

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
窪田哲也、 横山彰仁	血液疾患（悪性リンパ腫、白血病）の肺病変	貫和敏博、 杉山幸比古、 門田淳一	呼吸器疾患最新の 治療2013-2015	南江堂	東京	2013	395-397
渡邊 浩	第I章 内科医に必要な 予防接種のポイント、 5. 海外渡航者用ワクチン (トラベラーズワクチン)、 1) A型肝炎ワクチン、 2) 破傷風トキソイド	渡辺 彰 尾内一信	そこが知りたい！ 成人の予防接種パー フェクト・ガイド	診断と治療社	東京	2014	45-53
秦 亮 渡邊 浩	病原体別感染症編II. 細菌 感染症 グラム陰性 球菌感染症 モラクセラ 感染症		日本臨床 新領域別 症候群シリーズ No.24 感染症症候群 (第2版)	日本臨床社	大阪	2013	94-98
大曲貴夫 渡邊 浩 山本舜悟	ケースで学ぶ予防接種 の実際 最終回 インフルエンザ	竹下 望	治療8 変わりつつある予防 接種	南山堂	東京	2013	1523-1527
渡邊 浩	総論：ワクチンを接種 する際に説明するべき 内容	竹下 望	治療8 変わりつつある予防 接種	南山堂	東京	2013	1440-1444
大曲貴夫 渡邊 浩 山本舜悟	ケースで学ぶ予防接種 の実際 第7回 肺炎球菌	竹下 望	治療7 がんだけじゃない！ 緩和医療	南山堂	東京	2013	1358-1363

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuroki T, Ishida M, Suzuki M, Furukawa I, Ohya H, Watanabe Y, Konnai M, Aihara Y, Chang B, Ariyoshi K, Oishi K, Ohnishi M, Morimoto K	Outbreak of Streptococcus pneumoniae serotype 3 pneumonia among extremely elderly people in a nursing home unit in Kanagawa, Japan, 2013.	J Am Geriatr Soc	In press		
Tamura K, Matsubara K, Ishiwada N, Nishi J, Ohnishi H, Suga S, Ihara T, Bin Chang B, Akeda Y, Oishi K, the Japanese IPD Study Group	Hyporesponsiveness to the infecting serotype after vaccination of children with seven-valent pneumococcal conjugate vaccine following invasive pneumococcal disease.	Vaccine	Epub ahead of print		2014
Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K.	Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy.	Ann Rheum Dis	72(8)	1362-1366	2013
Tanaka-Taya K, Satoh H, Arai S, Yamagishi T, Yahata Y, Nakashima K, Sugawara T, Ohkusa Y, Matsui T, Saito T, Kanou K, Shimada T, Kinoshita H, Yamashita K, Yasui Y, Tada Y, Mori Y, Takeda M, Sunagawa T, Oishi K, Strebel P, Schluter W.W, Kamiya H, Reef S.E, Chu S.Y, Martin R	Nationwide rubella epidemic-Japan	MMWR	62(23)	457-462	2013
Miyasaka T, Akahori Y, Toyama M, Miyamura N, Ishii K, Saijo S, Iwakura Y, Kinjo Y, Miyazaki Y, Oishi K, Kawakami K	Dectin-2-dependent NKT cell activation and serotype-specific antibody production in mice immunized with pneumococcal polysaccharide vaccine.	PLoS One	8 (10)	e78611. doi:	2013
Ohshima N, Nagai H, Matsui H, Akashi S, Makino T, Akeda Y, Oishi K.	Sustained functional serotype-specific antibody after primary and secondary vaccinations with a pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly patients with chronic lung disease.	Vaccine	32	1181-1186	2014
Maruyama T, Fujisawa T, Okuno M, Toyoshima H, Tsutsui K, Maeda H, Yuda H, Yoshida M, Kobayashi H, Taguchi O, Gabazza EC, Takei Y, Miyashita N, Ihara T, Brito V, Niederman MS	A new strategy for healthcare-associated pneumonia: a 2-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy.	Clin Infect Dis	57(10)	1373-1383	2013
Kasahara K, Komatsu Y, Koizumi A, Chang B, Ohnishi M, Muratani T, Mikasa K	Serotype 35B Streptococcus pneumoniae, Japan, 2002-2012.	J Infect Chemother	(Accepted for publication)		

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kasahara K, Komatsu Y, Kuruno N, Nakayama A, Ui K, Mizuno F, Mikasa K, Kita E	Emergence of levofloxacin resistant pneumococci in patients colonized with levofloxacin susceptible pneumococci and exposed to insufficient doses of oral quinolones.	Am J Infect Control	41(6)	S26	2013
Qin L, Kida Y, Ishiwada N, Ohkusu K, Kaji C, Sakai Y, Watanabe K, Furumoto A, Ichinose A, and Watanabe H	The relationship between biofilm formations and capsule in Haemophilus influenzae.	J Infect Chemother	20	[in press]	2014
Hamada N, Hara K, Matsuo Y, Imamura Y, Kashiwagi T, Nakazono Y, Gotoh K, Ohtsu Y, Ohtaki E, Motohiro T, Watanabe H	Performance of a rapid human metapneumovirus antigen test during an outbreak in a long-term care facility.	Epidemiol Infect	142	424-427	2014
Hara K, Nakazono Y, Kashiwagi T, Hamada N, Watanabe H	Co-incorporation of the PB2 and PA polymerase subunits from human H3N2 influenza virus is a critical determinant of the replication of reassortant ribonucleoprotein complexes.	J Gen Virol	94	2406-2416	2013
Yano H, Yamazaki Y, Qin L, Okitsu N, Yahara K, Irimada M, Hirakata Y, Kaku M, Kobayashi T, Watanabe H	Improvement rate of acute otitis media caused by Haemophilus influenzae at one week is significantly associated with the time to recovery.	J Clin Microbiol	51	3542-3546	2013
Zhou ZY, Hu BJ, Qin L, Lin YE, Watanabe H, Zhou Q, and Gao XD	Removal of waterborne pathogens from liver transplant unit water taps in prevention of healthcare-associated infections : a proposal for a cost-effective, proactive infection control strategy.	Clin Microbiol Infect	Jun 20	doi : 10.1111/1469-0691.12299	2013
Uemura Y, Qin L, Gotoh K, Ohta K, Nakamura K, and Watanabe H	Comparison study of single and concurrent administrations of carbapenem, new quinolone, and macrolide against in vitro nontypeable Haemophilus influenzae mature biofilms.	J Infect Chemother	19	902-908	2013
Hidaka H, Miura M, Masunaga K, Qin L, Uemura Y, Sakai Y, Hashimoto K, Kawano S, Yamashita N, Sakamoto T, and Watanabe H	Infection control for a methicillin-resistant Staphylococcus aureus outbreak in an advanced emergency medical service center, as monitored by molecular analysis.	J Infect Chemother.	19	884-890	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Umeyama T, Ohno H, Minamoto F, Takagi T, Tanamachi C, Tanabe K, Kaneko Y, Yamagoe S, Kishi K, Fujii T, Takemura H, Watanabe H, and Miyazaki Y	Determination of epidemiology of clinically isolated <i>Cryptococcus neoformans</i> strains in Japan by multilocus sequence typing.	Jpn J Infect Dis	66	51-55	2013
Qin L, Kida Y, Imamura Y, Kuwano K and Watanabe H	Impaired capsular polysaccharide is relevant to enhanced biofilm formation and lower virulence in <i>Streptococcus pneumoniae</i> .	J Infect Chemother	19	261-271	2013
今村宜寛、濱田 信之、原 好勇、柏木孝仁、渡邊 浩	インフルエンザ (H1N1) 2009 発生時に地域に密着して実施した実験室内診断症例の検討。	感染症学雑誌	87(3)	368-374	2013
日高秀信 渡邊 浩	特集/グローバル化する感染症の最新情報、渡航前に予防すべき疾患と接種すべきワクチン	臨牀と研究	90(12)	1733-1738	2013
渡邊 浩	Plaza 海外生活 海外渡航とワクチン接種の必要性	月刊グローバル経営	366	32-33	2013
渡邊 浩	旅行者感染症とは	感染症 TODAY Selection	2	2-3	2013
西 順一郎	予防接種法改正—予防接種とワクチンの現状を知る— Hib (ヘモフィルス・インフルエンザ菌b型)	小児科	54(12) (11月増大号)	1709-1714	2013
西 順一郎	侵襲性non-typable <i>Haemophilus influenzae</i> 感染症	国立感染症研究所感染症疫学センター病原微生物検出情報	34(7)	188-189	2013
西 順一郎	侵襲性肺炎球菌感染症とワクチンによる予防	Modern Media	59(11)	273-283	2013
Oishi T, Ishiwada N, Matsubara K, Nishi J, Chang B, Tamura K, Akeda Y, Ihara T, Nahm MH, Oishi K ; the Japanese IPD Study Group	Opsonic activity to the infecting serotype in pediatric patients with invasive pneumococcal disease.	Vaccine	31(5)	845-849	2013
Nishi J, Tokuda K, Imuta N, Minami T, Kawano Y	Prospective safety monitoring of <i>Haemophilus influenzae</i> type b and heptavalent pneumococcal conjugate vaccines in Kagoshima, Japan.	Jpn J Infect Dis	66(3)	235-237	2013
Kohno S, Tateda K, Kadota JI, Fujita J, Niki Y, Watanabe A, Nagashima M	Contradiction between in vitro and clinical outcome : Intravenous followed by oral azithromycin therapy demonstrated clinical efficacy in macrolide-resistant pneumococcal pneumonia.	J Infect Chemother	Dec 11		2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakayama Y, Yamazato Y, Tamayose M, Atsumi E, Yara S, Higa F, Tateyama M, Fujita J	Increased expression of HBZ and Foxp3 mRNA in bronchoalveolar lavage cells taken from human T-lymphotropic virus type I-associated lung disorder patients.	Intern Med	52(23)	2599-2609	2013
Kohno S, Yanagihara K, Yamamoto Y, Tokimatsu I, Hiramatsu K, Higa F, Tateyama M, Fujita J, Kadota J	Early switch therapy from intravenous sulbactam/ ampicillin to oral garenoxacin in patients with community-acquired pneumonia : amulticenter, randomized study in Japan.	J Infect Chemother	19(6)	1035-1041	2013
Kohno S, Niki Y, Kadota J, Yanagihara K, Kaku M, Watanabe A, Aoki N, Hori S, Fujita J	Tanigawara Y. Clinical dose findings of sitafloxacin treatment : pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of two clinical trial results for community-acquired respiratory tract infections.	J Infect Chemother	19(3)	486-494	2013
Higa F, Tateyama M, Tasato D, Karimata Y, Nakamura H, Miyagi K, Haranaga S, Hirata T, Hokama A, Cash HL, Toma H, Fujita J	Imported malaria cases in Okinawa Prefecture, Japan.	Jpn J Infect Dis	66(1)	32-35	2013
Fujita J, Haranaga S, Higa F, Hokama A	Gravity-dependent opacity in pure influenza viral pneumonia.	Intern Med	52(3)	411-412	2013
Fujita J, Higa F, Hokama A, L Cash H	Evaluation of lung volume in patients with community-acquired pneumonia.	Intern Med	52(2)	293-294	1013
Fujita J, Niki Y, Kadota J, Yanagihara K, Kaku M, Watanabe A, Aoki N, Hori S, Tanigawara Y, Cash HL, Kohno S	Clinical and bacteriological efficacies of sitafloxacin against community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae : nested cohort within a multicenter clinical trial.	J Infect Chemother	19(3)	472-479	2013
Fujita J, Tohyama M, Haranaga S, Cash HL, Higa F, Tateyama M	Hamman-Rich syndrome revisited : how to avoid misdiagnosis.	Influenza Other Respir Viruses	7 (1)	4-5	2013
Sunagawa S, Higa F, Cash HL, Tateyama M, Uno T, Fujita J	Single-dose inhaled laninamivir : registered in Japan and its potential role in control of influenza epidemics.	Influenza Other Respir Viruses	7 (1)	1-3	2013

IV. 研究成果の刊行物・ 別刷

第1章 内科医に必要な予防接種のポイント

5. 海外渡航者用ワクチン(トラベラーズワクチン)

1) A型肝炎ワクチン

渡邊 浩

久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門

- ✓ウイルスに汚染された食物や水を摂取することにより感染する。
- ✓潜伏期間は2~6週間程度である。
- ✓接触感染などによりヒトからヒトへ感染することがある。
- ✓感染すると発熱、倦怠感、黄疸などの症状を呈し、回復までに通常1~2カ月かかる。
- ✓ワクチンにより予防可能である。

1) なぜA型肝炎が重要なのか？

1) おもに飲食物の摂取で感染し、短期間の海外渡航でも罹患することがある

途上国に1カ月間旅行した場合、もっとも罹患率が高い感染症はおもに飲食物の摂取で感染する旅行者下痢症で、約20~40%の頻度とされている¹⁾。このように、途上国で罹患する感染症の原因としては飲食物の摂取によるものももっとも多く、この感染経路で罹患するA型肝炎は、短期間の海外渡航でも決して少なくない。

2) いったん発症すると回復に時間を要する

A型肝炎はウイルスに汚染された飲食物の摂取により感染するが、接触感染などによりヒトからヒトへ感染することがあり、約30%の事例で家族内に二次感染をきたす²⁾。発生者数は10,000人の渡航者あたり3~30人程度とされているが、いったん発症すると発熱、倦怠感、黄疸などの症状を呈し、回復までに通常1~2カ月かかる。致命率は0.3%程度とされているが、50歳以上では1.8%まで上昇し、年齢が高くなると重症化しやすい¹⁾。

2) なぜA型肝炎の予防が重要なのか？

1) 途上国ではA型肝炎の流行は続いている

近年、渡航者におけるA型肝炎の罹患患者数は減少傾向にあることが報告されている³⁾。しかし図1に示すように、多くの日本人海外渡航者が訪れる途上国のほとんどは日本よりもA型肝炎の罹患率が高く、ワクチンの安全性、有効性、二次

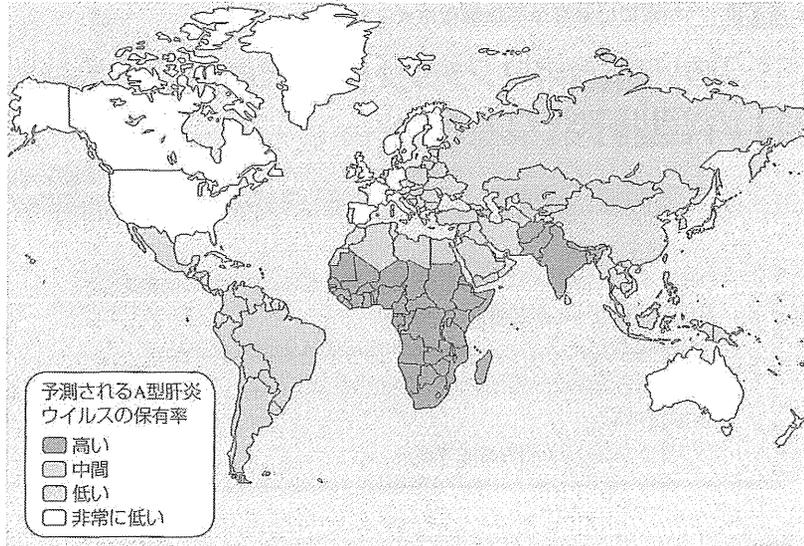


図1 A型肝炎に注意すべき国・地域

(Brunette GW, et al (eds). CDC Health Information for International Travel 2012 : The Yellow Book. Oxford University Press, 2012)

感染の存在を考慮すると、途上国への渡航前にはワクチンによる予防が強く推奨されることに変わりはない。

2) 戦後生まれの大半の者がA型肝炎の抗体を有していない

わが国でもかつてはA型肝炎の流行があったが、衛生環境の向上により現在では世界中でもっとも有病率が低い地域の一つとなっている。しかしわが国の血清疫学調査では、若年者の抗A型肝炎ウイルス (anti hepatitis A virus : HA) 抗体陽性率は年々低下し、2006年の調査では50歳未満のほとんどがHA抗体を有しておらず、60歳代前半でもHA抗体保有者は半数に満たなかった(図2)⁴⁾。

3 A型肝炎ワクチンはどのようなワクチンか？

1) A型肝炎ワクチンは通常3回接種することで長期間有効となる

国産のA型肝炎ワクチン(商品名:エイムゲン®;化学及血清療法研究所)の場合、通常0.5mLずつを2~4週間隔で2回、筋肉内または皮下に接種する。さらに、初回接種後24週を経過した後に0.5mLを追加接種する。免疫の付与を急ぐ場合には0.5mLずつを2週間隔で2回、筋肉内または皮下に接種する。しかし、長期に抗体価を維持するためには3回目の追加接種をすることが望ましい。

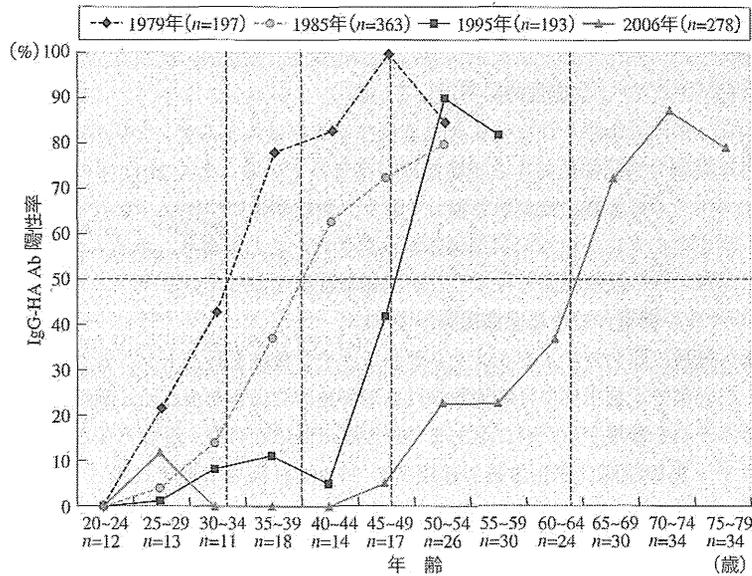


図2 健康者における年齢別抗A型肝炎ウイルス抗体陽性率 (n=1,031)
(矢野公上, 他. 医学と薬学 2007; 58: 151-161)

2) ワクチンの接種対象年齢は通常1歳以上に推奨される

わが国では1994年の認可以降, エイムゲン®の接種対象年齢は16歳以上であったが, 2013年3月に16歳未満の小児への追加適応が承認された。エイムゲン®の添付文書にはワクチンの接種開始可能な年齢が明記されていないが, 世界保健機関 (World Health Organization: WHO) によるガイドラインでは1歳以上の小児への接種が推奨されている⁵⁾。

3) ワクチンの効果はきわめて高い

10歳以上の健康人1,168人を対象に行われた臨床試験において, エイムゲン® 0.5mLを2回接種後に抗体価を測定したところ, HA抗体陰性者(961人)の100%が抗体陽性となった⁶⁾。またHA抗体陽性者は, ワクチン接種により追加免疫効果がみられた。16歳未満の小児を対象とした同様の臨床試験においてもHA抗体陰性者(95人)の100%が抗体陽性となり, HA抗体陽性者はワクチン接種により追加免疫効果がみられている⁷⁾。

A型肝炎ワクチンは非常に安全なワクチンである。副反応として, 倦怠感(2.8%), 注射部位の疼痛(1.6%), 発赤(1.0%), 発熱(0.6%), 頭痛(0.5%)などが認められるが, これまで重篤なものは報告されていない²⁾。

4 A型肝炎ワクチン接種の問題点は？

1) 国産のワクチンが慢性的に不足している

現在、国内で承認されているA型肝炎ワクチンはエイムゲン®のみであるが、海外渡航者の感染症に対する予防認識が高まっていることや2011年のタイでの洪水事例などを契機に需要が急増しており、供給が追いつかなくなっている。また、前述のように小児への追加適応が承認されたこともあり、エイムゲン®を容易に接種できる医療機関を探すことが困難な状況となっている。

2) ワクチン接種ができる医療機関が少ない

海外渡航に際したアドバイスや必要なワクチン接種を行うトラベルクリニックは、わが国でも都市部では増加傾向にあるが地方ではまだ少なく、地域によってはワクチンを接種するために遠方まで行かなければならない場合も少なくない。ワクチン実施機関は厚生労働省検疫所の「FORTH 海外で健康に過ごすために」(<http://www.forth.go.jp/>)や日本渡航医学会のホームページ(<http://www.travelmed.gr.jp/>)などで検索できる。日本渡航医学会は2011年より、いまだわが国では数少ないトラベルクリニックを全国に普及させることを目的に、トラベルクリニックサポート事業を開始した。

5 海外ワクチンは国産ワクチンとどのように異なるのか？

慢性的に不足している国産のA型肝炎ワクチンを補うために、海外のA型肝炎ワクチン〔Havrix® (GlaxoSmithKline)、Vaqta® (Merck & Co., Inc.) など〕を個人輸入して接種しているトラベルクリニックも増えている。Havrix®, Vaqta®は国産ワクチンと同様に不活化ワクチンであるが、アジュバントが添加されているため効果の持続時間が長く、国産ワクチンが3回接種(0, 2~4週, 24週以降)で有効期間が5年程度とされるのに対し、2回接種(0, 24~72週)で有効期間が20年程度といわれている。また、A型肝炎とB型肝炎の混合ワクチン(Twinrix®, GlaxoSmithKline)も存在する。

6 今後の展望

日本人が途上国に渡航する際、短期間であっても推奨される場合が多いA型肝炎ワクチンは、もっとも必要性の高いワクチンのひとつと考えられる。現在、国産ワクチンがあるものの、ひとつのメーカーのみが製造しているため慢性的な供給不足が続いており、これが近い将来、改善されるかどうかは不明な状況である。当面、不足分は輸入ワクチンで補っていかざるを得ないが、輸入ワクチンは以前

よりは改善されてはいるものの、きわめてまれに発生する健康被害の救済の問題もあり、やはり国産、海外産にかかわらず複数のメーカーが製造するワクチンが承認されることが望ましいと考えられる。

文献

- 1) Brunette GW, et al (eds). CDC Health Information for International Travel 2012 : The Yellow Book. Oxford University Press, 2012
- 2) 日本渡航医学会海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010 作成委員会. 海外渡航者のためのワクチンガイドライン 2010. 協和企画, 2010
- 3) Steffen R. Am J Med 2005 ; 118 (Suppl. 10A) : 46S-49S
- 4) 矢野公士, 他. 医学と薬学 2007 ; 58 : 151-161
- 5) World Health Organization (WHO). International Travel and Health. Vaccine-preventable diseases and vaccines. Hepatitis A. 2012 ; 11-13.
- 6) 飯野四郎, 他. 基礎と臨床 1993 ; 27 : 237-244
- 7) 白木和夫, 他. 小児内科 1995 ; 27 : 149-155

II 細菌感染症

グラム陰性球菌感染症

モラクセラ感染症

Moraxella catarrhalis infections

Key words : *Moraxella catarrhalis*, 呼吸器感染症, 耳鼻科領域感染症,
β-ラクタマーゼ

秦 亮
渡 邊 浩

はじめに

モラクセラ属はシュードモナス目に分類される真正細菌の属であり、ヒトや動物の口腔・上気道・性器の粘膜における常在菌である。日常検査ではモラクセラ属として *Moraxella catarrhalis* が最もよく検出されるが、*M. osloensis*, *M. nonliquefaciens*, および *M. lincolnia* などの菌種も挙げられる。そのほか、*M. lacunata* は眼脂から分離され、*M. bovi* も眼科疾患に関係するといわれている^{1,2)}。*M. catarrhalis* は元来口腔内常在菌であるナイセリア属に分類されていたが、その病原性が指摘されてから30年以上経過した。近年、気管支炎や肺炎、中耳炎、副鼻腔炎などの呼吸器感染症や耳鼻科領域感染症の起炎菌として注目されている^{3,4)}。

本稿では、*M. catarrhalis* による感染症を中心に概説する。

1. 概念・定義

M. catarrhalis は好気性、オキシダーゼ陽性、インドール陰性、炭水化物分解性の不発酵なブドウ糖非発酵性、グラム陰性球菌として分類されている(図1-a)³⁾。菌名が頻繁に変更された細菌の一つでもある。最初1896年に *Micrococcus* 属に分類されていたが、口腔内常在菌と考えられ、ナイセリア属の一菌種として、1963年に *Neisseria catarrhalis* と命名された。分子生物学の進歩の結果、ナイセリア属とは異なった菌

であることが判明し、1970年にブランハメラ属として独立し、*Branhamella catarrhalis* として分類された。現在は、更にDNA解析が進んだ結果、1984年にモラクセラ属の中に分類されており、*Moraxella catarrhalis* と改名されている^{3,5,6)}。

本来 *M. catarrhalis* はヒトの常在菌の一つとして分離され、非病原菌と考えられていたが、近年その病原性が報告されるようになった。日本において *M. catarrhalis* 感染症が最初に認識されたのは、慢性呼吸器感染症の急性増悪の起炎菌としてであった。現在、本菌は急性および慢性呼吸器感染症や耳鼻科領域感染症において主要な病原菌と認識されている。また、まれではあるが、敗血症、心内膜炎、髄膜炎、尿路感染症、腹膜炎、蜂窩織炎などを引き起こすことも知られている⁷⁾。

2. 疫 学

M. catarrhalis の上気道への定着率は年齢によって異なる。成人では定着率が1-5%と低いのに対し、3歳未満では約60%と高率に定着しているとの報告もある。小児の鼻咽頭保菌が非常に高い頻度であるのは気道のクリアランス能力が関与していると指摘されている⁸⁾。成人の咽頭培養で本菌の検出頻度は一般に低いが、小児と接触する機会が多い母親、小学校教員、保育園や幼稚園の職員などの咽頭培養では一定の割合で本菌が検出される。著者らは19カ月に

Liang Qin, Hiroshi Watanabe: Division of Infectious Diseases, Department of Infectious Medicine, Kurume University School of Medicine 久留米大学医学部 感染医学講座 臨床感染医学部門

0047-1852/13/¥60/頁/JCOPY

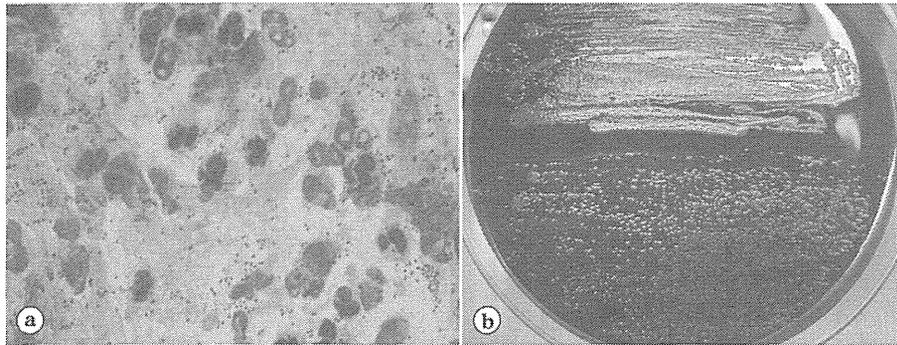


図1-a 市中肺炎患者の喀痰グラム染色での *Moraxella catarrhalis* の形態
光学顕微鏡 ×1,000.
-b 血液寒天培地上 *Moraxella catarrhalis* コロニーの形態
overnight培養(5% blood agar 37°C, 5% CO₂).

わたって、2つの家庭における親と子どもを対象とし、定期的に *M. catarrhalis* の検出を行った。結果として、子どもたちにおいて、長期間かつ高頻度に指と咽頭(8回)、または指と鼻腔(15回)から同時に本菌が検出され、28%の分離株は同一菌株であることが示された⁹⁾。また、通院中の11の家族において、3ペアの親子と8ペアの兄弟から同時期に本菌を分離し、そのうち、2ペア親子、4ペア兄弟からの分離株は同一クローンであることが確認され、病原細菌として家庭内における親子間および兄弟間で伝播しうることが示唆された(表1)¹⁰⁾。

M. catarrhalis 感染症は10月から2月までの寒い時期に集中し、夏季に少なくなるという季節変動が報告されている。本菌の咽頭上皮細胞への付着率は明らかに冬季に高く夏季に低いことが証明され、季節変動の要因とされている^{4,11)}。近年、‘cold shock response’説も挙げられている。冬季、長時間冷たい空気を吸うため、上気道における温度が劇的に26°C程度までに下がることが知られている。*M. catarrhalis* はこのような刺激を受け、上皮細胞への付着性の増強や鉄イオンの獲得、補体抵抗と免疫回避、および宿主細胞からインターロイキン8の放出を増加させることが報告された⁵⁾。これらのメカニズムは *M. catarrhalis* 感染症の発症リスクを増大させる可能性が示されている。

3. 病 態

1) 呼吸器感染症

M. catarrhalis は慢性気管支炎の急性増悪のほかに、急性気管支炎や肺炎の主要な起炎菌であるが、成人領域では特有の臨床的特徴はない。*M. catarrhalis* 肺炎の多くは中等症以下の症例である。しばしば胸水を合併(約25%)し、膿胸の報告もみられるが、肺化膿症の合併はまれである。血液培養から原因菌はほとんど分離されない。胸部X線像では典型的な細菌性肺炎像よりも、間質性・混合性陰影を示すことが多いと報告されている。また、本菌は慢性閉塞性肺疾患増悪の原因であることも少なくない。臨床症状は、発熱、咳、膿性痰など、インフルエンザ菌や肺炎球菌など他の病原性細菌に起因する急性増悪のものと同様である³⁾。子どもの場合は、臨床像が成人と同様で中等症以下の症例が多いが、乳児や基礎疾患を有する小児では重症化しやすい^{7,12)}。一方、院内感染としての *M. catarrhalis* 感染症の頻度は低いとされるが、最近の報告では外来患者から菌が入り込んで院内感染を起こす可能性も示唆されている¹³⁾。

2) 耳鼻科領域感染症

小児中耳炎をはじめ副鼻腔炎など耳鼻科領域でも、*M. catarrhalis* は肺炎球菌やインフルエンザ菌とともに主要な起炎菌として認識されて

表1 家庭内における *Moraxella catarrhalis* 伝播状況(文献¹⁰⁾より改変)

家族	菌株	年齢	検体	感染症	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)				PFGE pattern	
					ABPC	CVA/AMPC	CCL	CFDN	Not I	Spe I
A	1	0(11)	鼻咽腔	AOM	1	0.125	8	0.5	A	M
	2	33	鼻咽腔	定着	1	0.125	0.5	0.25	B	N1
B	3	1(12)	中耳	ABS	4	0.25	2	0.5	C	N2
	4	30	鼻咽腔	AP	4	0.25	2	0.5	C	N2
C	5	1(21)	中耳	ABS	4	0.125	2	0.125	D1	O
	6	30	中耳	ABS	2	0.125	2	0.125	D1	O
D	7	0(3)	中耳	ABS	4	0.125	1	0.25	E	P
	8	3(45)	中耳	ABS	2	0.125	4	0.125	E	P
E	9	4(57)	中耳	ABS	2	0.125	0.5	0.5	F	Q
	10	4(57)	中耳	ABS	2	0.25	1	0.25	F	Q
F	11	4(58)	中耳	ABS	0.25	0.032	0.5	0.032	D2	N3
	12	8(101)	中耳	ABS	2	0.25	1	0.5	G	R
G	13	1(18)	鼻咽腔	AOM	1	0.125	8	0.125	H	S
	14	5(63)	鼻咽腔	定着	1	0.125	8	0.063	D3	T1
H	15	0(4)	中耳	AOM, ABS	2	0.25	1	0.5	I	U
	16	3(36)	中耳	ABS	2	0.25	1	0.25	I	U
I	17	1(21)	鼻咽腔	ABS	8	0.125	1	0.25	J	V
	18	3(41)	中耳	ABS	2	0.125	1	0.25	D4	T2
J	19	0(11)	中耳	ABS	2	0.25	4	0.5	K	W
	20	1(22)	中耳	ABS	2	0.125	1	0.5	K	W
K	21	2(25)	中耳	ABS	0.5	0.032	1	0.032	J	V

MIC: 最小発育阻止濃度, ABPC: ampicillin, CVA/AMPC: amoxicillin-clavulanic acid, CCL: cefaclor, CFDN: cefditoren, ABS: acute bacterial sinusitis, AP: acute pharyngitis, AOM: acute otitis media, 年齢: 成人: 年齢, 子ども: 年齢(月齢), PFGE: パルスフィールドゲル電気泳動.

いる。中耳滲出液の培養に基づいた調査では、15-20%の急性中耳炎の原因菌が *M. catarrhalis* であったと報告されている³⁾。近年、中耳炎、特に難治性中耳炎におけるバイオフィルムの関与が注目されるようになった。*M. catarrhalis* は小児の中耳に定着し、バイオフィルムを産生することにより、小児中耳炎の再発や遷延化に関与する可能性が報告されたが、中耳炎の病因におけるバイオフィルムの役割はまだ完全には解明されていない^{3,14)}。

4. 診断と鑑別診断

M. catarrhalis は好気性で発育し、特別な栄養要求性はない。血液寒天培地上灰白色、不透明で隆起性の表面平滑なやや硬いコロニーであり(図1-b)、培地上で押すと容易に滑って移動することから'hockey puck sign'と呼ばれ、ほかのナイセリアのコロニーとの鑑別は容易である。

グラム染色を施行すると、グラム陰性の双球菌がみられ、やや脱色抵抗性があるため、グラム陽性菌と間違えられることがある(図1-a)⁵⁾。日常臨床の現場では、治療開始前に検査結果が判明するのはグラム染色所見のみとなる症例が多いため、抗菌薬選択の目安となる最重要な所見でもある。また、他のナイセリアとは、糖よりの酸産生能やシヨ糖よりの多糖類合成能がなく、硝酸塩、亜硝酸塩還元能を有するなどの点で異なり、これらの組み合わせにより同定する。簡易同定検査法としてDNase産生能または酪酸エステラーゼ産生能の有無が用いられる^{4,7)}。

M. catarrhalis は元来口腔内常在菌とされていた菌であり、その起炎菌としての判定は慎重にすべきである。*M. catarrhalis* 下気道感染症の診断基準は次のようにされている。①膿性喀痰である。②グラム染色所見では、好中球やマクロファージ内にグラム陰性双球菌の貪食像が

あり、かつ好中球の周辺にも多数認められる。
 ③ 定量培養にて、 10^7 cfu/mL以上に分離される。
 ④ 適切な抗菌治療により、喀痰量の減少と性状の改善、ならびに他の臨床症状や検査所見の改善が認められる^{7,12)}。生化学性状およびグラム染色所見、培養結果、感受性結果、臨床治療経過などを総合的に判断する必要がある。

5. 治療と予後

M. catarrhalis 感染症治療において、多くがβ-ラクタマーゼ産生能を有する点などが問題となり、治療に際しては抗生物質の選択に留意する必要がある。

M. catarrhalis のβ-ラクタマーゼはモラクセラ属に特有のものであり、BRO-1, BRO-2, BRO-3として知られている。β-ラクタマーゼ産生 *M. catarrhalis* は1977年に臨床で認識されて以来、その割合が急速に増加し続け、今日では90-100%であると報告されている⁹⁾。臨床現場では、β-ラクタマーゼ阻害薬を配合したペニシリン剤であるアモキシシリン/クラブラン酸合剤、第2世代または第3世代セフェム系、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、フルオロキノロン系、ST合剤が推奨され、軽症例

では経口薬を、中等症から重症例では注射用薬を選択する。そのほか、モノバクタム系やアミノグリコシド系に対しても感受性は良好である。ただし、ペニシリン剤や経口セフェム剤を用いた治療では血中濃度も低く、薬剤の組織移行が悪い場合などでは無効となるので、注意が必要である^{6,11,12)}。もう一つの注意点として、*M. catarrhalis* 感染症では他菌との混合感染も多いため、ほかの検出菌の薬剤感受性にも注意し、抗菌薬を選択しなければならない。

おわりに

モラクセラ属において、*M. catarrhalis* は最も重要な病原菌として知られている。*M. catarrhalis* 感染症は1970年代後半から急速に増加し、小児から成人までの急性、慢性の呼吸器感染症や中耳炎、副鼻腔炎などの耳鼻科領域感染症の起炎菌として広く認識されるようになった。臨床現場では、β-ラクタマーゼ産生菌の増加が治療上の難点となっている。近年、マクロライド耐性株の報告などもあり¹⁰⁾、今後の動向には注意を払うべきである。また、本菌のワクチン開発はまだ途上であるが、早期に実用化が期待される。

■ 文 献

- 1) 秦野 寛：モラクセラ外眼角炎。あたらしい眼科 21(1): 63-64, 2004.
- 2) 小栗豊子：Moraxella nonliguefaciens. 臨床と微生物 36(2): 149-150, 2009.
- 3) Murphy TF, Parneswaran GI: Moraxella catarrhalis, a human respiratory tract pathogen. Clin Infect Dis 49: 124-131, 2009.
- 4) Ahmed K, 真崎宏則：モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス。病原菌の今日的意味、改訂4版(松本慶蔵編), p297-311, 医薬ジャーナル社, 2011.
- 5) Bernhard S, et al: Molecular pathogenesis of infections caused by Moraxella catarrhalis in children. Swiss Med Wkly 142: 1-9, 2012.
- 6) 松本慶蔵：ブランハメラ・カタラーリス。臨床と微生物 21(1): 33-36, 1994.
- 7) 石川信泰：モラクセラ・カタラーリス感染症。小児科臨床 55(4): 661-664, 2002.
- 8) 川上健司：β-ラクタマーゼ産生モラクセラ・カタラーリス感染症。医学のあゆみ 208(1): 29-32, 2004.
- 9) Masaki H, et al: A prospective study of intrafamilial transmission and antimicrobial susceptibility for Moraxella catarrhalis. Microbiol Immunol 55(9): 599-604, 2011.
- 10) Watanabe H, et al: Molecular analysis of intrafamilial transmission in Moraxella catarrhalis. Int J Med Microbiol 295: 187-191, 2005.
- 11) 永武 毅：モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス。日本胸部臨床 63(11): S115-158, 2004.
- 12) 黒崎知道, 大嶋寛子：モラクセラ・カタラーリス肺炎。小児科診療 10(45): 1737-1742, 1998.
- 13) Qin L, et al: Molecular epidemiological study of Moraxella catarrhalis isolated from nosocomial respiratory infection patients in a community hospital in Japan. Intern Med 48: 797-803, 2009.

- 14) Hall-Stoodley L, et al: Direct detection of bacterial biofilms on the middle-ear mucosa of children with chronic otitis media. *JAMA* 296(2): 202-211, 2006.
- 15) Saito R, et al: Molecular mechanism of macrolide-lincosamide resistance in *Moraxella catarrhalis*. *J Med Microbiol* 61(10): 1435-1438, 2012.

ケースで学ぶ

予防接種の実例 最終回

〈編集幹事〉竹下 望 山元 佳 氏家無限
金川修造 大曲貴夫
国立国際医療研究センター国際感染症センター

本連載について

症例をベースに各領域のエキスパートが、プライマリ・ケア医の視点で予防接種についてディスカッションします。現場で経験する多くの葛藤や正解のない問題に対し、その落としどころを探っていきます(全8回)。

インフルエンザ

Case

認知症＋基礎疾患(COPD)があり通院中の高齢者施設入所者である80歳男性。インフルエンザワクチン接種について施設の嘱託医から相談を受けた。

討論者………

大曲貴夫 先生(国立国際医療研究センター病院国際感染症センター センター長)

渡邊 浩 先生(久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門 教授)

山本舜悟 先生(京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻)

?? インフルエンザの疫学

大曲：インフルエンザという病気そのものはよく知られていますが、その疫学について山本先生からお話をうかがってみたいと思います。

山本：今回のケースは高齢者ですが、インフルエンザは高齢者でかかると、その後肺炎を合併し死亡につながる場合があります。単なるかぜとは違う病態です。疫学という点で、正確にインフルエンザによる毎年の死亡者数を把握することは難しいのですが、最近では超過死亡(ひとくちMEMO①)^{1,2)}とあって、インフルエンザが直接の死因ではなくても、その後に肺炎、慢性の心不全、慢性の呼吸不全、慢性の腎不全などの原疾患が悪化して亡くなるような人を含めると、毎年1万人を超える人がインフルエンザによって亡くなっているといわれますので、かなりインパクトのある感染症だろうと思います。

?? ワクチンの効果(発症・重症化に対して)・副反応

大曲：次にうかがいたいのはワクチンの効果の具体的な現れ方です。発症・重症化・入院のリスクをどう変えるかといったことについて、お話しただけですでしょうか。

渡邊：現在日本で使用されているインフルエンザワクチンは、ウイルスの侵入門戸である上気道粘膜に免疫が誘導されるのではなく、血中に中和抗体が産生され、ウイルスが体内に入った後に効果を発揮する仕組みですから、感染そのものを完全に予防できるわけではありません。日本では1994年に、インフルエンザワクチンの予防効果について疑問視され、定期接種から外れて任意接種となった結果、インフルエンザワクチンの接種率が激減し、インフルエンザ関連の超過死亡が著明に増加しました。その後、再びワクチンの接種率が回復するとともにインフルエンザ関連の超過死亡が減少するといったデータが報告され、インフル

ひとくちMEMO ①

超過死亡数について

インフルエンザは、直接的な重症症例だけでなく、基礎疾患を有する人がインフルエンザを契機に重症化したり、合併症をきたして死亡することが少なくない。したがって、インフルエンザによる死亡統計では、実際のインフルエンザによる死亡者数に対する影響を図るには十分ではないとされている。このような背景を考慮して、WHOは超過死亡数という概念を提唱している¹⁾。これは、インフルエンザの非流行時に推定される死亡者と実際の死亡者数との差である。この超過死亡数が多いほど、インフルエンザの流行の影響があるということになる。国内でも国立感染症研究所によって報告されている²⁾。

エンザワクチンの重症化予防に対する効果が明らかとなりました³⁾。現行のワクチンは、たしかに完全には感染を予防できなかつたり、あるいは流行予想をもとに作成されている3価ワクチンであり、時に実際の流行株から外れてしまうというリスクはありますが、少なくとも先程山本先生がいわれた超過死亡を減らすということに関しては有効であると考えられますので、インフルエンザによる重症化を予防する目的でワクチン接種は推奨すべきだと思います。

大曲：ありがとうございます。副反応についてはいかがでしょうか。

瀧邊：インフルエンザワクチンは鶏卵を使って作成されています。高度の精製がなされているものの、ごく微量の卵の成分が残っていますので、卵アレルギーのある方にワクチンを接種する場合は、アレルギー症状の詳細を確認し、状況によっては卵アレルギーに対する検査やインフルエンザワクチンの皮内反応を考慮すべきだと思います。ただし、インフルエンザワクチン接種あるいは卵によりアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者はワクチン接種不適合者になります。

ワクチンの推奨接種者

大曲：日本の枠組みでは65歳以上がワクチン接種の対象となっていますが、科学的な観点からいえば、65歳以上の成人に限らずワクチンを勧めるべき患者がいると思います(ひとくちMEMO②)^{4,5)}。具体的には、どういった患者になるのでしょうか。

山本：高齢者以外ですと、慢性の肺疾患、心疾患、腎疾患、肝硬変、あとは免疫不全のある患者には推奨されます。これはワクチンの推奨接種者にも入っていると思います。

瀧邊：本人には重症化のリスクがなくても、たとえば家庭に小さな子どもや妊婦、あるいはご高齢の家族がいて、うつすとその方が重症化するおそれがある場合もあります。こういう人もやはり推奨を考える対象になると思います。

大曲：あとは妊婦ですね。アメリカでは、たとえば妊娠初期であってもワクチンを接種したほうがよいと推奨されています。

瀧邊：近年、日本産科婦人科学会は妊娠の時期に関係なくインフルエンザワクチン接種を推奨しています。最近では、従来に比べて妊婦へもインフルエンザワクチンを接種しやすくなりました。

大曲：あとはわれわれ医療従事者もですよ。

インフルエンザ関連合併症のハイリスクグループとは

WHOはインフルエンザ関連合併症のハイリスクグループについて、2歳以下の小児と65歳以上の高齢者、慢性の心疾患、肺疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、糖尿病などの内分泌疾患と、免疫低下状態としている⁴⁾。

一方、CDCではもう少し対象が広く、5歳以下、とくに2歳以下の小児、65歳以上の高齢者、妊婦、ネイティブ・アメリカ人と、喘息、神経変性疾患、慢性肺疾患、心疾患、血液疾患、糖尿病などの内分泌疾患、腎疾患、肝疾患、代謝性疾患、疾患または薬剤による免疫力低下状態(HIV/AIDS、がん、長期ステロイド服用など)の基礎疾患がある人と、19歳未満で長期間のアスピリン処方を受けている人、著明な肥満(BMI40以上)としている⁵⁾。

濃邊：院内感染対策として、考慮すべきだと思います。当院では、インフルエンザワクチンを医療従事者に積極的に接種しており、接種率は大体90%程度です。そして、病棟でインフルエンザ患者が発生した場合は、その周囲の感染するリスクのある患者にはタミフル[®]の予防内服を病院負担で行うことにしています。

ワクチン接種時期

大曲：一般的にワクチン接種の望ましい時期はあるのでしょうか。

濃邊：日本の場合には四季があるため、寒い冬のほうがインフルエンザの流行期となります。一般にインフルエンザの流行は気温と逆相関し、寒いと流行しやすいといわれています。一方、沖縄などの暖かい場所では、冬でもあまり気温がさがらず、年中散発的にインフルエンザの発生がみられるようです。そのほかの地域ではおおそインフルエンザの流行時期が決まっているので、例年流行が始まる11～12月の前、10～11月に打つのがベストでしょう。

山本：ワクチンを接種してから抗体価が上昇する

まで、少なくとも2週間はかかりますから、流行が始まる少し前に接種しておく必要があります。私も10月下旬～11月頃に接種しておくのがよいと思います。遅くとも12月までには接種を完了しておことが望ましいです。

免疫不全者に対する対応

大曲：インフルエンザワクチンの接種に関して議論となる問題の1つに、「免疫不全がある患者に対して、ワクチンは1回でよいのか、あるいは2回打ったほうがさらなる効果を期待できるのではないか」というものがあります。先生方のご意見はいかがでしょう。

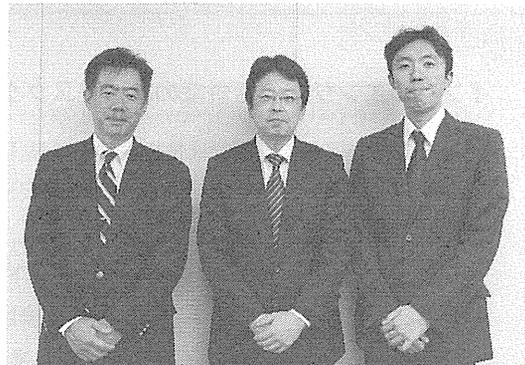
濃邊：以前、インフルエンザワクチン接種後のH₁抗体を成人で測ったことがありますが、海外でいわれているように、1回目でぐっと上がって、2回目接種後は軽度上昇かあまり上がりませんでした。ほかのデータも同様で、成人に関していえば1回目と2回目のワクチン接種後の抗体価はあまり変わらないことから、1回ということになっているのだと思います。しかし、たとえばステロイド薬や免疫抑制薬を服薬している患者などの免疫

不全のある患者は、ワクチン接種後の抗体ができにくくなっていることが予想されますので、状況によっては1ヵ月程度の間隔を空けてインフルエンザワクチンを2回接種することも考慮するべきだと考えます。

大曲：なるほど。免疫不全の患者はいろいろな科に散らばっていると思います。免疫不全者に対する接種率を上げるための取り組みを、何かされていますか。

山本：「この人は免疫不全者だから接種を推奨しよう」と個別に判断するのが望ましいのですが、いろいろな科の先生方が忙しい外来診療のなかで個別に判断するのは正直いって難しいと思います。「免疫不全」ということだけを意識しすぎると、逆に接種率が落ちかねません。病院に定期的に通院している人は、インフルエンザの高リスクの場合が多いです。たとえば、高齢というだけでも高リスクになります。以前勤めていた亀田総合病院では、インフルエンザのシーズン前になると外来通院患者に「インフルエンザ予防接種はお済みですか？」と書かれたリーフレットを渡したり、予定入院の患者にはできる限り入院前に接種をすませてもらうように、外来看護師からも呼びかけるなどの工夫がなされていました。手術直前や入院中にインフルエンザを発症すると手術予定が遅れてしまったり、周囲の入院患者への影響が大きいですから、ワクチンが不足していれば別ですが、供給が潤沢にあれば、外来通院患者全員に接種するというくらいの目標を立てたほうが高リスクの人の接種漏れは少なくなるのではないかと思います。

渡邊：ほかの感染症と比べても、インフルエンザはよく知られているので、とくに冬季の流行期になれば関心は高くなります。また2009年に新型インフルエンザが発生して以来、とくに病院の医療従事者の意識が一段と高くなっているように感じます。



渡邊 浩先生(左), 大曲貴夫先生(中央), 山本舜悟先生(右)

大曲：インフルエンザはありふれた疾患であり、インフルエンザワクチンの接種についても一般の方はよくご存知です。しかしインフルエンザワクチンの効果については意外と知られていません。よく「ワクチンが効く」、「効かない」と議論されますが、そもそも感染そのものを完全に予防できるわけではなく、重症化を防ぐものであることを理解しておくべきです。また、誰がワクチンの推奨接種者であるのかを考慮する必要もあります。これは、単に行政の指導に基づいて年齢で適応を判断するのではなく、罹患した場合の重症化のリスクを鑑みて決めていくのが望ましいです。さらに、免疫不全者への接種をどうするかも大きな課題です。インフルエンザワクチンは接種対象者が多いからこそ、このような検討を迫られる機会も多いです。

今回は本当に勉強になりました、ありがとうございました。

連載終了に当たって

大曲：日本におけるワクチン政策は諸外国に比して10年単位で後れをとっているといわれてきました。しかし、この数年でさまざまな取り組みがなされ、少しずつ進歩してきています。とくに2012～2013年度にかけては重要なワクチンの定期接種への組み込みが進み、ワクチン政策の転換