

〔報 文〕

石川県における薬剤耐性菌の保有状況の把握

石川県保健環境センター 健康・食品安全科学部 北川 恵美子・城座 美夏・木村 恵梨子
石川県南加賀保健福祉センター 児玉 洋江
石川県健康福祉部 健康推進課 谷村 睦美
塩本 高之

〔和文要旨〕

県内の医療機関の患者、健常者糞便及び鶏肉から分離されたCRE及びESBL産生菌が保有する薬剤耐性遺伝子について調べた。カルバペネマーゼ遺伝子は、医療機関の患者から分離されたCREにのみ検出されたため市中に広がっていないと推測されたが、海外で広がっているNDM型遺伝子が検出されたことから引き続きサーベイランスを行う必要がある。一方、ESBL産生菌については、各々からCTX-M型遺伝子保有の大腸菌が分離されたことから、市中に広がっている状況が示唆された。医療機関の患者等と鶏肉から分離された大腸菌のCTX-Mグループや血清型がOg25の割合が異なっており、県内におけるヒトと鶏肉のESBL産生菌の動向は異なる可能性が示唆された。

キーワード：薬剤耐性菌，カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE），
基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌

本報の一部は以下で発表した。

第44回石川県医学検査学会	平成31年3月21日 石川県
第30回日本臨床微生物学会総会・学術集会	平成31年2月2日 東京都
第31回日本臨床微生物学会総会・学術集会	令和2年2月1日 石川県
第45回石川県医学検査学会	令和2年3月（紙上開催）
第32回日本臨床微生物学会総会・学術集会	令和3年1～3月（紙上開催）

1 はじめに

近年、薬剤耐性菌の増加は国際的に大きな問題となっており、ヒト、動物といった垣根を超えた世界規模での取り組みが必要であるとの認識に基づき、2015年の世界保健機関総会において「薬剤耐性に関するグローバルアクションプラン」が採択され、我が国においても2016年4月「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン」が策定された¹⁾。耐性菌の増加は院内感染のみではなく、

市中感染についても問題視されてきており、医療機関の対策だけではなく、地域における総合的な感染症対策を行う必要性が指摘されている。

そこで、石川県における薬剤耐性菌の動向を把握するため、医療機関から収集したカルバペネム耐性腸内細菌科細菌（以下、CRE）及び基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（以下、ESBL）産生菌を対象に薬剤耐性遺伝子（カルバペネマーゼ遺伝子及びESBL遺伝子）の保有状況について調べるとともに、健常者及び食品（鶏肉）か

Understanding the Prevalence of Antimicrobial Resistant Bacteria in Ishikawa Prefecture. by KITAGAWA Emiko, SHIROZA Mika, KIMURA Eriko, KODAMA Hiroe(Health and Food Safety Department, Ishikawa Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science), TANIMURA Mutsumi(Minami Kaga Health and Welfare Center of Ishikawa Prefecture), SHIOMOTO Takayuki(Health Promotion Division, Health and Welfare Department, Ishikawa Prefecture)

Key words : Antimicrobial Resistant Bacteria, Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Bacteria

ら分離したこれら耐性菌とを比較解析したので報告する。

なお、2016年に、腸内細菌科細菌に分類されていた菌種の一部が他の科に変更されたことから²⁾、これまでの腸内細菌科細菌 (*Enterobacteriaceae*) と同義の用語として、より上位レベルである腸内細菌目細菌 (*Enterobacterales*) を使用することが提唱されたが、本報では混乱を避けるためにこれまで使用されてきた腸内細菌科細菌 (*Enterobacteriaceae*) の表記を使用する。

2 材料と方法

2・1 石川県内の医療機関で分離されたCRE及びESBL産生菌の薬剤耐性遺伝子の保有状況

(1) 供試菌株

CREについては、平成30～令和3年度において、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(以下、感染症法)に基づき届出された患者のCRE91株に加え、平成30年7月から令和3年2月にかけて県内18か所の協力医療機関の患者から分離された、届出対象外であるがカルバペネム耐性のCRE 111株、計202株を対象とした(表1)。

表1 供試菌株(医療機関の患者から分離されたCRE)

菌種	株数	内訳	
		届出 ^{*1}	届出外 ^{*2}
<i>Klebsiella aerogenes</i>	101	50	51
<i>Enterobacter cloacae</i>	47	21	26
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	15	6	9
<i>Escherichia coli</i>	12	5	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	1	5
<i>Serratia marcescens</i>	5	1	4
<i>Enterobacter</i> sp.	4	2	2
<i>Citrobacter braakii</i>	3	2	1
<i>Citrobacter freundii</i>	2		2
<i>Citrobacter freundii</i> complex	2	1	1
<i>Enterobacter asburiae</i>	1	1	
<i>Providencia rettgeri</i>	1	1	
<i>Citrobacter neteri</i>	1		1
<i>Morganella morganii</i>	1		1
<i>Providencia stuartii</i>	1		1
計	202	91	111

※1: 感染症法に基づき届出された患者から分離された株を医療機関より収集

※2: 18か所の協力医療機関より収集(感染症法に基づく届出対象外)

ESBL産生菌については、平成30年7月から令和2年6月にかけて同じく18か所の協力医療機関の患者から分離された975株の腸内細菌科細菌を対象とした(表2)。

入院の有無等の情報については、医療機関から提出された届出票や調査票により確認した。

表2 供試菌株(医療機関の患者から分離されたESBL産生菌)

菌種	株数
<i>Escherichia coli</i>	871
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	67
<i>Klebsiella oxytoca</i>	16
<i>Proteus mirabilis</i>	7
<i>Enterobacter cloacae</i>	4
<i>Morganella morganii</i>	3
<i>Klebsiella aerogenes</i>	2
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i> complex	1
<i>Citrobacter koseri</i>	1
<i>Klebsiella variicola</i>	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1
計	975

(2) PCR法による薬剤耐性遺伝子の検出

既報³⁾⁴⁾、国立感染症研究所病原体検出マニュアル⁵⁾(以下、マニュアル)及び国立感染症研究所による薬剤耐性菌研修会資料⁶⁾に従い、CREはアを、ESBL産生菌はイを対象に遺伝子の検出を行った。さらに各遺伝子が検出された株については(ア)イのディスク法等による産生試験を行い、両者の結果に明らかな矛盾がないものを遺伝子陽性と判断した。

なお、本研究では、ESBL遺伝子については、近年ESBL産生菌が急激に増加している要因として問題視されているCTX-M型遺伝子に着目し解析した。

ア カルバペネマーゼ遺伝子(IMP-1型、IMP-2型、NDM型、KPC型、OXA-48型、VIM型、GES型)

イ ESBL遺伝子(CTX-M-1group、CTX-M-2group、CTX-M-9group、CTX-M-8/25group)

(ア) ディスク法によるβ-ラクタマーゼ産生試験

CREはメタローβ-ラクタマーゼ産生性、KPC型カルバペネマーゼ産生性を、ESBL産生菌はESBL産生性を実施した。

(イ) modified Carbapenem Inactivation Method(mCIM)によるカルバペネマーゼ産生試験

CREを対象にマニュアルに従い実施した。

(3) シークエンス解析によるカルバペネマーゼ遺伝子の型別

(2)によりIMP-1型遺伝子を検出したCRE株については、マニュアルに従い実施したシークエンス解析により遺伝子配列を確認し、*bla*_{IMP-1}と*bla*_{IMP-6}の鑑別を行った。

(4) 血清型別試験

ESBL産生菌のうち、*Escherichia coli*(以下、大腸菌)については、Iguchiらの方法⁷⁾に従いO-genotyping PCR(以下、Og Typing PCR)によりOg25の確認を行った。

2・2 健常者糞便におけるCRE及びESBL産生菌の薬剤耐性遺伝子の保有状況

(1) 供試検体

令和元年7月から令和3年3月にかけて、県保健所に腸内細菌検査を依頼した集団給食従事者、食品取扱従事者及び県内A大学の学生のうち同意が得られた77人(下痢等の消化器症状のない者)から採取した糞便を対象とした。

(2) 分離方法

検体をクロモアガーESBL培地(関東化学㈱)に塗布し、37℃で18～24時間培養後、発育したコロニーのうち、肉眼的に所見が異なるコロニーをすべて釣菌した。それらについて、グラム染色、オキシダーゼ試験、ブドウ糖発酵能を確認し、腸内細菌科細菌の性状(グラム陰性桿菌、オキシダーゼ陰性、ブドウ糖発酵性)を示すコロニーをCREまたはESBL産生菌疑い株とした。

(3) PCR法による薬剤耐性遺伝子の検出

(2)にてCRE及びESBL産生菌を疑う株について、2・1(2)、(3)を実施し、カルバペネマーゼ遺伝子、ESBL遺伝子の検出を行った。

(4) 菌種同定及び血清型別試験

(3)によりカルバペネマーゼ遺伝子、ESBL遺伝子を検出した株について、rapid ID 32E(バイオメリュー・ジャパン㈱)を用いて菌種を同定した。さらにESBL産生菌のうち大腸菌と同定された株については、Iguchiらの方法⁷⁾に従いOg Typing PCRによりOg25の確認を行った。

なお、同一検体から分離された遺伝子保有株のうち、遺伝子型、菌種同定、血清型別試験の結果がすべて一致する株について同一の1株として計上した。

2・3 石川県内で市販流通する鶏肉におけるCRE及びESBL産生菌の薬剤耐性遺伝子の保有状況

(1) 供試検体

令和元年11月から令和2年9月にかけて、県内に流通している鶏肉100検体を対象とした。

(2) 分離方法

鶏肉25gに緩衝ペプトン水(関東化学㈱)225mLを加え、1分間ストマッカー処理し、35～37℃で18～24時間培養した後、その培養液をクロモアガーESBL培地(関東化学㈱)へ塗布し、37℃で18～24時間培養した。発育したコロニーのうち肉眼的に所見が異なるコロニーをすべて釣菌し、オキシダーゼ試験、ブドウ糖発酵能を確認し、腸内細菌科細菌の性状(グラム陰性桿菌、オキシダーゼ陰性、ブドウ糖発酵性)を示すコロニーをCREまたはESBL産生菌疑い株とした。

(3) PCR法による薬剤耐性遺伝子の検出

(2)にてCRE及びESBL産生菌を疑う株について、2・1(2)、(3)を実施し、カルバペネマーゼ遺伝子、ESBL

遺伝子の検出を行った。

(4) 菌種同定及び血清型別試験

(3)によりカルバペネマーゼ遺伝子、ESBL遺伝子を検出した株について、2・2(4)による方法で菌種同定及び血清型別試験を実施した。

なお、同一検体から分離された遺伝子保有株のうち、遺伝子型、同定結果、血清型別試験がすべて一致する株については同一の1株として計上した。

2・4 倫理的配慮

2・1及び2・2は、当センター医学倫理審査委員会の承認(平成30年1月26日承認)を得て実施した。

3 成績

3・1 石川県内の医療機関で分離されたCRE及びESBL産生菌の薬剤耐性遺伝子の保有状況

(1) カルバペネマーゼ遺伝子の保有状況

CREとして収集した202株のうち13株(6.4%)にカルバペネマーゼ遺伝子の保有が認められ、保有する遺伝子の内訳は、IMP-1型が12株、NDM型が1株であった。IMP-1型の遺伝子型別は*bla*_{IMP-6}が7株、*bla*_{IMP-1}が5株であった(表3)。

カルバペネマーゼ遺伝子が検出された13株の菌種は、大腸菌が5株、*Klebsiella pneumoniae*が4株、*Enterobacter cloacae*が2株、*Citrobacter freundii*と*Klebsiella aerogenes*が各1株であった。

なお、13株のうち3株(*bla*_{IMP-6}:2株、NDM型:1株)は外来患者由来で、残りの10株は入院患者由来であった。また、13株のうち5株(*bla*_{IMP-1}:1株、*bla*_{IMP-6}:3株、NDM型:1株)は感染症法に基づき届出された患者のCRE株で、残りの8株(*bla*_{IMP-1}:4株、*bla*_{IMP-6}:4株)は届出対象外の患者のCRE株であった。

(2) ESBL遺伝子(CTX-M型遺伝子)の保有状況

ESBL産生菌として収集した975株のうち919株(94.3%)にCTX-M型遺伝子の保有が認められ、その内訳はCTX-M-1groupが224株、CTX-M-2groupが25株、CTX-M-9groupが666株、CTX-M-1groupとCTX-M-9groupを保有する株が4株であった(表4)。

なお、CTX-M型遺伝子保有株のうち最も多い菌種は大腸菌(843株)であり、遺伝子型ではCTX-M-9group遺伝子を保有している株が641株と最も多かった。また、これらCTX-M型遺伝子を保有する株は、半数近くが外来患者から検出された。

CTX-M型遺伝子を保有する843株の大腸菌について、Og Typing PCRを実施したところ、598株(CTX-M-1group:118株、CTX-M-2group:5株、CTX-M-9group:474株、CTX-M-1groupとCTX-M-9group保有株:1株)がOg25であった(図1)。

表 3 医療機関の患者から分離された CRE (202 株) のカルバペネマーゼ遺伝子型 (菌種別株数)

菌種	カルバペネマーゼ遺伝子				不検出	計
	IMP-1 型		NDM 型	小計		
	<i>bla</i> _{IMP-1}	<i>bla</i> _{IMP-6}				
<i>Escherichia coli</i>		5(2)		5(2)	7(2)	12(4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2		4	2(1)	6(1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2			2	45(5)	47(5)
<i>Citrobacter freundii</i>	1			1	1	2
<i>Klebsiella aerogenes</i>			1(1)	1(1)	100(22)	101(23)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex					15(3)	15(3)
<i>Serratia marcescens</i>					5(1)	5(1)
<i>Enterobacter</i> sp.					4	4
<i>Citrobacter braakii</i>					3	3
<i>Citrobacter freundii</i> complex					2	2
<i>Citrobacter neteri</i>					1(1)	1(1)
<i>Enterobacter asburiae</i>					1	1
<i>Morganella morganii</i>					1(1)	1(1)
<i>Providencia stuartii</i>					1(1)	1(1)
<i>Providencia rettgeri</i>					1	1
計	5	7(2)	1(1)	13(3)	189(37)	202(40)

() : うち外来患者由来株数

表 4 医療機関の患者から分離された ESBL 産生菌 (975 株) の CTX-M 型遺伝子 (菌種別株数)

菌種	CTX-M 型				小計	不検出	計
	CTX-M-1 group	CTX-M-2 group	CTX-M-9 group	CTX-M-1 group CTX-M-9 group			
<i>Escherichia coli</i>	190(90)	8(4)	641(278)	4(1)	843(373)	28(10)	871(383)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30(13)	9(3)	20(4)		59(20)	8(3)	67(23)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	1	1		4	12(1)	16(1)
<i>Proteius mirabilis</i>		7(4)			7(4)		7(4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1				1	3	4
<i>Moganella morganii</i>			2		2	1	3
<i>Klebsiella aerogenes</i>						2	2
<i>Citrobacter freundii</i>	1				1		1
<i>Citrobacter koseri</i>			1		1		1
<i>Klebsiella variicola</i>			1		1		1
<i>Citrobacter freundii</i> complex						1	1
<i>Proteus vulgaris</i>						1	1
計	224(103)	25(11)	666(282)	4(1)	919(397)	56(14)	975(411)

() : うち外来患者由来株数

3・2 健常者糞便における CRE 及び ESBL 産生菌の薬剤耐性遺伝子の保有状況

(1) カルバペネマーゼ遺伝子の保有株状況

健常者糞便 77 検体からカルバペネマーゼ遺伝子を保有する株は検出されなかった。

(2) ESBL 遺伝子 (CTX-M 型遺伝子) の保有状況

健常者糞便 77 検体のうち 6 検体 (7.8%) から 6 株の CTX-M 型遺伝子を保有する株が検出され、その内訳は、CTX-M-1 group が 3 株、CTX-M-9 group が 3 株であった (表 5)。

表 5 健常者糞便から分離された ESBL 産生菌 (6 株) の CTX-M 型遺伝子

菌種	CTX-M-1 group	CTX-M-9 group	計
<i>Escherichia coli</i>	3	3	6

また、6 株はすべて大腸菌であり、それらについて Og Typing PCR を実施した結果、Og25 は CTX-M-9 group の 1 株であり、残り 5 株は Og25 ではなかった (図 1)。

3・3 石川県内で市販流通する鶏肉における CRE 及び ESBL 産生菌の薬剤耐性遺伝子の保有状況

(1) カルバペネマーゼ遺伝子の保有状況

鶏肉 100 検体からカルバペネマーゼ遺伝子を保有する株は検出されなかった。

(2) ESBL 遺伝子 (CTX-M 型遺伝子) の保有状況

鶏肉 100 検体のうち 30 検体 (30%) から 31 株の CTX-M 型遺伝子を保有する株が検出され、その内訳は、CTX-M-1 group が 11 株、CTX-M-2 group が 14 株、CTX-M-9 group が 6 株であった (表 6)。

表 6 鶏肉から分離された ESBL 産生菌 (31 株) の CTX-M 型遺伝子

菌種	CTX-M-1 group	CTX-M-2 group	CTX-M-9 group	計
<i>Escherichia coli</i>	11	14	6	31

また、31 株はすべて大腸菌であり、Og Typing PCR を実施した結果、いずれも Og25 ではなかった (図 1)。

4 考 察

(1) カルバペネマーゼ遺伝子の保有状況

CRE の中でもカルバペネム分解酵素であるカルバペネマーゼを産生する腸内細菌科細菌 (以下、CPE) は、β-ラクタム剤以外の抗菌薬に耐性を示す場合が多いこと、プラスミド上に存在するカルバペネマーゼ遺伝子により菌種を超えて水平伝播しうることから、院内感染のリスクになると考えられている。このため、CRE が CPE であるか否かを確認するために、カルバペネマーゼ遺伝子の検査の実施が重要とされている⁸⁾。

本研究において、県内の医療機関で分離された CRE を対象にカルバペネマーゼ遺伝子の保有状況を調べた結果、感染症法に基づき届出された患者の CRE 株は 5.5%、届出対象外の患者の CRE 株は 7.2% で遺伝子の保有が認められ、いずれも国内の病原体サーベイランス^{9) 10)} (以下、国内のサーベイランス) (2018 年は 17.6%、2019 年は 16.5%) に比べ低い傾向であった。一方で、検出された遺伝子型の多くが IMP 型 (*bla_{IMP-1}*, *bla_{IMP-6}*) であったこと、IMP 型の菌種の多くが大腸菌、*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* であったことは、国内のサーベイランスと同様であった。また、国内のサーベイランスによると、CRE の約 4 割 (2018 年は 37.5%、2019 年は 40.7%) を占める *Klebsiella aerogenes* (以下、*K. aerogenes*) から IMP 型遺伝子が検出されることは少ないと報告されている。本研究においても、医療機関から分離された CRE の多くは *K. aerogenes* であったが (届出株は 54.9%、届出対象外は 45.9%)、IMP 型遺伝子は検出されなかった。以上のことから、CRE の中でも菌種によってカルバペネマーゼ遺伝子の保有率に違いがあ

ることが示唆され、本県では *K. aerogenes* の分離割合が高かったことが CPE 検出率の低さの一因と推測された。

今回の調査では、検体数は多くないものの、健常者及び鶏肉からカルバペネマーゼ遺伝子を保有する株は検出されなかった。また、医療機関で分離されたカルバペネマーゼ遺伝子保有株の多くは入院患者由来であった。以上のことから、カルバペネマーゼ遺伝子を保有する株は、現時点では市中にそれほど広がっていないと推測された。

医療機関で分離された CRE から海外で広がっている NDM 型遺伝子保有株が 1 株検出された。患者に 90 日以内の海外渡航歴がなく、詳細な感染経路は不明であった。海外型カルバペネマーゼ遺伝子保有株はカルバペネムのみならず他の抗菌薬にも耐性を示すことが多く、感染対策上、特に注意を要するとされている⁸⁾。国内のサーベイランスにおいても、近年、海外渡航歴なし、もしくは渡航歴不明の患者から検出されており¹⁰⁾、潜在的な市中への広がり可能性が示唆されることから、引き続き、カルバペネマーゼ遺伝子型の動向をサーベイランスする必要がある。

(2) ESBL 遺伝子 (CTX-M 型遺伝子) の保有状況

本研究において、県内の医療機関の患者、健常者糞便、鶏肉から分離された ESBL 産生菌を対象に CTX-M 型遺伝子の保有状況を調べた結果、CTX-M 型遺伝子を保有する株の多くは大腸菌であり、これらは医療機関の外来患者、健常者糞便、鶏肉からも多く検出された。このことから国内の報告^{11) 12)}と同様、ESBL 産生大腸菌は既に市中に広がっている状況が示唆された。

一方、各々から分離された CTX-M 型遺伝子を保有する大腸菌を対象に CTX-M 型のグループの割合を比較したところ、医療機関にて分離された大腸菌は入院及び外来患者由来株いずれも CTX-M-9 group が優位であったのに対し、鶏肉から分離された大腸菌は CTX-M-2 group が優位であり、CTX-M 型遺伝子のグループの割合は異なっていた。ESBL 産生菌は、2000 年以降急激に増加しているが、その理由として CTX-M 型遺伝子を保有する大腸菌 O25-ST131 と呼ばれるクローンの関与

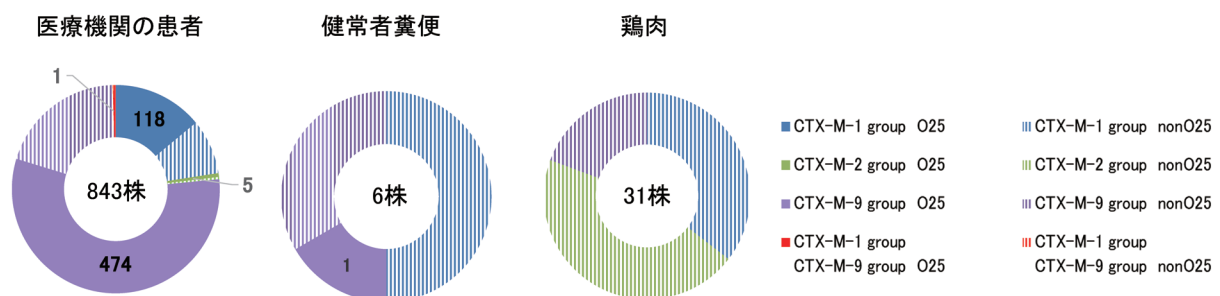


図 1 CTX-M 型遺伝子を保有する大腸菌のうち血清型が Og25 の株数

が示唆されている¹³⁾。今回の調査において、血清型 Og25 は医療機関の患者、健常者から分離された株から検出されたのに対し、鶏肉から分離された株からは検出されなかった。以上のことから、今回解析した健常者糞便及び鶏肉の検体数が少ないことから明確ではないが、ヒトと鶏肉における ESBL 産生菌の動向は異なる可能性が考えられた。

5 まとめ

- (1) カルバペネマーゼ遺伝子は、医療機関の患者から分離された CRE のみで検出されたことから、現時点では市中に広がっていないと推測された。一方で、海外で広がっている NDM 型遺伝子の検出例が見られたことから、引き続きサーベイランスを行う必要がある。
- (2) 県内で分離された ESBL 産生菌の CTX-M 型遺伝子保有株の多くは大腸菌であり、国内の報告と同様、市中に広がっている状況が示唆された。一方、医療機関等にて分離された大腸菌と鶏肉から分離された大腸菌の CTX-M 型グループや血清型が Og25 の割合が異なっていたことから、ヒトと鶏肉における ESBL 産生菌の動向は異なる可能性が考えられた。

本研究の実施にあたり、CRE 及び ESBL 産生菌の菌株をご提供いただいた県内の 18 医療機関の皆様へ深謝いたします。また、健常者糞便の提供にご同意いただいた皆様、ご協力いただいた A 大学及び本県保健所の皆様へ深謝いたします。

文 献

- 1) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン, 平成 28 年 4 月 5 日
- 2) ADEOLU Mobolaji, ALNAJAR Seema, NAUSHAD Sohail, GUPTA, Radhey S.: Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov., *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, **66**, 5575-5599 (2016)
- 3) WATAHIKI Masanori, KAWAHARA Ryuji, SUZUKI Masahiro, AOKI Miyako, UCHIDA Kaoru, MATSUMOTO Yuko, KUMAGAI Yuko, NODA Makiko, MASUDA Kanako, FUKUDA Chiemi, HARADA Seiya, SENBA Keiko, SUZUKI Masato, MATSUI Mari, SUZUKI Satowa, SHIBAYAMA Keigo, SHINOMIYA Hiroto: Single-Tube Multiplex Polymerase Chain Reaction for the Detection of Genes Encoding Enterobacteriaceae Carbapenemase, *Japanese Journal of Infectious Diseases*, **73** (2), 166-172 (2020)
- 4) QUOC Phong Le, UEDA Shuhei, THI Ngoc Hue Nguyen, THI Van Khanh Dao, THI Ai Van Hoang, THI Thuy Nga Tran, HIRAI Hirai, NAKAYAMA Tatsuya, KAWAHARA Ryuji, THI Hung Do, QUANG Mai Vien, YAMAMOTO Yoshimasa: Characteristics of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Retail Meats and Shrimp at a Local Market in Vietnam, *Foodborne Pathogens and Disease* **12** (8), 719-725 (2015)
- 5) 国立感染症研究所：病原体検出マニュアル 薬剤耐性菌, H28.12月改訂版 Ver1.1
- 6) 国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター：平成 29 年度薬剤耐性菌研修会資料
- 7) IGUCHI Atsushi, IYODA Sunao, SETO Kazuko, MORITA-ISHIHARA Tomoko, SCHEUTZ Flemming, OHNISHI Makoto, Pathogenic *E. coli* Working Group in Japan: *Escherichia coli* O-Genotyping PCR: a Comprehensive and Practical Platform for Molecular O Serogrouping, *Journal of Clinical Microbiology* **53**, 2427-2432 (2015)
- 8) 国立感染症研究所：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症, 病原微生物検出情報 (月報), **40** (2), 17-18 (2019)
- 9) 国立感染症研究所：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 病原体サーベイランス 2018 年, 病原微生物検出情報 (月報), **40** (9), 157-158 (2019)
- 10) 国立感染症研究所：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 病原体サーベイランス 2019 年, 病原微生物検出情報 (月報), **42** (6), 123-124 (2021)
- 11) 中村竜一：糞便における ESBL 産生菌のアクティブ・サーベイランスの意義, *Sysmex Journal Web*, **11** (3), 1-9 (2010)
- 12) 山本詩織, 朝倉宏, 五十君澗信：基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌に関わる最近の動向とその拡散に関する考察, *食品衛生学雑誌*, **58** (1),

1-11 (2017)
13) BENTE Olesen, JAKOB Frimodt-Moller,
RIKKE Fleron Leihof, CARSTEN Struve,
BRIAN Johnston, DENNIS S. Hansen,
FLEMMING Scheutz, KAREN A. Krogfelt,
MICHAEL A. Kuskowski, CONNIE Clabots,

JAMES R. Johnson, Temporal Trends in
Antimicrobial Resistance and Virulence-
Associated Traits within the Escherichia coli
Sequence Type 131 Clonal Group and Its H30 and
H30-Rx Subclones, 1968 to 2012, Antimicrobial
Agents and Chemotherapy, **58**, 6886-6895 (2014)