

総説

βラクタム剤の作用と耐性機序 (ESBLを含む)

真智俊彦¹⁾ 宮本幸恵²⁾

¹⁾恵寿総合病院 内科 ²⁾細菌検査室

Key Words : βラクタム剤, 薬剤耐性, ESBL

【はじめに】

本号で川村 (50 頁-52 頁) は当院泌尿器科の検体から得られたフルオロキノロン耐性大腸菌と ESBL 産生菌に注目し, empiric therapy (重症感染症で起炎菌や薬剤感受性が判明しない時に投与するかなり広域な処方のこと) や感染対策に言及している。これを受けて本稿では βラクタム剤の分類, 作用機序, ESBL を含む耐性機序などを概説する。さらに当院全体でみた ESBL の侵淫状況, 今後の課題にも触れてみたい。

【説明】

その 1. うんちくから

1928 年, アレキサンダー・フレミングは寒天培地 (細菌用の栄養分と寒天を混ぜてシャーレに入れて固める。表面に痰, 尿などの検体や菌液などを塗って菌が増殖すれば目に見えるほどになる: コロニー形成) に菌を塗ってからふたをして 2 週間の休暇をとった。通常なら 37°C で培養するが, 培養時間が長いので (おそらく乾燥をきらって: 著者) 室温においた。帰ってくると, 37°C では増殖できず室温で増殖できるかび (ペニシリウムという種類) が培地に生えていた。培養の蓋をする前に空中を散歩していたかびの胞子がまぎれこんだようだ。なんと, そのかびの増えた部分には菌の増殖がない。かびが放出する物質はペニシリンと呼ばれ, 1941 年には臨床に使用され画期的効果を示した。

一方, 1940 年代にイタリア科学者のジュゼッペ・ブロッツはイタリアのカリアリの下水の出口の海水が時々きれいになる現象を, 水中の微生物のよる阻害化合物の産生のためと考えた。彼はそれをセファロスポロジウム・アセモニウムと同定し, まさに細菌の成長を阻害することを示した。これが初期セファロスポリン合成の背景となった。

ペニシリンの中核は四角形の環状構造で βラクタムと呼ばれる。これにいろいろな手足 (側鎖と言わ

れる) を付け, 味付けをすることで抗菌作用が大きく異なり, 構造をもとにペニシリン系, セファロスポリン系, カルバペネム系, モノバクタム系 (本稿では省略) に分類される。作用は共通で, 細胞壁の一部であるペプチドグリカンの合成を阻害することで殺菌的に作用する。納屋の壁 (ペプチドグリカン) を作っている大工さん (ペニシリン結合タンパク PBP と呼ばれる) の手にくっついて作業を中断させると, 納屋の中の作業 (これには βラクタム剤は関与せず, 進む) とのアンバランスで納屋 (菌体) は壊れてしまう。

βラクタム剤が効くには, いくつかの関門があり, どこでつまずいても耐性となる。固有型耐性とはそもそも最初から効かないこと: アンピリシン (ビクシリン®) は緑膿菌の外膜の孔 (ポーリン) を通過できないから効くことはありえない。一方, 獲得耐性とは突然変異, 他の菌から耐性遺伝子をもらう, などで耐性となる。緑膿菌の外膜にはイミペネム (チエナム®) 用の入り口をもっているが, チエナムにさらされると突然変異がおこりこの入り口が無くなってしまふことがある。

βラクタム剤にとっての 6 つの耐性機序がある (6 つの p i t f a l l という人がいる)。

1) **penetration**: 移行性: βラクタム剤は人の細胞内へは移行できない。だから, 人の細胞内でしか増殖しない菌には全く効かない。レジオネラ肺炎では菌体はほとんどマクロファージ内で暴れている。ツツガムシ病でのリケッチアも細胞内に限局して暴れており, 2 疾患とも βラクタム剤は無効である。

2) **porin**: ポーリン: 特に陰性桿菌では, 防御的外膜がペプチドグリカンよりも外周にあって, ポーリンというタンパクチャンネルを通らないと βラクタム剤は効きようがない。ペニシリン G は疎水性のため大腸菌, サルモネラなどのポーリンを通過できない。アンピリシン (ビクシリン®) やアモキシシリン (サワシリン®) はペニシリン G を改良して親水性を

増し、そのポーリンを通れるようにした。ピペラシリン(ペントシリン®)はさらにポーリンを通りやすくなり緑膿菌のポーリンをも通るようになった。3世代(ロセフィン®, クラフォラン®, モダシン®など)は外膜通過が非常に安定化し、陰性桿菌について1, 2, 世代セファロスポリンよりも安定した効果を有する。4世代(マキシピーム®)は緑膿菌を含めさらに改善している。カルバペネムはとて小きくて特徴的な電荷のために特殊なポーリンを通過できる(他の薬剤は無理)。しかし、突然変異によってこのポーリンの合成低下がおこれば耐性傾向となる。

3) **pump** : ポンプ : いったんβラクタム剤が通過しても、ペプチドグリカンまで達する前に外に吐き出す機序がある。カルバペネムに過剰な排せつが起こって、耐性化することがある。

4) **penicillinase** : ペニシリナーゼ : <-ase>は分解酵素を示す。ペニシリンを分解するものをペニシリナーゼ、セファロスポリンはセファロスポリナーゼ、カルバペネムにはカルバペネムナーゼといったように多種類ある。総合してβラクタマーゼと呼ぶ。ペプチドグリカンを作る大工さんの邪魔をする前にβラクタム剤は分解される。βラクタマーゼの分類は複数あるが、古典的には Ambler の Class A, D, C, B が今でも使われることがある。Aにはペニシリナーゼ以外にも後記する **ESBL** も含まれる。ペニシリンGやアンピシリン(ビクシリン®)、さらにはペントシリン®でさえもペニシリナーゼ(例えば、黄色ブドウ球菌が持つ)に容易に分解される。1世代セファロスポリンであるセファゾリン(セファメジン®)はペニシリナーゼに分解させず、**MSSA**によく効く。しかし、そのほかの多くのセファロスポリナーゼに分解されるので、陰性菌については、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウスの一部にしか効かない。2世代セファロスポリンにはオラセフ®などとセファマイシン系(ヤマテタン®, マーキン®, セフメタゾン®)がある。セファマイシンは構造上厳密にはセファロスポリンではないが、便宜上、2世代セファロスポリンと分類されることが多い。2世代(セファマイシンを除く)は1世代と比べ陰性桿菌にやや広域となった。セファマイシンの特技はバクテロイデスフラジリスなどのβラクタマーゼに耐える可能性があることである。3世代(ロセフィン®, クラフォラン®, モダシン®など)は2世代よりさらに多くのβラクタマーゼに安定であるが、染色体にもとある Amp C というβラクタマーゼ(Ambler

の分類C)が本剤投与中に誘導され、耐性化の一因となる。しかし、4世代(マキシピーム®)は Amp C に比較的耐え、さらに外膜通過は緑膿菌を含め3世代より改善し(陰性菌に強くなり)、一方で **MSSA**(陽性菌)に弱くなっていない、という非常にバランスのとれたものとなっている。カルバペネムはほとんどのβラクタマーゼに耐えるが、カルバペネナーゼを有する菌がちらほらと分離されている。

βラクタマーゼの中には、βラクタマーゼ阻害剤(クラブラン酸、スルバクタム、タゾバクタムという3つ)という物質によって抑制されるものがある。例えば嫌気性菌で最も暴れん坊なのはバクテロイデスフラジリス群であるが、この菌のβラクタマーゼは、上記のすべての阻害剤で失活する。よってクラブラン酸&アモキシシリン(オーグメンチン®)、スルバクタム&アンピリシン(ユナシン®)、タゾバクタム&ピペラシリン(ゾシン®)は、投与量を間違わなければければカルバペネムに負けない抗バクテロイデス効果を持つ。

5) **PBP**(ペニシリン結合タンパク) : ペプチドグリカンを作る大工さんにはいくつかのタイプがある。菌によって少し異なる。ところが、根本的に今までと大工さんの性格、体が完全変異したために、くっついて邪魔することをすべてのβラクタム剤ができなくなる場合がある。これが **MRSA** の耐性機序である。また、普通の腸球菌やリステリア菌のPBPはすべてのセファロスポリンに親和性がないので、この2者にはセファロスポリンで勝負してはいけない。3世代(ロセフィン®, クラフォラン®, モダシン®など)は、陰性桿菌について1, 2, 世代セファロスポリンよりもPBPに対する親和性が向上し、安定した効果を有する。緑膿菌には3世代も親和性がないが、モダシン®のみ構造変化で緑膿菌に効くようになった(しかし、同時にブドウ球菌への親和性を犠牲にした)。カルバペネムはほとんどのPBPに親和性を有する。この点と、ほとんどのβラクタマーゼに耐えるために本薬剤は切り札となる。通常の腸球菌にも親和性があるが、

Enterococcus faecium や **MRSA** はカルバペネムも親和性がない。

6) **peptidoglycan** : ペプチドグリカン合成を抑制することでβラクタム剤は効く。マイコプラズマにはペプチドグリカンがないのでβラクタム剤は効かない。

その2. ESBLについて

上記でβラクタマーゼに言及した。その中の Ambler の Class A に含まれている複数のβラクタマーゼ（正確には Class D に属するものもある）がアミノ酸配列に突然変異を起こし、極めて広範囲の薬剤に耐性となったものは、Extended（広域）Spectrum（スペクトラム）BetaLactamase（ESBL）産生菌と呼ばれる。ペニシリン、セファロスポリン、モノバクタムに耐性で、カルバペネムに感性である。しばしば他の薬剤耐性（フルオロキノロンやアミノグリコシドなど）を同時に有すると多剤耐性となり、治療、交差感染対策の大きな障壁となる。オキシミノβラクタム剤（クラフォラン[®]、モダシン[®]、ロセフィン[®]、マキシピーム[®]）に耐性で、クラブラン酸（βラクタマーゼ阻害剤の1つ）に阻害される（変異する前のβラクタマーゼの性格をここに残している。ただし、クラブラン酸に阻害されないESBL以外のβラクタマーゼを合わせ持てば、検査上はクラブラン酸に阻害されず、ESBLと判断することが困難となる）といったことで同定される。実際には見落としが多いことがわかっており、今後、定義の変更（より厳しく探していく）や検査室の技術向上によってESBL産生菌は増加していくと考えられる。耐性遺伝子はプラスミドという小さな遺伝子でできていて、他の菌体に転送可能である。初めは肺炎桿菌、クレブジエラ・オキシトカ、大腸菌、で見出されたが、他にもアシネトバクター、シトロバクター、エンテロバクター、モルガネラ、プロテウス、サルモネラ、セラチア、赤痢菌、ボールホルデリア菌などにも見出されている。

ESBL産生菌の治療にはカルバペネムが最も信頼できるが、その頻用は当然、ESBLとは無関係にカルバペネム耐性菌の増加につながる可能性がある。原因菌と薬剤感受性の判明で抗菌剤をより狭い（narrow spectrum）ものに変えること（de-escalation）は有用である。そのためには抗生物質投与前に静脈血培養2セットを含む必要な臨床検体を採取することがますます重要となる。ちなみにほとんどのde-escalationでは薬剤費が安くなりDPCなら経営面でも都合がよい。TAZ/PIPC（タゾバクタムというβラクタマーゼ阻害剤とペントシリン[®]が混ざったもの：ゾシン[®]）が効いた、セファマイシン系のセフメタゾン[®]が効いた、という報告もあるがあいまいである。ただし尿路感染症では抗菌剤濃度が肺などより明らかに高いためカルバペネム以

外でも効きやすいという意見もある。

その3. 当院でのESBLと今後の対策

2011年1月1日から同年12月31日までに当院細菌検査室に提出された検体から検出された大腸菌について調査した。外来では901株の大腸菌が分離され、膈分泌由来420株（46.6%）、尿402株（44.6%）であった。そのうちESBL産生大腸菌は27株（27/901：3.0%）で、尿11株、膈分泌物11株、便4株、膿1株であった。

入院では521株の大腸菌が分離され、尿303株（58.2%）、膈分泌物42株（8.1%）であった。そのうちESBL産生大腸菌は58株（58/521：11.1%）で、尿41株（カテーテル尿18株、導尿8株）、膈分泌物7株、気道7株、便1株、胆汁1株、膿1株であった。血液由来株にESBL産生大腸菌を認めなかった。尿からESBL産生大腸菌が分離される傾向は入院で特に顕著となった。他の患者や環境からESBL株が侵入した場合と患者自身の消化管に菌叢定着したものが尿路にも定着した場合との区別はこのデータでは不可能である。いずれにせよESBL産生大腸菌の拡大防止には尿を汚染源として重視する必要がある。

入院中の重症尿路感染症患者の尿にグラム陰性桿菌が見えた場合、緑膿菌やESBL産生菌まで考慮にいれてカルバペネムで開始することはやむを得ないだろう。そしてできる限りde-escalationを行う。ただし、尿路ではESBLにゾシン[®]がしばしば有効と言われており、当院でのESBLのゾシン[®]のMICを時々測定しておけばempiric therapyに使いやすいかもかもしれない。

病院感染対策には抗菌剤制限と接触感染予防策が挙げられる。前者ではESBLに効かないオキシミノβラクタム剤（クラフォラン[®]、モダシン[®]、ロセフィン[®]、マキシピーム[®]）の使用制限が有効であったとする報告もあるが、その原則に従えば軽症以外はゾシン[®]とカルバペネムしか使わない状況になりうるので躊躇する。一方、接触感染予防策だけで流行を制御したという報告もある。上記当院のデータからも尿路を中心とする交差感染予防をESBL産生菌についておこなう必要があると考えられる。

【謝辞】

のんびり屋のICDに当院のESBLの現状に注目するきっかけを作り、本稿作成を助めてくれた川村

研二泌尿器科科長に感謝する。

【文献】

- 1) 岩田健太郎監訳：抗菌薬マスター戦略,2008,メディカルサイエンスインターナショナル, 東京
- 2) Mandell GL. et al : Principles and practice of infectious diseases 7th Churchill Livingstone, 2010 ESBL :UPTODATE Jan. 20 2012