

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、2016年1月時点では、主に海外からの帰国患者等から散発的に分離されるに過ぎず、現時点では、欧米や途上国などと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と報告され、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。H28年5月に三重県伊勢・志摩で開催されるサミットでは、薬剤耐性菌への対策強化が重要検討課題の一つとなっている。

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	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。	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 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。	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.
	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。	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.
	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。	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.
②CRE が問題視されている理由	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。	Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. <i>Emerg Infect Dis.</i> 2011;17:1791-8. Bilavsky E, Schwaber MJ, Carmeli Y. How to stem the tide of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae?: 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.
		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 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
(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

		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。	Resist Updat. 2012;15:133-48. 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.
		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。	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. 2014 Apr;42(2):309-16. Mouloudi E, Massa E, Papadopoulos S, et al., Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> among intensive care unit patients after orthotopic liver transplantation: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Transplant Proc. 2014 Nov;46(9):3216-8. Santoro-Lopes G, de Gouvêa EF. Multidrug-resistant bacterial infections after liver transplantation: an ever-growing challenge. World J Gastroenterol. 2014 May 28;20(20):6201-10.
		肝移植の際には、プラスミド媒介性の AmpC を産生するカルバペネム耐性肺炎桿菌によるアウトブレイクも警戒する必要がある。	Matsumura Y, Tanaka M, Yamamoto M, Nagao M, Machida K, Ito Y, Takakura S, Ogawa K, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Okamoto S, Uemoto S, Ichiyama S. High prevalence of carbapenem resistance among plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> during outbreaks in liver transplantation units. Int J Antimicrob Agents. 2015 Jan;45(1):33-40.
		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。	米国CDCによる警告 http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/
		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。	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.
		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。	Quiles MG, Rocchetti TT, Fehlberg LC, et al., Unusual association of NDM-1 with KPC-2 and armA among Brazilian Enterobacteriaceae isolates. Braz J Med Biol Res. 2015;48:174-7. 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 fosA3 and carbapenemase gene bla _{KPC-2} on the same transposon, Tn1721. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:338-43.
c 疫 学	③カルバペネマーゼの分子構造的型別や種類	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! Trends Mol Med. 2012;18:263-72. 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.
	④CRE の遺伝的系統	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	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). J Antimicrob Chemother. 2011;66:1510-3.

(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 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
(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

	が見られる。	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, Frödning 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.	
⑤CRE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. 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.	
	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. 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. 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.	
	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。	Cuzon G, Quanich 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.	

(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 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
(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

	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. Clin Microbiol Infect. 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. Diagn Microbiol Infect Dis. 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。	Aktaş Z, Kayacan CB, Schneider I, et al., Carbapenem-hydrolyzing oxacillinase, OXA-48, persists in <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Istanbul, Turkey. Chemotherapy. 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. 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.
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	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.	

(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 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
(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

	る。	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.
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. <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/dri/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, Kakuhama 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. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2015;59:1379-80.
	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/dr/m/dr-m/dr-m-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.

(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 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
(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

			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 <i>Enterobacteriaceae</i> 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 ESB� 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 <i>bla</i> _{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.
		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 <i>Enterobacteriaceae</i> . <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2013;57:1474-9.
			Pournaras S, Zarkotou O, Poulou A, et al., A combined disk test for direct differentiation of carbapenemase-producing <i>enterobacteriaceae</i> in surveillance rectal swabs. <i>J Clin Microbiol.</i> 2013;51:2986-90.
		カルバペネマーゼを産生せず AmpC 型や DHA 型, CTX-M 型 β-ラクタマーゼの過剰産生と外膜ポーリンの減少や欠失によりカルバペネム耐性を示す腸内細菌科の菌株が一部に存在する。	Lee EH, Nicolas MH, Kitzis MD, Pialoux G, Collatz E, Gutmann L. Association of two resistance mechanisms in a clinical isolate of <i>Enterobacter cloacae</i> with high-level resistance to imipenem. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1991;35:1093-8.
			Palasubramaniam S, Karunakaran R, Gin GG, Muniandy S, Parasakthi N. Imipenem-resistance in <i>Klebsiella pneumoniae</i> in Malaysia due to loss of OmpK36 outer membrane protein coupled with AmpC hyperproduction. <i>Int J Infect Dis.</i> 2007;11:472-4.
			Wozniak A, Villagra NA, Undabarrena A, Gallardo N, Keller N, Moraga M, Román JC, Mora GC, García P. Porin alterations present in non-carbapenemase-producing <i>Enterobacteriaceae</i> with high and intermediate levels of carbapenem resistance in Chile. <i>J Med Microbiol.</i> 2012; 61:1270-9.
			Osterblad M, Hakanen AJ, Jalava J. Evaluation of the Carba NP test for carbapenemase detection. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 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 <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2013;57:4578-80.		

(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 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
(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>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。</p> <p>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、<i>K. pneumoniae</i> や <i>E. coli</i> 以外の腸内細菌科の菌種にも伝達拡散する。</p>	<p>Yano H, Kuga A, Okamoto R, et al., Plasmid-encoded metallo-beta-lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2001;45:1343-8.</p> <p>Shigemoto N, Kuwahara R, Kayama S, et al., Emergence in Japan of an imipenem-susceptible, meropenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> carrying blaIMP-6. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2012;72:109-12.</p> <p>Yano H, Ogawa M, Endo S, Kakuta R, et al., High frequency of IMP-6 among clinical isolates of metallo-β-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> in Japan. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2012;56:4554-5.</p> <p>Shigemoto N, Kayama S, Kuwahara R, et al., A novel metallo-β-lactamase, IMP-34, in <i>Klebsiella</i> isolates with decreased resistance to imipenem. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2013;76:119-21.</p> <p>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 <i>Escherichia coli</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Enterobacter aerogenes</i>, and <i>Klebsiella oxytoca</i> isolates from a Chinese Hospital. <i>Microb Drug Resist.</i> 2014;20:264-9.</p>
e 感染制御上の留意点	<p>①CRE と感染制御</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>消化管内視鏡が CRE の感染源になりうる。</p> <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、および抗菌薬適正使用支援(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>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. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2012;33:1193-9.</p> <p>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>. <i>Clin Infect Dis.</i> 2013;57:1246-52.</p> <p>Munoz-Price LS, Hayden MK, Lolans K, et al., Successful control of an outbreak of <i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase-producing <i>K. pneumoniae</i> at a long-term acute care hospital. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2010;31:341-7.</p> <p>Kola A, Piening B, Pape UF, Veltzke-Schlieker W, Kaase M, Geffers C, Wiedenmann B, Gastmeier P. An outbreak of carbapenem-resistant OXA-48 - producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> associated to duodenoscopy. <i>Antimicrob Resist Infect Control.</i> 2015 Mar 25;4:8.</p> <p>Almario CV, May FP, Shaheen NJ, Murthy R, Gupta K, Jamil LH, Lo SK, Spiegel BM. Cost Utility of Competing Strategies to Prevent Endoscopic Transmission of Carbapenem-Resistant <i>Enterobacteriaceae</i>. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2015 Dec;110(12):1666-74.</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. <i>Clin Infect Dis.</i> 2013;56:1310-8.</p> <p>Munier E, Bénét T, Nicolle MC, et al., Health care workers travelling abroad: Investigation of carbapenemase-producing enterobacteriaceae infection possibly acquired overseas. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2014;42:85-6.</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 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
(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

		血液疾患の患者では CRE の腸管保菌のリスクが高く、十分な対策が必要	Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD, Leal-Vega F, Cruz-Hervet LP, Garcia-Garcia L, Galindo-Fraga A, Martinez-Gamboa A, Bobadilla-Del Valle M, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon A. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. PLoS One. 2015 Oct 2;10(10):e0139883. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The global challenge of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in transplant recipients and patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis. 2014 May;58(9):1274-83.
		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. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 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, Díaz-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. Euro Surveill. 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. Infect Control Hosp Epidemiol. 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. J Hosp Infect. 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 Enterobacteriaceae by strict contact precautions without active surveillance. Am J Infect Control. 2014;42:1270-3.
f 国策としての取り組みと効果	⑩CRE 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 Enterobacteriaceae. Clin Infect Dis. 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 Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. Euro Surveill. 2010 Nov 18;15(46). pii: 19716.
		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。	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 に対する警告を発出。	http://www.cdc.gov/vitalsigns/hai/cre/
		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	http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1317140378529 http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317140378646

(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 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
(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

		策を講じつつある。	
		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/prime-minister-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 SI, Kara Z, Kuşkucu 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.