

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.46 No. 2 (No.540)
2025年 2月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康・生活衛生局
感染症対策部感染症対策課

事務局 感染研感染症疫学センター
〒162-8640 新宿区戸山1-23-1
Tel 03 (5285) 1111

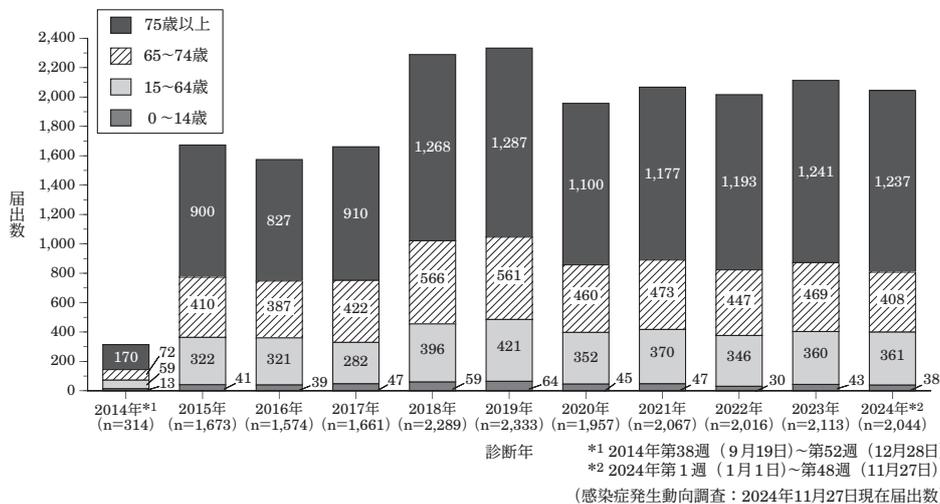
(禁、無断転載)

医療機関における最新のCPE検査方法3, 2017~2023年CRE病原体サーベイランス4, 下水サーベイランスにより検出されたCP-EC:岐阜県6, 海外におけるCPEの動向変化8, KPC-2産生*Enterobacter kobei*によるICU内感染伝播事例の菌株解析:神戸市9, 2014~2023年JANISデータからみたCREの疫学10, CRE感染症の治療12, 国内分離CREに対する新規抗菌薬の薬剤感受性13, CRE感染症届出に必要な検査所見(届出基準)の背景と経緯14, 2024年10月自家NK細胞療法関連*Pseudoxanthomonas mexicana*敗血症事例15, 2024年神戸市内2医療機関でのE11による新生児期, 乳児期早期感染症例16, 集中治療を必要としたMRBP感染症2乳児例:沖縄県19, MRBPを検出した大阪府の小児3例20, MRBPの流行:鳥取県21, A群溶血性レンサ球菌感染症入院例に関する実地疫学調査:山梨県23

本誌に掲載されている特集の図, 表は, 1)「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」に基づく感染症発生動向調査によって報告された患者および病原体検出に関するデータ, ならびに2)感染症に関する上記1)以外のデータ, に基づいて解析, 作成された。データは次の諸機関の協力により提供されている:地方衛生研究所, 保健所, 地方感染症情報センター, 厚生労働省検疫所, 健康・生活衛生局。なお掲載されている原稿は, 本誌から執筆を依頼したものである。

<特集> カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 感染症, 2024年現在

図1. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 感染症診断年別・年齢群別届出数, 2014~2024年



カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 感染症は, グラム陰性菌による感染症の治療において最も重要な抗菌薬であるメロペネムなどのカルバペネム系抗菌薬および広域β-ラクタム系抗菌薬に対して耐性を示す*Escherichia coli*や*Klebsiella pneumoniae*などの腸内細菌目細菌による感染症の総称である。CREは主に感染防御機能の低下した患者や外科手術後の患者, 抗菌薬を長期にわたって使用している患者などに感染症を起こす。肺炎などの呼吸器感染症, 尿路感染症, 手術部位や皮膚・軟部組織の感染症, カテーテルなど医療器具関連血流感染症, 敗血症, 髄膜炎, その他多様な感染症を起こし, しばしば院内感染の原因となる。時に基礎疾患のない人に感染症を起こすこともある。また無症状で腸管等に保菌されることも多い。2023年5月26日より感染症法上の名称がカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症からカルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症へ変更となった。

感染症発生動向調査: CRE感染症は2014年9月19日より5類全数把握疾患と定められた。届出基準は, メロペネム〔最小発育阻止濃度 (MIC), $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$ 〕あるいはイミペネム (MIC, $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$) かつセフメタゾール

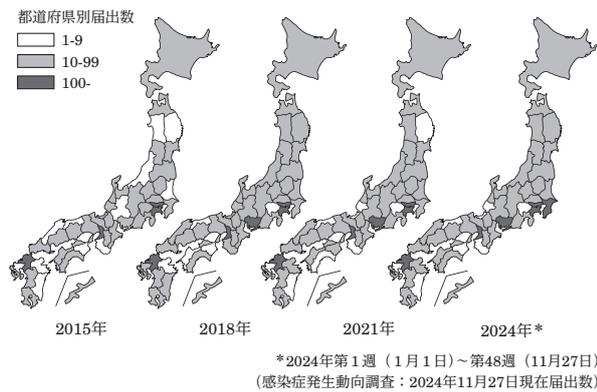
(MIC, $\geq 64\mu\text{g}/\text{mL}$) (イミペネム基準) と制定された。なお本調査では発症者のみを届出対象としている。CRE感染症患者は2015~2017年まで毎年約1,600例の届出があったが, 2018, 2019年は2,200例前後, 2020年以降は2,000例前後の届出数で推移している (図1)。毎年届出全体の約80%の患者が65歳以上で占められている。都道府県別届出数では東京都, 神奈川県, 愛知県, 大阪府, 福岡県の上位5都府県で約40%を占めている (次ページ図2)。菌種別届出割合では, 2016年まで上位4菌種は*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes*, *K. pneumoniae*, *E. coli*の順であったが, 2017年以降は*K. aerogenes*が毎年40%前後を占め, 首位となっている (次ページ図3)。

病原体サーベイランス: CREの中でもカルバペネム分解酵素であるカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (CPE) は多剤耐性を示すこともあり, カルバペネマーゼ遺伝子をプラスミドなどの可動性遺伝子上に保有するため, 菌種を越えて薬剤耐性を伝播させることが知られている。このため, CPEは院内感染対策上も区別し, 注意を要することから, カルバペネマーゼ遺伝子検査が必要とされる (本号3ページ)。

(2ページにつづく)

(特集つづき)

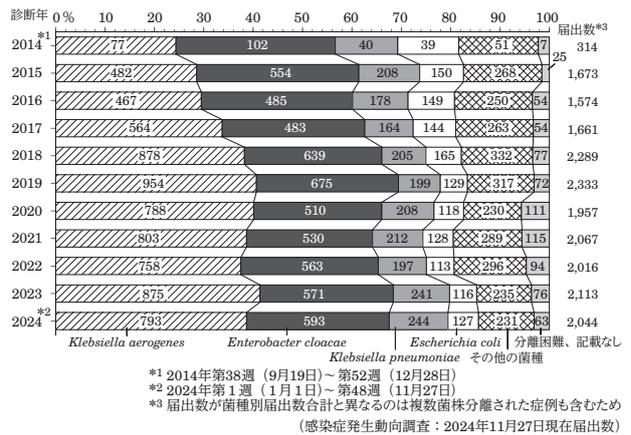
図2. CRE感染症診断年別・都道府県別届出数の推移, 2015, 2018, 2021, 2024年



CRE病原体サーベイランスは2017年3月28日より届出患者分離株を対象として実施され、地方衛生研究所等で実施されたカルバペナーゼ遺伝子の検出結果等が感染症サーベイランスシステムに登録されている。感染症発生動向調査届出患者数に対するCRE病原体報告率は、2017年は52%であったが、翌2018年には74%に達し、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行の影響により低下した期間を含めても70%台を維持している(本号4ページ)。なお、年による報告自治体の大幅な変動はなく、サーベイランス開始以降継続して報告のない、もしくは、報告率の低い自治体が存在している。CRE病原体のカルバペナーゼ遺伝子検出株の総数は2021年以降は横ばいであるが、その大多数を占めるIMP型は年々減少傾向にある一方、NDM型等の検出株数が増加している。NDM型検出株は分離患者に明確な海外渡航歴のない国内例の増加が顕著であり、また下水からもNDM型やOXA-48-likeを保有する大腸菌が分離されている報告があること(本号6ページ)から国内伝播の拡大が推察された。近年、海外特に東南アジアでは、NDM型やOXA-48-likeの増加が認められている(本号8ページ)。2022年にはICUにおけるKPC型のアウトブレイク事例も報告された(本号9ページ)。感染症サーベイランスシステムへの登録も2023年暫定値ではKPC型やOXA-48型の増加が認められている(本号4ページ)。わが国も海外の薬剤耐性菌動向の影響を受ける可能性があり、CREの菌種や保有する薬剤耐性遺伝子は経年的に変化してゆくことを念頭に、今後も継続的な監視が重要である。

厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)(本号10ページ): JANIS検査部門では、参加医療機関で実施されたすべての細菌検査データを継続的に収集・集計し、日本国内の主要な薬剤耐性菌の分離状況を明らかにしている。感染症発生動向調査とは異なり、保菌と発症を区別せず、医療機関で分離された菌の検査データをすべて集計対象としている。JANIS参加医療機関の中でCREが分離された患者数は2018年以降、COVID-19が増加した2020年を除き9,000名を超えて

図3. CRE感染症診断年別・菌種別届出数および割合, 2014~2024年



増加傾向にある。参加医療機関数増加の影響を排除するためCRE分離患者数を検体提出患者の総数で割った「分離率」で見ると、2018年以降は0.31-0.33%と横ばいであった。CREの菌種割合は感染症発生動向調査と同様で、2023年では*K. aerogenes*が41.1%で首位となっている。

薬剤耐性(AMR)対策アクションプランと成果指標: 2015年世界保健総会でのAMRに関するグローバル・アクション・プランの採択を受け、2016年に薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2016-2020)が策定され、政府一体となった取り組みが進められてきた(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>)。COVID-19のまん延の影響により、計画期間が延長されたのち、2023年にさらなるAMR対策の推進にあたり、薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2023-2027)(NAP2023-2027)が策定された(<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001092868.pdf>)。日本のアクションプランの特徴として様々な数値目標が成果指標として掲げられてきた。カルバペネム耐性に関してはNAP2023-2027においても*E. coli*および*K. pneumoniae*のカルバペネム(イミペネムおよびメロペネム)耐性率を0.2%以下に維持することが指標として定められている。

新たな展開: わが国では、今までCRE感染症は非β-ラクタム系抗菌薬を主体とした治療が行われてきたが、2023年以降、CPEに高い抗菌活性を示す新規β-ラクタム薬(あるいは合剤)が国内承認され始めた(本号12ページ)。新薬はCPEに対して高い抗菌活性を示し、CRE感染症治療の新たな選択肢となりうる(本号13ページ)が、カルバペナーゼ遺伝子型を診断して適応を検討するなど、「抗微生物薬適正使用の手引き」に基づいた使用が求められることになる。

2014年にCRE感染症の届出基準を定めた当時は、メロペネムの感受性を測定していない医療機関がまだ多く、イミペネム基準が必要であったが、現在はメロペネムの感受性測定が普及したこともあり、基準の見直しが検討されている(本号14ページ)。

＜特集関連情報＞

医療機関における最新のカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (CPE) 検査方法

カルバペネム系抗菌薬に耐性を示す腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales: CRE) の増加は、世界的な公衆衛生上の課題である。CRE感染症は2014年から日本では5類感染症に指定されており、中でも多剤耐性を示すカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (carbapenemase-producing Enterobacterales: CPE) は抗菌薬治療や院内感染対策における大きな課題となっている。現在、国内で優勢なCPEの遺伝子型はIMP型であるが、欧米で主流のKPC型やNDM型も増加傾向にある¹⁾。これらはカルバペネム系抗菌薬を含む多くの薬剤に高度耐性を示す場合が多い。一方、最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) が低い「ステルス型」株 (例: IMP-6やOXA-48)

も存在するため、慎重な対応が求められる。メロペネムのMICが $\geq 0.25 \mu\text{g/mL}$ を示す菌株が検出された場合、各種確認検査でCPEの同定を行うことが望ましい²⁾。また、流行地域からの入院患者に対しては、糞便検体を用いたスクリーニング検査が推奨されている。選択培地を用いることで効率的な検出が可能であり (webのみ掲載図1参照; <https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2025/2/540r01f01.gif>)、スクリーニング検査でCPEが疑われた場合には、さらに詳細な検査を実施する必要がある。

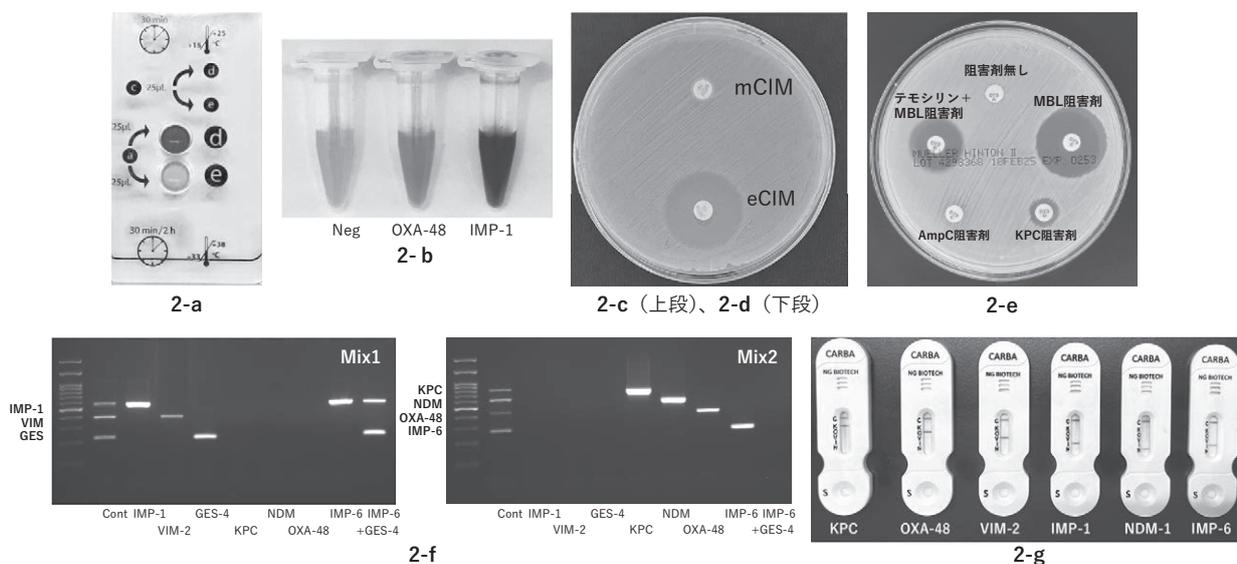
CPEの検出および同定方法

医療機関で実施可能なCPEの検出・同定法として、①発色基質を用いた方法、②フェノタイプ法、③イムノクロマト法、④質量分析法、⑤分子生物学的方法、などがある。これらの検査法について概要を表に示し、新たに追加した検査法には印(★)を記載した。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)³⁾では、

表. 医療現場で使用可能なカルバペネマーゼ検出方法

| 検査法 (原理) | 測定名または商品名 | 検出 (判定) 可能な耐性菌 (遺伝子型) | 測定時間 | 図2 |
|------------|----------------------------|----------------------------|------------|-----|
| 発色基質を用いた方法 | シカベータテスト | メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) | 2 ~ 15分 | |
| | RAPIDEC® CARBA NP検査キット | カルバペネマーゼ全般 | 10分 | 2-a |
| | CARBA PAcE ★ | カルバペネマーゼ全般 | 30 ~ 120分 | 2-b |
| フェノタイプ法 | mCIM法 | カルバペネマーゼ全般 | 18 ~ 24時間 | 2-c |
| | eCIM法 ★ | カルバペネマーゼ全般 | 18 ~ 24時間 | 2-d |
| | カルバペネマーゼ鑑別ディスクPlus | KPC、MBL、OXA-48など | 18 ~ 24時間 | 2-e |
| | BD Phoenix CPO Detect ★ | カルバペネマーゼ全般 | 6 ~ 11時間以内 | |
| イムノクロマト法 | NG-Test CARBA5 | KPC、NDM、VIM、IMP、OXA-48 | 15分 | 2-g |
| | クイックチェイサー®IMP/AAC 研究用 ★ | IMP | 15分 | |
| 質量分析法 | MBT STAR-Carba IVD キット ★ | カルバペネマーゼ全般 | 30 ~ 60分 | |
| 分子生物学的方法 | シカジーニアス カルバペネマーゼ遺伝子型検出キット2 | KPC、NDM、VIM、IMP、OXA-48、GES | 3時間 | 2-f |
| | BioFire® FilmArray® ★ | KPC、NDM、VIM、IMP、OXA-48 | 45分、1時間 | |
| | GeneXpert®システム ★ | KPC、NDM、VIM、IMP、OXA-48 | 48分 | |

★新たに追加した検査法



2-a: RAPIDEC® CARBA NP検査キット (IMP-1), 2-b: CARBA PAcE, 2-c: mCIM (NDM), 2-d: eCIM (NDM), 2-e: カルバペネマーゼ鑑別ディスクPlus (NDM) 2-f: シカジーニアスカルバペネマーゼ遺伝子型検出キット2, 2-g: NG-Test CARBA5

図2. カルバペネマーゼ検出方法

カルバペネマーゼの検出法としてCarba NP testおよびmodified carbapenem inactivation method (mCIM)が推奨されており、さらにメタロ- β -ラクタマーゼの確認法としてEDTA-modified carbapenem inactivation method (eCIM)が記載されている。Carba NP testは、カルバペネマーゼによる抗菌薬の加水分解にともなうpH変化を指示薬であるフェノールレッドの色変化(黄変)によって検出する方法であり、専用の検査キットも市販されている(前ページ図2-a)。他にも発色基質も用いた検査キットが存在する(前ページ図2-b)。mCIM法は、メロペネムディスクと菌株を接触させ、CPEであればメロペネムが分解され抗菌活性が失われることを利用した方法である(前ページ図2-c)。このディスクを*Escherichia coli* ATCC 25922に作用させ、阻止円径によって判定する。特別な試薬を必要としないため、日本国内の検査室の約8割で日常検査として導入されている。eCIM法は、EDTAを用いてメタロ- β -ラクタマーゼの阻害効果を判定する方法(前ページ図2-d)であり、eCIMの結果とmCIM法と組み合わせて使用することで精度が向上する。さらに、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)²⁾のCPE同定フローにも記載されている β -ラクタマーゼ阻害剤を使用した簡便な検出法として、5種類の薬剤ディスクを用いて阻止円径の差から酵素型を判定するCPE鑑別ディスクも実用化されている(前ページ図2-e)。

分子生物学的手法とその重要性

表現型検査では検出が困難な耐性機序も存在するため、イムノクロマト法や分子生物学的手法(PCR法など)による薬剤耐性遺伝子の確認が必要な場合がある。腸内細菌目細菌においては、各種カルバペネマーゼ(例:IMP型, VIM型, KPC型, NDM型, OXA型, GES型)を対象としたmultiplex PCRにより検出が可能である。日本ではこれら遺伝子検査の試薬が市販されており、迅速かつ効率的な検出が可能である(前ページ図2-f)。また、イムノクロマト法では菌液を調製するだけで簡便に酵素型を判別することが可能であり、実用性も高い(前ページ図2-g)。さらに、血液培養陽性検体や呼吸器検体からの網羅的な迅速遺伝子検査を可能とする試薬・機器も開発され、カルバペネマーゼ産生遺伝子の直接検出・同定が可能となっている。

医療機関における今後の展望

腸内細菌目細菌の薬剤耐性機序は多様であり、カルバペネム耐性はカルバペネマーゼ産生に限らず、ESBL産生やAmpC産生、外膜タンパク変化が複合的に関与する場合がある。複数の検査手法を組み合わせることで耐性菌を正確に検出し、検査データを慎重に解釈することが重要である。そのため、各施設において標準化したフローチャートを基にしてさらに独自のフローチャートを策定し、培地や検査法の特性を把握したうえで、薬剤感

受性試験の結果を総合的に活用することが求められる。

参考文献

- 1) IASR 45: 129-130, 2024
- 2) EUCAST, EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, Version 2.0, 2023
- 3) CLSI, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, CLSI M100 34th ed, 2024
京都橋大学健康科学部
臨床検査学科 中村竜也

<特集関連情報>

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, 2017~2023年

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌(CRE)病原体サーベイランスは、結核感染症課長通知(健感発0328第4号, 2017年3月28日)に基づき、届出患者分離株を対象として実施されている。地方衛生研究所等で実施されたカルバペネマーゼ遺伝子の検出結果等は、感染症サーベイランスシステムの病原体検出情報サブシステムに登録され、集計値は検体採取年ごとに病原微生物検出情報月報(IASR)で報告されている¹⁻⁶⁾。本稿では、2017~2022年のIASR報告集計値および2023年の暫定集計値(2024年12月5日時点の登録情報)を用いて、7年間のデータの動向を示す。

CRE病原体サーベイランス報告株数をCRE感染症の発生動向調査届出数で除した報告率は、開始当初の2017年は52%であったが、翌2018年には74%に達し、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行の影響により低下した期間を含めても70%台を維持している。なお、年による報告自治体の大幅な変動はなく、サーベイランス開始以降継続して報告のない、もしくは、報告率の低い自治体が存在している。

次ページ図1にCRE病原体サーベイランスにおけるカルバペネマーゼ遺伝子検出株数を示す。全報告株数におけるその割合(次ページ図1, 折れ線)は年々減少し、2023年暫定値はこれまでで最も低い13.3%となった。国内型カルバペネマーゼ遺伝子であるIMP型の検出株数は、263株であった2019年以降減少し続け、2023年には最多時の約6割に相当する159株であった。一方で、カルバペネマーゼ遺伝子検出株の総数は、NDM型等の検出株数増加の影響により、2021年以降横ばいである。

次ページ図2に、海外型カルバペネマーゼ遺伝子と呼ばれるNDM型, KPC型, OXA-48型の検出株数を、分離患者の海外渡航歴の有無別に示す。NDM型は病原体サーベイランス開始以降減少傾向が続いていたが、2022年より増加に転じた。NDM型検出株は分離患者

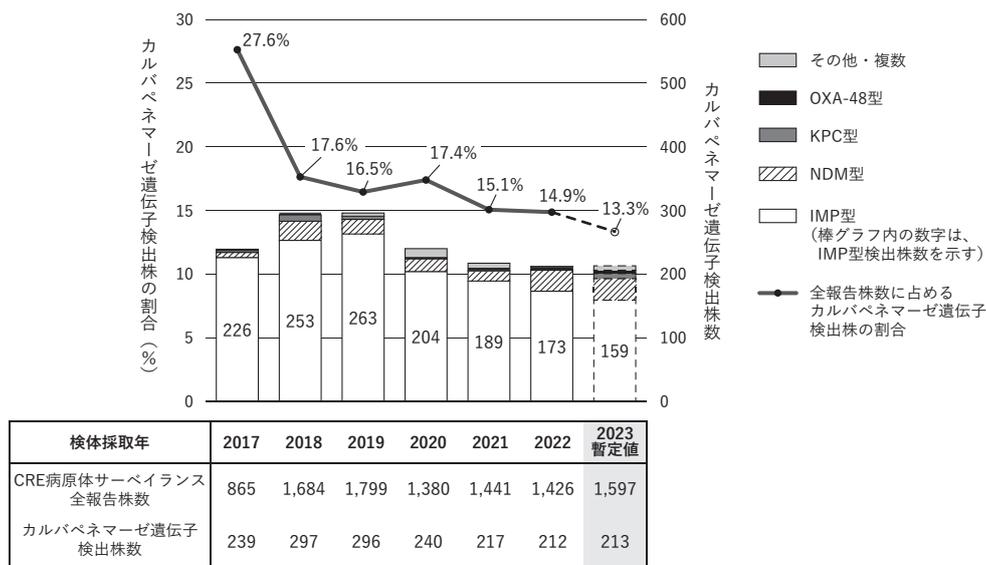
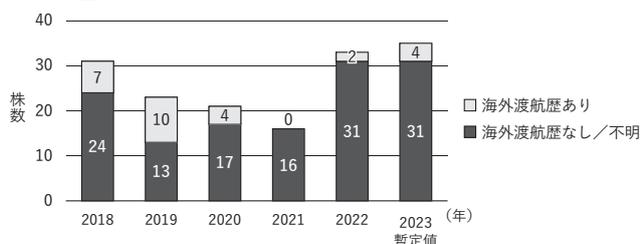
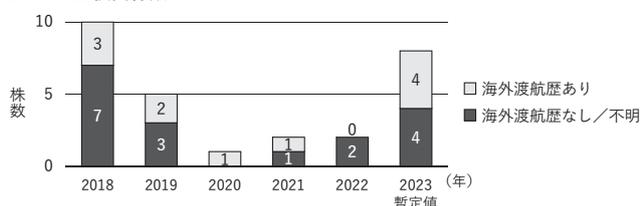


図1. CRE病原体サーベイランスにおけるカルバペネマーゼ遺伝子検出株数と全報告株数におけるその割合, 2017~2023年

A. NDM型検出株数



B. KPC型検出株数



C. OXA-48型検出株数

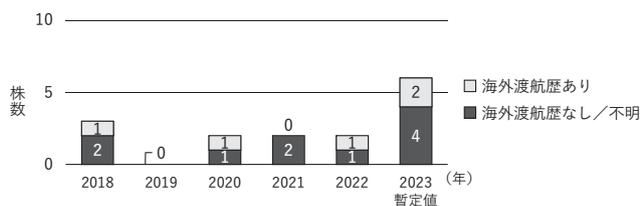


図2. CRE病原体サーベイランスにおける海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出株数, 2018~2023年

に明確な海外渡航歴のない国内例の増加が顕著であり、国内伝播の拡大が推察された。一方、KPC型およびOXA-48型検出株数は、NDM型に比べ少なく、かつ、分離患者の約半数に海外渡航歴が確認されている。いずれも2023年に増加していることから、海外との往來の回復にともなう国内持ち込み頻度の増加、および持ち込み例に関連した国内伝播があったと推察された。また、海外渡航歴なし/不明患者由来株の報告地域は、2018年に12都道府県であったが⁷⁾、2023年には17都道府県となり、国内の複数の地域に定着、拡散しつつあ

ると考えられた。

7年間のCRE病原体サーベイランスデータより、IMP型検出株が減少傾向にある一方で、NDM型、KPC型、OXA-48型の検出株数は増加傾向である、といったわが国におけるCREのカルバペネマーゼ遺伝子型の変化を明らかにすることができた。NDM型、KPC型、OXA-48型は、海外で多く報告され、わが国での報告が少ない遺伝子型であるため「海外型」と呼ばれているにすぎず、今後は分離患者の海外渡航歴の有無にかかわらず、様々なカルバペネマーゼ遺伝子保有株が検出されることを念頭に置く必要があると考えられる。また、近年、CRE感染症の治療薬としてイミペネム/レレバクタム、セフィデロコル、セフトアジジム/アビバクタムが相次いで発売された。これらの新規抗菌薬は、産生するカルバペネマーゼの種類に応じて有効性が異なる⁸⁾。セフィデロコルに耐性を示すNDM-5メタロ-β-ラクタマーゼ産生大腸菌の国内分離例も報告されており⁹⁾、カルバペネマーゼ遺伝子保有状況やその推移を正確に把握するための全国的かつ継続的なCRE病原体サーベイランスの実施と情報還元が重要であると考えられた。

参考文献

- 1) IASR 39: 162-163, 2018
- 2) IASR 40: 158-159, 2019
- 3) IASR 42: 123-124, 2021
- 4) IASR 43: 215-216, 2022
- 5) IASR 44: 130-131, 2023
- 6) IASR 45: 129-130, 2024
- 7) IASR 40: 158-159, 2019
- 8) 厚生労働省, 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版別冊, 2023
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001169114.pdf>

9) 中山孝子ら, IASR 45: 103-104, 2024
 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター
 松井真理 鈴木里和 稲嶺由羽
 菅井基行

<特集関連情報>

下水サーベイランスにより検出されたカルバペネマーゼ遺伝子保有大腸菌 — 岐阜県

岐阜県内の海外型カルバペネマーゼ遺伝子保有大腸菌 (carbapenemase gene-positive *Escherichia coli*: CP-EC) の浸潤状況の把握のため, 下水処理場流入水から継続的に分離を行い, 岐阜県内の医療機関から届出されたカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 感染症菌株と比較を行った。

2017~2022年度に届出されたCRE感染症患者分離株 (以下, 症例株) のうち, CP-ECは4症例4株あり, いずれも異なる医療機関からの届出で, 疫学的関連は認められなかった。下水処理場流入水は, 2017~2018年度, 2021~2022年度に県内1施設より月1回採取した。スクリーニング培地としてクロモアガー-KPC, クロモアガー-mSuper CARBA (関東化学) を用い, mCIMまたはCarba NP testによるカルバペネマーゼ産生試験とPCR法によるβ-ラクタマーゼ遺伝子の検出をした。CP-ECは48検体のうち10検体より32株分離した。同一検体由来株のうち, PCR法で検出されたβ-ラクタマーゼ遺伝子保有パターンが同一の株を重複株として除き15株 (以下, 下水株) を得た。症例株と下水株の計19株について, 微量液体希釈法 (ドライブプレート, 栄研化学) により薬剤感受性を測定した。全ゲノム解読 (WGS) はIllumina社のショートリードシーケンサーを用い, 薬剤耐性遺伝子の検出, multilocus sequence typing (MLST) 等の解析を行った。

19株のうち1株を除く18株はNDM型CP-ECであった (図, 次ページ表)。このうち, *bla*_{NDM-5}が検出されたCP-ECは症例株のうちの3株, 下水株のうちの11株であり, 2018年11月以降断続的に分離されていた。MLSTによるsequence type (ST) は, ST38, ST405, ST410等, 10種類の多様なSTに分類され, そのうちST167が症例株と下水株で共通して検出された。一方, *bla*_{NDM-7}保有株は, 海外渡航歴のある症例から2022年9月に1株, 下水からも同年10月以降に3株検出され, 4株すべてがST2083であった。

ST167は*bla*_{NDM-5}保有株として世界中で検出されているパンデミッククローンの1つであり¹⁾, 日本では2015年に海外渡航歴のある患者から検出されている²⁾。そのほか, NDM型やOXA-48型の拡散に関与しているとされているST38やST410など^{3,4)}, すでに複数のクローンが県内に存在していると考えられた。症例株と比較して下水株の方がより多くのβ-ラクタマーゼ遺伝子を保有し, 薬剤感受性試験での多剤耐性傾向も強かった。ST2083は東南アジアからの検出報告が多いSTで, *bla*_{NDM-5}保有株が2015年に中国で初めて検出されており⁵⁾, 海外からの流入が推察された。

また, 下水由来で検出された*bla*_{OXA-181}のみを保有する株のカルバペネム系抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) は低く, 臨床分離株が存在していてもCRE感染症の届出として把握されていない可能性があると考えられた。

下水は, ポリオや新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行を把握する目的ですでにサーベイランスに活用されているが^{6,7)}, 市中に存在する薬剤耐性菌の動向を監視する材料としても有用であり, 継続的に調査していく必要がある。

参考文献

- 1) ECDC, Surveillance Report May 2023

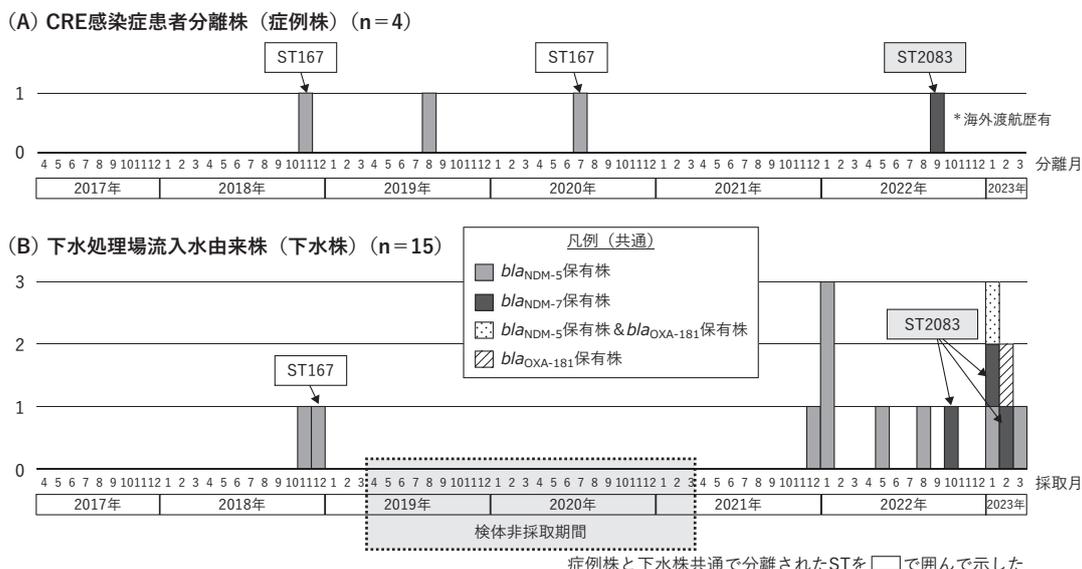


図. 岐阜県内で分離された海外型カルバペネマーゼ遺伝子保有大腸菌の分離状況, 2017~2022年度

表. 岐阜県内で分離されたカルバペネマーゼ遺伝子保有大腸菌の各抗菌薬の最小発育阻止濃度とWGS解析結果, 2017~2022年度

| 分離年月 | 最小発育阻止濃度 (μg/mL) *1 | | | | | | | | | | | | WGS解析結果 | | |
|--------------------------|---------------------|-------|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|-------|---------|---|--|
| | IPM | MPM | CMZ | CTX | CAZ | CFPM | AZT | CPFX | GM | AMK | MINO | ST | MLST*2 | 検出β-ラクタマーゼ遺伝子*3 | |
| CRE感染症 患者分離株 (症例株) | 2018年11月 | 4 | 4 | >64 | >16 | >16 | >16 | ≤0.5 | >4 | ≤0.5 | ≤2 | 4 | >76/4 | ST167 | <i>bla</i> _{NDM-5} |
| | 2019年8月 | 8 | >8 | 64 | >16 | >16 | >16 | ≤0.5 | >4 | ≤0.5 | ≤2 | ≤0.5 | ≤19/1 | ST1193 | <i>bla</i> _{NDM-5} |
| | 2020年7月 | >8 | >8 | >64 | >16 | >16 | >16 | 1 | >4 | ≤0.5 | ≤2 | 4 | ≤19/1 | ST167 | <i>bla</i> _{NDM-5} |
| | 2022年9月 | >8 | >8 | >64 | >16 | >16 | >16 | >16 | >4 | ≤0.5 | 4 | 16 | ≤19/1 | ST2083 | <i>bla</i> _{NDM-7} , <i>bla</i> _{CTX-M-3} , <i>bla</i> _{TEM-1B} |
| 下水処理場 流入水由来株 (下水株) | 2018年11月 | 16 | >16 | >32 | >32 | >32 | >16 | >16 | >2 | >8 | ≤4 | >8 | >38/2 | ST405 | <i>bla</i> _{NDM-5} , <i>bla</i> _{CTX-M-15} |
| | 2018年12月 | >16 | >16 | >32 | >32 | >32 | >16 | >16 | >2 | ≤1 | ≤4 | 2 | >38/2 | ST167 | <i>bla</i> _{NDM-5} , <i>bla</i> _{TEM-1B} , <i>bla</i> _{CMY-42} |
| | 2021年12月 | 4 | 4 | 32 | >16 | >16 | >16 | ≤0.5 | >4 | >16 | ≤2 | 16 | >76/4 | ST410 | <i>bla</i> _{NDM-5} , <i>bla</i> _{TEM-1B} |
| | | >16 | 8 | >32 | >32 | >32 | >16 | >16 | 1 | >8 | ≤4 | 8 | ≤19/1 | ST206 | <i>bla</i> _{NDM-5} , <i>bla</i> _{TEM-1B} |
| | 2022年1月 | >16 | 16 | 32 | >32 | >32 | >16 | ≤0.5 | >2 | >8 | ≤4 | 8 | >38/2 | ST48 | <i>bla</i> _{NDM-5} , <i>bla</i> _{TEM-1B} |
| | | 8 | 8 | 8 | >32 | >32 | 8 | ≤0.5 | 2 | 8 | ≤4 | ≤1 | >38/2 | ST747 | <i>bla</i> _{NDM-5} , <i>bla</i> _{OXA-1} , <i>bla</i> _{OXA-10} |
| | 2022年5月 | >16 | >16 | >32 | >32 | >32 | >16 | >16 | >2 | ≤1 | 8 | 2 | >38/2 | ST38 | <i>bla</i> _{NDM-5} , <i>bla</i> _{OXA-1} , <i>bla</i> _{CTX-M-15} |
| | 2022年8月 | 8 | 16 | >32 | >32 | >32 | >16 | >16 | >2 | >8 | ≤4 | 8 | >38/2 | ST156 | <i>bla</i> _{NDM-5} , <i>bla</i> _{CTX-M-55} |
| | 2022年10月 | >8 | >8 | >64 | >16 | >16 | >16 | >16 | >4 | 1 | 4 | 16 | ≤19/1 | ST2083 | <i>bla</i> _{NDM-7} , <i>bla</i> _{CTX-M-3} , <i>bla</i> _{TEM-1B} |
| | | >8 | >8 | >64 | >16 | >16 | >16 | 8 | >4 | >16 | ≤2 | 16 | >76/4 | ST38 | <i>bla</i> _{NDM-5} , <i>bla</i> _{OXA-181} , <i>bla</i> _{CTX-M-14} , <i>bla</i> _{TEM-1B} |
| | 2023年1月 | >8 | >8 | >64 | >16 | >16 | >16 | >16 | >4 | ≤0.5 | 4 | 16 | ≤19/1 | ST2083 | <i>bla</i> _{NDM-7} , <i>bla</i> _{CTX-M-3} , <i>bla</i> _{TEM-1B} |
| | | >8 | >8 | >64 | >16 | >16 | >16 | 16 | >4 | >16 | ≤2 | 16 | >76/4 | ST38 | <i>bla</i> _{NDM-5} , <i>bla</i> _{CTX-M-14} , <i>bla</i> _{TEM-1B} |
| 2023年2月 | 1 | ≤0.25 | 32 | 16 | >16 | 2 | >16 | >4 | ≤0.5 | 8 | >16 | >76/4 | ST10 | <i>bla</i> _{OXA-181} , <i>bla</i> _{OXA-1} , <i>bla</i> _{DHA-1} , <i>bla</i> _{CTX-M-24} | |
| | 16 | >16 | >32 | >32 | >32 | >16 | 4 | >2 | ≤1 | ≤4 | >8 | ≤19/1 | ST2083 | <i>bla</i> _{NDM-7} , <i>bla</i> _{TEM-1B} | |
| 2023年3月 | 8 | >8 | 64 | >16 | >16 | >16 | ≤0.5 | 1 | 1 | ≤2 | 4 | >76/4 | ST746 | <i>bla</i> _{NDM-5} , <i>bla</i> _{TEM-1A} | |

*1 薬剤略称 IPM：イミペネム, MPM：メロペネム, CMZ：セフメタゾール, CTX：セフトキシム, CAZ：セフトジウム, CFPM：セフエピム, AZT：アズトレオナム, CPFX：シプロフロキサシン, GM：ゲンタマイシン, AMK：アミカシン, MINO：ミノサイクリン, ST：スルファメトキサゾール/トリメトプリム

*2 下線はCRE感染症由来株と下水由来株で共通のST

*3 カバレッジおよび相同性が100%の遺伝子を記載、太字はカルバペネマーゼ遺伝子

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Increase-E-coli-isolates-blaNDM-5-EU-EEA-may2023.pdf>

- 鈴木里和ら, IASR 37: 82-84, 2016
- Chowdhury PR, *et al.*, mSystems 8: e01236-22, 2023
- Manges AR, *et al.*, Clin Microbiol Rev 32: e00135-18, 2019
- Bi R, *et al.*, Front Microbiol 9: Article 2704, 2018
- 芦塚由紀ら, IASR 40: 88-90, 2019
- 坂 恭平ら, IASR 45: 100-101, 2024

岐阜県保健環境研究所
野田万希子 古田綾子 山口智博
足立知香 今尾幸穂
国立感染症研究所薬剤耐性研究センター
松井真理 稲嶺由羽 鈴木里和
菅井基行

＜特集関連情報＞

海外におけるカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (CPE) の動向変化

腸内細菌目細菌においてカルバペネム耐性を担う主要因であるカルバペネマーゼは、そのタイプごとに地域分布が異なることが知られている。国内ではIMP型が優勢である一方で、海外ではKPC型、OXA-48-like、あるいはNDM型といったタイプのカルバペネマーゼをコードする遺伝子が優勢である¹⁾。本稿では、海外におけるカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (CPE) の近年の動向変化について述べる。

KPC型は北米を中心に南米やヨーロッパ、中国で蔓延、OXA-48-likeは南欧や北アフリカ、そしてNDM型は南アジアや中東で多く検出される。これは10年程前までのカルバペネマーゼの分布状況であったが、近年、世界的にNDM型やOXA-48-likeカルバペネマーゼの拡大が報告されている^{2,3)}。米国の医療施設を対象とした2019～2021年の調査報告によると、KPC産生CPEは2019年の73.8%から2021年の57.1%に検出頻度が下がっている一方で、NDM型およびOXA-48-likeの検出頻度は年々上昇していた⁴⁾。NDM型が優勢に存在するタイにおける一医療施設での*Klebsiella pneumoniae*を対象にした継続調査においては、OXA-48-likeカルバペネマーゼであるOXA-181およびOXA-232産生菌が2014年に出現し、以後2016年にかけて年々検出頻度が増加していることが見出された⁵⁾。この現象は異なる系統と異なるタイプのOXA-48-like遺伝子搭載プラスミドの組み合わせによって生じており、単系統の伝播による結果ではないと考えられた。また同調査では、OXA-48-likeの拡大にともない、NDM/OXA-48-like共産生株の分離数も増加していた。

ヨーロッパからはNDM産生大腸菌の増加が報告されている。欧州疾病予防管理センター (ECDC) の報告によると、欧州36カ国を対象とした調査では、2019年の時点で大腸菌から検出されるカルバペネマーゼとしてはNDM-5が最も多くなり、それらNDM-5産生大腸菌の多くはST167やST405、ST410といった「ハイリスククローン」と呼ばれ世界各地で分離される多剤耐性系統に分類された⁶⁾。この調査では、検体採取前の6カ月間の海外渡航あるいは入院歴が参照可能な被験者のうち84.2%について、主にアフリカ、アジア等の欧州圏外への渡航歴があり、NDM-5産生大腸菌はそれら渡航先で獲得されたものと考えられた。NDM産生CPEについては市中の環境水からも分離されることがインド・ニューデリーでの調査結果として2011年に報告されていたが⁷⁾、それ以降、河川水等の環境や家畜、食品からの検出が世界各地から報告されている。我々のミャンマー・ヤンゴンでの調査では、臨床で分離される系統のNDM-5産生大腸菌が、環境水や路上マー

ケットで扱われている食品、さらに当地の在留邦人の直腸スワブ検体からも分離された⁸⁾。NDM産生大腸菌を保菌していた邦人は全員当地での入院歴はないことから、市中でそれらを獲得したと考えられた。健康な被験者によるNDM産生大腸菌の保菌については中国等からいくつかの報告がなされている⁹⁾。Nordmannらは2011年の総説で、主にNDM/OXA-48-likeカルバペネマーゼを産生する大腸菌による市中感染とKPC産生*K. pneumoniae*による院内感染の2つのエピソードの端緒にある¹⁰⁾、と述べているが、以上は前者が顕在化している状況といえよう。

上記のカルバペネマーゼについてはこれまで日本国内における検出は稀であったが、2019～2020年に実施した国立感染症研究所・薬剤耐性研究センターが全国の医療施設の協力のもとに行ったサーベイランス (JARBS-GNR) では、大腸菌が保有するカルバペネマーゼのタイプとしてはNDM型がIMP型とほぼ同等に優勢であり¹¹⁾、NDM産生大腸菌はすでに国内で蔓延しつつある。海外では市中でNDM産生大腸菌を保菌し得ることや、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミック後の訪日外客数の劇的な回復を鑑みた場合、今後さらなる拡大が予想される。「外来型」あるいは「輸入型」とされていたカルバペネマーゼが国内の臨床に現れることは当然のこととして備えることが必要とされる。

参考文献

- 1) 鹿山鎮男ら, IASR 40: 25-26, 2019
- 2) Estabrook M, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 67: e0140622, 2023
- 3) Castanheira M, *et al.*, J Antimicrob Chemother 76: 3125-3134, 2021
- 4) Sader HS, *et al.*, Open Forum Infect Dis 10: ofad046, 2023
- 5) Sakamoto N, *et al.*, J Med Microbiol 72: 001711, 2023
- 6) Linkevicius M, *et al.*, Euro Surveill 28: 2300209, 2023
- 7) Walsh TR, *et al.*, Lancet Infect Dis 11: 355-362, 2011
- 8) Sugawara Y, *et al.*, J Antimicrob Chemother 76: 1448-1454, 2021
- 9) Li Y, *et al.*, Genome Med 16: 57, 2024
- 10) Nordmann P, *et al.*, Emerg Infect Dis 17: 1791-1798, 2011
- 11) Kayama S, *et al.*, Nat Commun 14: 8046, 2023

国立感染症研究所

薬剤耐性研究センター

菅原 庸 坂本典子 菅井基行

<特集関連情報>

KPC-2産生 *Enterobacter kobei* によるICU内感染伝播事例における菌株解析 — 神戸市

はじめに

2022年にICUでは国内初となる、KPC型カルバペネマーゼ産生 *Enterobacter kobei* のアウトブレイク事例が発生したので、その経過と検査対応について報告する。

探知と経過

神戸市内医療機関のICUにおいて、肺炎治療中の患者Aがカテーテル関連血流感染を発症し、血液からKPC産生 *Enterobacter* 属菌が検出された。環境調査を

施したところ、患者Aの病室のシンクやICUの複数の病室等のシンクからも同菌が検出された。また、院内サーベイランスによって、患者BでKPC産生 *Enterobacter* 属菌の保菌が確認され、約1カ月後に同患者がKPC産生の大腸菌による尿路感染症由来の敗血症を発症し、カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales: CRE) 感染症の届出となった。

菌株解析

病院から提出された2名の患者由来4株と環境由来(シンクの排水口)9株の *Enterobacter* 属菌について、プラスミドの伝播および菌株の同一性を調べるために、MiseqおよびNanoporeシーケンサーを用いてゲノム解析を実施した。得られたリードデータからプラスミド

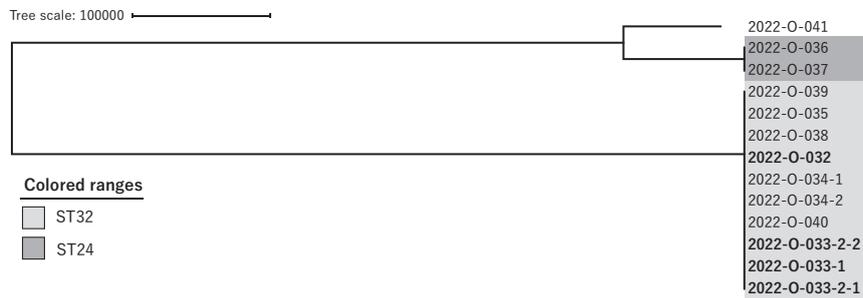


図1. 2名のCRE患者由来4株 (太字) と環境由来9株のSNV系統樹

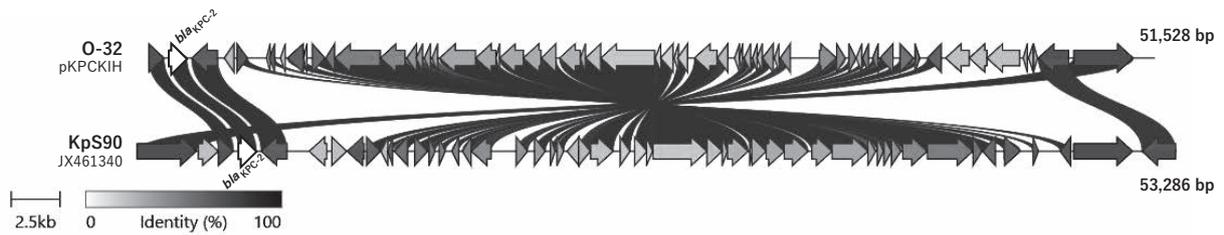
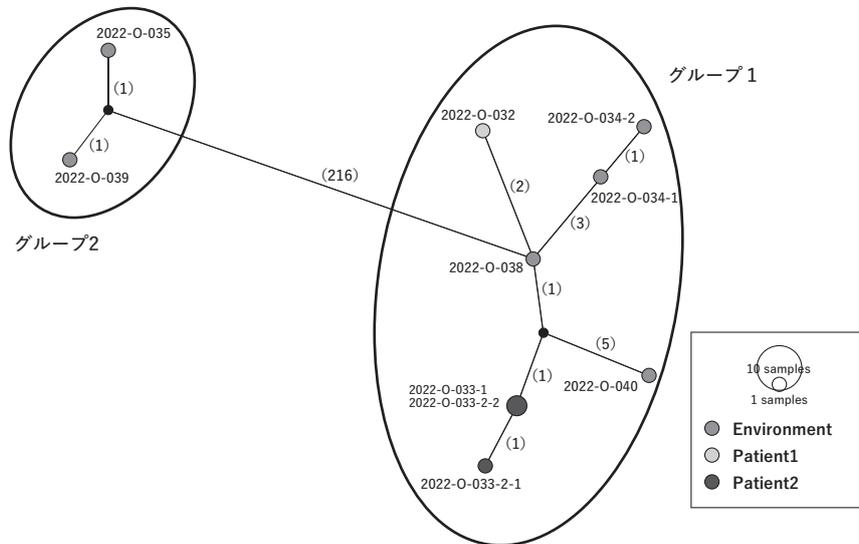


図2. 今回検出された *bla*_{KPC-2} 保有プラスミドと、既報のプラスミドKpS90 (*K. pneumoniae* 由来: JX461340) との比較



円と円の中の () 内の数字は変異の数を、円の大きさは配列が一致したサンプル数を表す

図3. *Enterobacter kobei* ST32 (10株) のハプロタイプネットワーク図

DNA完全長配列を決定し、さらに菌株の同一性を確認するために multilocus sequence typing (MLST) 解析と *Enterobacter kobei* の標準株 DSM13645 (Accession No. CP017181.1) をリファレンス株として single nucleotide variants (SNVs) 解析を実施した。

結果・考察

2名の患者由来4株および患者の病室を含む5カ所の手洗い用シンクの排水口由来6株は *E. kobei* ST32と同定され、*bla*_{KPC-2}を内包する同一のプラスミドを保有していた。また、別の3カ所の手洗い用シンクの排水口からは、遺伝子型が異なる *E. kobei* ST24 (2株) と ST27 (1株) が検出され、これら菌株からも上記と同一のプラスミドの保持が確認された (前ページ図1)。今回、検出された *bla*_{KPC-2} 保有プラスミドは、51,528bp (60個のORFを含む) であり、replicon typeはIncX3であった (前ページ図2)。Blast検索の結果、このプラスミドの90%以上の領域が *Klebsiella pneumoniae* 由来のプラスミド pKpS90 (Accession No. JX 461340.1) と高い同一性を示した。

さらに、*E. kobei* ST32における菌株同一性について詳細に解析した結果、2つのグループに分かれ、グループ間のSNV数は約200個であった。グループ1には2名の患者由来株と環境由来株4株が含まれ、それぞれ株間のSNV数が10個以内となったことから、同一クローンと考えられた (前ページ図3)。また、当初保菌者として確認された患者Bはその後、同一の *bla*_{KPC-2} 保有プラスミドを保持する大腸菌により尿路感染症由来の敗血症を発症しており、体内で *E. kobei* から大腸菌にプラスミドが水平伝播した可能性が考えられた。

以上のことから、KPC-2産生 *E. kobei* によるICU内の環境汚染および患者への水平伝播が確認された。*bla*_{KPC-2} 保有プラスミドは細菌種や遺伝子型にかかわらず検出されていることから、このプラスミドがICU環境内で伝播している可能性が高いと考えられた。このように院内感染事例に対し詳細な菌株解析を実施することで、汚染源となる環境や伝播経路を詳細に検討することが可能となり、適切な感染対策につながると考えられる。こうした感染対策上の科学的データを提示する行政機関として地方衛生研究所が担う役割は大きく、今後も医療機関、保健所、地方衛生研究所が連携しながら、地域の薬剤耐性菌対策を進めていく必要がある。

神戸市健康科学研究所

感染症部

中西典子 小松頌子 向井健悟

野本竜平

神戸市立医療センター中央市民病院

感染管理室

奈須聖子 山本達也 小倉明子

土井朝子

神戸市保健所

<特集関連情報>

JANIS データから見た CRE の疫学 (2014~2023年)

厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) の検査部門では、参加医療機関で実施されたすべての細菌検査データを継続的に収集・集計し、日本国内の主要な薬剤耐性菌の分離状況を明らかにしている。カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) については、2014年に試験的な集計が開始され、2015年から正式なJANISの集計対象となっている。感染症法に基づく感染症発生动向調査とは異なり、保菌と発症を区別せず、医療機関で分離されて基準を満たす菌の検査データすべてを集計対象としている点が特徴である。薬剤耐性の判定基準は感染症法に基づく届出基準と同じものを採用し、また集計に際しては30日以内に同一患者から同菌種が検出された場合は削除するなどの重複処理を行っている。

2014~2023年までのJANIS参加医療機関の中でCREの分離された患者数の推移を、次ページ図1に棒グラフで示した。2018年以降の推移に関して、2019年に9,721人だった患者数は、2020年に一旦8,644人に減少した。これは、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染拡大により、日本の多くの医療機関で細菌検査の実施数が減った影響を受けた結果だと考えられる。その後、CRE分離患者数は、2021~2023年にかけて増加している。ただし、JANIS参加医療機関は年々増加しており (<https://janis.mhlw.go.jp/hospitallist/index.html>)、その影響を調整するために、CRE分離患者数を検体提出患者の総数で割った「分離率」を算出したところ、次ページ図1の折れ線で示すように2018年以降は0.31~0.33%と横ばいであった。一方、2014~2017年まで、分離率は減少していた。ただし、2015年に関しては、前年に比べてCRE分離患者数は増加しており、それでも分離率が減少したのは、分離率の分母である検体提出患者の総数の増加度が、分子であるCRE分離患者数の増加度よりも大きかったことを示している。これは、JANIS検査部門への参加が医療機関の感染防止対策加算1の要件になり、JANIS検査部門の参加医療機関数が2015年に前年の1.6倍に急増した影響を受けていると考えられる。2016年と2017年は、CRE分離患者数と分離率がどちらも減少しており、JANIS参加医療機関の中で確かにCREが減少したといえる。なお、CREの分離された医療機関の割合については、2017~2022年までは50%台を推移していたが、2023年は45.2%と、CREの集計開始以来、初めて半数以下となった。

なお、CRE分離率は例えば2022年、2023年とも0.32%であるが、腸内細菌目細菌の分離された患者の総数を分母とした場合、分離率は1.16% (2022年)、1.09% (2023年) となる。このように、分母によって分離率の値と解釈は変化する。

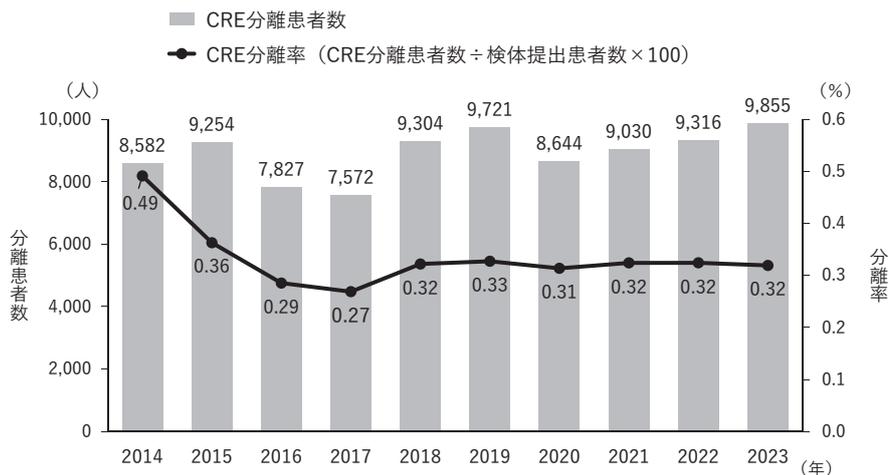


図1. CRE分離患者数と分離率の年次推移, 2014~2023年

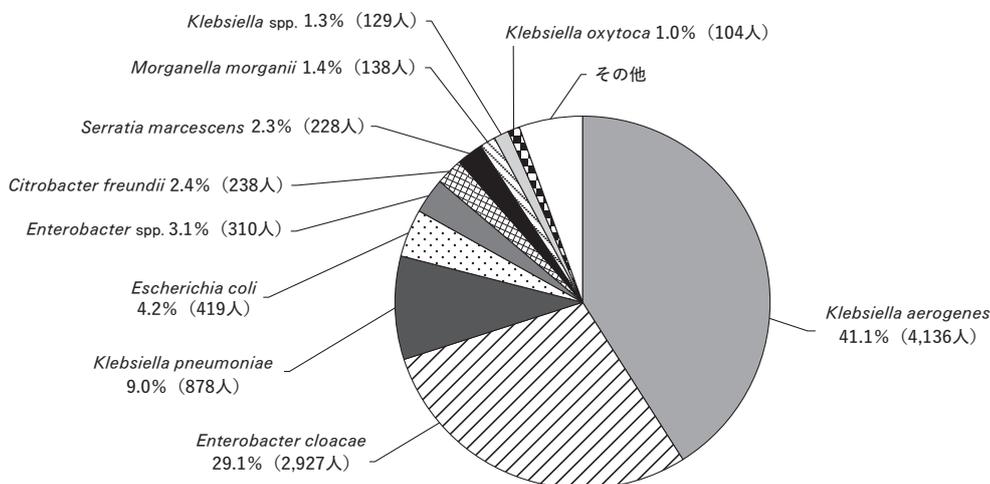


図2. CRE分離患者数の菌種別内訳, 2023年

13 東京都 2023年

検体提出患者数:327384

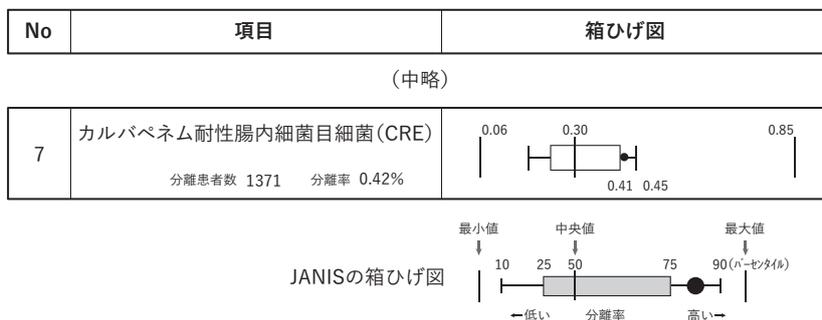


図3. CREの分離率の全国での分布と、その中の各都道府県の位置 (●) 2023年の東京都の例

2023年にCREの分離された患者について、菌種別の内訳を集計した結果を図2に示した(同一患者から複数のCRE菌種が分離している場合はそれぞれをカウントして集計した)。Klebsiella aerogenesが41.1%, Enterobacter cloacaeが29.1%で全体の7割を占め、続

いてKlebsiella pneumoniaeが9.0%, Escherichia coliが4.2%, Enterobacter spp.が3.1%であった。ただし前述の通り、JANIS検査部門のデータでは、カルバペネマーゼ遺伝子保有の有無についての情報は収集していない。JANISでは、集計対象医療機関すべてのデータを集

計して作成した公開情報に加え、都道府県別の公開情報 (https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa_prefectures.html) も作成している。これによって、都道府県ごとにCREの分離患者数および分離率(分母を検体提出患者の総数としたもの)を知ることができる。2016年からは、前ページ図3に示すように、分離率の全国での分布と、その中での各都道府県の位置を見てとれる箱ひげ図も作成し、上記の都道府県別の公開情報のページで公開している(なお、この箱ひげ図は、CREだけでなく、JANISで分離患者数を集計している11種類の「特定の耐性菌」すべてについて作成しており、前ページ図3にはそのうちCREだけを示した)。この箱ひげ図の中には、全国中央値、75パーセンタイル、90パーセンタイル、最小値、最大値が記載されており、前ページ図3に示す2023年の場合、全国中央値は0.30%、75パーセンタイルは0.41%、90パーセンタイルは0.45%、最小値は0.06%、最大値は0.85%である。90パーセンタイルを超える高い分離率を示す県は6つ存在するが、分離率の高い都道府県に地域的な偏りはない。都道府県別の分離率の分布に関しては、薬剤耐性(AMR)ワンヘルスプラットフォームのwebサイト (<https://amr-onehealth-platform.ncgm.go.jp/home>) で、日本地図としてグラフィカルに把握することも可能である。これは、世界保健機関(WHO)の方式で集計したJANISの公開データ (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-lab/2415-amrc/9201-janis-glass-excel-jp.html>) を取り込み、web上で描画したものである。

こうしたJANISの公開情報・データは、JANISが各参加医療機関にフィードバックしている還元情報とあわせて、CREの発生動向を監視するための最も基本的な情報として提供している。様々な場面で活用していただければ幸甚である。

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター

矢原耕史 川上小夜子 平林亜希
梶原俊毅 保阪由美子 安齋栄子
藤村詠美 大木留美 瀧 世志江
奥田マキ 菅井基行

<特集関連情報>

CRE感染症の治療

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌(carbapenem resistant Enterobacterales: CRE)感染症の標的治療で β -ラクタム系抗菌薬を選択する場合、カルバペネム耐性を惹起する β -ラクタマーゼの種類によって、治療選択肢が決定づけられる。

CREは、カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌(carbapenemase-producing Enterobacterales: CPE)と、ESBLやAmpCなどの広域 β -ラクタマーゼ産生に加えて外膜蛋白の透過性が低下することでカルバペネ

ムに耐性化するカルバペネマーゼ非産生CRE(non-carbapenemase-producing CRE: non-CP-CRE)に大別され、さらにCPEの産生するカルバペネマーゼはAmbler分類に基づいてclass A, B, Dに細分化される。class Aの代表的なカルバペネマーゼであるKPC型であればセフトラジウム/アピバクタム、イミペネム/シラスタチン/レレバクタム、セフィデロコルが、class Dの代表的な酵素であるOXA-48-likeであればセフトラジウム/アピバクタムとセフィデロコルが、class B(メタロ- β -ラクタマーゼ: MBL)であればセフトラジウム/アピバクタム+アズトレオナムの併用療法とセフィデロコルが β -ラクタム系の治療選択肢となる。

一方でレボフロキサシン、ST合剤、チゲサイクリン、アミカシンなどの非 β -ラクタム系抗菌薬を選択する場合、カルバペネム耐性機序を考慮する必要はない。ただし、特に非尿路感染や重症例の標的治療では、一般的に β -ラクタム系の静注抗菌薬が選択され、非 β -ラクタム系抗菌薬は経口薬への切り替えや外来治療の選択肢と捉えられることが多く、特に薬剤耐性グラム陰性桿菌感染症における非 β -ラクタム系抗菌薬の有効性のエビデンスは十分に揃っていないわけではない。

日本で感染症法に従って届け出られるCRE感染症のうち、CPEによるものは毎年15-18%程度を占めており、残りの82-85%程度はnon-CP-CREである¹⁾。CPEの80-90%はIMP型、次いでNDM型が多くなっており、日本で分離されるCPEの90%以上がMBL産生菌である¹⁾ため、これらに対してはセフトラジウム/アピバクタム+アズトレオナムの併用療法、あるいはセフィデロコルが治療選択肢となる²⁾。ところで、MBLの中で世界的に最も分離頻度の高いNDM型CPE³⁾と比較して、日本で分離されるIMP型CPEは、前述の非 β -ラクタム系抗菌薬への感受性率が比較的高い($\geq 50%$ 以上)²⁾。さらに、現在まで日本のCPE感染症はこれらの非 β -ラクタム系抗菌薬を主体とした治療が行われて、死亡率が $\sim 15%$ 程度と報告されており⁴⁾、この値は海外のCPE感染症で報告されている値と比して相対的に低い⁵⁾。したがって、これらの非 β -ラクタム系抗菌薬も、特に尿路感染や軽症例では選択肢となりうる。

日本のnon-CP-CREにおける新規 β -ラクタム系抗菌薬の感受性率はセフトラジウム/アピバクタムおよびセフィデロコルは95%以上、次いでイミペネム/シラスタチン/レレバクタムも70%程度であり⁶⁾、これらの抗菌薬が治療選択肢となるが、ここでもCPE同様に非 β -ラクタム系抗菌薬も治療選択肢となりうる⁷⁾。

参考文献

- 1) IASR 45: 129-130, 2024
- 2) Kayama S, *et al.*, Nat Commun 14: 8046, 2023
- 3) Lutgring JD, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 64: e00499-20, 2020
- 4) Hayakawa K, *et al.*, J Antimicrob Chemother 75:

697-708, 2020

5) Duin D, *et al.*, Lancet Infect Dis 20: 731-741, 2020

6) Kayama S, *et al.*, J Glob Antimicrob Resist 38: 12-20, 2024

7) Ikenoue C, *et al.*, BMC Infect Dis 24: 209, 2024
兵庫県立はりま姫路総合医療センター
感染症内科 西村 翔

<特集関連情報>

国内分離 CRE に対する新規抗菌薬の薬剤感受性

多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症は世界的な問題であり、治療の選択肢が極めて限られている。特に、世界保健機関 (WHO) の優先すべき病原体リスト¹⁾に含まれているカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales: CRE) は、既存の抗菌薬が効果を示さないことも多いため、新規抗菌薬の開発、市場への導入が求められている。近年、日本国内においてセフトロザン/タゾバクタム (CTLZ/TAZ: 製造販売承認2019年1月)、イミペネム/レレバクタム (IPM/REL: 製造販売承認2021年6月)、セフィデロコル (CFDC: 製造販売承認2023年11月)、セフトジジム/アビバクタム (CAZ/AVI: 製造販売承認2024年6月) などの新規抗菌薬の製造販売が相次いで承認された。CAZ/AVIは欧米諸国で優勢な KPC および OXA-48-like β -ラクタマーゼ産生株に対して有効だが²⁾、日本では IMP 型メタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) 産生株の割合が多いため³⁾、MBL を阻害しないアビバクタム⁴⁾の合剤である CAZ/AVI は MBL 産生株には効果を示さない²⁾。このように、薬剤ごとの感受性は各地域で優勢な β -ラクタマーゼの種類の影響を受けてばらつく可能性がある。そのため、新規抗菌薬の導入効果を事前に予測するには、単に海外からの報告を取り入れるだけでは不十分であり、日本国内の状況を反映した検討が必要である。本論では、これらの新規抗菌薬の薬剤感受性を、薬剤耐性菌サーベイランス Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance (JARBS) で収集されたカルバペネム産生菌およびカルバペネム非感受性グラム陰性菌を対象として評価した結果⁵⁾について紹介する。

本研究では、カルバペネム産生および非産生の CRE に対する新規抗菌薬 (CTLZ/TAZ, IPM/REL, CFDC, CAZ/AVI) の抗菌活性の評価を行うとともに、耐性菌の全ゲノム解析 (WGS) に基づいた解析を行った。2019~2020年にかけて JARBS にて日本国内175施設から収集された第3世代セファロスポリン耐性大腸菌および肺炎桿菌、カルバペネム低感受性を示す腸内細菌目細菌から選択されたカルバペネム産生 CRE 275株、カルバペネム非産生 CRE 165株を用いた。CFDC の薬剤感受性試験は、Clinical and Laboratory Standards

Institute (CLSI) の基準に従い、鉄を除去した陽イオン調整ミューラーヒントブロスをを用いて微量液体希釈法により測定し、最小発育阻止濃度 (MIC) を判定した。

その結果、CFDCはカルバペネム産生 CRE の 97.5% (268/275株)、カルバペネム非産生 CRE の 95.8% (158/165株) で感受性を示した。CAZ/AVIは、カルバペネム産生株として知られる KPC 型が属する class A β -ラクタマーゼ、または OXA-48 型が属する class D β -ラクタマーゼを産生する CRE 19 株のすべてに対して効果を示したものの、IMP 型、NDM 型などの MBL が属する class B β -ラクタマーゼ産生株に対する感受率は 11.9% (30/253株) であった。このように、class B β -ラクタマーゼ産生株に対して感受率が低い傾向は、IPM/REL の 23.7% (60/253株)、CTLZ/TAZ の 0.4% (1/253株) でも認められた。一方、IMP 型 MBL 産生 CRE の 99.1% (226/228株) が CFDC 感受性であった。

今回の検討では、腸内細菌目細菌 1.1% (5/440株) が CFDC 耐性を示し、うち 2 株は NDM 産生大腸菌、残り 3 株 (*Enterobacter hormaechei*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*) は MBL の産生が認められなかった。これらの CFDC 耐性腸内細菌目細菌に対して既存の β -ラクタム系抗菌薬はほとんど効果を示さなかったが、CAZ/AVI に 3 株、IPM/REL に 2 株、感受性を示した。現状でメカニズムが比較的明らかになっている大腸菌の CFDC 耐性は、主に NDM 型 MBL の産生、鉄取り込みに関与する CirA の欠損、penicillin-binding protein 3 (PBP3) への挿入変異など、複数のメカニズムによるものであり、これらの要素が複合的に存在することで CFDC の感受性が低下したと考えられた。

日本国内で優勢に拡散する IMP 型 MBL 産生菌に対する CFDC の感受率が高かったことにより、日本において CFDC が効果的な治療オプションとなる可能性が示された。CFDC 耐性を示した *E. hormaechei*, *K. aerogenes*, *K. pneumoniae* の CFDC に対する耐性メカニズムは不明だが、大腸菌 2 株ではいずれも NDM 型 MBL 産生、CirA 欠損、PBP3 への挿入変異の組み合わせで CFDC 耐性を示すことが確認された。この知見は、日本における CFDC の意義を裏付けるものであり、今後の感染症治療戦略において重要な役割を果たすと考えられる。

参考文献

- 1) WHO, WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance, 17 May 2024 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
- 2) Spiliopoulou I, *et al.*, J Antimicrob Chemother 75: 384-391, 2020
- 3) IASR 43: 215-216, 2022
- 4) Abboud MI, *et al.*, AAC 60: 5655-5662, 2016

5) Kayama S, *et al.*, J Glob Antimicrob Resist 38: 12-20, 2024

国立感染症研究所薬剤耐性研究センター
 鹿山鎮男 川上小夜子 近藤恒平
 北村徳一 于連升 林航 矢原耕史
 菅原庸 菅井基行

<特集関連情報>

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症届出に必要な検査所見(届出基準)の背景と経緯

カルバペネム耐性とカルバペネマーゼ産生細菌に対する抗菌薬の臨床的有効性は、ブレイクポイント (breakpoint: BP) といわれる閾値で、最小発育阻止濃度 (MIC) を感性 (susceptible: S), 中等度 (intermediate: I) そして耐性 (resistant: R) に分類して評価される。図にカルバペネムであるイミペネムとメロペネムの腸内細菌目細菌におけるBPを示す。BPは、薬物動態、臨床試験、薬剤耐性機序などに基づき設定され、新たな知見によって随時更新される。主要なものに、米国のClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) および欧州のEuropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) が設定するBPがある。2010年頃よりカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (carbapenemase-producing Enterobacterales: CPE) の知見が増え、カルバペネムのMICが低いCPEへの懸念から、CLSIは2010年半ばにBPの大幅な引き下げを行った。この頃から、カルバペネムのMICが高いカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (carbapenem-resistant Enterobacterales: CRE) が問題なのか、MICにかかわらずCPEが問題なのか議論されるようになった。

CRE感染症の臨床研究では、カルバペネマーゼ産生の有無よりもカルバペネムのMICが予後に影響すると報告もある¹⁾。しかし、多くのカルバペネマーゼはカルバペネムに加えセフェム系などのβ-ラクタム系抗菌薬を幅広く分解し、かつ、CPEは抗菌薬曝露等によりカルバペネムに高度耐性化しうること、他系統の抗菌薬に対する耐性遺伝子も保有することで多剤耐性傾向が強いといった薬剤耐性の特性がある。そして疫学的にはCREによる院内感染事例のほとんどがCPEによるものであり、感染対策の面からMICにかかわらずCPEを検出することは重要であるとされている。

EUCASTは2013年にBPとは別に、CPE検出を目的としたスクリーニングカットオフ値としてメロペネムのMIC 0.25 μg/mL以上を提唱した²⁾。一方、イミペネムは当初よりCPEのスクリーニングには適さないと記載されており、2017年の改訂版では削除された³⁾。

感染症発生動向調査におけるCRE感染症届出基準の制定

CRE感染症が感染症法における5類全数把握疾患となった際、CPEを考慮しCLSIの耐性のBPよりもさらに低いMIC 2 μg/mL以上がカルバペネム耐性の基準となり、届出のために必要な検査所見は、「メロペネムのMIC 2 μg/mL以上、もしくはイミペネムのMIC 2 μg/mL以上かつセフメタゾールのMIC 64 μg/mL以上であること」とされた。当時、メロペネムの感受性を測定していない医療機関が多かったことからイミペネムを基準から外すことは難しかった。そのため、少なくともイミペネムのMICのみ高くメロペネムやセフェム系抗菌薬のMICは低いことが知られていた *Proteus* 属は除外するため⁴⁾、セフェム系のうち基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) に分解されないセフメタゾールに耐性の条件を加えることになった。これは

| | | | 最小発育阻止濃度 (μg/mL) | | | | | | | |
|---------------------------------|-------------|------------------|------------------|------|-----|---|---|---|---|-----|
| | | | ≤0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | ≥16 |
| CLSI | 2010年5月以前 | イミペネム・メロペネム | S | S | S | S | S | S | I | R |
| | 2010年6月以降 | イミペネム・メロペネム | S | S | S | S | I | R | R | R |
| EUCAST | 2018年 | イミペネム・メロペネム | S | S | S | S | S | I | I | R |
| | 2019-2020年 | イミペネム (一部菌種* 除く) | S | S | S | S | S | I | R | R |
| | | メロペネム | S | S | S | S | S | I | I | R |
| | 2021年以降 | イミペネム (一部菌種* 除く) | S | S | S | S | S | I | R | R |
| | | メロペネム (髄膜炎) | S | S | S | S | S | R | R | R |
| | | メロペネム (髄膜炎以外) | S | S | S | S | S | I | I | R |
| CPEスクリーニングカットオフ ^{3,4)} | | | | | | | | | | |
| 2013年12月 | イミペネム | | | | | | | | | |
| | メロペネム | | | | | | | | | |
| | Ertapenem** | | | | | | | | | |
| 2017年7月 | メロペネム | | | | | | | | | |
| | Ertapenem** | | | | | | | | | |

S: 感性 (susceptible), I: 中等度 (intermediate), R: 耐性 (resistant)
 * *Morganella morganii*, *Proteus* 属, *Providencia* 属などモルガネラ科
 ** Ertapenem は国内未承認のカルバペネム系抗菌薬

■ : CPEスクリーニング検査の実施が妥当とされる範囲

図. イミペネム・メロペネムのブレイクポイントとカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌スクリーニングカットオフ値

ESBL産生 *Proteus* 属がすでに国内で広く報告されていたためである。

イミペネム耐性+セフメタゾール耐性による届出の問題点と基準改定

CRE感染症発生動向調査が2014年9月より開始されたところ、*Enterobacter* 属や *Klebsiella aerogenes* といった染色体性 AmpC β-ラクタマーゼ (AmpC-BL) 産生菌種が報告の半数以上を占めた。これらの菌種は AmpC-BL に分解されるセフメタゾールには生来耐性であり、かつ、一定の割合で、カルバペネマーゼ遺伝子を獲得していない野生株でもイミペネムの MIC が $2\mu\text{g}/\text{mL}$ に達する。ただ、メロペネムの MIC は $0.25\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満と低く、EUCAST が推奨する CPE 検出のスクリーニング対象には該当しない。一方で、感染症法上は CRE に該当するため、感染症を発症した場合は保健所への届出が必要となり、また標準予防策に加え接触予防策の対象としていた医療機関もあった。2017年からは地方衛生研究所 (地衛研) 等による CRE 病原体サーベイランスが開始され、CRE 感染症届出症例分離株のうち CPE の割合は 20% 未満を推移した⁵⁾。さらにイミペネムとセフメタゾール耐性の基準のみで報告されたものが半数以上を占め、かつその中に CPE は含まれないことが明らかになった⁶⁾。

CPE による感染症の発生を感度良く把握するよう制定した基準であったが、イミペネム耐性の基準により特異度が下がり、本来把握すべき CPE 感染症の動向がみえづらいうえ、保健所や医療現場に不要な負担がかかっていた。医療機関でのメロペネムの感受性試験に加え CPE 検出の検査法も普及してきたことをふまえ、2025年4月よりイミペネム耐性の基準を削除し、カルバペネマーゼ産生、またはカルバペネマーゼ遺伝子が確認された場合が届出対象に含まれる方針である⁷⁾。

今後の課題

メロペネムの MIC の低い OXA-48 型 CPE が世界的に増加傾向であり、わが国でも報告が増えてきた。さらに、近年上市された CRE 感染症に有効な新規抗菌薬の適正使用には、MIC $0.25\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を鑑別できるメロペネムの感受性の測定とカルバペネマーゼ酵素型の同定が推奨されている⁸⁾。感染対策上も、カルバペネムの MIC が低くかつ保菌であっても CPE を感度良く検出する必要性は高い。しかし、CPE 検出のための検査は、費用と労力、および検査法によっては精度の問題から必ずしもすべての医療機関で実施できてはならず、必要に応じて地衛研など行政の支援が必要と思われる。

わが国の CRE 対策推進のためには、地衛研等の実施する CRE 病原体サーベイランスで全国的かつ経年的な CPE の動向を詳細に把握するとともに、臨床検査室における CPE 検査の拡充が必要と思われる。

参考文献

1) Daikos GL, *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother*

53: 1868-1873, 2009

- 2) EUCAST, The EUCAST guideline on detection of resistance mechanisms v 1.0 (2013-12-11)
https://www.eucast.org/resistance_mechanisms
- 3) EUCAST, The EUCAST guideline on detection of resistance mechanisms v 2.0 (2017-07-11)
https://www.eucast.org/resistance_mechanisms
- 4) Girlich D, *et al.*, *Front Microbiol* 11: 256, 2020
- 5) 松井真理ら, *IASR* 46: 26-28, 2025
- 6) Ikenoue C, *et al.*, *BMC Infect Dis* 24: 209, 2024
- 7) 厚生労働省, 第92回厚生科学審議会感染症部会資料
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001352580.pdf>
- 8) 厚生労働省, 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版別冊, 2023
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001169114.pdf>

国立感染症研究所

薬剤耐性研究センター 鈴木里和

<速報>

自家NK細胞療法関連 *Pseudoxanthomonas mexicana* 敗血症事例, 2024年10月

(web版速報掲載日: 2024年12月24日)

2024年9月30日、医療機関Aで自家NK細胞療法(以下「当該療法」という)を受けた患者2名が帰宅中に体調不良となり、病院Xに緊急搬送され、敗血症の診断でICUに入院した。10月3日、特定細胞加工物を製造した医療機関Bの細胞培養加工施設(以下「CPC」という)が、医療機関Aに上記2名の特定細胞加工物の無菌試験検体が陽性となったことを報告した。その後、同検体から *Pseudoxanthomonas mexicana* が同定された。*P. mexicana* は土壌を含む環境中に広く存在している好気性グラム陰性桿菌である。

医療機関Aは、当該療法の計画の審査を行う認定再生医療等委員会へ本事例の発生を報告し、10月22日に当該委員会が本事例についての審査を行った。医療機関AおよびCPCは、10月24日に厚生労働省(厚労省)に疾病等報告および重大事態報告を提出した。厚労省は、本事例の発生を覚知後、当該療法の提供が継続されていたことから、保健衛生上の危害の発生または拡大を防止するため必要があると認め、10月25日に医療機関AおよびCPCに対して再生医療等安全性確保法に基づく緊急命令を発令した。国立感染症研究所は、全体像の把握と感染経路の検討のため、同省の依頼を受け、10月29日から2日間、同省および医薬品医療機器総合機構(PMDA)による立入検査への調査協力を行った。

2症例は、生来健康な成人であり、医療機関Bにおいて細胞採取(採血)が行われ、医療機関Aで投与を

表. 国立感染症研究所で実施した自家NK細胞療法関連 *Pseudoxanthomonas mexicana* 敗血症2症例の細菌培養検査や無菌検査の結果

| 検体 | 症例1 | 症例2 |
|-------------------------------|--|--------------------|
| 細胞培養加工施設 (CPC) | | |
| 検体受入時 血液 | 菌検出無し | <i>P. mexicana</i> |
| 中間体 品質管理試験 | 検体回収なし | 検体回収なし |
| 出荷前 特定細胞加工物 | <i>P. mexicana</i> | <i>P. mexicana</i> |
| 医療機関A 特定細胞加工物 (投与後点滴バッグ残液) | <i>P. mexicana</i> , <i>C. taihuense</i> | <i>P. mexicana</i> |
| 入院後の血液培養 | <i>P. mexicana</i> , <i>C. taihuense</i> | <i>P. mexicana</i> |

受けていた。症例1は投与4カ月前に医療機関Bで採血を行い、その検体はCPCで細胞培養の上凍結された。投与のためCPCで解凍の後に再培養されたが、医療機関Bからの投与日変更と再凍結指示があったため、さらに再凍結された。その後再解凍を経て、投与2日前の中間体無菌試験と投与1日前の出荷前無菌試験の後、特定細胞加工物として調整後投与当日に医療機関Aに納品された。症例1の病院X入院時の血液培養からは*P. mexicana*と*Chryseobacterium taihuense*が分離された(表)。症例2は投与1カ月前に医療機関Bで採血を行い、CPCで培養された細胞は凍結、解凍を経て、投与2日前に中間体無菌試験と投与1日前の出荷前無菌試験の後、特定細胞加工物として調整後、投与日に医療機関Aに納品された。症例2の病院X入院時の血液培養からは*P. mexicana*が分離された。2症例の特定細胞加工物はCPCから、医療機関A職員により、保冷剤入りのポーターで輸送され、医療機関Aにおいて、特定細胞加工物に明らかな肉眼的汚染がないことが確認された後、冷蔵庫保管を経て、同日中に2症例に投与された。医療機関Aへの輸送時の温度記録は確認できなかった。医療機関Aの立入検査では、同医療機関内で2検体が同時に汚染される機会は乏しかったと考えられた。CPCでは、正確な培養作業や清掃の工程と実施者の記録が確認できなかったが、立入検査時の聞き取りからは、医療機関Bでの採血時、CPCでの受入時無菌試験検体分注時、凍結・解凍の各工程、最終製剤の加工過程などの、汚染が起りうる複数の操作が確認された。当所で残余検体を回収し、培養検査を実施したところ、保存されていた受入時の血液検体からは症例2で*P. mexicana*が分離され、出荷前無菌試験の検体からは2症例とも*P. mexicana*が分離された(表)。また、症例に投与された特定細胞加工物の点滴バッグの残液からは、症例1用は*P. mexicana*と*C. taihuense*が、症例2用は*P. mexicana*が分離された。また、本事例を受け、CPCから外部検査機関に提出されていた解凍過程で用いた恒温水槽の水の検体を回収し、当所で検査したところ、2症例からの血液培養分離菌は分離されなかった。調整室(無菌室)を含む試験検査室の他の環境表面からは2症例の血液培養で分離された菌は分離されなかった。ただし、調整室につ

いては環境検体採取時にはすでに清掃済みであった。

本事例ではCPCで汚染された特定細胞加工物を投与された2名が*P. mexicana*による敗血症を発症したと考えられた。症例2の検体採取からCPCでの受入時の無菌試験までの段階での*P. mexicana*の混入と症例1検体との交差汚染の少なくとも2回以上の汚染が起こっていたと考えられた。本調査の制限として、実際に行われていた作業工程が十分把握できず、他に汚染があり得た工程があった可能性がある。

同様の症例の発生予防には、CPCにおける操作ごとの手指衛生を中心とした適切な清潔操作と環境の清掃や消毒の手順書の作成、手順に関する定期的な職員の研修・訓練の確実な実施、迅速かつ信頼できる無菌試験体制の確立、搬送時の適切な温度管理、治療後の適切な健康観察、適切な逸脱管理、時に認定再生医療等委員会への迅速な報告、各手順における適切な記録と保管が重要であると考えられた。

国立感染症研究所

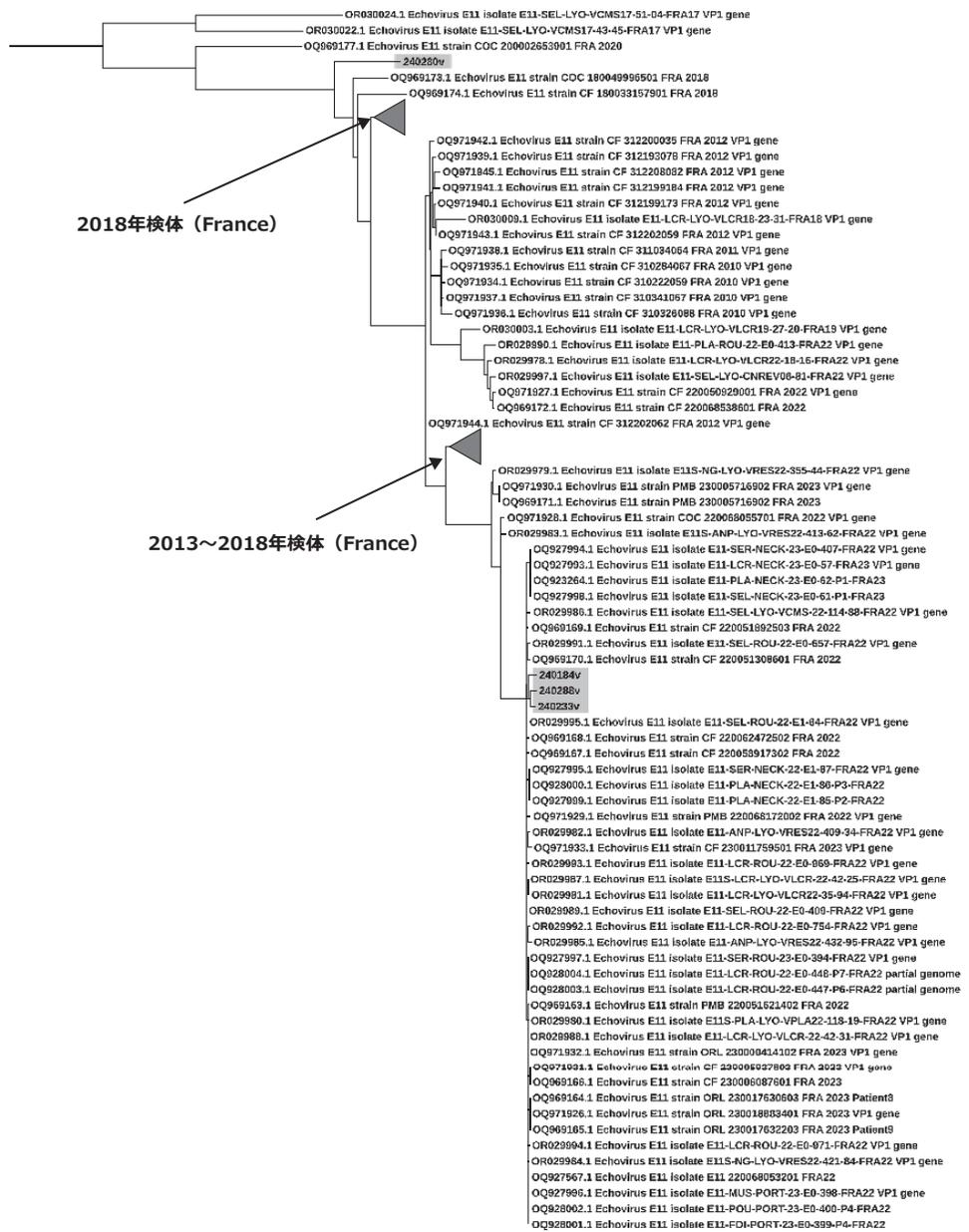
<速報>

2024年に神戸市内の2つの医療機関で経験したエコーウイルス11による新生児期、乳児期早期感染症例
(web版速報掲載日:2025年1月9日)

はじめに

エコーウイルス11型(E11)はエンテロウイルス(EV)属に含まれ、小児に無症候性感染から心筋炎、髄膜炎、敗血症など、重篤で時に致死まで幅広い病態を引き起こす。2022年7月~2023年4月フランスで、E11に感染した新生児に急性肝不全をとまう敗血症性ショックが9例報告され¹⁾、その後欧州各国から同様の報告が相次いだ^{2,3)}。ウイルスゲノム解析の結果、E11流行株の多くは2022年に新規に出現した変異株(new lineage 1)と同定された^{1,2)}。近年日本においてもE11感染症の重症新生児例が報告されている^{4,5)}が、起因したこれらのE11株が欧州で流行しているnew lineage 1に分類されるのかについて、また、小児期E11感染症の臨床情報については十分に解明されていない。今回、複数医療機関で生後0~1か月児のE11感染4症例を2024年8~11月に経験し、臨床経過とウイルスゲノム解析

Tree scale: 0.1



Franceで報告された、NCBI上のアクセッション番号 (OQ927567, OQ923264, OQ927993-OQ927997, OQ927998-OQ928004, OQ969158-OQ969177, OQ971926-OQ971949; OR029978-OR030028) に本報告で検出された4症例の配列 (240184v, 240233v, 240280v, 240288vは各々症例1-4からの分離株) を加えて比較した
New lineage 1は参考文献1に基づき分類した

図. エコーウイルス11型VP1配列に基づく系統樹

による new lineage 1 との異同を報告する。

症例

症例1: 日齢29の男児。母は1週間前に発熱あり、同胞は無症状であった。来院前日から哺乳量低下と嘔吐、来院当日から発熱あり。初診時、体温39.3°C、脈拍165/分、呼吸数48/分、SpO2 96%で、網状皮斑、末梢冷感、周期性呼吸を認めた。髄膜炎が疑われ髄液検査を試みたが採取できず。鼻腔スワブ検体のFilmArray (FA) 呼吸器パネル検査でEV/human rhinovirusが陽性となった。血液検査では白血球数・肝機能は正常であっ

た。化膿性髄膜炎を否定できず ampicillin と cefotaxime を3日間投与した。血液培養陰性と其後の経過から、無菌性髄膜炎疑いと診断した。入院4日目に解熱し5日目に軽快退院した。

症例2: 日齢50の女児。同胞も含め家族に発熱者なし。発熱と1分持続する両下肢のシバリングが出現し救急搬送された。来院時、体温38.6°C、脈拍169/分、呼吸数40/分、SpO2 100%で、意識清明、大泉門平坦であった。血液検査では白血球数・肝機能は正常であった。髄液検査で細胞増多を認め、髄液検体のFA 髄膜

炎・脳炎パネル (FA-ME) 検査でEV陽性となった。入院時から3日間ampicillin, cefotaximeとacyclovirを投与した。最終的に無菌性髄膜炎と診断した。入院3日目に解熱し、5日目に軽快退院した。

症例3: 日齢29の男児。母は10日前から発熱が2日間、同胞は7日前から発熱が4日間あり。本児は来院当日から発熱と哺乳量低下を認めた。来院時、体温38.6°C、脈拍170/分、呼吸数40/分、SpO₂ 100%で、大泉門は平坦であった。血液検査では白血球数・肝機能は正常であった。髄液検査で細胞増多はなかったが、髄液検体のFA-ME検査でEV陽性となった。無菌性髄膜炎と診断し点滴のみで経過観察した。入院3日目に解熱し5日目に軽快退院した。

症例4: 日齢5に母児ともに退院した日齢7の女児。出生した産院のスタッフや同室の母児、同胞も含め家族に発熱者なし。発熱と哺乳力の低下を認め受診。来院時、体温39.5°C、脈拍180/分、呼吸数50/分、SpO₂ 100%で、大泉門は平坦であった。血液検査では白血球数・肝機能は正常であった。髄液検査で細胞増多はなかったが、髄液検体のFA-ME検査でEV陽性となった。入院時から4日間ampicillin, cefotaximeとacyclovirを投与した。最終的に無菌性髄膜炎と診断した。入院4日目に解熱し6日目に軽快退院した。

ウイルス学的検索

咽頭ぬぐい液 (症例1) または髄液 (症例2-4) から分離されたE11の4株を用いて、Joffretらの方法⁶⁾に従いゲノム全長をPCRにより増幅した。その後QIAseq FX DNA Library Kit (QIAGEN) を用いてショットガンライブラリを作製し、iSeq i100 (Illumina) によりリードデータを取得した。取得したリードデータからSPAdes (3.15.1) を用いてアセンブリを実施し、各検体7,300bp前後のゲノム配列を構築した。そこからVP1領域全長を抽出し、既報¹⁾で使用されたE11のVP1配列と比較し、最尤法による系統樹を作成した (前ページ図)。症例3を除く3症例の配列はnew lineage 1に分類された。

考察

今回提示した4症例は0~1か月齢のE11感染症例で、無菌性髄膜炎3例と無菌性髄膜炎疑い例1例である。2024年に我々2施設で経験した無菌性髄膜炎は8例で、6例がEV属で3例のE11 (症例1を除く) は最多原因ウイルスであった。重要な所見の1つは、VP1領域の塩基配列に基づき、2022~2023年に欧州で流行したウイルスゲノム情報^{1,2)}との異同を比較できたことである。4例中3例はnew lineage 1に属し、国内初報告と考えられる。一方、2023年に神戸市で検出されVP1領域の解析が可能であったE11の1株はnew lineage 1ではなかったことから、2024年に流入した可能性が考えられた。4症例は2024年8~11月に散発的に発生し、居住地は神戸市の異なる3区と神戸市西区の北に隣接

する三木市であり地理的近接性はなく、感染伝播経路はそれぞれ別々と考えられた。もう1つの重要な所見は、2024年に東京都で肝不全、多臓器不全等で死亡した3例のE11感染新生児⁵⁾との臨床経過の相違である。月齢と発症時期は類似しているが、我々の症例は全例肝逸脱酵素の上昇を認めず、中枢神経感染症であったにもかかわらず数日で後遺症なく退院できたことである。全国から病原体検出情報システムへ報告されたE11は、2024年 (11月28日時点での集計) に44例が登録され、2018年、2019年に次いで多い⁷⁾。44例のうち重篤と判断された診断名は、髄膜炎9例、脳炎・脳症2例、肝炎2例、ショック1例であった⁷⁾。また、E11の乳児髄膜炎・脳炎でも必ずしも肝障害をともしないことが示されている⁷⁾。これらの病原体検出情報の報告⁷⁾、東京都からの重症新生児例の報告⁵⁾、および今回の神戸市の髄膜炎症例の報告を総合すると、2024年に流行しているE11感染症の臨床スペクトラムは幅広いことが示唆された。

わが国の小児期E11の病型、重症度、予後、発症頻度等の臨床的特徴やウイルス学的特徴は十分に解明されていない。無菌性髄膜炎は感染症発生动向調査の対象疾患であり、重症例やアウトブレイクを認めた際にはウイルスの同定と、E11が検出された場合には遺伝子解析が重要であり、特にnew lineage 1感染の臨床的特徴についての情報集積が必要である。

本報告は神戸市立西神戸医療センター倫理委員会の承認を受けている (承認番号: 2024-42)。

参考文献

- 1) Grapin M, *et al.*, Euro Surveill 28: 2300253
- 2) Fernandez-Garcia MD, *et al.*, Euro Surveill 29: 2400221
- 3) ECDC, Epidemiological update: Echovirus 11 infections in neonates, 2023
<https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-echovirus-11-infections-neonates>
- 4) Hirade T, *et al.*, Pediatr Infect Dis J 42: 1002-1006, 2023
- 5) 松井俊大ら, IASR 46: 14-16, 2025
- 6) Joffret ML, *et al.*, Front Microbiol 9: 2339, 2018
- 7) 国立感染症研究所感染症疫学センター, 地方衛生研究所全国協議会, 病原微生物検出情報システムに登録されたエンテロウイルス属及びエコーウイルス11の記述疫学, 2018-2024年 (2024年11月28日現在), 2024
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/entero/680-idsc/13033-info-241211.html>

神戸市立西神戸医療センター小児科

久保萌加 松原康策 磯目賢一

川崎 悠 岩田あや

神戸市立医療センター中央市民病院小児科
濱畑啓悟

京都大学医生物学研究所
 谷本佳彦
 神戸市健康科学研究所感染症部
 平良由貴 楫 理恵子 須賀知子
 伏屋智明 森 愛 野本竜平
 神戸市保健所保健課

＜国内情報＞

集中治療を必要としたマクロライド耐性百日咳菌感染症の2乳児例 — 沖縄県

はじめに

百日咳は、特有の痙咳発作を特徴とする百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) により引き起こされる気道感染症である。1歳以下の乳児、特に生後6か月以下では重症化することがあり、死に至る危険性もある。ワクチンが導入される以前は、百日咳による死亡はあらゆる年齢で確認されていたが、現在では、百日咳による死亡はほぼすべてが生後4か月未満の乳児で発生していると報告されている¹⁾。百日咳の治療はマクロライド系抗菌薬が第一選択薬として推奨されているが、近年マクロライド耐性百日咳菌 (macrolide-resistant *Bordetella pertussis*: MRBP) の出現が問題となっている。1994年に米国アリゾナ州で初めて本耐性菌の分離が報告されて以降、複数の国で報告されている。中国では、2016年に一部地域においてアウトブレイクが報告され、以降MRBPの割合は年々増加傾向にある。本邦では、2018年に初めてMRBPが確認されたが重症例の報告はない。2024年11月に当院で集中治療を要した2例の百日咳感染症乳児よりMRBPが検出されたため報告する。

症例1

周産期歴に異常のない女児。1週間前より同胞(7歳)に連続する咳嗽が出現した。生後2か月頃より本児にも咳嗽が出現した。発症5日後より咳嗽後に数秒間息を止めるようになり、10回以上連続する咳嗽も認めることから百日咳が疑われ入院管理となった。血液検査は、白血球数が13,760/ μ L、リンパ球数が8,740/ μ Lと上昇していた。入院後のモニタリングで痙咳発作と笛音が確認され、クラリスロマイシン(15mg/kg/日、7日間)内服を開始、入院時の百日咳LAMP検査が陽性となり診断が確定した。入院後は徐々に痙咳発作と無呼吸発作の頻度が増加し、発症7日目に小児集中治療室(PICU)で気管挿管・人工呼吸器管理となった。無呼吸発作の減少を確認し、6日間で人工呼吸器管理を終了した。発症16日目には無呼吸発作がほとんど消失し、一般病棟へ転棟となった。発症20日目頃より再度痙咳発作が頻発、無呼吸発作も再燃したためPICUでの管理を再開した。鼻咽頭ぬぐい液のグラム染色でグラム陰性小桿菌を多数認め、MRBPを疑い、ST合剤(ト

リメトプリムとして8mg/kg/日、14日間)内服を開始し、保健所の行政検査にて耐性遺伝子の検索を行うこととなった。衛生環境研究所で施行した鼻咽頭ぬぐい液のマクロライド耐性変異検出real-time PCR検査²⁾により耐性変異が検出され、MRBPによる百日咳と診断した。PICUで鎮静下に高流量酸素鼻カニューラ療法(HFNC)管理を4日間行い、痙咳発作および無呼吸発作の頻度が減ってきたことを確認し、一般病棟へ転棟した。無呼吸発作の消失を確認し、発症後30日で退院となった。

症例2

周産期歴に異常のない男児。生後1か月10日頃より湿性咳嗽が出現し、徐々に咳嗽後に嘔吐もみられるようになった。経過中は発熱なく全身状態は良好であったが、発症から約1週間が経過し、連続する咳込みと顔色不良が出現したため入院となった。入院時、連続する咳嗽とともにSpO₂60%(大気下)まで低下する無呼吸発作がみられ、血液検査では白血球数が35,360/ μ L、リンパ球数が25,700/ μ Lと上昇していた。また、鼻咽頭ぬぐい液のグラム染色でグラム陰性小桿菌を多数認め、百日咳感染を疑い、アジスロマイシン(10mg/kg/日、5日間)内服を開始した。入院前に前医で提出した百日咳LAMP法が陽性となり診断が確定し、保健所の行政検査でマクロライド耐性遺伝子を検索した。入院翌日には、衛生環境研究所で施行した鼻咽頭ぬぐい液のreal-time PCR法によりマクロライド耐性変異が検出され、MRBPによる百日咳と診断し、ST合剤(トリメトプリムとして8mg/kg/日、14日間)内服へ変更した。入院3日目より心拍数の低下をとともなう無呼吸発作が出現しHFNCを装着、その後も無呼吸発作が頻発したため、入院5日目よりPICUで気管挿管・人工呼吸器管理が開始された。合計10日間の人工呼吸器管理を行い、無呼吸発作の消失を確認し、発症後32日で退院となった。

考察

2024年11月の1か月間において、集中治療を要したMRBPによる重症百日咳を2例経験した。一般的に百日咳感染において、抗菌薬投与の臨床経過への影響は少ないとされる。しかし、痙咳期前に投与ができれば、症状の期間と重症度を軽減できる可能性がある。百日咳による乳幼児死亡に関する最近の症例対照研究では、死亡を防ぐには早期診断と適切な抗菌薬投与が重要と結論付けている。1歳未満の乳児には、症状が出てから6週間以内に治療を行うべきとの報告もある³⁾。百日咳の治療はマクロライド系抗菌薬が第一選択薬として推奨されている。MRBPに対する代替抗菌薬として、14日間のST合剤内服が推奨されているが、有効性を示唆する大規模な臨床研究の報告がなく^{4,5)}、また本邦では添付文書上、低出生体重児・新生児への投与が禁忌であることに留意する。現在、MRBPの遺伝

子変異を検出する市販の検査キットはないため、臨床現場で迅速に薬剤耐性情報を知ることは難しい。その結果、最適な抗菌薬を選択することが困難な課題に直面しているが、百日咳感染に対する抗菌薬治療の不確実性を念頭に、治療の有効性、患者の重症度、適応月齢など、さまざまな要素をもとに慎重に適応を検討しなければならない。

本邦では、2018年にMRBPが東京都と大阪府で分離された。2016年から中国で流行しているMRBPと同様な遺伝子型を持つことから、中国から流入した可能性が指摘されており、国内での耐性株の蔓延化が危惧されている⁶⁾。自験例では2例ともreal-time PCR法による耐性変異検出後、培養検査において分離された百日咳菌の23S rRNA 遺伝子塩基配列を決定し、A2047G耐性変異を確認した。また、ゲノム解析からは2016年に流行した中国の系統とは異なり、2株とも2020年以降に中国で広がっている耐性株 (MLVA type 28) と同一の系統であることが示唆され、さらなる解析を行っている。今後も各地域の医療機関と保健所および衛生環境研究所が積極的に連携し、さらなる情報が蓄積されMRBPの流行状況が把握されることが期待される。

参考文献

- 1) Cherry J, *et al.*, Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 9th ed, 2024
- 2) 国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル 百日咳 第4.0版
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Pertussis20240327.pdf>
- 3) Daniels HL, Sabella C, *Pediatr Rev* 39: 247-257, 2018
- 4) Hoppe JE, *et al.*, *Infection* 17: 227-231, 1989
- 5) Kimberlin DW, *et al.*, Red Book 2024-2027, 33rd ed, Report of the Committee on Infectious Diseases: 656, 2024
- 6) Koide K, *et al.*, *PLoS ONE* 19: e0298147, 2024
 沖縄県立南部医療センター・
 こども医療センター
 小児総合診療科 荒木孝太郎 松岡 孝
 小児感染症内科 張 慶哲
 沖縄県保健医療介護部
 南部保健所
 国吉 萌 森近省吾
 沖縄県衛生環境研究所
 柿田徹也 大西 真

<国内情報>

マクロライド耐性百日咳菌を検出した大阪府の小児3例

近年マクロライド耐性百日咳菌 (macrolide-resistant

Bordetella pertussis: MRBP) の出現が世界的な問題であり、特に中国ではMRBPが蔓延し、他のアジア地域に侵入・拡散した可能性が示唆されている¹⁾。MRBPはマクロライド系抗菌薬による除菌率が有意に低下するため²⁾、治療効果の低下や二次感染による感染拡大の懸念がある。

わが国では、MRBPは2018年に大阪府と東京都でそれぞれ1株ずつ分離された報告のみであるが^{3,4)}、訪日外客数の増加にともない、海外からMRBPの侵入が懸念されている。今回、2024年9月以降に大阪府の異なる地域の医療機関 (大阪市、守口市、和泉市) の小児患者3例から分離した百日咳菌がMRBPであることが判明したので、その詳細について報告する。

症例1

基礎疾患のない日齢51の女児。入院1週間前から出現した咳嗽が増悪傾向で、咳込み後の無呼吸があり受診した。FilmArray[®]呼吸器パネル2.1 (FA) で百日咳菌が単独で検出され、咽頭培養で百日咳菌が分離された。入院後にクラリスロマイシンの内服を開始したが、チアノーゼと徐脈をともなう無呼吸発作の回数が増加し、経鼻高流量酸素療法 (NHFC) を開始した。その後も改善せず、日齢54に高次医療機関へ転送となった。転院後もNHFCを継続し、アジスロマイシンを投与した。時間経過で無呼吸発作の頻度は徐々に減少し、3週間後には咳込みと息こらえは残るも自宅でも管理できる状態となり、退院となった。児の感染源は不明であった。

症例2

生来健康な14歳男児。百日咳含有ワクチンは定期接種で4回の接種歴あり。咳嗽を発症し、第3病日に近医からクラリスロマイシンを処方された。発熱はなかったが咳嗽が1日中続き、夜間は特に強く、症状の改善がないため、第11日目に紹介受診した。FAで百日咳菌が単独で検出された。全身状態は良好のため、クラリスロマイシンの内服を継続した。1週間後に再診し、咳嗽が改善していたので終診となった。児の感染源は不明であった。

症例3

ダウン症候群、先天性心疾患があり、在宅酸素療法中の1歳1か月男児。四種混合ワクチン4回目を発症の2週間前に接種していた。入院前日から咳嗽が出現し、入院当日に発熱と活気不良があり受診した。児の発症1～2週間前から父に咳嗽があり、感染源と考えられた。FAではhuman rhinovirus/enterovirus, respiratory syncytial virus (RSV)、百日咳菌を検出し、アジスロマイシンの点滴静注が開始された。努力様呼吸に加えて咳込みでチアノーゼが誘発され、NHFCが開始された。入院翌日に呼吸状態が悪化し、挿管、人工呼吸器管理となった。気管内吸引痰培養で百日咳菌が分離された。重症の市中肺炎としてセフトキシムを併用した。

表. 3症例から分離した百日咳菌の薬剤感受性試験結果

| 抗菌薬 | 症例1 | 症例2 | 症例3 |
|-------------------------|--------|--------|--------|
| アンピシリン | <0.016 | 0.023 | 0.023 |
| ピペラシリン | <0.016 | <0.016 | <0.016 |
| セフトリアキソン | 0.064 | 0.023 | 0.032 |
| メロペネム | 0.047 | 0.016 | 0.012 |
| エリスロマイシン | >256 | >256 | >256 |
| クラリスロマイシン | >256 | >256 | >256 |
| アジスロマイシン | >256 | >256 | >256 |
| ゲンタマイシン | 0.047 | 0.064 | 0.032 |
| スルファメトキサゾール/ トリメトプリム | 0.094 | 0.064 | 0.047 |
| シプロフロキサシン | 0.008 | 0.012 | 0.008 |

MIC (µg/mL)

基礎疾患やRSV感染の合併もあるため人工呼吸器管理は長期化し、入院12日目に抜管、入院17日目に退院となった。

3 症例の菌株情報

症例1と3の菌株、症例2の鼻咽頭ぬぐい液（検査残余検体）が大阪健康安全基盤研究所に搬入された。百日咳菌の分離はボルデテラCFDN培地（日研生物）を用いて、同定はボルデージャング培地（BG培地）に発育した集落から、百日せきI相免疫血清「生研」（デンカ）およびMALDI-TOF/MS（ブルカー社）を用いて行った。

薬剤感受性試験はE TEST®（バイオメリュウ）とBG培地を用い、35°Cで3日間好気培養したのち最小発育阻止濃度（MIC）を測定した（表）。

この結果から、3株すべてがマクロライド系抗菌薬に耐性を示すことが明らかとなった。MRBPの耐性機序は23S rRNA遺伝子の変異によることが知られており、3株の23S rRNA遺伝子領域の一部をプライマー（1505F: GGCACGAGCGAGCAAGTCTC, 2118R: TCTGGCGACTCGAGTTCTG）を用いてPCR法で増幅し、ダイレクトシーケンスによりその配列を解析した。その結果、3株ともに変異（A2047G）が認められた。

まとめ

2024年9月以降に大阪府の異なる地域の小児から分離・解析した百日咳菌3株すべてがMRBPと判明し、いずれの患者・家族も海外渡航歴はなかった。今回の症例数は少ないが、大阪府の市中においてMRBPが蔓延している可能性が示唆された。

抗菌薬感受性試験を実施するためには、培養による菌の分離が必要である。百日咳菌の分離には専用の分離培地で1週間ほど培養が必要なうえ、発症から時間が経つと検出率が低下する。このため、通常の検査ではMRBPの流行状況の把握は困難と考えられ、百日咳

菌の分離に基づく積極的な病原体サーベイランスを行うことが望まれる。なお、MRBPを含め百日咳に関しては、国立感染症研究所または百日咳レファレンスセンターに相談が可能である⁵⁾。

参考文献

- 1) 蒲地一成ら, IASR 42: 115-116, 2021
- 2) Mi YM, *et al.*, *Pediatr Infect Dis J* 40: 87-90, 2021
- 3) Yamaguchi T, *et al.*, *Jpn J Infect Dis* 73: 361-362, 2020
- 4) Koide K, *et al.*, *PLoS ONE* 19: e0298147, 2024
- 5) 国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル 百日咳 第4.0版
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Pertussis20240327.pdf>

大阪母子医療センター

周産期・小児感染症科 谷口公啓 野崎昌俊

循環器科 青木寿明

集中治療科 清水義之

臨床検査部門 岡本裕也

愛染橋病院

小児科 塩見正司

松下記念病院

小児科 磯田賢一 南川洋平

診療技術部臨床検査技術室 大友志伸

大阪市立総合医療センター

小児救急・感染症内科 天羽清子

大阪健康安全基盤研究所

微生物部細菌課 山口貴弘 河原隆二

<国内情報>

鳥取県におけるマクロライド耐性百日咳菌の流行

百日咳は、百日咳菌によって起こる急性の気道感染症であり、新生児や乳児が罹患すると重症化することがある。予防法としては定期接種のワクチンがあり、治療薬としてはマクロライド系抗菌薬が第一選択薬である。

中国では2010年代以降、マクロライド耐性百日咳菌（macrolide-resistant *Bordetella pertussis*: MRBP）の報告が相次ぎ¹⁾、日本でも2018年に東京都、大阪府でそれぞれ1例ずつ報告されている²⁾。しかし、これらはいずれも単発例であり、その後MRBPの流行はみられなかった。鳥取県では2024年6月以降、百日咳の大きな流行がみられたため、検体を収集して菌分離を試みたところ、複数のMRBPが確認された。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行前後の百日咳の発生状況、菌株のマクロライド耐性遺伝子変異および薬剤感受性試験の結果について報告する。

方法

2024年6～12月（以下、COVID-19流行後）に届出さ

表. COVID-19流行前後の百日咳菌感染状況

| 期間 | 2018年1月1日～2019年12月31日 | | 2024年6月1日～2024年12月31日 | |
|----------------|-----------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| | COVID-19流行前 | | COVID-19流行後 | |
| 患者数 | 108 | | 365 | |
| 診断方法 | 遺伝子検査法 | 61 (56.5%) | 213 (58.4%) | |
| | 抗体価 (単一血清) | 31 (28.7%) | 105 (28.8%) | |
| | イムノクロマト法 | 0 (0.0%) | 20 (5.5%) | |
| 年齢層 | 0～4歳 | 12 (11.1%) | 12 (3.3%) | |
| | 5～9歳 | 36 (33.3%) | 76 (20.8%) | |
| | 10～14歳 | 24 (22.2%) | 188 (51.5%) | |
| | 15～19歳 | 7 (6.5%) | 53 (14.5%) | |
| | 20～24歳 | 4 (3.7%) | 5 (1.4%) | |
| | ピーク | 9歳 (13.0%) | 12歳 (14.0%) | 13歳 (13.2%) |
| 症状 | 持続する咳 | 101 (93.5%) | 357 (97.8%) | |
| | 夜間の咳き込み | 57 (52.8%) | 145 (39.7%) | |
| | チアノーゼ | 1 (0.9%) | 1 (0.3%) | |
| 感染経路 (推定含む) | 肺炎 | 2 (1.9%) | 4 (1.1%) | |
| | 家族 | 30 (27.8%) | 64 (17.5%) | |
| | 学校 | 8 (7.4%) | 113 (31.0%) | |

れた患者について、感染症発生動向調査から診断方法、年齢、ワクチン接種歴、症状、感染経路を調べ、2018～2019年 (以下、COVID-19流行前) のデータと比較した。

また、百日咳と診断された患者の鼻腔スワブ24検体 (0～83歳) を採取し、CFDN培地 (日研生物) を用いて百日咳菌の分離を試みた。分離された菌については、まず4Plex real-time PCR法³⁾ で菌種同定を行った。百日咳菌と同定された菌株については、A2047G-cycleleave PCR法³⁾ でマクロライド耐性に特異的な23S rRNA遺伝子の変異の有無を検出し、さらにE TEST[®] (ピオメリュー) を用いてマクロライド系抗菌薬3剤 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン) に対する薬剤感受性試験を実施した。

結果および考察

鳥取県の百日咳患者数は、2018年、2019年はそれぞれ61人、47人であったが、COVID-19流行後の2024年6～12月には365人となり、COVID-19流行前よりも顕著に増加していた。診断方法はCOVID-19流行前後でいずれも遺伝子検査法が55～60%を占めており、2021年6月以降届出基準に追加されたイムノクロマト法の使用は5.5%と少なかった (表)。百日咳のイムノクロマト法は検査精度に注意が必要との指摘があるが⁴⁾、今回の調査では使用例が少ないため影響は微小である。したがって、2024年の鳥取県における百日咳患者数の増加は確度の高い情報であると判断された。日本では、2018年から百日咳は感染症法上5類の全数把握対象疾患となり、2018～2019年は年間10,000人以上の発生があった。2020～2023年はCOVID-19流行の衛生対策 (Non-pharmatceutical intervention: NPI) の影響で激減したが、その後は増加に転じている。しかし、2024年は全国的な患者数はCOVID-19流行前のまだ半数以

下であったのに対し、鳥取県の患者数はCOVID-19流行前の6倍以上と、全国と比較して顕著な増加であった。

年代別患者数は、0～4歳区分の患者は少なく、ワクチンが通常1歳程度までに接種されることから、現行の百日咳ワクチンは有効に作用していると考えられた。患者の年齢層のピークはCOVID-19流行前が9歳であったのに対し、COVID-19流行後は12～13歳に上昇していた。ワクチンは4～12年で効果が減少するとされており³⁾、この年代では乳幼児期のワクチン免疫が低下していると考えられる。さらにCOVID-19流行のNPIにより自然感染を受ける機会が少なく、百日咳菌に対する免疫がCOVID-19流行前より低下しており⁵⁾、感染しやすい状態にあったと考えられる。12～13歳は活動範囲も広がる年代なので、学校生活・地域のクラブ活動を通じて感染が拡大した可能性が考えられた。また流行が夏季に始まったため、マスク着用率が低かったことも感染拡大の一因として考えられた。

患者の症状は、COVID-19流行前後で大きな相違はみられず、死亡例はなく重症例も少なかった。

当所では、患者鼻腔スワブ24検体から9株の百日咳菌を分離した。このうち8株は23S rRNA遺伝子にA2047Gのマクロライド耐性変異³⁾ を有していた。この8株は、薬剤感受性試験でもマクロライド系抗菌薬3剤に対する最小発育阻止濃度 (MIC) が $>256\mu\text{g}/\text{mL}$ であることが確認されたため、MRBPと判定した。マクロライド耐性変異を有さない残りの1株は、同3剤に対するMICが $<0.016\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、感受性であった。MRBP8株が分離された患者間には疫学上の関連性はみられず、複数のMRBP流行が同時に発生していることが推定された。現在、NGS解析を含む分子疫学

的解析により菌株間および海外MRBP株との関連について詳細な調査を進めている。

今般の流行では、流行初期から速やかに管轄保健所が医師会、教育委員会とも連携し、継続して感染対策を周知した。しかし流行の主体がマクロライド耐性株であったために菌の拡散を有効に抑制できず、流行が拡大した可能性が考えられた。引き続き乳幼児へのワクチン接種や適切な検査診断に基づく早期治療を推奨するとともに、病原体サーベイランスにより薬剤耐性株の監視を継続することが重要である。

謝辞：疫学調査、検体採取に御協力いただいた県内保健所、関係医療機関の皆様へ深謝いたします。

また、本稿の作成にあたり適切な御助言をいただきました国立感染症研究所細菌第二部第一室の先生方に深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 蒲地一成ら, IASR 42: 115-116, 2021
- 2) Koide K, *et al.*, PLoS ONE 19: e0298147, 2024
- 3) 国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル 百日咳第4.0版
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Pertussis20240327.pdf>
- 4) 国立感染症研究所, 全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学(更新情報) - 2022年疫学週第1週～第52週 -
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/12405-2022-1-52.html>
- 5) 国立感染症研究所, 年齢/年齢群別の百日咳抗体保有状況の年度比較, 2013～2023年
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/12800-pertussis-yosoku-year2023.html>

鳥取県衛生環境研究所

上田 豊 増川正敏 高野史嗣

泉 ありさ 音田李帆 最首信和

<国内情報>

山梨県におけるA群溶血性レンサ球菌感染症入院例に関する実地疫学調査

はじめに

溶血性レンサ球菌は、劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)、咽頭炎、肺炎、皮膚感染症、など多くの疾患を引き起こす。STSSは致命率が高く、感染症発生動向調査の5類全数把握疾患である。STSSの報告対象はβ溶血を示すレンサ球菌であり、A群溶血性レンサ球菌(GAS)に限っていない。

国内では、2023年後半以降にSTSS届出数の増加とSTSS届出数に占めるGASの割合の増加を認め、その変化は山梨県でも同様であった¹⁾。

5類小児科定点把握疾患であるGAS咽頭炎の小児

科定点当たり報告数も、国内では2023年夏以降増加し、2024年第3週以降は過去6年の同時期と比較し高水準で、山梨県でもおおむね同様であった。

さらに、2023年8月以降に関東地方においてこれまで流行していた系統株と比較し、病原性および伝播性が高いとされるM1UK系統株によるSTSS患者の集積を認めた²⁾。

既存のサーベイランス情報より、山梨県でGAS感染症の疫学的な変化が起こっている可能性が示唆されたため、重症感染症患者が集まる2つの医療機関を対象にGAS感染症入院患者の疫学的特徴を把握することを目的に調査を実施した。

方法

症例定義は、山梨県立中央病院または山梨大学医学部附属病院において、2018年1月1日～2024年7月31日までに採取された臨床検体からGASが検出されたGAS感染症入院患者、とした。診療録より、症例の属性、基礎疾患、発症1カ月以内の呼吸器ウイルス感染症罹患歴、発症日、臨床診断名、転帰等の情報を収集し、記述的にまとめた。特に症例の増加前後で2群に分けて(次ページ図の①2023年9月以前と②2023年10月以降)解析を行った。なおSTSSの定義は、感染症発生動向調査の届出基準に準じた³⁾。重症例は、入院中にICU(intensive care unit)入室、ECMO(extracorporeal membrane oxygenation)の使用、カテコラミンの持続投与、転帰が死亡、のいずれかに該当する症例と定義した。

結果

GAS感染症入院症例は計81例で、うちSTSS症例は10例であった。症例は、2018～2020年では年間11～15例で推移していたが、2021年、2022年はそれぞれ年間3例と4例に減少し、2023年10月以降は顕著に増加した(次ページ図)。

症例全体(81例)のうち男性が54例(67%)、年齢中央値(四分位範囲)は49(25～76)歳であった。基礎疾患を有する症例は51例(63%:不明の2例を分母に含む)、発症1カ月以内にインフルエンザ罹患の情報が判明した症例は1例(不明57例)、発症1カ月以内に新型コロナウイルス感染症(COVID-19)罹患の情報が判明した症例は1例(不明41例)であった。臨床診断別では、割合が高い順に蜂窩織炎が23例(28%)、扁桃周囲膿瘍が14例(17%)、壊死性筋膜炎が10例(12%)であった(重複あり)。重症例は17例(21%)、死亡例は6例(7%)であった。菌株解析が行われたのは全81例中4例(全例2024年1月以降のSTSS症例)、結果はM1UK株が2例、それ以外の株が2例(遺伝子型の内訳はemm12とemm49)であった。

①症例増加前群(2023年9月以前)に対して、②症例増加後群(2023年10月以降)の特徴は以下の通り: 男性の割合が低かった[75%(40/53) vs 50%(14/28)]。

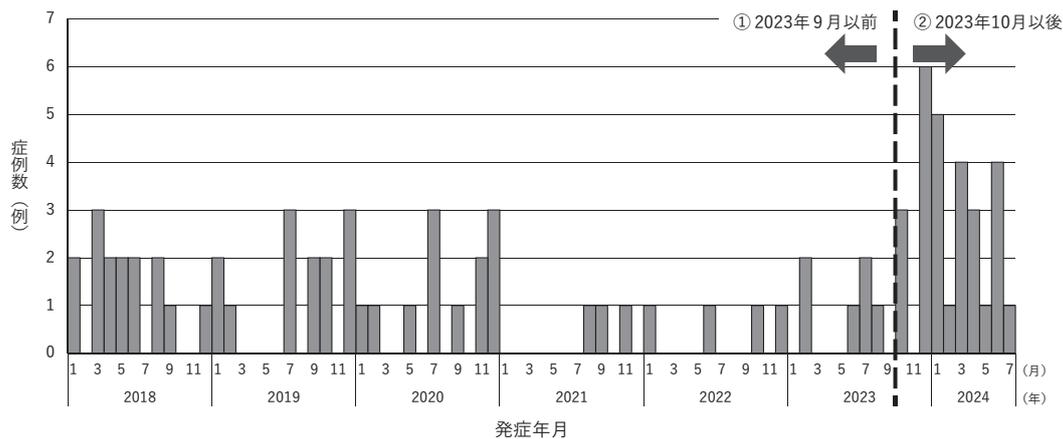


図. 山梨県立中央病院, 山梨大学医学部附属病院におけるGAS感染症入院患者数の推移, 2018年1月1日～2024年7月31日 (n=79)

年齢中央値(四分位範囲)は高かった〔48(27～74)歳 vs 58(23～79)歳〕。基礎疾患を有する症例の割合が高かった〔57%(30/53) vs 75%(21/28)〕。STSS症例, 重症例の割合はそれぞれ高かった〔9%(5/53) vs 18%(5/28), 15%(8/53) vs 32%(9/28)〕。死亡例の割合は低かった〔9%(5/53) vs 4%(1/28)〕。

考 察

本調査では, STSSの背景に約7倍のGAS感染症入院患者が存在した。GAS感染症入院患者数はCOVID-19対策緩和後の2023年10月以降で顕著に増加しており, 国内外でCOVID-19対策緩和後の侵襲性GAS感染症^{注)}やSTSSの増加の報告と同様の傾向が認められた^{1,4)}。海外では, これらの重症GAS感染症患者の増加の要因として, COVID-19対策によりGASに曝露される機会が減少したことによるGASに対する免疫低下, 呼吸器ウイルスとの重複感染, M1_{UK}系統株および多様なemm遺伝子型の存在による可能性, が報告されている^{4,5)}。本調査の制限として, 症例の原因菌株解析結果がごく一部の症例でしか得られなかったこと, 呼吸器ウイルスの重複感染について症例の半数以上で不明であったこと, 等からGAS感染症入院患者における疫学的変化の要因の検討を十分にはできなかった。さらなるGAS感染症に関する疫学情報と菌株情報の収集・分析が重要である。

謝辞: 本調査にご協力いただいた山梨県立中央病院, 山梨大学医学部附属病院, 国立感染症研究所の皆様にご心より感謝申し上げます。

注) 侵襲性GAS感染症は, 通常無菌の部位からGASが分離された, 皮膚軟部組織感染症, 髄膜炎, 腹膜炎, 敗血症, 肺炎などの病態を呈したもの⁶⁾

参考文献

1) 国立感染症研究所, 国内における劇症型溶血性レンサ球菌感染症の増加について(2024年6月時点) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/tsls-m/2655->

cepr/12718-stss-2024-06.html

2) 国立感染症研究所, A群溶血性レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症の50歳未満を中心とした報告数の増加について(2023年12月17日現在) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/group-a-streptococcus-m/group-a-streptococcus-iasrs/12461-528p01.html>

3) 厚生労働省, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-06.html>

4) Veselá R, *et al.*, *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 73: 76-83, 2024

5) Peetermans M, *et al.*, *Ann Intensive Care* 14: 19, 2024

6) CDC, Streptococcus Disease, Invasive, Group A (GAS) (*Streptococcus pyogenes*) 1995 Case Definition <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/streptococcus-disease-invasive-group-a-1995/>

山梨県感染症対策センター

藤井 充 大沼 恵 小野千恵
遠藤 攝 黒倉美穂

国立大学法人山梨大学医学部附属病院

鈴木哲也 木下真直 内田 幹
井上 修

地方独立行政法人

山梨県立病院機構山梨県立中央病院

三河貴裕 三井太智 工藤希実

国立感染症研究所

実地疫学専門家養成コース(FETP)

宇野智行 広瀬卓哉

実地疫学研究センター

福住宗久 門脇知花 島田智恵

土橋西紀 砂川富正

細菌第一部

池辺忠義 明田幸宏

※発症日不明の2例除く