

京都府におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の発生状況 (2019-2024 年度)

和田 拓樹 野口 裕子 岡崎 幸恵 河原 佳幸 藤原 恵子 田邊 義浩

Surveillance of Carbapenem-resistant *Enterobacterales* infections
in Kyoto Prefecture (FY2019-FY2024)Hiroki WADA Hiroko NOGUCHI Yukie OKAZAKI
Yoshiyuki KAWAHARA Keiko FUJIWARA Yoshihiro TANABE

要 旨

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant *Enterobacterales*: CRE) は、グラム陰性菌による感染症の治療において重要なカルバペネム系抗菌薬に耐性を示す腸内細菌目細菌であり、院内感染の原因菌として公衆衛生上の問題となっている。特にカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (carbapenemase-producing *Enterobacterales*: CPE) は多剤耐性の傾向が強く、継続的な監視が求められる。京都府内 (京都市を除く) における 2019 年度から 2024 年度までの CRE 感染症届出症例 39 例について、感染症サーベイランスシステムに基づく患者情報の集計と、供試菌株 26 株の検査結果をまとめた。届出症例では、尿路感染症が最多 (43.5%) であり、患者の 87.1% が 60 代以上であった。CRE 菌株数は 2019 年度から 2023 年度にかけては 4 株以下で推移したが、2024 年度は 13 株に増加した。菌種別では *Klebsiella aerogenes* が 10 株、*Enterobacter cloacae* complex が 9 株、*Klebsiella pneumoniae* が 4 株、*Klebsiella oxytoca* が 2 株、*Escherichia coli* が 1 株であった。CPE は 3 株 (11.5%) 検出され、カルバペネマーゼ遺伝子型は 1 株が IMP 型 (bla_{IMP-1})、2 株が NDM 型 (bla_{NDM-1}) であった。国内検出例の少ない NDM 型の 2 株は *K. pneumoniae* と *K. oxytoca* で菌種が異なっていたが、同一医療機関において同時期に分離されたことから院内で bla_{NDM-1} を含むプラスミドが複数菌種に拡がっている可能性が考えられた。さらに、地域に拡散している可能性を想定し保健所を通じて医療機関への情報提供と注意喚起を行った。一方で、カルバペネマーゼ非産生性の *E. cloacae* complex の集積も確認された。2025 年 4 月に施行された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改正による CRE 感染症の届出基準の変更が CPE の動向把握の精度向上をもたらすことが期待される一方で、カルバペネマーゼ非産生菌による院内感染事例の探知が困難となる懸念もあり、関係機関との情報共有体制の強化が求められる。京都府の届出数と検査数は全国の傾向と比較して少ないが、海外渡航者の流入が多い地域であり海外での薬剤耐性菌への曝露や医療関連感染の可能性を考慮すると国内アウトブレイクの要因となり得る。したがって、今後も CRE 感染症の発生動向を注視し、医療機関への情報還元を通じて感染対策支援を継続することが重要である。

キーワード：カルバペネマーゼ、薬剤耐性遺伝子、β-ラクタマーゼ、プラスミド、NDM

Keywords: Carbapenemase, Antimicrobial-resistant Gene, β-lactamase, Plasmid, New Delhi metallo-β-lactamase

はじめに

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant *Enterobacterales*: CRE) 感染症は、グラム陰性菌による感染症治療において最も重要とされるカルバペネム系抗菌薬及び広域 β-ラクタム系抗菌薬に対して耐性を示す腸内細菌目細菌による感染症の総称である。CRE はその耐性獲得機構に基づきカルバペネマーゼ産生型と非産生型に大別される。前者は IMP 型、NDM 型、KPC 型などのカルバペネマーゼを産生してカルバペネム系抗菌薬を分解する能力を有するカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (carbapenemase-producing *Enterobacterales*: CPE) であり、後者は基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (Extended-spectrum β-lactamase: ESBL) ま

たは AmpC β-ラクタマーゼの産生に加えて外膜透過性の低下を伴うことにより耐性を示すカルバペネマーゼ非産生腸内細菌目細菌 (以下、「non-CPE」という。) である。特に CPE はカルバペネム系抗菌薬に加えてセフェム系を含む多くの β-ラクタム系抗菌薬を分解する能力を有し、さらに他系統の抗菌薬に対する耐性遺伝子を併せ持つことが多いため多剤耐性の傾向が顕著である。また、これらの耐性遺伝子はしばしばプラスミド上に存在し菌種間での水平伝達が可能である^{1,2)}。そのため、公衆衛生上、CPE の検出は極めて重要な意義を有する。

本邦においては、2014 年 9 月 19 日付けで CRE 感染症が「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 (感染症法)」に基づく五類感染症の全数把握対象疾患に追加された。さらに、2017 年 3 月 28 日に発出された通知 (厚生労働省健康局結核感染症課長通知、平成 29 年 3 月 28 日、健感

(令和 8 年 1 月 27 日受理)

発 0328 第 4 号) に基づき、地域における流行状況の把握を目的として、カルバペネマーゼ産生性の確認及び耐性遺伝子の検出等の検査が地方衛生研究所等において実施される体制が整備された。併せて、地域内の医療機関への情報提供と、必要に応じた感染対策の実施が求められることとなった。

そこで、京都府内(京都市を除く)における 2019 年度から 2024 年度までの CRE 感染症の発生動向並びに β-ラクタマーゼ遺伝子等の検出状況について、当所で実施した検査結果を基にまとめたので報告する。

材料と方法

1. CRE 感染症の届出情報

2019 年 4 月から 2025 年 3 月の間に京都府内(京都市を除く)で CRE 感染症として届出があった患者について、感染症サーベイランスシステム (NESID) の登録情報を基に、診断名、分離検体、年代及び性別の情報を集計した。

2. β-ラクタマーゼ遺伝子等の検出

2-1. 供試菌株

同期間中に CRE 感染症として届出があり、当所に搬入された CRE 菌株 26 株を検体とした。

2-2. 菌種の確認

菌種同定キット API 20E (ピオメリュー製) を用いて菌種を確認した。

2-3. β-ラクタマーゼ遺伝子検出と型別

国立感染症研究所において公開されている病原体検出マニュアル薬剤耐性菌 Ver2.0, 令和 2 年 6 月改訂版 (以下、「病原体検出マニュアル」という。) に従い、マルチプレックス PCR 法によりカルバペネマーゼ遺伝子 (IMP 型、NDM 型、KPC 型、OXA-48 型) を検出した。ESBL 遺伝子 (TEM 型、SHV 型、CTX-M-1 group、CTX-M-2 group、CTX-M-9

group、CTX-M-8/25 group) 及び AmpC β-ラクタマーゼ遺伝子 (MOX 型、CIT 型、DHA 型、ACC 型、EBC 型、FOX 型) については、QIAGEN 製の Multiplex PCR Plus Kit を用いたマルチプレックス PCR 法^{3,4)} により検出した。

カルバペネマーゼ遺伝子が検出された株については、病原体検出マニュアルに従い PCR 法を実施し、得られた産物の塩基配列をダイレクトシーケンス法により決定し、National Center for Biotechnology Information (NCBI) に登録された参照配列と比較することで型別を行った。

2-4. 阻害剤を用いた β-ラクタマーゼ産生性確認試験

病原体検出マニュアル及び国立感染症研究所による令和 5 年度薬剤耐性菌の検査に係る研修資料に従い、特異的阻害剤を用いた試験により β-ラクタマーゼの産生性を確認した。

2-5. カルバペネマーゼ産生性確認試験

病原体検出マニュアルに従い、modified Carbapenemase Inactivation Method (mCIM) によりカルバペネマーゼ産生性を確認した。

結果

1. CRE 感染症の発生動向

2019 年 4 月から 2025 年 3 月の間に京都府内(京都市を除く)で届出のあった CRE 感染症 39 例について、届出情報を集計した。診断名の内訳を図 1A に、年代及び性別の分布を図 1B に示す。診断名は、尿路感染症が 17 例と最も多く、次いで菌血症/敗血症 5 例、肺炎 5 例、胆管炎・胆嚢炎 4 例、膿瘍 3 例の順であった。その他には、腹膜炎、創部感染症が含まれた。分離検体では、尿 18 例、血液 5 例、喀痰 5 例、膿 4 例、胆汁 3 例が続いた。その他には、腹水、創部、IVH 末端が含まれた。

患者の年代・性別の分布では、60 代以上が全体の 87.1% (34 例/39 例) を占め、性別は男性 20 例、女性 19 例であった。

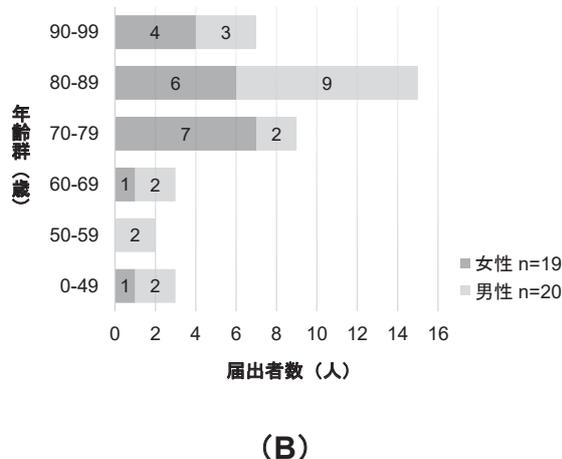
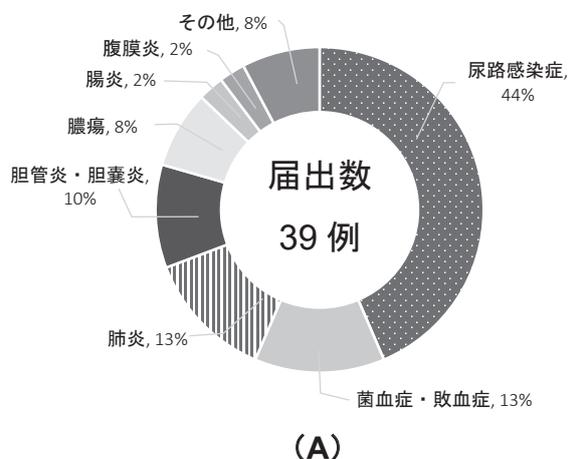


図 1. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 感染症の届出状況。2019 年度から 2024 年度に発生届出のあった CRE 感染症患者について、診断名別届出症例の構成 (A) と年代及び性別の分布 (B) を示す。

2. CRE の検出状況

CRE 感染症の届出数と搬入株数は、2019 年度に 3 例 2 株、2020 年度に 4 例 3 株、2021 年度に 7 例 2 株、2022 年度に 6 例 4 株、2023 年度に 4 例 2 株、2024 年度に 15 例 13 株であった。菌株の搬入が確認されなかった届出事例は 13 例存在した。

3. 菌種の内訳

non-CPE 株及び CPE 株の菌種内訳を図 2 に示す。菌種は *Klebsiella aerogenes* が 10 株 (38.4%) と最も多く、次いで、*Enterobacter cloacae* complex が 9 株 (34.6%)、*Klebsiella pneumoniae* が 4 株 (15.3%)、*Klebsiella oxytoca* が 2 株 (7.6%)、*Escherichia coli* が 1 株 (3.8%) であった。

菌種別にみた CPE の割合は、*K. aerogenes* が 0% (0 株 /10 株)、*E. cloacae* complex が 11.1% (1 株 /9 株)、*K. pneumoniae* が 25.0% (1 株 /4 株)、*K. oxytoca* が 50% (1 株 /2 株)、*E. coli* が 0% (0 株 /1 株) であった。

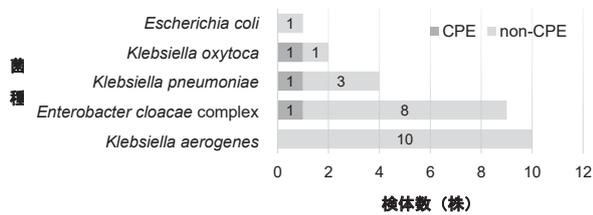


図 2. CRE 菌株の菌種分布および CPE 検出状況。
2019 年度から 2024 年度に当所に搬入された菌株
について、菌種ごとの CPE の検出割合を示す。

4. β-ラクタマーゼ遺伝子の分布状況

表 1 に、β-ラクタマーゼ産生性および関連遺伝子の検出結果を示す。CRE 菌株 26 株のうち薬剤耐性遺伝子が検出されたのは 10 株であった。このうちカルバペネマーゼ遺伝子が検出された菌株は 3 株であり、遺伝子型 (バリエント) は、IMP 型 (*bla*_{IMP-1}) が 1 株、NDM 型 (*bla*_{NDM-1}) が 2 株であった。これら 3 株はいずれも、mCIM によりカルバペネマーゼ産生性が確認された。

ESBL 遺伝子が検出された菌株は 5 株であり、検出された遺伝子型は CTX-M-1 group、TEM 型および SHV 型であった。AmpC β-ラクタマーゼ遺伝子が検出された菌株は 4 株で、遺伝子型として EBC 型および DHA 型が確認された。

考 察

国立感染症研究所が発行している病原微生物検出情報 (IASR 46: 23-24, 2025) によると 2020 年以降全国の CRE 感染症患者の届出数は年間約 2,000 例前後で推移しており、本府 (京都市を除く) の届出数が占める割合は 1% 未満にとどまっている。特に全国の届出数の約 40% は東京都、神奈川県、愛知県、大阪府、福岡県の 5 都府県に集中しており、大都市圏での感染例が多いことが推察される。これらの地域では人口密度の高さや医療機関の集積に加え海外からの持ち込みが感染拡大のリスク要因となり得る。京都府は、2019 年度から 2024 年度までの CRE 感染症の届出状況を概観すると全国的な届出状況と比較して患者が少なく見えるが、国内外から観光客が多く訪れる地域であり耐性菌の持ち込みや地域内での拡散のリスクが潜在的に存在するため平時からの感

表 1. 2019 年度から 2024 年度に当所に搬入された CRE 菌株の β-ラクタマーゼ遺伝子の保有状況と β-ラクタマーゼ産生性

年 度	菌 種	β-ラクタマーゼ遺伝子 (バリエント)	阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性確認試験				カルバペネマーゼ産生性確認試験
			SMA*	APB**	MCIPC***	ACV****	mCIM
2019	<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性
2020	<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
2021	<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	陰性	陰性	陽性	陰性	判定困難
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性
2022	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	IMP型 (<i>bla</i> _{IMP-1}), EBC型	陽性	陰性	陰性	陰性	陽性
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	-	陰性	陰性	陽性	陰性	判定困難
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	-	陰性	陰性	陽性	陰性	判定困難
2023	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	TEM型	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	-	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
2024	<i>Klebsiella oxytoca</i>	NDM型 (<i>bla</i> _{NDM-1}), SHV型	陽性	陰性	陰性	陰性	陽性
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NDM型 (<i>bla</i> _{NDM-1}), SHV型	陽性	陰性	陰性	陰性	陽性
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M-1 group, TEM型, SHV型	陰性	陰性	陰性	陽性	判定困難
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M-1 group, TEM型, SHV型	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	<i>Escherichia coli</i>	DHA型, TEM型	陰性	陰性	陽性	陰性	判定困難
2024	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	EBC型	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	EBC型	陰性	陰性	陽性	陰性	判定困難
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	SHV型	陰性	陰性	陽性	陽性	判定困難
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	-	陰性	陰性	陽性	陰性	判定困難
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	-	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	-	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	-	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	-	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性

*メルカプト酢酸ナトリウム、**ボロン酸、***クロキサリリン、****クラブラン酸

染対策が重要である。また、2024年度には府内の届出数に増加傾向が認められ今後の動向に注意を要する状況となっている。

届出数の急な増加には、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行終息に伴う検査体制の回復が影響していたと考えられる。感染流行期には菌株の搬入が困難となるなど検査の実施に支障をきたしていた状況があったが、2023年5月にCOVID-19が感染症法に基づく感染症発生動向調査の定点把握対象疾患へと移行したことを契機に、検査体制が徐々に正常化しCRE感染症の届出数および搬入株数も回復傾向を示した。加えて、同時期に保健所職員を対象とした勉強会を開催しCRE感染症に関する届出および検査体制の重要性について再周知を図り、保健所から医療機関への情報提供を行ったことも円滑な菌株の確保に寄与した可能性がある。

病原微生物検出情報 (IASR 45: 129-130, 2024) によりCPEの検出割合は菌種ごとに差があることが報告されている。なかでも *K. aerogenes* は分離数が最も多い菌種であるが、CPEの検出は認められていない。一方、分離数は少ないものの *E. coli* や *K. oxytoca* ではCPEの検出割合が高く、これらの菌種が分離された場合には特に注意が必要である。病原微生物検出情報 (IASR 46: 23-24, 2025) において全国の菌種別の届出状況を見ると、2017年以降、*K. aerogenes*、*E. cloacae* complex、*K. pneumoniae*、*E. coli* の4菌種で全体の80%以上を占めている。本府 (京都市を除く) においても上位3菌種 (*K. aerogenes*、*E. cloacae* complex、*K. pneumoniae*) が検出されており、全国の傾向と一致する結果が得られた。

2025年4月に施行されたCRE感染症の届出基準改正 (厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課長通知. 令和7年3月26日. 感感発0326第8号) はnon-CPEによる届出を可能な限り排除し、CPEの発生動向をより正確に把握することを目的として行われた。従来の届出基準では「イミペネムの最小発育阻止濃度 (MIC) が2 µg/mL 以上かつセフメタゾールのMICが64 µg/mL 以上」というイミペネム耐性に関する条件が含まれていたが、新基準ではこれが削除され、「メロペネムのMICが2 µg/mL 以上、または阻止円直径が22 mm 以下」もしくは、「カルバペネマーゼ産生または遺伝子の確認」のいずれかを満たすことが届出基準となった。本府ではこの届出基準改正前の2024年度に *E. cloacae* complex のnon-CPE株による同一医療機関内での集積が確認された。本事例では短期間のうちに複数のnon-CPE株が検出され、いずれも新届出基準から削除されたイミペネム耐性であるという基準のみを満たす株であった。non-CPEによる院内感染は比較的稀でありCPEとは区別されるが、CDCのガイダンス (<https://www.cdc.gov/infection-control/media/pdfs/Guidelines-CRE-Guidance-508.pdf>) では感染リスクが高く疫学的に重要とされている。保健所による聞き取り調査の結果、明確な疫学的関連は確認されなかったものの、今後はイミペネム耐性の基準が削除されたことによりこうしたnon-CPEによる院内感染事例の把握が制度上困難となる可能性がある。そのため、地方衛生研究

所、保健所、医療機関間でのリアルタイムな情報共有と連携体制の強化が一層求められることとなり、平時からの関係者との関係構築が重要となる。

病原微生物検出情報 (IASR 46: 26-28, 2025) においてCPEの全国的な動向を見ると、2021年以降、総数は概ね横ばいで推移しているものの、その内訳には変化が認められる。これまで検出の大多数を占めていたIMP型は年々減少傾向にあり、特に本府 (京都市を除く) においては2022年の検出を最後にIMP型は確認されておらず、感染対策が奏功した可能性が考えられる。一方で、NDM型をはじめとする、海外で多く報告されるカルバペネマーゼ遺伝子の検出数は増加傾向にある。特筆すべきは明確な海外渡航歴のない国内症例の増加が顕著である点であり、これらの所見は「海外型」とされるカルバペネマーゼ産生菌が国内に定着しつつある可能性を示唆するものである。実際に府内で検出されたNDM型株はすべて渡航歴のない患者から分離されたものであり、同様の報告は国内各地で散見される⁵⁻⁷⁾。さらにNDM型は世界的に拡散が進行しており、北米を含む複数の国において院内アウトブレイクや地域内伝播が報告されている^{8,9)}。人の国際的移動や医療機関間の患者移動が活発な現状を踏まえると、こうした国際的動向が国内に波及し地域内に拡がる可能性があり早期対応の重要性が高まっている。このため、府内の同一医療機関において同時期に *bla*_{NDM-1} を保有する菌株が複数検出された事例に対しては、院内感染の可能性を考慮し当該医療機関に情報提供を行った。その後も検出が継続していることから、今後はこれらの菌株に対してゲノム解析を実施しプラスミド構造や遺伝子配列の相同性を評価することで感染経路の解明を進めるとともに、定期的な情報交換を継続し効果的な感染対策の実施を支援していく方針である。

以上のように、京都府内では現時点で大規模なアウトブレイクは発生していないものの、non-CPEやNDM型CPEの事例が示すように、いつ発生してもおかしくない潜在的なリスクを抱えている。今後も発生動向を継続的に注視するとともに、感染対策に資する情報を蓄積し、医療現場へと還元していきたい。

謝 辞

本調査にあたり、検体収集、情報提供等にご協力いただきました各医療機関及び各保健所の皆様に深謝いたします。

引用文献

- 1) 阿部朋子, 永田由美, 松井真理, 青木知信, 柴山恵, 関塚剛史, 山下明史, 堀内寿志, 山口佳子, 渡邊真理. 2014. プラスミド水平伝達を介し多菌種へ耐性伝播したIMP-1メタロ-β-ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌による院内感染事例. 日本臨床微生物学雑誌, 27, 20-29.
- 2) 原田莊平. 2021. 薬剤耐性腸内細菌目細菌の基礎と疫学 Update. 日臨微生物会誌, 31(4), 229-238.

- 3) Le Q.P., Ueda S., Nguyen T.N.H., Dao T.V.K., Hoang T.A.V., Tran T.T.N., Hirai I., Nakayama T., Kawahara R., Do T.H., Vien Q.M., Yamamoto Y. 2015. Characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in retail meats and shrimp at a local market in Vietnam. *Foodborne Pathogens and Disease*, 12, 719-725.
- 4) Pérez-Pérez F.J., Hanson N.D. 2002. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, 40, 2153-2162.
- 5) 齋藤悦子, 池端真帆, 萩田堅一, 坂野桂, 押部智宏, 大岡徹彦. 2025. 兵庫県におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 感染症患者由来菌株の解析 (2017~2023年). 兵庫県立健康科学研究所年報, 7, 1-6.
- 6) 河合央博, 池田和美, 梶原知博. 2024. 岡山県におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌病原体サーベイランス. 岡山県環境保健センター年報, 48, 33-38.
- 7) 増田加奈子, 平塚貴大. 2019. 広島県におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出状況. 広島県立総合技術研究所保健環境センター研究報告, 27, 1-6.
- 8) Devinney K., Burton N., Alroy K.A., Crawley A., Da Costa-Carter C.A., Kratz M.M., Lin Y., Montfort-Gardeazabal J., Portier T., Santiago C., Siemietzki-Kapoor U., Sullivan M., Wiegartner R.J., McPherson T.D., Greendyke W.G. 2025. Increase in New Delhi metallo- β -lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales-New York city, 2019-2024. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 74 (23), 401-403.
- 9) Ontario Agency for Health Protection and Promotion. 2025. Carbapenem-resistant Enterobacterales in Ontario. Surveillance report, November 2025. King's printer for Ontario.