

私の歩んだ研究の道とそこからの教訓⑩—ウイルス感染症—

臨床ウイルス学的アプローチによる
ウイルス感染症の診療と研究

渡 邊 悌 吉*

はじめに

編集子から、このシリーズで「日常診療からのウイルス感染症の発見」という表題で原稿依頼を受けた。「発見」という文字にたじろぎ即答できなかった。考えているうちに先年、本誌の巻頭言「温故知新」に書いた内容—自分の現役時代に遭遇した記憶に残るウイルス感染症例メモなどが題名のヒントになったのかなと勝手に思い込んだ。

筆者が勤務医時代を通して継続した診療と研究のテーマが、外来診療頻度の多いウイルス性感染症、なかでも臨床像が非特異的で病因診断の難しい急性気道感染症（かぜ疾患群）、発疹症などの症例を中心に、臨床ウイルス学的アプローチによる臨床的病原推定診断の精度向上のための指標作りにあったことを思い返し、手許の拙著関連論著に拠って表題のような題名で紹介させていただくことにした。

I. 在職歴と仕事の足跡

1. 予研から東京大学小児科教室へ（1948年11月～1951年10月）

終戦後の混乱状態にあった1947年大学を卒業し、1年間のインターン生活を経て、占領下GHQの命令で、伝染病研究所（現 医科学研究所）の建物に同居して、設立されたばかりの国立予防衛生研究所（予研、現 国立感染症研究所）第二細菌部（福見秀雄部長）に勤務した。インフルエンザが主研究対象で、孵化鶏卵分離培養（CE）やハースト

試験による諸実験などの手ほどきを受ける一方、ワクチン検定業務（無菌試験その他）に忙殺された記憶のほうが鮮明に残っている。

1949年末、東京大学小児科教室に入局し臨床に転じた。衛生環境悪く栄養不良時代で、消化不良性中毒症、疫痢、乳児肺炎、結核性髄膜炎などの重症感染症例が病室に溢れ、夏の外来はポリオ麻痺患児のルンバル注射で戦場さながらの様相を呈した。入局後、生化学研究班（主任 山田尚達講師）に所属し、重症消化器疾患児の血中電解質濃度測定などを担当した。入局半年を過ぎた頃、詫摩教授よりポリオの研究テーマが与えられた。マウス感受性ポリオウイルス（Lansing株）を用いた動物実験による、麻痺型ポリオとその同胞、かぜ疾患群児を対象にしたポリオ中和抗体検索、その他の研究¹⁾を予研北岡研究室三浦悌二先生の下で始めた。

1951年、文献でEndersら（1949年）のポリオウイルスの組織培養法（TC）による分離成功を知り、山田先生にその内容とウイルス分離実験室の将来計画についてご相談した。その後間もなく開院を間近かに控えた関東逋信病院スタッフとして移籍することになった。

2. 関東逋信（以下、関逋）病院小児科時代（1951年11月～1964年12月）

開院後のまだ患者の少ない時期、旧建築棟内仮設動物室に春日部の業者から仕入れたマウスによるポリオの動物実験を継続した。

1947年 Dalldorf & Sickles がポリオ研究の副産

* 日本小児感染症学会名誉会員 Teikichi Watanabe

物として、哺乳マウス (SM) またはハムスターによるコクサッキーウイルス (CV) の分離発見があり、おかれて、ヒトへの疾患が報告されるようになった。ポリオの実験が一段落ついた 1953 年夏から主として夏期のかぜ疾患群の外來症例から SM 腹腔内接種によるウイルス分離実験を開始した。春日部の業者から仕入れた妊娠マウスを飼育箱 1 箱 1 匹ずつ分配し、毎日 1~2 回観察、分娩後 48 時間以内に検体の SM 接種、2 週間観察による分離実験を行った。検体は初期の頃は糞便材料が多く、夏期の接種用検体作製作業や、検体接種前、あるいは後の母マウスの育児放棄には悩まされたが、それだけに分離陽性サインとなる四肢麻痺が出現すると、その喜びは大きかった。1953~1956 年にわたって行った健康児、かぜ患児計 588 例からの A 群 CV の分離成績は健康児 7.9% (9.2%)、かぜ患児 15% (21.5%) の分離率 (括弧内は夏期の症例についての成績) が得られ、その年齢別、季節別分離状況の検討から、A 群 CV が散発性の急性上気道炎、不明熱性疾患、感冒性下痢症などのかぜ疾患群の原因になり得ること、特に幼児期前半の夏かぜと最も密接な関係 (10~15% 程度) を有することを知り得た^{2,3)}。

1955 年夏を中心にヘルパンギーナの流行に遭遇、CV 感染症の流行的発生例の最初の出会いとなる。本症はわが国では、すでに中尾 (1953 年、青森県)、浜本ら (1954 年、岡山県) による小流行報告があるが、この流行では外來および職員家族寮内集団発生が認められ、本症患児 106 名を中心に本疾患の臨床、疫学、病原的検討を、予研、公衆衛生院疫学部との共同調査で行うことができた。この集団発生調査で対照として行った、かぜ患児、健康児からのウイルス分離成績からも、A 群 CV の夏かぜの病原としての重要性や、糞便からウイルス排泄調査で 1 カ月以上の排泄例のあることが確認された⁴⁾。

次に出会ったのが、1963 年夏、発熱、粘膜疹を伴う咽頭炎・口内炎を主徴、一部に皮疹を合併する CV 感染症の流行的発生である。調査対象 75 例の分離成績から CVA5 を主力とする CV 感染症の流行的発生と結論した。臨床像のまとめと症例示説を行ったが、この中の 2 症例に Alsop ら

(1960 年) が CV 感染症例として報告したいわゆる手足口病と同じ病像が認められた⁵⁾。

3. 市立札幌病院小児科時代 (1965 年 1 月~1967 年 3 月)

1965 年 1 月から 2 年 3 カ月間市立札幌病院小児科に勤務した。

たまたま 1965 年夏、札幌地方でときを同じくして無菌性髄膜炎、咽頭・口腔粘膜疹を伴う急性熱性疾患、あるいは非特異的急性発疹性疾患などエンテロウイルス (EnV) 感染症の疑われる疾患を多数経験したのを機会に、多くのウイルス型と多彩な臨床像の知られるこの感染症の夏季における実態調査を計画した。同年および翌 1966 年の夏季、本感染症が疑われる上記疾患を中心に、道立衛研ウイルス部の協力の下に TC および SM によるウイルス分離実験、ペア血清による血清学的検査によって症例の検索を行った。調査対象 175 例 (1965 年 92 例、1966 年 83 例) について、各疾患群の臨床的疫学的特徴と疾患別分離成績を検討し、同期間中に分離された EnV による感染症の病原ウイルスの型と感染像を推測した。同一例からエコーウイルス (EV)、CV の両ウイルスが分離される症例が少なからず経験された。CVA4 の新しい病像 (水疱性口内炎) の可能性や、分離されたウイルス型の年次的変化などの知見を得た。この調査で EnV の証明された急性発疹性疾患 16 例の症例について症例報告と分離ウイルスの病原的意義を考察した^{6,7)}。

4. 東京通信 (以下、東通) 病院小児科時代 (1967 年 4 月~1990 年 3 月)

1967 年 4 月再び東京に戻ってきたが、着任当初は大学学園紛争のあおりで欠員医局員の補充ができず、またその後数年間は病院新築のための仮設病院診療という不安定な時期が続いた。

欠員医員の補充で診療態勢が整い始めた着任 1 年を過ぎた頃から、小動物飼育室に妊娠マウスを購入し、外來児 (健康児、かぜ、ヘルパンギーナ症例など) より採取した咽頭拭い液の SM 接種による分離実験の年齢別・疾患別分離陽性率の比較から、急性期咽頭拭い液から分離される SM 病原性陽性 agent (未同定 CV) は病原ウイルスの可能性が大きいと判定した。臨床的に病因診断を下

し得ない非特異的疾患症例からの、不顕性感染の知られる CV 分離の病原的意味づけは、関通病院、市立札幌病院での自験例でも検討しておきたいテーマであった。この実験成績と、過去に経験した関連自験例を加え、臨床ウイルス談話会(熊本)における“分離ウイルスの意味づけ”セッションで発表した⁸⁾。

1965 年頃から局地的流行として始まり、1970 年新聞紙上を賑わすほどの全国的な大流行を起こした手足口病は、その特異な病像からにわかに注目されるようになると同時に、本症の病原ウイルス CVA16 の臨床ウイルス学的諸問題が改めて浮上し、第 20 回日本伝染病学会東日本地方会総会(1971 年 11 月)の特別講演として筆者が担当することになった。この講演内容にその後の文献を追加し、「手足口病並びに CVA16 感染症」の表題で、「手足口病の臨床像、疫学、病原体」と「CVA16 感染症としての手足口病とその問題点」に分けて、内外の文献に自験例、全国流行状況のアンケート調査を加え、現状とその問題点、特に大流行の要因をめぐる論議について紹介した⁹⁾。

1972 年に開催された第 75 回日本小児科学会総会は、大学紛争に端を発し、学会ボイコット運動が盛り上がった時期である。学会中止や期間短縮を余儀なくされる事態が相次ぎ、本会も各分科会代表講演合同発表会形式の学術集会となった。小児ウイルス病研究会(日本小児科学会分科会)の代表講演に「EnV 感染症について」の演題でその演者に指名された。

この講演では、1961 年ポリオ生ワクチン全国投与開始後 10 年間(1961~1971 年)における EnV 感染症国内発生状況を、ポリオサーベイランス委員会調査報告書、予研発行「国内ウイルス分離状況」月報、その他諸家の報告論文を資料としてまとめた成績の発表を行った。1960 年代は、多数のウイルス型と多彩な病像の知られる EnV 感染症に関する、わが国での臨床的疫学的資料がようやく利用できるようになった年代である。

ポリオ、CV、EV3 群 62 免疫型の国内での分離成績・流行状況からみた型別発生状況(地域・年度、流行規模、年齢分布、疾患パターンなど)を報告し、本ウイルス群の多彩な臨床像と高い浸淫

度から、長期、全国的系統的サーベイランスの必要性について、例えば 1970 年の手足口病の全国的流行要因をめぐる論議、あるいはこれまで文献的に記載されてきた多彩な病像のなかで、主要病型以外で臨床的意義が大きい疾患についての知見の乏しいことなどを例に強調した¹⁰⁾。

EnV 群の各ウイルス型発見以後の発生状況をみると、その臨床像は当初から一定不変でなく、発生を繰り返す過程で大なり小なり違った病像を示すことが、いろいろの型で観察され、各型と臨床像の関係を過去の発生状況に拘束された固定的視点でみると実態を見逃す可能性がある。

このような考えの下に、自験例と病原微生物検出情報(予研発行)を手がかりに、EnV 感染症の病原ウイルスとその臨床像の一角を占める発疹(皮疹および粘膜疹)症状の出現状況の関係について検討と考察を行った。

まず手足口病の病原と臨床像に関しては、本症の病原として確認されている主流株である CVA16 および EnV71 と、CVA10 ほか、分離頻度低く病原的意義不詳(否定はできない)の CVA4、5 などの間に、臨床像の定型度の得点化評価で差異が認められ、その臨床像は主力株のそれに比し、後者では非定型的になりやすい可能性が推定された。また EV11 感染症における発疹症状について、出現率と患者年齢、発生年次との関係の検討では、年齢の差異(年少乳幼児に高率出現)は明らかに認められるが、流行株による発疹出現の差の有無は明らかにできなかった¹¹⁾。

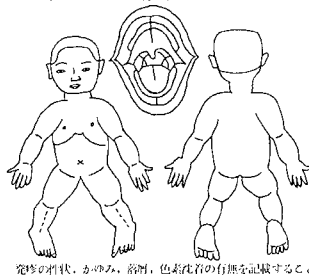
* * * *

日常診療機会の最も多い急性気道感染症、あるいは急性発疹性疾患、なかでもその非特異的症例に関する病原ウイルスとその臨床的疫学的分析をテーマに、1970 年頃から予研や千葉衛研と、1977 年以降は都衛研ウイルス部と共同してウイルス分離実験を継続し、その成果を関係学会に発表してきた^{12,13)}。1982 年以降は症例解析のためのチェックリスト(図 1)を作成し、分離ウイルスの臨床的疫学的特徴の把握に努めた¹⁴⁾。

1981~1988 年の 8 年間に急性上気道感染症および急性発疹(皮疹・粘膜疹)性疾患の外来小児

病歴 No. _____	医師 _____	既往歴	あり (発症状況, 疾患名) なし	{ 家族内 () { 宿舎内, 遊学 () { 学校, 保育施設 ()					
氏名 _____ 女 年令 _____	初診日 _____	既往歴	急性発疹症 薬疹 ワクチン接種歴		アレルギー素因 その他				
病名 (主要症状)									
月日 (来診日)	1	2	3	4	5	6	7	検査成績	
発熱 (°C)								X	検
気道症状								P	時
皮膚症状									成
頭痛									績
腹痛									
下痢									
嘔吐									
流涙・眼瞼									
咽頭発赤									
咽頭分泌物									
結膜発赤									
リンパ腺腫									
発疹									
白血球									
検尿 1.2.3									
のびスワブ 1.2.3									
血清反応									
X-P									
カラ									
月日 (病日)					(記載時) (株) 咽頭拭 (株) 咽頭拭 (別) 咽頭拭 E 経血 P 尿疹 (EP) 咽頭拭 V 才便 Pe 出血斑 cm 多量性紅斑疹				

東京通信病院小児科



発疹の性状、かゆみ、発熱、色素沈着の有無を記載すること

図 1 症例分析用チェックリスト

を中心に鼻咽頭拭い液を用いて行ったウイルス分離成績は、検索総数延べ 2,492 検体から TC, CE, SM を用いて、551 株が分離された。その種別〔アデノ 166 株, インフルエンザ 137 株, EnV180 株, 単純ヘルペス (HSV) 30 株など〕, 型別同定の結果から 1) 分離ウイルスの種別型別の年・月別, 年齢別分離状況, 2) 分離ウイルスとその臨床像, 流行背景の分析を行った¹⁴⁾。

2) では ① ウイルスが分離された疾患を主病像に従って分類〔急性上気道炎, 発疹症, 口腔病変 (ヘルパンギーナほか) など〕, 疾患と分離ウイルスの

関係の検討, ② ウイルス分離症例について, 疾患区分に関係なくチェックリストまたは病歴から, 疫学ならびに臨床像に関する項目+(あり)の記載あるものの%をウイルスの種類・型別に算出し, 流行背景・臨床像と分離ウイルスの関係 (表 1) を調べた。

① の分析からは, 急性上気道炎の随伴症状で, 結膜症状 (結膜炎または充血) がアデノ, インフルエンザ分離例のそれぞれ 1/4, 1/5 に認められ, 前者のほうが高率かつ症状が強いこと, 発疹の随伴がインフルエンザ分離例では極めて低いがあデ

表 1 流行背景・臨床症状と分離ウイルスの関係

ウイルス	例数	流行背景				症状・所見												
		有	家族内	集団	発熱	鼻炎	咽頭炎 有	EX* (+)	咳	ラ音	頭痛	腹痛	下痢	嘔吐 (気)	結膜 (充血)	口病変	発疹	
ADV	1	35	11	11		94	51	80	20	51	9	9	9	11	6	23	14	20
	2	16		19		94	38	81	0	38	19	19	6	0	19	13	13	25
	3	65	25	17	8	98	42	92	15	38	6	35	32	15	25	35	8	11
	5	29	28	21	7	86	52	79	14	38	7	17	10	10	10	14	17	21
	6	6	0			83	67	100	0	17	0	50	0	17	17	17	33	17
	計	151	19	16	5	94	46	86	14	40	8	25	19	12	17	25	13	17
InfV	AH1	29	72	45	34	97	48	97	0	72	10	28	10	17	21	21	7	7
	AH3	35	51	37	20	97	54	91	0	83	6	17	11	9	11	17	0	3
	B	63	62	25	41	97	65	90	0	73	8	44	17	2	21	27	6	3
	計	127	61	33	34	97	58	92	0	76	8	33	14	7	18	23	5	4
CAV	2	12	25		25	100	0	83	8	0	0	17	0	17	8	0	83	8
	4	17	18	18		65	29	65	0	18	0	6	0	0	0	6	71	41
	5	23	26	26		91	17	91	0	9	0	0	9	0	4	0	91	17
	10	10	30	20	10	90	10	70	10	20	0	0	0	0	0	10	60	60
	16	19	37	37		53	16	47	0	5	0	5	5	5	0	0	79	100
	計	81	23	22	5	78	16	72	2	9	0	5	4	4	2	2	79	46
CBV	2	6	33	33		100	17	100	0	50	0	0	50	0	17	0	50	17
	3	6	67	67		100	17	100	0	17	17	50	0	0	17	0	33	0
	4	6	33	33		67	50	83	0	50	17	33	17	0	17	33	17	17
	5	9	44	44		100	44	89	0	33	11	22	0	0	11	11	22	33
	計	27	44	44		93	33	93	0	37	11	26	15	0	15	11	30	19
EV	11	15	20	13	7	87	40	67	7	27	7	13	7	13	27	7	7	27
	18	8	38	25	13	100	25	75	13	0	0	0	0	13	13	0	38	50
	計	23	26	17	9	91	35	70	9	17	4	9	4	13	22	4	17	35
PV	1	9	22	22		89	11	67	11	22	11	11	11	11	0	22	0	33
	2	5	20	20		80	40	100	0	40	0	0	20	0	20	20	0	0
	計	14	21	21		86	21	79	7	29	7	7	14	7	14	7	14	21
HSV		25	32	32		92	36	80	0	32	4	8	8	8	12	4	80	24

調査期間：1981.1～1988.12 表中の例数以外の数字は陽性例の百分率 *Ex (+)：滲出物あり
 ADV：アデノウイルス， InfV：インフルエンザウイルス， CAV：A群コクサッキーウイルス，
 CBV：B群コクサッキーウイルス， EV：エコーウイルス， PV：ポリオウイルス， HSV：単純ヘルペスウイルス
 (文献14)より引用

ノでは出現しやすい傾向があること，手足口病または疑いの症例 37 例中 16 例に CVA16， 10 以外が分離されたなど。

②の分析からは，流行背景でインフルエンザ分離症例の約 2/3 の高率に家族内や所属集団に患者の同時発生が認められ， EnV， HSV， アデノでも 20～40% に主として家族内に有症者が存在した。よく聴取された流行背景のデータは病原確診への有用な手がかりになると思われる。

臨床症状について，アデノとインフルエンザとの間で，咽頭・扁桃滲出性病変と発疹がアデノ，

咳がインフルエンザにそれぞれ有意（発疹は有意限界）に多かったなどの成績を得た。

同一検体から複数ウイルスの分離された 8 症例の臨床症状との関係は，複数ウイルスの感染が症状面でも対応できそうな症例と，それ以外の症例がそれぞれ半数ずつ認められた。

II. 臨床ウイルス学的アプローチによるウイルス性感染症の診療と研究

筆者が小児科医として過ごしてきた約 40 年間，この間在籍した 3 病院の違いを超えて，外来

診療レベルで多く接する気道・胃腸・あるいは発疹性の急性ウイルス性感染症には防疫措置や診療方針上、病原診断の必要な症例が少なくない。このような臨床の最前線では、症例との出会いから文献を読み、文献から新しい疾患の出現を知る、診療自体がすでに研究（の一部）であり、症例と文献のやりとり、これを文献学習と呼ぶと、病原診断的研究などの実践活動は実践学習と呼ぶことができよう。症例の文献学習と病原体検索のための実践活動の連係作業を通して、文献学習の検証と同時に実践学習による新知見の発掘や追加を次の診療にフィードバックさせる。文献学習と実践学習のキャッチボールが臨床の病原推定診断の精度向上に役立つことになる。

診療頻度の高い上記したような疾患、なかでも臨床的に病原診断の難しいという意味での非特異的ないし非定型的病像を呈する症例に対する臨床的病原推定診断の精度を向上させるための臨床ウイルス学的アプローチとして、病原ウイルスの分離による検索を研究方法に選ぶ契機となったのが、ポリオの研究時代に馴染んだマウスを用いた動物実験であった。そしてその時期（東大小児科教室から関通病院移籍時代）は、Endersら（1949年）によるポリオウイルス TC 分離成功によって、多くの病原ウイルスが未知であった時代から、TC による新ウイルス分離ラッシュの幕開け時代となる 1950 年代とちょうど重なっている。

筆者の診療と研究が以下のような 2 つのテーマを追う結果となったのは上述の時代背景と無縁でないと思われる。

1. EnV 感染症の診療と研究

EnV 群に属するポリオ、CV EV のうち、ポリオは 1949 年 Enders らの TC 分離成功まで、その分離は一部の感受性動物（サル、マウス、ハムスターなど）に限られていた。CV は 1947 年、ポリオ患児糞便から分離されたが、ヒトの疾患との関係がわかってきたのは 1949 年以降である。EV は 1950 年代初め頃から TC により発見されたが、その名称に象徴されるように、このウイルスによるヒトの疾患との関係は不明であった。CV、EV ともに、ポリオ研究の副産物として発見され、発見当初は「ヒトへの病原性や、どんな病気を起こす

のか」（親）の不明な孤児ウイルスであった。

CV、EV という子どもが先に発見され、その起こすヒトの病気（親）探しの時代の初期の頃からかかわってきた筆者にとって、EnV 感染症の臨床ウイルス学的アプローチの進め方はウイルスが先にみつかって、その病気の臨床的疫学的特徴を追っかけるという図式になった。

関通病院移籍後開始した SM 接種法による主として夏期の外来かぜ症例、いわゆる夏かぜにおける CV の役割の研究に続いて、ヘルパンギーナ（1955 年）の家族寮集団発生を含む比較的大きい流行的発生と、皮疹・粘膜疹随伴性急性熱性疾患の流行例（1963 年）という A 群 CV による 2 度の流行例に遭遇し、その臨床ウイルス学的調査をする機会を得た。1963 年の流行調査報告では、症例報告中に手足口病の記載に合致する 2 症例を示説したが、この流行に先立って CV による疾患の文献探しのなかで、手足口病の特異な病像と病名は強く印象づけられていた発疹性疾患であった。

市立札幌病院時代は 2 年余の短い期間であったが、多彩な病像をもつ EnV 感染症の疑われる症例の多発に遭遇し、2 年にわたる夏期の本ウイルス感染症の多角的実態調査を行い、本感染症の実態の一端と、病原分析上の問題点について学ぶ機会が得られた。

東通病院時代は、1970 年の手足口病大流行についての調査以外には記憶に残る明らかな流行例には接しなかったが、かぜ疾患群、発疹性疾患の外来症例について、継続して行っているウイルス分離実験成績を通じて、EnV 群の各ウイルス型の年・月別、年齢別分布や臨床症状の臨床的疫学的趨勢をうかがうことができた。

また既述した分離ウイルス（CV）の病原的意義の研究、手足口病と CVA16 感染症、EnV の国内発生状況の学会発表などは、関通および市立札幌病院時代の調査、研究や上記の手足口病の流行調査の経験が大いに役立った。

* * * *

EnV 感染症の診療と研究を通じて、まず感じることは、ウイルス型が多く、多彩な病像をもつ感染症であること。ウイルス型によって異なるが、

浸淫度が高く、小児科領域では診療機会が多く、特に夏季は重要な感染症といえる。各ウイルス型の発生状況の長期観測データはまだ十分ではないと思われるが、同じウイルス型でも発生規模や病像が必ずしも同じでなく、変化し得る可能性があるように思われる。EnV 感染症と一括されるものの、内容的には極めて多くのウイルス型を含み多彩な病像、臨床病型を表わす本感染症の特徴と無縁でないようにも思われる。

以上のような特徴を踏まえて、外来診療における本感染症のチェックポイントを考えてみたい。

筆者は EnV 感染症の多彩な病像（臨床病型）のなかでも外来症例で接する機会の多かった、いわゆる夏かぜ（疾患群）と、発疹性疾患ないし皮疹・粘膜炎を主徴とする臨床病型群（以上、発疹性疾患に一括）を中心に診療と研究を進めてきた。夏季のかぜ症候群、いわゆる夏かぜについては、この疾患群からの病原ウイルス分離成績や^{3,15)}、その臨床像に認められる 2 つの臨床病型、急性上気道炎（中等症までの急性咽頭ないし鼻咽頭炎症例）と非特異的熱性疾患（咽頭炎所見、他覚的異常所見ともに乏しく、発熱を主症状とする症例）の存在は、夏かぜという病気が病因的に EnV とのかかわりが深く、夏期に好発し、多彩な疾患スペクトルをもつ EnV 感染症の臨床的疫学的特徴が反映されていること^{15,16)}、また発疹性疾患については、皮膚・粘膜の発疹性病変の臨床像とウイルス型の関係、発疹出現率を左右する因子（ウイルス型、罹患年齢）、診断の要点（臨床推定診断に疫学的考慮の重要なことなど）について¹⁷⁾、解説を試みた。

本感染症の症例は病原となるウイルス型によって、主臨床病型（診断病名）と付随症状・合併症（例えばわが国での EnV71 流行における手足口病と無菌性髄膜炎の合併例の多発）にいろいろの組合せをもつ症例に出会う可能性を想定しておく必要がある。ウイルス型により、あるいは同じウイルス型でも流行株（変異株?）によって過去の経験例から外れる症状の組合せによる病像を呈する症例がいろいろな発生規模で起きる可能性も全く否定することはできないように思われる。

2. 急性ウイルス性気道感染症の診療と研究

小児科外来を受診する患児の大半は急性気道感

染症、中でも非特異的急性（上）気道感染症、いわゆるかぜ疾患（症候）群で、その大半がウイルス性であることは今日常識となっている。

Kruse（1914 年）の人体感染実験による鼻かぜのウイルス病原説の提唱以来ほぼ 100 年、この疾患群の病原ウイルスは Enders ら（1949 年）の TC によるポリオウイルス分離成功を契機として、1950 年代初めからわずか 10 年間にアデノ、パラインフルエンザ、RS、ピコルナなどの各ウイルス、現在かぜの重要な病原体として知られる多くが相次いで発見された。関東病院で筆者がかぜ疾患児から SM 接種による CV 分離実験に着手した 1953 年頃にかぜ病原ウイルス発見とその臨床的疫学的知見の報告をみる機会が多くなった。しかしながらわが国での TC による分離培養の普及はまだ限られていた。

一方、欧米ではかぜ疾患群に含まれる種々のかぜをその臨床的疫学的特徴によって、いくつかの病型（臨床病型）に分類し、各臨床病型別に病原ウイルスを探す試みが 1930 年代から行われてきた。

かぜ疾患群の病原体と臨床像（臨床病型）との間には 1 対 1 の対応関係はなく、同じ病原体が種々の臨床病型を呈し得るのが本疾患群の特徴である。しかしながら、各臨床病型とそれに関与する病原体の種類（病原パターン）との関連性は Smith, Anderewes ら（1933 年）によるインフルエンザウイルスの発見、さらに 1946 年以降、Andrewes らにより 13 年間にわたって行われた人体実験による普通感冒とその病原ウイルスの知見が契機となって、ある病型（臨床的疫学的特徴）のかぜには特定の病原ウイルスが関与するとの想定から、病型（疾患単位的病型）分類が 1950 年代盛んに試みられるようになり、Stuart-Harris（1953 年）の分類はよく知られている。疾患単位的臨床病型分類と特定病原ウイルスとの対応関係の想定は、インフルエンザ、普通感冒のような両極に位置するかぜ疾患群では受け入れやすいが、その後追加された臨床病型（例えば熱性カタル）からの特定病原ウイルス探しが期待外れに終わったのは今日の臨床ウイルス学的知識からは当然であろう。しかしながら、かぜ疾患群の病原体を絞

り込むための臨床病型分類の考え方は、現在も生き続けており、有用性は否定できない。

以上のような時代背景のなかで、筆者は CV 分離実験の合間に臨床検査室に無菌箱を設置して、TC による培養法を試みたが、片手間仕事では分離実験の目的が立たず、断念した。かぜ病原ウイルス発見ラッシュとその臨床的疫学的研究の圧倒的優位な当時の英米の論文から、新しく検出された病原ウイルスとその臨床像としての臨床病型の関連（文献学習）に頭を突き込むようになった。

臨床ウイルス学的アプローチによる急性気道感染症例の臨床的病原推定診断の精度向上の目指すところはいうまでもなく、適正治療方針の確立のためである。抗生物質療法の適応問題はそのなかの重要な研究テーマとなった。筆者にとって、この研究テーマが、かぜ疾患群の診療と研究にかかわる直接的動機であり、推進力になった。

1) かぜ疾患群と抗生物質療法

戦後混乱期の不良な衛生環境と栄養失調状態のなかで、感染症の蔓延と重症化症例の診療に直接かかわった者にとって、抗生物質の登場は正に救世的存在であった。

その一方で診療頻度の最も高い、有熱性かぜ疾患群に対する無差別投与によって、尿路感染症その他の細菌性疾患の見逃しや誤診、不完全治療による治癒遷延例を生み出し、さらに現在感染症治療の最大の難問題となっている耐性菌出現が後に続く。

1961 年、筆者はウイルス性感冒疾患についての最初の総説¹⁸⁾を執筆した。当時すでに外来診療で、無差別投与による誤診、中途半端投与による再発例を経験する機会が増え、耐性菌の出現問題も出始めた頃でなかったかと思う。この論文のなかで「治療ならびに予防に関する問題」として、「一般のウイルス性かぜ疾患に対する抗生物質の予防的投与は、一部に有効性を認める者もあるが、多くは否定的で、むしろ有害とする意見（文献）があり、筆者の経験からも漠然たる予防的投与は慎むべきこと」を述べた。しかしながら、抗生物質の登場による細菌感染治療の輝かしい成果は「予防的投与しなくて重症化の可能性を看過してよいのか」の御旗の下に、当時から現在に至るま

で連綿と続いていることはアンケート調査報告から周知の通りである。

上記総説以後も著作の機会あるごとに漠然たる予防的投与の弊害を訴えてきた^{19,20)}。そして 1976 年²¹⁾、1978 年²²⁾の小著には、上述の乱用による見逃し、誤診、治癒遷延例や、急増する耐性菌問題以外に、抗生物質の乱用による、長期的にみた免疫能の発達・成熟ないし自然の感染防御機構の健全な発達に及ぼす影響の懸念も述べてきた。免疫学者^{23,24)}は小児のアレルギー（気管支喘息）の増えた一因として抗生物質の普及を推測している。高野²⁵⁾は雑誌「科学」の特集“子どもと環境化学物質”で、抗生物質をアレルギー疾患の増加との関連だけでなく、より広く衛生環境の変容要因として取りあげている。

筆者は在職中、診療対象として最も多いウイルス性気道感染症に抗生物質の漠然たる予防的投与を回避するための、投与基準の具体策の検討に努めてきた。

2) 具体的、基本的な一般方針²²⁾として

まず、気道炎症の主在部位の局所診断による解剖学的臨床病型と、症例の臨床的疫学的特徴による疾患単位的臨床病型（このなかで年齢、季節、流行背景は病原推定に重要）の両病型診断から病原（推定）をできるだけ絞り込む（参考資料、表 2）。

ウイルス性の確率が高い場合は、抗生物質の予防的投与は行わないで経過を観察する。経過観察では一般状態と熱型に注意する。

家庭内療養には症状経過記録表（参考資料、図 2）を保護者に記入させ、患児の正確な症状経過情報を主治医と保護者が共有することが極めて大切であり、効果が大きい。

医師の十分な監督下にある場合（入院例）には、重症度、検査所見で中等症以下のグループや、細気管支炎は直ちに抗生物質の適応対象にはならない²²⁾。

現在、迅速診断キット開発が進み、また地域感染症情報も入手しやすくなりつつある。これらを上手に利用しながら、抗生物質適用の“治療指針”に関する大方の成書的記述と診療の現場での実際の措置との間のギャップが少しでも解消されることを期待している。

表 2 小児急性気道感染症の臨床病型と病原体（抗生剤の適応を決める目安として）*

	臨床病型	病原体（一次）			備考
		ウイルス	細菌	肺炎マイコプラズマ	
1	普通感冒（鼻炎）	◎		○	
2	有熱性鼻咽頭炎	◎	○溶連菌	○	溶連菌性：3歳以下の乳幼児，亜急性，膿性鼻汁，前頸部リンパ腺腫
3	咽頭扁桃炎	◎	○溶連菌	○	溶連菌性：年長幼児～学童，中等～重症例 マイコ性：主として学童
4	咽頭扁桃炎＋滲出物または膜形成	○アデノ，EB	◎溶連菌 ジフテリア		
5	咽頭扁桃炎＋粘膜疹 （ヘルパンギーナ 急性リンパ結節性咽頭炎 （水疱性口内炎） （ヘルペス性口内炎）	CoXA （CoXB，ECHO） CoXA10 CoXA HSV			
6	咽頭結膜熱（PCF）	アデノ，その他			
7	喉頭蓋炎（クループ症候群）		◎b型イ菌		2～8歳に好発（わが国ではまれ）
8	喉頭炎～喉頭気管気管支炎 （クループ症候群）	◎	○ジフテリア		乳幼児に好発（大部分ウイルス性）
9	気管支炎	◎	○（二次感染）	○	
10	毛細気管支炎	◎	?（イ菌）	○	主として乳児
11	肺炎 原発性非定型肺炎（PAP）	○		◎	ウイルス性：主として乳幼児 マイコ性：主として年長幼児～学童 細菌性（主として二次感染）：ブ菌（乳児），イ菌（幼若乳幼児），肺炎球菌（幼児以上），溶連菌（幼児），グラム陰性桿菌（新生児，未熟児，乳児，非感受性抗生剤長期投与例）
12	インフルエンザ症候群	インフルエンザ その他			

註：◎，○は総体的頻度。

1，2，3の病型分類は病原推定診断上重要であるが，この区別は加齢とともに明らかになり，幼若乳幼児では明瞭に分け難いと思われる。

*1978年現在（文献22）より引用）

III. 関連研究，症例との出会いなど

1. 小児期急性胃腸炎の臨床的疫学的観察²⁶⁾

1980年11月～1982年12月にかけて東通病院小児科を訪れた急性胃腸炎患児631例の糞便を用いて病原体検索（同一検体のウイルスと細菌同時検索486件，ウイルスのみ145例）を行い，ウイルスではロタウイルスが病原体検出の28.4%（62株），細菌ではキャンピロバクターが32.1%（70株）で最も多く，その他ウイルスではEnV，アデノウイルスが検出された。ロタウイルス分離症例

の臨床的疫学的検討と考察を中心に報告した。

2. 尿中“封入体保有細胞（IBC）”出現状況の臨床的統計的観察^{27,28)}

尿中IBCの臨床的意義，特にウイルス性患者に対する診断的意義は一致した見解がない。この点を明らかにするため，1972年から約4年間にわたって，小児科を受診したウイルス感染症を中心とする各種疾患ならびに健康児を対象に，本細胞の出現状況について臨床的統計的検討を試みた。すなわち，①保育施設児を対象にした本細胞出現状況の1年間の追跡調査，②各種疾患群・対象群

4. 症例との出会い

皮疹・粘膜疹（以下、発疹）を主徴とする小児期のウイルス性発疹性疾患には麻疹・風疹・水痘・伝染性紅斑などは古くから接する機会が多く、臨床診断の可能な特異的発疹症であるが、筆者が小児科医となった戦後、すでに述べたヘルパンギーナ、手足口病や、HBVによる Gianotti 病などが新しい診療対象として加わってきた。このような症例との出会いのなかで強く印象に残るのが、麻疹不活化ワクチン（KV）接種者に多発した異型麻疹と、1973年東通病院で遭遇した痘瘡（仮痘）症例—1955年の1例を最後に18年振りの発症例—である。

1) 異型麻疹³¹⁾

1968年春～初夏にかけての麻疹流行時に、前年度KV接種を受けた小児から8例の異型麻疹の他、KV接種後生ワクチン（LV）接種法による、LV接種後の異常局所反応例を経験し、これらの症例について血清学的検査を行い、中和抗体が発病後早期から急激かつ著明な抗体価上昇が注目された。臨床像の特徴に発症機序の考察を加え報告した。

2) 痘瘡症例³²⁾

1973年3月8日、午前外来診察中、隣室で診療にあたっていた若い担当医が来て、娘を連れて母が“主人が水痘にかかり個室に入院中だが、小学生の娘への伝染が心配だ。どうしたらよいか”とのこと。大人の水痘症例の経験がないため、ぜひ観察したい旨伝言し、外来終了後その担当医とともに往診に出向く。当患者担当内科医より、ダッカ公務出張より帰国後発病、体温表による入院後経過の説明を受け個室に入る。第8病日であった。発疹は全身に散在性、疎に分布し、性状は体幹部では丘疹、水疱、膿疱が混在し、四肢末端では多く膿疱化していたが、全身的に観察したときの明らかな遠心性分布パターンは水痘でなく、痘瘡（本例は仮痘症例）であることを確信させた。直ちに担当部長に痘瘡の疑いが濃いことを報告し、続いて予研、多ヶ谷部長に病原診断をお願いした。翌日、多ヶ谷先生が来院され検体採取後痘瘡の推定診断で荏原病院隔離病棟に転院した。マスコミの速報とともに、国会でも取りあげられ、

二次患者発生監視・予防対策として、患者に接触した医師・看護婦・検査技士ら全員院内2週間隔離措置、外来閉鎖、患者宿舎ならびに周辺居住者の種痘などの対策がとられた。幸い続発患者の発生をみることなく終熄した。

筆者がウイルス性発疹症に特に興味をもつようになったきっかけは、1956年に出版された「臨床ウイルス病学」³³⁾の「発疹性ウイルス疾患」の章の分担執筆を担当したことである。すでに外来でよく経験する疾患を含め、発病後の経過とともに進む症状の変化、特に発疹の性状、分布、出現順序などにそれぞれの疾患独自のパターンをもつことに気づかされ、発疹症例への関心と観察に注意を払うようになった。水痘と痘瘡の発疹が、性状の違いとともにあるいはそれ以上に分布の違いが両者の鑑別に重要なことも、このときに知ったのである。

おわりに

開業医であった父から、「診療の決め手となる診断の大切さ」を子どもの頃からよく聞かされていた。勤務医としての振り出しになった関東病院小児科中村兼次部長は、「臨床医の研究は目の前の症例を対象にするのが一番よい」と折にふれて話された。

もともと基礎医学志向のあった筆者は、小児科教室入局当初から、当時、小児科領域の新しい研究分野となったアミノ酸ペーパークロマトグラフィーによる先天性代謝異常疾患に一番興味をもっていたが、筆者の前歴を知っていた詫摩教授からいただいたのはポリオの研究テーマであった。この時代の小児科にはポリオは夏の外来の重要な診療対象であったのである。

勤務医として出発した筆者が、日常診療のなかで最も接する機会の多い急性ウイルス性感染症に対する臨床ウイルス学的アプローチによる臨床的病原推定診断の精度向上を研究活動のテーマとして選んだのも、上述のような背景が潜在意識として働いていたかもしれない。そして小児科教室時代に馴染んだマウスを用いたポリオの研究が、その実践活動への直接の入り口となり、さらにTCを用いた分離成功を契機にウイルス学領域に飛躍

的發展をもたらす、新しい病原ウイルス分離ラッシュ時代の到来、診療面では感染症治療に時代を画する抗生物質の登場という節目に診療・研究活動を開始したことが、一方では EnV 感染症の病原と臨床との関係を追いかけて、他方では抗生物質療法の適正使用が直接動機となった、かぜ疾患群の臨床ウイルス学的研究という、2つのテーマを追いかけることになった。

感染症の診療と研究の現役時代 40 年間に、この領域の変化として特に印象に残るのは 1961 年ポリオ生ワクチン全国一斉投与事業開始後のポリオ流行の劇的制圧、さらに 1980 年 WHO による痘瘡根絶宣言で、ワクチンの恩恵を改めて感じたこと。その一方で異型麻疹のような新しい病像の出現も記憶に残った。抗生物質の登場により重症細菌性疾患の激減に続く耐性菌台頭による反撃、新興・再興感染症の発生など、人間と微生物のせめぎ合いと興亡のドラマを自身の診療・研究の歴史と重ね合わせて、身近に体験できたことを感謝している。

現在流行中のインフルエンザに象徴されるように微生物の増殖力、伝播力、耐性変異株出現能力など生物としての環境適応能力は人間を凌駕するのでないか。抗微生物薬、ワクチンとともに、生物としての自然免疫能の保持、増大は大きい課題である。

今回、自分の歩んできた足跡を振り返る機会を与えていただき、以上のようなことを思い浮かべながら、まとめ方に試行錯誤を繰り返しているうちに、結局、このような拙著関連論著の羅列に終始する内容となってしまったことを反省し、ご寛容を乞う次第です。

謝辞

ウイルス分離・同定を中心とした研究、その他の研究活動は下記の研究機関の協力、あるいは共同研究によって遂行することができた。ここに本文中で触れなかった先生の当時の所属とお名前（敬称略）を記し、併せて所属部所員の方々に心からお礼申し上げます。

子研：甲野礼作、横田強、西川文雄

都衛研ウイルス科：岩崎謙二、藪内清、微生物

部：大橋誠

千葉衛研：芦原義守、市村博

北里研究所ウイルス部：牧野慧

道立衛研ウイルス部：桜田教夫

北大医学部公衆衛生学教室：石井慶蔵

文 献

- 1) 渡邊悌吉：急性灰白髄炎の研究. 日見誌 58 : 515-525, 1954
- 2) 中村兼次, 渡邊悌吉, 北山 徹, 他：小児かぜ疾患群の臨床ウイルス学的研究. 小児科診療 21 : 108-118, 1958
- 3) 渡邊悌吉：コクサッキーウイルス感染症：かぜ症候群のすべて. 内科シリーズ No33 (加地二郎郎編). 南江堂, 東京, 1978, 160-169
- 4) 中村兼次, 渡邊悌吉, 増田義一, 他：昭和 30 年夏季, 東京地方にみられたヘルパンギナの流行について. 日本医新 1733 : 38-44, 1957
- 5) 中村兼次, 渡邊悌吉, 北山 徹, 他：CoxsackieA 群ウイルスによる口腔粘膜疹を伴う熱性疾患. 小児科診療 28 : 1004-1012, 1965
- 6) 渡邊悌吉, 佐伯義人, 穴戸 哲, 他：夏季におけるエンテロウイルス感染症の実態調査. 小児科診療 32 : 811-824, 1969
- 7) 渡邊悌吉, 佐伯義人：腸管系ウイルスの証明された急性発疹性疾患について. 小児科 10 : 807-813, 1969
- 8) 渡邊悌吉：分離ウイルスの意味づけ (追加発言). 最新医学 26 : 741-742, 1971
- 9) 渡邊悌吉, 浦野純子, 河野弘子, 他：手足口病並びにコクサッキーウイルス A16 感染症. 小児科診療 36 : 1427-1442, 1973
- 10) 渡邊悌吉：わが国におけるエンテロウイルス感染症の発生状況. 日本医新 2587 : 25-31, 1973
- 11) 渡邊悌吉：エンテロウイルス感染症の病原ウイルスとその臨床像に関する検討. 臨床とウイルス 22 : 437-447, 1994
- 12) 東京通信病院編：東京通信病院 10 年のあゆみ, 1979, 102-107
- 13) 東京通信病院編：東京通信病院五十年史, 1988, 198-212
- 14) 渡邊悌吉, 石原 祐, 大久保さつき, 他：小児の急性呼吸器疾患, 発疹性疾患の臨床ウイルス学的分析：8 年間の分離成績からみた分離ウイルスの臨床的疫学的パターンの比較検討. I 分離ウイルスとその疫学的分析. II 分離ウイルスとその臨床

- 像, 流行背景の分析. 臨床とウイルス 20 : 71-89, 1992
- 15) 渡邊悌吉, 浦野純子 : 夏季のウイルス性気道感染症の病原と臨床. 小児科 20 : 709-717, 1979
 - 16) 渡邊悌吉 : いわゆる夏かぜとエンテロウイルス感染症. 小児内科 21 : 697-701, 1989
 - 17) 渡邊悌吉 : エンテロウイルスによる発疹症. 臨床とウイルス 7 : 37-43, 1979
 - 18) 渡邊悌吉 : ウイルス性感冒疾患. 臨床内科小児科 16 : 879-894, 1961
 - 19) 渡邊悌吉 : かぜ症候群—小児期を中心に—. 新臨床医学文庫 166. 金原出版, 東京, 1970
 - 20) 渡邊悌吉 : かぜ症候群および咽頭・咽頭疾患. 新臨床小児科全書第 9 巻 (鈴木 栄編). 金原出版, 東京, 1980, 41-81
 - 21) 渡邊悌吉 : かぜ症候群の外来診療のチェックポイントと問題点. 小児科診療二頁の秘訣 (村上勝美・加藤英夫編). 金原出版, 東京, 1976, 88-89
 - 22) 渡邊悌吉 : かぜ症候群の治療. 小児科診療 41 : 1266-1271, 1978
 - 23) 多田富雄 : 免疫の意味論. 青土社, 東京, 1993, 160-164
 - 24) 谷口 克 : 免疫の不思議. 第 865 回電力館科学ゼミナール講演会, 東京 2007
 - 25) 高野裕久 : 環境汚染物質とアレルギー疾患の増加・増悪. 科学 79 : 1003-1006, 2009
 - 26) 石原 祐, 大久保さつき, 河野弘子, 他 : 小児期の急性ウイルス性・細菌性胃腸炎の臨床的疫学的観察. 日本医新 3205 : 23-30, 1985
 - 27) 渡邊悌吉, 河野弘子, 浦野純子, 他 : 尿中封入体保有細胞出現状況の臨床的統計的観察. 日本医新 2752 : 31-34, 1977
 - 28) 河野弘子, 渡邊悌吉 : 尿中封入体保有細胞に関する研究. 四国医学雑誌 41 : 327-334, 370-382, 1985 ; 42 : 82-91, 1986
 - 29) 横田 博, 小須田宰, 渡邊悌吉, 他 : Non-isotopic DNA hybridization 法による herpes simplex virus DNA の検出—アビジン・ビオチン系による測定法の検討—. 臨床とウイルス 15 : 232-235, 1987
 - 30) 渡邊悌吉, 石原 祐, 大久保さつき, 他 : Non-isotopic DNA hybridization 法による herpes simplex virus DNA の検出—その臨床ウイルス学的検討—. 臨床とウイルス 15 : 236-245, 1987
 - 31) 渡邊悌吉, 石原 祐 : 麻疹 K ワクチン接種者の麻疹に対する異常生体反応—異型麻疹並びに異常局所反応. 日本医新 2364 : 18-24, 1969
 - 32) 渡邊悌吉 : 痘瘡の臨床と診断. 小児科 15 : 559-566, 1974
 - 33) 渡邊悌吉 : 発疹性ウイルス疾患. 臨床ウイルス病学 (北本 治編著). 中外医学社, 東京, 1956, 314-458

* * *