

他誌掲載論文抄録 (平成16年4月～平成17年3月)

マクロライド耐性肺炎マイコプラズマの分離と耐性株の遺伝子変異

岡崎則男, 大屋日登美 (神奈川県衛研), 成田光生 (札幌鉄道病院), 佐々木次雄 (国立感染研), 日本マイコプラズマ雑誌, 30, 82-84 (2004)

2001年～2002年に分離された肺炎マイコプラズマ14株を供試し, マクロライド系抗生物質8剤, リンコマイシンおよびテトラサイクリン系抗生物質2剤に対する感受性を調べた. その結果, 3株 (21.4%) が供試したマクロライド系抗生物質の全てあるいは一部に耐性であった. これらの耐性株の内, 2株は23S rRNA 遺伝子の2063位のアデニンがシトシン (A2063C) またはグアニン (A2063G) に置換していた. A2063C 株は供試した全てのマクロライド系抗生物質に高度の耐性を示し, A2063G 株は16員環抗生物質に対する耐性度が比較的低かった. しかし, 他の1株はこれらの位置には変異は見られず, 14員環抗生物質に中等度の耐性を示したものの, 16員環抗生物質には感受性であった. このように, 患者から分離された抗生物質耐性肺炎マイコプラズマはマクロライド交差耐性あるいは遺伝子変異において一様ではなかった.

Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan

(国内において患者から分離されたマクロライド耐性肺炎マイコプラズマの細菌学的性状と遺伝子解析)

松岡真由美 (国立感染研), 成田光生 (札幌鉄道病院), 岡崎則男, 大屋日登美 (神奈川県衛研), 山崎勉 (埼玉医科大学), 鈴木五三男, 安藤智暁 (茅ヶ崎市立病院), 見理 剛, 佐々木裕子, 掘野敦子, 新谷三春, 荒川宜親, 佐々木次雄 (国立感染研), Antimicrob. Agents Chemother., 48, 4624-4630(2004)

日本では最近になってマクロライド耐性肺炎マイコプラズマが出現してきた. 今回, 2000～2003年に国内3地域で分離された76株の肺炎マイコプラズマにつき, 薬剤感受性試験を実施したところ, 13株 (17.1%) がエリスロマイシン (EM) 耐性であった. これらの耐性株の内, 12株は高度耐性で, 1株は中等度耐性であった. 耐性株の遺伝子変異を調べたところ, 10株が23Sr RNA 遺伝子

ドメインV領域の2063位が A から G (A2063G), 1株が A2064G そして中等度耐性を示した1株は C2617G の点変異が認められた. これらの菌株のリボゾーム蛋白 L4および L22遺伝子における変異は認められなかった.

また, 肺炎マイコプラズマの耐性に係わる遺伝子変異の検出法を検討したところ, PCR-RFLP 法により23Sr RNA 遺伝子 A2063G, A2063C, A2064C および C2617G の変異が検出可能となった.

Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the World Health Organization Western Pacific Region, 2003

(2003年の WHO 西太平洋地区淋菌薬剤感受性サーベイランス)

John Tapsall (The Prince of Wales Hospital オーストラリア), Haji Mohamad Haji Kassim (ブルネイ), Yin Yue Ping and Su Xiaohong (中国), P Kumar and S Singh (フィジー), KM Kam (ホンコン), Yuko Watanabe and Masatoshi Tanaka (日本), K Lee and Y Chong (韓国), T Phouthavane (ベトナム), B Garin, (ニューカレドニア), M Brokenshire, (ニュージーランド), C Manesikia, (パプアニューギニア), CC Carlos, D Agdamag (フィリピン), Cecilia Ngan (シンガポール), Commun Dis Intell, 29, 62-64 (2005)

WHO 西太平洋地区淋菌サーベイランスは2003年に13カ国, 約11, 250株の淋菌について, PC, CPF, SPCM, TC, CTRX の薬剤感受性調査を行った. これまでと比べ耐性パターンに大きな変化はなかったが, PC は各国で5.5%～100%の耐性菌を検出し, CPF はパプアニューギニアを除く各国で5.7%～98.6%の耐性菌を検出した. SPCM 耐性株は中国で少数の報告があったのみであった. 高度耐性 TC はニューカレドニア以外各国で0.3%～58.5%の検出率であった. オーストラリア, ニュージーランド, 中国, 韓国, ブルネイから少数の CTRX (第3世代セファロsporin系薬剤) の薬剤感受性低下株の報告があり, 地域内で分離される淋菌の治療薬剤の選択肢はますます制限されてきている.

Characterization of *Neisseria meningitidis* isolates collected from 1974 to 2003 in Japan by multilocus sequence typing.

(わが国において1974~2003年に分離された髄膜炎菌株の multilocus sequencing typing 法による特徴)

Hideyuki Takahashi, Toshiro Kuroki, Yuko Watanabe, Hiroshi Tanaka, Hiroo Inouye, Shiro Yamai and Haruo Watanabe, *J Med Microbiol*, 53 (Pt 7), 657-662 (2004)

わが国で過去30年に分離された髄膜炎菌株182株の血清型別と multilocus sequencing typing (MLST) 法による解析を行った。血清型別では、B 群が103株ともっとも頻度が高く、次いで Y 群の39株であった。MLST 法による解析では65タイプが見出されたが、42タイプはわが国に固有のタイプであった。

Reliability of the detection of meningococcal γ -glutamyl transpeptidase as an identification marker for *Neisseria meningitidis*.

(髄膜炎菌の鑑別マーカーとしての γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ検出の信頼性)

Hideyuki Takahashi, Toshiro Kuroki, Yuko Watanabe, Surang Dejsirilert, Leelaowadee Saengsuk, Shiro Yamai and Haruo Watanabe, *Microbiol. Immunol*, 48, 485-487 (2004)

髄膜炎菌の γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ活性が鑑別に利用されているが、活性が欠落した株を健康保菌者から分離した。さらに、これまでに収集した245株のうちさらに2株の活性欠落株を見出した。したがって、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ活性を利用した鑑別法の信頼性は98.8%であった。

イムノクロマトグラフィー法によるインフルエンザウイルス迅速診断キットの評価

山崎雅彦(座間小児科診療所), 三田村敬子(川崎市立川崎病院), 清水英明(川崎市衛研), 小林米幸, 小林紫英(小林国際クリニック), 木村和弘, 市川正孝, 込山 修(伊勢原協同病院), 渡邊寿美, 今井光信(神奈川県衛研), 川上千春(横浜市衛研), 長 秀男(川崎市立川崎病院), 菅谷憲夫(神奈川県警友会けいゆう病院), *感染症誌*, 79, 29-30(2005)

金コロイド標識したモノクローナル抗体を用いたイムノクロマト法を原理とするインフルエンザウイルスの迅速診断キット「ラピッドテスト FLU II」の精度について検討した。2004年1月から3月の間にインフルエンザ様症状で受診した患者について初診時の鼻腔検体(拭い液あるいは吸引液)を採取し、本キットとウイルス分離の結果

を比較したところ、検出率は従来の試薬とほぼ同等であった。本キットは、特異度が高く偽陽性が極めて少ないという利点があると考えられた。

A Case of Symptomatic Primary HIV Infection

(発疹等の症状を示した HIV 初期感染の症例)

小林里実, 瀬川聡子, 川島 眞, 井戸田一朗(東京女子医大), 嶋 貴子, 今井光信(神奈川県衛研), *The Journal of Dermatology*, 32, 2, 137-142 (2005)

30歳の同性愛者である日本人男性が、熱・不快感・食欲不振・のどの痛みが14日間続き受診した。麻疹様の発疹が顔と胴体と白歯に、白っぽい発疹が頬と口内に見られ、また皮膚に発疹ができる前に下痢と目のわずかな充血が4日間続いていた。受診時、HIV RNA は血清中に 5.8×10^6 コピー/mlと高値を示した。脳脊髄液ではHIV RNA は5488コピー/mlであり、無菌性髄膜炎を示した。入院の5日目、皮膚発疹が見られた7日目にセロコンバージョンを示し、WB法でGp160とp24抗体が見られた。結局、熱は3週間、皮膚発疹は12日間続いた。組織病理学的に、単球の浸潤がCD8+Tリンパ球が優勢に、小さな導管と汗腺を囲んだ上部真皮で見られた。さらに、CD1a+樹状細胞は血管から濾過されており、CD8+とCD4+Tリンパ球に取り囲まれていた。In situ hybridization 法では、皮膚生検標本からはHIV抗原は検出できなかった。皮膚におけるCD8+Tリンパ球とCD1a+樹状細胞の相互作用が急性HIV感染での皮膚顕現を引き起こす可能性が示唆された。

保健所での検査・予防活動

中瀬克己(岡山市保健所), 嶋 貴子, 今井光信(神奈川県衛研), *日本エイズ学会誌*, 6, 3, 118-122 (2004)

「後天性免疫不全症候群に関する特定感染症予防指針(平成11年10月)」に基づき、これまでのわが国におけるエイズ対策の考え方や国の施策としてのHIV検査と予防対策の方向性について解説した。また、エイズ対策の取り組みの現状として、保健所におけるHIV検査、保健所HIV検査への即日検査の導入、特定施策層への予防対策とNGOとの連携および岡山市で行っているHIV検査と予防施策等について紹介した。

HIV の検査法

今井光信, 嶋 貴子, 須藤弘二, 近藤真規子(神奈川県衛研), *小児内科*, 37, 3, 311-315 (2005)

HIV感染の検査法は抗体検査を中心に、抗原検査、核酸増幅検査も含め、その時代の先端技術を活用して急速な進歩を遂げてきた。しかしその一方で、HIV感染の広が

りは世界的規模で進んでおり、日本においても毎年報告される HIV 感染者数は増加の一途をたどっている。このため、感染者の早期発見・早期ケアと感染拡大防止の両面から、HIV 検査のあり方、特に保健所等での HIV 無料検査のあり方が注目され、さまざまな試みがなされている。近年、HIV 抗体迅速検査法が開発されたことから、結果を即日返却可能な「HIV 即日検査」が可能となった。また、核酸増幅検査を用いることにより、HIV 抗体上昇前の感染初期 HIV 感染の検出が可能となっている。これらの HIV 検査法の進歩を概説すると共に、それら検査法の導入による、保健所等での HIV 検査体制の充実・強化の試みについて紹介し、今後の課題等について解説した。

水の消毒に用いる塩素の水環境への排出実態と生態系への影響

竹田茂(神奈川県衛研), 防菌防黴, 32, 10, 515-522(2004)

水の消毒には塩素系薬剤が一般に用いられている。塩素は安価で消毒効果の持続性が高いなどの特長を有するが、発ガン性が指摘されるトリハロメタンや全有機ハロゲン化合物などを生成するとともに、河川等に塩素が残留すると水生生物への影響も無視できない。そこで、生活排水処理施設から公共用水域へ流入する残留塩素やトリハロメタン等の排出実態を明らかにするとともに、塩素消毒処理水が魚類、海藻などに及ぼす影響や変異原性による毒性などを総合的に評価し、低減策を提案した。特に、処理施設放流水中の残留塩素やトリハロメタン生成量を抑制する方策として、生物処理工程での硝化を進行させる運転操作技術の導入による塩素注入量の低減効果、塩素剤使用量を抑えるために開発した消毒設備の実証試験効果などについて述べた。

特定原材料(牛乳)測定の厚生労働省通知 ELISA 法の複数機関による評価研究

穂山 浩, 五十鈴川和人, 張替直輝(国立医薬品食品衛生研究所), 渡邊裕子(神奈川県衛生研究所), 飯島賢, 山川宏人(㈱日清製粉グループ本社), 水口岳人, 吉川礼次((財) 食品環境検査協会), 山本美保, 佐藤秀隆, 渡井正俊((財) 食品分析センター), 荒川史博, 小笠原健(三栄源エフ・エフ・アイ㈱), 西原理久香, 加藤 久(昭和産業㈱総合研究所), 山内 淳((独) 国立健康栄養研究所), 高畑能久, 森松文毅(日本ハム㈱中央研究所), 豆越慎一, 村岡嗣朗, 本庄勉(㈱森永生科学研究所), 渡邊敬浩, 和久井知世子(国立医薬品食品衛生研究所), 今村知明(東京大学医学部付属病院), 豊田正武, 米谷民雄(国立医薬品食品衛生研究所), 食

衛誌, 45(3), 120-127(2004)

特定原材料である牛乳タンパク質測定の ELISA 法の確立のために10機関による検証評価試験を行った。カゼイン、 β -ラクトグロブリンおよび牛乳タンパク質を測定する3種 ELISA とも同時再現性はおおむね CV 値10%以下と良好であった。10機関で牛乳標準溶液を添加した5食品の各食品抽出液を分析した際の平均回収率は、3種 ELISA 法とも数種類の食品抽出液を除きおおむね40%以上であった。しかし、カゼインキットでは、回収率が極端に低いソースの抽出液の場合、抽出液の pH を中性に調整した後に測定すると回収率が改善された。また牛乳エライザキットでは、クッキー、シリアル、パスタソースの抽出液において、回収率が低かったが、プレート上の抗体量を増加させることにより改善された。3種類の ELISA 法の検出限界は、測定溶液の濃度で1ng/mL であった。

特定原材料(小麦)測定 of 厚生労働省通知 ELISA 法の複数機関による評価研究

穂山 浩, 五十鈴川和人, 張替直輝(国立医薬品食品衛生研究所), 渡邊裕子(神奈川県衛生研究所), 飯島賢, 山川宏人(㈱日清製粉グループ本社), 水口岳人, 吉川礼次((財) 食品環境検査協会), 山本美保, 佐藤秀隆, 渡井正俊((財) 食品分析センター), 荒川史博, 小笠原健(三栄源エフ・エフ・アイ㈱), 西原理久香, 加藤 久(昭和産業㈱総合研究所), 山内 淳((独) 国立健康栄養研究所), 高畑能久, 森松文毅(日本ハム㈱中央研究所), 豆越慎一, 村岡嗣朗, 本庄勉(㈱森永生科学研究所), 渡邊敬浩, 和久井知世子(国立医薬品食品衛生研究所), 今村知明(東京大学医学部付属病院), 豊田正武, 米谷民雄(国立医薬品食品衛生研究所), 食衛誌, 45(3), 128-134(2004)

特定原材料である小麦タンパク質測定の ELISA 法の確立のために10機関による検証評価試験を行った。グリアジンおよび小麦タンパク質を測定する2種 ELISA 法とも同時再現性はおおむね CV 値10%以下と良好であった。10機関で小麦標準溶液を添加した5食品の各食品抽出液を分析した際の平均回収率は、2種 ELISA 法とも40%以上であり、併行再現性の相対標準偏差は、それぞれ16~26.9%, 3.7~36.2%であり、室間再現性の相対標準偏差はそれぞれ21.6~38.5%, 29.7~53.8%であり、ELISA 測定としては実用上支障がないと考えられた。小麦エライザキットのプレートに結合した抗体量を増加した結果、回収率が低かったシリアルで添加回収率が改善された。

2種類 ELISA 法の検出限界は、測定溶液の濃度で

1ng/mLであった。

特定原材料（落花生）測定 of 厚生労働省通知 ELISA 法の複数機関による評価研究

穂山 浩, 五十鈴川和人, 張替直輝 (国立医薬品食品衛生研究所), 渡邊裕子 (神奈川県衛生研究所), 飯島賢, 山川宏人 (株日清製粉グループ本社), 水口岳人, 吉川礼次 (財) 食品環境検査協会, 山本美保, 佐藤秀隆, 渡井正俊 (財) 食品分析センター, 荒川史博, 小笠原健 (三栄源エフ・エフ・アイ(株)), 西原理久香, 加藤 久 (昭和産業(株)総合研究所), 山内 淳 (独) 国立健康栄養研究所, 高畑能久, 森松文毅 (日本ハム(株)中央研究所), 豆越慎一, 村岡嗣朗, 本庄 勉 (株森永生科学研究所), 渡邊敬浩, 和久井知世子 (国立医薬品食品衛生研究所), 今村知明 (東京大学医学部付属病院), 豊田正武, 米谷民雄 (国立医薬品食品衛生研究所), 食衛誌, 45(6), 325-331(2004)

特定原材料である落花生の通知試験法 ELISA 法の評価のために10機関による検証評価試験を行った。落花生タンパク質を測定する2種 ELISA とも同時再現性はおおむね CV 値10%以下と良好であった。10機関で落花生標準溶液を添加した4食品の各食品抽出液を分析した際の平均回収率は、2種 ELISA 法とも50%以上であり、併行再現性の相対標準偏差は、それぞれ15.2~49.7%, 3.0~28.3%であり、室間再現性の相対標準偏差はそれぞれ23.5~44.4%, 9.6~28.4%であり、ELISA 測定としては実用上支障がないと考えられた。2種類の ELISA 法の検出限界は、測定溶液の濃度で2~2.5ng/mLであった。

特定原材料（そば）測定 of 厚生労働省通知 ELISA 法の複数機関による評価研究

穂山 浩, 五十鈴川和人, 張替直輝 (国立医薬品食品衛生研究所), 渡邊裕子 (神奈川県衛生研究所), 飯島賢, 山川宏人 (株日清製粉グループ本社), 水口岳人, 吉川礼次 (財) 食品環境検査協会, 山本美保, 佐藤秀隆, 渡井正俊 (財) 食品分析センター, 荒川史博, 小笠原健 (三栄源エフ・エフ・アイ(株)), 西原理久香, 加藤久 (昭和産業(株)総合研究所), 山内淳 (独) 国立健康栄養研究所, 高畑能久, 森松文毅 (日本ハム(株)中央研究所), 豆越慎一, 村岡嗣朗, 本庄勉 (株森永生科学研究所), 渡邊敬浩, 和久井知世子 (国立医薬品食品衛生研究所), 今村知明 (東京大学医学部付属病院), 豊田正武, 米谷民雄 (国立医薬品食品衛生研究所), 食衛誌, 45(6), 313-318(2004)

特定原材料であるそばタンパク質測定の ELISA 法の確立のために10機関による検証評価試験を行った。そば

タンパク質を測定する2種 ELISA とも同時再現性はおおむね CV 値10%以下と良好であった。10機関でそば標準溶液を添加した3食品の各食品抽出液を分析した際の平均回収率は、2種 ELISA 法とも40%以上であり、併行再現性の相対標準偏差は、それぞれ6.8~78.5%, 5.0~33.9%であり、室間再現性の相対標準偏差はそれぞれ11.9~69.5%, 16.5~34.1%であり、ELISA 測定としては実用上支障がないと考えられた。2種類の ELISA 法の検出限界は、測定溶液の濃度で1ng/mLであった。

いわゆる“ケミカルドラッグ”の現状 — 標示名称と含有成分の相違 —

小島 尚, 宮澤真紀, 土井佳代 (神奈川衛研), 高柳栄郎, 清水 明 (神奈川県衛生部薬務課), 中毒研究, 18, 83-85 (2005)

インターネット上のホームページで販売されていた“ケミカルドラッグ”について質量分析及び各種クロマトグラフィーにより試験を行ったところ、3検体は標榜する名称とは異なる化合物が検出された。そのうち、2検体は標榜する化合物と含有していた化合物とが異なり、1検体は1種類の化合物を標榜していたが、2種類の化合物を検出した。これらの化合物の生体に及ぼす作用は不明なものが多いため、危険性や相乗作用による有害性等に関する情報もほとんどない。今後も脱法ドラッグの理化学分析及び動物実験を通じて科学的な検証を行い、健康被害や薬物乱用を防止に役立つように努めたい。

Inhibitory effects of mulberry leaf extract on postprandial hyperglycemia in normal rats.

(正常ラットの糖負荷試験における桑葉抽出物の血糖上昇阻害作用について)

宮原知江子 (元神奈川衛研), 宮澤真紀, 佐藤修二 (神奈川衛研), 酒井案理, 水崎茂揚 (豊玉香料(株)), J.Nutr.Sci. Vitaminol., 50, 161-164 (2004)

桑葉のエタノール抽出物 (ME) の食後血糖上昇阻害効果について、Wistar ラットを用い研究した。炭水化物の摂取0.5時間前に ME を投与すると、用量依存的に血糖の上昇を阻害し、ME の ED₅₀ は、スクロース投与時 0.11g/kg, マルトース投与時 0.44g/kg 及びスターチ投与時 0.38g/kg であった。ME のラット小腸由来二糖類分解酵素の阻害率 (IC₅₀) は、sucrase 3.2 μg/mL, isomaltase 10 μg/mL 及び maltase 51 μg/mL であった。ME をイオン交換樹脂処理した 1-deoxynojirimycin が含有される画分 (MB) では、IC₅₀ は、sucrase 0.36 μg/mL, isomaltase 1.1 μg/mL 及び maltase 6.2 μg/mL であった。精製した 1-deoxynojirimycin の IC₅₀ は、血糖降下薬

である voglibose と同程度だった。以上のことから、ME は、二糖類分解酵素の活性を阻害することによって引き起こされる強い食後血糖上昇阻害作用を有することが明らかになった。

Tumor-Promoting Activity and Mutagenicity of 5 Termiticide Compounds

(防蟻剤関連5種の化合物の発癌プロモーター活性および変異原性の検索)

後藤純雄(国立環境研究所), 浅田 晋(財)食品薬品安全センター秦野研究所, 伏脇裕一, 森 康明(神奈川衛研), 田中憲徳, 梅田 誠(財)食品薬品安全センター秦野研究所, 中島大介(国立環境研究所), 武田 健(東京理科大学薬学部), J. UOEH(産業医大雑誌), 26, (4), 423-430(2004)

防蟻剤に関連する市販5種の化合物の発がんプロモーター活性を, Bhas42細胞を用いた形質転換フォーカス形成試験で測定した。同時にイニシエーター活性(変異原性)を Ames 法の変法であるマイクロサスペンション法で測定した。その結果, 形質転換フォーカス形成試験では, フェニトロチオン, シラフルオフエン, ビフェントリンで発がんプロモーター活性が認められた。その活性の強さは, フェニトロチオン>シラフルオフエン>ビフェントリンの順になった。一方, 変異原試験では S421 とフェニトロチオンに変異原性が認められた。また, それぞれの活性はあまり高くはなかったが, S421>フェニト

ロチオンとなった。2段階発がんのメカニズム等を考慮すると, 両活性を示したフェニトロチオンや発がんプロモーター活性及びイニシエーター活性を単独で示した化合物でもそれらの同時使用や長期曝露は極力避ける必要があることが示唆された。

Isolation of Adda from microcystin-LR by microbial degradation

(マイクロシスチン-LR の微生物分解により生成した Adda の同定)

原田健一, 今西 進, 加藤 創, 水野雅義(名城大学), 伊藤恵美子(千葉大学), 辻 清美(神奈川衛研), *Toxicol.* **44**, 107-109 (2004)

自然界から分離した *Shingomonas* B-9株によるラン藻類が産生する有毒化合物マイクロシスチン-LR の分解を検討した。分解生成物を単離し, ESI-LC/MS/MS 等により構造解析を行ったところ, 分解生成物としてマイクロシスチン-LR 特有の構成アミノ酸である Adda がそのまま単離された。B-9株細胞抽出液によるマイクロシスチン-LR の分解は中間体として直鎖状マイクロシスチン-LR とテトラペプチドを生成し, 最終的には Adda を生成することが判明した。Adda はマウスへの毒性及びプロテインフォスファターゼ阻害活性がマイクロシスチン-LR に比べ, 顕著に減少しており, 分解によって無毒化されたと考えられる。