

私の歩んだ研究の道とそこからの教訓②⑦

重症感染症の応用問題を解くには？ —病態の理解こそが Key Point です—

森 島 恒 雄*

はじめに

中枢神経感染症，特にウイルス感染症についての知見は，近年速いスピードで蓄積している。1980年代以前においては，中枢神経感染症とは急性脳炎，急性髄膜炎，スローウイルス感染症としてのSSPEなどのように，病原体が脳内で増殖することによって起きる脳障害を意味していた。その後，1990年代に入りインフルエンザにおける急性脳障害の存在が大きな注目を集め，病理学的検討からウイルスの脳内での増殖が否定され，いわゆる「急性脳症」の概念が確立した。これ以降，多くのウイルスが脳内で増殖することなく，脳障害を起こし得ることが示されていった。HHV-6やロタウイルスなどによる脳症がこれにあたる。この「急性脳症」についての概念の確立にわが国の研究者，特に小児感染症分野の研究業績の果たした役割は大きい。

この考え方の基本は，病原体は脳障害の「門を開く」ために重要であるが，しかし，いったん「門が開かれた」ならば，そこから生ずる脳障害は，ほぼ同じメカニズムで進行するとする考え方である。この考え方の下，インフルエンザ脳症ガイドラインに示された治療法がその他の病原体による急性脳症にも用いられるようになってきている。しかし，本当にこれで満足してよいのであろうか？ 最近のわれわれの研究では，同じ急性脳症でも，原因となる病原体により症状に少しずつ差が認められることが明らかになっている。ま

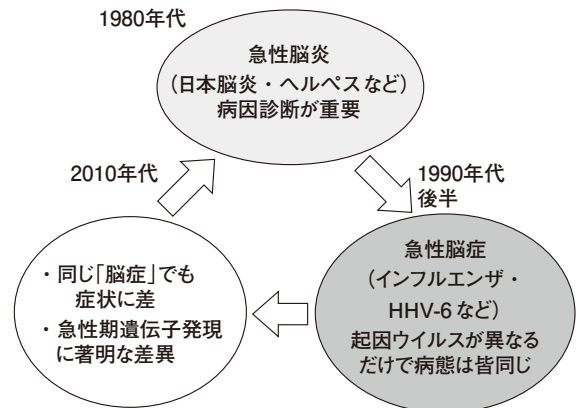


図1 中枢神経感染症理解の変遷

た，同じ中枢神経障害の症例でも，ウイルスによって宿主の急性期遺伝子発現のプロファイルが異なることも，Tsugeらにより示されている。つまり，一見同じような症状でも病原体により微妙に生体の反応は異なっており，今後，病原体ごとの病態をより深く理解することが重要で，それにより病因別の異なるさじ加減の治療法を確立することで，患児の予後をさらに改善できると思われる（図1，2）。

一方，興味深いことに，2009年の新型インフルエンザパンデミックにおいて，同じウイルス（AH1pdm09）の感染を受けても，肺炎を起こした小児と中枢神経症状を示した小児とでは，急性期遺伝子発現が全く異なることも明らかになった（Yamashitaら）。つまり，同じ重症インフルエン

* 岡山労災病院
〔〒702-8055 岡山市南区築港緑町1-10-25〕

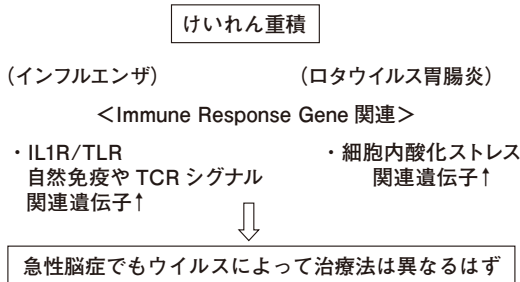


図 2 ウイルスによる宿主遺伝子発現の差 (DNA マイクロアレイ法)

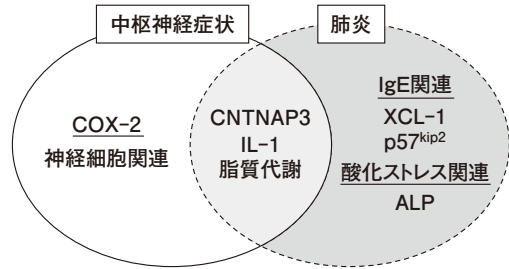


図 3 「新型インフルエンザ」における急性期 宿主遺伝子発現

表 新生児ヘルペス

新生児ヘルペスの病型 ・全身型：disseminated form (Diss) ・中枢神経：CNS form (CNS) ・表在型：skin-eye-mouth form (SEM)
発症頻度：14,000～20,000 出生に 1 例 (HSV1 型：HSV2 型＝2：1) 近年、HSV2 型による感染が増加傾向。 全身型は HSV1 型が多く、致命率が高い (30～60%)。 中枢神経型は HSV2 型が多く、再発例・後遺症例が多い。
症状：初発症状 発熱 (61%)，哺乳低下 (32%)，皮疹 (28%) 続発症状 肝機能異常 (43%)，呼吸障害 (39%)，出血傾向 (38%)

ザでも肺炎と脳症では病態が異なり，基本となる治療戦略はそれぞれ異なるはずである (図 3)。これらの知見は、「感染症の病態解析とそれに基づく治療法の確立」の研究の奥深さを物語っている。

それでは，この「奥深さ」について，新生児ヘルペスとインフルエンザ肺炎新規治療薬の開発の 2 つの研究を紹介しつつ，話を進めたい。

I. 新生児ヘルペスにおける新しい治療の可能性

新生児ヘルペスは，最も重篤な母子感染症の一つであり，無治療では致命率は 80% を超える。新生児ヘルペスの病型は，HSV ウイルスが全身に広がる全身型，主に中枢神経内に侵入し脳炎を起こす中枢神経型，およびウイルスが皮膚，眼，口腔内に限局する表在型に分類される (表)。このなかで新生児ヘルペス全身型は最も予後が悪く，その多くは多臓器不全で死亡する。そのとき，ヘルペスウイルスは全身の臓器で活発な増殖を起している。以上から，従来全身型にみられる臓器障害は，ウイルスの増殖に伴う直接的な細胞破壊＝

necrosis の結果と考えられていた。だが，名古屋大学 Kawada らは，この全身型で，① TNF- α (正確には sTNFR-1) が強く産生されていること，② ACV の治療によりこの TNF- α は低下していくこと，③ 同時に apoptosis マーカーであるチトクローム C が増加しており，同様に治療とともに低下すること，④ また TNF- α の値は，チトクローム C の値とよく相関することなどを明らかにした。以上より，新生児ヘルペス全身型において，従来の necrosis による臓器破壊に加えて，TNF- α など炎症性サイトカインなどによる apoptosis も誘導され，臓器障害に関与するものと考えられた (図 4)。近年，わが国を中心に，十分な抗ヘルペス薬の使用の下，ステロイドパルスや大量 γ -グロブリンの導入による「炎症反応の制御」により完全治癒に至った症例報告もみられるようになった。これは，従来の「ウイルスの活発な増殖の時期にステロイドの治療なんて，とんでもない」とする考え方へのアンチテーゼであり，世界的にも大きなインパクトを与えている (ただし，これら

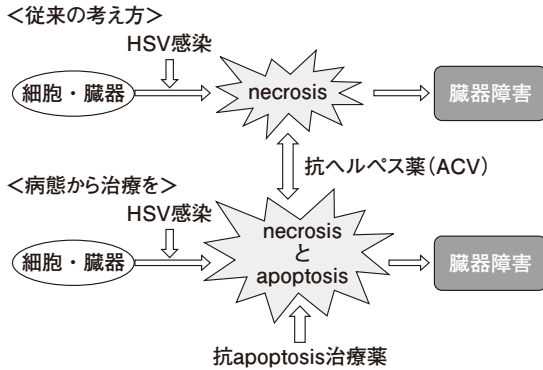


図 4 新生児ヘルペスの新しい治療戦略

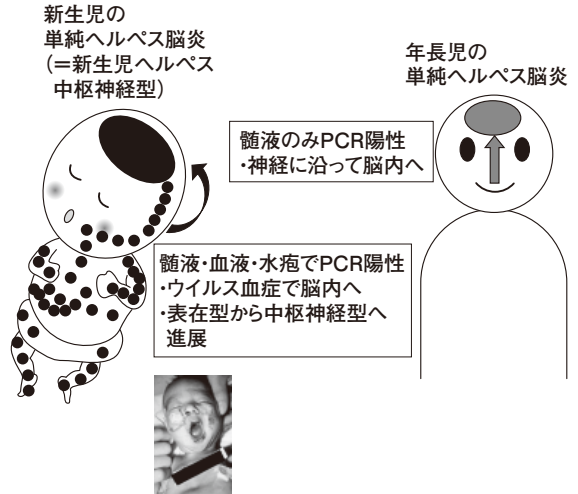


図 5 単純ヘルペス脳内への侵入経路

- 細胞内では、DNA に結合して DNA の安定化や遺伝子発現の調整を担っている
- ヒトとマウスでは HMGB1 遺伝子は 99%一致
- 細胞外では、外部侵襲に対する炎症性メディエーターとして作用する

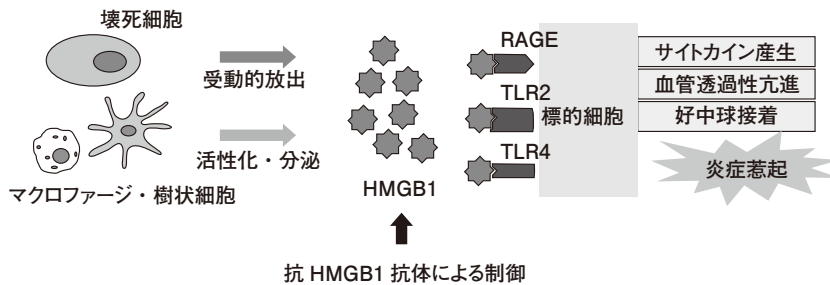


図 6 HMGB-1の働きと抗 HMGB-1 抗体について

の治療は十分なインフォームドコンセントを得たのちに実施されるべきことはいままでもない。

ちなみに、ときどき相談を受ける「表在型るとき、アシクロビルの治療は軽くてもよいですか？」や「なぜ、中枢神経型は他の臨床型に比べて発症が遅れるのですか？」などの質問については、図5に示したように表在型であっても、しばしばウイルス血症を起しており全身播種の直前である可能性があること、また、神経症状の発現には、ウイルス血症を経て脳にウイルスが感染し

拡がる時間が必要となる、などの「病態の理解」がこれら応用問題の解答上、参考となる。

II. インフルエンザ肺炎新規治療薬の開発

次に、抗炎症・抗サイトカイン・抗酸化ストレスに対する治療研究の進展について、その一部を紹介したい。

HMGB-1は、細胞内ではDNAに結合してDNAの安定化や、遺伝子発現の調整を担っている重要な物質である。しかし、細胞外では外部侵襲に対

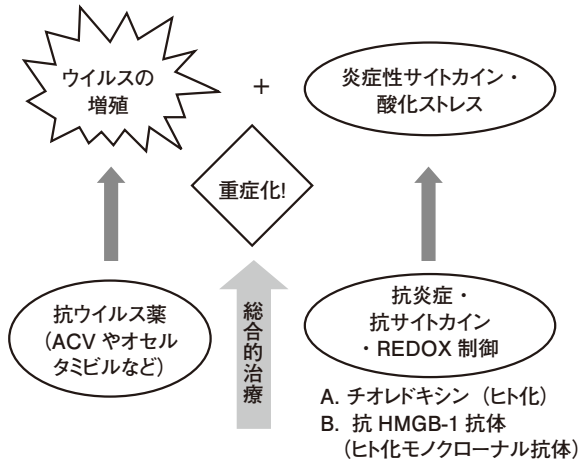
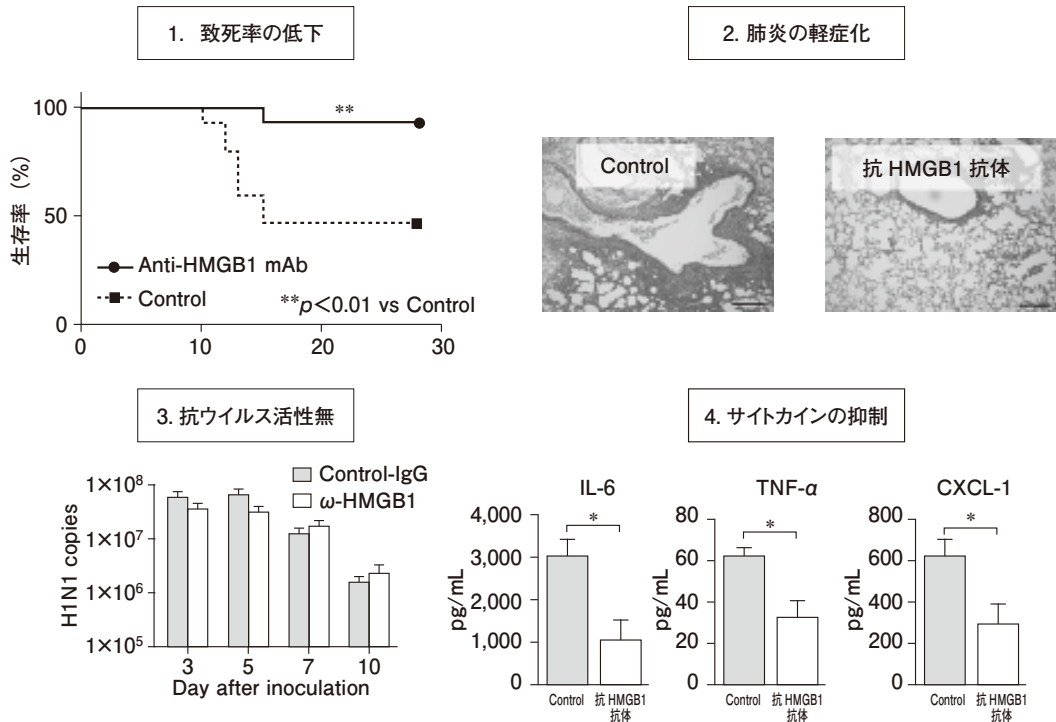


図 7 ウイルス感染症の重症化とその治療

する炎症性メディエーターとして作用し、RAGE, TLR2, TLR4 と結合し、サイトカイン産生や血管透過性の亢進、また、好中球の接着などを引き起こし、強い炎症反応を惹起することで知られている (図 6)。従来ウイルス感染症、特にインフルエンザの重症化に対しては、抗インフルエンザ薬の使用が基本とされている。しかし、近年これら抗インフルエンザ薬の効果が低いと考えられる AH7N9 ウイルスや AH1pdm09 ウイルスの耐性株などが出現しており、抗インフルエンザ薬の効果が低い場合、いかに重症化を防止するか、その治療法の確立が急がれている (図 7)。図 8 に、抗 HMGB-1 モノクローナル抗体のマウスの肺炎における治療効果を示した。抗 HMGB-1 抗体は図 8 に示したように、マウスの肺炎による致死率を有意に低下させ、また、病理学的に肺への好中球の浸潤を抑制し、炎症性サイトカイン・ケモカインや酸化ストレスマーカーの産生も著明に抑制



- ・ AH1pdm 重症肺炎で HMGB1 高値 ・ 脳血管障害、外傷、sepsis で HMGB1 が重要な役割
- ・ すでにヒトモノクローナル抗体が完成しており、
- ・ 現在、脳血管障害や sepsis における臨床応用が進行中 (特許含む)。

図 8 抗 HMGB-1 モノクローナル抗体のインフルエンザ肺炎治療効果

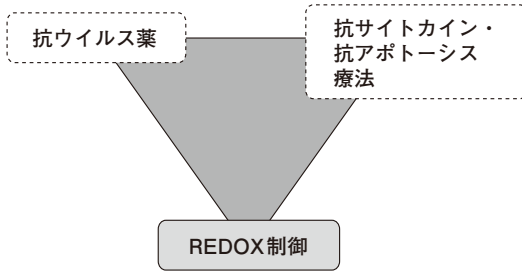


図 9 重症ウイルス感染症の治療戦略

した。一方、抗 HMGB-1 モノクローナル抗体は抗ウイルス活性を示さなかった。つまり、ウイルス増殖を抑制しなくても臓器障害を防止できることが示された。本研究は、岡山大学 Nosaka および Nishibori らを中心に現在も進行中である。さらに重要な点として、この HMGB-1 はヒトとマウスでは 99% の相同性を示すことであり、現在ヒト型モノクローナル抗体がすでに完成し、感染症以外での臨床試験の直前の段階にある。

おわりに

従来、重症ウイルス感染症においては、抗ウイルス薬だけが治療の柱であった。現在でも抗ウイルス薬の重要性は変わらないが、急性脳症などの治療の経験から、ウイルス感染時に生ずる重篤な病態の改善も治療に重要であることが明らかになった。すなわち、抗サイトカイン・抗 apoptosis 療法、および REDOX 制御が、これからの治療戦略の柱となっていくと思われる (図 9)。今後、小児感染症分野での専門性を追求するとき、これら「病態の解明と理解」が重症患者の治療上、極めて重要であることを理解していただければ幸いである。上記の研究は岡山大学小児科、名古屋大学小児科の先生方との共同研究で実施されたものであり、ここに深謝申しあげたい。

参考とした文献

1) Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al :

Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Chin Infect Dis* 35 : 512-517, 2002

- 2) Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al : Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 27 : 384-389, 2008
- 3) Tsuge M, Oka T, Yamashita N, et al : Gene expression analysis in children with complex seizures due to influenza A (H1N1)pdm09 or rotavirus gastroenteritis. *J Neurovirol* 20 (1) : 73-84, 2014
- 4) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al : Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis* 188 : 690-698, 2003
- 5) Kimura H, Futamura M, Kito H, et al : Detection of vital DNA in neonatal herpes simplex virus infections : frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 164 : 289-293, 1991
- 6) Kawada J, Kimura H, Ito Y, et al : Evaluation of systemic inflammatory responses in neonates with herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 190 : 494-498, 2004
- 7) Yashiro M, Tsukahara H, Matsukawa A, et al : Redoxactive protein thioredoxin-1 administration ameliorates influenza A virus (H1N1)-induced acute lung injury in mice. *Crit Care Med* 41 : 171-181, 2013
- 8) Yamashita N, Tsukahara H, Tsuge M, et al : Pathogenic mechanisms of influenza A (H1N1) pdm09 infection elucidated on gene expression profiling. *Pediatr Int* 55 (5) : 572-577, 2013
- 9) Nosaka N, Yashiro M, Yamada M, et al : Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody treatment provides protection against influenza A virus (H1N1)-induced pneumonia in mice. *Crit Care* 19 : 249, 2015 doi : 10.1186/s13054-015-0983-9.