

菌薬のほかにリポペプチド系抗生物質である daptomycin や第五世代セファロスポリンに分類される ceftobiprole や ceftaroline, さらにグリシルサイクリン系抗生物質である tigecycline などが臨床で利用されている。

## おわりに

黄色ブドウ球菌の耐性化の歴史は、過去、数十年にわたる人類による抗菌薬の開発と細菌との相克という両者の激しい戦いの歴史を示す良い事例といえよう。新しい抗菌薬を手に入れることが難しくなった現在においては、これ以上、耐性菌を市中や病院内で広げない、増やさないという院内感染対策の強化と同時に、現在使用できる抗菌薬をこの先も長らく使い続けることができるよう、叡智を絞る必要がある。そのためには、すべての臨床家には感染制御に関する十分な知識とともに、感染症治療における抗菌薬の使用方法に関する専門的な知識の双方のたゆまぬ研鑽が強く求められている。

## 文 献

- 1) Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H : Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* : epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 10 : 505-520, 1997
- 2) 青木 眞 : レジデントのための感染症診断マニュアル, 第二版, 医学書院, 東京, 2008
- 3) Palumbi SR : Humans as the world's greatest evolutionary force. *Science* 293 : 1786-1790, 2001
- 4) Kuroda M, Ohta T, Uchiyama I, et al : Whole genome sequencing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 357 : 1225-1240, 2001
- 5) Ito T, Ma XX, Takeuchi F, et al : Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother* 48 : 2637-2651, 2004
- 6) Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K : Genetic organization of the chromosome region surrounding *mecA* in clinical staphylococcal strains : role of IS431-mediated *mecI* deletion in expression of resistance in *mecA*-carrying, low-level methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*. *Antimicrob Agents Chemother* 45 : 1955-1963, 2001
- 7) Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al : Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the *vanA* resistance gene. *N Engl J Med* 348 : 1342-1347, 2003
- 8) Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, et al : Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*. *Science* 302 : 1569-1571, 2003
- 9) Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, et al : Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis* 46 : 668-674, 2008
- 10) Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al : Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 350 : 1670-1673, 1997
- 11) Cui L, Murakami H, Kuwahara-Arai K, et al : Contribution of a thickened cell wall and its glutamine nonamidated component to the vancomycin resistance expressed by *Staphylococcus aureus* Mu50. *Antimicrob Agents Chemother* 44 : 2276-2285, 2000
- 12) Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabeti K, et al : Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 290 : 2976-2984, 2003
- 13) Tenover FC, McDougal LK, Goering RV, et al : Characterization of a strain of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* widely disseminated in the United States. *J Clin Microbiol* 44 : 108-118, 2006
- 14) Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, et al : Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* 42 : 647-656, 2006
- 15) Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al : Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 355 : 666-674, 2006
- 16) Hidron AI, Low CE, Honig EG, et al : Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotizing community-onset pneumonia. *Lancet Infect Dis* 9 : 384-392, 2009
- 17) Shibuya Y, Hara M, Higuchi W, et al : Emergence of the community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in Japan. *J Infect Chemother* 14 : 439-441, 2008

特集 麻酔科医と感染症

# 院内感染で問題となる薬剤耐性菌の 最近の研究動向

山根 一和 荒川 宜親

麻酔科  
第 59 卷 第 1 号 別刷  
克誠堂出版株式会社

麻酔科医学会 (ASA) の作業部会で予防, 診断, 管理についての勧告の準備がなされているようである。④の針刺し切創対策については洪先生に看護師の立場から針刺し切創対策全般についてまとめていただいた。HBV ワクチンの有効性によって B 型肝炎の職業感染は激減したが, HCV や HIV による職業感染には今後も十分な注意が必要であることが理解できる。⑤の手術部位感染および術後感染は炭山・有馬両先生によって外科医の立場から執筆してもらった。ここでは外科の歴史が感染症との闘いであったことから始まり, 術後感染症や手術部位感染症の定義や診断, 発生機序, 予防, 抗菌薬の適正使用法とガイドラインまで詳細に解説されているので, 外科医の目からみた感染症を肌で理解できるような観がある。⑥の ICU における感染問題は比較的小規模の高度救命救急センター ICU の現場からの経験を花岡・荒木両先生にまとめていただいた。ICU は医療関連感染率が高い場所であり, 治療に関連した感染症が多く, 感染起炎菌が薬剤耐性菌であることが多いという特徴がある。したがって, ICU における感染対策はこれらすべてをふまえたものでなければならない。ここではまず ICU における一般的な感染対策について述べられ, 次いで ICU においてきわめて頻度が高い感染症と思われる人工呼吸器関連肺炎 (ventilator associated pneumonia : VAP) について発生機序, 診断, 治療, 予防を含む全般的な解説がなされ, 最後に MDRP の感染症患者から得られた貴重な経験をベースにした対策について述べられている。⑦の院内感染対策は千葉大学感染症管理治療部の佐藤先生が院内感染対策の基本事項として組織, 標準予防策と感染経路別予防策, 麻酔科医が直面する個別病原体に対する感染対策を項目ごとに詳細に解説している。麻酔科医が直面する個別病原体に対する感染対策では現在問題となっている新型インフルエンザ対策も含まれており, 是非とも一読してほしい解説である。以上のように, 本特集では麻酔科医が関係する手術室や ICU での感染症を中心に各専門家に解説してもらったが, 感染症の問題は病院だけにとどまらず, 政治を含む社会全体の問題とし

て存在することは疑いのない事実である。本特集から得られる知識はわれわれ麻酔科医が最小限知っておかなければならない知識 (minimum requirement) という位置づけで身につけてほしい。

#### 引用文献

- 1) 小林寛伊. 「資料」手術部位感染防止ガイドライン草案, 1998 : 公告 “II. 手術部位感染症 (SSIs) 防止に関する勧告” について. 手術医学 1998 ; 19 : 395-8.
- 2) 日本麻酔科学会・安全委員会. 麻酔手技における事故防止対策調査ワーキンググループ : 安全な中心静脈カテーテル挿入・管理のための手引き 2009. 指針・ガイドライン 2009 年 2 月 25 日.

#### ABSTRACT

### The Role of Anesthesiologists in Hospital Infection Control : Preface and Comments

Takashi NISHINO

*Department of Anesthesiology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670*

In this special issue, the topic of hospital infection control is featured and 7 subtopics relevant to the specialty of anesthesiology are discussed in detail. Although the role of anesthesiologists in the prevention of surgical wound infection or catheter-related infection is frequently emphasized, anesthesiologists should expand their roles to the hospital infection control in whole. For example, it is clear that the prevention of infection should include not only the protection of the patients but also the protection of health care workers. A better understanding of factors and risks of hospital infection will help us to develop more effective infection control strategies and provide us with more effective treatments.

**key words** : prevention of infection, surgical site infection, needle stick accident, infection treatment

## 特 集 麻酔科医と感染症

## 院内感染で問題となる薬剤耐性菌の最近の研究動向

山根 一和\* 荒川 宜親\*

キーワード▶▶ 院内感染, 薬剤耐性菌, 多剤耐性

## ■ はじめに

1936年に初めてサルファ剤が合成されて以降、人類はさまざまな抗菌薬の開発を行ってきた。1960年代までに現在臨床現場で利用されている抗菌薬の多く〔 $\beta$ -ラクタム（ペニシリン：1928年）、キノロン（ナリジクス酸：1962年）、マクロライド（エリスロマイシン：1952年）、テトラサイクリン（1948年）、アミノグリコシド（ストレプトマイシン：1944年）、グリコペプチド（バンコマイシン：1956年）〕が発見され、1970-80年代にはこれらをベースとした抗菌薬が数多く市場に出された。これに対して細菌は薬剤耐性遺伝子の獲得や薬剤の標的分子などを変化させ、薬剤耐性の能力を獲得することによって対抗してきた。その好例として、ペニシリンは1943年に工業的な大量生産が開始され、臨床現場で広く使用され始めたが、そのわずか3年後の1946年にはペニシリン耐性ブドウ球菌が出現した。これに対してメチシリンが開発されたが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA）が1980年代以降、臨床現場で蔓延した。さらに、日本ではいまだ確認されていないが、2002年にはバンコマイシン耐性遺伝子（*vanA*）を保有した黄色ブドウ球菌（vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* : VRSA）が米国で分離されるに至っている。さらにVRSAにも有効であるリネゾリドに対してもすでに耐性を獲得し

\* 国立感染症研究所細菌第二部

た黄色ブドウ球菌が米国では蔓延している<sup>1)</sup>。

細菌の多剤耐性化と比較して、抗菌薬の開発は近年停滞しており、われわれが新しい抗菌薬を手に入れることは大変難しくなっている。それにもかかわらず、医学の急速な進歩によって医療現場では臓器移植患者やステロイド使用患者、麻酔科医の多くが関与する集中治療を必要とする患者など、感染防御能力が低下、抑制された易感染患者が急速に増加している。薬剤耐性菌の多くは弱毒の日和見感染菌ではあるが易感染患者は容易に感染し、深刻な院内感染症の原因となっている。

現在利用可能な残り少ない有効な抗菌薬を今後長く使用していくうえで、薬剤耐性機構を理解することは重要なことであると考えられる。幸い分子生物学的手法の進歩により薬剤耐性機構の詳細とその種類は急速に明らかになった。本稿では感染症法で規定されており、院内感染の原因菌としてしばしば問題となる、MRSA、バンコマイシン耐性腸球菌（vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. : VRE）、多剤耐性緑膿菌（multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* : MDRP）に加えて（表1）、近年問題となっているいくつかの新型薬剤耐性菌の耐性機構やわが国の分離状況の現状および近年明らかになってきた耐性機構について概説する。

## 1 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

黄色ブドウ球菌は鼻腔に定着することが多く、

表 1 感染症法によって届け出が必要と定められている薬剤耐性菌

菌名	薬剤耐性の定義	感染症の届け出対象
バンコマイシン耐性腸球菌	バンコマイシンの MIC*が $16 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上 バンコマイシン耐性遺伝子 ( <i>vanA</i> , <i>vanB</i> , <i>vanC</i> ) を保持	全数
バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌	バンコマイシンの MIC が $32 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上	全数
ペニシリン耐性肺炎球菌	ペニシリンの MIC が $0.125 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上, またはオキサシリンの感受性ディスクの阻止円直径が 19 mm 以下	定点
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌	オキサシリンの MIC が $4 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上, またはオキサシリンの感受性ディスクの阻止円の直径が 10 mm 以下	定点
多剤耐性緑膿菌	1. イミペネムの MIC が $16 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上, またはイミペネムの感受性ディスクの阻止円直径が 13 mm 以下 2. アミカシンの MIC が $32 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上, またはアミカシンの感受性ディスクの阻止円直径が 14 mm 以下 3. シプロフロキサシンの MIC が $0.125 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上, またはシプロフロキサシンの感受性ディスクの阻止円直径が 15 mm 以下 以上の 1-3 をすべて満たすもの	定点

\* : MIC (minimal inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度)

皮膚や粘膜バリアが破綻していない健常人の場合には感染症を引き起こすことは少ないが, MRSA は各種の抗菌薬に多剤耐性を獲得しており, 好中球機能など感染防御能力の低下した患者などでは日和見感染症の原因菌として重要な菌である。黄色ブドウ球菌による感染症は, ① 創傷部から組織内に侵入することによる皮膚・軟部組織感染症, ② 菌血症およびこれに続発するさまざまな臓器の化膿性病変, ③ 菌が産生するさまざまな毒素による疾患に大別することができる。毒素が関連するものとして, エンテロトキシンによる嘔吐や下痢などの消化管症状, TSST-1 による toxic shock syndrome, exfoliative toxin-A, B による staphylococcal scalded skin syndrome などさまざまである。

MRSA は, 1980 年代に全世界に急速に広がった, 院内感染の起因原因菌の代表的耐性菌である。同時期に日本ではセファロsporin が盛んに臨床の現場で使用されたことが, 急速に全国の医療機関に MRSA が広まった原因の一つとも指摘されており, 現在では臨床検体から分離される黄色ブ

ドウ球菌の約 60% が MRSA である。

MRSA の  $\beta$ -ラクタム耐性は  $\beta$ -ラクタムとの親和性が低下したペニシリン結合蛋白 (penicillin binding protein 2' : PBP2') をコードする遺伝子 *mecA* を獲得することによって由来する。*mecA* は *Staphylococcal cassette chromosome* (SCC) と呼ばれ, 染色体上に挿入性に“動く”構造 (SCC<sub>*mec*</sub>) に組み込まれており, 現在 *mecA* の周辺構造の違いから type I - V の 5 種類に分類されている<sup>2)3)</sup>。医療環境で分離される MRSA (hospital-acquired MRSA : HA-MRSA) の SCC<sub>*mec*</sub> の多くは type I, II, III であり, わが国ではほとんどが type II である。これに対して後述する市中感染型 MRSA (community-acquired MRSA : CA-MRSA) は type IV である。SCC<sub>*mec*</sub> には  $\beta$ -ラクタム以外の抗菌薬に対する複数の耐性遺伝子が組み込まれていることから多剤耐性化に強く関与している。

CA-MRSA は 1990 年代の後半から急速にアメリカを中心に分離頻度が高まっておりわが国ではまだほとんど報告症例はないものの, 今後その動

表 2 院内感染型 MRSA と市中感染型 MRSA の比較

	院内感染型 MRSA	市中感染型 MRSA
薬剤感受性	$\beta$ -ラクタム以外の抗菌薬にも耐性を示す	オキサシリンに耐性を示すが、その他の抗菌薬には感性を示すことが多い
SCC <i>mec</i> type	I 型, II 型, III 型 (日本では II 型が多い)	IV 型, V 型
PVL* 遺伝子	保有頻度低い	保有頻度高い
感染者	入院患者, 特に高齢者	健康な小児, 成人
臨床的特徴	臨床像は多彩	皮膚・軟部組織感染症が多いが, 壊死性肺炎など重症感染症も報告されている

\* : PVL (Panton-Valentine leukocidin)

向に注意が必要である。HA-MRSA が病院またはクリニックなどへの入院や通院歴がある患者や、カテーテルなどの人工物を留置している患者、過去に MRSA が分離された患者などから分離されるのに対して<sup>4)</sup>、CA-MRSA は既往歴のない健康人から分離されることが多く<sup>5)</sup>、アメリカンフットボールのプロチームで蔓延したという報告もある<sup>6)</sup>。菌の特徴としては HA-MRSA がさまざまな抗菌薬に対して耐性を示すのに対して、CA-MRSA はオキサシリンに耐性を示すがその他の抗菌薬にはほとんど感性を示す。また Panton-Valentine leukocidin (PVL) と呼ばれる毒素をコードする遺伝子を保有することが多く、SCC<sub>*mec*</sub> は type IV であるという特徴をもつ (表 2)。市中の皮膚・軟部組織感染症の原因菌として報告されている一方で<sup>5)</sup>、壊死性肺炎などの重症感染症の報告も多い<sup>7)</sup>。アメリカにおいて蔓延している CA-MRSA はパルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE) によるタイピングで USA300 と呼ばれる型がもっとも多く、次いで USA400 が多い<sup>8)</sup>。さらに近年では病院外のみならず、院内感染の原因としてアメリカの医療機関でその分離割合が増加している<sup>9)</sup>。特に USA300 はアメリカのみならずヨーロッパ、オセアニア、南米などでも分離されており、すでに世界的な流行株となりつつある。わが国においてもアメリカ生まれの生後 3 カ月の女児が USA300 クローンによる皮下膿瘍を発症した症例が報告されている<sup>10)</sup>。また、CA-MRSA による壊死性肺炎例の 2 症例が報告されているが、分離された菌株のタイピングについては言及されておらず、PVL をコードする遺伝子も陰性で

あった<sup>11)</sup>。現時点ではわが国においてはアメリカで蔓延しているタイプの CA-MRSA は臨床現場では今のところ確認されていないと思われるが、今後の分離状況を注意深く監視していくことが必要と考えられる。

バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA) は黄色ブドウ球菌がバンコマイシン耐性遺伝子を保有し、グリコペプチド系抗菌薬に耐性を示す。2002 年に米国ミシガン州で初めて分離され、その後も米国内で 7 症例ほど散発的に分離されていたが<sup>12)</sup>、2008 年にはインドからも報告がなされた<sup>13)</sup>。わが国ではバンコマイシンの MIC が 1-4  $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  のバンコマイシン低感受性黄色ブドウ球菌株は散見されるが、*vanA* を保有する黄色ブドウ球菌は現時点では報告はない。

## 2 バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)

*Enterococcus* 属は、術後の心内膜炎などを引き起こすことはあるが、多くは、医療施設で入院治療を受けている易感染者における日和見感染症の原因菌として問題視されている。しかし、腸管内の常在菌であることから入院患者が、バンコマイシンなどのグリコペプチド耐性を保持した腸球菌 (VRE) を腸内に獲得しても無症状で推移するため、気がつかれないまま病院環境の広範な汚染を引き起こすことになる。わが国では、保菌患者の便などに汚染された医療従事者の手指や医療用具を介して入院患者の間に保菌者が広がるというパターンアウトブレイクが多く発生している。*Enterococcus* 属は 20 以上の種が知られているが、

表 3 主なバンコマイシン耐性遺伝子の特徴の比較

遺伝子型	<i>vanA</i>	<i>vanB</i>	<i>vanC</i>
MIC ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ )*			
バンコマイシン	64->1,024 (耐性)	4->1,024 (耐性)	2-32 (感性-耐性)
テイコプラニン	16-512 (耐性)	<0.5-8 (感性)	0.5-1 (感性)
耐性遺伝子の存在部位	プラスミド	染色体 (プラスミド)	染色体
接合による遺伝子の伝達性	あり Tn1546 に担われている	一部あり Tn1546 または Tn1549 に担わ れている	なし (-)
pentapeptide の変異 菌種	D-Ala-D-Lac <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. gallinarum</i> <i>E. casseliflavus</i> など	D-Ala-D-Lac <i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	D-Ala-D-Ser <i>E. gallinarum</i> (C1) <i>E. casseliflavus</i> (C2) <i>E. flavescens</i> (C3)

\*：感受性は CLSI 2008 に準拠

(Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. Clin Infect Dis. 2006 ; 42 : S25-34. table 1 より引用, 一部新たなデータを追加して使用)

院内感染の原因菌として問題となるのは主に *Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* の 2 種類である。バンコマイシン耐性に関連する遺伝子は 7 種類 (*vanA, B, C, D, E, G, L*) 知られているが<sup>14)</sup>, 特に *vanA* と *vanB* は, バンコマイシンに対して高度耐性を付与すること, 染色体デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid : DNA) とは独立した, プラスミドと呼ばれる自己複製と伝達機能をもつ環状 DNA にコードされていることが多いため, 患者がもともと腸内に保菌しているバンコマイシン感性菌が接合によってプラスミド獲得し, 容易にバンコマイシンに対して耐性化するという特徴をもつことから臨床上特に問題となる。*vanA* や *vanB* などのバンコマイシン耐性遺伝子は ligase の一種で, 細胞壁の構成成分であるペプチドグリカンの前駆体である pentapeptide の C 末端を通常の ligase では D-Ala-D-Ala となるところを D-Ala に D-Lac を結合し D-Ala-D-Lac に変化させる。バンコマイシンやテイコプラニンなどのグリコペプチド系抗菌薬は D-Ala-D-Ala 構造に結合し細胞壁合成を阻害するため, D-Ala-D-Lac への変化によってグリコペプチドの pentapeptide への結合能が低下し, その結果, 耐性遺伝子保有株はグリコペプチド系抗菌薬耐性となる。一般に,

*vanA* 保有株はバンコマイシンおよびテイコプラニンに高度耐性を示すが, *vanB* 保有株はバンコマイシン高度耐性, テイコプラニン感性から低感受性を示すといわれている。臨床で分離されるバンコマイシン低感受性または低度耐性の *Enterococcus* 属は自身の染色体上に *vanC* を保有する *Enterococcus gallinarum* や *Enterococcus casseliflavus* がその多くを占めている (表 3)。*Enterococcus* 属は生来セファロスポリン系抗菌薬に耐性を示す傾向があるが, VRE (特に *E. faecium*) はグリコペプチド系抗菌薬に加え, *Enterococcus* 属感染症の治療に用いられるアンピシリンやアミノグリコシドにも耐性を示す。アミノグリコシドの耐性化にはさまざまな種類のアミノグリコシド修飾酵素が関与しているが, その中で特に AAC (6')/APH (2") と呼ばれるアミノグリコシド修飾酵素は, *Enterococcus* 属感染症の治療でよく用いられるゲンタマイシンのみならず, ストレプトマイシン以外の多くのアミノグリコシドの耐性に関与している。

わが国において VRE 感染症の感染症法に基づく報告件数は 1999 年には 23 件で, その後年々漸増しており, 2006 年には 83 件となっている (<http://idsc.nih.gov.jp/idwr/index.html>)。ただし感染症法の届け出基準は要約すると“血液や髄液な

どの無菌材料から腸球菌が検出され、分離菌に対するバンコマイシンの MIC が  $16 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  以上または分離菌から *vanA* または *vanB* または *vanC* を検出した場合”となっている。すなわち報告された VRE にはバンコマイシンに生来耐性の *vanC* を保有する *E. gallinarum* や *E. casseliflavus* が多く含まれており、臨床現場において問題となる *vanA* または *vanB* を保有する菌株の割合ははっきりしないため、解釈には注意を要する。

2000 年に入り、VRE によるアウトブレイクの報告が散見されるようになったが、報告された当初は高齢者が入院患者の多くを占める長期療養型病床が有する病院におけるアウトブレイクが多く、アウトブレイクが判明した後の VRE 保菌調査では VRE 保菌患者の他の医療機関への広がり認められなかった<sup>15)</sup>。しかし、その後急性期患者を受け入れる病院や大学病院などでもアウトブレイクが発生し、アウトブレイク後に周辺の医療機関の入院患者にも保菌者が存在することが明らかになった事例がある。このような事例が増加してくると、今後国内で VRE 保菌患者が急激に増加する危険性が高まると考えられるため、VRE の保菌が明らかになった場合は、周辺の患者が VRE を保菌していないか保菌者の範囲を正確に把握したうえで、接触感染予防策を強化しつつ蔓延を防止する必要がある。

### 3 多剤耐性緑膿菌 (MDRP)

緑膿菌は臨床で用いられる抗菌薬にしばしば耐性を示し、従来から問題となっていたが、近年 MDRP が急速に医療現場に拡散しつつある。MDRP という名称は複数の抗菌薬に対して耐性を獲得した株という概念で使用されていたが、現在ではカルバペネム、アミノグリコシド、フルオロキノロンの 3 系統の薬剤に耐性を獲得した緑膿菌と定義され、感染症法においては、イミペネムとシプロフロキサシンに耐性、アミカシンに中度耐性以上を示す緑膿菌による感染症患者が発生した場合には、“薬剤耐性緑膿菌感染症患者”として、五類感染症定点報告施設には、保健所への報告が求められている。実際に臨床現場で分離され

る MDRP は上記の 3 系統のみならず、その他の抗菌薬に対しても耐性を示し汎抗菌薬耐性となっていることが多く、たとえば、メロペネム、レボフロキサシン、アミカシンに耐性を獲得した緑膿菌が検出されたり感染症患者が発生した場合は、定点施設であっても感染症法に基づく届け出は義務づけられていないが、医療法上は、医療安全（院内感染対策）の観点から、医療機関の管理責任者には、院内感染の拡大を防ぐための必要な調査や対策の実施が義務づけられている。なお、治療効果が期待できる抗菌薬としては、コリスチンやポリミキシン B があるが、それらは腎毒性などの副作用が強いため国内では注射薬として認可されていない。そこで、医師の裁量権の範囲で、患者への説明と同意を得たうえで、“個人輸入”した製剤を治療に使わざるをえない場合もある<sup>16)</sup>。

MDRP の薬剤耐性機構については解析が進んでおり、カルバペネム耐性ではカルバペネムの細胞内への流入路にあたる、外膜蛋白 (D2 ポリン) の欠損やメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼの産生が耐性機構として知られている。メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼはそのアミノ酸配列によって大きく 7 種類が知られているが、わが国においては IMP 型メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌がもっとも多く、次いで VIM 型メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌である。カルバペネム単独耐性株については D2 ポリン欠損による耐性が約 80% を占めているが、MDRP の場合は D2 ポリン欠損株よりもメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の割合が高くなっており、しかも、多剤高度耐性を示す傾向がある。遺伝子型としてはわが国では IMP-1 型がもっとも多く、一部にその変種 (variant) である IMP-7 なども混じっているが通常用いている PCR 法では区別が難しい。また、次いで多い VIM-型では VIM-2 が大半を占めているが、一部には VIM-1 も確認されている。メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼはカルバペネムのみならず、アズトレオナムやピペラシリン以外の  $\beta$ -ラクタム剤に耐性を付与することからこれらの遺伝子を保有する菌株には  $\beta$ -ラクタム剤を感染症治療に選択することが難しくなる。アミノグリコシド耐性はアミノグリコシド修飾酵素によるものが多く、なかでもアミノグリコシドアセチル化酵



素がそのほとんどを占めている。アミノグリコシド耐性に関与するアミノグリコシド修飾酵素やカルバペネム耐性に関与するメタロ-β-ラクタマーゼはインテグロンと呼ばれる耐性遺伝子の集積機構に担われている。さらにインテグロンはプラスミドにコードされており、接合によって他の菌株に伝達される。これによってカルバペネムやアミノグリコシド感受性株が容易に両抗菌薬に耐性化することになる。上述の2剤と異なり、フルオロキノロン耐性にはフルオロキノロンの標的蛋白で染色体にコードされている DNA ジャイレースやトポイソメラーゼのアミノ酸配列が変化することによって由来する。

MDRP は基幹定点把握疾患となっており、定点あたり 1999 年には 0.98 であったが、2006 年には 1.41 と増加傾向にある (<http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Jb.html>)。全国的な分離頻度についても調査されており、2002 年に行われた“アシネトバクター等多剤耐性グラム陰性桿菌に関する調査研究”において、286 医療機関から収集された緑膿菌 494 株のレボフロキサシン、イミペネム、アミカシンの薬剤感受性を調べたところ、レボフロキサシン耐性がもっとも多く 109 株 (23%)、イミペネム耐性が次いで 67 株 (14%)、アミカシン耐性がもっとも少なく 23 株 (4.7%) であった。MDRP の割合は 13 株 (2.6%) であった。339 医療機関と 4 つの検査センターを対象としたアンケート調査では 2003 年 1 月から 2006 年 6 月までの期間に医療機関で分離された緑膿菌 549,746 株中 MDRP は 13,296 株 (2.4%)、検査センターでは緑膿菌 640,232 株中、MDRP が 6,768 株 (1.1%) であった<sup>17)</sup>。これらの調査結果から、わが国における MDRP の分離頻度は 2-3% 程度と考えられる。

#### 4 基質拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生グラム陰性桿菌

ESBL はペニシリンを分解する β-ラクタマーゼ (ペニシリナーゼ) がセフトラジウムやセフトキシムなどの第三世代セファロスポリンをも基質とし、分解する能力をもったもので、アミノ酸配

列をもとに β-ラクタマーゼを分類 (Ambler の分類) した場合 class A に分類され、クラブラン酸などの β-ラクタマーゼ阻害薬によってその活性が阻害される特徴がある。第三、第四世代セファロスポリン、モノバクタムを効率的に分解することができるが、セフメタゾールやセフトキシムなどに代表されるセフマイシンやイミペネムなどのカルバペネムは分解することができない。主に *Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* などが保有する伝達性プラスミド上にコードされており、*Proteus mirabilis* や *Serratia marcescens* などの腸内細菌科に属するさまざまな菌種においても ESBL 産生菌が報告されている<sup>18)</sup>。これまでに数多くの種類の ESBL が発見されているが、臨床菌株でしばしば認められるものとしては、TEM-型、SHV-型、CTX-M-型があり<sup>19)</sup>、海外では OXA-型の ESBL も報告されている。TEM-型、SHV-型がセフトキシムと比較してセフトラジウムをより分解しやすい傾向を示すのに対して、CTX-M-型はセフトキシムや近年血中半減期が長いと小児科領域などで常用される傾向があるセフトリアキソンをより効率的に分解する特徴がある。CTX-M-型はそのアミノ酸配列から 6 種類のグループに分類されるが、臨床現場から分離される頻度が高いグループは CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-9 グループである。主にアジア諸国で CTX-M-9 型産生菌の分離頻度が高く、欧米では TEM 型や SHV 型が多いといわれていたが、近年 CTX-M-1 のグループに属する CTX-M-15 を産生する *E. coli* の分離が世界的に病院環境のみならず、市中感染患者でも急激に増加していることが明らかとなった<sup>20)</sup>。この原因として血清型が O 抗原：O25, H 抗原：H4, multilocus strain typing (MLST) と呼ばれるタイピング方法で ST131 と判定される特定のクローン株の世界的な拡散があることが明らかとなっている。厚生労働省が実施主体となり、主に 200 床以上の病院を対象に行われている院内感染対策サーベイランス (JANIS) では血液および髄液培養から分離された *E. coli* の感受性を経年的にデータ収集している。2001 年と 2006 年の結果を比較すると、セフトラジウムの感性菌以外の割合は 3.8% から 1.4% に減少しているのに対して、セ

フトキシムの感性菌以外の割合は 0.8% から 4.8% に増加している (<http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>)。この急激な増加には CTX-M-型- $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の分離頻度が高くなったためと考えられ、世界的な流行株である *E. coli* O25:H4 ST131 クローンが分離されており、今後このクローンによる市中感染および院内感染が増加してくることが懸念される<sup>21)</sup>。

わが国ではまだ産生菌の分離は確認されていないが、1996 年に発見され、主に米国で問題となっている耐性菌として、KPC 型- $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *K. pneumoniae* がある<sup>22)</sup>。KPC 型- $\beta$ -ラクタマーゼは class A 型- $\beta$ -ラクタマーゼに属するが、セファロスポリン系のみならずカルバペネムも分解する能力を有することが知られている<sup>23)</sup>。KPC 型- $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *K. pneumoniae* はニューヨークの医療機関でアウトブレイクを起こし<sup>24)</sup>、その後急速に全米へ広がり、現在では南米、ヨーロッパ、東アジア（中国、韓国）などでも報告症例がある<sup>23)</sup>。

## 5 多剤耐性アシネトバクター

多剤耐性アシネトバクターは欧米で急速に蔓延している院内感染の原因菌である。主に術後や癌患者などの感染防御能力が低下した状態にある易感染患者に感染し、尿、創部、喀痰、血液などから分離され、尿路感染、手術部位感染、人工呼吸器関連肺炎、敗血症などの原因となっている。多剤耐性アシネトバクターのほとんどは *Acinetobacter baumannii* であることが知られており、耐性遺伝子はプラスミドにコードされていることが知られているが、*A. baumannii* AYE 株のゲノム解析によってこの株のゲノム上に 86 kb の“resistance island”と呼ばれる領域に 52 種類もの耐性遺伝子がコードされていることが明らかになった<sup>25)</sup>。欧米では治療薬としてしばしば用いられるピペラシリン/タゾバクタム、第四世代セファロスポリン、カルバペネム、フルオロキノロン、アミノグリコシドなどの中から 2-3 種類の抗菌薬に耐性のアシネトバクターを多剤耐性と称していることが多いが、わが国では多剤耐性アシネトバクターは

MDRP の判定基準に準じており、多剤耐性アシネトバクターのほとんどは判定基準に用いられるカルバペネム、フルオロキノロン、アミノグリコシドの 3 系統の抗菌薬以外の抗菌薬に対しても耐性を獲得している。フルオロキノロンおよびアミノグリコシドに対する耐性機構は MDRP のそれと大きくは変わらないが、カルバペネム耐性機構については違いが認められる。MDRP ではカルバペネム耐性はメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼの産生によるものであることが多いが、これに対して *A. baumannii* のカルバペネム耐性には Ambler の分類で class D に属する OXA 型- $\beta$ -ラクタマーゼが関与している。*A. baumannii* は、通常、染色体上に OXA-51 を保持している<sup>26)</sup>。しかし、この遺伝子のすぐ上流に ISAbal と名づけられた遺伝子の転移に関与する insertion sequence と呼ばれる構造が存在しないと発現しないことが分かっている<sup>27)</sup>。世界中で問題となっている *A. baumannii* は OXA-51 に加えて OXA-23 を産生してカルバペネム耐性を獲得していることが多く、OXA-23 がよりカルバペネム耐性において主たる耐性因子として寄与していると考えられている<sup>28)</sup>。

わが国では多剤耐性アシネトバクターが分離される頻度は欧米ほどには高くないが、前述した“アシネトバクター等多剤耐性グラム陰性桿菌に関する調査研究”においても、2002 年の時点で全国の医療機関から分離された 264 株のアシネトバクター属のうちカルバペネム、アミノグリコシド、フルオロキノロンの 3 系統の抗菌薬に耐性を示す株はわずか 1 株 (0.38%) であった。しかし、最近、国内の複数の大学附属病院などの特定医療機関でも、OXA-型カルバペネメースを産生すると思われる多剤耐性アシネトバクターによるアウトブレイクが集中治療室 (intensive care unit: ICU) 入室患者で発生しており、今後、特に監視すべき耐性菌の一つとなっている。

## 6 近年明らかになった新しい耐性機序

### 1) 16S rRNA メチラーゼ

アミノグリコシド高度耐性に関与する 16S rRNA メチラーゼは、アミノグリコシドの標的分

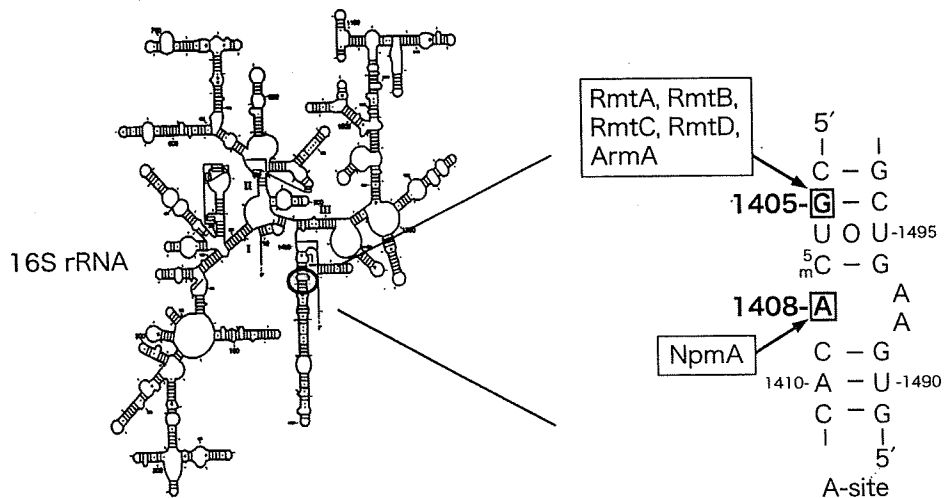


図 16S rRNA メチラーゼの作用機序

16S rRNA メチラーゼは 16S rRNA の末端に近いアミノグリコシド結合部位である A-site の特定の塩基をメチル化し、アミノグリコシドの 16S rRNA への結合を阻害することによりアミノグリコシド耐性を付与する。RmtA, RmtB, RmtC, RmtD, ArmA は 1405 G を、NpmA は 1408 A をそれぞれメチル化する。

子である、16S rRNA をメチル化することによって耐性を付与する。この耐性酵素はアミノグリコシドを産生する放線菌が自ら産生したアミノグリコシドから自己を守るために保持していることが知られていたが、2003 年に緑膿菌が同様の作用機序をもつ遺伝子を獲得していることが明らかになった<sup>29)</sup>。その後、セラチアやプロテウス、大腸菌などの菌種から、プラスミド媒介性の新しい 16S rRNA メチラーゼの発見が相次ぎ、現在、それらの腸内細菌のみならず、緑膿菌やアシネトバクターなどのブドウ糖非発酵菌群から合計 6 種類 (RmtA, B, C, D, ArmA, NpmA) の 16S rRNA メチラーゼが報告されている<sup>30)</sup>。NpmA 以外の 16S rRNA メチラーゼは、16S rRNA の 1,405 番目の塩基であるグアニンをメチル化することによって、ストレプトマイシン以外の臨床で用いられるアミノグリコシドに対して最小発育阻止濃度が  $1,024 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$  以上となる高度耐性を付与する<sup>31)</sup>。これに対して、NpmA は 1,408 番目のアデニンをメチル化する (図)<sup>32)</sup>。NpmA はそれ以外の 16S rRNA メチラーゼと異なり、臨床で用いられるアミノグリコシドに対してはそれほど高い MIC を付与しないが、外用薬などに用いるネチルマイシンや畜産用のアプラマイシンなどには耐性

を付与する<sup>32)</sup>。医療機関から 16S rRNA メチラーゼ産生菌が分離される頻度は 2004 年に 169 医療機関で調査した。2 カ月間の調査期間中に分離されたグラム陰性菌 87,626 株を対象に調査を行ったところ、16S rRNA メチラーゼ産生菌は 26 株 (0.03%) であった。しかし、それらは、調査を行った約 1 割の 16 医療機関から分離されており、国内の医療機関に薄いものの広範にこの種の新規耐性菌が広がりつつあることが確認された。さらに、一部の医療機関では複数の患者から分離されており、院内感染による伝播が疑われている。これらの結果から、現時点ではわが国の医療機関で分離される 16S rRNA メチラーゼ産生菌の頻度は低いと考えられるが、院内感染と思われる事例もあることから環視と対策が必要と思われる<sup>33)</sup>。

## 2) プラスミド性キノロン耐性 (表 4)

キノロン系抗菌薬は人工合成された抗菌薬であることから、自然界の細菌が特定の耐性遺伝子を保持していることはないと考えられてきた。しかし、細菌自身がキノロンの標的蛋白をコードする遺伝子を変異させることや、キノロンの細胞内から細胞外への排出を促進することによって耐性化すると考えられていた<sup>34)</sup>。事実、キノロン耐性菌のほとんどはキノロン系抗菌薬耐性の標的分子で

表 4 プラスミド性キノロン耐性機構の一覧

耐性遺伝子の種類	耐性機序	耐性を示すキノロンの種類	耐性度
<i>qnrA, B, S, C, D</i>	DNA ジャイレースを保護してキノロンの標的部位への結合を阻害	キノロン全般	低
<i>aac (6')-Ib-cr</i>	ピペラジニル基のアセチル化	ノルフロキサシン シプロフロキサシン	もっとも低
<i>qepA</i>	キノロン排出ポンプ	水溶性キノロン	低

ある DNA gyrase や topoisomerase IV の変異によるものである。ところが、1998 年にプラスミド上に、後に *qnrA* と名づけられたキノロン耐性度の上昇に関与する遺伝子がコードされているという事実が報告された<sup>35)</sup>。この遺伝子にコードされた蛋白は DNA gyrase に結合し、キノロンが DNA gyrase へ結合することを阻害することによって耐性度の上昇を付与していると考えられている<sup>36)</sup>。現在では 5 種類 (QnrA, B, C, D, S) が報告されており、わが国でも分離報告例がある<sup>37)38)</sup>。その後、2 種類のプラスミド性キノロン耐性機構が明らかになった。一方は、2006 年にアミノグリコシドアセチル化酵素の一種である AAC (6')-Ib-cr がノルフロキサシン、シプロフロキサシンなどが構造式内にもつピペラジニル基を N-アセチル化することによってキノロンを修飾不活化することが明らかになった<sup>39)</sup>。他方はプラスミド性キノロン排出ポンプ (QepA) で、2002 年に入院患者の尿から分離された *E. coli* がもつ多剤耐性プラスミドから発見された。14 回膜貫通型の MFS 型の薬剤排出ポンプで、主に水溶性フルオロキノロンのみを排出し、脂溶性フルオロキノロンやその他の抗菌薬および化学物質の排出能が低いという特徴があることが知られている<sup>40)</sup>。この排出ポンプの遺伝子の周辺構造を調べると、上述した 16S rRNA メチラーゼの一種である *rmtB* の下流に位置し、これら二つの遺伝子を含むトランスポゾン様の構造に担われている。2002 年から 2006 年に臨床から分離された *E. coli* 751 株を調べたところ、*qepA* 陽性株は 2 株で、わが国の臨床現場では *E. coli* においては、現時点ではまれな耐性菌と考えられる<sup>41)</sup>。しかし、中国のブタから、*qepA* と *rmtB* の両遺伝子を保有する大腸菌が多数分離さ

れており<sup>42)</sup>、わが国の臨床現場における今後の動向を監視する必要がある。

### 3) リネゾリド耐性 VRE, MRSA

リネゾリドが属している抗菌薬のクラスは、オキサゾリジノンと呼ばれており、そのプロトタイプは 1970 年代に人工合成された<sup>43)</sup>。リネゾリドの作用機序はリボゾームの構成成分である 50S リボゾームの中の 23Sr RNA に結合し、細菌の蛋白合成を阻害することによるもので、グラム陽性菌に対して抗菌力を発揮する。日本では 2001 年に臨床で使用され始め、当初はバンコマイシン耐性 *E. faecium* が適応菌種であったが、2006 年 4 月から MRSA も適応菌種として認められた。欧米では臨床で使用が開始されて間もなく耐性菌の出現が報告されている<sup>44)45)</sup>。耐性機序はリネゾリドの結合部位である 23S rRNA の 2,576 番目の塩基がグアニンからウラシルに変異することによるものがほとんどを占める<sup>46)</sup>が、その他の耐性機序としてリボゾーム蛋白 (L4 protein) のアミノ酸変異や 23S rRNA domain V の 2,503 番目のアデニンをメチル化する Cfr メチラーゼの存在も報告されている<sup>47)</sup>。米国およびカナダで行われた 26 医療機関から分離された 839 株の VRE のリネゾリド耐性率は 0.8-1.8% と報告されている<sup>48)</sup>。わが国においては VRE のリネゾリド耐性は確認されていないものの、MRSA のリネゾリド耐性は散見されるようになった。リネゾリド耐性は前述のとおり 23S rRNA の塩基変異によるものであり、リネゾリドの使用によって容易に耐性化することから、副作用の出現頻度からも長期にわたる投与は慎重にすべきと考えられる。

## 7 強毒型 *Clostridium difficile*

2000 年以降, 北米地域で, *C. difficile* による重症例や死亡例が増加し大きな関心事になっている。この現象の背景には, NAP1/BI/027 と呼ばれる遺伝型を示す特定の *C. difficile* (トキシノタイプ III) の増加がある。この株は, シプロフロキサシンに加えガチフロキサシンやロメフロキサシンにも耐性を示すため, 抗菌薬を選択する際には注意が必要である。病原性が高い理由として, 毒素の産生量が多いなどと指摘されているが, 詳しいことはこれからの研究成果を待つ必要がある。この強毒株は, その後, 欧州でも確認されるようになり警戒されているが, わが国でも数例が確認されている。幸いなことに国内では死亡等の症例は出ていないが, 30 歳代の若い患者での発症もあり, 万一, 医療機関内で院内感染として伝播拡散した場合は, 芽胞を作るため消毒薬の効果が期待できず, 深刻な事態を招くおそれがあり, わが国でも監視と対策が必要となっている。

### ■ ま と め

以上, 現在わが国で問題となっている薬剤耐性菌, わが国ではほとんど報告はないものの海外では蔓延が確認されておりその動向に注意が必要な薬剤耐性菌, および近年明らかになった新型の薬剤耐性機序などについて概説した。薬剤耐性菌の出現と蔓延は, 現在, 医療現場が直面しているもっとも大きな障害の一つとなっており, 平成 18 年に改訂された入院基本料の算定基準や, 平成 19 年に改正された医療法でも, 医療安全の観点から, すべての医療機関の管理責任者に院内感染を防止するためのさまざまな項目が義務化された。MRSA や VRE, MDRP に加えさまざまな新型耐性菌が相次いで出現しつつあり, これらの薬剤耐性菌のさらなる蔓延は, 日常診療のみならず, 院内感染対策や感染症治療において現実的な障害や深刻な困難をもたらすことになるため, すべての医療関係者は, それぞれの専門分野の知識や経験の蓄積とともに, 薬剤耐性菌の耐性機序や個々の菌種の生物学的特徴を理解したうえで, 抗菌薬の

適切な使用や各種の予防策の励行を通じて, 全力でこの問題に取り組むことが求められている。

### 引用文献

- 1) Palumbi SR. Humans as the world's greatest evolutionary force. *Science* 2001 ; 293 : 1786-90.
- 2) Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. Genetic organization of the chromosome region surrounding *mecA* in clinical staphylococcal strains : role of IS431-mediated *mecI* deletion in expression of resistance in *mecA*-carrying, low-level methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 1955-63.
- 3) Ito T, Ma XX, Takeuchi F, Okuma K, Yuzawa H, Hiramatsu K. Novel type V staphylococcal cassette chromosome *mec* driven by a novel cassette chromosome recombinase, *ccrC*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 2637-51.
- 4) Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA* 2003 ; 290 : 2976-84.
- 5) Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 666-74.
- 6) Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, Srinivasan A, Phelan L, Garfinkel B, et al. A clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among professional football players. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 468-75.
- 7) Hidron AI, Low CE, Honig EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotising community-onset pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2009 ; 9 : 384-92.
- 8) Tenover FC, McDougal LK, Goering RV, Killgore G, Projan SJ, Patel JB, et al. Characterization of a strain of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* widely disseminated in

- the United States. *J Clin Microbiol* 2006 ; 44 : 108-18.
- 9) Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, Halvosa SJ, Wang YF, King MD, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : 647-56.
  - 10) Shibuya Y, Hara M, Higuchi W, Takano T, Iwao Y, Yamamoto T. Emergence of the community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone in Japan. *J Infect Chemother* 2008 ; 14 : 439-41.
  - 11) 富田雄介, 河野 修, 一安秀範, 福島敬和, 福田浩一郎, 杉本峯晴ほか. 市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による壊死性肺炎の 2 例. *日呼吸会誌* 2008 ; 46 : 395-403.
  - 12) Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, McDonald LC, Wilkins MJ, Hageman JC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 : 668-74.
  - 13) Saha B, Singh AK, Ghosh A, Bal M. Identification and characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Kolkata (South Asia). *J Med Microbiol* 2008 ; 57 (Pt 1) : 72-9.
  - 14) Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42 : S25-34.
  - 15) Matsumoto T, Muratani T, Okada K, Shiraishi M, Hayashida T, Okí T, et al. No regional spread of vancomycin-resistant enterococci with *vanA* or *vanB* in Kitakyushu, Japan. *J Infect Chemother* 2004 ; 10 : 331-4.
  - 16) Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens : a critical review. *J Antimicrob Chemother* 2007 ; 60 : 1206-15.
  - 17) Kirikae T, Mizuguchi Y, Arakawa Y. Investigation of isolation rates of *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance in medical facilities and clinical laboratories in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2008 ; 61 : 612-5.
  - 18) Shibata N, Kurokawa H, Doi Y, Yagi T, Yamane K, Wachino J, et al. PCR classification of CTX-M-type  $\beta$ -lactamase genes identified in clinically isolated gram-negative bacilli in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50 : 791-5.
  - 19) Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases : a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005 ; 18 : 657-86.
  - 20) Canton R, Coque TM. The CTX-M  $\beta$ -lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 2006 ; 9 : 466-75.
  - 21) Suzuki S, Shibata N, Yamane K, Wachino J, Ito K, Arakawa Y. Change in the prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan by clonal spread. *J Antimicrob Chemother* 2009 ; 63 : 72-9.
  - 22) Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 1151-61.
  - 23) Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009 ; 9 : 228-36.
  - 24) Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City : a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 1430-5.
  - 25) Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, Audic S, Ogata H, Poirel L, et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet* 2006 ; 2 : e7.
  - 26) Heritier C, Poirel L, Fournier PE, Claverie JM, Raoult D, Nordmann P. Characterization of the naturally occurring oxacillinase of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 4174-9.
  - 27) Turton JF, Ward ME, Woodford N, Kaufmann ME, Pike R, Livermore DM, et al. The role of IS*Aba1* in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*. *FEMS Microbiol Lett* 2006 ; 258 : 72-7.

- 28) Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii* : emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev 2008 ; 21 : 538-82.
- 29) Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, et al. Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. Lancet 2003 ; 362 : 1888-93.
- 30) Doi Y, Arakawa Y. 16S ribosomal RNA methylation : emerging resistance mechanism against aminoglycosides. Clin Infect Dis 2007 ; 45 : 88-94.
- 31) Liou GF, Yoshizawa S, Courvalin P, Galimand M. Aminoglycoside resistance by ArmA-mediated ribosomal 16S methylation in human bacterial pathogens. J Mol Biol 2006 ; 359 : 358-64.
- 32) Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, et al. Novel plasmid-mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated *Escherichia coli* strain resistant to structurally diverse aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother 2007 ; 51 : 4401-9.
- 33) Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Shibata N, Kato H, Shibayama K, et al. 16S rRNA methylase-producing, gram-negative pathogens, Japan. Emerg Infect Dis 2007 ; 13 : 642-6.
- 34) Hooper DC. Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. Emerg Infect Dis 2001 ; 7 : 337-41.
- 35) Martinez-Martinez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. Lancet 1998 ; 351 : 797-9.
- 36) Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. Proc Natl Acad Sci U S A 2002 ; 99 : 5638-42.
- 37) 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 : 738-9.
- 38) Saito R, Kumita W, Sato K, Chida T, Okamura N, Moriya K, et al. Detection of plasmid-mediated quinolone resistance associated with *qnrA* in an *Escherichia coli* clinical isolate producing CTX-M-9  $\beta$ -lactamase in Japan. Int J Antimicrob Agents 2007 ; 29 : 600-2.
- 39) Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme : a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. Nat Med 2006 ; 12 : 83-8.
- 40) Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, et al. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2007 ; 51 : 3354-60.
- 41) Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Arakawa Y. Plasmid-mediated *qepA* gene among *Escherichia coli* clinical isolates from Japan. Antimicrob Agents Chemother 2008 ; 52 : 1564-6.
- 42) Ma J, Zeng Z, Chen Z, Xu X, Wang X, Deng Y, et al. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qnr*, *aac (6')-Ib-cr*, and *qepA* among ceftiofur-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from companion and food-producing animals. Antimicrob Agents Chemother 2009 ; 53 : 519-24.
- 43) Fung HB, Kirschenbaum HL, Ojofeitimi BO. Linezolid : an oxazolidinone antimicrobial agent. Clin Ther 2001 ; 23 : 356-91.
- 44) Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. Lancet 2001 ; 357 : 1179.
- 45) Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus* Lancet 2001 ; 358 : 207-8.
- 46) Bozdogan B, Appelbaum PC. Oxazolidinones : activity, mode of action, and mechanism of resistance. Int J Antimicrob Agents 2004 ; 23 : 113-9.
- 47) Toh SM, Xiong L, Arias CA, Villegas MV, Lolans K, Quinn J, et al. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to the

synthetic antibiotic linezolid. *Mol Microbiol* 2007 ; 64 : 1506-14.

- 48) Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedendach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe : a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 ; 58 : 163-70.

### ABSTRACT

#### Recent Trend and Research Issues Related to Antimicrobial-resistant Bacteria

Kunikazu YAMANE, Yoshichika ARAKAWA

*Department of Bacterial Pathogenesis and Infection Control, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 208-0011*

The discovery of penicillin in 1928 was followed by the discovery and synthesis of various kinds of antimicrobial agents such as quinolone, aminoglycoside, mac-

rolide, tetracycline, and oxazolidinone. These discoveries dramatically decreased the mortality rate due to infectious diseases. However, bacteria have also acquired antimicrobial-resistance genes or changed their own genes to oppose these antimicrobial agents, and now drug-resistant bacteria are becoming a serious clinical concern. Today, contagious diseases must be treated with the limited number of effective antimicrobial agents available. Infection control measures are required to prevent the spread of resistant bacteria in the clinical environment, and we must also increase our understanding of the drug-resistant mechanisms of bacteria.

In this issue we wish to introduce the recent worldwide trend in antimicrobial-resistant bacteria, especially multidrug-resistant bacteria, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, along with recently-discovered antimicrobial-resistant systems.

**key words** : nosocomial infection, drug resistant bacteria, multidrug-resistance



