

ジフテリア菌

医療従事者がジフテリア菌や百日咳菌のキャリアになっているかどうかの疫学調査結果

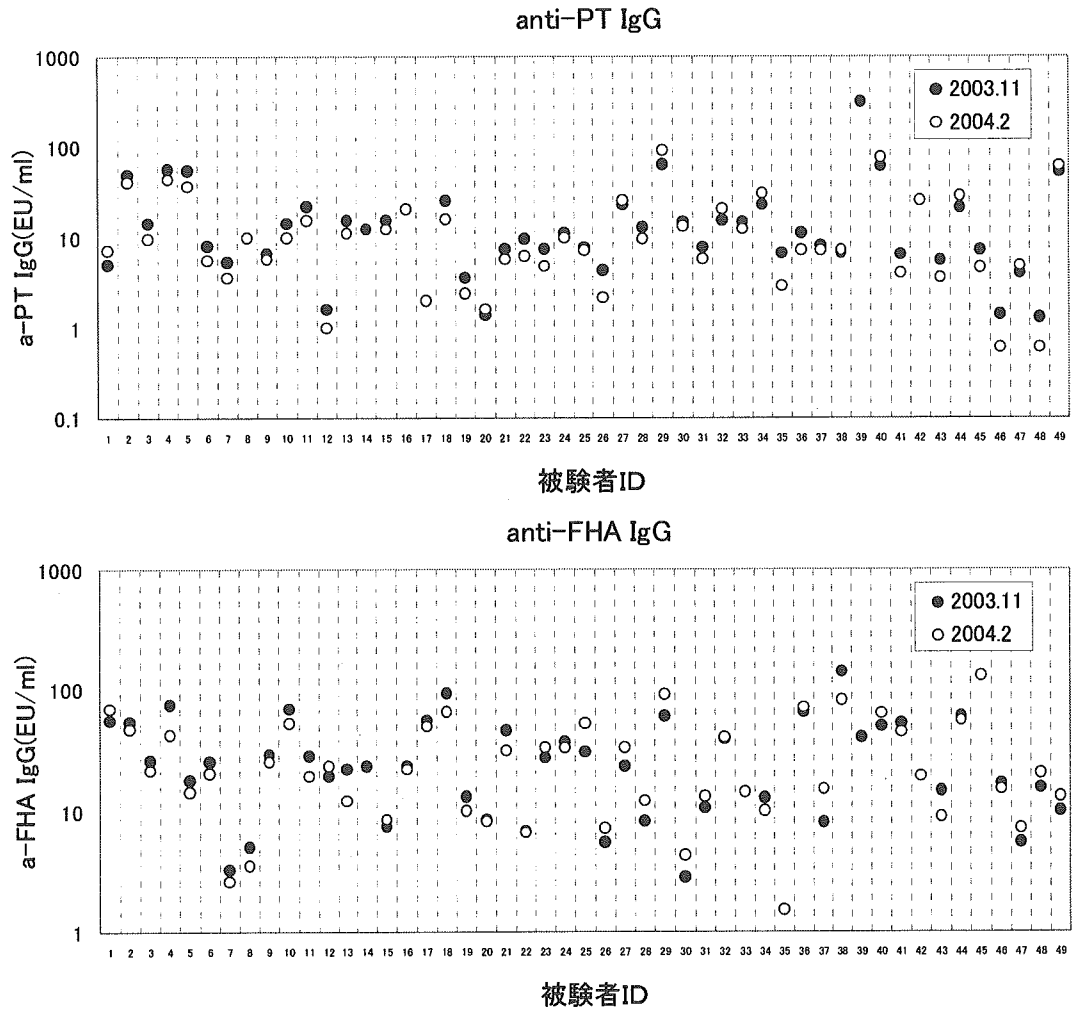


図1 anti-PT IgG と anti-FHA IgG の変動 (ペア血清)

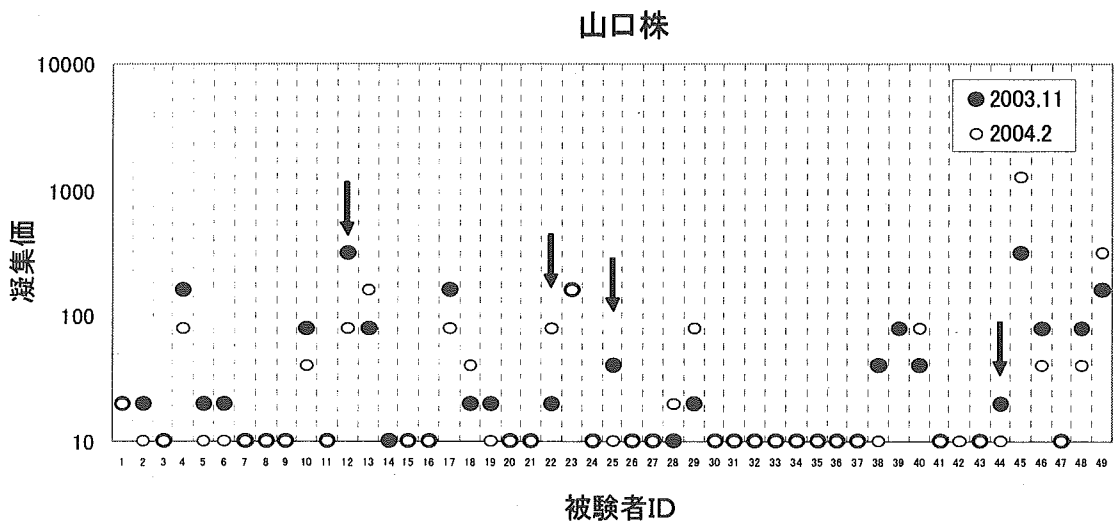
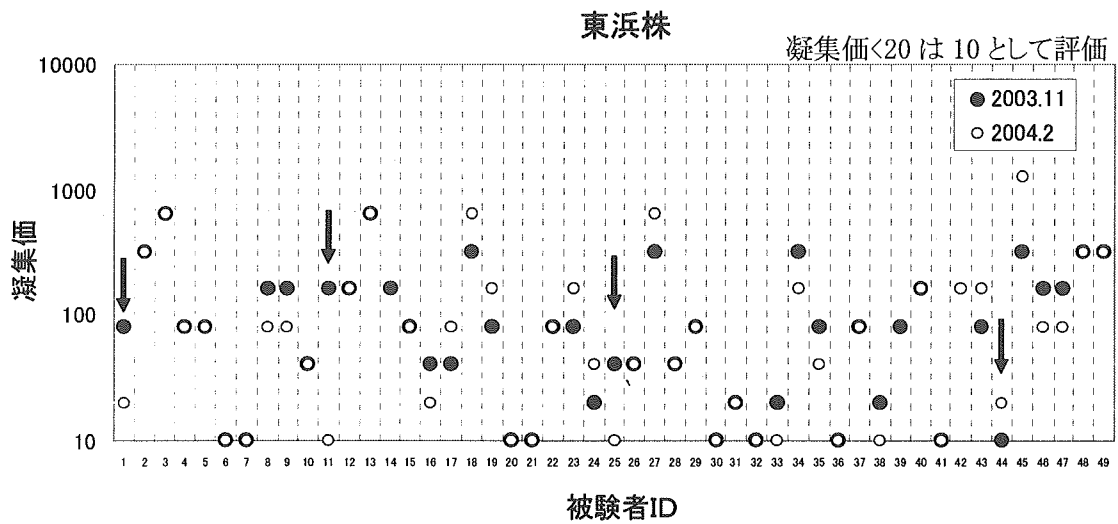


図2 凝集価の変動(ペア血清)

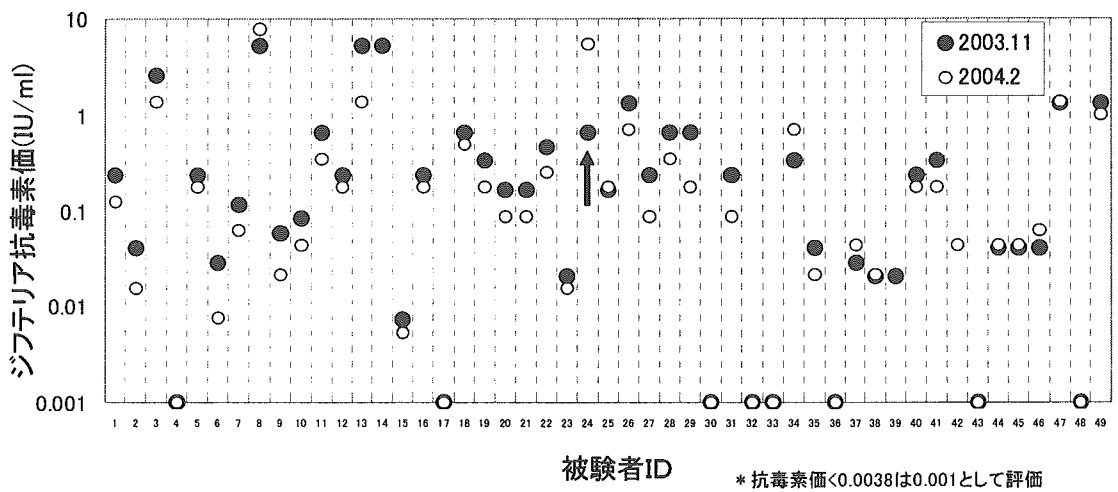


図3 ジフテリア抗毒素価の変動

被験者ID	東浜株		山口株	
	2003年 11月	2004年 2月	2003年 11月	2004年 2月
1	80	20	20	20
11	160	<20	<20	<20
12	160	160	320	80
22	80	80	20	80
25	40	<20	40	<20
44	320	1280	320	1280

表1 百日咳凝集価の変動が認められた医療従事者

被験者ID	2003年11月	2004年2月	2004年6月
24	0.616	5.52	0.616

*有意な変動を認めたので、3回測定を行った

表2 ジフテリア抗毒素価の変動が認められた医療従事者

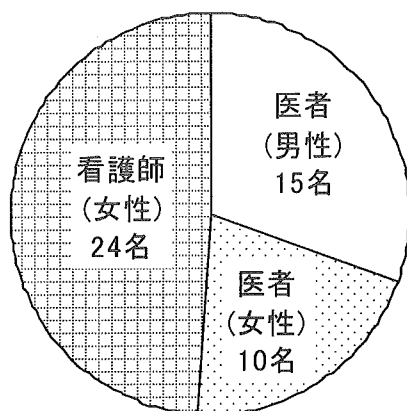


図4 アンケート調査 被験者の構成

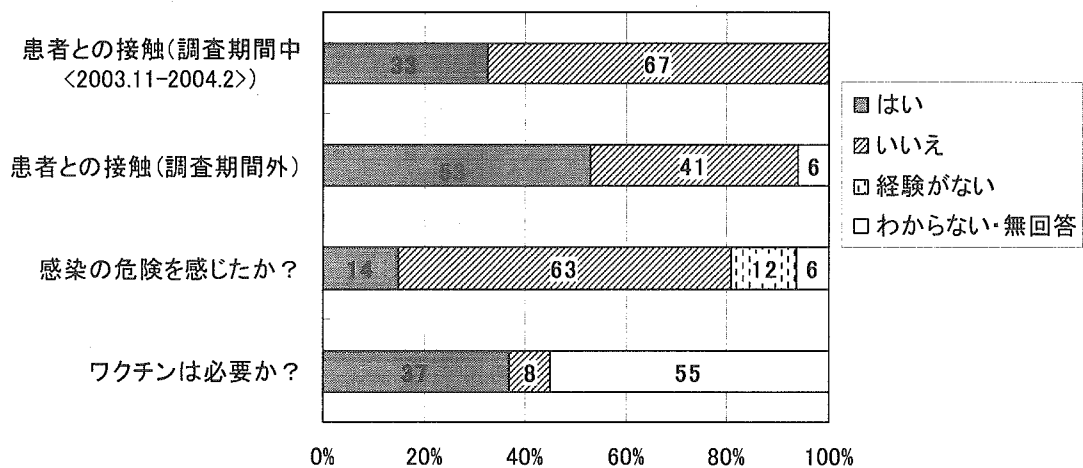


図5 百日咳・百日咳ワクチンについて

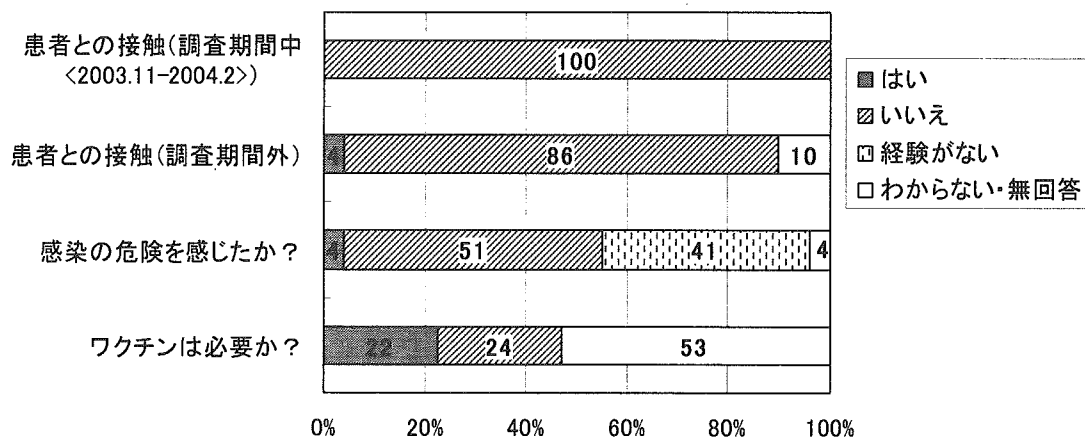


図6 ジフテリア・ジフテリアワクチンについて

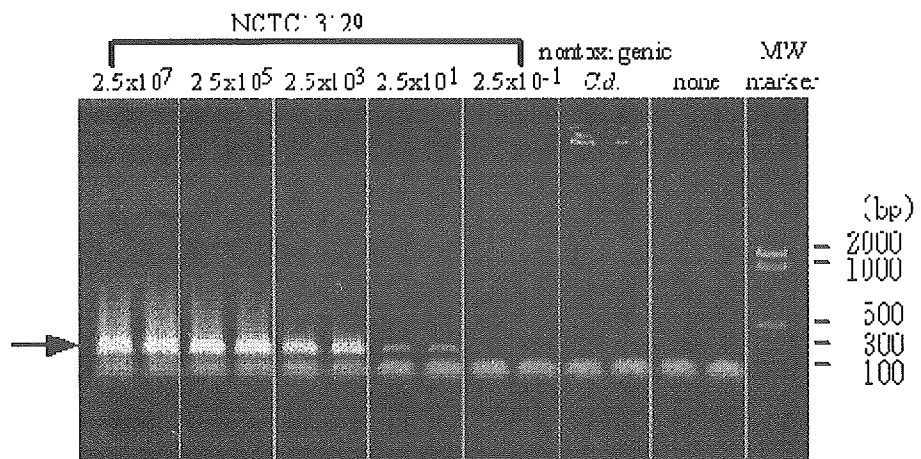


図1. 通常のPCR

Forward (Tox 1)

5'-ATCCACTTTTAGTGCGAGAACCTTCGTCA - 3'

Reverse (Tox 2)

5'-GAAAACCTTTCTTCGTACCACGGGACTAA - 3'

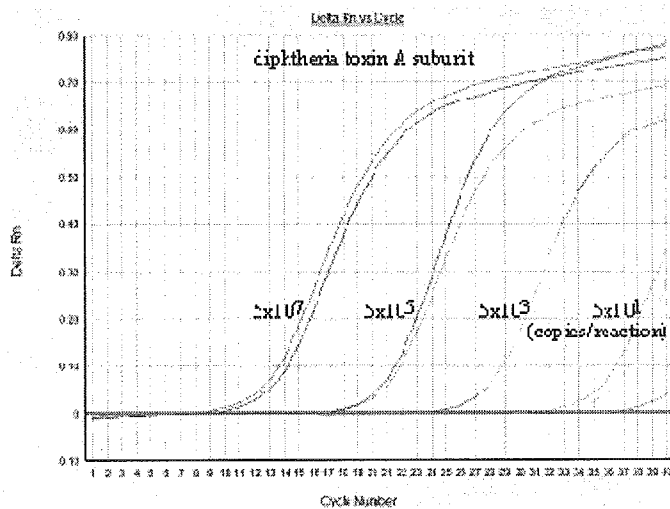


図2 リアルタイム PCR ジフテリア毒素 Aサブユニット遺伝子

Aサブユニット用セット

Forward primer: GGCGTGGTCAAAGTGACGTA

Reverse primer: CTTGCTCCATCAACGGTTCA

Probe FAM-CCAGGACTGACGAAGGTTCTCGCACT-TAMRA

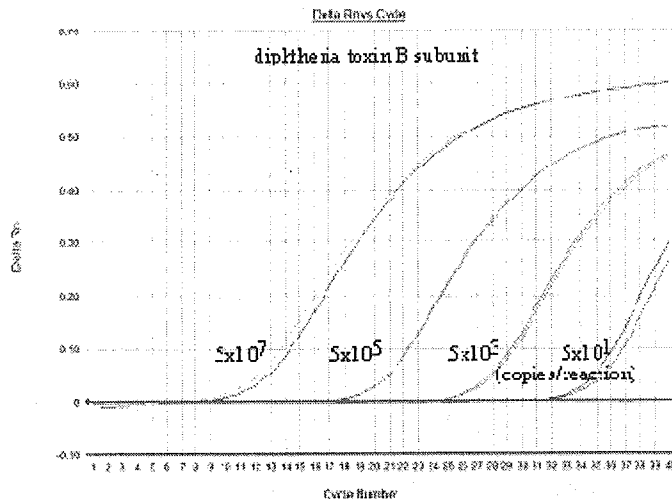


図3 リアルタイム PCR ジフテリア毒素 Bサブユニット遺伝子

B サブユニット用セット

Forward primer CGCCCTAAATCTCCTGTTTATGTT

Reverse primer GTACCCAAGAACGCCTATGGAA

Probe FAM-TTCACAGAAGCAGCTCGGAGAAAATTCATTC-TAMRA

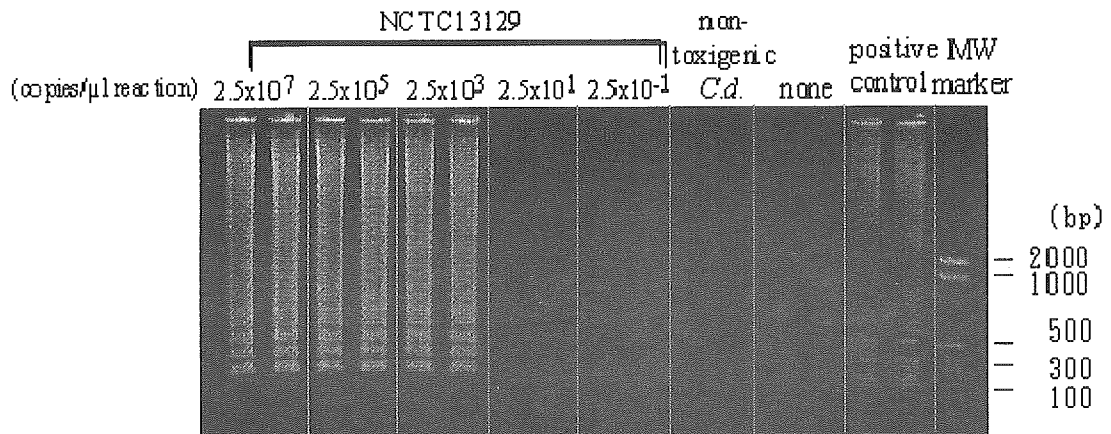


図4. LAMP法 (プライマーセット1)

プライマーセット1

F3 TCTCACTGAACCGTTGATGG

B3 TTTCCTGCACAGGCTTGAG

FIP GCACTACACGCGAAGCACCAAGCAAGTCGGAACGGAAGA

BIP AACTGGGAACAGGCGAAAGCGTCTTGGCCACGTTTTCCAC

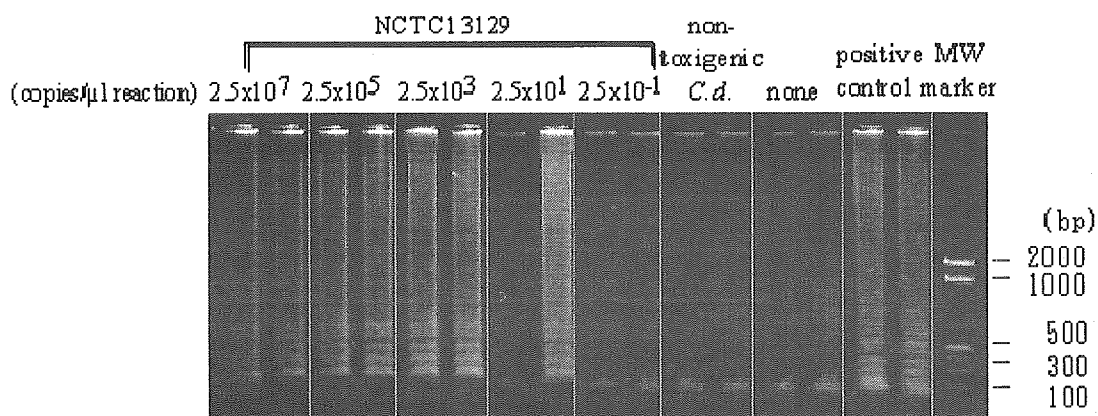


図5. LAMP法 (プライマーセット2)

プライマーセット2

F3 CAAGTCGGAACGGAAGAGTT

B3 TTTCCTGCACAGGCTTGAG

FIP TCCCCTCAGCGAAGGGAAGGTCAAAGGTTTCGGTGATGGT

BIP TAACTGGGAACAGGCGAAAGCGTCTTGGCCACGTTTTCCAC

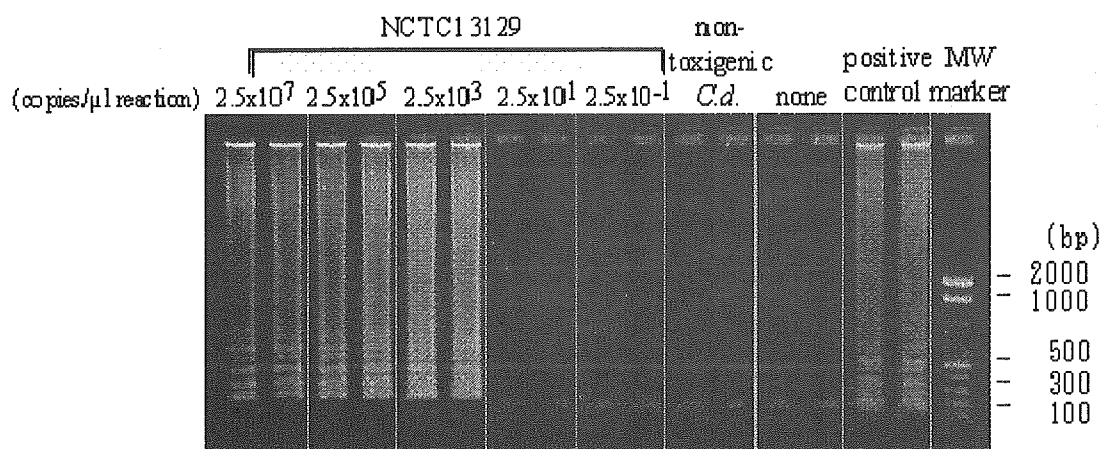


図6. LAMP法 (プライマーセット3)

プライマーセット3

F3 GTGTAGTGCTCAGCCTTCC

B3 ACCTACTGATCGCCTGACAC

FIP AACGCTTTCGCCTGTTCCCA-CTTCGCTGAGGGGAGTTCT

BIP TGAAACCCGTGGAAAACGTGGC-TTTCCTGCACAGGCTTGAG

表 3. LAMP 法の特異性

菌株	LAMP 法での検出	PCR 法での検出
<i>C. diphtheriae</i> TM1	×	×
<i>C. diphtheriae</i> TM2	×	×
<i>C. diphtheriae</i> TM3	×	×
<i>C. diphtheriae</i> TM4	○	○
<i>C. diphtheriae</i> TM5	○	○
<i>C. diphtheriae</i> TM6	○	○
<i>C. diphtheriae</i> TM7	○	○
<i>C. diphtheriae</i> TM8	○	○
<i>C. diphtheriae</i> TM9	○	○
<i>C. diphtheriae</i> TM10	○	○
<i>C. diphtheriae</i> ATCC11951	×	×
<i>C. diphtheriae</i> ATCC27010	×	×
<i>C. diphtheriae</i> PW8	○	○
<i>C. ulcerans</i> 0102	○	○
<i>C. ulcerans</i> 0211	○	○
<i>E. coli</i> XL1 blue	×	×

肺炎マイコプラズマ菌

マクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* に関する研究

表1 平成17年度までに解析されたマイコプラズマの性状

年	培養法			PCR		
	総分離数	耐性株数	耐性菌出現率 (%)	総陽性数	耐性遺伝子検出数	耐性遺伝子検出率 (%)
～1999	296	0	0	12	0	0
2000	10	1	10.0 %	9	4	44.4 %
2001	6	2	33.3	28	3	10.7
2002	12	3	25.0	44	5	11.3
2003	54	7	13.0	10	1	10.0
2004	45	1	2.2	8	2	25.0
2005	20	7	35.0	—	—	—
計 *1	147	21	14.3	99	15	15.2

*1 ; 2000～2005年の計

表2 マクロライド耐性マイコプラズマ肺炎に対する抗生剤の臨床効果

遺伝子変異	患者	使用された抗生剤		病院／施設・地域
	年齢, 診断名	第1選択/効果	第2選択/効果	
A2063G	9 肺炎	CLDM/無効	<u>CAM/有効</u>	札幌鉄道
	3 肺炎	不明		高知県衛研
	4 肺炎	不明		高知県衛研
	2 肺炎	CDTR-PI/無効	<u>AZM/有効</u>	札幌鉄道
	9 肺炎	CAM/無効	AZM/無効	茅ヶ崎市立
	11 肺炎	CAM/無効	MINO/有効	茅ヶ崎市立
	11 肺炎	<u>AZM/有効</u>		茅ヶ崎市立
	7 肺炎	RKM/無効	AZM/無効	茅ヶ崎市立
	7 肺炎	CFDN, FOM/無効	<u>EM/有効</u>	茅ヶ崎市立
?	肺炎, 胸膜炎	<u>CAM/有効</u>		神奈川小児医療センター
A2063C	12 肺炎	CAM/無効	<u>AZM/有効</u>	池田町立
A2064G	5 気管支炎	CCL/無効	<u>EM/有効</u>	茅ヶ崎市立
C2617G	7 発熱と咳嗽	<u>AZM/有効</u>		池田町立

CLDM; clindamycin, CAM; clarithromycin, CDTR-PI; cefditoren-pivoxil, AZM; azithromycin, MINO; minocycline, RKM; rokitamycin, CFDN; cefdinir, FOM; fosfomycin, EM; erythromycin, CCL; cefaclor. 下線はマクロライド剤が有効と判断された症例.

表3 PA法によるマイコプラズマ感染症診断の感度と特異性

PA抗体価	単一血清					ペア血清
	1:40	1:80	1:160	1:320	≥ 1:640	4倍以上の上昇
感度 (%)	89.4 %	80.3 %	71.2 %	56.1 %	50.0 %	83.3 %
特異性 (%)	83.7 %	92.3 %	96.0 %	97.4 %	99.3 %	100 %

PA法；微粒子凝集法. 診断法として、喀痰抽出DNA検体を用いたPCR法によるマイコプラズマ

遺伝子検出の結果を標準とした.

表4 マクロライド耐性および感受性菌感染症例の内訳と発熱期間の比較

		耐性菌感染症例 (11例)	感受性菌感染症例 (26例)	P値
年齢 (歳)	中央値(範囲)	9.0 (0-13)	5.5 (1-14)	0.30
	平均値	7.5	6.5	
性別	男/女	4/7	14/12	0.33
マクロライド 投与前有熱期間	中央値(範囲)	3 (1-10)	4 (1-8)	0.40
	平均値	3.8	4.1	
マクロライド 投与後有熱期間	中央値(範囲)	3 (1-11)	1 (1-5)	0.002
	平均値	4.3	1.4	
全有熱期間	中央値(範囲)	8 (4-19)	5 (2-9)	0.031
	平均値	9.2	5.5	
マクロライド投与後48時間 以上発熱患者数 (%)		8 (72.7)	5 (19.2)	0.006

M. pneumoniae の型別に関する研究

P1 遺伝子

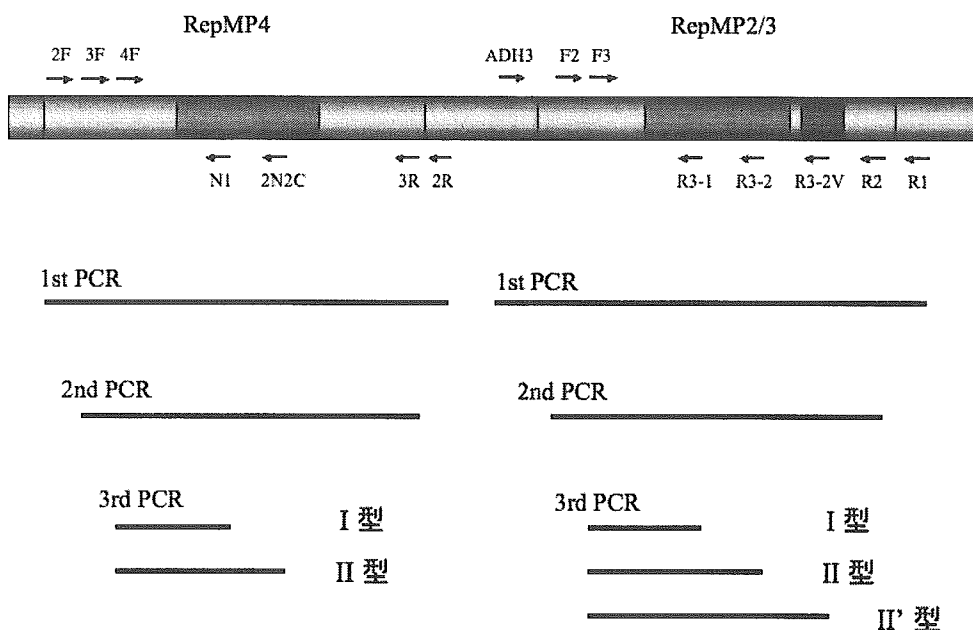


図 1. *M. pneumoniae* の P1 遺伝子の検出と型別を行う nested PCR 法のプライマー部位と増幅産物長の模式図。P1 遺伝子の RepMP4 部位をターゲットとする従来法と、今回デザインした RepMP2/3 部位をターゲットとする新しい方法を示した。

ADH2F	GGCAGTGGCAGTCAACAAACCACGTAT
ADH2R	GAACCTTAGCGCCAGCAACTGCCAT
ADH3F	GAACCGAAGCGGCTTTGACCGCAT
ADH3R	GTTGACCATGCCTGAGAACAGTAA
ADH4F	GACCGCATCAACCACCTTTGCGTTACG
N1	CCCGGTGGTGGAAAGTATTTT
2N2C	TGCCTTGGTCACCGGAGTTG
ADH3	CGAGTTTGCTGCTAACGAGT
MP2/3-R1	AGATTGACCTGAGCCTGAAG
MP2/3-F2	CACAAGTGGTTCGCGTTCCT
MP2/3-R2	GGCTGGGTGGAATGGTCTGT
MP2/3-F3	TCGACCAAGCCAACCTCCAG
R3-1	TTGGAATCGGACCCACTTCG
R3-2	CGACGTTGTGTTTGTGCCAC
R3-2V	CGGTATAGCTAATTTGGTAC

表5. P1 遺伝子 nested PCR 検出型別法に用いる各プライマーの塩基配列

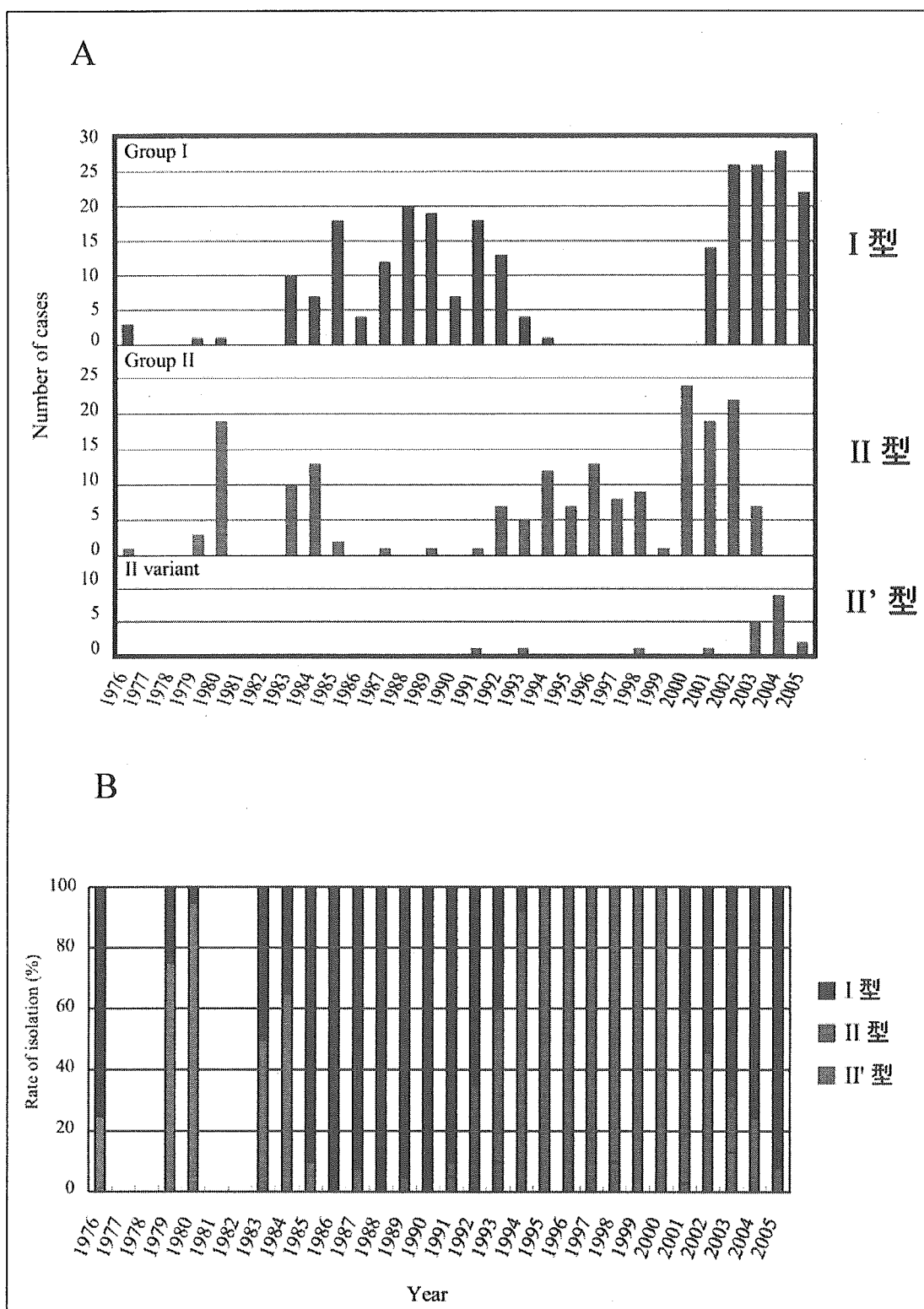


図 2. *M. pneumoniae* 菌型の出現動向

A. 年度ごとの各菌型の検出数。 B. 年度ごとの各菌型の検出比率

インフルエンザ菌

表1 国内で分離されたインフルエンザ菌634株の採取部位別及び生物型

採取部位	生物型								総計
	1	2	3	4	5	6	7	8	
上気道	45	146	81	16	18	5	27	4	342
下気道	34	113	74	5	15	0	5	0	246
耳	3	4	3	0	1	0	0	0	11
眼	0	5	2	0	1	0	0	0	8
消化器	0	1	0	0	0	0	1	0	2
泌尿器	0	1	0	0	0	0	0	0	1
生殖器	2	3	0	0	1	0	0	0	6
血液・髄液	5	4	0	1	0	0	0	0	10
不明	1	5	2	0	0	0	0	0	8
総計	90	282	162	22	36	5	33	4	634

表2. 血清型別及び生物型別分離株数

生物型	血清型							総計	割合(%)
	a	b	c	d	e	f	nontypeable		
1	0	9	1	0	3	2	75	90	14.20
2	0	10		0	2		270	282	44.48
3	0		1	0	1		160	162	25.55
4	0	2		0			20	22	3.47
5	0			0			36	36	5.68
6	0			0			5	5	0.79
7	0			0			33	33	5.21
8	0			0			4	4	0.63
総計	0	21	2	0	6	2	603	634	100.00
割合(%)	0	3.31	0.32	0	0.95	0.32	95.11	100.00	

表3. 英膜保有株と非保有株におけるβラクターマーゼ産生株の割合

	英膜血清型						英膜保有株計	英膜非保有株計	全体
	a b c d e f								
	a	b	c	d	e	f			
産生株	0	6	1	0	0	0	7	51	58
産生株合計	0	6	1	0	2	0	9	52	61
非産生株	0	15	1	0	4	2	22	551	573
全体	0	21	2	0	6	2	31	603	634
産生株の割合(%)		28.6	50		33.3	0	29	8.6	9.6

表4. 血液・髄液由来株とそれ以外の株におけるβ-ラクターマーゼ産生株の割合

	血液・髄液由来株		血液・髄液以外由来株		全体
	血液・髄液由来株	血液・髄液以外由来株	血液・髄液由来株	血液・髄液以外由来株	
産生株	2	0	56	3	58
産生株合計	2	0	59	3	61
非産生株	8	10	565	624	573
全体	10	20	624	9.5	634
産生株の割合(%)					9.6

表 5. *H. influenzae* 臨床分離株の薬剤感受性 (n=596)

Antimicrobial agents	MIC (μ g/ml)				% by category*		
	Range	50%	90%	Mode	Susceptible	Intermediate	Resistant
ampicillin	$\leq 0.25 \sim > 8$	≤ 0.25	8	≤ 0.25	77.2	8.1	14.7
ampicillin/sulbactam	$\leq 0.25/0.12 \sim > 8/4$	$\leq 0.25/0.12$	2/1	$\leq 0.25/0.12$	93.0		7.0
piperacilin	$\leq 0.06 \sim > 2$	≤ 0.06	2	≤ 0.06			
aztreonam	$\leq 0.12 \sim > 4$	≤ 0.12	0.5	≤ 0.12	96.8		
meropenem	$\leq 0.06 \sim 1$	≤ 0.06	0.12	≤ 0.06	99.8		
cefotaxime	$\leq 0.06 \sim > 2$	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06	99.2		
ceftriaxone	$\leq 0.06 \sim > 1$	≤ 0.06	0.12	≤ 0.06	100		
cefaclor	$\leq 1 \sim > 32$	4	32	2	70.6	12.4	17.0
cefepodoxime	$\leq 0.06 \sim > 2$	≤ 0.06	1	≤ 0.06	93.8		
ceftazidime	$\leq 0.06 \sim > 2$	≤ 0.06	0.25	≤ 0.06	99.3		
cefditoren	$\leq 0.06 \sim > 2$	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06			
cefcapen	$\leq 0.06 \sim > 2$	≤ 0.06	0.5	≤ 0.06			
azithromycin	$\leq 1 \sim 4$	≤ 1	2	2	100		
clarithromycin	$\leq 1 \sim 32$	4	8	8	87.4	11.6	1.0
chloramphenicol	$\leq 0.25 \sim > 8$	0.5	1	0.5	96.5		3.5
levofloxacin	$\leq 0.06 \sim > 1$	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	99.3		

* Break points are those advocated by the NCCLS for use in MIC determinations with *H. influenzae*.

表 1. 喀痰より検出された呼吸器病原微生物

病原性微生物	検出数 (%)	単独感染数
細菌	76 (49.7)*	25*
<i>Haemophilus influenzae</i>	54 (35.3)	16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	33 (21.6)	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3 (2.0)	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (0.7)	0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	45 (29.4)	23
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	17 (11.1)	2
ウイルス	36 (23.5)*	12*
Influenza virus A	6 (3.9)	4
Influenza virus B	0 (0)	0
Influenza virus C	1 (0.7)	0
Respiratory syncytial virus A	3 (2.0)	0
Respiratory syncytial virus B	3 (2.0)	0
Parainfluenza virus type 1	3 (2.0)	0
Parainfluenza virus type 2	0 (0)	0
Parainfluenza virus type 3	6 (3.9)	2
Parainfluenza virus type 4	2 (1.3)	0
Rhinovirus	12 (7.8)	1
Coronavirus	0 (0)	0
Adenovirus	21 (13.7)	5

*; 検出症例数を示す

表 2. 各年齢群別の微生物検出状況

	年齢				
	< 1	1-2	3-5	6-12	13 ≦
検体数	20	59	50	22	2
微生物					
<i>H. influenzae</i>	2 (10)	30 (51)	19 (38)	3 (14)	0 (0)
<i>S. pneumoniae</i>	4 (20)	16 (27)	12 (24)	1 (5)	0 (0)
<i>M. catarrhalis</i>	0 (0)	2 (3)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
<i>M. pneumoniae</i>	3 (15)	9 (15)	16 (32)	17 (77)	0 (0)
<i>C. pneumoniae</i>	4 (20)	6 (10)	5 (10)	2 (9)	0 (0)
Influenza virus A	2 (10)	4 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RS virus	1 (5)	3 (5)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
Parainfluenza virus	2 (10)	2 (3)	3 (6)	4 (18)	0 (0)
Rhinovirus	1 (5)	9 (15)	1 (2)	1 (5)	0 (0)
Adenovirus	4 (20)	9 (15)	6 (12)	1 (5)	1 (50)

() は、各年齢群の中で各微生物が検出された割合 (%) を示す。

表3. 各微生物による感染症例の平均年齢、入院症例の比率、経過中の最高白血球数・好中球数値、最高CRP値、有熱日数の比較（混合感染症例を含む）

微生物	検出数	平均年齢 (Y)	入院症例の比率(%)	白血球数	好中球数	CRP (mg/dl)	発熱期間 (日)
<i>H. influenzae</i>	54	2.52	63	11,239	6,367	2.81	4.47
<i>S. pneumoniae</i>	33	2.23	55	13,144	7,196	2.36	4.26
<i>M. pneumoniae</i>	47	5.12	81	8,736	5,395	1.68	5.50
<i>C. pneumoniae</i>	17	2.33	71	12,421	6,294	2.08	4.19
Influenza virus A	6	1.18	57	11,181	5,776	2.67	5.00
RS virus	6	2.46	50	11,315	6,266	1.07	3.00
Parainfluenza virus	11	4.20	45	10,503	5,196	1.37	4.10
Rhinovirus	12	2.08	75	12,184	5,488	2.92	4.92
Adenovirus	21	2.81	57	13,743	7,949	2.27	3.85

表 4. 各微生物による感染症例の平均年齢、経過中の最高白血球数・好中球数値、最高 CRP 値、有熱日数の比較 (単独感染症例のみ)

微生物	検出数	平均年齢 (Y)	白血球数	好中球数	CRP (mg/dl)	発熱期間 (日)
<i>H. influenzae</i>	16	1.85 ^a	10,912 ^d	5,501	2.07	4.13
<i>S. pneumoniae</i>	8	3.75 ^b	13,507	8,261	3.88	3.63
<i>M. pneumoniae</i>	23	6.01 ^{a,c}	7,567 ^d	4,684	1.54	5.48
<i>C. pneumoniae</i>	2	0.38	18498	9,911	3.76	7.00
Influenza virus A	4	1.17 ^{b,c}	10,609	4,733	3.39	6.00
RS virus	0	—	—	—	—	—
Parainfluenza virus	2	3.50	11,124	6,295	2.84	6.00
Rhinovirus	1	8.00	12,100	1,0660	2.75	1.00
Adenovirus	5	3.40	16,729	9,869	7.40	4.20

—; 検体なし

a, b, c, d; p<0.05

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表