

多剤耐性菌研究と「手引き」のリニューアル

(地域連携としての愛知県内の医療機関へのカルバペネム耐性アシネトバクター属菌の解析支援および多剤耐性菌の解説の作成、ならびに「手引」の更新作業)

研究分担者 荒川 宜親（名古屋大学大学院医学系研究科・分子病原細菌学／耐性菌制御学・教授）
研究協力者 木村 幸司（同上、講師）、山田 景子（同上、助教）、和知野 純一（同上、助教）
北仲 博光（名古屋大学大学院医学系研究科・修士過程2年）

研究要旨：地域連携の一環として愛知県内の医療機関における感染制御の向上を基礎細菌学的な観点から支援した。具体的には、愛知県内の東部地域の医療機関において外傷患者の血液培養によりカルバペネムを含む複数のβ-ラクタム系薬に広範な耐性を獲得した *Acinetobacter* 属菌が分離されたが、当該の検査室における日常検査では、この菌株の詳しい解析が実施できず、感染制御の向上のため、詳しい解析依頼があった。そこで、本株について、遺伝子のレベルで解析した結果、近年、血液検体から分離されることが多く問題視されはじめている、*Acinetobacter soli* という菌種であることが判明した。また、この株は、最近発見された新しいメタロβ-ラクタマーゼ(MBL)である TMB-2 と OXA 型カルバペネマーゼである OXA-58 の両方の遺伝子を保有していることが判明した。また、感染制御の対象菌種として、近年、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の広がりが欧米で大きな問題となっているため、国内の医療現場に置ける感染制御の向上に資するため、手始めに CRE の特徴について整理した表 (Fact sheet) を作成した。一方、2007 年の医療法改正に併せて起案した「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き (案) (070828 ver. 5.0)」の改訂作業を継続中である。

A. 研究目的

近年、多剤耐性を獲得した緑膿菌やアシネトバクター属菌などに加え、KPC 型、OXA-48 型、NDM 型などの新型カルバペネマーゼを産生し、多剤耐性を獲得した肺炎桿菌などの腸内細菌科の菌種(CRE)が世界的規模で広がり国際的に大きな関心事となっている。しかし、通常の医療機関における日常検査の中で、それらの CRE を正確に識別することが困難であり、厚労省からは、多剤耐性菌などによる医療関連感染症を克服するため、地域の医療機関や大学の連携の必要性が示され、それを促進するための「加算」が開始された。そこで、各種の病原体の詳細な解析に関する高度の技術を持つ大学の基礎研究室として、地域連携に協力、貢献することが求められている。また、感染制御の対象とすべき多剤耐性菌は今や多種多様となっているが、それらは種類毎に微妙に異なる生物学的性質を示し、感染制御上の留意点も異なることが多いため、多剤耐性菌の種類毎に、感染制御の向上に資する情報を収集分析し Fact sheet 的に整理することが求められており、本年度は、CRE

について試作した。さらに、「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き (案) (070828 ver. 5.0)」が 2007 年に作成されたが、その後、新たな文献やエビデンスが蓄積されつつあるため、その改訂作業および「手引」の編集作業を行った。

B. 研究方法

愛知県内の病院で、外傷患者の血液より分離されたカルバペネム耐性アシネトバクター属菌について、生化学的性状や *rpoB* の解析に基づく菌種の同定、薬剤感受性試験、各種のβ-ラクタマーゼ遺伝子を検出する PCR 解析ならびに薬剤耐性に関与する遺伝子の塩基配列などを解析した。

CRE に関する Fact sheet の作成にあたっては、CRE に関する多数の文献を PubMed 等により収集し、その内容を分析し整理した。

「医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための手引き (案) (070828 ver. 5.0)」の改訂にあたっては、項目毎に担当者を決め、手引およびその解説書の原稿の整理と編集を

継続中である。

倫理面への配慮

本研究における菌株解析は、主治医や医療機関からの要請に基づく診療の支援という性格が強く「研究」として実施されるものではない。また、解析対象は日常検査で臨床検体より分離された細菌であり、患者の血液や組織等の解析は実施しない。さらに、解析結果を論文等で公表する際には、匿名化して行う。ただし、詳しい診療情報を用いた解析を中心とした研究を行う場合には、事前に倫理委員会に諮り患者及びその家族に対しインフォームド・コンセントの手続きを実施する。

一方、CRE等のFact sheetの作成や「手引」の改訂作業や解説書の編集作業では、全て公表された文献等を扱うが、診療情報、個人情報など倫理的審査が必要な情報は扱わない。

C. 研究結果

a. カルバペネム耐性 *Acinetobacter* 属菌の解析

分離菌に対するイミペネムおよびパニペネムのMICを寒天平板希釈法で再測定した結果、それぞれ、8および32 μg/mlという結果が得られた。SMAによる酵素阻害試験は陽性で、また、クラブラン酸やボロン酸による酵素阻害試験は陰性であった。modified Hodge testは陽性でカルバペネマーゼ産生性が示唆された。以上の結果から何らかのカルバペネマーゼの存在が示唆された。SMAによる酵素阻害試験でメロペネムとイミペネムを基質とした場合明瞭な陽性、イミペネムを基質とした場合やや不鮮明ながら陽性結果が得られたことから何らかのメタロ-β-ラクタマーゼの産生性が示唆された。PCR解析の結果、カルバペネマーゼ遺伝子として *bla*_{TMB-2} に加え *bla*_{OXA-58} を保有していることが判明した。

本株の *rpoB* 遺伝子などの解析より、本株は、*Acinetobacter soli* と判定された。

b. CREに関するFact sheetの作成の試み

添付資料に示すように、Fact sheet(案)を作成した。今後、厚労省 JANIS 事業等のHPに掲載し、意見を募り、情報を追加して完成版を作成する計画である。

c. 「手引」の改訂作業

2010年に実施したパブコメを考慮しつつ、各委員より提出された原稿の整理を継続中である。

D. 考察

A. soli は2008年に最初に報告された新しい菌種であるが、通常は、カルバペネムに感性と判定されることが多いと考えられている。しかし、最近、国内でIMP-1型MBLを産生する *A. soli* が血液培養により検出されたと報告されており、また、海外でも本菌種による敗血症が報告されている。今回も外傷患者であったが、血液培養による検出であり、*A. soli* については、アシネトバクター属菌の中で侵襲性の強い菌種である可能性が高く感染制御の観点からも注視して行く必要がある。

今回分離された *A. soli* は、カルバペネムを含む多くのβ-ラクタム薬に耐性を獲得しているという特徴を示したが、その背景として、新型のカルバペネマーゼであるTMB-2とOXA-58の2つの遺伝子を保有していることが明らかとなった。TMB型MBLは、未だ報告例が少ないものの、*Achromobacter* 属や *Acinetobacter* 属菌の一部の株で報告されはじめており、今後の動向を監視する必要がある。

近年、多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターに加え、CREが海外で大きな関心事となっている。しかし、これらの様々な多剤耐性菌については、臨床現場で感染制御や感染症治療に従事する臨床家にとって、その性質が十分に理解されているとは言えない。そこで、Fact sheetのようなものを作成することは、感染制御や感染症治療の向上を図る上で、重要と考えられ、順次、整備して行くことが重要と考えられる。

E. 結論

愛知県内で分離されたカルバペネム耐性アシネトバクター属菌は、生化学性状や *rpoB* などの解析により、*Acinetobacter soli* と同定され、薬剤耐性遺伝子の解析から、この株は、TMB-2と命名された新しいMBLとともにOXA-58カルバペネマーゼの遺伝子を保有していることが判明した。CREのFact sheetおよび「手引」の改訂作業は進行中である。

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿中

2. 学会発表

第25回日本臨床微生物学会 平成26年2月

1日(土曜日)

一般演題 O-O47 :TMB-2 遺伝子を保有する
Acinetobacter soli が分離された一例

蓮井 恵子 他

名古屋大学医学部 修士学位論文公開発表
会

平成 26 年 2 月 6 日 (木曜日)

Carbapenem-resistant *Acinetobacter soli* as a newly
emerging invasive pathogen

北仲博光

第 88 回日本感染症学会学術講演会・第 62 回
日本化学療法学会総会

合同学会 (発表予定:平成 26 年 6 月 18 日(水
曜日)~20 日(金曜日))

外傷患者の血液培養により分離された
TMB-2 産生 *Acinetobacter soli*

北仲博光(予定)

3. その他

外傷患者の血液培養で分離された新型カルバ
ペネ マーゼ TMB-2 産生 *Acinetobacter soli*

(IASR Vol. 34 p. 239: 2013 年 8 月号)

北仲博光、和知野純一、荒川宜親

<[http://www.nih.go.jp/niid/ja/drug-resistance-bacteria-
ia-m/drug-resistance-bacteria-iasrd/3801-kj4024.ht
ml](http://www.nih.go.jp/niid/ja/drug-resistance-bacteria-m/drug-resistance-bacteria-iasrd/3801-kj4024.html)>

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきもの無し

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)

1) CREの概要

(1) 病原体と疾病の概要

CREは、カルバペネムに耐性を獲得した腸内細菌科細菌の総称であり、菌種としては、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) が主な菌種であるが、大腸菌 (*Escherichia coli*) がそれに続く。これらの菌種は、ヒトや動物の腸管内など酸素が乏しい環境でも生育可能 (通性嫌気性) でありヒト腸管常在性のグラム陰性桿菌である。ヒトや家畜の糞便で汚染された下水や河川などでも生育可能な菌種である。CREが獲得しているカルバペネム耐性機構としては、2000年代までは、頻度は低いものの、主にカルバペネムを分解するVIM型やIMP型のメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) の産生が主流を占めていたが、1990年代の後半より、米国のノースカロライナ州近辺の病院でKPC型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が出現し始め、2012年にはほぼ全米に広がった。OXA-48型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が、2000年代に入るとトルコで検出されはじめ、その後、欧州全体に広がりつつある。また、2000年代の後半から、インドやパキスタン地域からあらたにNDM型のカルバペネマーゼ (MBL) を産生する肺炎桿菌などが広がり始め、直接または中東やバルカン諸国を介して2010以降、世界各地に急速に広がりつつある。

各種MBLやKPC型、OXA-48型カルバペネマーゼを産生するCREは、フルオロキノロンやアミノグリコシドなど他の系統にも多剤耐性を示す傾向が強い。CREによる感染症は、肺炎、血流感染症、尿路感染症、手術部位感染症、膿瘍等多様であり、治療に難渋する事例が多いが、特に敗血症 (bacteremia) の際には、最大で半数近くが死亡すると報告されている。

(2) CREの感染様式と検出状況

CREの元となる腸内細菌科の菌種は、ヒトのみならず牛、豚、鶏などの家畜・家禽、さらに犬、猫といった愛玩動物、および野鳥など野生動物の腸管に広く常在している。医療環境では、CREはそれを保菌するヒトの糞便等による医療用具や医療従事者の手指などの汚染を介して主として接触感染により伝播拡散する。CREの早期検出と接触予防策の徹底で終息に成功した事例もある。

米国では、KPC型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が2012年に全土の医療施設や療養施設などに広がり、欧州では、VIM型やNDM型のMBLに加え、KPC型カルバペネマーゼ、さらにOXA-48型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌等が各国に広がっている。また、インド/パキスタン地域やその近隣地域では医療環境とともに、市街地の水たまりや家畜の糞便などからもCREが検出されている。一方、わが国では、IMP型MBLを産生するCREが1990年代から散見されるものの、KPC型、NDM型、OXA-48型カルバペネマーゼを産生するCREは、未だ極めて稀にしか分離されておらず、現時点では欧米とかなり様相が異なっている。

(3) リスク評価とその対策

米国では、KPC産生肺炎球菌の米国全土への急速な広がりという事態に直面し、2013年3月にCDCが、警告を発している。欧州では、種々のカルバペネマーゼを産生するCREが広がり、英国HPAや欧州CDCが、2012年以降、CREに対し積極的に警告を発している。KPC産生株が広がっているイスラエルでは国策として封じ込め策が積極的に行われ、成功をおさめている。わが国では、厚生労働省が2010年に、都道府県の保健主幹部局を通じて各医療機関にNDM型カルバペネマーゼ産生菌の緊急調査と注意喚起の事務連絡を発出している。2012年には、海外帰国者よりOXA-48型カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌が分離されたため、それに対する注意喚起の事務連絡を発出している。また、2013年には、治療目的で来日したアジア系外国人よりOXA-181とNDM-1を同時に産生するCREが分離されたため、この種の耐性菌の国内への侵入に関する注意情報をIASRに掲載し、国立感染症研究所のHPを通じて注意喚起を行っている。

2)情報整理シート(CRE)

| 調査項目 | 概要 | 参考文献等 |
|----------------|--|---|
| a 微生物等の名称 / 別名 | カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 / CRE | Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. <i>Emerg Infect Dis.</i> 2011;17:1791-8. |
| b 概要・背景 | CRE の概要 | 腸内細菌科の細菌は、ヒトや家畜の腸内に常在する。属としては、 <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> などが含まれる。 |
| | CRE としては、肺炎桿菌(<i>Klebsiella pneumoniae</i>)が最も多く、その次に大腸菌(<i>Escherichia coli</i>)が多い | Don J. Brenner, Noel R. Krieg, James T. Staley (July 26, 2005) [1984 (Williams & Wilkins)]. George M. Garrity, ed. The Gammaproteobacteria. <i>Bergey's Manual of Systematic Bacteriology 2B</i> (2nd ed.). New York: Springer. p. 1108. ISBN 978-0-387-24144-9. British Library no. GBA561951. |
| | CRE が問題視されている理由 | CRE による感染症は予後が悪く、特に bacteremia を引き起こすと死亡率が著しく上昇する。 |
| | CRE は、フルオロキノロンやアミノグリコシドにも広範囲多剤耐性を獲得している場合が多い。 | Mouloudi E, Protonotariou E, et al., Bloodstream infections caused by metallo-lactamase/ <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>K. pneumoniae</i> among intensive care unit patients in Greece: risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2010;31:1250-6. |
| | CRE による bacteremia には、有効な薬剤が殆ど無く、コリスチンとチゲサイクリンの併用療法で治療効果の向上が期待できるが、救命できない場合も少なくない。 | Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, et al., Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2013;19:E72-9. |
| | KPC 産生肺炎桿菌を保菌している患者では肝移植の後に、blood stream infections を発症したり死亡する危険性が有意に高くなる。 | Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. <i>Drug Resist Updat.</i> 2012;15:133-48. |
| | 米国で過去十年間に急増し 2012 年には、ほぼ全ての州の病院等で検出される事態となった。 | Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, et al., Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> : a clinical perspective. <i>Expert Rev Anti Infect Ther.</i> 2012;10:1393-404. |
| | NDM-1 や KPC-2、OXA-48 などのカルバペネマーゼを産生する各種の CRE が、人々の国や地域を越えた移動に伴って、世界中に拡散しつつある。 | Infection. 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] Lübbert C, Becker-Rux D, Rodloff AC, et al., Colonization of liver transplant recipients with KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> is associated with high infection rates and excess mortality: a case-control analysis. <i>Infection.</i> 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] |
| c 疫学 | カルバペネマーゼの分子構造的型別や種類 | 米国CDCによる警告 http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/ |
| c 疫学 | CRE の遺伝的系統 | van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2012;67:2090-100. |
| | 主なカルバペネマーゼには VIM、IMP、NDM 型などのメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)、KPC、OXA-48 などの種類が存在する。また、GES-4 や GES-5 もカルバペネマーゼ活性を有する。 | Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! <i>Trends Mol Med.</i> 2012;18:263-72. |
| | NDM-1 産生株は、ST11 や ST14、KPC 産生株は、ST258 など、保有する耐性遺伝子と菌株の特定の遺伝型との関連性が見られる。 | Giakkoupi P, Papagiannitsis CC, Miriagou V, et al., An update of the evolving epidemic of bla _{KPC-2} -carrying <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Greece (2009-10). <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2011;66:1510-3. |
| | | Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, et al., Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Greece involving an ST11 clone. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2013;68:84-8. |

| | | | |
|------------------|---|---|---|
| | | Giske CG, Frøding I, Hasan CM, et al., Diverse sequence types of <i>Klebsiella pneumoniae</i> contribute to the dissemination of <i>bla</i> _{NDM-1} in India, Sweden, and the United Kingdom. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2012;56:2735-8. | |
| CRE の検出概況 | VIM 型 MBL 産生 CRE は、主に欧州を中心に広がっている。 | Ikonomidis A, Tokatlidou D, Kristo I, et al., Outbreaks in distinct regions due to a single <i>Klebsiella pneumoniae</i> clone carrying a <i>bla</i> _{VIM-1} metallo-β-lactamase gene. <i>J Clin Microbiol.</i> 2005;43:5344-7. Sánchez-Romero I, Asensio A, Oteo J, et al., Nosocomial outbreak of VIM-1-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2012;56:420-7. | |
| | IMP 型産生 CRE は主にアジアを中心に広がっている。 | Fukigai S, Alba J, Kimura S, et al., Nosocomial outbreak of genetically related IMP-1 β-lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a general hospital in Japan. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2007;29:306-10. Shigemoto N, Kuwahara R, Kayama S, et al., Emergence in Japan of an imipenem-susceptible, meropenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> carrying <i>bla</i> _{IMP-6} . <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2012;72:109-12. | |
| | 欧州では、OXA-48 と KPC を産生する腸内細菌科細菌が急激に増加している。 | Vaux S, Carbonne A, Thiolet JM, et al., Emergence of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in France, 2004 to 2011. <i>Euro Surveill.</i> 2011;16. pii: 19880. | |
| 欧米における CRE の検出状況 | 欧州では、VIM型、NDM型、KPC型、OXA-48の4種類のカルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌が広がっている。 | Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, et al., Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2012;18:413-31. | |
| | フランスやスペインではOXA-48を産生する肺炎桿菌によるアウトブレイクが発生している。 | Cuzon G, Ouanich J, Gondret R, et al., Outbreak of OXA-48-positive carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates in France. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2011;55:2420-3. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, et al., Infections caused by OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2013;68:89-96. | |
| | 欧州全域に OXA-48 を産生する CRE が広がっている。 | Potron A, Kalpoe J, Poirel L, Nordmann P. European dissemination of a single OXA-48-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> clone. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2011;17:E24-6. | |
| | 米国ではKPC型カルバペネマーゼ産生株が広がっている。 | Kaiser RM, Castanheira M, Jones RN, et al., Trends in <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-positive <i>K. pneumoniae</i> in US hospitals: report from the 2007-2009 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2013 Jul;76(3):356-60. | |
| | トルコやギリシャではOXA-48を産生する肺炎桿菌が広がっている。 | Aktaş Z, Kayacan CB, Schneider I, et al., Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Istanbul, Turkey. <i>Chemotherapy.</i> 2008;54:101-6. Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, et al., Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Greece involving an ST11 clone. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2013;68:84-8. | |
| | アジアにおける CRE の検出状況 | NDM-1産生CREが、インド、パキスタン、バングラデシュから世界各地に拡散している。 | Pillai DR, McGeer A, Low DE. New Delhi metallo-β-lactamase-1 in Enterobacteriaceae: emerging resistance. <i>CMAJ.</i> 2011;183:59-64. |
| | | 中国では2007年頃から江蘇省、浙江省など南部の沿岸地域でKPC型カルバペネマーゼ産生株が検出 | Cai JC, Zhou HW, Zhang R, Chen GX. Emergence of <i>Serratia marcescens</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , and <i>Escherichia coli</i> |

| | | |
|------------------|---|--|
| | され始めた。 | <p>Isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β-lactamase KPC-2 in intensive care units of a Chinese hospital. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2008;52:2014-8.</p> <p>Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al., Plasmid-mediated KPC-2 in a <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolate from China. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2007;51:763-5.</p> <p>Zhang R, Zhou HW, Cai JC, Chen GX. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β-lactamase KPC-2 in carbapenem-resistant <i>Serratia marcescens</i> isolates from Hangzhou, China. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2007;59:574-6.</p> |
| | 北京では、様々なカルバペネマーゼを産生する CRE が検出されている。 | Li H, Zhang J, Liu Y, Zheng R, et al., Molecular characteristics of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in China from 2008 to 2011: Predominance of KPC-2 enzyme. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2014;78:63-5. |
| | 台湾では、最近、KPC型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が増加している。 | Jean SS, Lee WS, Hsueh PR. Nationwide spread of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-2-producing <i>K. pneumoniae</i> sequence type 11 in Taiwan. <i>J Microbiol Immunol Infect.</i> 2013;46:317-9. |
| | 韓国でもKPC-2産生肺炎桿菌が検出されている。 | Yoo JS, Kim HM, Yoo JI, et al., Detection of clonal KPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST258 in Korea during nationwide surveillance in 2011. <i>J Med Microbiol.</i> 2013;62:1338-42. |
| 国内における CRE の検出状況 | 日本における 2010 年の調査では、IMP 型産生株が多く NDM 型や KPC 型は極めて稀であることが明らかとなっている | 国立感染症研究所 http://www.nih.go.jp/niid/ja/route/dr.html?start=4 |
| | 2010 年にわが国で最初に NDM-1 産生株が分離された。 | First case of New Delhi metallo- β -lactamase 1-producing <i>Escherichia coli</i> infection in Japan. Chihara S, Okuzumi K, Yamamoto Y, Oikawa S, Hishinuma A. <i>Clin Infect Dis.</i> 2011;52:153-4. |
| | 日本では 2012 年に海外から帰国した日本人患者から OXA-48 産生肺炎桿菌が初めて分離された。 | Nagano N, Endoh Y, Nagano Y, et al., First report of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Escherichia coli</i> in Japan from a patient returned from Southeast Asia. <i>Jpn J Infect Dis.</i> 2013;66:79-81. |
| | 海外から治療目的で来日したアジア系患者より NDM-1 と OXA-181 を同時に産生する肺炎桿菌等が検出された。 | 国立感染症研究所 IASR 情報 http://www.nih.go.jp/niid/ja/route/dr/1729-idsc/iasr-in/3798-kj4022.html |
| CRE の医療環境以外からの分離 | NDM-1 を産生する腸内細菌科を含む各種の細菌が、ニューデリー市の市街地のたまり水や水道水から分離される。 | Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2011;11:355-62. |
| | ベトナムで川や町中の漏水、たまり水などを調査した結果、NDM-1 産生株が 2 件の漏水サンプルから検出された。 | Isozumi R, Yoshimatsu K, Yamashiro T, et al., <i>bla</i> _{NDM-1} -positive <i>Klebsiella pneumoniae</i> from environment, Vietnam. <i>Emerg Infect Dis.</i> 2012;18:1383-5. |
| | カルバペネマーゼを産生する大腸菌がペット等からも検出される事態の公衆衛生上の問題点について指摘がされた。 | Abraham S, Wong HS, Turnidge J, et al., Carbapenemase-producing bacteria in companion animals: a public health concern on the horizon. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2014 Jan 6. [Epub ahead of print] |
| | ドイツで犬から OXA-48 を産生する肺炎桿菌や大腸菌が検出された。 | Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, et al., Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> in dogs. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2013;68:2802-8. |
| | 中国の成都の病院の排水から KPC-2 を産生する <i>Citrobacter freundii</i> や <i>Enterobacter cloacae</i> が検出された。 | Zhang X, Lü X, Zong Z. Enterobacteriaceae producing the KPC-2 carbapenemase from hospital sewage. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2012;73:204-6. |

| | | | |
|----------------|-----------|---|--|
| | | 病院等の下水、排水などから KPC-2 産生 CRE が検出される。 | Chagas TP, Seki LM, da Silva DM, Asensi MD. Occurrence of KPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains in hospital wastewater. J Hosp Infect. 2011;77:281. Zhang X, Lü X, Zong Z. Enterobacteriaceae producing the KPC-2 carbapenemase from hospital sewage. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73:204-6. Picão RC, Cardoso JP, Campana EH, et al., The route of antimicrobial resistance from the hospital effluent to the environment: focus on the occurrence of KPC-producing <i>Aeromonas</i> spp. and <i>Enterobacteriaceae</i> in sewage. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;76:80-5. |
| d 検査上の問題点 | CRE の検査精度 | NDM-1 や KPC 産生株でも、通常の薬剤感受性検査で必ずしもカルバペネムに対し「耐性：R」と判定されない場合がある。 | Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, et al., Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:1274-8. |
| | | カルバペネマーゼ産生株は、同時に AmpC 型セファロスポリナーゼや CTX-M 型 ESBL など複数のβ-ラクタマーゼを産生する株が多く、薬剤感受性試験結果のみでは、識別が困難な場合が多い。 | Sekizuka T, Matsui M, Yamane K, et al., Complete sequencing of the bla _{NDM-1} -positive IncA/C plasmid from <i>Escherichia coli</i> ST38 isolate suggests a possible origin from plant pathogens. PLoS One. 2011;6:e25334. |
| | | カルバペネムの分解活性を検出するための modified Hodge test で、偽陽性になったり偽陰性となったりする事がある。 | Carvalhoes CG, Picão RC, Nicoletti AG, et al., Cloverleaf test (modified Hodge test) for detecting carbapenemase production in <i>Klebsiella pneumoniae</i> : be aware of false positive results. J Antimicrob Chemother. 2010;65:249-51. Wang P, Chen S, Guo Y, et al., Occurrence of false positive results for the detection of carbapenemases in carbapenemase-negative <i>Escherichia coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolates. PLoS One. 2011;6(10):e26356. |
| e 感染制御上の留意点 | CRE と感染制御 | 米国では長期療養型施設からの転院患者で KPC 産生株の分離頻度や保菌率が高く、感染制御上問題となっている。 | Prabaker K, Lin MY, McNally M, et al., Transfer from high-acuity long-term care facilities is associated with carriage of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> : a multihospital study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33:1193-9. Lin MY, Lyles-Banks RD, Lolans K, et al., The importance of long-term acute care hospitals in the regional epidemiology of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> . Clin Infect Dis. 2013;57:1246-52. |
| | | KPC 産生肺炎桿菌のアウトブレイクの際に、“bundled intervention”の実施により終息に成功した。 | Munoz-Price LS, Hayden MK, Lolans K, et al., Successful control of an outbreak of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing K. pneumoniae at a long-term acute care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:341-7. |
| | | パキスタンなどの NDM-1 産生株流行地域では、入院患者から高頻度に NDM-1 産生株が検出され、外来患者でも 1 割以上の便検査で NDM-1 産生菌が検出される。 | Day KM, Ali S, Mirza IA, Sidjabat HE, et al., Prevalence and molecular characterization of <i>Enterobacteriaceae</i> producing NDM-1 carbapenemase at a military hospital in Pakistan and evaluation of two chromogenic media. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75:187-91. Perry JD, Naqvi SH, Mirza IA, et al., Prevalence of faecal carriage of <i>Enterobacteriaceae</i> with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. J Antimicrob Chemother. 2011;66:2288-94. |

| | | | |
|--------------------|------------|--|---|
| | | <p>薬剤耐性菌の蔓延に対する最も重要な対策は、感染制御、監視、および抗菌薬管理(stewardship)の一層の強化である。</p> <p>医療従事者が海外旅行で CRE を獲得し感染源になる可能性も考慮する必要がある。</p> <p>米国では内視鏡を用いた胆管膵造影を介して NDM-1 産生大腸菌が患者間伝播したため、内視鏡の消毒をガス滅菌に変更することで収束に成功した。</p> <p>KPC-3 産生肺炎桿菌のアウトブレイクに際し、接触予防策の徹底と消毒薬で病室等の床を消毒する事で、終息に成功した。</p> | <p>Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. Clin Infect Dis. 2013 May;56(9):1310-8.</p> <p>Munier E, Bénét T, Nicolle MC, et al., Health care workers travelling abroad: Investigation of carbapenemase-producing enterobacteriaceae infection possibly acquired overseas. Am J Infect Control. 2014;42:85-6.</p> <p>Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the Field: New Delhi metallo-β-lactamase-producing Escherichia coli associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography - Illinois, 2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;62:1051.</p> <p>Robustillo Rodela A, Díaz-Agero Pérez C, Sanchez Sagrado T, et al., Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 Klebsiella pneumoniae in Spain, September 2009 to February 2010: control measures. Euro Surveill. 2012;17. pii: 20086.</p> |
| f 国策としての取り組みと効果 | CRE と行政等施策 | <p>イスラエルでは国としての CRE の封じ込め策の介入が実施され、救急医療施設で 10 万人あたり月 55.5 例を、年 4.8 に減少させる効果を上げた。</p> <p>NDM-1 が広がりつつある欧州各国では、NDM-1 対策に関する”National guidance”に従って対応する事が推奨されている。</p> <p>欧州 CDC では、2013 年に” TECHNICAL REPORT: Carbapenemase-producing bacteria in Europe”を発表し、対策の強化を促している。</p> <p>米国 CDC は、2013 年に、全米の医療現場に対し CRE に対する警告を発出。</p> <p>英国 HPA は、” Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae”を周知、普及させ対策を講じつつある。</p> | <p>Schwaber MJ, Carmeli Y. An Ongoing National Intervention to Contain the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 2014 Jan 6. [Epub ahead of print]</p> <p>Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. Euro Surveill. 2010 Nov 18;15(46). pii: 19716.</p> <p>https://docs.google.com/file/d/0B74FBhCW0aSCYm1QUkFDRiNqQW8/edit?pli=1</p> <p>http://www.cdc.gov/vitalsigns/hai/cre/</p> <p>http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1317140378529</p> <p>http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317140378646</p> |