

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 —

はじめに

カルバペネムに耐性を示す腸内細菌科細菌の増加が問題となっています。2014年3月の国内における集団感染事例を受けて、その年の9月には本耐性菌感染症は全て届出ることが感染症法で義務付けられています。しかし、カルバペネムに感性を示す、いわゆる“ステルス型耐性菌”の存在が指摘されており、不安を抱えながら診療を行っている施設があることも事実かと思えます。特に、検査法の問題、定義の問題は重要です。自動機器では感性と判断されるメロペネムのMIC 0.25-1 µg/mLの株の中にカルバペネム分解酵素(カルバペネマーゼ)を産生する菌が隠れていることがあり、これをどのように検出していくかが大きな問題となっています。またカルバペネム耐性の機序も複雑で、ひとまとめに対応することの難しさが指摘されています。本提案では、今日の検査法では検出されないカルバペネムに耐性化傾向を示す菌の重要性を改めて指摘させていただきました。また耐性機序に関しては、カルバペネム分解酵素を産生する耐性菌に焦点を当てた感染対策の重要性を示しています。将来的な検査法のあり方、そして感染症法における届出基準との整合性は引き続き考えていかなければいけない課題です。本提案は、2017年の時点での感染症関連四学会のコンセンサスとしてまとめたものです。今後、本邦におけるサーベイランス成績を活用しながら、新しい検査法、治療法、そして効果的な感染対策のあり方に関してエビデンスを蓄積していくことが求められています。

略語説明¹⁾

CPE: Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌

CRE: Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* カルバペネム耐性腸内細菌科細菌

IMP: Imipenemase

KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

VIM: Verona integron-encoded metallo-β-lactamase

NDM: New Delhi metallo-β-lactamase

OXA: Active on oxacillin

Arm: Aminoglycoside resistance methylase

Rmt: 16S rRNA methyltransferase

Sme: *Serratia marcescens* enzyme

NMC: Not metalloenzyme carbapenemase

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

EUCAST: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

ESBL: Extended spectrum β-lactamase 基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ

CIM: Carbapenem-inactivation method

Executive Summary

- (1) メロペネムに耐性を示す腸内細菌科細菌を CRE と定義します。
- (2) 感受性結果に関わらず、カルバペネム分解酵素を産生する腸内細菌科細菌を CPE とします。
- (3) CPE を対象とするサーベイランスおよび感染対策を実施することを推奨します。
- (4) カルバペネム分解酵素としては、日本で多い IMP 型 (クラス B) に加えて、欧米で問題となっている KPC 型 (クラス A)、VIM 型・NDM 型 (クラス B)、OXA-48 型 (クラス D) などが重要です。
- (5) カルバペネム分解酵素をコードする遺伝子は、プラスミドなどを介して他の菌種の腸内細菌科細菌に伝播することが知られています。
- (6) カルバペネム分解酵素産生の有無は各種検査法で確認することができます。
- (7) CPE は腸管内に定着する傾向が強いため、糞便を用いたスクリーニングが保菌者調査に有効です。
- (8) CPE 感染症に対しては、原因菌の薬剤感受性検査成績を参考に、カルバペネムとアミノグリコシドの併用、コリスチンやチゲサイクリンと他剤との併用療法などが用いられます。

1. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の歴史と背景

カルバペネムに耐性を示す腸内細菌科細菌の出現は我が国では 1994 年に初めて報告されています²⁾。この株は 1991 年に愛知県で分離されており、1985 年のイミペネムの臨床応用から 6 年後に本耐性菌が出現したことになります。当時、そのような耐性菌は稀であったことから、今日のようにカルバペネム耐性菌が世界中で問題となるとは予測されていませんでした。幸いなことに、他国に比べて本邦における CRE の広がりはそれほどではありません。しかし、腸内細菌科細菌という特殊性を鑑みると、本耐性菌の今後の蔓延に関しては特別な注意が必要です。

このような背景から、感染症関連四学会の耐性菌に関する委員会を中心となり、カルバペネムに耐性化傾向を示す腸内細菌科細菌の課題に対して臨床現場でどのように対応すべきかについて、現時点でのコンセンサスをまとめました。

2. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の定義は？

CRE の定義に関しては、今日においても混乱がみられています。カルバペネム耐性の判定に関しては、CLSI あるいは EUCAST のカルバペネムに対するブレイクポイントの耐性クライテリアが用いられます。しかし日本では、イミペネム、メロペネムに加えてパニペネム、ピアペネム、ドリペネム、テビペネムと 6 種類の薬剤が臨床応用されており、どのカルバペネムに対する耐性で判断すれば良いのか、使用する薬剤によって異なる結果になることも報告されています³⁾。また、カルバペネム耐性のメカニズムに関しても、カルバペネムを分解する酵素 (いわゆるカルバペネマーゼ) 以外にも、外

膜透過性やエフラックス機構と ESBL や AmpC 型 β -ラクタマーゼの産生などによる相乗効果が関与することも知られています⁴⁾。表1に感染症法に基づいて行政に報告するための CRE 感染症の届出基準を示します⁵⁾。この基準によると、エンテロバクター属菌などではカルバペネマーゼを産生しない菌株による CRE も多数含まれてくることが指摘されていました⁶⁾。感染管理上、カルバペネマーゼの有無を鑑別することは重要です。カルバペネマーゼを産生する耐性菌は、耐性遺伝子が菌種を超えて拡散する可能性があります⁷⁾。欧米ではカルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌を CPE として耐性菌サーベイランスおよび感染対策の対象とする方向性が議論されています。本提言では、カルバペネム耐性に関してはメロペネムを基準に判定すること、また耐性メカニズムとしてはカルバペネマーゼを産生する菌、すなわち CPE をターゲットとする耐性菌サーベイランスおよび感染対策を推奨することとしました。

表1. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の届出基準 (MIC値による基準のみ抜粋)

検査材料	検査方法
血液、腹水、胸水、髄液などの通常無菌的な検体	腸内細菌科細菌であることに加えて以下のいずれかを満たす場合 ア メロペネムのMIC値が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であること イ 次のいずれにも該当 (ア) イミペネムのMIC値が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であること (イ) セフメタゾールのMIC値が 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であること
喀痰、膿、尿など通常無菌的ではない検体	次のア、イのいずれかとウに該当する場合 ア メロペネムのMIC値が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であること イ 次のいずれにも該当 (ア) イミペネムのMIC値が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であること (イ) セフメタゾールのMIC値が 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であること ウ 分離菌が感染症の起因菌と判定されること

厚生労働省ホームページより一部抜粋して掲載

3. なぜ CPE をターゲットとする耐性菌サーベイランス・感染対策が重要なのですか？

CPE はカルバペネムに対して高度耐性を示す頻度が高いことが知られています⁸⁾。また CPE をコードする遺伝子は伝達性プラスミド上に存在することが多く、そのため高率に他の腸内細菌科細菌に伝播されることが知られています。したがって、施設内で異なる菌種の腸内細菌科細菌の間でカルバペネマーゼ遺伝子保有プラスミドが共有され、院内伝播したという事例もあります。同一菌種の耐性菌であれば比較的容易に院内伝播に気づきます。しかし、CPE の場合は、異菌種間で同一耐性遺伝子保有プラスミドが共有され、院内に拡散する可能性に注意しなければなりません。また、腸内細菌科細菌の特徴である腸管内における保菌も重要です。院内環境を対象とした感染対策をいくら徹底しても、患者自身の腸内細菌叢に紛れ込んだ CPE を排除することは困難です。特に新生児・乳児ではこの傾向が強く、CPE が腸管内に一度定着すると、2年後においても約 20%の宿主で CPE の保菌が持続していたとの報告もみられています⁹⁾。

4. カルバペネマーゼの種類にはどのようなものがありますか？

β -ラクタム剤を加水分解する酵素を β -ラクタマーゼといい、これは A~D の 4 つのクラスに大別されます¹⁰⁾。カルバペネマーゼはこのうちのクラス A、B、D から見つかっています。クラス B に属する β -ラクタマーゼは活性中心に亜鉛イオンを必要とすることから“メタロ- β -ラクタマーゼ(MBL)”とも呼ばれています。後述するように、日本で多く検出される IMP 型やイタリアなどで高率に検出される VIM 型、日本以外の諸外国で検出される NDM 型はクラス B に属しています。一方、米国ではクラス A に分類される KPC 型が、さらに欧米では KPC 型に加えクラス D の OXA-48 とその変異型酵素が分離される頻度が高いことが知られています¹¹⁾。2009 年にインドのニューデリーに由来する新しい MBL が分離され、NDM と命名されました¹²⁾。これらの遺伝子はプラスミド上に存在しており、菌と菌の接触により高率に伝播することが確認されています。これまでにインド、バンラデシュ、パキスタンはもちろん、タイ、インドネシア、マレーシア、ミャンマー、シンガポールなど東南アジア諸国において NDM 型の MBL 産生菌の蔓延が確認されています。NDM 産生菌は日本では十数例が確認されているのみです。しかし、海外渡航歴が無く自力で移動できないお年寄りからも NDM 産生菌が分離されていることから水面下での拡散に注意する必要があります。海外滞在者あるいは海外の医療機関を受診した患者を受け入れる場合には、日本での検出頻度が低い KPC 型、OXA 型あるいは NDM 型などのカルバペネマーゼ産生菌に注意する必要があります。

5. 臨床検体からの CPE の検出法と注意点は？

(1) 通常検査における CPE の検出法

CPE の検出は、カルバペネムに耐性を示す腸内細菌科細菌を対象に実施されます。原因菌と思われる腸内細菌科細菌が分離された場合、この菌の感受性を測定してはじめて CRE と認識されることとなります。ただし、今日多くの微生物検査室で使用されている自動機器では、カルバペネムの薬剤感受性をブレイクポイント領域に限定して測定していることから、ブレイクポイントぎりぎりで感性となっている CPE を検出することが難しい状況が存在します。いわゆる“ステルス型”と呼ばれるものですが、その多くが IMP-6 などのカルバペネマーゼ産生菌であることが報告されています¹³⁾。図1、図2にそれぞれ EUCAST¹⁴⁾ および三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスで報告されている大腸菌および肺炎桿菌のメロペネム感受性分布を示しました¹⁵⁻²³⁾。野生株では MIC が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える株はほとんど検出されていないことがわかります。これらの成績から、EUCAST では大腸菌および肺炎桿菌におけるメロペネムの疫学的カットオフ値 (ECOFF) を 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と設定しています。すなわち、メロペネムの MIC が 0.25~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で感性と判断される菌はカルバペネマーゼを含む何らかの耐性因子を保有する可能性が高いということになります。しかし残念ながら、現在の自動機器による検査法ではこれらを検出することができません。将来的には、メロペネムの感受性測定の濃度域を広げるなどの方策を考えていく必要があります。現時点での対応としては、カルバペネム系薬の MIC 結果に加えて、他の β -ラクタム剤の MIC 成績を参考に、通常とは異なる感受性パターンを示す株に対しては積極的にカルバペネマーゼ産生試験などを実施することが重要となります。具体的には、カルバペネマーゼ全種類を検

出する CIM 法、CarbaNP、および MBL 産生を評価する SMA ディスク、シカベータテスト、カルバペネマーゼ鑑別ディスク plus などを実施します(図3)。詳細は耐性菌検査法ガイドを参照ください²⁴⁾。今日、本邦で分離される CPE の多くはクラスB型の IMP 型です。もし、MBL でないカルバペネム分解酵素を産生する CPE が検出された場合には、専門施設に依頼して遺伝子関連検査を実施することが推奨されます。

図1. 大腸菌および肺炎桿菌におけるメロペネムMIC分布 (EUCAST)

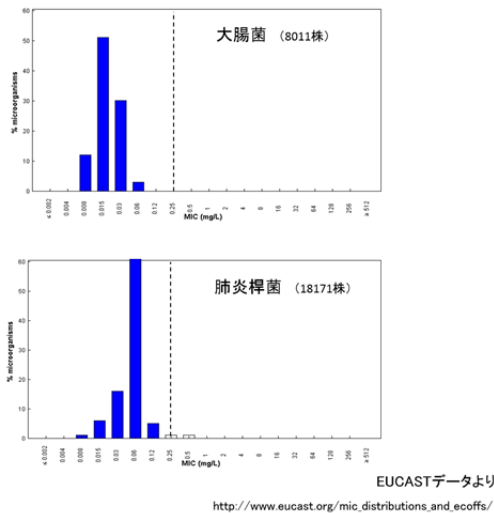


図2. 大腸菌および肺炎桿菌におけるメロペネムMIC分布 (三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス)

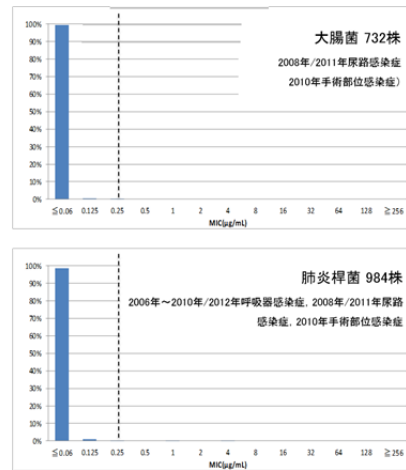
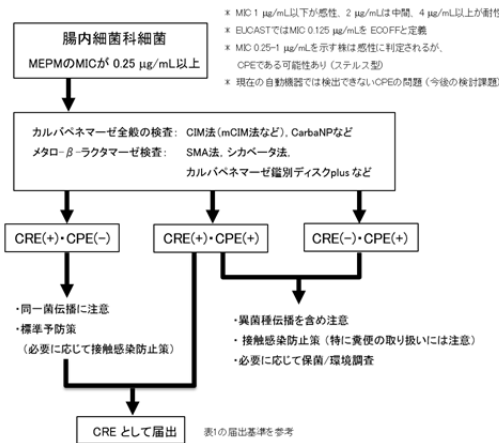


図3. CPE感染症疑い患者への検査



(2) CPE のスクリーニング検査法

CPE は腸内細菌科細菌としての特徴として、腸管内常在細菌叢の中に容易に、かつ長期間にわたって潜在することが知られています。この特徴を考慮して、CPE の保菌検査として糞便を用いたスクリーニングが推奨されています^{25, 26)}。CPE の院内での広がりを検討する目的で、病室・病棟、あるいは入院患者全体の糞便のスクリーニング検査が必要になることもあります。具体的には、提出された糞便検体を CRE 選択培地 (ChromID CARBA, クロモアガー KPC/ESBL など) に接種し、発育してきたコロニーをさらに精査することになります。疑わしいコロニーに対しては前述の CPE 検出法に従い、①腸内細菌科細菌であることの確認、②メロペネムの感受性検査、③カルバペネマーゼ産生試験、を実施します。

6. CPE 検出時の感染対策は？

(1) CPE 感染症患者への対応

臨床材料から分離された CPE が原因菌か、汚染菌かの判断は通常の感染症と同様に行われます。血液あるいは下気道など、通常無菌的な部位からの CPE の検出は感染症としての重要な証拠となります。感染防止対策上の観点から、CPE 感染患者を収容する場合は原則として個室管理が望ましいと思われます。接触感染対策が重要となりますが、喀痰の吸引や創部洗浄時などでは飛沫感染対策も必要となります。CPE 感染患者の周囲の環境(特にトイレ・洗面所など)の汚染には十分に注意しなければいけません²⁷⁾。CPE にも通常使用されている消毒剤が有効です。CPE という聞きなれない耐性菌が検出されたということで、現場がパニックに陥らないような配慮が重要です。現場スタッフへは、接触感染防止策の徹底を基本に「MRSA 感染患者に準じた対応」「糞便の取り扱いには特に注意」というように具体的な指示を出すことも効果的です。感染症を専門とするスタッフは、より専門的な立場から CPE 感染症患者への適切かつ効果的な感染対策を指導していく責任があります。

(2) CPE 保菌者への対応

CPE 感染症患者が見られた場合、その周囲の患者に CPE が伝播している可能性があります。腸内細菌科細菌という特徴から、周囲の患者に対する監視培養は糞便を用いた検査が行われることが一般的です。患者の糞便を上記の CPE スクリーニングに準じて検査を行います。また、CPE の院内での広がり把握するために環境調査を行う必要もでてきます。環境調査は、患者およびスタッフが使用する洗面所・トイレなどの水回りを中心に実施します。内視鏡検査で使用される ERCP 等のファイバースコープ、蛇口、排水溝などを介した伝播事例も報告されていることに注意しなければいけません²⁸⁾。

7. CPE 感染症に対する抗菌薬療法の考え方は？

CPE 感染症患者に対する抗菌薬療法は、症例の基礎疾患、感染部位、薬剤感受性結果などを参考に判断する必要があります。CPE は定着として分離されることが多く、抗菌薬投与の適応を慎重に判断することが重要になります。感受性が維持されているようであれば、カルバペネム(あるいはタゾバクタム/ピペラシリン)およびアミノグリコシド系抗菌剤の併用が有効な症例もあります。ただし、NDM 型 MBL 産生株は、ArmA や RmtB, RmtC などの 16S rRNA メチルトランスフェラーゼを同時に産生することが多いため、アミノグリコシド系の併用効果が期待できない可能性がある点に注意が必要です²⁹⁾。CPE 感染症に対して適応のある薬剤としてはコリスチン、チゲサイクリン(一部無効な菌種があるので注意が必要)があります。これら薬剤を使用する場合でも、他剤との併用が原則であり、副作用の発現に対する十分な注意が必要になります³⁰⁾。欧米ではβ-ラクタマーゼ阻害剤であるアピバクタムを用いた合剤が利用可能となっていますが、本邦においてはまだ承認されていません。しかし、アピバクタムは MBL を阻害できません。現在、MBL 産生 CPE による感染症に対する新しい治療薬の開発が進んでいますが、これらが臨床で利用できるようになるまでにはまだ数年は必要と思われる。

8. おわりに: CPE および CPE 感染症に残された課題

CPE は 1980 年代に出現した Sme-1 や NmcA を産生するセラチア属やエンテロバクター属が草分け的存在ですが^{31, 32)}、比較的新しい耐性菌であり、その感染症に関してはまだまだ解明しなければいけない多くの課題があります。CPE が保有する耐性遺伝子は、生体内、特に腸管内での伝播が推定されています。どのような条件あるいは環境で細菌間の耐性遺伝子の伝播が促進されるのかは重要な問題です。腸管内における CPE の保菌メカニズムの解明と、それに基づく新しい排除戦略の確立も期待されています。アミノグリコシドなどの非吸収性の抗菌薬による除菌のみならず、プロバイオティクスをどのように応用していくかなどの検討も必要でしょう。CPE の伝播に関しては、糞便を介した接触感染が重要であることは理解できますが、それ以外にも耐性遺伝子の環境汚染が持続的な耐性菌の定着を助長している可能性も考えられます。本邦における現在の CRE の検出頻度は欧米に比べて極めて低い状況です。しかし一方で、CPE の検査法や感染症・保菌者が正確に把握されていない施設があることも事実です。特に小規模病院や長期療養型介護施設における CPE の保菌状況の把握は喫緊の課題となっています。感染症関連四学会としても、CPE の保菌と感染症の疫学を明らかにするとともに、検査法、治療法、そして効果的な感染対策の確立に向けて継続した活動を続けていきたいと思えます。

参考文献

1. Jacoby G.A. β -lactamase nomenclature. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1123-9.
2. Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, *et al.* Molecular characterization of an enterobacterial metallo β -lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38: 71-8.
3. Yanagihara K, Watanabe A, Aokia N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, *et al.* Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother.* 2017; 23: 587-597.
4. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis.* 2017; 215(suppl 1): S28-S36.
5. 3 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症. 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について. 厚生労働省: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html>
6. Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, Milstone AM. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2016; 14(1): 95-108.
7. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20: 440-58.
8. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Lab Med.* 2017; 37(2): 303-15.
9. Feldman N, Adler A, Molshatzki N, Navon-Venezia S, Khabra E, Cohen D, *et al.* Gastrointestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* following hospital discharge: duration of carriage and risk factors for persistent carriage *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E190-6.
10. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 969-76.
11. Kelly AM, Mathema B, Larson EL. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the community: a scoping review. *Int J Antimicrob Agents.* 2017; 50: 127-34.
12. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, SuNDMan K, Lee K, *et al.* Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, *bla*_{NDM-1}, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53: 5046-54.
13. Yano H, Ogawa M, Endo S, Kakuta R, Kanamori H, Inomata S, *et al.* High frequency of IMP-6 among clinical isolates of metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 4554-4555.
14. EUCAST: <http://www.eucast.org/>
15. Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M, *et al.* The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2011; 17: 126-38.
16. Ishikawa K, Hamasuna R, Uehara S, Yasuda M, Yamamoto S, Hayamia H, *et al.* Japanese nationwide surveillance in 2011 of antibacterial susceptibility patterns of clinical isolates from complicated urinary tract infection cases. 2015. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 21: 623-33.

17. Takesue Y, Watanabe A, Hanaki H, Kusachi S, Matsumoto T, Iwamoto A, *et al.* Nationwide surveillance of antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012; 18: 816-826.
18. Niki Y, Hanaki H, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, Watanabe A, *et al.* The first nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. Part 1: a general view of antibacterial susceptibility. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2008; 14: 279-90.
19. Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, *et al.* Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2009; 15: 156-167.
20. Niki Y, Hanaki H, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, *et al.* Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2008: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2011; 17: 510-23.
21. Watanabe A, Yanagihara K, Matsumoto T, Kohno S, Aoki N, Oguri T, *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. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012; 18: 609-20.
22. Yanagihara K, Kadota J, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Yagisawa M, *et al.* Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens Conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2015; 21: 410-20.
23. Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, *et al.* Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2017; 23: 587-97.
24. 耐性菌検査法ガイド. 2017. 日本臨床微生物学会.
25. Imai W, Sasaki M, Aoki K, Ishii Y, Bonomo RA, Koh TH, *et al.* 2017. Simple screening for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* by moxalactam susceptibility testing. *J Clin Microbiol*. 55: 2276-2279.
26. Richter SS, Marchaim D. Screening for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Who, When, and How? *Virulence*. 2017; 19: 417-426.
27. Kizny Gordon AE, Mathers AJ, Cheong EYL, Gottlieb T, Kotay S, Walker AS, *et al.* The hospital water environment as a reservoir for carbapenem-resistant organisms causing hospital-acquired infections - A systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 1435-44.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014. Notes from the Field: New Delhi metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* associated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography - Illinois. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62: 1051.

29. Wachino J, Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resist Update*. 2012; 15: 133-48.
30. Tängdén T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med*. 2015; 277: 501-12.
31. Naas T, Vandel L, Sougakoff W, Livermore DM, Nordmann P. 1994. Cloning and sequence analysis of the gene for a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, Sme-1, from *Serratia marcescens* S6. *Antimicrob Agents Chemother*. 38: 1262-70.
32. Mariotte-Boyer S, Nicolas-Chanoine MH, Labia R. 1996. A kinetic study of NMC-A beta-lactamase, an Ambler class A carbapenemase also hydrolyzing cephamycins. *FEMS Microbiol Lett*. 143: 29-33.

2017年10月25日

公益社団法人	日本化学療法学会	理事長	清田 浩
一般社団法人	日本感染症学会	理事長	舘田 一博
一般社団法人	日本環境感染学会	理事長	賀来 満夫
一般社団法人	日本臨床微生物学会	理事長	賀来 満夫

公益社団法人 日本化学療法学会 耐性菌感染症対策ワーキンググループ
一般社団法人 日本感染症学会 院内感染・感染制御委員会
一般社団法人 日本環境感染学会 多剤耐性菌感染制御委員会
一般社団法人 日本臨床微生物学会 精度管理委員会