



2016年11月2日放送

「効果的な感染制御のための CRE の早期検出と有効な予防策」

藤田保健衛生大学 医療の質・安全対策部感染対策室室長
石川 清仁

はじめに

本日は、「効果的な感染制御のため、CRE：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の早期検出と有効な予防策」というタイトルで、多剤耐性菌の感染制御を中心にお話を始めたいと思います。

CRE 感染症とは、MEPM などのカルバペネム系抗菌薬、および広域 β -ラクタム系薬に対して耐性を示す、大腸菌や肺炎桿菌などによって引き起こされる感染症の総称です。CRE は、カルバペネム系以外にも複数の抗菌薬に耐性であることが多く、さらにその耐性遺伝子はプラスミドの伝達によって菌種を超えて拡散していくなど、臨床的・疫学的に問題となる薬剤耐性菌として、警戒感が高まっています。

CDC：米国疾病対策予防センターは、CRE を最も高い脅威レベルにある 3 菌種のうちの 1 つに分類しました。日本でもすでに複数のアウトブレイク報告があり、厚生労働省は、2014 年 9 月より CRE を感染症法に基づく 5 類全数把握疾患と定め、これにより保健所への届け出が義務付けられました。

CRE の検出時の問題点

全数報告の対象となった CRE の感受性の判定基準は、IPM の最小発育阻止濃度：MIC 値 $\geq 2\mu\text{g/ml}$ かつ CMZ の MIC 値 $\geq 64\mu\text{g/ml}$ 、または MEPM の MIC 値 $\geq 2\mu\text{g/ml}$ となっています。CRE のカルバペネムの耐性機序には、抗菌薬を分解する酵素（カルバペネマーゼ）を産生する CRE と、それ以外の機序による CRE が存在します。本邦における CRE の問題点は、カルバペネム系薬に対する MIC 値が全般的に低目であり、見落としが生じやすい点にあります。この原因の一つは、カルバペネマーゼの疫学が欧米諸国とは異なり、IMP 型のメタロ- β -ラクタマーゼ産生菌が多いこと、その中で MEPM の MIC 値が IPM の MIC 値より高くなる IMP-6 型産生菌が多いことが挙げられます。このタイプは IPM の薬剤感

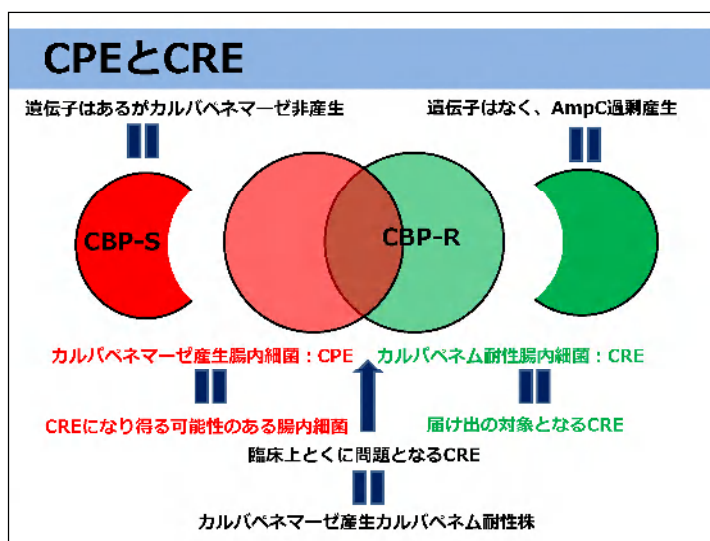
受性が感性と出る傾向があります。日本の多くの医療施設では、カルバペネム系の指標薬剤として IPM が選択されているため、見落とす危険性があります。それを防ぐには MEPM と IPM の両方の MIC 値を測定する必要があります。

また、カルバペネマーゼを産生しない CRE の耐性機序には次の3つがあげられます。

1. エンテロバクター属などでは、カルバペネマーゼを産生しなくても、染色体性の誘導型 AmpC などのセファロスポリナーゼの過剰産生や、外膜蛋白（ポーリン）の減少・欠損により IPM が耐性に傾きます。
2. 染色体性の AmpC を産生しない肺炎桿菌などでは、プラスミド媒介によるセファロスポリナーゼや CTX-M 型基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ：ESBL の産生量の増加と外膜ポーリンの減少や欠損により、カルバペネムが耐性と判定されます。
3. プロテウス属菌のように、生来、IPM に対し「低感受性」と判定される菌種も存在します。

このようなカルバペネマーゼ非産生の CRE によって感染症を発症した患者の予後がカルバペネマーゼ産生 CRE 感染患者と、どのように異なる

かははっきりしておらず、臨床的研究の課題の1つとなっています。



当院の CRE 検出状況と臨床的特徴

CRE によるアウトブレイク報告は本邦でも散見されますが、当院の経験を踏まえ、疫学ならびに対応の一例についてお話したいと思います。

当院の CRE 検出状況と臨床的特徴を検討する目的で、2014 年 10 月から 1 年半の調査を行いました。

CRE 検出率は 63084 株中 36 株 (0.057%) で、検出患者年齢の中央値は 72 歳でした。保菌と感染の割合は、29 対 7 で、感染患者から分離された CRE はすべて IMP-1 保有株でした。検体別では、喀痰、尿、創部膿、胆汁の順に多く、肺炎、尿路感染症、手術部位感染などの感染症を発症してい

CREの一般的な臨床像

- 免疫能低下状態や高度侵襲手術後、長期入院で広域抗菌薬投与が必要とされた症例に高頻度に分離される
- 呼吸器感染症、尿路感染症、手術部位や外傷部位の感染症、カテーテル関連血流感染症、敗血症、髄膜炎、その他多様な感染症を起こす
- ただし、無症状で腸管等に保菌されることも多い

ました。悪性腫瘍や糖尿病、外科手術、Steroid内服、抗ガン化学療法、維持透析などがリスク因子として挙げられました。

CRE 検出前に抗菌薬投与歴がある患者は 61.1%で、CBPs が最もよく使用されていました。また、CRE 検出までの平均入院日数は 53.9 日間でした。

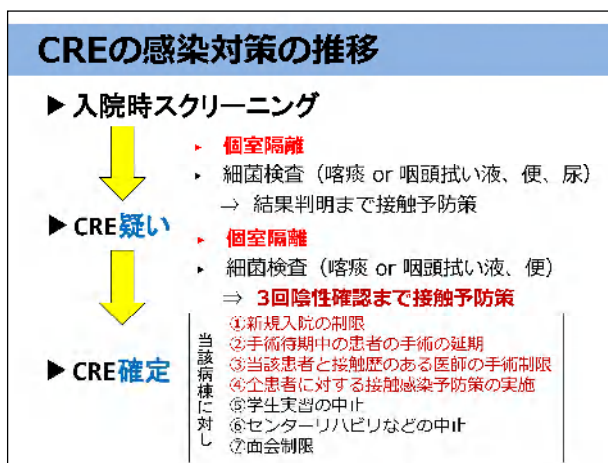
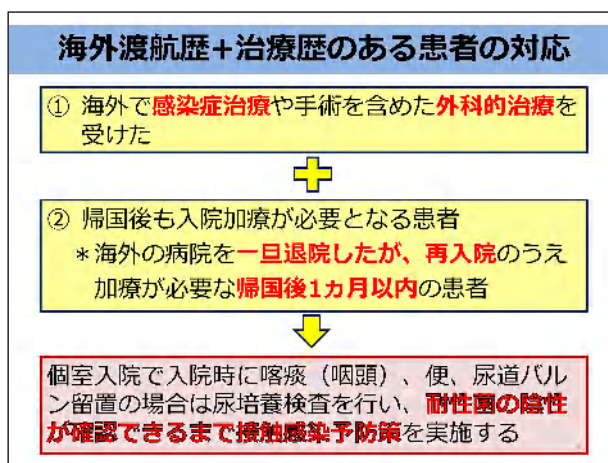
以上より、免疫能が低下している患者、外科手術後の患者、長期入院の患者に広域抗菌薬が長期間投与されたことが CRE の検出につながったことが示唆されました。

当院の海外由来 CRE の歴史

当院は 2011 年に、2 例の海外由来 CRE 検出患者を経験しました。1 例目は 30 歳台の男性で、インドでクモ膜下出血を発症し、現地で 2 度の脳神経外科手術を受けた後に、当院へ転院されました。前医の報告書には血液培養から多剤耐性アシネトバクターが検出され、コリスチン・チゲサイクリンの投与歴が記載されていました。転院時の喀痰から NDM-1 産生肺炎桿菌(本邦 4 例目)と緑膿菌が検出され、感染症の治療が必要でした。2 例目は 60 歳台の男性で、中国で消化管穿孔のため現地で開腹術を受けました。病状安定後に当院へ転院されましたが、転院時の咽頭拭い液と便から KPC : Klebsiella pneumoniae Carbapenemase 産生肺炎桿菌(本邦 3 例目)が検出されました。幸い保菌状態であり、接触感染予防策のみで対応が可能でした。

この 2 例の共通点は、前医の情報提供書に多剤耐性菌検出の記載がなかったことです。本邦で報告されている NDM-1 や KPC 型 CRE はほとんどが海外からの持ち込みです。今の日本の医療現場では、これらの外来種を持ち込まない水際対策が重要です。

そこで当院では、海外で感染症治療や手術を含めた外科的治療を受け、帰国後も入院加療が必要となる患者に対し、事前に ICT が連絡を受け、「当該患者は個室に入院させ、入院時に喀痰(もしくは咽頭拭い液)、便、尿道バルン留置の場合は尿培養を行い、多剤耐性菌の陰性が確認できるまで接触感染予防策を徹底すること」を、院内ルールとしました。



アウトブレイク時の対策

CRE アウトブレイク時の感染対策についてお話しします。まずは CRE を迅速かつ的確に検出することが重要です。そのためには、日頃から CRE の検出を意識した検査体制や、監視体制を構築しておくことが大切です。細菌検査を外注しているため、十分な体制を取ることが困難な施設も多数あると思いますが、CRE は先に述べたように異なる菌種によるアウトブレイクを来すこともある厄介な細菌のため、その特徴をよく理解し、水平伝播には注意が必要となります。

CRE には接触感染予防策で対応しますが、MRSA や ESBL 産生菌のように高い頻度で分離される耐性菌の場合に比べ、本邦での分離頻度はまだ低く、さらに高度な耐性を有することから、1 例目が分離された時点から、徹底した感染対策が求められます。患者の隔離や手指衛生の励行、個人防護具の適切な使用などはもちろん、菌種を問わず複数の CRE 分離患者が発生した場合はアウトブレイクを疑い、環境調査や入院患者のスクリーニング検査の実施を検討することが必要でしょう。患者をコホートすることはもちろん、ケアに当たる職員のコホートが必要な場合もあります。さらには、院内に CRE 分離情報を周知し、患者・面会者などの協力と理解を得るようにします。また他施設の支援を受けられるよう、日頃から行政機関を含めた感染対策の地域連携を深め、2 重・3 重の感染対策を講じておくことも重要です。そして終息後には、リスク因子の解析を行い、再発防止策を検討することに加え、ぜひその情報を多施設で共有できるよう心掛けたいものです。

CREのアウトブレイク時の対策

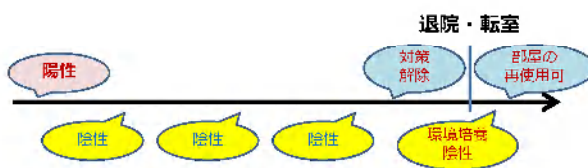
1. 院内伝播状況の把握
2. 陽性患者への対応：病棟の感染対策
 - a. 看護体制の厳格な区分
 - b. 業務内容の改善と徹底
 - c. コホート病棟の入院制限
3. 行政機関への報告と情報開示
4. 改善支援
5. リスク因子の解析

隔離解除基準は

隔離解除について、現状では自施設に応じた解除基準を検討することが望ましいと考えます。当院では、同一採取部位から連続 3 回陰性を確認することとしています。たとえばオランダは MRSA ガイドラインで個室隔離解除基準を、「7 日間隔の培養検査で少なくとも 3 回陰性」と定めています。オランダでは MRSA 検出率が 1% 未満であることから MRSA の封じ込めに成功して

CREの隔離解除基準

- ① 同一採取部位より連続3回陰性を確認できるまで
- ② 陽性者が使用した部屋は環境培養で陰性確認後に次の患者に使用する



いると評価できます。本邦の CRE の状況も同じであるとするなら、この方法を適応することは有効といえるかもしれません。

平時から行っておくべき対策は？

CRE 検出のない平時から実施する感染対策のポイントは、とにかく抗菌薬を適正に使用することです。安易な広域抗菌薬の長期使用は、耐性菌増加に確実につながります。そして CRE 検出時の対応について医療従事者に教育・啓発を行い、手指衛生をはじめとした標準予防策や接触感染予防策の質を向上させるための取り組みが、いざという時に被害を最小限に食い止めるものと考えます。

さらに、海外では水質が保障されていない飲料水も多く、一般の生活環境が耐性菌により汚染されているという報告もあるほどですから、患者だけでなく一般の方にも耐性菌感染のリスクが高まっているといえます。そのような状況をふまえると、職員の海外研修や出張・旅行など、海外渡航状況を、病院が把握する体制の構築が必要かもしれません。実際に当院では、職員が感染対策上のハイリスク国に渡航する際は、事前に届け出を行う体制を採っています。

CRE の効果的な感染制御の決め手は、早期検出と確実な感染対策、迅速で適切なアウトブレイク対応につきます。本日のお話が皆さんのお役に立てば、幸いです。