

## 5. 細菌第二部

部長 柴山 恵吾

### 概要

細菌第二部では、呼吸器系感染症、毒素産生細菌感染症、日和見感染症及び薬剤耐性菌に起因する感染症に関し、細菌学的な基礎、応用研究、行政検査業務、レファレンス業務、及び関連する生物学的製剤、抗生物質製剤の品質管理業務、研究を行っている。その他、厚生労働省医政局地域医療計画課が実施する厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業(JANIS 事業)の実務を担当している。研究では、厚生労働行政上特に必要な課題を対象とし、感染症コントロールに寄与することを目標としている。細菌第二部は、歴史的経緯から特に品質管理業務が多い。研究業務、行政検査業務、レファレンス業務、品質管理業務を効率的に連携させつつ、厚生労働行政へ科学的支援を行い、国民の保健医療の向上に寄与することを目指している。

研究業務に関しては、所掌する病原体について分子疫学解析、検査法開発、新規薬剤開発、新規ワクチン開発、病原性に関する基礎研究などを進めた。特に薬剤耐性については、病原体ゲノム解析研究センターと共同で薬剤耐性菌ゲノムデータベースの充実を図るとともに、海外の研究機関との連携を進めるなど研究内容が拡大された。

JANIS に関しては、参加医療機関の増加に対応するとともに、都道府県別の集計を開始するなど、事業の内容が大幅に拡大され、また研究面でも海外への展開を進めるなど業務内容が拡大された。

行政検査業務として、検査・解析を行うだけでなく、医療機関、保健所、地方衛生研究所と連携して、検査や感染管理の改善への支援につながるよう展開させている。

レファレンス業務に関しては、新たに薬剤耐性菌のレファレンスセンターが立ち上がったことが特記すべきこととして挙げられる。今後、地方衛生研究所での薬剤耐性菌に関する検査体制の充実が期待される。

品質管理業務では、多くの製剤の国家検定、収去試験、依頼試験、承認前試験などを担当し、また標準品の製造や交付を行った。その他、ワクチンの品質管理に関する研究や JICA 研修などを担当した。品質管理業務に関しては近年予算削減の影響で、標準品の製造が遅延したり、

検定業務に必要な機器の更新やメンテナンスが十分にできなかったりなどにより、状況が非常に厳しくなっている。今後、所全体の問題として善処が強く望まれるところである。

組織定員について特記すべきこととして、10月1日付けで JANIS を担当する室として第6室が新規に設置された。

### 業績

#### 調査・研究

##### I. 薬剤耐性菌に関する研究

1. 薬剤耐性菌に関する菌株・検体等の解析依頼の概要  
医療機関などから依頼を受けた菌株と DNA プラグ計 200 株分について、薬剤耐性菌の耐性遺伝子検査、菌種同定及びプラスミド解析を含む菌株タイピング解析を実施し、それらの結果を依頼施設に報告した。依頼菌株の菌種については、*Acinetobacter* spp. (5 株)、腸内細菌科細菌(101 株)、*Pseudomonas* spp. (13 株)、腸球菌(55 株)、*Staphylococcus* spp. (26 株)であった。菌株は感染研細菌第二部の管理番号(MRY 番号)を付与して保存した。なお、行政検査として依頼を受けたものは除く。

[松井真理、鈴木里和、筒井敦子、瀬川孝耶、甲斐久美子、鰐坂裕美、瀧世志江、柴山恵吾]

2. わが国で分離されるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)の分子疫学解析

カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)は、CREの中でも臨床的・疫学的に注意が必要とされているが、医療機関で実施可能な検査では CPE の判別は困難なため、その国内疫学情報は少ない。CRE に占める CPE の分離状況等の分子疫学解析及び CPE 検出に適した検査法検討のため、国立病院機構に協力を依頼し、承諾の得られた 78 医療機関で CRE を収集した。[松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、筒井敦子、鰐坂裕美、瀧世志江、甲斐久美子、柴山恵吾]

### 3. アシネトバクテリヤ属菌のカルバペネム耐性機構に関する検討

国立病院機構78施設分離アシネトバクテリヤ属菌866株を対象に、メロペネム最小発育阻止濃度 (MIC) とカルバペネマーゼ遺伝子型を比較した。獲得型カルバペネマーゼ遺伝子 (*bla*<sub>IMP</sub>, *ISAbal-bla*<sub>OXA-23-like</sub>) 保有株はいずれも高いMICを示した。一方、内因性カルバペネマーゼ過剰発現株 (*ISAbal-bla*<sub>OXA-51-like</sub>) のMIC分布は広域であった。*bla*<sub>OXA-51-like</sub> の遺伝子型別の結果、メロペネムMICと*bla*<sub>OXA-51-like</sub> の遺伝子型の相関が示唆された。[松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、甲斐久美子、瀧世志江、柴山恵吾]

### 4. 薬剤耐性菌のプラスミド解析とデータベース拡充

薬剤耐性菌のゲノムデータベース (GenEpid-J) の拡充を目的に、平成27年度はプラスミドゲノムDNA (779 サンプル) 及び染色体ゲノムDNA (305 サンプル) を抽出し、配列解読および解析を行った。プラスミドDNA内訳は、国内ヒト臨床分離株由来が67%と最も多くを占めた。菌種は *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae* など腸内細菌科細菌を中心に *Acinetobacter* 属なども解析対象とした。[松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、甲斐久美子、鯉坂裕美、瀧世志江、柴山恵吾、(以下 病原体ゲノム解析研究センター) 関塚剛史、山下明史、加藤健吾、黒田誠]

### 5. 薬剤耐性菌ゲノムデータベース (GenEpid-J) を用いた薬剤耐性菌分子疫学解析

病原体ゲノム解析研究センターと構築している薬剤耐性菌ゲノムデータベース (GenEpid-J) および、同センターが開発したプラスミド解析ツール Global Plasmidome Analyzing Tool (GPAT) を用いて様々な薬剤耐性菌の分子疫学的解析を実施した。それにより、中国より報告されたプラスミド性コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* 保有株の迅速な探知や、これまでほとんどが輸入例であったNDM型カルバペネマーゼ産生菌の国内における伝播などを報告した。また、薬剤耐性菌による院内感染事例では、プラスミドの水平伝達経路に関する解析を行い疫学調査および対策に必要な解析結果を提供した。[鈴木里和、松井真理、鈴木仁人、甲斐久美子、鯉坂裕美、瀧世志江、柴山恵吾、(以下 病原体ゲノム解析研究センター) 関塚剛史、山下明史、加藤健吾、黒田誠]

### 6. 薬剤耐性菌研究における海外研究拠点との連携

大阪大学の感染症研究国際展開戦略プログラム (J-GRID) タイ拠点、東京大学のJ-GRID中国拠点、WHO

カンボジアオフィスと連携し、バンコク・マヒドン大学ラマチボディ病院、北京・協和医院、ベトナム・国立衛生疫学研究所 (NIHE)、ベトナム・軍医病院、カンボジア・国立公衆衛生研究所 (NIPH) との研究体制を構築し、アジア諸国において分離されたCREの解析を行った。[鈴木仁人、松井真理、筒井敦子、鈴木里和、柴山恵吾]

### 7. 多剤耐性菌に対する新規抗菌手法および抗菌化合物の開発

JSR株式会社との共同研究で多剤耐性ESKAPE病原細菌にも有用な新規抗菌化合物の開発を進めた。高知大学との共同研究で海洋深層水から新種細菌を分離し、同菌が産生する新規抗菌物質を同定した。麻布大学との共同研究で緑膿菌の広範な血清型株に対して殺菌活性を有する新規ファージを分離・同定した。[鈴木仁人、成瀬秀則 (協力研究員)、一久和弘 (協力研究員)、平山隆一郎 (研究生)、柴山恵吾]

### 8. *bla*<sub>IMP-6</sub> 保有IMP-6メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 非産生大腸菌のカルバペネマーゼ発現抑制機構の解析

国内で収集された薬剤耐性菌のうち、*bla*<sub>IMP-6</sub> 陽性IMP-6 MBL非産生性の大腸菌が見つかった。さらにメロペネム含有培地による継代によって、IMP-6 MBL産生性の株が得られた。ゲノム・トランスクリプトーム解析の結果、IMP-6 MBL産生性の株で転写抑制遺伝子に変異があった。その補完株では*bla*<sub>IMP-6</sub> の転写が抑制されたため、その遺伝子のIMP-6 MBL発現への関与が示唆された。[瀬川孝耶、黒田誠、鈴木里和、松井真理、鈴木仁人、筒井敦子、柴山恵吾]

### 9. コリスチン感受性測定と比較および耐性機構の解析

国内の病院で分離されたコリスチン耐性のアシネトバクテリヤ属菌および肺炎桿菌を用い、各種コリスチン感受性試験の比較を行った。コリスチンの最小発育阻止濃度は測定法によりばらついた。コリスチン耐性肺炎桿菌の全ゲノム配列の解析により既知のコリスチン耐性に関わる変異を有することを明らかにした。[島綾香、松井真理、鈴木仁人、筒井敦子、鈴木里和、柴山恵吾]

10. 国内の家畜から分離された*mcr-1*陽性大腸菌の解析  
乳房炎を呈する乳牛および健康豚から分離された*mcr-1*陽性大腸菌の性状および全ゲノム配列を解析した。乳牛由来株はヒト由来の大腸菌に似た特徴を有し、豚由来株は豚や他の家畜由来の大腸菌に似た特徴を有していた。

乳牛由来株はコリスチン非存在下で他の抗菌薬の選択圧により一定期間維持されていた可能性が考えられた。[島綾香、鈴木里和、柴山恵吾、大西守（協力研究員）、川西路子（協力研究員）、（以下 病原体ゲノム解析研究センター）関塚剛史、山下明史、加藤健吾、黒田誠、]

## II. 鼻疽菌・類鼻疽菌に関する研究

1. *Burkholderia pseudomallei* の血清診断法の検討  
これまでに *B. pseudomallei* の血清診断法は国内では確立されていない。そこで血清診断法の確立を目的として、*B. pseudomallei* や、ヒトから分離される可能性のある *B. mallei*, *B. thailandensis*, *B. cepacia* を用いて検討を行っている。これまでにメリオイドシス患者血清を用いて *B. pseudomallei* に特異的なタンパクを検索し、その候補を得た。現在このタンパクについて検討を継続中である。  
[堀野敦子]

## III. インフルエンザ菌ならびに細菌性髄膜炎起因菌に関する研究

1. 成人由来インフルエンザ菌の解析  
(1) 新潟県の老健施設で、昨年度に引き続き分離された非侵襲性インフルエンザ菌のキノロン系薬剤耐性の解析を行い、キノロン耐性菌 *H. haemolyticus* と耐性遺伝子の比較を行った。さらに MALDI-TOF-MS を用い両菌の類縁性を比較した。(2) 全国各地より分離された成人由来侵襲性インフルエンザ菌 62 株について、MLST 解析に着手。[久保田眞由美、見理 剛]

2. 小児侵襲性インフルエンザ菌の解析  
髄液、血液から分離された *H. influenzae* のうち、血清型 non-typable の株について、血清型 b の type 遺伝子を欠損した株と  $\beta$ ラクタム系薬剤に耐性を示す菌についてゲノム解析を行い、侵襲性と血清型との関連及び耐性メカニズムについて解析中。[久保田眞由美、鈴木仁人、見理 剛]

3. 小児の侵襲性インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) 感染症患者から分離される *H. influenzae* の解析  
*Haemophilus influenzae* b 型(Hib)ワクチンの定期接種化前後で小児の侵襲性インフルエンザ菌感染症患者から分離される *H. influenzae* の莢膜型別解析と主要な薬剤に対する薬剤感受性試験を実施している。平成 27 年度における Hib、ならびに他の莢膜型株の分離は無く、分離株は Non-typable *H. influenzae* (NTHi)であった。薬剤感受性パターンの大きな変化は見られなかった。

[佐々木裕子、増田まり子、久保田眞由美、見理 剛、柴山恵吾]

## 4. 髄膜炎症例の髄液中の微生物遺伝子検出法の検討

細菌性髄膜炎疑い患者において細菌培養が陰性となった髄液検体からの微生物遺伝子の検出を行った。細菌の 16S rRNA 遺伝子 V3-V4 領域を増幅後、増幅産物を MiSeq で解読し、配列を既存のデータベースと照合することにより網羅的（属レベル）に解析した。この方法で *Streptococcus* 属、*Haemophilus* 属等の遺伝子が検出された検体については、*S. pneumoniae*、*S. agalactiae*、*H. influenzae* 等の Realtime-PCR による解析結果と結果が一致する症例が複数認められた。エンテロウイルス属については Realtime-PCR による解析を行った。

[佐々木裕子、久保田眞由美、柴山恵吾]

## IV. *Clostridium difficile* 感染症に関する研究

1. 日本の *Clostridium difficile* 感染症(CDI)疫学研究  
12 医療機関における疫学調査本試験が 5 月で終了し、乖離した解析結果が得られた検体の再試験を行い、菌株による解析をスタートした。[妹尾充敏、福田靖、加藤はる]

2. *Clostridium difficile* 遺伝子検出試薬開発に関する研究  
*Clostridium difficile* 分離菌株における毒素遺伝子検出用試薬のキット化に見通しが立ち、具体的な製品化についての検討を開始した。[福田靖、妹尾充敏、加藤はる]

3. アジアにおける *Clostridium difficile* 感染症(CDI)の疫学調査

ハノイ National Institute of Hygiene and Epidemiology (NIHE)において *C. difficile* のタイピングの施行を軌道にのせるために、平成 27 年 10 月 NIHE から Do Thi Quynh Nga が来日し、研修を行った。[妹尾充敏、福田靖、加藤はる、柴山恵吾、Vu Thi Thu Huong, Do Thi Quynh Nga (NIHE, Vietnam)]

4. 毒素非産生性 *Clostridium difficile* 膜画分を用いた定着因子ワクチンの開発

毒素非産生性 *C. difficile* 膜画分(ntCDMF)の効果をマウスの腸管定着菌数やハムスターの致死活性を指標に調べたところ、ntCDMF が CDI ワクチンとして有用であることが示された。[妹尾充敏、岩城正昭、加藤はる、福田靖]

## V. マイコプラズマに関する研究

### 1. *M. pneumoniae* 分離菌株の *p1* 遺伝子型とマクロライド耐性の動向調査

岡山県で分離された *M. pneumoniae* 株の *p1* 遺伝子型とマクロライド耐性の分析を行った。また *p1* 遺伝子が 2b 型と 2c 型の菌についてリファレンス配列を得るためゲノム解析を行った。[藤井寛之、橋本 徹（倉敷中央病院）中嶋 洋（岡山県環境保健センター）、堀野敦子、鈴木仁人、関塚剛史、見理 剛、黒田 誠、柴山恵吾]

### 2. *M. pneumoniae* の接着器官の構造と機能に関する研究

*M. pneumoniae* の接着器官の構造を明らかにするため、接着器官内部の rod 構造を密度勾配遠心法で分離した。分離した rod 構造を電子顕微鏡で観察するとともに質量分析によって構成成分を網羅的に同定した。同定された構成成分の細胞内局在を蛍光タンパク質タグ法で詳細に分析し、接着器官の構成成分のマップをこれまで以上の精度で作成した。[中根大介（学習院大学）、見理 剛、松尾里沙、宮田真人（大阪市立大学）]

### 3. *M. pneumoniae* の P1 タンパク質の構造解析

*M. pneumoniae* の病原性に必須な細胞接着タンパク質 P1 を遺伝子組換えで大腸菌で大量生産し、高純度に精製した。精製した組換え P1 タンパク質を X 線小角散乱法（SAXS）で分析した結果、組換え P1 は単量体であり約 7 x 13 nm の球状タンパク質であることがわかった。[林勇樹、新井宗仁（東京大学）、松本 優、川北祥人、宮田真人（大阪市立大学）、森茂太郎、見理 剛]

### 4. 非流行期におけるマイコプラズマ肺炎流行実態の解析

2015 年 7 月頃から静岡市でマイコプラズマ肺炎が疑われる学級閉鎖が起こった。2015 年は秋からマイコプラズマ肺炎の報告数が増加し、その先駆けの流行と考えられた。この実態調査を静岡市環境保健研究所と共同で行った。その結果、核酸検出法の陽性率は 27.8%(5/18)、培養法では 22.2%(4/18)でこれまでと同程度の陽性率を示した。マクロライド耐性では 4 株中 3 株が A2064G 変異の耐性株であった。MIC 値は既報と同程度であった。*p1* 遺伝子型は 3 株が variant2c、1 株が subtype1 で subtype1 優位であった前回の流行時から分離される型が変わってきたように見受けられた。今後も検討を継続し耐性と遺伝子型について観察を続ける必要があると考える。[堀野敦子、和田裕久（静岡市環境保健研究所）]

## VI. ボツリヌス菌、ボツリヌス毒素に関する研究

診断用ボツリヌス抗毒素（C 型、D 型、G 型）の値付け診断用ボツリヌス C、D、G 型抗毒素の標準化に伴い、それぞれの抗毒素について値付けを行なった。C 型および D 型ヤギ抗毒素については化血研、大阪府立大学、感染研の 3 機関における定量的中和試験の結果、それぞれ約 150 単位/バイアル、約 750 単位/バイアルと値付けされた。G 型ウサギ抗毒素については中和活性があることが定性的に確認された。

[岩城正昭、加藤はる、妹尾充敏、小宮貴子、与那嶺澄代、幸田知子（大阪府立大学）、鳥居恭司（化血研、現東京農業大学）]

## VII. ジフテリアおよび類似疾患に関する研究

### *Corynebacterium ulcerans* の形質転換系の構築

ジフテリア類似疾患の原因菌 *C. ulcerans* の病原因子探索のためには遺伝子操作系が不可欠であるが、効率の良い遺伝子導入法が知られていない。そこでエレクトロポレーションによる形質転換系の開発を試みた。大腸菌 -*Corynebacterium* シャトルベクター pEC-K18mob2（カナマイシン耐性）を用いて、 $1 \times 10^4$  cfu/ $\mu$ gDNA の頻度で形質転換体を得ることができた。[岸本磨理朗、岩城正昭]

## VIII. 結核等抗酸菌に関する研究

### 1. イソニアジド耐性結核菌から新たに見つけられた *katG* 遺伝子上の変異に関する研究

イソニアジド耐性結核菌から新たに見つけられた *katG* 遺伝子上の変異とイソニアジド耐性との関係を明らかにすることを目的として、野生型及び変異型の KatG タンパク質を作製し、詳細な機能解析を行った。その結果、新たに見出した 7 箇所の新規遺伝子変異のうち 5 箇所の新規変異が KatG タンパク質の酵素活性に影響を与えていることを明らかにした。[金玄、森茂太郎]

### 2. 結核菌由来 Rv2614c タンパク質の機能解析

結核菌由来 Rv2614c タンパク質を *Mycobacterium smegmatis* 内で発現させて精製し、その機能解析を行った。その結果、Rv2614c タンパク質は tRNA 合成酵素であり、反応副産物として diadenosine tetraphosphate を生成することが示された。[本田尚子（品質保証・管理部）、森茂太郎]

### 3. 結核菌由来タンパク質を標的とした新規薬剤の開発

これまでに同定した、結核菌由来ヌクレオチド加リン酸分解酵素の活性を阻害するとともに抗結核菌活性を示す新規化合物がヒト由来培養細胞には細胞毒性を示さない

ことを明らかにした。[森茂太郎]

## IX. ヘリコバクター属菌に関する研究

### 1. *Helicobacter cinaedi* の薬剤耐性機構に関する研究

*H. cinaedi* のβ-ラクタム薬耐性について研究を行い、アキソン高度耐性化にはペニシリン結合たんぱく質の変異が関与している可能性を明らかにした。[林原絵美子、柴山恵吾]

### 2. *Helicobacter cinaedi* の病原性に関する研究

*H. cinaedi* の病原因子である Cytolethal distending toxin (CDT) のノックアウト株を作成し、細胞増殖阻害活性、IL-8 発現誘導について野生株と比較したところ、CDT ノックアウト株は野生株と同等の細胞増殖阻害活性を示すことを確認した。[林原絵美子、柴山恵吾]

## X. 百日咳菌および百日咳類縁菌に関する研究

### 1. 百日咳菌の病原体サーベイランスに関する研究

2000~15 年の百日咳菌国内臨床分離株について、パータクチン (Prn) 欠損株の流行状況を調査した。2000 年以降、臨床分離株の約 30% が Prn 欠損株であったが、近年は分離率が減少し、2014~15 年は 10% を下回った。2000 年以降流行株の遺伝子型は MT186 から MT27 に変化しており、この変化が Prn 欠損株の分離率減少に関与した可能性が指摘された。また、2010~15 年の臨床分離株 (n=78) はすべてエリスロマシン感性菌であった。[平松征洋、大塚菜緒、蒲地一成]

### 2. 百日咳菌の自己凝集に関する研究

百日咳菌臨床分離株には自己凝集能を示すものがあり、抗血清を用いた簡易な菌同定法が適用できないことがある。本研究ではまず、強い自己凝集能を示す百日咳菌株から、継代培養により自己凝集能を消失した変異株を得た。次世代シーケンサーを用いた両株の全ゲノム解析、およびタンパク質発現解析により、自己凝集には線毛 Fim3 の関与が指摘された。これに基づき、自己凝集株の fim3 遺伝子を破壊すると自己凝集能が消失した。また Δfim3 株への fim3 遺伝子相補により自己凝集能の復帰が確認された。以上のことから、百日咳菌の自己凝集は Fim3 が高発現することで引き起こされることが示された。さらに、百日咳菌を培養する培地成分が線毛産生量に影響を与えることが指摘された。[大塚菜緒、平松征洋、蒲地一成]

### 3. 遺伝子組換えによる百日せきワクチン株の改良

有効な百日咳ワクチンの開発を目的に、現行ワクチン株である東浜株の遺伝子改変を行った。相同組換えにより線毛 2/3 を発現する組換え東浜株 (5 株) を作出し、組換え株の遺伝的安定性を確認した。さらに、得られた組換え株についてゲノム解析を実施し、ワクチン株としての遺伝情報を取得した。[大塚菜緒、平松征洋、蒲地一成]

### 4. 小児と成人における百日咳抗体の量的・質的解析

小児と成人を対象に抗 PT IgG、抗 FHA IgG、抗 PT 中和抗体、およびそれらの抗体結合力を解析した。成人は小児と質的に等しい抗 PT 抗体を保有し、一部の成人血清には IgG 以外の抗 PT 抗体 (IgM, IgA) の存在が確認された。このことから、成人では不顕性感染により抗 PT 抗体が誘導されている可能性が指摘された。一方、成人における抗 FHA IgG の結合力は小児に比較して低く、百日咳菌以外の細菌が産生する FHA 類似蛋白質により抗体誘導を受けている可能性が示された。[森内巧、大塚菜緒、平松征洋、蒲地一成]

## XI. 破傷風菌に関する研究

### 1. 破傷風トキソイドを用いたアジュバントとしての人工エラスチン蛋白の可能性-1

人工エラスチン蛋白 (ELP) のゲル化を利用し、ワクチンの免疫原性とその持続性を検討している。ELP は、生体内では 4 週間以内に完全に分解されると考えられているが、ELP 混合破傷風トキソイドを皮下接種 (0.5mL/mouse) したマウスでは、接種 20 週間後においても皮下に ELP と考えられる物質が残存していることを確認した。[福田靖、浅井大輔]

### 2. 破傷風トキソイドを用いたアジュバントとしての人工エラスチン蛋白の可能性-2

ELP 混合破傷風トキソイドを皮下接種したマウスの皮下に 20 週後に ELP が残存していた。我々の検討では生物学的製剤基準における破傷風トキソイドの力価試験で規定されている投与量「0.5mL」を用いてきたが、薬剤徐放担体として ELP を検討する報告では「0.05-0.1mL」が多い。そこでこれらの投与量を比較した結果、接種 20 週後に「0.5mL」ではマウス皮下に ELP が残存していたが、「0.1mL」では確認できなかった。また、「0.1mL」では「0.5mL」より破傷風抗体価が高い傾向がみられた。[福田靖、浅井大輔]

## XII. バルトネラ菌に関する研究

1. 猫ひっかき病の原因菌である *Bartonella henselae* の診断系確立を目的とし、2カ所の病院から問い合わせのあった猫ひっかき病疑い患者の血清抗体価の測定と PCR による病原菌検出を行い、高抗体価血清の収集に努めた。[久保田真由美、佐々木裕子、高木弘隆、見理 剛、柴山恵吾]

## XIII. 厚生労働省院内感染対策サーベイランスデータを用いた研究

1. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) の海外展開

WHO は薬剤耐性菌対策を重要視し各国にサーベイランスの強化を求めているが、アジア地域の多くの国では国レベルの薬剤耐性菌 (AMR) サーベイランスが実施できていない。JANIS の海外展開は、これらの国の AMR サーベイランスを支援し、海外の AMR に関するデータベースを構築することが目的である。

アジア諸国では、医療機関における薬剤耐性菌等の発生状況を解析するソフトである WHONET が普及しているため、WHONET データを JANIS システムで集計するプラットフォームが効率的でかつ実用的であると考えられた。WHONET 開発者と連携し、WHONET 2016 (デスクトップ版・ウェブ版) に JANIS データ出力形式が装備された。また、データフォーマットの改訂 (固定長延長) への対応も完了した。WHONET-JANIS サーバを構築し、WHONET 2016 の公式リリース後にプログラムを入れる予定である。[筒井敦子、鈴木里和、柴山恵吾]

2. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) とコリスチン耐性率集計における問題点の解析

2014 年 9 月より CRE 感染症が感染症法の 5 類感染症に加わり、2015 年 1 月より JANIS でも CRE が集計対象となった。JANIS 検査部門 2014 年報データをもとに CRE 分離率を試集計したところ、0.55% と想定よりも高値であった。データの精度管理の結果、CRE 分離率の上位 5 施設は医療機関における報告用データの設定ミスであった。また、緑膿菌とアシネトバクター属に対するコリスチンの感受性測定状況を試集計したところ、緑膿菌のコリスチン耐性率は 0.59% と低値だったものの、アシネトバクター属のコリスチン耐性率は 8.7% と高値を示した。アシネトバクター属の薬剤感受性測定機器ごとに耐性率を比較したところ、機器 A で測定された 4270 株の耐性は 9.4%、その他の機器では 694 株中 4.5% であった ( $p < 0.0001$ )。機器 A のコリスチン感受性測定には、技術的な

問題点があることが判明したため、今後共同で検討していくこととなった。[筒井敦子、鈴木里和、柴山恵吾]

3. 臨床検体由来 *Bacillus* 属分離率の施設間比較による院内感染対策の指標作成

*Bacillus* spp. 特に *Bacillus cereus* による血流感染は国内の医療機関における院内感染として注目され、集団発生も報告されている。*Bacillus* spp. は環境常在菌であり、病院環境の汚染が院内感染発生の要因の一つと考えられる。2014 年 JANIS の検査部門データでは 998 医療機関のうち、134 施設 (13.4%) では *Bacillus* 属の分離がなく、457 施設 (45.8%) では *B. cereus* の分離がなかった。無菌検体に限ると 987 施設のうち 543 施設 (55.0%) では *B. cereus* の分離がなく、*Bacillus* 属が定常的に分離される医療機関は全体の 10% 未満であった。今後、これらの医療機関について *Bacillus* 属分離の背景を解析する。[鈴木里和]

4. JANIS データの精度の担保に関する研究

JANIS に提出されているサーベイランスデータが医療機関においてどのように収集され、またその精度を担保するうえでのどのような問題があるのかについて、全国の 21 医療機関を訪問し、共通した調査票を用いて面談による聞き取り調査を実施した。サーベイランスはほとんどの医療機関で多職種の協働により効率的に実施されていたが、電子カルテの普及や回診の廃止により、実際の診察を伴わない感染症の判定が一般化しつつあった。診療体制の変化に伴い、院内感染のサーベイランス手法も検討が必要と思われた。[筒井敦子、鈴木里和、山根一和 (国立病院機構米子医療センター)]

## レファレンス業務

### I. 薬剤耐性菌関係

1. 薬剤耐性菌解析のための陽性コントロール用 DNA および標準作業手順書の提供

地方衛生研究所および医療機関における薬剤耐性菌解析に協力するため、各種  $\beta$ -ラクタマーゼ遺伝子、バンコマイシン耐性遺伝子の PCR 解析のための陽性コントロール用 DNA および試験手順書の分与を行った。[松井真理、鈴木仁人、鈴木里和、筒井敦子、甲斐久美子、鯉坂裕美、瀧世志江]

## II. 百日咳関係

### 1. 百日咳検査キットの供与

百日咳実験室診断の強化・拡充を目的に、地方衛生研究所 11 施設に *Bordetella holmesii*-LAMP キット (2 キット) ならびに 4Plex リアルタイム PCR キット (11 キット) を供与した。[蒲地一成, 柴田美幸, 平松征洋, 大塚菜緒]

## サーベイランス業務

### I. 院内感染対策関係

1. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業は、平成 26 年度の診療報酬改定で感染防止対策加算 1 の施設基準で検査部門に参加していることが要件に含まれたことにより、新規に検査部門に参加する医療機関が増え、平成 28 年 1 月時点で参加医療機関数は 1859 施設となった。これらの医療機関より提出されたサーベイランスデータをもとに月報 (参加医療機関向け)、期報、年報を作成しホームページ上で公開した。検査部門・全入院患者部門の公開情報では、新たに都道府県別の集計結果が追加された。一方、還元情報では、病床数別 (200 床以上/200 床未満) の集計結果が作成されるようになった。

検査部門公開情報 2014 年年報は、全体と病床数別 (200 床以上/200 床未満) に CLSI 2007 版と CLSI 2012 試行版を作成し、アンチバイオグラムを改修した。また、検査部門公開情報 2013 年年報、2014 年年報の英訳版を作成した。事業の情報提供として、JANIS のデータ提出・活用のための説明会を 4 回、衛生検査所向け説明会を 1 回開催した。また、2350 件の医療機関等からの問い合わせに対応した。平成 28 年度から JANIS システムが政府共通プラットフォームに移行する予定で準備をすすめた。[筒井敦子、鈴木里和、柴山恵吾、大木留美、村山詠美、後藤佑介、瀧世志江、中村真由美]

## II. 百日咳関係

医療機関 (14 施設) からの依頼を受けて、百日咳様患者の病原体診断を 33 件実施した。[蒲地一成, 柴田美幸, 大塚菜緒, 平松征洋]

## 品質管理に関する業務

### I. 生物学的製剤の品質管理に関する業務研究

破傷風トキソイドワクチン力価試験の *in vitro* 化に関する研究

破傷風毒素とそのレセプターとして最近新たに同定された蛋白質 *nidogen* の結合を定量的に測定する系の開発を目指して実験を行なった。*nidogen* の毒素結合領域を固相

に固定化して蛍光標識破傷風毒素を加え、結合の検出を試みたが、非特異結合と考えられるバックグラウンドの影響のため結合を定量的に検出するには至っていない。[岩城正昭]

## II. 国家検定、国家検査、収去検査、承認前検査、依頼試験について

### 1. 国家検定、検査、抜取検査について

1) ユニセフ向け乾燥 BCG ワクチン (皮内用 0.5 mg) 関連

ア. 26 ロットの書類審査を行った。[堀野敦子、林原絵美子、金玄、森茂太郎]

イ. 依頼試験として 3 ロットの力価試験を行った。[堀野敦子、林原絵美子、金玄、持田恵子、森茂太郎]

### 2. 承認前検査の実績

(1) 組換え沈降 9 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来) について、エンドトキシン試験を担当した。[持田恵子, 蒲地一成]

### 3. 標準品、参照品の制定

1) 日本薬局方抗生物質標準品について、以下のロット更新、サブロット更新を行った。

ロット更新 (5 品目): テトラサイクリン塩酸塩、セフトリアキソンナトリウム、オキシテトラサイクリン塩酸塩、セフメタゾール、メロペネム

サブロット更新 (4 品目): アズトレオナム、クリンダマイシンリン酸エステル、セフポドキシムプロキセチル、セフテラムピボキシルメシチレンスルホン酸塩

[松井真理、鈴木仁人、筒井敦子、鈴木里和、近田俊文、吉村由美子、粕谷裕子]

2) 破傷風トキソイドの標準化作業を行った。[岩城正昭、小宮貴子、妹尾充敏、加藤はる、柴山恵吾、与那嶺澄代]

3) ジフテリア試験毒素 (モルモット用) ジフテリアウマ抗毒素力価試験用試験毒素量制定を行った。[岩城正昭、小宮貴子、妹尾充敏、加藤はる、柴山恵吾、与那嶺澄代]

4) 参照ジフテリア抗毒素 (フロキュラシオン用) の標準化作業を開始した。[岩城正昭、小宮貴子、妹尾充敏、加藤はる、柴山恵吾、与那嶺澄代]

#### 4.行政検査

*Clostridium difficile* による院内アウトブレイク事例が二件あり、院内でどの程度広まっているのか、またどのタイプが広がっているのかを調べ、アウトブレイク終息のための支援を保健所とともに行った。[妹尾充敏、福田靖、加藤はる]

#### 5.依頼検査

1) 医療機関(1施設)からの依頼を受けて、*Helicobacter cinaedi* による感染が疑われた事例について患者の病原体診断とタイピングを実施した。[林原絵美子]

### 国際協力関係業務

#### I. JICA 関係

1. JICA 国際研修「ワクチン品質・安全性確保のための行政機能強化研修」において「無菌試験とマイコプラズマ否定試験」について講義した。(平成28年2月)[佐々木裕子]

2. JICA 国際研修「ワクチン品質・安全性確保のための NRA 機能強化」において、BCG ワクチンに関する講義を行った。(2016年2月)[森茂太郎]

3. JICA 国際研修「ワクチン品質・安全性確保のための行政機能強化」において、DPT ワクチンの品質管理について講義を行った。(2016年2月)[岩城正昭, 大塚菜緒]

#### II. WHO 関係

1. WHO 西太平洋地域事務局(WPRO)からの依頼により、WHONETの開発者である米国WHO Collaborating Centers for Surveillance of Infectious DiseasesのJohn Stelling博士と共同で厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)とWHONETを連携させたWPROにおける薬剤耐性菌サーベイランス体制を提案した。[筒井敦子、鈴木里和]

2. ニューデリーで2016年2月23-25日に開催されたWHOとインド厚生省共催の会議Combating Antimicrobial Resistance: Public Health Challenge and PriorityにおいてJANISについて紹介した。[柴山恵吾]

3. ソウルで2015年9月7-8日に開催されたAPEC-GHSA Policy Forum on Infection Control Infrastructureにおいて、日本の薬剤耐性の状況について概説した。[柴山恵吾]

4. バンコクで2015年5月6-8日に開催されたGHSA Meeting on “Step towards Regional Strategic Collaboration in Asia-Pacific on Workforce Development, National Laboratory System Strengthening & Antimicrobial Resistance Prevention to Respond Global Challenges”において薬剤耐性サーベイランスの各国連携について討議した。[柴山恵吾]

### 研修業務

#### I. 薬剤耐性菌に関する研修

1. 2015年8月、10月および11月に、地方衛生研究所を対象に薬剤耐性菌および*Clostridium difficile*等の院内感染関連病原体の座学および実習を行った。[松井真理、鈴木仁人、鈴木里和、瀧世志江、甲斐久美子、鯉坂裕美、妹尾充敏、福田靖、加藤はる、与那嶺澄代]

2. 大阪大学の感染症研究国際展開戦略プログラム(J-GRID)に関連して、タイおよびインドの薬剤耐性菌研究者らに対して、次世代シーケンサーを用いたプラスミド解析手法および我が国における薬剤耐性菌サーベイランス体制に関する研修を行った。[松井真理、筒井敦子、鈴木里和、柴山恵吾、瀧世志江、甲斐久美子、鯉坂裕美、関塚剛史\*、山下明史\*、加藤健吾\*、黒田誠\*(\*病原体ゲノム解析研究センター)]

3. カンボジア National Institute of Public Health の微生物担当者3名、インドネシア Airlangga 大学教員およびベトナム Military Medical Hospital の微生物部部長の5名に対し、薬剤耐性菌と*Clostridium difficile*の解析方法に関する実習と座学による研修を実施した。[松井真理、鈴木仁人、筒井敦子、鈴木里和、瀧世志江、甲斐久美子、鯉坂裕美、妹尾充敏、福田靖、加藤はる、与那嶺澄代、柴山恵吾]

#### II. 生物学的製剤の品質保証に関する研修

1. 国立保健医療科学院における短期研修薬事衛生管理研修コースにおいて「微生物管理と試験法」について講義した。(平成27年5月)[佐々木裕子]

#### III. ボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会

2015年11月4日から6日まで、動物実験を中心にボツリヌス症の細菌学的検査に関する講習会を行った。千葉市、福岡県、熊本県、愛知県から4地研が参加した。[岩城正昭、山本明彦、妹尾充敏、加藤はる、与那嶺澄代]

## その他

## I. 行政科学等に対する対応

1. 日本薬局方、生物試験法委員会が開催され（3回）、第十七改正の原案等について協議した。[佐々木裕子]

## II. 感染症等についての対応

1. 薬剤耐性菌等についての対応：薬剤耐性菌の検査診断等に関する相談窓口として [taiseikin@nih.go.jp](mailto:taiseikin@nih.go.jp)（メーリングリスト）を運用し、医療機関や地方衛生研究所等からの107件の質問、相談、解析依頼に対応した。[鈴木里和、松井真理、甲斐久美子、瀧世志江、鯉坂裕実、柴山恵吾]

2. 依頼があった医療機関や地域の研究会・勉強会において *Clostridium difficile* 感染症について講義や講演を行った。[加藤はる]

## 発表業績一覧

## I. 誌上発表

## 1. 欧文発表

- 1) [Suzuki S](#), Ohnishi M, Kawanishi M, Akiba M, Kuroda M. Investigation of a plasmid genome database for colistin-resistance gene *mcr-1*. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar;16(3):284-5.
- 2) Ushizawa H, Yahata Y, Endo T, Iwashita T, Misawa M, Sonobe M, Yamagishi T, Kamiya H, Nakashima K, Matsui T, [Matsui M](#), [Suzuki S](#), [Shibayama K](#), Doi M, Irie F, Yamato S, Otomo Y, Oishi K. A epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical care center in Japan, 2011-2012. *Jpn J Infect Dis* 2016, 69:143-148.
- 3) Omori R, Nakata Y, Tessmer HL, [Suzuki S](#), [Shibayama K](#). The determinant of periodicity in *Mycoplasma pneumoniae* incidence: an insight from mathematical modelling. *Sci Rep*. 2015 Sep 28;5:14473.
- 4) [Suzuki M](#), Nishio H, Asagoe K, Kida K, [Suzuki S](#), [Matsui M](#), [Shibayama K](#). Genome Sequence of a Carbapenem-Resistant Strain of *Ralstonia mannitolilytica*. *Genome Announc*. 2015 May 7;3(3).
- 5) Yamada R, Kimura K, Nagano N, Nagano Y, [Suzuki S](#), Jin W, Wachino J, Yamada K, [Shibayama K](#), Arakawa Y. Comparative Analysis of Penicillin-Susceptible and Non-Susceptible Isolates of Group B *Streptococci* by Multilocus Sequence Typing. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68(4):326-9.
- 6) Nakane D, [Kenri T](#), Matsuo L and Miyata M. Systematic Structural Analyses of Attachment Organelle in *Mycoplasma pneumoniae*. *PLoS Pathog*. 2015, 11 : e1005299. PMID: 26633540
- 7) [Senoh M](#), [Kato H](#), [Fukuda T](#), Niikawa A, Hori Y, Hagiya H, Ito Y, Miki H, Abe Y, Furuta K, Takeuchi H, Tajima H, Tominaga H, Satomura H, Morita S, Tanada A, Hara T, Kawada M, Sato Y, Takahashi M, Higuchi A, Nakajima T, Wakamatsu Y, Toyokawa M, Ueda A, Roberts P, Miyajima F, [Shibayama K](#). Predominance of PCR-ribotypes, 018 (smz) and 369 (trf) of *Clostridium difficile* in Japan: A potential relationship with other global circulating strains? *J Med Microbiol* 2015, 64:1226-1236.
- 8) Tanaka T, [Kato H](#), Fujimoto T. Successful fecal microbiota transplantation as an initial therapy for *Clostridium difficile* infection on an outpatient basis. *Internal Medicine* 2016, 55:999-1000.
- 9) [Senoh M](#), Hamabata T, Takeda Y. A factor converting viable but nonculturable *Vibrio cholerae* to a culturable state in eukaryotic cells is a human catalase. *Microbiologyopen* 2015, 4:589-596.
- 10) [Mochizuki Y](#), [Saeki H](#), [Iwaki M](#), Takagi H, [Shibayama K](#), Amao H, Yamamoto A. A novel experimental platform for toxigenic and nontoxigenic *Corynebacterium ulcerans* infection in mice. *FEMS Pathogens and Disease* 2016, 74:ftv109.
- 11) [Iwaki M](#), Konda T. Adenylate cyclase toxin-mediated delivery of the S1 subunit of pertussis toxin into mammalian cells. *FEMS Pathogens and Disease* 2016, 74:ftv110.
- 12) Mottate K, Yokote H, Mori S, Horita A, Miyatsu Y, Torii

- Y, Kozaki S, Iwaki M, Takahashi M, Ginnaga A. Retrospective survey to evaluate the safety and efficacy of Japanese botulinum antitoxin therapy in Japan. *Toxicon* 2016, 110:12-18.
- 13) Katsukawa C, Komiya T, Umeda K, Goto M, Yanai T, Takahashi M, Yamamoto A, Iwaki M. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from a hunting dog and its diphtheria toxin antibody titer. *Microbiology and Immunology* 2016, 60:177-186.
- 14) Katsukawa C, Umeda K, Inamori I, Kosono Y, Tanigawa T, Komiya T, Iwaki M, Yamamoto A, Nakatsu S. Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* isolated from a wild bird (ural owl) and its feed (shrew-moles): comparison of molecular types with human isolates. *BMC Research Notes* 2016, 9:181.
- 15) Murata S, Suzuki H, Sakamoto S, Miki T, Rimbara E, Shibayama K, Koyama S, Tamai K, Yaguchi Y, Tada M. *Helicobacter cinaedi*-associated Vertebral Osteomyelitis in an Immunocompetent Patient. *Intern Med.* 2015;54(24):3221-4.
- 16) Flahou B, Rimbara E, Mori S, Haesebrouck F, Shibayama K. The Other Helicobacters. *Helicobacter.* 2015;20 Suppl 1:62-7.
- 17) Akashi Y, Igarashi J, Suzuki H, Rimbara E, Shibayama K, Nin S, Tamai K, Yaguchi Y, Shiigai M, Oikawa T, Suzuki M. Pararenal Lymphatic Cyst Infection Caused by *Helicobacter cinaedi*. *Intern Med.* 2015;54(11):1437-40.
- 18) Honda N, Kim H, Rimbara E, Kato A, Shibayama K, Mori S. Purification and functional characterization of diadenosine 5',5'''-P(1),P(4)-tetrphosphate phosphorylases from *Mycobacterium smegmatis* and *Mycobacterium avium*. *Protein Expr Purif.* 2015;112:37-42.
- 19) Trespalacios AA, Rimbara E, Otero W, Reddy R, Graham DY. Improved allele-specific PCR assays for detection of clarithromycin and fluoroquinolone resistant of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies: identification of N87I mutation in GyrA. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;81(4):251-5.
- 20) Changkwanyeeun R, Usui M, Kongsai S, Yokoyama K, Kim H, Suthienkul O, Changkaew K, Nakajima C, Tamura Y, Suzuki Y. Characterization of *Campylobacter jejuni* DNA gyrase as the target of quinolones. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2015;21(8):604-9.
- 21) Graham DY, Rimbara E. *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Infectious Disease*, 2nd edition . 2015;138:907-14.
- 22) Kamachi K, Yoshino S, Katsukawa C, Otsuka N, Hiramatsu Y, Shibayama K. Laboratory-based surveillance of pertussis using multitarget real-time PCR in Japan: evidence for *Bordetella pertussis* infection in preteens and teens. *New Microbes New Infect.* 2015 Oct 22;8:70-4.
- 23) Hanawa T, Kamachi K, Yonezawa H, Fukutomi T, Kawakami H, Kamiya S. Glutamate limitation, BvgAS activation, and (p)ppGpp regulate the expression of the *Bordetella pertussis* type 3 secretion system. *J Bacteriol.* 2015 Nov 2;198(2):343-51.
- 24) Galit SR, Otsuka N, Furuse Y, Almonia DJ, Sombrero LT, Capeding RZ, Lupisan SP, Saito M, Oshitani H, Hiramatsu Y, Shibayama K, Kamachi K; Tohoku-RITM Collaborating Research Team. Molecular epidemiology of *Bordetella pertussis* in the Philippines in 2012-2014. *Int J Infect Dis.* 2015 Jun;35:24-6.
- 25) Torkaman MR, Kamachi K, Nikbin VS, Lotfi MN, Shahcheraghi F. Comparison of loop-mediated isothermal amplification and real-time PCR for detecting *Bordetella pertussis*. *J Med Microbiol.* 2015 Apr;64(Pt 4):463-5.
2. 和文発表
- 1) 鈴木里和 厚生労働省 JANIS 事業公開情報の活用方法. *INFECTION CONTROL* 2015 秋季増刊 p216-217
- 2) 鈴木里和 耐性菌のアウトブレイクの発見・対策・終息宣言 単一プラスミドのアウトブレイクに

注意.臨床と微生物 42 巻増刊 p609-614, 2015 年 10 月

- 3) 筒井敦子 JANIS(厚生労働省院内感染対策サーベイランス) 事業 概要と今後. 臨床と微生物 42 巻増刊号, 624-630, 2015 年 10 月
- 4) 筒井敦子, 鈴木里和 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業 検査部門の概要. 臨床検査. 第 59 巻 8 号 774-779. 2015 年 8 月.
- 5) 筒井敦子, 鈴木里和 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業 検査部門の概要と参加方法. モダンメディア第 61 巻 7 号 208-213. 2015 年 7 月.
- 6) 筒井敦子 JANIS 検査部門の概要と今後の展望. 感染症道場 Vol.4(2)50-53, 2015 年 5 月.
- 7) 鈴木里和 新しく届出義務の生じた感染症. 検査と技術 43 巻 5 号 Page367-370 (2015 年 5 月)
- 8) 近田 俊文, 鈴木里和, 松井真理, 鈴木仁人, 筒井敦子, 柴山恵吾 微生物試験法 Q&A 現場の困った!に答える誌上セミナー(第 24 回)(Q&A).PHARM TECH JAPAN 31 巻 14 号 Page2677-2679, 2015
- 9) 近田俊文, 鈴木里和, 松井真理, 鈴木仁人, 筒井敦子, 柴山恵吾 微生物試験法 Q&A 現場の困った!に答える誌上セミナー(第 20 回)(Q&A) PHARM TECH JAPAN (0910-4739)31 巻 9 号 Page1627-1629, 2015
- 10) 見理 剛 ヒトマイコプラズマ感染症の疫学 最新マイコプラズマ学 (日本マイコプラズマ学会 編)、近代出版, 82-87, 2016
- 11) 見理 剛 マイコプラズマの遺伝子操作法 最新マイコプラズマ学 (日本マイコプラズマ学会 編)、近代出版, 191-197, 2016
- 12) 堺 隆大, 石田 直, 有田真知子, 橋 洋正, 吉岡 弘鎮, 野山麻紀, 時岡史明, 伊藤明広, 古田健二郎, 西山明宏, 橋本 徹, 藤井寛之, 中嶋 洋, 見理 剛, 柴山恵吾 市中病院における *Mycoplasma pneumoniae* の抗菌薬感受性および臨床経過に関する検討 感染症学雑誌 89, 468-464, 2015
- 13) 森 伸晃, 吉田心慈, 青木泰子, 滝川 彩, 香川成人, 見理 剛, 柴山恵吾 *Mycoplasma hominis* による帝王切開後骨盤内膿瘍の1例 病原微生物検出情報 (IASR), Vol. 37, p. 38, 2016
- 14) 佐々木裕子, 久保田真由美, 柴山恵吾 髄膜炎患者由来髄液からのマイコプラズマを含む細菌遺伝子の網羅的検出手法の検討 日本マイコプラズマ学会雑誌 42, 48-49, 2015
- 15) 佐々木裕子 マイコプラズマのゲノムと進化, 最新マイコプラズマ学 日本マイコプラズマ学会 (編)、近代出版、16-18, 2016
- 16) 佐々木裕子 マイコプラズマの同定、鑑別法 最新マイコプラズマ学 (日本マイコプラズマ学会編)、近代出版、182-190, 2016
- 17) 佐々木裕子 微生物試験法 Q&A-現場の困った!に答える誌上セミナー (第 26 回)、PHARM TECH JAPAN 31: 59-62, 2015
- 18) 松本 優, 川北祥人, 見理 剛, 森茂太郎, 木下実紀, 浜口 祐, 宮田真人 *Mycoplasma pneumoniae*, P1 adhesin の構造と機能 日本マイコプラズマ学会雑誌 42,59-60, 2015
- 19) 加藤はる, 多屋馨子 ジフテリア. 感染症予防必携 第三版 2015, p299-303.日本公衆衛生協会
- 20) 加藤はる 日本の *Clostridium difficile* 感染症の疫学. 臨床と微生物 2015, 42(5):395-399.
- 21) 妹尾充敏, 森田昌知 Infectious diseases in Asia/細菌感染症領域における国際協力. 日本細菌学雑誌 2015, 70:329-332.
- 22) 林原絵美子, 森茂太郎, 金玄, 高橋俊司, 柴山恵吾 *Helicobacter cinaedi* の分子疫学と薬剤耐性, 日本ヘリコバクター学会誌, 2016 年, 17 (2)
- 23) 大塚菜緒, 蒲地一成 百日咳の国際動向と検査法・

ワクチンの問題点. 感染・炎症・免疫, 45: 46-56, 2015.

- 24) 柴山恵吾 CRE アウトブレイクに見る  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の問題 臨床と微生物 2015 年 42(4):377-360
- 25) 柴山恵吾 多剤耐性菌感染症の世界的な広がり 化学療法の領域 2015 年 31(6):1283-1288

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Matsui M, Suzuki S, Sekizuka T, Yamashita A, Kuroda M, Oishi K, Shibayama K. A large-scale nosocomial outbreak of *Enterobacteriaceae* carrying IMP-6 metallo- $\beta$ -lactamase gene on IncN plasmids. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2015 (ICAAC 2015). September 2015. San Diego, California, USA.
- 2) Suzuki S, Matsui M, Sekizuka T, Yamashita A, Kuroda M, Shibayama K. Investigating a multispecies nosocomial outbreak of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* by tracking carbapenemase-encoding plasmid. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2015 (ICAAC 2015). September 2015. San Diego, California, USA.
- 3) Segawa T, Suzuki S, Matsui M, Suzuki M, Tsutsui A, Shibayama K. Evaluation of Carba NP Test for Imipenem Susceptible Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2015 (ICAAC 2015). September 2015. San Diego, California, USA.
- 4) Gomes C, Kubota M, Palma N, Tinco C, Sandoval I, Gutarra C, Valle JD, Ruiz J. Identification of new antigen candidates of *Bartonella bacilliformis*, American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) 64th Annual Meeting, Pennsylvania, USA, October 25-29, 2015
- 5) Kenri, T. Structure and function of the attachment organelle of *Mycoplasma pneumoniae*. The U.S.–Japan Cooperative Medical Sciences Program, ARI panel meeting, North Bethesda, MD, USA, January 11-15, 2016
- 6) Kato H, Senoh M, Fukuda T, Roberts P, Miyajima P, Shibayama K. Prevalence of two PCR ribotypes, smz (018) and trf (369) of *Clostridium difficile* in Japan. 5th International *Clostridium difficile* Symposium May 2015 Slovenia.
- 7) Murabata M, Kato H, Oinishi K, Yano H. Environmental contamination of *Clostridium difficile* in the pediatric ward of a hospital in Japan. 5th International *Clostridium difficile* Symposium May 2015 Slovenia.
- 8) Niwa H, Kato H, Senoh M, Fukuda T, Kinoshita Y, Kuroda T, Ueno T, Ochi A, Katayama Y. Transition of genotype of *Clostridium difficile* at a Thoroughbred racehorse clinic in 2010-2014 in Japan. 5th International *Clostridium difficile* Symposium May 2015 Slovenia.
- 9) Ito Y, Kato H, Senoh M, Fukuda T, Sugie T, Ogawa K, Matsushita T, Takahashi Y, Nagura K, Hatano Y, Morita E. Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* at a hospital in Japan: shift in the predominant PCR ribotype over a nine-year period. 5th International *Clostridium difficile* Symposium May 2015 Slovenia.
- 10) Senoh M, Iwaki M, Yamamoto A, Kato H, Fukuda T, Shibayama K. Nontoxicogenic *Clostridium difficile* membrane fraction as a vaccine candidate. 6<sup>th</sup> Congress of European Microbiologists June 2015 The Netherlands.
- 11) Mochizuki Y, Saeki H, Iwaki M, Takagi H, Shibayama K, Amao H, Yamamoto A. Experimental infection of mice with toxigenic and nontoxicogenic *Corynebacterium ulcerans*. 17th European Workshop on Bacterial Protein Toxins June 2015 Portugal.
- 12) Mori, S., Kim, H., Shibayama, K. Molecular mechanisms of antimicrobial resistance of

- Mycobacterium tuberculosis*. The 12th Japan-Taiwan Symposium. September 10-11, 2015, Tokyo.
- 13) Mori, S., Honda, N., Kim, H., Rimbara, E., Shibayama, K. Design of a new inhibitor of diadenosine tetraphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis*, and its antimycobacterial activity. The 50th US-Japan Cooperative Medical Science Program: Tuberculosis and Leprosy Panel Meeting. January 11-15, 2016, MD, USA.
- 14) Kamachi, K. Molecular epidemiology of *Bordetella pertussis* in Asia. The 12th Japan-Taiwan symposium on emerging and re-emerging infectious diseases, vaccine preventable diseases and collaborative project reports. Tokyo. September 2015.
2. 国内学会
- 1) 島 綾香、鈴木里和、松井真理、鈴木仁人、柴山恵吾 Prevalence and characteristics of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated in Japan. 89 回日本細菌学会総会、大阪、2016 年 3 月
- 2) 林美智子、川村久美子、松井真理、鈴木里和、柴山恵吾、荒川宜親 多剤耐性アシネトバクター属菌に対する低水準 消毒薬の効果 89 回日本細菌学会総会、大阪、2016 年 3 月
- 3) 鈴木里和 複雑化する薬剤耐性菌のタイピング解析. 第 89 回日本細菌学会総会、大阪、2016 年 3 月
- 4) 鈴木里和 統計学への準備体操. 89 回日本細菌学会総会、大阪、2016 年 3 月
- 5) 島 綾香、鈴木里和、松井真理、鈴木仁人、柴山恵吾 Prevalence and characteristics of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated in Japan. 89 回日本細菌学会総会、大阪、2016 年 3 月
- 6) 那須川忠弥、内山淳平、鈴木仁人、宮田玲奈、山口琴絵、内山伊代、阪口義彦、柴山恵吾、阪 雅弘、松崎茂展 緑膿菌 PAO1 株とファージ KPP22 の短期間進化的軍拡競争の解析. 89 回日本細菌学会総会、大阪、2016 年 3 月
- 7) 鈴木仁人、柴山恵吾、明田幸宏、坂本典子、朝野和典、浜田茂幸 J-GRID 拠点と連携したカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の解析新興・再興感染症制御プロジェクト 新興再興事業・J-GRID 合同シンポジウム -感染症研究連携のフロンティア- (国立感染症研究所、東京都新宿区)、2016 年 3 月
- 8) 筒井敦子、松井真理、鈴木里和、柴山恵吾、藤本修平、本間 操、永田邦昭 ワークショップ 3 「JANIS 検査部門のデータ活用について」 薬剤耐性菌のイロハと JANIS 検査部門還元情報の見かたがわかる! 第 31 回日本環境感染学会総会・学術集会、京都、2016 年 2 月
- 9) 松井真理 多剤耐性アシネトバクター属について、第 31 回日本環境感染学会総会ワークショップ、京都、2016 年 2 月
- 10) 武良由香、筒井敦子、鈴木里和 下部消化管手術における抗菌縫合糸使用による表層切開創 SSI 予防効果の検討. 第 31 回日本環境感染学会総会、京都、平成 28 年 2 月
- 11) 蓑原かおり、田中文字子、筒井敦子、鈴木里和 手術中の眼周囲への血液・体液飛散リスクに関する実態調査. 第 31 回日本環境感染学会総会、京都、平成 28 年 2 月
- 12) 鈴木里和 JVARM と厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業の連携. 平成 27 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会、秋田、平成 28 年 2 月
- 13) 鈴木仁人 アシネトバクター・パウマニおよび緑膿菌の流行株の解析. 第 50 回緑膿菌感染症研究会、東京、2016 年 2 月
- 14) 筒井敦子、鈴木里和、松井真理、柴山恵吾 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業検査部門におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌とアシネトバクター属・緑膿菌のコリスチン耐性率集計における問題点. 第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術総会、仙台、2016 年 1 月
- 15) 鈴木里和、松井真理、柴山恵吾 関西地区の医療

- 機関より分離されたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌のプラスミド解析、第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術総会、仙台、2016 年 1 月
- 16) 鈴木里和 サーベイランスと地域連携 厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS)事業検査部門データの地域における活用、第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術総会、仙台、平成 28 年 1 月
- 17) 松井真理、鈴木里和、筒井敦子、柴山恵吾 国内分離アシネトバクター属菌のカルバペネム耐性機構に関する研究、第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術総会、仙台、2016 年 1 月
- 18) 瀬川孝耶、鈴木里和、松井真理、筒井敦子、柴山恵吾 国内で分離された *bla<sub>IMP</sub>* 保有菌株に対する Carba NP test の有用性の検討、第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術総会、仙台、2016 年 1 月
- 19) 芳賀由美、廣永道隆、鈴木里和、柴山 恵吾 血液培養から NDM 産生大腸菌が分離された 1 例、第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術総会、仙台、平成 28 年 1 月
- 20) 安部朋子、渡邊真理、堀内寿志、松井真理、鈴木里和、柴山恵吾 アウトブレイク収束後の IMP-1 メタロ-β-ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌の検出状況、第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術総会、仙台、2016 年 1 月
- 21) 福岡義久、金谷誠久、清水真人、柴山恵吾、松井真理 便より検出された GES 型 α-ラクタマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* の一例、第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術総会、仙台、2016 年 1 月、
- 22) 木谷美紀、山本章文、木原孝則、白柳真麻、綾城正子、井戸田篤、松井真理、柴山恵吾 稀な耐性遺伝子 KHM 型メタロ-β-ラクタマーゼを有する *Citrobacter freundii* の一例、第 27 回日本臨床微生物学会総会・学術総会、仙台、2016 年 1 月
- 23) 吉田英樹、廣川秀徹、中山浩二、奥町彰礼、津田侑子、松本健二、吉村高尚、松井真理、鈴木里和、柴山恵吾 大阪市内医療機関におけるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)検出状況、第 74 回日本公衆衛生学会総会、長崎、2015 年 11 月
- 24) 筒井敦子、鈴木里和、松井真理、鈴木仁人、瀬川孝耶、柴山恵吾 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業検査部門におけるカルバペネム腸内細菌科細菌 (CRE) の集計とアシネトバクター属・緑膿菌のコリスチン感受性結果について、第 44 回薬剤耐性菌研究会、松島、2015 年 10 月
- 25) 鈴木仁人、松井真理、平山隆一郎、瀬川孝耶、鈴木里和、柴山恵吾 TMB 型メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子の進化と拡散、第 44 回薬剤耐性菌研究会、松島、2015 年 10 月
- 26) 瀬川孝耶、鈴木里和、松井真理、鈴木仁人、筒井敦子、柴山恵吾 国内で分離された *bla<sub>IMP</sub>* 保有菌株に対する Carba NP test と SMA テストの比較検討、第 44 回薬剤耐性菌研究会、松島、2015 年 10 月
- 27) 赤松玲子、鈴木仁人、沖中敬二、大西なおみ、鈴木里和、馬場尚志、柴山恵吾、東 秀明 致死性菌血症を惹起するセレウス菌の系統解析、第 158 回日本獣医学会学術集会、青森、2015 年 9 月
- 28) 平山隆一郎、鈴木仁人、内山淳平、松井真理、鈴木里和、柴山恵吾、阪口雅弘、木内明男 イヌにおける新規口腔内常在細菌の同定と全ゲノム配列解析、第 158 回日本獣医学会学術集会、第 158 回日本獣医学会学術集会、青森、2015 年 9 月
- 29) 川西路子、鈴木里和、比企基高、阿保 均、小澤真名緒、小池良治、柴山恵吾、濱本修一 院内感染対策サーベイランス(JANIS)と家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング(JVARM)の連携について、第 158 回日本獣医学会学術集会、青森、2015 年 9 月
- 30) 鈴木仁人 細菌の”株”特異的な病原因子とその多様性 日本細菌学会関東支部インターラボセミナー (国立国際医療研究センター研究所、東京都新宿区)、2015 年 8 月
- 31) 松井真理、鈴木里和、筒井敦子、鈴木匡弘、綿引正則、平木洋一、河野文夫、柴山恵吾 *Acinetobacter baumannii* 流行株 International clone II 分離施設特性

細菌第二部

- に関する研究、第 89 回日本感染症学会総会、京都、2015 年 4 月
- 32) 鈴木里和、松井真理、筒井敦子、柴山恵吾 わが国における外来型カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌検出例、第 89 回日本感染症学会総会、京都、2015 年 4 月
- 33) 鈴木里和 医療現場を脅かす薬剤耐性菌はどこから来たのか—厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) と家畜抗菌薬モニタリング事業 (JVARM) からみる我が国の薬剤耐性菌動物用抗菌剤研究会第 42 回シンポジウム特別講演、2015 年 4 月
- 34) 佐々木年則、伊藤航人、久保田眞由美、山岸拓也、川崎麻紀、十菱大介、尾磨 樹、伊澤晴彦、足立智英、大石和徳、柴山恵吾、澤邊京子 シラミ媒介性細菌 *Bartonella quintana* の疫学研究 第 67 回日本衛生動物学会大会、金沢市、2015 年 3 月 27-29 日
- 35) 佐々木年則、久保田眞由美、澤邊京子、平山幸雄、鉢田龍星、伊澤晴彦、針原重義、柴山恵吾、小林睦生 大阪におけるシラミ媒介性細菌 *Bartonella quintana* の疫学研究 第 67 回日本衛生動物学会東日本支部大会、東京、2015 年 10 月 23 日
- 36) 本間康夫、田端篤、久保田眞由美 当院で検出されたニューキノロン非感 *Haemophilus influenzae* の細菌学的検討 第 27 回日本臨床微生物学会、仙台市、2016 年 1 月 29-31 日
- 37) 松本 優、川北祥人、見理 剛、森茂太郎、木下実紀、浜口 祐、宮田真人 *Mycoplasma pneumoniae*、P1 adhesin の構造と機能 日本マイコプラズマ学会第 42 回学術集会、東京、2015 年 5 月 22 日～23 日
- 38) 佐々木裕子、久保田眞由美、柴山恵吾 髄膜炎患者由来髄液からのマイコプラズマを含む細菌遺伝子の網羅的検出手法の検討、日本マイコプラズマ学会第 42 回学術集会、東京、2015 年 5 月 22-23 日
- 39) 加藤はる ベーシックレクチャー 7 *Clostridium difficile* 感染症、知っておきたいこと. 第 89 回日本感染症学会学術講演会、京都、2015 年 4 月
- 40) 加藤はる モーニングセミナー *Clostridium difficile* infection, here, there, and everywhere. 第 46 回日本嫌気性菌感染症学会、長崎、2016 年 3 月
- 41) 加藤はる ワークショップ 7 事例に学ぶ細菌学 *Corynebacterium striatum* による院内アウトブレイク事例. 第 89 回日本細菌学会総会、大阪、2016 年 3 月
- 42) 妹尾充敏、岩城正昭、山本明彦、加藤はる、福田靖、柴山恵吾 膜画分を用いた *Clostridium difficile* 感染症(CDI)ワクチンの in vivo 効果. 第 89 回日本細菌学会総会、大阪、2016 年 3 月
- 43) 林原絵美子、柴山恵吾 *Helicobacter cinaedi* の分子疫学と薬剤耐性. 第 21 回日本ヘリコバクター学会、神戸、2015 年 6 月
- 44) 林原絵美子 「ピロリ菌 *Helicobacter pylori* -胃がんとの関連性と薬剤耐性について-」, 第六回北里感染症教育フォーラム、東京、2015 年 5 月
- 45) 金玄、森茂太郎、Ruwen Jou、林原絵美子、柴山恵吾 Identification of *katG* gene mutations associated with isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. 第 89 回日本細菌学会総会、大阪、2016 年 3 月
- 46) 森茂太郎、本田尚子、金玄、林原絵美子、柴山恵吾 Novel inhibitors of diadenosine tetraphosphate phosphorylase and their antituberculosis activity. 第 89 回日本細菌学会総会、大阪、2016 年 3 月
- 47) 浅井大輔、福田靖、諸熊一則、Ashutosh Chilkoti、柴山恵吾、中島秀喜 インジェクタブル人工エラスチンゲルによる抗原デボ剤：破傷風トキソイドの除放効果の検討. 第 31 回日本 DDS 学会学術集会、東京、平成 27 年 7 月
- 48) 福田靖、浅井大輔、諸熊一則、山口優子、Ashutosh Chilkoti、中島秀喜、柴山恵吾 破傷風トキソイドを用いた人工エラスチン蛋白のアジュバントとし

ての可能性. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会、  
愛知、平成 27 年 11 月

- 49) 蒲地一成、大塚菜緒、平松征洋、岡田賢司 遺伝子組換えによる百日せきワクチン株の改良. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会、愛知、平成 27 年 11 月
- 50) 平松征洋、齋藤桃子、大塚菜緒、渡邊峰雄、柴山恵吾、蒲地一成 BipA is an autoagglutination inhibitor required for biofilm formation in *Bordetella holmesii*. 第 89 回日本細菌学会総会、大阪、平成 28 年 3 月
- 51) 大塚菜緒、平松征洋、蒲地一成、柴山恵吾 Fimbriae-mediated autoagglutination of *Bordetella pertussis*. 第 89 回日本細菌学会総会、大阪、平成 28 年 3 月
- 52) 柴山恵吾 JANIS データからみた薬剤耐性菌の現状 第 31 回日本環境感染学会、京都、平成 28 年 2 月 19-20 日
- 53) 柴山恵吾 厚生労働省院内感染対策サーベイランス(JANIS) 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会、札幌、平成 27 年 7 月