

札幌市におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌の検査結果報告 (2024 年度)

石黒真琴 佐藤耶舞羽*1 東山裕美 菊地正幸 宮北佳恵 八田智宏

1. 緒 言

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales : CRE) 感染症は、メロペネムなどの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目細菌による感染症で、「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」における 5 類全数把握対象疾患である。2017 年 3 月からは、厚生労働省通知に基づいて CRE 病原体サーベイランスが実施されており、札幌市でも、発生届が提出された CRE 感染症の原因菌株について検査を実施している。

CRE は、そのカルバペネム系薬剤への耐性機序により、カルバペネマーゼと呼ばれるカルバペネム系薬剤を分解する酵素を産生するカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (carbapenemase-producing Enterobacterales : CPE) と、それ以外の機序 (細胞膜透過性変異、薬剤排出機構の亢進等) によるもの (non-CPE) の二つに分類される。カルバペネマーゼは、カルバペネム系だけではなく他の β -ラクタム系薬剤を分解できることが多く、また、遺伝子がプラスミド上に存在するため、菌種を超えて形質を水平伝達することができる。そのため、地域での CPE の拡散状況を把握することは、感染対策上重要とされている。

今回、2024 年 4 月から 2025 年 3 月までに搬入された CRE 感染症患者由来菌株について、検査結果を報告する。

2. 方 法

2-1 供試菌株

2024 年 4 月から 2025 年 3 月までに市内の医療機

関から CRE 感染症として届出のあった患者から分離され、保健所を介して搬入された 57 株を対象とした。

2-2 PCR 法による薬剤耐性遺伝子の検出

カルバペネマーゼ遺伝子の検出は、初めにマルチプレックス PCR 法 (KPC 型、IMP 型、NDM 型、VIM 型、OXA-48 型、GES 型)¹⁾ を実施し、目的とする大きさの PCR 産物が検出された場合には、病原体検出マニュアル²⁾ に準じたプライマーを用いた PCR 法を実施した。また、必要に応じて IMI 型、KHM 型及び SMB 型についても PCR 法²⁾ を実施した。

2-3 シークエンスによるカルバペネマーゼ遺伝子の型別

PCR 法でカルバペネマーゼ遺伝子が検出され、カルバペネマーゼ産生の所見が得られた株については、PCR 産物のシークエンスによる型別を行った。ダイレクトシークエンスにより得られた塩基配列は、National Center for Biotechnology Information (NCBI) の参照配列と比較した。

2-4 阻害剤を用いた β -ラクタマーゼ産生性確認

メルカプト酢酸ナトリウム (SMA) を用いたメタロ β -ラクタマーゼ (MBL) 産生性確認及びボロン酸を用いた KPC 型カルバペネマーゼ産生性の確認は、病原体検出マニュアル²⁾ に従い実施した。

2-5 カルバペネマーゼ産生性試験

カルバペネマーゼ産生性の確認は、病原体検出マニュアル²⁾ に記載のある mCIM 法により実施した。

3. 結 果

3-1 検体数の推移

*1 現 保健福祉局保健所感染症総合対策課

年度別の検体数と検体提供医療機関数の推移を図1に示す。検体数は、2024年度は57株で、2019年度から2023年度までの過去5年度は年々増加傾向にあったが、2024年度は検体数が減少した。医療機関数については2023年度が少なく、2024年度は前年度より増加した。

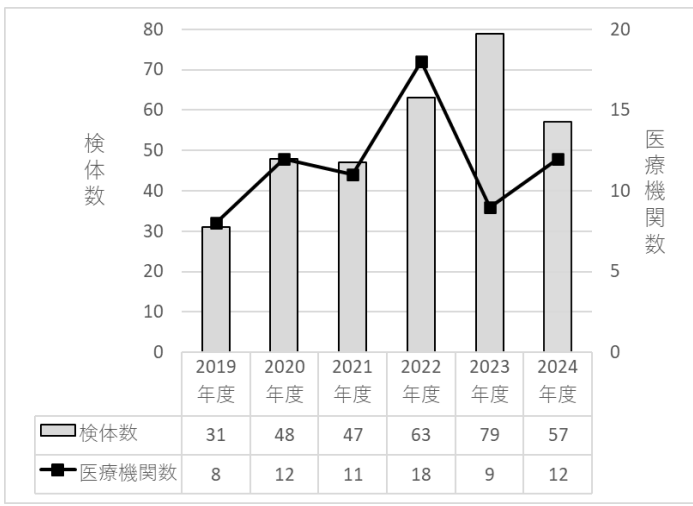


図1 年度別検体数

3-2 年齢と性別の分布

年齢層と性別の分布を図2に示す。2024年度は、年齢層では60代以上の報告が多く、全体の94.7% (54/57) を占めた。過去5年度の合計でも60代以上が多く、同様の傾向であった。性別は男性由来30株 (52.6%)、女性由来27株 (47.4%) で同程度であった。性別の割合は年度ごとに異なるが、過去5年度の合計と比べると男性は80代が、女性

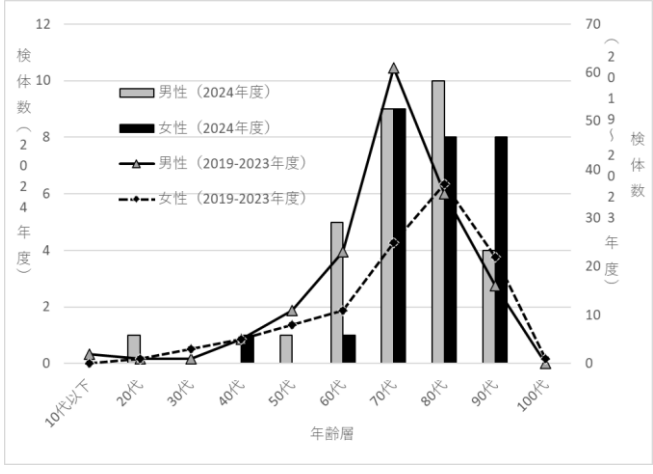


図2 年齢階級別性別分布

は70代がやや多かったが、全体的には例年と同様の傾向であった。

3-3 主な症状

主な症状の報告数を表1に示す。発生届に記載されたCRE感染症の主な症状については、複数記載のあるものについても全て集計した (62症状/57株)。2024年度で最も報告が多かったのは尿路感染症で、続いて肺炎、菌血症となった。その他に含まれる症状としては、腹膜炎、腹腔内膿瘍や内臓膿瘍があった。過去5年度の合計と比較すると、2024年度は胆嚢炎が多く胆管炎が少ない他は、同様の傾向にあった。

表1 症状報告数

	2024年度 (%)		2019-2023年度 合計 (%)	
尿路感染症	18	(29.0)	75	(23.7)
肺炎	17	(27.4)	74	(23.4)
菌血症	8	(12.9)	45	(14.2)
敗血症	4	(6.5)	25	(7.9)
胆嚢炎	4	(6.5)	9	(2.8)
胆管炎	3	(4.8)	33	(10.4)
腸炎	2	(3.2)	10	(3.2)
その他	6	(9.7)	45	(14.2)
合計	62		316	

3-4 検体の種類

CREが分離された検体の種類を表2に示す。2024年度における報告数は、喀痰が最も多く、尿の報告も多かった。次いで血液・髄液が多かった。その他には、腹水や胸水などが含まれた。

過去5年度の合計と比較すると、尿がやや多く、膿や腸管系検体が少ない傾向となった。

3-5 菌種の割合

図3に菌種の割合と数を示す。2024年度は、*Enterobacter cloacae* complex 26株 (45.6%)、*Klebsiella aerogenes* 14株 (24.6%)、*Klebsiella pneumoniae* 11株 (19.3%) の順で報告が多かった。

表2 CRE が分離された検体

	2024 年度 (%)		2019-2023 年度 合計 (%)	
喀痰	17	(30.0)	54	(27.1)
尿	16	(28.1)	43	(21.6)
血液・髄液	12	(21.1)	44	(22.1)
胆汁	5	(8.8)	17	(8.5)
便・腸粘液・腸液	2	(3.5)	11	(5.5)
膿	1	(1.8)	12	(6.0)
その他	4	(7.0)	18	(9.0)
合計	57		268	

2024 年度は、例年全国的にも報告が最も多く³⁾、当所でも過去 5 年度で最も報告が多かった *K. aerogenes* の報告割合が減少した。上位 3 菌種については札幌市における *K. aerogenes* の割合が少なかったものの、全国と同様であった。年度別にみると、*K. aerogenes* と *E. cloacae* complex の報告数が上位 2 菌種であることは共通であるが、その他の菌種については年度ごとに異なっていた。

3-6 検査結果

表 3 に CPE と判定された株の概要を示す。検査結果から CRE のうち CPE と判定された株は、57 株中 6 株 (10.5%) であった。当所の検査における年度別の CPE 割合 (CPE/CRE) は、2019 年度 21.2% (7/31)、2020 年度 14.6% (7/48)、2021 年度 17.0% (8/47)、2022 年度 23.8% (15/63)、2023 年度 20.3% (16/79) であり、年度により異なっていたが、2024 年度は過去 5 年度と比べ最も CPE 割合が低かった。

CPE と判定された菌種の内訳は、*K. pneumoniae* 3 株、*E. cloacae* 2 株、*Escherichia coli* 1 株であった。

K. pneumoniae は 11 株中 3 株が CPE (27.3%)、*E. cloacae* complex は 26 株中 2 株が CPE (7.7%)、*E. coli* は 3 株中 1 株が CPE (33.3%) であった。過去 5 年度の合計の菌種別 CPE 割合は、*K. pneumoniae* 75.8% (25/33)、*E. cloacae* complex 13.6% (12/88)、*E. coli* 28.6% (2/7) であり、2024 年度は、*K. pneumoniae* は CPE 割合が大幅に減少し、*E. cloacae* の割合は減少傾向、*E. coli* は同様の傾向であった。なお、報告数の多い *K. aerogenes* はこれまで同様、全て non-CPE であった。

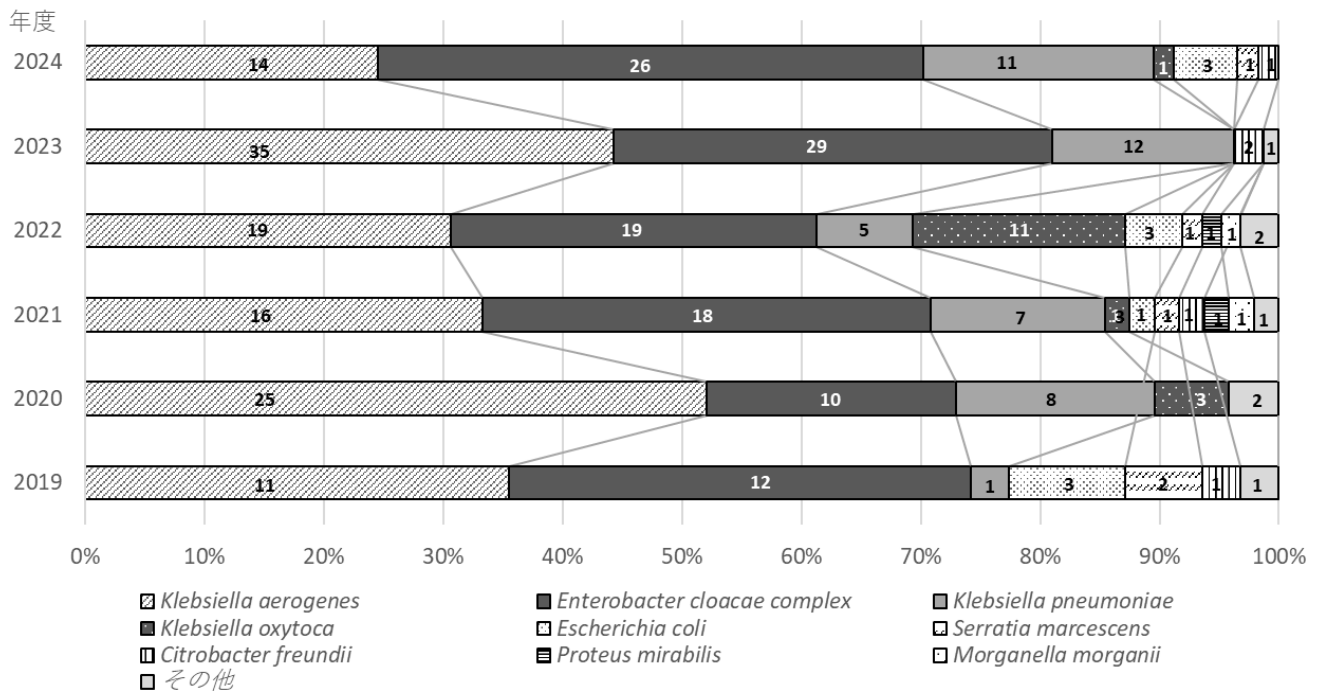


図3 CRE の菌種

表 3 CPE 概要

年度	菌種	遺伝子型	シーケ ンス型別	カルバペネ マーゼ産生	阻害剤によるβ-ラク タマーゼ産生性確認		届出情報			
				mCIM法	SMA	ポロン酸(MPM)	症状	検体	年齢層	性別
2024	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	腹膜炎・敗血症	腹水	70代	男
	<i>Enterobacter cloacae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	尿路感染症	尿	90代	女
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	肺炎	喀痰	80代	男
	<i>Escherichia coli</i>	NDM型	NDM-5	+	+	—	腹腔内膿瘍	膿	40代	女
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	IMP型	IMP-1	+	+	—	尿路感染症	尿	70代	男
	<i>Enterobacter cloacae</i>	NDM型	NDM-1	+	+	—	菌血症	血液	80代	男

カルバペネマーゼ遺伝子型については、2024 年度に CPE と判定された 6 株中、4 株が IMP 型、2 株が NDM 型であった。

カルバペネマーゼ遺伝子のシーケンス型別結果については、IMP 型は 4 株全て IMP-1、NDM 型は NDM-1 と NDM-5 が各 1 株ずつであった。

CPE と判定された株が検出された患者の年齢層は 40 代が 1 名いる以外は全て 70 代以上であった。高齢層が多いのは例年と同様の結果となった。

性別では、CRE 全体と同様、CPE でも男性の報告が多く 66.7% (4/6)、女性は 33.3% (2/6) となった。また、性別ごとの CPE の割合は、男性 13.3% (4/30)、女性 7.4% (12/27) となった。

4. 考 察

札幌市における CRE 感染症の年毎の患者報告数は、2023 年までは年々増加傾向にあったが(2019 年 27 件、2020 年 45 件、2021 年 50 件、2022 年 66 件、2023 年 84 件)⁴⁾、2024 年は 60 件となり、報告数が減少した。なお、札幌市では保健所の尽力により、検査開始当初から患者届出数の 9 割以上について病原体の検査を実施できているため、患者報告数(年)と検体数(年度)の傾向はほとんど同じとなっている。全国の報告数の推移をみると、2017 年に CRE の病原体サーベイランスが開始された後の 2018 年と 2019 年に報告数が増加しているが、2020 年に減少し、以降は同程度の報告数で推移している³⁾。本市においても、2018 年に CRE 感染症患者由来

株の検査を開始してから報告数が増加傾向にあったが、2024 年は減少した。

検体数と届出医療機関数についてみると、検体数が最も多かった 2023 年度では届出医療機関数が前年度の半数程度となっており、検体数が 2023 年度より減少した 2024 年度は 2023 年度より届出医療機関数は 3 割程度増加した。2023 年度に検体数が多く医療機関数が少なかったことについては、CPE の集積事例が確認されていたことが影響したと考えられる。2023 年度は菌種ごとの CPE 割合で *K. pneumoniae* の IMP 型カルバペネマーゼ遺伝子陽性率が 100% (12/12) で地域での集積が考えられたが、2024 年度は 27.3% (3/11) まで減少しており、2024 年度はその他の CPE の集積事例も確認されていない。

全国的に、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業に参加している医療機関が年々増加傾向となっている⁵⁾ことから、医療機関における CRE を含めた薬剤耐性菌に対する認知度は向上していると推測される。札幌市においても、CRE 感染症患者の届出については浸透しており、市内全域での事例の集積と医療機関内での事例の集積が、検体数と届出医療機関数に影響している可能性が考えられた。

CRE のうち CPE の割合は年度により変動が大きいですが、2024 年度の CPE 割合は 10.5%であり、全国平均(2019 年 16.5%、2020 年 17.4%、2021 年 15.1%、2022 年 14.9%)⁶⁾よりも低い傾向にあった。これは 2023 年度の IMP 型カルバペネマーゼ遺伝子陽性 *K.*

pneumoniae のような集積事例が確認されなかったことも影響していると推測される。

カルバペネマーゼ遺伝子型については、日本では IMP 型が多くを占めているが、近年、海外型とされる NDM 型や他の遺伝子型の割合が増加傾向であることが知られている³⁾。札幌市において 2024 年度に検出された CPE のカルバペネマーゼ遺伝子型は IMP 型 (4/6) と NDM 型 (2/6) であり、海外型のカルバペネマーゼ遺伝子が検出された。

IMP 型陽性株の菌種について、全国では *E. cloacae* complex、*K. pneumoniae*、*E. coli* が多く報告されており⁶⁾、こちらも全国の報告と同様の傾向となった。

NDM 型陽性株の菌種については、全国では *E. coli* の報告数が多く、その他は *Citrobacter* sp. や *E. cloacae* complex など多菌種の報告がある⁶⁾。2024 年度に市内で検出された NDM 型陽性株の菌種は *E. coli* と *E. cloacae* で全国の報告と同様であり、また、いずれも海外渡航歴の無い患者由来の株であった。

シーケンス型別の結果、2024 年度に検出された IMP 型 4 株については全て IMP-1 であり、NDM 型 2 株はそれぞれ NDM-1 と NDM-5 であった。NDM-1 カルバペネマーゼ遺伝子陽性の菌種は、札幌市内では *Klebsiella oxytoca* のみ確認されていたが、2024 年度初めて *E. cloacae* で NDM-1 カルバペネマーゼ遺伝子が確認された。NDM-1 カルバペネマーゼ陽性 *K. oxytoca* については 2021 年度に初検出された後、2022 年度には市内での拡散が確認され流行が懸念されていた株だったが、2023 年度以降、2025 年 7 月現在まで当所の検査では検出されていない。今後、NDM-1 カルバペネマーゼ遺伝子陽性 *E. cloacae* の地域における挙動に、より注視が必要と思われる。NDM-5 カルバペネマーゼ遺伝子陽性 *E. coli* については、2021 年度と 2022 年度に、それぞれ 1 株ずつ検出されており、当所の検査では 3 例目となった。NDM-5 カルバペネマーゼ遺伝子陽性 *E. coli* については、2023 年 11 月に承認された β -ラクタム系

新規抗菌薬であるセフィデロコルに耐性を示す株の存在が報告されている⁷⁾ ため、今後は、NDM-5 カルバペネマーゼ遺伝子陽性株について、セフィデロコル耐性の有無を確認する必要があると思われる。

全国的にも CPE 中の NDM 型カルバペネマーゼ遺伝子保有株割合が増加している³⁾ が、札幌市内でも NDM 型カルバペネマーゼ遺伝子陽性株の検出は珍しい事例ではなくなっている。当所での検査で把握できていない CPE が顕在化せず地域内で定着している可能性があることから、今後は積極的な監視も視野に入れながら、発生動向を注視していく必要があり、適切な情報提供を行うことで拡散防止に努めていきたい。

薬剤耐性菌の対策は、世界的な公衆衛生上の課題と捉えられており、これまでの結果をふまえた上でさらに今後の CRE 感染症報告数の動向を注視していく必要があると思われるが、2025 年 4 月 7 日に CRE 感染症の届出基準が改正されたため、過去の情報と比較する方法について検討が必要である。

5. 結 語

2024 年度 (2024 年 4 月から 2025 年 3 月) に市内の医療機関から CRE 感染症として届出のあった患者から分離され、札幌市保健所を介して搬入された CRE 菌株 57 株について、検体情報と CPE に関するデータを取りまとめた。2024 年度は市内における CPE の割合は全国平均よりも低かった。CPE 6 株のカルバペネマーゼ遺伝子内訳は IMP が 4 株、NDM が 2 株となり、全国的にも海外型カルバペネマーゼ遺伝子の検出が増えているが、札幌市でも同様であった。

CPE の検出状況については、今後も継続的な監視が必要であり、定期的に検査結果を精査して市内における CPE の発生状況を把握し、情報提供を行っていきたい。

謝辞: ご指導いただいた国立感染症研究所薬剤耐性研究センターの先生方、ご協力いただいた保健所感染症総合対策課の皆様 に深謝いたします。

6. 文 献

- 1) Watahiki, M, Kawahara, R, Suzuki, M et al:
Jpn. J. Infect. Dis. **73**, 166-172, 2020
- 2) 国立感染症研究所：病原体検出マニュアル 薬剤耐性菌 令和2年6月改訂版 Ver2.0
- 3) 国立感染症研究所：特集, IASR, 46, No.2 (No. 540), 2025
- 4) 札幌市における主な感染症の発生動向：全数把握対象の感染症の疾患別届出状況（5 類感染症）
<https://www.city.sapporo.jp/eiken/infect/all/nds5.html#t> 2025年6月24日閲覧
- 5) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業：
参加医療機関一覧（2025年1月），
<https://janis.mhlw.go.jp/hospitallist/index.html> 2025年6月30日閲覧
- 6) 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター、感染症疫学センター：カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（carbapenem-resistant Enterobacterales：CRE）病原体サーベイランス，2022年
- 7) 国立感染症研究所：IASR 速報記事, IASR, 45, p103-104, 2024