

埼玉県衛生研究所におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌の検査状況

(2024年度)

榎本雄太 深沢佳奈 佐藤実佳 佐藤孝志 近真理奈* 尾関由姫恵

Study of carbapenem-resistant Enterobacteriales in Saitama (2024.4-2025.3)

Yuta Enomoto, Kana Fukasawa, Mika Sato, Takashi Sato, Marina Kon and Yukie Ozeki

はじめに

平成26年9月の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改正により、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（以下、CRE）感染症が全数把握届出対象5類感染症に追加された。さらに平成26年11月の同法の改正では、感染症に関する情報の収集に関する規定が整備され、埼玉県では独自の埼玉県病原体サーベイランス実施要領を制定した。埼玉県衛生研究所では同要領に基づき平成28年4月より、県内における薬剤耐性化傾向の把握を目的として、届出患者からの分離菌株の積極的収集、検査、結果の還元を行っている^{1,2)}。本報では2024年度の検査状況を報告する。

対象および方法

1 対象

2024年4月から2025年3月までにCRE感染症として届出のあった83株の内、埼玉県衛生研究所に搬入された分離株75株を対象とした。

2 検査方法

(1) 届出状況調査

『感染症発生動向調査事業の感染症サーベイランスシステム(NESID)』の届出情報をもとに、75株の患者情報（性別、年齢、分離検体種別）を調査した。

(2) 菌種同定

搬入された菌株については生化学的性状確認及びIDテスト・EB-20（日本製薬）により菌種を同定した。

(3) 薬剤耐性遺伝子の検査

Multiplex PCR法により、KPC型、NDM型、IMP型、VIM型、OXA-48型、GES型のカルバペネマーゼ遺伝子、TEM型、SHV型、CTX-M-1 group、CTX-M-2 group、CTX-M-8 group、CTX-M-9 groupのClassA β-ラクタマーゼ遺伝子、MOX型、CIT型、DHA型、EBC型、FOX型、ACC型のAmpC β-ラクタマーゼ遺伝子、合計18種のβ-ラクタマーゼ遺伝子について検査を実施した。

(4) IMP型の調査

薬剤耐性遺伝子のうちIMP型が検出された菌株に関しては、Amplification Refractory Mutation System PCR³⁾によりIMP-1とIMP-6に分類した。

結果

1 患者の内訳

75株の患者年齢の分布を表1に示した。60歳以上が66例で全体の88.0%を占めた。性別は男性が40例(53.3%)、女性が35例(46.7%)であり、ほぼ同等であった。

表1 CRE感染症の分布表(2024年度)

年代	男性	女性	計(人)
20歳未満	0	2	2
20代	0	0	0
30代	2	0	2
40代	0	0	0
50代	4	1	5
60代	3	1	4
70代	11	11	22
80代	18	15	33
90代	2	5	7
	40	35	75

2 検体別検出状況

検体種別検出状況を表2に示した。尿、血液からの検出が多く、尿が30株(40%)、血液が17株(22.7%)であった。通常無菌的であるべき検体(血液、腹水等)から分離されたものは20検体(26.7%)となった。

表2 検体の内訳(2024年度)

	株数	割合(%)
尿	30	40.0
血液	17	22.7
喀痰	15	20.0
膿	4	5.3
腹水	3	4.0
胆汁	3	4.0
便	2	2.7
肝臓胞内容液	1	1.3
計	75	

*1 現 川口市保健所

3 菌種別検出状況

菌種別検出状況を表3に示した。75株からは、6菌種が同定され、*Enterobacter cloacae* complexが33株(44%)と最も多く、次いで*Klebsiella aerogenes*が26株(34.7%)、*Klebsiella pneumoniae*が7株(9.3%)、*Citrobacter freundii* complexが4株(5.3%)、*Escherichia coli*が4株(5.3%)、*Morganella morganii*が1株(1.3%)であった。図1で示した年度別検出菌種状況のとおり、上位2菌種の*Enterobacter cloacae* complex、*Klebsiella aerogenes*が例年通り大半を占めていた。

4 β -ラクタマーゼ遺伝子検出状況

β -ラクタマーゼ遺伝子検出状況を表4に示した。いずれかの耐性遺伝子が確認できた株は52%(39/75株)であった。このうち、2重下線で示したカルバペネマーゼ遺伝子が確認できた株は32%(24/75株)で、NDM型が2株、KPC型が1株、OXA-48型が1株、IMP型が20株であった。NDM型は2年連続で複数株確認されており、KPC型は2019年以来の検出、OXA-48型は2017年以来の検出であった。1重下線で示したClassA β -ラクタマーゼ遺伝子が検出された株は14.7%(11/75株)で、複数のClassA β -ラクタマーゼ遺伝子を保有する株が6株認められた。各遺伝子を保有する株数としては、SHV型が8株、TEM型が6株、CTX-M-1groupが2株、CTX-M-9groupが3株であった。AmpC β -ラクタマーゼ遺伝子が検出された株は16%(12/75株)で、EBC型が10株、DHA型が2株であった。EBC型は*E. cloacae* complexから、DHA型は*K. pneumoniae*と*M. morganii*から検出されているため、*K. pneumoniae*以外は全て染色体由来の遺伝子である可能性が高い。表5では2016から2023年度までの β -ラクタマーゼ遺伝子検出状況を示した。2024年度は、*E. cloacae* complexにおいてカルバペネマーゼ遺伝子の保有率が54.5%(18/33)となっており、2016から2023年度の36.4%(43/118)と比べ、保有率が高かった。

表3 菌種別検出状況(2024年度)

菌種	株数	割合(%)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	33	44.0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	26	34.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	9.3
<i>Citrobacter freundii</i> complex	4	5.3
<i>Escherichia coli</i>	4	5.3
<i>Morganella morganii</i>	1	1.3
計	75	

表4 菌種別・ β -ラクタマーゼ遺伝子検出状況(2024年度)

<i>E. cloacae</i> complex	33
<u>IMP型</u>	14
<u>EBC型</u>	7
<u>IMP型</u> 、 <u>EBC型</u>	3
<u>TEM型</u>	2
<u>IMP型</u> 、 <u>SHV型</u> 、 <u>CTX-M-9group</u>	1
18種陰性	6
<i>K. aerogenes</i>	26
18種陰性	26
<i>K. pneumoniae</i>	7
<u>SHV型</u> 、 <u>CTX-M-9group</u>	2
<u>SHV型</u> 、 <u>TEM型</u> 、 <u>CTX-M-1group</u>	2
<u>IMP型</u> 、 <u>SHV型</u>	1
<u>KPC型</u> 、 <u>SHV型</u>	1
<u>SHV型</u> 、 <u>TEM型</u> 、 <u>DHA型</u>	1
<i>C. freundii</i> complex	4
<u>IMP型</u>	1
18種陰性	3
<i>E. coli</i>	4
<u>OXA-48型</u>	1
<u>NDM型</u>	1
<u>NDM型</u> 、 <u>TEM型</u>	1
18種陰性	1
<i>M. morganii</i>	1
DHA型	1
総数	75

1重下線はClassA β -ラクタマーゼ遺伝子、2重下線はカルバペネマーゼ遺伝子を示す。

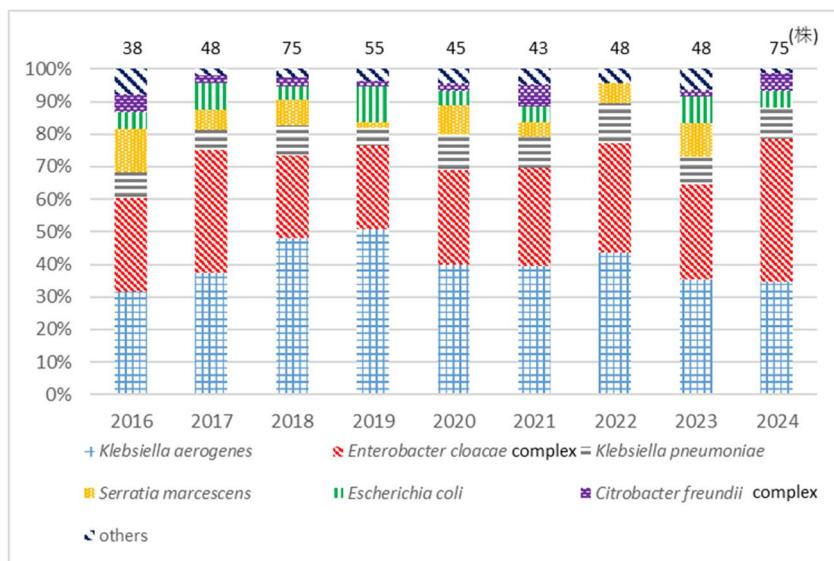


図1 年度別検出菌種情報

表5 菌種別 β -ラクタマーゼ遺伝子検出状況(2016-2023年度)

菌種	薬剤耐性遺伝子	株数	割合(%)	菌種	薬剤耐性遺伝子	株数	割合(%)	菌種	薬剤耐性遺伝子	株数	割合(%)
<i>Klebsiella aerogenes</i>		169	42.3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		35	8.8	<i>Escherichia coli</i>		24	6.0
IMP型		3		SHV型,CTX-M-1group		5		CTX型		1	
CTX型		1		SHV型,DHA型		5		CTX-M-1group		5	
CTX-M-1group		1		SHV型		3		CTX-M-9group		2	
CTX-M-1group,EBG型		1		CTX-M-1group		2		DHA型		2	
EBG型		1		IMP型		2		IMP型		1	
TEM型		1		SHV型,IMP型		2		IMP型,CTX-M-1group,CTX-M-2group		1	
18種陰性		161		SHV型,TEM型,CTX-M-1group		2		IMP型,CTX-M-9group		1	
<i>Enterobacter cloacae complex</i>		118	29.5	SHV型,TEM型,CTX-M-1group		2		NDM型,CTX-M-1group		1	
EBC型		35		DHA型		1		NDM型,IMP型,SHV型,CTX-M-1group,DHA型		1	
IMP型		26		IMP型,SHV型,TEM型,CTX-M-1group		1		NDM型,TEM型,CIT型		1	
IMP型,EBG型		8		IMP型,SHV型,CTX-M-1group		1		NDM型,TEM型,CTX-M-1group		2	
IMP型,SHV型,CTX-M-9group		3		IMP型,SHV型,CTX-M-2group		1		TEM型,CTX-M-1group		2	
CTX-M-1group		1		IMP型,SHV型,TEM型		1		TEM型,CTX-M-9group		1	
CTX-M-1group,EBG型		1		IMP型,SHV型,TEM型,CTX-M-1group		1		18種陰性		3	
CTX-M-2group,EBG型		1		SHV型,TEM型,CTX-M-2group		1		<i>Citrobacter freundii complex</i>		11	2.8
CTX-M-9group,EBG型		1		IMP型,SHV型,CTX-M-2group		1		CTX型		1	
GES型		1		SHV型,TEM型,CTX-M-2group		1		DHA型		1	
IMP型,CTX-M-1group,EBG型		1		TEM型,CTX-M-9group		1		IMP型,CTX型		1	
IMP型,CTX-M-9group		1		SHV型,TEM型,DHA型		1		NDM型,TEM型		1	
IMP型,CTX-M-9group,EBG型		1		18種陰性		1		NDM型,CIT型,DHA型		1	
IMP型,SHV型,CTX-M-9group,EBG型		1		<i>Serratia marcescens</i>		29	7.3	18種陰性		6	
KPC型,TEM型,CTX-M-1group		1		IMP型		3		<i>Morganella morganii</i>		1	0.3
18種陰性		36		18種陰性		26		DHA型		1	
<i>Enterobacter</i> sp.		5	1.3	<i>Serratia</i> sp.		1	0.3	<i>Proteus mirabilis</i>		1	0.3
EBG型		1		18種陰性		1		<i>Providencia stuartii</i>		2	0.5
IMP型		1		<i>Klebsiella oxytoca</i>		3	0.8	18種陰性		2	
IMP型,SHV型,CTX-M-9group		1		IMP型		2		総計		400	
18種陰性		2		18種陰性		1					
<i>Hafnia alvei</i>		1	0.3	ACC型		1					

1重下線はClassA β -ラクタマーゼ遺伝子、2重下線はカルバペネマーゼ遺伝子を示す。
表2、3、5の割合は小数点第2位を四捨五入した数字を示す。

5 IMP型の調査

IMP型が検出された菌株をPCRによりIMP-1とIMP-6に分類した結果、IMP-1が95% (19/20株)、IMP-6が5% (1/20株) だった。公衆衛生上特に問題となるカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌のうち、本邦ではIMP型が分離報告の多い遺伝子型であり、IMP-1は全国からまんべんなく分離され、IMP-6は近畿・東海北陸地方に偏在すると言われている⁴⁾。今回の結果もIMP-1の割合が高く、全国の傾向と一致していた。

考察

例年CREの検出数は*Klebsiella aerogenes*と*Enterobacter cloacae* complexの検出数が多く、2024年度においても、*E. cloacae* complex、*K. aerogenes*の順に多かった。しかし、2025年4月の法改正に伴って、CREの検出状況は大きく変化することが想定されている。*K. aerogenes*の検出は非常に多いが、そのほとんどはカルバペネマーゼ遺伝子を保有せず、染色体由来のAmpC β-ラクタマーゼ過剰産生によるイミペネム及びセフメタゾール耐性での届出であった⁵⁾。しかし、新基準ではこのイミペネム基準は削除されており、これによってカルバペネマーゼ遺伝子を保有していない*K. aerogenes*の多くがCREの届出基準外となる事が想定される。

当所で検出したCREにおいては、IMP型の検出率が高かったが、全国的にはIMP型の検出率が下がり⁶⁾、海外型と言われるNDM型やOXA-48型、KPC型等のカルバペネマーゼ遺伝子の検出率が上がっている。埼玉県でもNDM型、OXA-48型、KPC型の検出が2024年度も見られており、IMP型が増えた上で、海外型遺伝子も増加していた。NDM型は新薬であるセフィデロコル耐性を持った株も報告されており、更なる警戒が必要である⁷⁾。

海外型遺伝子の増加は検査をする上でも注意が必要となってくる。国内主流であるIMP型は阻害剤であるメルカブト酢酸ナトリウム(SMA)によって阻害されるが、NDM型は同じメタロ型β-ラクタマーゼであってもSMAによる阻害を受けにくい。また、OXA-48型やKPC型等のセリン型β-ラクタマーゼはSMAによる影響を受けない。そのため、スクリーニングにおいてはSMA法よりもmodified Carbapenem Inactivation Method (mCIM)を用いる事が推奨される。ただし、OXA-48型等のカルバペネム分解活性の低い株ではmCIMを用いても偽陰性になる事があるため、遺伝子検査等も行い総合的な判断が必要となる。

これらのβ-ラクタマーゼ遺伝子は海外型と呼ばれているが、近年の分離株では患者の海外渡航歴がない事が多く、国内に定着し始めているおそれがある。これらの変化を捉えるため今後より一層の注意の元、データの蓄積・還元を行い薬剤耐性菌対策の一助としたい。

文献

- 吉澤和希、倉園貴至、佐藤孝志、他：埼玉県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検査状況(令和4年度)。埼玉県衛生研究所報、57、57-59、2023
- 榎本雄太、吉澤和希、倉園貴至、他：埼玉県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検査状況(令和5年度)。埼玉県衛生研究所報、58、67-70、2024
- Akiyo Nakano, Ryuichi Nakano, Yuki Suzuki, et al: Rapid Identification of bla_{IMP-1} and bla_{IMP-6} by Multiplex Amplification Refractory Mutation System PCR. *Ann Lab Med*, 38, 78-380, 2018
- 国立感染症研究所：カルバペネム耐性腸内細菌目細菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE)病原体サーベイランス、2021年、病原微生物検出情報、44(8), 130-131, 2023
<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/44/522/article/100/index.html> (令和7年9月25日確認)
- 国立健康危機管理研究機構：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、病原微生物検出情報、46(2), 36-37, 2025
<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/46/540/article/100/index.html> (令和7年9月25日確認)
- 国立健康危機管理研究機構：カルバペネム耐性腸内細菌目細菌(CRE)感染症、2024年現在、病原微生物検出情報、46(2), 23-24, 2025
<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/46/540/article/010/index.html> (令和7年9月25日確認)
- 国立健康危機管理研究機構：セフィデロコル耐性NDM-5メタロ-β-ラクタマーゼ産生大腸菌の国内分離例、病原微生物検出情報、45(6), 103-104, 2024
<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/45/532/article/010/index.html> (令和7年9月25日確認)