

令和元年6月24日現在

機関番号：82610

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21652

研究課題名(和文)カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の臨床疫学的検討

研究課題名(英文)Clinical Epidemiology of Carbapenem-REsistant Enterobacteriaceae

研究代表者

早川 佳代子(Hayakawa, Kayoko)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・その他

研究者番号：70646778

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：計9施設の88症例から90例のCREが同定された。カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)は27検体(25症例)、Non-CPE(NCPE)は63検体(63症例)であった。CPEは主に*E. cloacae*(10検体)、肺炎桿菌(6検体)より検出され、NCPEは主に*E. aerogenes*(34検体)、*E. cloacae*(15検体)より検出された。CPEはすべてblaIMP陽性であった。CPEの症例はNCPEに比し、高齢で尿カテーテルや経鼻胃管の使用例が有意に多かった。院内死亡率・30日死亡率は両者で同様であったが、CPEの検出症例のほうが検出後の在院日数が長い傾向にあった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CPEとNCPEでは臨床疫学的特徴が異なることが示唆された。カルバペネムの曝露歴や医療デバイスの使用歴は有意にCPEで多く、また、CPEのほうが高齢で合併症のある患者に多かった。死亡率や感染率(保菌でなく)は両者で同様であったが、検出後の在院日数はCPEで高い傾向があり、カルバペネムの耐性に至る微生物学的要因の同定(即ちCPEか否か)は院内感染対策や抗菌薬適正使用の判断を行う上でも重要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Patients with isolation of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) with meropenem were included from 08/2016 to 03/2018. Ninety isolates (27 CPE and 63 NCPE) were collected from 88 patients (53 male) in 9 hospitals. CPE (Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae) included 10 *E. cloacae* (ENC), 6 *K. pneumoniae* (KP), 4 *E. coli* (EC), 3 *C. freundii* (CF), 2 *K. oxytoca*, and 1 each of *E. aerogenes* (EA) and *S. marcescens* (SM). NCPE (Non-CPE) included 34 EA, 15 ENC, 4 each of EC, KP, SM, and 2 CF. All CPE were positive for IMP carbapenemase. Levofloxacin, gentamicin, and amikacin resistance were found in 6 (22%), 4 (15%), and 1 (4%) CPE, respectively, and 6 (10%), 6 (10%), and 0 NCPE, respectively. Cases of CPE involved older patients with more frequent use of devices and carbapenem exposure. The mortality was similar in the 2 groups. Length of hospital stay after CPE/NCPE isolation was higher in the CPE group after adjustment for the confounding effects.

研究分野：医療疫学・薬剤耐性菌の疫学

キーワード：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 カルバペネム 多剤耐性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、これまで抗菌薬耐性菌の重要な治療薬であったカルバペネムに耐性を示す菌、特にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE:Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: CRE)の世界的な増加と拡散が大きな医療上および公衆疫学上の脅威になっている。CREの主な遺伝子型は地理的場所によって異なる。世界的なCREに関する研究の多くがKPCやNDM-1といった遺伝子型を対象としたものであり、国内で多いIMP型CREに関しては実際の臨床現場で必要な情報が殆どないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では国内でも今後増加が危惧されるCRE感染症に対応するために最重要な知見である、臨床疫学的特徴、臨床的インパクトや適切な治療について明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

<対象症例の選定>

CREが臨床検体より分離された患者について、以下の検討を行う。CREの定義としてはメロペネムのMIC値が2 μ g/ml以上、もしくはイミペネムのMIC値が2 μ g/ml以上かつセフメタゾールのMIC値が64 μ g/ml以上の腸内細菌科細菌とする。

<臨床疫学的評価>

多施設前向きな枠組みで、共通の症例報告書を用い、患者背景因子、基礎疾患、医療施設曝露歴、抗菌薬投与歴、医療デバイスの使用歴、手術歴や手技歴、死亡率、感染後在院日数、再入院率等の臨床疫学的情報に関してデータ収集・統計解析を行う。

<微生物学的評価>

以下のような微生物学的解析を行い、CREの微生物学的特徴やその臨床疫学的特徴との相関について明らかにする。

カルバペネマーゼ産生性の確認、遺伝子型の決定、薬剤感受性の評価、高度耐性菌の薬剤耐性遺伝子の確認(PCRによる耐性遺伝子の検出、シーケンサー Illuminaを用いた全ゲノム解析データにおけるResfinderによる耐性遺伝子の網羅的な探索)

4. 研究成果

計11参加施設のうち、9施設の88症例から90例のCREが同定された(2017年8月~2018年3月)(以下表参照:参加施設の概要)

Demographics of each participating facility				
Institute (Abbreviation)	Number of patients with CRE included in this study	Number of beds ^A	Admissions per year ^A	Total patient-days per year ^A
National Center for Global Health and Medicine (NCGM)	16 (17 isolates)	781	17,416	223,229
Japanese Red Cross Narita Hospital (JRCNH)	16	716	24,020	225,348
Hamamatsu Medical Center (HMEDC)	13	606	13,504	188,993
Yokohama City University Hospital (YCU)	12 (13 isolates)	654	14,094	209,760
Saku Medical Center (SMC)	11	450	13,965	156,583
Kobe City Medical Center General Hospital (KCMC)	11	768	23,288	242,323
Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital (CICK)	4	801	14,592	231,787
Nippon Medical School Hospital (NMSH)	3	897	20,196	274,325
National Cancer Center Hospital East (NCCE)	2	425	115,52	145,317
Nara Medical University Hospital (NMUH)	0	927	19,534	308,575
Shizuoka Cancer Center (SCC)	0	615	15,267	199,998

^A As of 2017 (except for NCGM for which data of 2018)

そのうち、カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE: Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae)は27検体(25症例)、非カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(NCPE)は63検体(63症例)であった。CPEは*E. cloacae* (10検体)、肺炎桿菌 (6検体)、大腸菌 (4検体)、*C. freundii* (3検体)、*K. oxytoca* (2検体)、*E. aerogenes* 及び *S. marcescens* (1検体ずつ)より検出され、NCPEは*E. aerogenes* (34検体)、*E. cloacae* (15検体)、大腸菌・肺炎桿菌・*S. marcescens* (4検体ずつ)、*C. freundii* (2検体)より検出された。CPEはすべて *bla*_{IMP} 陽性であった。大半のCPE/NCPEは喀痰 (39%)、腹腔内 (21%)、尿 (20%)より検出された。レボフロキサシン・ゲンタマイシン・アミカシンへの耐性はCPEのうちそれぞれ6 (22%)、4 (15%)、1(4%)に認められ、NCPEのうちそれぞれ6 (10%)、6 (10%)、0に認められた。CPEの症例はNCPEに比し、高齢で尿カテーテルや経鼻胃管の使用例、更にカルバペネムへの曝露歴が有意に多かった。院内死亡率・30日死亡率は両者で同様であったが、CPEの検出症例のほうが検出後の在院日数が長い傾向にあった。CPEとNCPEでは臨床疫学的特徴が異なることが示唆された。カルバペネムの曝露歴や医療デバイスの使用歴は有意にCPEで多く、また、CPEのほうが高齢で合併症のある患者に多かった。死亡率や感染率(保菌でなく)は両者で同様であったが、検出後の在院日数は患者の背景因子などの交絡を補正後、CPEで高い傾向があり、カルバペネムの耐性に至る微生物学的要因の同定(即ちCPEか否か)は院内感染対策や抗菌薬適正使用の判断を行う上でも重要と考えられた(以下表参照:解析結果の概要)。

Table. Comparison of Cases with CPE and NCPE, n (%)					
		CPE (n=25)	NCPE (n=63)	P value	
Age*		77 (69-82)	70 (61-79)	0.04	
Nursing home residence		6 (24)	4 (6.5)	0.03	
Charlson Comorbidity Index*		3 (2-5)	2 (1-3)	0.12	
Dependent functional status		19 (76)	24 (38.1)	< 0.01	
Urinary catheter		17 (68)	23 (36.5)	0.01	
Nasogastric tube		11 (44)	7 (11.1)	< 0.01	
Carbapenem exposure ≤ 1 month		10 (40)	9 (14.3)	0.02	
Bacteremia		7 (16)	3 (4.8)	0.1	
Outcome					
		CPE	NCPE	Analyses (P value)	
				Bivariate	PS adjusted
Mortality	In-hospital	4 (16)	5 (8.1)	0.27	0.82
	30-day	3 (12.5)	3 (5.1)	0.35	0.52
LOS after isolation*		44 (18-71)	29 (11-43)	0.11	0.02

* Median (IQR)

5 . 主な発表論文等

〔学会発表〕(計1件)

A multicenter prospective study of clinical and molecular epidemiological analysis of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) in Japan. Hayakawa K, Kato H, Hase R, Hasumi J, Nei J, Nakano R, Yano H, Nagashima M, Ohmagari N. ID Week, San Francisco, Oct 2018.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：大曲貴夫

ローマ字氏名：OHMAGARI NORIO

国立研究開発法人国立国際医療研究センター その他部局等 センター長

研究協力者氏名：秋山徹

ローマ字氏名：MIYOSHI-AKIYAMA TOHRU

国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所 感染制御研究部病原微生物学研究室長

研究協力者氏名：長島麻希

ローマ字氏名：NAGASHIMA MAKI

国立研究開発法人国立国際医療研究センター その他部局等 その他

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。