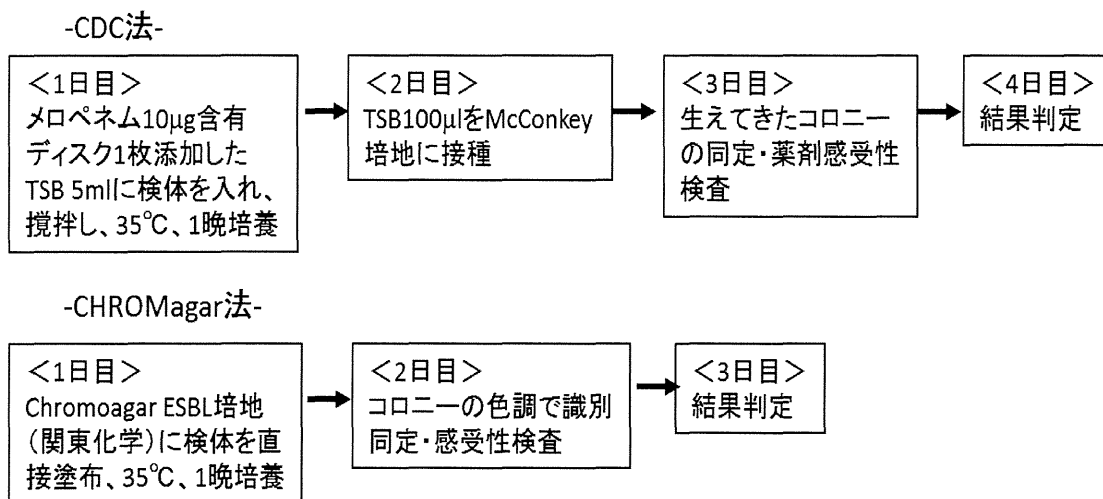


資料 3. 2つの保菌調査方法の比較



	CDC法	CHROMagar法
菌の発育	13株(10件)	22株(13件)
検出されたCRE	3株	4株
検出された耐性菌 (ESBLを含む)	2株(2件)	9株(8件)
コスト	180円	310円
備考	感受性腸内細菌科 の偽陽性多い	耐性ブドウ糖非発酵 菌の偽陽性多い

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
「医療機関における感染制御に関する研究」
分担研究報告書

多剤耐性菌解析支援と「手引き」等のリニューアル

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)

研究要旨:本研究では、A. 地域連携としての医療機関に対するカルバペネム耐性菌等の解析支援、B. 多剤耐性菌の解説資料の作成、C. 「手引」の更新作業の3つのサブテーマについて実施した。サブテーマ A. では、愛知県内の医療機関において外傷患者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詳しい解析を実施したところ、*Acinetobacter soli* であることが確認され、またこの株は、TMB-2 と命名されたメタロ-β-ラクタマーゼを産生している株である事が明らかとなり医療現場への注意喚起のため論文発表を行なった。それに加え、名古屋市内の拠点医療機関で海外帰国患者より分離された多剤耐性アシネトバクターについて解析を行い、*A. baumannii* であり、遺伝型は ST1 である事、OXA-51 の遺伝子の他に OXA-23 の遺伝子を保有している株であることを確認した。また、近隣の大学病院で海外帰国患者より分離された多剤耐性アシネトバクター属菌について解析を行い、本菌も *A. baumannii* であり、遺伝型は ST215 である事、OXA-51 の遺伝子の他に OXA-23 の遺伝子を保有している株である事などを確認し、感染制御の強化を促した。一方、某市立病院で分離された PVL 産生の 2 株の黄色ブドウ球菌について解析支援を行い、MRSA については、*mecA* (+) で MLST 解析では台湾クローンと呼ばれる世界的な CA-MRSA 流行株のひとつである ST59 と判定され、SCC*mec* type は IVa に近い株であった。*mecA* (-) の MSSA については、MLST 解析では ST88 であり、PVL 陽性黄色ブドウ球菌株の院内伝播の阻止に貢献した。サブテーマ B. については、多剤耐性菌に関するデータを収集分析し資料の更新作業を継続中である。サブテーマ C. である、「手引き」の更新は、それに必要な情報の収集と分析等の作業を継続中である。サブテーマ B. と C. については、更新版(案)などが完成次第、ホームページで公開する計画である。

A. 研究目的

近年、カルバペネムを含む複数の抗菌薬に耐性を獲得したアシネトバクター属菌(MDRA)や腸内細菌科の細菌(CRE)が欧米のみならず途上国を含む多くの海外の医療機関で広がり深刻な問題となっている。また、国内でも MDRA のみならず CRE のアウトブレイクが散発的ではあるが最近発生するようになり、その動向が警戒されはじめている。その為、これらの新型多剤耐性菌の医療環境における蔓延を防止する為の感染制御のより一層の強化が重要となっている。そこで、厚生労働省は、MDRA あるいは CRE による感染症患者が発生した場合、感染症法に基づき、2014 年 9 月より全ての事例について届け出を求めている。しかし、この種の新型多剤耐性菌への対策の強化を達成するには、それらを早期に検出し、早い段階で適切

な対策を講じる必要があるが、それには、遺伝子の解析などが必要になる場合も多く、一般の医療機関の細菌検査室における日常的な検査業務の中では実施できないという大きな問題が新たに発生して来た。そこで、本分担研究では、感染制御の強化のための地域連携における新型耐性菌の解析支援を幾つか施行しつつそのありかたや問題点について考察を行った。また、新型多剤耐性菌への対策や対応に必要な文献情報などを収集整理し、ファクトシートの作成や更新作業、さらに「手引き」の更新作業を継続した。

B. 研究方法

1. 地域連携の一環としての解析支援

a. 2013 年に土木工事用の重機による交通外傷の治療のため愛知県の東部地域の基幹病院

に入院した 60 代の男性患者の血液よりカルバペネム耐性を示すアシネトバクター属菌が疑われる菌株が分離されたため、感染制御の観点から、カルバペネム耐性の再確認および、医療関連感染で問題となるいわゆる多剤耐性 *A. baumannii*(MDRA)か否かの判定、さらにカルバペネム耐性機構の解析などについて、支援の要請があった。そこで、遺伝子の詳しい解析などを実施しその結果を英文論文として発表した。

b. 名古屋市内の公的拠点医療機関から、欧州からの帰国者より VRE、多剤耐性アシネトバクターおよびカルバペネム耐性肺炎桿菌が疑われる 3 種類の多剤耐性菌が分離されたので、それらの遺伝子型や耐性機序に関する詳しい解析に関する支援の要請があった。そこで、分担研究者らが最近開発した新しい解析法(発表論文 1)を適用して、分離された多剤耐性アシネトバクターの菌種の同定や遺伝子型、耐性遺伝子の判定などを実施した。

c. 愛知県の近隣の県の大学附属病院より、東南アジア地域から帰国した患者よりカルバペネム耐性アシネトバクターが分離され、同時に入院している別の複数の患者からも同様の耐性株が分離されているため、感染制御上、菌株の詳しい解析が必要となり、解析支援の依頼があった。そこで、分担研究者らが最近開発した新しい解析法(発表論文 1)を適用して、分離された多剤耐性アシネトバクターの菌種の同定や遺伝子型、耐性遺伝子の判定などを実施した。

d. **市立医療機関より、院内感染起因菌が疑われる PVL を産生する 2 株の黄色ブドウ球菌 (1 株目は、肛門周囲膿瘍症例、2 株目は重症肺炎・敗血症合併症例) の詳しい解析支援依頼があったため、*mecA* の検出、MLST 解析、SCC*mec* の型別解析等を実施した。

2. 新型多剤耐性菌に関する資料の整理

CRE や IMP-6 産生株に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、更新を行った。

3. 「手引」の更新作業

医療機関内における感染制御に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、更新作業を継続した。

倫理面への配慮

菌株の解析支援では、個人情報やそれが特定されうる診療情報は用いなかった。CRE 等の新型多剤耐性菌に関する情報整理、および「手引」の更新作業は、公開されている学術情報を収集し、それらの分析と評価により一覧表を作成す

るものであり、文部科学省や厚生労働省が示す、医学研究や疫学研究に関する倫理指針の対象外の研究である。

C. 研究結果

1. 地域連携の一環としての解析支援

a. 2013 年に 60 代の男性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は、16S rRNA と 23S rRNA の間の遺伝子領域の詳しい解析や 16S rRNA の遺伝子の塩基配列解析の結果、*Acinetobacter soli* と同定された。カルバペネム耐性に関与する遺伝子は *bla_{TMB-2}* と判明した。また、本菌からは、ホスホマイシンに高度耐性を付与する *fosK* と新しく命名した遺伝子が検出された。*A. soli* は、血液培養で分離される事が多いことが最近明らかとなりつつあるため、本菌の医療機関内での伝播を防ぐためには、早期検出が重要となる。そこで、早期検出の為に MBL 産生株の早期検出に広く用いられている SMA disk 法を適応したところ、エルタペネムと SMA 含有ディスクの距離を 5-10 mm 程度に維持する事で、良好な結果が得られる事が確認された(発表論文 2)。

b. 名古屋市内の公的拠点病院から分離された VRE、多剤耐性アシネトバクターおよびカルバペネム耐性肺炎桿菌は、それぞれ、*vanB* 陽性 VRE、*A. baumannii* ST1 で OXA-23-like カルバペネマーゼ産生株、さらに、KPC-2 型カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* であることが判明した。なお、*A. baumannii* の ST の判定は、MLST 解析と分担研究者らが新しく開発した解析方法(発表論文 1)を用いて行い、両者の結果が一致することを確認した。

c. 愛知県の近隣の県の大学附属病院で、東南アジア地域から帰国した患者より分離された、カルバペネム耐性アシネトバクターは、*A. baumannii* であり、ST 型は東南アジア地域から報告のある ST215 と判定され、カルバペネム耐性には *bla_{OXA-23}* の遺伝子が関与していると判定された。

なお、上記と同様に、分離された *A. baumannii* 株の ST の判定は、分担研究者らが新しく開発した解析方法(発表論文 1)を用いて行い、国際流行株 1=IC1(ST1)および国際流行株 2=IC2(ST2)以外の遺伝型に属する *A. baumannii* であることが示唆されたため、本来の MLST 解析を実施したところ、ST の判定に用いる 7 つの遺伝子の内、ST2 と 3 つの遺伝子に変異を持つ ST215 であることが確認された。

d. 肛門周囲膿瘍症例から分離された PVL を産生する黄色ブドウ球菌株は *mecA* 陽性で MRSA と判定され、MLST 解析では、ST59、SCC*mec* type は IVa に近いものの *ccrC* 配列は予測サイズより大きいバンドの増幅が得られたため、*ccrC* の DNA 配列に変化があるもしくは *ccrC* が複数存在する株と推察された。ST59 は台湾クローンと呼ばれる世界的な CA-MRSA 流行株のひとつであるが、本解析株は SCC*mec* 配列が type V ではなく type IVa と考えられた。

一方、重症肺炎・敗血症合併症例由来株は、*mecA* (-)であり SCC*mec* 領域は PCR で増幅されなかつたため、最終的に MSSA と判定された。しかし、MLST 解析では ST88 と判定された。ST88 は PVL 陽性 CA-MRSA および MSSA が中国から報告されている。本解析株はこれと類似の PVL 陽性 CA-MSSA と考えられた。

2. 新型多剤耐性菌に関する資料の整理

CRE や IMP-6 産生株に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、若干の情報を追加して、更新を行った。

3. 「手引」の更新作業

医療機関内における感染制御に関する学術論文等の情報を収集し、その整理と分析、評価を行い、更新作業を継続している。しかし、情報の分析、評価および整理に予想以上の手間と時間がかかっているため、改定案が完成次第、ホームページで公開する計画である。

D. 考 察

1. 新型多剤耐性菌の早期検出の為には感染防止対策加算の活用が重要

MDRP や CRE による感染症患者が発生した場合、全症例を届け出る事が 2014 年 9 月から感染症法で義務付けられた。しかし、大学附属病院や一部の拠点医療機関であっても、MDRA や CRE などの新型多剤耐性菌の詳しい解析を自施設で実施できないという実態がある。その理由の 1 つは、これらの新型多剤耐性菌の遺伝型の判定や耐性遺伝子の検出および型別などの詳しい解析は、健康保険で実施できず、もし実施した場合は、病院または患者がその解析経費を負担しなければならないということである。つまり、通常の医療機関の細菌検査室等では、拠点医療機関であっても新型多剤耐性菌を対象とした PCR や PFGE、MLST などの解析を実施する為の装置や試薬が常備されておらず、MDRA や CRE による感染症患者について法律で全数、届け出が求められているにもかかわらず、それらを確認する為に必要な検査や解析が

現場で実施できないという現実がある。この問題を解決する為には、感染防止対策加算として各医療機関に給付されている経費の一部を、感染制御上問題となる新型多剤耐性菌の詳細な解析に用いる事が促進されるように、あらためて行政的に周知徹底することが必要と思われる。

2. 海外で医療処置を受けて帰国した患者について特に留意することが重要

KPC 型や NDM 型、OXA-48 型などのカルバペネマーゼ産生株の報告が、最近、国内でも散見されるようになった。それらの多くは海外からの帰国者や訪問者からの分離であり、事実、2014 年に名古屋市内の拠点医療機関で VRE や KPC-2 産生肺炎桿菌それに MDRA の 3 種類の多剤耐性菌が分離された患者は、欧州で病気を発症し現地の医療機関で治療を受けて帰国した患者であった。また、患者が医療処置を受けた国では、KPC-2 産生肺炎桿菌が endemic な状態にあり、そこでこの多剤耐性菌が感染したことが考えられる。一方、愛知県の近隣の県の大学附属病院で MDRA が分離された患者は、MDRA が蔓延しているアジア地域の国々を巡る旅行中に発症し現地で医療的処置を受けて帰国した患者であった。また、この患者から分離された ST215 型の *A. baumannii* は、東南アジア地域で既に登録されている株であることから、この患者が東南アジア地域で医療処置を受けた際に感染したものと推察される。このように、海外で医療処置を受けて帰国した患者は、新型多剤耐性菌による感染症を発症したり、また無症状であってもそれらの新型多剤耐性菌を保菌しているリスクが高いため、診療、特に入院治療を行う際には、海外渡航歴や海外での診療歴の有無について十分に問診し、数ヶ月以内に海外渡航歴を有する患者に対しては新型多剤耐性菌を検出する為に必要な検査を初診時に確実にを行う事が重要と考えられる。これにより MDRA や CRE が国内の医療機関内に侵入したり蔓延する事態をある程度未然に防止する事が可能になると考えられる。

また、海外からの帰国（訪問）患者について検査を実施した場合には、結果が出るまでは、「保菌者」とみなして個室管理を伴う接触予防策の徹底を考慮することが感染制御上重要と考えられる。

3. 国内では IMP 型 MBL を産生する CRE に対する監視と対策がより重要

MDRA や CRE については、海外からの持ち込み事例が散発的に報告されているが、国内で

以前から分離されている IMP 型メタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)を産生する株が、海外で問題となっている KPC 型や NDM 型、OXA-48 型などのカルバペネマーゼより高頻度に検出されている現実がある。事実、国内では、既に IMP-6 型 MBL を産生する CRE については、2013 年から 2014 年にかけて関西地区の公的中核医療機関で 100 名以上の患者が関連する大規模なアウトブレイクが発生している。また、2015 年の 2 月には九州地区の大学附属病院の NICU で CRE のアウトブレイクが発生している。したがって国内の医療現場では、特に IMP 型 MBL を産生する CRE の院内伝播に対し、海外以上に注意を払う必要があると考えられる。

4. 海外で問題となっている新型多剤耐性菌に関する情報の収集分析と提供の重要性

VRE や MRSA、MDRP などに加え MDRA や CRE などの新型多剤耐性菌が海外で大きな問題となっているが、後者の新型多剤耐性菌は国内では未だ稀な状態が維持されている。この事実は、国内での新型多剤耐性菌に対する経験事例が少なく、多くの医療機関では、ICT のメンバーや感染症の専門家であっても CRE や MDRA などについて不案内な人が多いということを示している。したがって、これらの新型多剤耐性菌が国内の医療機関にいったん侵入した場合、気がつかれずに広がり大きなアウトブレイクに発展する危険性が高い。そこで、国内では未だ稀な CRE などの新型多剤耐性菌に関する情報を収集し分析・評価し、国内の医療機関に分かり易く提供する活動が特に重要となっており、国立感染症研究所および感染症関連学会におけるそのような活動のさらなる強化が求められている。

5. 自治体における新型多剤耐性菌解析機能の強化の重要性

2014 年 9 月より感染症法に基づき CRE や MDRA などの感染症患者について全数届け出が求められる事になったことは周知されている。しかし、我々が実施した一連の新型多剤耐性菌の解析支援の中で、自治体によっては新型多剤耐性菌の解析体制が十分に整っていないところがある事例に遭遇した。特に、複数の患者から MDRA や CRE が検出されるなど院内伝播やアウトブレイクの発生が疑われる場合に、自治体には、感染症法に基づいて新型多剤耐性菌の分子疫学解析などを「行政検査」として実施する必要性が生じる局面が発生する。しかし、現時点では少なくない自治体において、MDRA や CRE などの新型多剤耐性菌に関する検査、

解析体制は整備中であり、感染症法の適切な運用のためにも、地方衛生研究所等の行政試験研究機関における新型多剤耐性菌の検査体制の構築・整備を急ぐ必要がある。

E. 結論

1. 国内の入院患者より TMB-2 を産生するカルバペネム耐性 *Acinetobacter soli* が分離され、感染制御上、国内外の医療現場に注意喚起が必要と考え、英文論文として報告した。
2. 国内の 2 つの拠点医療機関において海外帰国患者よりカルバペネム耐性を獲得した *Acinetobacter* 属菌等が分離され、解析支援の要請があったため詳しい解析を実施した。その結果、2 つの医療機関から分離されたアシネトバクター属菌はいずれも *A. baumannii* と同定され、ともに OXA-51-like の遺伝子に加え OXA-23-like カルバペネマーゼの遺伝子を保有していた。しかし、一方は国際流行クローン 1 (IC 1= Pasteur ST1) で他方は ST215 であり、それは、国際流行クローン 2 (IC2=Pasteur ST2) と 3 アリル異なる遺伝型の株であった。
3. 重篤な感染症を引き起こす危険性が高い PVL を産生する黄色ブドウ球菌の 2 株について解析を行なった結果、一株は MRSA、他方は MSSA と判定されたが、いずれも海外でも問題視されている株であり、今後の動向に注意する必要がある。
4. 新型多剤耐性菌に関する情報収集と分析評価および「手引」の更新作業を継続している。

F. 健康危険情報

- ・海外の医療現場で警戒されている多剤耐性アシネトバクター(MDRA)が、東海地区の 2 つの医療機関で新たに海外帰国患者から検出された。両医療機関では、MDRA が入院後数日以内に複数の患者に伝播しアウトブレイクが発生したが、院内伝播を阻止し終息させる為に多大の労力と経費を要した。
- ・欧州の医療機関で処置を受け帰国した患者より多剤耐性アシネトバクター-ST1 とともに KPC-2 を産生する多剤耐性肺炎桿菌 (CRE) が検出された。
- ・*Acinetobacter* 属菌の中で最近 *A. soli* は血液培養で検出される頻度が高いことが注目されているが、今回の解析支援の過程で、TMB-2 型カルバペネマーゼを産生するカルバペネム耐性 *A. soli* が外傷患者の血液から分離されたため、英文論文として国内外の医療現場に注意喚起を

行なった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki M, Hosoba E, Matsui M, Arakawa Y. New PCR-based open reading frame typing method for easy, rapid, and reliable identification of *Acinetobacter baumannii* international epidemic clones without performing multilocus sequence typing. J Clin Microbiol. 2014;52:2925-32.
- 2) Kitanaka H, Sasano M, Yokoyama S, Suzuki M, Jin W, Inayoshi M, Hori M, Wachino J, Kimura K, Yamada K, Arakawa Y. Invasive infection caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter soli*, Japan. Emerg Infect Dis. 2014;20:1574-6.

2. 学会発表

特記すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)

1) CRE(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*)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*) が主であるが、大腸菌 (*Escherichia coli*) がそれに続く。しかし、近年その他の菌種のCREも増加しつつある。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、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はそれを保菌する患者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、一方、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、海外からの帰国患者等から散発的にしか分離されておらず、現時点では、欧米や途上国などとはかなり様相が異なっている。

(3) リスク評価とその対策

CREによる感染症は治療が困難となりbacteremiaを引き起こすと最大で半数が死亡するため、その広がりが国際的に警戒されている。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。また、2014年の9月には、薬剤耐性菌に対する総合的な戦略を講じることを指示した大統領令が発生されている。一方、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。さらに、英国ではキャメロン首相が2014年7月に薬剤耐性菌問題を克服するためのグローバルアクションを提起している。なお、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、一定の成功をおさめている。わが国では、厚生労働省が2010年に、都道府県の衛生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が分離されたり、2014年には中部地域の拠点医療機関で欧州からの帰国患者からKPC型カルバペネマーゼを産生する肺炎桿菌が分離されたため、CREの国内への侵入に関する注意情報がIASRに掲載され、国立感染症研究所のHPを通じて注意喚起が行なわれている。また、2014年9月よりCRE感染症患者と診断された症例については、感染症法で指定する5類感染症の全数報告疾患として、全ての医療機関に保健所を通じて厚生労働省への報告が義務づけられる事となった。

(医療機関等における学習会などの資料としては、ご自由にご利用下さい) 作成者 名古屋大学大学院医学系研究科 荒川宜親
平成25-27年度 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(商用目的での無断転載等はご遠慮下さい。) 「医療機関における感染制御に関する研究」班(研究代表者 八木哲也)により作成

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	①CRE 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。 CRE は、 <i>K. pneumoniae</i> や <i>E. coli</i> 以外にも、 <i>K. oxytoca</i> や <i>Serratia marcescens</i> , <i>Enterobacter</i> 属菌などの他の腸内細菌科の菌種でも報告されている。 KPC 型カルバペネマーゼ産生株が多い米国では CRE(carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>)と呼ばれる事が多いが、KPC 型とともにカルバペネム分解活性が低い NDM 型、OXA-48 など様々なカルバペネマーゼを産生する株が混在して流行している欧州地域では、薬剤感受性検査で必ずしもカルバペネム耐性を示さない株も混在するため、CPE(carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i>)と呼ばれる事も多い。	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. Giani T, Pini B, et al., Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. <i>Euro Surveill.</i> 2013;18. pii: 20489. Pollett S, Miller S, Hindler J, Uslan D, Carvalho M, Humphries RM. Phenotypic and molecular characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a health care system in Los Angeles, California, from 2011 to 2013. <i>J Clin Microbiol.</i> 2014;52:4003-9. Vergara-López S, Domínguez MC, Conejo MC, Pascual Á, Rodríguez-Baño J. Lessons from an outbreak of metallo-β-lactamase-producing <i>Klebsiella oxytoca</i> in an intensive care unit: the importance of time at risk and combination therapy. <i>J Hosp Infect.</i> 2015;89:123-31. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> . <i>Emerg Infect Dis.</i> 2011;17:1791-8. Bilavsky E, Schwaber MJ, Carmeli Y. How to stem the tide of carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> ?: proactive versus reactive strategies. <i>Curr Opin Infect Dis.</i> 2010;23:327-31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep.</i> 2009;58:256-60.
	②CRE 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-β-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. 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. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae. <i>Semin Respir Crit Care Med.</i> 2015;36:74-84. Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. <i>Drug</i>

(医療機関等における学習会などの資料としては、ご自由にご利用下さい) 作成者 名古屋大学大学院医学系研究科 荒川宜親
平成 25-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(商用目的での無断転載等のご遠慮下さい。) 「医療機関における感染制御に関する研究」班(研究代表者 八木哲也)により作成

		<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>CRE は、カルバペネム系やセフェム系以外の抗菌薬に耐性を付与する他の薬剤耐性遺伝子を複数同時に獲得している事が多い。</p>	<p>Resist Updat. 2012;15:133-48.</p> <p>Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, et al., Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>: a clinical perspective. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10:1393-404.</p> <p>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. Infection. 2013 Nov 12. [Epub ahead of print]</p> <p>米国CDCによる警告 http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/</p> <p>van der Bij AK, Pitout JD. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother. 2012;67:2090-100.</p> <p>Quiles MG, Rocchetti TT, Fehlberg LC, Kusano EJ, Chebabo A, Pereira RM, Gales AC, Pignatari AC. Unusual association of NDM-1 with KPC-2 and armA among Brazilian Enterobacteriaceae isolates. Braz J Med Biol Res. 2015;48:174-7.</p> <p>Li G, Zhang Y, Bi D, Shen P, Ai F, Liu H, Tian Y, Ma Y, Wang B, Rajakumar K, Ou HY, Jiang X. First report of a clinical, multidrug-resistant Enterobacteriaceae isolate coharboring fosfomycin resistance gene <i>fosA3</i> and carbapenemase gene <i>bla_{KPC-2}</i> on the same transposon, Tn1721. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:338-43.</p>
c 疫 学	③カルバペネマーゼの分子構造的型別や種類	<p>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。</p> <p>また、GES-4 や GES-5 もカルバペネマーゼ活性を有する。</p>	<p>Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! Trends Mol Med. 2012;18:263-72.</p> <p>Smith CA, Frase H, Toth M, et al., Structural basis for progression toward the carbapenemase activity in the GES family of β-lactamases. J Am Chem Soc. 2012;134:19512-5.</p>
	④CRE の遺伝的系統	<p>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。</p>	<p>Giakkoupi P, Papagiannitsis CC, Miriagou V, et al., An update of the evolving epidemic of <i>bla_{KPC-2}</i>-carrying <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Greece (2009-10). J Antimicrob Chemother. 2011;66:1510-3.</p> <p>Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, et al., Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Greece involving an ST11 clone. J Antimicrob Chemother. 2013;68:84-8.</p> <p>Giske CG, Fröding I, Hasan CM, et al., Diverse sequence types of <i>Klebsiella pneumoniae</i> contribute to the dissemination of <i>bla_{NDM-1}</i> in India, Sweden, and the United Kingdom. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2735-8.</p>
	⑤CRE の検出概況	<p>VIM 型 MBL 産生 CRE は、主に欧州を中心に広がっている。</p>	<p>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_{VIM-1}</i> metallo-β-lactamase gene. J Clin Microbiol. 2005;43:5344-7.</p>

		<p>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.</p> <p>Villa J, Viedma E, Brañas P, Orellana MA, Otero JR, Chaves F. Multiclonal spread of VIM-1-producing <i>Enterobacter cloacae</i> isolates associated with In624 and In488 integrons located in an IncHI2 plasmid. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2014;43:451-5.</p>
	IMP 型産生 CRE は主にアジアを中心に広がっている。	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Chen LR, Zhou HW, Cai JC, Zhang R, Chen GX. Detection of plasmid-mediated IMP-1 metallo-beta-lactamase and quinolone resistance determinants in an ertapenem-resistant <i>Enterobacter cloacae</i> isolate. <i>J Zhejiang Univ Sci B.</i> 2009;10:348-54.</p> <p>Kim SY, Shin J, Shin SY, Ko KS. Characteristics of carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> isolates from Korea. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2013;76:486-90.</p>
⑥欧米における CRE の検出状況	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 <i>Enterobacteriaceae</i> in France, 2004 to 2011. <i>Euro Surveill.</i> 2011;16. pii: 19880.
	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 <i>Enterobacteriaceae</i> 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。	<p>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.</p> <p>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.</p>
	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;76:356-60.
	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。	<p>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.</p> <p>Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, et al., Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing <i>Klebsiella</i></p>

(医療機関等における学習会などの資料としては、ご自由にご利用下さい) 作成者 名古屋大学大学院医学系研究科 荒川宜親
平成 25-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(商用目的での無断転載等のご遠慮下さい。) 「医療機関における感染制御に関する研究」班(研究代表者 八木哲也)により作成

		<i>pneumoniae</i> in Greece involving an ST11 clone. J Antimicrob Chemother. 2013;68:84-8.
⑦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. CMAJ. 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され始めた。	Cai JC, Zhou HW, Zhang R, Chen GX. Emergence of <i>Serratia marcescens</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , and <i>Escherichia coli</i> Isolates possessing the plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC-2 in intensive care units of a Chinese hospital. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:2014-8.
		Wei ZQ, Du XX, Yu YS, et al., Plasmid-mediated KPC-2 in a <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolate from China. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:763-5.
		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. J Antimicrob Chemother. 2007;59:574-6.
	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. Diagn Microbiol Infect Dis. 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. J Microbiol Immunol Infect. 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. J Med Microbiol. 2013;62:1338-42.
	中国の南昌の教育病院では、NDM-1-, KPC-2-, VIM-2- および IMP-4 を産生する <i>Klebsiella pneumoniae</i> が検出されている。	Liu Y, Wan LG, Deng Q, Cao XW, Yu Y, Xu QF. First description of NDM-1-, KPC-2-, VIM-2- and IMP-4-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> strains in a single Chinese teaching hospital. Epidemiol Infect. 2015;143:376-84.
⑧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. Clin Infect Dis. 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. Jpn J Infect Dis. 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
	インドで治療を受け帰国した患者より OXA-181 型カルバペネマーゼ産生 <i>K. pneumoniae</i> が検出された。	Kayama S, Koba Y, Shigemoto N, Kuwahara R, Kakuham T, Kimura K, Hisatsune J, Onodera M, Yokozaki M, Ohge H, Sugai M. Imipenem-susceptible, meropenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> producing OXA-181 in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:1379-80.

(医療機関等における学習会などの資料としては、ご自由にご利用下さい) 作成者 名古屋大学大学院医学系研究科 荒川宜親
平成 25-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(商用目的での無断転載等のご遠慮下さい。) 「医療機関における感染制御に関する研究」班(研究代表者 八木哲也)により作成

		関西地区の拠点医療機関でCREの大規模なアウトブレイクが発生した。	国立感染症研究所 IASR 情報 http://www.nih.go.jp/niid/ja/drbr-m/drbr-iasrs/5213-pr4182.html
		九州地区の大学附属病院のNICUでCREのアウトブレイクが発生した。	http://www.yomiuri.co.jp/national/20150225-OYT1T50121.html
	⑨CRE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., bla _{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等産生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. <i>J Hosp Infect.</i> 2011;77:281.
			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.
			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. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2013;76:80-5.
d 検査上の 問題点	⑩CRE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. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 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. <i>PLoS One.</i> 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例がある。	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. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 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. <i>PLoS One.</i> 2011;6(10):e26356.

(医療機関等における学習会などの資料としては、ご自由にご利用下さい) 作成者 名古屋大学大学院医学系研究科 荒川宜親
平成25-27年度厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(商用目的での無断転載等はご遠慮下さい。) 「医療機関における感染制御に関する研究」班(研究代表者 八木哲也)により作成

		カルバペネマーゼ産生株の保菌検査には、通常の便培養より直腸スワブ検査や、阻害剤を用いた disk 検査が有用である。	Lerner A, Romano J, Chmelnitsky I, et al., Rectal swabs are suitable for quantifying the carriage load of KPC-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:1474-9. Pournaras S, Zarkotou O, Poulou A, et al., A combined disk test for direct differentiation of carbapenemase-producing enterobacteriaceae in surveillance rectal swabs. J Clin Microbiol. 2013;51:2986-90.
		カルバNP テストでは、偽陽性になる事例は無いが、OXA-48 やGES-5などを産生する株の検出ができない場合がある。	Osterblad M, Hakanen AJ, Jalava J. Evaluation of the Carba NP test for carbapenemase detection. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:7553-6. Tijet N, Boyd D, Patel SN, Mulvey MR, Melano RG. Evaluation of the Carba NP test for rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:4578-80.
		国内では、IMP-6 や IMP-34 など、イミペネムの分解活性が低い MBL を産生する株がしばしば分離されているが、それらは薬剤感受性検査でイミペネムに感性 (S) と判定されるため、日常検査で見落とされる危険性がある。	Yano H, Kuga A, Okamoto R, et al., Plasmid-encoded metallo-beta-lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:1343-8. Shigemoto N, Kuwahara R, Kayama S, et al., Emergence in Japan of an imipenem-susceptible, meropenem-resistant Klebsiella pneumoniae carrying blaIMP-6. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;72:109-12. Yano H, Ogawa M, Endo S, Kakuta R, et al., High frequency of IMP-6 among clinical isolates of metallo-beta-lactamase-producing Escherichia coli in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:4554-5. Shigemoto N, Kayama S, Kuwahara R, et al., A novel metallo-beta-lactamase, IMP-34, in Klebsiella isolates with decreased resistance to imipenem. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;76:119-21.
		カルバペネム耐性遺伝子は、伝達性プラスミドやそれに組み込まれた転位因子により媒介されている事が多いため、K. pneumoniae や E. coli 以外の腸内細菌科の菌種にも伝達拡散する。	Luo Y, Yang J, Ye L, Guo L, Zhao Q, Chen R, Chen Y, Han X, Zhao J, Tian S, Han L. Characterization of KPC-2-producing Escherichia coli, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, and Klebsiella oxytoca isolates from a Chinese Hospital. Microb Drug Resist. 2014;20:264-9.
e 感 染 制 御 上 の 留 意 点	①CRE 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 Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: 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 Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. 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 Klebsiella pneumoniae 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	Day KM, Ali S, Mirza IA, Sidjabat HE, et al., Prevalence and molecular characterization of Enterobacteriaceae producing NDM-1 carbapenemase at a military hospital in

(医療機関等における学習会などの資料としては、ご自由にご利用下さい) 作成者 名古屋大学大学院医学系研究科 荒川宜親
平成 25-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(商用目的での無断転載等のご遠慮下さい。) 「医療機関における感染制御に関する研究」班(研究代表者 八木哲也)により作成

		上の便検査で NDM-1 産生菌が検出される。	Pakistan and evaluation of two chromogenic media. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 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. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2011;66:2288-94.
		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。	Molton JS, Tambyah PA, Ang BS, Ling ML, Fisher DA. The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. <i>Clin Infect Dis.</i> 2013;56:1310-8.
		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。	Munier E, Bénet T, Nicolle MC, et al., Health care workers travelling abroad: Investigation of carbapenemase-producing enterobacteriaceae infection possibly acquired overseas. <i>Am J Infect Control.</i> 2014;42:85-6.
		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。	Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the Field: New Delhi metallo-β-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography - Illinois, 2013. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep.</i> 2014;62:1051.
		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。	Robustillo Rodela A, Diaz-Agero Pérez C, Sanchez Sagrado T, et al., Emergence and outbreak of carbapenemase-producing KPC-3 <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Spain, September 2009 to February 2010: control measures. <i>Euro Surveill.</i> 2012;17. pii: 20086.
		疫学的な接触者の監視培養 (ring surveillance)が CRE の無症候保菌者の検出を促進し、早期の個室管理やコホーティング対応に有用であった。	Fitzpatrick M1, Zembower T, Malczynski M, et al., Outcomes of an enhanced surveillance program for carbapenem-resistant enterobacteriaceae. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2014;35:419-22.
		KPC-2 産生 <i>K. pneumoniae</i> の大規模なアウトブレイク発生時には、便の PCR スクリーニングが CRE 保菌者の早期検出に有効な場合もある。	Ducombe T, Fauchoux S, Helbig U, Kaisers UX, König B, Knaust A, Lübbert C, Möller I, Rodloff AC, Schweickert B, Eckmanns T. Large hospital outbreak of KPC-2-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> : investigating mortality and the impact of screening for KPC-2 with polymerase chain reaction. <i>J Hosp Infect.</i> 2015;89:179-85.
		カルバペネマーゼを産生しない CRE の分離頻度が低い医療機関では、積極的なサーベイランスをすること無く、接触予防策を徹底することにより、CRE の伝播を阻止する事が可能であった。	Kim NH, Han WD, Song KH, Seo HK, Shin MJ, Kim TS, Park KU, Ahn S, Yoo JS, Kim ES, Kim HB. Successful containment of carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> by strict contact precautions without active surveillance. <i>Am J Infect Control.</i> 2014;42:1270-3.
f 国策としての取り組みと	⑫CRE と行政等施策	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。	Schwaber MJ, Carmeli Y. An Ongoing National Intervention to Contain the Spread of Carbapenem-Resistant <i>Enterobacteriaceae</i> . <i>Clin Infect Dis.</i> 2014 Jan 6. [Epub ahead of print]
		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。	Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing <i>Enterobacteriaceae</i> : emergence and response in Europe. <i>Euro Surveill.</i> 2010 Nov 18;15(46). pii: 19716.
		欧州 CDC では、2013 年に "TECHNICAL REPORT: Carbapenemase-producing bacteria in Europe"を公表し、対策の強化を促している。	https://docs.google.com/file/d/0B74FBhCW0aSCYm1QUkFDRjNqQW8/edit?pli=1
		米国 CDC は、2013 年に、全米の医療現場に対し CRE に対する警告を发出。	http://www.cdc.gov/vitalsigns/hai/cre/

(医療機関等における学習会などの資料としては、ご自由にご利用下さい) 作成者 名古屋大学大学院医学系研究科 荒川宜親
平成 25-27 年度 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(商用目的での無断転載等のご遠慮下さい。) 「医療機関における感染制御に関する研究」班(研究代表者 八木哲也)により作成

効果	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。	http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1317140378529 http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317140378646
	英国キャメロン首相は、薬剤耐性菌に対する総合的対策を緊急に講じる事が必要との見解を発表した。	https://www.gov.uk/government/news/primeminister-warns-of-global-threat-of-antibiotic-resistance
	米国オバマ大統領は、大統領令を発して多剤耐性菌に対する総合的な戦略を講じる事を指示した。	http://globalhealth.org/new-white-house-strategy-combating-antibiotic-resistant-bacteria/ http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/executive-order-combating-antibiotic-resistant-bacteria
g その他	CRE による血流感染症の治療には、早期のコリスチンをベースにした化学療法の開始の有効性が期待されるが、7日目の細菌学のおよび臨床的な応答が、予後を見出す上で主要な要素となる。便のスクリーニングは CRE の早期検出に有用である。	Balkan I, Aygün G, Aydın S, Mutcalı S, Kara Z, Kuşkuç M, Midilli K, Şemen V, Aras S, Yemişen M, Mete B, Özaras R, Saltoğlu N, Tabak F, Öztürk R. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival. Int J Infect Dis. 2014;26:51-6.
	血液の悪性疾患を治療するユニットでは、多剤耐性菌に対して特に注意と適切な対応が重要となってきた。	Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. Lancet Oncol. 2014;15:e606-19.

用語の解説

◆「腸内細菌科」とは

英語では、family *Enterobacteriaceae* と表記される学術的な用語である。

菌種としては、腸内常在性のグラム陰性桿菌である大腸菌(*Escherichia coli*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter* 属菌、*Citrobacter* 属菌、*Serratia* 属菌、*Proteus* 属菌、*Morganella* 属菌、*Providencia* 属菌などとともに、ヒト腸管非常在性で病原性の強い、病原性大腸菌、赤痢菌 (*Shigella* spp.)、*Salmonella* 属菌、*Yersinia* 属菌などが含まれる。

◆「腸内細菌」とは

英語では、*enteric bacteria* などと表記される。

腸内細菌は、ヒトの腸管内（糞便中）より通常分離される菌種の総称であり「腸内細菌叢」を構成する細菌等である。菌種としては、「腸内細菌科」に属する前述の菌種に加え、グラム陽性菌である腸球菌 (*Enterococcus* 属)、乳酸菌、*Clostridium* 属、さらに真菌である酵母などが含まれ、腸管常在性の細菌や真菌を総称した一般用語である。

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
「医療機関における感染制御に関する研究」
分担研究報告書

医療施設における多剤耐性菌対策の現状

研究分担者 中澤 靖 (東京慈恵会医科大学講師)

研究要旨

我が国において近年は CRE (カルバペネム耐性腸内細菌) 等のアウトブレイクの報道が散見される。感染対策加算によって感染対策は強化されつつあるが、未だ不十分な状況もある。更に国として現場の感染対策の実践をサポートする指針の提示や人材育成が求められる。

A. 研究目的

我が国の大病院における多剤耐性菌対策の現状を把握し、その問題点を調査すると共に、それらに役立つ資料集の作成を行う。特に耐性菌全般に共通した対策 (基本的感染対策、抗菌薬管理、環境消毒、感染管理マネジメント) に焦点を絞りまとめる。

B. 研究方法

耐性菌全般に共通した対策に関して全国の臨床研修指定病院に対し「医療施設の多剤耐性菌対策の現状アンケート調査」を実施した。平成 26 年 6～7 月にかけて全国の臨床研修指定病院 (750 施設) にアンケートを送付し、369 施設 (49.2%) より回答を得た。3 病院は病床数が記載されておらず解析から除外した。残りの 366 施設の内、300 床以上の病院は 289 施設 (79.0%)、300 床以下は 77 施設 (21.0%) であった。感染対策防止加算 1 取得施設は 302 施設 (82.5%)、加算 2 取得施設は 61 施設 (16.7%) である。

倫理面への配慮

アンケート調査については東京慈恵会医科大学倫理委員会の許可を得て実施した。

C. 研究結果

「医療施設の多剤耐性菌対策の現状アンケート調査」の結果を解析した。

① 感染制御チームの構成

平成 25 年度の各施設の感染制御チームの構成人数について質問した。366 施設の内、専従または専任 ICD が配置されているのは 300 床以上 214 施設 (74.0%) 300 床以下 47 施設 (61.0%) であった。専従 ICN が配置されていたのは 300 床以上 267 施設 (92.4%)、300 床以下 47 施設 (61.0%) であった。専従または専任検査技師が配置されているのは 300 床以上 227 施設 (78.5%) 300 床以下 51 施設 (66.2%) であった。専従または専任薬剤師が配置されているのは 300 床以上 233 施設 (80.6%) 300 床以下 52 施設 (67.5%) であった。

② 手指衛生の現状

専従 ICN の配置が感染対策に及ぼす影響を分析するため、専従 ICN を配置している施設 (312 施設) と配置していない施設 (54 施設) を比較したところ、手指衛生に関する直接観察法の実施、ICT による現場での感染対策の実技教育、ICT による委託業者への教育はいずれも ICN を専従で配置している施設がより実施頻度が高かった。

平成 25 年度の各施設の病棟アルコール性手指消毒剤消費量 (以下 AHR 消費量) のデータを質問したところ 248 の施設が回答した。300 床以上 (200 施設) では中央値 6.2ml/患者日、75 パーセントイルで 10.0ml/患者日、300 床以下 (48 施設) では中央値 5.0ml/患者日であった。

部署別 AHR 消費量は、ICU (回答 152 施設) においては中央値 24.7 ml/患者日、NICU (回答 76 施設) では 30.0 ml/患者日、救命救急 (回答 61 施設) では 17.5 ml/患者日であった。

③ CRE の検出状況の把握と隔離について

近年問題となっている CRE (カルバペネム耐性腸内細菌) について質問した。平成 25 年度で CRE の検出状況について ICT で把握していると答えたのは 300 床以上で 212 施設 (73.4%)、300 床以下で 43 施設 (55.8%) であった。また CRE を隔離対象としているかという質問に対し、隔離対象ではない、または決まっていない、および不明と答えた施設は、全体で 152 施設 (41.5%) であった。

④ 抗菌薬管理の状況

平成 25 年度に抗菌薬のガイドラインを作成済みかどうか質問した。全体の内 324 施設 (88.5%) が作成済みと答えている。また平成 25 年度抗菌薬使用量調査をしたか質問したと

ころ、全体の内 341 施設 (93.1%) が調査したと答えている。更に、平成 25 年度にアンチバイオグラムを提示し周知しているかどうか質問したところ、275 施設 (75.1%) の施設が作成周知していると答えた。

D. 考察

感染制御チームの人的配置状況は改善されてきている事が示唆される。特に 300 床以上においては 90%以上に ICN が専従として配置されていた。おそらく診療報酬の感染対策防止加算 1 の算定要件に人的な配置の要件が含まれているところが大きいと思われる。専従 ICN の存在は施設における感染対策教育の向上に役立っている事も確認された。今後も感染制御チームの人的配置が継続されるような施策が必要である。

感染対策上最も基本的な感染対策の手技である手指衛生について、すべての施設ではなかったものの多数の施設から AHR 消費量のデータが提供された。AHR 消費量には入院患者の患者背景や 1 回使用標準量などの差はあるので、解釈には注意が必要である。しかし 15ml/患者日を超えると MRSA の伝搬が半分になったと言う報告がある¹⁾。我が国では 75 パーセントイルの施設は 15ml/患者日の消費量に達していない。またドイツの同様な AHR 消費量のサーベイランス²⁾では、中央値は内科系病棟で 19ml/患者日、内科系 ICU での AHR 消費量は 76ml/患者日である。我が国のデータはドイツの 3 分の 1 程度である。これらを見ると我が国の AHR 消費量は少ないことが示唆される。

本来手指衛生は AHR 消費量のみならず、適切なタイミングでできているか直接観察法等を併用してチェックする必要がある。現状

直接観察法は手指衛生遵守率の国際的にスタンダードな調査方法であるが、我が国で専従 ICN が配置されている施設で直接観察法による手指衛生の調査を実施している施設はわずか 19.8%であった。このことから我が国における手指衛生の管理水準はまだ低い可能性がある。

ところで今回のアンケートでは近年問題となっている CRE の対策についても質問している。結果からは 40%近い施設でその対応が定められていない状況があった。CRE については平成 26 年に大阪で集団発生の事例があり³、それ以後国としても注意喚起している状況にある。このような行政の率先したリーダーシップにより、今後は各施設でも CRE に対する認知が進む事が期待される。

CRE は従来 of 感受性検査では見逃してしまう株があること、複数の耐性機序が含まれており一部の耐性遺伝子はプラスミド伝播する事も知られている。更に便中に保菌されることから検査されずに潜在的に保菌されるケースが多い。このように CRE は臨床現場にとって難しい耐性菌である。発生時の対応を含めたわかりやすいツールキットが提供される必要があると考えられた。

耐性菌の発生防止として抗菌薬の不適切な使用の防止も一つの大きな柱である。今回の調査では抗菌薬管理の初歩的な事項についてはほとんどの施設で実施されつつあることが確認された。

しかし我が国においては抗菌薬の届出制をすることがすなわち抗菌薬管理のような現状がある。しかしむしろ加算の要件の後半の部分、すなわち「投与量、投与期間の把握を行ない、臨床上問題となると判断した場合には、投与方法の適正化をはかる」と言う部分が重

要である。これらに呼応する手法、例えば抗菌薬ラウンドにおけるフィードバックの手法、処方時または投与後の相談(許可)システム、適切な血液培養検査の実施状況のモニタリングなどが検討されるべきであるし、国際的基準に合わせた周術期抗菌薬の投与方法もまとめられるべきである。国としてこれらを含んだ内容の抗菌薬管理についての指針を作成する時期に来ている。

同時に適正な抗菌薬使用を現場で推進する人材の育成も併せて必要である。必ずしも感染症専門医の確保はできないので、感染制御に関わる医師、例えば ICD (インフェクションコントロールドクター) が感染対策の一環として適正な抗菌薬使用の指導を担うことが望まれる。加算要件に医師の配置と具体的業務について盛り込む事も検討されて良いと思われる。また、より時間をかけて養成される専門性の高い「病院感染症医」と言った新しい資格の検討や、医師も確保できないような中小の病院においては抗菌薬治療に専門性を高めた薬剤師の存在が効果的かもしれない。

E. 結語

感染対策防止加算により感染対策は強化されつつあるが、未だ不十分な状況もある。更に国として現場の感染対策の実践をサポートする指針の提示や人材育成が求められる。

G. 研究発表

第 89 回日本感染症学会総会(平成 27 年 4 月、京都)にて発表する。

H. 知的財産権の出願登録状況

特記すべきことなし。

¹ Pittet D, et al. Effectiveness of a hospital-wide program to improve compliance with hand hygiene. *Lancet*. 2000 Oct 14; 356(9238): 1307-12.

² Behnke M, et al. Establishment of a national surveillance system for alcohol-based hand rub consumption and change in consumption over 4 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Jun; 33(6):618-20.

³川耕平ら. 糞便中における ESBL と MBL 産生腸内細菌科菌の検出状況. *日本臨床微生物学雑誌* Vol. 24 No.1 2014. 9-16