

【総説】

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

荒川 宜親

名古屋大学大学院医学系研究科微生物・免疫学講座分子病原細菌学/耐性菌制御学分野*

(平成 26 年 12 月 15 日受付・平成 26 年 12 月 17 日受理)

1960 年代にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が出現したのを契機に, 1980 年代に入るとバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) さらに ESBL (拡張型基質特異性 β -ラクタマーゼ) 産生菌が出現し, 1990 年代には, 多剤耐性結核菌 (MDR-TB) や多剤耐性緑膿菌 (MDRP) などのさまざまな薬剤耐性菌が新たに問題となってきた。2000 年代に入ると, カルバペネムを含む複数の抗菌薬に多剤耐性を獲得した腸内細菌科 (family *Enterobacteriaceae*) の細菌とともに多剤耐性アシネトバクター (MDRA), 特にアシネトバクター・バウマニが海外の医療現場で急速に蔓延し始めた。これらによる感染症に対し有効性が期待できる抗菌薬がほとんどなく患者の予後もきわめて深刻なことから, 欧州連合や米国政府は, カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 等の新型多剤耐性菌への対策を政治課題として位置づけ, 新規抗菌薬の開発を含む包括的戦略を展開し始めている。

Key words: carbapenemase, carbapenem, resistance, metallo- β -lactamase, *Enterobacteriaceae*

1. CRE や CPE が問題となってきた背景や要因 (Tables 1, 2)

CRE (carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*) は, 文字どおりカルバペネムに耐性を獲得した腸内細菌科に属する細菌である。また, 欧州では, CPE (carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*) と呼ばれることも多い。以前より臨床的に問題視されてきた, VRE や MDRP などと比べ, CRE や CPE がさらに強く警戒視されている理由について以下に解説する。

1. 細菌学的, 臨床微生物学的な問題点

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌としては, 米国では, KPC 産生肺炎桿菌が主流であり, それらの多くはカルバペネムに「耐性」と判定されるため, 米国では, カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) と呼ばれることが多い。一方, 欧州では, KPC に加え, NDM-1 や OXA-48 などさまざまなカルバペネマーゼが混在しており, 一部の NDM-1 産生株のように必ずしもカルバペネムに「耐性」と判定されない株が散見されるため, 欧州では, CRE というよりカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) と呼ばれることが多く, CPE と CRE (以下, CRE/CPE と記す) の微妙な使い分けに注意を要する (Fig. 1)。

CRE/CPE が海外で問題視される細菌学的, 臨床微生物学的な理由を以下に列挙する。

①カルバペネムを分解する酵素 (カルバペネマーゼ) の種類が多様であり, それらの特長も微妙に異なるため,

「カルバペネマーゼ」と一括して理解・把握することが難しい。

- ②おのおのカルバペネマーゼの検出法が異なるため, 細菌検査室での検査が複雑である。
- ③一部の NDM-1 産生株や IMP-6 産生株のような, 日常検査で必ずしもカルバペネムに「耐性」と判定されない株も散見される。
- ④カルバペネマーゼの遺伝子が伝達性プラスミドにより媒介されており, アウトブレイク発生時には CRE/CPE として問題となる菌種が複数の菌種に及ぶこともあり, 感染源や感染経路を特定するのに特別な知識や技術を要する。

腸内細菌科の細菌にカルバペネム耐性を付与する主なカルバペネマーゼの特長などについて概説する。

1) CRE/CPE が産生するセリン型カルバペネマーゼ
カルバペネムに耐性を獲得した腸内細菌科の菌種としては, Sme-1 を産生するセラチア・マルセスセンス¹⁾や NMCA を産生するエンテロバクター属菌²⁾が古くから知られている。前者は 1990 年に, 後者は 1994 年に報告されたが, これらはともにクラス A に属するセリン型 β -ラクタマーゼの一種で, それらの遺伝子は, 染色体上に存在していると報告されている。プラスミド媒介性でなかったためか, それらは, その後, 臨床現場であまり広がることはなかった。

しかし, 1990 年代の後半から, 以下に示すようなプラ

*愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65

Table 1. Characteristics of CRE/CPEs

CRE/CPE	Characteristic
Metallo- β -lactamase (Class B β -lactamase) -producing CRE/CPE	
NDM-1 producers	<ul style="list-style-type: none"> • The major bacterial species of CRE/CPEs is <i>Klebsiella pneumoniae</i> followed by <i>Escherichia coli</i>. Various species are also isolated as CRE/CPEs, although their isolation frequencies are low. • CRE usually co-produces CMY-type and/or CTX-M-type β-lactamases, and NDM-1-producers often show resistance to piperacillin and aztreonam that can hardly be hydrolyzed by MBLs. • Some CRE/CPE isolates do not necessarily show resistance (R) to carbapenems, and such strains are often “negative” with the modified-Hodge test. • NDM-1-producing CRE/CPEs frequently co-produce 16S rRNA methyltransferases such as ArmA and RmtC, and those isolates demonstrate consistent and very high level of resistance (MIC, >512 μg/mL) to various aminoglycosides. • Sepsis and/or meningitis in babies are also reported from the endemic areas of NDM-1-producers including India.
VIM-producers	<ul style="list-style-type: none"> • VIM-type MBL-producing CRE/CPEs are still relatively rare even in Europe, but an outbreak of VIM-producing <i>K. pneumoniae</i> has been reported from Greece. • VIM-producing <i>P. aeruginosa</i> tends to be reported in Europe, but VIM-producing CRE/CPEs have been reported from Korea and Taiwan.
IMP-producers	<ul style="list-style-type: none"> • IMP-producing CRE/CPEs tend to be more isolated in Asian areas than in the European and American continents. • IMP-type MBLs tend to show higher carbapenem-hydrolyzing activity than VIM- and NDM-types, although IMP-6 shows low hydrolytic activity against imipenem. • In Western Japan, imipenem-susceptible but meropenem-resistant CRE/CPEs have to date been frequently isolated. Those isolates often produce IMP-6, a variant of IMP-1. • PCR can not distinguish <i>bla</i>_{IMP-6} from <i>bla</i>_{IMP-1}, and nucleotide sequence analyses are required for their discrimination.
Serine- β -lactamase-type carbapenemase-producing CRE/CPE	
KPC-producers	<ul style="list-style-type: none"> • KPC-2-producing <i>K. pneumoniae</i> was widespread in the US by 2013, and it causes actual nosocomial infections and outbreaks. • Almost all KPC-producers can be detected with the modified Hodge test (MHT), because KPC-2 has a high hydrolytic activity against carbapenems especially ertapenem. • MICs of piperacillin/tazobactam for KPC-producers tend to be very high, (MIC, >256 μg/mL). • Enzymatic activity of KPC-type carbapenemases is inhibited by 3-aminophenyl boronic acid.
OXA-48-producers	<ul style="list-style-type: none"> • OXA-48-producers were first identified in <i>K. pneumoniae</i> isolated in Turkey, and are spreading mainly in Europe. In addition, several reports of OXA-48-producers have also been made from Asian, African, and American countries. • Some OXA-48-producers co-produce NDM-1. • The hydrolytic activity of OXA-48 against carbapenem is not so high as those of MBLs and KPC. • OXA-48-producers are sometimes negative in the MHT. • MICs of piperacillin/tazobactam for OXA-48-producers are usually high, (MIC, >64 μg/mL). • CRE/CPEs that produce OXA-181, a variant of OXA-48, have spread in India and its surrounding countries.
GES-5-producers	<ul style="list-style-type: none"> • GES-5-producing CRE/CPEs have been reported from South Africa, Brazil, Greece, Portugal, and Germany. • Carbapenem-hydrolyzing activity of GES-5 is not so high as those of KPC and MBLs. • GES-5 producers are usually “negative” in the MHT and CarbaNP test. • A GES-4-producing <i>K. pneumoniae</i> that shows augmented MIC of cephamycins and carbapenems has been identified in Japan.

スミド媒介性のセリン型カルバペネマーゼが相次いで出現し、腸内細菌科の菌種を介して世界各地に急速に拡散しつつある。

(1) KPC 型カルバペネマーゼ

1990年代の後半から、米国のノースカロライナ州の病院でカルバペネム耐性を示す肺炎桿菌が分離されはじめ、詳しい解析により、これらの肺炎桿菌は、KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) 型と命名された新規のカルバペネマーゼを産生していることが判明した^{3,4)}。KPC 型カルバペネマーゼは、MBL とは異なり、酵素の活性中心にセリンをもつセリン型カルバペネマーゼでありクラス A に属する。KPC 型カルバペネマーゼとしては、2014年11月時点で KPC-22 までがデータベースに登録されているが、現在、米国や欧州地域に広がりつつある

タイプは、主として KPC-2 である。KPC-2 産生株は、米欧のみならず世界各地からも分離されており、それらの肺炎桿菌の菌株の遺伝系統は ST258 と判定されることが多いが ST11 など中国等アジア地域から分離されている。

(2) OXA-48 カルバペネマーゼ

2001年にトルコで分離されたカルバペネム耐性肺炎桿菌から OXA-48 と命名された新型のカルバペネマーゼが発見された⁵⁾。OXA-48 産生肺炎桿菌は、その後しばらくはあまり問題視されなかったが、2000年代の後半より、ベルギーやオランダでしばしば分離されるようになり、さらにスペインやフランス等の医療機関でアウトブレイクを引き起こすようになり、現在、欧州全体に広がりつつある。また、OXA-48 産生株は、トルコやその近隣

Table 2. Important notice regarding CRE/CPEs

Principle	<ul style="list-style-type: none"> • Early identification of CRE/CPEs and prompt performance of infection control measures are essential to contain CRE/CPEs in clinical settings.
Characteristics of CRE/CPEs-colonizing people	<ul style="list-style-type: none"> • CRE/CPEs do not cause any symptoms when they colonize the bowel in healthy people. • CRE/CPEs can live in the human intestine from several weeks to several months without administration of antimicrobials.
Important notice for the medical examination interview	<ul style="list-style-type: none"> • Ask about recent foreign travel in the first medical checkup and before admission to the ward. • Patients who have been staying or passed through areas where CRE/CPEs are endemic should be checked for CRE/CPEs, and the patients should be carefully treated as carriers of CRE/CPE until the test results have come through. If it is possible, such patients should be admitted to a private room or cohorting area until the test results are obtained.
Important cautions for screening culture and microbial testing	<ul style="list-style-type: none"> • When a CRE/CPE carrier is identified, screening culture for CRE/CPEs in the feces and/or urine of patients who have been admitted to the same ward and/or clinical unit is mandatory. Surveillance culture of clinical environments surrounding the CRE/CPE-positive patients would also be very important to block their transmission among patients. • If some <i>Enterobacteriaceae</i> isolates are recovered from patients who have been treated with a cephem or carbapenem, antimicrobial susceptibility testing is very important to exclude the possibility of CRE/CPEs. • Fluoroquinolone resistant <i>Enterobacteriaceae</i>, especially <i>K. pneumoniae</i>, should be subjected to an antimicrobial susceptibility test using carbapenems and cepheims to rule them out as CRE/CPEs. • Attention should be paid to the fact that some CRE/CPEs are not necessarily “resistant” to carbapenems. • A “negative” result of bacterial culture does not guarantee “complete absence” of CRE/CPEs in the clinical specimen due to the limitation of sensitivity of the culture method used. A trace amount of CRE/CPEs may well remain in the feces or other clinical sample. • The patients who have been colonized with CRE/CPEs and once turned to “negative” by bacterial culture of clinical specimens should be checked again when the antimicrobial therapy is restarted.
Important points for precise microbial analyses and cooperation among regional hospitals.	<ul style="list-style-type: none"> • Performance of PCR for detecting major antimicrobial resistance genes is recommended in each hospital. • Precise genetic analyses for CRE/CPEs should be supported by the regional reference laboratories, if the hospital can not perform the precise analyses by itself.
Clinical notice	<ul style="list-style-type: none"> • The β-lactams judged to be “S” or “I” for the CRE/CPE isolates causing infections are not necessarily effective <i>in vivo</i>. • When CRE/CPEs are isolated from urinary specimens, the onset of acute bacterial pyelonephritis and subsequent bacteremia should be anticipated.
Notice in infection control measures	<ul style="list-style-type: none"> • When CRE/CPE carriers have developed diarrhea caused by viral or bacterial infections, or the effect of antimicrobial administration, pollution of clinical environments with CRE/CPEs should be prevented. • In the defecation support of CRE/CPE carriers, as well as in the changing of diapers contaminated with CRE/CPEs, performance of exact contact precautions with appropriate hand hygiene should be recommended and encouraged. • When a CRE/CPE carrier has once been judged to be “negative” for CRE/CPEs with routine bacterial culture, the risk of transmission of CRE/CPEs to neighboring patients should be lowered to negligible levels, even if the patient still harbors a trace amount of CRE/CPEs in their digestive tract. Thus, the patient can be released from isolation or cohorting care. However, periodical surveillance cultures of the patients should be continued for several weeks especially after the recommencement of antimicrobial prescription, and isolation care would be worth being continued if it is possible. • When CRE/CPEs have been identified in a patient transported from another medical setting, the information should be held in common between the medical setting and utilized for improvement of infection control measures in both settings from the view point of regional cooperation on infection control.

の国々や地中海沿岸諸国，さらにオセアニア，米国，南アフリカなどからも広く分離されつつある。一方，OXA-48 とアミノ酸配列が類似したカルバペネマーゼとして OXA-181 や OXA-232 などが報告されている。OXA-181 産生株は，2006 年頃にインドで分離された肺炎桿菌から最初に発見された⁶⁾。その後，インド周辺のアジア地域の国々からも広く分離されており，わが国でも，2014 年に病気治療のため来日したアジア系の男性より，OXA-181 と NDM-1 とを同時産生する CRE/CPE が分離されている⁷⁾。

(3) GES-4, GES-5 型カルバペネマーゼ

2004 に，カルバペネマーゼ活性を有する GES-4 や

GES-5 と命名された新しいセリン型 β -ラクタマーゼがわが国⁸⁾とギリシャ⁹⁾からそれぞれ報告された。これらのカルバペネマーゼは，GES-1 型の ESB� と比べ，170 番目のグリシンがセリンに置換しているという特長を有する。その結果，酵素の活性中心の一部を構成する Ω -ループの構造が変化することで，カルバペネムを分解しやすくなったと考えられる。なお，国内で検出された GES-4 は，第三世代セファロスポリンのみならずセファマイシン系も分解しやすくなっており，さらにスルバクタムやタゾバクタムなどの阻害剤にも抵抗性が高まっているという特長を示す⁸⁾。

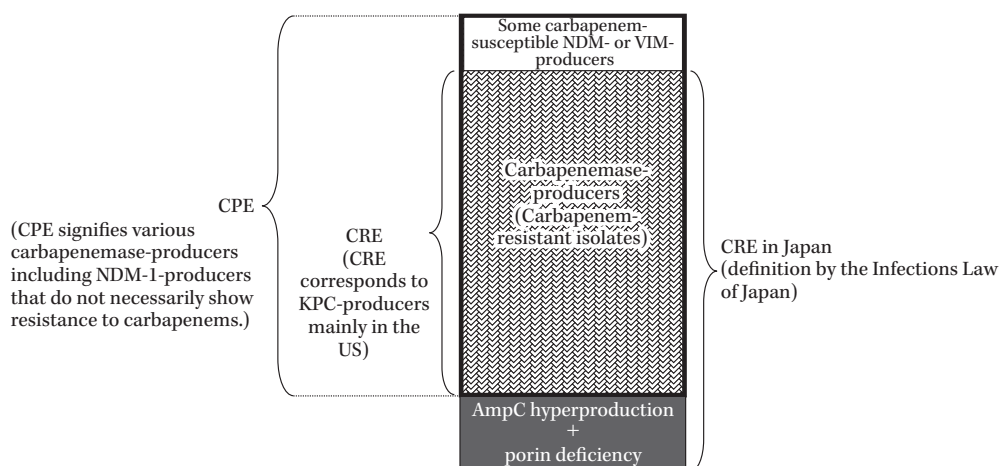


Fig. 1. Relationship between CRE and CPE.

CRE: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (usually used in the US where the KPC-producers became endemic and predominant)

CPE: carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (mainly used in Europe where various carbapenemase-producers have been emerging, and NDM-1 or VIM-2 producers sometimes show “susceptible” or “intermediate-resistant” phenotypes to carbapenems)

2) CRE/CPE が産生するメタロ-β-ラクタマーゼ

メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) は、ペニシリン系のみならず第3世代セファロスポリン系、セファマイシン系、さらにカルバペネム系など広範囲のβ-ラクタム系薬を分解するという特性を示すことから、長らくカルバペネマーゼの代名詞となってきた。しかし、ピペラシリンやアズトレオナムを分解しにくいという特長を示し、その点が MBL 産生菌の鑑別に有用な場合がある。以下に、CRE/CPE から報告されたことがある MBL について解説する。

(1) IMP 型 MBL

カルバペネム耐性を示す腸内細菌科の菌種として最初の報告は、1991年に愛知県で分離された IMP-1 を産生するセラチア・マルセスセンスであった¹⁰⁾。IMP-1 は、インテグロン構造により媒介されるメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) であり、多くは伝達性のプラスミド上にその遺伝子が存在することから、その後、緑膿菌などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌からもしばしば分離されるようになった。IMP-1 は VIM 型や NDM 型の MBL と比べた場合、イミペネムの分解活性が高い。また IMP-1 はメロペネムよりイミペネムの分解活性が高いが、その逆の性質を示す IMP-6 が 2001年にわが国においてセラチア・マルセスセンスで報告¹¹⁾されている。その後 IMP-6 を産生する肺炎桿菌¹²⁾や IMP-6 を産生する複数の腸内細菌科の細菌による大規模なアウトブレイクも 2014年に国内で報告^{13,14)}されており、今後の動向を監視する必要性が高まっている。

(2) VIM 型 MBL

IMP-1 の報告の後、1999年にはイタリアから VIM-1¹⁵⁾が、2000年には VIM-2 を産生する緑膿菌が報告¹⁶⁾された

が、2002年には、VIM-2 を産生するセラチア・マルセスセンスが韓国から報告¹⁷⁾されている。また同じ 2002年には VIM-2 を産生する *Citrobacter freundii* が台湾から報告¹⁸⁾されている。さらに、2004年には VIM-1 を産生する大腸菌、2005年には VIM-1 を産生する肺炎桿菌によるアウトブレイクがギリシャから報告^{19,20)}されている。その後、VIM 型 MBL を産生する CRE が欧州各地で検出されたり、アウトブレイクを引き起こし、問題視されている。

(3) NDM 型 MBL

インドで小手術などをうけて英国に帰国した多くの人々より NDM-1 と命名された新しい MBL を産生する肺炎桿菌等が多数分離されるという憂慮すべき事実が 2010年に報告²¹⁾された。その後、NDM-1 産生株は、インドやその周辺諸国のみならず、欧州全域、アメリカやアフリカ、オセアニアなど世界各地に急速に広がりつつあり国際的に大きな関心事となっている。

(4) その他の MBL

その他の MBL としては、GIM-1 や SIM-1、SPM-1 等が報告されているが、これらは主に緑膿菌などで報告されており、それらを産生する腸内細菌科細菌の報告は少ない。しかし、筆者らのグループは、国内で 2010年に分離されたセラチア・マルセスセンスより SMB-1 と命名した新しい MBL を発見²²⁾した。SMB-1 は IMP-1 よりカルバペネムの分解活性が一段と高いことから、SMB-1 産生株の今後の動向について注意する必要がある。

3) カルバペネマーゼを産生しないカルバペネム耐性株の存在

上記のカルバペネマーゼを産生しないにもかかわらず、薬剤感受性試験でカルバペネムに「耐性 (R)」と判

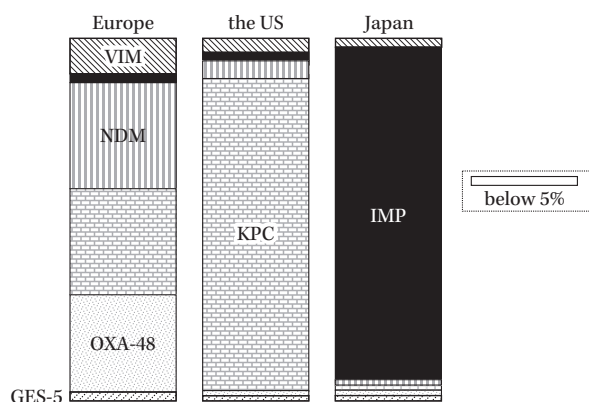


Fig. 2. A rough sketch of regional difference in the isolation frequency of carbapenemases produced by CRE/CPEs.

定される株が、以下のように散見されるため、CRE/CPEとの鑑別が必要になる場合がある。

- ① エンテロバクター属菌などでは、特定の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と 35~40 kDa 程度の外膜蛋白（ポーリン）の減少や欠失によりイミペネムへの耐性度が上昇した株が散見され、CRE/CPE と紛らわしい。
- ② 染色体性の AmpC を産生しない肺炎桿菌などでは、プラスミド媒介性の DHA 型セファロスポリナーゼや CTX-M 型 ESBL の産生量の増加と外膜ポーリンの減少や欠失により、イミペネムなどのカルバペネムに耐性と判定される株が散見され、CRE/CPE と紛らわしい。
- ③ プロテウス属菌のように、生来、イミペネムに対し、「低感受性」や「低度耐性」と判定される菌種が存在し、CRE/CPE と紛らわしい。

なお、このようなカルバペネマーゼ非産生のカルバペネム耐性株による感染症患者の予後が CRE/CPE 患者の予後とどのように異なるかははっきりしておらず、臨床的研究の余地が残されている。

2. 疫学的な問題点

現在、CRE/CPE などと呼ばれている新型多剤耐性菌は、種類も多く、しかも近年、世界各地に急激に広がっている。以下に、疫学的観点からの問題点を解説する。

1) CRE/CPE の地球規模での急速な広がり

CRE/CPE の疫学的問題点としては、前述したように、2000 年以降、各種の CRE/CPE が、医療環境のみならずインドなどの途上国では市中環境でも急速に地球規模で伝播拡散しつつあるという点である。わが国を含む東アジア地域からは IMP-1 や IMP-6 などの MBL を産生する CRE/CPE が多く検出される傾向が強い。一方、欧州では従来から散見されていた VIM-2 を産生する CRE/CPE に加え、2000 年代の後半より NDM 型カルバペネ

マーゼを産生する肺炎桿菌が増加しつつある。また、KPC や OXA-48 を産生する CRE/CPE の報告も増加している。他方、米国では、1990 年代の後半より、ノースカロライナ州の医療現場で KPC 産生肺炎桿菌が報告され始め、その後、ニューヨーク州やその近辺の地域の医療機関で報告されるようになり、2014 年には、アイダホなど一部の州を除き、KPC 産生株が広がっている (Fig. 2)。米国以外では、イスラエルやギリシャ等の国々でも KPC 産生株の分離頻度が高く、イスラエルでは KPC 産生株の制御に成功しつつあるが、ギリシャでは、依然として増加傾向にあることが報告されている。一方、2001 年にトルコで分離されたカルバペネム耐性肺炎桿菌で最初に発見された OXA-48 と命名されたカルバペネマーゼは、2000 年代の後半あたりから、ベルギーやオランダ等で分離頻度が高くなり、その後、スペインやフランスの医療機関でアウトブレイクを引き起こし、現在、欧州全体に広がりつつある。同時に、海を越えて、アメリカ大陸やオセアニア、南アフリカ地域などでも報告件数が増加しつつある。その他、まだ分離頻度はそれほど高くないが、GES-5 と命名されたクラス A に属するセリン型カルバペネマーゼ産生株も、南アフリカ地域や南米、さらにドイツやポルトガルなど世界各地から散発的に報告されている。2014 年時点でのカルバペネマーゼ産生株が報告された地域の概要を Fig. 3 に示す。

2) CRE/CPE のアウトブレイク発生時における PFGE による分子疫学解析の限界

薬剤耐性遺伝子が染色体上に存在する MRSA のアウトブレイク事例の場合は、PFGE が分離菌株の遺伝的系統を識別するうえで重要な手段となりうる。しかし、CRE/CPE については、薬剤耐性遺伝子がプラスミドにより媒介されており、プラスミドの伝達により同じ菌種でも遺伝的に系統の異なる菌株にカルバペネマーゼの遺伝子が伝達したり、さらに、菌種を越えてカルバペネマーゼ遺伝子が伝達する事象がしばしば発生する (Fig. 4)。そのような状況では、PFGE 解析は限定的な役割しか果たさず、感染源や感染経路のより正確な判定のためには、プラスミドの不和合性の決定や制限酵素切断パターンの解析、さらにプラスミド上に存在するカルバペネマーゼの遺伝子を担うトランスポゾンやインテグロンの構造などに関する詳しい比較解析が必要となってくる (Fig. 5)。

3. 抗菌化学療法における問題点

KPC-2 を産生する肺炎桿菌の CRE については、bacteremia を発症すると最大で半数の患者が死亡するという事実から、米国では 2013 年 3 月に CDC が、「nightmare bacteria (悪夢の細菌)」や「deadly bacteria (致命的細菌)」と形容する等、全米の医療環境での CRE の蔓延に強い警告を発し対策の強化を訴えている。また、WHO の Keiji Fukuda は、2014 年 4 月に各種の多剤耐性菌の地球規模での蔓延という事態を克服するため、抗菌

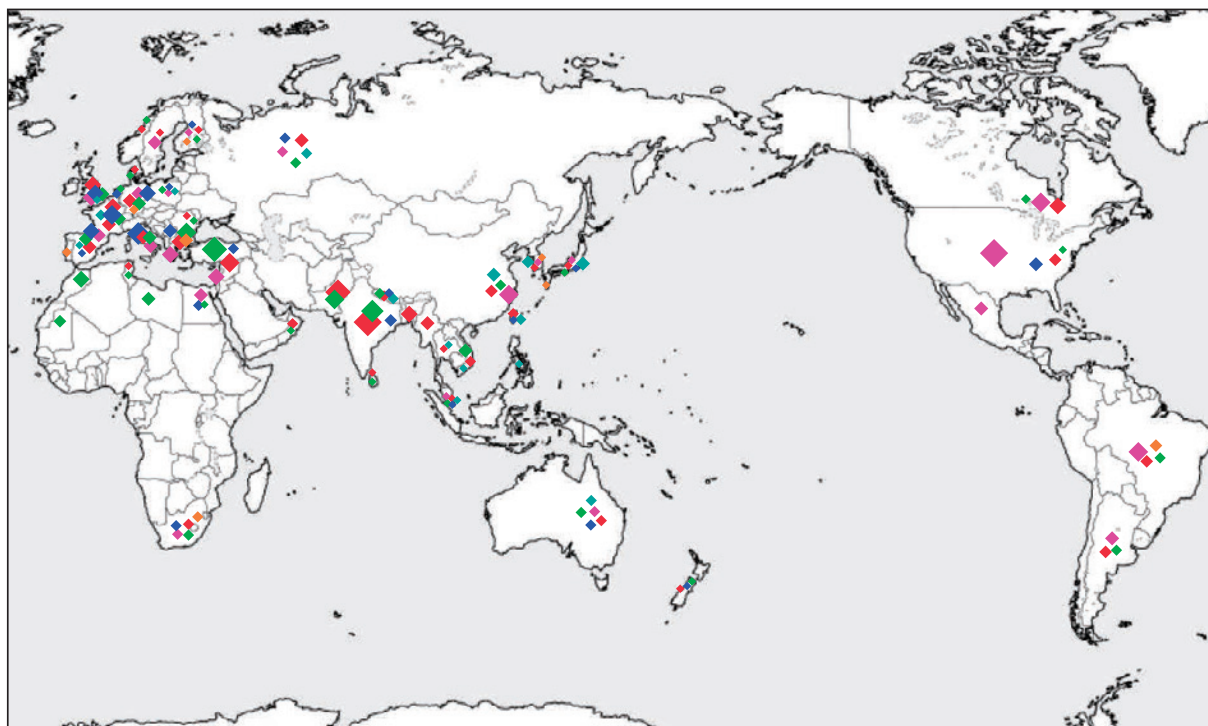


Fig. 3. Global distribution of carbapenemases found in CRE/CPEs.

◆ NDM, ◆ VIM, ◆ IMP, ◆ KPC, ◆ OXA-48 (including OXA-181), ◆ GES (◆ The size represents the rough numbers of reported cases by the end of Nov. 2014.)

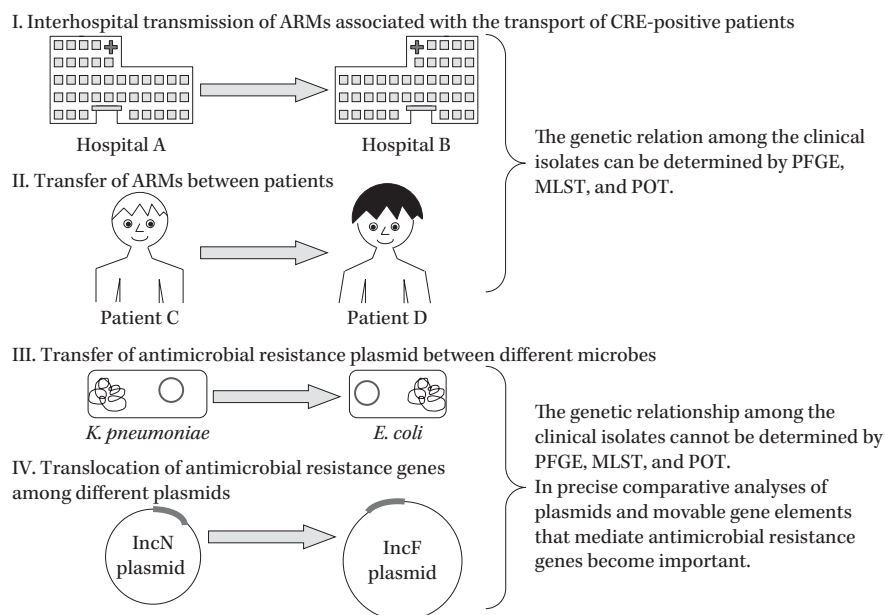


Fig. 4. Transmission modes of antimicrobial resistant microbes (ARMs) and their genetic determinants at different 4 levels.

薬の使用制限などを含む総合的対策の強化の必要性について各国政府に勧告を発している。そのような状況のなかで、英国のキャメロン首相も、2014年7月に、多剤耐性菌の出現と蔓延により人類は「medical dark age (医療の暗黒時代) に逆戻りしつつある。」との危機的認識を発

表し、総合的な対策の強化を宣言している。さらに2014年9月には、米国のオバマ大統領は、多剤耐性菌に対する対策のいっそうの強化を促すための大統領令を発している²³⁾。このように、海外では多剤耐性菌の問題が重要な政治課題となりつつあり、以下にその背景や理由を解説

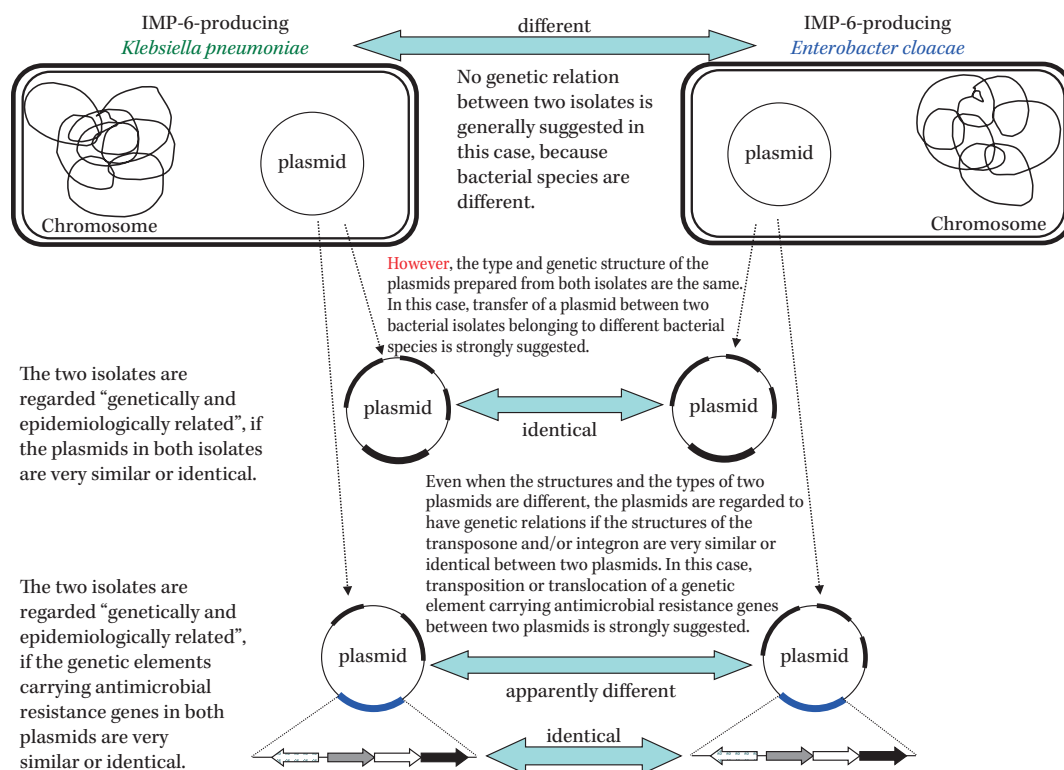


Fig. 5. Points of genetic analyses and interpretation of findings when multiple bacterial species harboring a carbapenemase gene were isolated in the same period.

する。

1) CRE/CPEによる感染症は易感染患者でなくても問題となる

これまで問題視されてきた、多剤耐性緑膿菌(MDRP)や多剤耐性アシネトバクター(MDRA)による感染症は、主に医療環境で悪性疾患の末期や術後患者、臓器移植患者等の好中球機能などの低下した易感染患者で脅威となってきたが、市中で健康な生活をおくっている一般健常者にとってはほぼ無害な耐性菌であった。しかし、CRE/CPEは肺炎桿菌や大腸菌といった菌種であり、一定の細菌感染防御能力を保持している患者や健常者でも、しばしば膀胱炎や腎盂腎炎などの原因となったり、ウイルス感染症に続発あるいは合併する細菌性肺炎の原因となる場合がある。特にUPECと呼ばれる尿路の上皮細胞に定着しやすい大腸菌がCRE化した場合は、尿路感染症が難治化することも予想される。また、インド等では、NDM-1産生大腸菌による新生児や乳児の敗血症や髄膜炎も報告されている²⁴⁾。したがって、それらの点から見て、MDRPやMDRAなどの多剤耐性菌よりCRE/CPEは健常者にとってより危険な耐性菌とみなされている。

2) CRE/CPEによる感染症に有効な抗菌薬はきわめて限定的

CRE/CPEはカルバペネム系に耐性を示すのみならず、アミノ配糖体系やフルオロキノロン系にも同時に広

範な耐性を獲得している株が多く、既存の抗菌薬のなかには有効性が期待できるものがほとんどないという場合が多い。肺炎桿菌や大腸菌のCRE/CPEにはコリスチンが抗菌活性を示す場合も多い。しかし、同じ腸内細菌科に属するセラチア・マルセスセンスは、ほぼ全株がコリスチンに生来耐性を獲得しており、また、エンテロバクター属やプロテウス属にもコリスチン耐性株が存在する。したがって、これらの菌種がCRE化した場合は、有効な抗菌薬がまったくないという憂うべき事態に直面することになる。

3) CRE/CPEによる bacteremia では最大で半数が死亡

米国や欧州からの報告では、KPC産生株やOXA-48産生株等のCRE/CPEによる感染症で、敗血症(bacteremia)を発症した場合、死亡率が上昇し、最大で半数の患者が死亡すると報告されている^{25, 26)}。特に肺炎桿菌では莢膜型がK2やK1の株は、好中球による貪食殺菌に抵抗する。また、大腸菌ではK1型の莢膜株は、体内に普遍的に存在するシアル酸のポリマーからなる莢膜をもつことから、同様に、好中球に異物として認識されにくく殺菌されにくいという特長を示す。そのため、それらの莢膜型の株がCRE/CPE化した場合、患者予後がきわめて悪化することが予想される。肺炎桿菌のK2型莢膜株は、MLST解析ではST14やST65と判定される場合が多いが、欧米では肺炎桿菌でST14型のCRE/CPEも少な

らず分離されており、それらの今後の動向を注視する必要がある。

しかし、幸いなことに、現時点では EHEC (腸管出血性大腸菌)などの病原性の強い大腸菌やサルモネラ属菌、赤痢菌、エルシニア属菌などの CRE/CPE はまれである。ただし、万一そのような菌種が将来 CRE/CPE 化した場合には、公衆衛生上も非常に危険な事態が発生することになる。

4. 感染制御における問題点

感染制御の基本は、MRSA や VRE などに対するものと同じであるが、CRE/CPE の感染制御の際に留意すべき点について、以下に解説する。

1) MRSA と異なり PFGE の結果が参考にならない場合がある

薬剤耐性遺伝子が染色体上に存在する MRSA の場合は、耐性遺伝子が他の菌株に伝達することは想定する必要がなく、PFGE 解析により、分離菌株間の遺伝的関連性をかなり正確に判定することができる。しかし、前述したように、CRE/CPE として問題となっている腸内細菌科の菌種では、カルバペネマーゼの遺伝子を担う伝達性のプラスミドが、患者の腸内や患部で他の菌株や他の菌種にも伝達することで、遺伝的に異なる同種の菌株や異種の菌株が CRE/CPE 化される。その結果、アウトブレイクの際にさまざまな菌株や菌種が分離されることになる。そのため、CRE/CPE のアウトブレイク時の解析においては、広い範囲の菌種について監視が必要となり、しかも、感染源や感染経路等を特定し対策を講じるうえで、PFGE による解析だけでは足りず、分離株が保有するプラスミドの詳しい比較解析も必要となってくる (Fig. 5)。

2) CRE/CPE を保菌していても無症状→発見が遅れる→対策が遅れる

CRE/CPE のもとになる菌種は肺炎桿菌や大腸菌などの腸管常在性の菌種であるため、たとえ CRE/CPE を腸管内に保菌していても、そのみでは、下痢や腹痛などの症状はまったく出現しない。したがって、CRE/CPE の保菌者は、意識的に便や尿、痰などの検査と薬剤感受性検査を実施しないと発見するのが困難である。しかし、CRE/CPE の保菌者は、無症状のうちに感染源となって周囲の患者へ CRE/CPE を広げる可能性があり、無症状の CRE/CPE 保菌者の「発見の遅れ」が即「対策の遅れ」に繋がる。現時点では、IMP 産生株以外の CRE/CPE は、多くは海外からの持ち込み事例のため、患者を診察したり入院させる場合は、直近の数カ月間の海外渡航歴を詳しく聞き、CRE/CPE の蔓延地域から戻って来た患者を入院させる場合は、入院時に CRE/CPE の保菌検査を実施し、可能であれば、検査結果が出るまでは、CRE/CPE の保菌者と見なして、個室管理を含む接触予防策を励行することが望ましい。

3) 便などの保菌検査の限界と解釈上の注意点

日を変えて複数回、便等の検体の検査を行い「陰性」と判断された場合は、CRE/CPE が消滅したと通常は考える。しかし、いずれの検査にも、「感度」や「検出限界」という問題があり、複数回の検体検査で「陰性」と出ても、検体内や腸管内から CRE/CPE が「完全に消滅した」と断定はできない場合もありうる。つまり、CRE/CPE の元になる肺炎桿菌や大腸菌などの菌種はもともと腸内や上気道、尿路などに定着しやすい菌種であり、通常の検査で「陰性化」しても便などの検体中に極微量残存している状況も想定される。ただし、そのような「検出限界以下」の状態では、CRE/CPE の保菌者が感染源になるリスクはかなり低下すると思われる。しかし、通常の検査で「陰性」となった場合も、CRE/CPE の保菌者が以前確認された患者に対しては、CRE/CPE が混入していると考えられる喀痰や膿、尿、便などの扱い時、特に排便介助やおむつ交換の際には、手指衛生および接触予防策による基本的な「伝播防止対策」の励行が重要となる。

なお、CRE/CPE がいったん「陰性」化した後も、再度抗菌薬の投与を開始した場合は、その再顕在化の可能性もあり、それを確認するため、CRE/CPE が含まれていないような便などの検体の検査を適宜実施する必要がある。

4) CRE/CPE は、ヒトの腸管に定着しやすい→保菌者対策が重要

CRE/CPE の保菌者に対する感染制御を実施する場合、CRE/CPE がどの程度の期間、患者の腸内に定着するかが問題となる。海外からの報告では、少なくとも数週間、長くて数カ月間 CRE/CPE を腸管内に保菌していたという事例もある。そこで CRE/CPE の保菌者を発見した場合は、患者周辺の医療環境の汚染や近隣の患者への CRE/CPE の伝播を防止するため、長期保菌を前提にした拡散防止、伝播防止のための保菌者対策が重要となる。

II. CRE/CPE の問題を克服するための重要な課題

医療先進国のみならず途上国を含め世界各地で CRE/CPE や各種の多剤耐性菌の医療環境での急激な蔓延と患者の予後の悪化という深刻な事態に直面し WHO は、畜産現場における抗菌薬の使用規制も含め、総合的な対策の強化を各国政府に呼びかけている²⁷⁾。また、英国や米国政府は多剤耐性菌問題を克服するため、包括的な国家戦略を推進しつつある。薬剤耐性菌の問題には、医療環境のみならず、畜水産環境での抗菌薬の使用も大きく影響しているが、医療サイドで重要と考えられ、わが国でも強化すべき項目や課題を以下に列挙し、Fig. 6 に大学、学会、行政で分担しつつ連携して達成すべき課題を示す。

1. 医療現場における感染症対策、多剤耐性菌対策の重要性の再確認

医療環境には、さまざまな基礎疾患を有する易感染患者が多数収容されているため、一定の頻度で不可抗力的な感染症が発生することは避けられず、入院患者におけ

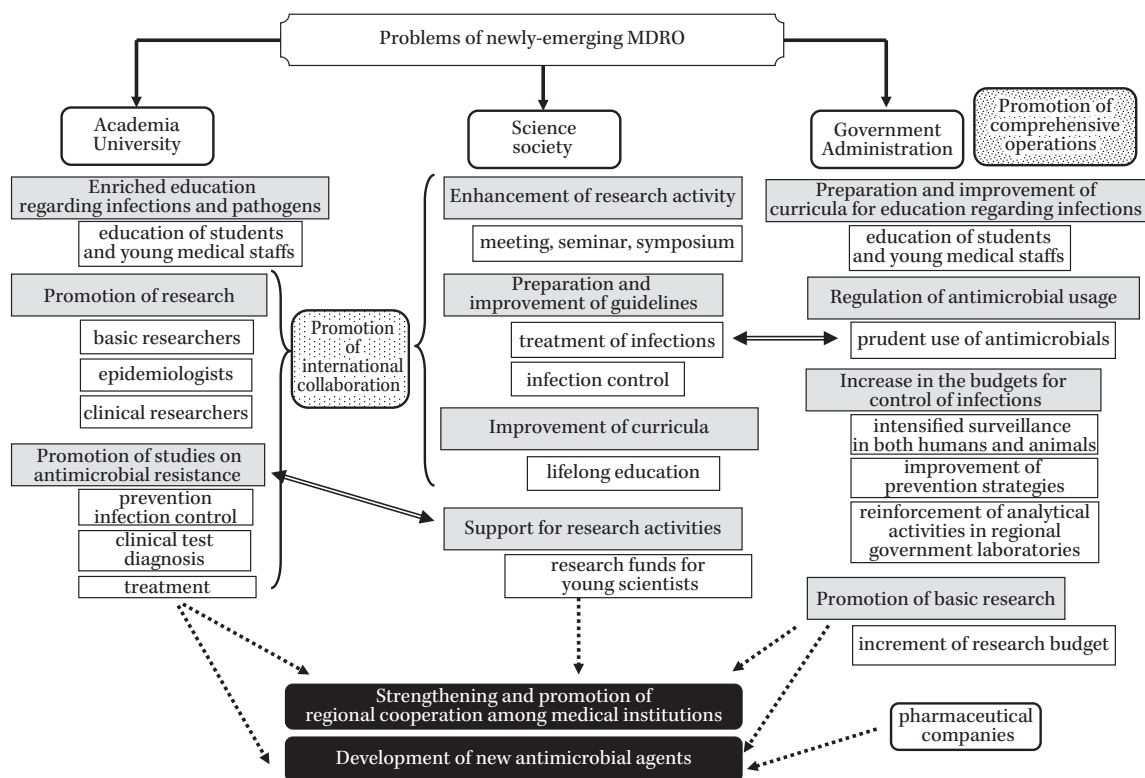


Fig. 6. Comprehensive measures and operations to cope with MDR organisms.

る感染症の発生を完全に防止することを期待することは現実的ではない。しかし、現在、国内外で問題となっている各種の新型の薬剤耐性菌による感染症の少なくない部分は、そのような不可抗力的な感染症ではなく、必要な予防策を講じることである程度避けることができる感染症と考えられる。つまり、回避可能な感染症を防止することは、医療の安全性の根底にかかわる重要な問題であるという点について医療従事者が再認識することが重要である。

2. 感染制御における地域連携の強化と地域リファレンスセンターの整備

CRE/CPE や多剤耐性アシネトバクターなどの新型多剤耐性菌に対する感染制御については不慣れた医療機関も多い。またそれらの新型耐性菌については、薬剤耐性機構が複雑であり、中小規模の医療機関などの細菌検査室における日常的な検査業務のなかで識別することは困難である。そこで、診療圏が重なったり患者の行き来のある医療機関相互で、新型薬剤耐性菌に関する情報や対策のノウハウを共有し、地域で連携しつつ感染制御を実施することが重要かつ効果的と考えられる。さらに、大学付属病院や基幹医療機関の検査室や微生物学教室などで、薬剤耐性遺伝子の解析などの詳しい検査を支援する体制を地域ごとに充実することも重要である。厚生省は、平成24年度より、院内感染対策における地域連携を促進するために、「感染防止対策加算」を設けているが、その

ような経費を活用し、感染制御に関する地域連携を強化することが必要となっている。

3. 各種の多剤耐性菌やそれらによる感染症のサーベイランス（監視）体制の強化

厚生労働省が平成12年より開始した「院内感染対策サーベイランス（JANIS）事業」は、2014年には国内で1,600以上の医療機関が参加する世界的にもまれなサーベイランスへと発展し、参加医療機関では、自施設と全国平均のデータを比較すること等を通じて、日々の感染制御に活用されている。また、JANIS以外にも環境感染学会のJHAISや「三学会合同サーベイランス」なども実施されており、それらのサーベイランスの内容をいっそう充実させ、感染制御の向上に役立てることが重要となっている。2013年3月にGサイエンスアカデミーが発表した、Statement²⁸⁾やWHOの勧告のなかでも、サーベイランスの重要性が指摘されている。

4. 学部教育、卒後教育、生涯教育における感染制御、感染症治療の教育内容の充実

感染症や薬剤耐性菌を取り巻く状況は刻々と変化しており、したがって薬剤耐性菌による感染症の診断や予防、治療に関することも、数年も経てば大きく変化するというのが実態である。そこで、抗菌薬の適正使用も含め、そのような急速な状況変化に対応し即応できる人材を学部教育から生涯教育を通じて一貫して育成する教育体制やカリキュラムの構築が重要となっている。

5. 感染制御, 感染症治療の専門家の育成

感染制御の具体的な方法は, 数年を待たず大きく変化し続けており, また, 多剤耐性菌による感染症の治療の方法も変化しつつある。そこでそれらの変化に対応可能な人材や専門家の育成が, 感染症関連の各学会などの活動として重要となっている。

6. 基礎細菌学, 臨床微生物学の研究者の育成

感染制御や感染症治療の進歩を支える基礎細菌学や臨床微生物学等の研究者・専門家の育成の促進が, 感染症関連の各学会の役割として大きく期待されている。

7. 新規抗菌薬の開発の促進

CRE/CPE による感染症に有効性が期待できる抗菌薬はきわめて限られている。このような状況のなかで, CRE/CPE を増加, 拡散させないための抗菌薬の適正使用は当然であるが, CRE/CPE に有効な新しい抗菌薬の開発が急務となっており, 海外では国策として新規抗菌薬の開発と実用化のためのプロジェクトが動き始めている。わが国でも, 1960 年代より各種の抗菌薬の開発で世界をリードしてきた実績をふまえ, 再度, 新型多剤耐性菌による感染症の治療に有効な新規抗菌薬の開発を, 国家戦略として推進する必要がある。

III. おわりに

CRE/CPE のみならず, 多剤耐性アシネトバクターなど, 近年の多種多様な新型多剤耐性菌の地球規模での蔓延は, 人類を抗菌薬のなかった時代 (medical dark age) に引き戻すことになることとキャメロン英国首相は警告を発している。ペニシリンの工業的大量生産の開始からわずか半世紀足らずで, 人類は, 細菌感染症に対し無防備という深刻な事態に直面しつつある。この危機や困難を乗り切り将来に展望を抱くことができるよう, 多剤耐性菌問題に対し, 包括的な対策を国家戦略としてもち, 国際的にも共同しつつ, 大学, 学会, 行政が連携し推進することが不可欠となっている。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文 献

- 1) Yang Y J, Wu P J, Livermore D M: Biochemical characterization of a β -lactamase that hydrolyzes penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 755-8
- 2) Naas T, Nordmann P: Analysis of a carbapenem-hydrolyzing class A β -lactamase from *Enterobacter cloacae* and of its LysR-type regulatory protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 7693-7
- 3) Yigit H, Queenan A M, Anderson G J, Domenech-Sanchez A, Biddle J W, Steward C D, et al: Novel carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1151-61
- 4) Smith Moland E, Hanson N D, Herrera V L, Black J A, Lockhart T J, Hossain A, et al: Plasmid-mediated, carbapenem-hydrolyzing β -lactamase, KPC-2, in

Klebsiella pneumoniae isolates. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 711-4

- 5) Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P: Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 15-22
- 6) Castanheira M, Deshpande L M, Mathai D, Bell J M, Jones R N, Mendes R E: Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing *Enterobacteriaceae* in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006-2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1274-8
- 7) 海外より来日した患者から検出された NDM-1 メタロ- β -ラクタマーゼと OXA-181 カルバペネマーゼ等を同時に産生する広範囲抗菌薬耐性肺炎桿菌 (IASR Vol. 34 p. 237-238 : 2013 年 8 月号) : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/dr-b-m/dr-b-iasrd/3798-kj4022.html>
- 8) Wachino J, Doi Y, Yamane K, Shibata N, Yagi T, Kubota T, et al: Molecular characterization of a cephalosporin-hydrolyzing and inhibitor-resistant class A β -lactamase, GES-4, possessing a single G170S substitution in the Ω -loop. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2905-10
- 9) Vourli S, Giakkoupi P, Miriagou V, Tzelepi E, Vatsopoulos A C, Tzouveleki L S: Novel GES/IBC extended-spectrum β -lactamase variants with carbapenemase activity in clinical enterobacteria. *FEMS Microbiol Lett* 2004; 234: 209-13
- 10) Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, et al: Molecular characterization of an enterobacterial metallo β -lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 71-8
- 11) Yano H, Kuga A, Okamoto R, Kitasato H, Kobayashi T, Inoue M: Plasmid-encoded metallo- β -lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1343-8
- 12) Shigemoto N, Kuwahara R, Kayama S, Shimizu W, Onodera M, Yokozaki M, et al: Emergence in Japan of an imipenem-susceptible, meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carrying *bla*_{IMP-6}. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 72: 109-12
- 13) 吉川耕平, 長川隼也, 園田美代子, 嶋谷泰明, 竹田真未, 木下幸保: 糞便中における ESBL と MBL 産生腸内細菌科細菌の検出状況。日臨微生物誌 2014; 24: 9-16 <http://www.jscm.org/journal/full/02401/024010009.pdf>
- 14) 大阪市内大規模病院におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の長期間にわたる院内伝播 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/dr-b-m/dr-b-iasrs/5213-pr4182.html>
- 15) Lauretti L, Riccio M L, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, et al: Cloning and characterization of *bla*_{VIM}, a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1584-90

- 16) Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo J D, et al: Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo- β -lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 891-7
- 17) Yum J H, Yong D, Lee K, Kim H S, Chong Y: A new integron carrying VIM-2 metallo- β -lactamase gene cassette in a *Serratia marcescens* isolate. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 42: 217-9
- 18) Yan J J, Ko W C, Chuang C L, Wu J J: Metallo- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolates in a university hospital in Taiwan: prevalence of IMP-8 in *Enterobacter cloacae* and first identification of VIM-2 in *Citrobacter freundii*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 503-11
- 19) Scoulica E V, Neonakis I K, Gikas A I, Tselentis Y J: Spread of *bla*_{VIM-1}-producing *E. coli* in a university hospital in Greece. Genetic analysis of the integron carrying the *bla*_{VIM-1} metallo- β -lactamase gene. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 48: 167-72
- 20) Ikonomidis A, Tokatlidou D, Kristo I, Sofianou D, Tsakris A, Mantzana P, et al: Outbreaks in distinct regions due to a single *Klebsiella pneumoniae* clone carrying a *bla*_{VIM-1} metallo- β -lactamase gene. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5344-7
- 21) Kumarasamy K K, Toleman M A, Walsh T R, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 597-602
- 22) Wachino J, Yoshida H, Yamane K, Suzuki S, Matsui M, Yamagishi T, et al: SMB-1, a novel subclass B3 metallo- β -lactamase, associated with ISCR1 and a class I integron, from a carbapenem-resistant *Serratia marcescens* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5143-9
- 23) Executive Order—Combating Antibiotic-Resistant Bacteria
<http://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/executive-order-combating-antibiotic-resistant-bacteria>
- 24) Datta S, Roy S, Chatterjee S, Saha A, Sen B, Pal T, et al: A five-year experience of carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae* causing neonatal septicaemia: predominance of NDM-1. *PLoS One* 2014; 9: e112101
- 25) Clancy C J, Chen L, Shields R K, Zhao Y, Cheng S, Chavda K D, et al: Epidemiology and molecular characterization of bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in transplant recipients. *Am J Transplant* 2013; 13: 2619-33
- 26) Orsi G B, Giuliano S, Franchi C, Ciorba V, Protano C, Giordano A, et al: Changed epidemiology of ICU acquired bloodstream infections over 12 years in an Italian teaching hospital. *Minerva Anestesiol* 2014 Nov 20 [Epub ahead of print]
- 27) WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en/>
- 28) Drug Resistance in Infectious Agents - A Global Threat to Humanity
<http://www.scj.go.jp/ja/int/g8/index.html>

Global spread of multidrug-resistant microbes including CRE and clinical alerts

Yoshichika Arakawa*

*Department of Bacteriology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, Aichi, Japan

After the emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the 1960s, vancomycin-resistant enterococci (VRE) and ESBL (extended-spectrum β -lactamase)-producing Gram-negative bacteria emerged in 1980s. In the 1990s, multidrug-resistant (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB) and MDR *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) have also become a new clinical concern. In the 2000s, bacterial species belonging to the family *Enterobacteriaceae* that have acquired consistent resistance to various antimicrobials including carbapenems have also emerged and spread worldwide, together with rapid dissemination of MDR *Acinetobacter* species, particularly *A. baumannii*, in the clinical institutions outside Japan. Only a few antimicrobial agents are effective for infections caused by those MDR microbes and the prognoses of patients infected with those MDR microbes are often very serious. In the EU and the US, therefore, the antimicrobial resistance issues have come to be regarded as one of the political problems and comprehensive operations have been started to cope with the clinical difficulties caused by multidrug-resistant pathogenic microbes.