

[総 説]

カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE)/カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) に対する感染対策

八木哲也

名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学

(令和2年7月20日受付)

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) をはじめとする多剤耐性菌の蔓延は、新型コロナウイルスが世界を席卷している今も変わらず、重大な臨床的、公衆衛生的な課題である。多剤耐性菌のコントロールには、疫学的知見に基づいたリスク評価、抗菌薬適正使用と水平伝播を防止する感染対策の実践、感染症患者の適切な治療が重要である。これらに関する新たな知見は、日進月歩で蓄積されてきている。本稿では、CRE 及びカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) に対する感染対策について、国内外で報告されているガイドラインやガイダンス、ポジションペーパーやツールキット、国家対策を探索し、感染対策立案に必要なリスク評価のポイント、感染対策上のポイント、保菌調査のポイントなどを整理した。CRE/CPE のコントロールは、一つの対策だけの実践で可能というわけではなく多面的なアプローチが必要である。多剤耐性菌時代に必要な感染対策の考え方の概要とそのポイントを解説した。各医療機関や各地域での連携における疫学→リスク評価→感染対策の立案と実践に役立てば幸いである。

Key words: カルバペネム耐性腸内細菌科細菌, カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌, リスク評価, 保菌調査, 感染対策

はじめに

2019 年末に中国湖北省武漢市に端を発した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、瞬く間に世界を席卷しており、2020 年 7 月 18 日時点での世界での感染者数と死者数は Johns Hopkins Coronavirus Resource Center によると、それぞれ 1400 万人、60 万人を超えている。我が国では、第 1 波は何とか乗り越え、わが国にも第 2 波が拡がりつつある段階である。一方、多剤耐性アシネトバクターや多剤耐性緑膿菌、そしてカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) をはじめとする、治療が困難な多剤耐性菌は、COVID-19 のように顕症として現れないが静かに広がる silent pandemic として、依然として世界的な問題である。特に大腸菌や *Klebsiella* 属菌に代表される腸内細菌科細菌は、尿路感染症や腹腔内感染症のありふれた原因菌であり、しかも人の腸管内の常在菌であることから、その多剤耐性化の臨床的・公衆衛生的インパクトは大きいと考えられる。本稿では、CRE そしてカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) に焦点を当て、その疫学や感染対策について解説したい。

CRE/CPE の疫学

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) は、大腸菌や *Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属などに代表される腸内細菌

科細菌のうちカルバペネムが非感受性となったもので、我が国では疫学上 CMZ-MIC \geq 64 μ g/mL かつ IPM-MIC \geq 2 μ g/mL、または MEPM-MIC \geq 2 μ g/mL となる菌と定義されている。厚生労働省の院内感染対策サーベイランス (JANIS) の 2018 年の検査部門データによると、我が国でのこの定義に沿った CRE の検出頻度は、検体提出患者数を分母とした場合には 0.3% で、Enterobacteriaceae 分離患者数を分母とした場合には 1.3% と報告されている。(https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2018/3/1/ken_Open_Report_201800.pdf) と同時に、サーベイランスに参加している 55.2% の施設で CRE は検出されており、日本の医療施設では比較的広く検出されていることが分かる。欧州では欧州疫学予防管理センター (European Centre for Diseases Prevention and Control : ECDC) が European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network (EURGen-Net) を立ち上げており、2018 年の CPE のサーベイランスデータが公表されている¹⁾。それによると参加 37 か国のうち 11 か国で前回の 2015 年の調査時よりも CPE の疫学状況が悪化しており、18 か国で地域または地域間において施設間伝播が見られている状況であり、5 か国が endemic な状況とされている。我が国において、地域や地域間での伝播の有無を示す明らかなデータはないが、今後さらに詳細な解析が必要になると考えられる。

一方で、我が国で検出される CPE が産生するカルバペネマーゼの疫学が諸外国と異なることは良く知られている^{2)~4)}。すなわち諸外国では、KPC 型や NDM 型、OXA-48-like 型などのカルバペネマーゼの報告が多いが、我が国で検出される大部分は IMP 型のカルバペネマーゼである。KPC 型は最も世界で流行している型であり、北米、南米、欧州諸国、中国

著者連絡先：(〒466-8560) 名古屋市昭和区鶴舞町 65
名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学
八木哲也
TEL: 052-744-2955
FAX: 052-744-2801
E-mail: tyagi@med.nagoya-u.ac.jp

表1. CRE/CPE に対する感染対策のリスク評価 (文献8より改変)

1. ヒトの健康に対するインパクト
a) 感染症の発生率 市中・院内感染症 (尿路・腹腔内感染症, 肺炎など)
b) 治療のオプション 感受性薬剤 (コリスチン・チゲサイクリンなど), 高リスク群への併用療法の有効性
c) 高い死亡率 報告では30-75%, 強毒株の存在
2. 伝播の可能性
a) 医療機関での伝播やアウトブレイク発生リスク CRE獲得のリスクファクター, リザーバーとしての長期ケア施設での疫学, プラスミドによるカルバペネマーゼ遺伝子の拡散, 保菌から感染症発症のリスク, 腸管保菌の除菌困難性, リザーバーとしての環境: シンクや排水システム, 内視鏡
b) 市中での CRE 拡散リスク 腸管外病原性大腸菌へのカルバペネム耐性の拡がり, 環境・食品・動物からの CRE/CPE の検出状況
c) 国境を越えた拡散リスク 流行地域からの保菌・感染者の流入
d) 医療システムの機能に関するリスク ハイリスク: 集中治療, 臓器移植, 癌化学療法, 新生児医療, 侵襲的処置, 経済的インパクト
e) 感染対策の有効性 有効と考えられる対策: 積極的保菌調査の早期導入, 先制的な入院個室管理, 接触予防策, 手指衛生, コホーティング, 個室管理, スタッフコホーティング, 環境清掃の強化, 職員教育, 患者情報共有, 接触者追跡調査, 抗菌薬使用制限 →バンドルとしての適用 国のバックアップ (国のポリシー, ガイドライン, サーベイランスシステムなど), 普段からの抗菌薬適正使用
f) それぞれの国の準備状況 国としてのサーベイランスシステムの構築, CRE/CPE 封じ込めのためのナショナルプランの有無

でアウトブレイクの報告が多く, NDM型はインドなど南アジアの国々や中国などで多く, OXA-48-like型はトルコやアルジェリア, スペイン, フランスなど地中海諸国で報告が多い。IMP型は日本の他に中国や台湾などアジア諸国での報告がある。注目すべきことは, 国立感染症研究所の病原微生物検出情報によると, 2018年は2017年に比べても海外型の特にNDM型の検出が増加していることが報告されている⁵⁾。今後インバウンドツーリズムの増加やオリンピック開催などの影響で多くの外国人旅行者の流入が増加することが見込まれていたが, COVID-19の流行でヒトの国際的な往来は非常に少なくなり, CPEの疫学にも大きな影響があると考えられ, 今後さらにモニタリングが必要と考えられる。また, 最近のKelly AMらのscoping reviewによると, 市中でのCREの保菌/感染率は0-29.5%と報告されている⁶⁾。過去の報告では調査対象範囲がそれぞれ異なり, 市中感染の定義も報告により一定しないため, 市中での蔓延を明確には捉えられているわけではないが, 市中でもCREが拡散するとなると, 今後臨床診療上の脅威がさらに大きくなると考えられる

CRE/CPE に対する感染対策におけるリスク評価

前述のようにCRE/CPEにおいては, その疫学には国によっても差があるが, CRE/CPEの感染対策を考える場合には, まず多面的なリスク評価が必要である。ECDCでは, CRE/CPEのリスク評価について2016年に報告しており, 疫学の変化に応じて2018年, 2019年にupdateしている⁷⁾⁸⁾。リスク評価すべき項目として挙げられている項目をまとめると, 表1のようになる。

第一の評価点はCRE/CPEが, ヒトの健康にどれほど影響を与えるかである。CRE/CPEによる感染症が市中や院内

でどの位発生するか, それに対する治療のオプションがどの程度残されており, 死亡率がどの程度になるかがあげられる。欧米で報告の多いKPC型カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* では, 薬剤感受性検査で有効性が期待できる薬剤は, コリスチン, チゲサイクリン, ホスホマイシンなどに限られることが多く, 血流感染症では50%を超える死亡率が報告されている⁹⁾。治療法としては併用療法に期待がかかるが, 死亡リスクの高い患者群では, 有効な薬剤の併用療法が有意に生存率を改善させることが示されてきている¹⁰⁾。またTammaらは, CREの中でもカルバペネマーゼ産生菌とカルバペネマーゼ非産生菌とを比較すると, 前者では菌血症治療予後が有意に悪いことを報告している¹¹⁾。また我々の施設で検出されたカルバペネム耐性 *Enterobacter cloacae* complexの解析では, カルバペネマーゼ産生菌では同じクローンの水平伝播が見られたが, 非産生株は遺伝的には別々の菌株で水平伝播は見られなかった¹²⁾。感染対策上の重み付けを考えるのであれば, CREの中からさらにCPEを検出し, 重点的に対策を取る必要があると考えられる。CPEの中でも特定のクローンに注意が必要な場合もある。強毒性の高粘調型KPC型カルバペネマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* が中国をはじめとするアジア諸国で検出され, 遺伝型ST11の株による致死率の高い肺炎のアウトブレイクも報告されている¹³⁾¹⁴⁾。

第二の評価点は, 水平伝播の可能性である。これには, 医療機関における水平伝播やアウトブレイクのリスク, 市中でのCREの伝播リスク, 国境を越えて広がるリスク, 医療システムの機能に関するリスク, 感染対策の有効性, 国としての準備状況など様々な項目が挙げられる。CRE/CPE獲得のリスクファクターは, 他の多剤耐性菌獲得のリスクファク

表2. 我が国と諸外国のCRE/CPEに対する感染対策のガイドライン、ガイダンス、ポジションペーパー、ツールキットなど

England : Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (2013)
ESCMID : ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients (2014)
CDC : Facility guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) November 2015 update - CRE Toolkit
日本環境感染学会 : 多剤耐性グラム陰性菌感染制御のための ポジションペーパー 第2版 (2017)
ECDC : Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings : guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control (2017)
WHO : Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, <i>Acinetobacter baumannii</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in health care facilities (2017)
CDC : Interim guidance for a public health response to contain novel or targeted multidrug-resistant organisms (MDROs) Updated January 2019
Israel : Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : A strategic roadmap for infection control (2017) Israeli national policy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae screening, carrier isolation and discontinuation of isolation (2018)

ターと同様で、ICU 滞在や入院期間の延長、悪性腫瘍や COPD、臓器移植などの基礎疾患、重症状態、侵襲性デバイスやおむつの使用、過去の抗菌薬使用(カルバペネム、セファロスポリン、フルオロキノロン)などが挙げられる¹⁵⁾。我が国でも山本らが大阪北部の22急性期病院と21療養型病院において、便や尿禁または経管栄養または尿路カテーテルがある患者を調査すると12.2%にCRE保菌者が検出され、長期入院、経管栄養、抗菌薬曝露が保菌のリスクファクターとなることを報告している¹⁶⁾。また単施設からの報告ではあるが、浅井らは全身状態が悪く(ECOG PS2-4)かつ合併症が多い(Charlson comorbidity index \geq 3)ことが保菌のリスクファクターになるとしている¹⁷⁾。保菌から感染症を発症するリスクは、Tischendorfらのsystematic reviewによると、16.5%と報告されている¹⁸⁾。このことは逆に感染症患者が一人見つかったとすると、他に5人は保菌者がいる可能性があるということを示している。一方で、CRE/CPE保菌患者のその後の自然経過は、1年後においても35.2%(95%CI: 28.2%-42.9%)で保菌状態が継続しており、内服抗菌薬での除菌を行うと除菌治療後には有意に保菌率が減少するが、除菌後1か月経つと有意差はなくなってしまうと報告されている¹⁹⁾。欧州臨床微生物感染症学会と欧州感染制御委員会のガイドラインでもCREの除菌はルーチンで行うことは推奨されないが、免疫不全者では感染症を発症した場合のリスクが高いので、今後は除菌法についての質の高い研究がなされるべきであると提言されている²⁰⁾。除菌法としての便移植の効果については、Tavoukjianのmeta-analysisによれば、これまでの報告にはバイアスが大きいのもの、便移植実施1か月後の成功率は約70%(36.4-100%)であった²¹⁾。今後便移植の有効性を検証するためのより質の高い研究に加え、便の調整法、投与量、投与方法などについても検討の必要があるとしている。

CRE/CPE に対する感染対策ガイドライン

CRE/CPEに対する感染対策については、国内の日本環境感染学会のポジションペーパーを含め海外ではいくつかのガイドラインが策定されてきている^{3)22)~30)}。それらをまとめる

と表2のようになる。多くは対象をCREに限ったものであるが、欧州臨床微生物感染症学会(ESCMID)のガイドラインや日本の環境感染学会のポジションペーパー、世界保健機構(WHO)のガイドラインのようにCRE以外にも多剤耐性アシネトバクターや多剤耐性緑膿菌のような多剤耐性グラム陰性菌を含むものもある。文献28は、保健所のような公衆衛生的な対応を記載したガイダンスであり、この中には耐性機序が明らかでないような新型の病原菌の発生に対する対応も含まれている。我が国でもCRE対策において保健所と医療機関のより良い連携を目指して、国立感染症研究所感染症疫学センター 新興再興感染症危機管理事業班より、「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症に関する保健所によるリスク評価と対応の目安について~保健所と医療機関のよりよい連携に向けて~」がまとめられているので参考にされたい(http://www.phcd.jp/02/kenkyu/chuikihoken/pdf/2016_nakazato_cre.pdf)。また文献3, 29は、国家的なアウトブレイクを経験したイスラエルがCPEをコントロールするために国として策定したガイドラインで、詳細な感染対策に関する情報や考え方が記載されている。特に文献3では、地域でのCPEの検出及び分子疫学に基づき段階的な感染対策を提示しており、個々の医療機関での感染対策上でも、また地域連携を考えるうえでも重要な報告であると考えられる。フランスでも22の急性期病院と16のリハビリ及び長期ケア病院が足並みを揃えてCRE/CPE対策を実施し、長期間にわたりCRE/CPEのコントロールに成功したと報告されている³¹⁾³²⁾。今後我が国においても医療機関のみならず市中でCRE/CPEが拡がっていく可能性があり、行政機関との連携や足並みを揃えた長期的なサーベイランスと感染対策を実施していくことがますます重要となると考えられる。

CRE/CPE 感染対策のポイント

CRE/CPEにおいては、前述した国内外の疫学的特徴から考えて、我が国では平時の感染対策を充実させると共に、CRE/CPE保菌や感染のリスクのある患者をスクリーニングして早期発見に努め、保菌・感染患者が見つかった時には、厳重な接触感染対策を追加する必要がある。こうした考え方

表3. ECDC のガイドランスにある CRE/CPE 対策のまとめ (文献 26 より改変)

-
1. 全ての患者に実施すべき感染予防策
 - a) 抗菌薬適正使用支援
 - ・ 抗菌薬適正使用により耐性菌の選択圧を下げ、耐性菌の発生/増加を食い止める
 - b) 適切な環境清掃
 - c) 適切な医療器具の再使用管理
 - ・ 患者周囲の環境整備や医療器具管理の見直し、清掃や再使用の実施状況の監視
 - d) ガイドラインの実践・遵守
 - ・ エビデンスに基づいた対策の実施
 - e) 便と医療廃棄物の適正管理
 - ・ 下痢や便失禁患者への対応、適切なトイレの使用管理
 - f) 手指衛生の遵守
 - ・ Multimodal な感染対策の 1 要素として基本的な感染対策、患者も実践必要
 - g) 患者居住環境の充実
 - ・ 感染対策上必要な設備を整える
 - h) 微生物検査室の機能確保
 - ・ CRE と CPE の検出、保菌者スクリーニングへの対応、diagnostic stewardship の実践
 - i) スタッフへの教育
 - ・ 患者と接触するすべてのスタッフに教育が必要
 - j) 十分なスタッフ数
 - ・ 十分な感染対策の技術を修得したスタッフの確保
 - k) 院内感染症のサーベイランス
 - ・ ルーチンに実施する
 2. CRE 保菌のリスク
 - a) 過去 12 か月の間に医療機関に一晩以上滞在した
 - b) 過去 12 か月の間に透析が必要になった、またはがんの化学療法を受けた
 - c) 過去 12 か月の間に CRE 保菌の既往がある
 - d) CRE を保菌している患者と疫学的な関連が認められる
 3. 保菌リスクのある患者への対策
 - a) 先制的な個室管理もしくは患者配置
 - ・ 保菌調査の結果が出る前に患者配置を決定する
 - b) 接触予防策
 - c) 看護師のコホーティング
 - d) 患者情報の共有 (医療機関内及び医療機関間)
 - e) 保菌者が見つかった場合は、疫学的に関連のある患者をスクリーニング
-

に近い形で対策がまとめられているのは、ECDC のガイドランスである²⁶⁾。その内容をまとめると表3のようになる。このガイドランスでは、CRE 対策として標準予防策に加えて全ての患者に対して実施すべき感染予防策が提示されており、それに加え CRE の保菌リスクが明示され、そのリスクのある患者については積極的な保菌調査が推奨されている。またさらに保菌調査を行ったハイリスク患者への追加的な対策が明示されている。このガイドランスの特筆すべき点は、CRE 対策を行う前提として医療機関が全ての患者に対して行う対策として、抗菌薬適正使用の推進、広く環境や施設設備の管理、医療機器管理、病院での細菌検査機能の向上、スタッフ数の確保など、幅広い領域の対策について言及されているところである。多剤耐性菌の対策は、感染制御部門だけでなく施設長を含めたリーダーシップが問題点を共有し、協力して推進していかなければならないことを意味していると考えられる。また4つの CRE 保菌リスクについてみてみると、a から c は、患者入院時に適用するものであり、d は保菌患者が新たに見つかった場合の接触者に適用されるものと考えられる。注意すべきは、こうした患者に保菌調査を行う場合、

結果が出るまでの間は先制的に個室管理など患者配置を考慮して対策を取る、ということである。少なくとも EU 内では、こうした厳しい 'Search and follow strategy' をとることが推奨されているということになる。我が国でここまでの preemptive な対策を取る必要があるかどうかについては、現状の検出率から考えると、まだルーチンに実施する必要はないのではないかと考えられる。一方で、CRE/CPE の検出率の高い国への旅行者や、そうした国での医療曝露を受けた者については、EU のガイドランスではケースバイケースで保菌調査や対策を考慮するとされている。我が国では過去にも CRE/CPE を含めた多剤耐性菌の検出率の高い国で医療曝露を受けた患者の転院や入院に伴い、CPE や多剤耐性アシネトバクターのアウトブレイクが生じた報告もあり^{33)~35)}、少なくとも旅行中の医療曝露者は保菌調査の対象として対策をとるべきではないかと、筆者は考えている。保菌リスクのある患者への対策として、ケアを担当する看護師のコホーティングが推奨されているが、このコホーティングにより入院 CRE 患者からの 2 次感染を減少させたとする報告もあり³¹⁾、我が国でも病棟の人的キャパシティを考慮しつつ適

用を考慮すべきであると考えられる。

保菌調査のポイント

CRE/CPE の感染対策を考えるうえで、主に CPE に重みづけして厳重な対策を取る必要があると前述した。一方で CDC のガイダンスでは、CPE に限らず疫学的に重要な非カルバペネマーゼ産生菌も含めて対策を取ることが推奨されている²⁴⁾。もちろん感受性検査において非常に耐性が高く、有効な薬剤が極めて少ないカルバペネマーゼ非産生の CRE の場合も、筆者の病院では厳重な感染対策の対象としている。また感受性のプロファイルが比較的良好であっても CPE に対しては保菌調査を含めた厳重な対策をとることにしている。CPE に対して特別な対策をとる場合、微生物検査室ではまず CRE の中で CPE とそれ以外の CRE を区別する必要がある。CRE の国としてのサーベイランスの基準は厚生労働省から提示された基準に従うことになるが、この基準では拾いきれない CRE/CPE 株も少数ながら存在するため、日本臨床微生物学会、日本化学療法学会、日本感染症学会、日本環境感染学会の 4 学会は漏れの無い検出法として、MEPM の最小発育阻止濃度 (MIC) が 0.25 µg/ml 以上という検出基準を提唱している³⁶⁾。最近この濃度域の MEPM の MIC を測定できる薬剤感受性検査パネルが出てきているので、もれなく CPE を拾い上げることができると考えられる。次に拾い上げた菌株の中から CPE を区別することが必要となる。Tamma らは、CPE の様々な検出・鑑別法として modified Hodge test, Carba NP test とその変法, modified Carbapenem Inactivation Method (mCIM), lateral flow immunoassays, targeted carbapenemase assays, MALDI-TOF MS を用いた方法を評価しており、感度・特異度やコスト、設備や技術の必要性などを考慮に入れて mCIM が最も良いのではないかと報告している³⁷⁾³⁸⁾。カルバペネマーゼの種類までは調べることは必須ではないが、主要なカルバペネマーゼを区別してくれる lateral flow immunoassays は非常に簡便で、感度・特異度も高く今後導入が期待される³⁹⁾。

CPE 保菌/感染患者が検出された場合には、筆者の施設では、水平伝播のリスクのある患者 (同室患者、担当看護師が同じ患者など) について保菌調査を行うこととしている。保菌調査を行う時の検体は、CRE/CPE の主な保菌部位が腸内であることから、便またはスワブ便、肛門周囲スワブなどを用い、カテーテル類が挿入されている患者であれば、そこからの検体を採取して調査している。接触者を対象とした保菌調査の場合の CPE 検出法は、感染対策上検出時間の短縮が求められるため、何らかのスクリーニング培地に検体を接種して、生えてきたコロニーが探している CPE かどうかを解析するのがよいと考えられる。いくつかの発色性の培地が発売されており、スクリーニング培地としての有効性が検討されている⁴⁰⁾。我が国でもクロモアガー mSuper CARBA, ChromID™ ESBL などが使用できる。いずれにしても、狙っている CPE 以外の菌も生えてくる可能性が高く、さらに分離して解析を行う必要がある。こうした保菌調査は、新たな保菌患者が見つかったから可能な限り早く開始すべきであり、また迅速な報告が必要であるといくつかのガイダンスや national policy には謳われている^{27)~29)}。一方で、index case が

CRE/CPE 検出時に十分な接触予防策が実施されていた場合には、接触者保菌調査を追加する必要のないとも CDC の public health response のガイダンスには記載されている²⁸⁾。

保菌調査の範囲については、最初の検出より 30 日遡って調査し、もし伝播のリスクのあった患者が転棟してしまっても追跡して調査を行い、また接触者が退院してしまっていた場合には、flagging しておいて再入院時にスクリーニング検査を行うことが推奨されている²⁷⁾²⁸⁾。保菌調査の対象になるのは水平伝播のリスクのあった患者となるが、そのリスクは index case からの近接度、曝露の期間、看護スタッフの共有、CRE/CPE 獲得リスクの有無などを考慮して決定する²⁶⁾²⁸⁾²⁹⁾。病棟にハイリスクの患者 (集中治療、血液腫瘍、骨髄移植、固形臓器移植、小児、未熟児など) が多い場合や、index case の周囲への伝播リスクが高いような場合 (寝たきり、抗菌薬投与中、便失禁ありなど) には、同室者以外にも範囲を広げて (同じ病棟に入院中患者など) 保菌調査をすべきであるとされる²⁶⁾²⁸⁾²⁹⁾。保菌調査により新たな保菌者が見つかることもあるが⁴¹⁾、初回の保菌調査では偽陰性となる場合もありうるので、イスラエルでは繰り返してスクリーニングを行うことが推奨されている²⁹⁾。一方で病棟全体をスクリーニングして (Point prevalence survey : PPS)、新たな保菌者が見つからない場合はそれ以上 PPS を実施する必要はないと CDC の facility guidance には記載されている²⁴⁾。新たな保菌者が見つかった場合は、その保菌者も含めスクリーニングする患者の範囲を広げて調査を継続する必要がある²⁴⁾²⁶⁾²⁹⁾。繰り返す頻度は一般的には週に 1 回ないしは 2 週に 1 回とされるが、いつまで継続するかについては、CDC の Public health response のガイダンスでは、最後の保菌者検出後少なくとも 2 回のサーベイで水平伝播が認められなくなるまで²⁸⁾、Public Health England の toolkit では、最後の検出から 4 週間陰性を確認までと記載されている²²⁾。

環境衛生管理と医療機器の管理

環境衛生管理については、患者周囲の高頻度接触部位を中心とした環境清掃、シンク周囲の環境管理、ターミナルクリーニングの強化や、環境清掃法・医療器具の再利用の過程の見直し、清掃の実施状況のモニタリングが推奨されている^{23)24)26)~28)}。環境培養については CRE/CPE は、多剤耐性アシネトバクターや多剤耐性緑膿菌よりも推奨度は低く、疫学的にリザーバーの存在が疑われなければ、必要はないとするものが多い。しかしながらこれまでも、シンクを介したと考えられるアウトブレイクの報告もあり⁴²⁾⁴³⁾、配管の交換や飛沫防止用の蓋の装着や配管へのヒーター、バイブレーターの取り付けなどの対策が必要となるかもしれない。CRE/CPE の患者検出が続く場合には、やはり感染源のひとつの可能性として、シンクは想定すべきであると考えられる。環境衛生管理の terminal cleaning 法としての紫外線光や過酸化水素蒸気システムなどの No-touch disinfection 法の活用が注目されるが、Marra らのメタアナリシスでは、バンコマイシン耐性腸球菌や *Clostridioides difficile* の獲得率や感染症発生率には有意に減少効果があるようだが、グラム陰性多剤耐性菌については、いまのところはっきりとした有効性が示されていない⁴⁴⁾。

医療機器としては、膀胱鏡や子宮鏡を含めた内視鏡を介した CRE/CPE のアウトブレイクもいくつか報告されている⁴⁵⁾。特に ERCP 用の十二指腸鏡を介した大規模な報告を受け⁴⁶⁾、CDC は 2015 年に内視鏡再利用のための消毒プロセスを厳格にし、さらに 2017 年にアップデートしている⁴⁷⁾。しかしながら、厳格な再生法を実施しているにもかかわらずアウトブレイクの発生の報告もあり⁴⁸⁾、新たな追加的な方策も提唱されており今後の評価が待たれる⁴⁷⁾⁴⁹⁾。

おわりに

CRE/CPE に対する感染対策や治療についての知見は、日進月歩で蓄積されている。本稿では主に感染対策についての国内外の知見をまとめてみた。感染対策は一つの対策だけで耐性菌のコントロールが可能というわけではなく、多面的なアプローチが必要で、個々の医療機関や地域におけるサーベイランスデータを基に、最適な対策を bundle として、時に多施設で足並みを揃えて実践することが必要となる。これは、現在世界で流行している COVID-19 に対する対策も同じである。COVID-19 の流行にかかわらず我々が細菌感染症に抗菌薬を使用する限り多剤耐性菌の問題は存在し続けることになり、対策が必要である。各医療機関で、または地域連携において CRE/CPE 感染対策を考える上で、本稿が参考になれば幸いである。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) Brolund, A, N Lagerqvist, S Byfors, et al. European Antimicrobial Resistance Genes Surveillance Network (EURGenNet) capacity survey group. 2019. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. Euro Surveill 24 (9): pii=1900123. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.9.1900123> 2020年7月18日現在。
- 2) Logan, LK, RA Weinstein. 2017. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: The impact and evolution of a global menace. J Infect Dis 215 (suppl 1): S28-S36.
- 3) Friedman, ND, Y Carmeli, AL Walton, et al. 2017. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A strategic roadmap for infection control. Infect Control Hosp Epidemiol 38: 580-594.
- 4) 荒川宜親. 2015. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 等新型多剤耐性菌のグローバル化と臨床的留意点. 日本化学療法学会雑誌 63: 187-197.
- 5) カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 病原体サーベイランス, 2018年. IASR40 (9): 157-158.
- 6) Kelly, AM, B Mathema, EL Larson. 2017. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the community: a scoping review. Int J Antimicrob Agents 50 (2): 127-134.
- 7) European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, first update. Stockholm: ECDC; 2018. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/RRA-Enterobacteriaceae-Carbapenems-European-Unioncountries.pdf> 2020年7月18日現在。
- 8) European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae — second update. Stockholm: ECDC; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-rev-2.pdf> 2020年7月18日現在。
- 9) Neuner, EA, J-Y Yeh, GS Hall, et al. 2011. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Diag Microbiol Infect Dis 69: 357-362.
- 10) Gutierrez-Gutierrez, B, E Salamanca, M de Cueto, et al. 2017. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 17 (7): 726-734.
- 11) Tamma, PD, KE Goodman, AD Harris, et al. 2017. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. Clin Infect Dis 64: 257-264.
- 12) Tetsuka, N, A Hirabayashi, A Matsumoto, et al. 2019. Molecular epidemiological analysis and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex in a Japanese university hospital. Antimicrob Resist Infect Control 8: 126. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0578-3> 2020年7月18日現在。
- 13) Lee, CR, JH Lee, KS Park, et al. 2017. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms. Front in Cell Infect Microbiol 7: 483.
- 14) Gu, D, N Dong, Z Zheng, et al. 2018. A fatal outbreak of ST 11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. Lancet Infect Dis 18 (1): 37-46.
- 15) Savard, P, TM Perl. 2014. Combating the spread of carbapenemases in Enterobacteriaceae: a battle that infection prevention should not lose. Clin Microbiol Infect 20: 854-861.
- 16) Yamamoto, N, R Asada, R Kawahara, et al. 2017. Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae among hospitalized patients in Japan. J Hosp Infect 97: 212-217.
- 17) Asai, N, D Sakanashi, H Suematsu, et al. 2018. The epidemiology and risk factor of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae colonization and infections: Case control study in a single institute in Japan. J Infect Chemother 24: 505-509.
- 18) Tischendorf, J, RA de Avila, N Safdar. 2016. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. Am J Infect Control

- 44: 539-543.
- 19) Bar-Yoseph, H, K Hussein, E Braun, et al. 2016. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 71: 2729-2739.
 - 20) Tacconelli, E, F Mazzaferri, AM de Smet, et al. 2019. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect* 25: 807-817.
 - 21) Tavoukjian, V. 2019. Faecal microbiota transplantation for the decolonization of antibiotic-resistant bacteria in the gut: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect* 102: 174-188.
 - 22) Public Health England. Acute trust toolkit for the early detection, management and control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. 2013.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/329227/Acute_trust_toolkit_for_the_early_detection.pdf 2020年7月18日現在.
 - 23) Tacconelli, E, MA Cataldo, SJ Dancer, et al. 2014. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 20 (Suppl.1): 1-55.
 - 24) CDC. Facility Guidance for control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) November 2015 update — CRE Toolkit.
<https://www.cdc.gov/hai/pdfs/cre/CRE-guidance-508.pdf> 2020年7月18日現在.
 - 25) 一般社団法人 日本環境感染学会 多剤耐性菌感染制御委員会. 2017. 多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー 第2版. *環境感染誌* 32 (suppl III): S1-S26.
 - 26) Magiorakos, AP, K Burns, J Rodríguez Baño, et al. 2017. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control* 6: 113 doi: 10.1186/s13756-017-0259-z.
 - 27) WHO. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/259462> 2020年7月18日現在.
 - 28) CDC. Interim guidance for a public health response to contain novel or targeted multidrug-resistant organisms (MDROs) Updated January 2019.
<https://www.cdc.gov/hai/pdfs/containment/Health-Response-Contain-MDRO-H.pdf> 2020年7月18日現在.
 - 29) Solter, E, A Adler, B Ruvinovitch, et al. 2018. Israeli national policy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae screening, carrier isolation and discontinuation of isolation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39: 85-89.
 - 30) 国立感染症研究所感染症疫学センター 新興再興感染症危機管理事業班. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症に関する保健所によるリスク評価と対応の目安について～保健所と医療機関のよりよい連携に向けて～.
http://www.phcd.jp/02/kenkyu/chiikihoken/pdf/2016_nakazato_cre.pdf 2020年7月18日現在.
 - 31) Fournier, S, C Monteil, M Lepointeur, et al. 2014. Long-term control of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae at the scale of a large French multihospital institution: a nine-year experience, France, 2004 to 2012. *Euro Surveill* [Internet] 19 (19): [pii=20802 p.].
 - 32) Fournier, S, L Desenfant, C Monteil, et al. 2018 Feb. Efficiency of different control measures for preventing carbapenemase-producing enterobacteria and glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* outbreaks: a 6-year prospective study in a French multihospital institution, January 2010 to December 2015. *Euro Surveill* 23 (8).
 - 33) 郡山市保健所管内における KPC 型カルバペネム耐性腸内細菌科細菌による院内感染事例. *IASR*40 (2): 27.
 - 34) 海外帰国患者よりカルバペネム耐性肺炎桿菌, 多剤耐性アシネトバクターおよび VRE が同時に検出された事例に関する報告. *IASR*35 (8): 200-201.
 - 35) 海外帰国患者より多剤耐性アシネトバクターおよび多剤耐性緑膿菌が同時に検出された事例に関する報告. *IASR*35 (10): 244-246.
 - 36) 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—.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/4gakkai_carbapenem_2017.pdf 2020年7月18日現在.
 - 37) Tamma, PD, PJ Simner. 2018. Phenotypic Detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. *J Clin Microbiol* 56 (11): pii: e01140-18.
 - 38) Pierce, VM, PJ Simner, DR Lonsway, et al. 2017. Modified carbapenem inactivation method for phenotypic detection of carbapenemase production among Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 55: 2321-2333.
 - 39) Boutal, H, A Vogel, S Bernabeu, et al. 2018. A multiplex lateral flow immunoassay for the rapid identification of NDM-, KPC-, IMP- and VIM-type and OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob. Chemother* 73: 909-915.
 - 40) Alizadeh, N, MA Rezaee, HS Kafil, et al. 2018. Detection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae by chromogenic screening media. *J Microbiol Methods* 153: 40-44.
 - 41) Kato, D, H Morioka, Y Tomita, et al. 2018. Active surveillance in response to the identification of a single carbapenemase-producing *Escherichia coli* at a Japanese university hospital. *J Infect Chemother* 24: 1013-1015.
 - 42) Mathers, AJ, K Vegesana, IM Menser, et al. 2018. Intensive care unit wastewater interventions to prevent transmission of multispecies *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 67 (2): 171-178.
 - 43) Decraene, V, HTT Phan, R George, et al. 2018. A large, refractory nosocomial outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Escherichia coli* demonstrates

- carbapenemase gene outbreaks involving sink sites require novel approaches to infection control. *Antimicrob Agents Chemother* 62 (12): e01689-18.
- 44) Marra, AR, ML Schweizer, MB Edmond. 2018. No-touch disinfection methods to decrease multidrug-resistant organism infections: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 39: 20-31.
- 45) O'Horo, JC, A Farrell, MR Sohail, et al. 2016. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and endoscopy: An evolving threat. *Am J Infect Control* 44: 1032-1036.
- 46) Epstein, L, JC Hunter, MA Arwady, et al. 2014. New Delhi metallo- β -lactamase-producing carbapenem-resistant *Escherichia coli* associated with exposure to duodenoscopes. *JAMA* 312 (14): 1447-1455.
- 47) CDC. Essential elements of a reprocessing program for flexible endoscopes — Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. <https://www.cdc.gov/hicpac/pdf/flexible-endoscope-reprocessing.pdf> 2020年7月18日現在.
- 48) Humphries, RM, S Yang, S Kim, et al. 2017. Duodenoscope-related outbreak of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* identified using advanced molecular diagnostics. *Clin Infect Dis* 65 (7): 1159-1166.
- 49) Rutala, WA, DJ Weber. 2016. Outbreaks of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections associated with duodenoscopes: What can we do to prevent infections? *Am J Infect Control* 44: e47-e51.

Infection Prevention and Control Measures for Controlling Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae/carbapenemase-producing Enterobacteriaceae

Tetsuya Yagi

Department of Infectious Disease, Nagoya University Hospital

The spread of multidrug-resistant organisms (MDRO), including carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE), remains a major clinical and public health challenge, even in the epidemic of the novel coronavirus. To control multidrug-resistant bacteria, risk assessment based on epidemiological findings, proper use of antimicrobial agents, practice of infection control to prevent horizontal transmission, and appropriate treatment of patients with infectious diseases are important. New knowledge regarding these aspects is accumulating day by day. In this paper, we search for guidelines and guidance, position papers, toolkits, and national measures that have been reported in Japan and overseas regarding infection control against CRE and CPE, and the points for risk assessments, effectiveness of infection control practices, and active surveillance for asymptomatic colonization necessary for infection control planning are summarized. Control of CRE/CPE is not possible by implementing just one measure, but requires a multifaceted approach. The outline of the concept of infection prevention and control necessary in the era of difficult-to-treat MDRO and its points of importance were explained.