

# 下水等に流入する腸内細菌科細菌の薬剤耐性化に関する研究

## Wastewater surveillance of Carbapenem-resistant enterobacteriaceae

山口 友美 水戸 愛\*1 工藤 剛 矢崎 知子 山木 紀彦

Yumi YAMAGUCHI, Ai MITO, Takashi KUDO, Tomoko YAZAKI, Norihiko YAMAKI

県内における下水流入水中の腸内細菌科細菌の薬剤耐性状況を把握することを目的として、令和3年4月から令和4年12月まで、カルバペネマーゼ産生菌の検出を行ったところ、計64株のカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)が分離された。64株が保有していたカルバペネマーゼ遺伝子は、NDM型が最も多く43株、GES型が20株、KPC型が1株で、IMP型、OXA-48型及びVIM型は検出されなかった。薬剤感受性試験では、すべての株で6薬剤以上に耐性を示し、10薬剤以上に耐性である株は58株(90.6%)、15薬剤以上は29株(45.3%)となった。中でも、NDM型CPEはGES型に比べ、多剤耐性の傾向が強くみられた。NDM型は国内における臨床検体からの分離頻度が低く情報が少ないため、今回の薬剤感受性試験の結果は今後の患者の治療においても有用な情報になるものと思われる。

今回の研究では、国内のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)感染症患者から最も多く検出されているIMP型CPEは検出されなかった。しかし、多剤耐性傾向の強いNDM型が数多く検出されたことから、今後も県内の下水流入水中におけるCPEの検出傾向を注視していきたい。

キーワード：下水；カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌；カルバペネマーゼ遺伝子；薬剤感受性試験

Key words : wastewater ; CPE ; carbapenemase gene ; drug susceptibility test

## 1 はじめに

薬剤耐性菌は臨床や家畜・農業分野における広範囲な抗菌薬の過剰使用により、ヒトのみならず、家畜や食肉への広がりも懸念されている。さらに、薬剤耐性菌を保有しているヒトや家畜の排泄物を介して環境中に拡散すると考えられている。

薬剤耐性菌の中でも、近年特に注目されているのがカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)であり、2014年にはCRE感染症が5類全数把握対象疾患となり、2017年からは通知<sup>1)</sup>に基づき病原体サーベイランスが実施されている。宮城県(仙台市を除く)においても、2017年より届出対象となった菌株について検査を実施しているが、カルバペネマーゼ遺伝子は検出されておらず、県内におけるカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌(CPE)の侵淫状況は不明である。

そこで、本研究では下水等の環境中に潜在しているCPEを把握することを目的として、下水流入水を対象とした調査を実施したので報告する。

## 2 対象及び検査方法

### 2.1 対象

県内の下水処理施設において、令和3年4月から令和4年12月まで毎月1回(令和4年4月を除く)採取した下水流入水を対象として検査を実施した。

### 2.2 方法

#### 2.2.1 分離培養

アンピシリンを30mg/Lとなるよう添加した2倍濃度のmEC培地50mLに検体50mLを分取し、37°Cで一晩増菌培養後、メロペネム(MEPM)を1mg/Lとなるよう添加した寒天培地3種(DHL、XM-G、ソルビトール及びラムノース添加マッコンキー)及びMEPMを4mg/Lとなるよう添加した寒天培地3種にそれぞれ塗抹して37°C一晩培養した。発育したコロニー(DHL及びマッコンキーは赤色、XM-Gは紫～青色)を釣菌し、オキシダーゼテスト陰性株を被検菌とした。

#### 2.2.2 菌種の同定

TSI寒天培地、LIM培地及び簡易同定キットを用いて菌種を同定した。*Escherichia coli*と同定された菌株に

表1 カルバペネマーゼ遺伝子のシーケンス解析用プライマー

プライマー名	塩基配列(5'→3')
NDM-seq_F	TGCGGGGTTTTTAATGCTG
NDM-bleMBL-seq_R	AAACGCCTCTGTACATCG
GES-seqF1	GTTAGACGGGCGTACAAAGA
GES-seqF2	TGCAGCTTAGCGACAATGGG
GES-seqR1	ACTCACAGAGTCGCCAATTT
GES-seqR2	CCGCCACGAAGCAACGTC
preKPC-seq_F	GATTACATCCGGCCGCTAC
KPC-seq_R	TTTTCAGAGCCTTACTGCC

\*1 現 仙台保健福祉事務所岩沼支所

については、O血清型別を行った（血清学的手法）。O血清型別によりO型別不能となった株については、Gilmourら<sup>2)</sup>のプライマーを用いた *gnd* 遺伝子シーケンス解析によりO-genotypeを推定し、Iguchiら<sup>3)</sup>が開発したプライマーを用いたPCR法により決定した（遺伝学的手法）。

また、*Citrobacter* 属菌、*Enterobacter* 属菌及び *Klebsiella* 属菌と同定された菌株については、それぞれのハウスキープ遺伝子（*Citrobacter* 属菌：*recN*及び *leuS*、*Enterobacter* 属菌：*hsp60*、*Klebsiella* 属菌：*rpoB*及び *gyrA*）のシーケンス解析を行い、菌種を決定した。

### 2.2.3 耐性遺伝子の検出

カルバペネマーゼ遺伝子（IMP型、NDM型、KPC型、OXA-48型、VIM型、GES型）及びESBL遺伝子（TEM型、SHV型、CTX-M-1 group、CTX-M-2 group、CTX-M-9 group）について、PCR法により実施した。

### 2.2.4 カルバペネマーゼ及びESBL遺伝子の型別

カルバペネマーゼ遺伝子が検出された菌株については、表1に示すプライマーを、ESBL遺伝子が検出された菌株については既報のプライマー<sup>4)</sup>を用いてダイレクトシーケンス法を行い、塩基配列を決定した。

### 2.2.5 薬剤感受性試験

ドライプレート9DDP41（栄研化学）を用いて、微量液体希釈法により最小発育阻止濃度を求めた。供試薬剤は、アンピシリン（ABPC）、ピペラシリン（PIPC）、ホスホマイシン（FOM）、タゾバクタム・ピペラシリン（TAZ/PIPC）、スルバクタム・アンピシリン（S/A）、ミノサイクリン（MINO）、セファゾリン（CEZ）、セフトリアキソン（CTRX）、セフトアジジム（CAZ）、セフメタゾール（CMZ）、セフポドキシム（CPDX）、ゲンタマイシン（GM）、アミカシン（AMK）、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST）、セフェピム

（CFPM）、イミペネム（IPM）、レボフロキサシン（LVFX）、メロペネム（MEPM）、アズトレオナム（AZT）の19薬剤とした。

## 3 結果

### 3.1 CPEの検出状況

本研究において標的とした6種のカルバペネマーゼ遺伝子のいずれかが検出された菌株は64株であった。月ごとの検出数は0~7株であり、検出されなかったのは、令和4年10月及び11月の2検体のみであった（図1）。

菌種の内訳は、*Escherichia coli* (17株)、*Enterobacter roggenkampii* (11株)、*Klebsiella variicola* (7株)、*Enterobacter asburiae* (4株)、*Enterobacter ludwigii* (4株)、*Klebsiella oxytoca* (4株)、*Raoultella ornithinolytica* (4株)、*Enterobacter kobei* (3株)、*Klebsiella michiganensis* (3株)、*Citrobacter freundii* (2株)、*Kluyvera* sp. (2株)、*Citrobacter europaeus* (1株)、*Citrobacter portucalensis* (1株)、*Klebsiella grimontii* (1株)であった（表2）。

### 3.2 カルバペネマーゼ遺伝子

検出されたCPE64株が保有するカルバペネマーゼ遺伝子は、NDM型が最も多く43株、GES型が20株、KPC型が1株で、IMP型、OXA-48型及びVIM型は検出されなかった。

菌種により保有するカルバペネマーゼ遺伝子型は異なっており、NDM型を保有する菌種は *E.coli*、*E.ludwigii*、*E.roggenkampii*、*K.michiganensis*、*K.grimontii*、*R.ornithinolytica*、*C.frendii*、*C.europaeus*及び *C.portucalensis*、GES型を保有する菌種は *E.asburiae*、*E.kobei*、*K.variicola*、*K.oxytoca*及び *Kluyvera* sp.であった。

さらに、シーケンス解析によりカルバペネマーゼ遺伝子の型別を行ったところ、NDM型で最も多かったのは

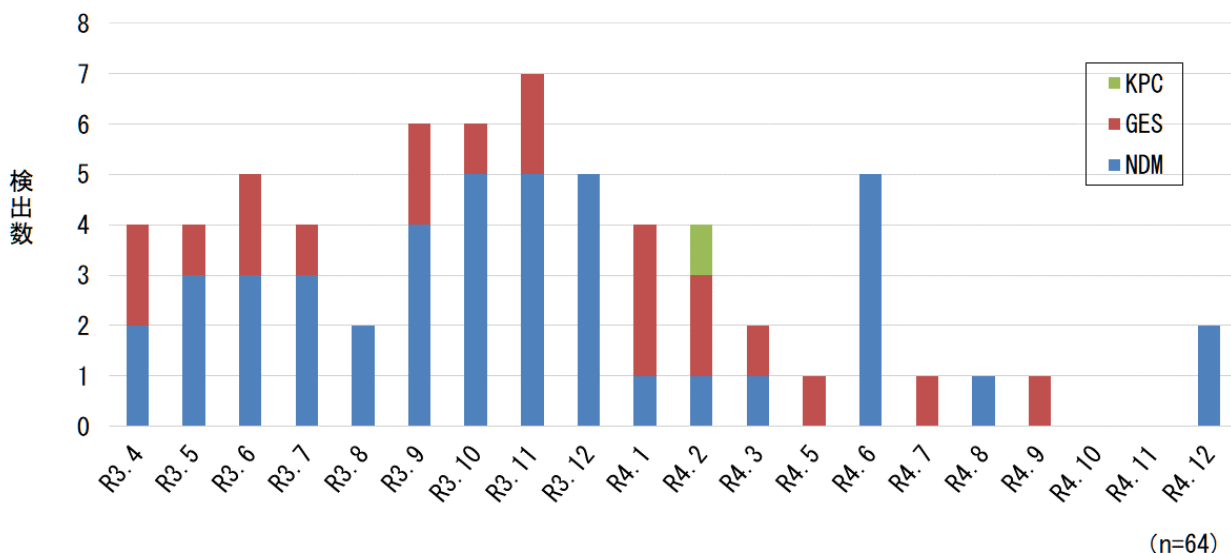


図1 月ごとのCPE検出数

表2 菌種別のカルバペネマーゼ遺伝子保有状況

菌種	検出数	NDM			KPC	GES		
		NDM-1	NDM-5	NDM-9	KPC-2	GES-5	GES-24	GES-5-like
<i>E. coli</i>	17	1	12	4				
<i>E. roggenkampii</i>	11		11					
<i>K. variicola</i>	7						7	
<i>E. asburiae</i>	4						1	3
<i>E. ludwigii</i>	4		4					
<i>K. oxytoca</i>	4					4		
<i>R. ornithinolytica</i>	4		3		1			
<i>E. kobei</i>	3						3	
<i>K. michiganensis</i>	3		3					
<i>C. freundii</i>	2		2					
<i>Kluyvera</i> sp.	2						2	
<i>C. europaeus</i>	1		1					
<i>C. portucalensis</i>	1		1					
<i>K. grimontii</i>	1		1					
計	64	1	38	4	1	4	13	3

表3 *Escherichia coli* の耐性遺伝子保有傾向

菌株No.	O血清型	カルバペネマーゼ遺伝子	ESBL遺伝子	検出数
EC1	Og8	NDM-5		1
EC2	Og21	NDM-5	CTX-M-55	2
EC3	OgN5	NDM-5	CTX-M-55, 199	3
EC4	OUT-a	NDM-5	CTX-M-64	2
EC5	OUT-a	NDM-5		2
EC6	OUT-a	NDM-5	CTX-M-65	1
EC7	OUT-b	NDM-5	CTX-M-55, 14	1
EC8	O125	NDM-9	CTX-M-64	2
EC9	O125	NDM-9		2
EC10	OUT-c	NDM-1	CTX-M-55	1

NDM-5 (38株)、次いでNDM-9 (4株)、NDM-1 (1株)の順であった。GES型は、GES-24 (13株)、GES-5 (4株)、GES-5-like (3株)の順に多く検出された。

### 3.3 菌種別の耐性遺伝子保有傾向

#### 3.3.1 *Escherichia coli*

カルバペネマーゼ遺伝子を保有していた*E. coli* 17株は、O血清型および耐性遺伝子の保有パターンにより10種類のタイプに分類された(表3)。検出されたカルバペネマーゼ遺伝子はすべてNDM型で、NDM-1とNDM-9は*E. coli*でのみ検出された。また、CTX-M型ESBL遺伝子を同時に保有している株が13株(71%)と多くみられた。そのうち、CTX-M型を2種類保有する株も4株(24%)認められた。

#### 3.3.2 *Enterobacter*属菌

菌種および保有遺伝子等から9種類のタイプに分類された(表4)。*E. ludwigii*及び*E. roggenkampii*は $bla_{NDM-5}$ を保有しており、*E. kobei*と*E. asburiae*はGES型を保有

表4 *Enterobacter*属菌の耐性遺伝子保有傾向

菌株No.	菌種	カルバペネマーゼ遺伝子	ESBL遺伝子	その他の保有遺伝子	検出数
EN1	<i>E. ludwigii</i>	NDM-5			1
EN2	<i>E. ludwigii</i>	NDM-5	CTX-M-3		1
EN3	<i>E. ludwigii</i>	NDM-5		TEM-1	2
EN4	<i>E. roggenkampii</i>	NDM-5			6
EN5	<i>E. roggenkampii</i>	NDM-5	CTX-M-199	<i>lacY+</i>	2
EN6	<i>E. roggenkampii</i>	NDM-5	CTX-M-199	<i>lacY-</i>	3
EN7	<i>E. kobei</i>	GES-24			3
EN8	<i>E. asburiae</i>	GES-24			1
EN9	<i>E. asburiae</i>	GES-5-like			3

表5 *Klebsiella*属菌ほかの耐性遺伝子保有傾向

菌株No.	菌種	カルバペネマーゼ遺伝子	ESBL遺伝子	検出数
KL1	<i>K. michiganensis</i>	NDM-5		3
KL2	<i>K. grimontii</i>	NDM-5		1
KL3	<i>K. variicola</i>	GES-24		7
KL4	<i>K. oxytoca</i>	GES-5		4
RA1	<i>R. ornithinolytica</i>	NDM-5		3
RA2	<i>R. ornithinolytica</i>	KPC-2	CTX-M-15	1
KV1	<i>Kluyvera</i> sp.	GES-24	CTX-M-9	2
C11	<i>C. europaeus</i>	NDM-5		1
C12	<i>C. freundii</i>	NDM-5		1
C13	<i>C. freundii</i>	NDM-5	CTX-M-55	1
C14	<i>C. portucalensis</i>	NDM-5		1

していた。また、*E. asburiae*3株が保有していたGES-5-likeはGES-5とアミノ酸2か所の配列が違っており、新しいタイプのカルバペネマーゼ遺伝子と考えられたため、DNA Data Bank of Japan (DDBJ)へ塩基配列を登録し(Accession number NG\_157005)、National Center for Biotechnology Information

(NCBI) より新規アレル番号として「GES-58」を付与された。

### 3.3.3 Klebsiella属菌ほか

*Klebsiella*属菌4菌種、*Raoultella*属菌、*Kluyvera*属菌各1菌種、*Citrobacter*属菌3菌種の結果を表5に示した。菌種および保有遺伝子等から11種類のタイプに分類された。

GES型CPEは $bla_{GES-24}$ を保有する*K.variicola*と*Kluyvera* sp.、 $bla_{GES-5}$ を保有する*K.oxytoca*の3タイプのみ、NDM型CPEは*K.michiganensis*、*K.grimontii*、

*R.ornithinolytica*と*Citrobacter*属菌の7タイプで、いずれも $bla_{NDM-5}$ を保有していた。1株のみ検出されたKPC型は*R.ornithinolytica*が保有していた $bla_{KPC-2}$ であった。

### 3.4 複数回検出された菌の検出時期

CPE64菌株は計30種類のタイプに分類されたが、そのうち複数回検出された17種類についてその検出時期を表6にまとめた。緑で示した株は2~3か月連続で検出されたもの、ピンクで示した株は断続的に長期間検出されたものを表している。短期間に連続して検出された株は

表6 複数回検出された菌の検出時期

菌種	O血清型ほか	カルバペネマーゼ	ESBL	検出回数	R3												R4																	
					4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	5	6	7	8	9	10	11	12										
<i>E. coli</i>	OUT-a	NDM-5	CTX-M-64	2	○	○																												
<i>E. coli</i>	OUT-a	NDM-5		2	○	○																												
<i>E. coli</i>	OgN5	NDM-5	CTX-M-55,199	3		○	○	○																										
<i>E. ludwigii</i>		NDM-5	TEM-1	2				○	○																									
<i>E. roggenkampii</i>	lacY+	NDM-5	CTX-M-199	2						○	○																							
<i>E. coli</i>	O125	NDM-9	CTX-M-64	2						○	○																							
<i>E. coli</i>	O125	NDM-9		2							○	○																						
<i>K. variicola</i>		GES-24		7	○	○		○			○	○			○		○		○															
<i>K. oxytoca</i>		GES-5		4	○										○	○														○				
<i>E. kobei</i>		GES-24		3			○						○										○											
<i>Kluyvera</i> sp.		GES-24	CTX-M-9	2			○			○																								
<i>E. coli</i>	Og21	NDM-5	CTX-M-55	2				○				○																						
<i>E. roggenkampii</i>		NDM-5		6						○	○	○	○		○		○		○				○											
<i>E. roggenkampii</i>	lacY(-)	NDM-5	CTX-M-199	3						○	○	○											○											
<i>K. michiganensis</i>		NDM-5		3								○	○										○											
<i>R. ornithinolytica</i>		NDM-5		3										○																				○
<i>E. asburiae</i>		GES-5-like		3											○	○											○							

■ 耐性 (R) ■ 中間 (I) ■ 感性 (S)

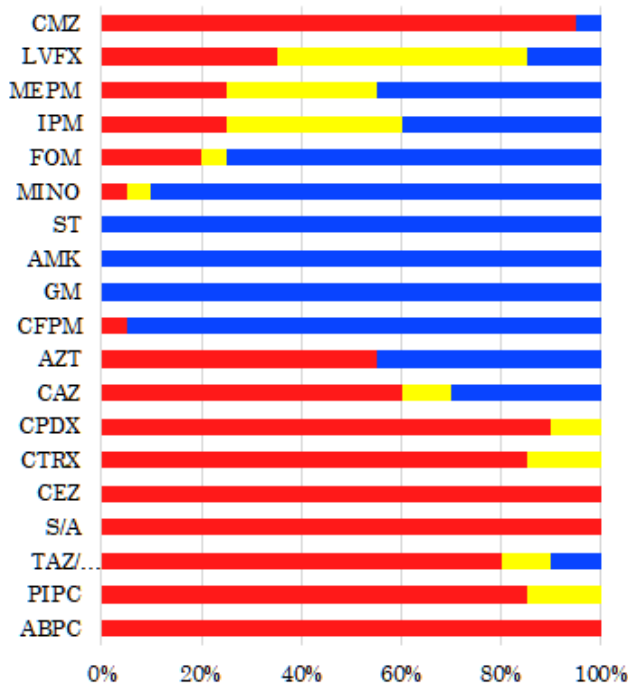


図2 GES型CPEの薬剤感受性

■ 耐性 (R) ■ 中間 (I) ■ 感性 (S)

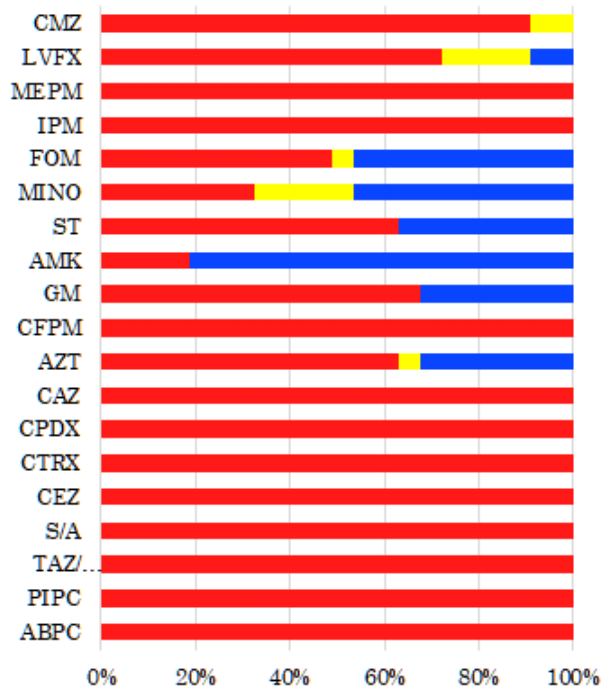


図3 NDM型CPEの薬剤感受性

7種類で、そのうち5種類は*E.coli*、残りの2種類は*Enterobacter*属菌であった。これに対し、断続的に長期間検出された株は*Enterobacter*属菌4種類、*Klebsiella*属菌3種類、*Kluyvera*属菌、*Raoultella*属菌、*E.coli*が1種類ずつとなっていた。特に、*K.variicola*は令和3年4月から令和4年3月まで計7回、*E.roggenkampii*は令和3年9月から令和4年6月まで計6回と長期間にわたり検出されていた。

### 3.5 薬剤感受性試験

薬剤感受性試験では、すべての株で6薬剤以上に耐性を示し、10薬剤以上に耐性である株は58株（90.6%）、15薬剤以上は29株（45.3%）となった。

保有するカルバペネマーゼ遺伝子型別に耐性と判定された薬剤数を比較すると、GES型の株はすべて6～12薬剤に耐性、NDM型では11～18薬剤に耐性を示しており、NDM型の株がGES型の株より耐性となる薬剤が多くなる傾向が見られた。

GES型のCPE20株の薬剤感受性試験の結果を図2に示した。GES型では、ゲンタマイシン、アミカシン、ST合剤ですべての株が感性となり、セフェピムやミノサイクリンで感性の株の割合が高くなっていった。反対にすべての株が耐性であったのは、アンピシリン、スルバクタム・アンピシリン、セファゾリンであった。カルバペネム系薬であるイミペネム及びメロペネムともに感性（MIC値：1μg/mL以下）となった株も7株存在した（表7）。そのうち4株は*bla*<sub>GES-24</sub>保有*K.variicola*、2株は

*bla*<sub>GES-5</sub>保有*K.oxytoca*であった。

NDM型のCPE43株の薬剤感受性試験の結果を図3に示した。すべての株が感性となった薬剤はなかった。感性の割合が高かったのは、アミカシンの約8割、それ以外ではホスホマイシンとミノサイクリンが5割程度であった。反対に、すべての株で耐性となった薬剤は、19薬剤中11薬剤と半数以上を占めていた。カルバペネム系薬のイミペネムとメロペネムにはすべての株が耐性であった。

## 4 考察

宮城県において、CRE感染症は例年30例前後の報告があるが、CRE病原体サーベイランスを開始した2017年以降、宮城県（仙台市を除く）で検査対象としたCRE菌株からカルバペネマーゼ遺伝子が検出された事例はない（2023年8月現在）。

今回の調査では、県内の下水処理施設で採取した下水流入水からNDM型を保有するCPEが43株（67.2%）、GES型保有株が20株（31.3%）、KPC型保有株が1株（1.5%）検出された。国立感染症研究所が実施した2021年の調査<sup>5)</sup>では、国内で分離されたCPE臨床分離株はIMP型保有株が87.1%と大多数を占めており、今回下水流入水から検出されたCPEは、国内において臨床材料から分離されることは稀である。

過去に実施された下水におけるCPEの調査についてカルバペネマーゼ遺伝子型別の検出割合をみると、2017年4月から2019年3月に岐阜県内の下水処理場の流入下水を対象に実施されたCPEの調査<sup>6)</sup>では、IMP型、IMP型+GES型、及びGES型がそれぞれ約3割検出されており、NDM型の検出率は3.3%となっている。また、2019年2月～2020年2月に東北地方の大学病院の下水、及びその病院下水が流入する下水処理場の下水を対象に行ったCPEの調査<sup>7)</sup>でも、IMP型保有株の割合が20%、GES型保有株が80%を占めているが、NDM型保有株は検出されていない。NDM型が67.2%を占め、IMP型が検出されなかった今回の調査結果は、過去の調査とは傾向が異なっていた。この要因が、経年変化によるものなのか、地域性によるものなのかは、今後も調査を継続し、調査対象箇所を増やすことで見極めていく必要があると思われる。

一方、GES型保有株については、臨床分離株での検出頻度が低いのに対し、下水中から検出される割合が比較的高いという点で、今回の調査と過去の調査では共通していた。GES型の特徴としては、以下の3点が挙げられる。①GES型は一部の亜型のみがカルバペネマーゼであるため、カルバペネマーゼか否かの判定にはシーケンス解析が必要である<sup>8)</sup>。②GES型カルバペネマーゼはカルバペネマーゼ活性が低いため、CarbaNPテストやmodified Carbapenem Inactivation Method (mCIM)などのカルバペネマーゼ産生試験では陽性率が低かった

表7 GES型CPEのMIC値と遺伝子型

菌種	MIC (μg/mL)			カルバペネマーゼ遺伝子
	CMZ	IPM	MEPM	
<i>K. variicola</i>	>32	1	1	GES-24
<i>K. variicola</i>	>32	1	1	GES-24
<i>K. variicola</i>	>32	1	1	GES-24
<i>K. variicola</i>	>32	2	2	GES-24
<i>K. variicola</i>	>32	1	1	GES-24
<i>K. variicola</i>	>32	2	1	GES-24
<i>K. variicola</i>	>32	2	2	GES-24
<i>K.oxytoca</i>	16	0.5	0.25	GES-5
<i>K.oxytoca</i>	>32	2	1	GES-5
<i>K.oxytoca</i>	>32	2	2	GES-5
<i>K.oxytoca</i>	>32	1	1	GES-5
<i>E. asburiae</i>	>32	1	2	GES-24
<i>E. asburiae</i>	>32	>8	8	GES-5-like
<i>E. asburiae</i>	>32	4	2	GES-5-like
<i>E. asburiae</i>	>32	2	4	GES-5-like
<i>E. kobei</i>	>32	0.5	1	GES-24
<i>E. kobei</i>	>32	2	2	GES-24
<i>E. kobei</i>	>32	4	4	GES-24
<i>Kluyvera</i> sp.	>32	>8	>8	GES-24
<i>Kluyvera</i> sp.	>32	>8	>8	GES-24

9) との報告がある。③CREの病原体サーベイランスにおいて、IMP型、NDM型、KPC型、OXA-48型の検出は必須とされているが、GES型の検出については推奨項目とされている。加えて、今回の調査では検出されたGES型20株のうち、7株がCRE感染症の届出基準（メロペネムのMIC値が2 $\mu$ g/mL以上、又はイミペネムのMIC値が2 $\mu$ g/mL以上かつセフメタゾールのMIC値が64 $\mu$ g/mL以上）を満たしていないことが明らかとなった。これらのことから、薬剤耐性遺伝子の詳細な検査を実施せず、薬剤感受性試験やカルバペネマーゼ産生試験しか検査を実施していない場合には、GES型カルバペネマーゼ保有株を見逃してしまっている可能性があると考えられた。

今回の調査において、宮城県内の下水流入水中からはIMP型CPEは検出されておらず、IMP型については県内ではそれほど拡散はしていない状況であると考えられた。しかし、国内の臨床分離株では数%しか検出されていないNDM型（海外型CPE）が67%と多く検出されたという結果は、すでに県内の環境中にNDM型CPEが浸淫していることを示している。今回実施した薬剤感受性試験の結果からも、NDM型はGES型に比べ、耐性となる薬剤が多い傾向があることは明らかであり、今後NDM型が臨床材料から分離される頻度も増加することが懸念される。日本におけるNDM型の臨床分離株は数が少ないため、今回検出されたNDM型CPE菌株における薬剤感受性試験結果は今後の患者の治療においても有用な情報になるものと思われる。

## 謝 辞

本研究を行うにあたり、下水流入水の採取にご協力いただいた方々、及び新規アレル登録にあたりご指導いただきました国立感染症研究所薬剤耐性研究センター松井

真理先生に深謝いたします。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課長：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症等に係る試験検査の実施について、平成29年3月28日、健感発0328第4号
- 2) Gilmour, M.W., Olson, A.B., Andrysiak, A.K., Ng, L.K., Chui, L. : *J. Med. Microbiol.*, 56, 620-628 (2007).
- 3) Iguchi, A., Iyoda, S., Seto, K., Morita-Ishihara, T., Scheutz, F., Ohnishi, M. : *J. Clin. Microbiol.*, 53, 2427-2432 (2015).
- 4) 山口友美、木村葉子、渡邊 節、有田富和、後藤郁男、畠山 敬：宮城県保健環境センター年報、37、38-42 (2019)
- 5) カルバペネム耐性腸内細菌目細菌（carbapenem-resistant Enterobacterales: CRE）病原体サーベイランス、2021年：病原微生物検出情報、44、130-131 (2023)
- 6) 野田万希子：下水処理場流入水中から検出されるカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の実態調査、平成30年度「地域保健福祉研究助成」研究報告書、公益財団法人大同生命厚生事業団
- 7) 金森 肇：環境中における薬剤耐性菌及び抗微生物剤の調査法等の確立のための研究、令和2年度 総括・分担研究報告書、厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
- 8) Bontron S., Laurent P., Patrice N. : *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 59, 1664-1670 (2015).
- 9) Kim, H.S., J.O. Kim, J.E. Lee, et al. : *J. Clin. Microbiol.*, 58, e01026-19 (2019).