

長期にわたりカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌が分離された事例

森 伸 晃[†]第71回国立病院総合医学会
(2017年11月10日 於 高松)

IRYO Vol. 73 No. 7 (367-370) 2019

要旨

カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) は、カルバペネマーゼをコードする遺伝子がプラスミド上に存在し、菌種や菌株を超えて伝達される可能性があり、医療施設内や環境内に伝播し問題となる。国立病院機構東京医療センターでは同一病棟内で長期にわたりCPEが分離された事例を経験した。1週間の間に尿や喀痰からカルバペネマーゼの一種であるメタロβラクタマーゼを産生する肺炎桿菌を3名の患者より分離した。感染対策や環境整備の徹底を行い、患者個室隔離やスタッフコホーティング、同病棟への転出入制限を行った。また同病棟に入院していた患者のスクリーニング便検査を行い、医療安全感染担当看護師を配置した。スクリーニング検査は全員陰性であり、スタッフコホーティングが可能な範囲で患者数制限を継続した。その後新規分離を認めなかったため、病棟転出入制限を解除したが、その1週間後同病棟入院患者の便スクリーニング検査を行ったところ新規2名からCPEが分離された。その後も定期的な便スクリーニング検査にてCPEが分離された。入院時スクリーニング検査や分子疫学的調査は行ってないため、それらが同一株によるものかどうかは判断できなかった。その後保健所への報告を行い、病棟や感染対策チーム内で繰り返しカンファレンスを行い、感染対策を継続した結果、約7カ月後終息し得た。今回は過去の報告を参考に感染対策を行っていたが、終息までに長期間要した。CPEによる水平伝播防止対策は、日頃からの感染対策に関する教育が重要であり、アウトブレイク時には疫学調査を行い、院内伝播防止に努める必要がある。またコストやマンパワーが限られる一般医療機関においては、施設毎に持続可能な対策が何かということを考えていく必要がある。

キーワード カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌, 疫学調査, 感染対策

背景

カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) は、現在世界各国で問題となっている耐性菌である。CPEは、カルバペネム系抗菌薬だけでなく他の多くの抗菌薬に耐性であり、CPEによる感染症は予後が悪い¹⁾²⁾。またカルバペネマーゼをコードする遺伝

子はプラスミド上に存在するため、菌種や菌株を超えて伝達される可能性がある。そのため医療施設内や環境内で伝播、拡散しうるため感染管理対策も重要である。

わが国では2014年9月19日からカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症が5類感染症となり、全数報告の対象となっている。CREにはカルバペ

国立病院機構東京医療センター 総合内科 †医師

著者連絡先：森 伸晃 国立病院機構東京医療センター 総合内科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

e-mail : nobuaki.m@icloud.com

(2018年5月14日受付, 2019年2月8日受理)

Outbreak of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a Tertiary Hospital

Nobuaki Mori, NHO Tokyo Medical Center

(Received May 14, 2018, Accepted Feb.8, 2019)

Key Words : carbapenemase producing enterobacteriaceae, epidemiological survey, infection control

ネマーゼを産生するものとしなないものが含まれており、2016年1年間のCREの報告数は1,581例であるが、そのうちCPEがどれくらい含まれているかについては不明である。2017年11月2日感染症関連四学会から報告された“カルバペネム耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題”では、CPEを対象とするサーベイランスおよび感染対策を実施することを推奨している。しかしながら具体的にどのような感染対策を行うかについては定まっていない。

国立病院機構東京医療センター（当院）では同一病棟内で長期にわたりCPEが分離された事例を経験した。この経験を踏まえてその対策の難しさや日頃からの教育の重要性について報告する。

施設規模

当院は、東京都目黒区にある780床の急性期病院であり、診療科34科を要する地域の中核病院である。そのため近隣医療機関からの紹介を受け、さまざまな背景疾患をもった重症度の高い患者が多いという特徴をもつ。当院は、医療安全管理部内に、各職種で構成された感染対策チーム（Infection Control Team: ICT）があり、感染防止対策加算1を取得している。構成メンバーは、インフェクションコントロールドクターの資格をもった医師5名、感染管理認定看護師3名、薬剤師3名、検査室4名、事務3名、医療安全感染担当看護師8名である（2017年11月現在）。医療安全感染担当看護師とは、通常は各病棟で看護師として勤務するが、週に一回感染管理認定看護師と一緒に感染管理に関する活動を行い、アウトブレイクなどの有事の際には当該病棟にて、スタッフとして勤務に入り感染対策の指導を行う役割を担っている。

症例定義

20××年9月から20××+1年3月までに東京医療センター外科病棟にて各種培養検査より分離したCPEを対象とした。CPEは、薬剤感受性試験（Microscan Walkaway）にてメロペネムの最小発育阻止濃度が2 μg/ml以上かつMBL SMAEiken（栄研化学）にて陽性となったものとした。

事例報告

20××年9月のある一週間の間に、外科病棟より3例のCPEを分離した（*Klebsiella pneumoniae*；尿1検体、喀痰2検体）。アウトブレイクと判定し、疫学調査を行ったところ、いずれの患者も長期入院（12-295日）しており、ほぼ全介助が必要な日常生活動作であった。また主治医や担当看護チーム、リハビリ担当者が重複していた。病棟ラウンドを行ったところ、病室や処置室において清潔や不潔の区別が徹底されておらず、医療従事者の標準予防策が不十分であったため、医療従事者が媒介者となっている可能性がある判断した。そのためICTは当該病棟のスタッフに感染防止対策の確認と指導を行った。また院内感染対策会議を開き、全職員への周知ならびに各部門への協力依頼を行った。さらに当該病棟での伝播状況を確認するためにCPEの便スクリーニング検査（33名）を行った。感染対策として、該当患者の個室隔離と接触予防策、スタッフコホーティング、当該病棟への新規入院や転出入制限、そして当該病棟患者の検査は最後に行うこと、リハビリテーションは可能な限り病棟内で行うこと、さらに医療安全感染担当看護師を配置することとした。その後、便スクリーニング検査の結果、全員陰性であったためスタッフコホーティングが可能な範囲で入院患者数制限解除を行った。ICTラウンドにて当該病棟での感染対策が維持できていると判断したため、制限解除を行い、最終確認目的に当該病棟入院患者43名の便スクリーニング検査を行うこととした。しかしながらその検査にて2名の便からCPEを分離した。この2名は入院制限解除後に新規入院した患者であるが、入院時にスクリーニング検査を行っていなかったため入院前から保菌していたのか院内で獲得したのかの判断はできなかった。感染対策の見直しに加えて、環境培養の実施（スタッフステーション内、手洗いシンク、トイレ、汚物処理室のシンクなど）、保健所への報告相談を行った。環境培養からCPEは分離されなかったが、その後施行した病棟入院患者の便スクリーニングでは35名中1名からCPE（*Enterobacter cloacae*）を分離し、さらに1カ月後に行った4回目の便スクリーニング検査にもCPEを分離した。ICT内でミーティングを繰り返し、当該病棟や診療科のカンファレンスには院長やICTも参加した。さらに疫学調査の見直し（手術室や内視鏡検査室まで範囲を拡大）に加え、委託

表1 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の水平伝搬防止策

著者	年	入院時のAS	特定病棟のAS	入院患者の隔離	接触歴調査	アウトブレイク終息までのAS	患者コホーティング	患者隔離	看護師コホーティング	スタッフの専従化	接触予防策	手指衛生	カルテ上での明示化
Borer	2011	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●
Chitinis	2012	●	●			●	●		●	●	●	●	
Ciobotaro	2011	●	●			●	●	●		●	●	●	●
Cohen	2011		●			●	●	●	●	●	●	●	●
Poulou	2012						●	●	●	●	●	●	●
Schwaber	2014						●	●	●	●	●	●	●

AS: アクティブサーベイランス

表2 当院で行ったCPE対策

標準予防策、接触予防策の徹底
患者コホーティング
スタッフコホーティング
当該病棟への入院制限
病棟、手術室の環境整備
定期的な当該病棟入院患者の便スクリーニング検査
リハビリテーションや検査への時間制限
病院幹部を交えた当該病棟や当該診療科での会議
保健所への報告や相談
アウトブレイク経験施設への相談

清掃員の教育、CPEのアウトブレイクを経験した施設への相談や情報収集を行った。入院時のスクリーニング検査については、過去の国内アウトブレイク報告事例は院内伝播事例であったことや、微生物検査室のマンパワーや費用の面から現実的ではないと判断し施行しなかった。その後定期的な便スクリーニング検査では1名程度は陽性となるものの、血液や尿、痰などの一般検体からCPEは分離されなかった。さらにCPE保菌患者がすべて退院し、その後2カ月間新規のCPE分離はなかったためアウトブレイク終息宣言を行った。最終的に、当該病棟から分離した症例は計10例であり、うち6例は便スクリーニングからの分離であった(表1)。

考 察

今回われわれは7カ月間と長期にわたり一病棟からCPEが分離された事例を経験した。CPEは計10名(便6名、尿2名、喀痰2名)から分離し、菌種は、

K. pneumoniae 6株、*E. cloacae* 3株、*Pantoea agglomerans* 1株であった。便スクリーニングはのべ225名に行い、環境培養は計30箇所を行った。

CPEに対する感染対策の基本は、接触予防策であるがアウトブレイクがおきた際にはその菌の性質からさまざまな対応が必要である。アメリカ国立衛生研究所クリニカルセンターのICUでおきたアウトブレイクでは、接触感染対策、患者や医療従事者のコホーティングに加えて、ICU入室時と週2回の肛門周囲・咽頭・鼠径部の培養スクリーニング検査、クロロヘキシジンによる清掃、適切な感染対策や清掃ができてきているかのモニタリング、質量分析計やPCR(分子検査)などを用いた迅速なCPEの検出や同定、分離菌の全ゲノム解析などを行っている³⁾。また欧州疾病予防管理センターによるCPEの水平伝播予防に関するシステムティックレビュー⁴⁾によると、多くの報告で手指衛生や接触予防策はほぼ行われているのに対して、消毒薬入浴や病棟閉鎖、病院閉鎖は実施されていなかった(表1)。また一方で、接触感染対策を徹底することにより患者ケアの質が低下するという報告がある⁵⁾。この報告によると、徹底的な接触感染対策を行うことによりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌やバンコマイシン耐性腸球菌などの耐性菌の新規獲得に優位差はみられないが、医療従事者の入室回数が減少する(4.28 vs 5.24)ことが指摘されている。今回当院で行った対策を表2に示す。過去の報告をもとに実施事項を決定したが、入院時スクリーニング検査や菌の迅速同定ならびに疫学に関する遺伝子検査は、マンパワーや費用の面から行わなかった。そのため期間中に分離された菌が、同一のものかどうかは判定できなかった。今回計225検体の便のスクリーニング検査を行ったが、CPEのスクリーニング培地にて陽性であった場合、確定ま

で5日を要し費用は陰性の場合の約9倍必要となる。最終的に便スクリーニング検査の費用は約40万円であった。これに加えて入院時スクリーニング検査や遺伝子検査などを導入するとさらに費用は増すこととなる。これらの検査を行うことが感染対策にどれくらい有効なのかについて費用対効果を含めた検討が今後必要である。

今回7カ月という長期にわたりさまざまな取り組みを行ったにもかかわらず、目に見えた効果があらわれてこないと現場のスタッフはモチベーションが低下し、疲弊していく傾向にあった。現場とのこまめにコミュニケーションをとることが必要な一方で、感染対策の重要性を平時より意識できるような日々の教育や指導が重要であると改めて感じた。

CPE分離患者の過去3カ月以内の抗菌薬曝露はオッズ比7.1 (95%CI1.9-25) と報告されており⁶⁾、長期的な視点では抗菌薬適正使用についても考慮する必要がある。2016年に厚生労働省は抗菌薬適正使用アクションプランを呈示し、2020年を目処に具体的な数値目標をかかげている。当院でも2017年4月より医師と薬剤師を中心に構成した抗菌薬適正使用支援チーム (AST) を結成し、活動を開始した。各施設でもAST活動がはじまり、このような活動が将来的なCPEを含めた耐性菌の減少につながることを期待したい。

結 論

CPEによる水平伝播防止対策は、日頃からの感染対策に関する教育が重要であり、アウトブレイク時には疫学調査を行い、院内伝播防止に努める必要がある。またコストやマンパワーに限られる一般医療機関においては、施設毎に持続可能な対策が何かということを考えていく必要がある。

〈本論文は第71回国立病院総合医学会シンポジウム「アウトブレイク事例から学ぶ感染対策」において「長期にわたりカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌が分離された事例」として発表した内容に加筆したものである。〉

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Tamma PD, Goodman KE, Harris AD et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant enterobacteriaceae bacteremia. *Clin Infect Dis* 2017 ; **64** : 257-64.
- 2) Satlin MJ, Chen L, Patel G et al. Multicenter clinical and molecular epidemiological analysis of bacteremia due to carbapenem-resistant enterobacteriaceae (CRE) in the CRE Epicenter of the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2017 ; **61** (4) : e02349-16-3.
- 3) Palmore TN, Henderson DK. Managing transmission of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in healthcare settings: a view from the trenches. *Clin Infect Dis* 2013 ; **57** : 1593-9.
- 4) European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients. Stockholm : ECDC ; 2014.
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/CPE-systematic-review-effectiveness-infection-control-measures-to-prevent-transmission-2014.pdf>
- 5) Harris AD, Pineles L, Belton B et al. Universal glove and gown use and acquisition of antibiotic-resistant bacteria in the ICU: a randomized trial. *JAMA* 2013 ; **310** : 1571-80.
- 6) Marchaim D, Chopra T, Bhargava A et al. Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012 ; **33** : 817-30.