

【総説】

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症の治療

下野 信行¹⁾・西田 留梨子²⁾¹⁾九州大学病院グローバル感染症センター*²⁾同 検査部

(平成 28 年 2 月 26 日受付・平成 28 年 4 月 19 日受理)

本邦では、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) の判定として、MIC をもとにした基準が定められているが、欧米の基準と同一ではない。また、CRE は、カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) と同義ではない。カルバペネム耐性のなかでも、感染対策および治療上問題となるのは後者である。CPE のなかでもそのタイプを知ることが重要で、KPC 型、IMP 型、VIM 型、NDM 型などがあり、本邦では、IMP 型が主であるが、世界的に高度耐性傾向が強くなり、問題となっているのは、KPC 型、NDM 型である。これら高度耐性の CPE に対して、治療薬として用いられるのは、コリスチン、チゲサイクリン、ホスホマイシン、アミノグリコシド系薬などである。コリスチンやチゲサイクリンを単剤で用いるのではなく、2~3 種類の薬剤を併用で使用するほうが治療成績に優れている。また、カルバペネム系薬剤もカルバペネム系に対する薬剤感受性成績が高度耐性 (MIC > 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) でなければ、治療薬として他の薬剤と併用することで効果が期待できる。CPE に対する新規抗菌薬として、 β -ラクタマーゼ阻害薬を配合した薬剤、新規のアミノグリコシド系薬やテトラサイクリン系薬、シデロフォア構造を有する薬剤などが開発中である。そして最も重要なことは、このような耐性傾向の強い菌であっても、保菌に対しては治療をしないあるいは外科的ドレナージなどが可能な場合は施行するなどといった基本的な感染症診療は変わらないことを再認識すべきである。

Key words: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE), carbapenems, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), metallo- β -lactamase (MBL)

I. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の概要

1. 本邦における CRE の基準

本邦では、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae : CRE) 感染症の定義は、「メロペネムなどのカルバペネム系薬剤および広域 β -ラクタム剤に対して耐性を示す腸内細菌科細菌による感染症」と規定されている。臨床的特徴としては、主に感染防御機能の低下した患者や外科手術後の患者、抗菌薬を長期にわたって使用している患者などに感染症を起こすが、健常者にも感染症を起こすこともあるとされる。疾患の種類としては、肺炎などの呼吸器感染症、尿路感染症、手術部位や外傷部位の感染症、カテーテル関連血流感染症、敗血症、髄膜炎その他多様な感染症を引き起こしうる。一方、無症状で腸管などに保菌されるだけのことも多い。

感受性成績としては、Table 1 に示すように、メロペネム (MEPM) の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上もしくはイミペネ

ム (IPM) の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上かつセフメタゾール (CMZ) の MIC が 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のいずれかと規定されているが¹⁾、これは欧米の基準とは異なる。また CRE による感染症としての届出基準としては、無菌的でない部位から分離された場合は、感染症を引き起こしていると判定される場合に限ると規定されており、感染か否かを鑑別することは重要である。

2. CRE と CPE の違い

本邦における CRE は上記のように規定されているが、これらがすべてカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (carbapenemase-producing Enterobacteriaceae : CPE) という訳ではない。Table 2 に示すのは、当院においてこれまで分離された菌を過去 5 年間遡って検査し、CRE とメタロ β -ラクタマーゼ (metallo- β -lactamase : MBL) 産生菌とに分類したものである。これを見ると、CRE 全体の僅かに約 20% が MBL であることがわかる。また MBL 産生菌であっても CRE の基準を満たすもの

*福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

Table 1. Reporting criteria of carbapenem resistant Enterobacteriaceae (CRE) from the public health centers in Japan

Specimens	Criteria
From sterile sites (blood, ascites, pleural fluid, cerebrospinal fluid, etc.)	Isolation and Identification of Enterobacteriaceae under any of the following categories 1) MIC of meropenem ≥ 2 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 2) MIC of imipenem ≥ 2 and MIC of cefmetazole ≥ 64
From contaminated sites (sputum, pus, urine, etc.)	Isolation and Identification of Enterobacteriaceae under any of the following categories 1) MIC of meropenem ≥ 2 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 2) MIC of imipenem ≥ 2 and MIC of cefmetazole ≥ 64 Judged as real infection caused by the isolated organism

Table 2. Ratio of MBL-producing bacteria among CREs and ratio of CREs among MBL-producing bacteria in our hospital (Jan. 2010–Dec. 2014)

	CRE		MBL	
	MBL(+)	MBL(-)	CRE(+)	CRE(-)
<i>E. aerogenes</i> (CRE: 83, MBL + : 2)	2.4%	97.6%	100%	0
<i>E. cloacae</i> (CRE: 88, MBL + : 37)	26.1%	73.9%	54.1%	45.9%
<i>Citrobacter</i> spp. (CRE: 6, MBL + : 2)	16.7%	83.3%	100%	0
<i>K. pneumoniae</i> (CRE: 13, MBL + : 13)	53.8%	46.2%	69.2%	31.8%
<i>K. oxytoca</i> (CRE: 5, MBL + : 6)	100%	0	83.3%	16.7%
<i>E. coli</i> (CRE: 1, MBL + : 4)	0	100%	0	100%
<i>S. marcescens</i> (CRE: 8, MBL + : 5)	62.5%	37.5%	100%	0
Total (CRE: 204, MBL + : 69)	21.1%	78.9%	62.3%	37.7%

Table 3. Breakpoints for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae established by CLSI, those established by EUCAST and cut-off values for screening CPE defined by EUCAST

Antibiotic	CLSI breakpoints (USA) (mg/L)		EUCAST breakpoints (Europe) (mg/L)		Screening cut-off (EUCAST) (mg/L)
	Susceptible	Resistant	Susceptible	Resistant	
Ertapenem	≤ 0.25	> 0.5	≤ 0.5	> 1	> 0.12
Imipenem	≤ 1	> 4	≤ 2	> 8	> 1
Meropenem	≤ 1	> 4	≤ 2	> 8	> 0.12
Doripenem	≤ 1	> 4	≤ 1	> 2	Not defined

These breakpoints are based on CLSI document M100-S22 and EUCAST 2012 breakpoint table v 2.0

は、約 60% にすぎない。特に、*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* といった菌では MBL 産生菌の多くが CRE に該当しないことがわかる。

以上のように CRE と CPE は同義でないが、治療および嚴重な感染対策が必要なものは、CPE である。CRE は、感受性成績のみで判定することが可能であるので、スクリーニングとして用いることが可能ではあるが、その場合にも理想的には、耐性機序のタイプを知ってその耐性機構を把握すべきである。

欧米では、CLSI, EUCAST で CPE のブレイクポイントが設定されている^{2,3)}(Table 3) が、耐性の基準としては、本邦での CRE の基準とは異なる。また、EUCAST では、アウトブレイクのスクリーニングを行う際の cut-off は通常より厳しく設定されている。本邦であれ、欧米

であれ、感受性成績でスクリーニングをかけて、その耐性機構を明確にするのが理想的とはいいながらも実際の運用は必ずしも容易ではない。

3. 耐性菌の経時的変化

耐性菌の割合や薬剤感受性成績を経時的に報告したものは少ないが、イタリアからの報告によると⁴⁾、2006 年に 1.4% であった *K. pneumoniae* の耐性菌の割合が、2008 年には 2.7%、2010 年には 16.4% へと急速に増加してきている。また MIC90 も、それぞれ 0.12, 0.2, ≥ 32 と急速に上昇してきている。当院で、同じく *K. pneumoniae* に関して、2009 年から 2014 年まで見てみると、MIC90 は ≤ 0.25 と変わらないものの、耐性菌の割合は 0% から 1.7% へとわずかに増加傾向が伺えた。本邦では、現時点ではさほど問題になっていないとは言え、今後の耐性傾向の動向

に注視していく必要がある。

4. カルバペネム耐性のメカニズム

カルバペネム耐性のメカニズムとしては、カルバペネマーゼ産生によるものと、カルバペネマーゼ以外の β -ラクタマーゼ産生の増加、ポーリン（外膜蛋白）の変化や排出ポンプの亢進、あるいはこれらが複合したものが挙げられる⁹⁾。前者としては、Table 4に示すように、KPC型、IMP型、VIM型、NDM型などが挙げられ、後者としては、ESBL産生+ポーリンの変化もしくはAmpC過剰産生+ポーリンの変化などが挙げられる。当院で、5年間に検出されたMBL産生腸内細菌科細菌67株のうち、61株がIMP-1 groupで、IMP-2 groupは検出されず、6株は不明であった。本邦の特徴として、MBL産生腸内細菌科細菌の大部分をIMP型が占め、海外でKPCやNDMが主であることとは異なる。

II. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の治療

前述したように、CREが検出されても、必ずしも感染症を起こしているとは限らない。まずは、抗菌薬治療が必要か否かの判断が重要となる。また、治療もドレナージ・切除といった外科的治療の必要性などに関して検討することが重要である(Fig. 1)。CREであってもCPEでない場合には、抗菌薬の選択は特別に考える必要はないので、この項では、CPEの場合の抗菌薬治療法を中心に述べる。

Table 4. Carbapenem resistance mechanisms

Ambler class	type of β -lactamase	mechanism of resistance
A	penicillinase	KPC (rarely IMI/NMC, SME) ESBL + porin loss
B	metallo- β -lactamase	IMP, VIM, NDM
C	cephalosporinase	AmpC + porin loss
D	oxacillinase	OXA-48

CPEの治療薬剤を選択するにあたっては、そのCPEのタイプを知ることが重要である。なかでもKPC型とNDM型は耐性傾向も強く、治療に難渋する⁵⁻⁷⁾。また新規抗菌薬のなかでも、KPC型に有効なものは多いが、MBL型に有効なものは少ない⁸⁻¹⁶⁾。治療の基本戦略としては、治療薬に乏しいために、ポリミキシン、ホスホマイシンなどの古い薬を再利用する、あるいはカルバペネム、チゲサイクリンなどの薬の投与量の増量といったことが考えられる。また、カルバペネムなどの β -ラクタム薬を投与する場合には、もちろん最大の効果を上げるために、PK/PDを考慮に入れて、適切な投与方法を行うべきである¹⁷⁾。

1. 治療薬

以下に、治療薬の候補として考えられる主な薬剤の特徴について略記する。

①コリスチン(Colistin)：コリスチンは、ポリペプチド系の抗菌薬であり、1960年にコリスチンメタンシルホン酸ナトリウムとして発売されたが、腎毒性、神経毒性などの副作用のために、本邦では使用されなくなっていた^{18,19)}。腎障害は投与量や期間に相関し、中止によって可逆性である^{20,21)}。神経毒性としては、四肢感覚異常、運動失調、神経筋遮断などさまざまで、4~6%にみられる^{22,23)}。非活性型プロドラッグのcolistimethate (CMS)として投与され、その25%が生体内で有効なコリスチンへと変化する。初期大量投与（ローディング）するのが望ましいとされ、本邦の保険適応にはないが、ガイドラインでは未承認の用法として紹介されている²⁴⁾。治療効果を上げるためにはローディングすべきという報告もあり²⁵⁾、検討すべきである。また、定常状態に達するのに時間を要することもあるために、無効な場合には注意が必要で、濃度測定を行うのが理想的である。しかしながら、濃度測定が実施できる場所は限られており、これも今後の課題である。

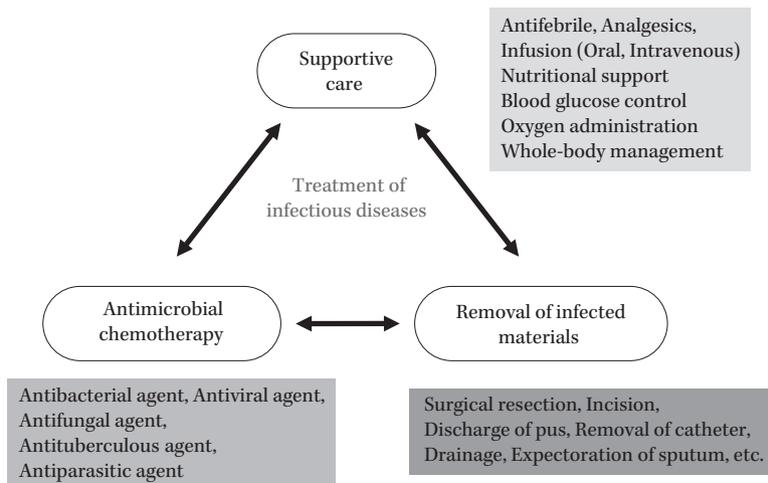


Fig. 1. Schema of the treatment for Infectious diseases.

Table 5. New drugs under development

Drug	Company	Antibiotic class	Spectrum of activity	Reference
Ceftazidime/avibactam (NXL 104)	Allergan, Inc. and AstraZeneca PLC	β -lactamase inhibitor	KPC, OXA-48 Not effective against MBL	8, 9, 11, 47, 48
Aztreonam/avibactam	Allergan, Inc. and AstraZeneca PLC	β -lactamase inhibitor	MBL (probable)	8, 48, 49, 50
Imipenem/MK-7655	Merck & Co., Inc.	β -lactamase inhibitor	KPC	12, 51, 52, 53
Biapenem/RPX7009	Rempex Pharmaceuticals, Inc.	boronate β -lactamase inhibitor	KPC	13, 15, 54
S-649266	Shionogi & Co., Ltd.	siderophore cephalosporin	KPC, MBL	37, 38
BAL30072	Basilea Pharmaceutica Ltd.	siderophore monosulfactam	KPC, MBL	35, 36
Eravacycline (TP-434)	Tetraphase Pharmaceuticals, Inc.	fluorocycline (tetracycline derivative)	Gram positive and negative bacteria other than <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cenocepacia</i>	33, 34
Omadacycline (PTK 796)	Paratek Pharmaceuticals, Inc.	aminomethylcycline (tetracycline derivative)	Gram positive and negative bacteria	55
Plazomicin (ACHN-490)	Achaogen, Inc.	aminoglycoside	Other than NDM	14, 56

コリスチンは、カルバペネム耐性菌に使用されるものの、耐性菌でない場合の抗菌力は β -ラクタム薬のほうが優れていることも念頭においておくべきである²⁵⁾。

- ②チゲサイクリン (Tigecycline)⁴⁾：チゲサイクリンは、グリシルサイクリン系薬に属し、ミノサイクリンの誘導体である。グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌にいたるまで広い抗菌力を有している。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌，アシネトバクターにも感受性がある薬剤だが，緑膿菌，プロテウス属，プロビデンシア属などには無効である。抗菌作用としては，静菌的であり，耐性菌でなければ， β -ラクタム薬のほうが治療効果に優れている。体内動態の特徴として，組織移行性に優れる点が挙げられる。一方，血中濃度，尿中濃度，髄液中濃度が低いことには留意すべきで，特に重症の血流感染症に用いる場合には注意が必要である²⁶⁾。また，治療中に耐性化することも多く，重症例での単独治療は避けるべきである²⁷⁾。
- ③ホスホマイシン (Fosfomycin)²⁸⁾：本邦での点滴製剤は，fosfomycin sodiumで，内服製剤は，fosfomycin calciumである。一方，海外での内服製剤は，fosfomycin tromethamineと異なっている。海外での内服薬の吸収率は40%であるが，本邦での内服薬の吸収率は12%と低いことに注意が必要である。ホスホマイシン自体の分子量は小さく，点滴の場合には組織移行性に優れる。ただ内服の場合，例えば，尿路感染症の治療を試みる際の治療効果は吸収率が悪いために，慎重に見ていく必要がある。また，耐性を引き起こさないために，併用するのが望ましい²⁹⁾。
- ④アミノグリコシド系 (Aminoglycoside)：他の薬剤に耐性でも，感受性成績次第では，アミノグリコシド系

は治療薬の一つのオプションである。イセパマイシンなども有用な場合があるが，plazomicin (ACHN-490)は次世代のアミノグリコシドで，他のアミノグリコシド系薬剤に耐性でも期待できる^{14,30)}。ただし，NDM産生菌には無効な場合が多い¹⁴⁾。

尿路への移行には優れるので，高度耐性でなければ，尿路感染症には有用と考えられる。一方，尿路感染症以外には用いにくい場合が多い。

- ⑤カルバペネム系 (Carbapenem)：カルバペネマーゼ産生菌であっても，高度耐性でなく，MIC \leq 4 μ g/mL以下では，カルバペネム系の高用量で，投与時間を長くして治療する，すなわちPK/PDを十分に考慮した投与方法を行うことを勧めた報告もある¹⁷⁾。また後述するが，2種類のカルバペネム系を併用するのが有用とする報告もある³¹⁾。カルバペネム単剤の治療において，カルバペネムに対するMICが高いものでは，有効性が25%と低いものの，MIC \leq 8 μ g/mL以下では，有効性が70%程度と良好になる³²⁾。
- ⑥その他：新規薬剤として開発中の薬剤をTable 5に挙げる。 β -ラクタマーゼ配合薬を用いたものとして，avibactam (NXL 104) 配合薬⁸⁻¹¹⁾，MK-7655 配合薬^{12,16)}，RPX7009 配合薬^{13,15)}が挙げられる。Avibactamは，class A, class C β -ラクタマーゼに強い親和性を持ち，ESBL, KPC, OXA, AmpCに作用する。配合薬としては，ceftazidime/avibactam, aztreonam/avibactamの効果が確認されている^{8,11)}。MK-7655は，imipenemとの相乗効果が認められ，class A, class C β -ラクタマーゼを阻害する¹²⁾。RPX7009は，新規のboron-based inhibitorで，同じくclass A, class C β -ラクタマーゼを阻害する。Biapenem/RPX7009¹⁵⁾として開発されている。

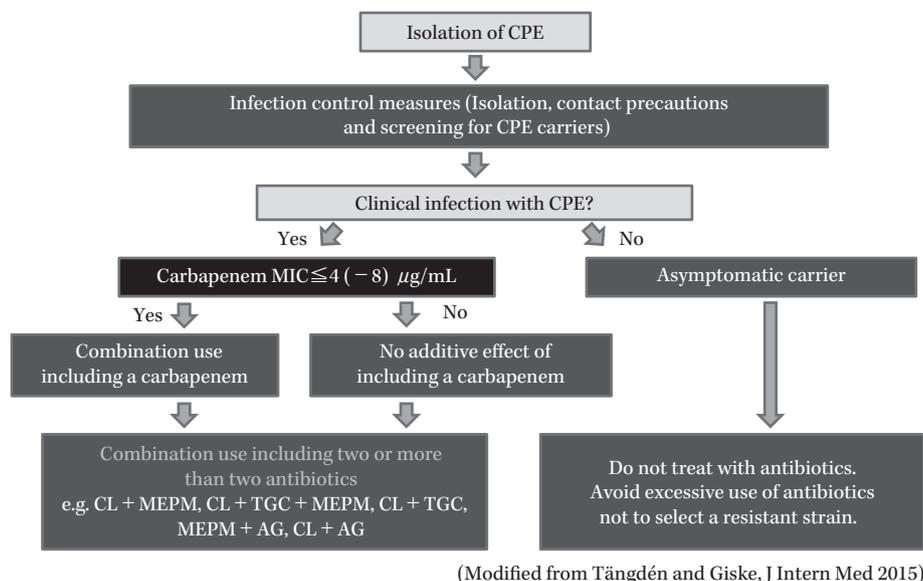


Fig. 2. Decision tree for management of patients in whom carbapenemase producing Enterobacteriaceae (CPE) has been isolated.
CL, colistin; MEPM, meropenem; TGC, tigecycline; AG, aminoglycoside

Eravacycline (TP-434)^{33,34)}は、テトラサイクリン系の新規薬剤で、フルオロサイクリンに属するが、緑膿菌などには無効である。また、レボフロキサシンに対する第3相臨床試験で非劣性を示すことができていない。

その他の新規抗菌薬として期待されるものとして、シデロフォア (siderophore) という構造を有する抗菌薬 (S-649266, BAL30072)³⁵⁻³⁸⁾が挙げられる。MBL産生菌に対しても有効性を認める。これらの抗菌薬は宿主内に存在する鉄と結合し、細菌が菌体内に鉄を取り込む際に、鉄と結合した抗菌薬が取り込まれ、細菌の細胞壁合成を阻害するとされる。一般的な抗菌薬取り込みのチャネルを用いないために、ポーリンの変異した耐性菌などに対しても有用とされる。

2. CPEの治療の実際

CPEに関して、KPC産生菌に関する研究は多いものの^{31,32,39-41)}、MBL産生菌のなかで、特にNDM産生菌についての報告はきわめて少ない。またCPEとして、まとめて報告されていても、多様な菌種が含まれている場合も多いし、感染症のタイプとしても、血流感染症のみでなく、多様な疾患を含む研究が多い⁴²⁾。さらに、研究期間が古い時期のものもあり、現在の耐性度を反映していない報告もみられ、その解釈には注意を払わなければならない。また、このような耐性菌が本邦に少ないことから、日本からの報告はきわめて少なく、海外からの報告に頼ることになる。

CPEに対する治療薬としては、上記に挙げたが、有効性が確実と言える場合は少なく、併用療法を行うことが少なくない。2剤、3剤の抗菌薬を用いて治療を行うのが

実情である。前述のようにKPC産生菌に対する報告が多いが、アメリカのKPC産生*K. pneumoniae*菌血症では、単独治療の死亡率は、57.8%であったのに、併用療法では、13.3%と併用療法が優れている⁴³⁾。イタリアのKPC産生*K. pneumoniae*菌血症の報告でも、単独治療の30日死亡率は、54.3%であるのに対して、併用療法は、34.1%で、そのなかでも、コリスチン/チゲサイクリン/メロペネムの3剤併用であれば、12.5%と良好である⁴⁴⁾。さらに、メロペネムのMICが8 μg/mL以下の症例では、メロペネムを併用するほうが生存率が優れると述べている⁴¹⁾。ギリシアからのKPC産生*K. pneumoniae*菌血症の報告では、単独治療での死亡率は、46.7%であるのに、併用療法での死亡はなかったと報告されており、併用療法では、コリスチンとチゲサイクリンの併用が最多であった⁴⁵⁾。他にも報告があるものの、コリスチンとチゲサイクリン、コリスチンもしくはチゲサイクリンとカルバペネム、コリスチンもしくはチゲサイクリンとアミノグリコシド、カルバペネムとアミノグリコシドの組み合わせがよくみられる。コリスチン、チゲサイクリン、メロペネムの組み合わせも有用である³²⁾。

カルバペネム2剤を用いて治療することもよく行われており、KPC産生*K. pneumoniae*に対しては、エルタペネムとドリベネムもしくはメロペネムで有用だったとする報告が多い^{31,39,40)}。

III. まとめ

以上をまとめると、CPEが検出された場合、Fig. 2に示すように、感染対策を取りながら、治療に関しては「感染症を引き起こしているか否か」を判定することがきわめて重要になる。感染症を引き起こしていない場合には、

抗菌薬を投与しないことが望ましい。感染症を引き起こしている場合には、カルバペネム系薬が使用できるか否か、すなわち感受性上、高度耐性でないかが問題となる。高度耐性でなければ、CPE と言いながらも、カルバペネム系薬を加えた併用療法を行うほうが優れた治療成績が期待される⁴⁶⁾。その際の併用薬剤としては、コリスチン、チゲサイクリン、あるいは別のカルバペネム系薬などである。カルバペネム系などのβ-ラクタム系を使用する場合、有効性を高めるには、PK/PDを考慮して、高用量で点滴時間を長くするなど配慮する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 厚生労働省：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症 2014 [cited 2016 3.25]。Available from : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-1.html>
- 2) Clinical Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 22nd informational supplement. Document M100-S22. CLSI, Wayne, PA, 2012
- 3) Testing ECoAS: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 2.0. EUCAST, Vaxjo, Sweden, 2012
- 4) Stefani S, Dowzicky M J: Longitudinal Assessment of Antimicrobial Susceptibility among Gram-Negative and Gram-Positive Organisms Collected from Italy as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial between 2004 and 2011. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013; 6: 1381-406
- 5) Nordmann P, Dortet L, Poirel L: Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med* 2012; 18: 263-72
- 6) Nordmann P, Cuzon G, Naas T: The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 228-36
- 7) Borer A, Saidel-Odes L, Riesenber K, Eskira S, Pelled N, Nativ R, et al: Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 972-6
- 8) Livermore D M, Mushtaq S, Warner M, Zhang J, Maharjan S, Doumith M, et al: Activities of NXL104 combinations with ceftazidime and aztreonam against carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 390-4
- 9) Sader H S, Castanheira M, Flamm R K, Farrell D J, Jones R N: Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against Gram-negative organisms collected from U.S. medical centers in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1684-92
- 10) Stachyra T, Levasseur P, Pechereau M C, Girard A M, Claudon M, Miossec C, et al: In vitro activity of the β-lactamase inhibitor NXL104 against KPC-2 carbapenemase and Enterobacteriaceae expressing KPC carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 326-9
- 11) Zhanel G G, Lawson C D, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens P R, et al: Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination. *Drugs* 2013; 73: 159-77
- 12) Livermore D M, Warner M, Mushtaq S: Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2286-90
- 13) Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Quale J, et al: Activity of Meropenem Combined with RPX7009, a Novel β-Lactamase Inhibitor, against Gram-Negative Clinical Isolates in New York City. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4856-60
- 14) Livermore D M, Mushtaq S, Warner M, Zhang J C, Maharjan S, Doumith M, et al: Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 48-53
- 15) Livermore D M, Mushtaq S: Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate β-lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1825-31
- 16) Drawz S M, Papp-Wallace K M, Bonomo R A: New β-lactamase inhibitors: a therapeutic renaissance in an MDR world. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1835-46
- 17) Daikos G L, Markogiannakis A: Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1135-41
- 18) Koch-Weser J, Sidel V W, Federman E B, Kanarek P, Finer D C, Eaton A E: Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med* 1970; 72: 857-68
- 19) Bosso J A, Liptak C A, Seilheimer D K, Harrison G M: Toxicity of colistin in cystic fibrosis patients. *DICP* 1991; 25: 1168-70
- 20) Hartzell J D, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al: Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1724-8
- 21) Pogue J M, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao J J, Chopra T, et al: Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 879-84
- 22) Holloway K P, Roupheal N G, Wells J B, King M D, Blumberg H M: Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1939-45
- 23) Linden P K, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer D J, Paterson D: Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003; 37: e154-60
- 24) コリスチンの適正使用に関する指針 改訂委員会
コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—。日治療会誌 2015; 63: 290-329
- 25) Garonzik S M, Li J, Thamlikitkul V, Paterson D L, Shoham S, Jacob J, et al: Population pharmacokinetic

- ics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3284-94
- 26) Tarchini G: Tigecycline and bacteremia--the dangers of post hoc analysis of pooled data. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 867-8; author reply 868
- 27) Sun Y, Cai Y, Liu X, Bai N, Liang B, Wang R: The emergence of clinical resistance to tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 110-6
- 28) Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al: Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomicin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 52-9
- 29) Karageorgopoulos D E, Wang R, Yu X H, Falagas M E: Fosfomicin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 255-68
- 30) Almaghrabi R, Clancy C J, Doi Y, Hao B, Chen L, Shields R K, et al: Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains exhibit diversity in aminoglycoside-modifying enzymes, which exert differing effects on plazomicin and other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4443-51
- 31) Bulik C C, Nicolau D P: Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3002-4
- 32) Tzouveleki L S, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios P T, Daikos G L: Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 682-707
- 33) Grossman T H, Starosta A L, Fyfe C, O'Brien W, Rothstein D M, Mikolajka A, et al: Target- and resistance-based mechanistic studies with TP-434, a novel fluorocycline antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2559-64
- 34) Sutcliffe J A, O'Brien W, Fyfe C, Grossman T H: Antibacterial activity of eravacycline (TP-434), a novel fluorocycline, against hospital and community pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5548-58
- 35) Landman D, Singh M, El-Imad B, Miller E, Win T, Quale J: In vitro activity of the siderophore monosulfactam BAL30072 against contemporary Gram-negative pathogens from New York City, including multidrug-resistant isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 527-32
- 36) Mushtaq S, Woodford N, Hope R, Adkin R, Livermore D M: Activity of BAL30072 alone or combined with β -lactamase inhibitors or with meropenem against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and non-fermenters. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1601-8
- 37) Ito A, Kohira N, Bouchillon S K, West J, Rittenhouse S, Sader H S, et al: In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 670-7
- 38) Kohira N, West J, Ito A, Ito-Horiyama T, Nakamura R, Sato T, et al: In Vitro Antimicrobial Activity of a Siderophore Cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae Clinical Isolates, Including Carbapenem-Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 729-34
- 39) Ceccarelli G, Falcone M, Giordano A, Mezzatesta M L, Caio C, Stefani S, et al: Successful ertapenem-doripenem combination treatment of bacteremic ventilator-associated pneumonia due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2900-1
- 40) Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I: Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2388-90
- 41) Tumbarello M, Trecarichi E M, De Rosa F G, Gianella M, Giacobbe D R, Bassetti M, et al: Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2133-43
- 42) Falagas M E, Lourida P, Poulidakos P, Rafailidis P I, Tansarli G S: Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 654-63
- 43) Qureshi Z A, Paterson D L, Potoski B A, Kilayko M C, Sandovsky G, Sordillo E, et al: Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2108-13
- 44) Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi E M, Tumietto F, Marchese A, et al: Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 943-50
- 45) Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al: Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1798-803
- 46) Tangden T, Giske C G: Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med* 2015; 277: 501-12
- 47) Coleman K, Lévassour P, Girard A M, Borgonovi M, Miossec C, Merdjan H, et al: Activities of ceftazidime and avibactam against β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in a hollow-fiber pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 3366-72
- 48) Wang X, Zhang F, Zhao C, Wang Z, Nichols W W,

- Testa R, et al: In vitro activities of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against 372 Gram-negative bacilli collected in 2011 and 2012 from 11 teaching hospitals in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1774-8
- 49) Crandon J L, Nicolau D P: Human simulated studies of aztreonam and aztreonam-avibactam to evaluate activity against challenging gram-negative organisms, including metallo- β -lactamase producers. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3299-306
- 50) Biedenbach D J, Kazmierczak K, Bouchillon S K, Sahr D F, Bradford P A: In vitro activity of aztreonam-avibactam against a global collection of Gram-negative pathogens from 2012 and 2013. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 4239-48
- 51) Coleman K: Diazabicyclooctanes (DBOs): a potent new class of non- β -lactam β -lactamase inhibitors. *Curr Opin Microbiol* 2011; 14: 550-5
- 52) Hirsch E B, Ledesma K R, Chang K T, Schwartz M S, Motyl M R, Tam V H: In vitro activity of MK-7655, a novel β -lactamase inhibitor, in combination with imipenem against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 3753-7
- 53) Bhagunde P, Chang K T, Hirsch E B, Ledesma K R, Nikolaou M, Tam V H: Novel modeling framework to guide design of optimal dosing strategies for β -lactamase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2237-40
- 54) Goldstein E J, Citron D M, Tyrrell K L, Merriam C V: In vitro activity of Biapenem plus RPX7009, a carbapenem combined with a serine β -lactamase inhibitor, against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2620-30
- 55) Macone A B, Caruso B K, Leahy R G, Donatelli J, Weir S, Draper M P, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of omadacycline, a novel aminomethylcycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 1127-35
- 56) Landman D, Babu E, Shah N, Kelly P, Backer M, Bratu S, et al: Activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from New York City. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2123-7

Treatment for infectious due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

Nobuyuki Shimono¹⁾ and Ruriko Nishida²⁾

¹⁾ Center for the Study of Global Infection, Kyushu University Hospital, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Japan

²⁾ Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Hospital

In Japan, criteria for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) are established based on MIC values, but are not the same as European or US ones. In addition, CRE is not synonymous with carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE). In case of carbapenem-resistant strains, CPE is significant for infection control and treatment. It is important to know the type of CPE, for example, the KPC type, IMP type, VIM type, NDM type etc. The IMP type is the most common in Japan, but worldwide the KPC and NDM types are most problematic regarding the treatment because of their high resistance. Colistin, tigecycline, fosfomycin and aminoglycosides are therapeutic agents for CPE infection. It is recommended to use colistin or tigecycline as combination agents and not as a single agent in the treatment. Carbapenems are also the candidates for therapeutic agents in combination with other agents in case the strain is not highly resistant against carbapenems (MIC > 8 μ g/mL). As new antimicrobial drugs for CPE, new beta lactam beta lactamase inhibitors, new aminoglycoside derivatives, tetracycline-based antibiotics and siderophore antibiotics are under development. Most importantly, we should re-realize that therapeutic strategies for infectious diseases are not different even if the causative organisms are drug resistant. We should not try to treat a patient colonized with CPE, we should perform surgical drainage when possible, and so on.