

ヒト臨床現場で監視すべき薬剤耐性菌の動向と対策

荒川宜親

国立感染症研究所細菌第二部（〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1）

はじめに

病院などの臨床現場では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のみならず、最近では、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、さらに多剤耐性緑膿菌（MDRP）など、様々な薬剤耐性菌が広がり、あるいは、それらによる感染症の患者の発生が現実的な問題となっている。また、国内では、多種類のアミノ配糖体に超高度耐性を獲得した緑膿菌やセラチアなどのグラム陰性桿菌、さらに、プラスミド依存性にシプロフロキサシンやエンロフロキサシンを排出するポンプを獲得した大腸菌なども出現している。一方、北米地域を中心に、シプロフロキサシンのみならず、最近開発されたガチフロキサシンやモキシフロキサシンなどの新キノロン薬に耐性を獲得し、かつ毒素産生量が増加した強毒型の *Clostridium difficile* が広がりを見せており、これらの今後の動向が懸念されている。

薬剤耐性菌とは

MRSA や VRE, MDRP などの薬剤耐性菌は、それらの発生源母地となった黄色ブドウ球菌や腸球菌、緑膿菌といった細菌に対し、元来、有効性が期待できるメチシリンやバンコマイシン、カルバペネムなどの抗菌薬が効かない点において臨床的に問題となっている。つまり、効くはずの抗菌薬が無効となり、感染症を治療する際に困難が生じるという点で問題となっている。逆に言えば、大腸菌や緑膿菌は、生来、バンコマイシンに耐性を

示すため、バンコマイシン耐性大腸菌やバンコマイシン耐性緑膿菌は、临床上は「耐性菌」と呼ばれないし、臨床的にそれらが問題となることもない。同様に、ペニシリンに耐性を示す肺炎桿菌 [1] やセファロチンなどの初期のセファロスポリンに生来耐性を示す緑膿菌やセラチアは「耐性菌」とは呼ばない。

薬剤耐性菌が問題となる背景

近年、薬剤耐性菌が臨床現場で問題となっている背景としては、①癌治療、臓器移植などの高度医療、先端医療の発達で、感染防御能力が低下した患者が多くなっている。②高齢者や糖尿病などの慢性疾患を患うなどにより感染防御能力が低下した人口が多くなっている。③細菌の旺盛な増殖力と環境への適応能力。④新規抗菌薬開発の停滞、など様々な要因が関与している。つまり、抗菌薬は使用する期間も限られ、耐性菌出現の問題もあり、多額の投資をし、年月をかけて開発してもそれに見合う収益が期待できないため、内外の製薬メーカーも新規開発を手控える傾向が強く [2]、その意味では、近年、抗菌薬は「オーファン・ドラッグ」の一種とみなされている。

広域β-ラクタム薬耐性菌

広域セファロスポリンやカルバペネムに耐性を獲得した肺炎桿菌や大腸菌などのグラム陰性桿菌は 1980 年代より出現し、それらは、オキシイミノβ-ラクタム薬（我が国では、第三世代セファロスポリンと呼ばれる事も多い）を分解不活化する

ESBL(基質拡張型β-ラクタマーゼ) [3] やセファマイシン分解する CMY-型と呼ばれる酵素を産生している [4, 5]。さらに、1990年代より亜鉛原子を活性中心に持つメタロβ-ラクタマーゼ (MBL) も *Serratia* 属などの腸内細菌科 [6]、さらに緑膿菌 [7] や *Acinetobacter* 属 [8] などのブドウ糖非発酵菌から広く検出されるようになって来た。これらの広域β-ラクタマーゼはプラスミド依存性に産生されることが多く、同種、異種菌間で遺伝子が伝達するため、臨床上問題となっている。さらに、これらの遺伝子は、IS 配列やトランスポゾンにより媒介されているが、インテグロン構造により各種の耐性遺伝子の集積と再配列、発現調節が巧妙に行なわれ [9, 10]、病原細菌は必要な耐性遺伝子を至適な状態で発現させる能力と機構を獲得し、多種多様な抗菌薬が多用されている臨床現場に適応しつつ生息、拡散しつつある。例えば、MBLの遺伝子は、クラス1インテグロンと呼ばれる構造に担われていることが多く、アミカシンやゲンタマイシンに耐性を付与する遺伝子である *aac* (6)-*Ib* などと共存しつつ異なる菌種間に伝播・拡散しつつある [11]。

さらに、MBLの遺伝子としては筆者らが世界で最初に発見し、IMP-1と命名 [6, 12] した酵素の変種やイタリアで最初に発見された VIM-1型酵素 [13] の変種が、既に多くの菌種に拡散し、臨床現場では、大きな懸念事項となっている。さら

に、*Acinetobacter* 属では、MBLを産生しないにもかかわらずイミペネムなどのカルバペネム系抗生物質に耐性を示す株が欧米や中国などで問題となっているが、それらは、OXA-23型のβ-ラクタマーゼを産生しており、それらの一部は、後述する、ArmA型の16S rRNAメチラーゼを産生しており、警戒されている。一方、セフトキサシム (CTX) やセフトリアキソンなどのオキシイミノβ-ラクタム薬を効率良く分解する CTX-M-型β-ラクタマーゼを産生する肺炎桿菌や大腸菌などが国内外の医療現場で広がっており [14]、また、国内と海外の双方で、牛や鶏などの家畜からも同様な酵素産生耐性株が確認 [15-18] されるなど、畜産現場でもこの種の耐性菌の監視が必要となっている。実際に、CTX-M-型β-ラクタマーゼを産生する株は、家畜用のセフトオフルにも同様に耐性 (>32 μg/ml) を示し、畜産現場における CTX-M-型β-ラクタマーゼ産生株の出現を考える上で、興味深い。さらに、セフミノクスなどのセファマイシンに耐性を付与する CMY-2などの CMY-型β-ラクタマーゼも、ヒトの医療環境 [19] のみならず家畜分離菌からも多数報告 [20] されており、CTX-M-型β-ラクタマーゼ産生株と同様に、今後、ヒトの医療環境と畜産環境の両方での拡散が懸念されている。表1に、これまでに発見されている主なプラスミド媒介性の広域β-ラクタマーゼを示す。

表1 広域β-ラクタム薬を分解不活化する主なプラスミド媒介性β-ラクタマーゼ

クラス	酵素型	特 徴	
A	セリン型	TEM-, SHV-由来 ESBL	セフトジジムを効率良く分解するものが多い。
		CTX-M-型	セフトキサシム、セフトリアキソン、セフトオフルを効率良く分解する。 セファマイシンはあまり分解できない。
		GES-型	セフトジジムを効率良く分解する。セファマイシンを分解する変異型も出現。
B	メタロ型	IMP-型、VIM-型 GIM-型 SPM-型、SIM-型	ピペラシリンやモノバクタムを分解する活性はやや弱いですが、ペニシリン系からカルバペネム系まで広範に分解不活化する。
C	セリン型	MOX-型、CMY-型 DHA-型	ペニシリン、セファロスポリン、セファマイシンを分解するが、カルバペネムはあまり分解しない。
D	セリン型	OXA-型	オキサシリンを分解するものが多いが、OXA-23やOXA-58などは、カルバペネムを分解する。

MBL 産生株の危険性

酵素の活性中心にセリン残基を持つ CTX-M-型や CMY-型の β -ラクタマーゼと異なり、メタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) は、活性中心に亜鉛原子を1つないし2つ保持し、それに配位結合した活性型の水分子により、 β -ラクタム環を加水分解する酵素であり、ペニシリンからセファロスポリン、セファマイシン、カルバペネムに至る広範囲の β -ラクタム薬を分解不活化するため、多剤耐性に関与する危険な酵素である。MBL を産生する緑膿菌には、アミカシンやシプロフロキサシンなどにも同時に耐性を獲得している株が多く、多剤耐性緑膿菌 (MDRP) と判定されることも多い。特に MBL を産生する MDRP は、国内で注射薬として認可されている全ての抗菌薬に耐性を示す傾向が強いため、敗血症や肺炎などの起因菌となった場合、死亡率が著しく上昇する傾向があり、我が国の臨床現場では特に警戒されている耐性菌である。MBL 産生株を簡便に検出する方法として、我々はメルカプト酢酸などを利用する試験法を考案 [21] したが、メルカプト酢酸 Na を含有するディスクが(株)栄研化学より市販され広く使われている。

汎アミノ配糖体超高度耐性菌

アミノ配糖体を産生する放線菌などは自ら産生したアミノ配糖体で自殺しないように、その標的部であるリボゾームの rRNA をメチル化し、自己防衛している。しかし、2003 年まで病原細菌で rRNA のメチル化によるアミノ配糖体耐性は確認されていなかった。我々は、アルベカシンに高度耐性 (MIC ; >512 μ g/ml) を示す緑膿菌から 16S rRNA をメチル化する RmtA を発見した [22] が、類似のメチル化酵素は、欧州では *Citrobacter* 属や *Klebsiella* 属菌からも発見され、それらは RmtA とアミノ酸配列が異なるため、ArmA と命名された [23]。その後、我々は、*Serratia marcescens* から RmtB [24]、*Proteus mirabilis* から RmtC [25] を続けて発見したが、ブラジルでは、SPM-1 型メタ

ロ- β -ラクタマーゼを産生する緑膿菌から RmtD 型のメチル化酵素が新たに発見 [26] されている。RmtA~RmtD と ArmA は、細菌の 16S rRNA の 1405 番目の G をメチル化し、臨床現場で利用されている、ゲンタマイシン系およびカナマイシン系のほぼ全てのアミノ配糖体に超高度耐性 (MIC ; >512 μ g/ml) を付与する。しかし、それらと構造が異なるネオマイシンやストレプトマイシン、家畜用のアプラマイシンなどには耐性を付与しないという特徴を示す。一方、同様に、我が国の臨床分離株より、ヒトには使用しない家畜用のアプラマイシンに高度耐性を示す大腸菌が発見されたため、その耐性機序について詳しく解析した結果、細菌の 16S rRNA の 1408 番目の A をメチル化する新規のメチル化酵素を産生する株であることが確認され、我々はこれらを NpmA と命名した [27]。図 1 にこれまでに発見されている 6 種類のプラスミド媒介性 16S rRNA メチラーゼのメチル化部位と遺伝的系統樹を示す。

ArmA はスペインで豚から分離された大腸菌などで確認 [28] されており、RmtB も中国の豚分離大腸菌から検出 [29] されるなど、畜産現場でのアミノ配糖体の使用が、この種の汎アミノ配糖体超耐性菌の出現の一因になっている可能性も示唆されるため、我が国においても家畜分離株における 16S rRNA メチラーゼの調査とモニタリングを実施する必要があるだろう。

プラスミド依存性キノロン耐性株

ナリジクス酸やその後相次いで開発されたフルオロキノロン (我が国ではニューキノロンと呼ばれることも多い) に対する耐性は、染色体上に存在する DNA ジャイレースの遺伝子 (*gyrA*) やトポイソメラーゼ IV の遺伝子 (*parC*) が変異し、それらの DNA 複製に関与する酵素の QRDR 領域のアミノ酸の置換が発生する事により出現するが、その他、染色体上にコードされている薬剤排出ポンプ (MexAB-OprM) の機能亢進なども関与している。しかし、1990 年代までは、プラスミド依存性のキノロン耐性は知られていなかった。2002 年に Jacoby らは、プラスミドに媒介される

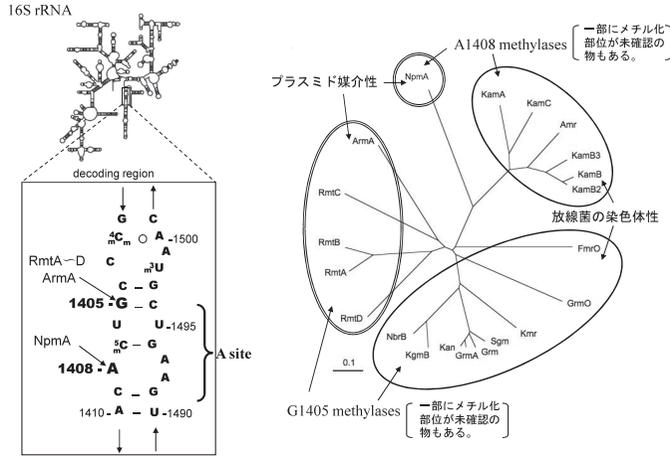


図1 16S rRNA メチラーゼによるメチル化部位と系統樹

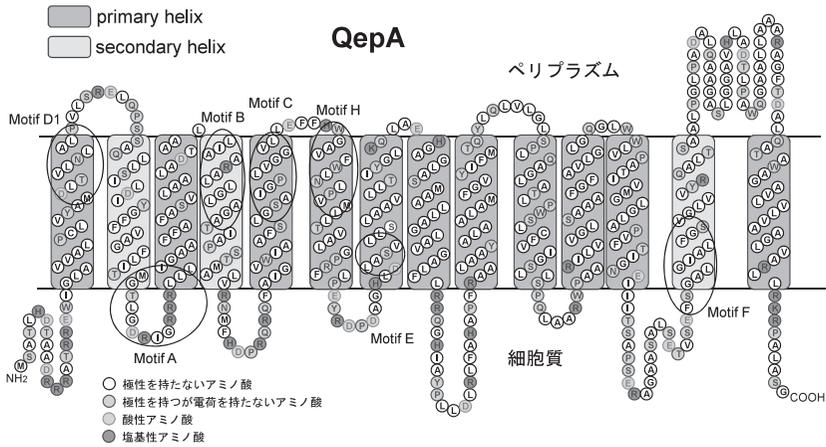


図2 QepAの予想される膜貫通構造

Yamane *et al.*, AAC51:3354-3360, 2007 より

Qnr と命名されたペプチドが、キノロン耐性に関与する事を報告した [30] のが契機となり、その後類似のペプチドとして QnrA, QnrB, QnrS の三グループが報告され、これまでに、それぞれのグループにも QnrA1 や QnrB8 など多くの変種の存在が確認されている。一方、2006 年には、同様に Jacoby らにより、シプロフロキサシンやノルフロキサシンのピペラジニル置換基の N をアセチル化する酵素として AAC(6')-Ib-cr が報告された [31]。この種の酵素は、本来はアミノ配糖体の (6') のアミノ基の N をメチル化する酵素として知られているが、その変種がアミノ配糖体とは

全く構造が異なるフルオロキノロンの N をメチル化し、その抗菌活性を若干ではあるものの、低下させるということで、学術的にも高い関心が持たれている。Qnr ペプチドや AAC(6')-Ib-cr は、欧米やアジア、アフリカなど多くの地域で分離された株からも確認されており、今後の動向が注目されている。

一方、我々も、伝達性のキノロン耐性を研究する過程で、Qnr や AAC(6')-Ib-cr とは別に、QepA と命名した新規の耐性分子を発見した。QepA は、図2に示すように細菌の細胞膜を 14 回貫通するドメインを持つ MFS 型の膜輸送蛋白の一種であり、

これまでに知られている輸送蛋白としては、消毒薬を排出する QacA に機能的に近いが、構造的には、各種の抗菌性物質や毒素等を産生する放線菌がそれらを菌体外に放出する排出ポンプと類似している (図3)。ノルフロキサシンの排出活性は、細胞膜の H⁺ 濃度勾配を解消する CCCP により実際に阻害されることから、QepA は H⁺ のポテンシャルを利用してキノロンを排出していることが、確認された [32]。興味深い事には、QepA は、ノルフロキサシンやシプロフロキサシンに加え、家畜用のエンロフロキサシンへの耐性を上昇させる特徴を有し、しかも、*qepA* は、中国で豚から多数検出されている 16S rRNA メチラーゼ (RmtB) の遺伝子 *rmtB* と同じトランスポゾン様構造に担われており (図4)、その由来を考える上で示唆を与える。我が国においても家畜分離株における *qepA* と *rmtB* の保有状況の調査を進める必要がある。

強毒型 *Clostridium difficile*

Clostridium difficile は、抗菌薬の投与後の腸炎や偽膜性大腸炎の起因菌として 1980 年代より認知されてきた菌種であり、主に入院中の患者において問題となって来た。北米地域では、2000 年代に入るとそれ以前と比べ、*C. difficile* による巨大結腸症や腸壊死などの重症例や死亡事例が増加する傾向が報告されはじめたため、詳しい調査や解析が行なわれた。その結果、特定の遺伝子型の株の流行が示唆され、それらの株は、図5に示すように、毒素遺伝子の発現を抑制する、*tedC* と呼ばれる遺伝子に変異を獲得しており、毒素の産生量が、従来の株と比べ数十倍に増加し、その結果、毒性が強化した一因と現時点では考えられている [33]。この遺伝子型の株は *C. difficile* を研究して来た複数のグループにより、北米パルスフィールド電気泳動型が NAP1 型、制限酵素の切断パターンで BI 型、PCR リボタイピングで 027 型などと、

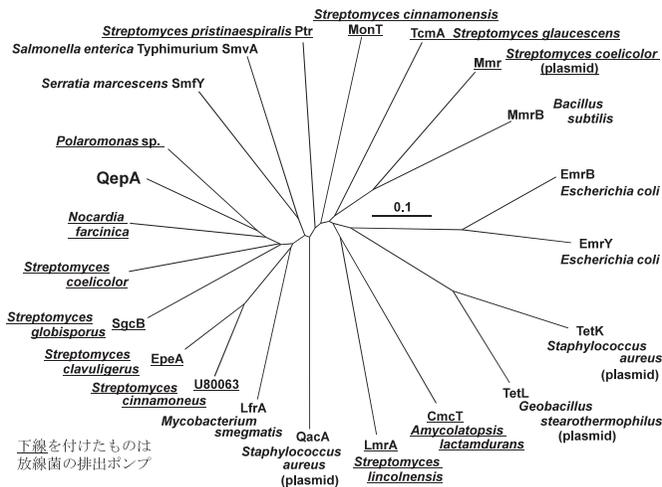
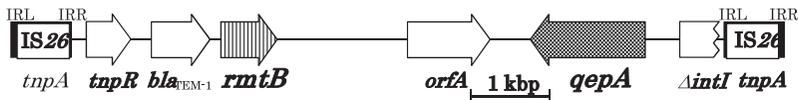
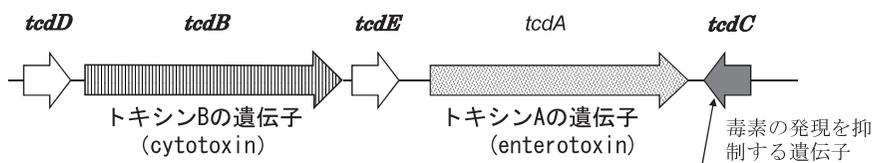


図3 MFS スーパーファミリーに属する 14 回膜貫通型の薬剤排出ポンプの系統樹 Yamane et al., AAC51:3354-3360, 2007 より



IR1, 5'-GGCACTGTTGCAAAA-3'; IR2, 5'-TTTGCAACAGTGCC-3'.

図4 *qepA* と *rmtB* を同時に媒介するコンポジット・トランスポゾン Yamane et al., AAC51:3354-3360, 2007 より



北米地域で流行しているBI/NAP1/027株では、*tcdC*遺伝子の塩基配列番号の330-347に18-bpの欠失があり、毒素産生の抑制が効かず、通常株より毒素が多量に産生される。

図5 トキシノタイプ III の pathogenic locus (PaLoc)

表2 主要な抗菌薬に対する主な耐性機序

	染色体性	プラスミド媒介性
カルバペネム	外膜蛋白 OprD (D2 ポーリン) の欠損 (緑膿菌) AmpC の過剰産生	IMP- 型, VIM- 型, SPM- 型などの MBL の産生 OXA-23 などの産生
アミノ配糖体	16S rRNA の変異 (抗酸菌のストマイ耐性等) MexXY-OprM (緑膿菌)	AAC, APH, AAD などの修飾不活化酵素の産生 16S rRNA メチレーズの産生
キノロン フルオロキノロン	DNA ジャイレース, トポイソメラーゼ IV などの QRDR 領域のアミノ酸置換 NorA (黄色ブドウ球菌) MexAB-OprM (緑膿菌) などの排出ポンプの機能亢進	QnrA, QnrB, QnrS などの産生 AAC (6')-Ib-cr の産生 QepA の産生

各々独自に命名されて来たが、本質的には同一の遺伝子型のため、現時点では、「epidemic strain」とか「BI/NAP1/027 株」と呼ばれている。この「BI/NAP1/027 株」は、多くの臨床分離 *C. difficile* 株が獲得しているシプロフロキサシン耐性に加え、モキシフロキサシンやガチフロキサシンなどの新しく開発されたフルオロキノロン薬にも耐性を獲得しており、それらの投与が BI/NAP1/027 株の流行やそれによる腸炎、重症感染症の増加の一因となっている可能性が指摘されている。強毒の「BI/NAP1/027 株」は、最近、欧州でも検出され、大きな関心事となっている。

一方、*C. difficile* は、畜産領域では、乳飲豚などの腸炎を引き起こす病原菌として古くから知られているが、ヒトや病院環境で分離される *C. difficile* との関連性はこれまであまり検討されて来なかった。しかし、最近のカナダの市販挽肉の調査では、挽肉から *C. difficile* の芽胞が高頻度で分離され、BI/NAP1/027 株を含むトキシノタイ

プ III に属する株の芽胞も検出 [34] されており、今後は、*C. difficile* は食品媒介性の病原体としての認識を持つ必要があることが指摘されている。

最後に

各種の抗菌薬に多剤耐性を獲得した多剤耐性菌や新型の耐性機構を獲得した新たな耐性菌が続々と出現しつつある一方で、新しい抗菌薬の開発は著しく滞っている。耐性菌の拡散や蔓延を防止する為には、それらの出現や広がりを監視するモニタリングシステムやサーベイランス体制を整備、充実させる必要があり、医療環境とともに畜産環境における監視体制の強化が、行政的にも重点な課題となっている。

参考文献

- 1) Arakawa Y, Ohta M, Kido N, Fujii Y, Komatsu T,

- Kato N: Close evolutionary relationship between the chromosomally encoded β -lactamase gene of *Klebsiella pneumoniae* and the TEM β -lactamase gene mediated by R plasmids. FEBS Lett, 207, 69-74 (1986)
- 2) Nathan C: Antibiotics at the crossroads. Nature, 431, 899-902 (2004)
 - 3) Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S: Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection. 11, 315-317 (1983)
 - 4) Horii T, Arakawa Y, Ohta M, Ichiyama S, Wacharotayankun R, Kato N: Plasmid-mediated AmpC-type β -lactamase isolated from *Klebsiella pneumoniae* confers resistance to broad-spectrum β -lactams, including moxalactam. Antimicrob Agents Chemother, 37, 984-990 (1993)
 - 5) Bauernfeind A, Chong Y, Schweighart S: Extended broad spectrum β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* including resistance to cephamycins. Infection. 17, 316-321 (1989)
 - 6) Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, Yoshimura F, Kato N: Molecular characterization of an enterobacterial metallo β -lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. Antimicrob Agents Chemother, 38, 71-78 (1994)
 - 7) Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, Ito H, Ichiyama S, Shimokata K, Kato N, Ohta M: Multifocal outbreaks of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum β -lactams, including carbapenems. Antimicrob Agents Chemother, 40, 349-353 (1996)
 - 8) Yum JH, Yi K, Lee H, Yong D, Lee K, Kim JM, Rossolini GM, Chong Y: Molecular characterization of metallo- β -lactamase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* genomospecies 3 from Korea: identification of two new integrons carrying the *bla*_{VIM-2} gene cassettes. J Antimicrob Chemother, 49, 837-840 (2002)
 - 9) Hall RM, Stokes HW: The structure of a partial duplication in the integron of plasmid pDGO100. Plasmid, 23, 76-79 (1990)
 - 10) Hall RM, Brookes DE, Stokes HW: Site-specific insertion of genes into integrons: role of the 59-base element and determination of the recombination cross-over point. Mol Microbiol, 5, 1941-1959 (1991)
 - 11) Laraki N, Galleni M, Thamm I, Riccio ML, Amicosante G, Frere JM, Rossolini GM: Structure of In31, a *bla*_{IMP}-containing *Pseudomonas aeruginosa* integron phyletically related to In5, which carries an unusual array of gene cassettes. Antimicrob Agents Chemother, 43, 890-901 (1999)
 - 12) Arakawa Y, Murakami M, Suzuki K, Ito H, Wacharotayankun R, Ohsuka S, Kato N, Ohta M: A novel integron-like element carrying the metallo- β -lactamase gene *bla*_{IMP}. Antimicrob Agents Chemother, 39, 1612-1615 (1995)
 - 13) Lauretti L, Riccio ML, Mazzarioli A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, Rossolini GM: Cloning and characterization of *bla*_{VIM}, a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother, 43, 1584-1590 (1999)
 - 14) Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y: A preliminary survey of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. FEMS Microbiol Lett, 184, 53-56 (2000)
 - 15) Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y: *Escherichia coli* producing CTX-M-2 β -lactamase in cattle, Japan. Emerg Infect Dis, 10, 69-75 (2004)
 - 16) Kojima A, Ishii Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, Tamura Y, Takahashi T, Yamaguchi K: Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. Antimicrob Agents Chemother, 49, 3533-3537 (2005)
 - 17) Liebana E, Batchelor M, Hopkins KL, Clifton-Hadley FA, Teale CJ, Foster A, Barker L, Threlfall

- EJ, Davies RH: Longitudinal farm study of extended-spectrum β -lactamase-mediated resistance. *J Clin Microbiol*, 44, 1630-1634 (2006)
- 18) Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Kobisch M, Madec JY: CTX-M-1- and CTX-M-15-type β -lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. *Int J Antimicrob Agents*, 28, 402-407 (2006)
- 19) Doi Y, Shibata N, Shibayama K, Kamachi K, Kurokawa H, Yokoyama K, Yagi T, Arakawa Y: Characterization of a novel plasmid-mediated cephalosporinase (CMY-9) and its genetic environment in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*, 46, 2427-2434 (2002)
- 20) Winokur PL, Vonstein DL, Hoffman LJ, Uhlenhopp EK, Doern GV: Evidence for transfer of CMY-2 AmpC β -lactamase plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 45, 2716-2722 (2001)
- 21) Arakawa Y, Shibata N, Shibayama K, Kurokawa H, Yagi T, Fujiwara H, Goto M: Convenient test for screening metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol compounds. *J Clin Microbiol*, 38, 40-43 (2000)
- 22) Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Yagi T, Kato H, Arakawa Y: Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet*, 362, 1888-1893 (2003)
- 23) Galimand M, Courvalin P, Lambert T: Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation. *Antimicrob Agents Chemother*, 47, 2565-2571 (2003)
- 24) Doi Y, Yokoyama K, Yamane K, Wachino J, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, Kato H, Arakawa Y: Plasmid-mediated 16S rRNA methylase in *Serratia marcescens* conferring high-level resistance to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*, 48, 491-496 (2004)
- 25) Wachino J, Yamane K, Shibayama K, Kurokawa H, Shibata N, Suzuki S, Doi Y, Kimura K, Ike Y, Arakawa Y: Novel plasmid-mediated 16S rRNA methylase, RmtC, found in a proteus mirabilis isolate demonstrating extraordinary high-level resistance against various aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*, 50, 178-184 (2006)
- 26) Doi Y, de Oliveira Garcia D, Adams J, Paterson DL: Coproduction of novel 16S rRNA methylase RmtD and metallo- β -lactamase SPM-1 in a panresistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate from Brazil. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 852-856 (2007)
- 27) Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, Shibata N, Ike Y, Arakawa Y: Plasmid-mediated novel m1A1408 methyltransferase, NpmA, for 16S rRNA found in clinically isolated *Escherichia coli* resistant to structurally diverse aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 4401-4409 (2007)
- 28) González-Zorn B, Catalan A, Escudero JA, Domínguez L, Teshager T, Porrero C, Moreno MA: Genetic basis for dissemination of *armA*. *J Antimicrob Chemother*, 56, 583-585 (2005)
- 29) Chen L, Chen ZL, Liu JH, Zeng ZL, Ma JY, Jiang HX: Emergence of RmtB methylase-producing *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae* isolates from pigs in China. *J Antimicrob Chemother*, 59, 880-885 (2007)
- 30) Tran JH, Jacoby GA: Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99, 5638-5642 (2002)
- 31) Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, Bush K, Hooper DC: Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med*, 12, 83-88 (2006)
- 32) Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, Shibayama K, Konda T, Arakawa Y: New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother*, 51, 3354-3360 (2007)

- 33) McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN: An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med, 353, 2433-2441 (2005)
- 34) Rodriguez-Palacios A, Staempfli HR, Duffield T, Weese JS: *Clostridium difficile* in retail ground meat, Canada. Emerg Infect Dis, 13, 485-487 (2007)

Trend and Control of Antimicrobial Resistant Bacteria Necessary to be Monitored in the Field of Human Clinical Medicine

Yoshichika ARAKAWA

Department of Bacterial Pathogenesis and Infectious Control, National Institute of Infectious Diseases
Toyama 1-23-1, Shinjyuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan

討 論 (座長：澤田拓士 日獣大)

発言 (高橋敏雄, 動薬検)

本日のご講演において、① ESBL 産生能がプラスミド上にコードされた遺伝子によってクレブシエラやセラチアなど腸内細菌科の異菌種間へ伝播され、耐性化が広がっていること、②メタロβラクタマーゼ (MBLs) 産生能もプラスミドを介して緑膿菌、大腸菌およびセラチアなどにその耐性遺伝子が伝播され、特に緑膿菌ではカルバペネム系だけではなく、広範なβラクタム薬、レブフロキサシンおよびアミカシン (MRSA 感染症の第二次選択薬) に対しても耐性となる多剤耐性緑膿菌 (MDRP) が医療上の大きな問題となっていること、③それら主要な耐性遺伝子である armA 又は armB 遺伝子の検出率は国内外で増加傾向

にあり、畜産分野においてもスペインで健康豚の糞便 1 検体からの検出が初めて報告 (JAC, 2005) され、更にその後、中国では同様の遺伝子を有する大腸菌が健康豚の糞便検体の約 32% から分離されたとの報告 (JAC, 2007) があったこと、④プラスミド性 FQ 耐性遺伝子の検出が特に一般大腸菌などで増加していることおよび⑤耐性化した *Clostridium difficile* の感染による致死性の高い集団発生腸炎がカナダ (ケベック州) や米国で報告されていること等々、ヒト医療上、注目すべき事象について、詳細かつ教育的視点から長時間お話しを頂き、我々研究会会員一同、大変に勉強になりました。改めて、感謝申し上げます。