

札幌市におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 感染症 患者由来株の検査結果報告 (2018~2022 年度)

石黒真琴 尾島拓也*¹ 大門世理奈 菊地正幸 三上 篤 伊藤 智

1. 緒 言

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales : CRE) 感染症は、メロペネムなどのカルバペネム系薬剤及び広域 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で、「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」における 5 類全数把握対象疾患である。2017 年 3 月からは厚生労働省通知に基づいて CRE 病原体サーベイランスが実施されており、札幌市でも、発生届が提出された CRE 感染症の原因菌株について検査を実施している。

CRE は、そのカルバペネム系薬剤への耐性機序により、カルバペネマーゼと呼ばれるカルバペネム系薬剤を分解する酵素を産生するカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (carbapenemase-producing Enterobacterales : CPE) と、それ以外の機序 (細胞膜透過性変異、薬剤排出機構の亢進等) によるもの (non-CPE) の二つに分類される。カルバペネマーゼはカルバペネム系だけではなく他の β -ラクタム系薬剤を分解できることが多く、また、遺伝子がプラスミド上に存在するため、菌種を超えて形質を水平伝達することができる。そのため地域での CPE の拡散状況を把握することは感染対策上重要とされている。

今回、当所で検査を開始した 2018 年 11 月から 2023 年 3 月までの CPE の検出状況と検査結果について報告する。

2. 方 法

2-1 供試菌株

2018 年 4 月から 2023 年 3 月までに市内の医療機関から CRE 感染症として届出のあった患者から分離され、保健所を介して搬入された 199 株を対象とした。検査結果から菌株の取違いが判明したもの、同一患者由来の菌株で同一菌種が複数株搬入されたが結果に有意な差が認められなかったものについては、今回の報告対象から除いた。

2-2 PCR 法による薬剤耐性遺伝子の検出

カルバペネマーゼ遺伝子検出は、初めにマルチプレックス PCR 法 (KPC 型、IMP 型、NDM 型、VIM 型、OXA-48 型、GES 型)¹⁾ を実施し、目的とする大きさの PCR 産物が検出された場合には、病原体検出マニュアル²⁾ に準じたプライマーを用いて PCR 法を実施した。また、必要に応じて IMI 型、KHM 型及び SMB 型についても PCR 法²⁾ を実施した。

2-3 シークエンスによるカルバペネマーゼ遺伝子の型別

PCR 法でカルバペネマーゼ遺伝子が検出されカルバペネマーゼ産生の所見が得られた株のうち、IMP 型と NDM 型については、PCR 産物のシークエンスによる型別を行った。ダイレクトシークエンスにより得られた塩基配列を National Center for Biotechnology Information (NCBI) の参照配列と比較した。

2-4 阻害剤を用いた β -ラクタマーゼ産生性確認

メルカプト酢酸ナトリウム (SMA) を用いたメタロ β -ラクタマーゼ (MBL) 産生性確認及びボロン酸を用いた KPC 型カルバペネマーゼ産生性確認を病原体検出マニュアル²⁾ に従い実施した。

2-5 カルバペネマーゼ産生性試験

*1 現 保健福祉局医療対策室業務調整課

カルバペネマーゼ産生性の確認は、病原体検出マニユアル²⁾に記載のある mCIM 法により実施した。

3. 結 果

3-1 年度別検体数と届出状況

検体 199 株の内訳は、2018 年度 10 株、2019 年度 31 株、2020 年度 48 株、2021 年度 47 株、2022 年度 63 株であった。また、届出医療機関数は、2018 年度 3 施設、2019 年度 8 施設、2020 年度 12 施設、2021 年度 11 施設、2022 年度 18 施設であった。図 1 に示すとおり、年度別の検体数、報告医療機関数ともに増加傾向を示した。

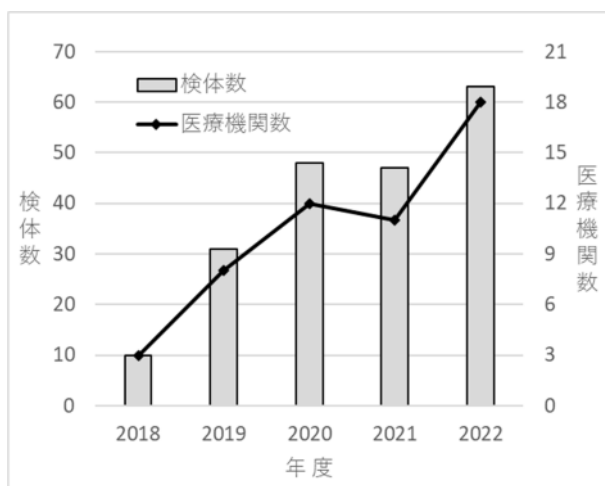


図 1 年度別の検体数と医療機関数

3-2 年齢と性別の分布

年齢層と性別の分布を図 2 に示す。年齢層では 60 代以上が 83.9% を占めた。性別分布は年齢層ごと

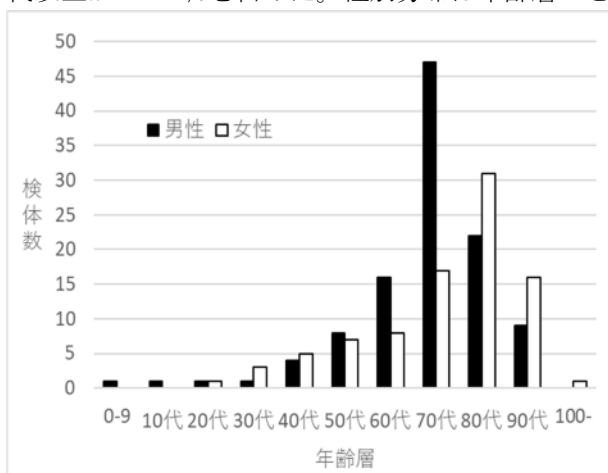


図 2 年齢階級別性別分布

に異なるが、60 代及び 70 代では男性が女性の 2 倍以上と多く、80 代以上では男性より女性が多かった。全体では男性由来 110 株、女性由来 89 株であった。

データを示していないがそれぞれを年度別にみると、年齢層では各年度で共通して 60 代以上の報告数が多く、性別では年度ごとに異なっていた（2018 年度が男女同数、2019 年度、2020 年度、2021 年度は男性が多く、2022 年度は女性が多いなど）。

3-3 主な症状

表 1 に年度別の症状の報告数について示す。発生病に記載のある CRE 感染症の主な症状については、複数記載のあるものについてもすべて集計した（233 症状/199 株）。2018 年度から 2022 年度の合計で最も報告が多かったのが尿路感染症で、続いて肺炎、菌血症、胆管炎、敗血症、腸炎、胆嚢炎となった。その他に含まれる症状としては腹腔内膿瘍や内臓膿瘍、創部感染などがあつた。

表 1 年度別症状報告数

	2018	2019	2020	2021	2022	2018-2022 合計
尿路感染症	2	7	10	20	21	60
肺炎	3	3	16	9	20	51
菌血症	4	5	7	4	6	26
胆管炎	3	6	4	7	3	23
敗血症	1	7	4	4	3	19
腸炎	1	1	2	1	5	10
胆嚢炎	0	2	2	2	1	7
その他	4	8	13	6	6	37
合計	18	39	58	53	65	233

3-4 検体の種類

CRE が分離された検体について表 2 に示す。全体における報告数は、血液・髄液が最も多く、尿、喀痰の報告も多かった。次いで胆汁、便・腸粘液・腸液、膿であった。その他には、創部由来の検体や胸水・腹水などが含まれた。

表2 CRE が分離された検体（年度別）

	2018	2019	2020	2021	2022	2018-2022 合計
血液・髄液	3	11	14	12	14	54
尿	1	5	7	15	16	44
喀痰	2	4	11	7	19	43
胆汁	1	4	3	7	2	17
便・腸粘液 ・腸液	1	1	3	1	6	12
膿	0	4	3	2	2	11
その他	2	2	7	3	4	18
合計	10	31	48	47	63	199

3-5 年度別菌種割合

2018年度から2022年度の合計199株では、*Klebsiella aerogenes*が74株(37.2%)と最も多く、次いで *Enterobacter cloacae* (28.1%)、*Klebsiella pneumoniae* (11.1%)が多かった。これら3菌種については全国的な傾向と同様^{3,4)}であった。本市では続いて *Klebsiella oxytoca*(7.5%)と *Escherichia coli* (4.5%)の順で報告が多かった。*K. oxytoca*は、全国平均では1.9%(2021年)⁵⁾と報告が少ない菌種であった。年度別にみると、*K. aerogenes*と *E. cloacae*の報告数が上位2菌種

であることは共通であるが、その他の菌種については年度ごとに異なっていた(図3)。

3-6 検査結果

表3にCPEと判定された株について概要を示す。検査結果からCREのうちCPEと判定された株は、199株中38株(19.1%)であった。年度別のCPEの割合は、2018年度10.0%(1/10)、2019年度21.2%(7/31)、2020年度14.6%(7/48)、2021年度17.0%(8/47)、2022年度23.8%(15/63)であり、年度により異なっていた。

CPEと判定された菌株の内訳は、多い順に *K. oxytoca*(14株)、*K. pneumoniae*(13株)、*E. cloacae*(8株)、*E. coli*(3株)の4菌種であった。菌種別検体数とCPE数を図4に示す。市内におけるCRE報告数が多い菌種順にCPEの割合をみると、*E. cloacae*は14.3%(8/56)、*K. pneumoniae*は59.1%(13/22)、*K. oxytoca*は93.3%(14/15)、*E. coli*は33.3%(3/9)であった。*K. pneumoniae*と *K. oxytoca*のCPEの割合が高く、特に *K. oxytoca*はそのほとんどがCPEであった。なお、*K. aerogenes*は最もCRE報告数が多い菌種であったが、全てnon-CPEであった。

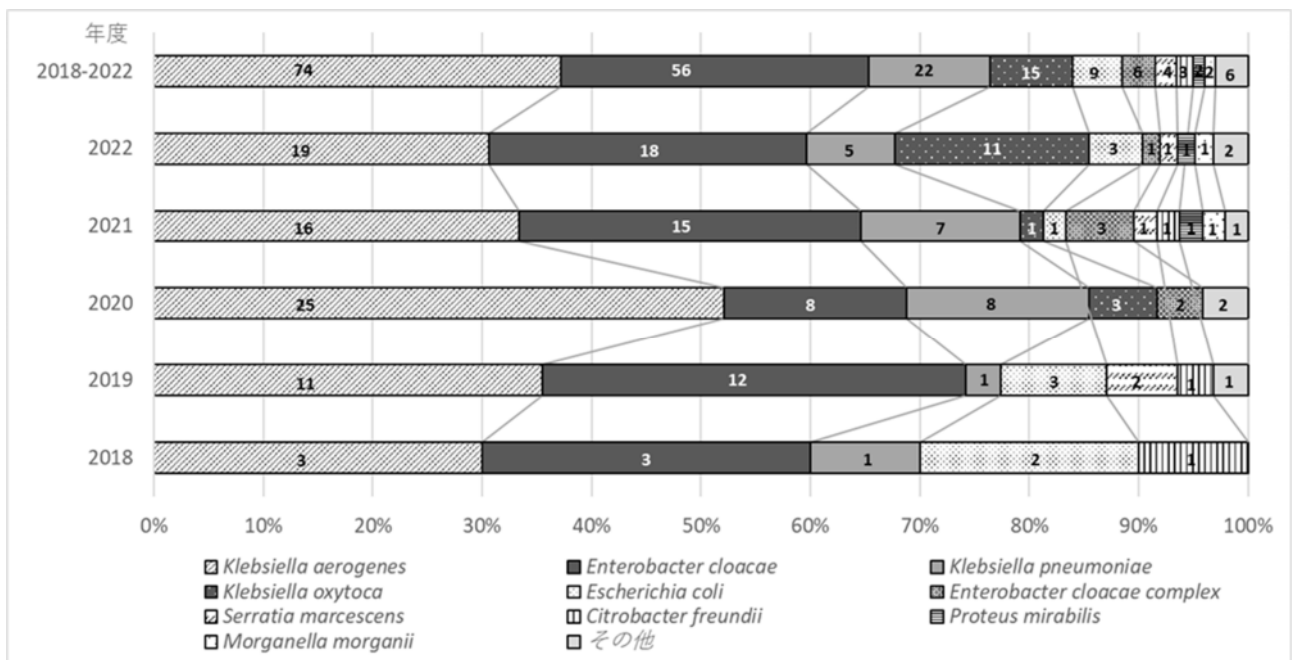


図3 年度別菌種報告数と割合

表3 CPE 概要

年度	菌種	遺伝子型	シークエンス型別	カルバペネマーゼ産生			阻害剤によるβ-ラクタマーゼ産生性確認			届出情報	
				mCIM法	SMA	ポロン酸 (MPM)	症状	検体	年齢層	性別	
2018	<i>Escherichia coli</i>	OXA-48型	-	+	-	-	菌血症、胆管炎	血液、胆汁	80代	女	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	尿路感染症	尿	70代	男	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	肺炎	喀痰	40代	男	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	菌血症	血液	70代	男	
2019	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMI型	-	+	-	+	腹膜炎、胆管炎	胆汁	70代	男	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	肺炎	喀痰	70代	男	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMI型	-	+	-	+	腹腔内膿瘍	膿	70代	男	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMI型	-	+	-	+	腸炎、敗血症	十二指腸液	40代	女	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	CRP高値	尿	80代	女	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	尿路感染症	尿	90代	女	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	肺炎	便	70代	男	
2020	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	肺炎	喀痰	70代	女	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	腸炎	便	60代	男	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	腸炎、下痢	便	60代	女	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	菌血症	血液	60代	男	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	尿路感染症	尿	80代	男	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	尿路感染症	尿	80代	男	
	<i>Escherichia coli</i>	NDM型	NDM-5	+	+	-	創感染	創部	60代	男	
2021	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	尿路感染症	尿	80代	女	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	菌血症	血液	50代	男	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	尿路感染症	尿	80代	女	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	胆管炎	胆汁	70代	男	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	肺炎	喀痰	70代	男	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	ポート感染	ポート	70代	女	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP型	IMP-6	+	+	-	肺炎	喀痰	60代	男	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	腸炎	腸粘膜	50代	女	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	大腸炎	腸粘膜	40代	女	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	腸炎	腸液	70代	女	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	大腿膿瘍	膿	80代	女	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	術後創部感染	皮下ドレーン	30代	男	
2022	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	腸炎	便	20代	女	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	肺炎	喀痰	70代	女	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	右立方骨慢性骨髄炎	ドレーン先	60代	男	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	菌血症	血液	80代	女	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	尿路感染症	尿	80代	女	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	-	肺炎	喀痰	70代	女	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型	NDM-1	+	+	-	腸炎	便	50代	女	
	<i>Escherichia coli</i>	NDM型	NDM-5	+	+	-	肺炎	便	70代	女	

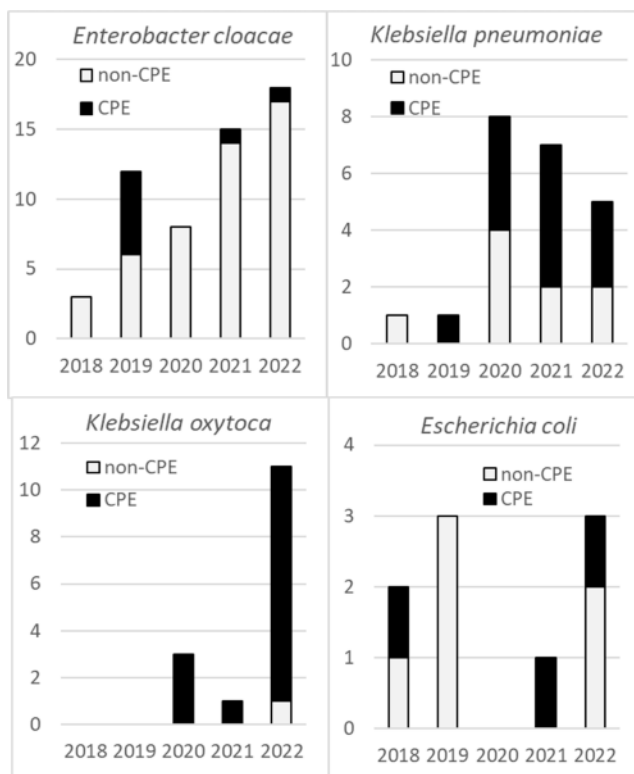


図4 菌種別検体数とCPE数

カルバペネマーゼ遺伝子型については、IMP型19株、NDM型15株、IMI型3株、OXA-48型1株を検出した(図5)。OXA-48型は2018年度のみ、IMI型は2019年度のみ検出され、それ以降は確認されていない。なお、海外渡航歴のある患者はいなかった。

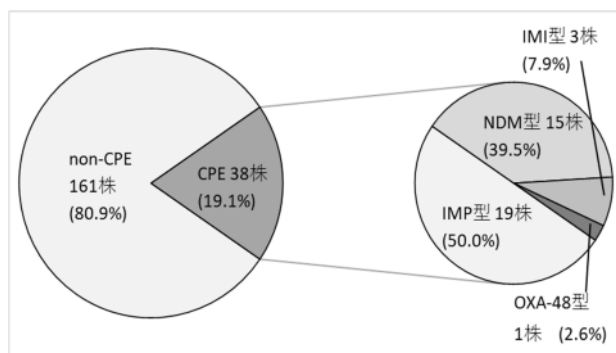


図5 CRE199株におけるCPEの検出状況

IMP型とNDM型カルバペネマーゼ遺伝子のシーケンスによる型別結果については、IMP型は19株のうち18株がIMP-1、1株がIMP-6であり、NDM型は15株のうち13株がNDM-1、2株がNDM-5であっ

た。IMP型については2018年度から2021年度まではすべてIMP-1だったが、2022年度に分離されたIMP型陽性株のうち1株がIMP-6であった。

mCIM法の結果については、CPE38株すべてで阻止円の形成が見られず、すべて陽性と判定された。

阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生確認については、SMAを用いたMBL産生試験はメロペネム(MPM)とセフトジジム両方の結果を、ボロン酸を用いた阻害試験はMPMの結果を示した。IMI型は報告数が少なく性状が不明ではあるが、その他のカルバペネマーゼ遺伝子陽性株では、どちらの試験もカルバペネマーゼ遺伝子型と矛盾のない結果となった。

主な症状でCPE数が多かったのは肺炎(9件)、腸炎(8件)及び尿路感染症(7件)であった。CPEの割合が最も高かった症状は腸炎で、その80.0%がCPEであった。CRE全体での報告数が多い尿路感染症では11.7%、肺炎では17.6%、菌血症では19.2%がCPEであった(図6)。

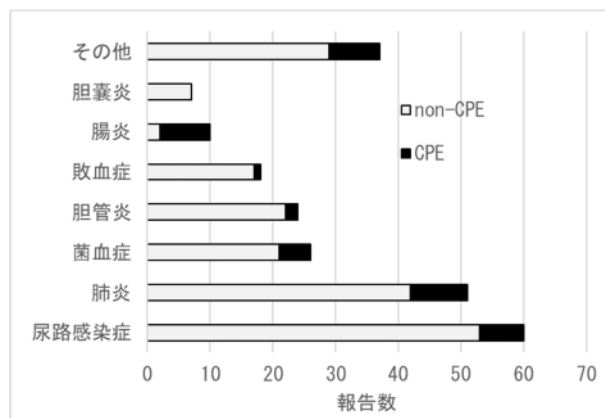


図6 報告症状とCPE数

CPEが分離された検体については、便・腸粘液・腸液が10件と最も多く、尿が8件、喀痰が7件と続いた。CPEの割合が最も高かった検体は便・腸粘液・腸液で、83.3%であった。血液・髄液では9.3%、尿では18.2%、喀痰では16.3%、胆汁では11.7%、膿では18.2%がCPEであった(図7)。

性別では、男性由来株の16.4%(18/110)、女性由来株の22.5%(20/89)がCPEであったが、現時

点では有意な差はみられなかった。

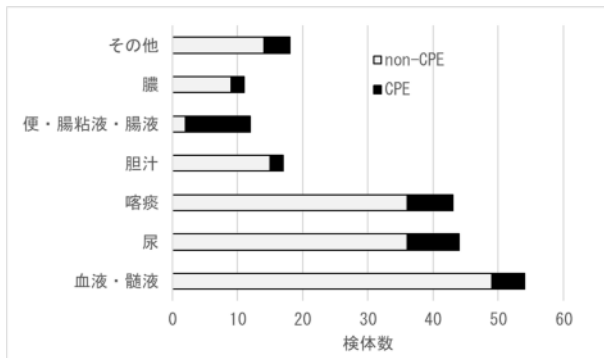


図7 分離検体と CPE 数

4. 考 察

札幌市における CRE 感染症の報告数は年々増加傾向にある（2018年24件、2019年27件、2020年45件、2021年50件、2022年66件）。全国的にも CRE の病原体サーベイランスが開始された後に報告数が増加傾向となっており⁴⁾、本市においても同様であった。CRE 感染症に対する医療機関の認知度向上が報告数の増加につながった要因の一つと推測される（図1）。

CRE のうち CPE の割合は年度により変動が大きいですが、本報告対象株全体の CPE 割合は 19.1% であり、全国平均（2018年17.6%、2019年16.5%、2020年17.4%、2021年15.1%）⁵⁾ よりも高い傾向にあった。

カルバペネマーゼ遺伝子型については、日本では IMP 型が多くを占めることが知られているが、図5に示したとおり、札幌市では IMP 型は全体の半数にとどまった。その他は IMI 型や、海外型カルバペネマーゼ遺伝子といわれる NDM 型と OXA-48 型陽性株が検出された。近年、海外渡航歴のない患者から海外型カルバペネマーゼ遺伝子陽性株が分離される割合が増加しているという報告⁵⁾があるが、本市でも同様に、NDM 型と OXA-48 型はすべて海外渡航歴のない患者からの分離であった。

IMP 型については、ほとんどが IMP-1 であったが、2022年度に市内で初めて IMP-6 が検出された。IMP-1 は全国的に報告があるのに対し、IMP-6 は近畿地

方などでの報告が多いとされ、その型により報告地域に偏りがみられることが知られている⁵⁾。今後も市内における IMP-6 の検出状況を注視する必要がある。なお、IMP-1 カルバペネマーゼ陽性となった菌種は *E. cloacae*、*K. pneumoniae* 及び *K. oxytoca* の3菌種、IMP-6 カルバペネマーゼ陽性となった菌種は *E. cloacae* であった。

NDM 型については、2020年度から検出され始めた NDM-1 カルバペネマーゼ遺伝子が陽性の *K. oxytoca* が多数を占めた。これらは、報告された症状が腸炎、分離された検体が便、腸粘液、腸液といった腸管由来材料が多いことも特徴的であった。市内で検出された NDM-1 カルバペネマーゼ陽性株の菌種はすべて *K. oxytoca*、NDM-5 カルバペネマーゼ陽性となった菌種はすべて *E. coli* であった。NDM-1 カルバペネマーゼ遺伝子が陽性の *K. oxytoca* が多数検出されていることが、市内の CPE 割合が高い一因であり、すでに地域内でこの株が蔓延している可能性が考えられる。今後はさらに積極的な監視も視野に入れる必要があると思われる。また、必要に応じて情報提供を行い、拡散防止に努めていきたい。

5. 結 語

2018年4月から2023年3月までに市内の医療機関から CRE 感染症として届出のあった患者から分離された CRE 菌株 199 株について、検体情報と CPE のデータをまとめた。各年度により傾向は異なるが、全体では市内における CRE のうち CPE の割合は全国平均より高めであった。菌種別では *K. pneumoniae* と *K. oxytoca* の CPE の割合が高く、カルバペネマーゼ遺伝子型では全国平均に比べ IMP 型の割合が低く、NDM 型の割合が高かった。特に NDM-1 カルバペネマーゼ遺伝子陽性 *K. oxytoca* に対し、より注意が必要と考えられる。

上記を含め、CPE の検出状況については今後も継続的な監視が必要であり、定期的に検査結果を精査して市内における CPE の発生状況を把握し、情報提供を行っていきたい。

謝辞：ご指導いただいた国立感染症研究所薬剤耐性研究センターの先生方、ご協力いただいた保健所感染症総合対策課の皆様に深謝いたします。

6. 文 献

- 1) Watahiki, M, Kawahara, R, Suzuki, M et al:
Jpn. J. Infect. Dis. **73**, 166-172, 2020
- 2) 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
- 3) 国立感染症研究所：特集, IASR, **40**, No.2 (No. 468), 2019
- 4) 国立感染症研究所感染症疫学センター：感染症法に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の届出状況 2019年
- 5) 国立感染症研究所 感染症疫学センター：カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（carbapenem-resistant Enterobacterales：CRE）病原体サーベイランス, 2021年