

## 第 83 回日本感染症学会総会学術集会後抄録 (II)

会 期 平成 21 年 4 月 23 日・24 日  
 会 場 京王プラザホテル  
 会 長 後藤 元 (杏林大学医学部第一内科学)

## O-103. ヒト・メタニューモウイルス感染乳幼児における抗体価とサイトカインの変動

久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門<sup>1)</sup>, 同 小児科学教室<sup>2)</sup>

原 好勇<sup>1)</sup> 大津 寧<sup>2)</sup>  
 後藤 憲志<sup>1)</sup> 渡邊 浩<sup>1)</sup>

【目的】ヒト・メタニューモウイルス (HMPV) は「かぜウイルス」のひとつであり、健常者ではほとんどの場合、上気道炎程度で治まる。しかし乳幼児では下気道症状が重症化しやすく、また再感染を繰り返しやすいことが問題となっている。そこで我々は、HMPV の乳幼児における重症化および再感染のしくみを明らかにするため、HMPV 感染後の宿主の免疫応答について解析を行っている。前大会において、HMPV 感染乳幼児ではウイルス G タンパク質に対する IgG 抗体が先行して出現し、その後 F タンパク質に対する IgG 抗体が遅れて出現することを報告した。また中和抗体の主要な標的は F タンパク質であることが示唆されたことから、HMPV は宿主の免疫応答を先に G タンパク質に向かわせることで、ウイルス中和抗体の産生を遅らせているのではないかと考えられた。今回我々は、乳幼児における HMPV 感染後の免疫応答をサイトカインの変動を中心に解析した。

【方法】2006~2008 年に HMPV 感染により下気道症状が重症化し、入院を要した乳幼児 5 名 (生後 1~12 カ月齢) の急性期および回復期血清について、各種サイトカイン濃度を測定した。HMPV 感染は RT-PCR 法によるウイルス遺伝子の検出および回復期における抗 HMPV IgG 抗体価の上昇を診断基準とした。サイトカインは IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  について検討した。

【結果および考察】HMPV 感染急性期では、IFN- $\gamma$  および IL-6 が回復期と比較して顕著に増加していた。また上昇したサイトカインは数日後には回復期とほぼ同レベルまで低下していた。一方、他のサイトカインについては急性期での顕著な増加は見られなかった。現在、HMPV の臨床像とサイトカイン変動の関連性について検討中である。

(非学会員共同研究者：今村宜寛、濱田信之)

## O-104. HTLV-1 キャリアにみられる欠損プロウイルスの多様性

宮崎大学医学部附属病院膠原病・感染症内科<sup>1)</sup>, 同 検査部<sup>2)</sup>

高城 一郎<sup>1)</sup> 山本 成郎<sup>2)</sup> 梅木 一美<sup>2)</sup>  
 久保 和義<sup>1)</sup> 宮内 俊一<sup>1)</sup> 梅北 邦彦<sup>1)</sup>  
 上野 史朗<sup>1)</sup> 甲斐 泰文<sup>1)</sup> 長友 安弘<sup>1)</sup>

岡山 昭彦<sup>1)2)</sup>

【目的】成人 T 細胞白血病 (ATL) では HTLV-1 プロウイルスの一部が欠損した ATL 細胞が少なからず検出される。我々は無症候性キャリアにおいて欠損型プロウイルスを有する感染細胞の存在様式について検討を行った。

【対象と方法】HTLV-1 キャリア 209 名 (宮崎コホート) について、pX 領域と pol 領域のそれぞれでプロウイルス量 (PVL) を測定し、pX 領域で測定した PVL が pol 領域で測定した PVL の 2 倍以上のキャリアについて、欠損プロウイルス保有細胞のクローナルな増殖がないか検索を行った。

【結果】HTLV-1 キャリア 209 例について pX の平均値は 3.87 コピー、pol の平均値は 2.38 コピーで pX での測定では有意に PVL が多かった。PVL 1copies/100PBMCs 以上のキャリア 111 例の中から、pX 領域の定量値が pol 領域の 2 倍以上を示すキャリアが 8 例検出された。この 8 例のうち 1 塩基多型がなかった 3 例ではすべて高い PVL を示した。このうち 2 例について PVL の経年的変化を観察したところ、欠損ウイルス保有細胞のクローナルな増加が考えられた。

【結論】欠損型プロウイルス保有細胞は免疫系からのエスケープなどの機序により選択的に増殖している可能性がある。

(非学会員共同研究者：竹ノ内博之)

## O-105. CTL からの逃避と病状の進行—感染から 20 年を経て急激に病状が進行した患者の解析—

国立国際医療センター・エイズ治療・研究開発センター

井田 節子, 渡邊 珠代  
 湯永 博之, 岡 慎一

【目的】HIV 感染症の病状の進行速度は個人差がある。HIV 感染症の長期未発症者が AIDS に進行する因子は未だ明らかでない。20 年間未発症で急激に病状が進行した血友病患者 1 名についてその要因を探る事を目的とし解析を行った。

【方法】血友病の HIV 患者 96 人を対象とし病状の進行状況と HLA 型について解析した。そのうち長期間未発症で経過した後、2006 年 4 月頃から急激に病状が進行した患者の HLA 拘束性エピトープと病状の変化を解析した。

【成績】解析した血友病患者 96 人中 24 名が病状進行の遅延に関与すると報告されている HLA-B51 を保有していた。96 人の病状は slow progressor (1998 年まで無治療で 1 年毎の CD4 数・VL の median が 350/ $\mu$ L・1,000/mL 以

上)が13名、2006年まで病状が進行しない長期未発症者が4名であった。この4名はB51を保有しうち2名はB61を持っていた。Slow progressor 13名では4名がHLA-B51を保有しうち2名がB61を持っていた。B51とB61を持つ患者は96名中5名であったが、4名は病状の進行が遅く残り1名は追跡が不能であった。長期未発症の後病状が急激に悪化した患者1例(HLA-A24/B51/B61)では、1998年まではB51、B61、A24の3つのCTLエピトープはwild typeであったが、以後すべてescape mutantとなった後、急激にCD4の低下とウイルス量の増加を見ていた。

【結論】解析した血友病の患者群ではHLA-B51とB61を持つ患者は病状の進行にadvantageが示唆された。また長期未発症患者の病状の進行にCTLエピトープのエスケープが関与していることが示唆された。

(非学会員共同研究者：土屋亮人)

#### O-106. 免疫再構築症候群発症に関連する臨床的因子の検討

奈良県立医科大学感染症センター<sup>1)</sup>、奈良厚生会病院感染制御室<sup>2)</sup>、長崎大学医学部歯学部附属病院感染制御教育センター<sup>3)</sup>

善本英一郎<sup>1)2)</sup>古西 満<sup>1)</sup>宇野 健司<sup>1)</sup>  
小川 拓<sup>1)</sup>忽那 賢志<sup>1)</sup>中川 智代<sup>1)</sup>  
米川 真輔<sup>1)</sup>笠原 敬<sup>1)</sup>前田 光一<sup>1)</sup>  
三笠 桂一<sup>1)</sup>安岡 彰<sup>3)</sup>

抗HIV療法は進歩し、HIV感染者の予後が著明に改善している一方で、様々な抗HIV療法の副反応が明らかになっている。免疫再構築症候群(Immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)もその一つであり、臨床医にとっては悩ましい問題である。

【対象・方法】2007年12月HIV感染症診療に従事している10医療機関にアンケート形式で調査した。2001年以降にHAARTを施行したHIV感染者で治療開始後6カ月以内にIRISとして非結核性抗酸菌症・結核症・ニューモシスチス肺炎・サイトメガロウイルス感染症のいずれかを発症した症例と全てのIRISを発症しなかった症例について質問し、集計した臨床データを解析した。

【結果】IRISとして4疾患のいずれかを発症した症例は66名(男性58名・女性8名 平均年齢 43.0±10.9歳)でIRISを発症しなかった例は162名(男性153名・女性9名 平均年齢 39.6±11.0歳)であった。IRIS発症の臨床的因子としては単変量解析でみると年齢が高くAIDS症例が多くHAART開始前のCD4陽性細胞やCD8陽性細胞が低値でHIV-RNA量が高くヘモグロビン値が低値で、HAART1カ月後のCD4陽性細胞の増加率が高い傾向があった。さらに多変量解析を用いた検討の結果、CD4陽性細胞が50/μL未満の症例とHIV-RNA量が10万コピー/mLを超える症例で有意差を認めた。

【結語】IRISに関連する臨床因子について多変量解析を用いて検討した。その結果、HAART開始前のCD4陽性細胞が50/μL未満の低値や、HIV-RNA量が10万コピー/mL

以上の高値であるなどがIRIS発症の危険因子と考えられた。IRISを予防するためには、特にCD4陽性細胞が低値の症例では、日和見感染症など合併症の有無をしっかりと評価し、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症などがあれば、その治療を十分に行った後に抗HIV療法を開始することが望ましい。今後のIRISに関するエビデンスを集積し、IRISの発症する群に何か臨床的な背景を見出し予防につなげる事が必要であると考えられた。

#### O-107. 肺病変を有するHIV関連カポジ肉腫の治療と転帰に関する臨床的検討

東京都立駒込病院感染症科

関谷 紀貴, 今村 顕史, 柳澤 如樹  
菅沼 明彦, 味澤 篤

【背景と目的】HIV関連カポジ肉腫において、肺病変は予後不良因子の一つである。本邦でまとまった報告はほとんどなく、肺病変を有するHIV関連カポジ肉腫を合併した症例について臨床的検討を行った。

【対象と方法】2006年12月末までに当院で経験したカポジ肉腫症例83例のうち、肺病変を有した患者11例について、その臨床像を検討した。

【結果】性別は全て男性、感染経路は同性間が9例(81.8%)で異性間が2例(18.2%)、平均年齢は39.8±9.8(範囲:26~61)歳、HAARTが導入されていたのは2例(18.2%)、平均CD4陽性リンパ球数は133.7±104.0(範囲:0~299)cells/mm<sup>3</sup>だった。合併する病変の分布は、消化管10例(91.7%)、皮膚9例(81.8%)、口腔内6例(54.5%)、肝臓3例(27.3%)であった。転帰は10例(91.7%)が死亡し、そのうち剖検で診断がついたのは3例(30%)、生前に診断されてから死亡するまでの平均期間は0.85±0.47(範囲:0.5~1.75)年だった。HAARTが導入されていた2例のうち1例はその他の合併症で死亡し、もう1例は診断後6年経過して生存中である。

【考察】肺病変合併カポジ肉腫は、HAART (highly active antiretroviral therapy) 以前では極めて予後不良な疾患であり、当院の症例は全例死亡している。HAARTとliposomal doxorubicinにより予後は大きく改善したが、未だにコントロールが困難な症例もあり治療に難渋することがある。上記に最近の症例を加えて検討し、その臨床像を明らかにする。

#### O-108. HIV感染症における梅毒・B型肝炎・C型肝炎の重複感染に関する研究

順天堂大学医学部総合診療科

斎田 瑞恵, 内藤 俊夫, 磯沼 弘

【はじめに】Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症は梅毒などの性感染症や、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスの重複感染が多いと報告されている。しかし、日本における報告の多くは血友病患者を対象とし、非HIV感染者と比較検討した報告は少ない。そこで今回、当院における非血友病HIV感染患者と非HIV感染者における梅

毒・B型肝炎・C型肝炎の重複感染について検討したので報告する。

【対象】1998年2月から2008年10月まで当院を受診したHIV感染患者176名と当院人間ドックを受診した非HIV感染者116名を対象とした。各群における梅毒、B型肝炎、C型肝炎の重複感染率を比較し検討した。

【結果】HIV感染患者の平均年齢は44.6歳、平均CD4数は348.8個/mL、非HIV感染者の平均年齢は43.6歳であった。HIV感染患者における重複感染率は梅毒が51.1%、B型肝炎が5.6%、C型肝炎が2.8%であり、非HIV感染者においては、梅毒0.9%、B型肝炎2.6%、C型肝炎0%であり、梅毒において有意差を認めた。また、HIV感染経路をman who has sex with man (MSM)とMSM以外の2群において比較した。MSMで梅毒の感染または既往がある患者は69.7%、MSM以外では26.6%であり2群間に有意差を認めていた。

【結語】HIV感染症は、早期発見・早期治療によって慢性疾患へと変貌しつつある。HIV感染患者と非HIV感染者の重複感染における比較検討では、梅毒においてのみ有意差を認めた。成人男性で梅毒感染や梅毒の既往がある場合、HIV感染症の合併を想起することは有用であり、HIV感染症早期発見の契機となりうる。

#### O-109. 本邦におけるHIV感染症に合併したHCV感染の実態—全国調査の結果から—

東京大学医学部感染症内科<sup>1)</sup>、国立国際医療センター・エイズ治療開発センター<sup>2)</sup>、名古屋大学医学部付属病院輸血部<sup>3)</sup>

四柳 宏<sup>1)</sup> 菊池 嘉<sup>2)</sup> 塚田 訓久<sup>2)</sup>  
高松 純樹<sup>3)</sup> 小池 和彦<sup>1)</sup>

【目的】HIV罹患例は現在まで約14,000人が報告されており、その多くが肝炎ウイルスに重複感染している。HIV/HCV重複感染の現状に関する全国調査を行った。

【方法】HIV/AIDSネットワークに登録された366施設中、176施設からの報告に基づいてHCV抗体及びHCV-RNAの陽性率、感染経路の割合を算出した。また、全国8施設における重複感染例の病態及び予後に関して検討した。

【成績】(1) HIV感染症として全国から報告された症例4,877例中、HCV抗体陽性例は930例(19.2%)であった。このうち780例がHCV-RNA陽性であった。(2) 780例の推定感染経路は血液製剤667例(85.5%)、MSM 98例(12.6%)、IV drug user 8例(1.0%)、その他7例(0.9%)であった。(3) このうち上記8施設には297例が通院していた。初診時HCV-RNA量が100KIU/mL以上の高ウイルス量の症例が87.5%を占め、単独感染に比べて多かった。(4) HCV遺伝子型はtype 1 55.1%、type 2 13.7%、type 3 18.9%、type 4 0.9%、混合型11.3%であった。(5) IFN療法は60例に対して行われ、うち35例がペグインターフェロン・リバビリン併用療法を受けていた。type 1、type 2における併用療法のSVR率は15.3%、25.0%とHCV単独感染に比べ低率であった。(6) 血清ビリルビン

値、血小板数は、平均観察期間9.5年でSVR例においては無治療例に比較して改善が認められた。腹水/脳症の出現は無治療の6例、肝細胞癌の合併はIFN治療後の1例と無治療の2例に認められた。

【結論】HIV感染例の約2割にHCVの重複感染が認められる。HIV合併例の抗HCV治療効果はHCV単独感染例に比べて不良だが、積極的なIFN治療が必要である。

(非学会員共同研究者：西田恭治、加藤道夫、酒井浩徳、髭 修平、茶山一彰)

#### O-110. 北タイにおいてGB virus-C共感染がHIV感染者の予後に及ぼした影響について

長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野<sup>1)</sup>、長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染免疫学<sup>2)</sup>

土屋 菜歩<sup>1)</sup> 森内 浩幸<sup>2)</sup> 有吉 紅也<sup>1)</sup>

【背景】GBV-Cには1~5の型(genotype)があり、地域により型は異なる。先行研究によるとGBV-C共感染のHIV感染者に予後に与える影響は地域によって異なることがわかっている。過去、アジアにおけるGBV-Cの疫学、HIV感染者の予後への影響についての研究はない。

【目的】北タイHIV感染者におけるGBV-C共感染率とGBV-C型を同定し、これらのHIV感染者の生存予後に及ぼす影響を明らかにする。

【方法】2000年7月~2002年10月タイ国ランパン県ランパン病院HIV外来を受診した、多剤併用抗HIV療法未実施の全てのHIV陽性患者を対象とした。2004年10月15日を生存についてのセンサスデイとした。エントリー時にCD4、HIVウイルス量を測定し、カルテより患者情報を得た。エントリー時の検体から市販キット(QIAGEN)を用いてRNAを抽出し、GBV-C特異的5'-NCR primer setを用いたreal-time RT-PCRを施行した。さらにGBV-C陽性例でEnv領域のシーケンスにより遺伝子型を同定した。

【結果】対象HIV患者756名中検体が得られた712名からGBV-Cに関するデータを得た。GBV-C陽性率は67名(9.4%)であった。陽性者67名中G2型が19名(28%)、G3型が33名(49%)、G4型が15名(22%)であった。GBV-C共感染者群は、非共感染者群に比較して有意にHIVウイルス量が低く(中央値88,056 vs 161,251 コピー/mL; p=0.03)、CD4数が多く(251 vs 126/uL; p=0.005)、また Kaplan-Meier生存曲線にて生存予後が有意に良好であった。HIVウイルス量では差が出なかったが、G2型はG3/4型に比較し有意にCD4数が多く(275 vs 139/uL, p=0.01)、生存予後が良かった。

【結論】北タイHIV感染者コホートにおいて、GBV-Cのうち2型がHIV感染者の良好な予後と有意に相関することが判明した。

(非学会員共同研究者：タイスリ ハンサ、長沼成子、富永典男、森内昌子)

#### O-111. Tenofovir 腎障害の関連因子の検討

東京都立駒込病院感染症科

柳澤 如樹、菅沼 明彦

今村 顕史, 味澤 篤

【背景】現在の抗 HIV 療法のガイドラインにおいて tenofovir (TDF) は重要な薬剤であるが, 本薬剤は腎毒性を持つことが知られている. 抗 HIV 薬治療は長期間に及ぶため, 可能な限り TDF による腎毒性のリスクを減少させる必要がある. 近年, HIV 患者における腎機能障害のスクリーニングには, 血清シスタチン C が有効であると報告されている. 我々は, 当院通院中の HIV 患者 721 例の調査で, プロテアーゼ阻害薬の使用が腎機能低下の関連因子であることを報告した (第 22 回日本 AIDS 学会学術集会; 大阪). 今回, その中から TDF を用いた患者群を抽出し, 腎機能障害の視点からサブ解析を行った.

【対象と方法】2008 年 2 月~6 月に, 当院感染症科外来を受診した HIV 患者で, TDF+lamivudine (または emtricitabine) に, atazanavir/ritonavir (ATV/r) または efavirenz (EFV) の組み合わせで治療を行っている患者 315 例 (男性 281 例, 女性 34 例; 平均年齢  $44.3 \pm 10.8$  歳) を対象とした. ATV/r との組み合わせは 168 例, EFV との組み合わせは 147 例であった. 多変量ロジスティック解析を用いて, 腎機能低下 (血清シスタチン C  $\geq 0.9$  mg/L) に関連する因子を検討した.  $p < 0.05$  を有意差ありとした.

【結果】対象患者 315 例の CD4 陽性リンパ球数の平均値は  $448.1 \pm 211.3/\mu\text{L}$ , HIV-RNA 量  $< 50$  copies/mL は 291 例 (92.4%) であった. 血清シスタチン C はの平均値は  $0.762 \pm 0.141$  mg/L であった. 多変量ロジスティック解析では, ATV/r の使用が腎機能低下の強い関連因子 (OR 4.269; 95%CI 1.770~10.292) として明らかになった. ヘマトクリット (OR 1.154; 95%CI 1.022~1.304) や年齢 (OR 1.083; 95%CI 1.039~1.127) も関連性が認められた.

【まとめ】TDF による腎機能障害の悪化には, ATV/r の使用が関与する. TDF による腎機能障害には, 併用薬との関係にも注目する必要がある.

(非学会員共同研究者: 安藤 稔)

#### O-112. HIV 感染者の酸化ストレス/抗酸化力に関する臨床的解析

奈良県立医科大学感染症センター<sup>1)</sup>, 奈良厚生会病院感染制御室<sup>2)</sup>

古西 満<sup>1)</sup> 善本英一郎<sup>2)</sup> 宇野 健司<sup>1)</sup>  
小川 拓<sup>1)</sup> 忽那 賢志<sup>1)</sup> 中川 智代<sup>1)</sup>  
米川 真輔<sup>1)</sup> 笠原 敬<sup>1)</sup> 前田 光一<sup>1)</sup>  
三笠 桂一<sup>1)</sup>

【目的】酸化ストレスとは内因性もしくは外因性の原因で生じた活性酸素を生体が十分処理することができなくなるため生じるものである. 多くの疾患・病態に酸化ストレスが関与することが指摘されている. そこで我々は HIV 感染者の酸化ストレスと抗酸化力について検討したので, 報告する.

【対象・方法】病状が安定した HIV 感染者 64 名 (平均年齢: 43.0 歳, 男性 54 名・女性 10 名) を対象とした. 平均 CD4 陽性細胞数は  $455.5/\mu\text{L}$ , 抗 HIV 治療中の 49 名中

HIV-RNA 量が 40 コピー/mL 未満である症例は 23 名であった. 酸化ストレス/抗酸化力は Free Radical Analytical System 4 (FRAS4) で血漿の d-ROM test (酸化ストレス) と BAP test (抗酸化力) によって測定した. d-ROM は 301 U. CARR 以上で酸化ストレスあり, BAP は  $2200 \mu\text{mol/L}$  以下で抗酸化力の低下と判断した.

【結果】d-ROM は 24 名 (37.5%) で高く, BAP は全例で低下し, d-ROM と BAP には弱い正の相関が認められた. d-ROM は男性より女性で, および AC 症例より AIDS 症例で有意に高値であった. しかし, d-ROM・BAP とも CD4 陽性細胞数や HIV-RNA 量では有意差を認めなかった. 抗 HIV 治療中の症例では, d-ROM が高値, BAP が低値である傾向が認められた. そこで, 新規に抗 HIV 治療を開始した 5 例で, 治療前と 1 カ月後で d-ROM と BAP を測定したところ, BAP が有意に低下していた.

【考察】HIV 感染者には酸化ストレス/抗酸化力の異常が存在し, その要因として抗 HIV 治療の有無の関与が示唆された. 抗 HIV 治療が酸化ストレス/抗酸化力へ影響することは, 抗 HIV 治療による動脈硬化の発症との関連を考えると大変興味深い結果であった.

#### O-113. In Silico 手法を用いた HIV 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 認識エピトープの Fine Mapping

長崎大学医学部歯学部附属病院感染症内科 (熱研内科)

松木 啓, 森 正彦, 有吉 紅也

【背景】CTL が認識する HIV 抗原由来のエピトープと HLA 分子との結合状態を詳細に調べることは, CTL 免疫圧とウイルス進化との関係を解明するうえで有用な情報をもたらす. しかし, オーバーラッピングペプチドの手法により得られた 15-mer のアミノ酸配列から, さらに最適な長さの CTL エピトープ領域を実験的に決定するには, 多大なコストと労力が必要となる. また, エピトープ結合モチーフを基に CTL エピトープの予測を行うプログラムが既にあるが, これらは HLA アリールによって予測精度に大きな差がある. そこで我々は, HLA とペプチドとの結合親和性を計算化学の in silico 手法で求めることにより, 15-mer のアミノ酸配列からの最適な CTL エピトープ領域の予測を試みた.

【方法】計算にはカナダ CCG 社の統合計算化学システム MOE を用いた. HLA の 3 次元構造は, 公開されている X 線立体構造解析のモデルを用いた. 構造が決定されていない HLA についてはホモロジーモデリングにより予測した. 既に実験により最適な CTL エピトープ領域が証明された 4 つの HIV Gag CTL エピトープ (A0201, A24, B46, B51 拘束性) を含む, 15-mer のオーバーラッピングペプチドから, 3-mer ずつのアミノ酸配列をそれぞれ HLA 上のポケットの両末端へ結合させ, U-dock (静電的相互作用 + vdW 相互作用 + 溶媒和エネルギー差 + リガンドのドッキング構造と極小化構造の内部エネルギーの差) を計算した. さらに最適 CTL エピトープの長さを 8~10-mer

と仮定して、U-dock の総和を比較することにより、最適な CTL エピトープ領域の予測を行った。

【結果】今回予測を試みた4つのエピトープ全てについて、報告された詳細なエピトープ情報と予測が合致した。

【考察】in silico によるエピトープ検索スクリーニングの応用への有効性が示唆された。

#### O-114. HIV プロテアーゼに2つの結合様式を有する Cp-THF 構造を有する新規のプロテアーゼ阻害剤 GRL-02031 (031) の開発

熊本大学大学院医学薬学研究部血液内科学・感染免疫診療部

関 康博, 天野 将之, 満屋 裕明

【背景】新規抗 HIV 剤の臨床応用により HAART の治療成績は格段に改善しているものの、耐性発現という問題は HIV の生物学的特性からして「解決」できるものではなく我々の「継続的な対応」でしか応えることはできない。薬剤耐性変異株に有効でかつ耐性獲得に抵抗する新規の抗 HIV 剤の開発はそうした「継続的な対応」である。

【目的・方法】MT-4 細胞, PHA-PBMC を用いた p24 assay により, cyclopentanyltetrahydrofuran (Cp-THF) 構造を有する新規のプロテアーゼ阻害剤 (PI) である 031 の抗 HIV 活性を検討した。031 と HIV PR の結合様式は結晶構造解析のデータに基づいた molecular docking 法により解析した。

【結果】031 は種々の野生株, 試験管内で誘導した PIs 耐性誘導変異株, 多剤耐性臨床分離株に対して高い抗 HIV 活性を発揮 (EC50 値: 0.014~0.042 $\mu$ M) した。031 は耐性誘導実験で認められた単一の PR 変異を有する種々の感染性クローンに対して活性を維持した。M46I/I47V, I84V/I85V と2種類の変異を含んだ変異体に対しては若干の活性の低下を認め, 4 (L10F/I47V/V82I/I85V), 5 (L10F/M46I/I47V/V82I/I85V) 種類のアミノ酸変異が蓄積されると更なる活性の低下を認めた。また, D30N, G48V, I50V, L90M と行った既知の PIs 耐性関連変異をそれぞれ有した感染性クローンに対して 031 は高い活性を発揮した。結晶構造解析において 031 は HIV PR の活性中心部位に2つの異なる結合様式で結合することを見だし, このことが薬剤耐性 HIV 変異株に対して 031 が高い抗ウイルス活性を発揮する機序と考えられた。

【結論】2つの結合様式を有する 031 のような1剤で複数の抗ウイルス機序を有する抗 HIV 剤の開発は薬剤耐性への新たな対応策と考えられる。

(非学会員共同研究者: Arun K. Ghosh; Purdue University, Debananda Das; National Institute of Health)

#### O-115. 感染細胞内で HIV-1 Gag コンポーネントの自壊をもたらす機序の解明

熊本大学大学院医学薬学研究部血液内科学・感染免疫診療部

天野 将之, 関 康博, 満屋 裕明

【背景・目的】我々は以前, 長期間 HAART 療法を受け治

療不応性となった患者由来の多剤耐性臨床分離 HIV-1 MDR 株を用いて, Gag 領域の開裂部位 (cleavage site) 周辺に挿入変異が入る事で, 耐性変異の為に減弱した HIV-1 プロテアーゼ (PR) の酵素活性が改善する事を報告した (Tamiya & Mitsuya, *Journal of Virology*, 78, p.12030, 2004)。今回これらの HIV-1MDR 株で認めた挿入変異および transposase を使って Gag 領域にランダムに19個のアミノ酸を挿入した変異 HIV-1 プラスミドを多数作成, 挿入変異による HIV-1 の構造学的特性への影響について検討した。

【方法】Gag 挿入変異を導入した HIV-1 プラスミドを細胞に transfection (TF) 後の cell lysates を使用し, Gag p24 抗体, p17 抗体, gp120 抗体による western blotting (WB) を行った。また TF 上清を超遠心し, 得られた virion lysates を用いて p24 抗体による WB を行った。Cell lysates を任意の時間常温静置し, ELISA 法による lysates 中の p24 値および WB での経時変化を調べた。種々の阻害剤を用いて, 宿主細胞内 PR やプロテオソーム, HIV-1 PR の本現象への関与を検討した。

【結果】Gag 挿入変異 HIV-1 プラスミドをサル由来 COS7 細胞に TF 後の cell lysates を用いた WB で, 異常な Gag の変性が観察され, Gag degradation products の出現が確認された。ヒト由来 HEK293 細胞を用いても同様の結果が得られ, また virion lysates でも cell lysates と同様の結果が得られた。Cell lysates を常温静置する事で本現象の進行を認めた。種々の阻害剤を用いた結果, 宿主細胞内 PR やプロテオソーム, HIV-1 PR は本現象に関与しないと解された。

【結論】観察された Gag の変性は Gag 蛋白自身に構造学的な変化が起こるために自壊しやすくなっている事が推測された。Gag の脆弱性誘起は新たな創薬のターゲットと成り得る可能性が示唆される。

(非学会員共同研究者: 田宮貞宏)

#### O-116. タイ国 HIV-1 CRF01\_AE 感染長期未発症者における新たな HLA 拘束性 Gag エピトープの同定

長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野

森 正彦, 有吉 紅也

【背景】HIV Gag 蛋白は細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を介した抗 HIV 細胞性免疫を誘導する重要な標的抗原であり, これまで多くの HLA 拘束性 Gag エピトープが同定・報告されてきた。しかしサハラ砂漠以南・インドに多い subtype C や欧米に多い subtype B 及び関連する HLA についての報告は多いものの, HIV 感染拡大地域の一つである東南アジア地域に流行する CRF01\_AE 株についての情報はまだまだ僅かである。

【方法】2003年9月から2007年12月まで北タイランパン病院にて HIV 感染未発症者 150 名を対象に Gag15-mer オーバーラッピングペプチド 98 種類を抗原に ELISpot assay を計 598 例実施した。それらの結果と HLA との相関を Fisher's exact test にて解析した。

【結果】150名のうち116名(77%)に少なくとも1種類以上のGagペプチド認識反応を認めた。98種類のペプチドうち37箇所まで反応を認め、HLA拘束性については5つのHLAアリアルについて8箇所のペプチド認識反応と有意な相関を認めた。うち2箇所は他のサブタイプでの報告は認められているものの、CRF01\_AEではなく、また他の6箇所についてはいずれのサブタイプでも報告の無いものであった。

【考察】今回CRF01\_AEにおいて新たに複数のHLA拘束性CTLエピトープ領域を同定した。これら新しいHLA拘束性エピトープ認識と長期未発症臨床経過との相関について現在解析を行っている。

(非学会員共同研究者：Sriwanthana Busarawan, Pathipvanich Panita, Sawanpanyalert Pathom)

#### O-117. *Streptococcus pyogenes* に出現し始めたフルオロキノロン高度耐性株の耐性機構

北里大学大学院感染制御科学府<sup>1)</sup>、医療法人白十字会佐世保中央病院臨床検査技術部<sup>2)</sup>、島根大学医学部耳鼻咽喉科<sup>3)</sup>、北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室<sup>4)</sup>

吉野 美保<sup>1)</sup> 砂押 克彦<sup>1)</sup> 川口 亮<sup>2)</sup>  
松尾 啓左<sup>2)</sup> 佐野 千晶<sup>3)</sup> 板橋 孝壽<sup>4)</sup>  
村山 琮明<sup>4)</sup> 生方 公子<sup>4)</sup>

【背景と目的】近年、フルオロキノロン系薬(FQ)の使用の拡大に伴い、グラム陰性菌のみならず、グラム陽性球菌での耐性化が懸念されている。*Streptococcus pyogenes* については、2000年にUSでFQ高度耐性株が報告されて以来、欧州でも高度耐性株が確認されている。今回、本邦において分離された2株のFQ高度耐性*S. pyogenes*について、その耐性機構の解析を行った。

【方法】蜂窩織炎の患者の血液および咽頭炎の患者の咽頭ぬぐい液から分離された*S. pyogenes* 2株を対象とした。これらの株について、FQ 4種を含む15薬剤のMICを寒天平板法により測定した。また、*emm* 型別および*gyrA*、*gyrB*、*parC* および*parE* 遺伝子のFQ耐性決定領域(QRDRs)の塩基配列を決定した。

【結果】2株は、ともにシプロフロキサシンおよびレボフロキサシンのMICが32μg/mL以上のFQ高度耐性株であった。*emm* 型はそれぞれ*emm11*と*emm58*であった。両株とも*GyrA*のSer81→Pheおよび*ParC*のSer79→Pheへのアミノ酸置換が認められた。

【考察】欧米における*S. pyogenes*のFQ高度耐性は、*gyrA*と*parC*遺伝子の両方のQRDRsに変異が入ることによって付与されることが明らかにされている。特に*GyrA*のSer81、*ParC*のSer79の置換が必須とされ、今回対象とした株も同一の置換を有していた。本邦においては、既に輪島らによって報告(JMM; 2008)されているように、*parC*遺伝子変異を有するFQ軽度耐性株は14.7%認められている。それらが*gyrA*遺伝子変異を獲得すれば、容易にFQに高度耐性化する。そのため、今後FQ高度耐性株の動向

には注意が必要である。

#### O-118. 血清型6B, 6A及び19F肺炎球菌のMLSTと薬剤感受性の関連

国立感染症研究所細菌第一部

和田 昭仁

コンジュゲート肺炎球菌ワクチンが未導入の本邦においては、侵襲性感染由来の血清型6B肺炎球菌は小児においても成人においても30%を超える分離率を示している。また、6A、19Fによる侵襲性感染症も小児、成人共に見られている。これらの血清型においては、ペニシリンに対して感受性が低下した菌が分離されることが多く、治療上の問題となっている。6B、6A、19F肺炎球菌と薬剤感受性の関連について検討した結果を報告する。

【対象及び方法】5歳未満の小児から分離された血清型6B(29株)、6A(7株)、19F(14株)とそれ以外の年齢層の患者さんから分離された血清型6B(8株)、6A(1株)、19F(1株)、計60株を対象とした。莢膜血清型は、膨潤法により判定した。薬剤感受性は、ドライプレートをもちい、CLSI M100-S18に準拠し試験を行った。MLSTは、<http://spneumoniae.mlst.net/>に記載されている方法に基づき、*aroE*、*gdh*、*gki*、*recP*、*spi*、*xpt*、*ddl*の配列を決定し、既存のデータベースとの比較を行った。

【結果】血清型6Bには15種類のシークエンスタイプ(ST)が見られ、その中で、ST90が13株(35.1%)、ST902が6株(16.2%)分離されていた。ST90は1株を除きPCGのMICが1~2μg/mL、ST902のPCGのMICは全て2μg/mLであった。血清型6A、8株中に共通するSTはなかったが、6Bと同じSTを示す株が1株見られた。PCGのMICは0.015~2mg/mLの分布を示した。血清型19Fには8種類のSTが見られ、ST236が7株(46.7%)、ST926が2株(13.3%)分離されていた。6B、6Aに比べ各ローカスの配列はよく保存され、1株を除き*gdh*、*gki*、*recP*、*spi*、*xpt*の各配列は全ての分離株と同じであった。一方、このような株でも*ddl*の配列は6種類の多型性を示した。PCGのMICはST236が1~4μg/mL、ST926が1~2μg/mL、1株だけであったがST1464の菌は8μg/mLを示した。

【考察】6B、6A、19Fのペニシリン耐性と*ddl*の配列との関連性につき、今後の解析が必要である。

#### O-119. 肺炎球菌クローン株におけるマクロライド耐性遺伝子含有トランスポゾンの解析

京都大学医学部附属病院呼吸器内科<sup>1)</sup>、同 臨床病態検査学<sup>2)</sup>、倉敷中央病院呼吸器内科<sup>3)</sup>

伊藤 穰<sup>1)</sup> 今井誠一郎<sup>1)</sup> 石田 直<sup>3)</sup>  
伊藤 功朗<sup>1)</sup> 前川 晃一<sup>1)</sup> 高倉 俊二<sup>2)</sup>  
飯沼 由嗣<sup>2)</sup> 一山 智<sup>2)</sup>

【背景】薬剤耐性株の増加には耐性クローン株の伝播が関与する。肺炎球菌におけるマクロライド耐性遺伝子*ermB*、*mefE*の伝播には主にTn916関連トランスポゾンが関与する。

【目的】肺炎球菌のマクロライド耐性遺伝子*ermB*、*mefE*

含有トランスポゾン構造の解析を行い、クローン株との関連を明らかにする。

**【対象及び方法】** 2003年～2004年に肺炎球菌性市中肺炎から分離された *ermB*, *mefE* 陽性肺炎球菌 119 株につき、PCR法により *ermB*, *mefE*, *tetM*, *int*, *xis*, *tnpR*, *tnpA*, *mel* の検出と *ermB*, *mefE*, *tetM* の連関により *Tn1116*, *Tn2009*, *Tn2010*, *Tn3872*, *Tn6002* を決定した。MLSTにより遺伝子型を決定した。

**【結果】** *ermB*+, *mefE*- (73株); *Tn1116* (1), *Tn3872* (69), *Tn6002* (3), *ermB*-, *mefE*+ (37); *Tn2009*, *ermB*+, *mefE*+ (9); *Tn1116* (1), *Tn2010* (4), *Tn3872* (4), CC180 (37); *Tn3872* (37), CC271 (22); *Tn2009* (16), *Tn2010* (3), *Tn3872* (3), CC242 (10); *Tn1116* (1), *Tn2009* (2), *Tn3872* (7), CC138 (8); *Tn2009* (5), *Tn3872* (3), CC280 (5); *Tn2009* (2), *Tn3872* (3)

**【考案】** 本邦では主として *ermB* 含有 *Tn3872*, *mefE* 含有 *Tn2009* が認められた。異なるトランスポゾンが同一クローンに伝播していた。CC180は *ermB* 含有 *Tn3872* を獲得して広まったと考えられた。

#### O-120. 京都府・京都市におけるバンコマイシン耐性腸球菌の保菌状況に関する疫学調査結果の検討

京都大学医学部附属病院感染制御部<sup>1)</sup>, 京都府立医科大学臨床分子病態・検査医学<sup>2)</sup>, 京都市立病院感染症科<sup>3)</sup>

松島 晶<sup>1)</sup> 高倉 俊二<sup>1)</sup> 松村 康史<sup>1)</sup>  
白野 倫徳<sup>1)</sup> 長尾 美紀<sup>1)</sup> 齋藤 崇<sup>1)</sup>  
伊藤 穰<sup>1)</sup> 飯沼 由嗣<sup>1)</sup> 藤田 直久<sup>2)</sup>  
清水 恒広<sup>3)</sup> 一山 智<sup>1)</sup>

**【目的】** 京都府下・京都市域の全病院の入院患者および介護施設入所者におけるバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 保菌状況を把握すること、および、それに基づく地域包括的な VRE 拡散防止策を実施すること。

**【方法】** 2005年から2007年まで、京都府・京都市内の病院および介護施設のうち、同意が得られた施設にて年1回の便 VRE 保菌調査を施行した。検体数は定員の約10%を基準に配分し、保菌リスク因子を持つ入院・入所者からスワブ検体を採取、VREの分離、菌種同定、バンコマイシン耐性遺伝子の PCR 同定を行った。

**【結果】** 2005年度は病院108/介護78施設から2,872検体、2006年度は100/63施設から2,451検体、2007年度は89/47施設から2,406検体が得られた。2005年度は1病院から *vanB* 遺伝子陽性 *Enterococcus faecalis* (Ei) 1株、2006年度は11病院1介護施設から *vanA* 遺伝子陽性 *Enterococcus faecium* (Em) 11株、*vanBEm* 3株、その他 *vanA* または *vanB* 陽性の腸球菌属5株の計19株、2007年度は8病院から同様に4株、17株、5株の計26株が分離された。各年の検出施設率 (保菌者率) は0.5% (0.03%), 7.4% (0.8%), 5.9% (1.0%) であった。本調査にて初めて自施設における保菌者を発見した施設は6施設あった。

**【結論】** 地域的な調査を行うことで急激な VRE の増加が

確認されたとともに、調査結果に基づいて VRE 感染対策指針を策定し推進したことで、VRE の指数関数的拡散に一定の抑止効果を表したものと考えられる。今後も地域全体を対象とした慎重な監視と対策が必要である。

#### O-121. 沖縄協同病院で分離された MRSA の分子疫学的解析

順天堂大学医学部感染制御科学<sup>1)</sup>, 順天堂大学細菌学<sup>2)</sup>, 長崎県立こども医療福祉センター<sup>3)</sup>

金 京勲<sup>1)</sup> 伊藤 輝代<sup>1)2)</sup> 池間 正英<sup>3)</sup>  
韓 笑<sup>2)</sup> 平松 啓一<sup>1)2)</sup>

**【目的】** 沖縄協同病院から臨床分離された外来患者由来及び入院患者由来 MRSA を分子疫学的に解析し、これまでの我が国で分離された MRSA クローンと比較する。

**【対象と方法】** 2006年10月から2007年7月までに、沖縄協同病院で臨床分離された MRSA 58 株 (外来患者由来14株、入院患者由来44株) を対象とし、染色体 DNA を用いた PCR にて SCCmec type, coagulase type (以下 *coa* と略), *agr* type を決定した。

**【結果及び考察】** 1. 入院患者由来株では *coa* II 型, SCCmec type-II を持つ株が21株、*coa* III 型で SCCmec type-I あるいは type-IV 株が20株と多く、*coa* VII 型で SCCmec typeIV 株が3株であった。2. 外来患者由来株では、*coa* III 型で SCCmec type-I あるいは type-IV 株が7株と多く、*coa* II 型, SCCmec type-II あるいは type IV 株, 4株、*coa* VII 型, SCCmec typeIV 株2株、*coa* I 型 SCCmec type-IV 株が1株であった。3. type IV SCCmec 株は外来患者の場合9株と64%を占めたが、入院患者の場合でも10株 (23%) と比較的多かった。Type IV SCCmec のサブタイプとしては IVa, IVc, IVg が存在し、IVc 及び IVg 株は外来、入院患者からともに分離された。3株の未知のサブタイプの株が存在したため、その内の一つ JCS7551 株の持つ type-IV SCCmec の全塩基配列を決定した。4. 沖縄協同病院にて分離された MRSA は日本の他の県の MRSA とは異なり、*coa* III 型 *agr* I 型 (これは ST8 に属する) が約半数を占めた。これらの株が多様な SCCmec を保持する事実は、*coa* III 型 *agr* I 型クローンが別個に SCCmec を獲得して MRSA が誕生した事を強く示唆している。

(非学会員共同研究者: 李 善爽)

#### O-122. 本院における MRSA サーベイランスにおける VCM の MIC<sub>2</sub>µg/mL 株に関する検討

大阪医科大学感染対策室<sup>1)</sup>, 同 総合内科<sup>2)</sup>

浮村 聡<sup>1)2)</sup> 東山 智宣<sup>1)</sup> 中野 隆史<sup>1)</sup>  
村尾 仁<sup>1)</sup> 鈴木 薫<sup>1)</sup> 中川 俊正<sup>1)</sup>

**【目的および方法】** 2006年1月から2007年6月の18カ月間に検出した MRSA 2930 株について VCM の MIC で分類し、その臨床像を検討する。

**【結果】** 大阪医科大学附属病院での VCM の MIC<sub>2</sub>µg/mL の MRSA は全ての検出菌 (保菌も含む) において MIC = 4µg/mL が 1/2930 (0.03%) (保菌のみ) で MIC = 2µg/mL は 223/2930 (7.65%) であった。菌血症 (動脈血, 静脈血

と CV 先端) では, MIC=2 $\mu$ g/mL は 21/98 株で 21.4% と頻度は有意に高く ( $p < 0.001$ ), 患者数では 56 患者中 12 患者, 21.4% であった. 菌血症 56 患者で MIC=1 $\mu$ g/mL では 44 患者中 16 例が死亡し 36.4% の致死率に対し, MIC=2 $\mu$ g/mL の菌血症患者は 12 患者中 11 例が死亡し致死率 91.6% と有意に高率であった ( $p = 0.002$ ) (オッズ比 2.5). 12 例の平均年齢は 73.3 歳で, 男性 8 例, 女性 4 例, 基礎疾患は悪性腫瘍, 心臓や大動脈の術後, 脳血管障害などで基礎疾患そのものによる死亡もみられた. 抗生物質は VCM 6 例, TEIC 2 例, アミノ配糖体 4 例, LZD 4 例 (重複あり) が使用されていた. VCM などの TDM を行うべき薬剤での TDM は 7/9 で実施されていた.

【考案】 MIC=2 $\mu$ g/mL であれば通常は VCM 感受性ありと判定されるが, PK/PD を考慮した治療を行わなければ, MIC=2 $\mu$ g/mL でも臨床的に VCM 耐性である可能性が示唆された.

【結論】 VCM の MIC=2 $\mu$ g/mL の菌血症の予後は不良であった. VCM の MIC=2 $\mu$ g/mL の MRSA は通常感受性ありと判定されるが, 臨床的耐性株の可能性が示され, MIC 測定の実用性が示唆された. MIC=2 $\mu$ g/mL の MRSA 検出時には ICT が標準予防策徹底ならびに TDM の実施と抗生物質の適正な選択と投与方法について指導することとした.

#### O-123. Linezolid 耐性 MRSA の遺伝学的検討

順天堂大学大学院医学研究科感染制御科学<sup>1)</sup>, 三井記念病院中央検査部<sup>2)</sup>

小野 由可<sup>1)2)</sup> 菊池 賢<sup>1)</sup> 平松 啓一<sup>1)</sup>

【目的】 Linezolid (LZD) は 2006 年 4 月に methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症に対し適応が追加承認され, 今までの抗 MRSA 薬での治療が困難な症例に対し組織移行も良好であることより効果が期待されている. 今回, LZD 使用中に LZD 耐性を獲得した MRSA を検出したので報告する.

【経過】 64 歳男性, 2008 年 4 月 18 日に心臓バイパス手術試行, 術後 5 日目に発熱が出現し翌 24 日には創部から浸出液が認められ, 創部と血液培養から MRSA が検出された. VCM での治療が開始されたが治療が無効のため 5 月 20 日から LZD に変更した. LZD 投与 14 日目に LZD 耐性 (MIC $\geq$ 4 $\mu$ g/mL) MRSA が検出された.

【方法】 LZD 投与前の感受性 1 株と LZD 投与中に検出した耐性 3 株の薬剤感受性, 23SrRNA domain V の変異, rRNA methylase *cmrA*, *fexA* の有無, toxin type, PFGE, MLST を調べた.

【結果】 感受性株の LZD の MIC は  $\leq$ 2 $\mu$ g/mL であり, 耐性 3 株の LZD の MIC (Etest) は 32, >256, >256 $\mu$ g/mL で, 同時に CP 耐性 (>256 $\mu$ g/mL) だった. 耐性菌の *cmrA*, *fexA* はいずれも陰性であったが, 5 個ある 23SrRNA 中 3 個に domain V 変異 (G2576T) が確認された. MLST ST-5, *sec*, *seg*, *sei*, *tst* 陽性, *eta*, *etb*, *pvl* 陰性の典型的な我が国の healthcare-associated (HA) MRSA であっ

たが, clindamycin に誘導耐性を示し, 他の ST-5 HA-MRSA とは異なる PFGE type であった. 耐性株の 1 株は極めて発育の遅い small colony variant であった.

【結語】 LZD 耐性 MRSA は報告数が極めて限られているが, 今後の動向に注目したい.

#### O-124. 同一施設の 2 症例から分離された耐性変異が異なる 2 株の linezolid 耐性 MRSA

北里大学基礎研究所抗感染症薬研究センター<sup>1)</sup>, 兵庫医科大学感染制御学<sup>2)</sup>, 東北大学大学院医学系研究科<sup>3)</sup>, 大阪大学医学部附属病院感染制御部<sup>4)</sup>, 愛知医科大学感染制御学<sup>5)</sup>, 昭和大学医学部臨床病理学<sup>6)</sup>, 聖マリア病院感染制御科<sup>7)</sup>, 長崎大学医学部歯学部附属病院<sup>8)</sup>, 昭和大学医学部臨床感染症学<sup>9)</sup>

壇辻百合香<sup>1)</sup> 花木 秀明<sup>1)</sup> 竹末 芳生<sup>2)</sup>  
賀来 満夫<sup>3)</sup> 朝野 和典<sup>4)</sup> 三嶋 廣繁<sup>5)</sup>  
福地 邦彦<sup>6)</sup> 本田 順一<sup>7)</sup> 柳原 克紀<sup>8)</sup>  
二木 芳人<sup>9)</sup>

【目的】 抗 MRSA 薬として 2006 年に適応追加となった linezolid (LZD) の耐性菌の報告は本邦では 1 例しかない. 今回の研究では, LZD 耐性の程度の異なる株が同施設より分離され, それぞれの株で, 異なる 23S domain V 領域の遺伝子変異が確認された結果を報告する.

【方法】 2007 年 5 月および 2008 年 5 月に関西地区の LZD 投与歴のある 2 症例から LZD 耐性疑いの MRSA が分離された. PCR 法による *mecA*, *femA*, SCCmec タイプおよび PFGE による DNA パターンを解析した. さらに各種抗 MRSA 薬に対する MIC を CLSI 法に準じて測定すると同時に, 血液寒天培地での E-test, LZD の population 解析を実施し, 23S domain V の変位ポイントのシーケンス解析を行った.

【結果および考察】 分離された 503 および 510 株は, *mecA* および *femA* 陽性の SCCmec Type II の MRSA であり, PFGE から 4 つのバンドが異なるパターンを示した. Oxacillin, Imipenem, Pazufloxacin, Minocycline に耐性で, Vancomycin, Arbekacin, Rifampicin には感受性であった. LZD に対する MIC は, 503 株が 4 $\mu$ g/mL, 510 株が 64 $\mu$ g/mL であったが, 血液寒天培地での LZD の E-test を行ったところ, 503 株で培養 48 時間後に阻止円の中に複数のコロニーの生育を確認した. その阻止円内のコロニー (503R 株) の LZD の MIC は 16 $\mu$ g/mL であった. 503, 503R と 510 株の population 解析を行った結果, 503 と 503R は何れもヘテロタイプを示したが, 510 はホモタイプであった. 23S domain V のシーケンス解析を行った結果, 503 株には変異はみられなかったが, 503R 株では T2500A, 510 株では G2576T の変異が確認された. CLSI 法では LZD 感受性と判断されたにもかかわらず, 503 株は LZD 耐性を示す細胞を含んでおり, その耐性には 2,500 番目の 1 点変異が関与しており, 一般的な 2,576 番目の変異を伴う高度耐性とは異なるメカニズムであった.

### O-125. 臨床分離した G2603T 変異リネゾリド耐性 MRSA について

山口大学大学院医学系研究科ゲノム機能分子解析学分野<sup>1)</sup>, 山口大附属病院検査部<sup>2)</sup>, 同 第3内科<sup>3)</sup>  
水野 秀一<sup>1)2)</sup> 有好 浩一<sup>3)</sup> 松谷峰之介<sup>1)</sup>  
日野田裕治<sup>2)</sup> 白井 睦訓<sup>1)</sup>

【背景と目的】約1年10ヶ月の間、リネゾリド(以下 LZD)を繰り返し投与中の入院患者の糞便より LZD 耐性 MRSA 株を分離した。LZD 投与前と中止2ヶ月後の株は感受性を示した。それぞれの時期に分離された株の薬剤感受性、クロナリティー、23S rRNA gene 変異を比較し報告する。

【経過】患者は38歳女性。急性骨髄性白血病。造血幹細胞移植後の MRSA による菌血症、副鼻腔炎、眼内炎の治療に LZD を繰り返し投与されていた。VCM アレルギー歴あり。LZD 耐性菌検出後に VCM, ABK 治療に変更される。

【材料および方法】感受性測定は E-test, CLSI 準拠の微量液体希釈法を用いた。LZD 耐性遺伝子変異の確認は 23 SrRNA gene domain V 領域の 420bp 領域を、クロナリティーの確認は protein A gene X 領域を PCR 増幅後にシーケンスを行った。

【結果と考察】耐性株の LZD の MIC は 64 $\mu$ g/mL であった。これまでに *Staphylococcus aureus* で報告されている 23S rRNA gene の変異は G2576T, T2500A であるが、この位置ではなく G2603T 変異が確認された。このときのシーケンスデータから 2603 位では G, T の混在を認め、5 ないし 6 コピー存在する 23S rRNA gene の一部が変異したことが考察された。spa-typing と antibiogram は投薬前感受性株、投薬中耐性株が同一クローンであることを示唆し、LZD の長期投与が遺伝子変異をもたらしたことが考察された。当院では今回の耐性菌出現から「ザイボックス届出・許可制」を開始し、その後 LZD 耐性菌は検出されていない。

(非学会員共同研究者：敷地恭子<sup>2)</sup>, 岡山直子<sup>2)</sup>, 中村準二<sup>2)</sup>, 東慶直<sup>1)</sup>, 谷澤幸生<sup>3)</sup>)

### O-126. 急性中耳炎由来中耳貯留液より分離されたインフルエンザ菌：PBP3 遺伝子解析と PFGE 解析

北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室<sup>1)</sup>, 北里大学大学院感染制御学府<sup>2)</sup>  
岸井こずゑ<sup>1)</sup> 生方 公子<sup>2)</sup>  
千葉菜穂子<sup>2)</sup> 諸角美由紀<sup>1)</sup>

【目的】小児における急性中耳炎 (AOM) は、6歳までの小児の70%が罹患すると言われるほど一般的な疾患である。AOMの原因菌としては、肺炎球菌の割合が高く、インフルエンザ菌 (Hi) はそれに次いでおり、これらの菌の耐性化による難治例の増加が問題となっている。本研究では、鼓膜貯留液から分離された Hi 菌の分子疫学解析を行い、耐性化の現状を明らかにすることを目的とした。

【方法】2006年9月～2008年3月の間に当研究室において AOM 例の鼓膜貯留液から分離された Hi 菌 112 株を対象

とした。全菌株に対し、薬剤感受性試験および PCR による耐性遺伝子解析を行った。さらに、gLowBLNAR 9 株、gBLNAR 55 株、gBLPACR II 2 株の PBP3 遺伝子をコードする ftsI 遺伝子の塩基解析を行い、アミノ酸置換を調べた。

【結果と考察】耐性遺伝子解析の結果、112 株中 gLow-BLNAR は 9 株 (8.0%)、gBLNAR は 55 株 (49.1%)、gBLPACR II は 2 株 (1.8%) であり、耐性菌が全体の 58.9% を占めていた。gBLNAR による AOM 例の増加傾向がみられた。ftsI 遺伝子解析では、耐性化に影響するアミノ酸置換、すなわち Met377Ile, Ser385Thr, Leu389Phe, Ans526Lys を持つ株が最も多く、gBLNAR 43 株と gBLPACR II 1 株の計 44 株認められた。gLow-BLNAR 9 株では、Ans526Lys が共通して認められた。さらに、上咽頭から同時に分離された Hi 菌の耐性遺伝子解析と PFGE 解析を行い、鼓膜貯留液由来株のそれと比較した。症例の 90% 以上で、両由来株は同一菌株と推定された。上咽頭ぬぐい液を用いても AOM の起炎菌はほぼ推定可能であると結論される。

### O-127. 耐性緑膿菌集団分離事例の経験—外部調査委員会報告を中心に—

神戸市立医療センター中央市民病院 ICT  
林 三千雄, 春田 恒和, 三木 寛二  
立溝江三子, 坂本 悦子, 江藤 正明  
竹川 啓史

【目的】2007年9月から2008年3月までの期間に耐性緑膿菌が集団的に分離された。2008年4月に発生原因の究明および改善策を得るために「耐性緑膿菌感染対策外部調査委員会」を設置した。

【経過】2007年9月に12例の耐性緑膿菌検出される事例が認められ、ICTにより隔離、病棟内の積極的監視培養、標準および接触予防策の遵守、水周り関連の感染対策(汚物室、尿道カテーテルの管理、おむつ処理など)を実施し、10月は1例、11月は0例と減少したものの、12月と翌1月には4例が検出された。さらに3月に2例(2月0例)5月5例、6月6例を検出した。病棟別では血液内科病棟、循環器病棟、感染症病棟に多い傾向にあった。2007年1月から耐性緑膿菌検出数は VIM-1 型 MBL (メタロラクタマーゼ産生) 緑膿菌 33 例、IMP-1 型 MBL 産生緑膿菌 30 例、MBL を産生しない MDRP (多剤耐性緑膿菌) 12 例であり 75 例 73 名にのぼった。

【方法】疫学的解析として症例対照研究を行った。症例は VIM-1 型耐性緑膿菌が検出された患者 23 例、対照は監視培養で陰性が確認された 54 例を選んだ。

【結果】症例対照研究により多変量解析で得られたリスク因子は手術歴 (OR 0.04, 95%CI 0.001~0.36)、尿路カテーテル留置 (OR 8.9, 95%CI 1.7~61.2)、広域スペクトラム抗菌薬の使用 (OR 16.0, 95%CI 2.4~168.2) であった。

【考察】尿道留置カテーテルの使用は尿の処理過程に伝搬が起こった可能性を、広域抗菌薬の使用は伝搬された菌の

選択および増殖を助長した可能性があり、これらの要因が集団発生につながったと考えられた。

#### O-128. メタロβラクタマーゼ産生緑膿菌多発事例の遺伝子学的疫学解析

神戸市立医療センター中央市民病院感染管理室<sup>1)</sup>、  
京都大学医学部付属病院感染制御部<sup>2)</sup>

三木 寛二<sup>1)</sup> 竹川 啓史<sup>1)</sup> 江藤 正明<sup>1)</sup>  
坂本 悦子<sup>1)</sup> 立溝江三子<sup>1)</sup> 林 三千雄<sup>1)</sup>  
春田 恒和<sup>1)</sup> 松村 康史<sup>2)</sup> 白野 倫徳<sup>2)</sup>  
高倉 俊二<sup>2)</sup>

本院では2002年頃からIMP-1型緑膿菌およびMDRPが散発的に分離され、2006年以降にはしばしば集団分離例も確認された。一方、2007年8月末からはVIM-1型緑膿菌の分離例が相次ぎ、感染源の究明および感染対策の評価・指導を得るために、2008年4月、感染対策外部調査委員会を設置した。その後VIM-1は2008年7月までに35例検出されたが、専門家による指導を受け対策を強化した結果、8月以降は検出されず終息した。私たちはこれを機会に、過去の多剤耐性緑膿菌を含めて伝播の詳細を解析する目的で、菌株の遺伝子型別の検討を行ったので報告する。

【対象および方法】対象菌株は2005年12月から2008年4月までに分離・保存していたIMP-1 29株、VIM-1 20株、MDRP 14株の計63株である。方法は遺伝学的手法であるパルスフィールドゲル電気泳動法(PFGE)とERIC-PCR法を用いた。PFGEは三菱化学メディアエンスに依頼した。ERIC-PCRはRendersらの方法に従った。

【結果】PFGEではIMP-1が8型、VIM-1が2型、MDRPが5型の計15型に分類された。PFGE型でIm-Iの15株、Im-IIの6株、V-Iの19株およびM-Iの9株はそれぞれが大きなクラスターを形成していた。ERIC-PCRではA~Fの6型、そのうちA型は3つのサブグループに分かれ、計8型に分類された。対象菌63株中、IMP-1 19株、VIM-1 20株およびMDRP 12株の計51株はA型に属し、近縁株と分類された。同一クローン由来と考えられた症例の入院期間を調べた結果、殆どの症例では入院期間が重なり水平伝播が示唆されたが、IMP-1のIm-I型で約4カ月間、Im-II型で約7カ月間入院期間に隔たりがみられた。

【考察】多発したVIM-1の20株はPFGEで19株、ERIC-PCRですべてが同一型であることから、同一クローン由来であると考えられ、院内アウトブレイクと判断された。IMP-1、MDRPにおいても院内での水平伝播が示唆された。ERIC-PCRでA型に属した51株は、耐性遺伝子の獲得ないし病院内環境への順応が近縁のクローン株の相互間で起こっている可能性が推測された。IMP-1検出症例の入院期間の調査では約4カ月から約7カ月の隔たりがあり、病院環境中に長期間生息していた可能性が推測された。遺伝子型別は伝播様式の解析に有用であり、感染対策を実施する上では大学病院など感染管理の専門家との連携が重要と考える。

#### O-129. 尿路由来メタロβラクタマーゼ産生緑膿菌の

#### バイオフィーム形成能および耐性遺伝子伝達性の検討

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学

狩山 玲子、石井亜矢乃、上原 慎也  
渡辺 豊彦、公文 裕巳

【目的】院内感染対策上、特に留意が必要なメタロβラクタマーゼ(MBL)産生緑膿菌は、ほぼ全ての抗菌薬に高度耐性を示す傾向が強く、薬剤耐性遺伝子がプラスミド上にコードされていることが多い。そこで今回、尿路由来MBL産生緑膿菌に着目し、バイオフィーム形成能および耐性遺伝子の伝達性に関する検討を行った。また、パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)法による遺伝子解析を行った。

【対象と方法】A県3施設で分離された尿路由来IMP-1型MBL産生緑膿菌75株(1症例1株)を対象とした。耐性遺伝子の有無はPCR法にて確認した。バイオフィームアッセイにはマイクロプレートを用い、人工尿中でのバイオフィーム形成能を定量化した。フィルター法による接合伝達実験には、受容菌として*Pseudomonas aeruginosa* ML5017株、イミペネムトリファンピシン添加の選択培地を用いた。PFGE法は、制限酵素SpeIを用い、常法により行った。

【結果・考察】バイオフィーム形成能をOD<sub>570</sub>値により3群に分類すると、高度形成群OD<sub>570</sub>≥1;35株(46.7%)、中等度形成群1>OD<sub>570</sub>≥0.5;31株(41.3%)、低度形成群0.5>OD<sub>570</sub>≥0;9株(12.0%)であった。対象株75株のバイオフィーム形成能は、岡山大学泌尿器科で分離された尿路感染症由来MBL非産生緑膿菌66株に比較して有意に高かった。接合伝達実験では、検討した15株中5株が、比較的高い伝達頻度で、イミペネム耐性を伝達することが明らかとなった。PFGE解析の結果、直接的な交差感染だけでなく、環境中に生息していたMBL産生緑膿菌を介した交差感染の可能性が示唆された。バイオフィーム形成能が高い緑膿菌は、環境中に長期に生息し、プラスミド性遺伝子の伝達により耐性を獲得している可能性がある。MBL産生緑膿菌の伝播・拡散防止のためには、バイオフィームを形成させないための医療・療養環境の管理が重要である。

(非学会員共同研究者：山本満寿美、光畑律子)

#### O-130. 当院において分離された2剤耐性緑膿菌と多剤耐性緑膿菌との関連性の検討

杏林大学医学部付属病院臨床検査部<sup>1)</sup>、同 薬剤部<sup>2)</sup>、同 看護部<sup>3)</sup>、杏林大学医学部総合診療学<sup>4)</sup>  
福川 陽子<sup>1)</sup> 岡崎 充宏<sup>1)</sup> 西 圭史<sup>2)</sup>  
高橋 陽子<sup>3)</sup> 中村貴枝子<sup>3)</sup> 小林 治<sup>4)</sup>  
河合 伸<sup>4)</sup> 渡邊 卓<sup>1)</sup>

【はじめに】MDRPの感染制御を行ううえで、2R-PA(IPM, CPMXおよびAMKのうち2薬剤に耐性を示した緑膿菌)を含めた対策が重要であるといわれている。今回は2003年から2008年の分離動向を調査するとともに、同一患者からMDRPおよび2R-PAが検出された症例におい

て、検出された菌株の遺伝子解析および各症例の患者背景を調査し、これらの菌株の関連性について検討した。

【材料および方法】年次別分離状況の調査は、2003年から2008年までの期間に当院の入院および外来患者から分離されたMDRPと2R-PAを対象とした。また、2006年から2008年に同一患者の臨床材料からMDRPおよび2R-PAが検出された10症例20菌株を対象とし、PFGEによる遺伝子解析を行った。

【結果及び考察】本期間の2R-PAの平均分離率は6.4%、MDRPは1.5%であり、同一患者において、MDRP検出以前に2R-PAが検出された症例はMDRP検出症例全体の約31%であった。遺伝子解析の結果、これら10症例から分離された各MDRPのDNAパターンは全て異なっていた。これら10症例のうち7症例でMDRPと2R-PAの遺伝子型の一致が認められた。各症例の患者背景を調査すると10症例とも長期入院患者であり、抗緑膿菌作用のある抗菌薬を含め、多種類の抗生剤投与（4～11種類：平均7種類）を受けていた。以上より、これらの症例では多種の抗生剤使用などの影響によって同一患者内において2R-PAからMDRPへの変化が生じた可能性が強く示唆された。

#### O-131. 第三世代セフェム耐性腸内細菌における各種β-ラクタマーゼの保有状況について

大阪府立公衆衛生研究所感染症部<sup>1)</sup>、長野県立こども病院麻酔・集中治療部<sup>2)</sup>、関西医科大学滝井病院臨床検査部<sup>3)</sup>

河野 隆二<sup>1)</sup> 田口 真澄<sup>1)</sup> 勢戸 和子<sup>1)</sup>  
笠井 正志<sup>2)</sup> 中矢 秀雄<sup>3)</sup>

【目的】2005年以降に医療機関や当所で分離された第3世代セフェム系抗菌薬に低感受性～耐性を示した腸内細菌が、基質拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）およびプラスミド性AmpC型β-ラクタマーゼ（pAmpC）等のβ-ラクタマーゼを保有しているのかを明らかにする。

【方法】菌株は、4医療機関で分離された腸内細菌109株、また、食中毒や市中感染症、食品検査に関連し当所にて分離した88株の計187株（*Escherichia coli*、*Klebsiella*属菌、*Enterobacter cloacae*、*Citrobacter freundii*、*Salmonella*、*Shigella flexneri*）を用いた。ESBLおよびpAmpC産生は、ディスク法にて確認した。ESBL及びpAmpC遺伝子の検出はマルチプレックスPCRにて行い、さらに陽性となった遺伝子配列をダイレクトシーケンス法で決定し、BLAST解析にてその遺伝子型を同定した。

【結果】院内感染関連株ではCTX-M-1グループ、CTX-M-2グループ、CTX-M-9グループが大部分であったが、鶏肉由来*Salmonella*ではpAmpCであるCMY-2が2/3を占めていた。市中感染等ではCMY-2が多かったものの、CTX-M型、SHV型、TEM型など幅広く検出された。また、O157:H7等の腸管出血性大腸菌からCMY-2およびCTX-M-15、赤痢菌からキメラ型とされるCTX-M-64が検出された。

【結論】医療機関のみならず、市中の食中毒・感染症由来株や食品由来株でセフェム系薬剤耐性を示すもののほとんどが、ESBLおよびpAmpCによるものであることが明らかとなり、これらの耐性はいわゆる院内感染だけではなく、市中においても今後問題となりうる事が示唆された。

#### O-132. 多施設における急性単純性膀胱炎の原因菌に占めるキノロン耐性大腸菌の頻度に関する検討

帯広協会病院泌尿器科<sup>1)</sup>、滝川市立病院泌尿器科<sup>2)</sup>、八雲総合病院泌尿器科<sup>3)</sup>

国島 康晴<sup>1)</sup> 松川 雅則<sup>2)</sup> 竹山 康<sup>3)</sup>

【目的】尿路分離大腸菌におけるキノロン耐性菌の割合は3～26%とされ、その頻度は上昇しているとされる。今回我々は、地域的に独立した北海道の地方都市における急性単純性膀胱炎患者からのキノロン耐性大腸菌の分離頻度を明らかにし、さらに該当症例の臨床的アウトカムを検討した。

【方法】2008年に帯広協会病院、滝川市立病院、八雲総合病院それぞれの泌尿器科を受診し、急性単純性膀胱炎と診断された患者の尿路分離菌・投与された抗菌薬・臨床的アウトカムについてレトロスペクティブに検討した。尿路分離菌は各施設で分離同定し、感受性はCLSIに準じて測定した。

【結果】帯広協会病院は8～10月の3カ月間で27例、滝川市立病院では7～9月の3カ月間で27例、八雲総合病院では1～9月の9カ月間で60例の急性単純性膀胱炎症例が対象となった。帯広協会病院の27例中大腸菌が分離されたのは22例（81.5%）で、キノロン耐性菌は認めなかった。滝川市立病院の27例中大腸菌が分離されたのは17例（63.0%）で、キノロン耐性菌はそのうち4例（23.5%）であった。八雲総合病院の60例中大腸菌が分離されたのは43例（71.7%）で、キノロン耐性菌はそのうち6例（14.0%）であった。2施設でキノロン耐性大腸菌が分離された10例に投与された抗菌薬はセフェム系抗菌薬7例、キノロン系抗菌薬3例であった。臨床的アウトカムは再診により判定できた10例中9例で、すべての自覚症状が消失しておりCureと判断された。

【考察】3施設において、急性単純性膀胱炎における大腸菌の分離頻度、そのうちのキノロン耐性菌の頻度には施設間に差を認めた。キノロン耐性大腸菌が分離された症例における臨床的アウトカムはキノロン系抗菌薬が投与された症例すべてでCureと判断された。急性単純性膀胱炎の治療は最も分離頻度の高い大腸菌をターゲットに行われるが、各施設における分離菌の状況、耐性菌の頻度を念頭において行う必要があると思われた。

#### O-133. 尿路病原性大腸菌におけるフルオロキノロン系抗菌薬耐性および基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産菌の動向

名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻<sup>1)</sup>、名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻<sup>2)</sup>

川村久美子<sup>1)</sup> 吉田 理紗<sup>2)</sup>

【目的】 *Escherichia coli* は尿路感染症において最も分離頻度の高い原因菌である。近年、これら *E. coli* におけるフルオロキノロン (FQ) 系抗菌薬耐性および基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBLs) 産生菌の増加が臨床問題となっており、それらの動向を把握することは重要である。本研究では、愛知県内7施設より収集した尿路感染症由来 *E. coli* 312株における FQ 耐性菌および ESBLs 産生菌の分布調査を行うとともに、各種耐性遺伝子についても解析を行った。

【方法】 菌株は2007年12月より2008年4月の間に愛知県内7施設より収集した臨床分離 *E. coli* 312株 (菌数が  $10^4$  CFU/mL以上) を対象とした。Ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX), trimethoprim/sulfamethoxazole (ST) に対する薬剤感受性試験および ESBLs 産生株の1次スクリーニングは CLDI 勧告法に準じ行った。ESBLs 産生株の確認試験は E-test にて行い、CTX-M, TEM, SHV-型の同定は PCR 法およびその産物のダイレクトシーケンスにて行った。FQ 耐性株の解析は *gyrA*, *parC* 遺伝子の QRDRs 領域のシーケンス解析および PCR 法による *qnr*, *aac(6)-Ib-cr* 遺伝子の検出を行った。

【結果・考察】 尿路感染症由来 *E. coli* 312株のうち ESBLs 耐性株は15株 (4.8%) 認められた。このうち、11株が CTX-M-9型であり、2006年の Shibata らの報告と同様 CTX-M-9型が主流であった。FQ 耐性株は47株 (15.1%) と諸外国の報告よりもやや低い傾向であったが、QRDRs 領域の遺伝子変異は CPFX  $>0.12\mu\text{g/mL}$ , LVFX  $>0.25\mu\text{g/mL}$  の感受性領域にも認められ、FQ 耐性株の多くは *gyrA* 遺伝子に2つ、*parC* 遺伝子に1つと複数の変異を有し高度耐性化していた。また、1株が *qnrS1* 遺伝子陽性であったが、*aac(6)-Ib-cr* 遺伝子陽性株は認められなかった。今回調べた FQ 耐性47株中、ESBLs 産生株は13株 (27.7%)、ST 耐性株は23 (48.9%) と高い耐性率を示しており、尿路感染症由来 *E. coli* において多剤耐性化が進んでいることが明らかとなった。

#### O-134. 当院において他菌種にわたり ESBL 産生菌が分離された症例に関する検討

九州大学病院検査部<sup>1)</sup>, 同 大学院病態修復内科学分野<sup>2)</sup>

内田勇二郎<sup>1)</sup> 諸熊 由子<sup>1)</sup> 岩崎 教子<sup>2)</sup>  
 隅田 幸佑<sup>2)</sup> 山路由紀子<sup>2)</sup> 門脇 雅子<sup>2)</sup>  
 前原 依子<sup>2)</sup> 江里口芳裕<sup>2)</sup> 長崎 洋司<sup>2)</sup>  
 三宅 典子<sup>2)</sup> 江藤ふじ子<sup>1)</sup> 下野 信行<sup>2)</sup>  
 赤司 浩一<sup>2)</sup>

【はじめに】 Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生菌は徐々に増加しており、当院においても、2008年の大腸菌における ESBL 産生菌率は11.8%であった。それに伴い、同一患者から ESBL 産生菌が複数菌種分離される症例が認められるようになってきている。そこで、そのような症例について、臨床背景や ESBL の遺伝子検査を行い、どのような因子が関与しているか検討した。

【対象と方法】 2004年1月から2009年3月までに当院で臨床検体より分離した ESBL 産生菌が複数菌種分離された10症例を対象にした。

【結果】 約5年間で ESBL 産生菌が分離された患者は271名、うち複数菌種が分離された患者は10名 (3.7%) であった。*Escherichia coli* が最も多く (8名)、次いで *Citrobacter koseri* (6名)、*Klebsiella pneumoniae* (4名) などであった。分離された検体は、尿が43%と最も多く、擦過物 (18%)、消化器系材料 (14%)、血液 (11%) であった。10名の入院回数の平均は5.0回であった。基礎疾患は、急性骨髄性白血病、全身性エリテマトーデス、多発性脳梗塞、胆嚢癌など共通する疾患はなかった。10症例中4症例で ESBL 型が一致するものがあり、症例1) *K. pneumoniae* CTX-M15, *Enterobacter cloacae* CTX-M15, *Enterobacter aerogenes* CTX-M15, 症例2) *C. koseri* CTX-M2, *Proteus mirabilis* CTX-M2, *Escherichia coli* CTX-M2, 症例3) *E. coli* CTX-M9, *K. pneumoniae* CTX-M9, 症例4) *P. mirabilis* CTX-M2, *C. koseri* CTX-M2 であった。プラスミド伝播が考えられたこれら4症例は、その他の症例に比べ、それぞれの菌種が分離された期間が重なっており、2菌種目が分離された前1カ月の抗菌薬投与が多い傾向が認められた。

【考察】 ESBL 産生菌の増加を防ぐためには、感染予防策による伝播の防止とともに、抗菌薬の適正使用による ESBLs 発生の抑制も重要であると考えられた。

(非学会員共同研究者: 赤司浩一)

#### O-135. 本邦で分離されたイミペネム耐性 *Acinetobacter baumannii* が保有する耐性因子に関する検討

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井 良和, 館田 一博, 山口 恵三

【目的】 諸外国では多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* による院内感染が大きな問題となっているが、本邦では注目されていない。諸外国の多剤耐性 *A. baumannii* はクラス D に属するカルバペネム系薬を分解する  $\beta$ -ラクタマーゼ (OXA-型) を産生するいくつかのクローンが拡散しているとも報告されている。今回は、2007年にレボフロキサシンサーベイランスグループ (代表世話人: 山口恵三) により収集されたイミペネム耐性アシネトバクターを用いて、それらの菌株が保有するイミペネム耐性因子を明らかにすることを目的に検討を行った。

【材料および方法】 2007年にレボフロキサシンサーベイランスグループが収集した598株の *A. baumannii* を供試菌株とした。この内のイミペネム耐性株33株を解析対象とした。メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ (MBL) の表現系および遺伝子型は、それぞれ SMA ディスクおよび特異的プライマーを用いた PCR 法により確認した。OXA-型カルバペネマーゼに関しては、構造遺伝子のみならず ISAbA に関する検討も実施した。

【結果】 598株中13株の *A. baumannii* が MBL を産生していた。そのうち、*blaIMP-1* を保有する菌株は12株、

残りの1株は *bla<sub>IMP2</sub>* 保有株であった。OXA-型カルバペネマーゼ産生株は20株であり、その内訳は *bla<sub>OXA-23</sub>* が6株、*bla<sub>OXA-24</sub>* が1株、*bla<sub>OXA-51</sub>* が15株、*bla<sub>OXA-58</sub>* が5株であった(重複を含む)。

【考察】以上の結果から、本邦にもOXA-型カルバペネマーゼ産生 *A. baumannii* は存在することが判明した。MBL産生株と比較してOXA-型カルバペネマーゼ産生株に多剤耐性株が多く認められた。今後は、本酵素産生株の検出法を確立するとともに、治療法も確立しなければならないと考えられた。

(非学会員共同研究者：神山裕一)

#### O-136. わが国において分離された赤痢菌の菌種・血清型と薬剤耐性 (2004年～2007年)

感染性腸炎研究会 (会長 大西健児)/東京都健康安全研究センター・微生物部<sup>1)</sup>、東京都健康安全研究センター・多摩支所<sup>2)</sup>

河村 真保<sup>1)</sup> 松下 秀<sup>2)</sup> 柴田 幹良<sup>1)</sup>  
高橋 正樹<sup>1)</sup> 横山 敬子<sup>1)</sup> 甲斐 明美<sup>1)</sup>  
矢野 一好<sup>1)</sup>

【目的】感染性腸炎研究会では、協力機関で分離された赤痢菌を対象に、由来、菌種・血清型及び薬剤感受性について、その動向調査を行っている。今回は、2004年から2007年の分離菌株の成績を報告する。

【方法】供試菌株：2004年～2007年に分離されたヒト由来赤痢菌386株(輸入事例由来292株、国内事例由来88株、由来不明6株)を供試した。血清型別試験：常法に従い、市販の診断用抗血清で行った。また提案中の新血清型については、東京都健康安全研究センターで調製した抗血清を用いた。薬剤耐性試験：CP, TC, SM, KM, ABPC, ST, NA, FOM, NFLX, CTXの10種薬剤についてKBディスク法で実施した。NA耐性株についてはフルオロキノロン系薬剤(NFLX, OFLX, CPFX, LVFX)に対する最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

【成績】菌種別検出頻度は *Shigella sonnei* が最も高く288株(74.6%)、次いで *Shigella flexneri* 76株(19.7%)であった。*Shigella boydii* は13株(3.4%)、*Shigella dysenteriae* は9株(2.3%)検出された。また、新血清型赤痢菌が4株(*S. dysenteriae* 204/96:2株、*S. flexneri* 88-893:1株、*S. boydii* E16553:1株)認められた。薬剤感受性試験では、386株中367株(95.1%)がいずれかの薬剤に対して耐性であった。薬剤別では、SM(88.6%)、TC(81.9%)、ST(80.1%)、NA(41.7%)、ABPC(29.3%)、CP(18.1%)、NFLX(4.9%)、CTX(1.6%)、KM(0.5%)の順で耐性率が高かった。FOMに対する耐性株は認められなかった。耐性パターンは42種認められ、TC・SM・ST(25.1%)、TC・SM・ST・NA(23.1%)、TC・SM・ABPC・ST・NA(6.2%)、CP・TC・SM・ABPC・ST(5.4%)が主要なものであった。NA耐性株は161株認められ、これらはフルオロキノロン系薬剤に対して耐性あるいは低感受性であった。CTX耐性株は6株検出され、これらはESBL産生菌

であることが確認された。

#### O-137. 2006年から2008年に横浜市で分離された赤痢菌の薬剤耐性について

横浜市衛生研究所

松本 裕子、石黒裕紀子、山田三紀子  
高橋 一樹、武藤 哲典

【目的】三類感染症である細菌性赤痢の原因菌である赤痢菌は以前から多剤耐性化が問題視されており、患者から分離された菌株の薬剤感受性の情報が治療上不可欠である。そこで近年横浜市内で分離された赤痢菌について薬剤感受性試験を行い、その動向を把握すると共にフルオロキノロン耐性、第三世代セフェム耐性株についてはその遺伝子を検索した。

【材料および方法】2006年から2008年に横浜市内で分離された赤痢菌50株についてABPC, SM, TC, CPFX, KM, CTX, CP, ST, GM, NA, FOMの11薬剤についてKBディスク法で行った。CPFX耐性株についてはフルオロキノロン剤のMICを測定し *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE* 遺伝子の変異および *qnr* 遺伝子の検索を行い、CTX耐性株についてはβラクタム剤のMICを測定し *bla* 遺伝子の検索を行った。

【結果】今回用いた50株のうち、感受性株は3株であった。他の47株はいずれかの薬剤に耐性を示した。CPFX耐性は5株、CTX耐性は1株見られた。CPFX耐性の5株のうち、2株(*Shigella flexneri* 4)は *gyrA* の83位と *parC* の80位のアミノ酸に一塩基置換がみられると共に、*qnrS1* 遺伝子を保有していた。この株のLVFXのMICは>32 μg/mLであった。3株は *gyrA* の83位と87位および *parC* の80位のアミノ酸に一塩基置換が見られた。これらの株のLVFXのMICは6から8 μg/mLであった。CTX耐性の1株は *bla<sub>CTX-M57</sub>* 遺伝子の保有が確認された。QRDRに3点変異を起こした株よりも、QRDRの2点変異に *qnr* 遺伝子が加わった株のほうが、LVFXのMICが上昇することがわかった。

【考察】今回、海外渡航者を通じてプラスミド性の *qnrS1* 遺伝子を保有する赤痢菌が国内に持ち込まれていることが初めて明らかになった。

#### O-138. *Shigella sonnei* に認められた新規キメラ酵素CTX-M-64 β-ラクタマーゼの特性

船橋市立医療センター検査科<sup>1)</sup>、国立感染症研究所細菌第二部<sup>2)</sup>、浦安市川市民病院検査科<sup>3)</sup>

長野 則之<sup>1)2)</sup> 長野由紀子<sup>2)</sup>  
石川 恵子<sup>3)</sup> 荒川 宜親<sup>2)</sup>

【序文】われわれは中国旅行者下痢症患者由来 *Shigella sonnei* が二つの異なるCTX-M型β-lactamase groupsからなるキメラ構造を示す新規酵素を産生することを見出した。本報ではこの酵素の分子学的、生化学的特性について報告する。

【材料及び方法】EcoRI消化プラスミドDNA及び *bla* 遺伝子のクローニングにはプラスミドベクター pCL1920を

用いた。酵素の大量発現には pET29a 及び BL21 (DE3) pLysS を用い、陽イオン交換及びゲルろ過カラムにて精製した。また接合伝達及びサザンブロット解析を実施した。

【結果及び考察】 *S. sonnei* 株の MIC は CTX : 1, 024 $\mu$ g/mL, CAZ, AZT : 32 $\mu$ g/mL, CTRX : 1,024 $\mu$ g/mL であった。CTX-M 型 universal primers のみで得られた PCR 増幅産物が *bla*<sub>CTX-M9</sub> group/*bla*<sub>CTX-M14</sub> group 配列を示していたことからこの配列情報に基づき構造遺伝子の配列を決定した。本酵素は N 末側の 1~82 アミノ酸位と C 末側の 223~290 アミノ酸位が CTX-M-15-like の相応配列と一致し、中央領域の 63~226 アミノ酸位が CTX-M-9 group (CTX-M-14) と一致するキメラ酵素として G. A. Jacoby により CTX-M-64 が付与された。*bla*<sub>CTX-M64</sub> はおよそ 68-kb のプラスミド上に存在し、組換えプラスミドの導入で形質転換株に CTX 耐性が付与され、クラブラン酸の存在下で感受性が回復した。また、これらの特徴は酵素学的な検討からも裏付けられた。*bla*<sub>CTX-M64</sub> の 5'末端側上流の *ISEcp1* と本遺伝子との間の 45bp スペース領域は *bla*<sub>CTX-M15like</sub> の相応領域とサイズ及び配列が一致していた。さらに *bla*<sub>CTX-M64</sub> の 3'末端側下流の truncated orf477 の 5'側欠失末端に *ISEcp1* の推定 inverted repeat right が認められ、*bla*<sub>CTX-M64</sub> の出現の過程に *ISEcp1* 媒介による転移事象が関わっている可能性を示唆された。CTX-M-64 の出現は CTX-M 型  $\beta$ -lactamase の多様化において新しいメカニズムが存在し得る可能性を示唆している。

(非学会員共同研究者 和知野純一<sup>2)</sup>)

#### O-139. 同一株による薬剤耐性マイコプラズマの家族内感染症の 1 例

上天草市立上天草総合病院小児科<sup>1)</sup>、神奈川県衛生研究所微生物部<sup>2)</sup>、上天草市立上天草総合病院内科<sup>3)</sup>、札幌鉄道病院小児科<sup>4)</sup>

神菌慎太郎<sup>1)</sup> 大屋日登美<sup>2)</sup> 樋口 定信<sup>3)</sup>  
岡崎 則男<sup>2)</sup> 成田 光生<sup>4)</sup>

同一株の薬剤耐性マイコプラズマによる 3 名の家族内感染を経験した。症例 1 は東京から熊本県天草の小島の実家に盆休みで里帰り中に発症した 6 歳女児。発熱 3 日目にマイコプラズマ IgM 陽性でマイコプラズマ肺炎と診断。AMZ 内服スタートしたが 8 日間解熱せず、一時は SpO<sub>2</sub> が 90% 前半まで低下するまでに呼吸状態が悪化。胸写でも右下肺野広範囲に肺胞性パターンの肺炎像出現。薬剤耐性株によるマイコプラズマ肺炎を疑い、発熱 10 日目に耐性株判定のための咽頭拭い液検体採取後、CAM 内服スタート。直ちに解熱し、呼吸状態、胸写所見ともに改善した。症例 2, 3 は症例 1 のいとこで、上天草地方から同じ時期同じ実家に里帰りした 5 歳の姉とその 3 歳の弟。症例 2 は症例 1 接触の 24 日後、3 日間の高熱と咳嗽、胸写で左第 4 弓にシルエットサイン陽性の硬化像を伴うマイコプラズマ肺炎を発症。発熱 4 日目に咽頭拭い液検体採取後に RKM スタートし直ちに解熱。症例 3 (症例 2 の弟) は症例 1 接触の 21 日後に 1 日だけ発熱し、自然解熱。咳嗽の

み続き、解熱 1 週間後に念のため咽頭拭い液検体採取。症例 1, 2 は急性期のマイコプラズマ IgM 陽性、また 3 症例ともに回復期マイコプラズマ抗体価 (PA) の高値を認めた。さらに 3 症例とも咽頭拭い液からのマイコプラズマ分離培養に成功し、また PCR-RFLP 法で 23SrRNA ドメイン V の 2063 番目の塩基の同一点変異 (A2063G) をもつマイコプラズマを検出した。現在薬剤感受性検査をすすめている。薬剤耐性の同一株によるマイコプラズマ肺炎であっても症例 1 のように遷延重症化する例、症例 2 のように通常に経過する例、症例 3 のような軽症例など、その臨床経過が大きく異なる例が存在することは非常に興味深く、また耐性株による家族内感染が細菌学的に示された例としてもきわめて貴重である。薬剤感受性検査の結果もあわせ報告する予定である。

#### O-140. 小児・成人肺炎例におけるマクロライド系薬剤耐性 *Mycoplasma pneumoniae* の分離状況

北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室<sup>1)</sup>、独立行政法人国立病院機構東京医療センター小児科<sup>2)</sup>、特別医療法人井上病院呼吸器内科<sup>3)</sup>、昭和大学藤が丘病院細菌検査部<sup>4)</sup>、北里大学大学院感染制御科学府<sup>5)</sup>

諸角美由紀<sup>1)</sup> 岡田 隆文<sup>2)</sup> 吉嶺 裕之<sup>3)</sup>  
田澤 節子<sup>4)</sup> 千葉菜穂子<sup>5)</sup> 岸井こずゑ<sup>1)</sup>  
岩田 敏<sup>2)</sup> 生方 公子<sup>5)</sup>

【目的】当研究室では、2002 年から PCR を併用して *M. pneumoniae* の分離を効率的に行ってきたが、2003 年に小児肺炎例からマクロライド系薬剤耐性 (MLR) *M. pneumoniae* を分離して以降、耐性株は経年的に急速に増加しつつある。一方、成人肺炎例においても 2007 年に ML<sup>R</sup> *M. pneumoniae* が初めて確認されている。2002 年から 2008 年までの 6 年間に、小児と成人の肺炎例から分離された *M. pneumoniae* について、ML<sup>R</sup> の分離状況とそれらの 23 S rRNA 遺伝子上における変異部位の特定、さらに該当症例の臨床経過について、主治医の協力を得て解析した。

【方法】2002 年 5 月~2008 年 7 月の間に、小児 (n=435) と成人 (n=33) の肺炎例から分離された *M. pneumoniae* を対象とした。薬剤感受性は、ML 薬 6 薬剤とニューキノロン系薬 5 薬剤、および MINO の 12 薬剤について実施した。ML<sup>R</sup> 株については遺伝子解析を行った。

【結果と考察】小児肺炎例における ML<sup>R</sup> の分離率は、2002 年 : 0%, 2003 年 : 5.0%, 2004 年 : 12.5%, 2005 年 : 13.5%, 2006 年 : 30.6%, 2007 年 : 43.2%, そして 2008 年には 42.1% と経年的に明らかに増加していた。成人肺炎例においては、2007 年に初めて臨床から ML<sup>R</sup> が分離され、2008 年にも 1 株分離された。しかし、今までにニューキノロン系薬剤耐性の *M. pneumoniae* はみいだされていない。一方、これら耐性菌の 23S rRNA 遺伝子上には、ドメイン V の 2063 番目、あるいは 2064 番目の Adenine の Guanine への変異が認められた。また、耐性菌による肺炎例では、発症後 ML 薬から MINO 等の抗菌薬へと変更された症例が

多く、臨床症状の遷延化も認められた。ML<sup>R</sup> *M. pneumoniae* は小児のみならず成人においても増加することが危惧され、耐性菌の動向とその治療に注目する必要があると考える。

#### O-141. マイコプラズマ肺炎のCT画像—重症マイコプラズマ肺炎は診断可能か？—

川崎医科大学呼吸器内科<sup>1)</sup>, 同 小児科<sup>2)</sup>

宮下 修行<sup>1)</sup> 杉生 忠昭<sup>1)</sup> 河合 泰宏<sup>2)</sup>  
織田 慶子<sup>2)</sup> 山口 徹也<sup>2)</sup> 尾内 一信<sup>2)</sup>  
阿部 公亮<sup>1)</sup> 清水 大樹<sup>1)</sup> 大植 祥弘<sup>1)</sup>  
毛利 圭二<sup>1)</sup> 矢木 真一<sup>1)</sup> 尾長谷 靖<sup>1)</sup>  
小橋 吉博<sup>1)</sup> 岡 三喜男<sup>1)</sup>

【目的】2007年、日本医学放射線学会および日本放射線科専門医会・医学合同ガイドライン2007（成人市中肺炎の画像診断ガイドライン）が公表された。これまで市中肺炎に関するCT像のエビデンスは少なく、唯一、マイコプラズマ肺炎に対するCTの有用性が確認されている。今回、我々は市中肺炎の画像所見のエビデンスを蓄積する目的で、マイコプラズマ肺炎のCT像の解析を行った。

【対象と方法】1996年以降、HRCTが撮影された非重症マイコプラズマ肺炎54例を対象とし、肺炎球菌性肺炎56例、重症マイコプラズマ肺炎13例と比較した。検討した画像所見は1. 浸潤影、2. すりガラス影、3. 壁肥厚を伴った気管支～細気管支に沿う帯状影（気管支血管周囲間質肥厚）、4. 気管支の末梢にみられる小葉中心性あるいは細葉中心性粒状影、5. 線状網状影、6. 気管支拡張像、7. 無気肺、8. 胸水、9. リンパ節腫大である。尚、CT撮影前に抗菌薬が投与された症例は除外した。

【結果】非重症マイコプラズマ肺炎を肺炎球菌と比較した場合、CT像で有意差を認めた所見は、気管支血管周囲間質肥厚、小葉中心性あるいは細葉中心性粒状影、すりガラス影でいずれの所見も非重症マイコプラズマ肺炎に多く観察され過去の報告とほぼ一致していた。しかし、病状が進行した重症マイコプラズマ肺炎では両側の広範な浸潤影が主体で、細菌性肺炎との鑑別は困難であった。

【結論】重症マイコプラズマ肺炎は特徴的なCT像を呈さず、画像所見から診断することは困難と考えられた。

#### O-142. 肺サーファクタントリン脂質によるマイコプラズマ感染防御機構についての検討

NTT 東日本札幌病院呼吸器内科<sup>1)</sup>, 札幌医科大学医学部内科学第三講座<sup>2)</sup>

黒沼 幸治<sup>1)</sup> 本田 泰人<sup>1)</sup> 高橋 弘毅<sup>2)</sup>

肺サーファクタントは脂質と蛋白質からなる複合体であり、サーファクタント蛋白質のSP-A, SP-Dは、さらに肺胞マクロファージなどの受容体に直接作用し、過剰な炎症の抑制など自然免疫にも関与していることが明らかになってきている。今回我々は肺サーファクタントリン脂質の成分であるフォスファチジルグリセロール（PG）が抗炎症作用を有し、*Mycoplasma pneumoniae* 菌および菌体成分（膜成分、リポ蛋白）による炎症を制御していることを

見いだした。分化させたU937細胞（肺胞マクロファージ）をマイコプラズマ菌体成分で刺激すると、炎症性サイトカインの一つであるtumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ およびnitric oxide (NO)の産生を認めた。PG存在下で刺激するとTNF- $\alpha$ およびNOの産生が有意に抑制された。生きたマイコプラズマの菌体でもTNF- $\alpha$ の産生が誘導されたが、PGにより有意に抑制された。また、マイコプラズマ膜成分によりMAPK系およびIkB $\alpha$ 系の細胞内シグナリングが活性化されたがPGにより阻害された。以上の結果により、PGは肺胞マクロファージにおいてマイコプラズマによる炎症を抑制していると考えられた。マイコプラズマ感染に対する生体防御機構のさらなる解明につながるものと考えられる。

#### O-143. *Mycoplasma pneumoniae* 抗原感作がナイーブT細胞サブセットに及ぼす影響

杏林大学医学部感染症学<sup>1)</sup>, 杏林大学保健学部免疫学<sup>2)</sup>, ミヤリサン製薬株式会社<sup>3)</sup>

蔵田 訓<sup>1)</sup> 田口 晴彦<sup>2)</sup> 大崎 敬子<sup>1)</sup>  
佐藤万里絵<sup>3)</sup> 高橋 志達<sup>1)3)</sup> 神谷 茂<sup>1)</sup>

【目的】*Mycoplasma pneumoniae*による肺炎および、続発する合併症の発症には宿主免疫の過剰な応答が関与していると考えられている。近年、Th1, Th2に続く第3のヘルパーT細胞サブセットとして、自己免疫疾患の誘導あるいは増悪に関与するTh17細胞が注目されている。一方、これらpositive effector T細胞を抑制するT細胞であるTreg, Tr1, Th3などの存在も報告されており、マイコプラズマ肺炎および続発する合併症の病態形成にはTh1, Th2以外のT細胞サブセットの関与も考えられる。そこで今回我々は、マウスに*M. pneumoniae*菌体抗原を感作することでマイコプラズマ肺炎モデルを作成し、感作条件の変化がナイーブT細胞のサブセットおよび肺炎の病像に及ぼす影響について検討した。

【方法】感作：BALB/cマウスに*M. pneumoniae* M129株の可溶性菌体抗原を28日間隔で2回鼻腔吸入（20 $\mu$ g protein/匹/回）させた。また、7日間隔で5回の鼻腔吸入を行い、更に菌体抗原の蛋白濃度を変えた（2および20 $\mu$ g/匹/回）群も同様に作成した。解析：最終吸入の翌日に解析を行った。末梢血液中の総白血球数、および白血球分画を算定し、肺内サイトカインをELISA法にて測定した。また、肺のH.E.染色標本作製し、病理学的解析を行うことで、抗原感作条件の変化が肺の炎症に及ぼす影響について検討を加えた。

【成績と結論】菌体抗原の感作回数の増加に伴い末梢血好中球の増加が認められた。また、抗原の蛋白濃度に依存して肺内IL-17濃度の上昇が観察された。肺の病理像より、2 $\mu$ g, 5回の感作を行った群では好中球の浸潤が観察され、20 $\mu$ g, 5回の感作を行った群ではマクロファージを中心とした多数の炎症細胞の浸潤が認められた。*M. pneumoniae*菌体抗原の頻回の感作がTh17経路を誘導する可能性が示唆された。

#### O-144. 冠動脈疾患における高ホモシスチン血症と肺炎クラミジア感染との関連

九州大学病院総合診療科

澤山 泰典, 前田 晋至, 大西 八朗  
古庄 憲浩, 林 純

【背景及び目的】 これまでに、血中ホモシスチン濃度と動脈硬化性病変の関連の報告があり、一方で *Chlamydia pneumoniae* 感染と動脈硬化性病変との関連が明らかになっている。今回、動脈硬化性疾患患者において、血中ホモシスチン濃度と血中抗 *C. pneumoniae* IgG 抗体との関連について検討した。対象及び方法：頸動脈硬化症（CA）患者 99 例、冠動脈疾患（CAD）患者 31 例及び動脈硬化性疾患の危険因子で調整したコントロール 119 例を対象とした。血中ホモシスチン濃度と血中抗 *C. pneumoniae* IgG 抗体を測定した。

【結果】 頸動脈に硬化病変を有する 99 例（CA 患者；CA 群）と、冠動脈に硬化病変を有する 31 例（CAD 患者；CAD 群）について、血中ホモシスチン値は、CAD 群（13.67 $\mu$ mol/L）が CA 群（10.96 $\mu$ mol/L）や対照群（9.95 $\mu$ mol/L）に比べて有意に高値であった（ANOVA：p=0.0006）。血中抗 *C. pneumoniae* IgG 陽性率は、CAD 群（77.4%）が CA 群（53.5%）や対照群（54.6%）に比べて有意に高値であった（ANOVA：p=0.0490）。抗 *C. pneumoniae* IgG 陽性は、ホモシスチン値が高値の症例に多かった。ホモシスチン値が高値であることは、CAD 患者における抗 *C. pneumoniae* IgG 陽性と関連が見られた。

【結論】 CAD 患者では *C. pneumoniae* 血清抗体陽性者において血中ホモシスチン値が高いことより、CAD の病態に、*C. pneumoniae* 感染とホモシスチンの両者が相互に関連している可能性が示唆された。

#### O-145. *Chlamydia pneumoniae* のプラーク作成と cell cloning

川崎医科大学小児科<sup>1</sup>、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学<sup>2</sup>、同 分子生物学 2（遺伝学）<sup>3</sup>、川崎医科大学呼吸器内科<sup>4</sup>、国立感染症研究所<sup>5</sup>

河合 泰宏<sup>1</sup> 織田 慶子<sup>1</sup> 松本 明<sup>2</sup>  
山口 徹也<sup>1</sup> 宮下 修行<sup>4</sup> 川崎 浩三<sup>1</sup>  
寺田 喜平<sup>1</sup> 山崎 勉<sup>3</sup> 岸本 寿男<sup>5</sup>  
岸 文雄<sup>3</sup> 尾内 一信<sup>1</sup>

【背景】 我々は、*Chlamydia pneumoniae* のタイピングに関する研究（第 1 報）を 2004 年に報告して以来、*C. pneumoniae* polymorphic protein (*ppp*) に注目しタイピングを行ってきた。*ppp* は polyC を含む 50~60 塩基からなる特有な配列で、同一菌株と考えられてきた株に連続するシトシン数の異なるクローンが混在しているという報告があり、この領域を解析した。各国株はすべて区別でき、日本の株はほぼ地域ごとに区別できるという結果であった。また同一株の流行と考えられていた集団発生の株が複数のグループに分かれるという結果になった。ただし、領域 *ppp7*

は再現性が悪く、この条件下ではタイピングに不適切であった。

【目的】 *ppp* の再現性が悪い理由がそれぞれの菌株に複数のクローンが存在することにあるのか検討するために、単クローンを精製するプラークの作成を行った。

【方法】 菌株は TW183 と J138 を用いた。プラーク作成：6 well マルチウェルプレート（HEp-2 細胞）に菌株を感染後に、1.1% 寒天を重層し、さらに培養液を重層して 30°C、5% CO<sub>2</sub> で 12 日間培養を行った。感染後 4 日目に寒天上の培養液を入れ替える。11 日目に 0.03% ニュートラルレッドと 1.1% アガロースを含む MEM を上乗せする。プラークが観察されたら、プラーク内の菌を 24 マルチウェルプレートで 3 日間培養する。

【結果】 *C. pneumoniae* TW183 と J138 感染後 12 日間明瞭なプラーク形成を認めた。プラークは希釈系列で 10<sup>-4</sup> から 10<sup>-9</sup> まで認めた。プラーク法を繰り返すことで各クローンを精製することが可能になった。

（非学会員共同研究者：田淵光昭）

#### O-146. *Chlamydia pneumoniae* の領域 *ppp7* の多型性に関する研究

川崎医科大学小児科<sup>1</sup>、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学<sup>2</sup>、同 分子生物学 2（遺伝学）<sup>3</sup>、川崎医科大学呼吸器内科<sup>4</sup>、国立感染症研究所<sup>5</sup>

河合 泰宏<sup>1</sup> 織田 慶子<sup>1</sup> 松本 明<sup>2</sup>  
山口 徹也<sup>1</sup> 宮下 修行<sup>4</sup> 川崎 浩三<sup>1</sup>  
寺田 喜平<sup>1</sup> 山崎 勉<sup>3</sup> 岸本 寿男<sup>5</sup>  
岸 文雄<sup>3</sup> 尾内 一信<sup>1</sup>

【背景】 我々は *Chlamydia pneumoniae* のタイピングに関する研究（第 1 報）を 2004 年に報告して以来、*C. pneumoniae* polymorphic protein (*ppp*) に注目しタイピングを行ってきた。他の *ppp* 領域に比べて *ppp7* は再現性が悪く、この条件下ではタイピングに不適切であった。

【目的】 *C. pneumoniae* の領域 *ppp7* の連続するシトシン数の再現性が悪い理由がそれぞれの菌株に複数のクローンが存在するためなのか検討するために、プラークを作成し複数の単クローンの領域 *ppp7* のシトシン数を検討する。

【方法】 菌株：J138 を用いた。遺伝子クローニング：Rochars の報告にある領域 *ppp7* の遺伝子配列に対してプライマーを設定した（文献 *Nucleic Acids Res* 2002；30：4351-60）。プライマーは *ppp7*-F tggcgccacagattcata, and *ppp7*-R ggaaagctaaaagatcttagtgt. J138 のプラークを作成し初代、3 継代したものから、それぞれ 3 つのプラークを選択し PCR を施行した。増幅産物から DNA を抽出し、大腸菌のプラスミドに組み込み、50 コロニーずつ選択し増幅部位のシーケンスを行った。

【結果】 初代クローンのシトシン数は 3 つのプラークでそれぞれ最も多く認めたのは 15 もしくは 16 であり、14~20 と幅広く分布していた。3 継代後で最も多く認めたのは 15 もしくは 17 であり、幅は 14~18 でありプラーク継代後も

シトシン数は様々であった。

【考察】 *C. pneumoniae* のプラーク作成し、クローニングを行ったが、領域 *ppp7* のシトシン数は多様で、増殖のたびに異なる数のクローンが現れておりタイピングには適切ではなかった。

(非学会員共同研究者：田淵光昭)

#### O-147. 院内環境における新興感染症起因菌 *Parachlamydia acanthamoebae* の遺伝子検出頻度

北海道大学病院検査・輸血部<sup>1)</sup>、北海道大学大学院保健科学研究院病態解析学分野感染制御検査学研究室<sup>2)</sup>

福元 達也<sup>1)</sup> 松尾 淳司<sup>2)</sup> 秋沢 宏次<sup>1)</sup>  
清水 力<sup>1)</sup> 山口 博之<sup>2)</sup>

【目的】偏性細胞内寄生性細菌 *Parachlamydia acanthamoebae* は呼吸器感染症に関与する新興感染症起因菌である。*P. acanthamoebae* はアメーバを宿主細胞として、自然環境に広く分布しているものと考えられている。昨年の本学会において演者らは、院内環境より *P. acanthamoebae* 遺伝子が高頻度に検出されることを報告した。そこで本研究では、*P. acanthamoebae* の院内環境における定着性と生存様式を明らかにするために、以前採取した院内の同一箇所より再度検体を採取し、*P. acanthamoebae* およびアメーバの遺伝子検出を試みた。

【対象と方法】北大病院より採取した床スワブ（外来14検体、病棟7検体）、水周りスワブ（病棟14検体）、そして院内植物園の土壌（3検体）を対象とした。DNAはUltraClean Soil DNA抽出キット（MBL）を用いて抽出した。PCRは土壌中に存在するフミン酸等遺伝子増幅阻害物質の影響を受け難くするためにBSA存在下で実施した。*P. acanthamoebae* は16S rRNA遺伝子を、アメーバは *Acanthamoeba* 属特異的18S rRNA遺伝子を標的として行った。

【結果ならびに考察】院内環境における *P. acanthamoebae* の遺伝子検出頻度は、床スワブ71%、水周りスワブ50%、そして土壌100%であった。一方、アメーバの遺伝子検出頻度は、床スワブ76%、水周りスワブ36%、そして土壌100%であった。*P. acanthamoebae* とアメーバの遺伝子検出頻度には統計学的に有意な関連性が認められた。さらに以前採取した検体の遺伝子検出状況と今回の結果を比較したところ、*P. acanthamoebae* の遺伝子検出状況には有意な関連性が認められなかったのに対して、アメーバの遺伝子検出頻度には有意な関連性が認められた。このように、*P. acanthamoebae* はアメーバの共生体として院内環境に広く分布し、長期に渡り定着している可能性が示唆された。現在、院内環境から採取する検体数を増やし更に検討を進めるとともに、アメーバとの共培養系を用いて院内環境からの *P. acanthamoebae* の培養も試みている。

(非学会員共同研究者：鈴木春樹、松野一彦；北大病院・検査輸血部)

#### O-148. 新たなQ熱特異抗原の探索および血清診断の

#### 検討

北里研究所生物製剤研究所<sup>1)</sup>、坂総合病院呼吸器科・感染症科<sup>2)</sup>、東北大学加齢医学研究所抗感染薬開発研究部門<sup>3)</sup>、天使大学看護栄養学部<sup>4)</sup>

小宮 智義<sup>1)</sup> 鳥庭 弘子<sup>1)</sup> 高橋 洋<sup>2)</sup>  
渡辺 彰<sup>3)</sup> 平井 克哉<sup>4)</sup>

Q熱は偏性細胞内寄生菌 *Coxiella burnetii* によって起こる人獣共通感染症で、その宿主域は広く、我が国においても広く浸透していることが明らかになっている。ヒトのQ熱は、特徴的な臨床症状がないため、血清学および病原学的に確定診断されている。我が国におけるQ熱患者の多くは諸外国に比べ低抗体価を示す傾向にあるが、その理由は明らかにされていない。我々は、昨年の本学会で新たな診断用抗原の探索を目的に日本分離株を中心とした主要抗原の探索を行い報告した。そこで、今回この同定した特異抗原の解析を進めるとともに、診断用抗原への可能性を検討した。

【材料と方法】 *C. burnetii* 日本分離株406株のゲノムライブラリーを作製し、ウサギ免疫血清を用いて免疫学的スクリーニングを行い、得られた陽性クローンの挿入DNA塩基配列を解析し、さらに組み換えタンパク質の発現を試みた。この得られた発現蛋白質をもとに、免疫血清および野外血清を用いウェスタンブロットおよびELISAによる血清診断法の検討を行った。用いた動物およびヒト血清は、北里研究所生物製剤研究所に診断依頼のあった保存血清を用いた。

【結果および考察】昨年本学会で報告した特異抗原遺伝子 ribosomal protein の1種 L7/L12 (rpIL) protein の全塩基配列より予想される遺伝子を発現ベクターにリクローニングし、発現条件を検討した後、得られた発現蛋白質の精製を行ったところ、ウェスタンブロット及びELISAで *C. burnetii* 感染血清と特異的に反応することが認められた。このことより、この発現蛋白質は、新たな血清診断への有用性が示唆された。さらにOMP由来の陽性クローンに関しても同様な結果が得られており、現在それぞれのクローンについて、保存血清を用いてさらに検討を行っており併せて報告する。

(非学会員共同研究者：鈴木知晴、齋藤純子)

#### O-149. 当科で経験した日本紅斑熱の5例

山田赤十字病院小児科<sup>1)</sup>、同 内科<sup>2)</sup>

前川佳代子<sup>1)</sup> 本間 仁<sup>1)</sup> 小野里かおり<sup>1)</sup>  
梨田 裕志<sup>1)</sup> 藤原 卓<sup>1)</sup> 東川 正宗<sup>1)</sup>  
井上 正和<sup>1)</sup> 坂部 茂俊<sup>2)</sup>

【はじめに】日本紅斑熱はマダニ類が媒介する *Rickettsia japonica* が感染することで起こる急性熱性発疹症で小児例は非常に希である。高熱、発疹、刺し口が3徴候とされ一般的に使用されるペニシリン系、セフェム系抗生剤は無効でテトラサイクリン系抗生剤が第一選択となる。今回我々は乳児を含む日本紅斑熱の5症例を経験したので報告する。

【症例】症例1は6歳男児。山に入った10日後から高熱と発疹が出現。右耳介下部に刺し口と思われる発赤を伴った痂皮を認めた。リケッチア感染症を疑いミノサイクリンとノルフロキサシン投与にて重症化することなく治癒した。症例2は生後2か月の女児。鼻汁と高熱を主訴に受診。上気道炎の診断でABPCの投与を開始したが高熱が持続し体幹及び四肢に米粒大の紅斑が出現した。貧血、血小板減少、肝脾腫、 $\beta 2$ マイクログロブリン、フェリチンの高値を呈し血球貪食性リンパ球組織症も疑われた。手掌、足底に米粒大の特徴的な紅斑が認められPCR法で日本紅斑熱と診断できた。症例3は生後3か月の女児。高熱と四肢優位の紅斑を主訴に受診。症例1のいとこであった。ミノサイクリンの投与を開始し速やかに解熱した。症例4は11か月の男児。発熱と全身の紅斑を主訴に受診。紅斑は癒合傾向を認めたが手掌及び足底には米粒大の紅斑が散在したため本症を疑いミノサイクリンの投与を開始。速やかに症状は改善した。症例5は1歳2か月の男児。発熱と多形滲出性紅斑様の皮疹を主訴に受診。入院時のみ足底及び手掌に米粒大の紅斑を認めた。入院後に眼球結膜の充血などを呈したため、川崎病の診断にて大量 $\gamma$ グロブリン療法を行ったところ症状は改善した。退院後、日本紅斑熱の抗体価は有意な上昇を認めた。

【考案】いずれも手掌及び足底に皮疹を認めたことより本症を疑いPCR法及び抗体価測定で確定診断に至った。本症はマダニに刺咬されることにより感染するため野山への立ち入り等の聴取が診断の手がかりとなるが屋内で過ごすことの多い乳児であっても急性熱性発疹症の鑑別疾患として本症を念頭におくべきと考えた。

(非学会員共同研究者：吉野綾子<sup>1)</sup>)

#### O-150. 志摩半島における2008年の日本紅斑熱

山田赤十字病院内科<sup>1)</sup>、伊勢市保健所<sup>2)</sup>

坂部 茂俊<sup>1)</sup> 吉岡 真吾<sup>1)</sup> 豊嶋 弘一<sup>1)</sup>

辻 幸太<sup>1)</sup> 田畑 好基<sup>2)</sup>

【背景と目的】志摩半島に日本紅斑熱が流行していることを2006年、2007年の本学会で報告した。2008年における地域の流行状況をまとめた。

【疫学】2008年11月17日までに確定した2008年の症例数は34例(当院19例)だった。発生時期は6月から11月で、0歳児2名を含む小児も感染した。発生地域は志摩半島に限局し宮川以北にはなかった。本年は山林に侵入していない症例、自宅から出ていない症例が目立った。

【臨床経過】当院で治療した成人15例で検討した。すべての症例はテトラサイクリン(MINO)、ニューキノロン(LVFX, CPFX)投与で治癒した。本年は投与期間を7日間としたが再発はなかった。来院時に既に解熱している症例が3例あった。治療後の有熱期間(最高体温 $-2^{\circ}\text{C}$ になるまで)が72時間を超えた症例はなかった。血液検査では昨年までと比較し血小板数(減少)、CRP値(上昇)に関して有意に軽症化した。

【考察】発生地域、広がりには鹿の生息地域と重なる可能性

が高く、ネズミだけでなく大型動物もダニを運ぶものと推測される。流行が大河川を越えないことにも関連すると考えられる。軽症例が増えたことは啓蒙活動の結果、比較的早期から診断されたことが最大の要因と思われる。

【結論】感染地域は大河川で遮断されているが、より高密度になり住宅地まで広がっていると予測される。治療は2剤を併用すれば7日間で十分だが、小児への対応を議論する必要がある。

#### O-151. 上天草地域に連続発生した日本紅斑熱の臨床的検討

上天草市立上天草総合病院内科

廣岡 亜矢、溝部 孝則、原富 由香

和田 正文、糸永浩太郎、脇田 富雄

樋口 定信

日本紅斑熱は熊本県下で2002年に発症して以来、その後は発症例はなかったが、2006年に2例、2007年に11例、2008年11月までに14例の発症報告があった。本症は全国的に増加傾向にあるが、我々の施設のある上天草市では2006年に1例、2007年に3例、2008年11月までの発症例すべてであり、地域集積傾向が認められた。そこで上天草地域で発症した18例について臨床的検討を行ったところ、平均年齢は $71.6 \pm 11.3$ 歳、男女比は7:11、発疹・発熱は100%、CRP・AST・ALT上昇は94%、LDH上昇は83%などであった。また、上天草市地区の野ネズミより回収されたマダニ(キチマダニ、フトゲチマダニ、ヤマトダニ)より *Rickettsia japonica* が分離された。熊本県下でも上天草地区に連続発症した原因は定かではないが、地元住民の間ではイノシシが出没した畑で農作業をした人に感染例が多い(畑での感染は67%)ことからイノシシ病と呼ばれている。上天草市のイノシシの捕獲頭数は2005年に2頭、2006年に37頭、2007年には149頭と増加傾向にあることから今後はイノシシに寄生するマダニを調査する必要があるだろう。

本症は治療が遅れることでDICを起こして死亡する例も報告されており、住民への啓蒙および $\beta$ ラクタム剤が無効な発疹を伴う発熱性疾患の鑑別が重要である。

(非学会員共同研究者：樋川岩穂、坂本興美)

#### O-152. 仙台市で確認された新しい紅斑熱リケッチア症

国立感染症研究所ウイルス第一部<sup>1)</sup>、仙台医療センター<sup>2)</sup>、大原総合病院附属大原研究所<sup>3)</sup>、福井大学医学部<sup>4)</sup>、国立感染症研究所細菌第一部<sup>5)</sup>、岐阜大学<sup>6)</sup>

安藤 秀二<sup>1)</sup> 黒澤 昌啓<sup>2)</sup> 坂田 明子<sup>1)</sup>

藤田 博己<sup>3)</sup> 矢野 泰弘<sup>4)</sup> 高野 愛<sup>5)6)</sup>

川端 寛樹<sup>5)6)</sup> 花岡 希<sup>1)</sup> 齊藤 若奈<sup>2)</sup>

岸本 寿男<sup>1)</sup>

平成20年8月、仙台市においてリケッチア症を疑う患者が発生した。発熱、全身倦怠感を主訴とし、受診時に発疹と刺し口が確認された。急性期の全血ならびに刺し口の生検材料、回復期の血清がリケッチア症の実験室診断に供

され、*Rickettsia japonica* に対する抗体価の有意上昇を確認した。生検材料を用いたPCRにより、17KDa 外膜蛋白遺伝子上のリケッチア属共通のプライマー(R1/R2)、*R. japonica* を標的としたプライマー(Rj5/Rj10)で陽性であった。しかしながら、シーケンス解析により、*R. japonica* に極めて近縁であるが、極東アジアのロシアや中国の患者から報告されている *R. heilongjiangensis* に一致した。ことから、9月に感染推定地域の現地調査を実施した。野鼠の捕獲とともにマダニ類の採取を行い、抗体測定、分離、17KDaのPCRとともに *gltA*、*ompA* を標的としたPCRも実施し、患者材料から得られたリケッチア遺伝子情報と比較検討した。3頭のドブネズミが *R. heilongjiangensis* に対して高い抗体価を示し、3個体の *Haemaphysalis concinna* より17KDa、*gltA*、*ompA* の遺伝子領域において患者材料から得られた遺伝子配列と一致するものが検出されるとともに、同じ遺伝子配列を有するリケッチア (*R. heilongjiangensis*) が分離された。以上のことから、国内に *R. japonica* による日本紅斑熱とは異なる紅斑熱リケッチア症が存在することが示され、*H. concinna* が生息する地域において同様の患者が発生している可能性が示唆された。今後、*H. concinna* の分布をより明確にするとともに、*R. heilongjiangensis* など保有するリケッチアの情報の蓄積と国内のリケッチア症に関する啓蒙をよりいっそう進めることが求められる。

(非学会員共同研究者：酒井克朗，勝見正道，関根雅夫，小黒美舎子，熊谷正憲，和知野純一)

#### O-153. 日本紅斑熱の血液学的検討—好酸球は消失する 山田赤十字病院内科

坂部 茂俊，豊嶋 弘一  
吉岡 真吾，辻 幸太

【背景と目的】腸チフス，パラチフスでは急性期に好酸球が消失することが知られている。ツツガムシ病にも同様の報告がある。ツツガムシ病と病原微生物，臨床経過が酷似する日本紅斑熱でこの現象がみられるか，確定症例を血液学的に検討した。

【方法】当院で治療した日本紅斑熱確定26例を対象とした。日本紅斑熱の診断には皮膚，血液PCR，血清抗体価，皮膚抗原検査を用いた。血算，生化学，凝固検査の平均値，最小，最大値を求めた。

【結果】血算では血小板数  $108,000/\mu\text{L}$  ( $33,000\sim 259,000$ )，リンパ球数  $907/\mu\text{L}$  ( $220\sim 2,160$ ) と減少し，好酸球  $0.13\%$  ( $0\sim 2\%$ ) は24例で消失していた。Hb値は  $12.3\text{g/dL}$  ( $8.5\sim 15.4$ ) だった。生化学検査では Alb 値  $3.1\text{g/dL}$  ( $2.1\sim 3.9$ )，Na 値  $133\text{mEq/L}$  ( $122\sim 140$ ) 減少，AST 値  $80.7\text{IU/L}$  ( $24\sim 215$ )，ALT 値  $55.2\text{IU/L}$  ( $25\sim 179$ )，LDH 値  $378\text{IU/L}$  ( $260\sim 672$ )，フェリチン値  $958\text{ng/mL}$  ( $212\sim 3864$ ) 上昇，凝固検査では PT14.1sec ( $12.4\sim 21.5$ ) 延長，FDP  $27.7\mu\text{g/mL}$  ( $3.7\sim 85.2$ ) 上昇があった。DIC score 6点以上は4例だった。好酸球が出現した2例のうち1例は症状が自然軽快してから来院したもので，残りの1例は急性期に来院したが

疼痛を伴う浸出性紅斑があり，皮膚科がペラパミルによる薬疹を疑った非典型例だった。

【考察】昨年の本学会で我々は骨髓の血球貪食像や肝脾腫所見から本症における血球減少(血小板，リンパ球)や肝障害は血球貪食症候群の傾向を反映しているのではないかと報告した。好酸球消失との関連は不明であるが，この現象がほぼ全症例にみられることが明らかとなった。

【結論】好酸球消失は急性期の日本紅斑熱診断の有効な材料である。

#### O-154. 国内発症ダニ媒介性リケッチア感染症における重症度と血中サイトカイン濃度の関連

福井大学医学部内科学(1)<sup>1)</sup>，同 病因病態医学<sup>2)</sup>，  
島根県保健環境科学研究所<sup>3)</sup>，福井大学医学部分  
子病理学<sup>4)</sup>

岩崎 博道<sup>1)</sup> 高田 伸弘<sup>2)</sup> 田原 研司<sup>3)</sup>  
田居 克規<sup>1)</sup> 池ヶ谷論史<sup>1)</sup> 稲井 邦博<sup>4)</sup>  
上田 孝典<sup>1)</sup>

【目的】現在わが国では，ダニ媒介性のリケッチア感染症として，つつが虫病と日本紅斑熱が多発する。臨床症状が極めて類似するが，新興感染症・日本紅斑熱は重篤化しやすいことが指摘されている。しかしその詳細は明らかではない。これら両リケッチア感染症の重症度および，その血中サイトカイン濃度との関連性を比較検討した。

【対象と方法】2002～2007年にわが国で発症したつつが虫病31例と，日本紅斑熱9例を対象とした。重症度は，中枢神経症状，肺病変，腎機能障害，肝機能障害，DIC，筋痛を指標としたスコア(J Clin Microbiol 1997)を用いた。急性期ならびに回復期の血清を用いELISAによりサイトカイン(TNF- $\alpha$ ，IL-12p40，IL-10，IFN- $\gamma$ ，IL-8，IL-4)濃度を測定した。

【結果と考察】重症度スコアの平均値はつつが虫病1.16，日本紅斑熱1.78と，後者が高いものの有意な差は認めなかった。血中サイトカイン濃度はIL-4を除いて急性期には上昇し，回復期には低下した。両疾患においてTNF- $\alpha$ の低下は有意であった。スコア値により重症群( $\geq 3$ )と軽症群( $< 3$ )に層別化すると，つつが虫病ではそれぞれ8例と23例，日本紅斑熱ではそれぞれ5例と4例に分割された。急性期の血中TNF- $\alpha$ 濃度を重症群と軽症群で比較すると，つつが虫病では  $4.60 \pm 1.39\text{pg/mL}$  に対し  $3.14 \pm 1.61\text{pg/mL}$  ( $p=0.030$ ) と，日本紅斑熱でも  $5.22 \pm 2.13\text{pg/mL}$  に対し  $1.09 \pm 1.26\text{pg/mL}$  ( $p=0.004$ ) と，それぞれ重症群が有意に高値を示した。IL-10も重症群で高値を示したが，他のサイトカインでは重症度の軽重による明らかな差異を示さなかった。今回対象とした両リケッチア感染症では，いずれにおいても，急性期のTNF- $\alpha$ 値が重症化を予測するための指標となる可能性が示された。

本研究は厚生労働科学研究補助金の助成を受けた。

(研究協力医療機関：和歌山県田辺市 玉置病院，那須医院)

#### O-155. 乾酪性肺炎の6例(若年者3例と高齢者3例で

## の検討)

板橋中央総合病院呼吸器科

埴平 孝夫, 高尾 匡  
善家 義貴, 四竈 純

【症例 1】21 歳女性。発熱，乾性咳嗽で受診。左下葉浸潤影。マイコプラズマ IgM 抗体陽性。SBT/ABPC+MINO で治療開始するも軽快なく，喀痰抗酸菌塗抹陰性で気管支洗浄で抗酸菌塗抹陽性，TB-PCR 陽性で HRZE 開始した。

【症例 2】29 歳女性。発熱，湿性咳嗽で受診。左下葉浸潤影。マイコプラズマ IgM 抗体陽性。CAM 投与で軽快なく，LVFX に変更するも浸潤影が拡大。喀痰抗酸菌塗抹陽性，TB-PCR 陽性で転医。

【症例 3】19 歳女性。発熱，乾性咳嗽で受診。左中下肺野に浸潤影と中肺野空洞陰影。マイコプラズマ IgM 抗体陽性，喀痰抗酸菌塗抹陰性。SBT/ABPC+MINO で治療開始するも軽快なく，喀痰より TB-PCR 陽性で HRZE 開始。

【症例 4】84 歳女性。他疾患で入院中に左下葉浸潤影。喀痰抗酸菌塗抹陰性。気管支洗浄で抗酸菌塗抹陽性，HRZE 開始。

【症例 5】81 歳男性。他疾患経過観察中の胸部異常陰影。左上葉の浸潤影，喀痰抗酸菌塗抹±，喀痰 TB-PCR 陽性で転医。

【症例 6】70 歳男性。健診胸部異常陰影。左上葉の空洞陰影と浸潤影。喀痰 TB-PCR 陽性で転医。HRZE 開始され，その後当院で外来 HRE で経過観察した。

【考察】乾酪性肺炎は浸出性病巣に引き続き惹起される凝固壊死＝乾酪性変化が小葉ないし大葉に生じる肺炎と定義される。激しい浸出性病変を主とする結核性病変は，通常の個体では若年者に多い病型で，宿主の過敏反応が強い状態と考えられている。しかし，高齢者においても免疫能や低栄養のある状態では肉芽腫反応が起こらず，広範に区域あるいは肺葉全体に浸出性変化が生じ，細菌性肺炎と鑑別が困難な像を呈する症例がある。今回われわれは乾酪性肺炎の 6 例（若年者 3 例，高齢者 3 例）を経験したので，文献的考察を加え報告する。

### O-156. 結核合併関節リウマチ患者 5 名に対する抗 TNF 製剤投与

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター臨床研究部

松本 智成, 阿野 裕美, 山口 統彦  
永井 崇之, 田村 嘉孝

【はじめに】抗 TNF 製剤により関節リウマチの加療は大きく変化し早期導入にて寛解が期待され今後ますます使用されると予想される。しかしながら抗 TNF 製剤の代表であるレミケードとヒュミラは結核発症率を上昇させることが知られている。世界の人口の 3 分の 1 が結核感染していることを考慮すると結核感染関節リウマチ患者に安全な抗 TNF 製剤投与方法を確立することは大切である。

【目的】当センターにて結核加療を行った関節リウマチ患者にレミケードで加療しその安全性を評価する。

【患者と方法】レミケードにて結核発症した患者 2 名を含む活動性関節リウマチ患者 5 名。結核加療を継続しながらレミケードを投与した。

【結果】最長 4 年経つが結核再燃はない。

【結論】感受性のある結核薬の元では再発なしにレミケードで加療できる。

### O-157. 救急における抗酸菌塗抹検査の有用性と問題点の検討

都立府中病院救急診療科・救命救急センター<sup>1)</sup>，同 細菌検査室<sup>2)</sup>，同 呼吸器科<sup>3)</sup>，同 リウマチ膠原病科<sup>4)</sup>

樫山 鉄矢<sup>1)</sup> 水野 裕之<sup>2)</sup> 村田 研吾<sup>3)</sup>  
高森 幹雄<sup>3)</sup> 藤田 明<sup>3)</sup> 稲田 進一<sup>4)</sup>

【背景・目的】救急において，予期せず結核に遭遇することはまれではなく，感染の不安から多くの緊急抗酸菌塗抹検査が実施されているが，その臨床的意義は必ずしも明らかではない。救急外来部門における緊急抗酸菌塗抹検査の臨床的意義，および結果解釈上の問題点を把握するため，以下の検討を行った。

【対象・方法】過去 4 年間に当院 ER を受診し，喀痰抗酸菌検査が行われた 1,754 例を対象とし，電子カルテ等を用いて retrospective に検討した。さらに救急車で搬送された結核症例について臨床的検討を加えた。

【結果】塗抹陽性例は 81 例，培養陽性例は 138 例であった。培養の結果，結核菌が培養されたものは，57 例，非結核抗酸菌が培養されたものは，81 例であった。塗抹陽性 81 例のうち，結核菌が培養されたものは，38 例（47%）と半数以下であり，非結核抗酸菌が培養されたものは，22 例（27%），結核，非結核抗酸菌ともに培養されなかったものは，21 例（20%）であった。逆に培養で結核と診断された 57 例について見ると，塗抹陽性例は 38 例であり，塗抹検査の感度は 67% であった。結核症例のうち，少なくとも 13 例は救急車によって搬送されていた。主訴は，脱力倦怠感が 4 例，咳，痰 3 例，発熱 2 例，胸痛 2 例など様々であり，結核の既往や血痰等，特に結核を疑うべき病歴を有する例は少なかった。塗抹陽性の 8 例は結核病棟に入院したが，陰性であった 5 例は，肺炎として一般病棟や救命センターに入院していた。

【結論】救急外来部門における緊急抗酸菌塗抹検査は，重症の肺結核を鑑別するために有用であるが，感度は低く過信は禁物である。一方，塗抹陽性例の半数が結核症ではないことにも，十分な留意が必要である。加えて，非特異的な症状で救急受診する結核患者は多く，より慎重な対応と積極的な感染防御が必要と思われた。

### O-158. ELISPOT 法を用いた生物学的製剤使用前潜在性結核スクリーニング

横浜市立大学病態免疫制御内科学

岳野 光洋, 村上 修司, 築地 淳  
須田 昭子, 井畑 淳, 工藤 誠  
上田 敦久, 綿貫 祐司, 石ヶ坪良明

【目的】関節リウマチ（RA）に対する生物学的製剤使用前の潜在性結核のスクリーニングに用いるツベルクリン反応（ツ反）の判定にはBCG接種、RA固有の免疫異常、RA治療薬の影響が指摘されている。そこで、本研究ではELISPOT法による結核抗原特異的インターフェロン（IFN- $\gamma$ ）産生細胞の検出によるスクリーニングを検討した。

【方法】対象は生物学的製剤使用前RA患者71例、結核患者35例、健常者141名。1）ツ反は常法に従い施行し、日本リウマチ学会ガイドラインに従い紅斑径20mm以上、硬結の存在をもって化学予防の適応（本研究でのツ反陽性）とした。2）末梢血単核細胞をPPD、ESAT-6、CFP-10で刺激し、IFN- $\gamma$ 産生細胞数をELISPOT法により算定した。ESAT-6、CFP-10の両方またはいずれかに反応を示す場合をELISPOT法陽性と判定した。

【成績】1）ツ反陽性は健常者87.9%、RA患者21.4%、ステロイド治療がツ反結果に影響していた。2）健常者ではPPD特異的IFN- $\gamma$ 産生細胞数はツ反紅斑径に強く関連したが、RA患者では明確でなかった。3）HIV患者、ツ反陰性RA患者を含む排菌中の結核患者では94%がELISPOT法陽性で、健常者での偽陽性はなかった。4）RA患者10/71（14.1%）でELISPOT法陽性で、平均ステロイド服用量はツ反陽性6例で1.5mg、陰性4例で5.8mgであった。また、ツ反陽性者19例中13例はELISPOT法陰性であった。

【考案】ツ反はBCG接種による陽転と結核罹患者を区別し得ないが、ELISPOT法は高い感度と特異度を示した。RA患者における免疫異常、ステロイド薬服用は特異的IFN- $\gamma$ 産生細胞数よりツ反に強く影響し、偽陰性となる要因となっていた。

【結論】ELISPOT法は感度と特異度ともに高く、RA患者における生物学的製剤使用前の潜在性結核スクリーニングに有用である。

#### O-159. QFTおよび胸部CTを用いた結核接触検診について

昭和大学藤が丘病院感染対策室<sup>1)</sup>、同 内科呼吸器<sup>2)</sup>、同 臨床病理科<sup>3)</sup>、同 中央臨床検査部<sup>4)</sup>、同 胸部心臓血管外科<sup>5)</sup>、聖マリアンナ医科大学脳神経外科<sup>6)</sup>

菊池 敏樹<sup>1)2)</sup> 岩沢 篤郎<sup>3)</sup> 長島 梧郎<sup>6)</sup>  
鈴木 隆<sup>5)</sup> 田口 和三<sup>1)3)</sup> 川野留美子<sup>1)</sup>  
丸茂 健治<sup>1)3)</sup> 田澤 節子<sup>1)4)</sup> 中村 久子<sup>1)4)</sup>  
宇賀神和久<sup>1)4)</sup> 新井 祐司<sup>1)4)</sup> 火石あゆみ<sup>1)4)</sup>  
土屋 裕<sup>2)</sup> 山口 史博<sup>2)</sup> 武田 純一<sup>2)</sup>  
林 誠<sup>2)</sup> 岩崎 拓也<sup>2)</sup> 國分二三男<sup>2)</sup>

【はじめに】肺癌の化学療法治療中、陳旧性肺結核の再燃により病棟でガフキー10号相当の排菌を来し、QFTおよび胸部CTによる接触者健診を行った事例について報告する。

【経過】77歳男性。1996年にCOPDと診断され、当院に通院中であった。2005年、肺癌（NSCLC）と診断され、

放射線治療および化学療法を繰り返していた。2007年11月、肺癌の再増悪を認め、化学療法目的で入院となった。がん化学療法を行った後、咳、痰の出現、胸部レントゲン上での浸潤陰影の出現があった。喀痰よりガフキー10号相当の抗酸菌塗沫陽性となり、PCR法で結核菌と同定され、第44病日に転院となった。

【結果】本事例の入院期間を排菌状況に応じて3期に分けた。各々の時期の接触者定義を作成し、院内各部署に接触者リストの作成を依頼した。接触者の濃厚・非濃厚の判別はあえて行わず、接触者リストにあげられた対象者124名に接触者健診を行うこととし、そのうちの50歳未満の72人でQFTを用いた接触者健診を行った。直後・2カ月後での2回実施したところ、直後陰性、2カ月後陽性となった職員が1名発生した。陽性化を確認した直後に実施した胸部レントゲンは明らかな所見はなかったが、胸部CTでは右下葉に気道散布性陰影を認めた。この時点で誘発喀痰を実施し、喀痰塗沫陰性を3回確認したが、喀痰提出8週後に、抗酸菌培養で結核菌陽性となった。RFLP法を行ったところ、本事例の発症患者と同一であることを確認した。【まとめ】大量排菌の事例に対して、QFTを利用することにより、接触者健診を効率よくすすめることが可能となった。また、QFTを直後、2カ月目の2回行ったこと、胸部CTを併用したことにより、塗沫陰性の肺結核症を診断することが可能となった。

（非学会員共同研究者：伊藤弥生、緒形あゆみ）

#### O-160. 陳旧性肺結核に対するQuantiFERON TB-2Gの臨床評価

川崎医科大学呼吸器内科

小橋 吉博、阿部 公亮、清水 大樹  
杉生 忠昭、大藤 貴、大植 祥弘  
矢木 真一、毛利 圭二、尾長谷 靖  
宮下 修行、岡 三喜男

【目的】明らかな結核治療歴を有する陳旧性肺結核患者に対するQuantiFERON TB-2G（QFT-2G）の成績を活動性肺結核患者の成績と比較検討した。

【対象と方法】対象は2005年1月以降、当院および関連施設で抗結核薬による明らかな治療歴（終了直後から40年経過）を有する陳旧性肺結核患者208例および活動性肺結核患者（結核菌培養陽性）105例とした。これらの症例にツベルクリン反応（TST）およびQFT-2Gを施行した。

【結果】陳旧性肺結核患者208例ではTSTは63%に陽性、QFT-2Gは34%に陽性であった。QFT-2Gにおける両抗原別での検討では、ESAT-6とCFP-10の両者とも陽性が5%と低いものに対して、ESAT-6のみは14%、CFP-10のみは15%であった。一方、活動性肺結核患者105例ではTST陽性率が63%に対し、QFT-2G陽性率は83%と有意に高率であった。両抗原別では、両者ともが25%、ESAT-6のみが28%、CFP-10のみが30%と差はなかった。陳旧性肺結核患者の治療終了後の経過年数別によるQFT-2Gの結果は、5年以内が37%陽性に対して、30年以上経過

しても31%がなお陽性を示していた。両抗原別にみた陽性率および両抗原に反応したIFN- $\gamma$ の数値にも、治療終了後の経過年数との間に有意な相関はみられなかった。

【考察】今回の検討から肺結核に対する治療が終了後、数十年経過しても末梢血における結核菌特異蛋白抗原に対するIFN- $\gamma$ の反応は持続している可能性が示唆された。陈旧性肺結核を有している患者においては、結核の再燃もしくは再感染を疑う場合、QFT-2Gの施行と評価には注意を要すると思われる。

#### O-161. 腎移植1,100例の腎移植後結核発症の検討とクオンティフェロンTB-2G (QFT-2G)を用いた移植前潜在性結核感染者への対応

名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター

後藤 憲彦

【背景】主にT細胞系を抑制する腎移植後の免疫抑制下では、潜在性結核感染から、移植後1~6カ月に結核発症の可能性が高くなる。欧米のガイドラインでは潜在性結核感染者に対し、術後6カ月間のINH予防投与を推奨しているが、本邦では先行するBCG接種のため、ツベルクリン反応(TST)で潜在性結核感染者を診断するのは困難である。最近TSTの欠点を克服するQFT-2Gが承認された。

【方法】1972年から当院で腎移植を施行した1,100名の術後結核発症患者の発症頻度、予後、危険因子を検討した。次に、最近の連続した100名に対して、TSTに加えてQFT-2Gを施行し、移植前潜在性結核感染者を再検討した。また、移植後6カ月の免疫抑制下でのQFT-2Gも検討した。

【結果】1,100名中、移植後に結核を発症した患者は2名のみであった。1名は移植前TST陽性のためINH予防内服あり。他の1人はINH予防内服なしであったが、結核性胸膜炎の既往があった。INH+EB+RFPの3剤と免疫抑制剤減量により、2名ともgraft lossなく軽快した。2006年9月からの連続した100名の生体腎移植患者の検討では、移植前TST陽性患者61名中、QFT-2G陽性患者は12名のみであった。TST陽性患者に対して移植後6カ月間INH予防投与を行い、結核発症者はいなかった。また、2008年5月からTSTなしでQFT-2Gのみ施行し、QFT-2G陽性患者のみに6カ月間INH予防投与しているが、結核発症者はいない。

【結論】当院では1972年当時からすべてのTST陽性患者に対しINH予防投与を行ってきた。2名のみ結核発症から、予防投与が潜在性結核感染者からの結核発症に効果的であった可能性はある。しかし、TST陽性はBCG接種の影響が強い。今後は、移植前QFT-2Gにて、潜在性結核感染者のみをきちんと把握して対応すべきである。また、移植後6カ月のQFT-2G陽性患者も数名いるため、拒絶反応で免疫抑制剤が増量になった時には注意が必要である。当科の潜在性結核感染者に対する取り組みを紹介する。

#### O-162. QuantiFERON TB-2Gが判定不可をきたした症例の検討

川崎医科大学呼吸器内科

小橋 吉博, 阿部 公亮, 清水 大樹  
杉生 忠昭, 大藤 貴, 大植 祥弘  
矢木 真一, 毛利 圭二, 尾長谷 靖  
宮下 修行, 岡 三喜男

【目的】近年、結核感染診断に対しQuantiFERON TB-2G (QFT-2G)が頻用されるようになった。しかし、QFT-2Gも判定不可例が散見されており、今回そのリスクファクターを検討した。

【対象と方法】対象は、2005年1月以降、当院および関連施設で臨床的に結核性疾患が疑われ、QFT-2Gを施行した1,170例中、判定不可となった120例(10%)とした。これらの症例の背景因子、検査所見、画像所見に関して検討した。

【結果】QFT-2Gが判定不可を呈した理由は、110例(92%)において陽性コントロールが低いためであった。可能な限り、これらの症例を再検討した結果、20%が判定可能となった。ツベルクリン反応(TST)は92%が陰性であったが、残りは陽性を示していた。判定不可の結果は、有意に高齢者や免疫抑制患者と関連していたが、季節の変動、細菌学的所見、病変の拡がり等とは無関係であった。また、検査所見ではリンパ球数減少や低アルブミン血症等が、有意に判定不可の結果と関連していた。

【考察】QFT-2G判定不可の結果は、ルチーン臨床の場では決して稀ではない。たとえ、繰り返し再検しても判定可能となる可能性は低いため、高齢者や免疫不全状態の患者は結核感染を疑う場合、十分な注意を払わなければならない。

#### O-163. 飲料水供給装置に起因する *Mycobacterium chelonae* 由来の疑似アウトブレイク

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター<sup>1)</sup>、同 内科<sup>2)</sup>

吉田志緒美<sup>1)</sup> 鈴木 克洋<sup>1)</sup> 露口 一成<sup>1)</sup>

岡田 全司<sup>1)</sup> 坂谷 光則<sup>2)</sup>

【目的】当センターにおいて2007年12月1日~2008年1月31日の期間、外来患者由来の喀痰20検体から、*M. chelonae*が相次いで分離培養された。これらは肺非結核性抗酸菌症の診断基準に合致しなかったため、病院内でのcontaminationの可能性が考えられた。このたび分子疫学的手法を用いて上記菌株を含めた感染源調査を行ったので報告する。

【方法】発生患者背景から予想される環境源として外来トイレの手洗い水道水、採痰室の手洗い水道水、外来設置ネブライザー由来の水を調査した。また聞き取り調査から外来患者への採痰方法として服薬用飲料水供給装置由来の冷水を使用して含嗽してから提出するよう指導していることが判明した。したがって院内に設置されている服薬用飲料水供給装置由来の冷水についても調査対象とした。採取された水を集菌、スプータメントゾル処理し、得られた100  $\mu$ L沈渣を用いて固形培地での培養を試みた。

【結果】環境源である外来トイレ、採痰室の水道水、ネブ

ライザー, 服用用飲料水供給装置由来の冷水から抗酸菌を分離できた。外来トイレ由来の水道水と服用用飲料水供給装置由来の冷水から迅速発育菌である *M.chelonae* が検出された。これら2株と患者由来培養菌20株について PFGE, ERIC-PCR にて菌の異同の確認を行ったところ, 患者由来菌20株と服用用飲料水供給装置由来の冷水由来菌1株が同一パターンを示したが, 外来トイレ水道水由来菌のパターンとの間には違いが認められた。ネプライザー由来の遅発育菌と採痰室の水道水由来の遅発育菌は *Mycobacterium gordonae* であった。

【考察】今回, *M.chelonae* 22株について分子疫学的解析を実施した結果, 同一遺伝子型を持つ *M.chelonae* による疑似アウトブレイクの可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者: 富田元久)

#### O-164. 日常検査における *Mycobacterium xenopi* と *Mycobacterium heckeshornense* の迅速な鑑別の試み

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター<sup>1)</sup>, 同 内科<sup>2)</sup>, 神戸市環境保健研究所<sup>3)</sup>

吉田志緒美<sup>1)</sup> 鈴木 克洋<sup>1)</sup> 露口 一成<sup>1)</sup>

岡田 全司<sup>1)</sup> 坂谷 光則<sup>2)</sup> 岩本 朋忠<sup>3)</sup>

抗酸菌同定検査において生化学的同定検査を実施するには多大な労力と菌量が必要である。また培養にかかる期間も結核菌だと小川培地で3~8週間かかり治療方針を決定する上でも迅速な同定検査は必須である。近年, 遺伝子検査の手法を応用した抗酸菌の迅速同定検査が日常的に用いられるようになり, さまざまな測定原理から開発された菌同定用キットが市販されている。当センターでは DDH 法を日常検査に主に採用しているが, 同法は「全染色体 DNA の類似度 (similarity) が70% 以上であれば, 同じ菌種として良い」という細菌分類学の菌種同定基準を利用しているため相対類似度で算出された数値から供試菌がどの菌種の基準株に最も近いかという結果は得られるが, 同定不能となる菌種が多い傾向がある。特に *M.heckeshornense* と *M.xenopi* は DDH 法とともに *M.xenopi* と判定され, コロニー性状も近似していることから, 16S rRNA 解析を用いて鑑別する必要がある。今回我々は DDH 法で *M.xenopi*, 16S-23S ITS 領域をターゲットとした INNO-LiPA 法では *M.xenopi* ではない抗酸菌と判定され, 塩基配列の決定により *M.heckeshornense* と同定できた菌種による症例を経験した。日常検査において複数の同定法を併用することで同定アプローチの選択幅は広がるが, 今回のように結果間に乖離が認められる場合の菌種のデータベースを構築することで, より精度の高い同定検査結果が迅速に提供できるであろう。しかし抗酸菌は現在報告されているだけでも100種類以上の菌種が存在しており, 遺伝子解析でも同定が困難な場合も多く見受けられる。このような現状を考慮し, コロニー性状観察も含めた総合的な NTM の菌種同定を行うことが重要である。

(非学会員共同研究者: 富田元久)

#### O-165. 紅皮症患者より分離された遅発育性暗発色抗酸

#### 菌: 主としてその細菌学的性状について

国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部<sup>1)</sup>, 広島県環境保健協会<sup>2)</sup>

中永 和枝<sup>1)</sup> 斎藤 肇<sup>2)</sup> 石井 則久<sup>1)</sup>

全身性紅皮症患者の生検皮膚組織のスミア並びに小川培養が陽性の, これ迄記載をみない抗酸菌の主として細菌学について報告する。

【症例】2008年55歳男性。2000年, ホジキン病を手術し, 化学療法で寛解。2005年来, 全身の掻痒を伴う紅斑が出現し, ステロイドを内服。2007年, 全身性紅斑と体幹部の皮膚結節が出現し, 皮膚生検スミアは抗酸菌陽性であったが, PCR で結核菌, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* は陰性であった。ステロイドとクラリスロマイシンを内服。ハンセン病あるいは非結核性抗酸菌症を疑い, 生検皮膚組織の病理組織学的・分子遺伝学的検査を行った。その結果, ハンセン病は否定され, 16S rRNA 遺伝子塩基配列の相同性から起炎菌を *Mycobacterium simiae* と同定した。ところが, 小川培地発育集落は濃黄色の暗発色菌で, 光発色菌の *M. simiae* とは明らかに異なるものであったため, 更なる検討を行った。分離菌は25~37℃で発育可能, 42℃で発育不能 (*M. simiae* は発育可能), TCH 培地, PNB 培地, EB 培地に発育可能。鉄取込み, Tween 80 水解, 硝酸塩還元およびナイアシン陰性 (*M. simiae* はナイアシン陽性), ウレアーゼ, 68℃カタラーゼ, 半定量カタラーゼ, ピラジナミダーゼ, アリルスルファターゼ陽性 (*M. simiae* はアリルスルファターゼ陰性) であった。16S rRNA 遺伝子塩基配列は *M. simiae* 基準株とは僅か4bp (*Escherichia coli* position 190, 199, 1133, 1140) の違いで, 解析した1471bpにおける一致率は99.73%であったのに対して, ITS, *rpoB* および *hsp65* 遺伝子塩基配列では *M. simiae* との一致率は低く, これら4遺伝子すべてにおいて高い相同性を示した単一の抗酸菌種はなかった。分離菌のミコール酸の HPLC パターンは *M. simiae*, *M. lentiflavum*, *M. triplex*, *M. genavense* に近似し, 後半に3つのピーククラスターを有した。本例は多相分類・同定の重要性を示唆した1例でもあろう。

(非学会員共同研究者: 若林麻記子, 藤本徳毅, 田中俊宏)

#### O-166. *Mycobacterium avium* の分子疫学解析

独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

松本 智成, 阿野 裕美, 高嶋 哲也

【はじめに】非結核性抗酸菌の中でも解析が比較的進んでいるのが, *Mycobacterium avium* である。これは, 家畜に病原性を示し酪農に多大な影響を与えるために獣医学を中心に発達してきた。結核菌において発展し臨床応用も可能になってきた抗酸菌の分子疫学解析は, 非結核性抗酸菌症の加療においても応用できる。環境菌でもある非結核性抗酸菌症の再発は, 必ずしも同じタイプの菌であるとは限らず, 一旦は排除出来ても外来性再感染にて再発する場合

もある。従って、今後、*M. avium* 感染症治療時に、正しい治療評価を行うにはタイピングを行うことが望まれる。

【方法】慢性持続排菌している *M. avium* 症患者から得られた 29 菌株を継時的に VNTR 解析、薬剤感受性試験を行った。なお VNTR は西森等の方法と、Virginie 等の方法を行った。薬剤感受性試験は Broth-MIC NTM にて行った。また各症例における代表的な菌株に対しては抗体と HPLC による血清型別解析を行った。さらに、HPLC によるミコール酸の型別を行った。

【結果】慢性持続排菌例は、1 例を除いて同一菌株の持続感染によるものであった。クラリス感受性から耐性に変化した感受性に変化した株は VNTR には変化が無く、23 SrRNA 遺伝子に変異を来した変異体数の増減によるものであった。VNTR にてクラスター解析を行うと基本的には、各々異なっているが、居住地が異なり接触歴も無いにもかかわらずクラスター形成をしている株があり、その患者の予後は不良であった。しかしながら、これら VNTR でクラスター形成をしている菌株は、血清型および、HPLC によるミコール酸パターンは異なっていた。

【考察】居住地が異なり接触歴も無いにもかかわらずクラスター形成をしている株があり、その患者の予後は不良であったことより、何かしら病原性に関与している可能性が示唆された。

(非学会員共同研究者：西内由紀子)

#### O-167. マクロファージへの *Mycobacterium avium* complex 感染時のフォスホリパーゼ A2 の細胞内挙動についての検討

島根大学医学部微生物・免疫学<sup>1)</sup>、同 耳鼻咽喉科学<sup>2)</sup>

多田納 豊<sup>1)</sup> 清水 利朗<sup>1)</sup> 安元 剛<sup>1)</sup>  
佐野 千晶<sup>2)</sup> 富岡 治明<sup>1)</sup>

【目的】これまでの検討で、マクロファージ (MΦ) 内での *Mycobacterium avium* complex (MAC) 殺菌には、細胞質 phospholipase A2 (cPLA2) が重要な役割を演じていることを示す成績が得られている。今回は MΦ 内での MAC 殺菌メカニズムに cPLA2 がどのように関わっているのかをさらに詳しく調べる目的で、MAC 感染 MΦ 内での cPLA2 の動態について検討を行った。

【方法】(1) MAC 感染 MΦ での cPLA2 の細胞内局在：マウス腹腔 MΦ または RAW264.7 MΦ に MAC N-260 株 (MOI=2 または 10) を感染させた後、抗 cPLA2 抗体および抗 MAC 抗体を用いての免疫蛍光抗体法により染色し、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。(2) cPLA2 のリン酸化：MAC 感染 RAW264.7 MΦ の cell lysate を標品として、抗 cPLA2 抗体を用いての gel shift assay により cPLA2 とリン酸化 cPLA2 のバンドを検出した。

【結果と考察】免疫蛍光抗体法による検討により、MAC 感染 MΦ では、細胞質内に分布する cPLA2 の一部は、細胞内に貪食された MAC 菌体と一致して局在している像が

観察された。また、MΦ 内の cPLA2 タンパク質の発現およびリン酸化が MAC 感染により有意に増強されることが明らかになった。以上の成績より、MAC 感染後の MΦ 内では、細胞質内に分布していた cPLA2 の一部は MAC の局在するファゴソームに translocate するとともに活性化が誘導されるものと考えられる。現在、CD14、FcγRI または CR3 といった受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、MAC 感染後の各受容体を介したシグナル伝達と cPLA2 の細胞内動態との関係についての検討を行っている。

#### O-168. ATP およびピコリン酸によるマクロファージに対するアポトーシス誘導とマクロファージ抗 *Mycobacterium avium* complex 活性増強作用

島根大学医学部微生物・免疫学

多田納 豊, 清水 利朗  
安元 剛, 富岡 治明

【目的】我々のこれまでの検討で、ピコリン酸 (PA) には、マクロファージ (MΦ) 内局在 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 菌に対する抗菌活性を増強する作用を有しているが、マウス骨髄由来 MΦ の場合では、PA による MΦ の殺菌能増強作用は MΦ アポトーシス誘導作用に連動したものであることが報告されている。また、MΦ の細胞内局在菌に対する殺菌能の誘導とアポトーシスとの連動性については、ATP により MAC や結核菌を感染させた MΦ を刺激した場合についても報告されているが、ATP によるシグナルの下流では分岐していると考えられる報告もあり、これらの連動性については明らかになっていない。そこで今回は、PA や ATP により誘導される MΦ の殺菌能増強作用とアポトーシスとの関係について知見を得ることを目的とした。

【結果と考察】(1) PA で処理した THP-1 MΦ の Annexin V 法による検討では、MAC (*M. avium* N-444 株) の感染または非感染の有無にかかわらず、Annexin V 反応性の増強と言う早期アポトーシスに特徴的な現象が誘導されることが明らかになった。DNA laddering 法による検討では、MAC 感染または非感染の何れの場合においても、PA 処理によって中・後期アポトーシスに特徴的な DNA の断片化が強く誘導されるような傾向は認められなかった。(2) ATP で処理した MAC 感染マウス腹腔 MΦ についての DNA laddering 法による検討では、ATP 添加後 4 時間ですでに顕著な DNA の断片化が観察された。しかしながら、ATP 存在下で培養を行っても、MAC 感染 MΦ の細胞内 MAC 菌に対する顕著な抗菌活性増強作用は認められなかった。以上の成績より、THP-1 MΦ においては、PA の MΦ の抗 MAC 抗菌活性増強作用は、PA により誘導される MΦ アポトーシスの早期プロセスに何らかの形で関係している可能性が考えられる。他方、ATP の処理により誘導される MΦ アポトーシスと殺菌能増強作用は連動していない可能性が示唆された。

#### O-169. 抗酸菌感染症患者における Th1 免疫反応の検討

札幌医科大学第3内科

猪股慎一郎, 林 伸好  
田中 裕士, 高橋 弘毅

【目的】抗酸菌感染時における免疫反応では Th1 cytokine による反応が主体とされている。今回われわれは抗酸菌感染症患者において Th1 cytokine に分類される IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-18 の血中濃度を測定しその臨床的意義を検討した。

【方法】健常者 25 例, 未治療の結核患者 54 例, 非結核性抗酸菌感染症患者 40 例に関して血清中の IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-18 を ELISA によって測定し, 病変の拡がりや発熱の有無等の臨床パラメータによって違いがあるかを検討した。

【結果】結核患者においては, IFN- $\gamma$ , IL-18 は病変の拡がりと同様に相関しており, その増加の程度は病勢を反映している可能性が示唆された。IL-12 は健常群と結核群において統計学的に有意な差は認められなかったが, 病変の拡がりが多いほど血中の IL-12 は高値である傾向が認められた。非結核性抗酸菌感染症に関しては IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-18 いずれも健常群と有意差がなかった。

【結語】抗酸菌感染症において結核患者と非結核性抗酸菌感染症患者ではその免疫反応に違いがあることが示唆された。

#### O-170. 多型縦列反復配列 (VNTR) の菌遺伝子型による非結核性抗酸菌症の病勢予測

東北大学病院呼吸器内科<sup>1)</sup>, 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門<sup>2)</sup>菊地 利明<sup>1)</sup> 渡辺 彰<sup>2)</sup> 五味 和紀<sup>1)</sup>  
藤村 茂<sup>2)</sup> 貫和 敏博<sup>1)</sup>

非結核性抗酸菌症は, 基礎疾患のない中高年女性を中心として近年増加傾向にあり, 原因菌としては, *Mycobacterium avium* 菌によるものが最も多い。治癒の確実に見込める化学療法は確立されておらず, 致死的な慢性呼吸器感染症へと進展し得る疾患である。しかし, 病状が比較的長期間安定している症例もあり, その病勢を予測する指標がないことから, 薬物治療の適応を判断することはしばしば臨床上的困難である。そこで, 非結核性抗酸菌症の病勢を予測する指標を探索する目的で, 2005 年から 2006 年にかけて東北大学病院呼吸器内科を受診し, 喀痰や気管支鏡検体から *M. avium* 菌が分離培養された全 37 症例を対象に, 得られた *M. avium* 菌で多型縦列反復配列 (Variable Numbers of Tandem Repeats/VNTR) 遺伝子型を調べ, 臨床経過との関連を後向きに解析した。各 *M. avium* 菌株の遺伝子型間のマンハッタン距離から, 近隣結合法にて樹形図を描出したところ, 病状が進行性の非結核性抗酸菌症から分離された *M. avium* 菌と, 非進行性の非結核性抗酸菌症から分離された *M. avium* 菌では, それぞれ別々に集積するようなクラスターが認められた。さらに, これを多重ロジスチック回帰分析したところ, *M. avium* 菌の VNTR 遺伝子型から, その非結核性抗酸菌症の病勢を有意に予測できるモデルが構築可能であった。非結核性抗酸菌の VNTR 遺伝子型を調べることによって, 非結核性抗酸菌

症の病状が進行性であるか否かを予測可能であることが示唆された。

#### O-171. 新興感染症コウモリオルソレオウイルス感染症による急性上気道炎を発症した国内初症例

県立宮崎病院内科

山中 篤志, 菊池 郁夫, 姫路 大輔  
井上 靖, 上田 章

今回, 我々は 2007 年に初めて報告された新興感染症コウモリオルソレオウイルス (別名マラッカウイルス) 感染による急性上気道炎を経験したので報告する。症例は 38 歳男性で 2007 年 11 月に新婚旅行にて 2 週間インドネシア・バリ島に滞在した。帰国数日前より発熱, 関節痛が出現し, 帰国時も症状持続のため他院を受診し抗菌薬, 解熱剤を処方され帰宅したが症状増悪し救急車にて当院救急外来に搬送された。簡易インフルエンザキットにて陰性であったが, 高熱, 関節痛及び咳嗽, 咽頭痛などと上気道炎症状強く, 問診にて現地の鶏との濃厚接触歴があったため鳥インフルエンザ感染疑い例としての患者対応を開始した。翌日には鳥インフルエンザ感染は否定され隔離解除, 約 1 週間後には軽快退院し, 以後症状を認めなかった。後日, ウイルス分離, 血清抗体価よりオルソレオウイルス感染症であったことが判明した。レオウイルス科のコウモリオルソレオウイルスによる急性上気道炎は 2007 年に初症例がマレーシアにて報告された。このウイルスはコウモリを自然宿主とするとされ, 水平感染の可能性が示唆されている。本患者は渡航先でコウモリとの直接の接触はなかったが, 発症数日前に上気道症状を有する現地住民との接触歴を有していた。感染判明後直ちに本患者及び接触者を対象に血清学的検査が行われ, 本患者では回復期に抗体が検出されたが, 他の対象者は全て陰性であった。本症例は国内初症例であるとともに国際的にも 1 例目の報告以降に未だ報告を確認できていない。今回は日本人旅行者の多い旅行地での短期滞在で感染しており, また水平感染の可能性も示唆されていることから輸入感染症として今後わが国でも大変危惧される感染症である。加えて, 症状がインフルエンザの症状と大変似ていることから鳥インフルエンザ, 新型インフルエンザ感染症の擬似症例としても今後重要になってくると考える。

(非学会員共同研究者: 河野徳明)

#### O-172. 国内初の新興感染症「ヒトアナプラズマ症」2 症例について

静岡県立大・食品栄養科学・微生物<sup>1)</sup>, 高知県衛生研究所<sup>2)</sup>, 室戸病院<sup>3)</sup>, 愛媛県立中央病院<sup>4)</sup>, 岐阜大学<sup>5)</sup>, 国立感染症研究所細菌第一部<sup>6)</sup>, 同ウイルス第一部<sup>7)</sup>大橋 典男<sup>1)</sup> 千屋 誠造<sup>2)</sup> 船戸 豊彦<sup>3)</sup>  
塩尻 正明<sup>4)</sup> 高野 愛<sup>5)</sup> 川端 寛樹<sup>6)</sup>  
安藤 秀二<sup>7)</sup> 岸本 寿男<sup>7)</sup>

近年, マダニを介してヒトに発熱症状を起こす新興感染症「ヒトアナプラズマ症」が欧米で問題となっている。今

回, 2002~2003年に高知県で日本紅斑熱が疑われた患者18名の保存血液を解析したところ, 2名からヒトアナプラズマ (*Anaplasma phagocytophilum*) に特異的な p44/msp2 遺伝子が検出され, ヒトアナプラズマ症の国内における存在を初めて確認した. 1名はヒトアナプラズマ症で, もう1名は *A. phagocytophilum* と日本紅斑熱リケッチア (*Rickettsia japonica*) の混合感染症例であった.

【症例1】61歳 男性 農業. 2003年1月5日より39°C台の発熱が出現, 1月6日に近医受診. 体幹中心に紅斑を認める. セフェム系抗菌薬が無効で, 1月8日にA病院に紹介, 日本紅斑熱疑いで入院. 入院時, 体幹中心の紅斑と, 右肩背部に刺し口様の所見あり. WBC正常, CRP上昇, 軽度肝機能障害. 入院後MINO200mg/日の点滴で徐々に解熱し, 紅斑, 全身倦怠感も改善し, 1月17日に退院となるも最終診断は不明であった. 今回, 保存血液から *A. phagocytophilum* 遺伝子が検出され, ヒトアナプラズマ症と診断された.

【症例2】73歳 男性 森林業. 2002年8月29日より発熱と発疹が出現, 9月2日に近医受診し日本紅斑熱疑いで入院. 入院時38°Cの発熱と, 全身の発疹, 右大腿部に刺し口様の出血跡あり. WBC正常, CRP上昇, 中等度肝機能障害. 入院後MINO200mg/日の点滴で徐々に解熱し, 発疹も改善し, 9月22日退院. 今回, 保存血液から *A. phagocytophilum* 遺伝子と, *R. japonica* 遺伝子が検出され, 両者の混合感染症例と診断された. 今後リケッチア症を疑う患者では, ヒトアナプラズマ症も考慮すべきである.

(非学会員共同研究者: 鳥日図, 高娃; 静岡県立大, 川森文彦; 静岡県環衛研, 福永和俊; 高知衛研, 浜宇津良治; 中芸クリニック, 中島秀樹; 高知大)

#### O-173. *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* による初めてのヒト侵襲性感染症例

船橋市立医療センター検査科<sup>1)</sup>, 国立感染症研究所細菌第一部<sup>2)</sup>, 同 細菌第二部<sup>3)</sup>

長野 則之<sup>1)3)</sup> 池辺 忠義<sup>2)</sup> 和田 昭仁<sup>2)</sup>  
長野由紀子<sup>3)</sup> 諏訪 直生<sup>1)</sup> 外山 雅美<sup>1)</sup>  
荒川 宜親<sup>3)</sup>

【序文】*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* に起因するSTSSを伴う壊死性筋膜炎症例について報告する.

【症例】50代後半の男性で半年前に右母趾のウオの目をカッターで自己切除. 3カ月前より右母趾が黒く変色しているのに気づきその範囲は徐々に拡大する. 1週間前頃より右下肢の腫脹が出現し自力で動けず救急搬送される. 到着時体温38.8°CでWBC 28,200/ $\mu$ L, CRP 24.21mg/dL, 肝機能不全, 血液凝固異常が認められた. またGlucose 226mg/dLで糖尿病が判明. 右母趾に悪臭と壊疽を伴う重度の蜂巣炎がみられ, 右下肢が発赤腫脹, X線所見で右大腿部までガス像が認められた. 直ちに壊疽部切開後排膿を認め, 下腿中央までの切開で膿が腓膜筋に沿って大量に存在しデブリードメント施行. 翌日全身状態悪化の為右大腿遠

位1/3以下の切断術が施行された. CMZ次いでABPC+CLDMが投与され術後経過良好にて第48病日に転院. 入院直後採取の右母趾由来膿よりラクトース非分解性,  $\beta$ 溶血性のC群レンサ球菌及び同等数の *Proteus mirabilis* が検出され, 腓膜筋由来膿からは優位な菌数差でC群レンサ球菌が検出された. 本菌はストレプトキナーゼ陰性と16S rDNA解析から99.2%の相同性で *S. dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* と同定された. また, スーパー抗原遺伝子 speG 及び壊死性軟組織感染症発症の要因と考えられている病原遺伝子 sagA の保有が確認され, emm 遺伝子型 stL1929.0 であった.

【考察】*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* によるSTSS等のヒト侵襲性感染症の報告が増加しつつあるのに対し, *S. dysgalactiae* *dysgalactiae* は元来ヒト以外の動物由来株に提案されている亜種名で, ウシSTSSやイヌ菌血症等が報告されている. 本報は *S. dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* による初めてのヒト感染症例と考えられるが, 本菌のように新たな病原遺伝子を獲得することでヒトへの感染性を高めていく可能性を含め, 本亜種についての研究の必要性が促される.

#### O-174. 腎梗塞, 脳梗塞, 感染性脳動脈瘤を合併した国内初の *Lactococcus garvieae* 感染性心内膜炎の1例

順天堂大学医学部総合診療科<sup>1)</sup>, 順天堂大学大学院医学研究科感染制御科学<sup>2)</sup>

渡辺由希子<sup>1)2)</sup> 内藤 俊夫<sup>1)2)</sup> 甘利 悠<sup>1)</sup>  
大嶋 弘子<sup>1)</sup> 三橋 和則<sup>1)2)</sup> 上原 由紀<sup>1)2)</sup>  
菊池 賢<sup>1)2)</sup> 磯沼 弘<sup>1)</sup>

【症例】55歳女性. 心疾患の既往, 歯科治療歴は無い. 3カ月前から全身倦怠感と筋肉痛を自覚していた. 3週間前から38°C台の発熱が持続するため, 近医で尿路感染症を疑われて当院を受診し, 精査目的に入院となる. 身体所見で収縮期心雑音を聴取, 外来での血液培養3/4セットから *Streptococcus* sp. が報告された. 心臓超音波で僧帽弁前尖に疣贅が確認され, 感染性心内膜炎の診断で同日よりペニシリン G1800万単位/日, ゲンタマイシン 150mg/日での治療を開始した. しかし, ペニシリン MIC値が0.5mg/mLと高く, 生化学的性状からも菌名が同定できないため, 16SrRNAの塩基配列を決定したところ, *L. garvieae* と同定された. 薬剤感受性検査結果から抗菌薬をセフトリアキソン 4g/日に変更し, ゲンタマイシンは240mg/日に増量して治療を継続した. その間入院6日後に左腎梗塞を, 12日後に脳梗塞を併発し, 頭部血管造影検査で感染性動脈瘤も認められた. 約9週間の抗菌薬投与後, 発熱等の臨床症状は改善し, 経食道心臓超音波で疣贅の消失を認めた. 右片麻痺はリハビリで下肢筋力低下程度まで改善し退院となった.

【考察】*L. garvieae* は養殖魚や家畜動物への感染が知られているが, 人への感染は稀である. 海外ではこれまで12例の人への感染報告があり, 今回世界で13例目, 国内では初の症例報告となる. 感染性心内膜炎としては8例報告

があり、初診時の主訴が発熱以外に呼吸苦や脳梗塞等と多彩で、このうち4例は弁置換術が施行されている。本症例も多発感染性梗塞、感染性脳動脈瘤を併発しており、稀ではあるが重急性の経過でさまざまな合併症を起こす起因菌として、十分な注意が必要と考えられた。

#### O-175. 当科における不明熱の検討

新潟大学医歯学総合病院内部環境医学講座

三船 大樹, 張 仁美, 手塚 貴文  
茂呂 寛, 田邊 嘉也, 下条 文武

【はじめに】不明熱の原因としては古典的分類でいえば、感染症、膠原病及びその類似疾患、悪性腫瘍があげられる。また検査、診断技術の進歩にも関わらず、確定診断に至らない例も2~3割に及ぶとされる。新潟大学医歯学総合病院に於いても、一定の頻度で不明熱患者が存在する。特に当科（内部環境医学講座）は、膠原病、感染症、肺腫瘍を中心にした悪性腫瘍の診断、治療に当たっており、不明熱患者に接する機会が多い。今回、我々は過去数年間、当科に入院した不明熱患者に対して、検討を行った。

【方法】2006年1月~2008年11月までの約3年間、当科に入院した患者で不明熱と考えられた33例に対して、検討を行った。不明熱の定義は、腋窩で38℃以上の発熱が、毎日あるいは間欠的に3週間以上出現し、3日間の外来あるいは入院による精密検査でも確定診断に至らなかったものとした。

【結果】感染症9例（27%）、悪性腫瘍1例（3%）、膠原病及び類似疾患12例（37%）、その他5例（15%）、不明6例（18%）であった。感染症には、ニューモシスチス肺炎や粟粒結核によるAIDS発症例も含まれた他、リンパ節結核、深部感染症などがみられた。膠原病はステイル病、全身性エリテマトーデスなどがみられたが、膠原病類似疾患として、リウマチ性多発筋痛症2例の他に、血管炎が5例確認された。その他には、薬剤性肺炎や、クラミジア感染後の関節炎、post streptococcal syndrome、家族性地中海熱などが認められた。

【考察】不明熱の原因としては、家族性地中海熱のような稀な疾患も含まれていたが、多くは一般的に報告されているような結核や深部感染症、HIV関連のものや、血管炎、ステイル病であった。しかし、最終的に確定診断に至らなかった例も18%あり、今後の課題である。

#### O-176. 自己免疫疾患加療中に入院を要した感染症の自験例

東京都立墨東病院リウマチ膠原病科<sup>1)</sup>、同 感染症科<sup>2)</sup>

越智 小枝<sup>1)</sup> 中村（内山）ふくみ<sup>2)</sup>  
中村 造<sup>2)</sup> 古宮 伸洋<sup>2)</sup> 大西 健児<sup>2)</sup>

自己免疫疾患の診療において、感染症の合併は患者の生命予後、機能予後を左右する重要な因子である。副腎皮質ステロイド薬投与により感染の発症率が上昇することはよく知られているが細菌性肺炎以外の感染症については検討した報告は少ない。今回我々は、2007年7月以降に都立

墨東病院リウマチ膠原病科に入院した感染症症例について、患者を関節リウマチ（RA）群（25名）・非RA群（16名）に分類し、基礎疾患・ステロイド投与量・抗リウマチ薬の種類・免疫抑制剤投与の有無などを検討した。更に、自己免疫疾患の入院加療中に院内で発症した感染症（入院後発症群：5名）についても検討を行った。RA群に於いてはステロイド投与患者が多くを占めるが、投与ステロイド量と感染症の合併は必ずしも相関しないと考えられた。また原因となる病原体としては細菌感染が39例と最も多く、ニューモシスチス肺炎（PCP）6例、ウイルス感染3例、抗酸菌感染1例（重複あり）であった。PCPを合併した6例はいずれもRAあるいは悪性関節リウマチ（MRA）の患者であり、生物学的製剤使用患者はみられなかった。また入院後院内発症した感染症の中では硬膜外膿瘍、腸腰筋膿瘍、脳膿瘍などの比較的多い感染症が見られた。自己免疫疾患を基礎疾患にもつ発熱・関節痛の患者で、感染症は常に念頭に置くべきであり、症例の蓄積および検討が早期発見の一助となると考えた。

#### O-177. 外来患者から分離されたPVL陽性MRSAについて

順天堂大学医学部細菌学教室<sup>1)</sup>、順天堂大学大学院・感染制御科学<sup>2)</sup>、順天堂医院臨床検査部<sup>3)</sup>、順天堂大学医学部臨床検査医学<sup>4)</sup>

伊藤 輝代<sup>1)2)</sup> 三澤 成毅<sup>3)</sup>  
近藤 成美<sup>4)</sup> 平松 啓一<sup>1)2)</sup>

【目的】現在、米国及びヨーロッパ諸国で蔓延する市中感染型MRSAの多くはPanton Valentine Leucocidin (PVL)を産生する。PVLはヒト及びウサギ白血球溶解活性を有し、市中感染型MRSAの病原性との関連が示唆されている。現在の我が国の市中感染型MRSAには、PVL陽性MRSAは非常に少ないが、諸外国から持ち込まれる危険性は常に存在する。我々は皮膚科外来患者由来MRSAを用いて、PVL陽性MRSAの出現をモニターし、その遺伝学的解析を行い、由来を検討した。

【材料と方法】2007~2008年にかけて順天堂病院皮膚科外来患者より分離されたMRSA 28株より染色体DNAを抽出しPCRにてPVL遺伝子を検出した。SCCmec typing, spa typing, MLST, パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)を行いMRSAクローンの特徴を解析した。

【結果及び考察】1. 検討した28株中、3株（JCSC7472 [蜂窩織炎患者由来]、JCSC7481 [蜂窩織炎患者由来]、JCSC7483 [毛嚢炎患者由来]）がPVL陽性であった。2. JCSC7472はST30-SCCmec type-IVc、JCSC7481はST772-SCCmec type-V、JCSC7483はST8-SCCmec type IVa株であった。3. PFGEの結果、JCSC7483は対照として用いたUSA300クローンと全く同じ電気泳動パターンを示し、かつUSA300クローンが特徴的に持つとされるarginine catabolic mobile element (ACME)も保持していることがPCRにて確認された。JCSC7472は、これまでに我が国で分離されたST30-SCCmec type-IVc株と類似

した PFGE パターンを示した。4. これらの結果は米国で蔓延している USA300 クローンがすでに我が国にも持ち込まれている事を示すと同時に、我が国でこれまでに蔓延していたクローンも同様に広まっている事を示唆している。

(非学会員共同研究者：池田志孝；順天堂医院皮膚科，張 萌，西野阿沙子，小野寺俊幸；順天堂大学医学部)

#### O-178. 自衛隊教育施設における市中獲得型 MRSA 感染症発生状況について

防衛医科大学校内科<sup>1)</sup>，自衛隊横須賀病院<sup>2)</sup>，順天堂大学細菌学教室<sup>3)</sup>

東山 正明<sup>1)2)</sup>三木田 馨<sup>2)</sup> 韓 笑<sup>3)</sup>  
伊藤 輝代<sup>3)</sup> 平松 啓一<sup>3)</sup> 川名 明彦<sup>1)</sup>

【背景及び目的】近年世界中で市中獲得型 MRSA (Community Associated MRSA : CA-MRSA) の報告が増加している。ある自衛隊教育施設 (以下施設 A) に所属する健康男性において 2006 年 10 月から 2008 年 3 月までの間、皮膚軟部組織感染症 (蜂窩織炎や伝染性膿痂疹) を発症し、感染部位から MRSA が検出された症例を 17 名 (18 病変) 経験した。2008 年 4 月にその後の保菌状況確認の目的で鼻腔粘膜、咽頭粘膜の培養を 11 名より行ったところ、3 名が保菌していることが確認されている (27.3%)。その後の施設 A における軟部組織感染症の発生状況を監視することを目的として MRSA を検出し、その遺伝子学的検査を行った。

【対象と方法】2008 年 5 月から同年 8 月までの間、施設 A の隊員で皮膚軟部組織感染症を発症し、自衛隊横須賀病院を受診した者。感染部位の培養検査を行い MRSA の検出頻度、臨床経過などについて検討した。

【結果】施設 A の患者で皮膚軟部組織感染症と診断されたものは 15 名で、全例で病変部から MRSA が検出された。平均年齢は 19.6 歳 (15 歳から 40 歳)。8 名が蜂窩織炎で、7 名が皮下膿瘍であった。9 病変では切開排膿を行った (60%)。10 名が入院加療を要し (平均 8.6 日)、1 名は再入院となっている。入院加療を要さなかった 5 名は全例切開排膿の後、経口セフェム薬を内服し軽快している。11 例の検体で遺伝子学的検査を行い、全例が type IV SCCmec を保持していた。

【考察】CA-MRSA 感染症は、軍隊、刑務所のような共同生活をしている集団などで多く報告されている (JCM 2004 ; 42 : 4050, JID 2007 ; 196 : 911)。本検討例も生活環境が共通しており、同一の市中感染型 MRSA クローンの伝播であるか否かを今後検討する予定である。

(非学会員共同研究者：丹野明美，吉田裕輔；自衛隊横須賀病院)

#### O-179. トビヒ患者より分離される市中感染型 MRSA の動向

東京薬大・薬・病原微生物<sup>1)</sup>，西嶋皮ふ科<sup>2)</sup>

野口 雅久<sup>1)</sup> 中南 秀将<sup>1)</sup>

西嶋 攝子<sup>2)</sup> 笹津 備規<sup>1)</sup>

【目的】最近、欧米においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の市中への流行が報告され、その多くが皮膚・軟部組織感染である。しかし、日本における市中感染型 MRSA (CA-MRSA) の調査はほとんど行われていない。伝染性膿痂疹 (トビヒ) は、表皮剥脱毒素 (ET) を産生する黄色ブドウ球菌による代表的な市中感染症である。トビヒ患者の多くは外来患者であるため、トビヒ患者から分離される MRSA の調査は、CA-MRSA の動向を把握する上で有用である。そこで、本研究では、日本において分離されたトビヒ患者由来黄色ブドウ球菌に占める MRSA の比率および SCCmec type を調査した。

【方法】菌株は、2008 年に関東 (98 株)、東海 (75 株)、関西 (56 株)、および四国 (276 株) において分離された ET 産生遺伝子を保有する黄色ブドウ球菌 505 株を使用した。PCR によりメチシリン耐性遺伝子 *mecA* が検出された黄色ブドウ球菌を MRSA とした。SCCmec typing は multiplex PCR により行った。

【結果・考察】全トビヒ患者からの ET 産生黄色ブドウ球菌の検出率は 87.7% (505 株/576 検体) であった。地域によって ET 産生黄色ブドウ球菌の分離率に有意な差は認められなかった。それぞれの地域から分離されたトビヒ患者由来黄色ブドウ球菌について、*mecA* の検出を行った。その結果、関東分離株の 20.4% (20/98)、東海分離株の 24.0% (18/75)、関西分離株の 21.4% (12/56)、四国分離株の 18.8% (52/276) から *mecA* が検出された。したがって、市中に分布している黄色ブドウ球菌の 20.2% (102/505) が MRSA であった。分離された MRSA について SCCmec typing を行ったところ、27.5% (28/102) が院内型の type II, 68.6% (70/102) が市中型の type IV または V の SCCmec を保有していることが明らかとなった。

(非学会員共同研究者：池田政身；高松赤十字病院，長谷哲男；東京医大八王子医センター，白濱茂穂；聖隷三方原病院)

#### O-180. ER における MRSA の検出状況と市中感染型 MRSA 感染症の検討

都立府中病院救急診療科・救命救急センター<sup>1)</sup>，同細菌検査室<sup>2)</sup>，同 リウマチ膠原病科<sup>3)</sup>

檜山 鉄矢<sup>1)</sup> 水野 裕之<sup>2)</sup> 稲田 進一<sup>3)</sup>

【背景】近年蔓延が懸念されている市中感染型 MRSA (community acquired MRSA : CA-MRSA) については、諸外国では特に救急分野において大きな問題となっているが、本邦の救急における実態は知られていない。

【目的】救急部門における、MRSA の検出状況、および CA-MRSA について実態を把握する。

【対象・方法】2004 年から 2007 年の 4 年間に、当院 ER (救急外来部門) を受診した患者のうち、臨床検体より MRSA が検出された全症例を対象として、retrospective に検討した。さらに、CA-MRSA の臨床的要件を満たす症例を抽出して検討を加えた。

【結果】黄色ブドウ球菌検出例は 471 例、うち MRSA 検出

例は101例であった。MRSA 検出例のうち、1) 入院後48時間以上経過していないこと、2) 1年以内に入院や長期療養施設滞在がないこと、3) カテーテルなどの医療器具の留置がないこと、など、CA-MRSAの臨床的要件を満たすものは37例であった。これら(臨床的)CA-MRSA例は、平均年齢が7歳と若く、臨床診断として膿痂疹・SSSSなど、皮膚感染症が過半数を占めている点で、他のMRSA検出例と大きく異なっていた。また、ミノサイクリンに対してほぼ100%、レボフロキサシンに80%以上、クリンダマイシンに40%以上と、 $\beta$ ラクタム以外の抗菌薬に対して比較的良好な感受性を保っている点でも、通常のMRSA菌株と大きな違いが見られた。一方、ほとんどの例において、菌に感受性のない $\beta$ ラクタム薬が投与されていたが、臨床経過は良好であった。

【結論】本邦の救急分野においても、小児皮膚感染症を中心としたCA-MRSAの蔓延が強く示唆された。学会当日は、2008年のデータと共に菌の遺伝子性状や毒素等、細菌学的解析を加えて報告したい。

#### O-181. 1施設の小児の伝染性膿痂疹より分離された多様なCA-MRSAクローン

順天堂大学医学部小児科<sup>1)</sup>、順天堂大学感染制御科学<sup>2)</sup>、同 細菌学<sup>3)</sup>

久田 研<sup>1)2)</sup>伊藤 輝代<sup>2)3)</sup>松永 展明<sup>1)</sup>  
小松 充孝<sup>1)</sup>金 京勲<sup>2)</sup>平松 啓一<sup>2)3)</sup>

【目的】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は、市中感染(CA-MRSA)の原因として注目されている。今回、我々は、一施設一時期に収集した小児の伝染性膿痂疹由来MRSA株を解析し、これらの株のうちの一つが保持するtype V SCCmecの構造を決定した。

【方法】対象は2002年6月～8月に当関連一施設の小児科外来にて伝染性膿痂疹と診断され、膿痂疹より分離されたMRSA 17株。Coagulase typingに加え、分子疫学的解析として、SCCmec typing, exotoxin typing, PFGE, MLSTを検討。また、type V SCCmecに関してはその塩基配列を決定した。

【結果】分離17株は遺伝的背景の異なる6つのclonal groupに分類された。コアグラゼ1型MRSAはMLSTにてST89・91に属し、type IIb, IVa, V SCCmecを、コアグラゼ2型はST5に属しtype IVn SCCmec、コアグラゼ3型はST88に属しtype IVg SCCmec、コアグラゼ7型はST81に属しtype IVc SCCmecを保有していた。コアグラゼ1型は*etb*を、コアグラゼ3型は*eta*を有したが、*luk-PV*や*tst-1*は検出されなかった。Type V SCCmecの塩基配列を決定した結果、その長さは約44 kbで、2つの*ccrC* genes (*ccrC2*, *ccrC8*)を持ち、台湾から検出された株の持つSCCmecとほぼ同じであった。

【考察】CA-MRSAのSCCmec typeはtype IVを中心にその多様性が報告されているが、今回検討した17株は一地域一期間に得られた臨床分離株にも関わらず、遺伝的背景の異なる6つのCA-MRSAに分類され、CA-MRSAが

一定の狭い地域においても非常に多様であることを示唆している。さらに、type V SCCmecは、台湾分離株P1及びTSGH17の持つtype V SCCmecと高い相同性を示し、国を越えて、異なるgenetic backgroundの菌に同じSCCmecが挿入されていることが示唆された。

(非学会員共同研究者：李 善爽；順天堂大学感染制御科学、清水俊明；順天堂大学小児科)

#### O-182. 同一施設から経年的に分離されたMRSA株のPanton-Valentine leukocidin 遺伝子の保有状況

北里大学大学院感染制御科学府感染症学<sup>1)</sup>、北里研究所抗感染症薬研究センター<sup>2)</sup>、東京都老人医療センター<sup>3)</sup>、北里大学北里生命科学研究所感染症学<sup>4)</sup>

酒井 文宜<sup>1)</sup> 花木 秀明<sup>2)</sup> 壇辻百合香<sup>2)</sup>

池田 進輔<sup>1)</sup> 稲松 孝思<sup>3)</sup> 砂川 慶介<sup>4)</sup>

【はじめに】*pvl* 遺伝子は*lukS*と*lukF*及びその接合部位である*lukSF*から構成されている。Lina Gら(FRA)は保存性の高い*lukSF*領域のprimer(433bp)を作成し、1985～1998年分離MRSA(171株)から*pvl*保有MRSAを37.4%の割合で検出している。また、我が国ではYamamoto Tらが同じprimerを用いて、1985～1986年のCA-MRSA(17株)から23.5%の*pvl*保有MRSAを、さらにHiramatsu Kらは同領域のprimer(971bp)を作成して1979～1985年分離株から45.3%(44/97)の*pvl*保有MRSAを検出している。

【目的】上記primerを用い同一施設から分離されたMRSA株における*pvl*遺伝子のretrospectiveな保有状況を調査した。しかし、その検出率が異常に高かったことと再現性が乏しかったため、*lukS*, *lukSF*, *lukF*のそれぞれのprimerを用いて*pvl*遺伝子の再検出を実施した。

【方法】1978年より2002年にかけて東京都老人医療センターで血液培養から分離された220株のMRSAを対象とし、上記Lina Gらの*lukSF*のprimerを用いてPCR法によって*pvl*遺伝子を検出しさらにYamamoto Tらが個別に作成した*lukS*, *lukSF*, *lukF*のそれぞれのprimerを用いて各領域を別個に検出した。

【結果】Lina Gらのprimerを用いた結果、42.7%(94/220)から*lukSF*遺伝子が検出された。また、Yamamoto Tらの個々の領域を検出する3種類のprimerを用いた場合、*lukS*は1.4%(3/220)、*lukSF*は96.8%(213/220)、*lukF*は1.4%(3/220)であった。

【考察】*pvl*遺伝子の一部である*lukSF*領域を検出した場合、その保存性の高さから検出率は高くなったが、*lukS*の上流域と*lukF*の下流域の検出率は極端に低くなった。*lukS*, *lukSF*, *lukF*領域全てが検出された3株は、いずれも1980年代初頭(1981年に1株、1983年に2株)であり、その後は*lukSF*のみが検出され、*lukS*と*lukF*は検出されなかった。これらの結果から、多くの株が*lukS*の上流域と*lukF*の下流域でmutationかdeletionを高頻度で起こしている可能性が示唆された。

### O-183. 福島県下における小児期発症急性脳炎・脳症 202 例の疫学的臨床的検討—最近の発症動向と予後関連因子—

公立大学法人福島県立医科大学小児科

川崎 幸彦, 橋本 浩一, 細矢 光亮

【目的】小児期急性脳症脳炎（本症）の最近の発症動向と予後関連因子を明確にするために、その疫学的臨床的検討を行った。

【対象と方法】福島県内で小児の入院が可能な 25 施設を対象として、アンケート調査を行い、1986 年から 2007 年までの 21 年間に本症で入院加療された 202 症例を対象とした。これら患児を、神経学的後遺症のなかった 1 群 (n=104)、軽度から重度の後遺症を残した 2 群 (n=62)、死亡の転機をとった 3 群 (n=36) に分類し、疫学、病原、臨床症状、検査成績、治療と予後との関連性を検討した。

【結果】1) 罹患年齢は平均  $3.8 \pm 3.5$  歳であった。2) 病原が判明した症例は 83 例 (41.1%) と低率であった。内訳としては、インフルエンザウイルス A 33 例, B4 例, HHV-6 8 例, 水痘 7 例, 風疹 5 例, 百日咳菌 4 例, 麻疹 4 例, HSV-1 型 4 例, エンテロウイルス 3 例であった。1986 年から 1996 年頃には、風疹、麻疹、水痘帯状疱疹ウイルス、百日咳菌やマイコプラズマに起因した本症が多くみられたが、1997 年以降はインフルエンザ、HHV-6、エンテロウイルスによる本症の報告が多く認められた。インフルエンザによる急性脳症は 1999~2003 年まで発症の増加が認められたが、以後発症頻度は減少傾向にあった。3) 初発症状は各群とも発熱が一番多く、以下、痙攣、意識障害、嘔吐の順であった。予後不良群において、意識障害が遷延する症例、呼吸抑制を伴う症例が多くみられた。4) DIC を合併する症例、急性期脳波にて  $\delta$  波を中心とした徐波や平坦波を示す症例や脳浮腫以外の頭部画像上異常所見を有した症例には予後不良群が多く含まれていた。

【結語】本症の予後不良因子としては、遷延する意識障害、肝・腎機能障害や DIC などの多臓器障害を有すること、病初期から頭部画像および脳波上異常所見を有することなどが挙げられた。

### O-184. 都立墨東病院感染症科で最近 5 年間に経験した無菌性髄膜炎の臨床的特徴について

都立墨東病院感染症科

中村 (内山) ふくみ, 小林泰一郎

中村 造, 古宮 伸洋, 大西 健児

【背景】急性期病院である都立墨東病院では、発熱・頭痛を主訴に救急外来を受診する患者が多い。当院では無菌性髄膜炎を疑い腰椎穿刺を行うか否かは、症状の出現時期と本疾患で感度の高い理学所見と報告されている Jolt accentuation の有無 (Uchihara T and Tsukagoshi H, Headach : 1991) を判断根拠にすることが多い。また無菌性髄膜炎は対症療法で自然軽快する比較的予後良好な疾患であるが、Elsberg syndrome の合併や、膠原病の初発症状として現れることもある。

【目的】当院感染症科で最近 5 年間に経験した無菌性髄膜炎で、Jolt accentuation の感度を含む臨床的特徴を明らかにする。

【対象および方法】2004 年 1 月から 2008 年 12 月までの 5 年間に、無菌性髄膜炎の診断で当院感染症科に入院した症例を対象とする。診療録から症状、理学所見、髄液検査結果、原因ウイルス、合併症などを調査し検討した。

【結果】抄録作成の段階で合計症例数は 135 例である。平均年齢は 32.6 歳 (16~73 歳) で、男女比はほぼ 1 : 1 であった。その他の調査項目については現在集計中である。

### O-185. インフルエンザ菌 (Hi) 全身感染症 7 症例とその兄弟における抗 PRP 抗体価に関する検討

小田原市立病院小児科<sup>1)</sup>, 横浜南共済病院小児科<sup>2)</sup>, 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児医療センター<sup>3)</sup>, 横浜市立大学医学部小児科<sup>4)</sup>, 千葉大学医学部小児科<sup>5)</sup>

奥 典宏<sup>1)</sup> 成相 昭吉<sup>2)</sup> 相原 雄幸<sup>3)</sup>

横田 俊平<sup>4)</sup> 石和田稔彦<sup>5)</sup>

【はじめに】当院で 2006 年 4 月から 2008 年 10 月までに経験した Hib 全身感染症 7 症例、およびその兄弟の抗 PRP 抗体価を測定、検討したので報告する。

【症例】化膿性髄膜炎 5 症例：年齢  $3.0 \pm 2.2$  歳 (7 カ月~5 歳)、男児 1 症例女児 4 症例。うち 1 症例は 2 回 Hib 髄膜炎を発症した。急性喉頭蓋炎：3 歳男児。化膿性股関節炎：2 歳男児。

【検査所見】髄膜炎全症例の髄液培養で Hi 陽性。喉頭蓋炎症例の血液から Hib 陽性。股関節炎症例の関節液より Hib 陽性。

【転帰】化膿性髄膜炎の 5 歳女児の症例は死亡。他の症例は後遺症を認めなかった。

【抗 PRP 抗体価】化膿性髄膜炎・急性喉頭蓋炎症例の入院時の抗 PRP 抗体価は  $0.44 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ 、全症例  $1 \mu\text{g/mL}$  以下であった。退院前も 2 症例が  $1 \mu\text{g/mL}$  未満であったが、1 歳以上は 1 回、1 歳未満は 3 回の Hib ワクチン接種により抗体価の上昇を認めた。また上記症例の兄弟、男児 1 症例、女児 5 症例 (1 歳~5 歳) についても抗 PRP 抗体価を調べたところ、 $6.0 \pm 5.0 \mu\text{g/mL}$  であった。死亡症例の 3 歳の妹のみ抗 PRP 抗体価が  $0.35 \mu\text{g/mL}$  と低値だったが、Hib ワクチン 1 回接種により  $16.3 \mu\text{g/mL}$  と上昇を認めた。本学会当日には化膿性股関節炎症例の data を加えて発表する予定である。

【考案】Hi 髄膜炎罹患前の抗 PRP 抗体価は全症例とも長期感染予防レベル以下の低値であった。罹患後も低値の症例も存在し、実際に Hib 髄膜炎に再罹患した症例も経験した。ところが、Hib ワクチンを接種した症例の抗 PRP 抗体価は全症例とも上昇を認めた。つまり、Hib 感染症を予防するためには Hib ワクチンの接種が不可欠である。

【結語】Hib ワクチンの定期接種化は緊急課題である。

### O-186. 1 年間に 7 例の内蔵型トキソカラ症 (Tc 症) の経験から一診断と治療の留意点—

奈良県立医科大学寄生虫学<sup>1)</sup>, 星ヶ丘厚生年金病院  
呼吸器内科<sup>2)</sup>, 奈良県立医科大学第二内科<sup>3)</sup>, 同  
感染症センター<sup>4)</sup>

吉川 正英<sup>1)</sup> 中村 孝人<sup>2)</sup> 本津 茂人<sup>3)</sup>  
笠原 敬<sup>4)</sup> 三笠 桂一<sup>4)</sup>

昨年1年間に7例の内蔵型 Tc 症を経験したので、その臨床像および診断と治療上の留意点について検討した。4例に生肝摂取歴があり、他は室内(外)犬飼育者であった。軽度胸痛・少量咯血を各々1例に認めたが、全体には自覚症状に乏しかった。全例で、血液検査では好酸球および IgE 増加、CT では肺野に複数の(haloを伴う)小結節影やスリガラス様陰影などの特徴的異常影を認め、病変の消失と新出現を観察し得た例もあった。3例では肝にも、CT 造影門脈相にて低吸収域となり、ソナゾイド造影 US 検査では post-vascular phase で hypoechoic となる小肝病変を伴っていた。イヌ回虫幼虫排泄分泌(ES)抗原を用いた血清検査では全例陽性であった。治療は自然治癒と思われる1例を除き、albendazole (ABZ: 10~15mg/kg/day) 投与を行ったが、投与期間 4W 以下例では完治に至らず追加治療を要した。一方、肝障害は軽度ながら高頻に観察された。わが国の成人 Tc 症は生肝などの食物媒介感染が多く、自覚症状に乏しく自然治癒もあり、見過ごし例や潜在例も相当数あると推定され、日常診療において念頭に置くべき疾病である。診断には、食歴・ペット飼育の情報聴取、血液検査成績(好酸球・IgE 値)に加え、好標的臓器である肺および肝の画像検査が有用である。感染幼虫の検出は困難である故、幼虫 ES 抗原を用いた血清検査は幼虫移行症の診断と感染幼虫種の推定に重要である。また、ABZ 治療では少なくとも 4W 投与が必要であると考えられた。

(非学会員共同研究者: 小川修一, 水野陽花, 兎山紀子, 山本佳文)

#### O-187. 過去3年間に経験したエルシニア感染症の5小児例

越谷市立病院小児科

新妻 隆広, 松永 展明, 鎌田 彩子  
久田 研, 木下 恵司, 大日方 薫

【はじめに】エルシニア感染症は消化器症状のみならず、川崎病および腎炎症状など多彩な病像を呈する。

【症例1】5歳男児。発熱・腹痛の後、5病日より水様下痢が出現し、6病日には莓舌を認めた。7病日に非乏尿性腎不全をきたした。16病日には手指の膜様落屑を認めた。6病日の便培養より *Yersinia pseudotuberculosis* が分離され、10病日の血清エルシニア凝集素価(Yp 5a)は1:320と高値を示した。

【症例2】7歳女児(症例1の姉)。発熱・発疹・莓舌・眼球結膜充血の川崎病主要4症状を認めた。血液検査では WBC 10,500/ $\mu$ L, CRP 3.16mg/dL であった。腹部超音波検査では腸間膜リンパ節腫大、回腸末端壁肥厚像がみられたが、冠動脈変化はなかった。9病日の解熱後に発疹・充血は次第に消退し、10病日に手指の膜様落屑を認めた。5

病日の便培養より、*Y. pseudotuberculosis* が分離され、Yp 5aは6病日 1:40, 84病日 1:160であった。

【症例3】6歳男児。発熱・嘔吐・腹痛が持続し、4病日に腹部超音波にて回盲部周囲のリンパ節腫脹を認めた。一旦解熱したが、9病日より再発熱した。抗菌薬投与後に解熱し、腹痛も改善した。4病日の便培養から *Yersinia enterocolitica* が分離された。

【症例4】11歳男児。発熱、関節痛、腹痛、頻回下痢を認め、2病日の便より *Y. enterocolitica* が分離された。8病日の腹部超音波検査では明らかな回盲部病変は認めなかった。

【症例5】15歳男児。下痢・腹痛を主訴に来院した。腹部超音波検査で複数の回盲部リンパ節が2cm大に腫脹しており、便培養から *Y. enterocolitica* が分離された。

【考察】過去3年間に小児例として、*Y. pseudotuberculosis* 2例、*Y. enterocolitica* 3例を経験した。症例1では腎不全症状を呈し、症例2は川崎病様症状を認めた。症例2・3・5では腹部超音波検査にて回腸末端病変がみられ、エルシニア感染症の診断の手がかりとなった。

#### O-188. 本邦で9年ぶりに診断された野兔病について 国保旭中央病院内科

岩淵千太郎, 中村 朗

本邦では42種類の疾患が5類感染症として、報告が義務づけられている。報告対象の理由としては、公衆衛生的観点から動向を把握する必要があるためである。今回、当院で報告した野兔病も5類感染症に含まれるが、国内での症例報告は9年ぶりであった。

【症例】74歳男性 会社社長

【既往歴】大腸がんにて下降結腸切除術(2005年)

【現病歴】2008年2月8日より39度の発熱、悪寒、戦慄を認めたため、近くの開業医受診。levofloxacinを処方され、翌日は解熱。しかし、4日後に再度発熱したため、当院救急外来を受診した。救急外来受診時、身体所見、造影CTにて左腋窩から縦隔リンパ節の腫脹、軽度圧痛を認めた。翌日、血液内科外来を悪性リンパ節が疑われるため受診。左指の傷、及び、患者の病歴から野兔病が疑われた。当日より、minocycline200mgとgentamicin200mgによる治療を開始。治療開始3日目より徐々に解熱、全身状態の改善を認めた。治療開始7日目に検査機関に提出していた検体より *Francisella tularensis* 血清凝集反応陽性を認め、本疾患診断となった。治療は2週間の治療を行い終了した。外来で2カ月の通院中、リンパ節腫脹は徐々に縮小していった。野兔病は戦後から約1,500例の症例報告がされているが、近年は国内での報告例は稀である。文献上確認できた近年の症例報告は最近では1999年の神戸らによる報告である。2008年に筆者が報告して以降、2008年11月現在、他に3例が報告されている。国内の発生状況についても文献学的な考察を加えて発表したい。

#### O-189. *Brucella canis* 感染症例とその背景、事後対応 国立感染症研究所獣医科学部<sup>1)</sup>, 中部労災病院腎

臓内科<sup>2)</sup>、同 感染管理室<sup>3)</sup>

今岡 浩一<sup>1)</sup> 野村 篤史<sup>2)</sup> 今西 一<sup>3)</sup>  
木村 昌伸<sup>1)</sup> 鈴木 道雄<sup>1)</sup> 山田 章雄<sup>1)</sup>  
志水 英明<sup>2)</sup>

【はじめに】犬を主要宿主とする *Brucella canis* は、ヒトへの病原性は弱く、感染しても発症しないことが多いが、まれに重篤な症状を示す。2008年8月、犬繁殖業者における *B. canis* 感染報告があり、その背景と事後対応について報告する。

【患者】犬の繁殖・販売業。患者1:70代。男性。発熱、脾腫、肝腫、肝機能障害。患者2:40代。男性。発熱、脾腫、肝腫。いずれも血液培養より *B. canis* を分離同定。 *B. canis* に対する抗体陽性。各々、DOXY+SM、DOXY+RFPにより投薬治療。

【背景】繁殖施設の犬からの感染が疑われ、犬の調査を実施した。全37頭のうち、10頭が抗体陽性、9頭からPCRで *B. canis* 遺伝子を検出（感染犬：いずれか陽性は14頭）、また5頭の血液から *B. canis* が分離された。施設内での *B. canis* の流行が確認された。2008年6月末、抗体陽性犬から胎膜をかぶったまま死産した子犬の処置を素手で行い、マスク等も使用していなかったことが、感染原因と推定された。

【事後対応】感染犬と、経過観察中に抗体陽転・菌分離された犬1頭は安楽死となった。抗体陽性犬の産仔は、2008年1月以降に8頭が販売されており、追跡調査をした結果、いずれも抗体陰性であった。患者家族（施設を手伝う）、検査室職員、獣医師の抗体検査と遺伝子検出は陰性であった。名古屋市から厚生労働省に報告があり、各自治体、日本獣医師会等、関連機関に注意喚起が行われた。

【結論】 *B. canis* 感染症はブルセラ症届出のうち7割を占めるが、菌分離報告はなかった。今回、患者の職種からそれを疑い迅速に血液培養が行われた結果、菌分離に成功した。国内の犬繁殖施設等では *B. canis* 感染流行がしばしば報告されており、また、国内の犬の2~5%が *B. canis* に感染歴を持っている。犬取扱業者や一般飼育者に対して予防に関する啓蒙・指導が必要である。

#### O-190. 当院におけるマラリア9症例の検討

名古屋市立東部医療センター東市民病院消化器内科<sup>1)</sup>、同 感染症科<sup>2)</sup>

濱野 真吾<sup>1)</sup> 水野 芳樹<sup>1)</sup>  
服部 孝平<sup>2)</sup> 伊藤 恵介<sup>1)</sup>

【目的】当院におけるマラリア患者の検討と迅速診断キット (Malaria Rapid Diagnostic Tests, 以下 RDT) の使用経験

【方法】2007年7月から2008年10月までの16カ月間当院でマラリアを疑い、RDT (panbio社, pan-R Malaria Cassette) を使用した27例を検討した。

【結果】マラリアと診断したのは9例だった。その内訳として病型は熱帯熱6例、三日熱2例、また熱帯熱と三日熱の混合1例。性別は男性6例、女性3例。国籍は日本人6

例、ナイジェリア人1例、タイ人1例、インド人1例。年齢は20歳代5例、30歳代2例、40歳代1例、70歳代1例 (21~76歳)。推定感染地域は西アフリカ3例、東アフリカ3例、アジア2例。中南米1例だった。RDT陽性9例。うち検鏡で確認できたものが6例だった。RDTで陽性、検鏡で確認できなかった3例は当院来院前に抗マラリア薬を内服し、臨床経過からもマラリアと診断した。RDT陰性は18例で検鏡でも陰性であり、臨床経過からもマラリアは否定的だった。治療は7例に対してメフロキンを使用、全例著効した。意識障害のため内服ができない重症熱帯熱マラリアの1例は、キニーネ+アテスネイトの治療を行ったが脳マラリアを合併しており救命できなかった。【考察】世界では年間2~3億人罹患して200万人ほどの死亡例が推定されているが、本邦では近年減少傾向にあり、ここ数年は年間60例ほどの報告がある。しかし熱帯熱マラリアは急速に重症化することがあり、迅速な診断と治療が必要である。RDTは世界的にも使われており、感度・特異度が高く、検査も簡便で15分ほどで熱帯熱マラリアとそれ以外のマラリアに区別もできることから、補助診断には極めて有用と思われた。しかし今回使用したRDTは、治療後もしばらく陽性反応が続き、治療効果の判定は難しい。またRDTは国内では研究用試薬で保険適応がないことが問題である。

(非学会員共同研究者：山本俊勇)

#### O-191. 化膿性脊椎炎に対する検討—整形外科領域における臨床的立場から—

大森赤十字病院整形外科<sup>1)</sup>、東邦大学医学部整形外科<sup>2)</sup>

飯田 泰明<sup>1)</sup> 高橋 寛<sup>2)</sup> 和田 明人<sup>2)</sup>  
山本 高裕<sup>1)</sup> 横山雄一郎<sup>2)</sup> 原 学<sup>2)</sup>  
勝呂 徹<sup>2)</sup>

過去20年間に治療を行った化膿性脊椎炎について臨床的検討を行ったので報告する。対象は1989年から2008年までに当院および関連施設で経験した化膿性脊椎炎64 (男性47, 女性17) 例で、発症年齢は13~89 (平均62.4) 歳であった。発症型、罹患高位、入院経路、発症から診断までの期間、合併基礎疾患、診断法、起炎菌、治療法などにつき検討した。発症型はGuri, Kulowskiらの分類に従い、急性型29, 亜急性型20, 潜行型15例であり、罹患高位は頸椎4, 胸椎19, 胸腰椎移行部4, 腰椎37例であった。入院経路は当科および他院整形外科からの入院が24例、不明熱精査など他科からの転科や転医が40例であり、発症から診断までの期間は1~300 (平均53.1) 日であった。合併基礎疾患は55例に認め、糖尿病19例、脳血管障害、肝障害、担癌患者が各9例と多かった。診断法は病巣の組織生検や血液培養検査により行い、起炎菌の同定率は全体で64.1% (41/64例)、病巣の組織生検による同定率は73.7% (28/38例) と高い傾向にあった。同定された起炎菌の種類は、黄色ブドウ球菌15例、MRSA8例、表皮ブドウ球菌3例で、他もグラム陽性球菌が大多数を占めた。治療法

は病巣の組織生検を含めた保存療法が50例、手術療法が14例であった。化膿性脊椎炎は、本検討では適切な抗菌薬投与が行われれば保存療法で治療可能な症例が多く、特に最近では下位胸椎・腰椎の病巣に対し、可能な限り局所麻酔下に土方式経皮的髄核摘出術セットを用いた組織生検・病巣搔爬・洗浄 (Percutaneous Nucleotomy 以下 PN) を施行し、抗菌薬投与前に起炎菌の検討を行っている。PNによる起炎菌同定率は77.8% (21/27例)、血液培養検査を併用することで88.9% (24/27例) と高く、有用な診断的治療法であると考えられた。

#### O-192. 当科がコンサルトを受けた化膿性脊椎炎症例の検討

長崎大学医学部・歯学部附属病院感染症内科 (熱研内科)<sup>1)</sup>、同 検査部<sup>2)</sup>

古本 朗嗣<sup>1)</sup> 土橋 佳子<sup>1)</sup> 柳原 克紀<sup>2)</sup>  
森本浩之輔<sup>1)</sup> 有吉 紅也<sup>1)</sup>

2007年度の受けた院内からの感染症コンサルト症例数は193例であったが、当院が高次病院という性質上、他院からの様々な感染症症例が各科に紹介されており、それらの症例が当科にもコンサルトされている実情がある。今回の頻度は多くないものの、早期診断の重要性が高い感染症として化膿性脊椎炎を取り上げ、7症例の症例を通じ、化膿性椎体炎のコンサルト診療の問題点を検討した。6例は整形外科、1例は脳神経外科からの紹介であった。7症例の内訳は男:女=3:4、平均年齢61歳 (37~74歳)。尚、1例は再燃症例であった。基礎疾患では、疾患なし1例、椎体術後2例、関節リウマチ1例、潰瘍性大腸炎1例、アトピー性皮膚炎1例。起炎菌についてはMSSA1例、MRSA1例、*Staphylococcus epidermidis* 1例、*Staphylococcus intermedius* 1例、不明3例であった。感染部位は頸椎2例、胸椎4例、腰椎1例であった。感染性心内膜炎の合併例はなかった。硬膜外膿瘍合併例1例、咽後膿瘍からの波及症例1例であった。細菌学的診断として血液培養が全症例に行われたが、有意な起炎菌は認めなかった。外科的に搔爬、ドレナージによる感染巣の培養が施行された4症例の内2症例の起炎菌が同定された。起炎菌不明の3症例は、すでに前医で抗菌剤の投与が行われていたことや感染巣へのアプローチが行われなかったことに起因すると思われる。全症例が使用抗菌薬のコンサルトであったが、起炎菌不明な症例については、患者背景に応じてCEZ 或いはVCMを投与せざるを得なかった。今回の検討を通して、特に診断面においての問題としては、1) 脊椎炎では血液培養陽性の頻度は低いものの、血液培養の回数が少なかったこと。2) 搔爬やドレナージによる感染巣の採取は積極的に施行されていたが、診断のための吸引生検が行われることが少ないことが明らかになった。今後、更なる起炎菌同定並びに適切な抗菌剤投与のために、吸引生検を始めとした積極的な診断を更に進めていく必要があると思われる。

#### O-193. 当院における腸腰筋膿瘍 11 例の臨床的検討

ベリタス病院消化器内科

【目的】過去3年間に11例の腸腰筋膿瘍を経験した。それらにつき臨床的検討を行った。

【結果】平均年齢は77.5歳 (48~89歳)、男女比は5:6であった。主訴は発熱9例、股関節痛4例、腰痛4例、腹痛2例、*psosas position* 2例であった。原因は医源性2例 (腰椎椎体切除後、傍脊椎ブロック後)、消化管穿孔3例 (盲腸癌、クローン病、上行結腸憩室炎)、外傷性 (大腿骨頸部骨折による外傷性血腫への感染) 1例、原因不明5例であった。片側性8例、両側性3例であった。両側性3例すべてに菌血症を合併した。2例から *Escherichia coli*、1例からMRSAが検出された。11例中6例は保存的に治癒、5例は手術あるいはCTガイド下にドレナージを行った。手術は外傷性に対して骨頭置換術、クローン病に対して小腸切除を行った。またドレナージを行ったのは椎体切除後、盲腸癌、原因不明の3例のうち2例で糖尿病を合併していた。保存的に治癒した6例に糖尿病の合併は1例で認められた。保存的に加療を行った群では抗生剤点滴が必要であった期間は平均28日 (14~40日) であった。また膿瘍最大径の平均は3.5cm (0.5~7.1cm) であった。保存的に治療を行った群での膿瘍最大径の平均は2.2cm (0.5~5.1cm)、ドレナージを行った群での平均は4.5cm (2.9~7.2cm) であり保存的に加療を行った群では有意に膿瘍径が小さかった。糖尿病なしの場合、膿瘍径が5.1cmでも保存的に治癒することができたが、糖尿病ありの場合膿瘍径が2.9cmでも保存的に治癒できなかった。

【考察】腸腰筋膿瘍の原因は約半分で原因が不明であった。半数以上で保存的治療が可能であった。膿瘍が大きい、糖尿病を合併している症例では保存的治療は困難であり早期からドレナージを考慮する必要がある。

#### O-194. 腸腰筋膿瘍の早期診断のために: 5 症例の検討

日本赤十字社和歌山医療センター救急・集中治療部

久保 健児、千代 孝夫、岡本 洋史  
松島 暁、辻本登志英

【目的】初期診療で誤診されやすい腸腰筋膿瘍 (IPA) について経験症例をもとに診断戦略の検討を試みた。

【対象と方法】2008年ER受診例のうち、IPAの確定症例5例。検討項目は、症状、診断までの日数、起炎菌などとした。

【症例】(1) 84歳女性。腰痛で電気治療を受けた数日後に肺炎として近医へ入院。腹痛が出現しERへ紹介、左IPAと診断した。緊急ドレナージ術を施行したが、後日右IPAも判明した。(2) 69歳男性。腰痛が出現し4日目に近医入院、6日目ERへ紹介されガス産生性の両側IPAと診断した。(3) 54歳男性。交通外傷で左大腿骨骨折に対し骨接合術。1カ月後転倒し再骨折。その10日後意識の低下を認めERへ紹介。骨折部から進展したガス産生性IPAと診断した。(4) 73歳女性。転倒した後腰痛が持続。13日目ERへ傾眠状態で搬送された。脊椎圧迫骨折、尿路感

染からの敗血症、高血糖性昏睡と、ガス産生性 IPA の合併と診断した。(5) 65 歳男性。食道癌に対する食道亜全摘術後、頸部縫合不全をきたした。2 カ月後に発熱、腰痛あり、IPA、硬膜外膿瘍、化膿性脊椎炎と診断した。

【結果】38℃ 以上の発熱は 2 例 (40%) のみで、急性炎症反応症候群は 4 例 (80%) に認めた。腰痛を認めず意識障害が主訴であったものが 2 例あった。発症から診断までの日数は 2 日～8 日であった。CT で 4 日目には陰性で 8 日目に陽性となった例があった。4 例が黄色ブドウ球菌、1 例が *Proteus mirabilis* であった。全例で血液培養が陽性で、膿瘍培養結果と一致した。

【結語】初期診療において腸腰筋膿瘍を見逃さないためには鑑別診断として疑うことだが、そのためのポイントとして (1) 腰痛を呈さず意識障害が主訴のことがある、(2) 日単位で進行する急性疾患である、(3) 起因菌診断には血液培養が有用である、という点が重要である。

#### O-195. 当院における真菌血症と真菌性眼内炎、抗真菌薬の使用状況について (第 2 報)

大阪警察病院附属臨床検査センター微生物検査室<sup>1)</sup>、大阪警察病院臨床検査科微生物検査室<sup>2)</sup>、同 臨床検査科生化学検査室<sup>3)</sup>、同 感染管理センター<sup>4)</sup>、同 眼科<sup>5)</sup>

赤木 征宏<sup>1)</sup> 浦島 良江<sup>1)</sup> 田中 直美<sup>1)</sup>  
 福田 望美<sup>2)</sup> 澤 佳奈<sup>3)</sup> 寺地つね子<sup>4)</sup>  
 坂口 喜清<sup>4)</sup> 水谷 哲<sup>4)</sup> 西川 憲清<sup>5)</sup>

【目的】真菌血症と真菌性眼内炎の現状、真菌血症時の抗真菌薬使用状況、および真菌性眼内炎確定診断時の抗真菌薬選択を調査した。

【方法】2005～2008 年 10 月に血液培養から酵母様真菌検出例とその分離株。抗真菌薬使用状況は半年毎の使用量から判断した。

【結果】対象数 50 名、検出株数は複数株検出も含め 53 株。血液培養分離菌から見た真菌分離率は 5～6%、53 株の内訳は *Candida albicans* 23、*Candida parapsilosis* 13、*Candida glabrata* 10、*Candida tropicalis* 3、*Candida guilliermondii* 2、*Candida sp. 1*、*Cryptococcus sp. 1* であった。MCFG 使用量は 06 年上半期を除いて抗真菌薬中最多、次いでアゾール系 (VRCZ、FLCZ/F-FLCZ)。アゾール系に対する MCFG の DDD 比率は、06 年上半期以降を除き漸増し、08 年下半期では 1.2。50 名中眼科受診 32 名 (64.0%)、06 年以降の眼科受診率は 70% 以上であった。32 名中、真菌性眼内炎の所見は 10 名 (31.3%) に見られ、06 年上半期は眼科受診者 6 名中 4 名と高率であった。起炎菌内訳は *C. albicans* が最多で 8 であった。

【考察】06 年上半期で MCFG 使用量が減少したのは、同時期の真菌性眼内炎の発症率が高く、眼内移行性の良い FLCZ/F-FLCZ にシフトした為と思われた。眼科有所見全例に、確定診断後速やかに眼内移行の良い抗真菌薬へ変更されていた。

【まとめ】真菌血症時は眼内炎合併を念頭におき、検査室

からの迅速な報告体制、同定感受性検査の実施と適切な臨床側の対応 (眼科受診、抗真菌薬の選択)、抗真菌薬使用量監視が重要であると考えられる。

#### O-196. くも膜下出血周術期における深在性真菌症の疫学

東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科<sup>1)</sup>、東邦大学病院病理学講座<sup>2)</sup>

中山 晴雄<sup>1)</sup> 渋谷 和俊<sup>2)</sup> 佐藤健一郎<sup>1)</sup>

近年、外科、救急・集中治療領域における深在性真菌症についても増加傾向が指摘され、特に酵母血症のマネジメントについてその重要性が謳われている。脳神経外科領域では、手術侵襲が過大であることに加え、意識障害等の神経障害が高率に合併するため、一層の深在性真菌症に対する監視が必要である。中でも、くも膜下出血は、脳血管攣縮等の重篤な合併症に対処するため、周術期管理は強い侵襲を伴うものが多い。したがって本領域では深在性真菌症に対して最も留意が必要な疾患の 1 つである。しかしながら、これまでくも膜下出血周術期における深在性真菌症の発症要因やハイリスク要因、発症率などについて検討した報告は殆どない。そこで、今回、くも膜下出血周術期に深在性真菌症を発症した症例について診療記録を用いて後方視的に検討し、その知見を報告する。平成 17 年 1 月から平成 20 年 10 月までに当院にくも膜下出血にて入院した患者全 66 名のうち、深在性真菌症の臨床診断例もしくは確定診断例とされた症例 4 例を抽出し対象とした。症例は全て女性で、年齢は 62 歳から 84 歳、平均年齢は 75.5 歳であった。基礎疾患であるくも膜下出血に関しては、Hunt&Kosinik 分類にて Grade2 が 1 例、Grade3 が 3 例であった。くも膜下出血の原因は全例が脳動脈瘤の破裂であり、その動脈瘤の存在部位は前交通動脈が 1 例、椎骨動脈・後下小脳動脈が 1 例、中大脳動脈が 2 例であった。治療は 2 例が開頭クリッピング術、2 例がコイル塞栓術であった。深在性真菌症の診断は、確定診断例が 3 例、臨床診断例が 1 例であった。確定診断例 3 例は、動脈血並びにカテ先培養にて真菌が同定された。一方臨床診断例においては、β-D-グルカン高値に加え IVH 抜去後も 72 時間以上継続する発熱を認めた。培養にて菌種が同定された 3 例では、*Candida albicans* が 1 例、*Candida parapsilosis* が 2 例であった。観察期間内のくも膜下出血周術期における深在性真菌症の発症頻度は 6% であった。同様に観察期間内の深在性真菌症の発症時期は平均で原疾患発症から 20 日であった。これら深在性真菌症を発症した症例におけるくも膜下出血の重傷度並びに出血量は高いものが多かった。観察期間内のくも膜下出血周術期における深在性真菌症は CRBSI によるものが多く、原因菌としては全例が *Candida sp.* であり、特に *Candida parapsilosis* が大半であった。これにより、くも膜下出血周術期における深在性真菌症の治療薬としてはアゾール系が適していると考えられた。

(非学会員共同研究者：林 盛人、齋藤紀彦、平田容子、原科純一、青木和哉、岩淵 聡)

### O-197. 血液疾患における抗アスペルギルス作用のある真菌治療薬による経験的治療と推定治療の比較検討

福岡大学病院腫瘍・血液・感染症内科学

尾畑由美子, 高田 徹, 田村 和夫

【背景, 目的】発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia: FN) 例の抗菌薬不応性発熱において抗真菌薬の発熱を根拠として治療を開始する経験的治療 (ET: empirical therapy) と血清診断ないし画像所見の陽性所見を根拠として治療を開始する推定治療 (PT: presumptive therapy) が行われる。検査所見に基づいて治療適応を選択する PT につき両者の予後と経済性を比較検討する。

【対象】2003年7月～2008年6月の5年間に当科に入院し, FNが5日間以上持続した同種造血幹細胞移植4例を含む66例

【方法】検査所見が陽性になる前に治療開始した例をET, 検査陽性後に治療開始もしくは検査所見陰性にて未治療群をPTとし, 後方視的に検討した。予後は抗真菌治療開始12週後の生存率で判定した。

【結果】ET群31例, PT群35例, 年齢中央値はET62歳, PT63歳, 基礎疾患は急性白血病が7割, 次いで悪性リンパ腫であった。Possible以上の例はET群: 25.1%, PT群: 54.3%, FN発症から抗アスペルギルス治療開始までの期間, 好中球減少期間, 抗真菌症治療期間, 抗真菌予防使用率, 治療開始から12週後の生存率に両者の間に差を認めなかった。PT群にアスペルギルス症による死亡例は認めなかった。

【結論】PT的な治療戦略は安全に施行可能であるが, 治療期間や費用面において有意差は得られず治療コストの削減にはつながらなかった。

### O-198. 演題取り下げ

### O-199. 肺アスペルギローマに対するミカファンギンとイトラコナゾール併用療法の臨床的検討

国立病院機構大牟田病院<sup>1</sup>, 九州大学胸部疾患研究施設<sup>2</sup>, 福岡大学呼吸器科<sup>3</sup>, 国立病院機構福岡東医療センター<sup>4</sup>

加治木 章<sup>1</sup> 猪島 一郎<sup>2</sup> 藤田 昌樹<sup>3</sup>

大内 洋<sup>2</sup> 田尾 義昭<sup>4</sup> 中西 洋一<sup>2</sup>

【目的】肺アスペルギローマに対するミカファンギンとイトラコナゾールの併用療法の治療効果について多施設共同前向き臨床試験にて検討した。

【対象】画像所見で菌球を認め, 咯痰, 咳嗽, 血痰, 咯血, 発熱などの症状を認める症例で, 細菌学的または病理学的検査にてアスペルギルスが証明されるか, 血清アスペルギルス抗原または抗体が陽性であるか, または咯痰や病巣部から採取された検体のアスペルギルスPCRが陽性であるものを対象とした。試験期間は2005年1月から2007年12月で, 3施設から合計17症例が登録された。

【方法】文書による同意取得後, ミカファンギン150mg/日の点滴とイトラコナゾール200mg/日の内服による併用

療法を原則として4週間行い, 治療効果および安全性の評価を行った。4週治療後の有効性を primary endpoint とした。4週間投与終了時に有効と判定された症例では, 主治医の判断でさらに4週間, 2剤併用またはイトラコナゾール単独で治療を継続し観察した。

【結果】臨床症状, 画像所見, 真菌学的効果を総合し, 総合効果判定を行った。判定基準は, 国内で行われた「呼吸器領域における肺アスペルギルス症に対するファンガード (ミカファンギン) の有効性・安全性の調査」に用いられた総合効果判定表に準じた。その結果, 有効が10例, 無効が7例であり, 有効率は58.8%であった。重篤な有害事象はみられなかった。以上, 若干の考察を加えて報告する。

(非学会員共同研究者: 前山隆茂)

### O-200. 血液および中心静脈カテーテルより検出されたカンジダ属の過去11年間の動向

九州大学病院医学研究院病態修復内科<sup>1</sup>, 九州大学大学院中央検査部<sup>2</sup>

長崎 洋司<sup>1</sup> 前原 依子<sup>1</sup> 三宅 典子<sup>1</sup>

江里口芳裕<sup>1</sup> 門脇 雅子<sup>1</sup> 山路由紀子<sup>1</sup>

内田勇二郎<sup>2</sup> 下野 信行<sup>1,2</sup>

【背景】深在性真菌症は血液疾患, 臓器移植患者などのハイリスク患者に合併する予後不良の疾患である。その中でもカンジダ血症は頻度が高く, 中心静脈カテーテルの留置, 広域抗生物質の長期投与や免疫抑制剤の使用などがリスクファクターとなる。また, 眼内炎を併発し失明することもある。診断は血液培養によって行われるが, 早期の診断と治療が重要である。今回我々は当院でのカンジダ血症について過去11年間の分離状況と臨床的背景について検討した。

【対象および方法】九州大学病院において, 1997年1月から2008年10月までの11年間で血液培養および中心静脈カテーテルの先端培養でカンジダが検出された症例について調査可能であったものに関して菌種, 患者背景, 危険因子, 眼内炎および予後などについて検討した。

【結果】中心静脈カテーテルおよび血液の培養陽性検体はそれぞれ1,875, 3,019株であった。その中でカンジダ属の検出割合は113 (6.0%), 139 (4.6%)であった。菌種別の動向は non-albicans *Candida* が半数以上を占めることが多かった。さらに近年では特に血液培養で *Candida parapsilosis* の検出割合が半数前後と高い傾向であった。

【考察】近年新規抗真菌薬の使用が可能になったにも関わらず, カンジダ血症の割合は変化を認めていない。また, 近年の *C. parapsilosis* の増加には目を見張るものがあり, カテーテル関連を含めた慎重な検討が必要と思われる。なお当日にはカンジダ血症の死亡率や眼内炎の割合などを含めた詳細を報告する。

(非学会員共同研究者: 赤司浩一)

### O-201. 耳漏培養より *Stephanosascus ciferrii* を検出した1例

さいたま赤十字病院検査部<sup>1)</sup>, 同 呼吸器内科<sup>2)</sup>,  
順天堂大学医学部感染制御学・細菌学<sup>3)</sup>

曾木 広信<sup>1)</sup> 山崎堅一郎<sup>1)</sup> 長瀬 義孝<sup>1)</sup>  
小田 智三<sup>2)</sup> 菊池 賢<sup>3)</sup> 上原 由紀<sup>3)</sup>  
大串 大輔<sup>3)</sup> 廣瀧慎太郎<sup>3)</sup> 平松 啓一<sup>3)</sup>

【はじめに】*Stephanoascus ciferrii* は、いわゆる人獣共通感染症のひとつであるが、本邦においては、猫からの検出報告が確認されているものの、人からの検出報告は確認できなかった。したがって、非常に稀な、人からの検出例として、その概要について報告する。

【検出例】患者は78歳の男性で中耳炎による治療を続けていた。Gram positive rods や coagulase-negative staphylococcus とともに酵母様真菌が幾度となく検出されていたが、治療が長期にわたっているものの改善は認められなかった。また、酵母様真菌の形態が一般的な *Candida* 属とは異なった、白色でしわのあるラフなコロニーとして観察され、グラム染色においても、菌糸から楕円形の小枝が分岐し、さらに酵母様の菌体が並ぶといった特徴的な形態が観察されたので、酵母様真菌同定キット ID 32 C (シスメックス・ビオメリュー) により、同定検査を実施したところ *Candida ciferrii* (新菌名: *Stephanoascus ciferrii*) と同定された。PCR による同定においても ITS1, 5.8SrRNA, ITS2, 26S rRNA D1/D2 領域の各 sequence から *Stephanoascus ciferrii* との一致が認められた。薬剤感受性試験は、酵母真菌薬剤感受性キット ASTY (極東製薬工業) を用いて実施した。アンホテリシン B (AMPH-B) 1 $\mu$ g/mL, フルシトシン (5-FC) 32 $\mu$ g/mL, フルコナゾール (FLCZ) 64 $\mu$ g/mL, ミコナゾール (MCZ) 1 $\mu$ g/mL, ミカファンギン (MCFG) 0.125 $\mu$ g/mL, イトラコナゾール (ITCZ) 2 $\mu$ g/mL, ボリコナゾール (VRCZ) 0.5 $\mu$ g/mL であり、抗真菌剤に耐性化傾向が強い株であることが示唆された。

【考察】耳漏培養における酵母様真菌検出時の対応には議論するところであるが、本患者のように慢性的な中耳炎により長期的に抗生剤を使用しているにもかかわらず、治療が芳しくない場合や、高齢あるいは免疫不全の患者から頻回に酵母様真菌が検出される場合には、本菌の検出も念頭に入れ、菌種の同定を行うことが重要であると考えられる。

#### O-202. 耳漏検体から分離した *Stephanoascus ciferrii* 複合種の系統解析と薬剤感受性

三菱化学メディエンス感染症検査部<sup>1)</sup>, 東邦大学医学部看護学科感染制御学<sup>2)</sup>

鈴木 真言<sup>1)</sup> 三川 隆<sup>1)</sup> 金山 明子<sup>1)</sup>  
佐藤 弓枝<sup>1)</sup> 長谷川美幸<sup>1)</sup> 池田 文昭<sup>1)</sup>  
小林 寅祐<sup>2)</sup>

【目的】*Stephanoascus ciferrii* 複合種は *Stephanoascus ciferrii*, *S. allociferrii* および *S. mucifera* から成る酵母様真菌である。ヒトや動物から分離され、主に外耳道炎を起こす人獣共通真菌症として重要視されている。本研究では耳漏検体から分離された *S. ciferrii* 複合種の系統解析と薬剤感受性について検討した。

【方法】2008年に日本の複数の医療機関において耳漏検体から分離され形態学的性状および各種生化学的性状より *S. ciferrii* 複合種と同定された18株を用いた。系統解析は分離株の26S rDNA および ITS 領域の DNA 塩基配列を解析することによって行った。薬剤感受性は CLSI M27-A3 に準じて微量液体希釈法で測定した。

【結果・考察】26S rDNA の塩基配列から、今回検討した18株中10株は *S. ciferrii*, 8株は *S. allociferrii* と同定された。これらの菌株について ITS 領域の解析を行ったところ、*S. ciferrii* は950bpの長い塩基で構成され、*S. allociferrii* は550bpの塩基配列であることが判明した。これらの菌株に対する MCFG の MIC 範囲は0.03~0.25 $\mu$ g/mL と測定薬剤中最も低値を示し、ITCZ, FLCZ および AMPH-B の MIC 範囲は各々0.5~2, 64>64 および1~2 $\mu$ g/mL であった。一方、5-FC の MIC は菌種により著しく異なり、*S. ciferrii* に対して>64 $\mu$ g/mL であったが、*S. allociferrii* に対しては1~2 $\mu$ g/mL であった。最近の分子系統学的研究では *S. allociferrii* を *S. ciferrii* に統合しようとする提案があるが、ITS 領域の遺伝的多様性や感受性のパターンの相違から、両菌種を独立した種として扱うことが妥当であると思われた。

(非学会員共同研究者: 高知県立安芸病院耳鼻咽喉科; 西山正司, 三菱化学メディエンス感染症検査部; 山本真理子)

#### O-203. *Candida parapsilosis* による敗血症の検討

東京女子医科大学病院感染症科

平井 由児, 相野田祐介, 戸塚 恭一

【目的】敗血症の起原菌として上位に位置づけられる病原体に *Candida* がある。Candidemia は広域抗真菌薬使用や中心静脈栄養、化学療法などの影響もあり近年、増加傾向にある。加えて、*Candida albicans* 以外のいわゆる non-*albicans Candida* の占める割合は施設によっては過半数に達しようとしている。なかでも *Candida parapsilosis* は non-*albicans candida* を代表する菌種のひとつである。今回、我々は *C. parapsilosis* による敗血症38例の臨床経過及び複数の抗真菌薬感受性を評価した。

【方法】2003年4月から2007年3月までの4年間に当院で血液培養により診断された Candidemia は189例あった。そのうち38例は *C. parapsilosis* によるものであり、検出された菌株を用いて抗真菌薬の薬剤感受性を評価した。また、これら38例の臨床背景、治療薬、治療効果、短期・長期的な生存について検討を行った。

#### O-204. Aire 欠損マウスを用いた *Candida albicans* の感染防御機構の解析

九州大学大学院医学研究院病態情報学<sup>1)</sup>, 京都大学大学院医学研究科微生物感染症学<sup>2)</sup>, 九州大学大学院医学研究院生体情報学<sup>3)</sup>

栗崎 宏憲<sup>1)2)</sup> 藤本 秀士<sup>3)</sup>  
光山 正雄<sup>2)</sup> 永淵 正法<sup>1)</sup>

【背景】自己免疫性多腺性内分泌不全症・カンジダ症・外

胚葉性ジストロフィー (APECED) は、内分泌臓器特異的自己免疫病に加え、ほぼ全例にカンジダ症を合併する。この疾患の責任遺伝子として AIRE (Autoimmune regulator) がすでに同定されている。胸腺における AIRE 遺伝子の役割としては自己反応性 T 細胞の除去に関与することで自己免疫疾患の発症を制御しているという報告があるものの、末梢リンパ球に関する解析はそれほど進んでいない。またこの疾患におけるカンジダ感染防御機構異常の解析も進展していない。そこで、Aire が制御するカンジダ感染防御機構について、Aire 欠損マウスおよび免疫不全マウスでの検討を行った。

【目的】 Aire 欠損マウスおよび免疫不全マウスを用いて、Aire が関与する *Candida albicans* 感染防御機構を明らかにする。

【方法】 末梢免疫細胞での Aire の発現は RT-PCR を用い解析した。また、BALB/c 背景の Aire 欠損マウスおよび免疫不全マウスに APECED 患者由来 *Candida albicans* を尾静脈注射して、感受性を検討した。その際、それぞれのマウスへ約  $4.0 \times 10^6$  CFU/0.2mL の接種で行った。

【結果および考察】 末梢免疫細胞における Aire の発現は、B 細胞で強く発現しており、CD4+T 細胞にも弱く発現していた。しかしながら樹状細胞、CD8+T 細胞には発現を認められなかった。また *Candida albicans* 感染実験における結果は、Wild type に比較して Aire 欠損マウスおよび免疫不全マウスでの感受性の亢進が認められた。

【結論】 末梢免疫細胞における Aire の発現が *Candida albicans* に対する感染防御に重要であると考えられる。今後は、Aire 発現リンパ球移入実験、Aire 発現リンパ球の機能解析など、さらなる検討が必要である。

#### O-205. *Candida glabrata* SKN7 欠失株における表現型および病原性の変化

長崎大学医学部・歯学部附属病院第2内科<sup>1)</sup>、  
同 検査部<sup>2)</sup>

西條 知見<sup>1)</sup> 泉川 公一<sup>1)</sup> 三原 智<sup>1)</sup>  
高園 貴弘<sup>1)</sup> 小佐井康介<sup>1)</sup> 山本 和子<sup>1)</sup>  
栗原慎太郎<sup>1)</sup> 今村 圭文<sup>1)</sup> 宮崎 泰可<sup>1)</sup>  
掛屋 弘<sup>1)</sup> 山本 善裕<sup>1)</sup> 柳原 克紀<sup>2)</sup>  
田代 隆良<sup>1)</sup> 河野 茂<sup>1)</sup>

【背景】 *Candida* 属による血行性感染の原因としては *Candida albicans* が最も多いが、近年、*C. glabrata* などのアゾール低感受性カンジダの検出頻度が増加している。*Candida* 属に対する宿主防御では、貪食細胞による貪食・殺菌作用が重要であり、過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) などの Reactive oxygen species (ROS) による酸化反応が中心となる。これに対し、菌側からは glutathione などの抗酸化分子や catalase などの酵素が ROS 除去のため生成される。この酸化ストレス反応における転写調節因子の一つに Skn7p が知られている。今回、*C. glabrata* において SKN7 が酸化ストレス反応や病原性にどのように関与しているかを、*skn7* 欠失株を作成してその表現型や病原性の変化につい

て検討した。

【方法】 SKN7 遺伝子の間に *hisG-URA3-hisG* カセットを組み込んだ deletion construct を導入し、*skn7* 単独欠失株を作成した。*skn7* 欠失株と親株を用いて、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> や t-BOOH などの薬剤に対する感受性の変化や、RT-PCR を用いて H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激下での標的遺伝子発現量の変化、およびマウス (C57BL/6) を用いた *in vivo* 実験での病原性の変化を検討した。

【結果と考察】 薬剤に対する感受性では、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> や t-BOOH などの酸化ストレスを引き起こす薬剤において *skn7* 欠失株では親株と比較すると感受性の亢進が見られた。*skn7* 欠失株における標的遺伝子の発現量の変化では、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 刺激下で *CTA1*、*TRR1*、*TRX2* などの遺伝子発現量の低下が見られた。*in vivo* 実験では、親株と比較して *skn7* 欠失株におけるマウス摘出臓器中の菌数低下が見られた。以上より、*C. glabrata* において SKN7 は酸化ストレス反応および病原性に関与することが示唆された。

#### O-206. *Candida albicans* 細胞壁表層のマナン構造の違いによる初期免疫応答の解析

国立感染症研究所生物活性物質部

大川原明子、山越 智、金子 幸弘  
大野 秀明、宮崎 義継

【目的】 *Candida* 属菌の最外層を構成する N 結合型糖鎖は共通のコア構造を有している。コア構造から伸びた末端糖鎖部分のマナンの結合様式は種によって異なり、この違いが宿主応答に影響を及ぼすことが考えられる。われわれは、*C. albicans* マンノース転移酵素の推定遺伝子を破壊して宿主の炎症惹起に関与するマナン構造を明らかにする。

【方法】 *C. albicans* ゲノム情報から 46 種類のマンノース転移酵素遺伝子を抽出し、*C. albicans* (Serotype A, *ura*, *arg*) を用いて未報告の遺伝子を対象に破壊を行った。各破壊株の増殖速度および菌糸形成能などの性状を調べ、破壊株から精製した mannoprotein (MP) と抗カンジダ多糖因子血清との反応性を検討した。また、健康人末梢血由来モノサイトあるいはマウス腹腔マクロファージを MP で刺激し、初期免疫応答の指標として炎症性サイトカインの産生誘導能を検討した。

【結果・考察】 これまで 25 種類の遺伝子破壊株を作製したが、寒天培地中での菌糸形成能が親株に比べて顕著に低下し、高温感受性を示す株を得た。一方、MP と因子血清との反応性に顕著な差を認め、モノサイト、マクロファージによる IL-6 産生誘導についても、親株に比較して有意に産生を亢進する株を得た。従って、これらの遺伝子産物は *Candida* 感染の初期応答に関与することが示唆された。

#### O-207. *Candida albicans* 由来の水溶性および不溶性 $\beta$ -glucan 画分によるヒト好中球の p38 および p42 MAPK 蛋白質リン酸化への影響

帝京大学医学部微生物学講座<sup>1)</sup>、東京薬科大学薬学部免疫学教室<sup>2)</sup>

越尾 修<sup>1)</sup> 丹生 茂<sup>1)</sup> 祖母井庸之<sup>1)</sup>  
菊地たかね<sup>1)</sup> 大野 尚仁<sup>2)</sup> 斧 康雄<sup>1)</sup>

【目的】*Candida albicans* 等真菌類  $\beta$ -glucan の貪食細胞や免疫細胞に対する刺激が食菌・殺菌作用へと導かれるシグナル伝達はまだ十分解明されていない。また、重症細菌感染症患者では、グラム陰性桿菌とカンジダ属菌の混合感染も多いことから、宿主の免疫担当細胞に及ぼすこれらの菌体成分の作用の解析は重要である。今回、*C.albicans* から同じ1次構造で不溶性 (OX-CA) と可溶性 (CSBG) の  $\beta$ -glucan を精製してヒト好中球に作用させ、p38 及び p42 (ERK2) MAPK (mitogen-activated protein kinase) の磷酸化に対する影響を、*in vitro* で検討した。

【方法】人工合成培地にて純粋培養した *C.albicans* より次亜塩素酸処理にて粒子状の  $\beta$ -glucan (OX-CA) を調製し、更にアルカリ処理と DMSO 溶解で、可溶性の CSBG を調製した。次に、好中球を 1.5mL の Eppendorf tube で 37°C・60 分間 OX-CA または CSBG で前処理したあと、*Escherichia coli* O111 : B4 由来の lipopolysaccharide (LPS) や phorbol-12-O-myristilate-13-acetate (PMA) で刺激し、SDS 電気泳動後、各 MAPK 蛋白質の磷酸化部位に特異的な抗体を用いた Western blot を行ってそれぞれの磷酸化の変化を調べた。

【成績】OX-CA と CSBG は、好中球の p38 を僅かに磷酸化した。LPS とは異なって血清依存性を示さなかった。可溶性の  $\beta$ -グルカン (CSBG) の方が OX-CA よりも p38 を磷酸化するが、その後で LPS 刺激すると、不溶性の OX-CA で前処理した方がより強く磷酸化された。同様に、 $\beta$ -グルカンによる前処理の後で PMA 刺激をしたところ、p42 の磷酸化が増強し、その程度は、同じように不溶性の OX-BG の方が強かった。

【結論】 $\beta$ -glucan による PMN の MAPK 蛋白質磷酸化に血清成分は関与しないと思われる。不溶性の OX-CA の方が、CSBG よりも、LPS や PMA による MAPK 蛋白質の磷酸化増強作用が強かったため、 $\beta$ -glucan の不溶性の 3 重らせん構造が受容体との結合にとって重要であり、それ以降のシグナル伝達にも影響することが示唆された。

#### O-208. *Candida albicans* の biofilm に対する micafungin と voriconazole, amphotericinB との併用効果

国立感染症研究所生物活性物質部<sup>1)</sup>、長崎大学医学部第二内科<sup>2)</sup>

金子 幸弘<sup>1)</sup> 大野 秀明<sup>1)</sup> 今村 圭文<sup>2)</sup>  
河野 茂<sup>2)</sup> 宮崎 義継<sup>1)</sup>

Micafungin (MCFG) をベースとした抗真菌薬の併用療法について、*Candida albicans* のバイオフィームに対する効果を検討したので報告する。

【方法】菌株は、SC5314 株を用いた。MCFG + voriconazole (VRCZ)、MCFG + amphotericinB (AMPH) の組み合わせで、96 ウェルチェッカーボード (CB) を作成した。遊離菌は、 $10^6$ CFU/mL の菌を CB に接種した。バイオフィームは、3mm 大のシリコンディスク上に作成し、ディス

クごと CB に移した。遊離菌、バイオフィームとも CB 内で 24 時間培養後、生菌数を XTT 還元反応で評価し、MIC および FIC インデックスを計算した。VRCZ 存在下では、MCFG の効果が減弱することから、Hsp90 阻害剤を用いて、その効果を比較した。

【結果】MCFG、VRCZ、AMPH の遊離菌に対する MIC は、0.031、0.016、0.5 $\mu$ g/mL で、FIC インデックスは MCFG + VCZ、MCFG + AMPH とともに 1 で相加的であった。MCFG、VRCZ、AMPH のバイオフィームに対する MIC はそれぞれ、0.25、 $>8$ 、2 $\mu$ g/mL で、FIC インデックスは、MCFG + AMPH が 1 で相加的、MCFG + VCZ は  $>2$  以上で拮抗的であった。さらに、MCFG と VRCZ の拮抗作用について検討するため、Hsp90 阻害剤を用いて検討したところ、Hsp90 阻害剤は VRCZ の拮抗作用を取り消すことが分かった。

【考察】MCFG と AMPH はバイオフィームに対しても有効であったのに対し、VRCZ はバイオフィームには無効であった。MCFG + AMPH はバイオフィームに対しても有効であったが、MCFG + VRCZ はバイオフィームに対しては拮抗的であった。*C. albicans* の biofilm は、VRCZ 存在下では MCFG に抵抗性を示した。バイオフィーム関連の感染症に対する併用療法については、これらのことを考慮し、注意する必要がある。この抵抗性は、Hsp90 阻害剤によって取り消すことが可能であった。したがって、VRCZ 存在下での MCFG の抵抗性には Hsp90 が関連している可能性および Hsp90 阻害剤の有用性が示唆された。

#### O-209. 血液疾患治療中に合併した感染症に対する micafungin の至適投与量の検討

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学

中村 信元、三木 浩和、矢田健一郎

【背景】Micafungin (MCFG) は 2002 年に発売された新規キャンディン系抗真菌剤であり、その臨床用量は、50~300 mg/day とされている。しかし、血液疾患治療中に合併した感染症に対する、各患者での適投与量の決定法は確立されていない。

【目的】MCFG の血中濃度を参考に、血液疾患治療中に合併した感染症に対する至適投与量を決定する。

【対象・方法】血液疾患治療中に Febrile neutropenia または、臨床症状・所見から深在性真菌症と診断された患者のうち、本研究に同意を得た 15 例 (悪性リンパ腫 7 例、急性骨髄性白血病 3 例、多発性骨髄腫 3 例、急性リンパ性白血病 1 例、再生不良性貧血 1 例)。MCFG 150mg/day または 300mg/day を担当医の判断で開始し、初回投与終了 1 時間後 (ピーク濃度)、24 時間後 (初回トラフ)・96・240 時間後 (定常状態トラフ濃度) を測定し、血中濃度と臨床効果、有害事象の関連を検討した。併用薬は制限しないが、抗真菌薬の併用は禁止した。(徳島大学倫理委員会の承認済)

【結果】150mg 群 8 例、300mg 群 7 例で年齢中央値は両群

とも60歳，好中球減少はそれぞれ2例，4例，平均投与日数は，11.8日，14.7日で有効率はそれぞれ50%，71.4%。初回ピーク，初回トラフ，定常状態トラフ濃度ともに投与量比例性を示し，体重あたりの投与量とも比例性を示した。定常状態トラフ濃度が高めの症例では有効例が多かった。有害事象，臨床検査値異常に有意なものはなかった。

【結論】血液疾患患者に対するMCFGの至適投与量は，体重換算の投与量で考えるべきであり，初期からの比較的高用量の投与が望まれる。

(非学会員共同研究者：賀川久美子，竹内恭子，安倍正博，松本俊夫；徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学，尾崎修治；徳島大学病院輸血部2)

#### O-210. シカファンギテスト カンジダ(新規カンジダ抗原検査キット)の臨床的有用性の検討

長崎大学医学部医歯薬学総合研究科感染免疫学講座(第二内科)<sup>1)</sup>，同 臨床検査医学講座<sup>2)</sup>

高園 貴弘<sup>1)</sup> 泉川 公一<sup>1)</sup> 松田 淳一<sup>2)</sup>  
三原 智<sup>1)</sup> 小佐井康介<sup>1)</sup> 西條 知見<sup>1)</sup>  
山本 和子<sup>1)</sup> 栗原慎太郎<sup>1)</sup> 今村 圭文<sup>1)</sup>  
関 雅文<sup>1)</sup> 掛屋 弘<sup>1)</sup> 山本 善裕<sup>1)</sup>  
柳原 克紀<sup>2)</sup> 河野 茂<sup>1)</sup>

【背景】カンジダ血症は，基礎疾患や医療処置によって易感染状態にある患者に日和見感染症として発症する。その診断は血液培養がゴールドスタンダードであるが，迅速性に劣るため，臨床現場では，易熱性糖蛋白抗原やβ-D-グルカン検査などが補助診断として用いられている。易熱性糖蛋白抗原は，簡便な検査であるが，感度・特異度に問題があることが指摘されている。β-D-グルカン検査も，感度は非常に良好であるが，真菌に共通の細胞壁成分であるため，カンジダ属以外の真菌でも陽性となり，また，セルロース膜による血液透析やアルブミン製剤投与でも偽陽性となることがあり，特異度の低い検査である。今回，我々は，特異性に優れるマンナン抗原を検出対象としたシカファンギテストの臨床的有用性に関し検討した。

【対象・方法】2007年7月～2008年9月までに，当院においてβ-D-グルカン検査陽性(MK法；基準値20pg/mL)であった症例に対し，シカファンギテスト，カンジテックの両者を測定し比較した。

【結果】β-D-グルカン検査陽性の症例505例のうち，カンジダ血症の症例は，のべ46例であった。シカファンギテスト，カンジテックの感度は，それぞれ，58.6%，50.0%であり，有意差は認めなかったが，特異度ではそれぞれ，97.2%，68.3%とシカファンギテストが有意差をもって優れていた(p<0.05；t検定)。シカファンギテストは，*Candida albicans*，*Candida tropicalis* に対して約90%と良好な感度を示しており，血液培養採取日と血清検体採取日が近い程，良好な感度を示す傾向がみられた。

【考察】シカファンギテストは，β-D-グルカン検査と組み合わせることで，迅速でより効率的なカンジダ血症の診断が可能であると考えられた。

(非学会員共同研究者：木谷貴嘉)

#### O-211. 咽頭炎症例から分離されたA群レンサ球菌の疫学的解析

東京医科大学微生物学講座<sup>1)</sup>，上石神井サン・クリニック<sup>2)</sup>，東邦大学医学部微生物学・感染症学講座<sup>3)</sup>

石川 裕樹<sup>1)</sup> 小西佐知子<sup>2)</sup> 杓掛 悦子<sup>1)</sup>  
福井 利江<sup>1)</sup> 石井 良和<sup>3)</sup> 山口 惠三<sup>3)</sup>  
松本 哲哉<sup>1)</sup>

【目的】A群レンサ球菌による咽頭炎は小児では高い頻度で認められる感染症であるが，ペニシリン系その他の抗菌薬によって良好な反応が認められる。しかし一部の症例においては，本菌による咽頭炎を短期間に繰り返す症例があり，急性糸球体腎炎やリウマチ熱の合併の可能性を考慮すると，無視できない問題となっている。そこで本研究では，咽頭炎患者から分離された菌の疫学的解析を行い，感染を繰り返す要因の一端を明らかにすることを目的としている。

【方法】2007年1月から2008年5月まで，咽頭炎にて上石神井サン・クリニックの外来を受診した患者の中で，咽頭ぬぐいによってA群レンサ球菌が分離された20名(4～9歳)について，経過中分離された全ての30株の菌株を対象とした(同一症例から異なる時期に分離された菌株も含まれる)。分離菌株の同定および薬剤感受性試験はMicroScan(Siemens)にて行い，Pulse Field Gel Electrophoresis(PFGE)による遺伝子解析は85%相同性で同一菌株と判定した。

【成績】同じシーズン内で兄弟でA群レンサ球菌陽性の咽頭炎症例が2組認められた。薬剤感受性およびPFGEの結果をもとに総合的に判断したところ，1組の兄弟で分離された菌株は同一由来株と考えられたが，もう一組から分離された菌株は明らかに異なる由来であった。検討期間中再感染を認めた症例は5例で，そのうち4名が最初の感染と同一の菌株により再感染を発症していた。残り1例は初感染と2回目の感染では同一菌株と考えられたが，3回目の感染は異なる菌株であった。

【結論】小児の咽頭炎症例から分離されたA群レンサ球菌について疫学的に解析した結果，兄弟間の交叉感染を疑う例が認められた。一方，感染を繰り返している患者では同一菌株によって発症している確率が高く，初感染時の治療をさらに徹底させる必要性が示唆された。さらに投与抗菌薬，患者の基礎疾患などを含めて解析を行う予定である。

#### O-212. 埼玉県内の医療機関等におけるバンコマイシン耐性腸球菌の保菌状況調査

国立感染症研究所細菌第二部

山根 一和，鈴木 里和  
筒井 敦子，荒川 宜親

【目的】我が国においてバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)が医療現場から分離されることはまれではあるが，一部の医療機関では多数の患者がVREを保菌していることが明

らかとなり、大きな問題になりつつある。本調査では埼玉県下の病院に入院中の患者における VRE の保菌状況を明らかにする。

【方法】埼玉県下の 13 医療機関において 2008 年 2 月 4 日から同年 3 月 28 日の任意の 1 週間を選択し、検体採取に同意の得られた入院患者全員を対象とした。検体は便および直腸スワブで、後者は採取日を変えて 3 回行った。検体からの VRE の分離は検査センターに依頼し、分離された VRE について薬剤感受性試験、バンコマイシン耐性遺伝子の同定、パルスフィールド電気泳動法 (PFGE) および Multilocus sequence typing (MLST) によるタイピングを行った。

【成績】各医療機関に対象期間に入院していた患者の合計は延べ 3,572 名で、1,318 名から検体採取が行われた。VRE は 14 名の患者の 39 検体から分離され、検体採取を行った患者数に占める VRE の分離率は 1.1% であった。しかし VRE が分離された患者は 3 医療機関 (H 病院 1 名、J 病院 8 名、L 病院 5 名) の入院患者に限定されていた。すべての菌株は VanA 型遺伝子を保有する *Enterococcus faecium* で、薬剤感受性検査の結果、バンコマイシンには高度耐性 (MIC>256mg/L) を示したが、テイコプラニンには感性 (MIC<8mg/L) を示した。MLST の結果 H 病院株は ST18、J および L 病院株は ST78 であり、いずれも clonal complex 17 に属していた。PFGE の結果は、J および L 病院株は類似したパターンを示し、H 病院株は全く異なるパターンを示した。

【結論】複数の VRE が分離された J および L 病院株 (13 株) は遺伝学的に近縁の菌株であることが示唆された。今回の調査からバンコマイシンには耐性を示すが、テイコプラニンに感性と判定される特徴のある VanA 型 VRE が埼玉県下の複数の医療機関に伝搬・拡散しつつあることが明らかになった。

#### O-213. MRSA の病棟間感染伝播防止対策とその効果

和歌山県立医科大学附属病院感染制御部

小島 光恵, 柳瀬 安芸  
藤内加奈子, 内山 和久

【目的】薬剤耐性菌の感染制御には日々のサーベイランス結果による対策が必要である。最近の MRSA 感染症の病棟介入事例を紹介する。

【方法】2008 年 7 月に A 病棟 (50 床) で MRSA 新規検出患者が 6 名と急増したため、まず A 病棟の MRSA が検出された検体材料、処置、配置、入院や施設入所歴について調査した。その結果、MRSA 検出患者が B 病棟から転入するケースが複数確認されたため、調査を B 病棟まで拡大した。

【結果】A 病棟の 7 月の MRSA 新規検出患者数は 5 人で、新規感染率は 0.3% (5/1457) だった。MRSA 検出患者の共通点は 1. 吸引, 2. 経管栄養, 3. 緊急手術の 3 点だった。その中で MRSA が検出された検体材料は喀痰が最も多く、経管栄養チューブに伴う誤嚥性肺炎の関与が示唆さ

れた。さらに A 病棟における 6, 7 月の MRSA 検出患者 12 人中 5 人が B 病棟経由の患者であった。以上から、ラウンドに加えてカンファレンスを開催し、標準予防策と接触感染対策の徹底とともに、A, B 病棟で全ての患者に入室時鼻腔培養検査を開始した。誤嚥性肺炎防止には意識患者のギャジアップ、注入食器類のディスポ化などを徹底した。8 月の MRSA 新規検出患者数は A 病棟で 3 人、新規感染率は 0.2% (3/1254)、B 病棟は 4 人、新規感染率は 1.1% (4/352) であったが、9 月の A 病棟の MRSA 新規感染率は 0% となった。

【考察】A 病棟の MRSA 検出患者の増加は病棟内伝播に加え、B 病棟から伝播していた。B 病棟の MRSA 患者数は 7 月から増加していたが、ラウンドは入室患者を対象にするため、入室期間が短い B 病棟での MRSA アウトブレイクを初期の段階で察知できなかった。今後は薬剤耐性菌サーベイランス結果を日々チェックし、感染対策の評価と見直しを行う必要がある。

#### O-214. Phage ORF typing 法 (POT 法) による持ち込み MRSA 株数調査: POT 法応用研究 (II)

愛知県衛生研究所生物学部細菌研究室<sup>1)</sup>, 国立病院機構名古屋医療センター<sup>2)</sup>, 国立病院機構三重中央医療センター<sup>3)</sup>, 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター<sup>4)</sup>, 名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部<sup>5)</sup>, 国立病院機構金沢医療センター<sup>6)</sup>

鈴木 匡弘<sup>1)</sup> 早川 恭江<sup>2)</sup> 中野 学<sup>3)</sup>  
井端 英憲<sup>3)</sup> 吉田志緒美<sup>4)</sup> 八木 哲也<sup>5)</sup>  
多和田行男<sup>6)</sup> 松本 昌門<sup>1)</sup> 皆川 洋子<sup>1)</sup>  
間宮 均人<sup>2)</sup> 金田 次弘<sup>2)</sup>

【目的】Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 院内感染発生の認識手段として、平均的な分離株数を持ち込みと見なし、平均+2SD 以上等の基準値を設け、基準値を超した場合に院内感染が発生している判断することが多い。しかし平均的持ち込み数の正確な把握には分子疫学解析による持ち込み株の特定が必須となる。そこで患者から検出された全 MRSA を phage ORF typing 法 (POT 法) で分子疫学解析し、MRSA 持ち込みの実態調査を行うとともに、持ち込み数の把握に必要な最短調査期間を明らかにすることを目的とした。

【材料及び方法】1 病院で 2004 年 6 月~2008 年 5 月までの 4 年間に分離された全 MRSA 2,251 株を POT 法で解析した。患者から新規に検出された 1,390 株 (同一患者が再入院した場合及び同一患者から異なる POT 型株が検出された場合は複数カウント) の内、入院後 3 日以降に検出された 1,017 株に含まれる持ち込み数の推定を行った。また他の 3 病院で 2007 年から 2008 年の間の 3~12 カ月に採取された MRSA 66~138 株についても同様に持ち込み数の推定を行った。

【結果及び考察】1,017 株の MRSA のうち、同一 POT 型の分離株が 1 カ月間に 1 株のみの場合を「持ち込み」、2 株以上存在した場合を病院内伝播と仮定した場合、1,017

株中 424 株が持ち込みと判断された。入院 3 日目以降に分離された MRSA のうち「持ち込み」は 1 カ月間あたり 8.8 ± 3.0 (平均 ± SD) 株であった。また 4 年間のうち 5 カ月について持ち込み株数が異常値 (≤2 または 15 ≤) となった。また他の 3 病院のうち 1 病院に於いて 12 カ月中 1 カ月について持ち込み株数が平均 ± 2SD からはずれなかった。したがって 1 カ月間の調査で持ち込み数を正確に判断することは困難と考えられた。POT 法で持ち込み数を把握するには最短でも 2~3 カ月の調査が必要と考えられた。

#### O-215. 健康な子供の鼻腔に存在するメチシリン耐性ブドウ球菌の調査

順天堂大学医学部細菌学<sup>1)</sup>, 同 感染制御科学<sup>2)</sup>, 同 小児科<sup>3)</sup>

桑原 京子<sup>1)2)</sup> 廣瀧慎太郎<sup>2)</sup>

清水 俊明<sup>3)</sup> 平松 啓一<sup>1)2)</sup>

【目的】平成 13 年~15 年にかけて、保育園および幼稚園に通う子供たちを対象に行った鼻腔に存在するブドウ球菌の調査では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の分離率は 2~5%、コアグラゼ陰性のブドウ球菌 (MRC-NS) では、19~47% であった。その後、多くの市中獲得型 MRSA が世界各地で報告されているが、今現在どのような広がりを見せているかを調査する目的で、2008 年 1 月および 9 月に東京都内の保育園児の鼻腔内に存在するブドウ球菌を調査したので報告する。

【対象】都内の K 保育園に通う園児 (1~6 歳) 94 名、2 回目の調査では、91 名。

【方法】サンプルは、鼻腔から採取し、マンニット食塩培地、およびセフチゾキシム 10μg/mL 含むマンニット食塩培地に塗布し、48 時間培養した。コロニーアイソレーションを行い、分離されたブドウ球菌をスタフィオグラムおよび塩基配列により菌種を同定した。各種薬剤に対する感受性試験は、平板希釈法で行った。PCR 法によって *mecA* 遺伝子を検出するとともに、メチシリン耐性遺伝子カセットクロモゾーム (SCC*mec*) のタイプ、PFGE 等分子遺伝学的検討を行った。

【結果及び考察】1 月の調査では、感受性の黄色ブドウ球菌 (MSSA) の保菌率はおよそ 18% であり、MRSA は分離されなかった。MRC-NS の保有率は、およそ 23% であり、Type-IV SCC*mec* を持つ表皮ブドウ球菌が最も多く分離された。9 月に行った調査では、全体的にブドウ球菌の保菌率が上がり、MSSA は 33%、MRSA を保有していた人は 1 人であった。また MRC-NS は 48.1% の保菌率であった。2 回とも調査に参加した 58 人のうち 2 回とも耐性菌を保有していた人は、5 人の 8.6% で、同じ菌種を保有していた人は、4 人であった。それらの PFGE プロファイルは、それぞれ同一ではなかった。鼻粘膜上で MRC-NS のゲノムがリアレンジメントされるのか、それとも新たな耐性菌が保菌されただけなのか、現在検討を行っている。

(非学会員共同研究者：寺澤政彦、椿下早絵)

#### O-216. MLVA による緑膿菌の分子疫学解析

国立病院機構名古屋医療センター<sup>1)</sup>, 愛知県衛生研究所微生物部<sup>2)</sup>

早川 恭江<sup>1)</sup> 間宮 均人<sup>1)</sup>

鈴木 匡弘<sup>2)</sup> 金田 次弘<sup>1)</sup>

【目的】短時間で実施可能な再現性の高い分子疫学解析法として multiple-locus variable number of tandem repeat analysis (VNTR あるいは MLVA) が注目されている。緑膿菌の MLVA は Onteniente L. らにより開発され (J. Clin. Microbiol. 2003, 41: 4991-4997), 8 カ所の tandem repeat について PCR 産物長の違を検出することで菌株特定が可能であるが、菌株識別能力はパルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE) に劣るとされる。しかし MLVA は現時点でもっとも迅速に再現性の高い結果を得られる方法の一つである。そこで緑膿菌による院内感染発生時における分子疫学解析法としての有効性評価を行った。

【材料及び方法】2008 年 2 月から 2008 年 9 月に入院患者 19 名から分離された 2 剤あるいは 3 剤耐性緑膿菌 23 株およびトイレ、風呂、洗面所等の環境分離株 12 株 (耐性を持たない株を含む) を MLVA 並びに PFGE で分子疫学解析した。なお、MLVA については PCR 反応条件が同一である 6 カ所の Locus についてのみ実施した。また PFGE パターンはデンドログラム解析を行った。

【結果及び考察】35 株中 34 株で PCR 産物が得られたが、1 株ではすべての locus について PCR 産物が得られなかった。PFGE パターンの homology が 80% 程度のクラスターに含まれる株はほぼ同一の MLVA パターンとなった。このクラスターは院内感染が疑われる集団であり MLVA は院内感染の分子疫学解析にある程度有効と考えられた。しかし 1 つの locus (ms010) では同一 PFGE パターンの分離株でリピート回数が異なっていることがあり判断の妨げとなった。また、6 カ所の locus のうち 1 カ所 (ms127) については多型性が見られなかった。多型性の少ない 1 カ所と変異が多すぎる 1 カ所を除いた 4 カ所の解析でも緑膿菌院内感染のスクリーニングには利用可能と考えられた。

#### O-217. 当院ワクチン外来における曝露後発病予防実施状況：2007 年実施者の分析

東京都立駒込病院小児科<sup>1)</sup>, 同 感染症科<sup>2)</sup>

高山 直秀<sup>1)</sup> 菅沼 明彦<sup>2)</sup> 柳澤 如樹<sup>2)</sup>

【はじめに】2006 年に輸入狂犬病が 2 例発生した影響を受け、狂犬病曝露後発病予防のため当院ワクチン外来を受診した海外動物咬傷被害者の数は、従来の年間 70~80 名から 130 名超へと大幅に増加した。2007 年の受診者の動向を従来の受診者と比較検討した。

【結果】狂犬病曝露後発病予防実施者 138 名の年齢分布では 20 代後半が 28 名、20 代前半が 26 名、30 代前半と後半が各 15 名と多かった。男女比は 95:43 であった。海外での加害動物は、イヌが 99 件と大多数を占め、他にネコが 17 件、サルが 16 件、コウモリが 2 件などであった。受傷地はタイが 38 名、中国が 25 名、フィリピンが 16 名、インドとインドネシアが各 10 名であった。咬傷受傷後、現

地の医療機関を受診した被害者は77名、受診せずに帰国した被害者は61名であった。現地の医療機関を受診した77名のうち76名は狂犬病ワクチン接種を受けていたが、1名は破傷風トキソイド接種のみ受けていた。海外で最初に接種を受けた狂犬病ワクチンの種類では、ペロ細胞狂犬病ワクチン（商品名：Verorab）が37名、ニワトリ胚細胞ワクチン（商品名：Rabipur, PCECなど）が17名と多く、サンプル型ワクチンも1名いた。海外での接種も含めて狂犬病ワクチン接種を6回受けた被害者は16名、5回接種した者は91名、転院して接種を継続した者は10名、加害動物が10日間以上元気であることが判明して接種を中止した者が11名、当院に連絡なく受診しなくなった者が10名いた。

【考察】2007年の受診者は、従来より男性が、年齢層では20代後半の者が多く、受傷地ではフィリピンの増加が目立ち、また脱落者の割合が大きかったが、その他の点では従来と著しい差はなかった。

#### O-218. 国産狂犬病ワクチンを用いた0-7-28皮内接種方式による狂犬病曝露前免疫の検討

東京都立駒込病院小児科<sup>1)</sup>、同 感染症科<sup>2)</sup>

高山 直秀<sup>1)</sup> 菅沼 明彦<sup>2)</sup> 柳澤 如樹<sup>2)</sup>

【目的】2006年に輸入狂犬病が2例発生した後、狂犬病ワクチンは品不足の状態が続いており、曝露前免疫希望者が接種を受けられない場合もある。WHOは狂犬病ワクチンが不足する地域では皮内接種法を採用してワクチン液を節約することを勧めている。我々は日本の接種スケジュールによる皮内接種法の有用性を確認したが、今回は0-7-28方式で皮内接種法の効果を検討した。

【方法】狂犬病曝露前免疫を希望する医師、獣医師、動物看護師8名に、書面による同意を得たうえで、左右前腕に狂犬病0.1mLを皮内接種した。接種は0、7、28日に行い、7、28、42日に採血して狂犬病抗体価をELISA法にて測定した。

【結果】初回接種7日後の抗体価は3.4EU/mLに上昇した1例を除いて、全例が0.5EU/mL未満であったが、2回接種21日後には1例を除いて0.5EU/mL以上(1.1~26.9EU/mL, 幾何平均3.0)となった。3回接種14日後には、全例が0.5EU/mL以上(1.9~23.3EU/mL, 幾何平均7.0)となった。

【考察】少数例の検討であったが、0-7-28方式の狂犬病ワクチン皮内接種により全例が狂犬病抗体陽性となった。3回接種後の抗体幾何平均値は7.0EU/mLであり、0-7-28方式で狂犬病ワクチン1.0mLを皮下接種した場合(4.6EU/mL)と同程度以上であった。皮内接種法は有効であるうえ、狂犬病ワクチンを節約でき、多数の接種希望者の需要に応じられるので、今後さらに症例を増やして検討する価値がある。

#### O-219. 大学学生（大学院生を含む）における麻疹発症から学んだこととワクチン接種プログラム

神戸大学医学部附属病院感染制御部<sup>1)</sup>、同 感染

症内科<sup>2)</sup>

荒川 創一<sup>1)</sup> 李 宗子<sup>1)</sup>

阿部 泰尚<sup>1)</sup> 岩田健太郎<sup>2)</sup>

神戸大学では、2007年5月に複数の学生に麻疹が発症し、12日間、全学に休校措置がとられた。この教訓から、2008年度には、全新生（大学院新入生含む）に対し、4月の新入生健康診断で麻疹、風疹、ムンプス、水痘の4種の血中抗体価を測定（風疹のみHI法、他はEIA法）した（有料）。検査結果を本人に通知し、感染予防に十分な抗体を持たない（以下、抗体陰性者）学生に対してワクチン接種を勧奨した。2年生以上の在学学生に対しては、掲示で学生が自ら病院などで検査、ワクチンを接種することを強く勧めた。しかし、2008年7月7日、特定の学部で複数の学生に麻疹患者が出たため、一学部のみ同18日まで休講にした。医学部および大学院医学研究科では、研究に従事している大学院生において、2008年6月に1名、同7月に1名の麻疹の発症をみたが、感染制御部と感染症内科とが中心となり、暴露者の抗体検査やワクチン接種などの対応により、2次感染を防止しえた。この2年にわたる経験から、神戸大学では全学的なワクチン接種プログラムを2008年8月から本格化させた。特に医学部、大学院医学研究科および医学部附属病院においては、全構成員（教職員、学生等）を対象に、7月の健診機会を中心に4種血中抗体価（EIA法）を測定し、陰性者には、無料でワクチン集団接種を8月から10月にかけて、行った。2009年3月までに、全構成員の95%以上での4種抗体価獲得を目指している。医療者においては、4種抗体価獲得、B型肝炎ワクチンおよび毎年の季節性インフルエンザのワクチン接種は、必須のことといえる。神戸大学では、2009年度の学生募集要項に、入学後、新入生健康診断時に、過去5年以内に麻疹および風疹ワクチンの接種を受けた「予防接種済証」又は、十分な血中抗体価を有している「抗体検査結果証明書」を、提出すること（医学部では水痘、ムンプスも入学後、抗体陰性者は6月までにワクチン接種）を原則とする旨、記載している。

#### O-220. 保育施設における積極的水痘予防接種の効果

財団法人田附興風会医学研究所北野病院小児科<sup>1)</sup>、国立感染症研究所感染症情報センター<sup>2)</sup>

羽田 敦子<sup>1)</sup> 大日 康史<sup>2)</sup> 西田 仁<sup>1)</sup>

塩田 光隆<sup>1)</sup> 秦 大資<sup>1)</sup>

【背景】本邦での水痘ワクチンの接種率は30%程度。保育園では常時発症者がみられている。

【目的】積極的ワクチン接種による水痘発症状況・家族看護状況を検討し、定期接種実現化のためのエビデンスの一つを提供する。

【方法】大阪市内の各群3保育施設ずつの前向き介入研究。期間は平成19年4月~20年2月。介入群428名には希望者に無料で園内での予防接種を実施し、非介入群425名は通常通り。介入接種群は水痘ウイルス血清抗体価を測定し、PVFは再接種後全例陽転化を確認した。水痘発症者131

例中家族・医師調査票を回収し得た 96 例について軽症化、家族看護負担について検討した。

【結果】観察調査開始時の免疫獲得率は、介入群で 79.8%、非介入群 46.5% であった。調査開始時の未接種未罹患者の罹患率は、介入群で 30.6%、非介入群で 38.1%、未接種未罹患者におけるワクチン有効率は介入群 0.710、非介入群 0.547 であった ( $p=0.732$ )。介入群接種者の抗体陽転率は 78.3% であった。抗体陰性者は 2 回接種により全員陽転化した。介入群は罹患期間 ( $p=0.018$ )、発熱期間、( $p=0.036$ )、発疹多数 (%) ( $p=0.006$ ) は有意に軽度であったが、両群において接種の有無による軽症化の程度に有意差はみられなかった。医療費総額に有意差はなかったが、家族看護費用は介入群 30,865 円と非介入群 44,002 円に比べ有意に ( $p=0.007$ ) 安価であった。

【結論】接種率の高い介入群での水痘ワクチンの発症阻止効果は、非介入群と有意差はなかった。ワクチン有効性は高く、部分的な集団免疫効果はあると考えられたが、ワクチン接種の有無による軽症化への影響は認めなかった。追加接種で全例陽転化した事実は、今後 2 回接種を推奨する根拠になり得ると考えられた。

#### O-221. 途上国に滞在する日本人の A 型肝炎，腸チフスワクチンの接種率

海外勤務健康管理センター<sup>1)</sup>，順天堂大学医学部公衆衛生学教室<sup>2)</sup>

福島 慎二<sup>1)2)</sup>古賀 才博<sup>1)</sup>  
丸井 英二<sup>2)</sup>濱田 篤郎<sup>1)</sup>

【目的】欧米諸国では、A 型肝炎、腸チフスに対するワクチンが存在し、途上国への渡航に際し接種が推奨されている。しかし、わが国では A 型肝炎ワクチンは小児には未認可であり、腸チフスワクチンはワクチン自体が承認されていない。そのため希望があっても渡航前に接種ができる医療機関は限られているのが現状である。そこで、今回我々は、途上国に滞在している日本人の A 型肝炎、腸チフスワクチンの接種率とその変化を明らかにする目的で調査を行った。

【対象・方法】対象は、2000 年と 2005 年に海外巡回健康相談を受診した 2 歳以上の日本人とした。調査地域は、アジア、中近東、アフリカ、東欧、中南米である。海外巡回健康相談時の問診票に記載された A 型肝炎、腸チフスワクチン接種の有無を集計した。

【結果】2000 年の対象者は 3,892 名、2005 年の対象者は 3,616 名であった。日本の行政機関や企業からの派遣者とその家族 (76%) が多かった。A 型肝炎ワクチンに関しては、2000 年の接種者が 1,177 名 (接種率 30.2%)、2005 年は 1,490 名 (41.2%) で、接種率は有意に増加していた ( $p<0.05$ )。地域別にみるとアジア、アフリカで接種率が高かった。腸チフスワクチンに関しては、2000 年の接種者が 128 名 (3.3%)、2005 年が 235 名 (6.5%) で、こちらも接種率は有意に増加していた ( $p<0.05$ )。地域別にみると、南アジアで高かった。

【考察】A 型肝炎ワクチンと腸チフスワクチンの接種率は、2000 年より 2005 年のほうが増加していた。A 型肝炎ワクチンは、日本では 16 歳未満の小児には未認可であるが、接種している小児も存在した。日本では未承認となっている腸チフスワクチンに関しても、とくに南アジアに滞在する日本人の中には接種している者が存在しており、今後、これらのワクチンを接種できるよう体制を整えていく必要があると考えられた。

#### O-222. コレラ菌およびコレラ毒素 B サブユニットに対するニワトリ抗体 (IgY) の有用性

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病原細菌学<sup>1)</sup>，  
同 保健学研究科<sup>2)</sup>

平井 一行<sup>1)</sup> 綾田 潔<sup>1)</sup>  
横田 憲治<sup>2)</sup> 小熊 恵三<sup>1)</sup>

【目的】コレラは途上国で未だに繰り返し発生する感染症である。予防方法はワクチンの接種がある。日本国内で製造されているコレラワクチンは、接種後 60 日までの有効率が 63% と低く、有効期間が 6 カ月と少ないのが問題である。また地球温暖化により我が国が感染地域になる可能性も高まっており、新たな対策が望まれている。本研究において我々は地震や津波、洪水等により医療状況が劣悪な時でも使用できる予防法や治療法として、ニワトリの黄卵由来抗体 (IgY) に着目した。IgY は抗体として安価でかつ大量に産生でき、卵として食べ慣れているので経口投与するには安全であると考え、有用性を検討した。

【方法】コレラ菌に対する IgY とコレラ毒素に対する IgY の 2 種類の IgY を作製した。菌に対する IgY は *Vibrio cholerae* O1 と *Vibrio cholerae* O139 を加熱またはホルマリンにより不活化処理したものをニワトリに免疫し作製した。毒素に対する IgY は腸管接着に関わるコレラ毒素 B サブユニットをリコンビナントで発現させたものを免疫し作製した。Chinese Hamster Ovary (CHO) 細胞にコレラ毒素を添加すると、CHO 細胞の形態が円形から紡錘形に変化することを利用して、IgY の中和能力を調べた。また、生後 4 日の哺乳マウスに *V.cholerae* を投与すると感染し、死ぬ事が分かっている。IgY を投与することにより、生存数に変化があるかを観察した。

【結果・考察】コレラ毒素と共に毒素に対する IgY を CHO 細胞に添加すると、紡錘形への変化を阻止することができた。マウスの実験では、当研究室保存株の *V.cholerae* O1 および O139 (OD600=1.0) を 50 $\mu$ L 経口投与した場合は全匹 (n=10) が死亡した。しかし、O139 の場合は 2 時間ごとに菌に対する IgY を経口投与した群は投与期間中において全匹が生存し、投与終了後も 8 匹の生存を確認することができた。また、O1 の場合は菌に対する IgY および毒素に対する IgY を混合した IgY を投与した群は投与期間中において全匹が生存し、投与終了後も 8 匹の生存を確認することができた。

#### O-223. 細菌の増殖と細菌感染症に対する高圧酸素の影響

九州大学大学院医学研究院細菌学分野<sup>1)</sup>、済生会福岡総合病院救急部<sup>2)</sup>

田村 徹郎<sup>1)</sup> 岸川 政信<sup>2)</sup> 吉田 真一<sup>1)</sup>

**【背景・目的】** 高圧酸素療法は、2~3 絶対気圧に加圧した室内で純酸素を吸入させて行う治療法で、現在、一酸化炭素中毒や空気塞栓症など数十種類の病態に保険適用が認められている。エビデンスの集積とともに、その適用は拡大傾向にあるが、現在、細菌感染症に対しては、嫌気性菌によるガス壊疽のみが保険適用である。一方、近年の臨床現場では、薬剤耐性菌や易感染性宿主の感染症、集中治療を要する重症感染症などが問題となっており、それらに対する高圧酸素療法の有効性に対する報告が散見されるが、十分なエビデンスがあるとはいえないのが現状である。今回我々は、易感染性宿主に致死的な壊死性筋膜炎、敗血症を引き起こす通性菌である *Vibrio vulnificus* に対する高圧酸素の影響を、*in vitro* ならびに *in vivo* で検討した。さらに、臨床的に問題となるその他の難治性感染症の原因菌についても *in vitro* で検討した。

**【方法】** *In vitro* では、培地組成・温度・圧などを調整した種々の条件下で、*V. vulnificus* に対し、高圧酸素暴露を行い、生菌数を経時的に計測した。ヒト血清や抗菌剤と高圧酸素との相互作用も同様に検討した。MRSA や緑膿菌、嫌気性菌に対しても同様の実験系で比較検討した。*In vivo* では、マウスに菌接種を行い、高圧酸素暴露群と非暴露群での生存期間を比較した。

**【結果・考察】** *In vitro* では、長時間の高圧酸素暴露により、*V. vulnificus* に対して直接的な殺菌・静菌効果が認められた。ヒト血清との相互作用の増強を認めたが、抗菌剤との併用効果は認められなかった。*In vivo* では、高圧酸素暴露により *V. vulnificus* 感染マウスの生存時間の延長を認めた。高圧酸素療法は、嫌気性菌によるガス壊疽のみならず、劇症型の通性菌感染症に対しても有効な治療選択肢の一つとして、検討に値すると思われた。

(非学会員共同研究者：梶原英子)

#### O-224. 細菌感染症患者の末梢血好中球における抗原認識に関わる細胞膜抗原の解析

帝京大学医学部微生物学講座

丹生 茂, 祖母井庸之, 越尾 修  
菊地たかね, 斧 康雄

**【目的】** 肺炎や敗血症などの細菌感染症においては、末梢血の好中球数の増加や核の左方移動がみられ、外来抗原や炎症性サイトカインの影響を受けて、好中球膜上の受容体の発現も変化すると思われる。今回、細菌感染症患者から分離した好中球の異物認識に関わる受容体発現量の変化と病態との関連などについて検討した。

**【方法】** 細菌感染症の患者と健常者について検討した。患者及び健常人の末梢血より好中球を分離し、浮遊液を作成した。好中球浮遊液 ( $10^7$  cells/mL) に蛍光標識抗体 CD14, TLR-4, TLR-2, CD11b (CR/Mac-1), CD16・32・64 (Fc $\gamma$ R) を用いて細胞膜抗原を FACS で検出した。

**【結果】** 細菌感染症患者の好中球の細胞膜抗原の発現量は、健常人と比較して LPS と結合する受容体である CD14, TLR-4 が増加傾向にあった。しかし、補体受容体 (CR) である CD11b は、減少傾向にあった。さらに、Fc $\gamma$ R の受容体である CD16 は減少傾向にあったが、CD64 抗原は増加する傾向を示した。CD32 抗原には、変化がみられなかった。また、回復期患者の好中球では、増減の度合いが少なくなっていた。

**【考察】** 起炎菌や基礎疾患によって多少の違いや個体差はあるが、細菌感染症が起こると好中球の外来抗原を認識する受容体の発現量に変化することが確認された。特に、CD16 抗原が減少し、CD64 抗原が増加する現象は、抗体を介した菌の貪食と可溶性抗原の排除に影響することが考えられる。さらに、症例数を増やして検討する予定である。

#### O-225. 好中球の殺菌活性における IL-6 シグナルの役割 杏林大学保健学部免疫学

小野川 傑, 田口 晴彦

**【目的】** 敗血症の病態形成には高サイトカイン血症が重視されており、なかでも IL-6 は増悪因子として位置づけられている。その一方で IL-6KO 感染マウスでは菌排除が遅延し、重症化する。これまでに実験的敗血症マウスへのリコンビナント IL-6 レセプター (rIL-6R) の投与により、菌排除が亢進することを明らかにした。しかし、その機序については不明のままである。そこで今回、好中球の貪食および殺菌面への IL-6 シグナルの影響について検討した。

**【方法】** 炎症下での好中球機能を検討する目的で、10% ペプトン投与により予め好中球を誘導したマウスに、貪食能を評価する目的で FITC 標識 *Staphylococcus aureus* 加熱死菌 (Bioparticles, Invitrogen) を、殺菌能を評価する目的で pH 指示薬標識 *S. aureus* 加熱死菌 (pHrodo, Invitrogen) を rIL-6R とともに腹腔内投与した。60 分後に腹腔細胞を回収し、貪食については細胞塗抹標本の鏡検およびフローサイトメーター (FCM) で、殺菌能については FCM によりそれぞれ検討した。また IL-6 シグナルの影響を確認するために、そのシグナル伝達分子である STAT3 のリン酸化特異的インヒビターを加熱死菌接種 1 時間前に腹腔内投与し、以降同様に実験した。

**【結果および考察】** 貪食については rIL-6R 投与により、単球より好中球で細胞あたりの菌取り込み数が増加した。FCM の結果でも細胞の蛍光強度が増加したことから、rIL-6R の作用により細胞あたりの貪食効率が高まったと考えられる。殺菌能については rIL-6R 投与により蛍光陽性細胞率が増加し、この増加は STAT3 インヒビター投与群では認められなかった。よって、殺菌能についても rIL-6R の作用の結果、STAT3 の活性化により強化されていることが示唆された。以上のことから、投与した rIL-6R はマクロファージではなく好中球に作用することで貪食能および殺菌能を高め、その結果として生体からの菌排除が亢進することが推測される。

#### O-226. CD16 遺伝子導入 HL60 を用いた好中球機能解

## 析—第二報—

帝京大学医学部微生物学講座

菊地たかね, 祖母井庸之, 丹生 茂  
越尾 修, 斧 康雄

【目的】ヒト骨髄由来 HL60 はレチノイン酸や DMSO により好中球様細胞へと分化する。末梢血中から分離した好中球は、*in vitro* での長期間の培養は困難であることから、好中球の機能解析を行うために HL60 への遺伝子導入を行い、それらの細胞を用いてのアッセイ系確立を目的とする。今回免疫グロブリン Fc $\gamma$  受容体 III (CD16a) の遺伝子を導入し発現させた HL60 株を得られたことから、これを用いての機能解析の可能性について調べた。

【方法】CD16a の遺伝子全長を組替えたレンチウイルスベクターを作成し、このベクターを 293FT 細胞にてパッケージングを行い、ウイルス粒子を作製した。得られたウイルス粒子を HL60 の培養液に加え一晩培養した後、25~50 $\mu$ g/mL の Zeocin でスクリーニングを行った。遺伝子発現については Tag としてベクターにコードされている 14 アミノ酸からなる V5 エピトープに対する抗体、および CD16 に対する標識抗体を用い FACS にて解析を行った。細胞株は Zeocin 存在下で継代維持を行い、さらに 1 $\mu$ M レチノイン酸で好中球様細胞への分化誘導を行い機能解析に用いた。

【結果】CD16a 遺伝子を発現させた HL60 は無処理の HL60 に比べて蛍光標識 V5 陽性細胞数が 2 倍から 3 倍に増加しており、CD16a 遺伝子が組み込まれた細胞群を得られた。

【考察】HL60 の細胞表面上には分化誘導しても endogenous CD16 の発現は低レベルであることから、検出された分子は遺伝子導入の産物と考えられる。しかし遺伝子の導入されていない HL60 も共存していることから、現在 CD16 陽性細胞の分離を行っている。この細胞を用いて、IgG 抗体でオプソニン化した細菌の貪食能や食作用に付随した活性酸素産生能の機能変化について報告する予定である。

## O-227. 感染巣における好中球の遊走能に対するイノシンの制御作用

京都大学大学院医学研究科人間健康科学<sup>1)</sup>, 同  
医学研究科血液・腫瘍内科学<sup>2)</sup>, 滋賀大学保健管理センター<sup>3)</sup>伊藤 洋志<sup>1)</sup> 山下 浩平<sup>2)</sup> 三好 隆史<sup>2)</sup>  
山本 孝吉<sup>3)</sup> 笹田 昌孝<sup>1)</sup>

【目的】好中球は細菌等による感染巣において集積し、迅速かつ強力な殺菌作用を発揮する。そして生体に不利益な結果をもたらすことなく収束する。このような極めて巧みな機構のひとつに、崩壊した好中球由来するプリン体の役割に注目した。今回、好中球の遊走能に対するイノシンの作用について新たな知見を得たので報告する。

【方法】好中球は末梢血からパーコール比重遠心法にて分離した。好中球崩壊由来のプリン体濃度は逆相 HPLC 法で測定した。イノシンは試薬中にごく微量含まれるアデノ

シンをアデノシンデアミナーゼ (ADA) によって完全に除去して用いた。好中球の遊走能は細菌由来ペプチドの fMLP を走化性因子としてマルチチャンバー法により測定した。

【結果】好中球由来のイノシンは好中球崩壊後、極めて早期に高濃度に達し、その後減少した。一方、アデノシンはイノシンより遅れて徐々に濃度が上昇した。好中球の遊走能に対する両者の作用につき、また機序につき、比較しながら検討した。アデノシンは遊走を抑制し、イノシンは促進した。作用機序の検討では、アデノシンの作用はアデノシン A2A 受容体アンタゴニストによって消失したが、イノシンの作用は消失しなかった。またアデノシンは好中球細胞内 cyclic AMP 濃度を上昇させたが、イノシンでは変化が見られなかった。

【考察】感染巣において大量動員された好中球は、機能を発現したのちその場で崩壊する。*in vitro* の検討により、崩壊に由来するプリン体ではまずイノシン濃度が高くなり、その後アデノシン濃度が上昇する。今回イノシンによる遊走促進作用を初めて明らかにした。好中球遊走に対する両者の作用は逆であり、炎症の時相差に対応した制御作用をうかがわせた。またイノシンの作用機序はアデノシンのそれと異なることを一部明らかにした。プリン体による好中球機能制御機構を明らかにすることにより、感染症病態の一面を解明したい。

## O-228. 演題取り下げ

O-229. *Haemophilus influenzae* の気管支上皮培養細胞への侵入メカニズム

信州大学医学部内科学第一講座

牛木 淳人, 山崎 善隆, 久保 恵嗣

*Haemophilus influenzae* は中耳炎、副鼻腔炎、肺炎などの重要な起因菌である。近年、小児中耳炎において繰り返す。難治化の原因の一つとして、*H. influenzae* の抗菌薬耐性菌である  $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) の中に気管支上皮細胞に侵入する株が存在することが明らかになり、近年注目を浴びている。我々は *H. influenzae* の気道上皮細胞への侵入に関する signal transduction を検討するため、PAF receptor 阻害薬 (ABT-491), MAPK 阻害薬 (SB203580, SB202190) を用いて、invasion assay を行った。*H. influenzae*  $6 \times 10^6$  CFU/mL を前処理した BEAS-2B 細胞へ接種して 3 時間感染させ、HBSS で洗浄した。その後 gentamicin (gentamicin は BEAS-2B 細胞内へ透過しにくい) を添加した培地で 2 時間培養し、細胞外に浮遊、付着した菌を殺菌し、最終的には細胞内に侵入した菌のみをコロニーカウントした。PAF receptor 阻害薬 (ABT-491), MAPK 阻害薬 (SB203580, SB202190) で前処理すると、BLNAR の侵入は有意に抑制された。*H. influenzae* の侵入には PAF receptor が関与し、侵入における signal transduction に MAPK が関与することが明

らかになった。

#### O-230. 気道上皮細胞における二本鎖 RNA と各種サイトカインとの相互作用によるケモカイン発現の解析

昭和大学病院呼吸器アレルギー内科<sup>1)</sup>, 筑波大学付属病院呼吸器内科<sup>2)</sup>, 昭和大学藤が丘病院呼吸器内科<sup>3)</sup>

本間 哲也<sup>1)</sup> 松倉 聡<sup>1)</sup>  
川口 未央<sup>2)</sup> 國分二三男<sup>3)</sup>

【目的】 ウイルス感染は気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患を増悪させる主要な要因である。二本鎖 RNA (dsRNA) が気道上皮細胞 (BEAS-2B 細胞) に作用し炎症性ケモカインを誘導することを報告してきた。今回はさらに dsRNA と炎症性サイトカインとの相互作用について検討を加えた。

【方法】 dsRNA (poly I:C) と IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  を BEAS-2B 細胞培養上清に同時に添加し, 経時的に上清と細胞を回収した。IL-8, IP-10, RANTES の mRNA 発現を real-time RT-PCR 法, タンパクを ELISA 法にて検討した。

【結果】 dsRNA は各種ケモカインの mRNA およびタンパク発現を相乗的に誘導した。さらに IFN- $\gamma$  は IP-10, RANTES の発現を, TNF- $\alpha$  は IL-8, IP-10, RANTES の発現を相乗的に誘導した。IFN- $\gamma$  と TNF- $\alpha$  ではケモカインの発現機序が異なっていた。

【結論】 ウイルス感染時には dsRNA とサイトカインの相乗作用により炎症性ケモカインの発現が誘導され, 気管支喘息などに代表される気道炎症の増悪が惹起されている可能性が示唆された。

#### O-231. 気道上皮細胞に対するスタチンの効果の検討

大分大学医学部総合内科学第二講座

岩田 敦子, 白井 亮, 岡 宏亮  
雨宮 由佳, 大谷 哲史, 梅木 健二  
石井 寛, 岸 建志, 時松 一成  
平松 和史, 門田 淳一

【背景】 脂質異常症の治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬はスタチンと呼ばれ, コレステロール低下作用以外にも抗酸化作用, 抗炎症作用など多様な作用を有すると考えられている。近年スタチンによる THP-1 細胞やラットのマクロファージなどから Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$  や Interleukin (IL)-6 の産生抑制や IL-10 の産生誘導などサイトカイン産生に対する作用が報告されている。さらに *in vivo* でも重症の敗血症の発生頻度を抑制するなど感染症領域での臨床応用の可能性も報告されている。しかし気道に対するスタチンの作用についての報告はほとんどない。

【目的】 気道上皮細胞に対するスタチンの効果を検討する。

【方法】 ヒト気道上皮細胞 (BEAS-2B 細胞) の培養上清中にスタチン (脂溶性: ピタバスタチン, 水溶性: プラバスタチン) を添加して 1 週間培養した後, LPS で刺激した。細胞上清中の IL-8, IL-6, GM-CSF を測定し, real time-PCR で mRNA の発現を検討した。またピタバスタチン添加培

地にメバロン酸を同時添加し, 同様にこれらを測定し検討した。

【結果】 ピタバスタチンは BEAS-2B 細胞からの IL-8 および IL-6 の産生を有意に抑制した。また IL-8 mRNA および IL-6 mRNA の発現も有意に抑制した。メバロン酸を添加することにより, これらの効果は有意に低下した。一方プラバスタチンも, IL-8, IL-6 の産生を有意に抑制したが, その効果は高濃度でみられた。

【結論】 スタチンは気道上皮細胞から IL-8, IL-6 の産生を抑制することにより抗炎症作用を有する可能性が考えられた。また, その効果はメバロン酸カスケードの中間代謝産物であるメバロン酸の産生低下作用を介して発現すると考えられた。

#### O-232. ホスホマイシンによる RS ウイルス感染呼吸器上皮細胞からのケモカイン産生抑制

札幌医科大学医学部微生物学講座<sup>1)</sup>, 同 小児科学講座<sup>2)</sup>

岡林 環樹<sup>1)</sup> 横田 伸一<sup>1)</sup>  
堤 裕幸<sup>2)</sup> 藤井 暢弘<sup>1)</sup>

【緒論】 RS ウイルス (RSV) は呼吸器上皮細胞に感染し, 小児において下気道炎などの呼吸器疾患を起こす。RSV 感染による鼻咽頭液中の炎症性サイトカイン IL-6, ケモカイン IL-8, RANTES が細胞を障害する。このようなサイトカインバランスの崩壊からアレルギー, 喘息との関連性も指摘されている。各種抗菌薬の新たな展開として, 免疫調節効果が研究されている。抗菌薬ホスホマイシン (FOM) はリンパ球や単球に作用し, サイトカイン産生を調節することが報告されている。本発表では RSV による呼吸器上皮細胞からのケモカイン産生を FOM が抑制することを明らかにしたので報告する。

【材料と方法】 肺胞上皮細胞 A549 に, RSV (Long 株, A2 株) を MOI 1 で感染させ, FOM を 0-1,000 $\mu$ g/mL の濃度で処理した。処理細胞から RT-PCR によりサイトカイン mRNA の発現, 培養上清からサイトカイン/ケモカイン産生量を ELISA により求めた。RANTES プロモーター, NF- $\kappa$ B ルシフェラーゼ遺伝子解析, 固相化 NF- $\kappa$ B 結合領域核酸に対する核抽出物の結合により NF- $\kappa$ B の活性を調べた。

【結果と考察】 FOM をウイルス吸着前, 吸着中, 吸着後, 高濃度で処理しても, 細胞活性, ウイルス複製に影響は無かった。RANTES, IL-8 の産生は FOM により抑制されたが, IL-6 は抑制されなかった。FOM はウイルス感染後の処理だけでも RANTES 産生を有意に抑制した。RSV 感染は RANTES プロモーターを活性したが, その活性は NF- $\kappa$ B 結合領域変異体で抑制された。また, FOM 処理が RSV 感染による NF- $\kappa$ B の転写活性及び結合を抑制した。これらのことより, RSV は感染呼吸器上皮細胞において NF- $\kappa$ B 依存的に RANTES を産生し, FOM は NF- $\kappa$ B の活性を抑制することにより, RANTES の産生を抑制すると考えられる。

### O-233. RS ウイルスによる肺炎球菌リセプター発現上昇のホスホマイシンによる抑制効果

札幌医科大学医学部微生物学<sup>1)</sup>, 同 小児科<sup>2)</sup>

横田 伸一<sup>1)</sup> 岡林 環樹<sup>1)</sup>  
堤 裕幸<sup>2)</sup> 藤井 暢弘<sup>1)</sup>

RS ウイルス (Respiratory syncytium virus) は乳幼児を中心とする急性気道感染症 (細気管支炎, 肺炎など) の主な原因ウイルスである. 一般にウイルス性の気道感染症においては, 細菌感染の合併が頻度多く認められ, 呼吸器症状の憎悪をもたらす. 最近, ライノウイルスなどの他の気道感染ウイルスと同様に, RS ウイルス感染によって肺炎球菌のリセプターである PAF-リセプターの発現上昇が報告されている. 今回, この PAF-リセプター発現上昇に対するホスホマイシン (FOM) の影響について検討したので報告する. 肺胞上皮細胞株 A549 に RS ウイルスを感染させたとき, PAF リセプターの発現上昇がフローサイトメトリーによる検討で認められた. FOM の共存下での感染では薬剤の用量依存的にこの発現上昇が有意に抑制された. Fluorescein isothiocyanate で標識した肺炎球菌菌体の細胞への接着をフローサイトメトリーで検討した. RS ウイルス感染により A549 細胞への肺炎球菌接着量は有意な増加を認めた. FOM 共存下での感染では, FOM 非添加時に比べ, 肺炎球菌の接着量は減少していた. 今回, FOM に RS ウイルスによる PAF-リセプターの発現上昇を抑制する効果を見出した. FOM による炎症反応の修飾作用はこれまでもいくつか報告がある. 私達も気道上皮細胞における RS ウイルス感染による炎症性サイトカインの誘導を FOM が抑制し, その機序が転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化抑制であることを示した (岡林ら, 本大会). PAF-リセプター遺伝子の転写活性化も NF- $\kappa$ B の制御下にあることが知られている. 抗菌活性以外に FOM が炎症反応抑制活性を持ち, それらがウイルス感染における細菌の二次感染の抑制や, 炎症症状の緩和をもたらす可能性が示唆された.

### O-234. L 型菌 3 菌種 6 株の高温培養における増殖能と HSP60 産生量の関連について

鹿児島大学医歯学総合研究科微生物学

又吉 盛健, 吉家 清貴, 小田 紘

【目的】L 型菌の病原性に関する知見は少ない. 今回, 自己免疫疾患や慢性炎症反応に関与すると考えられる熱ショック蛋白が L 型菌ではどの様に発現されているのか, 高温培養での増殖能との関連において検証した.

【方法】大腸菌の L 型菌は EcL 株と NC7 株, 化膿レンサ球菌 L 型菌は 124L 株と L-C 株, 黄色ブドウ球菌 L 型菌は 209PL 株, SaL 株を用いた (EcL 株, 124L 株, L-C 株, 209PL 株は帝京大学・西山彌生博士より分与, NC7 株は島根大学・大島朗伸博士より分与). 培養は恒温槽を用い 24~48 時間静置培養した. HSP60 産生量は抗 HSP60 モノクローナル抗体を用いた Western blotting で比較した.

【結果】大腸菌 L 型菌では, EcL 株は 45°C でも増殖した

が HSP60 の産生はほとんど見られなかった. NC7 株は 45°C で増殖できず, 40°C の増殖では HSP60 の産生が見られた. 化膿レンサ球菌 L 型菌では, L-C 株は 45°C で増殖し, HSP60 の産生も見られた. 124L 株は 45°C で増殖できず, 40°C で増殖したが HSP60 の産生は見られなかった (親株では産生が見られた). 黄色ブドウ球菌 L 型菌では, 209PL 株も SaL 株も 45°C では増殖できず, 40°C での増殖では HSP60 の産生が見られた.

【考察】2 菌種 2 株の L 型菌で 45°C での良好な増殖が見られ高い耐熱性を保持している事を確認した. また 2 菌種 2 株の L 型菌は 40~45°C で増殖したにも関わらず HSP60 の産生が見られず, 本蛋白が熱ショックストレスとは関連していない可能性が示唆された. 他の L 型菌は 40°C 培養で HSP60 を産生し, L 型菌化すると HSP60 産生株と非産生株ができる事が分かった. 我々は細菌 HSP60 の局在部位がペリプラズムである可能性を検証しており (第 61 回日本細菌学会九州支部総会), HSP60 を産生する L 型菌では HSP60 の作用において野生型とは異なる病原性を示す可能性がある.

### O-235. *Enterococcus faecalis* ファージ $\phi$ EF24C 由来溶菌酵素 ORF9 の溶菌活性

高知大学医学部附属病院検査部<sup>1)</sup>, 高知大学医学部微生物学教室<sup>2)</sup>, 同 病態情報診断学<sup>3)</sup>

竹村 伊代<sup>1)</sup> 内山 淳平<sup>2)</sup> 竹内 啓晃<sup>3)</sup>  
杉浦 哲朗<sup>3)</sup> 松崎 茂展<sup>2)</sup>

【目的】近年, バンコマイシン耐性化 *Enterococcus faecalis* (VRE) による難治性感染症が大きな問題となっている. VRE 感染制御には分子疫学的研究が有効である. 現在, 試料調製にはペプチドグリカン分解酵素が必要であるが, 腸球菌はリゾチーム耐性であったり, また高価なムタノリジンを使用する等の不都合な点を有する. それゆえ, 腸球菌に対する新規の溶菌酵素の分離は有用であると考えられる. 著者らは, 前報で, *E. faecalis* ファージ  $\phi$ EF24C の全ゲノム解読を行い, *orf9* が溶菌酵素遺伝子であると予想した. 本報では *E. faecalis* ファージ  $\phi$ EF24C *orf9* 遺伝子産物の解析を行った.

【材料と方法】大腸菌で推定溶菌酵素 ORF9 を大量発現後, 精製を行った. *E. faecalis* EF24 株の全菌体, および, EF24 株より抽出したペプチドグリカンを使用し, 溶菌活性測定を行った. 溶菌時の形態変化は, 透過型電子顕微鏡観察により検討した. また, 種々の菌種を使用し, 溶菌スペクトルを検討した.

【結果と考察】(1) ORF9 は, *E. faecalis* EF24 株に対し, 濃度依存的な溶菌活性を示した. また, ORF9 で処理した菌体を観察すると, 殆ど菌は確認できず, 細胞壁が破壊され細胞質が外に放出されている像が認められた. (2) 加えて, EF24 株由来ペプチドグリカンに対しても濃度依的に濁度を減少させた. (1) と (2) より, ORF9 はペプチドグリカンを基質とする溶菌酵素であることを強く示唆している. (3) 更に, 溶菌スペクトルを調べると, 96.7% (29/

30) の *E. faecalis* に対して強い溶菌活性, 60% (6/10) の *E. faecium* に対して弱い溶菌活性が確認できた。一方, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* に対しては, 溶菌活性は見られなかった。故に, ORF9 は *E. faecalis* に特異的な溶菌酵素であると考えられた。現在, *E. faecalis* に対する溶菌酵素の可用性を考え, ORF9 を利用したパルスフィールド電気泳動への応用を試みている。

#### O-236. 緑膿菌 biofilm の形態観察におけるカルボシステインの影響

大分大学医学部総合内科学第二

岸 建志, 岡 宏亮, 雨宮 由佳  
岩田 敦子, 大谷 哲史, 梅木 健二  
石井 寛, 白井 亮, 時松 一成  
平松 和史, 門田 淳一

【目的】カルボシステイン (以下 S-CMC) は去痰薬として COPD や喘息患者などに広く臨床で使用されている。近年では気道上皮細胞におけるライノウイルス感染抑制効果や咽頭粘膜細胞への細菌付着抑制効果などの新しい作用が報告されている。以前我々は緑膿菌 biofilm 形成に対して S-CMC の抑制効果がある可能性を示した。今回は検体未処理で観察可能な電子顕微鏡を用いて, 緑膿菌 biofilm への S-CMC の影響について調べた。

【方法】血管内留置カテーテル 20G 針の外筒を 3mm 長に切ったプラスチックチューブを緑膿菌 PAO-1 株生食浮遊液 ( $1 \times 10^8$  CFU/mL) に 45 分間浸した後, PBS で 3 回洗浄して, S-CMC を各々 0, 10, 100  $\mu$ g/mL 含有した modified AP medium 内でさらに 37°C, 3 日間培養した。チューブ上に形成された biofilm を脱水・蒸着処理をせずに観察できる電子顕微鏡 (Hitachi Miniscope TM-1000) で観察を行った。

【成績】S-CMC を含有しないコントロール培地ではチューブ上に複雑な立体構造を持つ粘性様の biofilm が形成されており, 表面を拡大しても緑膿菌菌体は容易には観察されなかった。しかし S-CMC 10  $\mu$ g/mL 含有培地では biofilm の形態はやや平坦になり, 表面より容易に菌体が確認できた。S-CMC 100  $\mu$ g/mL 含有培地では biofilm はさらに平滑になり, 菌体は点在するのみであった。

【結論】従来の電子顕微鏡の観察では生の biofilm の形態を肉眼的に観察する方法は困難であった。今回の観察では菌体周辺に多くの粘性物質で覆われるコントロールに比して, S-CMC では菌体周囲の粘性物質が減少しているように思われた。S-CMC の作用が粘液多糖体の産生抑制なのか, あるいは溶解しているのかさらに検討中である。

#### O-237. 腸管病原性大腸菌の局在性付着関連遺伝子 *bfpA* の多型と表現型解析

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科<sup>1)</sup>, 国立感染症研究所<sup>2)</sup>, 神奈川県衛生研究所<sup>3)</sup>, 富山県衛生研究所<sup>4)</sup>, 大阪府立公衆衛生研究所<sup>5)</sup>, 宮崎県衛生研究所<sup>6)</sup>, 大分県日田玖珠県民保健福祉センター<sup>7)</sup>

飯田真里子<sup>1)2)</sup> 鈴木理恵子<sup>3)</sup> 磯部 順子<sup>4)</sup>  
勢戸 和子<sup>5)</sup> 河野喜美子<sup>6)</sup> 成松 浩志<sup>7)</sup>  
伊藤健一郎<sup>2)</sup> 岡部 信彦<sup>2)</sup> 岡村 登<sup>1)</sup>

【目的】腸管病原性大腸菌 (EPEC) は腸管粘膜上皮細胞に対して細胞骨格障害と局在性付着を生じる下痢病原性大腸菌である。典型的な EPEC は局在性付着に参与する線毛遺伝子 *bfpA* と細胞骨格障害に関わる *eae* を有している。*eae* および *bfpA* には多型が存在し, 我々は以前 *bfpA* の遺伝子型を 6 種類 (8 亜種) に分類した。今回は *bfpA* の調節機能をもつ *perA* の型別と塩基配列を決定し, 表現型としての線毛タンパク BfpA 発現と比較した。

【材料と方法】タイと日本で下痢症患者から分離された典型的な EPEC 55 株を対象とした。Heteroduplex Mobility Assay (HMA) で *perA* の型別を行い, *perA* 全塩基配列を遺伝子型ごとに比較した。表現型はウェスタンブロットティングで線毛タンパクの発現および自己凝集能を検討した。

【結果と考察】自己凝集の強さとウェスタンブロットティングでの BfpA 発現量は相関していた。*perA* の遺伝子型は 8 型 (14 亜型) に分類された。タイ分離株の *perA* 遺伝子のアミノ酸配列は 193AA の完全長であった。それに対して弱凝集を示した日本分離株の *perA* 遺伝子のアミノ酸配列は 119AA 部分でフレームシフトによるストップコドンが生じ不完全なタンパク質が形成されているものと考えられた。自己凝集能の低下はバンドリンの構造そのものか, 両者の発現に参与する *per* 遺伝子の変異が原因として考えられた。

(非学会員共同研究者: Orn-Anong Ratchtrachenchai; タイ国 NIH, 伊豫田 淳; 国立感染症研究所)

#### O-238. EAggEC (aggR 陽性) 株の線毛遺伝子保有状況

国立感染症研究所感染症情報センター<sup>1)</sup>, 愛知県衛生研究所<sup>2)</sup>, 大分県衛生環境研究センター<sup>3)</sup>, 埼玉県衛生研究所<sup>4)</sup>, 横須賀市健康安全科学センター<sup>5)</sup>, 鹿児島県環境保健センター<sup>6)</sup>, 山梨県衛生公害研究所<sup>7)</sup>

伊藤健一郎<sup>1)</sup> 山崎 貢<sup>2)</sup> 成松 浩志<sup>3)</sup>  
倉園 貴至<sup>4)</sup> 蛭田 徳昭<sup>4)</sup> 森屋 一雄<sup>5)</sup>  
上野 伸広<sup>6)</sup> 野田 裕之<sup>7)</sup>

【目的】腸管凝集付着性大腸菌 (EAggEC) は培養細胞に凝集性付着し, 既知の毒素を産生しない大腸菌と定義され, 一方で病原性や性状が不均一な集団である。凝集性付着に直接関与する凝集付着性線毛 (AAF) は最近発見されたものを加えると 4 種類あるが, その分布についてはまだよくわかっていない。日本及びタイ国で分離された大腸菌について分布を調べた。

【方法】AAF をはじめ病原因子を総合的に調節する制御因子 *aggR* を PCR でスクリーニングして陽性の株を EAggEC と定義した。日本の散発, 集団事例, および健康者 (28 株), 海外渡航者 (57 株), タイ国 (7 株) と標

準2株の94株について凝集付着関連遺伝子とガラス壁への付着を調べる clump 形成能を調べた。最近報告された線毛遺伝子 *hdaA* を含め4種類の線毛遺伝子を Multiplex PCR で、*invasin* (*aggB*) を PCR で調べた。

【結果と考察】AAFの遺伝子は *hdaA* が31.3%でO86:H27に多く分布していた。次いで *aafA* が17.7%でO126:H27やO44:H18に多く分布し、他は *aggA* が11.5%、*agg3A* が3.1%であった。残りの36.5%のうち日本の主要な血清型O111:H21と海外渡航者分離のO127:H21は clump 形成能が強く、比較的相同性の高い *invasin* (*aggB*) を保有しており、バリエーションであることが予想された。長期保存株の中には *aggR* 陰性コロニーが高率に存在していた。

#### O-239. ヒト CD46 発現マウスを用いた実験的劇症型 A 群溶血性レンサ球菌感染症の解析

北里大学北里生命科学研究所<sup>1)</sup>、北里大学薬学部臨床医学<sup>2)</sup>

松井 英則<sup>1)</sup> 高橋 哲史<sup>2)</sup> 村山 琮明<sup>1)</sup>  
砂川 慶介<sup>1)</sup> 生方 公子<sup>1)</sup>

【目的】一般に「人食いバクテリア症」と呼ばれる劇症型 A 群  $\beta$  溶血性レンサ球菌感染症のマウス感染モデルを構築し、感染機序を明らかにする。

【方法】STSS の患者血清から分離された *Streptococcus pyogenes* GAS472 株 (serotype M1) をヒト CD46 発現トランスジェニック (hCD46Tg) マウス (ワシントン大学, J.P. Atkinson より分与) の後肢足蹠部へ感染させ、致死性、組織内菌数の推移、組織化学などの解析を行った。

【結果】致死性:  $1 \times 10^7$  CFU の菌数を感染させると hCD46Tg マウスは、1週間以内に全てのマウスが死亡したが、対照の C57BL/6 及び C3HB6F1 マウスは 90% 以上のマウスが生存した。  $1 \times 10^6$  CFU の菌数では hCD46Tg マウスは 80% が死亡したが、対照マウスは全て生存した。感染形態: 感染 hCD46Tg マウスは、下肢の広範囲の皮膚軟部組織の急激な壊死が認められた。一方、生存した対照マウスでも感染 14 日後には、壊死による下肢の欠損が認められた。感染 48~72 時間の肝臓における菌数の推移は、hCD46Tg マウスでは、90 倍増加したが、対照マウスでは 7 倍しか増加しなかった。免疫組織化学: hCD46 発現上皮細胞への菌体の付着が認められた。また、各組織において COX-2, iNOS, mPGES-1 の発現が認められ、肝臓においては、顕著な細胞容積の縮小が観察された。血液検査: 感染マウスの血漿 FDP, D-dimer の上昇と血小板数の減少が観察された。

【結論】A 群レンサ球菌の M 蛋白質の受容体が hCD46 である。本研究において hCD46Tg マウスを用いることで、ヒトの劇症型溶血性レンサ球菌感染症に類似した感染モデルの構築に成功した。感染マウスは、皮膚軟部組織の急激な壊死並びに DIC や多臓器不全を引き起こし、死に至ったと考えられる。hCD46 は、感染組織において菌の付着と増殖に両方に作用していると考えられる。

(非学会員共同研究者: 関谷幸江, 中村正彦, 内山竹彦)

#### O-240. LPS を用いた新規急性肺傷害 (ALI/ARDS) モデルマウスの作成とその病態解析

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野<sup>1)</sup>、同 保健学専攻感染分子病態解析学分野<sup>2)</sup>

青柳 哲史<sup>1)</sup> 山本 夏男<sup>1)</sup> 位田 剣<sup>1)</sup>  
八田 益充<sup>1)</sup> 國島 広之<sup>1)</sup> 矢野 寿一<sup>1)</sup>  
平湯 洋一<sup>1)</sup> 賀来 満夫<sup>1)</sup> 川上 和義<sup>2)</sup>

【背景】急性肺傷害 (ALI/ARDS) は肺炎などに合併する難治性の疾患である。今日まで LPS 誘発による ALI/ARDS モデルマウスは知られているが、致命的なモデル作成に至っていない。我々は自然免疫細胞を賦活化させた新規 ALI/ARDS モデルマウスを作成し、解析を行うことで、ARDS を引き起こす呼吸器感染症の病態解析の一助となり得ると考えた。

【方法】C57BL/6 mice (6~8 weeks) に経気道的に LPS 単独,  $\alpha$ GalCer 単独,  $\alpha$ GalCer priming 後 LPS を投与した。各時間で BAL (1mL  $\times$  3 回) 施行後、肺を摘出しすり潰したものを肺間質 (Lung Homogenate) とした。1) LPS 単独投与と  $\alpha$ GalCer-priming LPS 投与における 48 時間後の survival と病理所見, 2) BALF, Lung Homogenate, 血清中のサイトカイン測定を行った。

【結果】従来の LPS 単独投与で、3~6 時間で BALF, Lung Homogenate 中の TNF $\alpha$  産生がピークとなり以降減少傾向であった。病理所見で、2 日目に胞隔炎を呈するのみであった。 $\alpha$ GalCer 単独投与で 6 時間後より BAL 中に好中球の出現を認めた。また、24 時間後 Lung Homogenate および血清中で IFN- $\gamma$  の産生を認めた。 $\alpha$ GalCer 投与 24 時間後に LPS 投与することで全例 48 時間以内に死亡した。病理所見では肺胞腔内および隔壁への好中球浸潤、肺胞出血、一部硝子膜形成を認めた。6 時間後の TNF $\alpha$  の産生で、従来モデルと比べ BALF で 1.5 倍、Lung Homogenate で 2~4 倍の増加を認めた。また、IFN- $\gamma$  の産生は BALF, Lung Homogenate で 4 倍の増加を認めた。また J $\alpha$ 18KO mice でそれらのサイトカイン産生の低下を認めた。

【考察】我々は、 $\alpha$ GalCer を先行投与し NKT 細胞を活性化させた状態で LPS を投与することで、致死性の ALI/ARDS モデルマウスの作成に成功した。今後 TNF $\alpha$  や IFN- $\gamma$  のソースとなる細胞の解析および中和抗体を用いた治療戦略にも検討を加える予定である。

(非学会員共同研究者: 中山俊憲; 千葉大学大学院医学研究院免疫発生学)

#### O-241. フローサイトメーターを用いた敗血症における顆粒球造血過程の検討

京都府立医科大学麻酔科<sup>1)</sup>、同 微生物学教室<sup>2)</sup>、京都府立医科大学付属病院集中治療部<sup>3)</sup>、同 感染対策部<sup>4)</sup>、京都府立医科大学臨床検査部<sup>5)</sup>

藤木早紀子<sup>1)</sup> 平位 秀世<sup>2)</sup> 志馬 伸明<sup>1)3)4)</sup>

稲葉 亨<sup>5)</sup> 藤田 直久<sup>4)5)</sup> 今西 二郎<sup>2)</sup>

【目的】顆粒球は生体防御の最前線を担っており、感染に際しては組織からの動員と骨髄造血の増幅により循環血液中ひいては標的臓器へと必要量が供給される。しかし骨髄中で未分化な段階から成熟顆粒球が分化する過程を全体的にとらえた詳細な検討はされていない。今回我々はマウス骨髄中の顆粒球の各分化段階を分離可能な蛍光抗体の組み合わせを考案した。さらにこの染色法を用いて *Candida* 血症時の顆粒球の成熟過程について検討した。

【方法】マウス骨髄細胞から顆粒球系細胞のみを抽出するため、赤血球系や T および B リンパ球など顆粒球以外の系統を認識する抗体を Lineage marker として用いた。Lineage 陰性細胞を顆粒球認識抗体と造血幹細胞・前駆細胞特異的な抗 c-kit 抗体で染色し、細胞集団の同定を試みた。各細胞集団がどの分化段階に対応するかを調べるためにセルソーティングによって各集団を純化した後に細胞の形態を観察し、さらに顆粒球の分化指標となる分子 (Cathepsin G, lactoferrin, MMP9 等) の発現を real time PCR 法により定量した。次に  $2 \times 10^6$  cfu の *Candida albicans* を尾静脈より投与し、経時的に各分化段階の変化を調べた。

【結果及び考察】本染色法で顆粒球系細胞は5つの細胞集団に分けられ、形態および顆粒を形成する遺伝子の発現パターンから、それぞれ骨髄芽球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、成熟好中球の各分化段階に相当すると考えられた。*Candida* 血症モデルでは感染2日目をピークに末梢血中の顆粒球が増え、骨髄中では感染1日目から細胞集団の分布に変化が観察された。特に骨髄芽球以降の細胞集団が一過性に増幅されていた。この染色法は様々な感染の病態への応用が可能であり、造血調節の分子機構を解明するために有用な手段であると考えられた。

#### O-242. *Helicobacter pylori* 感染に抑制作用を示す胃内細菌叢の解析

杏林大学医学部感染症学<sup>1)</sup>, ヤクルト本社中央研究所<sup>2)</sup>

大崎 敬子<sup>1)</sup> 蔵田 訓<sup>1)</sup> 朝原 崇<sup>2)</sup>  
野本 康二<sup>2)</sup> 神谷 茂<sup>1)</sup>

【目的】*H. pylori* の持続感染が成立するスナネズミの胃内には、多様なフローラ構成菌が存在している。胃内フローラ構成菌が *H. pylori* 感染におよぼす影響と *H. pylori* の持続感染が粘膜障害を誘導し胃内フローラ構成細菌におよぼす影響が考えられる。感染各時期のフローラ解析の結果より、*Lactobacillus* および *Bifidobacterium* の菌数と *H. pylori* 定着菌数に逆相関を見だし報告した。今回は、*H. pylori* の感染に抑制的に働く胃内フローラ構成細菌を検出することを目的として、動物モデルを使って胃内フローラ構成細菌と *H. pylori* の相互作用を検討した。

【方法】4週齢雌のスナネズミ (MGS/sea) に、 $1 \times 10^7$  cfu の *H. pylori* TK1402 株を経口投与した。感染後8週胃粘膜を掻き取りハンクス液に懸濁して、ヘリコバクター寒天

培地 (日水) に接種し、培養および PCR で *H. pylori* 陽性を示した例と両者が陰性を示したスナネズミの5%胃粘膜懸濁液 (1%skim milk) を各群 (HP 陽性, HP 陰性) 5匹のスナネズミに投与した。1週後に  $1 \times 10^9$  cfu の *H. pylori* TK1402 株を経口投与し、投与後4週で胃を摘出し、粘膜を回収した。胃内フローラの解析は  $-80^\circ\text{C}$  に保管した胃粘膜懸濁液より、ビーズ・フェノール法にて DNA を抽出し、16S rRNA 配列を標的とした菌属菌群特異的プライマーで、リアルタイム PCR により定量的解析を行った。

【結果および考察】HP 陰性フローラ投与スナネズミ5匹中2匹で、投与後4週に *H. pylori* が検出されたのに対し、HP 陽性フローラ投与スナネズミ6匹中5匹に *H. pylori* が検出された。これは HP 陰性フローラが *H. pylori* の感染に抑制的に作用した結果と考えられた。現在最優性の嫌気性菌について、菌種レベルの解析を行っている。

(非学会員共同研究者:ザマン シンシア, 米澤英雄, 花輪智子; 杏林大, 松木隆宏; ヤクルト中央研究所)

#### O-243. 急性 GVHD と腸内細菌叢バランスによる相互作用

九州大学医学部第1内科

江里口芳裕, 門脇 雅子, 山路由紀子  
長崎 洋司, 三宅 典子, 下野 信行

人の大腸内には500種以上、便1gあたり1,012個近い細菌が棲息し、腸内細菌叢を形成しているが、腸内細菌の60~80%が培養困難とされ未解明の部分が多かった。しかし、近年の分子生物学的方法で多様性解析が行われ、腸内細菌叢の全貌が判明してきている。腸内細菌叢は宿主の免疫や疾患と密接な関係にあると考えられている。移植時の急性 graft-versus-host disease (GVHD) は、放射線照射などの前処置による宿主腸管組織が障害され、破綻した腸管防御機構からの菌体成分である LPS の流入、それに伴う TNF $\alpha$  等の炎症性サイトカインの上昇とドナー T 細胞の賦活化により重症化すると考えられている。つまり、腸管が急性 GVHD におけるサイトカインストーム発症に重要な役割を果たしていることが知られている。しかし、急性 GVHD において腸内細菌叢を詳細に解析した報告はない。今回、我々は、急性 GVHD マウスモデルにて Terminal-Restriction Fragment Length Polymorphism 法にて腸内細菌叢の評価を行った。ドナー骨髄のみを移植した急性 GVHD を発症しないコントロールマウスにおいては腸内細菌叢の変化が小さかったのに対して、ドナー骨髄と脾細胞を移植した急性 GVHD 発症マウスでは、正常腸内細菌叢が大きく崩れ、優勢菌であった偏性嫌気性菌が減少し、移植前には腸内菌叢に占める割合がほとんど認められなかった通性嫌気性菌の大腸菌が最優勢菌となっていることを確認した。GVHD マウスでは肝臓、腸間膜リンパ節への大腸菌の bacterial translocation が認められた。普段は優勢菌でない大腸菌の腸内での菌密度上昇からクオラムセンシングに伴う病原因子の発現が、宿主への感染、ドナー T 細胞の活性化を促し、さらに急性 GVHD 増悪する

というメカニズムが考えられた。

(非学会員共同研究者：高嶋秀一郎，豊嶋崇徳，赤司浩一)

#### O-244. マウスにおける治療用候補バクテリオファージの血中動態の比較検討

高知大学医学部微生物学教室<sup>1)</sup>，同 小児思春期医学教室<sup>2)</sup>

内山 淳平<sup>1)</sup> 脇口 宏<sup>2)</sup> 松崎 茂展<sup>1)</sup>

【目的】当研究室ではバクテリオファージ(ファージ)療法の研究を行ってきた。これまで薬剤耐菌に対して性状の異なる治療用候補ファージを提唱し，動物実験において安全性・有効性を示した。しかしながら，投与後のファージ血中動態の詳細は明らかでない。また，投与後の自然免疫によるファージへの影響も明らかではない。本報では，腹腔内投与されたファージの，通常マウスと好中球減少症マウスにおける血中動態の比較検討を行った。

【材料と方法】*Enterococcus faecalis* phage  $\phi$ EF24C, *Escherichia coli* phage KEP10, *Pseudomonas aeruginosa* phage KPP10, *Staphylococcus aureus* phage  $\phi$ MR11 をそれぞれ大量培養・精製を行った。各ファージを BALB/c マウス(♀, 8週; n=9~10)(通常マウス, あるいは, 好中球減少マウス)の腹腔内に投与後，経時的に尾部より血液採取を行い，血液中の活性ファージ濃度測定を行った。マウス腹腔内に cyclophosphamide を投与することにより好中球減少症を誘導した。動態間の有意差検定は Two-way repeated measures ANOVA で行った。

【結果と考察】各活性ファージの血中濃度はいずれの場合も，投与の8から12時間後まで急激な減少が見られ，その後，徐々に減少し，3日目で血中からの消失が見られた( $\phi$ EF24Cのみ2日目で消失)。このように，他の薬剤と同様にファージにおいても2相性の消失パターン(すなわち2-コンパートメントモデル)が見られた。各ファージの血中動態は，通常マウスと好中球減少マウスの間では，有意差がなかった( $p>0.05$ )。次に，各ファージの血中動態を比較したところ，KEP10と $\phi$ EF24Cの間( $p<0.05$ )以外，有意差は見られなかった( $p>0.05$ )。以上の結果より，BALB/c マウスでは，白血球は血中からのファージ消失には大きな影響を与えず，また，ファージ間の形態学的・遺伝的相違もファージの血中動態に殆ど影響が無いことが明らかとなった。

#### O-245. 一類感染症を含めた熱帯感染症診療に関する教育体制の構築

国立国際医療センター戸山病院国際疾病センター<sup>1)</sup>，在ベトナム大使館<sup>2)</sup>

竹下 望<sup>1)</sup> 加藤 康幸<sup>1)</sup> 水野 泰孝<sup>2)</sup>  
金川 修造<sup>1)</sup> 工藤宏一郎<sup>1)</sup>

【背景】国民の海外渡航の目的も多岐にわたっており，日本中で海外からの帰国した有症状者を診察する可能性が増加してきている。また，国の感染症予防指針によれば，国が体制整備を進める必要性が謳われているが，輸入感染症

の国内での経験症例数は十分ではなく，地域および病院間で偏在しており，多くの病院では渡航者特有の疾患を，系統的に経験または学習する機会は少ない。当院では，国内において，感染症専門医が一類感染症を含めた，渡航者特有の熱帯感染症を体系的に学習する機会を構築することを目的とした講習会を企画，実施した。

【内容】国内での輸入感染症講習会をこれまで3回実施し，医師を対象として1日~2日の期間で，マラリア，デング熱，鳥インフルエンザ(H5N1)をはじめとして講義形式で行い，これまで延べ123人が参加した。2008年9月に開催した講習会では北海道から沖縄県まで参加者の応募があった。また，海外で第1種感染症指定医療機関の医師を対象とした厚生労働省一類感染症研修に平成19年度から当センターで企画・運営にかかわり，当センターの海外拠点のひとつであるホーチミン市熱帯病院(ベトナム)で病棟回診と日本人およびベトナム人による講義を中心とした研修コースを行った。特に臨床経過の理解を深めるために，夕方に1時間，熱帯病院研修医1人と日本人参加者2-3人をチームとして，1~2症例を連日詳細にわたり治療経過を追うための時間を設け，実地臨床研修を主眼とした。さらに，最終日にチームごとの症例提示を施行することで，ベトナム人医師と議論する機会を設けた。

【結論】国内で輸入感染症講習会に参加し，その後，現地での実際の症例を経験することで，短い時間で効率よく学習することが，現場で勤務している臨床医がより参加しやすい体制を用意できると考えており，両講習会の目的および参加者や参加講師の意見から考えた改善点および，今後に向けた課題を含めて報告する。

#### O-246. 卒後初期臨床研修における感染症教育の実績と今後の課題

佐賀大学医学部感染制御部<sup>1)</sup>，同 内科<sup>2)</sup>

福岡 麻美<sup>1)</sup> 永田 正喜<sup>1)</sup>  
青木 洋介<sup>1)</sup> 長澤 浩平<sup>2)</sup>

【目的】当院では新卒後医師臨床研修制度発足3年目の2006年4月より，初期研修プログラム2年目の選択研修に感染症コースを開設した。この研修は，一般臨床医に必要な感染症診療への基本的なアプローチ能力を習得することを目的としている。3年間の研修の実績と今後の課題について検討した。

【カリキュラム】主な対象者は卒後2年次の研修医であるが，3年次以降の後期(専門医)研修者も受け入れており，専門医(内科・感染症)2名が指導にあっている。研修期間は1~3カ月，主な研修内容は，他診療科からの感染症コンサルテーションおよび全菌血症症例への対応であり，一般感染症診療が中心である。研修医は指導医とペアで診療にあたり，患者から問題を抽出し，評価を行った後，治療計画をたて，経過をフォローする。

【結果】3年間に履修した研修医数は，2006年度14名(全研修医の32%)，2007年度19名(59%)，2008年度31名(80%)と年々増加しており，毎月2~5名の研修医を受け

入れている。この間のコンサルテーション総数は年間約750例、毎月60～70例程度で、全診療科にわたる。内訳は菌血症が最も多く、次いで呼吸器感染症、尿路感染症の順であるが、その他全身臓器の幅広い感染症が含まれる。2008年度までの3年間の研修終了者は64名で、その進路は内科系10診療科29名、外科系6診療科9名、その他10診療科26名である。

【考察】研修初期の臨床感染症教育は、個々の研修医の能力の向上だけでなく、感染症診療の基本的な考え方を学んだ医師が着実に増え、各診療科に分散することによって感染症診療の裾野が広がり、病院全体の感染症診療の標準化、診療の質の向上に繋がっている。今後さらなる感染症診療・教育の発展のためには、初期臨床教育に加え、後期(専門医)研修制度の立ち上げによる感染症専門医の育成も必要であると考えている。

#### O-247. 当院有志による感染症初期診療勉強会開催について

国立国際医療センター緊急部

長浜 誉佳

【目的】当院の研修医が救急や内科の当直時に感染症に遭遇した際、診療が円滑に行えるようにする。

【方法】基本的に隔週で勉強会開催を行った。研修医が参加しやすいように開始時間は午後8時30分開始とした。勉強会自体は許可を得たものの非公式なもので、対象は当院研修医全員とするが勉強会参加は自らの意思に委ねた。各回の講師は院内各科に勉強会開催に対する理解を得た上で適任者に依頼した。また総論4回を終了したところで勉強会に対するアンケートのまとめを行った。

【成績】当院研修医は総勢90人であるが、勉強会には毎回その3割を越える30人前後の出席を認めた。アンケートによると参加理由は、感染症に関心があることもそうであるが、それにも増してほとんどのものが実際の診療に役立たいという強い意識を持っていた。実際感染症ばかりでなく実臨床に役立つレクチャー開催を求める声が多く、当然の如く当院の研修医の高いモチベーションを感じた。レクチャーを受けたい講師に関しては、各科の専門医レベルに対する希望(86%)が最も多く、案外身近な存在であるレジデントレベルに対する希望(26%)は少なかった。また感染症のプロからの話ばかりでなく、ローテートする機会のない科の考え方も知りたい要望があった。

【結論】すべての研修医が参加しているわけではないが、対象としていなかったレジデントの参加も幾許か認め、彼らの感染症初期診療に対してある程度役立っていると考えられる。ただレクチャーをしたらどれくらい実臨床に反映されるかを指し示すデータを取ることは非公認である為困難であった。当院の特徴であるが、当院の各科のリソースだけでも膨大な症例の蓄積があり、院内でネットワークを構築すれば、院内の事情に合わせた感染症診療を研修医に教育できるのではないかと期待ができた。今後継続してこのような勉強会を開催できないか幅広く意見を求めていき

い。

#### O-248. 研修医の塗抹検査(スメア)力量テストから考えられるその有効な指導方法

沖縄県立中部病院内科

椎木 創一, 遠藤 和郎

【背景】スメアは感染症診療の実践的な道具であり、また感染症教育の優れた教材でもある。当院では研修医自身が検体のスメアを作成し、評価するよう指導している。しかしその力量に個人差があった。

【目的】研修医のスメアの力量を評価して間違いやすい点を調査し、有効な指導方法を探る。

【方法】2008年度に当グループで研修する卒後1年目(PGY1)、2年目(PGY2)の研修医全員に5枚の同一のスライド(尿、喀痰、膿)を鏡検させ、優位な起因菌を推定させる。またキャンピロバクター腸炎患者の便スメアを鏡検させ、検出できるか調べた。

【結果】2008年11月までに13名のPGY1、6名のPGY2がテストを受け、平均所用時間はそれぞれ22.5分、20.5分。平均得点(5点満点)は1.6点、3.8点。またキャンピロバクターを検出できたのはそれぞれ53.8%、83.3%と、いずれもPGY2が勝っていた。「グラム染色の形態」による推定菌の間違いとして、尿スメアで大腸菌を疑うGram Negative middle Rod(GNmR)とクレブシエラを疑うlarge rod(GNIR)の誤りが多かった。喀痰スメアでは細菌が二つ並ぶ像からインフルエンザ桿菌(GN Coccobacillus)、肺炎球菌(GPDC: Gram Positive Diplococcus)、そしてモラクセラ(GNDC)を誤る場合が多かった。また「感染症の知識」の間違いとして、尿検体でインフルエンザ桿菌を推定したり、膿検体でモラクセラや髄膜炎菌と推定していた。

【考察】スメアの技量はPGY1からPGY2にかけて飛躍的に成長しているが、十分とはいえない。染色性や形態だけでなく、検体の出所にも注目する必要がある。複数のスメアを同時に比較しつつ形態(大きさ・形)を模写するのが有効な指導方法と考える。発表の際は更にデータを追加して紹介する。

#### O-249. 亀田総合病院感染症フェローシッププログラムでの感染症教育

亀田総合病院総合診療・感染症科<sup>1)</sup>、神戸大学医学部付属病院感染症治療学<sup>2)</sup>

細川 直登<sup>1)</sup> 岩田健太郎<sup>2)</sup> 大路 剛<sup>1)</sup>

当院では2004年から感染症フェローシッププログラムを立ち上げ感染症専門医を育成している。プログラムの目的は感染症の専門家として専門分野の診療にあたるのみでなく、感染管理も含めて病院の運営についてアドバイスができ、自施設で感染症の専門家を育成することが出来る実力を持った医師を育成することにある。特色としては、総合診療科とのジョイントにより感染症だけでなく総合内科医および教育者としての実力をつける構成となっていることがあげられる。今までに3名の修了者を輩出し、それぞ

れ感染症内科医として総合病院で活躍している。立ち上げ当初は2年間のプログラムとして開始したが、感染症学会の専門医規定改正に従い3年間のプログラムとして再編した。少なくとも内科認定医レベルの知識を身につけた者を対象に毎年1名または2名を採用し、微生物学、薬理学、臨床感染症学、コミュニケーション・倫理、感染症コントロールの5つのモジュールを必修項目としている。それぞれの項目について、学会発表などのプレゼンテーション、論文などのレポート、知識を問う試験の3つの課題を修了することを義務づけている。さらに、選択プログラムとして3カ月間のアウェイエレクトティブの期間を設けており、国内、海外の研修プログラムに参加することが出来る。これは院内での研修では十分に経験できないHIV診療、熱帯医学、旅行医学、などの分野を対象に特色のある経験を積む期間として設定されている。今までに、国内ではHIV研修、海外ではタイ、フィリピンでの熱帯医学研修、カンボジアでの医療、米国でのSTIクリニック研修、感染症専門医短期コース、ペルーでの熱帯医学ディプロマコースなど多くの研修に参加している。このプログラムを通して経験した成果と今後の問題点について報告する。

#### O-250. 市中病院と大学病院における医師の感染症自己学習の教材の分析。2施設によるパイロットスタディー

神戸大学病院感染症内科<sup>1)</sup>、沖縄県立中部病院内科<sup>2)</sup>

岩田健太郎<sup>1)</sup> 椎木 創一<sup>2)</sup> 遠藤 和郎<sup>2)</sup>

【目的】感染症学習の重要な手法に、個人による自己学習(individual preparation)が存在する。しかし、医師がどのような教材を用いて感染症を学んでいるか、国内での分析は乏しかった。どのような教材を用いて医師が感染症を学んでいるか、市中病院と大学病院の2施設における実態をパイロットスタディーとして調査した。

【方法】2008年11月に沖縄県立中部病院と神戸大学病院の診療医に対して質問紙法により、「感染症の勉強に使っている教材」をよく使う順に3つ挙げてもらった。教材については書物、学術誌、製薬メーカーの提供する教材、インターネットのサイトなど自由に選んでもらった。結果を集計し、分析した。

【結果】市中病院からは34の(回収率19%)、大学病院からは56の(概算回収率14%)回答が得られた。両者に平均年齢や卒後年数に差は見られなかった。市中病院で「レジデントのための感染症診療マニュアル」(以下RM)がもっとも多く、次いでUpToDate(以下UTD)、およびSanford Guide(以下SG)であった。大学病院でも同じ教材が上位3位を占めていたが、RMについては両者に統計的有意差があり(21% vs 7%,  $p=0.03$ )、市中病院でより用いられていた。上位3つの教材全てで集計しても同じ傾向が認められた(59% vs 21%,  $p=0.001$ )。市中病院では海外の教科書およびその訳書を使用する者が多かったが、大学病院では各学会ガイドライン、学術誌、今日の治療薬、製薬メーカー提供の資料を用いる者が多かった。

【考察】市中病院と大学病院ではいずれもRM, SG, UTDがよく用いられていたが、RMは市中病院でより多く用いられていた。その他の教材でも施設間で差が認められた。今後、多施設で同様の調査を行い感染症自己学習教材のあり方について検討が必要と考えた。

#### P-001. ベトナム政府系病院へ入院した小児重症呼吸器感染症患者における Multiplex PCR を用いた呼吸器ウイルス感染症の検討

長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野(熱研内科)

森本浩之輔, 原田 義高, 有吉 紅也

【背景】小児における急性呼吸器感染症は、発展途上国では依然として死亡原因として重要である。なかでもウイルス感染は重要であると考えられるが、その頻度や臨床病態は明らかではない。

【方法と結果】ベトナム社会主義共和国カンホア県カンホア総合病院において入院した、小児急性呼吸器感染症におけるウイルス感染の関与を、2007年2月から2008年8月まで調査した。同意を得られた患者から、臨床データ、胸部X線、鼻咽頭スワブを採取し、独自に開発したmultiplex PCRによって13種の呼吸器病原性ウイルスを検討した。1,014名の入院のうち958名(95%)から同意を得られた。患者は2歳以下が85%を占め、また全体の28%で胸部X線上肺炎と判断した。69%からウイルスが分離され、ライノウイルス(28%)、RSV(23%)、インフルエンザA(15%)が最も高率であった。ライノウイルスは通年性であり、RSVが雨期(7~9月にピーク)に、インフルエンザAは乾期(3~5月にピーク)に多いという特徴的な季節性が見られた。また12.4%の患者で複数のウイルスが検出された。さらにRSV感染と細気管支炎( $p=0.005$ )、複数ウイルスの検出と胸X線浸潤影( $p=0.029$ )との有意な相関が認められた。RSV、メタニューモウイルス(hMPV)、パラインフルエンザウイルス3および複数のウイルスが検出された患者において、入院期間が有意に長かった。

【まとめ】東南アジアの小児急性呼吸器感染症の病態解明においては、気道ウイルス感染症の関与の研究が重要である。

(非学会員共同研究者: 吉田レイミント, 鈴木 基 共同研究機関: ベトナム国立衛生疫学研究所・国際ワクチン研究所)

#### P-002. 喀痰遺伝子検査にて診断治療した成人マクロライド耐性マイコプラズマ肺炎の1例

岐阜県立多治見病院呼吸器科<sup>1)</sup>、同 臨床検査部<sup>2)</sup>、

岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野<sup>3)</sup>

森 俊之<sup>1)</sup> 加藤 研<sup>1)</sup> 高野 裕子<sup>1)</sup>

國井 英治<sup>1)</sup> 福田 悟史<sup>1)</sup> 松川 洋子<sup>2)</sup>

大楠 清文<sup>3)</sup>

33歳男性。2007年11月2日下痢や感冒様症状にて近医を受診。11月5日からノルフロキサシンNFLX投与された。11月7日咳嗽にて再度受診し肺炎と診断、ピペラシ

リン (PIPC) とクラリスロマイシン (CAM) が投与された。11月15日にはCRP、胸部X線も改善してきたが咳は持続し11月20日当院紹介され受診した。炎症反応高値、胸部X線にて両中下肺野に浸潤影を認め、肺炎の悪化と診断11月22日入院となる。入院時の喀痰のグラム染色は、扁平上皮と口腔内常在菌、肺炎球菌尿中抗原陰性、レジオネラ尿中抗原陰性であった。細菌性肺炎、非定型肺炎の両方を想定してビアペナムBIPMとミノサイクリンMINO投与開始した。マイコプラズマ抗体、百日咳抗体共に高値であったが、PCR法にてマイコプラズマニューモニエのDNAが検出され、マイコプラズマ肺炎と診断した。11月30日症状改善し退院としたが、マクロライド耐性のマイコプラズマであることが判明した為、退院後はレボフロキサシンLVFXを投与し治癒した。シークエンスにて点変異23S rRNA: A2063G, ribosomal protein L4: C162A, A430G ribosomal protein L22: T279C, T508Cを認めた。マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症は最近増加しており、マイコプラズマ肺炎の15%程度と報告されている。特に23S rRNA遺伝子の2種類の遺伝子変異(A2063G, A2064G)が関わっていることが報告されている。しかし成人でのマクロライド耐性の報告はあまりなく小児の場合耐性であってもマクロライド投与にて改善することも多いことも報告されている。今回CAM投与されていたが改善なく、入院中テトラサイクリン(MINO)、退院後レボフロキサシン(LVFX)の投与にて治癒したと考えられた。今後難治性のマイコプラズマ肺炎の場合、マクロライド耐性マイコプラズマ感染症も留意し抗生剤の選択が必要で、また耐性についての検査も治療上有用と考えられた。

(非学会員共同研究者: 八島繁子, 小森康宇)

#### P-003. 網羅的リアルタイムPCR法が診断上有用であった高齢者マイコプラズマ肺炎

多摩北部医療センター内科<sup>1)</sup>, 北里大学大学院感染制御科学府<sup>2)</sup>, 北里大学北里生命科学研究所・感染制御免疫学部門・病原微生物分子疫学<sup>3)</sup>, 東京都老人医療センター感染症科<sup>4)</sup>

高橋 孝<sup>1)2)</sup> 諸角美由紀<sup>3)</sup> 千葉菜穂子<sup>3)</sup>

村山 琮明<sup>3)</sup> 稲松 孝思<sup>4)</sup> 生方 公子<sup>3)</sup>

【緒言】成人非定型市中肺炎の特徴は、60歳未満・基礎疾患が乏しい・頑固な咳・胸部聴診所見が乏しい・喀痰がないか迅速診断法にて起炎菌が同定困難・白血球数10,000/mm<sup>3</sup>未満である。今回、網羅的(細菌6種とウイルス12種)リアルタイムPCR法が診断上有用であった *Mycoplasma pneumoniae* による高齢者市中肺炎を経験したので報告する。

【症例】発熱と脱力感を主訴とする81歳女性。基礎疾患は腰椎症・緑内障。咳は乏しく、胸部聴診にて左背部での湿性ラ音を聴取した。入院時に採取した膿性痰を用いたグラム染色鏡検では起炎菌を認めず、白血球数は7,400/mm<sup>3</sup>であった。胸部画像検査にて左S6の硬化像が見られ、血

液データではCPK 8,280IU/L・CRP 5.17mg/dLと上昇を認めた。嚥下性肺炎を考慮してアンピシリン/スルバクタムを開始するも、発熱が持続し血痰・喘鳴が生じて呼吸困難を呈した。直ちに膿性痰を用いた網羅的リアルタイムPCR法を実施した所、*M. pneumoniae* DNAが強陽性(3+)・他の細菌および気道ウイルスの核酸は全て陰性を示した。抗菌薬をミノサイクリンへ変更した後、解熱・自覚症状および呼吸状態の改善が見られ、血中CPK値・CRP値も正常化を示した。血清*M. pneumoniae*抗体価(PA法)は急性期160倍⇒回復期1,280倍であり、PPLO培地にて*M. pneumoniae*が分離同定された。分離株を用いた微量液体希釈法では、ミノサイクリンのMIC<sub>90</sub>値が1μg/mLを示し、マクロライド系薬は感性であった。

【考察】非定型な症状(脱力感)を伴う市中肺炎の場合、高齢者においてもマイコプラズマを含む非定型微生物を起炎病原体として念頭に置いた方が良い。細菌(肺炎球菌)性肺炎・ウイルス気道感染症との鑑別や合併を判断する上で網羅的リアルタイムPCR法が有用である。

(非学会員共同研究者: 浅見諒子, 野澤由紀子, 田邊加奈子, 廣野泰生; 多摩北部医療センター検査科)

#### P-004. 高齢者マイコプラズマ肺炎は臨床的に細菌性肺炎と鑑別可能か?

川崎医科大学呼吸器内科<sup>1)</sup>, 同 小児科<sup>2)</sup>

宮下 修行<sup>1)</sup> 杉生 忠昭<sup>1)</sup> 河合 泰宏<sup>2)</sup>

織田 慶子<sup>2)</sup> 山口 徹也<sup>2)</sup> 尾内 一信<sup>2)</sup>

阿部 公亮<sup>1)</sup> 清水 大樹<sup>1)</sup> 大植 祥弘<sup>1)</sup>

毛利 圭二<sup>1)</sup> 矢木 真一<sup>1)</sup> 尾長谷 靖<sup>1)</sup>

小橋 吉博<sup>1)</sup> 岡 三喜男<sup>1)</sup>

【目的】2000年、日本呼吸器学会は市中肺炎診療ガイドラインを公表し、抗菌薬の選択に際し、市中肺炎の原因菌を非定型病原体(主にマイコプラズマ)と細菌の二つに分けて、両群を鑑別するための項目と基準を設けた。ガイドライン公表後の前向き臨床的研究でも鑑別は有用とする報告が多く、非専門医でも使用しやすい簡便な項目と基準に変更し、引き続きガイドライン2005に取り入れた。しかし、本鑑別表を用いても鑑別不能なマイコプラズマ肺炎があり、高齢者もその1つの要因であることが示唆されている。今回、我々は高齢者マイコプラズマ肺炎症例の臨床像を解析する目的で、非高齢者マイコプラズマ肺炎と比較検討した。

【対象と方法】1992年1月から2007年7月まで川崎医科大学附属病院および関連病院に入院したマイコプラズマ肺炎210例を対象とした。このうち60歳以上(高齢者群)は32例、60歳未満(非高齢者群)は178例、この2群を比較検討した。

【結果】疾患重症度や予後は両群間で差はみられなかったが、高齢者群は非高齢者群と比べて基礎疾患保有例や他の病原微生物との合併例が多くみられた。また、高齢者群では発熱や咳の程度も非高齢者群と比べて弱く、その臨床像から細菌性肺炎を疑わせる症例が多くみられた。

【結論】マイコプラズマ肺炎は高齢者でも15%以上にみられ、年齢に関係なく考慮すべき病原体と考えられる。しかし、市中肺炎診療ガイドラインの鑑別項目と照合した場合、高齢者での鑑別は困難と考えられ、60歳以上では抗菌薬の選択を再検討する必要がある。

#### P-005. マイコプラズマ菌体抽出物による炎症反応に対するクラリスロマイシンの効果について

杏林大学医学部第一内科学<sup>1)</sup>、日本獣医生命科学大学獣医学部野生動物学教室<sup>2)</sup>、大正製薬株式会社薬理機能研究所<sup>3)</sup>

平尾 晋<sup>1)</sup> 和田 裕雄<sup>1)</sup> 皿谷 健<sup>1)</sup>  
三倉真一郎<sup>1)</sup> 倉井 大輔<sup>1)</sup> 石井 晴之<sup>1)</sup>  
中垣 和英<sup>2)</sup> 明石 敏<sup>3)</sup> 後藤 元<sup>1)</sup>

【緒言】*Mycoplasma pneumoniae* 肺炎の治療には clarithromycin (CAM) の免疫調整作用の関与が示唆されているが詳細は不明である。今回、この免疫調整作用を培養細胞と *M. pneumoniae* 肺炎動物モデルを用いて、IL-6 産生を指標として dexamethasone (DEX) と比較した。

【方法】*M. pneumoniae* を超音波破碎・遠心分離し、その上清を *M. pneumoniae* 抽出物とした。*M. pneumoniae* 抽出物あるいは lipopolysaccharide (LPS) の刺激による IL-6 産生と CAM 添加の効果、更に CAM と DEX の共投与 (CAM+DEX) の効果を RAW264.7 及び Mp 肺炎動物モデルにて検討した。

【結果】RAW264.7 細胞では LPS 刺激により IL-6 産生が惹起された。IL-6 産生は、LPS 刺激に加えて CAM 単独投与により増強されたが、CAM+DEX にて抑制された。一方、*M. pneumoniae* 抽出物の刺激にても IL-6 産生は惹起されたが、*M. pneumoniae* 抽出物の刺激に加えて CAM 単独投与による増強は認めなかった。また CAM+DEX にて IL-6 産生は部分的に抑制された。*M. pneumoniae* 肺炎動物モデルでは、CAM 単独投与で群で *M. pneumoniae* 抽出物の気管内投与後8時間に気管支肺胞洗浄液中の IL-6 が増加しており、CAM4日投与で抑制された。また、マクロファージ (Mφ) の肺への集簇も減少した。一方、DEX 投与では第0, 2日の好中球の集簇が減少した。CAM+DEX により好中球集簇は第0, 4日に、Mφ 集簇は第2, 4日に減少を認めた。また IL-6 も第0, 2日で減少を認めた。

【考察】CAM 投与により早期の IL-6 産生増強作用と肺への Mφ 集簇の抑制作用を認め、*M. pneumoniae* による炎症反応における CAM の免疫調整作用の一つと考えられた。また、CAM+DEX は IL-6 値と肺への Mφ 集簇の抑制をしており相互作用を有すると考えられた。

#### P-006. 急性副鼻腔炎、急性中耳炎および慢性中耳炎急性増悪に対する garenoxacin (GRNX) の有用性の検討

北里大学抗感染薬研究センター<sup>1)</sup>、杉田耳鼻咽喉科<sup>2)</sup>

花木 秀明<sup>1)</sup> 杉田 麟也<sup>2)</sup> 鈴木由美子<sup>1)</sup>

【目的】急性副鼻腔炎、慢性中耳炎急性増悪に対する GRNX の有用性を prospective に検討した。

【方法】2008年1~10月に当院を受診した成人の急性副鼻腔炎、慢性中耳炎急性増悪患者のうち、本研究に対して同意を得た患者に GRNX 1日1回400mg を5~7日間投与した。重症度および GRNX の有効性の判定は、GRNX 投与前後における副鼻腔炎の症状・所見スコア (ARIS にもとづく) を用いて客観的に評価した。また GRNX 投与前後に中鼻道鼻汁 (急性副鼻腔炎症例) と耳漏 (慢性中耳炎症例) 中の起炎菌の分離同定と各種抗菌薬に対する感受性調査を実施した。また GRNX 投与後に中鼻道鼻汁と耳漏中の GRNX 濃度を測定し、さらに起炎菌の消長から GRNX の細菌学的効果を判定した。

【結果】症例の内訳は急性副鼻腔炎75例 (中等症44例、重症31例) と慢性中耳炎急性増悪12例 (軽症3例、中等症8例、重症1例) で、GRNX 投与終了時点の有効率はそれぞれ78.7% (59/75例) と83.3% (10/12例) であったが、投与終了1週後の症状・所見は全例で改善していた。起炎菌は、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスの順に多く、GRNX の MIC90 (μg/mL) はそれぞれ0.25, 0.125, 0.125であった。細菌学的効果は消失95.4% (62/65例)、減少4.6% (3/65例) であった。GRNX 投与2~4, 6~8, 10~12時間後における中鼻道鼻汁の平均濃度 (μg/mL) は、4.62 (n=36), 3.12 (n=17), 2.85 (n=8)、同様に耳漏では、3.39 (n=13), 5.58 (n=6), 2.33 (n=2) であった。

【結語】急性副鼻腔炎、慢性中耳炎急性増悪に対する GRNX の優れた臨床効果が確認できた。GRNX の起炎菌に対する抗菌活性、感染部位への移行性は、臨床効果を裏付ける結果であった。

#### P-007. 急性副鼻腔炎、急性中耳炎および慢性中耳炎急性増悪に対する garenoxacin (GRNX) の有用性の検討—細菌学的効果—

北里大学抗感染薬研究センター<sup>1)</sup>、杉田耳鼻咽喉科<sup>2)</sup>

鈴木由美子<sup>1)</sup> 花木 秀明<sup>1)</sup> 山口 幸恵<sup>1)</sup>  
遠藤 晴美<sup>1)</sup> 杉田 麟也<sup>2)</sup>

【目的】急性副鼻腔炎、慢性中耳炎急性増悪の起炎菌に対する GRNX の細菌学的効果を検討した。

【方法】2008年1~10月に杉田耳鼻咽喉科を受診した成人の急性副鼻腔炎と慢性中耳炎急性増悪患者のうち、GRNX 投与前後で分離された起炎菌の各種抗菌薬に対する感受性を測定した。

【結果】起炎菌は、急性副鼻腔炎75例と慢性中耳炎急性増悪12例から、27株の *Staphylococcus pneumoniae*、18株の *Haemophilus influenzae*、16株の *Moraxella catarrhalis* が分離同定された。*S. pneumoniae* の耐性を PCG の感受性で分類 (≤0.06μg/mL を Pssp, 0.125-1.0μg/mL を Pisp, ≥2.0μg/mL を PRsp) した場合、Pssp, Pisp, PRsp の検出率は40.7%, 48.1%, 11.1% であった。一方、*H. influenzae* では BLNAS, BLNAI, BLNAR, BLPAR の検出率は38.9%, 5.6%, 38.9%, 16.7% であった。また GRNX

のMIC<sub>90</sub> (μg/mL) は27株の *S. pneumoniae*, 18株の *H. influenzae*, 16株の *M. catarrhalis* に対して, 0.25, 0.125, 0.125であり, LVFX は2, 0.06, 0.125, MFLX は0.5, 0.06, 0.125, CDTR は0.5, 0.25, 0.5, CFPN は1.0, 4.0, 1.0であった。また, 16株の PISPと PRSP に対する GRNX, LVFX, MFLX, CDTR, CFPN のMIC<sub>90</sub> (μg/mL) は, それぞれ0.25, 1.0, 0.5, 0.5, 1.0であった。

【結語】急性副鼻腔炎, 慢性中耳炎急性増悪に対する GRNX の優れた臨床効果は, 起炎菌に対する強い抗菌活性とそれを十分に上回る感染部位への移行濃度に起因すると考えられた。

#### P-008. 市中肺炎の重症度の臨床的検討

日本赤十字社長崎原爆諫早病院呼吸器科<sup>1)</sup>, 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座<sup>2)</sup>

福島喜代康<sup>1)</sup> 田代 将人<sup>2)</sup> 江原 尚美<sup>1)</sup>  
泉川 公一<sup>2)</sup> 掛屋 弘<sup>2)</sup> 斎藤 厚<sup>1)</sup>  
河野 茂<sup>2)</sup>

【目的】市中肺炎の重症度について臨床的に検討した。

【対象および方法】2005年1月から2007年11月までに市中肺炎の診断で入院し, 抗菌薬治療を行った293例を対象としてレトロスペクティブに検討した。

【結果】市中肺炎の発症率は男0.3%, 女0.1%で, 年齢分布(人口分布補正)では, 男は70代1.0%, 80代1.9%, 90代4.6%, 女は80代0.8%, 90代1.0%であった。日本呼吸器学会の市中肺炎診療ガイドライン(2005)に基づく重症度分類(A-DROP)での症例/死亡例は, 軽症74例(25%)/0例, 中等症140例(48%)/4例(3%), 重症53例(18%)/8例(15%), 超重症26例(9%)/8例(31%)であり, 重症度が上がるに従い死亡率が増加する傾向を認めた。米国感染症学会(IDSA)と米国胸部学会(ATC)の合同ガイドライン(2007)での重症度分類(PSI)では, I:36例(12%), II:44例(15%), III:61例(21%), IV:92例(31%), V:60例(20%)であり, 各々の死亡例はI-III:0例, IV:5例(5%), V:15例(25%)と重症群での死亡が多かった。また, A-DROPがやや軽症側へ判定される傾向が見られた。14日以内の早期死亡群では入院時の末梢白血球数やCRPは生存群より有意に高値を示した。A-DROPのP(収縮期血圧)はPSIの重症度と相関を認めず, Alb/BUNはPSIの重症度と負の強い相関( $r = -0.62$ )を認めた。

【考案および結語】高齢者での市中肺炎発症率が高かった。A-DROPのP(収縮期血圧)は重症度の指標とはならず, 入院時Alb/BUNはPSIと負の相関があり, 予後の新しい指標として提唱したい。

#### P-009. 肺炎球菌尿中抗原陽性48症例に対する高用量ペニシリンによる肺炎治療の臨床的検討

横浜市立大学附属病院リウマチ・血液・感染症内科<sup>1)</sup>, 同呼吸器内科<sup>2)</sup>, 関東労災病院呼吸器内科<sup>3)</sup>

岡 秀明<sup>1)</sup> 築地 淳<sup>1)</sup> 上田 敦久<sup>1)</sup>  
綿貫 祐司<sup>2)</sup> 平位 義裕<sup>3)</sup> 冬木 俊春<sup>3)</sup>

石ヶ坪良明<sup>1)</sup>

【目的】肺炎球菌肺炎に対するペニシリン高用量による治療は本邦や米国のガイドラインでも推奨されているが, PRSPの増加に対する懸念から実診療においては必ずしも一般化しているとはいえない状況である。今回, 我々は肺炎球菌尿中抗原が陽性の段階でペニシリン高用量治療を開始した市中肺炎症例に関してその有用性を検討した。

【対象】横浜市立大学附属病院(2007年7月~2008年6月), 関東労災病院(2005年4月~2008年6月), 茅ヶ崎市立病院(2007年4月~2008年6月)の3施設において肺炎の診断で入院した患者のうち, ペニシリン高用量投与を実施された肺炎球菌尿中抗原陽性48症例を対象とした。肺炎の重症度(CURB-65)との有効性, 尿中抗原と培養結果(血液・喀痰)との相関, 患者の転帰を後ろ向きに解析した。

【結果】48症例(男性31, 女性17)の平均年齢66.0歳(18~93歳)。高用量投与されたペニシリン製剤はペニシリンG(PCG)とアンピシリン(ABPC)で各々27例(軽症6, 中等症18, 重症7)と21例(軽6, 中11, 重4)。治療が有効だったのは前者が24症例(88.8%), 後者が19症例(90.4%)で両者間に有意差はなかった( $p = 0.97$ )。重症度による全体の有効率は軽症100%, 中等症89.6%, 重症71.4%。改善しなかった5症例は膿胸, ARDS, 多臓器不全の合併症があった(合併症の治療により4例改善, 1例死亡)。培養による肺炎球菌同定の一致率は喀痰が69%(33例), 血液21%(10例)(重複含む)で, 血液培養のみ重症度との相関が認められた。11例で肺炎球菌を培養同定できなかったが, 全例でペニシリン高用量投与が有効であった。培養薬剤感受性結果の内訳はPSSP21例, PISP13例, PRSP3例(PCG; MIC $\geq$ 2mg/dL)で, 各々, 20例(95%), 10例(77%), 2例(67%)で有効であり, 悪化症例でも全例で培養陰性化が確認された。

【結論】肺炎球菌尿中抗原陽性の市中肺炎はペニシリン高用量投与で治療可能と考えられた。

#### P-010. 肺炎球菌およびインフルエンザ桿菌による市中肺炎と脾臓の体積との関連について

市立島田市民病院呼吸器科

小清水直樹

【背景】肺炎球菌やインフルエンザ桿菌の感染防御には脾臓での菌の貪食が重要とされ, 脾機能低下や摘脾後の患者の肺炎球菌による感染症は重症化することが知られている。しかし肺炎と脾機能との関連を検討した報告は少ない。

【目的】肺炎球菌およびインフルエンザ桿菌による市中肺炎において, 肺炎罹患時の脾臓の体積と肺炎の重症度, 予後との関連を明らかにする。

【対象と方法】対象は2007年11月から2008年11月の間に当院で経験したCTで脾臓の体積が測定できた市中肺炎45例(肺炎球菌性肺炎(S群)29例, インフルエンザ桿菌性肺炎(H群)16例)。平均年齢76.9歳。単純CT画像よりワークステーションを用いて脾臓の体積を測定した。

Body mass index (BMI), 体重, 肺炎の重症度 (日本呼吸器学会ガイドラインによる: 軽症 8 例, 中等症 24 例, 重症・超重症 13 例), 肺炎の拡がり, 入院期間, および予後と脾臓の体積との関連を検討した。

【結果】 S 群において BMI, 体重と脾臓の体積との間に正の相関をみとめた ( $p < 0.05$ )。脾臓の体積 (単位 mL) は, 症例全体では平均  $103 \pm 46$  (25.3~211.3), S 群  $101 \pm 41$ , H 群  $108 \pm 53$  であった。肺炎の重症度 (軽症/中等症/重症・超重症) と脾臓体積との関連は, S 群  $114 \pm 63/105 \pm 41/82 \pm 35$ , H 群  $149 \pm 61/107 \pm 33/73 \pm 39$  と, 肺炎の重症度が増すにつれて脾臓の体積が小さくなる傾向を認めた。H 群で脾臓の体積は軽症と重症・超重症との間に統計学的有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。脾臓の体積/体重の値を用いると, H 群で軽症と重症・超重症および中等症と重症・超重症との間に同様に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。肺炎の拡がり, 予後, 入院期間と脾臓の体積との間には相関をみとめなかった。

【結語】 脾臓の体積は肺炎の重症度と関連する因子である可能性がある。

#### P-011. 母体免疫による肺炎球菌特異的免疫応答の誘導と感染予防

和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科

河野 正充, 保富 宗城, 山中 昇

【はじめに】 肺炎球菌は急性中耳炎をはじめとする上・下気道感染症の重要な起炎菌であり, ワクチンによる感染予防が期待されている。今回我々は肺炎球菌表面蛋白抗原 PspA を用いた母体免疫によるマウスにおける肺炎球菌特異的免疫応答の誘導および感染予防についての検討を行った。

【方法】 BALB/C マウス (4 週齢, 雌) に, PspA をコレラトキシン B をアジュバントとし 1 週間に 2 回 3 週間経鼻免疫を行った後, 交配し新生児マウスを得た。免疫後の母マウスおよび新生児マウスの PspA 特異的抗体の誘導および新生児マウスにおける, 1. 肺炎球菌の鼻咽腔定着, 2. 肺炎, 3. 全身感染の予防について検討した。

【結果】 PspA 母体経鼻免疫により, 母マウス母乳及び血清, 新生児マウスの血清中に抗 PspA 特異的 IgG 抗体が誘導された。また PspA 免疫群の新生児マウスは, 非免疫群に比べて鼻腔への肺炎球菌の定着が有意に低下, 肺炎および全身感染が予防された。

【考察】 肺炎球菌感染症は 2 歳未満の乳幼児に好発するため, 従来までの莢膜多糖体抗原ワクチンでは, 効果的な免疫応答が誘導されにくい。PspA の母体経鼻免疫免疫により, 免疫能の未熟な乳幼児期に特異的免疫応答が誘導可能であり, 肺炎球菌感染症の予防方法として有用と考えられた。

#### P-012. マウス肺炎モデルを場とした PspA に対する TLR ligand の粘膜アジュバント効果

大阪大学微生物病研究所

江副 浩和, 大間 敬太

明田 幸宏, 大石 和徳

【目的】 Pneumococcal surface protein A (PspA) は肺炎球菌に共通な表層抗原であり, PspA の経鼻粘膜接種は気道の PspA 特異的抗体産生を介して肺炎球菌感染に対する防御効果が期待できる。今回, 我々は PspA のマウス経鼻接種における Toll-like Receptor (TLR) 2, 3, 4 および 9 ligands の粘膜アジュバント効果を検討した。

【方法】 C57BL/6J マウスを用いて rPspA (2.5 $\mu$ g あるいは 0.1 $\mu$ g) と TLR ligand (Pam3CSK4, Poly (I : C), LPS, CpG1826) 各 10 $\mu$ g を同時に 3 回, 1 週間おきに経鼻免疫した。最終免疫より 1 週間後のマウスより血漿, 鼻腔洗浄液 (NW) および気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取し PspA 特異抗体濃度を ELISA にて測定した。また, 最終免疫 2 週間後にマウスへ肺炎球菌 WU2 株 (血清型 3) を経鼻接種し, その後の肺内と気道の生菌数およびマウス生存率を検討した。

【結果】 PspA 2.5 $\mu$ g + TLR ligand 併用群の NW および BALF 中の特異 IgA, IgG および血漿中の特異 IgG 濃度は, PspA 単独群に比較して有意に高かった。また非致死量の肺炎球菌経鼻感染後の肺内および NW 中の生菌数も, 併用群において有意に減少した。また TLR ligand の粘膜アジュバント効果は同等であった。さらに PspA 0.1 $\mu$ g + TLR ligand 併用接種時には, 併用群における致死量の感染後のマウス生存率は PspA 単独群に比較して有意に上昇した。

【考察】 PspA に対して Pam3CSK4, Poly (I : C), LPS, および CpG1826 が同等の粘膜アジュバント効果を示した。肺内菌クリアランスには気道の PspA 特異 IgG, IgA 産生誘導が重要であることが示唆された。

(非学会員共同研究者: 趙 吉子)

#### P-013. 基礎疾患を有する小児の細菌性下気道炎の特徴—喀痰採取による起炎菌同定の有用性—

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

保科 隆之, 齋藤 光正, 楠原 浩一

【目的】 基礎疾患を持つ小児の細菌性下気道炎の起炎菌や臨床症状を基礎疾患のない小児と比較し, その特徴を検討した。また, 喀痰培養を採取し, 起炎菌を同定することの重要性を検討した。

【対象と方法】 2003 年から 2009 年の 6 年間に細菌性下気道炎が疑われて当科に入院した 18 歳未満の小児のうち, 起炎菌が同定された症例を対象とした。喀痰は, 経鼻下咽頭吸引や自力での排痰で採取した検体を検鏡し, Geckler 分類を用いて品質を確認後, 喀痰培養に適していると判断した検体において, 検鏡所見および培養結果から原因微生物を推定した。対象となった症例を基礎疾患の有無や違いによってグループ分けし, 臨床症状および治療効果の比較を行った。

【結果】 喀痰を採取した 160 例のうち 119 例 (74.4%) で良質な喀痰を採取できた。このうち, 106 例で起炎菌の同定が可能であった。78 例に何らかの基礎疾患があり, こ

れらを、気道系の異常や脳性麻痺などで排痰が困難な症例 (Group A-1, n=39), 慢性肺疾患などの肺障害を認める症例 (Group A-2, n=24) および免疫異常のある症例 (Group A-3, n=15) の3群に分類した。これらと、基礎疾患のない症例 (Group B, n=28) を比較したところ, Group A-1 では, *Haemophilus influenzae* が起炎菌である割合が有意に低く, *Moraxella catarrhalis* の割合が有意に高かった。Group A-2 と Group A-3 と Group B との間に差はなかった。治療開始後の有熱期間に違いはなかったが, 抗菌薬投与期間は, 基礎疾患を持つ症例で有意に長かった。

【考察】基礎疾患を有する症例の市中細菌性下気道感染症の起炎菌は, 頻度に差はあるものの, 基礎疾患のない症例と大きな差はなかった。しかし, 基礎疾患があることで, 抗菌薬投与期間が長くなる傾向があった。基礎疾患のある症例でも, 経鼻下咽頭吸引などによって良質の喀痰を採取することは多くの症例で可能であり, 起炎菌を同定することで, 抗菌薬投与期間の短縮も可能であると考えられた。

(非学会員共同研究者: 原寿郎: 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)

#### P-014. 小児一次医療における洗浄痰培養の検討

外房こどもクリニック<sup>1)</sup>, 夷隅長生臨床検査センター<sup>2)</sup>

黒木 春郎<sup>1)</sup> 田中奈穂子<sup>1)</sup> 三上 秀男<sup>2)</sup>

呼吸器感染症は一次医療において頻度の高い疾患であり, その臨床研究は一次医療を基盤として発信されることに意義があると考えられる。しかしながら, 一次医療からの細菌感染症の臨床研究は未だに少ないことが現状であろう。今回は小児一次医療における洗浄痰分離菌の検討を報告する。あわせて, 地域医療, 外注検査のなかでの細菌検査の位置付けを検証し, 問題点と解決方法を提唱する。

【背景】一次医療における細菌感染症の臨床と研究に関して以下の問題点が挙げられる: 1. 外注検査機関では細菌検査検体の培地への接種までに時間を要する場合がある。2. 大量の検体処理により報告に時間を要する。これらに対して当院では以下の対応を行ってきた。1. 地区医師会立の歴史を持つ検査センターに依頼。限られた地域での検体処理であり迅速な対応が可能。2. 検体採取後4時間以内の培地接種と翌日報告の体制を確立。

【対象】2005年6月から2008年6月に当院における外来診療から得られた痰。採取後4時間以内に培地に接種し洗浄痰培養を施行。洗浄痰1,019検体。年齢は0~20歳(平均3.6歳)。このうち850検体が前投薬なし。24カ月未満児が498検体(48.9%)。

【結果】有意菌分離例(重複含む, 20歳未満)326/1,019検体(32.0%)。このうち前投薬なしの例は269検体(31.6%)。Geckler分類4群以上: 725/1,019(71.1%)。分離菌の内訳(前投薬無しの群から, 重複を含めて)*Haemophilus influenzae* 計103株,  $\beta$ -lactamase陰性95株(92.2%) BLNAS 58株(56.3%) BLNAR 28株(27.1%)。 $\beta$ -lactamase陽性8株(7.7%)。感受性不明8株。 *Streptococcus pneu-*

*moniae* 計94株, PSSP48株(51.1%), (このうち11株が mucoid type) PISP, PRSP 46株(48.9%)。 *Moraxella catarrhalis* 計131株。全株 $\beta$ -lactamase陽性。他29株(このうち17株が *Streptococcus pyogenes*)

【まとめ】小児一次医療における洗浄痰培養を検討し, その30%から病原菌が有意に分離された。

#### P-015. 小児肺炎患者と健常小児における鼻咽頭定着細菌の検討: 肺炎関連鼻咽頭定着細菌の概念の提示

大阪大学微生物病研究所タイ感染症共同研究センター (RCC-ERI)<sup>1)</sup>, 東北大学医学部保健学科基礎検査学講座病原検査学分野<sup>2)</sup>, 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター<sup>3)</sup>

内田 隆一<sup>1)</sup> 川上 和義<sup>2)</sup> 大石 和徳<sup>3)</sup>

【目的】小児に鼻咽頭にはしばしば呼吸器病原細菌の定着を認めるが, 肺炎との相関は明らかでない。我々は小児肺炎患者と健常児の比較により鼻咽頭定着細菌と肺炎の相関をあきらかにすることを試みた。

【方法】バンコク市内の2つの中核病院において市中肺炎で入院した5歳未満の小児と年齢・性別をマッチさせた健常児で鼻咽頭スワブの細菌定量培養を行った。

【成績】入院時(登録時)の検討で, 鼻咽頭の細菌の患者群(n=96)と健常群(n=96)における検出率は, 肺炎球菌(Sp): 27%, 19%, インフルエンザ桿菌(Hi): 23%, 11%, モラクセラ・カタラーリス(Mc): 30%, 26%であり, Hiで患者群で有意に検出率が高かった(p<0.05)。両群における菌量(CFU/mL)は平均±SD, Sp:  $9.2 \times 10^7 \pm 1.6 \times 10^8$ ,  $3.5 \times 10^7 \pm 7.2 \times 10^7$ , Hi:  $7.1 \times 10^8 \pm 2.2 \times 10^9$ ,  $5.7 \times 10^7 \pm 6.7 \times 10^7$ , Mc:  $5.4 \times 10^7 \pm 8.7 \times 10^7$ ,  $7.6 \times 10^8 \pm 3.6 \times 10^7$ であり, 各菌, 両群に有意差はなかった。しかし, 菌量の分布は両群で異なる傾向を示し,  $10^7$ 以上の菌量を認めるものは, Sp: 69%, 39%, Hi: 64%, 55%, Mc: 45%, 48%であり, Spで, 有意に患者群に高菌量のものが多かった(p<0.05)。SpまたはHiの定着を認めるものは患者群46%, 健常群23%であり, 患者群で有意に多かった(OR: 2.9, 95% CI: 1.5~5.3, p<0.01)。

【結論】鼻咽頭定着細菌(肺炎球菌, インフルエンザ桿菌)には単に定着している菌と肺炎時に増殖している菌(肺炎関連鼻咽頭定着細菌)の2つの異なる集団が存在すると考えられる。

(非学会員共同研究者: 田中ゆかり<sup>1)</sup>, Puntanakul P<sup>2)</sup>, Lochindarat S<sup>3)</sup>, Bunnag T<sup>3)</sup>, Verathamjamras C<sup>4)</sup>, Puangpatra P<sup>4)</sup>, Kerdsin A<sup>4)</sup>, Sawanpanyalert P<sup>4)</sup>, Dejsirilert S<sup>4)</sup>。

1): 大阪大学 RCC-ERI, 2): BMA Medical College, Vajira Hospital, 3): Queen Sirikit National Institute of Child Health, 4): National Institute of Health, Thailand.)

#### P-016. Measurement of Bacterial Loads in Nasopharyngeal Sample and Its association with Pediatric Pneumonia in Vietnam

長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野<sup>1)</sup>, ヴェトナム国立衛生研究所細菌部門<sup>2)</sup>

Huong Thi Thu Vu<sup>1)2)</sup> 有吉 紅也<sup>1)</sup>

Background : Bacterial pneumonia is a substantial cause of childhood morbidity and mortality worldwide, but determination of pathogen-specific burden remains a challenge. Because colonization plays an important role in pathogenesis of bacterial pneumonia, measuring bacterial load from nasopharynx of children with pneumonia may make a new way for etiological diagnosis of childhood pneumonia. Hypothesis : High bacterial load of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in nasopharynx may associate with the occurrence of pneumonia and severity of the disease in children. Methods : Three groups of children : (1) Radiographic Confirmed Pneumonia (RCP), 278 cases, (2) other Lower Respiratory tract Infections (LRTI), 217 cases and (3) 350 healthy children were enrolled in Vietnam from Jan 2007 to Mar 2008. Nasopharyngeal samples were collected from the study subjects. Multiplex PCR was performed to detect *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *M. catarrhalis* in the samples and then bacterial loads were determined by Realtime quantitative PCR. Results : Bacterial load of *S. pneumoniae* in RCP group was significantly higher than both healthy group and other LRTI group whereas bacterial load of *H. influenzae* was not significantly different. Bacterial loads of *M. catarrhalis* was the highest in other LRTI group in comparison with both RCP group and healthy group. Conclusions : High bacterial load of *S. pneumoniae* but not *H. influenzae* and *M. catarrhalis* was associated with the occurrence of RCP in Vietnam. This finding may give deeper insight about the role of bacterial loads in nasopharyngeal legion. Currently its association with respiratory viral coinfection is being analyzed.

#### P-017. 白血球減少を来した劇症型肺炎球菌性肺炎の1例

札幌東徳洲会病院総合診療部<sup>1)</sup>, 同 病理部<sup>2)</sup>

八戸 大輔<sup>1)</sup> 松田 知倫<sup>1)</sup> 長嶋 和郎<sup>2)</sup>

症例は脳血管障害の既往があり、施設入所中ADL一部介助の50歳代後半の男性。現病歴は来院2日前より感冒様症状あり、前日より体温39.6℃まで上昇。解熱剤、クーリングで対症療法するも反応せず、夜間に入りSpO<sub>2</sub>76%まで低下、努力性呼吸、意識状態の低下が認められた。来院日になっても改善なく昼0時30分頃当院救急搬送された。入院時現症は体温38.1℃、血圧200/90mmHg、脈拍143/min(整)、呼吸数32回/min(努力性)で、意識レベルはJSC2桁。肺聴診にて両側肺野にcoarse cracklesを聴取した。採血では白血球1,100/μL(好中球が85.7%)と白血球減少が認められ、CRP21.17と高度の炎症所見を認めた。胸部X線写真では両側性のびまん性の浸潤影を認め、胸部CTでは、両側の肺底部下葉を主座とするair bron-

chogramを伴う浸潤影が認められ、大葉性肺炎の像を認めた。O<sub>2</sub>リザーバーにするもSpO<sub>2</sub>75%以上には上昇せず、劇症型肺炎に伴うARDSと判断。気管内挿管施行し人工呼吸管理とし、MEPM0.5g×3、CPFX300mg×3で治療開始するも来院6時間半後に永眠された。喀痰培養は*Streptococcus pneumoniae*を検出し、グラム染色では白血球によるGPDCの貪食像を認めた。重症肺炎では白血球・好中球減少することが言われているが、その機序は肺組織に好中球が動員され、同時に骨髄中では感染防御のため白血球の成熟が亢進している像がみられ、肺組織に好中球が移行しているため末梢血中好中球数が減少すると報告されている。本症例では病理解剖の承諾をいただき、典型的な例として病理学的にも上記の機序を確認できたため、若干の文献考察も含め報告する。

(非学会員共同研究者：田辺 康，富樫誠也)

#### P-018. 脾臓摘出後に発症した劇症型肺炎球菌感染症の1例

独立行政法人国立病院機構災害医療センター救命救急センター

金村 剛宗，落合 香苗，一二三 亨

【はじめに】今回我々は、脾臓摘出40年後にペニシリン感受性肺炎球菌(PSSP)を起炎菌とし、敗血症性ショック、多臓器不全にて死亡した脾摘後重症感染症(OPSI: Overwhelming Post Splenectomy Infection)の1例を経験したので、文献的考察をまじえて報告する。

【症例】62歳、男性。発熱を主訴に近医を受診、膿尿を認め尿路感染症にて入院し抗生剤投与された。翌日より、腹部膨満感、水様性下痢が出現し、顔面・四肢末梢には紫斑を認めた。徐々に血圧低下、尿量減少を呈し、腎不全、DICの進行を認め、当科転院となった。搬入時、脈拍数105回/分、血圧75/51mmHgとショックバイタルであり、血液・生化学検査では炎症所見、逸脱酵素の高値、腎不全を認め、DIC score: 8点であった。CTでは胸水・腹水ならびに両側後腹膜の強い炎症像を認め、壊死性筋膜炎が考えられた。尿中肺炎球菌抗原が陽性であったことから、OPSIによる敗血症性ショックと診断し、全身管理のもと、抗生剤投与(PCG: 2,400万単位/日、CLDM: 2,400mg/日)、免疫グロブリン投与(γグロブリン)、持続式血液濾過透析、エンドトキシン吸着を行った。輸液負荷、カテコラミン投与にてもショックバイタルが続いたため、ステロイド投与(ハイドロコトソン: 300mg/日)を行った。2日目には、呼吸・循環動態は安定。血液培養検査では*Streptococcus pneumoniae*(PSSP)が検出された。3日目より呼吸・循環動態が不安定となり、突然、心室細動となった。心肺蘇生術にて心拍再開するも、以後、多臓器不全が進行し、6日目に死亡した。

【考察】肺炎球菌は脾摘後重症感染症(OPSI)の原因菌として高い死亡率をきたすことから、欧米では脾摘患者にはワクチン接種が強く推奨されている。反面わが国ではOPSIに対する危険性の認識の低さ、保険適応が1回しか

ないことなどからその接種率は高くない。劇症化した場合、治療は困難をきわめることからワクチン接種による予防が極めて重要である。

(非学会員共同研究者：渡辺善寛，加藤航平，雨森俊介，加藤 宏，井上潤一，本間正人，小井土雄一)

#### P-019. モキシフロキサシンの薬物動態解析を行った菌血症を合併したペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎の1治療例

横浜市立大学付属病院呼吸器内科<sup>1)</sup>，横浜市立大学付属市民総合医療センター呼吸器病センター<sup>2)</sup>，横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学<sup>3)</sup>

小林 信明<sup>1)</sup> 綿貫 祐司<sup>1)</sup> 宮沢 直幹<sup>1)</sup>  
 工藤 誠<sup>1)</sup> 井上 聡<sup>1)</sup> 佐藤 隆<sup>1)</sup>  
 三科 圭<sup>1)</sup> 金子 猛<sup>2)</sup> 石ヶ坪良明<sup>3)</sup>

【はじめに】モキシフロキサシン (MFLX) はPK/PD理論に基づき肺炎に対する400mgの単回投与が保険適応として認められたレスピラトリーキノロンである。この投与量は成人男性における血中濃度を基に設定されており、腎機能低下例においてもAUCの変化は少ないとされている。今回我々はペニシリン耐性肺炎球菌性肺炎による菌血症を呈した肺炎球菌性肺炎の1症例に対しMFLX400mg単回投与を行い、その薬物血中濃度を測定しPK/PD理論に基づき有用性を検討した。

【症例】56歳，男性。既往歴に直腸癌（低位前方切除術，腎瘻造設），胃癌（胃亜全摘術）。約1週間前よりの発熱，咳嗽，膿性痰を主訴に来院。胸部X線で右下肺野に浸潤影を認め，喀痰塗抹検査でグラム陽性球菌を認め，尿中肺炎球菌抗原も陽性より肺炎球菌性肺炎と診断，腎機能低下（血清Cr2.0mg/dL）を考慮しアンピシリン2g8時間毎投与にて治療を開始した。入院時に行った血液培養よりPCGに対するMICが4μg/mL以上のペニシリン耐性肺炎球菌が検出されたため，薬剤感受性試験の結果を参考にMFLX400mg単回投与に変更し改善した。MFLX投与中，特記すべき有害事象は認めなかった。

【方法】MFLX投与1時間後，10時間後，24時間後に採血を行い，MFLXの血中濃度を液体クロマトグラフ法にて測定した。

【結果】MFLX投与開始後7日目における内服1時間後のMFLX血中濃度は0.726μg/mL，10時間後1.359μg/mL，24時間後0.358μg/mLであった。母集団モデルを用いて算出したAUCは32.3μg・h/mLであり，Cmaxは3.76μg/mLであった。

【考察】本症例においてAUICは肺炎球菌の除菌に必要とされる30を上回っており，臨床的にも有効であった。また，本症例は腎機能障害を有していたが，健常者と同等の薬物動態を示したことから，MFLX400mg単回投与はこのような症例に対しても安全かつ有効である可能性が示唆された。

#### P-020. 呼吸器感染症に対するトスフロキサシンとモキシ

#### シフロキサシンの有用性に関する検討

横浜市立大学附属病院呼吸器内科<sup>1)</sup>，横浜市立大学大学院病態免疫制御内科学<sup>2)</sup>

宮沢 直幹<sup>1)</sup> 綿貫 祐司<sup>1)</sup> 工藤 誠<sup>1)</sup>  
 井上 聡<sup>1)</sup> 小林 信明<sup>1)</sup> 佐藤 隆<sup>1)</sup>  
 三科 圭<sup>1)</sup> 金子 猛<sup>2)</sup> 石ヶ坪良明<sup>2)</sup>

【目的】キノロン薬は濃度依存性の抗菌薬で分1~2投与が望ましい。レスピラトリーキノロンとして最初に上市されたトスフロキサシン (TFLX) の標準用法は450mg分3であるが，PK/PD理論に基づいて600mg分2投与とした場合の呼吸器感染症に対する有用性を検討するため，モキシフロキサシン (MFLX) 400mg分1と比較を行った。

【方法】2007年11月から2008年11月までに当院呼吸器内科を受診し，市中肺炎または慢性呼吸器疾患 (COPD，気管支拡張症，陳旧性肺結核) の二次感染と診断した18名を対象とした。TFLX (600mg分2/日) またはMFLX (400mg分1/日) を乱数表にて無作為に選択し7日~14日間経口投与，臨床症状・臨検値・胸部X線像・細菌検査所見・副作用を比較検討した。

【成績】TFLX群は7名 (平均年齢69.3歳，体重53.1kg)，MFLX群は11名 (平均年齢64.2歳，体重55.5kg) で年齢，体重，重症度において2群間に有意差は認められなかった。全体の有効率はTFLX群57.1%，MFLX群90.9%であった。慢性呼吸器疾患の二次感染では，TFLX群 (4名) 25.0%，MFLX群 (7名) 87.5%と有効率に差が認められたが，市中肺炎ではTFLX群 (3名)・MFLX群 (4名) とともに全例有効であった。また，全症例で副作用は認められなかった。

【結論】市中肺炎においては，PK/PD理論に基づき用法・用量が適正であれば，TFLXは現在でも有用性が高いことが示された。しかし，慢性呼吸器疾患の二次感染では限界があることが示唆された。

#### P-021. *Streptococcus agalactiae* 肺炎の検討

川崎医科大学付属川崎病院呼吸器病センター

沖本 二郎，石賀 充典，難波 史代  
 木林 隆，岸本 道博，大和 健司  
 栗原 武幸，本多 宣裕，浅岡 直子  
 玉田 貞雄

【目的】*Streptococcus agalactiae* による肺炎を検討し，その病態を明らかにする事を試みたので，報告する。

【対象と方法】1. 対象：2005年1月から，2007年12月までに，川崎医科大学付属川崎病院で入院加療を行った*S. agalactiae* 肺炎症例を対象にした。なお，*S. agalactiae* 肺炎とは，肺炎の起炎菌として，*S. agalactiae* が，膿性痰の培養で107/mL以上検出された場合とした。2. 方法：これら症例の，基礎疾患，*S. agalactiae* 検出前の抗菌薬，各種抗菌薬に対する感受性，*S. agalactiae* との同時検出菌，治療とその転帰などについて，retrospectiveに検討した。

【結果】17例の*S. agalactiae* 肺炎がエントリーされた。39歳から92歳の，男性13例，女性4例で，全例が院内肺炎

であった。多くの症例は、1. 脳血管障害や糖尿病を基礎疾患にもつ高齢者、2. ピリドンカルボン酸系薬の前投与、3. CLDM, MINO, LVFX に耐性、4. MRSA が同時に検出、5. 死亡率 23.5%、との病態を示した。

【結論】 *S. agalactiae* は、院内肺炎の重要な起炎菌の一つであり、ピリドンカルボン酸系薬の投与が、発症の危険因子の一つであった。

#### P-022. 腸球菌による膿胸に化膿性脊椎炎、感染性大動脈瘤を伴った 1 症例

大津市民病院救急診療科/集中治療部

阪口 雅洋

【はじめに】腸球菌による膿胸は比較的まれである。今回われわれは慢性腎不全、ステロイド投与歴をもつ患者で膿胸と化膿性脊椎炎、感染性大動脈瘤を合併した症例を経験した。

【症例】64 歳、男性。慢性腎不全にて外来加療中、両下肢の麻痺を発症。脊髓梗塞の診断にてステロイド投与が開始された。その後他院でリハビリを行っていたが、背部痛ならびに呼吸困難を呈し当院に紹介となった。

【経過】胸部 CT にて右膿胸を認め、胸腔ドレナージと MEPM 投与を開始した。胸水中にはグラム陽性の連鎖球菌を認めた。フォロー CT にて化膿性脊椎炎と感染性大動脈瘤の合併も明らかとなった。経胸壁エコー検査では感染性心内膜炎の所見を認めなかった。胸水と血液、尿の培養より *Enterococcus faecalis* が検出され、抗菌薬を ABPC+GM に変更した。その後尿路感染やカテーテル感染などを併発したが、2 カ月を越える抗菌薬治療により腸球菌の陰性化に至った。

【考察】本症例は compromised host に生じた多発腸球菌感染症であり、長期の治療を要した。感染経路としては尿路から侵入し、胸腔、椎体に播種したものと考えられた。

(非学会員共同研究者：朱 祐珍、新里泰一、井上静香、小尾口邦彦、福井道彦)

#### P-023. 当院における MRSA 院内肺炎の現状

倉敷中央病院呼吸器内科<sup>1)</sup>、同 臨床検査科<sup>2)</sup>

橋本 徹<sup>1)</sup> 石田 直<sup>1)</sup> 有田真知子<sup>1)</sup>  
橋 洋正<sup>1)</sup> 吉岡 弘鎮<sup>1)</sup> 生方 智<sup>1)</sup>  
野山 麻紀<sup>1)</sup> 林 秀敏<sup>1)</sup> 山本 正樹<sup>1)</sup>  
横山 俊秀<sup>1)</sup> 岩破 将博<sup>1)</sup> 三枝 美香<sup>1)</sup>  
福山 一<sup>1)</sup> 仲川 宏昭<sup>1)</sup> 伊賀 知也<sup>1)</sup>  
國政 啓<sup>1)</sup> 西山 明宏<sup>1)</sup> 影岡 武士<sup>2)</sup>  
藤井 寛之<sup>2)</sup>

【目的】MRSA は院内肺炎の主要な原因菌のひとつであり、肺炎治療に難渋する大きな一因である。当院では MRSA 肺炎治療の第一選択薬は vancomycin とし TDM 施行を原則としている。また、MRSA 排菌症例、抗 MRSA 薬投与症例に対し定期的に ICT がラウンドを行い治療内容や感染対策につき積極的に助言を行っている。当院での MRSA 院内肺炎の現状につき検討を行ったので報告する。

【対象・方法】MRSA 肺炎の診断は下記のように行った。

喀痰より MRSA が分離されている、胸部写真にて浸潤影を認める、血液検査や自他覚症状で感染を示唆する所見がある、主治医が MRSA 肺炎として抗 MRSA 剤投与を行っている症例を対象に ICT がラウンドを行い MRSA 肺炎と診断した症例を MRSA 肺炎と定義した。これに基づき 2007 年 9 月から 2008 年 8 月までの 1 年間において当院にて MRSA 院内肺炎とされた成人症例 33 症例を対象とした。日本呼吸器学会の定める「成人院内肺炎診療ガイドライン」に基づき重症度分類を行い、重症度別の予後を検討した。

【結果】33 例中 32 例で vancomycin 投与を行い、32 例中 5 例で経過中に他の抗 MRSA 薬に変更されていた。治療開始 30 日後での死亡は明らかな原疾患による死亡 1 例を除き 33 例中 5 例のみで、全例重症群であった。

【結論】当院における MRSA 院内肺炎は重症例が多く重症群での予後は不良である。

#### P-024. 当院で平成 19 年度に検出された MRSA 肺炎患者についての検討

四天王寺病院内科

小山 徹

【目的】当院において喀痰から MRSA が検出された肺炎患者について検討する。

【方法】平成 19 年度に喀痰から MRSA が検出された患者について、後ろ向きに、入院時の喀痰から検出された患者群（『院外 MRSA 肺炎群』）と入院後 48 時間以降経過後の喀痰から検出された患者群（『院内 MRSA 肺炎群』）に分け、性別・年齢、入院時の白血球数・CRP 値・Cr 値・BUN 値、Ccr 値(Cockcroft-Gault 式より計算)、eGFR 値(MDRD 簡易式)、心エコー計測値(LA 径、LVDd/Ds、EF、FS、E/A ratio、DT)について f 検定を用いて解析を加えた。

【結果】1) 『院内 MRSA 肺炎群』は全て重症群に含まれ、男性 10 名(57~94 歳)・女性 6 名(82~96 歳)、『院外 MRSA 肺炎群』は生命予後因子から重症群に含まれ、男性 9 名(73~91 歳)・女性 8 名(87~99 歳)、死亡者は『院内 MRSA 肺炎群』は男性 7 名(57~94 歳：死亡率 70%)・女性 3 名(82~95 歳：死亡率 50%)、『院外 MRSA 肺炎群』は男性 2 名(86~91 歳：死亡率 22%)・女性 3 名(87~99 歳：死亡率 38%)であった。2) 『院内 MRSA 肺炎群』と『院外 MRSA 肺炎群』間で、年齢分布、入院時の各検査値について分布に有意差を認めなかった。3) 『院内 MRSA 肺炎群』において、死亡者は生存者と比較して白血球数が有意に高い値であった。4) 『院外 MRSA 肺炎群』において、死亡者は生存者と比較して、CRP 値が有意に高く、eGFR 値が有意に低い値となった。

【考察】1) 院内肺炎において、MRSA が検出された時点で全身状態が悪く、死亡率が高いと考えられた。2) 院内 MRSA 肺炎において白血球数高値が予後不良を示唆し、院外 MRSA 肺炎において、CRP 値高値、eGFR 値低値が予後不良を示唆すると考えられた。

#### P-025. レジオネラ肺炎は増えているか?

## 倉敷中央病院呼吸器内科

西山 明宏, 石田 直, 橋本 徹  
 有田真知子, 橋 洋正, 吉岡 弘鎮  
 生方 智, 野山 麻紀, 林 秀敏  
 山本 正樹, 横山 俊秀, 岩破 将博  
 三枝 美香, 福山 一, 仲川 宏昭  
 伊賀 知也, 國政 啓

【背景】尿中抗原迅速キットが導入されたことに加えて感染症新法における第4類の全数把握疾患に指定され全国的なサーベイランスが行われるようになり、本邦でのレジオネラ症の届出数が増加してきている。欧米においても近年、レジオネラ症の発症が増加の一途をたどっており、気温や平均降水量、湿度など天候や季節との関連性を調査する報告がなされている (CID, Vol.47, 2008)。

【目的と方法】レジオネラ症の発生頻度に変化がみられるかを検討するため、尿中抗原迅速キット導入後に当院で経験した年度別のレジオネラ症症例を抽出し、最近の症例の臨床像を検討した。

【結果】尿中抗原迅速診断キットをルーチンに使用するようになった2001年以降の3年間は、レジオネラ症の年間発生数は0~3例であり、市中肺炎入院患者数の0~2.2%を占めるに過ぎなかったが、2004年は5例(3.3%)と増加し、その後減少するも2008年は9月までで7例を数えて市中肺炎入院症例の4%以上となっている。2008年の症例は6~9月に集中し、中年以降の男性に多くみられた。レジオネラ菌は5例で培養され、3例が *Legionella pneumophila* SG1, 2例がSG3であった。肺炎像を呈していない症例の喀痰からも菌が検出された。

【考察】検査の普及と病気への認知度が高まり、レジオネラ症の検出頻度が上昇している可能性もあるが、欧米の報告のように発症自体が増加していることも考慮される。また、軽症例も散発していることが示唆される。降水量や天候との関連についても検討する予定である。

#### P-026. 地域病院におけるレジオネラ肺炎の対応について

JA 高知病院内科

吉田 成二, 中山 正

【はじめに】近年、レジオネラ症の年別累積報告数の推移は、全国的にも数年前までは年間150例前後であったが、近年、2005年に281例、2006年に517例と増加傾向である。対して、高知県での発生報告数は、1999年から2007年までに、合計4例と全国的にも発生報告は少なかった。しかし、2008年には、当院での2症例を入れて既に7例の報告がある。当院での症例について、地域病院におけるレジオネラ症発生時の対応について検討をした。

【方法】2008年1月1日から2008年11月10日までの当院入院症例で、レジオネラ肺炎と診断された2症例について検討した。

【結果】2例とも肺炎型であり、尿中レジオネラ抗原にて診断された。抗生剤治療にて軽快した。

【考察】近年、レジオネラ発生報告数が増加している原因として、次のような理由が考えられた。1. 尿中レジオネラ抗原の測定が可能となり、診断可能な症例が増加した。2. レジオネラ肺炎に関する認識が高まった。3. 24時間循環式浴そうの普及による集団発生の増加。

【結語】四類感染症であるレジオネラ症については、発生判明後の感染源の究明に向けた対応を行い、患者、家族の精神的不安感除去を図ることも地域医療機関としては重要な役割である。

#### P-027. *Legionella pneumophila* 血清群2の細菌学性状 琉球大学大学院医学研究科感染症制御学講座分子病態感染症学分野

小出 道夫, 古堅 誠, 原永 修作  
 比嘉 太, 健山 正男, 藤田 次郎

【目的】欧米、わが国共レジオネラ肺炎症例からの分離菌は *Legionella pneumophila* 血清群1が7割を占める。次いで血清群3, 4, 5, 6が多く、血清群2は非常に少ない。私たちは1988年に本邦初例の *L. pneumophila* 血清群2肺炎症例を報告した(胸部疾患誌, 28:511-518, 1990)。今回、文献を調べた限りでは、本菌を分離し得た2例目の症例を経験した。本分離菌と本邦初例の分離菌の性状を比較したので報告する。

【症例と方法】今回の症例は58歳男性で2007年1月悪寒、全身倦怠感、発熱、腹痛で豊見城中央病院を受診、右中肺野に浸潤影を認めた。Ciprofloxacin注射とclarithromycin経口で軽快した。入院3日目のBALより *L. pneumophila* 血清群2を分離した。当分離菌と1988年の初例分離菌と基準株の生化学性状、コロニー性状、RAPD法による遺伝学的性状を比較した。

【結果と考察】3株は生化学性状は同じで区別することができなかった。コロニー性状と遺伝学的性状では当分離菌は初例分離菌株と基準株の中間的性状を示し互いに区別が可能であった。

#### P-028. 当院における成人百日咳感染症の臨床的検討

松江赤十字病院呼吸器内科<sup>1)</sup>, 鳥取大学医学部分子制御内科<sup>2)</sup>

徳安 宏和<sup>1)</sup> 唐下 泰一<sup>1)</sup>河崎 雄司<sup>1)</sup> 清水 英治<sup>2)</sup>

【目的】成人百日咳の75例を検討した。

【対象と方法】2007年5月より2008年8月までに当院において百日咳凝集素(山口株, 東浜株)を測定した276例のうち、シングル血清で320倍以上であった75例(男性45例, 女性30例, 平均年齢57.0±22.3歳)の症例を百日咳確定例(確定例)と判定し、その臨床的検討を行った。

【結果】シングル血清で1,280倍であった症例は26例(山口株19例, 東浜株13例, 両方ともが6例)であった。主訴で咳嗽は35例, 呼吸困難は22例, 喘鳴は8例であった。咳嗽発症より検査までの期間は24.1±23.5日であった。WBC7,980±3,287/μL, リンパ球比率21.2±12.7%, 好酸球比率2.9±3.6%, CRP3.9±7.6mg/dL, 治療でマクロラ

イド系, ニューキノロン, テトラサイクリン系抗菌薬を使用したものが32例であった。

【結語】 当院のある山陰地方においても百日咳感染症の流行を認めた。日診療の中では成人の百日咳感染症を念頭におき診療にあたる必要がある。

#### P-029. *Pasteurella multocida* 感染症の1例

国立病院機構金沢医療センター呼吸器科

北 俊之

症例は、79歳女性。喫煙歴なし。ペットとして猫を2匹飼っている。66歳時より嚢状気管支拡張症、高血圧、糖尿病、脳梗塞後遺症のため当科に通院中であった。78歳時に鼻咽頭腫瘍に対して放射線治療を施行した。2004年10月7日より発熱と前胸部から腹部にかけての不快感が出現したため精査加療目的に入院となった。体温38.9℃、表在リンパ節を触知せず、皮膚に引っ掻き傷などの異常所見なし。両肺に吸気時 coarse crackles を聴取した。胸部X線、右上中肺野には円形陰影、左上下肺野には淡い浸潤影を認めた。胸部CT上、両側上葉に空洞性病変、浸潤影、右中葉と舌区には、嚢状気管支拡張を認めた。副鼻腔CT上、上咽頭背側壁には境界不明瞭な腫瘤、頭蓋底の溶骨性変化、蝶形骨洞内に軟部陰影を認め鼻咽頭癌の再発・頭蓋底浸潤と考えた。喀痰培養では *Pasteurella multocida* と *Klebsiella oxytoca* を同定し、さらに、血液培養では *P. multocida* を同定したため、本症例は *P. multocida* と *K. oxytoca* による呼吸器感染症、ならびに *P. multocida* による敗血症と診断した。ピペラシリンナトリウムの投与により改善した。皮膚に引っ掻き傷や咬み傷などを認めなかったことから、*P. multocida* の経気道感染から敗血症に至ったものと考えられた。

#### P-030. 成人 still 病加療中に合併した β-D グルカン高値を伴うノカルジア肺炎

宮崎大学医学部附属病院膠原病・感染症内科

久保 和義, 宮内 俊一, 梅北 邦彦  
上野 史朗, 高城 一郎, 甲斐 泰文  
長友 安弘, 岡山 昭彦

【症例】 55歳女性。

【主訴】 発熱, 咳嗽, 呼吸苦。

【既往歴】 特記事項なし

【現病歴】 2006年発症の成人 still 病に対して、プレドニゾン20mg/日およびメトトレキサート10mg/週で加療されていた。2008年7月17日頃から39度台の発熱が出現し、咳嗽、呼吸苦の悪化も認められたため、31日当科受診。胸部CX-P・CTにて空洞性病変を認め、また炎症反応高値、β-D-グルカン171.4pg/mLと高値であり、精査加療目的で同日当科入院となった。

【臨床経過】 当初、アスペルギルス症のような真菌感染症を疑い、ポリコナゾールにて加療を開始したが、喀痰培養および気管支肺胞洗浄液より *Nocardia species* が検出された。BALFからはMAC PCRが陽性であったが、画像所見からノカルジア肺炎と考えた。ST合剤を開始したが、

呼吸状態の悪化、両側のすりガラス影を認め、薬剤性肺炎と考え、ST合剤中止し、ステロイドパルス療法を行った。イミベネム (PM/CS) よびアミカシン (AMK) に変更したところ、空洞性病変は縮小、炎症反応とβ-Dグルカンも低下を認めたため、アモキシシリン/クラバン酸の内服へ移行し、その後の経過は良好である。

【まとめ】 β-D-グルカン高値を伴うノカルジア肺炎に対し、IPM/CSおよびAMKにて加療した。β-Dグルカンの上昇する疾患として、ノカルジア肺炎も念頭におく必要があると考えられた。

#### P-031. ステロイド治療による *Pneumocystis jiroveci* pneumonia 発症の検討

琉球大学医学部第一内科

照屋 宏充, 山城 信, 玉城佑一郎  
内原 照仁, 仲村 秀太, 古堅 誠  
原永 修作, 玉寄 真紀, 屋良さとみ  
比嘉 太, 健山 正男, 藤田 次郎

*Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP) は免疫抑制状態において発症する日和見感染症であり、特にAIDS症例で高頻度に認められる。しかし、non-HTLV-1およびnon-HIV症例においてもステロイド、免疫抑制剤の使用や血液悪性疾患に伴って発症することがしばしば見受けられる。実際、工藤らはステロイド治療中の間質性肺炎74例中、7例にPCPが発症したと報告している。そこで、我々は自施設でのステロイド治療中の肺炎患者とステロイド治療中の炎症性腸疾患におけるPCPの発症率を比較検討した。比較した症例は2001年から2008年9月までの当科入院患者とし、ステロイド投与量はプレドニゾン20mg以上/日を4週間以上投与した群とした。

【結果】 ステロイド治療中の間質性肺炎とサルコイドーシスは12例であり、そのうち2例がPCPを発症した。また、ステロイド治療中の炎症性腸疾患は41例であり、PCPは0例であった。同じステロイド治療を受けても各疾患によりPCPの発症率が変わっていることが示唆され、それぞれの疾患背景の差によるものと考えられた。今後もステロイド治療中の各疾患におけるPCPの発症率を解析していき発表に結び付けたい。

#### P-032. 子宮内膜結核を伴う肺結核、結核性胸膜炎の1症例

自治医科大学感染症科

森野英里子, 矢野 晴美

子宮内膜結核は発展途上国の不妊や骨盤内炎症疾患の重要な原因の1つであるが、先進国での症例は珍しい。子宮内膜結核を伴う肺結核、結核性胸膜炎の症例を経験したので報告する。

【症例】 62歳女性。17年前に閉経、G1P1。高血圧、糖尿病、手術歴なし。来院3カ月前に腸管イレウスで他院に2週間入院した既往がある。結核曝露歴、治療歴なし。4カ月で12kgの体重減少あり。水様性、血性帯下を主訴に当院婦人科を受診。来院時発熱なし、咳嗽なし、身体所見で

は、肺音清、腹部平坦・軟で、圧痛はなかった。精査目的で施行した子宮内膜生検にてLanghans cellを認め、子宮内貯留液の結核PCRが陽性（後に培養陽性）と判明し、子宮内膜結核と診断された。胸部X線では明らかな病変を認めず、造影腹部骨盤CTで石灰化した数cm大の腹腔内リンパ節を認めた。HIV-1,2は検査で陰性を確認した。治療としてisoniazid 300mg/day, rifampin 450mg/day, ethambutol 750mg/day, pyrazinamide 1.2g/dayを開始した。治療開始1週間後から吸気で増悪する右側胸部痛が出現し、胸部X線で右胸水が認められた。胸水穿刺の結果胸水は滲出性で、胸部CTにて右上葉の微小な粒状影が認められ、肺結核、結核性胸膜炎の合併と診断した。治療開始後2カ月の時点でpyrazinamideを中止し、結核菌の感受性を確認後isoniazid, rifampinの2剤に変更した。経過は順調、12カ月治療を予定している。

【考察】先進国では少ない、子宮内膜結核を伴う肺結核、結核性胸膜炎の1症例を経験した。子宮内膜結核は妊娠可能な年齢で多いが、閉経後の症例でも散見される。本症例では当初、子宮の悪性腫瘍を鑑別する目的で施行された子宮内膜生検で確定診断がついた。また治療経過中に初期増悪と判断される右胸水貯留を認め、それを契機に肺結核と結核性胸膜炎の合併が判明した。さらに腸管イレウスの既往もあり腸結核の有無も考慮の対象となった教育的な症例であったため報告した。

#### P-033. 治療中に耐糖能障害が悪化した結核性リンパ節炎の2例

山田赤十字病院

吉岡 真吾, 坂部 茂俊  
豊嶋 弘一, 辻 幸太

症例1: 50歳台男性 (MSM)。現病歴: 腹痛, 発熱がありA病院を受診。腹腔内腫瘍を指摘され当院に紹介された。来院時高熱, 下血および頸部, 上腹部に腫瘍があった。入院後の検査で赤痢アメーバ, 結核性リンパ節炎, AIDSと診断した。抗HIV療法 (ART) と抗結核療法を併行することとし, RFP, INH, EB投与後11日目にARTを開始した (AZT, 3TC, ABCを選択)。結核治療開始14日目から免疫再構築症候群, あるいは結核の初期悪化と思われる発熱, リンパ節腫脹がありPSLを投与した。その後明らかな副作用なくウイルス量も順調に低下したため, PSLを漸減し48日目からAZTをEFV800mg/日に変更した。しかし急激に血糖値が上昇し, インスリン強化療法が必要となった。経過から薬剤の関与が強く疑われたためARTを優先しRFP休薬, EFVをFPVに変更したところ血糖値は正常化, ブドウ糖負荷試験は改善。このためRFPを再開し, EFVの血中濃度を測定して800mg/dayから600mg/dayに変更したが耐糖能異常は出現しなかった。症例2: 70歳台女性。既往歴: 2型糖尿病。頸部リンパ節腫脹あり受診。結核性リンパ節炎と診断し, 抗結核薬 (RFP, INH, EB) を投与開始した。糖尿病はメトホルミン250mgでコントロールし, 空腹時血糖100~120mg/dL, HbA1c

6.3%程度だったが治療開始3カ月に副作用と思われる好酸球の増加, 全身の発赤が出現した。また空腹時血糖576mg/dLと上昇した。暴飲暴食などのエピソードなく入院のうえインスリン強化療法を行った。薬疹のコントロールが困難だったため一旦全ての抗結核薬を中止したところ血糖値は急激に低下し, インスリンは不要になった。症例1はEFVの血中濃度高値が原因とほぼ断定できる。症例2では結核の3剤全てが薬疹の原因になっており治療再開に困難を極めた。耐糖能障害の原因を1剤に特定することは出来ない。患者背景, 機序は異なるものの治療中に出現した可逆的な耐糖能障害でありまとめて報告する。

#### P-034. 髄液 interferon- $\gamma$ release assay を経時的に検討した結核性髄膜炎の1例

杏林大学病院神経内科<sup>1)</sup>, 独立行政法人国立病院機構東京病院<sup>2)</sup>

大石知瑞子<sup>1)</sup> 長田 純理<sup>1)</sup>  
有賀 晴之<sup>2)</sup> 千葉 厚郎<sup>1)</sup>

【はじめに】結核性髄膜炎は、診断と治療の遅れが死亡につながることから、俊敏かつ感度、特異度の高い診断方法が必要である。末梢リンパ球から放出されるinterferon- $\gamma$ を測定するinterferon- $\gamma$  release assayが、結核感染の特異的な診断法として近年、臨床応用されている。今回我々はその一つであるクオンティフェロン（以下QFT-2G）について、髄液を用いたQFT-2Gの経時変化を検討する機会をえたので報告する。

【症例】著患のない33歳男性。発熱、頭痛、嘔吐を主訴に来院し、髄膜炎の診断で入院。入院時髄液検査は、細胞数204/mm<sup>3</sup>と単核球優位の上昇、および蛋白243mg/dLの上昇を認めたが、結核含めた各種培養は陰性であった。採血上もCRP上昇・白血球の増加はなく、自己抗体・腫瘍マーカーでも有意な異常なし、HIV・梅毒は陰性であった。また胸部レントゲン写真でも異常はなかった。入院当初に得られていたデータと急性発症の経過から、ウイルス性髄膜炎をまず考え、アシクロビル投与したが解熱せず、髄液所見の悪化、脳底髄膜炎、水頭症を合併し意識障害が進行した。繰り返し行った髄液検査で結核PCR陽性・培養陽性となり、結核性髄膜炎と確定診断した。抗結核薬とプレドニゾロン投与後、症状は速やかに改善した。本症例で、全血および髄液QFT-2Gの経時変化を検討した。髄液QFT-2Gは治療により著明な低下がみられたが、全血QFT-2Gは髄液ほどの顕著な変化はみられなかった。本症例は中枢への結核感染を主としており、このような症例においては髄液を用いたQFT-2Gのモニターが、その診断と病勢の把握に有用であることが示唆された。

【考察】髄液QFT-2Gは結核性髄膜炎の診断と治療効果判定に有用な可能性がある。

#### P-035. 急性腹症で発症した結核性腸腰筋膿瘍の1例

自治医科大学附属病院臨床感染症センター感染症科

水澤 昌子, 矢野 晴美

【背景】結核性腸腰筋膿瘍は結核性脊椎炎の合併症として知られており、腰痛・背部痛で発症することが多いが、今回、急性腹症として救急外来へ来院した症例を経験したため報告する。

【症例】29歳男性。3年前に来日したパキスタン人。基礎疾患はなく、HIVの既往はない。夕食摂取3時間後より突然左下腹部痛が出現し、救急外来へ来院。嘔吐や下痢のエピソードなし。来院時のバイタルは血圧120/70mmHg、脈拍132/分、呼吸数16/分、体温38.1℃。左下腹部から下腹部正中にかけて著明な自発痛および圧痛があり、急性腹症と判断。腹部単純X線写真で腸腰筋の不明瞭化、腹部エコーで左下腹部にlow echoic lesionを認め、腹部造影CTで、L3/4の椎間板狭小化を伴う巨大な左腸腰筋膿瘍の存在が明らかとなり、加療目的で入院。

【入院後経過】当院での検査でHIV-1,2の抗体検査陰性。入院翌日、CTガイド下で膿瘍の穿刺ドレナージ術を施行。ドレナージにより腹痛は改善し、解熱傾向となった。穿刺液のTB-PCRが陽性となり、結核性腸腰筋膿瘍と診断。また、呼吸器症状は全くなかったが、胸部X線および胸部CTで両側上肺野に一部空洞を伴う浸潤影を認め、胃液の抗酸菌塗抹検査で1+となり、肺結核の存在も確認された。抗結核薬4剤（イソニアジド、リファンピシン、エサンブトール、ピラジナマイド）による治療を開始し、以後の経過は良好。

【結語】本症例は、明らかに入院のかなり以前に発症していたと考えられる結核による左腸腰筋膿瘍および腰椎椎炎が、急性の発症をし、急性腹症との鑑別が必要であった。また、出身国から考えられる左腸腰筋膿瘍および腰椎椎炎の結核以外の微生物では、*Salmonella*、*Brucella*なども鑑別対象であり、診療上、教育的であったので報告した。

**P-036. 抗PL-7抗体陽性で多発性筋炎が疑われた結核性筋炎の1例**

国立病院機構名古屋医療センター内科

片山 雅夫

右大腿内転筋の炎症で発症、抗PL-7抗体陽性などから多発性筋炎が疑われたが、最終的に結核性筋炎と診断した症例を報告する。

【症例】59歳男性。主訴：発熱及び右下肢痛。現病歴：2007年2月上旬より突然の悪寒を伴う38度をこえる発熱出現した。数日後より右臀部から右大腿背面にかけての痛みが加わりその後症状持続するため4月当院受診、入院となった。入院時現症：体温38.8℃、右大腿背面に動作にて悪化する自発痛あり、筋力低下なし、関節炎症状なし、皮疹なし、Raynaud症状あり。入院時検査所見：WBC 12,200/μL、AST 161U/L、LDH 886U/L、CK 8,380U/L、CRP 4.13mg/dL。

【臨床経過】筋電図にて右下肢で筋原性変化認め、MRIにて右大腿内転筋に限局した炎症所見を認めた。同部位の筋生検施行し、リンパ球中心の炎症細胞浸潤・筋線維の変性など多発性筋炎として矛盾しない結果であった。好中球浸

潤は無く、一般細菌培養陰性。血清のクオンティフェロンTB-2G検査は陽性であったが、筋生検組織では肉芽腫形成などの所見を認めず、同組織の結核菌PCRも陰性であった。血清では抗SS-A抗体及び抗PL-7抗体陽性であり、筋痛、筋酵素の上昇、MRI所見、筋生検所見を総合して多発性筋炎の部分症としての限局性筋炎を最も疑いステロイド治療開始した。およそ3週間の経過でCKは1,600U/Lまで低下見せるも症状の改善は不完全であり、画像上も周囲への炎症拡大認めず。ステロイド抵抗性と判断し大量ガンマグロブリン療法もあわせて施行した。第39病日より40℃を超える高熱及び右大腿の腫脹疼痛の急激な悪化がみられ、同部位の穿刺を施行した。膿様の穿刺液を認め染色にて無数の抗酸菌陽性であり、結核性筋炎と判明した。

【まとめ】限局性筋炎症状で発症し、筋炎特異的とされる自己抗体陽性より多発性筋炎の部分症が最も疑われたが、最終的に結核性筋炎と判明した1例を経験したので報告する。

**P-037. BCG ワクチン皮内誤接種により形成された皮膚潰瘍を抗結核薬とステロイド全身投与により治療した1例**

国立国際医療センター戸山病院エイズ治療研究開発センター

渡辺 恒二、照屋 勝治、本田美和子  
湯永 博之、菊池 嘉、岡 慎一

【症例】20代女性。

【主訴】右前腕部の腫脹・発赤・疼痛。

【現病歴】入職時検診のためツベルクリン二段階試験が予定された。X年4月7日に1回目を左前腕に行ったところ、発赤7×10mmであった。4月21日に2回目の接種を右前腕に行ったところ、翌22日に右前腕接種部位を中心に強い腫脹と発赤が出現した。この時点で2回目の接種がBCGワクチンの誤接種であることが判明したため、4月23日に当科外来に紹介受診となった。

【来院時所見】BCG皮内接種部位に水疱形成を伴う硬結があり、その周囲に20cm×12cmの発赤を認めた。同部位には強い発赤と疼痛を伴っていた。経過：初診時に水疱穿刺液の抗酸菌検査を施行したところ、ガフキー10号相当の抗酸菌が検鏡され、培養にて*Mycobacterium bovis*であることが確認された。初診時から抗結核薬（INH/RFP/EB）およびステロイド（PSL）40mg内服を開始した。局所所見の速やかな改善を認めたため、PSLを漸減し治療開始7日目に投与を終了した。抗結核薬はそのまま継続した。しかし、治療開始21日目に局所所見の再増悪を認めため、PSL 40mgを再開した。PSL再開後局所所見は改善し、6週間かけて徐々に減量し終了した。PSL終了後も局所所見は徐々に改善を認めた。抗結核薬は治療開始から6カ月間継続した。抗結核薬中止時点で、病変は癒痕形成なく治癒していた。

【考察】BCGワクチン皮内誤接種についていくつかの報告があるが、抗結核薬による治療下でも局所の炎症反応の制

御は困難であり、多くは接種部位に癬痕形成を起し治療後に癬痕部切除を含む形成手術が必要となることが多い。本症例では、初診時すでに局所水疱を伴うような強い炎症を認めていたにも関わらず、ステロイド内服による抗炎症治療を併用し、癬痕形成することなく治療させることができた。文献的考察を含め報告したい。

#### P-038. バングラデシュの多剤耐性結核菌における耐性に関する遺伝子変異

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター<sup>1)</sup>、大阪府立公衆衛生研究所細菌課<sup>2)</sup>

鈴木 定彦<sup>1)</sup> 中島 千絵<sup>1)</sup> 田丸 亜貴<sup>2)</sup>

【目的】近年、複数の結核治療薬に耐性を示す多剤耐性結核菌の出現が問題となっている。多剤耐性結核菌の適切な治療には迅速な薬剤感受性試験が必須であるが、結核菌の増殖速度が非常に遅いため4週間以上の期間を要する。近年の結核菌の薬剤耐性に関する遺伝子に関する研究により、主要抗結核剤に耐性を付与する遺伝子変異が明らかとなり、遺伝子診断へと応用されている。本研究では結核高蔓延国の一つであるバングラデシュの多剤耐性結核菌における薬剤耐性と遺伝子変異の関係を明らかにし、同国において薬剤耐性の遺伝子診断が可能かどうかを明らかにすることを目的とした。

【方法】結核菌株：バングラデシュのダッカおよびその周辺地域から得られた臨床分離結核菌株のうち多剤耐性の性状を示す114株を研究対象とした。遺伝子解析：イソニアジド耐性に関連する遺伝子としてkatGおよびinhA遺伝子、リファンピシン耐性に関連する遺伝子としてrpoB遺伝子を選択し、それぞれの遺伝子上の耐性に関する領域をPCRにて増幅させた後、塩基配列を決定した。

【結果および考察】バングラデシュで分離された多剤耐性結核菌の92.1%にrpoB遺伝子上の変異が見出された。これは、我が国の多剤耐性結核菌で見出された数値(95.7%)とほぼ同等であり、バングラデシュにおいても遺伝子変異の検出によりリファンピシン耐性菌の検出が可能となることを示唆していた。一方、我が国の多剤耐性結核菌ではkatG遺伝子、inhA遺伝子のどちらかあるいは両方に特定の変異を持つ結核菌の割合は57.4%と低いものであったが、バングラデシュで分離された多剤耐性結核菌の93.0%においてこれらの遺伝子上に耐性に関する変異が見出され、バングラデシュにおいては遺伝子変異の検出によりイソニアジド耐性菌の検出が可能であることを意味していた。

(非学会員共同研究者：福島由華里, Zeaur Rahim)

#### P-039. バングラデシュにおいて猿から分離された結核菌群

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター国際疫学部門

中島 千絵, 鈴木 定彦

【目的】結核菌群(*Mycobacterium tuberculosis* complex : MTC)は結核菌を始めとした近縁の一群の菌よりなり、

*Mycobacterium africanum* や *Mycobacterium bovis* を含めた計6菌種が登録されている。この他にも種として未特定の株がいくつか報告されており、いずれも人あるいは動物に感染して結核病変を引き起こす。MTCにおいては菌株間における遺伝子の水平伝播が起らず、祖先の株において起きたゲノム上の欠損や点変異が子孫において保持されるため、これらの変異を調べることにより進化系統樹上の位置を知ることができる。今回、バングラデシュの猿から分離されたMTC菌について解析を行った結果、従来報告されている種に該当せず新種である可能性が示唆されたため、報告する。

【方法】首都ダッカ市内の動物園において死亡したアカゲザル(*Rhesus Macaque*)の肺結核病変部から分離されたMTC菌株よりゲノムDNAを抽出し、以下に示す遺伝学的解析を行った。1) 欠損配列(Region of Difference : RD)の確認、2) 点突然変異(SNP)の確認、3) Spoligotyping。【成績】RDの欠損パターン(RD1, RD4 : 保持, RD9, RD12 : 欠損), *gyrB*, *mmpL6*, *TbD1*, *PPE55* 配列上のSNPおよびSpoligotypingの結果から総合的に判断し、分離株はMTCの進化系統樹上においてOlyx bacillusの枝に乗る可能性が高いことが示された。

【結論】Olyx bacillusは捕獲・飼育されていたOlyxから分離された菌株で、MTCの進化系統樹上において*M. africanum*と*M. bovis*の間に位置することが示唆されているが、種としての登録がなされていない。今回、この菌株がOlyxと猿という遺伝的に離れた位置にある哺乳類から検出されたことから、宿主域が広い菌である可能性があると考えられる。人獣共通感染症のモニタリングという観点からも、今後も動物における結核症の調査を続けていく必要がある。

(非学会員共同研究者：Mohammad Zeaur Rahim, 福島由華里)

#### P-040. 改正結核予防法施行後の全国BCGワクチン等累積接種率：2008年度調査結果

東京都立駒込病院小児科<sup>1)</sup>、崎山小児科<sup>2)</sup>、国立感染症研究所<sup>3)</sup>

高山 直秀<sup>1)</sup> 崎山 弘<sup>2)</sup> 岡部 信彦<sup>3)</sup>

【目的】2005年4月よりBCGワクチンの接種対象年齢が、結核予防法改正前の「生後4歳に達するまで」から「生後6カ月に達するまで」に変更された。法改正に伴いBCGワクチンの接種率が低下し、接種もれ者が増加することが懸念されたため、全国BCGワクチン累積接種率を調査した。

【方法】法改正後の2007年4月までに満1歳に達した小児5,000人を全国から無作為に抽出し、抽出された1歳児が居住する市区町村1,163カ所の予防接種担当者に調査協力依頼書、調査票、調査手順書を郵送した。返送された調査票により、小児がBCG接種を受けた月齢を集計した。

【結果】改正法実施後の2006～2008年の調査では、全国累積接種率は生後6カ月前に約97%台に達しており、約

93~95%の者が生後3~5カ月の時期に接種を受けていた。また、BCGワクチンの早期接種がジフテリア・百日咳・破傷風3種混合ワクチン(DPT)及びポリオ生ワクチン(OPV)の接種率に悪影響を与えることが危惧されたため、2007、2008年はDPT1回目、ポリオ生ワクチン1回目の累積接種率を併せて調査した。改正法施行前にBCGの接種を受けた小児での調査結果と比較して、累積接種率の低下はみられなかった。DPT1回目接種に関する改正法施行前の全国累積接種率調査結果ないため、累積接種率の変化を直接的に比較することはできなかったが、一部地域での調査結果と比較して、BCGワクチン早期接種の影響はないと推測された。

【考察】生後6カ月に達するまでに97%以上のBCG累積接種率を達成できたことは、各市区町村における予防接種関係者の方々の多大な努力の賜と考えられた。今後はBCGワクチンの接種漏れ者を早期に発見して接種を勧奨できる体制を整備する必要がある。

#### P-041. QuantiFERON TB-2Gを用いた潜在性結核感染の診断

日本赤十字社長崎原爆諫早病院<sup>1)</sup>、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座<sup>2)</sup>

福島喜代康<sup>1)</sup> 江原 尚美<sup>1)</sup> 山本 善裕<sup>2)</sup>  
迎 寛<sup>2)</sup> 斎藤 厚<sup>1)</sup> 河野 茂<sup>2)</sup>

【目的】QuantiFERON TB-2G (以下QFT) は、*in vitro*で末梢血を結核菌特異的蛋白のESAT-6、CFP-10で刺激後、上清のIFN- $\gamma$ 産生を測定し、結核を診断する新しい免疫学的診断方法である。今回、結核接触者検診でQFT検査を施行し潜在性結核感染の診断した2事例を経験したので報告する。

【対象および方法】事例1:発端者は気管支喘息にて2006年7月1日より近医に通院治療中の72歳男性で保育園経営者。同年10月12日喀痰塗抹検査でガフキー9号検出され紹介入院となった。接触した職員31人を対象にQFT検査を施行した。事例2:発端者は30歳女性で保育園調理員。2008年4月7日発熱、胸部異常陰影で紹介され喀痰塗抹検査でガフキー5号検出し入院した。家族6人中5人(夫、夫の両親、子供:8歳、6歳)の接触者検診をQFTを施行した。

【結果】1)事例1の接触者31人は全例胸部X線で見えなかった。QFT陽性は4人(13%)でツ反発赤最大径は50mm以上で強陽性で濃厚接触者であった。うち1人は胸部CT上、左S6に小結節の集簇があり、画像的に結核発病と診断し抗結核薬3剤(HRE)で治療を行ない陰影は改善した。残りの3例中1例に胸部CTにて微小結節を認めたが3例とも潜在性結核としてINH投与し、微小結節影も消失した。発端者は気管支結核を合併していた。2)事例2の接触者家族6人のうちQFT陽性は5人中4人(80%)であった。胸部X線では全例異常所見は認めなかった。胸部CTで3例に微小結節を認め、初回標準治療で治療し、胸部CTで無所見の1例は潜在性結核と

してINH単独投与した。

【考案・結語】結核接触者検診において潜在性結核感染者の診断にQFTと胸部CTの併用が有用であった。

#### P-042. 非結核性抗酸菌症に続発した気胸症例16例の臨床的検討

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

萩原 恵里, 椎原 淳, 松嶋 敦  
榎本 崇宏, 関根 朗雅, 土屋 典子  
馬場 智尚, 篠原 岳, 遠藤 高広  
十河 容子, 西平 隆一, 小松 茂  
加藤 晃史, 小倉 高志, 高橋 宏

【目的】肺結核症ではまれに気胸を合併することは知られているが、肺非結核性抗酸菌症(NTM症)に合併する気胸の発症についてはほとんど報告がない。今回NTM症に続発する気胸症例の臨床的特徴を明らかにするため以下の検討を行った。

【方法】2003年8月から2008年7月までの5年間に当院で診療を受けた、気胸を合併したNTM症患者16例の臨床的背景や放射線学的所見・臨床経過などを後ろ向きに検討した。

【成績】男性9例・女性7例で、年齢中央値は70歳であった。男性8例で喫煙歴を有した。肺*Mycobacterium avium* complex(MAC)症が12例と最多であり、*Mycobacterium kansasii*症および*Mycobacterium fortuitum*症が2例ずつであった。3例は気胸によりNTM症が発見されていた。他13例はいずれも治療中または治療中断中・終了直後であり、気胸発症時排菌陽性が16例中15例であった。気胸側は、右側が11例、左側が5例で右側に多かった。治療は、安静のみで治癒したのは5例、ドレーナージで治癒は4例、ドレーナージで改善せず手術を要したのは4例、わずかなスペースなどで安静のみで様子を見たが軽快しないままの例が2例みられた。1例は長期ドレーナージ中に他病死していた。4例はNTM治療中に気胸を2回以上繰り返していた。

【結論】NTM症にも気胸は少なからず合併するものと考えられ、難治性や再発例も多く、慎重な対応を要する。

#### P-043. 大咯血を繰り返し肺葉切除にて治療的診断を行った、腫瘍性病変を呈した非結核性抗酸菌症の1例

国立病院機構松江病院呼吸器科

木村 雅広, 矢野 修一, 若林 規良  
小林賀奈子, 池田 敏和, 石川 成範  
竹山 博泰

症例は65歳男性。数日続く血痰のため近医を受診し、当院紹介。胸部レントゲン上多発斑状影、胸部CTにてGGAが多発しており低酸素血症も合併していたため、同日緊急入院となった。喀痰抗酸菌塗抹は陰性で、肺胞出血を疑い第2病日に気管支内視鏡検査(BF)を行った。右中間幹は血塊で閉塞しており、左舌区の気管支肺胞洗浄液(BAL)は血性であった。明らかな肺胞出血の原因疾患を指摘し得ず、止血剤で経過観察し血痰も消失していた。しかし第4

病日夜間突然約200mLの咯血有り、BF下にトロンビンを散布し止血した。第5病日再びBF施行したが、以前と同様の所見であった。同日夕に再び大量の咯血有り、気管内挿管のうえトロンビンを散布し止血した。胸部CT上は右S7に拡張した気管支を有する腫瘤性病変を認め、同部が出血源の可能性があると、悪性疾患が否定できないこと、咯血を繰り返し生命の危険もあることから、第12病日右下葉切除を行った。腫瘤性病変は、病理学的には乾酪壊死を伴う肉芽腫で、気管支の破壊像を認め、抗酸菌感染症と考えられた。抗酸菌染色は陰性で、真菌感染も認めなかった。しかし約1カ月後BALから *Mycobacterium avium* が同定され確定診断となった。本症例は咯血で発症し、非結核性抗酸菌症としては稀な腫瘤性病変を呈し、診断に苦慮したことから、興味深い症例と思われたため報告する。

#### P-044. 非結核性抗酸菌症 (MAC 症) で血清 CA19-9 により治療経過を行った 1 例

金沢社会保険病院呼吸器内科<sup>1)</sup>、石川県立中央病院呼吸器内科<sup>2)</sup>、金沢大学呼吸器内科<sup>3)</sup>

渡辺 和良<sup>1)3)</sup> 西 耕一<sup>2)</sup> 藤田健太郎<sup>1)3)</sup>

症例は58歳の男性で2か月前から、軽度の咳を自覚していた。検診で胸部異常陰影を指摘されたため、当院受診となる。既往歴は特になく、咯痰はなく、血液検査では、WBC 5,700/ $\mu$ L, CRP 0.2mg/dL, ESR 17mm/hr, CA19-9: 113U/mL (<37) であった。胸部CTでは、広範囲な小葉中心性病変が主体で、一部斑状陰影を認める。両側中葉に気管支拡張所見。小さい空洞所見もあり、抗酸菌感染症が疑われた。気管支鏡検査でGFK5号、培養で *Mycobacterium avium* が検出した。3週間無治療で経過を観察したが、自覚症状の悪化、陰影の悪化、CRP 0.5mg/dL, ESR 24mm/hr, CA19-9: 145.0U/mL とすべての所見の増悪を認めたため、RFP, EB, CAM, LVFX の4剤の治療を開始した。自覚症状は1カ月で消失し、血沈、CRP は1カ月で正常化し、画像の改善は3カ月間でプラトーになった。しかしCA-19-9のみは治療開始後1カ月は166.3U/mL と上昇傾向にあり、その後4カ月間までは50~60台と低下傾向を示したが、横ばいとなり、1年間は異常値が残存していた。しかし、治療1年6カ月後には12.8U/mL と正常化し、その後も現在、正常値のままである。血清CA19-9は大腸癌などの腫瘍マーカーであるが、肺がん、気管支拡張症、結核で高値になる症例が存在する。非結核性抗酸菌症でも結核ほどではないが、血清CA19-9が高値を呈する報告がいくつか存在する。我々はこれまでに治療前の検査では、肺結核より、肺MAC症で血清CA19-9が高値であることを報告した (Respir Med 2003; 97: 654-659)。本症例もCA19-9が治療前から高値であり、さらに他の治療効果判定のマーカーに比べ、特徴的な推移をしている。MAC症の治療では、確立された治療期間はなく、再発例も多い。また、その治療の効果判定は通常、咯痰の培養陰性化が目安となっているが、判定が困難なケースも多い。

血清CA19-9はMAC症の一部で他のマーカーより鋭敏に病態を反映する可能性がある。

#### P-045. 肺癌との鑑別を要し外科的切除術を施行した腫瘤形成型の肺非結核性抗酸菌症の2例

鳥取大学医学部分子制御内科学

米田 一彦, 千酌 浩樹, 龍河 敏行  
早瀬 達也, 山口 耕介, 上田 康仁  
山崎 章, 井岸 正, 鯛岡 直人  
清水 英治

【緒言】肺非結核性抗酸菌症 (肺NTM症) の画像所見としては、結節影、小結節性陰影や分枝状陰影の散布、空洞性陰影、気管支または細気管支拡張所見が典型的であり、腫瘤影を来すことは少ない。今回我々は、CTおよびPETで肺癌を疑われ、外科的切除術にて肺NTM症と診断した2例を経験したので報告する。

【症例1】73歳、男性。基礎疾患にCOPD、糖尿病あり。2006年7月に発熱を主訴に近医を受診した。胸部CT上、左下葉に30mm大の結節影を認めた。CTガイド下生検と経気管支生検を行うも確定診断に至らず、経過観察としていた。2008年7月の胸部CTで陰影は60×32×40mm大に増大していた。FDG-PETでも同部位に高集積 (早期像SUV max 11.64, 後期像SUV max 16.22) を認めたため、肺癌を疑い外科的に腫瘤を切除した。培養で *Mycobacterium avium* が分離され、肺NTM症と診断した。

【症例2】71歳、女性。基礎疾患にSLE、ステロイド糖尿病あり。2008年9月に軽度の左前胸部痛を自覚した。胸部CT上、左上葉に73×37×50mm大の肺癌と鑑別を要する腫瘤影を認めた。FDG-PETでも同部位に高集積 (早期像SUV max 10.81, 後期像SUV max 17.46) を認めた。肺癌を疑い経気管支生検とCTガイド下生検を行うも確定診断に至らず、外科的に腫瘤を切除した。培養で *M. avium* が分離され、肺NTM症と診断した。

【考察】腫瘤形成型の肺NTM症は、経気管支生検やCTガイド下生検で腫瘤の一部を採取しても、抗酸菌を検出することは困難なことが多い。また肺癌との鑑別も問題となるため、症例によっては外科的切除術も考慮する必要があると考えた。

#### P-046. 両側肺野の多発不整空洞陰影で発見された *Mycobacterium szulgai* の1例

板橋中央総合病院呼吸器科

善家 義貴, 高尾 匡  
塙平 孝夫, 四竈 純

【症例】61歳、男性。主訴：検診異常影 (自覚症状なし)。既往歴：糖尿病、高血圧。喫煙歴：20本×40年間。現病歴：2007年10月25日に健診異常影を指摘されて当科受診した。胸部レントゲンでは左肺尖部に多発空洞を認めた。胸部CTでは既存肺野に気腫性変化を認め、左肺尖に最大4cm×2.5cmの多発する空洞影と周囲に粒状陰影を認めた。肺結核を疑ったが咳嗽なく痰が採取困難で、10月26日に気管支鏡検査を施行した。気管支洗浄液より抗酸菌塗

抹陽性 (gaffky 3号), (TB-PCR および MAC-PCR は陰性) で10月27日よりHRZE (INH 300mg, RFP 450mg, EB 750mg, PZA 1.5g) の内服治療を開始した。その後、抗酸菌培養同定検査で *M.szulgai* が検出された。治療経過中に自覚症状の出現はみられなかったが、6カ月後の胸部CTでは空洞陰影の縮小は認められなかった。その後2008年1月30日にHRE+CAMとして治療継続したが、2月27日に患者の強い希望で内服を中止し経過観察を行なったがその後変化は認めていない。

【考察】 *M.szulgai* は頻度は非結核性抗酸菌の内1%以下とされておりまれである。一般的には上葉の薄壁空洞を伴う浸潤影を呈することが多いとされている。本症例では両側上葉に多発する壁厚が厚く、不整形の空洞陰影を認め、肺結核と鑑別が困難であった。*M.szulgai* の治療に関しては確立されたものはないが、*Mycobacterium kansasii* に準ずるとされる。肺に基礎疾患や合併症のない健常人に発症した症例では化学療法は奏効し予後良好と考えられている。本症例では既存肺に気腫性変化が高度であり2次感染型と考えられた。当初肺結核を疑ってHRZEの4剤での治療を開始、その後HREで治療を継続したが陰影に変化を認めず、治療に難渋した。また、両側肺に多発して空洞陰影があり手術適応はないと考えられた。

#### P-047. 熱帯魚飼育による *Mycobacterium marinum* 感染症の1例

鶴岡市立荘内病院皮膚科

吉田 幸恵

23歳、男性。初診：2008年2月。右3指に難治性のびらんを生じ、近医にてステロイド外用剤を処方されていた。右手背に腫脹生じたため、下肢の外傷で通院中であった当院整形外科にて手背の診察を受け、当科に紹介された。初診時現症：右3指DIP関節に皮膚潰瘍あり、手背にドーム状、暗赤色、飛び石状の皮下膿瘍を認めた。問診にて熱帯魚の飼育が分かり、*Mycobacterium marinum* 感染症の可能性を考え、クラリスロマイシンの投与を開始した。膿はガフキー1号、PCR陰性、培養にて *M. marinum* と同定された。約3カ月で発赤はほぼ消失、6カ月後にはわずかな癬痕を残して治癒した。

#### P-048. 塗抹 (+) 培養 (-) のため、MGIT (-) 液のPCR法とシーケンス解析により、*Mycobacterium shimoidei* と確定し得た非結核性抗酸菌症の1例

国立病院機構三重中央医療センター臨床検査科<sup>1)</sup>、同呼吸器科<sup>2)</sup>、岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野<sup>3)</sup>

中野 学<sup>1)</sup> 藤本 源<sup>2)</sup> 井端 英憲<sup>2)</sup>

大本 恭裕<sup>2)</sup> 大楠 清文<sup>3)</sup> 江崎 孝行<sup>3)</sup>

【緒言】 *Mycobacterium shimoidei* は、Runyon III群 (非光発色菌) に属する。今回、右肺上葉切除巣からGaffky5号検出したが、培養では発育不能であった症例で、遺伝子検索の結果、*M.shimoidei* と確定した肺非結核性抗酸菌症の1例を経験したので報告する。

【症例】 54歳、男性。2007年7月、健診で胸部レ線異常陰影を指摘され、当院呼吸器科を受診した。精査で右上肺野に空洞を伴う腫瘤陰影を指摘された。気管支鏡検査材料の抗酸菌塗抹培養、細胞診ともに陰性で、壊死組織が確認されたので、外来で結核治療が導入された。治療後、陰影に改善傾向はなく、確定診断が出来ないため、手術目的で当院呼吸器外科に入院となり、2008年7月30日、右肺上葉切除術が行われた。切除病巣は、鶏卵大の腫瘍で悪性所見はなく壊死組織塊で、その閉塞膿の集菌塗抹 (蛍光法) でGaffky5号 (2+) 検出したが、MGIT培地 (日本BD)、2%ピット培地 (極東製薬) とも非発育で、PCR法でも結核菌群、*Mycobacterium avium complex* とも陰性であったので、遺伝子検索を行い、*M.shimoidei* と同定された。現在、再発兆候なく経過良好である。

【考察】 本例では、起炎菌の検証手段となるべき培養で陰性となった理由は、抗結核薬服用中の検体採取であったことが一因と考えられる。また、閉塞膿培養でMGIT培地、2%ピット培地がともに非発育であった原因は、雑菌処理目的で使用したスプータメントゾル (極東製薬) の主成分である、塩化セチルピリジニウムやコハク酸が抗酸菌の増殖にマイナスの影響を与えた可能性が考えられ、常在菌が否定される検体では、特に抗酸菌に優しい処理剤を選択すべきと思われる。一方、菌種同定は、薬剤選択上、重要な位置にある。本菌は、稀少分離菌種でもあり、ルーチン検査での如何なる同定手段も利用できず苦慮したが、病原体检索手段として近年、多用されているPCR法とシーケンス解析による遺伝子検索で菌種が確定できた。今後、稀少抗酸菌種の同定は、遺伝子検索も視野にいれた同定検査の確立が急務である。

(非学会員共同研究者：鈴木啓仁、安達勝利、金田正徳、中林洋、坂井隆)

#### P-049. 三重中央医療センターにおける非結核性抗酸菌の薬剤感受性検査成績の検討

NHO 三重中央医療センター呼吸器科<sup>1)</sup>、同微生物検査室<sup>2)</sup>、三重大学医学部呼吸器内科<sup>3)</sup>

藤本 源<sup>1)</sup> 井端 英憲<sup>1)</sup> 大本 恭裕<sup>1)</sup>

中野 学<sup>2)</sup> 田口 修<sup>3)</sup>

【背景・目的】 肺非結核性抗酸菌症 (肺NTM症) は、難治性呼吸器感染症であり、臨床的に有効な抗菌剤を試行錯誤で選んでいる実態がある。そこで当院では微量液体希釈法 (Broth MIC-NTM法) による非結核性抗酸菌の薬剤感受性試験を施行してきた。今回は、その微生物学的な検討結果について小括したので報告する。

【対象・方法】 対象は2006年6月から2007年12月までに、当院で採取した呼吸器検体から分離した108株 (98患者)。方法はPCR法・アンプリアレイ法・DDH法などで菌株名を同定し、Broth MIC-NTMキット (極東製薬) で、9種類の抗菌剤 (CAM, RFP, LVFX, AMK, SM, KM, ETH, EB, INH) の各非結核性抗酸菌への感受性を検討した。

【結果】CAMは、*Mycobacterium intracellulare* の77%、*Mycobacterium avium* の86%の菌株を抑制したが、一部でCAMへの中等度～高度耐性株を認めた。*Mycobacterium kansasii* は、ほぼ全ての治療薬に感受性があった。いわゆる稀少菌株では菌株数が少なく判断困難であったが、*Mycobacterium abscessus* は薬剤毎の耐性・感受性が明らかであった。今回検討した菌株では、RFP・EB・SM・KM・LVFX・AMKの薬剤では、*M.intracellulare* が、*M. avium* より感受性が良好である可能性が示唆された。臨床的有効性との比較評価では、CAMの感受性は、*M.intracellulare* と *M.avium* に関しては臨床成績と良く合致したが、EBは、有効性が低く見積られる傾向を認めた。また、LVFXがRFPやCAMに次いで有効である感受性結果は、実際の臨床的印象と良く合致していた。

【結論】肺NTM症の薬剤感受性結果を薬剤別に評価し、微生物学的な検討結果を中心に検討した。しかしながら、肺非結核性抗酸菌症の治療は多剤併用療法が基本であり、検討した個々の薬剤の感受性結果と臨床的効果の関係を更に検討して報告する予定である。

#### P-050. ことなる臨床経過を認めた肺アスペルギルス症の3例

北海道勤医協中央病院内科

中野 亮司

このたび当科では、急性呼吸不全を来しことなる臨床経過を認めた肺アスペルギルス症の3症例を経験した。

症例1, 77歳男性。肺結核後遺症、口腔がんによる手術の既往あり。前医にて肺アスペルギローマと診断、イトラコナゾール投与を1カ月継続したが、臨床的な改善がみられず当科へ紹介入院。入院時の肺CTでは菌球を2カ所認めた。入院後イトラコナゾールの投与を継続し、呼吸状態は安定していたが画像的な改善はみられず。入院第23病日呼吸状態が悪化、第26病日より人工呼吸、ポリコナゾールの投与を開始。一時的な改善を認めたが、多臓器不全を来し、第53病日死亡。

症例2, 66歳女性。皮膚潰瘍、蛋白尿および血尿の精査目的に当科入院。腎生検により全身性エリテマトーデスと診断。第27病日プレドニゾロン45mg/日の投与を開始。第52病日呼吸状態悪化。ニューモシスチス肺炎を疑いST合剤を増量したが、改善なし。第54病日施行した気管支洗浄にてアスペルギルス菌体陽性であった。第58病日よりポリコナゾールの投与、人工呼吸を開始したが改善なく、第63病日死亡。

症例3, 69歳男性。前々医にて関節リウマチの診断によりプレドニゾロンおよびメトトレキサートを投与中、呼吸不全により前医入院。間質性肺炎と診断されステロイド大量療法を施行したが呼吸状態の改善を認めず、当科紹介入院。入院時の血清サイトメガロウイルスアンチゲネミア陽性によりサイトメガロウイルス肺炎と診断、ガンシクロピルの投与を開始した。呼吸状態は一時改善したが、第15病日再増悪。第18病日死亡。第16病日の血清アスペルギ

ルスガラクトマンナン抗原は陽性、血清β-Dグルカンが上昇していた。

3症例ともに局所または全身の免疫不全が基礎にあり、その免疫不全の程度により経過が異なるものとなったと考えられた。文献的考察を加え、報告する。

#### P-051. 経皮穿刺吸引検査にて診断しえた肺アスペルギルス症例の検討

NHO 姫路医療センター呼吸器科

宮川 倫子, 後藤 孝吉, 渡部 悦子  
田畑 寿子, 真弓哲一郎, 塚本 宏社  
佐々木 信, 河村 哲治, 中原 保治  
望月 吉郎

【背景】我々は肺の腫瘍性病変の診断に経皮穿刺吸引検査を積極的に行っており、全ての検体に対し、細胞診と同時に細菌、真菌検査を施行している。特に空洞を有する病変で空洞壁が薄い場合には十分な検体を得ることが難しいため、空洞内に生食を注入し内部を洗浄するという方法をとっている。今回我々は、経皮穿刺吸引検査にて肺アスペルギルス症と診断しえた症例について検討した。

【対象および方法】2000年2月から2008年2月の間に経皮穿刺吸引検査を施行した1,674症例を対象とした。穿刺はX線透視下に22ゲージ針を用いて行い、生食で満たした注射器にて吸引したのち生食と共にスピッツに注入し、細胞診と細菌、真菌培養検査を施行した。

【成績】9例でアスペルギルスが検出された。4例で経皮穿刺空洞内生食注入が行われた。年齢は38歳から73歳、男性7例、女性2例であった。抗体陽性は6例であり、抗原陽性は1例のみであった。気管支鏡検査でアスペルギルスが検出された例は1例であった。合併症は小さな気胸のみであった。

【結論】経皮穿刺吸引検査はアスペルギルス症の診断に関して有用な検査と思われた。

#### P-052. 進行食道がんに合併した肺アスペルギルス症の1例—抗真菌薬L-AMBの組織移行性—

千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部<sup>1)</sup>、千葉大学真菌医学研究センター<sup>2)</sup>、千葉大学医学部附属病院薬剤部<sup>3)</sup>、同志社女子大学薬学部臨床薬剤学<sup>4)</sup>

渡辺 哲<sup>1)2)</sup>猪狩 英俊<sup>1)</sup> 戸来 依子<sup>1)</sup>  
佐藤 武幸<sup>1)</sup> 中村 安孝<sup>3)</sup> 松元 加奈<sup>4)</sup>  
森田 邦彦<sup>4)</sup> 亀井 克彦<sup>1)2)</sup>

【はじめに】担癌患者に種々の感染症が合併している場合、ときに癌化学療法中に感染の制御が困難となってしまうこともあるため、治療戦略は慎重に検討すべきである。とりわけ深在性真菌症はそれ自体が難治であるため、それが合併している場合は悪性腫瘍に対する治療を断念せざるを得ない場合すらある。今回我々は進行食道がんの治療中に一時的に悪化をきたした肺アスペルギルス症の外科的切除を行い、かつ抗真菌薬の病巣内濃度を測定することができた症例を経験したので報告する。

【症例】50歳男性。20歳代に肺結核の治療歴がある。平成20年2月ごろより胸部の違和感を自覚しはじめ、4月中旬から食事摂取が困難となってきたため近医を受診した。精査の結果、食道がん（cT4N2M3, stageIVb）と診断された。また胸部CT上右肺尖部に存在する meniscus sign を呈する結節影に対し気管支鏡検査を施行したところ肺アスペルギルス症と診断された。患者本人の治療の希望が強く6月より抗真菌薬（VRCZ）の併用を行いつつ抗腫瘍薬（CDGP+5-FU）による治療を開始したが、経過中に肺アスペルギルス症の悪化を認めた。抗真菌薬の変更（L-AMB+5-FC）により感染の鎮静化がみられたため、7月

末に右上葉切除術を施行した。摘出標本中の組織内L-AMB濃度を測定したところ、非炎症部の組織内濃度が血清中（約60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の約1.4倍であったのに対し、病変組織内は血清中の約5倍（316.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ ）であった。

【考察】L-AMBは炎症組織への移行性が高いとされているが本症例ではそれと合致する結果が得られた。経過と併せて本症例ではL-AMBが有効に作用したと考えられた。

（非学会員共同研究者：千葉大学医学部附属病院食道・胃腸外科；松原久裕，上里昌也，同・呼吸器外科；吉野一郎，吉田成利，和田啓伸）