

【総説】

海外における薬剤耐性グラム陰性桿菌の動向

矢野 寿一¹⁾・平潟 洋一¹⁾・賀来 満夫²⁾¹⁾ 東北大学大学院医学系研究科臨床微生物解析治療学*²⁾ 同 内科病態学講座感染制御・検査診断学

(平成 22 年 11 月 30 日受付・平成 22 年 12 月 8 日受理)

交通機関の発達に伴い、新しい薬剤耐性菌が出現すると世界規模で急速に拡大するようになった。このような時代において、NDM-1 産生菌、KPC 型カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae*, extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) 産生菌、多剤耐性 *Acinetobacter* の動向が特に注目されている。NDM-1 は、2009 年に新規に発見されたメタロ- β -ラクタマーゼで、カルバペネム系薬を良好な基質として加水分解できるカルバペネマーゼである。NDM-1 産生遺伝子は、多くが伝達性プラスミド上に位置し、接合伝達により急速に拡散していく危険性があること、*Escherichia coli* や *K. pneumoniae* など健康人にも病原性を発揮する菌種から検出される点で注意が必要である。KPC 型酵素は NDM-1 同様カルバペネマーゼ産生が認識されにくいいため、カルバペネム系薬を使用し治療に失敗する例がみられる。ESBLs については、CTX-M-15 を産生する *E. coli* が近年、世界各国より優位に分離され注目されている。抗原型 O25:H4 および Multilocus Sequence Typing (MLST) が ST131 である特定クローンが拡散しており、キノロン系薬やアミノ配糖体系薬などにも耐性を示す多剤耐性菌であり、市中感染症の原因菌としても注目されている。多剤耐性 *Acinetobacter* も、その多くが特定の起源の菌株であり、European clone II が世界的流行株として知られている。これらの世界的に流行中の各種薬剤耐性グラム陰性桿菌は、現在のところは本邦での分離頻度は非常に低いものである。しかし、その多くはすでに国内へ流入していると考えられ、今後の分離頻度の上昇や、それに伴う感染症例の増加や医療施設内感染が予想され、検査法の確立を含めた十分な監視体制の構築、および国内未承認薬の輸入・再使用を含めた治療法の開発が必要である。

Key words: Gram-negative rod, extended-spectrum β -lactamases, NDM-1, KPC, *Acinetobacter* spp.

これまで多くの国と地域において、次々と臨床応用された抗菌薬による感染症治療が行われ効果を発揮してきた。一方で、これらの新薬の使用とともに、質的に変異した種々の耐性菌が出現したことも事実である。使用される抗菌薬の種類や量、医療レベルの違いから、国、地域により検出される耐性菌や分離率に差はあるものの、交通機関の発達などに伴い、耐性菌も世界規模で急速に拡大するようになった。海外における耐性菌の状況を理解することは、今後本邦にどのような耐性菌が流入してくるのかを予測するうえで重要となる。本稿では、海外を中心に話題となっているグラム陰性桿菌、特に New Delhi metallo- β -lactamase-1 (NDM-1) 産生菌、KPC 型酵素産生 *Klebsiella pneumoniae*, extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) 産生菌、多剤耐性 *Acinetobacter* について述べる。

1. NDM-1 産生菌

2010 年 8 月 10 日に、The Lancet Infectious Diseases 誌電子版に掲載された報告¹⁾をきっかけに、国内外で

NDM-1 産生菌が大きく報道されることとなった。

NDM-1 は、Ambler のクラス分類²⁾でクラス B 型に属するメタロ- β -ラクタマーゼである。このクラス B 型酵素は、モノバクタム系薬を除くほぼすべての β -ラクタム薬を加水分解し、また、clavulanic acid や sulbactam などの β -ラクタマーゼ阻害剤が機能しないため、この酵素保有菌は臨床問題となる可能性が大きい。主な酵素として、海外での検出率が高い VIM 型と本邦での検出率が高い IMP 型が知られているが、NDM-1 は VIM 型との相同性が約 30% しかない新規のメタロ- β -ラクタマーゼとして報告された³⁾。

1. NDM-1 産生菌分離の経緯

NDM-1 を産生する *K. pneumoniae* は、59 歳スウェーデン在住インド人男性から初めて分離された。この男性は、しばしばインドに帰国していた。基礎疾患として 2 型糖尿病がみられた。2007 年 11 月、インドに帰国中に臀部

*宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

Table 1. Antimicrobial susceptibilities of NDM-1-producing strains³⁾

Antimicrobial Agents	<i>K. pneumoniae</i> 05-560	<i>E. coli</i> TOP10	<i>E. coli</i> TOP10 (NDM-1)	<i>E. coli</i> J53	<i>E. coli</i> J53 (pNDM-1)	<i>E. coli</i> NF-NDM-1
Ampicillin	>256	12	>256	4	>256	>256
Piperacillin	>256	0.5	NT	1	>256	>256
Cephalothin	>256	8	>256	4	>256	>256
Cefoxitin	>256	4	>256	2	>256	>256
Cefotaxime	>256	0.125	>256	0.064	>256	>256
Cefuroxime	>256	8	>256	8	>256	>256
Ceftazidime	>256	1	>256	0.125	>256	>256
Aztreonam	>256	0.094	0.25	0.064	24	24
Cefepime	>256	0.032	8	0.064	24	24
Ertapenem	>32	0.125	24	0.5	>32	>32
Imipenem	>32	0.094	12	0.25	16	>32
Meropenem	>32	0.064	12	0.064	>32	>32
Ciprofloxacin	>32	0.004	0.006	0.032	0.047	4
Colistin	0.75	0.38	0.38	0.25	0.25	0.25

Table 2. Antimicrobial susceptibilities of NDM-1-producing *Enterobacteriaceae* in the UK and north (Chennai) and south (Haryana) India¹⁾

Antimicrobial Agents	UK	Chennai	Haryana
Imipenem	0%	0%	0%
Meropenem	3%	3%	3%
Piperacillin-tazobactam	0%	0%	0%
Cefotaxime	0%	0%	0%
Ceftazidime	0%	0%	0%
Cefpirome	0%	0%	0%
Aztreonam	11%	0%	8%
Ciprofloxacin	8%	8%	8%
Gentamicin	3%	3%	3%
Tobramycin	0%	0%	0%
Amikacin	0%	0%	0%
Minocycline	0%	0%	0%
Tigecycline	64%	56%	67%
Colistin	89%	94%	100%

膿瘍に罹患し、2007年12月、ニューデリーの病院に入院し加療。Clavulanic acid/amoxicillin, metronidazole, amikacin, および gatifloxacin の投与を受けている。2008年1月、スウェーデンの病院へ転院となった。この時、尿路感染症の所見はなかったが、尿培養にて *K. pneumoniae* 05-506 株を分離した。この株がカルバペネム系薬耐性で、詳しく解析した結果、新しい酵素ということが判明し NDM-1 と名付けられた。この患者から NDM-1 を産生する *Escherichia coli* も便から分離されており、*K. pneumoniae* 05-506 株がもつ NDM-1 産生プラスミドが伝達したと考えられている。

2. NDM-1 産生株の薬剤感受性

Table 1 は、*K. pneumoniae* 05-506 株、NDM-1 産生プラスミドを *E. coli* TOP 10 に接合伝達させた株、および NDM-1 遺伝子をクローニング後に *E. coli* J53 に導入した株の薬剤感受性である。NDM-1 遺伝子のみ導入された

E. coli TOP10 (NDM-1) は、ペニシリン系薬、セファロsporin系薬、セファマイシン系薬、およびカルバペネム系薬の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) が高値で、一方、モノバクタム系薬の MIC は低値であり、メタロ-β-ラクタマーゼの感受性パターンを示している。しかし、このプラスミドは AmpC 酵素である CMY-4 を同時に保有するため、プラスミドを接合伝達させた *E. coli* J53 (pNDM-1) は、モノバクタム系薬である aztreonam の MIC も上昇している。すなわち、NDM-1 保有株の治療にすべての β-ラクタム系薬が有効でない可能性が高いと言える。

また、NDM-1 産生株の性質として、NDM-1 遺伝子を保有するプラスミドを *E. coli* に導入すると、カルバペネム系薬に対する MIC が他のメタロ-β-ラクタマーゼを産生する *E. coli* に比べ高値となる特徴を有している。このことは、他のメタロ-β-ラクタマーゼ産生株と比べより脅威となりえると言える。しかし、NDM-1 保有株の薬剤感受性試験結果からメタロ-β-ラクタマーゼ産生を推察しやすいことや、国内で *E. coli* や *K. pneumoniae* のメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌が少ないことから、NDM-1 の検出はそれほど困難ではないと考えることもできる。

Table 2 に、英国、およびインドで分離された NDM-1 陽性株の薬剤感受性を示した¹⁾。β-ラクタム系薬以外についても、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬やテトラサイクリン系薬にも耐性を示し、多剤耐性の傾向がみられる。colistin や tigecycline については感受性の結果からは有効性が示唆されるが、本邦ではこれらの薬剤は未承認である。

3. NDM-1 の分離状況

今回、注目されるきっかけとなった The Lancet Infectious Diseases 誌電子版に掲載された論文¹⁾では、英国、バングラデシュ、インド、パキスタンの NDM-1 分離状況が報告されている。インド南部の Chennai で 2009 年に分

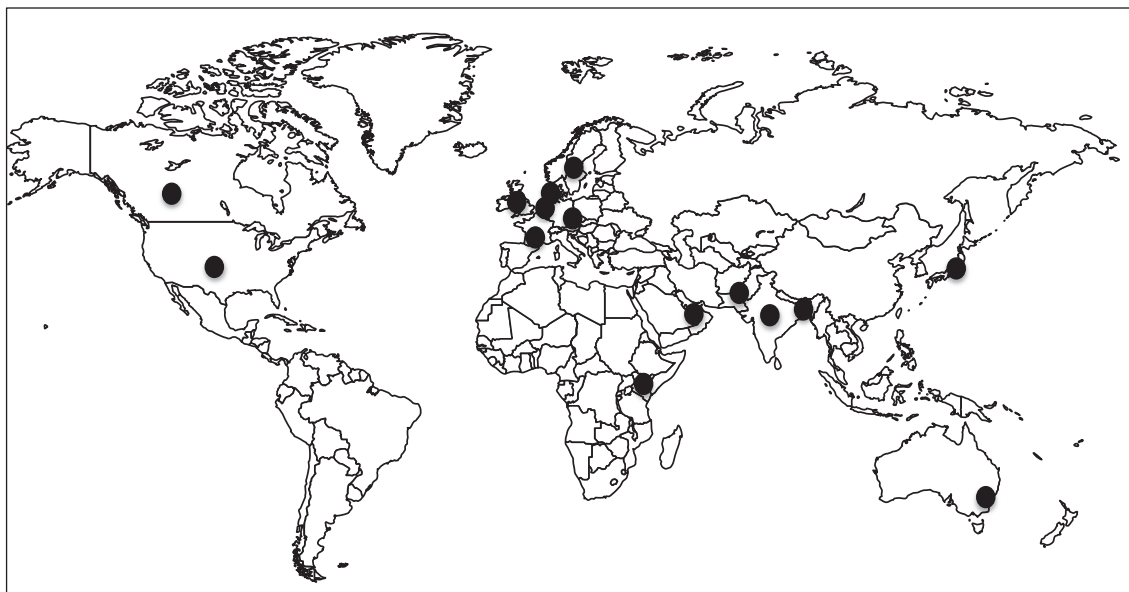


Fig. 1. Global distribution of NDM-1-producing *Enterobacteriaceae*³⁾.

離された 3,521 株の腸内細菌のうち、カルバペネム系薬耐性を示した菌株は、*E. coli* 75 株、*Klebsiella* spp. 60 株、その他 6 株であり、この 141 株中 44 株 (*E. coli* 19 株、*K. pneumoniae* 14 株など) が NDM-1 陽性であった。また、インド北部の Haryana では、198 株の腸内細菌のうち、カルバペネム系薬耐性が 47 株で、うち 26 株が NDM-1 陽性 (すべて *K. pneumoniae* で PFGE 型も同一) と非常に高い検出率であった。これら陽性株は市中尿路感染症、肺炎、血流感染症の患者から分離されていた。

一方、英国では 2008 年に英国内で初めて NDM-1 が検出されている。2008 年～2009 年にかけて 25 の検査室から 37 株の NDM-1 陽性株が分離されたが、2009 年に検出されたカルバペネマーゼ産生菌 73 株のうち 32 株 (44%) が NDM-1 陽性と、2009 年になり著明に増加している。この NDM-1 陽性 37 例のうち、少なくとも 17 例でインドまたはパキスタンへの渡航歴があり、うち 14 例が現地で腎移植、骨髄移植、透析、脳梗塞、慢性肺疾患、妊娠、外傷、交通事故、美容外科手術などを目的に入院治療を受けており、インド、パキスタンでの医療関連感染が示唆されている。一方、NDM-1 以外のカルバペネマーゼ産生菌も同時に増加していることは注目すべきことである。

また、英国で分離された NDM-1 陽性 37 株は、*K. pneumoniae* 21 株、*E. coli* 7 株であったが、21 株の *K. pneumoniae* の PFGE 型は 20 のパターンに、7 株の *E. coli* はすべて異なるパターンに分類された。英国における NDM-1 陽性株の PFGE 型が異なるということは、これらはインド北部のように同じクローンが拡散しているのではなく、プラスミドあるいはトランスポゾンを経由して拡がっていることを意味していると考えられ、今後の急速な拡

散が懸念される。

この総説の執筆時、NDM-1 産生株は本邦で 2 例の検出が報告されている。海外では上記に加えて、米国、カナダ、ヨーロッパ (スウェーデン、オーストリア、ベルギー、フランス、オランダ、およびドイツ)、ケニア、オマーン、オーストラリアなどの国からの検出が確認されている⁴⁾ (Fig. 1)。NDM-1 が認知されるに伴い、今後、検出される地域が増加することが予想される。

4. NDM-1 の特徴

メタロ-β-ラクタマーゼのなかで、本邦で多くみられる IMP 型や海外で多い VIM 型は、*Pseudomonas aeruginosa* や *Acinetobacter* spp. から検出されることが多く、国内では腸内細菌からの検出率はきわめて低い。一方、NDM-1 は、健康人にも病原性を示す *K. pneumoniae* や *E. coli* から検出される点で注意を要する。NDM-1 産生遺伝子は多くはプラスミド上にあり、多くは不和合性群が Inc A/C である。この Inc A/C プラスミドは、CMY 型 AmpC を産生するものが多く、NDM-1 型酵素により加水分解されにくいモノバクタム系薬も、同時産生する AmpC により分解されてしまうことになる。また、Inc A/C プラスミドは、宿主として *K. pneumoniae* や *E. coli* だけでなく、*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*, さらには *Salmonella enterica* などの菌種との相性がよい⁵⁾、今後これらの菌種にも NDM-1 産生株が拡がっていく可能性が高く、今後の動向が注目される。

II. KPC 型酵素産生菌

1. KPC 型 β-ラクタマーゼとは

KPC 型 β-ラクタマーゼは、1996 年に米国でカルバペネム系薬を分解する酵素を産生する *K. pneumoniae* から初めて検出された⁶⁾。この *K. pneumoniae* はカルバペネム

系薬を含むすべての β -ラクタム系薬に耐性であったが、カルバペネム系薬のMICが β -ラクタマーゼ阻害薬である clavulanic acid 添加により低下したことから解析され新規酵素であることが判明し、その酵素はKPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)-1と名付けられた。

KPC型酵素が注目されるきっかけとなったのは、ニューヨークの Tisch Hospital でのアウトブレイクで⁷⁾、2000年4月～2001年4月にかけてICUに入院していた24名の患者からKPC-3産生 *K. pneumoniae* が分離され、14名が同菌による感染症を発症し、このうち8名が死亡している。その後、米国 New York の Brooklyn を含む東海岸でのアウトブレイクや、イスラエル、中国、ヨーロッパ、南アメリカなどでもKPC型酵素の検出例が報告されている⁸⁾。それに伴い、KPC型酵素の重型も次々と報告されており、2010年10月7日現在、KPC-11まで確認されている (KPC-1はその後の解析でKPC-2と塩基配列が同一であることが確認された)。また、*K. pneumoniae* 以外にも *Enterobacter* spp. や *E. coli* などの腸内細菌科からの検出も報告されている。2010年1月に開催された日本臨床微生物学会総会で、本邦から初の症例となるKPC型酵素を産生する肺炎桿菌が報告された⁹⁾。今後、この酵素産生菌が本邦で拡散していくことが懸念されている。

2. KPC型 β -ラクタマーゼの特徴

KPC型 β -ラクタマーゼは、ペニシリン系薬、セファロsporin系薬、モノバクタム系薬を含むすべての β -ラクタム系薬を加水分解することができる酵素である。Amblerのクラス分類²⁾でクラスA型に属するため、clavulanic acidなどの β -ラクタマーゼ阻害薬で阻害されるが、他のクラスA型酵素よりも阻害を受けにくいとされる。また、微量液体希釈法では imipenem の感受性が inoculum size の影響を受けやすく、通常量である 10^4 cfu/mL の菌量にて測定した場合、KPC産生株の約半数が感性と判定される¹⁰⁾。2006年ニューヨークの Weill Cornell Center で分離されたKPC型酵素産生 *K. pneumoniae* 28例の解析¹¹⁾においても、Vitek2で薬剤感受性を測定した結果、13例(46.4%)は当初 imipenem 感性と報告されている。imipenem 感性と判定された13例中11例で抗菌化学療法が必要な感染症と判断され、このうち9例で imipenem または meropenem で治療を行ったところ、5例(55.6%)で治療失敗または除菌失敗となっている。このようにKPC型酵素は感受性試験の結果からカルバペネマーゼ産生が疑われにいいことがあるため、結果的にKPC型酵素とは判定されず、ESBLなどと誤認され治療失敗につながっている。このように、KPC型酵素産生株でありながらIPM感性と判定される株が存在することに関して注意を要する酵素と言える。

3. KPC型 β -ラクタマーゼの検査室での検出

上述のようにKPC型酵素の正確な検出は、その治療

上重要である。さらに、KPC型酵素の存在を認識できないことが多いことから、KPC型酵素の拡散につながっていると考えられる。

KPC型酵素はクラスA型に属することから、その検出はカルバペネム系薬と clavulanic acid を組み合わせたディスク法で可能と認識されやすいが、他のクラスA型酵素より clavulanic acid による阻害を受けにくいいため、この方法はKPC型酵素の検出には適していない。現在、その検出に有用とされているのは Modified Hodge test であるが、KPC型酵素を特異的に検出する検査法とは言えない¹²⁾。一方、KPC型酵素はクラスA型でありながら、クラスC型酵素阻害薬である boronic acid に阻害を受けることから、カルバペネム系薬と boronic acid を組み合わせたディスクでの検出がよいとする報告もある⁸⁾。しかしながら、まだ有効で確実な検出法がないのが現状で、今後の進展が待たれる。

2010年6月、米国 CLSI は腸内細菌に対するカルバペネム系薬 (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem (国内未承認)) のブレイクポイントの設定変更を行った¹³⁾。CLSI は毎年ブレイクポイントの変更を行っているが、6月の変更は異例であり、これはKPC型酵素の検出を目的としたものである。

III. ESBLs 産生菌

1. ESBLs とは

近年、注目を集めている耐性菌として、本邦でもその分離頻度が上昇してきているESBLs産生菌が挙げられる。ESBLsは、Amblerのクラス分類でクラスA型に属するペニシリン系薬の構造遺伝子が変異を起し、第3世代セファロsporin系薬や aztreonam などのモノバクタム系薬をも加水分解する基質特異性の拡張した β -ラクタマーゼである¹⁴⁾。ESBLs産生菌はセファマイシン系薬やカルバペネム系薬を除き、ほとんどのペニシリン系薬やセファロsporin系薬に耐性を示す点で問題となる。また、ESBLs産生遺伝子は、多くが伝達性プラスミド上に存在することが明らかとなっていて、 β -ラクタマーゼ産生遺伝子の拡散・伝播が腸内細菌科を中心としたグラム陰性桿菌の間で広がっている。近年、ESBLs産生菌の分離率が急速に上昇しており、臨床上および感染対策上、きわめて大きな問題となっている^{15,16)}。

2. 海外での流行状況

2000年以前、海外においてESBLsは主に *K. pneumoniae* から検出され、TEM型、SHV型が主であった¹⁷⁾。これに対して本邦では、TEM型やSHV型の頻度は低く、後にCTX-M型に属するToho-1型が主流であった。これらは主に、ICUや長期入院患者など院内感染の原因菌として分離されていた¹⁸⁾。しかし2000年以降は、海外でも本邦と同様にCTX-M型が主流となり、分離頻度も *K. pneumoniae* 由来より *E. coli* 由来が多くなり、院内感染症のみならず市中感染症の原因菌としても分離されるよう

になった^{15,19)}。

現在、ESBLsのなかで最も主流となっているCTX-M型ESBLsは大きくCTX-M-1グループ、CTX-M-2グループ、CTX-M-9グループの3つに分けられ、さらにCTX-M型は100種類以上の亜型に分類されている。グループ、亜型により地域分布、薬剤感受性に特徴があり、また時代とともに疫学的な変動が知られている。米国では2007年以降にCTX-M型が増加し、現在、北米では²⁰⁾CTX-M-14およびCTX-M-15が、南米ではCTX-M-2⁶⁾がそれぞれ優位に分離されている。アジアにおいては、中国²¹⁾、台湾²²⁾でCTX-M-3およびCTX-M-14、韓国²³⁾ではCTX-M-14およびCTX-M-15が優位で、インド²³⁾ではCTX-M-15が唯一の型として分離されている。また、ヨーロッパでもCTX-M-15が広がってきている^{16,24,25)}。CTX-M-1グループに属するCTX-M-15を産生する*E. coli*が近年、世界各国より優位に分離され、これは、抗原型O25:H4でMultilocus Sequence Typing (MLST)がST131である特定クローンが拡散していることが明らかとなっている^{15,26)}。

このCTX-M-15を産生する*E. coli* ST131は、2001年インドから報告され²⁷⁾、2003年以降世界中に拡散していった。CTX-M-15産生遺伝子を保有するプラスミドの多くは、不和合性群IncFIIに分類される²⁶⁾。この不和合性群は、多くの腸内細菌科に保有され、伝達頻度が高く、多剤に耐性を示すという特徴をもつ。また、TEM-1, OXA-1, *aac(6')-Ib-cr*を同時に産生することが多い。すなわちCTX-M-15型酵素産生菌は、キノロン系薬やアミノ配糖体系薬など多剤に耐性を示すことが多く、市中感染の原因菌として検出されることも問題となっている²⁸⁾。CTX-M-15産生*E. coli* ST131という特定のクローンが世界中で流行している理由は明らかでないが、プラスミドが多種の耐性遺伝子を保有していること、あるいは染色体性キノロン耐性大腸菌が多いことから、この株が選択されやすい可能性が考えられる。今後本邦でも、市中を中心にCTX-M-15型酵素産生大腸菌が広がっていくことが懸念される。

3. プラスミド性キノロン系薬耐性(plasmid-mediated quinolone resistance: PMQR) 遺伝子

近年、グラム陽性菌および陰性菌に強い抗菌力をもつキノロン系薬に対する耐性菌の増加が問題となっている。腸内細菌におけるキノロン系薬耐性の機序は、主に染色体上での変異が関与していたが、最近になって、プラスミドを介したキノロン系薬耐性(PMQR)遺伝子をもった耐性菌が多く報告されている^{29,30)}。PMQR遺伝子をもつプラスミドは高頻度にESBLs遺伝子を同時に保有することが明らかとなっている³¹⁾。

PMQR遺伝子は1994年に米国において*K. pneumoniae*から初めて報告されて以来³²⁾、欧米やアジアでの分布状況が明らかとなってきている。また、本邦からも少

数ながら報告され始めている³³⁾。PMQRによるキノロン系薬耐性は現在のところ高いレベルではないが、今後、変異により高度耐性化する可能性があるため、世界的に注目されている。現在、キノロン系薬は、外来治療で広く使用されることが多いため、市中でキノロン系薬耐性かつESBLs産生株が選択され、拡大することが懸念されている。

IV. 多剤耐性 *Acinetobacter*

1. *Acinetobacter* spp.とは

Acinetobacter spp.は免疫能の保たれた人では感染症を発症することは少ないが、多くの場合、免疫能の低下した人で感染症を発症し問題となる。近年、医療関連感染症の原因菌としての報告^{34,35)}がなされ、特に重篤な患者が多く入室しているICU³⁶⁾、NICU³⁷⁾におけるアウトブレイクの報告や、カルバペネム系薬などに耐性を示す*Acinetobacter baumannii*の報告が諸外国^{38,39)}からなされ、病院内において最も注意すべき細菌の一つとされている。

Acinetobacter spp.のなかで最も分離頻度が高いのが*A. baumannii*であり、この*A. baumannii*が種々の薬剤、特にカルバペネム系薬に耐性を示した場合、治療に難渋することが諸外国を中心に報告されてきた。さらに最近、このようなカルバペネム系薬耐性*A. baumannii*による感染症やアウトブレイクが国内からも報告されはじめ注目を集めている。アジア地域においては、韓国、中国を中心にカルバペネム系薬耐性*A. baumannii*の分離頻度が上昇していることが報告されている。

2. 多剤耐性 *Acinetobacter* の定義

多剤耐性 *Acinetobacter* の定義に関する報告はさまざまであり⁴⁰⁾、抗緑膿菌作用を有するセファロsporin系薬、抗緑膿菌作用を有するカルバペネム系薬、sulbactam/ampicillin、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬のうち2薬剤以上に耐性を示す場合を多剤耐性(multidrug-resistant: MDR)*A. baumannii*とする報告³⁴⁾、カルバペネム系薬に耐性を示す場合、あるいは、3系統以上の抗菌薬に耐性を示すものをMDR-*A. baumannii*とする報告⁴¹⁾などがある。また、国内で発見され過去には使用されていたペプチド系抗菌薬であるcolistin以外のすべての抗菌薬に耐性を示すものをPanresistance *A. baumannii*とする定義や⁴²⁾、colistinを含むすべての抗菌薬に耐性を示すものをPandrug-resistant (PDR) *A. baumannii*とする用語があり、定義が混乱している³⁴⁾。*Acinetobacter*の薬剤耐性に関する定義が統一されていない状況から、国際的にこれらの薬剤耐性に関する定義を統一化する動きが始まりつつある。2010年7月、European Centre for Disease Prevention and Controlが欧州におけるMDR, PDR, extensively drug-resistant (XDR)の定義の案をホームページ上で公開し、2010年8月21日までパブリックコメントを募集し、定義の統一化を進めている。一方、国内においては、2009年11月、厚生労働省院内感染対策サーベイ

ランス事業 (Japan Nosocomial Infection Surveillance : JANIS ; <http://www.nih-janis.jp/index.asp>) において、3系統の抗菌薬に耐性の場合、すなわち、imipenem または meropenem に耐性を示し、かつ amikacin に耐性かつ ciprofloxacin または levofloxacin に耐性の *Acinetobacter* spp. をサーベイランスを行ううえでの MDR-*Acinetobacter* spp. と定義している。

3. *A. baumannii* のカルバペネム耐性機序

A. baumannii のカルバペネム系薬に対する耐性機序として、①菌体内の抗菌薬の減少 (透過孔の変異、薬剤排出ポンプの機能亢進)、②標的部位の変異 (ペニシリン結合蛋白の変異)、③抗菌薬の不活化 (カルバペネマーゼによる加水分解) などが挙げられるが、これらのなかでもカルバペネマーゼ産生による耐性は最も重要な耐性機構である。

カルバペネマーゼ産生遺伝子として、クラス D 型である OXA-23-like, OXA-24-like, OXA-51-like, OXA-58-like 遺伝子がある。OXA-51-like 遺伝子は染色体上に存在するが、他の3つの遺伝子は染色体上またはプラスミド上に存在する。特徴として、その遺伝子を保有しているだけではカルバペネム系薬をほとんど加水分解せず、この酵素の発現には IS*Aba1* などのプロモーターの挿入が必要なが報告されている⁴³⁾。また、クラス B 型酵素である IMP 型、VIM 型酵素をプラスミドを介して産生するものもみられる。

OXA 型酵素の分布状況は、OXA-23-like はヨーロッパやアジア、特に中国、韓国で多く検出され、OXA-24-like はヨーロッパや米国、OXA-58-like はヨーロッパでの検出頻度が高い。OXA-51-like 遺伝子は *A. baumannii* は必ず保有しており、すなわち全世界的に分布している³⁴⁾。

4. 海外での多剤耐性 *Acinetobacter* の分離状況

海外におけるカルバペネム系薬に対する感性率は報告によって若干異なるが、MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) Europe 2007 では *Acinetobacter* spp. の imipenem 感性率は 83.3% (2004年)~78.9% (2007年) と報告され⁴⁴⁾、米国における imipenem に対する *Acinetobacter* spp. の感性率は 60.2% (2004~2005年) しかなかったと報告されている⁴⁵⁾。南米においては、imipenem の感性率は 71% (2002~2004年)⁴⁴⁾、アジア・太平洋地域においては SENTRY サーベイランスプログラムによる報告で、imipenem 感性率は 73.7% (2001~2004年) から 52% (2006~2007年) まで低下したと報告されている⁴⁶⁾。また、アフリカからの報告は少ないものの、血液から分離された *A. baumannii* の 30% がカルバペネム系薬耐性だったとの報告がある⁴⁷⁾。さらに、INICC (International Nosocomial Infection Control Consortium) は、2003~2008年におけるヨーロッパ、南米、アジア (本邦は参加していない)、アフリカの ICU 入室患者を対象とした疾患別の *A. baumannii* のカルバ

ペネム系薬 (imipenem または meropenem) に対する耐性を報告している。これによると、尿路感染症では 38.9%、カテーテル関連血流感染症では 46.3%、人工呼吸器関連肺炎では 52.4% が耐性であった³⁵⁾。一方、米国では 3系統以上の抗菌薬に耐性の株が 60% に達し、4系統以上の抗菌薬に耐性の株が 30% を超えていると報告され⁴⁸⁾、多剤耐性株に対する懸念が急速に広がっている。

これらの *Acinetobacter* spp. の多くが特定起源の菌株であることが知られていて、European clone II^{49,50)} が世界的流行株として知られている。現在、本邦にもこのクローンが流入してきていることがわれわれの研究により明らかになってきている⁵¹⁾。まだ本邦では、多剤耐性 *Acinetobacter* の分離頻度は高くはないものの、今後の動向に注意が必要である。

文 献

- 1) Kumarasamy K K, Toleman M A, Walsh T R, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 597-602
- 2) Ambler R P: The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci* 1980; 289: 321-31
- 3) Yong D, Toleman M A, Giske C G, Cho H S, Sundman K, Lee K, et al: Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, bla_{NDM-1}, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5046-54
- 4) Rolain J M, Parola P, Cornaglia G: New Delhi metallo- β -lactamase (NDM-1): towards a new pandemic? *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1699-701
- 5) Carattoli A: Resistance plasmid families in *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2227-38
- 6) Yigit H, Queenan A M, Anderson G J, Domenech-Sanchez A, Biddle J W, Steward C D, et al: Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1151-61
- 7) Woodford N, Tierno P M Jr, Young K, Tysall L, Palepou M F, Ward E, et al: Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4793-9
- 8) Nordmann P, Cuzon G, Naas T: The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 228-36
- 9) 諸熊由子, 内田勇二郎, 持丸朋美, 清祐麻紀子, 藤瀬雅子, 筒井俊治, 他: KPC-3 産生性 *Klebsiella pneumoniae* が分離された一症例. *日本臨床微生物学雑誌* 2009; 19: 136
- 10) Bratu S, Mooty M, Nichani S, Landman D, Gullans C, Pettinato B, et al: Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3018-20

- 11) Weisenberg S A, Morgan D J, Espinal-Witter R, Larone D H: Clinical outcomes of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* after treatment with imipenem or meropenem. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 64: 233-5
- 12) Tsakris A, Kristo I, Poulou A, Markou F, Ikonomidis A, Pournaras S: First occurrence of KPC-2-possessing *Klebsiella pneumoniae* in a Greek hospital and recommendation for detection with boronic acid disc tests. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1257-60
- 13) Clinical and Laboratory Standards Institute: M100-S20 June 2010 Update, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Update (M100-S20-U). Wayne, PA. 2010
- 14) Bush K, Jacoby G A, Medeiros A A: A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-33
- 15) Pitout J D, Laupland K B: Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159-66
- 16) Cantón R, Coque T M: The CTX-M β -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9: 466-75
- 17) Bradford P A: Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-51
- 18) Yagi T, Kurokawa H, Senda K, Ichiyama S, Ito H, Oh-suka S, et al: Nosocomial spread of cephem-resistant *Escherichia coli* strains carrying multiple Toho-I-like β -lactamase genes. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2606-11
- 19) Pitout J D, Nordmann P, Laupland K B, Poirel L: Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 52-9
- 20) Peirano G, Richardson D, Nigrin J, McGeer A, Loo V, Toye B, et al: High prevalence of ST131 isolates producing CTX-M-15 and CTX-M-14 among extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* isolates from Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1327-30
- 21) Tian S F, Chen B Y, Chu Y Z, Wang S: Prevalence of rectal carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* among elderly people in community settings in China. *Can J Microbiol* 2008; 54: 781-5
- 22) Yu W L, Chuang Y C, Walther-Rasmussen J: Extended-spectrum β -lactamases in Taiwan: epidemiology, detection, treatment and infection control. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 264-77
- 23) Hawkey P M, Jones A M: The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64 (Suppl 1): i3-10
- 24) Damjanova I, Tóth A, Pászti J, Hajbel-Vékony G, Jakab M, Berta J, et al: Expansion and countrywide dissemination of ST11, ST15 and ST147 ciprofloxacin-resistant CTX-M-15-type β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Hungary in 2005—the new ‘MRSA’s’? *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 978-85
- 25) Nicolas-Chanoine M H, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso M P, Caniça M M, et al: Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25: H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 273-81
- 26) Peirano G, Pitout J D: Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing CTX-M β -lactamases: the worldwide emergence of clone ST131 O25: H4. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 316-21
- 27) Karim A, Poirel L, Nagarajan S, Nordmann P: Plasmid-mediated extended-spectrum β -lactamase (CTX-M-3 like) from India and gene association with insertion sequence *ISEcp1*. *FEMS Microbiol Lett* 2001; 201: 237-41
- 28) Pitout J D, Church D L, Gregson D B, Chow B L, McCracken M, Mulvey M R, et al: Molecular epidemiology of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the Calgary health region: emergence of CTX-M-15-producing isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1281-6
- 29) Robicsek A, Jacoby G A, Hooper D C: The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 629-40
- 30) Strahilevitz J, Jacoby G A, Hooper D C, Robicsek A: Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 664-89
- 31) Mammeri H, Van De Loo M, Poirel L, Martinez-Martinez L, Nordmann P: Emergence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Escherichia coli* in Europe. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 71-6
- 32) Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby G A: Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351: 797-9
- 33) Saga T, Akasaka T, Takase H, Tanaka M, Sato K, Kaku M: First detection of the plasmid-mediated quinolone resistance determinant *qnrA* in *Enterobacteriaceae* clinical isolates in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 738-48
- 34) Peleg A Y, Seifert H, Paterson D L: *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 538-82
- 35) Rosenthal V D, Maki D G, Jamulitrat S, Medeiros E A, Todi S K, Gomez D Y, et al: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control* 2010; 38: 95-104
- 36) Choi W S, Kim S H, Jeon E G, Son M H, Yoon Y K, Kim J Y, et al: Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in intensive care units and successful outbreak control program. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 999-1004
- 37) Chan P C, Huang L M, Lin H C, Chang L Y, Chen M L, Lu C Y, et al: Control of an outbreak of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 423-9
- 38) Poirel L, Nordmann P: Genetic structures at the origin of acquisition and expression of the carbapenem-

- hydrolyzing oxacillinase gene *bla*_{OXA-58} in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1442-8
- 39) Kohlenberg A, Brümmer S, Higgins P G, Sohr D, Piening B C, de Grahl C, et al: Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying the carbapenemase OXA-23 in a German university medical centre. *J Med Microbiol* 2009; 58: 1499-507
- 40) Falagas M E, Karageorgopoulos D E: Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: Need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1121-2
- 41) Maragakis L L, Perl T M: *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1254-63
- 42) Munoz-Price L S, Weinstein R A: *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 1271-81
- 43) Higgins P G, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H: Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 233-8
- 44) Turner P J: MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 217-22
- 45) Halstead D C, Abid J, Dowzicky M J: Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and *Enterobacteriaceae* collected as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial. *J Infect* 2007; 55: 49-57
- 46) Mendes R E, Bell J M, Turnidge J D, Castanheira M, Jones R N: Emergence and widespread dissemination of OXA-23, -24/40 and -58 carbapenemases among *Acinetobacter* spp. in Asia-Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 55-9
- 47) Brink A, Moolman J, da Silva M C, Botha M: National Antibiotic Surveillance Forum: Antimicrobial susceptibility profile of selected bacteraemic pathogens from private institutions in South Africa. *S Afr Med J* 2007; 97: 273-9
- 48) Kallen A J, Hidron A I, Patel J, Srinivasan A: Multidrug resistance among Gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006-2008. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 528-31
- 49) Higgins P G, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H: Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 233-8
- 50) Nemeč A, Krízová L, Maixnerová M, Diancourt L, van der Reijden T J, Brisse S, et al: Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* in the Czech Republic is associated with the spread of multidrug-resistant strains of European clone II. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 484-9
- 51) Endo S, Yano H, Hirakata Y, Arai K, Kanamori H, Ogawa M, et al: First surveillance report from Japan: Molecular and carbapenem resistance epidemiology of *Acinetobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* (in submission)

The worldwide emergence of drug-resistant Gram-negative rods

Hisakazu Yano¹⁾, Yoichi Hirakata¹⁾ and Mitsuo Kaku²⁾

¹⁾ Department of Clinical Microbiology with Epidemiological Research & Management and Analysis of Infectious Diseases, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan

²⁾ Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Tohoku University Graduate School of Medicine

Population mobility due to globalization has caused the world wide spread of drug-resistant bacteria. Recently, the prevalence of drug-resistant Gram-negative rods, such as NDM-1-, KPC-, and extended-spectrum β -lactamases (ESBLs)-producing bacteria, and multidrug-resistant *Acinetobacter* spp. has been increasing. NDM-1 was first reported in 2009. NDM-1 is a novel type of metallo- β -lactamase, which conferred resistance not only to carbapenems but also to other classes of β -lactam except for monobactams, and was poorly inhibited by β -lactamase inhibitors, such as clavulanic acid. The NDM-1 encoding gene was located on transferable plasmid, and was found frequently in *Enterobacteriaceae*, especially in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. The KPC enzyme belongs to the Ambler class A carbapenemase. KPC-producing *K. pneumoniae* is often judged as susceptible to imipenem with the broth microdilution method. If treatment with imipenem or meropenem was attempted in patients with infection due to *K. pneumoniae*, which was imipenem-susceptible and was KPC-positive by PCR, clinical failure was frequently observed. The detection of KPC-producing *K. pneumoniae* still remains a challenging issue. ESBLs, which belong to the Ambler class A, can hydrolyze cephalosporins and monobactams. Recently, the prevalence of ESBLs, especially CTX-M-15, a variant of CTX-M, has been increasing and infections due to ESBL-producers have been emerging causing public-health concerns worldwide. CTX-M-15 was first detected in *E. coli* isolated from India in 2001, and CTX-M-15-producing *E. coli* has emerged worldwide, especially since 2003, as an important pathogen causing community-onset and hospital-acquired infections. CTX-M-15-producing *E. coli* is mainly due to a single clone ST131 O25: H4, and is resistant to aminoglycoside and fluoroquinolone. Multidrug-resistant *A. baumannii* is also mainly due to a single clone, European clone II. Although the prevalence of these drug-resistant Gram-negative rods is fortunately very low in Japan, it is none-the-less important to develop an effective therapeutic strategy and to prevent the further dissemination of these bacteria.