

5. 細菌第二部

部長 荒川 宜 親

概 要

細菌第二部は、主として呼吸器系感染症の原因となる病原細菌、全身感染症、日和見感染症、抗酸菌等の慢性持続性感染症起因菌、毒素産生菌、嫌気性菌などについて、細菌学、感染症学などの観点から細菌の病原性（薬剤耐性を含む）や感染症の病態などに関する研究を実施し、また、上記の病原体や感染症の最終確認（レファレンス）業務を担当した。部全体としては、担当する病原体の検査や血清診断、ワクチン等の品質管理技術の向上を目指し、試験・検査法の改良等様々な検討や研究を行なった。各室の担当業務を以下に示す。第一室（抗生物質製剤の日局標準品の作製や一斉監視指導取去検査などの品質管理、各種の薬剤耐性菌およびそれらによる感染症の調査や対策等に関する研究）。第二室（ヘモフィルス b 型菌（Hib）ワクチンの品質管理と生物学的製剤の無菌試験、およびマイコプラズマ、インフルエンザ菌などに関する研究）。第三室（破傷風、ジフテリアの予防のためのトキソイドワクチンや各種の抗血清の品質管理および破傷風菌、ジフテリア毒素産生菌等に関する研究）。第四室（BCG 製剤と精製ツベルクリンの品質管理と結核菌を含むヒト病原性抗酸菌（らい菌を除く）に関する研究）。第五室（百日咳ワクチンの品質管理、エンドトキシン試験、特殊毒性試験、生物統計および百日咳菌に関する研究）。

また、現状および将来的に必要となりうる細菌感染症対策等を見据え、多剤耐性アシネトバクター、クロストリジウム・ディフィシル、バルトネラ属菌、ペニシリン低感受性 B 群連鎖球菌、コリネバクテリウム・ウルセランス、ヘリコバクター・ピロリ、類鼻疽菌などの診断技術の向上、臨床分離菌の遺伝子／分子疫学解析などを実施した。さらに、厚労省の依頼に基づき、臨時に NDM-1 産生腸内細菌などの緊急調査を実施した。

研究業務および品質管理業務の詳細については担当室毎に記述するが、本年度に部として取り組んだ主な課題を以下に示す。

1. WHO（WPRO）、JICA などの各種海外支援（研究）

プロジェクト、国際協力事業等に協力

2. WHO の “Collaborating Center for Research and Reference Services for Immunological and Biological Products” としての活動

3. 厚生労働省の院内感染対策サーベイランス（JANIS）事業の運用支援と改善に関する研究

4. 薬剤耐性菌研究事業費等に基づき、国内医療機関等への薬剤耐性菌の解析支援と共同研究

5. 地方衛生研究所の細菌検査担当者等を対象とした薬剤耐性菌、*C. difficile* などの解析技術講習会

6. ジフテリア、百日咳、ボツリヌス症などの検査や診断、解析技術の向上と普及のため、地方衛生研究所の細菌検査担当者等を組織してのレファレンス活動

また、厚生労働科学研究費補助金による新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業、医薬安全総合研究事業、国際医学協力研究事業、難治性疾患克服研究事業、および、文部科学研究費補助金などにより競争的原理に基づく研究が実施された。

平成 22 年 6 月 1 日付で大塚菜緒研究員（第五室）、平成 22 年 10 月 1 日付で久保田眞由美主任研究官が採用された。一方、平成 23 年 3 月末日で、高橋元秀（第三室長）が定年退官し、荒川宜親（部長）が名古屋大学院医学系研究科及び山根一和（主任研究官）が川崎医科大学へ転出した。臨時職員（JANIS 事業担当職員）として筒井敦子、山岸拓也、網中眞由美、臨時職員（事務補助、研究補助）として瀬川晶子、甲斐久美子、瀧世志江、小川（宮永）由弥子、南條友子、粕谷裕子、吉村由美子、増田まり子、久保田（松岡）眞由美、長岡芳昭、岡宮洋子、本郷有美子、鯉坂裕美が在籍し研究業務や品質管理業務などを支援した。客員研究員として新谷三春、協力研究員として黒川博史、川村久美子、長野則之、長野由起子、土井洋平、八木哲也、赤羽貴行、岩島康仁、坂本 崇、鈴木弘倫、玉井清子、中嶋知子、長沢光章、畑中公基、本間 操、前側恒男、村端真由美、森本泰隆、山下美穂子、山田幸司、流動研究員として石和玲子、加地千春、研究生として中村幸嗣らが在籍し、様々な研究等に従事した。

業績

調査・研究

I. 薬剤耐性菌に関する研究

1. 薬剤耐性菌及び抗菌薬関連下痢症等に関する菌株・検体等の解析依頼の概要

医療機関等から依頼を受けた菌株・検体について、薬剤耐性菌の耐性遺伝子検査、毒素遺伝子検査、菌種同定及び菌株タイピング解析、*Clostridium difficile* 分離同定及び毒素検出等の解析を実施し、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、*Enterococcus* spp. (21 株)、*Staphylococcus* spp. (18 株)、*Streptococcus agalactiae* (65 株)、*C. difficile* (83 株)、*Bacillus cereus* (3 株)、*Pseudomonas* spp. (13 株)、*Escherichia coli* (33 株)、*Enterobacter cloacae* (8 株)、*Citrobacter* spp. (5 株)、*Proteus* spp. (1 株)、*Klebsiella* spp. (17 株)、*Acinetobacter* spp. (51 株)、*Aeromonas hydrophila* (1 株)、*Serratia marcescens* (11 株)、*Empedobacter brevis* (1 株)、*Chryseobacterium meningosepticum* (1 株)、*Capnocytophaga sputigena* (1 株)、*Helicobacter* spp. (2 株)であった。なお、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。[松井真理、山根一和、鈴木里和、和知野純一、加藤はる、木村幸司、甲斐久美子、吉村由美子、瀧世志江、筒井敦子、山岸拓也、柴山恵吾、近田俊文、荒川宜親]

2. 我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査等に関する研究

厚生労働省健康局結核感染症課長・通知(健感発 0910 第 1 号:平成 22 年 9 月 10 日)により、2010 年 9 月から 12 月にかけて、カルバペネム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系の 3 系統すべての抗菌薬に耐性を示す腸内細菌科の細菌を全国の医療機関より収集し、PCR 法により、NDM-1 型、KPC 型、IMP-1 型、IMP-2 型、VIM-2 型の 5 種類のカルバペネム耐性遺伝子の検出を行った。調査期間中、153 株が国立感染症研究所に送付され、うち 72 株 (47.1%) が IMP-1 型カルバペネム耐性遺伝子陽性、2 株 (1.3%) が NDM-1 型カルバペネム耐性遺伝子陽性、同じく 2 株 (1.3%) が KPC 型カルバペネム耐性遺伝子陽性であった。KPC 型カルバペネム耐性遺伝子を保有していた 2 株はいずれも渡航歴のある同一患者より分離された *Klebsiella pneumoniae* であったが、NDM-1 型カルバペネム耐性遺伝子を保有していた *K. pneumoniae* 2 株はいずれも渡航歴の無い 2 名の患者より分離されたものであった。本研究の結果は我が国においてカルバペネ

ム耐性を示す腸内細菌科の多剤耐性菌が広く蔓延していることを示すものではなかったものの、渡航歴の無い患者から NDM-1 型カルバペネム耐性遺伝子保有株が分離されたこと、及び、多くの IMP-1 型メタロ-β-ラクタマーゼ保有株が報告されたことは、今後もこれらの多剤耐性菌の動向を注視する必要性を示すと考えられた。[近田俊文、山根一和、鈴木里和、和知野純一、松井真理、甲斐久美子、吉村由美子、瀧世志江、筒井敦子、山岸拓也、荒川宜親]

3. 多剤耐性緑膿菌の分子疫学に関する研究

国内のある医療機関における多剤耐性緑膿菌の分子疫学的解析を約 3 年間にわたり行った。2006 年 1 月から 2009 年 6 月の間、59 人の入院患者より多剤耐性緑膿菌が分離され、パルスフィールド電気泳動法 (PFGE) ではそれらは大きく 3 つのクラスター (A 群、B 群、C 群) に分かれた。死亡率は、PFGE C 群の方が非 C 群よりも高く、多変量解析では、PFGE C 群は呼吸器検体からの分離と関連していた (オッズ比 22)。尿路系の処置の改善により PFGE A 群と B 群が、呼吸器系の処置の改善により PFGE C 群が制圧された。多剤耐性緑膿菌が主に尿検体から分離されている場合であっても、重症患者に伝播する前に呼吸器系の処置に介入する必要があると考えられた。[筒井敦子、鈴木里和、松井真理、山根一和、近田俊文、荒川宜親]

4. アシネトバクター属細菌のキノロン耐性の解析

2000 年から 2011 年 3 月にかけて、医療機関から分離されたアシネトバクター属細菌のうち、遺伝子学的手法で *Acinetobacter baumannii* と同定された菌株 34 株を対象に、フルオロキノロン系抗菌薬耐性と DNA ジャイレース (GyrA)、トポイソメラーゼ IV (ParC) の変異を調べた。34 株中、22 株が ciprofloxacin、levofloxacin に耐性を示した。耐性株はいずれも GyrA (Ser83)、ParC (Ser80 あるいは Glu84) の両方に変異があったのに対して、感性株では GyrA、ParC の変異は見られなかった。[松井真理、荒川宜親]

5. 新型メタロ-β-ラクタマーゼ SMB-1 の解析

国内の医療機関から送付された多剤耐性 *Serratia marcescens* のカルバペネム耐性に関する耐性因子の検索を行ったところ、これまでに報告のないメタロ-β-ラクタマーゼ (SMB-1 と命名) を産生していることがあきらかとなった。また、本メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子は ISCR1 とよばれる DNA 転位因子と連動して DNA 上を転

位する可能性が示唆された。[和知野純一、荒川宜親]

II. 類鼻疽菌に関する研究

1. 国内で分離された類鼻疽菌のタイピング

日本国内で分離された類鼻疽菌のタイピングを行った。PFGE 法と MLST 法を用いたところ、感染したと考えられる地域が明らかに異なる菌でも MLST 法では同じタイプと判定される場合があった。PFGE 法ではそれぞれの患者から分離された株のタイプは異なり、再発例では同一のタイプに分類されたことから、日本において類鼻疽菌のタイピングを行う場合は PFGE 法によるタイピングが有効であると考えられた。[山根一和、堀野敦子]

2. 類鼻疽菌株の受け入れと同定

本年度は他機関より類鼻疽菌株を 3 件受け入れた。これらの菌株について培養法、核酸試験法を行い類鼻疽菌であると確認した。

[堀野敦子、山根一和]

3. 類鼻疽菌の LAMP 法の検討

これまでに類鼻疽菌の LAMP 法は一例の報告があるが、我々は、既報より高感度のプライマー群を設計した。このプライマー群は近縁種の *Burkholderia* 属には反応せず、特異度にも問題はなかった。類鼻疽患者検体は国内では入手できないため、現在、臨床検体を用いた検討を共同研究先のタイ・コンケン大学にて行っている。

[堀野敦子、山根一和、KKU; Ganjana Lertmemongkolchai]

III. インフルエンザ菌/細菌性髄膜炎起因菌に関する研究

1. 小児における侵襲性感染症由来 *Haemophilus influenzae* の疫学的解析

Haemophilus influenzae 莢膜 b 型菌(Hib)に対するワクチン導入による Hib による侵襲性感染症例の動向ならびに Hib 以外の *H. influenzae* による侵襲性感染症例の調査を引き続き行った。疫学調査に参加している全国 9 県で小児侵襲性感染症から分離された *H. influenzae* 129 株について、莢膜血清型、薬剤感受性試験等の解析を行った。数例の無莢膜型菌を以外では、分離菌のほとんどが b 型菌であり、b 型以外の莢膜型の菌株分離は確認されなかった。[木村幸司、久保田(松岡)眞由美、佐々木裕子、加藤はる、荒川宜親]

2. 小児細菌性髄膜炎培養陰性症例の起因菌推定

細菌性髄膜炎疑い症例において、培養陰性の髄液検体について遺伝子増幅法により起因菌推定を行った。4 検

体の培養陰性髄液検体のうち、1 検体において *Haemophilus influenzae* が、他の 1 検体において *Streptococcus pneumoniae* 遺伝子が検出され、残りの検体では陰性であった。[佐々木裕子、久保田(松岡)眞由美、木村幸司、加藤はる、荒川宜親]

IV. 抗菌薬関連下痢症に関する研究

1. *Clostridium difficile* BI/NAP1/027 株の loop-mediated isothermal amplification (LAMP)法による検出

C. difficile の BI/NAP1/027 株に特異的な *slpA* 遺伝子を検出する LAMP 法により、type 027 臨床分離株、および、他のタイプの臨床分離株を解析し、本法の感度、特異度を検討した。[加藤はる、荒川宜親]

2. *Clostridium difficile* の院内伝播に関する検討

多施設における *Clostridium difficile* 優勢株の調査を目的とし、国立病院機構を中心に複数の医療施設に菌株収集を依頼した。分離培養検査を行っていなかった施設を対象に国立感染症研究所で *C. difficile* 分離培養講習会を開いた(平成 22 年 12 月 10 日)。また、今までの研究結果から日本で頻繁に分離されるタイプと PCR ribotype 027 株を PCR で簡便に同定する方法の開発に着手した。[加藤はる、吉村由美子、甲斐久美子、瀧世志江][赤羽貴行(安曇野赤十字病院)][里村秀行(千葉県がんセンター)][田中伸、高橋正彦(東京医療センター)]

3. 解析を依頼された検体あるいは *Clostridium difficile* 菌株の検討

重症例からの検体や菌株、binary toxin 遺伝子陽性菌株、アウトブレイク疑い事例における分離株について、毒素産生性の検討、および、NAP1/027 株かどうかを含めてのタイピング解析を行った。

[加藤はる、吉村由美子、甲斐久美子、瀧世志江、荒川宜親]

V. マイコプラズマに関する研究

1. マイコプラズマ感染における肺外発症、特に関節炎の新規診断法の検討ならびに病態解析

過去の複数の疫学報告においてリウマチ性関節炎患者の関節液からの検出率が有意に高い *Mycoplasma fermentans* について、生菌投与動物モデルを作成し、関節炎病態ならびに新規 ELISA 診断法評価や *M. fermentans* 糖脂質前投与の影響を解析してきた。今年度は、生菌投与動物血清中の RA 早期診断マーカーである抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体価について調べた。これまでの知見では、抗 CCP 抗原はヒトの酵素により生成されるが、*M. fermentans* にも類似の酵素がある。また、生菌投与動物の血清抗体が認識する抗原蛋白を LC-MS/MS

にて解析した結果、抗原変異エピトープを有するリポタンパク質が抗原候補として Mascot スコア 183、アミノ酸配列 coverage 17%で推定された。[佐々木裕子、永田典代・原嶋綾子(感染病理部)、網 康至・須崎百合子(動物管理室)、松田和洋(産業技術総合研究所)、荒川宜親]

2. 肺炎マイコプラズマの流行と型別の関連性の検討

Mycoplasma pneumoniae の感染が疑われる患者のスワブよりゲノム DNA を抽出し、協力研究者が所属する6カ所の地方衛生研究所で LAMP 法による検出を行っている。ここで陽性になった *M. pneumoniae* 検体について *p1* 領域における RFLP 法で型別を行っている。以前の報告から予想された流行株と異なり、これまでなく II 型亜種株が多く検出されており、マイコプラズマ肺炎流行状況との関連を観察している。

[感染研；堀野敦子、蒲地一成、鯉坂裕美、秋田健康環境センター；八柳 潤、東京都健康安全研究センター；奥野ルミ、神奈川県衛生研究所；高橋智恵子、大阪府立公衆衛生研究所；勝川千尋、高知県衛生研究所；松本一繁、藤戸亜紀、愛媛県立衛生環境研究所；烏谷竜哉]

VI. B 群連鎖球菌に関する研究

1. VITEK2 によるペニシリン低感受性 B 群連鎖球菌の検出の検討

自動薬剤感受性試験機器 VITEK2 を用いて、既に PBP2X 遺伝子に変異があることが明らかになっているペニシリン低感受性 B 群連鎖球菌について、どのような判定結果になるかを検討した。[木村幸司、甲斐久美子、荒川宜親]

VII. ボツリヌス菌、ボツリヌス毒素に関する研究

1. ボツリヌス毒素検出系の整備と G 型ボツリヌス抗毒素の作製

マウス接種法に代わるボツリヌス毒素の高感度検出系として DELFIA と AlphaLISA を用いて A 型神経毒素の検出感度を比較した。前者の検出感度はマウス接種法の 5 分の 1 と低かったが、後者は同程度の検出感度を示し、反応時間や操作性の点から毒素検出系として優れていることが明らかとなった。また、ボツリヌス G 型血清の作製として、菌の培養、毒素精製、トキシド化による免疫用抗原を調整した後、ウサギに接種して高い力価の血清を得た。今後、EP より入手した標準品に標準化を実施し、得られた結果を全国衛生微生物技術協議会理事会で承認を得て、地方衛生研究所へ配布する。[高橋元秀、見理 剛、山本明彦(感染研)、向本雅郁、幸田知子(大阪府立大):厚生労働科学研究費補助金 新

興・再興感染症研究事業]

2. C 型および D 型ボツリヌス抗毒素の作製

食品中のボツリヌス菌の分離同定には、最終的にはマウスを使用する動物実験が世界的な標準法である。国内では食中毒患者診断用の ABEF の各毒素検出用の血清は用意されていたが、C と D 型毒素の診断用血清は調整されていなかった。今回、感染症法のバイオセキュリティ対応および食品衛生法上の検査法充実の目的で、羊免疫用の抗原作製、免疫血清の標準化試験を実施して、各地方衛生研究所に配布するとともに、食品等の検査機関にも交付する方法を検討した。[高橋元秀、見理 剛、浅尾 努(日本食品分析センター)、小崎俊司、幸田知子(大阪府立大):厚生労働科学研究費補助金 食品の安心安全確保推進研究事業]

3. 糖鎖結合中空糸を用いたボツリヌス毒素除去

糖鎖を用いたボツリヌス毒素除去法を開発するため、前年のラクトース結合中空糸に引き続き、Gb3 結合中空糸(DIC 株式会社との共同研究で供与)への B 型ボツリヌス 16S 毒素への吸着を試みた。中空糸 5cm²に、約 300000 マウス LD₅₀ の精製毒素(Okra 株由来)を含む水溶液 1ml を加え一晩 4°C で震盪し、上清中の毒素量を Western blotting 法およびマウスを用いたバイオアッセイ法で調べたところ、70%程度の毒素が溶液中から除かれていることが確認され、ボツリヌス 16S 毒素除去には、90%以上を除去できるラクトース結合中空糸の方が、Gb3 結合中空糸よりも適していることが示唆された。[石和玲子、岩城正昭、高橋元秀、荒川宜親、NEDO「糖鎖機能活用」プロジェクト]

4. 糖鎖との相互作用を用いたボツリヌス毒素検出の試み

糖鎖と毒素の相互作用を簡便に検出するための 96 穴アレイデバイスの開発を目的に、Local Surface Plasmon Resonance (LSPR) 原理を用いた検出系の開発を試みた。ラクトースおよび Gb3 に結合シグルコースに結合しないことが知られている B 型ボツリヌス 16S 毒素を用い、これら糖鎖を結合したアレイによって上記の結合が検出できるかどうかを検討した。検出は、糖鎖と毒素の結合に寄って引き起こされる吸収スペクトルの変化を指標として行なった。現在までのところ特異的結合を検出するに至っておらず、検出アレイへの糖鎖結合方法の改良等のさらなる検討が必要と考えられる。[石和玲子、岩城正昭、高橋元秀、荒川宜親、NEDO「糖鎖機能活用」プロジェクト]

VIII. ジフテリアおよび類似疾患に関する研究

1. 野外動物に置ける *Corynebacterium ulcerans* のスクリーニング

新たにジフテリア様症状を呈する2名の患者からジフテリア毒素産生性 *Corynebacterium ulcerans* (*C. ulcerans* Tox+) を分離した。両患者の環境調査において飼いネコから患者と遺伝子型が一致する *C. ulcerans* Tox+ が分離された。全国的な菌分布調査では、5カ所の愛護センターのネコとイヌより *C. ulcerans* Tox+ が分離された。また、名古屋市動物病院におけるネコの調査では、1匹から毒素非産生性の *C. ulcerans* を分離した。野外活動時間の多いイヌやネコは本菌を保菌または感染している可能性が高く、動物からは動物への菌の伝播も確認した。感染動物は排菌量が多いため、免疫力が低下している人は感染リスクが高い。本調査の成果により *C. diphtheriae* 感染によるジフテリアの届出基準に、*C. ulcerans* 感染に対する注意・啓蒙を含む内容が追記された。(厚生労働省健康局結核感染症課長 健感発 0114 第1号 平成23年1月14日) [小宮貴子、山本明彦、岩城正昭、見理 剛、高橋元秀(感染研)、地方衛生研究所およびジフテリアレファレンスセンター、日本小動物獣医学会各位、東京医科歯科大学、大阪府立大学]

IX. 結核等抗酸菌に関する研究

1. 結核菌のピラジナミド作用メカニズムの解析

結核の治療薬であるピラジナミドの作用機構の解析をおこなった。ピラジナミドの活性型であるピラジン酸の存在下で Rv1330c 蛋白が ATPase 活性を発現することが抗菌活性のメカニズムであることが示唆された。[柴山恵吾、森茂太郎、和知野純一、荒川宜親]

2. 結核菌由来新規ヌクレオチド加リン酸分解酵素の機能構造相関解析とその応用

結核菌由来新規ヌクレオチド加リン酸分解酵素について詳細な機能構造相関解析を行い、本酵素に特異的な多量体構造が活性の発現に必須であることを示した。さらに、新規抗結核薬の開発を目的として、本酵素の活性を阻害する新規化合物のスクリーニングを進めた。[森茂太郎、和知野純一、柴山恵吾、荒川宜親]

3. 結核菌のゲノム上に存在する機能未知遺伝子・タンパク質の解析

6種類の結核菌由来機能未知タンパク質 (Rv3779、Rv3780、Rv3781、Rv3783、Rv3784、Rv3785) について、それぞれ大腸菌内での発現系を構築した。条件検討

の結果、Rv3780 について大腸菌内で大量発現させる条件を決定した。さらに、FPLC を用いて SDS-PAGE 上で単一バンドになるまで Rv3780 の精製を行った。[森茂太郎、柴山恵吾、荒川宜親]

X. ヘリコバクターピロリに関する研究

1. *Helicobacter pylori* の asparaginase の解析

H. pylori の asparaginase を精製して、病原性への関与を調べた。動物実験により、この蛋白が感染成立に重要であることを明らかにした。[柴山恵吾、森茂太郎、和知野純一、荒川宜親]

XI. 百日咳菌に関する研究

1. 新規百日咳血清診断法の開発に関する研究

百日咳血清診断の精度向上を目的に新規血清診断法の開発を行った。患児血清を用いた抗原スクリーニングにおいて protein X が新たに診断用抗原として同定され、protein X は *Bordetella* 属細菌の中で百日咳菌に特異的であること、さらに国内製造所4社の DTaP ワクチンには protein X が含まれないことが示された。組換え protein X を用いた ELISA 測定系を構築し、百日咳患児血清、ワクチン未接種健常児血清、ワクチン接種健常児血清中の抗 protein X IgG 抗体価を評価した。その結果、患児血清と両健常児血清では抗体価に有意差 ($p < 0.01$) が認められ、さらに患児血清では急性期から回復期にかけて抗 protein X 抗体価が上昇することが判明した。[大塚菜緒、中村幸嗣、権平文夫(デンカ生研)、蒲地一成、荒川宜親]

2. 百日咳菌の自己凝集能に関する研究

百日咳菌の簡易同定法として免疫血清を用いた菌凝集検査が広く利用されている。しかし、近年の百日咳流行株には自己凝集能を有する菌株が認められ、臨床現場では菌同定が困難となる場合がある。そこで、自己凝集株を解析したところ、自己凝集能は培養温度や global regulator である *bvg* 制御系の阻害剤により消失することが明らかとなった。また、自己凝集株は継代培養により自己凝集能を失うことが判明し、発現蛋白質の比較解析から自己凝集に関与すると考えられる複数の膜蛋白質を同定した。[大塚菜緒、蒲地一成]

3. 大学における百日咳流行の予防・制御に関する研究

大学、特に医学部における百日咳流行の実態を明らかにすることを目的に、わが国の医学部生206名を対象に百日咳保菌調査を実施した。2大学の医学部生(2年生および5年生)を対象に百日咳遺伝子検査を実施した結

細菌第二部

果、第1回調査(2010年5月、流行シーズン、検査対象者105名)、第2回調査(2010年11月、非流行シーズン、検査対象者101名)ともに陽性者は0名であった。大学医学部生における百日咳流行は集団施設への百日咳菌侵入が原因となる可能性が指摘され、平成23年度も引き続き同調査を実施する。[蒲地一成、鰐坂裕美、竹内啓晃(高知大)、八木哲也(名古屋大)]

4. 遺伝子検査を用いた百日咳サーベイランスシステムの構築と評価に関する研究

昨年度に引き続き、地方衛生研究所6機関と協力して遺伝子検査に基づく百日咳サーベイランスを実施した。これまでに百日咳疑い患者検体393件について百日咳LAMP検査を実施し、26検体(6.6%)が陽性を示した。陽性例は東京都13件、高知県9件、大阪府4件であり、東京都では4種類、大阪府では2種類、高知県では1種類の流行株の存在を認めた。高知県では百日咳疑い患者の5.4%(5/92)にマイコプラズマ遺伝子が検出され、遺伝子検査による病原体鑑別の必要性が指摘された。[蒲地一成、鰐坂裕美、堀野敦子、八柳潤(秋田衛研)、奥野ルミ(都健安研セ)、高橋智恵子(神奈川衛研)、勝川千尋(大阪公衛研)、烏谷竜哉(愛媛衛研)、松本一繁、藤戸亜紀(高知衛研)]

XII. その他の研究

1. 病原体管理システムの構築

現行の感染症法で病原体の安全保管とトレーサビリティを管理し、同時にパンデミック感染症発生時などの大量サンプル処理を効率的に行う為に、病原体の登録、保管、輸送、廃棄における一括管理システムを開発し、バイオセキュリティ及びバイオセーフティの同時確立に寄与することを目的とする。本年はプロトタイプ(ローカル完結型)の構築を完了し、試験運用によってシステムの基本的機能を確認した。[篠原 克明、倉田 毅、駒野 淳、高田 礼人、氏家 誠、山本 明彦、徐 紅、白倉 雅之、奥谷 晶子、：厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業]

レファレンス業務

I. 薬剤耐性菌関係

1. バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)検査のためのコントロール菌株及び標準作業手順書の提供

地方衛生研究所及び医療機関等のVREの遺伝子検査等に協力するために、そのコントロール菌株(DNA抽出物を含む)及び標準作業手順書を提供した。

[近田俊文、鈴木里和、山根一和、加藤はる、松井真理、和知野純一、甲斐久美子、吉村由美子、瀧世志江、筒井敦子、荒川宜親]

2. 薬剤耐性菌の耐性遺伝子検査のためのコントロール菌株及び検査データ資料の提供

地方衛生研究所及び医療機関等の基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生菌、メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌の遺伝子検査等に協力するために、それらのコントロール菌株(DNA抽出物を含む)を検査データ資料とともに提供した。[近田俊文、山根一和、鈴木里和、松井真理、和知野純一、甲斐久美子、吉村由美子、瀧世志江、筒井敦子、荒川宜親]

II. ジフテリア菌関係

1. 菌株分与

(1) 平成22年6月1日 *Corynebacterium ulcerans* を大阪府立大学大学院感染制御学講座獣医感染症学教室へ分与した。

(2) 平成22年6月2日 *Corynebacterium diphtheriae*(毒素非産生株)を岐阜大学大学院医学系研究科へ分与した。

(3) 平成22年7月6日 *Corynebacterium ulcerans* を大府立公衆衛生研究所へ分与した。

(4) 平成22年8月31日 *Corynebacterium diphtheriae* PW 8を横浜市衛生研究所へ分与した。

(5) 平成22年9月28日 *Corynebacterium diphtheriae* PW 8と *Corynebacterium ulcerans* を日研生物医学研究所へ分与した。

(6) 平成23年3月28日 *Corynebacterium diphtheriae* PW 8と *Corynebacterium ulcerans* を川崎市衛生研究所へ分与した。

2. 試験毒素・抗毒素分与

(1) 平成22年5月11日 ジフテリア試験毒素・標準ジフテリア抗毒素を北里研究所、デンカ生研、武田薬品工業株式会社、阪大微生物病研究会へ分与した。

(2) 平成22年10月25日 ジフテリア試験毒素を北里研究所、武田薬品工業株式会社、化学及血清療法研究所へ分与した。

(3) 平成23年1月11日 ジフテリア試験毒素 SRL 医科分析センターへ分与した。

(4) 平成23年2月15日 ジフテリア試験毒素 阪大微生物病研究会へ分与した。

III. 百日咳関係

1. 百日咳 LAMP 診断キットの供与

百日咳実験室診断の強化・拡充を目的に、地方衛生研究所 17 施設に百日咳 LAMP 診断キット(22 キット)の供与を行った。また遺伝子検査用陽性コントロール DNA を 1 施設に供与した。[鯉坂裕美, 蒲地一成]

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事業 (JANIS) の運営

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) は検査部門、全入院患者部門、手術部位感染 (SSI) 部門、集中治療室 (ICU) 部門、新生児集中治療室 (NICU) 部門の 5 部門より構成されており、平成 23 年 2 月現在、国内の 951 医療機関が参加している。事業で収集した院内感染や薬剤耐性菌による感染症の発生状況、薬剤耐性菌の分離状況を一般や参加医療機関に公開、還元するとともに、平成 22 年度は 1319 件の問い合わせ対応を行った。また、平成 23 年 2 月感染症法の届け出対象疾患に「薬剤耐性アシネトバクター感染症」が追加された事に伴い、全入院患者部門の対象薬剤耐性菌として「多剤耐性アシネトバクター」を追加し、入力支援ソフトの改訂等を行った。病原微生物検出情報 (IASR) 平成 23 年 1 月号の特集記事、特集関連記事として JANIS に関する記事を掲載したほか、環境感染学会、日中韓感染症フォーラムにおいて事業の概要を報告した。[山岸拓也、筒井敦子、網中眞由美、鈴木里和、山根一和、小川(宮永)由弥子、瀧世志江、荒川宜親]

2. 院内感染対策サーベイランス事業におけるデータ解析手法に関する検討

2009 年に JANIS 検査部門に提出された MIC 値をもとに、MIC 値の精度管理基準を作成した。正しいと考えられるデータは、1. MIC 値が 2 のべき乗で報告されたデータ、2. 2 のべき乗でない MIC 値が報告された場合、薬剤感受性検査測定法コードが Etest を意味する「41」に設定されたデータ、3. サルファメトキサゾール/トリメトプリム (ST 合剤) の MIC 値が 10×2^n で報告されたデータのいずれかの条件に合致する場合である。明らかに誤っているデータとして警告が必要なデータとして、1. MIC 値が $1024 \mu\text{g/ml}$ を超える値、2. 2 のべき乗でない MIC 値が報告された場合、ただし薬剤感受性検査測定法コードが Etest に設定されているデータは除く、3. ST 合剤の MIC 値が 2 のべき乗でない場合の 3 条件必要であることが明らかになった。[山根一和、鈴木里和、

筒井敦子、山岸拓也、荒川宜親]

II. 百日咳関係

1. 百日咳の病原体診断

医療機関 (12 施設) からの依頼を受けて、百日咳患者の病原体診断を 19 件実施した。[鯉坂裕美, 蒲地一成]

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

1. 日本薬局方アムホテリシン B 標準品のロット更新評価試験について

日局アムホテリシン B 標準品のロット更新について、その候補品 3 ロット (Lot D、Lot E、Lot F) を入手し、日局標準品の力価基準となる Lot C との力価キャリブレーション試験を行った。この力価試験 (Bioassay 定量法) は非常にばらつくことがこれまでの測定経験から分かっているため、日を変えて 10 回繰り返して試験を行い、それらの結果を統計学的に解析して各候補品ロットの力価を算出した。今後、各候補品ロットの純度試験 (アムホテリシン A 含量) も行い、総合的な結果からロット更新を行う予定である。[近田俊文、南條友子、鈴木里和、松井真理、森茂太郎、山根一和、粕谷裕子]

2. 乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (破傷風トキソイド結合体) の免疫原性試験評価系の検討

乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (破傷風トキソイド結合体) の免疫原性試験評価系の検討

平成 21 年度に引き続き、*Haemophilus influenzae* 莢膜 b 型 (Hib) ワクチンの免疫原性についての評価系作成を行った。今年度は、免疫ラット血清について ELISA にて測定した実測値の各試験間の比較方法を検討した。1) 接種ワクチン容量 0.01、0.02、0.04、0.08 single human dose で実施した。2) 個々の血清を 1/200、1/400、1/800、1/1600 等に希釈し (最低 3 点を用いる)、規定の OD 値を示す血清希釈倍率の逆数からエンドポイント値を求めた。3) 接種ワクチンの容量毎に求めた個々のエンドポイント値を、自家製の参照ワクチンロットと平行線定量法で比較し相対値を求めた。問題点として、個体差が大きい場合の統計処理方法の検討、公的参照ワクチンが存在しないため抗体量としての値付けが出来ないことが残された。[佐々木裕子、木村幸司、久保田(松岡)眞由美、増田まり子、長岡芳昭、加藤はる]

3. エンドトキシンを特異的に結合するペプチドの検索

エンドトキシンは細菌細胞壁由来のショックを引き起

こす強力な物質であるため、生物製剤への混入を防ぐために厳重に管理されている。このようなエンドトキシンを特異的に結合するペプチドをファージディスプレイ法にて検索した。発見された Li5-001 はそのエンドトキシンへの結合能力が大変強くエンドトキシン除去やその測定に有用である。[松本 恵、堀内善信、山本明彦、落合雅樹、丹羽 充、高木 隆、尾身博之、小林智美、鈴木正嗣]

4. 海外における細菌ワクチン品質管理体制の調査

感染研とほぼ同様な国家研究機関として品質保証の機能をもつ英国 National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) を訪問して、細菌ワクチン部門の実施内容を検証した。NIBSC における業務は 国家の品質管理・保証に関わるだけでなく、WHO の委託機関および EU 組織内の分担責務として、国際および EU 内標準品等の製造と制定に関わっている。NIID の業務は感染症に関する治療、診断、予防および疫学について、国内外に目を向けて科学的な根拠を国民に示すことである。予防を主眼とするワクチンの品質管理のうち、おもに国家検定として関わってきた感染研の業務に SLP の書類審査が追加されるが、NCL として感染症の予防領域を科学的見地から責任もって示すには、品質管理に関わる基礎研究の推進・継続は重要であることを再確認した。[高橋元秀、落合正樹、岩城正昭：厚生労働科学研究費補助金医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業]

5. ウマ抗毒素製剤の WHO 新ガイドライン対応

現行のウマ抗毒素製剤の製造効率化、安全性確保として、WHO が示している蛇抗毒素のガイドライン (WHO-GL) に照らした蛇毒抗毒素製剤の検証と、この GL をモデルに国内で製造するジフテリア抗毒素、ボツリヌス抗毒素製剤への適応を検証した。蛇毒抗毒素製剤の製造工程管理と品質管理の検証、免疫用抗原であるハブ及びまむし毒素の GMP 対応、まむし抗毒素製剤の臨床での使用調査を実施し、需給実態と有効性および安全性を検証した。国内製剤に関するハードの充実・改善点を具体化し、不足の部分においてはソフトで対応することを検討中である。この蛇毒抗毒素製剤の WHO-GL 対応の構築により、他のウマ抗毒素 5 製剤への適応・対応策も具合化される。[高橋元秀、見理 剛、山本明彦、岩城正昭 (感染研)、大隈邦夫、銀永明弘 (化血研)、玉那覇康二 (沖縄県衛生環境研究所)、一二三亨 ((独) 災害医療センター)、小崎俊司 (大阪府立大)、櫻井信豪 ((独) 総合機構、: 厚生労働科学研究費補助金医薬品医療機器等

レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

6. 輸出用製剤のロットリリースに関する研究

厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「ワクチンの品質確保のための国家検定手法の国際協調に関する研究」(渡邊班) の研究協力者として、ユニセフ向け輸出用乾燥 BCG ワクチンについて日本のロットリリースの問題点を整理した。[柴山恵吾]

7. インフルエンザワクチンのマウス白血球数減少試験の再評価に関する研究

マウス白血球数減少試験 (LP 試験) の精度・再現性を向上させるため、高濃度ワクチン原液を用いたワクチンメーカー 4 社との共同研究を実施した。ワクチン高濃度原液から小分け製品のタンパク濃度 (約 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$) とその 3 倍濃度の検体を調製し LP 試験を実施した。感染研とメーカー 4 社の試験成績を解析したところ、いずれの検体、いずれの施設においても有意な LP 活性は認められなかった。このことから、インフルエンザ HA ワクチンには有意な LP 活性は含まれないと結論づけられ、小分け製品に代わり高濃度ワクチン原液を用いた品質管理が可能であることが示唆された。[持田恵子、福田靖、大塚菜緒、久保田真由美、鰐坂裕美、蒲地一成]

8. 国際標準精製百日せきワクチン (JN1H-3) の評価

2009 年、WHO は精製百日せきワクチンの力価試験用に国際標準精製百日せきワクチン (国際標準品、34 IU/アンプル) を制定した。そこで国際標準品に対する国内標準品 (51 U/バイアル) の力価を評価したところ、その力価は 24.6 IU/バイアルと算出された ($n=3$)。このことから、国際標準品を用いた国内 DPT ワクチンの力価は国内標準品よりも低く見積られる可能性が指摘された。[福田靖、大塚菜緒、斎藤良一、持田恵子、鰐坂裕美、蒲地一成]

9. 百日せきワクチンの残存毒素活性評価に関する国際共同検定への参加

現在、WHO では百日せきワクチン中の残存百日咳毒素 (PT) 活性の評価にはマウスヒスタミン増感 (HS) 試験法を推奨している。今回、NIBSC より HS 試験の代替法として 2 種類の *in vitro* 試験法 (Fetuin-ELISA、蛍光 HPLC) が提案され、NIBSC が主催する国際共同検定に参加した。百日せきワクチン 9 検体について上記の *in vitro* 試験と現行の HS 試験を実施し、その成績を NIBSC に報告した。なお、2 種類の *in vitro* 試験法で得られた成

績には高い相関が見られたが、一方、HS 試験では残存 PT 活性はほとんど検出されなかった。[久保田眞由美、大塚菜緒、福田靖、鯉坂裕美、持田恵子、蒲地一成]

II. 抗生物質製剤の品質管理に関する業務研究

1. 収去検査による抗生物質医薬品の品質管理研究

今年度の医薬品等一斉監視指導での収去検査は、抗生物質医薬品の注射剤（注射用テイコプラニン：11ロット）について力価試験（Bioassay 定量法）、確認試験（IR 及び NMR 解析）、エンドトキシン試験を、注射剤（リンコマイシン塩酸塩水和物注射液：16ロット）について力価試験（HPLC 定量法）、確認試験（NMR 解析）、エンドトキシン試験を、経口剤（セフジトレンピボキシル細粒：7ロット／錠：5ロット）について力価試験（HPLC 定量法）、確認試験（NMR 解析）を行い、検査結果を報告した。収去製剤の全ての試験で「適合」と判定された。なお、力価試験（HPLC 定量法）の適否判定基準について、生物活性物質部と細菌第二部で種々検討した後に、標準作業手順書（SOP）を改訂した。[近田俊文・鈴木里和・松井真理・森茂太郎・山根一和・南條友子・粕谷裕子・荒川宜親（細菌第二部）、宮崎義継・村上裕子・金子幸弘・石川 淳・深澤秀輔・星野泰隆（生物活性物質部）、細菌第二部第五室、血液・安全性研究部第三室]

2. 抗生物質医薬品の収去検査の判定における厚生労働省監視指導・麻薬対策課との対応について

昨年度の収去検査（注射用セフタジジム：後発品1ロット）の不適合（含量不足）判定について、厚生労働省監視指導・麻薬対策課から薬食監麻発 0819 第 4 号「後発医薬品品質確保対策事業・検査結果報告書（2010.8.19）」が公表された。それによると、感染研の不適合判定を覆す判定：「適^{注5}」（注5：当該品目の定量試験については、必要な検体数を満たしていなかったため、厳密な判定は不能であったが、定量規格の適合性に疑義が生じたため、当該品目の製造販売業者である日医工ファーマ株式会社及び日医工ファーマ株式会社の所在地である富山県（富山県薬事研究所）において、再度、定量試験を実施したところ、定量規格に適合していることが確認された。）となっていた。これらに関して、感染研（渡邊所長、荒川部長、近田室長の連名）として厚生労働省監視指導・麻薬対策課宛に「照会&資料提供依頼」文書（2010.9.29付）を提出し、その後「回答及び資料」（2010.11.16付）を受け取った。以上の件については、2008年度から実施されている卸売販売業者からの「収去検体数量」と「公定書（日局）医薬品各条試験法準拠」の齟齬（必要な収

去検体数の不足）が原因で、厚生労働省監視指導・麻薬対策課の対応に責任があり、今年度から改善されることとなった。[渡邊治雄（所長）、荒川宜親・近田俊文・鈴木里和・松井真理・森茂太郎・山根一和（細菌第二部）、宮崎義継・村上裕子・金子幸弘・石川 淳・深澤秀輔・星野泰隆（生物活性物質部）]

III. 標準品の整備並びに品質管理に関する業務研究

1. 抗生物質医薬品標準品の日本薬局方微生物学的力価試験法での品質評価に関する業務研究

日本薬局方抗生物質標準品について、日局各条（原薬）収載の円筒平板法による微生物学的力価試験法（Bioassay）に準拠した定量法による品質評価試験を行った。サブロット更新を含め2品目（新規1品目、サブ1品目）の評価、再評価が完了し、新規・更新ロット標準品の交付を行った。また、紫外可視吸光度測定法による品質評価試験で、1品目のサブロット更新が完了し、更新ロット標準品の交付を行った。[鈴木里和、松井真理、森茂太郎、南條友子、山根一和、粕谷裕子、近田俊文]

2. 抗生物質医薬品標準品の日本薬局方液体クロマトグラフィー法での品質評価に関する業務研究

日本薬局方抗生物質標準品について、日局各条（原薬）収載の液体クロマトグラフィー法（HPLC）に準拠した定量法による品質評価試験を行った。サブロット更新を含め11品目（新規3品目、サブ8品目）の評価、再評価が完了し、新規・更新ロット標準品の交付を行った。更に、2003年度に品質評価した日局標準品（6品目）について、HPLC 法による定量法で再評価試験を行い、品質上に問題ないことを確認した。[松井真理、森茂太郎、山根一和、粕谷裕子、鈴木里和、南條友子、近田俊文]

IV. 国家検定、国家検査、収去検査、承認前検査、依頼試験等の実績

1. 国家検定の実績

乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）：41ロット

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン：22ロット

沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド：8ロット

沈降破傷風トキソイド：8ロット

成人用沈降ジフテリアトキソイド：1ロット

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンに用いるジフテリアトキソイド原液：6ロット

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンに用い

細菌第二部

る破傷風トキソイド原液： 4 ロット
抗破傷風人免疫グロブリン： 6 ロット
乾燥まむし抗毒素： 1 ロット
乾燥 BCG ワクチン（最終製品）： 19 ロット
乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）（最終製品） 80mg
： 2 ロット
乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）（最終製品） 40mg
： 2 ロット
乾燥 BCG 膀胱内用（コンノート株）： 5 ロット
乾燥 BCG ワクチン（中間段階）： 1 ロット
精製ツベルクリン一般診断用（1 μ g）： 1 ロット
精製ツベルクリン一般診断用（一人用）： 9 ロット
インフルエンザ HA ワクチン： 82 ロット
pH 4 処理酸性人免疫グロブリン： 21 ロット
ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン： 3 ロット
ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン： 4 ロット
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
： 17 ロット
加熱人血漿たん白： 14 ロット
乾燥スルホ化人免疫グロブリン： 82 ロット
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン： 1 ロット
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
： 47 ロット
乾燥抗 D（Rho）人免疫グロブリン： 4 ロット
乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン： 4 ロット
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン： 2 ロット
乾燥人フィブリノゲン： 4 ロット
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子： 43 ロット
抗 HBs 人免疫グロブリン： 2 ロット
人ハプトグロビン： 7 ロット
人血清アルブミン： 267 ロット
人免疫グロブリン： 4 ロット
乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）： 41 ロット
沈降 7 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）： 23 ロット
沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株） - 中間段階
： 4 ロット
肺炎球菌ワクチン： 13 ロット

精製ツベルクリンで、ロット PHV533 が国家検定の力価試験で基準を満たさなかったため不合格となった。ロット PHV531 以降、力価が低い傾向が続いていたため、監

視指導麻薬対策課と協議の上原因についての調査を行った。その結果、製造時に用いるツベルクリン原末の量が適当でなかったことが明らかになった。メーカーにおいて原末量が再検討され、感染研においても依頼試験の形で力価試験を実施し、原末量の適正化が行われた。

[柴山恵吾、持田恵子、和知野純一、堀野敦子]

2. 国家検査（行政検査）の実績

（1）薬剤耐性菌関係

三重県保健環境研究所からのバンコマイシン中程度耐性が疑われる 4 菌株について、PCR 法によるバンコマイシン耐性遺伝子の検出、Etest を用いた薬剤感受性検査、PCR 法による送付菌株の同定（*Enterococcus faecalis* , *Enterococcus faecium*）確認を行った。その結果、バンコマイシン耐性遺伝子は *vanC2/C3*、バンコマイシンの感受性は「I」及びテイコプラニンの感受性は「S」、*E. faecalis* と *E. faecium* は否定されて *Enterococcus casseliflavus* の可能性が示唆された。

（細菌行政検査：第 07104 号）[山根一和、松井真理、鈴木里和、甲斐久美子、瀧世志江、吉村由美子、近田俊文、荒川宜親]

（2）バルトネラ関係

ア) 平成 22 年 5 月 14 日付けで長野県環境保全研究所よりよりバルトネラ感染疑い患者 2 名の抗バルトネラ抗体検査ならびに遺伝子検査の依頼があり実施したが、結果は陰性であった。（感染研行第 07020 号）[佐々木裕子、荒川宜親]

イ) 平成 23 年 2 月 25 日付けで秋田県健康環境センターよりバルトネラ感染疑い患者 2 名の抗バルトネラ抗体検査の依頼があり実施したが、結果は陰性であった。（感染研行第 07184 号）[佐々木裕子、荒川宜親]

（3）*Clostridium difficile* 感染症関連

Clostridium difficile 感染のアウトブレイクが認められた医療機関から、さいたま市健康科学研究センターを通じて、平成 21 年度から 22 年度にかけて糞便検体の解析が依頼され、*C. difficile* の分離培養、分離菌株の解析を行った [平成 22 年 3 月 5 日（受付番号 97125）平成 22 年 3 月 17 日（受付番号 97128）平成 22 年 4 月 14 日（受付番号 07005）]。最終報告を平成 22 年 6 月 29 日付でおこなった。電話および email で、さいたま市保健福祉局保健所に、医療機関における感染管理指導に関して助言をした。[加藤はる、吉村由美子、甲斐久美子、瀧世志江、荒川宜親]

細菌第二部

(4) ジフテリア、破傷風、ボツリヌス関連

ア) ジフテリア検査 感染研受付番号第 07036、07044、07045、07046、07052 号
神奈川県川崎市井田病院依頼 平成 22 年 6 月 10、21、21、22、29 日受領
患者咽頭スワブ 2 本、接触者咽頭スワブ 20 本、患者血清 2 本、接触者血清 8 本受領
全検体 (スワブ) から、ジフテリア菌は検出されなかった。また、ジフテリア毒素及び遺伝子も検出されなかった。
患者の血中ジフテリア抗毒素価は、発症時 0.273 IU/ml、回復期 0.230 IU/ml であった。

イ) ジフテリア抗毒素価検査 感染研受付番号 第 07063 号、第 07117 号
茨城牛久市保健福祉部健康管理課依頼
平成 22 年 7 月 9 日と平成 22 年 10 月 4 日に 5 名のペア血清、合計 10 検体受領
10 検体のジフテリア抗毒素価を測定した。

ウ) ジフテリア検査 感染研受付番号第 07080 号
埼玉県衛生研究所依頼 平成 22 年 8 月 2 日受領
患者の偽膜と咽頭スワブ合計 2 本受領
全検体 (スワブ) から、ジフテリア菌は検出されなかった。また、ジフテリア毒素及び遺伝子も検出されなかった。

エ) *Corynebacterium ulcerans* 関連検査 感染研受付番号第 07103 号
愛媛県立衛生環境研究所依頼 平成 22 年 9 月 2 日受領
ネコ由来 4 菌株とイヌ由来 2 菌株、合計 6 菌株受領
ネコ由来 2 菌株は、ジフテリア毒素原性陰性の *Corynebacterium ulcerans* であった。
その他の 4 菌株は、ジフテリア毒素原性陽性の *Corynebacterium ulcerans* であった。
パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)解析の結果、イヌ由来 2 菌株は、千葉県ヒト由来株 (平成 13 年分離) と同じタイプであった。また、ネコ由来 4 菌株は、岡山県ヒト由来株 (平成 17 年分離) と同じタイプであった。

オ) ジフテリア毒素原性検査 感染研受付番号第 07139 号
鳥取県生活環境部衛生環境研究所依頼 平成 22 年 11 月 22 日受領
患者由来 1 菌株受領
受領菌株は、ジフテリア毒素原性陰性の *Corynebacterium diphtheriae* であった。

カ) ジフテリア検査 感染研受付番号第 07169 号
群馬県前橋市保健所依頼 平成 23 年 1 月 21 日受領

患者の咽頭スワブ 2 本と血清 1 本受領
全検体 (スワブ) から、ジフテリア菌、ジフテリア毒素及び遺伝子は検出されなかった。また、血中ジフテリア抗毒素も検出されなかった。

キ) 平成 22 年 12 月 14 日付けで、横浜市衛生研究所から患者深部膿より分離された菌株について、破傷風毒素原性試験の依頼を受けた。分離菌のクックドミート培養上清中の破傷風毒素がマウスを用いた毒素原性試験で検出された。(行政検査 第 07152 号)

ク) 平成 23 年 3 月 10 日付けで、東京都健康安全センターから患者血清 (3 月 7 日採血) からの破傷風毒素の検出について依頼を受けた。患者血清中の破傷風毒素はマウスを用いた毒素原性試験の検出限界以下であった。(行政検査 第 07196 号)

ケ) 平成 22 年 4 月、依頼者: 宮崎県衛生環境研究所長。ハチミツの培養検査から分離された菌について、ボツリヌス菌である可能性も含めて、鑑定検査の依頼を受けた。検査菌の培養上清をマウスに投与するとマウスは死亡したが、これはボツリヌス毒素によるものではなく、出血性の要因によるものだった。出血の原因は検査菌によって生産された酵素類(コラゲナーゼやレシチナーゼなど)によるものと考えられた。16S rRNA の遺伝子分析によって検査菌は *Clostridium limosum* と同定された。(細菌行政検査: 第 07002 号)

コ) 平成 22 年 6 月、依頼者: 岡崎市長。乳児ボツリヌス症を疑う患者の便と血清検体について、ボツリヌス毒素およびボツリヌス菌検出検査の依頼を受けた。検査 (マウス法、PCR、培養検査) の結果、検体中のボツリヌス毒素およびボツリヌス菌は陰性だった。(細菌行政検査: 第 07034 号)

サ) 平成 22 年 7 月、依頼者: 福岡市保健環境研究所。福岡市内の病院で乳児ボツリヌス症を疑う患者の便から分離された菌について、ボツリヌス菌であるかの鑑定検査依頼を受けた。検査 (マウス法) の結果、検査菌は A 型ボツリヌス毒素産生性であることを確認した。また、PCR 検査の結果、検査菌は A(B)型のボツリヌス菌 (A 型と B 型の毒素遺伝子を持つが B 型遺伝子はサイレントで、A 型毒素のみを産生する菌) であることを確認した。
(Fukuoka2010 株) (細菌行政検査: 第 07054 号)

シ) 平成 23 年 1 月、依頼者: 横浜市衛生研究所長。ボツリヌス食中毒を疑う患者 2 名の血清について、ボツリヌス毒素検出検査の依頼を受けた。マウス法による検査で、検体中からボツリヌス毒素は検出されなかった。(細菌行政検査: 第 07171 号)

ス) 平成 23 年 1 月、依頼者: 愛媛県立衛生環境研究所長。乳児ボツリヌス症を疑う患者便と血清検体についてボツ

細菌第二部

リヌス毒素およびボツリヌス菌検出検査の依頼を受けた。検査（マウス法、PCR、培養検査）の結果、患者便からはB型のボツリヌス毒素が検出され、B型のボツリヌス菌も分離された（Ehime2011株）。血清検体からはマウス法でボツリヌス毒素は検出されなかった。（細菌行政検査：第07172号）

平成23年2月、依頼者：松山市保健所長。乳児ボツリヌス症例（細菌行政検査：第07172号）の原因として疑われたハチミツについて、ボツリヌス菌検出の検査依頼を受けた。検査（マウス法、PCR、培養検査）の結果、ハチミツ検体からボツリヌス菌は検出されなかった。（細菌行政検査：第07176号）

[担当：小宮貴子、山本明彦、岩城正昭、見理 剛、高橋元秀]

（5）依頼検査（ジフテリア、破傷風、ボツリヌス）

ア) *Corynebacterium ulcerans* 関連検査 平成22年8月13日受領

神奈川県横浜市衛生研究所より患者由来1菌株受領。受領菌株は、ジフテリア毒素原性陽性の *Corynebacterium ulcerans* であった。患者周辺の環境調査の結果、患者宅隣家のネコ（鼻汁と口腔内スワブ）からジフテリア毒素原性陽性の *Corynebacterium ulcerans* が分離された。PFGEの結果、患者由来菌株とネコ由来菌株は、同じタイプであった。

イ) コリネバクテリウム属菌同定検査 平成22年10月7日受領

茨城県土浦協同病院依頼。患者由来1菌株受領。受領菌株は、ジフテリア毒素原性陽性の *Corynebacterium ulcerans* であった。患者周辺の環境調査の結果、ネコ（目やにスワブ）から、ジフテリア毒素原性陽性の *Corynebacterium ulcerans* が分離された。PFGEの結果、患者由来菌株とネコ由来菌株は、同じタイプであった。

ウ) *Corynebacterium ulcerans* 検査 平成22年9月17日、10月20日受領

感染研今岡先生協同研究国内猟犬血中ジフテリア抗毒素価測定のため、猟犬血清142検体を受領。ジフテリア抗毒素価測定結果が陽性の猟犬において、*Corynebacterium ulcerans* 分離同定検査を行った。岐阜県の猟犬1頭から、ジフテリア毒素原性陽性の *Corynebacterium ulcerans* が分離された。PFGEの結果、和歌山県シャチ由来株（平成16年分離）と同じタイプであった。また、この猟犬の血中ジフテリア抗毒素価は、平成22年9月21日採血時は0.0576 IU/mlであり、同年10月21日採血して測定した結果は、0.0814 IU/mlであり、著明な変化はみられなかつた。

った。

エ) コリネバクテリウム属菌の同定検査 平成22年10月13日受領

千葉県江東微生物研究所依頼、イヌ由来1菌株受領。受領菌株は、*Corynebacterium bovis* %ID 70.1 と *Corynebacterium striatum* %ID 73.8 の2菌株が分離同定され、両菌株とも、ジフテリア毒素原性は陰性であった。

オ) *Corynebacterium ulcerans* 検査 平成22年10月25日受領

感染研情報センター木村先生依頼

菌株（菌液）1本受領

受領菌株は、*Corynebacterium macginleyi* %ID 99.5 であった。ジフテリア毒素原性は、陰性であった。

カ) *Corynebacterium ulcerans* 検査 平成22年11月22日受領

医療生協さいたま浦和民主診療所依頼。患者スワブ4本受領。全スワブから、ウルセランス菌株、ジフテリア毒素および毒素遺伝子は検出されなかった。

キ) ジフテリア毒素原性検査 平成22年11月26日受領
新潟県信楽園病院 患者由来菌株1本受領。菌株は、ジフテリア毒素原性陰性の *Corynebacterium diphtheriae* であった。

ク) ジフテリア抗毒素価の検査 平成22年11月26日受領

東京都愛里病院依頼 患者血清1本受領。ジフテリア抗毒素価は、検出されなかった。

ケ) *Corynebacterium ulcerans* 検査 平成22年12月2日受領

静岡県環境衛生科学研究所依頼。ネコ由来18菌株受領全てジフテリア毒素原性陽性の *Corynebacterium ulcerans* であった。PFGE解析の結果、2菌株は、同県平成21年分離ネコ由来株と同じタイプであり、4菌株は、神奈川県ヒト由来株（平成18年分離）と同じタイプであった。12菌株は神奈川県ヒト由来株（平成18年分離）と相同性95%であった。

コ) ジフテリア毒素原性検査 平成22年12月28日受領

新潟県信楽園病院 患者由来菌株1本受領。菌株は、ジフテリア毒素原性陰性の *Corynebacterium diphtheriae* であった。

サ) *Corynebacterium ulcerans* 検査 平成22年1月25日受領

愛媛県立衛生環境研究所より、ネコ由来6菌株、イヌ由来1菌株、ネコケージ由来4菌株、イヌケージ由来1菌株の合計12菌株受領。全て、ジフテリア毒素原性陽性の *Corynebacterium ulcerans* であった。PFGE解析の結果

果、10 菌株は岡山県ヒト由来株（平成 17 年分離）と同じタイプであった。

シ) *Corynebacterium ulcerans* 検査 平成 23 年 3 月 9 日受領

大阪府立公衆衛生研究所依頼 ネコ由来 3 菌株受領。全て、ジフテリア毒素原性陽性の *Corynebacterium ulcerans* であった。PFGE 解析の結果、全て岡山県ヒト由来株（平成 17 年分離）と同じタイプであった。

ス) 平成 22 年 5 月 10 日付けで、岩手医科大学付属病院中央検査部から患者血清の破傷風毒素の検出と、患者創部膿からの菌検出について依頼を受けた。患者血清中の破傷風毒素はマウスを用いた毒素原性試験の検出限界以下であった。一方、分離菌は偏性嫌気性を示し、固形培地上での遊走能を確認し、破傷風毒素を産生する破傷風菌と同定した。

セ) 平成 22 年 5 月 10 日付けで、東邦大学医療センター大森病院より患者血清（4 月 21 日、23 日採取）の破傷風毒素の検出について依頼を受けた。患者血清中の破傷風毒素はマウスを用いた毒素原性試験の検出限界以下であった。

ソ) 平成 22 年 10 月 2 日付けで、浜松医科大学付属病院中央検査部から熱傷患者臀部壊死組織及び血液より分離された *Clostridium sporogenes* について、破傷風毒素の産生の有無について依頼を受けた。*Clostridium sporogenes* の培養上清の破傷風毒素はマウスを用いた毒素原性試験の検出限界以下であった。

タ) 平成 23 年 1 月、依頼者：静岡県環境衛生科学研究所。沼津市の病院で乳児ボツリヌス症を疑う患者から分離された *Clostridium butyricum* についてボツリヌス毒素検出検査の依頼を受けた。検査（マウス法、PCR、培養検査）の結果、検査菌はボツリヌス毒素遺伝子をもたず、ボツリヌス毒素非産生性だった。

チ) 成 23 年 1 月、岡山県で発生した乳児ボツリヌス疑い症例で、岡山県環境保健センターによって患者便から分離された菌が B 型ボツリヌス菌であることを環境保健センターと連携して最終同定した（培養法、マウス法、PCR）。分離菌は最終同定前に環境保健センターから感染研に輸送分譲し、ボツリヌス菌であることが同定された後は感染研でのみ保管している。（Okayama2011 株）[担当：小宮貴子、山本明彦、岩城正昭、見理 剛、高橋元秀]

(6) BCG 関係

ア) 依頼検査として、ユニセフ向け乾燥 BCG ワクチン（皮内用 0.5mg）5 ロットについて実施した。[堀野敦子、森茂太郎、和知野純一、山根一和、柴山恵吾]

イ) 書類審査として、ユニセフ向け乾燥 BCG ワクチン（皮内用 0.5mg）42 ロットについて実施した。[堀野敦子、和知野純一、山根一和、森茂太郎、柴山恵吾]

(7) 精製ツベルクリン関係

ア) 精製ツベルクリンの試作品の力価試験を、1 人用製剤 6 ロット、1 μg 製剤 3 ロットについて実施した。[和知野純一、持田恵子、堀野敦子、山根一和、柴山恵吾]

3. 収去検査の実績

(1) 抗生物質医薬品

注射剤（注射用テイコプラニン）（力価試験、エンドトキシン試験）：11 ロット

注射剤（リンコマイシン塩酸塩水和物注射液）（力価試験、エンドトキシン試験）：16 ロット

経口剤（セフジトレンピボキシル細粒）（力価試験）：7 ロット

経口剤（セフジトレンピボキシル錠）（力価試験）：5 ロット

4. 承認前検査及び抜取検査等の実績

(1) 無菌試験 11 件（抜取 6 件、依頼 5 件：承認前検査 4 価ヒトパピローマウイルスワクチン（ガーダシル）1 件、参照インフルエンザ HA ワクチン 4 件）

(2) 承認前検査における無菌試験ならびにマイコプラズマ否定試験の書類精査

4 価ヒトパピローマウイルスワクチン（ガーダシル）、経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン（ロタリックス）、5 価経口弱毒生ロタウイルスワクチン（ロタテック）について、CTD や標準作業手順書（SOP）の精査を実施するとともに当該製剤の生物学的製剤基準案作成に関与した。[佐々木裕子、加藤はる]

(3) 承認前検査

組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン 1 件

5. 標準品、参照品等の交付・分与の実績

(1) 交付実績

日本薬局方抗生物質標準品（86 品目）：計 881 本

抗生物質試験用菌株（1 品目）：2 本

標準ジフテリアトキソイド：5 本

標準沈降ジフテリアトキソイド：59 本

参照沈降ジフテリアトキソイド（混合ワクチン用）：

149 本

細菌第二部

標準ジフテリア抗毒素 : 9本
参照ジフテリア抗毒素(フロキュラシオン用): 47本
ジフテリア試験毒素(ウサギ試験用): 3本
ジフテリア試験毒素(モルモット試験用): 23本
シック試験毒素(動物用): 3本
標準破傷風トキソイド: 12本
標準沈降破傷風トキソイド: 77本
参照沈降破傷風トキソイド(混合ワクチン用): 59本
標準破傷風抗毒素: 1本
参照破傷風抗毒素(フロキュラシオン用): 59本
標準破傷風人免疫グロブリン: 2本
破傷風試験毒素: 5本
標準はぶ抗毒素: 6本
はぶ試験毒素(出血Ⅱ): 1本
はぶ試験毒素(致死): 10本
標準ボツリヌスA型抗毒素: 3本
標準ボツリヌスB型抗毒素: 4本
標準ボツリヌスE型抗毒素: 3本
標準ボツリヌスF型抗毒素: 3本
標準精製ツベルクリン: 80本
BCG Tokyo172-1: 12本
標準百日せきワクチン 65本
参照百日せきワクチン(毒性試験用) 81本
マウス白血球数減少試験用参照インフルエンザワクチン 4箱(48本)
攻撃用百日咳菌 18323株 3本

6. 標準化

標準沈降ジフテリアトキソイド Lot.5 213 IU/Amp
2500本 平成22年12月8日制定
参照沈降ジフテリアトキソイド Lot.3 355 U/Amp 500
本 平成22年12月8日制定
参照破傷風抗毒素(フロキュラシオン用) 1200 units/vial
430本 平成22年7月1日制定
参照ジフテリア抗毒素(フロキュラシオン用) 1100
units/vial 300本 平成23年3月3日制定

国際協力関係業務

I. WHO 関連

1. Collaborating Centre for Research and Reference Service for Immunological and Biological Products の活動として、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイドの国際標準品の設定等を実施した。[岩城正昭、高橋元秀、柴山恵吾、荒川宜親]

II. JICA 関連

1. JICA ワクチン品質管理技術コース参加研修生(海外5名)にワクチンの品質管理について講義した(2010年11月)。[高橋元秀、蒲地一成、佐々木裕子]

研修業務

I. 薬剤耐性菌に関する研修

1. 厚生労働省科学研究補助金・新型薬剤耐性菌等に関する研究(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)の「薬剤耐性菌解析機能強化技術研修会(2010年9月10~11日)」に協力した。[加藤はる、松井真理、森茂太郎、木村幸司、荒川宜親、地方衛生研究所]

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、「生物学的製剤の品質保証の現状」ならびに「微生物管理と試験法」について講義を行うと共に、GMP査察演習の下見、引率、指導を行った。(平成22年5-6月) [高橋元秀、佐々木裕子、加藤はる]

その他

I. 行政科学等に対する対応

1. 日本薬局方の抗生物質委員会、標準品委員会に関する活動: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門委員として、日本薬局方原案審議委員会の抗生物質委員会に出席し、第16改正日本薬局方(追補を含む)の改正案及び収載案の審議に従事した。[近田俊文]

2. 厚生労働省健康局結核感染症課長・通知(健感発0910第1号:平成22年9月10日)「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査等について」の事務局として、問合せの電話及びメールの対応を行った。調査内容及び結果は「調査・研究」の項に記載した。[筒井敦子、山岸拓也、山根一和、鈴木里和、松井真理、和知野純一、近田俊文、荒川宜親]

3. 厚生労働省医薬食品局、監視指導・麻薬対策課より各都道府県衛生主管部局に発出された「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(平成18年7月4日事務連絡)」の改訂作業を実施し終了した。平成23年4月20日付けで改訂版が発出された。(厚生労働科学研究: 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業) [佐々木裕子、他指針作成委員]

4. 生物学的試験法委員会に出席した。[加藤はる]

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：検査診断や院内感染対策等に関する事項を中心に、E-mail や電話等による質問、相談に個別に対応し、回答を行った。[荒川宜親、山根一和、鈴木里和、松井真理、和知野純一、近田俊文]

2. 抗生物質医薬品の試験法についての対応：日本薬局方、日本薬局方外医薬品規格（第四部）及び旧日本抗生物質医薬品基準に記載された抗生物質医薬品（標準品を含む）の試験法等についての照会に対して、E-mail 等による書面での回答を行った。[近田俊文]

3. *Clostridium difficile* 感染症についての対応

検査診断や施設内感染に関する事項を中心に、医師、看護師、検査技師、薬剤師、患者およびその家族、行政等からの、E-mail や電話等による質問、相談に個別に回答した。[加藤はる]

III. GMP 査察

1. 医薬品医療機器総合機構からの依頼により、専門委員としてメーカーへの GMP 査察(精製ツベルクリン)に同行し調査を行った。[柴山恵吾]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Wachino J, Shibayama K, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, and Arakawa Y.: RmtC introduces G1405 methylation in 16S rRNA and confers high-level of resistance on Gram-positive microorganisms. *FEMS Microbiology Letters*, 311(1): 56-60, Oct. 2010.
- 2) Kawamura-Sato K, Wachino J, Kondo T, Ito H, and Arakawa Y.: Correlation between reduced susceptibility to disinfectants and multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* species. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(9): 1975-1983, Sep. 2010.
- 3) Wachino J, Yamane K, Suzuki S, Kimura K, and Arakawa Y.: Prevalence of Fosfomycin Resistance among CTX-M-Producing *Escherichia coli* Clinical Isolates in Japan and Identification of Novel Plasmid-Mediated Fosfomycin-Modifying Enzymes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(7): 3061-3064, Jul. 2010.
- 4) Yamaguchi Y, Takashio N, Wachino J, Yamagata Y, Arakawa Y, Matsuda K, and Kurosaki H.: Structure of Metallo- β -lactamase IND-7 from a *Chryseobacterium indologenes* Clinical Isolate at 1.65 Å Resolution. *Journal of Biochemistry*, 147(6): 905-915, Jun. 2010.
- 5) Yamagishi T, Matsui T, Nakamura N, Oyama T, Taniguchi K, Aoki T, Hirakawa K, and Okabe N.: Onset and duration of symptoms and timing of disease transmission of 2009 influenza A (H1N1) in an outbreak in Fukuoka, Japan, June 2009. *Jpn J Infect Dis.*, 63(5): 327-31, Sep. 2010.
- 6) Kawahara T, Taguchi H, Yamagishi T, Udagawa K, Ouchi H, and Misaki H.: A case of infective endocarditis after transurethral prostatic resection. *Urol Ann*, 2(2): 83-5, May 2010.
- 7) Kato Haru, Kato Hideaki, Ito Y, Akahane T, Izumida S, Yokoyama T, Kaji C, Arakawa Y.: Typing of *Clostridium difficile* isolates endemic in Japan by sequencing *slpA* and application to direct typing. *J Med Microbiol*, 59: 556-562, 2010.
- 8) Iwashima Y, Nakamura A, Kato Haru, Kato Hideaki, Wakimoto Y, Wakiyama N, Kaji C, and Ueda R.: A retrospective study of the epidemiology of *Clostridium difficile* infection at a university hospital in Japan: genotypic features of the isolates and clinical characteristics of the patients. *J Infect Chemother*, 16: 329-33 2010.
- 9) Matsumoto, M, Horiuchi, Y, Yamamoto, A, Ochiai, M, Niwa, M, Takagi, T, Omi, H, Kobayashi, T, and Suzuki, M.: Lipopolysaccharide-binding peptides obtained by phage display method. *J. Microbiol. Methods*, 82: 54-58, 2010.
- 10) Ochiai M, Yamamoto A, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Hamaguchi I, Horiuchi Y, and Yamaguchi K.: Applicability of bacterial endotoxins test to various blood products by the use of endotoxin- specific lysates. *Biologicals*, 38: 629-636, 2010.
- 11) Okada K, Komiya T, Yamamoto A, Takahashi M, Kamachi K, Nakano T, Nagai T, Okabe N, Kamiya H, and Nakayama T.: Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. *Vaccine*, 28(48) : 7626-33, 2010.
- 12) Komiya T, Seto Y, De Zoysa A, Iwaki M, Hatanaka A, Tsunoda A, Arakawa Y, Kozaki S, and Takahashi M.: Two Japanese *Corynebacterium ulcerans* isolates from the same hospital: ribotype, toxigenicity and serum antitoxin titre. *J Med Microbiol*, 59(Pt 12):1497-504, 2010.
- 13) Iwaki M, Komiya T, Yamamoto A, Ishiwa A, Nagata N, Arakawa Y, and Takahashi M.: Genome organization and pathogenicity of *Corynebacterium diphtheriae* C7(-) and PW8 strains. *Infect Immun.*, 78(9):3791-800, 2010.
- 14) Hall AJ, Cassidy PK, Bernard KA, Bolt F, Steigerwalt

AG, Bixler D, Pawloski LC, Whitney AM, Iwaki M, Baldwin A, Dowson CG, Komiya T, Takahashi M, Hinrikson HP, and Tondella ML. : Novel *Corynebacterium diphtheriae* in domestic cats. *Emerg Infect Dis.*, 16(4):688-91, 2010.

15) Torii Y, Goto Y, Takahashi M, Ishida S, Harakawa T, Sakamoto T, Kaji R, Kozaki S, and Ginnaga A. : Quantitative determination of biological activity of botulinum toxins utilizing compound muscle action potentials (CMAP), and comparison of neuromuscular transmission blockage and muscle flaccidity among toxins. *Toxicon*, 55: 407-414, 2010.

16) Torii Y, Takahashi M, Ishida S, Goto Y, Nakahira S, Harakawa T, Kaji R, Kozaki S, and Ginnaga A. : Quantification of potency of neutralizing antibodies to botulinum toxin using compound muscle action potential (CMAP). *Toxicon*, 55: 662-665, 2010.

17) Nakane, D, Adan-Kubo, J, Kenri, T, and Miyata, M.: Isolation and characterization of P1 adhesin, a leg protein of the gliding bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Bacteriol.*, 193: 715-722, 2011.

18) Wachino J, Shibayama K, Suzuki S, Yamane K, Mori S, and Arakawa Y.: Profile of Expression of *Helicobacter pylori* gamma-glutamyltranspeptidase. *Helicobacter*, 15(3):184-92, Jun. 2010.

19) Minauchi K, Takahashi S, Sakai T, Kondo M, Shibayama K, Arakawa Y, and Mukai M.: The nosocomial transmission of *Helicobacter cinaedi* infections in immunocompromised patients. *Intern Med.*, 49(16): 1733-9, 2010.

20) Markey K, Ho MM, Choudhury B, Seki M, Ju L, Castello-Branco LR, Gairola S, Zhao A, Shibayama K, Andre M, and Corbel MJ.: Report of an international collaborative study to evaluate the suitability of multiplex PCR as an identity assay for different sub-strains of BCG vaccine. *Vaccine*, 28(43): 6964-9, 2010 Oct 8.

21) Han H-J, Kuwae A, Abe A, Arakawa Y, and Kamachi K.: Differential expression of type III effector BteA protein due to IS481 insertion in *Bordetella pertussis*. *PLoS ONE*, 6(3): e17797, 2011.

22) Nakamura Y, Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, and Arakawa Y.: Marked difference between adults and children in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs. *Clin Microbiol Infect.*, 17:365-70, 2011.

23) Ito M, Masumi A, Mochida K, Kurihara H, Moriishi K, Matsuura Y, Ymaguchi K, and Mizuochi T.: Peripheral B

cells may serve as a reservoir for persistent hepatitis C virus infection. *J Innate Immun.*, 2: 607-17, 2010.

24) Ito M, Murakami K, Suzuki T, Mochida K, Suzuki M, Ikebuchi K, Ymaguchi K, and Mizuochi T.: Enhanced expression of lymphomagenesis-related genes in peripheral blood B cells of chronic hepatitis C patients. *Clinical Immunol.* 2010; 135: 459-65,

25) Masumi A, Ito M, Mochida K, Hamaguchi I, Mizukami T, Momose H, Kuramitsu M, Tsuruhara M, Takizawa K, Kato A, and Yamaguchi K.: Enhanced RIG-I expression is mediated by interferon regulatory factor-2 in peripheral blood B cells from hepatitis C virus-infected patients. *Biochem Biophys Res Commun.*, 391: 1623-8, 2010.

26) Kuroda M, Katano H, Nakajima N, Tobiume M, Ainai A, Sekizuka T, Hasegawa H, Tashiro M, Sasaki Y, Arakawa Y, Hata S, Watanabe M, and Sata T.: Characterization of quasispecies of pandemic 2009 influenza A virus (A/H1N1/2009) by de novo sequencing using a next-generation DNA sequencer. *PLoS One*, 23: 5(4): e10256, Apr. 2010.

27) Ohno H, Ogata Y, Suguro H, Yokota S, Watanabe A, Kamei K, Yamagoe S, Ishida-Okawara A, Kaneko Y, Horino A, Yamane K, Tsuji T, Nagata N, Hasegawa H, Arakawa Y, Sata T, and Miyazaki Y.: An outbreak of histoplasmosis among healthy young Japanese women after traveling to Southeast Asia. *Intern Med.*, 49(5): 491-5, 2010.

2. 和文発表

1) 和知野純一、荒川宜親：知っておきたい薬剤耐性菌の特徴『薬剤耐性獲得のメカニズム』。月刊薬事・臨時増刊号, vol.52, No.9: 113-118, 2010.

2) 松井真理、荒川宜親：海外における多剤耐性アシネトバクターの分離状況。病原微生物検出情報, Vol. 31: 5-6, 2010年7月号。

3) 筒井敦子、鈴木里和、山根一和、山岸拓也、荒川宜親：JANIS データからみた薬剤耐性菌の分離状況と薬剤耐性菌による感染症の発生状況。病原微生物検出情報, Vol. 32: 3-4, 2011年1月号。

4) 山根一和、鈴木里和、筒井敦子、山岸拓也、荒川宜親：JANIS 検査部門・データ解析の特徴と有効活用。病原微生物検出情報, Vol. 32: 3-4, 2011年1月号。

5) 山岸拓也、山根一和、鈴木里和、筒井敦子、荒川宜親：JANIS におけるサーベイランスデータの精度管理について。病原微生物検出情報, Vol. 32: 3-4, 2011年1月号。

6) 近田俊文（日本薬局方原案審議委員会・抗生物質委

員会)：第十六改正日本薬局方，厚生労働省，2011年3月24日(厚生労働省告示第65号)。

7) 田中洋輔、佐々木裕子、和田昭仁、安西桃子、秋田博伸：子官筋腫核出術施行後に *Mycoplasma hominis* による腹膜炎を認めた1例。感染症学雑誌，85:275-279, 2011。

8) 佐々木裕子：マイコプラズマの退行進化：モリキュエースにおける比較ゲノム解析からの考察。日本マイコプラズマ学会雑誌，Vol. 35: 12-15, 2010年

9) 加藤はる：*Clostridium difficile* 国内外の優勢株・流行株について。検査と技術，Vol. 38(8): 638-641, 2010年

10) 大橋一孝、河合裕美、渡邊美菜子、山本詩子、岡崎恵美、高野由喜子、早川希威、佐藤敏夫、大花昇、山本夏男、今福裕司、塚田泰彦、須釜久美子、小黒祐子、山本明彦、高橋元秀、金光敬二：臨床情報による的確な検体処理で *Clostridium tetani* の分離に成功した破傷風の一症例。日本臨床微生物学雑誌，Vol. 21: 35-39, 2011年

11) 高橋元秀：ジフテリア毒素原性 *Corynebacterium ulcerans* の感染症。日本獣医師会雑誌，Vol. 63: 813-818, 2010。

12) 畑中章生、鎌田知子、田崎彰久、本田圭司、山本明彦、小宮貴子、高橋元秀：茨城県で初めて確認されたコリネバクテリウム・ウルセランスによるジフテリア症例。国立感染症研究所病原微生物検出情報，Vol.32: 19-20, 2011年1月号。

13) 吉村幸浩、山本明彦、小宮貴子：飼い猫の排膿に伴って、経皮的に腋窩リンパ節に膿瘍を生じたことが強く疑われる *C. ulcerans* 感染症の例。国立感染症研究所病原微生物検出情報，Vol.31: 331, 2010年11月号。

14) 高橋元秀：イヌ・ネコにおけるジフテリア毒素産生 *Corynebacterium ulcerans* の保菌調査状況。国立感染症研究所病原微生物検出情報，Vol. 31: 203-204, 2010年7月号。

15) 若松正人、人見徹、成松浩志、緒方喜久代、小河正雄、小宮貴子：大分県におけるイヌ・ネコの *C. ulcerans* 保菌状況。国立感染症研究所病原微生物検出情報，Vol. 31: 204-205, 2010年7月号。

16) 鳥谷竜哉、浅野由紀子、田中博、武智拓郎、土井光徳、佐々木俊哉、木村琴葉、岩崎靖、勇孝徳、望月昌三、豊嶋千俊、小宮貴子：愛媛県におけるイヌ・ネコの *C. ulcerans* 保菌状況。国立感染症研究所病原微生物検出情報，Vol. 31: 205-206, 2010年7月号。

17) 中嶋洋、大島律子、石井学、岸本寿男、木本有美、木口修、赤木敏文、瀧本良幸、鳥越秀二、勝川千尋、小宮貴子：岡山県におけるイヌ・ネコの *C. ulcerans* 保菌状況。国立感染症研究所病原微生物検出情報，

Vol. 31: 206-207, 2010年7月号。

18) 高橋元秀：クロストリジウム属菌感染症と抗毒素療法。日本集中医療学会誌，17: 253-255, 2010。

19) 一二三亨、高橋元秀、諸熊則他6名：*Clostridium perfringens* 感染患者に対する治療用ウマ抗毒素製剤の存在を知っていますか？日本集中治療医学会誌，17: 287-289, 2010。

20) 蒲地一成：感染症動向 2011，百日咳。メディカル朝日，40: 29-31, 2011。

21) 齋藤良一、蒲地一成：百日咳菌。広範囲血液・尿化学検査，免疫学的検査。日本臨牀，189-192, 2010。

II. 学会発表

1. 国際学会

1) Matsui M, Suzuki S, Yamane K, Wachino J, Kimura K, Tsutsui A, Yamagishi T, Konda T, and Arakawa Y.: Multilocus Sequence Typing (MLST) of *Acinetobacter baumannii* isolated in Japan. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), September 2010, Boston, USA.

2) Suzuki S, Le G, Yamane K, Matsui M, Notake S, Yanagisawa H, Konda T, Riley LW, and Arakawa Y.: Prevalence of Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL) Non-Producing ST131 Clone among *Escherichia coli* from Diarrhea Stool Samples in Japan. 50th Interscience Conference on Antimicrobial and Chemotherapy (ICAAC), September 2010, Boston, USA.

3) Sasaki Y, Nagata N, Yamada K, Ami Y, Harashima A, Suzaki Y, Miura H, Matsuda K, and Arakawa Y.: Lymphocyte activation in arthritis model of *Mycoplasma fermentans* and evaluation of *Mycoplasma fermentans* glycolipid-antigen as a diagnostic application tool. 18th Congress of the International Organization for Mycoplasma (IOM), July 2010, Chianciano Terme, Siena, Italy.

4) Kato H and Arakawa Y.: The use of loop-mediated isothermal amplification method for identification of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027. 3rd International *Clostridium difficile* Symposium, September 2010, Bled, Slovenia.

5) Ito Y, Matsushita T, Takahashi Y, Nakamura T, Hayashi K, Eri Morita, and Kato H.: Molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infection at a hospital in Japan. 3rd International *Clostridium difficile* Symposium, September 2010, Bled, Slovenia.

- 6) Murabata M, Kato H, Yano H, Wakimoto Y, Kobayashi M, Deguchi T, Kumamoto T, Iwamoto S, and Komada Y.: Transmission of *Clostridium difficile* in the medical treatment environment of pediatric cancer patients. 3rd International *Clostridium difficile* Symposium, September 2010, Bled, Slovenia.
- 7) Kaji C, Kato H, Suzuki S, Wakamatsu Y, Nakashima T, Shouji K, and Arakawa Y.: An outbreak of *Clostridium difficile* infections caused by two different PCR ribotypes occurring concurrently at a hospital in Japan. 3rd International *Clostridium difficile* Symposium, September 2010, Bled, Slovenia.
- 8) Miura M, Kato H, and Matsushita O.: A novel virulence factor *Clostridium difficile* Srl modulates toxin B sensitivity of intestinal epithelial cells. 3rd International *Clostridium difficile* Symposium. September 2010, Bled, Slovenia.
- 9) 金山明子、渋谷理恵、長谷川美幸、池田文昭、木村幸司、荒川宜親、小林寅詔：“Molecular Characterization of Group B Streptococci in Japan with Reduced Susceptibility to Penicillin” 50th ICAAC, 2010 C2-122, Boston.
- 10) Yamane K, Horino A.: Epidemiological features and molecular typing of *Burkholderia pseudomallei* isolated from Japanese hospital, VIth world Melioidosis Congress, Townsville, Australia. 2010 11/30-12/3
- 11) Mori S, Shibayama K, Wachino J, and Arakawa Y.: Cloning, purification, and molecular characterization of a novel diadenosine 5',5'''-P¹,P⁴-tetraphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. The 110th General Meeting of the American Society for Microbiology, 23-27 May 2010, San Diego, CA.
- 12) Otsuka N, Kamachi K, Nakamura Y, Han HJ, and Arakawa Y.: Prevalence and genetic characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in Japan. 9th International Bordetella symposium, Sept. 2010, Baltimore, USA.
- 13) Nakamura Y, Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, and Arakawa Y.: Marked difference in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs between adults and children. 9th International Bordetella symposium, Sept. 2010, Baltimore, USA.
- 14) Kamachi K.: Pertussis vaccine and *Bordetella pertussis*.

The 7th Taiwan-Japan symposium on immunization and travel medicine, 2010, Taipei, Taiwan.

2. 国内学会

- 1) 和知野純一、山口佳宏、森茂太郎、黒崎博雅、柴山恵吾、荒川宜親：親アミノグリコシド耐性を付与する 16S rRNA methyltransferase NpmA の構造機能解析. 第 39 回薬剤耐性菌研究会, 2010 年 11 月, 渋川.
- 2) 松井真理、鈴木里和、山根一和、和知野純一、荒川宜親：日本国内の医療機関で分離された *Acinetobacter baumannii* の分子疫学的解析. 第 39 回薬剤耐性菌研究会, 2010 年 11 月, 渋川.
- 3) 松井真理、鈴木里和、山根一和、荒川宜親：日本で分離されたアシネトバクターの分子疫学的解析. 第 22 回日本臨床微生物学会総会, 2011 年 1 月, 岡山.
- 4) 松井真理：アシネトバクター属と緑膿菌の薬剤耐性機構. 第 26 回日本環境感染学会総会, 2011 年 2 月, 横浜.
- 5) 筒井敦子：JANIS 検査部門のすべて：医療関連感染対策への活用から研究的解析まで「検査部門の概要と還元情報の活用について」. 第 26 回日本環境感染学会総会, 2011 年 2 月, 横浜.
- 6) 山岸拓也：シンポジウム「JANIS の全て」検査部門の長所と短所、および今後の改善点. 第 26 回日本環境感染学会総会, 2011 年 2 月, 横浜.
- 7) 山岸拓也、尾上泰彦、飯塚典男、今井博久、中尾裕之、大山卓昭、八幡裕一郎：男性性器の状態を問う質問紙の妥当性の検討. 第 60 回泌尿器科中部総会, 2010 年 12 月, 名古屋.
- 8) 山岸拓也、尾上泰彦、飯塚典男、今井博久、中尾裕之、大山卓昭、八幡裕一郎：男性性器の状態を問う質問紙の妥当性の検討. 第 23 回日本性感感染症学会, 2010 年 12 月, 福岡.
- 9) 山岸拓也、立川夏夫、吉村幸浩、倉井華子、岩室紳也、大山卓昭、八幡裕一郎、今井博久、中尾裕之：日本における HIV 感染症と包茎との関係. 第 11 回神奈川性感感染症学会, 2011 年 1 月, 横浜.
- 10) 佐々木裕子：マイコプラズマとアコレプラズマにおけるゲノムの退行進化と重複遺伝子の特徴から見る寄生戦略. 第 5 会日本ゲノム微生物学会年会, 2010 年 3 月, 仙台.
- 11) 佐々木裕子：マイコプラズマの退行進化 (シンポジウム：モリキューテスの宿主適応進化とユニークな病態・病原機構). 日本マイコプラズマ学会 第 37 回学術集会, 2010 年 6 月, 東京.

- 12) 加藤はる：Clostridium difficile 感染症における臨床微生物学的アプローチ. 第93回日本細菌学会関東支部会 シンポジウム 消化管微生物叢, 2010年10月, 東京.
- 13) Haru Kato: Molecular epidemiology of Clostridium difficile infection in Japan and a new strategy to identify epidemic strains. 岡山日韓合同シンポジウム Clostridium difficile infection in Japan and Korea. 第22回日本臨床微生物学会総会, January 2011, 岡山.
- 14) 加藤はる：Clostridium difficile 感染症の細菌学的検査法と国内外における分子疫学. シンポジウム抗菌薬関連下痢症 up to date 第26回日本環境感染学会総会, 2011年2月, 横浜.
- 15) 長野則之、長野由紀子、木村幸司、荒川宜親：B群レンサ球菌の病原性クローン(ST-17)におけるペニシリン低感受性株出現の可能性. 第22回日本臨床微生物学会総会, 2011年1月8-9日, 岡山.
- 16) 金山明子、小林寅喆、長谷川美幸、雑賀威、池田文昭、木村幸司、荒川宜親、山藤満、佐藤吉壮：日本で分離されるpenicillin低感受性Group B streptococciの遺伝的性状. 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第57回日本化学療法学会東日本支部総会、合同大会, 2010年10月21-22日, 東京.
- 17) 長野則之、木村幸司、長野由紀子、荒川宜親：仙骨褥瘡から分離されたペニシリン低感受性B群レンサ球菌の分子学的特性. 第59回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第57回日本化学療法学会東日本支部総会、合同大会, 2010年10月21-22日, 東京.
- 18) 松原康策、木村幸司、荒川宜親、岩田あや、由良和夫、竹内康人、片山和明：2007-08年の臍由来GBSのペニシリン低感受性株サーベイランスと血清型分布の検討. GBS with reduced penicillin-susceptibility and serotype distribution among GBS strains in 2007-2008. 第46回日本周産期・新生児医学会, 2010年7月11日-13日 PO-416, 神戸.
- 19) 木村幸司、長野則之、長野由起子、荒川宜親：ペニシリン低感受性B群連鎖球菌の最新の知見. 第58回日本化学療法学会 若手セミナー3, 2010年6月2日-4日, 長崎.
- 20) 木村幸司、長野則之、長野由起子、荒川宜親：ペニシリン低感受性B群連鎖球菌(PRGBS)の遺伝学的背景に関する解析. 第84回日本感染症学会 W16-4, 2010年4月5日-6日, 京都.
- 21) 松原康策、木村幸司、山本剛、荒川宜親：2007-08年の臍由来 GBS の薬剤感受性と血清型分布-ペニシリン低感受性菌のサーベイランスと血清型ワクチン導入の考察-. 第84回日本感染症学会 W13-5, 2010年4月5日-6日, 京都.
- 22) 朝倉亜希、柳井徳磨、酒井洋樹、久保正仁、山田章雄、今岡浩一、高橋元秀、安藤秀二、今岡信夫、川端寛樹、木村昌伸：西日本を中心にした猟犬の感染症に関する調査研究. 第16回日本野生動物医学学会, 2010年9月, 福岡.
- 23) 柳井徳磨、朝倉亜紀、酒井洋樹、高橋元秀、今岡浩一、今泉信夫、安藤秀二、川端寛樹、木村昌伸、山田章雄：猟犬を用いた野外感染症のモニタリング. 平成22年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会, 2011年2月, 岐阜.
- 24) 野口佳裕、小宮貴子、山本明彦、高橋元秀、角田篤信：Corynebacterium ulcerans 感染症の1例. 第111回日本耳鼻咽喉科学会総会, 2010年5月, 仙台.
- 25) 小川 高、三島浩享、新家俊樹、杉山寛治、神田 隆、高橋元秀：鼻汁よりジフテリア毒素原性Corynebacterium ulcerans を分離した家庭猫の1例. 第150回日本獣医医学学会総会, 2010年4月, 宮崎.
- 26) 渡部友芸、伊藤 彩、楠山美保、杉本直樹、小宮貴子、山本明彦、高橋元秀、荒川宜親：Corynebacterium striatum による誤嚥性肺炎の一例. 第22回日本臨床微生物学界総会, 2011年1月, 岡山.
- 27) 一二三亨、山本明彦、井上潤一、加藤宏、小井土雄一、高橋元秀：まむしウマ抗毒素製剤の救命急センターでの使用実態調査. 日本救急医学会, 2010年10月, 東京.
- 28) 福田 靖、岩城正昭、小宮貴子、見理 剛、山本明彦、高橋元秀：Hib ワクチンの破傷風トキソイド力価-国内市販ロットについての調査-. 第14回日本ワクチン学会, 2010年12月, 東京.
- 29) 堀野敦子、山根一和：類鼻疽(メリオイドーシス)の診断と同定. 細菌学会関東支部会, 2010年10月21-22日, 東京.
- 30) 森茂太郎、柴山恵吾、和知野純一、荒川宜親：結核菌由来新規 diadenosine 5',5'''-P¹,P⁴-tetrphosphate 加リン酸分解酵素の構造と機能の相関解析. 第92回日本細菌学会関東支部総会, 2010年10月, 東京.
- 31) 森茂太郎、柴山恵吾、和知野純一、荒川宜親：結核菌由来新規 diadenosine 5',5'''-P¹,P⁴-tetrphosphate 加リン酸分解酵素の機能構造相関解析. 第62回日本生物工学会大, 2010年10月, 宮崎.
- 32) 森茂太郎、柴山恵吾、和知野純一、荒川宜親：結核菌由来新規 diadenosine 5',5'''-P¹,P⁴-tetrphosphate 加リン酸分解酵素の活性発現に必要な構造的要因. 日本農芸化

学会 2011 年度大会, 2011 年 3 月, 京都.

33) 大塚菜緒、蒲地一成、豊泉裕美、中村幸嗣、荒川宜親：百日咳菌における定着因子 Prn 欠損株の細菌学的特性. 第 93 回日本細菌学会関東支部総会, 平成 22 年 10 月, 東京.

34) 中村幸嗣、蒲地一成、豊泉裕美、齋藤良一、鶴岡純一郎、勝田友博、立山悟志、徳竹忠臣、中島夏樹、岡田賢司、加藤達夫、荒川宜親：成人と小児における百日咳保菌量の差異について. 第 84 回日本感染症学会総会, 平成 22 年 4 月, 京都.

22 年度希少感染症診断技術研修会, 2011 年 2 月, 東京.

11) 加藤はる：インフルエンザ菌 b 型による病気とワクチン ヒブってなーに？ 感染研市民セミナー（第 24 回）「くらしに役立つ病気の知識」, 2011 年 3 月, 武蔵村山市.

講演及び講義（講習会、研修会）

1) 加藤はる：医療関連感染の制御：注目すべき微生物への対応 *Clostridium difficile* 感染症. 第 117 回 ICD 講習会,

2011 年 2 月, 横浜.

2) 加藤はる：クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) 感染症とその細菌学的検査. EBM 推進のための大規模臨床研究スタートアップミーティング,

2010 年 6 月, 東京.

3) 加藤はる：*Clostridium difficile* (クロストリジウム・ディフィシル) 感染症：診断から感染予防まで. 院内感染対策委員会主催研修会, 2010 年 6 月, 済生会川口総合病院, 川口市.

4) 加藤はる：*Clostridium difficile* (クロストリジウム・ディフィシル) 感染症について. 第 8 回救急領域感染対策セミナー (NPO 法人岐阜救急災害医療研究開発機構), 2010 年 7 月, 岐阜.

5) 加藤はる：*Clostridium difficile* 感染症は、どんな感染症？第 16 回院内感染対策セミナー, 2010 年 9 月, 九州大学病院, 福岡.

6) *Clostridium difficile* の検査法. 日本臨床検査専門学院 第 35 期微生物学コース, 2010 年 10 月, 東京.

7) 加藤はる：クロストリジウム・ディフィシル感染症—診断から治療まで—. 平成 22 年度第 2 回感染対策講習会, 2010 年 10 月, 独立行政法人国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター, 呉.

8) 加藤はる：クロストリジウム・ディフィシル感染症の診断・治療及び感染予防のポイント. 滝山・緑風荘病院院内感染対策合同研究会, 2010 年 12 月, 東村山市.

9) 加藤はる：*Clostridium difficile* 感染症について. 院内感染防止対策委員会講演会, 2011 年 1 月, 足利赤十字病院, 足利.

10) 加藤はる：インフルエンザ菌感染症について. 平成