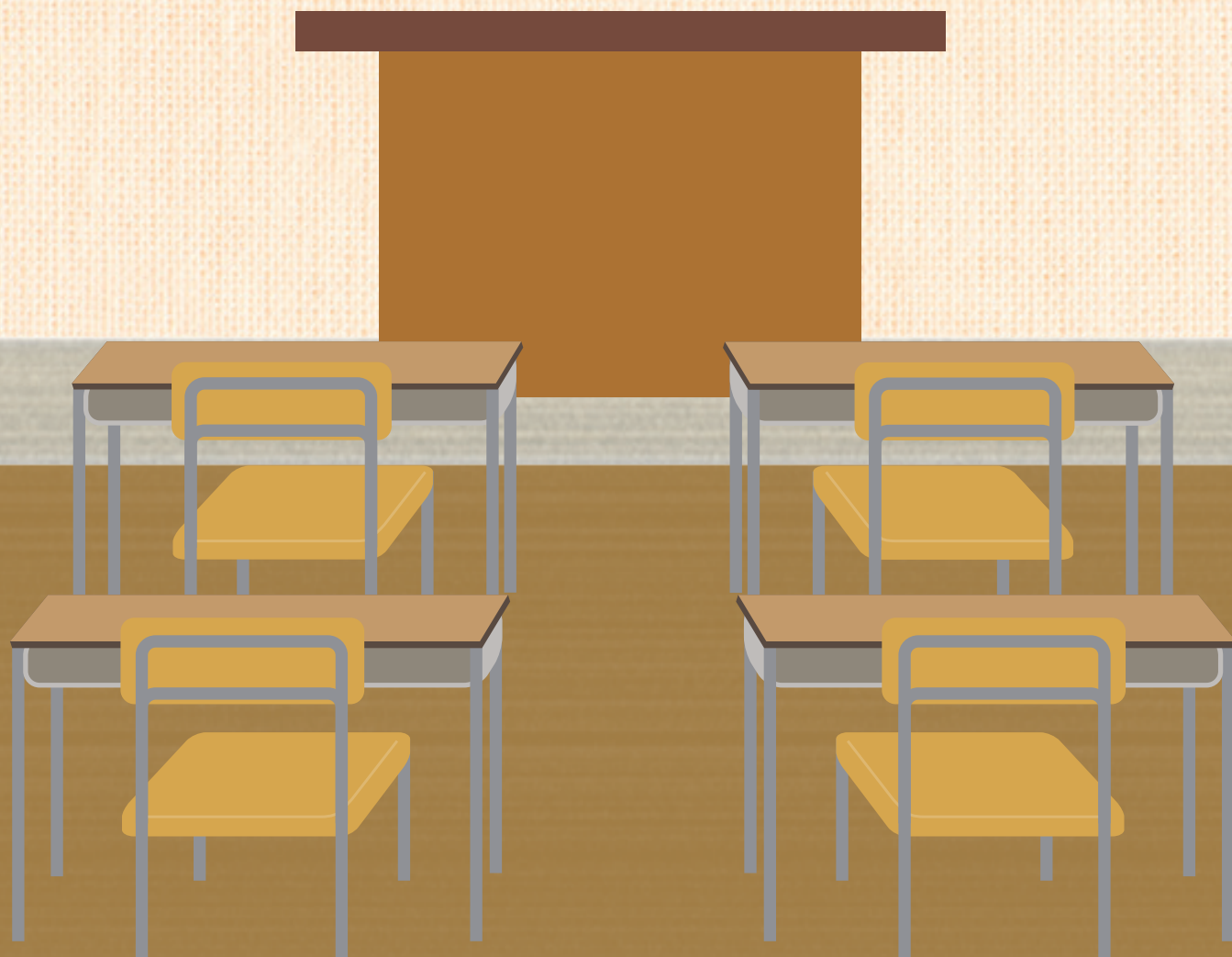


そめ かた し ろう
染方史郎の

さい きん がく
細菌楽教室

～細菌を楽しく学ぼう～

月
日（ ）
日直



はじめに

みなさん細菌学は好きですか。私は大好きですが、最初から好きだという方はかなり珍しい方だと思います。こちらの冊子で細菌学を全て「楽に」マスターできるわけではありませんが、「楽しさ」が伝わればと思います。一緒に学んでまいりましょう。

さて、気になっていると思いますので、先に解決しておきます。ご存知の方もいるかもしれませんが、染方史郎（そめかたしろう）というクリエイター名を使って、薬剤耐性菌対策の啓発活動などを行っております。LINEスタンプ（有料です）も作成しております。趣味と実益を兼ねたアウトリーチ活動の一環です。菌の染め方を知ろうというオヤジギャグです。このギャグを聞いて、読むのをやめようとした方、もう少しだけお付き合いください。必ず、きっと、おそらく、いや、たぶん…、何かの役に立つと思います。

染方史郎（そめかた・しろう）

本名：金子幸弘。大阪公立大学大学院医学研究科細菌学教授。1997年長崎大学医学部卒。国立感染症研究所などを経て、2014年から現職。薬が効かない「薬剤耐性菌」の研究をしています。また、オリジナルキャラクター「バイキンス[®]」で、細菌をわかりやすく伝える活動もしています。著書「染方史郎の楽しく覚えやすい細菌学×抗菌薬」（じほう）。

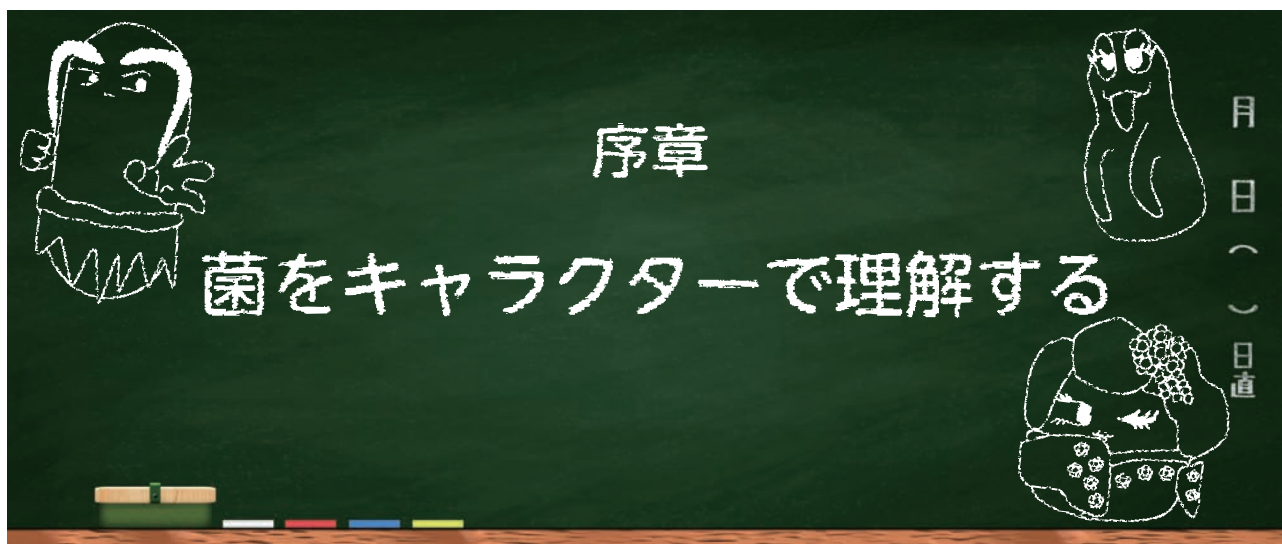
本書は、2021年～2023年まで感染対策NEWSに連載した「染方史郎の細菌楽教室」を元に、一部加筆修正して編集したものです。

目次

序章	菌をキャラクターで理解する	1
第1章	薬剤耐性菌（AMR）	4
第2章	庶民系の細菌①	7
第3章	庶民系の細菌②	20
第4章	モンスター系の細菌	31
第5章	異星人系の細菌	34
参考文献		

LINE STAMP





菌の分類からお話しますが、何のために分類するのでしょうか。分類とは、性質の似た者同士をひとまとめにして、整理することであり、理解を助けるために行う行為です。したがって、細菌の分類も実はとても役に立ちます。ところが、だれの役に立つかというと、学術的な分類法は主に研究者の理解に役立つもので、必ずしも学習者の理解にはつながるものではありません。そこで、私の独断と偏見で考案したのが「金子の分類」です(図1)。

自筆のオリジナルキャラクター「バイキンズ」を用いた分類になっており、メインキャラは、皇族系、庶民系、モンスター系、異星人系の4系統に分類されます。今後、主に感染対策という視点で展開しますので、各論では出てこないキャラたちもご紹介しておきます。

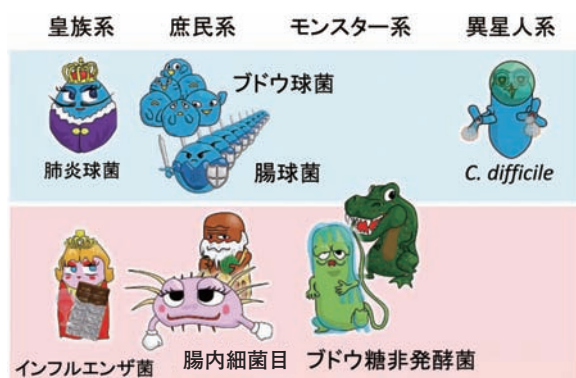


図1. 金子の分類
メインキャラの4系統を示しています。
上段はグラム陽性菌、下段はグラム陰性菌。

■バイキングム宮殿のロイヤルファミリー

肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマと言えば、言わずと知れた肺炎の3大原因菌ですね。それぞれ、ハイエンキューキン王、インフルエンザキンXV世女王、マイコプラズマ姫、つまり、バイキングム宮殿のロイヤルファミリーです(図2)。



図2. 高貴な皇族系細菌
食事、「血液寒天」、「チョコレート寒天」、「ウマ血清+サプリメント入り (PPLO)」と贅沢なのが特徴です。

これらの細菌の特徴を一口で言うなら、「贅沢で、か弱い」ということです。呼吸器系は、いわば宮殿のようなところで、特に、栄養も、温度も、湿度もとても快適な環境です。それゆえに、贅沢なロイヤルファミリーがぬくぬくと育ちます。しかしながら、ひとたび、「クシュン」「ゴホン」と宮殿の外に飛び出るとどうでしょう。たちどころに弱ってしまいます。宮殿の外で育てるには、特殊なご馳走やおやつ(培地)が必要になります。

まず、王様の食事は血液寒天です。なんかちょっと怖そうなお馳走ですね。一方、女王様のおやつはチョコレート寒天です。こちらはなんとなくおいしそうですね。といっても、チョコレートが入っているわけではありません。肺炎球菌の場合、血液(赤血球)を自分で溶かすことができるので、血液そのものでよいのですが、インフルエンザ菌は自分で溶かすことができないので、溶かしてもらっているのです。たとえば、「みかんの皮をむいてあげなければ食べない」ような感じです。とても過保護ですね。XVにもきちんと意味があって、X因子とV因子が必要であるためです。X因子とV因子は、赤血球の中にある、ヘミンやNADHといった栄養素です。最後に、マイコプラズマ姫ですが、ウマの血清とサプリメントを配合した特別食、PPLOという培地が大好物です。

「尿路感染症の原因菌を列挙しなさい」という質問に対して、肺炎球菌を最初に挙げる学生が時々いますが、上記のイメージを持っておけば、皇族系の細菌が尿や便の中から分離されることはないことが想像つくと思います。このような菌の特徴を知ることが、耐性菌の理解にも役立ちます。環境から分離されないということは、院内感染を起こすことはほとんどないということです。皇族系においても耐性菌が近年話題になってはいますが、現在のところ、「大流行して困る」というほどの問題にはなっていません。菌をキャラクターとしてとらえれば、皇族系の菌が感染対策の対象にはなりにくいことが納得できるかと思います。

■適応能力が高い庶民系

現在、院内感染で最も問題となっているのは、庶民系です。庶民系の代表格は、黄色ブドウ球菌、大腸菌やクレブシエラなどの腸内細菌目と呼ばれる細菌です(図3)。なんでもよく食べる、つまり、あまり培地を選ばずに、いわゆる普通寒天培地で健やかに発育します。

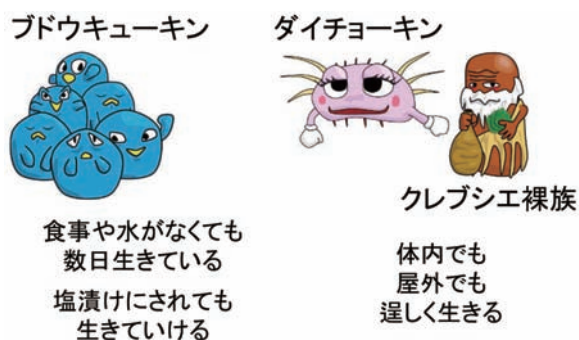


図3. 庶民系の細菌たち

庶民系細菌の特徴は、なんといっても質素でタフ。ほぼどんなところでも生きられるので、院内感染しやすい細菌です。

このように、庶民系は質素であるがゆえに、環境中でもたくましく生きることができます。前述の皇族系との大きな違いですね。例えば、黄色ブドウ球菌は、皮膚の表面からよく分離されますが、テーブルの表面等、食事や水がない場所でも数日～数週間は生きられます。一方、腸内細菌目は文字通り腸内に生息していますが、屋外でも比較的長く生きることができます。

元々、皮膚や腸内の常在菌である、ということは、原住民であるとも言えます。原住民は、宿主と共生していることが多いので、通常は病気を起こしません。しかし、傷口から誤って侵入したり、膀胱の中に紛れ込んだりして病気を起こすることがあります。もし病気を起こしても、以前なら抗菌薬を使って治療することが比較的容易でした。

ところが、近年、庶民系の耐性菌が増えています。やっかいなことに、通常は病気を起こしませんから、耐性菌の出現に気づかれにくいということがありま

す。また、庶民系は環境を介して伝播することがあります。宿主に定着しやすいこと、そして、環境中でも生き残りやすいという庶民系の適応能力の高さが、院内感染で問題となる最大の理由です。

■起こすな危険！モンスター

モンスターが皆さんの目の前に現れたら大騒ぎですよ。ですから、本来はレアキャラであるべき細菌です。モンスター系の代表格は、緑膿菌とアシネトバクターです(図4)。



図4. モンスター系細菌の代表である緑膿菌とアシネトバクター

本来レアキャラであるべき細菌ですが、医療の高度化によりちよくちよく出現するようになりました。抗菌薬が効きにくいことが最大の問題です。

本来、大人しく環境中に住み着いており、体の中でうじゃうじゃと増殖する細菌ではありません。院内感染が起こったときに、環境調査を行うと時々検出されます。特に、緑膿菌は水周りを好んで生息します。アシネトバクターは乾燥にも強く、乾いた場所からも分離されやすいといわれています。飢餓にも強いので、ほとんど栄養がないような苛酷な環境中で、静かに暮らすことができます。また、元々環境中でカビなどが産生する抗菌物質に抵抗するため、初めから抗菌薬に耐性を示すことが知られています。これを1次耐性もしくは自然耐性と呼びます。そのため、健康な人に病気を起こすことはほとんどありませんが、一旦病気を起こすと治療ににくいという非常に厄介な細菌です。できるだけ起こしたくないですが、ひとたび病気を起こして治療が必要な場合には、いわゆる、「広域抗菌薬」を使う場面が増えます。想像してみてください。「モンスターが現れましたので、今から爆弾落とします」と町中に落とされたらたまりませんね。でも、広域抗菌薬を使うというのは実はそういうことなのです。原住民であるブドウ球菌や腸内細菌を犠牲にして治療をしています。さらに、耐性を獲得しやすいという性質もあり、広域抗菌薬すら効かなくなる可能性を秘めた細菌です。

■ガホーケイ星からやってきた異星人

ガホーケイ星人は、「芽胞」を「形成」する細菌です。後付けではありますが、ダジャレだけではなく、

意外と異星人らしい共通点を持っています。強烈な毒素をばらまくという点です。代表選手は、ボツリヌス菌、破傷風菌、ウェルシュ菌、ディフィシル菌、炭疽菌、セレウス菌、枯草菌(図5)。前4者がクロストリジウム属、残り3者がバチルス属です。納豆を作る細菌は枯草菌の一種でバチルス属です。私は納豆を好んで食べますが、嫌いな人から見れば納豆菌も猛毒を撒いているように思えることでしょう。どちらの属もグラム陽性桿菌で、前者は酸素があると育たない嫌気性という性質も持ちます。

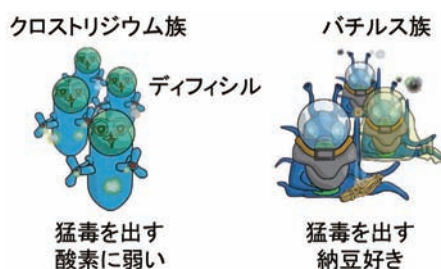


図5. 異星人系細菌は、2族、クロストリジウム族*とバチルス族*芽胞を形成する「ガホーケイ星人」。両族に共通して猛毒をばらまきます。
*キャラクターにするため、本来「属」とすべきところを「族」としています。

■その他のキャラ

武闘派のビブリ男族(Vibrio属)、海賊系、裸族があります(図6)。ちなみに、ビブリ男コレラの得意技はスイヨー蹴り(水様下痢)です。



図6. その他、キャラがたっている細菌たち
スイヨー蹴り(水様下痢)のビブリ男コレラは武闘派。輸入真菌症の原因真菌で海賊系、そして、語尾に「ラ」がつく裸族です。

■グラム染色も語呂合わせ

グラム染色についても簡単に説明しておきます。ご存知の方も、教育をされる際の参考になればと思います。

ご存知の通り、グラム染色は、青と赤に染め分ける染色法です。青く染まると陽性、赤く染まると陰性です。色のみで分けると2つにしか分けられませんが、丸いもの(球菌、coccus)と細長いもの(桿菌、rod)に分けることで、2×2の4つに分類することができます(図7)。青くて丸い菌は、グラム陽性球菌gram positive coccusでGPC、その他も同様に、グラム陽性桿菌gram positive rod、グラム陰性球菌gram

negative coccus、グラム陰性桿菌gram negative rod は、それぞれGPR、GNC、GNR と略します。

ここだけの話ですが、学生の頃、青と赤のどちらが陽性でどちらが陰性がよく忘れていました。言い訳をすると、覚えることがあまりにも多かったせいですが、そんな私が細菌学を教えているのが不思議です。そこで編み出したのが、得意のオヤジギャグ、語呂合わせです。「赤は陰性」と10回唱えながら、図をご覧ください。もうわかりましたね。そう、「赤ワイン(せい)」です(図7)。検査部の方から聞いた話ですが、検査部を回っている学生が「赤は陰性、赤は陰性、…」とつぶやいているそうです。どうやら学生の間ではしっかり定着しているようです。

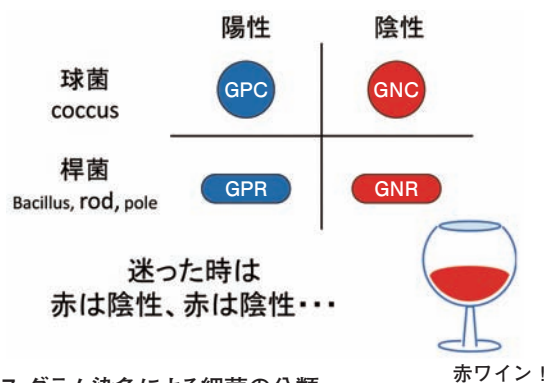
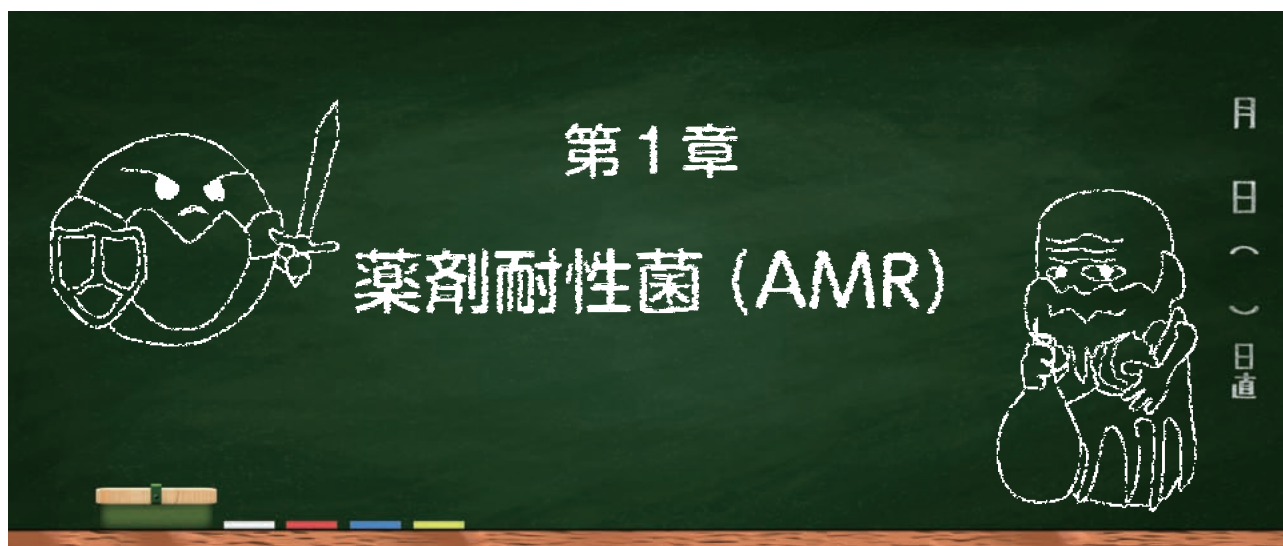


図7. グラム染色による細菌の分類
迷った時は、赤は陰性と10回唱えてみましょう。そう、見えてきました「赤ワイン」。



金子の分類を使い、AMRの観点で菌を分類すると、図1のようになります。皇族系の肺炎球菌やインフルエンザ菌が院内感染で問題となることはまずありません。皇族系は、体外での生存能力が低いからです。院内感染で問題となるAMRとしては、庶民系、モンスター系が主体となります。

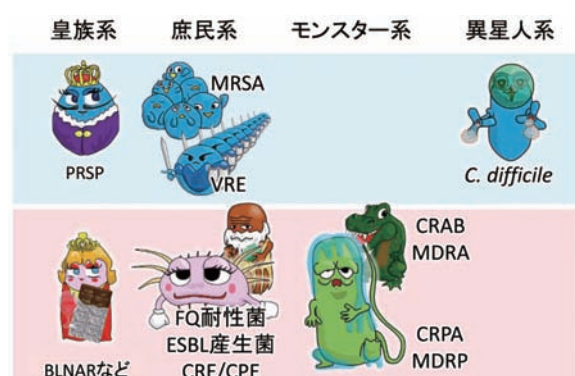


図1. 金子の分類による主なAMR

院内感染で問題となるのは、主に庶民系、モンスター系です。

PRSP：ペニシリン耐性肺炎球菌

BLNAR：β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌

MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

VRE：バンコマイシン耐性腸球菌

FQ：フルオロキノロン

ESBL：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ

CRE：カルバペネム耐性腸内細菌目細菌

CPE：カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌

CRPA：カルバペネム耐性緑膿菌

MDRP：多剤耐性緑膿菌

CRAB：カルバペネム耐性アシネトバクター・パウマニー

MDRA：多剤耐性アシネトバクター

■AMRのサイレントパンデミック

すでにご存知かもしれませんが、2014年に衝撃的な報告が行われました。英国の薬剤耐性に関するレビュー委員会からの報告で、適切な対策を取らない場合、AMRによる年間死者数は、2050年には1,000万人に達すると推定されました。インフルエンザやCOVID-19など話題になる感染症流行の水面下

で拡大している可能性があり、サイレントパンデミックとして懸念されています。予想が的中するかは、我々の行動にかかっているわけですが、本項では、AMRの現状を理解するための基本的な知識についてご紹介したいと思います。

■抗菌薬は毒なんです

どんな薬でもそうですが、毒と薬は紙一重です。つまり、抗菌薬も毒なんです。ただし、抗菌薬の多くは、ヒトにはほぼ無害で、菌にとって猛毒となります。したがって、菌が生き残るためには、この猛毒に抵抗する必要があります。この抵抗の仕方を耐性機序と呼んでいます。少し独自の表現を使って平たく説明してみましょう。

耐性機序は、①無毒化、②体質の変化、③吐き出す、④そもそも飲まない、の4つに分けられます(図2A)。たとえだけではわかりにくいので、もう少し専門的な用語も補足しておきます(図2B)。

まず、①の無毒化は、薬剤の分解・修飾による薬剤の不活化です。β-ラクタム系薬を分解する「β-ラクタマーゼ」が最も代表的で、最も重要な耐性機序です。②の体質の変化とは、標的の変化です。抗菌薬は、細菌の表面もしくは内部にある「標的」に結合することで効力を発揮します。しかしながら、標的の変化によって、抗菌薬が標的に結合しにくくなると効力が低下します。特に、キノロン系薬の標的であるDNAジャイレースの変異が代表的です。③の吐き出すは文字通りですが、排出ポンプという仕組みを使って、菌体外に薬剤を排出します。いくつかの種類があり、RND型のMexAB-OprM が代表的です。

④のそもそも飲まないというのは、取り込みが低下することです。主にグラム陰性菌の耐性機序で、ポーリンと呼ばれる細菌の「口」を小さくしたり、減らしたりする方法を取っており、OprDというポーリンの

関与がよく知られています。ポーリンからはアミノ酸など栄養素も取り入れるので、毒を飲まない代わりに飢餓に耐える必要があります。緑膿菌やアシネトバクターは、元来ポーリンの孔径が小さいために、飢餓に耐えやすい性質を持ち、抗菌薬にも抵抗性を示しやすいと考えられています。

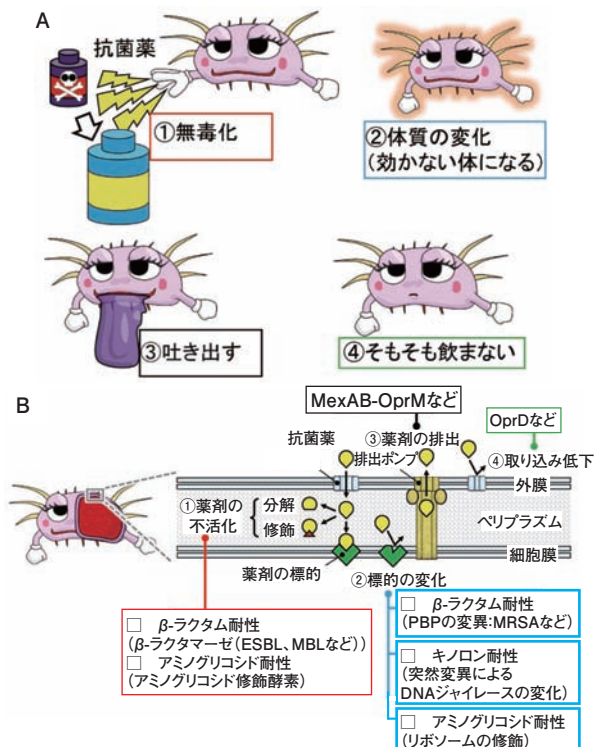


図2. 耐性機序

- A 感覚的に表現すると、①無毒化、②体質の変化、③吐き出す、④そもそも飲まないになります。
- B Aの①～④を専門的に表現すると、①薬剤の不活化、②標的の変化、③薬剤の排出、④取り込みの低下になります。

■グラム陰性菌はとても慎重です

世界初の天然抗菌薬（＝抗生物質）と言えば、皆さんで存知のペニシリンですね。「画期的な治療薬、ペニシリンの登場により、ついに感染症を制圧しました!」と、言いたいところですが、そうは行きませんでした。グラム陽性菌や一部のグラム陰性菌にはよく効きましたが、多くのグラム陰性菌には無効でした。グラム陰性菌はとても慎重なので、栄養素と毒を区別して、できるだけ毒を飲まないようにしています（図3上）。これは、細胞壁の外側にある選択性の高い外膜の存在に加え、排出ポンプが発達しているためです。つまり、そもそも取り込みにくく、取り込んでみてもすぐに排出してしまうということです。

そこで取り込まれやすいように改良されたのが、アミノペニシリンです。ペニシリンの側鎖にアミノ基という旨み成分をつけることで、大腸菌に飲ませることに成功しました（図3中）。しかしながら、緑膿菌な

どのモンスター系は、大腸菌よりももっと慎重です。そのため、さらなる改良が行われ、旨み成分倍増のアシルアミノ基がついたピペラシリンという抗緑膿菌作用のあるペニシリンが開発され、見事、緑膿菌に飲ませることに成功しました（図3下）。

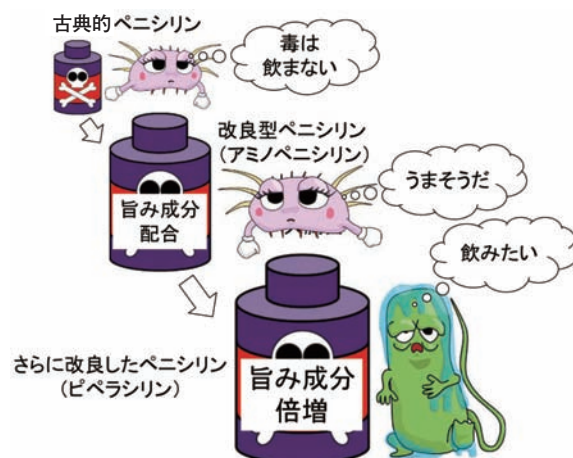


図3. ペニシリン系薬の改良

グラム陰性菌は慎重なので、古典的ペニシリンは飲みません。ところが、旨み成分を配合（アミノ基を付加）されると、大腸菌は、騙されて取り込んでしまいます。緑膿菌は、旨み成分を倍増（アミノアシル基を付加）することで、ようやく取り込ませることに成功しました。

抗菌薬は、ペニシリン系薬のみではありません。β-ラクタム系薬として、セフェム系薬やカルバペネム系薬が開発され、スペクトルが格段に広がりました。さらに、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬、マクロライド系薬など、β-ラクタム系薬と構造も作用機序も異なる抗菌薬が開発され、今や、100以上の抗菌薬を手に入れました。

その結果どうなったか。タゾバクタム/ピペラシリン、カルバペネム系薬、キノロン系薬といった広域抗菌薬は、守備範囲（スペクトル）をモンスター系まで拡張した抗菌薬です。モンスター系を倒すために開発された、という少しオーバーかもしれませんが、そういうイメージの抗菌薬です。一方で、モンスターを倒すために、庶民を犠牲にする抗菌薬でもあります。抗菌薬のスペクトルを拡大したために、庶民の怒りを買ひ、眠れるモンスターを起こす結果となりました。もちろん、抗菌薬の開発のお陰で、様々な感染症と戦えるようになったことは確かですが、AMRという負の産物が新たな問題となりました。

耐性には、一次耐性（自然耐性）と二次耐性（獲得耐性）があり、近年急速に増加しているのは、二次耐性です。一次耐性というのは、古典的ペニシリンが大腸菌に効かないといった、元々持っている耐性です。二次耐性は、元々効いていたはずの抗菌薬に対して、何らかの方法で耐性になってしまった場合です。その「何らかの方法」を「耐性獲得機構」と呼び、大きく

2つに分類できます。一つは、鍛えられて強くなる場合(鍛錬型)、もう一つは、耐性アイテムをゲットして強くなる場合(アイテムゲット型)です(図4)。

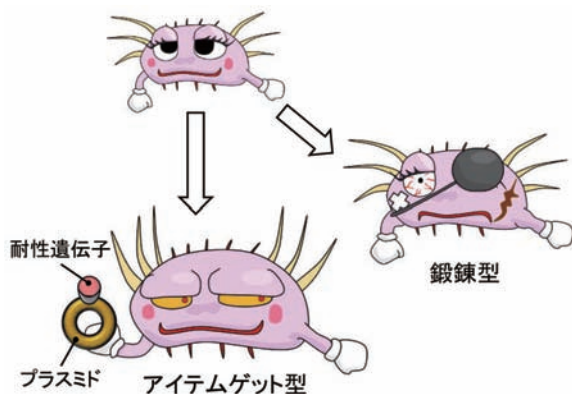


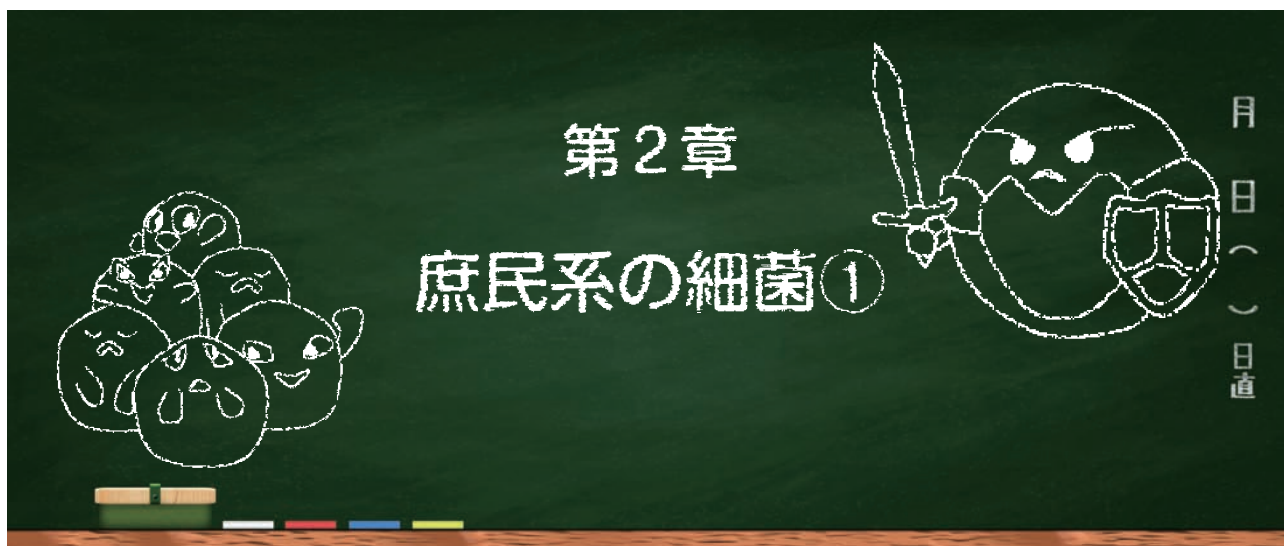
図4. 二次耐性における耐性獲得機構

鍛えられて強くなる場合(鍛錬型)とアイテムをゲットして突然強くなる場合(アイテムゲット型)があります。

前者の代表例がフルオロキノロン耐性、後者の代表例が β -ラクタマーゼによる耐性です。

鍛錬型は、耐性機序の②と関連することが多く、抗菌薬にさらされているうちに、標的をコードする遺伝子が突然変異することによって起こります。代表的なのが、フルオロキノロン耐性で、徐々に耐性がついていきます。

アイテムゲット型は、外部からの耐性遺伝子の獲得で、突然強くなります。ビデオゲームなどで勇者がアイテムをゲットすると急に強くなるイメージです。アイテムの多くは、プラスミドと呼ばれる環状のDNAで、その中に耐性遺伝子が組み込まれています。しかも、このアイテムは、コピーして仲間に渡すことができるのでさらに厄介です。



黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)

■細菌学的特徴

最初に、細菌学的な特徴を理解するために、グラム陽性球菌の臨床検査上の分類を家系図風に説明したいと思います。まず、グラム陽性球菌一派は、ブドウ球菌系(cluster)とレンサ球菌系(chain)に分かれます。ブドウ球菌系とレンサ球菌系は、形状のみならず、カタラーゼという酵素でも分類することができます。団子のように固まって「みんなで語ろうぜ」ということで、カタラーゼを持っている方がブドウ球菌系、持っていない方がレンサ球菌系です(図1)。カタラーゼは、菌にとって有害な活性酸素の1つである過酸化水素(H_2O_2)を、水(H_2O)と酸素(O_2)に分解して無毒化する酵素です。爪楊枝の先に菌をとり、過酸化水素水につけて確かめます。ブドウ球菌の場合には、酸素の泡が出てきます。カタラーゼだけに「ブツブツ」と語っているようですね。

ブドウ球菌の属名(*Staphylococcus*)は、「ブドウの房状の」という意味の“staphylo-”と「球菌」を

意味する“-coccus”を合成したものです。また、黄色ブドウ球菌の種名の“aureus”は「黄金」という意味で、金の元素記号Auと同じ語源です。なお、レンサ球菌系は、本家(*Streptococcus*属)と分家(*Enterococcus*属)に分かれ、本家はさらに、王様である肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)と、A軍、B軍などの連隊である溶血性レンサ球菌(A群は*Streptococcus pyogenes*、B群は*Streptococcus agalactiae*)などに分かれます。

ブドウ球菌属は、一般に肺炎球菌などと比べて栄養要求性の低い細菌が多く、乾燥にも強いので、環境中でも比較的長期に生存可能です。手指を介して接触感染で広がりやすく、しばしば院内感染などの原因になる細菌の代表格です。特に耐性菌として、後ほどご紹介するメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は病院で働いていれば、ほぼ必ず遭遇する重要な細菌です。

■ブドウ球菌の分類

ブドウ球菌は、コアグラーゼの有無によって分類され、コアグラーゼ陽性のブドウ球菌は、ほぼ黄色ブドウ球菌と同義です。一方、コアグラーゼ陰性のブドウ

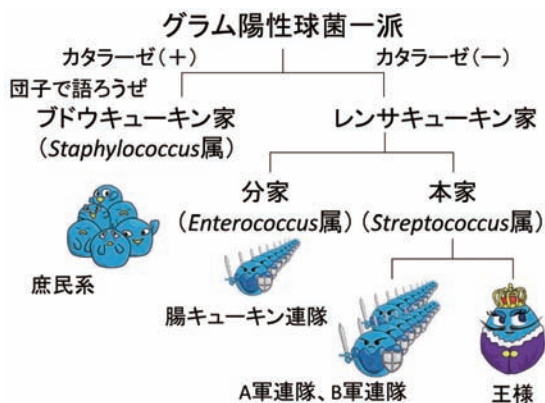


図1. グラム陽性球菌の分類

ブドウ球菌は形状のみではなく、カタラーゼを持つことでも判別できます。

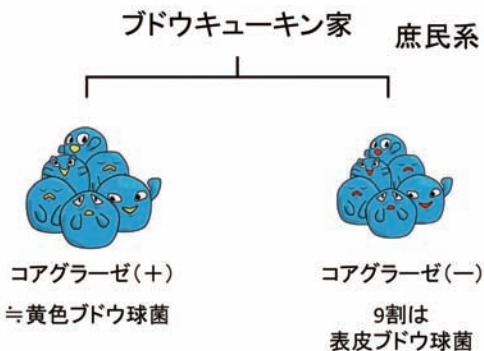


図2. ブドウ球菌の分類

コアグラーゼ陽性はほぼ黄色ブドウ球菌と同義です。コアグラーゼ陰性のブドウ球菌はCNSと呼ばれ、その9割は表皮ブドウ球菌です。

球菌は、文字通り、coagulase negative *Staphylococcus*と呼び、しばしばCNSと略します。CNSは、コンビでたとえると、「じゃない方」ということになりませんが、複数の菌種を含んでおり、その代表格が表皮ブドウ球菌(*S. epidermidis*)です(図2)。

コアグララーゼは血漿を凝固(coagulation)させる病原因子で、試験管内で菌液と血漿を混合したあと、試験管を横にしても流れなければ、コアグララーゼ陽性と判断します(図3)。コアグララーゼを持っていると、より団結力が強化され、菌の塊がさらに大きな塊になり、毛細血管に引っかかりやすいため、膿瘍形成などを促進します。黄色ブドウ球菌の方がCNSよりも病原性が高い理由の一つであり、血液などから分離されたときの臨床的意義も高くなります。

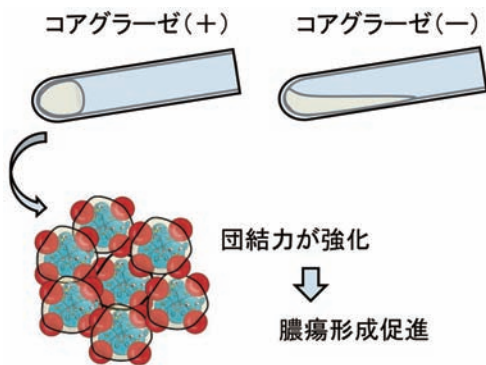


図3. コアグララーゼ試験

ウサギの血漿に菌液を加えます。コアグララーゼがあれば、血漿が固まり、横にしても流れません(左)。コアグララーゼがないと、血漿が固まらないのでさらっと流れます(右)。コアグララーゼを持っていると、団結力が強化され、より大きな塊を作りやすくなり、膿瘍形成などを促進します。

■臨床的な特徴

ブドウ球菌属の多くは、皮膚や鼻腔等、体の表面に常在しています。この点は、同じ庶民系でも、腸内に常在することが多い大腸菌などとは異なる点です。病気の成り立ちとも関連する特徴です。例えば、黄色ブドウ球菌による食中毒は、お手製のおにぎりなどが原因となります。素手でおにぎりを握るのは、手の表面にいる黄色ブドウ球菌をおにぎりにくっつけることを意味します。黄色ブドウ球菌に食事を与えているようなものなので、おにぎりの表面ですくすくと増えていきます。黄色ブドウ球菌の場合、食塩耐性(10%NaClでも生存)なので、人が食べられないほどの塩辛さでもへっちゃらです。菌は熱に弱いので、電子レンジなどで加熱すれば死滅しますが、黄色ブドウ球菌が産生するエンテロトキシンという毒素は、100℃でも失活しませんので、しばらく放置してエンテロトキシンに汚染された食物は、加熱しても食中毒を起こします。

皇族系の肺炎球菌やインフルエンザ菌は、尿や便からは分離されませんが、黄色ブドウ球菌は感染部位を

選びません。あらゆる部位の感染症を起こします。ただし、皮膚に常在しているため、皮膚軟部組織の感染症は起こりやすい感染症の一つです。とびひのような比較的軽症のものから、蜂窩織炎、壊死性筋膜炎などの重症の感染症まであります。特に、トキシックショック症候群毒素-1(toxic shock syndrome toxin 1, TSST-1)という毒素を持っている場合には、トキシックショック症候群(toxic shock syndrome, TSS)という劇症型の感染症を起こすことがあります。

血液からの分離は、大腸菌に次いで多く、カテーテルなどの医療用デバイスの使用によって起こる血流感染症が典型的です。そのほか、肺炎(特に肺化膿症)、腹膜炎、髄膜炎、腸炎、前立腺炎などを起こすので、これらの感染症では原因菌として想起すべき細菌の一つです。

■治療

日本ではメチシリンが使用できないため、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA)に対してはセファゾリンなどの第一世代セファロスポリンが使用されます。一方、MRSAに対しては、2023年現在、4系統、6種類の抗菌薬があり、抗MRSA薬という括りで分類されます。特定抗菌薬の一種です。バンコマイシン、テイコブラニン、アルベカシン、リネゾリド、テジゾリド、ダプトマイシンがあります。6つもあって覚えにくいと思いますので、覚え方をご紹介します。「マルシェ(MRSA)には、リゾット(リネゾリド)あるのが定番だ(ダプトマイシン・テジゾリド)」。いかがでしょうか(図4)。

マルシェには、	MRSA	
リゾット	リネゾリド	LZD
あるのが	アルベカシン	ABK
定番	テイコブラニン	TEIC
だ	バンコマイシン	VCM
って	ダプトマイシン	DAP
	テジゾリド	TZD



図4. おいしい抗MRSA薬の覚え方

抗菌薬をすべて覚えるのは大変ですが、抗MRSA薬は重要なので、語呂で身につけましょう。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)

■MRSAは青の横綱

代表的な薬剤耐性菌の番付をご覧ください。私の独断と偏見により、代表的な耐性菌を幕内力士に見立ててみました。東・西の代わりに、青・赤に分けました。むろん、グラム染色の分類で、青は陽性、赤は陰性を表しています。MRSAは、青の横綱に位置付けました(図5)。ガイドラインや総説なども多く、グラム陽性菌の中で最も有名な耐性菌であるというのが主な理由です。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)の調査でも、2022年薬剤耐性菌による新規感染症発症患者15,595人中、MRSAは14,790人(94.84%)と、他を圧倒しています。また、同年のデータでは、JANISに参加する200床以上の医療機関1386施設中、MRSAが分離されなかった医療機関はなく、「MRSAに遭遇しない方が稀」というほどです。これほど日本ではお馴染みの薬剤耐性菌ですので、よくご存知かもしれませんが、MRSAとはどんな耐性菌なのか、今一度、一緒に考えてみたいと思います。



図5. 薬剤耐性菌の番付表

グラム陽性菌を青、グラム陰性菌を赤として、代表的な耐性菌を青と赤の横綱と大関に位置付けてみました。

MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

VRE: バンコマイシン耐性腸球菌

CRE: カルバペネム耐性腸内細菌目細菌

CPE: カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌

■MRSA は多剤耐性

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* の略で、文字通り、メチシリンに耐性を示す黄色ブドウ球菌です(図6)。しかしながら、MRSAはメチシリンに耐性であるのみならず、多剤に耐性を示します。後述しますが、メチシリン耐性は、ペニシリン結合蛋白質(penicillin binding protein, PBP)の変異によるものです*。肺炎球菌やインフルエンザ菌でも、PBPの変異によるペニシリン耐性が知られていますが、ペニシリン系薬以外のβ-ラクタム系薬(セファロ



図6. MRSAとは?

MRSAは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の略です。日本で最も有名な耐性菌であり、臨床的に重要であることはもちろん、細菌学、抗菌薬、耐性機構を理解するのにうってつけの題材でもあります。

スポリン系薬やカルバペネム系薬)には感受性を示すのが一般的です。しかしながら、MRSAの場合には、β-ラクタム系薬全般に耐性を示します。また、一部の例外を除き、キノロン系薬など、β-ラクタム系薬以外の抗菌薬にも耐性を示します。MRSAの「M」は、multidrugの「M」であると勘違いされることもあるほどです。メチシリン耐性の本体は、*mecA*という遺伝子によるものですが、MRSAの多くは、*mecA*を含む複数の耐性遺伝子をセットで獲得するために多系統に耐性となります。おそらく、MRSAがメチシリンに耐性を示すだけであれば、ここまで厄介な耐性菌にはならなかったと思います。なお、黄色ブドウ球菌が持つ遺伝子セット(遺伝子領域)を、Staphylococcal cassette chromosome(SCC)と呼び、メチシリン耐性遺伝子を含む領域は、SCC*mec*と呼ばれます。SCC*mec*は、MRSAの型別にも応用されるほど重要なキーワードです。

*厳密には、PBPの変異ではなく、ペニシリン低親和性PBPであるPBP2' (=PBP2a) の獲得によるもの。

■MRSAの出現

MRSAは、日本で最も多い耐性菌として、臨床的に重要であるばかりではなく、細菌学、抗菌薬、耐性機構を同時に学ぶ題材としても最適です(図6)。私の中では、元祖耐性菌のイメージです(表1)。

表1. 元祖耐性菌～MRSAの歴史

1884年	<i>Staphylococcus aureus</i> の発見 (Rosenbach)
1928年	ペニシリンの発見 (Alexander Fleming)
1939年	ドイツ軍のポーランド侵攻(第二次世界大戦開始)
1945年	ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌
1959年	メチシリンの合成
1961年	MRSA感染症出現



第二次世界大戦中にペニシリンが本格的に使用されるようになったことを契機に、ペニシリン耐性黄色ブドウ球菌が出現。1959年にペニシリナーゼ耐性ペニシリンであるメチシリンが開発されるも、2年後にはMRSAが出現しました。

では、メチシリンとはなんでしょう。語尾に-cillinがつくことからわかる通り、ペニシリンの一種です。黄色ブドウ球菌は元々ペニシリン感受性でしたが、ペニシリンが本格的に使用されるようになった数年後には、ペニシリン耐性菌が出現しました。最初に出現したペニシリン耐性は、PC1というペニシリナーゼ(ペニシリン分解酵素)によるものでした(図7)。元祖ペニシリンの1つであるペニシリンGは、PC1によって分解、不活化されることで、抗菌薬としての機能を失います。そこで、ペニシリナーゼで分解されないよう、従来型のペニシリンを改良し、特殊加工を施した「メチシリン」を開発しました(図8)。ペニシリナーゼ耐性ペニシリンとも呼ばれます。なお、日本では、メチシリンは市販されなかったため、メチシリンの代わりに、第一世代セファロスポリン系薬のセファゾリンが使用されます。

ところが、メチシリンが使用されるようになると、今度は、*mecA*というメチシリンに対する耐性遺伝子を手に入れた黄色ブドウ球菌が現れました(図9)。ついにMRSAの出現です。*mecA*は、ペニシリン低親和性PBPであるPBP2' (=PBP2a)をコードする遺伝子で、先述のペニシリン耐性機構であるペニシリナーゼとは全く異なる機序による耐性遺伝子です。

さて、MRSAのおおよそのイメージがついたところで、 β -ラクタム系薬の作用機序も含めて、もう少し詳細な分子機構に迫りたいと思います。

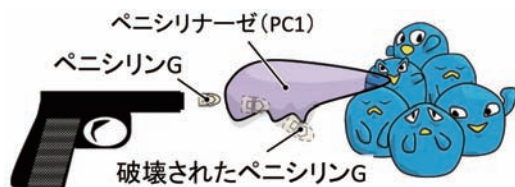


図7. ペニシリナーゼをゲットして、ペニシリンGを破壊
最初は黄色ブドウ球菌にもペニシリンGが効いていましたが、ペニシリンが使用されて間もなく、PC1というペニシリナーゼ(ペニシリン分解酵素)をゲットし、ペニシリンが効かなくなりました。

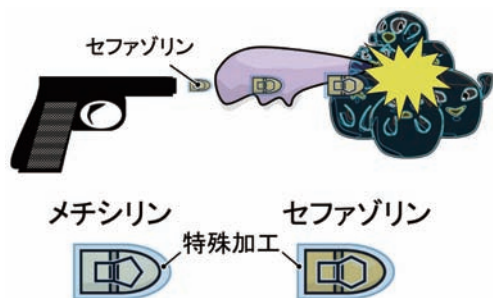


図8. ペニシリナーゼで破壊できない特殊加工のメチシリンやセファゾリンを開発

ペニシリナーゼで破壊されないよう特殊加工されたペニシリナーゼ耐性のペニシリンがメチシリンです。ただし、メチシリンは、日本では使えないため、メチシリンの代わりに、第一世代セファロスポリン系薬のセファゾリンを使っています。

*特殊加工の表現は、分かりやすくイメージしたもので、実際の加工とは異なります。

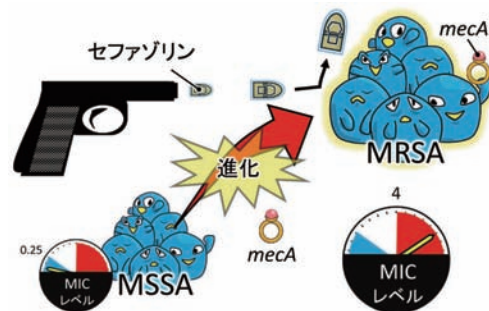


図9. MSSAからMRSAへの*mecA*進化

*mecA*という新たなアイテムをゲットして、メチシリンやセファゾリンさえ効かなくなったのがMRSAです。

■ β -ラクタム系薬は、細菌を自爆させる抗菌薬

黄色ブドウ球菌は、グラム陽性菌ですので外膜がなく、細胞膜の外側に分厚い細胞壁を持っています(図10)。細胞膜は、脂質でできており、シャボン玉の膜程度の貧弱な構造です。一方、細胞壁は、デニム生地のように丈夫な構造をしています。特に、黄色ブドウ球菌の場合、細胞内圧が10気圧にもなると言われており、このような高圧に耐えうるのは分厚い細胞壁のお陰です。言い換えると、細胞壁がなくなれば、自身の内圧によって容易に破裂します。ペニシリンが発見された当初は、作用機序が分かっていませんでしたが、 β -ラクタム系薬は、細胞壁の合成を阻害することで細菌を自爆に追い込むという、理にかなった抗菌薬であることが分かります。

細胞壁の構造をさらにミクロで見してみましょう。ペプチドグリカンという、横糸と縦糸が組み合わさっ

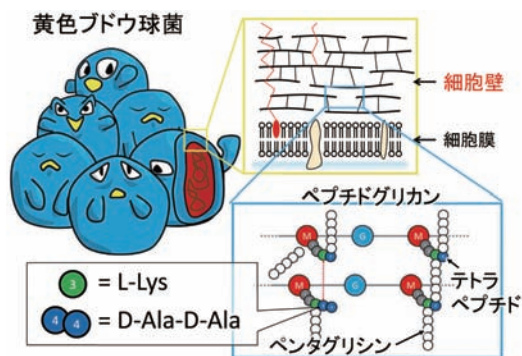


図10. 細胞壁は、多糖でできた強靱な網目構造

細胞壁は黄色ブドウ球菌の10気圧という細胞内圧に耐えうるために、強靱な網目構造となっています。横糸、縦糸に例えると、横糸はGとMの繰り返し構造となっています。Mから4種類(L-Ala、 γ -D-Gln、L-Lys、D-Ala)のアミノ酸残基からなるテトラペプチドが側鎖として出ており、1つの横糸にあるL-Lysと別の横糸にあるD-Alaの間に、ペンタグリシンという縦糸が入ります。縦糸が入る前は、テトラペプチドの先端にもう一つD-Alaがついていますが、この末端のD-Alaが取り除かれることで、テトラペプチドになり、ペンタグリシンによる橋渡し(架橋)が可能になります。

- 1: L-Ala (L-アラニン)
- 2: γ -D-Gln (γ -D-グルタミン)
- 3: L-Lys (L-リシン)
- 4: D-Ala (D-アラニン)
- D-Ala-D-Ala: D-アラニル-D-アラニン
- G: N-アセチルグルコサミン
- M: N-アセチルムラミン酸

たような網目状の多糖でできています。N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)とN-アセチルムラミン酸(MurNAc)をそれぞれGとMとし、その繰り返し構造を横糸で表しています。MurNAcからは、4種類(L-Ala、 γ -D-Gln、L-Lys、D-Ala)のアミノ酸残基からなるテトラペプチドが側鎖として出ています。1つのテトラペプチド中のL-Lysと別のテトラペプチド末端のD-Alaとの間に、5つのグリシンからなるペンタグリシンが、縦糸として橋渡し(架橋)することで強靱な網目構造を形成しています。

*Ala=アラニン、Gln=グルタミン、Lys=リシン

■ペニシリンはPBPの活性中心に結合して、D-Ala-D-Alaの解離を邪魔する

PBPは、その名の通り、ペニシリンに結合する蛋白質として同定されました。ペニシリンだけではなく、 β -ラクタム系薬の標的となっています。PBPという名称が、本来の機能を分かりにくくしていますが、PBPは細胞壁合成に関わる酵素の1つです。ペンタグリシンという縦糸が架橋する前は、テトラペプチドの先端にもう1つ余分にD-Alaがついており、D-Ala-D-Ala(D-アラニル-D-アラニン)という構造になっています。この末端のD-Alaが取り除かれることで、テトラペプチドになり、ペンタグリシンによる架橋が可能になります。この末端のD-Alaを取り除く酵素こそがPBPです。つまり、PBPがD-Ala-D-Alaを解離させることによって、L-LysとD-Alaの間にペンタグリシンの架橋ができるということです(図11)。

PBPの活性中心には、セリン残基があり、セリン残基の側鎖(-CH₂OH)とD-Ala-D-Alaとが反応することで、D-Ala-D-Alaの解離が起こります。ところが、ペニシリンとD-Ala-D-Alaは構造が類似しているために、活性中心の-CH₂OHにペニシリンが結合します。-CH₂OHとD-Ala-D-Alaの結合は可逆的で、反応するたびに、セリン残基は元に戻りますが、-CH₂OHとペニシリンの結合は不可逆的です。ペニシリンは、すっぽんのごとくPBPの-CH₂OHに食らいついて離れない

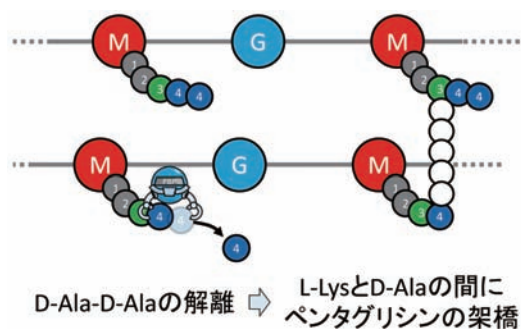


図11. PBPによるD-Ala-D-Alaの解離

PBPが、D-Ala-D-Alaを解離させることで、末端のD-Alaがとれて、L-LysとD-Alaの間にペンタグリシンの架橋ができます。

いということになります。このようにして、PBPによるD-Ala-D-Alaの解離を邪魔することで、結果的に細胞壁の合成を阻害します(図12)。

■お助けロボ「ペニシリナーゼ」VS刺客「メチシリン」

黄色ブドウ球菌は、ペニシリンに抵抗するために、お助けロボ「ペニシリナーゼPC1」を発動します。黄色ブドウ球菌が持つペニシリナーゼは、セリン型と呼ばれる β -ラクタマーゼで、活性中心がPBPとよく似ています(図13)。PBPは、ペニシリンと結合すると離れませんが、PC1は、ペニシリンを「骨抜き」にしてから解放します(図13)。PC1は再利用できるため、ペニシリンを次から次へと破壊し続けることができますようになります。PC1のお陰で、ペニシリンという脅威がいなくなり、PBPは再び本来の働きを取り戻し、細胞壁の合成が可能になります(図13)。

さて、そこに、刺客である「メチシリン」が送り込まれるとどうなるでしょう。特殊加工されているの

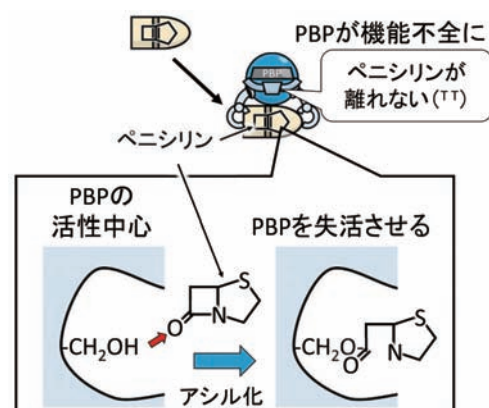


図12. ペニシリンはPBPの活性中心に結合し、機能不全にPBPの活性中心では、本来、D-Ala-D-Alaの解離が行われますが、ペニシリンがPBPの活性中心に結合(アシル化)するため、PBPが失活します。一度結合したペニシリンは、すっぽんのように結合し、離れません。

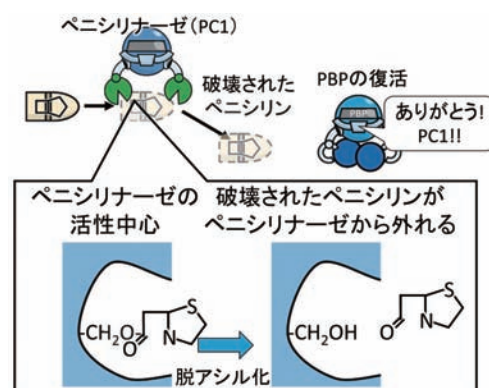


図13. お助けロボ、ペニシリナーゼによるPBPの復活

ペニシリナーゼの活性中心は、PBPに似ているので、PBPになりすまして、ペニシリンを破壊します。PBPの場合には、ペニシリンがくっついたままでしたが、ペニシリナーゼは、ペニシリンを「骨抜き」にした後、ペニシリンを解放します(脱アシル化)。そのため、ペニシリナーゼは、次々にペニシリンを破壊し続けることができ、そのおかげで、PBPは本来の機能を果たすことができます。

で、PC1では分解できません。黄色ブドウ球菌は、4種類のPBP(PBP1~4)を持っていますが、いずれにもメチシリンが結合し、やはり、細胞壁の合成が止まります(図14)。

ところが、*mecA*という遺伝子によって召喚されたお助けロボ「PBP2^{*}」が登場します。

今回のお助けロボは、分解酵素ではありません。前述のようにペニシリン低親和性のPBPです。「ペニシリンが結合しにくいペニシリン結合蛋白質」という意味になりますから、わけがわからなくなりますが、D-Ala-D-Alaとの結合能力を残しつつも、メチシリンが結合しにくい無敵のPBPです。PBP2'は、ペニシリン系薬のみならず、全ての β -ラクタム系薬と結合しにくくなっています。この状態の黄色ブドウ球菌が、MRSAです(図15)。

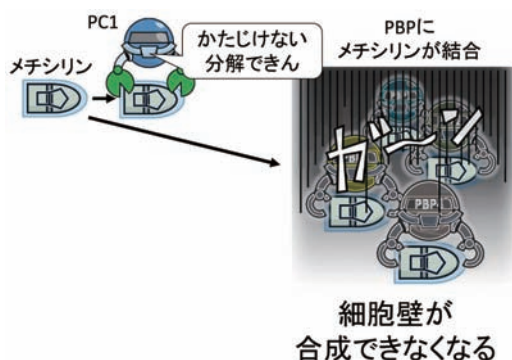


図14. 刺客のメチシリンはPC1では破壊できない
メチシリンは、ペニシリナーゼで分解できないように特殊加工されていますので、PC1では分解されません。黄色ブドウ球菌がもつ4種類のPBP (PBP1~4) には、メチシリンが結合し、細胞壁の合成ができなくなります。

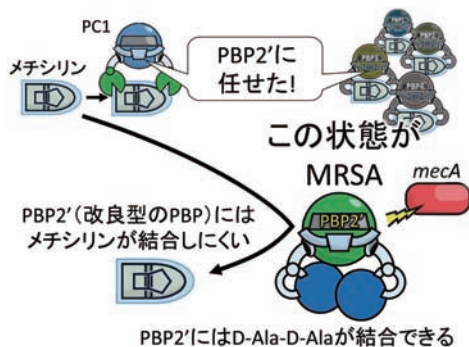


図15. PBP2'はメチシリンに結合しない最強のPBP
PBP2'は、獲得した*mecA*遺伝子にコードされた改良型のPBPで、D-Ala-D-Alaへの結合能力を残したまま、メチシリンには結合しません。そのため、再度、細胞壁の合成が可能になります。このPBP2'が発動した状態の黄色ブドウ球菌が、MRSAです。

抗MRSA藥

■抗MRSA薬の位置づけ

抗MRSA薬の開発も進み、2024年現在では6薬剤が使用できます(表2)。抗MRSA薬の説明に進む前に、抗微生物薬*全体のおさらいをしておきます。

抗菌薬は、抗微生物薬の一部であり、意味合いとしては、抗「細菌」薬です(図16)。抗MRSA薬は、もちろん抗菌薬ですが、少し特殊な位置づけになっており、広域抗菌薬と並ぶ特定抗菌薬の一つです。特定抗菌薬の明確な定義はありませんが、使用に際し注意が必要な特に定められた抗菌薬です。つまり、抗MRSA薬も使用に際して注意が必要であるということになり、原則としてMRSAによる感染症のみが適応となります。

*抗微生物薬の厳密な定義はありませんが、本稿では、抗ウイルス薬などまで含めた総称としています。

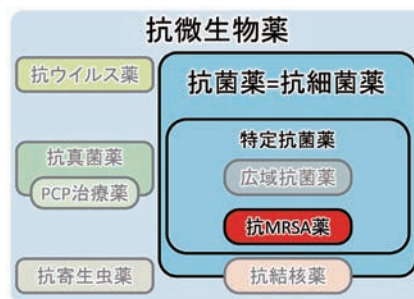


図16. 抗微生物薬における抗MRSA薬の位置づけ
抗MRSA薬は、抗菌薬の中の特定抗菌薬の一部です。

それぞれの特徴も説明しておきます。なお、説明の中で、抗MRSA薬に関する専門用語(☆を付けています)が出てきて分かりづらいかもしれませんが、文の流れを途切れさせないために、それらの用語解説は別途用意しました。

■抗MRSA薬のポイント(表2)

- 殺菌的☆か静菌的☆か：リネゾリドとテジゾリドは静菌的、その他は殺菌的（図17）。
- 投与経路：リネゾリドとテジゾリドは内服が可能、その他は静注のみ。
- TDM☆が必要か：グリコペプチド系薬（バンコマイ

表2 抗MRSA薬のまとめ

	殺菌性	TDM	内服	その他
バンコマイシン（VCM）	○	要	×	内耳障害、腎毒性、red man症候群
テイコプラニン（TEIC）	○	要	×	内耳障害、腎毒性、red man症候群
アルベカシン（ABK）	○	要	×	内耳障害、腎毒性
リネゾリド（LZD）	×	不要	○	骨髄抑制（特に血小板減少）
テジゾリド（TZD）	×	不要	○	
ダブトマイシン（DAP）	○	不要	×	肺感染症に使用できない

シン、テイコプラニン)とアミノグリコシド系薬(アルベカシン)はTDMが必要です。ともに、名称に「グリコ」がついて内耳毒性、腎毒性があることも共通しています。

□その他：ダブトマイシンは肺感染症に使用できません。

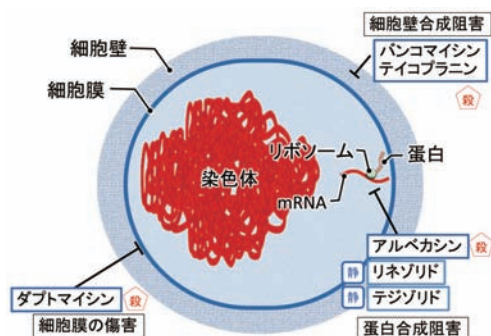


図17. 抗MRSA薬の作用機序

バンコマイシンとテイコプラニンは細胞壁合成阻害、ダブトマイシンは細胞膜の傷害、それ以外は蛋白合成阻害です。

■バンコマイシンとテイコプラニン

グリコペプチド系薬に分類され、殺菌的*な作用を示します。元祖・抗MRSA薬と言っても過言ではないバンコマイシンは、比較的耐性が起こりにくく、最も長くMRSA治療の第一線で使用されています*。名は体を表すかのごとく、「バン」と一撃です(図18)。ただ、バンコマイシンは、MRSAによく効く代わりに、人も傷つきますので注意が必要です。

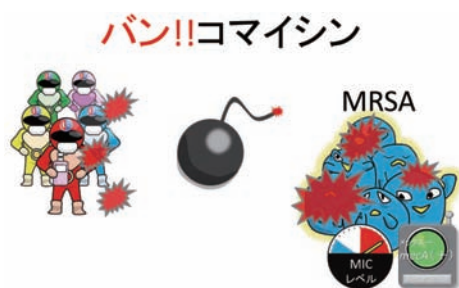


図18. 「バン」と一撃～元祖抗MRSA薬・バンコマイシン

最も長くMRSA治療の第一線で使用されているバンコマイシン。MRSAによく効きますが、人も傷つきますので、ご使用は慎重に。

*日本では、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)による感染症の報告は2023年時点でありません。ただし、バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant *Enterococci*, VRE)が問題となっています。

β -ラクタム系薬と同様に、細胞壁合成を阻害しますが、 β -ラクタム系薬とは標的が異なります。 β -ラクタム系薬がPBPに結合するのに対して、グリコペプチド系薬はD-Ala-D-Alaに結合します(図19)。使用時は治療薬物モニタリング(therapeutic drug monitoring, TDM)が必要で、有効性と副作用の指標としてトラフ*が重要になります。

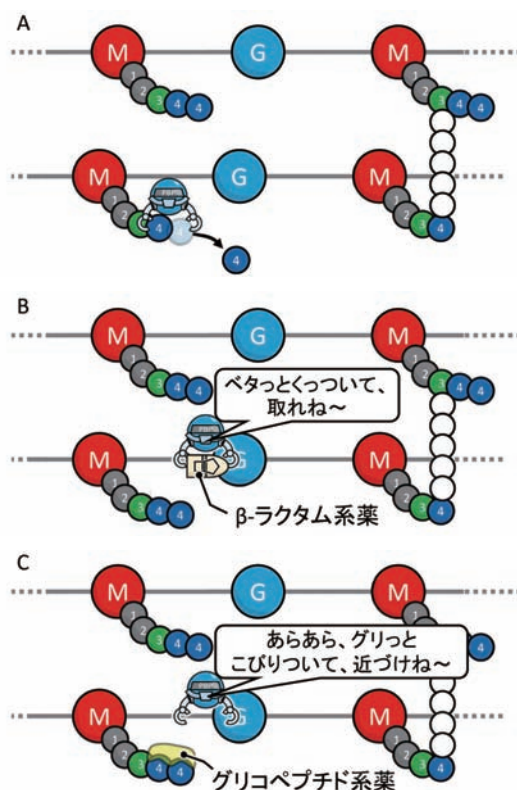


図19. β -ラクタム系薬とグリコペプチド系薬の相違

- A 抗菌薬がない状態～PBPはD-Ala-D-Alaを解離させ、L-LysとD-Alaの間にペンタグリシンの架橋を行います。
- B β -ラクタム系薬は、PBPに結合して、PBPとD-Ala-D-Alaの結合を阻害します。
- C グリコペプチド系薬は、D-Ala-D-Alaに結合してPBPとD-Ala-D-Alaの結合を阻害します。

■アルベカシン

アミノグリコシド系薬*の一つです。アミノグリコシド系薬の標的はリボソームの30Sサブユニットで、蛋白の合成を阻害します。蛋白合成阻害薬は、一般に静菌的*と言われますが、アミノグリコシド系薬は例外的に殺菌的*です。アミノグリコシド系薬は、薬剤によってスペクトルが大きく異なるという特徴を持ち、抗MRSA薬として使用できるのはアルベカシンのみです。せっかくですので、抗MRSA薬以外のアミノグリコシド系薬についても参考のために列挙しておきます(表2)。

グリコペプチド系薬と共通点が多く、バイオアベイラビリティ*はほぼ0、細胞内移行性も不良です。TDMが必要である点や、選択毒性*が低く、内耳障害・腎毒性という副作用がある点も共通しています。トラフ*とピーク*が重要で、それぞれ副作用と有効性の評価の指標になります。ただし、グリコペプチド系薬が時間依存性*であるのに対して、アルベカシンは濃度依存性*です。

*アミノ配糖体とも呼ばれます。

■リネゾリドとテジゾリド

オキサゾリジノン系薬に分類され、リボソームの

表3 代表的なアミノグリコシド系薬と使用用途別の分類

	略語	I群	III群	IV群	V群
		結核	緑膿菌	淋菌	MRSA
ストレプトマイシン	SM	○			
カナマイシン	KM	○			
アミカシン	AMK		○		
ゲンタマイシン	GM		○		
トブラマイシン	TOB		○		
スペクチノマイシン	SPCM			○	
アルベカシン	ABK				○

※II群はほとんど使用されないため、割愛しています。

50Sサブユニットに結合し、蛋白合成を阻害します。一般的な蛋白合成阻害薬と同様に、静菌的^{*}な作用を示します。他の抗MRSA薬と最も異なる特徴は、バイオアベイラビリティ^{*}が高いということです。つまり、静注だけでなく、内服も可能であるということになります。静注は、原則として入院しているときにしか使えませんが、内服が可能になることで、外来でも投与が可能になります。経口へのスイッチに適した薬剤です。また、同じオキサゾリジノン系薬内でも、若干の違いがあり、その最たるものは、骨髄抑制です。リネゾリドには骨髄抑制がありますが、テジゾリドにはありません。

■ダプトマイシン

環状リポペプチド系薬で、細胞膜を直接傷害します。作用機序としては、最も新しい系統の抗MRSA薬です。殺菌的で、抗MRSA薬の中では、副作用も比較的少ない方です。肺サーファクタントによって不活化されるという弱点があるため、肺の感染症には適応となりません。また、当初は耐性化しにくいと言われていましたが、耐性化の報告もありますので、適正な使用は必要です。

用語説明

☆殺菌的(殺菌性)・静菌的(静菌性)

殺菌的は文字通り菌を殺す能力、静菌的とは増殖を抑制するだけで菌を殺す能力がない(もしくは低い)ことを指しています。基準としては、菌数を99.9%減らす場合を殺菌的、それ未満を静菌的としています。ただし、数値はやや緩めに解釈されることもあります。

☆選択毒性

菌に対する毒性とヒトに対する毒性を考えたときに、菌にのみ選択的に毒性を示すかどうか、また、その選択性の高さを、選択毒性と呼んでいます(図20)。毒性とついていて悪そうな印象を与えますが、選択毒性は高いほど良く、低いほど悪いと言えます。抗MRSA薬の中には、選択毒性が低いものがあり、TDMを実施するなど、注意して使用する必要があります。

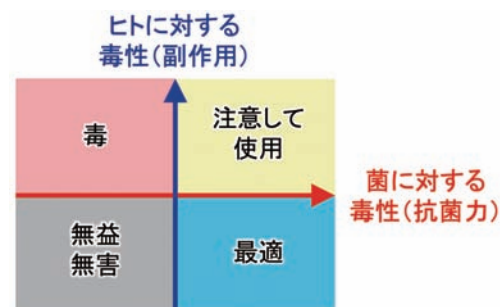


図20. 選択毒性の考え方

概念としては、「選択毒性＝菌に対する毒性/ヒトに対する毒性」で、菌に対する毒性が高いほど、また、ヒトに対する毒性が低いほど、選択毒性は高くなります。

☆治療薬物モニタリング(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)

薬物の血中濃度を測定し、最適な投与量を調整することで治療効果を最大化し、副作用を最小化する手法です。特にバンコマイシンなど治療域が狭い薬に適用されます。

☆トラフとピーク(図21)

トラフは定常状態における最低血中濃度、ピークは、組織分布が完了した時点における血中濃度です。最高血中濃度(Cmax)とピークは似ていますが異なります。

グリコペプチド系薬の場合、トラフが有効性と副作用の指標となり、バンコマイシンでは10~20 μ g/mL、テイコプラニンでは15 μ g/mLになるように投与量を調整することが推奨されています^{*}。

一方、アルベカシンは、トラフとピークが重要で、それぞれ副作用と有効性の評価の指標になります。平たく説明すると、トラフはできるだけ低く、ピークはできるだけ高く、ということになります。

トラフの測定は、次の投与直前(投与前30分以内)に採血すればよいので、比較的容易ですが、ピークの測定はやや煩雑です。アルベカシンの場合、ピークの測定は、点滴開始1時間後(30分で投与した場合、終了30分後)に採血を行います。そのような理由もあり、グリコペプチド系薬よりもアルベカシンはやや使いづらく、使用される機会は少なくなっています。また、腎機能によって用量調整が必要で、通常は24時間ごとの投与ですが、腎機能に応じて48時間ごとに投与する場合があります。つまり、ABKをABnormal Kidneyに使う場合にはABK48ですね。

^{*}本稿では、簡便のため従来の考え方を示しています。近年は、特に重症例の場合、臨床効果と安全性からAUC/MICによる用量調整が推奨されるようになっていきます。

☆時間依存性と濃度依存性(図21)

抗菌薬の有効性は、「有効濃度を上回っている時間の長さ」もしくは「血中濃度の高さ」のいずれかに依存することが知られています。前者を時間依存性、後者を濃度依存性と呼びます。前者の好例がグリコペチド系薬、後者の好例がアルベカシンです。どちらもTDMが必要な薬剤ですが、有効性の指標が異なります。

☆バイオアベイラビリティ(図22)

バイオアベイラビリティ(bioavailability, BA)とは、内服した際に、どれくらい体内に取り込まれるのか、静注した場合を100%として考えたときの割合で、生体利用率、生物学的利用能とも呼ばれます。BAが高いほど内服に適しています。抗MRSA薬のうち、リネゾリドとテジゾリド以外は、BAが0に近いので内服ができません。

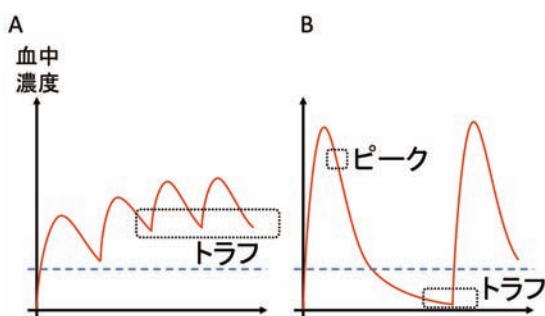


図21. グリコペチド系薬とアルベカシンではTDMの見べきところが異なる

グリコペチド系薬は時間依存性でトラフが有効性の指標になります(A)。一方、アルベカシンの場合には、トラフは副作用のピークは有効性の指標となります(B)。

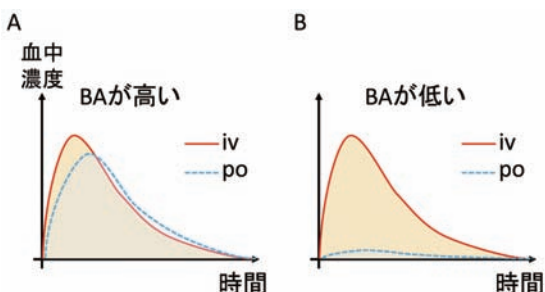


図22. バイオアベイラビリティ(生体利用率、生物学的利用能) 静注(iv)した際の利用率を100%としたときの内服(po)した際の利用率の割合(poでの利用率/ivでの利用率)で表します。図中の曲線下の面積がそれぞれの利用率になります。

参考

学術的な分類を眺める機会も少ないと思いますので、参考までに、ブドウ球菌がどのあたりに位置付

けられるのか表にしてみました(表4)。バチルス門(*Bacillota*)の代表的な細菌と比較してみると、ブドウ球菌は、レンサ球菌よりもバチルス属やリステリア属に近いことが分かります。



■細菌学的特徴

黄色ブドウ球菌のところに出てきましたが、腸球菌はレンサキューキン家の分家です。本家のA群溶連菌(*Streptococcus pyogenes*)やB群溶連菌(*S. agalactiae*)と姿はよく似ていますが、本家に比べて病原性は低く、庶民の仲間入りをした印象の細菌です(図23)。

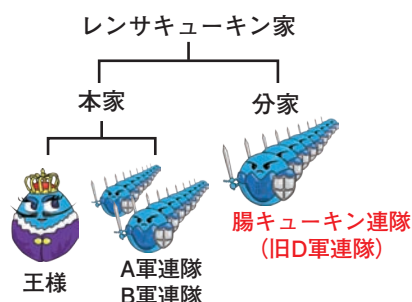


図23. 腸球菌の位置づけ

以前はレンサキューキン家のD軍に分類されていましたが、現在は、分家である腸キューキン家(*Enterococcus*属)になっています。

*キャラクター名として「群」を「軍」という表現にしています。

■地味で玄人好みの腸球菌

臨床的にしばしば分離される細菌ではありますが、病原性が低いため、地味というか、玄人好みの細菌です(あくまでも個人的な感想です)。糞便などから分離されるのは当たり前なので、そのような分離菌はほとんど見向きもされません。また、肺炎球菌や黄色ブドウ球菌は特定の菌種を指しますが、腸球菌は属レベルでひとくくりにされた呼び名で、分類上も「雑草」と同程度に扱われている気がします。属名の*Enterococcus*は、腸を表すenteroと球菌を表すcoccusの合成で、日本語でもまんまの訳になっています。連鎖状のグラム陽性球菌として、1900年代初頭から知られていましたが、当初は*Streptococcus*属(Lancefield分類*ではD群に相当)に分類されていま

表4 グラム陽性球菌の学術的な位置づけ

門	綱	目	科	属
<i>Bacillota</i>	<i>Bacilli</i>	<i>Caryophanales</i>	<i>Bacillaceae</i>	<i>Bacillus</i>
			<i>Listeriaceae</i>	<i>Listeria</i>
			<i>Staphylococcaceae</i>	<i>Staphylococcus</i>
		<i>Lactobacillales</i>	<i>Enterococcaceae</i>	<i>Enterococcus</i>
			<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>
			<i>Streptococcaceae</i>	<i>Streptococcus</i>
	<i>Clostridia</i>	<i>Eubacteriales</i>	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Clostridium</i>

した。1984年に*E. faecalis*と*E. faecium*として*Enterococcus*属に分類されました。耐熱性、耐塩性があり、乾燥にも強いといった、*Streptococcus*属よりも環境中での生息に有利な特徴を持っています。

現時点で80菌種**が知られていますが、ヒトに病原性を示す代表的な菌種は、*E. faecalis*と*E. faecium*がほとんどを占めます。どちらもfeces(糞便、ラテン語のfaex)に由来します。菌の名前とは言え、「金色のブドウ球菌」を意味する*Staphylococcus aureus*に比べ、若干残念な名前です。ともあれ、名は体を表すということで、糞便中からしばしば分離されるというイメージは痛いほど伝わります(図24)。それ以外の菌種として、かつて稀であった*E. casseliflavus*や*E. gallinarum*もVRE感染症の原因菌として近年増えています。尚、casselとflavusはともに黄色を、gallinarumは雌鶏を表します。

* Lancefield分類は、*Streptococcus*属の細胞壁の多糖体の抗原性による血清学的な分類です。前述のA群、B群もLancefield分類です。

**他の属に再分類されているものも含まれます。

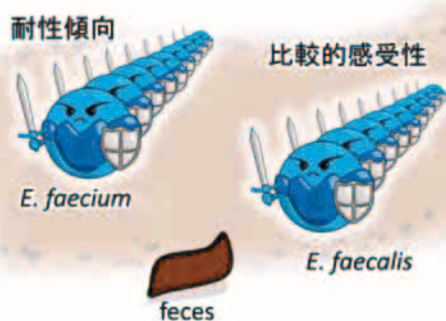


図24. 腸球菌と言えば・・・

両菌種とも、便を表す「feces」に由来します。属名も種名も糞便中から分離されやすいというイメージを伝えてくれます。*E. faecium*の方が耐性傾向が強く、VREも多くが*E. faecium*です。

■腸球菌はβ-ラクタム系薬に対する感受性が特徴的

腸球菌といえば、β-ラクタム系薬感受性の特徴がよく知られています。原則として、β-ラクタム系薬は、ペニシリン系薬<セフェム系薬<カルバペネム系薬の順に広域になるというヒエラルキーのようなものがあります。一般に、ペニシリン系薬が有効な菌種には、セフェム系薬も有効です。しかしながら、腸球菌はセフェム系薬にのみ自然耐性を示すため、ペニシリン系薬が有効であってもセフェム系薬が無効な場合があります。このように、腸球菌は、β-ラクタム系薬のヒエラルキーの原理の外側にあるちょっと変わった細菌です。同様に、ペニシリン感受性かつセフェム系薬耐性の性質を示す細菌として、*Listeria monocytogenes*が知られています。

バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant *Enterococci*)

■VREは青の大関

VREは文字通り、バンコマイシン耐性の腸球菌です。感染症の発生はそれほど増えていませんが、分離頻度が少ないながらも年々増加しています。また、治療にも難渋するということで、青の大関に位置付けています。

バンコマイシン(VCM)の耐性機序を理解するには、先に作用機序も知っておく必要があります。ということで、作用機序と耐性機序の説明に進みます。同じグリコペプチド系薬のテイコプラニン(TEIC)もほぼ同様です。

■バンコマイシンの作用機序と耐性機序

細胞壁の主成分であるペプチドグリカンの合成は、PBPが担当しています。PBPはペンタペプチドの末端のD-Alaを切り離し、L-LysとD-Alaの間にペンタグリシンの架橋を行います(図25A)。ところが、VCMなどのグリコペプチド系薬は、D-Ala-D-Alaにこびりついて、PBPの作用を邪魔します(図25B)。そこで、末端のD-AlaをD-Lac(もしくはD-Ser)に変更することで、VCMやTEICの結合を阻止します(図25C)。PBPは末端がD-Lac(もしくはD-Ser)に変化しても、本来の機能を発揮することができるため、グリコペプチド系薬に耐性になります(図25D)。

■アイテムゲット型と内蔵型の耐性遺伝子

バンコマイシン(VCM)に対する主な耐性遺伝子として、*vanA*と*vanB*が知られています。*vanA*は主にプラスミド性、*vanB*は主に染色体性です。つまり、プラスミド性はアイテムゲット型、染色体性は内蔵型と考えるとわかりやすいかもしれません。ただし、染色体性の*vanB*も腸球菌同士で伝達されることが知られています。*vanA*と*vanB*は、ともに、D-AlaとD-Lacを結合させる酵素です(図26)。

*頭文字が小文字で斜体は遺伝子名、頭文字が大文字で正体は蛋白質名を表しています。

■グリコペプチド系薬によって発現が誘導される

*vanA*も*vanB*も誘導型で、グリコペプチド系薬によって誘導されます。ただし、*vanA*はVCMとテイコプラニン(TEIC)の双方、*vanB*はVCMのみで誘導されます。*vanA*や*vanB*を持っていないか、もしくは持ってもVCMとTEICがない状況では、Ddl(D-Ala-D-Alaリガーゼ)がD-AlaとD-Alaを結合させます(図27①)。その後、MurF(UDPN-アセチルムラモイルトリペプチド-D-Ala-D-Alaリガーゼ)によ

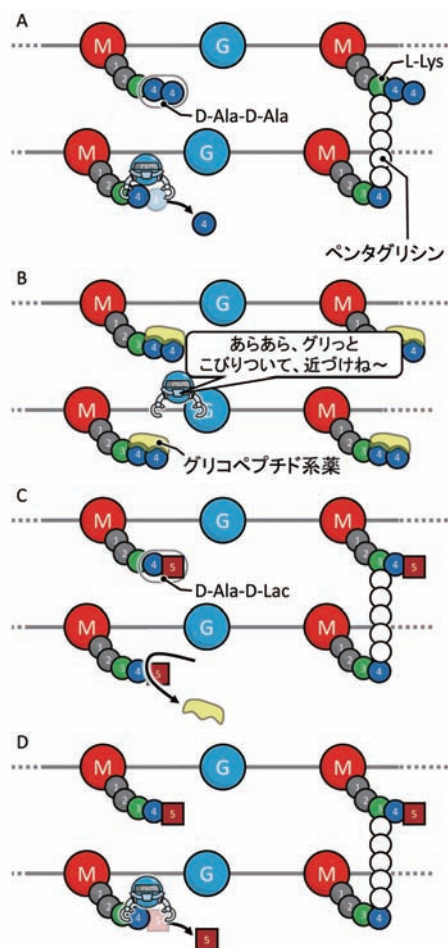


図25. グリコペプチド系薬の作用機序と耐性機序

- A 抗菌薬がない状態～PBPはD-Ala-D-Alaを解離させ、L-LysとD-Alaの間にペンタグリシンの架橋を行います。
B グリコペプチド系薬は、D-Ala-D-Alaに結合してPBPとD-Ala-D-Alaの結合を阻害します。
C D-Ala-D-Alaが、D-Ala-D-LacやD-Ala-D-Serなどに変化し、グリコペプチド系薬が結合できなくなります。
D D-Ala-D-Alaが、D-Ala-D-LacやD-Ala-D-Serなどに変化しても、PBPは本来の機能を発揮することができます。

て、N-アセチルムラモイルトリペプチドにD-Ala-D-Alaが結合し、N-アセチルムラモイルペンタペプチドが合成されます(図27②)。D-Ala-D-Alaを末端に持つ通常のN-アセチルムラモイルペンタペプチドが細胞壁の「横糸」に取り込まれます(図27③)。結果として、グリコペプチド系薬に感受性となります。

VanAは、Ddlに類似した機能を持っていますが、D-Alaの代わりに、D-Lacを結合させる酵素です。VanAは単独で機能するのではなく、VanS、VanRなどの一連の遺伝子群と共同で働きます。VanSはセンサー、VanRはレギュレーターです。VanSはVCMとTEICのどちらも感知することができます。まず、VanSがこれらの抗菌薬を感知し、リン酸化されます(図28①)。次に、VanSのリン酸基がVanRに転移することで情報が伝達され、リン酸化されたVanRがvanAを含む耐性遺伝子を誘導します(図28②)。誘導されたVanAはD-AlaとD-Lacを結合させます(図28③)。MurFが、N-アセチルムラモイルトリペプチ

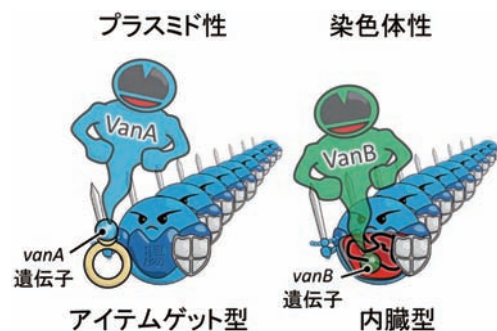


図26. アイテムゲット型と内蔵型のバンコマイシン耐性遺伝子
vanAは主にプラスミド性、vanBは主に染色体性です。プラスミドは受け渡しが容易なのでアイテムゲット型、染色体性の場合には元々組み込まれているので内蔵型に喩えています。ただし、染色体性のvanBも腸球菌同士で伝達されることが知られています。

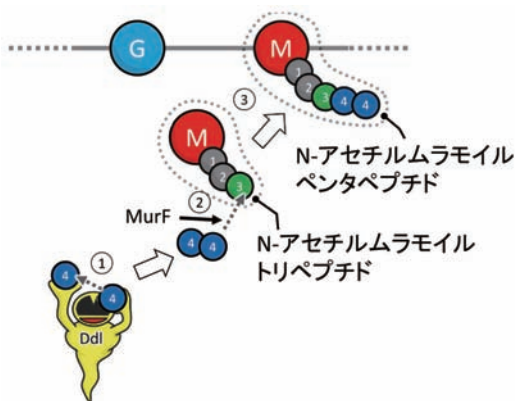


図27. バンコマイシンやテイコプラニンがない状況では…

- ①Ddl (D-Ala-D-Alaリガーゼ)がD-AlaとD-Alaを結合させます。
②MurF (UDP-N-アセチルムラモイルトリペプチド-D-Ala-D-Alaリガーゼ)が、N-アセチルムラモイルトリペプチドにD-Ala-D-Alaを結合させます。
③通常のN-アセチルムラモイルペンタペプチドが細胞壁の「横糸」に取り込まれ、バンコマイシン感受性の細胞壁の成分となります。

ドにD-Ala-D-Lacを結合させます(図28④)。このようにしてできたD-Ala-D-Lacを末端に持つ変異型のN-アセチルムラモイルペンタペプチドが細胞壁の「横糸」に取り込まれ、結果として、バンコマイシンが結合できない、バンコマイシン耐性の細胞壁の成分ができます(図28⑤)。

VanBの場合も同様ですが、センサーとレギュレーターが異なっており、それぞれ、VanS_B、VanR_Bと呼ばれています。VanAの場合と異なり、TEICには反応しないため、VanBタイプの場合にはVCMでのみ誘導されます(図29)。つまり、VCM耐性、TEIC感受性という結果になります。

■バンコマイシン耐性腸球菌の疫学

先述のように、D群Streptococcus属から、Enterococcus属に分類されたのは1984年で、そのわずか4年後、1988年にVREが初めて報告されました(分離は1986年)。1990年代以降、VREの報告が

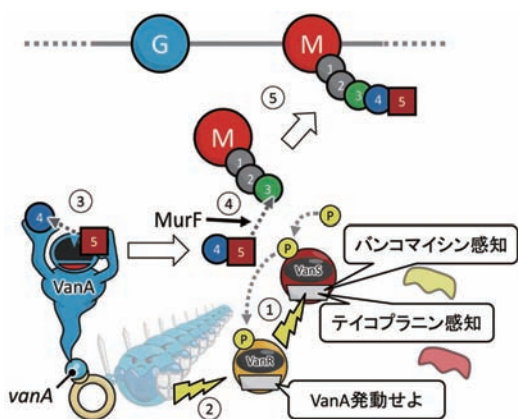


図28. VanAの場合は、・・・

- ① VanSがバンコマイシンまたはテイコプラニンを感じ、リン酸化が起こります。
- ② VanSのリン酸基がVanRに転移することで情報が伝達され、リン酸化されたVanRがvanAを含む耐性遺伝子を誘導します。
- ③ VanAはD-AlaとD-Lacを結合させます。
- ④ MurFが、N-アセチルムラモイルトリペプチドにD-Ala-D-Lacを結合させます。
- ⑤ D-Ala-D-Lacが末端にあるN-アセチルムラモイルペンタペプチドが細胞壁の「横糸」に取り込まれるため、バンコマイシンが結合できない、バンコマイシン耐性の細胞壁の成分ができます。

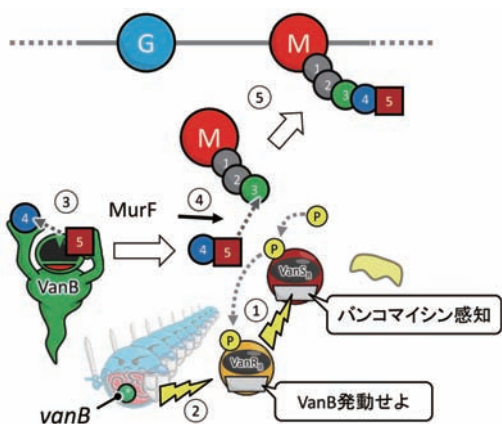


図29. VanBの場合は、・・・

- ① VanS_Bがバンコマイシンを感じます。テイコプラニンは感知できません。
- ② VanR_Bに情報が伝達され、VanR_BがvanBを含む耐性遺伝子を誘導します。
- ③～⑤の過程は、VanAの場合と同様です。

増えています。

腸球菌のみの分離頻度では、*E. faecalis*の方が*E. faecium*よりも多く、およそ2：1の割合です(表5)。しかしながら、VREのうちの多くが*E. faecium*で、*E. faecalis*はVREの10%未満です。また、病原性が低い分離されても必ずしも感染症の原因になっているとは限りません。VRE感染症が5類全数報告の対象となっているため、感染症の疫学も分かっていますが、感染症に限ってみても、VREの多くが*E. faecium*です。国立感染症研究所(2019年)のまとめによれば、VREの70%が*E. faecium*となっています。それ以外の菌種は、*E. casseliflavus*が9%、*E. faecalis*が6%、*E. gallinarum*が5%となっています。

2022年の院内感染対策サーベイランス(JANIS)の報告(入院部門)では、VREが分離されたことのある医療機関の割合は8.6%と、限られた医療機関で分離される傾向にあります。ほぼ100%の医療機関で分離されているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)とは対照的です。VCMの耐性率は、*E. faecalis*で0.006%、*E. faecium*で2.6%と、諸外国に比べ低率で、比較的稀な耐性菌であると言えます(表5)。しかしながら、施設差や地域差が多いことが知られており、VREの保有率が10%を超えるような施設や地域が報告されています。またVREの院内感染の事例もしばしば報告されており、一旦定着すると、取り除きにくいことから、今後の増加が懸念されています。日本では、2000年から2010年までは右肩上がり増加し、2009年、2010年は100を超えていましたが、その後若干減少し2011年から2019年までは年間100例を下回っていました。しかしながら、COVID-19が流行し始めた2020年の発生動向調査によると、135例と過去最高となり、2022年の速報値でも131例と高い水準となっています。COVID-19がどの程度影響したのか、因果関係は不明ですが、注目すべき耐性菌の一つとなっています。

表5 分離された各種腸球菌におけるVREの割合(2022年)

菌種	総数	VRE
<i>E. faecalis</i>	142,316	9 (0.006%)
<i>E. faecium</i>	65,363	1,686 (2.6%)

VREの基準は感染症法届出基準(バンコマイシンのMICが16 μ g/mL以上)を採用。括弧内は総数に占める割合(%)。なお、CLSI(M100-S22)では32 μ g/mL以上となっている。(文献9を基に作成)

■クローンによる集団発生

複数のクローンが知られていますが、ST17から派生したクローンが世界的に広がっていることが知られています。CC17と呼ばれる集団です。耐性機序はVanA型で、日本でもCC17による集団発生が複数報告されています。近年、複数の国で報告が増えている型は、ST1421という遺伝子型です。ST1421は、MLSTに用いる7遺伝子の1つであるを欠損するという特徴を持ち、*pstS* nullと呼ばれています。日本では、2022年に初めてST1421の分離の報告があり、青森で地域をまたいで流行した株であることが示されています。大阪地区では、非流行地域のある施設において施設内で多クローン性の集団発生が起こったことが報告されています。本事例の株は、全てCC17に属する*E. faecium*でしたが、MLSTでは6つ、PFGEでは10以上に分類されています(表6)。共通点として、*vanA*タイプの遺伝子群を持つ直鎖状プラスミドを保有していました。このプラスミドが、

多クローン性の集団発生に寄与した可能性が示唆されます。なお、プラスミドと言えば通常は環状ですが、この報告の場合には直鎖状であった点も興味深いところです。

表6 大阪地区の病院における多クローン性の集団発生事例で分離されたVREの遺伝子型

ST	<i>atpA</i>	<i>ddl</i>	<i>gdh</i>	<i>purK</i>	<i>gyd</i>	<i>pstS</i>	<i>adk</i>	PFGE型
17	1	1	1	1	1	1	1	G, H, J, *
78	15	1	1	1	1	1	1	F, I, K, N, *
203	15	1	1	1	1	20	1	D, *
363	15	1	1	39	1	1	1	E
555	4	1	1	1	1	1	1	A, B, C, L, *
1570	4	1	1	1	1	1	58	M

全て*vanA*タイプの遺伝子群を持つ直鎖状プラスミドを保有し、CC17に属する。

*はPFGE 型未定

(文献23を基に作成)

コラム

“遊びながら”学べるゲームの紹介

せっかくの機会ですので、「バイキッズ®カード」も紹介させていただきます(図1)。

図のように菌の性質、病気を起こす臓器、学術的な分類、病原性、薬剤耐性をシンボル化したカードで、遊びながら学べる優れたものです。

自分で書いたイラストですので、まさしく、「自画自賛」の産物ですが、ぜひ、一家に一セットいかがでしょうか。

また、無料で遊べるゲームも公開しています。現在、3つほどありまして、第一作は、

「Baikins War〜UIJIN」です(図2)。抗菌薬の使い方を誤ると、耐性菌が出現するといった本格的なゲームです。短いストーリーですのでお気軽にお試しください。

感染対策などの講習会にお使いいただいても構いません。もちろん、無料です。よろしければ、講習会の様子などをSNSに挙げていただくと光栄です。

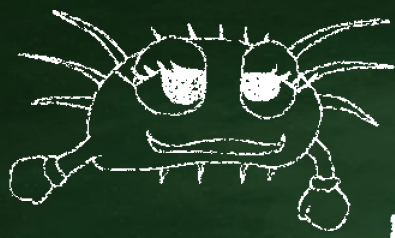


図1



図2

<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/bacteriology/b-online/kansenshow/baikinswar/>



第3章

庶民系の細菌②



月 日 () 日 直

腸内細菌目細菌 (Enterobacteriales)

■細菌学的特徴

腸内細菌と腸内細菌目がしばしば混同されて使われているので、先に区別しておきます(図1)。腸内細菌は、腸内にいる細菌(特に常在菌)全般を指す用語です。腸内細菌目の細菌も含まれますが、多くはそれ以外の嫌気性菌です。腸内細菌目は、大腸菌の仲間で、詳細は省きますが、通性嫌気性グラム陰性桿菌のうち、いくつかの共通点を有する細菌の分類で、必ずしも腸内にいるとは限りません。なお、腸内細菌科細菌は、科の上位分類である腸内細菌目(Enterobacteriales)の意味としても使われることがあります。なお、腸内細菌科細菌(Enterobacteriaceae)は、腸内細菌目(Enterobacteriales)の下位分類です。

通性嫌気性というのは、酸素を用いる好気的な条件(呼吸)、酸素を用いない嫌気的条件(発酵)の両方でブドウ糖を分解し、エネルギーを得る能力を持っていることを意味します(図2)。食事(エネルギー源やビタミンなど)にはあまりこだわりのないため、普通の培

地でもよく育つというのが特徴の一つで、腸内だけではなく、環境中でもしばらくは生息することができます。ブドウ球菌と同様、院内感染しやすい細菌です。

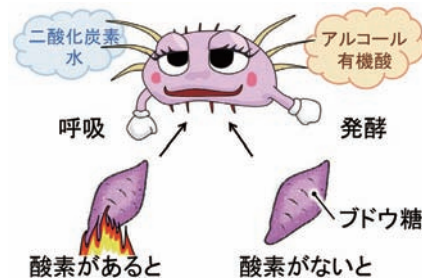


図2. 通性嫌気性とは?

酸素があるときには呼吸により、ないときには発酵により、ブドウ糖を利用することができる性質です。呼吸では完全燃焼するため二酸化炭素と水が、発酵ではアルコールか有機酸が発生します。

腸内細菌目に含まれる菌種は非常に多く、列挙しきれません。代表的な属名は、*Escherichia*、*Klebsiella*、*Salmonella*、*Shigella*、*Citrobacter*、*Enterobacter* ですが、中でも、*Escherichia coli* (大腸菌)と*Klebsiella pneumoniae* (肺炎桿菌)が重要です(図3)。

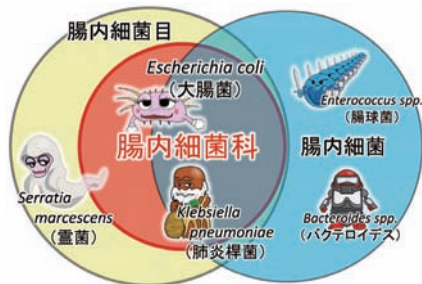


図1. 腸内細菌目、腸内細菌科と腸内細菌

腸内細菌目と腸内細菌科は学術的な分類の科の名称で、目が科の上位にあたります。一方、腸内細菌は腸内にいる常在菌の総称です。一部は重複しています。腸内細菌科の代表が大腸菌、肺炎桿菌です。腸内細菌科以外の腸内細菌目として霊菌などが、腸内細菌目以外の腸内細菌として腸球菌やバクテロイデスなどがあります。

■大腸菌(*Escherichia coli*)

腸内常在菌の一つですが、尿路感染症や感染性胃腸炎の代表的な菌種です。また、血液からの分離が最も多い菌種でもあります。大腸菌も、起こしやすい病気の種類によって、尿路病原性大腸菌や腸管病原性大腸菌(広義)などに分類されます。新生児の髄膜炎の原因菌としても、B群溶連菌(group B *Streptococcus*, GBS)に並んで有名です。

□尿路病原性大腸菌

尿路感染症を起こしやすい大腸菌は、尿路病原性大腸菌(Uropathogenic *E. coli*, UPEC)として知られています。大腸菌は、尿路感染症の原因菌として、ぶっ

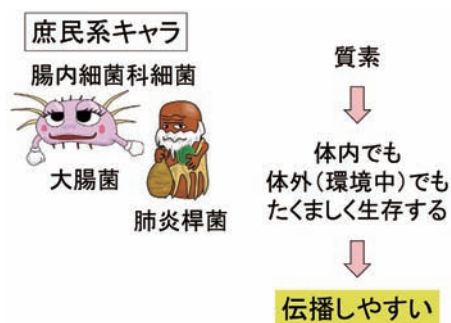


図3. 腸内細菌目細菌は庶民系

黄色ブドウ球菌と同様、大腸菌と肺炎桿菌は庶民系でとても質素です。そのため、体内だけではなく、栄養が少ない過酷な環境下でもたくましく生存することができます。そのような特徴が、伝播しやすさと関連している可能性があります。

なお、本題と関係ありませんが、肺炎桿菌は、大酒家に大葉性肺炎を起こすことが古くから報告されており、とっくりと大葉を持っています。

ちぎりの第一位です。特に、女性の場合、肛門と外尿道孔が近いので、腸内常在菌が膀胱炎を起こしやすいことが知られています。

□腸管病原性大腸菌(広義)

腸管病原性大腸菌の中で最も有名なものが、腸管出血性大腸菌(Enterohemorrhagic *E. coli*, EHEC)で、私のキャラでは、「ベロダシ」というベロを出した大腸菌として描いています(図4)。ご存知かもしれませんが、ベロ毒素(Verotoxin, VT)という腸管毒素を産生するというダジャレです。VTは細胞傷害性の毒素で、大腸の血管内皮を傷害することで、血便の原因となります。EHECよりも、O157(オー・イチ・ゴ・ナナ)の方が聞きなじみがあるかもしれませんが、大腸菌につけられた背番号の様なもので、O1から順番につけられています。特定の背番号の大腸菌がEHECであることが分かっています。もっと厳密に述べると、O157:H7など、Hも組み合わせて分類します。ちなみに、Oはリポ多糖(lipopolysaccharide, LPS)、Hは鞭毛の抗原性で、他にKという莢膜の抗原も知られています。新生児の髄膜炎を起こしやすいのはK1と呼ばれており、強そうな名前にビビってしまいそうです。

腸管病原性大腸菌としてはEHEC以外の、狭義の腸管病原性大腸菌(Enteropathogenic *E. coli*, EPEC)、腸管毒素原性大腸菌(Enterotoxigenic *E. coli*, ETEC)などがあります。ETECによる感染症はコレラに類似した症状を示し、旅行者下痢症の原因としてもよく知られています。

腸管病原性大腸菌の多くは、ヒトの常在菌ではなく外部からの侵入によるものです。特に、EHECの場合には、牛由来がほとんどと考えられます。



図4. ベロダシ

ベロ毒素を産生する大腸菌のキャラ名です。腸管出血性大腸菌(EHEC)とも呼ばれます。

■肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)

属名の語尾が-ellaとなっていますが、-ellaがつくものはグラム陰性菌です。つまり、「裸族」(正確には「え裸族」)は陰性菌です。クレブシエラ属は、大腸菌よりやや大型で、鞭毛を持ちません。*Klebsiella pneumoniae*が代表的ですが、*K. oxytoca*などもししばしば臨床的に分離されます。*K. pneumoniae*の和名は肺炎桿菌ですが、名前の割に市中肺炎の原因菌となることは少なく、肺炎での分離頻度は大腸菌や緑膿菌と同程度です。衛生状態などが改善されたために以前よりも減ったのかもしれませんが、アルコール中毒者の大葉性肺炎では注意すべき細菌の一つであるということで、キャラには、「とっくり」と「大葉」を持たせています(図3)。大腸菌と同様、菌血症や尿路感染症など多彩な感染症の原因となりうる細菌で、胆道感染症もよく知られています。また、多量のムコ多糖を産生する高粘稠性の菌株が高病原性と関連しているとされており、近年注目を集めています。

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌
(Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)
カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌
(Carbapenemase-producing *Enterobacterales*, CPE)

日本では頻度は低いながら、治療に難渋することのある細菌で、赤の大関に位置付けています。CREとCPEでは、状況によってインパクトが異なりますが、重複する部分もありますので併せて説明します。

■菌滅のカルバに抵抗する鬼

菌滅のカルバこと、カルバペネム系薬が開発された結果、どうなったでしょう。そう、カルバペネム耐性菌が誕生しました。モンスター系によく効く抗菌薬というのは、腸内の先住民ともいえる大腸菌や肺炎桿菌などの「腸民」にもよく効きます。つまり、モンスター系の感染症を治療しようとした結果、腸民が犠牲になってしまいます(図5)。もちろん、腸民もやられっぱなしではありません。反乱を起こし、鬼と化した(図6)。これが、CREやCPEと呼ばれるようになりました。CRE感染症は5類全数の対象となっています(表1)。

CREの判断は、上記の基準に沿えばよいので、比較的簡単です。難しいのは、CPEの方です。ここで、CREとCPEの相違について、簡単に説明しておきます。CREとCPEは完全には重複していません。図7に示すように、一部重複していますが、耐性の有無とカルバペネマーゼの有無で分けると4つに分類できます。

カルバペネム系薬とCRE/CPEの概要が分かったと



図5. カルバペネム系薬は先住民である腸民を犠牲にする「モンスターが出現しました。今から、カルバペネムを投下します」もし、あなたが腸民だったらどうでしょう。カルバペネム系薬は、モンスターによく効くだけではなく、先住民を犠牲にするということをお忘れなく。

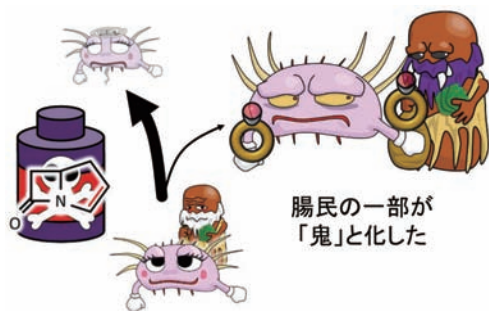


図6. モンスターを倒すためにカルバペネム系薬を使った結果…多くの腸内細菌は死滅しますが、一部の腸内細菌が生き残りました。これが、CREやCPEという鬼になりました。

表1 カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の報告基準*

腸内細菌目による感染症で、感受性が以下のいずれかを満たす場合
☐ MEPM $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ (ディスク $\leq 22\text{mm}$)
☐ IPM $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ (ディスク $\leq 22\text{mm}$) + CMZ $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ (ディスク $\leq 12\text{mm}$)

MEPM：メロペネム、IPM：イミペネム、CMZ：セフメタゾール

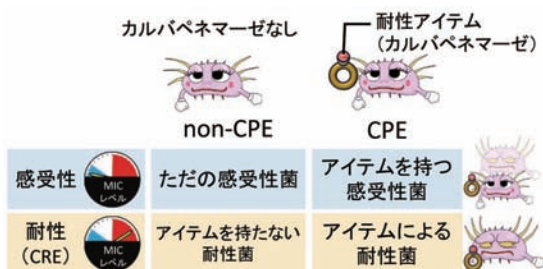


図7. CREとCPEはややこしい

カルバペネマーゼを持たず、カルバペネムに感受性の場合、ただの感受性菌です。カルバペネマーゼを持っている耐性菌は、CPEかつCREです。この2つだけなら話は簡単ですが、アイテムを持たない耐性菌、アイテムを持つ感受性菌がいます。ただし、アイテムを持つ感受性菌は、検査上の感受性なので注意が必要です。

ここで、次にカルバペネマーゼの解説に進みたいと思います。

■意味もなくビアドパにメロメロだ

「なんのこっちゃ」と言われそうですが、抗MRSA薬に引き続き、カルバペネム系薬の覚え方です。抗MRSA薬のようにおいしそうなおいがします。こちらは、教え子の一人が考えてくれた覚え方です。この場を借りて感謝申し上げます。

現在、注射用のカルバペネム系薬として日本で利用できるのはたったの5つしかないの覚えてしまおうという作戦です。意味もなく(イミペネム)、ビアドパに(ビアペネム、ドリペネム、パニペネム)、メロメロだ(メロペネム)(図8)。どうですか。ちなみに、内服のカルバペネム系薬として、テビペネム-ピボキシルがあります。また、海外ではエルタペネムも使えます。ファロペネムは、ペネム系薬で、カルバペネム系薬ではありませんが、スペクトルはカルバペネム系薬に近く、内服可能な広域抗菌薬です。尚、 β -ラクタム系薬は、語尾または語頭を見れば、ほぼ系統が分かります。ーシリンがつけばペニシリン、セフーもしくはーセフがつけばセフェム系薬、ーペネムがつけばほとんどがカルバペネム系薬です。

意味もなく	イミペネム	IPM
ビアー	ビアペネム	BIPM
ド	ドリペネム	DRPM
パパに	パニペネム	PAPM
メロメロだ	メロペネム	MEPM

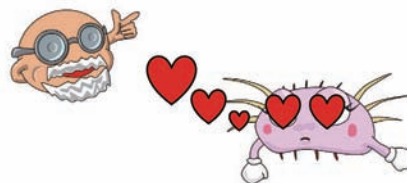


図8. カルバペネム系薬のおいしそうな覚え方

抗菌薬をすべて覚えるのは大変ですが、5つしかない注射用カルバペネム系薬ですので、語呂で「おいしく」身につけましょう。

■カルバペネムを分解する「BAD」な輩

カルバペネマーゼは、 β -ラクタマーゼの一種ですが、種類が多く、分類上はやや複雑です。今回は、CPEに関連したカルバペネマーゼに絞ってご紹介します。

Ambler分類は避けて通れませんので、簡単に説明しておきます。最も代表的な β -ラクタマーゼの分類で、活性中心の構造の類似性により大きくA～Dの4つに分類されます。活性中心の構造は、分解する基質ともある程度関連しており、例えば、Class Aが分解できるのは主にペニシリン系薬であるのに対し、Class Bはカルバペネム系薬を含むほとんどの β -ラクタム系薬を分解します。しかしながら、Class AやClass Dの中にもカルバペネム系薬まで分解できる酵素が知られています。したがって、カルバペネム系

Ambler分類

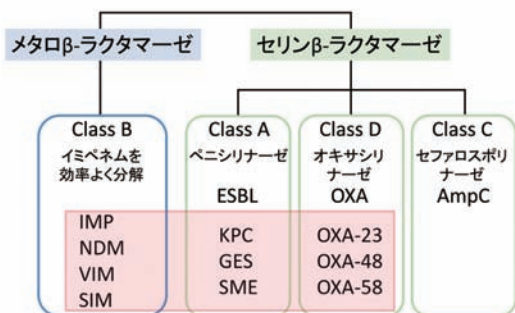


図9. カルバペネマーゼは「BAD」

Ambler分類で、カルバペネマーゼとして最も代表的なのは、Class Bのメタル型と呼ばれるものですが、Class AとDの中の一部もカルバペネマーゼです。つまり、「BAD」なカルバペネマーゼです。

薬を分解するβ-ラクタマーゼは、Class B、A、Dで、「BAD」です(図9)。これらのβ-ラクタマーゼは、腸内細菌目細菌だけではなく、緑膿菌を代表とするブドウ糖非発酵菌やバクテロイデスを代表とする嫌気性菌など、他のグラム陰性桿菌も保有しています。本稿では、特に、腸内細菌目によく知られているカルバペネマーゼとして、OXA-48とIMPを中心いくつかご紹介紹介します(図10)。



図10. CPEでよくみられるカルバペネマーゼ

日本で最も多いCPEは、IMP-6と呼ばれるClassBのカルバペネマーゼを持つ大腸菌や肺炎桿菌です。また、ClassDのカルバペネマーゼとしてよく知られているのはOXA-48です。

■OXA-48のセンターは悪女のセリン

アイドルグループのような名称ですが、OXA(オキサ)型と呼ばれるβ-ラクタマーゼの一種で、カルバペネム系薬を分解する能力を備えています。OXA型は、オキサシリン(oxacillin)を効率よく分解することによって由来します。Ambler分類ではClass Dに属します。アイドルグループばりに、不動のセンターが存在します。その名は「セリン」。魅了されそうな名前ですが、ご存知の通りアミノ酸残基です。センター(活性中心)がセリンであるタイプをセリン型β-ラクタマーゼと呼びます。

OXA型は200以上のバリエーション(亜型)が知られていますが、全てがカルバペネマーゼ活性を持つわけではなく、23、48、58 が代表的なカルバペネマーゼです。48に類似した181などもカルバペネマーゼ活

性を持ちます。

セリン型β-ラクタマーゼは、真核生物で見られるセリン型プロテアーゼの親戚のような酵素で、活性中心のセリンは、側鎖がヒドロキシメチル基(-CH₂OH)という構造をしており、末端のOHの部分β-ラクタム環と反応します(図11)。

実は、β-ラクタム系薬の標的であるペニシリン結合蛋白(PBP)も同様にセリンが活性中心にあり、β-ラクタム系薬が結合することでPBPの本来の機能である細胞壁の合成が阻害され、細菌が死に至ります(図12)。PBPの場合には、セリンとβ-ラクタム系薬は結ばれたまま添い遂げますが、β-ラクタマーゼの場合には、β-ラクタム系薬がセリンに惹きつけられ、骨抜きにされた後、放り出されます。つまり、振られてしまうわけですね。悪女です。

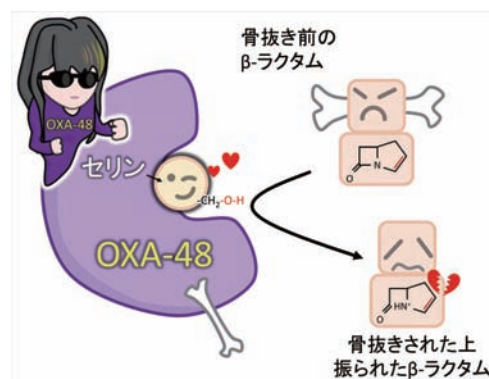


図11. セリン型カルバペネマーゼの代表 OXA-48

活性中心にあるセリンの側鎖(-CH₂-OH)がβ-ラクタム環と反応し、β-ラクタム系薬を骨抜きにします。セリンという魅力に取りつかれたβ-ラクタム系薬は、骨抜きにされた上、振られてしまいます。

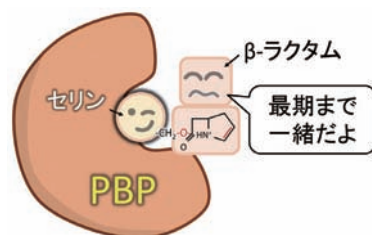


図12. ペニシリン結合蛋白(PBP)もセリン型β-ラクタマーゼと同じ構造

PBPも活性中心にセリンを持ち、β-ラクタム系薬と結合することでPBPの本来の機能である細胞壁の合成が阻害されます。ただし、β-ラクタマーゼと異なり、PBPのセリンとβ-ラクタム系薬は結ばれたまま、最期まで添い遂げます。

■ゲスなカルバペネマーゼ

腸内細菌目が産生する他のセリン型カルバペネマーゼとしては、Class AのKPC型とGES型がよく知られています。KPCは*Klebsiella pneumoniae* carbapenemaseの略で、名前の通り、肺炎桿菌から検出され、欧米に多いカルバペネマーゼです。日本ではほとんど報告がありません。GES型はGuiana extended-spectrumの略で、特に、GES-5産生株が比較的多

く検出されます。

■IMPはヘビメタの小悪魔

IMPは、イミペネム (imipenem) の略に由来しますが、奥が深い裏の意味も隠されています。imp(インプ)という西洋で知られる体調10cmほどの小さな悪魔です。カルバペネマーゼのIMPもある意味「悪魔」ですからね。Ambler分類ではClass Bに属します。Class Bは、活性中心に亜鉛イオンなどの金属イオンを持ち、メタロ型 β -ラクタマーゼとも呼ばれます。

セリン型 β -ラクタマーゼと同様、メタロ型 β -ラクタマーゼは真核生物で見られるメタロ型プロテアーゼの仲間です。セリン型のセリンの代わりに、金属イオンが β -ラクタム環と反応し、加水分解します(図13)。一般に、セリン型よりも基質が広く、強力です。そのため、ペニシリン系薬からカルバペネム系薬まで、効率よく分解することができます。まるで人を魅了するかのよう、ほとんど全ての β -ラクタム系薬を惹きつけ、骨抜きにします。まさに、ヘビメタの小悪魔です(図13)。

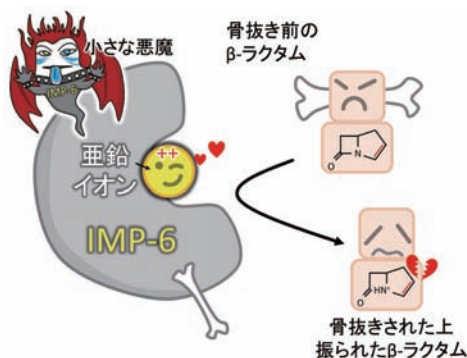


図13. IMP-6のセンター、亜鉛イオンはセリンより強力

セリン型のセリンと同様、活性中心の亜鉛イオンが β -ラクタム系薬を骨抜きにしますが、その力は一般にセリン型よりも強力です。ほとんどの β -ラクタム系薬を魅了する小悪魔です。ちなみに、imp(インプ)には小さな悪魔という意味があります。

腸内細菌目が産生する他のメタロ型カルバペネマーゼとしては、NDM型とVIM型がよく知られています。NDMはNew Delhi metalobetalactamaseの略で、最初に分離された都市(インドのニューデリー)の名称にちなんでいます。従来、メタロ型と言えば、ほとんどが環境菌である緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌が保有しているというイメージでしたが、NDM-1は常在菌である腸内細菌目細菌が保有しているということで、世界的に大きな衝撃となりました。VIM型は、Verona imipenemaseの略で、こちらも最初に分離された都市(イタリアのベローナ)の名称にちなんでいます。

NDM型やVIM型は、欧米ではKPCに次いで多くみられますが、日本では比較的稀です。日本のCPEが

持つカルバペネマーゼはほとんどがIMP-6ですが、グローバル化によって、勢力図は変わるかもしれません。IMP-6は、日本に多いというだけではなく、後述のように「隠れ鬼」としての特徴を持っています。

■普通の腸民のふりをしている隠れ鬼〜ステルス型CPE

CREは、カルバペネムに耐性を示す腸内細菌目細菌です。カルバペネムに耐性を示すということは、「 β -ラクタム系薬が全て使えない」ということとほぼ同義です。したがって、CREは菌滅のカルバさえも返り討ちにする最強の鬼と化した腸民と言えるでしょう。しかし、もっと怖いのは、普通の腸民のふりをして、知らないうちに近づく「隠れ鬼」の存在です(図14)。



図14. 隠れ鬼にご用心

ステルス型とは、CPEなのにCREではない、カルバペネマーゼというアイテムを持つ感受性菌です(図7参照)。検査上、感受性を示しますが、臨床的にはカルバペネムが効かない「隠れ鬼」的存在です。

OXA型同様に、KPC、GES、IMP、NDM、VIMも、アミノ酸の一部が変異したバリエーションがいくつも見つかっています。IMPの場合、特にIMP-1とIMP-6がよく分離されます。IMP-6産生株は、検査上、カルバペネムに耐性と判定されないことがしばしばあります。臨床的にも耐性でなければ問題ありませんが、治療上は耐性を示すことが問題です。しかも、密かに広がっている可能性があります。このように、CREの基準を満たさないCPEのことを「ステルス型CPE」と呼んでいます。日本独自の呼び方です。

ステルス型CPEは検査上での課題でもあります。特に、近年増加している基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(extended-spectrum β -lactamase, ESBL)産生菌との鑑別です。ESBL産生菌はペニシリン系薬とセフェム系薬に耐性を示しますが、カルバペネム系薬に感受性を示します。ただ、ステルス型CPEと異なり、ESBL産生菌は治療上もカルバペネム系薬に感受性を示します。ESBLは、セフェム系薬のうちセファロスポリン系薬を分解しますが、セファマイシン系薬は分解できません。つまり、ESBL産生菌は原則としてセファマイシン系薬に感受性を示します。一方、ステルス型CPEは、検査上カルバペネム系薬に感受性を示しますが、ほとんどの場合セファマイシン系薬に耐

性を示します。したがって、ESBL産生菌とステルス型CPEのセファマイシン系薬に対する感受性の相違が、ステルス型CPEを疑う契機となります(表2)。

腸内細菌目の耐性菌は、ESBLやCRE/CPEだけではなく、多様化、複雑化して増加しています。今後の動向にも引き続き注意が必要な耐性菌の一つです。

表2 ステルス型CPEの感受性パターン

	ESBL産生菌	ステルス型CPE	CRE
ペニシリン系薬	R	R	R
セファロスポリン系薬	R	R	R
セファマイシン系薬	S	R	R
カルバペネム系薬	S	S	R

※R: 耐性、S: 感受性

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase, ESBL)産生菌

赤の関脇である基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌をご紹介します。

ESBL産生菌には複数の菌種が含まれますが、前述のCRE/CPEと同様、ほとんどが腸内細菌目細菌、特に、大腸菌と肺炎桿菌です。AMRの中でも、ESBLは最も複雑です。できるだけ噛み砕いて説明するため、若干厳密性に欠ける部分がありますことをご容赦ください。

■β-ラクタム系薬のスペクトルとβ-ラクタマーゼの関係

β-ラクタム系薬は、抗菌薬の中でも最も種類の多いグループで、大まかに、ペニシリン系薬、セフェム系薬、カルバペネム系薬に細分化されます。構造上の相違もさることながら、臨床的に重要な相違はスペクトルとβ-ラクタマーゼに対する安定性です。一部の例外はありますが、ペニシリン系薬<セフェム系薬<カルバペネム系薬の順にスペクトルが広くなり、かつ、β-ラクタマーゼにも安定になります。

おおよそのスペクトルを理解するには、代表的な細菌をイメージするとよいでしょう。ペニシリン系薬は主に皇族系(特に肺炎球菌)、セフェム系薬は庶民系(特に腸内細菌目)、カルバペネム系薬はモンスター系(緑膿菌など)とロイド系(バクテロイデスなどの嫌気性菌)までカバーする、といった感じです(図15)。

β-ラクタマーゼは、基質特異性の観点から、ペニシリナーゼ、セフェマーゼ、カルバペネマーゼの3つに分類することができます。ペニシリナーゼはペニシリン系薬のみを分解します。セフェマーゼはペニシリン系薬とセフェム系薬を分解できますが、カルバペネム系薬を分解できません。カルバペネマーゼはペニシ

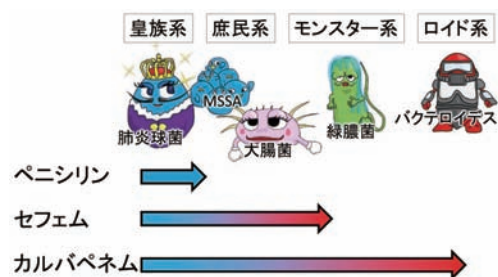


図15. β-ラクタム系薬のスペクトルのイメージ

β-ラクタム系薬のスペクトルを理解しやすくするために、まず、肺炎球菌、MSSA、大腸菌、緑膿菌、バクテロイデス(嫌気性菌の代表)の5つを指標にしてみましょう。ペニシリン系薬は肺炎球菌、セフェム系薬は肺炎球菌から大腸菌まで(一部は緑膿菌まで)、カルバペネム系薬は全てをカバーするイメージになります。図では表していませんが、ペニシリン系薬の一部は、緑膿菌や嫌気性菌をカバーします。

リン系薬~カルバペネム系薬まで、ほとんど全てのβ-ラクタム系薬を分解することができます。

今回のトピックであるESBLは、セフェマーゼと同一とは言わないまでも、臨床的に問題になっているセフェマーゼのほとんどはESBLです。では、ESBLとは何者なのか、もう少し詳しくご紹介します。

■ESBLはペニシリナーゼがセフェマーゼに進化したもの

厳密に説明すると異なりますが、元々はペニシリナーゼであったものが、突然変異によりセフェマーゼに進化したものである、と言えます(図16)。特に、ESBLが発見された当初はそうのように認識されていました。ESBLは、多くの型と亜型を含み、非常に複雑です。代表的なESBLとして、TEM、SHV、CTX-Mが知られ、しかも、それぞれ200~250程度の亜型があり、さらに増え続けています。

基本はペニシリナーゼ

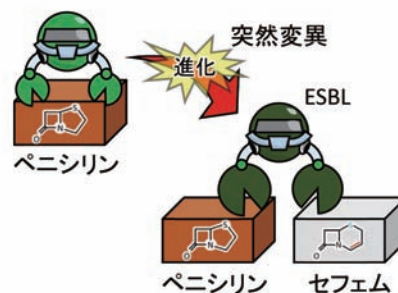


図16. ペニシリナーゼがセフェマーゼに進化

ESBLとは、元々ペニシリン系薬のみ分解していた酵素が、突然変異により、基質を拡張しセフェム系薬まで分解できるように進化したものです。

ESBLの理解を助けるために、基質であるセフェム系薬についてももう少し説明しておきます。セフェム系薬は、β-ラクタム系薬の中でも種類が多く、構造と活性の相違から、セファロスポリン系薬とセファマイシン系薬に分類されます*。また、世代によっても分類され、第一~四世代に分かれます。

*厳密にはオキサセフェム系薬もありますが、ここでは取り上げません。
セフェム系薬の特徴として、以下の2点は押さえておきたいところです。

セフェム系薬の特徴	
☐	腸球菌、リステリアには元々無効である。
☐	セファロスポリン系薬は嫌気性菌に弱い。

一般にペニシリン系薬よりもセフェム系薬の方がスペクトルは広いのですが、以上の2点においてはセフェム系薬の方がペニシリン系薬に劣る場合があります。

また、モンスター系である緑膿菌に対する作用は、第三世代の途中で分かれています。つまり、第一・二世代は抗緑膿菌作用なし、第四世代は抗緑膿菌作用ありですが、第三世代は、ないものとあるものが混ざっています(表3、図17)。

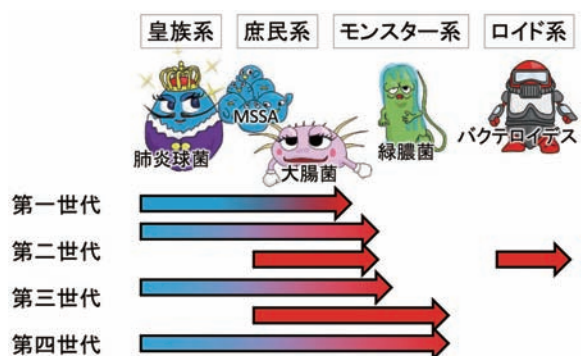


図17. セフェム系薬のスペクトルのイメージ

セフェム系薬は、世代によってスペクトルが異なるため、もう少し細かく分けてみます。第一～二世代は緑膿菌に対する効果(抗緑膿菌作用)がありません。第三世代は、抗緑膿菌作用があるものとないものがあり、抗緑膿菌作用があるものは、肺炎球菌などのグラム陽性菌をカバーできなくなります。第四世代は、第一世代と第三世代の良いところを足し合わせたスペクトルとなります。ただし、第二世代のセフメタゾールを除き、セフェム系薬は嫌気性菌が苦手です。

ESBLに話を戻すと、より正確にはESBLはセフェマーゼではなくセファロスポリナーゼです。なぜなら、ESBLはセファマイシン系薬の分解活性がほとんどないためです。このような理由から、ESBL産生菌に対して、セファマイシン系薬を使用するという選択肢も出てきます。

もう少し詳細なセフェム系薬の分類とスペクトルをご紹介します(表4)。

表4. セフェム系薬のもう少し詳細なスペクトル

菌	世代 代表薬	1	2	3			4	
		CEZ	CTM	CMZ	CTR _X	CAZ	SBT/CPZ	FMOX
MSSA		↓	↓					↓
<i>S. pneumoniae</i>		↓	↓					↓
<i>Streptococcus</i> spp.		↓	↓					↓
<i>E. coli</i>				↓				
<i>Klebsiella</i> spp.		↓	↓		↓			
<i>P. mirabilis</i>					↓	↓		
<i>H. influenzae</i>								
<i>M. catarrhalis</i>			↓	↓				
<i>Enterobacter</i> spp., <i>S. marcescens</i> , <i>P. vulgaris</i>							↓	
<i>Citrobacter</i> spp., <i>M. morganii</i>							↓	
<i>P. aeruginosa</i>					↓			↓
<i>Bacteroides</i> spp.			↓			↓		↓

略語は表3と本文を参照

全体を見て分かるのは、セフェム系薬はいずれも一般に、*Proteus mirabilis*、*Escherichiacoli*、*Klebsiella spp.*をカバーしていることです。頭文字をとって、PEKとも呼ばれますが、主に尿路感染症の原因菌となるような腸内細菌目の菌種です。

第二世代では、PEKに加えて、インフルエンザ菌やモラクセラにもスペクトルが拡大します。特に、モラクセラが産生する β -ラクタマーゼはペニシリナーゼですが、第一世代セファロスポリン系薬までは分解し、第二世代以降は分解されにくくなるためです。

第三世代になると、ほとんどの腸内細菌目をカバーします。前述のように、抗緑膿菌作用の有無はポイントの一つですが、表3で出てこなかったセフェム系薬として、スルバクタム/セフォペラゾン(SBT/CPZ)とフロモキシセフ(FMOX)があります。SBT/CPZのうち、SBTは β -ラクタマーゼ阻害薬で、CPZが抗菌活性の本体です。FMOXはオキサセフェムと呼ばれるもので、硫黄(S)が酸素(O)に置き換わったものです。双方ともバクテロイデスまでスペクトルが拡大しており、SBT/CPZはCAZ+CMZ、FMOXはCTR+CMZを組み合わせた感じのスペクトルになっています。

ただし、実際の使用に際しては、スペクトルだけではなく、組織移行性や半減期などの薬物動態も考慮する必要があります。

■ESBLの変遷～TEM型からCTX-M型へ

ESBLをもう少し理解するために、 β -ラクタマー

表3 セフェム系薬の分類と特徴および主要な抗菌薬

世代	抗緑膿菌作用	セファロスポリン系薬	セファマイシン系薬
第一世代	なし	セファゾリン(CEZ)	
第二世代		セフォチアム(CTM)	セフメタゾール(CMZ)
第三世代		セフォタキシム(CTX)	
		セフトリアキソン(CTR)	
	あり	セフトジジム(CAZ)	
第四世代		セフェピム(CFPM)	
未分類		タゾバクタム/セフトロザン(TAZ/CTLZ)	

ぜの代表的な分類法であるAmbler分類について復習しておきます(図9)。活性中心の構造により、クラスA~Dに分類されます。クラスA、C、Dは、活性中心がセリンになっており、セリン型と呼ばれます。クラスBの活性中心はセリンではなく、活性中心に亜鉛イオンなどの金属イオンを含んでいます。そのため、メタロ型もしくはメタロβ-ラクタマーゼ(MBL)とよばれます。活性中心の構造は、好適な基質にも影響し、クラスAは主にペニシリン系薬を分解するのでペニシリナーゼです。クラスAは、クラブラン酸やスルバクタム、タゾバクタムなどのβ-ラクタマーゼ阻害薬によって阻害されやすいという特徴を持ちます。ESBLのほとんどがクラスAに属します。

歴史的な変遷も理解の助けになります。ESBL産生菌の最初の報告は、1983年で、ヨーロッパで分離された*Klebsiella pneumoniae*から検出されたTEM型のESBLです。ただし、当時はまだESBLという言葉は使われていませんでした。続々とTEM型のセファロスポリナーゼが報告される中で、extended broad-spectrum beta-lactamases (EBS-Bla)という呼称を経て、extended spectrum beta-lactamases (ESBL)と呼ばれるようになったようです。

TEM型は、Ambler分類のクラスAに属するβ-ラクタマーゼで、以前から、ペニシリン系薬に加え、第一・二世セファロスポリン系薬の一部を分解する活性が知られていました。しかし、第三・四世代の分解活性は当初ありませんでした。1983年に報告されたTEM型は、TEM-3で、第三世代セファロスポリン系薬であるセフォタキシム(CTX)を分解する活性を有していました。まだ、カルバペネム系薬が登場する以前のことですから、大きな問題となったことが分かります。なお、TEM-3は、CTXを分解するという意味で、別名CTX-1とも呼ばれますが、CTX-M-1とは異なります。

日本では、東邦大学の石井らが1995年に初めてESBLを報告しました。これが、現在ESBLの主流となっているCTX-M型の最初の報告例でもあります。ただし、報告当時はToho-1と呼ばれていました。2007年にCTX-M-1が報告され、後にβ-ラクタマーゼが体系化される中で、Toho-1はCTX-M型に含まれることが判明し、CTX-M型に分類され、現在はCTX-M-44と呼ばれるようになりました。

CTX-M型は、それまでに報告のあったTEM型やSHV型とは大きくアミノ酸配列が異なっていたので、少なくともそれらと変異したものではないことは明らかでした。また、CTX-M型には、TEM型やSHV型のような進化前のペニシリナーゼが知られていません。つまり、CTX-M型は最初からセファロスポリナーゼであったということになります。したがっ

て、これまでの定義から厳密にいうと、ESBLではなく、クラスAのセファロスポリナーゼと呼ぶべきですが、スペクトルの共通性からESBLとして扱われています(表5)。以上の背景から、ESBLとは次のようなものであると認識されるようになりました。

表5. TEM型とCTX-M型が分解する基質の相違

		ESBL		
		TEM-1	TEM-3	CTX-M
ペニシリン系薬				
セファロスポリン系薬	第一世代			
	第二世代	↓		
	第三世代		↓	
	第四世代			↓
カルバペネム系薬				

ESBLの条件

- ☐ Ambler分類のクラスAに属する。
- ☐ ペニシリン系薬から第三・四世代のセファロスポリン系薬までを分解する。

なお、クラスAのうち、カルバペネム系薬まで分解できるGES-5やKPCのような酵素はESBLとは呼ばれません。

■β-ラクタマーゼ阻害薬により、セファロスポリン系薬が再び有効になる

CTX-Mとセファロスポリン系薬およびβ-ラクタマーゼ阻害薬の関係について整理してみましょう。まず、CTX-Mの活性中心にあるセリンがセファロスポリン系薬を魅了し、惹きつけます(図18A)。セリンの水酸基とセファロスポリン系薬のβ-ラクタム環が結合し、セファロスポリン系薬は骨抜き(β-ラクタム環が切断、開環)になります(図18B)。骨抜きになったセファロスポリン系薬は用済みとなり、骨抜きのまま放り出されます(図18C)。このようにして、CTX-Mによってセファロスポリン系薬は次々に骨抜きにされてしまいます。

ところが、CTX-Mの活性中心にあるセリンは、セファロスポリン系薬よりも、β-ラクタマーゼ阻害薬が大好きです。β-ラクタマーゼ阻害薬も骨抜きになりますが、セファロスポリン系薬のときと異なり、セリンはβ-ラクタマーゼ阻害薬を放り出すことができません。β-ラクタマーゼ阻害薬がセリンと結合したままなので、セファロスポリン系薬は難を逃れます。そして、セファロスポリン系薬は本来のターゲットであるPBPの活性中心にあるセリンに近づき、一生結ばれます(図19)。

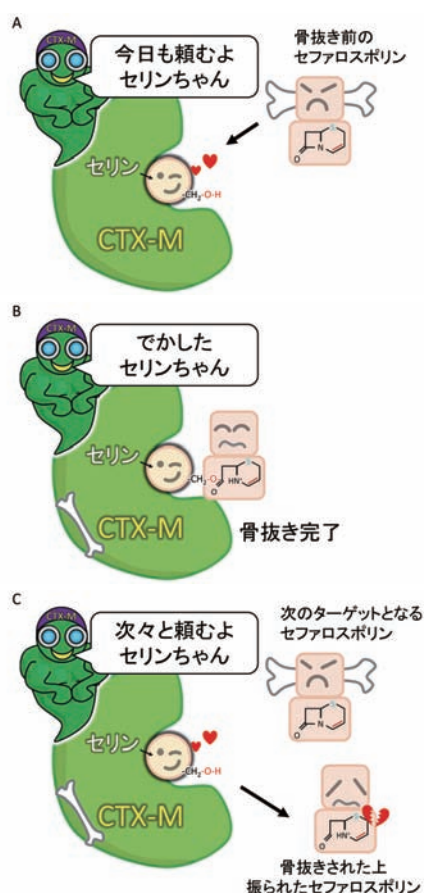


図18. CTX-Mは活性中心のセリンで、セファロスポリン系薬を骨抜きにする

- A CTX-Mの活性中心にあるセリンがセファロスポリン系薬を魅了し、惹きつけます。
- B セリンの水酸基と β -ラクタム環が結合し、骨抜き（ β -ラクタム環が切断、開環）になります。
- C 骨抜きになってしまったセファロスポリン系薬は、用済みとなり、放り出されます。セリンの目は、すでに、次のセファロスポリン系薬に向かっていきます。

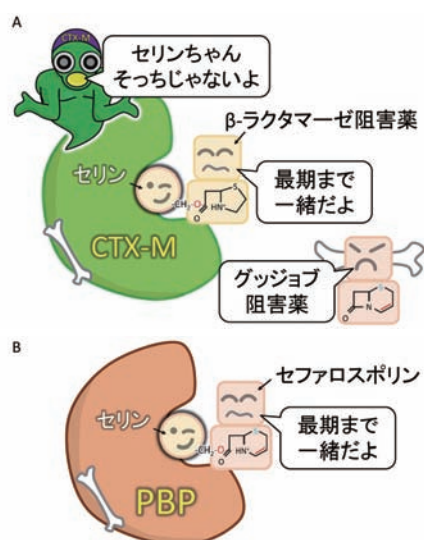


図19. ESBL産生菌における β -ラクタマーゼ阻害薬の活躍

- A CTX-Mの活性中心にあるセリンは、 β -ラクタマーゼ阻害薬と結合し離れません。したがって、セファロスポリン系薬は難を逃れます。
- B 難を逃れたセファロスポリン系薬は、PBPの活性中心にあるセリンに近づき、本来の役割を果たすことができます。

このように、ESBL産生菌に対しては、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合の β -ラクタム系薬も有効性が期待できます。ESBL産生菌に対して、カルバペネム系薬がしばしば使われますが、以下のような選択肢も考えられます。ただし、臨床的にはカルバペネム系薬の方が確実で、組織移行性や重症度を加味して選択することになります。

カルバペネム系薬以外でESBLに効果が期待できる β -ラクタム系薬

- ☐ タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC)
- ☐ タゾバクタム/セフトロザン (TAZ/CTLZ)
- ☐ セフメタゾール (CMZ)

■CTX-M-9Gはお手頃価格で増えていく

β -ラクタマーゼは、1アミノ酸違いでも亜型に分かれるため、CTX-Mは250以上の亜型が知られていますが、ある程度一括りに編成することができます。そのような大きな一括りをグループやサブファミリーと呼んでいます。例えば、CTX-M-9-likeという表記はサブファミリーの名称で、その一括りをグループとしてCTX-M-9Gと呼んだりします。CTX-Mの場合には、1G、2G、8G、9Gの4つのグループに分けることができます(表6)*。

中でも、近年増加しているのが、9Gです。

表6 CTX-Mのグループ

グループ	主要な亜型
CTX-M-1G	1, 10, 12, 15, 22, 23など、
CTX-M-2G	2~7, 20など
CTX-M-8G	8, 25, 26など
CTX-M-9G	9, 13, 16, 17, 19, 21, 24, 27など

*25Gを8Gとは別にして5つに分類することもあります。

ESBLはプラスミド伝達性で、同種もしくは近縁種間での受け渡しが可能です。耐性遺伝子は、当然ながら、抗菌薬存在下では、保有している方が保有していない場合に比べて有利です(図20)。しかし、プラスミドを持つにはそれなりの維持費がかかりますので、なくても何ん自由なく暮らしている大腸菌にとって、プラスミドは不要です。むしろ維持費がかかる分、どちらかというと邪魔な存在です(図21)。微生物が環境などに適応するために必要な経費をフィットネスクストとも呼びますが、プラスミドを持つことは通常フィットネスクストが高く、不要になった場合、生存にとって不利に働きます。そのため、選択圧がない環境では、プラスミドを持たない大腸菌の方が増えやすくなり、徐々にプラスミドを持つ大腸菌の割合は減少するはずですが、ところが、特定の大腸菌と特定の耐性遺伝子は相性が良いことが知られており、ST131という遺伝子型とCTX-M-9Gの組み合わせでは、

フィットネスクストが低く抑えられています。つまり、ST131はCTX-M-9Gをお手頃価格で入手し、維持することができるということになります(図22)。MLSTのST131という遺伝子型の大腸菌では、70%がCTX-M-9Gを保有していることが報告されています。中でも、*fimH30*という線毛をもつST131は、CTX-M-27との相性が良いと言われています。しかも、キノロン耐性に関与する遺伝子に変異があり、キノロン耐性も多く含まれます(図23)。



図20. ESBLを持っているとセファロスポリン系薬があっても生き残ることができる

ESBLを持っていない大腸菌は、セファロスポリン系薬によって死滅させられます。一方、ESBLを持っている大腸菌は、セファロスポリン系薬による攻撃に耐え、生き残ることができます。

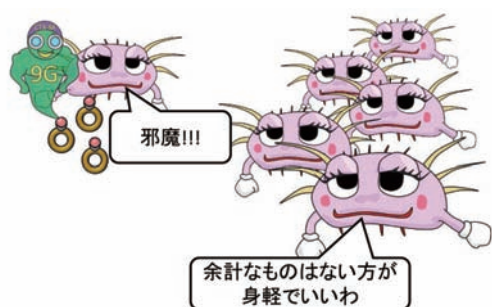


図21. 選択圧がない環境では耐性遺伝子は負担になる
プラスミドの保有には維持費がかかります。なくても何ん自由なく暮らしている大腸菌にとって、プラスミドは邪魔な存在です。そのため、プラスミドを持たず、身軽な大腸菌の方が増殖しやすくなります。

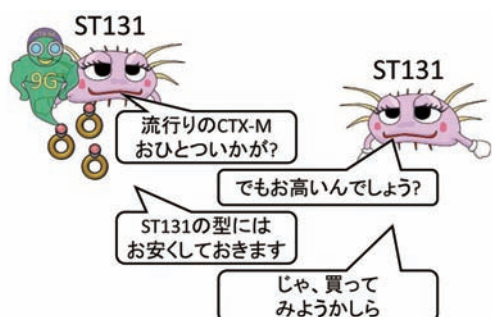


図22. ST131の中で広がるCTX-M-9G

大腸菌の遺伝子型ST131とESBLの耐性因子CTX-M-9Gの組み合わせは、フィットネスクストが低く、お手頃価格でやり取りできるため、ST131の間で流行しています。

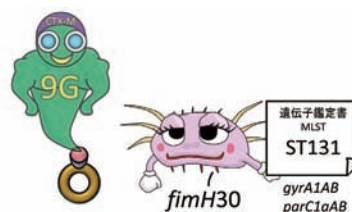


図23. 特殊な大腸菌が、CTX-M-9Gと密接な関係に

ST131の中でも、*fimH30*という線毛をもつ大腸菌は、CTX-M-9Gの一つであるCTX-M-27との相性が良いと言われています。しかも、キノロン耐性も多く含まれます。

fimH30: 線毛の種類

gyrA1AB, *parC1aAB*: キノロン耐性に関連する遺伝子の変異

■耐性の腸内細菌目細菌の動向と課題

耐性の腸内細菌目細菌の動向を図24に示します。CREは低いところでほぼ横ばいですが、キノロン耐性、第三世代セファロスポリン耐性は年々増加傾向にあることが分かります。厳密にESBLを全ての株で調査しているわけではありませんが、第三世代セファロスポリン耐性のほとんどはESBL産生菌であると考えられます。腸内細菌目細菌は、名前の通りに腸内に定着し、増殖しやすいことから、ESBL産生菌も一旦定着すると排除されにくい可能性が考えられます。また、グラム陽性の黄色ブドウ球菌同様、腸内細菌目細菌も庶民系のため質素で栄養がない環境中でもたくましく生存することができます。このような特徴が、院内での伝播に関係していると考えられます。先の説明のように、抗菌薬による選択圧がなくても、耐性遺伝子を保有しやすくなっていることが、ESBL産生菌が増加しやすい理由の一つかもしれません。

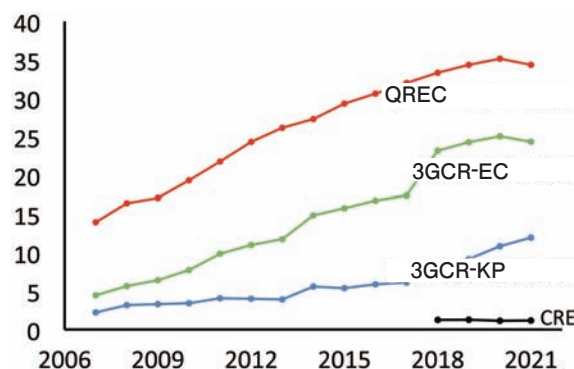


図24. 大腸菌・肺炎桿菌の耐性菌の動向

COVID-19の影響か、2021年は一部低下傾向にありますが、キノロン耐性、第三世代セファロスポリン耐性は年々増加傾向にあります。第三世代セファロスポリン耐性のほとんどがESBL産生菌であると考えられます。

QREC: キノロン耐性大腸菌

3GCR-EC: 第三世代セファロスポリン大腸菌

3GCR-KP: 第三世代セファロスポリン肺炎桿菌

CRE: カルバペネム耐性腸内細菌目細菌

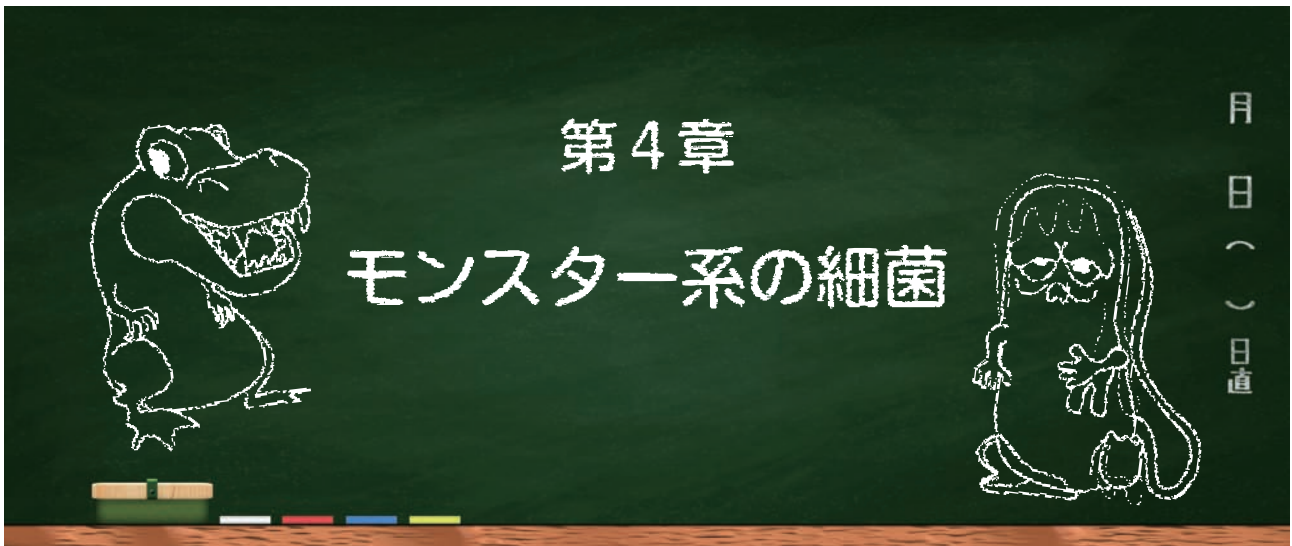
薬剤耐性菌全般に関して、今後の動向が気になると思いますが、最近の話題として、COVID-19の他の感染症への影響が報告されています。日本人はマスクの着用にあまり抵抗がなく、また、多くの方が医療現

場でなくともこまめな手指のアルコール消毒を継続されているようです。そのため、飛沫や接触で感染するインフルエンザが減少したことは実感されていると思います。もちろん、インフルエンザの流行がそれだけで説明できるわけではありませんが、薬剤耐性菌の動向にも変化があり、COVID-19が影響しているようです。ただし、その影響は正も負もあります。例えば、MRSAやペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillinresistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP)は減っている一方、増加している耐性菌もあります。JANISのデータによると、COVID-19の影響か、2021年のキノロン耐性大腸菌や第三世代セファロスポリン耐性大腸菌は減少に転じましたが、これは見かけだけの可能性があります。なぜなら、検査数自体が減っていて適切に検出できていない可能性もあるためです。一方、第三世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌は明らかに増加し続けています(図25)。同じ腸内細菌目であっても、その動向はやや異なるようです。このことは、増加の原因が、大腸菌と肺炎桿菌とで異なる可能性を示しているのかもしれませんが。抗菌薬の使用量や感染対

策など、様々な要因が考えられますが、正確な理由はよくわかっていません。いずれにしても、今後も動向には注意が必要でしょう。

Category 1	Category 2	Category 3
患者数・分離数ともに減少	患者数・分離数ともに増加	患者数減少 分離数増加
<i>S. aureus</i> , MRSA <i>S. pneumoniae</i> , PRSP	3GCR-KP	<i>E. coli</i> , 3GCR-EC <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> , CRPA
感染制御の影響 マスクの着用など	抗菌薬の使用 院内伝播	検査数の低下
 黄色ブドウ球菌 肺炎球菌	 肺炎桿菌	 大腸菌 緑膿菌

図25. COVID-19の他の感染症への影響
理由が解明されたわけではありませんが、COVID-19が薬剤耐性菌に正にも負にも影響しているようです。感染対策の徹底やマスクの着用が功を奏したのか、MRSAやPRSPは減っている一方、第三世代セファロスポリン耐性の肺炎桿菌は増加しています。
PRSP：ペニシリン耐性肺炎球菌
3GCR-KP：第三世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌
3GCR-EC：第三世代セファロスポリン耐性大腸菌
CRPA：カルバペネム耐性緑膿菌



緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)

■細菌学的特徴

モンスター系の代表と言えば、「グリーンモンスター」こと、緑膿菌です。ピオベルジン(蛍光のような緑)やピオシアニン(青緑)と呼ばれる病原因子を産生するため、膿が緑色になります。ちなみに、属名のPはサイレントで、シュードモナスと読みます。

細菌学的には、グラム陰性桿菌、ブドウ糖**非**発酵菌と呼ばれる細菌に含まれます。発酵ができませんので、主に、酸素を使ってブドウ糖を燃やすことでエネルギーを作り出しています*。したがって、ほぼ好気性と同義です。この特徴は、生息する環境にも影響します。腸の中は既に大腸菌等の先住民が酸素を使い果たしているので、嫌気状態になっており、本来緑膿菌の棲み家としては不向きです。一方、飢餓に耐えるため、あまり栄養のない環境でも生息できます。また、湿ったところが好み。したがって、湿気の多いシンクやトイレ等の水周り環境に潜伏しています。感染症対策上、環境整備が重要な理由です。環境中で生き抜く上で重要なことは、他の微生物との縄張り争いです。

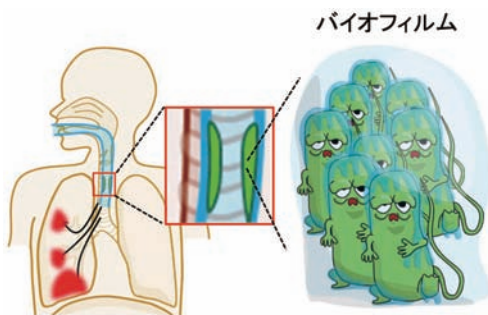


図1. バイオフィルム

細菌が寄り集まって、多細胞生物のようにふるまいます。バイオフィルムができることでより難治化します。

ペニシリンが元々ペニシリウムというカビ(真菌)が産生していることからわかるように、環境では、カビが菌の増殖を抑制する物質を産生しています。緑膿菌は環境に適応するために、ペニシリンなどの抗菌物質に抵抗する能力を獲得したのです。

また、緑膿菌をただの「単細胞」と侮ってはいけません。緑膿菌は寄り集まって、あたかも多細胞生物であるかのようにふるまうことがあります。ただでさえ防御力の高い緑膿菌ですが、合体することでさらに強化されます。かの有名な「バイオフィルム」です(図1)。

バイオフィルムを形成すると除去が難しく、耐性菌発生の母地になっていることが指摘されています。しかも、抗菌薬が中まで浸透しにくくなるため、抗菌薬の効力が発揮できなくなります。さらに、定数感知機構(quorum sensing)という仕組みによって、攻撃力もアップします。quorumとは、多数決を取るとき等の一定数のことで、この定数を感じ取るシステムです。アシルホモセリンラクトン(AHL)という物質を産生し、お互いにコミュニケーションを取っています。AHLの濃度を感じることによって、仲間の数を把握します。AHLはポジティブフィードバックによって指数関数的に増加し、AHLがある閾値を越えた時点で、病原因子の遺伝子発現のスイッチが入るという仕掛けになっています。

*ただし、厳密には、硝酸還元という方法(嫌気呼吸と呼ばれる)でもエネルギーを作り出すことができます。

■臨床的特徴

基本的には、日和見感染の病原体で、特に、抗菌薬使用中の菌交代症が典型的な感染症です。モンスター系に分類したのは、抗菌薬に抵抗性を示すということもありますが、ブドウ球菌などの庶民系に比べて「レアキャラ」である、という点も挙げられます。もし、町内にモンスターが出現したら大変な事態であること

は想像に難くありませんよね(図2)。ただし、近年の医療の高度化等によって、レアキャラの出現が増えてきていることが問題になっています。ゲームでは珍しいともてはやされますが、こちらは登場してほしくないレアキャラです。



図2. 緑膿菌が検出されるということは・・・

緑膿菌は元々レアキャラなので、町内にモンスターが出現したようなものだと考えるといいでしょう。

通常のペニシリン系薬などに一次耐性を示すのに加えて、耐性を獲得する能力も高いので、複数の抗菌薬に抵抗性を示すこともあります。

緑膿菌が感染しやすい条件を、語呂合わせで考えてみました。PseudomonasのMONASを使って、

M : Moisture(湿潤環境)

O : Oxygen(酸素), Opportunistic(日和見主義)

N : No immunity(免疫低下)

A : Antibiotics(抗菌薬)

S : Surface(表面)

です。これらの条件を整理して見てみましょう。

●抗菌薬による常在細菌叢の破綻+免疫低下が契機になる

大腸菌や嫌気性菌などの常在細菌叢は、いわば本来ヒトの中に棲みついている先住民です。常在細菌叢はヒトから栄養や快適な環境を享受するだけではなく、win-winの関係で、よそ者の侵入を防いでくれています。たとえば、大腸菌などの酸素を使ってエネルギーを得る常在細菌は、緑膿菌が大好きな酸素を使い果たしてしまうことで緑膿菌のつけいる隙を与えません。大腸菌は、好気と嫌気の両刀使いなので、酸素を使い果たしても生きていけます。このような理由で、もとも免疫系は、常在菌に対して寛容となっています。

一方、緑膿菌などのよそ者には容赦ありません。緑膿菌は、元々、環境中で十分に満足しているわけですから、わざわざ危険を冒してヒトの体に侵入することはありません。ところが、常在細菌叢の破綻+免疫低下(特に好中球減少)という条件がそろうことで、感染が成立しやすくなります。

●創傷や体内に留置される異物は定着の場を提供する

熱傷後の緑膿菌感染は以前からよく知られています。熱傷部も、局所的に免疫がおよびにくくなっているに加えて、創傷部感染の治療のために広域抗菌薬を使用することがあり、結果として、緑膿菌のような耐性菌が選択されることになります。また、カテーテルや気管内チューブなどの生体内人工物には免疫が及びにくいので、緑膿菌の生息に適した環境を提供することになります。気管内チューブの中は、適度な温度と湿度が保たれており、緑膿菌が生息するのにぴったりの環境となっています。COPDなどの慢性肺疾患でも同じような理由で、肺の荒廃が進むと緑膿菌の感染を起こしやすくなります。エタノールや次亜塩素酸ナトリウム等の消毒薬には感受性ですが、洗浄や消毒が行き届きにくい部分から分離されることがあります。洗浄不十分な洗浄不十分な内視鏡等からの多剤耐性緑膿菌(MDRP)の分離が報告されています。

■治療

緑膿菌は、通常のペニシリン系薬に対して一次耐性を示しますが、抗緑膿菌作用のある抗菌薬として、ピペラシリン、タゾバクタム/ピペラシリン、セフトアジジム、第四世代セファロスポリン系薬、カルバペネム系薬、キノロン系薬、アミカシンなどが知られています。セフトアジジムは、第三世代セファロスポリン系薬ですが、同じ第三世代でもセフトリアキソンには抗緑膿菌作用がないというのがポイントです。

以上の抗菌薬の多くは、いわゆる「広域抗菌薬」です。モンスターを倒すために、先住民が犠牲になっていることを理解した上で使用する必要があります(図3、表1)。

また、近年、タゾバクタム/セフトロザンという世代に分類されないセフェム系薬が登場しました。さらに、多剤耐性を示す場合には、コリスチンも考慮します。

緑膿菌以外のモンスターについてもご紹介しておき

表1 抗緑膿菌作用のある抗菌薬

	MSSA	大腸菌	緑膿菌	バクテロイデス
タゾバクタム/ピペラシリン	○	○	○	○
セフトアジジム	×	○	○	×
第四世代セファロスポリン系薬	○	○	○	×
カルバペネム系薬	○	○	○	○
キノロン系薬	○	○	○	×

ます。アシネトバクター*Acinetobacter*とステノトロホモナス*Stenotrophomonas maltophilia*です(図4)。これらを勝手にモンスターズ・ビッグ3と呼んでいます。



図3. 広域抗菌薬を使用するということは…
モンスター(緑膿菌)だけではなく、先住民(常在細菌)を犠牲にするということを意味します。

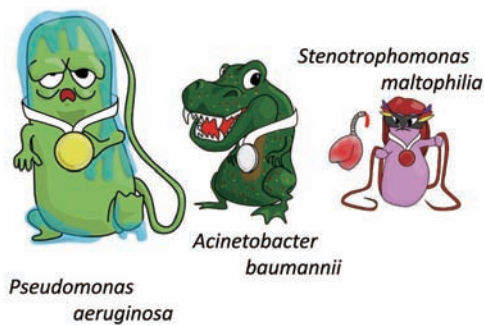
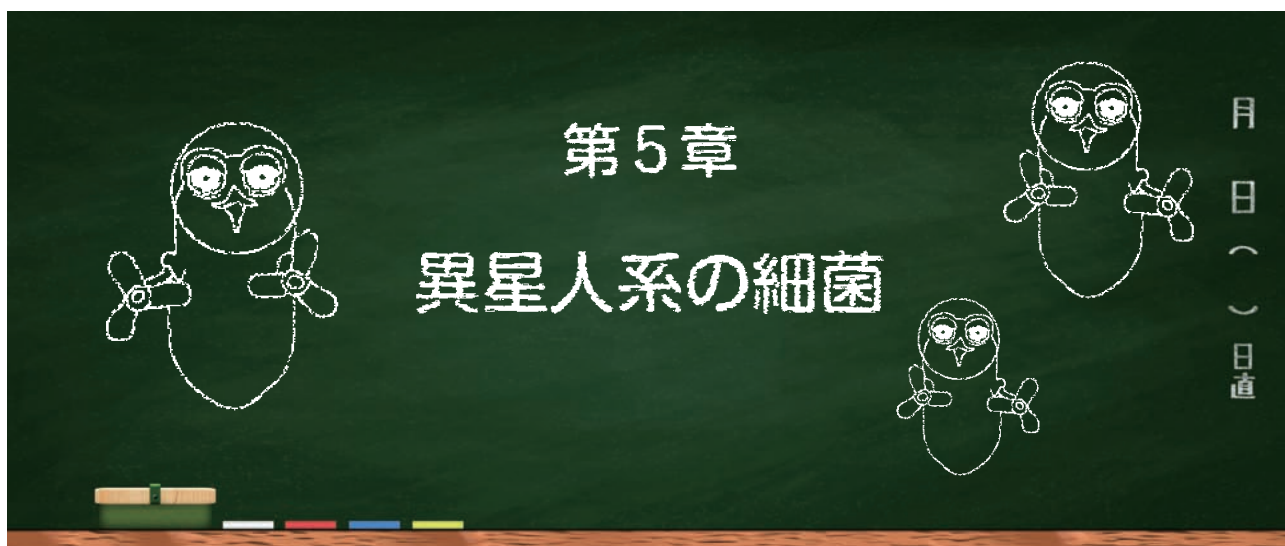


図4. モンスターズ・ビッグ3
臨床的に問題となりやすいモンスターたち

アシネトバクターは、「動く(cineto)」の否定形“a+cineto-”と「細菌」を意味する“-bacter”の合成による属名で、鞭毛を欠き、運動性がない細菌であることに由来します。アシネトバクターもモンスターのキャラクターですが、イラストで尻尾を描いていないのはそのような理由によります。ちなみに、緑膿菌は、一本の尻尾(単毛性鞭毛)を持っていますので、イラストでもきちんと表現しています(ドヤ顔)。アシネトバクターは、92種が知られており、臨床的にも様々な菌種が分離されますが、最も多いのは*A. baumannii*で、多剤耐性化も問題となっています。日本での報告はまだ少数ですが、欧州の一部では緑膿菌よりも深刻な問題となっています。

*maltophilia*の種名は、マルトースをブドウ糖よりも早く強く好氣的に分解し利用することに由来します。maltoseのmaltoと好きという意味の-philieでmaltophiliaです。アシネトバクター以上にレアですが、カルバペネム系薬に自然耐性を示す手ごわい相手です。他の日和見感染症と同様、菌交代症として分離され、菌血症や出血性肺炎の原因となることが知られています。元々宿主の状態が悪い場合も多く、予後不良です。特に出血性肺炎の進行は急速で、致死率も極めて高いことが報告されています。



ディフィシル菌 (*Clostridioides difficile*)

■細菌学的特徴

異星人系の代表格です。異星人である理由は序章の「菌をキャラクターで理解する」をお読みくださいというところですが、もう一度説明しておきましょう。ガホーケイ星からやってきたガホーケイ星人です。ガホーケイ星＝芽胞形成・・・。気を取り直してまいりましょう。

異星人系の中でもディフィシル菌に絞ってお話ししますが、その前に、芽胞形成菌について一通り説明しておきます。

臨床的にはクロストリジウム属とバチルス属が重要で、いずれもグラム陽性桿菌に分類されます。なお、ディフィシル菌は、かつて、*Clostridium* 属に分類されていましたが、他の *Clostridium* 属菌とは系統的に異なることが指摘され、正式名称は、*Clostridioides difficile* に変更されました。

芽胞というのは、ただの「芽」ではなく、耐熱構造となっており、100℃までは耐えることができます。高圧蒸気滅菌(オートクレーブ)の2気圧、121℃という条件は、芽胞形成菌の滅菌を目的として作られたものです。熱だけではなく、アルコールなどの一部の消毒薬に抵抗性を示すという点も厄介なところです。ディフィシル菌の消毒に次亜塩素酸ナトリウムが用いられるのはそのような理由によるものです。高温や低栄養状態など、厳しい生息環境に追い込まれたときに芽胞を形成します。芽胞は非常に丈夫な殻で、芽胞の中に自分の重要なパーツを収納します。芽胞の状態では増殖できませんが、長期にわたって生息し続けることができます。再び環境がよくなると、発芽して増殖する、ということです。

芽胞を形成する以外に、それぞれ特異的な毒素を産

生するという特徴もあります。ディフィシル菌の場合には、下痢の原因となるCD毒素A、Bを産生します。迅速診断の抗原としても用いられます。CD毒素A、Bに加え、近年、第三の毒素とも呼ばれるバイナリートキシンを産生する株が注目されています。通常の株よりも病原性が高いことが報告されています。バイナリートキシンを産生する特定の型として、リボタイプ(RT)027やRT078等が知られています。

■臨床的特徴

抗菌薬投与中の菌交代症として起こる抗菌薬関連下痢症や偽膜性腸炎などのディフィシル菌関連下痢症(*C. difficile* associated diarrhea, CDAD)を起こします。ディフィシル菌は、健康な人の腸内にも生息していると考えられています。しかしながら、健康な腸内では、先住民である大腸菌やバクテロイデス等の腸内細菌が本菌の増殖を抑制していますので症状を呈しません。しかし、抗菌薬の投与によって、先住民が死滅すると、本菌が異常増殖し、CD毒素を産生するため、下痢を引き起こします(図1A-C)。CD毒素A、Bには、大腸粘膜の細胞を傷害する作用があり、下痢はむしろ菌を排出するための正常な反応とも言えます。偽膜性腸炎の偽膜は、大腸を内視鏡で観察したときにみられる膜状構造物で、菌や白血球、剥がれ落ちた粘膜細胞で構成されています。容易に剥がれ、本物の膜ではないという意味で「偽膜」と呼ばれます。

診断には、便中のCD毒素の検出、もしくはCD毒素を産生するディフィシル菌の分離によります。なお、CD毒素を産生しないディフィシル菌もいるため、ディフィシル菌を検出したのみでは、診断できません。便中のCD毒素が検出できなかった場合には、分離した菌からのCD毒素の産生を確認することが重要です。また、ディフィシル菌が有する抗原(GDH)を検出する方法もありますが、毒素産生の有無はわか

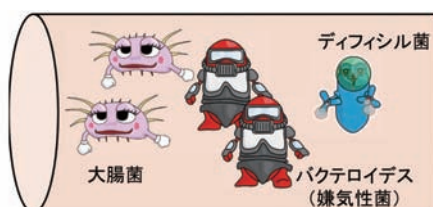


図1A. 正常な腸の中

町民である大腸菌やバクテロイデスたちのお陰でディフィシル菌は暴れずに細々と過ごしていました。

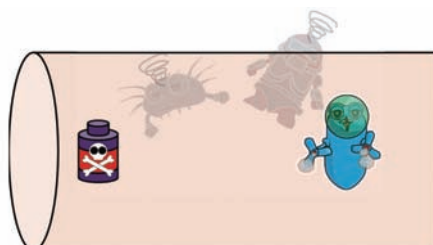


図1B. 抗菌薬を投与すると・・・

町民である大腸菌やバクテロイデスなどが死滅します。

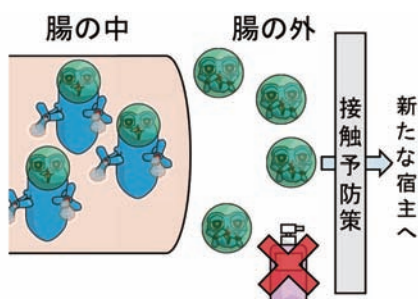


図1C. 町民がいなくなると・・・

ディフィシル菌が増加しCD毒素を産生し始め、下痢を起こします。下痢で外に出ると、芽胞を形成し、アルコール消毒が効かない状態となります。こうして新たな宿主を探して旅に出ます。アルコール消毒が効かないため、それ以外の接触予防策が重要になります。

らないため、GDHのみ陽性の場合の解釈には注意が必要です。また、CD毒素が陽性であっても、下痢などの症状がなければ治療の対象とはなりません。便の性状としてブリストル便形状スケールが用いられます(表1)。ブリストル便形状スケール5以上であることが重要です。

感染予防策として、下痢症状が続いている間は、接触予防策が必要です。CD毒素が検出されても、下痢がない場合には原則として接触予防策を解除し、標準予防策のみとします。

■治療

第一選択はメトロニダゾールで、第二選択はバンコマイシン経口投与です。バンコマイシンは内服してもほとんど吸収されないで、腎毒性などの副作用はほとんど出ません。メトロニダゾールは点滴でも使用可能です。無症候性保菌者には原則として治療を行いません。もう一つの選択肢として、2018年に承認されたフィダキソマイシンがあり、難治例や再発例で使用されます。重症や反復性のCDADに対しては、CD毒素Bに対するモノクローナル抗体(ベズロトクスマブ)も利用可能です。

表1 ブリストル便形状スケール

	硬 ←				→ 軟		
スケール	1	2	3	4	5	6	7
性状	コロコロ	硬い	やや硬い	普通便	やや軟らかい	泥状	水様

参考文献

- 金子幸弘. 染方史郎の楽しく覚え好きになる 感じる細菌学×抗菌薬(じほう)
- Antimicrobial Resistance : Tackling a crisis for health and wealth of nations. UK, December 2014.
- Dancer SJ. Importance of the environment in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acquisition : the case for hospital cleaning. Lancet Infect Dis 2008. 8(2) : 101-13.
- Munoz-Price LS et al. *Acinetobacter* infection. N Engl J Med 2008. 358(12) : 1271-81.
- Weber DJ et al. Role of hospital surfaces in the transmission of emerging health care-associated pathogens : norovirus, *Clostridium difficile*, and *Acinetobacter* species. Am J Infect Control 2010. 38(5 Suppl.1) : S25-S33.
- Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. J Hosp Infect 2007. 65(Suppl.2) : 50-4.
- Markogiannakis A et al. Cross-transmission of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal strains causing episodes of sepsis in a trauma intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2008. 29(5) : 410-7.
- 佐伯 康匠, 他. 【何が同じで、どこが違う?現場向けESBL産生菌・CRE(CPE)対策】 Important ESBL産生菌・CRE(CPE)対策のための3 大知見 両耐性菌の共通・相違の視点から 定義と分類の最新知見 現場で必須の知識・役立つ知識. 感染対策ICT ジャーナル. 2019. 14(3) : 189-94.
- 厚生労働省院内感染対策事業サーベイランス. 全体. 検査部門.
<https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html>
- Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2018. 62(10) : e01076-18.
- Ubukata K et al. Occurrence of a beta-lactam-inducible penicillin-binding protein in methicillin-resistant *staphylococci*. Antimicrob Agents Chemother. 1985 May ; 27(5) : 851-7.
- 肉用牛農場のシガ毒素産生性大腸菌保有状況調査
<https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/kekka/gyuniku/stec/01.html>(2021年7月8日アクセス)
- Namikawa H et al. Clinical characteristics of bacteremia caused by hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary hospital. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019 Sep ; 95(1) : 84-8.
- 厚生労働省. 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版
- MRSA感染症の治療ガイドライン作成委員会編. MRSA感染症の治療ガイドライン 改訂版2019.
- Uttley AH et al. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet. 1988 Jan 2-9 ; 1(8575-6) : 57-8.
- Leclercq R et al. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. N Engl J Med. 1988 Jul 21 ; 319(3) : 157-61.
- Oren A et al. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. Int J Syst Evol Microbiol. 2021 Oct ; 71(10).
- Quintiliani R Jr et al. Conjugal transfer of the vancomycin resistance determinant *vanB* between enterococci involves the movement of large genetic elements from chromosome to chromosome. FEMS Microbiol Lett. 1994 Jun 15 ; 119(3) : 359-63.
- 感染症法に基づくバンコマイシン耐性腸球菌感染症の届出状況、2019年.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/vre-m/vre-idwrs/10325-vre-210423.html>
- 公開情報 2020年1月～12月 年報(全集計対象医療機関) 院内感染対策サーベイランス 検査部門【入院検体】.
https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2020/3/1/ken_Open_Report_202000.pdf
- Saito N et al. Interhospital transmission of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Aomori, Japan. Antimicrob Resist Infect Control. 2022 Jul 23 ; 11(1) : 99.
- Fujiya Y et al. Transmission dynamics of a linear *vanA*-plasmid during a nosocomial multiclonal outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a nonendemic area, Japan. Sci Rep. 2021 Jul 20 ; 11(1) : 14780.
- カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症.
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou/11/01-05-140912-1.html>
- Naas T et al. Beta-Lactamase DataBase (BLDB) – Structure and Function. J Enzyme Inhib Med Chem. 2017, 32(0), 917-9.
- 石井 良和. 基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 2 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)産生菌. モダンメディア. 2007. 53(4) : 98-104.
- Knothe H et al. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*

- ae and *Serratia marcescens*. 1983. 11(6) : 315-7.
28. Jarlier V et al. Extended broad-spectrum beta-lactamases conferring transferable resistance to newer beta-lactam agents in *Enterobacteriaceae* : hospital prevalence and susceptibility patterns. Rev Infect Dis. 1988. 10(4) : 867-78.
29. Philippon A et al. Extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 1989. 33(8) : 1131-6.
30. Matsumura Y et al. CTX-M-27- and CTX-M-14-producing, ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* of the H30 subclonal group within ST131 drive a Japanese regional ESBL epidemic. J Antimicrob Chemother. 2015 ; 70(6) : 1639-49.
31. Shimono N, et al. An outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections following thoracic surgeries occurring via the contamination of bronchoscopes and an automatic endoscope reprocessor. J Infect Chemother. 2008 ; 14(6) : 418-23.
32. Araoka H et al. Risk factors for mortality among patients with *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia in Tokyo, Japan, 1996-2009. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010 May ; 29(5) : 605-8.
33. 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会. *Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症診療ガイドライン

お知らせ

2点お知らせです。1つ目は、テキスト第2弾「染方史郎の 続 感じる細菌学 耐性菌&真菌編(じほう)」を上梓することになったことです(図)。冊子と合わせてご覧いただければと思います。2つ目は、恒例のお楽しみプレゼント付きアンケートです。ウェブアンケートにご回答いただいた方の中から抽選で、拙著または「バイキンス®カード」をそれぞれプレゼントいたします。抽選は、著者が責任を持って実施いたします。二次元コードもしくは直接URLを入力してご応募ください。締め切りは、2024年10月31日正午とします。



<https://redcap.med.omu.ac.jp/redcap/surveys/?s=9H473DERR777YY79>



謝辞

本冊子のもととなった感染対策ニュースでは、3年間にわたり、3シーズン計15回の連載をさせていただきました。読者アンケートでは、「認定の勉強に役立った」「ずっと連載してほしい」といった嬉しいコメントをいただき、いつも執筆の励みにしておりました。また、冊子化にあたり、丸石製薬の担当者様とは何度もオンライン会議を開きましたし、当教室の秘書にはいつも最初に原稿に目を通してもらい、丁寧に校正していただきました。こうした関係者の皆様のご支援なくしては今回の冊子化はなかったと思います。そして、いつも協力をいただいている教室員、冊子や著書が出るたびに一緒に喜んでくれる家族にも、この場を借りて感謝申し上げます。ありがとうございました。



丸石製薬ホームページ <https://www.maruishi-pharm.co.jp/>

【お問い合わせ先】

丸石製薬株式会社 学術情報部

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中 2-4-2 TEL. 0120-014-561