



2015年9月30日放送

「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）はなぜ問題なのか」

長崎大学大学院 感染免疫学臨床感染症学分野教授
泉川 公一

CRE とは

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症、以下 CRE 感染症は、広域抗菌薬であるカルバペネム系薬に耐性を示す大腸菌や肺炎桿菌などの、いわゆる腸内細菌科細菌による感染症の総称です。

CRE 感染症は、腸内細菌による感染症ですので、感染防御機能の低下した患者、外科手術後、抗菌薬の長期使用者など、いわゆる日和見状態にある患者におもに発症します。呼吸器、尿路、手術部位や軟部組織感染症、敗血症などの様々な感染症を起こします。

もちろん、しばしば、院内感染の原因となり、私どもの病院でも NICU と GCU において本菌感染症のアウトブレイクが起こり、一時的に病棟を閉鎖せざるを得ない状況になり、たくさんの方にご迷惑をおかけすることになりました。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌とは？

CRE: Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

最後の切り札的抗菌薬である**カルバペネム系抗菌薬**に対し耐性を獲得した、肺炎桿菌や大腸菌、さらにその仲間の**腸内細菌科に属する細菌**のこと

しばしば、院内感染の原因となる
接触感染する
水平伝播する

国立感染症研究所HPより抜粋、一部改変


米国での問題

2013 年の JANIS のデータによりますと、大腸菌やクレブシエラ、エンテロバクターなどの主要な腸内細菌科細菌のメロペネムに対する耐性率は 1% 未満ではありますが、米国をはじめとした海外では、腸内細菌科細菌のカルバペネム耐性の割合が増加しています。米国ではクレブシエラ属菌に限るとカルバペネム耐性の割合は 10% ほどにもなり、この 10 年間で 7 倍にも増加したとされ、ほかの腸内細菌科の菌種全般では、4 倍に増

加したとされています。CDCによると年間約9000人の患者が発生し、約600人の方が死亡しており、Nightmare bacteria (悪夢の細菌)と呼ばれております。各国がその対策に躍起になっているところです。

**カルバペネム耐性腸内細菌科細菌
米国での問題点は？**

✓ 米国では、この10年間で
カルバペネム耐性の*Klebsiella*が7倍増加
腸内細菌科の菌種全般では、4倍増加




9000人/年の感染者
600人/年の死亡者(死亡率6.7%)

国立感染症研究所HP、CDC HPより抜粋

**カルバペネム耐性腸内細菌科細菌
悪夢の細菌**

「悪夢の耐性菌」に米当局が警告、最も強い
抗生剤も効かず

CDCのフリーデン局長は、
CREを「悪夢の細菌」と呼び、
「最も強い抗生物質も効か
ず、感染に対する治療が不
可能な状態に陥りがねない。
医師や病院経営者、公衆
衛生当局が力を合わせて
『発見と予防』戦略を遂行し、
感染の拡大を食い止めなけ
ればならない」と指摘した。



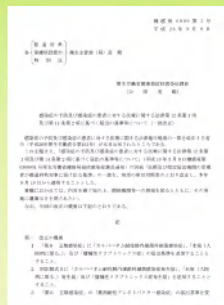
CNN HPより抜粋

わが国では、2014 (平成 26) 年 9 月 19 日に CRE 感染症が感染症法に基づく感染症発生動向調査の 5 類全数把握疾患に追加されています。

2015 年 7 月 15 日現在、国立感染症研究所の疫学センターの情報では、2014 年に 313 人、2015 年になってからは 662 人、併せて 975 人の感染者の報告があります。ただし、本感染症の届け出基準は、分離された菌が感染症の原因菌と判定された場合であり、感染症を発症していない保菌者については届出の対象ではないために、保菌者を含めると相当数の検出状況となることが予想されます。これらの特徴から、本菌の検出については、特に海外での医療機関受診歴のある患者についても、注意をする必要があるといえるでしょう。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌とは？

5類感染症→法律で届け出が必要な菌



NICE VOV

感染症法による定義

感染症法に定義されている CRE は①メロペネムの MIC 値が $2\mu\text{g/ml}$ 以上であること、又はメロペネムの感受性ディスク (KB) の阻止円の直径が 22mm 以下であること、あるいは②イミペネムの MIC 値が $2\mu\text{g/ml}$ 以上であること、又はイミペネムの感受性ディスク (KB) の阻止円の直径が 22mm 以下であること、さらに、セフメタゾールの MIC 値が $64\mu\text{g/ml}$ 以上であること、又はセフメタゾールの感受性ディスク (KB) の阻止円の直径が 12mm 以下であることとされています。

これらのいずれかを満たせば CRE と言うことになります。従って、たとえば、イミペ

ネムに耐性を示しても、メロペネムには感受性を示す場合もあります。そのような場合でも、セフメタゾールが規定の耐性を示せば CRE ということになります。なぜ、セフメタゾールが判断の基準に用いられているかという点については、たとえば、腸内細菌科細菌のうち、プロテウス属菌などでは、イミペネムにのみ耐性を示して、セフメタゾールを含めた多くのセフェム系薬剤には感性を示す菌株がしばしば分離されます。このような株は広域β-ラクタム剤に対して全般的に耐性を示すものではないので、CRE としてはカウントしません。このような菌株を除外するために届出のために必要な検査所見としてセフメタゾール耐性が条件に加えられています。

ご自分の施設において、メロペネムの薬剤感受性試験をおこなっていない、あるいは、イミペネム、セフメタゾールの薬剤感受性試験が行われていない場合は、CRE を見逃している可能性があることに留意する必要があります。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌とは？ 感染症法による定義

検査方法	検査材料
分離・同定による腸内細菌科細菌の検出。かつ、次のいずれかによるカルバペネム系薬剤及び広域β-ラクタム剤に対する耐性の確認 ア メロペネムのMIC値が2μg/ml以上であること、又はメロペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること イ 次のいずれにも該当することの確認 (ア) イミペネムのMIC値が2μg/ml以上であること、又はイミペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること (イ) セフメタゾールのMIC値が64μg/ml以上であること、又はセフメタゾールの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が12mm以下であること	血液、腹水、胸水、髄液その他の通常無菌的であるべき検体
次のいずれにも該当することの確認 ア 分離・同定による腸内細菌科細菌の検出 イ 次のいずれかによるカルバペネム系薬剤及び広域β-ラクタム剤に対する耐性の確認 (ア) メロペネムのMIC値が2μg/ml以上であること、又はメロペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること (イ) 次のいずれにも該当することの確認 a イミペネムのMIC値が2μg/ml以上であること、又はイミペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること b セフメタゾールのMIC値が64μg/ml以上であること、又はセフメタゾールの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が12mm以下であること	喀痰、膿、尿その他の通常無菌的ではない検体
ウ 分離菌が感染症の起因菌と判定されること	

カルバペネム耐性化の機序

さて、カルバペネムに耐性化する機序についてご説明します。カルバペネム耐性は、カルバペネム系抗菌薬分解酵素である各種カルバペネマーゼの産生、あるいはクラスCや基質拡張型β-ラクタマーゼの産生と細胞膜透過性低下変異の組み合わせにより獲得されるとされています。このカルバペネマーゼ産生株は広域β-ラクタム剤におしなべて耐性を示し、また他の複数の薬剤にも耐性のことが多いため重要視されている訳です。国内で分離される CRE は、IMP 型と呼ばれるカルバペネマーゼ産生株が多く、海外で分離される NDM 型、KPC 型、OXA-48 型とは異なります。

CRE 感染症で、最も注意すべき点はこのカルバペネマーゼをコードしている遺伝子が、いわゆるプラスミド上に存在しており、おもに接合により腸内細菌科の他菌種にまで水平伝達されることにあります。すなわち、もともと、カルバペネム感性の腸内細菌が、このプラスミドの伝達により耐性化する可能性があります。CRE は元来は腸内細菌であ

りますので、腸内環境において、健常である我々には、特に有害ではなく、何の症状も呈しない。つまり、発見が遅れることに留意する必要があります。一方で、保菌している間に、ほかの菌種に耐性遺伝子を伝達するわけです。従って、院内感染のサーベイランスでは、発見が遅れることを考慮する必要があります。我々の NICU や GCU におけるアウトブレイクでも、多くの症例で、CRE は無症状で腸管等に保菌されていました。感染症を起こしていない患者については届出の対象ではありませんが、院内感染対策上、きわめて重要であるといえます。

日本における CRE 感染症の現状

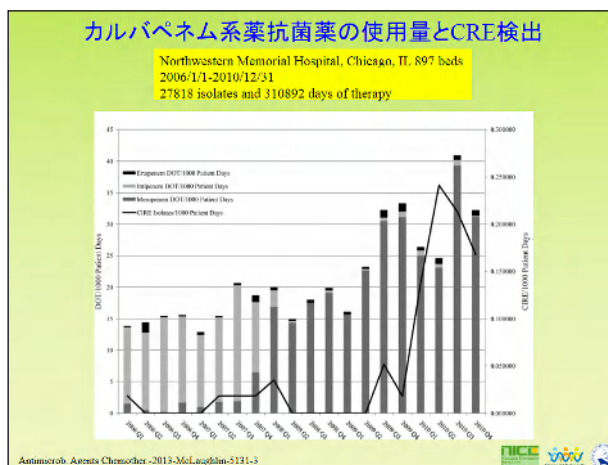
日本における CRE 感染症の現状ですが、国立感染症研究所の IASR によりますと、届け出が義務づけられた 2014 年 9 月 19 日から 2014 年 11 月 5 日までの約 50 日間の解析では、29 都道府県より 113 例の届出があり、届出は東京都からが 22 例と最も多く、次いで大阪府 19 例、福岡県と愛知県がいずれも 7 例でした。性別は男性 66 例、女性 47 例と男性が多く、診断時年齢は 0～97 歳までと幅広く、65 歳以上の高齢者が 88 例と、全体の 78% を占めておりました。感染地域として、113 例のうち 109 例は国内での感染と報告されていましたが、国外での感染と推定された症例が 1 例ありました。尿路感染症が 39 例と最も多く、次いで菌血症・敗血症が 22 例、肺炎 21 例、胆嚢炎・胆管炎 18 例、腹膜炎 8 例、腸炎 2 例、髄膜炎 1 例、その他が 22 例でした。感染経路については、医療器具関連や手術部位など、医療関連が推定される症例が 23 例で、CRE 対策には、医療機関での院内感染対策が重要であることを示す結果です。届出 113 例のうち 47 例は、血液検体や腹水などの通常無菌的とされる検体から分離されており、中でも血液検体が 27 例で最も多かったです。一方、66 例では喀痰や尿など、通常は無菌的ではない検体から分離されており、最も多いのが尿の 32 例、次いで喀痰の 17 例でありました。113 例のうち、31 例はメロペネム耐性、41 例はイミペネムとセフメタゾール耐性、39 例は両方により薬剤耐性を確認されていました。検出菌は、*Enterobacter cloacae* が最も多く 34 例、菌種が報告された症例のうち 54% を *Enterobacter* 属が占めていました。それ以外には、*Escherichia coli* 19 例、*Klebsiella pneumoniae* 15 例、*Citrobacter* 属 5 例でした。

長崎大学病院のアウトブレイク

最後に我々の長崎大学病院の NICU、GCU で起こった CRE のアウトブレイクについて説明します。2014 年 9 月以降、NICU と GCU に入室した複数の患児より CRE、おもにエンテロバクタークロアカコンプレックスが分離されました。検出された CRE はいずれも同じ IMP 型のカルバペネマーゼを産生していました。分子生物学的な疫学解析から、検出菌が同一菌であることから院内感染、院内伝搬と判断し感染対策を施しました。全部で 20 名弱の患児より検出されましたが、感染症を呈したのは、2 名のみで、先ほど、ご説

明しましたように、ほかのお子さんは、腸内の保菌者でありました。臨床的解析から、いくつかの感染、保菌危険因子が同定されました。また、環境調査も200カ所程度行いましたが、培養が陽性となった箇所は、手洗いシンクの排水口のみでありました。最終的に、環境のリザーバー、水平伝播の原因は同定できませんでしたが、保育器から移動できない患児間での感染であり、医療従事者あるいは医療器具、ほ乳、便の処理などを介した伝播がもっとも疑われました。約3ヶ月にわたり、対策を施しましたが、新規保菌患者の出現を止めることをできず、2015年2月中旬に新規受け入れを中止、国公立大学附属病院感染対策協議会、ならびに国立感染症研究所FETPによる外部支援を受けました。様々な問題点を指摘いただき、手指衛生、ゾーニングの徹底、調乳や保育器清掃の外部委託、手洗い場の改修などを行いようやく再開にこぎ着けることができました。現在は、普通に運用できる状態となりました。

本件で、もっとも苦慮した点は、感染源、感染経路が明確にならなかったことですが、院内感染対策の基本である、手指衛生、ゾーニング、環境の整備などがやはり重要であることを再認識しました。また、無菌状態で生まれてくるお子さんたちにCREが保菌すると、そもそもは腸内細菌であるため、容易に保菌状態になり、かつ、除菌ができないことがあげられます。腸内細菌科細菌ゆえの特徴であり、本菌の制御が難しい要因の一つであることを実感いたしました。最後に、当院ではカルバペネム系薬抗菌薬の使用が比較的多いのですが、本薬の使用と、CREの検出は相関があるとの海外からの報告があります。そういった点からも、今後の動向に気をつけており、解析を進めているところです。



以上、CREについて解説をいたしました。今回の内容が先生方の臨床のお役に立てることを願っております。