

1. 基質拡張型βラクタマーゼ (ESBLs) とは

ESBLs とは、Extended-spectrum β-lactamases (基質拡張型β-ラクタマーゼ) の略称です。ESBLs 産生菌は、β-ラクタム系抗菌薬を広く分解する酵素を産生し、ペニシリン系、セファロスポリン系 (第 1、2、3、4 世代) およびモノバクタム系抗菌薬に耐性を示します。

2. ESBLs の耐性機構

1) β-ラクタマーゼとは

β-ラクタマーゼは、ペニシリンやセフェム系抗菌薬に共通するβ-ラクタム構造を認識し加水分解する酵素の総称です。この酵素によりβ-ラクタム環を持つ抗菌薬は不活化され、抗菌作用を失います。β-ラクタマーゼは分子構造より大きく2つに分かれ、セリンβ-ラクタマーゼとメタロβ-ラクタマーゼに分類されます。さらにそのアミノ酸配列の相同性により詳細に分類され、セリンβ-ラクタマーゼは ClassA,C,D に、メタロβ-ラクタマーゼは ClassB に分類されます (表 1)。

表1. β-ラクタマーゼの分類 (Ambler)

| | |
|----------------------------------|---------------------|
| セリンβ-ラクタマーゼ： 酵素の活性中心にセリン残基をもつ | ClassA (ペニシリナーゼ) |
| | ClassC (セファロスポリナーゼ) |
| | ClassD (OXA) |
| メタロβ-ラクタマーゼ： 酵素の活性中心に亜鉛をもつ | ClassB |

2) ESBLs とは

ESBLs は、表 1 の Ambler の分類では ClassAβ-ラクタマーゼに属します。ClassA β-ラクタマーゼ (ペニシリナーゼ) は本来ペニシリン系抗菌薬を分解する酵素ですが、それらの ClassA β-ラクタマーゼ産生遺伝子が、突然変異により、通常分解できない第 3 世代セフェム系抗菌薬などをも分解できるようになった酵素を ESBLs といいます。

ESBLs はカルバペネム系 (IPM,MEPM)、オキサセフェム系 (LMOX,FMOX) およびセファマイシン系 (CMZ) 抗菌薬を分解できないため、これらの薬剤は治療に使用することができません。また、ESBLs 産生遺伝子はプラスミド上にコードされているため、同一菌種間だけでなく、腸内細菌科の異なる菌種間にも伝播される可能性があり注意が必要です。

3. 感染症法における取り扱い

ESBLs 産生菌による感染症および保菌患者は、感染症法では届出不要となっています。

4. ESBLs の検出方法

表 2 に、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) に記載されている ESBLs の検出方法を示しました。対象菌種は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*

および *Proteus mirabilis* となっています。検査法には、スクリーニングテストおよび確認テストの 2 法があり、それぞれディスク拡散法および微量液体希釈法があります。スクリーニングテストにて ESBLs 産生が疑われた菌について確認テストを実施し、ESBLs 産生菌を判定します。図 1 にディスク拡散法による ESBLs 確認テスト陽性例を示しました。

確認テストで ESBLs と判定された場合には、すべてのペニシリン系、セファロスポリン系、モノバクタム系抗菌薬について、MIC 値にかかわらず 『R (耐性)』と報告します。ただし、カルバペネム系、オキサセフェム系、セファマイシン系抗菌薬は MIC 値のまま判定します。

表2. ESBLsのスクリーニングテストおよび確認テスト

| 方法 | スクリーニングテスト | | 確認テスト | |
|--------------|--|--|---|--|
| | ディスク拡散法 | 微量液体希釈法 | ディスク拡散法 | 微量液体希釈法 |
| 培地 | MHA | CAMHB | MHA | CAMHB |
| 菌液接種 培養方法 | 標準法に準ずる | | 標準法に準ずる | |
| 抗菌薬 濃度 | <i>E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca</i> CPDX 10 μg CAZ 30 μg AZT 30 μg CTX 30 μg CTRX 30 μg | <i>E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca</i> CPDX 4 μg/ml CAZ 1 μg/ml AZT 1 μg/ml CTX 1 μg/ml CTRX 1 μg/ml | CAZ (30 μg) | CAZ (0.25-128 μg/ml) |
| | <i>P. mirabilis</i> CPDX 10 μg CAZ 30 μg CTX 30 μg これらのいずれかの薬剤 (ただし、検出感度を上げる ために、2つ以上の薬剤を 用いることが望ましい) | <i>P. mirabilis</i> CPDX 1 μg/ml CAZ 1 μg/ml CTX 1 μg/ml これらのいずれかの薬剤 (ただし、検出感度を上げる ために、2つ以上の薬剤を 用いることが望ましい) | CAZ/CVA (30 μg/10 μg) および CTX (30 μg) CTX/CVA (30 μg/10 μg) | CAZ/CVA (0.25/4-128/4 μg/ml) および CTX (0.25-64 μg/ml) CTX/CVA (0.25/4-64/4 μg/ml) |
| 判定 | <i>E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca</i> CPDX ≤17mm CAZ ≤22mm AZT ≤27mm CTX ≤27mm CTRX ≤25mm | <i>E. coli, K. pneumoniae, K. oxytoca</i> CPDX ≥8 μg/ml CAZ ≥2 μg/ml AZT ≥2 μg/ml CTX ≥2 μg/ml CTRX ≥2 μg/ml | 少なくともいずれか一方の薬剤で、クラブラン酸の添加により、阻止円の大きさが5mm以上大きくなった場合にESBLs産生菌と判定する | 少なくともいずれか一方の薬剤の単独MICに比べて、クラブラン酸を添加したときのMICが1/8以下になった場合にESBLs産生菌と判定する |
| | <i>P. mirabilis</i> CPDX ≤22mm CAZ ≤22mm CTX ≤27mm であればESBLの可能性あり | <i>P. mirabilis</i> CPDX ≥2 μg/ml CAZ ≥2 μg/ml CTX ≥2 μg/ml であればESBLの可能性あり | | |

CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute): M100-S19より一部改変

MHA: Mueller-Hinton agar

CAMHB: Cation-adjusted Mueller-Hinton broth

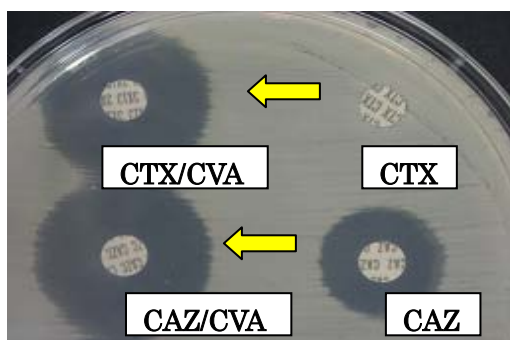


図 1. 確認テスト陽性例

単剤では阻止円径が CTX : 6mm、CAZ : 15mm であるが、クラブラン酸との合剤では、CTX/CVA : 22mm、CAZ/CVA : 24mm となり、合剤で 5mm 以上の阻止円径の拡大が認められるため ESBLs と判定する。

*その他の検査法：ダブルディスクシナジーテスト

ESBLs 産生菌が ClassC β -ラクタマーゼなどの耐性機構も同時に獲得していた場合、 β -ラクタマーゼ阻害剤との合剤では阻害されないため、CLSI の検出方法では ESBLs と判定することができません。ダブルディスクシナジーテストでは、ClassC によって分解されにくい第 4 世代セフェム (CFPM,CPR) を用いることにより ESBLs を検出することが可能です。以下に方法を示しました。4 剤のいずれかに阻止帯が出現すれば ESBLs と判定します。

<方法>

- 1) CLSI のディスク拡散法に準じて菌液を塗布
- 2) ディスク間の距離は 2.0~2.5cm で、図 2 のようにディスクを置く
- 3) 37°C、18 時間培養
- 4) いずれかに阻止帯が出現すれば ESBLs と判定 (図 3)

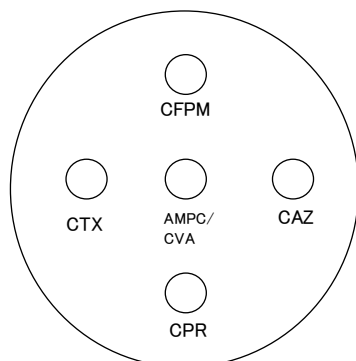


図 2

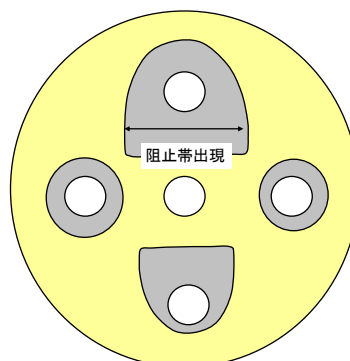


図 3