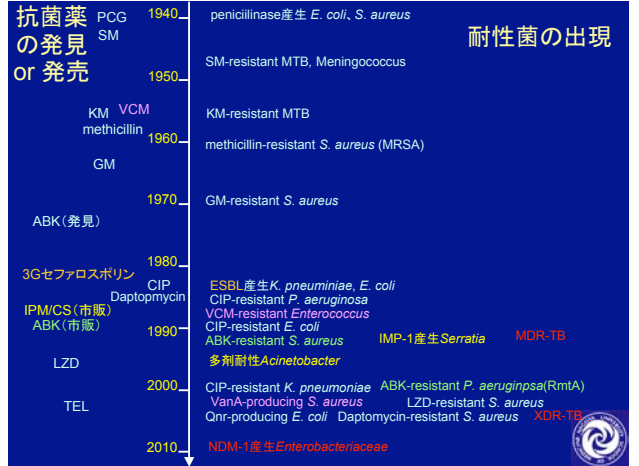


JANIS HP掲載用抜粋: 転載不可

感染制御のために必要な 多剤耐性菌の基礎知識

荒川 宜親

名古屋大学大学院医学系研究科
分子総合医学専攻 微生物免疫学講座
分子病原細菌学 / 耐性菌制御学分野



薬剤耐性菌とは

通常は有効性が期待される抗菌薬に対し、耐性を獲得した細菌

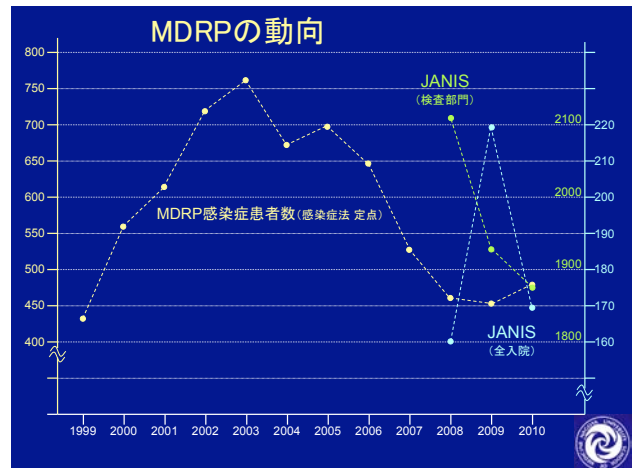
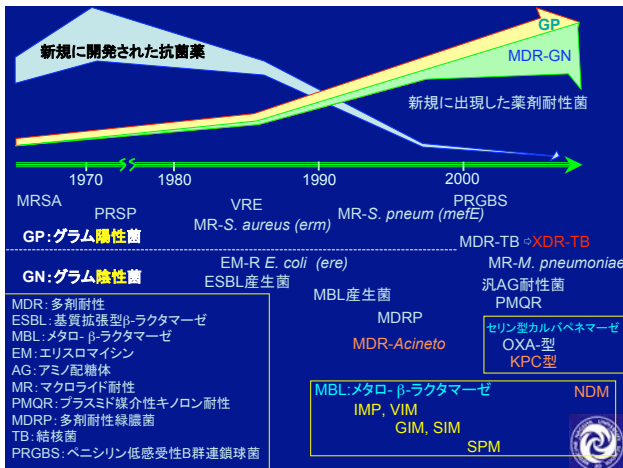
- 例: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)
- バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)
- ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)
- 多剤耐性緑膿菌 (MDRP)

つまり、
バンコマイシンに耐性を示す大腸菌
ペニシリンに耐性を示す肺炎桿菌やセラチア、緑膿菌
ピラジナミドに耐性を示すBCG菌
などは、耐性菌とは呼ばない。



同じ菌種でも、多剤耐性菌だと異なる対応が求められる。

常在菌	非常在菌 (要対策)
黄色ブドウ球菌	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)
腸球菌	バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)
緑膿菌	多剤耐性緑膿菌 (MDRP)
アシネトバクター	多剤耐性アシネトバクター
セラチア	多剤耐性セラチア
肺炎桿菌	多剤耐性肺炎桿菌
大腸菌	多剤耐性大腸菌



誤解を生じかねない文章

MDRPは家庭の台所にも存在する緑膿菌の一種で、-----

誤解を生じない文例

家庭の台所にも存在する緑膿菌の一種であるMDRPは、-----

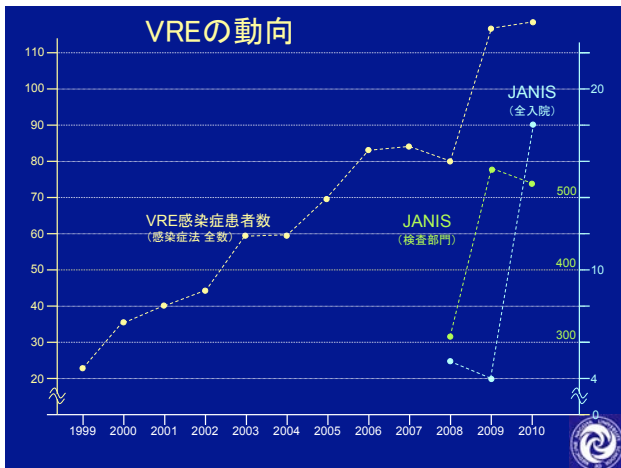
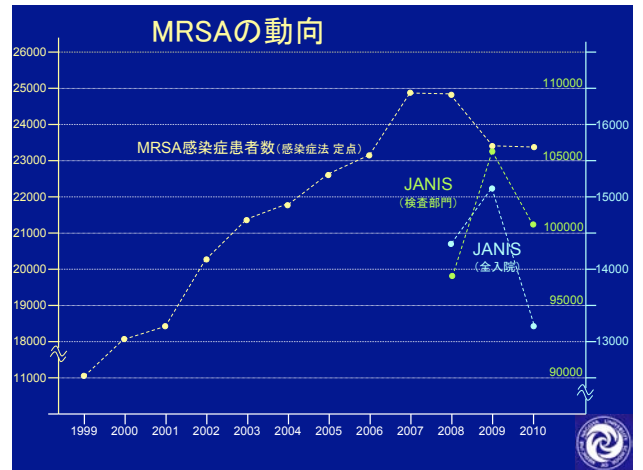
病院：死亡の患者3人、多剤耐性緑膿菌に院内感染

病院は25日、9月から10月に死亡した入院患者3人が、抗生物質の効かない多剤耐性緑膿菌（ワヨクノコ）菌（MDRP）に院内感染していたと発表した。同菌は感染と死亡との因果関係を調べている。

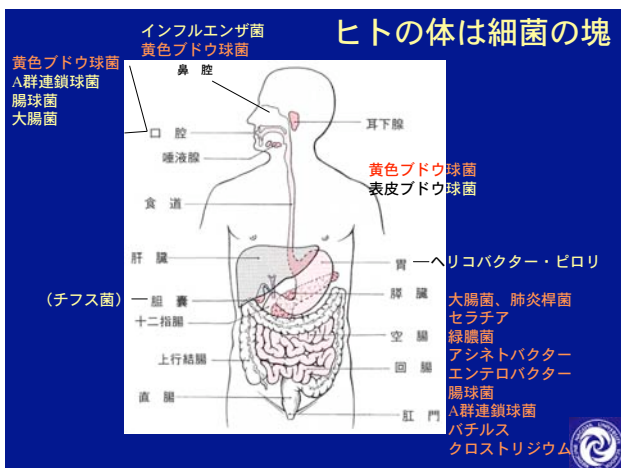
同院によると、3人は肺炎や心不全で入院していた58〜79歳の男性。9月20日から10月23日に相次いで死亡し、遺伝子解析の結果、同型のMDRPを検出した。3人とも集中治療室にいたことから、同室内で感染した可能性が高いとみられる。他の感染者は見つかっていないという。

MDRPは家庭の台所にも存在する緑膿菌の一種で、病気などで免疫力が低下していると感染しやすく、最悪の場合は死に至るといふ。

新報 2010年9月20日 20時57分



- ### 近年、新たに問題視されている薬剤耐性等
- ① KPC型カルバペネマーゼを産生する多剤耐性肺炎桿菌
 - ② plasmid 性のquinolone 耐性 (*qnr*) (Lancet, 1998)
 - ③ 広域β-ラクタム耐性を付与するβ-ラクタマーゼ (AAC, 多数)
 - ④ 多剤耐性アシネトバクター
 - ⑤ *E. faecium*, *S. aureus* におけるlinezolid耐性 (Lancet, 2001)
 - ⑥ *vanB*陽性の*Clostridium* spp. (Lancet, 2001; JAC, 2005)
 - ⑦ *vanA*を持つMRSA (VRSA) (MMWR, 2002; Lancet 2003)
 - ⑧ 16S rRNA メチレーズ産生GNR* (*armA*など) (Lancet, AAC, 2003)
 - ⑨ マクロライド/ケトライド耐性マイコプラズマ (AAC, 2004)
 - ⑩ Plasmid媒介性FQ排出ポンプ(QepA) (AAC, 2007)
 - ⑪ ペニシリン低感受性B群連鎖球菌(PRGBS)(AAC, 2008)
 - ⑫ NDM-1産生多剤耐性腸内細菌(AAC, 2009; Lancet 2010)
- (*GNR:グラム陰性桿菌)



細菌の大まかな分類

グラム陽性菌

球菌：肺炎球菌、ブドウ球菌、A群連鎖球菌
細胞壁：ペプチドグリカン (PG) 腸球菌など

桿菌：バチルス属 (セレウス菌、炭疽菌など)
クロストリジウム属 (破傷風菌、ボツリヌス菌)
コリネバクテリウム属 (ジフテリア菌) など

グラム陰性菌

球菌：髄膜炎菌、淋菌など
細胞壁：PG+リポ多糖膜

桿菌：腸内細菌科
大腸菌、肺炎桿菌、サルモネラ、赤痢菌、ペスト菌、コレラ菌、セラチア、エンテロバクターなど多数

ブドウ糖非発酵菌
緑膿菌、アシネトバクター
シュードモナス・セパシアなど

細菌の危険度

日常生活的（食中毒、市中感染症など）

グラム陰性菌 \geq グラム陽性菌
 サルモネラ、病原大腸菌
 カンピロバクター
 ピブリオ属
 黄色ブドウ球菌
 肺炎球菌

日常診療的（院内感染症、術後感染症など）

グラム陰性菌 $>$ グラム陽性菌
 緑膿菌（含MDRP）
 セラチア
 大腸菌、肺炎桿菌
 アシネトバクター
 MRSA
 PRSP
 VRE



MEDLINE検索の結果

2011/11/02

	aureus		aeruginosa
nosocomial infection	6,618	>	3,459
healthcare assoc. Infect.	659	>	128
nosocomial outbreak	286		137
multidrug-resistance	2,941		1,954
invasive infection	732		302
septic shock	1,235		302
blood stream infection	130		75
lethal	882	=	847

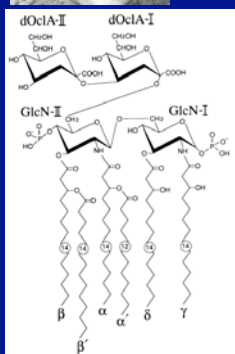
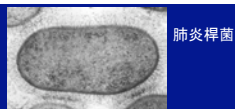
MRSAより緑膿菌のようなグラム陰性桿菌の方が致死的な結果を招く危険性が高いと考えられる。



グラム陰性桿菌の危険性

エンドトキシン（内毒素）を産生するため、血中に侵入すると、発熱、血圧低下を引き起こし、ショックから多臓器不全に陥ると死亡する危険性が高い。

エンドトキシンは、細胞壁に存在する糖脂質であり、熱に安定。ただし、経口的に少量摂取しても、殆ど無害。



エンドトキシンとエンテロトキシン

エンドトキシン：リポ多糖体(LPS)（内毒素）

エンテロトキシン：多くは蛋白（外毒素）

黄色ブドウ球菌（A～H型毒素）
 病原大腸菌（LTとST）
 ウエルシュ菌
 クロストリジウム・ディフィシル（A毒素）
 など

外毒素には、その他、百日咳毒素、ジフテリア毒素、ボツリヌス毒素、破傷風毒素など様々な物がある。



菌の名前

サルモネラ菌

赤痢菌

セラチア菌

破傷風菌



菌の名前

× サルモネラ菌

○ 赤痢菌

× セラチア菌

○ 破傷風菌





菌の名前の付け方

感染症名 + 菌
 赤痢 菌 ○
 破傷風 菌 ○
 ペスト 菌 ○

サルモネラやセラチアは感染症名ではなく、菌の属名であるため、「菌」を付けてはいけません。

ただし、サルモネラ属菌は正しい。

例：クラミジア菌とは、通常言わないのと同じです。



慣例的な菌の名前

大腸菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌などは、慣例的に許容されている。

また、菌種名に菌をつける事も容認されている。

ディフィシル菌 (*Clostridium difficile*)
 セレウス菌 (*Bacillus cereus*)
 セパシア菌 (*Burkholderia cepacia*)



細菌学各論

グラム陽性菌

Bacillus cereus (セレウス菌) : 環境中に広く分布
 芽胞を形成する為、消毒や熱に抵抗
 飲み込んでも敗血症にはならない
 組織内に侵入してもあまり増えない
 デンプン質の多い食品で毒素産生が増加

黄色ブドウ球菌 : 人の体表面に広く分布
 各種の毒素を産生する
 飲み込んでも敗血症にはならない
 塩分が多い(10%程度まで)食品でも増殖
 生体組織内に侵入して増える
 人から離れ環境中では増えない



細菌学各論

グラム陽性菌

腸球菌 : 動物の腸管に生息
 食品に付着して生存可能
 乳酸を産生し、概して善玉菌
*E. faecium*は、多剤耐性の傾向
 飲み込んでも敗血症にはならない

肺炎球菌 : 人の気道や消化管に常在
 飲み込んでも敗血症にはならない
 ペニシリン耐性株や多剤耐性株が増加
 小児の中耳炎、髄膜炎、高齢者の肺炎など
 人から離れて環境中では増えない



細菌学各論

グラム陽性菌

クロストリジウム・ディフィシル :
 豚など動物の腸管にも生息
 腸管毒素、細胞毒素を産生
 芽胞を形成し熱や消毒に抵抗
 病院内で抗菌薬関連性下痢症の原因
 偽膜性大腸炎を引き起こす
 欧米では強毒型(BI/NAP1/027)が出現
 カナダでは、市販の挽肉から芽胞を検出

2011年6月にカナダのナイアガラ地域でアウトブレイク
 36人が死亡



細菌学各論

グラム陰性菌 (腸内細菌科)

大腸菌や肺炎桿菌 : 動物の腸管に生息
 血流中に入らねば無害
 一部にNDM-1産生株等多剤耐性株が出現
 飲み込んでも敗血症にはならない

セラチア : 人の消化管に多少とも常在
 飲み込んでも敗血症にはならない
 MBLを産生する多剤耐性株が存在
 室温程度でも増える (点滴の汚染)
 昆虫に病原性を示す



細菌学各論

グラム陰性菌（腸内細菌科）

サルモネラ：動物や家畜の腸管に生息
人の消化管には常在しない
主たる食中毒起因菌
DT104など多剤耐性株が出現
腸管粘膜に侵入する
チフス菌などは菌血症を引き起こす
療養型施設等でのアウトブレイク事例有

赤痢菌：人の消化管には常在しない
腸管粘膜に侵入する
通常、敗血症にはならない
サルなどからの感染事例有



細菌学各論

グラム陰性菌（ブドウ糖非発酵菌）

緑膿菌：動物の腸管に生息
植物などの表面にも付着している
血流中に入らねば無害
MDRP等一部に多剤耐性株が出現
飲み込んでも敗血症にはならない
人体から離れて環境中でも生育する

アシネトバクター：人の消化管にも生息
飲み込んでも敗血症にはならない
海外では多剤耐性株が増加し問題に
欧米では、人工呼吸器関連肺炎で問題
水分と若干の栄養があれば生育



細菌学各論

グラム陰性菌（ブドウ糖非発酵菌）

シュードモナス・ 血流中に入らねば無害
フルオレスセンス：一部に多剤耐性株が出現
(蛍光菌) 飲み込んでも敗血症にはならない
シュードモナス・ 水分と少しの栄養分で増殖する
プチダ 冷蔵庫内（4℃）でも増殖する

バークホルデリア・
セパシア：飲み込んでも敗血症にはならない
一部に多剤耐性株が存在
クロルヘキシジンに抵抗性を示す
水分と微量の栄養があれば生育



問題

セラチアやアシネトバクターによる敗血症が多発した場合

調査結果

ネブライザー（加湿器）から当該菌が検出された。

その評価や解釈は？



セラチアやアシネトバクターによる敗血症が多発した場合

調査結果

ネブライザー（加湿器）から当該菌が検出された。

その評価や解釈は？

ネブライザーから菌が飛散し、患者が吸入して敗血症になった???



セラチアやアシネトバクターによる敗血症が多発した場合

調査結果

ネブライザー（加湿器）から当該菌が検出された。

その評価や解釈は？

✗ ネブライザーから菌が飛散し、患者が吸入して敗血症になった。



セラチアやアシネトバクターによる敗血症が多発した場合

調査結果

ネブライザー（加湿器）から当該菌が検出された。

その評価や解釈は？

✗ ネブライザーから菌が飛散して患者が吸入し敗血症になった。

正しい評価や解釈

○ ネブライザーが汚染する程、その病室・病棟は、当該菌により広く汚染されていた。



問題

セラチアやアシネトバクターによる敗血症が多発した場合

保菌調査の結果

当該菌を保菌している人が複数発見された。

対応は？

セラチアやアシネトバクターが便や咽頭から分離された患者さんは隔離する？



セラチアやアシネトバクターによる敗血症が多発した場合

保菌調査の結果

当該菌を保菌している人が複数発見された。

対応は？

✗ セラチアやアシネトバクターが便や咽頭から分離された患者さんは隔離する？

正しい指導や対応

○ ・セラチアやアシネトバクターの便培養は原則不要。
 ・当該菌が便や咽頭から分離された患者さんの隔離は、通常は不要（病室病棟の日常的な衛生管理の徹底と、標準予防策の励行、徹底）
 ・点滴や輸液経路の汚染を疑い、調査と対策が必要

ただし、カルバペネム耐性株などの場合は、保菌であっても個室管理を含む接触感染予防策の徹底が必要



問題

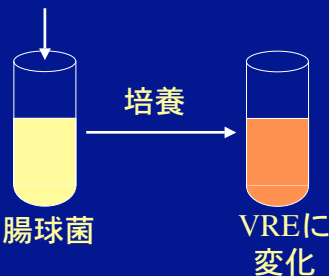
入院患者さんにバンコマイシンを投与すれば、その患者さんが腸内に持っている腸球菌が、やがてVREに変化するので、VREの出現は、やむを得ない。

○ or ✗ ?



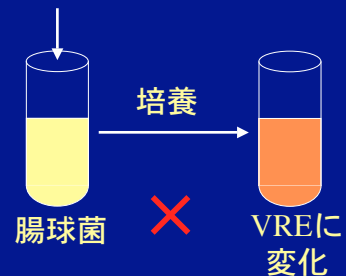
耐性菌自然発生説

バンコマイシン

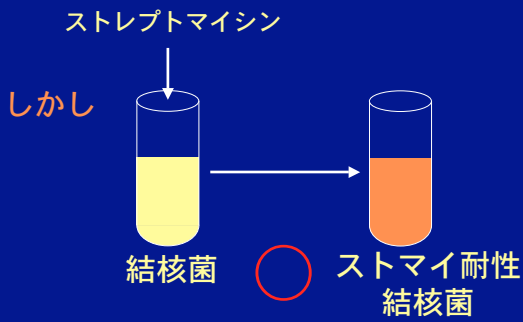


耐性菌自然発生説

バンコマイシン



耐性菌自然発生説



抗菌薬を使えば一定の頻度で
自然に発生する耐性菌
(多くは、抗菌薬の標的になっている分子の変異)

ニューキノロン耐性緑膿菌
リネゾリド耐性腸球菌や黄色ブドウ球菌
ペニシリン耐性インフルエンザ菌
ストレプトマイシン耐性結核菌
などなど多数

対策 (発生させない、蔓延させない)
◎耐性菌の出現の早期検出
◎抗菌薬の適正使用
◎接触感染予防策などの徹底

抗菌薬をいくら使っても、
自然に発生することはない耐性菌
(他の菌から耐性遺伝子を獲得する。施設外から侵入)

VRE、MRSAなど
カルバペネム高度耐性肺炎桿菌
マクロライド高度耐性肺炎球菌
アミノグリコシド高度耐性緑膿菌
などなど多数

対策 (外部からの侵入を早期に見出し蔓延させない)
◎耐性菌の出現の早期検出
◎抗菌薬の適正使用
◎接触感染予防策などの徹底

問題

数株の耐性菌についてPFGEを行なったところ、明らかにパターンが異なる2種類の株が確認された。

その解釈として

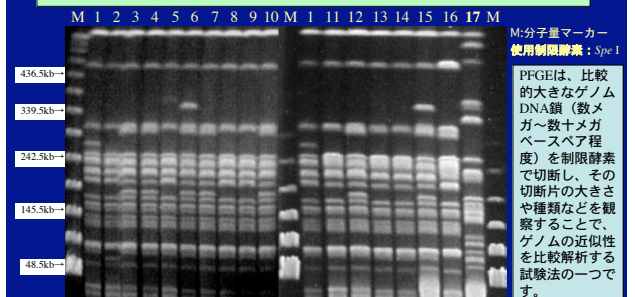
この医療施設には、由来の異なる2つの別々の耐性株が存在し、各々感染症を引き起こした。

○ or ×?

MRSAや結核菌の場合 ○

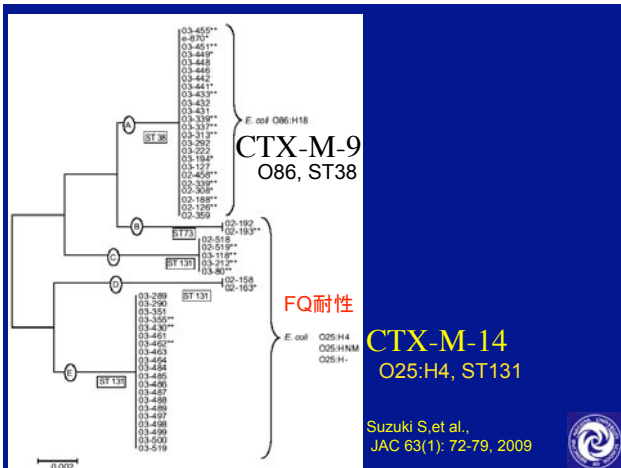
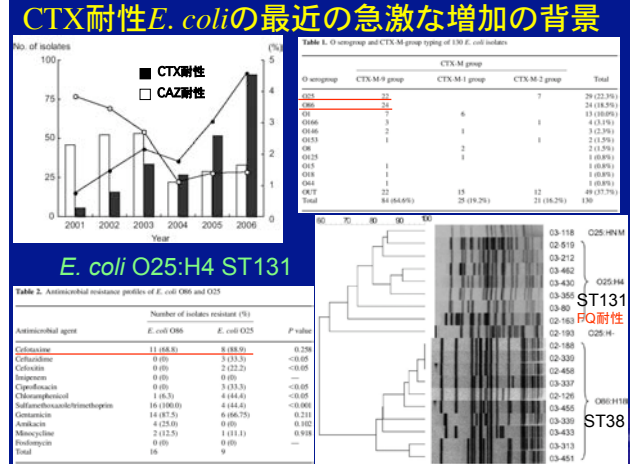
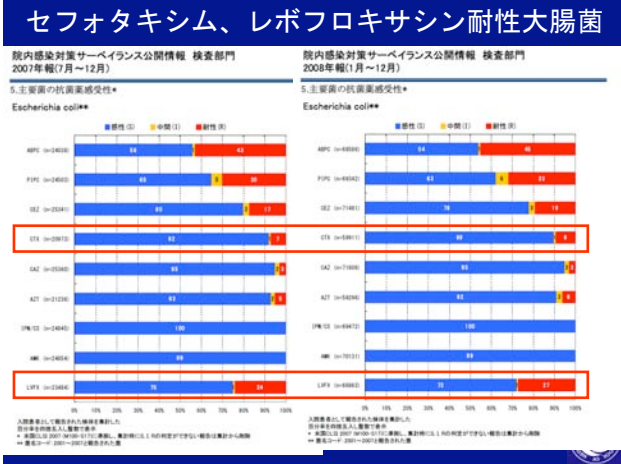
VREやMDRPの場合 ×

同一医療施設から分離されたMDRPのPFGEパターンの例



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

PFGE: pulsed-field gel electrophoresisの略



院内感染対策上問題となるグラム陰性多剤耐性菌

ESBL (基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ) 産生菌
1980年代に、欧州でTEM-, SHV-型ESBLが出現した。
2000年以降、CTX-M-型ESBLが世界的に広がっている。

MBL (メタロ-β-ラクタマーゼ) 産生菌
日本で1991年にプラスミド媒介性のMBL (IMP-1)を確認
その後、VIM-型、GIM-1、SPM-1、SIM-1、NDM-1などが発見される。

KPC-型カルバペネマーゼ産生菌
1990年代後半に、米国NY近傍で、KPC-1、KPC-2、KPC-3等が発見される。

OXA-型カルバペネマーゼ産生菌
1990年代より、Acinetobacter baumanniiなどで確認。
OXA-51-like、OXA-23-like、OXA-24-like、OXA-58-likeの4系統が存在。
最近、OXA-48が欧州で広がり、問題となっている。

AmpC-型セファロスポリナーゼ産生菌
CMY-型などは、セファマイシンにも耐性

MBL (メタロ-β-ラクタマーゼ)

日本で1991年にプラスミド媒介性のMBL (IMP-1)をセラチアで確認

IMP-1の名称の由来
imipenemを分解 → 臨床的なimpactが大きい → 臨床的にimportant
→ β-ラクタム薬による治療がimpossible

その後、VIM-型、GIM-1、SPM-1、SIM-1、NDM-1などが発見される。

IMP → 小さい悪魔

NDM-1 MBL産生大腸菌等がなぜ問題視されるのか？！

- グラム陰性桿菌による感染症の治療薬として認可されているほとんど全ての抗菌薬に耐性を獲得
- MDR病原細菌の市中への広がり(尿路感染症、肺炎など)
(MDRPや多剤耐性アシネットは、病院内では問題となるが、市中で普通の生活を送っている人に対してはほぼ無縁/無害である)
☆素人判断による抗菌薬の服用による症状の重篤化
- 細菌性腸管感染症の難治化の危険性
大腸菌や肺炎桿菌から、同じ腸内細菌科の病原性大腸菌、サルモネラや赤痢菌、エルシニアなどへの多剤耐性遺伝子の伝播拡散

KPC-type carbapenemase

*Klebsiella pneumoniae*で最初に確認された carbapenemase

ESBLと同様のクラスAに属するセリン型β-ラクタマーゼ

カルバペネムのみならずゾシンにも耐性を付与する。

*K. pneumoniae*のKPC産生株は多剤耐性傾向を示す。
(ST258など)



多剤耐性を獲得した*Klebsiella pneumoniae*

KPC-1を産生するカルバペネム耐性株

1990年代後半に、米国のノースカロライナ州の病院で分離後に、KPC-2と同じであることが判明

KPC-2を産生するカルバペネム耐性株

1998年と1999年に米国の病院で分離

KPC-3を産生するカルバペネム耐性株

2000-2001年に米国のNY Medical Centerで分離

OmpK35の欠失、OmpK36の出現

最も広がっているKPC-2型β-ラクタマーゼ

KPC-型β-ラクタマーゼとしては、KPC-11まで登録

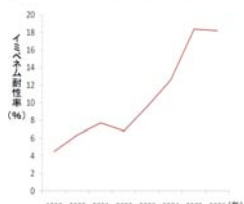
KPC-型β-ラクタマーゼ産生株としては、MLST解析の結果

ST258(USA, Fin, Nor, Pol, Swe)が多い



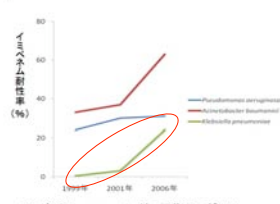
米国における多剤耐性アシネトバクターの急増

アシネトバクターのイミペネム耐性率
(アメリカ合衆国)



Hoffmann MS et al. Infect Control Hospital Epidemiol 2010;31:196-197. の表より作図

ニューヨークブルックリン地区における肺炎桿菌、
アシネトバクター・バクマニ、緑膿菌のイミペネム耐性率



2006年の*K. pneumoniae*は、三分の一がKPC陽性であり、2006年の急増はKPC産生株によるものと考えられる。

*A. baumannii*についても、2006年分離株の三分の一はカルバペネム、アミノグリコシド、フルオロキノロンに耐性

Landman D et al. J Antimicrob Chemother 2007;60:78-82. の表より作図



Of four antibiotics with minimal activity against the KPC-Kp test strain (MIC > 16 µg/ml), those that suppressed total anaerobes and bacteroides (i.e., clindamycin and piperacillin-tazobactam) promoted colonization by KPC-Kp (P < 0.001), whereas agents that did not suppress total anaerobes or bacteroides (i.e., ciprofloxacin and cefepime) did not (P = 0.35).

KPC産生*K. pneumoniae*試験株に対し、最小発育阻止濃度(MIC)が、 ≥ 16 µg/mlである4種類の抗菌薬の中で、全ての嫌気性菌とバクテロイデスを抑制する、クリンダマイシンやピペラシリン-タゾバクタムは、KPC産生*K. pneumoniae*試験株の定着を促進(P < 0.001)したが、全ての嫌気性菌とバクテロイデスを抑制しない、シプロフロキサシンやセフェピムは、定着を促進しなかった(P = 0.35)。

Perez F, et al, AAC 55: 2585-, 2011



注意点

*Klebsiella oxytocal*にもゾシン高度耐性株が存在する。(MIC, >256 µg/mL)

これらは、ESBLやKPC-型カルバペネマーゼではなく、染色体性のK1型(KOXY型)β-ラクタマーゼの過剰産生株である。



院内感染対策上問題となるグラム陰性多剤耐性菌

ESBL (基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ)産生菌

1980年代に、欧州でTEM-, SHV-型ESBLが出現した。

2000年以降、CTX-M-型ESBLが世界的に広がりつつある。

MBL (メタロ-β-ラクタマーゼ)産生菌

日本で1991年にプラスミド媒介性のMBL(IMP-1)を確認

その後、VIM-型、GIM-1、SPM-1、SIM-1、NDM-1などが発見される。

KPC-型カルバペネマーゼ産生菌

1990年代後半に、米国NY近傍で、KPC-1、KPC-2、KPC-3等が発見される。

OXA-型カルバペネマーゼ産生菌

1990年代より、*Acinetobacter baumannii*などで確認。

OXA-51-like、OXA-23-like、OXA-24-like、OXA-58-likeの4系統が存在。

最近、OXA-48が欧州で広がり、問題となっている。

AmprC-型セファロスポリナーゼ産生菌

CMY-型などは、セファマイシンにも耐性



2001年12月 愛知の病院で 多剤耐性アシネトバクターが広がる???

愛知の病院 第3の耐性菌広がる 院内感染 全国波及の恐れも

2001年12月9日

愛知の病院で、多剤耐性アシネトバクターが広がる。院内感染による全国波及の恐れも。この菌は、抗生物質に強い。患者の回復が遅れ、重症化する恐れがある。また、院内感染による患者の増加も懸念されている。

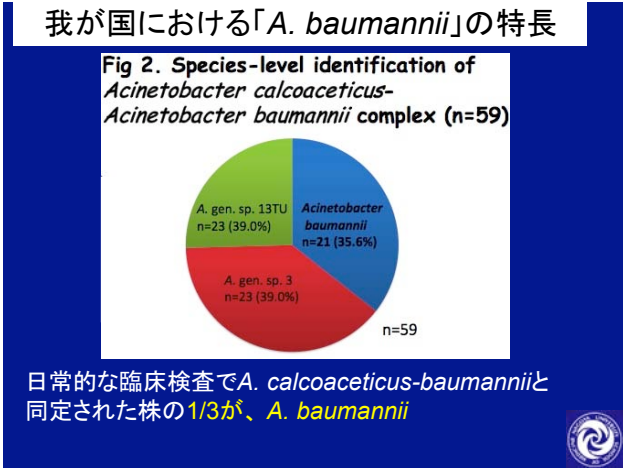
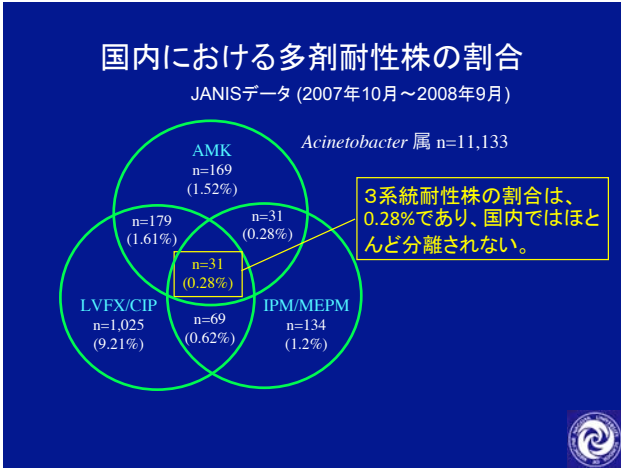
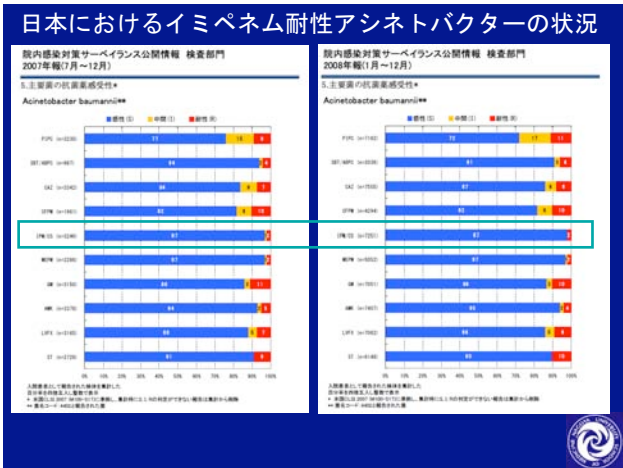
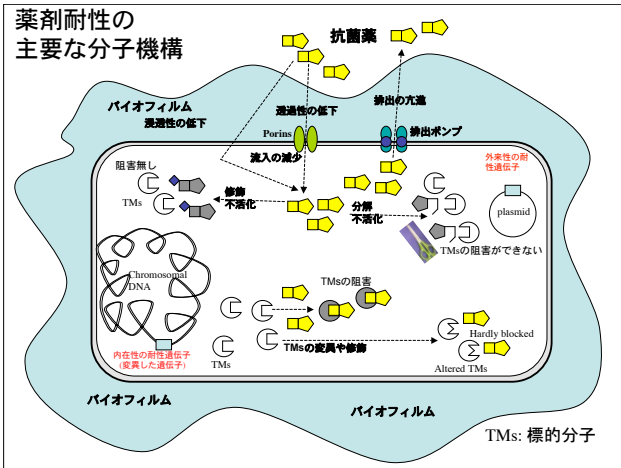
愛知の病院で、多剤耐性アシネトバクターが広がる。院内感染による全国波及の恐れも。この菌は、抗生物質に強い。患者の回復が遅れ、重症化する恐れがある。また、院内感染による患者の増加も懸念されている。

多剤耐性を獲得した *Acinetobacter baumannii*

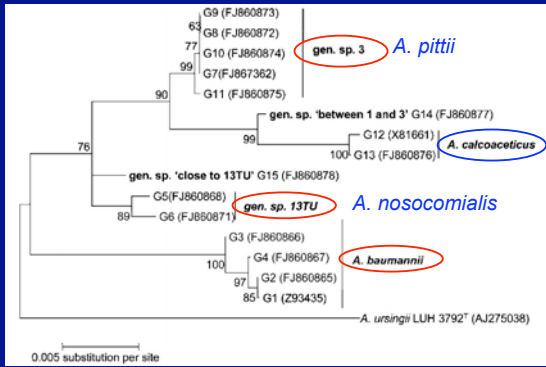
カルバペネム耐性
OXA-51, 23, -58, -66などのカルバペネマーゼの産生
*bla_{OXA-51}*の上流にIS(*ISAbal*等)が挿入されOXA-51が産生
Efflux system + AmpC (ADC型)の過剰産生など
plasmid媒介性のIMP-1, VIM-2などのMBLの産生

フルオロキノロン耐性
Efflux system (AdeABC: RND family)
GyrA/ParCのQRDR領域の変異

アミノ配糖体耐性
アミノ配糖体修飾不活化酵素 (AAC, APH, AAD)
16S rRNA メチレーズ (*ArmA*)の産生
Efflux system (AdeABC: RND family)



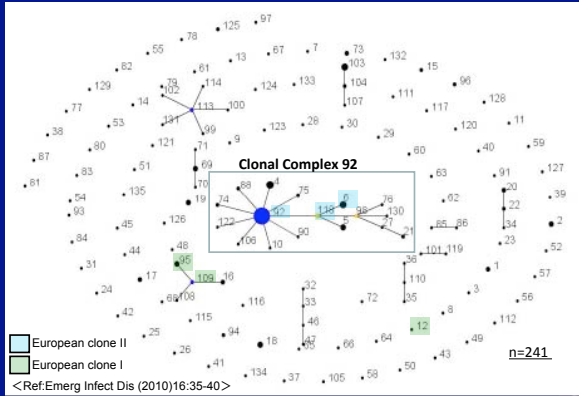
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complexの遺伝的関係



Sequence-based typing methods of Acinetobacter baumannii

	gene	No. of ST	HP	References
A. baumannii sequence typing (3LST)	<i>ompA</i> <i>csuE</i> <i>bla_{OXA-51-like}</i>	7 group	http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/AB/	Clin Microbiol Infect (2007) 13:807-815 J Antimicrob Chemother (2009) 63:828-830
MLST	<i>gltA</i> , <i>gyrB</i> , <i>gdhB</i> , <i>recA</i> , <i>cpn60</i> , <i>gpi</i> , <i>rpoD</i>	135 ST (253 isolates)	http://pubmlst.org/abaumannii/	J Clin Microbiol (2005) 43: 4382-4390
MLST (Pasteur)	<i>cpn60</i> , <i>fusA</i> , <i>gltA</i> , <i>pyrG</i> , <i>recA</i> , <i>rplB</i> , <i>rpoB</i>	84 ST	http://www.pasteur.fr/recherche/geno_pole/PF8/mlst/Abaumannii.html	

Acinetobacter baumannii MLST eBURST



Clonal Complex 92(90isolates/241isolates): Italy, China, Korea, Australia, Czech republic, Spain, Germany, Portugal, Thailand, UK, USA, Japan

Acinetobacter spp.

A. calcoaceticus-baumannii complex

A. baumannii CC92
A. baumannii CC109

DutchNews.nl
FRIDAY 16 SEPTEMBER 2011
Home | Opinion | Features | International | In Dutch | Dictionary | What's On | Jobs | Housing | Experts | Blogs | Books

More infections from super bug in Rotterdam
Wednesday 17 August 2011
The number of people who have become infected with a super bug at Maastricht hospital in Rotterdam has risen to 98, according to press reports on Wednesday.
Last week the number of infections since the outbreak began in July was 88. All the cases concern patients at the hospital who shared a room with a carrier of the super bug before July 18.
So far, 27 patients have died after becoming infected with the multi-resistant Klebsiella bacteria.
The hospital is still looking into the exact role of the bacteria in the deaths and around 1,700 patients and six patients have been tested so far.
The outbreak is now under control because there have been no infections in new patients admitted since July 18, says the hospital.

**OXA-48を産生するKlebsiella pneumoniaeで
8月17日までに患者数は97人に増え、27人が死亡！**

OXA-48 カルバペネマーゼ

パストール研のグループがトルコで分離されたK. pneumoniaeより発見し2004年に報告

Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*.
Poirel L, Héritier C, Tollin V, Nordmann P.
Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jan;48(1):15-22.

OXA-48は、Shewanella oneidensisの染色体性のOXA-54にアミノ酸配列が92%類似

Chromosome-encoded amblor class D β -lactamase of *Shewanella oneidensis* as a progenitor of carbapenem-hydrolyzing oxacillinase.
Poirel L, Héritier C, Nordmann P.
Antimicrob Agents Chemother. 2004 Jan;48(1):348-51.

OXA-48を産生するK. pneumoniaeがベルギーに侵入と2008年に報告

Plasmid-encoded carbapenem-hydrolyzing β -lactamase OXA-48 in an imipenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strain from Belgium. Cuzon G, Naas T, Bogaerts P, Glupczynski Y, Huang TD, Nordmann P.
Antimicrob Agents Chemother. 2008 Sep;52(9):3463-4.

OXA-48を産生するK. pneumoniaeがチュニジアに侵入と2010年に報告

Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from Tunisia.
Cuzon G, Naas T, Lesenne A, Benhamou M, Nordmann P.
Int J Antimicrob Agents. 2010 Jul;36(1):91-3.

OXA-48 カルバペネマーゼ

OXA-48を産生する*K. pneumoniae*と*E. coli*がレバノンで広がっていると2010年に報告

Spread of OXA-48-mediated resistance to carbapenems in Lebanese *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* that produce extended spectrum β -lactamase.
Matar GM, Dandache I, Carrer A, Khairallah MT, Nordmann P, Sabra A, Araj GF.
Ann Trop Med Parasitol. 2010 Apr;104(3):271-4.

OXA-48を産生する*K. pneumoniae*がモロッコで検出と2010年に報告

First detection of oxacillinase-mediated resistance to carbapenems in *Klebsiella pneumoniae* from Morocco.
Benouda A, Touzani O, Khairallah MT, Araj GF, Matar GM.
Ann Trop Med Parasitol. 2010 Jun;104(4):327-30.

OXA-48を産生する*K. pneumoniae*がフランスに輸入と2010年に報告

Possible importation and subsequent cross-transmission of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae*, France, 2010. Dacre D, Birgard G, Geneste D, Maury E, Petit JC, Barbut F, Arlet G, Euro Surveill. 2010 Nov 18;15(48). pii: 19718.

OXA-48を産生する*E. coli*がイスラエルで検出と2011年に報告

Plasmid-encoded OXA-48 carbapenemase in *Escherichia coli* from Israel. Goren MG, Chmelitsky I, Carmeli Y, Navon-Venezia S. J Antimicrob Chemother. 2011 Mar;66(3):672-3.



OXA-48 カルバペネマーゼ

OXA-48を産生する*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp.がセネガルで広がっていると2011年に報告

Class D OXA-48 carbapenemase in multidrug-resistant enterobacteria, Senegal. Moquet O, Bouchiat C, Kinana A, Seck A, Arouna O, Bercion R, Breurec S, Garin B.
Emerg Infect Dis. 2011 Jan;17(1):143-4.

OXA-48を産生する*K. pneumoniae*がオランダで検出と2011年に報告

Detection of an Ambler class D OXA-48-type β -lactamase in a *Klebsiella pneumoniae* strain in The Netherlands.
Kalpoe JS, Al Naismi N, Poirel L, Nordmann P.
J Med Microbiol. 2011 May;60(Pt 5):677-8.

OXA-48を産生する*K. pneumoniae*がフランスでアウトブレイクと2011年に報告

Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates in France.
Cuzon G, Quenich J, Gondret R, Naas T, Nordmann P.
Antimicrob Agents Chemother. 2011 May;55(5):2420-3.

OXA-48を産生する*K. pneumoniae*がスペインでアウトブレイクと2011年に報告

First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing OXA-48 β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain.
Pitart C, Solé M, Roca I, Fàbrega A, Vila J, Marco F.
Antimicrob Agents Chemother. 2011 Sep;55(9):4398-401.



OXA-48 カルバペネマーゼ

OXA-48を産生する*K. pneumoniae*がアイルランドの病院で広がっていると2011年に報告

First isolation and outbreak of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in an Irish hospital, March to June 2011.
O'Brien DJ, Wrenn C, Roche C, Rose L, Fenelon C, Flynn A, Murphy V, FitzGerald SF, Fenelon LE, Crowley B, Schaffer K.
Euro Surveill. 2011 Jul 21;16(29). pii: 19921.

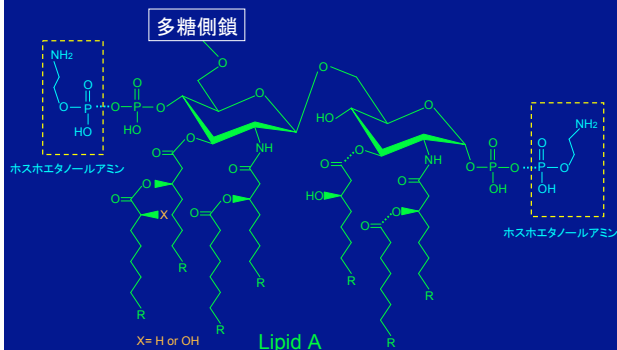
OXA-48を産生する*K. pneumoniae*のクローンがヨーロッパで拡散と2011年に報告

European dissemination of a single OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* clone. Patron A, Kalpoe J, Poirel L, Nordmann P.
Clin Microbiol Infect. 2011 Sep 8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03669.x

ST395に属する*K. pneumoniae*のcloneが、4月にアムステルダムで検出され、その株は、その後、ロッテルダムでアウトブレイクを引き起こした株の起源になったと考えられる。この株は、CTX-M-15を同時に産生し、これまでにフランスやモロッコで分離された株と極めて近似、あるいは同一の株であった。



Lipid Aへのホスホエタノールアミンの結合によるコリスチン耐性



Phosphoethanolamine Modification of Lipid A in Colistin-Resistant Variants of *Acinetobacter baumannii* Mediated by the pmrAB Two-Component Regulatory System.
Bezeiro A, Llobet E, Aranda J, Bengoechea JA, Doumith M, Hornsey M, Dhanji H, Chart H, Bou G, Livermore DM, Woodford N. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jul;55(7):3370-9.



ポリミキシン系薬に抵抗性や自然耐性を示す細菌 (コリスチン=ポリミキシンE)

Serratia marcescens (colistin MIC, >256 μ g/mlの株も多い)
Enterobacter spp.
Proteus spp.
Providencia spp.

Stenotrophomonas maltophilia
Burkholderia cepacia

Flavobacterium spp.
(*Chryseobacterium meningosepticum*→*Elizabethkingia meningoseptica*)

嫌気性菌



近年、新たに問題視されている薬剤耐性等

- ① KPC-型カルバペネマーゼを産生する多剤耐性肺炎桿菌
2. plasmid 性のquinolone 耐性 (*qnr*) (Lancet, 1998)
3. 広域 β -ラクタム耐性を付与する β -ラクタマーゼ (AAC, 多数)
- ④ 多剤耐性アシネトバクター
5. *E. faecium*, *S. aureus* におけるlinezolid耐性 (Lancet, 2001)
6. *vanB*陽性の*Clostridium* spp. (Lancet, 2001; JAC, 2005)
7. *vanA*を持つMRSA (VRSA) (MMWR, 2002; Lancet 2003)
8. 16S rRNA メチレーズ産生GNR* (*rmfA*など) (Lancet, AAC, 2003)
9. マクロライド/ケトライド耐性マイコプラズマ (AAC, 2004)
10. Plasmid媒介性FQ排出ポンプ(QepA) (AAC, 2007)
11. ペニシリン低感受性B群連鎖球菌(PRGS)(AAC, 2008)
- ⑫ NDM-1産生多剤耐性腸内細菌(AAC, 2009; Lancet 2010)

(*GNR:グラム陰性桿菌)



孫子 (中国春秋時代の兵法家・孫武が著した兵法書)から



故曰、知彼知己者、百戦不殆。

不知彼而知己、一勝一負。

不知彼不知己、每戦必殆。

故に曰く、彼を知り己れを知れば、百戦して殆うからず。

彼を知らずして己れを知れば、一勝一負す。

彼を知らず己れを知らざれば、戦うごとに必ず殆うし。



相手を知る

サーベイランス、調査
JANIS

己を知る／磨く

予防策の徹底
感染制御の組織化／戦略化

賢く戦う

抗菌薬療法の適正化

新しい対抗手段

新規抗菌薬、ワクチンの開発



JANIS HP掲載用抜粋：転載不可

荒川宜親 (Yoshichika ARAKAWA)
名古屋大学大学院医学系研究科
分子総合医学専攻 微生物免疫学講座
分子病原細菌学／耐性菌制御学分野

arakawaアットmed.nagoya-u.ac. ジェーピー

