

薬剤耐性菌の分子疫学及び耐性機構に関する研究

研究分担者 柴山 恵吾 （国立感染症研究所・細菌第二部・部長）

この研究では、海外で蔓延している NDM 型カルバペネマーゼ産生菌等新型耐性菌やその他臨床上問題となる耐性菌について、発生状況の監視、分子疫学解析、耐性メカニズムの解析、検査法の開発、新薬開発を行っている。NDM 型カルバペネマーゼ産生菌は、日本においてはこれまで輸入事例を中心に 11 例から分離されている。NDM 型カルバペネマーゼ産生菌はメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌のスクリーニング法である SMA ディスク法により検出可能であることを明らかにした。その他、国内の分離株から新型カルバペネマーゼ遺伝子 *bla*_{PAM-1}、*bla*_{TMB-2} を見出した。院内感染でしばしば問題となる *Acinetobacter baumannii* については、アウトブレイクを起こしやすい特に注意を要する流行タイプ ST2 を迅速に鑑別する手法を開発した。*A. baumannii* の *bla*_{OXA-51-like} 遺伝子配列で ST2 に特異的な配列領域 (nt106-108) を標的として、蛍光プローブを利用した簡便な Qprobe-PCR 法を企業と共同で開発した。国内の医療機関から *Acinetobacter* 属菌 998 株を収集して同定及び型別を調べたところ、74% が *A. baumannii* で、28% が ST2 だった。ST2 が院内感染を起こしやすいメカニズムについて、ゲノムから解析を行い、VI 型分泌機構が関与していることが示唆された。国内の医療機関で *H. fennelliae* による院内感染事例があったことを見出し、分離株の全ゲノム配列を決定した。結核菌については、新薬の標的となるキノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼとニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼの両方の酵素活性を阻害する化合物を、*in silico* スクリーニングによって約 650 万種類の化合物の中から検索し、候補化合物を 39 種類見出した。

研究協力者

森 茂太郎 （国立感染症研究所・細菌第二部）
林原絵美子 （国立感染症研究所・細菌第二部）
金 玄 （国立感染症研究所・細菌第二部）
松井 真理 （国立感染症研究所・細菌第二部）
鈴木 仁人 （国立感染症研究所・細菌第二部）

A. 研究目的

この研究は、海外で蔓延している NDM 型カルバペネマーゼ産生菌等新型耐性菌やその他臨床上問題となる耐性菌について、発生状況の監視、分子疫学解析、耐性メカニズムの解析、検査法の開発、新薬開発を行っている。外国で蔓延している NDM 型、KPC 型、OXA-48 型や、その他の新型カルバペネマーゼを産生する病原細菌について、国内での発生を監視した。また、NDM 型カルバペネマーゼ産生菌については、従来メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌のスクリーニング法として用いられてきた SMA ディスク法が応用できるかを検証した。*Acinetobacter baumannii* は院内感染でしばしば問題となる薬剤耐性菌で、特に拡散しやすい遺伝子型 ST2 が存在する。国内でも多剤耐性を獲得した ST2 の株によるアウトブレイクがしばしば起こっているため、注意を要する。ここでは、ST2 の簡便な検出法を開発することとした。

また、国内の医療機関でどのような遺伝子型の株が分離されているのかを調査することとした。また、この ST2 がなぜパンデミックを起こしやすいのか、その分子メカニズムをゲノムから解明することとした。

Helicobacter fennelliae は動物や人の腸管に存在する *Helicobacter* 属菌の一つであり、人患者からの感染例が近年よく報告されている。*H. fennelliae* が分離される患者は主に免疫不全患者であり、菌血症や腸炎の原因菌として血液や糞便から分離されることが多い。*H. fennelliae* は研究があまりすすんでいないため、基本情報が少ない。この研究では臨床分離株の全ゲノム配列を決定することとした。

結核菌について、新規薬剤の開発を最終目的として、NAD 代謝酵素に着目してピラジナミドの作用メカニズムの解析を行った。

B. 研究方法

国内の医療機関からカルバペネムに耐性を示す菌を収集し、PCR により遺伝子のスクリーニングを行った。NDM 型カルバペネマーゼ産生菌については、ベトナムで分離された *A. baumannii* 4 株、大腸菌 5 株、*Klebsiella pneumoniae* 4 株、*Enterobacter cloacae* 1 株、*Citrobacter freundii* 1 株、及び日本国内で分離された *K. pneumoniae* 1 株を用いて、SMA ディスク法が応用できるかを検証した。*A.*

baumannii については、これまでの研究で見出した *bla*_{OXA-51-like} 遺伝子配列で流行タイプに特異的な配列領域 (nt106-108) を標的として、東洋紡株式会社との共同研究で蛍光プローブをデザインし Qprobe-PCR 法で検出する方法を確立した。国立病院機構 86 病院の協力を得て、*Acinetobacter* 属菌を 998 株収集した。菌株の菌種同定、薬剤感受性試験、及び *bla*_{OXA-51-like} 配列を利用した遺伝子型別を実施した。代表的な株についてはゲノムを決定し、ST2 に特異的な遺伝子を検索した。結核菌については、キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼのリコンビナント蛋白を作成し、ピラジナミド、及びその誘導体の本酵素に対する阻害活性を測定した。また、*in silico* スクリーニングによって、本酵素、並びにニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼの両方の酵素活性を阻害する化合物を検索した。*H. fennelliae* については、全ゲノム配列を決定した。

倫理面への配慮

Acinetobacter 属菌の収集に際しては、感染研の倫理委員会に申請し、承認を得た上で進めた。

C. 研究結果

国内医療機関での NDM 型、KPC 型、OXA-48 型カルバペネマーゼ産生菌の分離状況を Table 1 に示す。これらのカルバペネマーゼ産生菌は、いずれも輸入例を中心に 10 例ほどである。

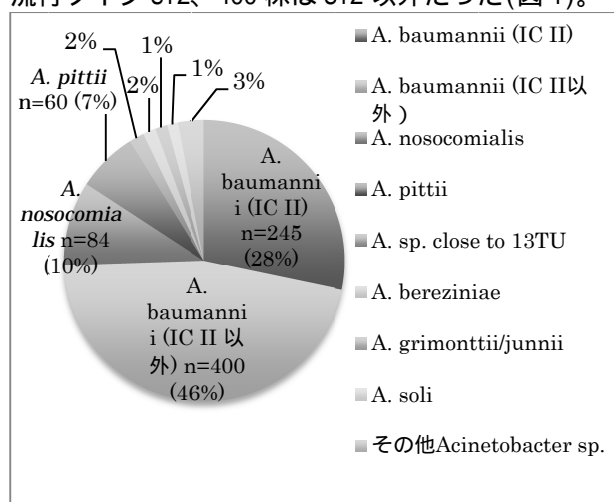
NDM 型カルバペネマーゼ産生腸内細菌及び *A. baumannii* を用いて、SMA ディスク法の評価を行った。通常、SMA ディスク法で推奨されているセフトラジム (CAZ) ディスクの他、イミペネム (IPM) ディスク、メロペネム (MPM) ディスクと SMA ディスクによる組み合わせの結果を Table 2 に示す。CAZ では、16 株中 7 株でのみ SMA の阻害効果が観察され、検出可能であった。NDM 型カルバペネマーゼ産生菌は、多くの場合 SMA ディスクに阻害を受けない他のタイプの -ラクタマーゼも同時に産生することが報告されており、このため検出率が低かったと考えられる。IPM では 14 株、MPM では 15 株で阻害効果が観察され、検出可能となった。MPM 及び IPM で陰性と判定された株では CAZ で陽性と判定された。この株は OXA-48 型カルバペネマーゼ遺伝子も同時に持っていた。OXA-48 型カルバペネマーゼは、SMA により阻害を受けないため、この影響で IPM、MPM いずれでも特徴的な阻止円が形成されなかったと考えられる。そして OXA-48 型カルバペネマーゼの CAZ 分解能は低いいため、NDM 型カルバペネマーゼの SMA による阻害が CAZ でのみ観察されたと考えられる。

なお、収集したカルバペネム耐性 *Pseudomonas alcaligenes* において、新規のカルバペネマーゼ遺伝子 *bla*_{PAM-1} (accession number AB858498) を、*Acinetobacter pittii* と *Acinetobacter genomsp.* 14BJ からそれぞれ *bla*_{TMB-2} (accession number

AB758277, AB758278) を見出した。

A. baumannii の ST2 タイプを迅速簡便に検出するために、Qprobe-PCR 法を確立した。アシネトバクター属菌の ST2 タイプ 21 株、ST2 以外の *A. baumannii* 16 株、*A. baumannii* 以外 40 株、合計 77 株を用いたところ、全て MLST、パイロシーケンスを用いた検出法、*rpoB* シークエンスの結果と一致した。Qprobe-PCR では、コロニー懸濁液から約 40 分で判定が得られ、従来の MLST に比べてより迅速・簡便に IC II を識別可能と考えられた。

医療機関から *Acinetobacter* 属菌として送られてきた 998 株のうち、再同定により実際に *Acinetobacter* 属菌だったのは 866 株だった。うち、*A. baumannii* は 645 株 (74%) だった。うち、245 株は流行タイプ ST2、400 株は ST2 以外だった (図 1)。



ST2 は薬剤耐性の割合が ST2 以外の株と比較して明らかに高い傾向があった。特にフルオロキノロン耐性が高かった (図 2A, B, C)。

ST2 (n=234)

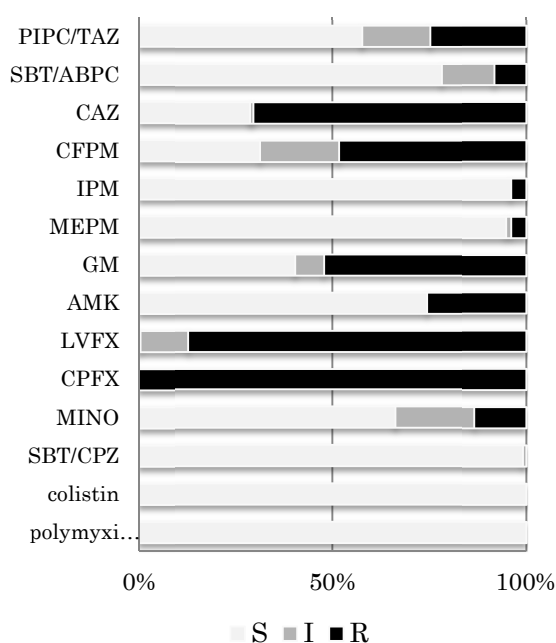


図 2A *A. baumannii* ST2 株の薬剤耐性パターン

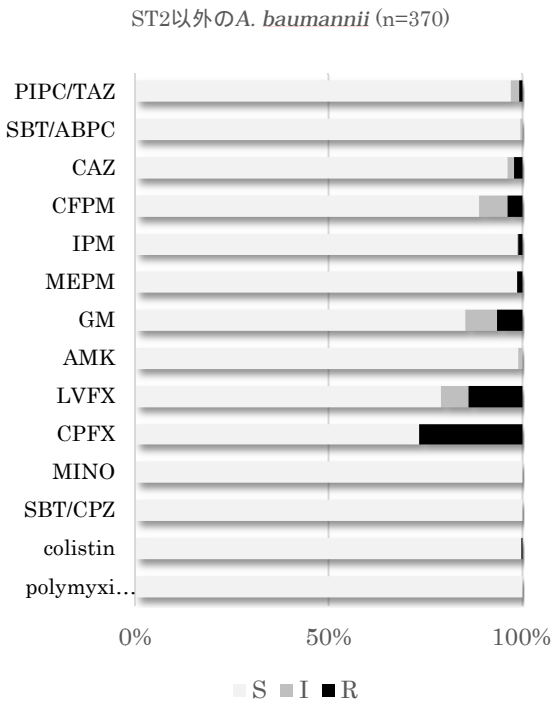


図 2B *A. baumannii* ST2 以外の株の薬剤耐性パターン

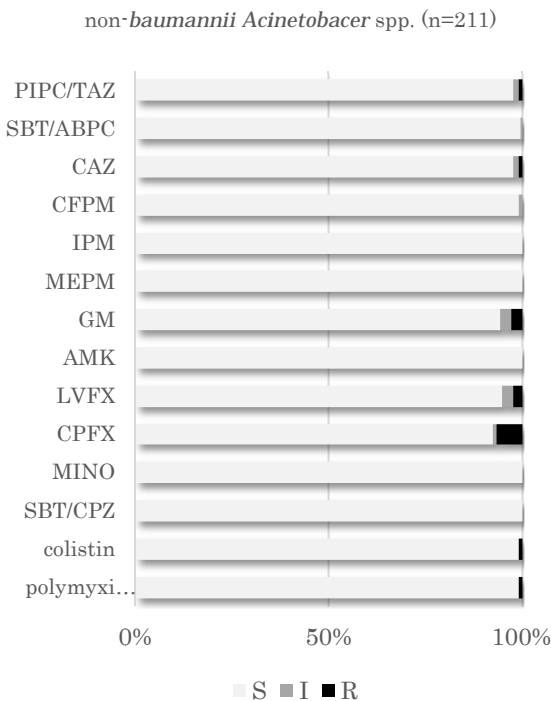


図 2C *A. baumannii* 以外の *Acinetobacter* 属の株の薬剤耐性パターン

病原性については *A. baumannii* は ST2 タイプにのみ大腸菌に対する殺菌活性が強い株が存在することを見出した。ST2 の株の VI 型分泌機構 (T6SS) 欠損株を用いた解析から、流行株の大腸菌に対する殺菌活性は T6SS の働きに依存していることが明らかとなった。

H. fennelliae については、ゲノム情報がデータベース上にあまりないため、我々が分離した株の全ゲノムを決定しデータベースに登録した (accession number BASD00000000)。全長 2.15 Mb、GC 含量は 37.9% だった。*Helicobacter cinaedi* や *Helicobacter hepaticus* と相同性が認められたが、これらに存在する病原因子 cytolethal distending toxin の遺伝子は認められなかった。

結核菌のキノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼに対して、ピラジナミドが阻害活性を示すことが分かった。また *in silico* スクリーニングによって、約 650 万種類の化合物を検索し、本酵素、並びにニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼの両方の酵素活性を阻害すると予想される化合物を 39 種類見出した。今後、それらの化合物を入手し、実際の阻害活性を解析する予定である。

D. 考察

海外で蔓延している NDM 型、KPC 型、OXA-48 型カルバペネマーゼ産生菌は、現在のところ国内には輸入例を中心に 10 数例にとどまっていた。しかし、今後輸入例をきっかけに国内で拡散する恐れも有るため、注意深く監視することが必要である。これらのうち、NDM 型については SMA ディスク法で検出可能であり、スクリーニングに有用と考えられる。

国内から、新規のカルバペネマーゼ遺伝子 *bla*_{PAM-1} と *bla*_{TMB-2} を同定した。今後も、新たな耐性遺伝子が次から次へと出現すると予想される。

A. baumannii の流行タイプ ST2 を簡便に検出する Qprobe-PCR 法を東洋紡との共同研究で確立した。今後医療機関で普及すれば、特に注意を要する ST2 を従来の MLST 法に比べてより簡便・迅速に検出することが可能となる。国内の医療機関で分離される *Acinetobacter* 属菌では、74% が院内感染でよく問題となる *A. baumannii* だった。また 28% は特に拡散しやすく注意が必要とされている ST2 だった。ST2 は、とくにフルオロキノロン耐性の割合が高かった。つまり、医療機関でフルオロキノロン耐性の *A. baumannii* が分離されたら、ST2 の可能性を疑い、必要な感染対策等を実施する必要があると考えられる。また *A. baumannii* は染色体上に *bla*_{OXA-51-like} 遺伝子を持っているが、この遺伝子上流に IS_{Aba1} 配列が挿入されると、その配列に含まれるプロモーターにより遺伝子が発現し、カルバペネム耐性となる。IS_{Aba1} は染色体上の他の場所に存在するので、この IS の転移によりカルバペネム耐性を獲得しやすい。その点からも、感染対策が重要である。

結核菌のキノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼとニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼの両方の酵素活性を阻害すると予想される化合物を *in silico* スクリーニングで見出した。これらの化合物について、今後実際の抗菌活性、細胞毒性などを調べる予定である。

E. 結論

海外で蔓延している NDM 型、KPC 型、OXA-48 型カルバペネマーゼ産生菌は、現在のところ国内には輸入例を中心に 10 数例にとどまっていた。

NDM 型カルバペネマーゼ産生菌については SMA ディスク法がスクリーニングに有用であることが分かった。

国内の医療機関で分離されたカルバペネム耐性菌から、新規のカルバペネマーゼ遺伝子 *bla*_{PAM-1} と *bla*_{TMB-2} を同定した。

A. baumannii の流行タイプ ST2 を簡便に検出する Qprobe-PCR 法を東洋紡株式会社との共同研究で開発した。

国内の医療機関で分離される *Acinetobacter* 属菌では、74%が *A. baumannii* で、28%は特に拡散しやすく注意が必要な ST2 だった。ST2 は、特にフルオロキノロンに対する耐性の割合が高いことが分かった。

H. fennelliae の全ゲノム配列を決定した。

A. baumannii の ST2 タイプの拡散には T6SS の役割が重要であったことが示唆された。

結核菌の新薬の標的となるキノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼとニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼの両方の酵素活性を阻害する化合物を、*in silico* スクリーニングによって約 650 万種類の化合物の中から検索し、候補化合物を 39 種類見出した。

F. 健康危険情報

医療機関において海外で入院歴のある患者を受け入れる場合は、NDM 型、KPC 型、OXA-48 型カルバペネマーゼ産生菌等を保菌している可能性を考える必要がある。もしこれらが検出されたら、拡散防止のための対策を十分にとる必要がある。

医療機関において *A. baumannii* が分離され、フルオロキノロンに耐性の場合は、アウトブレイクを起こしやすい ST2 タイプの可能性が高く、またカルバペネム耐性も獲得して多剤耐性化しやすいので、感染対策が特に重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hagiya H, Murase T, Suzuki M, Shibayama K, Kokumai Y, Watanabe N, Maki M, and Otsuka F. *Chromobacterium violaceum* nosocomial pneumonia in two Japanese patients at an intensive care unit. J Infect Chemother. 2014 in press.
- 2) Suzuki M, Suzuki S, Matsui M, Hiraki Y, Kawano F, Shibayama K. A subclass B3 metallo-β-lactamase found in *Pseudomonas alcaligenes*. J Antimicrob Chemother. 2014 in press
- 3) Wachino J, Matsui M, Tran HH, Suzuki M, Suzuki S, Shibayama K. Evaluation of a Double-Disk Synergy Test with a Common Metallo-β-Lactamase Inhibitor, Mercaptoacetate, for Detecting NDM-1-Producing *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii*. Jpn J Infect Dis. 2014;67(1):66-8.
- 4) Suzuki M, Suzuki S, Matsui M, Hiraki Y, Kawano F, Shibayama K. Genome Sequence of a Strain of the Human Pathogenic Bacterium *Pseudomonas alcaligenes* That Caused Bloodstream Infection. Genome Announc. 2013 Oct 31;1(5). pii: e00919-13.
- 5) Matsui M, Shibayama K, Tsuji Y, Kamimura H, Karube Y, Yoshida M, Masuda Y, Hiraki Y, Takaki K, Kawano F. Isolation of genetically indistinguishable carbapenem-resistant and -susceptible *Acinetobacter baumannii* Isolates from a single patient. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Nov;57(11):5781-2.
- 6) Rimbara E, Mori S, Kim H, Shibayama K. Role of β-glutamyltranspeptidase in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Microbiol Immunol. 2013 Oct;57(10):665-73.
- 7) Rimbara E, Matsui M, Mori S, Suzuki S, Suzuki M, Kim H, Sekizuka T, Kuroda M, Shibayama K. Draft Genome Sequence of *Helicobacter fennelliae* Strain MRY12-0050, Isolated from a Bacteremia Patient. Genome Announc. 2013 Aug 8;1(4). pii: e00512-13.
- 8) Suzuki M, Matsui M, Suzuki S, Rimbara E, Asai S, Miyachi H, Takata T, Hiraki Y, Kawano F, Shibayama K. Genome Sequences of Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains from Nosocomial Outbreaks in Japan. Genome Announc. 2013 Jul 18;1(4). pii: e00476-13.
- 9) Matsui M, Suzuki S, Suzuki M, Arakawa Y, Shibayama K. Rapid discrimination of *Acinetobacter baumannii* international clone II lineage by pyrosequencing SNP analyses of *bla*_{OXA-51-like} genes. J Microbiol Methods. 2013 Aug;94(2):121-4.
- 10) Rimbara E, Mori S, Kim H, Matsui M, Suzuki S, Takahashi S, Yamamoto S, Mukai M, Shibayama K. *Helicobacter cinaedi* and *Helicobacter fennelliae* transmission in a hospital from 2008 to 2012. J Clin Microbiol. 2013 Jul;51(7):2439-42.
- 11) Matsuoka M, Sasaki T, Seki N, Kobayashi M, Sawabe K, Sasaki Y, Shibayama K, Sasaki T, Arakawa Y. Hemin-binding proteins as potent markers for serological diagnosis of infections with *Bartonella quintana*. Clin

- Vaccine Immunol. 2013 Apr;20(4):620-6.
- 12) Suzuki S, Matsui M, Suzuki M, Sugita A, Kosuge Y, Kodama N, Ichise Y, Shibayama K. Detection of tripoli metallo-β-lactamase 2 (TMB-2), a variant of *bla*_{TMB-1}, in clinical isolates of *Acinetobacter* spp. in Japan. J Antimicrob Chemother. 2013 Jun;68(6):1441-2.
2. 学会発表
- 1) 松井真理, 鈴木 仁人, 鈴木 里和, 曾家 義博, 柴山 恵吾. Qprobe-PCR による *Acinetobacter baumannii* 世界流行株の検出方法の検討. 第 25 回日本臨床微生物学会総会 2014 年 2 月 1-2 日. 名古屋国際会議場、愛知県名古屋市
 - 2) 松井真理, 和知野 純一, Hoang Huy Tran, 鈴木 里和, 鈴木 仁人, 柴山 恵吾. SMA ディスクを使った NDM 型メタロ-β-ラクタマーゼ産生株スクリーニング方法の検討. 第 25 回日本臨床微生物学会総会 2014 年 2 月 1-2 日. 名古屋国際会議場、愛知県名古屋市
 - 3) 松井真理, 鈴木里和, 鈴木仁人, 荒川宜親, 柴山恵吾. 日本で分離されたアシネトバクター流行株と非流行株の分子疫学的特徴の比較. 第 87 回日本細菌学会総会. 2014 年 3 月 東京
 - 4) 鈴木 仁人, 松井 真理, 鈴木 里和, 柴山 恵吾 「アシネトバクター・パウマニと緑膿菌の細菌間競合」第 48 回緑膿菌感染症研究会, 長崎県医師会館 (長崎県長崎市), 2014 年 1 月 24-25 日
 - 5) 鈴木 仁人, 松井 真理, 鈴木 里和, 柴山 恵吾 「薬剤耐性菌流行株の分子遺伝学的解析」第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市), 2013 年 12 月 3-6 日
 - 6) 鈴木 仁人, 松井 真理, 鈴木 里和, 平木 洋一, 河野 文夫, 柴山 恵吾 「新規メタロ-β-ラクタマーゼ産生 *Pseudomonas pseudoalcaligenes* の解析」第 42 回薬剤耐性菌研究会, ホテルニューさがみや (静岡県熱海市), 2013 年 10 月 17-18 日
 - 7) Matsui, M., Suzuki, S., Suzuki, M., Arakawa, Y., and Shibayama K. Molecular characterization of epidemic and non-epidemic type *Acinetobacter* spp. isolated in Japan. 9th International Symposium on the Biology of *Acinetobacter* (*Acinetobacter* 2013), Cologne, Germany, 2013 年 6 月 19-21 日
 - 8) Suzuki, S., Matsui, M., Suzuki, M., Aminaka, M., Yamagishi, T., Wachino, J., Arakawa, Y., and Shibayama, K. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Japan, 2011-2012. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013, ICC Berlin (Berlin, Germany), 2013 年 4 月 27-30 日
 - 9) Mori, S., H. Kim, E. Rimbara, and K. Shibayama. Structural insights into a diadenosine tetraphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv for the design of new anti-tuberculosis drugs. International Conference on Structural Genomics. 29 July-1 August, 2013, Sapporo, Japan.
 - 10) Mori, S., H. Kim, E. Rimbara, and K. Shibayama. Structural insights into a novel diadenosine tetraphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis*. US-Japan Cooperative Medical Science Program: Tuberculosis and Leprosy Panel Meeting in Japan. 17-18 August, 2013, Sapporo, Japan.
 - 11) Mori, S., H. Kim, E. Rimbara, and K. Shibayama. Structural insights into a novel diadenosine tetraphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis*. The 10th Japan-Taiwan Symposium on Vaccine Preventable Diseases and Vector-Borne Diseases, 12-13 September, 2013, Tokyo, Japan.
 - 12) 森茂太郎, 金玄, 林原絵美子, 柴山恵吾. Functions and structures of MAV_3489 from *Mycobacterium avium* and MSMEG_2932 from *M. smegmatis*. 第 87 回日本細菌学会総会. 2014 年 3 月 東京
 - 13) 金玄, 横山和正, 中島千絵, 森茂太郎, 柴山恵吾, 鈴木定彦. 結核菌 DNA ジャイレースにおけるキノロン耐性決定領域外に見出されたアミノ酸置換のキノロン剤耐性への影響. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会. 2013 年 5 月 29 日-30 日. 埼玉県産業文化センター、埼玉県さいたま市大宮.
 - 14) 金玄, 横山和正, 中島千絵, 鈴木定彦. 結核菌 DNA ジャイレース上の菌系統特異的アミノ酸多型のキノロン剤耐性への影響. 第 86 回日本ハンセン病学会総会・学術大会. 2013 年 5 月 29 日-30 日. 埼玉県産業文化センター、埼玉県さいたま市大宮.
 - 15) Kim, H., S. Mori, E. Rimbara, and K. Shibayama. Enzymatic activities of Quinolinic acid phosphoribosyltransferase from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Sept. 10 - 13, 2013. Denver, Colorado.
 - 16) 林原 絵美子, 森 茂太郎, 金 玄, 松井 真理, 鈴木里和, 高橋 俊司, 山本 聡, 向井 正也, 柴山 恵吾. 同一の病院で分離された *H. cinaedi* と *H. fennelliae* の分子疫学的解析と

薬剤感受性・第19回日本ヘリコバクター学会学術集会・2013年6月28日-29日・長崎大学医学部，長崎県長崎市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得

松井 真理、鈴木 仁人、鈴木 里和、柴山 恵吾、曾家 義博「アシネトバクター・バウマニの検出方法およびその試薬」出願番号：特願 2014-014286

2. 実用新案登録

なし

3. その他


なし

Table 1.

表. わが国における NDM 型、KPC 型および OXA-48 型カルバペネマーゼ産生菌分離患者 (2013 年 7 月現在)			
	菌種	渡航先	
NDM 型カルバペネマーゼ産生菌分離患者			
1	2010 年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	無し
2	2010 年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	無し
3	2011 年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
4	2013 年解析依頼例	<i>Escherichia coli</i>	バングラデシュ
上記以外の学会・論文による報告例			
5	2011 年報告例 ¹⁾	<i>Escherichia coli</i>	インド
6	2012 年報告例 ²⁾	<i>Acinetobacter baumannii</i>	インド
7*	2013 年報告例 ³⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	あり(アジア)
KPC 型カルバペネマーゼ産生菌分離患者			
1	2010 年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	あり(渡航先不明)
2	2011 年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	北米
3	2012 年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	中国
4	2012 年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
5	2012 年解析依頼例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
上記以外の学会・論文による報告例			
6	2009 年報告例 ⁴⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	米国
7	2012 年報告例 ⁵⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ブラジル
OXA-48 型カルバペネマーゼ産生菌分離患者			
1	2010 年実態調査報告例	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	インド
上記以外の学会・論文による報告例			
2	2012 年報告例 ⁶⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i>	あり(東南アジア)
3*	2013 年報告例 ³⁾	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	あり(アジア)

* 同一症例より分離された同一菌株(本号 19 ページ参照)

1) Chihara S, *et al*, Clin Infect Dis 52: 153-154, 2011
 2) Nakazawa Y, *et al*, J Infect Chemother 19: 330-332, 2013
 3) 外山雅美, 他, IASR 34: 237-238, 2013
 4) 諸熊由子, 他, 日臨微生物誌 19(4):136, 2009
 5) 高橋里枝子, 他, 日臨微生物誌 22(4):158, 2012
 6) 柴山恵吾, 他, IASR 33: 336-337, 2012



2013 年 8 月以降 12 月まで国立感染症研究所で解析依頼を受けた症例

NDM-1

E. coli 中国渡航歴あり

E. coli インドネシア渡航歴あり

K. pneumoniae インドネシア渡航歴あり

E. coli インド渡航歴あり

OXA-48

K. pneumoniae 海外渡航歴なし

Table 2. Inhibitory activity of sodium mercaptoacetate (SMA) disks for New Delhi metallo-lactamase (NDM)-1-producing bacterial isolates

Bacterial isolates	Antibiotic disks		
	Ceftazidime (CAZ)	Imipenem (IPM)	Meropenem (MPM)
<i>E. coli</i> V-22	+	+	+
<i>E. coli</i> V-48	+	+	+
<i>E. coli</i> V-91	–	+	+
<i>E. coli</i> V-102	–	+	+
<i>E. coli</i> V-134	–	+	+
<i>K. pneumoniae</i> MRY10-722	+	–	+
<i>K. pneumoniae</i> V-17	+	+	+
<i>K. pneumoniae</i> V-21	+	+	+
<i>K. pneumoniae</i> V-90	–	+	+
<i>K. pneumoniae</i> V-182	–	+	+
<i>E. cloacae</i> V-87	+	–	–
<i>C. freundii</i> V-868	–	+	+
<i>A. baumannii</i> V-275	–	+	+
<i>A. baumannii</i> V-303	+	+	+
<i>A. baumannii</i> V-320	–	+	+
<i>A. baumannii</i> V-357	–	+	+

(+), positive; (–), negative; *E. coli*, *Escherichia coli*; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; *E. cloacae*, *Enterobacter cloacae*; *C. freundii*, *Citrobacter freundii*; *A. baumannii*, *Acinetobacter baumannii*