

富山県におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の患者発生動向と患者由来株の β -ラクタマーゼ遺伝子保有状況について(2022年)

小坂 真紀 綿引 正則 磯部 順子 木全 恵子
金谷 潤一 前西 絵美 大石 和徳

Surveillance of Carbapenem-resistant *Enterobacterales* Infectious Diseases and Detection of β -Lactamase Genes from the Isolates in Toyama Prefecture in 2022

Maki KOSAKA, Masanori WATAHIKI, Junko ISOBE, Keiko KIMATA,
Jun-ichi KANATANI, Emi MAENISHI, and Kazunori OISHI

目的：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ある。主に感染防御機能の低下した患者や外科手術後の患者、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、手術部位や皮膚・軟部組織の感染症、カテーテル関連血流感染症、敗血症、髄膜炎、その他多様な感染症を起こし、医療関連感染の原因となることもある。また、無症状で腸管等に保菌されることもある[1]。

国内では、2014年9月19日にCRE感染症が感染症法に基づく感染症発生動向調査の5類全数把握疾患に追加された。

2017年3月28日に、厚生労働省健康局結核感染症課長通知が発出され、地域における流行状況を把握するために、CRE感染症の届出があった際には地方衛生研究所等で耐性遺伝子等の試験検査が実施されることとなった。また、地域内の医療機関等への情報提供を行うとともに必要に応じた対策の実施が求められている[2]。

ここでは富山県における2022年の患者発生動向と、分離されたCREの β -ラクタム剤分解酵素である β -ラクタマーゼ遺伝子保有状況について報告する。

材料と方法：

1. CRE感染症届出数

富山県および全国の過去5年間のCRE感染症の届出数を集計した。あわせて2022年1～12月に県内の医療機関から報告されたCRE感染症に

ついて菌種別に集計した。

2. CREの β -ラクタマーゼ遺伝子保有状況

県内医療機関で分離され、当所に搬入されたCRE15株について調査した。腸内細菌目細菌のカルバペネム耐性化に最も寄与するカルバペネマーゼ遺伝子(IMP型、NDM型、VIM型、KPC型、OXA-48型、GES型)の検出はPCR法[3]により行った。また、カルバペネマーゼ遺伝子以外の β -ラクタマーゼ遺伝子(基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)遺伝子：TEM型、SHV型、CTX-M-1型、CTX-M-2型、CTX-M-8型、CTX-M-9型、及びAmpC β -ラクタマーゼ遺伝子：MOX型、CIT型、DHA型、ACC型、EBC型、FOX型)の保有状況についてもPCR法にて調査を行った[4, 5]。

結果と考察：

1. CRE感染症届出数

富山県及び全国の過去5年間のCRE感染症届出数を表1に示した。2022年は23件の届出であった。全国のCRE感染症届出数のうち、本県が占めるのは1%以下となっている。

菌種別では、*Klebsiella aerogenes*(旧名：*Enterobacter aerogenes*)が7株、*Enterobacter cloacae*が4株、*Enterobacter sp.*、*Escherichia coli*、*Serratia marcescens*が各2株、*Enterobacter cloacae* complex、*Morganella morganii*が各1株、菌種不詳が4株であった(表2)。

2. CREの β -ラクタマーゼ遺伝子保有状況

2022年に分離されたCRE菌株からは、カルバペネマーゼ遺伝子は検出されなかった。ESBL遺伝子は、CTX-M-9型及びTEM型が同時検出された*Enterobacter cloacae* 1株と、TEM型のみ検

表1. CRE 感染症の届出数 (2018～2022 年)

診断年	富山県	全 国
2018年	18	2,289
2019年	11	2,333
2020年	13	1,956
2021年	12	2,038
2022年	23	1,965

表2. 富山県における菌種別 CRE 感染症届出状況 (2022 年)

菌種	届出数(件)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	7
<i>Enterobacter cloacae</i>	4
<i>Enterobacter</i> sp.	2
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	1
<i>Morganella morganii</i>	1
不詳	4
計	23

出された *Klebsiella aerogenes* 1 株の計 2 株で確認された。AmpC β -ラクタマーゼ遺伝子については、*Enterobacter cloacae* 2 株と *Enterobacter* sp. 1 株から EBC 型が検出された (表 3)。

CRE のカルバペネム耐性はカルバペネマーゼの産生、あるいは外膜タンパクの変化を伴った β -ラクタマーゼの産生量の増加による。上記の 5 株は ESBL や AmpC β -ラクタマーゼの産生に加え、膜の透過性低下によりカルバペネム耐性を呈したものと考えられた。

CRE の中でもカルバペネマーゼを産生する腸内細菌目細菌は、 β -ラクタム剤以外の抗菌薬に

耐性となる場合も多く、予後が悪いと報告されている [6]。また、カルバペネマーゼ遺伝子のほとんどがプラスミド上に存在していることが知られており、腸内細菌目の他の様々な菌種に容易に伝播し、CRE が国内に蔓延する可能性がある。そのため、今後も CRE の発生動向を注視し、カルバペネマーゼ遺伝子保有状況等の調査を継続していくことは公衆衛生上、また医療関連感染対策上重要である [1]。

謝 辞

本調査の実施にあたり、菌株収集等にご協力いただきました富山県医務課、富山県健康対策室感染症対策課および各厚生センター、富山市保健所、また、菌株を分与いただきました県内の医療機関の関係各位に深謝いたします。

文 献

1. 病原微生物検出情報 (2019). 40, 1-14
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) 感染症にかか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
3. Watahiki M, Kawahara R, Suzuki M, et al. (2020). Jpn J Infect Dis., 7, 166-72
4. Le QP, Ueda S, Nguyen TNH, et al. (2015) Foodborne Pathog Dis., 12, 719-725
5. Pérez-Pérez FJ, Hanson ND. (2002). J Clin Microbiol., 40, 2153-2162
6. 八木哲也, 松本あかね, 富田ゆうか 他. (2019). 病原微生物検出情報 40, 24-25

表 3. 富山県における CRE 患者分離株の β - ラクタマーゼ遺伝子検出状況 (2022 年)

菌種 (分離数)	カルバペネマーゼ遺伝子				
	IMP型	VIM型	NDM型	KPC型	OXA-48型
<i>Klebsiella aerogenes</i> (7) * ¹	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (4)	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter</i> sp. (2) * ¹	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> (2) * ²	- * ³	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i> (2) * ¹	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> complex (1)	0	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i> (1)	0	0	0	0	0
不詳 (4) * ¹	0	0	0	0	0

菌種 (分離数)	基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 遺伝子				
	TEM型	SHV型	CTX-M-1型	CTX-M-2型	CTX-M-9型
<i>Klebsiella aerogenes</i> (7) * ¹	1	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (4)	1 * ⁴	0	0	0	1 * ⁴
<i>Enterobacter</i> sp. (2) * ¹	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> (2) * ²	- * ³	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i> (2) * ¹	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> complex (1)	0	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i> (1)	0	0	0	0	0
不詳 (4) * ¹	0	0	0	0	0

菌種 (分離数)	AmpC β -ラクタマーゼ遺伝子					
	MOX型	CIT型	DHA型	ACC型	EBC型	FOX型
<i>Klebsiella aerogenes</i> (7) * ¹	0	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (4)	0	0	0	0	2	0
<i>Enterobacter</i> sp. (2) * ¹	0	0	0	0	1	0
<i>Escherichia coli</i> (2) * ²	- * ³	-	-	-	-	-
<i>Serratia marcescens</i> (2) * ¹	0	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> complex (1)	0	0	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i> (1)	0	0	0	0	0	0
不詳 (4) * ¹	0	0	0	0	0	0

*¹) 未搬入株含む ; *²) 未搬入 ; *³) -, 未実施 ; *⁴) 同時検出