

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

薬剤耐性菌等に関する研究

(H18 - 新興・一般 - 011)

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 荒川 宜親

平成19(2007)年4月

平成18年度 厚生労働科学研究費補助金

(新興・再興感染症研究事業)

「薬剤耐性菌等に関する研究」班 名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	荒川宜親	国立感染症研究所 細菌第二部	部 長
分担研究者	畝 博	福岡大学医学部 衛生学講座	教 授
	小崎繁昭	(社) 日本臨床衛生検査技師会	会 長
	北島博之	大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科	部 長
	小西敏郎	NTT 東日本関東病院	副院長
	武澤 純	名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻 生体管理医学講座 救急・集中治療医学	教 授
	藤本修平	群馬大学大学院医学系研究科 細菌感染制御学	講師
	宮崎久義	独立行政法人 国立病院機構 熊本医療センター	病院長
	松本哲哉	東京医科大学微生物学講座	教 授
	森兼啓太	国立感染症研究所感染症情報センター	主任研究官
	山口恵三	東邦大学医学部微生物・感染症学講座	教 授
	吉田勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学教室	教 授

区 分	氏 名	所 属	職 名
分担研究者	一山 智	京都大学大学院医学研究科臨床病理検査学	教 授
	近藤信哉	東京都多摩北部医療センター小児科	部 長
	柴山恵吾	国立感染症研究所細菌第二部	室 長
	牧野正彦	国立感染症研究所病原微生物部	部 長
	池 康嘉	群馬大学大学院医学系研究科 細菌感染制御学	教 授
	切替照雄	国立国際医療センター研究所 感染制御部研究部	部 長
	倉田 毅	富山県衛生研究所	所 長
	黒崎博雅	熊本大学大学院医学薬学研究部 構造機能物理化学分野	助教授
	後藤直正	京都薬科大学薬学部 微生物学教室	教 授
	山本友子	千葉大学大学院薬学研究院 微生物薬品化学講座	教 授
	和田昭仁	国立感染症研究所細菌第一部	室 長

目 次

I. 総括研究報告書

荒川宜親	薬剤耐性菌等に関する研究	1
------	--------------	---

II. 分担研究報告書

荒川宜親	新型の薬剤耐性菌の分子機構の解析	9
畝 博	Neonatal Intensive Care Unit における院内感染と 中心静脈カテーテル使用との関係	15
小崎繁昭	臨床分離株の薬剤感受性成績調査および薬剤感受性検査の 変動因子と精度管理に関する研究	23
北島博之	NICU における院内感染サーベイランス方法の改善および 院内感染予防対策ガイドラインの作成について	64
小西敏郎	手術部位感染 (SSI) サーベイランスにおける薬剤耐性菌の効率的 かつ高精度のデータ収集方法のあり方に関する研究	84
武澤 純	同一集中治療施設における院内感染の経年的変化に関する研究	90
藤本修平	薬剤耐性菌情報等に関する 情報伝達・解析システムの改良・強化	98
松本哲哉	検査部のデータを活用した耐性菌サーベイランスの検討	151
宮崎久義	薬剤耐性菌による感染症サーベイランスシステムを用いた 薬剤耐性菌発生動向の監視体制のあり方に関する研究	155
森兼啓太	院内感染対策サーベイランスにおける解析結果の 還元・提供に関する研究	163
山口恵三	「薬剤耐性菌等に関する研究」(JANIS 研究グループ) 「検査部門サーベイランス」の進捗状況	175
吉田勝美	集中治療室 (ICU) 内感染環境 ～感染患者の同室と院内感染の発生の関係～	181

池 康嘉	バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) に関する研究- - - - -	184
切替照雄	高度多剤耐性緑膿菌の院内感染対策に関する研究- - - - -	191
倉田 毅	地方衛生研究所における薬剤耐性菌等に関する 細菌学的、疫学的調査解析機能の強化に関する研究- - - - -	214
黒崎博雅	新型の薬剤耐性菌の耐性機構・立体構造の物理化学的解析とその 耐性機能ならびに立体構造に基づいた検出剤の分子設計に関する研究-	223
後藤直正	多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , MDRP) の出現メカニズムに関する研究- - - - -	232
山口恵三	クラス D に属する β -ラクタマーゼの検出法確立に関する 基礎的検討- - - - -	236
山本友子	肺炎球菌におけるマクロライド耐性機構の解析- - - - -	241
和田昭仁	肺炎球菌による急速進行性感染のリスクファクターの評価- - - - -	244
一山 智	市中病院における多剤耐性結核患者管理体制の確立 ー結核感染における免疫応答に関する研究- - - - -	248
近藤信哉	新たな小児のツベルクリン反応陽性基準作成- - - - -	254
柴山恵吾	非結核性抗酸菌の薬剤耐性に関する研究- - - - -	257
牧野正彦	多剤耐性抗酸菌感染症の治療法の確立の基礎研究- - - - -	261
武澤 純	医療機関における院内感染対策マニュアル作成のための ガイドラインに関する研究- - - - -	264
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	- - - - -	304
IV. 研究成果の刊行物・別冊・資料	- - - - -	305

I. 総括研究報告書
(平成18年度)

薬剤耐性菌等に関する研究

主任研究者 荒川 宜親（国立感染症 細菌第二部）

研究要旨

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)、多剤耐性緑膿菌(MDRP)などの様々な薬剤耐性菌の蔓延やそれらによる感染症の発生が、先進諸国のみならず発展途上国でも、医療を脅かす現実的な脅威となっている。本研究班では、薬剤耐性菌等による院内感染症の発生動向や主要な病原細菌における薬剤耐性の獲得状況を把握する為に、厚労省により実施されている「院内感染対策サーベイランス（JANIS）事業」の運用に関し専門的な観点から支援し、事業の改善を図るとともに、新たに出現した薬剤耐性菌における新規薬剤耐性機構に関する分子解析、さらにそれらの研究成果を活用しつつ、新しい検査法などの開発に関する様々な基礎的研究が行われた。さらに、抗酸菌における薬剤耐性や宿主応答などに関する基礎的研究が行われた。同時に、医療機関が院内感染対策のためのガイドラインやマニュアルを作成する際の参考となる「手引き」の案を作成し、今後、関係者からの建設的な提案などを織込みつつ、ワーキンググループを組織し、より完成度の高い「手引き」として練り上げて行く計画である。

分担研究者（50音順）

池 康嘉 群馬大学大学院 細菌感染制御学 教授
一山 智 京都大学大学院医学研究科
臨床病態検査医学 教授
畷 博 福岡大学医学部 衛生学講座 教授
北島博之 大阪府立母子保健総合医療センター
新生児科 部長
切替照雄 国立国際医療センター感染症制御研究部
部長
倉田 毅 富山県衛生研究所 所長
黒崎博雅 熊本大学大学院構造機能物理化学分野
助教授
小崎繁昭 (社)日本臨床衛生検査技師会 会長
後藤直正 京都薬科大学薬学部 薬品微生物学 教授
小西敏郎 NTT東日本関東病院 副院長
近藤信哉 東京都多摩北部医療センター小児科部長
柴山恵吾 国立感染症 細菌第二部 第四室 室長
武澤 純 名古屋大学医学部救急医学/集中治療部
教授
藤本修平 群馬大学大学院 細菌感染制御学 講師
牧野正彦 国立感染症 ハンセン病研究センター
病原微生物部長
松本哲哉 東京医科大学微生物学 教授
宮崎久義 国立病院機構熊本医療センター 病院長
森兼啓太 国立感染症 感染症情報センター 主任研究官
山口恵三 東邦大学医学部 微生物/感染症学 教授
山本友子 千葉大学大学院微生物薬品化学 教授
吉田勝美 聖マリアンナ医科大学 予防医学 教授

和田昭仁 国立感染症 細菌第一部

室長

A. 研究目的

近年、多剤耐性緑膿菌(MDRP)が、各地の大学附属病院などにおいて、院内感染の起原菌として問題となり、医療施設内における薬剤耐性菌による感染症や各種の薬剤耐性菌の蔓延が大きな関心事となっている。既に、1980年代より欧米の医療施設においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)やバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)など様々な薬剤耐性菌が出現、蔓延し、我が国の医療施設においても1990年代に入るとMRSAが広く定着しはじめ、さらに1990年代の後半からVREも各地の医療施設で散発的ではあるものの、院内感染症や血流感染症、術後感染症等の起原菌として分離され、今後の動向が懸念されている。

このような状況の中で、1990年代後半より、個々の医療施設では、院内感染対策委員会、感染制御チーム(ICT)が徐々に設置され、さらに感染管理のための職員が配置されるなど、医療施設内で医療行為に関連して発生する二次的な感染症、いわゆる院内感染症を防止する為の様々な取り組みや対策が図られるようになった。

個々の医療施設における院内感染対策が実効あるものとなっているかいないかは、各々の施設における薬剤耐性菌や感染症患者の発生動向を監視する事（施設内サーベイランス）により概ね把握可能である。一方で、自施設での薬剤耐性菌の分離動向や院内感染症患者の発生状況と他施設のそれらとを相対的に比較対比し、自施設の状態を客観的に把握する事が、有効な対策を講じる上で不可欠となっている。そのため、厚労省は平成12年度より「院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)」を開始し、本研究班は、その運営に対し専門的な観点からの助言や支援を行う事を目的として研究活動を実施している。

また、本研究班では、同時に各々の分担研究者により、院内感染症の起原菌となりうる細菌や抗酸菌における薬剤耐性機構の分子解析、および病原性などに関する様々な研究、さらに、医療施設が院内感染対策のためのガイドラインやマニュアルを作成する際に参考となる情報を整理した「手引き」案の作成を行った。

B. 研究方法

本研究班では、JANIS 事業の「検査部門」、「集中治療部門(ICU)」、「全入院患者部門」、「手術部位感染症(SSI)部門」、「新生児集中治療部門(NICU)」の5つのサーベイランス部門について、JANIS 提出データの集積、点検、集計・解析結果、還元など様々な段階における検討やチェックが、各々のグループにより行なわれ、事業の円滑な運用とともに平成19年7月からの改善を目指して様々な項目について検討された。

同時に、サーベイランスデータの質的向上を図る為、細菌検査、細菌の同定や薬剤感受性試験法の精度管理法の向上を目的として、「臨床分離株の薬剤感受性成績調査および各種抗菌薬に対する感受性測定に関する研究」が(社)日本臨床衛生検査技師会の微生物研究班により行なわれた。

さらに、「JANIS 事業」によるデータの収集と並行して、研究班独自で追加のデータを収集し、より詳しい解析とその結果の還元が円滑に行えるよう、研究班用サーバーシステムの充実が検討された。

一方、臨床現場で患者より分離される様々な細菌(抗酸菌を含む)について、それらの細菌が獲得した新たな耐性メカ

ニズムに関する基礎的な研究が行われた。さらに、得られた研究成果に基づき、耐性菌の検査法の改善などが種々検討された。

また、医療施設が院内感染対策のために準備し活用する事が求められているガイドラインやマニュアルを作成する際の参考資料となる「手引き」を、ワーキンググループを組織して数度に亘る会議を開催しつつ練り上げ、研究班としての原案を作成した。

(倫理的側面での配慮)

JANIS 事業で提出されるデータは、感染症の起原菌の種類や感受性試験結果、感染症患者のID、入院日、基礎疾患名、感染症名などの臨床情報の一部の情報に限られ、しかも患者IDは提出する医療施設の側で変換され、匿名化されて提出されるため、蓄積されたデータベースの情報から遡って逆に患者個人を特定することは技術的に不可能となっている。しかも、研究班でJANIS データを利用する場合は、各々の施設長の許諾を得て用いている。尚、研究班外へのデータの漏出などが発生しないよう、その取り扱いについては、管理者を限定する等十分な配慮と対策を行っている。

C. 研究結果

1. JANIS 事業の改善の為の検討

添付資料に示すごとく、JANIS 事業の集計結果が、JANIS 参加施設において、院内感染対策のために有効に活用できるよう、検討を行い、以下の二点を盛り込んだ集計結果を還元する事となった。

個々の参加施設が、全体の中に占める位置が分かる集計結果を還元する。

個々の施設と全体の経時的変動が把握できる集計結果を還元する。

2. JANIS 事業の集計結果の点検と公開

各サーベイランス部門毎の集計結果(季報、年報)について定期的に点検を行い、「院内感染対策中央会議」での確認を得た上で、ホームページ[<http://www.nih-janis.jp/>]を通じて一般に公開した。

3. JANIS 研究グループの研究結果

a. 検査部門サーベイランス研究グループ

(山口恵三先生)

「検査部門サーベイランス」における問題点としては、①システムに関する諸問題と、②不合理なデータの取り扱い、が挙げられた。システムに関する諸問題には、各種コードの更新、検査部フォーマットの修正、マスター管理の実務担当の決定、集計法の問題点の改善、参加施設への連絡事項の

徹底化が含まれ、いずれも改善させることができた。不合理なデータの取り扱いでは、初期エラーチェックをすり抜けたデータのうち不合理と思われるものについてはそのデータを提出している施設を特定し、個別に対応することとした。JANIS 集計・解析結果の還元内容および報告方法の改定の支援では、①「主要菌の分離頻度の推移」と「主要菌の菌種別耐性率の推移」、②多剤耐性緑膿菌の分離頻度、③CLSI のブレイクポイントが存在しない抗菌薬の感受性の報告方法、などの図表の追加を行った。

b. 全入院部門サーベイランス研究グループ (宮崎久義先生)

①国立病院グループ 29 施設での構築したサーベイランスシステムにより、薬剤耐性菌による感染症の発生動向を継続して監視できている。

②2000 年 7 月から 2006 年 10 月までの調査対象となる総入院患者数は 2,188,975 名で、薬剤耐性菌による感染症患者数は 11,525 名 (0.53%) であった。その多くは、MRSA (87.9%) 感染症であった。罹患率は年間月平均 4.36‰ で施設間格差が大きく、高い施設で 12.72‰、低い施設で 0.53‰ であった。感染率は年間月平均 5.27‰ で、これも施設間較差が大きかった。調査期間中の毎月の感染率、罹患率に大きな変動はなかった。

③オンラインシステムについて、問題点を抽出し改良すると共に、厚生労働省が実施する院内感染対策サーベイランス事業全入院部門の質の向上と還元内容について検討した。

④国立病院グループの新規参加希望施設 22 施設に対する研究事業の説明会を行った。

c. ICU 部門サーベイランス研究グループ (武澤 純先生)

JANIS 事業の ICU 部門に継続的に参加した研究班 ICU 施設を対象として、各種院内感染関連指標の経年的変化を検討した。対象 ICU は 2000 年から 2006 年まで年間を通じて厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業の ICU 部門にデータの提供を行った 10 施設であり、2001 年から 2005 年のデータを用いて検討を行った。この 5 年間の ICU における院内感染の発生率は約 6% であったが、2003 年からは減少傾向にあることが判明した。院内感染の原因菌としては多剤耐性菌による院内感染が増加傾向にあり、代わりに感性菌による院内感染が減少傾向であった。ただし、リスク調整された人工呼吸器関連肺炎、カテーテル関連血流感染、カテーテル関連尿路感染に関しては減少傾向であり、これらの 10 施設では院内感染の発生率が低下していることが判明した。平均の ICU 在室日数については大きな変化はみられなかったが、平均在院日数については減少傾向がみられた。標準化死亡比については院内感染発症患者については従来通り、院内感染非発症例

比べて有意に高かった。この 5 年間に ICU 部門サーベイランスに参加した施設においては、院内感染の患者数当たりの発生率に関して 2003 年から減少傾向であり、リスク調整された感染率も減少しているため、院内感染サーベイランスに参加することを契機として、院内感染対策の質の改善がみられていることが推察された。

d. 手術部位感染症 (SSI) 研究グループ (小西敏郎先生)

2005 年末までに 71 施設から総計 52,123 例のデータが集積されたが、事業参加施設 50 施設では僅か 17 施設しか症例登録が行われていない。SSI は 4,269 例に発生し、全体での SSI 発生率は 8.2% であった。疾患別にみると、直腸、小腸、食道の順に消化器疾患の手術の SSI 発生は多かった。SSI 症例における臨床検体分離菌のデータ解析では、多剤耐性菌である MRSA が 2,192 株中 189 株を占め、腸球菌・緑膿菌に次いで頻繁に分離された。また米国の NNIS システムでのリスクインデックスにて SSI 発生のリスク調整を行うと、わが国の SSI の発生は米国に比し高率であった。

e. NICU 部門サーベイランス研究グループ (北島博之先生)

平成 18 年度の NICU における院内感染サーベイランスの入力・出力方法を改善するために、以下のような変更を行った。サーベイランスの目的は NICU 部門における院内感染症 (敗血症・肺炎・髄膜炎・腸炎・皮膚炎・その他) とその起炎菌 (MRSA・MSSA・CNS・緑膿菌・GMR・カンジダ・その他) に関して経年的に調査を行い、参加施設における出生体重別・感染症別・起炎菌別の感染症発症状況を全国平均と比較して評価することである。各施設からの提出データ内容は、出生体重別 (1000g 未満、1000~1499g、1500g 以上) の年間入院数および感染症発症者の出生体重区分 (前述)・感染症名 (前述)・起炎菌 (前述) を入力する。データ収集方法としては、各施設での JANIS 担当者として指定された NICU の医療職または事務職が、各々の施設の状況に応じて 1 年毎に上述の該当する数値を入力する。施設への還元情報としては、年報として各施設へ報告される。その主な内容は、総入院患児数と体重別患児数、菌種別体重別院内感染発症数、菌種別感染症別発症数、菌種別体重別発症数がまず提示され、ついで主な起炎菌別発症率 (MRSA・MSSA・CNS・緑膿菌・GMR・カンジダ・その他) と全参加施設との比較、そして感染症発症患者の感染症分類別発生頻度 (敗血症・肺炎・髄膜炎・腸炎・皮膚炎・その他) と主な感染症別発症率と全参加施設との比較を行う。この後各施設からのデータ報告が 3 年以上継続されると、各累積データによる解析として、感染症別・起炎菌種別発症率の年次推移が報告可能となる。

NICU 院内感染予防対策ガイドラインの作成に関

しては、従来の研究班協力者の医師と共に働く看護師チームだけでなく、新生児看護学会標準化委員会・院内感染対策医師（ICD）や看護師（ICN）の参加を得て、一項目づつ検討を重ねることで順次改善されつつある。

f. NICUにおける院内感染のリスク評価

（畝 博先生）

出生時体重別・CVC 使用有無別に全体の院内感染率および血流感染率をみると、出生時体重が低い程、また、CVC を使用している者程感染のリスクが高かった。すなわち、全体の院内感染率では 1501 g 以上・CVC (-) 群で 2.5%であったものが、1,000 g 以下・CVC (+) 群では 29.0%の高率になった。また、血流感染率でも同様に 1,501 g 以上・CVC (-) 群で 0.3%であったものが、1,000 g 以下・CVC (+) 群で 12.8%に上昇していた。

中心静脈および臍帯カテーテル使用 1,000 日当たりの血流感染率は NNIS の平均値より低かった。

g. 集中治療室（ICU）の院内感染率の比較検討

（吉田勝美先生）

従来の報告にある内部要因と外部要因にくわえ、患者を取り巻く環境として同室の感染患者の存在もまた感染の発生に影響しうると考えられる。本研究では、集中治療室（ICU）内感染環境として（1）各日あたりの在室患者の感染状況、（2）感染直前の同室患者の感染状況を調べた。感染患者がゼロである日数は最多の施設でも 30.9%であり、10%以下という施設もみられた。ICU 内感染前 2 日間に感染患者が同室していた割合は最少の施設でも 68.9%であり、90%以上という施設もみられた。ICU は日常的に感染患者が在室している状況であり、二次感染防止策の重要性が再認識された。

h. 解析データのフィードバックと活用

（森兼啓太先生）

昨年度に引き続き、厚生労働省事業「院内感染対策サーベイランス」のホームページに対する一般アクセスおよびログインを伴う参加施設からのアクセスログに関する解析を行なった。

全体の総訪問件数は 54,975 件であった。2006 年 4 月までは平均月 3000 件程度であったが、5 月以降増加し、12 月には約 6500 件のアクセスがあった。ウェブページのリニューアルの効果とともに、院内感染対策サーベイランスへの関心が増大していることが伺えた。

ログイン不要の「季報・年報」においては、最新のデータにアクセスが集中していた。それ以前の期のデータは同時に初公開されたがほとんど見られていなかった。解析結果をまとめてアップすると、古いものが閲覧・活用されないことが判明した。有効なデータ活用のためには解析結果は逐一アップすべきであると言える。

一方、「事業参加施設向けページ」でログインが必要なアクセス（施設ごとの年報や季報の PDF ファイル）は、昨年ほとんどアクセスがなかった NICU 部門と SSI 部門では 3~4 倍に増加したが、全入院部門は不変、検査部門・ICU 部門では減少した。事業参加施設数は増加していないが、新たに多くのフィードバックを行なった NICU 部門と SSI 部門では年報や季報がそれなりに閲覧されていた。

フィードバックに関しては、別途アンケート調査も行なった。事業の SSI 部門に登録されている 50 施設を対象に行ない、23 施設から回答を得た。現時点で SSI サーベイランスを行なっている 21 施設のうち、厚生労働省事業にデータを出していない施設が 5 施設、事業で年報や季報がフィードバックされていることを知らない施設が 2 施設、解析結果を見たことがないかあまり見ていない施設が 11 施設など、フィードバックが周知徹底されておらずまたあまり活用されていないことが明らかになった。

以前本分担当で行なったアンケート調査などと合わせ、フィードバックに関して以下の 2 点が必要であると考えられた。（1）より一層の迅速化、具体的には遅くとも結果集計から 1 年以内 （2）フィードバックしていることの事務連絡など周知徹底

i. 電子化（電算化）による感染対策の精度・効率の向上

（藤本修平先生）

- ①CDA ベースのメッセージ定義を始めた。
- ②a) 菌の異常集積の自動検出の有用性を遡上研究、分子疫学との照合の 2 点から検討した。有用性が証明された。b) 多剤耐性の解析に関する研究を i) antibiogram の自動分類と carrier mapping への応用、ii) 拡散の危険性が高い多剤耐性の自動検出法の改良の 2 点から行った。実用的なアルゴリズムが得られた。
- ③SHIPL の簡易ネットワーク利用を通じて有用性を見いだした。ネットワーク基盤の整備について準備を始めた。
- ④電子化システムの普及障害の調査を行った。公的研究費を用いて開発を行う場合の方針について一定の見解を得た。

j. 細菌検査、薬剤感受性試験等の精度管理に関する研究

（小崎繁昭先生）

平成 18 年の 1 年間に日常検査にて実施された薬剤感受性成績の収集及び集計を全国 78 の医療機関の協力を得て行い、平成 16 年~平成 18 年の年次変化について検討を行った。また、臨床上重要な血液、髄液からの検出菌及び若干の臨床背景についての検討、および、近年問題となっている薬剤耐性菌の一つである多剤耐性緑膿菌の検出状況についても検討を行った。

1 年間の薬剤感受性（耐性）の成績は、グラム陽性球菌では平成 16 年~平成 18 年の 3 年間に大きな

変化は認められなかったが、*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* で VCM 耐性菌が極少数報告されていた。腸内細菌では、薬剤耐性菌が多い *Enterobacter* spp. と *S. marcescens* では第 3 世代セフェムは 10%~30% の耐性率で、*E. cloacae* の耐性率が他と比較してやや高かった。IPM は 3% 以下の耐性率であった。*N. gonorrhoeae* の新キノロン系薬の耐性率は 3 年間で大きな変化はなかったが、CPFX の耐性率に減少傾向がみられた。薬剤感受性 (耐性) 成績を測定器種別に集計すると機種間差が認められた。サーベイランスにおいて正確なデータ収集は最も結果に影響を及ぼす要因であるため、ばらつきの原因について検討したが、各施設や測定機種独自の判定基準等に問題があることが推定された。今後さらに検討を重ね、バラツキの原因を解明し精度向上に努めることが必要である。

血液培養陽性例は、上位検出菌種は 3 年間で変化は認められなかった。また、血液培養装置別に分離菌を集計したところ装置ごとに若干の特徴が見られたが、詳細は今後継続して解析していくことが必要である。

髄液陽性症例は 416 株について集計し、*Staphylococcus* spp. が約 45% を占めており、化膿性髄膜炎の原因菌とされる *S. pneumoniae* 43 株 (10.3%)、*H. influenzae* は 39 株 (9.4%)、*E. coli* 11 株 (2.6%) が検出された。

尿培養、喀痰培養検出菌の薬剤耐性率は新キノロン系薬で 2 材料間に差の認められる菌種が多かった。

多剤耐性緑膿菌の検出施設は 33 施設と昨年までと比較し増加していた。

k. 検査部のデータを活用した耐性菌サーベイランスの検討 (松本哲哉先生)

平成 18 年度は、インフラの整備を進め、東京医科大学微生物学の教室と西新宿の東京医科大学病院、八王子医療センター、および霞ヶ浦病院を結ぶネットワークの構築が完成した。なおネットワークの構築に際しては個人情報保護や施設のセキュリティの面にも配慮を行った。新都心周辺地域を中心とした医療施設間の感染症連携システムの構築については、地域の医療施設を募り「新都心感染症研究会」を設立し、相互の交流を図り感染症に関する教育も兼ねて講演会を 2 回開催した。

4. 耐性菌基礎研究グループの研究成果

1. VRE の *vanA* 遺伝子を媒介するトランスポゾンの解析 (池 康嘉先生)

日本で分離された臨床分離 15 株の VanA 型トランスポゾン Tn1546 (VanA) の構造解析で、報告のある Tn1546 の遺伝子群の

non coding region への IS1216V、IS1542、IS1251 の挿入の他に、IS256 の挿入されたものが見つかった。また、染色体 DNA の MLST によるゲノム解析で、12 株は臨床分離株 *E. faecium* のグループ (CC17) に含まれたが、他の 3 株はトリ分離 *E. faecium* のグループに含まれた。これらの結果は、日本の VRE のレファランスとトリ VRE の人への伝播を示唆するものである。

m. テリスロマイシン耐性肺炎球菌の解析 (山本友子先生)

(1) 国内でエリスロマイシン (EM) 長期投与患者より分離されたテリスロマイシン (TEL) 耐性菌 (MIC=4 μ g/ml) の耐性関連遺伝子の解析を行った。その結果 23SrRNA の変異 (A138G, C724T)、L4 の変異 (S20N)、*ermB* の leader sequence と SD 配列付近に変異が認められた。該耐性はこれらの変異のコンビネーションに基づくと推察された。

(2) 国内 1 医療機関で 2005 年 10 月~2006 年 5 月に分離された肺炎球菌 154 株について解析した結果 85% が EM 耐性を示し、さらに EM 高度耐性化 (35%) が急速に進行していることを明らかにした。その中に TEL 低感受性菌 (MIC=0.5 μ g/ml) 3 株が存在した。これらの低感受性の原因は *ermB* と *mefA/E* 遺伝子であると考えられた。

(3) EM 高度耐性菌から人為的に構築した TEL 耐性菌の耐性化機構を検討した結果、23SrRNA の変異と riboprotein L22 の変異の蓄積により TEL に高度耐性化することが明らかとなった。

n. 多剤耐性菌において重複変異をもたらす機構の解析 (後藤直正先生)

カルバペネム、キノロンおよびアミノグリコシドに同時耐性を示す多剤耐性緑膿菌 (MDRP) において

染色体性耐性遺伝子の重複変異をもたらす機構を明らかにする事を目的として研究を行った。その結果、

1. 実験に使用した臨床分離緑膿菌には 91 株の MDRP が含まれていた。

2. 緑膿菌のハウスキーピング遺伝子群の解析では、少なくとも 4 つの MDRP クラスターが存在した。

3. 修復系遺伝子群でも 4 つのクラスターが存在し、それを構成する菌株はハウスキーピング遺伝子群のクラスターと同じであった。

4. MDRP の 4 つのクラスターと変異修復系遺伝子群クラスターとが一致したことから、MDRP の発生が特定の変異を有する修復系遺伝子に起因することが示唆された。

o. 新型の薬剤耐性菌の耐性機構・立体

構造の物理化学的解析とその耐性機構並びに立体構造に基づいた検出剤の分子設計
(黒崎博雅先生)

1. RmtB の大量発現系の構築を行い、精製法を確立し野生型 RmtB の結晶化に成功した。
2. セレノメチオニンで置換した SeMet-RmtB の結晶化にも成功し、多波長異常分散法による X 線測定を行い 2.4Å の分解能で構造を決定した。
3. RmtB は 16S rRNA へのメチル化には補因子として S-Adenosyl-L-methionine(AdoMet)を必要とし、メチル基転位後、AdoMet は S-Adenosyl-L-homocysteine(AdoHcy)へ変換する。そこで RmtB-AdoMet ならびに RmtB-AdoHcy 複合体の X 線結晶構造解析を行い、それぞれの構造を 2.3Å と 2.0Å で決定した。
4. 決定した構造の比較から RmtB は 2 つのドメイン (基質認識ドメインと触媒ドメイン) からなり、触媒ドメインは Rossman fold と呼ばれる特有の構造を形成していることがわかった。さらに、この部位に AdoMet ならび AdoHcy がそれぞれ 1 分子結合しており、それらの詳細な結合様式を明らかにすることができた。

p. 多剤耐性緑膿菌(MDRP)の院内感染対策に関する研究 (切替照雄先生)

全国の主要な基幹病院を対象に、MDRP の分離状況等に関する調査を実施した結果、

1. 国のほとんどの医療施設で多剤耐性分離株が新興し始めていることが明らかになった。
2. 例解析から高度多剤耐性緑膿菌の感染防止策が明らかになってきた。
3. くの地域から分離される高度多剤耐性分離株を同定した。
4. 高度多剤耐性緑膿菌流行株を同定するための迅速簡便診断法を開発した。

q. 地方衛生研究所における薬剤耐性菌等に関する細菌学的、疫学的調査解析機能の強化に関する研究 (倉田毅先生)

感染症法で保健所を通じて届け出ることが定められている薬剤耐性菌は、大規模な医療施設等での集団発生のリスクをかかえているだけでなく、公衆衛生上においても蔓延防止対策が必要となっている。しかし、地域保健衛生領域で専門的な研究機関である地方衛生研究所等 (以下、地衛研) で、そのための検査や調査研究は実施されていないのが現状である。そこで薬剤耐性菌の検査について、その検査・解析機能についての役割を把握するために地衛研 76 施設を対象にアンケート調査を行なった。その結果、検査の重要性は認識しつつも、地衛研としてこれ

らの検査に強く関わる時、院内感染や感染源の調査といった事例が予想されることから、遺伝子学的解析について、マニュアルの整備と結果の解釈に関する研究会や支援が必要であることが判明した。

r. 肺炎球菌による急速進行性感染のリスクファクターの評価 (和田昭仁先生)

劇症型感染 15 症例 (男性 11 例 平均年齢 59.2 歳、女性 4 例 平均年齢 63.0 歳)のうち、何らかの免疫異常を示す基礎疾患を持つ例は 1 例 (67 歳 男性 原発性マクログロブリン血症)のみであった。死亡は 13 例 (死亡率 86.7%) と、予後不良であった。分離された肺炎球菌の血清型は 22F (3 例), 4 (2 例), 12F (3 例), 3 (2 例), 6A (1 例), 10A (2 例), 19F (1 例), 23F (1 例)であった。ペニシリン G に対する感受性は PRSP 2 例、PISP 1 例、PSSP 11 例、不明 1 例であった。

s. クラス D に属する β ラクタマーゼの検出法確立に関する基礎的検討

(山口恵三先生)

クラス D に属する β ラクタマーゼ(OXA-型)は 7 種類以上の異なるグループから構成される酵素群であることが判明した。

第三世代セフェムあるいはカルバペネム系薬分解能を有していると報告されている酵素は、特定のグループに属することが判明した。

各グループを代表する OXA-型酵素産生株の piperacillin に対する薬剤感受性に及ぼす特異的阻害剤 3 種類の効果について検討した。

その結果、いずれの阻害剤も薬剤感受性には影響を与えないことが明らかとなった。

OXA-10 を用いて 4 種類のクロモジェニックセファロsporin に対する Kinetic parameter を算出したところ、HMRZ98 がその検出に適することが明らかとなった。

t. 新型の薬剤耐性菌の分子機構の解析

(荒川宜親)

今年度の研究では、アブラマイシン高度耐性菌、伝達性のフルオロキノロン耐性、B 群連鎖球菌におけるペニシリン耐性の 3 種類の薬剤耐性機構について引き続き詳細な分子解析を行った。その結果、アブラマイシン高度耐性菌からは 16S rRNA の 1408 番目の A をメチル化する新規のメチル化酵素 (PamA) が確認された。また、伝達性のフルオロキノロン耐性に関わる分子として QepA と我々が命名した、プラスミド媒介性のフルオロキノロン排出ポンプが世界ではじめて発見された。

さらに、B 群連鎖球菌におけるペニシリン耐性にはペニシリン結合蛋白 PBP2A と PBP2X の変異が関与している事が世界ではじめて確認された。以上に示すごとく、臨床現場では、新たな耐性機構を獲得した新型の薬剤耐性菌が続々と出現しており、それらの監視とともに、分子機構の解明、検査法の確立が急務となっている。

5. 抗酸菌研究グループの研究成果

u. 非結核性抗酸菌の薬剤耐性メカニズムの解析 (柴山恵吾先生)

今回調べた非結核性抗酸菌は、各種薬剤に対する MIC 値が高いものが多く、非結核性抗酸菌が各種薬剤に耐性であることがあらためて示された。

薬剤排出に関与すると考えられる遺伝子が、ゲノム上に MFS に属するものが 14 種類、RND に属するものが 20 種類、ABC に属するものが 9 種類あり、現在 MFS に属するもので 5 種類について欠損株の作製を行うとともに、*M. smegmatis* を用いてそれらの蛋白の機能解析を行っている。

v. 多剤耐性抗酸菌感染症の治療方法の確立の基礎研 (牧野正彦先生)

1. BCG 感染により Mφ の表面分子の発現、IFN- γ 、TNF- α 産生及び *iNOS* mRNA の発現が顕著に増強した。
2. T 細胞除去により Mφ の IFN- γ 産生のみ顕著に減少した。
3. CD40 欠損により Mφ の IFN- γ 、TNF- α 産生及び *iNOS* mRNA の発現が顕著に減少した。
4. MyD88 欠損により BCG 感染 Mφ の IFN- γ 産生は減弱し、さらに T 細胞を除去することで *iNOS* mRNA の発現が見られなくなった。
5. 感染 4 日目に比べ感染 6 日目で野生型脾臓 Mφ 内の BCG 菌量が感染時に T 細胞が存在しない場合には減少した。

w. 新たな小児のツベルクリン反応陽性基準作成 (近藤信哉先生)

4 歳未満の対象児において、非感染と感染のツ反硬結分布は分離できなかったが、大雑把な分布曲線の交叉点は 5 mm と考えられた。4 歳以上の対象児において、非感染、感染のツ反硬結分布は分離され、大雑把なカット・オフ値は 5 mm であった。これらの結果は、今回の対象児において AAP の判定基準と同様に、1) 4 歳未満 375 名においてツ反硬結反応 5 mm がカット・オフ値と考えられ、2) 4 歳以上 311 名においてもツ反硬結反応 5 mm がカット・オフ値と考えられる。

x. 市中病院における多剤耐性結核患者管理体制の確立～結核感染における免疫応答に関する研究

(一山 智先生)

結核患者における免疫応答は、QFT は 88% と高い陽性率を示した。免疫抑制者における免疫応答では、QFT は未知の発病者の発見に寄与した。また免疫抑制剤による影響は限定的であることが示唆され、免疫不全者が多数存在する入院患者において、QFT が結核の発病の早期発見のみならず、潜在的感染者の診断および化学予防の適応の判断にも寄与できる可能性が高いと考えられた。院内曝露事例においては、潜在的感染者および結核既往者の発見に寄与したが、ツ反による判定は困難であった。以上より QFT を軸とした結核患者管理体制の確立が急務と考えられた。

6. 院内感染対策のためのガイドライン作成のための手引きの作成 (武澤 純先生)

医療法の改正と施行に伴い、個々の医療施設では、院内感染防止の為のガイドラインの整備を行う事が求められる事となったため、各医療機関がガイドラインやマニュアルを作成する時の参考資料として用いる事が可能な「手引き(案)」を作成した。手引きは、科学的根拠の強さに応じて、推奨度を決めた。本「手引き」は今般の医療法改正に対応して、各医療機関が院内感染対策マニュアルを作成する際に参照できるように、必要最小限の項目に限定し、原則として科学的根拠の強さに応じて推奨度を定める Evidence-based Clinical Practice Guideline とした。手引きの項目は院内感染対策上の構造、プロセス、評価に分類に基づいて行い、項目毎に推奨文とその根拠となる文献または法令等を引用した。また、改正医療法や感染症法、および平成 18 年度の診療報酬改定への対応を含むものとした。

D. 考 察

平成 12 年度に院内感染対策サーベイランス事業が開始され、この間、多くの努力と改善が積み重ねられて来た。しかし、これまで参加施設へ還元されて来た集計結果については、生データに近いものであった為、そのまま、参加施設における院内感染対策に活用する事が難しく、改善の必要性が指摘されていた。そこで、平成 19 年の 7 月より、参加施設へ還元する集計結果を大幅に変更し、末尾の補足資料で示すように、参加施設全体の中での当該施設の位置が一目でき、また、年次的、経時的推移や変動が把握できる図表として還元する方法に大幅に切り替える事となった。このような、分かりやすい図表は、個々の参加施設で印刷し、院内感染対策委員会や感染制御チームの会議での参考資料としてそのまま使用する事が可能であり、個々の医療施設における院内感染対策の強化に貢献するものと期待される。

最近、大学附属病院などで院内感染の起因菌として問題となっている多剤耐性緑膿菌(MDRP)の分離件数は、検査部門のデータで見た場合、概ね横這のよ

うに思われるが、これらは主として血液、髄液からの分離菌であり、今回の全国調査で見た場合は、徐々に増加している可能性が示唆された。MRSA と異なり、MDRP は医療施設の湿潤環境（汚物室や流しなど）から分離される事も多い。分離頻度の高い施設への訪問調査などから、MDRP では、特に蓄尿や病量測定を行う場所の汚染が、病棟内への広範な汚染の原因となった可能性が強く疑われる施設も多く、MDRP 対策上、湿潤環境の衛生管理の徹底を重要なポイントの一つとして指摘したい。

薬剤耐性菌については、MRSA や VRE、MDRP に加え、多剤耐性抗酸菌なども考慮すると様々な薬剤耐性菌が出現し、医療環境で蔓延しつつある。しかもそれらの耐性機序も、分解・修飾不活化酵素の遺伝子の獲得、標的遺伝子（分子）の変異、薬剤排出機構の機能亢進など多種多様である。したがって、他の研究班が病原体毎に組織されているように、薬剤耐性菌の研究班も、主たる耐性菌毎に個別に研究班を組織するか、あるいは、現在の班の10倍規模の研究費を投入した包括的研究班として組織されるべきであり、耐性菌対策の為の研究の強化を図る事が重要且つ不可欠となっている。

平成19年度の研究では、これまでに蓄積されたデータや研究成果を活用し、我が国の医療環境における院内感染のリスク因子の分析、評価とともに院内感染対策に有効な手技の洗い出しや評価についてさらに研究をおこなう事を計画している。また、同時に、薬剤耐性菌に関する基礎研究の成果をベースとして、新しい検査法などの開発のための研究の強化を図る事を計画している。

院内感染対策のためのガイドライン作成のための「手引き」については、原案が作成された後、数人の担当者でワーキンググループを組織し、国内の主な学会などのガイドラインや CDC のガイドライン、さらに、法令などを参考に、数度に亘る会議で内容を検討、吟味し、必要と思われる最小限度の項目について、それぞれのエビデンスも考慮して起案されたものであるが、未だ不十分な点を多く残している事は否めない。この先、医療関係者の方々の建設的な御意見、御指摘などを織込み、随時改定を行い、

より完成度の高いものに練り上げて行く事を計画している。

F. 健康危険情報

主任研究者のこれまでの研究により、我が国の医療現場では、汎アミノ配糖体耐性を獲得したグラム陰性の病原細菌が国内の多くの医療施設から分離されているが、これまで、その起源は不明であった。最近、中国のブタから汎アミノ配糖体耐性を獲得した大腸菌が高頻度に分離されるという調査結果が報告された。この事実は、海外の畜産現場において使用されている抗菌薬の影響で、新たな薬剤耐性菌が出現している可能性が強く示唆され、海外からの畜産品における薬剤耐性菌の汚染状況を計画的に調査する必要がある。

G. 研究発表（主任研究者関連分のみ）

（分担研究者の分は各々の分担報告書に記載）

1. Tanimoto K, Nomura T, Maruyama H, Tomita H, Shibata N, Arakawa Y, Ike Y. First VanD-Type vancomycin-resistant *Enterococcus raffinosus* isolate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Nov;50(11):3966-7.
2. Wachino J, Yamane K, Kimura K, Shibata N, Suzuki S, Ike Y, Arakawa Y. Mode of transposition and expression of 16S rRNA methyltransferase gene *rmtC* accompanied by ISEcp1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Sep;50(9):3212-5.
3. Park YJ, Lee S, Yu JK, Woo GJ, Lee K, Arakawa Y. Co-production of 16S rRNA methylases and extended-spectrum beta-lactamases in AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens* in Korea. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Oct;58(4):907-8.
4. Lee H, Yong D, Yum JH, Roh KH, Lee K, Yamane K, Arakawa Y, Chong Y. Dissemination of 16S rRNA methylase-mediated highly amikacin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Nov;56(3):305-12.

H. 知的所有権の取得状況

該当するものなし

II. 分担研究報告書

新型の薬剤耐性菌の分子機構の解析

主任研究者 荒川 宜親 （国立感染症研 細菌第二部）

研究要旨

今年度の研究では、アブラマイシン高度耐性菌、伝達性のフルオロキノロン耐性、B群連鎖球菌におけるペニシリン耐性の3種類の薬剤耐性機構について引き続き詳細な分子解析を行った。その結果、アブラマイシン高度耐性菌からは16S rRNAの1408番目のAをメチル化する新規のメチル化酵素(PamA)が確認された。また、伝達性のフルオロキノロン耐性に関わる分子としてQepAと我々が命名した、プラスミド媒介性のフルオロキノロン排出ポンプが世界ではじめて発見された。さらに、B群連鎖球菌におけるペニシリン耐性にはペニシリン結合蛋白PBP2AとPBP2Xの変異が関与している事が世界ではじめて確認された。以上に示すごとく、臨床現場では、新たな耐性機構を獲得した新型の薬剤耐性菌が続々と出現しており、それらの監視とともに、分子機構の解明、検査法の確立が急務となっている。

研究協力者

山根一和 細菌第二部 主任研究官
柴田尚宏 同上
鈴木里和 細菌第二部 研究員
木村幸司 HS財団リサーチレジデント
和知野純一 細菌第二部流動研究員
群馬大学大学院医科学総合研究科

したB群連鎖球菌について解析を行った。

C. 研究結果

1. アブラマイシン耐性機構

図1と2に示すごとく、アブラマイシンに耐性を付与する分子機構として16S rRNAの1408番目のAをメチル化する酵素(PamA)の遺伝子(*pamA*)が世界ではじめて、病原性グラム陰性桿菌のプラスミド上で確認された。

2. プラスミド媒介性のフルオロキノロン耐性決定因子

16S rRNAメチレーズの一つであるRmtBの遺伝子(*rmtB*)を保有する伝達性プラスミド上に、QepAと我々が命名した、フルオロキノロン排出ポンプを発見した。(図3、4) プラスミド媒介性のフルオロキノロン排出ポンプについては、今回の発見が世界で初めてである。

3. B群連鎖球菌におけるペニシリン耐性

ペニシリンやセファゾリンなどの一部のセファロスポリンに対する耐性度が上昇した株(表1、2)について解析を行った結果、図4、5に示すごとく、ペニシリン結合蛋白PBP2AとPBP2Xの特定の箇所に変異を獲得した株である事が確認された。蛍光ペニシリンを用いた解析から、変異型PBPXの蛍光強度が低下しており、この事実は、変異型PBPへのペニシリンの結合性の低下とともに、

A. 研究目的

近年、MRSAやVREに加え多剤耐性緑膿菌(MDRP)などの新型の薬剤耐性菌が、各地の大学附属病院などにおいて、院内感染の起原菌として問題となり、医療施設内における薬剤耐性菌による感染症や各種の薬剤耐性菌の蔓延が大きな関心事となっている。そこで、国内の医療施設で患者から分離され、既知の薬剤耐性機構では説明が付け難い特異な薬剤耐性傾向を示す菌における分子機構について詳細な解析を行った。

B. 研究方法

臨床現場で多用されているゲンタマイシン/カナマイシン系のアミノ配糖体とは構造が大きく異なるアブラマイシンに高度耐性を獲得した大腸菌について、詳細な分子機構の解析を行った。また、プラスミドにより媒介されたフルオロキノロン耐性を示す大腸菌に関し解析を行った。さらに、ペニシリンへの耐性が上昇

変位型 PBP の量的な低下などが示唆された。ペニシリンに対する耐性度が上昇した B 群連鎖球菌の詳細な分子機構に関する解析は、本研究が世界で最初である。

D. 考察

MRSA や VRE、MDRP などの薬剤耐性菌の蔓延が医療現場で大きな問題となっているが、これらの多剤耐性菌に加え、今回の研究で明らかとなったように、新型の薬剤耐性菌が続々と出現しつつある。そこで、薬剤耐性菌に関しては、固定観念を捨て、柔軟な観点から通常とは異なる耐性傾向を示す株を洗い出し、詳細な解析を実施する事が必要となっている。

今回新たに確認された PamA や QepA などの遺伝子は、いずれも抗生物質や様々な化学物質を産生する放線菌の仲間が染色体性に保有する遺伝子を似た構造を示している。この事は、これらの新規耐性遺伝子が、放線菌などの環境菌に由来し、それらが病原細菌に伝達し獲得されたものと考えられ、今後は、そのような観点からの調査や研究が必要となっている。

薬剤耐性菌については、以上のように多種多様なものが続々と出現し蔓延しつつある為、これまで以上に強力な研究組織を構築し研究の促進を図る必要がある。

F. 健康危険情報

汎アミノ配糖体超高度耐性を獲得したグラム陰性の病原細菌が国内の多くの医療施設から分離されているが、これまで、その起源は不明であった。最近、中国のブタから汎アミノ配糖体耐性を獲得した大腸菌が高頻度に分離されるという調査結果が報告された。これらの株は、我々が世界ではじめて発見し

RmtB と命名した 16S rRNA メチレースを産生しており、今回の我々の研究で新たに発見された QepA の遺伝子も同じプラスミド上に存在している事が確認された。この事実は、海外の畜産現場において使用されている抗菌薬の影響で、新たな薬剤耐性菌が出現している可能性が強く示唆され、海外からの畜産品における薬剤耐性菌の汚染状況を計画的に調査する必要がある。

G. 研究発表

1. Tanimoto K, Nomura T, Maruyama H, Tomita H, Shibata N, Arakawa Y, Ike Y. First VanD-Type vancomycin-resistant *Enterococcus raffinosus* isolate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Nov;50(11):3966-7.
2. Wachino J, Yamane K, Kimura K, Shibata N, Suzuki S, Ike Y, Arakawa Y. Mode of transposition and expression of 16S rRNA methyltransferase gene *rmtC* accompanied by ISEcp1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Sep;50(9):3212-5.
3. Park YJ, Lee S, Yu JK, Woo GJ, Lee K, Arakawa Y. Co-production of 16S rRNA methylases and extended-spectrum beta-lactamases in AmpC-producing *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens* in Korea. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Oct;58(4):907-8.
4. Lee H, Yong D, Yum JH, Roh KH, Lee K, Yamane K, Arakawa Y, Chong Y. Dissemination of 16S rRNA methylase-mediated highly amikacin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006 Nov;56(3):305-12.

H. 知的所有権の取得状況

該当するものなし

図1 PamAとそれに類似した放線菌由来の16S rRNAメチレーズとの比較

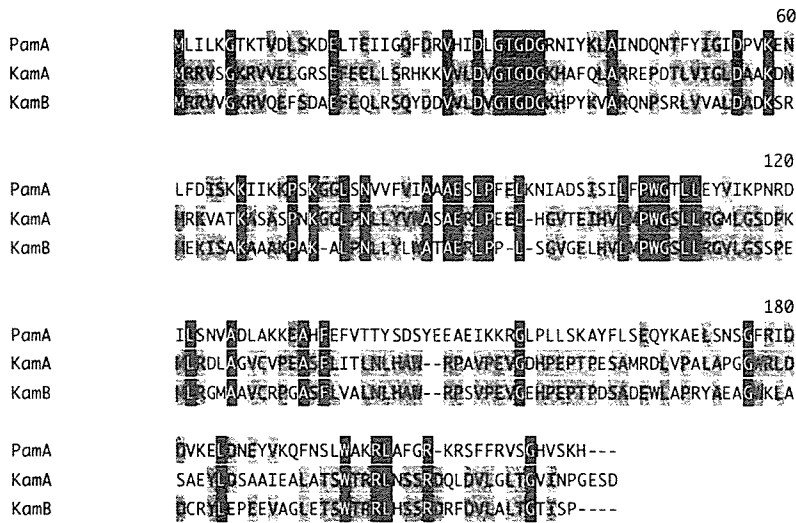


図2 PamAと他の16S rRNAメチレーズとの比較

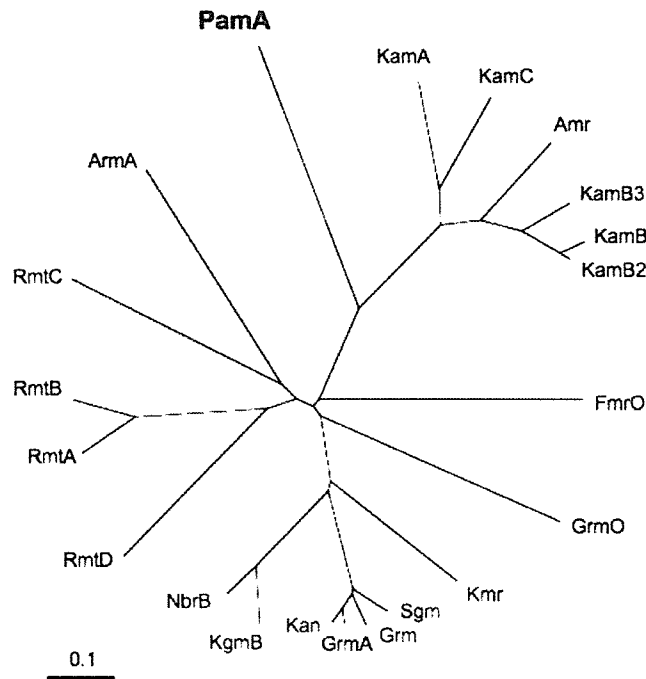


図3 QepAの推定される二次構造

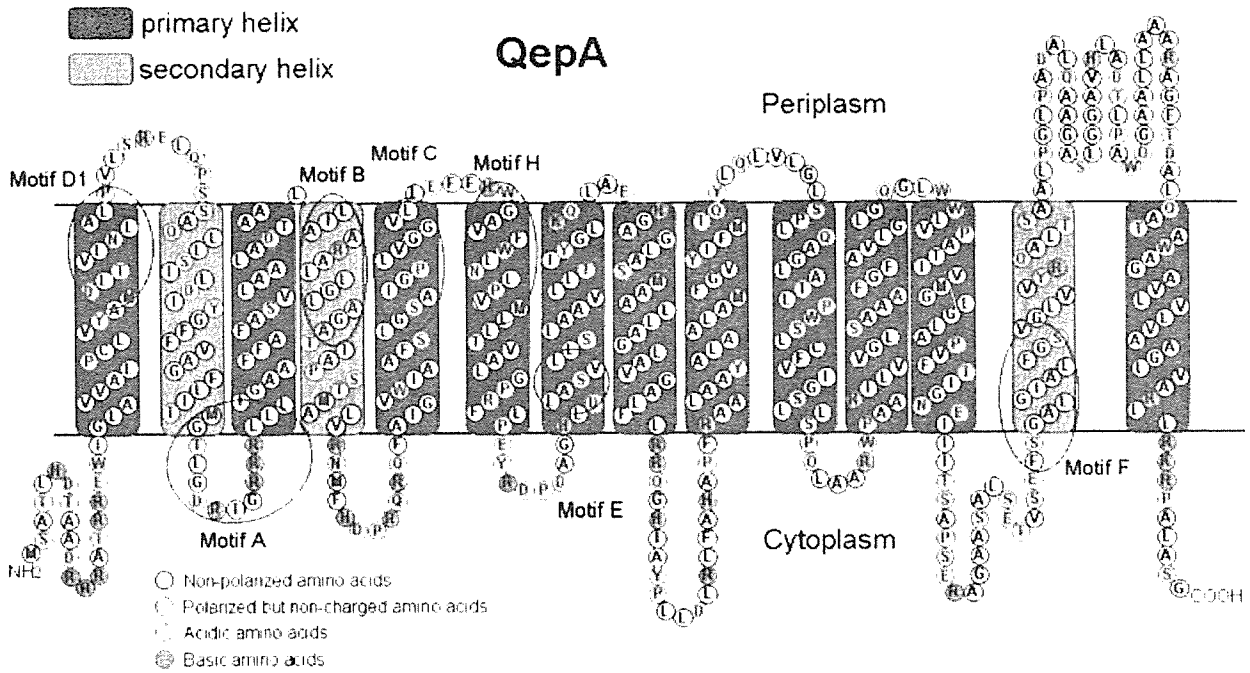


図4 QepAと他の排出ポンプとの比較

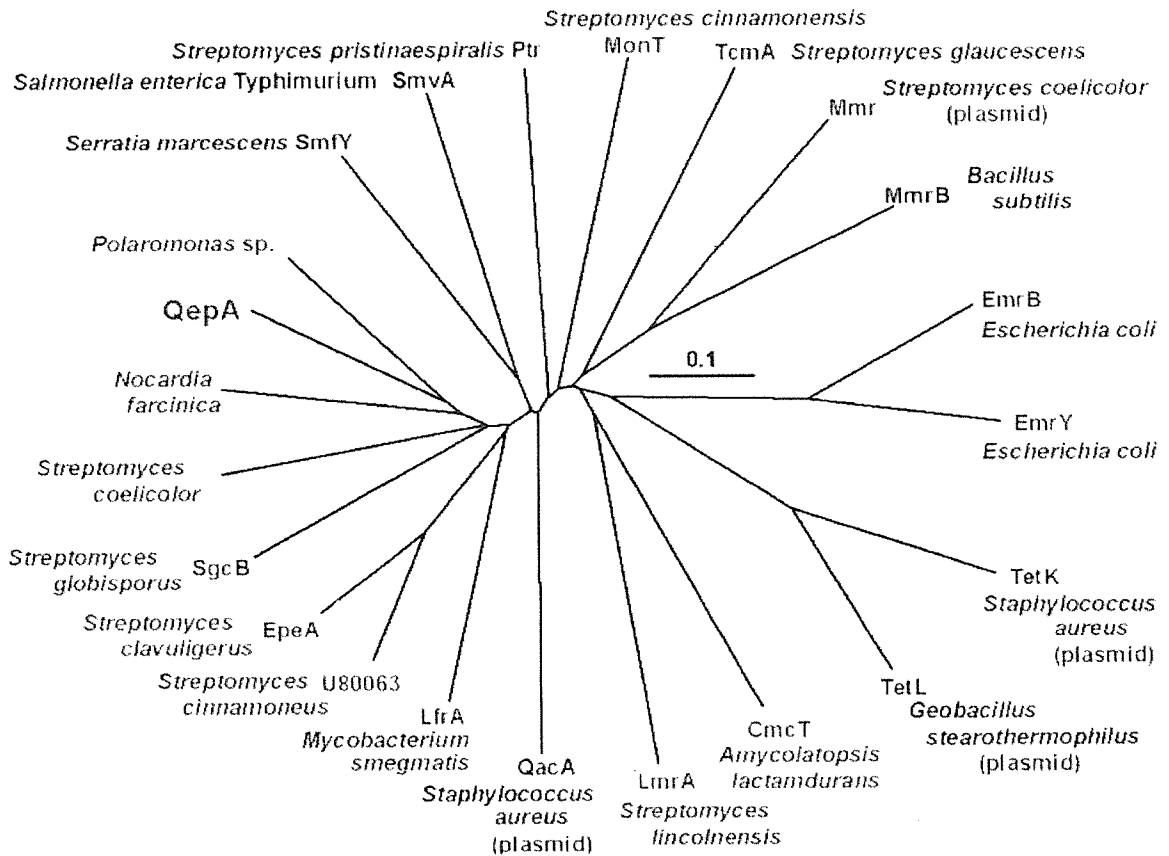


表1 ペニシリン耐性GBSに対する各種β-ラクタム薬のMIC値

Strain	PCG	PCV	ABPC	MPI	CEZ	CFP	CTX	CZX	MEM
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0.25	0.5	0.12	1	1	0.03	0.03	0.12	0.06
<i>S. agalactiae</i> ATCC BAA-611	0.06	0.03	0.12	0.25	0.12	0.06	0.06	0.12	0.03
<i>S. agalactiae</i> ATCC 12403	0.06	0.03	0.12	0.25	0.12	0.06	0.06	0.12	0.03
<i>S. agalactiae</i> B1	0.5	0.25	0.12	4	2	0.5	2	128	0.06
B6	0.25	0.5	0.12	4	1	0.25	1	32	0.06
B7	0.25	0.12	0.12	2	0.5	0.25	0.12	4	0.25
B8	0.25	0.25	0.5	4	1	0.5	0.25	64	0.12
B10	0.5	0.25	0.12	4	1	0.25	0.5	16	0.06
B12	0.25	0.5	0.25	4	1	0.5	0.5	32	0.25
B40	0.5	0.5	0.12	8	1	0.25	0.5	32	0.06
B60	0.25	0.25	0.25	4	1	0.25	0.25	32	0.12
B68	0.5	0.25	0.5	4	0.5	0.5	0.25	4	0.12
B502	0.5	0.25	0.5	4	0.5	0.5	0.25	16	0.25
B503	0.25	0.12	0.5	2	0.5	0.25	0.25	16	0.12
B513	1	1	0.5	8	1	1	1	64	0.25
B514	0.25	0.25	0.5	4	1	0.5	0.25	32	0.25
B516	0.25	0.25	0.25	4	0.5	0.5	0.25	16	0.12

Abbreviations are as follows: PCG, penicillin G; PCV, penicillin V; ABPC, ampicillin; MPI, oxacillin; CEZ, cefazolin; CFP, cefepime; CTX, cefotaxime; CZX, ceftizoxime; MEM, meropenem.

表2 GBS親株と組換え体等に対する各種β-ラクタム薬のMIC値

STRAINS	PCG	PCV	ABPC	MPI	CEZ	CFP	CTX	CZX	MEM
<i>S. agalactiae</i> ATCC 12403	0.06	0.03	0.12	0.25	0.12	0.06	0.06	0.12	0.03
<i>S. agalactiae</i> ATCC BAA-611	0.06	0.03	0.12	0.25	0.12	0.06	0.06	0.12	0.03
<i>S. agalactiae</i> ATCC BAA-611(pLZ12-Km2)	0.06	0.03	0.12	0.5	0.12	0.06	0.06	0.25	0.03
ATCC BAA-611(pLZ12-Km2 BAA-611-PBP2X)	0.06	0.03	0.12	0.5	0.12	0.06	0.06	0.25	0.03
ATCC BAA-611(pLZ12-Km2 12403-PBP2X)	0.06	0.03	0.12	0.5	0.12	0.06	0.06	0.12	0.03
ATCC BAA-611(pLZ12-Km2 B12-PBP2X)	0.25	0.5	0.12	2	0.5	0.12	0.12	16	0.06
ATCC BAA-611(pLZ12-Km2 B503-PBP2X)	0.25	0.12	0.25	1	0.5	0.12	0.06	8	0.06
<i>S. agalactiae</i> B12	0.25	0.5	0.25	4	1	0.5	0.5	32	0.25
<i>S. agalactiae</i> B503	0.25	0.12	0.5	2	0.5	0.25	0.25	16	0.12

Abbreviations are as follows: PCG, penicillin G; PCV, penicillin V; ABPC, ampicillin; MPI, oxacillin; CEZ, cefazolin; CFP, cefepime; CTX, cefotaxime; CZX, ceftizoxime; MEM, meropenem.