

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（カルバペネム耐性腸内細菌科細菌）対策についての研究

研究分担者 八木 哲也（名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学 教授）  
研究協力者 村木 優一（三重大学医学部附属病院 薬剤部 副薬剤部長）  
田辺 正樹（三重大学医学部附属病院 医療安全・感染管理部 副部長）

研究要旨

海外各国で拡散し感染対策上大きな問題となっているカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae : CRE）による感染症の死亡についてのリスクファクター、コリスチン耐性 CRE について海外からの報告をまとめた。リスクファクターの中で人為的にコントロールできることは appropriate antimicrobial treatment または combination therapy であった。その後 CRE 感染症に対する抗菌薬治療について調査を開始した。また自施設でカルバペネム耐性大腸菌が検出されたケースに対して、積極的保菌調査、スタッフコホーティングを含む嚴重な接触感染対策を実施した。遵守率を毎日のラウンドと保菌調査で評価することにより、病棟機能を少しずつ回復させた。CRE の広がりを正確に把握し適切な感染対策をとるために、検出早期に積極的保菌調査を行うことが有用と考えられた。また同時に有効な保菌調査の方法について CDC の推奨する方法と ESBL 用の選択培地を用いる方法を比較検討したところ、後者の方が感度・特異度に優れ検出に要する期間も短縮可能であった。

A. 研究目的

欧米諸国では、多剤耐性となるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae : CRE）の報告が多く見られているが、わが国でも散発的にアウトブレイク事例などが見られるようになってきた。大腸菌や *Klebsiella* 属などの腸内細菌科細菌が多剤耐性となるその機序については、原因となるカルバペネマーゼの種類に差があるが、我が国でもこうした多剤耐性菌が検出された場合の適切な対応法について、国内外の知見をまとめておくことは非常に重要と考えられる。そこで本年度は、CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクター及びコリスチン耐性について、国内外の報告結果をまとめた。

また、平成26年12月19日に医政地発1219第1号「医療機関における院内感染対策について」において、CRE 検出時の迅速・嚴重な対策の必要性が発されたが、自施設（名古屋大学医学部附属病院：名大病院）で多剤耐性のカルバペネム耐性大腸菌が検出された事例を経験し、積極的保菌調査やスタッフコホーティングを含む嚴重な接触感染対策を実施した。昨年度に間tメタアウトブレイク対策の妥当性についても

検討した。さらに積極的保菌調査については、CDC が推奨する選択増菌培養を行う方法が推奨されているが、より有効で短時間で可能な方法として、ESBL 用の選択培地を用いる方法について検討を行った。

B. 研究方法

CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクターについて、また CRE の重要な治療薬であるコリスチンに対する耐性について、海外からの報告をまとめる。

名大病院でのカルバペネム耐性大腸菌検出事例についての対応について、昨年度に調査したアウトブレイク時の対応に照らし合わせて後方視的に検討した。また、患者の糞便や直腸スワブ検体などを用いた積極的保菌調査の方法について、CDC が推奨する選択・増菌培養法を用いた方法と ESBL 用の選択培地を用いる方法について、その有用性を比較検討した。

倫理面への配慮

CRE 検出時の対応の評価、及び積極的保菌調査の方法の検討については、前者は日常的な感染対策活動の中で評価を行ったものであり、後

者は臨床検体を扱ってはいるもの菌の分離や解析を対象としているものであり、解析結果を論文等で公表する際には、個人情報の保護には細心の注意を払い匿名化して行う。

### C. 研究結果

CRE 感染症死亡のリスクファクターについての報告は6報あり、患者の重症度や基礎疾患に加え、適切な抗菌薬治療（選択した抗菌薬が原因菌であるCREに対して感受性であること）と抗菌薬併用療法が protective factor として挙げられ、これは人為的に改善が可能な要素であった（資料1）。CRE 特に KPC 型カルバペネムゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* のコリスチン耐性は、治療薬として使用されるためその検出頻度は増加してきている。その耐性機序は、LPS の修飾に関する遺伝子変異や、two-component signaling system に関与する遺伝子の変異によるものが明らかにされている。コリスチン耐性を生じるリスクファクターとしては、コリスチンの長期使用、 $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors の長期使用、ICU での選択的腸管除菌が報告されている。アウトブレイクも3事例が報告されているが、終息のために有効な対策についての記載はない（資料2）。

平成26年9月名大病院において、他院からの転院患者が出血性膀胱炎を呈し、その尿培養検体からカルバペネム耐性大腸菌が検出されたため、接触感染対策を実施し、同時に病棟に入院中患者すべてを対象に保菌調査を行った。新たに水平伝播による1例ともう1例が検出されたため、積極的保菌調査、スタッフコホーティングを含めた厳重な接触感染対策を実施した。当該病棟の看護師やリハビリなどのコメディカル、診療科医師にも多剤耐性菌の意味と必要な感染対策について説明し、実際の対策の遵守状況を毎日のラウンドと、保菌調査を繰り返すことで行うことで評価した。当初病棟への新規入院も制限したが、その後新規の保菌患者は検出されず、感染対策の遵守状況をみながら病棟の機能を少しずつ回復させた。患者の転退院時の先方施設への説明や家族への説明についても正しい理解を得るために、ICTが説明を行った。

また同時に保菌調査の方法について、最初の保菌調査時に53検体を用いて2つの方法を比較・検討した。資料2に示すように、カルバペネムで選択増菌するCDC法と比べると、ESBL用選択培地を用いるCROMagar法では、一日

早くしかも感度よくCREを検出でき、また同じ腸内細菌科での偽陽性が少ないことが判明した（資料3）。以後繰り返した保菌調査は、後者の方法で行うこととした。

### D. 考察

CRE 感染症による死亡率は高く、そのリスクファクターとして modifiable な要因は、適切な抗菌薬治療、特に併用による治療であることが判った。次年度は治療についての知見を集約して、全体としてCREに対する感染対策と治療についての資料をまとめたい。CRE 感染症の治療薬として重要な位置を占めるコリスチンに対する耐性も欧米では報告が増えており、コリスチンや $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors の長期投与、ICU での選択的腸管除菌などがその出現のリスクファクターとなっている。耐性菌選択を抑制するためにも、治療は併用療法が重要と考えられる。

実際のアウトブレイク対策としては、CREの広がりを正確に把握し適切な感染対策をとるために、CRE 検出早期に積極的保菌調査を行うことが有用と考えられた。保菌調査の方法としては、ESBL用の選択培地を用いた方が、検体を直接塗布できるだけでなく、1日早く感度・特異度共に高くCREを検出できる。最新のCLSIのドキュメントではCarba-NP法も推奨に加えられているが、その前の段階で検体からの耐性菌選択をCROMagar法で行うとさらに検出時間の短縮が期待される。

### E. 結論

CRE 感染症例の死亡に関するリスクファクターは、患者の重症度や基礎疾患以外に、適切な抗菌薬治療と併用療法が挙げられた。諸外国でのコリスチン耐性CREの検出は増加していた。自施設でカルバペネム耐性大腸菌が検出されたケースに対して、積極的保菌調査、スタッフコホーティングを含む厳重な接触感染対策を実施した。CREの広がりを正確に把握し適切な感染対策をとるためには、検出早期に積極的保菌調査を行うことが有用と考えられた。保菌調査の方法についてCDCの推奨する方法とESBL用の選択培地を用いる方法を比較検討したところ、後者の方が感度・特異度に優れ検出に要する期間も短縮可能であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

3. その他

1) ICD 制度協議会主催公開セミナー：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）のアウトブレイク対応

「CRE のアウトブレイク対応の注意点」

平成 27 年 2 月 28 日 品川

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

資料 1 . CRE 感染症の死亡のリスクファクター

文献	症例数	耐性の特徴	死亡の定義	死亡率	Risk Factors
Nguyen M et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 67(2):180-184, 2010	48 (all BSI)	CR-KP	30 日死亡	42%	7 日目に菌血症が持続 感染源コントロール (protective)
Neuner EA et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 69(4): 357-362, 2011.	60 (all BSI)	KPC	14 日死亡	42%	Pitt score 高値
Zarkotou O et al. Clin Microbiol Infect 17(12): 1798-1803, 2011.	53 (all BSI)	KPC	感染による死亡	34%	年齢 感染症発症時の APACHE II スコア 適切な抗菌薬治療(protective)
Qureshi ZA et al. Antimicrob Agents Chemother. 56(4): 2108-2113, 2012.	41 (all BSI)	21 KPC-1 20 KPC-2	28 日死亡	39%	感染巣が肺炎 心血管疾患あり 慢性肝疾患あり 抗菌薬併用療法 (protective)
Tambarello M et al. Clin Infect Dis. 55(7): 943-950, 2012.	125 (all BSI)	98 KPC-3 27 KPC-2	30 日死亡	41.60%	敗血症性ショック APACHE III スコア高値 不適切な初期抗菌薬治療 チゲサイクリン+コリスチン+メロペネム による治療開始 (protective)
Capone A et al. Clin Microbiol Infect. 19(1): E23-30, 2013.	97 (34 BSI)	89 KPC-3 5 CTX-M-15 3 VIM-1	入院中死亡	前感染症：26% 血流感染症： 47%	Charlson Index 高値 ICU 入室時に感染症発症 血流感染症 コリスチン耐性株による感染

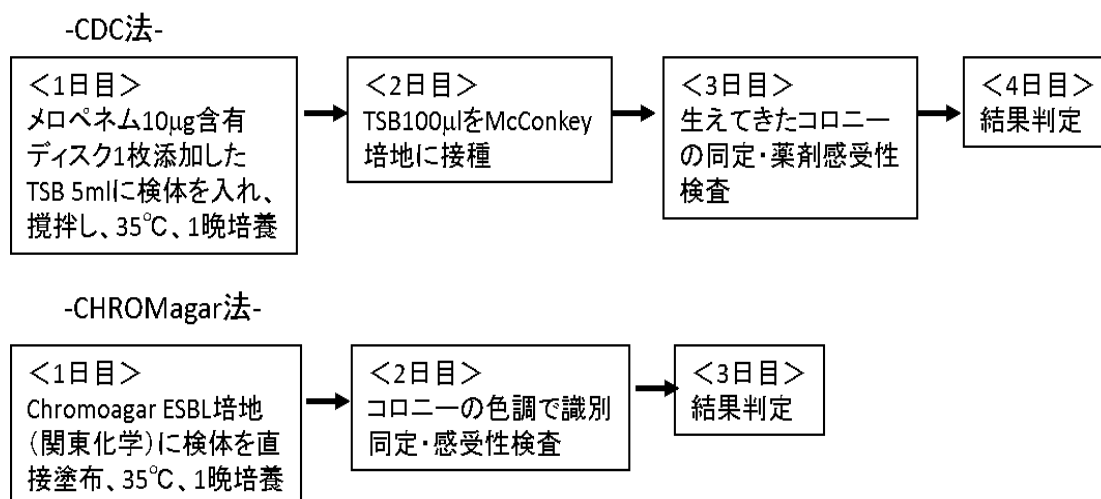
資料 2 . CRE のコリスチン耐性について

調査項目	概要	文献
1) 耐性機序	KPC 型カルバペネマーゼを産生する <i>K. pneumoniae</i> においてコリスチン耐性には、LPS の修飾に関する pmrCAB operon の発現が関与している。	Antimicrobial Agents Chemother. 58(8): 4762-4766, 2014.
	KPC 型カルバペネマーゼ産生 <i>K. pneumoniae</i> におけるコリスチン耐性には、PhoQ-PhoP signaling system の negative feedback regulator である MgrB の失活化によって生じる。(その結果 Pmr 蛋白の発現は増加する)	Antimicrobial Agents Chemother. 58(10): 5696-5703, 2014. J Antimicrob Chemother. 70(1): 75-80, 2015.
	MDR <i>K. pneumoniae</i> のコリスチン耐性機序は複数ある。 <i>pmrH</i> operon (4-amino-4-deoxy-L-arabinose modification of Lipid A) の upregulation <i>mgrB</i> 遺伝子の変異 <i>phoQ</i> の変異 two-component regulatory system <i>crrAB</i> の変異	Antimicrobial Agents Chemother. 59(1): 536-543, 2015.
	Biofilm 産生によって KPC 型カルバペネマーゼ産生 <i>K. pneumoniae</i> の GM やコリスチンに対する耐性度が上がる。(GM>コリスチン, 低度耐性)	J Antimicrob Chemother. 69: 1027-1034, 2014.
2) 疫学	韓国 221 <i>K. pneumoniae</i> , 2006-2007 (including non-CRE) Colistin 耐性: 15 (6.8%) Non-clonal	Antimicrob Agents Chemother. 54: 560-562, 2010.
	イタリア <i>K. pneumoniae</i> ST512, ST258, 2010-2011 KPC-3 産生株 89 株、VIM 型β-ラクタマーゼ産生株 3 株、CTX-M-15 産生 + ポーリン欠損 5 株 Colistin 耐性: 36.1% Tigecyclin 耐性: 20.4% Colistin 耐性は有意に死亡率を上げる。	Clin Microbiol Infect. 19: E23-E30, 2013.
	スペイン Carbapenemase 産生 <i>K. pneumoniae</i> (79), <i>K. oxytoca</i> (13), <i>S. marcescens</i> (14), <i>E. cloacae</i> (12), <i>E. asburiae</i> (4), <i>E. aerogenes</i> (1), 2010-2012 VIM-1 (101), KPC-2 (19), OXA-48 (2), IMP-22 (1) Colistin 耐性: 24.7%, Enterobacter spp: 47% <i>K. pneumoniae</i> : 13.5%(2010) 31.7% (2012), ST11	Int J Antimicrob Agents 43(5): 460-464, 2014.
	カナダ オンタリオ州 2008-2011 30 株 ( <i>K. pneumoniae</i> : 26, <i>E. cloacae</i> : 2, <i>C. freundii</i> : 1, <i>R. ornithinolytica</i> : 1) 2 株 colistin 耐性	PLos ONE 9(12): 2008-2011, e116421.
	イタリア 21 病院 2013-2014 カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 191 株中 178 株は KPC 型カルバペネマーゼ産生 <i>K. pneumoniae</i> 。その中の 76 株 (43%) がコリスチン耐性	Euro Surveill. 19(42): pii=20939, 2014.

資料 2 . CRE のコロスチン耐性について

	ラオス、タイ、イスラエル、ナイジェリアフランスの健康人や患者から PhoP/PhoQ regulator <i>mgrB</i> の不活化によるコロスチン耐性が出現している。	Int J Antimicrob Agents http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.020
3) リスクファクター	Colistin 長期使用	J Antimicrob Chemother. 59: 786-790, 2007. J Clin Microbiol. 47: 1611-1612, 2009.
	$\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors の長期使用	J Clin Microbiol. 48: 2271-2274, 2010.
	ICU での選択的腸管除菌	Antimicrob Agents Chemother. 57(7): 3224-3229, 2013. Int J Antimicrob Agents 42: 565-570, 2013
4) アウトブレイク	ギリシャ、2 施設 リスクファクター：より長期入院 colistin の長期前投与あり Patient to patient transmission あり 感染症症例( bacteremia 2, soft-tissue infections 2, VAP 1 ) は死亡率 100%	J Antimicrob Chemother. 59: 786-790, 2007.
	ギリシャ、1 施設 リスクファクター：他施設からの入院、 $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors の長期使用	J Clin Microbiol. 48: 2271-2274, 2010.
	米国、2 university hospitals and 1 LTCF, Detroit, Michigan リスクファクター：より高齢、 より Imipenem に対する MIC が高い	Antimicrob Agents Chemother. 55: 593-599, 2011.

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