

第31回メディカルスタッフのための感染対策セミナー(2025年  
8月27日 小倉KMMビル4階会議室)

# 五類感染症CREの取り扱いについて － 届け出基準の変更 －

戸畑けんわ病院薬剤科

橋本 治

第31回メディカルスタッフのための  
感染対策セミナー

COI開示

講演者氏名：橋本 治

本講演に関して開示すべきCOIは以下の通りです

- 講演料：杏林製薬株式会社

# 本日の内容

- CREについて
- CREとCPEの違い
- 届け出基準の変更について

# CREとは

- カルバペネム耐性腸内細菌目細菌の略
- Carbapenem-**R**esistant **E**nterobacterales : CRE
- 感染症法 五類 全数把握疾患
- 2023年5月26日より感染症法上の名称が  
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症⇒  
カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症  
へ変更となった。

# 腸内細菌目の分類変更

- 以前は腸内細菌目の下に腸内細菌科のみが存在していたが、科の見直しが行われ一部菌属が他の科に移った。
- そのため国際的な分類学上の変更を踏まえて名称変更となった。

## 分類変更前後の比較

現行：Enterobacteriaceae 腸内細菌科細菌

| Order (目)                   | Family (科)                    | Genus (属)           | Species (種)<br>CRE感染症届出のある主な菌種を示す                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Enterobacterales<br>(腸内細菌目) | Enterobacteriaceae<br>(腸内細菌科) | <i>Escherichia</i>  | <i>E. coli</i>                                                                    |
|                             |                               | <i>Klebsiella</i>   | <i>K. pneumoniae</i><br><i>K. aerogenes</i><br>(旧 <i>Enterobacter aerogenes</i> ) |
|                             |                               | <i>Enterobacter</i> | <i>E. cloacae</i>                                                                 |
|                             |                               | <i>Citrobacter</i>  | <i>C. freundii</i>                                                                |
|                             |                               | <i>Serratia</i>     | <i>S. marcescens</i>                                                              |
|                             |                               | <i>Proteus</i>      | <i>P. mirabilis</i>                                                               |
|                             |                               | <i>Morganella</i>   | <i>M. morganii</i>                                                                |
|                             |                               | <i>Providencia</i>  | <i>P. rettgeri</i>                                                                |
|                             |                               | <i>Hafnia</i><br>:  | <i>H. alvei</i><br>:                                                              |

Enterobacterales 腸内細菌目細菌

注) 表の橙色にCRE感染症届出の対象となる属、種が含まれる

| Order (目)                   | Family (科) ⇒7科                | Genus (属)           | Species (種)<br>CRE感染症届出のある主な菌種を示す                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Enterobacterales<br>(腸内細菌目) | Enterobacteriaceae<br>(腸内細菌科) | <i>Escherichia</i>  | <i>E. coli</i>                                                                    |
|                             |                               | <i>Klebsiella</i>   | <i>K. pneumoniae</i><br><i>K. aerogenes</i><br>(旧 <i>Enterobacter aerogenes</i> ) |
|                             |                               | <i>Enterobacter</i> | <i>E. cloacae</i>                                                                 |
|                             |                               | <i>Citrobacter</i>  | <i>C. freundii</i>                                                                |
|                             | Versiniaceae                  | <i>Serratia</i>     | <i>S. marcescens</i>                                                              |
|                             | Morganellaceae                | <i>Proteus</i>      | <i>P. mirabilis</i>                                                               |
|                             |                               | <i>Morganella</i>   | <i>M. morganii</i>                                                                |
|                             |                               | <i>Providencia</i>  | <i>P. rettgeri</i>                                                                |
|                             | Hafniaceae                    | <i>Hafnia</i>       | <i>H. alvei</i>                                                                   |
|                             | 他に                            |                     |                                                                                   |
|                             | Erwiniaceae                   |                     |                                                                                   |
|                             | Budviciaceae                  |                     |                                                                                   |
|                             | Pectobacteriaceae             |                     |                                                                                   |

一部が腸内細菌科から外れてしまう

# CREの問題点

- カルバペネム系抗菌薬に耐性を獲得している。
- カルバペネム系以外の広域βラクタム薬にも耐性を獲得している。  
中にはキノロン系、アミノグリコシド系薬剤にも耐性を示す。
- 院内感染で伝播する（接触感染）。
- 無症状で腸管内に保菌される。
- 2013年 米国（CDC）ではCRE感染症に対する警告がでている。  
（血流感染の場合致死率が最大50%）

# カルバペネム系抗菌薬

- 広域スペクトラム（幅広い細菌をカバーしている）
- 重症感染症の切り札的薬剤（カルバペネムしか効果が期待できない場合もある）
- 症例を限定して使用する必要があり、乱用は高度耐性化を招く。

| 成分名          | 略語     |
|--------------|--------|
| メロペネム        | MEPM   |
| イミペネム/シラスタチン | IPM/CS |
| ビアペネム        | BIPM   |
| パニペネム        | BP     |
| ドリペネム        | DRPM   |

# 国内でのCREのアウトブレイク事例

- 2014年 国立病院機構大阪医療センター
  - 114人の患者から検出され、うち23人が死亡、2人の死亡と感染との因果関係が否定できない
- 2015年 長崎大学病院
  - 新生児集中治療室 (NICU) と 継続保育室 (GCU)
  - 新生児16人中2人が感染症を発症し、うち1人が死亡
- 2022年 神戸市内医療機関
  - 国内初となる, **KPC型**カルバペネマーゼ産生*Enterobacter kobei*
  - 2名とICU内の環境から検出(患者の体内で*E.coli*への水平伝播も確認された)

# CRE感染症の臨床症状

- 尿路感染症
- 菌血症・敗血症
- 肺炎などの呼吸器感染症
- 胆嚢炎・胆管炎
- 腹膜炎
- 腸炎

# CREの感染経路

- 主に接触感染
- 伝播経路：直接経路・間接経路
- 直接経路：保菌者と医療従事者の手指を介した直接的な接触経路
- 間接経路：保菌者の器具や器材や汚染された環境表面を介した間接的な接触経路

# CREの感染対策

- 手指衛生の強化
- 接触予防策の徹底
- 排泄処置、オムツ交換など手袋・ガウン(エプロン)の着用
- 水回りの管理方法の見直し
- 内視鏡の管理が重要      など

# CREの耐性獲得機構

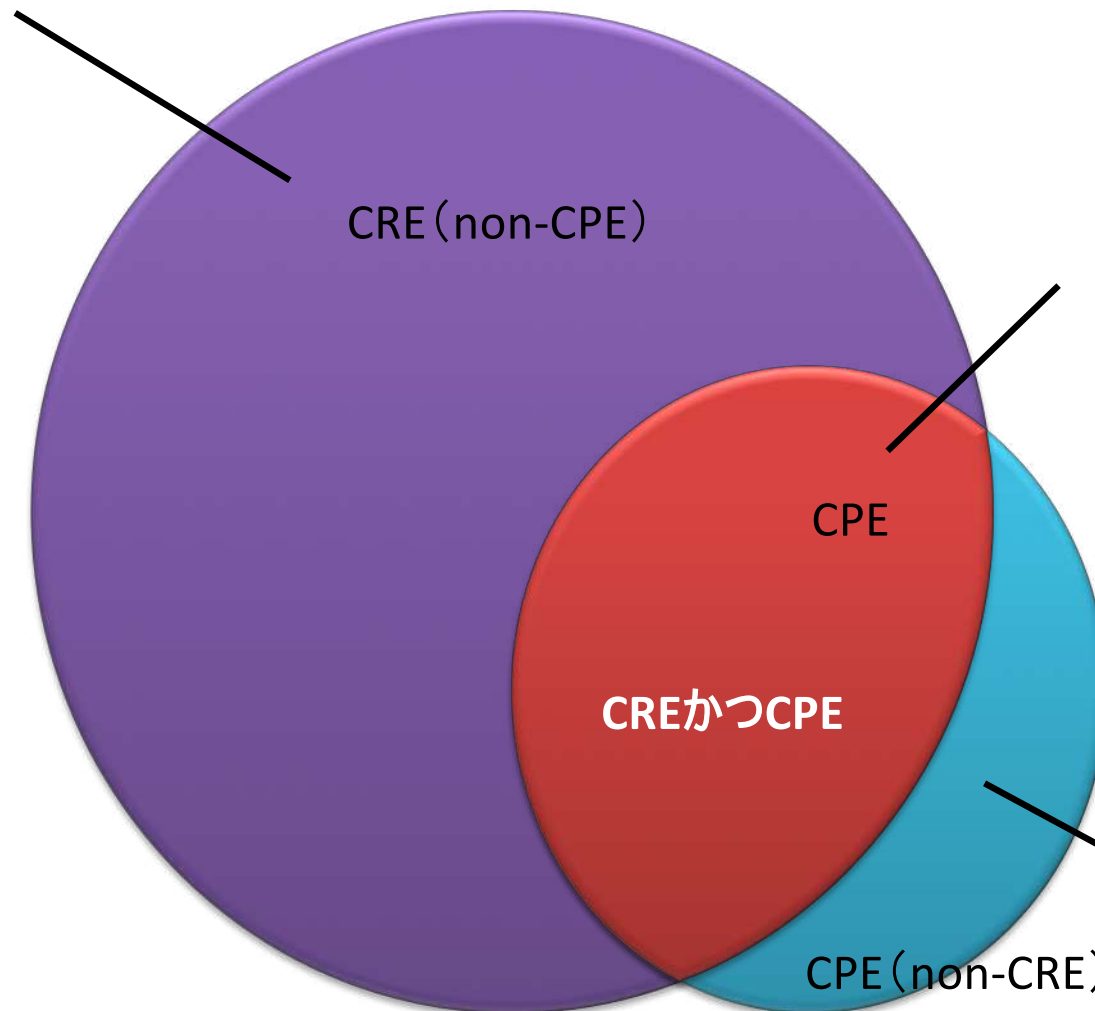
- カルバペネマーゼ産生 (CPE: carbapenemase-producing Enterobacterales):
  - カルバペネマーゼと呼ばれる酵素を産生し、カルバペネム系抗菌薬を分解し、無効化する。
- ポーリンの変異・欠損 (non-CPE):
  - 細菌の細胞膜にあるポーリンは、抗菌薬が細胞内に侵入する際に重要な役割を果たすが、このポーリンに変異が生じたり、欠損したりすると、カルバペネム系抗菌薬の細胞内への侵入が妨げられ、耐性化につながる。
- 排出ポンプ (non-CPE):
  - 細胞内に入ったカルバペネム系抗菌薬を排出ポンプで外にくみ出す。
- AmpC (non-CPE):
  - $\beta$ -ラクタマーゼの一種AmpCを過剰に産生する。

# カルバペネマーゼ

- 流行に地域性がある。
- KPC型(米国):
  - *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemaseの略で、肺炎桿菌でよく見られる。
- **IMP型(日本):**
  - Imipenemase の略で、日本で最初に発見された。
- NDM型(インド):
  - New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase の略で、世界的に広がっている。
- OXA-48型(トルコ):
  - OXA-48というタイプのカルバペネマーゼを産生する。

# CREとCPEの違い

- ・感受性結果よりCREと判定
- ・カルバペネマーゼは产生していない
- ・non-CPE
- ・クローン伝播



- ・感受性結果よりCREと判定
- ・カルバペネマーゼを产生している (CPE)
- ・クローン伝播 + 耐性遺伝子伝播
- ⇒ 菌株/菌種を超えて伝播

- ・感受性結果ではCREではない
- ・カルバペネマーゼを产生している (CPE)
- ・クローン伝播 + 耐性遺伝子伝播
- ⇒ 菌株/菌種を超えて伝播

# 水平伝達

- CPEの多くは、プラスミド上にカルバペネム系薬剤を分解する酵素（カルバペネマーゼ）の遺伝子を持つ。
- プラスミドは、別の菌種へと移動（水平伝達）することが知られており、この水平伝達により、これまで薬剤に感性を示していた（薬剤が効いていた）菌が耐性化することが危惧される。

カルバペネマーゼの遺伝子が存在するプラスミド



感受性菌



耐性菌

水平伝達



耐性菌

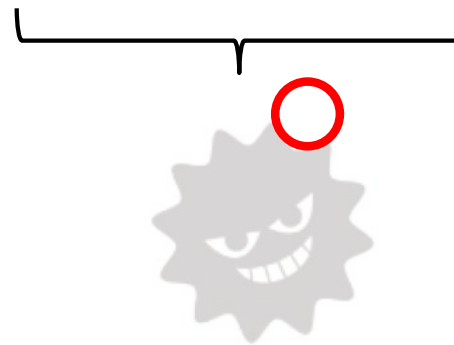


耐性菌

# ステルス型CPE

- MEPMのMICが0.25～1 $\mu$ g/mLと感受性(S)と判断される株の中にカルバペネマーゼを産生する株(non-CRE,CPE)が隠れている。

|      |             | 最小発育阻止濃度( $\mu$ g/mL) |      |     |   |   |   |   |           |
|------|-------------|-----------------------|------|-----|---|---|---|---|-----------|
|      |             | $\leq 0.125$          | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | $\geq 16$ |
| CLSI | イミペネム・メロペネム | S                     | S    | S   | S | I | R | R | R         |



# ステルス型CPEの問題点

- 疫学的にはCREによる院内感染事例のほとんどがCPEによるものであり、感染対策の面からMICにかかわらずCPEを検出することは重要であるとされている。
- 临床上はカルバペネマーゼを産生していることが問題となるため(水平伝播で菌種を超えて拡散するため), CREとCPEを区別していく事が重要である。

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症届出に必要な検査所見(届出基準)の背景と経緯  
(IASR Vol. 46 p36-37: 2025年2月号)

# CRE感染の重要性

WHO細菌優先病原体リスト、2024年版：  
抗菌薬耐性を予防・制御するための研究・開発・戦略の指針となる公衆衛生上重要な細菌病原体

| Bacterial Priority Pathogens List 2024 (WHO) *1 |             |                | 五類感染症          |                |                         | 備考              |
|-------------------------------------------------|-------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------|-----------------|
| Priority                                        | Organisms   | Resistant      | 全数把握           | 定点把握           | 年                       |                 |
| 1                                               | 腸内細菌目細菌     | カルバペネム系        | ○              |                | 2014                    |                 |
|                                                 | 腸内細菌目細菌     | 第3世代セファロスポリン系  |                |                |                         |                 |
|                                                 | アシネトバクター属菌  | カルバペネム系        | ○ <sup>≠</sup> |                | 2011 (定点)<br>/2014 (全数) |                 |
|                                                 | 結核菌         | リファンピシン        |                |                |                         | 二類              |
| 2                                               | 非チフス性サルモネラ菌 | フルオロキノロン系      |                |                |                         | 三類              |
|                                                 | 赤痢菌         | フルオロキノロン系      |                |                |                         | 三類              |
|                                                 | 腸球菌         | バンコマイシン        | ○              |                | 1999                    |                 |
|                                                 | 緑膿菌         | カルバペネム系        |                | ○ <sup>≠</sup> | 1999                    |                 |
|                                                 | 非チフス菌       | フルオロキノロン系      |                |                |                         | 五類 <sup>※</sup> |
|                                                 | 淋菌          | フルオロキノロン系      |                |                |                         | 五類 <sup>※</sup> |
|                                                 | 黄色ブドウ球菌     | メチシリン (オキサシリン) |                | ○              | 1999                    |                 |
|                                                 | 淋菌          | 第3世代セファロスポリン系  |                |                |                         | 五類 <sup>※</sup> |
| リスト外                                            | 黄色ブドウ球菌     | バンコマイシン        | ○              |                | 2002                    |                 |
|                                                 | 肺炎球菌        | ペニシリン          |                | ○              | 1999                    |                 |

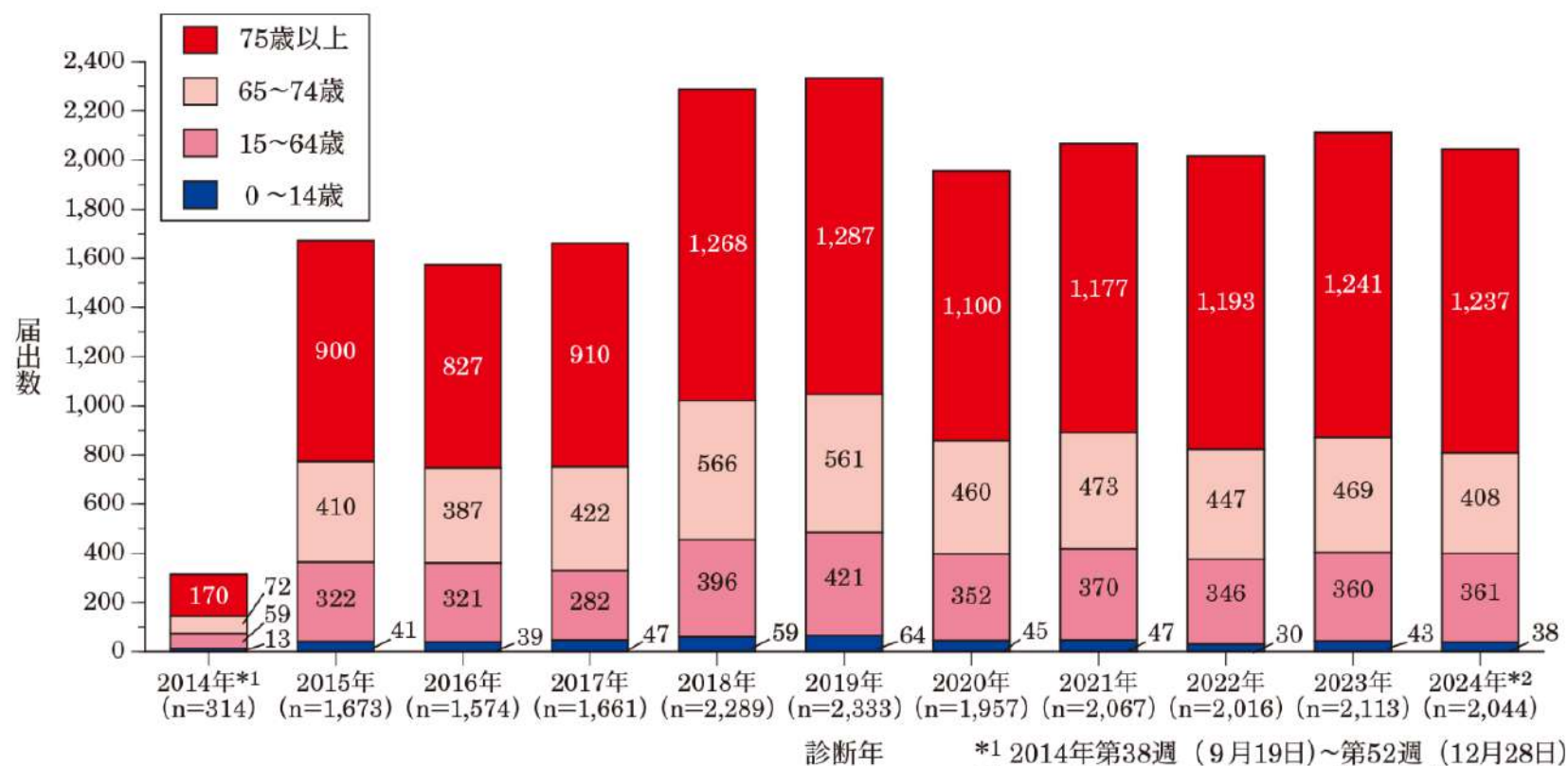
# カルバペネム系およびアミカシン、フルオロキノロン系に耐性を示す株

\* 劇症型溶血性レンサ球菌感染症は全数、咽頭炎は小児科定点に指定

※ 薬剤耐性有無に関わらず、感染症の原因菌として、各種定点にて指定

# CRE感染症発症動向調査

図1. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症診断年別・年齢群別届出数, 2014～2024年



\*1 2014年第38週（9月19日）～第52週（12月28日）

\*2 2024年第1週（1月1日）～第48週（11月27日）

（感染症発生動向調査：2024年11月27日現在届出数）

65歳以上が大半を占めている

# CRE病原体サーベイランス 2017～2023年

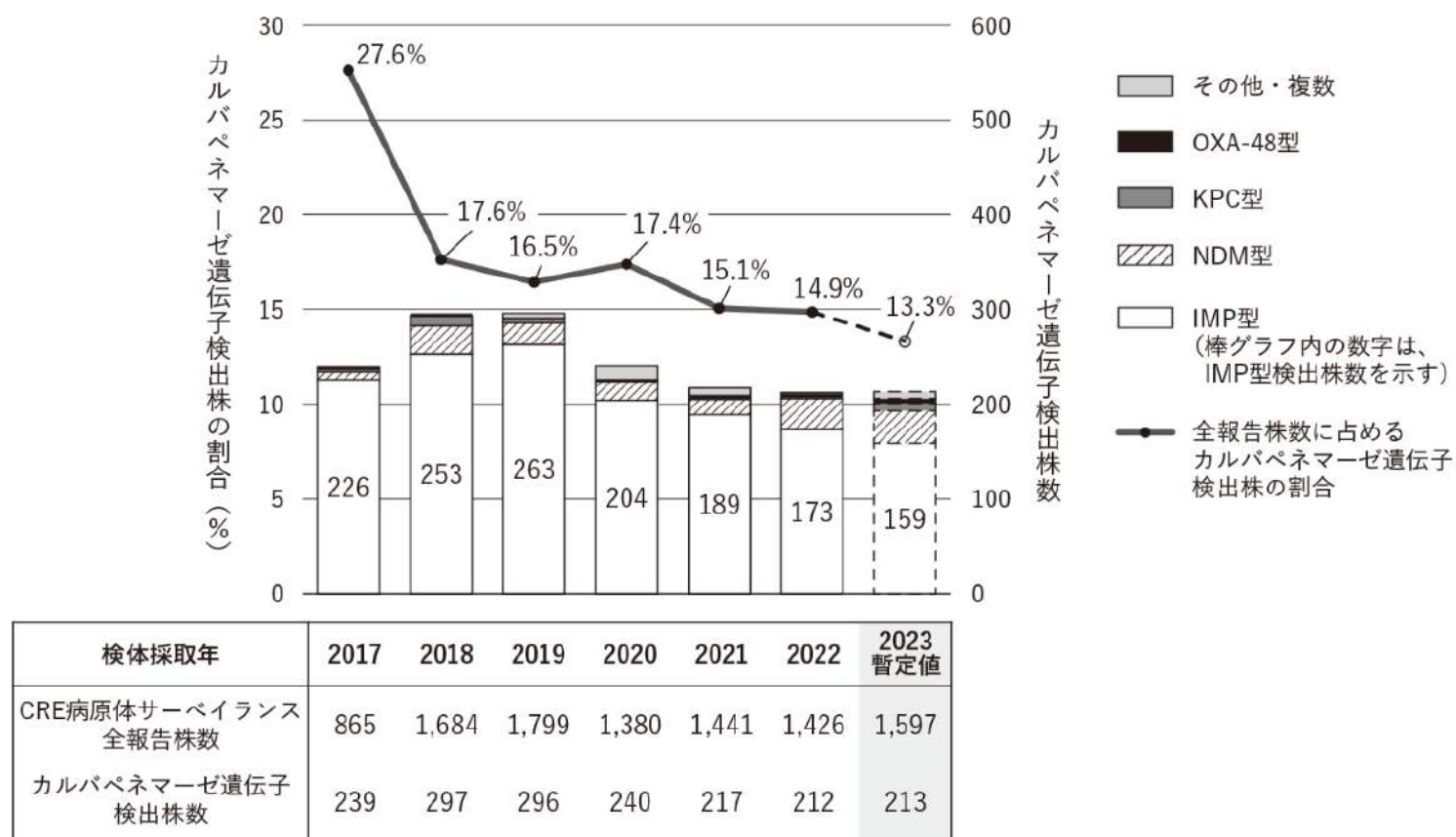


図1. CRE病原体サーベイランスにおけるカルバペネマーゼ遺伝子検出株数と全報告株数におけるその割合, 2017～2023年

# CREの届け出基準(旧)

- 以下の条件を満たす腸内細菌目細菌で感染症を発症している場合

|             | 最小発育阻止濃度(MIC)          | 感受性ディスク(KB)の阻止円の直径 |
|-------------|------------------------|--------------------|
| メロペネム(MEPM) | $\geq 2\mu\text{g/mL}$ | 22mm以下             |

あるいは下記の両方を満たす株

|              | 最小発育阻止濃度(MIC)           | 感受性ディスク(KB)の阻止円の直径 |
|--------------|-------------------------|--------------------|
| イミペネム(IPM)   | $\geq 2\mu\text{g/mL}$  | 22mm以下             |
| セフメタゾール(CMZ) | $\geq 64\mu\text{g/mL}$ | 12mm以下             |

メロペネムでの薬剤感受性試験を実施していない医療機関もあるため、イミペネムでの基準も必要

*Proteus*属やESBL産生菌を除外する目的で追加。ESBL産生*Proteus*を除外するため(*Proteus*属にはIPMのMICが高い株が存在するがCMZには感性)

# 届け出基準見直しの背景

本研究対象：2017年4月から2018年3月に届け出られたCRE感染症症例



— CRE感染症届出症例 (n=1,681)

— 病原体サーベイランス登録症例 (n=740)\*<sup>1</sup>

— 研究協力地方衛生研究所からの菌株提供による薬剤感受性検査実施症例 (n=315)\*<sup>2</sup>

| N (%)                          |                                     | IPM + CMZ 基準のみを満たす症例 (N=169) | MEPM 基準を満たす症例 (N=146) | P-value |
|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|-----------------------|---------|
| 菌種                             | <i>Klebsiella aerogenes</i>         | 109 (64.5%)                  | 13 (8.9%)             | <0.0001 |
|                                | <i>Enterobacter cloacae</i> complex | 55 (32.5%)                   | 40 (27.4%)            | 0.328   |
|                                | <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 0 (0%)                       | 40 (27.4%)            | <0.0001 |
|                                | <i>Escherichia coli</i>             | 1 (0.6%)                     | 44 (30.1%)            | <0.0001 |
| カルバペネマーゼ遺伝子陽性株 (CgPE) による感染症症例 |                                     | 0 (0%)                       | 99 (67.8%)            | <0.0001 |
| 多剤耐性株* <sup>3</sup> による感染症症例   |                                     | 2 (1.2%)                     | 96 (65.8%)            | <0.0001 |
| 届出時点 (診断から7日以内) の死亡症例          |                                     |                              | 10 (6.9%)             | 0.0428  |

\*<sup>1</sup> 届出症例と病原体情報が突合が可能な症例

\*<sup>2</sup> 薬剤感受性検査結果が、感染症発生動向調査の届出基準を満たす症例

\*<sup>3</sup> 国内で頻用されるセフェピム、ピペラシリン・タゾバクタム、  
多剤耐性と定義した

IPM+CMZ基準のみを満たす症例では カルバペネマーゼ産生株はなかった⇒CPEのスクリーニングとしては不適切

# CREの届け出基準(新)

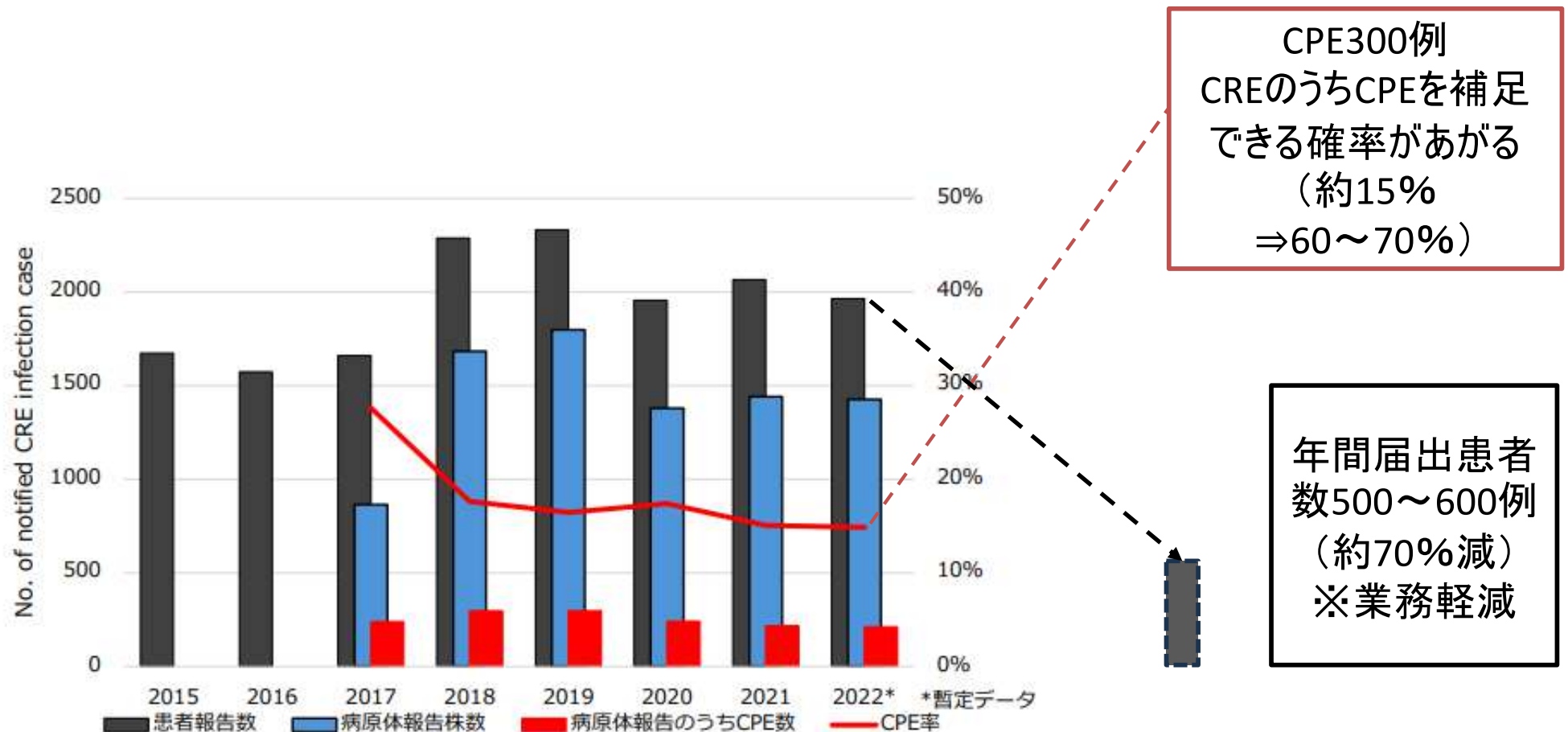
- 以下の条件を満たす腸内細菌目細菌で感染症を発症している場合

|             | 最小発育阻止濃度(MIC)          | 感受性ディスク(KB)の阻止円の直径 |
|-------------|------------------------|--------------------|
| メロペネム(MEPM) | $\geq 2\mu\text{g/mL}$ | 22mm以下             |

薬剤感受性試験の結果が上記を満たさない場合であっても、イムノクロマト法によるカルバペネマーゼ産生、又はカルバペネマーゼ遺伝子が確認されること

|              | 最小発育阻止濃度(MIC)           | 感受性ディスク(KB)の阻止円の直径 |
|--------------|-------------------------|--------------------|
| イミペネム(IPM)   | $\geq 2\mu\text{g/mL}$  | 22mm以下             |
| セフメタゾール(CMZ) | $\geq 64\mu\text{g/mL}$ | 12mm以下             |

# 変更によって何が変わる？



# 今後の課題

- MEPMのMICが $\geq 2\mu\text{g/mL}$ という基準のままだとCPEのうち、13%程度を占めるステルス型CPEが捉えきれない。
- MICが2以下を測定しているまだ施設は多いとは言えない。
- CREと判定されなくても(MEPMがS)、カルバペネマーゼ産生の可能性を考慮しないといけない。
- カルバペネマーゼの検査体制の拡充。

# まとめ

- CREは院内感染対策上、特に注意が必要な薬剤耐性菌である。
- CREの中でも、カルバペネマーゼ産生菌（CPE）が感染対策および治療上問題となる。
- 従来のCREの判定基準の一つであったIPM+CMZ基準はCPEをスクリーニングするには不適切であった。
- 新しい基準でのMEPM基準ではCREはCPEである可能性が高くなる。
- MEPMに感受性であっても、カルバペネマーゼ産生菌の可能性があるので注意が必要である。