

# 堺市におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症の 発生動向とカルバペネマーゼ遺伝子検出状況—令和 2（2020）年—

福田 弘美、田野 貴仁、岩崎 直昭

## 要旨

堺市における令和 2 年のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症は 31 例の届出があった。市内医療機関等の協力により提供された CRE 30 株のうち 2 株から IMP 型のカルバペネマーゼ遺伝子を検出した。カルバペネマーゼ遺伝子にはいくつかの種類があり、国内で多くみられる IMP 型、海外で広がっている NDM 型、KPC 型、OXA-48 型等がある。地域における流行状況を把握するため、継続してカルバペネマーゼ遺伝子の検査を実施していく必要がある。

キーワード：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌、カルバペネマーゼ遺伝子、IMP 型

## 1. はじめに

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* : CRE）感染症は、グラム陰性菌による感染症の治療において最も重要な抗菌薬であるメロペネムなどのカルバペネム系抗菌薬や広域β-ラクタム剤に対して耐性を示す *Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* などの腸内細菌科細菌の感染症である。CRE は主に感染防御機能の低下した患者や抗菌薬を長期にわたって使用している患者などに感染症を起こす。肺炎などの呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症、その他多様な感染症を起こし、しばしば院内感染の原因となる。時に健常者に感染症を起こすことや無症状で腸管等に保菌されることも多い。CRE の増加が世界的に問題となり、わが国でも 2014 年に感染症法の 5 類感染症に指定されている。CRE の中でもカルバペネム分解酵素であるカルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌（Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* : CPE）は多くの場合、カルバペネマーゼ遺伝子をプラスミド等の可動性遺伝因子上に保有するため、菌種を越えて薬剤耐性の伝播が行われる

ことが知られている。このため、CRE のうち CPE は院内感染対策上も治療上も区別が必要と考えられている。またカルバペネマーゼ遺伝子にはいくつかの種類があり、地域における流行を把握するためにも、カルバペネマーゼ遺伝子検査の実施が必要とされている<sup>1)</sup>。

ここでは、堺市における令和 2 年の感染症発生動向調査事業、及び「CRE 感染症等に係る試験検査の実施について（健感発 0328 第 4 号平成 29 年 3 月 28 日）」の通知<sup>2)</sup>に基づき、市内医療機関等から提供された CRE 感染症患者由来株について実施したカルバペネマーゼ遺伝子検出状況について以下のとおり報告する。

## 2. 材料および方法

### 1) CRE 感染症発生動向調査

CRE 感染症として市内で届出のあった 31 例について患者の年齢、性別、菌種及び分離検体の情報を集計した。

### 2) CRE 感染症患者由来株

市内医療機関等より提供された患者由来株 30 株について通知<sup>2)</sup>に基づき以下 3) カルバペネマーゼ遺伝子の確認、4) カルバペ

ネマーゼ産生性の確認<sup>3)</sup>を実施した。

### 3) カルバペネマーゼ遺伝子の確認

PCR法によりカルバペネマーゼ遺伝子 (IMP型、NDM型、KPC型、OXA-48型、VIM型、GES型) を確認した<sup>3)</sup>。

### 4) カルバペネマーゼ産生性の確認

#### (1) 阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認

メタロ-β-ラクタマーゼ産生性確認試験として、ミューラーヒントン寒天培地上にメロペネム (MEPM) とセフトアジジム (CAZ) の薬剤ディスクとメタロ-β-ラクタマーゼ活性阻害剤であるメルカプト酢酸ナトリウム (SMA) ディスクを配置し、ディスク拡散法により阻止円径の拡張を確認した。

また、KPC型カルバペネマーゼ産生性確認試験としてミューラーヒントン寒天培地上にMEPMとセフメタゾール (CMZ) の薬

剤ディスクを配置し、KPC型カルバペネマーゼの阻害剤である3-アミノフェニルボロン酸 (APB) を添加し、阻止円径の拡張が5 mm以上あるかを確認した。

#### (2) Carbapenem Inactivation Method (CIM)

MEPMを各被検菌懸濁液と反応させたのち、メロペネム感性菌 (*E. coli* ATCC25922) を塗布したミューラーヒントン寒天培地に置き、形成される阻止円径を確認した。

### 3. 結果及び考察

堺市における令和2年のCRE感染症の年齢群別届出数を表1、菌種別届出数および分離検体を表2、市内医療機関等より提供された患者由来株のCPE検出状況を表3に示した。

表1 年齢群別届出数 (令和2年)

年齢 (歳)	0~14	15~64	65~74	75~	計
男 (人)	0	1	6	12	19
女 (人)	0	1	3	8	12
届出数	0	2	9	20	31

表2 菌種別届出数および分離検体 (令和2年)

菌種	届出数	分離検体
<i>Klebsiella aerogenes</i>	15	尿(2)、血液(3)、喀痰(2)、胆汁(4) その他(4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	13*	尿(2)、血液(3)、喀痰(2)、胆汁(5) その他(1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	尿(1)
<i>Escherichia coli</i>	1	尿(1)
<i>Serratia marcescens</i>	1	喀痰(1)

※うち1件は発生届が*Yersinia sp.* であるが、当所同定の結果*Enterobacter cloacae*であった。

表3 CPE検出状況 (令和2年)

菌種	株数合計	カルバペネマーゼ遺伝子型	
		IMP型	検出されず
<i>Klebsiella aerogenes</i>	14	0	14
<i>Enterobacter cloacae</i>	13	0	13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	0
<i>Escherichia coli</i>	1	1	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1
合計	30	2	28

#### 1) CRE 感染症発生状況

31例の届出のうち、男性が19例、女性が12例で約94%が65歳以上の高齢者であった。菌種は、*Klebsiella aerogenes*が15例、*Enterobacter cloacae*が13例、*Klebsiella pneumoniae*が1例、*Escherichia coli*が1例、*Serratia marcescens*が1例であった。主な分離検体は、胆汁が9例、尿が6例、血液が6例、喀痰が5例であった。

年齢、菌種とも国内でのCRE感染症発生状況と同様な傾向を示した<sup>14)</sup>。

#### 2) CPE 検出状況

カルバペネマーゼ遺伝子は、30株のうち2株(*Klebsiella pneumoniae* 1株、*Escherichia coli* 1株)からIMP型のカルバペネマーゼ遺伝子を検出し、カルバペネマーゼ産生性(SMAディスクによる阻止円径の拡張とCIMによる確認)も確認した。IMP型は国内型CPEであり、国内で報告されるCPEの約90%を占める<sup>4)</sup>。一方、NDM型、KPC型、OXA-48型などは海外型CPEである。

KPC型カルバペネマーゼの阻害剤であるAPBを用いたディスク法の検査でMEPM及びCMZで阻止円径の拡張を確認したのが5株あった。菌種は、*Klebsiella aerogenes* 3株、と*Enterobacter cloacae* 2株でPCR法によるKPC型遺伝子の検出はなく、CIMによるカルバペネマーゼ産生性は確認されなかった。したがって、これら5株は、カルバペネマーゼの産生ではなく、AmpCβ-ラクタマーゼの産生や薬剤の膜透過性低下などによりカルバペネム系抗菌薬へ耐性化したものと推察された<sup>1)</sup>。

#### 4. まとめ

堺市における令和2年のCRE感染症は31例の届出があり、市内医療機関等の協力により提供されたCRE 30株のうち2株からIMP型のカルバペネマーゼ遺伝子を検出した。平成29年4月に検査を始めてから令和2年12月までに検出したカルバペネマーゼ遺伝子(13/124株)はすべて国内型CPEのIMP型であった。しかし国内で海外渡航歴なし、もしくは渡航歴不明の患者より分離された株から海外型CPEが検出されており<sup>4)</sup>、今後も継続してカルバペネマーゼ遺伝子の検査を実施し、地域における流行状況を把握していく必要がある。

#### 謝辞

今回の調査を実施するにあたり、これらの菌株を分与して頂きました市内各医療機関の関係各位並びに菌株の入手に携わって頂いた感染症対策課の皆様深く御礼申し上げます。

#### 参考文献

- 1) 病原微生物検出情報: Vol.40 No.2, 1-14, (2019.2).
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知: 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日付け, 健感発0328第4号.
- 3) 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.
- 4) 病原微生物検出情報: Vol.42 No.6, 15-16, (2021.6).