

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 ～ナースが知っておきたい 対策と実践～

森兼 啓太

山形大学医学部附属病院 検査部・感染制御部

2017年 ナースの星 Webセミナー

本日のお話しの内容

- 医療における薬剤耐性菌の現状
- CRE(カルバペネム耐性腸内細菌属)とは？
- CREの伝播経路と集団発生事例
- CREの防止対策

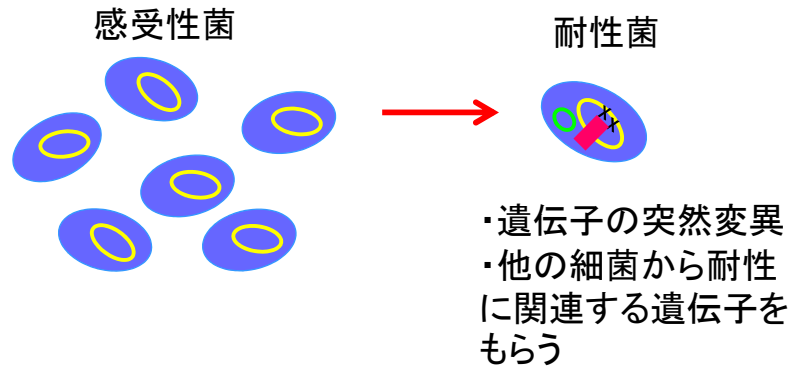
抗菌薬の開発と耐性菌

- 20世紀後半、抗菌薬の開発により様々な細菌による感染症の積極的治療が可能になった
- 細菌は「生き残りをかけて」変化し、抗菌薬に耐性のものを次代に残した
- 21世紀に入り、製薬会社が積極的な新規抗菌薬の開発をしなくなった
 - 糖尿病や心臓疾患の薬剤はひとりの患者に長期間(生涯)処方されるが、抗菌薬は治療が終われば処方も終わるため、利益にならない

多剤耐性菌(薬剤耐性菌)

- MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)
- MDRP(多剤耐性緑膿菌)
- MDRA(多剤耐性アシネトバクター)
- VRE(バンコマイシン耐性腸球菌)
- ESBL(基質拡張型βラクタマーゼ)産生菌
- CRE(カルバペネム耐性腸内細菌)
- NDM-1(ニューデリーメタロβラクタマーゼ)産生菌
- ……、など

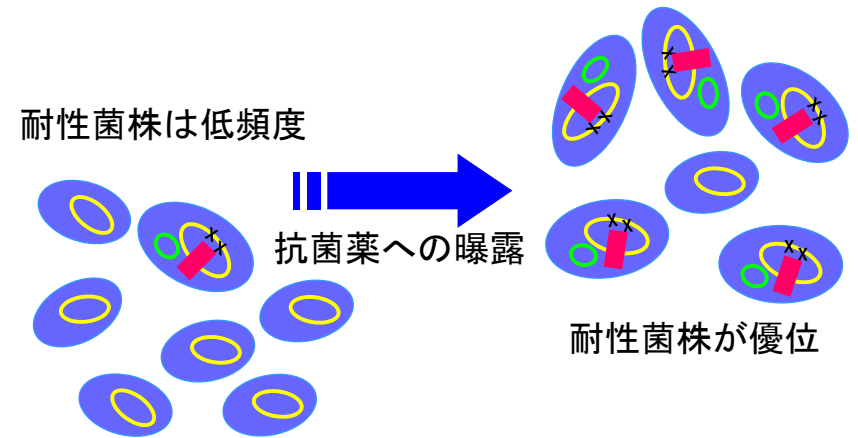
感受性菌の耐性化



ある程度は自然に起こるが、
抗菌薬による刺激によって促進される

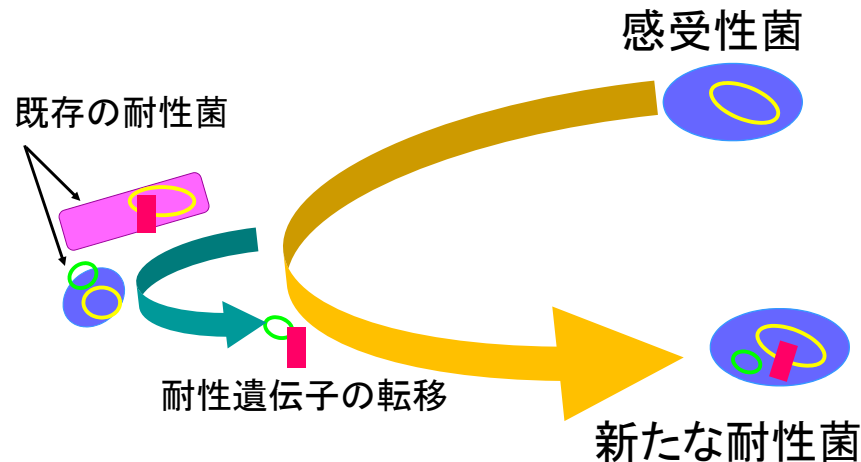
5

抗菌薬による耐性菌株の選択



抗菌薬が不必要に多用されると、
耐性菌の選択がどんどん進む

感受性菌の耐性化



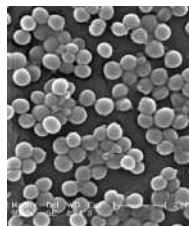
感受性菌と既存の耐性菌が
(体内などで)同居すると起こる

耐性菌の出現・増加

三つのメカニズム

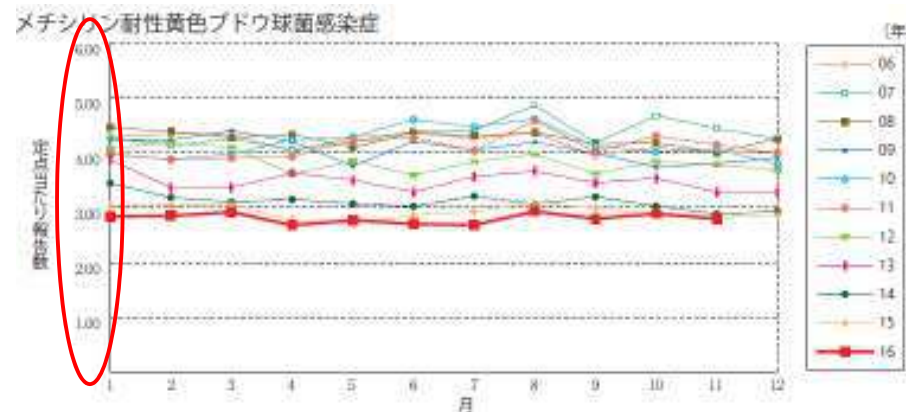
- 抗菌薬の使用により、耐性菌だけが選択されて残る
 - 抗菌薬の使用に対抗して遺伝子に変異
 - これらを防ぐには、**抗菌薬の慎重な使用**が有効
 - 他の菌から薬剤耐性遺伝子を獲得
 - これを防ぐためには、耐性菌と感受性菌が同居しないこと、耐性菌の保菌患者を増やさないことが必要、つまり**感染・保菌の伝播を防ぐ**ことが必須
- 耐性菌増加を食い止めるためには**抗菌薬の慎重な使用**と**伝播防止(=感染対策)**がカギ

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)



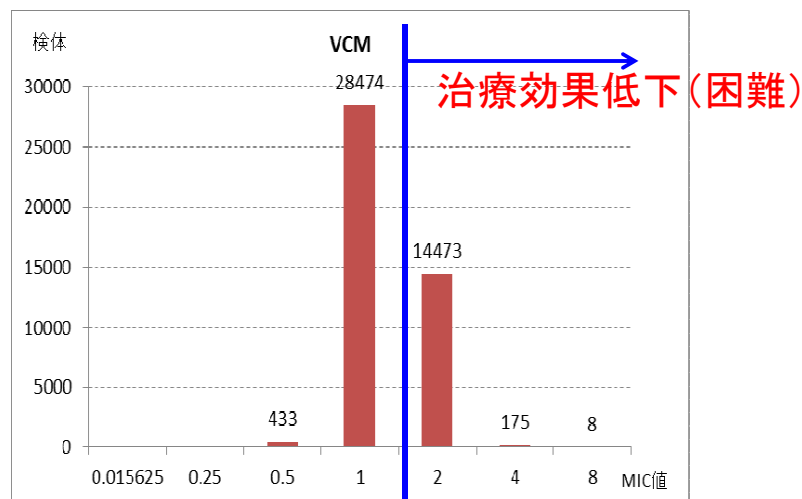
- グラム陽性球菌
- 病原性は強い
- 皮膚・軟部組織感染症や、手術に引き続き発生する感染症(手術部位感染など)の原因
- MRSA (Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*): メチシリン(ペニシリンの一種)に耐性、通常その他のほとんどの抗菌薬に耐性
- 治療: 抗MRSA薬
 - バンコマイシンをはじめ、数種類が利用可能
 - バンコマイシンは、最近感受性低下株が増加中

感染症発生動向調査による 日本のMRSA感染症



全国約500の定点医療機関から報告

バンコマイシン低感受性MRSAの増加



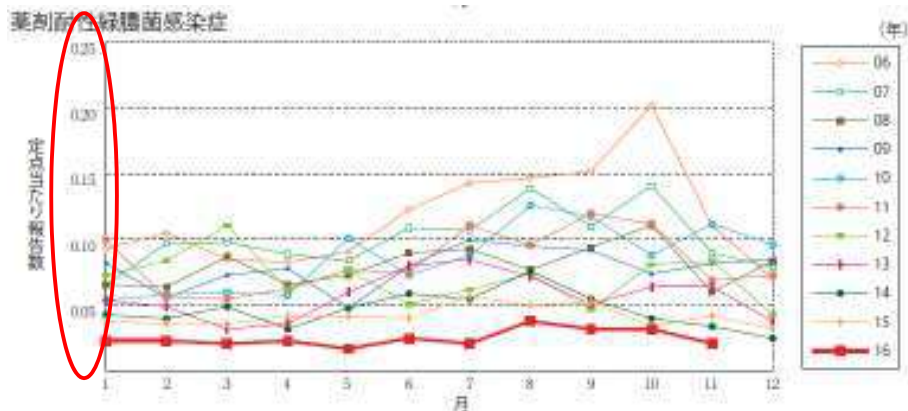
(厚生労働省サーベイランス JANIS)

緑膿菌



- グラム陰性桿菌
- 湿潤な環境に常在
 - 腸管や土壌など
- 免疫力の低下した患者や術後患者などで感染症をおこすが、健常人では滅多に起因菌になることはない
- 多剤耐性緑膿菌(MDRP): カルバペネム、アミノ配糖体、キノロンの3系統の抗菌薬にすべて耐性
 - コリスチン、チゲサイクリン、または複数の抗菌薬の組合せがかるうじて有効

感染症発生動向調査による 日本のMDRP感染症



年間1000件未満

I.C.T. Monthly

発行：感染制御部 編集：阪大病院I.C.T.

no. 98
2004. 9



多剤耐性緑膿菌のアウトブレイクに対する感染制御部の対応

—TITLE—

★ アウトブレイクの経過

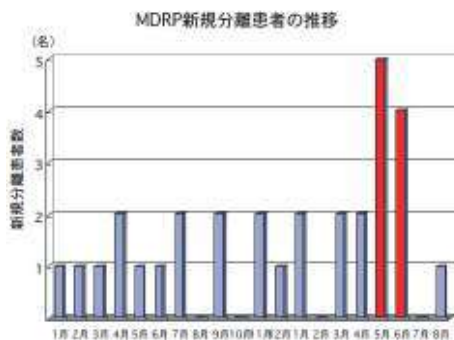
平成16年5月から6月にかけての1ヶ月間、ICU入室中の複数の患者さまから多剤耐性緑膿菌 (multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*:MDRP) が分離されました。MDRPは、内因性に誘導される場合と、外因性に感染伝播する場合があります。当院では、平成15年度には月に平均1.25株分離される程度でした。ところが、図に示しますように、5月、6月にかけて、MDRPの分離株数が増加し、しかもICUに集中して分離されたため、アウトブレイクと判断されました。

宮田聖樹ほか「MDRP」感染症の診断と治療

薬による消毒の前に、表面の体液成分などを丁寧に拭き落としおこなえば、残存する蛋白を含んだ体液成分は高水準消毒剤によって蛋白変性を起こし、表面が凝固し、内部への消毒薬の浸透が阻害されてしまいます。その結果、内部の細菌やウイルスが生き残ります。そのため、内視鏡の洗浄、消毒の過程で、自動洗浄前の手洗いが最も重要な手順であります。ところが、表面にキズがあると、そこに入り込んだ体液成分は、手洗浄によって除去するのは困難となり、以降の消毒過程の効果が弱くなり、汚染が起こります。

このようにおこなった場合、消毒薬が十分に表面に浸透し

(2004年9月 阪大病院感染制御部)



原因究明のために、疫学情報の集積と観察によって、手術中に用いられている経食道エコーが主な原因であることが判明いたしました。経食道エコーのプローブ表面の小さな剥離面から臨床で分離された株と遺伝子学的に同一であると判断できる緑膿菌が分離されました。

その後、この経食道エコーの使用を中止し、さらに経食道エコーや内視鏡の洗浄、消毒をマニュアルに従って、徹底して行い、標準予防策の徹底も合わせて行うことによって、今回のMDRPによるアウトブレイクは終息いたしました。

- 9人中8人が心外術後患者
- 術中に用いられた経食道エコーの関連が疑われた
- プローブ表面の小さな剥離面からMDRPが分離され、患者分離株と遺伝子学的に一致
- この経食道エコーの使用中止、洗浄消毒の見直しと手順の徹底により、アウトブレイクは終息

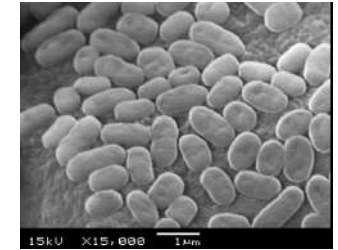
大学病院のアウトブレイク事例

年度	大学	事例
2004年	秋田大学	心臓血管外科におけるMRSA及びVREアウトブレイク
2004年	新潟大学	耳鼻咽喉科・産婦人科でのセパシア・セラチア集団発生
2004年	大阪大学	心臓血管外科・小児外科術後患者での多剤耐性緑膿菌アウトブレイク
2004年	京都大学	血液内科における多剤耐性緑膿菌感染アウトブレイク
2005年	鳥取大学	VRE院内感染事例
2005年	金沢大学	術後輸血後HBs抗原陽性事例
2005年	長崎大学	多剤耐性緑膿菌感染症複数発生事例
2006年	高知大学	多剤耐性緑膿菌の院内感染事例
2006年	自治医科大学	<i>Bacillus cereus</i> 血流感染症アウトブレイク
2006年	神戸大学	心臓血管外科におけるMRSAアウトブレイク
2007年	大阪大学	気管支鏡を介した多剤耐性緑膿菌アウトブレイク
2008年	札幌医科大	高度救命救急センターにおける多剤耐性緑膿菌感染多発事例
2008年	山梨大学	多剤耐性緑膿菌多発検出事例
2009年	岐阜大学	心臓血管外科手術後縦隔炎多発事例
2009年	山口大学	心臓外科における術後縦隔炎多発事例
2010年	藤田保健衛生大学	多剤耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i> 複数検出事例

MDRPの集団発生

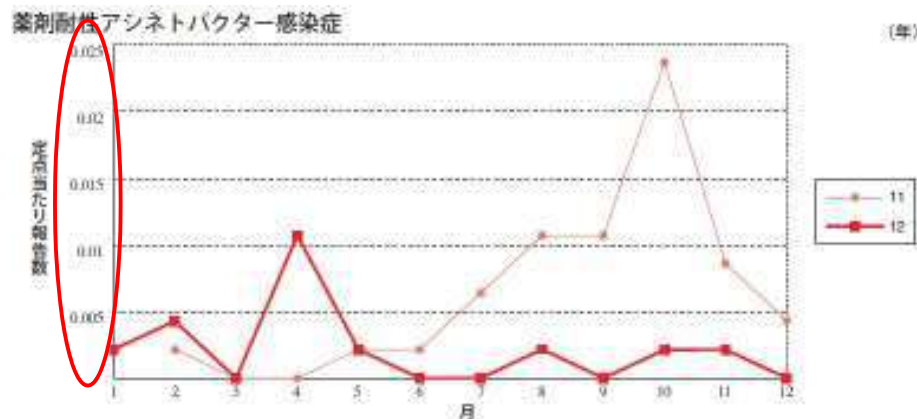
- 原因は比較的共通している
 - 水廻りの清潔保持の不徹底
 - 尿や関連器具の取扱いの不適切さ
 - 熱傷患者の洗浄用ベッドの乾燥不十分
- これらの対策は比較的容易
- 2010年代に入り、MDRPの集団発生はほとんど起こらなくなった
- これに代わり、問題になってきたのが、、、

アシネトバクター



- グラム陰性桿菌
 - 短桿菌、球菌と間違えやすい
 - 環境や土壌に広く生息
 - 健康人の皮膚にもしばしば常在
- 免疫力の低下した患者、術後患者などで感染症をおこすが、健康人では滅多に起因菌になることはない
- もともと抗菌薬への感受性は悪い
 - ペニシリン・セフェムは耐性
- 多剤耐性アシネトバクター(MDRA): それに加え、カルバペネム、アミノ配糖体、キノロンの3系統の抗菌薬にすべて耐性
 - チゲサイクリン、コリスチン、スルバクタムがかるうじて有効

感染症発生動向調査による 日本のMDRA感染症



全国すべての医療機関からの報告で、年30件程度

MDRAのアウトブレイク

- 2010年 帝京大学病院
- 2012年 国立病院機構水戸医療センター
- 2012年 日本医科大学病院

CREのアウトブレイク

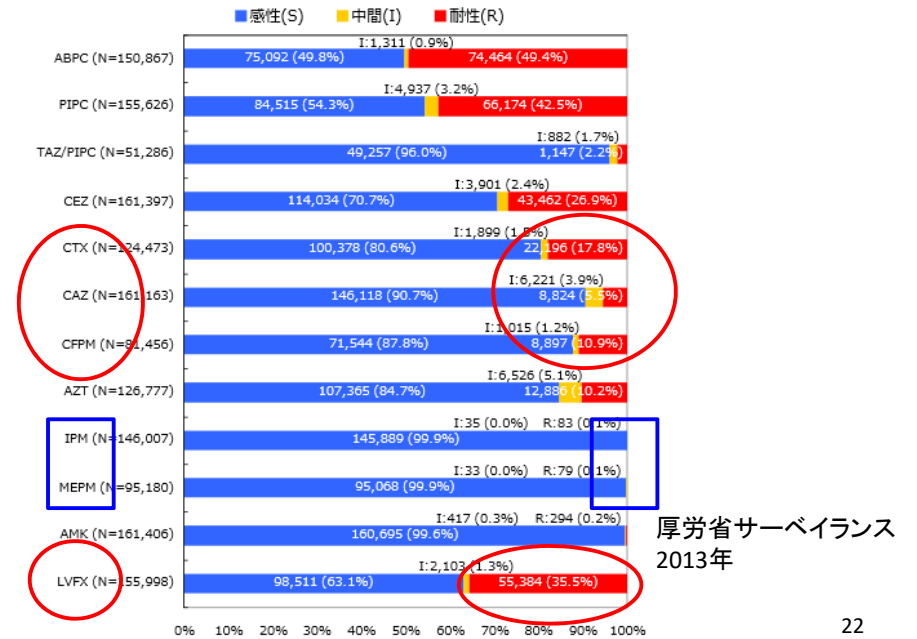
- ~2014年 国立病院機構大阪医療センター

CREとは？

- Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceaeの略
- グラム陰性菌の治療に最も重要な抗菌薬であるカルバペネム系薬剤に耐性を示す、腸内細菌科細菌の総称
 - 大腸菌、肺炎桿菌、*Enterobacter*など数種類
- 免疫能低下・手術後・抗菌薬長期投与を受けた患者などにおいて感染症をおこす
- それ以外の患者ではあまり感染症を起こさない：保菌者の存在
- 治療薬は限られる
 - コリスチン、チゲサイクリンなど

21

Escherichia coli †



22

日本のCREはまれ

表1. 主な腸内細菌科細菌のメロペネム耐性の割合、2013年

菌種	耐性率(%)	2015年
<i>Escherichia coli</i>	0.1	0.2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.2	0.6%
<i>Enterobacter cloacae</i>	0.6	1.4%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.2	0.8%
<i>Citrobacter freundii</i>	0.2	0.3%
<i>Citrobacter koseri</i>	0.1	0.4%
<i>Proteus mirabilis</i>	0.1	0.2%

厚生労働省院内感染対策サーベイランス
2013年検査部門年報より(<http://www.nih-janis.jp>)

感染経路：接触感染

- 感染・保菌者との接触により起こる感染
 - 接触しなければ感染しない
- 主に間接接触感染：Aさん→XXX→Bさん
 - 医療従事者の手、医療器具、タオル、玩具などを介した感染
 - 患者の療養環境にも注意が必要

接触予防策

- **手袋**の着用: 以下に触れる時
 - 患者の体・衣服
 - 患者病室(周辺)の環境表面・物品
- 手袋使用後は廃棄し、**手洗い**
- **ガウンやエプロン**の使用
 - スタッフの衣服が、感染症患者(保菌者も含む)の身体や病室の環境表面・物品と触れるとき
- **個室管理**または**集団隔離**



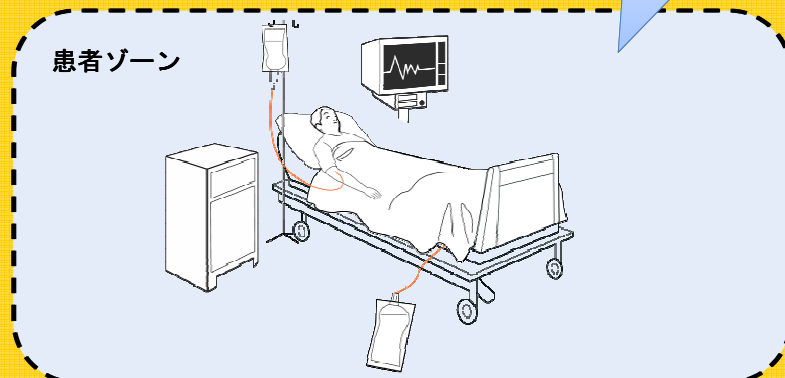
保菌者の存在

- CREは感染症を起こす力がそれほど強くない
- 保菌者がいつ、どこにいてもおかしくない
- 保菌は症状がないので、検査した人以外はその有無が判明しない
- 保菌の検査をしている人はほんのひとにぎり
 - 接触予防策にもまして必要な感染対策は?
 - 標準予防策、特に**手指衛生**

患者ゾーンと医療エリア

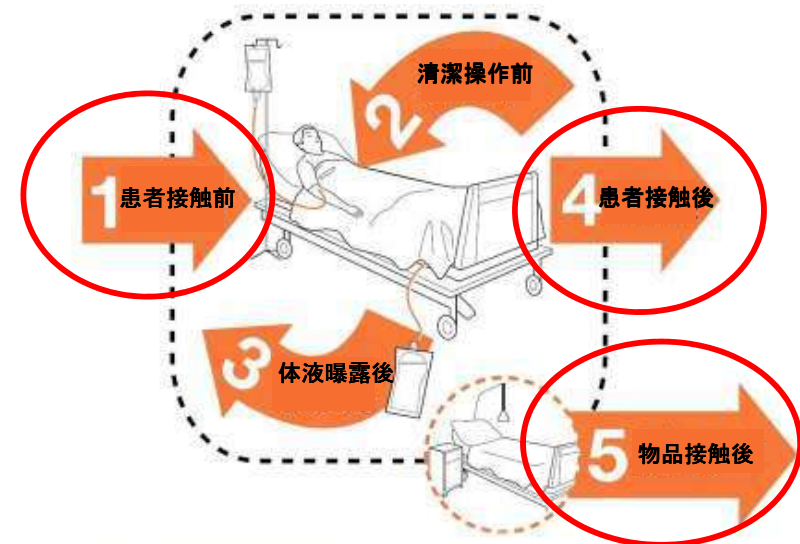
病院は2つのゾーンに分けられる

医療エリア



個室なら部屋の中、多床室ならカーテンの中を患者ゾーンと考えます。

WHOが推奨する手指衛生の5つのタイミング



アメリカではCREがごく普通に分離

Type of organism	NHSN (2011)		
	No. of isolates	Reported as tested against ≥1 carbapenem No. (%)	Reported as carbapenem-resistant* No. (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>oxytoca</i>	1,902	1,312 (69.0)	136 (10.4)
<i>Escherichia coli</i>	3,626	2,348 (64.8)	24 (1.0)
<i>Enterobacter aerogenes</i> and <i>cloacae</i>	1,045	728 (69.7)	26 (3.6)
Total	6,573	4,388 (66.8)	186 (4.2)

肺炎球菌の10%、大腸菌の1%がCRE

29



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Infection Control

journal homepage: www.ajicjournal.org



Brief report

Early identification and control of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, originating from contaminated endoscopic equipment

Sally F. Alrabaa MD^{a,*}, Phuong Nguyen MD^b, Roger Sanderson MA, BSN^c, Aliyah Baluch MD^d, Ramon L. Sandin MD, MS, FCAP, ABP-MM^e, Danashree Kelker MD^b, Chaitanya Karlapalem MBBS^e, Peggy Thompson RN, BSN, CIC^f, Kay Sams RN, BSN, CIC, CCRN^g, Stacy Martin RN, BSN, CIC^h, Jose Montero MD^b, John N. Greene MD^h

- 2008年から2009年にかけて、フロリダ州タンパの総合病院および関連がんセンターにおいて、7人のCRE陽性者が相次いで同定された
- 両病院ではこれまでに、CREの分離はみられていなかった

Alrabaa SF, et al. Am J Infect Cont 2013;41:562-564

調査

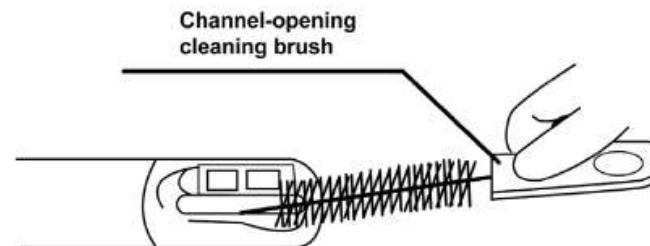
- 施設CにおけるERCP用内視鏡の再処理過程が調査された
- 起立子の周辺を手動的に十分に洗浄していなかった
- その周辺に有機物が残存しており、CREが分離された



Alrabaa SF, et al. Am J Infect Cont 2013;41:562-564

対策

- 施設Cは、内視鏡の洗浄・再処理方法に関する指導を受けた
- 起立子の洗浄は、特に念入りにブラシを用いて行うように指導された
- その後、新たなCRE分離患者の発生はない



Alrabaa SF, et al. Am J Infect Cont 2013;41:562-564

その後

- 更に数病院で十二指腸鏡に関連したCRE感染者が発生
- アメリカ医薬食品局による通知: 洗浄しにくい医療器具としての十二指腸鏡
- 日本もこれに対応して厚生労働省が通知
- 幸い、日本の製品は起上子が外せる
- CREも比較的まれ
 - ただし、今年に入ってからアウトブレイクの報告あり、注意が必要

CREに関する注意点

- 菌種が1つではない
 - MRSAなら黄色ブドウ球菌、MDRPなら緑膿菌だが、CREは大腸菌・肺炎桿菌など数種類
- 「腸内細菌科細菌」だが、気管内吸引物や血液培養など、あらゆる臨床検体から分離
 - どの身体部位にいても不思議ではない
- リスクになる医療行為が明確でない
 - 環境汚染、便や尿、それらの関係しない接触

CREに関する注意点(続)

- 保菌陰性になりにくい
 - 腸管や気道に定着
- 転院・在宅ケアへの移行に際しては、担当する医療機関や施設などへの**情報提供**が必須
 - 場合により、担当する医療機関などでの感染対策を支援する