

令和3年度秋田県保健環境業務研究発表会抄録

## 秋田県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症の 届出状況及びサーベイランス結果

高橋志保 伊藤佑歩 鈴木純恵 鈴木忠之 今野貴之

### 1. はじめに

カルバペネム系抗菌薬は、ペニシリン系やセフェム系抗菌薬と同様に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、様々な細菌に有効なことから細菌感染症の治療薬として重要な役割を果たしている。しかし、近年はメロペネムやイミペネムといったカルバペネム系抗菌薬に耐性を示す腸内細菌科細菌が増加して問題となっている。これらの細菌による感染症は、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae : CRE）感染症として、2014年9月より5類感染症全数把握疾患として感染症発生動向調査の対象となった。全国のCRE感染症の報告数を見ると、2015年から2017年は1,600例前後であったが、2018年、2019年は2,300例前後まで増加している<sup>1~3)</sup>。

CRE感染症で特に問題となるのは、カルバペネム系抗菌薬を分解する酵素（カルバペネマーゼ）を産生する場合である。これらはカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae : CPE）と呼ばれ、ほとんどのβ-ラクタム系抗菌薬を分解し、多剤耐性となることが多い。また、CPEが保有するカルバペネマーゼ遺伝子は、異なる菌種間で水平伝達されることがあり、日和見感染症や院内感染等を引き起こすことが危惧される。そのため、感染対策上、CPEかどうかの鑑別が重要となる。

2017年3月には厚生労働省から「CRE感染症等に係る試験検査の実施について」の通知が発出され、医師から保健所へCRE感染症の届出があった際には、地方衛生研究所等において起因菌に対する耐性遺伝子の検出などの試験検査の実施及び医療機関等への情報提供が求められている。今回、この通知に基づき、CRE病原体サーベイランスとして当センターで実施した試験検査結果についてまとめたので報告する。

### 2. 調査対象と方法

#### 2.1 CRE感染症の届出状況

2017年3月から2021年12月までに、県内医療機関から保健所へ届出された症例について、対象となった検体や菌種を調査した。

#### 2.2 薬剤耐性遺伝子及びβ-ラクタマーゼ産生性の確認

届出症例から分離され、当センターに搬入された菌株について、薬剤耐性遺伝子の保有状況等について調査した。検査は、国立感染症研究所病原体検出マニュアル「薬剤耐性菌」<sup>4)</sup>のCRE検査法に準じて、薬剤耐性遺伝子の検出及び阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認試験について、次のとおり実施した。

・薬剤耐性遺伝子の検出：マルチプレックスPCR法によりカルバペネマーゼ遺伝子（IMP, VIM, NDM, KPC, OXA-48, GES）<sup>5)</sup>の有無について確認した。また、カルバペネマーゼ以外の耐性遺伝子の保有状況を確認するため、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）遺伝子（TEM, SHV, CTX-M-1グループ, CTX-M-2グループ, CTX-M-9グループ, CTX-M-8/25グループ）、及びAmpC β-ラクタマーゼ遺伝子（ACC, CIT, DHA, EBC, FOX, MOX）についてマルチプレックスPCR法<sup>6)</sup>により確認した。

・阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認試験：メルカプト酢酸ナトリウム（SMA）及びボロン酸を用いて、β-ラクタマーゼの産生性を確認した。SMAはメタロ-β-ラクタマーゼを、ボロン酸はKPC型カルバペネマーゼを阻害し、阻害反応が確認されれば、それぞれに対応するβ-ラクタマーゼの産生を示唆する。

### 3. 結果と考察

2017年3月から2021年12月までに県内でCRE感染症として届出された症例は計87例で、年別の届

出数は2017年以降増加傾向にあり、2021年は30例とこれまでで最も多くなっている(図)。菌が分離された検体(重複あり)は、尿検体34例(37.8%)、血液検体22例(24.4%)、呼吸器検体18例(20.0%)などで、全国の状況と同様の傾向であった<sup>1-3)</sup>。また、それらの検体から分離された菌種は、*Klebsiella aerogenes*が44例(48.9%)、*Enterobacter cloacae*が20例(22.2%)、*Escherichia coli*が8例(8.9%)などで、全国で分離された菌種と比較すると*Klebsiella pneumoniae*の分離数が少ないものの、ほぼ同様の傾向であった<sup>1-3)</sup>。医療機関から当センターへ搬入された分離菌株は83株で、これまでに届出された症例の検体数に対し、分離された菌株の検査実施報告率は92.2%(83.3~96.8%)であった。

薬剤耐性遺伝子検査でカルバペネマーゼ遺伝子が検出されたのは、83株中3株(3.6%、ESBL遺伝子及びAmpC β-ラクタマーゼ遺伝子同時保有株も含む)のみで、すべてIMP型であった。2017年から2019年における全国の検出率(16.5~28.0%)<sup>8~10)</sup>と比較すると、かなり少なかった。その他にESBL遺伝子のみ検出された菌株が10株、AmpC β-ラクタマーゼ遺伝子のみ検出された菌株が11株あった(表)。

阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認試験では、メタロ-β-ラクタマーゼを阻害するSMAによりIMP型カルバペネマーゼを産生する遺伝子保有株での阻害反応が確認された。KPC型カルバペネマーゼを阻害するボロン酸による阻害反応が確認された菌株はなかった。

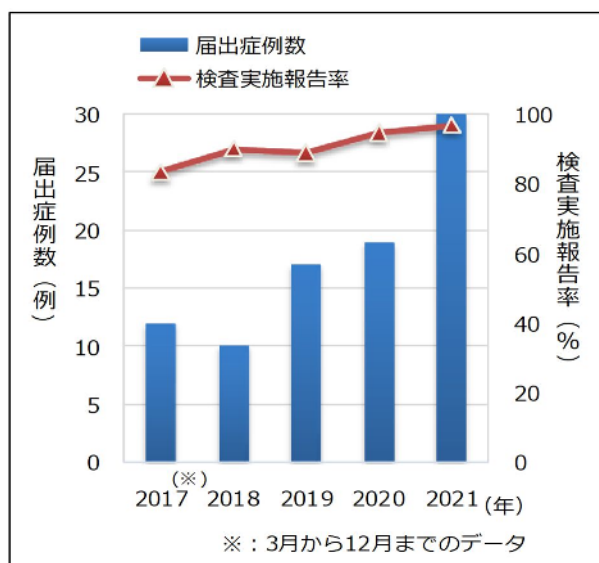


図 CRE 感染症届出数及び検査実施報告率

当センターで実施した試験検査結果と、医療機関から得られた薬剤感受性試験結果より、IMP型保有株はカルバペネム系抗菌薬及びセファロsporin系抗菌薬に高度耐性を示していることが確認できた。カルバペネム系抗菌薬は腸内細菌科細菌等のグラム陰性桿菌感染症において、切り札ともいえるものであり、カルバペネム系抗菌薬が効かないCPEによる感染症の場合、治療が困難になることもある。さらに、カルバペネマーゼ遺伝子が、染色体以外の伝達性DNAによって耐性化していない腸内細菌科細菌に水平伝達されることで、さらなる耐性菌が生み出されることにもつながるため、CPEであることが確認された場合には医療機関へ速やかに情報提供している。

また、ESBL遺伝子、AmpC β-ラクタマーゼ遺伝子のみを保有する株にも、IMP型保有株ほど高度ではないものの、カルバペネム系抗菌薬等に耐性を示す株が存在しており、CPEではなくとも医療機関等における薬剤耐性菌の蔓延を防ぐために、十分な感染予防策を講じることが肝要である。

#### 4. まとめ

2017年3月から2021年12月までに県内で報告されたCRE感染症は計88例、搬入されたCREは計83株であった。そのうち、検出されたCPEは3株(3.6%)であった。秋田県における検査実施報告率は92.2%であった。

これまでのところ、県内の医療機関等におけるCPEの検出率はかなり低く、衛生環境等は良好に保

表 PCR法で検出された耐性遺伝子

耐性遺伝子	株数	菌種名
カルバペネマーゼ		
IMP	1	<i>E. cloacae</i>
IMP + EBC	1	<i>E. cloacae</i>
IMP + CTX-M-9	1	<i>E. coli</i>
ESBL		
TEM + CTX-M-1	5	<i>E. coli</i>
TEM + CTX-M-9	1	<i>E. coli</i>
SHV	1	<i>K. ozaenae</i>
CTX-M-1	1	<i>K. aerogenes</i>
CTX-M-2	2	<i>P. mirabilis</i>
AmpC β-ラクタマーゼ		
EBC	9	<i>E. cloacae</i>
CIT	1	<i>C. freundii</i>
DHA	1	<i>M. morgani</i>

たれているものと思われるが、地域における薬剤耐性菌の流行及び拡散状況を把握するために、今後もCRE感染症の発生動向及び分離菌株の薬剤感受性試験結果等に注視していく必要がある。

#### 謝辞

検査を実施するにあたり、医療機関等との連絡調整など、各保健所感染症担当者の皆さまのご協力に感謝申し上げます。

#### 参考文献

- 1) 国立感染症研究所感染症疫学センター：感染症法に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の届出状況 2019年, 2021, URL.<https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs.html> [accessed December 6, 2021].
- 2) 国立感染症研究所感染症疫学センター：感染症法に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の届出状況 2018年, 2020, URL.<https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs/9781-cre-191227.html> [accessed December 6, 2021].
- 3) 国立感染症研究所感染症疫学センター：感染症法に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の届出状況 2017年, 2019, URL.<https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs/8837-cre-190523.html> [accessed December 6, 2021].
- 4) 国立感染症研究所：病原体検出マニュアル薬剤耐性菌, 2020, URL. <https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/ResistantBacteria20200604.pdf> [accessed December 6, 2021].
- 5) Watahiki M, et al. : Single-tube multiplex polymerase chain reaction for the detection of genes encoding Enterobacteriaceae carbapenemase, *JJID*, **73**, 2020, 166-172.
- 6) Le QP, et al. : Characteristics of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in retail meats and shrimp at a local market in Vietnam, *Foodborne Pathog. Dis.*, **12**, (8), 2015, 719-725.
- 7) Perez-Perez FJ, Hanson ND : Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR, *J Clin Microbiol.*, **40**, (6), 2002, 2153-2162.
- 8) 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター, 他：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE) 病原体サーベイランス, 2019年, 病原微生物検出情報, **42**, (6), 2021, 15-16.
- 9) 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター, 他：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE) 病原体サーベイランス, 2018年, 病原微生物検出情報, **40**, (9), 2019, 11-12.
- 10) 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター, 他：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE) 病原体サーベイランス, 2017年, 病原微生物検出情報, **39**, (9), 2018, 14-15.