

〔資料〕

# 石川県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の発生状況について

— 2018年度及び2019年度 —

石川県保健環境センター 健康・食品安全科学部

塩本 高之・児玉 洋江・木村 恵梨子  
谷村 睦美

## 〔和文要旨〕

2018年度及び2019年度において、石川県に届出されたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症の発生状況及び患者から分離された菌株51株についてのカルバペネマーゼ産生性を調べた。カルバペネマーゼ産生株は3株で、それぞれカルバペネマーゼ遺伝子（*bla*<sub>IMP-1</sub>、*bla*<sub>IMP-6</sub>及び*bla*<sub>NDM-5</sub>）を保有していた。3株中1株は、海外型とされるカルバペネマーゼを産生しており、当該株が分離された患者に90日以内の海外渡航歴がなかったことから、地域における侵淫状況等の動向を注視していくことが重要と思われた。

キーワード：感染症，薬剤耐性菌，カルバペネム耐性腸内細菌科細菌，カルバペネマーゼ

本報の一部は以下で発表した。

第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会 平成31年2月2日 東京都

## 1 はじめに

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（以下、CRE）感染症は、2014年9月19日より「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」（以下、感染症法）において5類全数把握対象疾患となり、診断した医師は発生届提出の義務がある。本感染症は、メロペネム等のカルバペネム系抗菌薬及び広域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の総称である。

腸内細菌科細菌におけるカルバペネム耐性機序は、カルバペネマーゼ産生性の有無により2つに大別される<sup>1)</sup>。カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（以下、CPE）はほとんどのβ-ラクタム剤を加水分解するカルバペネマーゼを産生することから、β-ラクタム剤に汎

耐性となることが多い<sup>1)</sup>。また、カルバペネマーゼ産生に寄与するカルバペネマーゼ遺伝子はプラスミド上に存在することが多く、菌種を越えて水平伝播しうるため<sup>1)</sup>、臨床的或いは公衆衛生学的なリスクになると考えられる。2017年3月28日には、地域における薬剤耐性菌のまん延などの流行状況を把握するためCRE感染症の届出のあった際は地方衛生研究所等において耐性遺伝子等の試験検査を実施する旨、厚生労働省健康局結核感染症課長より通知（以下、通知）されたところである<sup>2)</sup>。

本報では、2018年度及び2019年度の石川県（以下、本県）におけるCRE感染症患者発生状況と、患者由来株を対象に実施したカルバペネマーゼ産生性等の試験検査結果について報告する。

---

Prevalence of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae in Ishikawa Prefecture, April 2018 to March 2020. by SHIOMOTO Takayuki, KODAMA Hiroe, KIMURA Eriko and TANIMURA Mutsumi (Health and Food Safety Department, Ishikawa Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science)

Key words : Infectious Disease, Antimicrobial Resistant Bacteria, Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae, Carbapenemase

## 2 材料と方法

### 2・1 CRE 感染症の発生状況

2018年4月～2020年3月の2年間に、感染症法に基づき本県に届出されたCRE感染症54事例（2018年度：33事例，2019年度：21事例）に対し、菌種名、患者の症状、分離された検体、90日以内の海外渡航歴の有無について集計した。菌種名に関し、*Enterobacter aerogenes*で届出されていた事例については、*Klebsiella aerogenes*（以下、*K. aerogenes*）として集計した。

### 2・2 CRE の検査

2・1で届出された事例から分離され、通知に基づき搬入されたCRE51株（2018年度：33株，2019年度：18株）を供試菌株とした。

#### (1) カルバペネマーゼ産生性の確認

##### ア 阻害剤を用いたカルバペネマーゼ産生性の確認

下記(ア)、(イ)について国立感染症研究所病原体検出マニュアル<sup>3)</sup>に従い実施した。

(ア) KPC型カルバペネマーゼ産生性のスクリーニング  
イミペネム及びメロベネム（以下、MEPM）ディスクに3-アミノフェニルボロン酸（以下、APB）を添加し、いずれかの薬剤ディスクにおいて、阻止円の拡張が見られたものを陽性とした。

##### イ メタロ-β-ラクタマーゼ（以下、MBL）産生性のスクリーニング

MEPM及びセフタジジムディスクとメルカプト酢酸ナトリウム（以下、SMA）ディスクを使用し、阻止円の拡張が見られたものを陽性とした。

##### イ modified Carbapenem Inactivation Method（以下、mCIM）を用いたカルバペネマーゼ産生性の確認

Clinical and Laboratory Standard Institute 2018 M100-S28<sup>4)</sup>に従い実施した。

#### (2) PCR法によるカルバペネマーゼ遺伝子の検出

国立感染症研究所病原体検出マニュアル<sup>3)</sup>に従い、PCR法によるカルバペネマーゼ遺伝子（IMP-1型、IMP-2型、NDM型、KPC型、OXA-48型、VIM型、GES型）の検出を試みた。

#### (3) シークエンス解析によるカルバペネマーゼ遺伝子の型別

IMP-1型MBL遺伝子を検出した株については、国立感染症研究所病原体検出マニュアル<sup>3)</sup>に従い実施したシークエンス解析により遺伝子配列を確認し、*bla*<sub>IMP-1</sub>と*bla*<sub>IMP-6</sub>の鑑別を行った。

NDM型MBL遺伝子については、国立感染症研究所薬剤耐性研究センターに解析を依頼し、同病原体ゲノム解析研究センターにて詳細解析を実施した。

## 3 結果

### 3・1 CRE 感染症の発生状況

2018年4月～2020年3月までに届出があった54事例（2018年度：33事例，2019年度：21事例）について表に示す。

2018年度分において、症状別では、尿路感染症のみが17例、肺炎のみが6例、創感染のみ、敗血症のみがそれぞれ2例、胸腔内膿瘍、胆管炎、腹腔内膿瘍、腹膜炎、菌血症・胆管炎、腸炎・敗血症がそれぞれ1例だった。分離検体別では、尿が16例、血液が6例、喀痰（吸引痰含む）が5例、膿が4例、胆管チューブ、腹水がそれぞれ1例だった。菌種別では、*K. aerogenes*が15例（45.5%）、*Enterobacter cloacae* complex (*Enterobacter asburiae*を含む)が13例（39.4%）、*Escherichia coli*が2例（6.1%）、*Enterobacter* sp., *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia rettgeri*がそれぞれ1例（各3.0%）であった。

2019年度分において、症状別では、肺炎のみが5例、尿路感染症のみが4例、菌血症のみが2例、外耳道炎、胆管炎、中耳炎、肺化膿症、尿路感染症・前立腺炎、尿路感染症・敗血症、胆管炎・菌血症、胆管炎・胆嚢症、腹膜炎・腹腔内膿瘍、肺炎・菌血症・敗血症がそれぞれ1例だった。分離検体別では、喀痰（吸引痰含む）、血液がそれぞれ6例、尿が5例、耳漏が2例、胆汁、膿がそれぞれ1例だった。菌種別では、*K. aerogenes*が11例（52.4%）、*Enterobacter cloacae* complexが6例（28.6%）、*Citrobacter freundii* complex, *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*がそれぞれ1例（各4.8%）だった。

2018年度，2019年度共に、90日以内の海外渡航歴がある事例はなかった。

### 3・2 CRE の検査

検査の結果について表に示す。事例番号37，45及び54については、菌株の搬入がなかったため、検査が実施できなかった。

#### (1) 阻害剤を用いたカルバペネマーゼ産生性の確認

事例番号4，6，31の3株において、SMAによる阻害が認められ、APBによる阻害は認められなかった。

事例番号49，51の2株では、APBのみで阻害が認められた。これら2株は、後述するが、mCIMの結果は陰性であり、また、APBは、カルバペネマーゼとして分類されないAmpC型β-ラクタマーゼも阻害することから<sup>1)</sup>、AmpC型β-ラクタマーゼ産生株と推測された。

残りの46株については、SMAとAPBいずれにおいても阻害は認められなかった。

#### (2) mCIMを用いたカルバペネマーゼ産生性の確認

事例番号4，6，31の3株のみが陽性で、残り48株

は全て陰性であった。陽性であった3株は、前述のとおり、SMAにて阻害が認められた3株であり、メタロβ-ラクタマーゼ産生菌であると思われた。

(3) PCR法によるカルバペネマーゼ遺伝子の検出

事例番号4, 6, 31の3株からカルバペネマーゼ遺伝子を検出し、内訳は、事例番号4：NDM型、事例番号6及び31：IMP-1型であった。残り48株からはカルバ

ペネマーゼ遺伝子は検出されず、(1)及び(2)の結果との齟齬は認められなかった。

(4) シークエンス解析によるカルバペネマーゼ遺伝子の型別

IMP-1型が検出された2株についてシークエンス解析を行ったところ、事例番号6は $bla_{IMP-6}$ で、事例番号31は $bla_{IMP-1}$ であった。

表 CRE感染症発生状況及び薬剤耐性遺伝子検査結果（2018年度及び2019年度）

年度	事例番号	菌種名	症状	検体	90日以内の海外渡航歴	阻害試験*	mCIM	カルバペネマーゼ遺伝子	備考
2018	1	<i>Enterobacter cloacae</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	2	<i>Escherichia coli</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	3	<i>Enterobacter sp.</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	4	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	-	SMA	+	$bla_{NDM-5}$	
	5	<i>Providencia rettgeri</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	6	<i>Escherichia coli</i>	尿路感染症	尿	-	SMA	+	$bla_{IMP-6}$	
	7	<i>Enterobacter cloacae</i>	敗血症	血液	-	-	-	-	
	8	<i>Klebsiella aerogenes</i>	菌血症, 胆管炎	血液	-	-	-	-	
	9	<i>Klebsiella aerogenes</i>	肺炎	血液	-	-	-	-	
	10	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	11	Enterobacter cloacae complex	肺炎	喀痰	-	-	-	-	
	12	<i>Klebsiella aerogenes</i>	敗血症	血液	-	-	-	-	
	13	<i>Klebsiella aerogenes</i>	創感染	膿	-	-	-	-	
	14	<i>Klebsiella aerogenes</i>	胸腔内膿瘍	膿	-	-	-	-	
	15	Enterobacter cloacae complex	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	16	<i>Enterobacter cloacae</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	17	<i>Klebsiella aerogenes</i>	肺炎	喀痰	-	-	-	-	
	18	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	19	<i>Klebsiella aerogenes</i>	肺炎	喀痰	-	-	-	-	
	20	Enterobacter cloacae complex	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	21	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	22	<i>Enterobacter asburiae</i>	腹腔内膿瘍	膿	-	-	-	-	
	23	<i>Enterobacter cloacae</i>	腹膜炎	腹水	-	-	-	-	
	24	<i>Enterobacter cloacae</i>	肺炎	喀痰	-	-	-	-	
	25	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	血液	-	-	-	-	
	26	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	27	<i>Enterobacter cloacae</i>	肺炎	吸引痰	-	-	-	-	
	28	<i>Klebsiella aerogenes</i>	創感染	膿	-	-	-	-	
	29	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	胆管炎	胆管チューブ	-	-	-	-	
	30	<i>Enterobacter cloacae</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	31	<i>Enterobacter cloacae</i>	腸炎, 敗血症	血液	-	SMA	+	$bla_{IMP-1}$	
	32	<i>Enterobacter cloacae</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	33	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
2019	34	<i>Enterobacter cloacae</i>	肺炎	喀痰	-	-	-	-	
	35	<i>Enterobacter cloacae</i>	菌血症	血液	-	-	-	-	
	36	Enterobacter cloacae complex	肺炎	喀痰	-	-	-	-	
	37	<i>Enterobacter cloacae</i>	肺化膿症	喀痰	-	実施なし	実施なし	実施なし	菌株搬入なし
	38	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	39	<i>Klebsiella aerogenes</i>	肺炎	喀痰	-	-	-	-	
	40	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症, 前立腺炎	尿	-	-	-	-	
	41	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	-	-	-	-	
	42	<i>Enterobacter sp.</i>	胆管炎, 菌血症	血液	-	-	-	-	
	43	<i>Klebsiella aerogenes</i>	肺炎	喀痰	-	-	-	-	
	44	<i>Klebsiella aerogenes</i>	菌血症	血液	-	-	-	-	
	45	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	-	実施なし	実施なし	実施なし	菌株搬入なし
	46	<i>Klebsiella aerogenes</i>	肺炎	吸引痰	-	-	-	-	
	47	Citrobacter freundii complex	胆管炎, 胆嚢炎	胆汁	-	-	-	-	
	48	<i>Enterobacter cloacae</i>	中耳炎	耳漏	-	-	-	-	
	49	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症	尿	-	APB	-	-	
	50	<i>Klebsiella aerogenes</i>	尿路感染症, 敗血症	血液	-	-	-	-	
	51	<i>Escherichia coli</i>	腹膜炎, 腹腔内膿瘍	膿	-	APB	-	-	
	52	<i>Klebsiella aerogenes</i>	外耳道炎	耳漏	-	-	-	-	
	53	<i>Serratia marcescens</i>	肺炎, 菌血症, 敗血症	血液	-	-	-	-	
	54	<i>Enterobacter cloacae</i>	胆管炎	血液	-	実施なし	実施なし	実施なし	菌株搬入なし

※：阻害試験にて陽性と判定したものについてその阻害剤名を記載

NDM型が検出された1株については、次世代シーケンサーを用いた詳細解析の結果、*bla*<sub>NDM-5</sub>であることが判明した。

#### 4 考 察

2018年度及び2019年度におけるCRE感染症の発生届出数は33事例及び21事例で、2017年度(15事例)<sup>5)</sup>に比べ、共に増加しており、また、起炎菌の菌種別では、*K. aerogenes*の割合が、2017年度(26.7%)<sup>5)</sup>に比べて、2018年度(45.5%)及び2019年度(52.4%)共に増加していた。2018年は全国的にCRE感染症の事例数が多く、また、*K. aerogenes*を起炎菌とする事例の割合が増えた年であり<sup>6)</sup>、本県においては単年での事例数が少ないことから、単純な比較は難しいものの、同様の傾向がみられた。

2018年度は、CPEによる事例が3事例あり、うち1事例は、2017年の通知によりCREの検査を開始して以降、本県では初めての検出となる*bla*<sub>IMP-6</sub>保有株によるものであった。*bla*<sub>IMP-6</sub>は主に西日本で検出される遺伝子型で、*bla*<sub>IMP-6</sub>保有株はイミペネムに感性を示す特徴があることから、見逃される可能性があるため<sup>7)8)</sup>、臨床現場においては*bla*<sub>IMP-6</sub>の存在を念頭においた検査の実施が重要と思われた。

また、2018年度は、NDM型MBL産生*K. aerogenes*を起因菌とした事例があり、前述の*bla*<sub>IMP-6</sub>保有株による事例と同様、本県では初めての*bla*<sub>NDM-5</sub>保有株による事例であった。患者に90日以内の海外渡航歴はなく、国内での感染と推測されたが、詳細な感染経路は不明であった。NDM型カルバペネマーゼは主に海外で検出されることから、KPC型やOXA-48型と同様、海外型カルバペネマーゼとして認識されている<sup>6)</sup>。海外型カルバペネマーゼ産生株はカルバペネムのみならず他の抗菌薬にも耐性を示すことが多い<sup>6)</sup>。近年、海外渡航歴がない患者や下水処理場放流水から海外型カルバペネマーゼ産生株が検出されており<sup>6)9)</sup>、潜在的な広がりの可能性が示唆される。観光等を目的とした海外からの渡航者が増加している背景を踏まえると<sup>10)11)</sup>、渡航者を介して海外型カルバペネマーゼ産生株が国内へ持ち込まれ、定着及び拡散する可能性が否定できないことから、今後も地域における侵淫状況等の動向を注視していくことが重要と思われた。

#### 5 ま と め

(1) 2017年度に比べ、2018年度及び2019年度共に、CRE感染症の事例数が増加し、*K. aerogenes*を起因菌とする報告の割合が増加した。

(2) 2018年度はCPEによる事例が3事例あり、うち2事例は、本県では初めてのカルバペネマーゼ遺伝子(*bla*<sub>IMP-6</sub>、*bla*<sub>NDM-5</sub>)保有株によるものであった。2019年度はCPEによる事例はなかった。

(3) 海外渡航歴がない患者から海外型カルバペネマーゼ産生株が検出されたことから、地域における侵淫状況等の動向を注視していくことが重要と思われた。

#### 文 献

- 1) 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月改訂版Ver.2.0
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知健感発0328第4号：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
- 3) 国立感染症研究所：病原体検出マニュアル 薬剤耐性菌、平成28年12月改訂版Ver.1.1
- 4) CLSI 2018. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; M100-S28
- 5) 木村恵梨子, 小坂恵, 塩本高之, 谷村陸美：石川県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の発生状況について－2017年度－, 石川県保健環境センター研究報告書, 55, 43-46 (2018)
- 6) 国立感染症研究所：病原体微生物検出情報, 40 (2), 17-18 (2019)
- 7) 中野竜一：カルバペネム耐性腸内細菌科(CRE)における薬剤耐性機序の実態解明と耐性獲得機構の解明, THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 69 (2), 81-89 (2016)
- 8) YANO Hisakazu, KUGA Akio, OKAMOTO Ryoichi, KITASATO Hidero, KOBAYASHI Toshimitsu, INOUE Matsuhisa : Plasmid-Encoded Metallo- $\beta$ -Lactamase (IMP-6) Conferring Resistance to Carbapenems, Especially Meropenem, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 45 (5), 1343-1348 (2001)
- 9) SEKIZUKA Tsuyoshi, YATSU Koji, INAMINE Yuba, SEGAWA Takaya, NISHIO Miho, KISHI Norimi, KURODA Makoto : Complete Genome Sequence of a *bla*<sub>KPC-2</sub>-Positive *Klebsiella pneumoniae* Strain Isolated from the Effluent of an Urban Sewage Treatment Plant in Japan., mSphere, 3 (5), e00314-18 (2018)
- 10) 石川県観光戦略推進部：統計からみた石川県の観光 平成30年
- 11) 国土交通省：観光白書 令和2年版