

[総 説]

薬剤耐性腸内細菌目細菌の基礎と疫学 Update

原田 壮平

東京大学医学部附属病院感染制御部

(令和3年7月20日受付)

薬剤耐性腸内細菌目細菌の拡散は世界的な公衆衛生上の脅威である。腸内細菌目細菌はそのほとんどが染色体上に AmpC β-ラクタマーゼの遺伝子を有する上に、プラスミドなどを介して多様な耐性遺伝子を外部から獲得することができる。基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (Extended-spectrum β-lactamase : ESBL) とカルバペネマーゼは腸内細菌目細菌に多剤耐性を付与する獲得性の β-ラクタマーゼの代表的なものである。ESBL 産生菌は 2000 年代以降に日本国内でも持続的な増加を示しており、CTX-M 型酵素を産生する *Escherichia coli* がその主体である。世界的な ESBL 産生 *E. coli* の主要クローンである sequence type 131 は日本の ESBL 産生菌においても高頻度に認められるが、その中でも CTX-M-27 を産生する C1-M27 clade が多いというのが日本の特徴である。日本はカルバペネム耐性腸内細菌目細菌の分離頻度が低い国であるが、カルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (carbapenemase-producing *Enterobacterales* : CPE) の中では IMP 産生菌がほとんどを占めるという特異な疫学的特徴を有する。IMP 産生菌は他のカルバペネマーゼを産生する CPE とは異なる臨床的特徴を有するので、臨床研究による情報の蓄積が必要である。

Key words: ESBL 産生菌, CRE, カルバペネマーゼ, プラスミド

はじめに

2000 年代以降、多剤耐性菌の拡散は世界的な公衆衛生上の重要課題と認識されている。世界保健機関 (World Health Organization : WHO) が 2017 年に発表した新規抗菌薬の開発を急ぐべき耐性菌のリストの最上位にはカルバペネム耐性 *Acinetobacter baumannii* および *Pseudomonas aeruginosa* と並んで、カルバペネム耐性や第 3 世代セファロスポリン耐性の腸内細菌目細菌が挙げられており、その重要性が確認できる¹⁾。

本稿では薬剤耐性腸内細菌目細菌の耐性機序や疫学について概説する。中でも疫学的・臨床的重要性が最も高い基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (Extended-spectrum β-lactamase : ESBL) 産生菌とカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (Carbapenem-resistant *Enterobacterales* : CRE) については、海外と比較した場合の日本の疫学的特徴や、それが臨床に与える影響を含めて解説する。

腸内細菌目細菌の分類

腸内細菌目細菌はブドウ糖を発酵的に分解し、オキシダーゼ試験が陰性の通性嫌気性のグラム陰性桿菌であり、これに属する多くの細菌がヒト感染症に関与する。これらの細菌については最近まで腸内細菌科細菌 (*Enterobacteriaceae*) と

総称され、臨床微生物学分野でもこの名称が普及していたが、2016 年に細菌ゲノム解析の結果に基づき、腸内細菌科細菌の上位の「腸内細菌目細菌 (*Enterobacterales*)」が提唱され、その下位の腸内細菌科以外の科に、これまでは腸内細菌科細菌と分類されていた細菌が含まれる状況となった²⁾。例えば *Proteus* 属菌は腸内細菌科とは別の *Morganellaceae* に属する (図 1)。このため、これまで臨床微生物学分野で腸内細菌科細菌と表記されていたものは腸内細菌目細菌と表記を変更する必要が生じた。Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) の M100 ガイドラインでも 2020 年 1 月の改訂 (30th edition) 以降は *Enterobacteriaceae* (腸内細菌科細菌) の表記が *Enterobacterales* (腸内細菌目細菌) と上位レベルに変更されており、学術論文においても *Enterobacterales* の表記が徐々に一般的になってきている³⁾。

腸内細菌目細菌が起こす感染症は、消化管病原性の高い一部の腸内細菌目細菌 (病原性大腸菌, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. など) の体外からの侵入に起因する消化管感染症と、消化管以外の全身臓器に発症する消化管外感染症に大別される。腸内細菌目細菌は尿路感染症、腹腔内感染症、院内肺炎・人工呼吸器関連肺炎、血管内カテーテル関連血流感染症、壊死性軟部組織感染症や血流不全を伴う皮膚軟部組織感染症 (糖尿病性足壊疽、褥瘡感染症)、新生児や脳神経外科手術後の中枢神経感染症、免疫不全患者の感染症など、多様な消化管外感染症の起因微生物となるが、(獲得性の耐性を有さない状況における) β-ラクタム薬に対する感受性や、感染症を発症する患者の背景から分類しておく臨床的には理解しやすい。すなわち *Escherichia coli* は β-ラクタム薬に対する感受性が良好な一方で市中の健常人の感染症ともなりうるのに対して、*Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella* (*Entero-*

著者連絡先 : (〒113-8655) 東京都文京区本郷 7-3-1
東京大学医学部附属病院感染制御部
原田 壮平
TEL: 03-3815-5411
FAX: 03-5800-8796
E-mail: idharada@gmail.com

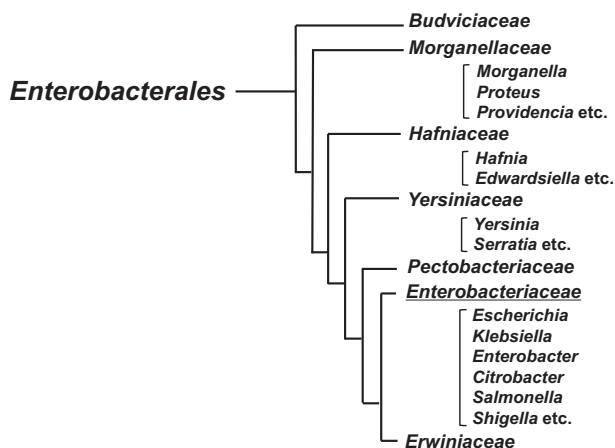


図1. 腸内細菌目 (Enterobacteriales) に含まれる科 (-aceae) とそれぞれの科の下位の属の例

bacter) aerogenes, Citrobacter freundii, Serratia spp.などはβ-ラクタム薬に対する耐性傾向が高いが、原則的には入院患者および基礎疾患や免疫不全を有する患者の感染症の起因微生物となる。Klebsiella pneumoniaeや Proteus mirabilisはその中間の特徴を持つ。なお、先進国の医療分野における薬剤耐性腸内細菌目細菌の議論は、主に消化管外感染症の起因微生物を中心としたものになりがちであるが、飼育時の抗菌薬投与に関連した鶏肉中の多剤耐性 Salmonella spp.の分離頻度の変動や、多剤耐性の Salmonella Typhiや Shigella spp.の途上国における地域拡散や渡航者を介した先進国への伝播も報告されているため、公衆衛生学的観点からはこれらにも注視しておく必要がある^{4)~8)}。

薬剤耐性腸内細菌目細菌の耐性メカニズム

>β-ラクタム薬耐性

腸内細菌目細菌のβ-ラクタム薬に対する獲得耐性は主にβ-ラクタマーゼの産生による。腸内細菌目細菌が産生する主なβ-ラクタマーゼを表1に示す。

<染色体性β-ラクタマーゼ>

AmpCはペニシリン、第1-3世代のセファロスポリン、セファマイシンなどを分解し、クラブラン酸などのβ-ラクタマーゼ阻害剤による阻害を受けにくいという特徴を持つβ-ラクタマーゼである。臨床的に重要な腸内細菌目細菌の中ではE. cloacae complex, K. aerogenes, C. freundii, Serratia spp., Morganella morganiiなどが染色体性ampCを有する(なお、Citrobacter spp.の中でもCitrobacter koseriやCitrobacter amalonaticusなどは染色体性ampCを持たない)。染色体上にはampCの発現を調節する遺伝子(ampD, ampR)も存在しており、通常はAmpC産生は低いレベルに抑制され、β-ラクタム薬感受性には有意な影響を与えない。ところが、 10^{-5} から 10^{-7} 程度の頻度で、調節遺伝子の変異によりAmpCが恒常的に高産生されている変異株が混在しており、第3世代セファロスポリンによる治療中にこれらが選択的に増殖し、第3世代セファロスポリンによる治療の有効性が失われることが懸念される。実際に菌種としてはEnterobacter spp., 感染部位としては胆道系感染症を中心とし

てこの機序による第3世代セファロスポリンによる腸内細菌目細菌感染症治療の失敗が報告がされているが、他の菌種、感染臓器においてこの耐性機序の臨床的影響がどの程度かは不明確な部分もある⁹⁾。CLSIのM100ガイドライン(31st edition)では「Enterobacter, K. aerogenes, Citrobacter, Serratiaは第3世代セファロスポリンによる長期治療中にAmpCの高産生による耐性化が生じうるので、必要に応じて感受性試験を再検すること」と注釈しており³⁾、The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)のExpert Rules(v 3.2)では、「E. cloacae complex, K. aerogenes, C. freundiiなどについてはAmpC高産生の変異株の選択につながりうるので第3世代セファロスポリンによる治療は推奨せず、Serratia spp., M. morganiiなどについては第3世代セファロスポリン単剤治療中に頻度は低いものの耐性変異株の選択増殖が起こりうることに注意する」としている¹⁰⁾。一方、腸内細菌目細菌の中でもKlebsiella spp., P. mirabilis, Salmonella spp.などは染色体性ampCを有さない。また、E. coliはampCを有するものの調節遺伝子をもたないため発現量が低く、その存在は臨床的には無視できる(例外的なpromoter, attenuator変異株を除く)⁹⁾。

この他、K. pneumoniaeは染色体上にSHV型ペニシリナーゼの遺伝子を有するためアンピシリンに自然耐性であり、Klebsiella oxytocaはbla_{oxy}というβ-ラクタマーゼ遺伝子を染色体上に有し、ペニシリン系への耐性を付与(一部の高産生株はセフトリアキソン、セフォタキシム、アズトレオナムにも耐性化)することに加えて、クラブラン酸の阻害を受けるためにESBL産生の確認試験が偽陽性を呈することもある¹¹⁾¹²⁾。

<獲得性β-ラクタマーゼ>

かつては腸内細菌目細菌の獲得性β-ラクタマーゼで、臨床的に問題となるのは主にE. coliによるTEM型、SHV型のペニシリナーゼ産生であった(アンピシリンに耐性化)が、2000年代以降、ESBLやカルバペネマーゼを産生する腸内細菌目細菌の増加が世界的な問題となっており、これらについては後述する。

腸内細菌目細菌がプラスミドなどを介して外部からampC遺伝子を獲得する場合がある。これらのほとんどは染色体性のampCとは異なり調節遺伝子をもたず持続的に高産生性であるため、獲得性AmpC産生菌は薬剤感受性試験で第3世代セファロスポリンに耐性を示すことが多い⁹⁾。獲得性AmpC産生菌は主にE. coli, Klebsiella spp., Salmonella spp.などで報告されているが、日常の微生物検査では検出対象とならないことが多いため、その疫学には不明な点が多い。2002-08年に近畿地方の17施設で実施された疫学研究では13995株のE. coliのうち17株(0.12%)、5970株のK. pneumoniaeのうち3株(0.17%)のみが獲得性AmpC産生菌であったと報告されている¹³⁾。

>キノロン耐性

腸内細菌目細菌のキノロン耐性は、主に薬剤の標的部であるDNAジャイレースのサブユニット蛋白GyrA, GyrBおよびトポイソメラーゼIVのサブユニット蛋白ParC, ParEに存在するキノロン耐性決定領域(quinolone resistance-determining region: QRDR)のアミノ酸変異の結果として

表1. 腸内細菌目細菌が産生する主なβ-ラクタマーゼ

分解できる 薬剤グループに基づく 臨床的分類	β-ラクタマーゼのグループ名称	Ambler 分類	効率よく分解できる抗菌薬
ペニシリナーゼ	TEM型ペニシリナーゼ SHV型ペニシリナーゼ	A	ペニシリン系
セファロスポリナーゼ	ESBL (TEM型, SHV型, CTX-M型など)	A	ペニシリン系, 第1~4世代セファロスポリン, アズトレオナム
	AmpC β-ラクタマーゼ	C	ペニシリン系, 第1~3世代セファロスポリン, セファマイシン
カルバペネマーゼ	KPC型カルバペネマーゼ	A	すべてのβ-ラクタム薬
	メタロβ-ラクタマーゼ (IMP型, VIM型, NDM型など)	B	アズトレオナムを除くすべてのβ-ラクタム薬
	OXA-48-likeカルバペネマーゼ (OXA-48, OXA-181など)	D	ペニシリン系, 狭域セファロスポリン, カルバペネム (分解活性は他のカルバペネマーゼより低い)

表2. 腸内細菌目細菌および *Pseudomonas aeruginosa* のキノロン系抗菌薬のブレイクポイント

対象菌・抗菌薬	MIC ブレイクポイント (μg/mL) (CLSI M100, 2019年以降)			MIC ブレイクポイント (μg/mL) (CLSI M100, 2018年以前)		
	S	I	R	S	I	R
	腸内細菌目細菌					
シプロフロキサシン	<0.25	0.5	≥1	<1	2	≥4
レボフロキサシン	<0.5	1	≥2	<2	4	≥8
<i>P. aeruginosa</i>						
シプロフロキサシン	<0.5	1	≥2	<1	2	≥4
レボフロキサシン	<1	2	≥4	<2	4	≥8

染色体性に生じる。他のキノロン耐性機序としては外膜蛋白の変異や排出ポンプの活性化がある。また、2000年代以降、プラスミド性キノロン耐性因子 (DNA ジャイレースをキノロンの作用から保護する Qnr 蛋白の産生など) がいくつか発見されたが、これらによるキノロン耐性化の程度は染色体性の耐性と比較すると比較的軽微であり、単独では治療効果を妨げるレベルの耐性化には至らないことが一般的であるが、染色体性変異による高度耐性化を促進する可能性はある¹⁴⁾。

日本では特に *E. coli* においてキノロン耐性菌の増加が顕著である。厚生労働省院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections Surveillance : JANIS) の公開情報によると、*E. coli* のレボフロキサシン感性率は2008年には72%であったものが2017年には56.5%まで低下している。他の腸内細菌目細菌のレボフロキサシン感性率は *P. mirabilis* で74.9%と低下している他は95%前後と保たれている。

CLSIは2019年に腸内細菌目細菌及び *P. aeruginosa* のキノロン系抗菌薬のブレイクポイントを変更した (表2)¹⁵⁾。これは、旧ブレイクポイントでは耐性遺伝子を有する菌株がしばしば感性和判定されてしまうことや、PK/PD解析の結果、旧ブレイクポイントが高すぎることを示唆されたことに基づく変更であったが、今後、日本の医療機関でこの判定基準を基にした判定が広く導入された際に感性率が変化することには注意する必要がある。なお、台湾の3施設の後方視的研究により、腸内細菌目細菌による菌血症のうち「旧ブレイクポ

イントでレボフロキサシンに感性和判定されたが新ブレイクポイントをあてはめると非感性和 (ほとんどは中間耐性) となった菌株」が起因菌であった場合には「新ブレイクポイントでも感性和のままの菌株」が起因菌であった場合と比較してレボフロキサシンによる治療を行った場合の死亡率が有意に高かったことが報告されている¹⁶⁾。

➤アミノグリコシド耐性

腸内細菌目細菌のアミノグリコシド耐性の主要な機序は、アミノグリコシド修飾酵素の産生による不活化である。アミノグリコシド修飾酵素はこれまでに30以上発見されており、各々の酵素は基質域が異なるため産生している酵素の種類により保有菌のアミノグリコシド感受性が決まり、単一の酵素産生により複数のアミノグリコシドに耐性を呈する場合もある¹⁷⁾。

2003年に *K. pneumoniae* などで報告された16S rRNAメチル化酵素はアミノグリコシドの標的部である30Sリボソームサブユニットの16S rRNAのアミノアシル部位をメチル化し、アミノグリコシドの作用から保有菌を保護する¹⁸⁾。メチル化酵素産生菌は典型的にはグラム陰性菌の治療に用いられるすべてのアミノグリコシドに高度の耐性を示す。幸い、日本での検出例はこれまでは散発的なものにとどまっている。

➤耐性遺伝子の蓄積・拡散メカニズム

近年の腸内細菌目細菌の多剤耐性化には耐性遺伝子を持ち、なおかつ接合伝達により細菌細胞間を移動できるプラスミドの存在が大きく貢献している。単一のプラスミド上に複数の

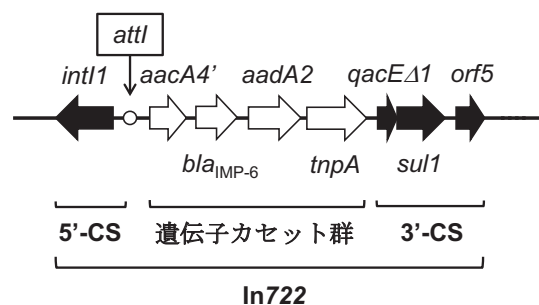


図2. *bla*_{IMP-6}を含むインテグロンであるIn722の遺伝子構造
インテグロンの5'側(5'-CS)にはインテグラーゼ(遺伝子組換え酵素)遺伝子の*intI1*が配置しており、その下流に*attI*と呼ばれる新たな遺伝子カセットの挿入に用いられる塩基配列、さらに1個あるいは複数の遺伝子カセットが連なり、3'側(3'-CS)には*qacE* Δ*1-sul1*(時にさらに*orf5*, *orf6*が連なる)が配置する。インテグロンはインテグラーゼの作用により*attI*に新たな遺伝子カセットを組み込む能力を有する。In722には遺伝子カセットとしてカルバペネマーゼ遺伝子である*bla*_{IMP-6}の他に、アミノグリコシド修飾酵素遺伝子である*aacA4'*と*aadA2*, IS*Kpn22*のトランスポザーゼ遺伝子(*tnpA*)が存在している。(文献21を基に筆者が作成)

耐性遺伝子が存在している場合もしばしばあり、このようなプラスミドを細菌が獲得すると、それだけで多系統・多数の抗菌薬に耐性を獲得することになる。さらには、単一プラスミド上に多剤耐性遺伝子と病原遺伝子が共存する場合もあり、その場合には細菌の薬剤耐性と病原性を同時に高める場合もある。その一例としては中国から報告されたカルバペネマーゼ遺伝子(*bla*_{KPC2})と*K. pneumoniae*の高病原性遺伝子(*rmpA2*, *iro*, *iuc*)を併せ持つプラスミドがある¹⁹⁾。プラスミド上への遺伝子の蓄積には細胞内の遺伝子移動を担う挿入配列(Insertion sequence: IS)・トランスポゾンや遺伝子集積装置であるインテグロン(図2)の存在などが関与している^{20,21)}。プラスミドの中には宿主域が狭いもの(限られた菌種の細胞内にしか存在できない)から、広いもの(幅広い菌種の細胞内に存在しうる)までである。後者のような「見境のない(promiscuous)」プラスミドが耐性遺伝子を有していた場合には多菌種にわたる耐性遺伝子拡散の素地となる²²⁾。腸内細菌目細菌が保有する耐性プラスミドは、プラスミドの維持・複製に関与する遺伝子の類似性に基づくInc/rep typingにより分類されることが多い(例:IncFプラスミド, IncL/Mプラスミドなど)²³⁾。Inc/rep typingにより同じグループに属するプラスミドは、接合伝達の可否や頻度、宿主域、コピー数、サイズなどにも共通性が高いのでプラスミドの大まかな特徴を捉える分類として有益である。

ゲノムアイランドは細胞間の移動が可能一方で、(プラスミドとは異なり)染色体上に組み込まれて存在するという特徴を持つ遺伝子であり、グラム陽性菌においては、*Staphylococcus aureus*のメチシリン耐性遺伝子*mecA*を運ぶSCC*mec*にみられるように耐性遺伝子拡散に重要な役割を果たしている。これに対して、腸内細菌目細菌の多剤耐性化においては、ゲノムアイランドの関与は限定的である²⁰⁾。筆者らはゲノムアイランドの一つであるIntegrating conjugative element (ICE)が*P. mirabilis*の*ampC*遺伝子(*bla*_{CMY2})の獲得に関与していた事例を世界で初めて報告し²⁴⁾、

以後、類縁のICE (SXT/R391 family)がESBL遺伝子(*bla*_{CTX-M45})やカルバペネマーゼ遺伝子(*bla*_{NDM-1})を有していた事例も海外から報告されているが、*Proteus*属菌に限定した散発例のみの報告にとどまっている^{25,26)}。

ESBL産生菌

ESBLはペニシリン系、第1-4世代セファロスポリン、アズトレオナムの分解能を持つβ-ラクタマーゼである(セファマイシン、カルバペネムは分解しない)。ESBL産生菌は1980年代に初めて報告され、当初はTEM型・SHV型のペニシリナーゼがアミノ酸変異を蓄積することにより、分解できるβ-ラクタム薬(基質)の幅が広域セファロスポリンまで拡大した(このことから「基質特異性拡張型」と命名された)酵素(TEM型・SHV型ESBL)を産生する*K. pneumoniae*が主であったが、2000年代以降はこれとは異なるCTX-M型のESBLを産生する細菌が多くを占めるようになり、菌種も*E. coli*が主体となった²⁷⁾。なお、CTX-M遺伝子(*bla*_{CTX-M})は、腸内細菌目細菌の一つである*Kluyvera* spp.の染色体に存在しているβ-ラクタマーゼの遺伝子が少しずつ遺伝子変異を重ねながら挿入配列(ISE*cpl*など)やプラスミドなどの働きにより他の腸内細菌目細菌に導入されて現在に至ったものと考えられている^{28)~30)}。産生する菌種の分布の変化(*K. pneumoniae*主体から*E. coli*主体へ)を反映し、2000年代後半頃からESBL産生菌は院内のみならず市中感染症の起因微生物としてもしばしば検出されるようになり、このことは市中感染症の経験的治療を考える上で重要な疫学的変化である²⁷⁾。また、12か国・33施設で実施されたESBL産生菌菌血症のコホート研究によると、ESBL産生*K. pneumoniae*菌血症(222例)はESBL産生*E. coli*菌血症(687例)と比較して、ICUでの発症や入院14日以降の発症、心血管系・神経系の基礎疾患を有する患者における発症が有意に多く、30日死亡率も有意に高かった³¹⁾。また、スウェーデンの国家データベースを用いたコホート研究では、便や尿にESBL産生菌を保菌している住民がその後ESBL産生菌による菌血症をきたすリスクはESBL産生*E. coli*と比較して、ESBL産生*K. pneumoniae*において有意に高かった(調整ハザード比1.82(95%信頼区間:1.24-2.67))³²⁾。このように、同じESBL産生菌であっても*E. coli*と*K. pneumoniae*では細菌学的性質が異なるため、臨床的な挙動も異なりうる。

日本国内の全国規模でのESBL産生菌の疫学に関する情報は限定的であるが、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*のセフトキシム耐性菌はその多くがESBL産生菌であると推測される。JANIS公開情報によると、2019年に全国医療機関で分離された*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*のセフトキシム耐性率はそれぞれ28.3%, 9.7%, 20.9%であり、外来検体における同データでは18.0%, 4.6%, 10.1%であった。このことから、特に*E. coli*においては市中感染症においてもESBL産生菌の存在は無視し難い程度まで増加していると推測される(医療関連感染症患者も外来患者には含まれるため、外来検体の耐性率が市中感染症の起因微生物の耐性率を意味するわけではない点には注意が必要である)。なお、JANISでは県別のデータも公開されているが、2019年の*E. coli*のセフトキシム耐性率は宮城県23.2%、東

京都 28.3%, 愛知県 29.0%, 大阪府 32.0%, 福岡県 38.6% と地域差も認められる。

世界的にみると, *E. coli* が産生する ESBL は CTX-M 型酵素の一つである CTX-M-15 が最多を占め, 英国や北米では全体の 3/4 程度を占める (CTX-M-14 がこれに次ぐ)³³⁾。世界的な CTX-M-15 産生 *E. coli* の拡散には Multilocus sequence typing (MLST) で sequence type (ST) 131 に分類される菌株集団 (クローン) が大きく関与していることが菌株の遺伝子解析により明らかになっている。ゲノム解析から推測された ST131 の進化の歴史をたどると, H30 と呼ばれる ST131 の中の菌株集団 (サブクローン) が, キノロン系抗菌薬の臨床使用開始から間もない 1990 年前後に染色体性のキノロン耐性変異を獲得し (サブクローン C/H30R), それさらに *bla*_{CTX-M-15} をプラスミド性に獲得した集団 (サブクローン C2/H30-Rx) に進化した後に世界各地に拡散したと考えられている³⁴⁾³⁵⁾。C/H30R の C2/H30R とは別のサブクローンである C1/H30R は *bla*_{CTX-M-14} などの *bla*_{CTX-M-15} 以外の CTX-M 遺伝子を保有している³⁵⁾³⁶⁾。このような遺伝学的背景も反映し, ESBL 産生 *E. coli* のキノロン耐性率 (ESBL 産生はキノロン耐性とは直接関連しないにもかかわらず) 世界的に高い。

日本においても ST131 は ESBL 産生 *E. coli* の中で近年, 増加傾向を示しているクローンであるが, 保有する CTX-M 遺伝子は *bla*_{CTX-M-14} や *bla*_{CTX-M-15} に加えて, *bla*_{CTX-M-27} (*bla*_{CTX-M-14} とは 1 塩基のみ異なる) が多く認められるという特徴がある³⁷⁾。菌株のゲノム解析により, 日本における近年の CTX-M-27 産生 *E. coli* の増加においては C1/H30R や C2/H30R とは異なる別の菌株集団 (C1-M27 clade) が主に貢献していることが示されている³⁶⁾。

同じ「ESBL 産生 *E. coli*」であっても, 国や地域により菌株の遺伝学的背景が異なることは, 臨床的な意味を持つ可能性がある。その一例として, ESBL 産生 *E. coli* の *bla*_{OXA-1} (タゾバクタムなどの β-ラクタマーゼ阻害剤により阻害を受けない狭域 β-ラクタマーゼ) の保有の影響が挙げられる。英国の菌血症由来 ESBL 産生 *E. coli* (2013-14 年) の国家規模サーベイランスのデータでは, 収集された 293 株 (188 株 (64.2%) が ST131, 229 株 (78.2%) が *bla*_{CTX-M-15} 保有株) のうち 149 株 (50.9%) が *bla*_{OXA-1} を保有していた³⁸⁾。*bla*_{OXA-1} 保有株と *bla*_{OXA-1} 非保有株を比較すると, 前者ではピペラシリン・タゾバクタムの MIC の最頻値が 8-16 μg/mL と, 後者の 2 μg/mL と比較して高かった。これに対して, (京都・滋賀エリアの地域的なサーベイランスではあるが) 日本で 2001-10 年に収集された ESBL 産生 *E. coli* の *bla*_{OXA-1} 保有は 581 株中 17 株のみであったと報告されている³⁷⁾。このことには, 国際的な *bla*_{CTX-M-15} 保有 ST131 株の拡散に高頻度に関わっている IncF プラスミド上には *bla*_{CTX-M-15} とともに *bla*_{OXA-1} も存在していることが関係している³⁹⁾⁴⁰⁾。セフトリアキソン耐性 *E. coli* および *K. pneumoniae* (主に ESBL 産生菌) 菌血症の治療としてメロペネムとピペラシリン・タゾバクタムを比較した国際ランダム化比較試験 (MERINO Trial) ではピペラシリン・タゾバクタム治療群の死亡率が顕著に高いという結果であったが, 起因菌株の 67.6% で *bla*_{OXA-1} の保有が認められており, そのことが結果に影響している可能性がある⁴¹⁾⁴²⁾。

K. pneumoniae の ESBL 産生菌の頻度は *E. coli* と比較すると低い, JANIS 公開情報のセフトリアキソン耐性率の推移をみると, 緩徐な増加傾向が持続している。2018 年に全国 100 施設から収集された ESBL 産生 *K. pneumoniae* 100 株の遺伝子解析を実施したところ, *bla*_{CTX-M-15} 保有株が 55 株と最多で, *bla*_{CTX-M-14} (23 株), *bla*_{CTX-M-2} (14 株) がこれに次いでいた⁴³⁾。荚膜遺伝子型-ST の分布では, K2-ST25 が 11 株と最多であったが全体としては多様性が高かった。興味深いことに ESBL 産生 *K. pneumoniae* のうち 31 株が遺伝学的に高病原性株の定義を満たしていた (6 株の K1-ST23, 3 株の K2-ST86, 9 株の K20-ST268, 9 株の K57-ST412 を含む)。遺伝学的に高病原性の定義を満たす *K. pneumoniae* は市中の重症感染症や播種性感染症を起こすリスクが高いことが複数の臨床研究で報告されており⁴⁴⁾⁴⁵⁾。今後, 「高病原性」と「多剤耐性」の両方の特徴を併せ持つクローンの増加が起きないかは注視する必要がある。

P. mirabilis は複雑性尿路感染症などの起因菌となる腸内細菌目細菌であり, CLSI の M100 ガイドラインでは *E. coli*, *Klebsiella* spp. とともに ESBL 産生の検索対象菌に挙げられている³⁾。前述の通り, JANIS の公開情報によるとセフトリアキソン耐性率は比較的高く, また, 2006 年に 54 施設から収集された *P. mirabilis* 臨床分離株 74 株のうち 28 株 (37.8%) が ESBL 産生菌であったことが報告されている⁴⁶⁾。これらの菌株は全国各地から収集され, また, パルスフィールドゲル電気泳動でも非常に多様なクローンに分かれたにもかかわらず, 1 株の *bla*_{CTX-M-3} 保有株を除いて, 残りは全て *bla*_{CTX-M-2} 保有株と保有する ESBL 遺伝子の均一性が認められた。*P. mirabilis* のプラスミド性の *bla*_{CTX-M-2} は常に IncT プラスミド上に存在しており, さらに *ISEcp1* の機能による染色体への組み込み (時に複数コピー) もしばしば認められており, 耐性遺伝子の拡散・保持のメカニズムを考える上で興味深い⁴⁷⁾⁴⁸⁾。

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌

CRE は「カルバペネマーゼを産生する腸内細菌目細菌 (Carbapenemase-producing *Enterobacterales* : CPE)」と, 「カルバペネマーゼ以外の β-ラクタマーゼの産生に他の耐性機序 (例: 外膜蛋白の変異) が加わることで耐性化した腸内細菌目細菌」の二つに大別されるが, 前者はプラスミド上に存在するカルバペネマーゼ遺伝子による菌クローン, 菌種を超えた耐性菌の拡散につながりうるため, より重要視されている²²⁾。なお, CPE による感染症は CPE 以外の CRE による感染症よりも予後が不良であるとする報告もあるが⁴⁹⁾。米国の大規模研究 (CRACKLE-2) ではこの結果は支持されなかった⁵⁰⁾。CRE に占める CPE の割合は同一の地域や国においても菌種により違いが大きい。例えば, 2017 年に感染症法 5 類全数届出に関連して日本全国で収集された CRE に占める IMP 型 CPE の割合は *K. aerogenes* (276 株) は 0%, *E. cloacae* (255 株) は 29%, *K. pneumoniae* (103 株) は 58%, *E. coli* (86 株) は 52% であった (なお, これとは別の事例として *K. aerogenes* の *bla*_{IMP-1} 保有例は報告されている)⁵¹⁾⁵²⁾。

他の多剤耐性菌についても同様のことがいえるが, CRE・CPE においても国や地域ごとに分離頻度が大きく異なる。日

本は世界的にみると CRE の分離頻度が低い国に分類され、JANIS 公開情報によると 2019 年の臨床分離株におけるメロペネム耐性率は *E. coli* は 0.1%, *K. pneumoniae* は 0.4%, *E. cloacae* は 0.9% であった。これに対して、米国の国家規模の医療関連感染症サーベイランス (National Healthcare Safety Network : NHSN) の報告では 2015-17 年の *K. pneumoniae* の非感性率は 6.9% であり⁵³⁾, European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) の公開情報によると 2019 年の *K. pneumoniae* の血液・髄液培養検出菌のカルバペネム耐性率は英国で 0.7%, ドイツで 0.9%, スペインで 4.4%, イタリアで 28.5%, ギリシアで 58.3% であった⁵⁴⁾。中国で 2013 年に実施された国家規模サーベイランス (208 医療機関) では *K. pneumoniae* の血液培養検出菌のカルバペネム耐性率は 5.5% であり、地域差 (東部沿岸部が高く、東北部で低い) が認められた⁵⁵⁾。

CPE が産生するカルバペネマーゼの種類にも国や地域ごとに大きな違いがある⁵⁶⁾。世界的に最も多く拡散しているのは KPC 産生菌であり、米国、イタリア、ギリシア、中国、南米諸国で特に検出頻度が高い。NDM 産生菌 (インド亜大陸、バルカン半島など)、OXA-48-like 産生菌 (トルコ、北アフリカ、欧州の一部など) がこれに次ぎ、さらに VIM 産生菌 (ギリシアなど)、IMP 産生菌 (日本、台湾、オーストラリアなど) も一部の地域では検出が見られる。世界的な疫学からはこれらの「Big 5」の中で最も影が薄い IMP 産生菌であるが、日本で検出される CPE のほとんどが IMP 産生菌である。前述の 2017 年に感染症法 5 類全数届出に関連して全国で収集された 239 株の CPE のうち 227 株 (95.0%) は IMP 産生菌であった⁵¹⁾。ただし、関東地方では IMP-1 産生の *E. cloacae* が CPE の中で最多である一方で、近畿地方では IMP-6 産生の *K. pneumoniae* や *E. coli* の頻度が高いといった酵素・菌種の地域差が認められる⁵¹⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾。国内の IMP 産生 *E. cloacae* のクローン間の *bla*_{IMP-1} 拡散には構造共通性の高い IncHI2 プラスミドがしばしば関与しているのに対し^{58)~60)}、近畿地方の *K. pneumoniae* や *E. coli* などの間の *bla*_{IMP-6} の拡散には *bla*_{CTX-M2} を共保有する IncN プラスミド (典型的なプラスミドとして pKPI-6 が報告されている) が関与している²¹⁾。pKPI-6 は近畿地方で検出された高病原性を有する K1-ST23 の IMP-6 産生 *K. pneumoniae* から検出されている⁶¹⁾。これらの他には IncL/M プラスミドを介した複数菌種にわたる *bla*_{IMP-1}, *bla*_{IMP-11} の拡散も認められている⁵²⁾⁶²⁾。

IMP 型以外の「Big 5」に属するカルバペネマーゼは国内では「海外型カルバペネマーゼ」と通称され、これらを産生する CPE は国内では主に海外渡航歴 (特に入院歴) がある患者から検出されていた。ところが近年、海外型カルバペネマーゼ産生菌の検出頻度が徐々に増加するとともに、海外渡航歴が明らかでない患者からの検出頻度も増加していることが報告されている⁶³⁾。これまでは国内における医療機関内の CPE アウトブレイクは専ら IMP 産生菌によるものであったが (単一菌種によるもの、複数菌種にまたがるもの、ともにあり)⁵²⁾⁵⁹⁾⁶⁴⁾、最近では KPC 産生菌や NDM 産生菌による医療機関内アウトブレイクも少数ながら報告されており⁶⁵⁾、医療機関は IMP 型以外のカルバペネマーゼ産生菌を検出できる体制を取っておく必要性が高まっている。腸内細菌目細菌

が産生する「Big 5」以外のカルバペネマーゼとしては GES や SMB などが報告されているが、mCIM 法での検出が困難な場合もあり、同定も専門機関での遺伝学的解析に頼る必要がある^{66)~68)}。

CPE を疑うきっかけは対象菌がカルバペネム耐性を示すことであるが、一定の割合の CPE はカルバペネム系抗菌薬に感性を示すことには注意が必要である (国内では「ステルス型」と通称されている)。その頻度は産生するカルバペネマーゼの種類や菌種により異なるが、日本の CPE のほとんどを占める IMP 産生菌は「ステルス型」を呈する頻度が高い。国内で分離された 54 株の IMP-6 産生 *E. coli* においては、イミペネムの感性率が 100%, メロペネムの感性率が 71.4% であったと報告されている (なお、ピペラシリン・タゾバクタム、セフェピムの感性率はそれぞれ 98.0%, 18.4%)⁶⁹⁾。このような「ステルス型」CPE を見逃さないためには「他のβ-ラクタム薬の感受性と組み合わせてスクリーニングする」「感性範囲内の軽微なカルバペネム MIC の上昇を目安にスクリーニングする」の 2 つの方法をとりうるが、前者は最適アルゴリズムが明確ではない。後者の方法に関して、EUCAST はメロペネムの MIC が >0.125 μg/mL の場合に CPE の可能性を考慮 (スクリーニング陽性) して確認検査 (本邦では mCIM 法や SMA ディスクを用いる方法などが多く用いられる) を実施することを推奨しており⁷⁰⁾、国内感染症関連四学会も同様の提案を発出している⁷¹⁾。この方法を実施するためには低濃度のメロペネムの薬剤感受性試験を実施する必要があるが、最近はこれに対応した自動機器用薬剤感受性試験パネルも販売されるようになり、医療機関での対応がとりやすくなっている。イミペネムは *Enterobacter cloacae* complex や *K. aerogenes* などでカルバペネマーゼ非感性株においても外膜蛋白発現低下などによりしばしば非感性を示すなど、Wild type の株と CPE の間の MIC の境界が不明確であり、CPE のスクリーニングには適さない⁷²⁾。

ESBL 産生菌とは異なり、CRE 感染症はほとんどの場合は医療関連感染症・院内感染症として認められるが、開発途上国においては CRE による市中感染症が高頻度に認められるとの報告や、ドイツの血液内科外来 (頻回の患者受診あり) でのトイレを介した可能性が疑われる 4 患者間の KPC 産生 *E. cloacae* の伝播事例の報告があり、患者背景によっては市中感染症発生の可能性も考慮する必要がある⁷³⁾⁷⁴⁾。

海外の CPE と日本の CPE の産生する酵素の違いが臨床に及ぼす影響にも注意を払う必要がある。一つには新規治療薬の効果が異なるという点である。近年までは臨床で使用できるβ-ラクタマーゼ阻害剤 (スルバクタム、クラブラン酸、タゾバクタム) は専ら Ambler 分類で class A に属するペニシリナーゼや ESBL を阻害するものであったが、近年臨床使用されるようになった diazabicyclooctanone analogue (avibactam, レレバクタムなど) や boronic acid (vaborbactam) などの新規β-ラクタマーゼ阻害剤は、AmpC や KPC 型のカルバペネマーゼにも阻害効果を有している (avibactam は OXA-48-like の阻害効果も有する)。しかしながらこれらの新規β-ラクタマーゼ阻害剤は日本に多い IMP 型を含めたメタロβ-ラクタマーゼ (Metallo β-lactamase : MBL) には阻害効果を持たない (表 3)⁷⁵⁾。もう一つは CPE 同士を

表3. β -ラクタマーゼ阻害剤の種類と阻害可能な β -ラクタマーゼの範囲

構造に基づく分類	阻害剤名	阻害可能な酵素				
		ESBL*	AmpC	KPC	OXA-48-like	MBL**
Clavam	クラブラン酸	+	-	-	-	-
Penicillanic acid sulfone	スルバクタム	+	-	-	-	-
	タゾバクタム	+	-	-	-	-
DBO***	avibactam	+	+	+	+	-
Boronic acid	レレバクタム	+	+	+	-	-
	vaborbactam	+	+	+	-	-

*ESBL : Extended-spectrum β -lactamase**MBL : Metallo β -lactamase

***DBO : Diazabicyclooctanone analogue

比較した場合に産生する酵素の種類により保菌者・感染者の予後が異なる可能性があることである。KPC産生菌は他のカルバペネマーゼ（MBLやOXA-48-like）を産生するCPEよりも保菌者が感染症を起こすリスクが高い、あるいは菌血症を起こした場合の予後が不良であることを示唆する報告がある^{76)~78)}。この観察の背景にはカルバペネマーゼの種類ごとに菌種の分布が異なることや、カルバペネマーゼ遺伝子以外に共保有している耐性遺伝子の違いがあることなどが複合的に作用していると思われる。日本に多いIMP産生菌は海外では稀であるため、IMP産生菌の臨床像に関する報告は少数例検討が主であるが、比較的予後が良好な可能性が示唆されている⁵⁹⁾⁶²⁾。特異な疫学を示す日本のCPEに関してさらなる臨床研究による情報の蓄積が望まれる。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- World Health Organization. GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS. https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf 2021年7月13日現在。
- Adeolu, M, S Alnajjar, S Naushad, et al. 2016. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for *Enterobacteriales* ord. nov. divided into the families *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., *Morganellaceae* fam. nov., and *Budviciaceae* fam. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 66: 5575-5599.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2020. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 30th ed. CLSI supplement M100, Wayne, Pa.
- Dutil, L, R Irwin, R Finley, et al. 2010. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg. Infect. Dis.* 16: 48-54.
- Shigemura, H, M Matsui, T Sekizuka, et al. 2018. Decrease in the prevalence of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* following cessation of ceftiofur use by the Japanese poultry industry. *Int. J. Food. Microbiol.* 274: 45-51.
- Chatham-Stephens, K, F Medalla, M Hughes, et al. 2019. Emergence of Extensively Drug-Resistant *Salmonella* Typhi Infections Among Travelers to or from Pakistan - United States, 2016-2018. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 68: 11-13.
- Qamar, FN, MT Yousafzai, M Khalid, et al. 2018. Outbreak investigation of ceftriaxone-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhi and its risk factors among the general population in Hyderabad, Pakistan: a matched case-control study. *Lancet Infect. Dis.* 18: 1368-1376.
- Campos-Madueno, EI, OJ Bernasconi, AI Moser, et al. 2020. Rapid Increase of CTX-M-Producing *Shigella sonnei* Isolates in Switzerland Due to Spread of Common Plasmids and International Clones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 64: e01057-20.
- Tamma, PD, Y Doi, RA Bonomo, et al. 2019. A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin. Infect. Dis.* 69: 1446-1455.
- EUCAST. June 2019. EUCAST Expert Rules v 3.2 on Enterobacteriales.
- Chaves, J, MG Ladona, C Segura, et al. 2001. SHV-1 beta-lactamase is mainly a chromosomally encoded species-specific enzyme in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 2856-2861.
- Fevre, C, M Jbel, V Passet, et al. 2005. Six groups of the OXY beta-Lactamase evolved over millions of years in *Klebsiella oxytoca*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 3453-3462.
- Yamasaki, K, M Komatsu, N Abe, et al. 2010. Laboratory surveillance for prospective plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in the Kinki region of Japan. *J. Clin. Microbiol.* 48: 3267-3273.
- Strahilevitz, J, GA Jacoby, DC Hooper, et al. 2009. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. *Clin. Microbiol. Rev.* 22: 664-689.
- Van, TT, E Minejima, CA Chiu, et al. 2019. Don't Get Wound Up: Revised Fluoroquinolone Breakpoints for *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Clin. Microbiol.* 57: e02072-18.

- 16) Huang, HY, CF Wang, PL Lu, et al. 2021. Clinical Impact of the Revised 2019 CLSI Levofloxacin Breakpoints in Patients with *Enterobacteriales* Bacteremia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 65: e00074-21.
- 17) Vakulenko, SB, S Mobashery. 2003. Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin. Microbiol. Rev.* 16: 430-450.
- 18) Doi, Y, Y Arakawa. 2007. 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin. Infect. Dis.* 45: 88-94.
- 19) Dong, N, D Lin, R Zhang, et al. 2018. Carriage of *bla_{KPC2}* by a virulence plasmid in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 73: 3317-3321.
- 20) Partridge, SR, SM Kwong, N Firth, et al. 2018. Mobile Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 31: e00088-17.
- 21) Kayama, S, N Shigemoto, R Kuwahara, et al. 2015. Complete nucleotide sequence of the IncN plasmid encoding IMP-6 and CTX-M-2 from emerging carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 59: 1356-1359.
- 22) Mathers, AJ, HL Cox, B Kitchel, et al. 2011. Molecular dissection of an outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* reveals Intergenous KPC carbapenemase transmission through a promiscuous plasmid. *mBio.* 2: e00204-11.
- 23) Rozwandowicz, M, MSM Brouwer, J Fischer, et al. 2018. Plasmids carrying antimicrobial resistance genes in *Enterobacteriaceae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 73: 1121-1137.
- 24) Harada, S, Y Ishii, T Saga, et al. 2010. Chromosomally encoded *bla_{CMY2}* located on a novel SXT/R391-related integrating conjugative element in a *Proteus mirabilis* clinical isolate. *Antimicrob. Agents Chemother.* 54: 3545-3550.
- 25) Lei, CW, YP Chen, ZZ Kang, et al. 2018. Characterization of a Novel SXT/R391 Integrative and Conjugative Element Carrying *cfp*, *bla_{CTX-M65}*, *fosA3*, and *aac(6)-Ib-cr* in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 62: e00849-18.
- 26) Kong, LH, R Xiang, YL Wang, et al. 2020. Integration of the *bla_{NDM1}* carbapenemase gene into a novel SXT/R391 integrative and conjugative element in *Proteus vulgaris*. *J. Antimicrob. Chemother.* 75: 1439-1442.
- 27) Pitout, JD, KB Laupland. 2008. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect. Dis.* 8: 159-166.
- 28) Humeniuk, C, G Arlet, V Gautier, et al. 2002. Beta-lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 3045-3049.
- 29) Lartigue, MF, L Poirel, D Aubert, et al. 2006. In vitro analysis of *ISEcp1B*-mediated mobilization of naturally occurring beta-lactamase gene *bla_{CTX-M}* of *Kluyvera ascorbata*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 1282-1286.
- 30) Olson, AB, M Silverman, DA Boyd, et al. 2005. Identification of a progenitor of the CTX-M-9 group of extended-spectrum beta-lactamases from *Kluyvera georgiana* isolated in Guyana. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 2112-2115.
- 31) Scheuerman, O, V Schechner, Y Carmeli, et al. 2018. Comparison of Predictors and Mortality Between Bloodstream Infections Caused by ESBL-Producing *Escherichia coli* and ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 39: 660-667.
- 32) Isendahl, J, CG Giske, U Hammar, et al. 2019. Temporal Dynamics and Risk Factors for Bloodstream Infection With Extended-spectrum β -Lactamase-producing Bacteria in Previously-colonized Individuals: National Population-based Cohort Study. *Clin. Infect. Dis.* 68: 641-649.
- 33) Bevan, ER, AM Jones, PM Hawkey. 2017. Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J. Antimicrob. Chemother.* 72: 2145-2155.
- 34) Banerjee, R, JR Johnson. 2014. A new clone sweeps clean: the enigmatic emergence of *Escherichia coli* sequence type 131. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58: 4997-5004.
- 35) Ben Zakour, NL, AS Alsheikh-Hussain, MM Ashcroft, et al. 2016. Sequential Acquisition of Virulence and Fluoroquinolone Resistance Has Shaped the Evolution of *Escherichia coli* ST131. *mBio.* 7: e00347-16.
- 36) Matsumura, Y, JD Pitout, R Gomi, et al. 2016. Global *Escherichia coli* Sequence Type 131 Clade with *bla_{CTX-M27}* Gene. *Emerg. Infect. Dis.* 22: 1900-1907.
- 37) Matsumura, Y, M Yamamoto, M Nagao, et al. 2012. Emergence and spread of B2-ST131-O25b, B2-ST131-O16 and D-ST 405 clonal groups among extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 67: 2612-2620.
- 38) Livermore, DM, M Day, P Cleary, et al. 2019. OXA-1 β -lactamase and non-susceptibility to penicillin/ β -lactamase inhibitor combinations among ESBL-producing *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother.* 74: 326-333.
- 39) Lavollay, M, K Mamlouk, T Frank, et al. 2006. Clonal dissemination of a CTX-M-15 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strain in the Paris area, Tunis, and Bangui. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 2433-2438.
- 40) Woodford, N, A Carattoli, E Karisik, et al. 2009. Complete nucleotide sequences of plasmids pEK204, pEK499, and pEK516, encoding CTX-M enzymes in three major *Escherichia coli* lineages from the United Kingdom, all belonging to the international O25:H4-ST131 clone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53: 4472-4482.
- 41) Harris, PNA, PA Tambyah, DC Lye, et al. 2018. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 320: 984-994.
- 42) Henderson, A, DL Paterson, MD Chatfield, et al. (in press). Association between minimum inhibitory concentration, beta-lactamase genes and mortality for patients treated with piperacillin/tazobactam or meropenem from the ME-

- RINO study. Clin. Infect. Dis.
- 43) Kakuta, N, R Nakano, A Nakano, et al. 2020. Molecular characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Japan: Predominance of CTX-M-15 and emergence of hypervirulent clones. Int. J. Infect. Dis. 98: 281-286.
 - 44) Harada, S, K Aoki, S Yamamoto, et al. 2019. Clinical and Molecular Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* Isolates Causing Bloodstream Infections in Japan: Occurrence of Hypervirulent Infections in Health Care. J. Clin. Microbiol. 57: e01206-19.
 - 45) Fang, CT, SY Lai, WC Yi, et al. 2007. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. Clin. Infect. Dis. 45: 284-293.
 - 46) Kanayama, A, T Iyoda, K Matsuzaki, et al. 2010. Rapidly spreading CTX-M-type beta-lactamase-producing *Proteus mirabilis* in Japan. Int. J. Antimicrob. Agents. 36: 340-342.
 - 47) Harada, S, Y Ishii, T Saga, et al. 2012. Chromosomal integration and location on IncT plasmids of the *bla*_{CTX-M2} gene in *Proteus mirabilis* clinical isolates. Antimicrob. Agents Chemother. 56: 1093-1096.
 - 48) Kato, K, Y Matsumura, M Yamamoto, et al. 2017. Regional Spread of CTX-M-2-Producing *Proteus mirabilis* with the Identical Genetic Structure in Japan. Microb. Drug Resist. 23: 590-595.
 - 49) Tamma, PD, KE Goodman, AD Harris, et al. 2017. Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Bacteremia. Clin. Infect. Dis. 64: 257-264.
 - 50) van Duin, D, CA Arias, L Komarow, et al. 2020. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriales* in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. Lancet Infect. Dis. 20: 731-741.
 - 51) 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター, 国立感染症研究所感染症疫学センター, 全国地方衛生研究所. 2018. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE) 病原体サーベイランス, 2017年. IASR 39: 162-163.
 - 52) 安部朋子, 永田由美, 松井真理, 他. 2017. プラスミド水平伝達を介し多菌種へ耐性伝播したIMP-1メタロ- β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌による院内感染事例. 日臨誌 27: 20-29.
 - 53) Weiner-Lastinger, LM, S Abner, JR Edwards, et al. 2020. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 41: 1-18.
 - 54) European Centre for Disease Prevention and Control. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance. <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc> 2021年7月13日現在.
 - 55) Xu, A, B Zheng, YC Xu, et al. 2016. National epidemiology of carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria isolated from blood samples in China in 2013. Clin. Microbiol. Infect. 22: S1-8.
 - 56) Pitout, JD, P Nordmann, L Poirel. 2015. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. Antimicrob. Agents Chemother. 59: 5873-5884.
 - 57) Yamamoto, N, R Asada, R Kawahara, et al. 2017. Prevalence of, and risk factors for, carriage of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* among hospitalized patients in Japan. J. Hosp. Infect. 97: 212-217.
 - 58) Aoki, K, S Harada, K Yahara, et al. 2018. Molecular Characterization of IMP-1-Producing *Enterobacter cloacae* Complex Isolates in Tokyo. Antimicrob. Agents Chemother. 62: e02091-17.
 - 59) Harada, S, K Aoki, D Ohkushi, et al. 2021. Institutional outbreak involving multiple clades of IMP-producing *Enterobacter cloacae* complex sequence type 78 at a cancer center in Tokyo, Japan. BMC Infect. Dis. 21: 289.
 - 60) Tetsuka, N, A Hirabayashi, A Matsumoto, et al. 2019. Molecular epidemiological analysis and risk factors for acquisition of carbapenemase-producing *Enterobacter cloacae* complex in a Japanese university hospital. Antimicrob. Resist. Infect. Control. 8: 126.
 - 61) Harada, S, K Aoki, Y Ishii, et al. 2019. Emergence of IMP-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* carrying a pLVPK-like virulence plasmid. Int. J. Antimicrob. Agents. 53: 873-875.
 - 62) Hayakawa, K, R Nakano, R Hase, et al. 2020. Comparison between IMP carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and non-carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a multicentre prospective study of the clinical and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. J. Antimicrob. Chemother. 75: 697-708.
 - 63) 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター, 国立感染症研究所感染症疫学センター, 全国地方衛生研究所. 2019. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 病原体サーベイランスにおける海外型カルバペネマーゼ遺伝子検出株, 2017~2018年. IASR 40: 158-159.
 - 64) 山岸拓也, 松井珠乃, 大石和徳, 他. 2014. <速報>大阪市内大規模病院におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の長期間にわたる院内伝播. IASR 35: 290-291.
 - 65) 阿部孝一, 渡邊ひとみ. 2019. 郡山市保健所管内におけるKPC型カルバペネム耐性腸内細菌科細菌による院内感染事例. IASR 40: 27.
 - 66) Yamasaki, K, M Komatsu, T Ono, et al. 2017. Nosocomial spread of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing *bla*_{GES-4} carbapenemase at a Japanese hospital. J. Infect. Chemother. 23: 40-44.
 - 67) Wachino, J, H Yoshida, K Yamane, et al. 2011. SMB-1, a novel subclass B3 metallo-beta-lactamase, associated with ISCR1 and a class 1 integron, from a carbapenem-resistant *Serratia marcescens* clinical isolate. Antimicrob. Agents Chemother. 55: 5143-5149.
 - 68) Lee, AJ, HS Suh. (in press). Comparative Evaluation of the

- Modified Carbapenem Inactivation Method for Phenotypic Detection of Guiana Extended-Spectrum β -Lactamase-Type Carbapenemases in *Enterobacteriales*. *Lab. Med.*
- 69) Yano, H, M Ogawa, S Endo, et al. 2012. High frequency of IMP-6 among clinical isolates of metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56: 4554-4555.
- 70) EUCAST. July 2017. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0.
- 71) 日本化学療法学会, 日本感染症学会, 日本環境感染学会, 日本臨床微生物学会. 2017年10月25日. 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—.
- 72) Lee, JY, YK Hong, H Lee, et al. 2017. High prevalence of non-clonal imipenem-nonsusceptible *Enterobacter* spp. isolates in Korea and their association with porin down-regulation. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 87: 53-59.
- 73) Mave, V, A Chandanwale, A Kagal, et al. 2017. High Burden of Antimicrobial Resistance and Mortality Among Adults and Children With Community-Onset Bacterial Infections in India. *J. Infect. Dis.* 215: 1312-1320.
- 74) Klein, S, S Boutin, I Späth, et al. 2021. Acquisition and Transmission of Carbapenemase-Producing (*bla*_{KPC-2}) *Enterobacter cloacae* in a Highly Frequented Outpatient Clinic. *Clin. Infect. Dis.* 72: e158-e161.
- 75) Bush, K, PA Bradford. 2019. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors. *Nat. Rev. Microbiol.* 17: 295-306.
- 76) Wang, X, Q Wang, B Cao, et al. 2018. Retrospective Observational Study from a Chinese Network of the Impact of Combination Therapy versus Monotherapy on Mortality from Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Bacteremia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 63: e01511-18.
- 77) Seo, H, HJ Kim, MJ Kim, et al. (in press). Comparison of clinical outcomes of patients infected with KPC- and NDM-producing *Enterobacteriales*: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.*
- 78) Assis, R, M Lasnoy, A Adler. 2021. Clinical and epidemiological features of patients colonised by different types of carbapenemase-producing *Enterobacteriales*. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 26: 108-113.

Genetics and epidemiology of antibiotic-resistant *Enterobaterales*

Sohei Harada

Department of Infection Control and Prevention, the University of Tokyo Hospital

The spread of antibiotic-resistant *Enterobaterales* has been recognized as a global public health threat. Most of the species belonging to *Enterobaterales* have AmpC β -lactamase genes on their chromosomes. In addition, they can acquire a variety of resistance genes by means of conjugative plasmids. Extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) and carbapenemases are representatives of acquired β -lactamases that confer multidrug resistance to *Enterobaterales*. Frequency of isolation of ESBL-producing *Enterobaterales* has been increasing continuously in Japan since the 2000s, and the majority of them are *Escherichia coli* producing CTX-M type enzymes. Sequence type (ST) 131, which is the major clone of ESBL-producing *E. coli* worldwide, is also frequently isolated in Japan. Furthermore, the C1-M27 clade of ST131, which produces CTX-M-27, is particularly common in Japan. Although Japan is a country with a low isolation frequency of carbapenem-resistant *Enterobaterales*, it has a unique epidemiological feature that IMP-producing organisms account for most of carbapenemase-producing *Enterobacteriales* (CPE). Since IMP-producing *Enterobaterales* may have different clinical features from other CPEs, it is necessary to accumulate information from clinical studies.