



2019年1月16日放送

「薬剤耐性グラム陰性桿菌の現状」

藤田医科大学 感染症科准教授 原田 壮平

多剤耐性グラム陰性桿菌

本日のトピックである、薬剤耐性グラム陰性桿菌、中でも多系統の抗菌薬に耐性を示す多剤耐性グラム陰性桿菌は、近年、世界的に公衆衛生学的な脅威と捉えられています。以前は、MRSA や VRE といった多剤耐性グラム陽性球菌が多剤耐性菌の「主役」でありましたが、2000 年以降はこれに代わって多剤耐性グラム陰性桿菌に注目が集まっています。2000 年以降に多種多様な多剤耐性グラム陰性桿菌が世界規模で拡散しているという疫学的な状況に加えて、これらに有効性を示す新規抗菌薬の開発が停滞しているということにより、多剤耐性グラム陰性桿菌感染症に対する治療手段が乏しいという点が、事態をより深刻なものにしています。

実際に、世界保健機関 (WHO) の「新規抗菌薬開発の必要性が最も高い耐性菌」のリストにおいて、最上位に挙げられている4つの耐性菌はいずれも多剤耐性グラム陰性桿菌です。本日はこの中から、ESBL 産生菌と CRE について解説いたします。

多剤耐性グラム陰性桿菌

- 2000年代以降に多剤耐性菌の「主役」に
- 多剤耐性グラム陰性桿菌に有効な新薬の開発は停滞
- WHO: 新規抗菌薬開発の必要性が最も高い耐性菌
 - カルバペネム耐性アシネトバクター・パウマニ
 - カルバペネム耐性緑膿菌
 - 第3世代セファロスポリン耐性腸内細菌科細菌 (ESBL 産生菌)
 - カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)

ESBL 産生菌の疫学

ESBL は全てのペニシリン、セファロスポリン、モノバクタムの分解能を有するβ-ラクタマーゼです。以前は ESBL 産生菌の中では肺炎桿菌が主な問題でしたが、2000 年代以降は ESBL 産生菌全体に占める割合は大腸菌の方が多くなっています。

同じ ESBL 産生菌といえども、大腸菌と肺炎桿菌では感染症の臨床像が異なります。909 例の ESBL 産生菌による菌血症症例を後方視的に解析した研究では肺炎桿菌症例は

大腸菌症例と比較して、有意に ICU での発症や入院 2 週後以降の発症が多く、30 日死亡率が高いことが示されました。また、ESBL 産生大腸菌は市中発症の尿路感染症でも高頻度に関与がみられることが海外のデータでは示されております。

以前は、日本は ESBL 産生菌の検出頻度が低い国でしたが、最近 10 年間で大幅に増加しております。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）の公開情報を参照しますと、第 3 世代セファロスポリンであるセフォタキシムに耐性を示す大腸菌は 2017 年の集計において 26.8%にのぼっており、これらの多くは ESBL 産生菌と推測されます。これに対して、肺炎桿菌のセフォタキシム耐性は 8.9%と相対的には低い数字です。

海外渡航者が渡航先で流行している多剤耐性菌を獲得し、帰国後も長期に保菌が持続しうることも注目されています。メディカルツーリズムや救急受診などで、海外で医療を受けた患者の耐性菌獲得については以前から注目されておりましたが、近年の研究では医療機関受診を伴わない比較的短期間の渡航でも訪問先の国によっては ESBL 産生菌の新規獲得のリスクとなることが報告されています。

ESBL産生菌の疫学

- 「主役」は肺炎桿菌から大腸菌に移行
- 患者背景、感染症発症時の予後は菌種により異なる
 - 市中でのESBL産生大腸菌の拡散の懸念
- 日本でも経年的に増加傾向
 - CTX耐性:大腸菌 26.8%, 肺炎桿菌 8.9%(JANIS・2017年)
- 海外で医療を受けた患者や旅行者の多剤耐性菌獲得

Infect Control Hosp Epidemiol 2018; 39: 660
Lancet Infect Dis 2017; 17: 78

ESBL 産生菌の院内感染対策

一般的な多剤耐性菌の院内拡散防止策として、手指衛生を含めた標準予防策の強化や抗菌薬の適正使用に加えて多剤耐性菌検出患者に対する接触予防策の適用が挙げられます。接触予防策は患者周辺環境に入る際に手袋・ガウンなどの个人防护具を着用することや、血圧計・聴診器・体温計などの診察用具を患者個人専用化することなどがその構成要素となります。

しかしながら、近年、ESBL 産生大腸菌の検出頻度が増加し、なおかつ市中での拡散がその原因の多くを占める可能性が示されるとともに、ESBL 産生大腸菌検出歴のある入院患者に対する接触予防策の適用の必要性について議論が生じています。

実際に ESBL 産生大腸菌の院内伝播がどれほど起きているかということについては、研究により異なる結果が報告されています。実際の感染対策立案に際しては施設内の疫学状況などを踏まえて戦略を決定することになります。経皮的ドレーンや尿道カテーテルを挿入している患者など拡散リスクが高い患者に限定して接触予防策を適用するといった中間的な対応も選択肢になるかもしれません。

接触予防策適用の有無によらず、ESBL 産生菌の検出状況について、サーベイランス

を継続することは重要です。サーベイランスにより院内拡散を疑う状況が確認された場合には、接触予防策の新規適用を含めた感染対策の強化を検討する必要があります。また、標準予防策・手指衛生は医療機関の耐性菌拡散防止策の根幹を成すものであるため、これを高いレベルで維持するように努めることは常に重要です。

ESBL産生菌の院内感染対策

- 多剤耐性菌の院内拡散防止策
 - 標準予防策強化, 抗菌薬適正使用, 接触予防策など
- ESBL産生大腸菌の増加・市中拡散を踏まえて...
- ESBL産生大腸菌検出者全てに接触予防策は必要？
 - 院内伝播の程度については研究により異なる結果
 - 接触予防策適用の有無によらず、耐性菌サーベイランス継続と標準予防策・手指衛生の高レベル維持は重要

Clin Infect Dis 2017; 65: 342
Clin Microbiol Infect 2014; 20 Suppl 1: 1

CREの疫学

続いて、CREについてお話いたします。CREはカルバペネムに耐性を示す腸内細菌科細菌の総称で、2000年代以降に世界各国で拡散が報告されています。世界的には肺炎桿菌のカルバペネム耐性が最重要視されておりますが、日本ではその頻度は表に示すように現時点では比較的低い数字に留まっております。その一方で、エンテロバクター属菌のカルバペネム耐性率はJANISの公開情報を参照すると肺炎桿菌におけるカルバペネム耐性率よりも高い数字となっております。

CREの疫学

- 2000年代以降に世界各国で拡散
- 国際的には肺炎桿菌が最重要視されているが、国内ではエンテロバクター属菌の頻度が高い

表: 国ごとの肺炎桿菌におけるカルバペネム耐性率

	頻度	調査年	引用資料
米国	10.9%	2014	ICHE 2016; 37: 1288
英国	1.1%	2014	EARS-Net website
イタリア	36.2%	2014	EARS-Net website
ギリシア	62.7%	2014	EARS-Net website
日本	0.3%	2014	JANIS公開情報

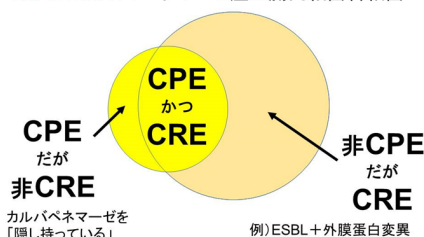
CREとCPE

CREの感染症診療、感染対策を考える上でCREがカルバペネマーゼ産生により耐性化している、すなわちCPEであるのか、あるいはそれ以外の機序により耐性化しているかを区別することは重要です。CREの中でもCPEによる菌血症はCPE以外のCREによる菌血症と比較して予後が悪いことを示した臨床研究があります。また、院内拡散のリスクやその影響もCPEの方がより大きいため、感染対策上も重視され

CREとCPE

CRE: カルバペネム耐性腸内細菌科細菌

CPE: カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌



Clin Infect Dis 2017; 64: 257
Infect Control Hosp Epidemiol 2017; 38: 580

ます。一部の CPE は薬剤感受性試験ではカルバペネムに感性を示し、いわば、カルバペネマーゼを「隠し持っている」状態となっているため、認識が困難です。

CPE の院内感染対策

CRE の中でも特に院内感染対策において重視される CPE についてお話いたします。日本の CPE の検出頻度は海外よりは低いですが、医療機関内集団発生は多数報告されています。IMP 型のメタロ・β-ラクタマーゼを産生する腸内細菌科細菌によるものが主ですが、それ以外の CPE による集団発生も近年は報告され始めています。医療機関ではメタロ・β-ラクタマーゼ以外のカルバペネマーゼ産生菌も検出できる検査体制を準備しておく必要があります。CPE とメロペネムディスクを液体培地で共培養することにより、ディスクに含まれたメロペネムが不活化することを利用した mCIM 法は CPE 検出の感度・特異度が高く、また、特別な試薬や器具を必要としない有用な手法です。

CPE による施設内集団発生には、多クローン、さらには腸内細菌科細菌の他菌種にわたる集団発生がみられうるという特徴があります。これは、カルバペネマーゼ遺伝子を有するプラスミドによる遺伝子水平移動を介して生じる現象であり、他の耐性菌で適用されるところの「同一菌種、同一感受性の耐性菌が多発した時に水平伝播を疑う」という方法では認識が困難です。

CPE は、他の多剤耐性菌と同様に、医療従事者の手指を介した水平伝播に注意する必要がありますが、それと同時に、医療器具や医療環境が水平伝播の媒介となる事例が多数報告されております。

十二指腸内視鏡を介した CPE の拡散が国内外から複数報告されています。十二指腸内視鏡は内視鏡の中でも構造が複雑で一次洗浄が不十分になりやすい傾向があります。一次洗浄が不十分で有機物が残留してしまった場合はその後に用いる消毒薬が十分な効果を発揮することができません。医療機関の感染対策担当者は施設内の内視鏡の洗浄・消毒手順が適切に実施されているかどうかを定期的に確認する必要があります。

また、手洗いシンクが拡散に関与したと思われる、ICU などにおける CPE 集団発生事例が、国内外から数多く報告されています。検出菌の遺伝子解析を実施した研究の結果からは、手洗いシンクでの細菌の長期残存と共存が、菌株間の耐性プラスミドの水平伝播の場の一つとなっていることも示唆されます。過去の研究結果からは、シンクの消毒や配管の交換を実施してもシンクからの CPE の持続的な除菌は

CPEの院内感染対策

- CPEの医療機関内集団発生は国内でも多数報告
 - IMP型メタロ・β-ラクタマーゼ(MBL)産生菌が主
 - MBL産生以外のCPEも検出する体制は必要(mCIM法など)
- CPEはプラスミドを介したカルバペネマーゼ遺伝子の受け渡しにより多クローン・多菌種による集団発生も
- 医療器具や病院環境がCPE拡散の媒介になりうる
 - 十二指腸内視鏡
 - 手洗いシンク

必ずしも達成できないことが示唆されますが、「手指衛生以外の目的で手洗いシンクを用いない」「患者ケア排液を廃棄しない」「シンク周辺に物品を配置しない」などのシンクの適正使用介入により CPE 拡散リスクを低減できうるということが報告されています。