

## 緑膿菌と薬剤耐性

真智俊彦<sup>1)</sup> 宮本幸恵<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 恵寿総合病院 内科 <sup>2)</sup> 恵寿総合病院 検査室

### 【はじめに】

本号 85 頁—86 頁に川村らは当院で 2012 年度に尿路から分離された緑膿菌の薬剤感受性について報告している。本稿では尿路以外も含めた本菌感染症と薬剤感受性について概説したい。緑膿菌は通常の増殖では酸素を要するグラム陰性桿菌である。あまり栄養素を必要とせず界面活性剤などの消毒薬にしばしば耐性である。水まわり、土壌、植物、健康人や動物の消化管と広く分布する。湿った固形石鹸、継ぎ足しをしているシャンプーなどに多量に含まれている可能性があり、院内では固形石鹸を使わず、液体石鹸容器はなるべく使い捨てとする。生花を花瓶に飾ることは緑膿菌の基地を病室に設置することであり勧められない。それでも湿った環境（院内、院外いずれも）には常に緑膿菌が存在しており除菌は困難である。存在しうると考えて対応することが現実的な感染対策であろう。

### 【緑膿菌による感染症の発症機序】

本菌は多彩な武器で重篤な疾患をきたしうが、シャンプーから多量の緑膿菌をあびても発症する人はほぼいない。どのような状況で発症するのか：免疫不全を有している場合である。ただし免疫不全＞という単語を漠然と使うことは避けるべきである。気管支拡張症があるために繊毛作用など気管支を無菌状態に保つ機能が破壊されている、再利用型コンタクトレンズの脱着で角膜に損傷をきたしている（レンズを保存している水に容易に緑膿菌が増殖する）、膀胱内カテーテル留置のため膀胱内の自浄作用による無菌状態維持機能が破たんしている、気管内挿管のため去痰がうまくいかず挿管チューブからの刺激もあり背部の肺虚脱がおきやすく肺炎になりやすい、不法薬物の不潔な注射を繰り返したために不純物が血流に入り三尖弁に当たって傷つけている（傷は心内膜炎の背景となり、薬物を溶解するために使った水に手洗い場に住む緑膿菌が混入することで菌血症をきたし心内膜炎となりうる）、脳外科手術後の脳室ドレナージから脳室髄膜炎をきたす：これ

らはいずれも＜局所のバリアーが破たんしているという免疫不全＞である。健康人（一般に全身的免疫正常を指す）でも例えば角膜炎の治療が遅れば混濁のため失明する恐れがある。一方、白血病治療などにおける高度な好中球減少では菌血症（主に消化管から侵入）をきたす。本症は最近減少しているものの、高度な好中球減少患者が原因不明の発熱をきたした場合に投与する抗菌薬は必ず抗緑膿菌作用を有するものを選択するという鉄則は現在も守られている。好中球減少という全身的免疫不全の 1 つである。このように種々の免疫不全（大まかに言って局所あるいは全身）を背景に緑膿菌感染症は起こる。一方、緑膿菌が本来無菌な検体（血液、脳脊髄炎、胸水など）からではなく、もともと菌だらけの検体（喀痰、尿、便など）から分離されても、上記の感染リスクのない場合は治療対象ではない場合も多い。

### 【菌叢定着、感染、感染症とは】

菌叢定着、感染、感染症という 3 つ言葉がある。便の中には多種、多量の菌が存在している。そのごくごく少量なものとして緑膿菌が存在している（少量なので通常の便培養では陰性とされるだろう）。しかし、生体は腸内の緑膿菌に全く反応していない。これを菌叢定着（コロナイゼーション）という。もし膀胱内カテーテル留置患者の尿に白血球が増え（膿尿をきたしている）、菌が分離された場合、患者は全く無症状としても生体が反応している（膿尿）ので感染（インフェクション）と呼ばれる。下腹部痛（膀胱炎）、発熱（腎盂腎炎）などの病的症状が菌の毒性、侵襲によっておこった場合は感染症（インフェクシャス ディジーズ）とする。感染と感染症をまとめて感染と記載することが多く、時に混乱を生むかもしれない。全身状態が不良で発熱していれば積極的に抗緑膿菌薬を投与するが、安定している場合は薬剤を温存したほうが耐性化予防になる。ただしその区別は困難なことが少なくない。川村らの報告例にも一部、感染と感染症の区別が困難な症例が含まれる可能性があるかもしれない。

### 【薬剤感受性検査の読み方】

薬剤耐性と感性（感受性あり）はどのように決まるのか。日本ではUSAの基準（CLSI）がもっぱら採用されている。MIC、ブレイクポイントといったキーワードがあるがあえて略する。ある抗菌薬に感受性あり、という株（緑膿菌という名前は種の名前である。＜人間＞と同じ。その一匹一匹は異なる性状を有し、株と呼ばれる）は、USAで推奨される抗菌薬の量を適切に使用したときに感染症がコントロールできる可能性が高い、ということである。重症緑膿菌感染症なら、ペントシリン®なら重症で3g x 6回/日、ゾシン®なら4.5g x 4回/日、モダシン®なら2g x 3回/日、メロペン®なら1g x 3回/日といった具合である。日本の保険診療が量を過少に設定している場合、感受性ありの株でも投与量が少ないため感染症が治らないというリスクがある。同じく感受性ありの判定でもその薬剤への感受性がとても良いものときりぎり効くだろうというものがあり、前者なら過少投与でも治癒する可能性があるが、後者では治療に失敗する可能性が高いので注意を要する。重症感染症ではこの＜推奨量＞を常に意識して治療をおこなう必要がある。

### 【緑膿菌の薬剤耐性】

緑膿菌の増殖についてたとえ話をする。小さな横長の家に接して同じものを作り、全体が完成すると接した壁は分割されて新しい家は独立する。家の中には設計図がありそのコピーは新たな家に必須である（クラビッド®, シプロ®などのキノロン薬がコピー機を邪魔する）。設計図をもとにいろいろな家具を作る大工もいる（ゲンタシン®, アミカシン®, ハベカシン®などのアミノ配糖体はこれを邪魔する）。壁はペプチドグリカンと呼ばれ、材料をもとに次々と付け足していく大工を直接邪魔（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系などのβラクタム薬）すれば、壁ができないので家は破たんする。壁の周りに張られたブルーシートには穴があいていて、βラクタム薬のうち切り札となるカルバペネム系はその穴を通る。

抗菌薬への耐性機序は実に巧妙で多種多様なものがあり、緑膿菌はその多くを兼ね備えている。大工にくっついて邪魔するβラクタム薬を溶かしてしまう機器を大工の周囲に備える（βラクタマーゼという）。カルバペネム系は多くのその溶解機器に耐えるが、それをも溶かしてしまう機種もある。この場合、

βラクタム薬はほぼ全滅となる。カルバペネム系はブルーシートの穴を通過して菌に侵入するが、その穴が無くなれば侵入できない。カルバペネム系の1つであるチエナム®は1種の穴しか通過できないが、メロペン®, フィニバックス®は他種の穴を通過できるため、チエナム®耐性、メロペン®感性がありうる。設計図のコピー機がキノロン薬で邪魔できないように構造を変えれば耐性となる。アミノ配糖体は家具を作る大工を邪魔するが、アミノ配糖体を分解する機器が配置されたり、大工が性格を変えてアミノ配糖体を無視するようになれば無効となる。壁とブルーシートの間には抗菌薬を捕えてすぐ細胞外へ放り出すポンプを作ることがある。これがβラクタム薬、キノロン薬、アミノ配糖体のいずれをも放り出す強力なポンプであれば、種類の異なる薬剤に同時に耐性となる。多（multi）剤（drug）耐性（resistant）緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）:MDRPと呼ばれ、川村らの検討でも1株が見つかっている。ブルーシートの構造を変えられてしまうと多くの薬剤が侵入できなくなる。菌体と菌が分泌する物質で壁（バイオフィルム）を形成すると堅固な城となり抗菌薬は菌周囲へ到達することすら困難となる。

### 【薬剤耐性と抗菌薬の選択】

上記のような耐性機序のうちどれを治療対象となる緑膿菌株が有しているのかを日常検査で判別することは必ずしも容易ではない。最初の培養で分離された緑膿菌に無かった耐性が、治療過程で発現してくる可能性があることはさらなる問題である。もともと耐性遺伝子を有していたが耐性という性格をあまり発現していなかったのに抗菌薬によって耐性遺伝子がしっかり目覚め耐性となるという場合、突然変異で耐性機序を持つようになる場合、他の菌が有している耐性遺伝子をもらい受ける場合、といったことが想定される。抗菌薬によって耐性遺伝子が目覚める場合は誘導と呼ばれる。以上のような種々の耐性機序にすべてに共通とは言えないまでも、治療すべき場合は十二分な量でしっかりたたくことが耐性の予防に少しは役立つという意見がある。中途半端な量で半殺しにすると遺伝子に変化しやすい。抗緑膿菌薬（代表的にはペントシリン®, ゾシン®, モダシン®, マキシピーム®, チエナム®, メロペン®, フィニバックス®, シプロ®, ゲンタシン®, アミカシン®など）の中である耐性機序について誘導しにくいもの、しやすいもの、といったいくつかの試験管内

の研究がある。臨床でもシプロ®をなるべく使用しないように制限したらシプロ®のみならずカルバペネム系にも感受性が改善したという研究がある。モダシン®よりマキシピーム®の方で耐性誘導が少なかったという報告もある。チエナム®がよくないという報告は比較的多い。どのような遺伝子パターンが多く含まれるかによって研究結果は異なると推測される。日常の臨床でわれわれにできることは de-escalation しかないのかもしれない。例えばカルバペネム系, シプロ®, ゾシン®すべてに感性ならゾシン®を使用した方がよかったといったことを証明したものは検索した限りなかったがどうだろうか。ちなみに併用療法でたたくことで耐性化を予防する, という考えは古くから存在するが臨床的意義は不明と言われる。その地域, 病院ごとに抗生物質の感受性パターンを知る(アンチバイオグラムと呼ばれる。川村らは当院泌尿器科でのアンチバイオグラムを作ったことになる)ことは感受性不明な時期での治療に有用であるが, 長期入院患者では耐性菌の頻度が高いため注意が必要である。

### 【おわりに】

緑膿菌感染症と耐性について概説した。緑膿菌が感染症を本当にきたしているのかをよく検討すべきである。安易な抗菌薬投与は耐性誘導を生む。一方, 感染症と判断したら感受性を有する薬剤を早急に十二分な量で投与する。感受性パターンなどを参考にできるだけ耐性誘導の少ない薬剤を選択する戦略について今後の研究が期待される。

ご校閲くださった金沢医科大学感染症学 飯沼由嗣教授に深謝いたします。

### 【文献】

- 1) Pier GB, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*, in Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL et al, seventh ed, 2010, 2815-2860, Churchill Livingstone, Philadelphia
- 2) KanjnSS et al, Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. In UPTODATE(This topic last updated: 10 1, 2012.)
- 3) Kanj SS et al. Epidemiology and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infection. In UPTODATE(This topic last updated: 6 19, 2012.)
- 4) Kanj SS et al. *Pseudomonas aeruginosa*

bacteremia and endocarditis. In UPTODATE(This topic last updated: 5 17, 2012.)

5) Kanj SS et al. Other *Pseudomonas aeruginosa* infections. In UPTODATE(This topic last updated: 3 28, 2012.)

6) Elena BM et al.: *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. Trends in Microbiology 19: 419-426, 2011

7) Wolter DJ et al: Mechanisms of  $\beta$ -lactam resistance among *Pseudomonas aeruginosa*. Current pharmaceutical Design 19: 209-222, 2013

8) Lewis GJ et al: Decreased resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with restriction of ciprofloxacin in a large teaching hospital's intensive care and intermediate care units. Infection control and hospital epidemiology 33:368-373,2012