

際の阻害活性を測定したところ、標的酵素に対して弱い阻害活性を示す化合物は存在したものの、顕著な阻害活性は認められなかった。

考察

今後は、新規抗結核薬の標的酵素に対して弱い阻害活性を示した化合物の構造を最適化することによって、阻害活性を高める必要がある。

結論

in silico スクリーニングと阻害活性の測定から、新規抗結核薬の標的酵素に対して弱い阻害活性を示す化合物を見出した。

添付資料 5

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の感染症法の届け出基準の設定について

腸内細菌科の細菌は、市中および院内で様々な感染症を起こす。米国では近年、腸内細菌科でカルバペネム耐性菌の分離頻度が急速に増加していることが報告されている(1)。またアジアの途上国では、NDM 型などの新型カルバペネム耐性遺伝子を持つ耐性菌が急速に拡散して蔓延している。腸内細菌科のカルバペネム耐性菌は、同時に他の複数の系統の薬剤にも耐性のことが多く敗血症を起こした場合は、致死率が40%以上との報告もある(2)。日本では、厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)で、様々な薬剤耐性菌の分離状況等について参加医療機関から提供されたデータをもとに調査が実施されている(3)。2012年は、保菌例も含めて医療機関で分離された腸内細菌科の各菌種で、カルバペネム耐性は概ね1%未満だった。実際に感染症を発症した症例数はさらにその一部なので、日本では現在のところ米国等よりも感染症例はかなり少ないと推測されるが、今後感染患者が増加する可能性もある。腸内細菌科カルバペネム耐性菌による感染症で、特に臨床的、社会的に注意を要するものについては発生動向を継続的に全数監視するのが望ましいと考えられるが、細菌のカルバペネム耐性は様々なメカニズムによるものがあり、それぞれで薬剤毎の耐性パターンが様々であり、臨床上の重要度も異なる。またカルバペネム耐性菌は、国や地域によって拡散している型が異なる。そのため、発生動向調査にあたってはその国、地域の実態に沿った検査方法を定める必要がある。本稿では、日本において腸内細菌科カルバペネム耐性菌による感染症を集計するにあたり、届け出基準で定める菌の検査に適した指標薬剤を検討した。

検討には、2010年に実施された「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査」(4)で収集された株のうち、カルバペネム系薬剤のイミペネム(IPM)またはメロペネム(MEPM)のMICが2 μ g/ml以上の中等度以上の耐性(非感性)を示し、かつ重複株を除いた68株を用いた。

解析対象菌株のIPMとMEPMの非感性の割合のまとめを図1に示す。68株のうち、MEPM、IPMいずれに対してもMIC2 μ g/ml以上を示した株が38株(56%)だったが、MEPMのみが2 μ g/ml以上を示し、IPMでは1 μ g/ml以下を示した株も26株(38%)存在することが分かった。IPMのみが2 μ g/ml以上を示し、MEPMでは1 μ g/ml以下を示した株は4株(6%)だった。MEPMのみでMICが2 μ g/ml以上を示した26株について、その原因を明らかにするために耐性遺伝子を調べたところ、23株がIMP-6メタロ- β -ラクタマーゼ(MBL)遺伝子を持っていた。IMP-6 MBL遺伝子を持つ菌は、一般的にIPMに感性で

MEPMに耐性を示す傾向がある。このタイプの遺伝子は日本においてカルバペネム耐性菌から最も頻繁に検出されるものの一つである(5)。このことを考えると、現在の日本においてはカルバペネム耐性の指標としてメロペネムは必須と考えられる。

ここで、腸内細菌科の中で *Proteus* 属菌はカルバペネム耐性遺伝子を持っていないとしても、イミペネムにのみ耐性を示すものがある。JANIS 検査部門の 2012 年公開情報によると、*Proteus mirabilis* では 6.8%、*Proteus vulgaris* では 2.2%がイミペネム耐性だった。これらの菌はほとんどの場合、メロペネムに感性でさらに他のβ-ラクタム系抗菌薬でも感性的の薬剤がある。このような株は、いわゆる腸内細菌科カルバペネム耐性菌として集計に加える必要はないと考えられる。

以上より、日本において腸内細菌科カルバペネム耐性菌感染症を集計するには、メロペネム単剤を指標薬剤とするのが最も適切と考えられる。

しかし、臨床微生物学会から臨床現場では検査の指標薬剤としてイミペネムのみを用いている医療機関が相当あるため、届け出基準をメロペネム単剤にすると見逃される例が多くなるとの指摘があった。イミペネムで耐性を測定した場合に紛れ込んでくる *Proteus* 等のイミペネム耐性株を除外するためには、セフメタゾール等のセファマイシン系薬剤を同時に指標薬剤に加える事が必要である。国内の医療機関が、イミペネムとセフメタゾールを同時に測定している場合がどれくらいあるのかを JANIS データを用いて調査した。セフメタゾールの他、セフォタキシム、セフトジジム、セフトリアキソンについても調査した。2013 年に JANIS 検査部門に参加していた医療機関で分離された腸内細菌科細菌 9 菌種 1,006,086 株(内訳、大腸菌 534,544 株、*Klebsiella pneumoniae* 209,850 株、*Enterobacter cloacae* 82139 株、*Enterobacter aerogenes* 40671 株、*Serratia marcescens* 46158 株、*Proteus mirabilis* 38308 株、*Proteus vulgaris* 9398 株、*Citrobacter freundii* 31966 株、*Citrobacter koseri* 13052 株)のうち、イミペネム測定株 677,424 株中で、同時にセフメタゾールが測定されていた株は 602,868 株(89%)、セフォタキシムは 529,899 株(78%)、セフトジジムは 658,719 株(97%)、セフトリアキソンは 143,744 株(21%)だった(図 2)。イミペネムを測定している場合は、セフメタゾールも同時に測定していることが多いことが分かった。以上の結果から、セフメタゾールを同時に指標薬剤として届け出基準に定めても、多くの医療機関で対応が可能であると考えられた。これらの結果を元に、届け出基準を表 1 のように提案することとした。

なお、*Enterobacter* 属菌においては、クラス C-βラクタマーゼを産生する株でイミペネムとセフメタゾール両方に耐性を示し、メロペネムには感性を示すものが多くある。届け出基準に従うと、このような菌株の場合も届け出の対象となる。しかしこのような株の臨床的、公衆衛生上の重要性については議論が分かれている。今後、この議論が続けられる予定である。

今後、国内には世界各国から様々なカルバペネム耐性菌が流入してくると予想される。届け出基準については、国内にどのようなメカニズムの耐性菌がどの程度存在するのかを把握し、それらの臨床的重要性を考慮しつつ、検討を続ける必要がある。

文献

1. J. T. Jacob et al., MMWR, 62(9):165-170, 2013.
2. Patel G, et al., Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2008;29:1099-106.
3. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス(<http://www.nih-janis.jp/index.asp>)
4. http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/cyousa_kekka_110121.html

厚生労働省科学研究費補助金「新型薬剤耐性菌等に関する研究」平成 22 年度研究報告書
p 22-27

5. Yano H et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4554-5.

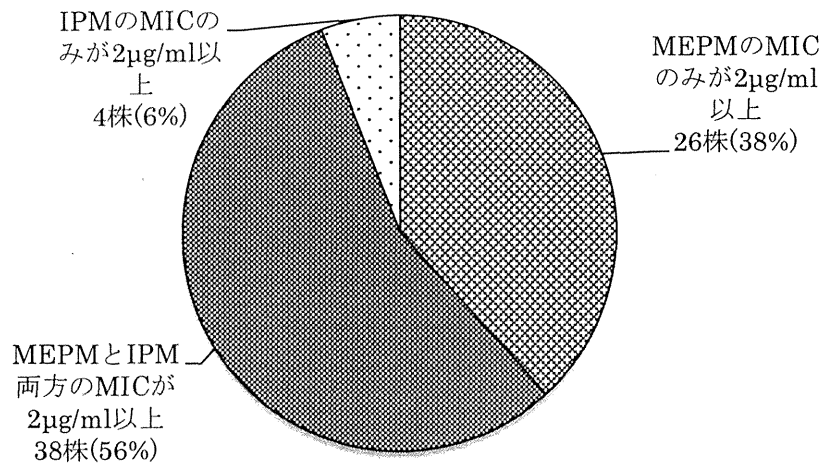


図1 IPMまたはMEPMのMICが2µg/ml以上の菌株68株の内訳

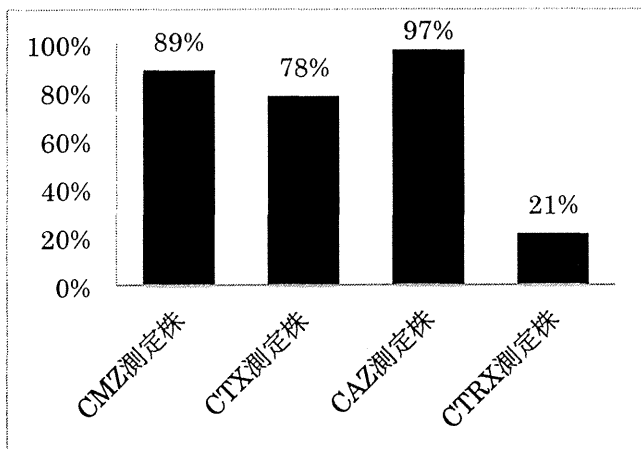


図2 医療機関においてイミペネムと同時に測定されていた各薬剤の割合

<p>分離・同定による腸内細菌科細菌の検出、かつ、次のいずれかによるカルバペネム系薬剤及び広域β-ラクタム剤に対する耐性の確認</p> <p>ア メロペネムのMIC値が2 µg/ml以上であること、又はメロペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること</p> <p>イ 次のいずれにも該当することの確認</p> <p>(ア) イミペネムのMIC値が2 µg/ml以上であること、又はイミペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること</p> <p>(イ) セフメタゾールのMIC値が64 µg/ml以上であること、又はセフメタゾールの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が12mm以下であること</p>	<p>血液、腹水、胸水、髄液その他の通常無菌的であるべき検体</p>
<p>次のいずれにも該当することの確認</p> <p>ア 分離・同定による腸内細菌科細菌の検出</p> <p>イ 次のいずれかによるカルバペネム系薬剤及び広域β-ラクタム剤に対する耐性の確認</p> <p>(ア) メロペネムのMIC値が2 µg/ml以上であること、又はメロペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること</p> <p>(イ) 次のいずれにも該当することの確認</p> <p>a イミペネムのMIC値が2 µg/ml以上であること、又はイミペネムの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が22mm以下であること</p> <p>b セフメタゾールのMIC値が64 µg/ml以上であること、又はセフメタゾールの感受性ディスク(KB)の阻止円の直径が12mm以下であること</p> <p>ウ 分離菌が感染症の起原菌と判定されること</p>	<p>喀痰、膿、尿その他の通常無菌的ではない検体</p>

表1 届け出のために必要な検査所見

添付資料 6

感染症法に基づくカルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症の届出に関する Q&A

2014年9月24日

平成26年9月19日に、感染症法に基づく医師の届出対象の感染症に、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌感染症が追加されました。届出にあたり、よくある質問とその答えをまとめました。

Q1: カルバペネムに耐性を示す腸内細菌科細菌が分離されましたが、感染症を起こしていない保菌者については、届出の対象ですか？

A1: 届出の対象ではありません。ただし、複数の入院患者からカルバペネム耐性腸内細菌科細菌が分離されるなど、院内でのアウトブレイクが疑われる場合は、保菌であっても別途医政局指導課長通知（平成23年6月17日：医政指発0617第1号）に基づき、保健所に相談、連絡をしてください。また、その菌株が入院中の患者より分離された場合は、他の入院患者へ伝播しないように院内感染対策を適切に実施することが必要です。

Q2: 届出のために必要な検査所見で、検査材料が通常無菌的ではない検体の場合は分離菌が感染症の起因为菌と判定された場合、という条件が付されています。感染症の起因为菌かどうかの判断はどのような基準で行うのですか？

A2: 感染症の起因为菌かどうかの判断は、診断する医師に委ねられています。

Q3: 分離菌がイミペネムには感性（MIC 1 μ g/ml以下）、メロペネムには耐性（MIC 2 μ g/ml以上）を示した場合、届出の対象になりますか？

A3: メロペネムに耐性であれば、イミペネムに感性であっても届出の対象になります。なお、国内でカルバペネム耐性腸内細菌科細菌として比較的分離頻度が高いIMP-6カルバペネマーゼ産生菌は、メロペネムには通常耐性を示しますが、イミペネムでは感性と判定されることが知られています。このため、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出にはメロペネムが推奨されます。

Q4: イミペネムをカルバペネム耐性の指標薬剤として用いる場合は、なぜセフメタゾールも同時に耐性を示すことが条件になっているのですか？

A4: 腸内細菌科細菌のうち、Proteus属菌などでは、イミペネムにのみ耐性を示して他の多くのセフェム系薬剤には感性を示す菌株がしばしば分離されます。このような菌株は広域 β -ラクタム剤に対していわゆる汎耐性を示すものではないので、集計の対象としていません。このような菌株を除外するために届出のために必要な検査所見としてセフメタゾール耐性を条件に加えています。

Q5: 分離菌がイミペネムに耐性と判定された場合で、同時にセフォタキシムやセフトジジムにも耐性と判定されたが、セフメタゾールは測定していない場合、届出の対象になりますか？

A5: 届出基準上は届出の対象になりませんが、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌である可能性があるため注意が必要です。セフォタキシムやセフトジジムに耐性を示すものには、カルバペネマーゼではなくESBLの産生によるものなどが含まれます。このようなものを除

外するために、セフメタゾールを用いることとしています。質問のような場合は、個別にセフメタゾールまたはメロペネムを用いて薬剤感受性検査を実施されることをお勧めします。

Q6: カルバペネム耐性の指標薬剤として、メロペネムとイミペネムのどちらがよいのでしょうか？

A6: Q3 にありますように、国内でカルバペネム耐性腸内細菌科細菌として比較的分離頻度が高い IMP-6 カルバペネマーゼ産生菌は、イミペネムには感性を示すことが知られています。イミペネムを指標薬剤として用いると、このタイプのカルバペネム耐性腸内細菌科細菌は見逃される可能性があります。メロペネムでは、このタイプの株でも通常は感性を示しますので、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌の検出にはメロペネムが推奨されます。

Q7: カルバペネムの耐性をメロペネムとイミペネムいずれでも測定せず、これら以外のカルバペネム系薬剤で測定して耐性と判定された場合は、届出の対象になりますか？

A7: 届出の対象にはなりません。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌である可能性があるため注意が必要です。メロペネムを用いて薬剤感受性検査を個別に実施されることをお勧めします。

Q8: メロペネムとイミペネムいずれも感性と判定され、これら以外のカルバペネム系薬剤について耐性と判定された場合は、届出の対象になりますか？

A8: メロペネムとイミペネムいずれも感性の場合は、届出の対象にはなりません。

Q9: メロペネムやイミペネムには感性 (MIC 値が $1 \mu\text{g/ml}$ 以下) だったが、広域 β -ラクタム剤に高度耐性の場合は、届出の対象になりますか？

A9: 届出の対象にはなりません。ただ、このような菌株はメタロ- β -ラクタマーゼ等のカルバペネム耐性遺伝子を持っていることがあります。このような菌株は、耐性遺伝子の発現量や外膜蛋白が変化することで耐性化したり、耐性遺伝子が他の菌株に伝播したりして、今後新たな耐性株を生み出す原因になることがありますので、特に入院患者から分離された場合は感染対策の観点から十分な注意が必要です。遺伝子の検査については、自施設での実施が困難な場合は民間の衛生検査所 (検査センター) に依頼して頂くか、地域の大学等の連携研究機関や自治体、地方衛生研究所、国立感染症研究所にご相談ください。

Q10: メタロ- β -ラクタマーゼ遺伝子を持つ菌株であっても、メロペネムやイミペネムの MIC 値が $1 \mu\text{g/ml}$ 以下の株もあるようですが、これらも届出の対象ですか？

A10: 届出の対象にはなりません。ただし、このような菌株は、耐性遺伝子の発現量や細菌外膜が変化することで耐性化したり、耐性遺伝子が他の菌株に伝播したりして、今後新たな耐性株を生み出す原因となることがありますので、特に入院中の患者より分離された場合は感染対策の観点からは十分な注意が必要です。

Q11: メロペネムやイミペネムに耐性 (MIC 値が $2 \mu\text{g/ml}$ 以上) であっても、メタロ- β -ラクタマーゼ等のカルバペネマーゼを産生していない菌株があると思いますが、これらも届出の対象になりますか？

A11: 薬剤耐性のメカニズムに関わらず、届出基準に該当していれば届出の対象になります。

Q12: カルバペネム耐性遺伝子に関する解析を希望する場合は、どこに相談すればよいでしょうか？

A12: 民間の衛生検査所（検査センター）で薬剤耐性遺伝子の解析を実施しているところに依頼して頂くか、地域の大学等連携研究機関や自治体、地方衛生研究所、国立感染症研究所にご相談ください。

Q13: カルバペネム耐性腸内細菌科細菌が分離された場合、菌株は全て自治体に送ることが求められるのですか？

A13: 院内感染が考えられる場合や、菌が地域の複数の医療機関に伝播している可能性があるなど、公衆衛生上や感染対策上、公的な対応が必要と行政が判断した場合は、関係法令に基づき自治体が菌株の提供をお願いすることがあります。出来る限り、菌株の保存をお願いします。

文責 柴山恵吾 （国立感染症研究所 細菌第二部）

国立感染症研究所ホームページに掲載
(<http://www.niid.go.jp/niid/ja/dr-b-m/5011-carbapenem-qa2.html>)

添付資料 7

Chromobacterium violaceum 感染症について

<概要：（以下主に Mandell の要約）>

グラム陰性桿菌。熱帯および亜熱帯地方の土壌、水に生息する菌で人の常在菌ではないとされている。本菌による感染症は稀ではあるが、致死的な敗血症および転移性膿瘍を引き起こす。

世界における過去の症例報告は 200 例未満。東南アジアからの報告が多いが、アメリカ（フロリダ）、オーストラリア、南アメリカからの報告もある。地理的分布が類鼻疽と類似するため、流行地では鑑別診断が重要になる。ただし類鼻疽の方が頻度は高い。

感染症は小児から成人までの幅広い年代に発生し、多くは正常ではない皮膚が汚染した土壌や水に暴露されることで感染する。健常な人の発症し、ほとんどが市中感染であるが稀に病院内での感染もある。慢性肉芽腫症の患者に多いとの報告もあるが、*C. violaceum* 感染症を契機に慢性肉芽腫症と診断されることが影響していると考えられる。アメリカの報告での死亡率は 60%。慢性肉芽腫症の患者での致死率は比較的低いとの報告もあるが、サンプリングの問題との見解もある。

診断は血液、膿瘍の培養による病原体の検出

一般的な細菌検査室の培養条件で発育可能

セファロスポリン系には耐性。アミノグリコシド、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、フルオロキノロン、カルバペネムなどには感性。

*これまで *Chromobacterium* 属において人の感染症を起こすのは *C. violaceum* のみとされていたが、*Chromobacterium haemolyticum* 感染症（血液より分離）が 2013 年に日本の福島より報告されている。

<過去の日本からの症例および環境分離報告>

1999年の報告例（大阪）

Hiraoka N, Yoshioka K, Inoue K, Kawahito Y, Kasamatsu Y. *Chromobacterium violaceum* sepsis accompanied by bacteria-associated hemophagocytic syndrome in a Japanese man. Arch Intern Med 1999; 159:1623-459

59歳男性、コントロール良好の糖尿病の基礎疾患あり。3月に右大腿の蜂窩織炎を発症しセファロスポリン系抗菌薬で加療。蜂窩織炎は改善傾向であったが、第15病日に発熱、呼吸困難、乏尿などの症状が出現し、ショック状態となり入院。昇圧剤、抗菌薬治療、ヘパリン、ステロイド治療が開始されたが重症敗血症、多臓器不全にて5時間後に死亡した。血液検体、尿検体、皮膚検体より *C. violaceum* が検出された。剖検において全身の臓器に膿瘍をみとめ、これらの病巣からも同菌が分離された。

この症例がおそらく国内で最初の報告である。

2004年報告例（熊本）

Chromobacterium violaceum 感染による難治性皮膚潰瘍の1例

中村 徳志(国家公務員共済組合連合会総合病院熊本中央病院 皮膚科), 古城 八壽子, 中川 敬一 西日本皮膚科(0386-9784)66巻3号 Page261-265(2004.06)

83歳男性。主訴は右下腿屈側の皮膚潰瘍。4ヵ月前に側溝を清掃に受傷。自己治療を行ったが潰瘍化し、近医にて外用療法を受けたが難治となり受診。塗抹グラム染色にてグラム陰性桿菌を認め、細菌培養の結果、血液寒天培地にて黒色のコロニーを、チョコレート寒天培地にてすみれ色のコロニーを形成。MicroScanWalkAway での同定の結果、*Chromobacterium violaceum*(*C. violaceum*)と同定。治療としては、セファゾリン 2g/day の点滴静注及びイソジン消毒後ゲーベンクリームの外用で開始。菌名判明後、ミノサイクリンに変更し、治癒。

1984年 環境分離株についての報告(兵庫)

水より分離した紫色色素を産生するグラム陰性菌(*Chromobacterium violaceum*)の性状について。島田 邦夫(兵庫県立衛生研究所), 辻 英高.兵庫県衛生研究所研究報告(0385-9312)19号 Page19-23(1984.12)

兵庫県養父郡瀬関宮町鉢伏高原宿泊施設における給排水系の細菌学的水質調査において *C. violaceum* を検出。分離菌の発育温度域は 15°C~39°C、至適発育温度は 35°C。抗菌薬感受性試験では、クロラムフェニコール、ナリジクス酸、テトラサイクリンに感性、セファゾリン、アミノベンジルペニシリン、ポリミキシン B に対して耐性であった。

2013年 病院内発症の肺炎 2例(岡山)、敗血症例 1例(島根)

詳細は下記。

<細菌第二部での依頼検査>

2013年に2施設から *C. violaceum* の解析依頼があった。

①西日本の基幹病院より。

集中治療室に入室中の患者2名の呼吸器検体より *C. violaceum* を検出

1例目はくも膜下出血で入院中の患者。ICU入室後10日目に肺炎を発症し、喀痰より同菌が分離された。2例目は同時期にICU入室歴のある胃がん術後の患者。術後誤嚥性肺炎を発症し、人工呼吸器管理となる。その後、人工呼吸器関連肺炎と思われる症状を発症し、呼吸器検体より同菌を検出。また人工呼吸器回路内の水からも同菌が分離された。血液培養を実施されているが、同菌の分離は認めず。

患者 2 名の渡航歴はなし。2 名より分離された菌株のおよび呼吸器の水より分離された菌のパルスフィールド電気泳動法によるタイピング解析は一致し、施設内感染が疑われた。

上記 2 例は *Journal of Infection and Chemotherapy* (化学療法学会の英文誌) に症例報告の論文が投稿され、受理されている。

②西日本の大学病院皮膚科より

2013 年 9 月 敗血症性ショックで入院した男性の血液培養から *C. violaceum* を検出。同定は質量分析による。該当患者は 2012 年以降皮膚、肝臓に肉芽腫性病変が出現し、該当医療機関の皮膚科にて組織生検を実施されている。

細菌第二部への依頼内容は、2012 年の生検組織から *C. violaceum* の DNA 検出。解析の結果 *C. violaceum* の DNA は検出されず。

血液培養より分離された菌株の薬剤感受性試験：β-ラクタム系全般に耐性（イミペネム耐性、メロペネム感性）。アミノグリコシド、フルオロキノロン、テトラサイクリン系は感性。

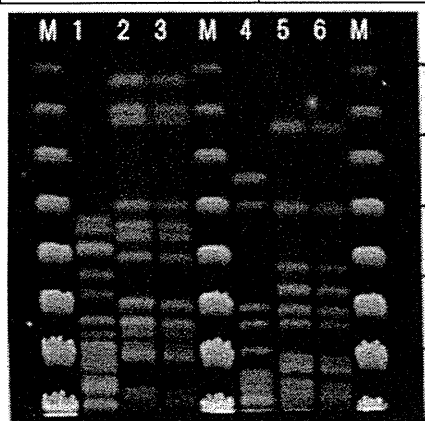
上記 2 施設から分離された菌株については 16S rRNA 配列決定し、得られた配列は *C. violaceum* ATCC 12472 16S rRNA (Accession No. NR_074222) と 100% 一致した。

<細菌第二部での追加解析>

これまで国内での報告がきわめて少ない菌の解析依頼が続いたため、2 施設からの菌株のタイピング解析を行った。下記に示すように、バンドパターンは大きく異なっていた。

①の菌株および②の菌株のパルスフィールド電気泳動法によるタイピング解析

レーン	
1	①症例 分離株 SpeI 処理
2	②症例 分離株 SpeI 処理
3	②症例 分離株 SpeI 処理
4	①症例 分離株 XbaI 処理
5	②症例 分離株 XbaI 処理
6	②症例 分離株 XbaI 処理
M	CHEF DNA size standards lambda ladder marker (Bio-Rad)



● 国内における分離状況 2012-2013

JANIS 菌株コード 9827 *Chromobacterium*

としての菌コードしか無いいため、*C. violaceum* とそれ以外との鑑別は不可。

ただし、*Chromobacterium* 属で人の感染症を起こすのは主に *C. violaceum*

血液検体からの分離例

2012年 4施設より 4名

2013年 1施設 1名（感染研への依頼施設）

そのほかの検体からの分離（感染症発症例かどうかは不明）

2012年 52施設 76例

2013年 51施設 82例

北海道から鹿児島まで全国的に分離。沖縄県からの分離例は無いが、参加医療機関数による可能性も有り。

2年連続で分離例があるのは3施設。

施設A 2012年4例 2013年9例

施設B 2012年5例 2013年4例

いずれの施設も血液検体からの分離例なく、多くが呼吸器検体。施設Aはほとんどが入院例であるのに対し、施設Bは外来例もあり。施設Cは2012年、2013年1名ずつ。

分離検体の種類と数（1名の患者より複数検体の提出が有るため、症例の数より多い）

検体種類	分離検体数
呼吸器	105
膿	20
泌尿器	16
皮膚・創部	5
血液	10
腹水	4
胆汁	1
その他	25

血液検体分離例以外に、腹水分離例（4検体4名、いずれも入院患者、うち2名は透析）、皮膚、創部、膿からの分離例（計19例）は発症者である可能性がある。

- 研究班の協力研究者(細菌検査技師)より分離状況に関する印象についてお伺い
分離および同定の難易度は高くない。(細菌第二部においても、自動検査機器および特徴的な紫色のコロニーにより遺伝子検査前に同定可能であった)
ただし、これまで自身での臨床検体からの分離経験はない。

<現時点での *C. violaceum* 感染症に対するリスク評価に関する情報のまとめ>

世界的に見ても症例が少ない感染症である。国内例は1999年(大阪)1例、2004年(熊本)1例の論文報告がある。1989年には国内(兵庫)の宿泊施設における給排水系の水質検査の際、本菌が分離されている。

2013年、2医療機関より細菌第二部に *C. violaceum* に関する解析(同定、薬剤耐性)依頼があった。岡山の医療機関の2症例については、呼吸器検体からのみの分離であること、本菌の感染症では敗血症に伴う肺膿瘍以外では肺炎は一般的ではないことから、実際に肺炎の起炎菌ではなかった可能性がある。ただ、PFGEパターンが一致したので院内感染の可能性が高いと考えられた。島根の症例については、皮膚の肉芽腫様病変の既往があり皮膚からの侵入の可能性があること、敗血症での発症などから典型的な *C. violaceum* 感染症

と思われる。なお、岡山と島根の菌株は、PFGE 解析上は相互の菌株のバンドパターンが異なっていたので、関連性は無いと考えられた。

国内での分離についてさらに JANIS データを用いて検索したところ、*Chromobacterium* 属の菌が血液検体より分離された症例が 2012 年に 4 例、2013 年に 1 例あったことが分かった。2013 年の 1 例は我々が解析の依頼を受けた症例である。血液検体からの分離例は、5 施設から 5 名の患者からあった。血液検体以外では 2 年間で 158 例の患者から分離されていた。このうち、腹水などの無菌部位や、皮膚創部、膿など、本菌による感染症の可能性のある例が 19 例あった。また分離年月日、場所等の情報から、施設内感染を示唆する検査結果も見られた。今回用いた JANIS データは菌名の変換ミスについては未確認で、また *C. haemolyticum* などの他の *Chromobacterium* 属菌の可能性もあるため、これらを念頭に解釈する必要はあるが、*Chromobacterium* 属による感染症は国内で年間数例は発生している可能性が高い。近年の気候の温暖化に伴い、国内での本菌による感染症発生率の増加が懸念される場所ではあるが、症例数が少ないため評価は難しい。

C. violaceum 感染症は国内において 4 - 5 年に 1 例程度の割合で文献報告されているが、実際はその数倍の症例が発生していると推定される。現在世界的にも本菌による感染症の報告例が増加しており、また、同じ属の *C. haemolyticum* も感染症を起こすことが報告されていることから今後の動向を注視する必要がある。

C. violaceum 感染症の致死率は高く (50-60%)、その要因としてエンドトキシンの影響や好中球貪食抵抗性などが示唆されているが、詳細は不明である。一方、本菌の特徴としてカルバペネムを除く β-ラクタム剤耐性が挙げられる。この薬剤耐性が予後に影響している可能性があり、生存例はクロラムフェニコールやペニシリンとアミノグリコシドの併用療法を受けていたとの報告もある。わが国では血流感染症の初期治療に β-ラクタム剤が使用されることも多く、これらの抗菌薬に対し自然耐性を持つことが予後を悪化させる要因の 1 つである可能性もある。

添付資料 8 プラスミドの伝播による院内感染の注意喚起に関する事務連絡と課長通知

事 務 連 絡
平成 26 年 6 月 23 日

各 都道府県
保健所設置市
特別区

衛生主管部（局）
院内感染対策主管課 御中

厚生労働省医政局指導課

医療機関等において多剤耐性菌によるアウトブレイクを疑う基準について

日頃より院内感染対策へのご協力を賜り厚くお礼申し上げます。病院内での感染症アウトブレイクへの対応については、「医療機関等における院内感染対策について」（平成 23 年 6 月 17 日付け、医政指発 0617 第 1 号）において、医療機関における院内感染対策の留意事項を示し、貴管下医療施設に対する指導方をお願いしているところです。その中で多剤耐性菌によるアウトブレイクを疑う基準を、「一例目の発見から四週間以内に、同一病棟において新規に同一菌種による感染症の発病症例（以下の四菌種は保菌者を含む：バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）、多剤耐性緑膿菌（MDRP）、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、多剤耐性アシネトバクター・バウマニ（*Acinetobacter baumannii*））が計三例以上特定された場合、あるいは、同一機関内で同一菌株と思われる感染症の発病症例（抗菌薬感受性パターンが類似した症例等）（前記の四菌種は保菌者を含む）が計三例以上特定された場合を基本とすること。」としてきたところですが、昨今の研究から、菌種が異なっても耐性遺伝子が菌種の間で伝播して起こるアウトブレイクがあることが明らかになりました。

病院内において、菌種が異なっても多剤耐性菌による感染症例もしくは保菌例が複数見られた場合は、念のためアウトブレイクを疑い、保健所へ速やかに報告するとともに必要な対策をとるよう、貴管下医療施設に対して指導方よろしく願いいたします。

なお、上記通知に示されたアウトブレイクを疑う基準に関しては、今後、有識者からも意見を聴取し、改正の検討を進める予定です。

また、多剤耐性菌が分離された場合は、遺伝子解析等の詳細な解析について、引き続き国立感染症研究所細菌第二部に相談することが可能ですので、地方衛生研究所及び貴管下医療施設への周知方、よろしく願いいたします。

（連絡先・問い合わせ先）
国立感染症研究所 細菌第二部 E メール： taiseikin@nih.go.jp

医政地発1219第1号

平成26年12月19日

各

都道府県
政令市
特別区

 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医政局地域医療計画課長

（ 公 印 省 略 ）

医療機関における院内感染対策について

院内感染対策については、「医療機関等における院内感染対策について」（平成23年6月17日医政指発0617第1号厚生労働省医政局指導課長通知。以下「0617第1号課長通知」という。）、「良質な医療を提供する体制の確立を図るための医療法等の一部を改正する法律の一部の施行について」（平成19年3月30日医政発第0330010号厚生労働省医政局長通知）、「薬剤耐性菌による院内感染対策の徹底及び発生後の対応について」（平成19年10月30日医政総発第1030001号・医政指発第1030002号）等を参考に貴管下医療機関に対する指導方お願いしているところである。

医療機関内での感染症アウトブレイクへの対応については、平時からの感染予防、早期発見の体制整備及びアウトブレイクが生じた場合又はアウトブレイクを疑う場合の早期対応が重要となる。今般、第11回院内感染対策中央会議（平成26年8月28日開催）において、薬剤耐性遺伝子がプラスミドを介して複数の菌種間で伝播し、これらの共通する薬剤耐性遺伝子を持った細菌による院内感染のアウトブレイクが医療機関内で起こる事例が報告された。また、このような事例を把握するために医療機関が注意すべき点や、高度な検査を支援するための体制について議論された。これらの議論を踏まえ、医療機関における院内感染対策の留意事項を別記のとおり取りまとめた。この中では、アウトブレイクの定義を定めるとともに、各医療機関が個別のデータを基にアウトブレイクを把握し、対策を取ることを望ましいとしている。また、保健所、地方衛生研究所、国立感染症研究所及び中核医療機関の求められる役割についても定めている。貴職におかれては、別記の内容について御了知の上、貴管下医療機関に対する周知及び院内感染対策の徹底について指導方よろしく願います。

Ⅱ. 分担研究報告書

新たな薬剤耐性菌の耐性機構の解明及び薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究

分担研究課題：新型のグラム陰性多剤耐性菌等の分子機構の解明 腸内細菌科細菌におけるアミノグリコシド耐性機構の解析

研究分担者 荒川 宜親（名古屋大学大学院医学系研究科・分子病原細菌学／耐性菌制御学・教授）
研究協力者 金 万春（同・技術職員）
研究協力者 和知野 純一（同・助教）

研究要旨：本研究では、腸内細菌科細菌におけるアミノグリコシド耐性機構を分子レベルで解明することを目的とした。以前の調査・研究から、アミカシンの MIC が $>256 \mu\text{g}/\text{mL}$ となる腸内細菌科細菌は、16S rRNA methyltransferase を産生している場合が多いことがわかった。一方、アミカシンの MIC が $64\text{--}256 \mu\text{g}/\text{mL}$ となるような菌株については、その耐性機構について不明な点が多く残されている。そこで、研究室保存菌株の中から、アミカシンの MIC が $\geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$ となる腸内細菌科細菌 14 株を選び出し、それらの耐性機構を精査した。14 株のうち、9 株については *aac(6')-Ib* などの既知アミカシン耐性遺伝子の保有が確認された。また、*Serratia marcescens* 1 株においては、新規の *aac(6')* 遺伝子 [*aac(6')-Ian*] の保有が確認された。この遺伝子は 169,829-bp の接合性プラスミド上に存在した。このプラスミド上には、広域セファロスポリン耐性を付与する基質拡張型 β -ラクタマーゼ遺伝子 (*bla*_{TLA-3}) も存在した。

A. 研究目的

腸内細菌科細菌においては、セファロスポリン、カルバペネム、ニューキノロン等に対する薬剤耐性化が進んでいる。その結果、腸内細菌科細菌による感染症の治療に使用可能な抗菌薬に限られつつある。アミカシンやアルベカシンといったアミノグリコシドは、副作用の問題はあるものの、腸内細菌科細菌における耐性率は低く、今後、治療に重用される可能性がある。

一方、腸内細菌科細菌は 16S rRNA MTase など、これまでにない新しいアミノグリコシド耐性機構を獲得しつつある。そこで本研究では、本邦で分離された腸内細菌科細菌のアミノグリコシド耐性機構の詳細をあきらかにすることを目的とした。

B. 研究方法

菌株：研究室保存菌株を用いた。

薬剤感受性試験：寒天平板希釈法により、各種アミノグリコシドの最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。

PCR：アミカシン耐性遺伝子 [*aac(6')-Ia* 及び *aac(6')-Ib*] の有無を調べた。

遺伝子クローニング：DNA を制限酵素処理後、クローニングベクターに連結した。大腸菌に形質転換し、アミカシン含有培地で選択を行った。

プラスミド解析：HiSeq2000 を用いて解析を行った。

タンパク発現系の構築及び精製：目的遺伝子を pET ベクターに連結し、*E. coli* BL21 に導入した。目的タンパクをイオン交換カラム等により精製した。

タンパク機能解析：HPLC 及び TLC にて解析を行った。

倫理面への配慮

該当なし

C. 研究結果と考察

研究室に保存されていた臨床分離腸内細菌科細菌を対象に、アミカシンの MIC を測定したところ、14 株が耐性（MIC, $\geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）と判定された（Table 1）。この 14 株について、既知のアミカシン耐性遺伝子の有無を調べた。その結果、*aac(6')-Ia* の保有が 3 株、*aac(6')-Ib* の保有が 6 株において、それぞれ確認された（Table 1）。

次に、既知アミカシン耐性遺伝子の保有が確認されなかった 5 株について、それらのアミカシン耐性機構をあきらかにすることとした。まず、最も高いアミカシンの MIC を示した *Serratia marcescens* NUBL-11663 株について、アミカシン耐性因子の特定を試みた。*S.*

marcescens NUBL-11663 株のアミカシン耐性は、接合により大腸菌に移った。したがって、本菌株のアミカシン耐性因子は接合性プラスミド上にあるものと考えられた。そこで、プラスミドからアミカシン耐性因子の単離を行ったところ、1つのORF(573-bp)がクローン化された。データベースによる照合の結果、本遺伝子にコードされるタンパク質は、アミノグリコシドをアセチル化する機能を有すると考えられ、本遺伝子名を *aac(6')-Ian* と命名した。*aac(6')-Ian* の導入により、アミカシン、アルベカシン、トブラマイシン、イセパマイシンなど多種多様なアミノグリコシド耐性が付与されることがわかった (Table 2)。

次に、Hiseq2000 を用いてプラスミドの全塩基配列の決定を行った。本プラスミドは 169,829-bp であり、Inc は A/C2 であった。本プラスミド上に存在する薬剤耐性遺伝子としては、*aac(6')-Ian* の他に、広域セファロスポリン耐性を付与する *bla_{TLA-3}* やカルベニシリナーゼである *bla_{SCO-1}* 等が存在した (Fig. 1A)。*aac(6')-Ian* の前後領域には Insertion sequence (IS) が存在した (Fig. 1B)。

ヒスチジンタグを付加した AAC(6')-Ian を大量精製し、機能解析を行った。TLC や HPLC による解析の結果、AAC(6')-Ian はアセチル CoA 存在下でアルベカシンやアミカシンなど多様なアミノグリコシドを修飾、不活化することがわかった (Fig. 2)。その修飾部位は 6'位のアミノ基であることも判明した。

D. 結論

本邦で分離されたアミカシン耐性腸内細菌科細菌の耐性機構を分子レベルであきらかにした。アミカシンの MIC が $\geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$ となる菌株の主たる耐性機構としては、16S rRNA MTase や AAC(6')に分類されるアミノグリコシドアセチル化酵素が関与していることがわかった。

E. 研究発表

1. 論文(雑誌)発表

1) Jin W, Wachino J, Kimura K, Yamada K, Arakawa Y.

New plasmid-mediated aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase, AAC(6')-Ian, and ESBL, TLA-3, from a *Serratia marcescens* clinical isolate.

Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015, in press.

2. 学会発表

1) 金万春, 和知野純一, 木村幸司, 山田景子,

荒川宜親.

Serratia marcescens より発見された新規プラスミド媒介性アミノ配当体アセチル化酵素の解析. 第 51 回日本細菌学会中部支部総会. 金沢. 2014.

2) 金万春, 和知野純一, 木村幸司, 山田景子, 荒川宜親.

New plasmid-mediated aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase, AAC(6')-Ian, and ESBL, TLA-3, from a *Serratia marcescens* clinical isolate.

第 88 回日本細菌学会総会. 岐阜. 2015.

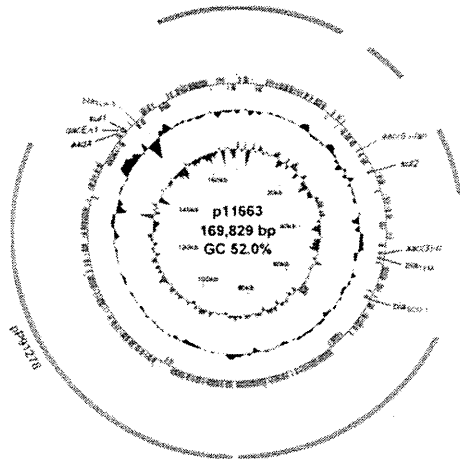
F. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

Table 1. Profiles of bacterial strains used in this study

	AMK MIC (mg/L)	<i>aac(6)-Ia</i>	<i>aac(6)-Ib</i>
<i>E. coli</i> NUBL-11655	64		
<i>E. coli</i> NUBL-11656	128		+
<i>E. coli</i> NUBL-11657	>256	+	
<i>K. pneumoniae</i> NUBL-11658	64		+
<i>K. pneumoniae</i> NUBL-1533	64		+
<i>K. pneumoniae</i> NUBL-4605	64		+
<i>K. pneumoniae</i> NUBL-4622	64		+
<i>P. mirabilis</i> NUBL-11659	64	+	
<i>P. mirabilis</i> NUBL-11660	128		
<i>S. marcescens</i> NUBL-2	64		
<i>S. marcescens</i> NUBL-11661	64	+	
<i>S. marcescens</i> NUBL-11662	64		
<i>S. marcescens</i> NUBL-11663	128		
<i>S. marcescens</i> NUBL-11664	>256		+

A



B

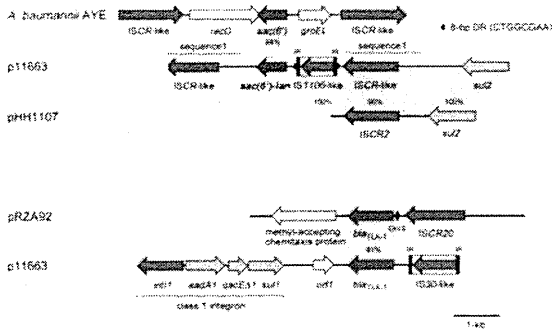


Fig. 1.

Table 2. Susceptibility testing

Bacterial strains	Aminoglycosides														β-lactams						
	APR	ABK	AMK	TOB	KAN	GEN	ISP	SIS	NET	STR	SPT	HGM	NEO	RSM	PRM	CAZ	CAZ+CLA ^a	CTX	FEP	CMZ	MEM
<i>S. marcescens</i>	4	32	128	128	>256	>256	128	256	128	256	>256	16	8	>256	4	128	2	32	8	128	0.25
NUBL-11663 (p11663)	2	32	64	128	>256	256	128	128	128	>256	256	16	4	>256	4	256	1	4	0.5	1	0.031
<i>E. coli</i> DH108 ^b (p11663)	1	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	1	0.5	0.5	>256	16	8	0.5	2	0.5	0.5	0.25	0.063	0.031	1	≤0.016
<i>E. coli</i> DH5α (pBC-amk)	2	8	32	16	128	0.25	32	8	32	1	8	16	4	>256	2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>E. coli</i> DH5α (pBC-TLA-3)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	32	0.25	1	0.125	1	≤0.016
<i>E. coli</i> DH5α (pBC-SK+)	1	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.25	0.5	0.25	1	8	8	0.5	1	0.125	0.125	≤0.016	≤0.016	1	1	≤0.016

APR, apramycin; ABK, arbekacin; AMK, amikacin; TOB, tobramycin; KAN, kanamycin; GEN, gentamicin; ISP, isepamicin; SIS, sisomicin; NET, netilmicin; STR, streptomycin; SPT, spectinomycin; HGM, hygromycin B; NEO, neomycin; RSM, ribostamycin; PRM, paromomycin; CAZ, ceftazidime; CLA, clavulanic acid; CTX, cefotaxime; FEP, cefepime; CMZ, cefmetazole; MEM, meropenem; ND, not determined.

^aThe concentration of clavulanic acid was fixed at 4 mg/L.

^b*E. coli* DH108 naturally shows resistance to streptomycin.

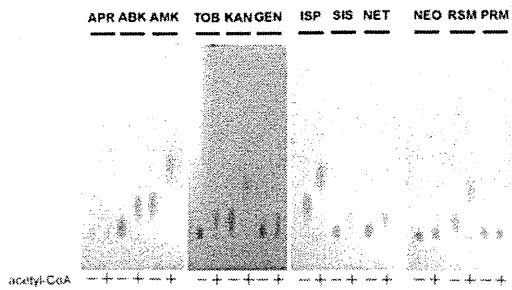


Fig. 2

新たな薬剤耐性菌の耐性機構の解明及び薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究

分担研究課題：新型のグラム陰性多剤耐性菌等の分子機構の解明 ESBL 産生大腸菌におけるホスホマイシン耐性機構の解明と 簡易検査法の開発

研究分担者 荒川 宜親（名古屋大学大学院医学系研究科・分子病原細菌学／耐性菌制御学・教授）

研究協力者 和知野 純一（同・助教）

研究要旨：本研究では、ESBL 産生大腸菌におけるホスホマイシン耐性機構をあきらかにするとともに、その耐性機構を簡易的に識別する検査法を構築した。以前の調査・研究から、ESBL 産生大腸菌のうち、5%程度がホスホマイシン耐性を示し、その中にはホスホマイシンを不活化する酵素（以下 FR-GST）を産生する菌株が存在することがあきらかとなっている。そこで、FR-GST を産生する菌株を簡便に識別する検査法を、ディスク拡散試験法を基に構築した。本方法は FR-GST の酵素活性がホスホノギ酸によって阻害されることを利用している。FR-GST 産生株においては、ホスホノギ酸存在下で、ホスホマイシンディスク周囲の阻止円拡大が認められる。本検査法は安価で簡便であるため、細菌検査室においても十分実施可能であると考えられる。

A. 研究目的

近年、ESBL 産生大腸菌による尿路感染症の治療に際し、ホスホマイシン（以下 FOM）の有用性が見直されつつある。しかし、FOM は古くから市販されているため、既に耐性菌が存在することもあきらかとなっている。我々のこれまでの研究により、日本で分離される ESBL 産生大腸菌のうち、5%程度が FOM 耐性であることがあきらかとなっている。そのうち約半数が FOM を不活化する酵素（以下 FR-GST）を産生し、FOM 耐性を獲得していることがわかっている。FR-GST を産生し、FOM 耐性を獲得した大腸菌は、韓国や中国でも確認されており、その広がりが懸念されている。そこで本研究では、FR-GST を産生し、FOM 耐性を獲得した菌株を簡易に識別する検査法の構築を行った。

B. 研究方法

菌株：研究室保存菌株ならびに名大病院で分離された菌株を用いた。

薬剤感受性試験：寒天平板希釈法により FOM の最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。

PCR：FR-GST 遺伝子（*fosA3* 及び *fosC2*）の有無を調べた。

検査法構築：被検菌をミューラーヒントン（MH）培地もしくは MH 培地にグルコース 6 リン酸（G6P）を 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように添加した MH-G6P 培地に塗布した。FOM ディスク（栄研化学）を 2 枚配置し、片方にホスホノギ酸（PPF）

を 1 mg 添加した。1 晩培養し、発育阻止円径を測定した。

倫理面への配慮

該当なし

C. 研究結果と考察

FR-GST を産生する大腸菌 9 株、FR-GST を産生しない大腸菌 16 株、合計 25 株を使用して、FR-GST 産生性を識別する検査法の構築を行った。FR-GST の阻害剤として、本研究では PPF を使用した。PPF の添加量はディスクあたり 1 mg とした（図 1）。

25 株に関する試験結果を図 2 に示す。MH 培地を使用した場合、FR-GST 非産生株については、PPF の添加により FOM ディスク周囲の発育阻止円径の拡大は見られなかった。一方、FR-GST 産生株については 1-4 mm の拡大が認められた。以上の結果から、FR-GST 産生株においては、PPF により発育阻止円径の拡大が観察されたものの、その拡大幅は小さく、PPF の阻害効果は不明瞭であった。

そこで、PPF による阻害効果を明瞭にするために、使用する培地の改良を行った。具体的には、MH 培地に G6P を 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように添加した（以下 MH-G6P 培地）。G6P の添加は菌体内へのホスホマイシンの取り込みを促進するため、より大きな発育阻止円を形成させる。MH-G6P 培地を用いた場合、FR-GST 非産生株

については、MH 培地を使用した時と同様、PPF の添加による FOM ディスク周囲の発育阻止円径の拡大は見られなかった。一方、FR-GST 産生株については 11-14 mm の拡大が認められた。以上の結果から、MH-G6P 培地を用いることで、PPF による阻害効果を明瞭に確認できるようになることがわかった。したがって、MH-G6P 培地、市販 FOM ディスク、PPF を用いることで、FR-GST 産生株を簡便に識別できることがわかった。本試験法では暫定的に cut-off 値を 5 mm と設定した。

日本で市販されている FOM ディスクは FOM の含量が 50 µg、G6P の含量が 5 µg であるのに対し、欧米で市販されている FOM ディスクは FOM の含量が 200 µg、G6P の含量が 50 µg である。そこで、欧米型のディスクを使用し、同様の試験を行った。その結果、欧米型のディスクを使用した場合、MH 培地においても、十分な発育阻止円拡大が確認された (図 3)。

本試験法の有用性を評価するために、名古屋大学医学部附属病院で分離された ESBL 産生大腸菌を用いて追試を行った。細菌検査室において ESBL 産生大腸菌と判断され、かつ、ルーチンの薬剤感受性試験測定において FOM の MIC が >16 µg/mL となった 16 株について評価を行った。寒天平板希釈法による FOM MIC を測定したところ、16 株のうち 12 株が FOM MIC, >128 µg/mL (CLSI の基準で I または R) を示した。この 12 株について、構築したディスク試験法を実施したところ、6 株は陽性、6 株が陰性と判定された。PCR により FR-GST 遺伝子の有無を調べたところ、構築したディスク試験法で陽性と判定された 6 株は FR-GST 遺伝子の保有が確認された。一方、ディスク試験法で陰性と判定された 6 株については、FR-GST 遺伝子の保有は確認されなかった。以上をまとめると、構築したディスク試験法は FR-GST の産生性を確認する方法として有用であると考えられた。

D. 結論

FR-GST を産生し、FOM 耐性を獲得した ESBL 産生大腸菌を識別するディスク試験法を構築した。本試験法は安価で簡便であるため、細菌検査室における日常的な薬剤耐性菌識別法としても導入可能であると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文(雑誌)発表

- 1) Nakamura G, Wachino J, Sato N, Kimura K, Yamada K, Jin W, Shibayama K, Yagi T, Kawamura K, Arakawa Y.

Practical agar-based disk potentiation test for detection of fosfomycin-nonsusceptible *Escherichia coli* clinical isolates producing glutathione S-transferases.

Journal of clinical microbiology. 2014, 52(9):

3175-9.

- 2) Wachino J, Kimura K, Yamada K, Jin W, Arakawa Y.

Evaluation of disk potentiation test using kirby-bauer disks containing high-dosage fosfomycin and glucose-6-phosphate to detect production of glutathione S-transferase responsible for fosfomycin resistance.

Journal of clinical microbiology. 2014, 52(10): 3827-8.

2. 学会発表

- 1) 和知野純一, 木村幸司, 荒川宜親.

ESBL 産生大腸菌における新型ホスホマイシン耐性機構の出現とその簡易識別法の開発.

第 61 回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京. 2014.

- 2) 中村元気, 和知野純一, 佐藤夏巳, 木村幸司, 山田景子, 金万春, 柴山恵吾, 八木哲也, 川村久美子, 荒川宜親.

ESBL 産生大腸菌における新型ホスホマイシン耐性機構の出現とその簡易検出法の開発.

第 43 回薬剤耐性菌研究会. 金沢. 2014.

- 3) 和知野純一, 木村幸司, 山田景子, 柴山恵吾, 八木哲也, 川村久美子, 荒川宜親.

ESBL 産生大腸菌における新型ホスホマイシン耐性機構の出現とその簡易検出法の開発.

第 26 日本臨床微生物学会総会. 東京. 2015.

F. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得:出願番号 2014-083319(JP)
ホスホマイシン不活化酵素産生菌の検出
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

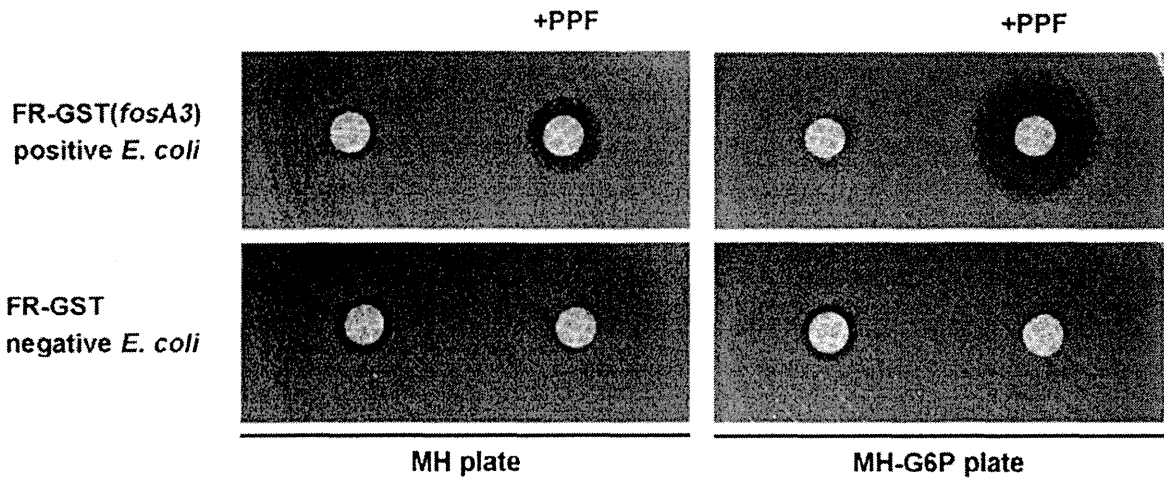


図1. ホスホノギ酸（PPF）添加によるFOMディスク周囲の発育阻止円径の変化

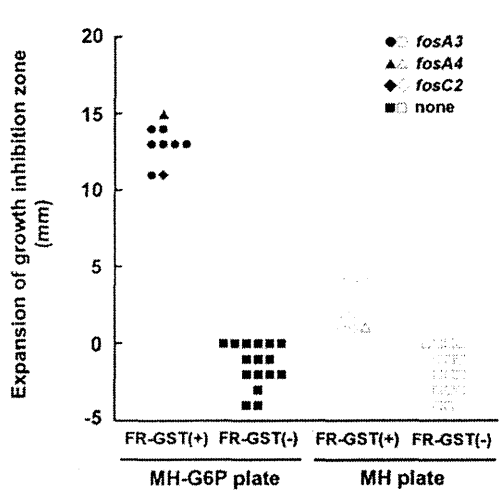


図2. ESBL産生大腸菌25株に関する発育阻止円径の変化（日本で市販されているFOMディスクを使用した場合）

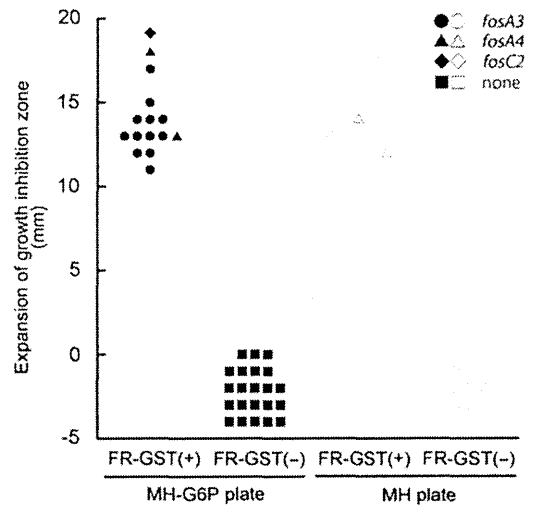


図3. ESBL産生大腸菌37株に関する発育阻止円径の変化（欧米で市販されているFOMディスクの規格で実施）