



2017年10月25日放送

「カルバペネマーゼ産生菌感染症に対する治療法の実際」

藤田保健衛生大学 微生物学教授 土井 洋平

カルバペネム耐性菌

グラム陰性病原細菌のカルバペネムへの耐性化が世界的に進行しています。我が国では現在のところカルバペネム耐性菌は比較的少ないものの、既に大規模な院内伝播事例などが発生しており、また近隣諸国ではカルバペネム耐性菌が急増しているとの報告が相次いでいることから、サーベイランス活動などを通して今度の動向を注視することが必要です。カルバペネム耐性菌は他の系統の抗菌薬にも多剤耐性を示すことが多く、感染症の治療に困難を来すことが問題になります。臨床的に問題となる主なカルバペネム耐性菌としては、大腸菌や肺炎桿菌などの腸内細菌科細菌、緑膿菌、それにアシネトバクターが挙げられます。

カルバペネマーゼ産生菌とは

- ・カルバペネム分解酵素（カルバペネマーゼ）を産生するグラム陰性病原細菌
 - ・腸内細菌科（肺炎桿菌、大腸菌など）
 - ・緑膿菌
 - ・アシネトバクター
- ・世界的に増加傾向
- ・カルバペネム系だけでなく、他の系統の抗菌薬にも多剤耐性を示す

カルバペネマーゼの種類

カルバペネム系抗菌薬に対する主な耐性機構には、細菌の外膜透過性の低下、排出ポンプによる菌体外へのカルバペネムの排出、それにカルバペネマーゼの産生の三つがありますが、その中でもカルバペネマーゼの産生が最もカルバペネム耐性に寄与します。カルバペネマーゼとは、カルバペネムの加水分解能を獲得した β -ラクタマーゼのことで、その分子構造と基質特異性からクラスA、クラスB、クラスDの3クラスが知られています。この β -ラクタマーゼのクラスの話はやや複雑なのですが、治療法を選択する際に考慮しなければならない点ですので、少しご説明します。クラスAの代表的なカルバペネマーゼとしては、北南米や南ヨーロッパの一部、それに中国などで広がっている

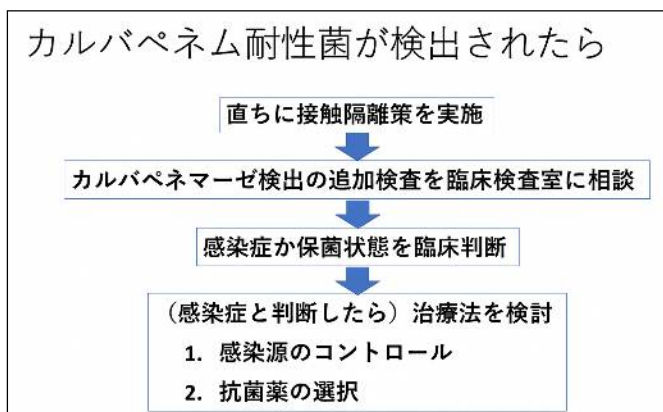
る KPC 型カルバペネマーゼがあります。KPC 型カルバペネマーゼはほぼ全てのβ-ラクタム薬を分解する曲者ですが、KPC を阻害できる新しいタイプのβ-ラクタマーゼ阻害薬を配合した合剤が順次臨床開発されており、これらの新規抗菌薬を適切に使うことで治療成績が改善されると期待されています。クラス B カルバペネマーゼは活性中心に亜鉛を持つことからメタロ型とも呼ばれ、代表的なものには NDM 型、それに元々我が国で 90 年代に発見された IMP 型などがあります。クラス B カルバペネマーゼも KPC 型と同様にほぼ全てのβ-ラクタム薬を分解しますが、モノバクタムであるアズトレオナムだけは分解できない点が特徴です。クラス D カルバペネマーゼには肺炎桿菌などの腸内細菌科に分布する OXA-48 型、アシネトバクターに分布する OXA-23 型などがあり、ペニシリンとカルバペネムは分解するものの、セファロスポリンは分解しないという特徴があります。このように、カルバペネマーゼとは、様々な特徴を持った、異なるクラスの酵素の総称であることから、治療法を考えるにあたっては、どのクラスのカルバペネマーゼを相手にしているのかを考える必要があります。

カルバペネマーゼの種類

	クラスA	クラスB	クラスD
代表的な酵素	KPC型	NDM型 IMP型	OXA-48型 OXA-23型
特徴	β-ラクタムを広く分解	アズトレオナムを除くβ-ラクタムを広く分解	ペニシリンとカルバペネムを分解 セファロスポリンは分解しない
菌種	肺炎桿菌など腸内細菌科	腸内細菌科 緑膿菌	腸内細菌科 アシネトバクター
疫学	北南米、欧州南部、中国	NDM=世界的に分布 (特にインド亜大陸) IMP=日本を含むアジア	OXA-48=欧州からインド亜大陸 OXA-23=世界的に分布

臨床的アプローチ

さて、ここからは実際に患者さんを前にした際の臨床的アプローチについてお話しします。カルバペネム耐性菌が臨床検体から培養検出された場合、まず臨床検査室に相談し、可能であればカルバペネマーゼ産生菌かどうかを追加検査で確認してもらうと共に、患者さんを接触隔離し、できれば個室管理とします。次に、問題となっているカルバペネマーゼ産生菌が実際に感染症を起こしているか、それとも保菌状態のみで感染症は起こしていないかを判定します。例えば、血液培養からカルバペネマーゼ産生菌が検出されれば必ず感染症として治療することが必要ですが、喀痰の培養から検出された場合などには、患者さんの症状や身体所見、検査・画像所見などを総合して感染症かどうかを判断します。カルバペネマーゼ産生菌が検出される症例は、おおまかに言いますと感染症が半分、保菌状態が半分くらいの割合



です。後者であればもちろん抗菌薬治療を行う必要はありませんが、他の入院患者さんへの伝播を防ぐために接触隔離策は引き続きしっかり行うことが必要です。感染症と判断した場合、その患者さんの全身状態、感染症の部位、カルバペネム以外の抗菌薬への感受性などを総合的に勘案して治療法を決定します。治療にあたっては抗菌薬の選択はもちろんです、カテーテル抜去など感染源のコントロールも極めて重要です。

カルバペネマーゼ産生菌はβ-ラクタム系以外の抗菌薬にも耐性を示すことが多く、安定して感性を示す抗菌薬としてはこれまでコリスチン、それにチゲサイクリンくらいしかありませんでした。コリスチンは戦後すぐに日本で発見され 1950 年代に臨床応用されたリポペプチド系の抗菌薬ですが、腎機能障害の発生率が非常に高いことから、より安全なセファロsporin系抗菌薬などが普及するのに従い使用されなくなっていました。それが、1990 年代終わり頃よりカルバペネマーゼ産生菌による感染症の治療薬として見直され、再び臨床現場で用いられるようになりました。実際に患者さんに投与されるのはコリスチンそのものではなくコリスチンメタンスルホン酸と呼ばれるプロドラッグで、これが静脈投与されると徐々に加水分解されて抗菌活性のあるコリスチンになります。この関係で、コリスチンが血漿中で適切な濃度に達するには、投与を開始してから 48 時間程度掛かることが知られています。この特殊な薬物動態の観点から、コリスチン単剤による治療は望ましくないのではないかという考え方があり、カルバペネマーゼ産生菌による感染症の治療にはコリスチンにもう 1 剤を加えた併用療法が一般的になっています。この際の併用薬ですが、カルバペネマーゼ産生菌の多くに対し活性を示す抗菌薬としてはチゲサイクリンが挙げられます。ただ、チゲサイクリンはその作用が静菌的であること、血漿中の濃度が極めて低いこと、また重症感染症を対象とした一部の臨床試験で対照群を上回る死亡率が示されたことなどから、カルバペネマーゼ産生菌の感染症にはあまり用いられなくなっています。また、チゲサイクリンは緑膿菌に対しては抗菌力がありません。チゲサイクリンの代わりに、コリスチンとの併用で使われているのはカルバペネム、特にメロペネムです。カルバペネム耐性菌による感染症の治療にカルバペネムを用いるというのは意外に聞こえるかもしれませんが、コリスチンとカルバペネムを併用すると相乗効果により殺菌力が高まること、また実際の患者さんでも、コリスチン単剤

で治療された場合よりもコリスチンとカルバペネムを併用した方が生存率が高いことが複数の観察研究で示されています。また、この併用療法の優位性は、より重篤な感染症で高いことも知られて

カルバペネマーゼ産生菌感染症の治療

	コリスチン	チゲサイクリン	ゲンタマイシン	カルバペネム
クラス	リポペプチド系	テトラサイクリン系	アミノグリコシド系	β-ラクタム
抗菌スペクトラム	-カルバペネマーゼ産生菌 腸内細菌科 緑膿菌 アシネトバクター	-カルバペネマーゼ産生菌 腸内細菌科 アシネトバクター -緑膿菌には抗菌力なし	-カルバペネマーゼ産生菌の一部 特に腸内細菌科	-単剤ではカルバペネマーゼ産生菌にほぼ耐性を示す
特徴	-殺菌的作用 -プロドラッグとして投与 -腎毒性が強い	-静菌的作用 -血漿中濃度が低い -重症感染症で死亡率が高い	-殺菌的作用 -腎毒性に注意	-コリスチンやゲンタマイシンとの併用療法に用いられる

います。これらのデータに基づき、欧州や米国ではコリスチンとカルバペネムの併用が普及しています。また、カルバペネマーゼ産生菌の一部にはアミノグリコシド、特にゲンタマイシンに感性を示すものがあり、この場合にはゲンタマイシンとカルバペネムの併用療法が有効であることも複数の観察研究で示されています。ただ、この場合もコリスチンと同様に腎毒性が生じるので、薬物血中濃度と腎機能をモニターすることが必要です。

カルバペネマーゼ産生菌に対する新しい抗菌薬

このようにカルバペネマーゼ産生菌の治療法は決め手に欠いていたのですが、つい最近、米国では2年前、欧州では今年初めに、新しいβ-ラクタム・β-ラクタマーゼ阻害剤合剤であるセフトジジム・アビバクタムが認可されました。アビバクタムはカルバペネマーゼ産生菌のうちクラスAカルバペネマーゼのKPC型とクラスDカルバペネマーゼのOXA-48型を阻害する、DBOと呼ばれる新しい種類のβ-ラクタマーゼ阻害剤です。このためセフトジジム・アビバクタムはKPC型またはOXA-48型のカルバペネマーゼ産生菌に対し高い抗菌力を示します。カルバペネマーゼ産生菌感染症を対象としたランダム化比較対象試験はまだ行われていないのですが、複数の観察研究で、セフトジジム・アビバクタムで治療した症例ではコリスチンをベースとした併用療法で治療した症例に比べ治癒率、生存率が有意に高く、また有害事象の発生率が有意に低いことが示されています。したがって、これからしばらくの間はセフトジジム・アビバクタムがカルバペネマーゼ産生菌感染症の治療にあたっての第一選択となると予想されます。

カルバペネマーゼ産生菌に対する新規抗菌薬

・セフトジジム・アビバクタム

- ・ KPC型またはOXA-48型のカルバペネマーゼ産生菌に対し高い抗菌力を示す
- ・ コリスチンをベースとした併用療法で治療した症例に比べ治癒率、生存率が有意に高く、また有害事象の発生率が有意に低い
- ・ わが国で見られるIMP型や、世界的に広がりつつあるNDM型のようなクラスBカルバペネマーゼに対しては抗菌力がない
- ・ セフトジジム・アビバクタムの投与によりセフトジジム・アビバクタム耐性菌が選択されることがある

ただ、セフトジジム・アビバクタムの登場によって問題が全て解決したわけではありません。セフトジジム・アビバクタムはわが国で見られるIMP型や、世界的に広がりつつあるNDM型のようなクラスBカルバペネマーゼに対しては抗菌力がありません。また、クラスAのKPC型カルバペネマーゼ産生菌による感染症の治療に用いると、約10%の頻度でセフトジジム・アビバクタム耐性菌が選択されることも分かってきました。

米国と欧州では、セフトジジム・アビバクタム以外にもカルバペネマーゼ産生菌に対し抗菌力を持つ新たな抗菌薬が臨床開発されています。今後近い時期に認可が下りると予想されている一つ目はβ-ラクタム・β-ラクタマーゼ阻害剤合剤のメロペネム・バボルバクタムです。バボルバクタムはボロン酸をベースにした新規のβ-ラクタマーゼ阻害剤で、クラスAカルバペネマーゼのKPC型をよく阻害します。ただ、アビバクタムと

同じように、クラス B カルバペネマーゼは阻害しません。二つ目は新規アミノグリコシドのプラゾマイシンです。プラゾマイシンはアミノグリコシド修飾酵素により不活化されにくい構造になっていることから、ゲンタマイシンに耐性を示す菌を含めカルバペネマーゼ産生菌に対し広く抗菌力があります。ただ、NDM 型カルバペネマーゼ産生菌の多くはアミノグリコシドの作用部位である 16S リボゾーム RNA のメチル化酵素も産生し、その場合にはプラゾマイシンにも耐性を示します。三つ目はセフィデロコルという新規のセファロスポリンです。セフィデロコルはカテコール基とシデロホアを構造に持つことで、クラス A、B、D の全てのカルバペネマーゼ産生菌に対し抗菌力を示します。特に、緑膿菌、アシネトバクターなどカルバペネムに耐性を示すブドウ糖非発酵菌群に対しても広く抗菌力がある点が特色です。これら三つの新規抗菌薬は、順調に行けば 2018 年に米国で製造承認が得られると見られ、カルバペネマーゼ産生菌感染症の治療の進歩に大きく貢献することが期待されています。

カルバペネマーゼ産生菌に対する新規抗菌薬

	セフトアジジム・アピバクタム	メロペネム・バボルバクタム	プラゾマイシン	セフィデロコル
クラス	β-ラクタマーゼ阻害剤合剤	β-ラクタマーゼ阻害剤合剤	アミノグリコシド	セファロスポリン
抗菌スペクトラム	-KPC型、OXA-48型を産生する腸内細菌科	-KPC型を産生する腸内細菌科	-KPC型を産生する腸内細菌科	-KPC型、OXA-48型、NDM型などを産生する腸内細菌科、緑膿菌、アシネトバクター

・これら以外に、イミペネム・バボルバクタム（β-ラクタマーゼ阻害剤合剤）、エラバサイクリン（テトラサイクリン）などが第三相試験に進んでいる

まとめ

まとめますと、カルバペネマーゼ産生菌感染症の治療はこれまでコリスチンへの依存度が高く、治療効果、有害事象の両面で理想的とは言えませんでした。しかし最近になり、より治療効果と安全性が高い抗菌薬が臨床応用されつつあります。ただ、これらの新規抗菌薬は抗菌スペクトラムや薬物動態などの面で少しずつ異なっていること、またカルバペネマーゼ産生菌の疫学そのものが変化していく可能性があることから、治療に用いるにあたっては、できれば感染症専門医に相談をしつつ症例ごとに丁寧に治療計画を立てることが必要です。医療の更なる高度化、社会の高齢化・国際化などの情勢を鑑みると、カルバペネマーゼ産生菌による感染症はこれからも発生が続くと考えられますので、適切な臨床評価・治療を行うことで患者さんの予後を改善していく努力が今後更に必要となってくるでしょう。

まとめ

- ・カルバペネマーゼ産生菌感染症の治療はコリスチンを軸にした併用療法が一般的
- ・最近になり、より治療効果と安全性が高い抗菌薬が臨床応用されつつある
- ・治療にあたっては、感染症専門医に相談をしつつ症例ごとに丁寧に治療計画を立てることが重要

