

髄膜炎菌の薬剤感受性に関する検討

表1 PCGの臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC域	MIC50	MIC90
全菌株	0.016-0.5	0.063	0.125
患者由来	0.032-0.5	0.063	0.125
保菌者由来	0.016-0.25	0.063	0.125
1970代	0.016-0.25	0.063	0.125
1980代	0.032-0.5	0.063	0.125
1990代	0.032-0.25	0.032	0.125
B群	0.016-0.25	0.063	0.125
Y群	0.032-0.5	0.125	0.5
B群のみ			
1970代	0.016-0.25	0.063	0.125
1980代	0.032-0.125	0.063	0.125
1990代	0.032-0.25	0.032	0.063

表2 ABPCの臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC域	MIC50	MIC90
全菌株	0.032-0.25	0.032	0.125
患者由来	0.032-0.25	0.063	0.125
保菌者由来	0.032-0.25	0.032	0.063
1970代	0.032-0.125	0.032	0.063
1980代	0.032-0.25	0.063	0.125
1990代	0.032-0.25	0.032	0.125
B群	0.032-0.25	0.063	0.125
Y群	0.032-0.25	0.125	0.25
B群のみ			
1970代	0.032-0.125	0.032	0.063
1980代	0.032-0.125	0.032	0.063
1990代	0.032-0.25	0.032	0.063

表 3 CEZ の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.125-1	0.5	0.5
患者由来	0.125-1	0.5	0.5
保菌者由来	0.125-1	0.25	0.5
1970 代	0.25-1	0.25	0.5
1980 代	0.25-1	0.5	1
1990 代	0.125-0.5	0.25	0.5
B 群	0.063-1	0.25	0.5
Y 群	0.25-1	0.5	1
B 群のみ			
1970 代	0.25-1	0.25	0.5
1980 代	0.25-1	0.5	0.5
1990 代	0.063-0.5	0.25	0.5

表 4 CXM の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.008-0.5	0.032	0.063
患者由来	0.016-0.5	0.032	0.063
保菌者由来	0.008-0.25	0.032	0.063
1970 代	0.008-0.063	0.032	0.063
1980 代	0.016-0.5	0.032	0.125
1990 代	0.016-0.125	0.032	0.125

表 5 CTX の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	<0.004-0.008	0.004	0.008
患者由来	<0.004-0.008	0.004	0.008
保菌者由来	<0.004-0.008	0.004	0.004
1970 代	<0.004-0.008	0.004	0.004
1980 代	<0.004-0.008	0.004	0.008
1990 代	<0.004-0.008	0.004	0.008

表 6 NA、NFLX の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

1) NA

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.5-2	0.5	1
患者由来	0.5-2	1	1
保菌者由来	0.5-2	0.5	1
1970 代	0.5-2	0.5	1
1980 代	0.5-2	0.5	1
1990 代	0.5-2	1	1

2) NFLX

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.016-0.032	0.016	0.032
患者由来	0.016-0.032	0.016	0.032
保菌者由来	0.016-0.032	0.016	0.032

表 7 TC の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.125-32	0.5	1
患者由来	0.125-2	0.5	1
保菌者由来	0.125-32	0.25	1
1970 代	0.125-1	0.25	0.5
1980 代	0.125-2	0.25	1
1990 代	0.25-64	1	2
B 群	0.125-32	0.5	1
Y 群	0.25-2	1	2
B 群のみ			
1970 代	0.125-0.5	0.25	0.5
1980 代	0.125-1	0.25	0.5
1990 代	0.25-32	0.5	32

表 8 EM の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.063-1	0.25	0.5
患者由来	0.125-1	0.25	0.5
保菌者由来	0.063-1	0.25	0.5
1970 代	0.063-1	0.25	0.5
1980 代	0.125-1	0.25	0.5
1990 代	0.125-1	0.25	0.5

表 9 CP の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.5-4	1	4
患者由来	0.5-2	1	4
保菌者由来	0.5-4	1	4
1970 代	0.5-2	1	2
1980 代	0.5-4	1	2
1990 代	0.5-2	1	2

表 10 RFP の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.004-0.5	0.032	0.25
患者由来	0.004-0.25	0.032	0.125
保菌者由来	0.008-0.5	0.063	0.25
1970 代	0.016-0.5	0.063	0.25
1980 代	0.004-0.125	0.032	0.125
1990 代	0.008-0.25	0.032	0.125
B 群	0.008-0.5	0.063	0.25
Y 群	0.004-0.25	0.016	0.125
B 群群のみ			
1970 代	0.016-0.5	0.063	0.25
1980 代	0.008-0.125	0.032	0.125
1990 代	0.008-0.25	0.032	0.125

表 11 SMX の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.5->256	64	256
患者由来	1->256	64	256
保菌者由来	0.5->256	64	256
1970 代	0.5->256	64	256
1980 代	1->256	64	128
1990 代	1->256	128	256
B 群	0.5->256	64	256
Y 群	4->256	128	256
B 群のみ			
1970 代	0.5->256	64	256
1980 代	1->256	64	128
1990 代	1->256	64	256

表 12 ST の臨床分離株に対する試験管内抗菌力

	MIC 域	MIC50	MIC90
全菌株	0.5-128	32	64
患者由来	2-128	32	64
保菌者由来	0.5-64	32	64
1970 代	0.5-128	32	64
1980 代	2-128	32	64
1990 代	2-64	32	64

平成13年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向調査及び検出方法の研究

分担研究報告書

国内で分離された髄膜炎菌の MLST 法を用いた網羅的な分子疫学的分類に関する研究

分担研究者 渡辺治雄 国立感染症研究所 細菌部 部長
主任研究者 山井志朗 神奈川衛生研究所 細菌病理部 部長
協力研究者 高橋英之 国立感染症研究所 細菌部 研究員
協力研究者 浅井良夫 神奈川衛生研究所 臨床血清科 科長
協力研究者 渡辺祐子 神奈川衛生研究所 臨床血清科 主任研究員
協力研究者 黒木俊郎 神奈川衛生研究所 臨床血清科 主任研究員

研究要旨

髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)は世界中で猛威を奮っているが、そのため国内で発生した髄膜炎菌性髄膜炎菌の疫学調査の方法が確立されておらず、日本の髄膜炎菌の潜在状況が明らかにされていない。そこで昨年度本研究班によって導入された分子型別、Multi locus sequence typing (MLST) 法²⁾を用いて過去に国内で分離された髄膜炎菌全株の解析を行ない、国内の髄膜炎菌株の詳細なプロファイルの作成を試みた。

研究目的

世界各国で髄膜炎菌性髄膜炎が流行している現状において日本で分類されている株と世界において分離された株がどういう疫学的関連、即ち国内で発生している髄膜炎菌性髄膜炎菌が外国由来の輸入感染症として捉えるべきなのか、国内固有の髄膜炎菌による感染症であるかは全く不明である。そこで本年度では昨年度本研究班の研究によってその導入が確立された、髄膜炎菌のハウスキーピング遺伝子の多様性という分子疫学マーカーを用い

た分子型別である Multi locus sequence typing (MLST) 法を用いて過去に国内で分離され、保存されていた菌株を網羅的に解析し、その分子疫学的分類を試みた。そのことにより過去から現在における国内での髄膜炎菌の分類と世界的レベルでの疫学的情報の照合が可能となり、世界的に髄膜炎菌性髄膜炎の流行を発生させている起炎菌の発見とその公衆衛生学的な警告や対応が可能となる。

研究方法

菌の生育方法

神奈川県衛生研究所に保管されている髄膜炎菌株をゼラチンディスクの保存状態から覚醒させ、Kellog 培地で 37°C、5% CO₂ 存在かで 18 時間培養した。

粗抽出染色体 DNA の調製

培養した髄膜炎菌を一白金耳とり、TE (10 mM Tris-HCl {pH8.0}, 1mM EDTA) 100 ml に懸濁し、10 分間煮沸した。その後 15,000rpm で 5 分間遠心し、その上清を PCR の鋳型として用いる粗抽出染色体 DNA とした。

PCR によるシーケンス用鋳型の作成及び塩基配列の解析

粗抽出染色体 DNA を単離後は以降の PCR によるシーケンス用鋳型の作成とその塩基配列の解析は作業の効率化を図るために Dragongenomics 社に委託した。

遺伝子配列解析の結果、通常の方法ではいくつかの遺伝子座についてその塩基配列の解析が不完全であった。それは PCR によるシーケンス用鋳型の作成の際に通常の以下の条件下で PCR を行なうと複数のバンドが出現することに起因すると推測した(図 1)。

95°C × 30 秒
50°C × 30 秒
60°C × 80 秒
4°C

40 サイクル

果、PCR 条件を以下のようにすることにより一本の明瞭な鋳型 DNA が得られることを見出し(図 2)、シーケンスに供与可能な精度の PCR 産物の合成を可能にした。

abcZ, adk, fumC, gdh

94°C × 4 分
94°C × 30 秒
60°C × 1 分
72°C × 1 分
94°C × 30 秒
58°C × 1 分
72°C × 1 分
94°C × 30 秒
56°C × 1 分
72°C × 1 分
4°C

5 サイクル
5 サイクル
20 サイクル

aroE, pdhE, pgm

94°C × 4 分
94°C × 30 秒
70°C × 1 分
72°C × 1 分
94°C × 30 秒
68°C × 1 分
72°C × 1 分
94°C × 30 秒
66°C × 1 分
72°C × 1 分
4°C

5 サイクル
5 サイクル
20 サイクル

それを改善するために PCR 条件を検討した結

研究結果

本年度においては国内保有髄膜炎菌の蘇生及び粗抽出染色体 DNA の単離を行い、PCR によるシーケンス用鋳型の作成とその塩基配列の解析を Dragongenomics 社に委託した。本年度においては塩基配列は解析中であり、その塩基配列による MLST の型別分類は来年度に継続して行なう。

研究考察

本年度及び来年度に継続する本研究により、国内の髄膜炎菌株の世界的レベルの解析と世界的視野での疫学が可能となると考えられる。その研究意義は大変重要であると考えられる。

展望

今後は塩基配列の解析結果を待って MLST の解析をデータベースと照合しながら全株に関して型別を行ない、日本に存在する髄膜炎菌株のルーツ及び分布を明らかにしていく方針である。

参考文献

1. 髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向調査及び検出方法の研究、平成 12 年度 総括・分担研究報告 p.107-123
2. Maiden, M.C.J., Bygraves, J.A., Feil, E., Morelli, G., Russell, J.E., Urwin, R., Zhang, Q., Zhou, J., Zurth, K., Caugant, D.A., Feavers, I.M., Achtman, M., and Spratt, B.G. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 3140-3145, 1998

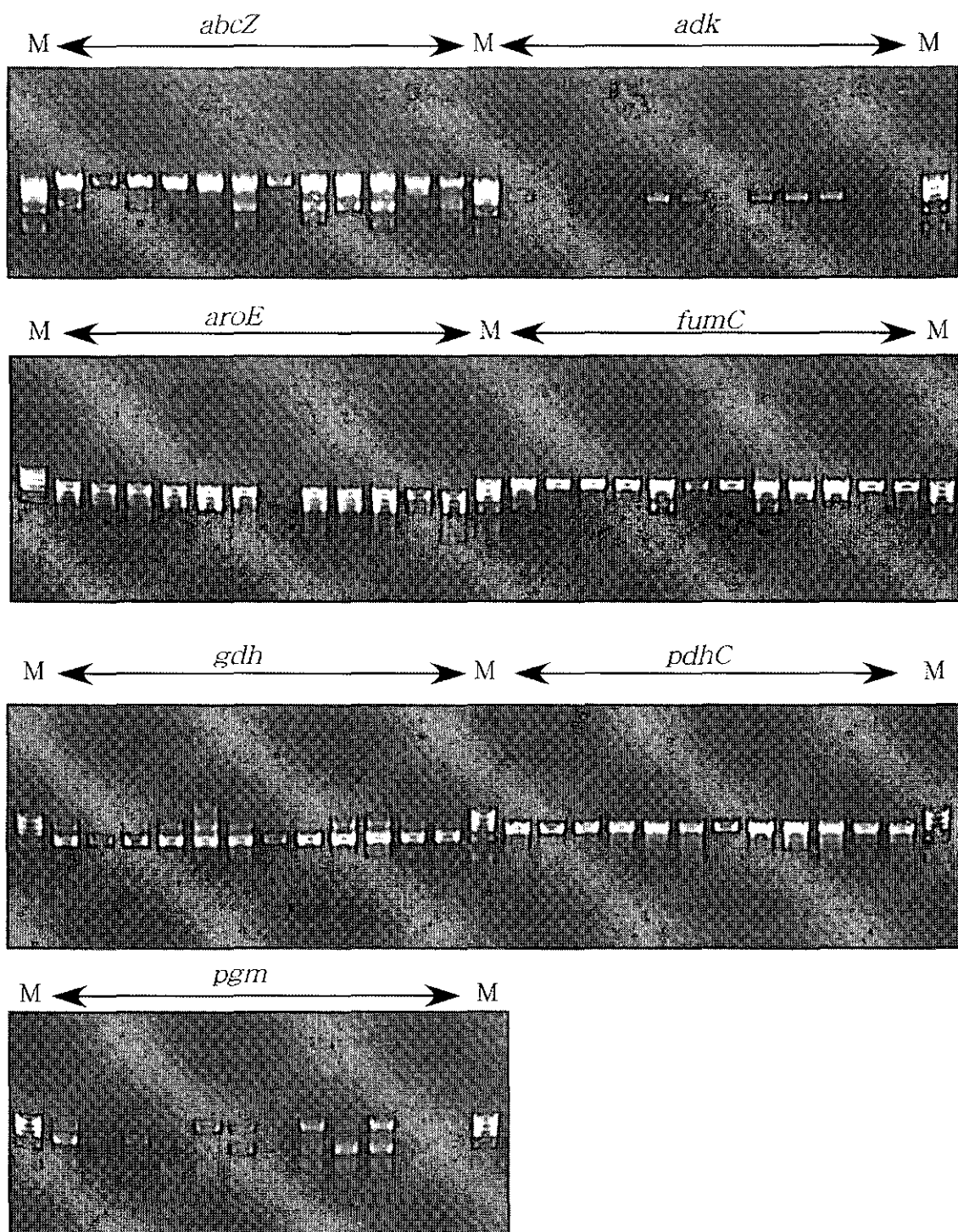


図1 通常の条件下においてPCRによって増幅したPCR産物をアガロースゲルにて確認した。Mは ϕ X174DNAをHaeIIIで消化した分子量マーカーである。矢印で示す各遺伝子座は独立した12株の解析結果である。

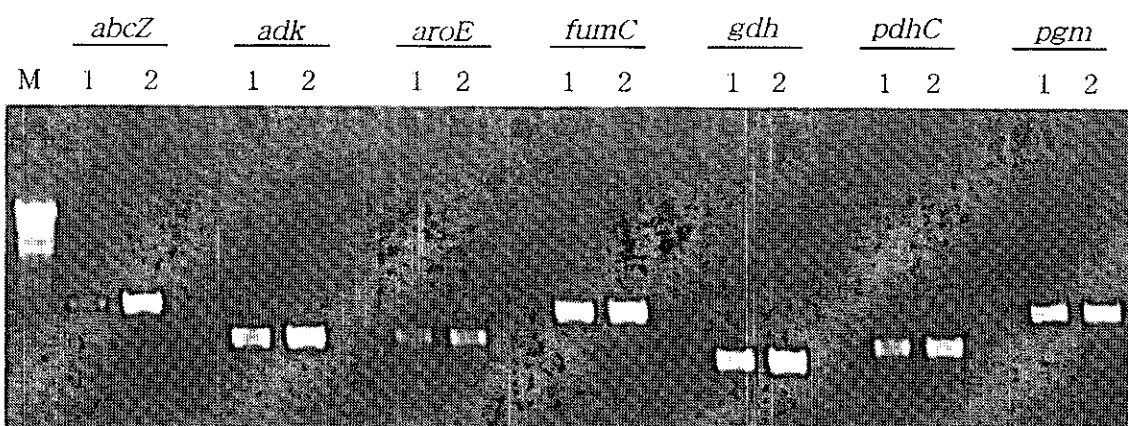


図2 改善した条件下でPCRによって増幅したシーケンス用鋳型DNAをアガロースゲルにて確認した。Mは ϕ X174DNAをHaeIIIで消化した分子量マーカーである。1、2は二つのリファレンス株であり、1はH44/76髄膜炎菌株、2は114/90髄膜炎菌株である。

平成13年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向調査及び検出方法の研究

分担研究報告書

髄膜炎菌の簡易分類マーカー γ -glutamyl aminopeptidase の有効性に関する研究

分担研究者 渡辺治雄 国立感染症研究所 細菌部 部長
協力研究者 高橋英之 国立感染症研究所 細菌部 研究員

研究要旨

髄膜炎菌(*Neisseria meningitidis*)を簡易的に分類する方法として選択培地上で選択培養した菌株の γ -glutamyl aminopeptidase の存在を確認する方法がある。しかし、その分類法では同定不可能な髄膜炎菌が研究班の動向調査中に単離された。本研究においては γ -glutamyl aminopeptidase を利用した髄膜炎菌の分類法の有効性を検討した。

研究目的

γ -glutamyl aminopeptidase は髄膜炎菌を含む類縁菌では髄膜炎菌にしか存在しないため、その酵素活性を指標にした髄膜炎菌の簡易診断法が確立され、既にメーカーよりキットとして市販されている(Gonochek-II [EY Lab])。しかし、本研究班の動向調査中に単離された株の中にその簡易診断薬によって同定されない *Neisseria* 属が分離され、詳細な解析の結果、髄膜炎菌と同定された。その菌は健常者から単離され、その菌の γ -glutamyl aminopeptidase の遺伝子、*ggt* 内に挿入配列が挿入された結果による *ggt* 遺伝子の不活化が原因であった¹⁾。天然に存在する髄膜炎菌の簡易診断法によって同定できない可能性を明確にする目的で本研究では国内の保有髄膜炎菌株すべてに関して γ -glutamyl aminopeptidase 活性を測定し、臨床上頻繁に使われているこの髄膜炎菌の診断法の有効性の再検討を行なった。

研究方法

菌の生育方法

神奈川衛生研究所に保存されているすべての髄膜炎菌株をゼラチンディスクの保存状態から覚醒させ、2分割した Kellog 培地で37°C、5% CO₂ 存在かで18時間培養した。

γ -glutamyl aminopeptidase 活性の測定²⁾

10 ml の γ -glutamyl aminopeptidase buffer (50mM Tris-HCl [pH8.0]、1 mM γ -glutamyl-p-nitroanilide、2mM Gly-Gly) を調製し、80 μ l ずつ96ウェルプレートに分注した。この反応液中では γ -glutamyl aminopeptidase は γ -glutamyl-p-nitroanilide の γ -glutamyl 基を遊離させ、Gly-Gly に転移させる反応が触媒される。その転移反応に伴って p-nitroanilide が遊離し、その物質は 400nm 辺りの波長の吸収を保持するために可視光上では黄色の呈色反応として確認される³⁾。

2分割した Kellog 培地に培養した髄膜炎菌を 0.25 ml の PBS に懸濁し、その懸濁液 20 μ l を γ -glutamyl aminopeptidase 活性の検出に供した。37°C で1時間放置後、呈色反応を目視で確認し、 γ -glutamyl aminopeptidase 活性の有無を判定した。

ggt 遺伝子の増幅¹⁾

Kellog 培地で培養した髄膜炎菌を一白金耳とり、100 ml の TE に懸濁した。100°C で5分間処理後、15,000rpm で5分間遠心処理し、その上清を粗DNA抽出液として PCR 反応に供した。*ggt*-1: ATGCCCTTGTAATGAATCA、*ggt*-2: CTAATCA CCCATCACTCGACCT をプライマーとして以下の反応液組成と反応条件で PCR 反応を行なった。PCR 反応後、0.8%アガロースゲルで PCR 産物の有

無及びその長さを測定した。

<反応液組成>		<反応条件>	
粗 DNA 抽出液	1 μ l	94°C × 5 分	25 サイクル
10× Ex Taq Buffer	2.5 μ l	94°C × 0.5 秒	
dNTPs	2 μ l	55°C × 0.5 秒	
ggt-1	0.25 μ l	72°C × 2 分	
ggt-2	0.25 μ l	4°C × ∞	
H ₂ O	19.625 μ l		
Ex Taq (宝酒造)	0.125 μ l		

研究結果

国内保有髄膜炎菌株 230 株において γ -glutamyl aminopeptidase の活性の有無を検討した。既に GGT 活性が欠損していると同定済みの NIID113 株を γ -glutamyl aminopeptidase 活性陰性のコントロールとして加え、 γ -glutamyl aminopeptidase 活性の有無を検討した。その結果、230 株中 4 株において γ -glutamyl aminopeptidase が検出されなかった。その 4 株中 3 株は菌種の再同定を行なっても proline aminopeptidase 活性陽性という稀に見るプロファイルではあったが *Neisseria meningitidis* と同定され、誤同定による γ -glutamyl aminopeptidase 活性の欠失では無いと考えられた。以上の結果から γ -glutamyl aminopeptidase 活性の髄膜炎菌の保有率は 226/229 (98.6%) であると結論付けられた。

さらにそれら 3 株において PCR による ggt 遺伝子の増幅を試みたが、NIID113 株の解析結果とは異なり、二株 (K124, K210) に関しては野生株と同じ長さの ggt 遺伝子が検出され、残りの一株 (K18) に関しては ggt 遺伝子の増幅が認められなかった (図 1)。以上の結果から γ -glutamyl aminopeptidase 活性陰性の 3 株のうち PCR による ggt 遺伝子の増幅が認められた二株は ggt 遺伝子のある箇所点変異を保持しているために不活化され、増幅の認められなかった一株に関してはプライマー結合部位の点変異、もしくは欠損変異が起こったために ggt 遺伝子の発現、もしくはその活性が損なわれている可能性が高いことを示唆すると考えられた。

研究考察

本年度の研究成果により、現在臨床の場において簡易的な *Neisseria* 属の分類方法として確立されている γ -glutamyl aminopeptidase 活性を髄膜炎菌のマーカーとした活性による髄膜炎菌の同定方法に関してその同定方法を唯一の方法とすると誤同定の危険性を含むことが明らかとなった。以前上記方法に関して発表された論文では 97% の同定率を報告している³⁾が、 γ -glutamyl aminopeptidase 活性が検出されなかった理由が何に起因されるか否かに関しては解析されておらず、それ故同定率はその程度低下する危険性があるかを予測する解析結果を示していなかった。本研究結果より γ -glutamyl aminopeptidase 活性を指標とした髄膜炎菌の分類法は簡易診断法としては十分な確定率を保持し、大変有効であると考えられるが、自然界には γ -glutamyl aminopeptidase 活性を遺伝的に欠失した髄膜炎菌が比較的低頻度ではあるが存在するが故に *Neisseria* 属の臨床的もしくは生物学的な菌の同定には糖の分解性やその他の生化学的性状を指標にした分類同定法⁴⁾を行なった後に確定同定を行なう必要性を示唆するものと考えられる。

展望

今後は自然界でも γ -glutamyl aminopeptidase 活性を欠損している髄膜炎菌株が存在していることを念頭に置き、髄膜炎菌の同定には多角的な試験を行なうように心がけるとともに、臨床従事者を中心とした細

菌学者に広く注意を呼びかける予定である。

また本研究で γ -glutamyl aminopeptidase 活性を保持しないと考えられた3株についてはより詳細な解析を行ない、その変異を明らかにすることにより、逆に自然界でどの程度の変異が起こるかを予測する段階まで解析を進めたいと考える。

参考文献

1. Hideyuki Takahashi, Hiroshi Tanaka, Hiroo Inouye, Toshiro Kuroki, Yuko Watanabe, Shiro Yamai and Haruo Watanabe, Isolation and characterization of a *Neisseria meningitidis* strain from healthy carrier that is deficient in γ -glutamyl aminopeptidase activity. (投稿中)
2. Catherine Chevalier, Jean-Michel Thiberge, Richard L.Ferrero and Angés Labinge, Essential role of *Helicobacter pylori* γ -glutamyltranspeptidase for the colonization of the gastric mucosa of mice, *Mol.Microbiol.* 31:1359-1372, 1999.
3. William M. Janda, Wyrana M. Ulanday, Marjorie G Bohnhoff and Leon. J. LeBeau, Evaluation of the RIM-N, Gonochek II, and Phadebact systems for the identification of pathogenic *Neisseria* spp. and *Branhamella catarrhalis*. *J Clin Microbiol.* 21:734-737, 1985
4. 髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向調査及び検出方法の研究、平成 12 年度 総括・分担研究報告 p.43-44

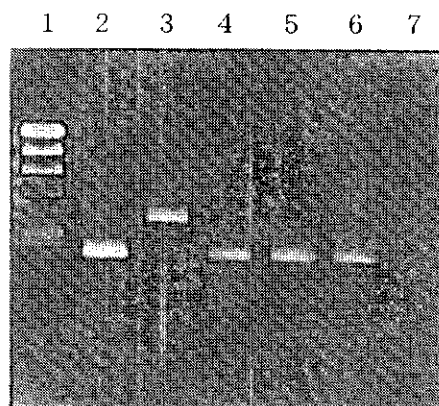


図1 粗抽出DNAを鋳型としてggt-1とggt-2のセットプライマーでggt遺伝子の増幅し、その増幅産物を0.8%アガロースゲルで解析した結果である。
1は λ /HindIII マーカー、2: H44/76 (野生型)、3: NIID113(ggt::IS)、4: NIID57 (野生型)、5: K124、6: K210、7: K18の増幅産物を示す。

平成13年度厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)
髄膜炎菌性髄膜炎の発生動向調査及び検出方法研究

分担研究報告書
髄膜炎菌の国際間比較研究

分担研究者 永武 毅 長崎大学熱帯医学研究所教授

髄膜炎菌は国際化社会の中で今日、輸入感染症の病原菌としても注目すべきものとなってきている。質の高い検査施設を維持運営している海外の大学、研究施設との共同研究で本菌のサーベイランス事業を展開すべく準備し、一部にデータの集積を開始した。

A. 研究目的

髄膜炎菌性髄膜炎は国内発生症例数は少ないものの世界的には毎年各地域での流行がみられ、死亡率や後遺症の合併率も高いものがある。特にアフリカにおける年間を通しての発生のみならず、アジアにおいても散発的流行がみられる状況は輸入感染症としても注意すべき感染症の一つであることを示している。そこで、世界各地域の本菌感染症情報を on time で収集することが求められることから細菌検査の拠点を中心に髄膜炎菌サーベイランスシステムの確立を目的に以下の検討を行った。

B. 研究方法

現在まで、私共が主として急性呼吸器感染症の共同研究拠点として整備協力してきた世界各地域の大学、研究施設を中心に髄膜炎菌サーベイランス事業の展開を計画した。もともと、アフリカでの流行情報が国際的には問題となるが、アジアにおいてもタイ国において施設内流行や国境地帯での流行情報が得られているので小児を中心とする保菌状況の調査を行うよう計画した。

研究協力者

大石和徳 長崎大学熱帯医学研究所
渡辺 浩 〃
麻生憲史 〃
吉嶺裕之 〃
S.K.Saha ダッカ小児病院
 バングラディッシュ
P. Tharavichitkul チェンマイ大学
 医学部 タイ
T. Sirisanthana チェンマイ大学医学部
 タイ
H.T. Long 国立公衆衛生疫学研究所
 ベトナム
K. Ahmed ビルケント大学理学部
 トルコ
R. Mugerwa マケレレ大学医学部
 ウガンダ

C. 結果

アジアではすでにバングラディッシュにおいて小児髄膜炎の起炎菌実態、抗菌化学療法等について報告した。髄膜炎菌はインフルエンザ菌 (type b)、肺炎球菌に次いで第3位の起炎菌であるもののそれほど数は多

いものではなかった。現在、まだ数は少ないものタイ国、ベトナム国からの菌株収集中である。また、ウガンダとトルコについては検査体制の整備を行っている。

D. 考察

エチオピアなどのアフリカ地域では日常的に髄膜炎菌性髄膜炎の流行が問題となっている。一方、アジアで私共が1993年から開始したバングラディッシュの小児髄膜炎では最大の起炎菌であるインフルエンザ菌 type b (Hib) にペニシリン、クロラムフェニコールの耐性化の進行がみとめられ死亡率、後遺症の問題が深刻になっている実態を明らかにした。その際に髄膜炎菌は第3位の起炎菌であったが、国内で過去10年間には大きな国内的流行の報告がみられない状況にある。現在までに、1993年～2002年の間に保存された6菌株が収集されている。一方、タイ国北部地域で時に施設内流行やビルマ国境での散発的流行が報告されていることから、きっちりとした本菌感染症の情報収集が求められる。そこで、本年度から次年度にかけてビルマ国境地域での小児の咽頭付着細菌の検討を行うべく準備をしている。また、ベトナム、ウガンダ、トルコなどとの共同研究の可能性を各国研究者と討議しており、菌株収集法も検討中である。日本国内における本菌感染症の調査研究と連動して、今後、国際間比較研究の重要性も増してくるものと思われる。

F. 研究発表

1. 松本慶蔵、大石和徳、永武毅：髄膜炎菌感染症．化学療法の領域 17(4) 147-154, 2001
2. Cheikh Tidiane Ndour, Kamruddin Ahmed, Tomomi Nakagawa, Yamaji Nakano, Akitoyo Ichinose, Gulnur Tarhan, Masamichi Aikawa, Tsuyoshi Nagatake : Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of Haemophilus influenzae.

Microbial Pathogenesis. 30,121-127, 2001

3. Hiroyuki Yoshimine, Kazunori Oishi, Francis Mubiru, Hawa Nalwoga, Hidehiko Takahashi, Hideaki Amano, Philip Ombashik, Kiwao Watanabe, Moses Joloba, Thomas Aisu, Kamruddin Ahmed, Masaaki Shimada, Roy Mugerwa, Tsuyoshi Nagatake : Community - Acquired Pneumonia In Ugandan Adults : Short - Term Bacterial Pneumonia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 63(3.4),172-177,2001.
4. K.Ahmed, G.Martinez, S. Wilson, R.Yoshida, R. Dhar, E. Mokaddas, S. Kohno, V. O. Rotimi, T.Nagatake : The prevalence and clonal diversity of penicillin - resistant streptococcus pneumoniae in Kuwait. *Epidemiol. Infect.* 125 : 573-581, 2000.
5. Kazunori Oishi, Masashi Hayano, Hiroyuki Yoshimine, Sitefano Bugruka Tugume, Anthony Kebba, Roy Mugerwa, Peter Mugenyi, Atsushi Kumatori, Kouji Matsushima, Tsuyoshi Nagayake: Expression of Chemokine Receptors on CD4+ T Cells in Peripheral Blood from HIV-Infected Individuals in Uganda. *Journal Of Interferon and Cytokine Research*.20.597-602, 2000
6. Kamruddin Ahmed, Sunita Wilson, Wafa Y.Jamal, Glenda Martinez, Kazunori Oishi, Tsuyoshi Nagatake, Vincent O.Rotimi : Causative bacteria of respiratory tract infections in Kuwait by quantitative culture of sputum. *J. Infect Chemother* 5.217-219,1999
7. Samir K.Saha, N.Rikitomi, M. Ruhulamin, H.Masaki, M.Hanif, Maksuda Islam, K.Watanabe, K.Ahmed, K. Matsumoto, R.B.Sack, T. Nagatake : Antimicrobial Resistance and Serotype Distribution of Streptococcus pneumoniae

Strains Causing Childhood Infections in Bangladesh, 1993 to 1997. *Journal of Clinical Microbiology*. 37(3)798-800,1999

8. 永武 毅:感染症の診断・治療ガイドライン. 4類感染症 髄膜炎菌性髄膜炎. 日本医師会雑誌 130-133,246-249,1999