

医療機関における多剤耐性菌の感染制御に関する研究

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

CRE の拡がり公衆衛生的にまた院内感染対策上の大きな問題となっている。CRE による感染症をきたした症例の治療予後などの臨床的解析は、今後の対策上も重要であるが、我が国でのそうした報告はない。そこで、名大病院で 2014 年 9 月から 2016 年 12 月までの間に経験した CRE 感染症症例 29 例の臨床的解析を行った。CRE の 80%以上が *Enterobacter* 属で占められ、CPE は 4 例のみであった。CRE の報告基準によって分類すると、MEPM-MIC 2 µg/ml を満たす例ではカルバペネム以外の β-ラクタム薬に対する感受性が低下しており、非 β-ラクタム薬に対する MIC も高くなる傾向にあること、また菌血症症例の予後が不良であることが判明した。今後多施設で症例を集積して、日本での CRE 感染症症例の臨床的特徴を解析する必要があると考えられた。

研究協力者

井口光孝

名古屋大学大学院医学系研究科 / 助教

松本あかね

名古屋大学医学部附属病院・中央感染制御部

A. 研究目的

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）による感染症患者の臨床的解析

CRE の拡がり公衆衛生上及び院内感染対策上も大きな問題となりつつある。CRE はその耐性機序として、カルバペネムを分解する酵素であるカルバペネマーゼを産生するカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（CPE）とカルバペネマーゼを産生しない非産生菌（non-CPE）に分類できる。カルバペネマーゼの疫学は欧米と日本では異なっていることが知られている。カルバペネマーゼ遺伝子はプラスミドにのっている場合が多く、CPE と non-CPE を比較すると、プラスミドが他の菌株や菌種に伝播しうるため感染対策上はより注意が必要である。また菌血症の場合、CPE 症例の方が non-CPE 症例よりも予後が悪いことが海外から報告されており、

治療の意味でも CPE の検出がより重要であると考えられる。CRE 感染症症例の治療予後などの臨床的解析を行うことは、今後我が国で増加が見込まれる CRE の対策を考える上で重要であると考えられるが、我が国において CRE による感染症患者の臨床的解析の報告はまだない。そこで本研究ではまず、名古屋大学医学部附属病院（以下、名大病院）で経験した CRE による感染症症例の臨床的解析を行った。

B. 研究方法

2014 年 9 月から 2016 年 12 月までの間に名大病院で CRE が検出された 63 例のうち、CRE 感染症を起こした 29 例を対象とした。

患者背景や治療などの情報は電子カルテより収集した。

現在 CRE のサーベイランス上の報告基準として

MEPM-MIC 2 µg/ml

IPM-MIC 2 µg/ml かつ CMZ-MIC 64 µg/ml があるが、基準を満たす株とを満たす株での薬剤感受性と感染症症例の特徴を比較解析した。

倫理面への配慮 人を対象とする医学系研

究に関する倫理指針に基づいて研究計画を策定し、名古屋大学大学院医学系研究科倫理審査委員会にて審査および承認を得て実施した（承認番号 2017-320）。

C. 研究結果

CRE 感染症患者の臨床的背景は表 1 に示す如くである。

N=29			
年齢中央値	70(0-89) 歳	臓器移植	2例(7%)
性別(男)	17 例(59%)	造血幹細胞移植 (1年以内)	3例(10%)
診療科(外科系)	21 例(72%)	免疫抑制剤	4例(14%)
糖尿病	7 例(24%)	人工呼吸	7例(24%)
肝硬変	0 例 (0%)	抗菌薬使用歴 (3ヶ月以内)※	14例(48%)
悪性腫瘍(5年以内)	17 例(59%)	入院/外来	26例 / 3 例
手術歴(5年以内)	17 例(59%)	検出前入院日数 (中央値)	18(0-53)日
化学療法歴(5年以内)	9 例(31%)	入院48h以内の 検出	9例(31%)
ICU歴(1年以内)	14 例 (48%)		

※うち7例が1ヶ月以内に入院歴あり

※第3・4世代セファロスポリン、カルバペネム

表 1 患者背景

何らかの悪性腫瘍の基礎疾患があり、過去に手術歴、ICU 入室歴、抗菌薬使用歴があるものが多かった。検出検体は、血液が 28%、尿が 24%、痰が 16%、腹腔内膿瘍が 13%、腹水が 10%で、感染巣は尿路が 31%、腹膜炎/腹腔内膿瘍が 24%、呼吸器系が 21%、胆道系が 14%を占めた。検出された菌種は、*Enterobacter* 属が 83%と大部分を占めた。

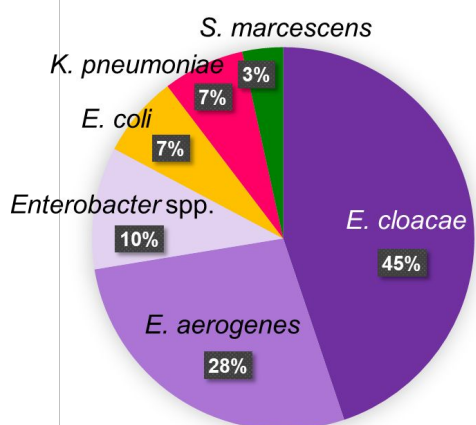


図 1 CRE の菌種

これらの中で CPE は 4 例であり (*E. cloacae* 3 例、*E. coli* 1 例) 産生するカルバペネマーゼはいずれも IMP-1 であった。

検出された CRE を報告基準に照らし合わせて分類してみると、MEPM-MIC 2 µg/ml を満たす例が 13 例 (A 群)、IPM-MIC 2 µg/ml かつ CMZ-MIC 64 µg/ml を満たす例 (B 群) が 16 例あり、CPE4 例は全て A 群に含まれた。

A 群 (n=13)

	≤0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	50%	90%
MEPM			3	9		1				4≤	4≤
IPM		3	3	5	2					4≤	8≤
CMZ							2	11		64≤	64≤
PIPC/TAZ					6			4	3	64	128≤
CTRX		1	1	11						4≤	4≤
CFPM			3	3	3	4				16	32≤
LVFX		7	1	1	4					≤0.5	8≤
AMK				10	1	2				≤4	32≤

B 群 (n=16)

	≤0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	50%	90%
MEPM	16									≤1	≤1
IPM			16							2	2
CMZ								16		64≤	64≤
PIPC/TAZ					13			1	2	16	64
CTRX		11	1	4						≤1	2<
CFPM			16							≤2	≤2
LVFX		16								≤0.5	≤0.5
AMK				16						≤4	≤4

表 2 各種抗菌薬に対する MIC の分布

A 群及び B 群にふくまれる菌株の各種抗菌薬に対する MIC 分布を表 2 に示す。A 群の方がカルバペネム以外の -ラクタム薬に対する感受性が低下しており、非 -ラクタム薬に対する MIC も高くなる傾向にある。

また A 群と B 群では、B 群が *Enterobacter* 属のみであるのに比べ A 群には *K. pneumoniae* などの他の腸内細菌科細菌も含まれ、治療成績では、A 群で併用療法が実施されている率が高いものの、28 日死亡率で見ると A 群が 38%、B 群が 13%と A 群の方が悪かった (表 3)。

分類	症例数	菌種及び菌株数	CPE	併用療法	28日死亡
A群	13例	<i>E. cloacae</i>	5例	4例	併用：6例 (46%) T/P+FQ:2 Carb+AG:2 FQ+AG:1 Fos+AG:1
		<i>E. aerogenes</i>	2例		
		<i>K. pneumoniae</i>	2例		
		<i>E. coli</i>	2例		
		<i>Enterobacter</i> spp.	1例		
		<i>S. marcescens</i>	1例		
B群	16例	<i>E. cloacae</i>	8例	0例	併用：1例 (6%) 併用：0/1 単剤：2/15
		<i>E. aerogenes</i>	6例		
		<i>Enterobacter</i> spp.	2例		

表 3 A 群と B 群の内訳と治療成績

CPE 症例での死亡率は 0%、菌血症症例では死亡率が 75%であった。

D. 考察

名大病院で経験した CRE 感染症症例 29 例の臨床的解析では、80%以上が *Enterobacter* 属で占められ、CPE によるものは 4 例で大部分 25 例が non-CPE によるものであった。今回の検討では症例数が少なく、CPE と non-CPE 症例の臨床的な比較解析や治療予後の検討を実施することはできなかった。CRE の報告基準によって分類すると、MEPM-MIC 2 µg/ml を満たす例ではカルバペネム以外の β-ラクタム薬に対する感受性が低下しており、非 β-ラクタム薬に対する MIC も高くなる傾向にあり、菌血症症例の予後が不良であることが判明した。今後多施設で症例を集積して、日本での CRE 感染症症例の臨床的特徴を解析する必要があると考えられた

E. 結論

名大病院で経験された CRE 感染症症例の臨床的検討を行った。*Enterobacter* 属が多く、菌血症症例、MEPM-MIC 2 µg/ml の報告基準を満たす菌による感染症例の予後が悪い傾向にあったが、症例数が少なく、今後多施設での症例集積による解析が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morioka H, Nagao M, Yoshihara S, Ohge H, Kasahara K, Shigemoto N, Kajihara T, Mori M, Iguchi M, Tomita Y, Ichiyama S, Yagi T. ; The first multi-centre point-prevalence survey in four Japanese university hospitals. : J Hosp Infect. 2018 Mar 13. pii: S0195-6701(18)30143-9.
- 2) Ohashi K, Matsuoka T, Shinoda Y, Fukami Y, Shindoh J, Yagi T., Yoshimura T, Sugiyama T. ; Evaluation of treatment outcomes of patients with MRSA bacteremia following antimicrobial stewardship programs with pharmacist intervention : Int J Clin Pract.

2018 Feb 8.

- 3) Hirabayashi A, Kato D, Tomita Y, Iguchi M, Yamada K, Kouyama Y, Morioka H, Tetsuka N, Yagi T. ; Risk factors for and role of OprD protein in increasing minimal inhibitory concentrations of carbapenems in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* : J Med Microbiol. 2017 Nov;66(11):1562-1572.
- 4) Yamasaki D, Tanabe M, Muraki Y, Kato G, Ohmagari N, Yagi T.: The First Report of Japanese Antimicrobial Use Measured by National Database Based on Health Insurance Claims Data (2011-2013): Comparison with Sales Data, and Trend Analysis Stratified by Antimicrobial Category and Age Group, *Infection*, 22, doi: 10.1007/s15010-017-1097-x

2. 学会発表

- 1) 八木哲也. ; CPE に対する感染対策 . ベーシックレクチャー2 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会/第 65 回日本化学療法学会総会 合同学会,2017.4,東京
- 2) 松本あかね, 手塚宜行, 加藤拓樹, 森岡悠, 井口光孝, 富田ゆうか, 加藤大三, 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 (CRE) 感染症届出例の検討 . 第 91 回日本感染症学会総会・学術講演会/第 65 回日本化学療法学会総会 合同学会,2017.4,東京
- 3) Yagi T., Iguchi M, Tetsuka N, Morioka H, Matsumoto A, Kato H, Tomita Y. ; Early implementation of active surveillance on detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Infectious Diseases Society of America (IDWeek2017)*. San Diego, CO. 2017.10.
- 4) Tetsuka N, Iguchi M, Morioka H, Tomita Y, Yagi T. ; Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* in a University Hospital in Japan. *Infectious Diseases Society of America*

(IDWeek2017). San Diego, CO. 2017.10.

- 5) Tanabe M , Muraki Y , Yamasaki D , Kato G , Yagi T. Geographical analysis of Antimicrobial Consumption Surveillance using the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB JAPAN) 2011-2013. IDWeek 2017 ,San Diego , CA , 2017.10
- 6) Yamasaki D , Tanabe M , Muraki Y , Kato G , Yagi T. Age-specific Distribution of Antimicrobial Use Surveillance using National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB Japan) 2011-2013. IDWeek 2017 ,San Diego , CA , 2017.10
- 7) 田辺正樹、村木優一、山崎大輔、八木哲也. ナショナルデータベース (NDB) を用いた地域別抗菌薬使用量調査. 第 65 回日本化学療法学会西日本支部総会, 2017.10, 長崎
- 8) 八木哲也 : カルパベネム体制腸内細菌の危機管理, 第 86 回日本感染症学会西日本地方会学術集会他 2 合同, H28.11.24 - 26, 沖縄
- 9) 八木哲也 : Trend of antimicrobial resistance in Japan , 第 28 回臨床微生物学会総会, H29.1.20. -22, 長崎
- 10) 八木哲也 : 医療機関での多剤耐性菌対策再考—名大病院での取り組みも含めて—, 第 28 回臨床微生物学会総会, H29.1.20. -22, 長崎

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

