薬に負けない能力を別の菌からもらう菌

薬を無効にする能力
(耐性遺伝子)を運ぶ
プラスミド

耐性遺伝子（たいせいいでんし）

耐性腸内細菌科（たいせいちょうないさいきんか）

元々腸の中にいる菌の仲間（腸内細菌科）同士で、薬が効かなくなる能力（耐性遺伝子）を、「プラスミド」という遺伝子の入れ物を使って、やり取りしています。腸の中で、次々と能力を持つ違う種類の菌が増えるので、治療がやっかいです。

ESBL産生菌とCPE

正式名称	*Escherichia coli*
和名	大腸菌（ダイチョウキン）

正式名称	*Klebsiella pneumoniae*
和名	肺炎桿菌（ハイエンカンキン）

ほとんどの薬が効かなくなる、手強いスーパー耐性菌

ブドウ糖非発酵菌（とうひはっこうきん）

緑膿菌やアシネトバクターなどが多剤耐性になりやすい代表的な菌です。健常者に感染することは少なく、**体の弱った人に感染しやすい病原体**です。耐性化するだけでなく、**バイオフィルムという菌の集団を形成し、薬の効き目をさらに悪くする**場合があります。

MDRP

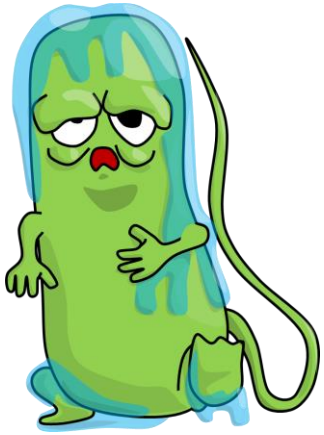
正式名称	*Pseudomonas aeruginosa*
和名	緑膿菌（リョクノウキン）

CRABとMDRA

正式名称	*Acinetobacter*
和名	アシネトバクター

初めから耐性

一次耐性
（自然耐性）



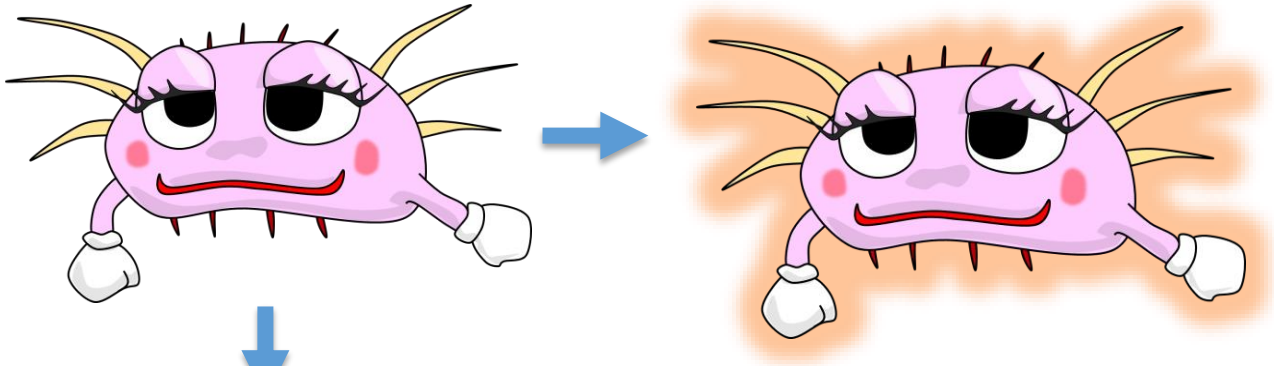
緑膿菌

アシネトバクター

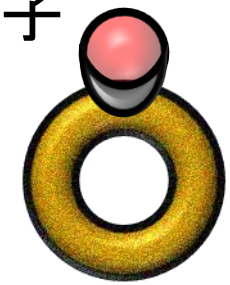
耐性を獲得

二次耐性

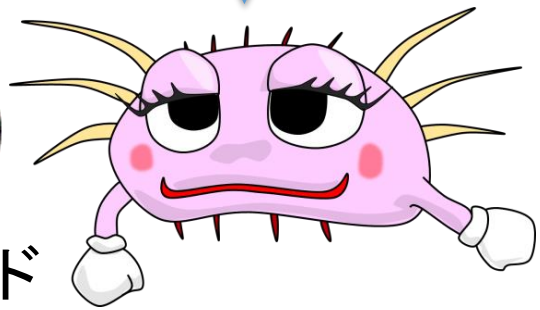
鍛えられる



耐性因子

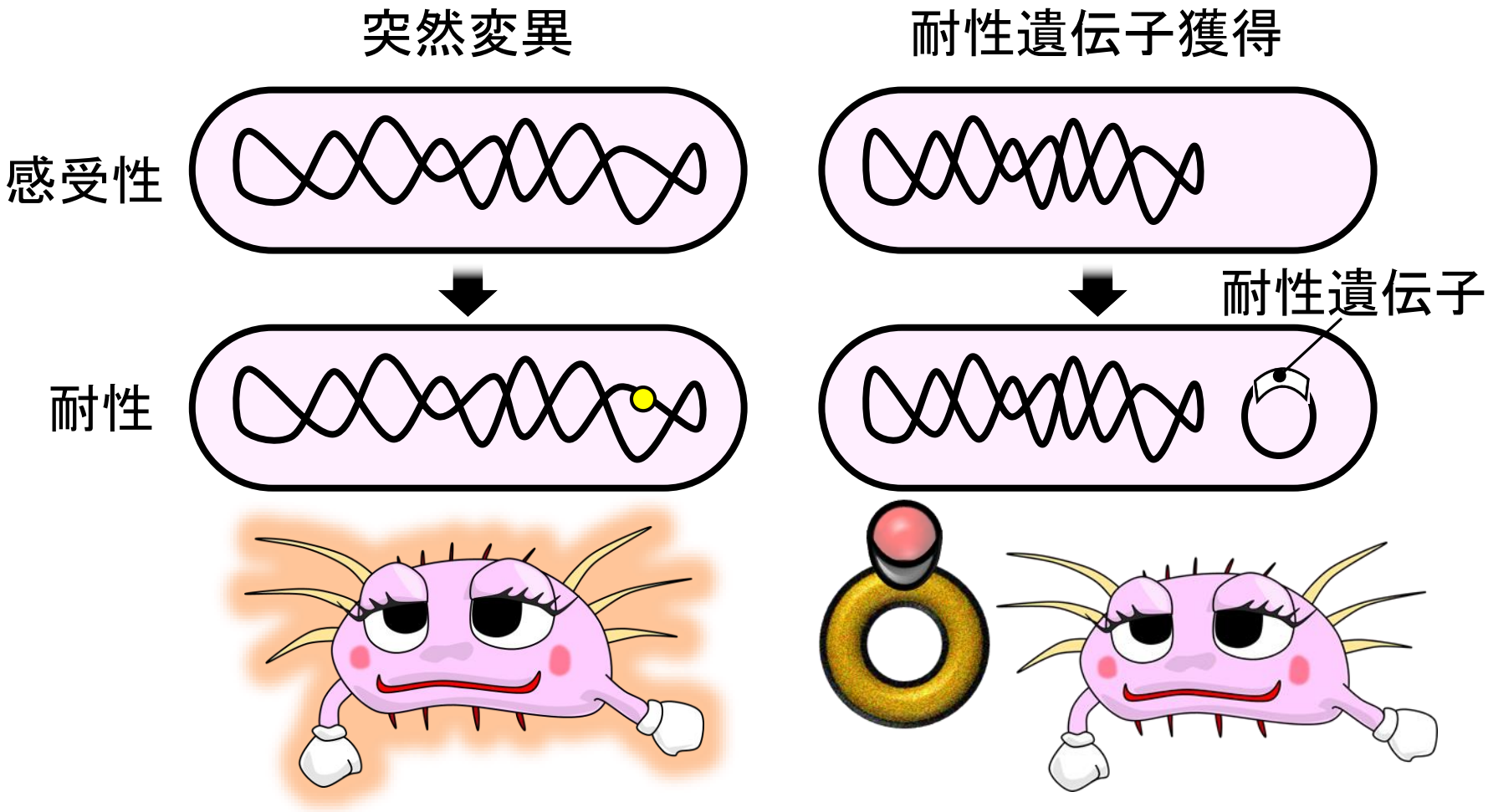


プラスミド

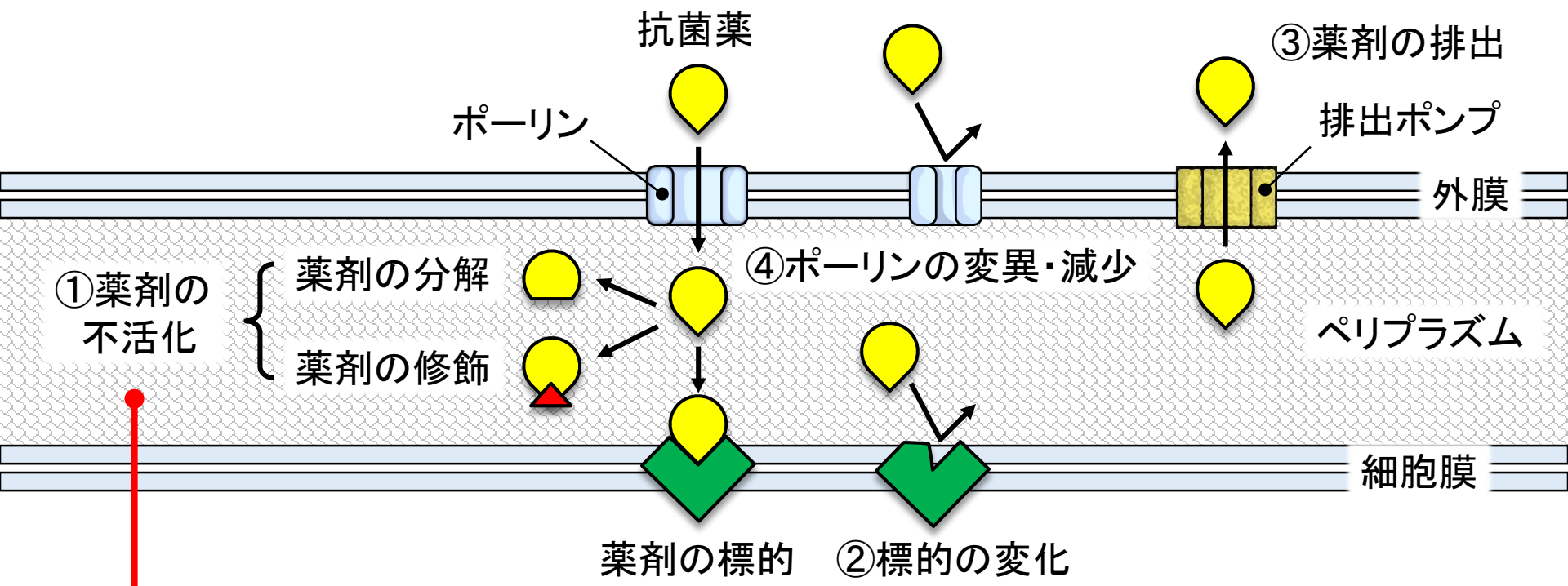


アイテムを手に入れる

どうやって耐性を獲得するのか～耐性獲得機構



主な薬剤耐性機構



- β-ラクタム耐性
  （β-ラクタマーゼ（ESBL、MBLなど））
- アミノグリコシド耐性
  （アミノグリコシド修飾酵素）

- キノロン耐性
  （突然変異による
  DNAジャイレースの変化）

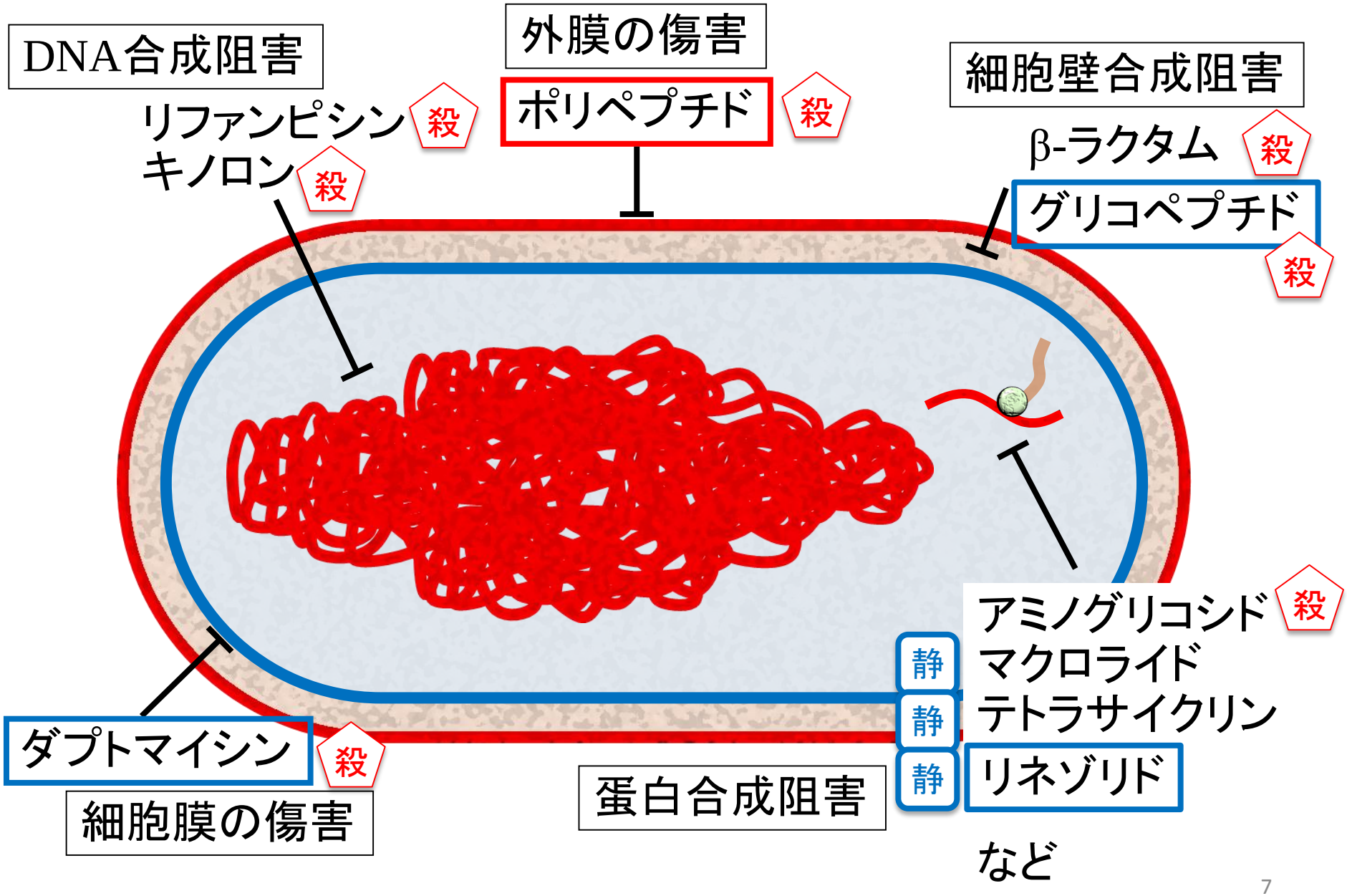
- アミノグリコシド耐性
  （リボソームの修飾）

耐性に関してぜひ覚えてほしい抗菌薬

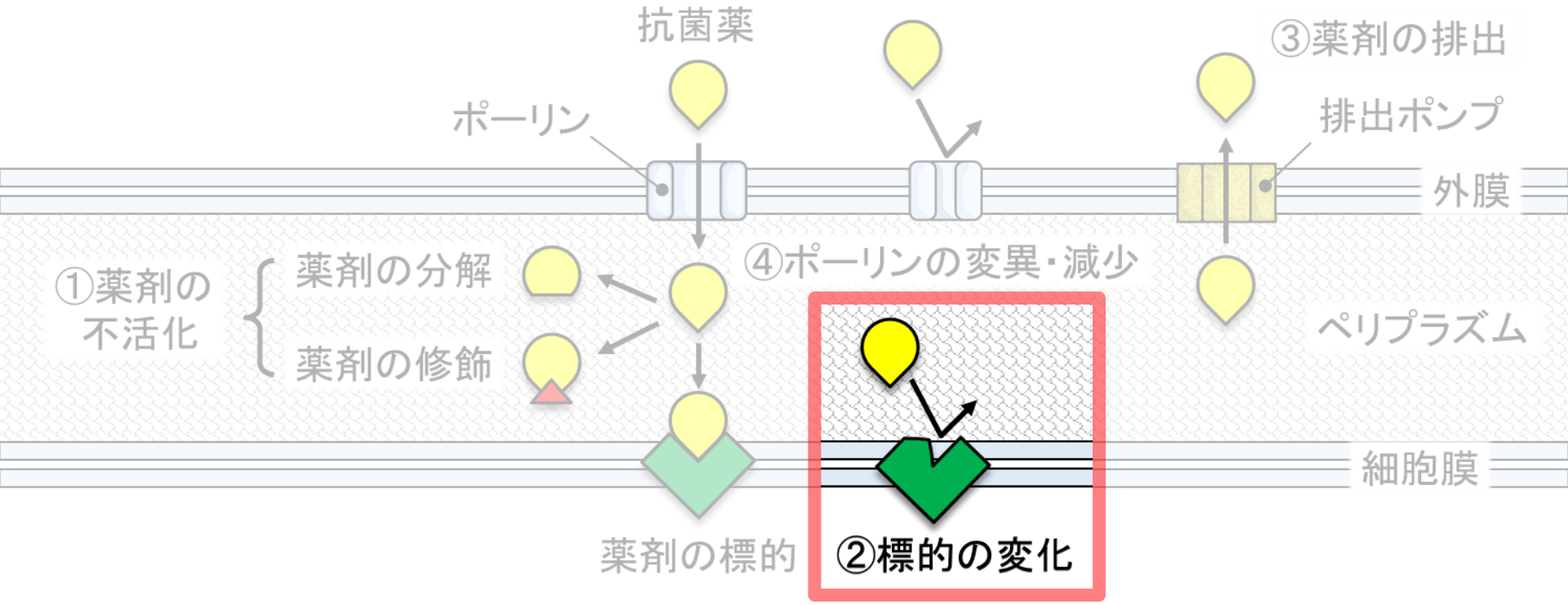
3つだけ覚える

- β-ラクタム：ペニシリン、セフェム、カルバペネム
- キノロン
- アミノグリコシド

よく使用される
多剤耐性の基準

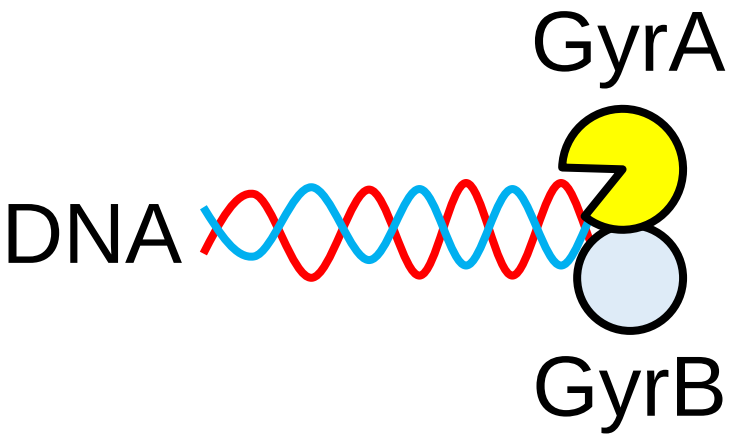

DNA合成阻害
リファンピシン
殺
キノロン
殺
外膜の傷害
ポリペプチド
殺
細胞壁合成阻害
β-ラクタム
殺
グリコペプチド
殺
アミノグリコシド
殺
静
マクロライド
静
テトラサイクリン
静
リネゾリド
など
ダプトマイシン
殺
細胞膜の傷害
蛋白合成阻害

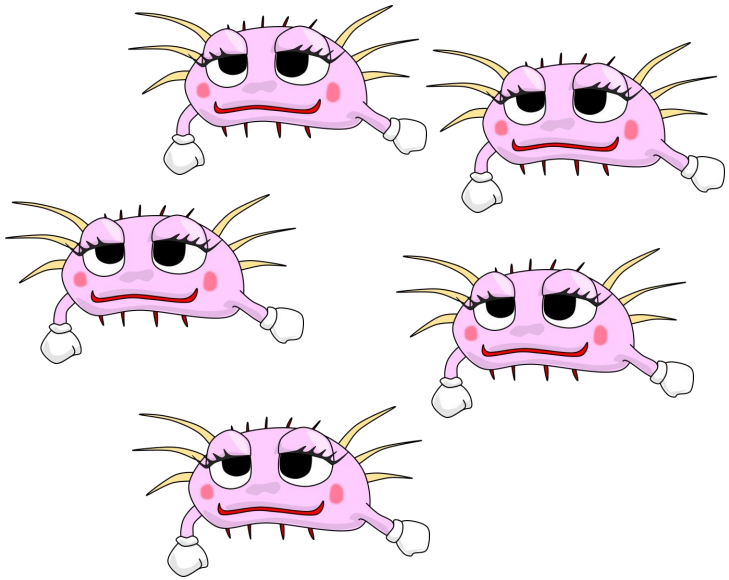
キノロン系の耐性機構
DNAジャイレースの変異が主流



DNAジャイレースの変異

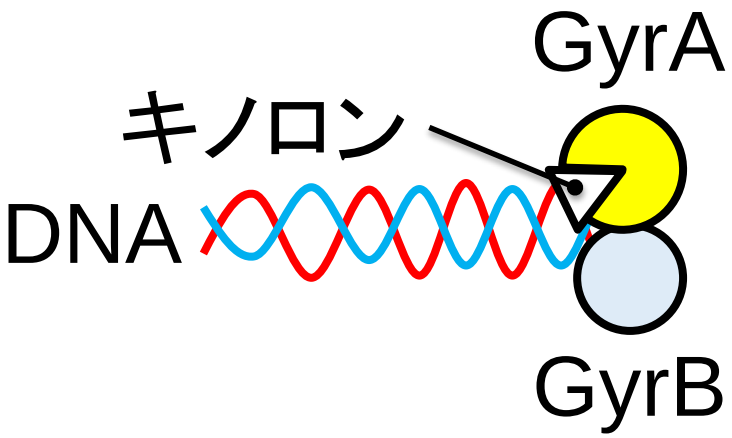
キノロンがないとGyrABはDNAを合成

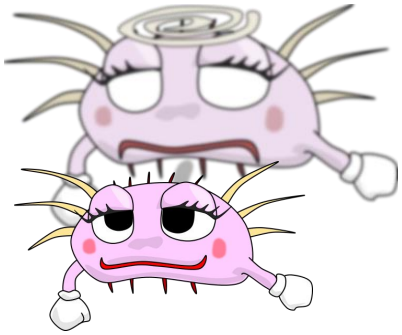




菌は増殖

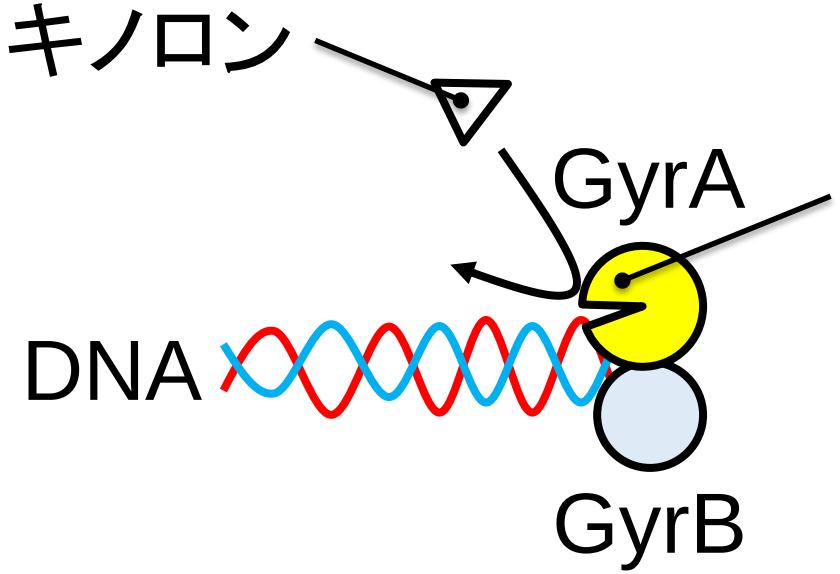
キノロンがくっつくとDNA合成が阻害され・・・





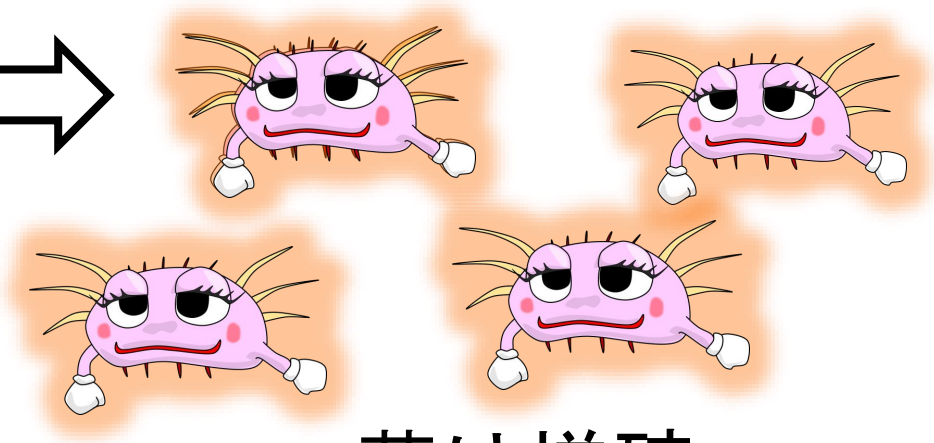
菌は死滅

GyrAが変異すると・・・

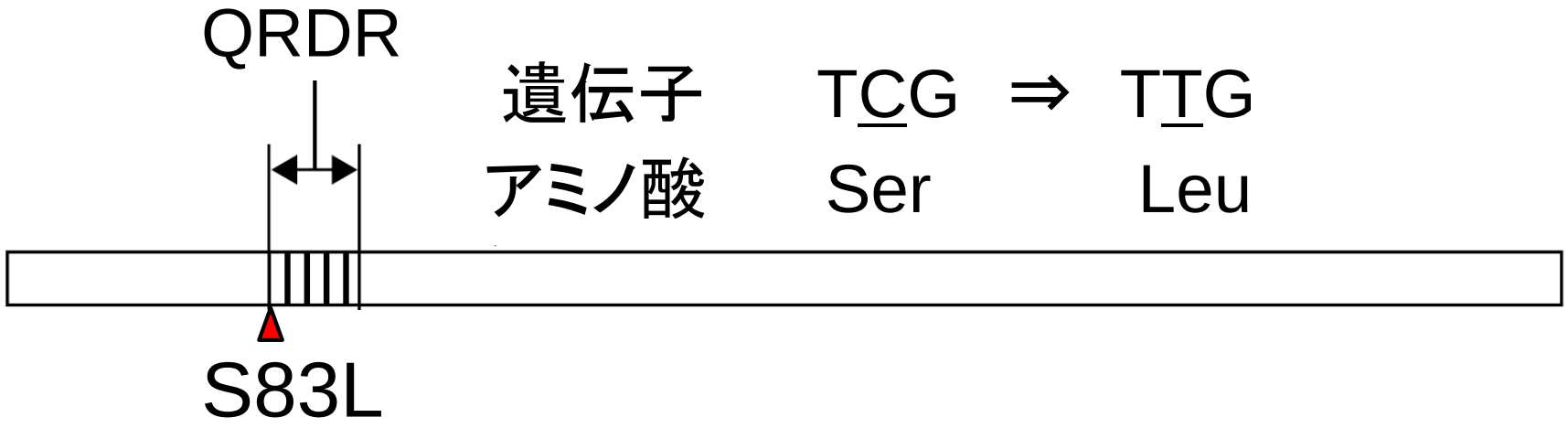


鍛えられて強くなる型

キノロンがくっつかなくなる



菌は増殖

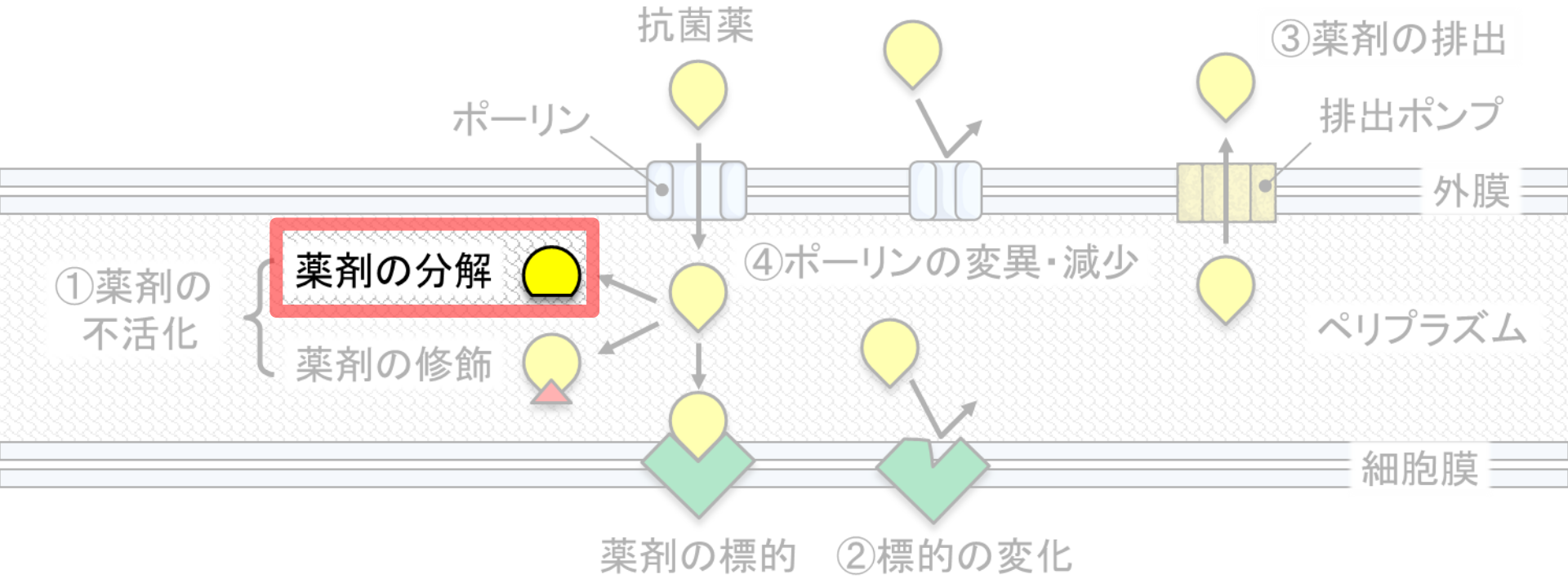


遺伝子　TCG ⇒ TTG

アミノ酸　Ser　Leu

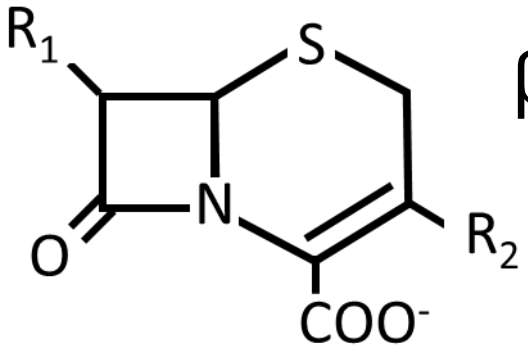
β-ラクタム系の耐性機構

β-ラクタマーゼによる耐性が主流



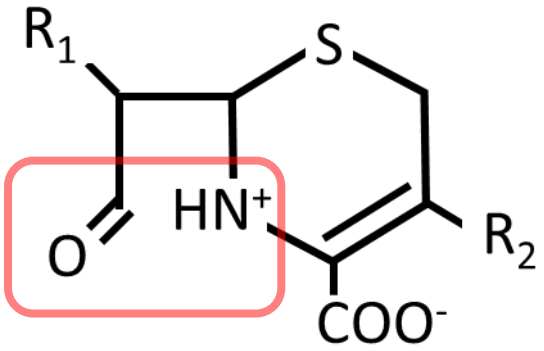
β-ラクタム系の耐性機構

β-ラクタム薬



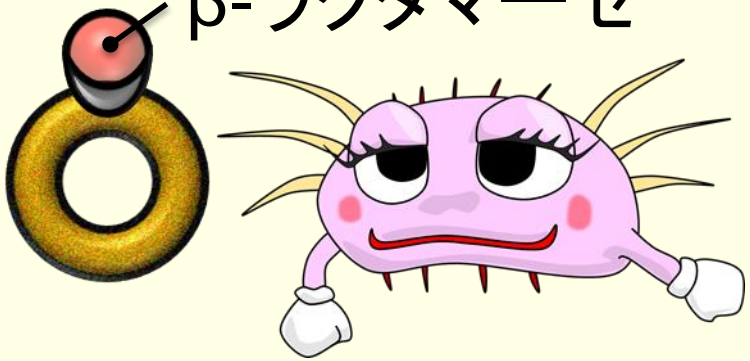
β-ラクタマーゼ

分解されたβ-ラクタム薬



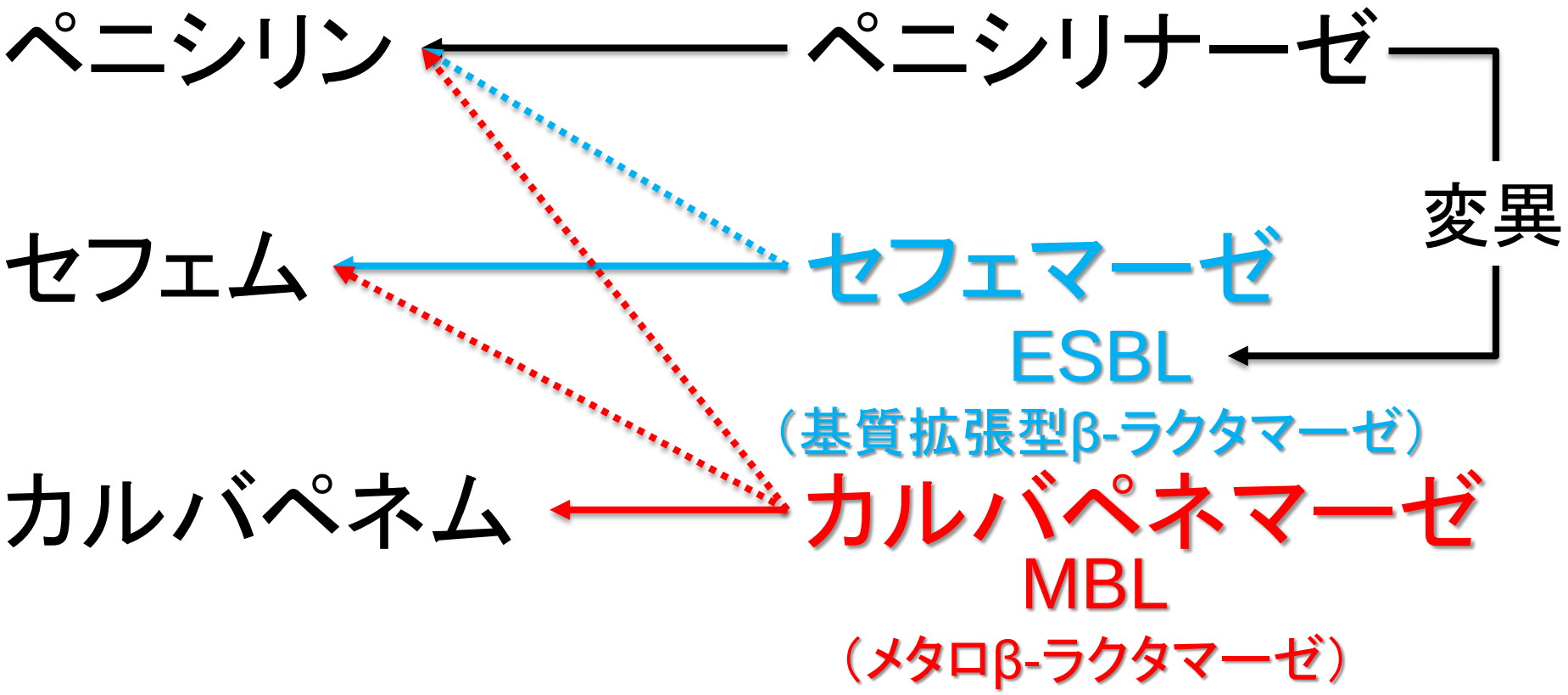
アイテムゲット型

β-ラクタマーゼ



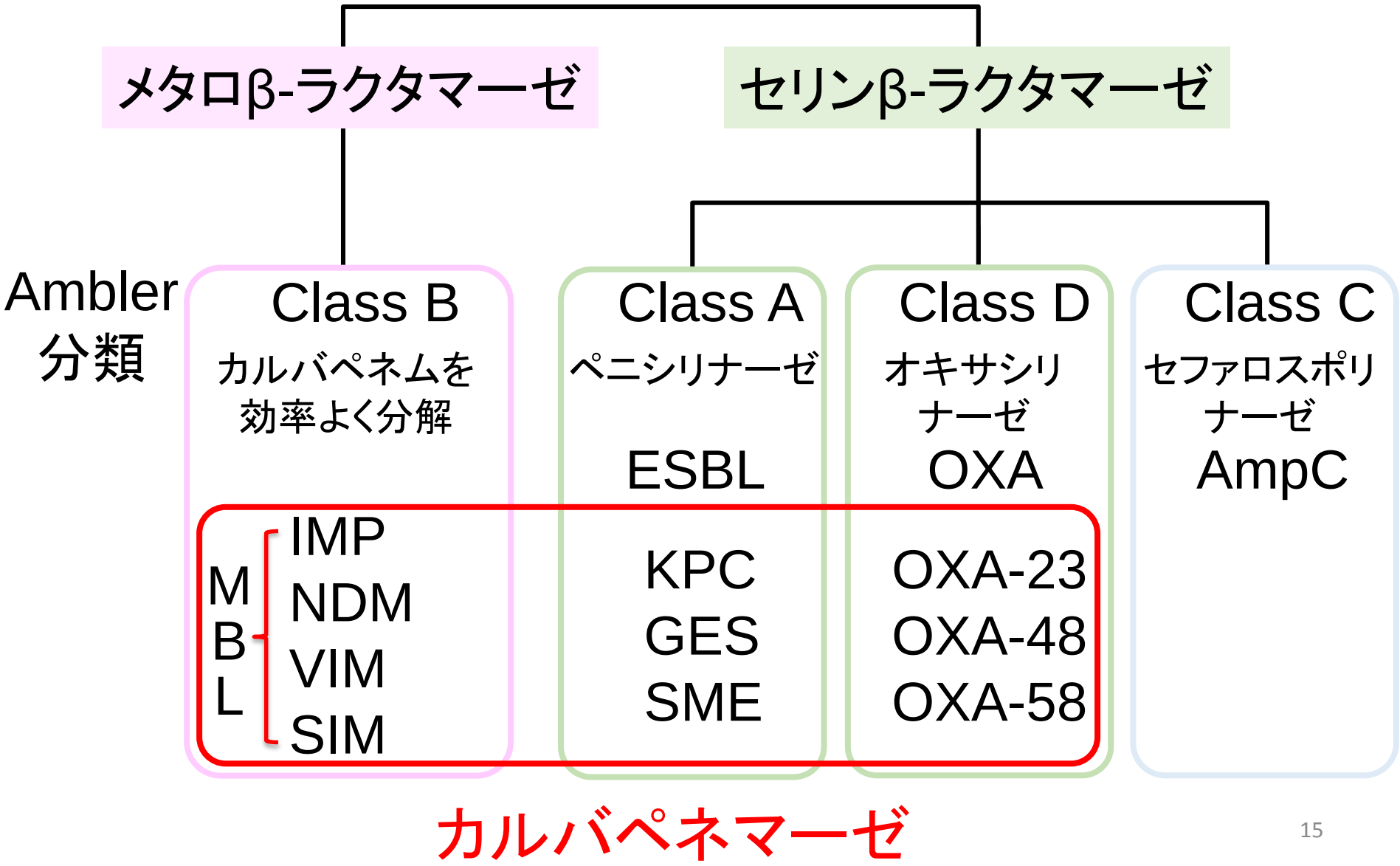
ここが少し変わるだけで
抗菌作用が消失する

β-ラクタマーゼもいろいろ



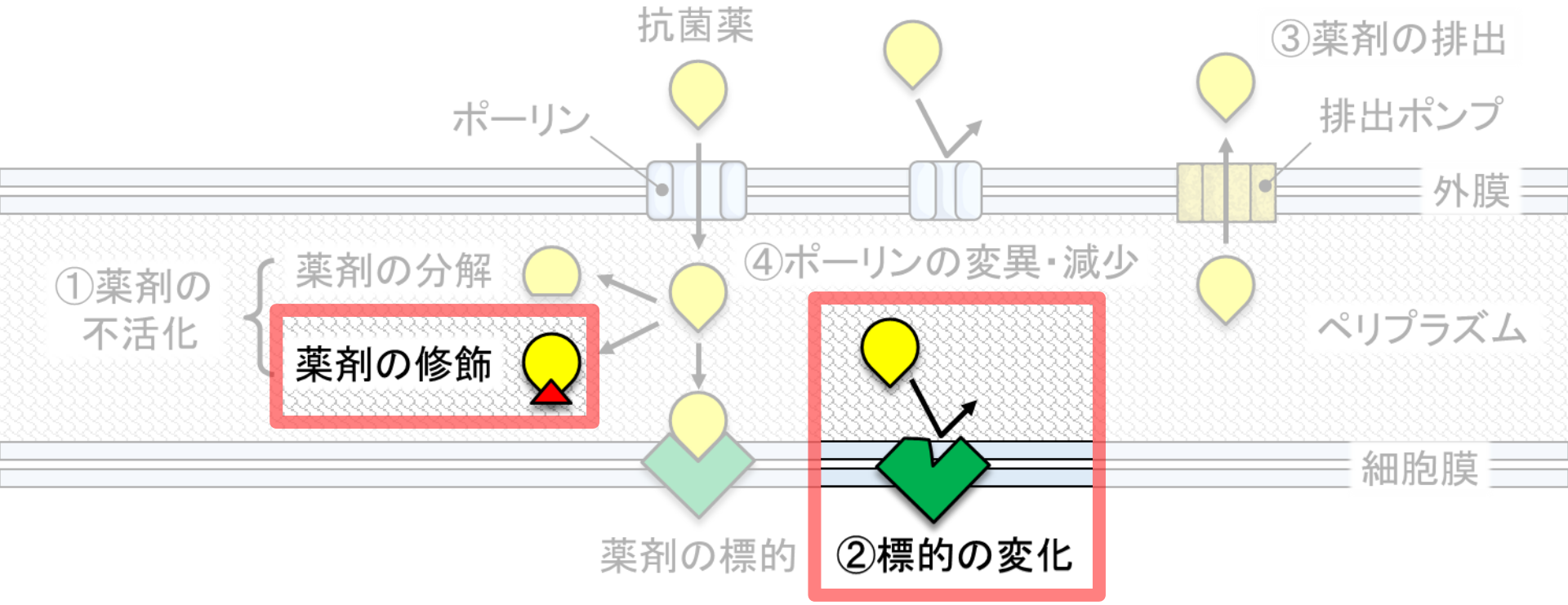
MBLは、ほぼ全てのβ-ラクタム系薬を分解する
=MBL産生菌には全てのβ-ラクタム系薬が無効

β-ラクタマーゼの分類


メタロβ-ラクタマーゼ
セリンβ-ラクタマーゼ
Ambler分類
Class B
カルバペネムを効率よく分解
Class A
ペニシリナーゼ
ESBL
Class D
オキサシリナーゼ
OXA
Class C
セファロスポリナーゼ
AmpC
MBL
IMP
NDM
VIM
SIM
KPC
GES
SME
OXA-23
OXA-48
OXA-58
カルバペネマーゼ

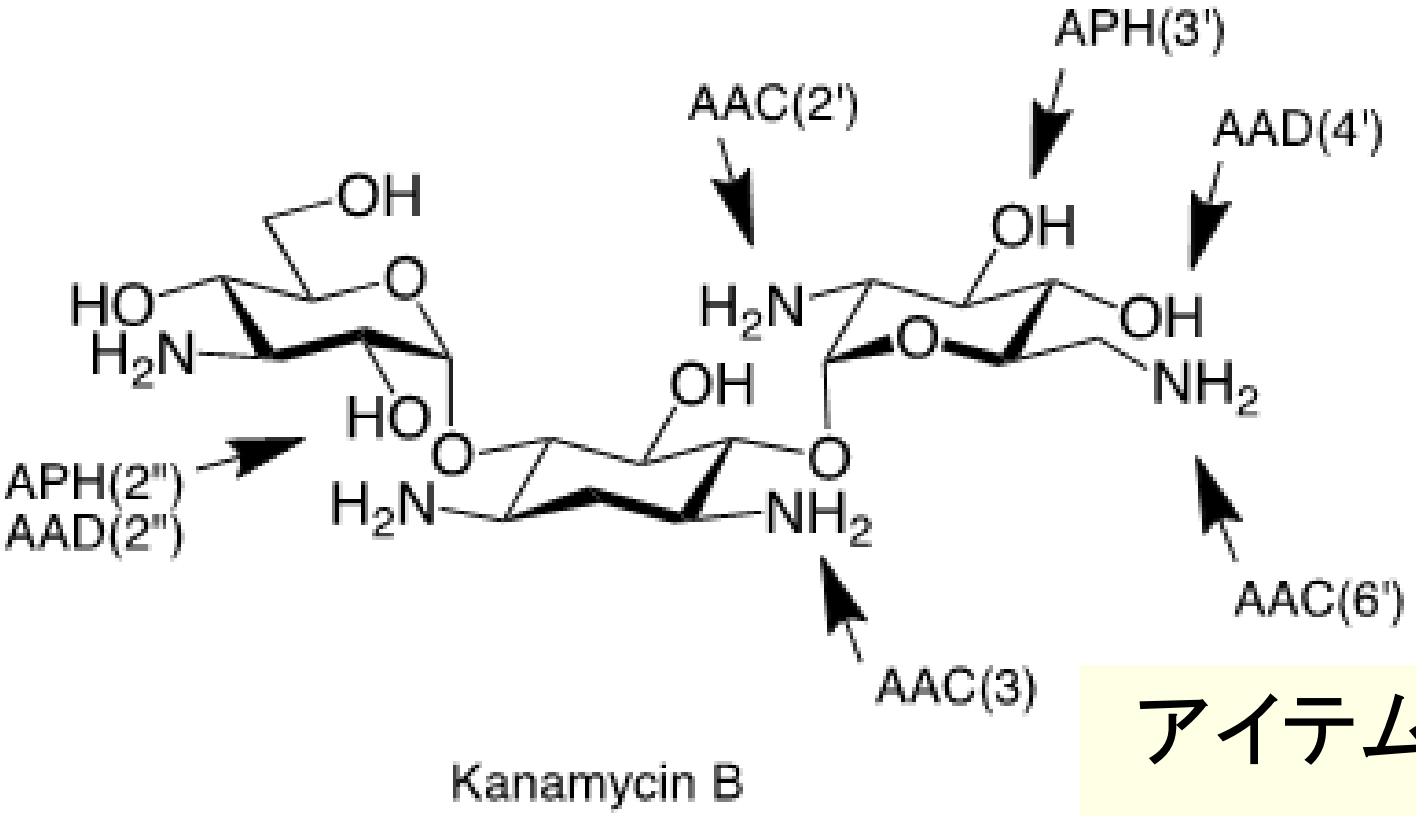
アミノグリコシド系の耐性機構

修飾酵素とリボソームのメチル化が主流



リボソームのメチル化

アミノグリコシド系の耐性機構



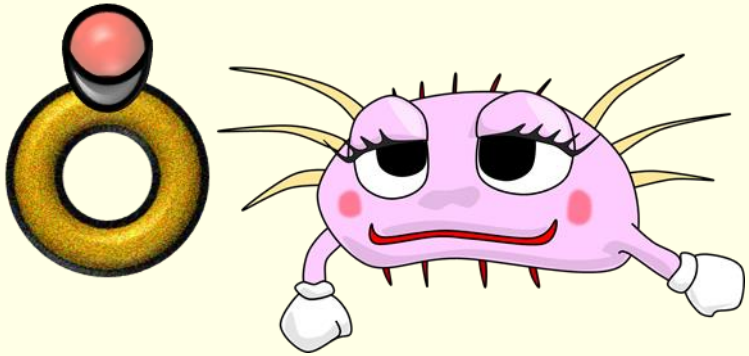
Kanamycin B

methylase

NpmA

ArmA

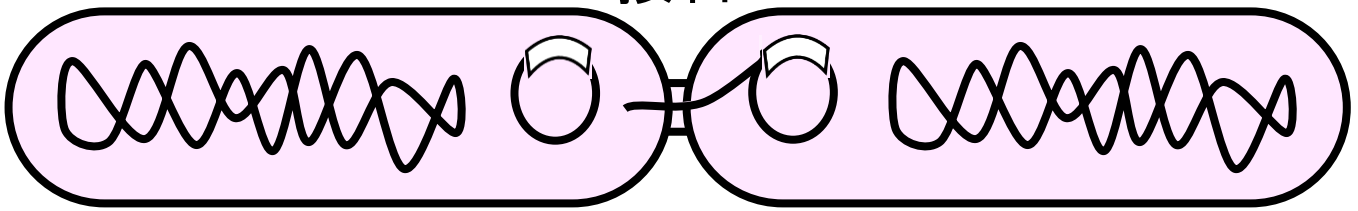
アイテムゲット型



http://www.bikaken.or.jp/laboratories/microbiology/summary.html

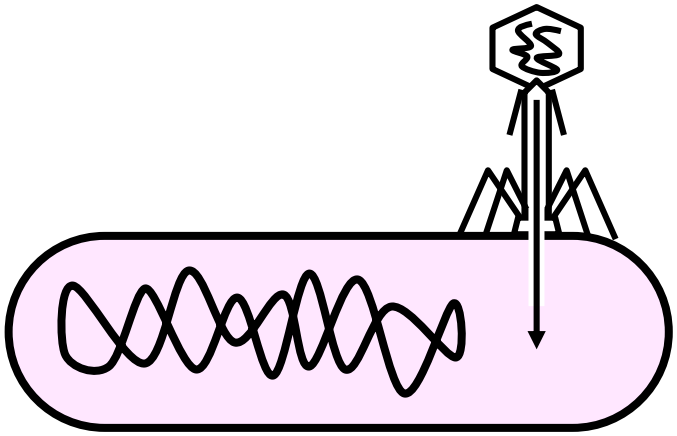
アイテムをどのようにして手に入れるのか？（耐性の伝播機構）

接合



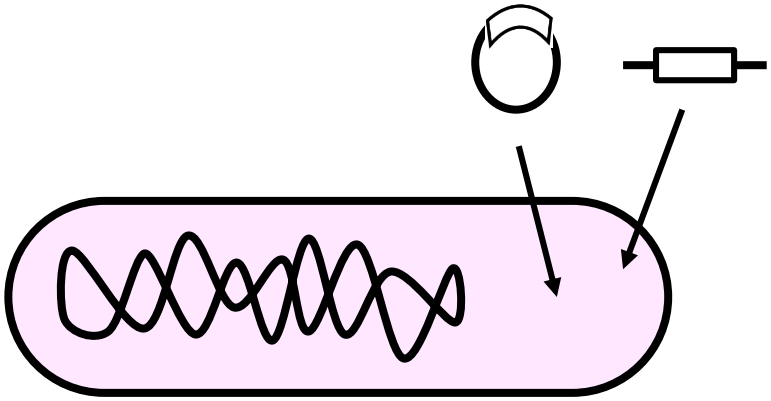
形質導入

バクテリオファージ（ファージ）

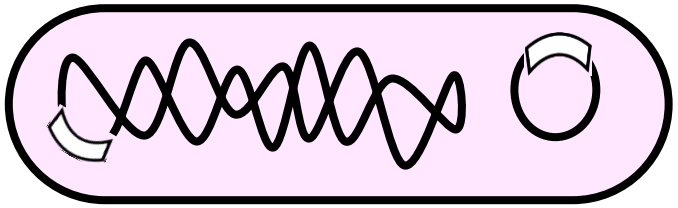


形質転換

裸の遺伝子



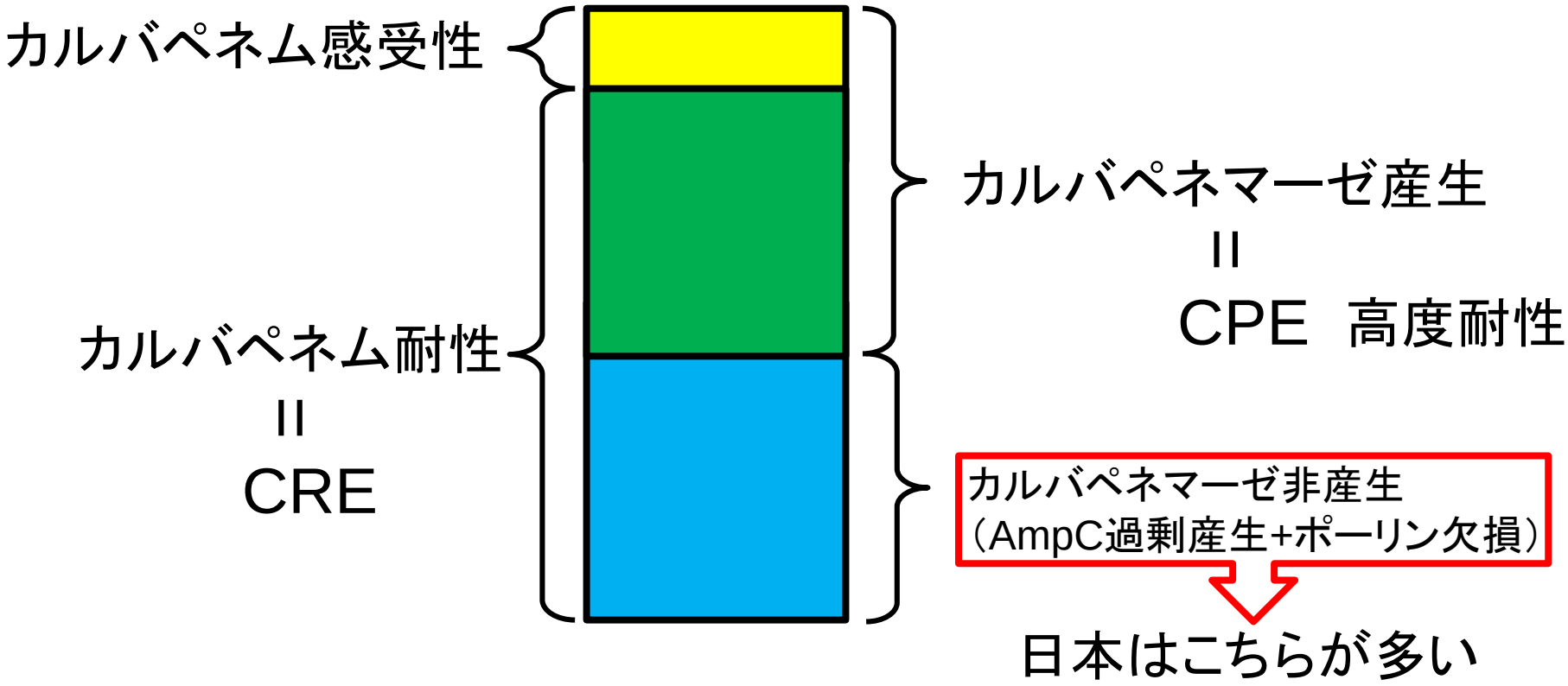
主要な薬剤耐性因子

	β-ラクタム		アミノグリコシド
	染色体性	外来性	
			
腸内細菌科細菌	AmpC	ESBL KPC型 OXA-48 GES型の一部 MBL	AAC(1) AAC(3) AAC(6) ArmA RmtB
緑膿菌	AmpC	MBL	AAC(3) AAC(6) RmtA
アシネトバクター属菌	AmpC OXA-51 （*Acinetobacter baumannii*が保有）	OXA-23 OXA-24/40 OXA-58 MBL	AAC(2') AAC(3) AAC(6') ANT(3") APH(3') ArmA

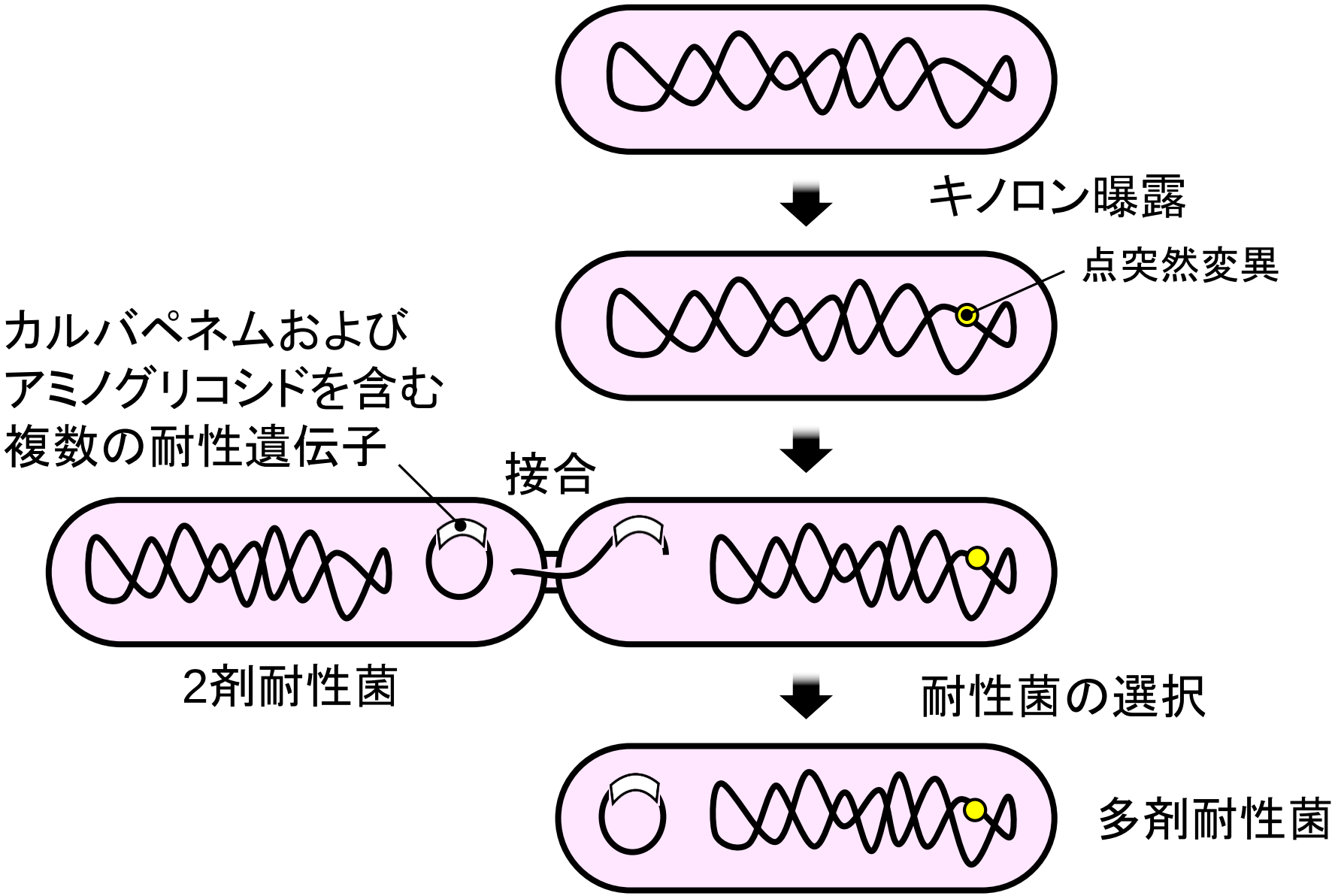
伝播しやすい

CREとCPEは同義ではない!

CRE=カルバペネム耐性腸内細菌科細菌
CPE=カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌



多剤耐性菌ができるまで



耐性菌はヒトや動物によって運ばれる

抗菌薬

ヒトーヒト

接触感染予防策を
考える上で重要

耐性菌の選択

環境中への拡散

感受性菌

耐性菌

抗菌薬により死滅した感受性菌

ESBL産生菌 CRE の問題点

- 生体に定着しやすい
- 伝達されやすい
- 複数の耐性遺伝子

MDRP MDRA の問題点

- 環境中で生き残る
- 多剤耐性化・高度耐性化