



NOTE BOOK

きちんと学んで、しっかり対策
世界の脅威・CRE学習帳



絵と文 下間正隆



Elephant Note

2013年に米国疾病管理予防センター(CDC)は、アメリカ国内にまん延するCREを抗菌薬が効かない「悪夢の耐性菌」と呼んで警告しました。今や世界の脅威となっているCREについて勉強していると、CPEという単語もできます。CRE? CPE? 名前も似ていますし、混乱しますよね。ところがこの2つの違いは、病院の感染対策においては大问题なんです。

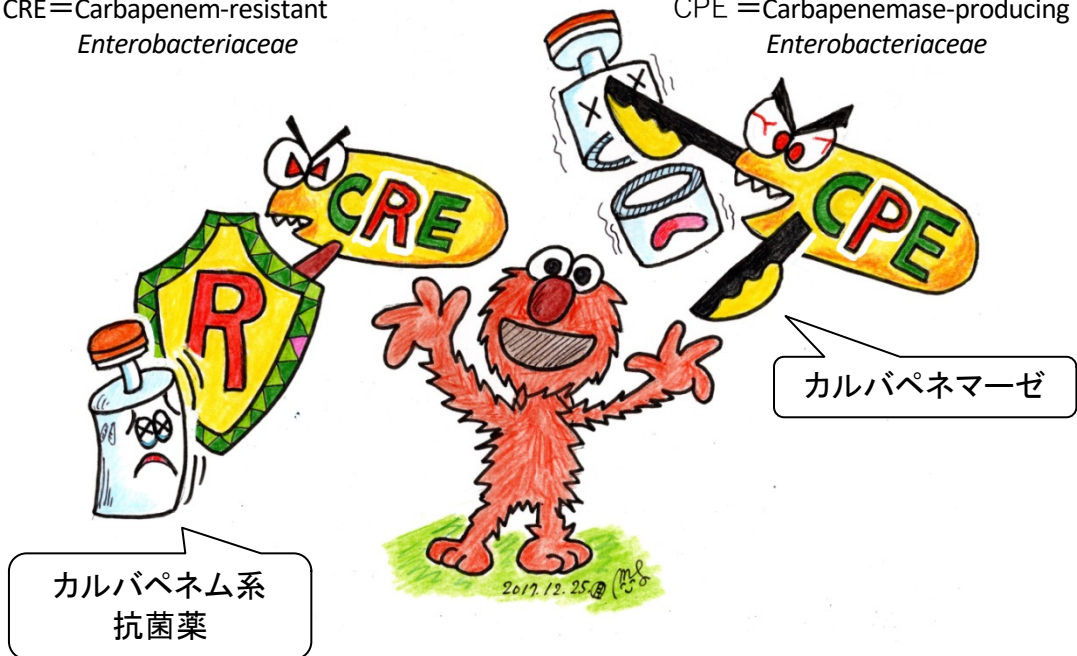
このノートは、このことを学び、理解するための学習帳です。

カルバペネムに Resistant (耐性)

CRE=Carbapenem-resistant
Enterobacteriaceae

カルバペネマーゼを Produce (産生)

CPE=Carbapenemase-producing
Enterobacteriaceae



腸の中は、まるでドミニク・アングルの名画“Le Bain turc”
(ルーブル美術館所蔵)のように「CREの楽園」です。

目次

【1】 CREの基礎知識

- 3 (1) CREにはCPEとnon-CPEの2つがあります
- 5 (2) 世界には、いろいろなカルバペネマーゼがあります
- 6 (3) 「腸内細菌科細菌」とは、どんな菌か？
- 8 (4) CREの3つの特徴

【2】 薬剤耐性菌は、もはや人類全体の深刻な問題

- 9 (1) ヨーロッパやアメリカでは・・・
- 10 (2) 日本国内では・・・
- 13 (3) CRE感染症は5類感染症で、全例届出の対象
- 14 (4) 2017年、四学会連携提案が公表されました

【3】 CRE、CPEの検査方法

- 15 (1) CREの検査には、3段階あります
- 18 (2) CPEかnon-CPEかで、感染対策は大違い！

【4】 「CREが出た！」といって、あわてない

- 19 (1) 現在のところ、国内で検出されるCREの大半はnon-CPEです
- 20 (2) 届け出基準は「大きな網」。ステルス型に注意すべし

【5】 では、今、何に注意しなければならないのか？

- 22 (1) CPEは、国内でじわじわと広がっている可能性があります
- 23 (2) もしもCPE患者が出たら・・・
- 24 (3) 洗面台や洗い場のシンクが、CREで一旦、汚染すると排水管を通じて広がる

【6】 大事なものは、いつの場合も、感染対策の三本柱

- 25 手指消毒、抗菌薬の適正使用、病院清掃・環境整備

「CREって何？ クレアチニン(蛋白質の尿中排泄物)なら少しはわかるけど…」と、小さくつぶやいていたあなた。このノートで勉強すれば、混沌としていた知識が整理され、頭の中がスッキリするかもしれません。



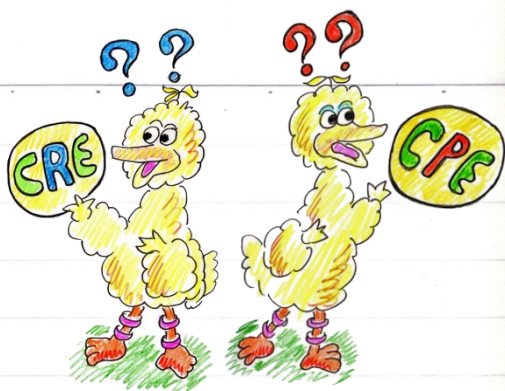
【1】 CREの基礎知識

(1) CREにはCPEとnon-CPEの2つがあります

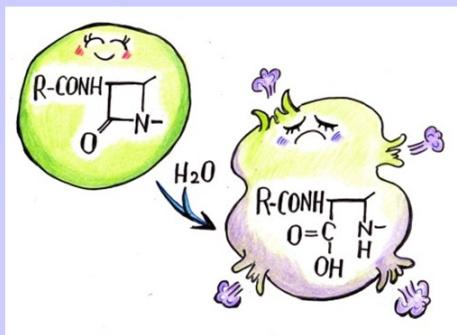
薬剤耐性菌は、「抗菌薬」あるいは「抗菌薬を加水分解する酵素」のどちらかに由来して命名されています。CREは「広域抗菌薬のカルバペネムに耐性を示す腸内細菌科細菌」です。

CREと同義語的に使われている言葉にCPEがあります。これは「抗菌薬を加水分解する β -ラクタマーゼの中でもカルバペネマーゼ(カルバペネム分解酵素)という特別の分解酵素を産生する腸内細菌科細菌」を意味します。

カルバペネムに耐性を示す仕組み(耐性機構)には、下の絵のようにいくつかの方法があって、カルバペネマーゼを産生するものもそのうちの1つです。

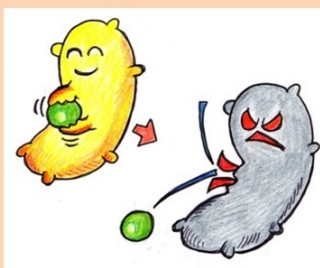


CPE

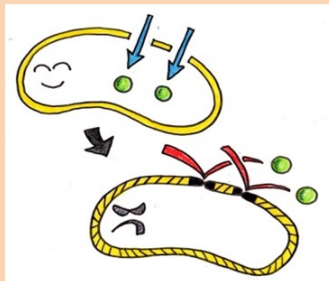


カルバペネマーゼでカルバペネムを加水分解する

non-CPE



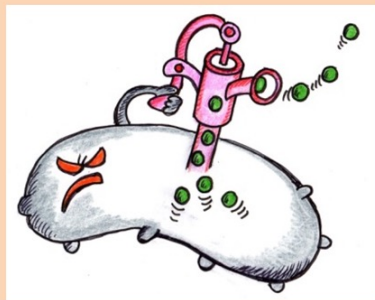
カルバペネムの作用点を変化させて、カルバペネムが結合しないようにする



外膜のポーリン孔が減少、閉鎖、変性してカルバペネムを中に入れない



β -ラクタマーゼの一種、AmpCを過剰に産生する



体内に入ったカルバペネムを排出ポンプで外にくみ出す

従って、CREには「カルバペネマーゼを産生するCPE」と「カルバペネマーゼを産生しないnon-CPE」の2つがあることになります。

現在、CREは世界の脅威となっていますが、**その脅威の本体はCPE**です。細菌がカルバペネマーゼを産生しているかどうかは、後述するように、薬剤感受性検査の結果だけでは判定困難で、阻害剤を用いたディスク法やPCR法によるカルバペネマーゼ遺伝子の検出が必要です。

しかし現状では、ディスク法や遺伝子検査は一部の医療機関でしか行えず、全国の医療機関で一律に実施できる状況にはありません。

β-ラクタマーゼは、インド象の背中で覚えよう！

基質拡張型
β-ラクタマーゼ

セファロスポリン系抗菌薬を
加水分解する酵素

ESBL とカルバペネマーゼはプラスミド伝達性よ。

AmpCはプラスミド性と染色体性の両方で伝達されます。



セファロスポリン系抗菌薬や
カルバペネム系抗菌薬を含む
全てのβ-ラクタム系抗菌薬を
加水分解する酵素



カルバペネマーゼ



セリン-β-ラクタマーゼ

メタロ-β-ラクタマーゼ



メタロ-β-ラクタマーゼは、その活性中心に亜鉛をもつ金属(メタル)酵素であるため、メタロの名前が付いています。

一方、その活性中心にアミノ酸の一種であるセリン残基をもつものは、セリン-β-ラクタマーゼと呼ばれます。

〈用語解説〉

●「β-ラクタマーゼ」とは？

β-ラクタム系抗菌薬(ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、モノバクタム系)の母核構造中のβ-ラクタム環を分解する酵素。

●「カルバペネム系抗菌薬」とは？

カルバペネム系抗菌薬は、細菌の細胞壁合成を阻害して、殺菌的に抗菌作用をあらわします。その抗菌作用範囲(スペクトラム)は非常に幅広く、MRSA・レジオネラ・クラミジア・マイコプラズマ・真菌を除く、様々な菌に有効です。カルバペネムは広範囲の細菌に効くため、「主治医がどんな細菌に効いているのかを考えなくなってしまう」ことから「**考えなしの抗菌薬**」とも呼ばれています。

国内で1987年にカルバペネム系の最初の抗菌薬であるイミペネム(先発医薬品名チエナム®)が発売された後、パニペネム(先発医薬品名カルペニン®)、メロペネム(先発医薬品名メロペン®)、ドリペネム(先発医薬品名フィニバックス®)が次々と発売されました。

薬剤耐性菌が国内で増加した理由の1つとして、カルバペネム系抗菌薬の使用が急増したためであるとも考えられています。

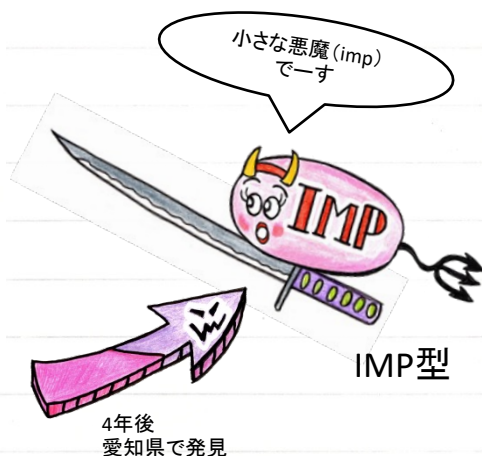
(2) 世界には、いろいろなカルバペネマーゼがあります

カルバペネマーゼはいわば刃物。各耐性遺伝子によってその構造は違いますが、いずれもカルバペネム系薬のラクタム環を加水分解(切断)してしまいます。

CREが最初に報告されたのは1994年です。

1987年にイミペネム(先発医薬品名:チエナム®)が感染症治療に用いられた4年後の1991年、愛知県で分離されたIMP-1型のカルバペネマーゼを産生するセラチアについて報告されました。

このカルバペネマーゼを発見した荒川宜親教授(名古屋大学)によると、IMP-1の名前は「イミペネム(imipenem)を分解し、臨床的に大きなインパクト(impact)をもち、かつインポート(important)であり、B-ラクタム系抗菌薬による治療も不可能(インポッシブルimpossible)になる“小さな悪魔(imp)”」に由来しているそうです。



IMP-1はメロペネム(MEPM)よりもイミペネム(IPM)に耐性を示しますが、その逆の性質(MEPMはRで、IPMはS)を示すIMP-6が2001年にはじめて報告されています。その後、2014年にIMP-6を産生する複数のCREによる大規模なアウトブレイクが大阪の病院で報告されています(11ページ参照)。

カルバペネマーゼには、日本で多くみられるIMP型や、インドから世界中に広がっているNDM型、アメリカで発見されたKPC型、欧州を中心に広がるOXA-48型などがあります。

カウボーイハット



KPC型

名前は、1990年代後半にアメリカで肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)からはじめて分離されたカルバペネマーゼ(carbapenemase)に由来しています

ターバン



NDM型

名前は、2009年にインドのニューデリー(New Delhi)ではじめて分離されたメタロ-β-ラクタマーゼ(New Delhi metallo-β-Lactamase)に由来しています

トルコ帽



OXA-48型

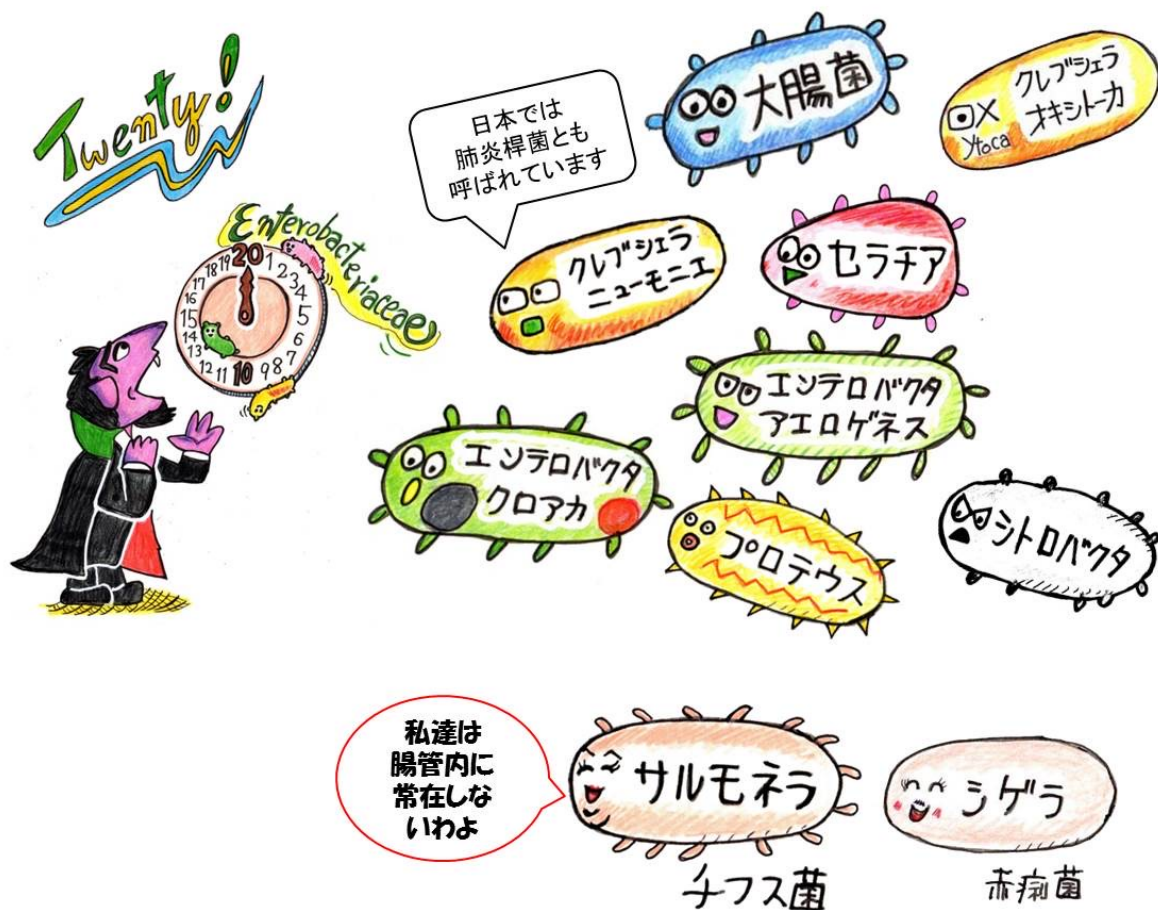
OXAは、2011年にはじめてトルコで肺炎桿菌から分離されました。

(3)「腸内細菌科細菌」とは、どんな菌か？

「腸内細菌」とは「腸内に生息している全ての細菌や真菌の総称」で、一般的用語です。一方、「腸内細菌科細菌」とは「腸管内など酸素の乏しい環境でも生育できる(通性嫌気性)グラム陰性桿菌で、ブドウ糖を発酵し、芽胞を形成しない菌」のことで、細菌学的用語です。

大腸菌や肺炎桿菌(クレブシエラ・ニューモニエ)などが腸内細菌科細菌の代表的な菌で、各々、エシェリキア属とクレブシエラ属に属しています。このほか、エンテロバクター属、シトロバクター属、プロテウス属、セラチア属など、20数種のグループの腸内細菌科の菌があります。

通常、腸内細菌科細菌はヒトの腸内に常在し、下痢や腹痛を生じることはありません。しかし赤痢菌、サルモネラ、ペスト菌など通常ヒトが保菌していない病原性のある菌も腸内細菌科に含まれています。

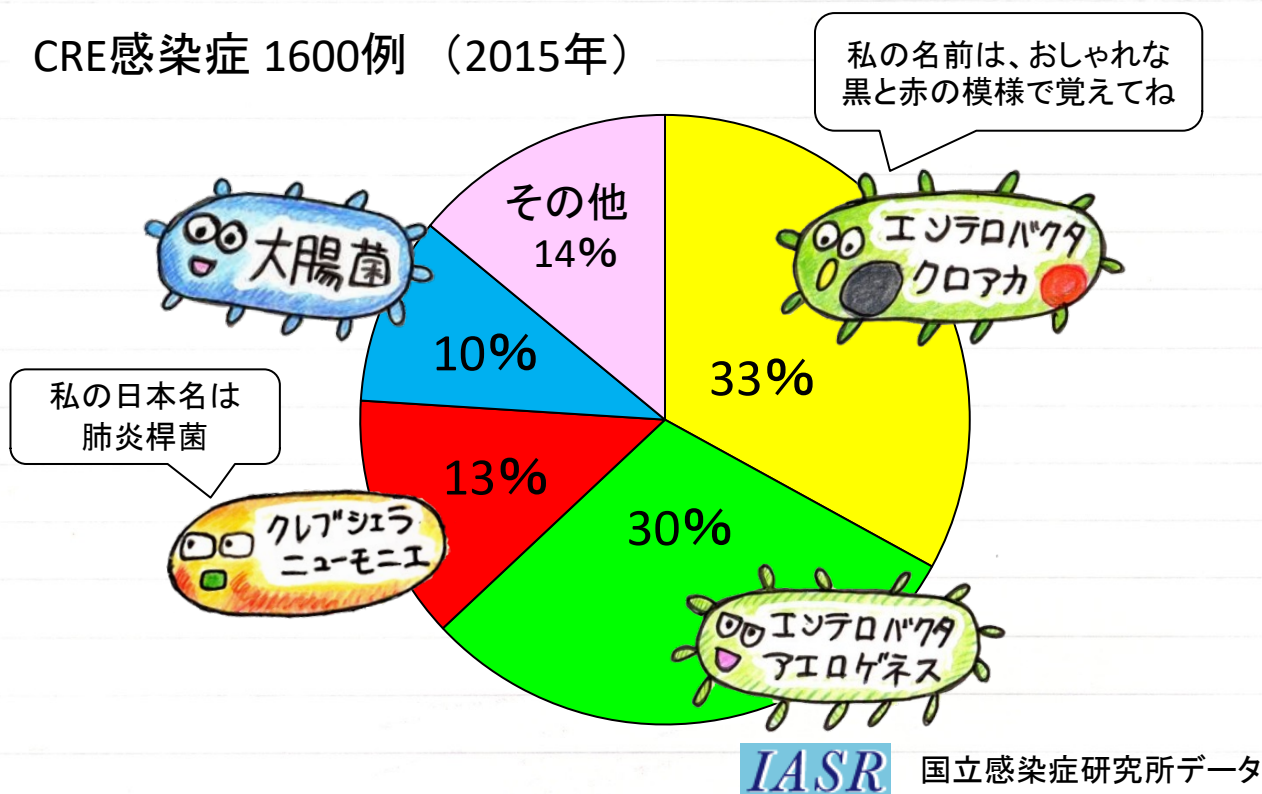


メモ

通常の薬剤感受性検査では、その菌がカルバペネマーゼを産生しているかどうかは判定できないため、全国でCREと判定された腸内細菌科細菌のうち、CPE がどの程度含まれているかは、正確にわかっていません。

国立感染症研究所の病原微生物検出情報(IASR)によると、5類感染症としてCRE感染症の届出(13ページ参照)が始まった翌年の2015年には、1669例のCRE感染症が届けられています。このうち菌種名が記載されている1600例のうち、63%はエンテロバクターで、クレブシエラ・ニューモニエと大腸菌は10~13%程度でした。

CRE感染症 1600例 (2015年)



エンテロバクターの多くは、カルバペネマーゼを産生するのではなく、その他の耐性機構によって薬剤感受性検査でIPMがR(耐性)となっていることが多いため、届けられたエンテロバクターの多くは、カルバペネマーゼ非産生のCRE(non-CPE)である可能性が高いです。

届けられたCREの半数以上は
カルバペネマーゼ非産生のCRE(non-CPE)
であると想定されます



(4) CREの3つの特徴

〈特徴 その1〉病原性が強い！

CRE感染症の主な原因菌は、大腸菌や肺炎桿菌(クレブシエラ・ニューモニア)で、創感染、尿路感染、肺炎、胆管炎、菌血症・敗血症などを引き起こします。

グラム陽性球菌のMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)やVRE(バンコマイシン耐性腸球菌)、グラム陰性桿菌のMDRP(多剤耐性緑膿菌)やMDRA(多剤耐性アシネトバクター)などの耐性菌は、病気や老化などで抵抗力の低下した患者に「日和見感染」して感染症を引き起こしますが、CREの大腸菌や肺炎桿菌は、市中の健康な人にも肺炎や尿路感染を発症します。

つまり、CREは院内感染の範囲をこえて、市中感染として問題を引き起こします。

菌が耐性化しても菌自体の病原性は変化しませんが、その耐性ゆえに各種抗菌薬は効かず、難治性となり、重症感染にいたると致死率が高くなります。CRE敗血症になると、最大で半数近くの患者が死亡するというアメリカの報告もあります。

膀胱炎の原因の
ほとんどは
大腸菌どっせ



大腸菌

CREが原因の膀胱炎だけ
は、かんにん、どっせえー



〈特徴 その2〉姿をくramsすものがある！

忍者のように姿をくramsして、病院内で広がる「ステルス型耐性菌(隠れ耐性菌)」がいます。

〈特徴 その3〉薬剤耐性能力が、ほかの菌種にも広がる！

染色体以外の環状の遺伝子(プラスミド)を介して、薬剤耐性能力を腸内細菌科細菌のほかの菌種にも広げていくことがあります。

この2つの特徴は、実際にアウトブレイクした病院でのケース(11ページ)で説明します。

【2】薬剤耐性菌は、もはや人類全体の深刻な問題

(1) ヨーロッパやアメリカでは・・・

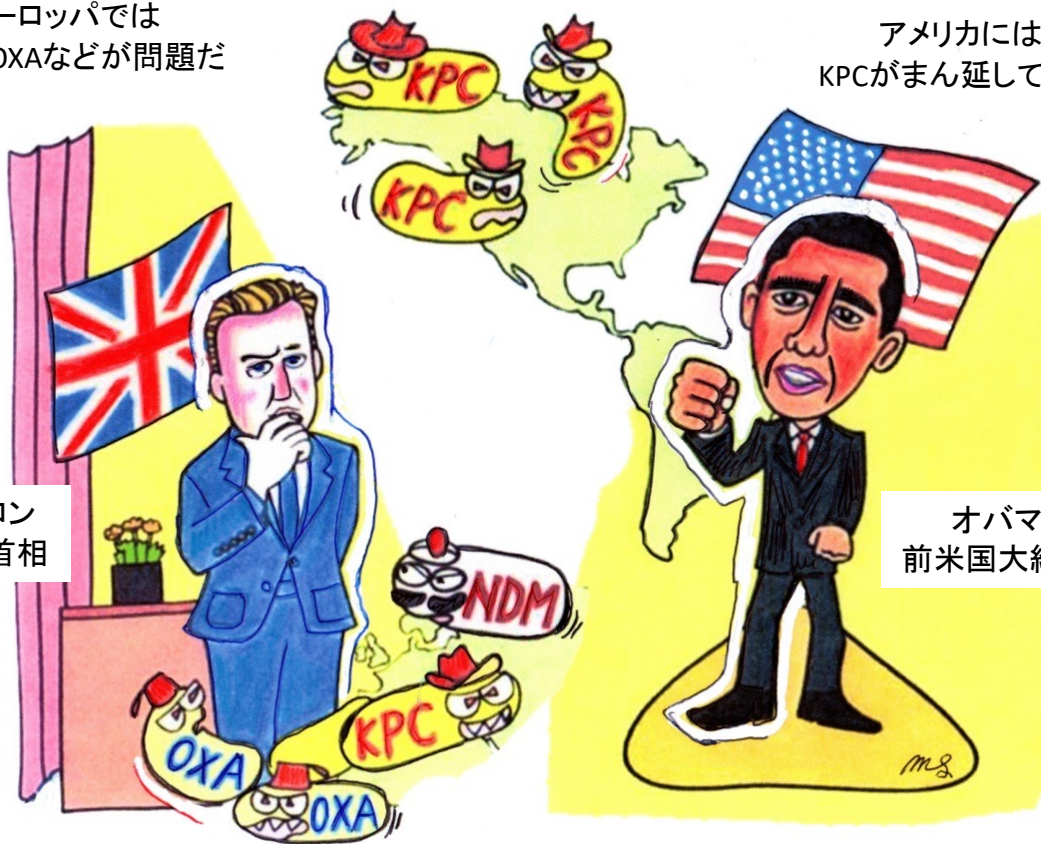
2014年頃

ヨーロッパでは
NDM、OXAなどが問題だ

アメリカには
KPCがまん延している

キャメロン
前英国首相

オバマ
前米国大統領



同じ耐性菌でも、MRSAはバンコマイシンに加えて、ザイボックスやキュビシンなど比較的新しい抗菌薬で治療可能ですが、CREには有効な抗菌薬がほとんどなく、新薬が早期に開発される見込みもありません。

2013年に米国疾病管理予防センター（CDC）は、アメリカ国内にまん延するCRE（主に、KPC型カルバペネマーゼ産生菌）を抗菌薬が効かない「**悪夢の耐性菌**」と呼んで警告しました。

翌年、イギリスのキャメロン前首相は、薬剤耐性菌が世界にまん延する一方で、有効な抗菌薬がほとんどない現状から、「**人類は抗菌薬のなかった医療の暗黒時代に逆戻りしつつある**」と警告しました。

同じ年、アメリカのオバマ前大統領は、薬剤耐性菌問題を克服するために、大統領令を発令し、この問題を政治的課題の1つとして取り組みました。

(2) 日本国内では・・・

日本国内でもCREの院内感染が疑われるケースはありました。例えば、2013年に国内の小児病院のICUで腸内細菌科に属する異なる6種類の菌種からCREが検出されました。

調査の結果、「IMP-1型メタロβ-ラクタマーゼ遺伝子が、プラスミド(12ページ参照)を介して異なる菌種間に広がった」とわかりました。

また、同じプラスミドをもつ菌が「調乳器具を洗う流しのブラシ」からも検出されました。ブラシをディスポーザブルに変更した後は、新規感染者の出現はなくなりました。



CRE(CPE)のアウトブレイク事例 (国内)			
	菌種 カルバペネマーゼ	症例数	環境調査の結果
大阪の 病院 2010- 2014年	<i>K.pneumoniae</i> <i>K.oxytoca</i> <i>E.coli</i> <i>E.cloacae</i> IMP-6型	検出114例 死亡23例 因果関係が否定できない死亡2例	手洗い・洗浄用流し 19部署中13部署で陽性 介護用浴槽のベッドなど 654検体中43検体で陽性
九州の 小児病院 ICU 2013年	<i>E.cloacae</i> , <i>aerogenes</i> <i>K.pneumoniae</i> , <i>oxytoca</i> <i>E.coli</i> <i>Citrobacter Serratia</i> IMP-1型	検出15例	注入器具洗浄ブラシ 57検体中2検体で陽性
九州の 大学病院 NICU 2015年	主に <i>E.cloacae</i> IMP型	保菌14例 感染2例	手洗い流し排水溝 130ヶ所中1ヶ所で陽性
九州の 病院 2015年	主に <i>E.cloacae</i> IMP-1型	保菌55例 感染3例	手洗い流し排水溝 準備室清潔流し排水溝 浴室椅子浴槽排水溝 ... 陽性

～アウトブレイクは、こうして起こった～

2014年3月に「大阪市内の病院(694床)における大規模なCREアウトブレイク」が報道されました。

この病院では、2014年までの4年間で114人の患者にCREが感染しました。死亡した患者23人のうちの2人はCRE感染が原因で死亡した可能性が高いとされています。

この病院でのアウトブレイクにはCREの特徴がよく出ています。すなわち、CREが菌の種類をこえて薬剤耐性能力が広がったという点と保菌例が多かったという点です。

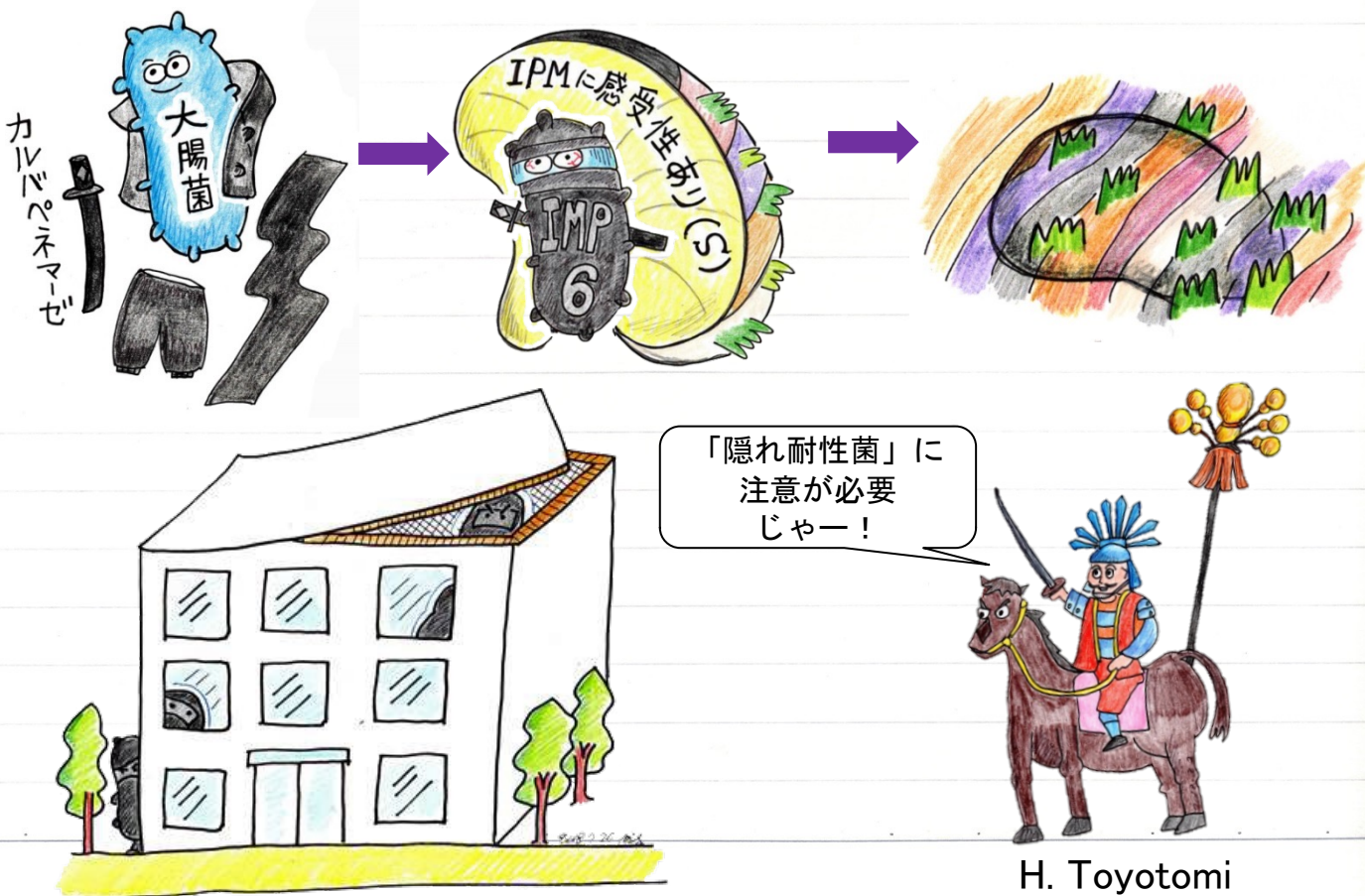


① 「隠れ耐性菌(ステルス型)」が広がった

CREの中には、忍者のように姿をくらまして広がる「ステルス型耐性菌(隠れ耐性菌)」がいます。

この病院で検出されていたCREは耐性遺伝子のIMP-6を持っていました。このIMP-6型のCREは、機械で実施する自動薬剤感受性検査では、イミペネム感受性(S)・メロペネム耐性(R)、あるいは菌種によっては、イミペネムもメロペネムも感受性(S)を示すことが知られています。しかし、追加のディスク法検査(16ページ)を行うとカルバペネマーゼを持っていることがわかります。このように一見、感受性があるように見えるが、実際はCRE(CPE)であるということから、IMP-6型のCREはステルス型と呼ばれます。

IMP-6型のCREの治療は、確立されたものではありませんが、2種類以上の抗菌薬を併用する併用療法が奨められています。従って、メロペネムやイミペネムの感受性だけを見て、CREではないと判断すると治療が不十分になってしまう可能性があります。CREと判断できれば、適切な治療薬を検討することができるのです。



H. Toyotomi

② CREの感染対策は、保菌例の発掘が大事です

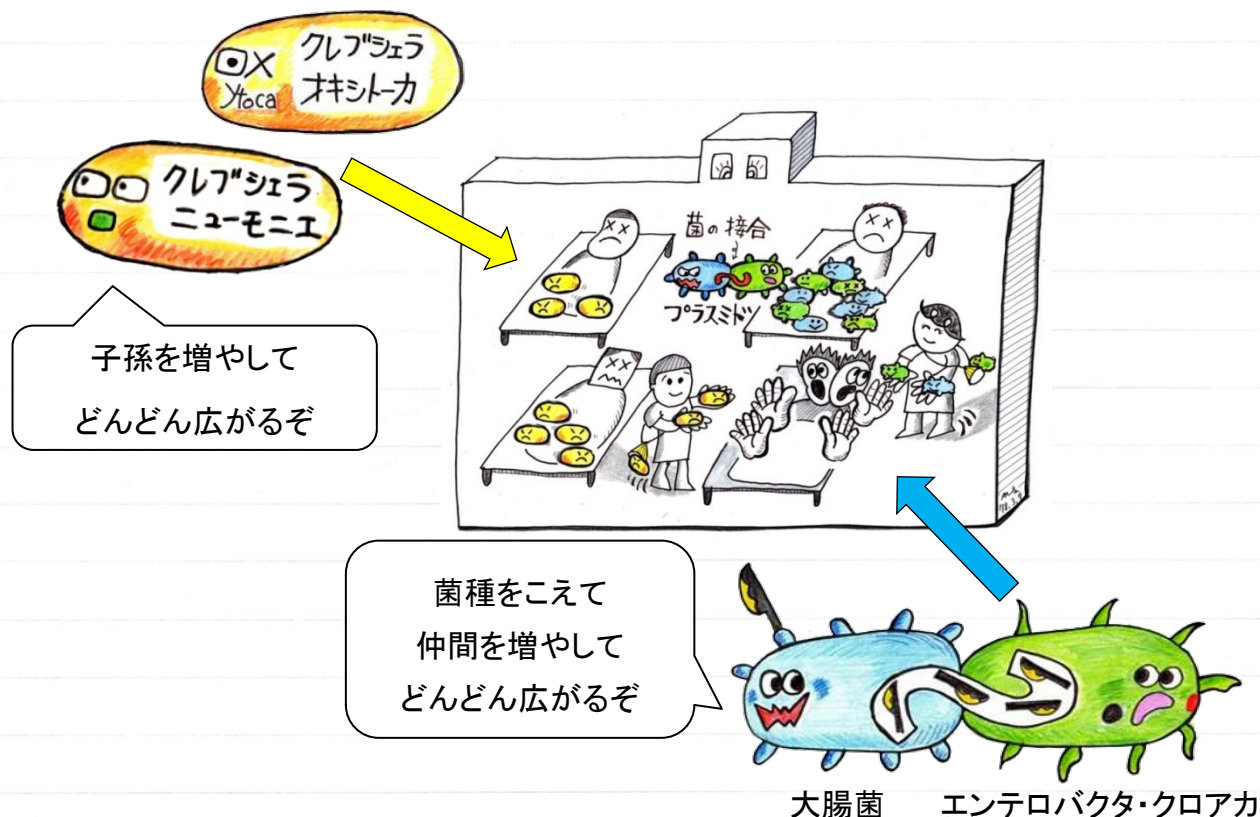
CREは、感染例も保菌例も感染源となります。しかし、保菌例は、便検体による積極的なスクリーニング検査で発掘しなければわかりません。さらに、CREは腸内に長期間保菌されるため、スクリーニング検査では発見できず、抗菌薬の使用後に感受性菌が減少してから検出されてくることもあり、検出が難しい耐性菌です。

この病院でCREが広がったのは、複数の菌種が複数の病棟、複数の診療科から検出されており、アウトブレイクであると判断できなかったためです。また保菌例を発掘していなかったため、感染例同士の横のつながりがみえていなかったことも原因でした。

③ 薬剤耐性能力がプラスミドを介して、腸内細菌科細菌の他の菌種にも広がった

この病院での耐性菌の広がり方には、2通りありました。

1つは「一般的な広がり方」で、クレブシエラ属のクレブシエラ・ニューモニエ(肺炎桿菌)とクレブシエラ・オキシトカは、同一菌種同士が接触して病院内で広がっていました(パルスフィールドゲル電気泳動法の結果がほぼ同じパターンの同一菌株による伝播)。一方、大腸菌とエンテロバクタ・クロアカは異なる菌種ですが、菌同士が接合して耐性遺伝子を持ったプラスミド(DNA)を移していくことにより、危険な仲間をどんどん増やして広がっていききました(プラスミドの上にある耐性遺伝子による伝播)。



これらの特徴は、CREの感染対策の難しさを物語っています。

大阪の病院では一例一例には感染対策に取り組んでいたにもかかわらず、菌種がバラバラであったために、1つの耐性遺伝子による病院内での水平伝播であると気づくのが遅くなりました。保健所や国立感染症研究所の疫学チームが入り、遺伝子の検査を実施した結果、院内での水平伝播が明らかとなりました。このような複数の菌種によるアウトブレイクは、これまで日本で経験したことのないものでした。

(3) CRE感染症は5類感染症で、全例届出の対象

こうしたアウトブレイクを受けて、2014年9月にCRE感染症の患者は全例届出の対象(5類感染症)となりました(保菌者は、届出対象ではありません)。

CREによる感染症の診断は、まず患者から分離された菌が「薬剤感受性検査の結果を見て、CREの基準を満たすかどうか」を判定します。そしてCREと判定したら、さらに症状や検査所見を基に、単なる保菌であるか感染症かを主治医が判断し、CRE感染症と診断した場合には、**7日以内**に保健所に届出ます。

届出には、カルバペネマーゼを産生している菌(CPE)であるかどうかまでは問われていません。その理由は、カルバペネマーゼの検出には、薬剤感受性検査結果を踏まえて、ディスク法などの追加検査が必要となるからです。

しかし感染管理上、検出されたCREがカルバペネマーゼを産生しているCPEかnon-CPEかは非常に重要です。

別記様式 5-3

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症

都道府県知事(保健所設置市長・特別区長) 殿

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項(同条第6項において準用する場合を含む。)の規定により、以下のとおり届け出る。

医師の氏名 _____ 報告年月日 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日
印 _____ (署名又は記名押印のこと)

発生する病院・診療所の名称 _____
上記病院・診療所の所在地(※) _____
電話番号(※) _____
(※病院・診療所に従事していない医師にあっては、その住所・電話番号を記載)

1 診断(検査)した者(死体)の種類
・患者(確定例) ・感染症死亡者の死体

2 性別 3 診断時の年齢(0歳は月齢)
男・女 歳(か月)

4 症状	・尿路感染症 ・肺炎 ・腸炎 ・髄膜炎 ・髄膜炎 ・菌血症 ・敗血症 ・胆管炎 ・その他()	1.1 感染原因・感染経路・感染地域 ①感染原因・感染経路(確定・推定) 1 以前からの保菌(保菌部位:) 2 院内感染(保菌も含めた患者数など感染伝播の状況:) 3 医療器具関連感染(中心静脈カテーテル・尿路カテーテル・人工呼吸器・その他()) 4 手術部位感染(手術手技:) 5 その他() ②感染地域(確定・推定) 1 日本国内(都道府県 市区町村) 2 国外(国 詳細地域) ③90日以内の海外渡航歴(有・無) 有りの場合 1 渡航先(国) 2 海外での医療機関の受診歴(有・無) 有りの場合 受診した国名(国) 入院歴(有・無)
	5 診断方法 ・通常無菌的であるべき検体からの分離・同定による腸内細菌科細菌の検出及び分離菌の薬剤耐性の確認 検体: 血液・尿・髄液・痰・膿 その他() 菌種名() 確認に用いた薬剤名(メロペネム・イミペネムとセフメタゾール) ・通常無菌的ではない検体からの分離・同定による腸内細菌科細菌の検出・分離菌の薬剤耐性の確認及び分離菌が感染症の起原菌であることの判定 検体: 喀痰・膿・尿 その他() 菌種名() 確認に用いた薬剤名(メロペネム・イミペネムとセフメタゾール)	
6 初診年月日	平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日	
7 診断(検査)(※)年月日	平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日	
8 感染したと推定される年月日	平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日	
9 発病年月日(※)	平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日	
10 死亡年月日(※)	平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日	

(1, 2, 4, 5及び11欄においては該当する番号等を○で囲み、3及び6から10までの欄においては年齢又は年月日を記入すること。
(※)欄は、死亡者を検査した場合のみ記入すること。
(※)欄は、患者(確定例)を診断した場合のみ記入すること。
4及び5欄においては、該当するもの全てを記載すること。)

診断方法:
確認に用いた薬剤名
メロペネム
イミペネムとセフメタゾール

保健所に
届けるのは

CRE

この届出は診断から7日以内に行ってください



<用語解説>

「5類感染症」とは、「感染症発生動向調査の結果を公開することで、国民への発生・拡大を防止すべき感染症」で、このうち全数把握疾患は23疾患あります(2018年5月現在)。

(4) 2017年、四学会連携提案が公表されました

カルバペネムに耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題(2017)
-カルバペネマーゼ産生菌を対象とした感染対策の重要性-



2017年秋、CREの課題に対して臨床現場でどのように対応するべきかについての提案がなされました



CREが5類感染症に指定されてから3年後の2017年9月に、感染症に関連する日本化学療法学会、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会の四学会から、「CREの課題に対して臨床現場でどのように対応するべきか」について、連携提案が発表されました。

この提案では、①CREの定義、②なぜCPE（カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌）を対象とするサーベイランスや感染対策が重要なのか、③カルバペネマーゼの種類、④ CPEの検出法と注意点、⑤CPE が検出された時の感染対策、⑥CPE感染症に対する抗菌薬療法の考え方、⑦CPEに関する残された課題、などについて丁寧に説明されています。詳しくは、各学会のホームページでご参照ください。

メモ

【3】 CRE、CPEの検査方法

(1) CREの検査には、3段階あります

1



薬剤感受性検査



①の薬剤感受性検査の結果で、保菌か感染か判断して届出をします

2



ディスク法

3



遺伝子検査

1

薬剤感受性検査(微量液体検査法)

薬剤感受性検査はMIC値(菌の最小発育阻止濃度)を測ってS,I,Rを判定し、抗菌薬の臨床効果を予測する検査です。その菌が、カルバペネマーゼや耐性遺伝子を持っているかどうかということまでは、わかりません。

メロペナム R だから CRE

CPEは判定できません



S sensitive 感受性あり
I intermediate 中間 (中等度耐性)
R resistant 耐性

イミペナム R or I
セフメタゾール R
だから CRE



判定がSでも耐性遺伝子を持っている菌もあり(ステルス)、抗菌薬を適切に投与しても、臨床効果が認められない場合があります。

ここに、薬剤感受性検査の限界があります。

実際の細菌検査結果画面

CRE(5類届出対象腸内細菌群)

中間尿 Enterbacter Cloacae

薬剤	結果
ABPC	R >16
PIP	R >16
ABPC/SBT	R >16
CEZ	R >16
CTX	R >16
CTRX	R >2
AZI	S <=4
CMZ	R >32
FMOX	R >32
MEPM	S <=1
GM	R >8
AMK	S 16
MINO	S 4
ST	R >2
LVFX	S <=0.5
IPM	I 2

エンテロバクテリウム クロアカ

No.	菌名
1	Enterobacter cloacae

薬剤	結果
ABPC	R >16
PIP	R >64
ABPC/SBT	R >16
CEZ	R >16
CTM	R >16
CTRX	R >2
AZI	S <=4
CMZ	R >32
FMOX	R >32
MEPM	S <=1
GM	R >8
AMK	S 16
MINO	S 4
ST	R >2
LVFX	S <=0.5
IPM	I 2

S:感受性 I:中間 R:耐性 空白:判定値無し

主治医が「尿路感染症の起炎菌」と判断したら、届ける。「単なる保菌」と判断したら届けない。

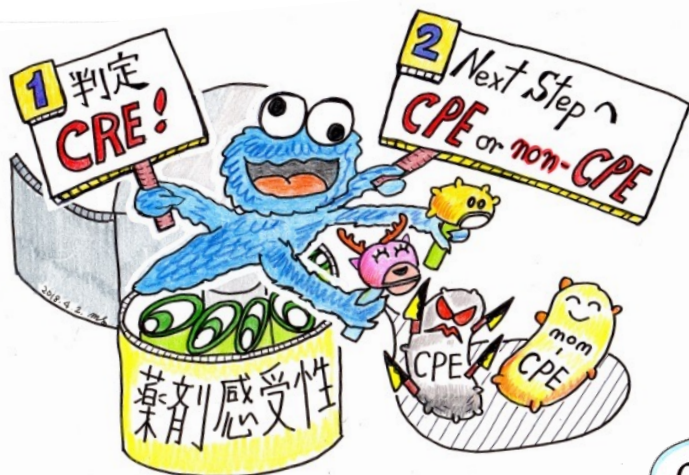
CRE

薬剤感受性検査の結果、CPEが疑われる場合は、追加検査を！

2

ディスク法などによる、カルバペネマーゼの有無を調べる確認検査

カルバペネム系薬やβ-ラクタム剤の薬剤感受性結果を参考に、通常とは異なる感受性パターンを示す細菌や各社のCPEスクリーニング培地に生育した細菌に対しては、追加でカルバペネマーゼ産生の有無を調べる確認検査を行うことが推奨されています。

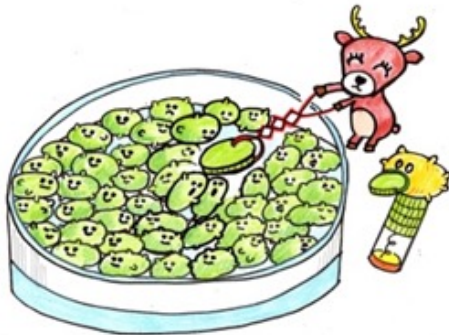


WalkAway(ベックマンコールター社)、BD フェニックスTM(日本ベクトン・ディッキンソン社)などの全自動の薬剤感受性検査器械では「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症(5類、7日以内報告)」、「カルバペネム系薬中間または耐性の菌」「第3または第4世代セファロスポリン系薬に耐性のEnterobacteriaceaeです」などといった情報が薬剤感受性結果と同時に提供されるので、検査室では確認検査に進むことになります。



A

(A)カルバペネム系抗菌薬だけが含まれているディスク

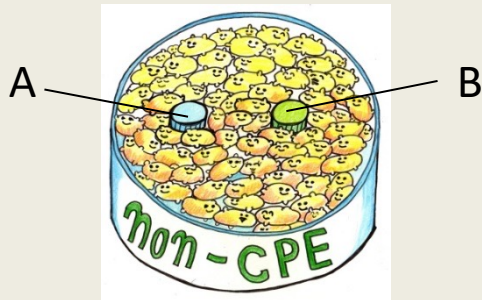


B

(B)抗菌薬と共にカルバペネマーゼ活性阻害物質が含まれているディスク

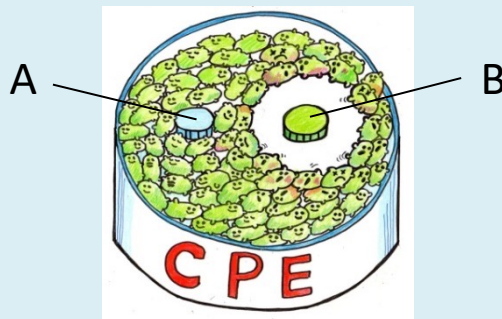


ディスク法では、まず、CPEが疑われる細菌を培地プレート全面に塗布します。そのプレートの上に、カルバペネマーゼ鑑別用の紙製ディスクを置きます。ディスクにはカルバペネム系抗菌薬だけが含まれているもの(A)と、抗菌薬と共にカルバペネマーゼ活性阻害物質が含まれているもの(B)があります。



CPEでもnon-CPEでも、CREであれば(つまり、カルバペネムに耐性であれば)、Aのディスクの周りでは問題なく発育できます。

non-CPEは、カルバペネマーゼと異なるカルバペネム耐性機構を持っているので、Bのディスクの周りでも問題なく発育できます。



しかし、Bのディスクの周りではカルバペネマーゼの活性が阻害されているため、CPEは発育できず、ディスクの周りに発育阻止円が現れます。この発育阻止円の大きさを計測して判定します。

ディスク法は、特殊な装置を必要としません。培養設備を持つ施設であれば、試薬さえ購入すれば実施可能です。ディスクは、お菓子のペッツ(PEZ)のような容器に50枚詰めて、カルバペネマーゼ鑑別用の試薬として市販されています(例:カルバペネマーゼ鑑別ディスクPlus<関東化学>)。

ディスク法は、培養をして様子を見る必要があるため、結果が出るまで16~24時間程度かかります。

3

遺伝子検査

さらに、カルバペネマーゼの種類を決定するためには、PCR法などの遺伝子検査を行います。

カルバペネマーゼの種類には、IMP型、VIM型、NDM型、KPC型、OXA型などがあります。

遺伝子検査は、1反応につき3時間程度で実施できるので、CPEであるか、non-CPEであるか、結果を急ぐ場合には、ディスク法ではなく、遺伝子を調べた方が迅速です。

しかしながら、遺伝子検査には専用機器が必要なため、現時点では、日常的に行う臨床検査というよりは、アウトブレイクが起こった際などに特別に実施される検査です。

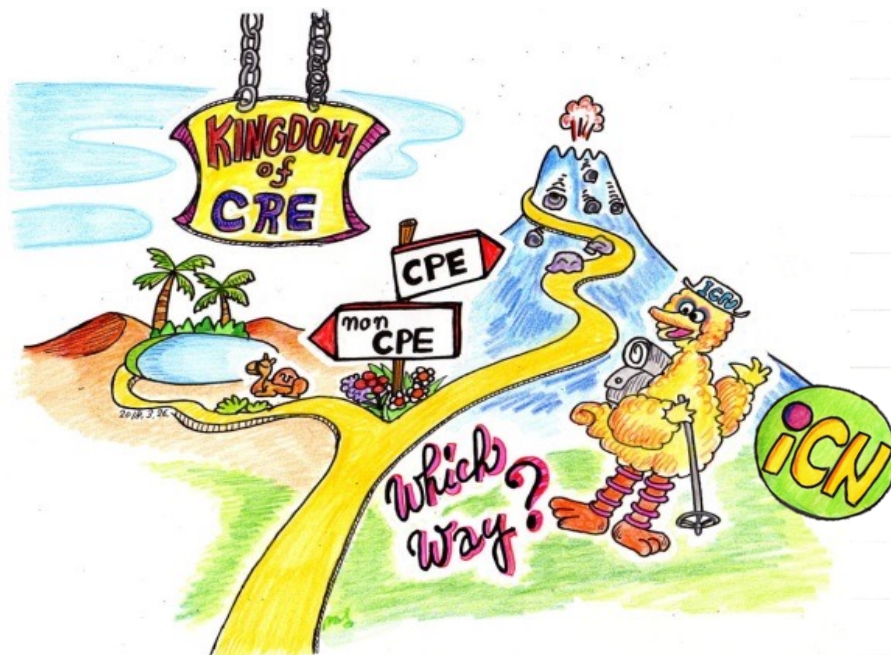


IMP-1
IMP-2
VIM-2
NDM
KPC
OXA-48

日本、特に西日本に多いIMP-6は
IMP-1のグループに含まれます

(2) CPEかnon-CPEかで、感染対策は大違い！

四学会連携提案では、カルバペネマーゼを産生しないCRE(non-CPE)は標準予防策(必要に応じて接触感染対策)、一方、カルバペネマーゼを産生するCRE、すなわちCPEには、接触感染対策を実施すると提案されています。



従って、日常臨床としては、ディスク法などによってCPEか、または、non-CPEかを判断して感染対策を実施することになります。



non-CPEには、標準予防策



CPEには、接触感染対策

【4】「CREが出た！」といって、あわてない

(1) 現在のところ、国内で検出されるCREの大半はnon-CPEです



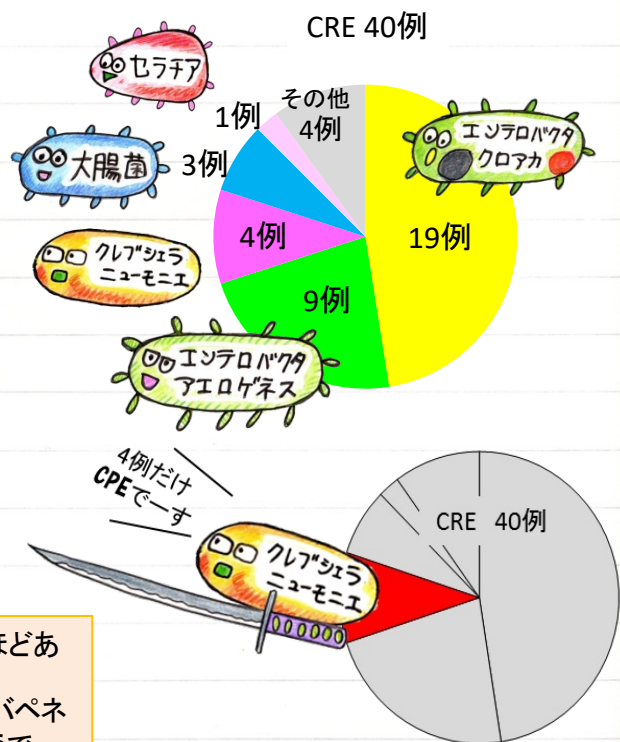
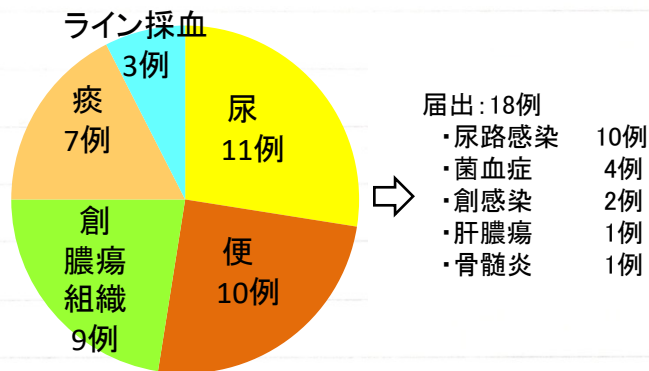
CREの届出基準は、CPEを見逃さないために大きく網をかけた基準です。

この基準では、「CREではあるけれど、カルバペネマーゼを産生しないnon-CPE」まで網の中に入ってしまう。

京都第二赤十字病院では、2014年～2017年の4年間に40例のCREが検出され、このうち、18例を感染症として届けました。なおその18例においても、CRE感染症として抗菌薬治療を必要とした例はなく、尿道カテーテルの抜去や創洗浄などで対応しました。40例のうちクレブシエラ・ニューモニエ(肺炎桿菌)の4例が、ディスク法でカルバペネマーゼを産生しているCPEであると判定されました。

✚ 京都第二赤十字病院 CRE検出40例

(2014年12月～2017年12月)



従って、「CREが出た！」といって、あわてる必要はそれほどありません。

まずは、細菌検査室または外注先の検査会社に、「カルバペネマーゼ産生の確認検査を実施しているか」「その結果はどうであったか」を問い合わせましょう。

(2) 届け出基準は「大きな網」。ステルス型に注意すべし

5類感染症としてのCRE届出基準は、「CPEを見逃さないために、大きな網でCREをつかまえよう」という考え方です。



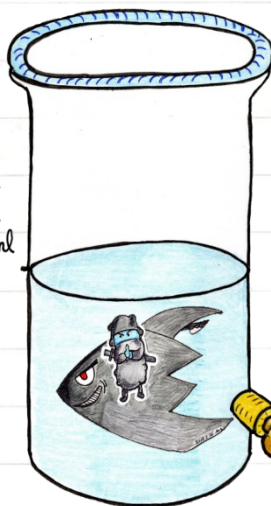
カルバペネマーゼを産生しているが、薬剤感受性検査では、なかなか見つけないことのできないステルス型耐性菌は、今も困り者です。

日本での調査などから、「大腸菌と肺炎桿菌のメロペネムのMICが0.25~1 μ g/mlの範囲で感受性あり、と判定される菌」は、「カルバペネマーゼなどの耐性因子を保有する可能性が高い」と推測されています。

また、ヨーロッパのEUCASTは、カルバペネマーゼを産生している大腸菌と肺炎桿菌を見つけるために、メロペネムの疫学的カットオフ値(スクリーニング・カットオフ値)(ECOFF)を0.125 μ g/mlに設定しています。

国内でも現在、CRE(CPE)発見の第一段階である薬剤感受性検査におけるメロペネムの感受性測定の濃度域を一般的な1 μ g/mlから0.25または0.125 μ g/mlまで下げる努力が進められています。

MIC値
メロペネム
1 μ g/ml



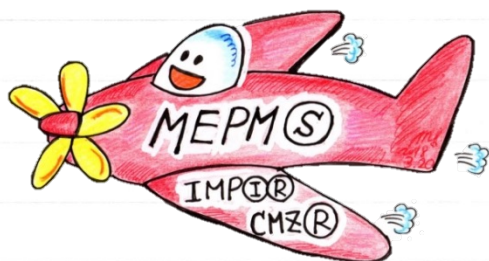
EUCAST
European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing



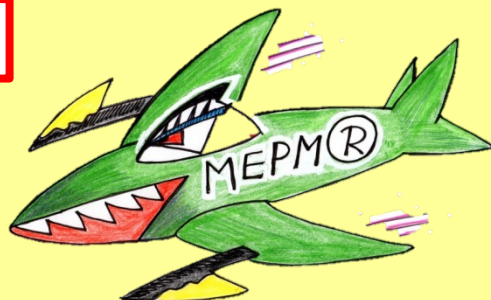
0.125

つまり、腸内細菌科細菌は・・・

CRE



non-CPE



↑ カルバペネマーゼ

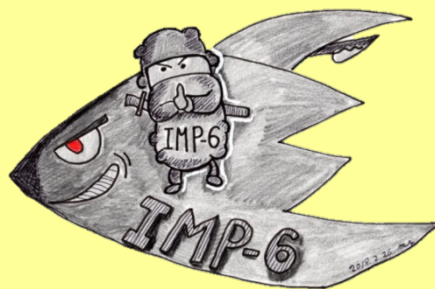
CPE

CPE

カルバペネムに耐性化しておらず かつ
カルバペネマーゼも、持っていない細菌



ステルス型 CPE



ステルスは、カルバペネマーゼを隠し持っている

腸内細菌科細菌は、

- ① カルバペネマーゼを持っている (CPE)
- ② カルバペネマーゼを持っていないけれど
カルバペネムに耐性化している (non-CPE)
- ③ ステルス型 CPE
- ④ カルバペネムに感受性豊かな素直な細菌

この4つに、分けることができます



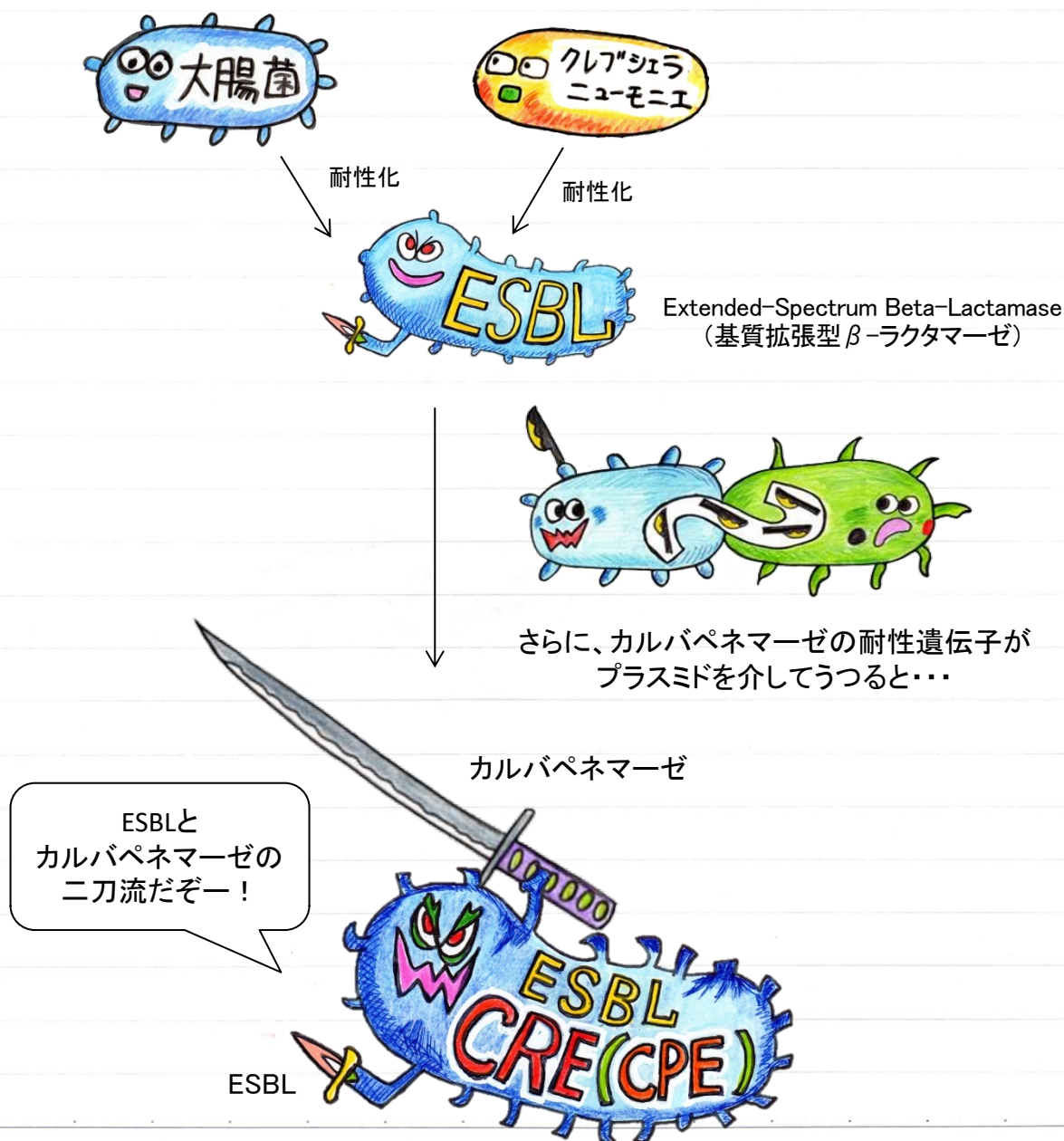
【5】では、今、何に注意しなければならないのか？

(1) CPEは、国内でじわじわと広がっている可能性があります

大阪府下43施設(急性期病院22、長期ケア施設21)で、おむつをしている、経管栄養または尿道カテーテルを使用している入院患者1507人の便を調査(2015年12月～2016年1月)したところ、184人(12.2%)がCREを保菌していました。さらに、同定された233のCRE分離株のうち223株(95.7%)が、カルバペネマーゼを産生していた、と報告されています。特に、経管栄養患者や長期入院患者、抗菌薬使用患者に多い傾向が認められています。つまり、CPEは、国内でじわじわと広がっている可能性があります。

ESBL産生菌(大腸菌やクレブシエラニューモニエ)のESBL(基質拡張型 β -ラクタマーゼ)もプラスミドを介して広がっていきます。

今、ESBLが問題になっている病院では、カルバペネマーゼを産生する耐性遺伝子が一旦、院内に持ち込まれてしまったら、一気にアウトブレイクする危険性があります。

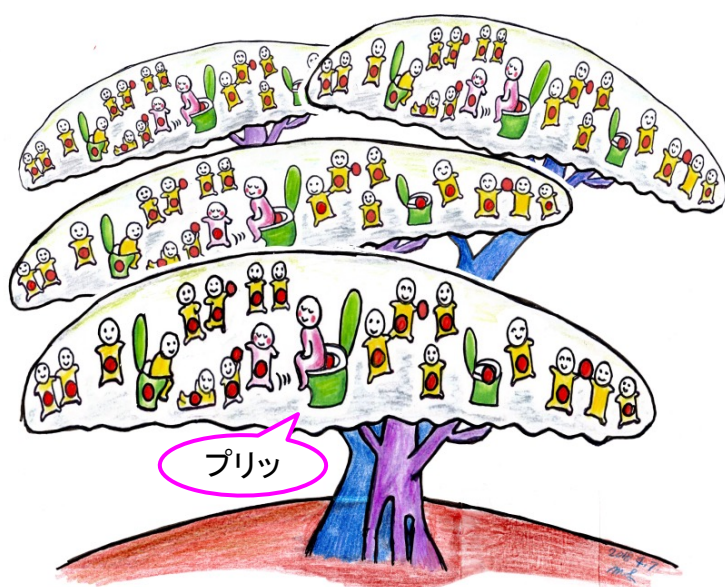


(2) もしも CPE患者が出たら・・・

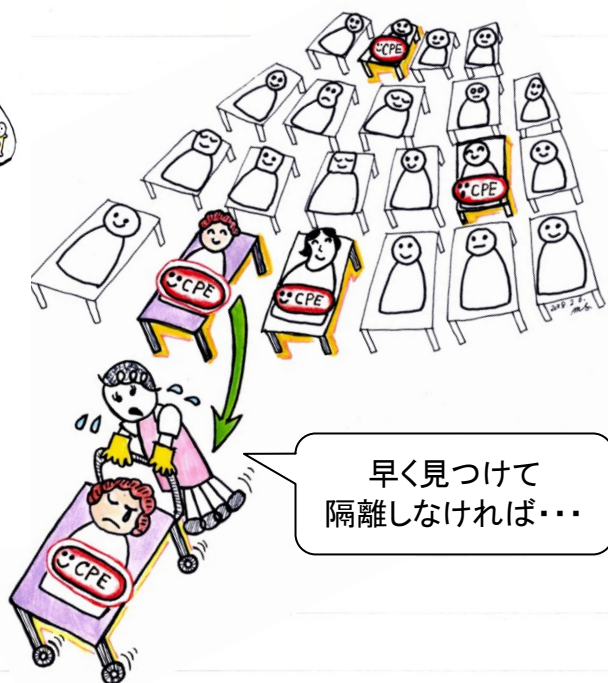
① 便の積極的保菌調査

腸内細菌科細菌は腸の中にいる細菌なので、CPEが1例でも見つければ、便の保菌調査が重要です。なぜなら、今見つかったCPEは必ずしも1例目ではないかもしれないからです。ひょっとしたら、静かに広がっていて、たまたま見つかった例かもしれません。

下図にあるCRE(CPE)、VRSA、MDRP、VRE、MDRAの5菌種は、多剤耐性菌の中でも検出されることがまれな耐性菌なので、感染症の発症者だけではなく、その前段階の保菌の段階で1例目の発見をもって、アウトブレイクに準じて厳重に感染対策を実施することが大切である、とされています(厚生労働省課長通知2014年)。



CPEは、ウンコに潜んで静かに広がる



保菌1例でも、アウトブレイク！

CRE: カルバペネム耐性腸内細菌科細菌

VRSA: バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌

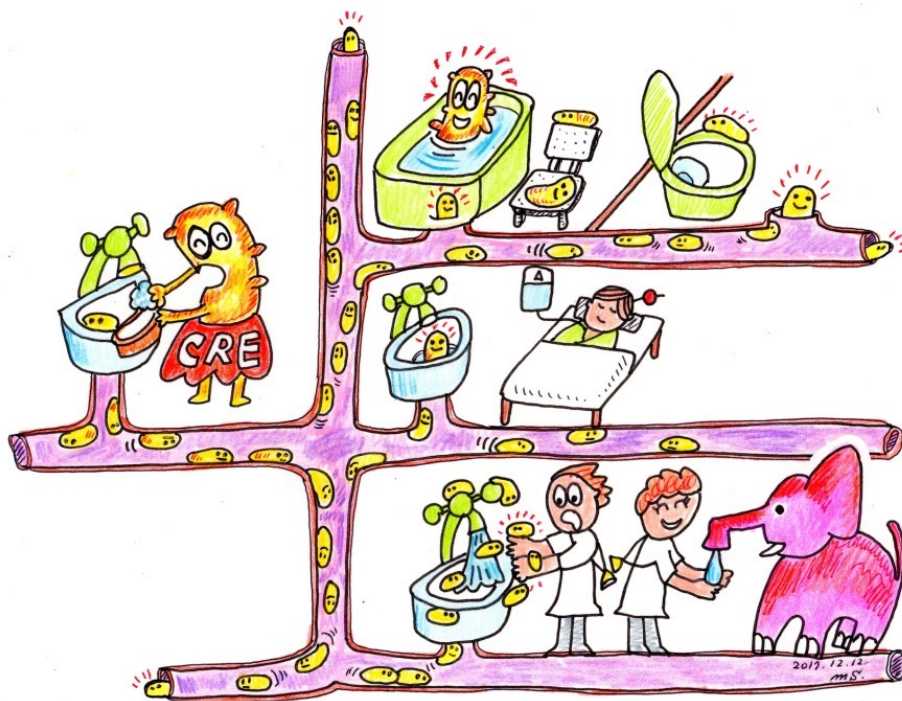
MDRP: 多剤耐性緑膿菌

VRE: バンコマイシン耐性腸球菌

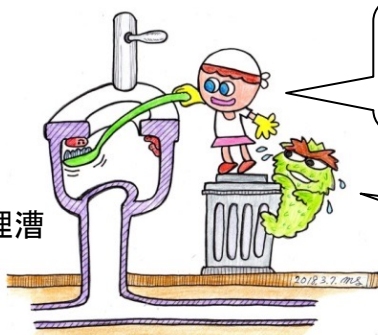
MDRA: 多剤耐性アシネトバクター



(3) 洗面台や洗い場のシンクが、CREで一旦、汚染すると排水管を通じて広がる



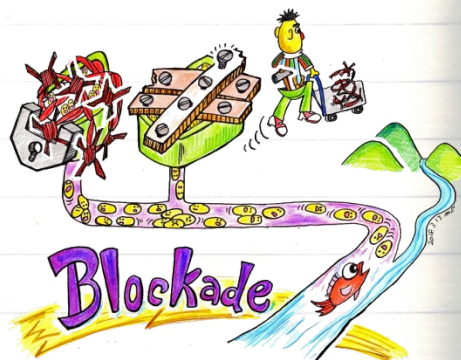
汚物処理槽



CREはこのような屋根裏にも、潜んでいます。毎日の丁寧な消毒が、大事です

ダスターちゃん！
CREを退治して・・・

パイプ用洗剤(パイプユニッシュ®)で洗い流そう。ダメなら、付け替えよう。それでもダメなら、使用禁止！



【6】 大事なのは、いつの場合も、感染対策の三本柱



手指消毒

抗菌薬の適正使用

病院清掃
環境整備

耐性菌などの病原菌を作らず、また病原菌を広げないためには、手指消毒、抗菌薬の適正使用、病院清掃・環境整備の「感染対策の三本柱」が重要であると言われています。

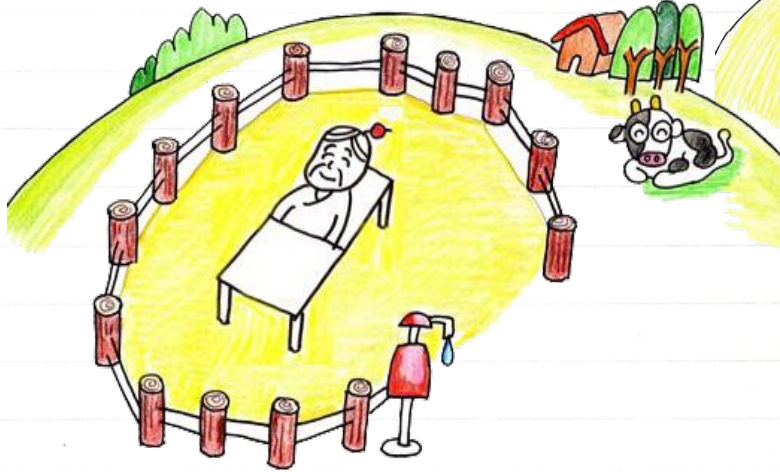
CRE (CPE) の感染対策といっても、特別なものではありません。

いつの場合も「感染対策の三本柱」が大切です。

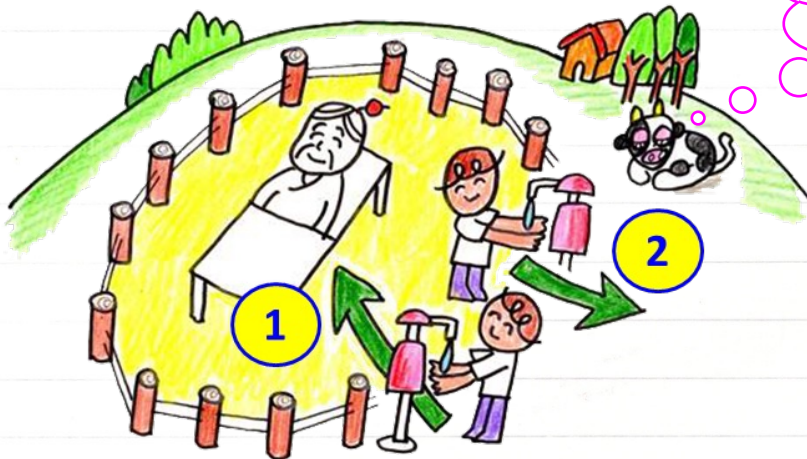
メモ

① 手指消毒

常に、患者エリアを意識しよう！
もしも患者さんが、牧場にいたら...

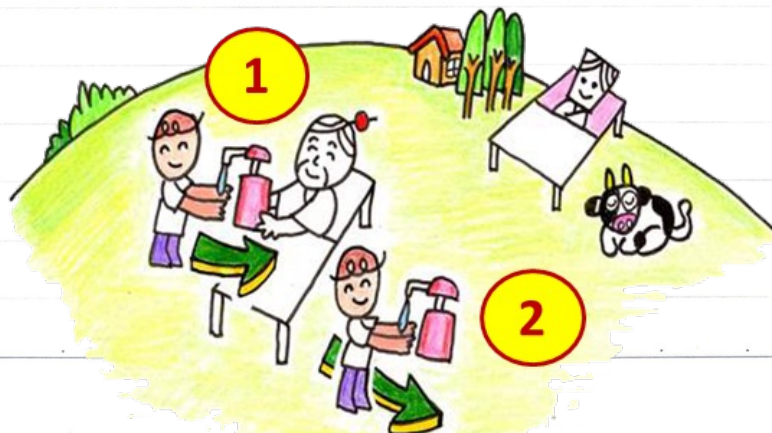


病室に「入る前」と「出る前」に手指消毒



患者エリアに
菌を持ち込まない、
持ち出さない

患者エリアが不鮮明な場合（外来・救急・検査室など）は・・・
患者を「触る前」と「触った後」に、手指消毒



② 抗菌薬の適正使用

抗菌薬の適正使用に
チームで取り組みましょう



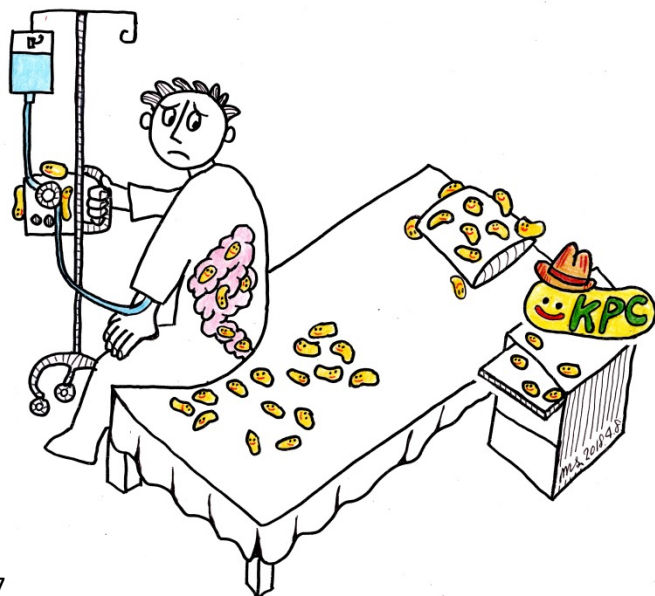
広域抗菌薬を投与し続けると、感受性のある細菌がどんどん殺菌されていなくなり、耐性菌だけが選択されて、生き延びて増殖します



③ 病院清掃・環境整備

患者周囲(リネン、枕、マットレス、輸液ポンプ、ベッド柵、オーバーテーブル)や汚物処理室等の環境整備や清掃も大変重要です。患者さんの周りのコンタクトポイントは、適切な消毒薬を含んだワイプで拭くようにしましょう。

CRE(KPC型肺炎桿菌)保菌患者周辺の環境を細菌検査したところ、枕や患者の股や足周辺のシーツ、サイドテーブル、輸液ポンプなどからCREが検出されています(Lerner, 2013)。

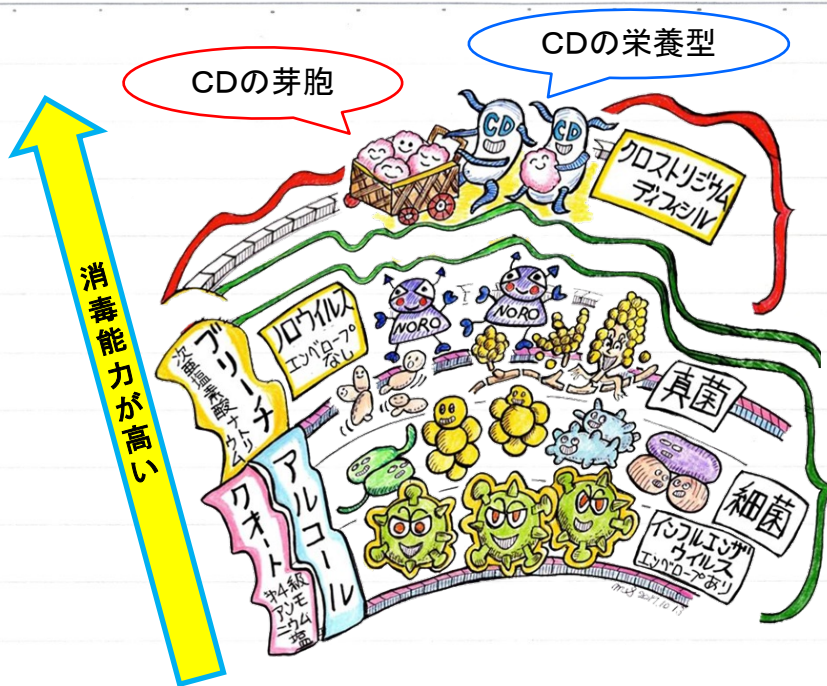


「病原体の王国」では「芽胞が王様」

CDの芽胞は厚い殻で守られています

主成分は過酢酸

クロストリジウム・デフィシル
(CD)の時のみ、使用



クリネル スポリサイダル



クリネル ユニバーサル

CPEにも non-CPEにも
クリネル ユニバーサル !



赤は
CD用です

僕たちよく
似ている...と、
いわれるんですよ

緑の方だよ !

参考文献・図書

1. Lerner A. et. al: Environmental contamination by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. J. Clin. Microbiol. 2013;51:177-181

※ CRE保菌患者周辺の環境を細菌調査した報告

2. 厚生労働省課長通知: 医療機関における院内感染対策について. 2014年12月19日. (医政地発1219第1号)
3. 下間正隆、他: イラスト みんなの感染対策、照林社、2016年
4. 下間正隆: 絵本「ホスピタル・クリーニング」、モレーンコーポレーション株式会社 発行、2017年
5. 日本化学療法学会、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会: 四学会連携提案 カルバペネムに耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題(2017)、—カルバペネマーゼ産生菌を対象とした感染対策の重要性—、2017年

6. Nakakura I, Uehira T, et al.: IMP-6 Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* Bacteremia Successfully Treated with Amikacin-Meropenem in Two Patients. Pharmacotherapy. 2017;37(10)e96-e102

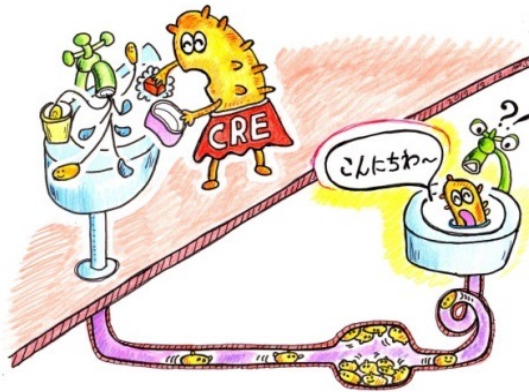
※ IMP-6型CREの菌血症に対して、アミカシンとメロペンの併用療法による成功例の初めての報告

7. N. Yamamoto, K. Tomono, et al.: Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients in Japan, Journal of Hospital Infection (2017) 97, 212-217

※ CRE サーベイランスを大阪府北部の病院や施設の入院患者を対象として実施したところ、対象患者の約12%がカルバペネマーゼ産生CRE(CPE)を便に保菌しており、CPEが大幅に拡散していることが判明したという報告

8. Kotay S., Mathers A., et al.: Spread from the sink to the patient: *in situ* study using green fluorescent protein (GFP) expressing-*Escherichia coli* to model bacterial dispersion from hand washing skin trap reservoirs. Applied and Environmental Microbiology, February 2017, AEM 03327-16

※ 洗面台のシンクにつながるパイプの中の大腸菌は、1日1インチ(2.5cm)移動するという実験報告



CREは、配管の中を1日1インチ(2.5cm)移動します

謝辞

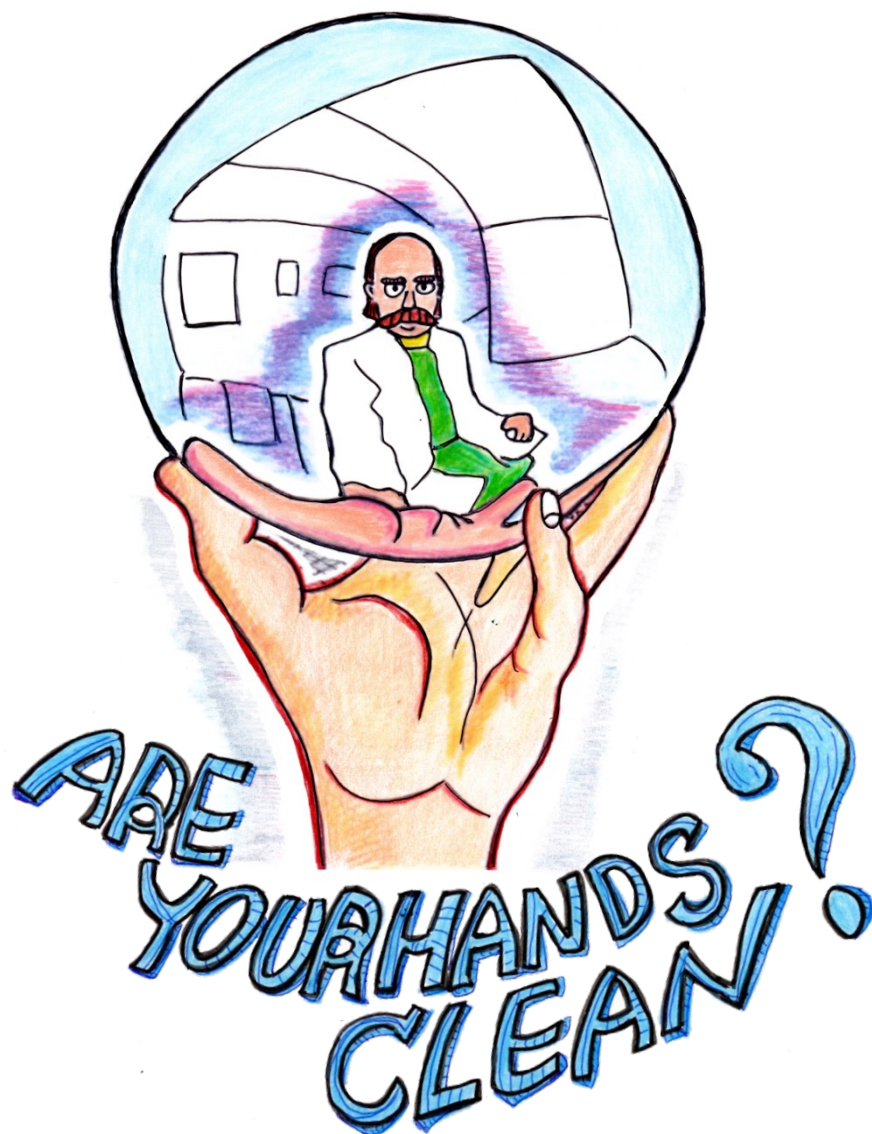
CREアウトブレイク(11~12ページ)の内容について、大阪医療センター 感染制御部の上平朝子先生にご協力をいただきました。貴重な情報をご提示いただき、また、表現についても細部にわたりご指導をいただきましたこと、御礼申し上げます。

また、CRE検査(15~17ページ)に関しては、関東化学株式会社の小林崇良様、川口美咲様に、ご協力をいただきました。検査内容の詳細についてご教示をいただきましたこと、感謝申し上げます。

制作協力:

京都第二赤十字病院 感染制御部:

近藤大志(感染管理認定看護師)、小野保(細菌検査技師)、古川雅也(細菌検査技師)、澤田真嗣(感染制御専門薬剤師)、藤田将輝(薬剤師)



著者: 下間正隆 (しもつま まさたか)
日本赤十字豊田看護大学 感染制御学 教授
著書に「イラスト祇園祭」(京都新聞出版センター 2014年)、
「イラストみんなの感染対策」(照林社 2016年)、
「ホスピタル・クリーニング」(モレーンコーポレーション社
2017年)、「イラスト京都御所」(京都新聞出版センター
2019年)、「カラーイラストで学ぶ新型コロナウイルスの感
染対策」(金芳堂2021年)、「イラスト二条城」(京都新聞
出版センター 2023年)など。



発行: 株式会社モレーンコーポレーション 〈2024.7.27改定〉
東京都中野区東中野5-1-1 ユニゾンモール3F
<http://www.moraine.co.jp/>

