

埼玉県衛生研究所におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検査状況 (平成28～令和2年度)

塚本展子 小林匠 佐藤孝志 倉園貴至 福島浩一

Study of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Saitama (2016.4-2021.3)

Nobuko Tsukamoto, Takumi Kobayashi, Takashi Sato, Takayuki Kurazono, Hirokazu Fukushima

はじめに

平成26年9月の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施行規則の改正¹⁾により、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（以下、CRE）感染症が全数把握届出対象5類感染症に追加された。さらに平成26年11月の同法の改正²⁾では、感染症に関する情報の収集に関する規定が整備され、埼玉県では独自の埼玉県病原体サーベイランス実施要領³⁾を制定した。

埼玉県衛生研究所では同要領に基づき平成28年4月から、県内における薬剤耐性化傾向の把握を目的として、届出患者からの分離菌株の積極的収集、検査、結果の還元を行っている^{4, 5)}。これまでの検査状況について報告する。

対象

平成28年4月から令和3年3月までに埼玉県衛生研究所に搬入された分離株293株（258症例）を対象とした。年度毎の内訳は、H28年度39株（39症例）、H29年度48株（47症例）、H30年度90株（77症例）、H31/R1年度64株（51症例）、R2年度52株（44症例）である。

方法

1 届出状況調査

「感染症発生動向事業の感染症サーベイランスシステム（NESID）」の届出情報をもとに、届出患者の性別、年齢、症状、分離検体種別を調査した。

2 菌種同定

搬入された菌株については生化学的性状確認及びIDテスト・EB-20（日水製薬）により菌種を同定した。

3 薬剤耐性遺伝子の検査

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター資料のPCR法^{6, 7)}により、KPC型、NDM型、IMP型（IMP-1型）、IMP-2型（H30年6月受付分まで実施）、VIM型（VIM-2型）、OXA-48型、GES型（H30年7月受付分より実施）のカルバペネマーゼ遺伝子、TEM型、SHV型、CTX-M-1group、CTX-M-2group、CTX-M-9groupの基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ遺伝子、MOX型、CIT型、

DHA型、EBC型、FOX型、ACC型のAmpC β-ラクタマーゼ遺伝子、合計17種のβ-ラクタマーゼ遺伝子について検査を実施した。

結果・考察

CRE感染症の年度別・年齢群別検出状況を表1に示した。届出患者の性別は男性が170例（65.9%）、女性が88例（34.1%）であり、男性が6割超を占めていた。65歳以上が211例で全体の81.8%を占め、高齢者からの検出が多かった。

表1 CRE感染症の年度別・年齢群別検出状況

	H28		H29		H30		H31/R1		R2		計	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
0～14歳	2	0	0	2	1	0	1	0	0	1	4	3
15～64歳	3	1	5	2	11	3	5	3	4	3	28	12
65～74歳	5	6	14	2	17	1	13	4	6	3	55	16
75歳以上	11	11	11	11	26	18	15	10	20	7	83	57
計	21	18	30	17	55	22	34	17	30	14	170	88
65歳以上	16	17	25	13	43	19	28	14	26	10	138	73

症状別検出状況を表2に示した。複数記載は重複してカウントした。258症例中、尿路感染症77例（29.8%）、次いで菌血症・敗血症75例（29.1%）、肺炎56例（21.7%）の順に多く、3疾患で80.6%を占めた。

表2 症状別検出状況（重複あり）

症状	年度	H28	H29	H30	H31/R1	R2	例数	割合(%)
尿路感染症		14	14	25	10	14	77	29.8%
菌血症・敗血症		13	13	23	14	12	75	29.1%
肺炎		10	11	15	11	9	56	21.7%
胆管炎・胆嚢炎		6	6	9	8	8	37	14.3%
腹膜炎		4	6	2	4	1	17	6.6%
腸炎		0	1	3	3	1	8	3.1%
髄膜炎		0	1	0	1	1	3	1.2%
その他		4	6	17	13	8	48	18.6%

検体別検出状況を表3に示す。血液、尿、喀痰からの検出が多く、血液が108株（36.9%）、尿が60株（20.5%）、喀痰が48株（16.4%）であった。通常無菌的であるべき検体（血液、腹水、髄液）からの検出が122株と4割を超えた。

表3 検体別検出状況

検体	年度	H28	H29	H30	H31/R1	R2	株数	割合(%)
血液		13	12	33	27	23	108	36.9%
腹水		1	3	2	4	2	12	4.1%
髄液		0	1	0	1	0	2	0.7%
尿		12	10	19	12	7	60	20.5%
喀痰		8	9	15	7	9	48	16.4%
膿		3	6	5	6	4	24	8.2%
胆汁		2	3	3	1	3	12	4.1%
ドレーン排液		0	3	3	3	0	9	3.1%
糞便		0	1	5	1	0	7	2.4%
その他		0	0	5	2	4	11	3.8%
総計		39	48	90	64	52	293	

菌種別検出状況を表4に示した。293株からは、11菌種が同定され、*Klebsiella aerogenes*が129株(44.0%)と最も多く、次いで *Enterobacter cloacae* complex が81株(27.6%)であった。続いて *Klebsiella pneumoniae*が26株(8.9%)、*Escherichia coli*が21株(7.2%)、*Serratia marcescens*が19株(6.5%)であった。

今回の結果は、65歳以上の高齢者が約8割を占めていたこと、症状では、尿路感染症、菌血症・敗血症、肺炎の順で多いこと、分離菌種が *K. aerogenes*, *E. cloacae* complex, *K. pneumoniae*, *E. coli*の順に多く検出されたことなど、全国の CRE 感染症の届出状況⁸⁾と同様であった。

表4 菌種別検出状況

菌種	年度	H28	H29	H30	H31/R1	R2	株数	割合(%)
<i>K. aerogenes</i>		13	17	48	31	20	129	44.0%
<i>K. pneumoniae</i>		3	3	9	4	7	26	8.9%
<i>K. oxytoca</i>		1					1	0.3%
<i>E. cloacae</i> complex		12	17	20	17	15	81	27.6%
<i>Enterobacter</i> sp.		1	1		1	1	4	1.4%
<i>E. asburie</i>				1			1	0.3%
<i>S. marcescens</i>		5	3	6	1	4	19	6.5%
<i>Serratia</i> sp.						1	1	0.3%
<i>E. coli</i>		2	6	3	8	2	21	7.2%
<i>Citrobacter freundii</i>		2	1	2	2	2	9	3.1%
<i>Hafnia alvei</i>				1			1	0.3%
総計		39	48	90	64	52	293	

菌種別 β-ラクタマーゼ遺伝子検出状況を表5に示す。

カルバペネマーゼ遺伝子陽性株は、63株で全体の21.5%を占めていた。さらに、このうち59株(93.7%)が本邦で報告の多いIMP (IMP-1)型であった。その他、海外で報告の多いOXA-48型がH29年度1株(1.6%, *K. pneumoniae*)、NDM型がH28年度、H29年度とR2年度に1株ずつ計3株(4.8%, *E. coli*)、KPC型がH31/R1年度に1株(1.6%, *E. cloacae* complex)で検出された。NDM型、OXA-48型、およびKPC型陽性株の患者には、海外渡航歴があった。また比較的検出が稀であるGES型陽性株がH30年度に1株(*E. cloacae* complex)検出された。これらの遺伝子陽性株については、今後もその動向を監視する必要がある。

菌種別のカルバペネマーゼ遺伝子検出状況は、*E. cloacae* complexで36株(44.4%)、*K. pneumoniae*では12株(46.2%)、*E. coli*で6株(28.6%)であったのに対して、

*K. aerogenes*は3株(2.3%)で、菌種により異なった。

CRE293株のうち、63株(21.5%)がカルバペネマーゼ遺伝子陽性株で、遺伝子型の内訳ではIMP (IMP-1)型が93.7%を占めていたことは、病原微生物検出情報の報告⁹⁾と同様の傾向であった。

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ遺伝子陽性株は、合計52株(17.7%)で内訳はTEM型が12株、SHV型が26株、CTX-M-1groupが21株、CTX-M-2groupが6株、CTX-M-9groupが12株であった。

AmpC β-ラクタマーゼ遺伝子陽性株は、合計61株(20.8%)検出され、EBC型が42株、CIT型が5株、DHA型が11株、ACC型が1株であった。

17種のβ-ラクタマーゼ遺伝子陰性株は、167株(57.0%)であった。

E. cloacae complex, *K. pneumoniae*, *E. coli*では、複数の遺伝子型を有する株が検出される傾向があった。

検体・菌種別β-ラクタマーゼ遺伝子検出状況を表6に示した。分離された11菌種中、血液からは10菌種、喀痰からは7菌種、尿と膿からは各々6菌種が検出された。公衆衛生上問題となるカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(以下、CPE)は、血液で10菌種中7菌種、喀痰で7菌種中3菌種、尿で6菌種中6菌種、膿では6菌種中1菌種検出された。また検体ごとのCPE保有率は、喀痰で31.3%(15検体)、尿30.0%(18検体)、そして血液で17.6%(19検体)の順に多かった。通常無菌的であるべき検体からは、多種類の菌種が検出され、CPEの分離は、20株(16.4%)であった。

まとめ

CREにおいては、β-ラクタマーゼ遺伝子がプラスミドを介して、腸内細菌科の他の菌種へ伝播・拡散するため、これらの動向把握が重要である。

我々の結果は、本邦における病原体サーベイランス報告と同様の傾向を示していた。感染症発生動向調査を基にした解析により、埼玉県内のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の薬剤耐性化傾向の把握が可能になった。

今後もデータを蓄積し、医療機関や他行政機関の情報も合わせた詳細な解析を行い、薬剤耐性菌対策の一助としたい。

表5 菌種別β-ラクタマーゼ遺伝子検出状況

菌種	株数	遺伝子型	H28	H29	H30	H31/R1	R2	カルバペネマーゼ遺伝子陽性 (%)
<i>K. aerogenes</i>	129	IMP型		2	1			3 (2.3%)
		TEM型			1			
		CTX-M-1group			1			
		CTX-M-1group, EBC型			1			
		CIT型		1				
		EBC型				1		
		17種陰性	13	14	44	30	20	
		カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)	0.0%	11.8%	2.1%	0.0%	0.0%	
<i>K. pneumoniae</i>	26	IMP型	1	1				12 (46.2%)
		IMP型, OXA-48型, TEM型, SHV型, CTX-M-1group		1				
		IMP型, TEM型, SHV型, CTX-M-1group				1		
		IMP型, TEM型, SHV型	1					
		IMP型, SHV型, CTX-M-2group				2	1	
		IMP型, SHV型			4			
		TEM型, SHV型, CTX-M-1group			1	1		
		TEM型, CTX-M-9group		1				
		SHV型, CTX-M-2group			1			
		SHV型					1	
		SHV型, DHA型			2		5	
		DHA型			1			
		17種陰性	1					
		カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)	66.7%	66.7%	44.4%	75.0%	14.3%	
<i>K. oxytoca</i>	1	IMP型	1					1 (100%)
<i>E. cloacae</i> complex	81	GES型			1			36 (44.4%)
		IMP型	5	5	4	1	3	
		IMP型, SHV型, CTX-M-9group, EBC型		1				
		IMP型, SHV型, CTX-M-9group			1		1	
		IMP型, CTX-M-1group, EBC型			1			
		IMP型, CTX-M-9group, EBC型			1			
		IMP型, CTX-M-9group		1				
		IMP型, EBC型		2	4	3	1	
		KPC型, TEM型, CTX-M-1group				1		
		CTX-M-1group	1					
		CTX-M-1group, EBC型			1			
		CTX-M-2group, EBC型	1					
		CTX-M-9group, EBC型			2			
EBC型	1	6	4	3	7			
17種陰性	4	2	1	9	3			
		カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)	41.7%	52.9%	60.0%	29.4%	33.3%	
<i>Enterobacter</i> sp.	4	IMP型	1					2 (50.0%)
		IMP型, SHV型, CTX-M-9group				1		
		EBC型		1				
		17種陰性					1	
<i>E. asubrie</i>	1	EBC型			1			0 (0%)
<i>S. marcescens</i>	19	IMP型	2	1				3 (15.8%)
		17種陰性	3	2	6	1	4	
			カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)	66.7%	50.0%	0.0%	0.0%	
<i>Serratia</i> sp.	1	17種陰性					1	0 (0%)
<i>E. coli</i>	21	IMP型		1				6 (28.6%)
		IMP型, CTX-M-1group, CTX-M-2group		1				
		IMP型, CTX-M-9group		1				
		NDM型, IMP型, SHV型, CTX-M-1group, DHA型		1				
		NDM型, TEM型, CTX-M-1group	1				1	
		NDM型, TEM型, CIT型						
		TEM型, CTX-M-1group	1			1		
		TEM型, CTX-M-9group					1	
		CTX-M-1group		1		4		
		CTX-M-9group			1			
		DHA型			2	2		
CIT型				1				
17種陰性		1						
		カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)	50.0%	66.7%	0.0%	0.0%	50.0%	
<i>Citrobacter freundii</i>	9	CIT型					2	0 (0%)
	17種陰性	2	1	2	2			
<i>Hafnia alvei</i>	1	ACC型			1			0 (0%)
総計	293	カルバペネマーゼ遺伝子陽性数(陽性率)	12 (30.8%)	18 (37.5%)	17 (18.9%)	9 (14.1%)	7 (13.7%)	63 (21.5%)

*カルバペネマーゼ遺伝子型を『 』で示す。

表6 検体・菌種別β-ラクタマーゼ遺伝子検出状況

検体	株数	菌種	検出遺伝子型	H28	H29	H30	H31/R1	R2	カルバペネマーゼ 遺伝子陽性 (%)	
血液	108	<i>K. aerogenes</i>	IMP型		1				19 (17.6%)	
			CTX-M-1group			1				
			CIT型		1					
			EBC型				1			
		17種陰性	4	3	21	15	7			
		<i>K. pneumoniae</i>	IMP型		1					
			IMP型、TEM型、SHV型 SHV型、DHA型	1						3
		<i>K. oxytoca</i>	IMP型	1						
		<i>E. cloacae</i> complex	GES型				1			
			IMP型		1	1		1		
			IMP型、CTX-M-9group		1					
IMP型、EBC型				3						
KPC型、TEM型、CTX-M-1group						1				
CTX-M-1group	1									
CTX-M-2group、EBC型	1									
EBC型			1	1		5				
17種陰性	1		1	3		1				
<i>Enterobacter</i> sp.	IMP型	1								
	17種陰性						1			
<i>S. marcescens</i>	IMP型	2								
	17種陰性			1			1			
<i>Serratia</i> sp.	17種陰性						1			
<i>C. freundii</i>	CIT型						2			
	17種陰性	1				2				
<i>E. coli</i>	NDM型、TEM型、CIT型						1			
	IMP型		1							
	IMP型、CTX-M-1group、CTX-M-2group		1							
	CTX-M-1group		1			2				
	CIT型									
	DHA型			2	2					
17種陰性		1								
<i>H. alvei</i>	ACC型			1						
カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)				38.5%	50.0%	15.2%	3.7%	8.7%		
腹水	12	<i>K. aerogenes</i>	17種陰性		1		2	2	1 (8.3%)	
			<i>K. pneumoniae</i>	IMP型、OXA-48型、TEM型、SHV型、CTX-M-1group		1				
		<i>E. cloacae</i> complex	EBC型		1		2			
		<i>S. marcescens</i>	17種陰性			1				
		<i>C. freundii</i>	17種陰性	1		1				
		カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)				0.0%	33.3%	0.0%		0.0%
髄液	2	<i>E. cloacae</i> complex	17種陰性				1	0 (0%)		
			<i>S. marcescens</i>	17種陰性			1			
		カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)				0.0%	0.0%		0.0%	0.0%
尿	60	<i>K. aerogenes</i>	IMP型			1			18 (30.0%)	
			TEM型			1				
			CTX-M-1group、EBC型			1				
			17種陰性	3	3	9	3	1		
		<i>K. pneumoniae</i>	IMP型	1						
			IMP型、SHV型				1			
			IMP型、TEM型、SHV型、CTX-M-1group					1		
			TEM型、SHV型、CTX-M-1group				1			
			SHV型、CTX-M-2group				1			
			DHA型				1			
		SHV型						1		
17種陰性	1									
<i>E. cloacae</i> complex	IMP型		2		1	2				
	IMP型、SHV型、CTX-M-9group			1						
	IMP型、CTX-M-1group、EBC型			1						
	IMP型、EBC型		1			3				
	EBC型	1	2				1			
17種陰性	1	1								
<i>Enterobacter</i> sp.	IMP型、SHV型、CTX-M-9group					1				
<i>S. marcescens</i>	IMP型		1							
	17種陰性	3					1			
<i>E. coli</i>	NDM型、TEM型、CTX-M-1group	1								
	TEM型、CTX-M-1group	1								
	TEM型、CTX-M-9group						1			
	CTX-M-1group					2				
	CTX-M-9group				1					
	CIT型					1				
カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)				16.7%	40.0%	21.1%	50.0%	28.6%		

検体	株数	菌種	検出遺伝子型	H28	H29	H30	H31/R1	R2	カルバペネマーゼ遺伝子陽性 (%)
喀痰	48	<i>K. aerogenes</i>	17種陰性	2	2	4	3	2	15 (31.3%)
		<i>K. pneumoniae</i>	IMP型, SHV型, CTX-M-2group				1	1	
			IMP型, SHV型 SHV型, DHA型			2		2	
		<i>E. cloacae</i> complex	IMP型	4	2	1			
			IMP型, SHV型, CTX-M-9group, EBC型		1				
			IMP型, SHV型, CTX-M-9group					1	
			IMP型, EBC型					1	
		<i>Enterobacter</i> sp.	EBC型	2	1	2	2	2	
		<i>E. asbriae</i>	EBC型		1				
<i>S. marcescens</i>	17種陰性		1	3	1				
<i>E. coli</i>	IMP型, CTX-M-9group		1						
カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)				50.0%	44.4%	20.0%	14.3%	33.3%	
膿	24	<i>K. aerogenes</i>	17種陰性	3	3	2	5	3	2 (8.3%)
		<i>K. pneumoniae</i>	TEM型, CTX-M-9group		1				
		<i>E. cloacae</i> complex	IMP型			1			
			IMP型, CTX-M-9group, EBC型 EBC型		2				
		<i>C. freundii</i>	17種陰性			1			
		<i>E. coli</i>	TEM型, CTX-M-1group				1		
		<i>S. marcescens</i>	17種陰性					1	
カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)				0.0%	0.0%	40.0%	0.0%	0.0%	
胆汁	12	<i>K. aerogenes</i>	17種陰性	1	2	2		2	2 (16.7%)
		<i>E. cloacae</i> complex	IMP型	1					
			IMP型, EBC型 CTX-M-1group, EBC型		1		1		
			EBC型					1	
<i>E. coli</i>	17種陰性				1				
カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)				50.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	
ドレーン排液	9	<i>K. aerogenes</i>	IMP型 17種陰性		1		2	1	1 (11.1%)
		<i>E. cloacae</i> complex	EBC型			1			
			17種陰性		1		2		
		<i>C. freundii</i>	17種陰性		1				
カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)				0.0%	33.3%	0.0%	0.0%	0.0%	
糞便	7	<i>K. aerogenes</i>	17種陰性			2		3	3 (42.9%)
		<i>K. pneumoniae</i>	IMP型, SHV型			1			
			SHV型, TEM型, CTX-M-1group				1		
		<i>E. cloacae</i> complex	IMP型, EBC型			1			
			CTX-M-9group, EBC型			1			
<i>E. coli</i>	NDM型, IMP型, SHV型, CTX-M-1group, DHA型		1						
カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)				0.0%	100.0%	40.0%	0.0%	0.0%	
その他	11	<i>K. aerogenes</i>	17種陰性			2	1	3	2 (18.2%)
		<i>K. pneumoniae</i>	IMP型, SHV型, CTX-M-2group				1		
		<i>E. cloacae</i> complex	IMP型			1			
			CTX-M-9group, EBC型			1			
<i>S. marcescens</i>	17種陰性			1		1			
カルバペネマーゼ遺伝子陽性率 (%)				0.0%	0.0%	20.0%	50.0%	0.0%	
総計	293	カルバペネマーゼ遺伝子陽性数(陽性率)		12 (30.8%)	18 (37.5%)	17 (18.9%)	9 (14.1%)	7 (13.7%)	63 (21.5%)

*カルバペネマーゼ遺伝子型を「___」で示す。

文献

- 平成26年9月9日, 平成26年厚生労働省令第103号, 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施行規則の一部を改正する省令
- 平成26年11月21日, 平成26年法律第115号, 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の一部を改正する法律
- 平成28年4月1日施行, 埼玉県病原体サーベイランス実施要領,
https://www.pref.saitama.lg.jp/documents/19365/4byougentai_1.pdf (参照2021-05-20)
- 塚本展子, 砂押克彦, 佐藤孝志, 他: 埼玉県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検査状況 (平成28~30年度). 埼玉県衛生研究所報, 53, 67-71, 2019
- 塚本展子, 佐藤孝志, 牟田萌枝子, 他: 埼玉県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検査状況 (平成31/令和元年度). 埼玉県衛生研究所報, 54, 68-70, 2020
- 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター: 薬剤耐性菌研修会資料 H29.9月改訂版 v4, 7-13, 2017
- 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター: 薬剤耐性菌センター資料 ver170906, 2017
- 国立感染症研究所: 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,
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs/10319-cre-210423.html> (参照2021-05-20)
- 国立感染症研究所: 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, 157-158, 2019