

【調査研究】

志賀毒素産生性大腸菌の疫学調査（平成29年度）  
Epidemiological investigation of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* (FY2017)

仲 敦史, 河合央博, 中嶋 洋, 狩屋英明（細菌科）  
Atsushi Naka, Hisahiro Kawai, Hiroshi Nakajima, Hideaki Kariya (Bacteriology Section)

要 旨

志賀毒素産生性大腸菌（以下「STEC」という。）感染症の感染源及び感染経路の究明，発生予防対策及び感染拡大防止対策の一助とすることを目的として，平成29年度に県下でヒトから分離されたSTEC株を収集し疫学調査を実施した。ヒト由来67株のうち，O血清群ではO157が54株（80.6%）と最も多く，例年よりも高い検出数及び検出率となった。また，今年度特記すべき事例として，本県では20年ぶりとなるO157による集団食中毒が発生した。関連13株の遺伝子型別解析を実施した結果，パルスフィールドゲル電気泳動法で1株のみ1バンドの相違がみられたが，IS-printing system及び反復配列多型解析法では同じ遺伝子型を示し，同一由来株による事例であると考えられた。さらに，関東地方を中心に広域的に発生したO157志賀毒素2産生株と遺伝子型が近似する菌株も検出されたが，感染源及び感染経路の究明には至らなかった。

[キーワード：志賀毒素産生性大腸菌，疫学，反復配列多型解析，パルスフィールドゲル電気泳動，IS-printing system]

[Key words : shiga toxin-producing *Escherichia coli*, epidemiology, multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis, pulsed field gel electrophoresis, IS-printing system]

1 はじめに

平成29年度は，O157の志賀毒素（以下「Stx」という。）2産生株による感染が，全国的に過去の水準を上回る発生をみせるなど，志賀毒素産生性大腸菌（以下「STEC」という。）による感染症は依然として多発している<sup>1) 2)</sup>。本県においても，平成29年の年別感染症報告数は人口10万人あたり3.64人<sup>\*1</sup>であり，全国の3.07人<sup>\*2</sup>に比して少ない数となっている。これまでに，県下でも多くの散発事例が発生しているが，感染源及び感染経路の特定が困難なため，効果的な発生予防対策及び感染拡大防止対策を講じることが難しいという現状があった。そこで当センターでは，県下で発生したSTEC感染症について，これらの問題解決の一助とすることを目的として，ヒト由来株の疫学調査を継続して実施している。なお，今年度特記される事例として，本県で実に20年ぶりとなるO157による集団食中毒が発生したこと，また，平成29年8月に関東地方を中心に広域的に発生したO157 Stx2産生株と遺伝子型が近似する菌株（以下「広域流行株」という。）が本県でも検出されたことが挙げられる。両事例の菌株を含め，IS-printing system（以下「IS法」という。），反復配列多型解析法<sup>3)</sup>（multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis 以下「MLVA法」という。）及びパルスフィールドゲル電気泳動法（以下「PFGE法」という。）による詳細な遺伝子型別解析を実施したので，こ

れらを踏まえた調査結果を報告する。

※1 平成29年第1週から52週までの本県における累計報告数<sup>4)</sup>と平成27年国勢調査結果（本県総人口）<sup>5)</sup>から算出した。

※2 平成29年第1週から52週までの全国における累計報告数<sup>1)</sup>と平成27年国勢調査結果（全国総人口）<sup>5)</sup>から算出した。

2 材料及び方法

2.1 菌株

県下のSTEC感染者から分離したヒト由来 67株を収集し，遺伝子型別，薬剤感受性試験等を実施し，疫学情報と合わせて解析した。

2.2 検査法

2.2.1 血清型別試験

病原性大腸菌免疫血清（デンカ生研）を用いて血清型別試験を実施し，O血清群及びH血清型を決定した。また，市販血清で同定できなかった菌株の血清型別試験は，国立感染症研究所（以下「感染研」という。）に依頼した。

2.2.2 志賀毒素遺伝子（以下「stx」という。）及びインチミン遺伝子（以下「eae」という。）検出試験

stx及びeaeの検出は，井口ら<sup>6)</sup>の報告によるPCR法に準拠し，stx1，stx2及びeaeの3種類の遺伝子を対象としたマルチプレックスPCR法により実施した。

### 2.2.3 *stx*サブタイプ型別試験

Scheutzら<sup>7)</sup>の報告に準拠し、*stx1*は3種類(*stx1a*, *stx1c*, *stx1d*), *stx2*は7種類(*stx2a*, *stx2b*, *stx2c*, *stx2d*, *stx2e*, *stx2f*, *stx2g*)のサブタイプ型別試験を実施した。

### 2.2.4 MLVA法及びPFGE法による遺伝子型別解析

O146株及びO血清群別不能(以下「OUT」という。)株を除く菌株については、MLVA法による遺伝子型(以下「MLVA型」という。)の解析を感染研に依頼した。さらに、O146株及びOUT株を含む、O91株、O103株及びO121株については、PFGE法による遺伝子型(以下「PFGE型」という。)の解析も感染研に併せて依頼した。また、食中毒事例の関連株(以下「食中毒株」という。)については、当センターでもPFGE法による解析を実施した。制限酵素は*Xba*Iを使用し、マーカーとして*Salmonella* Braenderup H9812株を用いた。

### 2.2.5 IS法による遺伝子型別解析

O157株については、IS-printing system (TOYOBO)を用いて遺伝子型(以下「IS型」という。)の解析を実施した。PCR法による目的遺伝子の増幅後、まずは2種類のプライマーセット(1st set primer及び2nd set primer)について、増幅ありを「1」、増幅なしを「0」とし数値化した。次に、各プライマーセットごとに、この数値を高分子量側から並べ、3バンド毎に「1」、「2」、「4」の係数を各々順に乗じた。最後に、1st setから2nd setの順に、3バンドごとの加算値を並べIS型(12桁の文字列)とし、菌株間の解析を実施した。

### 2.2.6 薬剤感受性試験

センチ・ディスク(日本ベクトン・ディッキンソン)を用い、Kirby-Bauer法により薬剤感受性試験を実施した。薬剤はアンピシリン(ABPC)、セファゾリン(CEZ)、セフメタゾール(CMZ)、セフォタキシム(CTX)、セフェピム(CFPM)、イミペネム(IMP)、メロペネム(MEPM)、カナマイシン(KM)、テトラサイクリン(TC)、クロラムフェニコール(CP)、ホスホマイシン(FOM)、ナリジクス酸(NA)、ノルフロキサシン(NFLX)、レボフロキサシン(LVFX)、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤(ST)の15種類を用いた。

### 2.2.7 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(以下「ESBL」という。)型別試験

薬剤感受性試験の結果、CTXに耐性を示した菌株については、クラブラン酸・スルバクタム含有ディスクを用いたダブルディスク法によるESBL産生スクリーニング試験<sup>8)</sup>と、Shibataら<sup>9)</sup>及びYagiら<sup>10)</sup>の方法に基づくPCR法によるESBL産生遺伝子(TEM型, SHV型, CTX-M-1group, CTX-M-2group, CTX-M-9group)の検出試験を実施した。

## 3 結果及び考察

ヒト由来株の月別検出状況を、表1に示した。

平成29年度のヒト由来株の検出数は、6月から9月にかけて一次的な増加がみられ、8月に最も多い27株(40.3%)が検出された。全国的にも夏季に報告が多く、傾向としては全国に一致していた<sup>2)</sup>。なお、10月に入り一旦検出数の減少がみられたが、11月には7株(10.4%)が検出され、二次的な増加が確認された。

O157による集団食中毒は8月上旬から下旬にかけて発生し、食中毒株は8月に9株、9月に4株が検出された。また、O157の広域流行株は8月に5株が検出された。広域流行株に関する患者報告数は、7月下旬から8月上旬、8月上旬から8月中旬にかけての二度の増加期があったとされ、県下で広域流行株が検出されたのは8月中旬以降であったことから、後者の流行期以降の発生だったと考えられた<sup>1) 2)</sup>。

ヒト由来株の血清型、Stx型、*stx*サブタイプ、*eae*保有の有無及び感染者症状を、表2-1に示した。また、食中毒株及び広域流行株について抜粋したものを、表2-2に示した。

ヒト由来株は、O157が54株(80.6%)、O26が5株(7.5%)と、例年と同様にこの2つのO血清群が多く、全体の88.1%を占めた。特にO157は例年よりも高い検出数及び検出率であった(平成27年度:検出総数57株中40株(70.2%)、平成28年度:検出総数64株中39株(60.9%))<sup>11)</sup>。H血清型との組み合わせでは、O157:H7及びO157:H-並びにO26:H11が多く認められた。これら以外の血清型では、O91:H14、O103:H2、O111:H-、O121:H19及びO146:H21な

表1 ヒト由来株の月別検出状況

月	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	計
株数	0	1	8	10	27	9	2	7	3	0	0	0	67
%	0.0	1.5	11.9	14.9	40.3	13.4	3.0	10.4	4.5	0.0	0.0	0.0	
備考					食中毒株 <sup>9)</sup> 広域流行株5	食中毒株 4							

どが検出された。また、OUT:H19も1株検出された。Stx型及びstxサブタイプについては、O157:H7及びO157:H-で複数の組み合わせが認められ、O157:H7 (Stx1,2, stx1a + stx2a) が全体の46.3%と最も多かった。その他の血清型については、Stx型及びstxサブタイプ共に単一の組み合わせのみであった。なお、ヒト由来株からの検出が比較的珍しいstx2e及びstx2dも今回検出された。eaeの保有に関し、非保有株はすべて無症状病原体保有者（以下「保菌者」という。）から分離された。このうち、O26:H11

(Stx1) の非保有株は家族内感染で分離された2株中の1株で、他の1株は患者（以下「有症者」という。）から分離された保有株であった。疫学的関連性及び後述する遺伝子型別解析結果（表3, クラスタ M）から2株間の密接な関連性が示されたが、eaeの保有に関しては差違が生じた。これは当該遺伝子が染色体上のプロファージ領域に由来し、一方の菌株がeaeを欠損したことによるものと推察された。STEC感染者67名の内訳は、有症者が47名、保菌者が20名であり、全体の感染者に占める有症者の割

表2-1 ヒト由来株の血清型、Stx型等

血清型	Stx型	stxサブタイプ	eae	株数(%)	患者数 (有症者数)	重症者数		無症状 病原体 保有者数 (保菌者数)
						血便		
O26:H11	Stx1	stx1a	-	1 (1.5)	0	-		1
			+	4 (6.0)	3	1		1
O91:H14	Stx1,2	stx1a+stx2d	-	1 (1.5)	0	-		1
O103:H2	Stx1	stx1a	+	2 (3.0)	2	1		0
O111:H-	Stx1	stx1a	+	1 (1.5)	1	0		0
O121:H19	Stx2	stx2a	+	2 (3.0)	2	0		0
O146:H21	Stx1	stx1c	-	1 (1.5)	0	-		1
O157:H7	Stx2	stx2a	+	6 (9.0)	4	4		2
		stx2a+stx2c	+	7 (10.4)	5	3		2
	Stx1,2	stx1a+stx2a	+	31 (46.3)	23	19		8
O157:H-	Stx2	stx2a	+	1 (1.5)	1	1		0
		stx2a+stx2c	+	2 (3.0)	1	1		1
	Stx1,2	stx1a+stx2c	+	7 (10.4)	5	2		2
OUT:H19	Stx2	stx2e	-	1 (1.5)	0	-		1
計				67	47	32		20

表2-2 食中毒株及び広域流行株 (抜粋)

菌株	Stx型	stxサブタイプ	eae	株数	患者数 (有症者数)	重症者数		無症状 病原体 保有者数 (保菌者数)
						血便		
食中毒株 O157:H7	Stx1,2	stx1a+stx2a	+	13	10	8		3
広域流行株 O157:H7	Stx2	stx2a	+	5	3	3		2

合は70.1%と、おおよそ全国と同様であると考えられた<sup>2)</sup>。また、血便を呈した重症の患者（以下「重症者」という。）は32名であり、有症者に占める重症者の割合は68.1%であった。最も検出数の多かったO157:H7 (Stx1,2, *stx1a* + *stx2a*) では、有症者の割合は74.2%で重症者は82.6%を占めており、全体の割合と比べ高率であった。また、例年報告のある溶血性尿毒症症候群（以下「HUS」という。）に関し、HUSの症状の1つと思われる急性腎不全の発症事例が1件確認されたが、今年度HUSとする報告はなかった。*stx*サブタイプと症状の関連では、*stx1a*及び*stx2a*保有株において、全体的に有症者及び重症者の発生が多く見られる傾向があった。このことについては、*stx2a*保有株で重症例が多いとの報告もあるが、詳細については不明な点が多い<sup>13)</sup>。*stx*サブタイプと重症度の関連性について、さらなるデータの蓄積及び症例情報の収集を行い、今後説明していきたいと考える。

食中毒株はO157:H7 (Stx1,2, *stx1a* + *stx2a*) 13株で、すべてが*eae*を保有しており、有症者が10名（うち、重症者が8名）、保菌者が3名であった。また、広域流行株はO157:H7 (Stx2, *stx2a*) 5株で、すべてが*eae*を保有しており、有症者が3名（全て重症者）、保菌者が2名であった。

ヒト由来株のMLVA法等によるクラスター解析結果を、表3に示した。

また、PFGE法による食中毒株のバンドパターンを、図に示した。

MLVA型が一致したものを同一クラスターとして分類した。なお、リピート数が1遺伝子座で異なるsingle locus variantのMLVA型（以下「MLVAcomp型」という。）も同一クラスターに分類した。O157株についてはIS型を分類に加え、さらに食中毒株については当センターで実施したPFGE法による解析結果も反映させた。

平成29年度は、家族内感染や食中毒等、菌株間に疫学的関連性があるグループ事例は11件（グループ事例①～⑩及び集団食中毒事例）であった。

グループ事例③、④、⑤、⑦、⑧、⑨及び集団食中毒事例では、MLVA型及びIS型が各々の事例において完全に一致していた。疫学的関連性及び遺伝子型別解析結果から、これらの事例は同一由来株によるものであることが強く示唆された。集団食中毒事例（クラスターC）では、PFGE型において菌株No.16のみ他株と1バンドの相違が確認されたが、MLVA型は「17m0174」、IS型は「317557611757」と一致しており、さらに喫食調査情報等から、何らかの飲食物を共通感染源とした事例であると判断された。なお、当該MLVA型は平成30年3月時点で、岡山県外の2自

治体からそれぞれ1例ずつ報告されたのみのものである。

一方、グループ事例②では、事例内のすべての菌株が同一のMLVA型を示したが、IS型が菌株間で異なる結果となった。当事例は、疫学的に同一グループとして検出された菌株から成ること、またMLVA型の解析が完全に一致したことから、同一由来株によるものであると判断された。当事例のIS型の差異は、ゲノム上の1挿入配列における遺伝的変異（1バンドの欠損）により生じたものと考えられ、結果の解釈にあたり注意を要した。

また、グループ事例①、⑥、⑩では、MLVA型は一致せず、①、⑥はMLVAcomp型及びIS型が、⑩はMLVAcomp型が一致した。一般的に疫学的関連性が強い場合、MLVAcomp型の一致は、菌株間に密接な関連性を有するものとして解釈される<sup>14)</sup>。いずれの事例も家族内感染であったことから、同一由来株によるものとして差し支えないと思われた。

さらに、今年度も異なる事例間で同一のMLVA型又はMLVAcomp型となるクラスターが確認された（クラスターB,D,E,F,G,K）。このように同一クラスターで同じ遺伝子型が検出された場合に、疫学情報が得られず菌株間（及びグループ間）の関連性が解明できないことが多い。今年度のこれらクラスターについても、結果的に関連性を明らかにすることはできなかった。中でも、クラスターGは感染研が広域流行株のものとして示したMLVAcomp型「17c013」に分類され、MLVA型「17m0144」、「17m0130」及び「17m0121」を持つ菌株から構成された。菌株入手当時、近似株による感染が全国から報告されており、疫学情報を収集して菌株間及びグループ間の関連性を明らかにし、感染源及び感染経路等を究明することが急務とされていた。担当保健所等のクラスターGに関する調査にかかる検査の実施に努めたが、結果として究明には至らなかった。特に担当保健所を所管する自治体が異なった場合、詳細な疫学情報を直接収集することが難しいとされており、当センターが迅速な検査対応を行うためにも、より広域的な情報共有を円滑にできる体制の構築が必要と考えられる。

ヒト由来株の薬剤感受性試験結果を、表4に示した。

薬剤感受性試験結果は15種類の薬剤のうち、いずれかの薬剤に対して耐性を示した菌株が67株中7株（10.4%）検出され、平成28年度（28.1%）<sup>12)</sup>と比して低い検出率となった。

一方、O26:H11 (Stx1) 1株が、第3世代セファロスポリン系抗菌薬であるCTXに耐性を示した。当菌株は、ESBLスクリーニング試験が陽性となり、ESBL産生遺伝

表3 ヒト由来株のMLVA法等によるクラスター解析結果

クラスター	血清型 (Stx型)	菌株No.	事例種類	MLVA型	MLVAcomp型	IS型	備考
A	O157:H7 (Stx1,2)	1	グループ事例①	17m0078	17c008	717557611657	
		2		17m0079			
B	O157:H7 (Stx1,2)	3	散発事例	15m0139		517577611657	
		4	グループ事例②			517575611657	
		5				517577611657	
		6					
C	O157:H7 (Stx1,2)	7	集団食中毒事例	17m0174		317557611757	食中毒株 PFGE法で、菌株 No.16のみ1バンド 違い
		8					
		9					
		10					
		11					
		12					
		13					
		14					
		15					
		16					
		17					
18							
19							
D	O157:H7 (Stx1,2)	20	散発事例	17m0210	17c027	317577211757	
		21	散発事例			317177211757	
		22	散発事例			317577211757	
E	O157:H7 (Stx1,2)	23	散発事例	17m0129	17c044	317557211757	
		24	グループ事例③				
		25					
F	O157:H7 (Stx1,2)	26	散発事例	16m0034		317575611657	
		27	散発事例				
G	O157:H7 (Stx2)	28	グループ事例④	17m0144	17c013	205457211242	広域流行株
		29	散発事例	17m0130			
		30		17m0121			
		31	グループ事例⑤				
H	O157:H7 (Stx2)	32	グループ事例⑥	17m0438	17c056	205457211242	
		33		17m0439			
		34					
I	O157:H7 (Stx2)	35	グループ事例⑦	17m0473		301457610242	
		36					
		37					
J	O157:H- (Stx1,2)	38	グループ事例⑧	17m0172		311057310457	
		39					
		40					
		41					
K	O157:H- (Stx1,2)	42	散発事例	17m0230		215457311656	
		43					
L	O157:H- (Stx2)	44	グループ事例⑨	17m0440		305455211042	
		45					
M	O26:H11 (Stx1)	46	グループ事例⑩	17m2186	17c226		
		47		17m2187			

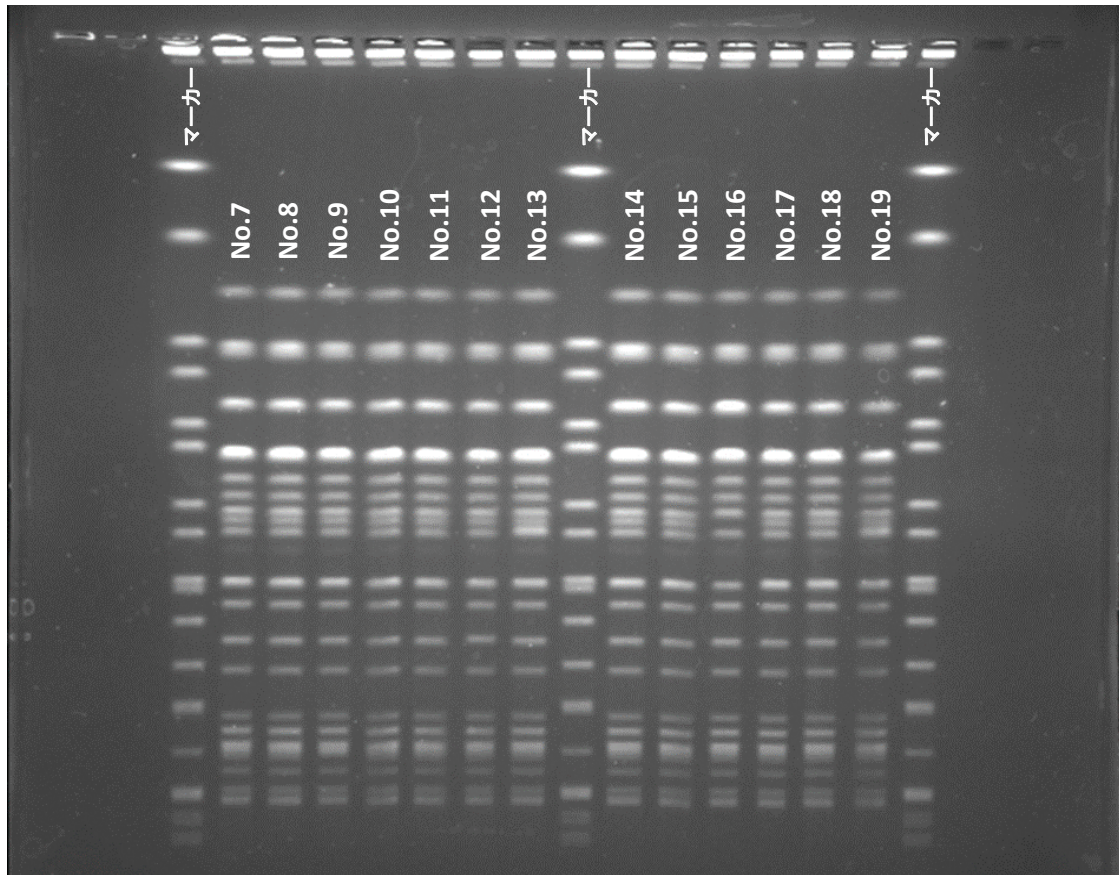


図 PFGE法による食中毒株のバンドパターン (菌株No.は表3に対応)  
 ※菌株No. 16に1バンドの欠損が認められる。

表4 ヒト由来株の薬剤感受性試験結果

O血清群	株数	耐性株数	血清型(Stx型)	薬剤耐性パターン(株数)	備考
O157	54	3	O157:H7(Stx2)	ABPC(1)	
			O157:H7(Stx1,2)	ABPC・TC(2)	
O26	5	1	O26:H11(Stx1)	ABPC・CEZ・CTX(1)	ESBL (CTX-M-9group)
O103	2	1	O103:H2(Stx1)	ABPC(1)	
O111	1	1	O111:H-(Stx1)	ABPC・CEZ・TC・ST(1)	
O121	2	1	O121:H19(Stx2)	ST(1)	
O91	1	0			
O146	1	0			
OUT	1	0			
計	67	7			

子はCTX-M-9groupが検出され、本県では平成28年度に続くESBL産生株の検出となった。全国では既にO26のESBL産生株の報告があるが<sup>15)</sup> <sup>16)</sup>、近年当センターが調査した本県のESBL産生株では初めてのO26株であった。CTX-M型の薬剤耐性遺伝子を有する菌株は、第3世代セファロスポリン系抗菌薬のみならず、STEC感染症の抗

菌剤を用いた治療に当たり使用が想定されるホスホマイシンに対する耐性遺伝子も同時に保有することがあるとされる<sup>17)</sup> <sup>18)</sup>。平成28年度に本県で確認されたESBL産生株2株(O157:H7(Stx1,2), O91:H-(Stx1))はホスホマイシンに対する耐性を有していたが<sup>12)</sup>、当菌株について耐性は認められなかった。

近年当センター収集株でもESBL産生株が年間数株検出されていることから、STEC関連調査におけるESBL産生株を含む薬剤耐性株の確認・把握は、益々重要性を増している。当センターでは、得られた情報を治療、発生子防対策及び感染拡大防止対策に活かすために本調査を継続して実施し、得られた情報を積極的に現場へ還元していきたいと考えている。

## 謝 辞

本調査の実施に際して、MLVA型別等をお願いしました国立感染症研究所の泉谷秀昌先生、伊豫田淳先生、菌株の分与に御協力いただきました関係機関の先生方に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 厚生労働省：腸管出血性大腸菌感染症・食中毒事例の調査結果取りまとめ2017  
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000185284.pdf>
- 2) 国立感染症研究所 感染症疫学センター：腸管出血性大腸菌感染症 2018年3月現在, IASR, 39, 71-77, 2018
- 3) Hidemasa Izumiya, Yingxin Pei, Jun Terajima, Makoto Ohnishi, Tetsuya Hayashi *et al.* : New system for multilocus variable-number tandem-repeat analysis of the enterohemorrhagic *Escherichia coli* strains belonging to three major serogroups : O157, O26, and O111, Microbiol. Immunol., 54, 569-577, 2010
- 4) 岡山県 感染症情報センター：全数把握感染症患者発生状況 2017年52週  
[http://www.pref.okayama.jp/uploaded/life/572281\\_4652502\\_misc.pdf](http://www.pref.okayama.jp/uploaded/life/572281_4652502_misc.pdf)
- 5) 総務省統計局：平成27年国勢調査 人口等基本集計結果 第2部 主要統計表  
<http://www.stat.go.jp/data/kokusei/2015/kekka/kihon1/pdf/gaiyou2.pdf>
- 6) 井口 純, 秋吉充子, 伊豫田淳, 大西 真：腸管出血性大腸菌の主要なO血清群と病原性遺伝子を判定するOne-shotマルチプレックスPCR法の開発と評価, 日本食品微生物学会雑誌, 32 (4), 215-218, 2015
- 7) Scheutz F, Teel LD, Beutin L, Piérard D, Buvens G *et al.* : Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature, J.Clin.Microbiol., 50, 2951-2963, 2012
- 8) 国立感染症研究所 細菌第二部：薬剤耐性菌研修会資料 (2016年9月修正ver.3)
- 9) Naohiro Shibata, Hiroshi Kurokawa, Yohei Doi, Tetsuya Yagi, Kunikazu Yamane *et al.* : PCR classification of CTX-M-type  $\beta$ -lactamase genes identified in clinically isolated gram-negative bacilli in Japan, Antimicrob.Agents Chemother., 50, 791-795, 2006
- 10) Tetsuya Yagi, Hiroshi Kurokawa, Naohiro Shibata, Keigo Shibayama, Yoshichika Arakawa : A preliminary survey of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan : FEMS Microbiology Letters, 184, 53-56, 2000
- 11) 河合央博, 大島律子, 檀上博子, 中嶋 洋, 井上 勝：感染予防対策に向けたヒト及び環境等における感染症起炎菌の調査 (平成27年度), 岡山県環境保健センター年報, 40, 51-56, 2016
- 12) 河合央博, 仲 敦史, 畑ますみ, 中嶋 洋：志賀毒素産生性大腸菌の疫学調査 (平成28年度), 岡山県環境保健センター年報, 41, 51-57, 2017
- 13) 永井佑樹, 小林隆司, 小林章人, 赤地重宏：三重県における腸管出血性大腸菌感染症について Stxバリアント解析とO157株のクレード解析, 三重県保健環境研究所年報, 18, 44-50, 2016
- 14) 国立感染症研究所 感染症疫学センター：腸管出血性大腸菌の分子型別, IASR, 35, 120-130, 2014
- 15) 近真理奈, 倉園貴至, 大島まり子, 山口正則, 森田耕司ら：下痢性患者から分離されたcefotaxime耐性志賀毒素産生性大腸菌O26:H11について, 感染症学雑誌, 79, 161-168, 2005
- 16) 相原義之, 川又裕子, 増子京子：ESBL産生性腸管出血性大腸菌O26感染症分離菌株の薬剤耐性遺伝子について, 茨城県衛生研究所年報, 54, 39-42, 2016
- 17) 厚生労働省：一次, 二次医療機関のための腸管出血性大腸菌 (O157等) 感染症治療の手引き (改訂版) 1997  
<https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/0908/h0821-1.html>
- 18) Jun-ichi Wachino, Kunikazu Yamane, Satowa Suzuki, Kouji Kimura, Yoshichika Arakawa : Prevalence of fosfomycin resistance among CTX-

M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Japan and identification of novel plasmid-mediated fosfomycin-modifying enzymes, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 54, 3061-3064, 2010