

2016年8月13日

沖縄県医師会館

沖縄県における 薬剤耐性菌サーベイランス

ESBLs産生菌

E. coli、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*P. mirabilis*

沖縄県立八重山病院 照屋真利子

沖縄県立中部病院

本日の内容

- 1) ESBLs分離状況
- 2) 第三世代セファロスポリン系薬とESBLsの関係
- 3) キノロン系薬の感受性率
- 4) カルバペネム系薬耐性腸内細菌科細菌 (CRE)

ESBLs産生菌 各病院集計条件

期間：2015年1月1日～12月31日

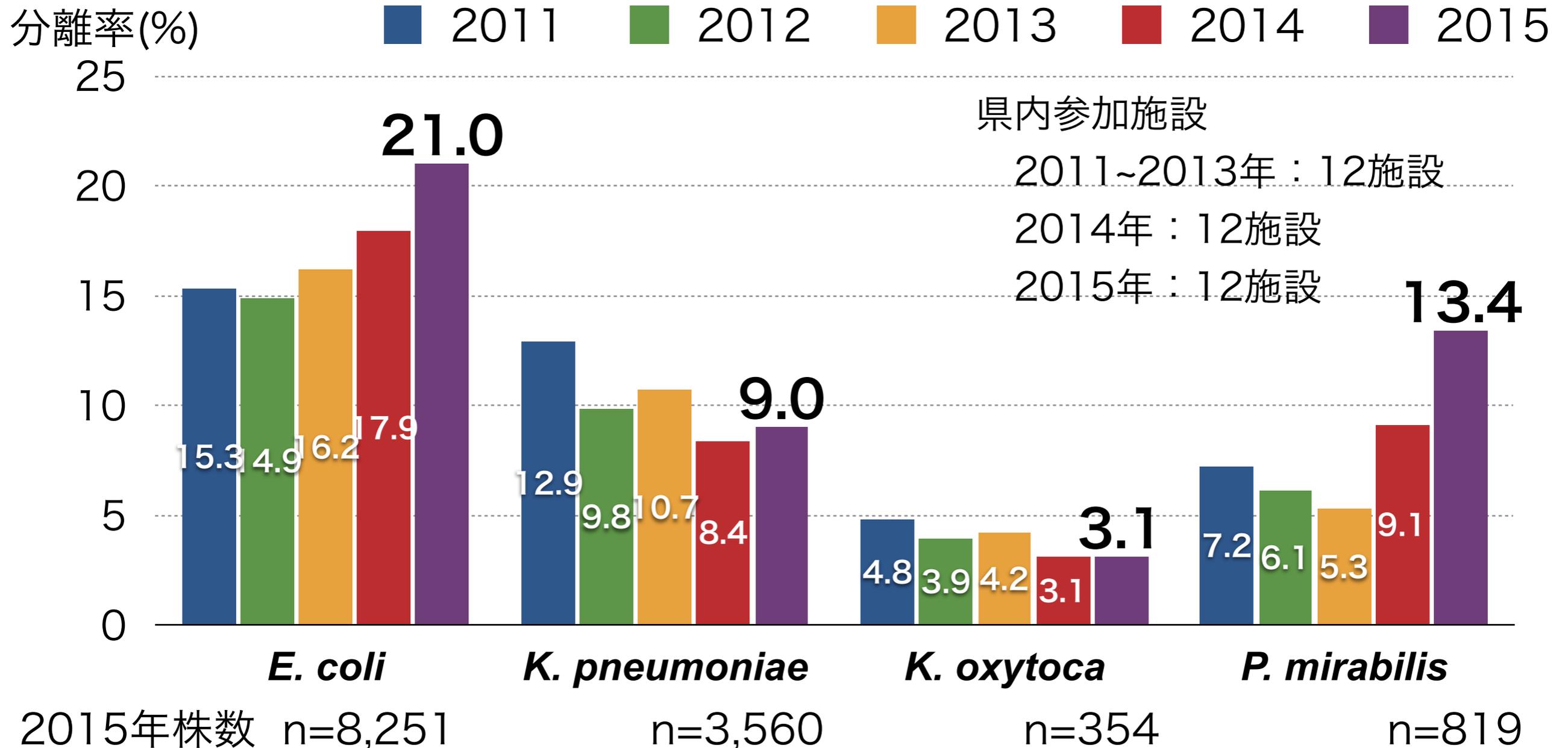
対象菌種：*E. coli*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*P. mirabilis*

データ集計法：年間の患者重複を省く。

＊感受性菌とESBLsはそれぞれ報告する。

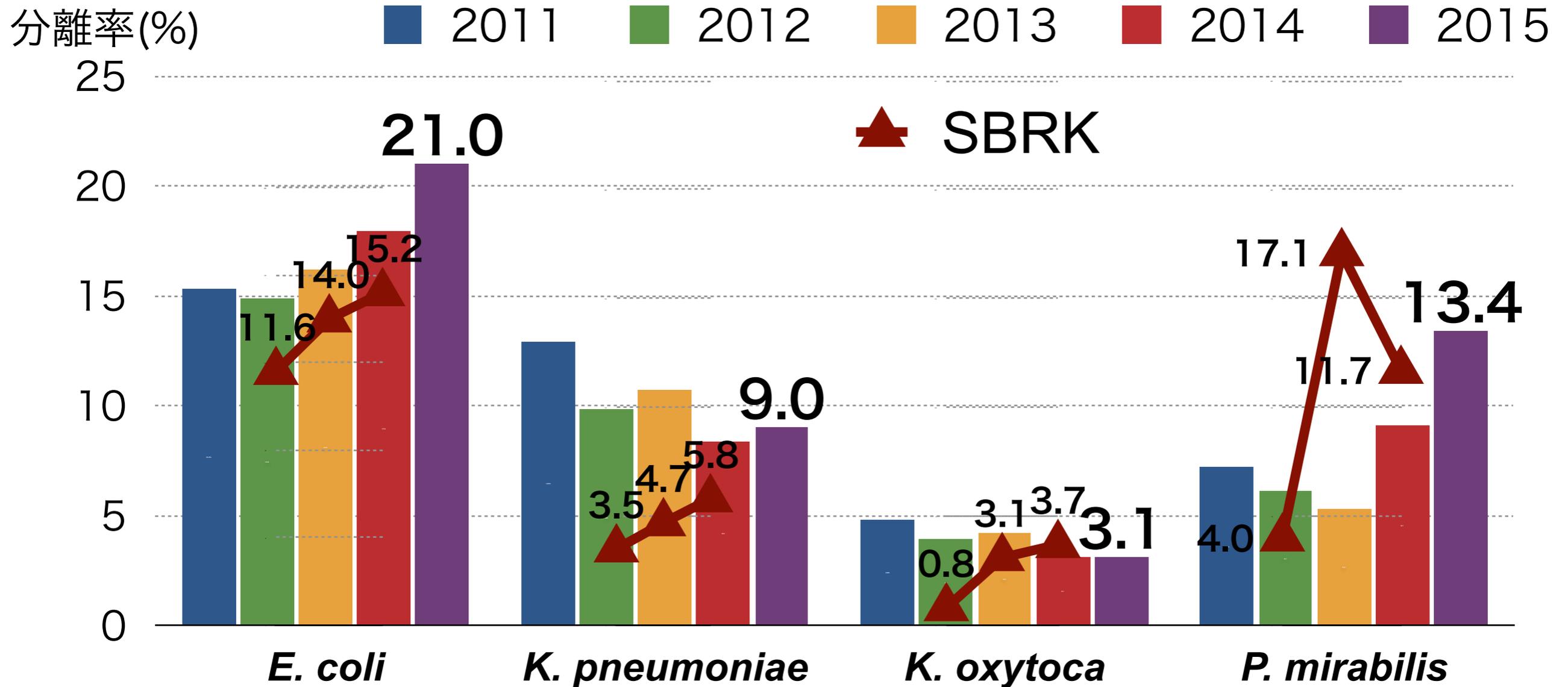
＊重複を省く際、血液培養や髄液を優先的に報告すること。

県内の菌種別 ESBLs分離推移



- ・ ESBLsは *E. coli* での分離率が最も多い。
次いで *P. mirabilis*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca* の順であった。

他地域と県内の菌種別 ESBLs分離率比較



県内参加施設

2011~2013年：12施設

2014年：12施設

2015年：12施設

SBRK：近畿耐性菌研究会 集計データ

集計期間：各年3ヶ月間（4月1日～6月30日）

参加施設：近畿地方の17施設

施設別 ESBLs分離状況 (2015年)

	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>K. oxytoca</i>		<i>P. mirabilis</i>	
	総株数	ESBLs 分離率	総株数	ESBLs 分離率	総株数	ESBLs 分離率	総株数	ESBLs 分離率
1	572	27.8	300	10.7	21	4.8	77	22.1
3	848	25.7	341	22.6	23	17.4	79	31.6
4	345	27.0	162	5.6	20	5.0	41	22.0
5	1,403	16.4	648	5.7	64	4.7	127	13.4
6	620	15.8	288	7.3	33	0	53	13.2
7	460	10.9	193	17.6	8	0	66	0
8	599	17.5	261	3.4	31	0	64	1.6
9	1,144	31.6	358	8.1	42	4.8	69	5.8
11	808	17.6	389	5.7	56	0	53	5.7
12	499	19.4	238	5.0	35	0	41	0
14	580	7.2	203	5.9	16	0	52	0
15	373	35.7	179	14.0	5	0	97	27.8
total	8,251	21.0%	3,560	9.0%	354	3.1%	819	13.4%

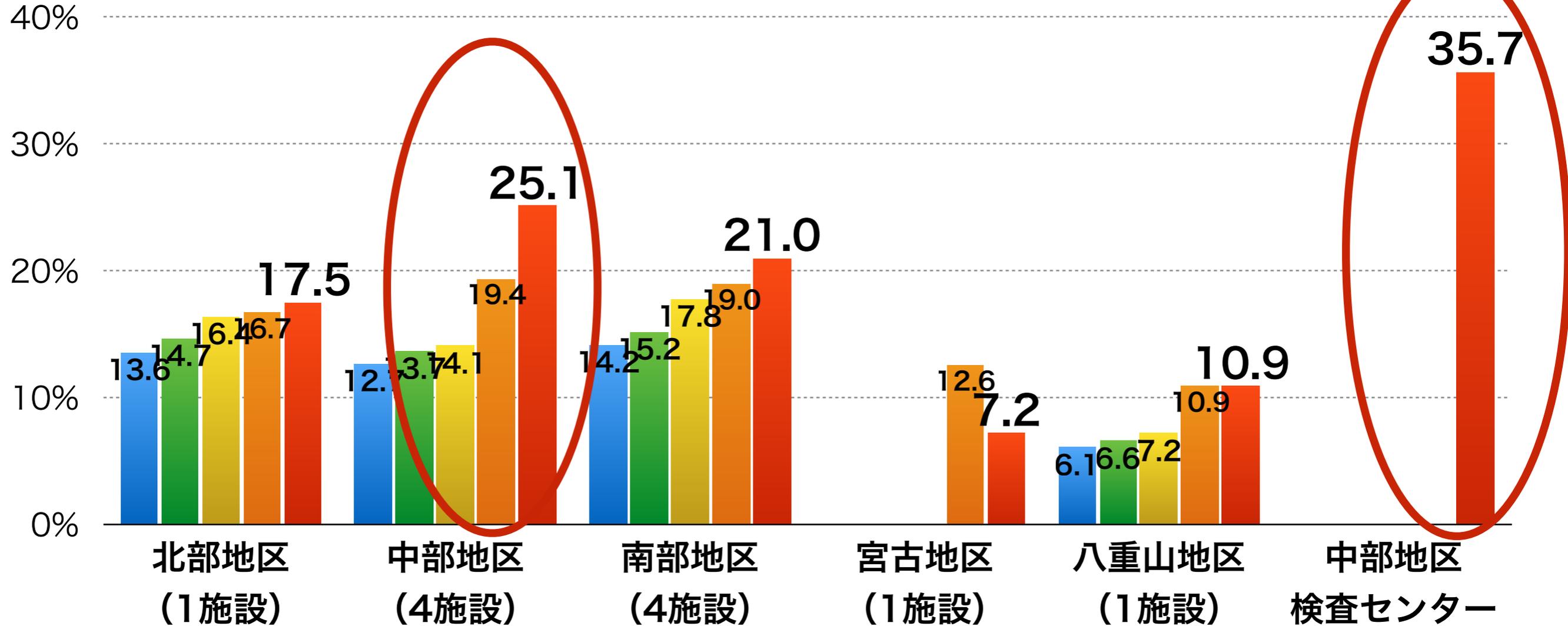
ESBLs分離率 (%) : ESBLs株数/総株数

・ ESBLsが30%を超える施設が出てきている。

地域別 *E. coli* ESBLs分離状況

分離率(%)

■ 2011 ■ 2012 ■ 2013 ■ 2014 ■ 2015



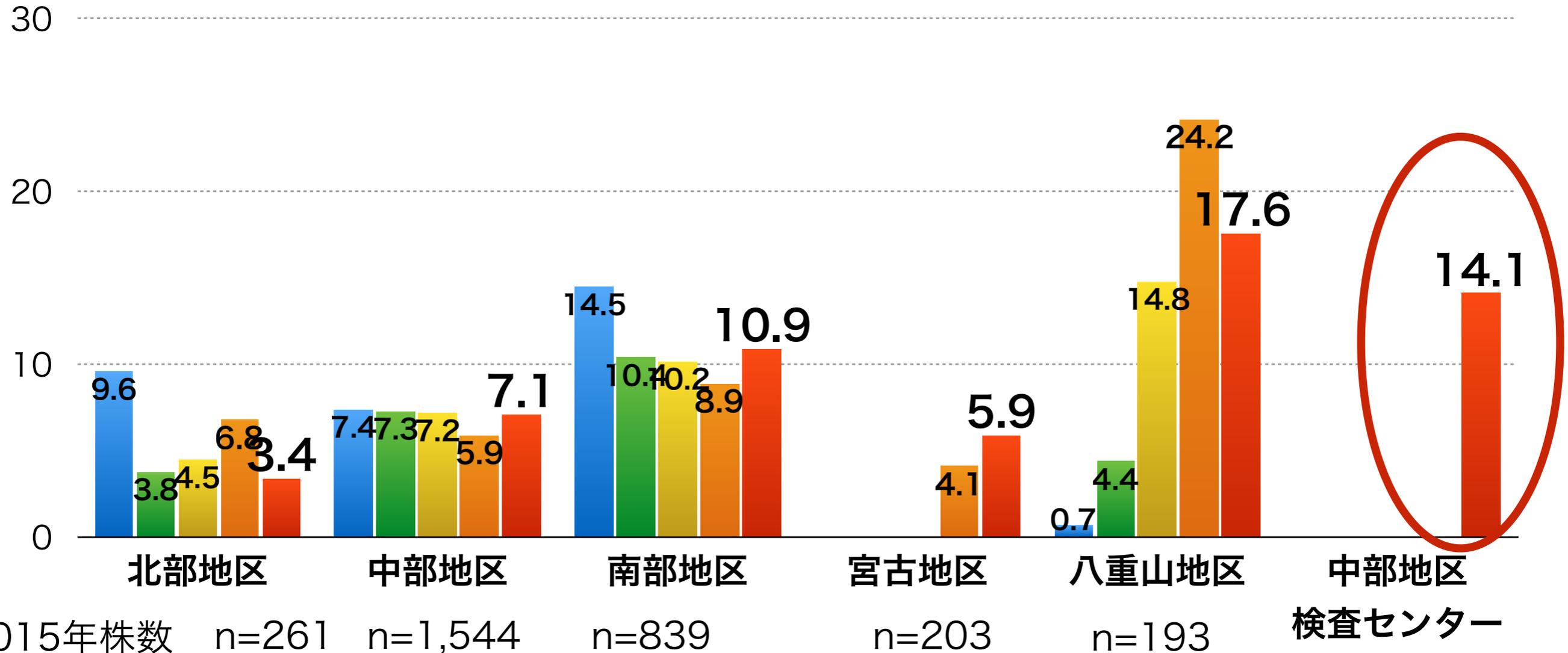
2015年株数 n=599 n=3,618 n=1,773 n=580 n=480 n=373

・中部地区と、中部の病院（クリニック）から多く検査依頼を受けている
 だろう検査センターでの ESBLs分離率が高くなっている。

地域別 *K. pneumoniae* ESBLs分離状況

分離率(%)

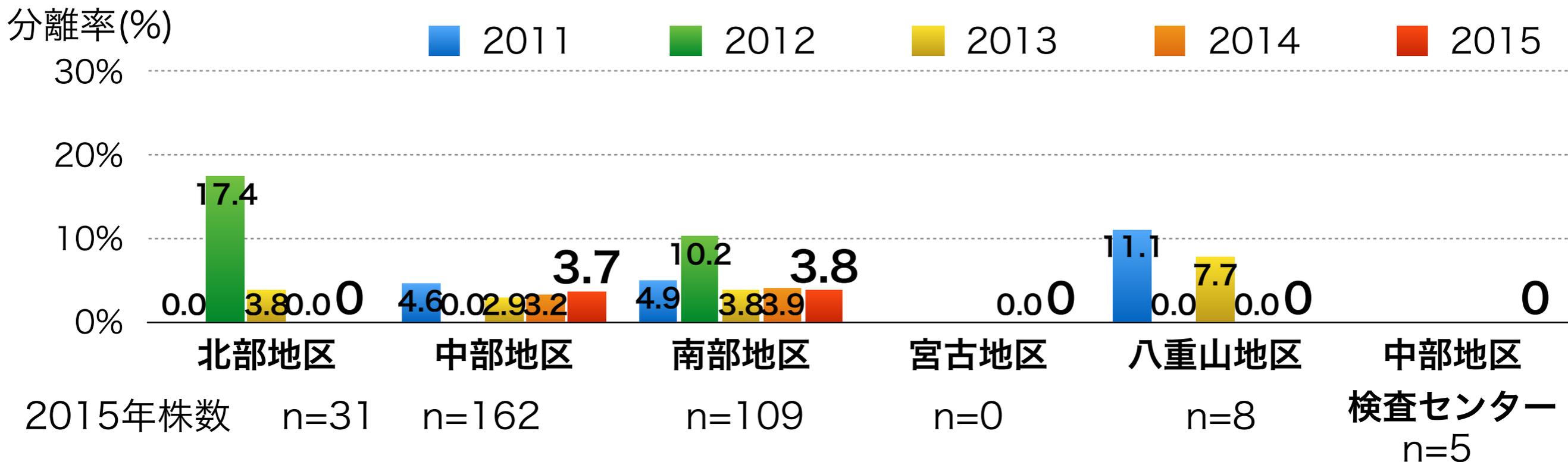
■ 2011 ■ 2012 ■ 2013 ■ 2014 ■ 2015



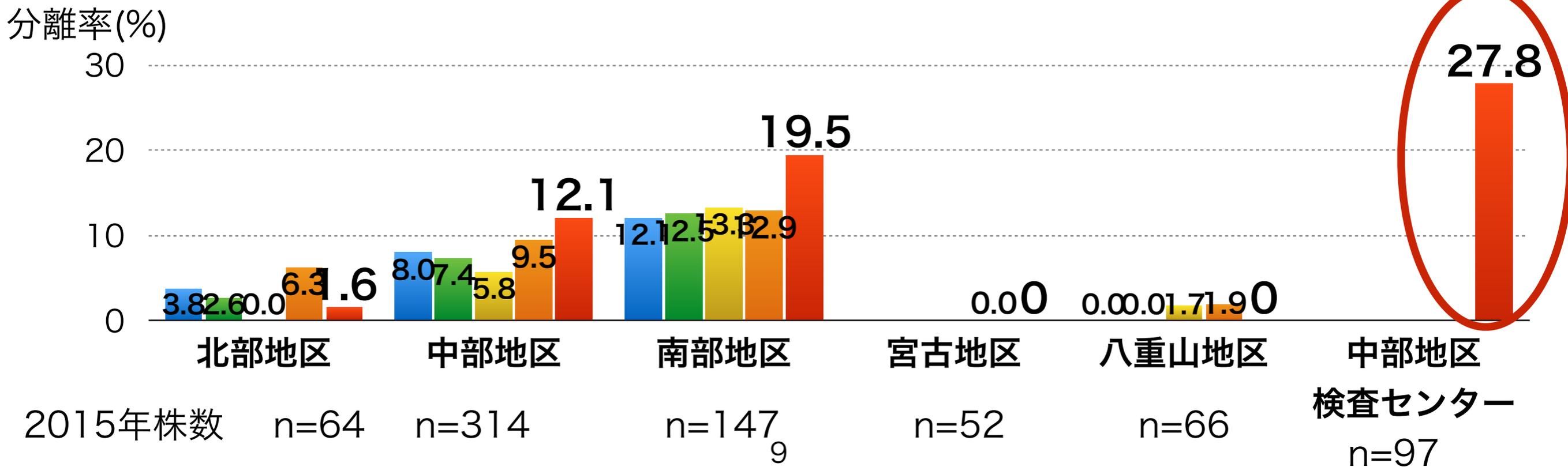
- ・ 八重山で分離率が高いが、上昇傾向は一旦収まったようである。
- ・ 中部地区の検査センターで検出率が高いことから、今後中部地区の病院(クリニック)で検出率の変化に注意が必要である。

K. oxytoca

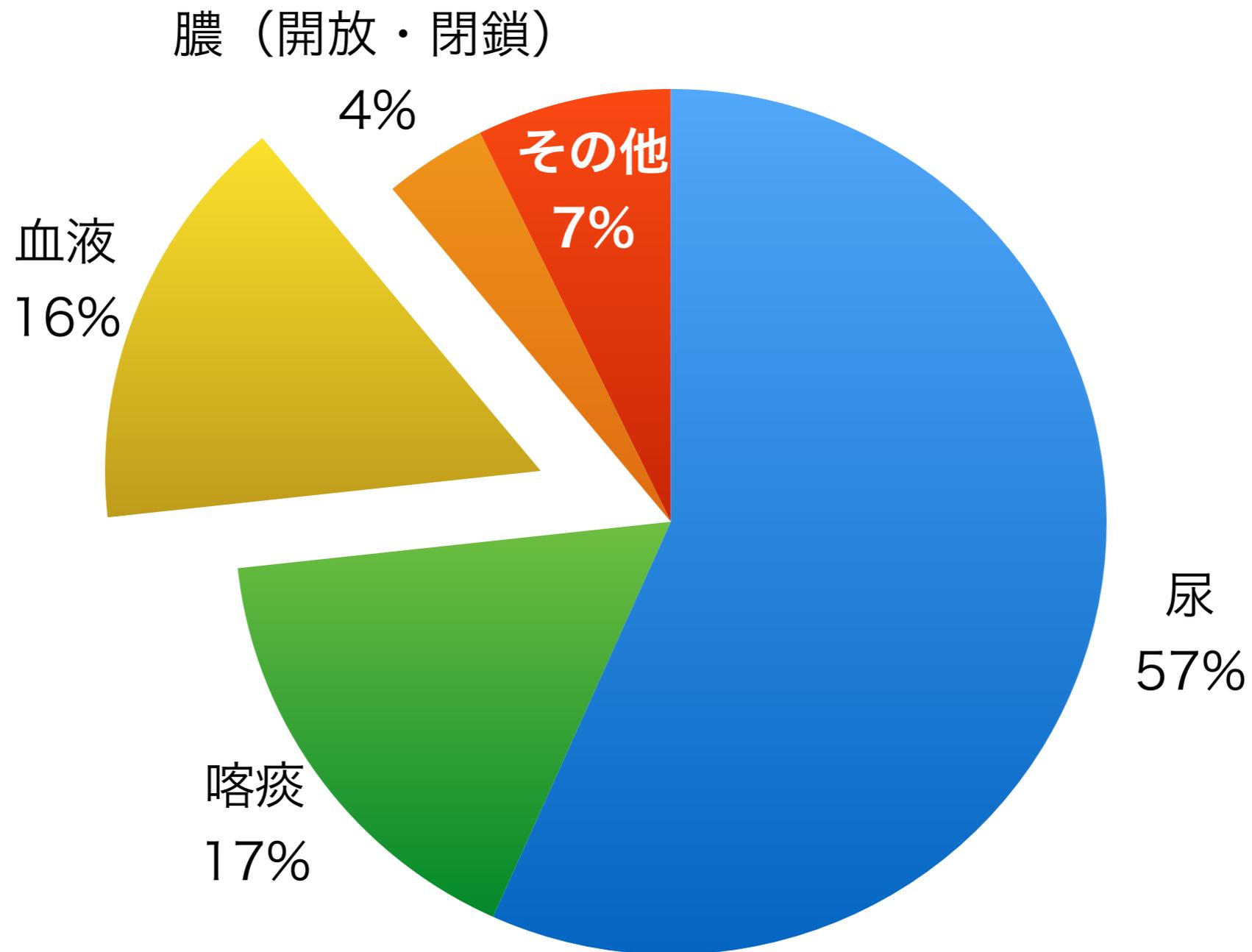
地域別 ESBLs分離状況



P. mirabilis



2015年 ESBLs 2,175件の材料内訳



*患者重複を省いており、集計の際には無菌的材料（血液など）を優先して報告されている。

血液培養からのESBLs検出の推移

	総件数	ESBLs 件数	ESBL 分離率(%)	院内 (%)	外来 (%)
2011	988	126	12.8	-	-
2012	1,051	34	3.2	-	-
2013	1,122	59	5.3	-	-
2014	1,504	238	15.8	20.2	13.8
2015	1,919	341	17.8	23.7	14.1

データ提出施設数

2011~2013年：12施設

2014年：12施設

2015年：12施設

*2011~2013年では院内・外来区分のデータを集めてないので、詳細不明。

*同時期、重複削除の際に無菌的材料の報告を優先することが周知・徹底されていなかった。

・血液培養から4菌種のいずれかが検出された場合、院内検体であれば**23%**、外来検体では**14%**がESBLsとなっていた。

ESBLs分離状況について

まとめ

- ・ 2015年 ESBLs分離率は *E. coli* と *P. mirabilis* で上昇していた。
- ・ 地域別にみると、*E. coli* ESBLsは**中部地区**における分離率の上昇が認められ、同様に中部地区の病院やクリニックから主に検査依頼を受けている**検査センターでも高い分離率**となっていた。また *P. mirabilis* ESBLsの分離率も検査センターで高いことから、中部地区の病院（クリニック）におけるESBLs分離率の動向に注意が必要である。
- ・ 血液培養において、4菌種のいずれかが検出された場合、院内からの検体であれば**23%**がESBLsと予想することができる。

ESBLsの割合

沖縄県平均

E. coli : 21.0%

K. pneumoniae : 9.0%

中部 : 4施設

E. coli : 25.1%

K. pneumoniae : 7.1%

北部 : 1施設

E. coli : 17.5%

K. pneumoniae : 3.4%

八重山 : 1施設

E. coli : 10.9%

K. pneumoniae : 17.6%

南部 : 4施設

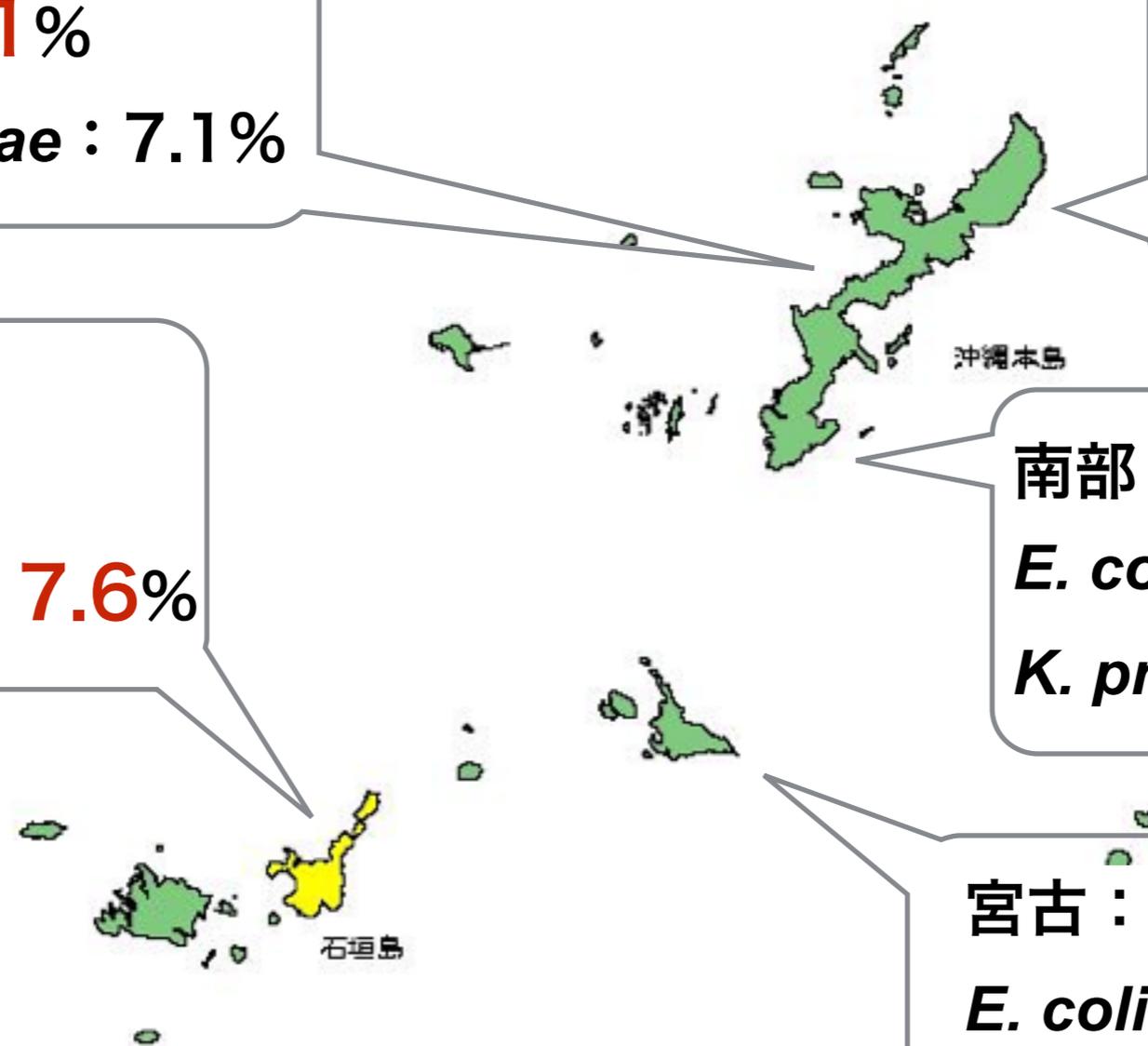
E. coli : 21.0%

K. pneumoniae : 10.9%

宮古 : 1施設

E. coli : 7.2%

K. pneumoniae : 5.9%



*2015年データに基づく

各菌種のMICと感受性率

対象薬剤：CTX、CAZ、CMZ、CPFX、LVFX

ESBLsスクリーニング薬剤：CTX、CAZ、CTRX、CPDX、AZT

* $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ であればESBLs確認試験

CMZ : S : ≤ 8 、 I : 16、 R : $\geq 32 \mu\text{g/ml}$

CPFX : S : ≤ 1 、 I : 2、 R : $\geq 4 \mu\text{g/ml}$

LVFX : S : ≤ 2 、 I : 4、 R : $\geq 8 \mu\text{g/ml}$

スクリーニング薬剤（CTX、CAZ）とESBLsの関係

		<i>E. coli</i> n=6,499	<i>K. pneumoniae</i> n=2,685	<i>K. oxytoca</i> n=271	<i>P. mirabilis</i> n=554
CTX	≤ 1	75.8%	89.2%	98.2%	89.9%
	≤ 1のESBLs	0.3%	0.5%	0.8%	0%
	≥ 2のESBLs	89.1%	77.5%	60.0%	89.3%
CAZ	≤ 1	79.3%	89.4%	97.0%	97.5%
	≤ 1のESBLs	6.7%	1.8%	0.4%	8.0%
	≥ 2のESBLs	79.4%	67.0%	50.0%	50.0%

- ・ *E. coli* や *P. mirabilis* ではCTX \geq 2 μ g/mlであれば約90%がESBLsと考えることが出来る。
- ・ 一方、CAZ \geq 2 μ g/mlであったとしても各菌種ともにESBLsである割合は低く、別の耐性機序が考えられる。
- ・ CTX \leq 1 μ g/mlやCAZ \leq 1 μ g/mlにもESBLsは含まれるため、可能な限りESBLsスクリーニング薬剤を組み合わせる必要がある。

2015年 *E. coli* CMZのMIC値分布

件数 (件)

■ non ESBLs ■ ESBLs

5,000

3,750

2,500

1,250

0

CMZ ≤ 16 : 97.0% (7,816/8,059)
ESBLsのCMZ感受性率 : 96.6%

≤ 0.5

≤ 1 と 1

2

≤ 4 と 4

≤ 8 と 8

≤ 16 と 16

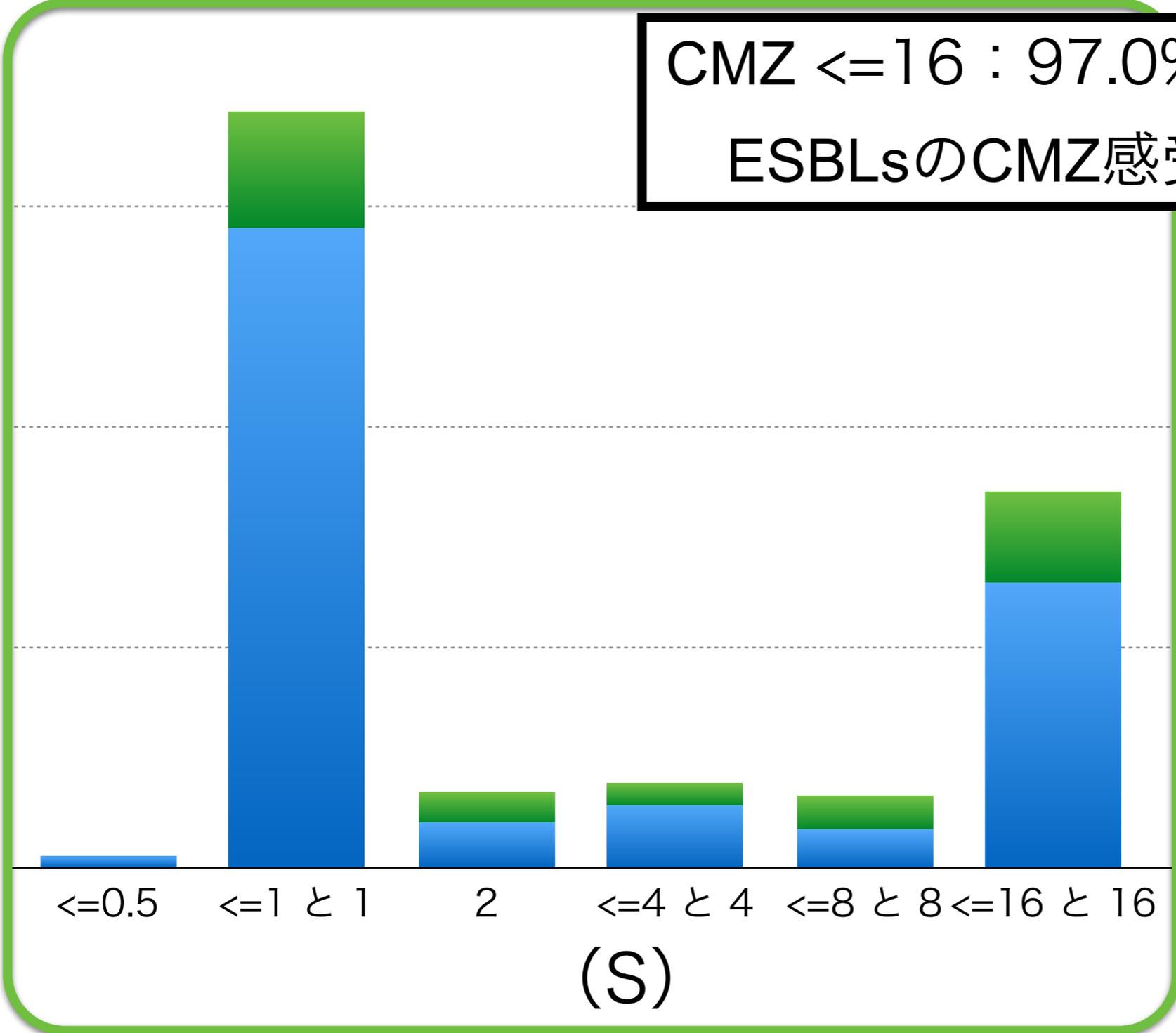
32

≥ 64

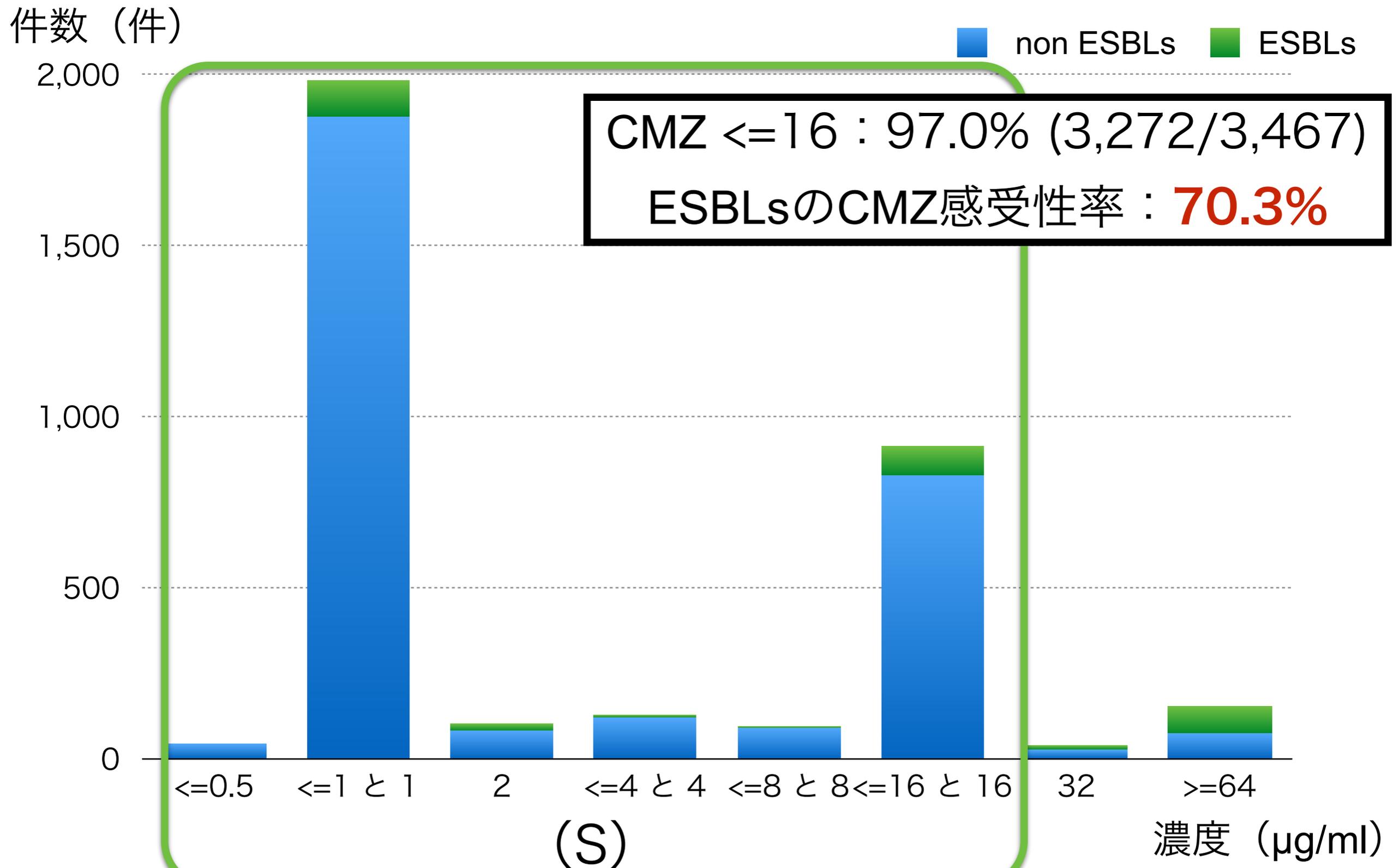
(S)

濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

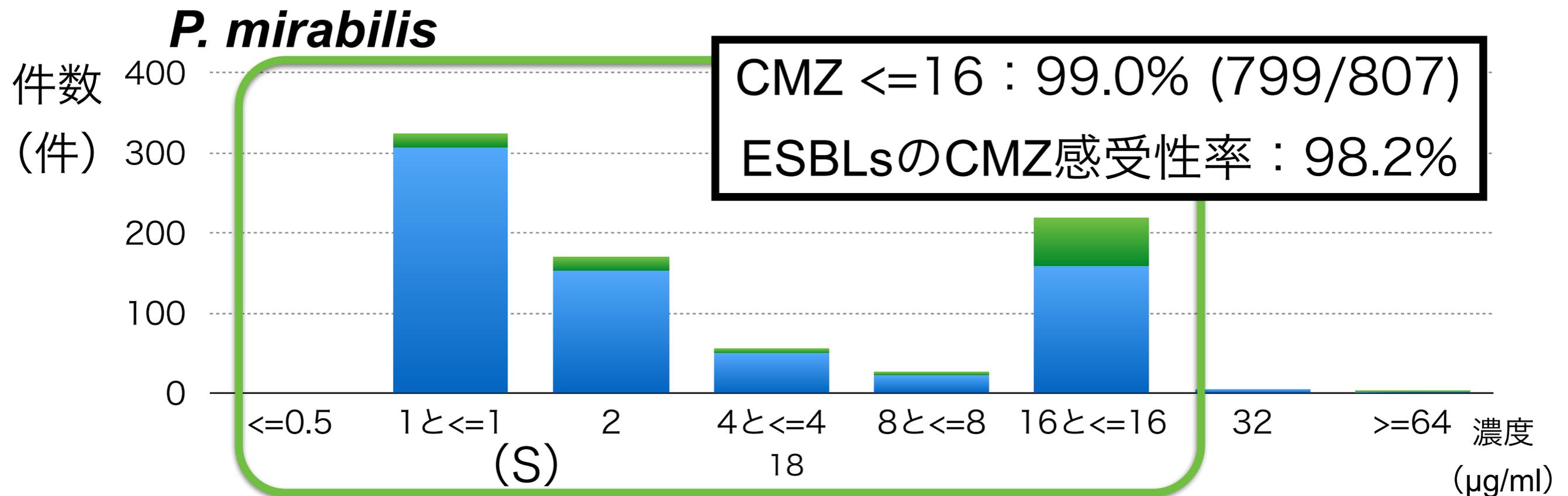
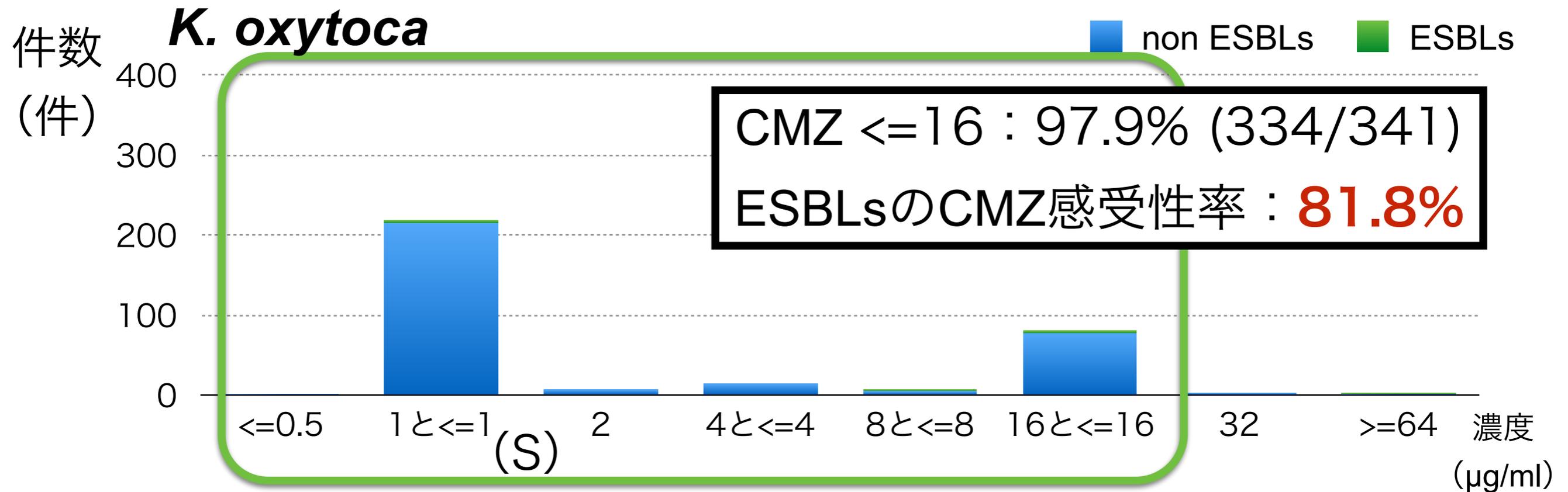
16



2015年 *K. pneumoniae* CMZのMIC値分布



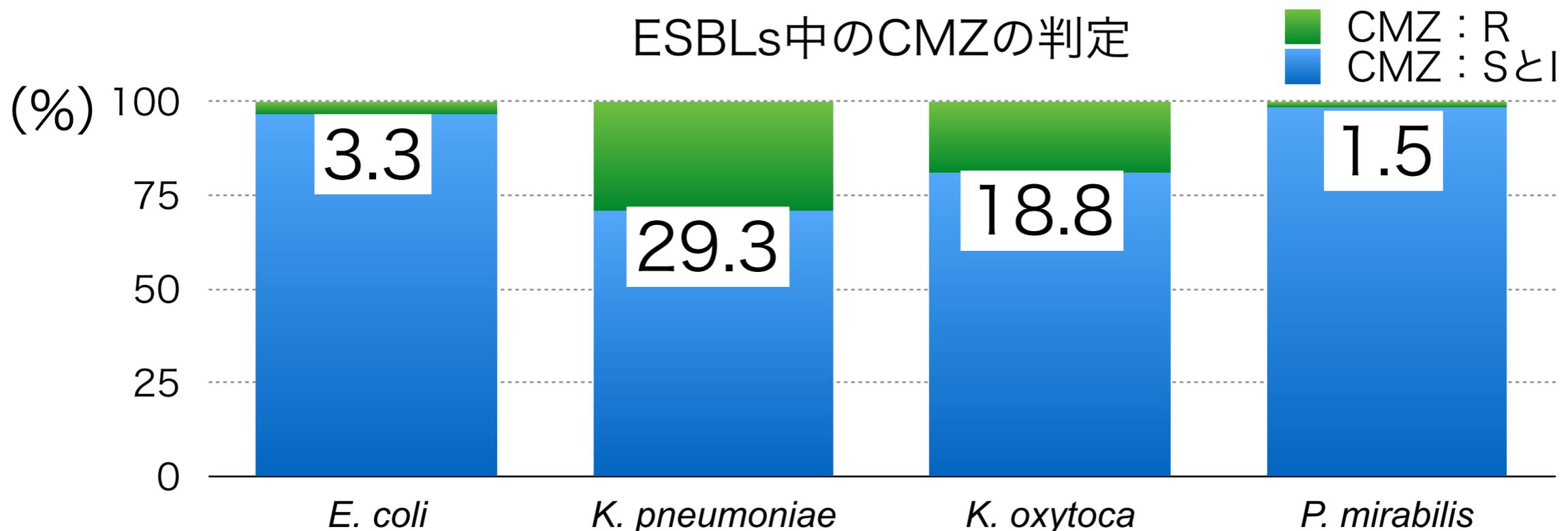
2015年 CMZのMIC値分布



CMZとESBLsの関係

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>P. mirabilis</i>
CMZ測定件数	8,059	3,467	341	807
ESBLs (%)	21.3	9.2	3.2	13.6
CMZ耐性 (%)	1.1	4.4	0.9	0.4
ESBLsかつ CMZ耐性(%)	0.7	2.7	0.6	0.2

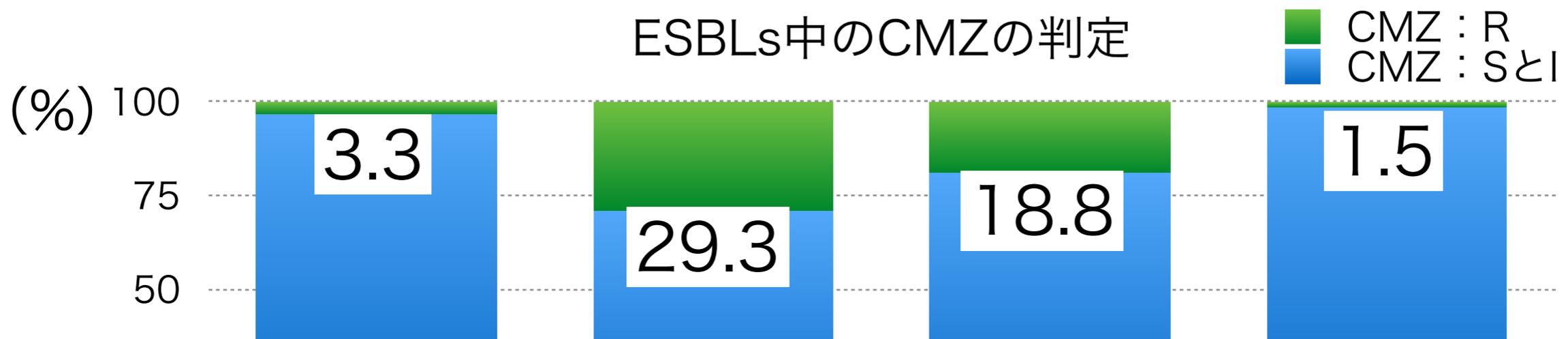
ESBLs中のCMZの判定



CMZとESBLsの関係

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>P. mirabilis</i>
CMZ測定株数	8,059	3,467	341	807
ESBLs (%)	21.3	9.2	3.2	13.6
CMZ耐性 (%)	1.1	4.4	0.9	0.4
ESBLsかつ CMZ耐性(%)	0.7	2.7	0.6	0.2

ESBLs中のCMZの判定



・ *K. pneumoniae* でESBLsとAmpCの同時産生の割合が高いことがわかる。
(*K. pneumoniae* ESBLsの約3割が同時産生)

E. coli

K. pneumoniae

K. oxytoca

P. mirabilis

キノロン系薬 感受性率

		<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>P. mirabilis</i>
CPFX	測定株数	6,324	2,563	235	629
	感受性率	75.6%	96.0%	97.0%	80.3%
	ESBLs中の感受性率	35.0%	76.6%	83.3%	11.8%
LVFX	測定株数	5,445	2,316	245	549
	感受性率	73.4%	97.9%	98.0%	85.8%
	ESBLs中の感受性率	33.6%	90.2%	57.1%	54.5%

・各菌種ともキノロン系薬の感受性が一見保たれているように見えるが、ESBLsのキノロン系薬に対する感受性は低いことから、ESBLsはキノロン耐性も同時に獲得していることがわかる。

感受性率について

まとめ

- ・ CTXとCAZ同時測定株に関して、CTX感受性率は *E. coli* で75.8%、*K. pneumoniae* で89.9%となっていた。
- ・ ESBLsスクリーニング薬剤のCTXとCAZを比べると、CTXを用いた方がESBLsの見逃しが少なく、かつ効率的にESBLsと判断されている。しかし、数件ではあるが見逃しも起こりうることから、可能な限りスクリーニング薬剤を組み合わせる必要があると考える。
- ・ キノロン系薬に関しては *E. coli* で感受性が悪くCPFX 75.6%、LVFX 73.4%であり、ESBLsになるとさらに感受性率は低下した。

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)

5類全数把握疾患

期間：2015年の1年間

基準：①IPM $\geq 2 \mu\text{l/ml}$ かつ CMZ $\geq 64 \mu\text{l/ml}$

②MEPM $\geq 2 \mu\text{l/ml}$

*感染症の有無を問わず

2015年 11施設から回答

CRE：167件

*便含まず：156件

沖縄県のCRE報告件数 (年間累積)

2014年：1件

2015年：29件

2016年 (26週時点)：8件

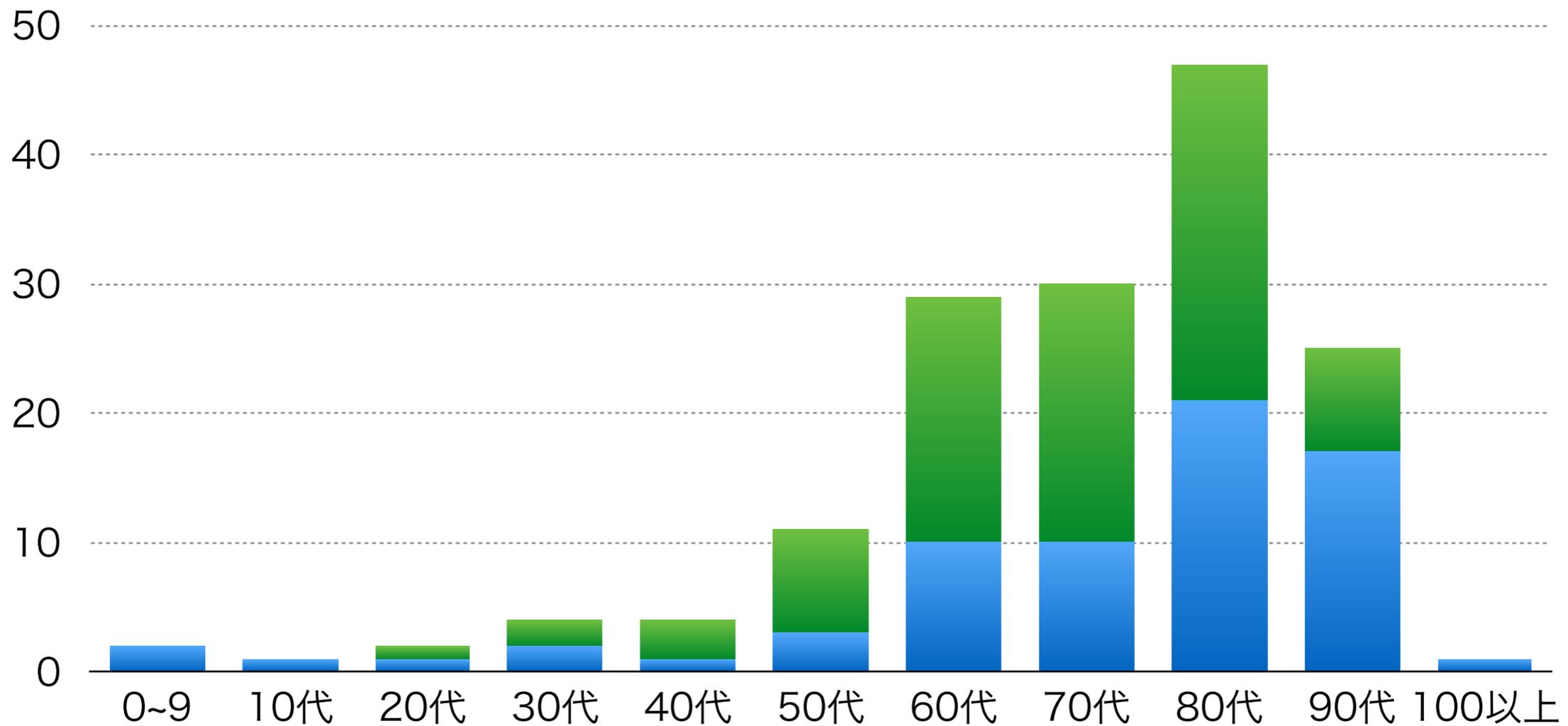
CREの年齢分布と男女比

n=156

件数 (件)

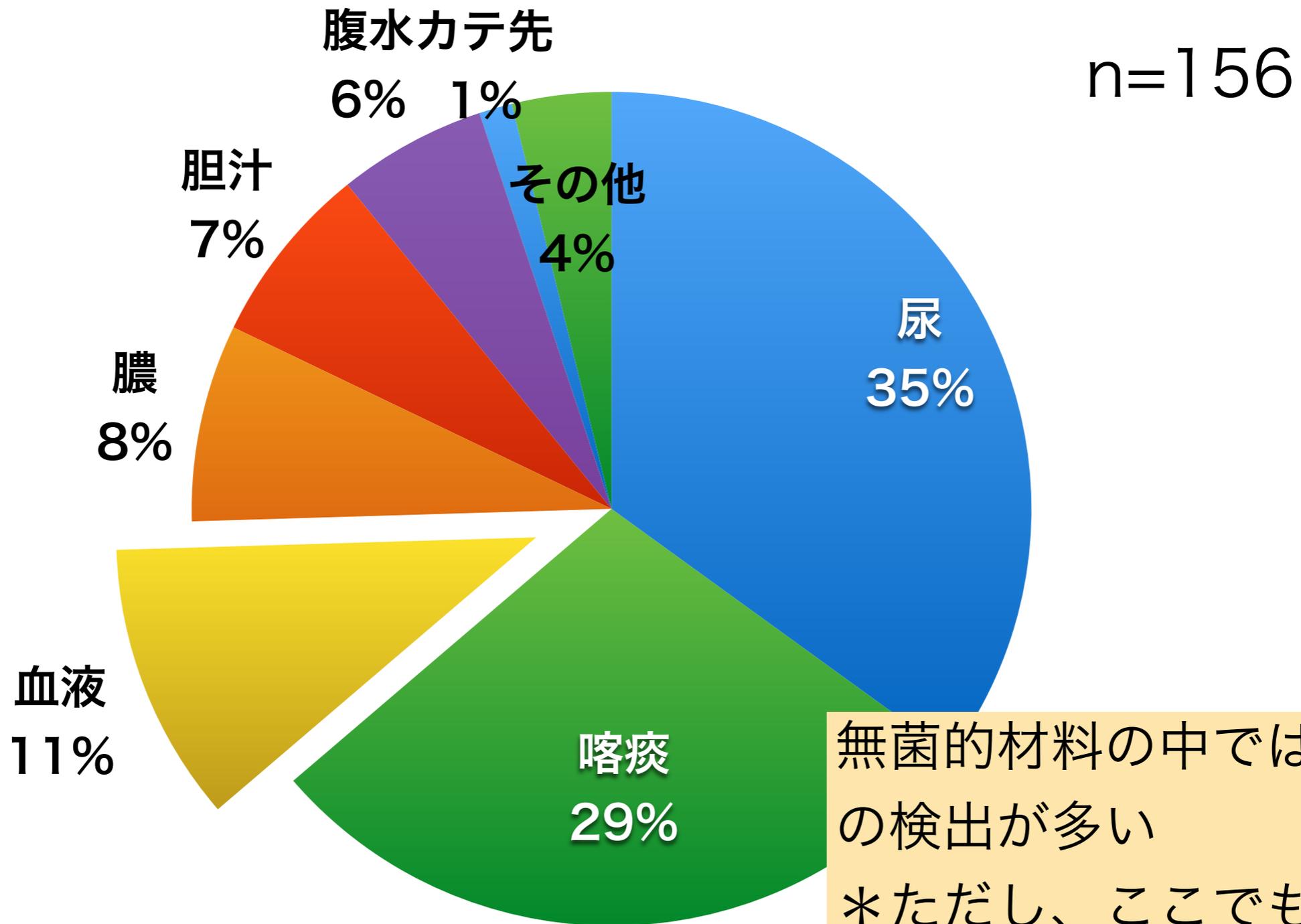
■ 女性 69件

■ 男性 87件



年代

CREの材料内訳



無菌的材料の中では血液からの検出が多い
*ただし、ここでも患者重複は省いている。

菌種名の内訳

42%

		IPM + CMZ	MEPM	両方
<i>E. cloacae</i>	67	66	7	7
<i>E. cloacae</i> complex	2	2	2	2
<i>E. aerogenes</i>	39	35	8	5
<i>K. pneumoniae</i>	22	22	2	2
<i>E. coli</i>	9	9	4	4
<i>S. marcescens</i>	7	7	1	1
<i>C. koseri</i>	4	4	0	0
<i>C. freundii</i>	3	3	0	0
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0
<i>M. morgani</i>	1	1	0	0
<i>Serratia</i> sp.	1	1	0	0

・検出菌として報告が多いのが *Enterobacter* spp. となっているが、これは全国報告の結果（2014年第38週～2015年第35週）とも一致している。

*IASR vol.37p. 15-16

CRE判定薬剤の測定状況

	IPM+CMZ					MEPM				
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
測定施設数	7	8	9	10	11	3	4	5	7	9

- ・ IPM+CMZ、MEPMともに年々測定実施施設が**増加**している。
- ・ しかし施設によっては、感受性検査にいくつかの機器を使用していることで、CRE検出可能パネルと不可能パネルが混在しているところがある。
- ・ 感染症法では2014年9月から5類全数把握疾患になっており、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）に参加されている施設においても2015年1月報告データからCRE項目が開始されていることから、各施設における検査法の再確認が必要である。

まとめ

- 1) *E. coli* ESBLsは年々増加しており、*E. coli* や *K. pneumoniae* では地域的な差がみられた。
- 2) *E. coli* ESBLsはCMZの感受性良好だが、キノロン系薬の感受性率は悪くなっていた。また *K. pneumoniae* ESBLsのCMZ感受性率は悪く、3割でAmpCとの同時産生が考えられた。
- 3) CREに関しては各施設、遺伝子検査まで実施できていないのが現状である。その中でCREを増加させないために、まずはCREを検出できる感受性パネルを使用することと、検出された際はICTにおいて情報共有することが大切になってくる。

まとめ

4) 今年からカルバペネマーゼ産生菌の検査法として注目されている **Carbapenem inactivation method** (CIM) は難しい操作もなく、高価な機器購入をせずとも簡便にカルバペネマーゼ産生性をスクリーニングすることが出来るので、各施設における検査導入が望まれる。

2016年6月に開かれたCLSIのAntimicrobial Susceptibility Testing ミーティングにおいてCIMの改良法も報告されている。決定は2017年1月の報告を待つことになるが、改良法の共有もはかっていく必要がある。

またこれら耐性菌が検出されたときに精査を依頼できるリファレンスラボの開設が望まれる。