	第3世代	CTX	>32	R
	第3世代	CAZ	16	R
	第4世代	CFPM	>32	R
セファマイシン系		CMZ	>32	R
オキサセフェム系		FMOX	4	
モノバクタム系		AZT	>16	R
カルバペネム系		IPM	1	S
		MEPM	1	S

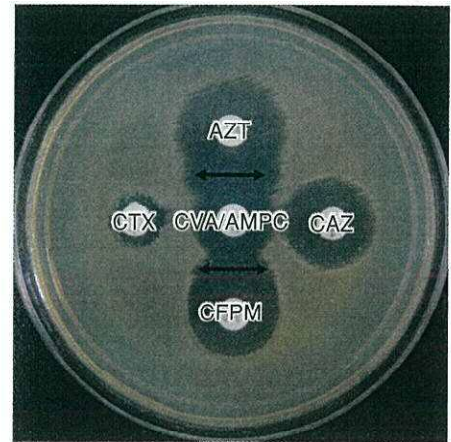


図 5-1 DDST



図 5-2 SMA 阻害試験

解説

Klebsiella pneumoniae の基本的性状に加えて、本株はβ-ラクタマーゼ阻害剤配合薬、セフェム系薬剤に高度耐性であり、ESBLやセファロスポリナーゼ、ESBL+セファロスポリナーゼなど、さまざまな酵素が考えられる。ここで重要なのはMEPMのMIC値である。腸内細菌に対するMEPMの基礎抗菌力は0.25μg/ml以下であり、1μg/mlを示す株は何らかのカルバペネム系薬剤に耐性化する機序が発現していると考えられる。単にS、Rの結果だけで判断すると、そこに落とし穴が存在する場合がある。

<確認試験>

確認試験は、DDST、ボロン酸試験、メタロ-β-ラクタマーゼ確認試験、modified Hodge test を実施

し、すべてのβ-ラクタマーゼの確認が必要である。加えて、2種類以上のβ-ラクタマーゼの産生が疑われる場合には、それらを検出する工夫が必要である。

今回は、DDSTの薬剤にAZTを使用した(図5-1)。これは、AZTがメタロ-β-ラクタマーゼの影響を受けにくく、ESBLで耐性化しやすいからである。また、メタロ-β-ラクタマーゼ確認試験も、IPMやCAZだけでなく、CFPMやMEPMを使用することで耐性を検出することが可能となる(図5-2)。確認試験の結果、本株はDDST陽性、メタロ-β-ラクタマーゼ確認試験陽性であることから、ESBLとメタロ-β-ラクタマーゼの2種類

を同時に産生している株である。DDST の場合には AZT で、メタロ-β-ラクタマーゼ確認試験では MEPM で陽性が見やすく、それぞれのβ-ラクタマーゼの特徴を反映した結果であることがわかる。

<解釈・報告>

結果の解釈は、ESBL、メタロ-β-ラクタマーゼそれぞれについてコメントが必要であるが、と

くにカルバペネム系薬は感受性であるため、酵素の存在のため臨床効果が期待できない場合があることを報告する必要がある。

複数のβ-ラクタマーゼ産生菌のポイント

- ・カルバペネム系薬剤の MIC 値
- ・確認試験使用薬剤の選択

No. 6 VIM-2 型メタロ-β-ラクタマーゼ +16S rRNA メチラーゼ産生 *Pseudomonas aeruginosa*

薬剤系統	薬剤	No. 6	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
		MIC	判定
ペニシリン系	PIPC	>64	R
	TAZ/PIPC	>4/64	R
β-ラクタマーゼ阻害剤配合薬	SBT/CPZ	>32/32	
セファロ スポリン系	第 3 世代 CAZ	>32	R
	第 4 世代 CFPM	>32	R
モノバクタム系	AZT	16	I
カルバペネム系	IPM	>16	R
	MPEM	>16	R
アミノグリコシド系	AMK	>64	R
	TOB	>16	R
	ABK	>16	R
キノロン系	CPFX	>16	R
	LVFX	>16	R

バペネマーゼ（とくにメタロ-β-ラクタマーゼ）がもっとも疑われる。

<確認試験>

確認試験では、MEPM を使用した modified Hodge test (図 6-1) と EDTA 阻害試験 (図 6-2) が陽性であるため、メタロ-β-ラクタマーゼ産生株と判定できる。しかし、SMA 阻害試験 (図 6-3) では、CAZ で若干阻害されたものの反応が弱い株であり、注意が必要である。遺伝子検査にて VIM-2 型と判明しているが、VIM 型は SMA ディスクによる阻害試験において反応が弱い場合が多いため、注意が必要である。このような場合には、EDTA や 2-メルカプトプロピオン酸などの他の阻害薬を用いた試験を実施する必要がある。

また、本株はアミノグリコシド系、キノロン系薬剤に耐性を示しており、多剤耐性緑膿菌 (multiple drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDRP) である。とくにアミノグリコシド系薬剤は ABK も高度耐性化しており、近年報告のある 16S rRNA メチラーゼ産生株であると推測できる。この耐性は伝達可能なプラスミド上に存在し、アミノグリコシド系薬剤全般に高度耐性化するため問題となっている。

解説

Pseudomonas aeruginosa は本来セファロスポリナーゼを多く産生するために、セフェム系薬剤は耐性化しやすい。問題となる耐性は抗緑膿菌作用のある薬剤に対してであるが、なかでもカルバペネム系薬剤の耐性化は多くの病院でとくに問題視されている。

本株は、すべてのβ-ラクタム系薬剤に耐性であり、かつ AZT が I を示していることより、カル

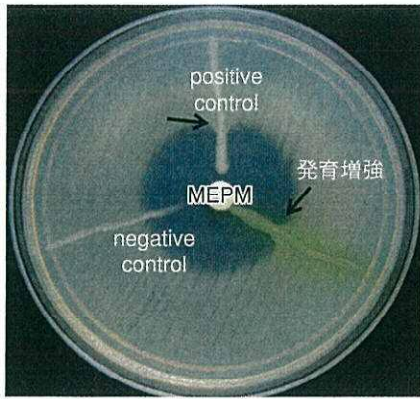


図 6-1 modified Hodge test

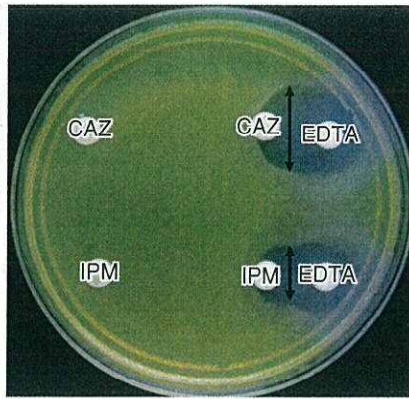


図 6-2 EDTA 阻害試験

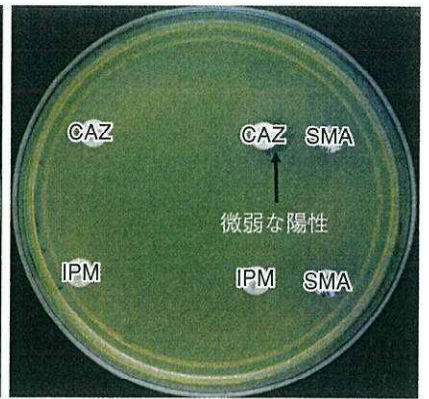


図 6-3 SMA 阻害試験

<解釈・報告>

有効な治療薬がほとんど存在しないため，感染対策はもちろん，抗菌薬の適正使用を順守し，このような株を作り出さないことが重要である。

複数のβ-ラクタマーゼ産生菌のポイント

- ・カルバペネム系薬剤の MIC 値
- ・確認試験使用薬剤の選択

No. 7

OXA 型β-ラクタマーゼ産生 *Acinetobacter baumannii*

薬剤系統	薬剤	No. 7	
		<i>Acinetobacter baumannii</i>	
		MIC	判定
ペニシリン系	PIPC	>64	R
	TAZ/PIPC	>4/64	R
β-ラクタマーゼ 阻害剤配合薬	SBT/CPZ	16/16	
セファロ スポリン系	第3世代 CAZ	>32	R
	第4世代 CFPM	>32	R
モノバクタム系	AZT	>16	R
カルバペネム系	IPM	>16	R
	MPEM	>16	R
アミノグリコシド系	AMK	>64	R
	TOB	>16	R
	ABK	>16	R
キノロン系	CPFX	>16	R
	LVFX	>16	R

解説

Acinetobacter 属は抗緑膿菌作用のある薬剤には感受性を示すが，AZT には自然耐性である。本株はすべてのβ-ラクタム系薬剤に耐性で，カルバペネマーゼがもっとも疑われる。薬剤感受性試験から，メタロ-β-ラクタマーゼ産生株であれば，*Acinetobacter* では PIPC や TAZ/PIPC の MIC 値が比較的低い場合が多く，本株はそれら薬剤の MIC 値が高度耐性であり，他の酵素も考えられるパターンである。

<確認試験>

確認試験ではすべての試験が陰性で，modified Hodge test でも陰性である(図7)。本来，modified Hodge test は何らかのカルバペネマーゼの産生を検出する方法であるが，本株は陰性であり否定的である。しかし，PCR 法により精査した結果，OXA23 型のカルバペネマーゼ産生遺伝子が検出された。OXA 型の場合には，Amber の分類で class

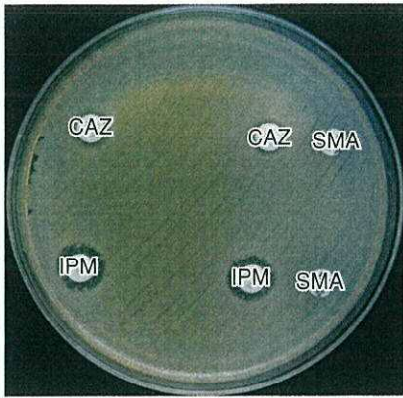


図 7-1 SMA 阻害試験

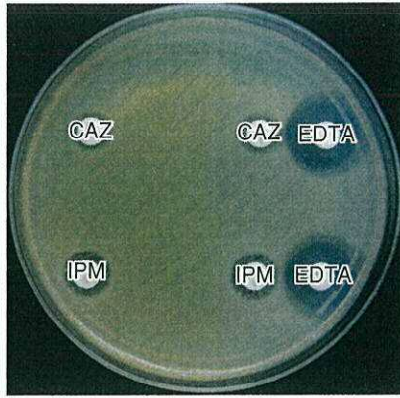


図 7-2 EDTA 阻害試験

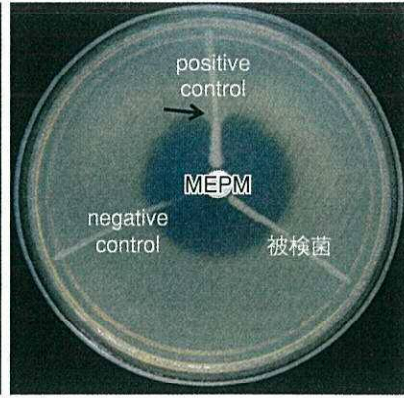


図 7-3 modified Hodge test

Dに属するため、メタロ-β-ラクタマーゼと違い EDTA や SMA で阻害されない。日本で検出されている OXA 型は、modified Hodge test で陽性とならないために注意が必要である。また、カルバペネム系薬剤の耐性化には他の耐性因子も関与しているのではないかと推測されている。

<解釈・報告>

本株は multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB) であるため、報告が義務づけられている。また、このような株を検出した場合には、リファレンス機関に精査の実施依頼をすることが望ましい。

OXA 型 β ラクタマーゼ産生菌のポイント

- ・多剤耐性、各種確認試験陰性

No. 8

オキサシリン感受性セフォキシチン耐性市中感染型 MRSA

薬剤系統	薬剤	No. 8	
		<i>Staphylococcus aureus</i>	
		MIC	判定
β-ラクタム系	PCG	≤0.12	S
	MPIPC ^{OX}	≤0.25	S
	CFX	8	R
	IPM	<4	S
マクロライド系	EM	>16	R
	CLDM	0.5	S
アミノグリコシド系	GM	≤4	S
	ABK	0.5	S
グリコペプチド系	VCM	1	S
	TEIC	0.5	S
オキサゾリジノン系	LZD	1	S
テトラサイクリン系	MINO	4	S

解説

Staphylococcus aureus は、MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) であるかどうか問題となる。現在、CLSI では、MPIPC および CFX の MIC 値から MRSA を同定することとなっている (表 2)。

本株は、MPIPC 感受性株であり、以前までは MSSA (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) とされていた株である。しかし、CFX に耐性であるため MRSA と判定される株であり、PCR 法においても *mecA* 遺伝子の存在が証明されている。そのため、日常検査においても MPIPC だけでなく CFX も用いた MRSA の同定を実施しなくてはならない。

表 2 MPIPIC および CFX の感受性試験結果による解釈

MPIPIC	CFX	耐性メカニズム	出現状況	MRSA 報告
S	S	なし	一般的	S
R	R	<i>mecA</i>	一般的	R
S	R	<i>mecA</i> (低レベルの発現)	特殊	R
R	S	PBP の変異または β -ラクタマーゼ過剰産生 (borderline MRSA)	まれに出現	R

PBP : penicillin-binding protein.

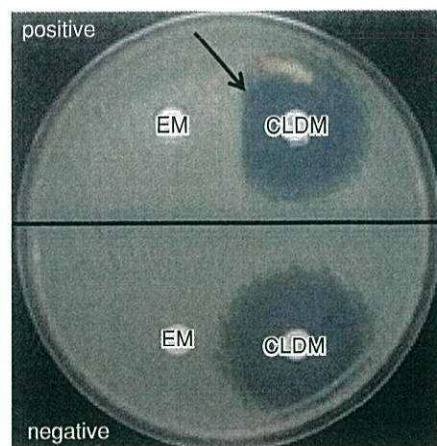


図 8 マクロライド誘導耐性試験

もう一点は、EM 耐性で CLDM 感受性であり、誘導耐性の有無を確認する必要がある。

<確認試験>

図 8 にマクロライド誘導耐性試験の結果を示したが、EM により誘導型酵素が発現され、CLDM の抗菌力に影響が出現し、阻止円が D の形になっている。

<解釈・報告>

マクロライド誘導耐性が確認された場合、CLDM が感受性であっても臨床効果が期待できないことを報告する必要がある。また、本株は多くの薬剤に感受性を示すことより、年齢や感染部位などの条件を満たせば市中感染型 (community-associated,

CA) となる。薬剤感受性試験からは、CA-MRSA は次のような特徴をもつ MRSA であるとされている。

- ① MPIPIC に耐性を示すが、その耐性度は高くなく、多くはヘテロ耐性を示す。
- ② 一部に EM に耐性を示すものもあるが、MPIPIC 以外のほとんどの薬剤に感受性である。

本株はその条件を満たすため、このような株が検出された場合には臨床背景も重要となる。

文献

* Steward, C. D., et al. : Testing for induction of clindamycin resistance in erythromycin-resistant isolates of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Microbiol.*, 43 (4) : 1716~1721, 2005.

MRSA の判定とマクロライド誘導耐性菌のポイント

- ・ MPIPIC と CFX の 2 薬剤の感受性による MRSA の判定
- ・ EM と CLDM の薬剤感受性

* * *