



2017年5月31日放送

「IMP-6 産生 CRE の検出法と対策」

広島大学病院 感染症科教授
大毛 宏喜

耐性化する腸内細菌

腸内細菌の耐性化が進行しています。腸管内の常在菌である大腸菌や肺炎桿菌が、本人の自覚のないまま耐性菌に置き換わるため、感染症を発症しない限り耐性菌の保菌はわかりません。なぜ腸内細菌の耐性化が進行するのでしょうか。

その鍵は腸内細菌が持つプラスミドです。プラスミドとは、染色体とは別に細胞内に存在する比較的小さな遺伝子です。1つだけでなく複数のプラスミドを持つ場合もあります。染色体は菌特有のものですが、プラスミドは隣接する他の細菌と接合伝達し、プラスミド上にある耐性遺伝子のやり取りをします。腸管内のように多数の菌が密集する場では、接合伝達が頻繁に起こり、知らず知らずのうちに常在菌が耐性化します。プラスミドを介して拡がっている耐性菌の代表がESBL産生菌です。

耐性化する腸内細菌

- ESBL産生菌
 - Extended spectrum β -lactamase
 - 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ
- CRE
 - Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae
 - カルバペネム耐性腸内細菌科細菌

ペニシリナーゼと呼ばれる β ラクタマーゼを産生する大腸菌や肺炎桿菌は、ペニシリン系薬や第一世代セフェム系薬を加水分解することで、抗菌薬に対して耐性となります。このペニシリナーゼをコードする遺伝子に変異を来たし、より広範な β ラクタム薬に対して耐性化したものをESBL産生菌と呼びます。

日本では大腸菌で増加しており、現在健常人の約2割で、常在菌である大腸菌がESBL産生能を有しています。肺炎桿菌やエンテロバクター属では顕著な増加傾向を認めない中で、大腸菌でのみ頻度が上昇しています。

ESBLを産生する腸内細菌科細菌は、ペニシリンの他、第1から第4世代セフェム系

薬に耐性です。一方カルバペネム系薬や、セファマイシン系のセフメタゾール、オキサセフェムであるフロモキシセフ、そしてアミノ配糖体系薬には感受性です。従って ESBL 産生菌による感染症では、これら感受性を有する抗菌薬で治療を行います。

IMP-6 型の CRE

ところが最近、新たな β ラクタマーゼを産生する耐性菌が発見されました。それが現在我が国で問題となっている IMP-6 型の CRE です。

CRE とはカルバペネム耐性腸内細菌科細菌のことです。高度耐性菌で、米国の感染症疾病管理センターは 2013 年に「CRE は悪夢の細菌だ」として、対策を急ぐよう警鐘を鳴らしました。

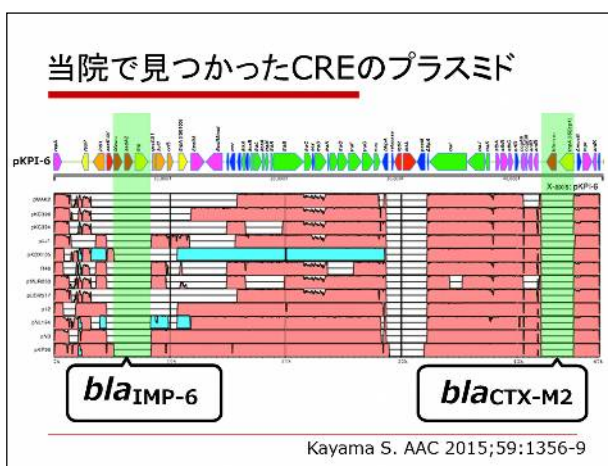
ただ CRE と一口で言っても様々な種類があります。KPC、OXA、NDM など国によって検出頻度の高い CRE は異なります。日本は、IMP 型の CRE が検出されます。2000 年代半ばに我が国で問題になった多剤耐性緑膿菌は IMP-1 型のメタロ β ラクタマーゼを産生していました。現在検出されている CRE は IMP-6 型のメタロ β ラクタマーゼを産生しています。また近畿地区では IMP-34 型が検出されています。IMP-6 も IMP-34 も、IMP-1 と比較してわずかな塩基配列の違いのみですので、このため IMP 型のメタロ β ラクタマーゼ産生菌は、国外から進入した CRE ではなく、日本固有のものと考えられます。

広島大学病院では、我が国で初めて IMP-6 型のメタロ β ラクタマーゼを産生する CRE が検出されました。その CRE は菌血症で分離された肺炎桿菌で、特異な薬剤感受性を呈していました。すなわち殆どの β ラクタム系薬に耐性で、且つメロペネム耐性・イミペネム感受性でした。メロペネムとイミペネムという同じカルバペネム系薬にも関わらず、両薬剤に対する感受性が異なる点に着目し、プラスミドの解析を行いました。

その結果、プラスミド上に新規のメタロ β ラクタマーゼである IMP-6 をコードする遺伝子が見つかりました。加えて ESBL である CTX-M2 をコードする遺伝子も保有していたのです。これら 2 種類の酵素を産生するため、殆どの β ラクタム系薬を加水分解すること

分離された肺炎桿菌の薬剤感受性

ABPC	>16	R	CCL	>16	R	PIPC/TAZ	<16	S
PIPC	>64	R	CPDX	>4	R	GM	4	S
CEZ	>16	R	FMOX	32	R	AMK	<4	S
CTM	>16	R	AZT	>16	R	MINO	>8	R
CTX	>32	R	IPM	1	S	FOM	16	I
CAZ	16	I	MEPM	>8	R	LVFX	>4	R
CPR	>16	R	FRPM	>4	R	CPFX	>2	R
CZOP	>16	R	CVA/AMPC	16	I	ST	<2	S
CMZ	>32	R	SBT/CPZ	>32	R	Colistin	8	R



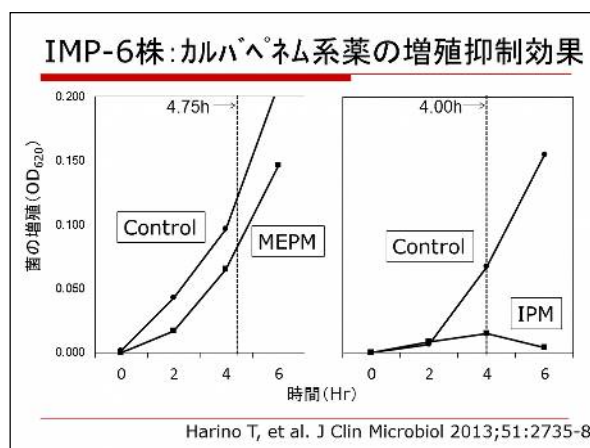
ができ、高度に耐性化していました。

カルバペネム系薬の増殖抑制効果

さらに問題はイミペネムに感受性だった点です。IMP-6 産生株はイミペネムの分解活性が低く、MIC の自動測定機器では感受性ありと診断されます。しかし菌数を変化させた検討では、イミペネムで菌の増殖を抑制することが出来ず、臨床的には有効性が期待できないと考えられます。

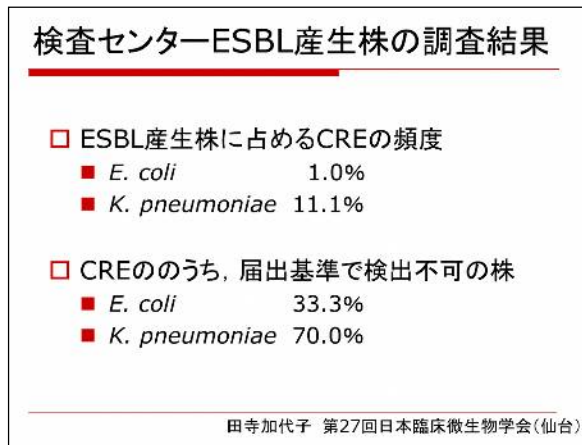
このように MIC の自動測定機器を使用すると、IMP-6 産生株はカルバペネム系薬に感受性有りと判断される場合があります。CRE にも関わらず診断が難しいため、「ステルス型 CRE」とも呼ばれています。2014 年に 5 類感染症に指定された CRE の基準は、メロペネムに対する MIC が $2\mu\text{g/mL}$ 以上、もしくはイミペネムに対する MIC が $2\mu\text{g/mL}$ 以上でセフトラゾールに対する MIC が $64\mu\text{g/mL}$ 以上となっています。

IMP-6 産生株は、この基準に当てはまらない場合がありますが、実際にはカルバペネム分解酵素を産生しているため、嚴重な院内感染対策が必要です。また薬剤感受性結果から、有効性が期待できない可能性のあるカルバペネムを誤って使用してしまう可能性もあります。従って、IMP-6 産生株を正しく検出することは、院内感染対策と感染症の治療の 2 つの側面で重要になります。



検査センターESBL 産生株の調査結果

自動測定器の検査では、最近新たな問題が明らかになりました。院内に細菌検査室がない医療機関では、検査を外部の検査センターに委託しています。ある検査センターで ESBL 産生菌と診断された菌株を調査した所、ESBL 産生菌に占める IMP-6 産生株の割合は、大腸菌の 1%、肺炎桿菌の 11.1%を占めていました。これらカルバペネム分解酵素を産生している菌の内、届出基準に当てはまらず、CRE として検出出来なかった菌株は、大腸菌の 33.3%、肺炎桿菌の 70%に達していました。つまり検査センターで ESBL 産生菌と診断した菌の中には、IMP-6 産生を見逃してい



る菌株が一定数あるということを意味しています。

この CRE 検出上の問題は、迅速検査を行う自動機器で特に顕著であることがわかっています。迅速自動機器では、一度に多くの検体を処理できるよう、少量の薬液と少量の菌を混じて検査するため、濁度の評価が難しくなり、感受性菌と判断してしまう可能性があります。MIC の自動測定機器を使用する医療機関が多いので、どの検査機器を用いているのか、今一度見直す必要があります。

CarbaNP テストと CIM テスト

それでは IMP-6 産生株を正しく検出するにはどうすればよいのでしょうか。カルバペネム分解酵素の検出法には、CarbaNP テスト、CIM テストがあります。迅速診断機器で検出出来なかった菌株を対象に検討を行った所、いずれの方法でも IMP-6 産生株を正しく検出することが出来ました。CarbaNP テストは、比較的短時間に判定できますが、必要な試薬が多く、どこの施設でも検査できるわけではありません。CIM テストは特別な試薬を必要とせず、安価に検査できる点で有用です。ただし判定まで時間を要します。

	Carba NP test	CIM test
前準備	ミューラーヒントン寒天培地に一晚培養	ミューラーヒントン寒天培地に一晚培養
必要な試薬	細菌酵素抽出試薬 B-PER Imipenem n-hydrate 100×ZnSO ₄ Solution 0.5% フェノールレッド	Meropenem Disk 滅菌水 ミューラーヒントン寒天培地
試薬の調製	フェノール・ZnSO ₄ 溶液の PH調整（用事調整）	特になし
判定までの時間	3時間～4時間	最短 9 時間
1検体あたりのコスト	およそ210円	およそ150円（定価）

その他、PCR にて IMP-6 産生株を検出するプライマーもあります。今後は迅速診断機器の進歩も期待でき、様々な方法で IMP-6 産生株を迅速に診断できるようになると考えます。

IMP-6 産生株が検出された場合の院内感染対策上の注意点

次に IMP-6 産生株が検出された場合の院内感染対策上の注意点について述べます。

IMP-6 産生株によるアウトブレイク事例が全国で報告されています。腸内細菌科細菌ですので、排泄物関連業務や経管栄養が、注意すべき院内伝播の要因と考えられています。経管栄養を例にとると、準備と廃棄を同じ流しで行うことがあります。耐性菌が付着した経管栄養関連の材料によりシンク、次いで水はねにより使用前の清潔物品に汚染が拡がります。その結果別の患者に院内伝播するという経路が考えられます。

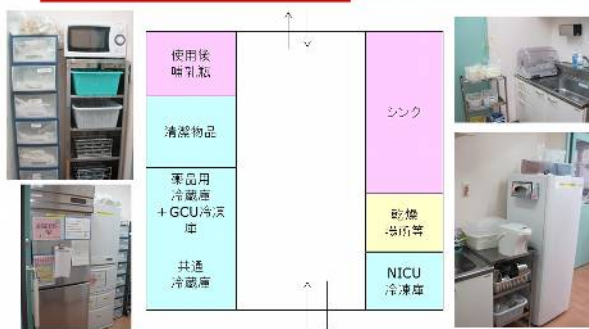
このような経路による院内伝播を防ぐには、清潔物品と使用後の物品が交差しない構造が必要です。当院の新生児室の調乳スペースを確認すると、やはり使用後の物品と清潔物品が混在しており、清潔物品が汚染する可能性のある状態でした。

そこで他の医療機関でのアウトブレイク事例を受けてレイアウトを変更し、両者が混

在しないように距離を確保しました。また流しの水はねを最小限にするために、シンクを深いものに変更しました。

これまで様々な耐性菌の院内感染対策が、全国の医療機関で行われてきました。MRSA では標準予防策や接触予防策、多剤耐性緑膿菌では水回りの環境整備、また耐性菌の種類に関わらず抗菌薬の適正使用も重要です。現在問題となっている CRE は、これら全てに注意する必要があります。そのためには確実な検出が欠かせません。またサーベイランスも地域レベル、全国レベルで重要です。悪夢の細菌と呼ばれる CRE に対して、多面的に対策を取ることが求められています。

当院の調乳室



変更後のレイアウト

