

県内におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症の発生動向と耐性遺伝子の保有状況

微生物部

○川原康彦、保田和里、福留智子
内山浩子、吉野修司、杉本貴之

CREとは

カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す腸内細菌科細菌のこと

耐性機序

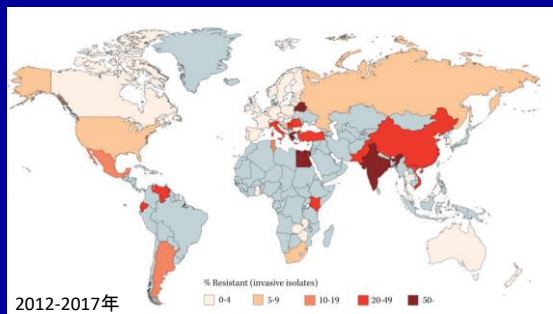
①カルバペネマーゼを産生

(Carbapenemase producing

Enterobacteriaceae: CPE)

②他のβラクタマーゼ+細胞膜透過性低下

世界の肺炎桿菌のカルバペネム耐性化率



良ら、海外における薬剤耐性と抗菌薬使用の現状、日本化学療法学会雑誌 Vol.67 No.1

CRE感染症の届出基準について

5類全数届出対象疾患(2014年9月から開始)

➢通常無菌的である検体

(血液、腹水、胸水、髄液など)

⇒届出

➢通常無菌的でない検体(喀痰、尿など)

⇒感染症の起因菌であれば届出

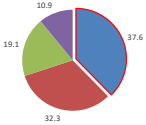
抗菌薬の分類

β
ラ
ク
タ
ム
系

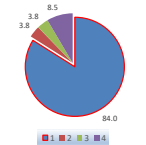
抗菌薬の主な系統

- ◆ペニシリン系
- ◆セファロスポリン系
- ◆モノバクタム系
- ◆カルバペネム系
- ◆マクロライド系
- ◆キノロン系

経口抗菌薬の使用割合(%)

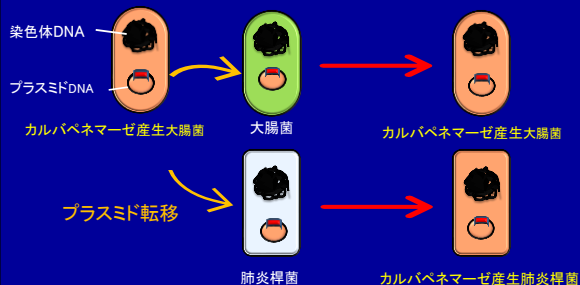


注射用抗菌薬の使用割合(%)

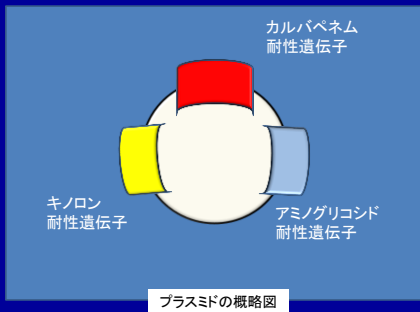


厚生労働省薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会 年次報告書2019 より作成

耐性遺伝子が伝達性プラスミドで媒介



同一プラスミド上に 他系統の耐性遺伝子が存在



主なβラクタマーゼの種類

機能的分類	分解する系統	遺伝子
ペニシリナーゼ	ペニシリン系	TEM型、SHV型
セファロスポリナーゼ	セファロスポリン系 ペニシリン系	ESBLs (CTX-M型、TEM型、SHV型) AmpC型 (EBC型、MOX型等)
カルバペネマーゼ	カルバペネム系 セファロスポリン系 ペニシリン系	IMP型 (国内型) NDM型、KPC型、OXA-48型 (海外型)

地方衛生研究所での役割

▶ 細菌検査室を持つ病院では一部のカルバペネマーゼのスクリーニングは可能だが、遺伝子型までは困難



衛生環境研究所には遺伝子型の検査が求められている

▶ 遺伝子型が判明することで国内型か海外型か判別可能

▶ 地域の耐性菌の発生状況を把握することができ、情報提供していくことで耐性菌の蔓延を防止

2017年3月 厚生労働省通知

対象

期間

2017年3月から2020年3月まで

対象菌株

五類感染症として届出 42株
医療機関より依頼 7株
⇒計49株

方法

1) 遺伝子の検出

医療機関で同定された菌種毎にPCR法による遺伝子型の検査を行い、カルバペネマーゼが検出された場合塩基配列解析を行い、相同性の確認を行った

分類	遺伝子型
カルバペネマーゼ	NDM型・KPC型・IMP-1型・IMP-2型・VIM型・OXA48型 (6種)
セファロスポリナーゼ	ESBL (5種) TEM型・SHV型・CTX-M-1型・CTX-M-2型・CTX-M-9型 AmpC型βラクタマーゼ (6種) MOX型・CIT型・DHA型・ACC型・EBC型・FOX型

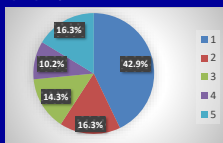
2)各種βラクタマーゼ表現型の確認

- ①クラバン酸 (CA)による阻害試験
- ②メルカプト酢酸Na (SMA)による阻害試験
- ③ボロン酸 (BA)による阻害試験
- ④クロキサシリン (MPIPC)による阻害試験
- ⑤mCIM(modified Carbapenem Inactivation Method)

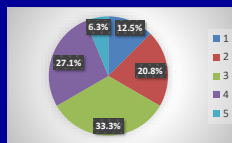
結果

菌株の由来

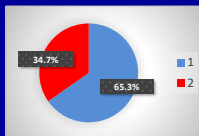
・検体種別



・年齢別



・男女比



菌種別βラクタマーゼの検出状況

菌種	件数	カルバペネマーゼ	ESBL	AmpC
<i>Enterobacter aerogenes</i>	18	0	1	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	17	0	2	10
<i>Enterobacter asburiae</i>	1	0	0	1
<i>Enterobacter cancerogenus</i>	1	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	5	0	5	0
<i>Citrobacter koseri</i>	3	2	2	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0	1	0

カルバペネマーゼの陽性率:2件/49件=4.1%

遺伝子型別の検出状況

カルバペネマーゼ	IMP-1	件数
	TEM型	1
	CTX-M-1型	2
	CTX-M-2型	1
	CTX-M-9型	1
ESBL	TEM型 + CTX-M-1型	1
	TEM型 + CTX-M-9型	1
	TEM型 + SHV型	1
	CTX-M-1型 + CTX-M-9型	1
AmpC	EBC型	10
複合	EBC型 + SHV型	1
	TEM型 + IMP-1	1
合計		22

カルバペネマーゼ陽性例

- ・ 1例目(届出事例)
 - 60歳代 男性 耳漏
 - Citrobacter koseri* IMP-1 陽性
- ・ 2例目(医療機関より依頼)
 - 80歳代 男性 カテーテル尿
 - Citrobacter koseri* IMP-1 陽性

2事例間では接点がみられず、関連性は確認することができなかった

考 察

カルバペネマーゼの検出について

- *Citrobacter koseri* 2株からIMP-1が検出され、感染源は不明であった。
 - 県内にも存在することが確認された
 - アウトブレイク事例多数あることから継続して発生動向を把握する

県内での状況について

- 高齢者に多い傾向
 - 過去の入院歴や抗菌薬の使用により耐性菌を獲得し免疫の低下によって感染症を引き起こしたものが多かったと思われる
- 県内でのCREの届出は全国と比較少ない傾向
 - 都市部と比較し外国人が少ないことが要因の一つと考えられる

全国との比較

検体採取期間		2018年1～12月 (n = 1684)	
検査項目	検査実施株数	陽性数 (%)	
IMP型	1684	254 (15.1)	
NDM型	1684	31 (1.8)	
KPC型	1684	10 (0.6)	
OXA-48型	1684	3 (0.2)	
少なくとも1つの カルバペネマーゼ遺伝子検出		1684	297 (17.6)

- 県内では陽性率は低く、海外型も確認されなかった
 - 市中でのCPEが拡がっている可能性は低い

IASR Vol.40 p157-158:2019年9月号

保菌株について

- 医療機関から依頼された株からCPEの検出
 - 保菌と判定され届出がされなかったCPEがいるのではないと思われる
 - 今後はさらに積極的に株を回収し、検査を行っていきたい