

基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 10

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌感染症の現状と対策

はら だ そう へい
原 田 壮 平
Sohei HARADA

はじめに

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (Carbapenem-resistant *Enterobacterales*: CRE) は、その拡散による影響が国際的に重要視されている多剤耐性菌の1つである。2024年に世界保健機関 (World Health Organization: WHO) が発表した公衆衛生学的に重要性の高い病原細菌のリストにおいて、CREはカルバペネム耐性 *Acinetobacter baumannii*、第3世代セファロスポリン耐性腸内細菌目細菌 (Extended-spectrum β -lactamase: ESBL 産生菌など)、リファンピシン耐性結核菌とともに最上位の critical group に位置づけられている¹⁾。

本稿では、CRE 感染症の現状と対策について、日本の疫学や医療現場の状況を考慮しながら解説する。

I. CREの耐性機序

1. CRE の分類

CRE は、カルバペネム分解能を有する β -ラクタマーゼ (カルバペネマーゼ) を産生するカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (Carbapenemase-producing *Enterobacterales*: CPE) と、それ以外の機序による CRE (カルバペネマーゼ非産生 CRE) に大別される (図1)。カルバペネマーゼ非産生 CRE としては、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼや、AmpC β -ラクタマーゼなどのカルバペネム分解能の低い β -ラクタマーゼ産生に細菌の外膜タンパクの変異が加わったものなどがある²⁾。

腸内細菌目細菌が産生する主なカルバペネマーゼ

として、KPC、OXA-48-like、IMP、VIM、NDM の5つが知られている (表1)。これらのうち、KPC、OXA-48-like は、酵素の活性中心にセリン残基をもつセリン β -ラクタマーゼであるのに対して、IMP、VIM、NDM は活性中心に亜鉛を持つメタル β -ラクタマーゼ (Metallo β -lactamase: MBL) である。

なお、日本の感染症法における5類感染症 (全数報告) の CRE 感染症の届け出基準は「メロペネムの MIC 値 (minimum inhibitory concentration) が $2 \mu\text{g/mL}$ 以上であること (CLSI M100-Ed34 のブレイクポイントで判定するとメロペネムに中間耐性あるいは耐性)」に加えて、「イミペネムの MIC 値が $2 \mu\text{g/mL}$ 以上 (イミペネムに中間耐性あるいは耐性)」かつ「セフメタゾールの MIC 値が $64 \mu\text{g/mL}$ 以上」も

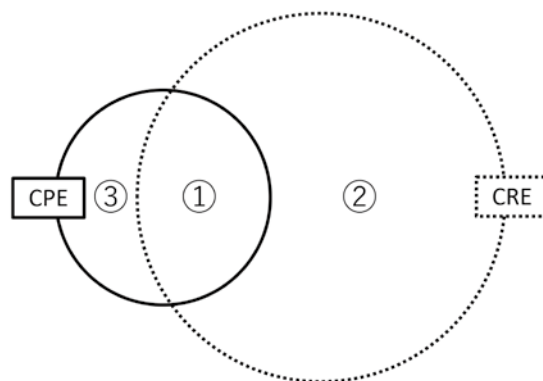


図1 CRE と CPE の関係

- ① CPE かつ CRE
カルバペネマーゼを産生する CRE
- ② カルバペネマーゼ非産生 CRE
ESBL や AmpC 産生に外膜タンパク変異などが共存
- ③ カルバペネム感性 CPE
カルバペネム治療後などにカルバペネム耐性に変化する

著者作成

表 1 腸内細菌目細菌が産生する主なカルバペネマーゼ

酵素名	酵素学的特徴	疫学的特徴	産生菌に対する新規抗菌薬の抗菌活性*		
			セフトラジウム/ アビバクタム	イミペネム/ レバクタム	セフィデロコル
KPC	カルバペネムを含むすべてのβ-ラクタム薬に対して高い分解活性を有する	世界的に最多 北米、南米、中国などで特に多い	○	○	○
OXA-48-like	カルバペネムを分解できるが他のカルバペネマーゼよりは活性が低く、セフトラジウムやセフェピムはほとんど分解しない	中東、北アフリカ、欧州諸国で主に検出	○	×	○
IMP		世界的には低頻度 日本、台湾、オーストラリアなどで主に検出	×	×	○
VIM	カルバペネムを含む幅広いβ-ラクタム薬に対して高い分解活性を有するが、アズトレオナムの分解活性は低い	世界的には低頻度 ギリシア、スペイン、イタリアなど欧州の一部で主に検出	×	×	○
NDM		南アジア、東南アジア、中国、中東、北アフリカなどに多い 日本でも緩徐に増加傾向	×	×	○

* 一般的な感受性を示しており、個別の菌株の薬剤感受性は検査により確認する必要がある。また、アズトレオナムにセフトラジウム / アビバクタムを併用することで、IMP, VIM, NDM 産生菌に対しても抗菌活性を期待しうる。

著者作成

対象となっている。しかしながら、メロペネムと比較してイミペネムは、特に *Enterobacter cloacae* complex や *Klebsiella aerogenes* などにおいて、特別な耐性機序を有さない菌株（野生株）においても、一定数 MIC 高値を示す菌株があることに注意を要する³⁾。

2. CPE とカルバペネマーゼ非産生 CRE の臨床的差異

カルバペネマーゼ非産生 CRE による院内アウトブレイクも報告されているが⁴⁾、より臨床的重要性が高いのは CPE である。CPE は、カルバペネマーゼ非産生 CRE と比較してより多くの抗菌薬に耐性となる傾向があり、菌血症を起こした場合の予後も不良であることが報告されている⁵⁾。また、CPE は細胞分裂によるクローナルな増殖に加えて、カルバペネマーゼ遺伝子を有するプラスミドの接合伝達により複数クローン、複数菌種にまたがる院内アウトブレイクをきたしうることも院内感染対策の観点からは注意を要する。プラスミドを介した異なる菌種間のカルバペネマーゼ遺伝子の拡散は、患者体内や

手洗いシンクなどの病院環境内で実際に生じていることが過去の研究で確認されている^{6,7)}。

II. CREの疫学

1. 国ごとの CRE の検出頻度

臨床検体から分離される腸内細菌目細菌のカルバペネム耐性率は、国や地域により大きく異なる。日本は CRE の検出頻度が比較的低い国であり、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）の公開情報を参照すると、2022 年に入院患者から検出された *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*E. cloacae* のメロペネム耐性率はそれぞれ 0.1%、0.4%、0.8% である。これに対して、欧州 EARS-Net の同年の血液・髄液培養検出株のサーベイランスデータでは、*K. pneumoniae* のカルバペネム耐性率はギリシア 73.7%、イタリア 26.7%、スペイン 5.9%、フランス 0.8%、ドイツ 0.8%、米国 National Healthcare Safety Network のデバイス関連感染症

サーベイランスで 2015～17 年に起因菌として検出された *Klebsiella* 属菌のカルバペネム非感性率は 6.9%と、国による差が大きいことがわかる⁸⁾。

2. CPE が産生するカルバペネマーゼの疫学

CPE が産生するカルバペネマーゼの種類も国や地域による違いが大きい。北米で検出される CPE の多くが KPC 産生菌であるのに対して、欧州では KPC 産生菌に加えて、OXA-48-like 産生菌も比較的高い頻度で検出され、アジア太平洋地域では KPC 産生菌に加えて NDM 産生菌も比較的高い頻度で検出される⁹⁾。

日本は、CPE のほとんどを世界的には稀な IMP 産生菌が占めることが特徴で、CRE 感染症の 5 類感染症届出に関連して、2022 年に日本全国から収集された CRE 菌株 (1,426 株) のうち、CPE は 212 株 (14.9%) であったが、そのうち IMP 産生菌は 173 株 (81.6%)、NDM 産生菌は 33 株 (15.6%)、KPC 産生菌、OXA-48-like 産生菌はそれぞれ 2 株 (0.9%) であった¹⁰⁾。国内で分離される IMP 産生菌においては、IMP-1 産生菌は全国から検出されるのに対して、IMP-6 産生菌は西日本に局在している。菌種で見ると関東および周辺地域と九州は、*E. cloacae* が最多であるのに対して、近畿は *E. coli* が多いといった地域差がみられる。

日本では、ここ数年で IMP 産生菌の占める割合が少し低下し、代わりに NDM 産生菌が緩徐に増加してきている。また、2019～20 年に国内で収集された CPE について、*E. coli* に限定すれば IMP 産生菌と NDM 産生菌がほぼ同数を占めている¹¹⁾。都内の 5 医療機関で検出された NDM 産生菌を解析したところ、検出株の多くは世界的に流行している NDM 産生菌の主要クローン (NDM-5 産生 *E. coli* ST410、ST617 や NDM-1 産生 *K. pneumoniae* ST147 など) であり、これらの菌株の院内伝播や IncX3 プラスミドを介した他菌種への NDM-5 遺伝子の院内拡散がみられた¹²⁾。NDM 産生菌は、かつては流行国での入院歴がある患者からの検出が多く、「海外型カルバペ

ネマーゼ」と呼ばれていたが、近年は海外渡航歴のない患者からの検出が主となっている。

III. CRE の検査

1. カルバペネマーゼ確認試験の方法

CRE は、薬剤感受性試験で腸内細菌目細菌がカルバペネム系抗菌薬に耐性を示した場合に認識される。前述の通り、CRE の一部はカルバペネマーゼ産生菌であり、カルバペネマーゼ非産生 CRE と臨床的位置づけが異なるため、CRE に対してはカルバペネマーゼ産生の有無を確認することが望ましい。

微生物検査室で利用可能なカルバペネマーゼ確認試験には modified carbapenem inactivation method (mCIM)、SMA ディスク法、NG-Test[®] CARBA 5、RAPIDEC CARBA NP 検査キット[®]、Multiplex PCR などがある (表 2)。これらは、検査法ごとに必要な機器・資材や検出対象とするカルバペネマーゼ (一部のみなのか、カルバペネマーゼ全般なのか)、カルバペネマーゼの型別の可否が異なるため、医療機関の状況に合わせてどの検査法を用いるかを選択する。これらのうち、mCIM はディスクに含有されるメロペネムがカルバペネマーゼにより分解されることを利用した、安価で簡便な方法であり、感度、特異度も優れているため、多くの医療機関で採用しやすい。また、CIM には検査時間の短縮やカルバペネマーゼの型別 (MBL とそれ以外)、ブドウ糖非発酵菌における感度上昇などを目的とした多くの変法がある (Rapid CIM, EDTA CIM, CIMTris など)¹³⁾。

2. カルバペネマーゼ確認試験の実施対象

CPE の一部は、薬剤感受性試験でカルバペネムに耐性を示さない場合があることに注意が必要である。そのような菌株がカルバペネム治療後にカルバペネム耐性株に変化したり、院内拡散を起こしたりする場合もあるため、カルバペネム感性の CPE も検出し、CRE と同様の拡散防止策を取れる体制を

表2 主なカルバペネマーゼ確認試験

試験法	検出法の概要	所要時間*	対象とする カルバペネマーゼ	カルバペネマーゼ の型別
mCIM	液体培地で被検菌株と共培養したメロペネムディスクを用いて、E. coli感性株のディスク拡散法による感受性試験を実施することで被検菌株のカルバペネマーゼ産生を評価する方法	1日	全て	不可
SMAディスク法	MBLの阻害活性を有するメルカプト酢酸ナトリウム (Sodium Mercaptoacetic Acid: SMA) を含有したディスクを併用した薬剤感受性試験で被検菌株のMBL産生を評価する方法	1日	MBLのみ	不可
NG-Test® CARBA 5	被検菌株の培養コロニーの懸濁液を用いてイムノクロマト法によりカルバペネマーゼを検出する方法	15分	全て	可
RAPIDEC CARBA NP 検査キット®	被検菌株の酵素によるイミペネムの分解をpH変化に伴うフェノールレッドの色調変化により検出する方法	2時間程度	全て	不可
Multiplex PCR	K被検菌株が保有するカルバペネマーゼ遺伝子をPCRにより検出する方法 (キット化された試薬もある)	2~3時間程度	プロトコールごとに対象が設定されている (KPC, OXA-48-like, IMP, VIM, NDMは対象に含まれるのが一般的)	可

* 被検菌株の培養コロニーが得られた状態からの所要時間を示す

著者作成

持つことが望まれる¹⁴⁾。CPEは、カルバペネム耐性を示さない場合でも、メロペネムに対するMICが感性範囲内で上昇していることが多いため、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)では、カルバペネム感性株であってもメロペネムのMICが $>0.125 \mu\text{g/mL}$ の場合は、カルバペネマーゼ確認試験の対象とすることを提案している¹⁵⁾。近年は、自動機器でもこの範囲のメロペネムMICの測定が可能な薬剤感受性試験パネルが販売されているため、日本でもこのアルゴリズムを採用しやすくなった。この方法の採用が難しい微生物検査室では、セフェピムやピペラシリン/タゾバクタムなどに耐性を示す菌株のうちで耐性機序不明なものにもカルバペネマーゼ確認検査を行うなどの対応が検討される。

IV. CREの院内感染対策

1. CREの院内拡散防止策

CREの院内拡散を防止する基本的な対策は、他の

多剤耐性菌と同様に検出患者に対する接触予防策（個室隔離あるいは同一耐性菌検出患者のコホート管理、職員が患者エリアに入るときに手袋とエプロン・ガウンを着用、血圧計・聴診器・体温計などの医療器具の患者専用化）の適用と全患者に対する手指衛生・標準予防策の徹底である。

一度CREが検出された患者をいつまで接触予防策の対象とすべきかというのは、臨床現場でよく聞かれる質問である。CREが検出された患者の半数程度は、半年後にも保菌が持続していると報告されているので、数週間のみの経過や退院後早期の再入院で接触予防策を解除するのは合理的ではない¹⁶⁾。Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)のガイダンスでは、カルバペネマーゼ非産生のCREについては検出から6か月以上経過して以降に、抗菌薬使用がない状態で1週間以上間隔を開けて2回以上肛門スワブ培養（便培養）でCREの検出がなかった場合に接触予防策を解除することを提案している¹⁷⁾。CPEについては、拡散時の影響の大きさなどから解除を行わないことが提案されているが、実際には各医療機関の状況（使

用可能な個室数や多剤耐性菌検出状況など）に応じた判断となるだろう。なお、CPE 保菌者のその後の CPE 血流感染症発症のリスクは、菌種では *K. pneumoniae* において *E. coli* よりも高く、患者背景では ICU や悪性腫瘍・血液病棟で検出された患者において高いと報告されている¹⁸⁾。

2. CRE のアウトブレイク対応

CRE のアウトブレイク対応においては、CRE の臨床的特徴を考慮した対応が必要な場合がある。内視鏡を介した伝播は、CRE のアウトブレイク経路として注意すべきものの 1 つである。特に胆道の検査や治療に用いられる十二指腸内視鏡は構造が複雑で洗浄、消毒が不十分になりやすいため、CRE を媒介しうる医療器具として注意を払うべきものである。十二指腸内視鏡を介したアウトブレイクの中には洗浄、消毒のプロセスが適切に実施されていたのにも関わらず、内視鏡への NDM 産生菌の残存を認め、アウトブレイクの制御に内視鏡のエチレンオキサイドガス滅菌の導入を要したものもあるが、内視鏡を介した耐性菌アウトブレイクの場合には、洗浄、消毒プロトコルの内容や遵守状況に問題があることが発覚することもしばしばあるので、感染対策部門と内視鏡部門の連携が重要である¹⁹⁾。また、手洗いシンクが CRE の院内伝播を媒介しうることも知られている。手洗いシンクに CRE が定着すると長期間にわたり汚染が持続し、手洗い時の水撥ねにより 1～2m ほど CRE が飛散し、医療従事者の手指や体、周辺に置いていた医療資材を汚染し、これらを介して患者への CRE の伝播を生じうる。手洗いシンクの汚染を介した CRE のアウトブレイクは国内外で多数報告されており、間接的な経路によるもののなかで新規検出患者数が月 1 例以下で長期間持続するような経過をたどる場合もあり、そのような場合はアウトブレイクを認識しにくい²⁰⁾。シンクを介した伝播に、プラスミド拡散による多菌種の検出が同時に起きると、アウトブレイクの認識はさらに困難になる²¹⁾。一旦シンクに CRE が定着すると、消毒剤な

どを用いた除菌は困難で、シンクを交換しても配管に定着した CRE が交換後のシンクを再び汚染することなどにより CRE の再検出に至ることが多い²⁰⁾。しかしながら、シンクの除菌が達成されない場合でも、「手洗いシンクと汚染シンクの区別の明確化」、「シンク周囲に医療資材を置かない」、「手洗いシンクに細菌を含みうる患者由来排液や（シンク、配管に定着した細菌の栄養となる）栄養剤や輸液の残液を流さない」などの運用上の注意を徹底することで、患者への CRE の伝播は防止しうる²²⁾。

3. 海外からの CRE 持ち込み防止策

CRE のように日本と海外で検出頻度が大きく異なる多剤耐性菌については、海外からの持ち込みを防ぐことも院内感染対策上、重要となる。特に、海外での入院歴のある患者（そして、その中でも ICU の入院歴のある患者）では、現地で流行している多剤耐性菌の保菌リスクが高くなるため、近い時期の海外入院歴のある患者について、選択培地を用いた多剤耐性菌保菌スクリーニング培養検査の実施、結果判明までの先行的接触予防策適用（培養陰性を確認できたら解除）が検討される²³⁾。実運用に当たっては、海外からの入院を受け入れる際に関係する部署や診療部門から感染対策部門に対象患者の情報が共有されるようなシステムの構築や、対象とする多剤耐性菌に合わせた培養検体採取部位や選択培地の選定も必要である。実際には入院歴のない若年の海外在住者から、OXA-48 産生菌や NDM 産生菌などの日本では検出頻度の低い CPE が検出された事例も経験しており、保菌スクリーニング対象の選定には悩ましい部分もある²⁴⁾。

V. CRE 感染症の治療

1. CRE 感染症治療の近年の変化

CRE（特に CPE）は、カルバペネムのみならず従来使用されていた抗菌薬のほとんど、あるいはすべ

てに耐性を示すこともあり、治療薬の選択肢が限られていた。そのため、コリスチン、チゲサイクリンなどの薬効が不確かで、なおかつ副作用の懸念も大きい薬剤を併用で使用し、そこにさらにメロペネムの高用量・長時間投与（腎機能が正常な場合は1回2gを8時間ごとに3時間かけて投与）を併用するなどの治療が行われていた²⁵⁾。

近年になり、CRE、CPEにも活性を有する抗菌薬が複数上市され、それらのうちセフトジジム / アビバクタム、イミペネム / レレバクタム、セフィデロコルは日本でも承認を受けている。

2. セフトジジム / アビバクタム、イミペネム / レレバクタム

セフトジジム / アビバクタム、イミペネム / レレバクタムは、従来の広域 β -ラクタム系抗菌薬にジアザビシクロオクタンに属する新規 β -ラクタマーゼ阻害剤を配合した薬剤である。従来の β -ラクタマーゼ阻害剤が主にペニシリナーゼを阻害対象にしたものであったのに対して（*in vitro*ではESBLも阻害するが臨床的な効果は不定）、これらの新規 β -ラクタマーゼ阻害剤は、ESBLやAmpCなどのセファロスポリナーゼや、さらにはカルバペネマーゼにも阻害活性を有する。しかしながら、カルバペネマーゼの種類によってアビバクタムやレレバクタムの阻害を受けるか否かが異なるため、微生物検査室でCPEが産生するカルバペネマーゼの種類を同定する意義が以前よりも高くなっている（表1）。セフトジジム / アビバクタムは、主にKPC産生菌感染症を対象とした後方視的研究でコリスチンを含めた従来治療と比較して高い有効性と安全性が示され、Infectious Disease Society of America (IDSA) の耐性グラム陰性菌治療ガイドンスにおいて、KPC産生菌やOXA-48-like産生菌感染症の推奨薬と位置づけられている^{26, 27)}。しかしながら、アビバクタムは日本に多いIMP型、NDM型を含めたMBLの阻害活性を有さないため、これらを産生するCPEによる感染症に対しては単剤では無効である。しかし、

「MBLの阻害を受けないアズトレオナム」と「MBL以外の β -ラクタマーゼを幅広く阻害する（セフトジジム / アビバクタム）」を併用することで、理論的にMBL産生菌感染症に対する有効性が期待でき、実際に臨床研究でも有効性が確認され、治療選択肢の一つと考えられている^{27, 28)}。

イミペネム / レレバクタムの位置づけはセフトジジム / アビバクタムのそれと類似するが、OXA-48-like産生菌への効果が期待しがたい点に注意を要する（表1）。セフトジジム / アビバクタムと比較すると、世界的にみた場合には臨床研究による情報の蓄積が少ないが、日本ではセフトジジム / アビバクタムよりも早期に承認され臨床使用が可能であった²⁹⁾。

3. セフィデロコル

セフィデロコルは、カテコール側鎖を有するセファロスポリン系抗菌薬であり、カテコール側鎖が、細菌が産生するシデロフォアと同様に鉄との錯体を形成できることにより、細菌の鉄取り込み機構を利用して細菌のペリプラズムに効率よく取り込まれて抗菌活性を発揮することができる（シデロフォア・セファロスポリン）。セフィデロコルはMBLを含めた幅広いカルバペネマーゼ産生菌に高い活性を有し、実際に国内で収集された307株のCPE（うち248株がIMP産生菌）のうち、97.7%が感性を示した³⁰⁾。Phase 3 studyの症例のうちMBL産生菌による感染症の症例を抽出した解析においても、従来治療と比較して高い臨床の有効性が示唆され、IDSAの耐性グラム陰性菌治療ガイドンスにおいても、MBL産生菌感染症治療薬の推奨治療の1つとして挙げられている^{27, 31)}。

4. 新規抗菌薬への耐性菌の報告

これらの新規抗菌薬の上市はCRE感染症の治療選択肢を増し、予後の改善を期待させるものであるが、これらに対する耐性菌も既に報告されている。セフトジジム / アビバクタムへの耐性化はKPC遺

伝子の変異などにより生じ、既に米国、中国、欧州などから多く報告されている³²⁾。興味深いことに、このようなセフトジジム / アピバクタム耐性変異株の中には、KPC 遺伝子の変異に伴いカルバペネムへの感受性が回復する株があることが報告されている。CRE のセフィデロコル耐性は β -ラクタマーゼ遺伝子のコピー数や転写量の増加、 β -ラクタマーゼ遺伝子の変異、シデロフォア受容体遺伝子の変異、ペニシリン結合タンパク (PBP3) の変異などに伴って生じることが報告されている^{30, 33 ~ 35)}。これまでのところは、特に NDM 産生 *E. coli* にこれらの因子が複合的に生じた場合にセフィデロコルに耐性化する報告が多い³⁰⁾。

5. 日本の CPE 治療をどのように考えるか

前述のように、日本の CPE は海外とは異なり IMP 産生菌が多い。これらの新規抗菌薬の効果の検証は、海外の IMP 以外のカルバペネマーゼを産生する CPE を主な対象として蓄積されたものである。また、日本の IMP 産生菌は海外の CPE と比較してキノロン系抗菌薬、ST 合剤、アミノグリコシド系抗菌薬などの非 β -ラクタム薬の感受性が残っていることが多く、また、感染症を生じた場合の予後も IMP 型以外の CPE よりも良好であることが報告されている^{36, 37)}。これらのことから、日本の CPE 感染症の最適治療は、日本の症例を対象とした臨床研究により検証されることが望まれる。

おわりに

日本はこれまでのところ CRE の検出頻度が低く、また、近年になり新たな治療選択肢も増えたことは望ましい状況である。しかしながら、イタリアのように他国の KPC 産生菌の流行クローンの流入から短期間で CRE の検出頻度が大幅に増加した国もある³⁸⁾。日本でも引き続き CRE 感染症の発生動向をモニタリングし、各医療機関で適切な拡散防止策を行う必要がある。

文 献

- 1) World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024. 2024.
- 2) Hamzaoui Z, Ocampo-Sosa A, Fernandez Martinez M, et al. Role of association of OmpK35 and OmpK36 alteration and *bla*_{ESBL} and/or *bla*_{AmpC} genes in conferring carbapenem resistance among non-carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(6):898-905.
- 3) Ikenoue C, Matsui M, Inamine Y, et al. The importance of meropenem resistance, rather than imipenem resistance, in defining carbapenem-resistant *Enterobacterales* for public health surveillance: an analysis of national population-based surveillance. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):209.
- 4) Matsumura Y, Tanaka M, Yamamoto M, et al. High prevalence of carbapenem resistance among plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during outbreaks in liver transplantation units. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45(1):33-40.
- 5) Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, et al. Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2017;64(3):257-264.
- 6) Sidjabat HE, Silveira FP, Potoski BA, et al. Interspecies spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase gene in a single patient. *Clin Infect Dis*. 2009;49(11):1736-1738.
- 7) Weingarten RA, Johnson RC, Conlan S, et al. Genomic Analysis of Hospital Plumbing Reveals Diverse Reservoir of Bacterial Plasmids Conferring Carbapenem Resistance. *mBio*. 2018;9(1):e02011-17.
- 8) Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, et al. 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*. 2020;41(1):1-18.
- 9) Kazmierczak KM, Karlowsky JA, de Jonge BLM, et al. Epidemiology of Carbapenem Resistance Determinants Identified in Meropenem-Nonsusceptible *Enterobacterales* Collected as Part of a Global Surveillance Program, 2012 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(7):e0200020.
- 10) 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター, 感染症疫学センター, 全国地方衛生研究所. カルバペネム耐性腸内細菌目細菌(carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE) 病原体サーベイランス, 2022年. *IASR* 2024; 45: 129-130.

- 11) Kayama S, Yahara K, Sugawara Y, et al. National genomic surveillance integrating standardized quantitative susceptibility testing clarifies antimicrobial resistance in *Enterobacterales*. *Nat Commun*. 2023;14 (1):8046.
- 12) Harada S, Aoki K, Nomura Y, et al. Transmission of global clones of NDM-producing *Enterobacterales* and interspecies spread of IncX3 plasmid harbouring *bla*_{NDM-5} in Tokyo. *J Glob Antimicrob Resist*. 2024;38:309-316.
- 13) Humphries RM. CIM City: the Game Continues for a Better Carbapenemase Test. *J Clin Microbiol*. 2019;57 (7):e00353-19.
- 14) Harada S, Aoki K, Ohkushi D, et al. Institutional outbreak involving multiple clades of IMP-producing *Enterobacter cloacae* complex sequence type 78 at a cancer center in Tokyo, Japan. *BMC Infect Dis*. 2021;21 (1):289.
- 15) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for the detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0 1. 2017.
- 16) Bar-Yoseph H, Hussein K, Braun E, et al. Natural history and decolonization strategies for ESBL/carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriage: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71 (10):2729-2739.
- 17) Banach DB, Bearman G, Barnden M, et al. Duration of Contact Precautions for Acute-Care Settings. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39 (2):127-144.
- 18) Temkin E, Solter E, Lugassy C, et al. The Natural History of Carbapenemase-Producing Enterobacterales: Progression From Carriage of Various Carbapenemases to Bloodstream Infection. *Clin Infect Dis*. 2024;79 (1):22-29.
- 19) Epstein L, Hunter JC, Arwady MA, et al. New Delhi metallo- β -lactamase-producing carbapenem-resistant *Escherichia coli* associated with exposure to duodenoscopes. *JAMA*. 2014;312 (14):1447-1455.
- 20) Carling PC. Wastewater drains: epidemiology and interventions in 23 carbapenem-resistant organism outbreaks. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39 (8):972-979.
- 21) Tsukada M, Miyazaki T, Aoki K, et al. The outbreak of multispecies carbapenemase-producing Enterobacterales associated with pediatric ward sinks: IncM1 plasmids act as vehicles for cross-species transmission. *Am J Infect Control*. 2024;52 (7):801-806.
- 22) Regev-Yochay G, Smollan G, Tal I, et al. Sink traps as the source of transmission of OXA-48-producing *Serratia marcescens* in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39 (11):1307-1315.
- 23) 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 国際感染症センター . 医療機関における海外からの高度薬剤耐性菌の持ち込み対策に関するガイダンス . 2019.
- 24) Harada S, Suzuki M, Sasaki T, et al. Transmission of NDM-5-Producing and OXA-48-Producing *Escherichia coli* Sequence Type 648 by International Visitors without Previous Medical Exposure. *Microbiol Spectr*. 2021;9 (3):e0182721.
- 25) Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29 (6):583-594.
- 26) van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin Versus Cef-tazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2018;66 (2):163-171.
- 27) Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. (in press)
- 28) Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2021;72 (11):1871-1878.
- 29) Kohno S, Bando H, Yoneyama F, et al. The safety and efficacy of relebactam/imipenem/cilastatin in Japanese patients with complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection: A multicenter, open-label, noncomparative phase 3 study. *J Infect Chemother*. 2021;27 (2):262-270.
- 30) Kayama S, Kawakami S, Kondo K, et al. In vitro activity of cefiderocol against carbapenemase-producing and mero-penem-non-susceptible Gram-negative bacteria collected in the Japan Antimicrobial Resistant Bacterial Surveillance. *J Glob Antimicrob Resist*. 2024;38:12-20.
- 31) Timsit JF, Paul M, Shields RK, et al. Cefiderocol for the Treatment of Infections Due to Metallo-B-lactamase-Producing Pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Phase 3 Randomized Studies. *Clin Infect Dis*. 2022;75 (6):1081-1084.
- 32) Hobson CA, Pierrat G, Tenaillon O, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Variants Resistant to Ceftazidime-Avibactam: an Evolutionary Overview. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66 (9):e0044722.
- 33) Simner PJ, Mostafa HH, Bergman Y, et al. Progressive Development of Cefiderocol Resistance in *Escherichia coli* During Therapy is Associated With an Increase in *bla*_{NDM-5} Copy Number and Gene Expression. *Clin Infect Dis*. 2022;75 (1):47-54.

-
- 34) Castillo-Polo JA, Hernández-García M, Morosini MI, et al. Outbreak by KPC-62-producing ST307 *Klebsiella pneumoniae* isolates resistant to ceftazidime/avibactam and cefiderocol in a university hospital in Madrid, Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(5):1259-1264.
- 35) Klein S, Boutin S, Kocer K, et al. Rapid Development of Cefiderocol Resistance in Carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* During Therapy Is Associated With Heterogeneous Mutations in the Catecholate Siderophore Receptor *cirA*. *Clin Infect Dis.* 2022;74(5):905-908.
- 36) Saito S, Hayakawa K, Tsuzuki S, et al. A Matched Case-Case-Control Study of the Impact of Clinical Outcomes and Risk Factors of Patients with IMP-Type Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(3):e01483-20.
- 37) Suzuki D, Sakurai A, Wakuda M, et al. Clinical and genomic characteristics of IMP-producing *Enterobacter cloacae* complex and *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024;68(5):e0167223.
- 38) Giani T, Pini B, Arena F, et al. Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(22):20489.