

## 第49回日本小児感染症学会会長講演

泉熱再考  
—病原体と免疫応答—谷内江 昭宏<sup>1)</sup>

## 泉熱再考

「金沢大学小児科の初代教授である泉仙助先生が着任されたのは、1924年（大正13年）9月のことです（図1）。まだ36歳の、若い教授でした。泉先生はそれから実に30年余り、主任教授として金沢大学小児科の歴史の最初の3分の1を主宰し、文字通り教室の礎となりました。泉先生が金沢に来られた頃、わが国における全死亡数の4割は15歳未満の小児でした（図2）。感染症が繰り返り流行し、当たり前のように幼い子供達の命が失われた時代でした。

泉教授は着任早々に、小児科地方会を開催することを決め、それを北陸における小児医療の質向上の足場としました。地方会は隆盛を極め、当時の記録を見ると毎回数夜遅くまで熱心に時間をかけて議論が交わされた様子が窺えます。ちょうどその頃、お二人のお嬢様が相次いで原因不明の発熱性疾患を発症、自らその診療に携わることになりました。

この疾患の特徴は急性期に発疹を伴うこと（図3上段）、解熱時に四肢末梢に落屑を認めること（図3下段）で、当初は猩紅熱類似疾患と考えられました<sup>1)</sup>。その後類似の症例が金沢市内のみでなく全国で相次いで流行し、後に泉熱と名付けられることとなりました。しかし、この当時の流行は散発的で発症患者の数もそれほど多くなかったようです。泉熱が再び注目を浴びようになったのは戦後間もなく、日本各地で大流行が報告されるよう

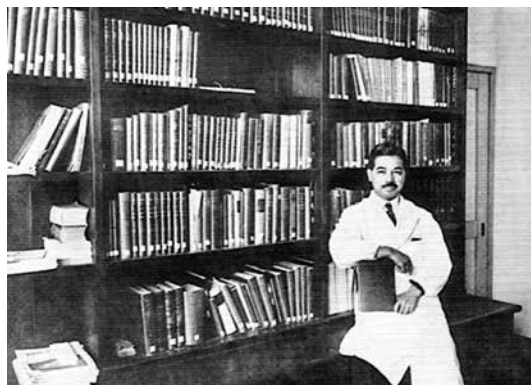


図1 泉仙助教授（大正15年5月撮影）

になってからです。相次ぐ流行を受けて、泉熱に関する研究が各地でさかんに行われるようになりました。泉教授ご自身も教室員を率いて泉熱の臨床、病態、病因に関わる研究に没頭されるようになります。その過程で泉熱ならびにその発見者としての泉仙助の名前は全国に知られるようになりました。泉先生は当初よりこの疾患がウイルス感染症であると想定し、それを証明するために実に膨大な労力を費やしています。しかし、決定的な証拠を示すことができないまま、泉熱はやがて原因不明の流行性疾患として認識されるようになりました。

戦後数年間は猛威をふるった泉熱の流行も、その後次第に終息し、それに伴い泉熱に関する論文発表も急速に低下しました。泉先生はそれまでの研究の集大成として、ご自身の退官に合わせるように、単行本「泉熱」を著しました<sup>2)</sup>（図4）。この

1) 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科  
〔〒920-8641 金沢市宝町13-1〕

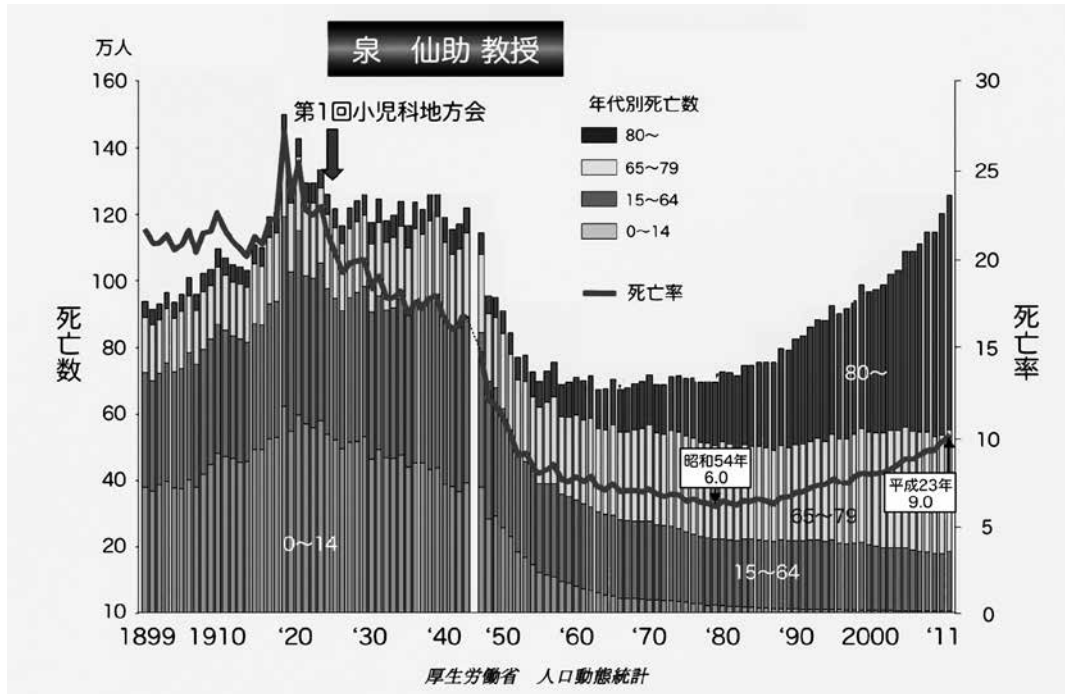


図 2 死亡率統計の推移と泉教授の在任期間

泉先生が着任された頃、わが国の死亡者の多くが小児であった。その後の急速な医療の進歩、環境改善などにより小児死亡は激減した。



図 3 泉熱でみられる皮疹

上段：急性期には体幹、顔面、四肢に特徴的な紅斑が出現する。

下段：解熱後回復期には四肢末端の落屑が認められる。

頃には泉熱が新たに上げられることは少なくなり、また原因究明が頓挫していたこともあり、泉熱は「忘れられた病気」となっていました。そ

の泉熱を再び思い起こさせてくれたのが、当時国立岡山病院小児医療センターに勤務されていた、佐藤幸一郎先生です。昭和62年に感染症学雑誌に

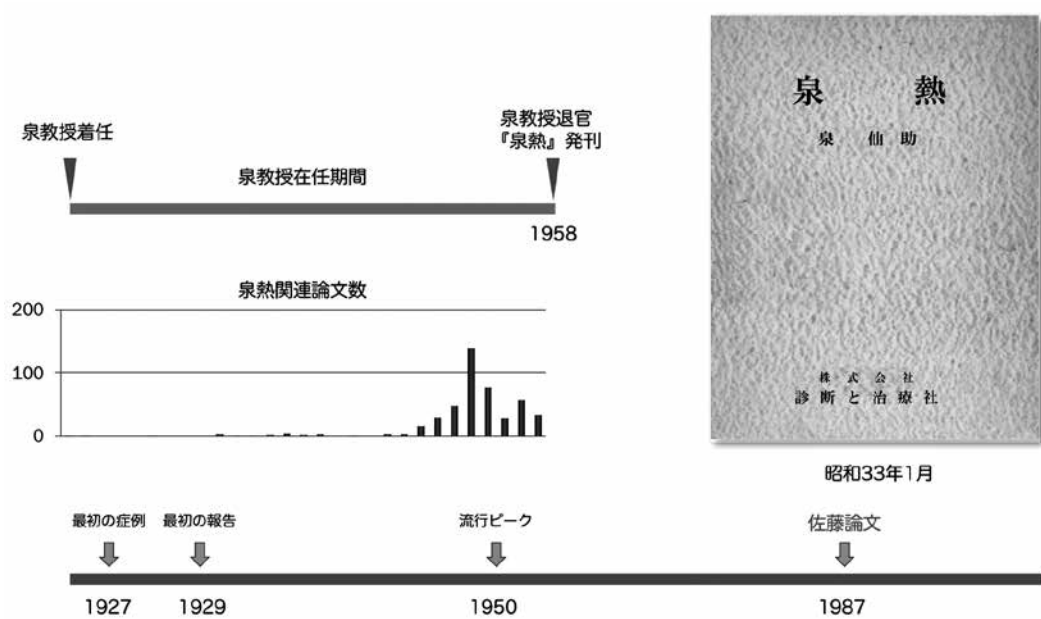


図 4 泉熱の歴史と単行本『泉熱』

発表された論文の中で、佐藤先生は泉熱の原因が *Yersinia pseudotuberculosis* であることを見事に証明されました<sup>3)</sup>。金沢大学小児科に籍を置くものとしてはいささか残念な気持ちもありますが、わが国の小児科医によってこのような貴重な発見がされたことを心から誇りに思いますとともに、深く感謝したい気持ちでいっぱいです。しかし、佐藤先生の論文も *Yersinia* 感染と泉熱の臨床像との関係を直接説明するものではありませんでした。病因と病態との関連が説明されるには、さらにその後の免疫学の発達と生体防御に関わる分子機序に関する知識の蓄積が必要でした。

#### Koch の原則と virocyte

泉熱について、泉先生自身が著された本の内容を改めて詳細に検討してみました。何回も繰り返し読んでもなかなか理解できなかつたことは、泉先生が何故泉熱をウイルス感染症と考え、そのことを証明するために膨大な時間と労力を注ぐことになったかということでした。泉熱の臨床像を今の視点で眺めると、ウイルス感染症よりも細菌感染症であることを示唆することがたくさんあります。

- ① 発熱・発疹を伴い、さらに落屑を見る症状は猩紅熱に類似する。
- ② 抗菌薬である aureomycin が有効な症例が多い。
- ③ 流行の状況からは水系感染が示唆される。
- ④ 流行は春から夏に集積する。

これらの事実を把握した上で、泉先生があえてウイルス感染症にこだわった理由はいくつか考えられます。一つは、すでに当時全国の他施設から原因ウイルス発見を示唆するような報告がなされていた事情があります<sup>4,5)</sup>。しかし、教室の全精力を費やすような決定に至った何よりの理由は、1) 急性期に患者末梢血に出現する異形のリンパ球の存在と、2) 患者検体を用いた感染実験により Koch の原則が証明されたこと、の2点があるのではないかと推察します。

Virocyte は 1951 年に Litwins らが報告した異常リンパ球であり、ウイルス感染症に特徴的に出現する細胞と考えられました<sup>6)</sup>。類似する細胞として、Downey 細胞が伝染性単核症 (infectious mononucleosis: IM) 患者でみられることが知られていましたが、Litwins らは IM 以外の多様なウイルス感染症で同様の異常リンパ球が出現すること

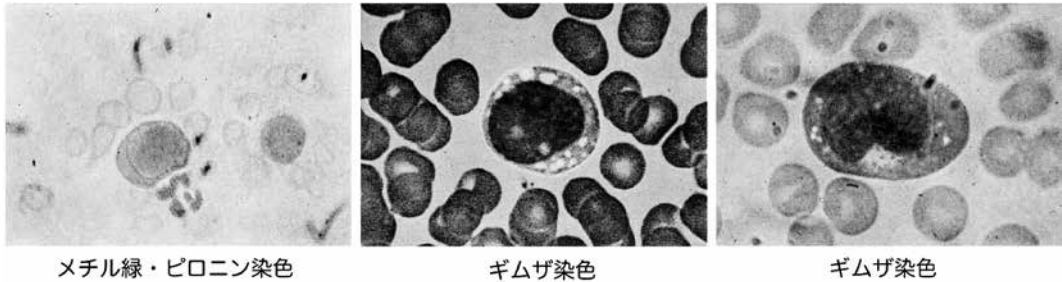


図5 泉熱症例でみられる virocyte (形態)

Virocyte は特徴的な形態と染色性を示す。メチル緑・ピロニン染色では、形質細胞と類似して細胞質がピンク色に染色される。

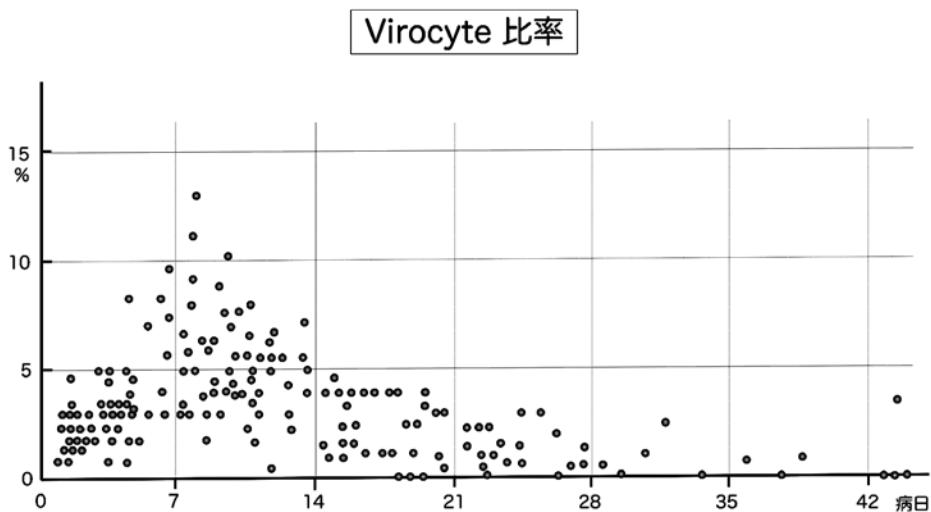


図6 泉熱症例でみられる virocyte (出現時期)

発症 1 週間前後の末梢血中に多数出現し、経過とともに減少、消失する。

を示し、“virocyte” という名称を提唱しました。泉先生は、Litwins らの報告した virocyte が泉熱患者の急性期末梢血に出現すること、この細胞が特徴的な形態を示すとともに、メチル緑・ピロニン染色の染色性などから、活性化された特異なリンパ球であり、泉熱がウイルス感染症であることを強く示唆すると考えたようです (図5)。また、この細胞は発症 1 週間前後の急性期にのみ一過性に出現することも、このような仮説を支持すると考えたようです (図6)。

一方、泉先生は教室員を総動員して、泉熱の原因ウイルスを探索する仕事を続けられました。膨大な時間をかけて血清学的検索と動物実験が繰り返

返されました。その結果、Koch の原則に従って、泉熱がウイルス感染症であると証明されたのです。最終的にそれは間違いであったわけですが、泉先生をリーダーとする当時の金沢大学小児科の医師達が見出した現象は下記のようなものでした (図7)。

- ① 患者検体から、ウイルス粒子が検出された。
- ② 患者検体をマウスに接種し、泉熱様の症状を再現した。
- ③ “発症” マウスの病理像はウイルス感染症を示唆した。
- ④ マウスからウイルス粒子を検出した。
- ⑤ マウスから検出したウイルスを継代するこ



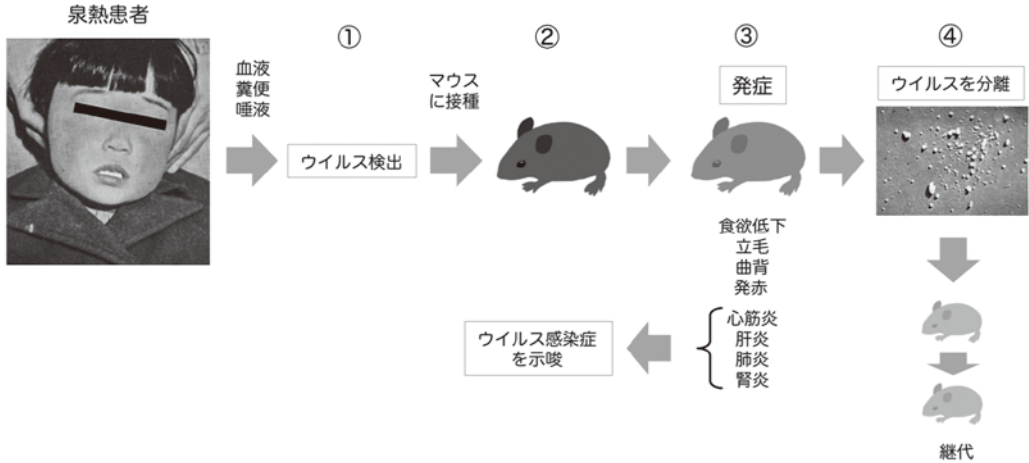


図7 泉熱と Koch の原則

泉熱患者からウイルスが検出され、それは動物接種により再現され、さらに分離されたウイルスが継代された。

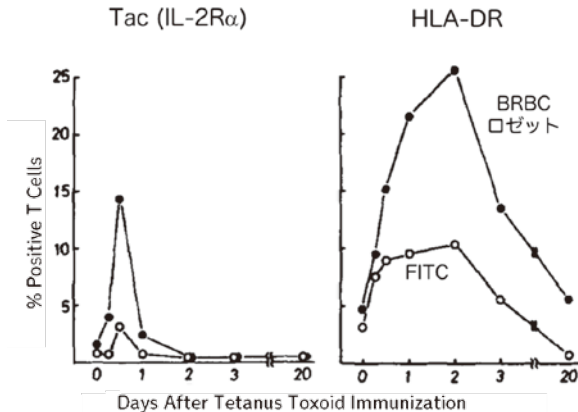


図8 破傷風トキソイド刺激により出現する活性化 T 細胞

破傷風トキソイド接種後 12 時間で一過性に Tac (IL-2Rα 鎖)を発現する細胞が出現, 24 時間後には消失した. 一方, HLA-DR 陽性細胞はより高頻度で出現し, 数日間に渡り持続した. (文献 7 から引用)

とができた。

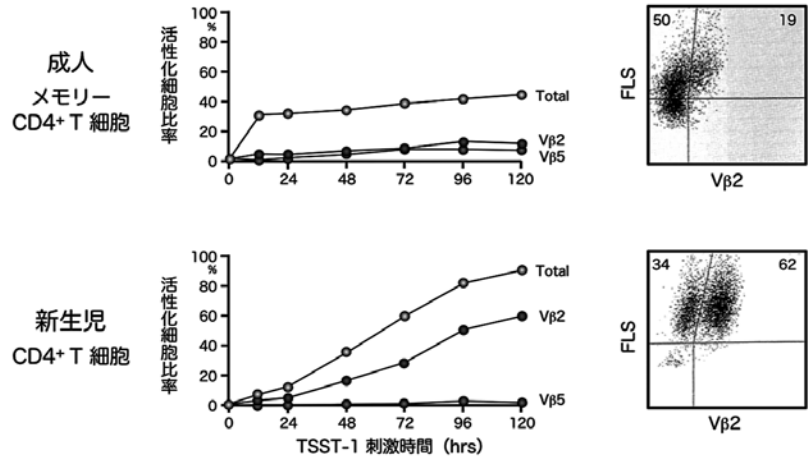
Virocyte と活性化リンパ球

泉熱の病因に関する泉先生の仮説は間違いでしたが、それでは泉先生が見ていたもの、泉熱特有の臨床症状や、末梢血に出現する特徴的な細胞“virocyte”は何だったのでしょうか？ どのような病態を反映していたのでしょうか？ 病原体と臨床像の間にあるいわばブラックボックスの中身が明らかにされるのは、抗原によるリンパ球活性化の機序と、産生されるサイトカインとその機能が理解されるようになってからのことです。そして、virocyteこそがその秘密を教えてくれる鍵となります。

私が大学院生として免疫学の研究を開始した頃の最初の仕事は、T細胞の活性化と機能に関わるものでした。自らに破傷風トキソイドを何度も接種し、その数時間後から採血を繰り返し、末梢血中に出現するはずの、活性化T細胞を探しました。その検出には、現在汎用されているフローサイトメーター (FCM) のようなものではなく、ひたすら顕微鏡を覗きながら、計数器で陽性細胞を数え続けました。自らに注射し、自らから採血し、自ら細胞分離し、自ら活性化細胞の検出を行う、忍耐を必要とする仕事でした。その結果、仕組みはよくわからないものの、確かに一過性に出現する活性化T細胞を検出することができました(図8)<sup>7)</sup>。

図9 TSST-1によるT細胞  
活性化

成人末梢血メモリーT細胞に比べ、新生児ナイーブT細胞は著しいスーパー抗原応答性を示す。TSST-1刺激後数日でVβ2陽性細胞の選択的活性化と増殖が観察された。(文献9から引用)



当時、T細胞抗原受容体(TCR)遺伝子はまだ発見されておらず、その分子構造も不明、ましてやT細胞活性化や増殖に関わるサイトカインはようやく見出されつつある時代でした。自分自身が見出した現象にどのような意味があるか、全くわからずに仕事をしていた時代でした。しかし、自分が苦労して見ていたものこそ、泉仙助先生が泉熱患者さんの末梢血中で見ていたものであり、その後自分自身が経験する多くの患者さんの末梢血中で発見していく細胞だったわけです。今の言葉で言えば“活性化T細胞”，あるいは“異型リンパ球”にすぎないわけですが、これらの細胞は私自身の患者さんとの出会いのなかで大切な役割を果たし、様々なことを教えてくれる細胞となりました。次に、いくつかの例をお示しします。

### Virocyte との出会い

新生児T細胞機能に関する研究を進めていた関係で、ブドウ球菌外毒素がスーパー抗原活性を示すことが初めて明らかにされた時は衝撃でした<sup>8)</sup>。また、スーパー抗原がTCR抗原受容体β鎖の外側の共通構造部分に結合し、一度に多くのT細胞活性化を惹起し、多量のサイトカイン産生が誘導されることも大きな驚きでした。その頃に大学院生と一緒にいった仕事は図9です。成人メモリーT細胞に比べて、新生児ナイーブT細胞が著しいスーパー抗原応答性を示すことが明らかとされました。この事実は、新生児がスーパー抗原活性を

有する病原体と遭遇した時に、著明な高サイトカイン血症と重篤な臨床症状を発症する可能性を示唆していました<sup>9)</sup>。

後にTakahashiらにより報告される、新生児TSS様発疹症(NTED)は、このことがそのまま臨床の現場で再現される疾患となりました<sup>10)</sup>。患者である新生児自身は驚くほど軽微な症状で終了しますが、実際には著明な血小板減少、リンパ球増加を伴い、後に示しますように血清サイトカインは著しい高値となり、強い炎症病態が惹起されていることが明らかにされています。発症後ごく早期から解析が可能であったNTED症例のデータを図10に示します。NTEDではVβ2陽性細胞の選択的活性化とメモリー形質(CD45RO)発現が見られることがTakahashiらにより報告されましたが<sup>11)</sup>、ここでは細胞のサイズ(FLS)を指標にして活性化T細胞の動態が観察されています。驚くべきことに、発症直後の数時間は末梢血中におおよそ10%あるはずのVβ2陽性細胞が完全に消失することがわかりました。そして、そのわずか数時間後には末梢血中に突然大型のVβ2陽性細胞が出現、そのまま次第に増加しながら細胞のサイズ自体は低下しました。

このような貴重な症例の経験から、抗原特異的なT細胞活性化が、おそらくリンパ節のような局所で起こること、その際には末梢血中の応答細胞が局所に一時的にリクルートされること(day 1)、そこで活性化され増殖し、大型化した細胞がいつ

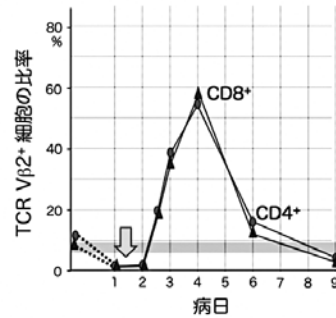
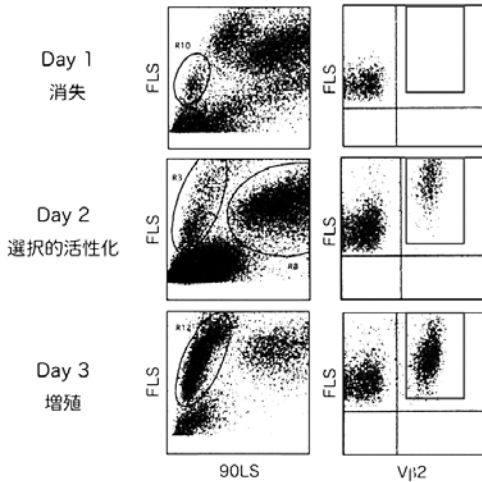


図 10 NTED における Vβ2<sup>+</sup>T 細胞の選択的活性化

発症（発疹出現）当日，末梢血中の Vβ2 陽性細胞は消失，数時間後には大型細胞として突然再出現した，その後 Vβ2 陽性細胞は増殖しながら，そのサイズは次第に低下した。

せいに末梢に解き放たれること（day 2 以降），などのストーリーを描くことができました。

しかし，次の患者さんに出会うまでは，このような現象はスーパー抗原刺激による病態にのみ観察される，極めて特殊なことであろうと考えていました。ところが数年後に遭遇することになった 9 歳男児は，全く同様のことが日常的に起こっている可能性を教えてくださいました。この患者さんは，発熱と意識障害，けいれん，凝固・線溶系の異常を伴い，強いサイトカイン血症による脳症を発症していることが示唆されました。この頃われわれの教室では，強い炎症病態が示唆される症例では必ず細胞解析により T 細胞活性化の状況を評価して，血清サイトカインのプロファイル解析により炎症病態の質と程度を評価することとしていました。この症例では臨床像から推測される予想に反して，通常のリンパ球領域の細胞に全く活性化（HLA-DR 発現の増強や CD45RO 陽性細胞の増加）は認められませんでした。さらに，TCR Vβ repertoire 解析によっても，抗原特異的 T 細胞の増殖を反映するような特定クローンの増加も観察されませんでした（図 11 上段）。

夕方になり，中央検査室に勤務する私の保健学科時代の教え子から電話があり，“血液像でとても大きな異型細胞が見られます”と教えてくださいました。自分で塗抹標本を見ますと，確かに標本の端のほうに著しく大きな活性化リンパ球，あるいは virocyte としか思えない細胞が多く見出されま

した。そこで，先の FCM 解析画面を見直すと，てっきり単球と考えていた大型細胞集団（円で囲った領域）が気になりました。解析対象領域を変えると，この大型細胞領域には単球（左側枠で囲った CD4 弱陽性細胞）だけでなく，活性化した（HLA-DR 陽性）T 細胞が多くあること，そのほとんどすべてがメモリー形質（CD45RO）を示す CD8<sup>+</sup> T 細胞（枠）であること，さらにそのすべてが Vβ13.6 陽性細胞のクローン性増殖であることが明らかにされました（図 11 下段）。このような現象は，解析が行われなければ決して知られるはずのないことであり，この症例でも発症翌々日には異常細胞は跡かたもなく消失していました。おそらくは少なくない原因不明の脳症の発症に同様の強い T 細胞活性化が関与している可能性を教えてくださいました<sup>12)</sup>。

#### EB ウイルス関連血球貪食性リンパ組織球症

歴史的にも最も典型的な virocyte は，Downey 細胞と呼ばれる伝染性単核症（IM）で見られるものでしょう。この細胞が EB ウイルス（EBV）に感染した B 細胞の増殖を制御するために反応性に活性化したキラー T 細胞であることをわれわれは知っています。

一方で，著しい血球貪食を伴う高サイトカイン血症を示す EBV 関連血球貪食性リンパ組織球症（EBV-HLH）という病態があることも知られています。IM では EBV 感染の標的が B 細胞であるの

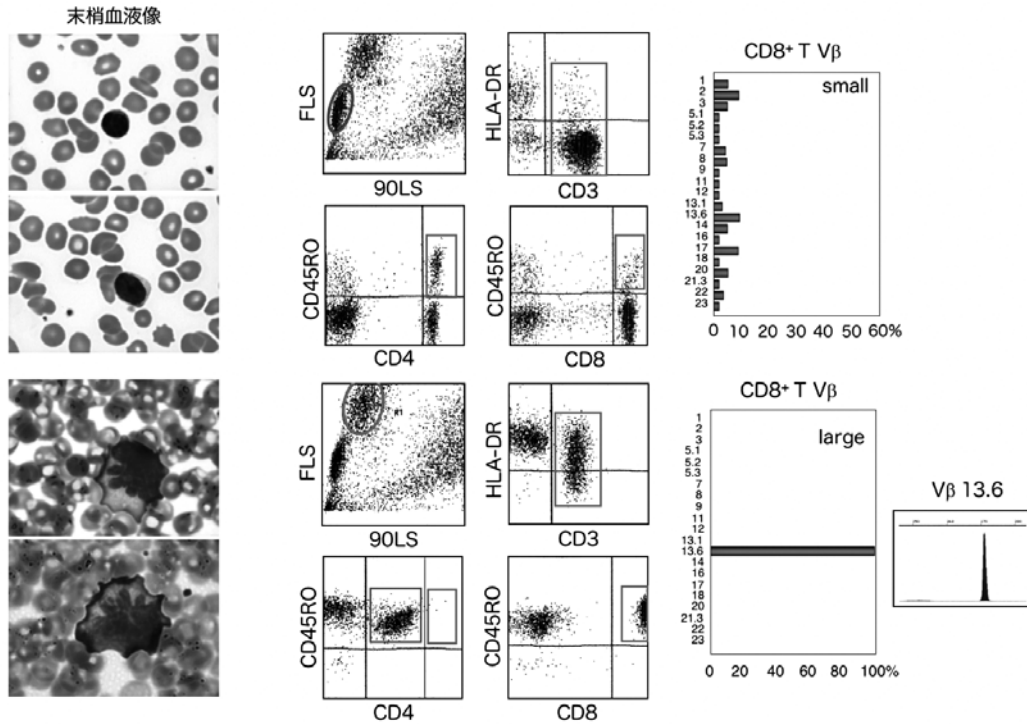


図 11 T 細胞の単クローン性増殖を示した急性脳症

発症ごく早期に一過性に巨大化した Vβ13.6<sup>+</sup> T 細胞の単クローン性増殖が確認された。

に対して、EBV-HLHではEBVがCD8<sup>+</sup> T細胞の単クローンに感染し、これが活性化して増殖、著しいサイトカイン産生と血球貪食を惹起するとされています。IMが重症化した場合であっても、サイトカイン産生と血球貪食を見ることがあり、臨床現場では重症IMとEBV-HLHを鑑別することが、治療戦略を考える上では重要な課題となるはずですが、しかし現実にはこの鑑別は容易ではなく、また、初期治療により臨床症状が制圧されてしまうと、両者の鑑別が事実上それほど重要ではないと思われがちです。一方で、EBV-HLHが不十分な治療のために遷延し、場合によっては致死的な経過をたどることをしばしば経験しています。このような不幸を避けるためには、重症IMとEBV-HLHを明確に鑑別し、治療介入するために臨床指標が望まれます。この目的で様々な検討を重ねてわれわれが見出したのは、両者で共通して出現する活性化CD8<sup>+</sup> T細胞のCD5発現です。EBV-HLHでは次のような決定的な違いがあるこ

とが明らかにされました (図 12)<sup>13)</sup>。

- 1) 活性化 (HLA-DR 陽性) CD8<sup>+</sup> T細胞でCD5発現が低下
- 2) CD5陰性細胞は特定のVβを発現するクローン
- 3) 上記のクローンにのみ選択的にEBVが感染したがって、FCMを駆使して、CD8<sup>+</sup> T細胞のHLA-DRならびにCD5発現を確認するのみで、簡便にまた迅速にEBV-HLHを鑑別することができるようになりました。EBV-HLHが示唆される結果が得られたら、CD8<sup>+</sup> T細胞へのEBV感染をEBER-1 *in situ* hybridization法により確認しています。

その後の多くの症例解析の蓄積を経て、このようなIMとEBV-HLHの特徴は普遍的に認められることが明らかとなりました。これらの事実は、両疾患が血球貪食という類似の病態を示すにしても、その成り立ち、感染標的細胞やそのクローナリティが全く異なることを示しています。発症当



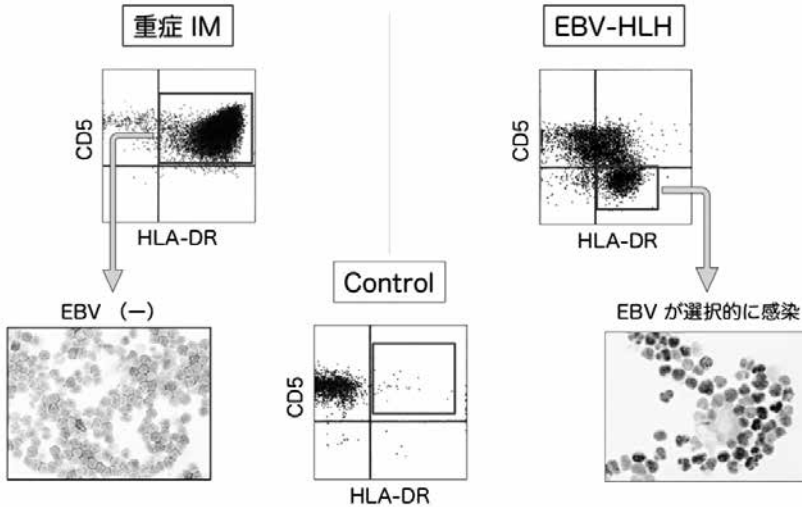


図12 重症IMとEBV-HLH  
重症IMではCD8<sup>+</sup>T細胞の強い活性化(HLA-DR発現)が認められる。しかし、これらの細胞はすべてCD5を正常に発現している。一方、EBV-HLHでは、活性化細胞の多くでCD5抗原は低下している。さらにEBER-1 ISH法による検討では、EBV-HLHでのみ活性化CD8<sup>+</sup>T細胞におけるEBV感染が高頻度で認められた。  
(文献13から引用)

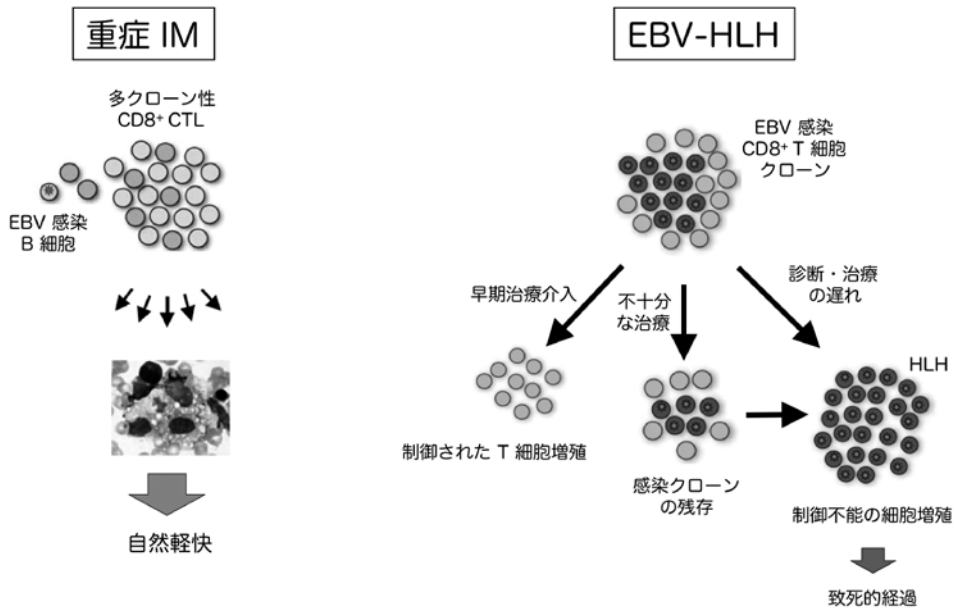


図13 重症IMとEBV-HLH (文献14から引用、一部改変)

初に適切に鑑別して正しい治療を選択することが重要であることが示されています(図13)<sup>14)</sup>。

細胞解析とサイトカイン・プロファイリング

このように、臨床の現場では、様々な症例において末梢血中に異型リンパ球を見出します。それぞれにおいて、T細胞が活性化される機序は多様であり、スーパー抗原、原因不明の抗原、ウイル

ス感染ならびにそれに対する免疫応答など、多彩な例を紹介しました(表)。

泉熱においても、*Y. pseudotuberculosis* が産生するYPMがスーパー抗原活性を發揮し、TCR Vβ3<sup>+</sup>細胞を選択的に活性化することがわかっています。それぞれの症例において細胞解析によりリンパ球活性化状況を確認し、さらにサイトカイン定量により炎症病態の質(ベクトル)とその量を

表 多様な T 細胞活性化機序

病名	活性化機序	活性化リンパ球
<i>In vivo</i> 抗原刺激	破傷風トキソイド*	抗原特異的 T 細胞
NTED	SuperAg: TSST-1	TCR Vβ2 <sup>+</sup> 細胞
急性脳症	不明の抗原 (非 SuperAg)	Monoclonal CD8 <sup>+</sup> T
溶連菌感染症	SuperAg: SpeA	TCR Vβ14 <sup>+</sup> 細胞
伝染性単核症	EBV 感染 B 細胞	Oligoclonal CD8 <sup>+</sup> T
EBV-HLH	EBV 直接感染	Monoclonal CD8 <sup>+</sup> T
泉熱	SuperAg: YPM	TCR Vβ3 <sup>+</sup> 細胞ほか

T 細胞活性化機序は多様であり、それぞれの差異により T 細胞活性化の質や量が決定され、臨床像に反映される。

図 14 T 細胞活性化ならびにクローナリティの解析

FCM 法により T 細胞活性化の有無ならびにその特徴を解析する。必要な場合には、クローナリティの増殖があるか否かについて、TCR Vβ repertoire 分布ならびに CDR3 サイズ分布解析により検討する。NTED では Vβ2 陽性細胞の選択的ポリクローナリティの活性化が、EBV-HLH では CD8<sup>+</sup> T 細胞のクローナリティの増殖が、IM ではポリクローナリティの活性化が確認される。

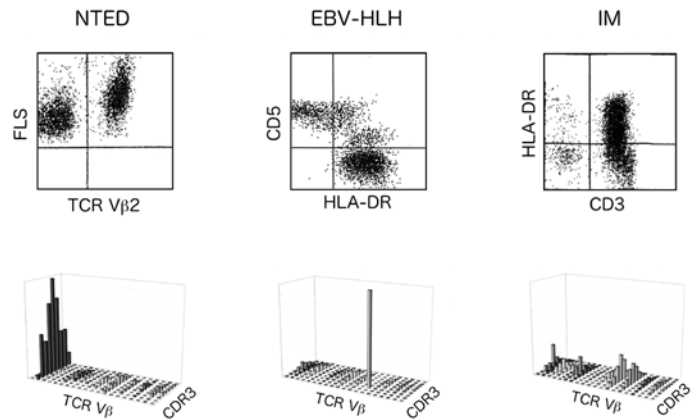
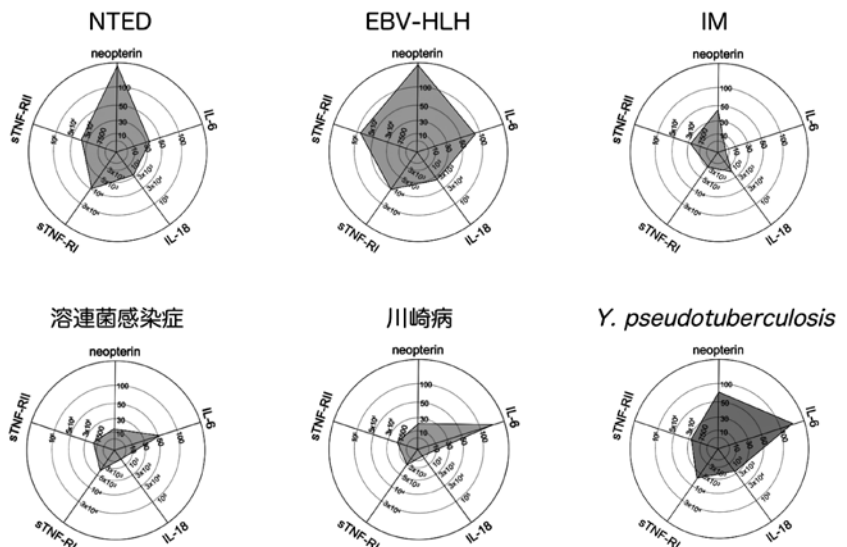


図 15 サイトカイン・プロファイル解析

複数の炎症性サイトカインならびに neopterin を定量し、それらのプロファイルをレーダーチャート表記によりパターン解析する。疾患により特徴的なプロファイルを示し、初期の炎症病態評価に有用である。

NTED のサイトカイン血症は決して軽いものではなく、時に EBV-HLH に匹敵する。



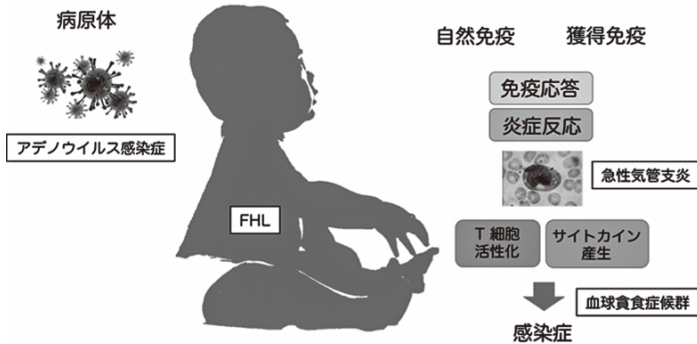


図 16 病原体と免疫応答

評価することは、病態診断ならびに治療介入の方法決定のための極めて重要な情報を提供します。

研究室では、臨床の現場で経験される個々の症例について、どのような T 細胞活性化が起きているかについて FCM 法を駆使して解析 (図 14)、さらにサイトカイン定量により炎症の質と量を評価 (図 15) します。これらのデータを付き合わせていることにより、炎症病態を詳細に理解し、原因疾患に迫ることもしばしば経験します。

### 病原体と免疫応答

以上、例をあげてお示ししましたように、感染症は病原体のみでなく、生体の免疫応答によりその臨床像が形作られると言えます (図 16)。その免疫応答は、自然免疫と獲得免疫、またそれらの連携によって成り立っており、それぞれの要素が個々人で質、量ともに異なっていることが知られています。感染症の病態を考え、診断し、治療介入する際には、このような複雑な要素のネットワーク連関を考えながら決定する必要があります。したがって、軽症アデノウイルス感染症のように、病原体が直接病名を特徴づける場合もあれば、病態としての急性気管支炎、あるいは血球貪食症候群のほうが病名としてふさわしい場合もあるかと思えます。さらには、重症化を規定する決定的な遺伝要因が判明すれば、家族性血球貪食症候群 (FHL) のような病名が付与されるかも知れません。実際の臨床の現場では、このような多彩な観点をもちながら、俯瞰的視点を失うことなく治療に携わる必要があります。

泉熱：所謂猩紅熱

川崎病：Stevens-Johnson 症候群の亜型

- 1) 安易に既存の疾患概念に頼らず違いを認知すること
- 2) 認知を言語化し記載する努力をすること

### 図 17 泉熱と川崎病

泉熱も川崎病も、それらがきちんと記載された背景には、既存の疾患概念の亜型とすることを潔しとしない、小児科医の認知力、努力、そして勇気があった。泉仙助と川崎富作に共通の尊敬すべき姿勢である。

### 泉熱と川崎病

泉先生は、泉熱に遭遇した時、詳細な鑑別診断についての考察を記載されています。そして、それがこれまでみられたどのような発疹性疾患とも異なる、独立した疾患単位であると考えられました。安易に既存の疾患の異型、あるいは亜型であるとの考えはもちませんでした。そのような思考は川崎富作先生が川崎病を記載された時のことを思い起こさせてくれます<sup>15)</sup> (図 17)。いずれの先生も、まだみたことのない症例に遭遇した時に、それを詳細に記載し新しい疾患概念として世に問いました。泉熱流行当初、行政は病名をつけることを急ぎ、“異型猩紅熱”との呼称が提示されました。しかし、泉仙助先生はこれが猩紅熱とは似て異なる独立した疾患単位であるとの認識を変えることはありませんでした。川崎富作先生は、学会で川崎病の症例を発表した際に、ある大学の教授から“それは Stevens-Johnson 症候群の亜型である”と声高に言われたそうです。何という思考停止でしょうか？ 未知のものをすべて自分の

知っている言葉を使い、言わば守備範囲のなかでのみ解決しようとする態度からは、新しい学問も発見も生まれることはないでしょう。似ているかも知れないが、きつと違うという感覚は、深い知識と豊かな経験、そして透徹した知恵があつて初めて生まれるものと考えます。

ご子息の泉 彪之助氏は泉先生の思い出を綴った文章の中で次のように述べています<sup>16)</sup>。

『著者は仙助の研究生活を考えるとき、マックス・ウェーバーが「職業としての学問」の中で述べた、「われわれ学問に生きるものは、後代の人々がわれわれより高い段階に到達することを期待しないでは仕事をすることができない」という言葉を思い起こす。学問の対象が時代とともに変転するなかで、泉熱という名前を残したことは、仙助の幸福であらう。』

蓋し、名言だと思います。今に生きるわれわれ小児科医の経験した症例を懸命に記載し、言葉にして伝えようとする努力も、次に続く若い世代の医師が自らを超えるレベルに至ることを心から期待するからだだと思います。泉熱は病名としては消えていく運命をたどることになりましたが、その発見と研究の歴史は決して忘れられることはなく、その精神は脈々と生きていくのではないのでしょうか。

第49回日本小児感染症学会のテーマを Think Zebra! としました。学会場でも Zebra 柄があふれていました。なぜ、私が学会開催にあたって Zebra にこだわったかについて、最後に説明します (図 18)。

Zebra に関連して、もともとよく知られた、医学生や若い医師に向けた警句は次の通りです。“When you hear hoof beats, think horses, not zebras.”『蹄の音を聞いたら、シマウマではなく、まず馬を思い浮かべなさい。』珍しい病気のことばかり考えて、頻度の高い、重要な疾患を忘れてはいけな、という教えだとされています。しかし、zebra を想起できるのは、horse のことを熟知した者だけです。ありふれた疾患のありふれた姿を知っている優れた医師のみが、『馬ではないかも知れない』と疑問を抱くことができるのではな

“when you hear hoof beats, think horses, not zebras”



馬のことを熟知しなければ、決してシマウマを知ることはない。

“馬ではないのかも知れない”と考えることができるかどうかは、未知の存在を認めて探索する知恵と勇気と、そして熱意による。

図 18 Think Zebra

いでしょうか？ 頻度の高い疾患を知り尽くした上でこそ、そうではない症例を見逃さない力が与えられる。そのような意味で、“Think Zebra!” を学会のテーマとして選ばせて頂きました。この言葉が、特に若い先生の心に残ればと期待しています。

## 文 献

- 1) 泉 仙助, 他: 最近金澤市内に流行せる一種の猩紅熱様発疹性熱性病に就て. 児科雑誌 347, 348: 667, 862, 1929
- 2) 泉 仙助: 泉熱. 診断と治療社, 東京, 1958
- 3) 佐藤幸一郎: *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症の臨床所見および疫学像, 特に泉熱との関連について. 感染症学雑誌 61(7): 746-762, 1987
- 4) 笠原四郎: 泉熱ウイルスの動物接種実験. *Virus* 2: 35, 1952
- 5) 前田道明, 他: 泉熱の疫学的観察ならびにウイルスの分離. *Virus* 2: 39, 1952
- 6) Litwins J, et al: Abnormal lymphocytes (virocytes) in virus diseases other than infectious mononucleosis. *Acta Hematol* 5: 223-231, 1951
- 7) Yachie A, et al: Sequential expression of T cell activation (Tac) antigen and Ia determinants on circulating human T cells after immunization with tetanus toxoid. *J Immunol* 131: 731-735, 1983



- 8) Uchiyama T, et al : Activation of murine T cells by toxic shock syndrome toxin-1. The toxin-binding structures expressed on murine accessory cells are MHC class II molecules. *J Immunol* 143: 3175-3182, 1989
- 9) 丹生龍太郎, 他 : 新生児スーパー抗原刺激リンパ球活性化の特異性. *臨床免疫* 26: 731-737, 1994
- 10) Takahashi N, et al : Exanthematous disease induced by toxic shock syndrome toxin 1 in the early neonatal period. *Lancet* 351 : 1614-1619, 1998
- 11) Takahashi N, et al : Immunopathophysiological aspects of an emerging neonatal infectious disease induced by a bacterial superantigen. *J Clin Invest* 106 : 1409-1415, 2000
- 12) Wada T, et al : A case of acute encephalopathy with hemophagocytic lymphohistiocytosis and clonal T-cell expansion. *Brain Dev* 34 : 376-379, 2012
- 13) Toga A, et al : Clinical significance of cloned expansion and CD5 down-regulation in Epstein-Barr virus (EBV)-infected CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Infect Dis* 201 : 1923-1932, 2010
- 14) 谷内江昭宏 : EBV-HLH の病態 ; 早期診断・早期治療介入のためのサイトカインプロファイリングと細胞解析. *小児感染免疫* 23 : 43-50, 2011
- 15) 川崎富作 : 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群. *アレルギー* 16 : 178-222, 1967
- 16) 泉 彪之助 : 泉熱の発見をめぐって. *医譚* 74 : 4387-4397, 1999

\* \* \*