

## 第 39 回日本小児感染症学会会長講演

## 感染症と免疫疾患の cross talk—炎症の考え方

横 田 俊 平\*

第 39 回日本小児感染症学会開催にあたり、この学会が進むべき方向を 4 つのコンセプトにまとめました。1. 感染因子と感染症発症のメカニズムの解明、2. 子どもの免疫機能の特徴と免疫疾患、3. 先天性免疫不全症の進歩、4. 予防接種です。子どもの感染症に対処するためには、ここに示した 4 つのコンセプトのそれぞれについて検討を進めることにより、やがて子どもの感染症全体がみえてくるものと考えます。

感染症とは、外部から細菌、ウイルスなどの病原因子が侵入し発生する疾患です。しかしわれわれが臨床の場で診る感染症は、病原因子が引き起こした「炎症病態」であり、感染病原体と同時に、生体反応としての炎症についての理解が必要とされます。あらためて“炎症とは何か”を考える必要が生じています。炎症を惹起する因子、すなわち「pro-inflammatory cytokine: 炎症性サイトカイン」が発見され、その機能の解明が進み、炎症を抑制する治療薬が開発されつつあるからです。

小児期の疾患を炎症という側面からみると、その 95% 以上は炎症性疾患といえます。急性・慢性感染症然り、アレルギー疾患と考えられている気管支喘息も基本は気道の慢性炎症です。リウマチ・膠原病は慢性炎症性疾患の典型例ですし、最近話題の自己炎症症候群も発熱、発疹、関節炎、漿膜炎など炎症による病態です。さらに未熟児の成因の重要なものは胎盤の絨毛膜炎のようです。神経性疾患のなかでも髄膜炎は当然ですが、グ

ア細胞の異常活性化（すなわち炎症性サイトカインの過剰産生）に起因する疾患がいくつもみつかっています。

炎症とは本来外来病原因子を排除するために惹起される生体システム、すなわち即時型免疫応答機構です。免疫応答発現には獲得免疫と自然免疫とがあります。獲得免疫は 1970 年代から華々しく科学分野に登場し、「特異抗原認識・効果システム」として解明が進んだもので、さらに「免疫学的記憶」を有しこの抗原特異的記憶により人類は命脈を保ってきたともいえます。他方、自然免疫は、抗原特異性は低いけれども侵入してきた病原体に対して即時的かつ網羅的に対応するシステムで、近年その受容体 (Toll-like receptor: TLR, 細胞内センサー) と効果機構 (炎症性サイトカイン) の解明が進んだ分野です。いわば獲得免疫を発動するまでの“当座の緊急事態を切り抜ける”システムで、さらには獲得免疫への橋渡しを行う機能です。

自然免疫系には抗原特異性はありませんが、認識のレベルで選択性があります。すなわち TLR-2 はグラム陽性菌の共通抗原である peptidoglycan を、TLR-4 はグラム陰性菌が共通に有している lipopolysaccharide を、ウイルスについては TLR-3 は dsRNA を、TLR-7/8 は ssRNA を、また TLR-9 は CpG-DNA を認識します。また最近細胞内の細菌、ウイルスを認識する「細胞内センサー」が発見され、細菌センサーとして NOD 蛋白, pyrin, cryopyrin などが共通の構造をもって

\* 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学  
〔〒 236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9〕

いることが判明しました。ウイルス・センサーについても RIG-I/MDA 5 が発見され、いずれもアダプター分子を介して I 型 IFN を産出し、最終的には NF $\kappa$ B を活性化して炎症性サイトカインを誘導することが明らかにされました。

しかしここに困った事態が生じていることも明らかになってきました。すなわち自然免疫の発現にも精密な調節機構が存在するはずですが、炎症病態をつぶさに観察するとその効果相が調節（抑制）を逸脱し、過剰に持続的に炎症性サイトカインを産出するために病態が形成されることもあることがわかってきたのです。

インフルエンザ脳症では、急性期に髄液中の IL-6, TNF $\alpha$  が著増することが明らかになり、脳組織の重要な構成要素であるグリア細胞が過剰に活性化して脳内に“サイトカインの嵐”が生じ、これが脳浮腫を形成し神経組織に障害を与えていることがわかってきました。川崎病では、急性期に種々の炎症性サイトカインが血中を流れ、血管内皮細胞の活性化、破綻が生じて、その結果として血管炎に至ることがわかってきました。奇妙なことに、インフルエンザ脳症の好発年齢は5歳以下が多く、症例の約85%はこの年齢の子どもたちです。また川崎病も0~5歳までの子どもが約85%を占めています。一方で、小児期の免疫機構は、獲得免疫については2~3歳までは大変未熟で、したがって感染症を繰り返しています。この時期の子どもたちは感染を繰り返すことにより特異的免疫を樹立するための「免疫学的学習」を行っているものと考えられます。では、この時期の子どもたちは感染症により常に重篤な状態に至るのかというと、そんなことはありません。それは自然免疫により守られているからです。すなわち獲得免疫が未成熟な乳幼児では、自然免疫系の重要性が相対的に高く、感染症に対してより即時的にかつ網羅的に対処する機会が多く、したがってその調節異常に遭遇する機会も多いと考えられます。そのためにインフルエンザ脳症や川崎病など、炎症性サイトカインの過剰産出によると考えられる疾患が多いのではないのでしょうか。

炎症性サイトカインが病態形成の主因となり得るか、という点は大きな問題です。しかし最近こ

の問題が臨床の場から解決されようとしています。全身型若年性特発性関節炎(JIA)は、弛張熱、発疹、肝脾腫などの全身症状を伴って関節炎が生じる疾患です。約7%の患児は突如マクロファージ活性化症候群に至り、TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-6などが一挙に過剰状態となり、組織障害、DIC、多臓器不全を起こして予後不良となります。全身型JIAそのものも、最近の研究でIL-6過剰症により生じると推察されていました。IL-6はそれ自体では生物学的活性はなく、IL-6レセプターと結合した複合体が新たなレセプターgp130に結合して機能を発揮します。

そこでわが国で開発された抗IL-6レセプター・モノクローナル抗体(tocilizumab)を用いて全身型JIAの治療を行うことになりました。このモノクローナル抗体は血中を流れる可溶性IL-6レセプターと細胞膜上に表出したIL-6レセプターを中和してしまい、IL-6との結合を阻害することによりIL-6による炎症を抑制するものです。Tocilizumabはモノクローナル抗体ですから、静注後生体内ではIL-6レセプターだけに結合することになります。したがってこの治療は「IL-6遮断療法」ともいえます。

第二相、第三相治験を行い、tocilizumabが全身型JIAの炎症病態をわずか数日のうちに終息させてしまうことが観察されました。特に第三相治験では、わが国では小児科領域では初めて二重盲検を行いました。2週間ごと、6回のtocilizumab投薬後に、真薬群の寛解維持率は約80%、偽薬群では約17%で、tocilizumabの著しい効果を明らかにすることができました。さらに1年後の病態評価で、本症の特徴である成長障害が改善し10~20cmもcatch-up growthを認め、骨粗鬆症の改善も認めました。また血液検査で、炎症マーカーであるCRPや赤沈値は健常者と同様の値を維持することができ、炎症により低下していたヘモグロビンや血清アルブミンも正常値へと改善しました。

抗IL-6レセプター・モノクローナル抗体を用いてたった1種類のサイトカインを遮断することで、炎症病態を終息させることができたわけですが、このことはIL-6/IL-6レセプター・システム

が炎症病態を惹起させていたことを逆に示しています。すなわち、炎症性サイトカインは病態形成の主因となることの証明となりました。

さらにマクロファージ活性化症候群の病状の変化と臨床検査値の変動を、個々のサイトカインの発現状態から説明できることもわかってきました。すなわち、TNF $\alpha$ は血清フェリチンの唯一の誘導因子であることから、フェリチン値をモニターすることでTNF $\alpha$ の過剰状態が生じているかどうかを判断でき、さらにTNF $\alpha$ は重要なapoptotic factorであることから細胞傷害マーカー (AST, LDH, CK など) をモニターすることでapoptosisの進行状況を把握できます。IFN $\gamma$ は血管内皮細胞表面に接着因子やHLA class I分子の発現を促すことから、HLA class I分子の軽鎖である $\beta_2$ -ミクログロブリンをモニターすることで、IFN $\gamma$ の産出状況を把握できる

こともわかってきました。もちろんIL-6については、発熱を生じ、骨髄顆粒球の分化・末梢への遊出を促し、肝臓ではCRPやアミロイドAなどの急性相反応蛋白の合成を促すことから判断できます。ベッド・サイドで、このような検査値をモニターすることで一刻を争う病態変化を把握し、適時的に治療を行うことで、本症の子どもたちを救命することができるようになりました。

小児期の感染症への対応は、病原因子の把握から始まることはもちろんですが、炎症反応が生体にとって不利に働く事態をもモニターすることが、極めて重要であることがこのように理解されます。また最近の自然免疫系のTLRや細胞内センサーの発見は、細菌、ウイルスの基本的な認識システムを明らかにしました。今後の展開を注目したいと思います。

\* \* \*