

富山県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科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(2019年)

内田 薫 綿引 正則 磯部 順子 木全 恵子
加藤 智子 金谷 潤一 前西 絵美 大石 和徳

Surveillance of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* Infectious Diseases and Detection of β -Lactamase Genes from the Isolates in Toyama Prefecture (2019)

Kaoru UCHIDA, Masanori WATAHIKI, Junko ISOBE, Keiko KIMATA,
Tomoko KATO, Jun-ichi KANATANI, Emi MAENISHI, and Kazunori OISHI

目的：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (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科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2019年の患者発生動向と、分離されたCREの 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

2019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5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たCRE10株について調査した。カルバペネマーゼ遺伝子 (IMP型, NDM型, VIM-2型, KPC型, OXA-48型) の検出はPCR法[3]により行った。カルバペネマーゼ以外の β -ラクタム耐性機序の確認のため、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-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調べた[4]。

結果と考察：

1. CRE感染症届出数

富山県内の過去5年間のCRE届出数を表1に示した。2019年は10件の届出であった。

表1. CRE感染症の報告数 (2015年～2019年)

診断年	富山県	全国
2015年	21	1,671
2016年	14	1,573
2017年	10	1,660
2018年	19	2,289
2019年	10	2,333

菌種別では、*Klebsiella aerogenes* (旧名：*Enterobacter aerogenes*) が7件、*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii* が各1件であった (表2)。

表2. 菌種別 CRE感染症届出状況 (2019年)

菌種	届出数(件)
<i>Klebsiella aerogenes</i> *	7
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Morganella morganii</i>	1
計	10

*旧名：*Enterobacter aerogenes*

表 3. CRE 患者由来株からの β -ラクタマーゼ遺伝子検出状況

菌種(数)	カルバペネマーゼ遺伝子				
	IMP 型	VIM-2 型	NDM 型	KPC 型	OXA-48 型
<i>Klebsiella aerogenes</i> (7)	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (1)	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> (1)	0	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i> (1)	0	0	0	0	0

菌種(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)	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (1)	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> (1)	0	0	0	0	0
<i>Morganella morganii</i> (1)	0	0	0	0	0

菌種(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)	0	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i> (1)	0	0	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> (1)	0	0	1	0	0	0
<i>Morganella morganii</i> (1)	0	0	1	0	0	0

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 10 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表 3 に示した. 2019 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 遺伝子についても検出されなかったが, DHA 型 AmpC β -ラクタマーゼ遺伝子が 2 株から検出された.

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. *Enterobacter* 属菌などは, 染色体性の 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.

CRE の中でもカルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌は, 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, 腸内細菌科の他菌種に容易に伝播する可能性がある. そのため, CRE として届出対象となった菌株がカルバペネマーゼ遺伝子を保有するかどうかを鑑別することは医療関連感染対策上重要である [1].

CRE 感染症においては, カルバペネマーゼ産生性の鑑別やカルバペネマーゼ遺伝子の型別の必要性が増しており, CRE の発生動向には今後も注視する必要がある.

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, 健康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. 病原体検出マニュアル 薬剤耐性菌 感染研編 (平成 28 年 12 月改訂版)
4. 薬剤耐性菌研修会資料 (2018 年 9 月修正 Ver.5 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター)