JHospitalist Network

Clinical Question　2020年10月5日

カルバペネム耐性腸内細菌科

施設名　愛仁会高槻病院　総合内科
作成者：元山 貴仁
監修：濵田 治

分野　：感染症
テーマ　：診断治療

Clinical Questionが生じた症例

複数回の誤嚥性肺炎・UTI治療歴があり、過去に喀痰培養からカルバペネム耐性腸内細菌科(CRE)の検出歴がある患者が発熱を主訴に来院し誤嚥性肺炎・UTIの診断で入院した

CRE：Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*

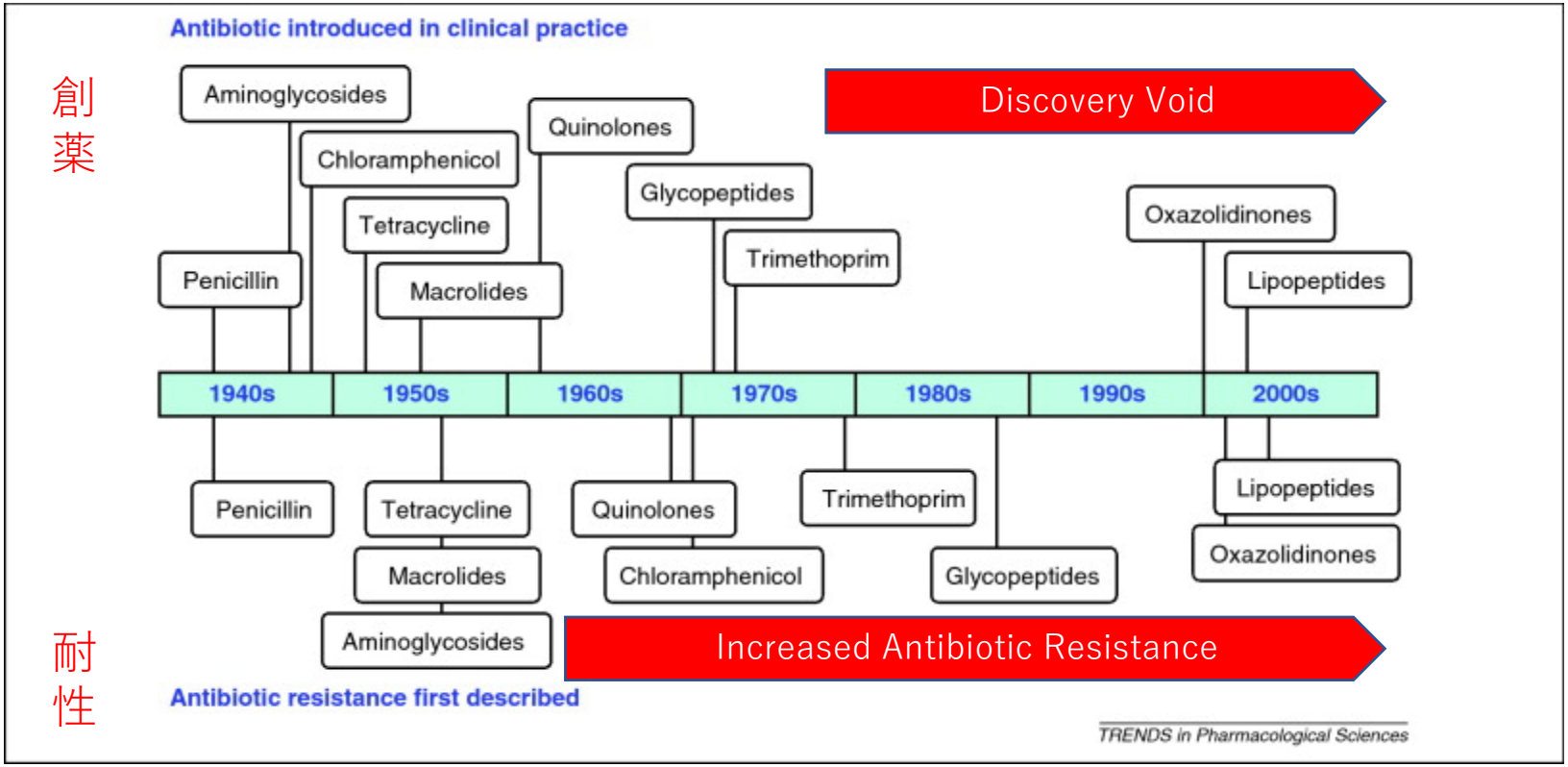
Clinical Question:
CREとは何でどう介入したらよいだろうか？

抗菌薬の歴史

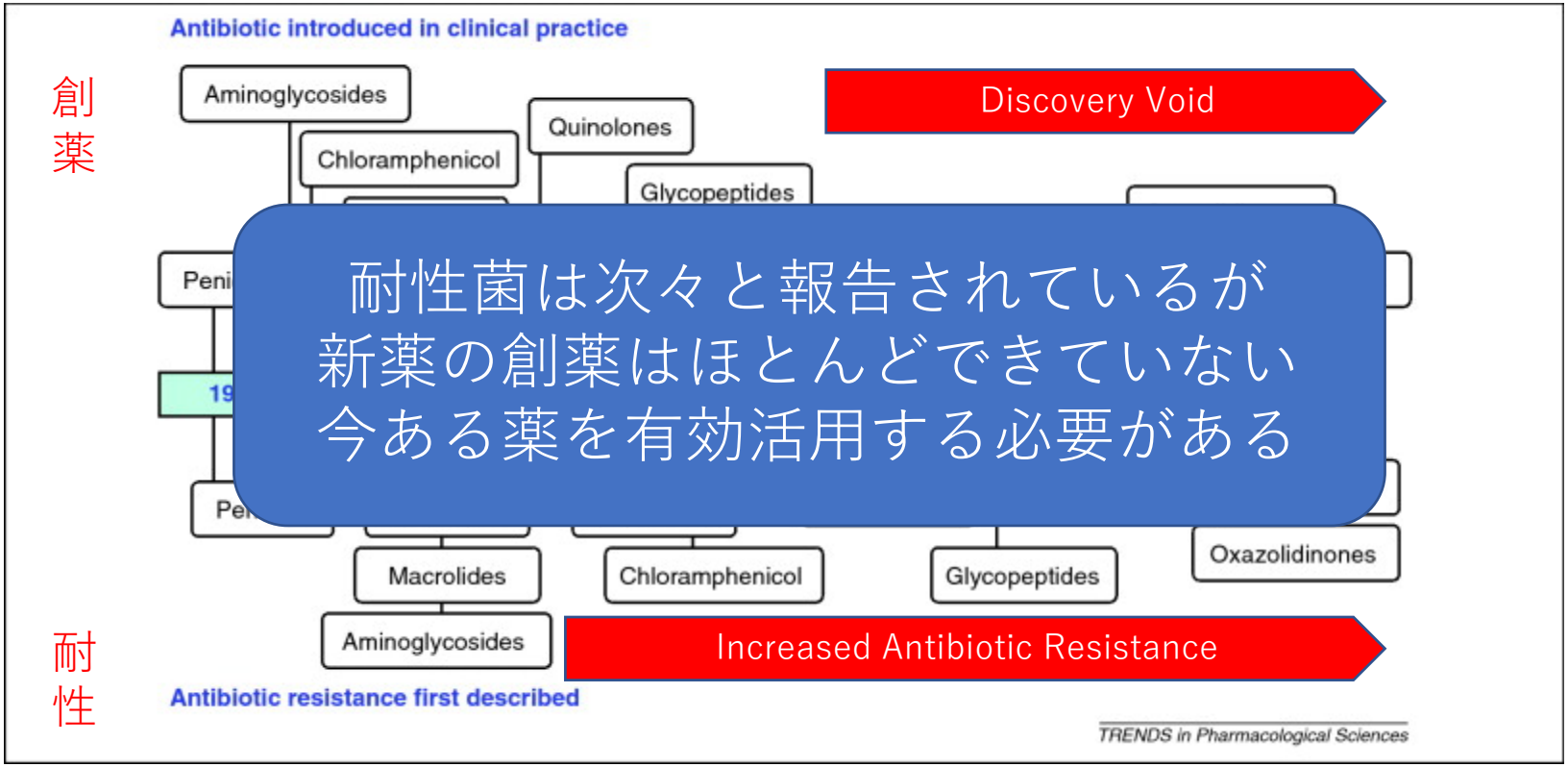
- Alexander Fleming(1891-1955年、英)が
  1928年 黄ブ菌の研究中に偶然発見
- アオカビの属名 *Penicillium*にちなんで命名
- 自身はペニシリンの精製には成功せず
- 後にHoward FloreyとE. B. Chainが創薬に成功
- 第二次世界大戦中に多くの戦傷兵を救った
- Magic bullet「魔法の弾丸」と呼ばれた
- 1945年3名はノーベル医学・生理学賞を受賞

Howard Florey　Alexander Fleming　E.B. Chain

抗菌薬とその耐性の歴史

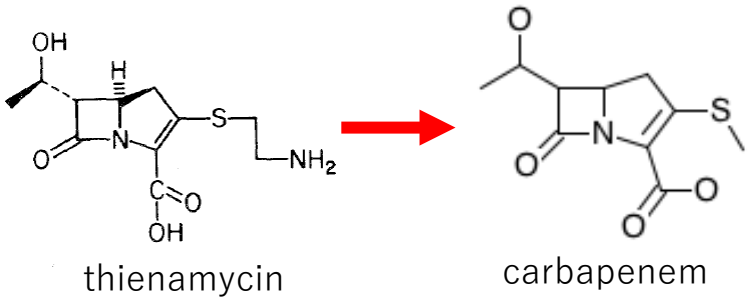


抗菌薬とその耐性の歴史



耐性菌は次々と報告されているが
新薬の創薬はほとんどできていない
今ある薬を有効活用する必要がある

カルバペネム

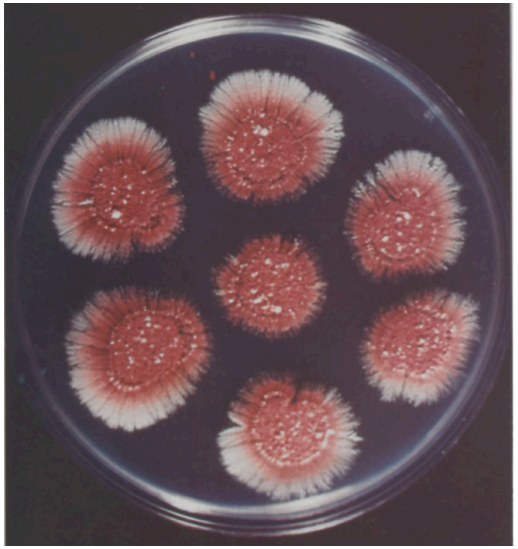


thienamycin　　carbapenem

- 特徴的な赤紫色の胞子を産生する*Streptomyces cattleya*が抗菌活性を有するthienamycinを作ることがわかった
- thienamycinから新たなβラクタム系抗菌薬であるカルバペネムが創薬された

Am J Med 1985; 78: 3-21.

- グラム陽性球菌、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌*Bacteroides*等の嫌気性菌をカバー
- ESBL産生菌など多剤耐性菌の最終手段



*Streptomyces cattleya*の培地

CREの定義(国際基準)

次の両者を満たす腸内細菌科

- 以下のカルバペネムのうち1つ以上に対して耐性
  ーイミペネム
  ーメロペネム
  ードリペネム
- 以下の第3世代セフェムに対して全て耐性
  ーセフトリアキソン
  ーセフォタキシム
  ーセフタジジム

CDC(米国疾病予防管理センター)
Facility Guidance for Control of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) November 2015 Update

CREの定義(国際基準)

次の腸内細菌科はイミペネムに対して自然耐性
－*Morganella morganii*
－*Proteus spp.*
－*Providencia spp.*
－*Stenotrophomonas maltophilia*

これらの菌ではイミペネムに加え、メロペネムまたはドリペネムの1つ以上に耐性である必要があり、解釈に注意が必要

CDC(米国疾病予防管理センター)
Facility Guidance for Control of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) November 2015 Update

MICと感受性の評価(CLSI定義)

	Susceptible	Intermediate	Resistant
Doripenem	≤ 1 mcg/mL	2 mcg/mL	≥ 4 mcg/mL
Ertapenem	≤ 0.5 mcg/mL	1 mcg/mL	≥ 2 mcg/mL
Imipenem	≤ 1 mcg/mL	2 mcg/mL	≥ 4 mcg/mL
Meropenem	≤ 1 mcg/mL	2 mcg/mL	≥ 4 mcg/mL

CLSI：Clinical and Laboratory Standard Institute

CREの定義(日本)

1. メロペネムのMIC≧2mcg/mL、又は
   感受性ディスクの阻止円直径≦22mm

2. 以下の(A)、(B)の両方に該当
   (A) イミペネムのMIC≧2mcg/mL、又は
   感受性ディスクの阻止円≦22mm

   (B) セフメタゾールのMIC≧64mcg/mL、又は
   感受性ディスクの阻止円≦12mm

厚生労働省　感染症法に基づくCRE届出について

CREの定義：日本 vs. 国際基準

1. メロペネムのMIC≧2mcg/mL、又は
   感受性ディスクの阻止円直径≦22mm

2. 以下の(A)、(B)の両方に該当
   (A) イミペネムのMIC≧2mcg/mL、又は
   感受性ディスクの阻止円≦22mm

   (B) セフメタゾールのMIC≧64mcg/mL、又は
   感受性ディスクの阻止円≦12mm

	Susceptible	Intermediate	Resistant
Doripenem	≤ 1 mcg/mL	2 mcg/mL	≥ 4 mcg/mL
Ertapenem	≤ 0.5 mcg/mL	1 mcg/mL	≥ 2 mcg/mL
Imipenem	≤ 1 mcg/mL	2 mcg/mL	≥ 4 mcg/mL
Meropenem	≤ 1 mcg/mL	2 mcg/mL	≥ 4 mcg/mL

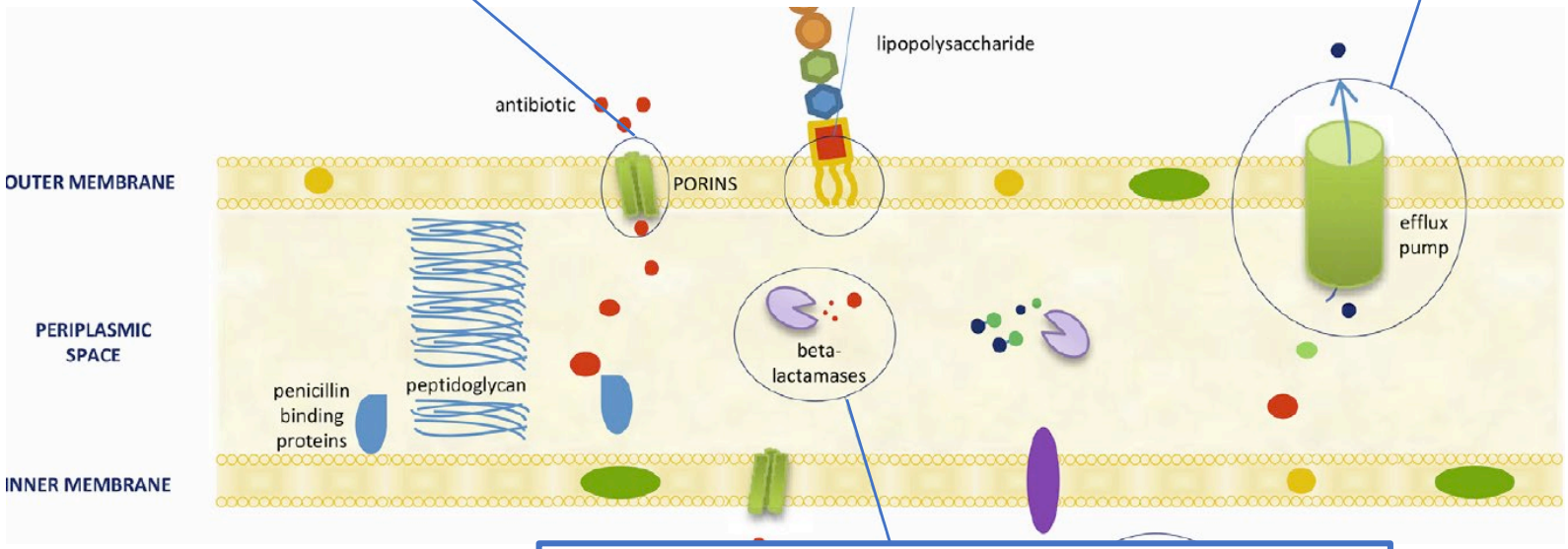
日本の基準は国際基準よりも厳しく
セフメタゾールも使用している点がことなる

厚生労働省　感染症法に基づくCRE届出について

CREの3つの耐性機序

カルバペネムの侵入を許す細胞外膜にあるポーリンの突然変異や喪失

カルバペネムを細胞外に排出するポンプの産生



最も代表的な耐性機序

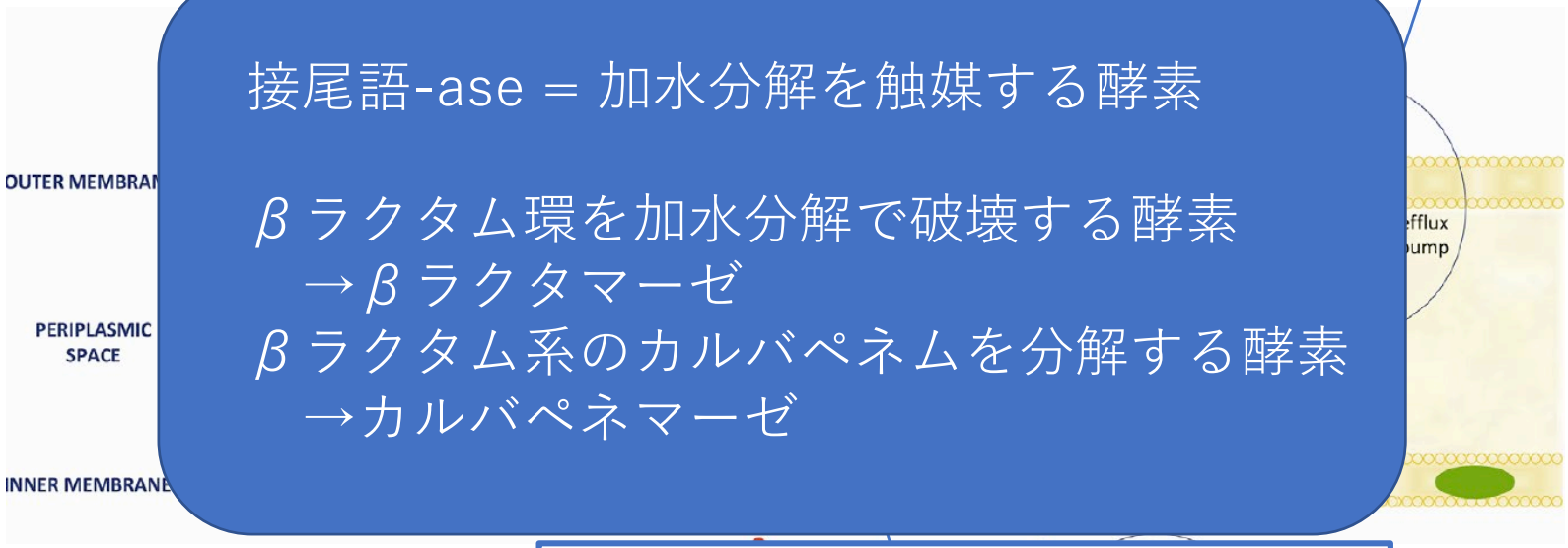
カルバペネマーゼ
[カルバペネム加水分解酵素]の産生

Clin Microbiol Infect 2019;25:943-950.

CREの3つの耐性機序

カルバペネムの侵入を許す細胞外膜にあるポーリンの突然変異や喪失

カルバペネムを細胞外に排出するポンプの産生



接尾語-ase = 加水分解を触媒する酵素

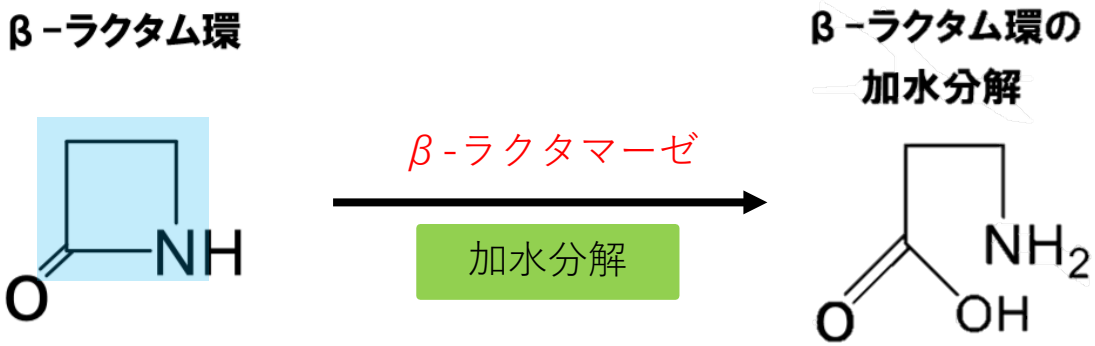
βラクタム環を加水分解で破壊する酵素
→βラクタマーゼ
βラクタム系のカルバペネムを分解する酵素
→カルバペネマーゼ

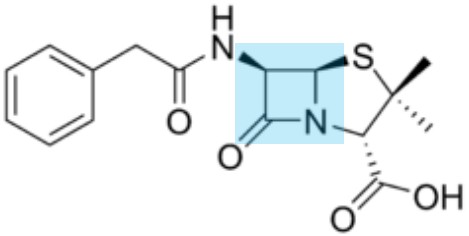
最も代表的な耐性機序

カルバペネマーゼ
[カルバペネム加水分解酵素]の産生

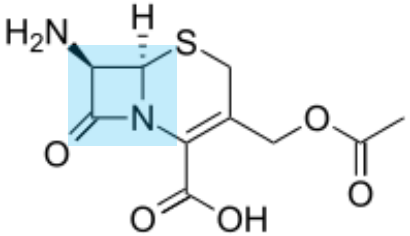
Clin Microbiol Infect 2019;25:943-950.

βラクタム系

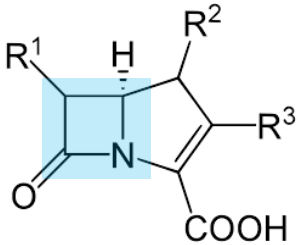




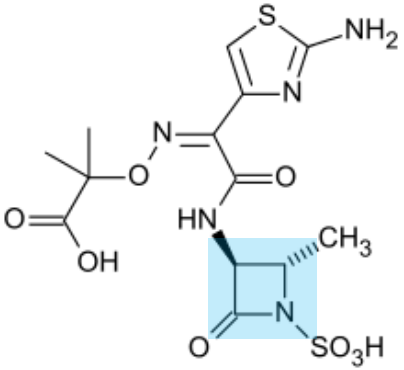
ペニシリン



セフェム



カルバペネム



モノバクタム

βラクタマーゼの分類

＜Ambler分類＞

Classification	B-Lactamases	Amino Acid	Examples	Inhibitor
Ambler class 11				
A	Penicillinases	Serine	TEM-1, SHV, KPC CTX-M, SME-1	Clavulanate
B	Metallo-β-lactamases	Zinc	IMP-1, VIM-1	EDTA(※)
C	Cephalosporinases	Serine	AmpC	—
D	Oxacillinases	Serine	OXA-1	Sodium chloride

※EDTA：ethylenediaminetetraacetic acid

Ambler分類：
酵素の化学構造式に基づく分類

BJM分類：
破壊するβラクタムの種類
βラクタマーゼへの反応の程度によって分類

＜Bush-Jacoby-Medeiros(BJM)分類＞

Classification	B-Lactamases	Amino Acid	Examples	Inhibitor
Bush-Jacoby-Medeiros group				
1	Cephalosporinases		AmpC	
2a	Penicillinase		PC1	
2b	Broad-spectrum penicillinases		TEM-1, SHV-1	
2be	Extended-spectrum β-lactamases		TEM-10, SHV-2, CTX-M-type	
2br	Inhibitor resistant		TEMs, IRTs, TEM-30, 31	
2c	Carbenicillin hydrolyzing		PSE-1	
2d	Oxacillin hydrolyzing		OXA-1 to 11, PSE-2	
2e	Cephalosporinases		FEC-1	
2f	Carbapenemases		KPC-1, KPC-2, SME-1	
3	Metallo-β-lactamases		IMP-1, VIM-1, SPM-1	
4	Miscellaneous			

岩田健太郎先生 「抗菌薬の考え方使い方 ver.4」

Ambler分類によるCREの分類

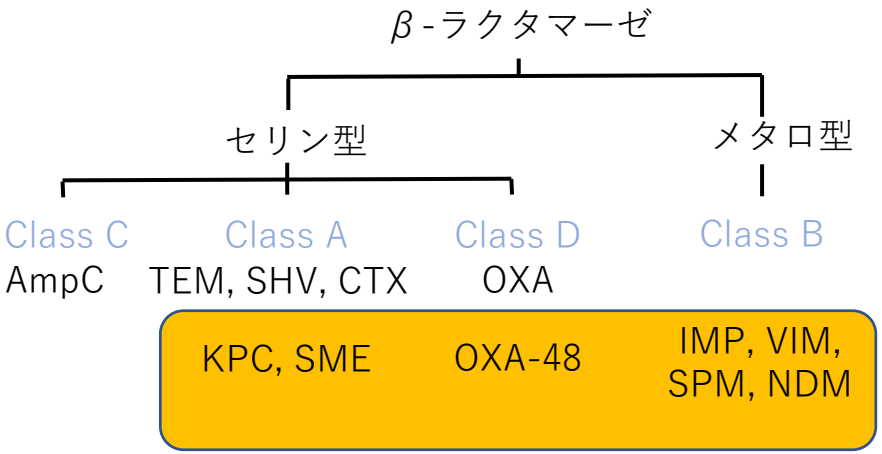
＜Ambler分類＞

Classification	B-Lactamases	Amino Acid	Examples	Inhibitor
Ambler class 11				
A	Penicillinases	Serine	TEM-1, SHV, KPC CTX-M, SME-1	Clavulanate
B	Metallo-β-lactamases	Zinc	IMP-1, VIM-1	EDTA(※)
C	Cephalosporinases	Serine	AmpC	―
D	Oxacillinases	Serine	OXA-1	Sodium chloride

※EDTA：ethylenediaminetetraacetic acid

class A、C、D：活性部位にセリンを含む
セリン・βラクタマーゼ

class B：活性部位に亜鉛などのメタルを含む
メタロβラクタマーゼ



Ambler A, B, Dの黄色枠に分類された型は
カルバペネマーゼ活性を有する

これらのカルバペネマーゼを産生する
腸内細菌科をCPEという

CPE：Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

CPEとは
(Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*)

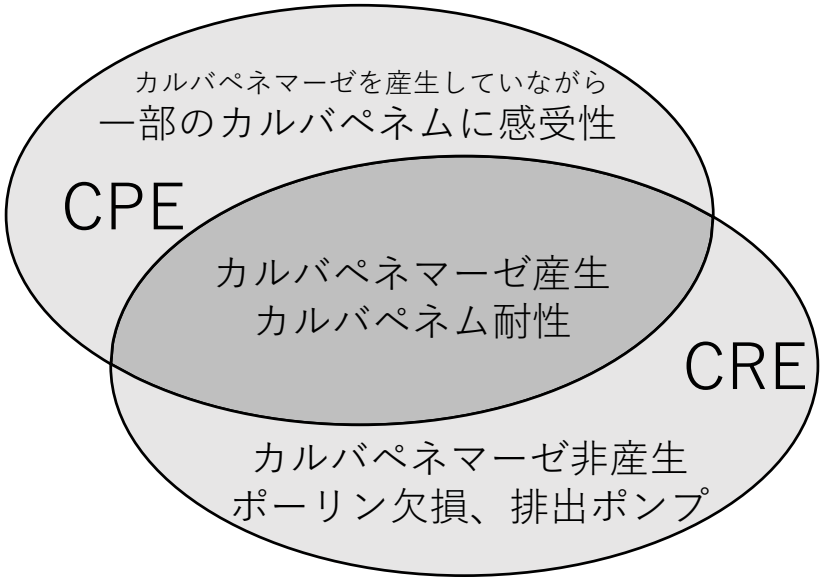
カルバペネマーゼを産生しカルバペネムや広範な
β ラクタム系抗菌薬を加水分解する腸内細菌科

≠

CRE
Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*

Jour Antibiotics (Japan) 2016; 69(2): 81-89.

CRE vs. CPE

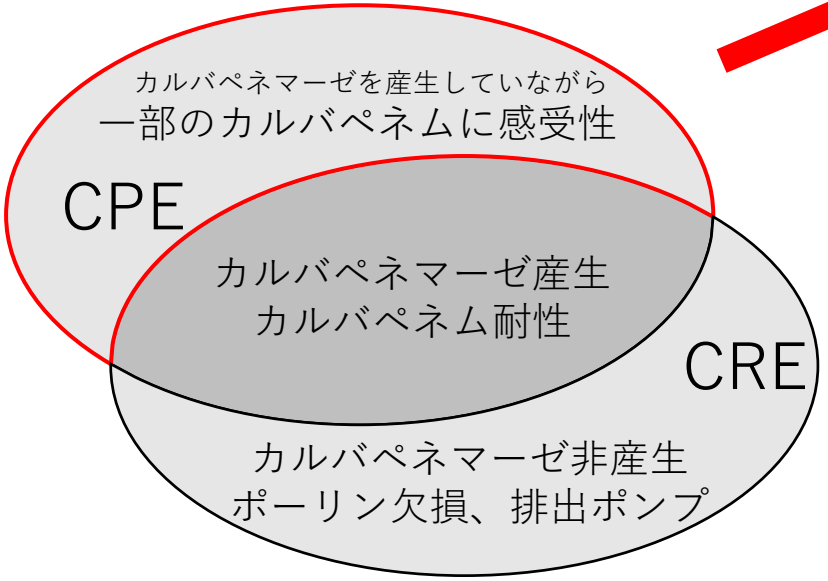


CREは耐性機序から
カルバペネマーゼ産生と
ポーリン、排出ポンプ異常によるもの
に分かれる

CPEは
カルバペネマーゼを産生していながら
一部のカルバペネムに感受性の菌がいる

Jour Antibiotics (Japan) 2016; 69(2): 81-89.

CRE vs. CPE



カルバペネマーゼはその型によって
それぞれの抗菌薬へのMICが異なり
場合によっては一部のカルバペネムに
感受性を示す

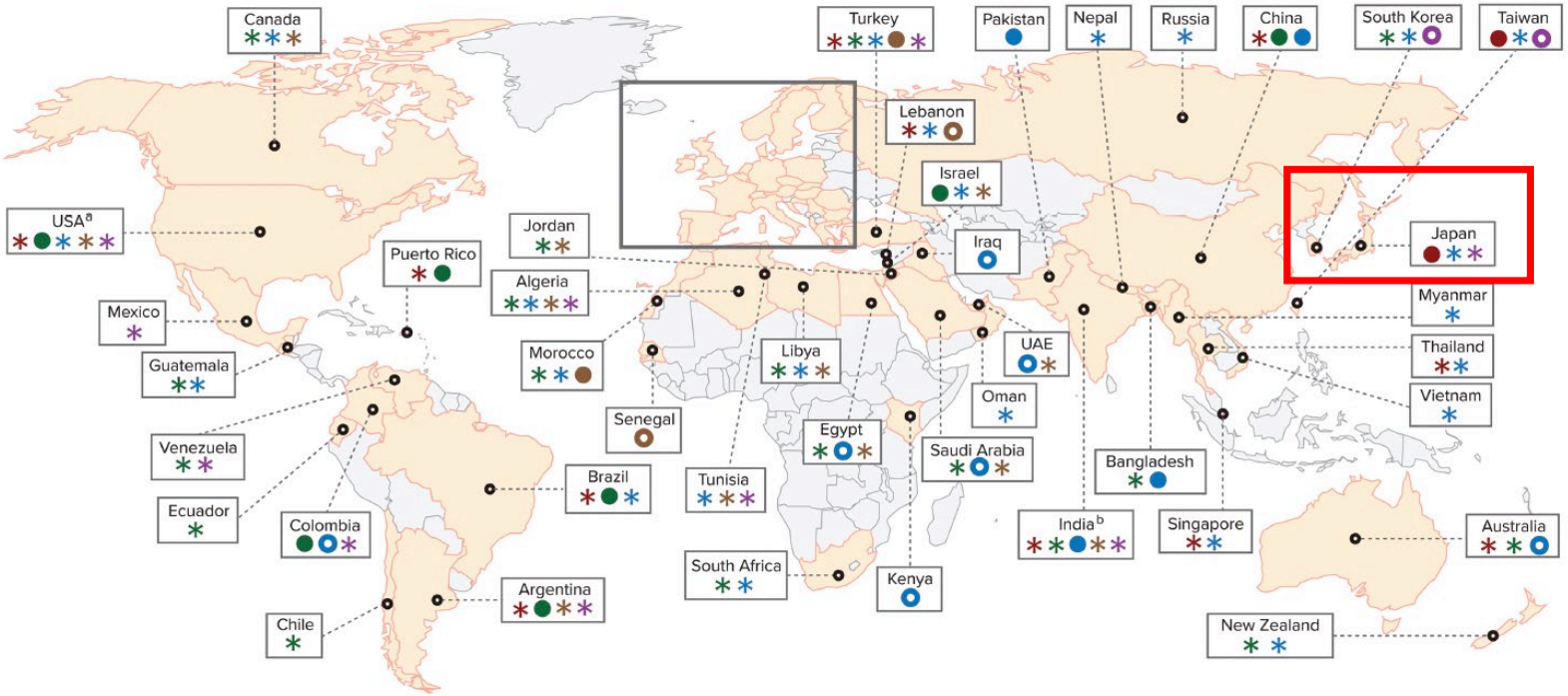
Table 1. MIC range of carbapenems for *Enterobacteriaceae* that produce several types of carbapenemases*

	MIC, mg/L		
Carbapenemase	Imipenem	Meropenem	Ertapenem
KPC	0.5–>64	1–>64	0.5–>64
Metallo β-lactamases†	0.5–>64	0.25–>64	0.5–>64
OXA-48 type	1–>64	0.5–>64	0.25–>64

例）KPC
Ertapenemに対してMICが最も低い傾向にある

Emerg Infect Dis 2011; 17: 1791–1798.

世界のCPE分布



	IMP	KPC	NDM	OXA	VIM
Endemic/nationwide distribution	●	●	●	●	●
Significant outbreaks/ regional spread	○	○	○	○	○
Sporadic outbreak/ occurences	*	*	*	*	*

←全国的分布
←地域的分布・アウトブレイク
←散発的アウトブレイク

J Infect Dis 2017; 215: S28-S36.

世界のCPE分布

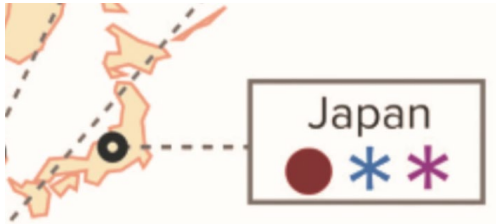
各国で分布しているCPEの種類は異なる
日本：メタロβラクタマーゼのIMP
インド：メタロβラクタマーゼのNDM
アメリカ：セリンβラクタマーゼのKPC

	IMP	KPC	NDM	OXA	VIM
Endemic/nationwide distribution	●	●	●	●	●
Significant outbreaks/ regional spread	○	○	○	○	○
Sporadic outbreak/ occurences	*	*	*	*	*

←全国的分布
←地域的分布・アウトブレイク
←散発的アウトブレイク

J Infect Dis 2017; 215: S28-S36.

日本のCPE分布



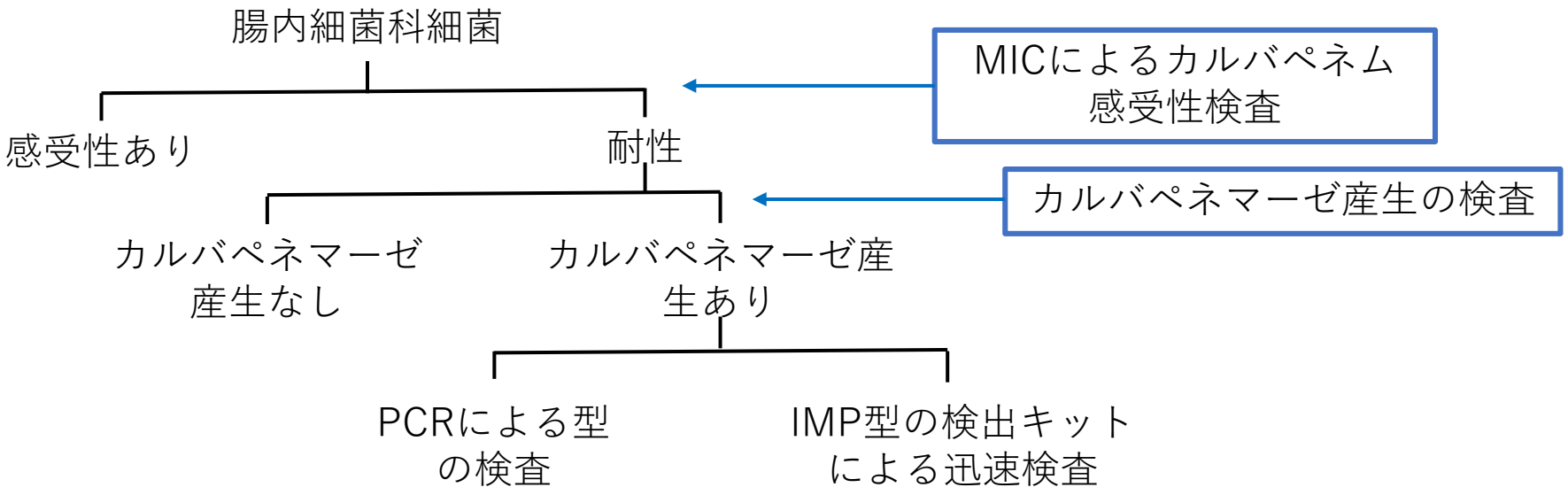
	IMP	KPC	NDM	OXA	VIM
Endemic/nationwide distribution	●	●	●	●	●
Significant outbreaks/ regional spread	○	○	○	○	○
Sporadic outbreak/ occurences	*	*	*	*	*

- 日本はIMP型＞＞NDM型、VIM型
- IMP型は日本全国に分布
- NDM型の多くは海外からの持込み
- VIM型は日本では緑膿菌で分離されることが多い

J Infect Dis 2017; 215: S28-S36.

Jour Antibiotics (Japan) 2016; 69(2): 81-89.

カルバペネマーゼ産生の確認



IASR 2014; 35: 285-287.

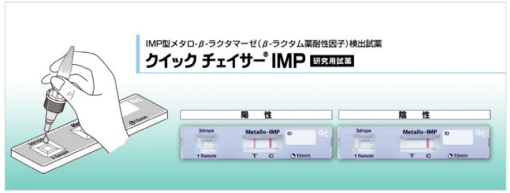
カルバペネマーゼ産生の確認

腸内細菌科細菌

- 感受性あり
- 耐性
  - カルバペネマーゼ産生なし
  - カルバペネマーゼ産生あり
    - PCRによる型の検査
      限定された専門機関でのみ実施
    - IMP型の検出キットによる迅速検査
      当院で可能な検査

MICによるカルバペネム感受性検査

カルバペネマーゼ産生の検査



IASR 2014; 35: 285-287.

カルバペネマーゼ産生の検出方法

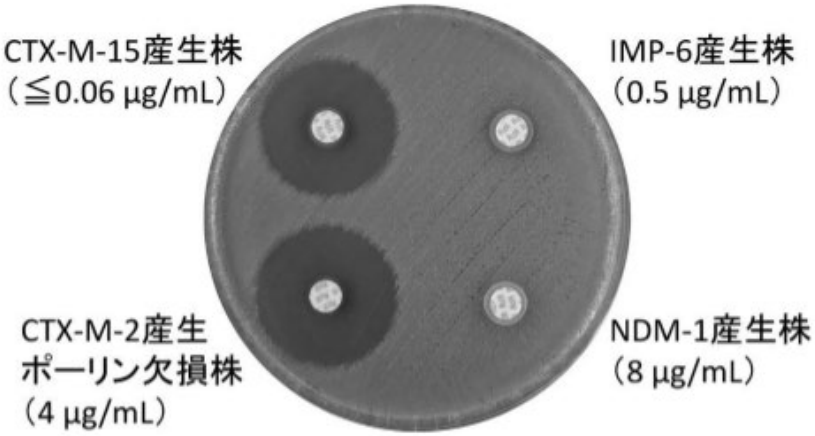
- 変法ホッジテスト
- Carba NP法
- ディスク法
- CIM法(Carbapenem Inactivation Method) (CIM)
  - 原法
  - 変法CIM法 (mCIM)
  - メルカプト酢酸ナトリウム(SMA)を用いた変法CIM法 (SMA-mCIM)

当院で可能な検査

日本臨床微生物学雑誌 2017; 27(4): 47-54.

Jour Antibiotics (Japan) 2016; 69(2): 81-89.

変法CIM法

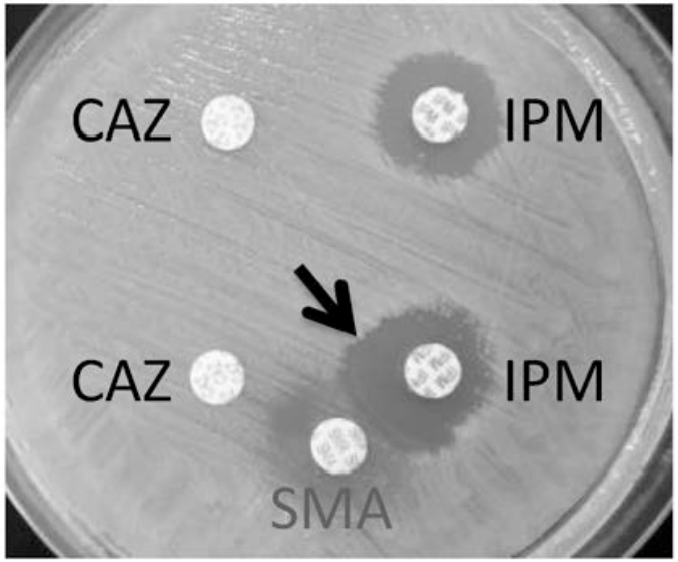


IMP-6産生株とNDM-1産生株は阻止円が確認されず陽性となる。
ポーリン欠損株とCTX-M-15産生株は陰性となる。括弧内はMEPMのMIC。

① 対象菌株とMEPMのディスクを浸す
→CPEならディスクのMEPMは分解
→ポーリン欠損によるCREならMEPM無事
② カルバペネム感受性の大腸菌標準株の培地
に上記①のMEPMディスクを置く
③ 培養後に判定
阻止円(-)→ディスクのMEPMは分解→CPE
阻止円(+)→ディスクのMEPMは無事→非CPE

日本臨床微生物学雑誌 2017; 27(4): 47-54.
Jour Antibiotics (Japan) 2016; 69(2): 81-89.

SMA-mCIM



- メタロβラクタマーゼが必要とする亜鉛をメルカプト酢酸ナトリウム(SMA)で阻害
- SMAによりIMPの阻止円が大きくなる

↓

日本に多いIMP型に代表的なメタロβラクタマーゼを特異的に検出

IASR 2014; 35: 285-287.

日本臨床微生物学雑誌 Vol.27 No.4 2017. 47-54.

Jour Antibiotics (Japan) 2016; 69(2): 81-89.

CREとして報告された菌(世界)

- 多い

Klebsiella spp.　*Enterobacter spp.*　*E. coli*

- 過去の報告例あり

Citrobacter spp.、*Proteus mirabilis*、*Serratia spp.*
Morganella morganii、*Providencia spp.*、
Salmonella enterica
Shigella flexneri、*Raoultella spp.*

MMWR 2013 ; 62: 165-70.

CREとして報告された菌(日本)

表 2. CRE 感染症 1,660 例の分離菌種内訳　2017 年第 1 週～第 52 週

菌種名	n	割合（%）
Klebsiella aerogenes *1	564	34%
Enterobacter cloacae	483	29%
Klebsiella pneumoniae	161	10%
Escherichia coli	141	8%
Serratia marcescens	60	4%
Citrobacter freundii	44	3%
Enterobacter sp.	30	2%
Klebsiella oxytoca	26	2%
Citrobacter braakii	14	0.8%
Morganella morganii	13	0.8%
Serratia sp.	12	0.7%
Citrobacter koseri	11	0.7%
Klebsiella sp.	8	0.5%
Proteus mirabilis	8	0.5%
Providencia rettgeri	8	0.5%
Citrobacter sp.	5	0.3%
その他の菌種	18	1.1%
記載なし/分類困難	55	3.3%

*1 2017 年、*Enterobacter aerogenes* から菌名変更.
（2017. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 67:502–504.）

菌種は

1. *Klebsiella aerogenes*
2. *Enterobacter cloacae*
3. *Klebsiella pneumoniae*
4. *Escherichia coli*

の順に多く報告された

IASR 2019; 40: 17-18.
国立感染症研究所 感染症疫学センター 2019年5月23日

CRE感染症発生動向＜日本＞

- CRE感染症は2014年9月より5類全数把握疾患に追加（診断したら7日以内に保健所に届出が必要）
- 2015~2017年までは毎年約1600例の届出あり
- 2018年は2000例を超えた
- 届出数

  1位 東京都 213例(13%)

  2位 大阪府 138例(8%)

  3位 福岡県 133例(8%)

IASR 2019; 40: 17-18.

国立感染症研究所 感染症疫学センター 2019年5月23日

CRE感染症発生動向＜日本＞

- 65歳以上の高齢者が80%、男性62％
- 診断名トップ3
  ー尿路感染症(32％)
  ー菌血症・敗血症(24％)
  ー肺炎 339例(20％)
- 分離検体トップ3
  ー尿(31％)
  ー血液 (26％)
  ー気道検体 (19％)

IASR 2019; 40: 17-18.
国立感染症研究所 感染症疫学センター 2019年5月23日

CREのリスク因子

- 最近の医療ケア暴露
  - 入院(特にICU入室)
  - 亜急性期病床や長期施設入所
  - 手術
  - 透析
  - 人工呼吸
  - 過去2日のデバイス挿入
- 抗菌薬暴露
- 身体機能が低い

Clin Microbiol Infect 2012;18(5):439-48.

CREがよく起こす病態

- 無症候性キャリア、コロナイゼーション
- 血流感染（カテーテル関連、感染性心内膜炎など）
- 院内肺炎（人工呼吸器関連肺炎を含む）
- 尿路感染症（カテーテル関連が最多）
- 手術部位感染
- 腹腔内感染、腹腔内膿瘍

検出されたからと言って、必ず感染を起こしているわけではない

Clin Microbiol Infect 2012;18(5):439-48.

CREに対して有用な抗菌薬

- コリスチン[ポリミキシンB：硫酸ポリミキシンB®]
- ホスホマイシン[ホスミシン®]
- チゲサイクリン[タイガシル®]
- アミノグリコシド、テトラサイクリン
  (感受性があれば)
- カルバペネム (※)
- 新規ペニシリン：Temocillin　日本発売未
- 新規βラクタマーゼ阻害薬：Avibactamなど　日本発売未

(※) in vitroでRでもin vivoでは効果を示すことがある
前述のように菌によってはカルバペネムの種類によって感受性を示すものがある

Clin Microbiol Infect 2012;18(5):439-48.

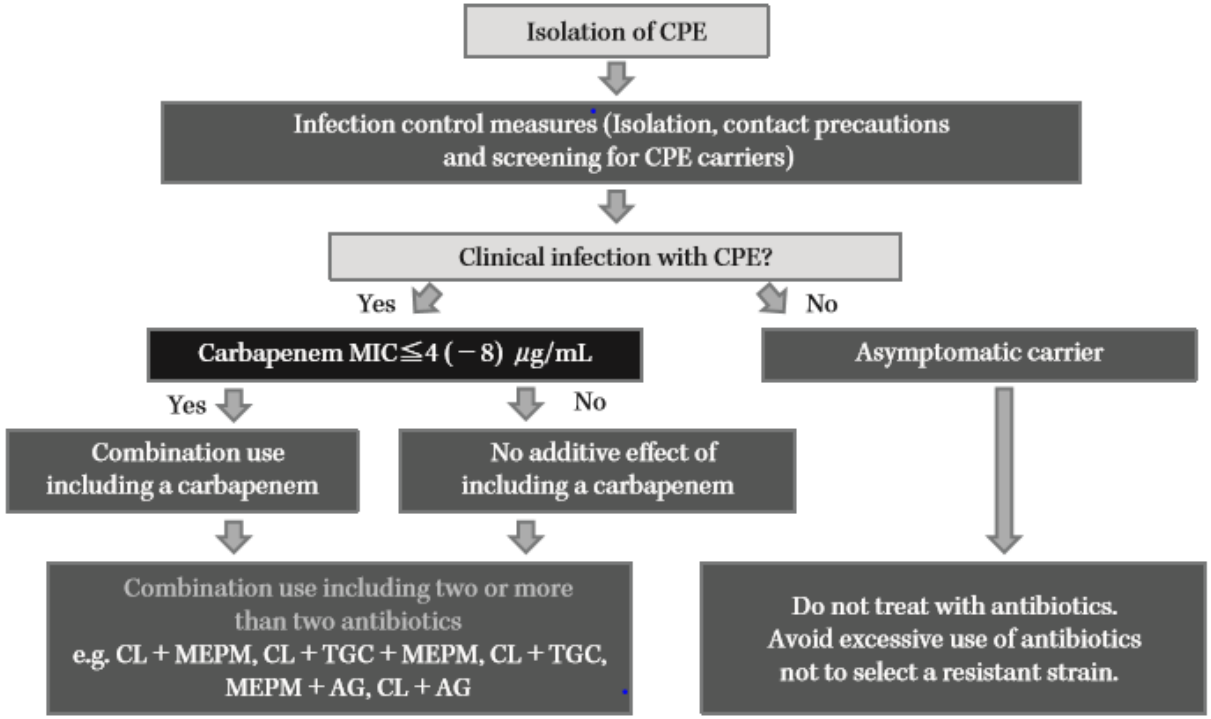
CREに対して有用な抗菌薬

- ホスホマイシンは血中濃度の問題などがあり、チゲサイクリンは臨床効果に懸念があり、現時点で第一選択はコリスチン

- 効果が高い、耐性が進みにくいという観点から
  コリスチン+カルバペネム
  コリスチン+カルバペネム+チゲサイクリン
  コリスチン+カルバペネム2剤
なども選択肢として報告されている

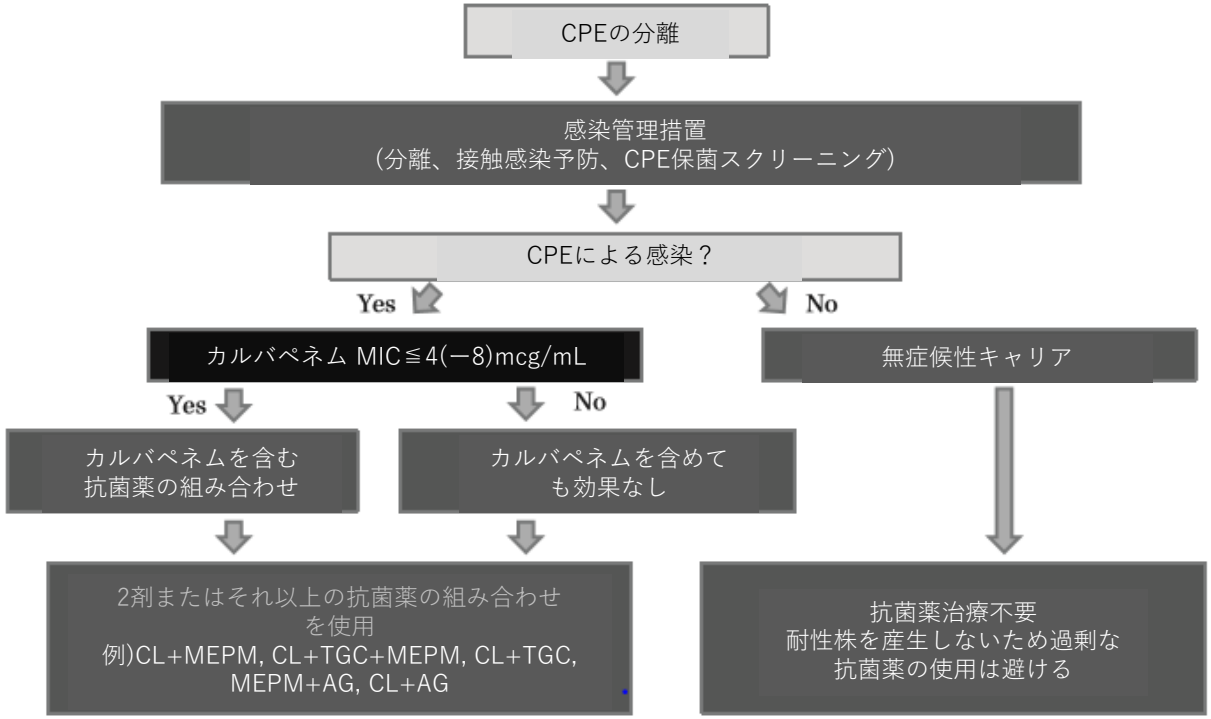
Diagn Microbiol Infect Dis 2013; 75(2): 115-120.

日本化学療法学会雑誌の推奨治療



日本化学療法学会雑誌 2016; 64(5): 742-749.

日本化学療法学会雑誌の推奨治療



CL: コリスチン
MEPM：メロペネム
TGC：チゲサイクリン
AG：アミノグリコシド

日本化学療法学会雑誌 2016; 64(5): 742-749.

CREの感染予防対策

＜標準予防策＞

- 手指衛生
- 手袋、マスク、ゴーグル、ガウンなどの着用
- 鋭利な器材の適切な扱い
- 使用した理念や機材の適切
- 環境整備
- 隔離

Clinical Questionが生じた症例

過去の培養結果

- 痰培養：*Klebsiella pneumoniae*

  MIC-MEPM≧32, IPM≦0.5, CMZ≧64 →CRE

  MBL(IMP)-陽性 →CPE

- 便培養：*Klebsiella pneumoniae*

  MIC-MEPM≧32, IPM=2, CMZ≧64 →CRE

  MBL(IMP)-陽性 →CPE

MEPM：メロペネム
IPM：イミペネム
CMZ：セフメタゾール
MBL：メタロβラクタマーゼ

Clinical Questionが生じた症例

- ERでUTIに対してバルーン入れ替え、PIPC/TAZで開始し、速やかに解熱が得られた
- 尿培養：1. *E. coli*

  MIC-MEPM≧4, IPM≦0.5, CMZ≧64 →CRE

  MBL(IMP)-陽性 →CPE

  2. *Proteus mirabilis*

  CEZ, LVFX, CPFX 耐性

  それ以外感受性 (PIPC/TAZ S)

本症例においてCREは保菌で
*Proteus*が起因菌と考えられた

Take Home Message

- 薬剤耐性を意識し、抗菌薬の適正な使用を心がける
- CREやCPEは培養検査で検出されたからといって
  必ずしも真の感染症とは限らないが、慎重な対応が必要
- 「意識したらできる」ではなく「常にできる」標準予防策
  で自身や医療スタッフ、他の患者さんを守ろう