

〔資料〕

石川県におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の発生状況（2022年度）

石川県保健環境センター 健康・食品安全科学部

城座 美夏・緩 詰 沙耶・吉川 美彩
北川 恵美子

〔和文要旨〕

2022年度において、石川県に届出されたCRE感染症の発生状況及び患者から分離された菌株のカルバペネマーゼ産生性を調べた。28株について、菌種は*K.aerogenes*の割合が高く、CPE検出率は低かった。*K. aerogenes*分離事例が多いことがCPE検出率の低さの一因と推測され、今後も菌種とCPE検出率の関係性について、全国の動向と併せて注視していきたい。また、検出したCPE2株はそれぞれ海外型カルバペネマーゼ遺伝子 (bla_{NDM-1} , bla_{NDM-5}) を保有していた。どちらも90日以内の海外渡航歴のない患者から検出されたことから、引き続きカルバペネマーゼ遺伝子保有状況やその推移を監視する必要がある。

キーワード：感染症，薬剤耐性菌，カルバペネム耐性腸内細菌目細菌，カルバペネマーゼ

1 はじめに

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（以下、CRE）感染症は、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（以下、感染症法）において5類全数把握対象感染症であり、診断した医師は届出の義務がある。本感染症は、メロペネム（以下、MEPM）等のカルバペネム系抗菌薬及び広域β-ラクタム剤に対して耐性を示す腸内細菌目細菌による感染症の総称である。

腸内細菌目細菌におけるカルバペネム耐性機序は、カルバペネマーゼ産生性の有無により2つに大別され¹⁾、カルバペネマーゼを産生している場合は、カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌（以下、CPE）と呼ぶ。CPEはほとんどのβ-ラクタム剤を加水分解するカルバペネマーゼを産生することから、β-ラクタム剤に汎耐性となることが多い¹⁾。また、カルバペネマーゼ産生に寄与するカルバペネマーゼ遺伝子はプラスミド上に存在すること

が多く、菌種を越えて水平伝播しうる¹⁾。そのため、院内感染のリスクになると考えられており、CREがCPEであるか否かを確認することが重要である。

当センターでは、2017年3月に発出された厚生労働省健康局結核感染症課長通知²⁾（以下、通知）に基づき、CRE感染症の届出があった際はカルバペネマーゼ産生性等の試験検査を実施している。本報では、2022年度の石川県（以下、本県）におけるCRE感染症患者発生状況と、患者由来株を対象に実施したカルバペネマーゼ産生性等の検査結果について報告する。

なお、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症は、国際的な分類学上の変更を踏まえ、2023年5月26日付けの感染症法施行規則の一部改正により³⁾、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症から当該感染症に名称が変更された。

Prevalence of Carbapenem-resistant *Enterobacterales* Infections in Ishikawa Prefecture from April 2022 to March 2023. by SHIROZA Mika, YURUZUME Saya, YOSHIKAWA Misa and KITAGAWA Emiko (Health and Food Safety Department, Ishikawa Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science)

Key words : Infectious Disease, Antimicrobial Resistant Bacteria, Carbapenem-resistant *Enterobacterales*, Carbapenemase

2 材料と方法

2・1 CRE 感染症の発生状況

2022年4月～2023年3月の1年間に、感染症法に基づき本県に届出されたCRE感染症29事例に対し、菌種名、患者の症状、分離された検体、90日以内の海外渡航歴について集計した。菌種名に関し、*Enterobacter aerogenes*で届出されていた事例については、2017年に国際原核生物分類命名委員会において菌名が変更されたことに伴い、*Klebsiella aerogenes*（以下、*K. aerogenes*）として集計した。

2・2 CRE の検査

2・1で届出された事例から分離され、通知に基づき搬入されたCRE28株を供試菌株とした。

(1) β ラクタマーゼ産生性の確認（以下、阻害試験）

下記ア、イ、ウについて国立感染症研究所病原体検出マニュアル⁴⁾（以下、マニュアル）に従い実施した。

ア KPC型カルバペネマーゼ産生性のスクリーニング
MEPMディスクに3-アミノフェニルボロン酸（以下、APB）を添加し、阻止円の拡張（原則5mm以上）が見られたものを陽性とした。

イ クロキサシリン（以下、MCIPC）を用いたAmpC β -ラクタマーゼ産生性の確認

APBはKPC型カルバペネマーゼの他にAmpC β -ラクタマーゼも阻害することから⁴⁾、阻害試験アにおいて、APBで阻害が認められた株を対象とし、マニュアルに従い実施した。セフメタゾールディスクにMCIPCを添加し、阻止円の拡張（原則5mm以上）が見られたものを陽性とした。

ウ メタロ- β -ラクタマーゼ（以下、MBL）産生性のスクリーニング

MEPM及びセフトジジムディスクとメルカプト酢酸ナトリウム（以下、SMA）ディスクを使用し、いずれかの抗菌薬ディスクとSMAディスクの中心を結ぶ線に対して垂直方向の阻止円径拡張が見られたものを陽性とした。

(2) modified Carbapenem Inactivation Method（以下、mCIM）

カルバペネマーゼによるMEPM分解に伴ったMEPMディスクの抗菌作用低下を利用したカルバペネマーゼ産生性の確認をマニュアルに従い実施した。判定基準を図1に示す。阻止円径及び阻止円内部コロニーの有無から判定した。

(3) Carba NPテスト

mCIM陽性又は判定保留となった株を対象とした。カルバペネマーゼによるイミペネム分解に伴った溶液のpH変化による色調変化を利用したカルバペネマーゼ産

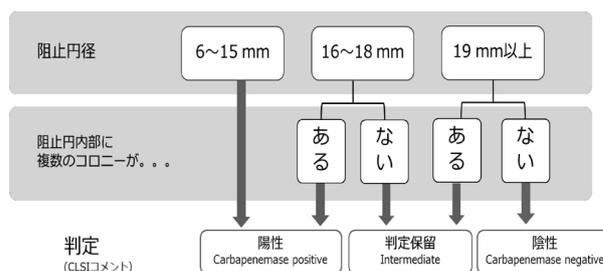


図1 mCIM判定基準

引用元：国立感染症研究所 病原体検出マニュアル
薬剤耐性菌（令和2年6月改訂版Ver2.0）

生性の確認をマニュアルに従い実施した。反応開始後120分以内に黄変したものを陽性、弱い黄変がみられたものを判定保留とした。

(4) PCR法によるカルバペネマーゼ遺伝子の検出

マニュアルに従い、カルバペネマーゼ遺伝子（IMP-1型、IMP-2型、NDM型、KPC型、OXA-48型、VIM型、GES型）の検出を試みた。

(5) シークエンス解析によるカルバペネマーゼ遺伝子の型別

(4)にてNDM型遺伝子を検出した株について、マニュアルに従い実施したシークエンス解析により遺伝子配列を確認し、カルバペネマーゼ遺伝子の型別を行った。

3 結果

3・1 CRE 感染症の発生状況

2022年4月～2023年3月の期間に届出があった29事例について表1に示す。

症状別では、尿路感染症のみが12例、肺炎のみが4例、胆管炎のみが3例、気管支炎のみ、術後創のみ、腹膜炎のみ、敗血症のみ、尿道カテーテル関連膀胱炎のみ、尿路感染症・菌血症、尿路感染症・敗血症、腹膜炎・腹腔内腫瘍、尿路感染症・肺炎、菌血症・胆管炎が各1例であった。分離検体別では、尿が13例、血液が5例、喀痰、膿が各3例、胆汁、吸引痰が各2例、血液・尿が1例であった。届出菌種別では、*K. aerogenes*が16例（55.2%）、*Enterobacter cloacae* complexが3例（10.3%）、*Serratia marcescens*、*Escherichia coli*、*Citrobacter braakii*が各2例（6.9%）、*Enterobacter* sp.、*Klebsiella pneumoniae*、*Citrobacter freundii* complex、*Klebsiella ozaenae*が各1例（3.5%）であった。

90日以内の海外渡航歴がある事例はなかった。

3・2 CRE の検査

検査の結果について表1に示す。事例番号4については菌株の搬入がなかったため、供試菌株数は計28株であった。

(1) 阻害試験

APBによる阻害を受けた株が2株（事例番号7及び

表 1 CRE 感染症の発生状況及び検査結果 (2022年度)

事例番号	届出菌種名	症状	検体	90日以内の海外渡航歴	阻害試験*1,2	mCIM	CarbaNP テスト	カルバペネマーゼ遺伝子	備考
1	<i>Klebsiella aerogenes</i>	気管支炎	喀痰	無	-	-	n.t.	-	
2	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	血液	無	-	判定保留	-	-	
3	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症、菌血症	血液、尿	無	-	-	n.t.	-	
4	<i>Serratia marcescens</i>	尿路感染症	尿	無	実施なし	実施なし	実施なし	実施なし	搬入なし
5	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	無	-	-	n.t.	-	
6	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	無	-	-	n.t.	-	
7	<i>Klebsiella aerogenes</i>	術後創	膿	無	APB, MCIPC	-	n.t.	-	
8	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	無	-	-	n.t.	-	
9	<i>Klebsiella aerogenes</i>	胆管炎	血液	無	-	-	n.t.	-	
10	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	無	-	-	n.t.	-	
11	<i>Klebsiella aerogenes</i>	胆管炎	胆汁	無	-	-	n.t.	-	
12	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	尿路感染症	尿	無	-	-	n.t.	-	
13	<i>Escherichia coli</i>	尿路感染症	尿	無	-	-	n.t.	-	
14	<i>Klebsiella aerogenes</i>	腹膜炎	膿	無	-	-	n.t.	-	
15	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症、敗血症	血液	無	-	-	n.t.	-	
16	<i>Citrobacter braakii</i>	敗血症	血液	無	-	-	n.t.	-	
17	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	無	-	-	n.t.	-	
18	<i>Enterobacter</i> sp.	肺炎	吸引痰	無	-	-	n.t.	-	
19	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	肺炎	吸引痰	無	-	-	n.t.	-	
20	<i>Serratia marcescens</i>	尿路感染症	尿	無	APB, MCIPC	-	n.t.	-	
21	<i>Citrobacter freundii</i> complex	肺炎	喀痰	無	-	-	n.t.	-	
22	<i>Klebsiella ozaenae</i>	胆管炎	胆汁	無	-	-	n.t.	-	
23	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	尿道カテーテル関連膀胱炎	尿	無	-	-	n.t.	-	
24	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	無	-	-	n.t.	-	
25	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	肺炎	喀痰	無	-	-	n.t.	-	
26	<i>Citrobacter braakii</i>	腹膜炎、腹腔内膿瘍	膿	無	SMA	+	判定保留	<i>bla</i> _{NDM-1}	
27	<i>Escherichia coli</i>	尿路感染症、肺炎	尿	無	SMA	+	判定保留	<i>bla</i> _{NDM-5}	
28	<i>Klebsiella aerogenes</i>	菌血症、胆管炎	血液	無	-	-	n.t.	-	
29	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	無	-	-	n.t.	-	

+ : 陽性, - : 陰性, n.t. : 未実施
 ※1 : 阻害試験にて陽性と判定したものについてその阻害剤名を記載
 ※2 : MCIPCを用いた阻害試験はAPBで阻害が認められた株のみ実施

20) 検出され、これらはMCIPCによる阻害も受けていたことから、2株ともAmpC βラクタマーゼ産生性が推測された。

事例番号26及び27では、SMAのみで阻害が認められた。

残りの24株については、APBとSMAいずれにおいても阻害は認められなかった。

(2) mCIM

陽性は2株(事例番号26及び27)であり、カルバペネマーゼ産生性が示唆された。

事例番号2において、判定保留であった。

残りの25株については、全て陰性であった。

(3) Carba NP テスト

mCIMが陽性であった事例番号26及び27についてCarba NP テストは判定保留であった。この2株は前述のとおりSMAにて阻害が認められた株であり、MBL産生菌であると推測された。

mCIMが判定保留であった事例番号2についてCarba NP テストは陰性であり、カルバペネマーゼ産生性は認めなかった。

(4) PCR法によるカルバペネマーゼ遺伝子の検出

事例番号26及び27からカルバペネマーゼ遺伝子を検出し、遺伝子型はNDM型であった。残り26株からは今回検出を試みた7種のカルバペネマーゼ遺伝子は検出されなかった。

(5) シークエンス解析によるカルバペネマーゼ遺伝子の型別

NDM型が検出された2株についてシークエンス解析を行ったところ、事例番号26は*bla*_{NDM-1}、事例番号27は*bla*_{NDM-5}であった。

4 考 察

2022年度におけるCRE感染症の届出数は29事例で、2021年度(22事例)⁵⁾、2020年度(21事例)⁶⁾よりも増加した。また、*K. aerogenes*を起因菌とする事例の割合は55.2%であり、2021年度の報告⁵⁾(77.3%)同様、国内サーベイランスの報告⁷⁾⁸⁾(以下、国内の報告)(2019年: 40.7%, 2020年: 43.4%)より高い割合を示した。

一方、2022年度はCPEの検出が2事例あり、CREとして搬入された菌株中のCPEの割合は7.1%と国内の報

告(2019年:16.5%,2020年:17.4%)に比べ低かった。

既報で述べたとおり⁵⁾, 本県では*K. aerogenes*の分離事例が多いことが⁵⁾⁶⁾⁹⁾, CPE検出率の低さの一因と推測された。今後も菌種とCPE検出率の関係性について, 全国の動向と併せて注視していきたい。

検出したCPEの2株はどちらも主に海外で広がっているNDM型遺伝子保有株であり, 2017年の通知に基づきCREの検査を開始して以降, *bla*_{NDM-5}は2例目⁹⁾, *bla*_{NDM-1}は初の検出であった。海外型カルバペネマーゼ遺伝子保有株は, カルバペネムのみならず他の抗菌薬にも耐性を示す場合が多く, 感染対策上注意が必要である¹⁾。また, 海外型のNDM型遺伝子が検出された患者2名については, 90日以内の海外渡航歴がなく, 国内で感染したものと推測された。国内の報告においても海外渡航歴がない患者より検出される割合が増加しており⁸⁾, 地域への定着及び拡散が懸念されることから, 引き続きカルバペネマーゼ遺伝子保有状況やその推移を監視する必要がある。

5 まとめ

- (1) 2022年度のCRE感染症の届出数は29事例で, 2021年度よりも増加し, 国内の報告に比べ*K. aerogenes*を起因菌とする割合が高かった。
- (2) 2022年度はCPEの検出が2事例あり, CREとして搬入された菌株中のCPEの割合は7.1%で国内の報告に比べ低かった。本県では2018年度より*K. aerogenes*の分離事例が多いことが, CPE検出率の低さの一因と推測された。今後も菌種とCPE検出率の関係性について, 全国の動向と併せて注視していきたい。
- (3) 90日以内の海外渡航歴がない患者から, 海外型カルバペネマーゼ遺伝子であるNDM型遺伝子(*bla*_{NDM-1}, *bla*_{NDM-5})保有株が検出された。国内の報告においても海外渡航歴がない患者からの検出が増加していることから, 引き続きカルバペネマーゼ遺伝子保有状況やその推移を監視する必要がある。

文 献

- 1) 国立感染症研究所: 病原微生物検出情報(月報), 40, 17-27(2019)
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知健感発0328第4号: カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症等に係る試験検査の実施について, 平成29年3月28日
- 3) 厚生労働省令第七十九号: 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の一部を改正する法律の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備等に関する省令(感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則の一部改正), 令和5年5月26日
- 4) 国立感染症研究所: 病原体検出マニュアル 薬剤耐性菌, 令和2年6月改訂版Ver.2.0
- 5) 城座美夏, 児玉洋江, 谷村睦美: 石川県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の発生状況(2021年度), 石川県保健環境センター研究報告書, 59, 45-48(2022)
- 6) 城座美夏, 塩本高之, 児玉洋江, 谷村睦美: 石川県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の発生状況-2020年度-, 石川県保健環境センター研究報告書, 58, 63-66(2021)
- 7) 国立感染症研究所: 病原微生物検出情報(月報), 42, 123-124(2021)
- 8) 国立感染症研究所: 病原微生物検出情報(月報), 43, 215-216(2022)
- 9) 塩本高之, 児玉洋江, 木村恵梨子, 谷村睦美: 石川県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の発生状況について-2018年度及び2019年度-, 石川県保健環境センター研究報告書, 57, 44-47(2020)