



2022年11月21日放送

「ポストコロナ時代におけるこれからの多剤耐性菌に対する治療戦略」

高知大学 臨床感染症学教授 山岸 由佳

グラム陰性菌における薬剤耐性

人類はペニシリンが発見された時から常に薬剤耐性と戦っています。2000年以降、新規抗菌薬の開発が滞ってきた一方で、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、キノロン系耐性菌、気質拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌などが問題となっています。特に、グラム陰性菌における薬剤耐性は、カルバペネム耐性腸内細菌の増加に伴い、腸内細菌目細菌の薬剤耐性（AMR）が注目されています。

薬剤の耐性機構は菌体内への抗菌薬侵入の阻害、抗菌薬の菌体外への排出、抗菌薬の分解酵素、抗菌薬の作用部位の変異、ムコイド産生によるバイオフィーム形成があります。しかしヒト個々の中では抗菌薬が投与されると選択圧がかかり、耐性が誘導されます。したがって、可能な限り抗菌薬の曝露を減らすことが耐性菌を生まない対策の1つであり、抗菌薬の適正使用は非常に重要な対策の1つです。



抗菌薬適正使用にあたっては、適切な微生物学的検査、いわゆる diagnostic stewardship が重要です。従来から行われている薬剤感受性検査について、感性や耐性の判定結果は、*in vitro*での検査結果であり、薬剤耐性菌を100%検出できるものではありません。したがって、検査結果では感性となっても、耐性遺伝子を保有している場合も存在します。細菌は菌種ごとの自然耐性があり、染色体性に存在する耐性因子を把握し各菌種における薬剤感受性パターンの把握することで、抗菌薬の選択や耐性菌の検出に役立ちます。また、伝達可能なプラスミドにより遺伝子を獲得することがあります。グラム陰性桿菌の薬剤耐性ではβ-ラクタマーゼ産生遺伝子の獲得も大きな問題となります。基質によって薬剤に違いがあり、発現した際の薬剤感受性パターンが異なります。腸内細菌目細菌が産生するβ-ラクタマーゼにはペニシリナーゼ、セファロスポナーゼ、カルバペネマーゼがあります。今回は特にグラム陰性桿菌の薬剤耐性菌に対する治療戦略について述べます。

グラム陰性桿菌の薬剤耐性菌に対する治療戦略

抗菌薬の選択は感染臓器や感染巣、宿主の免疫状態、腎機能や肝機能など総合的に評価し選択します。グラム陰性菌感染症の重症例では初期治療薬としてカルバペネム系薬が選択されます。しかし、カルバペネム系薬の選択が偏重になることで耐性惹起のリスクが上がります。そのため、カバペネムスペアリングとして、β-ラクタマーゼ阻害薬配合薬の使用が検討されてきました。β-ラクタマーゼ阻害剤の主なものはクラブラン酸、スルバクタム、タゾバクタム、レレバクタムなどがあり、それぞれの阻害可能なβ-ラクタマーゼの種類は例えばタゾバクタムであればESBL、レレバクタムであればESBL、AmpC、KPCが阻害可能です。

また、たとえばHariisらは、CTX耐性かつTAZ/PIPCに感性の大腸菌または肺炎桿菌による成人の菌血症を対象とした国際共同ランダム化比較試験の結果を報告しています。これによりますと、MEPM投与群の30日死亡率が3.7%でTAZ/PIPC 12.3%より有意に低かったと報告しています。このようにESBL産生菌による菌血症の治療薬別の予後を比較した検討では、TAZ/PIPC投与群と比較しカルバペネム系抗菌薬投与群において有意に死亡率が低かったという報告が複数示されており、ESBL産生菌感染症において重症例では、第一選択薬としてカルバペネム系抗菌薬が推奨されてきました[8]。しかし、カルバペネム耐性菌の選択圧を高めることのないよう、病態や重症度に応じてその他の治療を選択することが推奨されます。Hoashiらは、ESBL産生大腸菌によるOXA-1共産生が少ない地域におけるESBL産生大腸菌による軽症の菌血症に対して、TAZ/PIPCはカルバペネム系薬と同等の有効性を示す可能性を示しました。この研究では、ESBL産生菌と一言と言っても実際は、地域ごとに流行するクローンの遺伝子の背景が異なるため、治療薬の効果に差が出る可能性があることを示しており、地域ごとの疫学に応じた多剤耐性菌の治療法を模索することは、抗菌薬スチュワードシップの観点からも意義があるとしています。

TAZ/CTLZ

TAZ/CTLZはβ-ラクタマーゼ阻害薬であるTAZと、新規オキシイミノ系β-ラクタム系薬との合剤で、日本では24年ぶりに新規発売されたセフェム系薬です。セフトジジム(CAZ)とスペクトラムも類似し、緑膿菌を含めたグラム陰性菌に抗菌活性があり

腸内細菌目細菌が産生するβ-ラクタマーゼ

分解できる薬剤グループに基づく臨床的分類	β-ラクタマーゼのグループ名称	Ambler分類	効率よく分解できる抗菌薬
ペニシリナーゼ	TEM型ペニシリナーゼ SHV型ペニシリナーゼ	A	ペニシリン系
セファロスポリナーゼ	ESBL (TEM型, SHV型, CTX-M型など)	A	ペニシリン系, 第1~4世代セファロスポリン, アズトレオナム
	AmpC β-ラクタマーゼ	C	ペニシリン系, 第1~3世代セファロスポリン, セファマイシン
カルバペネマーゼ	KPC型カルバペネマーゼ	A	すべてのβ-ラクタム薬
	メタロ-β-ラクタマーゼ (IMP型, VIM型, NDM型など)	B	アズトレオナムを除くすべてのβ-ラクタム薬
	OXA-48-likeカルバペネマーゼ (OXA-48, OXA-181など)	D	ペニシリン系, 狭域セファロスポリン, カルバペネム (分解活性は他のカルバペネマーゼより低い)

原田社平, 日本臨床微生物学会雑誌2021; 31: 1-10

β-ラクタマーゼ阻害剤と阻害可能なβ-ラクタマーゼの種類

阻害剤名	阻害可能な酵素				
	ESBL*	AmpC	KPC	OXA-48-like	MBL**
クラブラン酸	+	-	-	-	-
スルバクタム	+	-	-	-	-
タゾバクタム	+	-	-	-	-
avibactam	+	+	+	+	-
レレバクタム	+	+	+	-	-
vaborbactam	+	+	+	-	-

原田社平, 日本臨床微生物学会雑誌2021; 31: 1-10

ますが、グラム陽性菌に対しては活性が乏しいのが特徴です。一方で緑膿菌に対してはCAZよりも高い活性を有しています。A. baumanniiなどの緑膿菌以外の非発酵菌に対する活性はばらつきがあります。またTAZ/CTLZは嫌気性菌に活性がないため、偏性嫌気性菌をカバーする際にはMNZなどと併用しなければなりません。耐性菌に対する抗菌活性は、β-ラクタマーゼ (TEM, SHV, CTX-M, OXA) 産生の腸内細菌目細菌や染色体性AmpC産生、菌体外膜蛋白質のポーリン (OprD) 欠損あるいは排出ポンプ (MexXY, MexAB) の亢進したグラム陰性菌に対しても抗菌活性を示しますが、KPC産生菌、NDM産生菌、OXA-48産生菌に対しては活性を示しません。臨床試験では、敗血症性ショックを含む重症ESBL産生菌感染症においてTAZ/CTLZ有効性が83.7%であったという報告があります。第3相試験で行われたTAZ/CTLZとMEPMの比較試験ではサブ解析によって、ESBL産生および/またはAmpC産生腸内細菌目細菌における院内細菌性肺炎、人工呼吸器関連細菌性肺炎の治療において、28日間の全死因死亡率、治療終了後7~14日後の臨床治癒率、微生物学的効果のいずれも良好な結果を示し、TAZ/CTLZ感受性ESBLやAmpC産生腸内細菌目細菌を含む院内細菌性肺炎、人工呼吸器関連細菌性肺炎の治療選択肢の一つとして有用性が示されています。

複雑性腹腔内感染症に対する治療効果をTAZ/CTLZとMNZ、MEPMと比較したRCTにおいても、ESBL産生菌による感染症でも両群の治癒率に差がなかったことが示されています。

セファマイシン系薬

ESBL産生菌の他の治療オプションとして、セファマイシン系薬があります。ESBL産生腎盂腎炎に関する後方視的観察研究では、CMZはカルバペネム系薬と同等の効果が得られたと報告されています。また、オキサセフェム系のFMOX (フロモキシセフ) については、CMZとともに後方視的検討がなされた結果では、カルバペネム系薬と同等の有効性が示されたと報告されています。さらに、ESBL産生菌菌血症を対象に行われた症例対照研究では、ESBL産生菌菌血症が反復して菌血症を引き起こすリスク因子としてFMOXが独立した因子であることが報告されています。一方、ST合剤やキノロン系薬は感受性が確認されていれば検討しても良いかもしれません [8]。FOMについては、体内で代謝されず大部分が未変化体のまま尿中に排泄されることから、尿路感染症での治療効果が期待できると考えられます。日本で使用されるホスホマイシン・カルシウム1g、1日3回、2日間のAUCは、海外で使用されるホスホマイシン・トロメタミン3g、1回投与に匹敵します。経口カルバペネム系薬であるTBPMについてESBL産生やAmpC産生大腸菌の臨床分離株を用いた検討がありますが、キノロン系薬やSTに耐性であっても*in vitro*の抗菌活性を示すことが報告されています。

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌の治療

次にカルバペネム耐性腸内細菌目細菌の治療についてですが、カルバペネマーゼ産生の有無別に治療レジメンを検

CRE感染症報告例におけるカルバペネマーゼの検出情報 (2019年)

検査項目		検体採取期間		
		登録機関数*	2019年1~12月 (n=1,799)	
			検査実施株数 (%)	陽性数 (%**)
原則実施	遺伝子検査			
	IMP型	76	1,799 (100.0)	263 (14.6)
	NDM型	76	1,799 (100.0)	23 (1.3)
	KPC型	76	1,799 (100.0)	5 (0.3)
	OXA-48型	76	1,799 (100.0)	0 (0.0)
検査	メタロ-β-ラクタマーゼ試験	76	1,799 (100.0)	286 (15.9)
	ポロリ試験	76	1,798 (99.9)	593 (33.0)
推奨	遺伝子検査			
	VIM型	57	1,240 (68.9)	0 (0.0)
	GES型	52	1,046 (58.1)	3 (0.3)
	IMI型	20	320 (17.8)	2 (0.6)
	KHM型	19	214 (12.1)	1 (0.5)
検査	SMB型	15	178 (9.9)	0 (0.0)
	Carba NP test	11	256 (14.2)	30 (11.7)
	CIM	38	702 (39.0)	108 (15.4)
いずれかのカルバペネマーゼ遺伝子検出			1,799	296*** (16.5)

* その検査項目結果を1株でも陽性とした登録機関数。検査項目は2017年3月通知 (健発第0328第4号) に基づく
 ** 検査実施株数に対する陽性率 (%)
 *** Carba NP test, CIMが少なくとも一方が実施された株は40施設902株 (全体の50.1%)、カルバペネマーゼ遺伝子非検出株に較ると39施設776株 (非検出株の51.6%)
 (遺伝子型: B-ラクタマーゼ Amblerクラス分類)
 クラスA: KPC型, GES型, IMI型 クラスB: IMP型, NDM型, VIM型, KHM型, SMB型 クラスD: OXA-48型
 JASR (病原体微生物検査情報) 2021, 42, (6), p123-124
<https://www.mhl.go.jp/fh/inf/jasr/2021/6/42660101.pdf>

討します。近年 IPM/CS/REL が上市され、 β -ラクタマーゼの種類によって使い分けが可能となりました。厚生労働省の病原微生物検出情報（IASR）が報告している、日本の CRE 感染症報告例におけるカルバペネマーゼの検出情報をみると、表現型検査では、ポロン酸試験陽性が 33.0%、メタロー β -ラクタマーゼ試験の陽性が 15.9%、遺伝子検査でみると、IPM 14.6%などの順に多いことが報告されています。REL は β -ラクタマーゼ阻害薬で、クラス A、クラス C には効果が認められますが、クラス B、クラス D には無効です。REL 自体に抗菌活性は有していません。IPM 耐性菌を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、IPM/CS/REL 群、CL+IPM/CS 群、IPM/CS/REL 非盲検群の 3 群を比較し、総合効果の有効率は IPM/CS/REL 群 71.4%、コ CL+IPM/CS 群 70.0%で差がなく、投与 28 日時点の臨床効果の有効率が高く、投与 28 日までの全死亡率が低い結果となっています。また本剤は OprD 欠損+AmpC 過剰産生によるカルバペネム系薬に耐性を示す菌にも効果があることが判明しています。

新規抗菌薬であるシデロフォアセファロスポリン系抗菌薬は、ESBLs、MBLs、CRE、カルバペネム耐性ブドウ糖非発酵菌などの多剤耐性グラム陰性菌に対し抗菌活性を示します。カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症（院内肺炎、血流感染、敗血症、複雑性尿路感染）を対象とした best available therapy と比較とした第 3 相試験では、臨床効果は Cefiderocol 群で 66.0%、BAT 群 58.0%、微生物効果は Cefiderocol 群 48.0%、BAT 群 26.0%でした。成人のグラム陰性菌による院内肺炎患者を対象とした、高用量 MEPM と比較をした第 3 相試験（非劣性試験）（APEKS-NP）では、臨床効果 Cefiderocol 群 62.5%、MEPM 群 90.0%で非劣性が示されました。

以上のように耐性菌別に治療薬を使い分けることが必要です。本日はグラム陰性菌の耐性菌を中心に治療戦略をお話させて頂きました。

耐性菌別治療薬一覧

	KPC産生菌	NDM産生菌	OXA-48-like産生菌	カルバペネム耐性緑膿菌	カルバペネム耐性アシネトバクター	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Aztreonam-avibactam	Green	Green	Green	Yellow	Orange	Green
Cefiderocol	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Ceftazidime-avibactam	Green	Orange	Green	Yellow	Orange	Green
Cetolozane-tazobactam	Orange	Orange	Orange	Yellow	Orange	Yellow
Eravacycline	Green	Green	Green	Orange	Green	Green
Fosfomicin	Yellow	Yellow	Yellow	Green	Orange	Orange
Imipenem-relebactam	Green	Orange	Orange	Green	Orange	Orange
Meropenem-vaborbactam	Green	Orange	Orange	Orange	Orange	Orange
Plazomicin	Green	Yellow	Green	Yellow	Orange	Orange
Polymyxin B or Colistin	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Tigecycline	Green	Green	Green	Orange	Green	Green

Tamma PD, et al. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019 Jul 1;8(3):251-260.

文献

1. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases : the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 440-458
2. 原田壮平. 日本臨床微生物学会雑誌 2021; 31: 1-10
3. Tamma PD, et al. The Use of Noncarbapenem β -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum β -Lactamase Infections. Clin Infect Dis. 2017 Apr 1;64(7):972-980.
4. Harris PNA, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Sep 11;320(10):984-994.
5. Paterson DL, et al. Clin Infect Dis 39: 31-37, 2004

6. Tumbarello et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1987-1994
7. Lee NY, et al. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 May;70(1):150-3.
8. Tam PD, et al. *Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa)* . *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 25;75(2):187-212.
9. Hoashi K, et al. Comparison of the Treatment Outcome of Piperacillin-Tazobactam versus Carbapenems for Patients with Bacteremia Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Escherichia coli in Areas with Low Frequency of Coproduction of OXA-1: a Preliminary Analysis. *Microbiol Spectr*. 2022 Aug 31;10(4):e0220622.
10. Zhanel GG, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs* 2014; 74: 31-51]
11. Snyderman DR, et al : Activity of ceftolozane-tazobactam against a broad spectrum of recent clinical anaerobic isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1218-1223
12. Bassetti M, et al. Ceftolozane/Tazobactam for Treatment of Severe ESBL-Producing Enterobacterales Infections: A Multicenter Nationwide Clinical Experience (CEFTABUSE II Study) *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa139
13. Paterson D, et al. Ceftolozane/tazobactam for hospital-acquired/ventilator-associated bacterial pneumonia due to ESBL-producing Enterobacterales: a subgroup analysis of the ASPECT-NP clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Aug 25;77(9):2522-2531.
14. Doi A, et al. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e159-163
15. Matsumuta Y, et al. Multicenter retrospective study of cefmetazole and flomoxef for treatment of extended-spectrum- β -lactamase-producing Escherichia coli bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5107-5113
16. Lee CH, et al. Clinical and microbiologic characteristics of adult patients with recurrent bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Dec;21(12):1105. e1-8
17. Matsumoto T, et al. *J Infect Chemother* 2011; 17: 80-86
18. Ranasinghe A, et al. Determining the in vitro susceptibility of tebipenem, an oral carbapenem, against third-generation cephalosporin-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolated from bloodstream infections. *JAC Antimicrob Resist*.

2022 Sep 30;4(5):dlac105.

19. IASR (病原微生物検出情報) 2021 ; 42 (6) p123-124
20. Wunderink RG, et al. Lancet Infect Dis;21(2):213-225, 2021 (PMID: 33058798)
21. Tamma PD, et al. J Pediatric Infect Dis Soc. 2019 Jul 1;8(3):251-260.