

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）

研究協力者：荒川 宜親

（名古屋大学大学院医学系研究科・分子病原細菌学分野・教授）

柴山 恵吾（国立感染症研究所・細菌第二部・部長）

田辺 正樹（三重大学医学部附属病院・感染制御部・部長）

井口 光孝（名古屋大学医学部附属病院・中央感染制御部）

森岡 悠（名古屋大学医学部附属病院・中央感染制御部）

松本あかね（名古屋大学医学部附属病院・中央感染制御部）

岡 圭輔（名古屋大学医学部附属病院・中央感染制御部）

研究要旨

薬剤耐性（AMR）対策アクションプランのなかで、地域連携に基づいた医療機関の薬剤耐性菌対策が重要であると謳われている。本研究では、他施設共同研究により CRE 感染症症例の臨床的解析を行うとともに、各医療施設が地域連携の中で活用可能な「CRE/CPE 感染対策のエッセンス」を作成した。

国公立大学病院 28 施設から集められた CRE 感染症 165 症例の解析では、CRE 感染症患者は高齢、男性に多く、背景として固形癌手術を受け、デバイス留置されている例が多かった。感染症の内訳は、尿路感染症＞胆管炎＞腹膜炎・腹腔内膿瘍＞菌血症（感染源不明）＞肺炎であり、患者の 28 日死亡の危険因子としては、CCI 3 と菌血症ありが有意な患者死亡の危険因子であった。CRE の菌種は Enterobacter 属が 74%、CPE は 35 株（21%）であり、MEPM-MIC 2 μ g/ml を満たす CRE に、全ての CPE が含まれた。また β -ラクタム薬やそれ以外クラスの薬剤に感受性があることが多く、治療も多剤併用で実施されているのは全体の約 25% に過ぎず、全体の死亡率も約 15% であった。

さらに、国内外のエビデンスや資料を参考にして、「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: CRE）とカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: CPE）対策のエッセンス」（以下、「CRE/CPE 感染対策のエッセンス」という。）を作成した。我が国特有の感染防止対策加算に基づいたネットワークを生かし、地域連携の中での情報共有や相互支援、行政との連携がこの多剤耐性菌対策には必須であると考えられた。

A．研究目的

薬剤耐性（AMR: antimicrobial resistance）は、世界的に大きな公衆衛生学的問題となっており、世界各国で対策が行われている。特に治療の難しい多剤耐性菌（多剤耐性アシネトバクターやカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）など）の対策は喫緊の課題である。AMR 対策については、我が国においても 2016 年 4 月に 6 つの項目からなる AMR 対策アクションプランが策定された。我が国には、感染

防止対策加算に基づいた感染制御の地域連携ネットワークがあり、その中で活かしていけるような CRE の疫学情報、感染対策の指針、検査法の標準化などが必要である。しかしながら、我が国における CRE 患者の臨床的背景や菌の情報は、JANIS の報告によるものしかなく詳細については乏しい。また、今後我が国でも増加することが危惧される CRE に対して、各施設がどのように対策をとっていけばよいか、その手引きになるような資料はない。

本研究の目的は、他施設の共同研究により CRE 感染症患者の臨床的背景と CRE の細菌学的特徴を明らかにすること、またその結果や国内外のエビデンスを集約して、各施設で活用できる CRE 感染対策のエッセンスとなる情報をまとめることである。

B. 研究方法

1. CRE 感染症に関する臨床的及び微生物学的研究

2014 年 9 月～2016 年 12 月に国公立大学附属病院感染対策協議会所属施設のうち研究への参加に同意する施設において、治療が行われた CRE 感染症症例（5 類感染症の届出例）について、その患者背景、感染症の種類、治療内容、予後の情報を収集した。同時に CRE の菌種や薬剤感受性の情報を収集した。

2. CRE/CPE（カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌）対策のエッセンスの作成（資料）

国内外の CRE/CPE に対する感染対策のエビデンスを収集し、平時と多発時（有時）における対策のエッセンスを作成した。その際には、我が国で構築されている感染防止対策加算に基づいた地域連携ネットワークの活用や行政への適切な届け出と連携など、我が国特有の背景を考慮して作成した。

3. 倫理面への配慮

CRE 感染症に関する臨床的及び微生物学的研究では、研究開始前に名古屋大学で倫理審査を受け承認を受けた後（承認番号 2017-0426）、研究参加に同意した施設でも倫理審査を通じたのち研究を実施した。研究計画は「人を対照とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて策定し、研究に参加する各施設での倫理委員会の承認を得てから実施し、個人の人權の尊重、個人情報保護に十分注意して実施した。

C. 研究結果

1. CRE 感染症に関する臨床的及び微生物学的研究

国公立大学附属病院感染対策協議会に所属する 28 施設が研究に参加した。2014 年 9 月～2016 年 12 月にこれらの施設で、治療が行われた CRE 感染症症例（5 類感染症の届出例）は

計 165 例あった。70 歳以上の高齢者が約半数を占め、基礎疾患として固形がん患者が約 60%、脳血管疾患、腎障害、糖尿病患者が約 25%に見られ、Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 3 が約 55%であった。また手術歴、ICU 治療歴がありカテーテルやドレーンなどのデバイスが留置されている患者が多く、22 例の患者には過去 3 か月以内に抗菌薬使用歴が認められなかった。

感染症の内訳は、図 1 のようである。菌血症は 38%に見られ、尿路感染症が最も多く、次いで胆管炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍、菌血症（感染源不明）、肺炎と続いた。治療内容は約 25%で抗菌薬併用療法が行われており、全体として死亡率は 14.9%であった。

CRE の菌種は、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter (Klebsiella) aerogenes* がそれぞれ、40%及び 33%で、その他の腸内細菌科細菌が 25%を占めた。CRE の中で CPE は 35 株（21%）で、その内訳は、*E. cloacae* 21 株、*K. pneumoniae* 5 株、*E. coli* 4 株、*C. freundii* 2 株、*K. oxytoca* 2 株、*E. aerogenes* 1 株であった。CRE の検出基準で考えると、MEPM-MIC $\geq 2\mu\text{g/ml}$ を満たすものは 65 株あり、一方 IPM-MIC $\geq 2\mu\text{g/ml}$ かつ CMZ-MIC $\geq 64\mu\text{g/ml}$ を満たすものは 96 株であった（表 1）。CPE は全て MEPM-MIC $\geq 2\mu\text{g/ml}$ を満たしていた。IPM-MIC $\geq 2\mu\text{g/ml}$ かつ CMZ-MIC $\geq 64\mu\text{g/ml}$ を満たす CRE 株は、MEPM-MIC $\geq 2\mu\text{g/ml}$ を満たす CRE 株に比べ、 β -ラクタム薬、フルオロキノロンの MIC が高い傾向にあった（表 2）。

患者の 28 日死亡に関わるリスク因子を解析すると表 3 のようになる。転移性腫瘍あり、CCI ≥ 3 、菌血症ありが有意な因子であった。このうち、転移性腫瘍ありは CCI の一部分でもあるので、菌血症と CCI ≥ 3 が有意な因子であると考えられた（多変量解析でも同じ結果であった）。

2. CRE/CPE 感染対策のエッセンスの作成

国内外のエビデンスや資料を多数参考にし作成したが、詳細な内容にするよりも、簡潔で必要度が高い情報をわかりやすく集約した。さらには、我が国の感染防止対策加算に基づく地域連携や行政との連携を考慮に入れ、広く適用できる内容となるよう配慮した。資料として添付する。

CRE/CPE の検出がない、または非常に少な

い平時の対策として、

- 1) CRE では通常の接触感染対策を、CPE ではより厳重な接触感染対策をとる
- 2) 積極的保菌調査の実施を考慮する
- 3) 施設内の多職種での情報共有を行う
- 4) 地域連携ネットワークでも情報共有するとし、感染対策をとってもさらに CPE の検出が持続する場合の対策としては下記のを挙げた。
 - 1) 病棟の一時閉鎖、入院制限等を考慮する
 - 2) 適切な時期に保健所に報告する
 - 3) 疫学調査を行いアウトブレイクの原因を追究して対策を強化する
 - 4) 連携している医療機関から支援を仰ぐ
 - 5) 適切な時期に適切な方法で公表も考慮する何例以上の発生を多発事例（アウトブレイク）とするか、という基準は難しいところはあるが、保健所への適切な時期での報告、地域連携ネットワークでの相互支援、公表への配慮などを要点として挙げた。

D. 考察

国公立大学附属病院感染対策協議会をベースにした多施設共同研究は、CRE 感染症患者の臨床的解析として、我が国では最大級のものである。我が国では CRE による感染症患者は、高齢で手術歴があり、デバイス使用例が多いことが特徴で、感染症の内訳は、尿路感染症 > 胆管炎 > 腹膜炎・腹腔内膿瘍 > 菌血症（感染源不明） > 肺炎で血液培養は 38% で陽性となっていた。我が国で検出される CRE/CPE は、β-ラクタム薬やそれ以外クラスの薬剤に感受性があることが多く、治療も多剤併用で実施されているのは全体の約 25% に過ぎず、全体の死亡率も約 15% であった。28 日死亡の危険因子は、菌血症と CCI_{≥3} であり、カルバペネマーゼ産生の有無や、併用療法の有無、各種薬剤に対する感受性などは、危険因子とはならなかった。また現在の検出基準からみて、CPE は全て MEPM-MIC_{≥2}μg/ml の基準を満たしていた。感染対策上特に重要である CPE を検出するには、MEPM-MIC_{≥2}μg/ml の基準で充分であると考えられた。

CRE/CPE 感染対策のエッセンスについては、地域連携ネットワークの中で活用してほしい資料である。特に CPE を検出する体制を作り、CPE が少なくとも複数患者で検出された場合は、それが保菌患者であろうとも、積極的保

菌調査を行い厳重な接触感染対策を実施することが重要と考えられた。また、地域連携中での情報共有や相互支援、行政との連携がこの多剤耐性菌対策には必須であると考えられた。

E. 結論

国公立大学病院 28 施設から集められた CRE 感染症 165 症例の解析によると、CRE 感染症患者は高齢、男性に多く、背景として固形癌手術を受け、デバイス留置されている例が多かった。感染症の内訳は、尿路感染症 > 胆管炎 > 腹膜炎・腹腔内膿瘍 > 菌血症（感染源不明） > 肺炎であり、患者の 28 日死亡の危険因子としては、CCI_{≥3} と菌血症ありが有意な患者死亡の危険因子であった。CRE の菌種は Enterobacter 属が 74%、CPE は 35 株（21%）であり、MEPM-MIC_{≥2}μg/ml を満たす CRE に全ての CPE が含まれた。またβ-ラクタム薬やそれ以外クラスの薬剤に感受性があることが多く、治療も多剤併用で実施されているのは全体の約 25% に過ぎず、全体の死亡率も約 15% であった。

国内外のエビデンスや資料を参考にして、「CRE/CPE 感染対策のエッセンス」を作成した。我が国における感染対策防止加算に基づく地域連携ネットワークで有用な資料となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato D, Morioka H, Tomita Y, Iguchi M, Hirabayashi A, Tetsuka N, Sodomoto T, Hyoudo M, Mochizuki M, Osada Y, Yamamoto M, Kato Y, Inagaki T, Ichikawa K, Yagi T. Active surveillance in response to the identification of a single carbapenemase-producing *Escherichia coli* at a Japanese university hospital. *Journal of infection and chemotherapy*, 2018 Dec;24(12):1013-1015.
- 2) 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. *Journal of Hospital Infection*. 2018 Jul;99(3):325-331.

2. 学会発表等

- 1) 八木哲也；海外における多剤耐性グラム陰性桿菌の現状，第 92 回日本感染症学会

学術講演会 第 66 回日本化学療法学会総
会 合同学会 シンポジウム，
2018.5.31-6.2.岡山

- 2) 井口光孝、原 祐樹、手塚宜行、森岡 悠、
平林亜希、富田ゆうか、加藤大三、八木
哲也；愛知県内のカルバペネマーゼ産生腸
内細菌科細菌の動向調査(第一報)疫学，
第 92 回日本感染症学会学術講演会 第 66
回日本化学療法学会総会 合同学会，
2018.5.31-6.2.岡山
- 3) 原 祐樹、井口光孝、手塚宜行、森岡 悠、
平林亜希、富田ゆうか、加藤大三、八木哲
也；愛知県内のカルバペネマーゼ産生腸内
細菌科細菌の動向調査(第二報) 遺伝子
解析，第 92 回日本感染症学会学術講演会
第 66 回日本化学療法学会総会 合同学会，
2018.5.31-6.2.岡山
- 4) 八木哲也；カルバペネム耐性腸内細菌科
細菌の感染対策，第 88 回日本感染症学会
西日本地方会学術集会/ 第 61 回日本感染
症学会中日本地方会学術集会/ 第 66 回日
本化学療法学会西日本支部総会 日本環
境感染症学会合同シンポジウム，2019.11.
鹿児島
- 5) 森岡悠、長尾美紀、吉原真吾、大毛宏喜、
笠原敬夫、繁本憲文、梶原俊毅、森美菜子、
井口光孝、富田ゆうか、一山智、八木哲也；
Point prevalence survey による 4 大学病院の
病院疫学，第 88 回日本感染症学会西日本
地方会学術集会/ 第 61 回日本感染症学会
中日本地方会学術集会/ 第 66 回日本化学
療法学会西日本支部総会，2019.11.鹿児島
- 6) 原 祐樹、井口光孝、八木哲也；耐性菌
表現型検査としての Multiple Disk Synergy
Test の性能評価，第 30 回日本臨床微生物
学会総会・学術集会，2019.2.東京

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

図 1

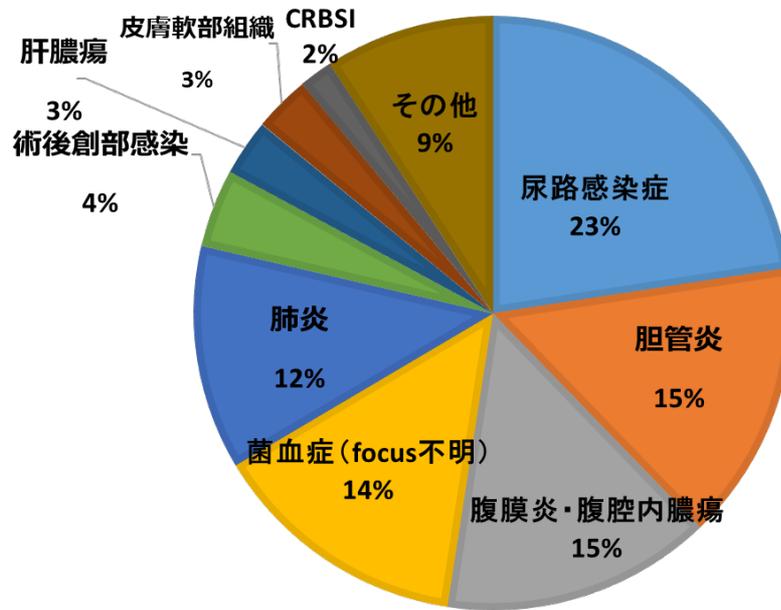


表 1

	菌株数	菌種名	CPE
MEPM- MIC \geq 2 μ g/ml	65	<i>E. cloacae</i> 27 <i>K. pneumoniae</i> 11 <i>E. aerogenes</i> 9 <i>E. coli</i> 9 <i>K. oxytoca</i> 2 <i>Enterobacter sp.</i> 1 <i>S. marcescens</i> 1 <i>R. ornithinolytica</i> 1	35
IPM- MIC \geq 2 μ g/ml かつ CMZ- MIC \geq 64 μ g/ml	96	<i>E. aerogenes</i> 44 <i>E. cloacae</i> 33 <i>S. marcescens</i> 9 <i>E. asburiae</i> 2 <i>Enterobacter sp.</i> 2 <i>M. morgani</i> 2 <i>K. pneumoniae</i> 1 <i>P. penneri</i> 1 <i>C. baakii</i> 1 <i>C. yongae</i> 1	0

表 2

MEPM-MIC \geq 2 μ g/ml				IPM-MIC \geq 2 μ g/ml かつ CMZ-MIC \geq 64 μ g/ml			
	S	I	R		S	I	R
MEPM	0	18	47	MEPM	96	0	0
IPM	16	19	29	IPM	0	84	12
CMZ	0	4	54	CMZ	1	1	94
PIPC	7	10	42	PIPC	74	8	8
PIPC/TAZ	18	10	24	PIPC/TAZ	65	4	4
CTX	1	1	49	CTX	45	2	16
CTRX	2	1	45	CTRX	51	1	12
CFPM	9	11	37	CFPM	84	1	2
LVFX	37	3	20	LVFX	82	3	0
CPFX	10	3	7	CPFX	45	1	2
AMK	60	3	2	AMK	87	3	3

表 3

	死亡例 n(%)	生存例 n(%)	OR (95% CI)	p値
男性	17(79.2%)	95(68.6%)	1.07(0.39-3.30)	1
年齢>60	19(79.2)	94(68.6)	1.73(0.57-6.34)	0.34
年齢>70	15(62.5)	64(46.7)	1.89(0.72-5.26)	0.19
年齢>80	4(16.7)	23(16.8)	0.99(0.23-3.36)	1
固形癌	15(62.5)	68(49.6)	1.69(0.64-4.68)	0.27
血液腫瘍	2(8.3)	7(5.1)	1.68(0.16-9.64)	0.62
転移性腫瘍	9(37.5)	14(10.2)	5.19(1.68-15.69)	0.0017
手術歴あり	14(58.3)	80(58.8)	0.98(0.37-2.66)	1
臓器移植歴	1(4.2)	7(5.1)	0.81(0.02-6.79)	1
HSCT	1(4.2)	5(3.6)	1.15(0.02-10.95)	1
ICU入室歴	12(50.0)	61(45.2)	1.21(0.46-3.18)	0.66
Charlson Comorbidity Index >=3	20(83.3)	68(49.6)	5.03(1.57-21.3)	0.0031
Enterobacter sp.	17(70.8)	102(74.5)	0.83(0.30-2.59)	0.8
カルバペネマーゼ産生	4(16.7)	31(24.8)	0.61(0.14-2.02)	0.6
MEPM-MIC \geq 2	11(52.4)	82(39.7)	1.66(0.60-4.71)	0.34
3rd Ceph R	13(59.1)	77(56.6)	1.11(0.41-3.15)	1
キノロン R	3(12.5)	30(21.9)	0.51(0.09-1.89)	0.41
AMK R	2(8.7)	9(6.7)	1.33(0.13-7.11)	0.66
菌血症	16(66.7)	50(36.5)	3.45(1.29-10.02)	0.007
併用療法	5(26.3)	33(25.4)	1.05(0.27-3.39)	1