

北海道における薬剤耐性菌サーベイランスの年次報告 (2019)

Annual Report on the Regional Surveillance of Antimicrobial Resistant Bacteria in Hokkaido (2019)

小川 恵子 三津橋和也 宮島 祥太 森本 洋

Keiko OGAWA, Kazuya MITSUHASHI, Shota MIYAJIMA and Yo MORIMOTO

Key words : antimicrobial resistant bacteria (薬剤耐性菌) ; CRE (カルバペネム耐性腸内細菌科細菌) ; MDRA (薬剤耐性アシネトバクター) ; Hokkaido (北海道)

緒 言

抗菌剤に対する薬剤耐性の問題は、古くはペニシリン G 実用化直後の 1940 年代半ばまで遡るが¹⁾、特に近年、新規の抗菌剤開発が減少し、世界中で薬剤耐性による公衆衛生上の脅威が増大している²⁻⁴⁾。欧州連合及び欧州経済地域では年間約 33,000 人⁵⁾、米国では年間約 34,000 人⁶⁾、日本では年間約 8,000 人⁷⁾が薬剤耐性菌により死亡していると推定されている。また、ヒトの医療のみならず、獣医療・畜水産分野での抗菌剤使用や、野生動物・自然環境中での薬剤耐性拡散の影響も懸念されることから、多分野が連携して取り組むべき世界的な課題として認識されている^{2,4)}。

薬剤耐性菌のうち、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) と薬剤耐性アシネトバクター (MDRA) は、グラム陰性菌による感染症の治療薬として重要なカルバペネム系薬剤に対して耐性を示すことから、世界中で深刻な脅威と考えられており、院内感染の原因菌として重視されている^{6,8-10)}。いずれも日和見感染を起こし、感染部位によって呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症、その他多様な病態を示す^{6,8,10,11)}。カルバペネム耐性機構は、分解酵素であるカルバペネマーゼの産生によるものと、それ以外の要因 (膜透過性の変化等) によるものの、2 種類に大別される^{8,9,12)}。カルバペネマーゼ産生株はカルバペネム系以外の β -ラクタム剤にも耐性を示すことから、臨床分野においてより大きな問題である^{8,13)}。カルバペネマーゼには複数の種類があり、PCR やシーケンス解析で型別できる^{12,13)}。カルバペネマーゼ遺伝子の型別は、薬剤耐性対策を実施する上で有益な情報となることから、重視されている¹⁴⁾。

上記のような情勢を受けて、日本でも「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン 2016-2020」を策定し、対策の柱となる 6 分野に関して目標を設定した²⁾。その一つである動向調査・監視の一環として、現在、CRE 感染症を含む 7 種類の薬剤耐性菌感染症が「感染症の予防及び感染症の患

者に対する医療に関する法律」(感染症法)において五類感染症として定められ、感染症発生动向調査の対象となっている。2017 年には、厚生労働省から「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症等に係る試験検査の実施について」(健感発 0328 第 4 号)が発出され、全数把握対象 4 疾患 (CRE 感染症、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、MDRA 感染症)に関して、地方衛生研究所等での起因菌に対する検査の実施と地域内の医療機関等への情報提供が求められた¹⁴⁾。これを受けて本道でも、上記 4 疾患を対象とした薬剤耐性菌サーベイランスを 2019 年 6 月 1 日から開始し、医療機関から提出された菌株に対して、当所で薬剤耐性遺伝子の検出等の検査を実施している¹⁵⁾。2019 年には CRE 及び MDRA の提出があり検査を実施したので、これらのカルバペネマーゼ産生性及び遺伝子保有状況について報告する。

方 法

1. 供試菌株

2019 年 6~12 月に道立 6 保健所管内で CRE 感染症として届出された患者 17 名から分離された 18 株と、4 月に道立 1 保健所管内で MDRA 感染症として届出された患者 1 名から分離された 1 株を実験に供した。菌株は、届出医療機関または民間検査機関で分離・同定された純培養菌が当所に搬入された。

MDRA 感染症事例は本サーベイランス開始前の届出であったが、発生状況から院内感染が疑われたため、行政検査として対応した。

2. カルバペネマーゼ産生性試験

阻害剤 (メルカプト酢酸ナトリウム (SMA)、3-アミノフェニルボロン酸 (APB)) を用いたディスク法によるカルバペネマーゼ産生性試験を実施した。CRE に対しては、メタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) 及び KPC 型カルバペネ

マーゼ (KPC 型) を検査した。MDRA に対しては MBL を検査した。

供試菌株をミューラーヒントン寒天平板培地 (OXOID、Basingstoke、UK; MHA 培地) に接種し、抗菌剤ディスク (セファロスポリン系) を設置後、35°C で 16~24 時間培養した。ディスク周囲に発育した菌体を滅菌生理食塩水に McFarland 0.5 になるよう懸濁し、その菌液を MHA 培地に滅菌綿棒を用いて均一に塗布した。MBL 検査用培地には抗菌剤 (セフトラジジム、メロペネム) 及び阻害剤 (SMA) ディスクを設置した。KPC 型検査用培地には抗菌剤ディスク (イミペネム、メロペネム) を設置後、APB 溶液 (50 mg/mL) 10 μ L を添加した。35°C で 16~18 時間培養後、カルバペネマーゼ産生の有無を判定した。各ディスクの設置位置及び APB 溶液の添加位置は病原体検出マニュアル¹²⁾に準拠した。

3. カルバペネム耐性関連遺伝子検査

CRE に対して、MBL 遺伝子 (IMP-1 型、IMP-2 型、NDM 型、VIM-2 型)、KPC 型遺伝子及び OXA-48 型 β -ラクタマーゼ (OXA-48 型) 遺伝子の PCR を実施した¹²⁾。

MDRA に対して、MBL 遺伝子 (IMP-1 型、IMP-2 型、VIM-2 型) の PCR、OXA 型 β -ラクタマーゼ (OXA 型) 遺伝子 (OXA-51-like、OXA-23-like、OXA-24-like、OXA-58-like) のマルチプレックス PCR 及びカルバペネム耐性に関する挿入配列 *ISAbal* 遺伝子の PCR を実施した¹²⁾。

供試菌株からの DNA 抽出は以下のとおりに行った。抗菌剤ディスク (セファロスポリン系) を設置して培養した

MHA 培地から、ディスク周囲の菌体を滅菌水 200 μ L に McFarland 0.5 になるよう懸濁した。100°C で 10 分間加熱後、10,000~13,000 rpm で 5 分間遠心分離した上清を、DNA 鋳型として使用した。MBL、KPC 型、OXA-48 型及び *ISAbal* 遺伝子の PCR には、SapphireAmp Fast PCR Master Mix (タカラバイオ (株)、滋賀) を使用し、添付文書に従って、プライマー濃度 0.8 μ M、DNA 量 1 μ L、反応液量 25 μ L になるよう反応液を調製した。MBL、KPC 型及び OXA-48 型遺伝子の増幅は、初期変性 94°C 1 分、98°C 5 秒、55°C 5 秒、72°C 10 秒の反応を 30 サイクル、最終伸張 72°C 1 分という条件で実施した。*ISAbal* 遺伝子の増幅は、初期変性 94°C 1 分、98°C 5 秒、58°C 5 秒、72°C 15 秒の反応を 35 サイクル、最終伸張 72°C 1 分という条件で実施した。OXA 型遺伝子のマルチプレックス PCR には、QIAGEN Multiplex PCR Plus Kit (QIAGEN、Hilden、Germany) を使用し、添付文書に従って、プライマー濃度 0.2 μ M、DNA 量 1 μ L、反応液量 25 μ L になるよう反応液を調製した。OXA 型遺伝子の増幅は、初期変性 94°C 5 分、94°C 25 秒、58°C 40 秒、72°C 50 秒の反応を 30 サイクル、最終伸張 72°C 6 分という条件で実施した。

遺伝子増幅装置は GeneAmp PCR System 9700 (Thermo Fisher Scientific、Massachusetts、USA) を使用した。結果はアガロースゲル電気泳動により判定した。使用したプライマーを表 1 に示した。

表 1 カルバペネム耐性関連遺伝子検査に使用したプライマー

検査対象	遺伝子型	プライマー名	配列 (5' → 3') *	増幅産物のサイズ
メタロ- β - ラクタマーゼ	IMP-1型	IMP-1-F	ACCGCAGCAGAGTCTTTGCC	587 bp
		IMP-1-R	ACAACCAGTTTTGCCTTACC	
	IMP-2型	IMP-2-F	GTTTTATGTGTATGCTTCC	678 bp
		IMP-2-R	AGCCTGTTCCCATGTAC	
	NDM型	NDM-F	TTGCCCAATATTATGCACCC	420 bp
		NDM-R	ATTGGCATAAGTCGCAATCC	
VIM-2型	VIM-2-F	ATGTTCAAACCTTTGAGTAAG	801 bp	
	VIM-2-R	CTACTCAACGACTGAGCG		
セリン- β - ラクタマーゼ	KPC型	KPC-F	ATGTCACGTATCGCCGTCT	893 bp
		KPC-R	TTTTCAGAGCCTTACTGCC	
	OXA-48型	OXA-48-F	TTGGTGGCATCGATTATCGG	744 bp
		OXA-48-R	GAGCACTTCTTTTGTGATGGC	
OXA型 β - ラクタマーゼ	OXA-51-like	OXA-51-like-F	TAATGCTTTGATCGGCCTTG	353 bp
		OXA-51-like-R	TGGATTGCACTTCATCTTGG	
	OXA-23-like	OXA-23-like-F	GATCGGATTGGAGAACCAGA	501 bp
		OXA-23-like-R	ATTCTGACCGCATTTCAT	
	OXA-24-like	OXA-40/24-like-F	GGTTAGTTGGCCCCCTTAAA	246 bp
		OXA-40/24-like-R	AGTTGAGCGAAAAGGGGATT	
OXA-58-like	OXA-58-like-F	AAGTATTGGGGCTTGTGCTG	599 bp	
	OXA-58-like-R	CCCCTCTGCGCTCTACATAC		
挿入配列	<i>ISAbal</i>	<i>ISAbal</i> -F	CACGAATGCAGAAGTTG	1,222 bp
		OXA-51-like-R	TGGATTGCACTTCATCTTGG	

*: PCR に用いたプライマー配列は、「病原体検出マニュアル 薬剤耐性菌」¹²⁾に従った。

結果及び考察

1. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)

2019年6～12月に道立8保健所管内で届出されたCRE感染症患者20名由来21株のうち、6保健所管内の17名由来18株が検査のため当所に搬入された。検査実施率は患者数で85.0% (20名中17名)、菌株数で85.7% (21株中18株)であった。

CRE 18株の検査結果と、感染症サーベイランスシステム (NESID) に登録された患者情報及び届出菌種を表2に示した。検査の結果、患者3名由来CRE 3株 (16.7%, $n=18$) がMBLを産生し、いずれもIMP-1型MBL遺伝子を保有することが確認された (表2、菌株No.1872、1911、1940)。これらの届出菌種は、*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella oxytoca* 各1株であった。残りのCRE 15株では、検査したカルバペネマーゼの産生及び遺伝子はいずれも認められなかった。

本サーベイランスは開始されたばかりで検査件数は少ないが、今回の検査実施率は患者数・菌株数ともに85%以上と高く、道立保健所管内のCREの現状を適切に把握できたと考えられる。検査の結果、CREのカルバペネマーゼ遺伝子陽性率は16.7% ($n=18$)で、2018年の全国における陽性率 (17.6%, $n=1,684$)¹⁶⁾と同程度であった。また、PCRで確認されたIMP型MBL遺伝子は、国内で最も多く検出されているカルバペネマーゼ遺伝子である¹⁶⁾。従って、道立保健所管内におけるCREの現状は全国と同様の傾向を示していると考えられる。

IMP型MBL遺伝子には、配列が異なる50種以上の遺伝子型が報告されており、これらは主にIMP-1型とIMP-2型に分けられる¹²⁾。中でもIMP-1型には、国内での報告の大半を占める bla_{IMP-1} と bla_{IMP-6} が含まれる^{16,17)}。全国 (2017～18年)におけるこれら2種類の遺伝子型の分布を見ると、 bla_{IMP-1} は全国的に報告されているのに対し、 bla_{IMP-6} は近畿及び中国・四国地方を中心に報告されている^{16,17)}。道内のカルバペネマーゼ産生CREもIMP-1型MBL遺伝子を保有していたが (表2)、同遺伝子の型別に必要なシーケンス解析を本道ではまだ導入していないため、遺伝子型は確定されていない。IMP-1型MBL遺伝子の型別は、道内で院内感染等が発生した場合に対策を実施する上で有益な情報である。さらに、全国における同遺伝子の分布状況やその推移を把握する一助となることから、今後、シーケンス解析による型別も行う必要がある。

IMP型MBL遺伝子保有CREの菌種にも、地域差が報告されている^{16,17)}。今回確認されたIMP型MBL遺伝子検出株は、*E. cloacae*、*E. coli*、*K. oxytoca* 各1株であった (表2、菌株No.1872、1911、1940)。全国 (2017～18年)におけるIMP型MBL遺伝子検出株の地域別菌種内訳を見ると、*E. cloacae*及び*E. coli*は全国から報告されている^{16,17)}。一方、*K. oxytoca*は2017～18年に関東以西の地域では報告されているが、北海道・東北・新潟ブロックでは報告がなかった^{16,17)}。このことから、本菌が2019年に道内で新たにIMP型MBL遺伝子を獲得した菌株である可能性や、関東以西の地域から道内へ流入した菌株である可能性が考えられた。ただし、2017～18年の北海道・東北・新潟ブ

表2 カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検査結果と患者情報

菌株 No. *1	管轄 保健所	カルバペネマーゼ (遺伝子型)	患者情報*2			届出菌種
			年齢層	性別	届出病院	
1872	室蘭	MBL産生 (IMP-1型)	80代	男	病院1	<i>Enterobacter cloacae</i>
1911	室蘭	MBL産生 (IMP-1型)	90代	男	病院2	<i>Escherichia coli</i>
1935	留萌	-	80代	男	病院3	<i>Serratia marcescens</i>
1936	留萌	-				<i>Klebsiella pneumoniae</i>
1940	釧路	MBL産生 (IMP-1型)	90代	男	病院4	<i>K. oxytoca</i>
1941	滝川	-	80代	女	病院5	<i>K. aerogenes</i> *3
1942	留萌	-	60代	男	病院3	<i>K. pneumoniae</i>
1975	岩見沢	-	70代	女	病院6	<i>E. cloacae</i>
1988	岩見沢	-	70代	男	病院6	<i>E. cloacae</i>
2020	岩見沢	-	70代	男	病院6	<i>E. cloacae</i>
2021	滝川	-	70代	男	病院5	<i>Citrobacter braakii</i>
2039	釧路	-	20代	男	病院7	<i>K. aerogenes</i> *3
2083	留萌	-	80代	男	病院8	<i>K. pneumoniae</i>
2084	留萌	-	80代	男	病院8	<i>S. plymuthica</i>
2088	岩見沢	-	70代	男	病院6	<i>Enterobacter</i> sp.
2113	釧路	-	40代	男	病院7	<i>K. aerogenes</i> *3
2131	名寄	-	90代	女	病院9	<i>S. marcescens</i>
2169	釧路	-	70代	男	病院4	<i>E. cloacae</i>

*1: 北海道立衛生研究所・細菌グループ (細菌感染症) における菌株識別番号

*2: 感染症サーベイランスシステム (NESID) に登録された情報を一部改変

*3: 旧称 *E. aerogenes*

-: 検出せず

表3 北海道における薬剤耐性アシネトバクター感染症の届出状況^{*1}と菌株の検査結果

事例 No.	管轄 保健所	届出時期	患者情報 ^{*2}			届出菌種	備考
			年齢層	性別	届出病院		
事例1	札幌市	2015年12月	80代	男	病院10	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	
事例2	帯広	2018年9月	80代	男	病院11	<i>Acinetobacter</i> sp.	
事例3	帯広	2018年11月	60代	男	病院11	<i>Acinetobacter</i> sp.	事例5と同一人物 ^{*2}
事例4	帯広	2019年1月	80代	女	病院11	<i>Acinetobacter</i> sp.	事例3からの感染疑い ^{*2}
事例5	帯広	2019年2月	60代	男	病院11	<i>Acinetobacter</i> sp.	事例3と同一人物 ^{*2}
事例6	帯広	2019年4月	80代	女	病院11	<i>Acinetobacter</i> sp.	
事例7	帯広	2019年4月	80代	女	病院11	<i>Acinetobacter</i> sp.	OXA-51-like及び IS <i>Aba1</i> 遺伝子保有 ^{*3}
事例8	旭川市	2019年5月	80代	男	病院12	<i>Acinetobacter</i> sp.	死亡

*1: 定点把握疾患から全数把握疾患に変更された2014年9月19日以降の届出状況

*2: 感染症サーベイランスシステム (NESID) に登録された情報を一部改変

*3: 薬剤耐性菌サーベイランスにおいて検査を実施し、OXA-51-like 及びIS*Aba1* 遺伝子保有を確認

ロックからの報告数は合計27株と、各ブロックの中で東海・北陸ブロックに次いで2番目に少なかった^{16,17)}。このことから、*K. oxytoca* も全国的に分布している菌種だが、報告数が少なかったために確認されていなかった可能性も考えられる。いずれにせよ、今後、本道及び全国における報告状況を注視する必要がある。

2. 薬剤耐性アシネトバクター (MDRA)

MDRA 感染症が全数把握疾患に変更された2014年以降の道内(政令・中核市含む)における届出状況と、当所に搬入された菌株の検査結果を表3に示した。2014~18年の届出は年間0~2件であったが、2019年は5件(帯広保健所管内4件、旭川市1件)と例年より多かった(表3)。帯広保健所管内4件はいずれも同一病院から届出されており、院内感染が疑われる状況であった(表3、事例4~7)。このうち患者1名から分離されたMDRA 1株を当所で検査した結果、OXA-51-like 遺伝子及び挿入配列IS*Aba1* 遺伝子が認められた(表3、事例7)。

アシネトバクター属は生化学的性状による同定が困難でシーケンス解析が必要である^{12,18)}。本道では同定用シーケンス解析を導入していないため、今回分離されたMDRAの菌種は同定されていない。アシネトバクター属のうち、医療現場で最もよく分離され問題となっているのは*Acinetobacter baumannii*である⁸⁾。本菌のOXA-51-like 遺伝子は、一部の菌株でプラスミド性のものも報告されているが¹⁹⁾、通常は染色体上に存在し、その上流に挿入配列IS*Aba1* 遺伝子が存在する場合にカルバペネムに耐性化することが知られている^{8,12)}。このことから、今回分離されたMDRAがカルバペネム耐性*A. baumannii*である可能性は高いと考えられた。

A. baumannii はリネンやドアノブ、医療器具等、様々な物体上に付着し生存する能力が高いため、院内感染を起こしやすい菌である⁸⁾。そのため、今回感染拡大が懸念されたが、2019年5月~2020年5月現在に至るまで当該病院からMDRA 感染症の届出はなく、適切な対処が行われ

たと考えられた。

本稿を終えるに当たり、平素から感染症発生動向調査にご理解・ご協力いただいている関係者の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) 平松啓一: 細菌の化学療法. 標準微生物学 第10版(平松啓一, 中込 治編), 医学書院, 東京, 2009年, pp. 142-167
- 2) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議: 薬剤耐性(AMR) 対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020, 平成28年4月5日 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf> (確認: 2020年7月20日)
- 3) The Review on Antimicrobial Resistance: Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. (2014) https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf (確認: 2020年7月20日)
- 4) World Health Organization: Global action plan on antimicrobial resistance. (2015) https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1 (確認: 2020年7月20日)
- 5) Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotin M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL, the Burden of AMR Collaborative Group: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 19(1), 56-66 (2019)
- 6) Centers for Disease Control and Prevention: Antibiotic resistance threats in the United States 2019. (2019) <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> (確認: 2020年7月20日)

- 7) Tsuzuki S, Matsunaga N, Yahara K, Gu Y, Hayakawa K, Hirabayashi A, Kajihara T, Sugai M, Shibayama K, Ohmagari N: National trend of blood-stream infection attributable deaths caused by *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Japan. *J. Infect. Chemother.*, 26(4), 367-371 (2020)
- 8) Ramirez MS, Bonomo RA, Tolmasky ME: Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a yet more dangerous menace. *Biomolecules*, 10(5), doi: 10.3390/biom10050720 (2020)
- 9) 荒川宜親：腸内細菌科菌種におけるカルバペネム耐性メカニズムとその特長および動向. 病原微生物検出情報, 35(12), 3-4 (2014)
- 10) 国立感染症研究所感染症情報センター：＜特集＞カルバペネム耐性腸内細菌科菌種. 病原微生物検出情報, 35(12), 1-2 (2014)
- 11) 厚生労働省ホームページ：24 薬剤耐性アシネトバクター感染症, <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-140912-4.html> (確認：2020年6月16日)
- 12) 国立感染症研究所：病原体検出マニュアル 薬剤耐性菌. (2020), [https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Resistant Bacteria 20200604.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/Resistant%20Bacteria%20200604.pdf) (確認：2020年7月20日)
- 13) 松井真理, 鈴木里和, 鈴木仁人, 筒井敦子, 柴山恵吾：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検査. 病原微生物検出情報, 35(12), 5-7 (2014)
- 14) 厚生労働省健康局結核感染症課長通知健感発 0328 第 4 号「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症等に係る試験検査の実施について」, 平成 29 年 3 月 28 日
- 15) 北海道保健福祉部長通知地保第 557 号「薬剤耐性菌サーベイランスの実施について」, 平成 31 年 4 月 25 日
- 16) 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター, 国立感染症研究所感染症疫学センター, 全国地方衛生研究所：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 病原体サーベイランス, 2018 年. 病原微生物検出情報, 40(9), 11-12 (2019)
- 17) 国立感染症研究所薬剤耐性研究センター, 国立感染症研究所感染症疫学センター, 全国地方衛生研究所：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: CRE) 病原体サーベイランス, 2017 年. 病原微生物検出情報, 39(9), 14-15 (2018)
- 18) Scola BL, Gundi VAKB, Khamis A, Raoult D: Sequencing of the *rpoB* gene and flanking spacers for molecular identification of *Acinetobacter* species. *J. Clin. Microbiol.*, 44(3), 827-832 (2006)
- 19) Chen TL, Lee YT, Kuo SC, Hsueh PR, Chang FY, Siu LK, Ko WC, Fung CP: Emergence and Distribution of Plasmids Bearing the *bla*_{OXA-51}-Like Gene with an Upstream *IS*_{Aba 1} in Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates in Taiwan. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 54(11), 4575-4581 (2010)