

いまだ手強い緑膿菌

——治療・予防戦略最前線！



松本哲哉（国際医療福祉大学医学部感染症学講座主任教授／同大学成田病院感染制御部部长）

本コンテンツはハイブリッド版です。PDFだけでなくスマホ等でも読みやすいHTML版も併せてご利用いただけます。

▶ HTML版のご利用に当たっては、PDFデータダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶ シリアルナンバー付きのメールはご購入から3営業日以内にお送り致します。

▶ 弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することでHTML版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶ 登録手続

| | |
|---------------------------|-----|
| summary | p2 |
| 1. 緑膿菌感染症の位置づけ | p3 |
| 2. 緑膿菌の細菌学的特徴 | p5 |
| 3. 緑膿菌感染症の臨床的特徴 | p6 |
| 4. 緑膿菌はなぜ手強いのか | p7 |
| 5. 従来緑膿菌感染症治療 | p9 |
| 6. 緑膿菌感染症に有効な新規抗菌薬 | p9 |
| 7. 現在開発段階の緑膿菌感染症の各種治療・予防法 | p12 |
| 8. 今後の緑膿菌感染症対策 | p17 |

▶ 販売サイトはこちら

日本医事新報社では、Webオリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶ Webコンテンツ一覧

summary

1 緑膿菌感染症の位置づけ

- 緑膿菌は院内感染の主要な原因菌であり、特に多剤耐性緑膿菌 (MDRP) は難治性感染を引き起こす。
- 近年、緑膿菌の分離頻度は低下しているが、臨床の現場では遭遇しやすい。

2 緑膿菌の細菌学的特徴

- 緑膿菌は多様な病原因子の発現やバイオフィルムの形成により病原性を発揮する。
- 緑膿菌は抗菌薬への曝露や耐性遺伝子の受け渡しで多剤耐性を獲得しやすい。

3 緑膿菌感染症の臨床的特徴

- 緑膿菌は各種臓器に感染し、免疫不全患者では重症化するリスクが高い。
- 腸管内に定着した緑膿菌はバクテリアルトランスロケーションを起こし、菌血症や敗血症の誘因となる。

4 緑膿菌はなぜ手強いのか

- 院内で広がりやすく、患者は無症状で保菌状態になることがある。
- 多くの抗菌薬に耐性を獲得し、抗菌薬を投与されても選択的に生体内で増殖しやすい。

5 従来緑膿菌感染症治療

- 患者から分離した緑膿菌の薬剤感受性を調べ、有効な抗菌薬を選択する。

- MDRPのように高度な耐性菌にはコリスチンなど必要に応じた抗菌薬を用いる。

6 緑膿菌感染症に有効な新規抗菌薬

- タゾバクタム/セフトロザンはカルバペネム耐性の緑膿菌に対しても優れた抗菌活性を示す。
- セフィデロコルはカルバペネム耐性の多剤耐性グラム陰性菌に広く有効であり、緑膿菌にも強い抗菌活性を有している。

7 現在開発段階の治療・予防法

- 新規治療法の候補➡ファージ療法，バイオフィルムの制御，抗体療法など。
- 新規予防法の候補➡ワクチン，プロバイオティクス，環境汚染対策など。

8 今後の緑膿菌感染症対策

- 緑膿菌に有効な新規治療薬が今後も開発されてくる可能性がある。
- 現時点では実用化されていない治療法を含め，将来的には多様なアプローチが求められる。

1. 緑膿菌感染症の位置づけ

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は、多くの細菌の中でも臨床的に重要な細菌として位置づけられている。その理由としては、まず院内感染の主要な原因菌として分離されている点にある。院内感染といえば、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) が1980年代から国内の医療機関において最も多く分離されてきた。その次に多く分離されていた菌が緑膿菌であり、院内感染対策上、重要な菌として認識されてきた。

(1) 緑膿菌に対する抗菌薬開発のこれまで

緑膿菌はMRSAと同様に耐性菌として難治性感染を起こしやすく、感染に伴う死亡例も多く出ていた。その後、各種抗菌薬の開発により、緑膿菌に有効な様々な抗菌薬が開発されたことで、治療が容易になることが期待されていた。しかし、2000年代に入って、フルオロキノロン、カルバペネム、アミノ配糖体の三系統の抗菌薬に耐性を獲得した多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : MDRP) が臨床現場から分離されるようになった。MDRPはこれまで緑膿菌感染症に有効とされてきた抗菌薬のいずれにも耐性を獲得しているため、その当時、国内で単独で有効性が期待できる抗菌薬はない、という現実を突きつけられた。MDRPが分離される患者の多くは免疫不全状態で、治療ができなければ重症化して死亡する可能性が高かった。そのため、古い薬剤で既に国内販売は中止となっていたコリスチンを海外から個人輸入する形で治療せざるをえなくなった。その当時、他の医療機関から、「うちの病院はコリスチンが院内にないので、持ち合わせがあればなんとか都合してもらえないか」といった問い合わせが頻回にあった。通常ルートで入手できない治療薬しか有効性が期待できないということで、免疫不全患者を治療する医師にとっては、MDRPは悩みの種であった。その後、コリスチンは国内でも2015年に承認を得て再発売となった。また、院内感染対策や抗菌薬の適正使用が重視されるようになり、しだいにMDRPによる感染事例は少なくなっている。

(2) 近年の傾向と現状

近年の傾向として、MDRPを含む緑膿菌の分離頻度は低下しており、耐性菌としては、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase : ESBL) 産生菌が明らかに上昇傾向にある。さらに、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales : CRE) が、臨床上、重要な耐性菌として注目されるようになってきた。こ

のような状況により、相対的に緑膿菌への関心は低くなる傾向にある。

それでは、緑膿菌感染症の問題が解決したかという点、そうではない。実際に臨床の現場においては、MDRPの条件を満たす3剤耐性の分離は稀になってきているが、2剤耐性やカルバペネム耐性菌などは現在でも少なからず分離されており、治療に難渋する例も認められる。

このような背景をふまえて、筆者は第58回緑膿菌感染症研究会（2024年1月）の会長を担当した際に、研究会のテーマを「いまだ手強い緑膿菌次の治療戦略を考える」とした。緑膿菌というただ1つの菌を対象につくられた研究会が既に60年近くの歴史を有すること自体が、この菌の問題がいまだに解決されていないことや、様々な研究を続ける題材があることを物語っている。

2. 緑膿菌の細菌学的特徴

緑膿菌感染症は、言うまでもなく緑膿菌という細菌によって引き起こされる感染症であるが、その緑膿菌はすべて同じ顔を有しているわけではない。すなわち、臨床で分離される緑膿菌は個々の患者ごとに異なる性質を有しており、多様性に富んでいるのが特徴である。たとえば、緑膿菌は様々な病原因子を有しているが、その株ごとに各種病原因子の産生性が異なっている。そのため、ある病原因子を強く発現している緑膿菌は、それを生かして宿主の免疫機構を逃れたり、宿主に強いダメージを与えたりすることが可能である¹⁾。

(1) バイオフィルムの形成

また、緑膿菌はバイオフィルムと呼ばれる菌の集合体を形成し、菌塊の周囲を様々な成分で取り囲んで、好中球や抗菌薬から逃れて、生存し続けることができる。患者の体内でのバイオフィルムは、たとえば気管内挿管カテーテルや尿道留置カテーテルなど、体内に留置された人工物の表面に

形成されやすく、バイオフィルムがいったんつくられると、除去は容易ではなく、その人工物を交換するしかない。

(2) 薬剤耐性の獲得

薬剤耐性の面でも、抗菌薬への曝露によって耐性化することもあるが、高度な耐性遺伝子を有するプラスミドを受け渡すことで、多剤耐性を獲得することもできる²⁾。これによってカルバペネム耐性やアミノ配糖体耐性などを獲得すると、これまで感受性が比較的良好であった緑膿菌も MDRP に変化することが可能となる。

3. 緑膿菌感染症の臨床的特徴

緑膿菌による感染症は特定の臓器に起こるわけではなく、呼吸器、泌尿器、皮膚・軟部組織、眼、中枢神経系、骨・関節などあらゆる臓器に感染し、重症化すると菌血症や敗血症を引き起こすこともある。

緑膿菌は健常人でも腸管内に定着している可能性があるが、その割合は低い。緑膿菌感染症を起こしやすい患者の要因としては、高齢者、入退院を繰り返している患者、抗菌薬投与例、手術等の侵襲的処置を受けた患者、各種免疫不全患者などである。たとえば、白血病などの血液疾患患者は骨髄移植や抗癌剤の治療によって高度の免疫不全状態となり、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia : FN) と呼ばれる疾患の頻度が高くなる。この場合、緑膿菌による菌血症を起こしている場合も多い。それ以外には、人口呼吸器管理下の患者においては人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia : VAP) が起こりやすく、致死率も高まるため重視されているが、その原因菌としても緑膿菌の関与が高いことが指摘されている。VAPでは気管内挿管カテーテルに付着した緑膿菌がバイオフィルムを形成しており、そこから剥がれ落ちた菌塊が肺内に移動して肺炎の原因となりうる。

バクテリアルトランスロケーション

緑膿菌が腸管内に定着した状態で各種抗菌薬が投与されると、常在菌叢が攪乱される。これは、耐性を有している緑膿菌にとっては逆に増殖に有利な条件が整うことになる。その結果として、緑膿菌が単独で腸管内の優勢な菌の地位を占めるようになり、この現象を選択的増殖と呼んでいる。腸管内で増殖した菌がその場にとどまっているだけであれば大きな問題にはならないが、そこからバクテリアルトランスロケーション (bacterial translocation) を起こして、腸管の粘膜バリアを通過して、体内に移行する。通常、リンパ行性、血行性に運ばれた緑膿菌は肝臓や脾臓の網内系のマクロファージなどにより捕食され処理されるが、免疫不全状態ではその処理が十分ではなく、通過した緑膿菌が全身循環で広がると菌血症を起こす。さらに、緑膿菌が有するエンドトキシンがサイトカインの過剰産生を誘導し、エンドトキシンショックを引き起こし、敗血症を発症して致死的状态を起こしうる。

4. 緑膿菌はなぜ手強いのか

緑膿菌は免疫不全患者に感染しやすいという特徴から、日和見感染を起こす原因菌として認識されている。ただし、病原性が弱くてたまたま免疫不全患者から分離されるような菌は多々あるのに対して、緑膿菌がなぜ日和見感染症の主要な地位を占めているのかについても考える必要がある。

その理由のひとつは、緑膿菌は様々な病原因子を有しており、単に弱毒ということだけではなく、状況に応じてその病原性を発揮して、感染症を成立させてしまうことが挙げられる (図1)。また、他の各種細菌は抗菌薬投与によって除去されてしまうことも多いが、緑膿菌はその薬剤耐性によって生き残るだけでなく、さらに生体内で増殖を始めることができる。薬