

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 產生菌は、 β -ラクタム系抗菌薬を広く分解する酵素を產生し、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意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(Amblter)

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 ClassA β -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 -ラクタマーゼ产生遺伝子が、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す。また、ESBLs 产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 產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</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> CPDX 10 µg CAZ 30 µg AZT 30 µg CTX 30 µg CTRX 30 µg <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>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> CPDX 4 µg/ml CAZ 1 µg/ml AZT 1 µg/ml CTX 1 µg/ml CTRX 1 µg/ml <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 (30 µg) CAZ/CVA (30 µg/10 µg)	CAZ (0.25–128 µg/ml) CAZ/CVA (0.25/4–128/4 µg/ml) および CTX (30 µg) CTX/CVA (30 µg/10 µg)
判定	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> CPDX ≤17mm CAZ ≤22mm AZT ≤27mm CTX ≤27mm CTRX ≤25mm <i>P. mirabilis</i> CPDX ≤22mm CAZ ≤22mm CTX ≤27mm であればESBLの可能性あり	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> CPDX ≥8 µg/ml CAZ ≥2 µg/ml AZT ≥2 µg/ml CTX ≥2 µg/ml CTRX ≥2 µg/ml <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	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单独MICに比べて、クラブラン酸を添加したときのMICが $\geq 1/8$ 以下になった場合に ESBLs 産生菌と判定する

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

MHA: Mueller-Hinton agar

CAMHB: Cation-adjusted Mueller-Hinton broth

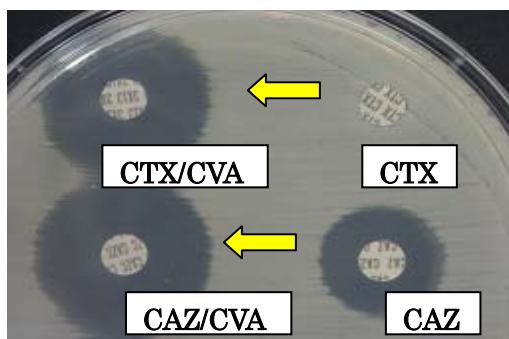


図 1. 確認テスト陽性例

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 を検出することができます。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)

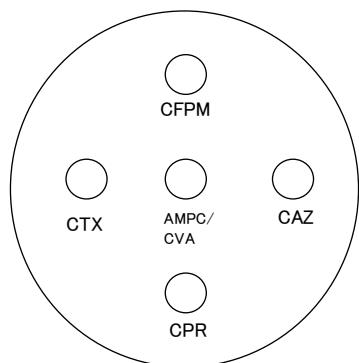


図 2

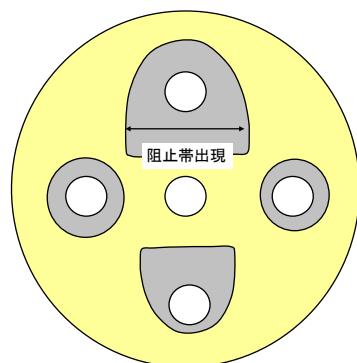


図 3