

## 22. 薬剤耐性研究センター

### センター長 菅井 基行

#### 概要

薬剤耐性 (Antimicrobial resistance, AMR) は人間の安全保障を脅かす公衆衛生上の重要課題である。2015 年、世界保健機構 (WHO) 総会において今までの AMR に対する取り組みが不十分であったことの反省を踏まえ、AMR に関するグローバル・アクション・プランが採択された。これにより加盟各国に2年以内の自国のアクション・プランの策定が求められた。わが国ではこれを受けて 2016 年に開催された関係閣僚会議において「国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画」が策定され、その中で「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」が取りまとめられた。「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン」には薬剤耐性に関する包括的なシンクタンク機能を担う組織として「薬剤耐性感染症制御研究センター (仮称)」を国立感染症研究所に設立することが謳われ、予算措置がなされた。薬剤耐性菌に起因する感染症は細菌第二部が所掌してきたが、この動きに合わせて細菌第二部の薬剤耐性に係る部分が独立拡大する形で 2017 年4月に薬剤耐性研究センターとして東村山市ハンセン病研究センター庁舎に設置され、細菌第二部部長柴山恵吾がセンター長を併任した。2017 年9月には細菌第二部で薬剤耐性に係る業務を行っていた職員がハンセン病研究センター庁舎に引っ越し、東村山での業務を開始した。

薬剤耐性研究センターでは国内外の実態調査や、耐性メカニズム研究、市場で流通している抗生物質の品質管理、薬剤耐性対策に資する新技術開発、病院の感染症対策支援、薬剤耐性に関してのシンクタンク機能が求められている。薬剤耐性研究センターは七室からなり、第一室 (抗生物質・分子疫学研究室)、第二室 (院内感染・統計研究室)、第三室 (ワンヘルス研究室)、第四室 (疫学研究室 (寄生虫・媒介動物研究室)、第五室 (市中感染症研究室)、第六室 (寄生虫・媒介動物研究室)、および第七室 (ゲノム疫学研究室) から構成された。移転時は実質的には一室、二室のみで他の室は他部門職員が併任している。第一室では細菌学的な基礎、応用研究、行政検査業務、レファレンス業務、及び関連する抗生物質製剤の品質管理業務、研究を行っている。また第二室では厚生労働省結核感染症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。

平成 29 年度は研究業務に関しては主として薬剤耐性菌の解析、耐性菌検出方法、プラスミドの解析、アウトブレイク検

出法、JANIS 検査部門データを用いた研究、市中サーベイランスデータの解析を行った。行政検査業務では保健所、地方衛生研究所と連携して所掌する病原体の検査を実施し、また地方衛生研究所担当者向けに研修を実施した。品質管理業務では抗生物質製剤の国家検定、収去試験、日本薬局方抗生物質標準品の製造や交付を行なった。

人事では、4月1日に鈴木里和室長、松井真理主任研究官、鈴木仁人主任研究官が細菌第二部より第一室に移動、矢原耕史主任研究官、筒井敦子研究官が同じく第二室に移動した。1月1日には柴山恵吾センター長が併任を解かれ、菅井基行がセンター長に就任した。

#### 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  
医療機関や地方衛生研究所等から解析依頼を受けた、菌株 127 株 (菌種内訳: *Acinetobacter baumannii* 10 株、*Aeromonas hydrophila* 1 株、*Enterobacter aerogenes* 2 株、*Enterobacter asburiae* 1 株、*Enterobacter cloacae* 7 株、*Enterobacter* sp. 1 株、*Enterococcus faecium* 71 株、*Enterococcus* sp. 2、*Escherichia coli* 13 株、*Klebsiella oxytoca* 2 株、*Klebsiella pneumoniae* 4 株、*Providencia rettgeri* 3 株、*Stenotrophomonas maltophilia* 10 株) と DNA プラグ等の菌体 DNA 101 株 (菌種内訳: *Citrobacter freundii* 3 株、*E. aerogenes* 4 株、*E. asburiae* 2 株、*E. cloacae* 16 株、*Enterobacter* sp. 6 株、*Enterococcus casseliflavus* 1 株、*E. faecium* 4 株、*E. coli* 16 株、*K. oxytoca* 3 株、*K. pneumoniae* 24 株、*Proteus mirabilis* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 6 株、*Pseudomonas otitidis* 1 株、*Serratia marcescens* 6 株、*Shigella* spp. 7 株) 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。なお、上記は行政検査として依頼を受けたものも含む。[松井真理、鈴木里和、甲斐久美子、鹿住裕子、柴山恵吾、菅井基行 (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]

2. カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌検出方法の評価検討

カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) のカルバペネマーゼ遺伝子型は国や地域によって異なる。CPE の検出法として海外で開発された modified carbapenem inactivation method (mCIM) と EDTA-modified carbapenem inactivation method (eCIM) を、国内分離株を用いて評価検討した。mCIM は、国内型カルバペネマーゼとして最も報告の多い IMP 型産生株を感度よく検出したが、eCIM は一部の IMP 型産生株を検出できなかった。eCIM は、海外での評価結果に比べ国内株ではやや感度が低い可能性が示唆されたため、引き続き検討を行うこととした。[松井真理、川上小夜子、鈴木里和、甲斐久美子、鹿住祐子、柴山恵吾]

### 3. 薬剤耐性菌のプラスミド解析とデータベース拡充

病原体ゲノム解析研究センターと共同で構築している薬剤耐性菌ゲノムデータベース (GenEpid-J) の拡充を目的に、467 株に由来するプラスミドゲノム DNA (761 サンプル) 及び全ゲノム DNA (400 サンプル) の配列解読及び解析を実施し、GenEpid-J に加えた。

これらの解読株のうち、行政検査や依頼検査として地方衛生研究所等から送付された株に関しては、プラスミド配列比較等を行い、疫学調査や感染対策に必要な解析結果を依頼元に報告した。[松井真理、鈴木里和、甲斐久美子、鹿住祐子 (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]

### 4. 大腸菌 O25 ST131 の保有するプラスミドの特性解析

大腸菌 O25 ST131 *bla*<sub>CTX-M</sub> の拡散に関与していると報告されている。2008 年に分離された 50 株の大腸菌 O25 のゲノム解析を行ったところ 27 株がアジアで流行している ST131-*H30R1* であり、これらは F1:A2:B20 プラスミドと関連していた。このプラスミドは他のプラスミドに比べ耐性遺伝子を多く保有し、接合能は低く、安定的に維持される特性を持っていた。一方、*bla*<sub>CTX-M</sub> はより接合能の高いプラスミド上に存在する傾向があり、特性の異なるプラスミドを介して ST131 に適応していった可能性が示唆された。[林美智子、松井真理、鈴木里和 (以下、病原体ゲノム解析研究センター) 山下明史、関塚剛史、黒田誠]

### 5. 台湾および日本で分離された IMP 型カルバペネマーゼ産生 *Enterobacter* 属の比較解析

日本ではカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌のうち IMP-1 メタロ-β-ラクタマーゼ産生 *E. cloacae* complex が最も多く、台湾も KPC 型カルバペネマーゼ産生菌 *K. pneumoniae* が流行する前は IMP-8 メタロ-β-ラクタマーゼ産生 *E. cloacae* complex が最も多かった。同じ IMP 型カルバペネマーゼ遺伝子を保有する *E. cloacae* complex の日本と台湾由来株の比

較を行ったところ、日本と台湾では *E. cloacae* complex の菌種および ST は異なるものの、*bla*<sub>IMP</sub> を保有する IncHI2 が共通しており、今後、これらのプラスミドの比較解析および *bla*<sub>IMP</sub> の周辺構造解析を実施することとした。[鈴木里和 (以下、病原体ゲノム解析研究センター) 関塚剛史、黒田誠]

### 6. 薬剤耐性菌研究における海外研究拠点と連携

大阪大学・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・J-GRID 中国拠点、中国・中山大学附属病院、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) などと連携し、アジア諸国において分離された CRE 株の解析を行った。[鈴木仁人、平林亜希、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 病原細菌株にも有用な新規抗菌ポリマーの開発、新規抗菌素材への応用を進めた。また、公益財団法人微生物化学研究所との共同研究で、アミノグリコシド高度耐性グラム陰性菌株にも有効な新規アミノグリコシド誘導体の合成、*in vitro* の抗菌評価を進めた。[鈴木仁人、成瀬秀則 (協力研究員)、一久和弘 (協力研究員)、柴山恵吾]

## II. 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. 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

JANIS データを用いて非無菌検体からの *Bacillus cereus* 分離率より血流感染の要因となる病院環境中の *B. cereus* 量の評価を検討した。病院ではバシラス属菌の多くが菌種同定されておらず、*B. cereus* に絞った解析が不可能であった。*B. cereus*、バシラス属はいずれも夏季にピークを示す顕著な季節性を北海道、本州、沖縄いずれの医療機関でも認めることから定常的にバシラス属を報告している医療機関では夏期におけるバシラス属の非無菌検体からの検出が *B. cereus* 血流感染の予測因子になると考えられた。また、関東と九州の医療機関より臨床より分離された全バシラス属を送付してもらい菌種同定をしたところ、*B. cereus* の割合は夏季に増大する傾向が明らかとなった。[小林彩香 (感染症疫学研究センター-FETP)、鈴木里和]

### 2. 薬剤耐性菌アウトブレイクの自動検出法の研究

薬剤耐性菌のアウトブレイクは早期に発見し制御する必要がある。そのためのフレームワークを構築するための研究 (日米医学協力計画若手女性平成 29 年度採択研究) を推進し

た。具体的には、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) 検査部門の約 1000 病院の 2015~2016 年データに、WHO が開発し無料配布している細菌検査データ管理ソフト WHONET に実装されているアルゴリズム SaTScan を、パラメータチューニングおよびバッチ処理プログラムの開発に基づいて適用した (WHONET の開発者であるハーバード大の John Stelling 博士との共同研究)。そのうち、日本の各地方を代表する 10 病院の結果について、訪問調査による詳細な検証を行った。その結果、このアプローチにより、通常監視対象となっていない薬剤耐性菌の集積をも自動検出することが可能であること、耐性度の低い薬剤耐性菌の集積の検出によって耐性度の高い薬剤耐性菌のアウトブレイクが起こる前に早期に介入できる可能性があること、が明らかになった。[筒井敦子、矢原耕史]

### 3. JANIS 検査部門データを活用したその他の研究

耐性菌の種内に占める割合の経時的変化 (検査部門データのトレンド) に関する共同研究に貢献した (平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 (新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) 薬剤耐性 (AMR) アクションプランの実行に関する研究 (H29-新興行政-指定-005 : 研究代表者 大曲貴夫))。JANIS 検査部門の 1 次データを JANIS 公開情報の仕様に従って高速に集計し、統計モデルによる解析が可能なデータセットを作成した。また、医療機関が JANIS に提出している個人レベルのデータを活用した臨床研究を細菌検査技師と共同で進め、細菌検査データと DPC データを初めて統合解析し、菌血症における陰性化確認の有無が患者の予後とどれだけ関係するのかを統計学的・定量的に明らかにした。[矢原耕史、筒井敦子、柴山恵吾]

### 4. JANIS 検査部門データの高速集計プログラムの開発

WHO の GLASS (The Global Antimicrobial Resistance Surveillance System) は、入院・外来および患者年齢で層別した主要な耐性菌の分離患者数の報告を各国に求めている。JANIS 検査部門のデータを高速に集計し、GLASS に報告・提出するためのデータファイルを作成するプログラムの開発を、昨年度に引き続き行った。[矢原耕史、柴山恵吾]

### 5. 市中耐性菌サーベイランスシステムの構築

JANIS 事業では医療機関をサーベイランス対象としているものの、市中の診療所のデータは対象となっていない。そこで、診療所等から細菌検査依頼を受けている衛生検査所のデータを収集、集計、解析するシステムの開発を、昨年度に引き続き行った。[筒井敦子、矢原耕史、柴山恵吾]

### 6. 市中耐性菌サーベイランスデータの解析

薬剤耐性研究センター第5室・細菌第一部との連携により、チフス菌約 100 株、および京都・大阪でサーベイランスにより分離された淋菌約 200 株のゲノムデータと薬剤感受性データを解析した。その結果、チフス菌のキノロン耐性株の遺伝的特徴を明らかにした。淋菌については、セフトリアキソン、セフイキシム、シプロフロキサシン、アジスロマイシンの耐性を司る遺伝因子の分布と、それによって表現型としての薬剤耐性がどれだけの感度・特異度で判別可能かを明らかにした。また、ゲノムの塩基配列レベルでの詳細な集団構造を明らかにし、ST7363 系統の一部でセフェロスポリン耐性型の遺伝子が組換えによって失われていることを明らかにした。さらに、他の時期・地域に分離された 67 株のデータを統合解析することで、ST1901 および ST7363 という日本を起源とする二大系統がどのように進化してきたのかを明らかにした。[矢原耕史]

## 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 DNA 及び標準作業手順書の提供

地方衛生研究所等における薬剤耐性菌検査体制構築支援のため、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 DNA、陽性コントロール菌株及び試験手順書の分与を行った。[松井真理、甲斐久美子、鹿住祐子、鈴木里和]

## サーベイランス業務

### I. 感染症発生動向調査病原体サーベイランス

1. 2017 年 3 月の厚生労働省健康局結核感染症課長通知により地方衛生研究所等で実施され、感染症サーベイランスシステム (NESID) の病原体検出情報システムを通じて報告されたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の試験検査結果について、報告形式と内容の確認、および集計等を実施した。[松井真理、鈴木里和]

### II. 院内感染対策関係

厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) 事業は、新規参加医療機関が増加し続けており、平成 30 年 1 月時点で参加医療機関数は 2150 施設となった。平成 29 年 4 月に、政府の指針に基づいて、システム全体の政府共通プラットフォームへの移行を完了したが、ハードディスク上限が決定的に不足していたため、厚生労働省情報化担当参事官室との協議を踏まえ、システム全体のパブリッククラウド環境への再移行を行った (平成 30 年 1 月に完了した)。これにより、JANIS システムを安定的に運用し続けるための基盤が整った。また、平成 29 年度は、初めて運用保守業者が交代した

が、ドキュメント整備やプロジェクトマネージメントにより、従来通り、参加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、データの精度管理を経て、公開情報・還元情報の作成を行うことが出来た。検査部門公開情報については、2016 年 年報英語版を作成・公開すると同時に 2014 年から 2016 年の年報をまとめた小冊子を刊行し、広く配布した。一方で、年間 2100 件を超える医療機関からの問い合わせに対応した。加えて、JANIS ホームページの URL 変更 (<https://janis.mhlw.go.jp>) およびデザインのリニューアルを行い、システムの機能追加・改修を続けた。また、JANIS のデータ提出・活用のための説明会を東京と大阪で計 2 回開催し、併せて外部講師により講演会を行った。また、JANIS 検査部門への新規参加に関するニュースレター、検査部門の還元情報の見方に関するニュースレター(応用編)を作成した。さらに、医療機関の地域連携に資するべく、複数の医療機関の還元情報 CSV ファイルを集めて 1クリックで主要な耐性菌の分離率の分布を確認できる「箱ひげ図作成ツール」を作成・公開した。さらに、年度末には JANIS 運営会議を開催し、外来検体の集計結果の公表することなどが決定された。薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2017 では、JANIS 検査部門 2015 年 年報のデータを提供した。[筒井敦子、矢原耕史、川上小夜子、大木留美、藤村詠美、安齋栄子、平山昌邦、瀧世志江、菅井基行、柴山恵吾]。

### Ⅲ. 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、厚生労働省の薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが柱の一つとして掲げる「国際協力」に関し、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。平成 29 年度は、ミャンマー・モンゴル、ベトナム、インドネシアを候補とし、海外展開の準備を進めた。2017 年 4 月モンゴル国立医科大学 (MNUMS) と JANIS システムの試験導入に関する覚書を締結し、5 月に MNUMS や国立第一病院を訪問、AMR サーベイランスに関心のある病院関係者を集めワークショップを開催した。また、国立第一病院の WHONET データを基に、還元情報月報・年報を作成し、外来検体、全検体の帳票を追加した。さらに海外展開用 JANIS システムのパブリッククラウド環境へ移行を遂行し、運用マニュアルの整備を行った。[筒井敦子、矢原耕史、柴山恵吾]

### 品質管理に関する業務

#### Ⅰ. 抗生物質の品質管理

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 (9 品目): アジスロマイシン標準品、アモキシシリン標準品、イミペネム標準品、セファクロル標準品、セフトレニピボキシル標準品、ナイスチン標準品、フラジオマイシン硫酸塩標準品、フロモキセフトリエチルアンモニウム標準品、ポリミキシン B 硫酸塩標準品

サブロット更新 (4 品目): イセパマイシン硫酸塩標準品 (Lot B2)、エピルピシン塩酸塩標準品 (Lot B3, B4)、ゲンタマイシン硫酸塩標準品 (Lot B6)、セファゾリン標準品 (Lot B3, B4)

#### 2. 後発医薬品品質確保対策事業関連

平成 29 年度後発医薬品品質確保対策事業に基づく抗生物質の収去試験製剤担当室業務を実施した。試験は真菌部において実施された。試験品目: セフィキシム細粒 3 ロット、注射用タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム 31 ロット

#### 3. 抗生物質標準物質の評価整備に関する研究

日本薬局方抗生物質標準品の定量試験の精度向上に関する検討を実施し、測定値の安定性改善が得られた。

[鈴木里和、鈴木仁人、松井真理、近田俊文、吉村由美子]

### 国際協力関係業務

#### Ⅰ. WHO 関係

WHO 南東アジア事務局 (SEARO) は、地域の AMR サーベイランスを構築するうえで、JANIS システムの活用を視野に入れている。2018 年 2 月 JANIS および WHONET への理解を深めるための非公式会議” Consultation for supporting antimicrobial resistance surveillance in the Southeast Asia Region through electronic data centralization” に出席し、関係者と意見交換を行った。SEARO の Collaborating Center であるタイ・マヒドン大学の Dr. Visanu Thamlikitkul より、地域で JANIS システムの導入をすすめることに貢献したいとの意向が示され、協同して各国の AMR サーベイランス構築を進めることで合意した。[筒井敦子、柴山恵吾]

### 研修業務

#### Ⅰ. 薬剤耐性菌に関する研修

地方衛生研究等の薬剤耐性菌検査担当者を対象に、薬剤耐性菌の検査に関する座学及び実習を行った。9 月 26 日～28 日の基本コース I には 22 名、9 月 12 日～14 日の基本コース II には 19 名、9 月 14 日～15 日の応用コース (病原体ゲノム解析研究センターと共同開催) には 16 名が参加した。[松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、甲斐久美子、鹿住祐子 (以下 病原体ゲノム研究センター) 関塚剛史]

## その他

### I. 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) (メールリングリスト) を運用し、医療機関や地方衛生研究所等からの 102 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、鹿住裕子]

## 発表業績一覧

### I. 誌上发表

#### 1. 欧文発表

1) Sekizuka T, Kawanishi M, Ohnishi M, [Shima A](#), Kato K, Yamashita A, [Matsui M](#), [Suzuki S](#), Kuroda M. Elucidation of quantitative structural diversity of remarkable rearrangement regions, shufflons, in IncI2 plasmids. *Sci Rep*. 2017, 7(1):928

2) Kenri T, [Suzuki M](#), Horino A, Sekizuka T, Kuroda M, Fujii H, Hashimoto T, Nakajima H, Ohya H, [Shibayama K](#). Complete genome sequences of p1 gene type 2b and 2c *Mycoplasma pneumoniae* strains KCH-402 and KCH-405. *2017 Genome Announc*. 5(24):e00513-17.

3) Kato K, Hashino M, Ito T, [Matsui M](#), [Suzuki S](#), [Kai K](#), Kitazume M, Sekizuka T, Kuroda M. Rapid and affordable size-selected PacBio single-molecule real-time sequencing template library construction using the bead-bearing DNA extraction method. *J Biol Methods* 2017, 4(3):e79

4) Hiki M, Shimizu Y, Kawanishi M, Ozawa M, Abo H, Kojima A, Koike R, [Suzuki S](#), Asai T, Hamamoto S. Evaluation of the relationship between the minimum inhibitory concentration of ceftiofur and third-generation cephalosporins in *Escherichia coli* isolates from food-producing animals. *J Vet Diagn Invest*. 2017 Sep;29(5):716-720.

5) Pascoe B, Méric G, [Yahara K](#), Wimalarathna H, Murray S, Hitchings MD, Sproston EL, Carrillo CD, Taboada EN, Cooper KK, Huynh S, Cody AJ, Jolley KA, Maiden MCJ, McCarthy ND, Didelot X, Parker CT, Sheppard SK. Local genes for local bacteria: Evidence of allopatry in the genomes of transatlantic *Campylobacter* populations. *Mol Ecol*. 2017 Sep;26(17):4497-4508.

6) Yu L, Hisatsune J, Hirakawa H, Mizumachi E, Toyoda A,

[Yahara K](#), [Sugai M](#). Complete Genome Sequence of Super Biofilm-Elaborating *Staphylococcus aureus* Isolated in Japan. *Genome Announc*. 2017 Oct 12;5(41).

7) Miyamoto N\*, [Yahara K](#)\*, Horita R, Yano T, Tashiro N, Morii D, [Tsutsui A](#), Yaita K, [Shibayama K](#), Watanabe H.

Integration of DPC and clinical microbiological data in Japan reveals importance of confirming a negative follow-up blood culture in patients with MRSA bacteremia. *J Infect Chemother*. 2017 Oct;23(10):687-691.

8) Katayama Y, Azechi T, Miyazaki M, Takata T, Sekine M, Matsui H, Hanaki H, [Yahara K](#), Sasano H, Asakura K, Takaku T, Ochiai T, Komatsu N, Chambers HF. Prevalence of Slow-Growth Vancomycin Nonsusceptibility in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Oct 24;61(11).

9) Matono T, Morita M, [Yahara K](#), Lee KI, Izumiya H, Kaku M, Ohnishi M. Emergence of Resistance Mutations in *Salmonella enterica* Serovar Typhi Against Fluoroquinolones. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Nov 2;4(4):

10) Yoshida M, Izumiyama S, Fukano H, Sugiyama K, [Suzuki M](#), [Shibayama K](#), Hoshino Y. Draft genome sequence of *Mycobacterium* sp. shizuoka-1, a novel mycobacterium isolated from ground water of a bathing facility in Shizuoka, Japan. *Genome Announc*. 2017 5(47): e01309-17.

11) Rimbara E, Mori S, Hyun K, [Suzuki M](#), [Shibayama K](#). Mutations in PBP-encoding genes and efflux pumps play a role in  $\beta$ -lactam resistance of *Helicobacter cinaedi*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 62(2): e02036-17.

12) [Matsui M](#), [Suzuki M](#), Suzuki M, Yatsuyanagi J, Watahiki M, Hiraki Y, Kawano F, [Tsutsui A](#), [Shibayama K](#), [Suzuki S](#). Distribution and molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* international clone II lineage in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018, 62(2):e2190-17

13) Yoshida M, Fukano H, Miyamoto Y, [Shibayama K](#), [Suzuki M](#), Hoshino Y. Complete genome sequence of a type strain of *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii*, a member of the *Mycobacterium abscessus* complex. *Genome Announc*. 2018 6(5): e01530-17.

14) Aoki K, Harada S, Yahara K, Ishii Y, Motooka D, Nakamura S, Akeda Y, Iida T, Tomono K, Iwata S, Moriya K, Tateda K. Molecular Characterization of IMP-1-Producing *Enterobacter cloacae* Complex Isolates in Tokyo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Feb;23(3).

15) Morimoto S, Yahara K. Identification of stress responsive genes by studying specific relationships between mRNA and protein abundance. *Heliyon*. 2018 Mar 8;4(3):e00558.

16) Asakura K, Azechi T, Sasano H, Matsui H, Hanaki H, Miyazaki M, Takata T, Sekine M, Takaku T, Ochiai T, Komatsu N, Shibayama K, Katayama Y, Yahara K. R rapid and easy detection of low-level resistance to vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *PLoS One*. 2018 Mar 9;13(3):e0194212

17) Yaita K, Yahara K, Hamada N, Sakai Y, Iwahashi J, Masunaga K, Watanabe H. Typhoid Vaccination among Japanese Travelers to South Asia and the Factors Associated with Compliance. *Intern Med*. 2018 Apr 15;57(8):1071-1074.

18) Yoshida M, Fukano H, Miyamoto Y, Shibayama K, Suzuki M, Hoshino Y. Complete genome sequence of *Mycobacterium marinum* ATCC 927<sup>T</sup> using Nanopore and Illumina sequencing data. *Genome Announc*. 2018 6(20): e00397-18.

19) Shigemura H, Matsui M, Sekizuka T, Onozuka D, Noda T, Yamashita A, Kuroda M, Suzuki S, Kimura H, Fijimoto S, Oishi K, Sera N, Inoshita Y, Murakami K. Decrease in the prevalence of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* following cessation of ceftiofur use by the Japanese poultry industry. *Int J Food Microbiol*. 2018, 274:45-51

20) Tsutsui A, Yahara K, Shibayama K. Trends and patterns of national antimicrobial consumption in Japan from 2004 to 2016. *J Infect Chemother*. 2018 Jun;24(6):414-421.

## 2. 和文発表

1) 安部朋子、永田由美、松井真理、青木知信、柴山恵吾、関塚剛史、山下明史、堀内寿志、山口佳子、渡邊真理、大隈英子、黒田誠、鈴木里和。プラスミド水平伝達を介し多菌

種へ耐性伝播した IMP-1 メタロ-β-ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌による院内感染事例。日本臨床微生物学雑誌第 27 巻 3 号 p.158-167.

2) 高橋孝、満田年宏、永沢善三、豊川真弘、石井良和、小松方、田中香お里、長野則之、春木宏介、藤本修平、川上小夜子、佐藤智明、静野健一、鈴木里和、鈴木匡弘、中村竜也、馬場尚志、三澤成毅、森永芳智、山崎勝利、和知野純一。耐性菌検査法ガイド。日本臨床微生物学雑誌 27 巻 Suppl.3

3) 鈴木仁人、矢原耕史、平林亜希、柴山恵吾。ナノポアシーケンサーによる薬剤耐性菌ゲノムの解析。実験医学 2018 36(1): 21-26

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

1) Suzuki M, Matsui M, Suzuki S, Segawa T, Yahara K, Kayama S, Sugai S, and Shibayama K. Large antimicrobial resistance plasmids disseminated among *Acinetobacter* species. ECCMID 2017 (27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), Vienna, Austria, April 2017

2) Yahara K\*, Thorell K\*, Berthenet E, Lawson DJ, Mikhail J, Kato I, Mendez A, Rizzato C, Bravo MM, Suzuki R, Yamaoka Y, Torres J, Sheppard SK, Falush D. Rapid evolution of distinct *Helicobacter pylori* subpopulations in the Americas. *Applied Bioinformatics & Public Health Microbiology*, Hinxton, UK, May 2017

3) Suzuki M. Genomic epidemiology of antimicrobial resistant bacteria. 2nd Technology Seminar on the MinION sequencing. Bangkok, Thailand, July 2017

4) Suzuki M, Matsui M, Suzuki S, Yoshida M, Yahara K, Shibayama K. The evolution of pandemic antimicrobial-resistant lineages of *Acinetobacter baumannii*. IUMS 2017 (15th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology). Singapore, July 2017

5) Akamatsu R, Suzuki M, Okinaka K, Sasahara T, Yamane K, Suzuki S, Fujikura D, Furuta Y, Ohnishi N, Baba H, Esaki M, Shibayama K, Higashi H. Multilocus sequence typing of *Bacillus cereus* nosocomial isolates. SaSSOH 2017 (The 5th Sapporo Summer Seminar for One Health). Sapporo, Japan,

September 2017

6) Rimbara E, Mori S, Hyun K, Suzuki M, Shibayama K. Mechanism of resistance to ceftriaxone in *Helicobacter cinaedi*. CHRO 2017 (19th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms). Nantes, France, September 2017

7) Segawa T, Sekizuka T, Yamashita A, Suzuki S, Matsui M, Kuroda M. Kuroda M. Transcriptional factor ArdK on IncN plasmid contributes to the repression of *bla*<sub>IMP-6</sub> in concealed-type carbapenem-susceptible *Escherichia coli*. Keynote Symposia Conference, Antimicrobials and Resistance: Opportunities and Challenges. October 29-November 1, 2017, New Mexico, USA

## 2. 国内学会

1) 仙波敬子, 松井真理, 鈴木里和, 柴山恵吾, 黒田誠, 四宮博人. 医療施設で分離されたカルバペネマーゼ GES-24 産生複数菌種由来プラスミドのゲノム情報解析. 第 91 回日本感染症学会・学術集会, 東京, 2017 年 4 月

2) 小林彩香, 鈴木里和, 島田智恵, 松井珠乃, 大石和徳. 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を用いた *Bacillus* 属の血流感染のリスク因子に関する検討. 第 91 回日本感染症学会・学術集会, 東京, 2017 年 4 月

3) 筒井敦子, 矢原耕史, 鈴木里和, 柴山恵吾. 国内における抗菌薬販売量の年次推移. 第 91 回日本感染症学会学術講演会, 東京, 2017 年 4 月

4) 笹野央, 内山勝文, 片山由紀, 畦地拓哉, 朝倉弘太, 鈴木仁人, 矢原耕史, 柴山恵吾, 松井秀仁, 花木秀明. 骨・関節の MRSA 再燃感染症から検出された slow-VISA. 第 91 回日本感染症学会総会, 東京, 2017 年 4 月

5) 老沼研一, 鈴木仁人, 佐藤佳奈子, 中家清隆, 滝沢恵津子, 仁木誠, 仁木満美子, 山田康一, 柴山恵吾, 掛屋弘, 金子幸弘. ゲノム情報に基づくアシネトバクター属臨床分離株の分子疫学解析. 第 91 回日本感染症学会総会, 東京, 2017 年 4 月

6) 鈴木仁人, 平林亜希, 矢原耕史, 柴山恵吾. ナノポアシーケンサーを用いた薬剤耐性菌のゲノム研究. 第 5 回 NGS 現場の会, 宮城, 2017 年 5 月

7) 鈴木仁人, 平林亜希, 柴山恵吾. コリスチン耐性菌の拡散とその制御. 第 26 回内毒素・LPS 研究会, 東京, 2017 年 7 月

8) 笹野央, 片山由紀, 内山勝文, 矢原耕史, 鈴木仁人, 畦地拓哉, 朝倉弘太, 松井秀仁, 柴山恵吾, 花木秀明. 骨・関節の MRSA 再燃感染症から検出された slow-VISA. MRSA フォーラム 2017, 東京, 2017 年 7 月

9) 畦地拓哉, 片山由紀, 宮崎元康, 岡村圭祐, 矢原耕史, 鈴木仁人, 小ゆきえ, 笹野央, 朝倉弘太, 浦田秀則, 柴山恵吾, 高田徹. MRSA 再燃感染症の血液培養液から分離された slow-VISA の解析. MRSA フォーラム 2017, 東京, 2017 年 7 月

10) 片山由紀, 畦地拓哉, 矢原耕史, 鈴木仁人, 宮崎元康, 仲村佳彦, 笹野央, 朝倉弘太, 松井秀仁, 高田徹, 柴山恵吾, 花木秀明. 液培養液由来 MRSA 株における slow-growth vancomycin non-susceptible *S. aureus* の全国疫学調査とバンコマイシン耐性化機構の検討. MRSA フォーラム 2017, 東京, 2017 年 7 月

11) 吉田真歩, 平林亜希, 荒川宜親, 柴山恵吾, 鈴木仁人. 薬剤耐性プラスミドの接合伝達における VI 型分泌機構の影響. 第 11 回細菌学若手コロッセウム, 茨城, 2017 年 8 月

12) 鈴木仁人. 微生物のサバイバルゲーム - 殺す: 薬剤耐性菌の VI 型分泌機構を介した拡散機構. 環境微生物学学会合同大会 2017, 宮城, 2017 年 8 月

13) 鈴木仁人. MinION を用いた発展途上国における薬剤耐性菌のゲノム解析. 第 1 回オックスフォード・ナノポア現場の会, 東京, 2017 年 8 月

14) 川上小夜子. イミペネム非感性アシネトバクター属菌の薬剤耐性機構と分子疫学的解析. 第 100 回日本細菌学会関東支部総会, 東京, 2017 年 9 月

15) 金子幸弘, 老沼研一, 佐藤佳奈子, 佐伯康匠, 鈴木仁人, 中家清隆, 滝沢恵津子, 仁木誠, 仁木満美子, 山田康一, 柴山恵吾, 掛屋弘. 血液由来 *Acinetobacter baumannii* の POT 法と MLST による遺伝子型の比較. 第 87 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 長崎, 2017 年 10 月

16) 老沼研一, 鈴木仁人, 佐藤佳奈子, 佐伯康匠, 中家清

- 隆、滝沢恵津子、仁木誠、仁木満美子、山田康一、柴山恵吾、掛屋弘、金子幸弘。NDM 型と TMB 型の 2 種のメタロ-β-ラクタマーゼを有するアシネトバクター属臨床分離株の発見と解析。第 87 回日本感染症学会西日本地方会学術集会、長崎、2017 年 10 月
- 17) 鈴木里和。感染研と地衛研による耐性菌サーベイランス。第 76 回日本公衆衛生学会総会、鹿児島、2017 年 10 月
- 18) 矢原耕史。菌種内の薬剤耐性の伝播と進化。第 66 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 第 64 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会、東京、2017 年 11 月
- 19) 朝倉弘太、畦地拓哉、笹野央、松井秀仁、花木秀明、宮崎元康、高田徹、関根美和、高久智生、落合友則、小松則夫、柴山恵吾、片山由紀、矢原耕史。MALDI-TOF MS データを用いたバンコマイシン低感受性 MRSA 株の自動判別。第 46 回薬剤耐性菌研究会、群馬、2017 年 11 月
- 20) 川上小夜子、矢原耕史、筒井敦子、柴山恵吾、JANIS 検査部門薬剤耐性菌分離率の推移と 2016 年地域別耐性菌分離状況報告。第 46 回薬剤耐性菌研究会、群馬、2017 年 11 月
- 21) 綿引正則、鈴木匡弘、熊谷優子、松本裕子、範本志保、野田万希子、河原隆二、増田加奈子、仙波敬子、福田千恵美、原田誠也、松井真理、鈴木里和、鈴木仁人、柴山恵吾、四宮博人。地方衛生研究所のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌検査を迅速化するマルチプレックス PCR 法の開発。第 46 回薬剤耐性菌研究会、群馬、2017 年 11 月
- 22) 鹿山鎮男、矢野雷太、久順三、山下 史、黒田 誠、鈴木仁人、矢原耕史、鈴木里和、柴山恵吾、大毛宏喜、菅井基行。広島県で分離された多剤耐性 *Acinetobacter* が保有する GES-24 プラスミドの解析。第 46 回薬剤耐性菌研究会、群馬、2017 年 11 月
- 23) 吉田真歩、平林亜希、荒川宜親、柴山恵吾、鈴木仁人。*Acinetobacter baumannii* の接合伝達における VI 型分泌機構の影響。第 46 回薬剤耐性菌研究会、群馬、2017 年 11 月
- 24) 平林亜希、柳沢英二、高橋宏瑞、矢原耕史、柴山恵吾、鈴木仁人。携帯型実験機器を用いたアジア新興国現地での薬剤耐性菌のゲノム疫学解析。第 46 回薬剤耐性菌研究会、群馬、2017 年 11 月
- 25) 筒井敦子。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) データの活用法: AMR 時代に求められるサーベイランスのあり方。教育講演。第 66 回日本感染症学会東日本地方会、東京、2017 年 11 月
- 26) 鈴木仁人、吉田真歩、矢原耕史、柴山恵吾。アシネトバクター属菌における薬剤耐性と細菌間競合。第 52 回緑膿菌感染症研究会、宮城、2018 年 2 月
- 27) 老沼研一、鈴木仁人、佐藤佳奈子、佐伯康匠、中家清隆、滝沢恵津子、仁木誠、仁木満美子、山田康一、柴山恵吾、掛屋弘、金子幸弘。当院で分離されたカルバペネム高度耐性アシネトバクター株の耐性因子の特定と解析。第 52 回緑膿菌感染症研究会、宮城、2018 年 2 月
- 28) 柴山新、老沼研一、鈴木仁人、佐藤 佳奈子、佐伯康三、中家清隆、滝沢恵津子、仁木誠、仁木満美子、山田康一、柴山恵吾、掛屋弘、金子幸弘。散発事例での *Acinetobacter baumannii* における POT 法と MLST での遺伝子型の相違。第 52 回緑膿菌感染症研究会、宮城、2018 年 2 月
- 29) 山口明日美、松井真理、内山淳平、松井秀仁、花木秀明、林俊治。*Acinetobacter baumannii* の resistance island の遺伝子解析。第 29 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、岐阜、2018 年 2 月
- 30) 中村寛海、梅田薫、松井真理、鈴木里和、堀越敦子、安田良則。院内感染事例から分離されたバンコマイシン耐性腸球菌の遺伝子型別。第 29 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、岐阜、2018 年 2 月
- 31) 松本裕子、小泉充正、太田嘉、北尾泉、小菅葉子、松野夏純、土谷愛、松井真理、鈴木里和、柴山恵吾。8 カ月にわたって患者から分離された NDM-5 メタロ-β-ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌の解析。第 29 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、岐阜、2018 年 2 月
- 32) 川上小夜子、矢原耕史、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 (JANIS) 検査部門報告 1 2008~2016 年公開情報を中心に。第 29 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、岐阜、2018 年 2 月
- 33) 川上小夜子、矢原耕史、筒井敦子、柴山恵吾。JANIS 検査部門報告 2 2016 年都道府県別「特定の耐性菌」と「CRE」。第 29 回日本臨床微生物学会総会・学術集会、岐阜、2018 年 2 月



- 34) 梶川優、松井真理. 当院療養介護病棟における薬剤耐性アシネトバクター感染対策. 第 33 回日本環境感染学会総会・学術集会、東京、2018 年 2 月
- 35) 西村恵子、岡田隆文、森敏子、山崎幸代、寺田一也、岩井朝幸、松井真理、鈴木里和. IMP 型と GES 型の二つのカルバペネマーゼ遺伝子を保有する *Klebsiella pneumoniae* の 1 例. 第 33 回日本環境感染学会総会・学術集会、東京、2018 年 2 月
- 36) 松田真哉、羽井佐実、矢島尚子、大村正恵、監物英男、田口剛士、沖本二郎、鈴木里和. 帰国直前に入院歴のある患者から高度多剤耐性菌(NDM-1・OXA-48)が分離された症例. 第 33 回日本環境感染学会総会・学術集会、東京、2018 年 2 月
- 37) 鈴木里和. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌とカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌、日本と世界の現状. 第 33 回日本環境感染学会総会・学術集会、東京、2018 年 2 月
- 38) 宮本直樹、矢原耕史、堀田吏乃、矢野知美、森井大一、筒井敦子、八板謙一郎、柴山恵吾、渡邊浩. 細菌検査データと DPC データを統合した MRSA 菌血症のリスク分析. 第 33 回日本環境感染学会総会、東京、2018 年 2 月
- 39) 筒井敦子. JANIS データの利用法について「JANIS 検査部門はデータの宝庫です!」. 教育講演. 第 33 回日本環境感染学会総会・学術集会、東京、2018 年 2 月
- 40) 筒井敦子. JANIS サーベイランスの概要. ICD 講習会. 第 33 回日本環境感染学会総会・学術集会、東京、2018 年 2 月
- 41) 平林亜希、矢原耕史、柴山恵吾、鈴木仁人. ナノポアシーケンサーを用いた薬剤耐性菌のゲノム疫学解析. Nanopore Day Kyoto、京都、2018 年 3 月
- 42) 山口明日実、阪口義彦、松井真理、小林秀丈、内山淳平、小山内洋子、松井秀仁、花木秀明、林俊治. 関東の医療施設で分離された *Acinetobacter baumannii* の分子疫学的解析. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年 3 月
- 43) 林美智子、鈴木里和、松井真理、関塚剛史、山下明史、加藤健吾、川村久美子、柴山恵吾、黒田誠. 大腸菌 ST131/H30R1 に順応した IncF[F1:A2:B20] プラスミドが *bla*<sub>CTX-M-14</sub> の安定的保持に関与する. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年 3 月
- 44) Yahara K., Méric G, Bentley S, Parkhill J, Didelot X, Kelly D, Sheppard S, Suzuki M., Shibayama K. Genom e-wide association studies in bacteria - from two recent publications. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年 3 月
- 45) 山口明日実、阪口義彦、松井真理、内山淳平、松井秀仁、花木秀明、小林秀丈、小山内洋子、林俊治. *Acinetobacter baumannii* の同定方法の比較検討. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年 3 月
- 46) 瀬川孝耶、関塚剛史、鈴木里和、山下明史、柴山恵吾、松井真理、黒田誠. カルバペネム感性大腸菌におけるプラスミド性転写調節因子 ArdK の *bla*<sub>IMP-6</sub> 発現抑制制御の解析. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年 3 月
- 47) Yahara K., Méric G, Taylor AJ, de Vries SPW, Murray S, Pascoe B, Mageiros L, Torralbo A, Vidal A, Ridley A, Komukai S, Wimalarathna H, Cody AJ, Colles FM, McCarthy N, Harris D, Bray JE, Jolley KA, Maiden MCJ, Bentley SD, Parkhill J, Bayliss CD, Grant A, Maskell D, Didelot X, Kelly DJ, Sheppard SK, Suzuki M., Shibayama K. Genome-wide association studied in bacteria - from two recent publications -. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年 3 月
- 48) 坂本典子、明田幸宏、菅原庸、山本倫久、竹内壇、鈴木仁人、朝野和典、浜田茂幸. タイ国大学病院で分離されたカルバペネム耐性腸内細菌科細菌のカルバペネマーゼ遺伝子の変遷. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年 3 月
- 49) 林原絵美子、鈴木仁人、矢原耕史、森茂太郎、金玄、柴山恵吾. *Helicobacter cinaedi* のアウトブレイク由来株を含むゲノム解析. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年 3 月
- 50) 平林亜希、柴山恵吾、鈴木仁人. コリスチン耐性菌に対する新規抗菌治療法の開発. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年 3 月
- 51) 鈴木仁人. 国内外における MinION を用いた細菌ゲノムの解析. 第 91 回日本細菌学会総会、福岡、2018 年 3 月

52) Suzuki M, Yoshida M, Yahara K, Shibayama K. Type VI secretion systems in bacterial pathogens causing nosocomial infections. 第91回日本細菌学会総会、福岡、2018年3月