

日本におけるカルバペネマーゼの状況（案）

日本全国を対象とし厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) とリンクした薬剤耐性菌株の収集とゲノム解析に基づくサーベイランスである JARBS (Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance) が、AMED の支援に基づいて国立感染症研究所薬剤耐性研究センターによって実施されている (<https://jarbs.net/>)。JARBS はまず 2019 年に、主にカルバペネム低感受性と第三世代セファロスリン耐性のグラム陰性菌の収集 (196 医療機関が参加)、および血液由来黄色ブドウ球菌の収集 (国立病院機構の 63 医療機関が参加) を開始し、ゲノム解読によって耐性遺伝子・病原性遺伝子の網羅的検出と菌株の高精度な型別の結果を参加医療機関に還元しながら、日本全国の薬剤耐性菌の動向をゲノム・遺伝子レベルで監視している。2019 年から 2020 年までの JARBS 第 1 期 (Kayama*, Yahara*, Sugawara* et al, 2023, *Nature Communications*; Yano et al, 2024, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; Hisatune et al, 2025, *Nature Communications*) の経験に基づき、運用をさらに大幅に改善 (医療機関での菌株データ入力を JANIS データベースと連携して効率化し、菌株データのアップロードと還元データのダウンロードが可能な Web システム化を実施し、収集対象菌株を絞り込んだ上で対象の全菌株をゲノム解読し迅速に還元できる体制を構築) した第 2 期 JARBS-GNR・VRE 2.0 が、2023 年から実施されている (2025 年 9 月時点で 136 医療機関が参加)。本稿では、2023 年に収集しゲノム解読したカルバペネム低感受性 (メロペネム (MEPM) の MIC が 0.25 以上) 腸内細菌目細菌 898 株の解析結果を報告する。

898 株のゲノム解読によりカルバペネマーゼ遺伝子を保有していた 101 株 (11%) を特定した。101 株は全てカルバペネマーゼ遺伝子一つを保有し、*bla_{IMP}* 遺伝子が最も優勢 (85%、86/101 株) で、特に *bla_{IMP-1}* が優勢 (68%、69/101 株) であり、次に *bla_{NDM}* (9%、9/101 株)、*bla_{GES}* (3%、3/101 株) が続いた (表 1)。101 株の主な菌種は、肺炎桿菌 (35%、35/101 株)、*Enterobacter* 属菌 (34%、34/101 株)、大腸菌 (12%、12/101 株)、*Citrobacter* 属菌 (8%、8/101 株) であり、これら主要菌種の保有カルバペネマーゼ遺伝子は、*bla_{IMP}* が優勢 (肺炎桿菌 : 89% (31/35 株)、*Enterobacter* 属菌 : 88% (30/34 株)、大腸菌 : 67% (8/12 株)、*Citrobacter* 属菌 : 88% (7/8 株)) であった (図 1)。*bla_{IMP}* 遺伝子の内訳は *bla_{IMP-1}* (80%、69/86 株)、*bla_{IMP-6}* (17%、15/86 株)、*bla_{IMP-11}* (2%、2/86 株) であり (表 1)、*Enterobacter* 属菌と *Citrobacter* 属菌では *bla_{IMP}* 遺伝子の中でも *bla_{IMP-1}* が特に優勢 (それぞれ 93% (28/30 株)、100% (7/7 株)) だが、肺炎桿菌では *bla_{IMP-1}* は 77% (24/31 株)、大腸菌では 38% (3/8 株) を占めた。

表1 101株が保有していたカルバペネマーゼ遺伝子の内訳

サブタイプ	<i>bla</i> _{IMP}			<i>bla</i> _{NDM}				<i>bla</i> _{GES}		<i>bla</i> _{KPC}	<i>bla</i> _{IMI}	<i>bla</i> _{OXA}	合計
	1	6	11	5	1	4	69	24	5	2	1	181	
株数	69	15	2	6	1	1	1	2	1	1	1	1	101
割合 (%)	68	15	2	6	1	1	1	2	1	1	1	1	

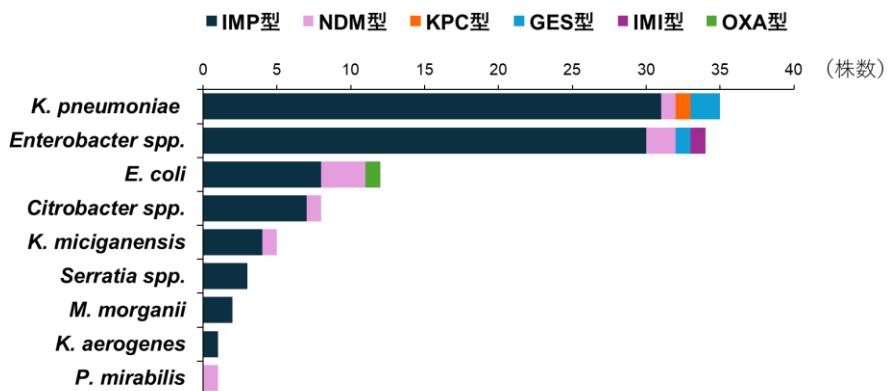


図1 101株の菌種別保有カルバペネマーゼ遺伝子の内訳

次に、これらのカルバペネマーゼ遺伝子保有株を用いて新薬7剤（国内承認済み又は未承認）とMEPMについて、微量液体希釈法（特注のフローズンプレート）による低濃度まで広いレンジでMICを測定する薬剤感受性試験を行った。薬剤と判定基準等は表2に記載した。図2は各薬剤に対する感性率を、保有するカルバペネマーゼ遺伝子の β -ラクタマーゼの型(β -lactamase family)ごとに示している。六つの型の何れにおいても保有株の感性率が高かったのは、CFDC、CFPM/NAC、AZT/NAC、AZT/AVIの4剤であった（感性率78%以上）。日本で検出される主要なカルバペネマーゼ遺伝子である bla_{IMP} を保有する86株では、CFDC、CFPM/NAC、AZT/NAC、AZT/AVIのいずれにも感性率98%以上が示された。 bla_{NDM} を保有する9株では、CFDCとCFPM/NACに対する感性率は78%と89%であったが、AZT/NACとAZT/AVIに対する感性率は100%であった。CFDCとAZT/AVIは、Amblerの β ラクタマーゼ分類でクラスBのカルバペネマーゼ(bla_{IMP} や bla_{NDM} が該当)に対する有効性が報告されている。AZT/NACとCFPM/NACは β ラクタマーゼ阻害剤AVIの類似体でそれ自体に抗菌効果も持つNACが配合された新薬である。これら4剤について、カルバペネマーゼ遺伝子を保有する日本の臨床株に対する有効性が確認された。一方、 bla_{IMP} や bla_{NDM} の保有株で感性率が低かった薬剤は、クラスBのカルバペネマーゼには効果が弱いとされる合剤3剤(CAZ/AVI、CFPM/EMT、IPM/REL)とMEPMであった。MEPMでは、101株のうち感性(MIC \leq 1)の株が13株（13%）存在し、「耐性遺伝子保有のステルス株」（耐性遺伝子を保有し感性を示す株）の存在が認められた。

表2 薬剤と感受性試験の詳細

薬剤（略号）	国内承認	BL 阻害剤濃度 又は配合割合	判定基準
Cefiderocol (CFDC)	承認済み	–	CLSI (2025)
Cefepime / nacubactum (CFPM/NAC)	未承認 ¹	1:1 配合	S: \leq 8、R: \geq 16 ²
Aztreonam / nacubactum (AZT/NAC)	未承認 ¹	1:1 配合	CLSI (2025) のAZT単剤の判定基準に準拠

Aztreonam / avibactam (AZT/AVI)	未承認 ³	AVI 4 μ g/mL	EUCAST (v 15.0)
Ceftazidime / avibactam (CAZ/AVI)	承認済み	AVI 4 μ g/mL	CLSI (2025)
Cefepime / enmetazobactam (CFPM/EMT)	未承認 ⁴	EMT 8 μ g/mL	EUCAST (v 15.0)
Imipenem / relebactam (IPM/REL)	承認済み	REL 4 μ g/mL	CLSI (2025)
Meropenem (MEPM)	承認済み	—	CLSI (2025)

*1 臨床試験中

*2 CLSI (2025) における CFPM の SDD (用量依存的感性) 上限の 8 までを感性とした

*3 EU・英国・米国承認済み

*4 EU・米国承認済み

各薬剤の MIC 測定濃度範囲は図 3 の横軸を参照

Ambler 分類 クラス	β -ラクタマーゼの型	株数	CFDC ≤ 4	CFPM/NAC ≤ 8	AZT/NAC ≤ 4	AZT/AVI ≤ 4	CAZ/AVI ≤ 8	CFPM/EMT ≤ 4	IPM/REL ≤ 1	MEPM ≤ 1
B	IMP	86	98%	98%	100%	100%	8%	29%	29%	13%
	NDM	9	78%	89%	100%	100%	0%	0%	11%	11%
A	GES	3	100%	100%	100%	100%	100%	67%	33%	0%
	KPC	1	100%	100%	100%	100%	100%	0%	100%	0%
	IMI	1	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%	0%
D	OXA	1	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

図 2 保有カルバペネマーゼ遺伝子の β -ラクタマーゼの型で分類した菌株の感性率

クラス B カルバペネマーゼ遺伝子保有 95 株に対する新薬 7 剤と MEPM の MIC 分布を図 3 に示す。図 3 上段はクラス B カルバペネマーゼ遺伝子保有株に対し感性率が全般的に高い（図 2 参照）4 剤の結果を、下段は感性率が低い 4 剤の結果をそれぞれ示している。CFDC には *bla*_{NDM} 保有 2 株が耐性、*bla*_{IMP} 保有 2 株が中間を示した。CFPM/NAC には *bla*_{IMP} 保有 2 株と *bla*_{NDM} 保有 1 株が耐性を示した。全 8 剤において、*bla*_{IMP} 保有株と *bla*_{NDM} 保有株の MIC 分布範囲は重複しており、保有カルバペネマーゼ遺伝子の種類 (*bla*_{IMP}・*bla*_{NDM}) と感性・非感性に有意な関連は見られなかった。

CFDC 非感性 (MIC ≥ 8) の 4 株について、全 8 薬剤に対する感受性結果を表 2 に示した。これら 4 株は何れも CFPM/NAC、AZT/NAC、AZT/AVI に対して感性であることが確認された。

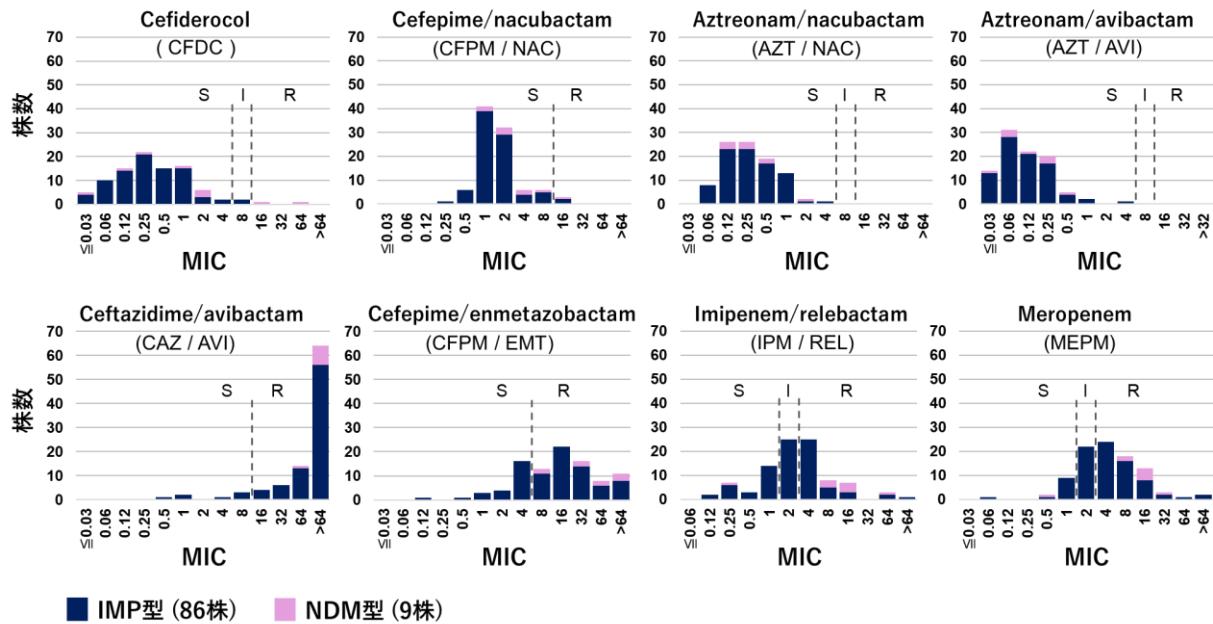


図3 クラス B β -ラクタマーゼ保有 95 株に対する 8 薬剤の MIC 分布

表2 CFDC 非感性 4 株に対する 8 薬剤の MIC 及び判定結果

菌種	保有カルバペネマーゼ遺伝子	MIC (S, I, R)							
		CFDC	CFPM/ NAC	AZT/ NAC	AZT/ AVI	CAZ/ AVI	CFPM/ EMT	IPM/ REL	MEPM
<i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{NDM-1}	64 (R)	2 (S)	0.25 (S)	0.25 (S)	>64 (R)	>64 (R)	16 (R)	8 (R)
<i>E. coli</i>	<i>bla</i> _{NDM-5}	16 (R)	2 (S)	0.12 (S)	0.06 (S)	>64 (R)	64 (R)	16 (R)	16 (R)
<i>E. kobei</i>	<i>bla</i> _{IMP-1}	8 (I)	2 (S)	0.25 (S)	0.12 (S)	>64 (R)	>64 (R)	4 (R)	4 (R)
<i>E. roッgenkampii</i>	<i>bla</i> _{IMP-1}	8 (I)	2 (S)	1 (S)	0.06 (S)	64 (R)	32 (R)	2 (I)	2 (I)

これらの結果から、2023 年に分離したカルバペネマーゼ遺伝子を保有する日本の臨床株に対して、AZT/NAC (感性率 100%)、AZT/AVI (感性率 100%)、CFPM/NAC (感性率 97%)、CFDC (感性率 96%) が有効であることが示された。また、CFDC に対して一部で生じている非感性株にも、CFPM/NAC、AZT/NAC、AZT/AVI が有効であることが確認された。ステルス株の存在も含め、カルバペネマーゼ遺伝子を保有する株の耐性状況、カルバペネマーゼ遺伝子の種類や分布について今後も注視が必要である。