

- a. IMP-1、IMP-2、VIM-1、VIM-2などのクラスB メタロ-β-ラクタマーゼ
- b. Sme-1、NMC-AなどのクラスA β-ラクタマーゼ
- c. OXA-23、OXA-24などのクラスD β-ラクタマーゼ

*Stenotrophomonas maltophilia* は、染色体性のメタロ-β-ラクタマーゼ(L1)を産生し、*Bacteroides* 属や *Aeromonas* 属などの一部にもメタロ-β-ラクタマーゼを産生する株が存在し、カルバペネムに耐性を示すことは良く知られている。しかし、1990年頃より、IMP-1のようなプラスミド性のメタロ-β-ラクタマーゼの産生と膜の変化とにより、オキシイミノセファロスポリンやセファマイシンのみならず、カルバペネムに対しても耐性を示す *S. marcescens* や緑膿菌が、わが国の各地の医療施設から分離されるようになり、最近の我々の予備調査によると、*S. marcescens* の4%程度、緑膿菌の1%程度がIMP-1を産生していると推定されている。IMP-1はシンガポールからも報告されているが、類似のメタロ-β-ラクタマーゼであるIMP-2や近縁のVIM-1、VIM-2などがイタリア、韓国など海外でも発見され、その世界的な広がりが警戒されている。

一方、海外では、CTX-M型β-ラクタマーゼや *K. oxytoca* の染色体性β-ラクタマーゼにアミノ酸配列上近縁のクラスAβ-ラクタマーゼであるSme-1やNMC-Aが *S. marcescens* や *P. aeruginosa* から発見されている。また、クラスDに属し、カルバペネムを分解するOXA-23やOXA-24などが *Acinetobacter* などから報告されている。しかし、幸いなことに国内ではカルバペネムを分解するクラスA、クラスDβ-ラクタマーゼは現時点で確認されていない。

## B. β-ラクタマーゼの産生以外の機構による耐性獲得

### a. 外膜の変化、能動排出機構による耐性獲得

緑膿菌では、外膜蛋白の一つであるD2ポリンの減少によるイミペネム耐性が良く知られている。一方、CAZ、LMOX、AZTなどに対する耐性においては、MexA-MexB-OprMポンプやMexX-MexY-OprMポンプが補助的な役割を果たしていると考えられている。

### b. PBPの変異や新規PBPの獲得による耐性化

PBPの変異等によるβ-ラクタム薬耐性は、これまでMRSAやPRSP、VREなどのグラム陽性球菌でよく解析されて来たが、陰性桿菌では不明な点が多かった。しかし最近、グラム陰性菌におけるβ-ラクタム薬耐性とPBPの変化に関する研究として、*Haemophilus influenzae* のβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性菌(所謂、BLNAR)のPBP3aとPBP3b、*Proteus mirabilis* のPBP1A、*Helicobacter pylori* の66 kDaの高分子量PB Pなどの解析が進んでいる。

以上のように、国内で分離される広域β-ラクタム耐性グラム陰性桿菌には、既に様々なβ-ラクタマーゼを産生するものが混在している。さらに、外膜の変化やPBPの変異等が加わり、グラム陰性桿菌におけるβ-ラクタム薬耐性機構は非常に複雑なものになっている。このような状況の中で、広域β-ラクタム薬耐性グラム陰性桿菌による感染症の治療にあたっては、感染症の主起因菌がどのような種類のβ-ラクタマーゼを産生し、その他の耐性機構がどの程度関与しているかを十分考慮しつつ、限られた抗菌薬の中から最も適切なβ-ラクタム薬を選択し使い分けることが必要な時代となっている。換言すれば、化学療法を専門とする医師やICDは、この問題について十分な知識が要求され、そのため不断の研鑽が必要とされる時代に入ったと言っても過言ではない。

一方、β-ラクタム薬以外にアミノグリコシドやフルオロキノロンに耐性を獲得した多剤耐性グラム陰性桿菌も臨床現場で散見されており、それらを抑制するための新規抗菌薬の開発が焦眉の急となっている。製薬メーカー各社における積極的な研究・開発への奮闘を期待したい。

## バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の耐性機構の研究とレファレンス及び VRE の拡散原因

群馬大学医学部・同薬剤耐性実験施設

池 康嘉

日本では 1996 年以來、7 施設 14 人の患者から VanA 型 VRE が分離されている。また日本ではタイ産、フランス産輸入鶏から VanA 型 VRE が高頻度に分離されることが特徴である。特にタイ産けいにく由来 VRE は VanA 型 VRE にもかかわらず、バンコマイシン高度耐性、テイコブラニン低度耐性であることが特徴で、同種の VanA 型 VRE は健康人及び患者からも分離され、輸入食品を介しての VRE の人への伝播が危惧されている。今回はタイ国における VRE の実態調査を行った結果、34 検体から VanA 型 VRE が分離され、そのうち 33 検体由来 VRE には高度バンコマイシン、低度のテイコブラニン耐性であった。また 38 養鶏施設の鶏舎糞便の調査をした結果、2 施設の鶏舎糞便から VanA 型 VRE が分離されこれらの VRE は高度バンコマイシン低度テイコブラニン耐性であった。タイ国においては約 3 年前からアボバルシンの使用は禁止されているが現在においても、VRE が分離されることは一部の養鶏環境が現在でも VRE に汚染されていることが推測される。獲得耐性 VRE には VanA、VanB、VanD、VanE、VanG 型 VRE が報告されている。これらは、Van 遺伝子群の構成と、塩基配列が異なる。患者由来 *E. raffinosus* VRE は Van、Teic 共に高度耐性であった。ligase 遺伝子の解析の結果、VanD 型 VRE (VanD4 型) であることが推測されたが、現在までに報告されている VanD 型 VRE は Van 高度、Teic 低度耐性であり、さらに詳しく解析中である。米国で VRE が異常な速度で広がった原因は解っていない。先に厚生科学研究において、日本で分離された高度ゲンタマイシン耐性 *E. faecium* から液体培地中で高頻度で接合伝達するゲンタマイシン耐性プラスミド pMG1(65.1kb) を分離し、報告した。pMG1 はバンコマイシン耐性プラスミド、pIP816 を高頻度に接合伝達すること、このような接合伝達性プラスミドの存在が、将来日本においてバンコマイシン耐性を広げる役割をする可能性を推測する。

Epidemiological Studies on VRE from Animal and Human in Korea

Park, Yong Ho (朴 龍浩)

Professor

Department of Microbiology

College of Veterinary Medicine

Seoul National University

KOREA

20000513

以降のページは雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、下記の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

**「研究成果の刊行に関する一覧表」**

**Amino acid substitutions in the VanS sensor of the VanA-type vancomycin-resistant Enterococcus strains result in high-level vancomycin resistance and low-level teicoplanin resistance.**

Hashimoto Y, Tanimoto K, Ozawa Y, Murata T, Ike Y.

FEMS Microbiology Letters. 2000 Apr 15;185(2):247-54.

**Vancomycin-resistant enterococci in imported chickens in Japan.**

Ike Y, Tanimoto K, Ozawa Y, Nomura T, Fujimoto S, Tomita H.

Lancet. 1999 May 29;353(9167):1854.

**Identification of enterococci at the species level by sequencing of the genes for D-alanine:D-alanine ligases.**

Ozawa Y, Courvalin P, Gaiimand M.

Systematic and Applied Microbiology. 2000 Jun;23(2):230-7.

**Variation of the mexT gene, a regulator of the MexEF-oprN efflux pump expression in wild-type strains of Pseudomonas aeruginosa.**

Maseda H, Saito K, Nakajima A, Nakae T.

FEMS Microbiology Letters. 2000 Nov 1;192(1):107-12.

**Identification of essential charged residues in transmembrane segments of the multidrug transporter MexB of Pseudomonas aeruginosa.**

Guan L, Nakae T.

Journal of Bacteriology. 2001 Mar;183(5):1734-9.

**Localization of the outer membrane subunit OprM of resistance-nodulation-cell division family multicomponent efflux pump in *Pseudomonas aeruginosa*.**

Nakajima A, Sugimoto Y, Yoneyama H, Nakae T.

Journal of Biological Chemistry. 2000 Sep 29;275(39):30064-8.

**Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*.**

Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000 Dec;44(12):3322-7.

**Contribution of the MexX-MexY-oprM efflux system to intrinsic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.**

Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, Gotoh N, Tsujimoto H, Nishino T.

Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000 Sep;44(9):2242-6.

**コロニー-PCR法によるMRSA及び腸球菌の薬剤耐性遺伝子の迅速検出**  
土崎尚史, 石川淳, 堀田国元

The Japanese Journal of Antibiotics. 53 巻 6 号 pp.422-429, 2000.6

**Inactivation of a novel three-cistronic operon *tcaR-tcaA-tcaB* increases teicoplanin resistance in *Staphylococcus aureus*.**

Brandenberger M, Tschierske M, Giachino P, Wada A, Berger-Bachi B.

Biochimica et Biophysica Acta. 2000 Oct 18;1523(2-3):135-9.