

# ワンヘルスアプローチに基づく 感染制御の重要性

## Importance of Infection Control Based on One Health Approach

東邦大学医学部微生物・感染症学講座 教授 石井 良和

Yoshikazu Ishii (Professor)

Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine



キーワード

one health approach, antibiotic resistance, infection control

### 01 | AMRアクションプラン

抗菌性物質の適切とは言えない使用が一因となり、世界的に薬剤耐性菌の増加が問題となっている。一方で、新規抗菌薬の開発は減少傾向であり、耐性菌による感染症に対する治療薬が枯渇しつつある。2015年5月の世界保健総会で、薬剤耐性 (AMR) に関するグローバル・アクションプランが採択され、加盟各国は2年以内に薬剤耐性に関するナショナル・アクションプランを策定することになった。我が国は、内閣府の「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」が、2016年4月にAMRアクションプランを公表した (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>)。このアクションプランは、ワンヘルスアプローチの視点に立ち、2016年から2020年までに、我が国の関係省庁、関係機関等が連携してヒト、動物の垣根を越えて取り組むべき対策がまとめられている。具体的には、薬剤耐性対策を推進するため、①普及啓発・教育、②動向調査・監視、③感染予防・管理、④抗微生物剤の適正使用、⑤研究開発・創薬、⑥国際協力の6つの分野に関する目標 (大項目) が設定された。さらに、目標を実現するための戦略 (中項目) 及び戦略を実行するための具体的な取組 (小項目) が設定されている。

日本のAMRアクションプランには数値目標が示されている。しかし筆者は、重要なのは掲げられた数値の達成ではなく、アクションプランを推進することによって、耐性菌の検出頻度を下げ、入手可能な抗菌薬の効力を維持することと、新規抗菌薬の開発がしやすい環境を整備することにあると考えている。

### 02 | これまでの感染制御の限界

これまで耐性菌は病院内で蔓延するもので、市中の健常人からは検出されないと考えられてきた。院内感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (HA-MRSA) や多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、

多剤耐性アシネトバクター属菌 (MDRA) は、フィットネスコストが高く、抗菌薬の選択圧がある病院という特殊な環境下で優位菌となると考えられている<sup>1)</sup>。したがって、抗菌薬を必要な場合に、適正に使用すれば、これらの耐性菌の分離頻度は減少すると考えられる。我が国におけるMDRPとMDRAの分離頻度は、諸外国と比較すると極めて低く、これまでの感染制御がこれらの耐性菌の制御に奏効していることが理解できる。

臨床材料から分離される緑膿菌のカルバペネム系薬、第三世代セファロスポリン系薬およびフルオロキノロン系薬に対する耐性菌の占める割合は2000年以降減少し続けているが、大腸菌の第三世代セファロスポリン系薬およびフルオロキノロン系薬に対する耐性菌の割合は上昇し続けている。MRSAが黄色ブドウ球菌に占める割合に減少傾向がみられたが、その減少傾向が鈍り、施設によっては再び上昇する傾向が認められている。これらの耐性菌に現行の感染制御が効果を示していないと考えられる。MRSAやESBL産生菌、フルオロキノロン耐性大腸菌などは市中で生活する健常人からも分離されており、市中から病院内への流入が分離頻度の上昇の一因であることが示唆されている。このような耐性菌の分離頻度を低下させるためには、これまでの感染制御だけでは不十分である。

### 03 | AMRアクションプランを踏まえた 感染制御

#### 1) 市中で拡散する耐性菌

##### 市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (CA-MRSA)

MRSAは、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌が有するペニシリン結合タンパク質 (penicillin-binding proteins: PBPs) と呼ばれる細胞壁合成酵素群に加えて、メチシリンに親和性が低い、PBP2'やPBP2a、MecAと呼ばれる、PBPを有することにより、βラクタマーゼに安定なメチシリンに耐性を示す。前述のようにMRSAのフィットネスコストは高く、メチシリン感受性株とは違い、市中では蔓延しなかった<sup>2)</sup>。

1981年に米国から市中で感染を起こすMRSAが報告されてからCA-MRSAという言葉が使われるようになった<sup>3)</sup>。1999年に

米国からCA-MRSAによる小児の肺炎および敗血症による4死亡例が報告された<sup>4)</sup>。

HA-MRSA感染のリスク因子として、入院あるいは手術、長期療養型施設への長期入所、血液透析、カテーテルなどの医療デバイスの留置が上げられる。一方で、CA-MRSAのリスク因子として、抗菌薬使用、糖尿病やアトピー性皮膚炎などの基礎疾患に加えて、集団生活(学校、幼稚園、託児所、軍隊、刑務所、運動競技チーム)や男性同性愛者、感染者のいる家族など皮膚の接触が起こりやすい環境が挙げられる。

CA-MRSAとそれまでの院内感染型MRSA (HA-MRSA)との違いを表1に纏めた。すなわち、HA-MRSAは、主要なメチシリン耐性領域型がSCCmec type IIであること、多剤耐性であること、保有する病原因子が少ないことが特徴である。一方で、CA-MRSAは、主要なSCCmecがtype IVであること、フルオロキノロン系薬やクリンダマイシン、カルバペネム系薬感受性株が多いこと、保有する病原因子が多いことが特徴とされていた。しかし、CA-MRSAの多剤耐性化は徐々に進行しており、フルオロキノロン系薬やクリンダマイシンに耐性を示す株が増加している。

CA-MRSAの中でも伝播力が強く且つ壊死性肺炎や菌血症などの重篤な感染症を発症することから、米国で流行しているUSA300 と呼ばれる特定起源のクローン株が注目された。USA300はPanton-Valentine leukocidin (PVL)と呼ばれる白血球破壊毒素やアルギニン分解酵素などを産生して、病原性を発揮すると考えられている。日本では小児の“とびひ”から高率にCA-MRSAが分離されることが報告されているが、多くがPVL陰性であり、USA300株の分離頻度は高くない<sup>5-7)</sup>。

## ESBL産生菌

各クラスに属する主要なβラクタマーゼの名称とその特徴を表2に示した。基質特異性拡張型βラクタマーゼ (Extended-spectrum beta-lactamase: ESBL)は、1983年にDr. H. Knotheらが肺炎桿菌および*Serratia marcescens*が有する伝達性のセフトキシム、セフォキシチン、セファマンドールおよびセフトキシムに対する耐性因子として報告された<sup>8)</sup>。その後、本酵素はSHV-1と1アミノ酸残基のみ異なることが明らかとなった。当初、多くのTEM-1、TEM-2およびSHV-1の変異酵素が報告された。これらのESBLの多くはセフトキシムと比較してセフトジジムを効率よく加水分解するという特徴を有し、本酵素産生菌の多くが病院内で分離される肺炎桿菌であった<sup>9)</sup>。

2000年を境に、世界的に拡散したESBLの種類と産生菌種に大きな変化があった。すなわち、これまでESBLの主要酵素だったTEM-型やSHV-型のβラクタマーゼに代わり、CTX-M-型が主流となった<sup>10)</sup>。そして、ESBLの産生菌種がこれまでの肺炎桿菌から大腸菌に変化した。さらに、CTX-M-型ESBL産生大腸菌による感染症は、入院中の患者のみならず市中で生活する健康人にも見られるようになった。ESBL産生菌もMRSAと同様、市中から院内に持ち込まれる病原体である。CTX-M-型のβラクタマーゼは、セフトキシムを効率よく分解することが特徴である。今では、CTX-M-型酵素は*Kluyvera*属菌の染色体上に有するβラクタマーゼがその起源であることが明らかとなっている<sup>11)</sup>。この型のESBL産生菌は、1988年に抗菌薬治験中の犬から分離された。

表1 主要な院内感染型MRSAと市中感染型MRSAの特徴

	院内型	市中型
SCCmec型別	I, II, III	IV, V
MultiLocus Sequence Typingによる型別	ST5 (New York/Japan クローン)	ST1 (USA400 クローン)
	ST247 (Iberian クローン)	ST8 (USA300 クローン)
	ST239 (Brazilian, Hungarian クローン)	ST30 (Global クローン)
		ST80 (European クローン)
		ST59 (Taiwan クローン)
病原因子	toxic shock syndrome toxin-1	Panton-Valentine leukocidin
		表皮剥離毒素
抗菌薬感受性	多剤耐性	多くの抗菌薬に感性

表2 主要なβラクタマーゼの分類と特徴<sup>9)</sup>

分類法		別名	阻害の有無		分類基準	代表的酵素
Bush-Jacoby	Ambler		βラクタマーゼ 阻害剤	キレート剤		
1	C	セファロスポリナーゼ	無	無	ベンジルペニシリンと比較してセファロスポリン系薬を良く加水分解、セファマイシン系薬も加水分解	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
2a	A	ペニシリナーゼ(グラム陽性菌)	有	無	セファロスポリン系薬と比較してベンジルペニシリンを良く加水分解	PC1
2b	A	ペニシリナーゼ(グラム陰性菌)	有	無	ベンジルペニシリンとセファロスポリン系薬を同程度加水分解	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	基質特異性拡張型βラクタマーゼ	有	無	オキシイミノβラクタム系薬を加水分解(ESBL)	TEM-3, DHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2d	D	オキサリナーゼ	不定	無	クロキサリリンまたはオキサリリンを加水分解	OXA-1, OXA-10
2de	D	基質特異性拡張型βラクタマーゼ	不定	無	クロキサリリンまたはオキサリリンを加水分解し、オキシイミノβラクタム系薬を加水分解	OXA-11, OXA-15
2df	D	クラスDカルバペネマーゼ	不定	無	クロキサリリンまたはオキサリリンを加水分解し、カルバペネム系薬を加水分解	OXA-23, OXA-48
2f	A	クラスAカルバペネマーゼ	不定	無	カルバペネム系薬、オキシイミノβラクタム系薬、セファマイシン系薬を加水分解	KPC-2, IMI-1, Sme-1
3a	B	クラスBカルバペネマーゼ メタロβ-ラクタマーゼ	無	有	カルバペネム系薬を含む広範なスペクトルを有するが、アズトレオナムは加水分解しない	IMP-1, VIM-1, CcrA, NDM-1, L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1

不定：酵素により反応が異なる

オキシイミノβラクタム系薬：セフトキシム、セフトジジム、セフトリアキソン、セフェピム、アズトレオナム

βラクタマーゼ阻害剤：クラバン酸、スルバクタム、タジバクタム

### ESBL産生大腸菌とフルオロキノロン耐性大腸菌

2000年以降、臨床材料から分離される大腸菌に占めるフルオロキノロン耐性大腸菌の割合は年々増加し、現在では臨床材料から分離される大腸菌に占めるフルオロキノロン耐性大腸菌の頻度は25%~30%程度に達している。このような状況下、フルオロキノロン系薬は大腸菌による感染症の治療薬として選択することは適切ではない。

2000年以降、フルオロキノロン耐性大腸菌は、ESBL産生大腸菌と同様に増加の傾向が認められる。また、ESBL産生大腸菌は有意差をもって非産生菌と比較してフルオロキノロン系薬耐性菌が多い。耐性機序が異なる両系統の抗菌薬に耐性を示す大腸菌が増加している理由は良く分からなかった。但し、これらの大腸菌は、O抗原が25、H抗原が4、MultiLocus Sequence Typing (MLST)によるDNA解析により、Sequence Type (ST)131に分類されたという共通の特徴を有したが、Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE)によるバンドパターンは異なっていた。抗原型とMLST型が共通していたことから、共通の起源株に由来する可能性が示唆されていた。Dr. J. R. Johnsonらは1960年代からの大腸菌保存株を用いて遺伝解析を実施した。その結果、ST131は2000年より前から分離されていたが、2000年以降に分離された菌株の線毛のタイプが異なることを明らかにした<sup>12)</sup>。これらの菌株は、尿路への付着性に重要とされるI型の線毛を有し、線毛がFimH30と言われる特定の型であり、フルオロキノロン耐性であることが明らかとなった。さらに、その後の解析からFimH30<sub>RS</sub>という特定のFimH30株がESBLを産生することが示され、その発生過程も明らかにされている。この中で、FimH30株の出現にフルオロキノロン系薬の選択圧が関与した可能性が指摘されている。病原性と耐性を同時に示す菌株の選択に抗菌薬が関与する可能性があることは興味深いとともに、抗菌薬の適正使用の重要性を改めて認識させられる結果である。

### カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)

#### およびカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE)

カルバペネム耐性因子のうち最も薬剤感受性を低下に関与するのが、カルバペネム系薬分解酵素である、カルバペネマーゼである。1994年にDr. E. Osanoによって*Serratia marcescens*から見出されたIMP-型酵素がclass Bに属するメタロβラクタマーゼ (metallo-β-lactamase: MBL)に関する最初の報告である<sup>13)</sup>。

2001年にclass Aに属するカルバペネマーゼであるKPC-型酵素が報告された。本酵素産生株の多くは肺炎桿菌であり、当初は米国ニューヨークを中心に拡散したのちに全米、米国からイスラエルを経由してヨーロッパ、中国、そして世界中に拡散した<sup>14)</sup>。2004年以降、欧州や北アフリカ、トルコ、インドではclass Dに属するカルバペネマーゼであるOXA-48およびその類縁酵素を産生する腸内細菌科細菌の分離頻度が上昇している<sup>15)</sup>。そして、2009年、腸内細菌科細菌が産生するMBLであるNDM-1が報告され、世界的な拡散が確認されている<sup>16)</sup>。日本における主要なカルバペネマーゼは、IMP-型であり、諸外国で検出されるカルバペネマーゼを産生する菌株による感染症は散発的に見られるに過ぎない。しかし、2018年に福島県で確認されたKPC-型酵素産生株によるアウトブレイクを見ると、海外型のCPEが市中で拡散している可能性が否定できないため注

視しなければならない。

本邦で分離されるCPEが産生する主要な酵素は、先に述べたIMP-1あるいはIMP-6である。IMP-6産生腸内細菌科細菌は三重県および近畿地区から中国地区で多く分離されている。一方、IMP-1産生腸内細菌科細菌は前述の地域を除く全国から分離されている。このCPEが産生する酵素型の地域特性認められるがその理由は不明である<sup>17)</sup>。また、カルバペネム系薬の中にも薬剤によってCPEの検出感度が異なることにも注意が必要である。また、2016年度の厚生労働省院感染対策サーベイランス事業(<https://janis.mhlw.go.jp/>)で纏められたイミペネムあるいはメロペネムに耐性を示す腸内細菌科細菌の内訳を表3に示した(<https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs/7393-cre-20170613.html>)。数値にはカルバペネマーゼを産生しないカルバペネム耐性株が多く含まれている。

表3 2016年に感染症法に基づいて届け出がなされたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の内訳 (重複を含む)

菌種名	総数	割合 (%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	480	31.3
<i>Enterobacter aerogenes</i>	470	30.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	180	11.7
<i>Escherichia coli</i>	150	9.8
<i>Serratia marcescens</i>	60	3.9
<i>Citrobacter freundii</i>	44	2.9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	26	1.7
<i>Citrobacter koseri</i>	10	0.7
<i>Morganella morganii</i>	9	0.6
<i>Enterobacter asoburiae</i>	8	0.5
<i>Proteus mirabilis</i>	7	0.5
<i>Citrobacter braakii</i>	7	0.5
<i>Providencia rettgeri</i>	6	0.4
<i>Enterobacter intermedium</i>	3	0.2
<i>Providencia stuartii</i>	3	0.2
その他	71	5.1

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/cre-m/cre-idwrs/7393-cre-20170613.html>を引用改変

## 2)ワンヘルスアプローチ

### 環境

スウェーデン在住のインド人が、インドから帰国して医療行為を受けた時にカルバペネム系薬耐性肺炎桿菌が分離された。のちに英国の研究者らがこの菌株の耐性機序を解析して、MBLの一つであるNDM-1が発見された<sup>16)</sup>。その後、英国の研究者らはインドで上下水を採取して解析したところ、NDM-1を産生する赤痢菌やビブリオ属菌を含む多菌種が分離されたことを報告した。このことから、NDM-1産生菌あるいはNDM-1をコードする遺伝子は、インドでは環境中に拡散していることが明らかとなった<sup>18)</sup>。さらに、シンガポールの病院排水からはNDM-1産生菌やIMP-1産生菌が検出されており、病院が市中を汚染している可能性も指摘されている (TH Koh, personal communication)。また、NDM-1産生サルモネラ属菌が、ドイツの野生のトビから分離されたことが報告されている<sup>19)</sup>。さらに、NDM-1とは異なるカルバペネマーゼである、VIM-1とVIM-4産生ビブリオ属菌がフランスで野生のカモメから、VIM-4産生サルモネラ属菌と腸内細菌科細菌がオーストラリ



アに棲息する野生のカモメから高率に分離されたことが報告されている<sup>20, 21)</sup>。

ESBL産生菌は野生のカモメやマガモ、ワシ、トビ、コンドル、チュウヒ、ノスリ、フクロウ、カラスなどの家禽類をはじめ、イノシシ、鹿、キツネなどからも分離されている。これらは米国をはじめ、ポルトガルやフランス、ドイツ、ベルギー、ポーランド、チェコ、セネガル、スウェーデン、ロシア、ゴビ砂漠などの地域から報告されており、広範囲に環境が汚染されている可能性が示唆されている<sup>22)</sup>。これらの野生動物は、ヒトと住環境が重なっていることも否定できないことから、ESBL産生菌は今後もヒトと野生動物間で相互に影響する可能性があると考えられる<sup>23)</sup>。

通常、MRSAはMecAと呼ばれる通常のMSSAには見られないPBPを産生することを述べたが、それとは異なる、MecCと命名されたPBP(別名:PBP2A(LGA))を産生する菌株が分離されている。当初、このMecC産生株は牛や羊などの家畜からも分離されることからLivestock-associated MRSA (LA-MRSA)に分類されているが、野ウサギやカワウソなどの野生動物から分離されている<sup>24)</sup>。MecC陽性黄色ブドウ球菌は、牛や羊の畜産農家における感染事例も報告されており、注視すべき耐性菌の一つと考えている。

#### 農・畜・水産

わが国でも家畜の腸管内に耐性菌が保菌されていることは良く知られていた。特に、ブロイラーの腸管内には高率にESBLやAmpC産生腸内細菌科細菌が保菌されている<sup>25)</sup>。その理由として、孵卵場で卵内に接種されていたワクチンに添加されていた広域セファロスポリン系薬が影響を与えている可能性がある。したがってそれを中止することにより鶏肉への耐性菌の混入のみならず、ヒトからの分離頻度も低下する可能性が指摘された<sup>26)</sup>。日本でもこの卵内接種が行われていたが、2012年3月に業界団体が自主的に接種時の抗菌薬の添加を中止したところ、腸管内に保菌するESBLの頻度が有意に低下したことが報告されている<sup>27)</sup>。しかし、筆者はヒトと鶏あるいは鶏肉から分離される大腸菌の遺伝子型とESBLの型が異なることから、鶏肉を汚染する耐性菌がヒトの健康に与えるリスクはゼロではないものの、それほど高くないと考えている。

豚や牛の腸管内や魚の生息環境や搬送用水などからESBL産生菌などの耐性菌が分離されることも報告されている。したがって、私たちは身の回りの多くの食品などが耐性菌の汚染を受けている可能性があることを認識すべきである<sup>28, 29)</sup>。

中国では、豚および鶏から多様なNDM-型カルバペナーゼ産生肺炎桿菌が分離されている。この報告の中で豚由来のNDM-型酵素産生肺炎桿菌がプラスミド性コリスチン耐性因子として注目されてる*mcr-8*を保有していたと記載されており、今後の動向が注目される<sup>30)</sup>。

2011年から2012年にドイツの養鶏農家で分離された大腸菌とサルモネラ属菌を調べたところ、複数のVIM-1産生株が含まれていたことが報告された<sup>31)</sup>。米国から豚の分娩用の部屋の環境からカルバペナーゼ産生腸内細菌科細菌が分離されたことが報告されている<sup>32)</sup>。さらに、オランダの報告を見ると、オランダの環境水、と殺された豚、ブロイラー、子牛、輸入された観賞魚用水(インドネシア、イスラエル、シンガポール、タイ産)などから*bla*<sub>oxA-48-like</sub>陽性*Shewanella*属菌が分離されている<sup>33)</sup>。このことは、カルバペナーゼをコードする遺伝子は環境

を介して、既に拡散している可能性を示唆している。

#### 伴侶動物

輸入観賞魚の水からカルバペナーゼをコードする遺伝子が検出されたことから、伴侶動物も耐性菌の汚染を受けていることは容易に想像できる。Dr. S. Abrahamらはカルバペナーゼ産生菌が伴侶動物を介して拡散する危険性について指摘している<sup>34)</sup>。International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID)は、ネコのブドウ球菌による細菌性毛包炎に対する診断・治療ガイドラインを出している。動物のブドウ球菌がヒトの健康のリスクになる可能性は高いとは言えないが、彼らは伴侶動物の感染症に対する適切な診断と治療は、動物およびヒトの健康に影響を及ぼす多剤耐性細菌の選択を減少させると述べている<sup>35)</sup>。

わが国でもイヌおよびネコから*bla*<sub>IMP-1</sub>陽性*Acinetobacter*属菌が分離された報告がある<sup>36)</sup>。さらに、2003年から2015年の間、我が国の15都道府県の動物病院を受診したイヌあるいはネコから分離された60株の*Enterobacter*属菌の解析をしたところ、30%以上の菌株がセフトラジジムに、40%以上の菌株がシプロフロキサシンにそれぞれ耐性を示していた。そして、MLSTによる解析から、それらの耐性株は特定のST型の菌株であることが明らかとなった。今後、これら動物由来株とヒト由来の遺伝的関連性を明らかにすることが必要であると考えられる<sup>37)</sup>。

伴侶動物はその所有者と密接に接触することから、新たな伝染経路となる可能性がある。今後は、家畜のみならず、伴侶動物に対するサーベイランスプログラムが必要になると思われる。Dr. L. H. Wielerらはヒト医療や獣畜水産関係の専門家を含む学際的アプローチにより、伴侶動物の所有者と伴侶動物に対する現実的で信頼性の高い調査手段を検討するべきと指摘している。さらに、彼らは基本的な衛生対策、伴侶動物における抗菌薬の適正使用が重要であると述べている<sup>38)</sup>。

## 04 | 終わりに

上述のようにMRSAやESBL産生菌、カルバペナーゼ産生腸内細菌科細菌などは健康人のみならず、伴侶動物や家畜、環境からも分離されている<sup>39)</sup>。

私たちの教室では、国内のヒトから分離された多数の耐性菌を保有している。また、これまで私たちは、動物や食品、環境などから分離した耐性菌を保有する施設との共同研究を積極的に推進してきた<sup>25, 36, 40-47)</sup>。これらの研究を通じて、耐性菌による感染症を制御するためには、これまでの感染対策だけでは不十分であることを痛感している。前項で述べたように、今後、耐性菌を含む感染症に関しては、ヒト、家畜、伴侶動物、水産、環境を含めた生態系全体の問題としてとらえた学際的視点に立脚したワンヘルスアプローチによる取組が必要である。

## 参考文献

- 1) P. Durão, R. Balbontín, I. Gordo, *Trends Microbiol.* **26**(8), 677-691 (2018).
- 2) M. Otto, *Int. J. Med. Microbiol.* **303**(6-7), 324-330 (2013).
- 3) Center for Disease Control and Prevention, *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **30**(16), 185-187 (1981).
- 4) Center for Disease Control and Prevention, *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **48**(32), 707-710 (1999).
- 5) Y. Miura, T. Yamaguchi, I. Nakamura, S. Koyama, K. Tamai, T. Okanda, T. Matsumoto, *Microb. Drug Resist.* **24**(1), 70-75 (2018).
- 6) T. Yamaguchi, S. Okamura, Y. Miura, S. Koyama, H. Yanagisawa, T. Matsumoto, *Microb. Drug Resist.* **21**(4), 441-447 (2015).
- 7) T. Yamaguchi, Y. Yokota, J. Terajima, T. Hayashi, M. Aepfelbacher, M. Ohara, H. Komatsuzawa, H. Watanabe, M. Sugai, *J. Infect. Dis.* **185**(10), 1511-1516 (2002).
- 8) H. Knothe, P. Shah, V. Krcmery, M. Antal, S. Mitsushashi, *Infection* **11**(6), 315-317 (1983).
- 9) K. Bush, *J. Infect. Chemother.* **19**(4), 549-559 (2013).
- 10) D. M. Livermore, R. Canton, M. Gniadkowski, P. Nordmann, G. M. Rossolini, G. Arlet, J. Ayala, T. M. Coque, I. Kern-Zdanowicz, F. Luzzaro, L. Poirel, N. Woodford, *J. Antimicrob. Chemother.* **59**(2), 165-174 (2007).
- 11) R. Cantón, J. M. González-Alba, J. C. Galán, *Front Microbiol* **3**, 110 (2012).
- 12) J. R. Johnson, V. Tchesnokova, B. Johnston, C. Clabots, P. L. Roberts, M. Billig, K. Riddell, P. Rogers, X. Qin, S. Butler-Wu, L. B. Price, M. Aziz, M. -H. Nicolas-Chanoine, C. DebRoy, A. Robicsek, G. Hansen, C. Urban, J. Platell, D. J. Trott, G. Zhanel, S. J. Weissman, B. T. Cookson, F. C. Fang, A. P. Limaye, D. Scholes, S. Chattopadhyay, D. C. Hooper, E. V. Sokurenko, *J. Infect. Dis.* **207**(6), 919-928 (2013).
- 13) E. Osano, Y. Arakawa, R. Wacharotayankun, M. Ohta, T. Horii, H. Ito, F. Yoshimura, N. Kato, *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**(1), 71-78 (1994).
- 14) A. M. Porreca, K. V. Sullivan, J. C. Gallagher, *Curr Infect Dis Rep* **20**(6), 13 (2018).
- 15) A. Mairi, A. Pantel, A. Sotto, J. -P. Lavigne, A. Touati, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **37**(4), 587-604 (2018).
- 16) D. Yong, M. A. Toleman, C. G. Giske, H. S. Cho, K. Sundman, K. Lee, T. R. Walsh, *Antimicrob. Agents Chemother.* **53**(12), 5046-5054 (2009).
- 17) Y. Ohno, A. Nakamura, E. Hashimoto, H. Matsutani, N. Abe, S. Fukuda, K. Hisashi, M. Komatsu, F. Nakamura, *J. Infect. Chemother.* **23**(4), 224-229 (2017).
- 18) T. R. Walsh, J. Weeks, D. M. Livermore, M. A. Toleman, *Lancet Infect Dis* **11**(5), 355-362 (2011).
- 19) J. Fischer, S. Schmoger, S. Jahn, R. Helmuth, B. Guerra, *J. Antimicrob. Chemother.* **68**(12), 2954-2956 (2013).
- 20) S. Aberkane, F. Compain, O. Barraud, A. -S. Ouédraogo, N. Bouzinbi, M. Vittecoq, H. Jean-Pierre, D. Decré, S. Godreuil, *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**(10), 6594-6596 (2015).
- 21) M. Dolejska, M. Masarikova, H. Dobiasova, I. Jamborova, R. Karpiskova, M. Havlicek, N. Carlile, D. Priddel, A. Cizek, I. Literak, *J. Antimicrob. Chemother.* **71**(1), 63-70 (2016).
- 22) S. Guenther, C. Ewers, L. H. Wieler, *Front Microbiol* **2**, 246 (2011).
- 23) I. Jamborova, B. D. Johnston, I. Papousek, K. Kachlikova, L. Micekova, C. Clabots, A. Skalova, K. Chudejova, M. Dolejska, I. Literak, J. R. Johnson, *Antimicrob. Agents Chemother.* in press (doi: 10.1128/AAC.00519-18).
- 24) G. K. Paterson, E. M. Harrison, M. A. Holmes, *Trends Microbiol.* **22**(1), 42-47 (2014).
- 25) A. Kojima, Y. Ishii, K. Ishihara, H. Esaki, T. Asai, C. Oda, Y. Tamura, T. Takahashi, K. Yamaguchi, *Antimicrob. Agents Chemother.* **49**(8), 3533-3537 (2005).
- 26) L. Dutil, R. J. Irwin, R. Finley, L. K. Ng, B. P. Avery, P. Boerlin, A. -M. Bourgault, L. Cole, D. Daignault, A. Desruisseau, W. Demczuk, L. Hoang, G. B. Horsman, J. Ismail, F. B. Jamieson, A. Maki, A. Pacagnella, D. R. Pillai, *Emerging Infect. Dis.* **16**(1), 48-54 (2010).
- 27) M. Hiki, M. Kawanishi, H. Abo, A. Kojima, R. Koike, S. Hamamoto, T. Asai, *Foodborne Pathog. Dis.* **12**(7), 639-643 (2015).
- 28) A. Kojima, T. Asai, K. Ishihara, A. Morioka, K. Akimoto, Y. Sugimoto, T. Sato, Y. Tamura, T. Takahashi, *J. Vet. Med. Sci.* **71**(10), 1301-1308 (2009).
- 29) R. Schrijver, M. Stijntjes, J. Rodríguez-Baño, E. Tacconelli, N. B. Rajendran, A. Voss, *Clin. Microbiol. Infect.* **24**(6), 577-590 (2018).
- 30) X. Wang, Y. Wang, Y. Zhou, J. Li, W. Yin, S. Wang, S. Zhang, J. Shen, Z. Shen, Y. Wang, *Emerg Microbes Infect* **7**(1), 122 (2018).
- 31) N. Roschanski, J. Fischer, L. Falgenhauer, M. Pietsch, S. Guenther, L. Kreienbrock, T. Chakraborty, Y. Pfeifer, B. Guerra, U. H. Roesler, *Front Microbiol* **9**, 538 (2018).
- 32) D. F. Mollenkopf, J. W. Stull, D. A. Mathys, A. S. Bowman, S. M. Feicht, S. V. Grooters, J. B. Daniels, T. E. Wittum, *Antimicrob. Agents Chemother.* **61**(2), e01298-16 (2017).
- 33) D. Ceccarelli, A. van Essen-Zandbergen, K. T. Veldman, N. Tafro, O. Haenen, D. J. Mevius, *Antimicrob. Agents Chemother.* **61**(2), e01013-16 (2017).
- 34) S. Abraham, H. S. Wong, J. Turnidge, J. R. Johnson, D. J. Trott, *J. Antimicrob. Chemother.* **69**(5), 1155-1157 (2014).
- 35) A. Hillier, D. H. Lloyd, J. S. Weese, J. M. Blondeau, D. Boothe, E. Breitschwerdt, L. Guardabassi, M. G. Papich, S. Rankin, J. D. Turnidge, J. E. Sykes, *Vet. Dermatol.* **25**(3), 163-e43 (2014).
- 36) Y. Kimura, T. Miyamoto, K. Aoki, Y. Ishii, K. Harada, M. Watarai, S. Hatoya, *J. Infect. Chemother.* **23**(9), 655-657 (2017).
- 37) K. Harada, T. Shimizu, Y. Mukai, K. Kuwajima, T. Sato, A. Kajino, M. Usui, Y. Tamura, Y. Kimura, T. Miyamoto, Y. Tsuyuki, A. Ohki, Y. Kataoka, *PLoS ONE* **12**(3), e0174178 (2017).
- 38) L. H. Wieler, C. Ewers, S. Guenther, B. Walthers, A. Lübke-Becker, *Int. J. Med. Microbiol.* **301**(8), 635-641 (2011).
- 39) R. Köck, I. Daniels-Haardt, K. Becker, A. Mellmann, A. W. Friedrich, D. Mevius, S. Schwarz, A. Jurke, *Clin. Microbiol. Infect.* in press (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X18303392>).
- 40) T. Ohishi, K. Aoki, Y. Ishii, M. Usui, Y. Tamura, M. Kawanishi, K. Ohnishi, K. Tateda, *J. Infect. Chemother.* **23**(3), 165-172 (2017).
- 41) Y. Ishii, K. Aoki, K. Tateda, H. Kiyota, *J. Infect. Chemother.* **23**(9), 583-586 (2017).
- 42) R. K. Shanmugakani, Y. Akeda, N. Yamamoto, N. Sakamoto, H. Hagiya, H. Yoshida, D. Takeuchi, Y. Sugawara, T. Kodera, M. Kawase, W. Laolerd, N. Chaihongsa, P. Santanirand, Y. Ishii, S. Hamada, K. Tomono, *Antimicrob. Agents Chemother.* **61**(6), e00067-17 (2017).
- 43) H. Hagiya, K. Aoki, Y. Akeda, N. Sakamoto, N. Yamamoto, H. Yoshida, I. Nishi, Y. Ishii, K. Tomono, *Infection* **45**(2), 221-225 (2017).
- 44) N. Yamamoto, S. Hamaguchi, Y. Akeda, P. Santanirand, A. Kerdsin, M. Seki, Y. Ishii, W. Paveenkittiporn, R. A. Bonomo, K. Oishi, K. Malathum, K. Tomono, *PLoS ONE* **10**(7), e0133204 (2015).
- 45) Y. Mano, T. Saga, Y. Ishii, A. Yoshizumi, R. A. Bonomo, K. Yamaguchi, K. Tateda, *BMC Microbiol.* **15**, 41 (2015).
- 46) K. Yaita, K. Aoki, T. Suzuki, K. Nakaharai, Y. Yoshimura, S. Harada, Y. Ishii, N. Tachikawa, *PLoS ONE* **9**(5), e98000 (2014).
- 47) A. Haque, A. Yoshizumi, T. Saga, Y. Ishii, K. Tateda, *J. Infect. Chemother.* **20**(11), 735-737 (2014).