

地方衛生研究所における
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌検査の
現状

薬剤耐性研究センター

第1室

鈴木里和

感染症発生動向調査で報告を求めている 薬剤耐性菌感染症

AMRを公衆衛生学的な問題として認識させた薬剤耐性菌

5類全数

カルバペナム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症

バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症

薬剤耐性アシネトバクター（MDRA）感染症

バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）感染症

5類基幹定点

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症

薬剤耐性緑膿菌(MDRP)感染症

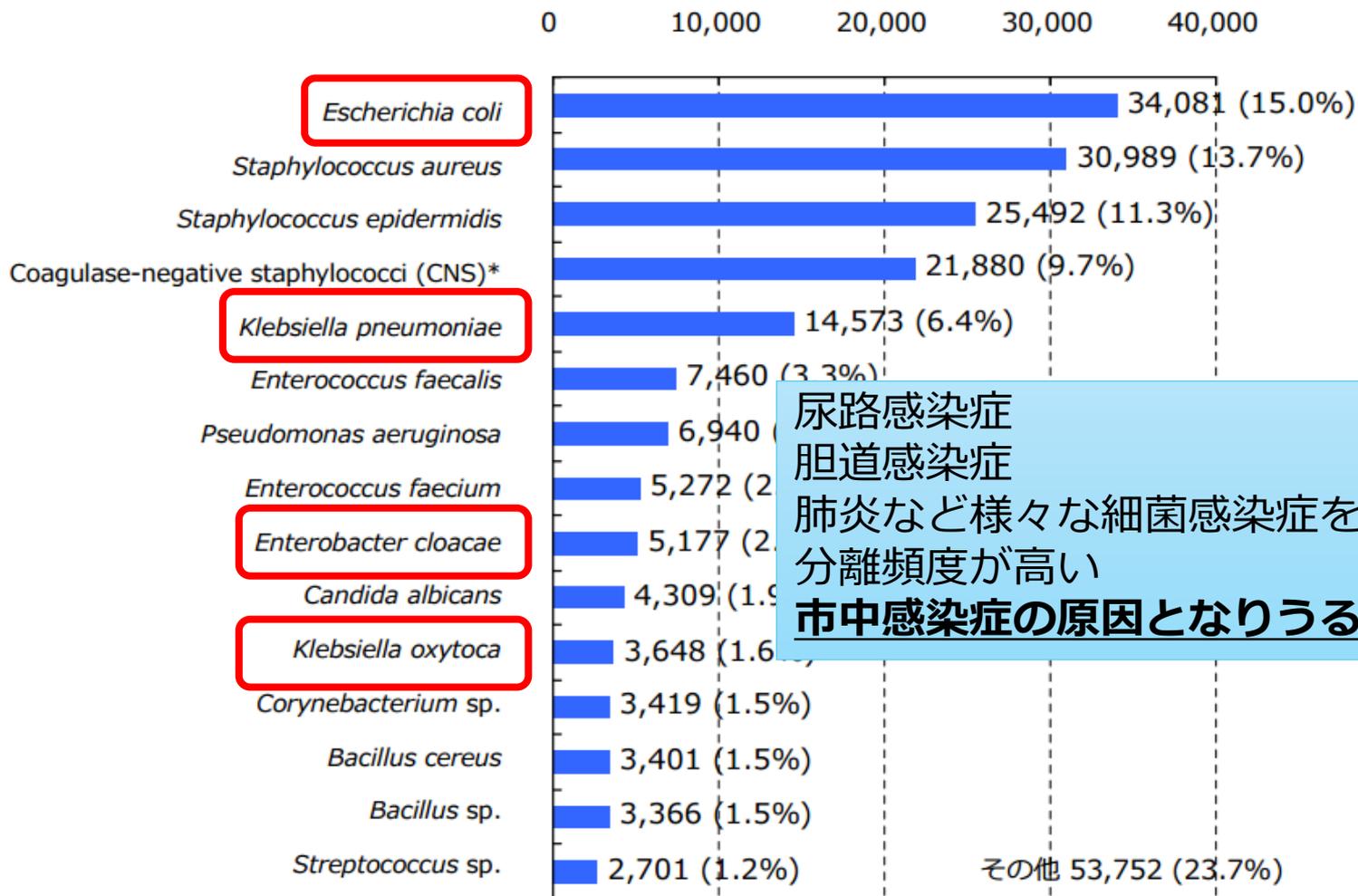
ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)感染症

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) はなぜ脅威なのか？

3. 検査材料別分離菌数割合

血液検体分離菌 (N=226,460)

JANIS 検査部門年報より



尿路感染症
胆道感染症
肺炎など様々な細菌感染症を引き起こす
分離頻度が高い
市中感染症の原因となりうる

β-ラクタム薬の開発と薬剤耐性菌

グラム陰性桿菌感染症において**カルバペネムは最終兵器**

β-ラクタム薬の開発

ペニシリン → セファロスポリン → カルバペネム
第一世代 → 第二世代 → 第三世代 → 第四世代

次が30年以上発売
されていない

β-ラクタム耐性菌の出現

ペニシリン耐性菌

セフェム耐性菌

カルバペネム耐性菌

緑膿菌

もともと第二～第三世代に耐性
日和見感染症

大腸菌・肺炎桿菌などの腸内細菌科

尿路感染・胆嚢炎

健常人も罹患する

腸内細菌科
第二世代以降は
感性だった

基質拡張型
β-ラクタマーゼ
(ESBL) 産生菌

カルバペネム
耐性菌 (CRE)

5. 特定の耐性菌分離患者数*と全医療機関†の分離率分布

JANIS 2016年検査部門年報 1653施設の集計 **保菌者もふくめた分離患者数**

	2012年 患者数 (分離率%)	2013年 患者数 (分離率%)	2014年 患者数 (分離率%)	2015年 患者数 (分離率%)	2016年 患者数 (分離率%)	集計対象医療機関の分離率‡ (%)の分布
検体提出患者数	1,453,969人	1,584,041人	1,747,538人	2,551,541人	2,745,096人	
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)	117,209人 (8.06%)	118,539人 (7.48%)	MRSA 約18万人		177,768人 (6.48%)	0.00 6.60 中 38.41
バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0人 (0.00%)	0.00
バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)	236人 (0.02%)	289人 (0.02%)	VRE 約650人		642人 (0.02%)	0.00 0.00 2.75
ペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)	12,874人 (0.89%)	12,593人 (0.79%)	PRSP 約1.5万人		15,608人 (0.57%)	0.00 0.35 中 9.42
多剤耐性緑膿菌(MDRP)	2,059人 (0.14%)	1,822人 (0.12%)	MDRP 約1650人		1,655人 (0.06%)	0.00 0.00 5.56
多剤耐性アシネトバクター属(MDRA)	163人 (0.01%)	102人 (0.01%)	MDRA 130人		130人 (0.00%)	0.00 0.00 2.47
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)	-	-	CRE 約8000人			
カルバペネム耐性緑膿菌	15,815人 (1.09%)	15,593人 (0.98%)	*NESID 患者報告約1500人			
第三世代セファロスポ	3,419人	3,646人	3,707人	3,975人	3,951人	0.00 0.17 13.50

感染症発生動向調査 全数把握疾患のなかでCRE感染症は分離数が最も多い。

リン耐性大腸菌	(1.30%)	(1.40%)	(1.82%)	(1.99%)	(2.19%)	中
フルオロキノロン耐性大腸菌	41,684人 (2.87%)	49,466人 (3.12%)	58,478人 (3.35%)	94,393人 (3.70%)	109,766人 (4.00%)	0.00 4.21 中 41.86

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) と カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE)

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)

届け出基準

メロペネム耐性

または

イミペネム+セフメタゾール耐性の腸内細菌科細菌

- 薬剤感受性試験のみで判定可能

カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)

鑑別には主に遺伝子検査が必要

カルバペネマーゼ非産生菌

non-CPEの方が多い! ?

- 薬剤耐性アシネトバクター (MDRA)ではカルバペネム耐性≡カルバペネマーゼ産生菌
- 薬剤耐性緑膿菌 (MDRP)も多くがカルバペネマーゼ (IMP型) 産生菌
 - *カルバペネム耐性のみの場合、カルバペネマーゼ非産生菌が多く含まれる
- メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) のほとんどが*mecA*陽性 (*mecA* β-ラクタム薬耐性を担う遺伝子)
- バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) のほとんどがバンコマイシン耐性遺伝子陽性

これまでの (感染症法届出対象の) 薬剤耐性菌は薬剤感受性試験の基準で責任遺伝子の有無を高率に予測可

なぜ、カルバペネマーゼ産生菌が重要なのか

- カルバペネマーゼはほとんどのβ-ラクタム剤を分解することが多い
- カルバペネマーゼ遺伝子の多くがプラスミド上に存在する
 - 他系統の抗菌薬に対する耐性遺伝子と共存することが多い
 - 接合により腸内細菌科内の多菌種に拡散しうる
 - 多剤耐性傾向が強い

カルバペネマーゼ産生以外のカルバペネム耐性
他のβ-ラクタム剤には感性をしめすことがある
染色体性、自然耐性
院内感染の事例報告が少ない

Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study

Karthikeyan K Kumarasamy, Mark A Toleman, Ti Michel Doumith, Christian G Giske, Seema Irfan, David L Paterson, Andrew Pearson, Claire Perry, R Mandayam A Thirunarayan, Jane Turton, Supriya

Summary
Background Gram-negative Enterobact lactamase 1 (NDM-1) are potentially a



2010年以降のAMR問題の契機となった
報告・報道

→NDM型カルバペネマーゼ遺伝子を持つ
腸内細菌科細菌の急速な広まりへの懸念

カルバペネマーゼの種類によって明確な地域性がある

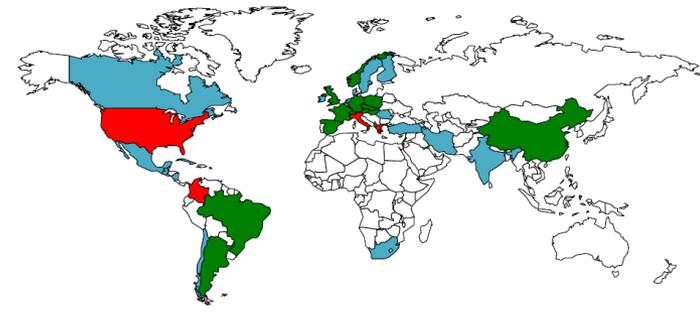
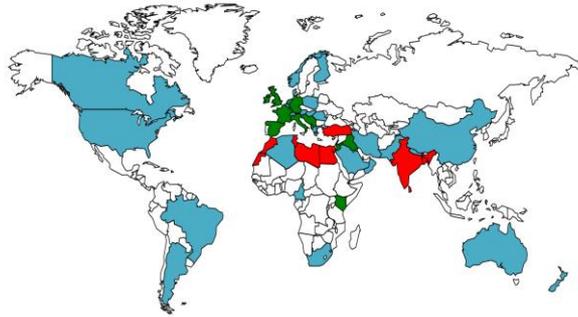
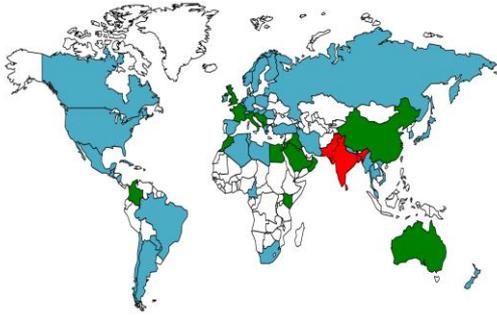
海外型カルバペネマーゼ

輸入感染症と同様の考え方が必要

NDM
インド 南アジア～東南アジア

OXA-48
ヨーロッパ、特に地中海諸国、インド

KPC
北米 中国



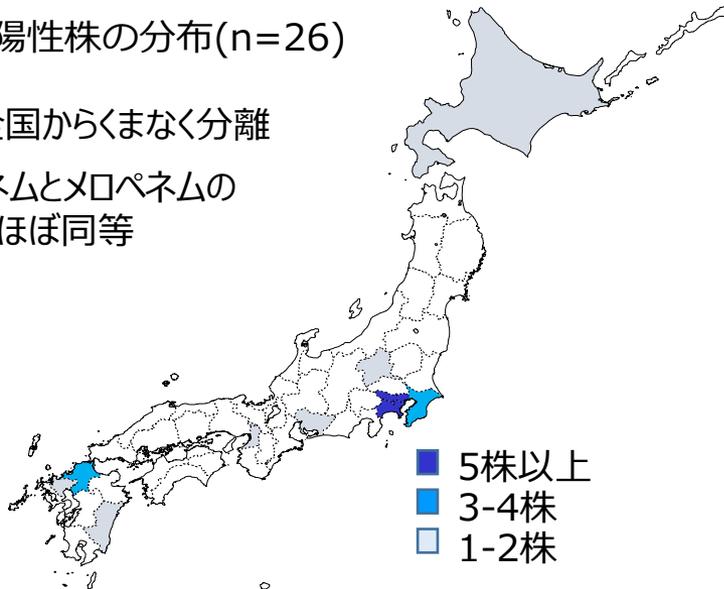
P. Nordmann L. Poirel. Clinical Microbiology and Infection(2014), 20, 821-830 より図を引用、一部改変

国内型カルバペネマーゼ IMP型メタロ-β-ラクタマーゼ

bla_{IMP-1} 陽性株の分布(n=26)

全国からくまなく分離

イミペネムとメロペネムの
MICがほぼ同等

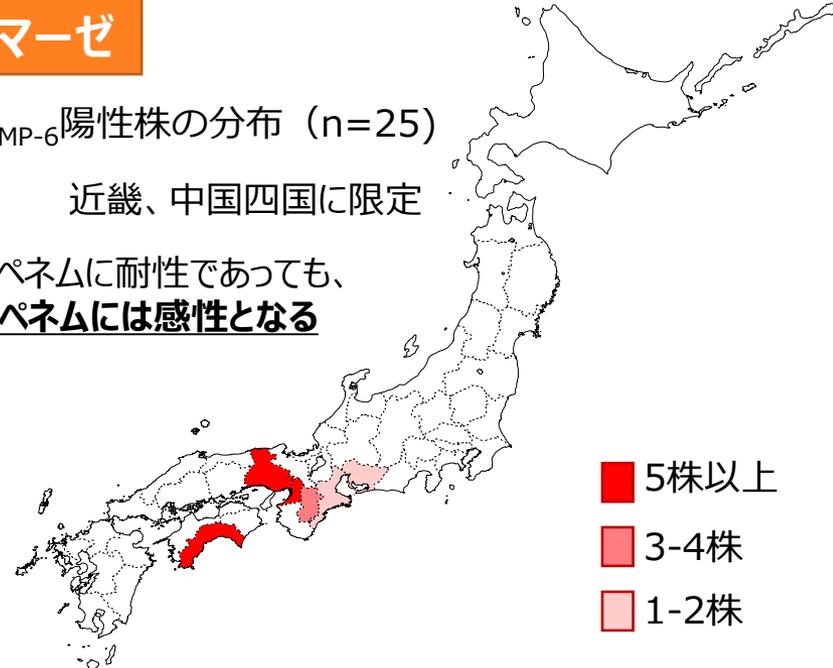


■ 5株以上
■ 3-4株
■ 1-2株

bla_{IMP-6} 陽性株の分布 (n=25)

近畿、中国四国に限定

メロペネムに耐性であっても、
イミペネムには感性となる



■ 5株以上
■ 3-4株
■ 1-2株

CRE病原体サーベイランスの重要性

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)

カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)

鑑別には主に遺伝子検査が必要

カルバペネマーゼ非産生菌

- 临床上問題になる（多剤耐性）
- 院内感染の原因となる
- 国・地域によって遺伝子型が異なる
 - 疫学が異なる
 - 治療薬の選択が異なる
 - 最適な検査法が異なる
- 有効な抗菌薬があることが多い
- 院内感染の原因となりにくい



感染症法上の基準を、医療機関が薬剤感受性試験で判定

カルバペネマーゼ遺伝子の検出による確認

- 実施可能な医療機関は乏しい
- 地方衛生研究所における遺伝子解析検査の必要性大
- 地域におけるCPEの割合
 - 同じ遺伝子型のCPEの地域内拡散の有無
 - 海外型CPEの分離状況

CRE病原体サーベイランス体制の整備

2014年9月	CRE感染症が5類全数把握疾患となる
2015～2016年	感染症発生動向調査に年約1500～1600例の報告
2017年3月28日	厚生労働省健康局結核感染症課長通知 「CRE感染症等に係る試験検査等の実施について」 ”CRE感染症の届け出があった際には当該症例から分離された菌株の耐性遺伝子等の検査を実施しその結果をNESID病原体検出システムに報告する”
2018年1月	国立感染症研究所 薬剤耐性研究センターおよび薬剤耐性菌リファレンスセンターが 地方衛生研究所・保健所に向けて病原体検出システムへのCRE耐性遺伝子検査結果の入力方法指針を提示

地方衛生研究所向け薬剤耐性菌研修の実施開始

- 毎年9月 地方衛生研究所向け薬剤耐性菌研修（基本・実践・タイピングの各コース）
- 陽性コントロールの配布
- taiseikin@nih.go.jpで問い合わせ受付

CRE検査法（通知 別添）

原則として実施する検査項目

1. PCR法耐性遺伝子の検出

- IMP型、NDM型、KPC型、OXA-48 型

2. 阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認

- メルカプト酢酸ナトリウム（SMA）/EDTA
（メタロ - β - ラクタマーゼ阻害）
- ボロン酸
（KPC型カルバペネマーゼ阻害）

推奨される検査項目

1. 耐性遺伝子の検出

- VIM型、GES型、IMI型、KHM型、SMB型
- β-ラクタム耐性機序確認のため（非カルバペネマーゼ遺伝子）
 - ESBL遺伝子、AmpCβ-ラクタマーゼ遺伝子

2. 阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認

- ボロン酸+クロキサシリン（AmpC β-ラクタマーゼ阻害）
- クラブラン酸（ESBL阻害）

3. カルバペネマーゼ産生性を確認する他の方法

- Carba NP テスト
- CIM

地域における特定のCREの伝搬が疑われる場合

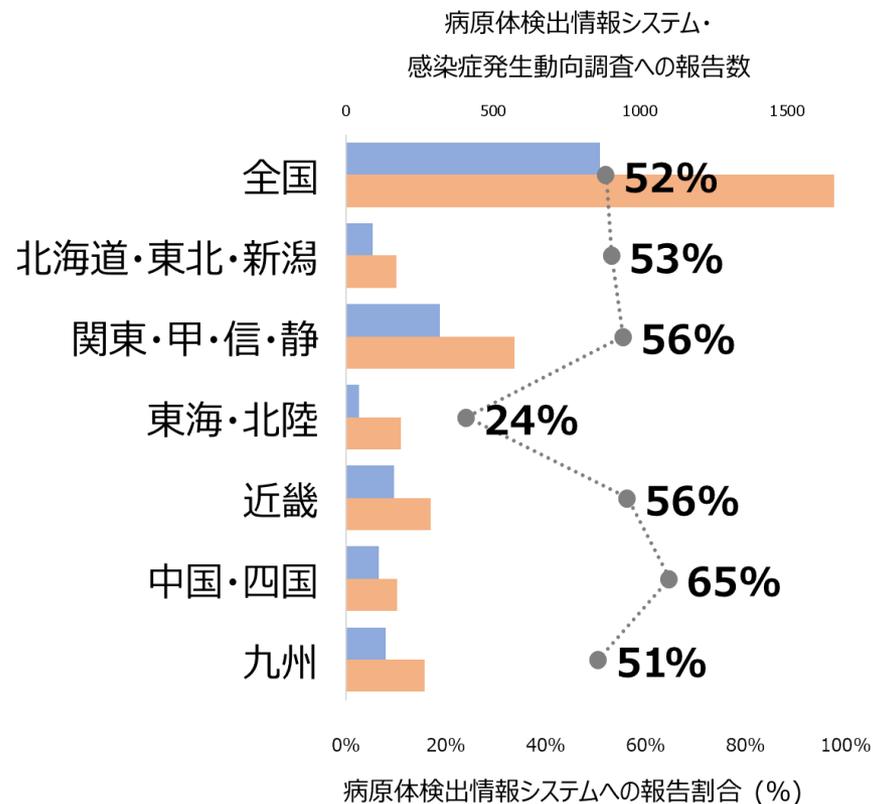
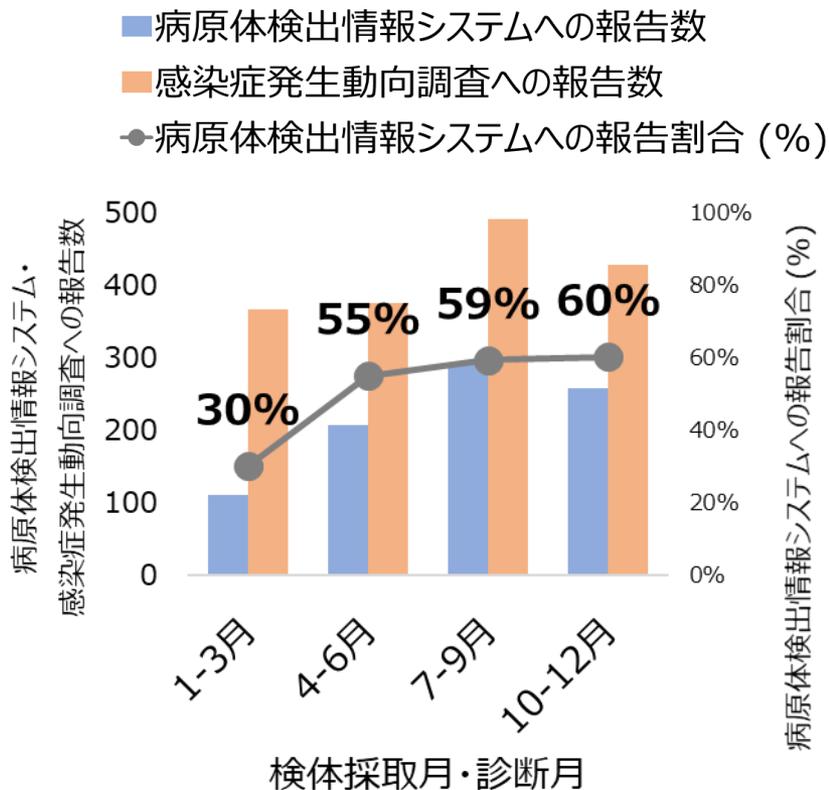
- PFGE解析・プラスミドゲノムおよび染色体ゲノム解析

精度管理 (問い合わせ対象：2018年7月19日登録済検体、対応状況：2018年8月3日現在)

問い合わせ対象	該当数	対応状況・理由など
● 入力形式が異なる	22自治体 137例	すべて修正済 <ul style="list-style-type: none"> 入力方法の周知不足 検査者と入力者が異なる場合、入力すべき内容が分かりにくい
● 海外型カルバペネマーゼ陽性かつ渡航歴なし (シーケンス確認を依頼)		
NDM型	5例	全て確認済
KPC型	4例	確認済3例 PCR非特異バンドのため修正1例
OXA-48型	1例	PCR非特異バンドのため修正
● 必須検査未実施		
遺伝子検査未実施	該当なし	
表現型検査未実施	9自治体 71例	修正2例、7自治体 (69例) 実施なし <ul style="list-style-type: none"> 通知発出前の検査、予算不足
● 遺伝子検査と表現型の不一致		
カルバペネマーゼ遺伝子陽性かつMB陰性 (IMP型3例, NDM型1例)	4例	修正10例・確認中1例 <ul style="list-style-type: none"> 判定に苦慮する株の存在 検査、判定方法の周知不足
カルバペネマーゼ遺伝子陰性かつ表現型陽性 (MB 6例, BA 1例)	7例	

2017年 検体採取 CRE 病原体検出情報システムへの検査結果登録状況

- **感染症発生動向調査に報告されたCRE感染症：1660例**
(診断日で抽出, データ取得日 2018年5月1日)
- **病原体検出システムに登録されたCRE：865株**
(検体採取日で抽出、発生動向調査への報告対象と考えられる有症状の報告)



病原体検出情報システム登録検体(n=865)の検査実施状況と陽性数

少なくとも1つのカルバペネマーゼ遺伝子検出 239株 (28%)

検査項目	検査実施 (%)		陽性数 (%*)		
	検査実施数	実施率	陽性数	陽性率	
原則実施 IMP型	865	(100)	227	(26)	
NDM型	865	(100)	8	(0.9)	
KPC型	865	(100)	3	(0.3)	
OXA-48型	865	(100)	2	(0.2)	
メタロ-β-ラクタマーゼ試験	813	(94)	218	(27)	
ボロン酸試験	798	(92)	292	(37)	
VIM型	520	(60)	0	(0)	42自治体実施
GES型	331	(38)	0	(0)	32自治体実施
IMI型	137	(16)	0	(0)	12自治体実施
推奨 KHM型	75	(9)	0	(0)	10自治体実施
SMB型	86	(10)	0	(0)	12自治体実施
CarbaNP test**	184	(21)	49	(27)	12自治体実施
CIM**	195	(23)	45	(23)	22自治体実施

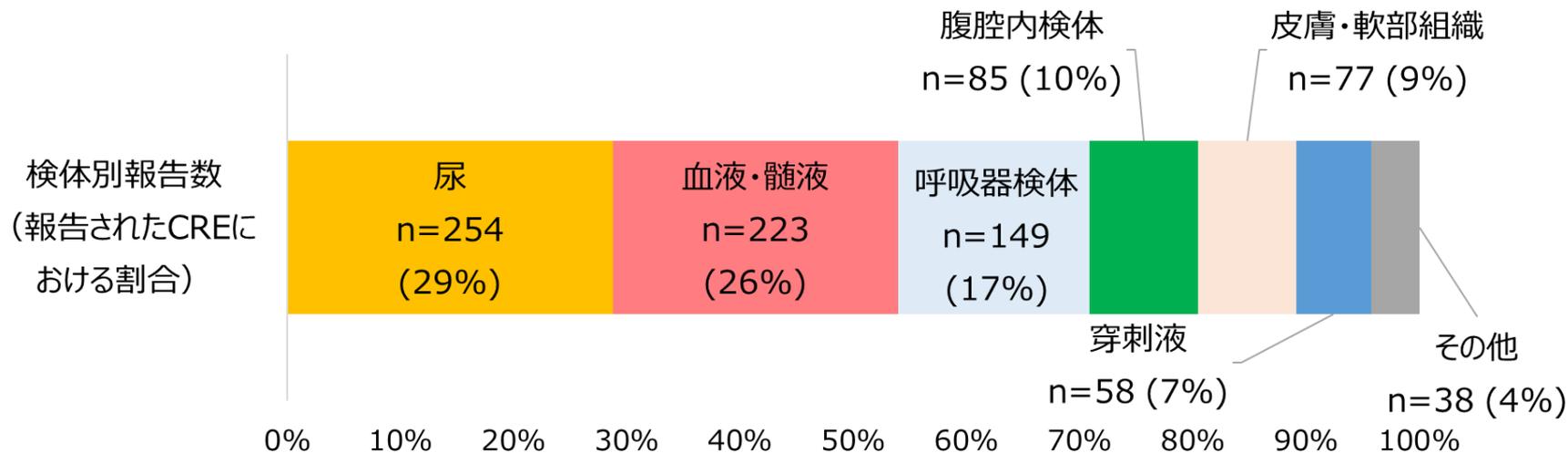
CarbaNP testとCIM testともに実施：38例（いずれも結果は一致：6自治体）

**精度管理問い合わせ対象外

陽性的中率 (PPV) : カルバペネマーゼ遺伝子陽性 / 検査陽性

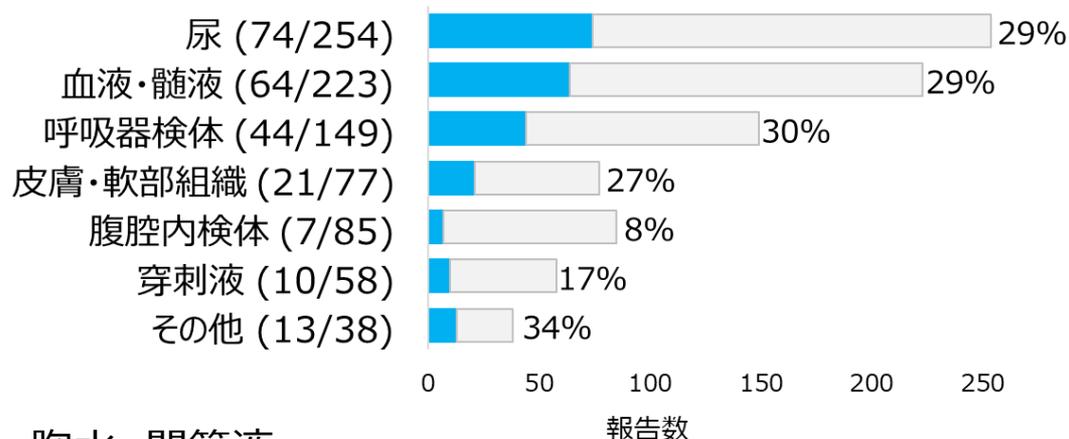
陰性的中率 (NPV) : カルバペネマーゼ遺伝子陰性 / 検査陰性・判定不能

2017年検体採取 病原体検出情報システム登録CRE 検体別報告数、検体別IMP型カルバペネマーゼ検出割合 (n=865. うち重複検体23)



(各検体におけるIMP型カルバペネマーゼ
検出株数/各検体の総報告数)

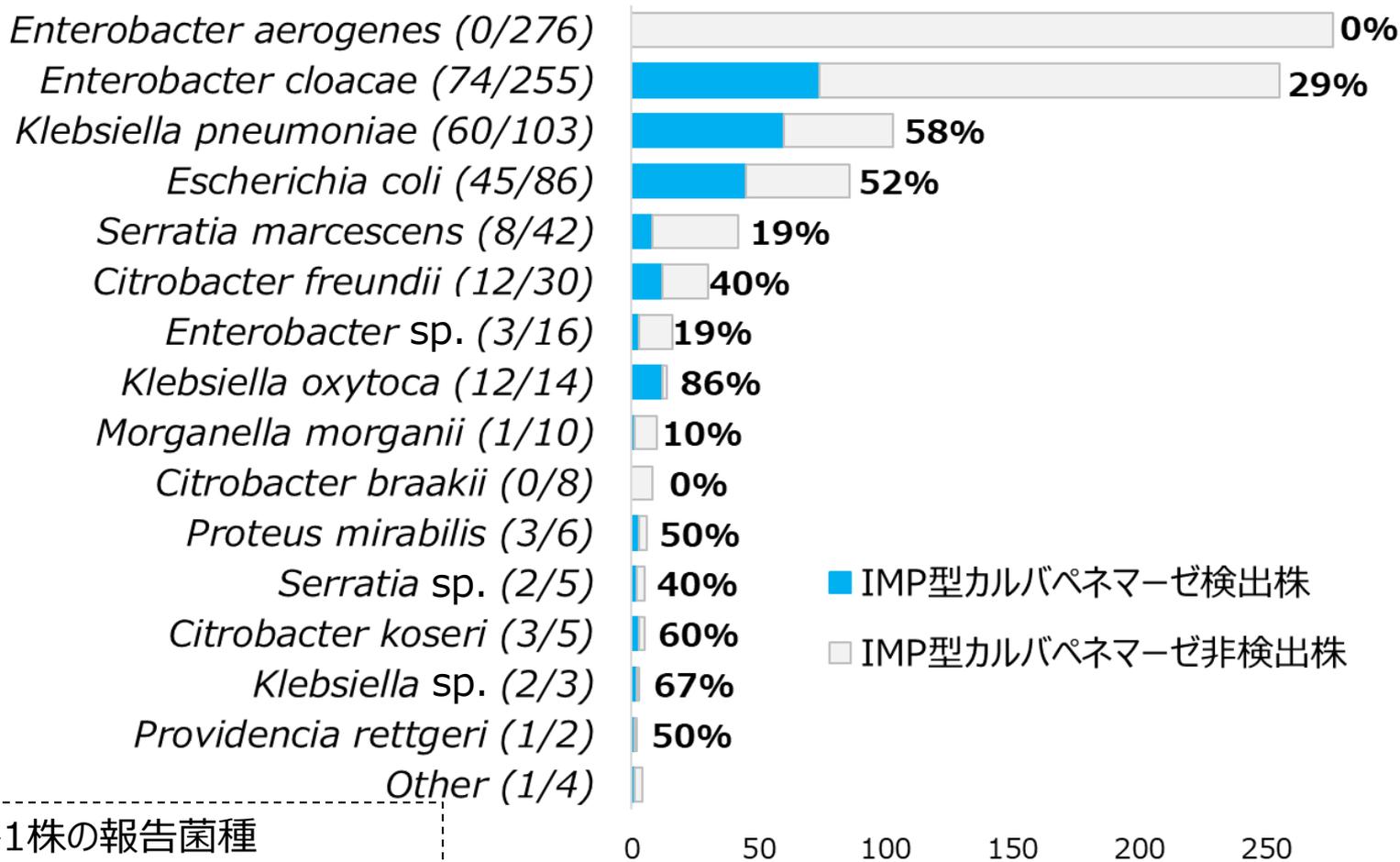
■ IMP型カルバペネマーゼ検出株
□ IMP型カルバペネマーゼ非検出株



穿刺液：腹水、胸水、関節液

2017年検体採取 病原体検出情報システム登録CRE (n=865) 菌種別 IMP型カルバペネマーゼ検出株の割合 (%)

(各菌種におけるIMP型カルバペネマーゼ検出株数
/各菌種の総登録数)



Other 各1株の報告菌種
うち、*Raoultella ornithinolytica*から
IMP型カルバペネマーゼ検出

病原体検出情報システム登録検体数

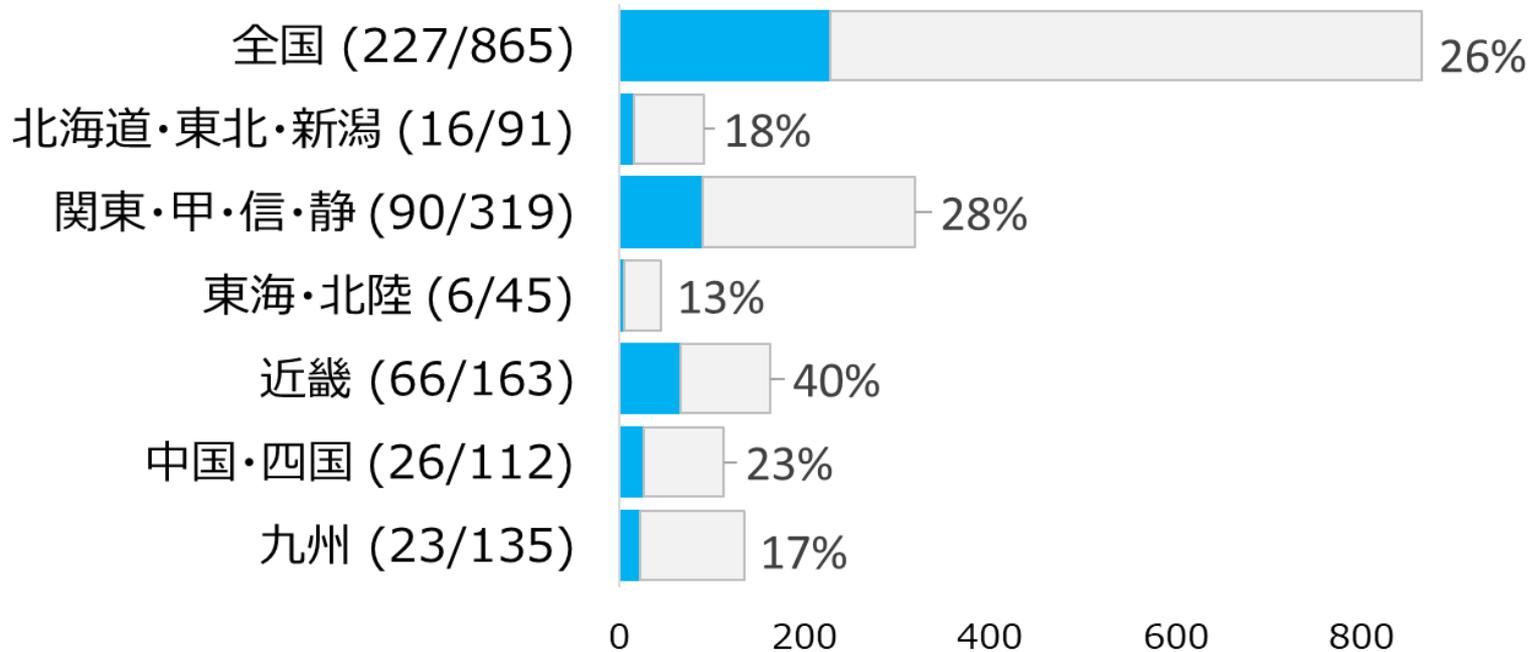
2017年検体採取 病原体検出情報システム登録CRE 地区別 IMP型カルバペネマーゼ検出株の検出状況 (n=865)

全国および地区

(地区におけるIMP型カルバペネマーゼ検出株数
/地区におけるCRE登録数)

■ IMP型カルバペネマーゼ検出株

□ IMP型カルバペネマーゼ非検出株



病原体検出情報システム登録検体数

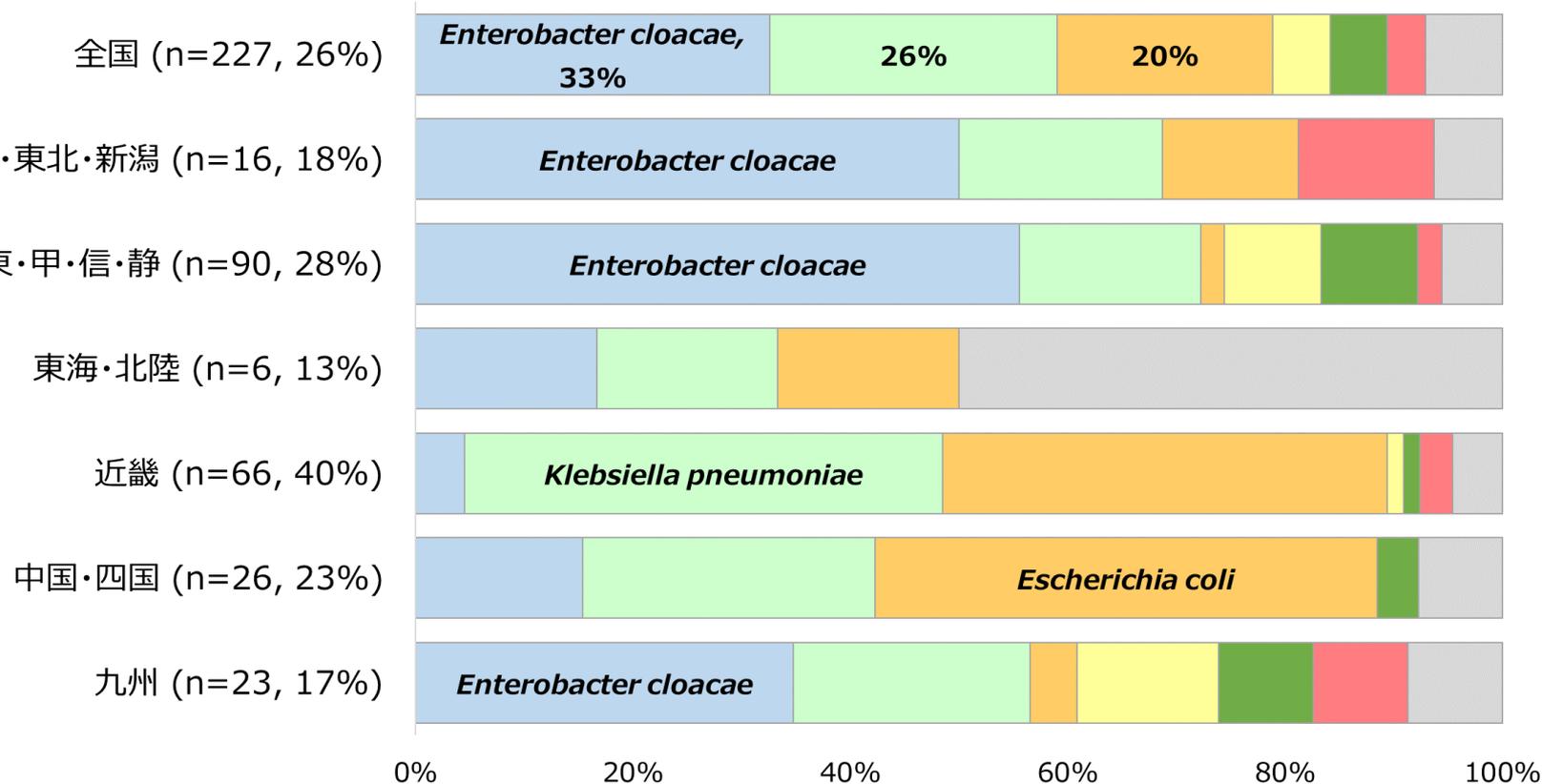
2017年検体採取 病原体検出情報システム登録CRE IMP型カルバペネマーゼ遺伝子検出株 地区別の菌種の内訳 (n=227)

全国および地域
(IMP型カルバペネマーゼ遺伝子検出株
の報告数,
報告されたCREにおけるIMP型カルバペ
ネマーゼ遺伝子検出株の割合)

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- その他
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Citrobacter freundii*
- *Serratia marcescens*

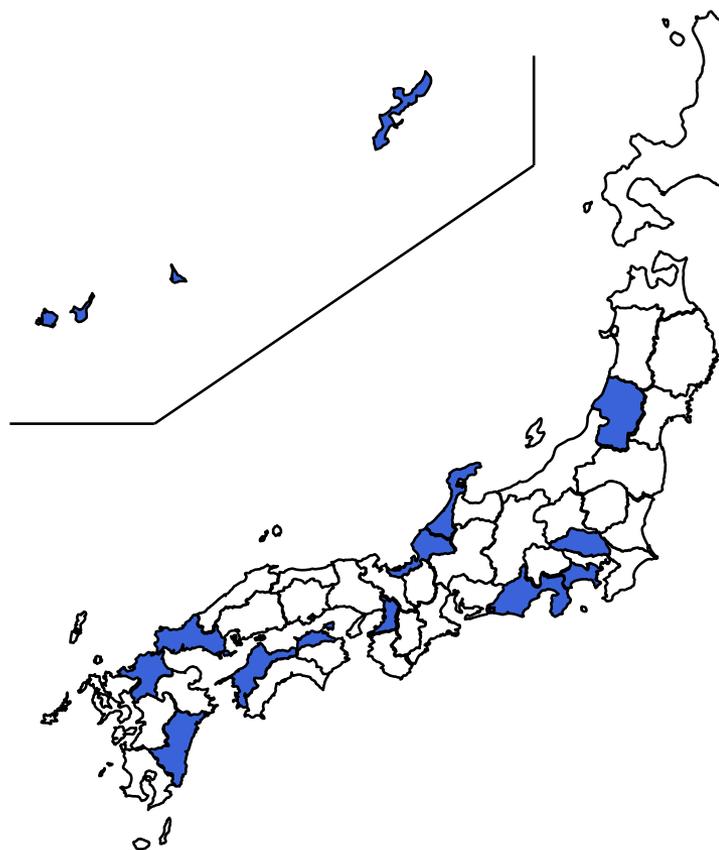
グラフ内に各地域で最も多く報告された菌種を示す

なお、東海・北陸地域は各菌種1株ずつのため、菌種名を記載せず

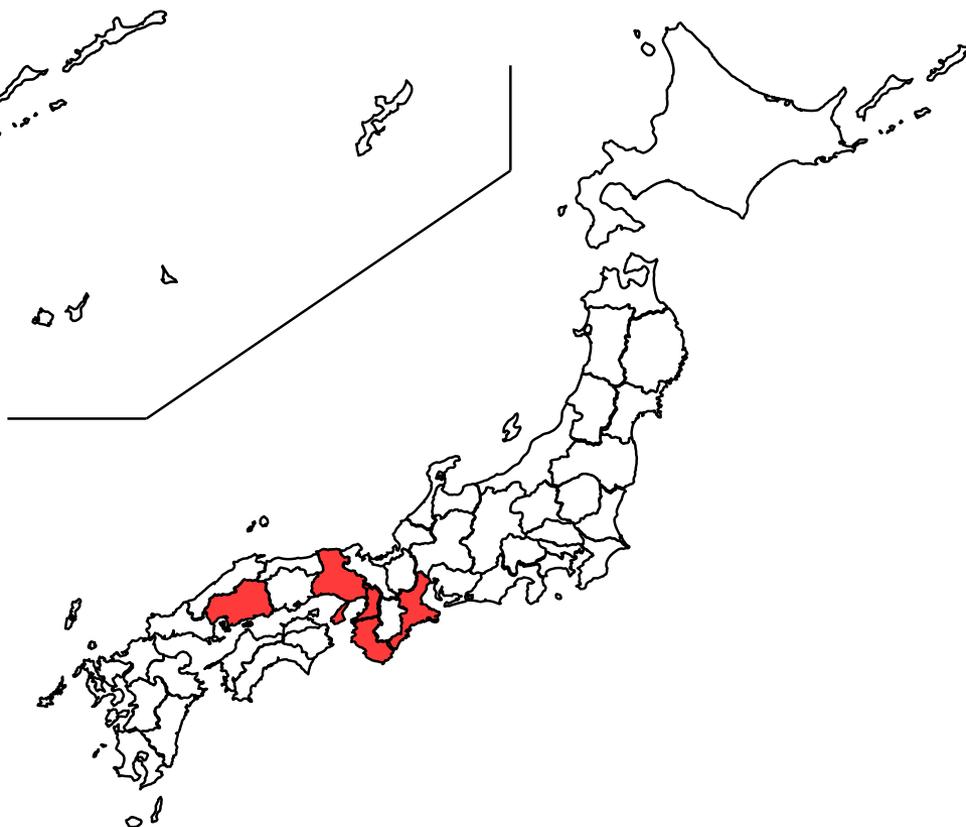


2017年検体採取 病原体検出情報システム登録CRE
IMP型カルバペネマーゼ 塩基配列 報告状況
(塩基配列解析の記載のある報告 n=100)

IMP-1 β -ラクタマーゼ遺伝子陽性株(N=44)
を報告した13県

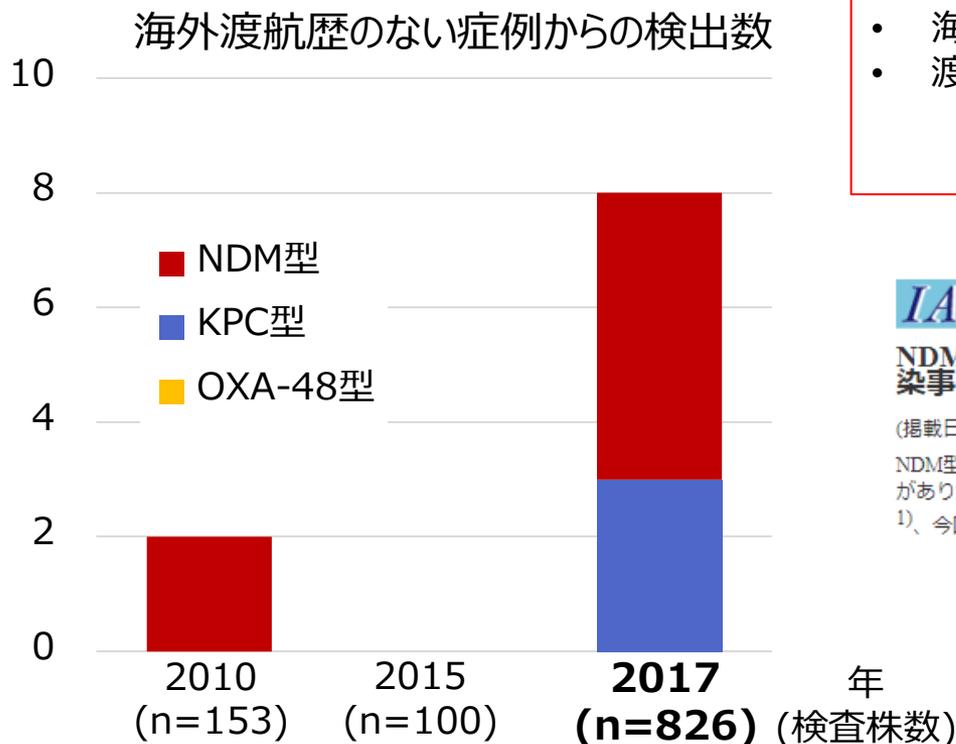


IMP-6 β -ラクタマーゼ遺伝子陽性株(N=56)
を報告した1府4県



海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出状況

	海外渡航歴 無 (報告自治体数)	海外渡航歴 有 (地域)	菌種
NDM型 (n=8)	5 (2自治体)	3 (東南アジア)	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i>
KPC型 (n=3)	3 (1自治体)	0	<i>K. pneumoniae</i>
OXA-48型 (n=2)	0	2 (東南アジア、南アジア)	<i>K. pneumoniae</i>



- 海外型カルバペネマーゼの国内事例が増加傾向
- 渡航歴のない症例発生時には疫学調査を検討
 - 水面下にひろまっていないか？
 - 症例の過去の入院歴、他施設の入院歴など

IASR

NDM-5メタロ-β-ラクタマーゼ産生大腸菌ST410による国内感染事例

(掲載日 2016/3/15) (IASR Vol. 37 p.82-84: 2016年4月号)

NDM型メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生菌はこれまでインドなどアジア諸国への渡航歴がありかつ現地での医療機関受診歴のある患者から分離されることが多いとされてきたが

1)、今回、国内感染が疑われる事例が発生したため報告する。

データ出典

2010年：我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/onegai.html>

2015年：国立感染症研究所薬剤耐性研究センターと国立病院機構との共同研究
 (松井真理ら 第28回日本臨床微生物学会総会O-013)

まとめ

- CREはCPEとnon-CPEの鑑別が臨臨床的・疫学的に重要であり、病原体サーベイランスの情報が他の薬剤耐性菌にくらべても重要が高い
- 地方衛生研究所におけるCRE病原体サーベイランス体制がおおむね整備された。

我が国の現状

- CREの届け出基準を満たす菌株の約3割（28%）がCPE
カルバペネマーゼ型はIMP型が95%を占め、渡航歴のない国内例。
IMP-1は全国で分離され、*E. cloacae*が多い
IMP-6は近畿中国に偏り、*E. coli*, *K. pneumoniae*が多い
E. aerogenes のCPEは稀→CPEの場合は症例の疫学背景を確認
- 海外型カルバペネマーゼ（KPC型, NDM型, OXA-48 型）の動向
渡航歴の確認できない国内例が増加傾向→分離時には疫学背景を確認
- 全国の分離状況および地域の分離状況から、特定のCPEが施設内や地域内に広まっていないかの評価を行う。

謝辞

CRE病原体サーベイランスにご協力いただきました
全国の地方衛生研究所および保健所の皆様に
深く感謝申し上げます。