

# 臨床微生物學基礎編

# 学習内容

1. **微生物とは**  
ウイルス、細菌、真菌、原虫
2. **感染症とは**  
保菌と感染症
3. **耐性菌とは**  
抗菌薬と耐性菌
4. **抗菌薬耐性機構**  
不活化、作用点の変化、作用点の修飾、菌体内濃度低下
5. **臨床上問題となる耐性菌**  
MRSA、ESBL産生菌、MDRP、MDRA、CRE

# 1. 微生物とは

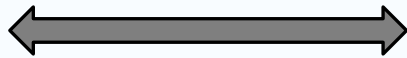
# 1) 微生物の種類と特徴

	自律増殖	遺伝子	核膜	細胞壁
ウイルス	無	DNAまたはRNA	無	無
細菌	有	DNA	無	有(例外有)
真菌	有	DNA	有	有
原虫	有	DNA	有	無

## 2) 微生物の大きさ



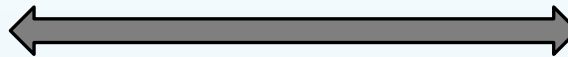
ウイルス



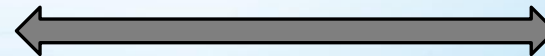
リケッチア・クラミジア (クラミドフィラ)



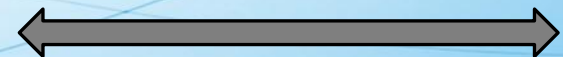
細菌



真菌



原虫



$1 \mu\text{m} = 1/1000 \text{ mm}$

# 3) 細菌の形

## 球菌

球状の細菌

そら豆型、三角状、双球菌  
連鎖球菌、ブドウ球菌など

## 桿菌

桿状の細菌

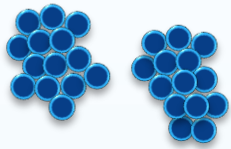
## らせん菌

らせん状の細菌

短いらせん状：カンピロバクター属菌、ヘリコバクター属菌

長いらせん状：梅毒トレポネーマ、レプトスピラ属菌

# 4) 細菌の形と並び



ぶどう状



連鎖状



柵状



棒状



双状



中に構造物



コンマ状



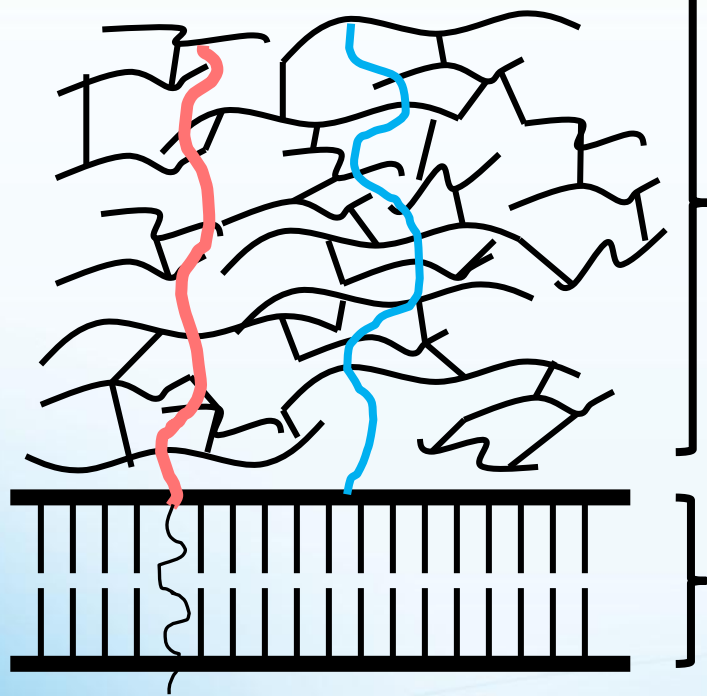
分枝状



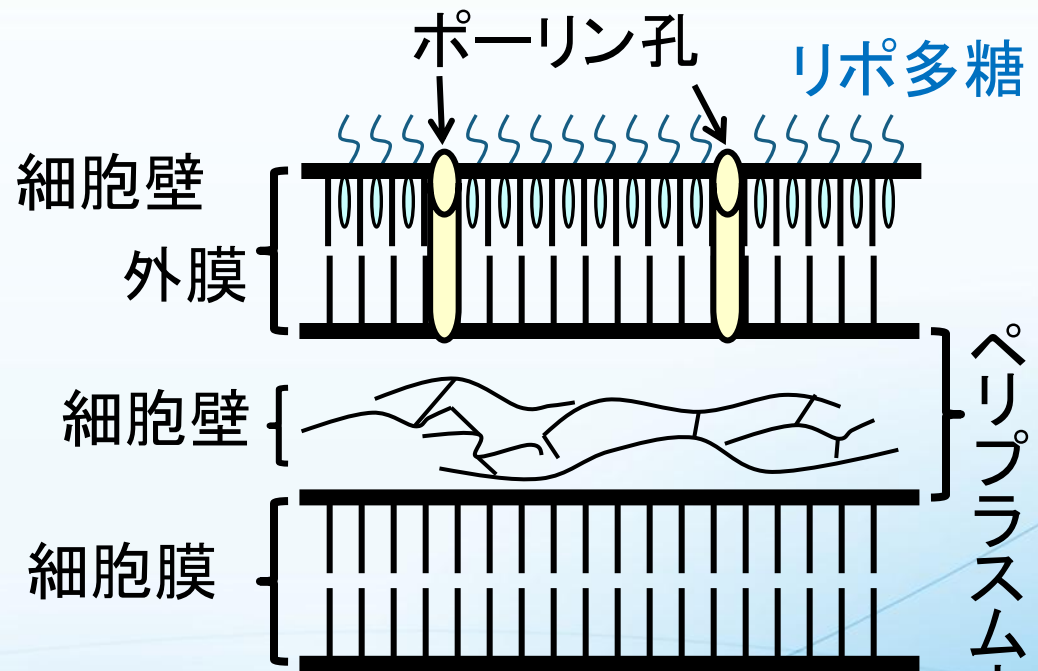
らせん状

# 5) 細菌の構造

リポタイコ酸      タイコ酸



グラム陽性菌

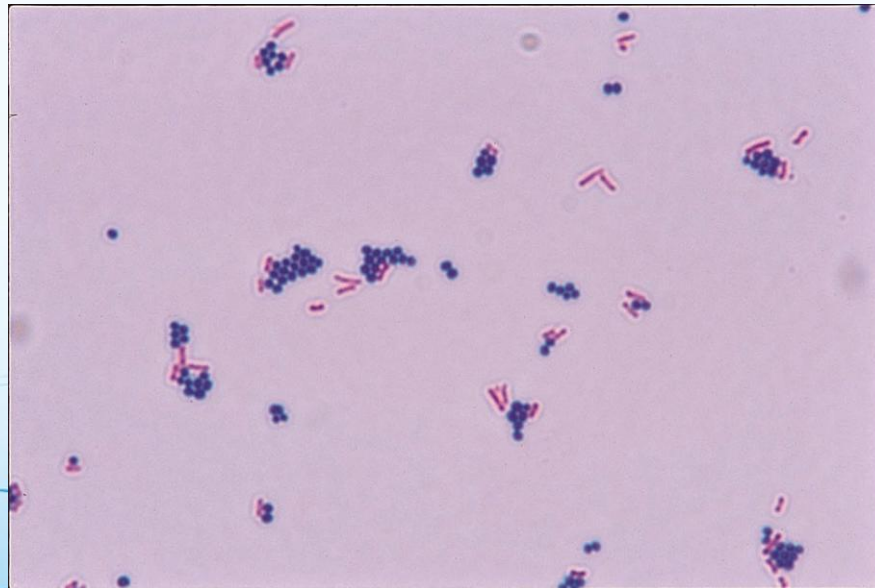


グラム陰性菌

ペリプラスム空間

## 6) グラム陽性菌とグラム陰性菌

- ・グラム陽性菌は厚い細胞壁を有するが外膜は有しない
- ・グラム陰性菌は薄い細胞壁と外膜を有する
- ・グラム陰性菌はピンク色、グラム陽性菌は紫色に染まる



グラム染色像:ピンク色は大腸菌、紫色は黄色ブドウ球菌

## 2. 感染症とは

# 1) 保菌

- 単に体内に病原体を保有している状態
- 治療の必要はない
- 標準予防策が重要

## 2) 感染症

- 血液・髄液などの無菌部位から病原体が検出された状態
- 侵入した病原体により、発熱・炎症反応が惹起された病的状態

# 感染成立の要素

- 感染源
- 病原体の病原性
- 宿主の病原体に対する感受性

# 3. 抗菌藥耐性

# 1) 抗菌薬とは

ヒトに作用せず、細菌のみに毒力を発揮する化合物（選択毒性）

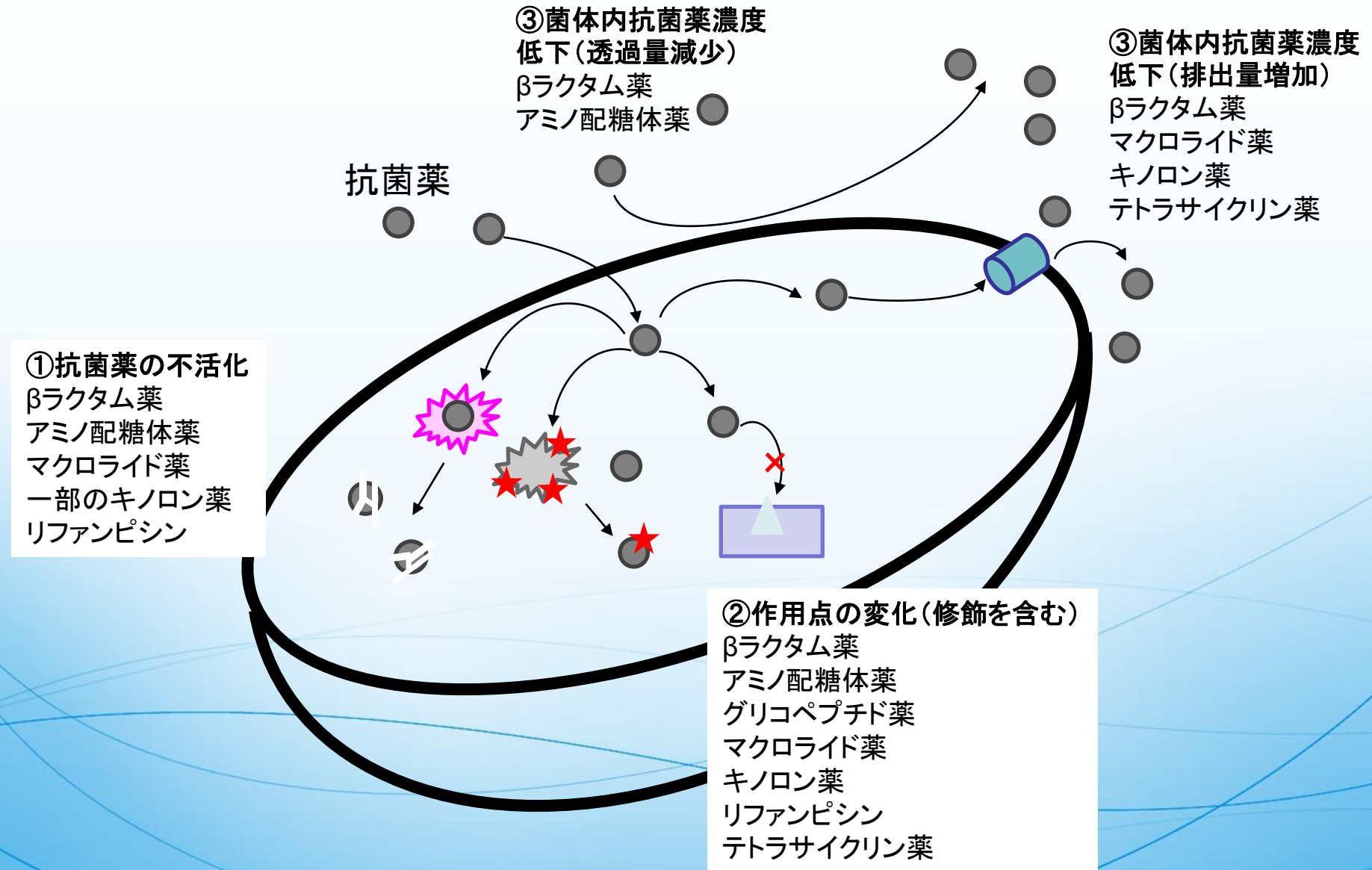
細菌に特有の酵素などを阻害する物質

## 2) 耐性菌とは

病原体に対して毒性を示す化合物に抵抗性を有し、これらの化合物の効果がない、あるいは効きにくくなった病原体のこと

# 4. 代表的な耐性機構

# 抗菌薬に対する主要耐性機構



# 1) 不活化酵素

- $\beta$  ラクタマーゼ

加水分解

- アミノ配糖体修飾

アセチル化、リン酸化、アデニル化

- クロラムフェニコール修飾

アセチル化

## 2) 作用点の変化(一部)

- 細胞壁合成酵素

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

ペニシリン耐性肺炎球菌

$\beta$ ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌

- 細胞壁前駆物質の変化

グリコペプチド系薬

- キノロン耐性決定領域のアミノ酸置換

キノロン系薬

### 3) 作用点の修飾・保護

- リボソームのメチル化

アミノ配糖体系薬、マクロライド系薬、リンコマイシン系薬

- 保護タンパク産生

キノロン系薬、テトラサイクリン系薬

## 4) 菌体内抗菌薬濃度の低下

- 多剤排出ポンプ活性化

抗菌薬系統に関わらずほぼ全ての薬剤

- 透過孔の減少あるいは欠損

カルバペネム系薬

# 5. 臨床上問題となる耐性菌

# 1) MRSA

- MRSA感染症は感染症法の定点把握対象疾患
- 皮膚の常在菌である黄色ブドウ球菌の一種
- メチシリンに耐性を獲得
- MSSAにないPBP獲得により耐性化
- 多剤耐性株が多い
- 院内感染型と市中感染型がある
- 乾燥に抵抗
- 接触感染により伝播

## 2) ESBL産生腸内細菌目細菌

- 第三・第四世代セファロスポリン系薬、アズトレオナム耐性
- $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬配合剤およびカルバペネム系薬感性
- ESBLをコードする遺伝子はプラスミド上に存在
- フルオロキノロン系薬耐性株が多い
- 健常人も腸管内に保菌することがある
- 接触感染により伝播

### 3) 多剤耐性緑膿菌 (MDRP)

- MDRP感染症は感染症法の定点把握対象疾患
- フルオロキノロン系薬、緑膿菌用アミノ配糖体系薬、カルバペネム系薬耐性
- 主要カルバペネム系薬耐性は透過孔の減少または欠損
- カルバペネム分解型  $\beta$  ラクタマーゼ遺伝子はプラスミド上に存在
- 湿潤環境に生息
- 接触感染により伝播

## 4) 多剤耐性アシネトバクター属菌 (MDRA)

- MDRA感染症は感染症法の全数把握対象疾患
- MDRPの報告基準と同一
- 主要カルバペネム系薬耐性因子はOXA型カルバペネマーゼ
- 乾燥に抵抗
- 接触感染により伝播

# 5) カルバペネム耐性腸内細菌目 細菌 (CRE)

- CRE感染症は感染症法の全数把握対象疾患
- 「メロペネムのMIC値が $2 \mu\text{g/mL}$ 以上」あるいは「カルバペネマーゼ産生/カルバペネマーゼ遺伝子保有」が届出対象
- カルバペネム分解酵素をコードする遺伝子は外来性である
- フルオロキノロン系薬耐性株が多い
- 健常人も腸管内に保菌することがある
- 接触感染により伝播

# Q & A (1)

グラム染色により、グラム陽性菌は紫色、グラム陰性菌はピンク色に染色される。

YES

NO

# Q & A (2)

グラム陰性菌は外膜を有している。

YES

NO

# Q & A (3)

MRSA、ESBL産生腸内細菌目細菌、MDRP、MDRAおよびCREは何れも接触感染により伝播する。

YES

NO

# Q & A (4)

MRSAは抗菌薬を使いすぎるとMSSAから出現する。

YES

NO

MRSAはMSSAにない細胞壁合成酵素を産生する。この細胞壁合成酵素はPBP2'などと呼ばれる外来性のタンパク質である。したがって、MSSA感染症治療に抗菌薬を使ったとしてもMRSAが出現することはない。

# Q & A (5)

$\beta$ ラクタマーゼは、 $\beta$ ラクタム系薬をリン酸化することによって失活させる。

YES

NO

$\beta$ ラクタマーゼは、 $\beta$ ラクタム環を加水分解することによって $\beta$ ラクタム系薬を失活させる、加水分解酵素である。

# Q & A (6)

アシネトバクター属菌は乾燥に弱く、水回りに生息する。

YES

NO

アシネトバクター属菌は他のブドウ糖非発酵菌とは異なり、乾燥に強く、且つプラスチック表面や皮膚に長期間にわたって生息するのが特徴である。したがって、一度病院内に定着すると除菌することが困難である。

# 引用文献

- ・松本哲哉、舘田一博監訳：イラストレイテッド微生物学 3版 (リップンコットシリーズ)，丸善出版，2014
- ・吉田 眞一、柳 雄介、吉開 泰信：戸田新細菌学 改訂34版，南山堂，2013
- ・中込 治、神谷 茂編集：標準微生物学 第12版 (Standard textbook)，医学書院，2015