

基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 11

多剤耐性アシネトバクターについて

よし の ゆう すけ
吉 野 友 祐
Yusuke YOSHINO

はじめに

アシネトバクター属菌はブドウ糖非発酵 gram 陰性桿菌の一種であり、土壌中や人の腸内などに広く生息する環境菌の一つである。人の臨床検体からの分離は *Acinetobacter baumannii* が圧倒的に多く、臨床上も特に重要な菌株とされている。その理由は、本菌は多剤耐性傾向を示しやすく、アウトブレイクを引き起こしやすいとされているためである。アシネトバクター属菌は健康者への病原性は低く、一方で感染防御能力が低下した患者などに、いわゆる日和見感染症をきたすことが知られる。本微生物は、多様な耐性メカニズムを蓄積する能力を有しており、2024 年に世界保健機関（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、多剤耐性 *A. baumannii* (Multidrug-resistant *A. baumannii* ; MDRA) は、第 3 世代セファロスポリン耐性腸内細菌目細菌 (Extended-spectrum β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌など)、リファンピシン耐性結核菌などとともに最上位の critical group に位置付けられている。

本稿では、特に *A. baumannii* を中心に多剤耐性アシネトバクター感染症の現状と対策について、耐性のメカニズム、世界と日本とでの疫学の違いや、実臨床での状況を考慮しながら解説する。

I. 多剤耐性の定義について

多剤耐性アシネトバクター感染症は、感染症法で 5 類感染症に指定されており、疑われる症例があれば届出が必要となっている。発生届上の定義

は、広域 β -ラクタム剤（基準上はカルバペネム系を示す）、アミノ配糖体、フルオロキノロンの 3 系統の薬剤に対して耐性を示すアシネトバクター属菌による感染症であり、保菌者は届出対象とはならない。一方、一般に海外などで multidrug-resistant とすると 3 つのクラスの抗菌薬にそれぞれ一つ以上耐性があるものとしている点に注意が必要である。

また、米国感染症学会 (Infectious disease society of America ; IDSA) などは、特に臨床上で分離される *A. baumannii* の中でカルバペネム耐性 *A. baumannii* (Carbapenem-resistant *A. baumannii* ; CRAB) として、治療などについてのガイダンスを示している。実際 CRAB は MDRA に含まれる。略語の定義については、今一度確認いただきたい。

II. アシネトバクター属菌の耐性機序

アシネトバクター属菌の耐性メカニズムは主に 3 つに分類される。まずは、 β -ラクタマーゼなどの酵素による抗菌薬の分解や改変、第 2 に外膜などの膜透過性の低下・抗菌薬排出ポンプの増加などによる抗菌薬侵入の阻害、そして第 3 に遺伝子変異あるいは翻訳後の修飾による抗菌薬作用点の変化、に分類される。これらが相まって、多剤耐性能を獲得することが知られている。以下、3 系統の抗菌薬への耐性メカニズムについて概説する。

1. β -ラクタム系抗菌薬への耐性メカニズム

1) β -ラクタマーゼ産生

β -ラクタマーゼは、 β -ラクタム系抗菌薬の加

水分解を触媒する酵素であり、配列モチーフと加水分解機構の違いから4つに分類される。この分類を ambler 分類と呼ぶが、アシネトバクター属菌は、すべてのクラスの β -ラクタマーゼ産生の報告がある (表 1)。

クラス A については、本邦では検出は少ないが、海外ではいわゆるカルバペネマーゼとして知られる KPC の産生の報告もある^{1,2)}。

クラス B は、いわゆる活性中心に Zn を置いたメタロ β -ラクタマーゼであり、モノバクタム系以外のカルバペネムを含むすべての β -ラクタム系抗菌薬を分解する能力を有する。アシネトバクター属菌でも、IMP、NDM、VIM、SIM については、産生菌の存在が報告されている³⁾。

クラス C については、アシネトバクター属菌は染色体にコードされている固有のクラス C β -ラクタマーゼ (Acinetobacter-derived cephalosporinase; ADC) を有している⁴⁾。これらは主にセファロスポリンを中心に分解する。プロモーター配列を有する挿入配列 (ISAbal など) が上流に挿入されることで発現量が上昇し、耐性を示すとされる⁵⁾。カルバ

ペネム系へは作用しないと考えられていたが、近年、多様な変異体が報告されるようになり、ADC-57 や ADC-68 は基礎的な評価でセファロスポリン系だけでなく、カルバペネム系薬も加水分解することが確認されている^{6,7)}。

一方、アシネトバクター属菌において、最も重要な β -ラクタマーゼはクラス D である。いわゆるカルバペネマーゼ活性を有する酵素群 (carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase ; CHDL) と呼ばれ、カルバペネム系抗菌薬に耐性を示すアシネトバクター属菌の主要な耐性機序である⁸⁾。オキサシリナーゼ (Oxacillinase ; OXA) とも呼ばれ、OXA-23-like、OXA-24/40-like、OXA-58-like、OXA-143-like、OXA-235-like に大別されている⁹⁾。なかでも OXA-23-like は、カルバペネム系抗菌薬耐性アシネトバクター属菌から検出されることが多い。これらはプラスミド上にコードされているのに対して、*A. baumannii* には染色体上にコードされている OXA-51-like カルバペネマーゼが存在する。これは、ADC と同様に、プロモーター配列を有する挿入配列 (ISAbal など) が上流に挿入されることで発現

表 1 主な報告されているカルバペネマーゼ

	名称	所在
Class A β -ラクタマーゼ	GES-5	プラスミド
	KPC	プラスミド
	など	
Class B メタロ β -ラクタマーゼ	NDM	プラスミド
	IMP	プラスミド
	VIM	プラスミド
	SIM	プラスミド
	など	
Class C β -ラクタマーゼ	ADC-57	染色体型
	ADC-68	染色体型
	など	
Class D β -ラクタマーゼ	OXA-23	プラスミド型
	OXA-24	プラスミド型
	OXA-51	染色体型
	など	

量が上昇し、カルバペネム系薬に耐性を示す¹⁰⁾。実際に、SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2020-2021) によれば、米国とヨーロッパ諸国を合わせたデータではカルバペネム耐性 *A. baumannii* の 73.1% が OXA-23-like、19.9% が OXA-24-like で、全体で 96.3% が OXA 産生菌であったと報告されている¹¹⁾。

2) 外膜タンパク

Outer membrane protein A (Omp A) は、特に *A. baumannii* の外膜に豊富に存在するポーリンであり、実際にこの発現が抗菌薬などをペリプラズムから細胞外へと放出するのに機能している。ある研究では Omp A 欠損株においてセファロスポリン系抗菌薬の最小発育阻止濃度が低下したという報告がある¹²⁾。また、carbapenem-associated outer membrane protein (CarO) の存在も、特にカルバペネム系薬の耐性に関わる外膜タンパクであり、こちらはカルバペネム系薬を細胞に取り込む際に機能する外膜タンパクである¹³⁾。遺伝子変異により CarO を発現できない *A. baumannii* では、カルバペネム系抗菌薬の感受性が著しく低下することも示されている¹⁴⁾。そのほか、セフトリアキソンやメロペネムを含む抗生物質活性排出に関与している AbuO など、複数の薬剤耐性に関わる膜タンパクが見出されている¹⁵⁾。

3) 排出ポンプ

排出ポンプの発現増加は、 β -ラクタマーゼと相乗的に抗生物質耐性をもたらす¹⁶⁾。中でも AdeABC 排出ポンプの過剰発現は、*A. baumannii* のカルバペネム耐性やセファロスポリン耐性と関連していることがわかっている。AdeB は抗生物質を細胞外に排出し、AdeA は膜融合タンパク質、AdeC は外膜タンパク質である¹⁷⁾。他の排出ポンプである AdeIJK と AbeM も、イミペネムとセファロスポリン耐性に関与していることが示されている¹⁸⁾。

4) Penicillin binding protein (PBP) の変異

β -ラクタム系薬の作用点である PBP の変異については、それほど重要でないと思われてきたが、近年カルバペネム耐性株において、この PBP 遺伝子の発現に変化があることが見出され、耐性に関与していることが示唆されている。一例としては、ある臨床分離多剤耐性アシネトバクターでは PBP1b の発現低下が確認されている。また、他の研究では PBP3 変異体とカルバペネム系薬への耐性との関連も報告されている^{19,20)}。

2. アミノグリコシド系薬への耐性メカニズム

A. baumannii のアミノグリコシドに対する耐性は、3つの異なるメカニズムを介して生じる可能性が示されている。アミノグリコシドの結合能を弱めるアミノグリコシド修飾酵素（リン酸化酵素 (aminoglycoside O-phosphotransferase : APH)、アセチル化酵素 (aminoglycoside N-acetyltransferase : AAC)、アデニリル化酵素 (adenylyltransferase : AAD)、16S rRNA メチルトランスフェラーゼによる標的部位の変化、および透過性の喪失または排出ポンプの過剰活性に続くアミノグリコシドの取り込みの制限である。*A. baumannii* は、多くの抗生物質に対して本質的な耐性を示すが、19% から 31% の症例でアミノグリコシドに対する耐性を獲得しているとされる²¹⁾。

3. フルオロキノロン系抗菌薬耐性

フルオロキノロン系抗菌薬は、主に細菌の DNA ジャイレース (GyrA および GyrB) とトポイソメラーゼ IV (ParC および ParE) といった DNA 合成酵素のキノロン耐性決定領域 (QRDR) に結合し、細菌の DNA 合成を阻害することで抗菌作用を発揮する。このメカニズムにより、細菌の増殖が抑制され、感染症の治療に効果を示す。また、QRDR のアミノ酸残基の置換は、フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性発現の重要な要因である。その他、Resistant-

Nodulation-division (RND) 型のマルチコンポーネント排出システムに属する排出ポンプ（例えば AdeABC、AdeIJK、AdeFGH など）の遺伝子変異による過剰発現も関与している^{22, 23)}。

Ⅲ. 多剤耐性アシネトバクターの疫学： 世界と日本

多剤耐性アシネトバクターは環境に強く、また最小限の栄養要求量で生存可能など、多様な要素から医療現場において非常に重要な微生物として世界的に台頭してきた。なかでも、多剤耐性菌は重要な問題となっている。一方で、その割合は地域によって違うこともわかっている。ある報告では、例えば多剤耐性の重要な要素であるカルバペネム系抗菌薬の一つであるメロペネムに対する感受性率は、SENTRY Antimicrobial Surveillance Program によって 2013 年から 2016 年の間に収集されたアシネトバクター属菌の中で、メロペネムに対する感受性率が最も低かったのはラテンアメリカ（13.7%）で、次いでアジア太平洋地域（21.0%）、ヨーロッパ（22.2%）、米国（54.9%）とされている²⁴⁾。日本はなかでも、非常に感受性率が高く、2023 年度の報告では院内で検出されたアシネトバクター属菌のメロペネムに対する感受性率は 98.3% 程度となっており、安定した状況が続いている²⁵⁾。実際に、5 類感染症としての多剤耐性アシネトバクター感染症症例の届出数は 2015 年に 38 件で、その後徐々に減少し 2021 年 6 件、2022 年は 13 件と若干増加したが、その報告数は多剤耐性力の菌感染症など、他の問題となっている耐性菌感染症と比較して、極めて少ない。しかしながら、その理由は定かではなく、世界の状況を見ると今後本邦でも増加する可能性も念頭に置いておく必要があると筆者は考えている。

Ⅳ. 多剤耐性アシネトバクターの検査

まず、いわゆる多剤耐性アシネトバクター感染症

の届出に関する必要な検査所見として、

- ア イミペネムの MIC 値が $16 \mu\text{g/ml}$ 以上又は、イミペネムの感受性ディスク (KB) の阻止円の直径が 13 mm 以下
- イ アミカシンの MIC 値が $32 \mu\text{g/ml}$ 以上又は、アミカシンの感受性ディスク (KB) の阻止円の直径が 14 mm 以下
- ウ シプロフロキサシンの MIC 値が $4 \mu\text{g/ml}$ 以上又は、シプロフロキサシンの感受性ディスク (KB) の阻止円の直径が 15 mm 以下

と定義されている。また、さらに治療に関連することもあり、カルバペネマーゼ産生に関する評価は可能であれば検討すべきだろう。カルバペネマーゼ産生についての評価は、Carbapenemase Inactivation Method (CIM) や modified CIM が知られる^{26, 27)}。その感度については、腸内細菌目細菌と違い、報告数が少なく明らかなではないが、少なくとも特異度は高いものと考えられる。さらに詳細にカルバペネマーゼの種類を検証する場合は PCR による遺伝子検査が必要となる。

Ⅴ. 院内感染対策

アシネトバクター属菌の感染患者では、退院後 9 日間ベッドレールから同微生物が検出されたり、病院内の環境表面から最長 5 か月間検出されたという報告があり、アシネトバクター属菌は環境へ定着しやすい可能性が高い^{28, 29)}。これらの報告も考えると、MDRA の感染制御において環境整備は重要な対策と思われる。MDRA アウトブレイクの過去の事例などを考慮して注意すべき病室環境としては、人工呼吸器、トイレ蓄尿システム、シンク、マットレス、枕、カーテン、清拭タオル、玩具、清掃用具等が挙げられている。特に人工呼吸器やその備品を介したアウトブレイクの報告があり、回路、ネブライザーなどの適切な管理に留意すべきである³⁰⁾。また、感染源と考えにくい床や壁などの環境表面であっても、

検出が確認された箇所については、徹底した整備が求められる。平時における監視培養については、実施のコストとメリットを常に考慮した上で実施すべきである。監視培養については、過去の保菌者を対象とするもの以外は推奨されているものはない。しかしわが国の分離率を考慮すると、海外からの持ち込みやアウトブレイクしている施設からの転院患者は対象とすべきである。実際に海外からの持ち込み例の報告は複数なされている。

Ⅵ. 多剤耐性アシネトバクター感染症の治療

1. 治療の考え方

アシネトバクター感染症は、カテーテル関連血流感染症や人工呼吸器関連肺炎などの院内感染症として発症することが一般的である³¹⁾。一方、市中発症の重症肺炎が東南アジアの一部やオーストラリア北部において致命率の高い感染症として注目されているが、日本を含めた他の地域ではこれらの発症は稀である³²⁾。

多剤耐性アシネトバクター感染症は、その特性から治療管理が非常に難しいことが知られている。その理由は、アシネトバクター属菌は呼吸器検体などから最も多く回収されるが、合併症の多い患者などにおいては、微生物が定着菌か実際の病原菌か明確でなく、抗菌薬が必要な状況か判断することがしばしば困難であるという点である。同じ理由で、多剤耐性アシネトバクター感染症による不良な臨床成績が、最適でない抗菌治療によるのか、あるいは基礎となる宿主因子によるものかの判断も難しくなる。そして、先に示した通り、多数の治療薬に耐性を示すことが多く、治療は困難を極める。

本邦では症例も少ないこともあり定まった治療法は提示されていない。また IDSA より、ヒトへの感染が最も多い *A. baumannii* において、いわゆるカルバペネム耐性 *A. baumannii* (CRAB) 感染症に対する治療ガイドランスが提示されているが、そこでも「標準的な治療」レジメンは存在せず、治療レ

ジメンの有効性を推定する基準はないと記されている³³⁾。一般的に使用される薬剤間の比較効果に関するエビデンスレベルの高い研究は限られており、CRAB に活性を持つ抗菌薬の優先順位付けや、CRAB 感染症に対する一般的に使用される抗菌薬併用療法の優位性を示すデータも十分ではない。

2. 具体的な治療薬

1) スルバクタム / デュルロバクタム

海外では近年、スルバクタム/デュルロバクタム (sulbactam/durlobactam) が使用可能になった (米国FDA 2023年5月認可・本邦未承認)。これは、後述するが *A. baumannii* に殺菌作用を持つ β -ラクタマーゼ阻害剤であるスルバクタムに Class A/C/D の β -ラクタマーゼの作用を広く阻害する β -ラクタマーゼ阻害薬であるデュルロバクタムを組み合わせたものであり、通常カルバペネム系抗菌薬との併用を前提に多剤耐性アシネトバクター感染症の治療薬として、有効性が示され使用が推奨されている。デュルロバクタムは、Class Bメトロ β -ラクタマーゼを阻害しないが、現在のところメトロ β -ラクタマーゼ産生は少ないため、中心的な薬剤に位置付けられつつある。

2) スルバクタム高用量

スルバクタムは、*A. baumannii* に対して、特に PBP1a/PBP1b および PBP3 にペニシリンのように結合し、その作用を阻害することにより殺菌的に作用することがわかっている³⁴⁾。ただし、この殺菌作用を期待するためには、従来の β -ラクタマーゼ阻害剤としての使用ではなく、高用量を必要とするため、実際に使用することは少なくとも本邦では困難だろう³⁵⁾。

3) コリスチン

ポリペプチド系抗菌薬であり、本邦で治療薬として使用することが可能である。多剤耐性アシネ

トバクター感染症にも有効と考えられているが、MIC $>2\mu\text{g}/\text{mL}$ では有効性が低下するという報告がある³⁶⁾。

IDSAのCRABに対する治療ガイドンスでは、コリスチンは単独療法が推奨されていない。というのも、まず、静脈内投与では肺組織での活性は最適ではなく、一般に肺での十分な細菌死滅には至らないことがわかっているからである。また、腎毒性が高く、適切な投与量と腎毒性をもたらし閾値が非常に近いので、投与量の調整が困難という点もある³⁷⁾。

4) チゲサイクリン

テトラサイクリン系抗菌薬であるチゲサイクリンもまた、アシネトバクターを含む多様な多剤耐性gram陰性桿菌感染症の治療薬として、本邦で使用が可能である^{38, 39)}。ある報告では、MIC $\geq 1\mu\text{g}/\text{mL}$ になると有効性が低下するとされている⁴⁰⁾。

チゲサイクリンもまた、単剤投与によりカルバペネム耐性アシネトバクター感染症においてコンビネーション治療に比較し死亡率の上昇があったことが報告されており、現状、他の有効な抗菌薬との併用による投与が推奨される。

5) セフィデロコル

セフィデロコルは、本邦で開発されたシデロフォアを持つ新規のセフェム系抗菌薬である。セフェム系抗菌薬だが、メタロ β -ラクタマーゼを含む、すべてのClassの β -ラクタマーゼに安定で、MDRAを含めた多くの多剤耐性gram陰性桿菌感染症に有効であることが示されている。

CRABについてはサーベイランス研究において、CRAB分離株のおよそ95%がCLSIのブレイクポイント $\leq 4\mu\text{g}/\text{mL}$ で感受性があることがわかっている⁴¹⁾。また、本邦において発生したMDRAのアウトブレイクの際に回収された臨床検体においても、このセフィデロコルが有効であることが確認されている⁴¹⁾。

セフィデロコルのCRABに関する臨床研究は、臨

床試験および観察研究があり、多くの研究で従来治療に比較し、少なくともコリスチンなどの有効とされる抗菌治療に劣っている結果はなく、有用性が指摘されている^{42~45)}。また、単剤治療についてはPhase3トライアルの結果では、カルバペネム耐性gram陰性桿菌感染症に対する他の最適治療とセフィデロコル単剤での治療との比較で、死亡率が最適治療18%に対しセフィデロコル単剤で34%と、単剤治療に否定的なデータもある⁴⁴⁾。現時点ではエビデンスの少なさなどから、MDRAに対しても、先の治療薬と同様に有効な抗菌薬併用療法の際の一つとして、あるいは他の治療薬が耐性や副反応により使用できない状態での治療薬として、使用を検討すべきだろう。

3. 抗菌薬は併用すべきか

IDSAのガイドンスでは、カルバペネム耐性アシネトバクター感染症に対して抗菌薬併用療法を推奨しているが、その理由については以下のように述べられている³³⁾。

- 治療薬併用を行なっている臨床試験の大部分は、臨床で一般的に投与されていない組み合わせを含んでおり、試験結果の適用性が限定的である。
- スルバクタム-デュロバクタムを除き、カルバペネム耐性 *A. baumannii* に対する in vitro 活性を示す単剤による CRAB 感染症の治療を支持する確固とした臨床データが不足している。2剤使用している臨床研究では、この2剤使用により、少なくとも1つの活性のある薬剤が投与されている可能性が高まる可能性がある（どちらが有効か判断できない）。
- CRAB 感染症では、一般的に経験的治療で使われる抗菌薬が有効でないため、有効な抗菌薬の開始がほぼ共通して遅れる。そのため、高い細菌負荷が予想される。CRAB 感染症に関連する高い死亡率を考慮すると、2種類の薬剤を使用するメリットはリスクを上回る可能性がある。

ただし、IDSA のガイドンスではスルバクタム・デュロバクタムを中心にその他有効な抗菌薬の併用について記載されており、本稿執筆時点では、スルバクタム・デュロバクタムは本邦では未承認薬であるため、本邦ではガイドンスに推奨されているような抗菌薬併用治療は不可能である。有効な抗菌薬を併用するかどうかは、副反応の危険性や重症度などを加味した上でそれぞれの状況に合わせ判断する必要があるだろう。また、IDSA での推奨はあくまでカルバペネム耐性アシネトバクター感染症に対するものであり、本稿で扱っている多剤耐性アシネトバクター感染症と同義ではないことにも注意が必要である。

おわりに

本邦では多剤耐性アシネトバクター感染症は現状稀である。一方、アジア圏での報告は非常に多く、また欧米においても報告は少なくない。MDRA は世界的な脅威とされており、日本の置かれている状況はただの幸運なのかその理由は不明である。しかしながら、少ないながらも微生物の特徴から MDRA アウトブレイクの発生は本邦でも報告されており、現在の抗菌薬使用状況などを考えれば、欧米諸国、アジア各国と同様の状況になる可能性は十分ある。

稀である今だからこそ無視をせず、そのメカニズム、感染制御的な対策、そして感染症に対する治療について把握しておくことは、いつか来るかもしれない脅威に即座に対応するために必要と考える。本稿が現在、そして未来の感染症診療に役立つことを期待し、ここに筆を置くこととする。

文 献

- 1) Walther-Rasmussen J, N Høiby. Cefotaximases (CTX-M-ases), an expanding family of extended-spectrum beta-lactamases. *Can J Microbiol.* 2004; 50(3): p137-165.
- 2) Martinez T, I Martinez, GJ Vazquez, et al. Genetic environment of the KPC gene in *Acinetobacter baumannii* ST2 clone from Puerto Rico and genomic insights into its drug resistance. *J Med Microbiol.* 2016; 65(8): p784-792.
- 3) Cornaglia G, H Giamarellou, GM Rossolini. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(5): p381-393.
- 4) Hujer KM, NS Hamza, AM Hujer, et al. Identification of a new allelic variant of the *Acinetobacter baumannii* cephalosporinase, ADC-7 beta-lactamase: defining a unique family of class C enzymes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(7): p2941-2948.
- 5) Perez F, AM Hujer, KM Hujer, et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(10): p3471-3484.
- 6) Jeon JH, MK Hong, JH Lee, et al. Structure of ADC-68, a novel carbapenem-hydrolyzing class C extended-spectrum β -lactamase isolated from *Acinetobacter baumannii*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2014; 70(Pt 11): p2924-2936.
- 7) Zhou J, Y Wang, Q Zhang. Molecular evolution and binding free energy analysis of substrates of cephalosporinase ADC-57. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases.* 2012; p77-80.
- 8) Nowak P, P Paluchowska. *Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance - role of carbapenemases. *Folia Histochem Cytobiol.* 2016; 54(2): p61-74.
- 9) Potron A, L Poirel, P Nordmann. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents.* 2015; 45(6): p568-585.
- 10) Higgins PG, C Dammhayn, M Hackel et al. Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(2): p233-238.
- 11) Castanheira M, RE Mendes, AC Gales. Global Epidemiology and Mechanisms of Resistance of *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus Complex. *Clin Infect Dis.* 2023; 76 (Suppl 2): pS166-S178.
- 12) Sugawara E, H Nikaido. OmpA is the principal nonspecific slow porin of *Acinetobacter baumannii*. *J Bacteriol.* 2012; 194(15): p4089-4096.
- 13) Mussi MA, VM Relling, AS Limansky, et al. CarO, an *Acinetobacter baumannii* outer membrane protein involved in carbapenem resistance, is essential for L-ornithine uptake. *FEBS Lett.* 2007; 581(29): p5573-5578.
- 14) Zhu LJ, XY Chen, PF Hou. Mutation of CarO participates in drug resistance in imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Lab Anal.* 2019; 33(8): p. e22976.

- 15) Srinivasan VB, V Vaidyanathan, G Rajamohan. AbuO, a TolC-like outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*, is involved in antimicrobial and oxidative stress resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(2): p1236-1245.
- 16) Huang L, L Sun, G Xu, et al. Differential susceptibility to carbapenems due to the AdeABC efflux pump among nosocomial outbreak isolates of *Acinetobacter baumannii* in a Chinese hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008; 62(3): p326-332.
- 17) Vila J, S Martí, J Sánchez-Céspedes. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59(6): p1210-1215.
- 18) Hou PF, XY Chen, GF Yan, et al. Study of the correlation of imipenem resistance with efflux pumps AdeABC, AdeIJK, AdeDE and AbeM in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy.* 2012; 58(2): p152-158.
- 19) Siroy A, P Cosette, D Seyer, et al. Global comparison of the membrane subproteomes between a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain and a reference strain. *J Proteome Res.* 2006; 5(12): p3385-3398.
- 20) Fernández-Cuenca F, L Martínez-Martínez, MC Conejo, et al. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(3): p565-574.
- 21) Vázquez-López R, SG Solano-Gálvez, JJ Juárez Vignón-Whaley, et al. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(4).
- 22) Coyne S, N Rosenfeld, T Lambert, et al. Overexpression of resistance-nodulation-cell division pump AdeFGH confers multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(10): p4389-4393.
- 23) Chiu CH, HY Lee, LY Tseng, et al. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in *Acinetobacter baumannii* clinical isolates in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents.* 2010; 35(4): p382-386.
- 24) JMI Laboratories, [SENTRY Surveillance Program]. <https://www.jmilabs.com/sentry-surveillance-program/>. (引用日 2025 2/10)
- 25) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業. <https://janis.mhlw.go.jp/index.asp> (引用日 2025 2/10)
- 26) van der Zwaluw K, A de Haan, GN Pluister, et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0123690.
- 27) Pierce VM, PJ Simner, DR Lonsway, et al. Modified Carbapenem Inactivation Method for Phenotypic Detection of Carbapenemase Production among Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* 2017; 55(8): p2321-2333.
- 28) Catalano M, LS Quelle, PE Jeric, et al. Survival of *Acinetobacter baumannii* on bed rails during an outbreak and during sporadic cases. *J Hosp Infect.* 1999; 42(1): p27-35.
- 29) Wendt C, B Dietze, E Dietz, et al. Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol.* 1997; 35(6): p1394-1397.
- 30) La Forgia C, J Franke, DM Hacek, et al. Management of a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit using novel environmental disinfection: a 38-month report. *Am J Infect Control.* 2010; 38(4): p259-263.
- 31) Munoz-Price LS, RA Weinstein. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med.* 2008; 358(12): p 1271-1281.
- 32) Davis JS, M McMillan, A Swaminathan, et al. A 16-year prospective study of community-onset bacteremic *Acinetobacter pneumonia*: low mortality with appropriate initial empirical antibiotic protocols. *Chest.* 2014; 146(4): p1038-1045.
- 33) Tamma PD, EL Heil, JA Justo, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis.* 2024.
- 34) Penwell WF, AB Shapiro, RA Giacobbe, et al. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(3): p1680-1689.
- 35) Jaruratanasirikul S, W Wongpoowarak, T Wattanavijitkul, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Modeling To Optimize Dosage Regimens of Sulbactam in Critically Ill Patients with Severe Sepsis Caused by *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(12): p7236-7244.
- 36) Cheah SE, J Wang, VT Nguyen, et al. New pharmacokinetic/pharmacodynamic studies of systemically administered colistin against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in mouse thigh and lung infection models: smaller response in lung infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(12): p3291-3297.
- 37) Nation RL, MHP Rigatto, DR Falci, et al. Polymyxin Acute Kidney Injury: Dosing and Other Strategies to Reduce Toxicity. *Antibiotics (Basel).* 2019; 8(1).
- 38) Eckmann C, P Montravers, M Bassetti, et al. Efficacy of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdomi-

- nal infections in real-life clinical practice from five European observational studies. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68 Suppl 2: p. ii25-35.
- 39) Babinchak T, E Ellis-Grosse, N Dartois, et al. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis.* 2005; 41 Suppl 5: p. S354-367.
 - 40) Xie J, JA Roberts, AS Alobaid, et al. Population Pharmacokinetics of Tigecycline in Critically Ill Patients with Severe Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61 (8).
 - 41) Karlowsky JA, MA Hackel, M Takemura, et al. In Vitro Susceptibility of Gram-Negative Pathogens to Cefiderocol in Five Consecutive Annual Multinational SIDERO-WT Surveillance Studies, 2014 to 2019. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66(2): p. e0199021.
 - 42) Wunderink RG, Y Matsunaga, M Ariyasu, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(2): p213-225.
 - 43) Falcone M, G Tiseo, A Leonildi, et al. Cefiderocol- Compared to Colistin-Based Regimens for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66(5): p. e0214221.
 - 44) Bassetti M, R Echols, Y Matsunaga, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21(2): p226-240.
 - 45) McCreary EK, EL Heil, PD Tamma. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65(8): p. e0217120.