

感染症四方山話(3):感染症研究との出会い

Various Topics concerning Infectious Disease (3) an encounter with infectious diseases research

— 常在菌と病原菌の狭間に魅せられるまで —

— *until be charmed with between indigenous bacteria and pathogenic bacteria* —

順天堂大学医学部 感染制御科学/細菌学/総合診療科学 准教授 菊池 賢

KEN KIKUCHI, MD, PhD.(Associate Professor)

*Associate Professor, Department of Infection Control Science, Department of Bacteriology,
Department of General Medicine, Faculty of Medicine, Juntendo University*

1. はじめに

最近、臨床で感染症を志向する若手の医師が増えている。その一方、私の思い過ごしなら良いのだが、自分達の中から感染症の研究、新しい知見を世界に発信していく意気込みを持った人はまだまだ少ないように感じている。私は現在、感染症医を目指す大学院生を数名指導しており、私が感染症の道に入ったきっかけなどを話す機会も増えた。私は一人でも感染症研究に携わる方が増えることを切望しており、何らかの参考にならねばと、自分の経緯をこの「感染症四方山話」で取り上げてみることにした。そのような訳で、今回の話は学術的な内容にはほど遠いが、これも一興とお付き合い願いたい。

2. 感染症との出会い

私が感染症の道に入ったきっかけはひょんなことであつた。私は1985年に信州大学医学部を卒業し、東京女子医科大学内分内分泌科に入局した。内分内分泌科を選んだ理由は、学生の時、生理学の授業で使用した Jay Tepperman の教科書 (Metabolic and Endocrine Physiology だったか) で読んだ cyclic AMP を介した情報伝達システムにいたく感激を受けたからで、女子医大内分内分泌科に入局していた母校の先輩を訪ねてくると、「まあいいんじゃない」と言われ、あまり深く考えずに決めたのだった。ところが、いざ入局してみると、内分内分泌科の病棟なのに内分内分泌患者は1/3もいない。肺炎、高血圧、脳梗塞、心不全など何でも診るいわば「総合

診療科」の様相を呈していた。内分内分泌科には内視鏡やカテーテル検査のように診療科の高度な専門的技術、平たく言えば「飯の種」になるような術がほとんどない。甲状腺の超音波検査がある位だ。このまま研修のローテート(当時は自分の医局で半年研修をした後、消化器内科、血液内科、呼吸器内科、神経内科、腎臓内科、糖尿病内科、循環器内科でそれぞれ3ヶ月間研修していた)に出て、医局に戻ってきても、何らかの subspeciality がないと、臨床医として将来、飯を食うのも大変かも知れない、そのような漠然とした不安を抱えていた。

1986年当時、私は研修医の2年目で血液内科をローテートしていた。当時の研修医仲間にはお互い切磋琢磨するマニアックな勉強会のグループがあつた。循環器内科某研修医(今ではアブレーションの権威として海外にまでその名を轟かせている)主催による「心電図勉強会」が中でも好評で、私にも「何かやってみないか」とのお誘いがかかった。丁度良い機会だ。人がやらない分野で、皆が困っていることはないか? あつた。それが「感染症」だったのだ。最初に日頃から疑問に思っていることの多かつた血液培養について、取り組んでみた。当時は血液培養の自動検出機器などなく、病棟毎に置いてある様々な培養ボトルを選択して、採取した血液を分注していた。女子医大では Roche の Septi-Check series 以外に、栄研化学の1号ボトル、Oxoid の Signal bottle も見た記憶がある。Roche の bottle は非常に種類が多く、TSB, BHI, BHI+sucrose, Columbia, Shadler などの名前が記されていた。ところが、誰もどの bottle を選べば良いのか、知らないのである。TSB が何を意味

するのか、誰に聞いてもわからない。血液も「多く入れた方がよい」とする人も「抗菌薬が入っているから減らした方がよい」とする人もおり、研修医仲間ではいつも混乱していた。調べて初めて書いてあるのは培地の種類であり、嫌気性菌用、好気性菌用、L型菌検出用、などの目的があることを学んだ。ところが、文献や教科書を調べてもわからないことは次々に出て来る。当時、女子医大検査部には後の私の感染症の恩師、清水喜八郎先生がいらした。誰に聞いても疑問は解決出来ないの、私は清水先生の元に日参することになる。毎回毎回、質問に行っても先生は嫌な顔一つせず、私の疑問に1つ1つ丁寧に答えてくれた。その回答は非常に理路整然としており朝霧が、すーっと晴れ渡って行くような爽快さをいつも感じさせてもらっていた。ある日、いつものように質問を抱えて教授室に赴くと、「感染症に興味を持っているなら、実験でもしてみないか? 内分泌を専門にしても subspeciality があつた方が良からう」という、有り難い申し出。ここから私は細菌を初めて扱うことになったのである。

3. 病院感染に取り組む

当時、病棟では病院感染として多剤耐性の *Serratia marcescens* が猛威を振るっていた(図1)。MRSA が病棟で暴れ出すのは数年後のことである。私は研修先の

指導医、教授に許可をもらい、菌のタイピングから伝播経路を明らかにする仕事を片手間に始めたのである。パルスフィールド電気泳動などの分子疫学的解析手法はほとんどなく、表現系、血清型と様々な抗菌薬の感受性パターンから同じクローンを類推する検討であったが、尿路系を介した手技、特に膀胱洗浄が感染を拡大させている可能性が高いことをつきとめ、閉鎖経路を取り入れることにより、収束に向かったこと、治療には当時、発売になったばかりのアミノグリコシド系抗菌薬 *astromicin* が有効であること、などを明らかにできた。自分の受け持ちが *Serratia* の敗血症になり、生死をさまよった時に、自分で MIC を測定した *astromicin* が劇的に奏効したことをよく覚えている。この経験から MIC 測定の手法などを学び、疫学解析の重要性を認識できた一方で、血清型、表現系による分類ははっきりとした結果にならないことが少なくないこと、より確実な安定した解析手法が必要なことを痛感した。結果は当時発足したばかりの日本環境感染学会で発表し、これが私の学会発表デビューとなった。

4. 内分泌内科医から感染症医への転向

研修医も終わり、内分泌内科に帰局して、本業の視床下部—下垂体の成長ホルモン調節機構の研究に取り組んだが、感染症を subspeciality ではなく専門としたいとの想いは日毎に募る。結局、最終的に清水先生の元、

Schematic Representation of the Floor H

□ : the patient infected by *Serratia marcescens*
 ↑ : the site of the R strain detected

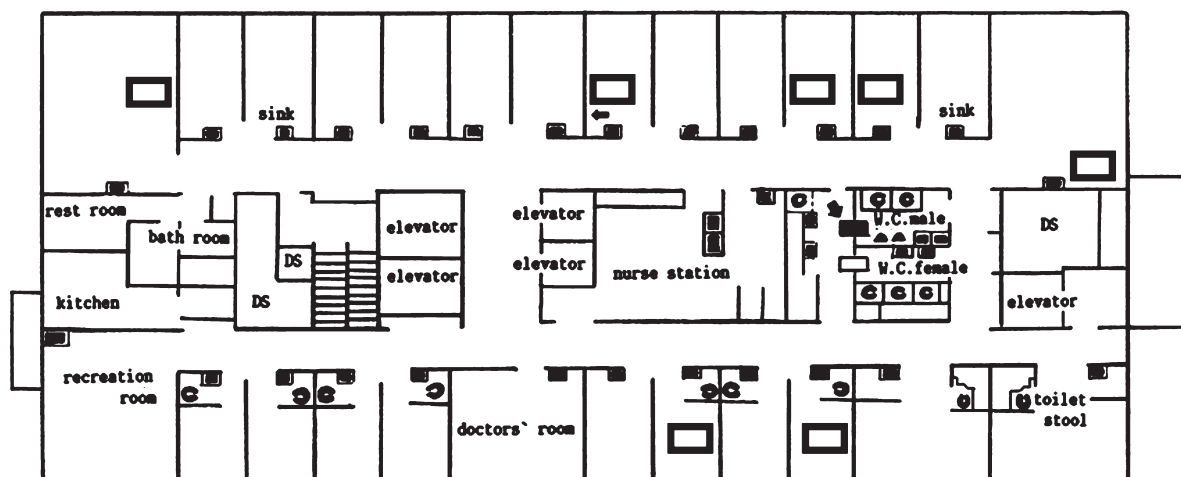


図1 *Serratia marcescens*による病院感染

臨床検査部と内分泌内科(第二内科)の兼務ということになり、外来や当直、回診などの内分泌内科の臨床業務に検査部での学生実習を担当する傍ら、感染症研究を主な仕事とする新たな生活が始まった。卒業して4年が経っていた。

5. 緑膿菌実験感染モデルに取り組む

移籍して最初に与えられたテーマは緑膿菌実験感染モデルに対する抗菌薬治療の理論構築である。私は感染動物実験など今までやったことがない。当時、さる製薬企業の主任研究員であったW博士が教室に向向してきており、彼が私の様々な実験技術の指導者となった。W博士には微生物の基本的な取り扱い方、マウスの扱い方から実験プロトコルの立て方、薬物動態解析手法まで、ありとあらゆる項目を教わった。cyclophosphamideを投与して白血球をほぼ0にしたマウスの大腿に緑膿菌を注射する。大腿内では液体培地内でのようなスピードで菌の増殖が起こる。緑膿菌や*Klebsiella*などの場合、マウスは24時間以内に菌血症—敗血症を起こして死亡した。マウスの大腿は解剖して取り出すのが簡便で、大きさも揃っており、超音波破砕機で生理食塩水と一緒に砕くと、生菌数を測定することができた。丁度 *in vitro* killing curve のように時間毎に病巣での菌数の変化を追うことが可能であり、抗菌薬の評価には非常に有用な実験系だった。この実験系を用いて緑膿菌に対する抗菌薬の併用療法(相乗効果が知られていたアミノグリコシド系と β -ラクタム系)の理論を確立しようというのである。pharmacokinetics, pharmacodynamicsなどの考えは登場して間もなく、抗菌薬を投与するタイミングなどは検証されていなかった。アミノグリコシドの用量依存性殺菌力と β -ラクタムの時間依存性殺菌力をうまく組み合わせるにはアミノグリコシドの1日1回投与と β -ラクタムの分割投与の組み合わせが良く、投与順序としてはアミノグリコシドを最初に投与し、菌の細胞膜に大きなダメージを起こさせることでアミノグリコシドが血中から消失した、いわゆる postantibiotic effect (PAE) phase に sub-MIC level での β -ラクタムの作用が増強する(postantibiotic sub-MIC effect) ことを見いだした^{1) 2)}。私はこの一連の仕事で学位を取得し、次に何をやろうか、考えていると、清水先生から「昔のレ

ンサ球菌(viridans group streptococci: VGS)による感染性心内膜炎(infective endocarditis; IE)はペニシリンをそんなに使用しなくてもよく治ったのに、最近の症例は随分治療に抵抗するものが多い。何か理由があるのではないか。ちょっと調べてみてくれないか。」との提案がなされた。その少し前、帝京大学臨床病理学の紺野昌俊先生がブドウ球菌研究会特別講演で「口腔咽頭のviridans group streptococci (VGS)にはmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)に対する抗菌活性のある物質(バクテリオシン)を産生する株があり、MRSA 定着を阻止してくれている」という非常に斬新な話をされた。この細菌干渉(bacterial interference)が当時、広がり始めたMRSA制御に大きな可能性を秘めているという新規性に非常に感銘を受けており、VGSの名は頭の片隅に焼き付いていた。しかし、私は当時までIEの症例をほとんど経験したことがなく、VGSという菌も自分で扱ったことはなかった。さて、これをどうしたものか。まずは細菌検査室に保存してあったVGS 10数株とIEの症例のカルテを解析することから始まった。これが後々、研究テーマとして長い付き合いになるレンサ球菌と私との最初の遭遇であった。

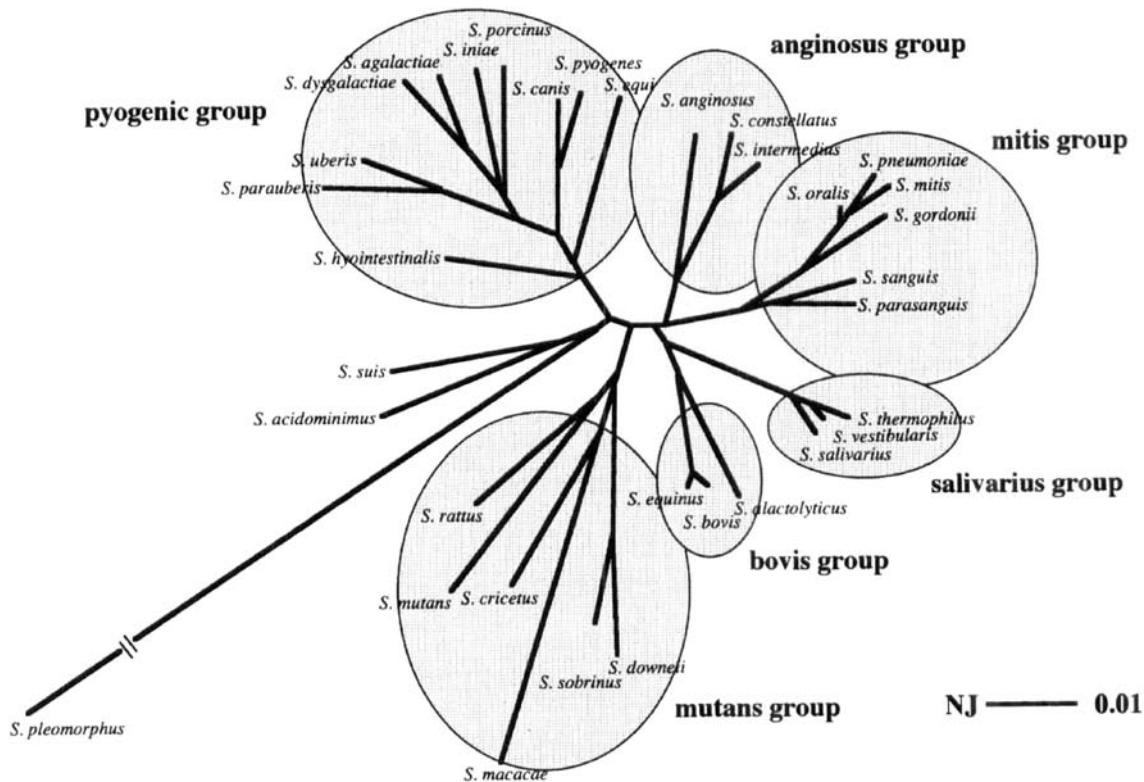
6. あなたはだあれ?

女子医大病院では当時、年間20例程のIE患者があり、他施設の協力もあってIE由来VGS株は100株近くが集まった。ところが、菌名が決まらないのである。そもそもVGS自体は菌名ではない。元々はラテン語で緑を意味する“viridans”—即ち、血液寒天上でコロニー周囲に緑色の変色域を形成するレンサ球菌の総称として用いられていたが、いわゆる病原性の高いとされる化膿性レンサ球菌(*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*や肺炎球菌など)以外のその他大勢のレンサ球菌(当時で20菌種程)を一緒くたに入れられた「レンサ球菌のゴミ箱」の様相を呈していたのである。肺炎球菌は代表的なVGSの*Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*と類縁で、緑色の変色域を生じる点でVGSに入れても良いのだが、病原性が高いことから、化膿性レンサ球菌に入れられることが多かった。また、レンサ球菌の分類には血液寒天上での溶血性を指標にした α (不完全溶血—緑色を呈するのは実際には

不完全溶血ではなく、菌の産生する過酸化水素による変性ヘモグロビンの色調であった)、 β (完全溶血)、 γ (非溶血)-streptococciというVGSの本来の元になった分類以外にLancefieldが開発した血清型分類(主に β 溶血性レンサ球菌の分類・同定に用いられ、臨床検査室ではA, B, C, D, F, Gの6つの抗血清が用いられている。例えば、 β 溶血でLancefield Aを示す菌の代表が*S. pyogenes*である。しかし、 β 溶血でLancefield Aを示す菌には*S. dysgalactiae*, *S. anginosus group*があり、Lancefield A群=*S. pyogenes*ではない。ややこしいことに*S. anginosus group*には α , β , γ -streptococciのいずれもが含まれている)や、存在箇所による“oral streptococci”といった名称が混沌として用いられていた。グループとしてではなく、正確な菌種名を記載すれば良いのだが、これもうまくいかない。例えば、あるレンサ球菌同定キットで「*Streptococcus sanguis* IIの可能性58%, *Streptococcus mitis*の可能性42%」などと結果が出て、それを区別するための推奨方法をやってみると、今度は「そのいずれでもない」となってしまう。論文や教科書、分類学の本などを片端から読んだが、例えば、現

在の *Streptococcus mitis* groupに属する*S. mitis*, *S. oralis*は“*Streptococcus mitior*”、“*Streptococcus sanguis* II”などと記載され、しかもある論文では“*S. mitior*”は正式な菌名ではないと書かれている。*anginosus group*もその正式な菌種名よりも通称の“*S. milleri*”の方が通りが良く、“*Streptococcus MG*”などの菌名もあり、結論として「VGSの分類がそもそもよくわかっていない」ことが理解できたのであった。現在でも細菌の系統分類学は学問としては「ランクの低い、重要性に欠けるもの」と認識されがちであるが、そんなことは決してない。研究の基盤を間違えていれば、研究の結論自体が砂上の楼閣にしかないのは当然である。この底なし沼の経験は私に菌の同定に関する重要性を強く印象づけ、以後の研究の礎になっている。

私は岐阜大学医学部微生物学を訪ね、「菌種同定の gold standard」であるDNA-DNA hybridization (DDH)法を学んだ。これでVGSの菌種の分類が可能となり、ようやく研究基盤の第一歩ができたのである³⁾。VGSに取り組んでから2年程が経っていた。DDHは現在も新菌種の記載には欠かせない手法であるが、実験



Kawamura Y et al. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **45**, 406-408 (1995).

図2 Molecular phylogenetic position of VGS

手技が非常に煩雑であること、純化したDNAがまとまらなければならないこと、実験間誤差が小さくないこと、から一般的な菌種同定に用いられることは少なくなっている。現在は、VGSを含め、分類が混沌としていた菌種同定には進化的意義を加味したhouse keeping geneの系統樹解析手法が一般的になっている。河村らにより16S ribosomal RNA 遺伝子の塩基配列に基づいたレンサ球菌のクラスター分類がなされ(図2)、① anginosus group (*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*)、② mitis group (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. pneumoniae*など)、③ mutans group (*S. mutans*など)、④ salivarius group (*S. salivarius*など)がVGSと分類されるようになった⁴⁾。VGSには現在、およそ30種類程の菌種登録がされているが、今後も菌種数は増加すると思われる。このクラスター分類は、菌の病原性や分布を推定する上でも非常に有用であることがわかってきた。例えば、IE由来VGSのほとんどはmitis groupに属し、IEと血液悪性疾患患者以外の患者に発症する敗血症の起因菌ではanginosus groupが多い⁵⁾。その一方、各クラスターに含まれる個々の菌種同定は16S ribosomal RNA 遺伝子解析ではできない。国際細菌命名委員会の規定ではそれぞれの16S rRNA geneが97%以下のhomologyであれば、違う菌種であると判断される。例えば、mitis groupの*S. mitis*と*S. sanguinis*は96.7%のhomologyなので、菌種としては異なる。ところが、*S. mitis*と*S. pneumoniae*, *S. oralis*の16S rRNA geneのhomologyは99%を越えているので、これでは菌種が違うとの判断ができない。16S rRNA geneはヒト病原細菌のほぼすべての菌種の配列が登録されており、誰でも利用可能なデータベースが最も充実しているのであるが、必ずしも菌種同定には十分でないことを認識しておく必要がある。

7. VGSによるIEは本当に治療抵抗性を獲得しているのか?

IEはペニシリン開発前には確実に死に至る疾患として恐れられていた、今でこそ治療可能になったとはいえ、治療期間は長く、脳出血、脳塞栓などの致死的な合併症頻度も少なくない。まだまだ大変な感染症であることに変わりはない。ペニシリンが治療の中心であるが、治療開始後すぐに解熱し、通常の治療期間終了後に再燃

も認められない良好な経過を取るものから、治療後も中々臨床症状、炎症所見が軽快せず、血液培養陰性化にも時間がかかり、治療終了後にしばしば再燃して、手術が必要な症例まで千差万別である。調べてみると、起因菌にペニシリン耐性はほとんど観察されなかった。これは最近でも同様の傾向であり、IE由来VGSのペニシリン耐性率はこれまでにほとんど変化がない。類縁で肺炎球菌が急速にペニシリン耐性を獲得したのとは非常に対照的である。肺炎球菌のペニシリン耐性起源はIE患者から分離されることの多い*S. mitis*, *S. oralis*などと想定されていることから、IEを起こしやすいVGSにはペニシリン耐性を生じ難い何らかのメカニズムがあることも推察される。

それでは何が治療抵抗性を規定しているのだろうか。IEは疾患の幅が広く、診断がつくまでの経過の長さやその間に使用された不十分な抗菌薬治療の種類、期間などがおそらくは病態に大きく影響している。また、感染を起こした弁の部位、合併症の有無によっても(例えば右心系と左心系では治療期間も異なる)、治療への反応性は宿主側の要因が大きい。その一方で、宿主要因をなるべく排除して菌側の要因を解析すると、菌側にも何らかの要素が関わっている可能性が出てきた。候補に溯上したのが「ペニシリン・トレランス」である。「ペニシリン・トレランス」とは本来、殺菌的に作用するペニシリンが静菌的にしか効かない現象で、肺炎球菌や*S. pyogenes*では以前から知られていた。実験的にはMICと最小殺菌濃度(minimal bactericidal concentration: MBC, 接種菌量の99.9%が殺菌される最低濃度)に32倍以上の乖離が認められるものを「トレランス」と定義している。IE患者由来のVGSにはこのペニシリン・トレランスを示す株が多く、更にMIC近傍の低濃度よりも高濃度のペニシリンの方が殺菌されにくい「Eagle効果」を呈する菌が少なくないことが明らかになった⁶⁾。こうしたトレランス株ではペニシリンに対するpostantibiotic effect (PAE), postantibiotic sub-MIC effect (PASE)がほとんど消失しており、治療抵抗性の一因となっていることが推察された⁷⁾。そこで、トレランス株と非トレランス株のIEの臨床経過を比較してみると、トレランス株による症例では、解熱、炎症所見改善までの期間が長く、治療開始後の血液培養陽性例がしばしばみられた。逆に診断確定時の炎症所見はむしろトレランス株例の方が低く、

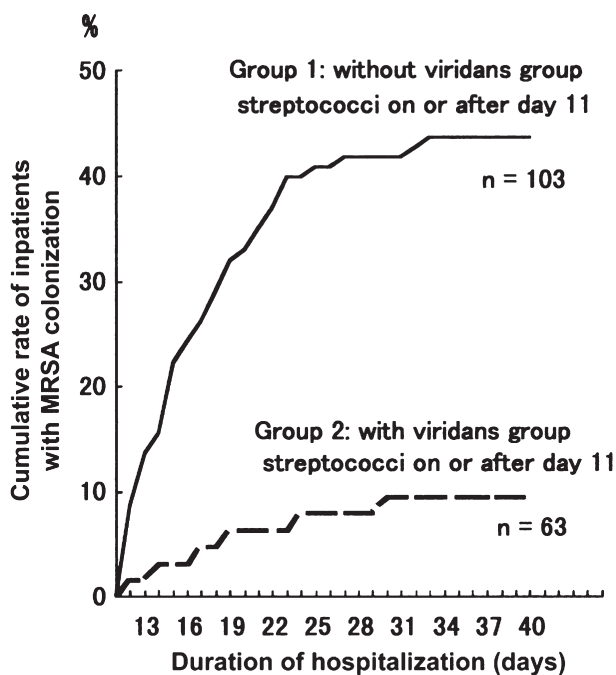
宿主の免疫反応はむしろ弱かった。このことは、トレランス株では宿主に認識されにくく、ペニシリンによる治療抵抗性と併せ、難治性となっていることを示唆している。

トレランスはVGSの中でも、*S. sanguinis*, *S. gordonii*に多く認められ、*S. oralis*, *S. salivarius*では少ないなど、菌種による違いも見いだされた。ここで前述した菌種の同定が役立っている訳である。トレランス株にペニシリンの殺菌性を発揮させる為にはアミノ配糖体の併用などが必要となり、IE由来株に対しては臨床検査室で検査をすることが推奨されるが、手技が非常に煩雑であり、日常業務内で行うには無理がある。簡便な検査方法の開発が次の課題であると考えている。ちなみにトレランスの機序は肺炎球菌では自己溶解酵素発現調整の異常であると考えられているが、VGSでのトレランスが同じ機序によるのかどうか、またその調整機構異常の引き金となるのが何であるのかなど、まだ不明な点は多い。我々は最近、oxidative stress応答がトレランスとリンクしていることを見いだしており(未発表)、この解明は次の検討課題である。

8. VGSによる生体防御機構

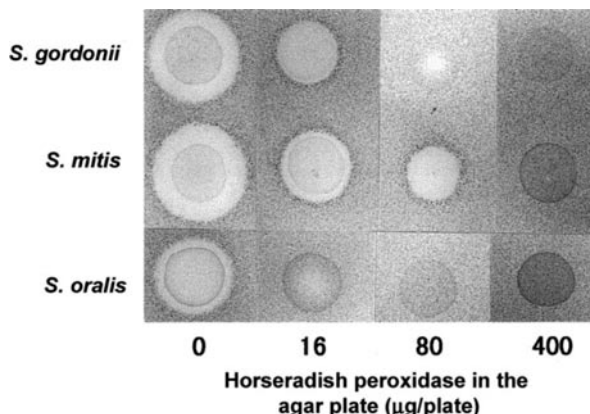
我々の体内で腸管内に次いで多種多様な常在菌が存在する場所は口腔・咽頭である。その一方で口腔・咽頭常在菌による感染防御機構等は腸管常在菌に比して、ほとんど研究されていない。前述した紺野先生の仕事にあったVGSの持つMRSAとの細菌干渉は私がこの菌の存在を強く印象づけられた最初の出来事であった。予備実験から、この現象は嫌気培養すると検出されなくなることから、過酸化水素だろうと思っていたのだが、何故、過酸化水素を分解するカタラーゼ陽性のMRSAが殺菌され、自身は殺菌されないのかが不思議に思っていた。その後、当時、長野県立こども病院にいらした上原良雄先生から、「新生児室のMRSA保菌状態を調べているのだが、どうも保菌者と非保菌者の間にVGSの定着の有無が関与しているようだ。でもVGSをMRSAと培養しても、何の変化もみられない。」という質問を受けた。手法を聞くと、VGSを培養するのに発育が良くなるように、嫌気培養をしていた。これでは過酸化水素は産生されない。「好気条件でやってみれば」との提案を即座にすると同時に、私としても永年抱いていたVGSの別の

側面—細菌干渉について、一緒に取り組む機会を得たのである。新生児集中治療室(NICU)に入室している新生児達はほとんどが帝王切開で生まれてくる。即ち、母体の産道を通りせず、無菌状態で出生する。しかし、NICUに入室した子供でも母親や看護師、医師などとの接触により、VGSが常在菌として定着する子供も出て来る。VGSが定着した子供達はほとんどMRSA保菌者にならなかったが、非定着者はすぐにMRSA保菌者となっていた(図3)⁸⁾。嫌気培養ではMRSA発育阻止はまったく観察できなかったが、好気培養では明らかにMRSAの発育を阻止しており、しかもその作用は殺菌的であった。この殺菌作用はカタラーゼやペルオキシダーゼにより完全に消失した(図4)。しかし、ここで疑問が生じた。口



Uehara Y, Kikuchi K, et al. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 1399-407 (2001).

図3 VGS are critical for acquired MRSA carriage in neonates.



Uehara Y, Kikuchi K, et al. *Clin. Infect. Dis.* **32**, 1408-13 (2001).

図4 Hydrogen peroxide plays an anti-MRSA effect in VGS.

腔・咽頭粘膜表面には多量のカタラーゼやペルオキシダーゼが分泌されている。もとより過酸化水素は活性酸素の一つで、組織傷害性も強い。VGSが産生した過酸化水素がそのまま粘膜に作用したら、粘膜はぼろぼろになってしまうであろう。しかし、粘膜表面に出た過酸化水素は上記酵素により瞬時に分解され、消失するのである。では、どうしてVGSはカタラーゼ・ペルオキシダーゼ存在下でMRSAを殺菌できるのであろうか。調べてみると、非常に興味深い事実が明らかになった。VGSは唾液に多量に含まれる分泌型IgAを利用して自己凝集し、その凝集塊中にMRSAを閉じ込める。MRSAは直接、VGSに羽交い締めになれながら多量の過酸化水素攻撃を受け、死滅する⁹⁾。IgAによって過酸化水素は更に強力なラジカルであるオゾンに転換されていることも明らかとなった¹⁰⁾。口腔・咽頭でVGSがMRSAと繰り返し戦っていることは決して常在菌単独ではなく、宿主との共同作業であることが明らかになった。

実際に、プロバイオティクスで乳酸菌製剤を内服するように患者にVGSを噴霧器(霧吹き)で投与すると、反復性扁桃炎や上気道炎の治療や再発防止につながることを示されている^{11,12)}。このことは、常在菌叢を回復させることが様々な病原菌や病院感染を起こす耐性菌定着阻止につながることを示唆している。常在菌を口腔・咽頭に噴霧するには抵抗があるかもしれない。だが、想像して欲しい。健康な人の唾液では 10^6 CFU/ml以上、歯垢には 10^8 CFU/g以上のVGSが含まれる。我々は何の抵抗も無く腸球菌や乳酸菌を薬、サプリメント、あるいは食品として摂取している。口腔洗浄剤やガム、グミなどに混ぜてVGSを投与する道はないのであろうか。耐性菌に対する手だてが限られてくる中、常在菌を用いた感染制御は如何に水際でその定着を阻止し、新たな感染症に発展させない新たな手法として期待される。

9. おわりに

VGSは常在菌にも病原菌にもなりうる存在だが、同じ菌種でも常在菌叢を構成する株と感染病巣から分離される株が同じ細菌学的背景を持つかどうか、まだ明らかにされていない。*S. pyogenes*のような病原性の高い菌種に比べれば、VGSの多くの病原性は極めて低い。それも急性感染症に限っての話である。VGSによる

IEでは様々な血管炎が惹起され、その実態は局所の感染ではなく免疫複合体病であることが明らかにされている。VGSに属する *anginosus group* の中で、*S. intermedius* は比較的病原性が高く、深部臓器の膿瘍を形成することから臨床ではよく知られている。その一方で *S. intermedius* は菌周病のような慢性感染にも関与する。VGSによる慢性炎症がどのように全身疾患に影響を及ぼすのかについても大いなる興味が湧く。我々はこの数年、この *S. intermedius* が自己免疫疾患発症に大きく関与している知見を得ており、動物モデル作製、菌のゲノム解析を含めた総合的プロジェクトを実施している。これらの話は、また、別の機会に紹介したい。

参考文献

- 1) 菊池賢, 感染症学雑誌, **65**: 216-225, (1991).
- 2) 菊池賢, 春木宏介, 柴田雄介, 長谷川裕美, 江成唯子, 片平潤一, 戸塚恭一, 清水喜八郎, 渡辺忠洋, 日本化学療法学会雑誌 **41**: 948-954, (1993).
- 3) Kikuchi K, Enari T, Totsuka K, Shimizu K, *J Clin Microbiol* **33**: 1215-1222, (1995).
- 4) Kawamura Y, Hou X G, Sultana F, et al., *Int. J. Syst. Bacteriol.* **45**: 406-408, (1995).
- 5) 菊池 賢, 小野由可, 大串大輔, 化学療法の領域 **25**: 168-173, (2009).
- 6) Kikuchi K, Shimizu K, *J Infect Chemother* **2**: 8-17, (1995).
- 7) Kikuchi K, Enari T, Minami S, Haruki K, Shibata Y, Hasegawa H, Katahira J, Totsuka K, Shimizu K, *J Antimicrob Chemother* **34**: 687-696, (1994).
- 8) Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, et al., *Clin Infect Dis* **32**: 1399-1407, (2001).
- 9) Uehara Y, Kikuchi K, Nakamura T, et al., *Clin Infect Dis* **32**: 1408-1413, (2001).
- 10) Uehara Y, Agematsu K, Kikuchi K, et al., *J Infect Dis* **196**: 98-107, (2006).
- 11) Falck G, Grahn-Hakansson E, Holm SE, Roos K, Lagergren L., *Acta Otolaryngol.* **119**: 944-948, (1999).
- 12) Bernstein JM, Haase E, Scannapieco F, Dryja D, Wolf J, Briles D, King J, Wilding GE., *Ann Otol Rhinol Laryngol* **115**: 350-356, (2006).