

	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/dr/1729-idscli-asr-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-b-m/dr-b-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 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 <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.
			Pourmaras 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	①CRE と感染制御	<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>Almaro 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 Infect Control.</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 荒川宣親
 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

		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-Hervert 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	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 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, 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(EHEC, TPEC, ETEC など)、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。

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

2016.1.

名古屋大学大学院医学系研究科 臨床感染統御学
八木 哲也

はじめに

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の蔓延は、世界的な問題となりつつある。WHOでは2011年のWorld Health Dayでは薬剤耐性が重要なテーマとして取り上げられ、2013年の先進国首脳会議でも先進国が国家的に取り組まなければならない問題の一つとして挙げられた。諸外国では治療が困難となる多剤耐性菌(多剤耐性アシネトバクター(MDRA)やCRE)によるアウトブレイクが数多く報告され、イスラエルでは国家を挙げた対策がとられ、米国では週単位でCREのサーベイランスシステムが構築され、欧州ではECDCを中心に協調的な活動が開始されている。我が国においても、CREによる大規模なアウトブレイクや輸入例が発端となった水平伝播事例も散見されており、多剤耐性菌の検出は諸外国に比して少ない状況ではあるが、今後多剤耐性菌の感染対策を徹底していく必要がある。本ガイドは、内外のCREのアウトブレイク事例や治療についての知見をまとめて、各医療施設で活用できる資料として作成された。また、CREについての疫学・検査上の問題点などをまとめたFact sheetが作成されているので参考にされたい。なお、CREと似て非なる言葉にCPE(Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae:カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌)があるが、この資料の基となっている報告にある「CRE」はほとんど「CPE」と同義語であり、多くはKPC型カルバペネマーゼ産生菌の報告に拠っていることを了解されたい。

アウトブレイク時の対策

カルバペネム系抗菌薬耐性腸内細菌科細菌(CRE)によるアウトブレイク対策の第一歩は、対象菌であるCREを早期かつ的確に検出することから始まる。感染症法で5類感染症全数報告対象となったCREの感受性の判定基準は、イミペネム(IPM)の最小発育阻止濃度(MIC) $\geq 2\mu\text{g/ml}$ かつセフメゾールのMIC $\geq 64\mu\text{g/ml}$ 、またはメロペネム(MEPM)のMIC $\geq 2\mu\text{g/ml}$ となっている。CREのカルバペネム系抗菌薬に対するMICは全般的に低めであり見落としには注意が必要である。またカルバペネム耐性を付与するカルバペネマーゼの疫学が欧米諸国とは異なり、IMP型のメタロ- β -ラクタマーゼ産生菌が多いこと、またその中でMEPMのMICがIPMより高くなるIMP-6型の産生株が多く、検出にはMEPMとIPM両方のMICを測定した方がよいなどの特徴を理解しておく必要がある。さらに、我が国では同じ耐性プラスミドが異なる菌種に広がり、アウトブレイクを来した事例が報告されており、検出されるCREの菌種が異なっても十分な警戒が必要である。上記のCREの定義に含まれる菌

の中には、カルバペネマーゼを産生しない菌も入ってくるが、カルバペネマーゼ産生菌と非産生菌を感染対策上区別することができるかどうかについては今後の研究課題であろう。

厚生労働省医政局より発出された通知によれば、CRE は多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター(MDRA)、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)などと共に、保菌も含め 1 例の検出をもってアウトブレイクに準じた対策をとることが推奨されている。CRE のアウトブレイク対策については海外からいくつか報告がある。それらの多くは KPC 型カルバペネマーゼを産生する *Klebsiella pneumoniae* のアウトブレイクであり、保菌・感染患者数の多い大規模なアウトブレイク事例である。表 1 に報告例の感染対策のまとめを示す。採用頻度の高いエッセンスとなる対策は、積極的保菌調査、患者の隔離・コホーティング、看護師・スタッフのコホーティング、接触感染対策、手指衛生、患者情報共有、環境消毒の強化である(表 2)。これらの対策はどれかひとつを実施すればよいというものではなく、組み合わせて同時に実施することで効果が上がることになる。他の対策として、CRE の感染対策上の重要性や実際に行う感染対策の内容などについて医療従事者に事前に教育・啓発しておくこと、1 例検出された場合それまでに見落としがないか 6 か月程度の検出菌データを振り返ることも含めておきたい。

表 1 CRE アウトブレイク時の感染対策の報告のまとめ

	入院時スクリーニング(A/C)	特定の病棟入室時A/C	入院時患者隔離	接触者調査	アウトブレイク中のA/C	患者コホーティング	患者個室隔離	スタッフコホーティング	Dedicated nursing	消毒薬浴	接触感染対策	手指衛生	病棟閉鎖	病院閉鎖	患者情報共有	環境消毒の強化	内視鏡消毒管理の強化
Kochar S et al. 2009	X	X	X	X	O	X	X	X	O	X	X	O	O	X	X	O	X
Munos-Price LS et al. 2010	X	X	X	X	O	O	O	O	O	O	O	X	X	X	X	O	X
Munos-Price LS et al. 2010	O	X	O	X	O	O	O	X	X	X	X	X	X	X	X	O	X
Calbonne A et al. 2010	X	X	X	O	X	O	X	O	X	X	O	O	X	X	O	X	O
Gregory CJ et al. 2010	O	X	X	X	O	O	X	X	O	X	O	O	O	X	X	X	X
Agodi A et al. 2011	O	X	X	X	X	O	O	X	O	X	O	O	O	X	X	O	X
Borer A et al. 2011	O	O	O	O	O	O	O	X	O	X	O	O	X	X	O	O	X
Ciobotaro P et al. 2011	O	O	X	X	O	O	O	X	O	X	O	O	X	X	O	O	X
Cohen MJ et al. 2011	X	O	X	O	O	O	O	O	O	X	O	O	X	X	O	O	X
Chitnis AS et al. 2012	O	O	X	X	O	O	X	O	O	X	O	O	X	X	O	O	X
Poulou A et al. 2012	X	X	X	X	X	O	O	O	O	X	O	O	X	X	O	O	X
Palmore TN et al. 2013	X	X	X	X	O	O	O	O	X	O	O	O	X	X	X	O	X
Schwaber MJ et al. 2014	X	X	X	X	X	O	O	O	O	X	O	O	X	X	O	X	X

表2 CREアウトブレイク時の感染対策のエッセンス

1. 施設内での情報共有
 - ・CREについて、感染対策について
2. 過去における検出菌のチェック(約6ヶ月間)
3. 厳重な接触感染対策
 - ・積極的保菌調査
 - ・感染者・保菌者の個室隔離またはコホーティングの徹底
 - ・必要時は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
 - ・スタッフへの啓発・教育
4. 環境管理・医療器具管理の強化
5. 保菌患者移動時の対策強化

CRE のアウトブレイク対策における接触感染対策は非常に厳密なものであり、患者隔離・コホーティングを徹底するのみならず、看護師や他のスタッフをコホーティングすることにより、患者に関与するスタッフの数を少なくする努力がなされる。手指衛生はモニタリングを行い高い遵守率を達成することが求められる。Armellino らは、ビデオモニタリングなどを用いてその高い遵守率を実現している報告があるが、最近の systematic review においてもまだビデオモニタリング法の評価は定まっていない。

また保菌・感染患者の病院内・病院間移動においては、当該施設の多職種の医療従事者が検出状況の情報を共有して感染対策をとることが重要である。電子カルテへの flagging や、患者の部屋へのマーキングなどを行って情報を共有することが望まれる。

1. 荒川宜親 日化療会誌 2015; 63(2):187-197.
2. 「医療機関における院内感染対策について」 厚生労働省医政局地域医療計画課長 医政地発 1219 第 1 号
3. 院内感染対策中央会議提言 厚生労働省医政局指導課 事務連絡 平成 23 年 2 月 8 日
4. IASR Vol. 35 p. 289- 290: 2014 年 12 月号
5. IASR Vol. 35 p. 290- 291: 2014 年 12 月号
6. Kochar S et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30: 447-452.
7. Munos-Price LS et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31: 341-347.
8. Munos-Price LS et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31: 1074-1077.
9. Carbonne A et al. Euro Surveill. 15(48): pii=19734.
10. Gregory CL et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31: 476-484.
11. Agodi A et al. J Clin Microbiol. 2011; 49: 3986-3989.
12. Borer A et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32: 1158-1165.
13. Ciobotaro P et al. Am J Infect Control 2011; 39: 671-677.
14. Cohen MJ et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32: 673-678.
15. Chitnis AS et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012; 33: 984-992.
16. Poudou A et al. J Clin Microbiol. 2012; 50: 2618-2623.
17. Palmore TN et al. Clin Infect Dis. 2013; 57: 1593-1599.
18. Savard P et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013; 34: 730-739.
19. Schwaber MJ et al. Clin Infect Dis. 2014; 58: 697-703.
20. ECDC: Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/CPE-systematic-review-effectiveness-infection-control-measures-to-prevent-transmission-2014.pdf>)
21. Armellino D et al. Clin Infect Dis. 2012; 54: 1-7.
22. Srigley JA et al. J Hosp Infect. 2015; 89: 51-60.

積極的保菌調査(active surveillance)の評価

アウトブレイク時の積極的保菌調査(active surveillance)の有用性を示す報告は 2 報ある。いずれも保菌調査を行ったことにより保菌者全体の約 50%を新たに検出することができ、適切な接触感染対策が実施可能となったとしている。アウトブレイクの全容を把握し適切な感染対策を実施するためには、積極的保菌調査は必須と考えられる。保菌調査の対象者は、ハイリスク患者、同室者、同じ病棟の患者、Index case と同じスタッフにケアされた患者などが報告さ

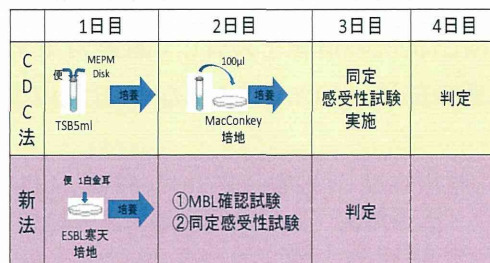
れている。CRE は腸内細菌科細菌であるので、保菌調査を行う検体は便または直腸スワブが用いられる。尿道カテーテル留置患者では尿を、気管切開患者では喀痰を、創部のある患者では創部の浸出物を検査した方が良い。積極的保菌調査の方法としては CDC が推奨する選択的増菌培養を用いる方法があるが、最終結果が出るのに 4 日間かかるのが欠点である。我々は最初の選択培地に ESBLs 産生菌用の選択培地 CHROMagar ESBL を用いる方法を評価したところ、コストは少し高くなるものの、感度もより高く、1 日早く結果を出すことができた(図 1)。欧米ではカルバペネム系抗菌薬を混入した選択固形培地がいくつか開発されているが、SUPERCARBA、CHROMagar KPC、Brilliance CRE の 3 者の比較では SUPERCARBA が最も感度が高いようである。いずれにしても、選択培地上に生えてきたコロニーを単離してカルバペネマーゼの産生を確認する必要があり、迅速性などからは、我が国ではまだ普及していないものの CARBA NP 法が優れていると考えられる。また、糞便検体から直接カルバペネマーゼ遺伝子を RT-PCR 法を用いて検出する方法も開発されてきており、今後より迅速な検出が可能となることが予想される。

保菌調査で新たに保菌者が見つかった場合は、感染対策をとりながら 1-2 週間ごとに保菌調査を繰り返すこととなる。医療従事者や家族の保菌調査については、その意義は不明である。

1. Calfee D et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008; 29: 966-968.
2. Ben-David D et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31: 620-626.
3. Laboratory Protocol for Detection of Carbapenem-Resistant or arbaopenemase-Producing, *Klebsiella* spp. and *E. coli* from Rectal Swabs
(http://www.cdc.gov/hai/pdfs/labSettings/Klebsiella_or_Ecoli.pdf)
4. Girlich D et al. Diag Microbiol Infect Dis. 2013; 75: 214-217.
5. Nordmann P et al. Emerg Infect Dis. 2012; 18: 1503-1507.
6. Schechner V et al. J Clin Microbiol. 2009; 47: 3261-3265.
7. Naas T et al. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 4038-4043.
8. Naas T et al. J Antimicrob Chemother. 2013; 68: 101-104.

内視鏡関連のアウトブレイク

内視鏡に関連した CRE のアウトブレイクの報告は 3 報ある。うち 2 報は duodenoscope によるもので、残り 1 報は泌尿器内視鏡を介するものである。特に Epstein らの報告例では、通常の高水準消毒ではアウトブレイクを終息させることができず、エチレンオキシドガス滅菌を行



	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)
検出コスト	3,226円	3,396円

図1 CDC法とCHROMagar ESBL法の比較

うことでようやく終息をみている。こうした経験から、CDC より内視鏡消毒後の細菌汚染サーベイランスに関するガイドラインが新たに発出されている。これによると、使用後消毒された duodenoscope は定期的に、または消毒するごとに細菌汚染のスクリーニングを行うべきであると推奨されている。

1. Calbonne A et al. Euro surveill. 2010; 15(48): pil=19734.
2. Koo VSW et al. BJU Int 2012; 110: E922-E926.
3. Epstein L et al. JAMA 2014; 312: 1447-1455.
4. Interim Protocol for Healthcare Facilities Regarding Surveillance for Bacterial Contamination of Duodenoscopes after Reprocessing
(<http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-duodenoscope-surveillance-protocol.html>)

CRE による環境汚染とシンクが原因のアウトブレイク

腸内細菌科細菌は条件が揃えば環境中でも 16 ヶ月から 30 ヶ月以上の長期間生存することが報告されている。一方で環境表面に人工的に接種した場合の CRE の生存期間は、その接種する菌量によるようである。実際に CRE 保菌患者がいる病室の環境を調査すると、患者周囲のリネン類や点滴のポンプ、ベッド柵やオーバーテーブル、シンク、トイレ、浴室の床面、サプライカートなどから検出されている。こうした環境要因の中で、シンクが感染源となるアウトブレイクがこれまでに 2 報報告されている。一旦シンクから検出されると、長期にわたり生存する可能性があり、アウトブレイク源になると、その排水口の処置だけでなく配管の処理も含めた対策が必要となる。

1. Kramaer A et al. BMC Infect Dis. 2006; 6: 130.
2. Havill NL et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014; 35: 445-447.
3. Weber DJ et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015; 36: 590-593.
4. Lerner A et al. J Clin Microbiol. 2013; 51: 177-181.
5. Vergara-Lopez S et al. Clin Microbiol Infect. 2013; 19: E490-E498.
6. Leitner E et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59: 714-716.

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

LTCF は人的・経済的な制約からも、多剤耐性菌保菌患者に対し急性期病院のような厳格な感染対策を実施することは難しい。CDC の隔離予防策ガイドラインにおいても、患者の置かれた場所別に必要かつ可能な感染対策を挙げているが、イスラエルでは、国家的な CRE のアウトブレイク時に LTCF を含む post-acute-care hospital で CRE の積極的保菌調査を行い、その保菌率と環境に合わせて感染対策をランク付けている。CRE 対策を行う上では、LTCF のような急性期病院以外の施設も巻き込んだ耐性菌サーベイランスと感染対策の地域連携が必要であると考えられる。その際には、急性期病院と LTCF などの施設との情報共有が必須であろう。

1. Siegel JD et al. 2007 Guideline for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in healthcare settings.
2. (<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf>)
3. Ben-David D et al. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014; 35: 802-809.
4. Gaviria D et al. MMWR 2011; 60: 1418-1420.
5. van Duin D et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 4035-4041.

治療

併用療法の有効性

CREによる感染症の治療は、感受性のある抗菌薬の併用療法が単独療法に勝ることが示されている。Qureshiらの報告によれば、KPC型カルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* による菌血症の治療では、併用療法では28日死亡率が13.3%、単独療法では死亡率が57.8%に上るとされている。矛盾するようだが、CRE感染症の併用療法の際のキードラッグとして、まずカルバペネム系抗菌薬、そしてコリスチン、チゲサイクリン、フォスフォマイシンなどが挙げられている。CREの出現により2010年には、CLSIはMEPMとIPMのブレイクポイントを4 μ g/mlから1 μ g/mlに引き下げている。またDaikosらの報告によるとカルバペネム単独で治療した場合で、カルバペネムMIC \leq 1 μ g/ml群とMIC=2-8 μ g/ml群で30日予後を比較すると、明らかに後者の予後が悪いことが示されている。一方で併用療法の場合、カルバペネム系抗菌薬を含む併用療法の方が含まない併用療法よりも予後が良く、MIC \leq 8 μ g/mlであれば併用効果があるとされている。我が国で検出されるCREもMIC \leq 8 μ g/mlの株が多いので、カルバペネム系抗菌薬は併用薬の一つとして十分候補に挙がると考えられる。その際には、PK/PDの理論から高用量・長時間投与も考慮すべきと報告されている。

先にも述べたように、日本ではCREの耐性機序が欧米のタイプとは異なることが知られており、感染症の治療についてもわが国のデータの積み重ねが重要と考えられる。また、CREの治療にカルバペネム系抗菌薬が有効な場合もあるが、カルバペネム系抗菌薬の乱用はむしろCREの蔓延を招くことになるので、慎むべきである。

1. Qureshi ZA, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 2108-2113.
2. Daikos GL et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 2322-2328.
3. Daikos GL and Markogiannakis A Clin Microbiol Infect. 2011; 17: 1135-1141.
4. Petrosillo N et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013; 11(2): 159-177.
5. Patel TS and Nagel L. J Clin Microbiol. 2015; 53: 201-205.

コリスチン

コリスチンは、サイクリックポリペプチド系の抗菌薬であり細菌の外膜に結合して、カルシウムとマグネシウムを置換することにより抗菌活性を発揮する。緑膿菌、アシネトバクター属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、シトロバクター属の細菌には抗菌活性を示すが、グラム陽性菌、嫌気性菌、腸内細菌科細菌でもプロテウス属、セラチア属、プロビデンシア属などには無効である。単独治療では耐性獲得が問題となるが、併用療法で使用されると相乗効

果を示すことが知られている。我が国では 2015 年 3 月に「オールドレブ」という商品名で、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム製剤が保険収載され製造販売が承認されている。コリスチンの治療効果を規定する PK/PD パラメータは AUC/MIC や Cmax/MIC であると考えられている。投与法はコリスチンとして 1 回 1.25-2.5mg(力価)/kg を 1 日 2 回投与となっている。コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムは生体内で代謝を受けて抗菌活性の高いコリスチンとなり効果を発揮するが、投与初期のコリスチンの血中濃度が上がるのに時間がかかるため、初期のローディングドーズが必要と考えられている。また腎機能による投与量の調整が必要である。注意すべき副作用には、腎障害と神経障害が挙げられる。

1. 公益社団法人 日本化学療法学会 コリスチンの適正使用に関する指針 改訂委員会 コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版— 日本化療会誌 2015; 63: 289-329.
2. Garonzik SM et al. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 3284-3294.
3. Couet W et al. Clin Microbiol Infect. 2012; 18: 30-39.
4. Mohamed AF et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56: 4241-4249.

コリスチン耐性

コリスチンは CRE や MDRP、MDRA などの多剤耐性グラム陰性桿菌感染症に対する治療薬として、最後の砦となるような薬剤である。コリスチン耐性には、獲得耐性以外にプロテウス属、セラチア属、バークホルデリア属などのように生来耐性を持つ細菌もある。前者にはホスホエタノラミンや 4-アミノ - 4-デオキシ - L-アラビノースによるリポポリサッカライド (LPS) の修飾、排出ポンプ、多糖体莢膜の形成や外膜蛋白 OprH の過剰発現などの機序が知られている。最近になって、プラスミド性のホスホエタノラミンによる LPS の修飾による耐性機構が、中国の食用の豚から検出され、今後コリスチン耐性の拡散が危惧されている。

1. Olaitan AO et al. Front Microbiol. 2014; 5: 643, doi: 10.3389/fmicb.2014.00643.
2. Liu Y-Y et al. Lancet Infect Dis. 2015; Nov 18, pii: S1473-3099(15)00424-7. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.

チゲサイクリン

チゲサイクリンはミノサイクリンの側鎖を改良して合成されたグリシルサイクリン系の抗菌薬であり、既存のテトラサイクリン系薬剤に対する耐性機序とは交叉耐性を示さない。細菌の 30S リボソームサブユニット A に結合し、蛋白合成を阻害して静菌的な抗菌活性を示す。抗菌スペクトラムは広く、VRE を含む腸球菌、MRSA を含む黄色ブドウ球菌、アシネトバクター属、大腸菌やクレブシエラ属、エンテロバクター属などの腸内細菌科細菌、レジオネラ属、マイコプラズマ属などの非定型菌に活性があるが、緑膿菌や腸内細菌科でもプロテウス属やプロビデンシア属には無効である。チゲサイクリンは我が国では「タイガシル」という商品名で製造販売されている。チゲサイクリンの抗菌活性を規定する PK/PD パラメータは AUC/MIC であり、また体内での分布容積が大きいいためローディングドーズが必要である。通常成人に使用する場合は初回投与量 100mg、以後 12 時間ごとに 50mg を 30-60 分かけて点滴静注する。CRE 感染

症に対しては高用量投与として倍量投与が推奨されている。いずれにしても、重症感染症では単独投与で治療予後が対照薬剤に比べ不良であるため、他の薬剤との併用療法が原則である。注意すべき副作用に消化管症状(悪心・嘔吐・下痢)、光線過敏症、歯牙着色(8歳以下の小児には使用禁)などがある。消化管症状があるため投与時間を長くする、制吐剤を併用するなどの工夫が必要である。

1. Barbour A et al. Clin Pharmacokinet 2009; 48 (9): 575-584.
2. MacGowan AP. J Antimicrob Chemother. 2008; 62: Suppl 1, i11-i16.
3. Kelesidis T et al. J Antimicrob Chemother. 2008; 62: 895-904.
4. Tasina E et al. Lancet Infect Dis. 2011; 11:834-44.
5. Falagas ME et al. Int J Antimicrob Agents 2014; 44: 1-7.
6. チゲサイクリン適正使用のための手引き2014 日本化療会誌 2014; 62: 311-365.

フォスフォマイシン

フォスフォマイシンは、天然のフォスホン酸系の抗菌薬で、フォスフォエノールピルビン酸転移酵素を阻害することによって細胞壁合成をブロックすることで抗菌活性を示す。CRE(多くはKPC型カルバペネマーゼ産生*Klebsiella pneumoniae*)や多剤耐性緑膿菌感染症に対して併用療法の1剤として使用され、概ね50-60%以上の有効性が示されている。投与法は2-4g/6時間ごとである。*In vitro*では、変異により容易にフォスフォマイシン耐性が出現するが、併用療法下ではその確率は低いようである(48例のcase seriesで3例のみだが、耐性獲得が治療失敗に帰結していた)。

1. Michalopoulos A et al. Clin Microbiol Infect. 2010; 16: 184-186.
2. Pontikis K et al. Int J Antimicrob Agents 2014; 43: 52-58.
3. Reffert JL and Smith WJ. Pharmacotherapy 2014; 34: 845-857.

治療についてのレビュー

CRE 感染症の治療について、他に感受性が期待されて使用可能な薬剤にリファンピシン、アミノグリコシド系抗菌薬などがあり、それぞれの解説については下記のレビューなどを参考にされたい。

1. Hirsch EB and Tam VH J Antimicrob Chemother. 2010; 25: 1119-1125.
2. Lee GC and Burgess DS. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2012; 11: 32.
3. Petrosillo N et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013; 11(2): 159-177.
4. van Dubin D et al. Diag Microbiol Infect Dis 2013; 75: 115-120.
5. Tzouveleakis LS et al. Clin Microbiol Infect. 2014; 20: 862-872.
6. Falagas ME et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 654-663.

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（2016.2）

東京慈恵会医科大学 中澤 靖

（１） 多剤耐性アシネトバクター（MDRA）とは

Acinetobacter属にはグラム陰性の偏性好気性細菌である。25種を超える細菌が含まれその識別をすることは日常の細菌検査では難しい。人への病原性で最も重要なのは *Acinetobacter baumannii* である。他に *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter lwoffii* などが分離されると思われるが、それらを日常診療で区別することは現実的ではない。

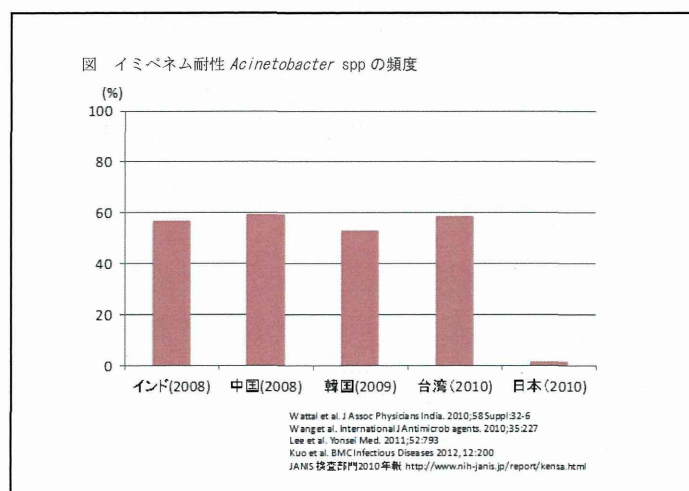
多剤耐性アシネトバクターはMDRA (multi-drug resistant Acinetobacter) と呼ばれる。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) では、カルバペネム系薬、キノロン系薬、およびAMKに対して同時に耐性を示すAcinetobacter属菌と定義し、これら3薬剤に対する耐性基準(MIC、ディスク感受性阻止円)をAMK ($\geq 32 \mu\text{g/mL}$, $\leq 14\text{mm}$)、IPM/CSまたはMEPM ($\geq 16\mu\text{g/mL}$, $\leq 13\text{mm}$)、レボフロキサシン ($\geq 8\mu\text{g/mL}$, $\leq 13\text{mm}$) またはCPFV ($\geq 4\mu\text{g/mL}$, $\leq 15\text{mm}$) と規定している。

ただし2剤耐性のアシネトバクター菌、すなわちカルバペネム系抗菌薬を含む β ラクタム系抗菌薬に広範囲に耐性かつ、アミノグリコシドまたはニューキノロン系抗菌薬に耐性の場合、メタロ β ラクタマーゼやOXA型 β ラクタマーゼ遺伝子等を保有し、感染対策上問題となる菌種である可能性が高いため、MDRAに準じた感染対策を行う。

（２） MDRA の内外での分離状況

JANIS の報告では Acinetobacter 属のうち IPM 耐性は 3.6%、MEPM 耐性は 2.0%(CLSI 2007)であり、海外に比べて低い(下図)。また全入院部門の調査においても総入院患者数 4749180 人のうち MDRA 感染症は 5 例のみであった¹。従って海外のガイドラインを参考する場合はこの違いを考慮する必要がある。

今までに MDRA による医療施設でのアウトブレイクがいくつか報告されている。2008 年 福岡県²、2009 年 東京都および 2010 年 愛知県の大学病院³で集団発生が報告または報道されている。これらの事例は社会的な関心も高く、我が国の院内感染対策を大きく見直すきっかけになった。



(3) 平時における感染対策

- 感染対策の教育および実施状況の監査
- 標準予防策
- 抗菌薬適正使用
- 環境整備
- 吸引の感染対策の徹底、人工呼吸器の適切な管理
- 蓄尿中止や適切な汚物処理（熱水消毒器の活用）
- 過去の保菌者、MDRAの検出が多い施設からの転院患者、海外からの転院患者の監視培養

MDRAが検出されていない平時において実施されるべき感染対策について列挙した。標準予防策、抗菌薬の適正使用、環境整備等は耐性菌に限らず日常徹底されるべき事項である。これらの事項については、現場スタッフの教育とともに感染制御チーム（ICT）が実施状況をモニタリングすることが必要である。すなわち、アルコール擦式手指消毒剤の消費量や直接観察法による遵守率、抗菌薬使用密度または抗菌薬使用日数のデータを取り、現場にわかりやすくフィードバックする。またICTが中心となって環境ラウンド、抗菌薬ラウンドなどを実施し、直接指導する。特に環境ラウンドにおいてはチェックリストなどを用い効率的に行うことや、施設の清掃部門とも連携して実施することが望まれる。

またアウトブレイクが発生しているいないにかかわらず、その施設の感染対策が妥当なものかどうか、感染指標のベンチマークと相互ラウンド等により定期的に外部機関の評価をうけることも有用である。

一般的に患者の療養環境は患者の保菌している菌で汚染されていることが多いことが示されており⁴、また一般細菌は環境表面にて最長数ヶ月生存することも示されている⁵。このようなことから環境が耐性菌伝播のリザーバーとなり得ると考えられており、環境整備は院内感染対策上重要である。CDCの医療施設における環境整備のガイドラインでは「環境表面全般について、定期的に清掃すること、ならびに付着した汚物は直ちに清掃する。汚れの内容が不明な場合や多剤耐性菌による汚染の恐れがある場合にはEPA承認の消毒薬入り洗浄剤で清掃する」と記載されている⁶。アルコールのワイプが環境消毒に使われている場合もある。アルコール自体は本菌の消毒には有効であるが、有機物に弱い点、揮発しやすい点から広範囲に使用するのには適さない。

アシネトバクター菌は感染患者の退院後9日間ベッドレールから検出された⁷、病院内の環境表面から最長5ヶ月間検出されたという報告がある⁸。アシネトバクター菌のアウトブレイクに環境汚染が関与しており、MDRAの感染制御において環境整備は重要な対策と思われる。

MDRAの分離率が高い施設や病棟においては清掃や消毒の頻度の引き上げを検討すべきと考えられる⁹。またMDRAアウトブレイクの過去の事例などを考慮して注意すべき病室環境としては、人工呼吸器、トイレ蓄尿システム、シンク、マットレス、枕、カーテン、清拭タオル、玩具、清掃用具等があげられている¹⁰。特に人工呼吸器やその備品を介したアウトブレイクの報告があり、回路、ネブライザーなどの適切な管理に留意すべきである¹¹。過去にMDRP（多剤耐性緑膿菌）の気管支鏡を介したアウトブレイクの報告もあり気管支鏡の管理についても注意すべきであろう¹²。また尿や便からMDRAが分離されている場合汚物処理の過程で伝播する危険性が考えられる。一般的に自動測尿器が伝播の起点となる危険性が指摘されており、使用は最小限にするべきであろう。また熱水消毒器を活用すべきである。

平時における監視培養については過去の保菌者に対しては推奨され、その際検査結果が出るまで先制的な接触予防策や個室隔離を考慮すべきである。MDRA等の耐性菌の過去の保菌状況を入院時に表示できるようなシステムは有用である。

監視培養については実施のコストとメリットを常に考慮した上で実施すべきである。平時における監視培養については、内外のガイドラインでは過去の保菌者を対象とするもの以外は推奨されているものはない。しかし前述したように我が国の分離率を考慮すると、海外からの持ち込みやアウトブレイクしている施設からの転院患者は対象

と考えてもよいと思われる。事実、今までの報告では特に海外で治療を受けたケースによって我が国に持ち込まれる事例の報告が多い^{13, 14}。

(4) 1例検出時の拡大防止策（平時の感染対策①の徹底に加えて）

- 迅速な情報共有と表示
- 感染対策の教育および実施状況の監査
- 保菌者の個室隔離、接触予防策の実施、物品共有の中止
- 高頻度接触面の低水準消毒（次亜塩素酸推奨）
- ターミナルクリーニング（退室時培養）
- 接触者の監視培養（腋窩鼠径の皮膚、創部、喀痰、尿、便など）
- 患者転院時の適切な情報提供
- 除菌方法は確立されていない

新規のMDRA保菌者が判明した場合は、直ちに個室に収容し接触予防策を適応する。MDRA保菌者を診察した後に手袋やガウン、手指に菌が付着する割合は他の耐性菌より高いというデータがある¹⁵。また喀痰や浸出液が多い患者であれば飛沫感染予防策も併用する。

保菌者の療養環境については、伝播のリスクを減らすために日常的に高頻度接触面を消毒することが推奨される。アウトブレイク時の環境消毒に次亜塩素酸が有効であったという報告があり¹¹、次亜塩素酸が使われることが多い。

現状では個室隔離や接触予防策の解除の基準は定まっていない。

Manian らの報告では前の入院患者がアシネトバクター菌を保菌していた場合、次に入室する患者がそれを保菌するリスクはMRSAの3倍以上であると報告している¹⁶。従って退室時の清掃を通常の清掃に比べ徹底的に実施するターミナルクリーニングが実施されることが多い。

ターミナルクリーニングの手法について明確に定義されていないが、一般的には「患者退室時に患者、医療従事者、訪問者が触れる可能性がある環境表面（低頻度接触面を含む）の清掃と消毒を実施すること」と思われる^{10, 17, 18}。また耐性菌患者に限定すべきか、多人床においてはどうすべきか、等の問題については不明である。

環境整備では以前より清掃のコンプライアンスが低いという報告があるため^{19, 20}、近年欧米ではNo touch methodと呼ばれる過酸化水素（HP）による室内全体の燻蒸や、

紫外線（UVC）が実施されており、多数の報告がある。その細菌学的な効果についてはHPもUVCも高く²¹、前向き研究においてHP環境消毒の臨床的な効果を明らかにしている報告もある²²。我が国では2014年における大学病院のアウトブレイク事例においてHPによる環境消毒が用いられたことが報告されている²³。

いずれの方法も高い殺菌効果があるが、機器の購入費用が高額である。また二つの方法で以下のような違いがある。

- HPでは隅々まで殺菌できるが、UVCより時間を要し実施後もエアレーションが必要である。実施者に部屋の密閉などのために高度な訓練を要する。
- UCVでは陰になる部分では殺菌効果が低下するが、HPより短時間（おおむね1時間以内）で実施でき、密閉が必要ない。一部機器で水銀が使用されている。

2015年の英国ガイドラインではHPによる環境消毒が保菌を軽減する方法として記載されている²⁴。

MDRAは我が国では極めて検出が希な株である。従って保菌者が発見された場合、入院時の検査での分離か過去に本菌の検出歴がある場合以外は、アウトブレイクの可能性があると考えて対応を始めるべきである¹⁰。大学病院のアウトブレイク事例では本菌が持ち込まれて数日以内で5名への伝播が認められており、速やかな対応が求められる¹³。そのためには施設内での迅速な情報共有が必要である。すなわちMDRAの検出時には直ちに細菌検査室から直ちにICTや担当医に情報が伝えられる必要がありこのような情報共有の不備がアウトブレイクの一因と推察される事例がある²⁵。また検出されている旨の表示が現場のすべての職種にわかりやすいように表示される工夫が望まれる。

新規保菌者が判明した際には、既に入院患者に拡大してしまっているか否かを速やかに調べる必要がある。病棟でミーティングをしてメンタルモデルを共有した上で、疫学的な関連のある他入院患者に対して監視培養を実施する¹⁰。その対象の範囲については決められた方針はない。一般的には同室患者に加え、病棟の入院患者または同じ診療チームや看護チームの患者、保菌者と共通した特定の医療行為や物品・医療機器の使用者等が対象になることが多い。更に新たに保菌者が検出された場合はまたその患者を起点としたリングサーベイランスを実施するといった同心円状の対応（リングサーベイランス）も応用できると思われる²⁶。

MDRAの場合、監視培養の検体採取場所としては腋窩や鼠径の皮膚や創部が感度が高いというデータがあるが、どの場所を選択するべきかのコンセンサスは得られていない²⁷。その他、尿（特にカテーテル尿）、喀痰、便が培養採取場所として選択されうる。

担当医は患者が転院する場合は、転院先の病院または介護施設に適切に情報提供をするべきである。紹介状に明確に記載するとともに、可能なら事前に連絡をしていくとよい。

(5) 保菌者拡大時の対策 (①、②に加えて)

- 情報共有と管理者の関与
- 感染対策の教育および実施状況の監査の強化
- 環境整備の強化 (日常的な高頻度接触面の消毒) と監査
- 可能なら担当スタッフの専任化をする
- 病棟患者の定期的な監視培養の実施
- 環境培養
- 拡大が止められない場合入院制限の実施を考慮する
- No touch methodによる環境除菌 (要検討)
- 外部専門家による支援

監視培養で更に保菌者が確認された場合は院内伝播が発生している状況であり、速やかに対策を強化する。拡大状況に応じ病棟でのアウトブレイクミーティングの開催や、臨時の院内感染対策院会の開催をして、情報を共有し対策の方針について一致させる。また速やかに所轄の保健所に相談しておく。

環境整備については病棟全体において日常的に高頻度接触面の消毒を実施することを検討する。耐性菌対策としての日常的な環境消毒については、毎日高頻度接触面を次亜塩素酸で消毒したら、その部屋で診療をした医療従事者の手指の MRSA 付着が減少した²⁸、毎日高頻度接触面を過酸化水素で消毒したら、通常清掃に比べ MRSA、VRE、CD の検出が減少した²⁹という報告がある。耐性菌の検出が増加している状態では日常的に高頻度接触面の消毒を実施してよいと思われる¹⁰。またエビデンスは少ないものの、環境が伝播に関わっていないかどうかについて環境培養を行い確認することも考慮される。結果は清掃作業の監視結果と合わせ改善点がないかを検討する。

多くのガイドラインでスタッフの専任化を推奨しているが、人件費などコスト面の問題があり施設の状況を考慮して検討する事項である。