

短報

神奈川県域の咽頭炎患者から検出された A 群溶血レンサ球菌の薬剤感受性と薬剤耐性遺伝子の保有状況の解析 (2015 ～ 2021 年度)

伊達佳美, 岡村文, 三谷詠里子, 鈴木美雪,
大屋日登美*, 古川一郎

Analysis of antimicrobial susceptibility and antimicrobial resistance genes of group A *Streptococcus* isolated from pharyngitis patients in Kanagawa Prefecture (April, 2015 - March, 2021)

Yoshimi DATE, Aya OKAMURA,
Eriko MITANI, Miyuki SUZUKI,
Hitomi OHYA and Ichiro FURUKAWA

緒言

A 群溶血レンサ球菌 (以下, GAS) は呼吸器系感染症, 特に咽頭炎をはじめとする上気道感染症の代表的な起因菌であり, 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく 5 類感染症小児科定点報告の対象となっている。従来, GAS を原因とする感染症の治療には第 1 選択薬としてペニシリン系抗菌薬 (PCs) が選択されていた¹⁾。しかし, 他の呼吸器系感染症の治療にマクロライド系抗菌薬 (MLs) が高頻度で使用されることや, PCs に対してアレルギーマをもつ患者に対して, MLs が第 2 選択薬として使用されるようになったことなどに伴い, GAS の MLs に対する耐性化が問題となった²⁾。GAS の MLs に対する耐性機序は, 2 つのメカニズム, すなわち, 薬剤排出機構によるものと, 薬剤標的部位の修飾によるものが考えられている¹⁻³⁾。薬剤排出機構による耐性は, 14, 15 員環の MLs に耐性を与える *mefA* 遺伝子が関与し, M 耐性と呼ばれる。他方, 薬剤標的部位の修飾による耐性は, *ermTR* および *ermB* 遺伝

子が関与し, MLs の作用標的である 23S rRNA のメチル化酵素を作り出す。この酵素は MLs のほか, リンコマイシン系抗菌薬 (LCMs) やストレプトグラミン系抗菌薬の streptogramin B の結合も阻害し, 耐性を与えるとされ, MLSB 耐性と呼ばれる¹⁻³⁾。

日本における MLs 耐性の GAS の出現は, 1970 年頃とされ, それ以前の 1963 年頃からテトラサイクリン系抗菌薬 (TCs) 耐性の GAS が報告されている⁴⁾。GAS の TCs 耐性は, 獲得された TCs 耐性遺伝子である *tetM* および *tetO* が関与し, これらは, MLs 耐性遺伝子をもつ特定の T 血清型の同じトランスポゾン上に位置するとされる³⁾。さらに近年度, 全国のサーベイランス調査から GAS のキノロン系抗菌薬 (QLs) である levofloxacin (LVFX) 耐性株が報告されている⁵⁾。そこで, 神奈川県域の近年における市中の GAS の薬剤耐性化を把握する目的で, 2015 年度以降に分離した小児の咽頭炎患者に由来する GAS の薬剤感受性試験と薬剤耐性遺伝子の保有状況について解析を行ったので報告する。

方法

1. 検体

2015 年 4 月から 2022 年 3 月までに, 神奈川県内小児科定点医療機関から送付された GAS 咽頭炎患者の咽頭ぬぐい液から, 当施設で分離した GAS の 635 株を供試した。

2. 血清型別

すべての供試菌は, Lancefield の群別で A 群を確認したのち, T 蛋白抗原の型 (T 血清型) を A 群溶血レンサ球菌 T 型別用免疫血清「生研」(デンカ)により決定した。

3. 薬剤感受性試験

供試菌 635 株のうち, 各年度に選定した計 102 株について, 「ドライプレート栄研」(栄研化学)を用い, 微量液体希釈法にて各種抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定薬剤は, β -ラクタム系抗菌薬として, PCs の 2 剤 (penicillin G (PCG) / ampicillin (ABPC)), セフェム系 3 剤 (cefazolin (CEZ) / cefepime (CFPM) / ceftriaxone (CTR)), カルバペネム系 1 剤 (meropenem (MEPM)) の計 6 剤について, さらに, グリコペプチド系抗菌薬として vancomycin (VCM), MLs として 2 剤 (azithromycin (AZM) / clarithromycin (CAM)), LCMs として clindamycin (CLDM), TCs として minocycline (MINO) および QLs として 2 剤 (LVFX / gatifloxacin (GFLX)), 以上計 13 剤とし, 米国

神奈川県衛生研究所 微生物部
〒253-0087 茅ヶ崎市下町屋 1-3-1
*現 企画情報部

CLSI M100-S30 に準拠し、感性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) の判定を行った。ただし、CEZ は cefotaxime (CTX) の基準に従った。

4. 薬剤耐性遺伝子の検索

すべての供試菌から DNA の抽出を行い、MLs 耐性遺伝子である *mefA*, *ermTR* および *ermB*, 並びに、TCs 耐性遺伝子である *tetM* および *tetO* について、各遺伝子を標的とした PCR を実施した。DNA の抽出は、5% 血液寒天平板培地上の集落を 100 μ l の TE buffer (pH8.0) に懸濁し、ヒートブロックで 95℃ 10 分間加温後、微量高速冷却遠心機で 14000rpm 5 分間遠心し、上清を鋳型とした。PCR に使用したプライマーは、*mefA*, *ermTR* 及び *ermB* については Green ら⁶⁾, *tetM* および *tetO* については Eleonora ら⁷⁾ の報告に基づき作製し、反応試薬は TaKaRa Ex Taq (タカラバイオ) を用いた。反応条件は、95℃ 30 秒の後、95℃ 30 秒、*mefA*, *ermTR*, *ermB* および *tetM* は 52℃ 30 秒、*tetO* は 55℃ 30 秒、72℃ 1 分を 30 サイクル、その後 72℃ 1 分とした。PCR 産

物について 2% アガロースゲルを用いて電気泳動を行い、標的となる遺伝子の有無を確認した。

結果

1. 薬剤感受性試験と耐性遺伝子

薬剤感受性試験の結果、102 株はすべて β -ラクタム系抗菌薬、すなわち PCs, セフェム系およびカルバペネム系の 6 剤に加えて、グリコペプチド系抗菌薬に対して感性を示す一方、MLs, LCMs, TCs および QLS に対して中間 (I) または耐性 (R) を示す株が確認された (表 1)。

薬剤耐性試験で I または R 判定を耐性としたときの、耐性株の T 血清型、MIC (μ g/ml) および検出された薬剤耐性遺伝子を、年度別に示した (表 2, 表 3, 表 4)。

MLs では、102 株中 31 株が耐性であり、耐性率は 30.4% であった。MLs 耐性 31 株のうち、22 株から M 耐性遺伝子の *mefA* が検出され、そのうちの 13 株は、2016 年度に検出された。*mefA* が検出された株の血清型の内訳は、2015 ~ 17 年度は T1 型 15 株

表 1 供試株の年度別薬剤感受性試験結果

分離年度	2015	2016	2017	2018	2019	2020-21	計
検体数	18	18	18	18	18	12	102
薬剤感受性試験 MIC (μ g/ml)							
β-ラクタム系 (BLs)							
ペニシリン系 (PCs)							
PCG (>0.12)	0	0	0	0	0	0	0
ABPC (>0.25)	0	0	0	0	0	0	0
セフェム系 (CEPs)							
※CEZ (第 1 世代) (>0.5)	0	0	0	0	0	0	0
CTR (第 3 世代) (>0.5)	0	0	0	0	0	0	0
CFPM (第 4 世代) (>0.5)	0	0	0	0	0	0	0
カルバペネム系							
MEPM (>0.5)	0	0	0	0	0	0	0
グリコペプチド系 (GPs)							
VCM (>1)	0	0	0	0	0	0	0
マクロライド系 (MLs)							
CAM (I:0.5 R: $\geq$ 1)	R:4	R:13	R:3	R:4	I:1 R:3	R:2	I:1 R:30
AZM (I:1 R: $\geq$ 2)	R:4	R:13	R:3	R:4	R:4	R:2	R:31
リンコマイシン系 (LCMs)							
CLDM (I:1 R: $\geq$ 2)	R:1	0	R:1	R:3	R:1	R:3	R:9
テトラサイクリン系 (TCs)							
MINO (I:4 R: $\geq$ 8)	I:1 R:1	I:1 R:1	I:2	R:2	0	R:1	I:4 R:5
キノロン系 (QLs)							
LVFX (I:4 R: $\geq$ 8)	0	R:1	I:3	0	I:1	R:1	I:4 R:2
GFLX (I:2 R: $\geq$ 4)	0	R:1	0	0	0	R:2	R:3

※ CEZ は CTM、MINO は TC の基準に従った
I: 中間 R: 耐性

および T4 型 3 株であったが、2018 年度以降は T25 型 4 株であった。これら *mefA* が検出された株の CAM の MIC は 0.5 ~ 16 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、9 株から MLSB 耐性遺伝子の *ermTR* または *ermB* が検出され、その血清型の内訳は、T12 型 3 株、T28 型および TB3264 型が各 2 株、並びに T1 型および T9 型が各 1 株で、そのうちの 7 株は 2018 年度以降に検出された。また、これら MLSB 耐性遺伝子検出株は、すべて LCMs の CLDM にも耐性を示し、加えて、CAM の MIC が $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ と、*mefA* が検出された株より高度な耐性を示した (表 2)。

表 2 年度別の MLs 耐性株の T 血清型, MIC ($\mu\text{g/ml}$) および耐性遺伝子

分離年度 n=102	検出数	T血清型	MLS		LCMs	MLS耐性遺伝子
			CAM(I:0.5 R: ≧ 1)	AZM(I:1 R: ≧ 2)	CLDM(I:0.5 R: ≧ 1)	
2015	3	T1	16	≧ 8		mef A
	1	T12	≧ 32	≧ 8	≧ 1	erm B
2016	11	T1	8or16	≧ 8		mef A
	2	T4	8	≧ 8		mef A
2017	1	T1	8	≧ 8		mef A
	1	T4	8	≧ 8		mef A
	1	T28	≧ 32	≧ 8	≧ 1	erm B
2018	1	T1	≧ 32	≧ 8	≧ 1	erm TR
	1	T9	≧ 32	≧ 8	≧ 1	erm B
	1	T28	≧ 32	≧ 8	≧ 1	erm B
	1	T25	16	≧ 8		mef A
2019	1	TB3264	≧ 32	≧ 8	≧ 1	erm TR
	2	T25	8or16	≧ 8		mef A
	1	T25	0.5	≧ 8		mef A
2020-21	2	T12	≧ 32	≧ 8	≧ 1	erm B
	1	TB3264	≧ 32	≧ 8	≧ 1	erm B
総数	31 (30.4%)	R I	30 1	31	9	M耐性 [※] 22(21.6%) MLS耐性 [※] 9(8.8%)

I: 中間 R: 耐性

※ M 耐性 (*mefA*) MLSB 耐性 (*ermTR*, *ermB*)

TCs では、MINO に耐性であったのは 102 株中 9 株、耐性率は 8.8%であった。これら TCs 耐性株からは、すべて TCs 耐性遺伝子が検出され、そのうち、T4 型 4 株からは *tetM* および *tetO* の両方が検出された。TCs 耐性株のうち、MLs 耐性遺伝子も検出され

表 3 年度別の TCs 耐性株の T 血清型, MIC ($\mu\text{g/ml}$) および耐性遺伝子

分離年度 n=102	検出数	T血清型	MINO (I:4 R: ≥ 8)	TCs耐性 遺伝子	MLs耐性 遺伝子
2015	1	T4	4	<i>tetO</i>	
	1	T12	≥ 8	<i>tetM</i>	<i>ermB</i>
2016	1	T28	≥ 8	<i>tetM</i>	
	1	T4	4	<i>tetM</i>	<i>mefA</i>
2017	1	T4	4	<i>tetM</i>	<i>mefA</i>
2018	2	T4	4	<i>tetM</i>	<i>tetO</i>
		T9*		<i>tetM</i>	<i>ermB</i>
2020	1	T28	≥ 8	<i>tetM</i>	
2021	1	UT	≥ 8	<i>tetM</i>	
総数	9		R 4 I 5		
	(8.8%)				

* 薬剤感受性試験で TCs 感受性であったが TCs 耐性遺伝子を検出
I: 中間 R: 耐性

た血清型の内訳は、T4 型 2 株、T12 型 1 株、さらに、薬剤感受性試験で MINO に耐性ではないが、*tetM* が検出された T9 型 1 株であった (表 3)。

QLs では、LVFX および GFLX のいずれか、または両方に耐性であった株を QLs 耐性株としたとき、QLs 耐性株は 102 株中 7 株あり、耐性率は 6.9%であった。血清型別にみると、QLs 耐性 7 株のうち、T28 型 2 株はいずれも、LVFX および GFLX に R を示し、T12 型 1 株は GFLX には R であったが LVFX に I を示した。その他 4 株は、いずれも LVFX に I であったが GFLX に感性であった。また、4 株から MLs および TCs の耐性遺伝子が検出され、その内訳は、T4 型 1 株が *mefA*, *tetM* および *tetO*, T12 型 1 株が *ermB*, T28 型 2 株が *tetM* であった (表 4)。

表 4 年度別の QLs 耐性株の T 血清型, MIC ($\mu\text{g/ml}$) および耐性遺伝子

分離年度 n=102	検出数	T血清型	LVFX(I:4 R: ≥ 8)	GFLX(I:2 R: ≥ 4)	検出耐性遺伝子
2016	1	T28	≥ 8	≥ 4	<i>tetM</i>
2017	1	T4	4		<i>mefA</i> , <i>tetM</i> , <i>tetO</i>
	1	T6	4		
	1	T11	4		
2019	1	T6	4		
2020	1	T12		≥ 4	<i>ermB</i>
	1	T28	≥ 8	≥ 4	<i>tetM</i>
総数	7 (6.9%)	R I	2 4	3	

I: 中間 R: 耐性

2. MLs, TCs 耐性遺伝子の保有状況と T 血清型

2015 ~ 21 年度に検出された 635 株について、耐性遺伝子の保有状況を年度別に示した (表 5)。対象となる薬剤の、耐性遺伝子を保有するものを耐性株とした場合、MLs 耐性株は 193 株あり、耐性率は 30.4%, このうち M 耐性が 20.5%, MLSB 耐性は 9.9%であった。検出年度度の推移をみると、MLs の耐性率は、2015 ~ 16 年度ではいずれも 40.5 ~ 40.6%であったが、2017 年度は 33.9%, 2018 ~ 19 年度では 20.6 ~ 20.5%で、そのうち、*mefA* を保有する M 耐性の割合は、2015 年度では 32.2%, 2017 年度は 20.2%さらに 2019 年度では 12.6%と、いずれも減少傾向であった。一方、TCs の耐性株は 79 株あり、耐性率は 12.4%で、各年度 7.9% ~ 16.7%で推移していた。

図 1 および図 2 に、前期として 2015 ~ 17 年度 346 株および後期として 2018 年度以降 289 株の、T 血清型並びに MLs および TCs 耐性遺伝子の保有状況を示した。検出された T 血清型は、UT を含めて 13 種類あり、検出が多い順に、前期は、T1 型 101 株 (29.2%), 次いで T3 型 55 株 (15.9%) 続いて T12

表5 供試株の耐性遺伝子の保有状況 (2015～2021年度)

	検出年度						計
	2015	2016	2017	2018	2019	2020-21	
菌株数	121	101	124	126	151	12	635
MLs 耐性 (%)	49(40.5)	41(40.6)	42(33.9)	26(20.6)	31(20.5)	4(33.3)	193(30.4)
M耐性 (%)	39(32.2)	36(35.6)	25(20.2)	11(8.7)	19(12.6)		130(20.5)
<i>mefA</i>	39	36	25	11	19		130
MLS _B 耐性 (%)	10(8.2)	5(4.9)	17(13.7)	15(11.9)	12(7.9)	4(33.3)	63(9.9)
<i>erm</i> TR	4	2	3	7	6	1	23
<i>erm</i> B	6	3	14	8	6	3	40
TCs 耐性 (%)	19(15.7)	8(7.9)	16(12.9)	21(16.7)	13(8.6)	2(16.7)	79(12.4)
<i>tet</i> M + <i>tet</i> O	2	2	2	8	1		15
<i>tet</i> M	7	5	14	8	4	2	40
<i>tet</i> O	10	1		5	8		24

型 46 株 (13.3%)、後期は、T4 型 67 株 (23.2%)、次いで TB3264 型 64 株 (22.1%) 続いて T1 型 43 株 (14.9%) と、前期と後期では、検出される T 血清型の割合が異なる傾向にあった。薬剤耐性遺伝子の保有状況と T 血清型別にみると、*mefA* の保有率は、前期では T1 型が最も高く 69.3% (101 株中 70 株)、次いで T25 型 47.8% (23 株中 11 株) であったが、後期では T25 型 60.7% (28 株中 17 株)、次いで T1 型 11.6% (43 株中 5 株) と、後期の T1 型の *mefA* の保有率は、前期と比べて大きく減少した。また、*ermB* および *tetM* の両方を保有する T12 型は、前期では 26.1% (46 株中 12 株)、後期では 19.5% (41 株中 8 株)、さらに、*ermTR* を保有する TB3264 型は、前期は 12.5% (32 株中 4 株)、後期が 17.2% (64 株中 11 株) と、これらは他の T 血清型と比べて特定の薬剤耐性遺伝子の保有率が高い傾向にあった。加えて、T28 型は、前期は 8 株中 7 株 (87.5%)、後期は 12 株中 8 株 (66.7%) が何らかの耐性遺伝子を保有しており、T4 型は、*mefA*、*ermB*、*tetM* および *tetO* のいずれか、または複数組み合わせで保有している株が、前期では 79.4% (37 株中 29 株) あったが、後期では 64.2% (67 株中 43 株) がいずれの耐性遺伝子も保有していなかった。

考察

薬剤感受性試験の結果、供試 102 株はすべて β -ラクタム系抗菌薬に感性を示した。国内の調査において、 β -ラクタム系抗菌薬に耐性株は認められておらず⁵⁾、JANIS (院内感染対策サーベイランス) の GAS の抗菌薬感受性においても、これまで PCG、ABPC、CTX に対して耐性株の報告はないが、2016 年には

PCG あるいは ABPC に判定不能が報告されており⁸⁾、今後も動向を注視する必要がある。

MLs は、1952 年に精製された erythromycin (EM) に始まり、1984 年以降、抗炎症作用など非抗菌作用を期待した少量長期療法が注目され、わが国でも慢性副鼻腔炎の治療として、MLs の少量長期投与が推奨された⁹⁾。2012 年には小児に処方された経口抗菌薬うち、MLs の割合が 58.2% と、小児呼吸器感染症領域において MLs が高率に処方され、EM に対する耐性率も 40～80% の高い耐性率を示した⁹⁾。このような状況の中、2016 年に薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが策定され、抗微生物薬の適正使用を最重要分野の一つとして抗微生物薬適正使用の手引きが出版され、抗菌薬の適正使用をすることが求められた。海外では既に MLs 耐性株の検出は低く推移しており、地域の薬剤の使用状況により耐性株の検出率が異なることが指摘されている³⁾。

1998 年～2013 年における神奈川県域の GAS の MLs 耐性率は、1998～2000 年では 4.5% であったが、その後増加し、2003～06 年で 40%、2007～10 年で 73.2%、2011～13 年で 65.2% を示し、このうち、検出された T1 型の 89.2% が EM 耐性株であったと報告している¹⁰⁾。本研究では 2015 年以降、MLs 耐性率は減少傾向にあったが、その理由として、2015～17 年度に最も多く検出された T1 型は、高率に *mefA* を保有していたが、2018 年度以降、*mefA* を保有する T1 型が減少したことが一因と考えられた。また、T1 型の EM 耐性率から、その多くが *mefA* を保有していたと推測され、2015 年度より前から *mefA* を保有する T1 型が流行していたと考えられた。さらに、2016 年以降、抗微生物薬適正使用の手

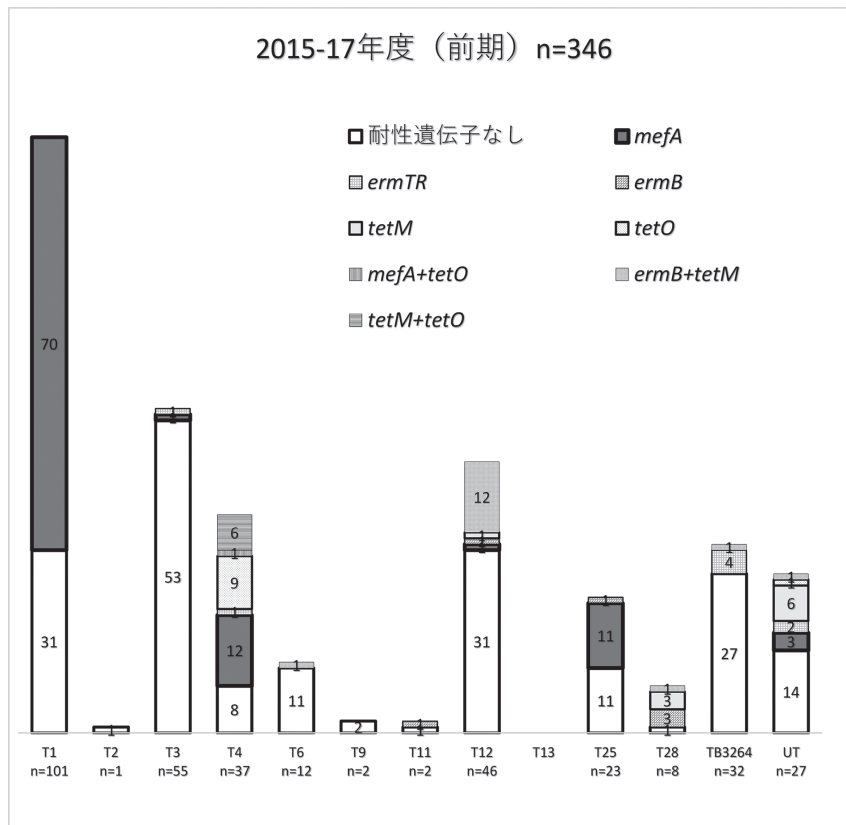


図 1 供試株の T 血清型と MLs, TCs 耐性遺伝子の保有状況（前期）

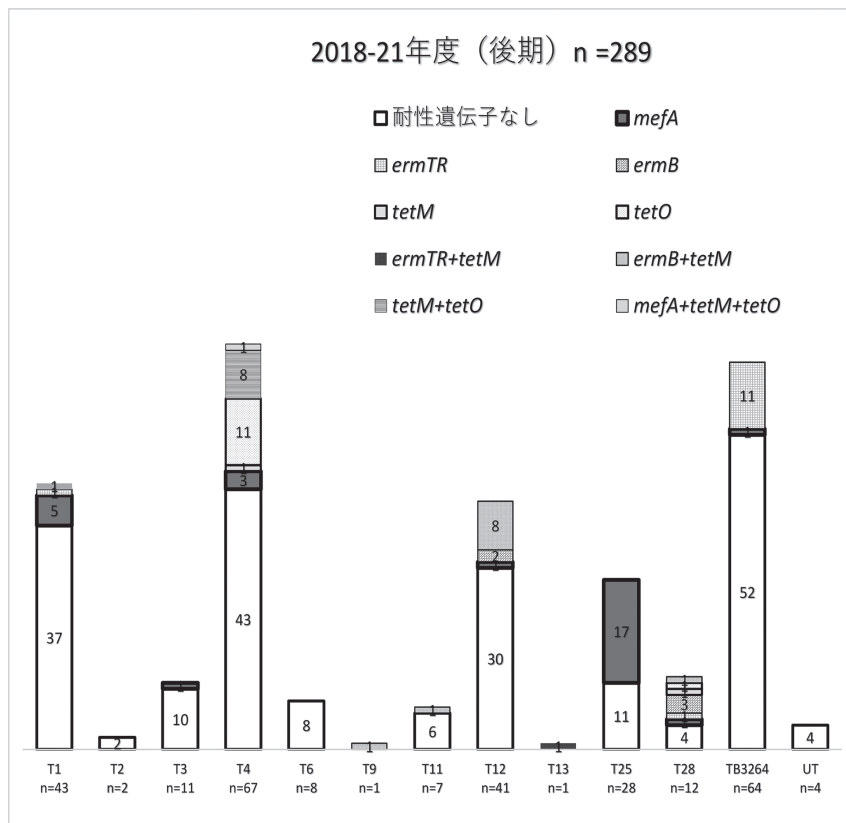


図 2 供試株の T 血清型と MLs, TCs 耐性遺伝子の保有状況（後期）

引きなどにより、県内の抗菌薬の使用が控えられたと仮定すれば、2018年度以降のMLsの耐性率低下に影響した可能性が考えられた。

1979年に全国各地から収集されたGASの薬剤感受性およびT血清型は、薬剤耐性株はTCsが最も多く、T血清型別の耐性状況は、T12型は多剤耐性、T6型は2剤耐性、T4型はTCs単独耐性およびT1型が比較的感受性との報告がある¹¹⁾。現在は、TCsの8歳以下への小児への使用は禁忌であり、小児の呼吸器系の疾患にTCsが使用される機会は減少したと推察されるが、本研究において、TCs耐性株は、毎年度一定の割合で検出されており、*tetM*および*tetO*を保有するGASが、県域でなお、継続して存在していると考えられた。また、本研究におけるGASのT血清型と保有する耐性遺伝子の関係、つまり、T1型およびT25型は*mefA*、T12型は*ermB*および*tetM*、並びにTB3264型は*ermTR*を保有する割合が、他のT血清型よりも高い傾向にあることから、T血清型と保有する耐性遺伝子に何らかの関連があったと考えられた。さらに、T4型、T12型およびT28型は、QLsに中間または耐性を示した上、複数の薬剤耐性遺伝子を保有する株が検出されていることから、これらのT血清型が多剤耐性になりやすい傾向にあると考えられた。MLsおよびTCs耐性遺伝子は、対象となる薬物に暴露されなくなった場合に欠落する可能性があること、細菌間で可動であること、さらに、*ermB*および*tetM*、並びに*mefA*および*tetO*の組み合わせによる遺伝的関連などについては報告されているが^{3, 7)}、T血清型と耐性遺伝子の保有のメカニズムは不明な部分もあり、今後の調査、研究により解明されることが期待される。加えて、今回、QLsの薬剤耐性遺伝子に関しては調査をしていないが、GASにおけるQLsの薬剤耐性機構は解明されており³⁾、今後の研究により詳細な解析が可能となると考えられる。

本研究により、神奈川県域で検出されたGASのT血清型と保有する薬剤耐性遺伝子は、経時的に変化することが明らかになった。2020年以降、新型コロナウイルスの世界的な大流行時には、県域のみならず、全国のGASの分離数が大きく減少した¹²⁾。この流行が終息した後のGASのT血清型や薬剤耐性遺伝子の保有状況は、新型コロナウイルス流行時に使用された薬剤の影響を受けると考えられる。今後、調査を継続し、神奈川県域における流行状況および薬剤耐性化の動向を明らかにすることが重要である。

謝辞

本研究は一部において、神奈川県公衆衛生協会令和3年度調査研究助成金を受けて実施した。

検体採取において、ご協力頂いた医療機関の方々に深謝いたします。

(令和5年9月1日受理)

参考文献

- 1) 荻田純子ら：最近10年度間のA群溶血性連鎖球菌における薬剤感受性、とくにマクロライド耐性の年度次推移について、感染症学雑誌, **79**, 11, 871-876 (2005)
- 2) 生方公子：呼吸器感染症原因微生物の質的变化による薬剤耐性化, 日治療会誌, **54**, 2, 69-94 (2006)
- 3) University of Oklahoma health sciences center: *Streptococcus pyogenes* Basic Biology to Clinical Manifestations, Mechanisms of Antibiotic Resistance, 749-792 (2022)
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報, A群レンサ球菌と耐性菌 (1985) (<https://idsc.niid.go.jp/iasr/CD-ROM/records/02/01103.htm>) (2023年5月31日アクセス)
- 5) 及川加奈ら：2018年度5月からの1年度間に当院小児科において分離された *Streptococcus pyogenes* のT血清型と抗菌薬感受性 - 過去5回の調査成績との比較 -, 医学検査, **71**, 2, 193-200 (2022)
- 6) Green NM et al :Genetic diversity among type emm28 group A *Streptococcus* strains causing invasive infections and pharyngitis, J Clin Microbiol. **43**, 8, 4083-91 (2015)
- 7) Eleonora Giovanetti et al: Presence of the *tet* (O) gene in Erythromycin- and Tetracycline-resistant strains of *Streptococcus pyogenes* and linkage with either the *mef* (A) or the *erm* (A) gene, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, **47**, 9, 2844-2849 (2003)
- 8) JANIS: 公開情報 2016年1月～12月年報 (全集計対象医療機関), 院内感染対策サーベイランス検査部門 (https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_201600.pdf) (2023年5月31日アクセス)
- 9) 西尾洋介ら：見直そう、マクロライドの使い方,

小児感染免疫, 28, 4, 311-318 (2016)

- 10) 大屋日登美：神奈川県域における A 群溶血レンサ球菌の薬剤感受性 (1998-2013), 第 73 回日本公衆衛生学会総会抄録集, 1201-7, 533 (2014)
- 11) 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報, A 群溶連菌の薬剤感受性と菌型 (1981)
〈<https://idsc.niid.go.jp/iasr/CD-ROM/records/02/01103.htm>〉 (2023 年度 5 月 31 日アクセス)
- 12) 国立感染症研究所感染症情報センター：病原微生物検出情報, A 群溶血性レンサ球菌 T 血清型割合, 2019 ～ 2023 年
〈<https://kansen-levelmap.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data56j.pdf>〉 (2023 年 度 5 月 31 日アクセス)