

19990718

厚生科学研究補助金  
(医薬安全総合研究事業)

研究報告書  
(平成11年度)

医療機関等における安全対策に関する研究

主任研究者 一 山 智  
(京都大学医学部)

## 研究要旨

耐性菌検査の標準化に関する研究の3年計画の2年目として、6菌種18株について20施設における耐性検査を実施した。試験方法は米国臨床検査標準委員会（NCCLS）で定められたディスク拡散法と微量液体希釈法の2法である。また、菌株の発育性や耐性度の安定性についても検討した。検討した病原細菌のうち、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、VanCタイプのバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、多剤耐性緑膿菌（MDRPA）、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）について標準となるべき耐性菌の候補株が選定された。VanA、VanBタイプのVREや広域スペクトラムβラクタマーゼ産性菌（ESBL）についても標準株を設定し、全国の病院での精度管理菌株として供する予定である。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属施設における職名

荒川 宜親 国立感染症研究所  
細菌・血液製剤部 部長  
岩田 進 日本臨床衛生検査技師会  
事務局 会長  
飯沼 由嗣 名古屋大学医学部附属病院  
検査部 助手

## A. 研究目的

本研究は細菌検査室での薬剤感受性試験の標準化と精度管理を目的としている。さらに、厚生科学研究「新興・再興感染症研究事業：薬剤耐性菌による感染症のサーベイランスシステムの構築に関する研究」および「新興・再興感染症研究事業：薬剤耐性菌による感染症症例情報ネットワークの構築に関する研究」の目的に合致させるものである。

## B. 研究方法

検討する病原細菌はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）、広域スペクトラムβラクタマーゼ産性菌（ESBL）（*E. coli*および*K. pneumoniae*）、多剤耐性陽性緑膿菌（MDRPA）の6菌種である。MRSAについてはMPIPC低度耐性2株と高度耐性2株、VREについてはVanAおよびVanB各々1株とVanC2株、PRSPについてはペニシリン低度耐性1株と高度耐性1株、ESBLについては*E. coli*および*K. pneumoniae*各々2株、MDRPAについては4株、合計18株を選定した。

これらの菌株を日本臨床衛生検査技師会に登録されている全国主要20医療施設に配布した。各施設において米国臨床検査標準委員会

（NCCLS）で定められた抗菌薬感受性試験方法で正しく判定できるか否かを検討した。具体的な試験方法はディスク拡散法と微量液体希釈法の2法である。試験薬剤はMRSAについてはMPIPC、VCM、TEIC、およびABKの4薬剤、VREについてはVCMおよびTEICの2薬剤、PRSPについてはPCGおよびMPIPCの2薬剤、ESBLについてはCTX、CAZ、CTX/CVA、およびCAZ/CVAの4薬剤、MDRPAについてはIPM、CAZ、AMK、およびLVFXの4薬剤とした。

実際には、抗菌薬を含まない培地で5回植え継ぎ、耐性遺伝子の脱落や耐性度の変化を調べ、変化の少ない菌株を選択した。また、凍結保存後、解凍と再凍結を5回繰り返し、菌の生育力や耐性度の変化の少ない菌株を選択した。

## C. 研究結果

耐性遺伝子の安定性が高く耐性度の変化が少く、安定した生育力を有する菌株を選択し、以下にそれぞれの菌種について標準耐性株の候補を挙げた。

1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌低度耐性株  
MRSA 5658
2. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌高度耐性株  
MRSA 4863
3. バンコマイシン耐性腸球菌VanA株  
*Enterococcus faecium* NCB43
4. バンコマイシン耐性腸球菌VanB株  
*Enterococcus faecalis* HKY-RV1

5. バンコマイシン耐性腸球菌VanC株  
*Enterococcus gallinarum* 97-H73
  6. 多剤耐性緑膿菌IPM高度耐性株  
*Pseudomonas aeruginosa* MSA 137
  7. 肺炎球菌PCG低度耐性株
  8. 肺炎球菌PCG高度耐性株 *Streptococcus pneumoniae* 1856
  9. SHV-12型ESBL産生大腸菌 *Escherichia coli* HKY741
  10. SHV-12型ESBL産生*Klebsiella pneumoniae*  
*Klebsiella pneumoniae* HKY525
  11. Toho-1型ESBL産生大腸菌 *Escherichia coli* HKY-R163
  12. Toho-1型ESBL産生*Klebsiella pneumoniae*  
*Klebsiella pneumoniae* HKY-R150
- (3、4、7、および9～12については現在確認中である。)

#### D. 考察

わが国においては、薬剤耐性菌検出のための標準化と精度管理は、臨床病理学会あるいは臨床検査技師会が中心となって行っているが、これらは一般的な細菌の同定と薬剤感受性についてである。本研究は耐性菌の検出に目的を絞ったものであり、細菌検査室での薬剤感受性試験の標準化と精度管理を目的としている。

本研究で得られた「耐性標準株」を準備することにより、検査室での薬剤耐性検査の質的向上を図ることが期待でき、その結果、「新興・再興感染症研究事業：薬剤耐性菌による感染症症例情報ネットワークの構築に関する研究」で収集されるデータの信頼性の向上が期待できる。

#### E. 結論

本研究で検討した耐性病原細菌のうち、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、VanCタイプのバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、多剤耐性陽性緑膿菌（MDRPA）、ペニシリン耐性肺炎球菌

（PRSP）について標準となるべき耐性菌の候補株が選定された。また、VanA、VanBタイプのVREや広域スペクトラムβラクタマーゼ産性菌（ESBL）についても標準株が設定される予定である。それらが揃えば全国の病院での精度管理菌株として提供する計画である。

F. 研究発表  
(未発表)

G. 知的所有権の取得状況  
(未取得)

厚生省科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

医療機関における安全対策に関する研究  
～耐性菌検出精度管理に用いる菌株の選定とその精度管理について～

分担研究者 飯沼 由嗣（名古屋大学医学部附属病院 検査部助手）

薬剤耐性菌検出のための多施設精度管理を実施するに先立ち、精度管理に用いる菌株の選定を行い全国20施設で予備調査を行った。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）4株（低度耐性2株、高度耐性2株）、VanC陽性腸球菌2株（*E. casseliflavus*と*E. gallinarum*）、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）4株（中等度耐性2株、うち1株はATCC49619、高度耐性2株）、カルバペネム耐性緑膿菌2株（比較的耐性度の低いもの）の4菌種、12株が選定され、全国20施設にて5回にわたる感受性試験が実施された。MRSAではTEICの感受性の差により2株が基準株として選定された。腸球菌ではVanCタイプの1株(*E. gallinarum*)が選定された。肺炎球菌では基準株としてPISPを選定する予定であったが、ATCC株以外耐性度の判定が困難であり菌株の選定をやり直すこととなった。メタロβラクタマーゼ陽性緑膿菌ではIPM感受性菌と耐性菌のそれぞれ1株ずつ計2株が選定された。

A. 研究目的

薬剤耐性菌検出の精度管理を実施するために、標準的な薬剤耐性傾向を示す菌を臨床分離菌より選定する。

B. 研究方法

今回検討を行った菌は以下の4菌種である。

- 1) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）
- 2) バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）
- 3) ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）
- 4) カルバペネム耐性緑膿菌

1. 菌株の選定基準及び経緯については昨年度の本研究班の研究報告書にて報告済である。
2. 選定菌株：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）4株（低度耐性2株、高度耐性2株）、VanC陽性腸球菌2株（*E. casseliflavus*、*E. gallinarum*）、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）4株（中等度耐性2株、うち1株はATCC49619、高度耐性2株）、カルバペネム耐性緑膿菌2株（比較的耐性度の低いもの）の4菌種、12株。
3. 検査方法：NCCLSで定められた抗菌薬感受性試験方法（ディスク法及び微量液体希釈法）で実施。

4. ディスク法：BBLのKBディスクを使用。培地は肺炎球菌はミューラーヒントン血液寒天培地その他の菌はミューラーヒントンII寒天培地を使用し、NCCLS法に準拠し感受性試験を実施。結果は阻止円径の測定とS、I、Rの判定を行う。

5. 微量液体希釈法：自動検査機器（デイドベアリング社のWalk/Awayあるいはピオメリュー社のVitek）又は栄研化学のドライプレート及びフローズプレートを使用し、NCCLS法に準拠し感受性試験を実施。最小発育阻止濃度（MIC）を測定、S、I、Rの判定を行う。

6. 実施施設：全国20施設

7. 継代による安定性試験：それぞれの菌株につき継代培養を行い、週1回ずつ計5回感受性試験を実施。

8. 保存による安定性試験：各施設に配布された菌株の保存（マイクロバンク内、-80℃保存）し、保存による安定性試験を行う。試験は月1回実施。本試験は京都大学、名古屋大学、滋賀医大、安城更生病院、防衛医大の5施設で実施。

9. 結果の回収及び解析

結果は所定のエクセルファイルにデータを書き込み、フロッピーディスクあるいは電子メールの書類添付機能を使用して、回収し解析を行った。

## 10. 本研究参加施設

愛媛大学医学部附属病院、安城更生病院、千葉大学医学部附属病院、山形大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、国立循環器病センター、香川医科大学附属病院、長崎大学医学部附属病院、滋賀医科大学附属病院、広島大学医学部附属病院、防衛医大附属病院、東海大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、川崎医科大学附属病院、名古屋大学医学部附属病院、札幌医科大学附属病院、市立札幌病院、天理よろず相談所病院、SRL静岡 以上20施設の検査部（臨床病理部）

## 11. MIC測定機器・プレート

ドライプレート（栄研）：愛媛、更生、千葉、山形  
フローズプレート（栄研）：京都、国循、香川、長崎、滋賀、広島  
バイテック（ビオリュ）：防衛、東海、東北  
ウォークアウェイ（デイド・ベリグ）：大阪、川崎、名古屋、札幌大、市札幌、天理  
実施せず：SRL静岡

## C. 研究結果（表）

### 1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

MPIPCに対するMICが8 $\gamma$ 及び16 $\gamma$ の耐性度の低い2株及びMICが128 $\gamma$ 以上の高度耐性株2株について検討を行った。低耐性度の1株（MRSA-2：菌株番号4902）はディスク法でのMRSA判定（オキサシリンディスク阻止円径10mm以下）の精度がやや悪かった。その他の3株では、VCMのMICは1 $\gamma$ 、ABKのMICは0.5 $\gamma$ と安定していた。TEICのMICが比較的低い株（MRSA-1：菌株番号4863）と比較的高い株（MRSA-4：菌株番号5658）の2株を基準株の候補とした。

### 2. バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）

VanC陽性 enterococcus 2株（*E. casseliflavus*と*E. gallinarum*それぞれ1株づつ）について検討を行った。VCMのMICは8～16 $\gamma$ で安定していたが、*E. casseliflavus*ではディスク法でVCM感受性となった（腸球菌-1：菌株番号97-C56）。このため*E. gallinarum*（腸球菌-2：菌株番号97-H73）を基準株の候補とした。

### 3. ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）

ペニシリン（PCG）に対するMIC値からPISP（MICが0.12～1 $\gamma$ 、うち1株はATCC49619。）及びPRSP（MICが2 $\gamma$ 以上）の各々2株について検討を行った。PCGのディスク法はいずれの菌株においてもばらつきが大きく、感受性試験には適さなかった。MPIPCのディスク法ではATCC株では阻止円径8～12mmの範囲にのべ87%が入ったが、そのほかの3株は阻止円がすべて全く形成されなかった。PCGのMICではATCC株ではすべてPISPの範囲（MIC0.12～1）に入ったが、そのほかの3株ではMICがPISPの範囲とPRSPの範囲にまたがる形で分布していた。

### 4. カルバペネム耐性緑膿菌

メタロ $\beta$ ラクタマーゼを有する緑膿菌2株について検討を行った。比較的耐性度の低い株が選定されており、1株（緑膿菌1：菌株番号MKU1550）はIPMのディスク法、MICともに感受性となったがもう1株ではIPMのディスク法、MICともに耐性となった。CAZでは両株とも耐性となった。

5. 保存による安定性試験は現在進行中であり、次年度報告の予定である。

## D. 考察

### 1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

MPIPCに対する耐性度が安定している3株のうちTEICのMICが比較的低い株と比較的高い株の2株を基準株の候補とした。TEICは日本では使用承認されてから比較の日が浅いためMRSAに対する耐性度についての日本におけるデータが少ない。今後、各施設で精度の高い感受性検査が実施されるようになればより多くの感受性情報が収集され、耐性度の推移に関する正しいデータが得られるものと期待される。

### 2. バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）

今回使用した2株のうち1株はVCMのMICは8～16 $\gamma$ で安定していたが、*E. casseliflavus*ではディスク法でVCM感受性となったため*E. gallinarum*を基準株の候補とした。これらの株は実際には病原

表：試験菌株及び推奨される判定結果一覧

| 番号     | 種別                      | 菌株番号      | MPIPC                  | VCM                   | TEIC                    | ABK                      |
|--------|-------------------------|-----------|------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|
| MRSA-1 | メチリン耐性黄色ブドウ球菌           | 4863      | 耐性                     | MIC:1(0.5-2) $\gamma$ | MIC:1-2 $\gamma$ (参考)   | MIC:0.5(0.25-1) $\gamma$ |
| MRSA-2 | メチリン耐性黄色ブドウ球菌           | 4902      | 耐性                     | MIC:1(0.5-2) $\gamma$ | MIC:0.5-1 $\gamma$ (参考) | MIC:0.5(0.25-1) $\gamma$ |
| MRSA-3 | メチリン耐性黄色ブドウ球菌           | 4568      | 耐性                     | MIC:1(0.5-2) $\gamma$ | MIC:2-4 $\gamma$ (参考)   | MIC:0.5(0.25-1) $\gamma$ |
| MRSA-4 | メチリン耐性黄色ブドウ球菌           | 5658      | 耐性                     | MIC:1(0.5-2) $\gamma$ | MIC:8 $\gamma$ (参考)     | MIC:0.5(0.25-1) $\gamma$ |
| 番号     | 種別                      | 菌株番号      | VCM                    | TEIC                  | ABPC                    | GM                       |
| 腸球菌-1  | Van-Cタイプ VRE            | 97-C-56   | MIC:8-16 $\gamma$      | 感受性                   | 感受性                     | 感受性                      |
| 腸球菌-2  | Van-Cタイプ VRE            | 97-H73    | MIC:8-16 $\gamma$      | 感受性                   | 感受性                     | 感受性                      |
| 番号     | 種別                      | 菌株番号      | PCG                    | MPIPC                 |                         |                          |
| 肺炎球菌-1 | $\alpha$ ニシリン耐性肺炎球菌     | ATCC49619 | MIC:0.13-0.25 $\gamma$ | Disk:8-12mm           |                         |                          |
| 肺炎球菌-2 | $\alpha$ ニシリン耐性肺炎球菌     | SP12      | MIC:1-2 $\gamma$       | Disk:耐性               |                         |                          |
| 肺炎球菌-3 | $\alpha$ ニシリン耐性肺炎球菌     | 1856      | MIC:1-2 $\gamma$       | Disk:耐性               |                         |                          |
| 肺炎球菌-4 | $\alpha$ ニシリン耐性肺炎球菌     | 1857      | MIC:1-2 $\gamma$       | Disk:耐性               |                         |                          |
| 番号     | 種別                      | 菌株番号      | IPM                    | CAZ                   |                         |                          |
| 緑膿菌-1  | metalo $\beta$ ラクターゼ 陽性 | MKU1550   | 感受性                    | 耐性                    |                         |                          |
| 緑膿菌-2  | metalo $\beta$ ラクターゼ 陽性 | MSA137    | 耐性                     | 耐性                    |                         |                          |

MIC：最小発育阻止濃度（単位  $\gamma = \mu\text{g/mL}$ ）

Disk：ディスク拡散法

感受性：ディスク法及びMIC測定でともに感受性となる（NCCLS基準）

耐性：ディスク法及びMIC測定でともに耐性となる（NCCLS基準）

（参考）：実施数が少なく参考値

性に乏しく、むしろ VanA および VanB タイプの耐性遺伝子を持った菌株の感受性試験結果から見た耐性遺伝子識別法が重要であると考えられる。このため次年度には、VanA および VanB タイプの腸球菌の試験を実施する予定である。

### 3. ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)

本試験当初の基礎的な検討では、PISP2株及びPRSP2株の予定であったが、ATCC株以外の3株は阻止円がすべて全く形成されず、MICがPISPの範囲とPRSPの範囲にまたがる形で分布していた。このため次年度に再び、PISPの候補を選定することとした。

### 4. カルバペネム耐性緑膿菌

比較的耐性度の低い株を選定したが、メタロβラクタマーゼを有する緑膿菌が必ずしもIPM耐性とならないことの周知のため敢えてIPM感受性の菌株を精度管理株の候補とした。平成11年度制定の感染症新法で耐性緑膿菌の定義となっているAMK及びCPFXの感受性試験も追加して次年度実施の予定である。またメルカプト化合物によるメタロβラクタマーゼ判定試験が開発されたためこの試薬による精度管理試験も行う予定である。

### 5. 次年度以降実施予定菌株

VanAおよびVanBタイプの腸球菌及びESBL(基質拡張型βラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌)の精度管理試験を実施する予定である。

## E. 結論

4菌種12株の精度管理用耐性菌を選出し施設における薬剤耐性菌検出のための精度管理試験を行った。MRSAでは安定したMIPIC耐性結果が得られ、TEICに対する耐性度が比較的高い株と低い株を選定した。腸球菌では安定したVCM耐性結果が得られるE. gallinarumを基準株の候補とした。腸球菌に関しては次年度VanAタイプとVanBタイプの株の精度管理試験を実施の予定である。肺炎球菌ではATCC以外の株で安定したペニシリン結果が得られず、基準株の選定をやり直すこととした。メタロβラクタマーゼ陽性緑膿菌ではIPM感受性の菌株を精度管理株の候補とした。また感染症新

法で耐性緑膿菌の定義となっているAMK及びCPFXの感受性試験を次年度実施の予定である。

## F. 研究発表

(未発表)

## G. 知的所有権の取得状況

(未取得)

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

薬剤耐性菌の基礎的検討－薬剤感受性試験の精度管理用耐性菌標準株の選定－

分担研究者 荒川 宜親（国立感染症研 細菌・血液製剤部）  
研究協力者 柴田尚宏、黒川博史、八木哲也（同上）

研究要旨

薬剤耐性菌感染症サーベイランスを実施する上で、臨床分離菌の薬剤感受性試験の際に対照として用いる標準株が必要である。また、薬剤感受性試験の精度を管理するためにも、各種の薬剤耐性菌の標準株が必要となる。そこで、平成10年度に引き続き国内で臨床分離された薬剤耐性菌の中から、耐性遺伝子やその発現が安定であり、数代植え継いだりまた凍結保存した場合にも、薬剤耐性が脱落したり変化しない安定な株を選定し、暫定的な「国内標準株」候補を選定した。

今回、新しく選定した候補菌は、多剤耐性緑膿菌、TEM-26型ESBLを産生する*E. coli*、及びSHV-2型ESBLを産生する*K. pneumoniae*である。

カルバペネム、フルオロキノロン薬、アミカシンなどのアミノ配糖体等に同時に耐性を示す多剤耐性緑膿菌は、国内各地からしばしば分離されるが、TEM-26型ESBLを産生する*E. coli*、およびSHV-2型ESBLを産生する*K. pneumoniae*は、未だ国内では稀にした分離されていない。これらは、相互に識別することが難しい場合が多く、これらの菌株を対照として用いることにより、それらを各検査室で判別する際の指標とすることが可能となる。

A. 研究目的

我が国では、各種の広域抗菌活性を示す様々な抗菌薬が1980年代から広く用いられ、細菌感染症の治療は大きく進歩した。しかし、最近、それらの抗菌薬に耐性を獲得した様々な薬剤耐性菌が出現し臨床現場で問題となっている。現在、各医療施設の検査室で実施されている薬剤感受性試験は、その方法や判定基準が様々であり、極端な場合、ある施設では耐性と判定された株が他の施設では感受性と判定される場合もあるなど精度管理が十分とは言えない。

また、国内には各種の「新薬」に耐性を獲得した様々な薬剤耐性菌が出現し、場合によっては院内感染や術後感染の起因菌となっている場合があり、適正な抗菌薬療法を行うためには、それらを系統的に識別したり判別したりすることが不可欠となりつつある。しかし、実際にそのようなきめ細かな判定を行うためには、比較対照となる耐性菌の「標準株」が必要である。現在、このような目的のための「標準株」などは国内では選定されておらず、薬剤感受性試験の精度管理のためにもそのような「標準株」を揃える必要が生じている。

B. 研究方法

国内で臨床分離された菌株の中で、特定の抗菌薬に耐性を示す菌について、その耐性機構を分子・遺伝子レベルで解明し、さらに、耐性遺伝子の安定性などを検討した。

実際には、抗菌薬を含まないLB培地で5回植えつぎ耐性遺伝子の脱落や耐性度の変化を調べ、薬剤感受性に変化のない事を確認した。

また、凍結保存後、解凍と再凍結を5回繰り返したのち、菌の生育力や耐性度の変化が見られない株を選択した。

（倫理的側面への配慮）

本研究では、国内で臨床材料から分離された薬剤耐性菌の中から、標準菌株候補として適切と思われる株を選択したが、分離された患者に関する情報は扱わず、しかも人体を用いた実験も行わないため、倫理的な問題は発生しない。

C. 研究結果

耐性遺伝子の安定性が高く、しかも耐性度の変化が少ない株の中から生育力が強い株で有ることを条件に、以下の株を薬剤耐性菌の「標準株」の候補として選定した。

1. 多剤耐性緑膿菌

イミペネム、シプロフロキサシン、アミカシン耐性菌で*bla<sub>IMP</sub>*陽性

2. TEM-26型ESBL産生大腸菌

PCRとシーケンス解析により確認

3. SHV-2型ESBL産生肺炎桿菌

PCRとシーケンス解析により確認

D. 考察

MRSAやVREに対しては、医療関係者のみならず

一般の関心も高まっている。昨年度の研究では、VREやESBL産生菌などの標準株の候補を選定したが、今年度は、昨年に実施できなかった、多剤耐性緑膿菌とその他のESBL産生菌を選定した。ESBL産生菌は国内での分離率は、1%以下と推定される(1)が、最近直腸癌の術後膿瘍からSHV-12型ESBLを産生する大腸菌が分離されたとの報告もある(2)。また多剤耐性緑膿菌は、数は少ないものの各地から分離されており、その中にはIMP-1メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼを産生する株も約1%程度存在することが確認されている(3)。特に血液疾患や癌患者から分離された場合、敗血症など重篤な感染症を引き起こした事例もあり、検査室の日常業務で見落とされないための対策と初期の段階での分離と同定に注意を払う必要がある。

施設毎にATCCやCDCから標準株を購入する事も可能ではあるが、1株数万円の値段の標準株を数株購入すると十数万円という費用を確保する事は実際上困難であり、国内の公的機関や学術団体などで、菌株の保管と管理、配布を安定的に行う体制作りが必要であり、そのための、人的・予算的な配慮が不可欠となっている。

## E. 結果

今年度、新規に多剤耐性緑膿菌、TEM-26型ESBLを産生する*E. coli*、及びSHV-2型ESBLを産生する*K. pneumoniae*の標準株の候補株を選定した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y. A preliminary survey of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. FEMS Microbiol Lett. 184(1):53-56, 2000.

(2) 中村竜也、内田幸子、平城均、榊田緑、高橋伯夫、小松方、相原雅典、黒川博史、柴田尚宏、八木哲也、荒川宜親、直腸腫瘍の術後に腹腔内膿瘍より分離された*Escherichia coli*が産生するSHV-由来 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (SHV-12)、感染症学雑誌74: 112-1119, 2000.

(3) Kurokawa H, Yagi T, Shibata N, Shibayama K, Arakawa Y. Worldwide proliferation of

carbapenem-resistant gram-negative bacteria. Lancet. 354(9182):955, 1999.

### 2. 学会発表

該当するものなし

## G. 知的所有権等の取得状況

該当するものなし