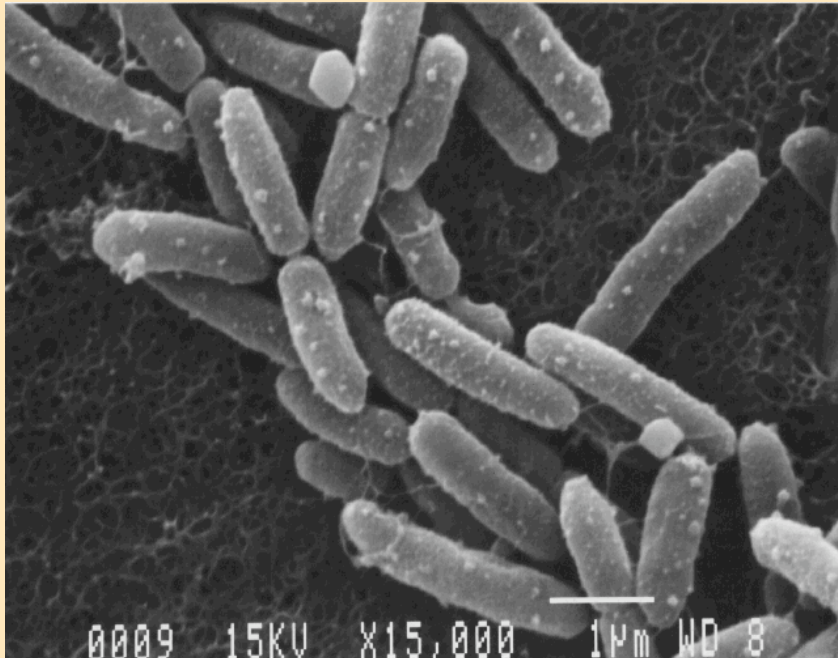


多剤耐性緑膿菌について

医療関係者向け



緑膿菌の電子顕微鏡写真（本株はMDRP）

国立感染症研究所 細菌第二部
荒川宜親 作成
平成18年8月7日版(V7.2)

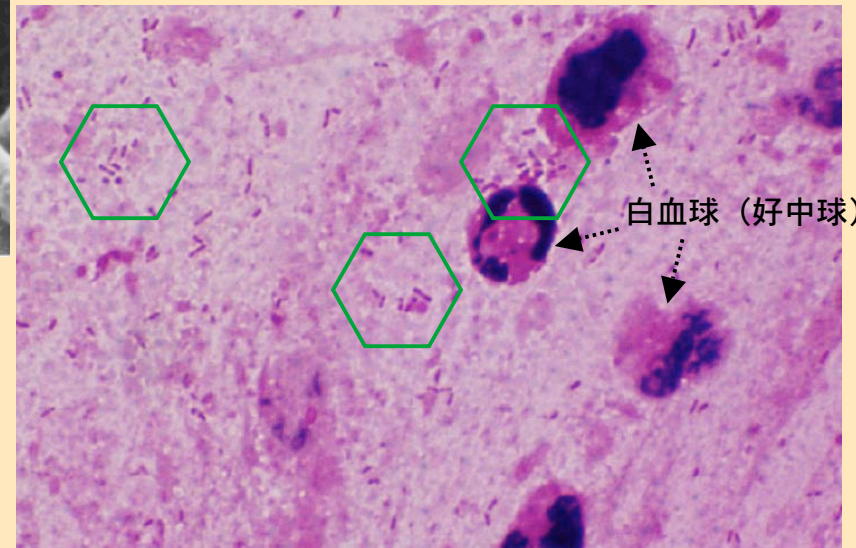
ワンポイントメモ

用語の解説

院内感染症とは

「感染」と
「感染症」

「院内感染」
「病院感染」



○ 喀痰中の緑膿菌の塗抹染色像

緑膿菌(学名: *Pseudomonas aeruginosa*)とは、ブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌に属する菌種の一つで、近縁の菌として蛍光菌(学名: *Pseudomonas fluorescens*)やシュードモナス・プチダ(学名: *Pseudomonas putida*)などがあります。

また、近縁の属の菌として、*Acinetobacter*属や*Burkholderia*属があります。

緑膿菌を含むこれらの細菌は、従来から各種の抗菌薬に耐性を獲得している傾向があり、しばしば、医療施設内において患者間で伝播・拡散するため、院内感染や院内感染症の起因菌として問題となっています。

グラム陰性桿菌であり、エンドトキシンを産生するため、普通の緑膿菌であっても血液中に侵入すると、ショックや多臓器不全(MOF)を誘発し、患者さんが死亡する場合もあり、その点において警戒が必要な菌と言えます。

緑膿菌は常在菌的な性格が強い菌ですが、感染防御能力が低下した患者さんが多く収容される医療施設では、本菌が病院環境に無用に蔓延しないよう、日常的な衛生管理が必要と言えます。

本資料で用いた用語の解説（混同すると誤解や混乱のもとになりますので要注意！）

感染：病原体が人に「とり付く」こと（病原体の側から見た言葉：菌が患者に感染）

かならずしも病気の発症や発病を意味しません。「とり付く」とは、病原体が単に付着するという意味ではなく、人（宿主）との間に何らかの相互作用を引き起こすことを意味します。その程度が著しければ、「発病」や「発症」と呼ばれ、「感染症」となります。しかし、無症状の場合は「不顕性感染」と呼ばれます。

保菌：人が病原体を腸管内や皮膚の表面に持っていること、またはその状態
多くは無症状（人の側から見た言葉：患者さんが菌を保菌）

定着：保菌とほぼ同じ意味（病原体の側から見た言葉：菌が患者さんに定着）

検出（=分離）：臨床材料や臨床検体から病原体が見つかること

感染症：病原体が人に感染し、人が病気を発症（発病）すること、またはその状態

感染患者：病原体が感染した患者さん（保菌患者を含む）
かならずしも発症、発病を意味しません。

感染症患者：病原体が感染し、病気を発症、発病した患者さん

院内感染：病原体が医療施設内で患者さんや職員に感染すること

院内感染症：医療施設内で、病原体が患者さんや職員に感染し、病気を発症、発病すること、またはその状態

院内感染症とは？

「院内感染」、「院内感染症」と聞くと、大変否定的な印象を持たれる場合が多いです。

患者さんが、原疾患とは別に病院などの医療施設内で病原体の感染により発症する「感染症」のことを総称して「院内感染症」と呼んでいます。しかし、それらの多くは、癌や中枢神経系あるいは循環器系疾患などの末期で、患者さんの感染防御能力が著しく低下し、その結果、患者さん自身の腸管内や口内、皮膚などに生息していた常在菌が、血液などの中に侵入することで発症する敗血症や、口腔、上気道に定着していた菌による肺炎などの「内因性の感染症」です。

この種の「内因性の感染症」は、患者さんの病状によっては、現在の医学・医療の技術でも十分に防止できない場合が多く、「不可抗力的な感染症」と見なされています。

つまり、そのような、防止や治療が大変難しい「内因性の感染症」も、広い意味では「院内感染症」に含めて語られていますので、医療関係者の間でさえ、しばしば、誤解や混乱の原因となっています。

ただし、以上のような回避が困難な「院内感染症」ではなく、回避措置や防止対策を積極的に行うべき「院内感染」や「院内感染症」として、以下のようなものが挙げられます。

1. バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)や多剤耐性緑膿菌(MDRP)など、わが国では未だ稀な薬剤耐性菌による「院内感染」や「院内感染症」
2. 介護や看護、処置等の際の感染予防手技の未熟や不徹底により、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)などの耐性菌やその他クロストリジウム・ディフィシルなどの病原体を、複数の患者様に無用に広げてしまった結果発生する「院内感染」や「院内感染症」
3. 点滴や注射剤、医療用具の不注意な汚染により発生する「院内感染症」

「感染」と「感染症」との違い

「感染」と「感染症」という言葉を、しばしば学術的文献やマスコミ報道などで読まれたり、聞かれたりする事も多いと思います。しかし、これらの言葉の意味を正しく理解していないと、医療関係者の間であっても、往々にして話が混乱したり、誤解を生じることになります。

細菌やウイルスなどの何らかの病原体が、「人にとり付くこと」を「感染」といい、それらによって病気が発症（発病）した状態を「感染症」といいます。

そこで、病原体による病気（感染症）を発症し治癒するまでの段階は、次のように分けられます。

①病原体にとり付かれること(感染)→②潜伏期間→③病気の発症(感染症)→⑤治癒
 ↘④無症状(不顕性感染)↗

つまり、「感染」は、単に「病原体にとり付かれたこと」を意味するだけで、発病したか否かは、その言葉の意味には含まれていません。

言い換えるならば、「感染者」という言葉は、「病原体にとり付かれた人」と言う意味で、病気（感染症）を発症していない状態の人も含みます。

例としては、百日咳菌が感染しても、もともと抗体を持っていたり、ワクチンを受けていれば、それによる感染症である百日咳を発症しない事から、「感染」と「感染症」の意味の違いが分かっていただけのものでしょうか。

「院内感染」・「病院感染」と「院内感染症」・「病院感染症」

「院内感染」は「病院感染」とも呼ばれ、また「院内感染症」という言葉もしばしば使われていますが、その意味や違いは、以下のようになります。

1. 「院内感染」と「病院感染」は、ほぼ同じ意味です。ともに、医療施設（病院、診療所等）の中で、患者さんが、医療行為、診療行為に伴い、原疾患とは別に、新たな病原体の感染を受けることを意味します。しかし、「院内感染」や「病院感染」には、病原体による病気の発症、いわゆる「感染症」の発症の意味を含めない場合も多く、誤解や混乱をさける為、感染症の発症を意味したり強調する場合は「院内感染症」という用語が用いられます。
2. 退院してから発症しても病院内で獲得した病原体に起因する感染症であれば「院内感染症」、「病院感染症」です。
3. 院内感染の対象には、入院患者さんだけでなく、医療従事者、訪問者なども含まれます。
4. 院内感染は、細菌、ウイルス、カビ、ダニ（疥癬虫：カイセン虫）などが原因となりますが、中でも細菌（特に薬剤耐性菌）によるものが一般的です。
5. 院内感染では、人から人または医療器具、医療用具などを媒介として病原体が伝播します。感染経路としては、接触感染、飛沫感染、空気感染などがありますが、接触感染で菌が伝播する事が最も多いとされています。
6. 特殊な院内感染として、母親から新生児へのB群連鎖球菌、K1型大腸菌などによる産道感染等が知られています。感染防御力の低下した患者さんや新生児、高齢患者さんなどは、耐性菌のみならず、常在菌や感染力の弱い細菌によっても院内感染症を起こすことがあります。

国内施設で問題視されている主な院内感染症起因菌

(耐性) 菌名	特 徴
MRSA VRE ペニシリン耐性肺炎球菌	わが国の病院施設に広く定着、一部で市中感染も わが国の病院施設では未だ稀だが一部で多発 市中感染症起因菌としても問題、高齢者施設で要注意
クロストリジウム・ディフィシル	芽胞を作り、通常の消毒に抵抗、北米等海外で問題視
バチルス・セレウス	芽胞を作るため通常の消毒に抵抗、食中毒も起す
セラチア・マルセスセンス 大腸菌／肺炎桿菌 エンテロバクター属菌 シトロバクター属菌	多剤耐性セラチアが散見的に出現、一部で同時多発 第三世代セファロスポリン耐性株が徐々に増加 セファマイシン耐性株が散見される セファマイシン耐性株が散見される
緑膿菌 蛍光菌、シュードモナス・プチダ アシネトバクター属菌 バークホリデリア・セパシア ステノトロフォモナス・マルトフィリア	多剤耐性緑膿菌 が一部施設で院内感染、死亡者発生 多剤耐性株が一部施設で院内感染、4℃で生育 多剤耐性株が一部施設で増加、人工呼吸器の汚染 多剤耐性株が一部施設で増加、消毒薬抵抗性 多剤耐性株が一部施設で増加、生来カルバペネム耐性
結核菌	医療職員への感染もしばしば問題となっている

薬剤耐性菌には大きく分けて二つの種類があります

(1) 抗菌薬を使うと必然的に発生する耐性菌

ニューキノロン (=フルオロキノロン) 耐性緑膿菌
カルバペネム低度耐性緑膿菌 (D2ポーリン減少型)
β-ラクタマーゼ非産生ペニシリン耐性インフルエンザ菌
リネゾリド耐性腸球菌
ストレプトマイシン耐性結核菌
リファンピシン耐性結核菌
クラリスロマイシン耐性ヘリコバクター・ピロリ
ニューキノロン耐性淋菌
など多数

もともと染色体上に持っている抗菌薬の標的分子などの遺伝子が抗菌薬の使用に対抗するため変異して耐性を獲得

対策の要点

耐性菌出現の早期発見、接触感染予防策の徹底とともに、耐性菌を出現（発生）させないための抗菌薬の適正使用が重要

(2) 抗菌薬を使っても自然には発生しない耐性菌

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)
バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)
ESBL産生肺炎桿菌 (CTX-M-型、TEM-型、SHV-型など)
クロラムフェニコール耐性大腸菌 (*cat*遺伝子保有株)
カルバペネム高度耐性緑膿菌 (IMP-型、VIM-型などのメタロ型)
MDRP (多剤耐性緑膿菌：特に *bla_{IMP}* を保有するメタロ型)
エリスロマイシン耐性肺炎球菌 (*ermB*遺伝子保有株)
アミカシン耐性大腸菌 (*aac(6')-Ib*遺伝子保有株)
テトラサイクリン耐性黄色ブドウ球菌 (*tetA*遺伝子保有株)
など多数

特殊な耐性遺伝子を持っている。あるいは、他の耐性菌よりあらたに耐性遺伝子を獲得

対策の要点

耐性菌を蔓延させないため、耐性菌出現の早期発見、接触感染予防策の徹底が重要。耐性菌の拡散の選択圧とならないよう、抗菌薬の適正使用も必要

この種の耐性菌が複数の患者さんから検出された場合は、院内感染で広がった可能性が高く、その観点からの調査と対策が重要。

多剤耐性緑膿菌とは（医療関係者向け）

多剤耐性緑膿菌の学術名称は、multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*であり、MDRPやMDRPAとも略記されます。（本資料の中では、MDRPという略語を用います。）

MDRPの学術的な定義は未だありませんが、感染症法では、イミペネムなどのカルバペネム系、シプロフロキサシンなどのフルオロキノロン系、アミカシンなどの抗緑膿菌用アミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に対し「全て耐性」と判定された緑膿菌による感染症を「**薬剤耐性緑膿菌感染症**」として、定点施設からの報告が求められています。

（感性、耐性の判定基準は、CLSI<以前のNCCLS>の基準を参考にして下さい。）

◆イミペネムへの耐性は、図1に示すように細菌の外膜蛋白であるD2ポーリンの減少やプラスミド媒介性の**メタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)**の産生能力の獲得が関与しています。（**MBL産生株は、ほぼ全ての抗菌薬に高度耐性を示す傾向が強く、専門家の間で警戒されています。**）

◆シプロフロキサシンなどフルオロキノロン薬への耐性獲得には、この系統の薬剤の標的分子であるDNAジャイレースやトポイソメラーゼIVという酵素の変異、および、薬剤排出機構の機能亢進などが関与しています。

◆アミカシンなどアミノ配糖体系薬への耐性は、リン酸化酵素、アセチル化酵素、アデニル化酵素などによるアミノ配糖体の修飾不活化が関与しています。

外膜蛋白であるD2ポーリンの減少やDNAジャイレースやトポイソメラーゼIVという酵素の変異は、染色体上の遺伝子などの変異によりますが、**MBLやアミノ配糖体修飾不活化酵素の産生は、主として伝達性のプラスミドにより支配されており、他の菌株や菌種に、耐性遺伝子が伝達、拡散するため、特段の警戒が必要**となっています。

緑膿菌における主な薬剤耐性化機構

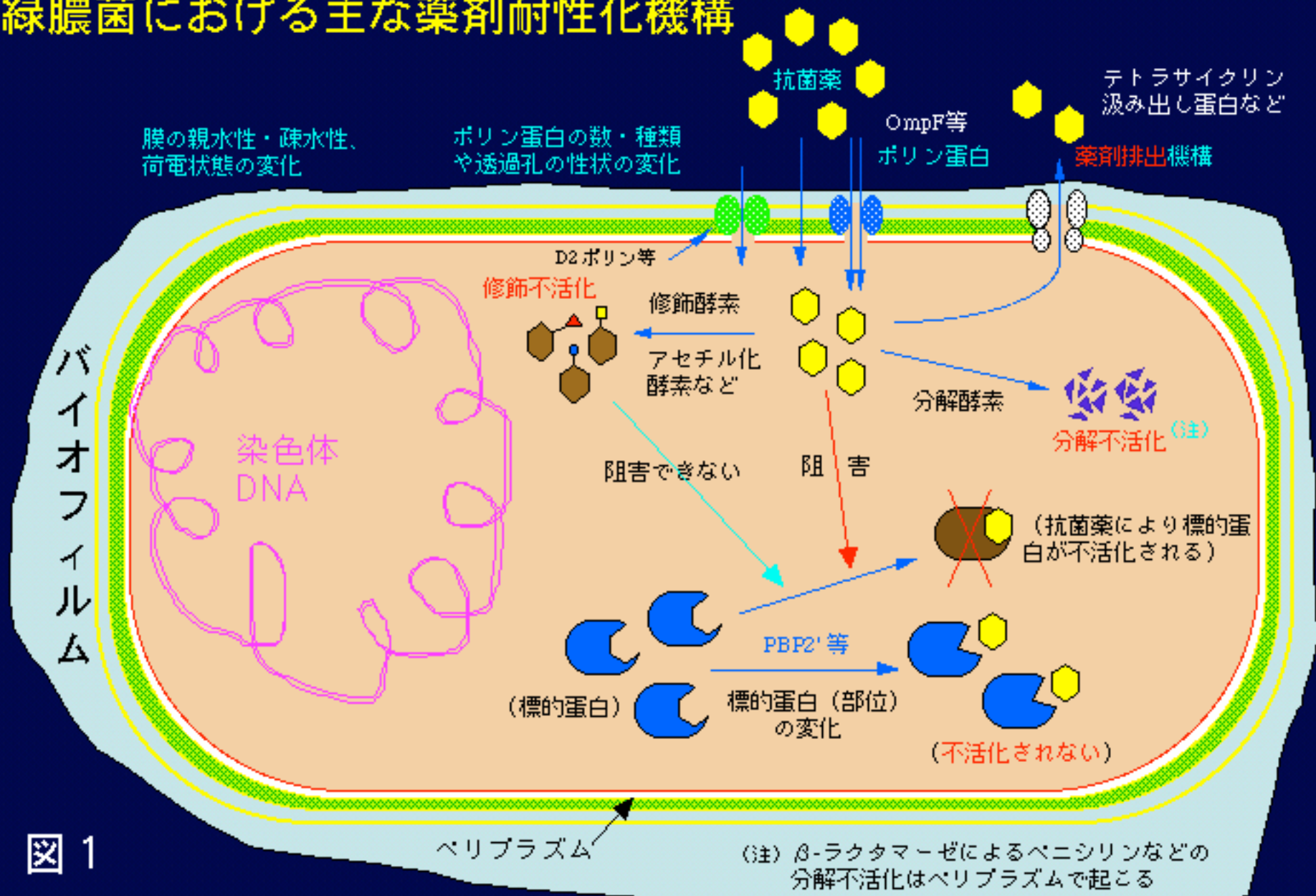


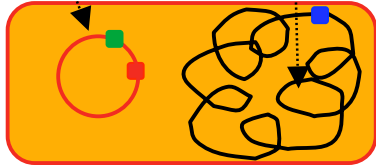
図 1

MDRPには二種類の型が存在します

1. MBL産生型(メタロ型)

MBLを産生するMDRPは、ほぼ全ての抗菌薬に耐性を示し、より危険と考えられています。

plasmid DNA 染色体DNA



イミペネム (IPM) : 高度耐性
アミカシン : 高度耐性
フルオロキノロン : 高度耐性

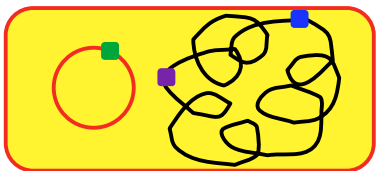
- イミペネム高度耐性を付与するMBLの遺伝子 (多くはplasmid媒介性)
- フルオロキノロン耐性を付与する遺伝子の変異 (染色体性)
- アミカシン等に耐性を付与する遺伝子 (多くはplasmid媒介性)

MBL : metallo-beta-lactamase
メタロ-β-ラクタマーゼの略



2. MBL非産生型(D2ポーリン減少型)

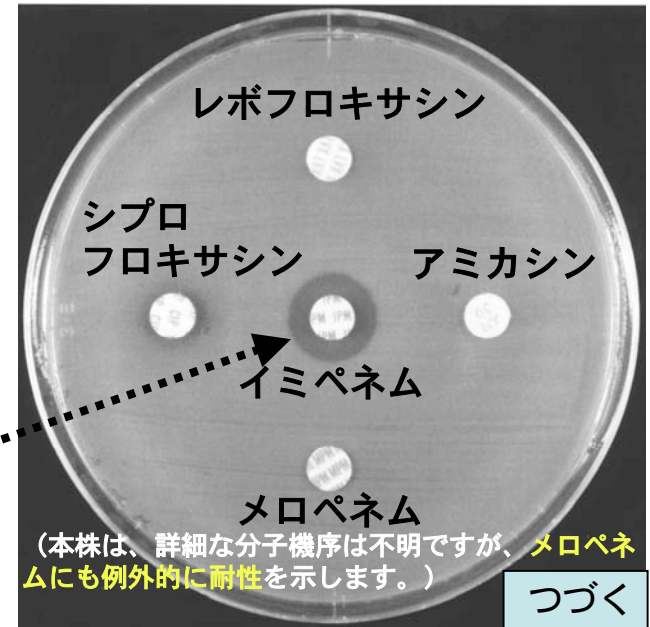
この型のMDRPには、第三世代セファロスポリンやセファマイシン等の効果が期待できる場合がありますが、連用すると染色体性のAmpCが過剰産生されるようになり、抗菌活性が低下します。



イミペネム (IPM) : 低度耐性
アミカシン : 高度耐性
フルオロキノロン : 高度耐性

この型は、IPMには低度耐性を示す為、IPMディスクの周囲に小さい阻止円が出現

- イミペネム低度耐性を付与する低発現型D2ポーリン遺伝子 (染色体性)
- フルオロキノロン耐性を付与する遺伝子の変異 (染色体性)
- アミカシン等に耐性を付与する遺伝子 (多くはplasmid媒介性)



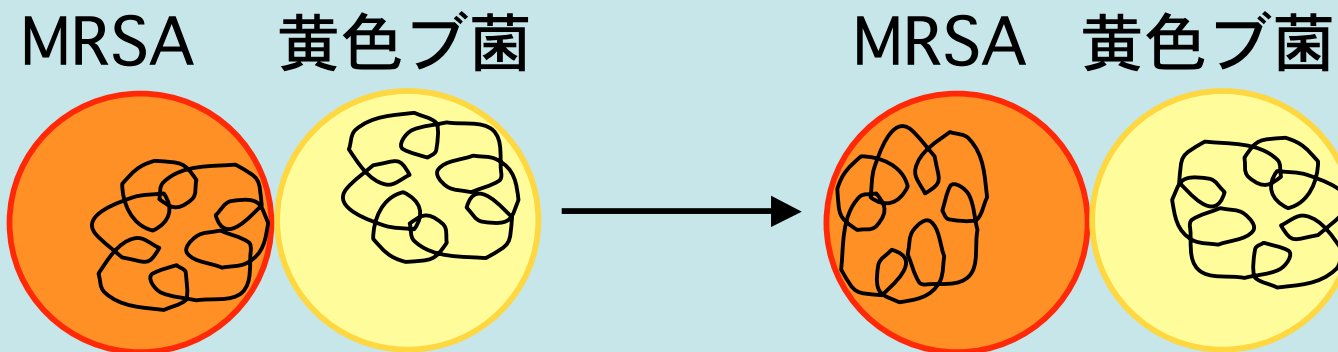
つづく

多剤耐性緑膿菌がなぜ問題なのか (医療関係者向け)

★多剤耐性緑膿菌は、なぜ医療施設内において監視と対策が必要なのか

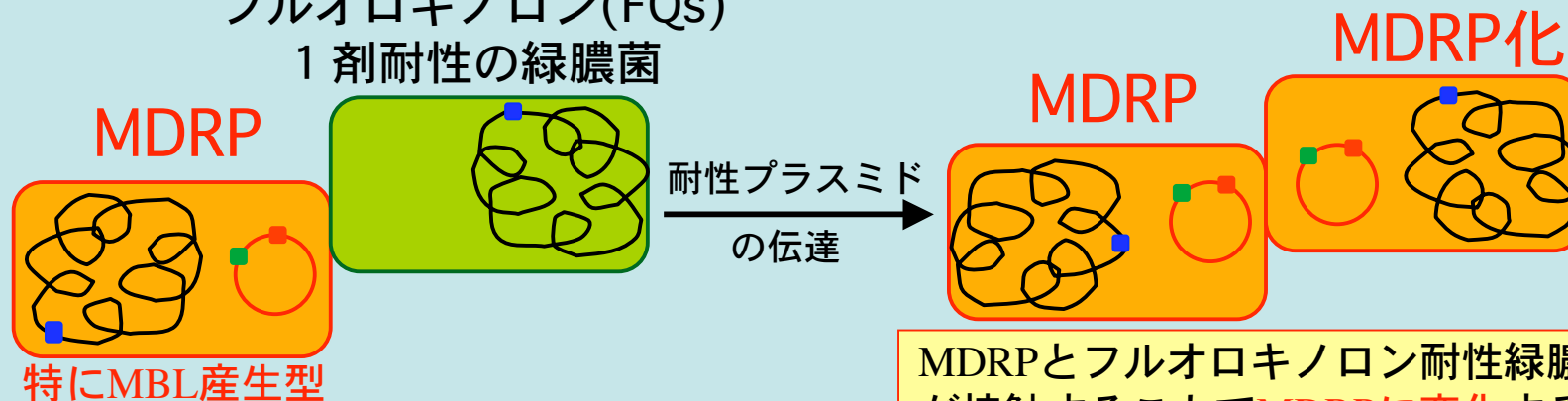
1. 多剤耐性緑膿菌は、その起源は緑膿菌であるため、湿潤環境やヒトの腸管内に定着しやすい性質を有し、抗菌薬を多く利用する病院環境などに、一旦定着・蔓延すると、長期間生息し消滅させることが難しい。
2. 現在、感染症の治療薬として認可、承認されているほぼ全ての抗菌薬の効果が期待できない。(特にMBLを産生する株) (MRSAやVREには、未だ効果が期待できる抗菌薬が複数存在する点において、MDRPは、MRSAやVREより危険である。)
3. 多剤耐性緑膿菌はセラチアなどと同じく「グラム陰性桿菌」に属し、エンドトキシンを産生する為、万一、敗血症や肺炎等を発症した場合、有効な抗菌薬の選択が困難となり、ショックや多臓器不全(MOF)を誘発し、死亡する危険性が高い。
4. 高齢者などで慢性の呼吸器疾患の患者さんや手術後の患者さんなどに多剤耐性緑膿菌が感染すると、除菌が困難となり、やがて、肺炎などの起因菌となりうる。
5. 多剤耐性緑膿菌は、入院して抗菌薬治療を受けている患者さんの尿路系の臨床材料などから分離されることも多く、蓄尿バッグの処理や陰洗などの際に、周囲を汚染して、感染の拡大を招く危険性が高いと考えられています。

MDRPは、細菌学的にも問題である



MRSAと普通の黄色ブドウ球菌が接触してもMRSAに変化することは、通常では起こらない。

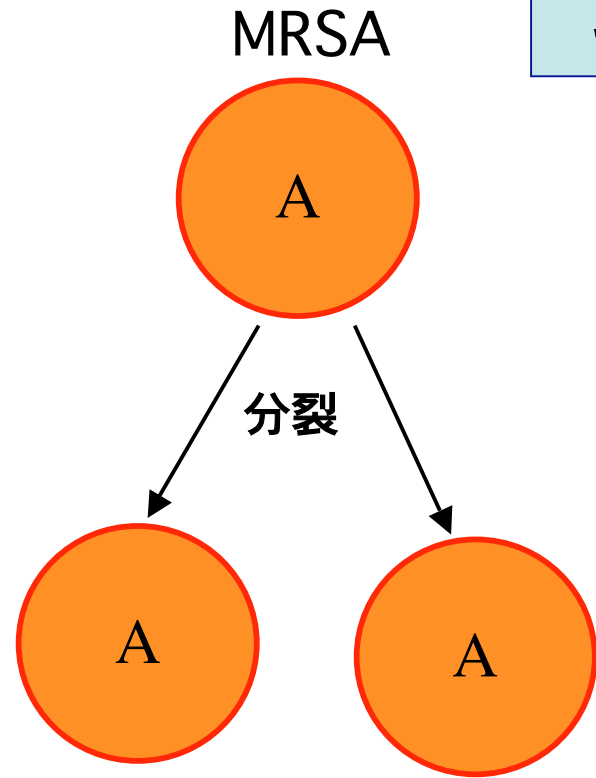
フルオロキノロン(FQs)
1剤耐性の緑膿菌



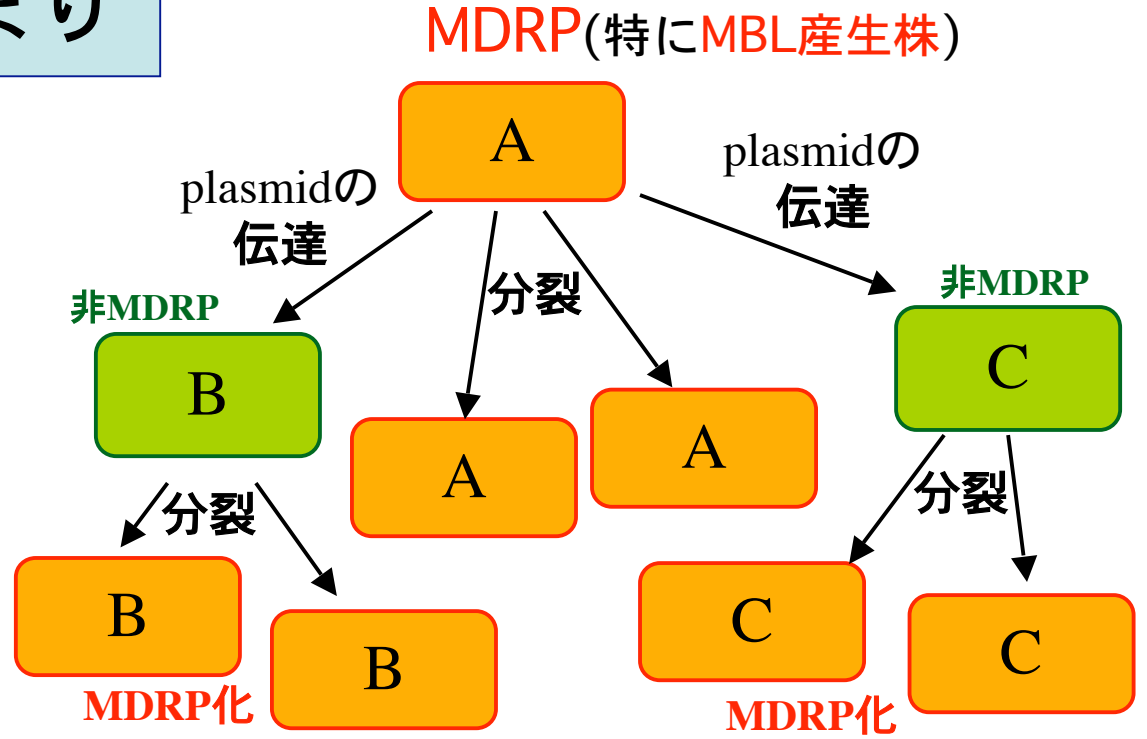
MDRPとフルオロキノロン耐性緑膿菌が接触することでMDRPに変化する。

- イミペネム高度耐性を付与するメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)の遺伝子
- ニューキノロン (=フルオロキノロン) 耐性を付与する遺伝子の変異
- アミカシン等アミノ配糖体に耐性を付与する修飾不活化酵素の遺伝子

つまり



MRSAは対数増殖的に増殖する。



MBLを産生するMDRPは、患者さんが腸管内などに保有する別の緑膿菌に耐性遺伝子をばら播きつつ、ネズミ算式に増殖する危険性がある。

その結果、PFGE解析の結果が多様になり、院内感染で広がったのか、外部からの持ち込みの同時多発なのか、判別が難しくなる場合も多い。

緑膿菌やMDRPが病院内で拡散する経路

緑膿菌やMDRPが医療施設内で伝播・拡散する経路は、基本的には、MRSAやVREと同じく、緑膿菌やMDRPが混じった尿や喀痰、便、膿、浸出液などに看護師や医師などが触れ、汚染された手指で次の患者さんに触ることにより、緑膿菌やMDRPが次々と患者さんの間に広がっていきます。（接触感染）また、同様に、汚染された医療用具等を介して細菌や耐性菌が伝播・拡散します。（接触感染）

一方、喀痰などに緑膿菌やMDRPが混じっており、咳などが激しい場合には、飛沫が周囲に飛散して広がる場合もあります。（飛沫感染）

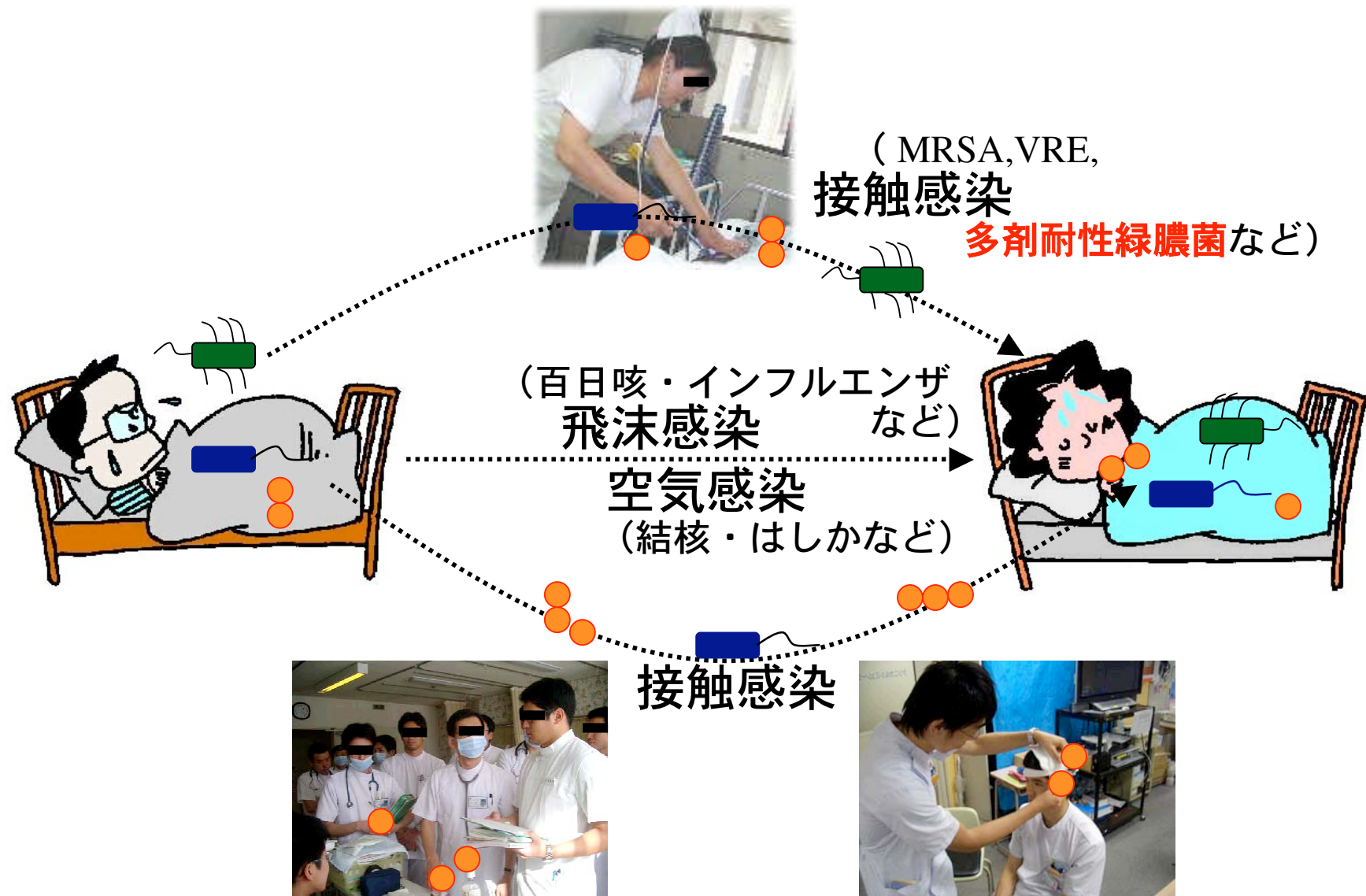
緑膿菌やMDRPの伝播・拡散防止対策

緑膿菌やMDRPが感染したり、それらを保菌している患者さんには、個別管理（個室管理）やコホーティング*を行い、また、処置や介護の際には、MRSAやVREが検出された患者さんに接する場合と同様に、標準予防策や接触感染予防策を正しく実施する必要があります。

特に、吸痰処置や陰部の清拭、尿道カテーテルの操作時などには、事前、事後の手洗いや消毒、グローブの着用などの接触感染予防策の徹底が必要です。

(*コホーティング：同じ菌を持った患者さんを、一つの部屋に集めて治療すること)

患者さんから患者さんへ菌（耐性菌）が伝播する主な経路



多剤耐性緑膿菌(MDRP)対策の要点 (医療関係者向け)

◆日常的監視

1. MDRPの検出状況やMDRP感染症患者さんの発生状況について、各病棟では、ICNなどを中心にして、日常的に検査部や感染制御チーム(ICT)などとの協力と連携により、監視(サーベイランス)を行い、MDRPが検出された患者さんの病室、病棟、ベッド移動状況などを常時、正確に把握する。(特にMBLを産生するMDRPには要注意)

◆感染拡大の防止対策

2. MDRPが検出される患者さんは、保菌、感染症のいずれであっても、可能なかぎり、個別管理(個室管理)をするか、コホーティングを行い、他の近隣の患者さんへMDRPが伝播・拡散しないように、物理的な手立てを尽くす。

3. MDRPが検出される患者さんは、保菌、感染症のいずれであっても、処置や介護などの際には、標準予防策、接触感染予防策などを徹底し、他の患者さんへMDRPが伝播・拡散しないよう、感染の拡大を防止するための手立てを尽くす。

◆対策の効果の評価と改善

4. MDRPの保菌患者、MDRPによる感染症患者の発生動向については、院内感染対策委員会、ICTなどで分析、検討し、感染制御管理責任者の指示のもとに、必要な対策を講じたり介入をしたのち、その効果も評価する。効果が乏しい場合は、対策や介入の方法を再検討し改善を図る。

◆抗菌薬の適正使用

5. カルバペネム、フルオロキノロン、抗緑膿菌用アミノ配糖体の適正使用を図る。
(薬剤管理委員会などへの申告、あるいは承認制度などの導入)

多剤耐性緑膿菌(MDRP)と緑膿菌との相違点と誤解 (医療関係者向け)

◆MDRPの発生 (MDRPは、抗菌薬を使うだけでは、自然には発生しません。)

1. フルオロキノロンを長期間使用し続けると普通の緑膿菌がフルオロキノロン耐性株に変化することはあります。また、カルバペネムを使い続けるとカルバペネムにも低いレベルの耐性を獲得することがあります。しかし、**カルバペネム高度耐性やアミカシン耐性を自然に獲得することはありません**。これらの薬剤耐性の獲得には、それらの耐性遺伝子を担う plasmid を他の耐性株から受け取る必要があります。つまり、**抗菌薬をいくら使っても、通常の緑膿菌から自然発生的にMDRPが出現することはありません**。(この点が、**ストレプトマイシン耐性結核菌の出現と根本的に異なる点です**。)

◆病原性

2. **MDRP**は、多剤耐性の遺伝子を獲得した緑膿菌ですが、両者の病原性はほぼ同じで、健康な人が腸管内や鼻腔に保菌していても、全く無害です。

◆感染力

3. **MDRP**が通常の緑膿菌と比べ、感染力が強くなっているという研究報告はありません。

◆生育環境、人への定着

4. 緑膿菌は、湿潤環境で生育し、家庭では流しや風呂の排水口などの水周りに普通にいます。しかし、MDRPは通常の家庭環境には、まずいません。また、**医療施設内でも、現状では稀にしか検出されないのが普通です**。

5. 緑膿菌は、健康な人の腸管内に普通にいます。しかし、**抗菌薬を常用していない健康な人の腸管内には、MDRPは、まずいません**。

MDRPは「常在菌」ではありません

常在菌

非常菌（要監視、要対策）

腸球菌

$\xrightarrow[\text{の遺伝子の獲得}]{\text{vanA, vanB, vanDなど}}$

バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)

黄色ブドウ球菌

$\xrightarrow{\text{mecA遺伝子の保持}}$

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)

腸球菌や黄色ブドウ球菌は、健康な人の腸内や皮膚などから普通に検出される「常在菌」です。しかし、VREやMRSAは、それぞれ、腸球菌や黄色ブドウ球菌の仲間の細菌ですが、特殊な耐性遺伝子を持っており、健康な人から検出されるのは稀な菌です。しかし、近年、健康な人でも、MRSAを保菌している人が時々見られるようになり、特に、**病院内では、MRSAが半ば「常在菌化」している医療施設もあり、深刻な問題**となっています。

常在菌

非常菌（要監視、要対策）

緑膿菌

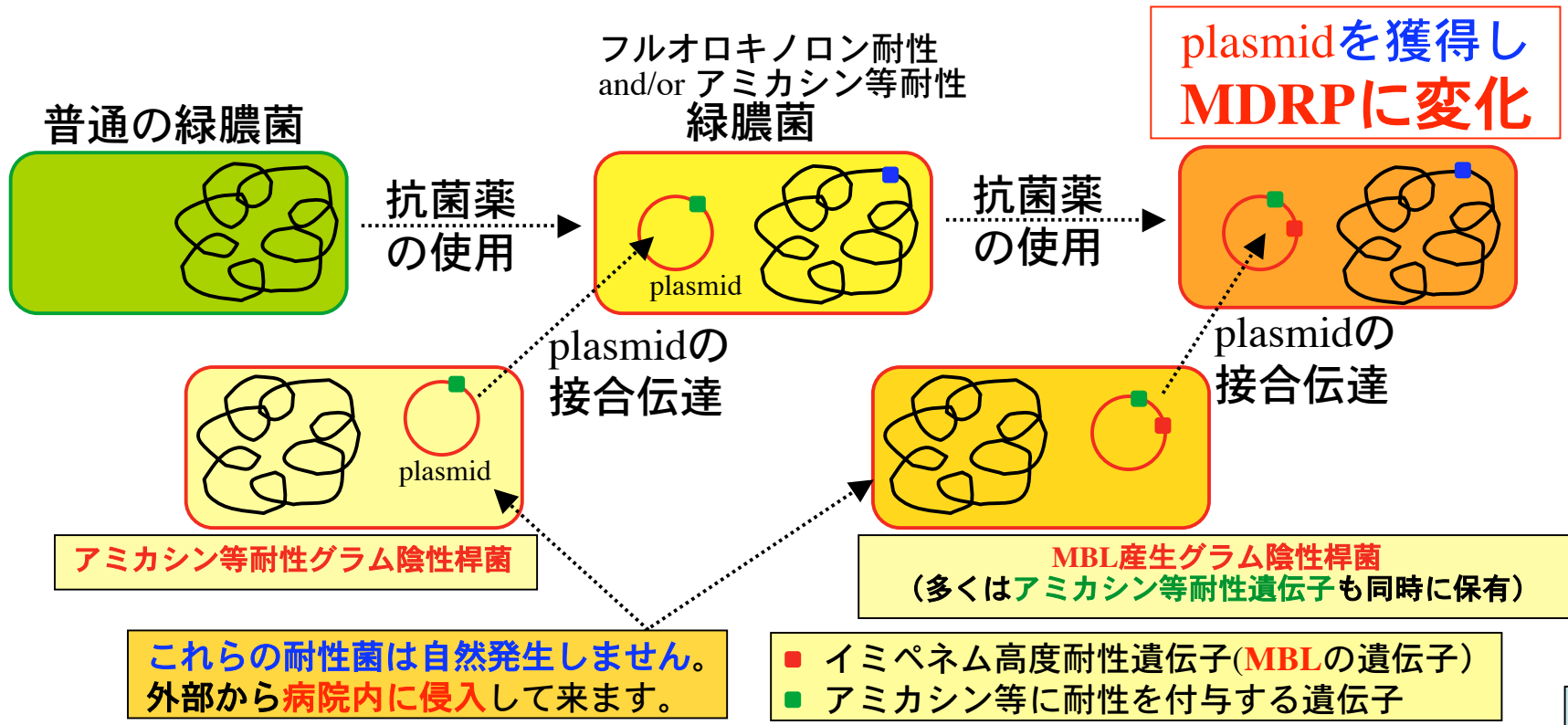
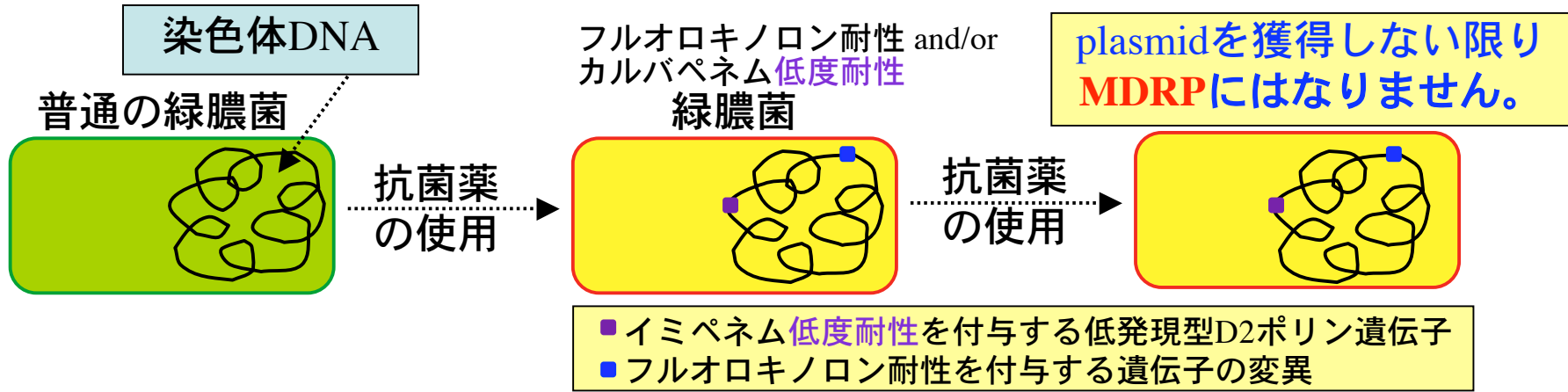
$\xrightarrow[\text{とgyrA, parCなどの変異}]{\text{aac, bla}_{\text{IMP}}\text{などの遺伝子の獲得}}$

多剤耐性緑膿菌(MDRP)

MRSAやVREが「常在菌」では無いのと同様に「**多剤耐性緑膿菌**」(MDRP)も、「常在菌」ではありません。そこで、感染症に対する防御能力の低下した患者が多く収容される**病院内で、多剤耐性緑膿菌が、MRSAのように半ば「常在菌化」しないよう、入念な院内サーベイランスによる早期検出と実効ある感染拡大の防止対策の実施が強く求められています。**

MDRPが発生するしくみ

(細菌の染色体上の遺伝子の変異と、他の耐性株からの新しい遺伝子の獲得の両方が関与してMDRPは出現します。)



つ ま り

フルオロキノロンを使えば、やがてフルオロキノロン耐性緑膿菌が出現し、また、ストレプトマイシンを使えば、やがてストレプトマイシン耐性結核菌が自然に出現します。しかし、MDRPは、施設外から、MDRPそのものか、あるいは、アミカシン耐性遺伝子やMBLの遺伝子を保有した何らかの耐性菌が侵入し、その遺伝子が、一剤または二剤耐性緑膿菌に伝達してはじめて出現します。

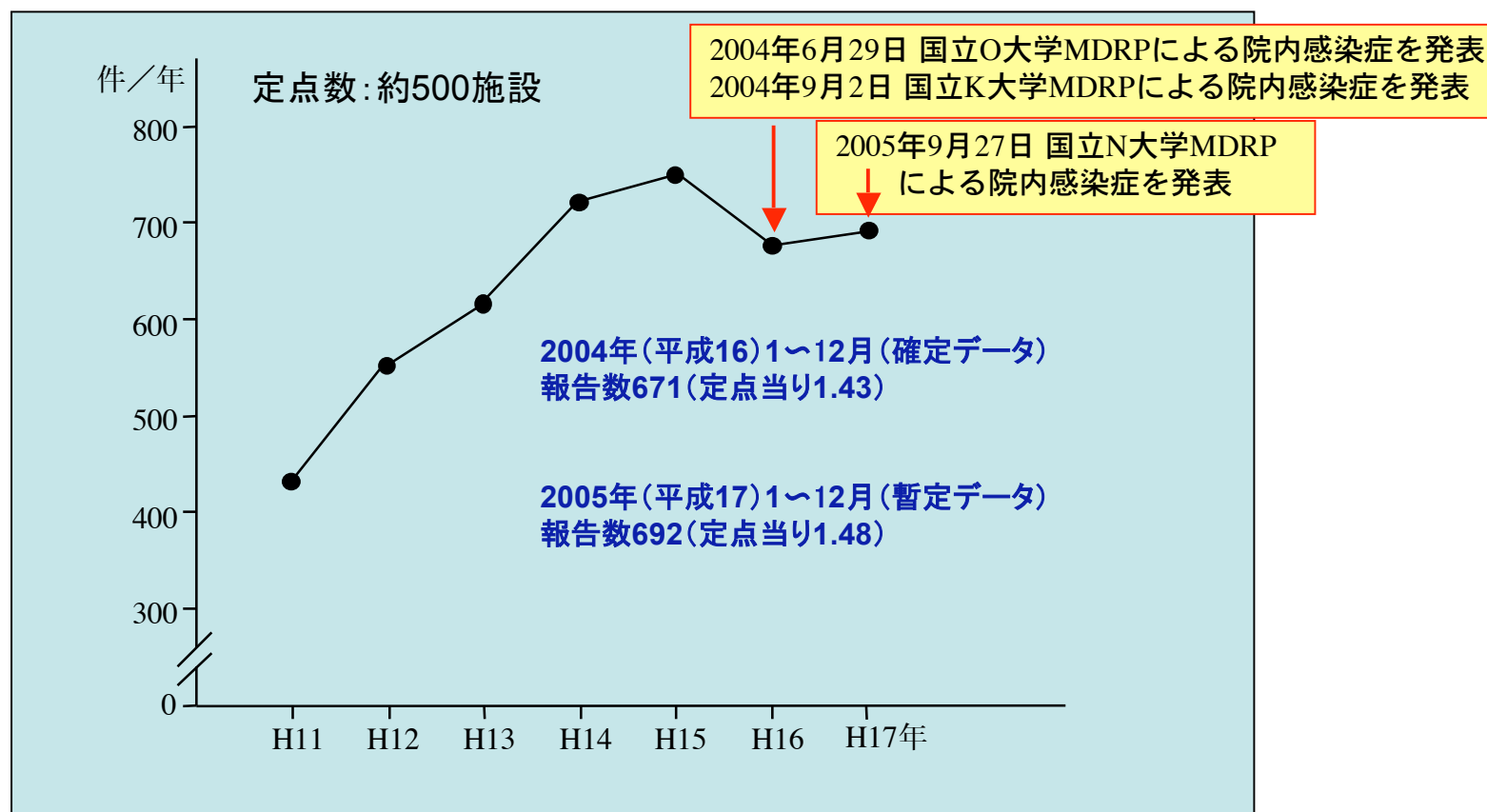


したがって、MBLを産生するMDRPが、同一施設内で複数の患者さんから検出された場合は、細菌学的には「院内感染で広がった。」と考えて調査や対策を講じる必要があります。

多剤耐性緑膿菌の検出の動向 (医療関係者向け)

1. 感染症法に基づく「薬剤耐性緑膿菌感染症患者」の届け出件数 (定点)

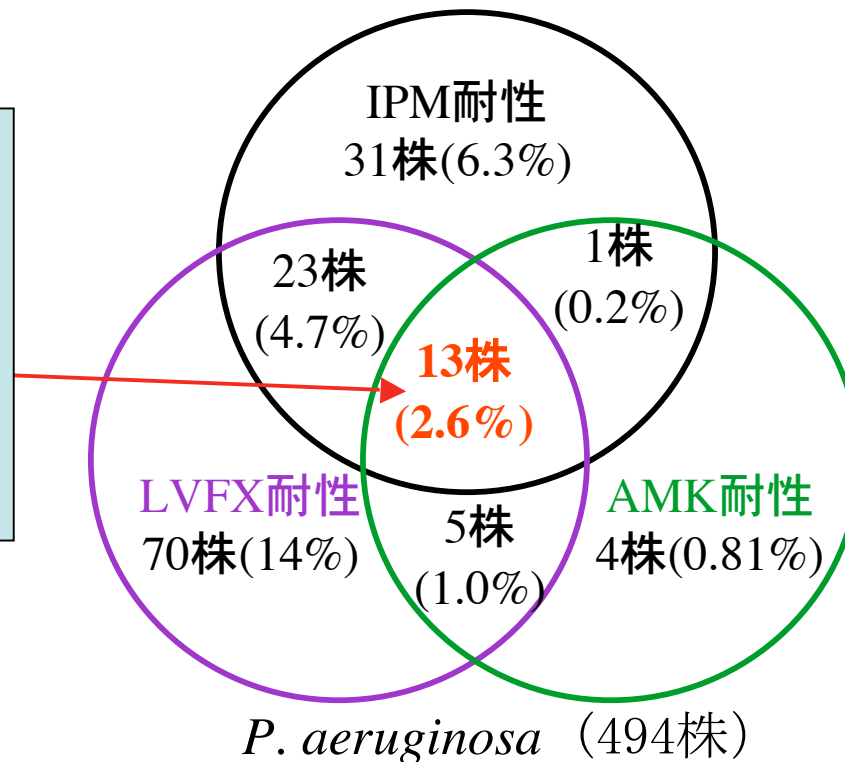
平成11年4月から施行された「感染症法」では、「多剤耐性緑膿菌」による感染症は、「薬剤耐性緑膿菌感染症」として、「定点施設」からの届け出が求められており、その動向は以下のグラフのようになっています。



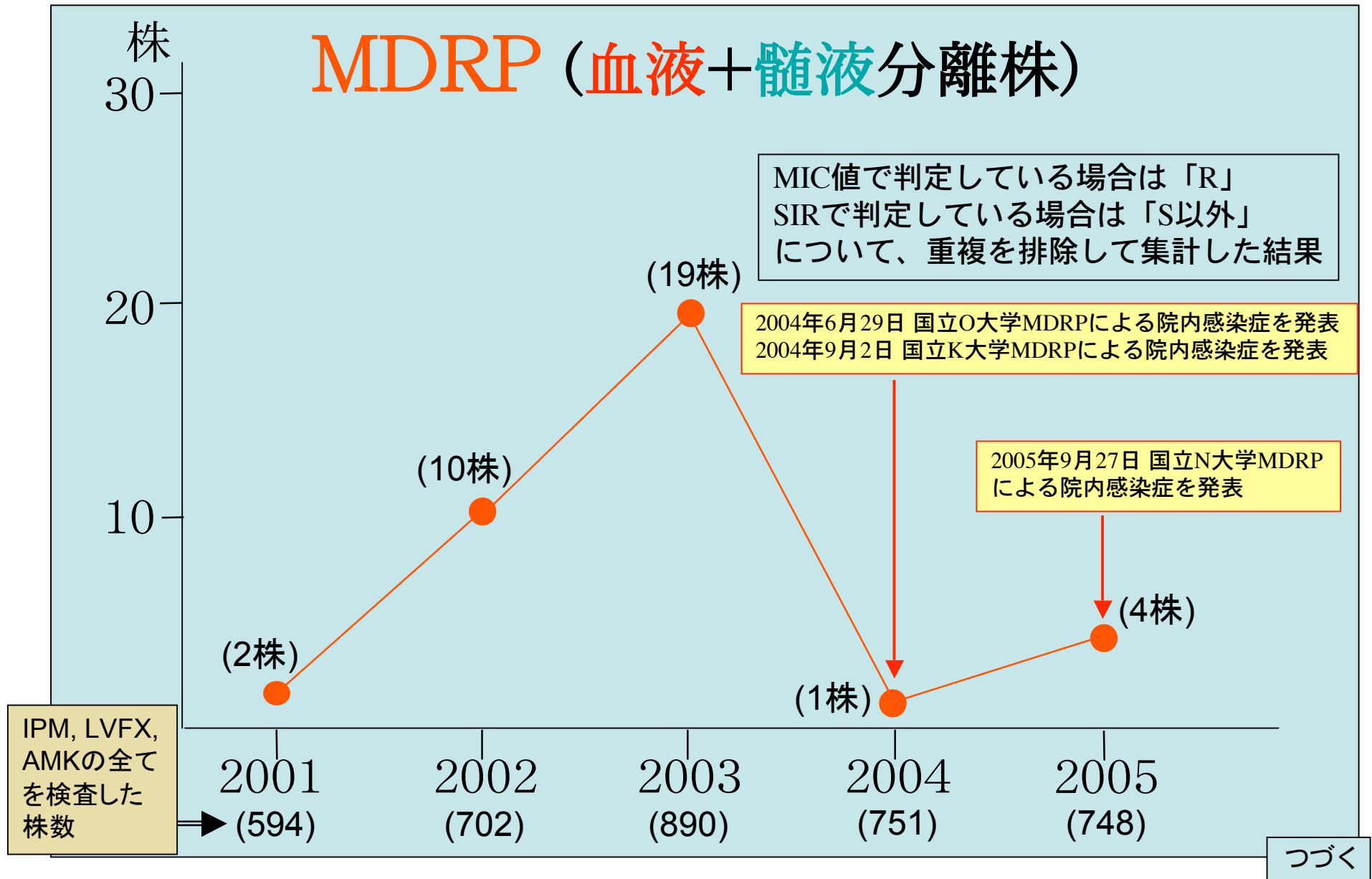
2. 平成13年度厚生労働科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）
「アシネトバクター等多剤耐性グラム陰性桿菌に関する調査研究」
による集計結果

平成14年2月25日から3月10日の間に、全国193の医療施設から、感染症の起因菌として検出された*P. aeruginosa* (494株) について行った解析結果

IPM, LVFX, AMKの三系統全てに耐性と判定された多剤耐性緑膿菌 (MDRP) は、2.6%確認されていた。



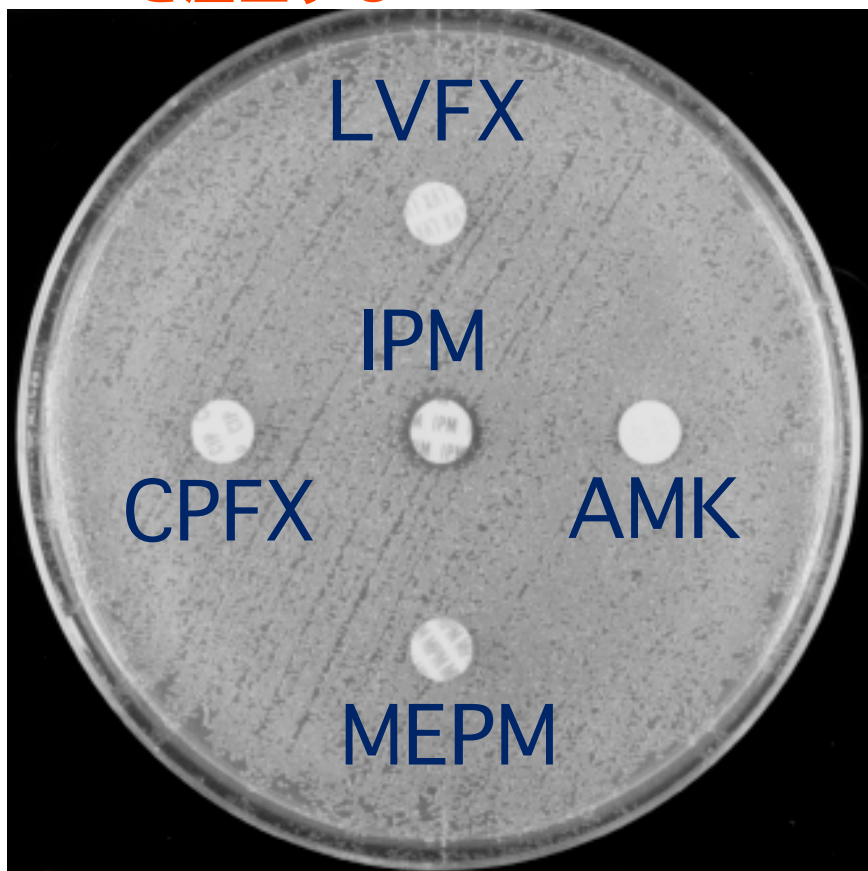
3. 厚生労働省「院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業」による集計結果



多剤耐性緑膿菌(MDRP)の薬剤感受性試験結果の例 (専門家向け技術情報)

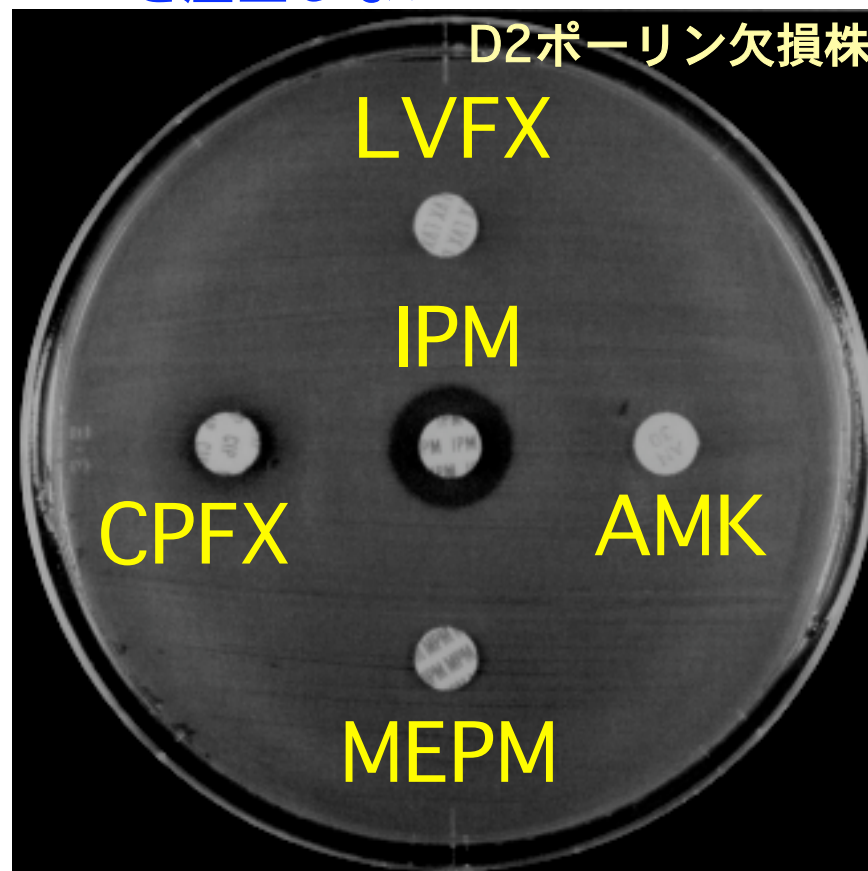
多剤耐性緑膿菌(MDRP)には、大きく分けて、メタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)を産生する型と産生しない型の二種類が知られています。

MBLを産生するMDRP



イミペネム(IPM)、メロペネム(MPM)、シプロフロキサシン(CPFX)、レボフロキサシン(LVFX)、アミカシン(AMK)の全てにおいて発育阻止円が形成されない。

MBLを産生しないMDRP



イミペネムのdiskの周囲には、若干発育阻止円が形成されるが、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、アミカシンでは、発育阻止円が形成されません。(D2ポーリン欠損株では、通常、MEPMの周囲にIPMより大きな発育阻止円が生じますが、本株では、例外的に阻止円が形成されません。)

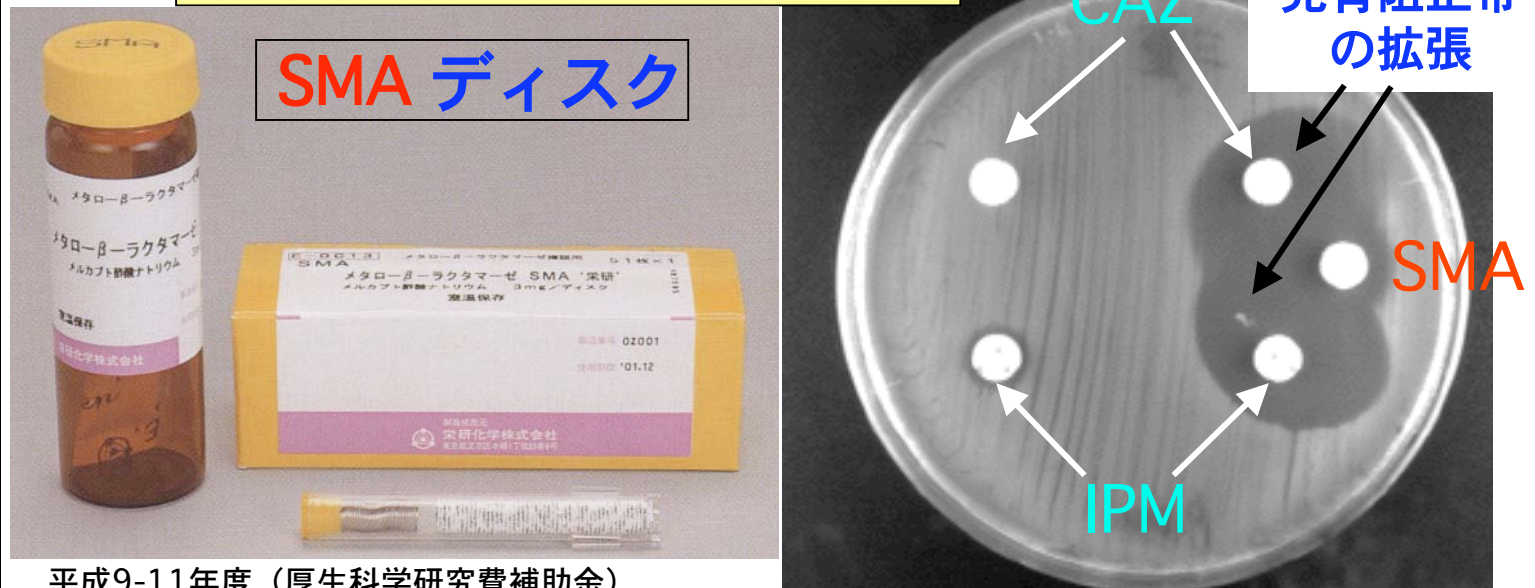
MBL : カルバペネムを含むほぼ全てのβ-ラクタムを分解不活化する、メタロ-β-ラクタマーゼ

MBLを産生する多剤耐性緑膿菌の判定試験結果の例（専門家向け技術情報）

メタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)を産生する株は、通常、セフトジジム(CAZ)に高度耐性(>128 μg/ml)を示し、しかもイミペネムなどのカルバペネムにも中～高度耐性を示すことが多く、さらに、MBL産生株は、多くの場合「多剤耐性緑膿菌」と判定されますので、早期発見と拡散防止対策の徹底が重要と考えられます。

MBLを産生する多剤耐性緑膿菌は、メルカプト酢酸ナトリウム(SMA)を含んだ、市販の検出用ディスクとセフトジジム(CAZ)およびイミペネム(IPM)を含んだディスクとの組み合わせにより、容易に検出することが可能です。

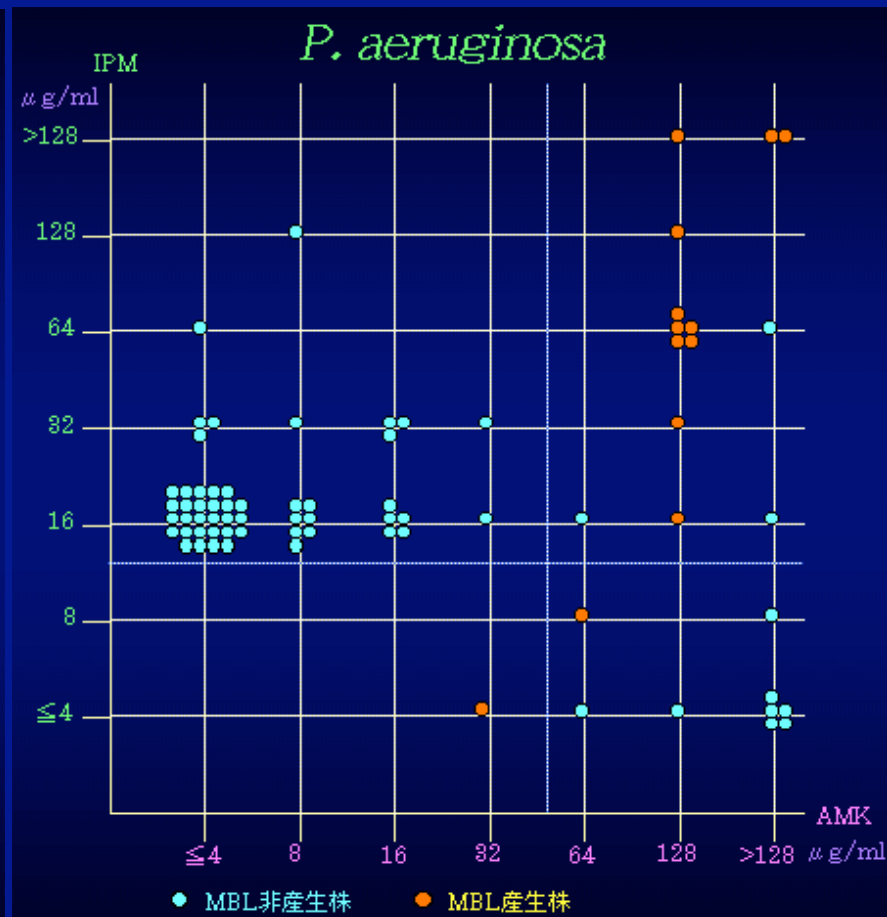
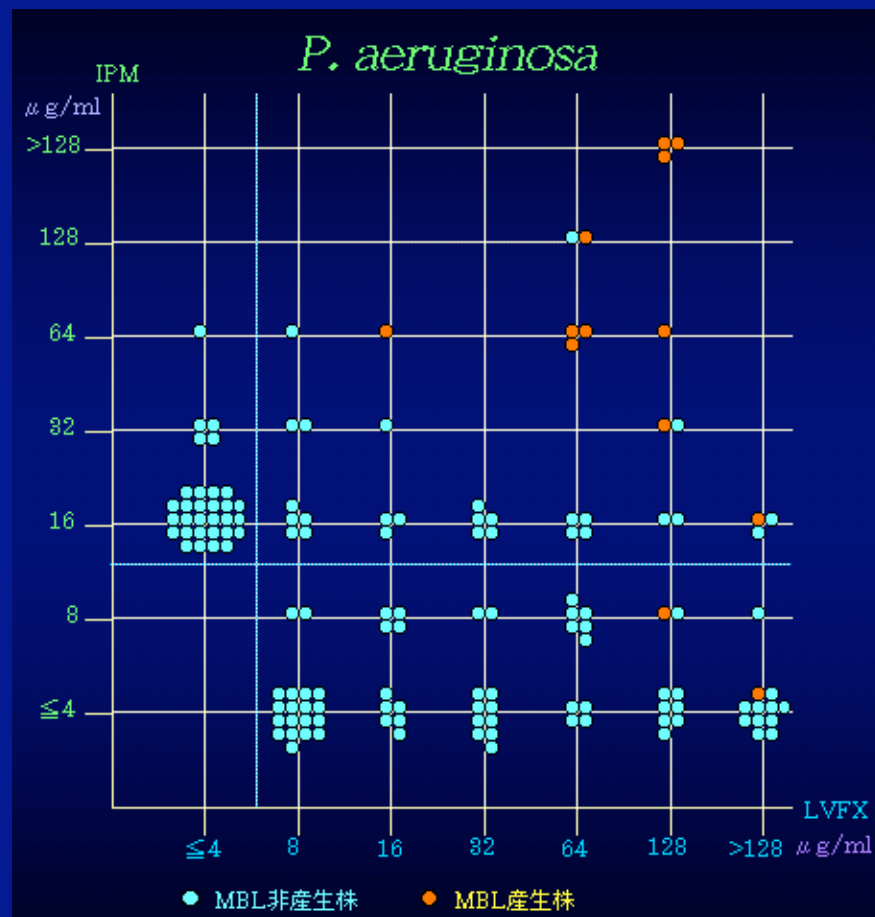
MBL産生株の簡便検出法の実施例



平成9-11年度（厚生科学研究費補助金）
「新興・再興感染症研究事業」により開発、実用化

論文（Arakawa Y, et al., Convenient test for screening metallo-β-lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol compounds. J Clin Microbiol. 2000 Jan;38(1):40-3.）に記載した、原法で使用した、メルカプト酢酸やメルカプトプロピオン酸は、有臭、揮発性で、しかも多量に吸い込むと人体に有害な影響がありますので、不揮発性で毒性の弱いメルカプト酢酸ナトリウム(SMA)を含有する市販ディスクの使用を強くお勧めします。

MBLを産生する緑膿菌がなぜ問題なのか (医療関係者向け)

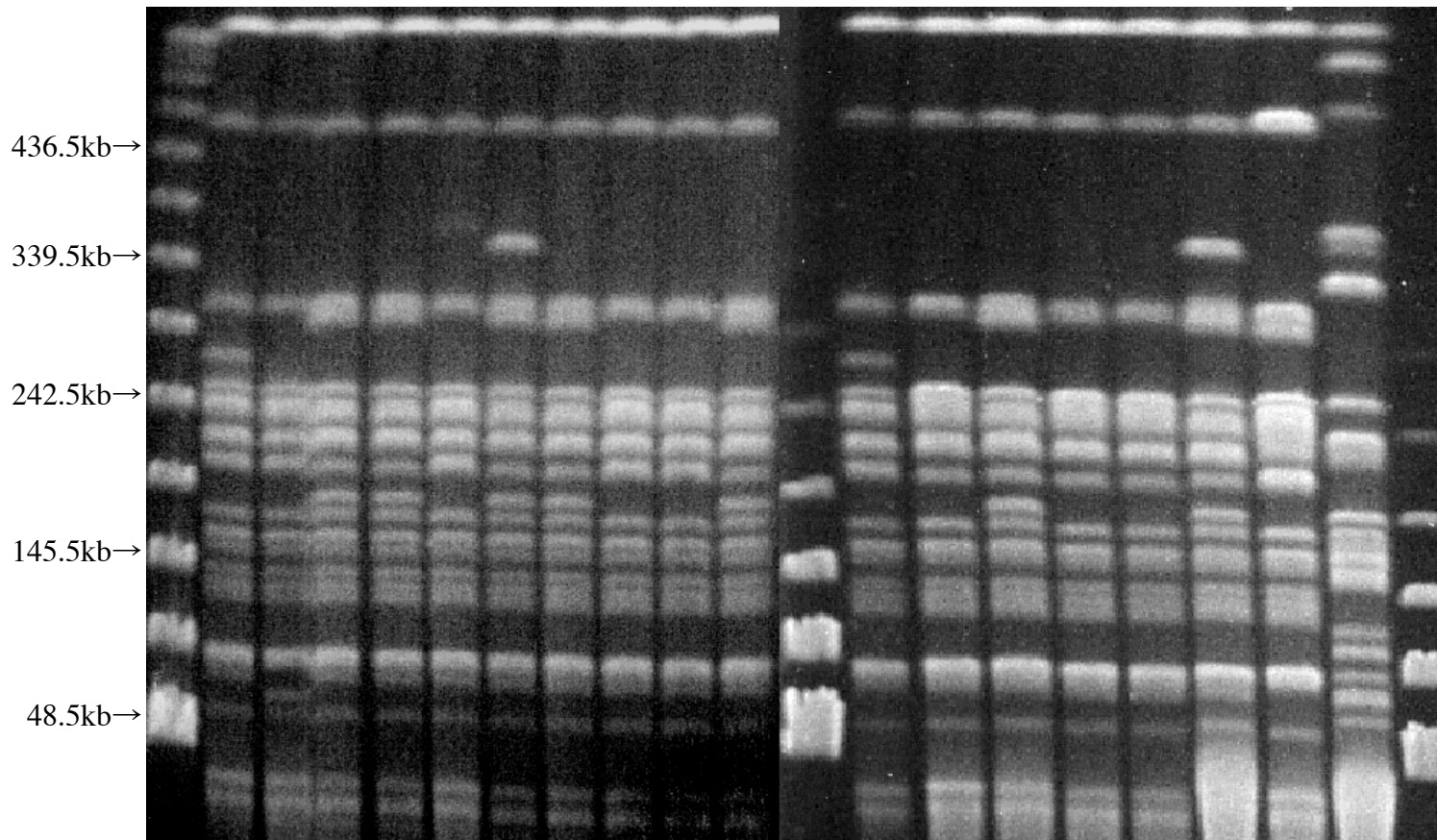


メタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)産生菌は、MDRPの性質を示す傾向が強いので、十分な監視と拡散防止対策が重要です。

(平成13年度、厚生科学特別研究事業 報告書より)

同一医療施設から分離されたMDRPのPFGEパターンの例

M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 M 1 11 12 13 14 15 16 17 M



M:分子量マーカー
使用制限酵素: *Spe* I

PFGEは、比較的大きなゲノムDNA鎖（数メガ～数十メガベースペア程度）を制限酵素で切断し、その切断片の大きさや種類などを観察することで、ゲノムの近似性を比較解析する試験法の一つです。

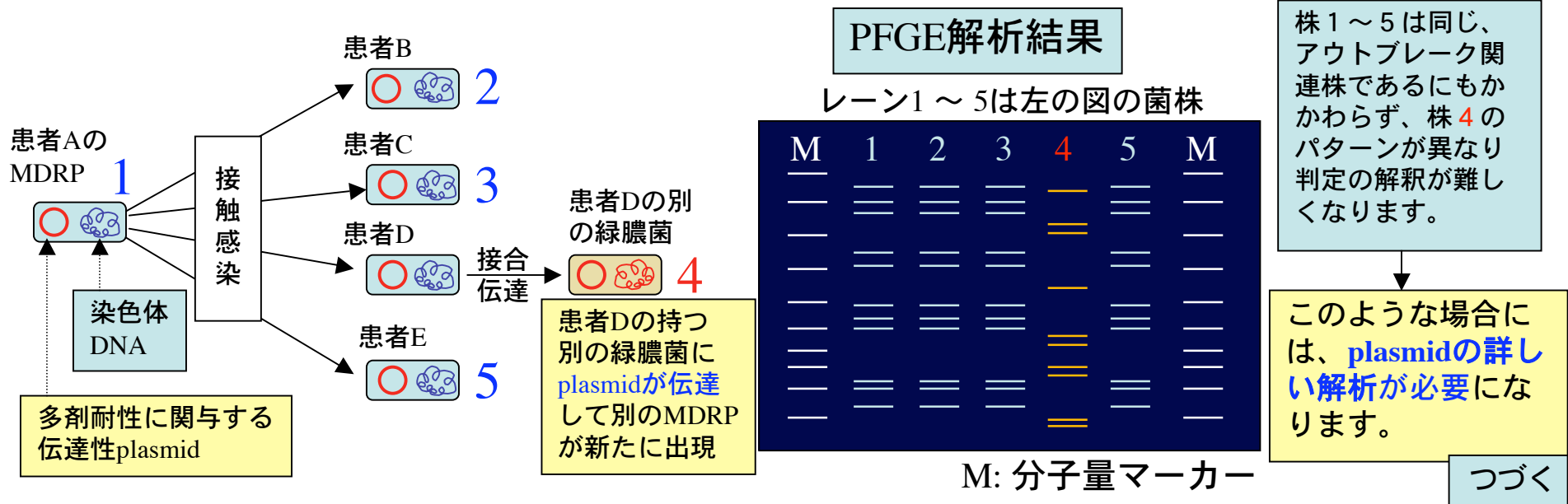
レーン1～16は、同じ遺伝的な背景を持つ近縁の株で、レーン17は異なる遺伝系列に属する株と考えられる。しかし、同一のアウトブレイク関連株である可能性は否定できない。（解説は次頁）

PFGE: pulsed-field gel electrophoresisの略

PFGEパターン解析結果の解釈時の留意点 (専門家向け技術情報)

1. PFGEパターン解析で菌株間のバンドの差が4本以下の場合、同じ遺伝的背景を持つ近縁株と推定される。(この点は、MRSAなどの場合と同様である。)
2. PFGEで菌株間のバンドパターンに大きな差が見られても、相互に関係が無い株とは断言できない。(この点は、MRSAなどの場合と異なる点である。)

理由: カルバペネム耐性やアミカシン耐性を付与する耐性遺伝子は、**伝達性の plasmid**により媒介されているため、遺伝的に異なる菌株間を、plasmidが伝達することにより新たなMDRPが出現している可能性も考慮する必要があります。



(トピックス) 多アミノ配糖体超高度耐性緑膿菌の出現

これまで知られていた
アミノ配糖体 (AGs) 耐性機構

- ① AGs修飾不活化酵素の産生
 - ・ AGs リン酸化酵素 (APH)
 - ・ AGs アセチル化酵素 (AAC)
 - ・ AGs アデニル化酵素 (AAD/ANT)
 (多くはplasmid媒介性)
- ② AGsの主な標的である細菌の30S rRNA中の16S rRNAの点変異
(結核菌のストレプトマイシン耐性など)
- ③ AGsの排出ポンプ機能の亢進
(MexXY-OprMなど)

こちらのグループのAGs 耐性株には、現在、臨床的によく用いられているほぼ全てのアミノ配糖体に高度耐性を獲得した株は、未だ少ない。

16S rRNAメチレーズ : アミノ配糖体 (AGs) を産生する放線菌などが、自分で産生するAGsで自殺しないよう、自己の16S rRNAをメチル化して保護する酵素。plasmid媒介性の16S rRNAメチレーズとして、*RmtA*, *RmtB*, *RmtC*, *ArmA*の4種が、病原性グラム陰性桿菌から2003年以降、これまでに、新たに発見されている。

最近、我が国で新たに出現した
多AGs超高度耐性機構

- ④ AGsの主な標的である細菌の30S rRNA中の16S rRNAのメチレーズ (*RmtA*) 産生緑膿菌の出現
(ほぼ全てのAGs に対し超高度耐性を示す。)

参考文献

1. K. Yokoyama et al., Lancet, 2003 Dec 6;362(9399):1888-93.
2. K. Yamane et al., AAC, 2004 Jun;48(6):2069-74.
3. Y. Doi et al., AAC, 2004 Feb;48(2):491-6.
4. K. Yamane et al., Emerg Infect Dis., 2005 Jun;11(6):951-3.
5. J. Wachino et al., AAC, 2006 Jan;50(2):178-184.

plasmid 性に*rmtA*遺伝子を保有し16S rRNAメチレーズ (*RmtA*) を産生する株に対しては、現在、臨床で使用されている**ほぼ全てのアミノ配糖体の抗菌活性が期待できない。**

菌 株	MIC(μ g/ml)					
	GM	KM	AMK	TOB	ISP	ABK
通常の緑膿菌	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5
AAC等産生株	64	16	128	16	16	1
<i>RmtA</i> 産生株	>512	>512	>512	>512	>512	>512

*rmtA*遺伝子とメタロ- β -ラクタマーゼ(MBL)の遺伝子の双方を持つMDRPの出現を警戒する必要がある。

ABK 高度耐性

アルベカシン(ABK)は現時点では緑膿菌による感染症に保険適用はありません。

つづく

補 足

感染症法では、イミペネム、シプロフロキサシン、アミカシンの三種類の抗菌薬に全て耐性と判定された緑膿菌による感染症について「薬剤耐性緑膿菌感染症」（5類感染症）として、定点施設に対し届け出が求められています。

ただし、上記の三薬剤のみならず、三つの系列に属する抗菌薬のいずれかの薬剤に全て耐性（例：ゲンタマイシン耐性、レボフロキサシン耐性、メロペネム耐性など）と判定されるような緑膿菌についても、臨床的には、監視と拡散防止対策が必要と考えられます。そこで、そのような多剤耐性株が分離された場合には、イミペネム、シプロフロキサシン、アミカシン三剤耐性菌に対するのと同様に、実効ある対策が必要と考えられます。

さいごに

多剤耐性緑膿菌の出現には、複数の遺伝子の変異や他の菌株からの薬剤耐性遺伝子の新たな獲得等の様々な耐性機構が絡んでおり、その解析には特殊な技術や知識を必要とし、その点において、本耐性菌は理解が困難な菌の一つとなっています。

しかも、多剤耐性緑膿菌の医療施設内における伝播・拡散や蔓延については、様々な要因が複雑に絡んでおり、その結果、一旦、多剤耐性緑膿菌の蔓延を許してしまった場合、感染源、感染経路、感染拡大の要因などの調査やそれらを終息させるための対策に手間取ることも多いのが実情です。

現時点で最も重要な事は、多剤耐性緑膿菌の早期発見とともに、その蔓延を未然に防ぐ事であり、特に、血液疾患治療、臓器移植、癌治療、開胸・開腹手術などを実施する特定機能病院や基幹病院では、多剤耐性緑膿菌に対する監視を強化し、施設内拡散や蔓延を未然に防止することが強く求められています。

さらに、感染防御能力の低下した高齢の患者を治療する医療施設などにおいても、同様に、今後、多剤耐性緑膿菌に対する監視と対策の強化が重要になると考えられています。

多剤耐性緑膿菌がMRSA並に全国の医療施設に定着、蔓延しないよう、全ての医療関係者の皆様の尚一層の御奮闘とご活躍を期待しております。

本資料の全て、または一部であっても、営業目的の雑誌やパンフレット等への無断転載は禁止します。

ただし、医療関係者や行政関係者の方々が、それぞれの所属施設や所管する医療施設などにおける勉強会等で使用する目的であれば、自由に印刷・コピーしてご利用頂けます。



おわり

本資料の内容に関するコメント、ご質問などは、以下のアドレスにEメールにてお送り下さい。

lyarakawa@nih.go.jp 荒川宜親