

## 1. MDRP とは

MDRP とは、Multi Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* (多剤耐性緑膿菌) の略であり、カルバペネム系抗菌薬のイミペネム (IPM)、フルオロキノロン系抗菌薬のシプロフロキサシン (CPFX) およびアミノ配糖体系抗菌薬のアミカシン (AMK) の系統の異なる 3 剤すべてに同時に耐性を示す緑膿菌です。

## 2. 緑膿菌の耐性機構

緑膿菌の薬剤耐性機構は大きく内因性・外因性の 2 つに分類され、主に表 1 に示した 7 つの機構が関与していると考えられています。内因性とは、特定抗菌薬の継続使用により内在性の遺伝子が変異し獲得した耐性機構を指し、外因性とは、他の耐性菌から伝達性のプラスミドを介して獲得した耐性機構を指します (図 1)。

表 1. 緑膿菌の耐性機構とその作用

耐性機構	作用
内因性 ① DNAジャイレース* <sup>1</sup> 、トポイソメラーゼIV* <sup>2</sup> 等の標的蛋白の変異	フルオロキノロン (FQs) 耐性
② 薬剤透過孔であるD2ポーリンの減少等、細胞外膜の変異	IPM耐性
③ クラスC型のβ-ラクタマーゼ等の過剰産生	広域セファロスポリン (CEPs) 耐性
④ 薬剤能動排出ポンプの機能亢進	種々の薬剤耐性、消毒薬抵抗性
⑤ バイオフィルムの産生増加	種々の薬剤・消毒薬抵抗性
外因性 ⑥ メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) の産生	広域CEPs・カルバペネム耐性
⑦ 薬剤修飾不活化酵素の産生	アミノ配糖体 (AGs) 耐性

\*1:DNAジャイレースとは、DNA複製の際にらせん状DNAを一旦解き、複製後、元の形状に折りたたむ働きをする酵素。

\*2:トポイソメラーゼIVとは、複製後の2つの交差したDNAを個々に分離する働きをする酵素。

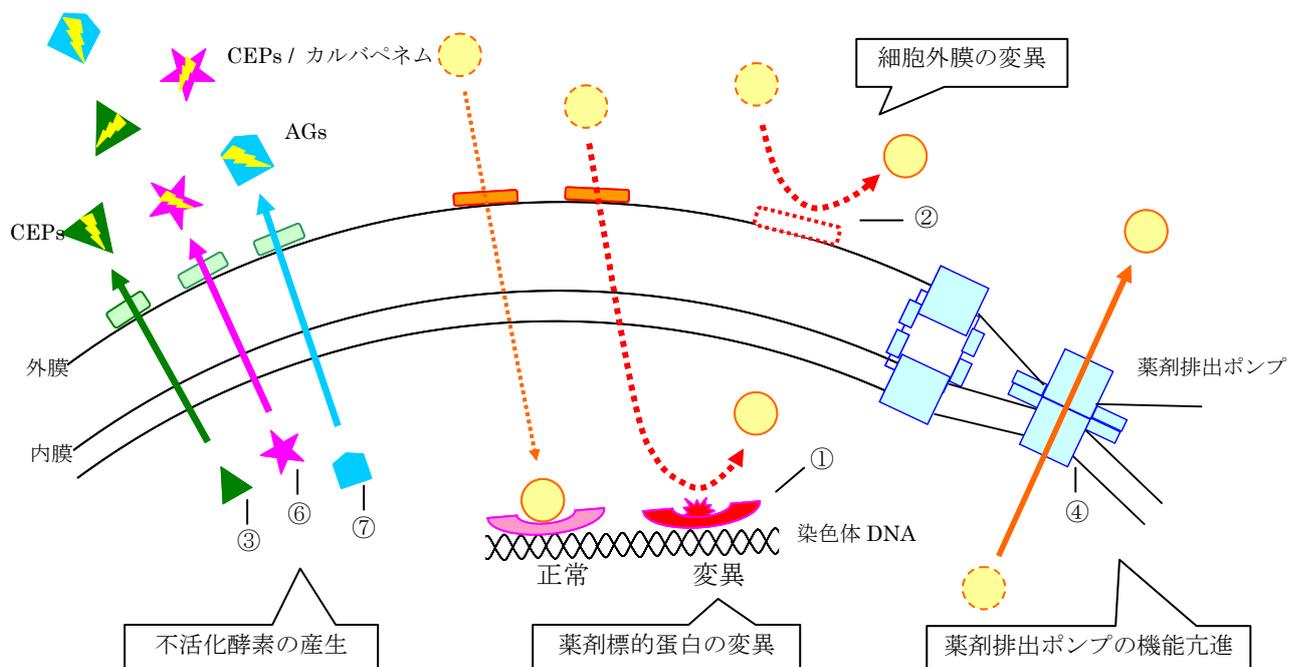
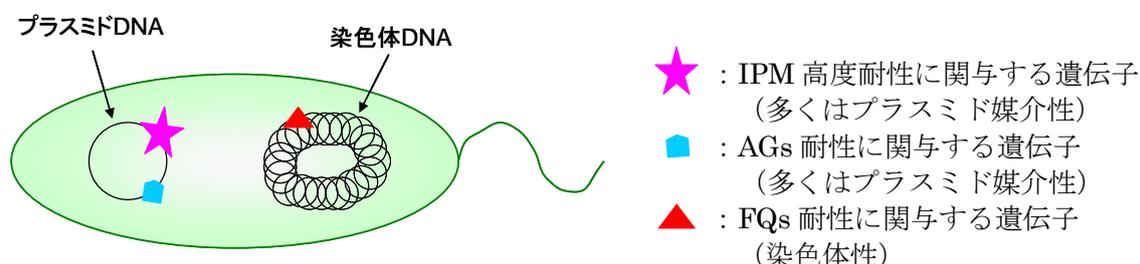


図 1. 緑膿菌の種々の耐性機構

### 3. MDRP の種類

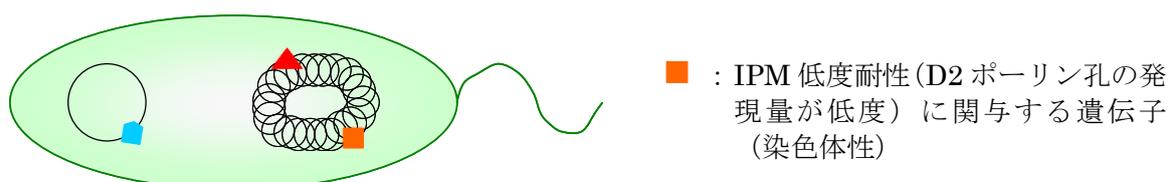
緑膿菌には、多くの抗菌薬に感受性を示す株、MBL を産生することにより多剤耐性を示す株、また MBL は産生しないが薬剤透過孔 (D2 ポーリン孔) の減少などにより多剤耐性を示す株が存在します。

#### 1) MBL 産生型の MDRP



伝達性プラスミドを介して MBL を獲得した緑膿菌は、**ほぼすべての抗菌薬に耐性を示します**。さらに、このプラスミドが他の菌種に伝播されることにより、菌種を越えて幅広く耐性化が進行することが危惧されています。

#### 2) MBL 非産生型の MDRP



MBL 非産生型の MDRP は、第三世代 CEPs やセファマイシン系抗菌薬が有効な場合がありますが、長期投与によりクラス C 型の  $\beta$  ラクタマーゼが過剰に産生され、感受性が低下する場合があります注意が必要です。

### 4. 感染症法における取り扱い

薬剤耐性緑膿菌 (MDRP) 感染症は 5 類感染症に指定されており、基幹定点病院の把握疾患に定められています。基幹定点病院の医師が MDRP による感染症患者と診断した場合には、月単位で届出が必要となります。

→ [厚生労働省 \(感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について\) のホームページへのリンク](#)

## 5. MDRP の検査法

薬剤感受性試験を実施し、微量液体希釈法による MIC 値またはディスク拡散法による阻止円径がそれぞれ表 2 に示す判定基準をすべて満たす場合、MDRP と判定されます。

表 2. MDRP の判定基準

薬剤	MIC* 値 [ $\mu$ g/ml]	阻止円径 [mm]
IPM	$\geq 16$	$\leq 13$
CPFX	$\geq 4$	$\leq 14$
AMK	$\geq 32$	$\leq 15$

\*MIC : Minimal Inhibitory Concentration

### 1) 微量液体希釈法 (CLSI\*標準法)

最終接種菌量が  $5 \times 10^5$  CFU/ml となるように調整した菌液を、抗菌薬の入った CAMHB (Cation-adjusted Mueller-Hinton broth) に接種します。その薬剤感受性マイクロプレート を  $35 \pm 2$  °C の好気条件下で 16~20 時間培養した後、菌の発育の有無から MIC 値を判定します。

\* CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

薬剤感受性マイクロプレート

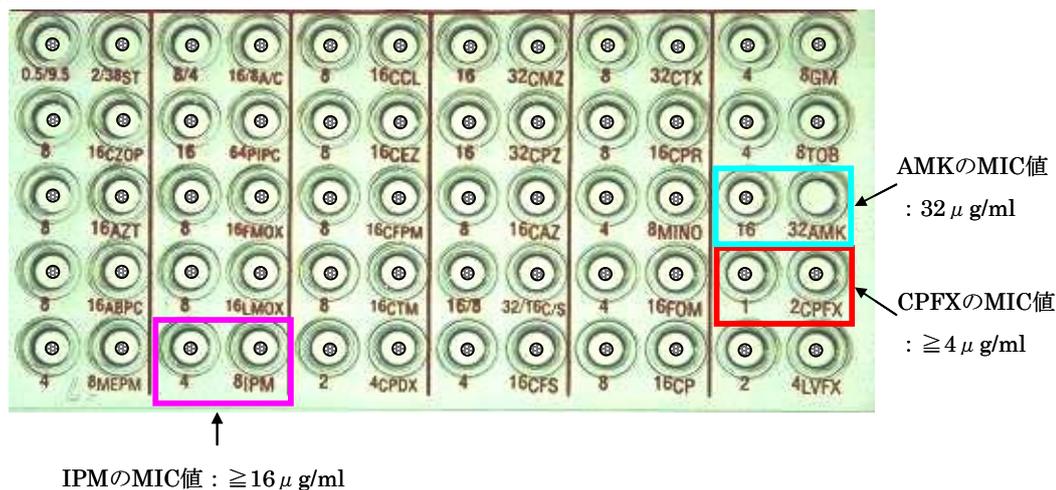


図 2. 緑膿菌の微量液体希釈法による薬剤感受性試験

図 2 に、薬剤感受性マイクロプレートにおける緑膿菌の発育の様子を示しました。この場合、3 剤の各 MIC 値判定により MDRP と判定されます。

## 2) ディスク拡散法 (CLSI 標準法)

Mueller-Hinton 感受性培地に McFarland 0.5 の濁度に調整した菌液を塗布し、各感受性ディスクを置きます。35±2 °Cの好気条件下で 16~18 時間培養した後、形成された阻止円の直径を計測します。

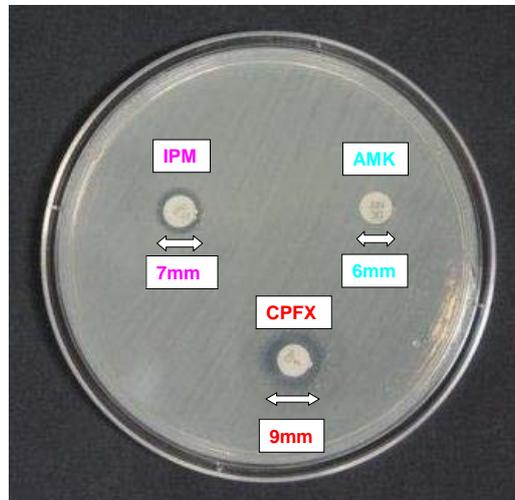


図 3. 緑膿菌のディスク拡散法による薬剤感受性試験

図 3 に示す緑膿菌は、阻止円径から 3 剤すべて耐性と判定されることより、MDRP と判定されます。

## 6. Pre-MDRP について

Pre-MDRP とは、IPM、CPFX、AMK の 3 剤のうちいずれか 2 剤に同時に耐性を示す緑膿菌を意味します。

2007/9/10 より、当院では主治医に注意を促す目的で、この Pre-MDRP が検出された時点でコメントを付記して報告しています。

表 3. MDRP 検出患者における Pre-MDRP 検出の割合

年	MDRP検出患者数	Pre-MDRP検出患者数	割合[%]
2006	6	3	50
2007	15	6	40
2008	4	3	75

表 3 に示した通り、MDRP が検出される場合の多くは、それより以前の培養検査にて Pre-MDRP が分離されています。MDRP の前段階の時点で主治医に警鐘を鳴らすことは、耐性緑膿菌感染症の監視を強化し、MDRP 感染症を未然に防止することに役立ちます。