

201517002B

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

医療機関における感染制御に関する研究

平成 25 年度～平成 27 年度

総合研究報告書

研究代表者 八木 哲也

平成 28 (2016) 年 3 月

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

医療機関における感染制御に関する研究

平成 25 年度～平成 27 年度

総合研究報告書

研究代表者 八木 哲也

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

医療機関における感染制御に関する研究	1
八木 哲也	

(資料)

1. CRE の Fact Sheet
2. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド
3. 多剤耐性アシネトバクター (MDRA) 感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド
4. 重症・難治 *Clostridium difficile* 感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド
5. 季節性インフルエンザ感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド
6. ノロウイルス感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド
7. 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)
(160201 ver. 6.02)

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	161
--------------------	-----

III. 研究成果の刊行物・別刷・資料	163
---------------------	-----

I. 総合研究報告書

医療機関における感染制御に関する研究

研究代表者 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）

研究要旨

世界的な蔓延が問題となっているが、我が国ではまだ検出頻度が低いカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）や多剤耐性アシネトバクター（MDRA）のような多剤耐性菌、及び強毒型 *Clostridium difficile* 感染症（CDI）については、我が国での蔓延を防止するためにも、国内外の疫学・感染対策・治療について最新の情報を集約して、各医療機関において感染対策立案上、参考となる資料を作成した。また、毎年流行し医療機関でアウトブレイクが報告されるインフルエンザ、ノロウイルス感染症の感染制御についても、わが国での感染対策や疫学の現状を把握しつつ、国内外の感染対策・治療等について最新の情報を集約して、各医療機関において感染対策立案上、参考となる資料を作成した。成果物は「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「CRE の Fact Sheet」、「多剤耐性アシネトバクター（MDRA）感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「重症・難治 *Clostridium difficile* 感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「季節性インフルエンザ感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「ノロウイルス感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」である。CDI については我が国で最初の疫学研究が実施され、我が国の疫学を明らかにした。また、2007 年にまとめられた「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）」を改訂した。さらに我が国に特徴的な感染防止対策加算による感染制御の地域連携ネットワークを通じた、医療機関全体の感染制御の質評価やレベル向上に資する支援システムの仕様を確立し、地域連携への行政の参画、特に地方衛生研究所の参画を推進し、今後の課題点を明らかにした。これらの成果は、いずれも医療機関での感染制御の質向上、そして感染制御地域連携の強化という厚生労働行政の課題解決に向けて、間接的・直接的な波及効果が期待され、また政策決定において参考となる有用な成果である。

研究分担者（50 音順）

荒川創一 神戸大学大学院医学研究科
腎泌尿器科学分野 特命教授
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
飯沼由嗣 金沢医科大学
臨床感染症学 教授
柴山恵吾 国立感染症研究所
細菌第二部 部長
中澤 靖 東京慈恵会医科大学
感染制御科 講師
中村 敦 名古屋市立大学大学院医学研究科
共同研究教育センター感染制御室 准教授

藤本修平 東海大学医学部
基礎医学系生体防御学 教授
村上啓雄 岐阜大学医学部附属病院
生体支援センター センター長・教授

A. 研究目的

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）や多剤耐性アシネトバクター（MDRA）などの多剤耐性菌は、治療が困難で世界的な蔓延が危惧されており、WHO や先進国首脳会議でも取り上げられる国際的、国家的問題となっている。また日本国内での検出は未だ少ないが、多発事例が散発的に見られるようになってきて

おり、内外の知見を集約した適切な感染対策についての情報の普及と現場での実践が喫緊の課題となっており、実用的な疫学・感染対策・治療の情報を集約した手引きや指針を作成しておく意義は非常に大きいと考えられる。また、欧米諸国では強毒型のクロストリジウム・ディフィシル感染症も大きな問題となっており、CDCもその対策に高いプライオリティを置いている。我が国ではその報告が少ないものの、その出現に備えて我が国での疫学を把握し、強毒株を想定した感染対策の情報を集約しておくことが重要と考えられる。こうした、まだ我が国には発生頻度が高くはないが、出現に備えが必要な多剤耐性菌・強毒菌だけでなく、毎年流行しアウトブレイク等で医療機関においても問題となる、インフルエンザやノロウイルス感染症についても、現状での対策の状況や問題点を把握し、医療機関での平時の感染対策、アウトブレイク対策の立案に役立つ手引きを作成すること現場の対策の標準化にとって重要である。

本研究の目的の第一は、CRE、MDRAなどの多剤耐性菌、強毒型CDI、インフルエンザ、ノロウイルスの感染制御についての我が国での現状を整理し、国内外の疫学・感染対策・治療について最新の情報を集約して、各医療機関において活用可能な指針、マニュアル等をまとめる際に参考となる資料を作成することにある。さらに今後問題となると予想される多剤耐性菌等の対策において、感染制御の地域連携ネットワークを有効に機能させ、また我が国全体の感染制御の質の評価やレベル向上に資するシステム開発、行政機関、特に地方衛生研究所の連携参加を推進するとともに、今後の問題点も明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本研究班では、多剤耐性菌対策としては、特に感染対策上重要と考えられるCREとMDRA及び強毒型CDIの対策についてまとめることとした。

名古屋大学の八木は平成25年度には複数の薬剤感受性検査用ディスクとβ-ラクタマーゼ阻害薬を利用した多種のβ-ラクタマーゼ産生を検出する方法（multiple

disk synergy test）を考案し、CRE臨床分離株を用いて評価した。平成26年度には名大病院において、平成26年12月19日に発出された厚生労働省医政局地域医療計画課長通知にあるように、CREが1例でも検出された時に、アウトブレイク時に準じる対応を実施してその評価を行いながら、国内外の感染対策、特にアウトブレイク時の対策、及びCRE感染症治療に関する知見を集約して、最終年度の平成27年度には「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」を作成した。

MDRA対策については、慈恵医科大学の中澤が自施設での患者安全の手法を用いた感染対策推進活動を実践すると共に、平成26年度には多剤耐性菌対策についての全国アンケート調査を実施した。アンケート項目は、感染制御チームの構成、手指衛生の現状、CREの検出状況と患者隔離について、及び抗菌薬管理の状況についてであった。平成27年度にはMDRA感染対策、特に環境消毒管理の知見の最新情報を集約して資料集「多剤耐性アシネトバクター（MDRA）感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」を作成した。

名古屋大学の荒川は、平成25、26年度には感染制御の地域連携支援の一環で、検出された多剤耐性菌について薬剤耐性因子の遺伝的解析や菌株の分子疫学的解析を行うと同時に、CREの疫学や検出時の問題点などを中心に国内外の最新の知見を集約してCREに関するFact Sheetを作成した。また、2007年に作成された「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）」に新しい知見を加え、改訂を行った。

神戸大学の荒川は、CD感染症に関する我が国最初の多施設による疫学研究を、国公立大学附属病院感染対策協議会に所属する施設の参加を得て実施した。ひとつは全入院患者が対象で臨床症状からCDIが疑われて迅速検査、培養検査を実施し診断された患者数を分子に、のべ入院患者数を分母にして感染率を明らかにするもので（参加施設29施設）、もう1つは9施設の参加の下、限定病棟（腫瘍・血液内科、呼吸器内科、小児科、消化器外科、心臓血管

外科)における全入院患者を対象とした前向きターゲットサーベイランスを行った。CD が検出された患者背景や、検出された菌株についての、rep-PCR 法を用いた分子疫学的解析、PCR による binary toxin の保有状況を解析した。

名古屋市立大学の中村は、我が国では検出がまれな強毒型 CDI について、平成 25 年度はその臨床増を明らかにするために、海外の知見を検索した。平成 26 年度には感度の低い従来の毒素検出キットに代わる糞便検体の毒素遺伝子迅速検出法の有用性を検証した。さらに重症化予測の指標となる臨床データや、重症例・再発例に対する抗 *C.difficile* 薬の選択基準、手術適応について、再発例に対する新たな治療戦略や院内感染拡大防止のための感染予防策の新たな考え方を海外の知見を元に検索する。最終年度はそうした情報を集約して、「重症・難治性 *Clostridium difficile* 感染症制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」をまとめた。

感染制御の地域連携ネットワーク支援の研究については、東海大学の藤本は、平成 26 年度には岐阜県をモデルにソフトウェア・システムの要件調査を行い、班会議及び班員のコアメンバーでまとめた基本要件を元にシステム開発会社と基本設計について数回の調整を行い、素案と見積もりを作成した。加算 1-2 レベル、加算 1-1 レベル、地域・県レベルのデータ収集還元を行い、院内感染対策の実施状況、成果 (outcome) に関する全国統計も可能にするシステムとして、システム会社と要件の調整を行い、概要設計、費用概算を得た。平成 27 年度には、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)

「抗菌薬使用動向調査の Web システム構築および感染対策防止加算における客観的指標の探索に関する研究」の村木班 (三重大学) と連携し、抗菌薬使用状況情報収集調査の方法、適正使用の評価法について意見調整を行った。また、北海道大学、金沢医科大学、名古屋大学、三重大学を加算 1 施設として、連携する加算 2 施設を加えて 14 施設で手作業による感染対策の地域連携支援システムの収集データ、還元データの作成試行と意見集約試行を行った。さらに最終年度には、様々なレベルでのグループ管

理の方法に関する検討、JANIS 検査部門データ、抗菌薬使用動向調査システムデータの利用法の検討、将来の入力・集計項目などの変更に容易に対応するためのインターフェースの設計法検討を行い、最終的なシステムの概要設計と見積もりを行った。また地域連携を支援するシステムである 2DCM-web の普及活動を行った。

国立感染症研究所の柴山は、保健所・地方衛生研究所等の行政機関と医療機関の地域連携のあり方を整理するために、まず院内感染に関する法的根拠 (法令、通知、事務連絡) および厚生労働省の事業等についてその背景および経緯について調査し、行政的な枠組みの現状を整理した。また、その枠組みが地方衛生研究所の病原体検査の現場においてどのように影響しているのかについて、地方感染症情報センターや細菌検査担当者への聞き取り調査を行った。一方、国の検査体制の現状として、国立感染症研究所細菌第二部において過去に実施した院内感染や薬剤耐性菌に関する行政検査の内容の整理を行った。加えてこれまで薬剤耐性菌の検査を実施していなかった地方衛生研究所の検査担当者を対象に、検出と分子疫学的解析等の実習を実施し、さらにアンケート調査にて検査体制の現状の問題点を調査した。

季節性インフルエンザ対策については、岐阜大学の村上が、平成 25 年度は、国内の医療機関におけるインフルエンザ対策の実態調査を行った。平成 24 年度診療報酬改定に伴う、全国の感染防止対策加算算定施設 (以下加算施設、加算 1; 1,045 施設、加算 2; 2,552 施設) および岐阜院内感染対策検討会の会員施設 (以下非加算施設、感染防止対策加算算定施設を除いた 146 施設) を対象とし、インフルエンザ対策の実態についてのアンケート調査を実施し、解析した。質問項目は、施設データ (病床数、ICT の有無等)、季節性インフルエンザ対策の実施状況 (職員へのインフルエンザワクチンの接種状況、インフルエンザ発生状況、患者に対するインフルエンザ曝露後予防投薬状況、職員への予防投薬の状況、職員のマスク着用状況、インフルエンザ様症状を呈する職員の勤務状況、手指衛生やうがいの推奨状況、集団発生の判断基準、集団発生時の保健所への届出基準、近隣施設への援助要請基準)、鳥

インフルエンザ対策の実施状況（マニュアルの整備状況、診療環境、発生時の役割）、新型インフルエンザ対策の実施状況（マニュアルの整備状況、診療環境、発生時の役割）であった。平成 26 年度は、アンケート結果から明らかになってきた我が国の現状を踏まえ、欧米の季節性インフルエンザ予防対策ガイドラインと照らし合わせて、平成 27 年度にはわが国の医療現場での季節性インフルエンザ対策の参考となる資料集「季節性インフルエンザ感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」を作成した。

ノロウイルス感染症対策では、金沢医科大学の飯沼が、我が国における施設内アウトブレイクの実態について情報収集を行い、指針作成の資料とするために、国内外の各種ガイドライン、マニュアル類を収集し、その内容を調査検討した。地域流行状況の情報共有と流行フェーズを考慮した感染対策実施のための地域連携ネットワークを活用・評価した。これらの検討・解析結果に基づき、「ノロウイルス感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」をまとめた。さらに、ノロウイルス遺伝子検査の前処理（ウイルスRNAの抽出）を大幅に簡略化し、LAMP法を用いて最短1時間程度での検出を可能とする方法を確立した。また、その方法に基づき、市販迅速抗原検査キットの感度・特異度の評価も行った。

倫理面への配慮

薬剤耐性菌の耐性機構の解析や分子疫学的解析では、日常検査で臨床検体より分離された細菌を解析対象としており、患者の血液や組織等の解析は実施しない。実際が多発事例への対応として診療情報を用いた解析を行うが、これは実診療の範囲内で行うものであり、個人情報の保護には細心の注意を払い、解析結果を論文等で公表する際には、匿名化して行う。

一方、CD感染症の疫学研究、季節性インフルエンザ対策についての全国アンケート調査、ノロウイルス迅速検査及びノロウイルス感染症を含む市中感染症の多施設共同サーベイランスについては、主たる研究者が在籍する神戸大学と参加施設、及び岐阜大学と金沢医科大学でそれぞれ倫理委員会での承認を得て研究に参加した。「人を対

象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り個人の人権の保護、個人情報保護を徹底して行った。

C. 研究結果

名古屋大学の八木による CRE 対策に関する研究では、平成 25 年度は CRE のアウトブレイク対策として海外での報告をまとめた。集約すると積極的保菌調査、保菌者・感染者の厳密な個室管理またはコホーティング、必要時スタッフコホーティング、手指衛生の強化と遵守率モニタリング、環境消毒管理の強化、スタッフ教育、患者情報の共有が特に重要と考えられた。内視鏡を介したアウトブレイクも 3 件報告されており、注意が必要と考えられた。カルバペネムの MIC が低く検出が難しい CRE の簡便な検出法として、各クラスのβ-ラクタマーゼ阻害薬を活用した Multiple Disk Synergy Test (MDST) 法は有用である可能性が示唆された（図 1, 2）。また複数種類のβ-ラクタマーゼ産生菌もそれぞれを区別して検出可能であった。平成 26 年度は、CRE 感染症死亡のリスクファクターを調査し、重症度や基礎疾患以外のファクターとして、適切な抗菌薬治療と併用療法が挙げられた。また名大病院での CRE 検出例に対し、厚労省の推奨する積極的保菌調査を含めた厳重な「アウトブレイクに準じた」感染対策をとり、その有効性を示した。ま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。

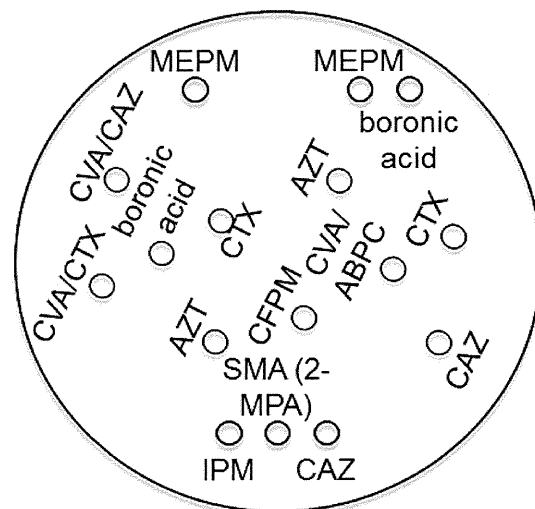
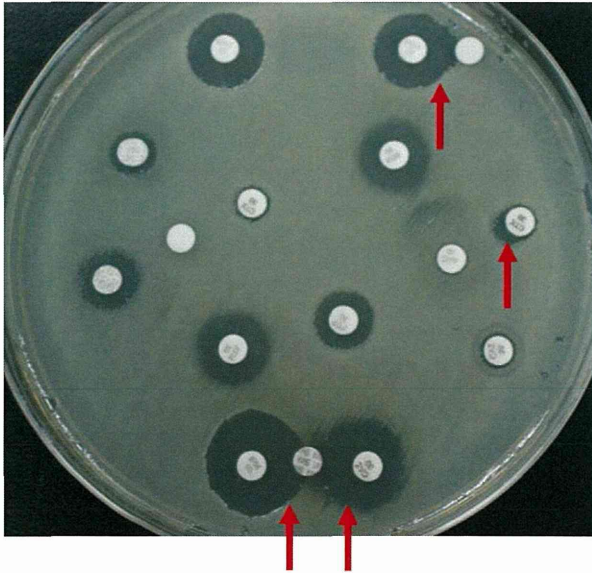


図 1. MDST 法のディスク配置



IPM-MIC \leq 1 μ g/ml

図 2. IMP-1 型+CTX-M 型+AmpC 型
 β -ラクタマーゼ産生 *E. cloacae* の MDST
の表現型

平成 27 年度には、CRE に対する感染対策、特にアウトブレイク時の対策と治療についての国内外の知見を集約し、「カルバペム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」をまとめた。内容は、

アウトブレイク時の対策

積極的保菌調査 (active surveillance) の評価

内視鏡関連のアウトブレイク

CRE による環境汚染とシンクが原因のアウトブレイク

Long-term care facility (LTCF) における感染対策

治療：併用療法の有効性、コリスチン、コリスチン耐性、チゲサイクリン、 fosfomicin、治療についてのレビュー

からなっている。

慈恵医科大学の中澤は、平成 25 年度は性菌対策として、アルコール性手指消毒剤消費量と耐性菌管理、接触予防策の重要性と耐性菌の隔離について、積極的監視培養と除菌の有用性、環境要因とその制御について、耐性菌発生に及ぼす抗菌薬使用、感染対策のモチベーションを高める方策について、文献的な検討を行った。平成 26 年度

は「医療施設の多剤耐性菌対策の現状アンケート調査」を行った。その結果、医療機関の感染制御をにう人的配置状況は改善傾向にあること、手指衛生が足りないこと、CRE は認識されていても感染対策が十部員に実施されているわけではないこと、各施設で抗菌薬適正使用のためのマニュアルが作成されていることが判明した。平成 27 年度においては多剤耐性アシネトバクター菌 (MDRA) に対する感染対策について特にターミナルクリーニングや no touch method による環境消毒について重点的に文献的な考察を行い、「多剤耐性アシネトバクター (MDRA) 感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」をまとめた。

名古屋大学の荒川は、感染制御の地域連携の一環で検出されたカルバペム耐性菌株等の薬剤耐性因子の解析や分子疫学的解析を行い、TMB-2 産生 *Acinetobacter soli*、OXA-51 と OXA-23 遺伝子の両方を保有している

A. baumannii を確認した。後者の事例は、海外帰国患者からのアウトブレイク事例であり、名大病院中央感染制御部とも協働して、その終息にあたった。CRE についての特に病態、疫学、検査場の問題点などの知見を集め「CRE Fact sheet」を作成した。さらに 2007 年に作成した「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) に新たな知見を追加し、推奨度、エビデンスのレベルなどの更新などの編集作業を行い改訂した (「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)」(160201 ver. 5.02))。内容は、

本手引きの利用の仕方

院内感染対策に関連する法令等

院内感染対策の組織、権限、業務標準予防策

感染経路別予防策

職業感染対策

院内感染対策のための抗菌薬の適正使用
病棟環境の整備・衛生管理

器材の洗浄・消毒・滅菌

膀胱留置カテーテル関連尿路感染対策

人工呼吸器関連肺炎対策

手術部位感染対策

カテーテル関連血流感染対策経腸栄養法に関する感染対策

内視鏡関連感染対策
臨床微生物検査
病原体別感染拡大防止対策
アウトブレイク対応策

から成るものである。

CDI の疫学研究については、国公立大学附属病院感染対策協議会会員 29 施設の参加の下、2013 年 12 月 1 日～3 月 31 日のべ入院患者数を分母に、この間に迅速検査が提出され陽性となった患者数を分子にして発生頻度を算出したところ、0.21% (0.04%～0.51%) であった。また、2014 年 6 月 1 日～2014 年 11 月 30 日の期間での限定病棟における全入院患者を対象とした前向きターゲットサーベイランスでは、腫瘍血液内科の感染率が高く (2.32%)、全体では前述の全病院サーベイランスよりも高い感染率 (0.83%) が見られた。臨床的情報からは、CDI の中の偽膜性腸炎の発生率は 16.4%、治療薬としては VCM(36.2%)、MNZ (33.3%) がほぼ同率で使用されていた。Binary toxin 遺伝子保有株は全国で散見されたが、発生頻度は 5.41% (10/185 株) と低く、地域特異性もなかった。検出された菌株の分子疫学的解析では、国内での同一株と思われる集団は存在していなかった。また地域に限局した株、あるいは単一大学での同一株による大きな outbreak は認められなかった。

名市大の中村は、我が国では未だ検出がまれな、強毒型 *C. difficile* 感染症の対策について、主に外国の知見を集約して、疫学、診断、治療、感染管理の項目からなる「重症・難治 *Clostridium difficile* 感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」を作成した。疫学としては 2000-2003 年頃から北米で B1/NAP1/027 という特定の遺伝型を示す強毒株が増加し、欧州各国にも広がった。CDI の診断法として、便中 *C. difficile* 抗原 (glutamate dehydrogenase: GDH) や毒素の迅速診断法と、より感度・特異度が高く、かつ迅速に結果が得られる診断法として PCR や LAMP 法を用いた便中毒素遺伝子検出法 (Nucleic acid amplification test: NAAT) の利点と欠点について解説した。治療では VCM の漸減・間欠投与、リファマイシン系抗菌薬の併用投与、腸内細菌移植 (便移植) 療法、Fidaxomicin 治療による再発抑制効果、Tolvamer による毒素吸着療法、

C. difficile 毒素中和抗体療法などの有用性を紹介した。感染管理では、すべての急性期病院が行うべき基本的な予防対策と、基本的な防止対策でコントロールできない場合に施設内の部署、集団に対しておこなう特別な対策に分けて解説を行った。前者としては、

- ① CDI に対する認識を高めるための職員への教育・啓発
- ② *C. difficile* の検出精度の向上
- ③ 抗菌薬の適正使用、管理による CDI の発生防止
- ④ 標準予防策・接触予防策、隔離予防策、適切な汚物処理などによる CDI の伝搬防止
- ⑤ サーベイランスによるベースラインの把握とアウトブレイクの察知
- ⑥ 施設に見合ったマニュアルの整備

などに取り組むことが大切であると考えられた。CDI の発生率が施設の目標よりも高いままである場合には、現場で行われている接触予防策や手指衛生、環境・機器の清掃が適正に行われているかどうかなどを評価して、ICT メンバー間のコミュニケーション及び現場の医療従事者とのコミュニケーションをはかる必要がある。基本的な推奨事項の遵守を確実にすることに加えて、CDI 防止プログラムに特別な対策を追加していくのであるが、基本的戦略を超えたこれらの戦略の推奨は根拠となるデータの質が必ずしも高いとはいえず、その実施については各医療施設の個々ケースで検討されるべきである。

感染制御の地域連携ネットワーク支援の研究については、東海大学の藤本は、加算 1-2 間の連携で共有すべき感染制御のプロセスとアウトカムについてのサーベイランス項目を班会議コアメンバーで決定し、それを元に診療報酬加算に係る感染対策の地域連携において標準的な情報共有が可能で、その事務的作業を軽減しより有用な連携が可能となるような情報の収集と還元を行うためのソフトウエアを研究開発、設計した。さらに、改良を加え国立病院機構、国立大学病院、医療法人グループなど、任意のグループによる連携を可能にする仕組みとそれにあった医療機関登録法および集計法や、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) 検査部

門提出データ、抗菌薬使用動向調査（村木班）データの有効な利用方法、将来の集計項目変更に伴うシステム変更に対応できる入力インターフェイスの設計法を検討し、最終的な概要設計書（v2.1）、構築概算の積算（v2.0）を作成した。最終版の見積もりでも、昨年度と同様に2,000万円程度でシステムが構築できると積算された。（図3）

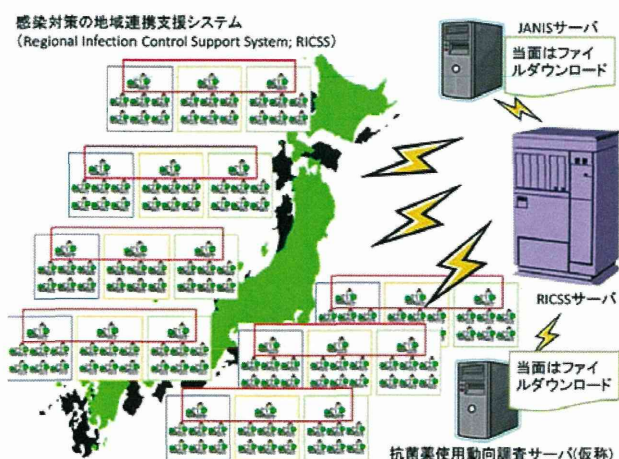


図3 感染制御の地域連携支援システム

保健所や地方衛生研究所などの行政機関の感染制御の地域連携ネットワークへの参画を推進する上での問題点は、まず院内感染対策の考え方は医療安全対策の枠組みの中で成熟してきており、医療法やその多くを所管する厚生労働省医政局指導課が担当しており、一方、感染症法は市中感染症を主な対象とし、病原体単位で対象疾患を定めている。市中感染症と院内感染症ではその対策の考え方が異なる事が多く、院内感染で問題となる薬剤耐性菌を感染症法上の対象病原体に指定した場合には様々な齟齬が生じることにある。平成26年度にはCREやMDRA感染症が第5類感染症全数把握として指定され、地方衛生研究所における薬剤耐性菌検査体制の推進のため研修会を行った。平成27年度には衛生微生物協議会において国立感染症研究所細菌第二部、富山衛生研究所が中心となり各地域ブロックの代表研究所7施設が参加した薬剤耐性菌レファレンスセンターが設立された。しかし、検査体制の整備状況については自治体間の格差があると思われた。問題点としては、平成27年度に実施された薬剤耐性菌研修受講者に対して、行ったアンケート調査によると、検査体制整備において、施設や設

備の問題は比較的少なく、人員や試薬購入などの予算、保健所との連携不足などがより重要な課題であった。検査マニュアルや陽性コントロールの配布など、技術的な整備については今後耐性菌レファレンスセンターを中心に推進することが望ましい。一方、保健所や医療機関との情報共有や連携、アウトブレイク時の対応については、今後経験を集積するなかで在り方を構築していく必要があると考えられた。

季節性インフルエンザ対策では、平成25年度には、全国の感染防止対策加算算定施設および岐阜院内感染対策検討会の会員施設を対象に季節性インフルエンザ対策のアンケート調査を行った。全体の22.5%（加算1; 251施設、加算2; 508施設、不明29施設、岐阜院内感染対策検討会会員施設; 53施設）で回答が得られた。ほぼ全ての施設で職員に対してインフルエンザワクチンが接種されていたが、曝露後患者や職員への予防投薬基準、職員のマスク着用基準、インフルエンザ様症状を呈した職員の就業制限や勤務状況、集団発生の判断基準や保健所への届出基準、近隣施設への援助要請基準等については、施設間で差を認めた。こうした調査結果を元に医療機関での季節性インフルエンザ対策の均てん化を図るために、2014年5月に米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention; CDC）より発表されたガイドライン『医療現場における季節性インフルエンザの予防対策』を我が国の現状に合わせて一部修正し、我が国の医療現場で参考となる資料案「季節性インフルエンザ感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」を作成した。内容は、

- 1) 季節性インフルエンザの感染伝播要因
- 2) 季節性インフルエンザの臨床症状・特徴
- 3) 季節性インフルエンザの診断
- 4) 日常的な季節性インフルエンザのアウトブレイク予防対策（1. 情報収集、2. 季節性インフルエンザワクチン、3. 外来トリアージ、4. 患者管理と病室配置、5. 感染予防策（手指衛生と個人用防護具(Personal Protective Equipment; PPE)着用)、6. 面会者の管理、7. 曝露者の管理、8. 職員の体調管理と休務規程(BCPを含む)、9. 職員教育)

- 5) 季節性インフルエンザのアウトブレイク対応 (1. アウトブレイクの発見と初期対応、2. 病棟閉鎖、3. 環境整備、4. 予防投薬(患者および職員)、5. 行政への報告と支援の要請、6. アウトブレイクの終息)

となっている。

ノロウイルス感染症対策については、金沢医科大学の飯沼が中心となり、石川県で流行フェーズを考慮した感染対策実施のための地域流行状況の情報共有システムを構築することにより、各施設での感染対策に有用な情報共有が可能であった。わが国の施設内アウトブレイクの実態調査では、医療施設内感染アウトブレイクは全国で多発しており、これらの多くは、入院患者あるいは職員を端緒とした、施設内感染アウトブレイクであった。そこで、米国CDC

(Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines, 2011およびGuideline for the prevention and control of norovirus gastroenteritis outbreaks in healthcare settings, 2011)、英国 (Guidelines for the management of norovirus outbreaks in acute and community health and social care settings, 2012)、オーストラリア (Guidelines for the public health management of gastroenteritis outbreaks due to norovirus or suspected viral agents in Australia, 2010)、スコットランド (Preparedness, control measures & practical considerations for optimal patient safety and service continuation in hospitals, 2015) の各国のガイドライン、国内ではノロウイルスなどの感染性胃腸炎による院内感染対策防止手順資料集 (国立国際医療センター 切替照雄、2012)、その他、東京都はじめ多くの自治体から様々なマニュアル類の資料を参考に、最新のエビデンスも含めて、「ノロウイルス感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」を作成した。本ガイドは、主に医療施設(急性期・療養型病床等)を対象として作成されているが、介護・療養型施設においても活用可能なものとした。内容は、

- 1) ノロウイルス胃腸炎の疫学
- 2) ノロウイルスのウイルス学的特徴
- 3) ノロウイルスの感染伝播要因
- 4) ノロウイルス胃腸炎の臨床症状・特徴

- 5) ノロウイルス胃腸炎の診断
- 6) ノロウイルス胃腸炎アウトブレイク対策
 - ・ アウトブレイクの発見と初期対応
 - ・ 患者の配置、職員の管理
 - ・ 手指衛生
 - ・ 個人防護具 (PPE) の着用
 - ・ 環境整備
 - ・ 病棟閉鎖
 - ・ 患者の隔離解除、職員の休務解除
 - ・ アウトブレイクの終息
- 7) 日常的なノロウイルス胃腸炎アウトブレイク防止対策 (地域連携での情報共有含む)

となっている。

D. 考察

本研究の成果物である、「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「CRE ファクトシート」、「多剤耐性アシネトバクター (MDRA) 感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「重症・難治 *Clostridium difficile* 感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「季節性インフルエンザ感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「ノロウイルス感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、そして「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) [最新版]」はいずれも、医療機関での感染制御の質向上、そして感染制御地域連携の強化という厚生労働行政の課題に対して、医療機関における感染制御の質向上に資するエビデンスや資料として活用され、間接的な波及効果が期待できるものである。これらの成果は、ホームページ等を通じて公開しており、今後も医療機関で活用しやすいよう広報を継続する必要がある。多剤耐性菌対策では、1つの感染対策を行うだけでは不十分で、いくつかの有効な対策を同時に併用して行う (multifaceted approach) ことが必要であるのは言うまでもない。またその対策にはそれぞれの原因となる菌の微生物学的特徴を加味する必要がある、CRE では積極的保菌調査と厳格な接触感染対策が重要で、MDRA では環境消毒管理が重要な接触感染対策に加えて重要であり、CDI も消毒が聞きにくい芽胞に対する対策に注意が必要である (環境消毒と流水と石鹸

による手洗い)。これらの多剤耐性菌は幸い我が国ではまだ検出率が低い、適切な感染対策をとり、医療機関内での水平伝播・拡散を防止することが肝要であるが、今後はこうした資料を基に対策をとり、我が国独自のエビデンスを蓄積していく必要があると考えられた。一方でインフルエンザやノロウイルス感染症は毎年流行し対策をとるが、それでも毎年医療機関でのアウトブレイク事例の報道などが見られる。これらの感染症には、現場において活用ができる感染対策の知見を集約した資料が少なく、対策の標準化がされていない部分もあることが、季節性インフルエンザ対策の全国アンケート等でも明らかになっており、今回のガイドは医療機関の現場において標準的な感染対策を立案する上でも有用な資料であると考えられる。

2007年に作成された「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）」の改訂版も今回作成した。この8年間に新しく蓄積されたエビデンスをなるべく反映しており、各医療機関でのマニュアル作成等で参考資料となるものである。

また本研究班で実施した疫学調査によって、我が国で初めてのCDIの疫学が明らかになった。全入院患者を対象とした調査では、1000入院患者あたり0.4-5.1人であり、米国のデータ1000退院患者あたり8.75人（2008年）に較べれば低い罹患率であることがわかる。ただ特定病棟に限った入院患者の前向きサーベイランスでは、1000入院患者あたり8.3人となるので、やはりサーベイランスの方法やターゲットとなる集団でデータにばらつきがでることが判明した。また強毒株が保有していることの多いBinary toxinの保有率も5%台であり、少なくとも参加した医療機関では特定の遺伝型の株が蔓延しているようなことはなかった。

一方、藤本が考案した、感染制御の地域連携ネットワークでのサーベイランス情報の共有を支援するシステムは、今年度さらに情報共有のレベルを上げ、さらにJANISや抗菌薬使用量調査（村木班）との連携を進め、同等の開発費（約2000万円）で機能を拡大できることが判明した。本システムが稼働すれば、1）地域連携では直接解

決できない地域間の格差が可視化され、対策が容易になること、2）加算に見合った対策が実施され、それによってどのような効果が得られているか、つまりは感染制御活動の質評価を、全国レベルで行うことが可能になるため、より効率的で安全な医療の実現、医療費の適正配分の実現に結びつくと考えられた。今後も開発を継続し将来実用化が望まれるが、そのためにはシステム開発費や維持費などの確保が必要となる。

感染制御の地域連携ネットワークへの行政の参画は必須であると考えられるが、その参加形態は地域によって様々である。感染研の柴山により、各地域ブロックで中心となる地方衛生研究所のネットワークである薬剤耐性菌レファレンスセンターが開設され、また薬剤耐性菌解析の技術指導や教育が行われた。医療機関において特にアウトブレイク時などに必要な耐性因子の解析や分子疫学的解析を、全てその医療機関で実施することは難しく、これまでは大学病院などがその受け皿になっていたが、レファレンスセンターを中心とした地方衛生研究所が参画すれば、その意義は大きいと考えられる。ただ実際には、本研究での研修会に参加した地方衛生研究所職員に対するアンケート調査結果が示すように、設備上の問題点は少ないが、試薬や人員のための予算の問題や、実際の保健所等との連携などには問題があり、今後それぞれの地域で経験を重ねてネットワークの在り方を確立していくことになるであろう。

E. 結論

感染症治療が困難で世界的問題となっているが、我が国では未だ検出が少ないCREやMDRAのような多剤耐性菌及び強毒型CD感染症や、毎年流行し医療機関でアウトブレイクが報告されるインフルエンザ、ノロウイルス感染症の感染制御について、国内外の疫学・感染対策・治療について最新の情報を集約して、医療機関において感染対策立案上、参考となる資料集を作成した。成果物は「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「CREのFact Sheet」、「多剤耐性アシネトバクター（MDRA）感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「重症・難治

Clostridium difficile 感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「季節性インフルエンザ感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」、「ノロウイルス感染制御及びアウトブレイク対策のためのガイド」である。CDIについては我が国で初めてその発生率などの疫学を明らかにした。また、2007年にまとめられた「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)」を改訂した。さらに感染防止対策加算による感染制御の地域連携ネットワークを通じた、我が国全体の感染制御の質評価やレベル向上に資する支援ツールの考案、地域連携への行政の参画、特に地方衛生研究所の参画を推進し、提言を行った。これらは、いずれも医療機関での感染制御の質向上、そして感染制御地域連携の強化という厚生労働行政の課題解決に向けて、間接的・直接的な波及効果が期待され、また政策決定において参考となる有用な成果である。

F. 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.
 - 3) D. Minh Nguyen, Hiroshi Deguchi, Manabu Ichikawa, Tomoya Saito, and Shuhei Fujimoto "An Analysis on Risk of Influenza-Like Illness Infection in a Hospital Using Agent-Based Simulation.", (2014) Public Health Frontier, 3, 63-74.
 - 4) 藤本 修平：感染対策サーベイランスにおける新しい取り組み-耐性菌時代の院内感染対策と 2DCM-web-化学療法の領域 2014;30: 224(1108)-238(1122).
 - 5) 藤本 修平：耐性菌と戦う臨床細菌検査の有効活用法 -電子化による感染対策の高精度化-. 日本臨床微生物学会雑誌 2014;25 (1) : 1-9.
 - 6) 渡邊珠代、丹羽隆、土屋麻由美、外海友規、太田浩敏、村上啓雄：岐阜県内感染防止対策加算算定全病院での感染対策活動に関するサーベイランス結果報告、日本環境感染学会誌、30, 44-55, 2015
 - 7) 八木 哲也.：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 . INFECTION CONTROL 24(12): 1119-1123, 2015
- ### 2. 学会発表
- 1) 嶋岡菜美、望月まり子、長田ゆかり、伊藤まゆみ、大蔵照子、三田直美、藤田絢子、藤田雄輝、富田ゆうか、加藤大三、井口光孝、平林亜希、森岡 悠、八木哲也.：当院におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌検出時の積極的保菌調査の取り組み. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術集会.2016.1.仙台.
 - 2) Tamayo Watanabe, Takashi Niwa, Mayumi Tsuchiya, Yuki Tonogai, Asami Nakayama, Hirotohi Ohta, Nobuo Murakami. Policies for prevention of influenza transmission in health care facilities in Japan. IDWeek2014. 9-11, October, 2014. Philadelphia, USA.
 - 3) 藤本修平：2DCM-web ワークショップです。 JANIS 検査部門参加中、参加予定の皆さん、是非のぞいてください。；第 26 回日本臨床微生物学会総会（ワークショップ）.2015.1.東京.
 - 4) 藤本修平：JANIS 検査部門参加中、参加予定の皆さん!! 30 分で 2DCM-web が分かって使えるようになる WS(ワークショップ)です。参加中の皆さんは医療機関コードとパスワードを持って集合 !: 第 30 回日本環境感染学会総会（ワークショップ）.2015.2.兵庫.
 - 5) 中村 敦：名古屋市立大学病院における binary toxin 遺伝子陽性 *Clostridium difficile* 検出症例の検討 - 第 2 報. 第 44 回日本嫌気性菌感染症学会.2014.2.那覇
 - 6) 中村 敦：*Clostridium difficile* 感染症治療の最近のトレンドー *Clostridium difficile* 感染症の新たな診断法. 第 57 回日本感染症学会中日本地方会総会.2014.10.岡山.
 - 7) 中村 敦：*Clostridium difficile* 感染症対策ーどう治療するか? 第 27 回日本外科感染症学会 2014.12.東京.

- 8) 渡邊珠代、丹羽隆、土屋麻由美、太田浩敏、村上啓雄：岐阜県内感染防止対策加算算定全病院でのサーベイランスによる感染対策地域連携の成果. 第30回日本環境感染学会総会・学術総会. 2015. 2. 兵庫.
- 9) 渡邊珠代、藤本修平、村上啓雄：岐阜県における感染対策の地域連携に関するサーベイランス解析と感染対策の地域連携支援システム構想. 第88回日本細菌学会総会（シンポジウム）. 2015. 3. 岐阜.
- 10) 渡邊珠代、藤本修平、村上啓雄：岐阜県における感染対策の地域連携に関するサーベイランス解析と感染対策の地域連携支援システム構想. 第88回日本細菌学会総会（ポスター）. 2015. 3. 岐阜.

3. その他

- 1) 八木哲也：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」2015. 2. 東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特願 2013-011915 「アンチバイオグラム分類方法および装置、2次元キャリアマップ作成方法および装置、並びに感染対策指標の評価方法および装置」、2014.7.4 登録

2. 実用新案登録：なし
3. その他：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、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せられている。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. Emerg Infect Dis. 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。	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. Euro Surveill. 2013;18. pii: 20489.
	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。	Pollett S, Miller S, Hindler J, Usilan 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. J Clin Microbiol. 2014;52:4003-9.
	KPC 型カルバペネマーゼ産生株が多い米国では CRE(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae) 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 Enterobacteriaceae) と呼ばれる事も多い。	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. J Hosp Infect. 2015;89:123-31.
		Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011;17:1791-8.
		Bilavsky E, Schwaber MJ, Carmeli Y. How to stem the tide of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae?: proactive versus reactive strategies. Curr Opin Infect Dis. 2010;23:327-31.
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。	Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58:256-60.
	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. Infect Control Hosp Epidemiol. 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. Clin Microbiol Infect. 2013;19:E72-9.
		Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae. Semin Respir Crit Care Med. 2015;36:74-84.
		Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. Drug

(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 <i>fosA3</i> and carbapenemase gene <i>bla_{KPC-2}</i> 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 <i>bla_{KPC-2}</i> -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, Fröding 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, 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, Poirer 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 Enterobacteriaceae producing NDM-1 carbapenemase at a military hospital in Pakistan and evaluation of two chromogenic media. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75:187-91.	