

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(2021年)

中村 雅彦 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 (2021)

Masahiko NAKAMURA, 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の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2021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

2021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。あわせて富山県および全国の過去6年間の届出数を

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、衛生研究所に搬入されたCRE9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、カルバペネマーゼ以外の β -ラクタマーゼの確認のため、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)および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]。

3. β -ラクタマーゼ産生性試験

メタロ β -ラクタマーゼ産生性は、メルカプト酢酸ナトリウム(SMA)含有ディスクを用いた。KPC型カルバペネマーゼ及びAmpC β -カルバペネマーゼ産生性は、ボロン酸及びクロキサシリン溶液をメロペネム(MPN)及びセフメタゾール(CMZ)ディスクの阻止円径と、無添加ディスクの阻止円径を比較した。基質拡張性 β -カルバペネマーゼ産生性は、クラブラン酸・スルバクタム含有ディスクを用いて阻止円拡張能を調べた。

結果と考察:

1. CRE感染症届出数

富山県内の過去6年間のCRE届出数を表1に示した。2021年は12件の届出であった。本県におけるCREの届出数は、全国と比較すると低く推移している。

菌種別では、*Klebsiella aerogenes*(旧名:

表1. CRE 感染症の報告数 (2016～2021 年)

診断年	富山県	全 国
2016年	14	1, 573
2017年	10	1, 660
2018年	19	2, 289
2019年	10	2, 333
2020年	13	1, 922
2021年	12	2, 038

Enterobacter aerogenes) が5株, *Enterobacter cloacae* が3株, *Enterobacter sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Serratia sp.* が各1株であった (表2).

2. CRE のβ - ラクタマーゼ遺伝子保有状況

県内の医療機関で分離されたCRE 感染症患者由来12株中9株のカルバペネマーゼ遺伝子, ESBL 遺伝子, AmpC β - ラクタマーゼ遺伝子の保有状況を調査した. 2021年に分離されたCRE 菌株からは, カルバペネマーゼ遺伝子およびESBL 遺伝子については検出されなかった. AmpC β - ラクタマーゼ遺伝子については, 2株からEBC型が検出された (表3). さらにこの2株についてはAmpC β - ラクタマーゼの阻害剤であるボロン酸を用いた試験によりAmpC β - ラクタマーゼ産生性が確認された.

腸内細菌目細菌の多くは, AmpC β - ラクタマーゼの産生と膜の透過性低下よりカルバペネム耐性を示すことが知られている [6]. この2株についてもEBC型 AmpC β - ラクタマーゼに加え, 細胞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.

今回、検査に供したCRE 9株について、2株のみ AmpC β - ラクタマーゼ遺伝子がPCR 法にて

表2. 富山県における菌種別 CRE 感染症届出状況 (2021 年)

菌種	届出数 (件)
<i>Klebsiella aerogenes</i>	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	3
<i>Enterobacter sp.</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Serratia sp.</i>	1
計	12

陽性であったが、他の7株については対象としたβ - ラクタマーゼ遺伝子はすべて陰性であった. この7株はボロン酸によりAmpC β - ラクタマーゼ産生性が確認された. AmpC β - ラクタマーゼ遺伝子はPCR 法にて陰性であっても、検出のために用いられたPCR 法には反応しないAmpC β - ラクタマーゼ遺伝子が存在し, AmpC β - ラクタマーゼが産生されていることが示唆された.

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. 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

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 (2021 年)

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> (5) * ¹	0	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (3)	0	0	0	0	2	0
<i>Enterobacter sp.</i> (1) * ²	— * ³	—	—	—	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (1) * ²	—	—	—	—	—	—
<i>Serratia marcescens</i> (1)	0	0	0	0	0	0
<i>Serratia sp.</i> (1)	0	0	0	0	0	0

*¹) 未搬入株1株含むため、数値は4株の結果; *²) 未搬入; *³) —, 未実施

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. Jacoby GA. (2009) Clin Microbiol Rev., 22, 161-182