トピックス

I. 話題の感染症への対処法

6. 多剤耐性グラム陰性桿菌感染症

國島 広之

要 旨

現在，我が国を含む世界各国で，ESBLs(extended spectrum β -lactamase)，多剤耐性緑膿菌，多剤耐性アシネトバクター属菌，NDM，KPCなど様々な多剤耐性グラム陰性桿菌がみられている．これら多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症は，市中・院内感染症の何れの原因菌となるとともに，有効な抗菌薬は少ないのが現状である．サーベイランス体制の確立，適切な検査体制の整備，抗菌化学療法，感染対策が必要である．

〔日内会誌 102：2839～2845，2013〕

Key words ESBLs，多剤耐性緑膿菌，多剤耐性アシネトバクター属菌，NDM，KPC

はじめに

1940年代にペニシリンの発売によって抗菌化学療法は大きく進歩したもののペニシリナーゼ産生株が発見され，セフェム薬，マクロライド薬，キノロン薬，カルバペネム薬など多くの抗菌薬が開発されてきたにもかかわらず，様々な抗菌薬に対する薬剤耐性菌が出現しており，WHOは，薬剤耐性菌と社会的コストの増加，交通のグローバル化に伴う伝播などの様々な背景のなかで，1998年加盟国にAntimicrobial Resistance (AMR)に対して行動するように呼びかけ，2011年の世界保健デーにおいてもサーベイランス・検査体制の整備，抗菌薬の適切な使用，感染症対策の強化などを訴えている．

現在，ESKAPE(vancomycin-resistant *Entero-*

coccus faecium，methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*，ESBLs *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*，MDR-*Acinetobacter baumannii*，*Pseudomonas aeruginosa*，*Enterobacter* spp.)と呼ばれる代表的な病原微生物のなかでも多剤耐性グラム陰性桿菌は主要な薬剤耐性菌となっており，我が国でも近年，ESBLs産生菌が急速に増加しつつあり，海外で多くみられる多剤耐性アシネトバクターによる集団感染事例や，NDMやKPCなどの超多剤耐性菌の輸入症例など様々な問題がみられ，これら薬剤耐性菌に対する理解と包括的なアプローチが求められている．

1. グラム陰性桿菌の薬剤耐性機構

微生物は，抗菌薬の抗菌活性に対して，不活化酵素の産生，作用標的の変化，排出ポンプ，

聖マリアンナ医科大学内科学総合診療内科

Diagnosis, Treatment and Prevention of Infectious Diseases. Topics : I. Countermeasures against Epidemic Infectious Diseases ; 6. Multidrug resistant gram-negative bacterial infections.

Hiroyuki Kunishima : Division of General Internal Medicine, St. Marianna University, Japan.

トピックス

表 1. β-ラクタマーゼの分類

アミノ酸配列		基質特異性
セリン要求型	class A β-ラクタマーゼ	ペニシリナーゼ (ペニシリン系に対して加水分解活性が高い酵素)
	class D β-ラクタマーゼ	オキサシリナーゼ (ペニシリン系・セフェム系に対して加水分解活性が高い酵素)
	class C β-ラクタマーゼ	セファロスポリナーゼ (セフェム系に対して加水分解活性が高い酵素)
亜鉛要求型	class B β-ラクタマーゼ	メタロβ-ラクタマーゼ (カルバペネム系に対して加水分解活性が高い酵素)

表 2. 多剤耐性グラム陰性桿菌感染症の特徴

- 我が国を含む世界各国で、ESBLs、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター属菌、NDM、KPCなど様々な多剤耐性グラム陰性桿菌がみられている。
- ESBLs産生菌は、ペニシリン薬、セファロスポリン系セフェム薬、モノバクタム薬などの抗菌薬を分解し、clavulanic acidで阻害される。
- メタロβ-ラクタマーゼ、KPCなどの不活化酵素の産生、透過孔の減少や排出ポンプによりカルバペネム薬に対する感受性が低下する。
- ESBLs、KPC、NDMなどは腸内細菌科細菌やブドウ糖非発酵菌にプラスミド性に耐性が伝達される。
- ESBLs産生菌はカルバペネム薬が第一選択薬となり、その他、β-ラクタマーゼ阻害剤配合薬、感性のアミノグリコシド薬やセファマイシン系薬、fosfomycinなども一部有効性が示唆されている。キノロン薬は耐性であることが多い。
- KPC、NDM、MDRP、多剤耐性アシネトバクターは有効な抗菌薬はきわめて少なく、それぞれの薬剤感受性やチェックボード法を活用しつつ、有効菌種も考慮してcolistinやtigecyclineを検討することがある。
- 院内伝播および集団感染事例が報告されており、手指衛生の遵守率向上、処置プロセスの改善、適切な環境整備が重要である。
- サーベイランス体制の確立、適切な検査体制の整備、抗菌化学療法、社会全体を含めた感染対策が必要である。

透過孔（ポーリン）の減少など様々な耐性機構を有している。ペニシリン薬やセフェム薬などのβ-ラクタム薬は、不活化酵素であるβ-ラクタマーゼによって分解される。*P. aeruginosa*のカルバペネム薬耐性は、OprD（D2 ポーリン）の減少や排出ポンプMexAB-OprM、カルバペネマーゼの獲得による。アミノグリコシド薬耐性は、リン酸化、アセチル化、アデニル化酵素などのプラスミド性修飾酵素や排出ポンプMexXY-OprMにより耐性を獲得する。また、稀であるもののプラスミド性の16sRNA methylase遺伝子（RmtA、RmtB、RmtC、RmtD、ArmAなど）によりarbekacinを含むアミノグリコシド薬の高度耐性が我が国でもみられている。キノロン薬耐性はDNAジャイレース（GyrA）やトポイソメラーゼIV（ParC）の変異の獲得や、薬剤排出機構に

よる。
代表的な耐性機構であるβ-ラクタマーゼは、ペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼ、カルバペネマーゼなど基質特異性に基づく分類の他に、β-ラクタマーゼのアミノ酸配列によるclass A、B、C、Dの4種類のAmblerの分子分類がある（表1）。class A β-ラクタマーゼには従来からのペニシリナーゼ、近年ではESBLs、KPCs（*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases）などがある。class C β-ラクタマーゼには、AmpC型セファロスポリナーゼなどがあり、*Enterobacter* spp. や*P. aeruginosa*は染色体上にAmpCを有しその遺伝子発現量によってセファロスポリナーゼを産生することにより、セフェム薬に対する耐性を有する。class B β-ラクタマーゼには、IPM、VIM、SPM、NDMなどのカルバペネマーゼなどがあり、

カルバペネム薬に対する耐性を獲得する。

2. ESBLs

ESBLsは、class A型 β -ラクタマーゼが変異によって、第3世代セファロスポリン系セフェム薬やモノバクタム薬をも分解できるようになり、基質特異性が拡張したという意味から、extended spectrum β -lactamase (ESBLs) と呼ばれる β -ラクタマーゼである。現在、ESBLsは主に*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*でみられ、プラスミドによって他の腸内細菌科細菌間などで耐性が伝達され、*Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Citrobacter* spp. も産生しうる。

ESBLs産生菌は、1983年に*K. pneumoniae*と*S. marcescens*からcefotaxime (CTX) 耐性が伝達される β -ラクタマーゼ産生菌として初めて分離され、我が国では1995年に石井らによりToho-1型 β -ラクタマーゼ産生のESBLs産生*E. coli*の報告がなされて以降¹⁾、分離頻度は1%以下と低かったものの²⁾、2000年代中ごろから、増加がみられている^{3,4)}。

ESBLsには、TEM-型、SHV-型、CTX-M-型、VEB-型、GES-型など様々な種類があり、国によって分離される型が異なることが知られている。世界ではCTX-M型*E. coli*、なかでもCTX-M15型が多く分離され、cefotaxime耐性、ceftazidime感性の多いCTX-M型ESBLsが増加しており、なかでもmultilocus sequence typing (MLST) では、ST131など特定のクローンの流行が指摘されている⁵⁾。

本邦での検討では、地域によっても若干の傾向があるものの、ESBLs産生*E. coli*では、CTX-M14型が最も多く、次いでM27型がみられるとともに、CTX-M15型ST131株も検出されているとの報告がある⁶⁾。ESBLs産生*E. coli*は、我が国における健常成人を対象とした検討でも、ESBLs産生菌が6.4%に検出されている⁷⁾。

ESBLs産生菌は、セファロスポリン系セフェム薬とaztreonamなどのモノバクタム薬にたいして耐性を示し、クラブラン酸を添加することによる β -ラクタマーゼ阻害剤で活性が阻害される際にESBLsとしている。*Enterobacter* spp. や*Citrobacter* spp. などもESBLsとなりうるものの、元来染色体上に*ampC*を有し、*ampC*型セファロスポリナーゼ産生量によりセフェム薬の感受性が低下する菌株については、判定に注意が必要である。

ESBLs産生*E. coli*は尿路感染症や手術部位感染症、*K. pneumoniae*は院内肺炎の原因菌となり、セブシスを含めた重症感染症となりうる。ESBLs産生菌感染症のリスクファクターは、ICUを含む長期入院、重症度、中心静脈カテーテルや尿路カテーテル、人工呼吸器管理、透析、緊急腹部手術、セファロスポリン系セフェム薬を主とした抗菌薬投与歴、高齢者施設、高齢者、高齢者施設からの転院などがあるものの、現在、市中感染症としてリスクファクターのない場合もみられる。

ESBLs産生菌は、cefmetazoleなどのセファマイシン系薬、latamoxefなどのオキサセフェム系薬、カルバペネム薬には感性である。その他、アミノグリコシド薬やST合剤、fosfomycinに感性であることがある。流行しているクローンから、キノロン薬には耐性を有することが多い。カルバペネム薬は、基本的に第一選択薬として推奨されている。ESBLs産生性*E. coli*による菌血症における β -ラクタマーゼ阻害剤配合薬とカルバペネム薬に関する6つの前向きコホート研究を纏めた検討では、感受性を有する菌血症の症例において、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合薬の有用性も示唆されている⁸⁾。*E. coli*を主な原因菌とする尿路感染症では、ESBLs産生菌感染症であっても、セファマイシン系薬が有効である可能性がある⁹⁾。また、同じく軽症の尿路感染症では、感性のアミノグリコシド薬やfosfomycinでも治療

トピックス

が行われることがある。

3. 多剤耐性緑膿菌

緑膿菌はグラム陰性のブドウ糖非発酵菌である。元来，水，土壌，植物などの環境表面に広く分布していることが知られている。市中感染症の原因菌としてより，宿主状態としては好中球減少，術後，熱傷などの感染防御能が低下している場合，人工呼吸器，尿路カテーテル留置，血管カテーテル留置などのデバイスが用いられている場合にみられる。気道，創部，尿路，血液から分離され，院内肺炎，手術部位感染症，尿路感染症，敗血症など日和見感染症の原因菌としてみられる。

多剤耐性緑膿菌（Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : MDRP）は，国や報告により指標となる抗菌薬が異なるものの，我が国においては，カルバペネム薬（IPM： $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ ），アミノグリコシド薬（AMK： $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ ），キノロン薬（CPFX： $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ ）の3系統の薬剤に対する耐性を獲得した緑膿菌とされている。5類定点感染症であり，約500カ所弱の基幹定点医療機関において，各月に発生した患者について翌月の初日に保健所を通じて報告され，2011年は481例報告（1.02/定点）されている。全国の495病院が参加している厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業JANISにおける全入院患者部門では，2012年で新規感染症患者数を総入院患者数で除した罹患率は0.05%で，検体では42.9%が尿から分離され，感染症では尿路感染症が39.3%と最も多く，次いで肺炎28.6%，菌血症が10.7%にみられている。

現在，MDRPに対する有効な抗菌薬はきわめて少ないのが現状であり，MDRP感染症患者は易感染性や重症度の高い患者であることが多いことから死亡率も高い。尿や喀痰などからMDRPが検出されて，原因菌とはなっていない場合も

多く，血液培養でも確認することや，尿道カテーテルや血管カテーテルなどのリスクとなるデバイスを抜去するなど抗菌薬投与によらない対応も重要である。

抗菌薬としては，まず薬剤感受性の評価により，カルバペネム薬やアミノグリコシド薬，キノロン薬などのなかで感受性を有する薬剤を検討する。2系統耐性の場合ではアミノグリコシド薬が比較的，感性的ことがある。我が国で最も多く分離されるメタロ β -ラクタマーゼであるIPM型の産生の有無は，SMAディスク法を用いて判定することができる。また，MDRPに対する抗菌薬の併用効果がある組み合わせについて，ブレイクポイント・チェッカーボード法（BCプレート）検討することが可能であり，相乗効果を多く認める組み合わせとしては，amikacinとaztreonamや，colistinではaztreonamもしくはrifampicinなどである。tigecyclineは*P. aeruginosa*に対する抗菌活性は期待できないため，通常，無効である。

4. 多剤耐性アシネトバクター

アシネトバクター属菌は，ブドウ糖非発酵菌で，グラム陰性球桿菌もしくは短桿菌として染色される。広く自然界・環境表面にみられ，アシネトバクター感染症としては主に*Acinetobacter baumannii*が原因となる。現在のところ，自動検査機器では*A. baumannii*や*A. calcoaceticus*などを含めた*A. baumannii* complexとして報告される。主に*A. baumannii*は，染色体上においてclass Dに分類されるOXA-51-like遺伝子を保有していることで確認される。我が国では，OXA-51-like遺伝子を保有する*A. baumannii*のうち，カルバペネム耐性株ではOXA-66が多く次いでOXA-80がみられ，MLST法では，European clone IIと呼ばれ世界で流行している同系統のクローンであるST92株が多く分離されている¹⁰⁾。

*A. baumannii*は、術後患者や感染防御能の低下した患者において、人工呼吸器関連肺炎を含む院内肺炎、手術部位感染症、尿路感染症や血管カテーテル感染症などの日和見感染症における原因菌である。乾燥に強く環境でも長期間生存する。海外では従来、本菌の多剤耐性菌による感染症が多くみられ、我が国においても近年、多剤耐性*A. baumannii*による複数の院内感染事例がみられる。喀痰や尿などから分離されても必ずしも感染症の原因菌と判断できないことが多いため、血液培養、カテーテル培養検査などを積極的に行う必要がある。

我が国においては薬剤耐性アシネトバクター感染症の定義は、カルバペネム薬（IPM： $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ ）、アミノグリコシド薬（AMK： $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ ）、キノロン薬（CPFX： $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ ）の3系統の薬剤に対する耐性を獲得したアシネトバクター属菌とされ、2011年2月から5類定点感染症であり、約500カ所弱の基幹定点医療機関において、各月に発生した患者について翌月の初日に保健所を通じて報告され、2011年は5例報告（0.01/定点）されている。

多剤耐性アシネトバクター感染症に対しては、有効な抗菌化学療法は少ないのが現状である。まず薬剤耐性の評価により、カルバペネム薬やアミノグリコシド薬、キノロン薬などのなかで感受性を有する薬剤を検討する。スルバクタムは若干の抗菌活性をみとめ高用量（スルバクタムとして6g/日）では有効性がある可能性があるものの、ABPC/ABTとしては18g/日となるため、実際の投与は困難なこともある。colistinは、多剤耐性アシネトバクター感染症やMDRP、KPCなどの多剤耐性菌による血流感染症をはじめとしてその効果が期待されている。日本化学療法学会コリスチンの適正使用に関する指針作成委員会では、「コリスチンの適正使用に関する指針」を発行し、作用機序、有効菌種、用法容量、安全性などを述べた上で、適切な診断はも

とより、他薬剤や併用薬の検討などについて解説しており¹¹⁾、早期の上市が期待されている。

2012年9月には、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会からの要望も受け、何れのお他薬剤への耐性菌による深在性皮膚感染症と腹腔内感染症を対象に、tigecyclineが承認され使用が可能であり、病態によっては選択肢ともなりうる。

5. KPC

Klebsiella pneumoniae producing carbapenemase (KPC)は、Ambler分類でclass Aのカルバペネム薬耐性の β -ラクタマーゼである。1996年米国North Carolinaの病院において*K. pneumoniae*から初めて分離され、その後New Yorkの病院における集団感染事例として、分離された*K. pneumoniae* 257株のうちの24%がKPC産生株であるとともに、15%がIPM感性和判定されていた¹²⁾。別報告でも当初、KPC28株のうち13株は46.4%がimipenem感性和判定され、KPC感染症に対してカルバペネム薬が投与されても56%が治療失敗と報告されており、微量液体希釈法ではIPMに感性和判定される場合があり、治療失敗例がみられることが示唆されている¹³⁾。KPCは現在、米国の北東部を主に、世界各国から分離されている。カルバペネム薬をはじめ、複数の系統に耐性を獲得しているとともに、ESBLs産生菌と異なり、class Aの β -ラクタマーゼにも関わらずクラブラン酸（CVA）による阻害作用は低い。現在、米国CLSIの基準（M100sS23）では、腸内細菌科細菌に対するimipenem・meropenem・doripenemの感性和ブレイクポイントは何れも $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ であり、薬剤感受性を注意深く評価する必要がある。

KPCはプラスミド上の遺伝子のため、他の腸内細菌科細菌やブドウ糖非発酵菌などの菌種に耐性を伝達することが可能であり、*K. pneumoniae*

トピックス

のほか, *E. coli*や*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.からも分離されている。現在, KPC-1~15までのvariantが分離されており, MLST解析ではST 258が多く報告されている。我が国では, 2009年以降, 中国, インド, 米国などからの海外帰国者から, 2012年12月現在で, 何れも*K. pneumoniae*から計6例分離されている¹⁴⁾。

KPCに対する抗菌化学療法は, 多剤耐性アシネトバクターと同様, 薬剤感受性で評価しつつ, colistinやtigecyclineについて有効菌種も考慮して選択することとなる。

6. NDM

New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)は, 近年, 急速に世界に拡散しつつあるAmbler分類でclass Bのカルバペネム薬耐性菌である。インドからスウェーデンの病院に2008年に転院した患者の尿から*K. pneumoniae*が分離され, 従来のIPM, VIM, SPMなどとは異なるメタロ β -ラクタマーゼであったためNDM-1と命名された。本菌はプラスミドで伝達され, 同患者から続いて分離された*E. coli*からも同定された。

その後, インドへの渡航歴を有する患者から主に分離され, 現在では, 必ずしもインド渡航歴を有しない場合も含め, 欧州, アジア, 北米, アフリカの40カ国から分離されている¹⁵⁾。NDMは, *E. coli*, *K. pneumoniae*のほか, *A. baumannii*からも分離され, 現在NDM-1~9までのvariantが報告されており, 侵淫地域においては河川や水道からも分離されており, 各国における清潔な上水や下水の整備などの衛生環境に関する社会インフラの整備や, 医療ツーリズムなどを介して伝播している場合もあり, 社会全体における感染症対策が必要である。

我が国でも2009年にインドから重症管理の上で帰国した邦人の血液培養からNDM-1産生*E. coli*が検出され, 2010年には渡航歴のない高齢者施設

からの転院患者からの尿からNDM-1産生*K. pneumoniae*, 同年にも渡航歴のない患者の尿からNDM-1産生*K. pneumoniae*から分離されている。その後も輸入例があり, 2012年12月時点で計5例から報告されている¹⁴⁾。

NDMは, カルバペネム薬を含む β -ラクタム薬のほか, アミノグリコシド薬やキノロン薬など幅広い抗菌薬に耐性である。tigecyclineやcolistinに感受性を示す株が多いとされている。

7. 感染対策

多剤耐性グラム陰性桿菌は他の感染症と同様に, 適切な検査ならびに診断が必要である。自らの病院検査室や外部委託している検査センターにおいて, 同定・感受性検査についてどのような基準で判定・報告しているか, 臨床・検査双方ともによくコミュニケーションを図ることが重要である。colistinおよびtigecyclineも含め, 何れの多剤耐性菌も耐性株が報告されていることから, 慎重な診断と治療, 伝播対策が必要である。

これらの*E. coli*や*K. pneumoniae*などの腸内細菌科細菌は正常腸内細菌叢ともなりうる微生物であり, 糞便や尿の取り扱い時における手指衛生や標準予防策の遵守が日ごろから如何にできているかが重要である。ESBLs産生菌を含む薬剤耐性菌の院内伝播に関する検討では, 他の薬剤耐性菌と同様に, 大学病院や基幹病院における院内伝播の現状について再確認されており¹⁶⁾, 医療施設における擦式アルコール手指消毒薬の使用量増加を含む手指衛生の遵守率向上および処置プロセスの改善により, ESBLs産生菌の保菌率は有意に低下するという報告もあることから¹⁷⁾, 病院感染対策のより一層の向上が不可欠である。また伝播経路として, 間接的な接触感染による事例も報告されており, high touch surfaceもしくはhigh risk objectと言われる, 「良く手が

触れる部位」については、触れる前後における手指衛生および適切な環境整備が重要である。勿論、腸内細菌叢は糞便 1 gあたり 10^8 個以上あるとされ、これらを除菌する方策はないのが現状である。

薬剤耐性菌は、標準予防策に加えて、接触感染対策の実施も必要である。飛沫感染対策や空気感染対策と異なり、個室隔離の目的は、手指衛生や個人防護具のより高い遵守や適切な環境整備によるところが大きく、隔離開始および解除の基準はエビデンスが少ないのが現状であり、微生物の病原性、宿主のリスク、病院のリソースを総合的に勘案して、医療現場と感染対策部門が協議して行われている。

ESBLs産生菌は、病院だけでなく、高齢者施設でも高い保菌率がみられることが知られており¹⁸⁾、キノロン薬投与や尿路感染症の既往を有する入所者に多いとの報告がある。高齢者施設では、手袋・エプロンなどの個人防護具の使用毎の交換は必ずしも行われていないのが現状である。これら多剤耐性グラム陰性桿菌は地球規模で伝播しており、今後も社会全体での薬剤耐性菌対策が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Ishi Y, et al: Cloning and sequence of the gene encoding cefotaxime-hydrolyzing class A β -lactamase isolated from *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 39: 2269–2275, 1995.
- 2) Yagi T, et al: A Preliminary Survey Of Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBLs) In Clinical Isolates Of *Klebsiella Pneumoniae* And *Escherichia Coli* In Japan. FEMS Microbiol Lett 184: 53–56, 2000.
- 3) Watanabe A, et al: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in 2009: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J Infect Chemother 18: 609–620, 2012.
- 4) Yoshida I, et al: Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of aerobic gram-negative bacteria in 2008. Jpn J Antibiot 65: 73–96, 2012.
- 5) Pitout JD, Laupland KB: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis 8: 159–166, 2008.
- 6) Kuroda H, et al: Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan: emergence of CTX-M-15-producing *E. coli* ST131. Diagn Microbiol Infect Dis 74: 201–203, 2012.
- 7) Kanayama A, et al: Rapidly spreading CTX-M-type beta-lactamase-producing *Proteus mirabilis* in Japan. Int J Antimicrob Agents 36: 340–342, 2010.
- 8) Rodríguez-Baño J, et al: β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a post hoc analysis of prospective cohorts. Clin Infect Dis 54: 167–174, 2012.
- 9) Doi A, et al: The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. Int J Infect Dis 17: e159–163, 2013.
- 10) Endo S, et al: Molecular epidemiology of carbapenem-non-susceptible *Acinetobacter baumannii* in Japan. J Antimicrob Chemother 67: 1623–1626, 2012.
- 11) 二木芳人: 日本化学療法学会コリスチンの適正使用に関する指針作成委員会, コリスチンの適正使用に関する指針. 日本化学療法学会雑誌 60: 446–468, 2012.
- 12) Nordmann P, et al: The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. Lancet Infect Dis 9: 228–236, 2009.
- 13) Bratu S, et al: Quale Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. J Antimicrob Agents Chemother 49: 3018–3020, 2005.
- 14) わが国におけるNDM型およびKPC型カルバペネマーゼ産生菌分離状況, 2012年現在. IASR 34: 8–9, 2013.
- 15) Johnson AP, Woodford N: Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. J Med Microbiol 62: 499–513, 2013.
- 16) Willemsen I, et al: Highly resistant gram-negative microorganisms: incidence density and occurrence of nosocomial transmission (TRIANGLE Study). Infect Control Hosp Epidemiol 32: 333–341, 2011.
- 17) Soulier A, et al: Decreased transmission of *Enterobacteriaceae* with extended-spectrum beta-lactamases in an intensive care unit by nursing reorganization. J Hosp Infect 31: 89–97, 1995.
- 18) Rooney PJ, et al: Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 64: 635–641, 2009.