

Sensitivities of Ciprofloxacin-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Clinical Isolates to Fluoroquinolones; Role of Mutant DNA Gyrase Subunits in Drug Resistance

Y. SUZUKI^{*1}, C. NAKAJIMA^{*1}, A. TAMARU^{*2}, H. Kim^{*1},
T. MATSUBA^{*3}, H. SAITO^{*4}

Int. J. Antimicrob. Agents, 39, 435-439 (2012)

日本で分離された 59 株のシプロフロキサシン耐性結核臨床分離株の、シタフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、スパフロキサシン、レボフロキサシン、スプロフロキサシンに対する最少発育阻止濃度を測定した。これらの臨床分離株はシタフロキサシン、ガチフロキサシンにもっとも感受性であった。キノロン耐性に関与する DNA ジャイレース A、B の塩基変異を調べたところ、ジャイレース A の 2 か所の変異と、ジャイレース A、B 両方に変異がおこった変異がキノロン系薬剤への耐性の強さと相関していた。

Investigation of *stx2+* *eae+* *Escherichia coli* O157:H7 in Beef Imported from Malaysia to Thailand

P. SUKHUMUNGOON^{*1}, Y. NAKAGUCHI^{*2}, N. INGVIYA^{*1}, J. PRADUTKANACHANA^{*1}, Y. IWADE^{*3}, K. SETO^{*4}, R. SON^{*5}, M. NISHIBUCHI^{*2} and V. VUDDHAKUL^{*1}

International Food Research Journal, 18, 381-386 (2011)

東南アジアの国々を流通する食品の微生物学的安全性について知見を得るため、マレーシアからタイ南部へ輸入された牛肉について腸管出血性大腸菌 O157 の汚染実態を調査し、タイ国内への二次汚染の拡大についても検討した。

免疫磁気ビーズ法とクロモアガーO157 寒天培地を用いて O157 を検出したところ、マレーシアから輸入された牛肉 31 検体中 8 検体 (25.8%) から 14 株、タイ国産牛肉 36 検体中 4 検体 (11.1%) から 6 株の O157 が分離された。このうち、輸入肉由来の 1 株は、インチミン遺伝子 (*eae*) を保有していたが志賀毒素遺伝子はタイプ 1 (*stx1*)、タイプ 2 (*stx2*) とともに陰性であった。残りの 19 株は *stx1* 陰性、*stx2* および *eae* 陽性であったが、逆受身ラテックス凝集反応で測定した毒素量は極めて少ないあるいは陰性と判定された。これらの株では、*stx2* の転写に関わる *q* 遺伝子領域が Stx2 産生菌とは異なっていた。また、薬剤感受性試験や IS-printing System およびパルスフィールド・ゲル電気泳動法を用いた遺伝子型別の結果から、タイ国産牛肉由来株の中にはマレーシア輸入肉由来株と近似度の高い株があり、輸入肉を介してマレーシアからタイへ汚染が拡大してきた可能性が考えられた。

^{*1} 北海道大学人獣共通伝染病リサーチセンター

^{*2} 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 細菌課

^{*3} 鳥取大学医学部

^{*4} 広島県環境保健協会

シプロフロキサシン耐性結核菌臨床分離株のキノロン系薬剤に対する感受性：DNA ジャイレース遺伝子変異の薬剤耐性に対する役割

^{*1} ソンクラ大学

^{*2} 京都大学東南アジア研究所

^{*3} 三重県保健環境研究所

^{*4} 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 細菌課

^{*5} プトラ大学

マレーシアからタイへ輸入された牛肉の EHEC O157 汚染実態調査

Emergence of a Novel Shiga Toxin-Producing
Escherichia coli O-Serogroup Cross-Reacting with
Shigella boydii type 10

A. IGUCHI^{*1}, S. IYODA^{*2}, K. SETO^{*3}, M. OHNISHI^{*2}
and ON BEHALF OF THE EHEC STUDY GROUP

J. Clin. Microbiol., 49, 3678-3680 (2011)

日本で分離される志賀毒素産生性大腸菌（STEC）の中には、市販免疫血清でO抗原型が型別できないOUT株がある。このうち、2008年に血便患者から分離されたSTEC（EHOUT32）について、O抗原コード領域（約18kb）の塩基配列を決定して相同性解析を行った結果、*Shigella boydii* 10のO抗原コード領域と遺伝子構成が同じであった。EHOUT32は、*S. boydii* 10のO抗原免疫血清と凝集することも確認され、EHOUT32のO抗原は遺伝学的・血清学的に*S. boydii* 10と相同であると考えられた。大腸菌と*Shigella*属菌においては、いくつかのO抗原型で交差反応を示すことが知られているが、大腸菌と*S. boydii* 10の交差はこれまでに報告されていない。

便宜上、EHOUT32のO抗原型を「OSB10」とし、日本におけるSTEC OSB10の分離状況を調査した。2007年から2010年に日本各地で分離されたSTEC OUT 20株のうち、11株が*S. boydii* 10の免疫血清と凝集した。さらにOSB10を特異的に検出するPCR法において、これらの11株がOSB10コード領域を保有することが確認された。

本研究で得られたOSB10株は合計12株で、3株は下痢患者（うち1件は血便患者）由来であり、9株は無症状保菌者由来であった。

以上の結果から、STEC OSB10が日本各地で散発感染事例を引き起こしている可能性が示唆された。今後、日本のみならず世界における本菌の動向に注意が必要であると考えられた。

^{*1} 宮崎大学 IR 推進機構

^{*2} 国立感染症研究所

^{*3} 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 細菌課

Shigella boydii 10 と同一の O 抗原を保有する志賀毒素産生性大腸菌

Wide Distribution of O157-Antigen Biosynthesis Gene
Clusters in *Escherichia coli*

A. IGUCHI^{*1}, H. SHIRAI^{*2}, K. SETO^{*3}, T. OOKA^{*4}, Y.
OGURA^{*4,5}, T. HAYASHI^{*4,5}, K. OSAWA^{*2} and R.
OSAWA^{*6}

PLoS ONE, 2011, 6, e23250

O 抗原型が O157 を示す大腸菌のうち、O157:H7 の多くは志賀毒素（Stx）を産生し、ヒトの重要な食品媒介病原体である腸管出血性大腸菌（EHEC）として知られている。一方で、Stx を産生せず H7 以外の H 抗原型を示す O157 もヒトから分離される。このような O157:non-H7 について multilocus sequence analysis を実施したところ、21 株の O157:non-H7 は EHEC O157:H7 とは異なる複数の系統群に分類され、O157 抗原合成遺伝子群が広く大腸菌に分布していることが示唆された。

系統群の異なる O157:non-H7 5 株と EHEC O157:H7 1 株について O157 抗原コード領域とその周辺領域（約 59kb）を比較したところ、遺伝子構成はいずれの株でも高度に保存されており、塩基配列レベルでの詳細な解析により大きく 2 つのタイプに分類されることが明らかになった。また、各株の進化系統と 2 タイプの O157 抗原合成遺伝子群の分布の関係は一致せず、2 タイプの O157 抗原合成遺伝子群がそれぞれ独立して大腸菌株間を水平伝播している可能性が示唆された。O157 抗原合成遺伝子群の周辺には repetitive extragenic palindromic（REP）配列があり、REP 配列での遺伝子組換えによって、複数の系統群に O157 抗原合成遺伝子群の分布が広がったと推察される。

^{*1} 宮崎大学 IR 推進機構

^{*2} 神戸大学大学院保健学研究科

^{*3} 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 細菌課

^{*4} 宮崎大学医学部

^{*5} 宮崎大学フロンティア科学実験総合センター

^{*6} 神戸大学大学院農学研究科

大腸菌における O157 抗原合成関連遺伝子群の水平伝播

下痢原性大腸菌の検査

勢戸和子*

検査と技術, 39, 659-664 (2011)

下痢原性大腸菌は病原機序の違いから数種類に分類される。このうち食中毒や集団感染症が報告されているものは、腸管病原性大腸菌 (EPEC)、腸管侵入性大腸菌 (EIEC)、腸管毒素原性大腸菌 (ETEC)、腸管出血性大腸菌 (EHEC)、腸管凝集付着性大腸菌 (EAEC) で、同定には病原因子の確認が必要である。

なかでも腸管出血性大腸菌 (EHEC) は病原性が強く、溶血性尿毒症症候群や脳症などの合併症を引き起こす場合があるため、感染症法では全数把握疾患 (三類感染症) に指定されており、食中毒統計でもその他の病原大腸菌とは区別して集計されている。

食品からの EHEC 検出法は、平成 18 年に厚生労働省から通知された方法に従って実施されるが、食品が冷凍あるいは加熱されている場合は非選択性の増菌培地が望ましい。分離培地は、代表的な血清群である O157 や O26 については特徴的な性状を利用した培地が使用できるが、その他の血清群については、多くのコロニーをベロ毒素 (VT) 産生性または VT 遺伝子保有でスクリーニングする必要がある。

同様に、ETEC はエンテロトキシン産生性、EIEC は細胞侵入性、EPEC と EAEC は細胞付着性を確認して同定する。いずれもエンテロトキシン遺伝子あるいは侵入性や付着性に関連する遺伝子を検出する PCR 法を利用できるが、EIEC は赤痢菌と同一の病原性関連遺伝子を保有するため、生化学的性状や血清型別による鑑別が必要である。

EHEC の遺伝子型別法は、パルスフィールド・ゲル電気泳動 (PFGE) 法が標準的解析法になっており、国立感染症研究所と地方衛生研究所を結ぶネットワーク (パルスネット) で PFGE 型と疫学情報を組み合わせて活用されている。PFGE 法は、EHEC 以外の下痢原性大腸菌でも有用である。

Molecular Epidemiological Investigation of a Diffuse Outbreak Caused by *Salmonella enterica* serotype Montevideo Isolates in Osaka Prefecture, Japan

T. HARADA, J. SAKATA, M. KANKI, K. SETO, M. TAGUCHI, and Y. KUMEDA

Foodborne Pathog. Dis., 8, 1083-1088 (2011)

2007 年 9 月から 2008 年 5 月に、大阪府内で *Salmonella enterica* serotype Montevideo (*S. Montevideo*) による 3 件の食中毒が発生した。また、同時期に複数の散発下痢症患者および健康保菌者からも本菌の分離が報告された。これらの株の関連性を明らかにするため、1991 年から 2006 年の分離株を加えた 29 株の薬剤感受性試験および PFGE 解析を行った。また、Multiple-locus variable-number tandem repeat (VNTR) analysis (MLVA) の検討を実施した。

薬剤感受性試験では、29 株中 1 株のみがナリジクス酸に耐性を示した。また、制限酵素 *Xba*I および *Bln*I を用いた PFGE では、29 株は 17 (PFGE type a-q) のパターン (相同性 90%以上) に分けられた。MLVA の検討では、3~12bp の 100%相同の繰り返し配列をもつ locus M-1、locus M-2、locus M-3 の 3 領域が VNTR 領域として選出され、結果として、供試された 29 株は 11 タイプ (MLVA type A-K) に分類された。

今回の分子疫学解析では、2007 年から 2008 年の間に分離された 10 株のうち 6 株は、疫学的関連性がないにもかかわらず、同一の薬剤感受性パターン (感受性)、PFGE パターン (PFGE type d)、MLVA パターン (MLVA type D) を示した。これらのパターンを示す株は 1991 年からの 18 年間でこの時期にのみ確認されたため、特定の *S. Montevideo* 株による diffuse outbreak がこの期間に発生した可能性が強く示唆された。また、今回検討した MLVA でもこの diffuse outbreak 株を特定することが可能であったことから、*S. Montevideo* の分子疫学解析における本方法の有効性が示された。

*大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 細菌課

Detection and Identification of Diarrheagenic *Escherichia coli*

大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 細菌課

Diffuse outbreak が疑われた *Salmonella enterica* serotype Montevideo 事例の分子疫学解析

エンテロウイルス感染症

山崎謙治*

防菌防黴誌, 39, 319-327 (2011)

ピコルナウイルス科エンテロウイルス属には 64 の血清型ウイルスがあり、ポリオ、コクサッキーA, B、エコーウイルスなどに分類される。エンベロープを持たない小型の RNA ウイルスである。日本では夏季を中心に主として乳幼児の間で毎年流行する。経口・飛沫により感染し、無菌性髄膜炎、手足口病、ヘルパンギーナなど多様な病像を示す。ウイルスの分離または遺伝子検出による実験室内診断が行われる。エンテロウイルス(EV)は血清型が 64 種もあるにもかかわらず日本人成人の 50%以上がほとんどすべての血清型に対する抗体を保有している。ということは大半の日本人が乳幼児期に多くの EV 感染の洗礼を受けているということである。EV 感染は不顕性で終わることも多いが、さまざまな病態を現し、時には死に至らしめることもある。EV には適切な治療薬やワクチンもないことから、EV 感染にたいする積極的な予防対策やサーベイランス活動が重要であると考ええる。

感染症を引き起す微生物の基礎知識
ノロウイルスによる食中毒・感染症

左近直美^{*1}, 西尾治^{*2}

クリーンテクノロジー, 12, 21-27 (2011)

ウイルスが原因物質として食品衛生法に組み込まれたのは 1997 年で、10 年以上が経過した。その間、検出感度の向上にむけた努力がなされ、二枚貝のみならず、拭き取り検査や各種食品からの検出によってノロウイルスの汚染実態や様々な感染経路が明らかにされるようになった。2006/07 年の大流行の後、多くの施設でノロウイルス対策が実施されてきたにもかかわらず、ノロウイルスによる食中毒や集団胃腸炎の減少には至っていない。

そこで、ノロウイルスによる感染症及び食中毒対策としてノロウイルスの 1) 性状 2) 免疫 3) 疫学: 食中毒と集団胃腸炎性状 4) 大量調理施設マニュアル 5) 食品検査法の開発 6) 環境サイクルと感染性の維持について述べ、発生の特徴について述べた。次に各種ウイルスを用いた不活化試験の報告を紹介し、それぞれの試験法の特徴とその評価について、さらにノロウイルスのウイルス学的性状を考慮したそれら試験結果の解釈について考察した。

*¹ 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課

Infection with enteroviruses

*¹ 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課

*² 愛知医科大学 医学部 公衆衛生額教室

Food-borne and Infectious disease occurred by Norovirus

注目されるウイルス感染症と制御対策
はじめに

加瀬哲男*

防菌防黴 39 (5) 291-296 (2011)

ウイルスは細菌とは大きく性質が異なるため、ウイルス感染症の制御対策も細菌感染症とは異なる点があります。ウイルスには、ほとんど抗ウイルス剤が存在しないため、多くのウイルス感染症では、感染源の隔離あるいは淘汰、感染経路の把握、ワクチン接種が主な対策になります。また熱や紫外線などの物理的刺激あるいは化学消毒剤に対しても細菌とは異なることも多いので、ウイルス感染症の制御には、疾病毎の病因となる病原体特有の性質を理解することが重要です。

VPD(vaccine preventable diseases) のサーベイランス

加瀬哲男*

総合臨牀 60 (11) 2198-2203 (2011)

感染症サーベイランスとは、感染症の対策に必要な情報を広範囲に収集することにより、その疾病の特徴を明らかにし、疾病の対策に直結するような方策を示すために行われるものである。当然、Vaccine Preventable Diseases (VPD) のサーベイランスとは、通常患者数の推移など単純な発生動向をみるだけでなく、現在日本で実施されているワクチンの有効性を明らかにするために行われるべきサーベイランスと考えられる。しかしながら、現在の日本でのワクチン政策はかなり複雑で、定期接種、任意接種または任意接種でも公的補助があるものなどに分かれており、すべての VPD が効果的にサーベイランスされているわけではない。感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）では疾病分類として 1～5 類、新型インフルエンザ等の類型がある。この中で謳われている VPD は少なくとも、法律上は感染症サーベイランスが行われている疾患である。ただ、感染症法のサーベイランスは全数把握疾患と定点把握疾患に分かれており、また病原体についても検索すべき疾患と特に検索を必要としない疾患がある。

ワクチンには、予防接種法で定期接種に位置付けられているポリオ、ジフテリア・百日咳・破傷風・(DPT)、麻疹・風疹 (MR)、日本脳炎、BCG(結核)、インフルエンザと通常任意接種のおたふくかぜ(流行性耳下腺炎)、水痘、A型肝炎、B型肝炎、b型インフルエンザ菌 (Hib)、肺炎球菌、ヒトパピローマウイルス (HPV)、などがある。

ここでは、代表的な VPD について特に感染症法の疾病分類との関連において、実際に地方衛生研究等で行われている感染症サーベイランスについて概説した。

*大阪府立公衆衛生研究所

Noteworthy viral infection and Control Measures

(1) Opening Remarks

*大阪府立公衆衛生研究所

Surveillance of vaccine preventable diseases

注目されるウイルス感染症と制御対策
-新型インフルエンザについて-

森川佐依子*

防菌防黴、39、297-306 (2011)

インフルエンザウイルス H1N12009pdm について、ウイルスの性状、病原性、従来よりヒト社会で流行している「季節性インフルエンザ」との差異などについて下記の項目で解説した。

1. インフルエンザウイルスについて
分類
宿主体
感染環
2. 新型インフルエンザとは
抗原性について
3. 2009 年の新型インフルエンザについて
由来
流行の特徴
臨床像の特徴
診断
治療
予防

Genetic analysis of human adenovirus type 54
detected in Osaka, Japan

S. HIROI^{*1}, N. KOIKE^{*2}, T. NISHIMURA^{*2},
K. TAKAHASHI^{*1}, S. MORIKAWA^{*1} and T. KASE^{*1}

Jpn. J. Infect. Dis., 64, 535-537 (2011)

アデノウイルス 54 型は近年同定された流行性角結膜炎の原因となるウイルスである。今のところ 54 型は日本でのみ検出されており、大阪府で 2010 年に結膜炎のサーベイランス検体から分離したアデノウイルス 7 株の遺伝子解析を行ったところ、すべて 54 型と判明した。また、以前に行っていた中和試験による血清型別では 54 型を判別できないため、過去の分離株の遺伝子も解析したところ 2003 年に分離された 1 株が 54 型と判明した。

アデノウイルスの型別は現状では中和試験よりも遺伝子解析が有効だと考えられる。新しい型のアデノウイルスの検出報告が国内外で相次いでいることから、大阪府でもアデノウイルスの継続的なサーベイランスが重要である。

*大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課

Noteworthy viral infectious and control measures.

-Pandemic influenza virus.-

*1 大阪府立公衆衛生研究所

*2 関西医科大学附属滝井病院

大阪府で検出されたアデノウイルス 54 型の遺伝子解析

ダニによる病気の現状と注意点

弓指孝博

ビル管理の研究と開発、**38**、6-13(2011)

ダニによって媒介される感染症のうち、ツツガムシ病、日本紅斑熱、ライム病、野兔病、バベシア症、ロシア春夏脳炎について、その発生状況、症状、媒介ダニなどについて概説し、わが国及び大阪府での現況を紹介した。また、感染症ではないが、ダニによる重篤な皮膚病として疥癬についてもその生態、対策の注意点などについて解説した。

注目されるウイルス感染症と制御対策
アルボウイルス感染症

弓指孝博

防菌防黴、**39** (7)、443-459 (2011)

蚊やダニなどの節足動物から脊椎動物へ伝播されるアルボウイルスは、熱帯・亜熱帯を中心に世界に広く分布しており、人に感染して重篤な脳炎や出血熱を起こすものも多い。ここでは、かつてわが国で大流行し現在も少数ながら患者が発生している日本脳炎や北海道での存在が明らかになったダニ媒介性脳炎(ロシア春夏脳炎)、また、輸入感染症として増加傾向にあるデング熱及びチクングニヤ熱、さらに海外で感染する危険性のあるウエストナイル熱などアルボウイルスの中で我々に関係のあるものを中心に、その分類、病因、病態、検査法、予防・治療について解説した。

* 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課
Tickborne Diseases and Cautions against Them

* 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課
Noteworthy Viral Infections and Control Measures
Arboviral Infections

日本脳炎の現状と予防接種

青山幾子

大阪公衆衛生 83, 18-19 (2012)

日本脳炎は極東から東南アジア・南アジアにかけて広く分布する急性のウイルス脳炎である。世界的には毎年 3 ～4 万人の患者報告がある。日本では、1940 年代から 1960 年代半ばまで毎年 1 千人～5 千人以上の患者が発生していた。その後患者は激減し、1972 年以降は 100 人以下、1990 年以降は 10 人以下の発生で推移している。大阪府内でも 2002 年、2009 年に患者報告がみられた。

日本脳炎の病原体はフラビウイルス科に属する日本脳炎ウイルスである。このウイルスに感染しているブタや鳥類を吸血した蚊がヒトを刺すことによって感染する。ヒトからヒトへの感染はない。

日本脳炎は、6～16 日の潜伏期間の後、典型的な症状として 38 度以上の高熱、頭痛、悪心、嘔吐、めまいなどを呈し、その後、意識障害やけいれん、麻痺などが生じる。不顕性感染は 80%程度であるが、発病した場合の死亡率は約 20%で、精神神経学的後遺症は生存者の 45～70%に残り、特に小児では重度の障害を残すことが多いといわれている。

日本脳炎は代表的なワクチンで防げる病気 (VPD) の一つで、予防にはワクチン接種が有効である。また、対策としては蚊に刺されないことが重要である。日本脳炎の予防接種は 1994 年から定期接種として実施されてきたが、2005 年にワクチン接種後に急性散在性脳脊髄症 (ADEM) という疾患になったと考えられる事例があったことから、厚生労働省は日本脳炎ワクチン接種の積極的勧奨を差し控えた。2010 年 4 月から積極的勧奨が再開されたが、勧奨中止期間の 2006、2008 年は低年齢の抗体保有率が顕著に低くなり、再開後の 2010 年でもまだ中止前の半分程度である。

日本、韓国、台湾などではワクチン接種により日本脳炎の流行が阻止されているが、ワクチン接種率が低下すると発症者の増加につながるおそれがある。

*大阪府立公衆衛生研究所

The present state of Japanese encephalitis vaccine.

Intron Sequences from the CCT7 Gene Exhibit Diverse Evolutionary Histories among the Four Lineages within the *Babesia microti*-group, a Genetically Related Species Complex that Includes Human Pathogens

K. Fujisawa^{*1}, R. Nakajima^{*2}, M. Jinnai^{*3}, H. Hirata^{*1}, A. Zamoto-niikura^{*4}, T. kawabuchi-Kurata^{*3}, S. Arai^{*4} and C. Ishihara^{*1}

Jpn J Infect Dis, 64, 403-410 (2011)

北米のヒトバベシア症の主要な病原体である *Babesia microti* はマダニおよび齧歯類に起因してヨーロッパに蔓延したと考えられていた。β チューブリンおよび the chaperonin-containing t-complex protein 1 (CCT η) 遺伝子の η サブユニットの最近の解析により、分離したクラスター (US、Kobe、Munich および Hobetsu の少なくとも 4 つの分類群で構成される種群) が明らかとなった。

種間のマイクロ進化史および遺伝的多様性をさらに解析することを目的として、CCT η 遺伝子の 6 つのイントロンのセットを組み合わせ、系統発生的および比較配列解析を行った。その結果、US の分類群を 3 つの地理学的サブクレードに細分類した。日本の一部の地理的地域でのみ発生する Kobe 分類群はさらに 2 つのサブグループに細分類できた。ヨーロッパおよび日本において一般的である Munich および Hobetsu の分類群は、地理的に多様なサンプルでの比較に関わらず、それぞれの配列多様性はほとんど見られず、最近の進化史内での大規模な集団的ボトルネックが示唆された。本研究により *B. microti* 群の各系統内にみられるマイクロ進化的関係および遺伝的多様性のさらなる理解が得られた。

*¹ 酪農学園大学 獣医学部

*² Academia sinica 台北 (台湾)

*³ 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課

*⁴ 国立感染症研究所

CCT η 遺伝子のイントロン配列はヒト病原体を含む遺伝的近縁種群である *Babesia microti* 群の 4 つの系統間の多様な進化史を示す

Novel Anti-HIV-1 Activity Produced by Conjugating
Unsulfated Dextran with PolyL-lysine

K.NAKAMURA^{*1}, T.OHTSUKI^{*2}, H.MORI^{*3},
H.HOSHINO^{*2}, A.HOQUE^{*2}, A.OUE^{*2}, F.KANO^{*1},
H.SAKAGAMI^{*1}, K.TANAMOTO^{*4}, H.USHIJIMA^{*5},
N.KAWASAKI^{*6}, H.AKIYAMA^{*6} and H.OGAWA^{*1}

Antiviral Research, **94**, 89-97 (2008)

それぞれ単体では抗 HIV-1 活性を持たないポリ L-リジン (PLL) と非硫酸化デキストラン (Dex) を還元アミノ化により結合させたシュードプロテオグリカン (pseudoPG) は、種々のアッセイ系においてマクロファージ指向性の R5 HIV-1 と T 細胞指向性の X4 HIV-1 の双方に対して優れた抑制活性を示した。中でも、10kDa-PLL と 10kDa-Dex を用いて合成された pseudoPG PLL-Dex は硫酸化デキストランと比較すると R5 ウイルスに対しては 4~40 倍、X4 ウイルスに対してもほぼ同等の増殖抑制効果があり、PBMC と臨床分離 HIV-1 株を用いたアッセイでも R5 ウイルスの増殖を強く抑制した。さらに、ウイルスと細胞を PLL-Dex で前処理したところ、どちらも濃度依存性に抗 HIV-1 活性が認められたことから、PLL-Dex の作用点はウイルス側と細胞側の双方であることが示唆された。

注目されるウイルス感染症と制御対策 8
エイズ (AIDS)

森 治代*

防菌防黴誌、**39**、433-442 (2011)

エイズは、その原因ウイルスである HIV が免疫担当細胞に感染することにより引き起こされる重篤な免疫不全疾患である。HIV の増殖を強力に抑制する治療薬が多数開発され、早期に適切な治療を行えばコントロール可能な慢性疾患と位置づけられるようになっていくが、未だ完治はできない。本稿では、日本における HIV/エイズの現状について

- ・ HIV 感染者、エイズ患者の発生動向
- ・ 感染経路
- ・ サブタイプ
- ・ HIV 検査
- ・ 抗 HIV 療法、等

の項目を挙げて解説した。

*1 お茶の水女子大学大学院

*2 群馬大学大学院医学系研究科

*3 大阪府立公衆衛生研究所

*4 武蔵野大学

*5 藍野大学

*6 国立医薬品食品衛生研究所

非硫酸化デキストランとポリ L-リジンを結合することにより生じる新規抗 HIV-1 活性

* 大阪府立公衆衛生研究所

Noteworthy viral infection and Control Measures 8: AIDS

HIV 対策—大阪府の現状と公衛研の取り組み

川畑拓也*

病原微生物検出情報, **31**, 228-229 (2010)

大阪府内の HIV 感染の現状であるが、感染拡大が著しく、また潜在的な感染者が少なくないと考えられる。感染は MSM（男性と性行為を行う男性）を中心に同性間性的接触によって拡大している。推定では、これまで約 1,000 名の MSM が医療に繋がったが、約 1,000 名の MSM が未だ自身の感染に気がついておらず、4 万人以上の非感染 MSM が感染のリスクにさらされている状況であると考えられる。府内 MSM の HIV 検査の受検傾向は、40 歳代以上の MSM において自発的に HIV 検査を受ける人が少ない。

公衛研の取り組みとして、ゲイ・バイセクシャル男性が受診しやすい診療所を開拓することを目的に、府内複数の診療所の協力を得て、MSM を対象とした性感染症の検査キャンペーンを展開していることを紹介した。

HIV/AIDS 感染者・患者の多い地域における
公衆衛生専門機関の現状と課題

川畑拓也*, 小島洋子*, 森 治代*

公衆衛生, **74**, 914-917 (2010)

当所における HIV/AIDS 対策の活動の紹介として、以下の項目について概要を述べた。

- ・ 確認検査・ウイルス遺伝子解析と陽性者支援
- ・ 感染症発生動向調査における届出状況のモニタリングと情報の還元
- ・ 感染の広がりを知るための疫学調査
- ・ 新規治療薬の開発
- ・ 感染者の治療のためのウイルス学的検査法の開発
- ・ MSM（男性と性行為を行う男性）の医療環境の改善に向けた MSM を対象とした HIV 検査の実施
- ・ 地方衛生研究所の現状

また、「HIV/AIDS に対する公衆衛生対策の現状と課題」として、HIV の対策には、公衆衛生学的な視点に基づいた施策や利用者(住民)の視点に立った施策が重要であり、そのためには、医療関係者や医学研究者、民間支援団体、当事者組織等との協働が不可欠であることを述べた。

* 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課

Countermeasures against HIV; Present situation in Osaka Prefecture and the role played by the Osaka Prefectural Institute of Public Health in the activity

* 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課

Current situations and issues of (local governmental) public health institutes in the areas where many HIV/AIDS patients are reported

Evaluation of the antiviral activity of chlorine dioxide and sodium hypochlorite against feline calicivirus, human influenza virus, measles virus, canine distemper virus, human herpesvirus, human adenovirus, canine adenovirus and canine parvovirus. Dioxide and Sodium Hypochlorite

T.SANEKATA^{*1}, T.FUKUDA^{*2}, T.MIURA^{*2},
H.MORINO^{*2}, C. LEE^{*2}, K.MAEDA^{*3}, K.ARAKI^{*4},
T.OTAKE^{*5}, T.KAWAHATA^{*5} and T.SHIBATA^{*2}

Biocontrol Science, **15**, 45-49 (2010)

我々は、二酸化塩素ガス溶液 (CD) と次亜塩素酸ナトリウム (SH) の抗ウイルス性の活性を、ネコカリシウイルス、ヒトインフルエンザウイルス、はしかウイルス、犬ジステンパーウイルス、ヒトヘルペスウイルス、ヒトアデノウイルス、犬アデノウイルス、犬パルボウイルスを用いて評価した。その結果、1~100ppm の濃度に渡って CD は強い抗ウイルス活性を示した。そして、増感のための 15 秒の処置でウイルスの 99.9% を不活化した。CD の抗ウイルス活性は、SH のそれより約 10 倍高かった。

各種ウイルスの不活化に於いて次亜塩素酸ナトリウムと比較して二酸化塩素がより有効であることが明らかとなった。

Synthesis, anti-HIV and anti-oxidant activities of caffeoyl 5,6-anhydroquinic acid derivatives

CM. Ma^{*1}, T. KAWAHATA^{*2}, M. HATTORI^{*1},
T. OTAKE^{*2}, L. WANG^{*1} and M. DANESHTALAB^{*1}

Bioorg Med Chem. , **18**, 863-869 (2010)

生物活性を付加したクロロゲン酸アナログとその誘導体に関する我々の継続的な研究において、今回いくつかのカフェオイル酸誘導体を合成した。これらのカフェオイル酸の抗 HIV 活性と抗酸化活性を測定したところ、複数の誘導体で弱いながらも抗 HIV 活性をみとめた。

^{1*} 鳥取大学

^{2*} 大幸薬品

^{3*} 山口大学

^{4*} 国立感染症研究所

^{5*} 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課

ネコカリシウイルス、ヒトインフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、イヌジステンパーウイルス、ヒトヘルペスウイルス、ヒトアデノウイルス、イヌアデノウイルスおよびイヌパルボウイルスに対する二酸化塩素および次亜塩素酸ナトリウムの抗ウイルス活性の評価

^{*1} 富山大学

^{*2} 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課

カフェオイル-5,6-アンヒドロキナ酸誘導体の合成、抗 HIV および抗酸化活性

一抄 録一

性感染症サーベイランス結果の地方自治体による活用 の評価と支援

中瀬克己^{*1}, 中谷友樹^{*2}, 堀 成美^{*3}, 尾本由美子^{*4},
高橋裕明^{*5}, 山内昭則^{*5}, 福田美和^{*5}, 大熊和行^{*5},
川畑拓也^{*6}, 白井千香^{*7}, 兒玉とも江^{*8}, 山岸拓也^{*9},
大西 真^{*9}

日本性感染症学会誌, **22**, 49-55 (2011)

新型インフルエンザを機に、法に基づく感染症発生動向調査に限らず、広く感染症の動向を把握するサーベイランスシステムへの期待と関心が高まっている。今回、性感染症サーベイランスを運営する全国自治体を対象に、その運営と結果活用の状況に関してアンケート調査を実施した。回収率は 61.5%であった。集団発生を把握した自治体は 3 か所あり、HIV 感染症、梅毒などに関した伝播経路調査、接触者調査を行うなどの対応を行っていたが、少数にとどまった。7 割を超える自治体がサーベイランス結果を公表・還元していたが、その評価やコメントを記している割合は 4 割以下と低かった。広報への活用や施策への反映 は、HIV 感染症では 6 割程度あるものの、4 性感染症では 3 割以下と少なかった。アウトブレイク対応、定例的結果の活用例など発生動向調査の意義を関係者に伝えと共に、性感染症サーベイランス活用の推進には、結果活用ガイドライン、注意報・警報の試行の有用性を示唆した。

^{*1} 岡山市保健所

^{*2} 立命館大学

^{*3} 聖路加看護大学

^{*4} 江東区保健所

^{*5} 三重県保健環境研究所

^{*6} 大阪府立公衆衛生研究所 感染症部 ウイルス課

^{*7} 神戸市保健所

^{*8} 岡山市保健所

^{*9} 国立感染症研究所

The Evaluation and improving measures of STI surveillance systems at the
local government level in Japan

タンデム固相抽出を用いた魚肉中ヒスタミン分析法の検討

栗津 薫^{*}, 野村 千枝^{*}, 山口 瑞香^{*}, 尾花 裕孝^{*}

食品衛生学雑誌, **52**(3), 199-204 (2011)

魚肉中のヒスタミンの分析を目的として、2 種類の固相抽出カートリッジカラムを直列に連結した精製法を検討した。魚肉中のヒスタミンを、トリクロロ酢酸溶液を添加し、ホモジナイズして抽出した。その上清を中和後、中性りん酸緩衝液で希釈し、ODS の下部に SCX を連結したカラムで精製した。試験溶液をフルオレスカミンで蛍光誘導体化し、蛍光検出器付き HPLC により測定したところ、クロマトグラム上に妨害ピークがほとんど見られなかった。6 種類の鮮魚および水産加工品における添加回収試験の結果、平均回収率は 83~92%、相対標準偏差は 5%以下であった。本法は、魚肉中のヒスタミン分析法として有用であった。

^{*}大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部

Determination of Histamine in Fish and Fish Products by Tandem
Solid-Phase Extraction

LC-MS/MS による畜産物中のポリエーテル系抗生物質
およびマクロライド系駆虫薬の一斉分析

山口瑞香*, 柿本健作*, 山口貴弘*, 尾花裕孝*

食品衛生学雑誌, **52**, 281-286 (2011)

LC-MS/MS を用いた畜産物中のポリエーテル系抗生物質およびマクロライド系駆虫薬の一斉分析法を検討した。試料にアセトニトリルを加えて抽出し、分散固相抽出とシリカゲル固相抽出カラムを用いて精製を行った。10 検体を約 3 時間で前処理することができ、迅速一斉分析が可能であった。畜産物での添加回収試験を実施した。マトリックス添加検量線を用いた定量結果は、牛肝臓のナラシンおよび牛乳のナラシン、ラサロシドを除き真度は 70~117%、相対標準偏差はガイドラインの目標値以内と良好であった。また、定量下限は 0.00005~0.0005 $\mu\text{g/g}$ であった。

Di(2-ethylhexyl)phthalate and
Mono(2-ethylhexyl)phthalate in the Media Using for in
Vitro Fertilization

S. TAKATORI*1, K. AKUTSU*1, F. KONDO*2, R.
ISHII*3, H. NAKAZAWA*4 and T. MAKINO*5

Chemosphere, **86**, 454-459 (2012)

フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) (DEHP) は、可塑剤として多用されており、日常的な曝露が危惧される化学物質のひとつである。DEHP の主要な代謝物であるフタル酸モノ(2-エチルヘキシル) (MEHP) には、発生及び発育期にある精巣に毒性を示すことが動物実験において明らかにされている。このために妊婦、胎児及び乳児への当該化学物質の曝露が危惧されており、その曝露評価が求められている。この度、体外受精技術に不可欠な培養液中に当該化学物質の存在を認めたので分析することとした。発表者らは、市販の体外受精用培養液及びタンパク質供給源として培養液に添加する血液由来製剤(ヒトアルブミン溶液等)中の DEHP 及び MEHP を分析した。代表的な培養液について分析したところ、血液由来製剤を配合した培養液に DEHP 及び MEHP に相当するピークを検出した。定性試験を行った結果、当該ピークは、DEHP 及び MEHP であることが確認された。更に血液由来製剤の分析を行ったところ、より高い濃度の DEHP 及び MEHP を検出した。これらの結果により当該化学物質は、血液由来製剤の添加によって培養液中に持ち込まれていることが示唆された。また、その培養液で培養される受精卵は、当該化学物質に曝露されうることが推察された。

*大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部

Simultaneous Determination of Polyether Antibiotics and Macrolide Anthelmintics in Livestock Products by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry

*1 大阪府立公衆衛生研究所

*2 愛知県衛生研究所

*3 埼玉県衛生研究所

*4 星薬科大学

*5 有隣厚生会東部病院

体外受精に使用される培養液中のフタル酸ジ(2-エチルヘキシル)及びフタル酸モノ(2-エチルヘキシル)の分析

ゴミシ中のシザンドリンおよびゴミシンAの分析

田上貴臣^{*1}、^{*2} 有本恵子^{*2} 伊藤美千穂^{*2} 大住優子^{*2}
岡坂衛^{*2} 金谷友成^{*2} 酒井英二^{*2} 嶋田康男^{*2}
高井善孝^{*2} 十倉佳代子^{*2} 中島健一^{*2} 野口 衛^{*2}
橋爪 崇^{*2} 久田陽一^{*2} 本多義昭^{*2} 守安正恭^{*2}
山本 豊^{*2} 横倉胤夫^{*2}

生薬学雑誌、65(2)、108-113(2011)

生薬ゴミシは主として漢方処方用薬であり、小青竜湯、人参養榮湯などに配合され、成分としてシザンドリン、ゴミシンAをはじめ多くのリグナン化合物を含む。シザンドリンおよびゴミシンAの定量法に関する報告はあるが、それらは抽出溶媒として有害試薬であるクロロホルムを用いている。さらに、既報においては液体クロマトグラフィーの移動相としてアセトニトリルが使用されているが、2009年にアセトニトリルの供給量が少なくなるという事態が発生した。

このことから、我々は有害試薬およびアセトニトリルを用いないシザンドリンおよびゴミシンAの分析法を確立するため本研究を行った。更に、市場品のシザンドリンおよびゴミシンA含量の測定を行い、この2成分を指標とした品質評価を試みた。

検討の結果、シザンドリンおよびゴミシンAの有害試薬およびアセトニトリルを用いない HPLC による定量法を確立した。また、ゴミシ市場品についてシザンドリン含量およびゴミシンA含量を測定したところ、シザンドリン含量は 0.214~0.868%、ゴミシンA含量は 0.073~0.314%であった。

近年10年間の市場品を5年単位で新しいものと古いもの2つに分け、シザンドリン含量、ゴミシンA含量および希エタノールエキス含量について比較したところ、いずれの間においても有意な差は認められず、これらを指標にした評価では新しいものと古いものにおいて品質の変動がほとんどないことが示唆された。また、シザンドリン、ゴミシンA共に果肉よりも種子に高濃度（シザンドリン：6.2~14.7倍、ゴミシンA：6.2~11.1倍）で存在していた。

Bactericidal Activity of Quaternium-15 and its
Decomposition Products against Aerobic Bacteria

K. KAJIMURA*, T. DOI*, A. ASADA*, A. TAKEDA*
and T. TAGAMI*

Journal of Japanese Cosmetic Science Society, 36(1),
1-6(2012)

化粧品に配合されるホルムアルデヒド (FA) ドナー型防腐剤、Quaternium-15 (QN-15) の殺菌特性について検討した。QN-15 が配合された化粧品中における、FA 及び QN-15 含量を測定したところ、106~493ppm に相当する FA が検出された。各化粧品から QN-15 は、検出されなかった。これら化粧品の好気性細菌に対する殺菌作用を調査したところ、いずれの試料にも殺菌効果が認められた。

次に、FA 以外の QN-15 分解物の殺菌作用を調査したところ、好気性菌に対して殺菌効果を有することが示された。さらに QN-15 本体の殺菌作用についても検討し、同様の殺菌効果を示すことを明らかとした。

本研究により QN-15 が配合された化粧品は、QN-15 本体に加え、分解により遊離した FA 及び FA 以外の分解物も殺菌作用に寄与しており、結果として防腐効果が長期間ほぼ一定に保たれていることが明らかとなった。

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部 薬事指導課

^{*2} 生薬品質懇談会

A Quantitative Analysis of Schizandrin and Gomisin A in Schisandrae Fructus

* 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部

クオタニウム-15 及びその分解物の好気性細菌に対する殺菌活性に関する研究

一抄 録一

難水溶性製剤の溶出試験に界面活性剤として使用されるラウリル硫酸ナトリウムの品質に関する研究 (第1報)

梶村 計志^{*1}, 川口 正美^{*1}, 四方田千佳子^{*2}

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **42**(7),
626-632(2011)

市場には、多数の試薬メーカーが製造した、様々な規格のラウリル硫酸ナトリウム (SDS) 試薬が流通しており、溶出試験に使用される SDS 試薬の種類も多岐にわたる。SDS の品質の違いが溶出性に影響を及ぼすことが予測される。本稿では、販売者が異なる SDS 試薬を用いた溶出試験をアネトールトリチオン 12.5mg 錠、イプリフラボン 200mg 錠及び酢酸コルチゾン 25mg 錠について実施し、試験結果に影響を及ぼす SDS の品質について検討を行った。

3種類の SDS 試薬を用い、溶出試験を行ったところ、使用する SDS 試薬により溶出挙動が異なることが確認された。高い溶出率をもたらす SDS 試薬には、テトラデシル硫酸ナトリウム (STS) が約 25%程度含まれていた。SDS 試薬の代わりに STS 試薬を使用し溶出試験を行ったところ、より高い溶出率をもたらすことが明らかとなった。市販の SDS 試薬に混在するアルキル硫酸ナトリウムを分析したところ、全ての SDS から STS が検出された。しかし、大多数の SDS 試薬では、その組成比が 1%以下であった。SDS 試薬に混在する 1%以下の STS は、溶出挙動にほとんど影響を及ぼさないことを確認した。

以上の結果から、SDS 試薬に混在する STS は 1%程度であれば、ほとんど影響を及ぼさないが、高い割合で混在した場合、溶出性に影響を及ぼすことが明らかとなった。

難水溶性製剤の溶出試験に界面活性剤として使用されるラウリル硫酸ナトリウムの品質に関する研究 (第2報)

梶村 計志^{*1}, 川口 正美^{*1}, 四方田千佳子^{*2}

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **43**(2),
194-199(2012)

本稿では、ラウリル硫酸ナトリウム (SDS) 試薬を溶解したときの pH の違いに着目し、製剤の溶出性に及ぼす影響について検討した。

市販の SDS 試薬について、水溶液 (1.0w/v%) を作製し、pH を測定したところ、5.58~8.13 の値を示した。溶出試験に使用される各試験液に SDS 試薬を溶解し、pH の値に及ぼす影響について検討した。水以外の試験液では、オレンジブックの試験で使用される最高濃度である 5.0w/v% を添加した場合でも、pH の値はほとんど変化せず、試験液の緩衝能は保たれていた。

次に、pH が異なる 3 種類の SDS 試薬を使用し、溶出性に pH 依存性が認められる 3 製剤 (ピロミド酸 250mg 錠、メフェナム酸 250mg カプセル及びテプレノン 50mg カプセル) について、水を試験液として、溶出試験を行ったところ、使用する SDS 試薬により溶出挙動に差が認められた。

*1 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部

*2 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

The Quality of Sodium Dodecyl Sulfate used in Dissolution Test for the Poor Water Solubility formulation as a Surfactant (Part 1)

*1 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部

*2 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

Variation in Quality of Sodium Dodecyl Sulfate Used in the Dissolution Test as a Surfactant for the Poorly Water Soluble Drug (Part 2)

トラネキサム酸カプセルにおける溶出挙動の経時変化
に関する検討

川口正美*, 梶村計志*, 田口修三*

医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 42,
836-842 (2011)

トラネキサム酸の硬カプセル剤 (4 製剤) を、3 種類の条件で保存し、0,1,4,6,10 ヶ月後に溶出試験を実施した。溶出試験の条件は、日局および局外規第三部に従い、医療用医薬品品質情報集に記載されている 4 種類の試験液を用い、溶出曲線を作成した。

保存試験の結果、25°C,60%RH の条件では、全ての製剤で溶出挙動に変化が認められなかった。一方、40°C,75%RH の条件では、ひとつの製剤を除いて、溶出挙動の変化が認められた。溶出性に最も違いが認められた製剤は、25°C, 75%RH で保存した場合でも溶出の遅延が認められたことから、温度だけではなく湿度の影響も大きいことが示された。

変動の原因を検討するため、カプセルの内容物や、それぞれの製品間でカプセル皮膜と内容物を交換し、調製した試料を用いて同様の条件で溶出試験を行った。その結果、溶出率の遅延が改善された製剤と、溶出率の低下は改善されるものの、溶出の遅延が認められた製剤が存在した。溶出率の遅延が十分に改善されなかった製剤は、試験液中で製剤が崩壊する過程や、試験終了時の製剤の様子が異なっていた。また、製品中の添加物は、湿度の影響を受けることで溶出速度が著しく低下する成分が配合されており、添加物が保存による影響を受けていることが推測された。

これらのことから、溶出挙動の変化の原因は、カプセル皮膜単独の変化に起因する場合と、カプセル皮膜及び内容物の両方の変化に起因する場合の 2 種類が考えられた。

The Different Decomposition Properties of Diazolidinyl
Urea in Cosmetics and Patch Test Materials

T. DOI*, K. KAJIMURA* and S. TAGUCHI*

Contact Dermatitis, 65(2), 81-91
(2011)

HPLC や LC-MS、¹H-NMR による分析を行い、緩衝液、化粧品、およびパッチテスト試料中でのジアゾリジニル尿素 (DU) の分解挙動の解明を試みた。HPLC による分析では多くの試料において 4 本のピークを与え、LC-MS による分析の結果からそれぞれ 2 本のピークについては分子量が 218、その他の 2 本については分子量 188、248 と考えられた。¹H-NMR による分析の結果から、化粧品における DU 由来の化合物のうち、90%以上のピーク面積を占める 2 本のピークについては、(4-hydroxymethyl -2,5-dioxo-imidazolidine-4-yl)-urea (HU; MW 188)及び(3,4-bis-hydroxymethyl-2,5-dioxo-imidazolidine-4-yl)-urea (3,4-BHU; MW218)と示唆された。一方でワセリン基材のパッチテスト試料は、同定はできていないが約 75%が分子量 248 のピークであり、化粧品中での 2 種類の DU 主構成成分とは違う化合物が主な構成成分であった。また水基材の試料ではパッチテスト中に分解が進むため、陽性反応の原因物質を特定できない可能性が考えられた。DU を用いた化粧品由来のアレルギー反応の評価には、HU や 3,4-BHU をワセリン基材に混和した試料を用いてパッチテストを行うことが望ましいと考えられた。

* 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部 薬事指導課

Changes in Dissolution Behavior of Tranexamic Acid
Capsules during Storage

* 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部

化粧品中とパッチテスト試料中におけるジアゾリジニル尿素の分解
挙動の差について

安全な抗がん剤調製のための
チェックリスト活用の提案

吉田 仁^{*1}, 甲田茂樹^{*2}, 吉田俊明^{*1}, 西田升三^{*3},
熊谷信二^{*4}

医療薬学, 37, 145-155 (2011)

医療従事者が抗がん剤調製に関する安全対策の客観的評価および対策が必要な個所を抽出するためのツールとして、チェックリストを作成した。

チェックリストの設問内容は、A) 設備・メンテナンスについて、B) 文書化・トレーニングについて、C) 安全対策キットについて、D) 個人保護具について、および E) 緊急時の対応についての 5 項目とした。質問は、その重要度に応じて配点 (8~1 点) し、チェックリストの達成度を点数化できるようにした。そして、安全な抗がん剤調製の目安として各群 80%と設定した。

チェックリストの妥当性を評価するために、これまで定期的に調査を実施した病院において調査当時の抗がん剤取扱状況をチェックリストに記入し、項目の達成度と清拭調査の結果との関連性を調べた。その結果、チェックリストの点数が増加することにより、職場環境中抗がん剤濃度の減少傾向がみられた。

本研究にて作成したチェックリストを医療従事者が用いることにより、安全対策の要である安全設備、院内にて手技や清掃方法を統一化するための文書と訓練、個人保護具、安全対策キットおよび緊急時対応について客観的に評価することができると考えられた。

国内民間分析機関によるシクロホスファミド拭取り
試験の包括的評価

濱 宏仁^{*1}, 杉浦 伸一^{*2}, 福嶋 浩一^{*1}, 吉田 仁^{*3},
橋田 亨^{*1}

医療薬学, 37, 607-610 (2011)

抗がん剤の一つであるシクロホスファミド(CPA)の拭取り試験は、抗がん剤の院内汚染や安全対策の評価に用いられている。従来、日本の医療機関は、拭取り試験を海外の分析機関に依頼してきたが、日本の民間分析機関が高速液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計により依頼分析を開始した。そこで、これまで研究的に分析を行ってきた公的機関での分析との同等性を検証し、包括的評価を行った。

正確に調製した CPA を拭取り試料に添加し、それぞれの機関に分析を依頼した。得られた測定結果について、その誤差率・変動係数から精度及び真度を求め、それぞれ 15%以内を目標とした。その結果、いずれの機関の分析結果は、誤差率、変動係数共に目標の範囲内であり、分析方法の違いによる影響はないと考えられた。

これまでのところ、この民間分析機関の拭取り試験の対象薬剤は CPA のみであり、他薬やさらに尿中の分析等へも今後拡大されることが望ましいと考える。

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所

^{*2} 独立行政法人労働安全衛生総合研究所

^{*3} 近畿大学薬学部 薬物治療学研究室

^{*4} 産業医科大学 産業保健学部

Proposal of a Checklist for Safe Handling of Antineoplastic Drugs

^{*1} 神戸市立医療センター 中央市民病院 薬剤部

^{*2} 名古屋大学医学部医療システム管理学寄附講座

^{*3} 大阪府立公衆衛生研究所

Comprehensive Evaluation of Cyclophosphamide Wipe Test Using
Commercial Laboratory in Japan

大阪府水道水質検査外部精度管理
—蒸発残留物（平成 21 年度）—

田中榮次^{*1}, 安達史恵^{*1}, 小川有理^{*2}, 吉田直志^{*2},
木村直昭^{*2}, 足立伸一^{*1}

日本水道協会雑誌, 80 (10), 12-22 (2011)

平成 21 年度の大阪府水道水質検査外部精度管理において蒸発残留物を対象項目とした。報告された 44 の検査値の内、Z スコアの許容範囲 ± 3 を超えた検査値はなく、誤差率の許容範囲 $\pm 10\%$ を超えた検査値は 4 つ存在した。しかし、Z スコア、誤差率の 2 つの許容範囲を超えた「外れ値」に該当する検査値は存在しなかった。この「外れ値」の存在率 0% (0/44) で検査結果を評価すると、蒸発残留物の外部精度管理は良好な結果であった。

しかし、今回の外部精度管理の結果、アルミカップを蒸発皿として使用すると、試料中の HCO_3^- が加熱されて CO_2 を発生し、この CO_2 がアルミカップから Al を溶出させ、溶出した Al から $\text{Al}(\text{OH})_3$ が生成することによって蒸発残留物が増加し、検査値は他種の皿を使用した場合と比較して約 15~20 mg/L 高くなることが認められたことから、アルミカップの使用は避けることが望ましいと考えられた。

なお、検査精度を向上するには、以下の留意点が考えられた。

- 1) 晴れの日でも、湿度が高いことがあり、皿の秤量に影響することから、出来るだけエアコンを使用することが望ましい。
- 2) 湿度が高い日、特に雨の日には蒸発乾固前・後の皿の秤量は避けることが望ましい。
- 3) 天秤の自主検査は毎年一度実施するのが望ましいが、最低でも 2 年に 1 度実施し、日頃から何時でも検査が行えるように天秤の調整並びに整備を行うことが望ましい。

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部 生活衛生課

^{*2} 大阪府 健康医療部 環境衛生課

Fate of Perfluorooctanesulfonate and Perfluorooctanoate in
Drinking Water Treatment Processes

S. TAKAGI^{*1}, F. ADACHI^{*1}, K. MIYANO^{*1},
Y. KOIZUMI^{*1}, H. TANAKA^{*1}, I. WATANABE^{*1},
S. TANABE^{*2} and K. KANNAN^{*3}

Water Research, 45, 3925-3932 (2011)

ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) とペルフルオロオクタン酸 (PFOA) は世界規模で存在する汚染物質として認識されている。日本を含む多くの国において水道水から検出されているが、その浄水処理過程における挙動に関する報告は少ない。そこで、高度浄水処理を導入している大阪府内の複数の浄水場を対象に、浄水処理過程毎に PFOS・PFOA の分析を行いその挙動を調べた。

その結果、凝集沈殿・砂ろ過処理、オゾン処理は効果がなかった。一方、活性炭処理は、活性炭交換後 1 年未満では、処理前の水に対して処理後における水での検出濃度が大きく低下しており、処理効果が高かった。しかし、1 年以上使用した場合、処理前後で検出濃度に変化がないか、処理後の水において検出濃度の増加が認められた。したがって、活性炭を数年間使用する現在の方法は PFOS および PFOA の除去には効果的でないことがわかった。また、検出濃度の増加は夏季において顕著であった。

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部 生活衛生課

^{*2} 愛媛大学 沿岸環境科学研究センター

^{*3} ニューヨーク州保健局

大阪府の水道における過塩素酸イオン濃度と
その浄水処理による消長

高木総吉^{*1}, 安達史恵^{*1}, 宮野啓一^{*1}, 吉田直志^{*2},
小川有理^{*2}, 李 卉^{*3}, 北川幹也^{*3}, 関口陽子^{*3},
足立伸一^{*1}, 田辺信介^{*4}

環境化学, **21**, 251-256 (2011)

大阪府内の水道原水および水道水中の過塩素酸イオンを、イオンクロマトグラフ-タンデム型質量分析計 (IC-MS/MS) を用いて分析をした。その結果、水道原水からは $<0.015\sim0.48\ \mu\text{g/L}$ 、水道水からは $<0.015\sim0.95\ \mu\text{g/L}$ の過塩素酸イオンが検出された。水道原水中濃度と水道水中濃度に大きな差はなく、今回調査をしたオゾン-活性炭処理、活性炭処理、急速ろ過および緩速ろ過などの浄水処理によって過塩素酸イオンは除去されないことがわかった。また塩素消毒に使用している次亜塩素酸ナトリウム溶液から過塩素酸イオンが検出され、その濃度により水道原水に比べ水道水中濃度は増加する場合のあることがわかった。しかし、一日2Lの水道水を飲用した場合、過塩素酸イオンの摂取量は $0.0\sim1.8\ \mu\text{g/day}$ となり、参照用量 (RfD) から求めた一日摂取量と比べ十分に低値であった。したがって、大阪府における水道水中過塩素酸イオンによる健康リスクは小さいと考えられた。

The First Case of *Legionella nagasakiensis* Isolation
from Hot Spring Water

K. FURUHATA^{*1}, A. EDAGAWA^{*2}, H. MIYAMOTO^{*3},
K. GOTO^{*4}, S. YOSHIDA^{*5} and M. FUKUYAMA^{*1}

Biocontrol Sci., **16**, 171-176 (2011)

レジオネラ症の原因菌であるレジオネラ属菌は、温泉水など環境中に広く生息しており、現在までに50種以上の菌種が報告されている。我々は、温泉水からレジオネラ属菌の分離を行い、分離株の菌種の特特定を行った。分離株のうち、免疫血清などで菌種の特特定が出来なかったHYMO-6株について、16S rRNAの塩基配列について検討したところ、他のレジオネラ種とは96.6%未満の類似度であり、既存の種には該当しなかった。そこで、種々分類学的検討を行った結果、HYMO-6株は2011年に報告された新種 *Legionella nagasakiensis* であることが判明した。本研究は、日本国内の温泉水から *L. nagasakiensis* が検出された初めての報告である。

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部 生活環境課

^{*2} 大阪府 健康医療部 環境衛生課

^{*3} 日本ダイオネクス株式会社

^{*4} 愛媛大学 沿岸環境科学研究センター

Perchlorate Concentration in Water System and Its Variation by Water Treatment in Osaka

^{*1} 麻布大学 生命・環境科学部

^{*2} 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部

^{*3} 佐賀大学 医学部

^{*4} 九州大学 大学院医学研究院

^{*5} 三井農林食品総合研究所

本邦で初めて温泉水から *Legionella nagasakiensis* を検出した事例

Isolation of *Legionella* Species from Hot Spring Bath Water Samples in Japan, and the Antibiotic Susceptibility of the *L. pneumophila* Isolates

K. FURUHATA^{*1}, A. EDAGAWA^{*2}, N. ISHIZAKI^{*1},
M. HARA^{*3}, and M. FUKUYAMA^{*1}

Journal of Azabu University, 23, 17-23 (2011)

温泉水のレジオネラ属菌の生息状況を把握するために、温泉水からレジオネラ属菌の分離を行った。その結果、366 試料中 89 試料 (24.3%) から分離された。内湯と露天に区別して分離率を比較すると、内湯では 239 試料中 48 試料 (20.1%)、露天では 127 試料中 41 試料 (32.3%) からそれぞれ分離され、露天における分離率の方が高かった。分離されたレジオネラ属菌の同定結果では、*Legionella pneumophila* が 78 株 (69.6%) と最も多く、優占種であった。また、*L. pneumophila* の他に同定された菌種は *L. londiniensis* が 20 株、*Legionella micdadei* が 5 株であった。分離した *L. pneumophila* の各薬剤における MIC₉₀ 値を比較すると、10 薬剤のうちリファンピシンが 0.016 µg/ml と最も低い値を示し、感受性が高かった。

Legionella の低濃度オゾン水殺菌効果に及ぼす
温度及び pH の影響

中室克彦^{*1}, 土井 均^{*2}, 肥塚利江^{*2}, 枝川亜希子^{*2}

防菌防黴, 40, 75-79 (2012)

本研究は、実際の浴槽水へのオゾン殺菌の導入を考慮して、pH5.8~pH9.5、水温 40℃における低濃度オゾン水の *Legionella pneumophila* に対する殺菌効果について検討した。その結果、オゾン濃度は高い pH 域において急速なオゾン濃度の減少が認められたが、0.026 mg/l のオゾン初期濃度においては pH5.8~9.5 の範囲における pH の影響はほとんど認められず、曝露 3 分後にはいずれの pH においてもほぼ完全に *Legionella* を殺菌することを示した。

^{*1} 麻布大学 生命・環境科学部

^{*2} 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部

^{*3} 麻布大学 獣医学部

温泉水からのレジオネラ属菌の分離状況および *L. pneumophila* の薬剤感受性

^{*1} 摂南大学 理工学部

^{*2} 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部

Disinfection Efficacy of Low Levels of Dissolved Ozone against *Legionella pneumophila* at Various pHs and 40℃

コンタクトレンズ消毒保存液マルチパーパスソリューションの *Acanthamoeba* に対する消毒効果

枝川亜希子^{*1}, 木村明生^{*2}, 田中榮次^{*1}, 土井 均^{*1},
楠原康弘^{*3}, 足立伸一^{*1}, 宮本比呂志^{*4}

防菌防黴, 38, 661-665 (2010)

角膜炎の原因となる *Acanthamoeba* に対するマルチパーパスソリューション（以下、MPS）の消毒効果について検討を行った結果、*Acanthamoeba* 数は時間経過と共に減少し、1-4 日後に死滅した。一方、精製水、生理食塩水、0.4 mg/l 塩素水と接触した *Acanthamoeba* は、28 日後も生存していた。今回我々が使用した 3 種の MPS については、*Acanthamoeba* に対する十分な消毒効果があると認められ、MPS の使用が *Acanthamoeba* 角膜炎の感染リスクを増大させる可能性は低いことを示唆するものであった。

Histological Effect of Nitrous Acid with Secondary Products of Nitrogen Dioxide and Nitric Oxide Exposure on Pulmonary Tissue in Mice

M. OHYAMA^{*1}, K. OKA^{*2}, S. ADACHI^{*3} and
N. TAKENAKA^{*4}

J. Clinic. Toxicol., 1, 1000103 (2011)

疫学調査により二酸化窒素が喘息影響を持つことが報告されている。しかし、二酸化窒素測定法は亜硝酸も誤検出するため、喘息影響の原因は亜硝酸による可能性がある。我々は、モルモットに 3.6 ppm の亜硝酸（0.3 ppm の二酸化窒素と 1.6 ppm の一酸化窒素を副生）を 4 週間連続曝露し、肺気腫様変化や平滑筋細胞の肺胞道への伸展を認めた。但し、二酸化窒素曝露により起きるような肺胞道での線維化は認められなかった。喘息患者では線維化を伴わない肺気腫が起きることから、線維化を起こす二酸化窒素より亜硝酸の方が喘息において重要ではないかと考えられる。

今回、動物曝露実験で亜硝酸の傷害性の強さを検討するため、8.4 ppm の亜硝酸（2.4 ppm の二酸化窒素と 7.2 ppm の一酸化窒素の副生成を伴う）をマウスに 3 週間曝露し呼吸器の組織変化を調べた。その結果、肺胞道の線維化が認められなかっただけでなく、肺気腫様変化も明らかではなかった。これらの結果は、亜硝酸の傷害性は弱い、亜硝酸が平滑筋細胞や好酸球に作用して肺気腫様変化を起こすことを示唆する。

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部

^{*2} 大阪府立公衆衛生研究所 企画総務部

^{*3} 藤田保健衛生大学 医療科学部

^{*4} 佐賀大学 医学部

Disinfection Efficacy of Contact Lens Multipurpose Solutions against *Acanthamoeba*

^{*1} 大阪府立公衆衛生研究所

^{*2} 大阪府環境農林水産総合研究所

^{*3} 相模女子大学

^{*4} 大阪府立大学大学院工学研究科

マウス肺組織に対する亜硝酸曝露の影響

Should the Regulation of Nitrogen Dioxide be Amended for
the Regulation of Nitrous Acid?

M. OHYAMA*

J. Clinic. Toxicol., **2**, 1000e103 (2012)

大気中にはいくつかの窒素酸化物 (NO_x) が存在し、そのうちの一つの二酸化窒素 (NO₂) は、日本では 1973 年に大気汚染防止法で規制されている。NO₂ が規制されている理由は、NO₂ は毒性が強く疫学調査で喘息との関連性が認められているからだ、一酸化窒素 (NO) は大気中で NO₂ に変化するし、NO₂ は大気中に亜硝酸に変化する。

亜硝酸の生体影響に関しては、人体吸入実験では、0.65 ppm の亜硝酸を軽度の喘息患者に 3 時間吸入させ、呼吸器の軽度の刺激性症状を報告した論文と、健康人に 0.395 ppm の亜硝酸を 3.5 時間吸入させ、呼吸機能が約 10%低下したことを報告した論文がある。また、疫学調査では、NO₂ より亜硝酸が肺機能の低下や呼吸器症状と関連することが示され、「従来の研究で示されている NO₂ と喘息との関連は、亜硝酸によるものだった」と考察されている。さらに、我々の動物実験では室内濃度レベルに近い亜硝酸の 4 週間曝露により、肺気腫様変化が認められている。

将来、亜硝酸に関して多くの疫学調査や多くの動物実験が実施されるべきであり、NO₂ 規制は亜硝酸規制に修正されると予想する。

Effects of Atmospheric Particles and Several Model
Particles of Particulate Matter Components on Human
Monocyte-Derived Macrophage Oxidative Responses

M. OHYAMA*¹, S. AKASAKA*¹, T. OTAKE*¹, K.
MORIMAGA*², Young W. Kim*³, Kyong-W. Moon*³, T.
KAMEDA*⁴ and S. ADACHI*⁵

J. Clinic. Toxicol., **2**, 1000121 (2012)

肺に吸入された大気粉塵は肺胞マクロファージに貪食されて、処理される。肺胞マクロファージは異物を貪食したときに活性酸素を放出する。今回の実験の目的は、大気粉塵のどのような成分がマクロファージの活性酸素反応に影響を与えるか検討することである。

我々は、大気粉塵や、大気粉塵成分である、ディーゼル排気粒子、シリカ粒子、カーボンブラック粒子、ディーゼル排気粒子に含まれている強力な変異原性物質である 3-ニトロベンズアントロンをコーティングしたカーボンブラック粒子に対する、ヒトモノサイト誘導マクロファージの活性酸素反応を調べた結果、大気粉塵に対する反応性と最も類似する反応性を示したモデル粒子は 3-ニトロベンズアントロンをコーティングしたカーボンブラック粒子であることを認めた。

今回の結果は、大気粉塵の生体影響において、多環芳香族化合物の役割を検討する必要性を示唆する。

* 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部 生活環境課
二酸化窒素規制は亜硝酸規制に修正すべきか？

*¹ 大阪府立公衆衛生研究所

*² 労働安全衛生総合研究所

*³ 高麗大学保健科学大学

*⁴ 金沢大学医薬保健研究域薬学系

*⁵ 相模女子大学

ヒトモノサイト誘導マクロファージの活性酸素反応における大気粒子や大気粒子成分のモデル粒子の影響

Simultaneous Analytical Method for Urinary Metabolites of
Organophosphorus Compounds and Moth Repellents in
General Population

T. YOSHIDA* and J. YOSHIDA*

J. Chromatogr. B, 880, 66-73 (2012)

一般住宅の室内空気中から検出される可能性の高い数種の有機リン系化合物（殺虫剤、難燃剤、可塑剤）および防虫剤に着目し、これらの住民への曝露を把握する目的で、尿中に排泄される各物質の代謝物（ジメチルホスフェート、ジエチルホスフェート、ジメチルチオホスフェート、ジエチルチオホスフェート、ジ-*n*-ブチルホスフェート、ジフェニルホスフェート、ビス(2-エチルヘキシル)ホスフェート、2-イソプロピル-6-メチル-4-ピリミジノール、3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール、3-メチル-4-(メチルチオ)フェノール、3-メチル-4-ニトロフェノール、2,4-ジクロロフェノール、2,5-ジクロロフェノール、1-ナフトール、2-ナフトール）の一斉分析法を開発した。代謝物は、尿に塩酸を加えて加水分解後吸着剤（水酸化ポリスチレンジビニルベンゼン共重合体）を用いて抽出し、酢酸メチルおよびアセトニトリルで脱着後濃縮し、誘導体化（*tert*-ブチルジメチルシリル化）してガスクロマトグラフィー/質量分析（電子衝撃イオン化モード）により定量した。各代謝物は、200 μ g/L 以下の尿中濃度において再現性よく正確に定量することが可能であり、定量下限濃度は0.8～4 μ g/Lであった。採取した尿試料は、約1ヶ月間－20℃の冷凍庫内にて保存可能であった。本法は、住民の有機リン系化合物および防虫剤への曝露量を把握するために十分適用できるものと考えられた。

* 大阪府立公衆衛生研究所 衛生化学部 生活環境課

一般住民における有機リン系化合物および防虫剤の尿中代謝物の一斉分析法