

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症（2022年の分離株）について

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症（carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE 感染症）は、感染症法の届出基準において「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」と定義されており、国が実施している「感染症発生動向調査事業」において2014年9月19日から五類全数把握疾患として保健所へ届け出るよう義務付けられています。

千葉市における過去5年の届出数は、2018年に20例、2019年に21例、2020年に13例、2021年に15例、2022年に20例であり、合計89例（平均17.8例）の発生届がありました。2020年と2021年は新型コロナウイルス感染症の影響を受けた可能性が考えられます（図1）。

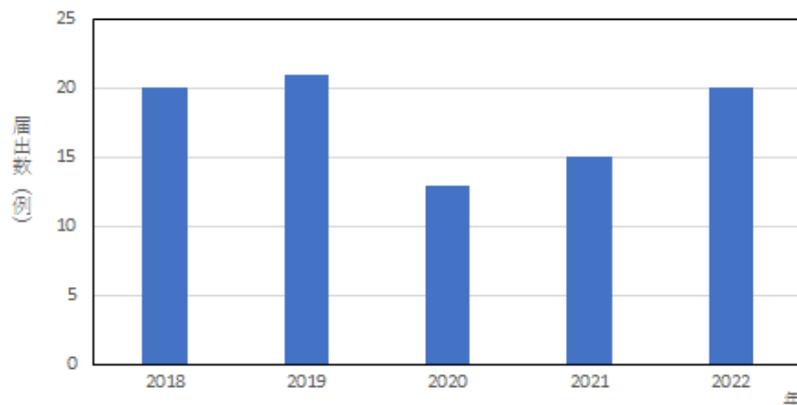


図1 CRE感染症届出数（2018年-2022年 n=89）

千葉市環境保健研究所では、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE）が届出対象となった2014年から薬剤耐性遺伝子の検索を開始しており、2017年4月からは厚生労働省からの通知に基づいた検索を実施しています。今回、2022年1月から2022年12月までに提出された計20株について、その結果を報告します。

提出された菌株は、*Klebsiella aerogenes*が11株（55.0%）、*Enterobacter cloacae*が6株（30.0%）、*Klebsiella pneumoniae*、*Serratia marcescens*及び*Enterobacter spp*が各1株（各5.0%）でした。過去5年に検出された上位2菌種は、*K.aerogenes*と*E.cloacae*であり、全国の傾向と同様でした（図2）。

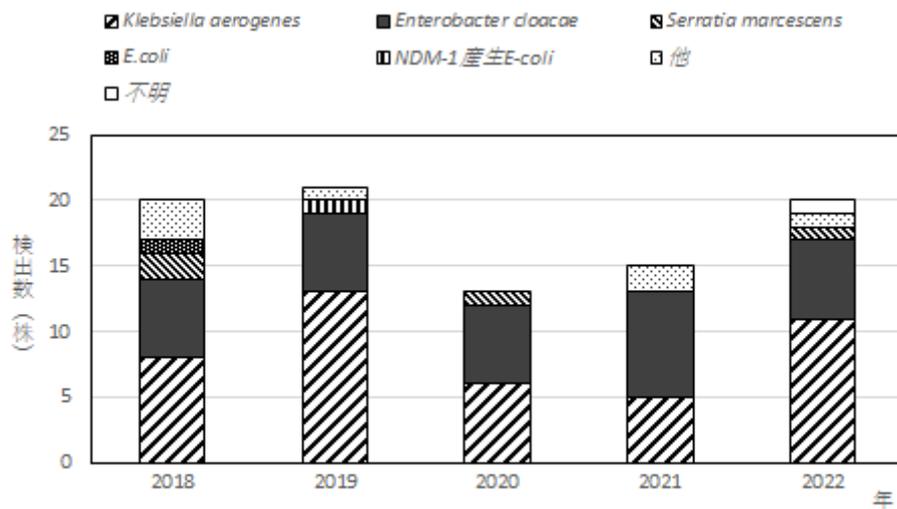


図2 検出菌株数 (2018年-2022年 n=89)

菌株が分離された検体別に見ると、通常無菌的ではない喀痰から 5 株 (*K.aerogenes* 2 株、*E.cloacae* 2 株及び *E.spp* 1 株)、膿から 2 株 (*E.cloacae* 及び *S.marcescens* が各 1 株) 及び尿から 2 株 (*E.cloacae* 2 株)、潰瘍から 1 株 (*K.aerogenes* 1 株) が分離されたほか、通常無菌的であるべき血液から 4 株 (*K.aerogenes* 2 株、*E.cloacae* 1 株及び *K.pneumoniae* 1 株)、胆汁から 3 株 (*K.aerogenes* 3 株)、腹水から 2 株 (*K.aerogenes* 2 株)、及び胸水から 1 株 (*K.aerogenes* 1 株) が分離されました (図 3)。

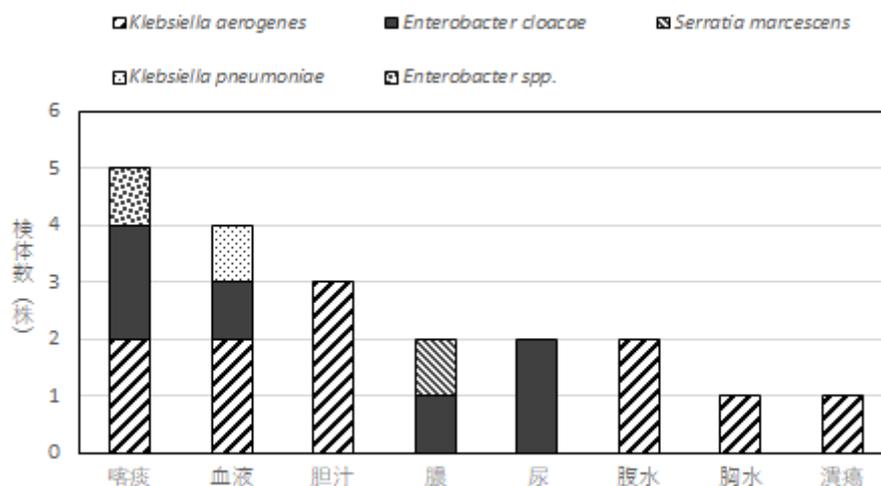


図3 検体別の分離菌株数 (2022年 n=20)

CRE 株の薬剤耐性遺伝子の検索は、カルバペネマーゼ遺伝子 (IMP 型・NDM 型・KPC 型・OXA-48 型など) のほか、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ遺伝子 (SHV 型、TEM 型、CTX-M 型など) 及び AmpC β -ラクタマーゼ遺伝子 (EBC 型・MOX 型・CIT 型など) について実施しました。

その結果、千葉市に CRE として提出された 20 株の内 5 株から薬剤耐性遺伝子が検出されました。また、5 株のうち 1 株 (5.0%) が公衆衛生上問題となるカルバペネマーゼ (カルバペネム分解酵素) を産生する腸内細菌科細菌 (carbapenemase-producing Enterobacteriaceae : CPE) であり、IMP 型のカルバペネマーゼ遺伝子を保有する *E.cloacae* であることが明らかとなりました。一方、*K.aerogenes* 11 株、*E. cloacae* 5 株及びその他 3 株からは、カルバペネマーゼ遺伝子は検出されませんでした。一方、*E. cloacae* 2 株及び *E.spp* から EBC 型、*K.pneumoniae* 1 株から TEM 型、SHV 型及び CTX-M 型が検出されました (図 4)。

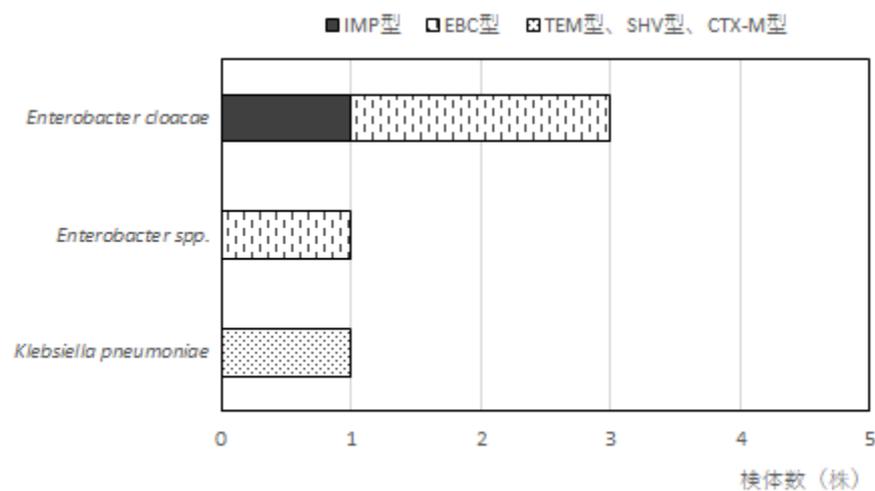


図4 薬剤耐性遺伝子の検出 (2022年 n=5)

腸内細菌科細菌の薬剤耐性機序は多種多様であり、カルバペネマーゼだけでなく、*Enterobacter* 属及び *Klebsiella* 属が染色体上に保有する β -ラクタマーゼ遺伝子の関与や、細胞膜透過性の低下変異等が考えられ、更に詳細な解析が重要となります。

カルバペネマーゼにはいくつかの種類があり、国内で多くみられる IMP 型、海外で広がっている NDM 型、KPC 型、OXA-48 型が知られています。国内において海外渡航歴のない患者由来の海外型カルバペネマーゼ遺伝子陽性株が検出されており、国立感染症研究所によると、病原体検出情報システムに登録された検体採取日が 2020 年 1 月 1 日~12 月 31 日の 1,380 株について、海外型カルバペネマーゼ遺伝子株をあわせて 23 株 (1.7%) であり、2019 年の 1.6% と同等でしたが、23 株のうち 18 株 (78.3%) は海外渡航歴のない患者から分離されており、この割合は 2019 年の 57.1% に比べて増加しました。

今回は検出がありませんでしたが、千葉市においても過去に海外渡航歴がない患者から **NDM** 型が検出されています。海外型は多くの場合カルバペネムのみならず他の抗菌薬にも耐性を示す多剤耐性型が多く、感染対策上特に注意を要すると指摘されています。一方、カルバペネマーゼを産生するにも関わらず、薬剤感受性試験でカルバペネム感受性となる **CPE** の存在も報告されていることから、臨床所見等から **CRE** を疑う場合には、地方衛生研究所等に積極的に検査を依頼することが重要です。

千葉市では、今後も提出された **CRE** が保有する薬剤耐性遺伝子について、調査を継続し、市内における **CPE** の動向を監視していきます。