

2023 年度札幌市におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌の 検査結果報告

石黒真琴 大門世理奈*¹ 佐藤耶舞羽 菊地正幸 三上 篤 八田智宏

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、2023 年 4 月から 2024 年 3 月までに搬入された CRE 感染症患者由来菌株について、検査結果を報告する。

2. 方 法

2-1 供試菌株

2023 年 4 月から 2024 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 79 株を対象とした。

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の検出は、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 シーケ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については、PCR 産物のシーケンスによる型別を行った。ダイレクトシーケンスにより得られた塩基配列は、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の確認は、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

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

3. 結 果

*1 現 保健福祉局保健所食品監視担当課

3-1 検体数の推移

年度別の検体数の推移を図 1 に示す。検体数は年々増加傾向にあり、2023 年度は 79 株で、過去 5 年度と比べて最も多かった。

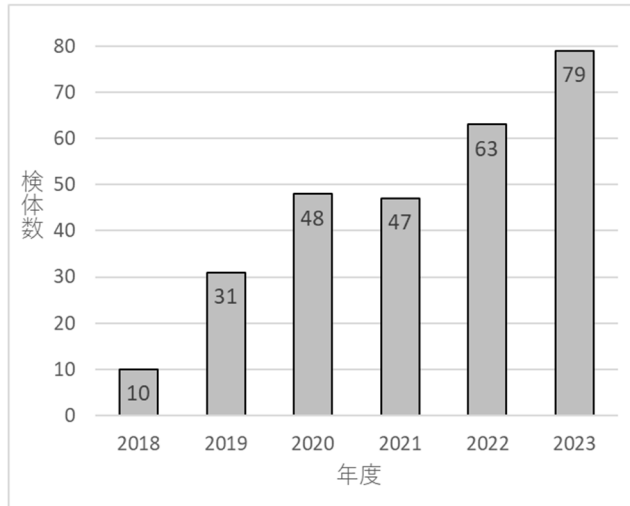


図 1 年度別検体数

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。2023 年度は、年齢層では 60 代以上での報告が多く、全体の 8 割以上を占めた。これは、過去 5 年度の合計と同様の傾向であった。性別は男性由来 50 株（63.3%）、女性由来 29 株（36.7%）であり、性別の割合は年度ごとに異なるが、2023 年度は男性の報告数が多かった。

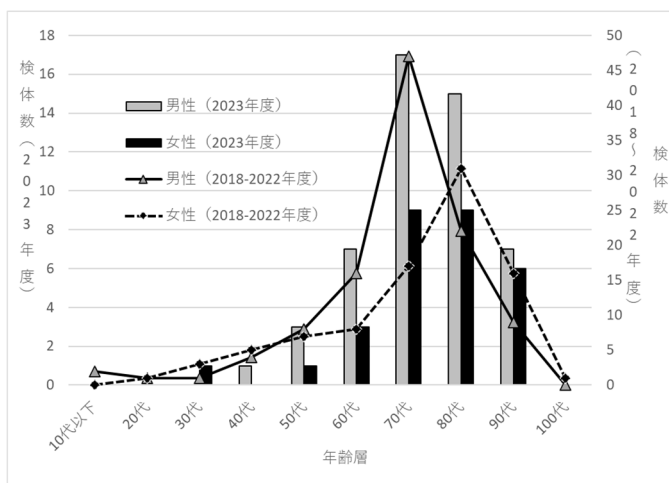


図 2 年齢層別性別分布

3-3 主な症状

主な症状の報告数を表 1 に示す。発生届に記載された 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全て集計した (101 症状/79 株)。2023 年度で最も報告が多かったのは肺炎で、続いて菌血症、尿路感染症、胆管炎、敗血症となった。その他に含まれる症状としては、腹腔内膿瘍や内臓膿瘍、創部感染などがあった。過去 5 年度の合計と比較すると、2023 年度は菌血症が多く、尿路感染症と腸炎が少ない傾向にあった。

表 1 症状報告数

	2023 年度 (%)		2018-2022 年度 合計 (%)	
肺炎	26	(25.7)	51	(21.9)
菌血症	23	(22.8)	26	(11.2)
尿路感染症	17	(16.8)	60	(25.8)
胆管炎	13	(12.9)	23	(9.9)
敗血症	7	(6.9)	19	(8.2)
胆嚢炎	2	(2.0)	7	(3.0)
腸炎	1	(1.0)	10	(4.3)
その他	12	(11.9)	37	(15.9)
合計	101		233	

3-4 検体の種類

CRE が分離された検体の種類を表 2 に示す。2023 年度における報告数は、血液・髄液が最も多く、喀

表 2 CRE が分離された検体

	2023 年度 (%)		2018-2022 年度 合計 (%)	
血液・髄液	33	(41.8)	54	(27.1)
喀痰	25	(31.6)	43	(21.6)
尿	9	(11.4)	44	(22.1)
胆汁	3	(3.8)	17	(8.5)
膿	3	(3.8)	11	(5.5)
便・腸粘液・腸液	0	(0.0)	12	(6.0)
その他	6	(7.6)	18	(9.0)
合計	79		199	

痰の報告も多かった。次いで尿が多かった。その他には、創部由来の検体や腹水などが含まれた。

過去5年度の合計と比較すると、血液・髄液、喀痰が多く、尿や腸管系検体は少ない傾向となった。

3-5 菌種の割合

図3に菌種の割合と数を示す。2023年度は、*Klebsiella aerogenes* 35株（44.3%）、*Enterobacter cloacae* 27株（34.2%）、*Klebsiella pneumoniae* 12株（15.2%）の順で報告が多く、全国の傾向と同様^{3, 4)}であった。続いて全国で報告が多かった *Escherichia coli* や、本市において昨年度まで報告が多かった *Klebsiella oxytoca* については2023年度の報告は無かった。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。

3-6 検査結果

表3にCPEと判定された株の概要を示す。検査結果からCREのうちCPEと判定された株は、79株中16株（20.3%）であった。当所の検査における年度別のCPE割合（CPE/CRE）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と判定された菌種の内訳は、*K. pneumoniae* 12株、*E. cloacae* 4株であった。2023年度は *E. cloacae* が27株搬入され、そのうち4株がCPEであり（14.8%）、*K. pneumoniae* は12株搬入され、12株全てがCPEであった（100%）。過去5年度の合計の菌種別CPE割合は、*E. cloacae* 14.3%（8/56）、*K. pneumoniae* 59.1%（13/22）であり、2023年度は *E. cloacae* が同様の傾向となり、*K. pneumoniae* はCPE割合が増加した。なお、CREとして最も多く報告のあった *K. aerogenes* は全て non-CPE であった。

カルバペネマーゼ遺伝子型については、2023年度にCPEと判定された16株は全てIMP型であった。

IMP型カルバペネマーゼ遺伝子のシーケンス型別結果については、全てIMP-1であった。

CPEと判定された株が検出された患者の年齢層は全て60代以上となり、性別は、CRE全体では男性の報告が多かったが、CPEでは、男性31.3%（5/16）、

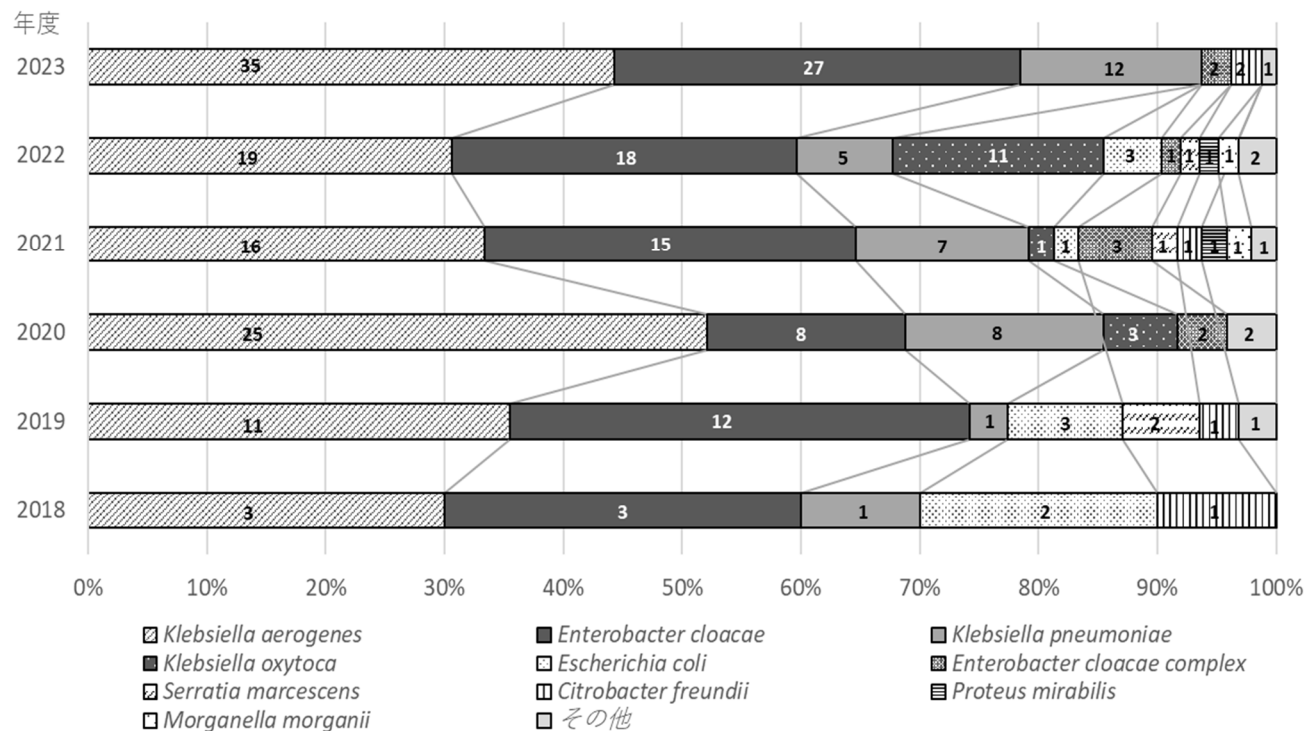


図3 CREの菌種

表 3 CPE 概要

年度	菌種	遺伝子型	シーケ 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
2023	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	菌血症	血液	70代	男
	<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	+	+	—	尿路感染症	尿	90代	女
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	肺炎	喀痰	60代	女
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	肺炎・菌血症	血液	60代	男
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	菌血症	血液	80代	男
	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	肺炎	喀痰	70代	女
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	敗血症	血液	70代	男
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	肺炎	喀痰	90代	女
	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	尿路感染症	尿	90代	女
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	尿路感染症・肺炎	喀痰	90代	女
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	肺炎	喀痰	70代	女
	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	肺炎	喀痰	80代	女
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	尿路感染症・肺炎	尿	80代	女
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	尿路感染症・ 菌血症・敗血症	血液	70代	男
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	内臓膿瘍	膿瘍	90代	女

女性 68.8% (11/16) となり、女性の割合が高かった。また、性別ごとの CPE の割合は、男性 10.0% (5/50)、女性 37.9% (11/29) となった。

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 (2019 年 27 件、2020 年 45 件、2021 年 50 件、2022 年 66 件、2023 年 84 件)。全国の報告数の推移をみると、2014 年に CRE 感染症が感染症法に基づく 5 類全数把握対象疾患となった後に増加し、さらに 2017 年に CRE の病原体サーベイランスが開始された後に増加している³⁾。本市においても、2018 年に CRE 感染症患者由来株の検査を開始してから報告数は増加傾向にある。また、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業に参加している医療機関が年々増加傾向となっている⁵⁾ことから、医療機関における CRE を含めた薬剤耐性菌に対する認知度の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。薬剤耐性菌の対策は、世界的な公衆衛生上の課題と捉えられていることもあり、今後の CRE 感染症報告数の動向を注視していく必要があると思われる。

CRE のうち CPE の割合は年度により変動が大きい。2023 年度の CPE 割合は 20.3% であり、全国平均 (2018 年 17.6%、2019 年 16.5%、2020 年 17.4%、2021 年 15.1%、2022 年 14.9%)⁴⁾ 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。札幌市で 2023 年度に検出された CPE のカルバペネマーゼ遺伝子型は全て IMP 型であり、国内での傾向と同様となった。IMP 型陽性株の菌種について、全国では *E. cloacae* complex、*K. pneumoniae*、*E. coli*、*K. oxytoca* が多く報告されており⁴⁾、こちらも全国の報告と同様の傾向となった。

近年、海外渡航歴の無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⁶⁾があり、本市でも2020年2月から2023年1月まで、海外渡航歴の無い患者由来のNDM型カルバペネマーゼ遺伝子陽性CPEが断続的に検出されていたため、NDM型の感染拡大を懸念していたが、2023年度は検出されなかった。

シーケンス型別の結果、2023年度検出されたIMP型は全てIMP-1であった。2022年度には、当所の検査では初めてIMP-6が確認されたが、2023年度には確認されなかった。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く、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⁴⁾。そのため、今後も市内におけるIMP型の検出状況を注視していく。

CPEについて、2023年度は、IMP-1カルバペネマーゼ陽性*E. cloacae*とIMP-1カルバペネマーゼ陽性*K. pneumoniae*が検出された。CPEの割合は、*E. cloacae*は2023年度14.8%であり、過去5年度の平均14.3%と変わらない結果となったが、*K. pneumoniae*は2023年度100%となり、過去5年度の平均59.1%と比べても高い結果となった。地域でIMP-1カルバペネマーゼ陽性*K. pneumoniae*がまん延している可能性が考えられることから、今後は積極的な監視も視野に入れながら、発生動向を注視していく必要があると思われるため、適切な情報提供を行うことで拡散防止に努めていきたい。

5. 結 語

2023年度(2023年4月から2024年3月)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、札幌市保健所を介して搬入されたCRE菌株79株について、検体情報とCPEに関するデータを取りまとめた。2023年度は市内におけるCPEの割合は全国平均よりも高かった。特にIMP-1カルバペネマーゼ産生*K. pneumoniae*の検出が多く、地域でのまん延が懸念された。

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2021年
- 4) 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, 2022年
- 5) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業: 参加医療機関一覧(2024年1月), <https://janis.mhlw.go.jp/hospitallist/index.html> 2024年7月30日閲覧
- 6) 国立感染症研究所: 特集, IASR, **40**, No.2 (No. 468), 2019