

## 〈総 説〉

# カルバペネム耐性腸内細菌科 (CRE) における 薬剤耐性機序の実態解明と耐性獲得機構の解明

中野竜一

奈良県立医科大学微生物感染症学講座

(2016年3月8日受付)

カルバペネム耐性腸内細菌科 (CRE) 感染症は、感染症治療において極めて重要な抗菌薬であるカルバペネム系薬に耐性を示す腸内細菌科 (肺炎桿菌や大腸菌など) による感染症であり、その致死率の高さと世界的規模で増加傾向にあることが問題視されている。CREの多くはカルバペネマーゼを産生することで耐性化するが、その耐性遺伝子は各国で地域性があり、検出方法もそれぞれ特有である。カルバペネマーゼ産生菌の中には一部のカルバペネムに感性を示すものもあり、臨床現場で見逃される危険がある。一方、カルバペネマーゼ非産生菌の中からCREが分離されることもあり、注意が必要である。これらCREの特徴とその問題点を理解することは、感染制御や適切な抗菌薬使用のためにも重要である。

### はじめに

近年、我が国においてもカルバペネム系薬に耐性を示す菌による感染症や院内感染事例が報告されるようになった。特にカルバペネム耐性腸内細菌科 (CRE) による感染症は治療を難渋化させるだけでなく患者の予後が悪くなることもあり、さらに世界中で増加・蔓延傾向にあることから深刻な問題となっている<sup>1)</sup>。主な耐性機構としてはカルバペネマーゼを産生することによるが、世界各国でその耐性遺伝子は様相が異なっている<sup>2)</sup>。現在、世界中の各機関がこの耐性菌の対策に取り組んでいるところである。耐性菌の蔓延防止には感染予防ならびに早期発見の体制整備が必要とされ

るが、さらには耐性菌の特徴を理解し、迅速に検出し、拡散させない抗菌薬治療と感染対策を進めることが求められている。本稿ではカルバペネム耐性菌の特徴を示し、その問題点を解説したい。

### 世界と日本の状況

米国ではCREが1.2% (2001年) から4.2% (2011年) に増加しており、血流感染した患者の致死率は最大50%に達している。現在、欧米や他のアジア諸国でCREの検出率が高く増加傾向にあるが、日本はこれらの国ほど検出率は高くない。しかし、交通機関の発達により海外より持ち込まれる危険性もあり、将来蔓延する可能性も秘めている。

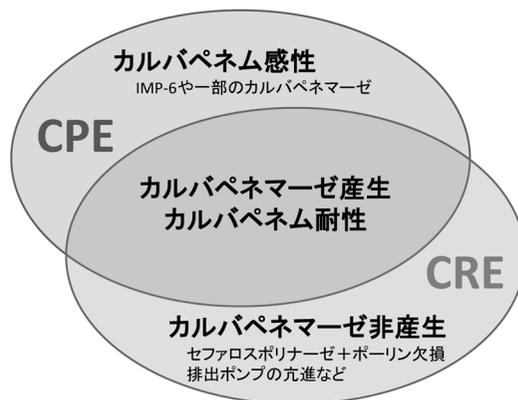
増加傾向にあるこれらCREに対し、米国CDCは2013年3月に「悪夢の細菌 (nightmare bacteria)」として、その対策強化の必要性和ともに注意を喚起した。2014年4月にはWHOが地球規模で蔓延している各種耐性菌に対して、臨床や家畜も含めた包括的なサーベイランスを世界的な取り組みとして強化しなければならないと警告した。2014年7月には英国政府が、2014年9月には米国政府が、それぞれ多剤耐性菌への対策強化を政治課題として宣言している<sup>3)</sup>。これらを受け2015年のサミットでは、耐性菌の蔓延防止のために各国が協力し、新薬開発や不適切な抗菌薬使用の削減など対策強化を進める必要性を世界に訴えた。2016年の伊勢志摩サミットにおいても、主要議題として取り組むことになっている。

我が国においては、2014年9月にCREが感染症法に基づく感染症発生動向調査の5類感染症、全数把握疾患となり、監視体制を整えている。さらにこれら耐性菌のモニタリング体制として、臨床分野に対しては院内感染対策サーベイランス (JANIS) が、家畜衛生分野に対しては薬剤耐性モニタリング体制 (JVARM) がそれぞれ構築されている。

### カルバペネム系薬の耐性機構

CRE (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae ; カルバペネム系薬に耐性を獲得した腸内細菌科) はCDCが定義した総称である。一方、同様の定義として欧州ではCPE (Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae ; カルバペネマーゼを産生する腸内細菌科) と総称される。これはカルバペネム系薬の耐性機構の多くは、カルバペネマーゼを産生することでカルバペネム系薬を加水分解・不活化して、広範の $\beta$ -ラクタム系薬に耐性化することによる。しかし、CREとCPEを同一用語とできない幾つかの特徴が挙げられるため、以下にその特徴を示す (図1)。

図1. CREとCPEの特徴



- ①CREは肺炎桿菌や大腸菌など常在菌であることが多い。
- ②CREとして問題となっているカルバペネマーゼ遺伝子の多くはプラスミド上にコードされている。ゲノム上にコードされている遺伝子と異なり、プラスミドは菌株・菌種を超えて伝達することで、容易にその耐性を移すことが可能である。そのため、強毒性の赤痢菌、サルモネラなどに耐性遺伝子が伝播すると重症化・難治化する可能性があり恐れられている。
- ③カルバペネマーゼの種類と特徴は多様であり、世界各国で流行している遺伝子型には地域特性がある。
- ④CREにはフルオロキノロンやアミノグリコシドなどに多剤耐性を示す株が多い。
- ⑤CREにはカルバペネマーゼ非産生のカルバペネム薬耐性菌が存在する。排出ポンプの機能亢進によるものや、外膜蛋白ボーリンの欠損もしくは透過能の減少した菌株が、同時にセファロスポリナーゼ (AmpCもしくはESBL) を産生することで耐性化する機構がある。臨床現場においてはカルバペネマーゼ非産生のCREも検出されるため、その鑑別と対応に苦慮している。
- ⑥CPEの中には、一部のカルバペネム系薬に耐性を示す株も検出される<sup>4)</sup>。日本で多く検出される

表1. 各種カルバペネマーゼの薬剤感受性

カルバペネム	カルバペネマーゼ (MIC, $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
	KPC	IMP/ VIM /NDM	OXA-48/-181
イミペネム	0.5 to >32 (S/I/R)	0.5 to >32 (S/I/R)	0.25 to >64 (S/I/R)
メロペネム	0.5 to >32 (S/I/R)	0.5 to >64 (S/I/R)	0.38 to 64 (S/I/R)

IMP-6産生株や一部のKPC産生株、NDM産生株などが挙げられる(表1)。これらは検出が難しいのみならず、感性であるにも関わらずカルバペネム系薬による治療が難渋する特徴がある。

### カルバペネマーゼ

カルバペネマーゼは主に3つに分類することができる。代表的なメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ(クラスB型)の他に、近年ではセリン $\beta$ -ラクタマーゼ(クラスA型とクラスD型)も検出される<sup>5)</sup>。セリン $\beta$ -ラクタマーゼは酵素活性の中心にセリン残基を持っているが、メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼは活性中心にセリン残基を持たず、亜鉛などの金属イオンを保持するのが特徴である。

#### (1) メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ

カルバペネム系薬の他に第3世代セファロsporin系薬やセファマイシン系薬など広範の $\beta$ -ラクタム系薬に耐性を示すが、モノバクタム系薬(アズトレオナム)に感性を示すのが特徴である。代表的な酵素を次に示す。

##### ①IMP型 $\beta$ -ラクタマーゼ

1991年に日本で初めて分離された本酵素は、国内で最も多く分離されるカルバペネマーゼである。海外では台湾などで検出されるが、欧米などではほとんど検出されない。代表的なIMP-1はイミペネムの分解活性が高く耐性を示すが、1996年に分離されたIMP-6はイミペネムの分解活性が低く感性を示す特徴がある<sup>6)</sup>。そのため、IMP-6産

生株は検査室でしばしば見逃されることがあり、国内で院内感染によるアウトブレイク事例が多数報告されている。西日本においてIMP-6産生株が多く検出される傾向がある。

##### ②NDM型 $\beta$ -ラクタマーゼ

インドに由来する本酵素は、2008年に初めて分離・同定され、インドやイギリスで一斉に蔓延した。その後、インド周辺諸国、欧州全域、アメリカ、アフリカなど世界各地に拡がり、日本には2009年に初めての分離報告があった<sup>7)</sup>。これまでに日本には10例近くの検出例が報告されているが、その多くが海外からの持ち込みである。海外渡航者や現地住民がNDM産生菌に感染もしくは保菌し、国内の医療機関で検出される例が多く、メディカルツーリズムが蔓延の要因とされ問題となっている<sup>8)</sup>。表2には、筆者が報告した海外渡航歴のある患者から分離されたNDM産生菌の特性を示してある<sup>9)</sup>。いずれもCTX-M-15を同時に産生し、カルバペネム系薬を含むほとんどの $\beta$ -ラクタム系薬に耐性を示している。さらに肺炎桿菌TK1238はアミノグリコシドに超高度耐性を示すRmtC遺伝子も同時に保有しており、プラスミドを介して伝達することが可能であった。フルオロキノロンも含め多剤耐性を示すことから、このような菌株は治療に難渋化する危険性があると思われる。インド周辺諸国や一部の欧州諸国、中国などはNDM産生菌の流行国であり、いつ日本国内に持ち込まれ蔓延してもおかしくない状況にある。NDM遺伝子は腸内細菌科のみならずアシネ

表2. 国内で分離されたNDM産生菌

Strains	耐性遺伝子	MICs (μg/mL)								
		AMP +CVA	AMP +TAZ	PIPC	CTX	CMZ	AZT	IPM	L VX	GEN
<i>E. coli</i> TK1044	NDM-5, CTX-M-15	>256	>256	>256	>256	256	>256	4	16	0.5
<i>E. coli</i> J53 (NDM-5)	NDM-5	>256	>256	256	256	64	0.13	4	≤0.06	0.13
<i>K. pneumoniae</i> TK1238	NDM-1, CTX-M-15 RmtC	>256	>256	>256	>256	64	32	32	16	>256
<i>E. coli</i> J53 (NDM-1)	NDM-1, RmtC	>256	>256	128	256	16	0.25	4	≤0.06	>256
<i>E. coli</i> J53		4	4	1	0.13	2	0.13	0.13	≤0.06	0.13

トバクターなどからも分離されることから、プラスミドを介した菌種を超えた蔓延にも注意が必要である。

NDM産生菌による感染症の治療にはコリスチンを使用することがあるが、2015年には中国で初めてプラスミド性のコリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* が発見された<sup>10)</sup>。特に問題となるのが、中国で初めて発見されてすぐにデンマークやドイツなど欧州でも発見されたことである。日本においても既に分離例が報告されており、拡散の早さには今後注視する必要がある。

### ③その他のメタロ-β-ラクタマーゼ

1999年にイタリアで初めて分離されたVIM型は欧州各国で分離されている。日本では緑膿菌などで分離されることがあるが、CREとして分離される例はない。その他には検出例が少ないものの、SMB型やGIM型、SIM型などが報告されている。

### (2) クラスA型β-ラクタマーゼ

KPC型は1990年代に米国で初めての分離とアウトブレイクが報告されてから、米国内で最も多く検出されるCREである。肺炎桿菌での報告が多かったが、大腸菌などでも分離されるようになり、現在では欧州や中国など世界各国に拡がって

いる。幸い日本での報告例は少ないが、IMP型などメタロ-β-ラクタマーゼとは酵素の特徴が異なるため従来の検出方法では検出することができない<sup>11)</sup>。海外からの持ち込みも想定されるため、注意が必要である。

### (3) クラスD型β-ラクタマーゼ

2001年にトルコで初めて分離されたOXA-48は、ギリシャなど欧州各国やインドで多く分離される。主に肺炎桿菌から検出されるが、欧州では本菌によるアウトブレイクが発生しており、その動向が注目されている。また、相同性の類似しているOXA-181やOXA-232が南アジア周辺で多く分離されている。いずれも日本での分離例は少ない<sup>12)</sup>。

### カルバペネマーゼ非産生CRE

カルバペネマーゼ非産生菌によるカルバペネム系薬に対する耐性機構の一つに、外膜蛋白ポーリンの欠損に由来するものがある。本菌株はこれだけではカルバペネム系薬に耐性を示さないが、同時にセファロスポリナーゼ (AmpC もしくはESBL) を産生することで耐性化する。ポーリン能の低下によるカルバペネム系薬の薬剤透過性の低下とセファロスポリナーゼによる加水分解により耐性化する。ポーリン能の欠損には①ポーリン

の喪失, ②変異によるタンパク構造の変化 (ポーリン孔の狭小など), ③発現量低下による減少の3つが挙げられる。薬剤耐性に関与するポーリンには陽イオンに親和性のある OmpC (OmpK36) と OmpF (OmpK35) があるが, 先に挙げた変異の数や場所とセファロスポリナーゼの種類と発現量など, 複数の要因が関与して, 耐性度が左右されている<sup>13)</sup>。

表3には国内で分離された肺炎桿菌のポーリン欠損株による薬剤感受性を示してある。本菌はカルバペネム系薬を含むほとんどのβ-ラクタム系薬に耐性を示している。耐性遺伝子にはCTX-M-2をコードしているが, 接合伝達した株では従来通りカルバペネム系薬に耐性を示さない。肺炎桿菌

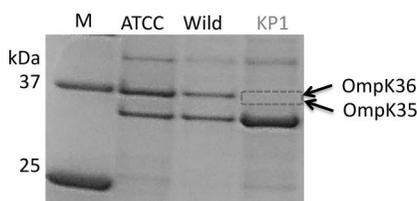
の代表的なポーリンにはOmpK35とOmpK36が挙げられるが, 本菌の外膜蛋白の電気泳動像 (SDS-PAGE) ではこれらポーリン蛋白の欠落が示唆された (図2)。発現量を野生株と比較するとOmpK35とOmpK36の発現量が少ないことが明らかであった。またDNA塩基配列を解析したところ, OmpK36にはその構造遺伝子内にIS903が挿入されており, このためにタンパク質構造として喪失していることが判明した。本菌はOmpK35の発現量が減少かつOmpK36が喪失した株が, セファロスポリナーゼ (CTX-M-2) を産生することによりカルバペネム系薬に耐性を示していることが判った。このようにポーリン欠損株は, セファロスポリナーゼを獲得することでカルバペネム系

表3. カルバペネマーゼ非産生菌CREの薬剤感受性

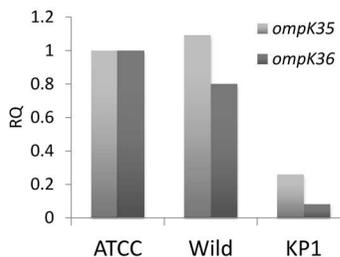
菌株	耐性遺伝子	MICs (μg/mL)							
		CTX	CTX /CVA	CMZ	CAZ	AZT	CFPM	IPM	MEPM
<i>K. pneumoniae</i> KP1	CTX-M-2	>256	>256	256	128	>256	>256	4	8
<i>E. coli</i> J53 (CTX-M-2)	CTX-M-2	>256	≤0.06	1	8	32	16	0.25	≤0.06

図2. カルバペネマーゼ非産生CREのポーリンOmpKの解析

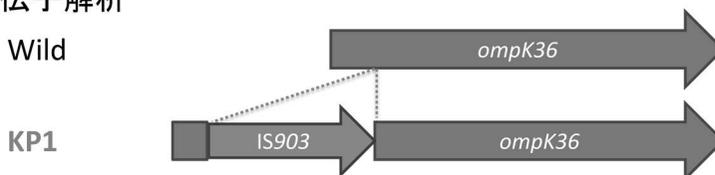
(A) SDS-PAGE



(B) qRT-PCR (発現量)



(C) 遺伝子解析



(A) 外膜タンパクの電気泳動像, (B) qRT-PCRによるOmpKの発現量の測定, (C) 遺伝子解析によるOmpK36のDNA塩基配列

表4. ポーリン能の有無によるIMP産生株の薬剤感受性

菌株	耐性遺伝子	MICs (μg/mL)						
		PIPC	CAZ	CTX	CFPM	AZT	IPM	MEPM
<i>K. pneumoniae</i> (ポーリン野生株)	IMP-1	>128	>128	>128	64	>128	4	8
<i>K. pneumoniae</i> (ポーリン欠損株)	IMP-1	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128

薬に耐性を示す。臨床現場でもこのような株を検出することがあり、上述のような解析により耐性機構が明らかになるが、実際にどの程度この耐性機構による耐性菌が存在するか明らかになっていない。

また、ポーリン欠損株が前述のカルバペネマーゼを獲得した場合は、表4のようにいずれのカルバペネム系薬にも高度耐性を示す<sup>14)</sup>。これはポーリン能の低い緑膿菌がカルバペネマーゼを獲得して高度耐性化するのと同様の機構である。臨床現場でこのような耐性菌を見ることは稀であるが、今後分離される可能性もありうる。ポーリン欠損株は一見耐性度は低いが、このようにセファロスポリナーゼやカルバペネマーゼを獲得するとカルバペネムに耐性を示すため、この種の菌株の存在には今後注意が必要になると推測する。

### カルバペネマーゼ産生菌の 検出法について

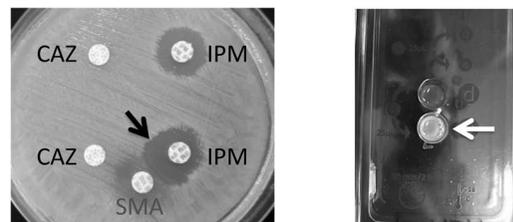
感染症法においてCREには一定の判定基準があるため、薬剤感受性試験が最も優先すべき方法と思われる。しかしカルバペネマーゼを産生しながら一部のカルバペネム系薬に感性を示す株も散見されるため、この場合は見逃してしまう可能性が高い。そこで、カルバペネマーゼ産生菌の検出法について代表的な例を紹介する。

#### ①ディスク法 (DDST・阻害試験)

IMP型など代表的なメタロ-β-ラクタマーゼに対しては、メルカプト酢酸ナトリウム (SMA) を

図3. NDM産生株に対するSMA法とCarba NP法の解析

(A)メルカプト酢酸(SMA)法 (B)Carba NP法



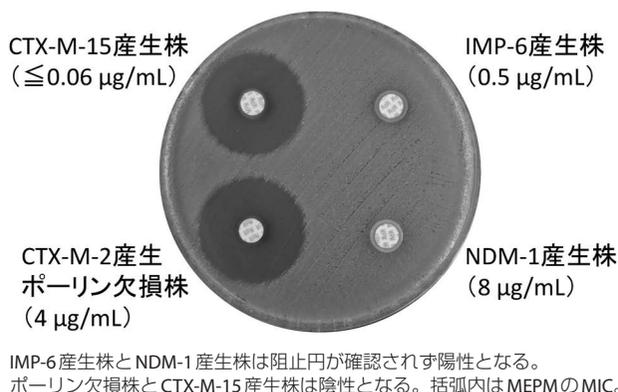
(A) SMA法では、SMAによりIPMの阻止円が拡大している (矢印)  
(B) Carba NP法では、NDMの影響により赤から黄変する (矢印)

用いたDDST (Double Disc Synergy Test: ダブルディスク法) が有効である (図3)。メタロ-β-ラクタマーゼが必要とする亜鉛を阻害することで阻止円が拡大するのが特徴である。一方クラスA型β-ラクタマーゼのKPC型に対しては、SMA法では検出することができず、ポロン酸を用いた阻害試験で検出可能である。しかしポロン酸はAmpCの阻害剤でもあるため、他の試験結果 (MHTや薬剤感受性) を考慮して判定しなければならない。

#### ②変法ホッジテスト (modified Hodge test: MHT)

薬剤ディスクと感受性株を用いた試験で、カルバペネマーゼ産生株の影響による感受性株の増殖の変化を観察する方法である。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ではKPC産生株のスクリーニングとして推奨されており感度は90%以上であるが<sup>15)</sup>、メタロ-β-ラクタマーゼは50%以下と感度が悪いのが特徴である<sup>16)</sup>。AmpC過剰産生菌などで偽陽性となることがあるため、

図4. CIM法による各種薬剤耐性肺炎桿菌の判定



結果の解釈には注意しなければならない<sup>17)</sup>。

### ③Carba NP法

CLSIにも記載されている検出法の一つである。カルバペネマーゼによるカルバペネム系薬の分解によるpHの変化を測定する方法である(図3)。NDM型などのメタロ-β-ラクタマーゼやKPC型など多くのカルバペネマーゼに有効であることが報告されている<sup>18)</sup>。OXA-48などでは偽陰性になることもあるが、早くて数十分で判定できることが利点である。

### ④CIM法 (Carbapenem Inactivation Method)

2015年に報告された新しい検出法で、MHTと同様にカルバペネマーゼ産生による感受性株の影響を観察する方法である。本法は、前処理として対象菌株を滅菌水に懸濁した菌液にメロペネム(MEPM)のディスクを浸し、35°C、2時間静置する。濃度調整したカルバペネム感性大腸菌(標準株)をMH寒天培地に塗抹し、前処理したMEPMのディスクを配置して35°Cで培養後判定する。阻止円がない場合は陽性、ある場合は陰性となる<sup>19)</sup>。カルバペネマーゼ産生株の場合は、前処理によって薬剤が不活化されるため、薬剤の周囲でも感性株が生育できることになる。これまでの報告では、上述の方法で苦手とするOXA-48などいづれのカルバペネマーゼにも有効であり、腸内細菌科では感度100%である。国内分離株を試した

ところ、NDM産生株と一部のカルバペネムに感性を示すIMP-6産生株は陽性となり、世界的に流行しているCTX-M-15産生株は陰性となることが判った(図4)。またカルバペネム系薬に耐性を示すセファロsporinナーゼ(CTX-M-2)産生ポーリン欠損株に対しては陰性となることから、MICの値に関係なく効果的にCPEを検出できると思われる。検体数などさらなる検証が必要と思われるが、今後日本の検査室においても活用されることが期待される。

### おわりに

現在、薬剤耐性菌による死亡者数は年間70万人以上とされているが、このまま耐性菌が増加した場合2050年には1000万人以上となり、がんによる死亡者数を超えるとされる。この問題を克服するべくサーベイランス、感染予防管理、抗菌薬の適正使用、新たな抗菌薬開発など研究の発展など、包括的な取り組みを世界各国が一丸となって行う必要がある。特に悪夢の細菌と称されるCREには、上に挙げたような様々な特徴からより一層注目して取り組まなければならない。幸い日本はCREの頻度はまだ低い、海外から持ち込まれて蔓延する可能性を常に秘めている。カルバペネマーゼ非産生CREを含めたCREの実態解明や、抗菌薬使用などに伴うCRE出現背景の解明など

研究課題は多く、CRE感染症の蔓延阻止に向けた取り組みが求められている。

## 謝辞

2015年度日本感染症医薬品協会奨励賞受賞にあたり、これまでご指導いただいた北里大学医学部微生物学の井上松久教授、岡本了一講師、帝京大学医学部微生物学講座の斧 康雄教授、奈良県立医科大学微生物感染症学講座の矢野寿一教授および諸先生方、本賞の選考委員の先生方に心より感謝申し上げます。

[この総説は2015年度日本感染症医薬品協会奨励賞受賞者 中野竜一氏より投稿したものです。2015年度奨励賞の対象研究について、2015年10月20日(火)に学生会館にて受賞記念講演会が開催され(座長; 舘田一博先生)、その内容をまとめたものです。]

## 文献

- JOHNSON, A. P. & N. WOODFORD: Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *J. Med. Microbiol.* 62 (Pt 4): 499~513, 2013
- 矢野寿一, 平瀧洋一, 賀来満夫: 海外における薬剤耐性グラム陰性桿菌の動向。日本化学療法学会雑誌 59: 8~16, 2011
- Executive Order-Combating Antibiotic-Resistant Bacteria <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2014/09/18/executive-order-combating-antibiotic-resistant-bacteria>.
- NORDMANN, P.; M. GNIADKOWSKI, C. G. GISKE, *et al.*: Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin. Microbiol. Infect.* 18: 432~438, 2012
- 矢野寿一: 話題の耐性菌メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌。臨床と微生物 40: 201~205, 2013
- YANO, H.; A. KUGA, R. OKAMOTO, *et al.*: Plasmid-encoded metallo- $\beta$ -lactamase (IMP-6) conferring resistance to carbapenems, especially meropenem. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1343~1348, 2001
- MOLTON, J. S.; P. A. TAMBYAH, B. S. ANG, *et al.*: The global spread of healthcare-associated multidrug-resistant bacteria: a perspective from Asia. *Clin. Infect. Dis.* 56: 1310~1318, 2013
- KUMARASAMY, K. K.; M. A. TOLEMAN, T. R. WALSH, *et al.*: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect. Dis.* 10: 597~602, 2010
- NAKANO, R.; A. NAKANO, K. HIKOSAKA, *et al.*: First report of metallo- $\beta$ -lactamase NDM-5-producing *Escherichia coli* in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58: 7611~7612, 2014
- LIU, Y. Y.; Y. WANG, T. R. WALSH, *et al.*: Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect. Dis.* 16: 161~168, 2016
- NAKANO, R.; A. NAKANO, Y. ISHII, *et al.*: Rapid detection of the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) gene by loop-mediated isothermal amplification (LAMP). *J. Infect. Chemother.* 21: 202~206, 2015
- NAGANO, N.; Y. ENDOH, Y. NAGANO, *et al.*: First report of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan from a patient returned from Southeast Asia. *Jpn. J. Infect. Dis.* 66: 79~81, 2013
- TSAI, Y. K.; C. H. LIOU, C. P. FUNG, *et al.*: Single or in combination antimicrobial resistance mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* contribute to varied susceptibility to different carbapenems. *PLOS ONE* 8(11): e79640, 2013
- KOH, T. H.; L. H. SNG, G. S. BABINI, *et al.*: Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Singapore producing IMP-1  $\beta$ -lactamase and lacking an outer membrane protein. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1939~1940, 2001
- ANDERSON, K. F.; D. R. LONSWAY, J. K. RASHEED, *et al.*: Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in

- Enterobacteriaceae. *J. Clin. Microbiol.* 45: 2723~2725, 2007
- 16) ABIDIN, N. Z.; A. SULONG, H. ALFIZAH, *et al.*: Screening for New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 in Enterobacteriaceae: Is there a role for the modified Hodge test? *Pakistan J. Med. Sci.* 31: 1340~1343, 2015
- 17) TAKAYAMA, Y.; Y. ADACHI, S. NIHONYANAGI, *et al.*: Modified Hodge test using Mueller-Hinton agar supplemented with cloxacillin improves screening for carbapenemase-producing clinical isolates of Enterobacteriaceae. *J. Med. Microbiol.* 64: 774~777, 2015
- 18) DORTET, L.; A. AGATHINE, T. NAAS, *et al.*: Evaluation of the RAPIDEC (R) CARBA NP, the Rapid CARB Screen (R) and the Carba NP test for biochemical detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J. Antimicrob. Chemother.* 70: 3014~3022, 2015
- 19) VAN DER ZWALUW, K.; A. DE HAAN, G. N. 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* 10(3): e0123690, 2015

---

## Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE): a menace to the public and the mechanisms of antimicrobial resistance

RYUICHI NAKANO

Department of Microbiology and Infectious Diseases,  
Nara Medical University

Dissemination of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) poses a considerable threat to public health. Infections caused by CRE have limited treatment options and have been associated with high mortality rates. This resistance is largely the consequence of acquisition of carbapenemase genes. The genotypes in the geographical areas were initially different, as the Japanese epidemic was related to the IMP type (Class B), whereas the US epidemic was related to the KPC type (Class A). Thus, clinical detection of carbapenemase producers remains difficult based on each genotypes has specific screening method. CRE has many problems: some carbapenemase producers were susceptible to the carbapenems and some CRE were not producing carbapenemase which is associated with porin loss or efflux pump. This review describes the current situation of CRE. It would facilitate accurate detection of CRE and approaches to prevention and treatment.