

感じる！薬剤感受性結果

～ESBL産生菌とAmpC産生菌～

北海道大学病院 検査・輸血部
福元 達也

はじめに

昨今、耐性菌は院内にとどまらず、外来患者からも検出されてきている。

今回は腸内細菌科細菌の耐性菌、ESBL産生菌とAmpC産生菌についての概要と感受性結果から推定するポイントを解説する。

※確認試験等は今回は解説しません。

※カルバペネム耐性菌（CRE、CPE）は今回は解説しません。

早速問題です！

薬剤名	MIC	判定
ABPC	>	16R
PIPC	>	64R
ABPC/SBT	=	16I
TAZ/PIPC	≧	16S
CCL	>	16R
CEZ	>	16R
CTM	>	16R
CFPN-PI	>	1R
CMZ	≧	8S
CTX	>	2R
CTRX	>	2R
CAZ	>	8R

Enterobacter cloacae

薬剤名	MIC	判定
CFPM	>	16R
CPZ/SBT	≧	16S
FMOX	≧	8S
AZT	>	8R
IPM/CS	≧	1S
MEPM	≧	1S
AMK	=	8S
GM	>	8R
MINO	≧	2S
LVFX	>	4R
FOM	≧	4S
ST	>	38/2R

Escherichia coli

いきなり総括

βラクタマーゼ	Am bler	所在	菌種	抗菌薬の耐性化											
				ABPC	AMPC /CVA	ABPC /SBT	PIPC	CEZ	CMZ FMOX	CTX	CAZ	CFPM	AZT	MEPM	IPM
ペニシリナーゼ	A	プラスミド	全て	R	S	S	R	v	S	S	S	S	S	S	S
ESBL(TEM,SHV)	A	プラスミド	全て	R	S	S	R	R	S	v	R	v	R	S	S
ESBL(CTX-M系)	A	プラスミド	全て	R	S	S	R	R	S	R	v	R	v	S	S
K1	A	染色体	<i>K. oxytoca</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Serratia</i> spp.	R	S	R	S	R	S	v	S	S	R	S	S
誘導型AmpC	C	染色体	<i>Providencia</i> spp. <i>M. morgani</i> <i>C. freundii</i>	R	R	r	v	R	r	v	v	s	R	S	S
構成型AmpC	C	染色体	<i>E. coli</i>	R	R	v	S	R	v	v	v	S	R	S	S
プラスミドAmpC	C	プラスミド	全て	R	R	R	v	R	R	R	R	S	R	S	S
カルバペネマーゼ	A,B	プラスミド	全て	R	R	R	v	R	R	R	R	R	v	v	v

S,通常はS R,通常はR
 r,ほとんどの場合Rだが産生量依存性にIやSになる
 s,ほとんどの場合Sだが産生量依存性にIやSになる
 v,産生量依存性にS,I,Rと様々な表現型を示す。

ESBL産生菌

- 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL, extended-spectrum β -lactamase)
- クラスA β ラクタマーゼ。遺伝子変異により第3世代セファロスポリン系も分解できるようになった。
- ペニシリンなどの β ラクタム環を持つ抗生物質を分解する酵素が突然変異により分解可能な薬剤の種類を広げ、第3世代のセフェム系 (CTX、CAZ等) をも分解する β ラクタマーゼを産生するようになったもの。
- クラブラン酸などの β ラクタマーゼ阻害薬によりその活性が阻害される。
- CLSIでは *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* の4菌種のみ定義されている。
(4菌種以外は判定が難しく定義することが困難。4菌種以外ESBL産生菌がないわけではない)

ESBL産生菌 ポイント！

- セフェム系（主に第3世代）感受性悪い
- β ラクタマーゼ阻害薬（クラブラン酸）に**感性！**
- CMZ、FMOXに注目！**
- CMZ、FMOXが感性であればESBL産生菌である可能性が高い。

ESBL産生菌 さらに深掘り！

- 国内でのESBL産生菌は9割以上CTX-M系
- CTX-M系はCTX、CTR、CFPMに高度耐性
- CTX-M系はCAZ、AZTに見かけ上感性になることも

- TEM系、SHV系はCAZ、AZTに高度耐性
- TEM系、SHV系はCTX、CTR、CFPMのMIC値は低め

ESBL産生菌 ハナタカ！

- CTX-M系に関わらずCAZ耐性の株も出てきている
- CTX-M-1 groupのCTX-M-15、類似したCTX-M-55
- CTX-M-9groupのCTX-M-27
- CTX-M-2groupのCTX-M-31などなど

- CTX-M-15遺伝子を持つ大腸菌（ST131）が世界的な流行株であり、キノロン耐性遺伝子、アミノグリコシド耐性遺伝子を保有する事が多い

Escherichia coli

薬剤名	MIC	判定
ABPC	>	16R
PIPC	>	64R
ABPC/SBT	≒	8S
TAZ/PIPC	≒	16S
CCL	>	16R
CEZ	>	16R
CTM	>	16R
CFPN-PI	>	1R
CMZ	≒	8S
CTX	>	2R
CTRX	>	2R
CAZ	≒	4R

薬剤名	MIC	判定
CFPM	>	16R
CPZ/SBT	≒	16S
FMOX	≒	8S
AZT	≒	4R
IPM/CS	≒	1S
MEPM	≒	1S
AMK	≒	4S
GM	≒	2S
MINO	≒	2S
LVFX	>	4R
FOM	≒	4S
ST	>	38/2R

ESBL産生菌(推定CTX-M系)

Escherichia coli

薬剤名	MIC	判定
ABPC	>	16R
PIPC	>	64R
ABPC/SBT	≒	8S
TAZ/PIPC	≒	16S
CCL	>	16R
CEZ	>	16R
CTM	>	16R
CFPN-PI	>	1R
CMZ	≒	8S
CTX	>	2R
CTRX	>	2R
CAZ	>	8R

薬剤名	MIC	判定
CFPM	≒	2R
CPZ/SBT	≒	16S
FMOX	≒	8S
AZT	>	8R
IPM/CS	≒	1S
MEPM	≒	1S
AMK	≒	4S
GM	≒	2S
MINO	≒	2S
LVFX	≒	0.5S
FOM	≒	4S
ST	≒	38/2S

ESBL産生菌(推定TEM、SHV??)

Escherichia coli

薬剤名	MIC	判定
ABPC	>	16R
PIPC	>	64R
ABPC/SBT	=	16I
TAZ/PIPC	≒	16S
CCL	>	16R
CEZ	>	16R
CTM	>	16R
CFPN-PI	>	1R
CMZ	≒	8S
CTX	>	2R
CTRX	>	2R
CAZ	>	8R

薬剤名	MIC	判定
CFPM	>	16R
CPZ/SBT	≒	16S
FMOX	≒	8S
AZT	>	8R
IPM/CS	≒	1S
MEPM	≒	1S
AMK	=	8S
GM	>	8R
MINO	≒	2S
LVFX	>	4R
FOM	≒	4S
ST	>	38/2R

ESBL産生菌(推定CTX-M系(CTX-M-15?))

ESBL産生菌 まとめ

- セフェム系（おもに第3世代）感受性悪い場合、
- CMZ、FMOXが感性であればESBL産生菌である可能性が高い。
- β ラクタマーゼ阻害薬が感性かもチェック。
- ESBL産生菌はキノロン耐性遺伝子を持つ株が流行している。

β ラクタマーゼ	Am bler	所在	菌種	抗菌薬の耐性化											
				ABPC	AMPC /CVA	ABPC /SBT	PIPC	CEZ	CMZ FMOX	CTX	CAZ	CFPM	AZT	MEPM	IPM
ペニシリナーゼ	A	プラスミド	全て	R	S	S	R	v	S	S	S	S	S	S	S
ESBL(TEM,SHV)	A	プラスミド	全て	R	S	S	R	R	S	v	R	v	R	S	S
ESBL(CTX-M系)	A	プラスミド	全て	R	S	S	R	R	S	R	v	R	v	S	S
K1	A	染色体	<i>K. oxytoca</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Serratia</i> spp.	R	S	R	S	R	S	v	S	S	R	S	S
誘導型AmpC	C	染色体	<i>Providencia</i> spp. <i>M. morganii</i> <i>C. freundii</i>	R	R	r	v	R	r	v	v	s	R	S	S
構成型AmpC	C	染色体	<i>E. coli</i>	R	R	v	S	R	v	v	v	S	R	S	S
プラスミドAmpC	C	プラスミド	全て	R	R	R	v	R	R	R	R	S	R	S	S
カルバペネマーゼ	A,B	プラスミド	全て	R	R	R	v	R	R	R	R	R	v	v	v

S,通常はS R,通常はR
r,ほとんどの場合Rだが産生量依存性にIやSになる
s,ほとんどの場合Sだが産生量依存性にIやSになる
v,産生量依存性にS,I,Rと様々な表現型を示す。

AmpC産生菌

- クラスC β ラクタマーゼ、セファロスポリナーゼとも呼ばれる。
- 染色体性AmpC（構成型、誘導型）とプラスミド性AmpCが存在する。

染色体性AmpC産生菌

- *Enterobacter* spp.、*Serratia* spp.、*Citrobacter* spp.の3菌種は元々染色体性にAmpCを有している。そのため、AmpCの産生量を増強（過剰産生）させる抗菌薬を使用するとAmpCの産生量が増え（誘導耐性型）、第3世代セフェムにも耐性化しやすい。
- SPACE菌群などと言われることもある。

Citrobacter freundii

薬剤名	MIC	判定
ABPC	=	16R
PIPC	≡	8S
ABPC/SBT	≡	8R
TAZ/PIPC	≡	16S
CCL	>	16R
CEZ	>	16R
CTM	≡	8S
CFPN-PI	=	0.5S
CMZ	=	16R
CTX	≡	1S
CTRX	≡	1S
CAZ	≡	4S

薬剤名	MIC	判定
CFPM	≡	2S
CPZ/SBT	≡	16S
FMOX	≡	8S
AZT	≡	4S
IPM/CS	≡	1S
MEPM	≡	1S
AMK	≡	4S
GM	≡	2S
MINO	≡	2S
LVFX	≡	0.5S
FOM	≡	4S
ST	≡	38/2S

Citrobacter freundii (AmpC產生)

薬剤名	MIC	判定
ABPC	>	16R
PIPC	=	64I
ABPC/SBT	>	16R
TAZ/PIPC	≡	16S
CCL	>	16R
CEZ	>	16R
CTM	>	16R
CFPN-PI	>	1
CMZ	>	32R
CTX	>	2R
CTRX	>	2R
CAZ	>	8R

薬剤名	MIC	判定
CFPM	≡	2S
CPZ/SBT	≡	16S
FMOX	>	32R
AZT	>	8R
IPM/CS	≡	1S
MEPM	≡	1S
AMK	≡	4S
GM	≡	2S
MINO	≡	2S
LVFX	≡	0.5S
FOM	≡	4S
ST	≡	38/2S

プラスミド性AmpC産生菌

- CMY-1、CMY-2、DHA、FOX、ACC-1、ACTの6グループに分類される。
- CMY-2が世界的に多く分離されている。
- ペニシリン系、第3世代セファロスポリン系、セファマイシン系を加水分解し耐性となる
- **第4世代セフェム**、カルバペネム系の加水分解活性は低く**感性**となる
- ACC-1はセファマイシンに対する耐性はない
- β ラクタム阻害薬にほぼ阻害を受けない
(ピペラシリン/タゾバクタムに感性を示す場合もある)
- AmpC過剰産生株はカルバペネム系のMICが上昇することもある。

Klebsiella pneumoniae

薬剤名	MIC	判定
ABPC	>	16R
PIPC	>	64R
ABPC/SBT	>	16R
TAZ/PIPC	≡	16S
CCL	>	16R
CEZ	>	16R
CTM	>	16R
CFPN-PI	>	1R
CMZ	>	32R
CTX	>	2R
CTRX	≡	1S
CAZ	=	8I

薬剤名	MIC	判定
CFPM	≡	2S
CPZ/SBT	≡	16S
FMOX	≡	8S
AZT	≡	4S
IPM/CS	≡	1S
MEPM	≡	1S
AMK	≡	4S
GM	≡	2S
MINO	=	4S
LVFX	≡	0.5S
FOM	>	16R
ST	>	38/2R

AmpC生菌

Klebsiella pneumoniae

薬剤名	MIC	判定
ABPC	>	16R
PIPC	>	64R
ABPC/SBT	>	16R
TAZ/PIPC	=	64I
CCL	>	16R
CEZ	>	16R
CTM	>	16R
CFPN-PI	>	1R
CMZ	=	16S
CTX	>	2R
CTRX	>	2R
CAZ	>	8R

薬剤名	MIC	判定
CFPM	≡	2S
CPZ/SBT	≡	16S
FMOX	=	32I
AZT	>	8R
IPM/CS	≡	1S
MEPM	≡	1S
AMK	≡	4S
GM	≡	2S
MINO	>	8R
LVFX	≡	0.5S
FOM	>	16R
ST	≡	38/2S

AmpC生菌

Escherichia coli

薬剤名	MIC	判定
ABPC	>	16R
PIPC	=	64I
ABPC/SBT	>	16R
TAZ/PIPC	≡	16S
CCL	>	16R
CEZ	>	16R
CTM	≡	8S
CFPN-PI	>	1R
CMZ	≡	8S
CTX	≡	1S
CTRX	≡	1S
CAZ	=	8I

薬剤名	MIC	判定
CFPM	≡	2S
CPZ/SBT	≡	16S
FMOX	≡	8S
AZT	≡	4S
IPM/CS	≡	1S
MEPM	≡	1S
AMK	≡	4S
GM	≡	2S
MINO	=	4S
LVFX	≡	0.5S
FOM	≡	4S
ST	≡	38/2S

AmpC生菌(構成型?)

β ラクタマーゼ	Am bler	所在	菌種	抗菌薬の耐性化											
				ABPC	AMPC /CVA	ABPC /SBT	PIPC	CEZ	CMZ FMOX	CTX	CAZ	CFPM	AZT	MEPM	IPM
ペニシリナーゼ	A	プラスミド	全て	R	S	S	R	v	S	S	S	S	S	S	S
ESBL(TEM,SHV)	A	プラスミド	全て	R	S	S	R	R	S	v	R	v	R	S	S
ESBL(CTX-M系)	A	プラスミド	全て	R	S	S	R	R	S	R	v	R	v	S	S
K1	A	染色体	<i>K. oxytoca</i> <i>Enterobacter</i> spp. <i>Serratia</i> spp.	R	S	R	S	R	S	v	S	S	R	S	S
誘導型AmpC	C	染色体	<i>Providencia</i> spp. <i>M. morgani</i> <i>C. freundii</i>	R	R	r	v	R	r	v	v	s	R	S	S
構成型AmpC	C	染色体	<i>E. coli</i>	R	R	v	S	R	v	v	v	S	R	S	S
プラスミドAmpC	C	プラスミド	全て	R	R	R	v	R	R	R	R	S	R	S	S
カルバペネマーゼ	A,B	プラスミド	全て	R	R	R	v	R	R	R	R	R	v	v	v

S,通常はS R,通常はR
r,ほとんどの場合Rだが産生量依存性にIやSになる
s,ほとんどの場合Sだが産生量依存性にIやSになる
v,産生量依存性にS,I,Rと様々な表現型を示す。

Escherichia coli

薬剤名	MIC	判定
ABPC	>	16R
PIPC	=	64I
ABPC/SBT	>	16R
TAZ/PIPC	=	64I
CCL	>	16R
CEZ	>	16R
CTM	>	16R
CFPN-PI	>	1R
CMZ	>	32R
CTX	>	2R
CTRX	>	2R
CAZ	>	8R

薬剤名	MIC	判定
CFPM	≡	2S
CPZ/SBT	≡	16S
FMOX	>	32R
AZT	>	8R
IPM/CS	≡	1S
MEPM	≡	1S
AMK	≡	4S
GM	≡	2S
MINO	≡	2S
LVFX	≡	0.5S
FOM	≡	4S
ST	≡	38/2S

AmpC生菌(プラスミド性？過剰産生？)

AmpC産生菌 まとめ

- 染色体性とプラスミド性に分かれる。
- 染色体性は誘導型AmpCに注意。
- プラスミド性はCMY-2が世界的に多く分離されている。
- プラスミド性はセファマイシン系に耐性、第4世代セフェムに感性。
- AmpC過剰産生株はカルバペネム系のMICが上昇することもある。

Escherichia coli

薬剤名	MIC	判定
ABPC	>	16R
PIPC	>	64R
ABPC/SBT	>	16R
TAZ/PIPC	>	64R
CCL	>	16R
CEZ	>	16R
CTM	>	16R
CFPN-PI	>	1R
CMZ	=	32I
CTX	>	2R
CTRX	>	2R
CAZ	>	8R

薬剤名	MIC	判定
CFPM	>	16R
CPZ/SBT	>	32R
FMOX	=	32I
AZT	>	8R
IPM/CS	>	2R
MEPM	>	2R
AMK	≡	4S
GM	≡	2S
MINO	>	8R
LVFX	>	4R
FOM	>	16R
ST	>	38/2R

ESBL + AmpC生菌(+膜変異?)

まとめ

- 実臨床では今回の様に典型的な感受性パターンを呈する株が少なくなってきた。
- 様々な耐性機序を想起しながら、追加確認試験を実施し、使用できる薬剤は何かあるのかを可能な限り迅速に報告していかなければならない。