

令和6年度（第19回）秋田県健康環境センター調査研究発表会抄録

感染症発生動向調査事業

秋田県におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の現況

高橋志保 佐藤由衣子 関谷優晟 伊藤佑歩 今野貴之

1. はじめに

カルバペネム系抗菌薬は、細菌の細胞壁合成を阻害するβ-ラクタム系抗菌薬の一種で、尿路感染症や菌血症などを引き起こすグラム陰性菌を原因とする感染症の治療において最も重要な抗菌薬である。しかし、近年はカルバペネム系抗菌薬に耐性を示す腸内細菌目細菌（CRE）が増加している。CREと判定される菌の中には、カルバペネム系抗菌薬分解酵素（カルバペネマーゼ）を産生するものがあり、感染対策上、問題となっている。

カルバペネマーゼは、大部分のβ-ラクタム系抗菌薬を分解し、多剤耐性となることが多く、また、カルバペネマーゼ遺伝子は異なる菌種間でも水平伝達されることがある。そのため、医療機関等でCREが検出された場合、カルバペネマーゼ遺伝子の有無を確認する必要がある。さらに、カルバペネマーゼは国や地域によって遺伝子型が異なり、地域におけるまん延状況を把握することが重要となることから、厚生労働省から地方衛生研究所等に対し、CRE感染症の届出があった場合は、当該患者より分離された病原体の試験検査の実施及び医療機関等への情報提供を求める通知が発出されている。当センターにおいてもこの通知に基づき、CREについて病原体サーベイランスを実施している。

2. 秋田県におけるCRE感染症の発生状況

2014年から2023年における本県のCRE感染症の届出症例数は年々増加傾向にある（図1）。これまでに報告されたのは計146例で、菌種別にみると、*Klebsiella aerogenes*が全体の半数を占め、次いで *Enterobacter cloacae* complex（ECC）、*Serratia marcescens*、*Escherichia coli*の順に多かった（図2）。

3. CRE 感染症例からの分離菌について

3.1 *K. aerogenes*

*K. aerogenes*については、これまでに62株の遺伝子検査を実施したが、カルバペネマーゼ遺伝子陽性となったものではなく、届出数は多いものの、カルバペネマーゼ産生菌は確認されなかった。その他のβ-ラクタマーゼについても検討したところ、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）遺伝子を保有する株が1株確認された。また、β-ラクタマーゼ産生性の確認試験において、分離菌の多くにクラスC-β-ラクタマーゼの産生を疑わせる所見が認められた。クラスC-β-ラクタマーゼ産生菌は、抗菌薬にさらされるとβ-ラクタマーゼの産生が誘導され、それが長年に及ぶと産生量は更に増加し、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示すことがある。

3.2 *E. cloacae* complex（ECC）

*E. cloacae*と近縁の菌種群は、生化学的性状での鑑別は困難であり、医療機関等からはECCの総称で報告されている。遺伝子検査では、33株中6株（18.2%）がカルバペネマーゼ遺伝子陽性で、その遺伝子型はIMP-1であった。2021年の国内CRE病原体サーベイランスにおけるECCのIMP型遺伝子保有率（16.8%）と比較しても、同程度である。

3.3 *E. coli*

これまでにCREとして届出された*E. coli*8株について、遺伝子検査を実施した。そのうち、1株でIMP-1の保有を確認した。また、この株を含め、8株中7株がESBL遺伝子（CTX-M型）を保有しており、カルバペネマーゼ遺伝子と同様に菌種間における耐性遺伝子の拡散に注意が必要と考えられた。

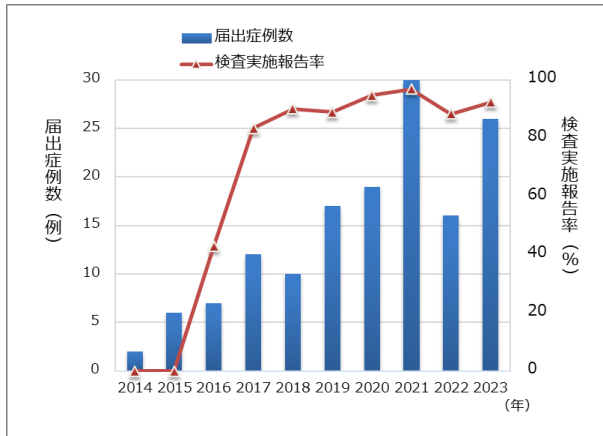


図1 秋田県における CRE 感染症発生状況

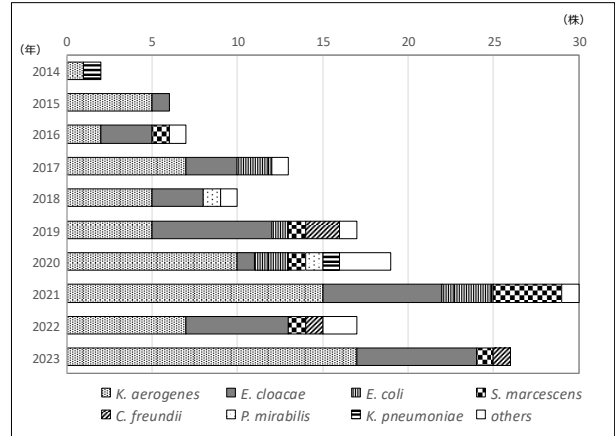


図2 CRE 感染症例で届出された菌種

3.4 *S. marcescens*、*Citrobacter freundii*、*Proteus mirabilis*、その他

CRE として *S. marcescens* や *C. freundii*、*P. mirabilis* などが分離されているが、カルバペネマーゼ遺伝子は確認されていない。一部の分離株では、ESBL 遺伝子やクラス C-β-ラクタマーゼ遺伝子などが検出されており、*K. aerogenes* と同様にクラス C-β-ラクタマーゼの産生や外膜蛋白の変異によって、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示していると考えられた。

4. 分子疫学解析

ECC からは、カルバペネマーゼとして IMP-1 を保有する株が複数確認された。これらの疫学的関連性を推察するため、ECC の分子疫学解析用キット (POT キット、関東化学) を用いて菌株間の相同性を比較した。その結果、CRE 感染症由来の 6 株のうち 3 株は、同一医療機関から分離された菌株で、そのうち 2 株の POT 型が一致していた。また、CRE 感染症の原因菌とは断定されず届出のなかった菌株の中で見つかった IMP-1 保有株についても同様に比較したところ、同一医療機関の CRE 感染症由来株と POT 型が一致する株や複数の医療機関で POT 型が

一致する株も確認された。これらの POT 型は *E. hormaechei* 又は *E. asburiae* と推定される型であり、ECC の中でも、IMP 遺伝子を保有するのは一部の菌種に限られている可能性が示唆された。

5. まとめ

県内で確認されているカルバペネマーゼ産生菌は、*E. coli* 1 株を除き、全て ECC であり、その遺伝子型は IMP-1 であった。IMP-1 を保有する ECC は、*E. hormaechei* あるいは *E. asburiae* と推定され、疫学的に重要であると考えられた。幸いにして、本県はカルバペネマーゼ産生菌が継続的に分離される状況にはないが、今後の感染拡大に備え、分子疫学解析用キット等を用いたデータを蓄積し、同一クローンによる感染拡大を感知できる体制を整えていく必要がある。

また、本県で届出されている CRE はカルバペネマーゼ非産生菌が大部分であるが、耐性化機構は複数あり、通常の遺伝子検査では検出されない耐性遺伝子を保有していることもあるため、医療機関等で実施された薬剤感受性試験結果にも注視して、適切な検査を実施していくことが重要である。