

## 第 41 回日本小児感染症学会会長講演

## 感染・炎症とその制御機構の統合的理解に向けて

眞 弓 光 文\*

## はじめに

感染症はすべての小児科医が日常的に数多く経験し、また、それらの小児感染症の圧倒的大多數は抗生物質などの薬剤や患者の自己回復力などにより予後良好な経過をとることから、小児の感染症の診療は特に難しいことではないと思われるかもしれない。しかし、すべての疾患の診療がそうであるように、感染症の診療においても、その病態生理の正しい理解がないまま単なるマニュアルに基づくような治療が行われる限り、たとえ一部の患者に対してであっても、その診療に重大な過誤を生じる危険性がある。日常的な感染症診療においても、その病因や病態生理の正しい理解が必須である。

## I. 感染・炎症・免疫の統合的理解

感染に伴って局所性および全身性の炎症が生じ、この感染・炎症を制御するには免疫の働きが重要であることは、免疫不全症患者の感染症罹患時の病態から明らかである。一方、感染に伴って生じる炎症の本体は、実は感染によって活性化され、発動された免疫応答そのものであり、この免疫応答がきちんと制御されないと、感染の制御という免疫のもつ好ましい役割とは逆に、生体に極めて重大な不利益を招くこともわかってきた。このことは、感染症の治療において、単に感染性微生物への対応のみを考えるのでは不十分で、感染に伴って起きている免疫応答の制御の必要性の有

無も同時に考える必要があることを意味している。

1. IL-1/IL-6/TNF- $\alpha$ 系の二面性

感染性微生物の侵入によって活性化されたマクロファージなどから産生される IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  は、感染・炎症・免疫の相互関係をわかりやすく示している。炎症性サイトカインと呼ばれるこれらの物質は、全身のさまざまな部位で作用して、免疫応答の活性化や増強を導き、感染を制御する役割を果たしているが、一方で、その産生制御機構が乱れて過剰に産生されると、いわゆる cytokine dysregulation syndrome や macrophage activating syndrome と呼ばれる病態を示し、血球貪食症候群, DIC, 多臓器不全, ショックなど、極めて重篤な反応を引き起こす (図)。

このように、炎症は感染を制御するために免疫機構が働いていることの証左でもあるが、その炎症が適切に制御されないと、ときには生体にとって極めて不利益な結果に至る。このような病態は重症感染症罹患時に多くみられることから、重症感染症の治療にあたっては、病原体に対する治療に加えて、ときには免疫応答による炎症を制御するための治療も必要となることに留意する必要がある。

## 2. インターフェロンの新たな作用の可能性

感染制御に働く因子であっても、その制御が乱れると重大な結果を引き起こし得ることは、I型インターフェロンにおいてもみられる。I型インターフェロンはウイルス感染に伴って早期に産生

\* 福井大学理事・副学長

〔〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3〕

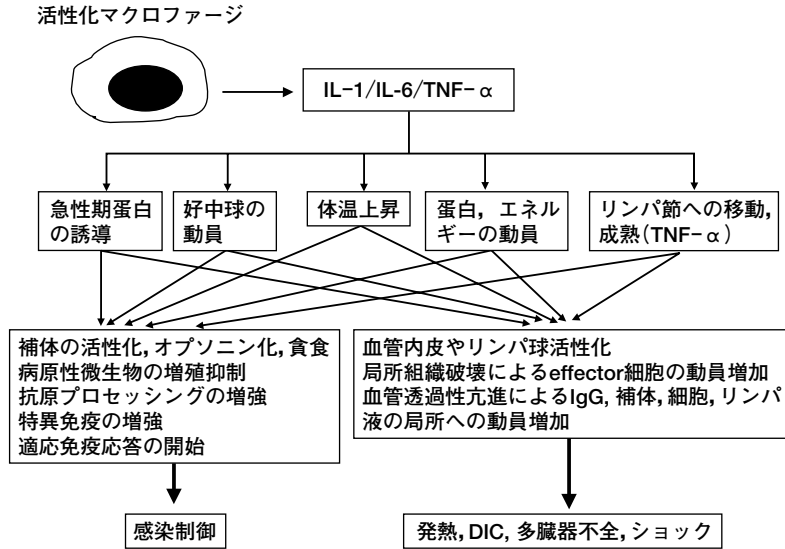


図 IL-1/IL-6/TNF- $\alpha$ 系の二面性

される抗ウイルス作用を有する物質であり、ウイルスの感染ターゲットとなる細胞に抗ウイルス性を誘導するなど、ウイルス感染制御に重要な役割を果たす。一方、近年のC型肝炎に対するインターフェロン療法の実施などに伴い、そのさまざまな副反応が知られるようになった。免疫系との関係では、自己抗体の産生や自己免疫現象を誘導することが知られている。

われわれは最近 Aicardi-Goutières 症候群が疑われる患者を経験した。この症候群は TREX1 などの遺伝子異常が原因と考えられ、I型インターフェロンの産生過剰と中枢神経障害を示す。われわれは、この症候群が疑われる患者において、自己抗体産生、慢性肝炎など、上記のインターフェロンの副反応として知られている病態を認めた。この症候群の患者では髄液中のI型インターフェロンの高値が知られている。この症候群でみられる中枢神経系の異常にインターフェロンの産生亢進が直接関係しているかどうかは必ずしも明らかではないが、この症候群はインターフェロンの過剰が中枢神経系の発達にも重大な作用を及ぼす可能性と、同時に、もしその可能性が事実であるとした場合には、その作用に年齢のファクターが強く関係する可能性を示唆しており、興味深い。ちなみに TREX1 遺伝子異常は SLE にみられる自

己抗体産生との関連性も示唆されている。

今後、Aicardi-Goutières 症候群によりインターフェロンの新たな作用の可能性が示されたように、免疫系他の因子に関しても、その制御異常が多彩な反応となって表れることが明らかにされ、感染・炎症・免疫の統合的理解がさらに進むことが期待される。

## II. ウイルス感染制御機構の考察とインフルエンザワクチン

新型(ブタ)インフルエンザが大流行しているが、当初、その毒性の評価に混乱がみられたこと、ワクチンの製品化が遅れたこと、ワクチンの感染予防や重症化予防の効果に関する不正確な報道の影響などがあって、国民の間に予防接種に対する過剰反応が広がり、ワクチン接種をめぐって医療現場で混乱がみられた。

インフルエンザを含むウイルス感染の制御機構においては、インターフェロンなどの抗ウイルス物質、NK細胞や細胞傷害性T細胞(CTL)、特異抗体などが主要な役割を果たしている。このうち、感染の遷延化、重症化に最も重要な役割を果たしているのはCTLだと考えられる。このことは、CTL誘導を含む細胞性免疫系と抗体産生などの液性免疫系の両者の不全を示す重症複合免疫不全

症の患者と、細胞性免疫系の働きは正常で液性免疫系の不全のみを示す X 連鎖無ガンマグロブリン血症などの患者における、ウイルス感染症の経過の違いからも示唆される。すなわち、CTL も抗体産生も誘導できない前者においては、ウイルス感染は遷延化、重症化するが、抗体産生はみられないが CTL は誘導される後者においては、エンテロウイルスなど一部のウイルスを除いて、ウイルス感染は一般に通常の経過をとる。また、初感染に引き続き発症では、特異抗体が産生されるのは CTL の活性化が起きるのよりも後で、その時点ではすでに CTL などの働きによって体内のウイルス量が低下している。これらのことから、特異抗体はウイルス感染の制御において限定的な役割を果たしているだけと考えられる。

ウイルス感染制御において中心的な役割を果たすと考えられる CTL の誘導には、ウイルスが感染したことにより新たな抗原を発現して“非自己化”した細胞が必要である。現行のインフルエンザワクチンは生ワクチンではなく、感染性をもたないため、このような新たな抗原を発現した細胞は誘導されず、ワクチン接種によりウイルスに対する特異抗体の産生は誘導できても、CTL やそのメモリーを誘導することはできない。

インフルエンザのように潜伏期間が極めて短く、ウイルスが感染して生体に侵入する部位が炎症発生部位である気道や肺と同じか極めて近傍である疾患では、現行の不活化ワクチン接種により唯一獲得できる特異抗体が何らかの効果をもつとしたら、それは感染予防効果を介してであると考えられる。しかし、インフルエンザウイルスへの感染防御を担う抗体は、主に感染部位である気道粘膜面にある分泌型 IgA であると考えられるにもかかわらず、残念ながら現行のインフルエンザワクチンで誘導できる抗体は主に IgG であり、この IgG 抗体の感染予防効果は、仮にあったとしても、極めて限定的と考えられる。

一方、インフルエンザワクチンにより獲得される特異 IgG 抗体の重症化予防効果に関しては、い

まだその効果を検証できるデータに乏しく、今後のさらなる検討が必要であろう。

今回の新型インフルエンザ騒ぎでは、多くの小児科医がワクチン接種についての行政の場当たりの指示に振り回されたが、本学会の使命の一つである、感染制御の正しい知識の一般への普及の重要性についてあらためて考えさせられた。一方、現行インフルエンザワクチンが登場して 4 半世紀以上が経過し、ワクチンとしての上記の欠点はよく知られているにもかかわらず、より優れたインフルエンザワクチン開発に向けた国やワクチンメーカーの取り組みが十分であったとは思えない。今回の新型インフルエンザの流行を機に、なぜこの取り組みが十分になされてこなかったのか、その理由を考えれば、国やワクチンメーカーに、より優れたワクチン開発のための研究の助成や実施を求めるために、われわれ日本小児感染症学会の会員は何をなすべきで何をなすべきでないか、自ずと明らかであると思われる。

#### おわりに

現代免疫学の進歩による膨大な知識の集積を受けて、臨床医が感染症をその制御機構である免疫との関連において統合的に理解することがややもすると困難になった観がある。また、多くの疾患で標準的な治療ガイドラインやマニュアルが示され、その疾患の病態生理を理解するということがなくとも、そこそこの治療が実施できるようになった。しかし、疾患の治療はすべからずその病因や病態生理の理解に基づいて実施されることが望ましい。その理解を抜きにしては、全体としては合格点がとれるかもしれないが、個々の患者に的確な診療を実施することはできないであろう。日常診療で多くの感染症患者を診るわれわれ小児科医は、基礎免疫学の詳しい知識の習得は専門家に任せるとしても、感染症の病因や病態生理を現代免疫学が明らかにしてきた感染制御機構とともに統合的に理解して診療にあたることの重要性をあらためて認識する必要がある。