

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 研究協力報告書「アシネトバクター属菌の感染疫学解明に関する研究」

研究分担者 佐多徹太郎（富山県衛生研究所）

研究協力者 八柳 潤（秋田県健康環境センター）

研究協力者 鈴木 匡弘（愛知県衛生研究所）

研究協力者 綿引 正則（富山県衛生研究所）

### 研究要旨

国内におけるアシネトバクター属菌の感染疫学に関する知見を得ることを目的として、国立感染症研究所と連携し、全国の国立病院から収集した 866 株のアシネトバクター属菌について菌種同定を行った。また、*A. baumannii* の MLST 解析と次世代シーケンサーを使用した全ゲノム解析データに基づいた *A. baumannii* International Clone II の SNP 系統樹解析と *A. baumannii* の薬剤耐性遺伝子の検索を実施した。866 株中 *A. baumannii* が最も多く (74%)、次いで *A. nosocomialis* (10%)、*A. pittii* (7%)、*A. sp. close to 13TU* (2%) が続いた。MLST 解析の結果から、*A. baumannii* についても地域に特異的な感染疫学が成立している可能性が示唆された。また、SNP 系統樹解析により MDRA が他の *A. baumannii* International Clone II クラスターに属する株と異なる起源と感染疫学を持つ可能性が示唆された。院内感染防止策構築の基礎となる MDRA の感染疫学に関して、今後さらなる調査が必要である。

### A. 研究目的

アシネトバクター (*Acinetobacter*) 属菌は自然環境中に広く分布し、同じ、非発酵菌である緑膿菌と同様にしばしば院内感染を惹起する。さらに、緑膿菌と異なり湿潤環境のみならず、乾燥状態にも耐えることから、ひとたび病院環境内に定着した場合、その除去は容易ではない。アシネトバクター属菌は 19 の Genomic Species に分類され、30 の reference strain が定められている (A.Y. Peleg, Clin. Microbiol. Rev. 21, 538, 2008) が、従来の生化学的性状試験等では種の同定が困難である。とりわけ、医療機関において分

離頻度が高いとされる *A. baumannii*、*A. pittii*、*A. nosocomialis*、*A. calcoaceticus* は性状がお互いに非常に類似しているために、従来法や医療機関等で汎用されている自動同定機器では鑑別が極めて困難であり、このことが国内におけるアシネトバクター属菌の感染疫学解明の大きな障害となってきた。実際、JANIS の集計は医療機関における自動同定機による検査結果に立脚しているために、国内におけるアシネトバクター属菌の分離実態が正確に反映されているとは言い難く、その実態は混沌としているのが現状である。

2008 年秋から 2009 年 1 月に福岡大病

院で多剤耐性アシネトバクター(MDRA)の院内感染が発生し、26人が感染し4人が死亡するという院内感染事例が発生し、平成22年2月には帝京大学医学部附属病院で入院患者46名が多剤耐性アシネトバクターに感染し、死亡者が計27名となる深刻な健康被害が発生した。このように、国内では多剤耐性アシネトバクターによる、深刻な健康被害を伴う院内感染が既に発生していることから対策を講じる必要があるが、国内におけるアシネトバクター属菌の感染疫学に関する知見は極めて乏しいことが対策構築上の問題である。

本研究は、国内におけるアシネトバクター属菌の感染疫学に関する知見を得ることを目的として24年度から実施した。研究初年度である24年度は、秋田県と愛知県の医療機関において分離されたアシネトバクター属菌の菌種同定と薬剤感受性について検討し、*A. baumannii*、*A. pittii*、*A. nosocomialis*、*A. calcoaceticus*、*A. sp. Close to 13TU*の分離頻度が高いことを明らかにした一方、秋田県と愛知県で菌種分布に明瞭な違いがあることを示し、地域に特有の感染疫学が存在している可能性を指摘した。MDRAは確認されなかったものの*A. baumannii*には5剤以上の薬剤耐性を獲得した株が認められること、*A. baumannii*以外のアシネトバクター属菌では比較的薬剤耐性株が少ないことを明らかにした。さらに、MLST解析により愛知県には耐性傾向が強いといわれるInternational clone II (IC II)が存在していることも示し、これまで殆ど明らかになっていない国内におけるアシネトバクター属菌の感染疫学の一部を明らかにすることができた。

25年度は国立感染症研究所と連携し、全国の国立病院から収集した約1000株

のアシネトバクター属菌について菌種同定を行った。また、*A. baumannii*のMLST解析と次世代シーケンサーを使用した全ゲノム解析データに基づいた*A. baumannii* IC IIの系統樹解析を行い、国内におけるアシネトバクター属菌の感染疫学に関する知見を集積した。さらに、26年度において次世代シーケンサーを使用して*A. baumannii*の薬剤耐性遺伝子を検索した。

## B. 研究方法

### 1. アシネトバクター属菌の菌種同定

全国78の国立病院から収集した998株のアシネトバクター属菌疑い株を菌種同定に供した。菌種の同定は、Bernard La Scolaらが報告(J. Clin. Microbiol., Vol.44, p. 827–83, 2006)した*rpoB*遺伝子のDNAシーケンス解析と、Jane F. Turtonらが報告(J. Clin. Microbiol., Vol.44, p. 2974–2976, 2006)した*A. baumannii*に特異的なOXA51-like遺伝子を標的とするPCR法を併用して実施した。但し、*rpoB*遺伝子の増幅にはAc696FとAc1598Rプライマーを使用し、シーケンスプライマーにはAc696Fを使用した。PCRにはEX Taq DNA Polymerase (Takara Bio)を使用し、シーケンス用テンプレートの精製にはIllustra ExoProStar (GE Healthcare)を使用した。DNAシーケンスの決定はファスマック(株)に外注した。*rpoB*遺伝子の増幅がみられなかった供試株については16SリボゾームRNAのシーケンスにより菌種を確認した。

### 2. *A. baumannii*のMLST解析

愛知県で分離された*A. baumannii* 20株と秋田県で分離され、調査した薬剤に何らかの耐性が認められた*A.*

*baumannii* 18株についてパスツール研究所 ([www.pasteur.fr/mlst](http://www.pasteur.fr/mlst)) の方法に従い MLST 解析した。

### 3. 全ゲノム解析による系統樹解析と薬剤耐性遺伝子の検索

愛知県で分離された 9 株および秋田県で分離された 8 株の *A. baumannii* IC II を供試し、次世代シーケンサー (Illumina MiSeq) を使用して全ゲノム解析を行った。得られたデータと、感染症研究所で解析した MDRA 3 株のデータ、GenBank に登録された国内外の株のデータを併せて single nucleotide polymorphisms (SNP) による系統樹解析を行った。系統樹解析は MUMmer (Genome Biology, 5:R12, 2004) を用いた SNP 抽出、RAxML (Bioinformatics, btu033, 2014) による系統樹解析、MEGA6 (Molecular Biology and Evolution 28: 2731-2739, 2011) による系統樹描画の手順で行った。また、ResFinder 2.1 (<http://cge.cbs.dtu.dk/services/ResFinder/>) により薬剤耐性遺伝子の検索を実施した。

### 4. 薬剤感受性試験

薬剤感受性試験は KB 法により実施した。供試薬剤はセフトキシム (CTX), セフトジジム (CAZ), イミペネム (IPM), メロペネム (MEPM), アズトレオナム (AZT), セフェピム (CFPM), ピペラシリン (PIPC), アミカシン (AMK), シプロフロキサシン (CPF), ミノサイクリン (MINO), コリスチン (CL), スルフイソキサゾール (G) とした。

## C. 研究結果

### 1. アシネトバクテリウム属菌の菌種同定

998 株のアシネトバクテリウム属菌疑い株のうち、866 株がアシネトバクテリウム属菌

であった。これらの株の *rpoB* 遺伝子シーケンスに基づき作成した系統樹を図 1 に示した。*A. baumannii*, *A. nosocomialis*, *A. sp. close to 13TU*, *A. pittii*, *A. calcoaceticus/oleivorans*, その他の菌種が系統樹上でそれぞれ同一のクラスターに分類されることが示され、*rpoB* 遺伝子のシーケンス解析がアシネトバクテリウム属菌の同定に極めて有用であることが確認できた。一方、*rpoB* 遺伝子のシーケンスにより *A. baumannii* と同定された 645 株のうち、1 株以外は OXA51-like 遺伝子を標的とする PCR 法が陽性となることが確認された。OXA51-like 遺伝子 PCR が陰性となった 1 株について OXA51-like 遺伝子のシーケンスを解析した結果、これらの株では OXA51-like 遺伝子に Insertion Sequence (IS) が挿入されていることが明らかとなった。

図 2 にアシネトバクテリウム属菌 866 株の菌種を円グラフで示した。菌種は検出数が多い順に *A. baumannii* 645 株 (74%)、*A. nosocomialis* 84 株 (10%)、*A. pittii*, 60 株 (7%)、*A. sp. close to 13TU* 15 株 (2%) であった。データは示さないが、感染症法に規定する MDRA の基準に該当する *A. baumannii* は 645 株中 2 株のみであった。

### 2. *A. baumannii* の MLST 解析

表 1 に愛知県で分離された *A. baumannii* 20 株と秋田県で分離された *A. baumannii* 18 株の MLST 解析の結果を示した。愛知県では 20 株中 9 株 (45%) については ST2、8 株については ST33 等の 5 種類の MLST Type、3 株については既知 Type に該当しない MLST Type であったのに対して、秋田県では 18 株中 17 株 (94%) が ST2、1 株のみが ST22 であり、両県とも IC II がすでに分布していることが示された。

### 3. 全ゲノム解析による系統樹解析 と薬剤耐性遺伝子の検索

愛知県で分離された 9 株の *A. baumannii* International Clone II、秋田県で分離された 8 株の *A. baumannii* IC II、感染症研究所で解析した MDRA 3 株、そして国内外で報告されたデータを併せて作成した SNP 系統樹を図 3 に示した。国内で分離された *A. baumannii* IC II は愛知株、秋田株と共に同一のクラスターに分類され、これらが非常に近縁な株であることが明らかとなった。また、秋田県と、愛知県由来株は各県内由来株によるサブクラスターを形成していた。これに対して、感染症研究所で解析した MDRA はこれらとはやや距離が離れたクラスターに分類されることが明らかとなった。一方、海外で分離された株については、系統樹の外周に位置する多彩な距離に分類され、国内株とは遺伝的な隔たりが大きいことが示された。

全ゲノム解析に供試した 17 株の *A. baumannii* の KB 法による感受性試験結果 (表 2) と薬剤耐性遺伝子の一覧 (表 3) を示した。全ての分離株が CTX、CAZ、PIPC、CPFX 耐性であった。また、愛知県で分離された 11H01 株は CL を除く 11 剤に耐性を示し、多剤耐性アシネトバクターであった。この株は OXA-23 を保有していた。ResFinder による検索では OXA-51like (OXA-66, OXA-83) も含め 5~14 種類の薬剤耐性遺伝子が検出された。アミカシン耐性を示した 11 株は全て、アミノグリコシド耐性に関与する *armA* 遺伝子を保有し、他にも *aadA1*、*aac(6')Ib* などが見いだされた。*armA* 遺伝子はアミノグリコシドの高度耐性に関与するとされるが、この *methylase* 遺伝子が国内の *A. baumannii* に侵淫していることが示された。

### D. 考察

医療機関の細菌検査室や民間検査機関ではアシネトバクター属菌の菌種同定が困難であることから、国内におけるアシネトバクター属菌の感染疫学はその多くが不明である。今回、我々は国立感染症研究所と連携し、78 国立病院で分離されたアシネトバクター属菌 866 株について菌種の同定を行い、国内の医療機関におけるアシネトバクター属菌の分離状況に関するデータを得た。その結果、*A. baumannii* が 645 株 (74%) と最も多く、次いで *A. nosocomialis* 84 株 (10%)、*A. pittii*、60 株 (7%)、*A. sp. close to 13TU 15* 株 (2%) と続くことが示された。国内の医療機関で分離されるアシネトバクター属菌約 900 株弱について菌種を遺伝子レベルで検討して例はこれまでになく、今回我々が示した成績は国内初のデータとなる。

今回も昨年度同様、*rpoB* 遺伝子のシーケンス解析に基づきアシネトバクター属菌の同定を行った。その結果、同一菌種が系統樹上でそれぞれ同一のクラスターに分類されることが示され、*rpoB* 遺伝子のシーケンス解析がアシネトバクター属菌の同定に有用であることが改めて確認できた。866 株もの分離株を供試して *rpoB* 遺伝子の系統樹解析を実施した例も国内ではこれまでになく、今回我々が得た成績はアシネトバクター属菌の菌種同定法としての *rpoB* 遺伝子のシーケンス解析の有用性を示す貴重なデータといえる。同様に、OXA51-like 遺伝子を標的とする PCR 法が *A. baumannii* の同定法として有用であることも示し得たが、OXA51-like 遺伝子に IS が挿入されたことにより、OXA51-like 遺伝子 PCR が偽陰性となる *A. baumannii* が少数では

あるが存在することが確認された。このような株では IS の挿入位置と IS のサイズにもよるが、OXA51-like 遺伝子 PCR において設計サイズよりも大きなエキストラバンド様の増幅断片が検出される可能性も考えられ、そのような分離株に遭遇した場合には *rpoB* シークエンスを行うことにより *A. baumannii* の確認が可能であると考えられる。

一方、SNP 系統樹解析により国内で分離された *A. baumannii* IC II は非常に近縁な株であること、一方、国内で分離された MDRA はこれらとはやや距離が離れたクラスターに属することが示された。このことは、国内に侵淫している *A. baumannii* IC II の中で MDRA が他のクラスターに属する株と異なる起源と感染疫学を持つ可能性を示唆することとして興味を持たれる。

昨年度、我々は秋田県と愛知県で分離株の菌種分布に明瞭な違いがあることを示し、アシネトバクター属菌においては地域に特異的な感染疫学が成立している可能性を指摘した。今回 SNP 系統樹解析により秋田県と愛知県の株は非常に近縁であることを示したが、さらに詳しく見ると、秋田県と、愛知県由来株は各県内由来株で小さなサブクラスターを形成していた。この結果は、昨年指摘したアシネトバクター属菌全般についてのみならず、*A. baumannii* IC II についても地域に特異的な感染疫学が成立している可能性を示唆するものとして興味深い。

国内においては MDRA による深刻な院内感染がこれまでに発生していることから、MDRA の感染予防策を構築することは重要である。今回、我々が検討した範囲では、*A. baumannii* 645 株中 MDRA に該当する株は 2 株のみであった。このことは、諸外国とは異なり、国

内には MDRA が未だに殆ど侵淫していないことを示すものと考えられる。MDRA については国内における分離数が少ないことにより解析データも少なく、感染予防策の構築に重要な知見が非常に乏しい。そのため、今後、国内における MDRA について更に広範囲・長期間にわたる調査を行い、感染疫学に関するデータを集積することが重要と考えられる。

多剤耐性菌の耐性遺伝子を特定することは、従来、極めて困難であった。今回、我々は次世代シーケンサーによる全ゲノム解析とオンラインサーチサイトを併用することにより耐性 *A. baumannii* の耐性遺伝子の検索を試行した。供試した株により 5 種類から 14 種類の薬剤耐性遺伝子が特定された。このような耐性遺伝子の検索は、次世代シーケンサーを使用する以前の、従来の方法では実現不可能であった。但し、この方法ではキノロン耐性やマクロライド耐性の機構として重要である標的遺伝子の SNP 変異による耐性機構を特定することはできない。しかしながら、次世代シーケンサーとオンラインサーチサイトを併用して薬剤耐性遺伝子を検索する方法は、薬剤耐性機構の解明に極めて有効であり、他の菌種の薬剤耐性機構の研究にも広く追うよう可能であると考えられる。

アミカシン耐性を示した 11 株は、アミノグリコシド耐性に関与する *aadA1*、*aac(6')Ib-cr*、*armA* 遺伝子を保有することが示された。これらの遺伝子のうち、*armA* 遺伝子はアミノグリコシドの高度耐性に関与する *methylase* 遺伝子の一種であり、11 株のアミノグリコシド耐性機構で重要な役割を果たしているものと推定された。また、秋田県で分離され

た4株を除き、*sul1* または *sul2* 遺伝子を保有し、スルファメトキサゾールにも耐性を示したことから、Class 1 Integron を保有する可能性が高いものと考えられる。今回解析に供した株の大部分はイミペネム感受性であり、MDRA の報告基準は満たしていない。OXA-23 保有の1株だけがイミペネムにも耐性を獲得しており、OXA-23 を保有した場合イミペネム耐性にはなることが示唆された。

#### E. 結論

886 株のアシネトバクテリウム属菌を供試して実施した今年度の研究により、*rpoB* 遺伝子の解析はアシネトバクテリウム属菌の同定に有用であることが改めて確認された。OXA51-like 遺伝子を標的とする PCR 法が *A. baumannii* の同定法として有用であることも同時に確認されたが、IS の挿入による偽陰性の可能性について考慮する必要がある。次世代シーケンサーによる全ゲノム解析は *A. baumannii* の SNP 解析による分子疫学解析に有用であるのみならず、従来は困難であった薬剤耐性遺伝子の検索にも極めて有用であることが示されたことから、今後もこの方法を応用してアシネトバクテリウムの耐性機構の解明に取り組む必要がある。

国内において MDRA は稀であり、侵淫

は深刻な状況には至っていないと考えられるが、院内感染防止策構築の基礎となる MDRA の感染疫学に関して、さらなる調査が必要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

- 1) 細羽恵理子、鈴木匡弘、国内で分離された *Acinetobacter baumannii* の MLST による系統解析、第 25 回日本臨床微生物学会 (2014 年 2 月) 名古屋
- 2) 鈴木匡弘、他、国内分離された *Acinetobacter baumannii* international clone II の全ゲノムによる系統解析、第 88 回日本感染症学会 (2014 年 6 月) 福岡市
- 3) 全ゲノム解析による *Acinetobacter baumannii* 分子疫学解析の検討、第 88 回細菌学会 (2015 年 3 月予定) 岐阜市

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

図1 *rpoB*遺伝子系統樹による*Acinetobacter*属菌同定結果

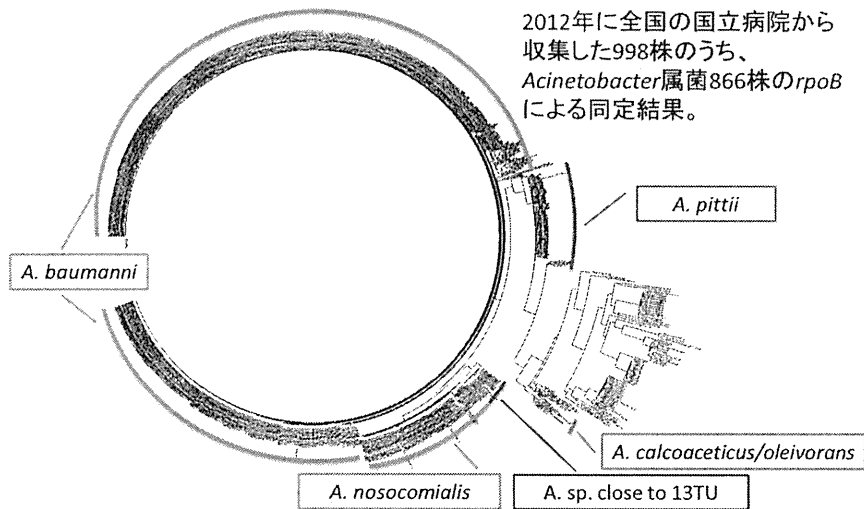


図2 *Acinetobacter* 属菌866株の同定結果

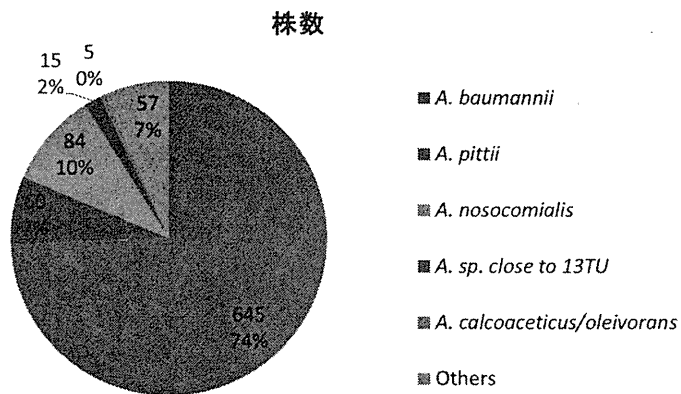






表1 MLST (Pasteur)

	愛知	秋田
ST2	9 (45%)	17
ST22	0	1
ST33	2	0
ST34	1	0
ST151	1	0
ST152	2	0
ST213	1	0
ST235slv	1	0
new	3	0
合計	20	18

表2 薬剤感受性試験結果 (ゲノム解析株)

	CTX	CAZ	IPM	MEPM	AZT	CFPM	PIPC	AMK	CPFX	MINO	CL	G
7N424	R	R	S	S	R	R	R	R	R	I	S	R
8N493	R	R	S	S	R	R	R	S	R	I	S	R
11N462	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	R
11N463	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	R
11N465	R	R	S	S	R	R	R	R	R	R	S	R
11N468	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	S	R
12N966	R	R	S	S	R	R	R	R	R	NA	S	R
12N967	R	R	S	I	R	R	R	R	R	I	S	R
11H01	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	S	R
AC18	R	R	S	S	R	I	R	R	R	S	S	R
AC20	R	R	S	S	I	S	R	R	R	S	S	R
AC28	R	R	S	R	I	S	R	S	R	S	S	R
AC34	R	R	S	S	R	I	R	S	R	S	S	S
AC45	R	R	S	R	R	R	R	S	R	I	S	S
AC49	R	R	S	R	I	I	R	S	R	S	S	S
AC50	R	R	S	R	R	R	R	S	R	S	S	S
AC173	R	R	S	S	R	I	R	R	R	R	S	R

表3 ResFinder によって全ゲノム塩基配列データ中から見つけれられた薬剤耐性遺伝子

	OXA -66	OXA- 83	OXA- 23	ADC- 25	TEM- 1D	<i>aac(6)</i> Ib	<i>aacA4</i>	<i>aph(3')</i> - Ic	<i>aac(3)</i> - Ia	<i>aad</i> A1	<i>strA</i>	<i>strB</i>	<i>armA</i>	<i>mph</i> (E)	<i>msr</i> (E)	<i>sul1</i>	<i>sul2</i>	<i>tet</i> (B)	<i>catB8</i>
7N424	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-
8N493	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-
11N462	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11N463	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11N465	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
11N468	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12N966	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
12N967	+	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
11H01	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-
AC18	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
AC20	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+
AC28	-	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-
AC34	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-
AC45	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-
AC49	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-
AC50	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-
AC173	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+

厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）事業  
公開情報・還元情報のあり方について

研究分担者

鈴木里和（国立感染症研究所細菌第2部）

厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）事業の公開情報・還元情報にわが国や参加医療機関の院内感染・薬剤耐性菌の分離状況を正しく反映させるための検討を行った。検査部門の分離率の分母となる検体提出患者数を100床あたりに換算した場合、病床数とは相関が見られず、平均在院日数に相応する患者回転率と高い相関を示すことが明らかとなった。2014年より参加可能となった200床未満医療機関参加の影響を検査部門において検討した。200床未満医療機関では薬剤耐性菌分離率が高い傾向にあるが、集計対象医療機関の少なさから現時点ではデータが不安定であり解釈に注意が必要と考えられた。また、精度管理をより強化する必要があり、衛生検査所との連携の重要性が示唆された。

JANIS 検査部門公開情報で算出しているバンコマイシン耐性腸球菌の分離率について検討し、限られた医療機関のデータに大きく影響を受けていたことを明らかにした。JANIS 全入院患者部門の評価として、レセプトデータを用いてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症罹患率の比較を行い、すべての年齢階級でJANISとレセプトより推定した罹患率の比は一定の範囲となっていた。レセプトデータはJANISの評価に有用と考えられた。JANIS手術部位感染（SSI）部門データ解析からは、現在は使用していない因子もリスク調整因子として用いるほか、それぞれに重み付けをすることでより有用な施設間比較が可能と考えられた。JANIS検査部門のデータを用いて、*Haemophilus influenzae* type b (Hib) ワクチン導入によるHib髄膜炎罹患率の減少を明らかにした。

今後もJANIS事業が発信するデータの正確性と有用性を担保するうえで、収集データや集計方法の見直しを継続すると共に、精度管理体制の充実と、公開情報・還元情報の解釈についての情報発信をすることが必要と思われた。

研究協力者

谷原真一

（福岡大学医学部衛生・公衆衛生学）

森兼啓太

（山形大学医学部附属病院検査部・感染制御部）

本田 仁（東京都立多摩総合医療センター）

山岸拓也

（国立感染症研究所感染症疫学センター）

涌井拓

（国立感染症研究所・実地疫学専門家養成プログラム）

網中眞由美（国立看護大学校）

筒井敦子（国立感染症研究所細菌第2部）

大木留美（国立感染症研究所細菌第2部）

村山詠美（国立感染症研究所細菌第2部）

後藤祐介（国立感染症研究所細菌第2部）

A. 研究目的

厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）事業の公開情報・還元情報に、わが国や参加医療機関の院内感染・薬剤耐性菌の分離状況を正しく反映させるための検討を行った。またJANISの実データを詳細に解析することにより、定型的な集計では得られない、感染症の罹患率推移やリスク因子の検討を行い、JANISデータの公衆衛生学的活用の展望について検討した。

## B. 研究方法

1. JANIS 検査部門では検体提出患者数を分母とした主要菌・主要薬剤耐性菌の分離率を算出しているため、検体提出患者数の多寡が分離率の及ぼす影響は大きい。病床数や施設特性別の検体提出患者数について、JANIS 検査部門、JANIS 全入院患者部門のデータから検討を行った。また、急性期病床と療養型病床の両方を有する医療機関の実地調査を行った。

2. 2014 年からは 200 床未満の医療機関参加が始まり、感染対策加算 1 算定要件に JANIS 検査部門参加が必須となった。これらによる影響を公開情報等から検討した。

3. JANIS 検査部門におけるバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の分離率は 2009 年、2010 年の 0.05% をピークにその後低下し、0.02% となっている。この分離率の変動が実際の VRE 分離率の増減を反映しているのかについて、JANIS 検査部門データの解析により検討した。

4. 複数の健康保険組合 (2012 年 3 月末日の被保険者・被扶養者総数 147 万 5524 人) の 2012 年 4 月～2013 年 3 月診療分レセプトデータから抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 薬 (バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシン) が静注された全ての入院 (DPC、医科入院) レセプトを抽出し、MRSA 患者数を算出し、その罹患率を推計した。これを JANIS 全入院部門で算出している罹患率と比較した。

5. 手術部位感染 (SSI) 部門のデータを用いて、現在使用しているリスク調整因子以外に、SSI の発生率と関連し今後調整すべき因子の有無について検討した。

6. *Haemophilus influenzae* による髄膜炎の罹患率を、JANIS 検査部門データより推計し、*H. influenzae* type b (Hib) ワクチン導入の効果について検討した。

## C. 研究結果

JANIS 検査部門の分母として用いている検体提出患者数を 100 床あたりに換算し、病床規模および平均在院日数に相応する患

者回転率ごとに比較した (図 1)。病床規模と 100 床あたりの検体提出患者数には相関がみられなかったが、患者回転率とは有意な相関を認めた。表 1 に長期療養型、混合型、急性期型の 3 群にわけ、100 床あたり検体提出患者数を示す。長期療養型と急性期型医療機関では検体提出数に 5 倍近くの違いがあり、同じ集計方法での比較は困難であると考えられた。混合型医療機関については、実態を把握するため現地調査を行った。同じ医療機関内であっても、療養病床と一般病床では、検体提出数に大きな違いがあり、患者回転率を医療機関単位で算出した場合には、適切に医療機関特性を反映できない可能性が考えられた。

3. 2014 年から 200 床未満医療機関の参加が始まり、200 床未満と 200 床以上医療機関に分けた集計も開始した。200 床未満医療機関では集計対象医療機関数が少ないため現時点ではデータが不安定であるが、200 床医療機関に比べ耐性率が高い傾向が認められた。さらに、データ精度の問題が示唆され、今後精度管理体制の整備および、200 床未満医療機関の細菌検査を担っていることの多い衛生検査所との連携が重要であると考えられた。

3. VRE 分離患者を医療機関単位で集計したところ、2007-2012 年に報告された 1560 名の分離患者のうち 1043 名 (66.9%) が 8 施設由来であり、毎年の患者数もこの 8 施設からの報告例の影響が大きかった (図 2)。この 8 施設のみでの分離率とそれ以外の施設での分離率を図 3a、図 3b に示す。8 施設の除いた分離率は 2007 年以降ほぼ一定であった。

4. レセプトデータと JANIS 全入院患者部門の年齢による MRSA 罹患率の変化は両者ともほぼ同じ推移であり、年齢階級別の罹患率比はいずれの年齢階級でも 10 程度であった。このことから、MRSA 患者の年齢は JANIS への届け出に影響してないと考えられ、医療機関からの届け出に依存しないレセプトを情報源とすることはサーベイランスを評価する手法として有用と考えられた。

5. SSI 部門では現在、施設間比較などのため、手術手技ごとに手術時間、創分類、ASA スコアによってリスク調整している。今回の検討では、これら以外にも男性、人工肛門造設の有無、緊急手術などが SSI と関連していることが明らかとなった。

6. JANIS 検査部門の 5 歳未満小児より採取された髄液検体を検討した。2001 年 7 月から 2012 年 9 月の期間中、592 施設の 5 歳未満の患者から採取された髄液検体 96,664 例のうち、1,258 例(1.3%)から *H. influenzae* が分離された。図 4 に医療機関当たり *H. influenzae* 分離患者数と Hib ワクチン(ヒブワクチン)出荷シリンジ本数の推移を示す。厚生労働省によるワクチン接種緊急促進事業が 2010 年 11 月に実施された後、*H. influenzae* 分離患者数は著減した。

#### D. 考察

これまでの JANIS 参加医療機関は比較的同一の施設特性を持っていたが、今後は多様化すると思われる。施設特性別集計は我が国の状況を正しく反映し、適切な施設間比較をするうえで必須であるが、施設特性をどのように分類するかについては今後検討が必要である。現在は病床数のみで区分しているが、今後は病床区分、平均在院日数を加味した区分が必要と思われる。

JANIS 検査部門の集計対象医療機関は年々増えており、世界的にみても大規模な薬剤耐性菌サーベイランスシステムである。それであっても VRE のように国内での分離が稀な耐性菌の場合、限られた医療機関からの報告が全体集計に大きな影響を及ぼす。分離の稀な耐性菌であるほど、積極的なスクリーニング培養により保菌者の探索が実施され、短期間に多くの症例が報告されるためと考えられる。VRE のほか、多剤耐性アシネトバクターも我が国での分離が稀であり、限られた医療機関の分離率の影響を受けると可能性が考えられた。

レセプトデータを用いた検証において、ほぼ全ての年齢階級で JANIS による報告数から推計された MRSA の罹患率はレセプト

データから得られた罹患率の 10 分の 1 程度であった。算出の元となるデータや、MRSA 感染症の定義が異なるため、直接比較はできないものの、異なるデータを用いることで、JANIS データの問題点を把握するためには有用な手法と考えられた。

SSI サーベイランスにおいて、リスク調整をどのように行うかは、従来、議論の多い点である。今回の我が国のデータにおいても、現在の調整因子以外の関連因子が明らかとなった。一方、調整因子を多く入れたリスク調整には複雑な回帰分析モデルが必要であり、サーベイランス事業としてどの程度反映するか、今後の検討課題である。

Hib 感染症については、2013 年に感染症法による報告対象疾患に指定されるまでは、サーベイランスが実施されていなかった。しかし、JANIS データを使用することで、そのワクチン導入の効果が確認できた。任意参加のサーベイランスである JANIS では参加医療機関が変動するため、population base の罹患率を算出したり、年次推移評価したりするには注意を要するが、一定の傾向を見ることは可能である。JANIS 検査部門データは、医療機関の細菌検査データをすべて含むため、現在集計している主要菌種や薬剤耐性菌の分離率以外にも、様々な活用方法が考えられる。

#### E. 結論

JANIS 参加医療機関の施設特性多様化に伴い、適切な施設別集計を行い、かつデータの精度管理を強化する必要がある。公開情報、還元情報については、データの解釈についての情報発信を積極的に行う必要性があると考えられた。JANIS 検査部門には、過去 10 年以上にわたる豊富なデータが蓄積されており、公衆衛生学的な活用が期待される。

#### F. 健康危険情報

JANIS 検査部門において、VRE や多剤耐性アシネトバクター等、稀な耐性菌の分離率の推移については、一部の医療機関の集団発生を反映している可能性があり、その増

減の解釈については注意が必要である。

これまで JANIS の対象外であった 200 床未満医療機関では薬剤耐性菌分離率が 200 床以上医療機関に比較して高い可能性があり、その実態について解明を進める必要があると思われる。

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Morikane K, Honda H, Yamagishi T, Suzuki S. Differences in risk factors associated with surgical site infections following two types of cardiac surgery in Japanese patients. *J Hosp Infect.* 2015 Jan 7. pii: S0195-6701(15)00012-2
2. Umene YD, Wong LK, Satoh T, Yamane K, Matsui M, Riley LW, Arakawa Y, Suzuki S. Molecular Epidemiological Characterization of Uropathogenic *Escherichia coli* from an Outpatient Urology Clinic in Rural Japan. *J Clin Microbiol.* 2014 Nov 26. pii: JCM.03068-14.
3. Morikane K, Honda H, Yamagishi T, Suzuki S, Aminaka M. Factors associated with surgical site infection in colorectal surgery: the Japan nosocomial infections surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Jun;35(6):660-6.
4. 筒井敦子, 鈴木里和【耐性病原体 up-to-date ~耐性メカニズムから治療戦略まで~】耐性菌サーベイランス 厚生労働省院内感染対策 サーベイランス(JANIS)事業 化学療法領域 30 巻増刊 Page1099-1107(2014.04)
5. 鈴木里和. 日本の耐性菌の状況(解説) *Therapeutic Research* 35 巻 3 号 Page226-232(2014.03)
6. 鈴木里和【感染対策 私の視点・私の予測 論点 要点 2014】厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業と感染防止対策加算. *INFECTION CONTROL* 23 巻 12 号 1181-1185(2014.12)
7. 鈴木里和. 院内感染サーベイランスと其の利用法. *小児科診療* Vol. 76 (9) 1399-1404(2013.9)
8. 涌井拓, 鈴木里和, 柴山恵吾. JANIS 検査部門からみたインフルエンザ菌 b 型 (Hib) ワクチンの導入効果 病原微生物検出情報 Vol. 34(7) 197-198
9. 山岸拓也, 鈴木里和, 網中真由美, 筒井敦子, 柴山恵吾 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業・手術部位感染部門の歴史と今後の展望 *日本外科感染症学会雑誌* (1349-5755)10 巻 1 号 Page75-82(2013.02)

### 学会発表

1. 谷原真一. レセプトデータによる JANIS サーベイランスの評価. (第 30 回日本環境感染学会総会・学術総会、2015 年 2 月 20 日、神戸)
2. 本間操, 鈴木里和, 松井真理, 柴山恵吾 精神科病院における ESBL 産生菌の分離状況について 第 25 回日本臨床微生物学会総会 2014 年 2 月 名古屋
3. 山岸拓也, 網中真由美, 鈴木里和, 荒川宜親 JANIS 検査部門の提出データの精度管理に関する検討 第 27 回日本環境感染学会総会 (2012 年 2 月、福岡)
4. 鈴木里和, 山岸拓也, 網中真由美, 荒川宜親 JANIS 全入院患者部門の病院特性に基づく層別化解析に関する検討 第 27 回日本環境感染学会総会 (2012 年 2 月、福岡)
5. 網中真由美, 山岸拓也, 鈴木里和, 荒川宜親 JANIS 全入院患者部門におけるデータ提出状況と病床数、サーベイランス担当者の職種の関係についての検討 第 27 回日本環境感染学会総会 (2012 年 2 月、福岡)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1

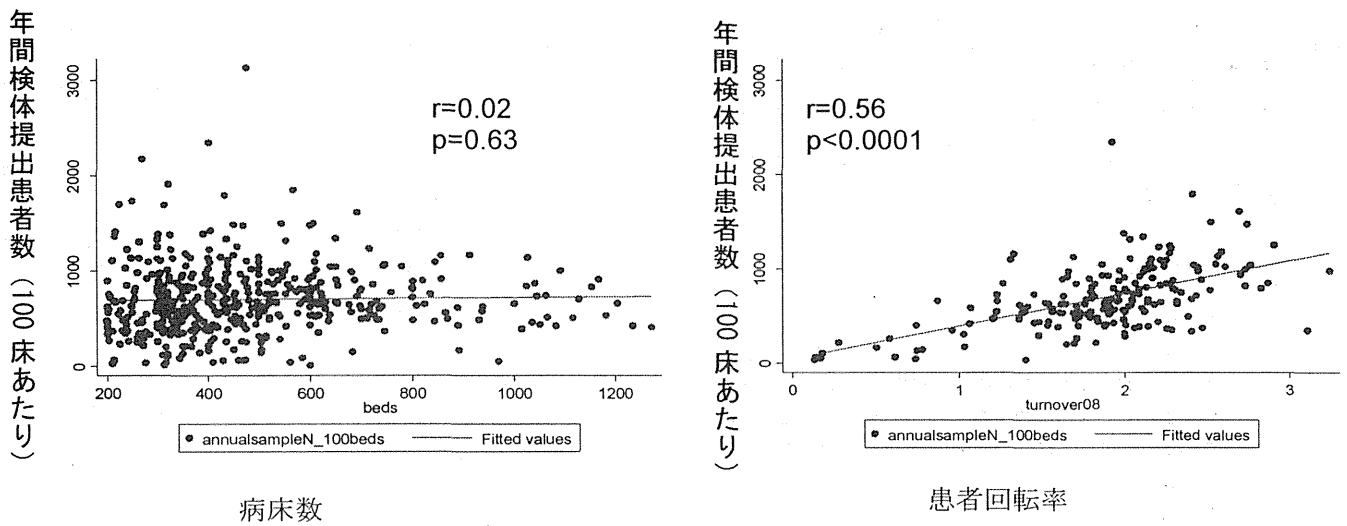


表 1

施設特性	長期療養型	混合型	急性期型
患者回転率	1 未満	1 以上 2 未満	2 以上
病院数	14	90	81
100 床あたり年間検提出患者数 (月間)	188.8 (15.7)	626.2 (52.2)	850.7 (70.9)

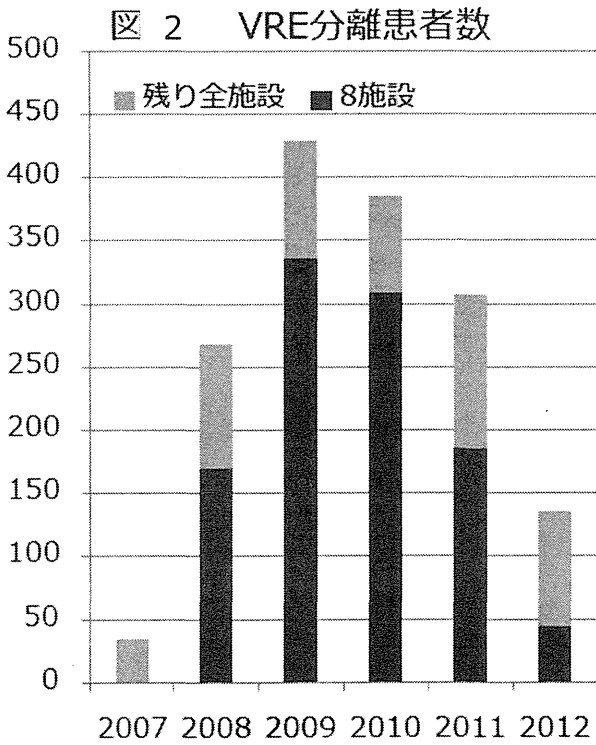


図 3a 8施設をのみの分離率 年次推移

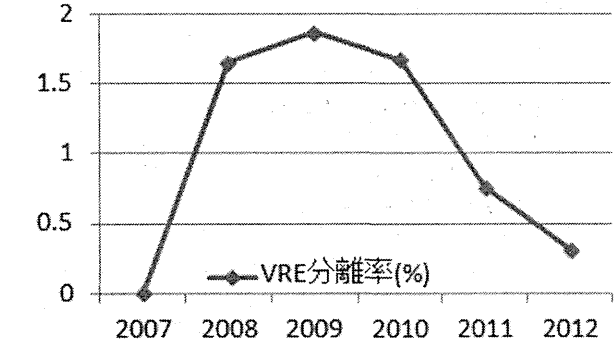


図 3b 8施設を除いた施設の分離率 年次推移

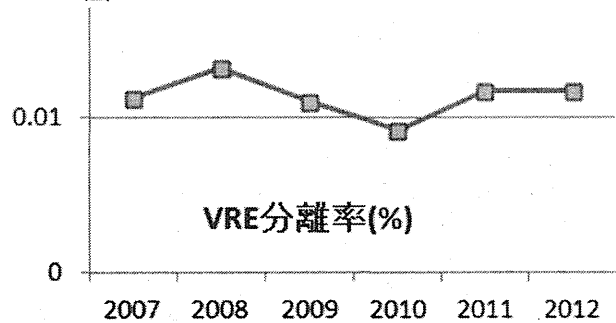


表 2

年齢階級	罹患率 (95%CI)				罹患率比 (95%CI)	
	HICs		JANIS			
0-4	92.4	(76.1-112.1)	10.0	(9.2-10.9)	9.3	(7.5-11.4)
5-9	5.7	(2.6-12.4)	1.0	(0.7-1.3)	5.8	(2.5-13.6)
10-19	13.6	(9.3-19.7)	1.1	(0.9-1.3)	12.2	(8.1-18.5)
20-29	15.0	(10.9-20.8)	1.4	(1.2-1.6)	10.6	(7.5-15.2)
30-39	15.6	(11.8-20.6)	1.6	(1.4-1.8)	9.6	(7.1-13.0)
40-49	31.9	(25.9-39.3)	3.3	(3.0-3.5)	9.8	(7.8-12.3)
50-59	68.2	(56.7-82.1)	6.4	(6.0-6.8)	10.6	(8.8-12.9)
60-69	150.6	(122.5-185.1)	14.9	(14.4-15.5)	10.1	(8.2-12.5)
70-	390.4	(270.1-564.3)	49.6	(48.7-50.5)	7.9	(5.4-11.4)
Total	36.4	(33.4-39.6)	13.0	(12.8-13.2)	2.8	(2.6-3.1)
Age adjusted					9.9	(9.0-10.8)

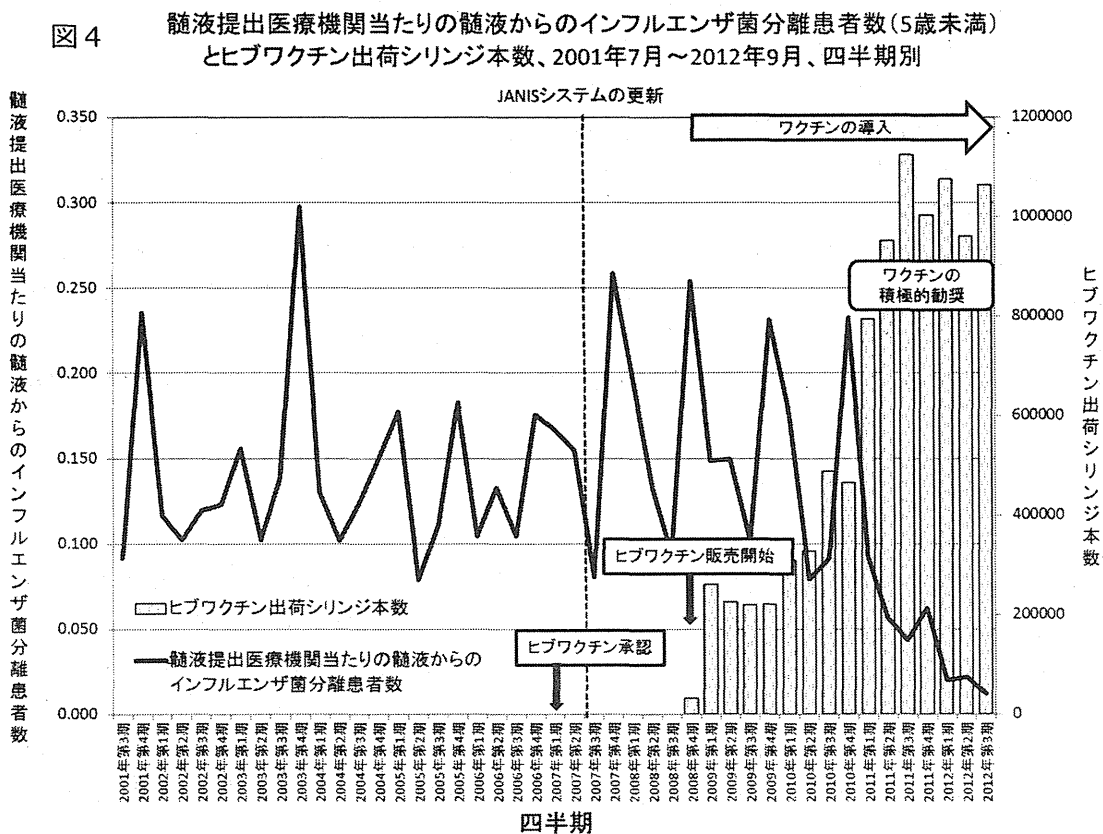
95%CI: 95% confidence interval

MRSA: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

HIC: Health Insurance Claim

JANIS: Japan Nosocomial Infections Surveillance system

Age adjusted incidence ratio was estimated by Mantel-Haenszel method.





## 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 多剤耐性菌のベータラクタマーゼの解析

研究分担者 舘田 一博 (東邦大学医学部微生物・感染症学講座)  
研究協力者 石井 良和 (東邦大学医学部微生物・感染症学講座)  
青木 弘太郎 (東邦大学医学部微生物・感染症学講座)

## 研究要旨

2007 年から 2011 年にかけて複数の医療施設から分離されたメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生 *Enterobacter cloacae* 71 株は、パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) の結果 7 つの PFGE グループに分けられ、それぞれ特定の施設からの分離株であった。また、ST78 に属する菌株が 3 施設に渡って分離された。全株において IMP-1 グループに属する遺伝子が検出され、本遺伝子は 2 パターン (A および B) のクラス 1 インテグロン内に存在した。パターン A インテグロンは 3 施設で分離された複数の PFGE グループおよび ST に属する菌株から検出され、IncHI2 プラスミドに媒介されていると考えられた。パターン B インテグロンは同一施設の分離株から検出され、主に IncW プラスミドに媒介されていると考えられた。IMP-1 産生 *E. cloacae* のうち院内環境で成功にしているクローンの存在が示唆され、*bla*<sub>IMP-1</sub> 遺伝子は複数起源のプラスミドに媒介されていると考えられた。また、こういったカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) の多くは IPM を含むカルバペネム系薬に耐性を示さないことから、当薬剤でスクリーニングすることは困難である。したがって、ラタモキシセフ (LMOX) に対して非感性を示す菌株に対して、市販キットのカルバペネマーゼ産生確認試験を行うことで、効率良く CPE の検出が可能であると考えられた。

## A. 研究目的

カルバペネム系薬はグラム陰性菌感染症治療に対する最後の切り札として位置づけられている広域抗菌薬である。しかし、メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) はアズトレオナムを除く、カルバペネム系薬を含むすべての β-ラクタム系抗菌薬を不活化する活性を有する。MBL をコードする遺伝子は多くの場合、伝達性のプラスミド上に存在し、IMP 型遺伝子は高頻度にクラス 1 インテグロン内に存在することが知られる。

我々は、ある一定期間内に都内 3 医療施設

において MBL 産生 *Enterobacter cloacae* が連続して複数分離された事例を受けて、それらの菌株間の関連性を明らかにするべく、MBL の遺伝子型別および分子疫学的解析を行なった (H24 年度)。さらに、MBL 遺伝子の周辺領域 (インテグロン) およびそれらが宿されるプラスミドの性質を明らかにするべく、次世代シーケンサー (NGS) を用いた解読および解析を行なった (H25 年度)。また、感染症法が改正され、平成 26 年 9 月 19 日よりカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症が 5 類感染症全数把握疾患に

指定されたことを受け、カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) の効率的な検出方法について検討した (H26 年度)。

## B. 研究方法

2007 年から 2011 年にかけて都内 3 医療施設 (A, B および C 施設) において、分離された MBL 産生 *E. cloacae* 71 株を供試した (A 施設: 20 株, B 施設: 40 株, C 施設: 11 株)。

薬剤感受性検査は、Clinical laboratory standards institute (CLSI) の文章 (M100-22) に準拠した微量液体希釈法にて実施した。対象薬剤はイミペネム (IPM)、セフトキシム (CTX)、セフェピム (CFPM)、アズトレオナム (AZT)、ピペラシリン/タゾバクタム (PIPC/TAZ)、ラタモキセフ (LMOX)、アミカシン (AMK) およびシプロフロキサシン (CPFX) とした。

PCR による MBL 遺伝子の型別は既報に則った (J Clin Microbiol. 2003 Dec;41(12): 5407-13.)。

パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) は GenePath 試薬キット (BIO-RAD) の添付文書に則って実施した。バンドパターンのクラスタ解析には Fingerprinting II (BIO-RAD) を用いた。

次世代シーケンズ解析には、ベンチトップ型 NGS の MiSeq (イルミナ) にてペアエンドリード (300bp×2) の解読を行った。アセンブルには CLC genomics workbench (CLC bio) を、Multilocus sequence typing (MLST)、外来性薬剤耐性遺伝子検索およびプラスミドレプリコンタイピングは CGE server (<http://www.genomicepidemiology.org/>) の MLST1.7, ResFinder2.1 および PlasmidFinder1.2 を用いた。

また、CRE の効率的な検出方法に関する検討には、各種カルバペネマーゼ産生株 94 株、Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生株 3 株および AmpC  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株 2 株の腸内細菌科細菌、計 99 株を供試した (表)。

薬剤感受性検査は、Clinical laboratory standards institute (CLSI) の文章に準拠

した微量液体希釈法にて実施し、フローズンプレート ‘栄研’ (栄研化学) を用いた。測定薬剤は、IPM, MEPM および LMOX (ラタモキセフ) とした。

カルバペネマーゼ産生確認試験として市販キットの RAPIDEC CARBA NP (bioMérieux), シカベータテスト (関東化学) およびクイックチェイサー IMP (ミズホメディイ) を用いた。

## 倫理面への配慮

本研究課題の一部の供試菌株は、東邦大学医学部倫理委員会において、①課題番号: 25068、課題名: 複数の医療施設から分離されたメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *Enterobacter cloacae* に関する分子疫学的検討、②課題番号: 26037、課題名: 東京都立小児総合医療センターで臨床分離されたメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生グラム陰性菌のプラスミドの遺伝子解析として承認を得た。他の供試菌株は③課題番号: 25032、課題名: 全国医療施設からの臨床分離株の薬剤耐性および遺伝型の依頼解析として倫理委員会の承認について非該当の判定を受けた。

## C. 研究結果

薬剤感受性検査の結果、供試菌株は CTX および LMOX に対しては 100% の耐性率を示し、IPM に対する耐性は 22.5% であった (表 1)。AMK に耐性を示す株はなかった。

全 71 株は IMP-1 グループ属する酵素をコードする遺伝子を有していた。

PFGE の結果、解析パラメータ Dice (Opt: 1.50%) (To1 1.5%-1.5%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]、相同性カットオフ  $\geq 85\%$  としたとき、7 つのグループに分けられた (図)。また、各グループには特定の施設から分離された菌株が属していた。例外として、グループ 1 およびグループ 2 に属する菌株は複数施設から分離された菌株が属していた。

MLST の結果、PFGE グループは特定の ST に属する菌株で占められていた (図)。また、ST78 に属する菌株は 3 施設から分離されて

いた。

外来性薬剤耐性遺伝子検索および IMP 型遺伝子が存在するインテグロンの解析の結果、61 株で *bla*<sub>IMP-1</sub> の全長配列が検出された。また、当遺伝子は 2 パターンのクラス 1 インテグロンに存在することが明らかとなった。パターン A インテグロンは *bla*<sub>IMP-1</sub>, *aac*(6′)-*IIc* の遺伝子カセットを有しており、パターン B インテグロンは *bla*<sub>IMP-1</sub>, *aac*(6′)-*IB-cr* の遺伝子カセットを有していた (図)。

パターン A インテグロンは 3 施設で分離された 28 株から検出され、菌株の属する PFGE グループおよび ST は複数に渡っていた (図)。また、プラスミドレプリコン遺伝子 *repHI2*(IncHI2) が 1 株を除いて検出された。

パターン B インテグロンについては施設 B のみの分離株 (33 株) で検出された。また、当インテグロンは 31 株については同一コンティグ上に存在した。2 株についてはパターン B インテグロンと同一コンティグ上にプラスミドレプリコン遺伝子 *repB*(IncFIB) が存在した。

CRE の効率的な検出方法に関する検討に供試したカルバペネマーゼ産生株 (n=94) において、IMP, MEPM および LMOX に対して耐性を示した菌株がそれぞれ 9.6%, 14.9% および 87.2% であった。同様に、非感性を示す菌株がそれぞれ 17.0%, 31.9% および 96.8% であった (表 2)。

RAPIDEC CARBA NP において、GES 型カルバペネマーゼ産生株 (n=3) を除いたすべてのカルバペネマーゼ産生株のカルバペネマーゼ産生性が確認された (陽性率: 96.8%)。

シカベータテストにおいて、カルバペネマーゼ産生株のうち IMP 型のみ産生株 (n=44) は 95.5% が MBL 産生株にカテゴリズされた。また IMP 型および CTX-M 型の両酵素を産生株 (n=41) は、95.2% が複数の β-ラクタマーゼ産生もしくはクラス D に属するカルバペネマーゼの産生株にカテゴリズされた。NDM 産生株 (n=1) も同様に、複数の β-ラクタマーゼ産生もしくはクラス D

に属するカルバペネマーゼの産生株にカテゴリズされた。また、KPC 産生株 (n=3)、NMC-A 産生株 (n=1) および OXA-48-like (n=1) 産生株はいずれも AmpC 産生株にカテゴリズされた。GES 産生株はいずれもシカベータテスト陰性となった。

クイックチェイサー IMP において、IMP 産生株 (n=85) はいずれも陽性となった (感度 100%)。その他の β-ラクタマーゼ産生株 (n=14) は陰性であった。

#### D. 考察

3 施設から分離された MBL 産生 *E. cloacae* (n=71) は IPM 耐性を示す菌株が 22.5% に留まっていたことから (表)、IPM の MIC 値のみではこれらの菌株をスクリーニングすることは困難であると考えられた。CTX および LMOX に対しては全株が耐性を示したところから、スクリーニングのキードラッグにセファロスポリン系薬を使用の可能性が示唆された。CTX は CTX-M 型 ESBL によって高効率に不活化されてしまう一方、LMOX は ESBL および AmpC β-ラクタマーゼに対して安定であるため、外来性 ESBL および染色体性 AmpC のいずれも除外出来、*Enterobacter* 属および *Citrobacter* 属菌などの MBL 産生株にも有用であると考えられた。

PFGE の結果、各グループには特定の施設の分離株が属しており、院内伝播が示唆された (図)。また、ST78 に属する菌株が施設から分離されていたことから、院内環境において成功しているクローンである可能性が示唆された。一部の菌株において、*bla*<sub>IMP-1</sub> 全長が検出されなかった理由として、NGS のリードカバレッジの不足が考えられた。

パターン A インテグロンは IncHI2 のプラスミド上に存在することが示唆され、これらは、複数の PFGE グループおよび ST に属する菌株から検出されたことから、IncHI2 プラスミドがパターン A インテグロンを媒介していると考えられた。

また、パターン B インテグロンはその多くは IncW プラスミド上に存在するが、同一のインテグロンが IncFIB プラスミド上に

率的な検出方法に関する検討、第 26 回  
日本臨床微生物学会総会・学術集会、  
2015 年 1 月 31 日、東京

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況

表 1. IMP-1 産生 *E. cloacae* の薬剤感受性検査成績

( $\mu$ g/mL)

抗菌薬	レンジ	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	耐性率 (%)
IPM	≤0.125-64	2	8	22.5
CTX	16-512	256	>512	100
CFPM	1-512	32	128	52.1
AZT	0.25-512	16	256	54.9
PIPC/TAZ	2/4->512/4	32/4	256/4	29.6
LMOX	512->512	>512	>512	100
AMK	1-16	2	8	0
CPFx	0.25-64	2	64	46.5

菌種内訳

*Enterobacter* spp. : 55 株, *Escherichia coli* : 20 株, *Klebsiella pneumoniae* : 14 株, *K. oxytoca* : 10 株