

分担研究報告書

国内外の薬剤耐性菌による集団発生対策及び適正使用等の対策・評価に資する研究
－ 多剤耐性緑膿菌の届出体制の評価、AMR事例のリスク評価と対応策の検討、
及びアジア太平洋のAMRアウトブレイク対策の改善 －

栃木県内医療機関におけるカルバペネム耐性腸内細菌目細菌に対するカルバペネマーゼ確認検査の現状把握

研究分担者	山岸 拓也	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
研究協力者	黒須 一見	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター
	中下 愛実	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
	大竹 正悟	国立感染症研究所	実地疫学専門家養成コース
	佐々木 優	国立感染症研究所	実地疫学専門家養成コース
	清水 唯	国立感染症研究所	実地疫学専門家養成コース
	塩本 高之	国立感染症研究所	実地疫学専門家養成コース
	福住 宗久	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
	島田 智恵	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
	砂川 富正	国立感染症研究所	実地疫学研究センター
	菅井 基行	国立感染症研究所	薬剤耐性研究センター

研究要旨

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（Carbapenem-resistant Enterobacterales: CRE）、とくにカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌（Carbapenemase-producing CRE: CP-CRE）が臨床上、公衆衛生上重要であると考えられている。本研究では、栃木県内の病院におけるカルバペネマーゼ確認検査（CP検査）とCREの感染対策の実施状況について調査した。栃木県内の病院の感染管理担当者及び検査担当者を対象に、(1)2022年の病院概要、細菌検査実施体制、CREの検査や感染対策に関するweb調査、(2)2021-2022年に分離された保菌を含むCREの分離状況、病院が実施した薬剤感受性試験やCP検査の結果について、2024年9－10月に質問紙調査を実施した。県内の107病院に質問紙を配布し33病院（回答割合31%）から回答があり、うち菌株情報に関しては22病院（同21%）から回答を得た。CP検査は15病院（45%）で実施されていた。CRE分離355株中350株（99%）は加算1病院で分離されていた。接触予防策は、Web回答があった33病院中、全てのCREに実施している病院が23病院（70%）、CP-CREのみ実施している病院が3病院（9%）、CREに対して実施しない病院が3病院（9%）だった。学会の推奨とは異なり、多くの病院がCP-CREを区別せずにCREに対して接触予防策を実施していた。カルバペネマーゼ確認検査を実施していた15病院では、検査を実施していた9病院でSMA法（60%）、8病院でmCIM法（53%）、2病院でイムノクロマト法（13%）、7病院で遺伝子検査（47%）を実施していた（重複あり）。今後、CP-CREに特化した感染拡大予防策の効果の是非、病院の方針やキャンペーンを加味した最適なCP検査法の検討が重要である。

A. 研究目的
カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）は幅広い抗菌薬に耐性を示し、臨床上治療が困難な感染症を引き起こすことから、国

内外で対策を強化すべき耐性菌であるとされている。そのため、感染症患者のみならず、保菌の状況から感染伝播に関わるため、保菌を含めた対応が求められている[1]。CRE感染症は感染症法上、五類全数把握疾患に指定されており、厚生労働省通知により病原体サーベイランスの対象とされ、地方衛生研究所において耐性遺伝子等の詳細な菌株解析が実施されている。

CREの中でも、カルバペネマーゼを産生するカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌（CP-CRE）は、しばしばプラスミド上に耐性遺伝子を保有し、菌種を超えて広がることが分かっており、接触予防策を厳重に実施していく事が重要とされていることから、医療機関においても、CP-CREの鑑別のためにカルバペネマーゼ確認検査の実施が望まれる[2]。本研究では、栃木県内の病院や公衆衛生担当者がCRE対策を検討する材料とすることを目的として県内の病院におけるカルバペネマーゼ確認検査の実施状況を調査した。

B. 研究方法

栃木県内の107の病院において主に感染管理担当者及び検査担当者を対象に以下の2つのアンケートを実施した。調査期間は2024年9月30日から2024年10月31日とした。

1) Google formsを用いたwebアンケート調査でCREの検査体制や対応状況について2022年の状況を調査した。

2) Excelフォーマットの質問紙票をメールで送信し、2021-2022年に分離されたCREについて薬剤感受性試験やカルバペネマーゼ確認検査の結果について調査した。

C. 研究結果

1) 参加病院について

webアンケートに回答（以下、web回答病院）があったのは33病院（回答割合31%）、菌株情報アンケートに回答（以下、菌株情報回答病院）があったのは22病院（同21%）であった。これらの病院は対象とした107病院と比較して感染対策向上加算1算定病院（以下、加算1病院）や病床数が多い病院の割合が高かった。Web回答病院と菌株情報回答病院では、加算算定状況、細菌検査室の設置状況、カルバペネマーゼ確認検査やCREの感染対策の実施状況に大きな差はなかった。

2) 菌株情報アンケートで収集された355株について

CREは、菌株情報回答22病院のうち11病院（50%）で分離されており、そのうち10病院（91%）は加算1病院であった。また、355株中350株（99%）は加算1病院で分離されていた。335株のうち283株は保菌であった。菌種別割合は、*K. aerogenes*が223株（63%）と最も高く、これは同時期に感染症発生動向調査病原体サーベイランスに報告された4,067株に占める*K. aerogenes*の割合（1564株、38%）と比較して高かった。

CREの届出基準のうち、メロペネムの最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration : MIC）が $\geq 2\mu\text{g/mL}$ の基準（以下、メロペネム基準）を満たした株は355株中49株（14%）であった。

3) 薬剤感受性試験法について

菌株情報回答病院のうち当該年にCREが分離された11病院の薬剤感受性試験の結果から、感染症関連四学会（日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会）の連携提案[3]にあるカルバペネマーゼのスクリーニングカットオフ値であるメロペネムのMIC $\geq 0.25\mu\text{g/mL}$ が検査可能なことが確認できた病院は1病院

(10%) のみであった。

4) CREの感染対策の実施状況

Web回答33病院中23病院（70%）では、すべてのCREに対して接触予防策を実施しており特に加算1病院でその傾向が強かった。四学会連携提案のようにCP-CREのみ接触予防策の対象とする病院は3病院（9%）あった。すべてのCREを接触予防策の対象としない病院も3病院（9%）あり、これらはいずれも加算2または3病院であった。なお、この3病院はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌、基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌、*Clostridioides difficile* 感染症は接触予防策の対象としていた。

5) カルバペネマーゼ確認検査の実施状況について

Web回答33病院のうち15病院（45%）でカルバペネマーゼ確認検査を実施していた。病院の特徴としては300床以上、加算1、細菌検査室ありの病院で実施割合が高かった。一方、細菌検査を外注している病院では3病院（17%）と低い実施割合だった。

カルバペネマーゼ確認検査を実施している15病院のうち、13病院（87%）ではすべてのCREに接触予防策を実施していた。

6) 県内の病院で採用されているカルバペネマーゼ確認検査

カルバペネマーゼ確認検査を実施している15病院のうち14病院では表現型検査を採用しており、その15病院では、9病院でSMA法（60%）、8病院でmCIM法（53%）、2病院でイムノクロマト法（13%）、7病院で遺伝子検査（47%）を実施していた（重複あり）。

D. 考察

県内の病院におけるCRE分離株の99%は加算1病院で分離されていることや加算1

病院の85%がカルバペネマーゼ確認検査を実施していることから、加算1病院におけるカルバペネマーゼ確認検査の実施体制は概ね整っていると考えられた。

検査法は、mCIM法とSMA法を採用している病院が多かった。栃木県病原体検出情報によると2023年以降IMP型に加えNDM型のCP-CRE感染症が報告されており、先行研究ではNDM-1はSMAにより阻害効果が乏しいことが報告されている[4]。カルバペネマーゼ確認検査に当たっては、検出可能な遺伝子型等の試薬の特性を理解して実施することが重要である。

県内の病院におけるCREの感染対策については、四学会連携提案に従いCP-CREのみに接触予防策実施している病院は全体の約1割であったことから、県内の約1割の病院ではカルバペネマーゼ確認検査の結果が感染対策に影響していると考えられた。多くの病院ではすべてのCREに接触予防策を実施していることが明らかとなった。これらの病院は、感染対策上の問題はないが、CP-CREを区別した対策をすることで感染対策に資するリソースを削減できる可能性が考えられた。しかしながら、本調査では病院がカルバペネマーゼ確認検査を実施する背景については不明であった。なお、全てのCREを接触予防策の対象外としている3病院については、CREのインパクトが正しく認識されていない可能性が考えられ、加算連携による病院間での知識や経験の共有および保健所等の支援が必要であると考えられた。カルバペネマーゼ確認検査を実施できない病院においてはCREが分離された際は、すべてのCREに対してCP-CREを想定した感染対策が必要であると考えられた。

抗菌化学療法に関する米国および欧州のガイドンスや本邦の手引き[5][6][7]では、カルバペネマーゼの表現型を確認し治療抗菌薬を選択することが推奨されているが、そのエビデンスは高くはなく、特に IMP 型主体の本邦の CP-CRE の疫学における、治療予後に関する知見も十分ではなく、データの蓄積が望まれる。

355 株の CRE のうちメロペネム基準を満たした株は 14%のみであった。2025 年 4 月 7 日以降、イミペネムとセフメタゾールの感受性による基準が廃止されメロペネムの感受性による基準のみとなった。今回の 355 株の結果から多くの株が報告対象外となり、病院や保健所・地方感染症情報センターの報告上の負担が軽減されることが期待される。一方で、これまで報告対象ではなかったカルバペネム系抗菌薬に感性を示す CPE が報告対象となった。カルバペネム感性 CPE の検出には、メロペネムの MIC $\geq$ 0.25 μ g/mL をスクリーニングカットオフ値とすることが推奨されており、加算 1 算定病院など高次機能を有する病院においては特に検査体制の充実に向けた取り組みが必要と考えられた。

参考文献

- 1) 平成 26 年 12 月 19 日医政地発 1219 第 1 号厚生労働省医政局地域医療計画課長通知. 2014.
- 2) 藤原麻有、中村竜也. 国立感染症研究所病原体検出情報 (IASR) . 2019; 40; 22-24. 2019.
- 3) 四学会連携提案 カルバペネムに耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の問題 (2017) —カルバペネマーゼ産生菌を対象

とした感染対策の重要性—. 2017.

- 4) Hattori T, Kawamura K, Arakawa Y. Comparison of test methods for detecting metallo- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria. Jpn J infect Dis, 2013; 66: 512-8
- 5) Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. 2024. (閲覧 2025 年 5 月 19 日)
- 6) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli. 2022. (閲覧 2025 年 5 月 19 日)
- 7) 厚生労働省. 抗微生物薬適正使用の手引き 第三版. 2023 年