

事務連絡
平成23年1月21日

各 { 都道府県
保健所設置市
特別区 } 衛生主管部 御中

厚生労働省健康局結核感染症課

「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査」の結果について

感染症対策の推進につきましては、日頃より多大なご協力を賜り厚くお礼申し上げます。

標記の調査については、「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査等について（依頼）」（平成22年9月10日健感発0910第1号通知）により、貴管下医療施設に協力を依頼し、平成22年9月15日から平成22年12月28日まで実施したところです。調査の周知等、ご協力をいただきましてありがとうございました。今般、その結果を取りまとめ、別紙の通り公表いたしますので、お知らせいたします。

なお、腸内細菌科の多剤耐性菌による集団感染が疑われ菌株の遺伝的関連性や耐性遺伝子の型などが不明であるなど、詳しい解析が必要である場合には、引き続き、国立感染症研究所に相談することができますので、地方衛生研究所及び貴管下医療施設への周知方、よろしくお願いいたします。

引き続き、医療機関における院内感染対策が、「良質な医療を提供する体制の確立を図るための医療法等の一部を改正する法律の一部の施行について」（平成19年3月30日医政発第033010号医政局長通知）等に基づき、適切に行われるよう、感染症対策主管課と院内感染対策主管課との連携を図っていただくよう、よろしくお願いいたします。

別紙

「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査」結果

2011 年 1 月 21 日

●目的

これまで、NDM-1 や KPC 型のカルバペネマーゼを産生する多剤耐性菌は、海外で感染が拡大していることが報告されてきたが、国内においても、医療機関に入院していた患者においてこの種の多剤耐性菌の感染や保菌事例が確認されたため、国内での実態を明らかにし、医療関係者や国民に情報提供を行うとともに、今後の耐性菌対策に役立てることを目的として、調査を実施した。

●調査方法

医療機関の診療において、腸内細菌科（注1）の多剤耐性菌（注2）が確認された場合には、国立感染症研究所に菌体を送付し、国立感染症研究所において、耐性の原因（注3）について解析を実施した。

注1：腸内細菌科の細菌とは、大腸菌、肺炎桿菌、セラチア、エンテロバクター等の菌の総称。

注2：カルバペネム系を含む広域β-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系の3系統の抗菌薬に対し広範な耐性を示す株を調査対象とした。

注3：NDM-1 型メタロ-β-ラクタマーゼ産生型、KPC 型カルバペネマーゼ産生型、IMP-1 型メタロ-β-ラクタマーゼ産生型、IMP-2 型メタロ-β-ラクタマーゼ産生型、VIM-2 型メタロ-β-ラクタマーゼの5種類の型について遺伝子の有無。

●調査期間

平成22年9月15日から12月28日

●調査結果

（1）受け入れ菌株数

受付月	菌株受入数
9 月	11
10 月	45
11 月	58
12 月	39
総計	153

※1人の患者について複数の菌株を受け入れた場合があるため、患者数とは一致しない。

(2) 耐性遺伝子解析結果

① 総計

耐性遺伝子	株数
IMP-1	72
KPC	2
NDM-1	2
すべて陰性	77
計	153

※ すべて陰性という結果は、NDM-1、KPC、IMP-1、IMP-2、VIM-2 の5種類の耐性遺伝子がすべて陰性であった株を示します。

② 菌種別

菌種	IMP-1	KPC	NDM-1	すべて陰性	総計
<i>Escherichia coli</i> (大腸菌)	23			44	67
<i>Klebsiella pneumonia</i> (肺炎桿菌)	19	2	2	12	35
<i>Enterobacter cloacae</i> (エンテロバクター・クロアカ)	22			6	28
<i>Providencia</i> spp. (プロビデンシア属)	3			3	6
<i>Serratia marcescens</i> (セラチア・マルセセンス)	3			3	6
<i>Citrobacter</i> spp. (シトロバクター属)	2			3	5
<i>Proteus mirabilis</i> (プロテウス・ミラビリス)				2	2
<i>Morganella morganii</i> (モルガネラ・モルガニイ)				3	3
<i>Klebsiella oxytoca</i> (クレブシエラ・オキシトカ)				1	1
総計	72	2	2	77	153

③ 都道府県別

調査期間中に、31 都道府県より菌株が送付された。

	IMP-1	KPC	NDM-1	すべて 陰性	総計
北海道	1			1	2
岩手県				1	1
群馬県	1			1	2
埼玉県	1		2		3
千葉県	4			4	8
東京都	16			8	24
神奈川県	6			4	10
富山県				1	1
長野県	1			1	2
岐阜県				3	3
静岡県				1	1
愛知県	2			6	8
三重県	1				1
京都府				1	1
大阪府	9	2		13	24
兵庫県	10			8	18
奈良県	4				4
和歌山県				2	2
岡山県				1	1
広島県				2	2
徳島県				2	2
香川県				3	3
愛媛県				1	1
高知県	9			2	11
福岡県	4			1	5
佐賀県	2				2
宮崎県	1			1	2
鹿児島県				1	1
沖縄県				8	8
総計	72	2	2	77	153

【参考】

NDM-1型メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌(第2例)の詳細について

(検査結果)

- ・菌種:肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)
- ・国立感染症研究所におけるPCR検査等遺伝子解析の結果:NDM-1型

(背景)

- ・埼玉県内の医療機関に、消化管出血の治療のため入院した80代女性患者の、10月中旬に採取した尿の検体から検出されました。尿には白血球増加がみられ、膀胱炎等の尿路感染症を併発していたものと考えられます。
- ・患者の症状は軽快し、10月下旬に退院となりました。(なお、その後、別の疾患に罹患され、お亡くなりになりました。)
- ・患者には、最近の海外渡航歴はありません。
- ・入院中の他の患者からは、同様の多剤耐性肺炎桿菌は検出されていません。

※12月下旬に国立感染症研究所に連絡があり、菌株の送付を受け分析した結果、本日(1月21日)結果が確定しました。

※本調査におけるNDM-1型メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の報告としては2例目、国内での報告例としては3例目です。

595, 2011

- 3) Girlich D, *et al.*, J Clin Microbiol 50: 477-479, 2012
- 4) Magiorakos AP, *et al.*, Clin Microbiol Infect 18: 268-281, 2012
- 5) CDC, MMWR 61: 446-448, 2012
- 6) Borgia S, *et al.*, Clin Infect Dis 55: e109-117, 2012
- 7) Ahmed-Bentley J, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 57: 3085-3091, 2013
- 8) Ben Nasr A, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother (Epub ahead of print), 2013
- 9) Samuelsen O, *et al.*, J Antimicrob Chemother 68: 1682-1685, 2013

<解説>

NDM 型カルバペネマーゼ：メタロ-β-ラクタマーゼの一種で、2013年7月2日時点で、NDM-1からNDM-10までのvariant (変種) がデータベースに登録されている。variantの同定には塩基配列を決定する必要

がある。

OXA-48 型カルバペネマーゼ：セリン型のカルバペネマーゼの一種で、OXA-48およびそのvariantであるOXA-181などのカルバペネマーゼが含まれる。variantの同定には塩基配列を決定する必要がある。

国立感染症研究所細菌第二部

外山雅美 (協力研究員) 長野由紀子 (協力研究員) 柴山恵吾

名古屋大学大学院医学系研究科

分子病原細菌学/耐性菌制御学分野

長野則之 (客員研究員) 荒川宜親

<国内情報>

わが国におけるNDM型、KPC型およびOXA-48型カルバペネマーゼ産生菌分離状況 (2013年7月現在)

海外で蔓延して問題となっているNDM型、KPC型、およびOXA-48型カルバペネマーゼ産生菌について、2013年7月までに国内の医療機関で検出された症例を表に示す。いずれも今のところ、ほとんどが輸入

表. わが国におけるNDM型、KPC型およびOXA-48型カルバペネマーゼ産生菌分離患者 (2013年7月現在)

		菌種	渡航先
NDM 型カルバペネマーゼ産生菌分離患者			
1	2010 年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	無し
2	2010 年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	無し
3	2011 年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
4	2013 年解析依頼例	<i>Escherichia coli</i>	バングラデシュ
上記以外の学会・論文による報告例			
5	2011 年報告例 ¹⁾	<i>Escherichia coli</i>	インド
6	2012 年報告例 ²⁾	<i>Acinetobacter baumannii</i>	インド
7*	2013 年報告例 ³⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	あり(アジア)
KPC 型カルバペネマーゼ産生菌分離患者			
1	2010 年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	あり(渡航先不明)
2	2011 年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	北米
3	2012 年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	中国
4	2012 年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
5	2012 年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
上記以外の学会・論文による報告例			
6	2009 年報告例 ⁴⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	米国
7	2012 年報告例 ⁵⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ブラジル
OXA-48 型カルバペネマーゼ産生菌分離患者			
1	2010 年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
上記以外の学会・論文による報告例			
2	2012 年報告例 ⁶⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	あり(東南アジア)
3*	2013 年報告例 ³⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	あり(アジア)

* 同一症例より分離された同一菌株 (本号19ページ参照)

1) Chihara S, *et al.*, Clin Infect Dis 52: 153-154, 20112) Nakazawa Y, *et al.*, J Infect Chemother 19: 330-332, 2013

3) 外山雅美, 他, IASR 34: 237-238, 2013

4) 諸熊由子, 他, 日臨微生物誌 19(4): 136, 2009

5) 高橋里枝子, 他, 日臨微生物誌 22(4): 158, 2012

6) 柴山恵吾, 他, IASR 33: 336-337, 2012

例である。実態調査報告例、解析依頼例は、国立感染症研究所細菌第二部で分離同定した例である。その他の報告例は、論文等により発表された例である。

国立感染症研究所細菌第二部

鈴木里和 松井真理 鈴木仁人 甲斐久美子
吉村由美子 瀧世志江 柴山恵吾

<国内情報>

外傷患者の血液培養で分離された新型カルバペネマーゼ TMB-2 産生 *Acinetobacter soli*

近年、グラム陰性菌におけるカルバペネム耐性の獲得が問題となっている。*Acinetobacter* 属菌の中で最も分離頻度が高い *A. baumannii* では、カルバペネム耐性は OXA 型カルバペネマーゼ産生によるものが多く、これらは時として院内でアウトブレイクを引き起こす¹⁾。一方、*A. baumannii* 以外の *Acinetobacter* 属菌では、OXA 型カルバペネマーゼとは分子構造が全く異なるメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) を産生するものが多い。これまでに VIM 型や IMP 型、NDM 型などの MBL が、*Acinetobacter nosocomialis* や *Acinetobacter pittii* などによく見出されている^{2,3)}。

2013年5月、土木工事用重機による外傷の治療のため愛知県内の総合病院に入院した60代の男性患者の血液培養により *Acinetobacter* 属菌が分離された。病院検査室における薬剤感受性試験の結果、この菌株はカルバペネム系を含む多くの広域β-ラクタム系薬に耐性と判定された。各種の抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC, [μg/ml]) を以下に示す。MEPM [>4], CTX [>8], CAZ [>8], CFPM [>8], CMZ [>16], SBT/ABPC [>8], PIPC [>64], TAZ/PIPC [64], GM [1], AMK [4], CPFEX [0.12]。代表的な抗菌薬の MIC を、名古屋大学細菌学教室で再検査した結果、次のように判定された。MEPM [32], IPM [8], DRPM [32], CTX [>64], CAZ [>64], AZT [64]。

以上から、本菌株はカルバペネマーゼ産生株であることが強く示唆され、PCR によるカルバペネマーゼ遺伝子の解析により、TMB-1 型カルバペネマーゼ遺伝子が「陽性」と判定された。さらに詳細に PCR 産物の塩基配列を解析した結果、最近国内で新たに発見された TMB-2 カルバペネマーゼの遺伝子と一致した。*rpoB*⁴⁾ および *gyrA* の解析により、この菌株は *Acinetobacter soli* である可能性が強く示唆された。

この菌株が分離された医療機関では、初期の段階でこの菌株を検出し、適切な感染対策が取られたことから、院内での患者間伝播は発生していない。

TMB-1 カルバペネマーゼ遺伝子は、2012年にリビアのトリポリで分離された *Achromobacter xylosoxidans* で最初に見出されたものである⁵⁾が、それ以降はまだ分離の報告が無い。TMB-2 カルバペネマーゼの遺伝子は、最近国内で *Acinetobacter pittii* と *Acinetobacter*

genospecies 14BJ において新たに発見されたものである⁶⁾。TMB-2 カルバペネマーゼは、TMB-1 カルバペネマーゼと比較すると228番目のセリンがプロリンに置換したものである。TMB-2 カルバペネマーゼ産生菌の分離はこの報告が3例目となるが、*A. soli* としては、世界で最初の分離例である。*A. soli* は、2007年に韓国の山岳の森林の土壌から最初に分離され、新しく認定されて *Acinetobacter* 属に追加された菌種である⁷⁾。外国では、複数の新生児の血流感染症の起因菌として分離されている⁸⁾。国内では最近、血液から IMP-1 型カルバペネマーゼと OXA-58 型カルバペネマーゼを同時に産生するカルバペネム耐性株の分離が報告され⁹⁾、専門家の間で関心事となっている。今回は血液からの分離であった。

Acinetobacter 属菌は、様々な環境に定着し易い特性を有している。また *Acinetobacter* 属菌が獲得した耐性遺伝子は、同属の他の菌種や他の属の菌種にも伝達されることが知られている。今後、*Acinetobacter* 属菌のみならず、他のブドウ糖非発酵菌や腸内細菌科の菌群に TMB 型カルバペネマーゼ遺伝子が伝播拡散していく可能性があり、カルバペネム耐性菌や多剤耐性菌による感染症例では治療に困難をきたすことから、医療機関においては注意が必要である。このような耐性菌が分離された場合、遺伝子などの詳しい解析については、以下の事務連絡を参考に、国立感染症研究所細菌第二部 (taiseikin@nih.go.jp)* に相談いただきたい。

厚生労働省 事務連絡 (平成25年3月22日)

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/130322.pdf>

参考文献

- 1) Garlantézec R, et al., J Hosp Infect 77: 174-175, 2011
- 2) Endo S, et al., J Antimicrob Chemother 67: 2533-2534, 2012
- 3) Yamamoto M, et al., Clin Microbiol Infect, doi: 10.1111/1469-0691.12013, 2012
- 4) La Scola B, et al., J Clin Microbiol 44: 827-832, 2006
- 5) El Salabi A, et al., Antimicrob Agents Chemother 56: 2241-2245, 2012
- 6) Suzuki S, et al., J Antimicrob Chemother 68: 1441-1442, 2013
- 7) Kim D, et al., J Microbiol 46: 396-401, 2008
- 8) Meohas MM, et al., J Clin Microbiol 49: 2283-2285, 2011
- 9) Endo S, et al., Antimicrob Agents Chemother 56: 2786-2787, 2012

名古屋大学大学院医学系研究科
分子病原細菌学/耐性菌制御学分野
北仲博光 和知野純一 荒川宜親

*@マークを★にしておりますので、お手数ですが、メールアドレス入力時に★印部分を@マークに修正下さい。