

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 (2024年度)

石黒真琴 佐藤耶舞羽*1 東山裕美 菊地正幸 宮北佳恵 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、2024年4月から2025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

2024年4月から2025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57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た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

3-1 検体数の推移

年度別の検体数と検体提供医療機関数の推移を図1に示す。検体数は、2024年度は57株で、2019年度から2023年度までの過去5年度は年々増加傾向にあったが、2024年度は検体数が減少した。医療機関数については2023年度が少なく、2024年度は前年度より増加した。

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。2024年度は、年齢層では60代以上での報告が多く、全体の94.7%

図1 年度別検体数

*1 現 保健福祉局保健所感染症総合対策課

(54/57) を占めた。過去5年度の合計でも60代以上が多く、同様の傾向であった。性別は男性由来30株(52.6%)、女性由来27株(47.4%)で同程度であった。性別の割合は年度ごとに異なるが、過去5年度の合計と比べると男性は80代が、女性は70代がやや多かったが、全体的には例年と同様の傾向であった。

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(62症状/57株)。2024年度で最も報告が多かったのは尿路感染症で、続いて肺炎、菌血症となった。その他に含まれる症状としては、腹膜炎、腹腔内膿瘍や内臓膿瘍があった。過去5年度の合計と比較すると、2024年度は胆嚢炎が多く胆管炎が少ない他は、同様の傾向にあった。

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。2024年度における報告数は、喀痰が最も多く、尿の報告も

図3に菌種の割合と数を示す。2024年度は、*Enterobacter cloacae* complex 26株(45.6%)、*Klebsiella aerogenes* 14株(24.6%)、*Klebsiella pneumoniae* 11株(19.3%)の順で報告が多かった。2024年度は、例年全国的にも報告が最も多く³⁾、当所でも過去5年度で最も報告が多かつ

表1 症状報告数

た*K. aerogenes*の報告割合が減少した。上位3菌種については札幌市における*K. aerogenes*の割合が少なかつたものの、全国と同様であった。年度別にみると、*K. aerogenes*と*E. cloacae* complex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

多かつた。次いで血液・髄液が多かつた。その他には、腹水や胸水などが含まれた。

過去5年度の合計と比較すると、尿がやや多く、膿や腸管系検体が少ない傾向となった。

3-5 菌種の割合

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、57株中6株（10.5%）であった。当所の検査における年度別のCPE割合（CPE/CRE）は、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）、2023年度20.3%（16/79）であり、年度により異なっていたが、2024年度は過去5年度と比べ最もCPE割合が低かった。

CPEと判定された菌種の内訳は、*K. pneumoniae* 3株、*E. cloacae* 2株、*Escherichia coli* 1株であった。

*K. pneumoniae*は11株中3株がCPE（27.3%）、*E. cloacae* complexは26株中2株がCPE（7.7%）、*E. coli*は3株中1株がCPE（33.3%）であった。過去5年度の合計の菌種別CPE割合は、*K. pneumoniae* 75.8%（25/33）、*E. cloacae* complex 13.6%（12/88）、*E. coli* 28.6%（2/7）であり、2024年度は、*K. pneumoniae*はCPE割合が大幅に減少し、*E. cloacae*の割合は減少傾向、*E. coli*は同様の傾向であった。なお、報告数の多い*K. aerogenes*はこれまで同様、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、2024年度にCPEと判定された6株中、4株がIMP型、2株がNDM型であった。

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、IMP型は4株全てIMP-1、NDM型はNDM-1とNDM-5が各1株ずつであった。

CPEと判定された株が検出された患者の年齢層は40代が1名いる以外は全て70代以上であった。高齢層が多いのは例年と同様の結果となった。

性別では、CRE全体と同様、CPEでも男性の報告が多く66.7%（4/6）、女性は33.3%（2/6）となった。また、性別ごとのCPEの割合は、男性13.3%（4/30）、女性7.4%（12/27）となった。

4. 考 察

札幌市におけるCRE感染症の年毎の患者報告数は、2023年までは年々増加傾向にあったが（2019年27件、2020年45件、2021年50件、2022年66件、2023

年84件⁴⁾、2024年は60件となり、報告数が減少した。なお、札幌市では保健所の尽力により、検査開始当初から患者届出数の9割以上について病原体の検査を実施できているため、患者報告数（年）と検体数（年度）の傾向はほとんど同じとなっている。全国の報告数の推移をみると、2017年にCREの病原体サーベイランスが開始された後の2018年と2019年に報告数が増加しているが、2020年に減少し、以降は同程度の報告数で推移している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が増加傾向にあったが、2024年は減少した。

検体数と届出医療機関数についてみると、検体数が最も多かった2023年度では届出医療機関数が前年度の半数程度となっており、検体数が2023年度より減少した2024年度は2023年度より届出医療機関数は3割程度増加した。2023年度に検体数が多く医療機関数が少なかったことについては、CPEの集積事例が確認されていたことが影響したと考えられる。2023年度は菌種ごとのCPE割合で*K. pneumoniae*のIMP型カルバペネマーゼ遺伝子陽性率が100%（

12/12）で地域での集積が考えられたが、2024年度は27.3%（3/11）まで減少しており、2024年度はその他のCPEの集積事例も確認されていない。

全国的に、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は向上していると推測される。札幌市においても、CRE感染症患者の届出については浸透しており、市内全域での事例の集積と医療機関内での事例の集積が、検体数と届出医療機関数に影響している可能性が考えられた。

CREのうちCPEの割合は年度により変動が大きいが、2024年度のCPE割合は10.5%であり、全国平均（2019年16.5%、2020年17.4%、2021年15.1%、2022年14.9%）⁶⁾よりも低い傾向にあった。これは2023年度のIMP型カルバペネマーゼ遺伝子陽性*K. pneumoniae*のような集積事例が確認されなかったことも影響していると推測される。

カルバペネマーゼ遺伝子型については、日本ではIMP型が多くを占めているが、近年、海外型とされるNDM型や他の遺伝子型の割合が増加傾向であることが知られている³⁾。札幌市において2024年度に検出されたCPEのカルバペネマーゼ遺伝子型はIMP型(4/6)とNDM型(2/6)であり、海外型のカルバペネマーゼ遺伝子が検出された。

IMP型陽性株の菌種について、全国では*E. cloacae* complex、*K. pneumoniae*、*E. coli*が多く報告されており⁶⁾、こちらも全国の報告と同様の傾向となった。

NDM型陽性株の菌種については、全国では*E. coli*の報告数が多く、その他は*Citrobacter* sp. や*E. cloacae* complexなど多菌種の報告がある⁶⁾。2024年度に市内で検出されたNDM型陽性株の菌種は*E. coli*と*E. cloacae*で全国の報告と同様であり、また、いずれも海外渡航歴の無い患者由来の株であった。

シーケンス型別の結果、2024年度に検出されたIMP型4株については全てIMP-1であり、NDM型2株はそれぞれNDM-1とNDM-5であった。NDM-1カルバペネマーゼ遺伝子陽性の菌種は、札幌市内では*Klebsiella oxytoca*のみ確認されていたが、2024年度初めて*E. cloacae*でNDM-1カルバペネマーゼ遺伝子が確認された。NDM-1カルバペネマーゼ陽性*K. oxytoca*については2021年度に初検出された後、2022年度には市内での拡散が確認され流行が懸念されていた株だったが、2023年度以降、2025年7月現在まで当所の検査では検出されていない。今後、NDM-1カルバペネマーゼ遺伝子陽性*E. cloacae*の地域における挙動に、より注視が必要と思われる。NDM-5カルバペネマーゼ遺伝子陽性*E. coli*については、2021年度と2022年度に、それぞれ1株ずつ検出されており、当所の検査では3例目となった。NDM-5カルバペネマーゼ遺伝子陽性*E. coli*については、2023年11月に承認されたβ-ラクタム系新規抗菌薬であるセフィデロコルに耐性を示す株の存在が報告されている⁷⁾ため、今後は、NDM-5カルバペネマーゼ遺伝子陽性株について、セフィデロコル耐性の有無を確認する必要があると思われる。

全国的にもCPE中のNDM型カルバペネマーゼ遺伝子保有株割合が増加している³⁾が、札幌市内でもNDM型カルバペネマーゼ遺伝子陽性株の検出は珍しい事例ではなくなっている。当所での検査で把握できていないCPEが顕在化せず地域内で定着している可能性があることから、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り、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。

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おり、これまでの結果をふまえた上でさらに今後の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が、2025年4月7日にCRE感

染症の届出基準が改正されたため、過去の情報と比較する方法について検討が必要である。

5. 結 語

2024年度(2024年4月から2025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57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。2024年度は市内におけるCPEの割合は全国平均よりも低かった。CPE 6株のカルバペネマーゼ遺伝子内訳はIMPが4株、NDMが2株となり、全国的にも海外型カルバペネマーゼ遺伝子の検出が増えているが、札幌市でも同様であった。

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は深謝いたします。

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, 46, No.2 (No. 540), 2025
- 4) 札幌市における主な感染症の発生動向：全数把握対象の感染症の疾患別届出状況(5類感染症) <https://www.city.sapporo.jp/eiken/infect/all/nds5.html#t> 2025年6月24日閲覧
- 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(2025年1月), <https://janis.mhlw.go.jp/hospitallist/index.html> 2025年6月30日閲覧
- 6) 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター、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
- 7) 国立感染症研究所：IASR速報記事, IASR, 45, p103-104, 2024