

5

5【微生物:応用】
知ると得する耐性菌の話



5 1

内容

①耐性菌に関する基礎知識
②検出頻度が高い耐性菌
・グラム陽性菌
・グラム陰性菌



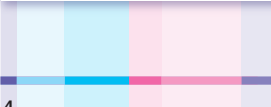
5 3

耐性菌とは

細菌は遺伝子の突然変異や、他の細菌から遺伝子を受け取ることで、本来は効くはずの抗生物質が効かない「耐性菌」に変身する場合があります。耐性菌にも色々な種類があり、中でも多くの種類の抗生物質に耐性のある細菌を「多剤耐性菌」、さらにその中でも現在治療に使えるほぼすべての抗生物質に耐性のある細菌を「超多剤耐性菌」と呼びます。

耐性菌・耐性ウイルスについて | 感染症対策 | 感染症.com より抜粋

耐性 < 多剤耐性 MDR < 超多剤耐性 XDR < 汎薬剤耐性 PDR



Mie Master course of Infectious Diseases (MiMID) ハンドアウト 2018

5 2

内容

①耐性菌に関する基礎知識
②検出頻度が高い耐性菌
・グラム陽性菌
・グラム陰性菌

5 4

抗菌薬に対する細菌の自然耐性と獲得耐性

自然耐性とは・・・
・当該薬剤が使用される以前から存在していた耐性
ex. ABPCに耐性の肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*)

獲得耐性とは・・・
・元来ある薬剤に対して感受性であった微生物が、(薬剤に暴露することにより)獲得した耐性
・一度獲得された耐性は、遺伝によってその次の世代に伝えられる遺伝的形質となる
ex. LVFXに耐性の淋菌 (*N. gonorrhoeae*)

5 5

耐性の分類

耐性 < 多剤耐性 MDR < 超多剤耐性 XDR < 汎薬剤耐性 PDR

5 6

耐性の分類

耐性 < 多剤耐性 MDR < 超多剤耐性 XDR < 汎薬剤耐性 PDR

カルバペネマーゼ産生○○菌
メタロβラクタマーゼ産生○○菌
多剤耐性緑膿菌(MDRP)
多剤耐性アシネトバクター(MDRA)
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)

これらが伝播するとまずい！

1例でも検出されればアウトブレイク対応！

5 7

MDR・XDR・PDRの分類

MDR：3～5つの系統の抗菌薬が非感受性
XDR：6～7つの系統の抗菌薬が非感受性
PDR：8系統全ての抗菌薬が非感受性

判定対象の薬剤カテゴリー

・セファロスポリン系: CAZ, CFPM
・カルバペネム系: IPM, MEPM, DRPM
・ペニシリン系 + βラクタマーゼ阻害剤: PIPC/TAZ
・モノバクタム系: AZT
・キノロン系: CPMX, LVFX
・アミノグリコシド系: GM, TOB, AMK
・ホスホマイシン系: FOM
・ポリミキシン系: CL, PL-B

5 8

腸内細菌科細菌の自然耐性

	ペニシリン	I・IIセファロスポリン	III・IVセファロスポリン	カルバペネム	キノロン	アミノグリコシド
<i>E. coli</i>	R	S	S	S	S	S
<i>K. pneumoniae</i>	R	S	S	S	S	S
<i>Enterobacter sp.</i>	R	R	S	S	S	S
<i>Serratia sp.</i>	R	R	S	S	S	S

S = 感受性 R = 耐性

5 9

抗菌薬に耐性を発揮する仕組み

・抗菌薬排出ポンプの亢進
・作用部位へ抗菌薬を近づけないようにする (作用点の保護)
・抗菌薬の不活化
・作用点の変化

分解酵素の産生: βラクタマーゼ
修飾酵素の産生: アミノグリコシド

DNAジャイレース等の変異によるキノロン耐性
PBPの変異によるβラクタム耐性
リボソームの変異・修飾による薬剤耐性

5 10

内容

①耐性菌に関する基礎知識
②検出頻度が高い耐性菌
・グラム陽性菌
・グラム陰性菌

検出頻度が高い耐性菌

GP

- MRSA
(メチシリン耐性 *S. aureus*)
- VRE
(バンコマイシン耐性 *Enterococcus* spp.)

GN

- ESBL(基質拡張型βラクタマーゼ)産生菌
E. coli, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*等
- AmpC型βラクタマーゼ産生菌
・染色体型: *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.等
・プラスミド型: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*
- カルバペネマーゼ産生菌
Pseudomonas spp., *Acinetobacter* spp.,
腸内細菌科細菌

検出頻度が高い耐性菌

GP

- MRSA
(メチシリン耐性 *S. aureus*)
- VRE
(バンコマイシン耐性 *Enterococcus* spp.)

GN

- ESBL(基質拡張型βラクタマーゼ)産生菌
E. coli, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*等
- AmpC型βラクタマーゼ産生菌
・染色体型: *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.等
・プラスミド型: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*
- カルバペネマーゼ産生菌
Pseudomonas spp., *Acinetobacter* spp.,
腸内細菌科細菌

MRSA

- ・*S. aureus* (MSSA)がメチシリン耐性遺伝子 *mec* を獲得し、MRSAとなった。

MRSA

- ・*S. aureus* (MSSA)がメチシリン耐性遺伝子 *mec* を獲得し、MRSAとなった。

mec 遺伝子

βラクタム系抗菌薬に親和性が低いペニシリン結合タンパク2' (PBP2') の産生に關与する遺伝子

PBP2' の産生により、βラクタム系抗菌薬の存在下でも細胞壁合成が阻害されず、増殖が可能となる。

ときどき、こんな問い合わせが...

カテーテル感染の患者さんなんです。細菌検査の結果でMEPMのMICは低いのに「耐性」と判定されています。おかしくないですか？



MIC : ≤1
判定 : R

MRSAはβラクタム系抗菌薬に対する耐性遺伝子を獲得しているため、生体内では無効の可能性が高い。
(検査室では結果報告前にすべてのβラクタム系抗菌薬の判定をRに変換している。)

Enterococcus sp.の薬剤感受性

	ペニシリン系	セフェム系	カルバペネム系	抗MRSA薬	
				ABK	VCM, TEIC, LZD, DAP
<i>E. faecalis</i>	S	R	S	R	S
<i>E. faecium</i>	R	R	R	R	S

VCMが耐性化した*Enterococcus* spp. = VRE

VREの分類

耐性遺伝子	遺伝子の存在部位	保有菌種	MIC (μg/mL)	
			VCM	TEIC
Van A	Plasmid	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. avium</i>	4~>1024	16~12
Van B	Plasmid (一部は染色体)	<i>E. raffinosus</i> など、 すべての <i>Enterococcus</i> 属	4~1024	S
Van C	染色体	<i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i>	4~32	S

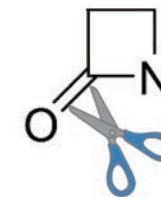
VREの分類

耐性遺伝子	遺伝子の存在部位	保有菌種	MIC (μg/mL)	
			VCM	TEIC
Van A	Plasmid	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>E. avium</i>	4~>1024	16~12
Van B	Plasmid (一部は染色体)	<i>E. raffinosus</i> など、 すべての <i>Enterococcus</i> 属	4~1024	S
Van C	染色体	<i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i>	4~32	S

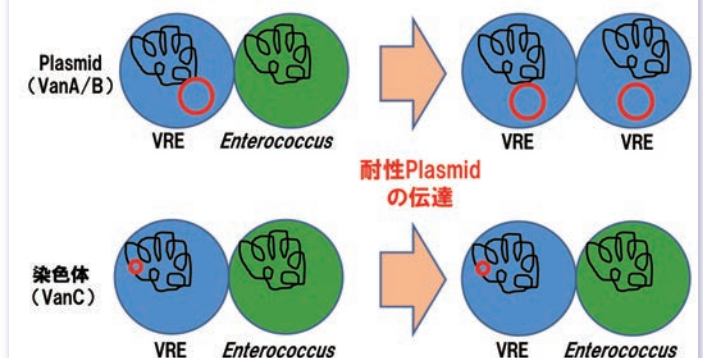
VRE感染症は、感染症法の全数把握疾患
(van遺伝子の種別を問わない)

βラクタマーゼとは？

βラクタム系抗菌薬を不活化する酵素であり、細菌の重要な耐性機構の1つである。



耐性遺伝子の伝播



検出頻度が高い耐性菌

GP

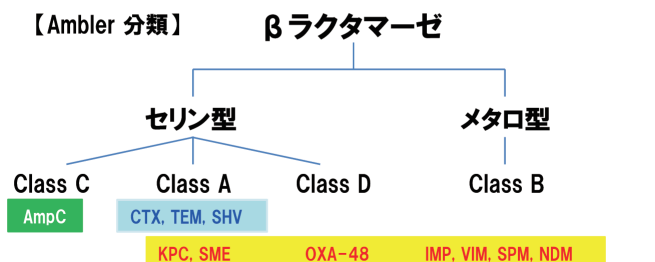
- MRSA
(メチシリン耐性 *S. aureus*)
- VRE
(バンコマイシン耐性 *Enterococcus* spp.)

GN

- ESBL(基質拡張型βラクタマーゼ)産生菌
E. coli, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*等
- AmpC型βラクタマーゼ産生菌
・染色体型: *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.等
・プラスミド型: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*
- カルバペネマーゼ産生菌
Pseudomonas spp., *Acinetobacter* spp.,
腸内細菌科細菌

βラクタマーゼとは？

βラクタム系抗菌薬を不活化する酵素であり、細菌の重要な耐性機構の1つである。



βラクタマーゼとは？

βラクタム系抗菌薬を不活化する酵素であり、細菌の重要な耐性機構の1つである。

○ESBL(基質拡張型βラクタマーゼ)
E. coli, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* 等

○AmpC型βラクタマーゼ
・染色体型: *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. 等
・プラスミド型: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*

○カルバペネマーゼ
Pseudomonas spp., *Acinetobacter* spp., 腸内細菌科細菌

基質拡張型βラクタマーゼ(ESBL)とは？

クラスA型βラクタマーゼ(‘ペニシラーゼ’)の基質が拡張したもの



カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)

- MEPMのMIC値が2 μg/mL以上
 - IPMのMIC値が2 μg/mL以上
 - かつCMZのMIC値が64 μg/mL以上
- いずれかを満たす場合

- CRE感染症は感染症法の全数把握疾患
- ヒトの消化管内に保菌されやすい
- 1例目(保菌も含む)を発見した時点で、アウトブレイクに準じ、厳重な感染対策を実施する

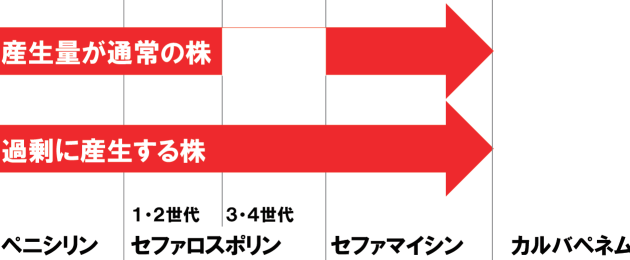
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)

CREは2種類に分類される

- ①他の菌株にも耐性遺伝子を伝播させるもの
 - ・カルバペネマーゼ産生菌(CPE)
※例外的に、AmpC型βラクタマーゼやESBLの過剰産生でもカルバペネムに耐性となることもある
- ②周囲の菌株には耐性が伝播しないもの
 - ・薬剤排出ポンプの機能亢進
 - ・ポーリン孔欠損や減少

AmpC型βラクタマーゼとは？

染色体性とプラスミド性がある
プラスミド上の耐性遺伝子が菌株間で伝播する

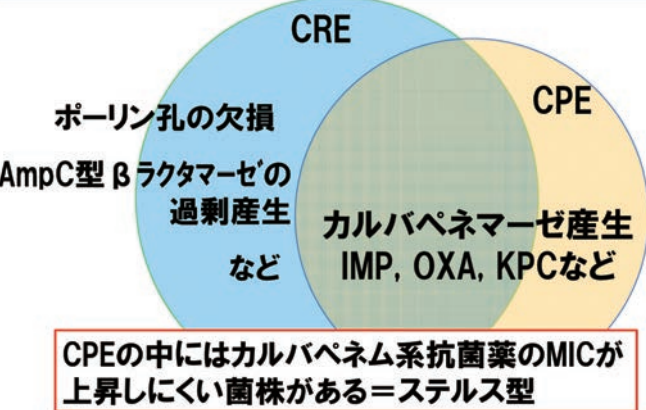


抗菌薬の効き具合で分類

- ① PEK *Proteus mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella* sp.
- ② HEM *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter* sp., (*Moraxella* sp.)
- ③ SPICE (SPACE) *Serratia* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Indole positive Proteae**, *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp.**
Acinetobacter sp.

* *P. mirabilis*以外の*Proteus* sp.および*Providencia* sp., *Morganella* sp.
** AmpC型βラクタマーゼ過剰産生株

「CRE」と「CPE」



ステルス型耐性菌の割合(一例)

MBL産生株のMIC値														*1	*2
菌株番号	ASPC	PiPC	CEZ	CCL	CTM	CTX	CAZ	CFPM	CPR	CZOP	CMZ	IPM/CS	MEPM		
1	>16.0	16.0	>16.0	>16.0	>16.0	>32.0	>16.0	>2.0	<8.0	>16.0	>32.0	2.0	>8.0		
2	>16.0	>64.0	>16.0	>16.0	>16.0	>32.0	16.0	>2.0	>16.0	>16.0	>32.0	<0.5	8.0		
3	>16.0	>64.0	>16.0	>16.0	>16.0	>32.0	>16.0	>2.0	>16.0	>16.0	>32.0	>8.0	>8.0		
4	>16.0	>64.0	>16.0	>16.0	>16.0	>32.0	>16.0	>2.0	>16.0	>16.0	>32.0	>8.0	>8.0		
5	>16.0	>64.0	>16.0	>16.0	>16.0	>32.0	>16.0	>2.0	>16.0	>16.0	>32.0	>8.0	>8.0		
6	>16.0	>64.0	>16.0	>16.0	>16.0	32.0	>16.0	>2.0	<8.0	4.0	>32.0	<0.5	<0.5		
7	>16.0	32.0	>16.0	>16.0	>16.0	>32.0	16.0	>2.0	>16.0	>16.0	>32.0	<0.5	<0.5		
8	>16.0	>64.0	>16.0	>16.0	>16.0	<8.0	8.0	>2.0	>16.0	>16.0	>32.0	<0.5	<0.5		

感染症法上のCRE届出基準
*1) イミペネムのMIC値が2μg/ml以上かつセフトアゾールのMIC値が64μg/ml以上である場合
*2) メロペネムのMIC値が2μg/ml以上である場合

菌番号6-8がステルス型

抗菌薬の効き具合で分類

	セファロスポリン			
	第1世代	第2世代	第3世代	第4世代
① PEK	S	S	S	S
② HEM	R	S	S	S
③ SPICE (SPACE)	R	R	S*	S

* *Pseudomonas aeruginosa*(緑膿菌)、*Acinetobacter* sp.に有効な第3世代セファロスポリンはCAZのみ

カルバペネマーゼとは？

カルバペネム系抗菌薬を分解するβラクタマーゼ

- ・メタロβ-ラクタマーゼ(主にIMP型)
- ・KPC
- ・OXA-48およびその変異酵素



カルバペネム耐性腸内細菌
(Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae: CRE)

- ・耐性が菌株間伝播するとは限りません。
- ・カルバペネム系に耐性をしめしてもセフェム系に感受性が保たれている場合があります。

日本の届出基準はアメリカの考え方に準じています

届出基準
・MEPMのMIC値が2 μg/mL以上
・IPMのMIC値が2 μg/mL以上かつCMZのMIC値が64 μg/mL以上

カルバペマーゼ産生腸内細菌
(Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae: CPE)

- ・耐性が菌株間伝播します。
- ・カルバペネム・セフェム等のすべてのβラクタム系抗菌薬に耐性を示します。

各種βラクタマーゼ産生菌における耐性パターン

βラクタマーゼ	Ambler分類	所在	AMPC	AMPC/CVA	AMPC/SBT	PiPC	CEZ	CMZ/FMOX	CTX	CAZ	CFPM	AZI	MEPM	IPM/CS
ペニシラーゼ	A	プラスミド	R	S	S	R	V	S	S	S	S	S	S	S
ESBL (TEM, SHV系)	A	プラスミド	R	S	S	R	R	S	V	R	V	R	S	S
ESBL (CTX-M系)	A	プラスミド	R	S	S	R	R	S	R	V	R	V	S	S
K1	A	染色体	R	S	R	S	R	S	V	S	S	R	S	S
腸菌型 AmpC	C	染色体	R	R	r	V	R	r	V	V	S	R	S	S
腸菌型 AmpC	C	染色体	R	R	V	S	R	V	V	V	S	R	S	S
プラスミド AmpC	C	プラスミド	R	R	R	V	R	R	R	R	S	R	S	S
カルバペマーゼ (IMP, VIM, KPC, NDM)	A, B	プラスミド	R	R	V	R	R	R	R	R	R	V	V	V

S:通常はSを示す
R:通常はRを示す
r:ほとんどの場合がRであるが、産生量依存性にSとなる場合がある
V:ほとんどの場合がSであるが、産生量依存性にRとなる場合がある
V:産生量依存性にS, I, R

臨床微生物学会IP 耐性菌の手引き Ⅱ. どのような薬剤感受性がある菌が重要か
表3. 腸内細菌科における臨床的に重要と思われるβラクタマーゼによる耐性機構より

多剤耐性緑膿菌(MDRP)

5 35

カルバペネム系のいずれか1剤
フルオロキノロン系のいずれか1剤
アミカシン(AMK)

3系統
ともに
耐性

- MDRP感染症は感染症法の定点把握疾患
- 緑膿菌は乾燥に弱く、水回り等の湿潤環境に生息することが多い
- 1例目(保菌も含む)を発見した時点で、アウトブレイクに準じ、厳重な感染対策を実施する

多剤耐性アシネトバクター(MDRA)

5 36

カルバペネム系のいずれか1剤
フルオロキノロン系のいずれか1剤
アミカシン(AMK)

3系統
ともに
耐性

- MDRA感染症は感染症法の全数把握疾患
- アシネトバクター属は乾燥に強い。環境表面で長期間生存可能(もちろん水回り等の湿潤環境にも生存する)
- 1例目(保菌も含む)を発見した時点で、アウトブレイクに準じ、厳重な感染対策を実施する

感染経路別予防策の実施が必要となる微生物(ある病院の基準例)

5 37

1例の発見で注意が必要な耐性菌

- VRE ● VRSA ● CRE
- MDRP ● MDRA
- メタロβラクタマーゼ産生菌

同一病棟で新規に週2例以上の発生で注意が必要な微生物

- MRSA
- ESBL産生菌
- AmpC型βラクタマーゼ産生菌