

第 50 回日本小児感染症学会会長講演

小児感染免疫の 50 年とこれから
—明るい未来を子どもたちへ—大 賀 正 一¹⁾

はじめに

第 50 回日本小児感染症学会学術集會を初の国際学会同時期開催として、第 9 回アジア小児感染症学会と合同で 2018 年 11 月に福岡にて開催させて頂きました。全国およびアジア各地から、多くの皆様にご参加頂き心より御礼申し上げます。企画の数や内容の偏りなども含め、行き届かぬ点多々あったことと存じます。これからの課題と肝に銘じ学会活動を継続して参ります。ご寛恕下さいますようお願い申し上げます。

自己とは何か、微生物と私たちの関係から生命をどう理解するか、感染症の疾患概念をどう定義するか、子どもの命を奪うあるいは生涯影響する後遺症を残す重症・難治性感染症をどう制御したらよいか、など小児感染症学に学ぶことは広く深いものです。この半世紀の間に分子生物学はゲノム医学を發展させ、微生物もヒトも詳細に解析されるようになりました。小児感染免疫学の次の 50 年の發展に向けて何らかのメッセージが残せればとの思いから、言葉足らずとなりました会長講演の内容を要約して寄稿いたします。

I. Past : 半世紀の歩み

日本小児感染症学会の源流は 1969 年の第 1 回小児感染免疫学研究会 (九州大学 永山徳郎先生会長) と 1970 年の第 1 回小児ウイルス病研究会 (関東通信病院 中村兼次先生会長) に遡ります (表 1)。1987 年に二つの研究会が合併して日本小児感染症学会となり、第 19 回日本小児感染症学会学術

集會を近畿大学の牧淳先生が開催されました。翌 1988 年には第 20 回学術集會を植田浩司先生が福岡で開催されました。当時、私は小児科医 4 年生で、髄膜炎のサイトカインプロファイルを報告したのが懐かしい思い出です。2012 年には第 44 回学術集會を原寿郎先生 (現:福岡市立こども病院院長) が小倉で開催され、楠原浩一先生と副会長を務めました。

この半世紀に人類が経験したおもな新興感染症と発見された病原体、そして微生物学、免疫学、分子生物学などの分野における実験医学の技術的発展を表 1 に時系列で示します。二つの研究会が合体する頃までには現在でも脅威となるウイルス感染症が出現し、免疫細胞に感染するレトロウイルスが発見されています。この頃、ウイルス分離法や血清抗体価の測定法が確立し、生化学から分子生物学が独立して免疫学の分子基盤が明らかになってきました。マウスをモデルとして免疫学は著しく發展し、利根川進先生や本庶佑先生をはじめとするわが国の先人がこれに大きく貢献しました¹⁾。今世紀に入って網羅的遺伝子解析技術 (NGS など) の進歩とともに、ゲノム解析の対象はヒトと微生物に広がり、Microbiome の概念が「自己とは何か?」という命題の意味を深めています²⁾。1980 年代からの複雑系の概念は、コンピューターの進化とともに人工知能 (Artificial Intelligence: AI) を使って膨大なデータをエレガントに解析できるよう發展しています。一方、新興・再興感染症は現在もたびたび人類を悩ませ社会を混乱させます。地球規模全体のネットワーク

Key words : 感染症学, 原發性免疫不全症, 微生物学, 共進化

1) 九州大学大学院医学研究院成長發達医学 (小児科)

〔〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1〕

表1 小児感染免疫の50年

日本小児感染症学会 学術集会		おもな新興感染症と病原体の発見	微生物学, 免疫学・ 分子生物学の発展
1969	1 st	69 ラッサ, HBV	
1970	5 th	73 ロタ, HAV	
		76 クリプトスポリジウム, レジオネラ	細菌培養
		77 エボラ, カンピロバクター	ウイルス分離
1980		80 HTLV1	血清抗体価
		82 ライム病ボレリア, O-157:H7	
	16 th	83 HIV, HEV, ヘリコバクター・ピロリ	遺伝子解析
		85 VRE, TSLS	獲得免疫
1987	20 th JSPID	88 HHV6, 7	モデル動物
		89 HCV	サイトカイン
1990		91 ガナリト (ベネズエラ出血熱)	受容体トリガンド
		92 新型コレラ O-139, 日本紅斑熱, バルトネラ	PCRの開発
		93 シンノプレ (ハンタ)	自然免疫
		95 HHV8	網羅的遺伝子解析 (NGS)
	29 th	97 鳥インフル H5N1	ヒトゲノム
		99 ニパウイルス脳炎	micorbiome
2000	33 th	01 ヒトメタニューモ	RNA, exosome
		03 SARS	iPS 細胞
		07 NDM-1	遺伝子編集
		09, 15 H1N1pdm09	Big data
2010		10 SFTS	AIの応用 など
	44 th JSPID/ACPID	12 ~ MERS, MDRP, Zika, Entero D68 など	
2018			

構造の自己組織化と関連するのかもしれませんが、学会創始の頃の Gaia 仮説を実証なしに支持するものではありませんが、半世紀の小児感染免疫学の進歩は加速する生命の進化のようです。

II. Present : 診療の現場から

悪性細網症という組織球の悪性疾患として報告された血球貪食症候群もほぼこの学会と同じ歴史を有します。ウイルス分離と血清抗体価の技術が確立されてからウイルス関連血球貪食症候群 (VAHS) の概念が提唱され、遺伝子解析の進歩とウイルス DNA の定量技術が今世紀には診療に用いられるようになりました。これにより血球貪食症候群は遺伝性と二次性に分類され血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) と呼ばれるようになりました。現在、遺伝性 HLH は免疫制御機構の異常として原発性免疫不全症のひとつに分類され、重症

複合免疫不全 (SCID) と同様に造血細胞移植が根治療法となっています³⁾。近年、遺伝性 HLH も診断が早くなり、発症早期に免疫の暴走を適切に制御して造血細胞移植を行うことによって治療成績が格段に改善しました⁴⁾。

一方、二次性 HLH は多様でとくに Epstein-Barr ウイルス (EBV) 関連によるものはアジア特有の慢性活動性 EBV 感染症 (CAEBV) との異同からまだ治療に難渋しています。CAEBV の動物モデルの作製が容易でなかったことだけがその理由ではないようです⁵⁾。

診療現場では、小児感染免疫学の立場からどのようなアプローチが現在可能か、最近の重症感染症例を紹介します⁶⁾。

症例は日齢43の男児、咯血と呼吸不全を主訴に九州大学病院小児救命センターに搬送された。妊娠分娩に異常なく、胎児機能不全のため帝王切開

表2 *Stenotrophomonas maltophilia* による出血性肺炎の小児例

患者	性	発症年齢	感染経路	発症時の基礎疾患・状態	発症までの抗菌療法	予後	報告
1	女	日齢0	院内	先天性肺炎	PIPC+AMK+LVFX+CAZ	生存	2015
2	男	日齢0	院内	先天性肺炎	ABPC+GM	生存	2015
3	男	日齢5	院内	低出生体重児	PCG+AMK	生存	2015
4	女	3か月	院内	急性リンパ性白血病	IPM/CS+AMK+TEIC+TMP/SMX	死亡	2003
5	女	3歳	院内	急性リンパ性白血病	CAZ+AMK+VCM+TMP/SMX	死亡	2003
6	女	11歳	院内	急性リンパ性白血病	CAZ+AMK+VCM+TMP/SMX	死亡	2003
7	男	1か月	市中	無汗性外胚葉異形成に伴う免疫不全	なし	死亡	2019

LVFX; levofloxacin, CAZ; ceftazidime, ABPC; ampicillin, GM; gentamicin, PCG; penicillin G, AMK; amikasin, ALL; acute lymphoblastic leukemia, IPM/CS; imipenem/cilastatin sodium, PIPC; piperacillin, TEIC; teicoplanin, TMP/SMX; trimethoprim/sulfamethoxazole, CAZ; ceftazidime, VCM; vancomycin

(文献6より改変)

で出生した2,682gの正期産児。胎便吸引症候群のためNICUに入室したが合併症なく日齢5で退院した。新生児マススクリーニングと1か月健診で異常を指摘されなかったが、臍帯脱落は生後3週間を超えていた。近親婚のない家系の第一子。母方は女系だが早期死亡の男児はいない。発熱はなかった。肺出血による呼吸循環不全から小児ICUで体外式膜型人工肺(ECMO)を使用した。血液と喀痰から *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) が分離され、抗菌療法と集中治療を行ったが肺出血が制御できず入院36時間後に死亡した。迅速免疫スクリーニング⁷⁾から IRAK4 と NEMO 異常症を疑い、分子剖検によって後者と確定した。母と祖母に皮疹と同変異を認め、遺伝カウンセリングを行って、出生した次の同胞を早期診断し管理している。

S. maltophilia は近年注目されている敗血症と出血性肺炎を起こす院内感染症 (NICUを含む) の起炎菌で、市中感染症としてもまれに報告されています(表2)⁶⁾。この症例はどんなに速やかな医療連携と適切な集中治療を行っても、易感染性の表現型に幅のある免疫不全症児の救命が難しい現在の限界を示しています。SCIDやHLHだけでなくこのような原疾患に効率的スクリーニングを行って対応することが、超少子化時代の次世代“小児感染症専門医集団”に求められることのひとつと感じます。希少な重症感染症を起こす児(基礎疾患を有する sick-kids)を守ることも、多くの well baby の健康を保証する、まさに小児感染

症医の先達がすすめてきたワクチンや健診と同様な私たちの基本的考え方だと思います。

III. Present : 研究の現場から

小児感染免疫学の研究は現在と未来の診療いずれにも寄与するものです。前者は、疫学としてマクロの視点で real world を理解するもの、後者はミクロの視点で実験医学を行うものといえるでしょう。私たちは診療現場で患児を前に、時間制限内に考えられうる限りの思考実験を行い、その時点で可能な処方や指導などを実践します。小児感染免疫に関する私たちの最近の研究成果を紹介します。

名西ら⁹⁾ は自験例を契機として1995から2015年までの日本脳炎患児の全国調査を行い、とくに endemic area での小児に対する日本脳炎ワクチンの重要性を報告しました。マウス脳から Vero 細胞由来ワクチンに変更したあとの副反応の変化が疫学的にとらえられれば、接種の方向性に今後示唆を与えると考えられます。さらに、名西ら¹⁰⁾ は呼吸器感染症の病原体検索から原発性免疫不全症の診断に有用な感染症の疫学報告を行いました。保科ら¹¹⁾ は、肺炎球菌ワクチン(PCV7)の免疫獲得率を特異抗体産生とオプソニン指数から評価して、末梢のCD27陽性B細胞(メモリーB細胞)数と関係することを示しました。これは今後免疫不全児や新生児に効率的にPCVを接種する基礎データとなります。今井ら¹²⁾ は劇症溶連菌感染症の症例経験から、基礎免疫学教室でA群溶

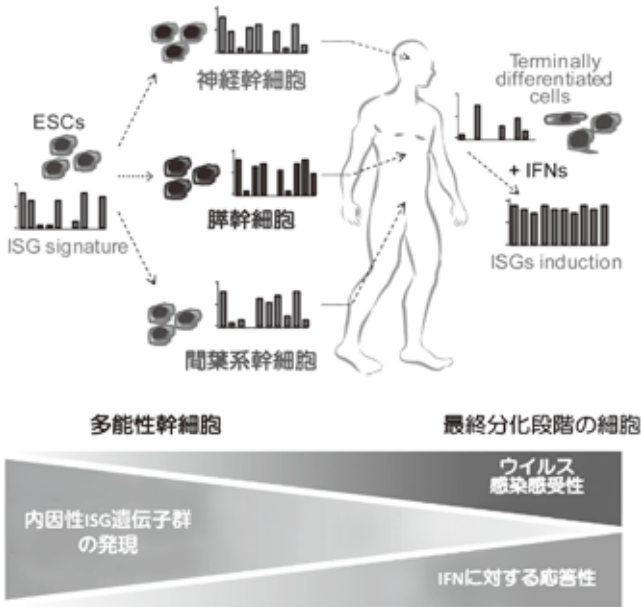


図 1 幹細胞の内因性免疫がウイルス感染抵抗性を形成するインターフェロン刺激遺伝子 (Interferon[IFN]-stimulated genes: ISGs) の発現が幹細胞の感染抵抗性に寄与して宿主の生存に影響する。(文献 15 より改変)

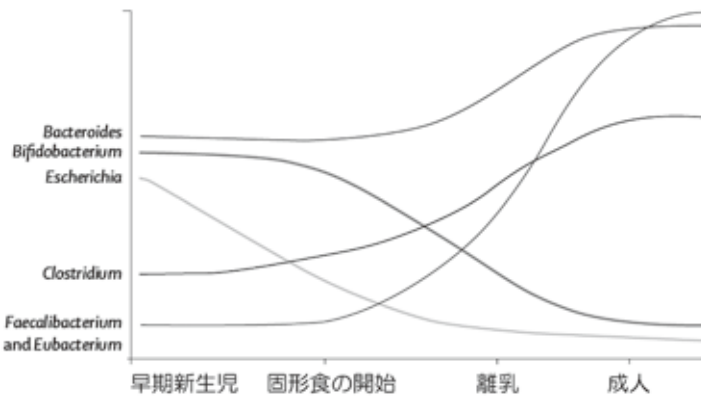


図 2 ヒト腸管 microbiota の発達 (文献 2 より改変)

連菌の virulence にかかわる C-type lectin (Mincle) を介した新しい免疫応答経路について解析し、新規治療と予防に示唆を与える研究成果を報告しました。病原体側と発達する宿主側、疫学と実験医学の両方から real world を理解して、診療現場に貢献する情報を集積し、それを共有活用していく、時間軸の重要性が成人の感染症学とは一線を画す本学会の特色であると思います。

IV. Future : 治療と予防医学へ

第 20 回学術集会を主催された植田浩司先生のご専門は先天性風疹症候群でした。現在はその鑑別疾患として偽 TORCH として知られる Aicardi-Goutières 症候群(AGS)を単一遺伝子病として鑑別することが求められます¹³⁾。AGS は周産期感染症ではなくインターフェロン産生経路の機能獲得型単一遺伝子病で、インターフェロンの過剰産生による胎児期の発生異常が TORCH と共通する病態を形成すると考えられています。

一方、同様な小頭症と頭蓋内石灰化の臨床症候を示す先天感染症として、近年 Zika ウイルスが注目されました。血球貪食症候群を理解するため、遺伝病と感染症の両方を別々に理解して解析するのではなく、高サイトカイン血症による炎症という共通病態を理解して新規治療あるいは予防法を開発する時代です。遺伝と感染を区別しながらも両方のかかわりを追求しなくてはなりません。造血幹細胞が EBV 感染から escape することを私たちは報告してきました¹⁴⁾が、発生において幹細胞がウイルス感染から守られる機構は内在するインターフェロン刺激遺伝子群の発現変化によることが最近示唆されています(図 1)¹⁵⁾。第 44 回学術集会を主催された原寿郎先生は Microbiome (図 2) と自然免疫の観点から、川崎病と自己炎症疾患を包含する小児感染症学のパラダイムシフトを唱えました²⁾。ゲノム医療と再生医療の現代に、ウイルスとヒトの関係から共進化として生命をとらえる新たな理解も進んでいます^{16,17)}。

おわりに

この半世紀に分子生物学がゲノム医学を発展させ、微生物もヒトも同様な手法で解析されるようになりました。マイクロとマクロの視点で解析する

様子は精細な風景画 (landscape) を描くようです。“小児”感染免疫学はその時間軸によって、成人よりも豊かな変化を示す動画の世界です。疫学では人口構成の大変革を迎えるアジアの影響力はますます大きくなり、個の特性から生態系までを考えて子どもたちをまもる時代になります。実験医学から見つかる機能分子の分析結果を統合して、細胞と生命現象の理解が深まり、ますます治療薬の positioning/repositioning が行われ、新たな分子標的療法や抗サイトカイン療法が登場するでしょう。Real worldでの感染症との戦いにおいて、己を知ること、が時代を超える原点なのかもしれません。次の50年がスタートしました。次世代の小児感染免疫学を担う若い小児科医に期待しています。

文 献

- 1) Leeman-Neill RJ, et al : The common key to class-switch recombination and somatic hypermutation : Discovery of AID and its role in antibody gene diversification. *J Immunol* 201 : 2527-2529, 2018
- 2) Rook G, et al : Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity. *Lancet* 390 : 521-530, 2017
- 3) Bousfiha A, et al : The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 38 : 129-143, 2018
- 4) Ehl S, et al : Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6 : 1508-1517, 2018
- 5) Imadome K, et al : Novel mouse xenograft models reveal a critical role of CD4+ T cells in the proliferation of EBV-infected T and NK cells. *PLoS Pathog* 7 : e1002326, 2011
- 6) Ichimiya Y, et al : *Stenotrophomonas maltophilia*-induced hemorrhagic pneumonia as the first manifestation of anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2018 revised.
- 7) Takada H, et al : *NEMO* mutation as a cause of familial occurrence of Behçet's disease in female patients. *Clin Genet* 78 : 575-579, 2010
- 8) Tokatly Latzer I, et al : Management of *Stenotrophomonas maltophilia* infections in critically ill children. *Pediatr Infect Dis J* 37 : 981-986, 2018
- 9) Nanishi E, et al : A nationwide survey of pediatric-onset Japanese encephalitis in Japan. *Clin Infect Dis*. 2018 Sep 24. doi: 10.1093/cid/ciy816. [Epub ahead of print]
- 10) Nanishi E, et al : PID-Infection Study Group. A nationwide survey of common viral infections in childhood among patients with primary immunodeficiency diseases. *J Infect* 73 : 358-368, 2016
- 11) Hoshina T, et al : Memory B-cell pools predict the immune response to pneumococcal conjugate vaccine in immunocompromised children. *J Infect Dis* 213 : 848-855, 2016
- 12) Imai T, et al : Lipoteichoic acid anchor triggers Mincle to drive protective immunity against invasive group A *Streptococcus* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115 : E10662-E10671, 2018
- 13) Meuwissen ME, et al : Human USP18 deficiency underlies type 1 interferonopathy leading to severe pseudo-TORCH syndrome. *J Exp Med* 213 : 1163-1174, 2016
- 14) Ohga S, et al : Clonal origin of Epstein-Barr virus (EBV)-infected T/NK-cell subpopulations in EBV-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood. *J Clin Virol* 51 : 31-37, 2011
- 15) Wu X, et al : Intrinsic immunity shapes viral resistance of stem cells. *Cell* 172 : 423-438, 2018
- 16) Fei C, et al : Detection of the human endogenous retrovirus ERV3-encoded Env-protein in human tissues using antibody-based proteomics. *J R Soc Med* 107 : 22-29, 2014
- 17) Takai K : Virologists are “Symbionts” in microbial ecology. *Microbes Environ* 31 : 367-368, 2016