

【総説】

薬剤耐性と対峙する手術部位感染対策

—下部消化管外科領域—

大毛 宏喜^{1,4)}・原 稔典²⁾・繁本 憲文^{1,4)}・木場由美子²⁾・古霜 麻紀²⁾
長岡 里枝²⁾・小野寺 一²⁾・鹿山 鎮男³⁾・菅井 基行³⁾・末田泰二郎⁴⁾¹⁾ 広島大学病院感染症科*²⁾ 同 診療支援部³⁾ 広島大学大学院医歯薬保健学研究院細菌学⁴⁾ 同 外科学

(平成 26 年 12 月 10 日受付・平成 27 年 1 月 6 日受理)

下部消化管外科領域での手術部位感染対策において、対象となる菌種は腸管内の偏性嫌気性菌と通性嫌気性菌である。前者では *Bacteroides* 属が重要で、セファマイシン系薬や clindamycin に対する耐性が進行し、カルバペネム系薬や β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬が使用されている。新たに日本で使用可能になった注射用の metronidazole は抗嫌気性菌薬として今後この領域で重要な選択肢となる。また通性嫌気性菌である大腸菌や肺炎桿菌など腸内細菌科の細菌では extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌の増加が今後の課題となる。いずれの菌種も耐性化の年次推移を監視しつつ、治療薬剤の選択を行う必要がある。

Key words: surgical site infection, colorectal surgery, anaerobe, antimicrobial resistance

I. 腸内細菌の成り立ち

ヒトは出生時無菌状態である。ところが生後ごく短時間で腸管内には細菌が侵入し、やがて定着する。最初は大腸菌や腸球菌、やや遅れて偏性嫌気性菌が増加して腸内細菌叢を形成する。これらの菌の由来は諸説あるものの、産道を通過する際に、母親の陰内に存在する菌が経口的に侵入する説が一般的である。母親の糞を子供に食べさせることで腸内細菌叢を伝える動物もあるが、ヒトの場合は産道で受け渡す。したがって帝王切開で出生した場合は、腸内細菌叢の成立が遅れ、生後 1 カ月間程度乳酸菌が検出されない。また出生後の便のおいしさはきつくないが、離乳食が始まるころに乳児の便臭は強くなる。おそらく食事由来で嫌気性菌が腸管内に侵入するのであろう。

形成された腸内細菌叢には多種の細菌が存在する。その 99% は偏性嫌気性菌であり、特に *Bacteroides* 属が多くを占める。腸内細菌の中心を占める嫌気性菌の由来は古い。最古の細菌は 35 億年前の地層から発見されている。大気中の酸素濃度が上昇するのは 15 億年前以降であり、この間約 20 億年の間に存在した細菌はすべて偏性嫌気性菌ということになる。現在多くの生物はエネルギー効率の良い酸化還元反応を活用しているが、酸素が存在しなかった環境下では代わりに硫黄が重要な役割を担っ

ていた。この反応を現在でも活用しているのが sulfate-reducing bacteria と呼ばれる嫌気性菌の一群である。代謝の結果、硫化化合物（硫化水素、メチルメルカプタンなど）を産生するため、嫌気性菌感染症は悪臭を伴う。

Sulfate-reducing bacteria は悪臭の原因だけでなく、酪酸などの短鎖脂肪酸を産生し、大腸粘膜の代謝に一役担っている。つまり嫌気性菌は大腸粘膜にとって必要な存在である。仮に抗菌薬で嫌気性菌数を減少させようと試みても、硫化水素産生能はまったく影響を受けないほど、腸内細菌叢の形成は強固である¹⁾。近年注目されている便移植をしなければならぬほど、腸内細菌叢を変化させるのは難しい。

II. 腸内嫌気性菌の薬剤耐性

腸内細菌叢が外部から影響を受けにくい要因の一つに薬剤耐性がある。嫌気性菌は接合遺伝子を介して他の腸内細菌に耐性遺伝子を配る役割を担っていることが知られている²⁾。かつて抗嫌気性菌薬として頻用されていた clindamycin (CLDM) は、現在 *Bacteroides* 属の耐性化が進行し、当院でも *Bacteroides fragilis* の 60% 近くが耐性である (Fig. 1)。したがって下部消化管由来の腹腔内感染症において、抗嫌気性菌薬を選択する場合、CLDM は使用に適さない。これは海外でも同様の傾向であり、米国感染症学会の腹腔内感染症治療ガイドラインでも推奨薬

*広島県広島市南区霞 1-2-3

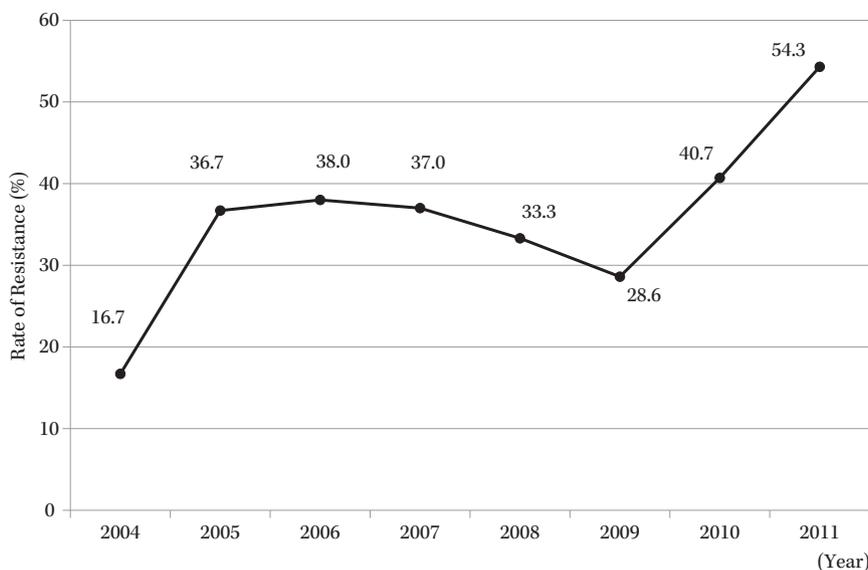


Fig. 1. Resistance rate of *Bacteroides fragilis* against clindamycin in Hiroshima University Hospital.

から外れている³⁾。

現在、腸内細菌由来の嫌気性菌感染症に対して推奨される治療薬剤は3種類ある。第一はカルバペネム系薬、第二がβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬 (tazobactam/piperacillin など)、そして第三が metronidazole (MNZ) である。腹腔内感染症では、大腸菌などの好気性グラム陰性桿菌も同時に治療対象としなければならないことが多く、前2者は単剤で使用可能である。MNZを使用する場合は、cefazopranのような第4世代セフェム系薬や ciprofloxacin のようなキノロン系薬の併用が望ましい³⁾。

また腹腔内感染症では、培養の際に大腸菌や肺炎桿菌のような通性嫌気性菌が検出されることが多い。検体採取もしくは検査室に搬送されるまでの検体容器によっては、検体が空気に触れるため、結果として通性嫌気性菌や好気性菌の検出が中心となるためである。腸内細菌由来の感染症の場合、偏性嫌気性菌は検出されないからと言って関与していないとは限らない。下部消化管穿孔性腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆管空腸吻合を行っている場合の胆道感染など、下部消化管の内容物が関与する感染症では、むしろ原因菌の中心に成りえると解釈し、偏性嫌気性菌を治療対象に加えるべきである。

ただしわが国では、カルバペネム系薬に耐性の *B. fragilis* が低頻度ながら出現していることに注意を要する。米国や欧州では、カルバペネム系薬への耐性株の検出頻度は imipenem (IPM) の場合1%未満である⁴⁾。当院では2004年から2011年に血液培養から分離された *B. fragilis* の薬剤感受性を調査したところ、実に16.7%の株がIPM耐性であった。

Bacteroides 属は、元々染色体上にカルバペネム耐性遺

伝子 (*cfiA*) を保有している場合があり、その遺伝子の上流に insertion sequence が挿入されると carbapenemase が産生され、耐性化する素因をもっていることが知られている⁵⁾。カルバペネム耐性の *Bacteroides* 属が、海外に比較して高頻度に検出される理由は明らかになっていないが、今後も学会主導での全国サーベイランス調査のデータに注目して、変化を監視することが重要である。

現在のカルバペネム耐性株の分離頻度であれば、治療への影響は大きくないと考えられるが、抗嫌気性菌薬の選択では、感受性結果に注意すべきと考える。また本年は長年求められてきた、注射用のMNZがようやく本邦でも承認され、使用可能となった。長年使用されてきたにもかかわらず、耐性菌の分離頻度が低い点で興味深い薬剤である。前述したように併用薬が必要な場面が多いが、今後の嫌気性菌感染症治療に大きな役割を果たすことが期待される。

III. Enterobacteriaceae の耐性化

偏性嫌気性菌の耐性化だけでなく、通性嫌気性菌である大腸菌や肺炎桿菌も耐性化が進行している。β-ラクタマーゼ産生菌に有効な薬剤として登場した第3世代もしくは第4世代セフェム系薬を分解する酵素が出現し、基質拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase: ESBL) と呼ばれる。ESBL産生菌の分離頻度は国や地域によって異なるものの、Fig. 2に示すように広島大学病院での分離数は年々増加しており、わが国における一般的な傾向に合致するものと考えられる。当院では *Escherichia coli* が最も多く、肺炎桿菌が続く。院内での伝播は限定的で、ほとんどが持ち込みであることが genotype 分析でわかっている。

ESBL産生菌発生のリスク因子として、緊急開腹手術、

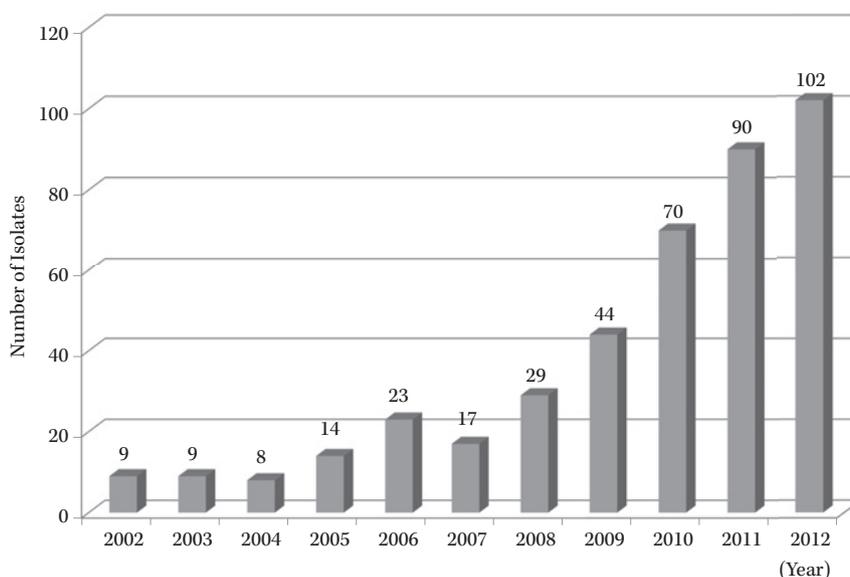


Fig. 2. Number of ESBL-producing bacteria isolates in Hiroshima University Hospital.

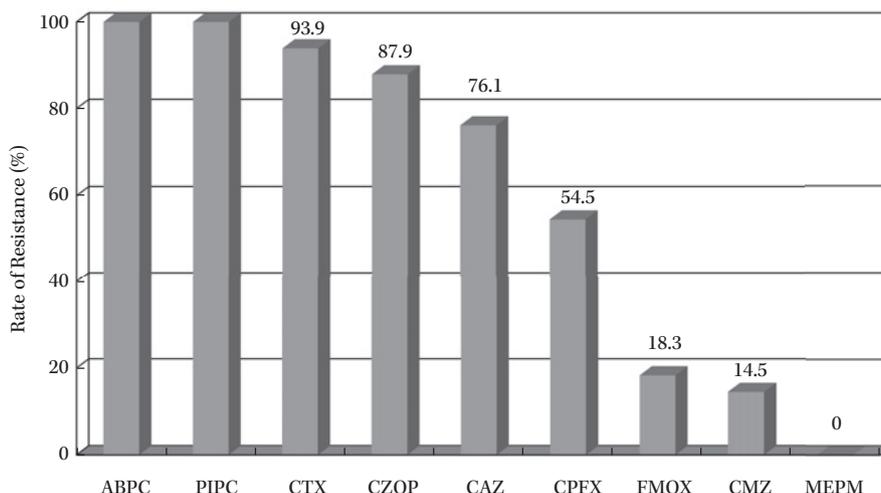


Fig. 3. Resistance pattern of ESBL-producing bacteria in Hiroshima University Hospital.
 ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CTX: cefotaxime, CZOP: ceftazidime, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, FMOX: flomoxef, CMZ: cefmetazole, MEPM: meropenem

15日を超える入院，集中治療室入室，各種カテーテル留置，第3世代セフェム系薬剤の使用，特に ceftazidime は誘導因子として重要視されている。わが国では第3世代セフェム系薬剤の使用頻度が諸外国と比較して低いことが，ESBL産生菌が少ない原因とされてきた。しかしこれは市中でのESBL産生菌の拡がりを反映した結果にすぎない。

ESBL産生菌の耐性遺伝子はプラスミドを介して伝播する。本来の常在菌である腸内細菌のなかに耐性遺伝子をもった腸内細菌が入り込み，常在菌叢の菌群に耐性遺伝子が渡され，自覚のないまま自分の腸内細菌がESBL産生能を獲得してしまう。そして腸内細菌由来の感染症を発症して初めて薬剤耐性に気づく。日本人がどの程度

の割合でESBL産生菌を常在細菌叢内にもっているかは，疫学情報が少ないものの，約1割程度と推定される。

ESBL産生菌は，元来 β -ラクタマーゼ産生菌に抗菌力を有する第3世代および第4世代セフェム系薬を分解する。2002年から2006年に当院で分離されたESBL産生株の各種抗菌薬に対する耐性率をFig.3に示す。現在のところ，カルバペネム系薬に対する耐性は認めていない。多くの報告でカルバペネム系薬を使用した場合の死亡率は，他の薬剤と比較して予後が良好であることから，現時点でESBL産生菌による感染症の治療薬は，カルバペネム系薬が第一選択となっている。

セファマイシン系の cefmetazole やオキサセフェムの flomoxef にも感受性を有する場合が多いため，カルバペ

ネム系薬の代替薬として使用されることも多い。ただしカルバペネム系薬と治療成績を比較した報告は少なく、代替薬としての選択の妥当性は明らかでない。

利益相反自己申告：著者，大毛宏喜は，大正富山医薬品株式会社より講演料等を受けている。

文 献

- 1) Ohge H, Furne J K, Springfield J, Sueda T, Madoff R D, Levitt M D: The effect of antibiotics and bismuth on fecal hydrogen sulfide and sulfate-reducing bacteria in the rat. *FEMS Microbiol Lett* 2003; 228: 137-42
- 2) Vedantam G, Hecht D W: Antibiotics and anaerobes of gut origin. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6: 457-61
- 3) Solomkin J S, Mazuski J E, Bradley J S, Rodvold K A, Goldstein E J, Baron E J, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64
- 4) Snyderman D R, Jacobus N V, McDermott L A, Golan Y, Hecht D W, Goldstein E J, et al: Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005–2007). *Clin Infect Dis* 2010; 50(Suppl 1): S26-33
- 5) S6ki J, Eitel Z, Urb6n E, Nagy E: Molecular analysis of the carbapenem and metronidazole resistance mechanisms of *Bacteroides* strains reported in a Europe-wide antibiotic resistance survey. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 122-5

The issues of resistant organisms in the treatment of surgical site infections in colorectal surgery

Hiroki Ohge^{1,4}, Toshinori Hara², Norifumi Shigemoto^{1,4}, Yumiko Koba²,
Maki Furushimo², Rie Nagaoka², Makoto Onodera², Shizuo Kayama³,
Motoyuki Sugai³ and Taijiro Sueda¹

¹) Department of Infectious Diseases, Hiroshima University Hospital, 1–2–3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, Japan

²) Laboratory Division of Clinical Support, Hiroshima University Hospital

³) Department of Bacteriology, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University

⁴) Department of Surgery, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University

For the prevention or treatment of surgical site infections in colorectal surgery, both intestinal aerobes and anaerobes should be considered. Recent reports have indicated the resistance rate has been increasing in the *Bacteroides fragilis* group. While clindamycin is no longer used as an anti-anaerobic drug, metronidazole is now available in Japan and is one of the treatment options for intra-abdominal infections. In aerobes, ESBL-producing bacteria are increasing. Surveillance of the incidence and susceptibility pattern are required to make appropriate choice of antimicrobial prophylaxis and treatment.