

日本小児感染症学会若手会員研修会第6回瀬戸内セミナー

## わかりたいあなたのためのクリニカル耐性菌入門

グループワーク：グループ A

水野真介<sup>1)</sup> 岩田実穂子<sup>2)</sup> 富樫篤生<sup>3)</sup>  
近藤亜矢<sup>4)</sup> 浦木諒<sup>5)</sup> 岡田麻里<sup>6)</sup>

チューター

南希成<sup>7)</sup> 多屋馨子<sup>8)</sup>

### はじめに

抗菌薬の不適切な使用，免疫不全者の増加，医療デバイスの発展，家畜に対する抗菌薬の乱用などにより臨床現場で耐性菌と遭遇する頻度が増えている。耐性菌には医療従事者に馴染みの深い methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) をはじめ，種々の耐性機序をもった菌が多数存在し，われわれ小児科医はときに治療に難渋することを経験する。

今回われわれの班は，「わかりたいあなたのためのクリニカル耐性菌入門」というテーマから，耐性菌を，すでによく知っている耐性菌，いつ遭遇してもおかしくない耐性菌，出たら困る耐性菌の3つのグループに分類し，実際に各施設で経験した症例から MRSA，extended spectrum beta-lactamase (ESBL) 産生菌，AmpC 過剰産生菌についての耐性機序に関する知識の整理，実臨床での対応について討論した。また，多剤耐性緑膿菌やカルバペネマーゼに関する知識の整理を行った。

### 1. すでによく知っている耐性菌

症例 1：3歳，女児。

主訴：発熱，跛行，右鼠径部痛。

既往歴：乳児期よりアトピー性皮膚炎，気管支喘息。

家族歴：特記事項なし。

アレルギー：なし。

現病歴：X-8日幼稚園でプールに入った後から発熱，右臀部に掻破痕が出現した。X-1日に右鼠径部に水疱出現，発熱持続し，近医受診しトスフロキサシン処方。X日に近医受診し，皮下膿瘍と診断。セフトリアキソン1g点滴施行で帰宅。同日夜間に発熱持続するため受診し，入院となった。

入院時現症：体温 37.3°C，脈拍 132 回/分，収縮期血圧 98 mmHg，呼吸数 18 回/分。意識清明，右足を引きずるように歩行。呼吸音は清明で，心音整，心雑音なし。右鼠径部に発赤と腫脹あり，自壊し出血と排膿を認めた。

入院時検査所見：(血算) WBC 16,400/ $\mu$ l，HGB 11.8 g/dl，PLT  $22.6 \times 10^4$ / $\mu$ l，Neu 44.0%，Eos 1.1%，(生化学) CRP 1.37 mg/dl，PCT 0.09 ng/ml

培養結果：入院時膿瘍培養から MRSA 検出(薬剤感受性結果は表 1-1)。血液培養は陰性。

入院後経過：セファゾリン 650 mg を 3 回/日で治療開始。入院 4 日目に培養結果が判明し，皮膚

1) 日本赤十字社和歌山医療センター 2) 国立病院機構福岡病院 3) 札幌医科大学附属病院  
4) 福山医療センター 5) 高知県立幡多けんみん病院 6) 神戸市立医療センター中央市民病院  
7) 長野県立こども病院 8) 国立感染症研究所感染症疫学センター

表 1-1 症例 1, 薬剤感受性結果

薬剤名	MIC	判定
PCG	>8	R
MPIPC	>2	R
ABPC	>8	R
CEZ	<=8	R
CTM	<=8	R
IPM/CS	4	R
GM	<=1	S
ABK	<=1	S
EM	>4	R
CLDM	<=0.5	S
MINO	<=2	S
VCM	<=0.5	S
TEIC	<=2	S
LVFX	>4	R
FOM	<=4	S
ST	<=1	S
RFP	<=1	S
LZD	<=2	S

所見の改善に乏しかったため、バンコマイシンに変更。その後皮膚所見は改善し、入院10日目に退院した。

## 考 察

すでによく知っている耐性菌として MRSA を例に考察した。MRSA の染色体上には通常の黄色ブドウ球菌には存在しない外来性の DNA 断片である SCC mec が挿入されており *mecA* 遺伝子が発現している。この遺伝子により PBP2' (penicillin binding protein 2 prime) というβラクタム系抗菌薬と親和性の低い新たな細胞壁合成酵素が産生されるため、既存のすべてのβラクタム系抗菌薬に耐性となる。MRSA の検出には、薬剤感受性を測定する方法が一般的であり、微量液体希釈法では、オキサシリンとセフォキシチンの MIC 値がそれぞれ 4 μg/ml 以上と 8 μg/ml 以上で MRSA と判定する<sup>1)</sup>。その他の検出法として、ラテックス法による PBP2' の検出や PCR 法による *mecA* 遺伝子の検出がある。また、MRSA には従来の院内感染型 MRSA (health care-associated MRSA: HA-MRSA) 以外に、入院歴のない健常者でも MRSA 感染症が報告されるようになり、市中獲得型 MRSA (community-acquired MRSA: CA-MRSA) と呼ばれている (表 1-2)。CA-MRSA と

表 1-2 HA-MRSA および CA-MRSA の定義

- ① 入院後 48 時間以降に MRSA が分離される。
  - ② MRSA が検出された 1 年以内に、入院、手術、透析、長期療養施設の滞在がある。
  - ③ MRSA 検出時にカテーテルなどの医療機器が体内に留置されている。
  - ④ 以前に MRSA が分離されたことがある。
- 上記のうち一つもあてはまらなかった場合 CA-MRSA と定義。(文献 2) より引用, 改変)

表 1-3 CA-MRSA のリスク因子

- ① 2 歳未満の小児
- ② 接触のある運動競技
- ③ 薬物注射
- ④ 男性の同性愛者
- ⑤ 軍人
- ⑥ 刑務所や収容施設の入所者
- ⑦ 獣医師、ペット所有者、養豚農家
- ⑧ インフルエンザ様症状後や重症肺炎
- ⑨ 皮膚・軟部組織感染症の合併
- ⑩ CA-MRSA の保菌や最近の感染
- ⑪ 過去 1 年以内の抗菌薬 (特にキノロンやマクロライド) の使用

(文献 3) より引用, 改変)

HA-MRSA の違いの一つに、SCC mec の違いがあり、HA-MRSA は I, II, III 型が多く多剤耐性を獲得していることが多いのに対し CA-MRSA は IV, V 型が多く、クリンダマイシンやミノサイクリンなどの抗菌薬に感受性を示すことが多い。2 歳未満の小児は CA-MRSA のリスク因子である (表 1-3)。

## II. いつ遭遇してもおかしくない耐性菌

**症例 2:** 15 歳, 男性。

**主訴:** 発熱, 尿混濁。

**既往歴:** 出生時に軽度仮死あり, 出生 3 時間後に呼吸停止し人工呼吸管理。3 歳時に気管切開術施行。14 歳時に胃食道逆流に対し腹腔鏡下噴門形成術と胃瘻造設術施行。

**家族歴:** 特記事項なし。

**アレルギー:** なし。

**現病歴:** 現在まで頻回に誤嚥性肺炎と尿路感染を繰り返していた。X-5 日から発熱, 尿混濁あり。X 日の採血で炎症反応上昇, 尿検査で膿尿と亜硝

表 2-1 症例 2, 薬剤感受性結果

薬剤名	MIC	判定
AZT	>=64	R
ABPC	>=32	R
ABPC/SBT	>=32	R
IPM	1	S
GM	>=16	R
CPFX	0.5	S
CEZ	>=64	R
CFPM	>=64	R
CTX	>=64	R
CAZ	>=64	R
CMZ	32	I
PIPC	>=128	R
MINO	<=1	S
MEPM	<=0.25	S
LVFX	1	S

表 2-2 症例 3, 薬剤感受性結果

薬剤名	MIC	判定
ABPC	16	I
A/S	>16	R
PIPC	<8	S
CEZ	>16	R
CTX	2	I
CFPM	<2	S
CTR	<1	S
CMZ	>32	R
AZT	>8	R
IPM	<1	S
MEPM	<1	S
GM	<2	S
MINO	<2	S
LVFX	<0.5	S
ST	<2	S
FOM	<4	S

表 2-3 ESBL と AmpC のまとめ

B ラクタマーゼの種類	耐性機序	もっている菌	有効な抗菌薬
ESBL 型 (extended-spectrum beta-lactamase) 基質特異性拡張型	ペニシラーゼが分解するβラクタム (基質) がセファロスポリンにも拡張。第 3, 4 世代セファロスポリン, アズトレオナム (モノバクタム系) に耐性。	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> などの GNR	軽症: CMZ 中等症以上: カルバペネム系
AmpC 過剰産生型	もともと GNR はこの遺伝子をもっているが, B ラクタム系抗菌薬に曝露すると過剰産生し, 耐性化する。ペニシリン系, 第 1~3 世代セフェム系, モノバクタム系, クラブラン酸に耐性	SPACE ( <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> ) などの GNR	第一選択: 第 4 世代セファロスポリン 第二選択: カルバペネム系

(文献 6, 7) より引用, 改変)

酸塩陽性を認め, 画像上その他の感染源を認めなかったため尿路感染と診断。アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム配合静注で治療開始し, 改善した。

**検査結果:** (血算) WBC 10,870/ $\mu$ l, (生化学) CRP 6.12 mg/dl, PCT 0.08 ng/ml, (尿定性) 亜硝酸 (2+), 胸部 X 線で新規の浸潤影を認めず。

**培養結果:** カテーテル尿から *E. coli* (薬剤感受性結果は表 2-1) 検出。

**症例 3:** 3 カ月, 女児。

**主訴:** 発熱。

**既往歴:** 特記事項なし。

**家族歴:** 特記事項なし。

**アレルギー:** なし。

**現病歴:** X-14 日に 38.5°C の発熱あり, 近医受診。アモキシシリン処方。微熱持続したため, X-9 日紹介元の病院受診。採血にて CRP 9.0 mg/dl と高値であったため入院, パニペネム開始。X-8 日に CRP 6.3 mg/dl であったため抗菌薬をセフトリアキソンに変更。X-5 日に CRP 5.4 mg/dl と低下に乏しく, ピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム配合に変更。X-6 日に解熱した。X-3 日に CRP 4.5 mg/dl と低下に乏しく, メロペネムに変更。X 日に CRP の改善に乏しかったため, 当院を紹介受診し, 入院となった。

**入院時現症:** バイタルサイン異常なし。身体所見上も異常なし。

**入院後経過：**全身状態は良好であったため、抗菌薬は中止し、点滴補液のみで経過観察。入院3日目に採血、血液培養と採尿、尿培養採取。入院5日目に発熱あり、採血でCRP 6.3 mg/dlと炎症反応上昇、採尿で膿尿と尿塗抹GNR (2+)であり、造影CTにて腎盂腎炎を疑う楔状の造影不良域を認め、腎盂腎炎としてセフトキシム開始。その後、膿尿はやや改善がみられたが、入院8日目の採血でCRP 7.5 mg/dlに上昇、尿培養から*Enterobacter cloacae* (薬剤感受性結果は表2-2) 検出されセフェピムに変更。その後症状、所見は改善傾向で、入院14日目にスルファメトキサゾール/トリメトプリム内服に変更し退院。

### 考 察

いつ遭遇してもおかしくない耐性菌として、ESBL産生菌とAmpC過剰産生菌を例に考察した。これらの耐性菌は、MRSAのように特定の抗菌薬のブレイクポイントから検出できるものではなく、複数の薬剤感受性結果や酵素阻害試験などから総合的に判断する必要がある(表2-3)。

#### 1) ESBL産生菌

近年、ESBL産生菌による市中感染症の頻度が上昇しており、特に尿路感染における*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*属で分離頻度が高い。ESBLは、もともとはペニシリン系を分解するような酵素が変異し、オキシイミノセファロスポリン系に属するセフトキシムやセフトジジムなどをも分解する能力を獲得したものと定義されていた。現在では、主としてプラスミド上に存在する外来性のβラクタマーゼで、ペニシリン系だけでなく、第4世代を含むすべてのセファロスポリンおよびモノバクタムを分解可能なβラクタマーゼと定義されている<sup>4)</sup>。検出法には、薬剤感受性を測定する方法が一般的であり、薬剤感受性では第3世代セファロスポリンやアズトレオナムなどのスクリーニング薬剤でMICが高く、クラブラン酸との併用試験で相乗効果が認められた場合にESBL産生菌と決定する。治療では、重症例ではカルバペネム系が推奨されるが、ピペラシリンナトリウム・タゾバクタムナトリウム配合やセファマイシン系であるセフメタゾールも感受性があり重症例以外では選択肢となる<sup>5,6)</sup>。

#### 2) AmpC過剰産生菌

日本でのAmpC過剰産生菌は多くないが、近年*Enterobacter*属、*Citrobacter*属、*Serratia*属からの検出が増加しており、今後注意が必要な耐性菌の一つである。AmpCをコードする遺伝子は、これらの菌に普段から主として染色体上に存在しており、βラクタム系の抗菌薬の曝露を受けるとβラクタマーゼを過剰に産生するようになる。検出法は、第3世代セファロスポリン系などのスクリーニング薬剤でMICが高く、活性阻害効果のあるボロン酸を用いたボロン酸試験で発育阻止効果の増強を認めた場合に、ESBL検出試験などと併用し判定する。感受性試験では、第1~3世代セファロスポリン系に加え、セファマイシン系やクラブラン酸にも耐性である。治療は第4世代セファロスポリン系が第一選択薬となる<sup>7)</sup>。

### III. 出たら困る耐性菌

ほとんどの抗菌薬に耐性となるメタロβラクタマーゼ産生菌や多剤耐性緑膿菌をこのグループに含めた。

メタロβラクタマーゼは活性残基に亜鉛をもち、モノバクタム系抗菌薬を除き、カルバペネムを含むほぼすべてのβラクタム系抗菌薬を加水分解する。多剤耐性緑膿菌の増加とともに検出率が増加し、近年は獲得型メタロβラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌も検出され始めている<sup>8)</sup>。

また、緑膿菌はもともと、種々のβラクタマーゼの産生、薬剤の細胞壁透過性低下、薬剤排出ポンプなどの機構により多くの薬剤に耐性であるが、カルバペネム系(イミペネム MIC $\geq$ 16  $\mu$ g/ml)、アミノグリコシド系(アミカシン MIC $\geq$ 32  $\mu$ g/ml)、ニューキノロン系(シプロフロキサシン MIC $\geq$ 4  $\mu$ g/ml)の3系統の抗菌薬に対し耐性を示す場合、多剤耐性緑膿菌と定義される<sup>9)</sup>。多剤耐性緑膿菌の治療では、コリスチンとカルバペネム系抗菌薬の併用が用いられることが多いが、治療成績に関する知見は不十分である。

### 考 察

このグループの耐性菌は、有効な抗菌薬がほとんど存在せず感染の拡大を防ぐことが重要となる。感染予防策には、標準予防策と感染経路別予

表 3 感染予防策

	標準 予防策	マスク	ガウン・ エプロン	手袋
空気感染	○	○ (N95)	×	×
飛沫感染	○	○	×	×
接触感染	○	×	○	○

標準予防策は常に必要。(文献8)より引用, 改変)

防策がある(表3)<sup>10)</sup>。

### 結 語

今回のセミナーを通じ、グループ内で耐性菌への対応をまとめた。要点は以下の3点である。①耐性菌に適切に対応するには、適切なタイミングで培養を採取し、②薬剤感受性結果に基づく適切な抗菌薬の使用が重要である。③カルバペネマーゼ産生菌やMDRPなどの高度耐性菌に対しては、感染の拡大を防ぐために標準予防策と感染経路別予防策を迅速かつ適切にとる必要がある。

謝辞：グループワークではセミナーの1カ月以上も前から討論を重ね、セミナー当日には深夜まで議論が続いた。南希成先生、多屋馨子先生の指導の下、今回のセミナーを通じて耐性菌について知識を深めることができた。各レクチャーや親睦会では、小児感染症の分野の第一線で活躍する先輩の先生方や同じ志をもつ同年代の先生方と交流ができ、非常に有意義な2日間でした。このような素晴らしい会を企画していただいた先生方に深く感謝し、今後もこの会が継続、発展していくよう願っております。

### 文 献

1) Clinical Laboratory Standards Institute : 18th Informational Supplement. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing,

Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, M100-S18, 2008

- 2) Naimi TS, Le Dell KH, Como-Sabatini K, et al : Comparison of community and health care associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 290 : 2976-2984, 2003
- 3) Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, et al : Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. J Antimicrob Chemother 61 : 976-994, 2008
- 4) Pitout JD, Laupland KB : Extended-spectrum B-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* : an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis 8 : 159-166, 2008
- 5) Ramphal R, Ambrose PG : Extended-spectrum B-lactamases and clinical outcomes : current data. Clin Infect Dis 42 (Suppl. 4) : S164-172, 2006
- 6) 岩田健太郎 : ESBLs. 抗菌薬の考え方, 使い方 Ver. 3. 中外医学社, 東京, 2012, 101-105
- 7) 岩田健太郎 : AmpC. 抗菌薬の考え方, 使い方 Ver. 3. 中外医学社, 東京, 2012, 106-111
- 8) Kayama S, Shigemoto N, Kuwahara R, et al : Complete nucleotide sequence of the IncN plasmid encoding IMP-6 and CTX M 2 from emerging carbapenem resistant *Enterobacteriaceae* in Japan. Antimicrob Agents Chemother 59 : 1356-1359, 2015
- 9) 忽那賢志, 笠原 敬 : 病院内感染症で重要な耐性菌. 病院内/免疫不全関連感染症療の考え方と進め方 (IDATEN セミナーテキスト編集委員会). 医学書院, 東京, 2011, 243-257
- 10) 向野賢治訳, 小林寛伊監訳 : infection control 別冊「病院における隔離予防策のための CDC 最新ガイドライン」. メディカ出版, 東京, 1996

\* \* \*