

JANIS個別訪問用チェックシート(全入院患者部門)

項目番号	大項目	小項目	調査ポイント	評価 (○:△:×または、該当選択肢を選択)	コメント
3-1	3. 還元情報の活用	1. 還元情報の利用	還元された集計値を利用している → ○ 利用していない → ×		
3-2-1		2-1. 利用の範囲	集計値を使っていることを確認し、データの共有範囲を確認 分母データが変更されている場合は利用していないと判定する	1. 担当者 2. ICT 3. 感染対策委員会 4. 地域連携	
3-2-2		2-2. 職員への周知	一般職員へサーベイランス情報が還元されているか確認	1. あり 2. なし	
3-3		3. 結果の解釈	箱ひげ図の解釈方法を理解しているか確認 赤丸の意味、右のひげより外側だった場合ははずれ値に該当することを理解している		
3-3-1		3-1. 議事録の確認	改善点について記録が残っているか確認	1. あり 2. なし	

4-1		1. 個人への負担	個人負担のありなしは担当者の主観に任せて聞き取る 担当者が月に何時間全入院検査部門サーベイランスに関わっているか確認し、かけられている時間をコメントに記載	1. あり 2. なし	
-----	--	-----------	--	----------------	--

薬剤耐性菌感染症患者の報告対象判定チェックシート

状態		1月	2月	判定	
				1月分報告(感染症判定日)	2月分報告(感染症判定日)
例	薬剤耐性菌感染症を2月発症			報告なし	新規(検体提出日)
1	1月中に薬剤耐性菌感染症が治癒し、2月に入り保菌が持続			新規(検体提出日)	報告なし
2	薬剤耐性菌を保菌			報告なし	報告なし
3	2月に他院からの転入時にすでに薬剤耐性菌感染症を発症			報告なし	新規(転入日)
4	1月に薬剤耐性菌感染症を発症し、2月も治療継続中。ただし、2月に検体提出なし			新規(検体提出日)	報告なし
5	1月に薬剤耐性菌感染症を発症し、2月も治療継続中。2月にも薬剤耐性菌を検体より分離。			新規(検体提出日)	継続(2月の初回検体提出日)
6	薬剤耐性菌以外の病原体による感染症の経過中、薬剤耐性菌感染症を発症			報告なし	新規(検体提出日)
7	1月に薬剤耐性菌感染症を発症し、一度治癒したが2月新たに同一の薬剤耐性菌による感染症を発症			新規(検体提出日)	新規(検体提出日)
8	2月に薬剤耐性菌感染症を発症し、一旦治癒したが2月新たに同一の薬剤耐性菌による感染症を発症			報告なし	新規(初回感染症と診断した検体を採取した日) 2回目の感染症は報告しない
9	薬剤耐性菌感染症を発症し治癒退院。その後、同一の薬剤耐性菌による感染症を発症したため2月再入院			報告なし	新規(それぞれの感染症と診断した検体を採取した日) 2回目の感染症も報告する
10	同一の薬剤耐性菌による複数の部位の感染症を発症			報告なし	新規(肺炎の診断がされた検体採が取された日)
				報告する疾患名(肺炎)	
11	同一の薬剤耐性菌による複数の部位の感染症を発症			報告なし	新規(肺炎の診断がされた検体採が取された日)
				報告する疾患名(肺炎)	
12	複数の薬剤耐性菌による同一(または複数)の部位の感染症を発症			報告なし	新規(それぞれの感染症と診断した検体を採取した日) 2例として報告する

..... 薬剤耐性菌保菌(入院中)

———— 薬剤耐性菌感染症(入院中)

● 薬剤耐性菌による感染症発症

▲ 薬剤耐性菌以外による感染症発症

○ 治癒

★ 入院

☆ 退院

薬剤耐性菌感染症患者の報告対象判定チェックシート

状態		1月	2月	判定	
				1月分報告(感染症判定日)	2月分報告(感染症判定日)
例	薬剤耐性菌感染症を2月発症●————○		報告なし	新規(検体提出日)
1	1月中に薬剤耐性菌感染症が治癒し、2月に入り保菌が持続	●————○.....		新規(検体提出日)	報告なし
2	薬剤耐性菌を保菌	報告なし	報告なし
3	2月に他院からの転入時にすでに薬剤耐性菌感染症を発症		★————○	報告なし	新規(転入日)
4	1月に薬剤耐性菌感染症を発症し、2月も治療継続中。ただし、2月に検体提出なし●————○		新規(検体提出日)	報告なし
5	1月に薬剤耐性菌感染症を発症し、2月も治療継続中。2月にも薬剤耐性菌を検体より分離。●————○		新規(検体提出日)	継続(2月の初回検体提出日)
6	薬剤耐性菌以外の病原体による感染症の経過中、薬剤耐性菌感染症を発症▲————●————○		報告なし	新規(検体提出日)
7	1月に薬剤耐性菌感染症を発症し、一度治癒したが2月新たに同一の薬剤耐性菌による感染症を発症	●————○.....●————○		新規(検体提出日)	新規(検体提出日)
8	2月に薬剤耐性菌感染症を発症し、一旦治癒したが2月新たに同一の薬剤耐性菌による感染症を発症●————○.....●————○		報告なし	新規(初回感染症と診断した検体を採取した日) 2回目の感染症は報告しない
9	薬剤耐性菌感染症を発症し治癒退院。その後、同一の薬剤耐性菌による感染症を発症したため2月再入院●————★	★————	報告なし	新規(それぞれの感染症と診断した検体を採取した日) 2回目の感染症も報告する
10	同一の薬剤耐性菌による複数の部位の感染症を発症●———— PRSPIによる肺炎●———— PRSPIによる中耳炎		報告なし	新規(肺炎の診断がされた検体採が取された日)
				報告する疾患名(肺炎)	
11	同一の薬剤耐性菌による複数の部位の感染症を発症●———— PRSPIによる中耳炎●———— PRSPIによる肺炎		報告なし	新規(肺炎の診断がされた検体採が取された日)
				報告する疾患名(肺炎)	
12	複数の薬剤耐性菌による同一(または複数)の部位の感染症を発症●———— PRSPIによる肺炎●———— MRSAlによる肺炎		報告なし	新規(それぞれの感染症と診断した検体を採取した日) 2例として報告する

..... 薬剤耐性菌保菌(入院中)

———— 薬剤耐性菌感染症(入院中)

● 薬剤耐性菌による感染症発症

▲ 薬剤耐性菌以外による感染症発症

○ 治癒

★ 入院

☆ 退院

参加病院基礎情報チェックシート(全入院患者部門)

項目番号	大項目	小項目	調査ポイント	評価 (○:△:×または、該当選択肢を選択)	コメント
1-1	1. 全入院患者部門 サーベイランスの 実施体制	1. 医療機関情報の登録	病院データが正確に登録されているか確認		
1-1-1		1-1. 病床数	稼働病床数 → ○ 届出病床数 → △ それ以外 → × ×の場合は何の数字を入力しているか確認しコメントに記載		
1-1-2		1-2. 担当者情報の入力	必要項目が入力してあるか確認		
1-1-3		1-3. メールアドレス	メールアドレスは毎日メール内容が確認できるアドレスを登録しているか確認		
2-1	2. データ提出状況	1. 提出状況	過去3期、1年前の提出日時を現場で確認 期限内に提出 → ○ 期限後に提出 → △ 未提出 → × 期限後に提出または未提出の場合は理由を確認し、コメントに記載	1月前	
				2月前	
				3月前	
				1年前	
2-2	2. 提出データ内容		過去3期、1年前分の提出日時を現場で確認 全体集計に含まれ、エラー無 → ○ 全体集計に含まれ、エラー有 → △ 全体集計に含まれない → ×	1月前	
				2月前	
				3月前	
				1年前	
2-3		3. 提出状況確認表	認識あり、資料がすぐに出てきた → ○ 認識なし、資料はすぐに出てきた → △ 認識なし、資料が出てこない → ×		
2-4		4. 全体集計への反映	全国集計に自施設データが反映 → ○ 全国集計に自施設データ反映なし → ×		

JANISTトレーニングプログラム 個別訪問型チェックシート(SSSI部門)

医療機関名: _____

日時: _____

担当者名: _____

手術部位感染部門用チェックシート

項目番号	大項目	小項目	調査ポイント	評価 (○:△:×または、該当選択肢を選択)	コメント	
1-1	1.サーベイランスの実施体制	1. 担当者の変更	担当者の変更があった際に引き継ぎがなされているか確認し、コメント欄に記載	担当者交代 1. あり 2. なし		
1-1-1		1-1. マニュアルの整備	サーベイランスを遂行するための院内対応マニュアル等が整備されているか確認	マニュアル 1. あり 2. なし		
1-2		2. サーベイランスはICT等が担当し、役割分担がなされている				
1-2-1		2-1. 医師の参加	役割は別項で確認するが、ここで、コメントに記載しておいてもよい	参加 不参加	情報収集 判定 入力 その他 ()	
1-2-2		2-2. 看護師の参加	役割は別項で確認するが、ここで、コメントに記載しておいてもよい	参加 不参加	情報収集 判定 入力 その他 ()	
1-2-3		2-3. 臨床検査技師の参加	役割は別項で確認するが、ここで、コメントに記載しておいてもよい	参加 不参加	情報収集 判定 入力 その他 ()	
1-2-4		2-4. 薬剤師の参加	役割は別項で確認するが、ここで、コメントに記載しておいてもよい	参加 不参加	情報収集 判定 入力 その他 ()	
1-2-5		2-5. その他の職種の参加	職種はコメントに記載 役割は別項で確認するが、ここで、コメントに記載しておいてもよい	参加 不参加	情報収集 判定 入力 その他 ()	
1-3		3. 院内連絡体制	事務局からの連絡がサーベイランス関係者全員に周知される体制がとられているか確認			

JANIS個別訪問用チェックシート(SS1部門)

項目番号	大項目	小項目	調査ポイント	評価 (○△×または、該当選択肢を選択)	コメント
2-1	2. サーベイランスデータ作成過程のチェック	1. 術式の選択	事前配布した要旨を確認	別紙参照	
2-2		2. サーベイランス期間	半年を1単位として対象術式の追加、削除を実施しているか確認	1. 実施 2. 非実施	
2-3		3. 提出データ作成手順の確認	担当者を確認し、2-3-1以降で手順を確認、実際の方法はコメントに記載	1. 検査技師 2. ICN 3. 医師 4. 薬剤師 5. その他	
2-3-1		3-1. 入力支援ソフトの利用	どのような種類の入力支援ソフトを利用しているか確認 電子カルテと連携していないソフトは1または2を選択	1. JANIS 2. NISDAM等 3. 電子カルテ連携型	
2-3-2		3-2. 対象者のリストアップ	対象もれなし → ○ 概ねもれなし → △ もれあり → × 対象患者のリストアップ方法を確認 (例：手術記録) リストアップを行っている職種を確認		
2-3-2-1		3-2-1. 緊急手術	緊急手術もデータに含む必要があるが、対象となっているか確認	1. Yes 2. No	

JANIS個別訪問用チェックシート(SSJ部門)

項目番号	大項目	小項目	調査ポイント	評価 (○△×または、該当選択肢を選択)	コメント
2-3-2		3-2. 患者属性データの収集方法	収集する情報源と収集者(職種)を確認 判断が必要な項目は判定者を記載		
2-3-2-1		3-2-1. 患者ID、年齢、性別、手術手技、 手術年月日、手術時間	該当するものを○で囲む 収集時期は6カ月に1回以外は随時を選択し、 頻度を括弧内に記載	データソース 収集者 収集時期	手術記録 カルテ その他 看護師 医師 事務員 その他() 6カ月に1回 随時()
2-3-2-3		3-2-3. 創分類	判定者を確認 ICNが判定した場合は看護師を選択	判定者	看護師 医師 その他()
2-3-2-4		3-2-4. ASAスコア	判定者、データソースを確認	判定者 データソース	看護師 麻酔科医 主治医 その他() 手術記録 その他()
2-3-2-5		3-2-5. 埋入物の判断	埋入物か否かを判断する基準を聴取 具体的な例をあげて判断基準を判定		
2-3-3		5-3. 創部の観察	観察者について確認 定期観察:主治医や受け持ち看護師ではなく サーベイランス担当者が観察することをさす	定期観察 1.あり 2.なし	
2-3-3-1		3-3-1. 観察頻度	5-3で定期観察ありの場合は頻度を確認 定期観察なしの場合は「その他」を選択し、 どのような方法で感染を判断しているか コメントに記載	1.毎日 2.1~3回/週 3.1回/2週間 4.1ヶ月おき 5.その他	
2-3-3-2		3-3-2. 観察者	実施者の職種を確認 複数の場合は、役割をコメントに記載	1.ICN 2.各病棟の担当看護師 3.ICD 4.各病棟の担当医師 5.その他	
2-3-3-3		3-3-3. 30日間の観察	埋入物なしの手術が対象 サーベイランス対象期間(30日)創感染が 確認できる体制が取れているか確認	1.とれている 2.とれてない	
2-3-3-4		3-3-4. 長期観察	埋入物がある場合の退院後の確認 サーベイランス対象期間(1年)創感染が 確認できる体制が取れているか確認 3ヵ月についても確認	1.とれている(1年) 2.とれている(3ヵ月) 3.とれてない	

JANIS個別訪問用チェックシート(SSi部門)

項目番号	大項目	小項目	調査ポイント	評価 (○、△、×または、該当選択肢を選択)	コメント
2-3-4		3-4. サーベイランスシート	サーベイランスシートはどのようなものを使っているか確認 その他の場合はコメント欄に記載	1. 自施設 2. JANIS 3. その他	
2-3-5		3-5. 感染症の判定	判定根拠と判定者を確認		
2-3-5-1		3-5-1. 「感染症判定基準」の準拠	判定基準に準拠して判定しているか確認		
2-3-5-2		3-5-2. 判定	感染症の判定者を確認(最終判断を行った者を記載) その他の場合はコメント欄に記載	1. ICN 2. 主治医 3. サーベイランス担当医 4. 感染症医 5. その他	
2-3-5-3		3-5-3. 培養検査	培養検査実施状況を確認 感染を疑う場合、主治医に培養依頼 → ○ 主治医の判断で実施 → △ なし又はほとんどなし → × 検体の質を確認するため、検体採取方法を確認しコメントに記載		

項目番号	大項目	小項目	調査ポイント	評価 (○、△、×または、該当選択肢を選択)	コメント	
3-1	3. 還元情報の活用	1. 還元情報の利用	還元情報の集計値を利用している	1. Yes 2. No		
3-2		2. 院内での利用	還元情報が周知されているスタッフの役職をコメントに記載(例: 術者、病院管理者、サーベイランス担当者)どのように利用されているかコメントに記載 院内感染対策委員会で利用している場合は議事録を確認	1. 全職員に還元 2. 術者、手術室スタッフにも還元 3. 感染対策関係者のみ 4. サーベイランス担当者のみ 5. ダウンロードしてない		
3-3		3. 結果の解釈				
3-3-1		3-1. 議事録の確認	改善点について記録が残っているか確認	1. あり 2. なし		
4-1		1. 個人への負担	個人負担のありなしは担当者の主観に任せて聞き取る 担当者が月に何時間全入院検査部門サーベイランスに関わっているか確認し、かけられている時間をコメントに記載	1. あり 2. なし		

対象術式	年間件数	コード	手術手技
		AAA	腹部大動脈修復
		AAE	腹部大動脈血管内手術
		AMP	四肢切断術
		APPY	虫垂の手術
		AVSD	透析のためのシャント
		BILI-L	胆道再建を伴わない肝切除
		BILI-PD	膵頭十二指腸切除
		BILI-O	その他の肝胆膵手術
		BRST	乳房切除術
		CARD	心臓手術
		CEA	頸動脈血管内膜切除術
		CBGB	胸部とグラフト採取部位の切開を伴う冠動脈バイパスグラフト
		CBGC	胸部切開のみの冠動脈バイパスグラフト
		CHOL	胆嚢手術
		COLO	大腸手術
		CRAN	開頭術
		CSEC	帝王切開術
		ESOP	食道手術
		FUSN	脊椎固定術
		FX	骨折の観血的修復術
		GAST-D	幽門側胃切除
		GAST-T	胃全摘
		GAST-O	胃手術
		HER	ヘルニア手術
		HPRO	人工股関節

対象術式	年間件数	コード	手術手技
		HTP	心臓移植
		HYST	腹式子宮摘出術
		KPRO	人工膝関節
		KTP	腎臓移植
		LAM	椎弓切除術
		LTP	肝臓移植
		NECK	頸部手術
		NEPH	腎臓手術
		OVRY	卵巣手術
		PACE	ペースメーカー手術
		PRST	前立腺手術
		PVBY	末梢血管バイパス手術
		REC	直腸手術
		RFUSN	脊椎再固定術
		SB	小腸手術
		SPLE	脾臓手術
		TAA	胸部大動脈手術
		TAE	胸部大動脈血管内手術
		THOR	胸部手術
		THYR	甲状腺・副甲状腺手術
		VARX	下肢静脈瘤手術
		VHYS	経膈的子宫摘出術
		VSHN	脳室シャント
		XLAP	腹部手術

参加病院基礎情報チェックシート(SSJ部門)

項目番号	大項目	小項目	調査ポイント	評価 (○:△:×または、該当選択肢を選択)	コメント
1-1	1.SSI部門 サーベイランスの実施体制	1. 連絡先と担当者			
1-1-1		1-1. 担当者情報の入力	必要項目が入力してあるか確認		
1-1-2		1-2. メールアドレス	メールアドレスは毎日メール内容が確認できるアドレスを登録しているか確認		
2-1	2. データ提出状況	1. 提出状況	提出日時は直近の期のみ確認可能 期限内に提出 → ○ 期限後に提出 → △ 未提出 → × 期限後に提出または未提出の場合は理由を確認し、コメントに記載	1期前	
2-2		2. 提出データ内容	過去3期分の提出内容を現場で確認 全体集計に含まれ、エラー無 → ○ 全体集計に含まれ、エラー有 → △ 全体集計に含まれない → ×	1期前 2期前 3期前	
2-3		3. 提出状況確認表	認識あり、資料がすぐに出てきた → ○ 認識なし、資料がすぐに出てきた → △ 認識なし、資料が出てこない → ×		
2-4		4. 全体集計への反映	全国集計に自施設データが反映 → ○ 全国集計に自施設データ反映なし → ×		

実施評価 ○:実施されている、△:一部不十分などところがある、×:実施されていない、/:判定不能(当該医療機関では確認が行えない項目)

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

分担課題 グラム陽性菌の新型耐性機構に関する研究

研究分担者 山本友子（千葉大学大学院薬学研究院・微生物薬品化学・教授）
研究協力者 高屋明子（千葉大学大学院薬学研究院・微生物薬品化学・准教授）
佐藤慶治（千葉大学大学院薬学研究院・微生物薬品化学・助教）

研究要旨

この研究では、肺炎球菌の新型のテリスロマイシン耐性機構を明らかにした。すなわち、従来よく知られた外来性メチル化酵素 ErmB による 23S rRNA の修飾に加えて、内因性メチル化酵素 RlmA^{II} と RlmCD の欠損によりテリスロマイシン耐性をもたらすことを見出した。rRNA と薬剤の結合安定性を構造エネルギー計算により導きだし、耐性化の分子基盤を明らかにした。一方、リネゾリドは日本ではじめて承認された VRE 感染症薬、4 番目の抗 MRSA 薬である。本研究では、国内の臨床より分離されたりネゾリド耐性ブドウ球菌の耐性機構について研究を行い、rRNA の変異の蓄積が耐性の上昇をもたらすこと、さらに内因性メチル化酵素 RlmN の欠損が耐性に関連することを明らかにした。

A. 研究目的

呼吸器感染症の主要な起因菌である肺炎球菌の多剤耐性化が進行し、なかでも繁用されるマクロライド系抗菌薬に対する高度耐性化が深刻な問題となっている。テリスロマイシン (TEL) はマクロライド高度耐性菌にも有効なケトライド系抗菌薬で、マクロライド耐性肺炎球菌性肺炎の治療に使用されてきたが、既に欧米では TEL 低感受性肺炎球菌の増加と高度耐性菌が報告されている。一方、リネゾリド (LZD) は日本ではじめて承認された VRE 感染症薬 (2001 年)、4 番目の抗 MRSA 薬 (2007 年) である。欧米ではすでに高度耐性を含む耐性菌の分離が報告されていることから我が国での出現と増加が懸念されている。これらの耐性菌の増加を防止する為に調査と監視を継続しつつ、さらに実効ある対策を講じる事が急務となっている。本研究では、肺炎球菌の TEL 耐性化と広範なグラム陽性菌の LZD 耐性化の現況を明らかにし、新型耐性機構と耐性

因子の伝播機構の解明をめざす。

B. 研究方法

1. 薬剤：TEL は、ケテック錠 (サノフィ・アベンティス) から抽出後、再結晶化した。構造は C-13NMR により確認し、力価は、ATCC29213 株を用いて MIC 測定とディスク拡散法によって評価した LZD は Pfizer より提供された。その他の薬剤は市販のものを用いた。
2. PCR, DNA 塩基配列決定は定法に従った。
3. Primer extension 法による rRNA メチル化の検討は、我々の確立した方法を用いた (Antimicrob. Agents Chemother. 2013, **57**:3789-3796)。

倫理面への配慮

本研究で得られる菌株は、分離した医療機関において、連結可能匿名化することにより、研究者に患者の特定ができないよう配慮した。また、研究成果の発表にあたっては、患者の氏名などは一切公表しないこととする。

C. 研究結果

(1) 新型のテリスロマイシン高度耐性機構

先行した2年間の研究により肺炎球菌において内因性23S rRNA修飾酵素RlmA^{II}による748位のグアニン(G748)のメチル化がケトライド系抗菌薬テリスロマイシン(TEL)の抗菌活性に深く関与することを見出した(Takaya et al., 2013, AAC 57: 3789-3796)。さらにG748に隣接するU747を修飾するRlmCDメチル化酵素の欠損がTEL耐性をもたらすことを見出した。そこで今年度はRlmA^{II}とRlmCDメチル化酵素のTEL耐性における役割を解明した。図1に示したように、RlmCDによるU747のメチル化は、RlmA^{II}によるG748のメチル化を促進した。

図2に構造エネルギー計算により算出したメチル化rRNAとTELの結合安定性を示した。この結果に基づき、内因性rRNAメチル化酵素によって修飾された23SrRNAとTELとの結合について下記のように推論することができた。

- ① TELのアルキル-アリアル基はA752と結合する。
- ② RlmA^{II}はG748を修飾する。付加されたメチル基はアルキル-アリアル基を押し出し、A752との相互作用をより安定化する。
- ③ RlmCDはU747をメチル化する。これはRlmA^{II}によるG748メチル化を促進する。
- ④ RlmA^{II}変異によるメチル化の喪失は、TELとA752との結合を弱め、耐性をもたらす。

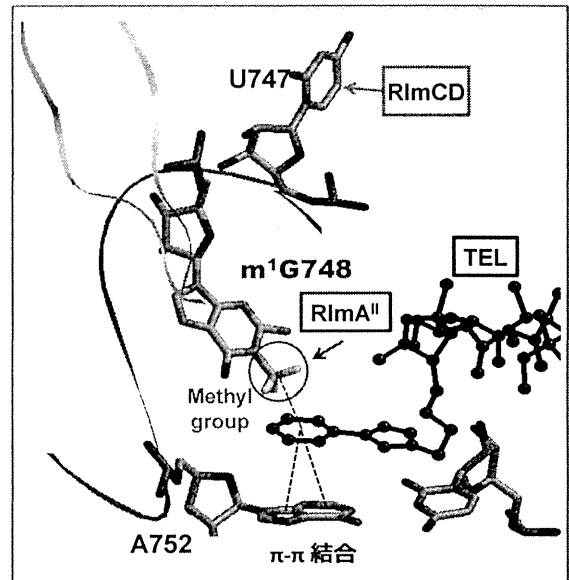


図2 RlmA^{II}とRlmCDによる23S rRNAのメチル化とTELの結合

(2) ブドウ球菌のリネゾリド耐性機構

先行研究において2014年に国内の1臨床機関において分離された6株のLZD耐性coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS)について耐性関連因子を解析し、rRNAの変異G7526Uの蓄積が耐性の高度化をもたらすことを明らかにした。今年度は、新たに内因性rRNA A2503をメチル化する酵素RlmNの欠損がLZD耐性に関連することを明らかにした。図3に構造エネルギー計算より算出したメチル化rRNAとLZDの結合安定性を示した。これに基づき、内因性rRNAメチル化酵素によって修飾された23SrRNAとLZDとの結合について下記のように推論することができた。

- ① LZDはU2506と結合する。
- ② 内因性メチル化酵素RlmNはA2503を修飾する。
- ③ この修飾はLZDのU2506との相互作用に影響する。
- ④ RlmNの変異はLZDと標的U2506との結合を弱め、耐性をもたらすと考えられる。

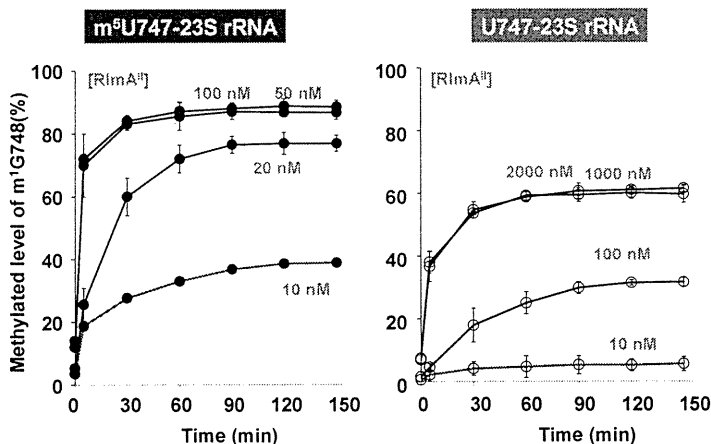


図1 RlmCDによるU747メチル化は、RlmA^{II}によるG748メチル化を促進する

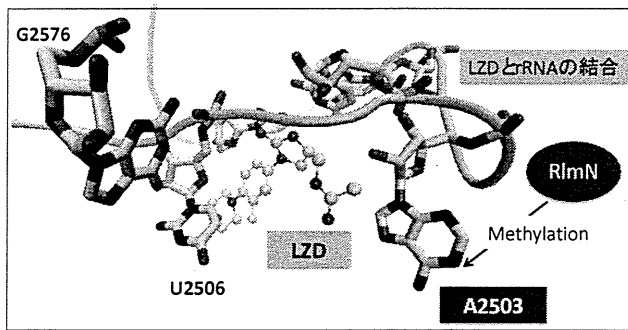


図3 ブドウ球菌のRimNによりメチル化されたrRNAとリネゾリド(LZD)の結合安定性

D. 考察

(1) RlmCD とそれに続く RlmA^{II} による段階的な rRNA 修飾が TEL の標的への結合を強め、肺炎球菌の TEL 感受性に寄与すると推論できる。

(2) 臨床より分離された CNS の LDZ 耐性は、標的の rRNA の変異に蓄積と RlmN の欠損によりもたらされたと考えられた。内因性 RlmN による rRNA の修飾が、LZD の結合すなわち LZD 感受性に関与すると推論できる。

E. 結論

肺炎球菌は先行研究で明らかにした外来性 *ermB* メチル化酵素遺伝子の獲得と、本研究で明らかにした 23S rRNA の Hairpin35 領域の RlmCD と RlmA^{II} メチル化システムの欠損によってもたらされることが明らかとなった。本年度の研究で解明した TEL の新型耐性機構の解明は、ケトライド耐性肺炎球菌の出現の予知情報の提供に貢献するものである。さらに本研究結果は、国内の臨床において LDZ 耐性化が進行していることを明らかにした。23S rRNA を標的とする抗菌薬の作用には、内因性の修飾酵素による rRNA のメチル化が深くかかわっていることを明らかにした。本研究結果はリボソーム標的抗菌薬に共通する新型耐性機構を明らかにしたと同時に、新規リボソーム標的抗菌薬開発に重要な理論を提供するものである。

F. 健康危険情報

国内の臨床において LDZ 耐性化が進行している。それらを防止する為に調査と監視を継続しつつ、実効ある対策が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takaya A, Kimura A, Sato Y, Ishiwada N, Watanabe M, Matsui M, Shibayama K, Yamamoto T. Molecular characterization of linezolid-resistant CoNS isolates in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 69(11) Doi:10.1093/jac/dku443

2. 学会発表

- 1) 高屋明子. グラム陽性菌の内因性 rRNA 修飾と薬剤耐性. 感染症研究グローバルネットワークフォーラム 2014, 2014
- 2) 高屋明子, 木村旭, 佐藤慶治, 石和田稔彦, 渡辺正治, 松井真理, 柴山恵吾, 山本友子. 臨床由来コアグラーゼ陰性ブドウ球菌のリネゾリド耐性機構. 第 43 回薬剤耐性菌研究会, 2014
- 3) 庄司竜麻, 高屋明子, 木村聡, 鈴木勉, 佐藤慶治, 山本友子. 肺炎球菌のテリスロマイシン感受性に寄与する rRNA 内因性修飾. 第 97 回日本細菌学会関東支部総会, 2014
- 4) Takaya A, Kimura Y, Sato Y, Yamamoto T: Genetical Assessment of Linezolid Resistance Mechanisms in *Staphylococcus capitis* Isolated Clinically. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2014
- 5) 庄司竜麻, 高屋明子, 佐藤慶治, 山本友子. 肺炎球菌のテリスロマイシン感受性に寄与する rRNA 段階的修飾. 第 87 回日本細菌学会総会, 2014
- 6) 庄司竜麻, 高屋明子, 鈴木勉, 木村聡, 佐藤慶治, 山本友子. 肺炎球菌の rRNA 段階的修飾によるテリスロマイシン感受性. インターラボセミナー, 2014

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成 26 年度 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山本友子	細菌の進化から考える 抗菌薬耐性:マクロライド耐性	富田治芳	化学療法の領域	医薬ジャーナル社	東京	2014	44-55
	抗菌薬と化学療法	荒川宜親・神谷茂・柳雄介	病原微生物学：基礎と臨床	東京化学同人	東京	2014	38-60
北島博之	4.感染管理	新生児医療連絡会 第5版	NICU マニュアル	金原出版	東京	2014	61-63.
北島博之	新生児感染症の疫学と起炎菌の変遷	周産期医学編集委員会 責任編集 板橋家頭夫 楠田聡 高橋尚人 名取道也 松原茂樹 宮川智幸	周産期感染症 2014	東京医学社	東京	2014	280-285

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kudo M, Nomura T, Yomoda S, Tanimoto K, <u>Tomita H.</u>	Nosocomial infection caused by vancomycin-susceptible multidrug-resistant <i>Enterococcus faecalis</i> over a long period in a university hospital in Japan.	Microbiology and Immunology.	58	607-614	2014
Kurushima J, Nakane D, Nishizaka T, <u>Tomita H</u>	Bacteriocin protein BacL ₁ of <i>Enterococcus faecalis</i> targets cell division loci and specifically recognizes L-Ala ² -crossbridged peptidoglycan.	Journal of Bacteriology.	197	286-295	2015
Kurabayashi K, Hirakawa Y, <u>Tanimoto K,</u> <u>Tomita H,</u> Hirakawa H	Identification of a second two-component signal transduction system that controls fosfomycin tolerance and glycerol-3-phosphate uptake.	Journal of Bacteriology.	197	861-871	2015
Yamaguchi Y, Matsueda S, Matsunaga K, Takashio N, Toma-Fukai S, Yamagata Y, Shibata N, Wachino J, Shibayama K, Arakawa Y, Kurosaki H	Crystal structure of IMP-2 metallo- β -lactamase from <i>Acinetobacter</i> spp.	Biol. Pharm. Bull.	38(1)	96-101	2015
Takaya A, Kimura A, Sato Y, Ishiwada N, Watanabe M, Matsui M, Shibayama K, Yamamoto T	Molecular characterization of linezolid-resistant CoNS isolates in Japan	Journal of Antimicrobial Chemistry	69	Doi:10.1093/jac/dku443	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tomoshige Matsumoto, Masahiro Suzuki, Yoshitsugu Iinuma, Shinji Maeda, Hiromi Ano, Yuriko Koshii, Tomomi Murakawa, Koichi Suzuki and Yoshihiko Hoshino	A Molecular Typing Methodology of Mycobacterium tuberculosis using Small Genomic Islet Patterns (TB-SGIP): A Novel Genotyping Methodology to Discriminate Clinical Strains between Beijing Family and T3-OSAKA	Journal of Infectious Diseases and Therapeutics	2	35-4 5	2014
Tomoshige Matsumoto	Incidence of Influenza after Vaccination in Southeast Osaka, Japan	Journal of Infectious Diseases and Therapeutics	2	5-11	2014
Tomoshige Matsumoto,	Incidence and Number of Reported Deaths due to Tuberculosis during Treatment with Biologic Agents in Japan	Journal of Infectious Diseases and Therapeutics	2	4-4	2014
Tomoshige Matsumoto, Masako Ohno, and Junichi Azuma	Future of pharmacogenetics-based therapy for tuberculosis	Pharmacogenom ics	15(5)	1-7	2014
Tada T, Miyoshi-Akiya ma T, Dahal RK, Mishra SK, Shimada K, Ohara H, Kirikae T, Pokhrel BM.	Identification of a novel 6'-N-aminoglycoside acetyltransferase, AAC(6)-Iak from a multidrug-resistant clinical isolate of <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .	Antimicrob Agents Chemother..	58(10)	6324 -632 7	2014

Tada T, Shrestha B, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Ohara H, Kirikae T, Pokhrel BM.	NDM-12 a novel New Delhi metallo- β -Lactamase variant from a carbapenem-resistant <i>Escherichia coli</i> clinical isolate in Nepal.	Antimicrob Agents Chemother.	58(10)	6302-6305	2014
Tojo M, Mawatari M, Hayakawa K, Nagamatsu M, Shimada K, Mezaki K, Sugiki Y, Kuroda E, Takeshita N, Kustuna S, Fujiya Y, Miyoshi-Akiyama, Kirikae T, Ohmagari N.	Multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> isolated from a traveler returned from Brunei.	J Infect Chemother.			in press
Tojo M, Nagamatsu M, Tanaka M, Narahara K, Miyoshi-Akiyama, Kirikae T, Ohmagari N.	Evaluation of an automated rapid diagnostic test for detection of <i>Clostridium difficile</i> .	PLoS One.	9(8) :	e106102	2014
Tojo M, Tada T, Shimojima M, Tanaka M, Narahara K, Miyoshi-Akiyama T, Kirikae T, Ohmagari N.	Dissemination in Japan of multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates producing IMP-type metallo- β -lactamases and AAC(6')-Iae/AAC(6')-Ib.	J Infect Chemother.	20(9)	586-588	2014
Hayakawa K, Miyoshi-Akiyama, Kirikae T, Nagamatsu M, Shimada K, Mezaki K, Sugiki Y, Kuroda E, Kubota S, Takeshita N, Kutsuna S, Tojo M, Ohmagari N	Molecular and epidemiological characterization of IMP-Type metallo- β -lactamase-producing <i>Enterobacter cloacae</i> in a Large Tertiary Care Hospital in Japan.	Antimicrob Agents Chemother.	58(6)	3441-3450	2014