

近年のカルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）の 疫学像の変化

国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター第一室
松井 真理

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症

感染症法上の名称変更 令和5年5月26日
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症
→ カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症

感染症法 5類全数把握疾患（2014年9月～）

届出のために必要な検査所見

- ▶分離・同定による腸内細菌目細菌の検出
- ▶次のいずれかによるカルバペネム系薬剤及び広域β-ラクタム剤に対する耐性の確認

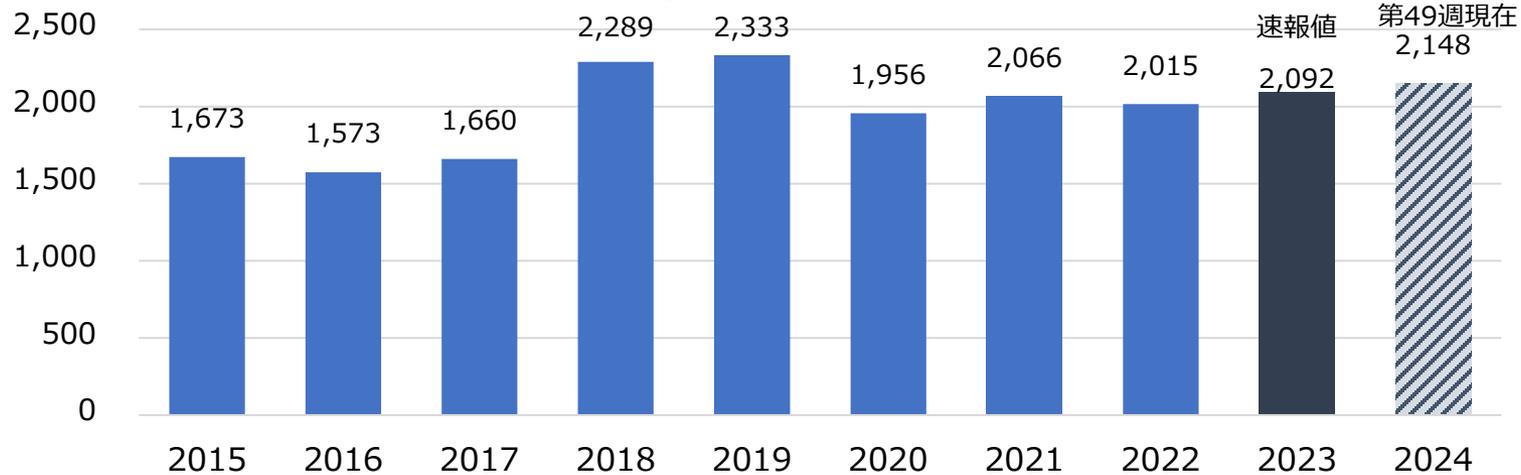
	最小発育阻止濃度(MIC)	感受性ディスク(KB)の 阻止円の直径
メロペネム	$\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$	22mm以下

あるいは

イミペネム	$\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$	22mm以下
セフトザゾール	$\geq 64\mu\text{g}/\text{mL}$	12mm以下

CRE感染症届出状況

年別届出数

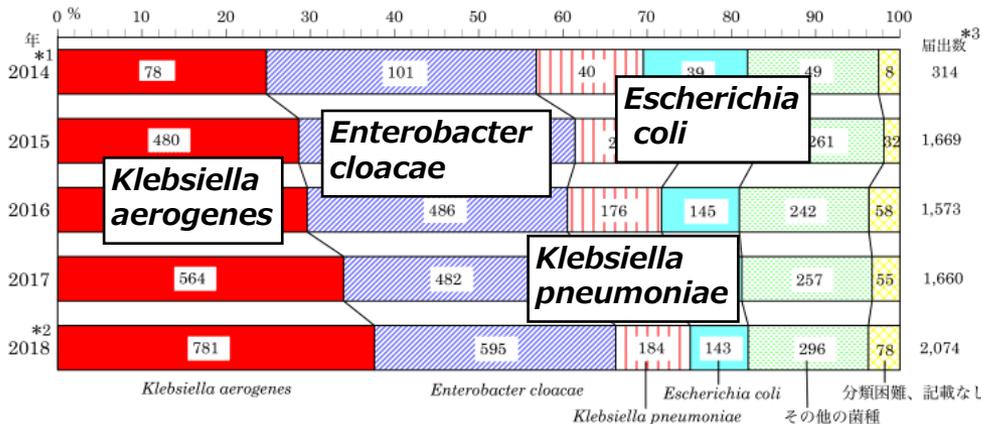


菌種別

→主要4菌種で届出の約8割を占める

図3. CRE感染症診断年別・菌種別届出数および割合, 2014~2018年

(感染症発生動向調査: 2018年12月25日現在届出数)



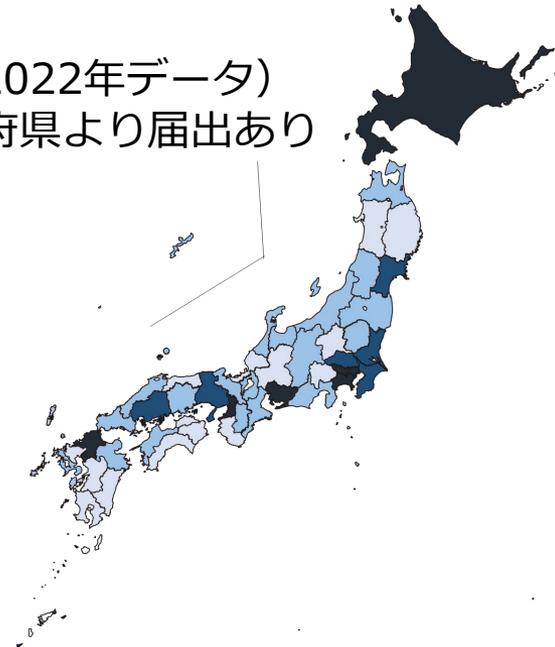
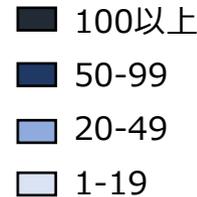
*1 2014年第38週(9月19日)~第52週(12月28日)

*2 2018年第1週(1月1日)~第48週(12月2日)

*3 届出数が菌種別届出数合計と異なるのは複数菌株分離された症例も含むため

都道府県別 (図, 2022年データ)

→すべての都道府県より届出あり



データ出典

感染症発生動向調査年報 (2015~2022年)

感染症発生動向調査週報 (2023, 2024年)

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

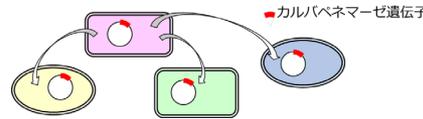
2017年3月～ CRE病原体サーベイランス開始

CPEか否かの鑑別が求められる

(薬剤感受性だけでは判別できない、遺伝子検査など追加試験が必要)

カルバペネム耐性
腸内細菌目細菌
(CRE)

カルバペネマーゼ産生
腸内細菌目細菌 (CPE)



感染対策上重要!

- ・カルバペネマーゼはほとんどのβ-ラクタム系抗菌薬を分解可能
- ・多剤耐性傾向が強い
- ・院内感染の原因となることもある

カルバペネマーゼ非産生
腸内細菌目細菌 (non-CPE)

- ・散発的に分離
(院内感染の報告は少ない)

平成29年(2017年)3月 健康局結核感染症課長通知

「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症等にかかる試験検査の実施について」

感染症発生動向調査
5類全数把握対象疾患
カルバペネム耐性
腸内細菌目細菌
(CRE) 感染症届出

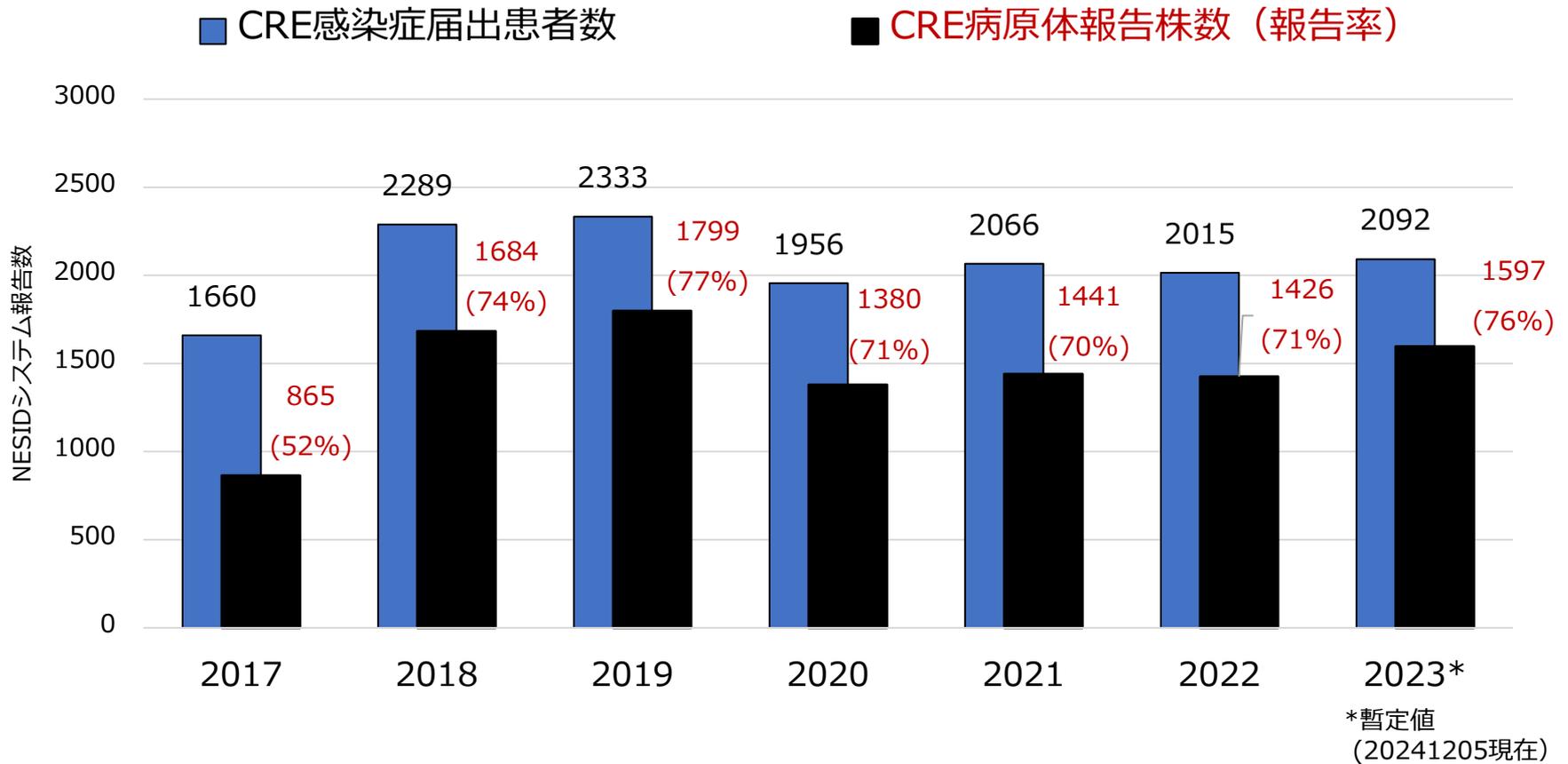
保健所
届出患者
分離菌株

地方衛生研究所等で
薬剤耐性遺伝子 (カルバペネマーゼ遺伝子等) 検査
主要なカルバペネマーゼ遺伝子
IMP型、NDM型、KPC型、OXA-48型
国内型 海外型 (海外で報告多い)

CRE感染症届出症例に占める

CPEの割合、カルバペネマーゼ遺伝子型が把握可能に

CRE病原体サーベイランス 報告状況



- ・ CRE感染症届出症例分離株のうち、約7割の株が病原体サーベイランスへ (年間 1500株前後)
- ・ 新型コロナウイルス感染症対応の影響で報告率は低下したが約7割を維持、報告率は回復傾向

CRE病原体サーベイランス検査実施・報告項目

通知（平成29年3月28日 健感発0328第4号）に基づく
CRE感染症届出

→ 地方衛生研究所等で試験検査を実施

→ 結果はNESID病原体検出情報システムを通じて報告*

*通知に示された検査法のうち、原則実施（6項目：太字）、推奨（7項目）を報告対象

健感発0238第4号
病原体検出マニュアル 薬剤耐性菌Ver2.1
別添資料1

1 カルバペネマーゼ遺伝子の検出

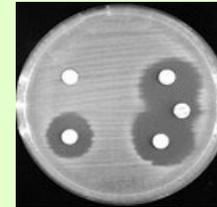
IMP型、NDM型、KPC型、OXA-48型

VIM型、GES型（一部カルバペネマーゼ）、IMI型、KHM型、SMB型

PCR法

2 阻害剤を用いたβ-ラクタマーゼ産生性の確認

**メルカプト酢酸ナトリウム（SMA）
ボロン酸**



ディスク法

3 カルバペネマーゼ産生性を確認する他の方法

→ CPEか否かの判定に有用、実施体制整備を！
（現在の実施率約60%）

Carba NP テスト

・結果を認識しやすい（色で判定）、1日で判定可能

・in house試薬作製には手間やコストがややかかる

RAPIDEC® CARBA NP検査キット（バイオメリュー）販売あり



+ -

Carbapenem Inactivation Method (CIM)

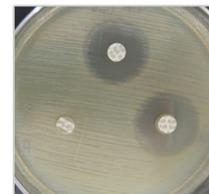
・手間やコスト面から導入しやすい

・医療機関によっては実施可能

・現在は、mCIM (modified CIM) が一般的

（病原体検出マニュアルはmCIMの手順を記載）

被検菌（24mm）→陰性



陽性
コントロール
(6mm)

陰性
コントロール
(24mm)

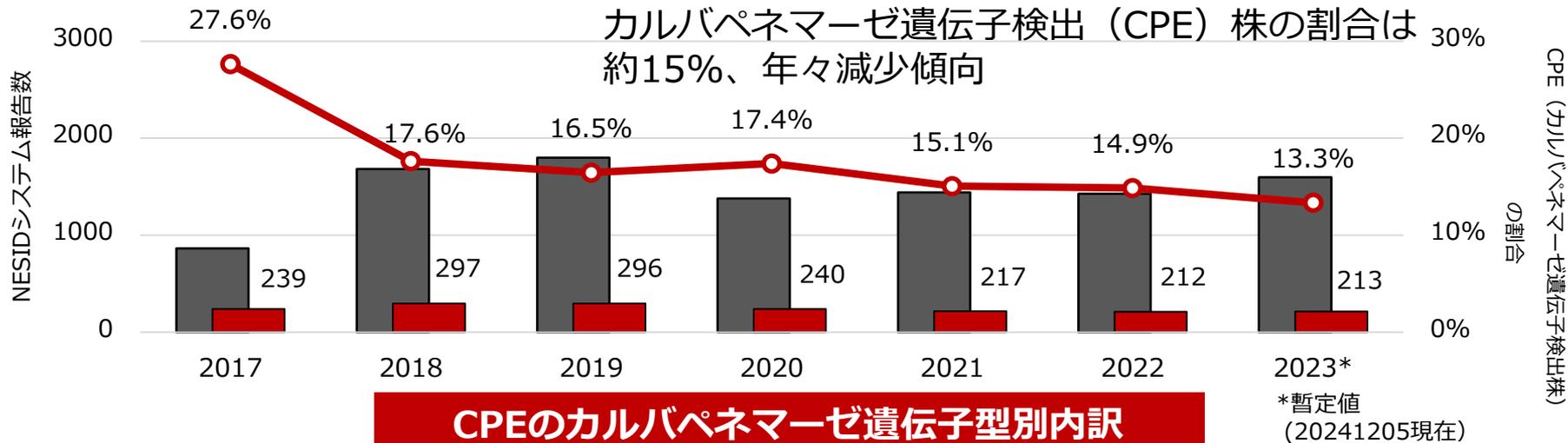
CREで報告のある主なカルバペネマーゼの種類と特徴 まとめ

Ambler の分類	PCR法	H29通知	CRE病原体 サーベイランスでの報告 (2018-2022年)	β-ラクタマーゼ阻害剤 (+阻害有り；-阻害なし)		
	遺伝子型	● 原則 実施 ○ 推奨 実施		メルカプト酢酸 ナトリウム (SMA)	ボロン酸	クロキサシリン
A	KPC型	●	1~10株/年	-	+	-
	GES型 (一部の亜型のみ カルバペネマーゼ)	○	2~5株/年	-	+?	-
	IMI型	○	0~5株/年	-	+?	-
	FRI型	記載なし	0~1株/年 (備考欄での報告)	-	?	-
B (メタロ- β-ラクタ マーゼ)	IMP型	●	173~263株/年	+	-	-
	NDM型	●	16~33株/年	+	-	-
	KHM型	○	0~2株/年	+	-	-
	SMB型	○	なし	+	-	-
	VIM型	○	なし	+	-	-
D	OXA-48型	●	0~3株/年	-	-	-

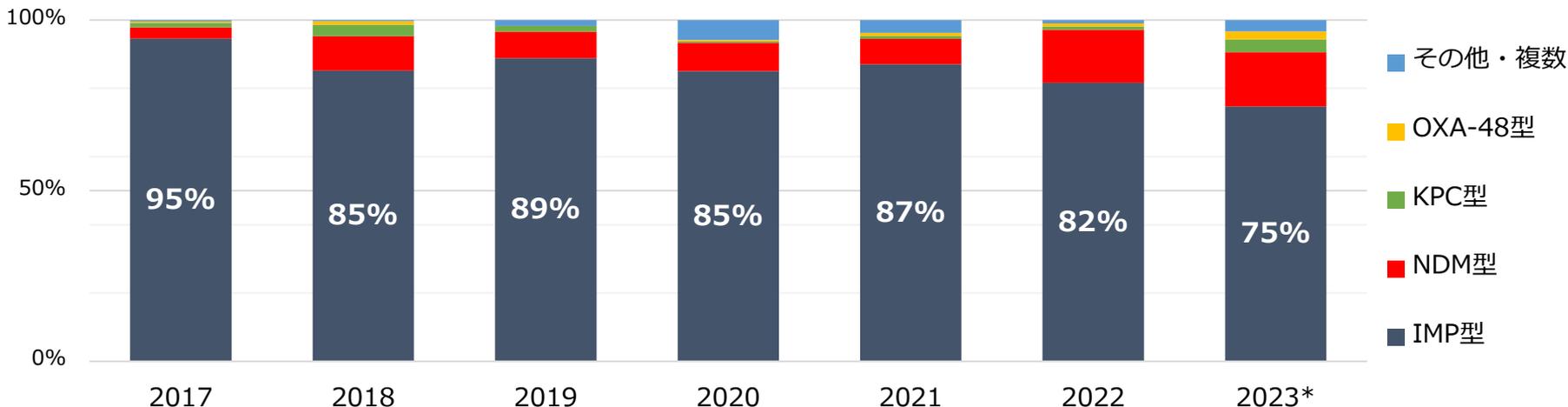
遺伝子型（PCR法）と表現型（ディスク法、カルバペネマーゼ産生性試験）結果に矛盾がないことの確認をお願いします！

CRE病原体サーベイランス カルバペネマーゼ遺伝子検出株、遺伝子型内訳

■ CRE病原体報告株数（報告率）
 ■ 病原体報告のうちCPE（カルバペネマーゼ遺伝子検出株）数
 ● 病原体報告数に占めるCPE（カルバペネマーゼ遺伝子検出株）の割合



CPEのカルバペネマーゼ遺伝子型別内訳

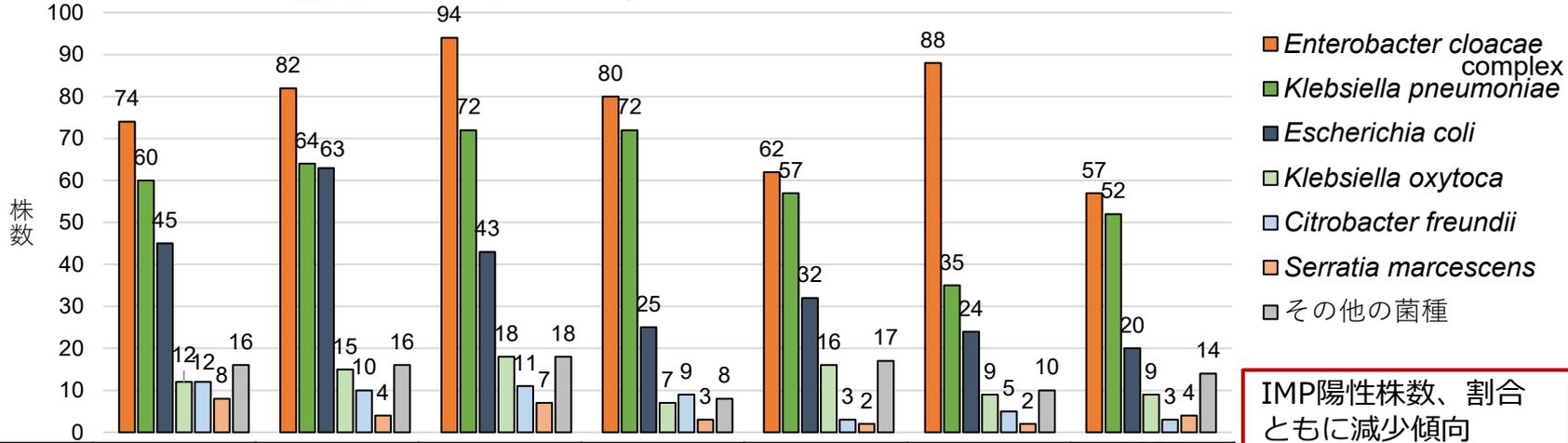


CPEの約9割を占めていたIMP型の割合が減少し、他の遺伝子型の割合が増加

データ出典：病原微生物検出情報（IASR） <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

CRE病原体サーベイランス IMP型カルバペネマーゼ（メタロ-β-ラクタマーゼ）陽性株

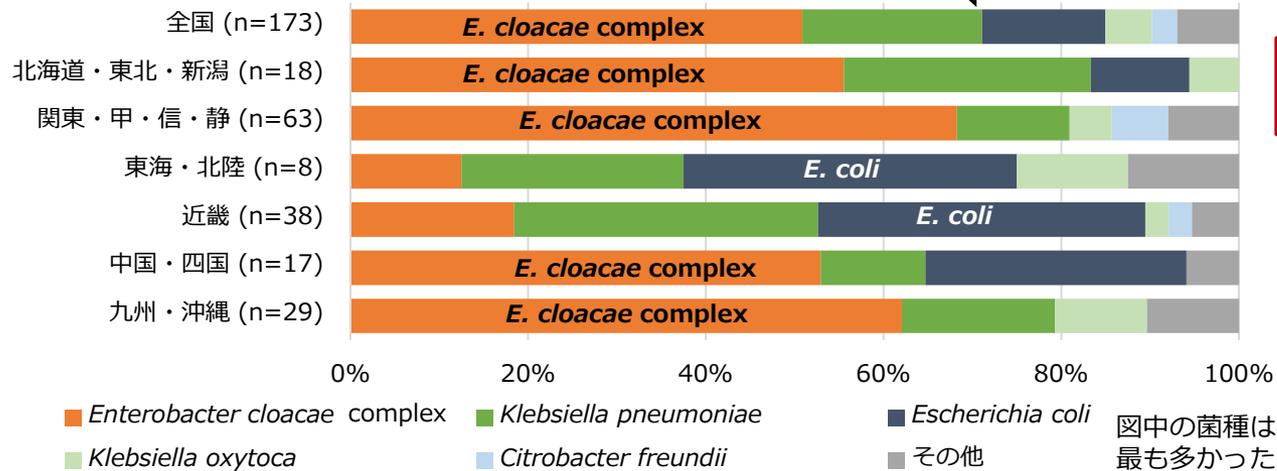
IMP型陽性株の菌種別報告数、2017-2023年



IMP陽性株数、割合ともに減少傾向
菌種内訳に変化あり
IASR 2024年7月号図改変

検体採取年	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023 *暫定
CRE病原体報告株数	865	1684	1799	1380	1441	1426	1597
IMP型陽性株数	227	254	263	204	189	173	159
CRE病原体報告株数に対するIMP型陽性株(%)	26.2 %	15.1 %	14.6 %	14.8 %	13.1 %	12.1 %	10.0 %

IMP型陽性株 地域別菌種内訳, 2022年



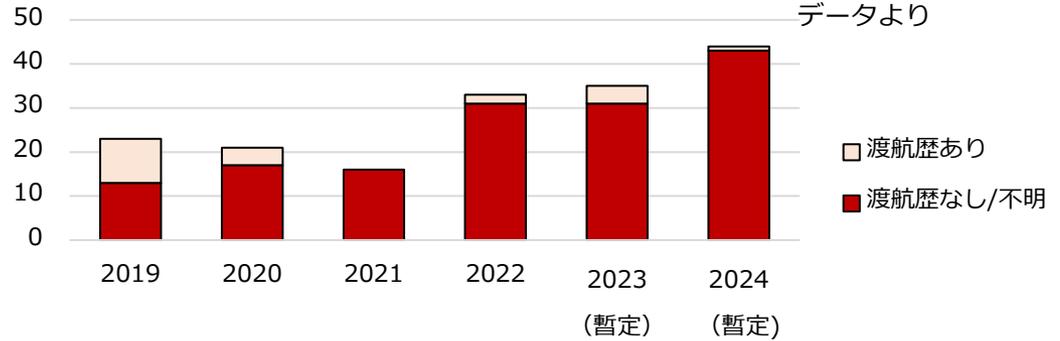
菌種分布には地域特性あり

図中の菌種は各ブロックで報告数の最も多かった菌種を示す

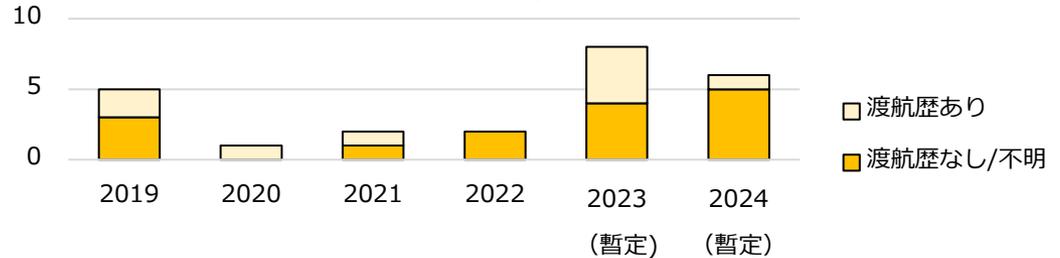
CRE病原体サーベイランス 海外型カルバペネマーゼ遺伝子陽性株の増加

NDM型陽性株報告数

2024.12.5現在 NESID
病原体検出情報システム登録
データより



KPC型陽性株報告数

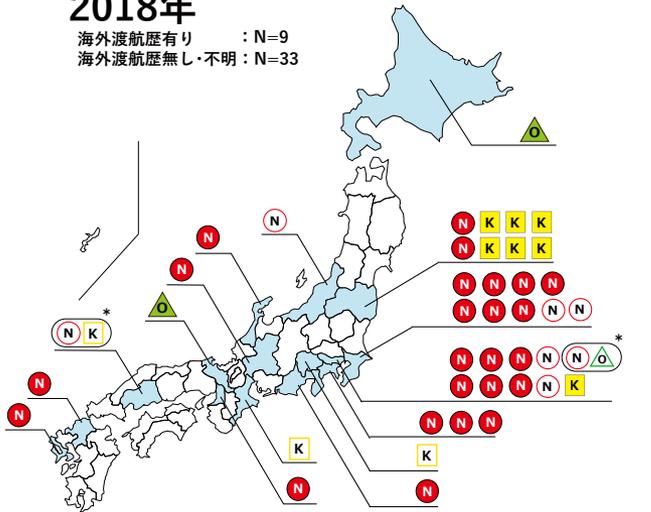


OXA-48型陽性株報告数



2018年

海外渡航歴有り : N=9
海外渡航歴無し・不明 : N=33



- NDM型 海外渡航歴無し・不明
- NDM型 海外渡航歴有り
- KPC型 海外渡航歴無し・不明
- KPC型 海外渡航歴有り
- ▲ OXA-48型 海外渡航歴無し・不明
- △ OXA-48型 海外渡航歴有り
- 同一菌株
- * 同一菌株が複数のカルバペネマーゼ遺伝子保有

IASR Vol.40, p158-159 (2019年9月号)

2023年頃から海外型カルバペネマーゼ遺伝子陽性株の報告数が増加
その多くは分離患者に明確な海外渡航歴なし
(IMP型陽性株に比べて多剤耐性傾向の株が多い = 選択可能な抗菌薬が少ない)

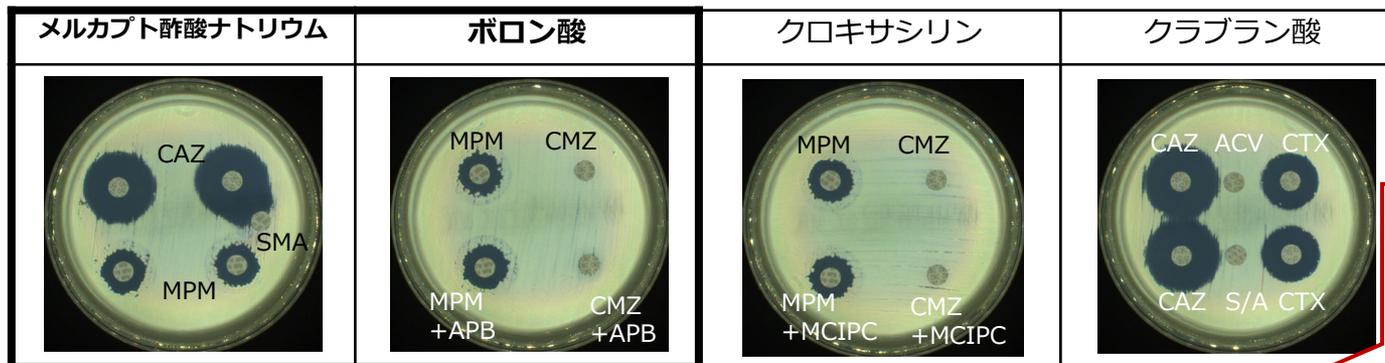
R6年度 薬剤耐性菌レファレンスセンター会議資料より OXA-48型カルバペネマーゼ産生菌に注意

令和5年度研修菌株 No.4

令和元年度精度管理事業 検体D 菌種: *Escherichia coli*

CRE判定基準を満たす薬剤: MicroScan なし (CREと判定されない)
Vitek2 メロペネム・イミペネムとセフメタゾール

カルバペネム
MIC低いこと
がある



陰性

陰性

(MPM+APB)-MPM=14-13=1 mm
(CMZ+APB)-CMZ=6-6=0 mm

陰性

(MPM+MCIPC)-MPM=13-13=0 mm
(CMZ+MCIPC)-CMZ=6-6=0 mm

陰性

OXA-48型の
阻害剤はない
= ディスク法から
の推測困難

カルバペネマーゼ遺伝子		カルバペネマーゼ以外のβ-ラクタマーゼ遺伝子	
IMP型	-	CTX-M-1 group	-
NDM型	-	CTX-M-2 group	-
KPC型	-	CTX-M-9 group	-
OXA-48型	+	MOX型	-
VIM型	-	CIT型	-
GES型	-	DHA型	-
IMI型	-	ACC型	-
KHM型	-	EBC型	-
SMB型	-	FOX型	-
FRI型	-		

略号

CAZ: セフトアジジム, MPM: メロペネム, CMZ: セフメタゾール, CTX: セフトキシム
SMA: メルカプト酢酸ナトリウム, APB: アミノフェニルボロン酸, MCIPC: クロキサシリン,
ACV: クラブラン酸, S/A: スルバクタム/アンピシリン

Carba NP test 陰性

mCIM **陽性 (阻止円直径 6mm)**

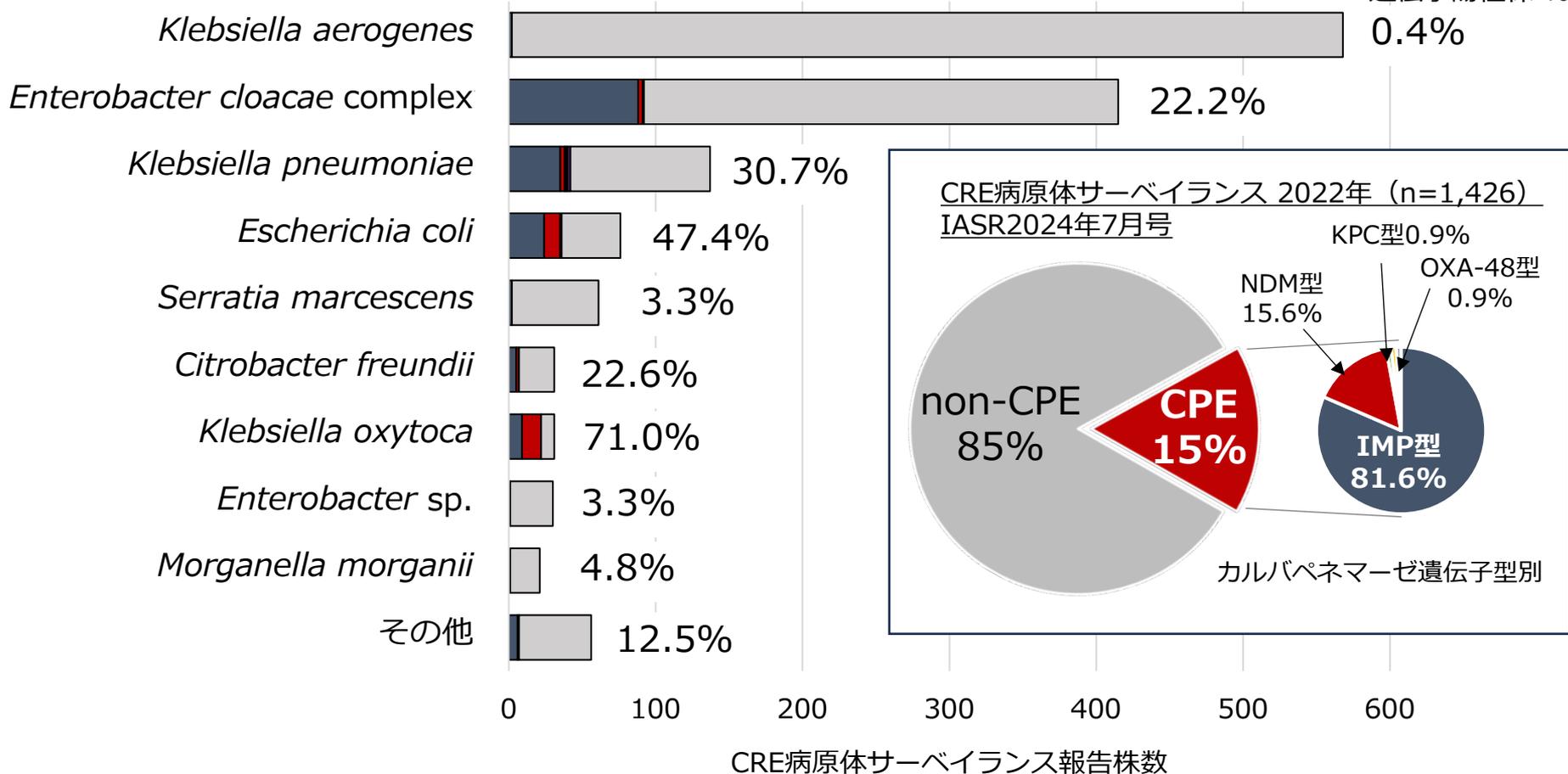
・ β-ラクタマーゼ遺伝子シークエンス結果は *bla*_{OXA-181}
・ OXA-48型カルバペネマーゼ産生株は、阻害剤を用いたディスク法では鑑別困難 (OXA型の明確な阻害剤なし)。
カルバペネマーゼ産生性試験でも陰性と判定されることがある。遺伝子検査が必須

mCIM結果確認
ただしCarbaNP・
mCIMで偽陰性に
なる株あり

明確な阻害剤のないOXA-48型の見落としを防ぐために・・・
少なくともmCIM 明確な陽性 (≤10mm) かつ カルバペネマーゼ遺伝子陰性
→ PCR等 要再検査 (マルチ/シングルPCRを併用するなど)
判定解釈困難な場合はご連絡ください!

菌種別CPE割合（CRE病原体サーベイランス2022年）

カルバペネマーゼ
遺伝子陽性株 %



■ IMP型 ■ NDM型 ■ KPC型 ■ OXA-48型 ■ GES型 ■ カルバペネマーゼ遺伝子陰性

カルバペネマーゼ遺伝子陽性株の割合は菌種によって大きく異なる
検査実施する上でも、分離状況を評価する際にも菌種名の情報は重要

CRE病原体サーベイランスデータから得られた知見

CRE感染症届出情報、病原体サーベイランスデータ (+分離株の追加解析)

CRE感染症届出基準の妥当性を検証

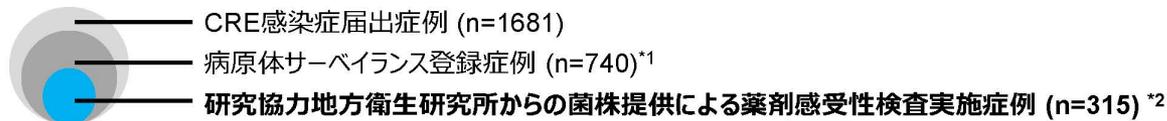
⇒ カルバペナーゼ産生株に重点を置く場合は「メロペネム基準」単独の基準が妥当

感染症発生动向調査におけるカルバペナム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 感染症の届出基準

メロペネム基準またはイミペネム基準のいずれかを満たす腸内細菌目細菌による感染症

- メロペネム基準: メロペネムのMIC値 2 mg/L以上
- イミペネム基準: イミペネムMIC値 2 mg/L以上かつセフメタゾールMIC値64mg/L以上

本研究対象: 2017年4月から2018年3月に届け出られたCRE感染症症例



N (%)		イミペネム基準のみを満たす症例 (N=169)	メロペネム基準を満たす症例 (N=146)	P-value
菌種	<i>Klebsiella aerogenes</i>	109 (64.5%)	13 (8.9%)	<0.0001
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	55 (32.5%)	40 (27.4%)	0.328
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0%)	40 (27.4%)	<0.0001
	<i>Escherichia coli</i>	1 (0.6%)	44 (30.1%)	<0.0001
カルバペナーゼ遺伝子陽性株 (CgPE) による感染症症例		0 (0%)	99 (67.8%)	<0.0001
多剤耐性株*3による感染症症例		2 (1.2%)	96 (65.8%)	<0.0001
届出時点 (診断から7日以内) の死亡症例		3 (1.8%)	10 (6.9%)	0.0428

*1 届出症例と病原体情報が突合が可能な症例。 *2 薬剤感受性検査結果が、感染症発生动向調査の届出基準を満たした症例

*3 国内で頻用されるセフェピム、ピペラシリン・タゾバクタム、レボフロキサシン、アミカシンの4剤のうち2剤以上に耐性を示す場合に多剤耐性と定義した

↑ 感染研ホームページ掲載資料より

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/basic-science/bacteriology/12525-bac-2024-01.html>

Ikenoue et al., BMC Infect Dis 2024

Antimicrobial-Resistant Bacteria Research Group of Public Health Institutes (AMR-RG-PHI)

地方衛生研究所の皆様との共同研究

RESEARCH Open Access

The importance of meropenem resistance, rather than imipenem resistance, in defining carbapenem-resistant *Enterobacteriales* for public health surveillance: an analysis of national population-based surveillance

Chiaki Ikenoue^{1,2}, Mari Matsui¹, Yuba Inamine¹, Daisuke Yoneoka¹, Motoyuki Sugai³, Satowa Suzuki¹ and the Antimicrobial-Resistant Bacteria Research Group of Public Health Institutes (AMR-RG-PHI)⁴

CRE感染症届出基準見直しの議論

イミペネム基準（イミペネム+セフメタゾールの薬剤感受性による判定）削除の方向で議論が進んでいる

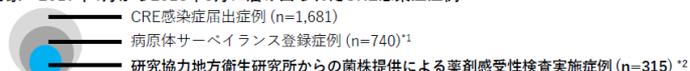
⇒ 現時点では、イミペネム基準のみ満たす株であっても必ず届出を！

感染症発生動向調査における各種感染症の届出基準の見直し（案）

【カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（CRE）感染症】

□ 背景：CRE 病原体サーベイランスの結果より (Ikenoue C, et al. BMC Infectious Diseases (2024) 24:209)

本研究対象：2017年4月から2018年3月に届け出られたCRE感染症症例



	N (%)	IPM + CMZ 基準のみを満たす症例 (N=169)	MEPM 基準を満たす症例 (N=146)	P-value
菌種	<i>Klebsiella aerogenes</i>	109 (64.5%)	13 (8.9%)	<0.0001
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	55 (32.5%)	40 (27.4%)	0.328
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0%)	40 (27.4%)	<0.0001
	<i>Escherichia coli</i>	1 (0.6%)	44 (30.1%)	<0.0001
カルバペネマーゼ遺伝子陽性株 (CgPE) による感染症症例	0 (0%)	99 (67.8%)	<0.0001	
多剤耐性株 ¹⁾ による感染症症例	2 (1.2%)	96 (65.8%)	<0.0001	
届出時点（診断から7日以内）の死亡症例	3 (1.8%)	10 (6.9%)	0.0428	

¹⁾ 届出症例と病原体情報が一致が可能な症例
²⁾ 薬剤感受性検査結果が、感染症発生動向調査の届出基準を満たした症例
³⁾ 国内で頻用されるセフェピム、ピペラシリン・タンパクタム、レボフロキサシン、アミカシンの4剤のうち2剤以上に耐性を示す場合に多剤耐性と定義

□ 事務局案

CRE 感染症の届出基準を以下の通りとしてはどうか。

- ・イミペネム (IPM) とセフメタゾール (CMZ) のディスク拡散法および微量液体希釈法の基準を削除
- ・メロペネム (MEPM) 基準は現状維持

□ AMR小委員会 (10月16日) における当議題：全委員同意

感染症発生動向調査における各種感染症の届出基準の見直し（案）

□ AMR小委員会 (10月16日) でのご意見

- MEPM の MIC 2 µg/mL (現行) だと、カルバペネマーゼ産生 CRE のうち、13% 程度のカルバペネム低感受性株を捉えきれないことがナショナルサーベイランスでわかっている。しかし、低感受性株の病原性、臨床的な評価ができていない現状もある。また、薬剤感受性検査のパネルの問題等も含め、届出基準については日本臨床微生物学会等と良く相談しながら決めてはどうか。
- 日本の臨床検査では菌種同定と薬剤感受性検査を同時測定できるコンボパネルを使用している施設が多く、MEPM の最小発育阻止濃度 (MIC) 1 µg/mL 未満を測定できる施設は多くない。一方で、カルバペネマーゼ産生株を適切に捉えるには、低レンジまで測定することが重要である。
- 届出基準は現行のままにするにしても、野生株の MEPM の感受性分布などを示しながら、MEPM の MIC が低値であっても、カルバペネマーゼ産生株の可能性があるとということを臨床検査技師にしっかりと伝える必要がある。

□ 基準（案）

小委のご意見を踏まえ、再度、感染研 薬剤耐性研究センター及び日本臨床微生物学会と検討を重ね、以下のとおりとした。

検査方法	検査材料
分離・同定による腸内細菌目細菌の検出、かつ、次のいずれかに該当することの確認 ア メロペネムの MIC が 2 µg/mL 以上であること、又はメロペネムの感受性ディスクの阻止円直径が 2 mm 以下であること（現状維持） イ MEPM の MIC（または、阻止円直径）に関わらず、カルバペネマーゼ産生、又はカルバペネマーゼ遺伝子が確認されること	血液、腹水、胸水、髄液その他の通常、無菌的であるべき検体
分離・同定による腸内細菌目細菌の検出、かつ、次のいずれにも該当することの確認 ア 分離菌が感染症の起原菌と判定されること イ 次のいずれかに該当することの確認 (ア) メロペネムの MIC が 2 µg/mL 以上であること、又はメロペネムの感受性ディスクの阻止円直径が 2 mm 以下であること（現状維持） (イ) MEPM の MIC（または、阻止円直径）に関わらず、カルバペネマーゼ産生、又はカルバペネマーゼ遺伝子が確認されること	喀痰、膿、尿その他の通常、無菌的ではない検体

厚生労働省 第92回厚生科学審議会感染症部会（2024年12月13日）公開資料より
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_46500.html

まとめ

カルバペナム耐性腸内細菌目細菌（CRE）病原体サーベイランス

- ・ 臨床的・疫学的に重要とされるカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌（CPE）の分離状況を把握可能
- ・ データの蓄積により分子疫学の推移を把握できるように
 - ⇒ 全国的かつ継続的サーベイランスの重要性、感染症届出基準見直し議論の基礎データのひとつ
- CRE感染症届出患者分離株のうちCPEは約15%、その割合は減少傾向
- IMP型陽性株の割合は減少傾向、菌種・遺伝子型には地域特性
- 海外型カルバペネマーゼ（NDM型、KPC型、OXA-48型）陽性株は増加傾向（特に国内事例が増加傾向）
- CRE病原体サーベイランス結果は、IASRにて順次集計報告予定

日頃より、CRE感染症届出及びCRE病原体サーベイランスにご尽力いただいている医療機関、保健所、地方衛生研究所、自治体等、関係する皆様に深謝いたします