

## 第23回昭和大学学士会シンポジウム

### 「感染症」

日 時 平成26年7月19日(土) 13時～16時  
場 所 昭和大学1号館7階講堂  
担 当 昭和大学医学部微生物学講座  
昭和大学医学部内科学講座(臨床感染症学部門)

開会の挨拶 昭 和 大 学 学 長  
昭和大学学士会会長 小 出 良 平

座 長 昭 和 大 学 医 学 部 微 生 物 学 講 座 田 中 和 生  
昭和大学医学部内科学講座(臨床感染症学部門) 二 木 芳 人

1. 真菌感染症  
・真菌感染症の現状(20分)  
昭和大学医学部内科学講座(臨床感染症学部門) 二 木 芳 人  
・真菌感染症に対する治療(15分)  
昭和大学薬学部薬物療法学講座感染制御薬学部門 准教授 石 野 敬 子
2. 新生児サイトメガロウイルス感染症  
・新生児CMV感染症の現況(20分)  
昭和大学江東豊洲病院小児内科 水 野 克 己  
・経胎盤感染の細胞生物学(15分)  
昭和大学医学部微生物学講座 幸 田 力
3. 口腔感染症と全身感染症(20分)  
昭和大学歯学部口腔微生物学講座 桑 田 啓 貴
4. 再興・新興感染症  
・結核や非結核性抗酸菌感染症の動向と最近の話題(25分)  
堺市衛生研究所・国立感染症研究所  
昭和大学医学部微生物学講座 小 林 和 夫  
・新興ウイルス感染症とSFTS(30分)  
国立感染症研究所ウイルス第一部 西 條 政 幸

総合討論(30分)

閉会の挨拶 昭 和 大 学 医 学 部 長  
昭和大学学士会副会長 久 光 正

主 催 昭 和 大 学 学 士 会  
後 援 昭 和 大 学 医 師 会

## 開会の辞

○進行 それでは定刻となりましたので、ただ今より「第23回昭和大学学士会シンポジウム」を開催させていただきます。まず始めに開会のご挨拶を、昭和大学学長、昭和大学学士会会長、小出良平先生にお願いしたいと存じます。小出先生、よろしくお願ひ申し上げます。

## 開会の挨拶

昭和大学学長  
小出 良平

○小出 昭和大学学士会の第23回のシンポジウムを始めるに当たりまして、一言、ご挨拶させていただきますと思います。

ただ今ご紹介がありましたように、本会は、大変画期的なものです。昭和大学医学会は昭和28年に、第1回目が開催されまして、続いていたのでありますが、その後4学部ができました。それから富士吉田の教育部と5つのセクションを1つにまとめたいただきまして、昭和大学学士会というのを今年から発会したわけでありまして、いわゆる新装開店の、その初めてのシンポジウムであります。

学士会の学術を担当されている先生は、医学部の宮崎教授、田中教授、小林洋一教授、小川教授、それから歯学部の飯島教授、美島教授、それから薬学部の原教授、保健医療学部の浅野教授が学術部をご担当されております。本日は、その1回目です。今回のシンポジウムを企画していただいた当番は医学部の微生物学講座、並びに医学部の内科学講座の臨床感染症学部門の2つの教室が、本日のシンポジウムをご担当されております。

このシンポジウム、4学部で構成されておりますので、是非、新しくなった学士会の一面を、皆さんにご覧になっていただければよろしいかと思ひます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○進行 小出先生、ありがとうございました。

それでは本日のシンポジウムに入らせていただきます。座長は、微生物学部門、田中和生先生と、内科学講座臨床感染症学部門、二木芳人先生です。それではよろしくお願ひいたします。

## 1. 真菌感染症

### ・真菌感染症の現状

二木 芳人

昭和大学医学部内科学講座（臨床感染症学部門）

○田中 では、早速始めさせていただきます。司会は私と臨床感染症の二木先生と2人で、前半を私、田中が、後半を二木先生にお願いして、進行していきたいと思ひます。

最初の2題は真菌症に関する話題で、2つの演題が終わってから質問をお受けしたいと思ひます。

簡単に、二木先生をご紹介いたします。二木先生は昭和51年に川崎医科大学をご卒業されまして、昭和63年からニューヨークのメモリアル・スローンケタリングに留学され、そのあと川崎医科大学の呼吸器内科の講師から、平成18年、昭和大学の臨床感染症の教授となっておられます。二木先生は、感染症、特に真菌感染に非常にお詳しく、日本医真菌学会の理事として、また深在性真菌症の治療の日本のガイドライン作成の委員長をされております。

二木先生、よろしくお願ひいたします。

○二木 ただ今、ご紹介にあずかりました、昭和大学内科学の臨床感染症学部門の二木でございます。田中先生には、ご紹介、どうもありがとうございます。

実はこのシンポジウムは感染症ということで、先ほど小出学長からお話がありましたように、各部門に共通のテーマとして、感染症は、最近、話題も多うございますし、各科領域で取り上げるべき問題点もたくさんあるのではないかとということでテーマとして取り上げられたものです。今日は、それぞれ領域別といいますか、微生物の領域別構成になっておまして、最初に私が真菌、次にウイルス、そしてそのあと細菌、結核というふうに話が続いていきますけれども、最初に私はオープニングとして、真菌感染症のお話をさせていただきますと思ひます。

さて真菌、すなわちカビの感染症ですけれども、最近先生方かなりお馴染みになってきたとは思ひますが、まだまだ一般的には馴染みの薄い領域との感じがいたしますので、まず、真菌感染症がどういふ現状にあるか、何が問題か課題か、ということをしてレビューさせていただきますと思ひます。

真菌感染症というと、どちらかというと、水虫で

すとか、タムシですとかの皮膚科領域の感染症というのが過去の主たるイメージで、研究の中心でもあったのですが、この20年ほどで変化が見られ、むしろ深在性真菌症あるいは内臓真菌症というジャンルが、非常に重要な位置付けを持つようになりました。特に日和見感染症として、様々な免疫不全の患者さんに起こってくる感染症として、今やもっとも難治性な感染性の合併症の一つとして、無視することのできないものとなっていると思います。

更に、あとでもお示ししますが、ずいぶん長い間限られた治療薬しかなくて、大変治療が難しい疾患でもあったわけです。本来、真菌はヒトと同じ真核細胞ですので、それに効いてヒトに毒性の少ない治療薬を作るとは非常に難しいということで、なかなか良い薬ができなかったんですけど、21世紀に入るやいなや、いくつもの新しい治療薬が出てまいりまして、診断法の進歩とも相まって新展開を迎えるという時代になっております。

他方、良い薬、すなわち使いやすい治療薬をどんどん使い出しますと、一般の抗菌薬と同様に、様々な耐性真菌の問題が出てまいりました。さらにですね、ブレイク・スルー感染症、すなわち、ある治療薬を使っていると、菌交代症的にその治療薬が本来効かない真菌による感染症が生じるものですが、なども問題となってまいりまして、新しい治療薬が出れば出たらで、それらをどう使っていくかなどの新しい課題も生まれてくるわけです。さらに新しい薬を作ろうという動きも、最近、出てきておりますが、抗菌薬の世界と同様、耐性真菌などとのイタチゴッコにならないようにしなければならぬと思っています。

治療薬をうまく使うためには、どの感染症でもそうですけども、きちんと感染症である診断、そして病原診断を確実にし、それに合った治療薬を選んで使うということが大原則になります。そういう意味で、今までなんとなく曖昧にしてきた、いわゆる真菌感染症の病原診断が、よりの確になさなければならないとするニーズが高まっています。特に臨床の先生方には、真菌感染症を早期に確実に認識して、的確に診断して、そして正しく治療していただくということを徹底していただくことが、最近の大きなテーマでありまして、先ほど田中先生からもご紹介がありましたけれども、私たち学会です

とか研究グループで、いくつかのガイドラインが、最近、相次いで作られていますので、それらについても少し掻い摘んでお話ししたいと思います。

現在、私たちが臨床で使える内用抗真菌薬、すなわち全身投与ができ内臓真菌症治療に使える抗真菌薬は、現在ではここにお示ししますほど数多くあります。これ以外に皮膚の真菌症に使える外用薬もいくつかあるわけですが、今日はこの深在性真菌症治療薬のほうにフォーカスしてお話しさせていただきます。

ほんの十数年前、20世紀の時代には、私達は限られた深在性真菌症の治療薬しか手持ちにしておりませんで、真菌感染症ということになれば使えるものは1つか2つしかなかったわけですから、選んで上手に使うというようなことは考えるまでもない時代でした。しかし、それが今やかなり選択肢が増えてまいりましたし、様々な剤形も揃っています。そうなるそれぞれに特性を生かして上手に使えば、かなりうまく治療できるという時代を迎えつつあるということは事実です。

また、治療を考える、あるいは薬剤を開発する場合に深在性真菌症の疫学は大切な情報となります。その場合の代表的なデータがこれですが、亡くなって剖検をさせていただいた患者さんで、死亡時にどのような深在性真菌症を持っておられたかを統計したものです。これを見てみると、非常に興味深い傾向があります。深在性真菌症の総数は、かつてはこの程度だったものが、1970年代から1990年にかけて、鰻登りに増えて行っています。この時期は医療がどんどん高度化、先進化しまして、あるいは抗菌薬も数多く開発され大量に買われた時代でもあり、細菌感染症はコントロールできるけれども、いわゆるターミナル・インフェクションとして真菌の感染症が残ることが顕著化していった時代です。

ところが、1990年から総数が一旦減ってきます。これが何かということ、フルコナゾールが発売され多く使われるようになり、これを契機にして死亡時の真菌感染症が減少するのです。何が減ったか中身を見てみると、カンジダ症が減ったことが明らかになります。実は、このフルコナゾールは、カンジダには大変効きます。クリプトコッカスにも効きます。ですけど残念なことにアスペルギルスには効果がありません。ですからアスペルギルスの患者数は



あまり影響を受けないで、そのまま増加傾向が見られます。その後、いくつも新しい薬が出てきたわけですが、その都度、少しずつ、それによる影響を受けたり、あるいは受けなかったり、あるいは一旦受けて、また耐性というふうな問題も生じたりして、真菌感染症とその治療薬は近年いろいろ問題含みで歴史が作られつつあるとっていいと思います。治療薬の選択が増したということで、2003年には、一度、深在性真菌症の診療ガイドラインを作り、2007年には一度改定もしましたが、その後、また新しい治療薬がいくつも出ましたし、先ほどお話ししたような新しい耐性の問題も出てきましたので、そのあたりを少し整理してみたいと思います。

私どもの昭和大学病院でも治験に参加している新薬の開発もあります。トリアゾール系のポサコナゾールという抗真菌薬ですが、経口薬、注射薬、あるいは懸濁薬と剤型が豊富で非常に使いやすい薬剤です。この薬剤はムコール症に有効性が期待できることが特徴です。カンジダやアスペルギルス症には当然効きますが、今までの治療薬が苦手とするところのムコール属の真菌は、あとでも述べますけれど、ブレイク・スルー感染症として最近増加傾向にあり、その治療薬としての期待がかかっているものです。もう海外では使える薬ですが、日本でも治験がようやく始まったというところです。

ただ、治療薬が数多く出て選択肢が増えると、先ほど述べましたように、うまく使えば、当然、治療効果を上げる可能性はあります。しかしながら、そのためには正しい選択や適正な使用が求められるわけで、そのためには診断も大切です。経験的治療で長期間治療するのではなくて、的確な診断をした上で、理論的な治療をしなければなりません。そのためには、様々な情報が必要ですし、さらに耐性化に関しても常に意識しておかなければなりません。いわゆる一般細菌感染症と同じような配慮や工夫が、真菌感染症の診療でも求められるようになってきているということです。

ただ、新薬はやはり絶大な効果を示す場合があります。これはボリコナゾールと言うアゾール系の抗真菌薬ですが、アスペルギルスに大変有効性が高く、日本でもよく使われているものです。それまでの標準的なアスペルギルス症の治療薬はアムホテリシン B あるいはアンビゾームなどで、こちらのほう

は副作用がかなり多くて、そのために中止しなければならぬケースも多く最後まで治療が続けられない。したがってその臨床的有效率が、明確に低下します。現在ではですね、いわゆる血液領域における侵襲性アスペルギルス症の治療効果は年々改善が示されており、その理由の一つがボリコナゾールの登場だとも言われています。もちろん、それ以外に、診断率の向上や移植後のデータだったと思いますけれども、骨髄移植の技能がどんどん改善されてきているなどもあるとは思われますが、生存率が目に見えて良くなりつつあるということです。しかしながら、長期的な予後で見ると、まだまだ生存率は悪いですし、診断率にも問題が残っています。すなわち骨髄移植後のアスペルギルス症の生前診断率は全体の4分の1程度で、死亡後の診断例のほうが圧倒的に多く、かなりの見落としがあることが明らかです。

すなわち、私たちは、ある程度、診断技術も上がってきて、深在性真菌症の生前診断ができるようになってはきたのですが、まだまだ不十分だということです。

そこで診断法ですが、いろんな診断法があります。培養検査と組織学的検査が基本であり、原因真菌を確定し、培養検査では感受性も追うことができます。また、検査費用も安価であります。しかし、必ずしもこれらの検査の陽性率は高くはありません。患者さんの状態が悪いので、こういう検査がうまくできない、良い検体が得られないということもしばしばあります。そこで、補助診断法として様々な血清診断や遺伝子診断、あるいは画像診断などを組み合わせて、診断のための努力をします。

特に画像検査ですが、アスペルギルス症の特徴だと言われるハローサインなどをCTで確認することによって、早期診断の糸口になると言われています。ただ、結核やリンパ腫などでも同じ所見はみられることがあるので、ある程度、患者さんのバックグラウンドと照らし合しながら診断することが重要です。いわゆる血清診断は最近進歩が著しいですが、非常に簡便で、患者さんへの侵襲度も低く、結構、感度・特異度の高いものもあります。しかし、偽陽性とか偽陰性なども結構あります。ですので、さらなる改良を加えて、よりの確な診断が早期にできるというようにすることが、私たちの重要な課題

ではないかと思えます。

抗真菌薬についてですが、1998年頃に一番よく使用されていた抗真菌薬はフルコナゾールです。次がイトラコナゾール。ですから同じ系統のアゾール系薬が最もよく用いられていたわけです。その結果、血液培養で検出されるカンジダ属のパターンが変化します。かつてはそのほとんどが *Candida albicans* でしたが、この *Candida albicans* によく効く治療薬がどんどん使われるようになると、その頻度が減っていきます。代わって、アルビカンズ以外のこれらの抗真菌薬があまり効かないカンジダ属が増えていきます。つまり菌交代が進んでいくわけです。どんなに優れた治療薬でもそればかり使っていくと、このような原因菌の疫学頻度に影響がみられることになってしまいます。

翻って、現在はどうのような抗真菌薬がよく使われているかを見てみますと、実はキャンディン系抗真菌薬が圧倒的に多くを占めています。ミカファンギン、カスポファンギンの2剤ですが、これは安全性が高く使いやすい抗真菌薬です。真菌の細胞壁の合成阻害をします。したがって、ヒトの細胞には細胞壁がありませんので、選択毒性に優れることとなります。ずいぶん高価な薬剤ですが、日本ではあんまり医療費のことを言わずに、こういう患者さんにとって必要な使いやすい薬剤が自由に使えますが、これは非常にいいところだと思います。しかし、この抗真菌薬についても、やはりこのように大量に使われますと問題が生じてきます。最初は菌交代です。キャンディン系が有効な真菌種はカンジダとアスペルギルスだけです。よってその治療中にムーコル感染などがブレイク・スルー感染を生じます。疫学的にも少しずつムーコル感染症は増えてきています。そこで、新薬としてのポサコナゾールが必要になってくるわけです。ムーコル感染症は診断も困難です。血清診断も存在しませんし、培養や組織診断が必要になります。さらに病理医なども真菌に精通したような方でないと、的確な診断は難しいとされています。アスペルギルスと診断された場合でも実はムーコルだったという例は臨床でも頻繁に遭遇します。

実は、このアスペルギルスにつきましても、そのエリアや施設によって分離されるアスペルギルスの種類に差があることがわかっています。 *Aspergillus*

*fumigatus* が最も一般的ですが、それ以外に *A. terreus*, *A. flavus* あるいは *A. niger* とかがみられます。これらは同じアスペルギルス属真菌でも、薬剤の感受性が異なります。通常はアムホテリシン B が有効ですが、*A. terreus* ではアムホテリシン B よりもポリコナゾールが効果的です。今まではカビの感染症と言えば、治療はアスペルギルスもカンジダも一緒でした。しかし現在は、アスペルギルスと言ってもどのアスペルギルスかということ特定して治療を考える時代になっているのです。

最後にあと一つお話しておきたいのは、耐性の問題です。アスペルギルスに対して大変よく効くということで、今、世界中で使われているポリコナゾールあるいはイトラコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬に対して耐性を示すアスペルギルス株が急速に増えてきています。イギリスでは慢性アスペルギルス症の患者さんにこの系統の抗真菌薬を長期間使った結果、耐性が出現したと言います。他方オランダでは、農薬に同じ系統の薬剤を使います。ブドウを育てるのに非常に良いそうで、その結果、今まで抗真菌薬の投与を受けていない人に発症するアスペルギルス症で、既にアゾール耐性が見られるそうです。実は日本国内でも既に7%ぐらい耐性が見られます。これは今後の大変大きな問題として監視していかなければいけないと思っています。

同じような耐性の問題はカンジダ属でも生じています。カンジダはアゾール系抗真菌薬に対する感受性によって、ずいぶん分離頻度が変わってきていることはすでに述べました。そこに加えて、最近、キャンディン系に耐性を示す株が出てきています。どこの領域でもそうですけれども、いい薬といえども、やはり上手に使っていかないと、このように耐性菌が出てくるのは必然です。大切なのは的確な診断をして、早く適切に治療をするということですので、今後、私たちがこの領域で一番大事なポイントは、的確な診断、そして早期の治療開始、そういうようなことが求められる時代ではないかと思えます。

そういうことで、私たち学会でカンジダ症の診療ガイドラインを作りました。それから、これは研究グループ、真菌症フォーラムという組織で作ったガイドラインです。最新版を2014年に公表しました。是非、機会があったらご覧いただいて、今、真菌症の世界ってというのはどういうふうにご覧されている

かということを知っていただければと存じます。

近年になっては、各種輸入真菌症も持ち込まれてきて、大変話題になる場面もあります。今日では真菌感染症は決して珍しいもの、あるいはターミナル・インфекションではなくて、うまくやれば治るものですし、それから意外に身近な感染症だと知っていただくことが必要だと思います。輸入真菌症は、非常に強毒なもの、健康な人に移るものもありますので、そういう目で見えていただければ、いろいろと課題も見えてくるのではないかと考えております。

私の講演は以上です。どうぞご清聴いただきまして、ありがとうございました。(拍手)

### ・真菌感染症に対する治療

石野 敬子

昭和大学薬学部薬物療法学講座感染制御薬学部門

○田中 二木先生、どうもありがとうございました。

先ほどお話ししましたように、次の治療の石野先生にお願いして、そのあと質問をお受けしたいと思えます。それでは石野先生を簡単にご紹介いたします。石野先生は平成6年に共立薬科大学をご卒業され、平成11年に本学の大学院をご卒業されております。その後、平成11年から平成22年まで、国立感染研の生物活性物質部、現在の真菌部の研究員、主任研究官を歴任されて、平成22年より本学の感染制御薬学部門の准教授をされております。

では、石野先生、よろしく願いいたします。

○石野 ご紹介ありがとうございます。また、この記念すべき昭和大学学士会シンポジウムに発表の機会を与えていただきまして、ありがとうございます。

私からは、真菌感染症に対する治療ということで、まず始めに、特に治療上問題となりますカンジダ血症における注意すべき点をお話します。時間に余裕がございましたら、リサーチとして扱っているクリプトコックス症のトピックを簡単に紹介したいと思います。

まず深在性真菌症に使用できる抗真菌薬の種類について、先ほど二木先生からもご紹介がありました。2000年以降に増加しております。特に2002年の細胞壁合成阻害薬であるミカファンギンは新しいターゲットという点で特筆すべきものです。しかし、まだまだターゲットが同系統のものが複数とい

う状態であり、数少ないこれらの武器を使って、治療を行わなければいけないという現状にあります。

こちらはアメリカのデータですが、血流感染で分離される上位の菌種を、アメリカ合衆国の複数の州で調べたという論文が出ております。1位は *Clostridium difficile* です。一方、カンジダ属は7位であり、血流感染症では多く検出されるという状況です。

日本の状況ですが、JANIS という厚生労働省が行っている院内感染対策サーベイランス事業がございます。こちらのデータの使用許可をいただきましたので示させていただきます。2012年の血液検体由来の分離菌の頻度を示しますが、9位に *Candida albicans* が入っております。カンジダ属にはその他の菌種がございますので、これらを全部合わせますと6位であり、カンジダ属は血液検体からの分離頻度が高いということが分かります。

続いて2013年も同様のデータで、*Candida albicans* は血液検体分離菌の中の10位に、また *C. parapsilosis* が15位ですので、合わせると8位ということで全血液検体分離菌の上位10番以内という現状にあります。

こちらは、カンジダ血症における治療開始時期と死亡率を調べた結果ですが、抗真菌薬の治療の開始が12時間以内のもの、あるいはこの48時間以降のもので、死亡率に約3倍の差がございます。また、こちらの報告も同様の結果で、カンジダ血症を疑って培養を提出したその日のうちに治療を開始した場合と、おそらく菌が同定された3日以降に治療を開始した場合を比較すると、死亡率が3倍違うということを示したデータです。

次にカンジダ属菌を一括りにして抗真菌薬の選択を考えてはいけないというデータをお示します。カンジダ属の菌種による患者の予後を調べた結果、カンジダ血症由来の全2019菌株についての菌種ごとの死亡率は、*C. albicans* では35.6%ですが、*C. tropicalis* では41.1%、*C. krusei* では52.9%ということで、菌種ごとに死亡率が大きく異なり、菌種まで同定することが、適切な治療、つまり、患者さんの予後に重要であるかということが分かります。

繰り返しになりますが、全てのカンジダ属でアゾール系が有効という訳ではありません。キャンディン系も同様ですが、分離された菌種に応じて、



抗真菌薬の使い分けが必要です。

こちら JANIS のデータで、2012 年に血液培養から分離されたカンジダ属菌のフルコナゾールの感受性を示しています。この S とか R は CLSI で定められたもので、S は感受性、あるいは R は耐性の基準のところ線が引いてあります。例えば、カンジダ血症で最も分離頻度の高い *C. albicans* は、ほとんど感受性ですが、*C. tropicalis* は、24.8 % の分離菌で R の基準値よりも高い MIC を示す、要するに効かないということが分かります。

キャンディン系のミカファンギンの感受性については、*C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis* は、比較的良好な MIC の分布を示しておりますが、こちらの *C. glabrata* は 8.4 %、*C. krusei* は 3.8 % が耐性であり、今のところ比較的、耐性菌が少なく使い勝手がよいため、日本では汎用されていますが、徐々に耐性菌が出現しているという状況を示している結果だと思えます。

二本先生が中心となって作成されたガイドラインでは、抗真菌薬の選択や診断について詳細に示されております。特にカンジダ症をはじめとする深在性真菌感染症の場合は、宿主の免疫状態との関わりが大きいです。これはガイドラインを元に、一覧表にしたものですが、非好中球減少の場合と好中球が減少している場合では、第一選択薬が異なります。非好中球減少の場合では、アゾール系のフルコナゾールが第一選択で治療可能ですが、好中球減少症の場合は、より殺菌力の強いものを使ったほうがよろしいといったことが、ガイドラインに示されていますので、治療の際は是非ともご参照ください。

また注意しなければいけない真菌感染症として、菌交代症がございます。例えば、これは造血幹細胞移植を受け、ポリコナゾール投与中の患者さんで、治療途中でアゾールに耐性を示す別の真菌である *Rhizopus* とか *Mucor*、*Cunninghamella* といった接合菌が、出現してくるというような報告がございます。どうしても真菌感染症ですと長期の治療になる場合がございますので、常に菌交代症のリスクを意識することは必要だと考えます。

こちらは、キャンディン系の場合です。こちらはカスポファンギン投与中に、これに感受性がないトリコスポロン症を発症してしまったという報告がいくつもありますので、この辺もご注意ください。

と思います。

もう一つ、カンジダの治療で意識しなければならないことの一つとして、バイオフィームを形成しやすいということがあります。カンジダ属菌は、バイオフィームを形成しやすいため、これに対する抗真菌薬の開発というのも、一つの研究テーマになっております。

これは *in vitro* のデータですが、人工的にカンジダのバイオフィームを作らせまして、薬剤処理したときの大きさと増殖速度を比較したものです。この結果によると、この時点で薬剤を投与していますが、フルコナゾールよりもミカファンギンのほうが、この時点で、バイオフィームの増殖と大きさはストップしていますが、フルコナゾールは、これより効きが悪いというようなデータが出ております。

今のところ、この *in vitro* のデータしかありません。臨床的にバイオフィームに有効な抗真菌薬というのは、今のところ存在しませんので、もしも、バイオフィームの供給源として医療デバイスが考えられる場合は、可能な限り抜去を検討していただきたいと考えております。

こちらが、まとめです。

まず、カンジダ属菌は主要な血流感染症の起原因菌でございます。

2つ目として、カンジダ属菌は菌種ごとに薬剤感受性が異なりますので、抗真菌薬の選択と菌交代症に注意してください。

3つ目として、カンジダ血症の治療開始時期は予後に影響しますので、カンジダ血症が疑われる場合は、思い切って治療を開始してください。

4つ目として、現在、カンジダ属菌のバイオフィームに臨床的に有効な抗真菌薬というのはございませんので、可能な限り医療デバイスの抜去を検討していただきたいということです。

これで、私の発表を終わりたいと思います。ご清聴、ありがとうございました。(拍手)

○田中 石野先生、どうもありがとうございました。それでは、どなたかご質問ありますでしょうか？ この分野の患者さんを一番多く扱っておられる血液内科の先生、何かコメントをお願いします。

○中牧 血液内科の中牧です。造血幹細胞移植の話が出ていたので、もし可能だったら教えていただきたいのですが、幹細胞移植は、好中球減少を経な

いとできない治療で、免疫能が低下しているときはこのような治療法として、特に真菌感染症に関してはこのような治療法、例えばガンマグロブリンを投与することによって真菌感染症に対する抵抗力を増すことができるのか、好中球以外のところでサポートできるような実際的な方法がありそうならば、ちょっと教えていただければ有難いです。

○石野 はい、真菌感染症に対するガンマグロブリン臨床的効果についての詳細を持ち合わせていませんが、二木先生、ご存知でしたら、よろしく願いいたします。

○二木 はい、まあ、今のところですね、先生、残念ながら、ガンマグロブリンはですね、真菌に対してはですね、それほど、効果的なサポートはないというふうに考えてよろしいかと思えます。ですから一部の細菌とウイルス感染といったものがある場合にはガンマグロブリンも使ってよろしいのかと思えますけれども、真菌をターゲットにしてガンマグロブリンは使われないと私は理解しております。

それから、やはり先生方のご領域ではですね、どうしてもですね、いわゆる好中球数が落ちた状態で、そのままにしておいてですね、それにプラス、全く違った治療的なアプローチが、今、試みが出ています。例えば抗体療法ですね。こういうのは、いくつかの特定の病原菌については若干のデータも出つつあるんですけども、なかなか、抗体療法になると、それぞれを組み合わせなければいけないということで、まだまだ研究段階というふうに考えております。

○中牧 どうもありがとうございます。

○田中 ほかに何かご質問ありますでしょうか。どうもありがとうございました。

## 2. 新生児サイトメガロウイルス感染症 ・新生児 CMV 感染症の現況

水野 克己

昭和大学江東豊洲病院小児内科

○田中 次の演題に移らせていただきます。次の2つはサイトメガロウイルス感染症に関するご講演です。最初に「新生児 CMV 感染症の現況」ということで、江東豊洲病院の小児内科の水野教授にお話をさせていただこうと思えます。

水野先生は1987年に本学をご卒業されまして、直ちに小児科学教室に入られました。その後、ユニバーシティ・オブ・マイアミ・ジャクソンメモリアルホスピタルに留学されまして、小児科にお戻りになり、准教授となられております。そして、今年3月に開院いたしました江東豊洲病院の小児内科の教授として、女性と子どもに優しい病院で、非常にお忙しい毎日を送られています。本日はそのお忙しい間をくぐり抜けて来ていただきました。どうぞよろしく願いいたします。

○水野 どうも、田中先生、ご紹介、ありがとうございます。まず、この発表の機会を与えていただきました学士会プログラム委員の先生方、そして座長の労をお取りいただきます二木先生、田中先生に御礼申し上げます。

まあ、ヒトサイトメガロウイルスというのは、どうなのでしょう、皆様にとっても身近なものなのかどうかというのは、よく分かりません。多分、産婦人科の先生、あと、小児科、小児科でもそんなに身近でもない。もちろん移植などをされている先生は、別の意味で非常に身近だと思えるんですけども、実は、今、新生児で、サイトメガロウイルス感染症、新生児、乳児で、このウイルスが非常に問題となっております。今日、一部に若い先生もいらっしゃると思いますので、若い先生方は、ご自身がお父さん、お母さんになられる時、それから大多数の皆様方も、もし近くにですね、これから妊娠されるような方がいらっしゃる時に、ちょっと注意をしていただけるといいかと思ひまして、お話をさせていただきます。

まず、この先天性のサイトメガロウイルス感染症と、経母乳サイトメガロウイルス感染症、この2つが問題となるわけでございます。

まず先天性の感染症、これはだんだんと大きな問題となってきております。まあ、どちらも大きな問題とはなっているんですが、まず先天性のほうから行きます。この先天性感染が起こる機序は、あとで幸田先生が、多分、胎盤病理のところから詳しくお話しされると思いますので、私は疫学的なところ、臨床的なところを中心にお話をしていきます。

で、多くの先天性感染、ウイルス感染を含めて、トーチ症候群というのは、初感染、妊婦さんが初感染である時ですね、が問題となるのが一般的でござ



ざいまして、もちろんサイトメガロウイルスの再感染で起きることもなくはないですが、極めて稀と考えていただいてもいいと思います。

それから感染時期。これも、やはり、昨年、非常に先天性風疹症候群が話題になったのは記憶に新しいところだと思いますけれども、去年、2013年、31例の先天性風疹症候群患者さんが登録されると。これはもう飛び抜けて多いわけでございます。で、これもだいたい妊娠初期に感染、初感染を起こしている場合が多い。このように胎児の器官が形成される妊娠初期であるほど重症になりやすいし、顕症化しやすいということになります。

で、今度、サイトメガロウイルスに移っていきまされども、1984年の調査では、成人女性のサイトメガロウイルス感染既感染率、つまりサイトメガロウイルスを体を持っていますという方が94%いらっしゃいました。つまり初感染を起こす可能性のある女性というのは6%しかいなかったんですが、96年調査では79%、そして1999年では70%、最近の報告では、妊娠可能な女性で、だいたい50から60%ぐらいしか、このウイルスを持っていない。つまり、約半分近い女性は初感染を起こす可能性があるということも言われてきております。妊娠中に初感染が起こりうる女性が増えている。

で、特に多いのは第2子の妊娠中でございます。第1子を妊娠中は、特に子どもと関係する保育園の、勤めているとか、病院に勤めているという場合は別でございますが、一般的には、さほどこのウイルスに感染するチャンスというのはございません。ただ、第2子となりますと、第1子が保育園、幼稚園に行つて、ほかの子から移ってくる。で、その移つても症状があんまり出ない場合も多いですし、唾液や尿から感染してくる。それが大きな、このサイトメガロウイルス、先天性のサイトメガロウイルス感染症の問題点として取り上げられてきております。

そこでトーチの会というのがございます。これ、是非、もし近くに妊婦さん、もしくは妊娠を強く希望されている方がいたら、是非、このホームページを覗いていただきたいと思っておりますけれども、妊娠中の母子感染に注意ということで、細かく、サイトメガロですとかトキソプラズマですとか、あと、風疹ですとか、そのほかのものに関しても、一般的な、GBSなどに関しても、いろんなことが書いてあり

ます。ですから、こういったものを読んでいただいて、まず自分の体を守る。あとで、知らなかった、だいたい、このトーチの会では、いろんな先天性感染を起こされたお母さんたちが、たくさん手記を残されています。知っていれば生肉なんか食べなかった、知っていれば生肉を調理したあとの俵板は、もっと、きちんと、きれいにしていた、などなど、そういったことが書かれていますので、是非、読んでいただいて、自分の体は自分で守るという知識も必要かと思われま

す。で、ほかにも先天性サイトメガロウイルス感染症に関して特に気を付けることとして、全く読めなくて申し訳ないんですけども、こういったもの、いろいろ書いてあります。

何が書いてあるかと言いますと、上にお子さんがいらっしゃるって、保育園、幼稚園に行っているような場合、感染しているかどうかというのは分かりません。で、基本的に、このウイルスが感染するのは尿、唾液ですから、で、尿、唾液には、かなり長期間、出ていきます。3年、4年、5年という間、出ていきますので、上のお子さんのトイレの手洗いのお手伝いをしたあとなどは、よく手を洗っていただく。それから唾液が付いた時なども、よく手を洗っていただく。それから子どもたちと遊ぶ、例えば保母さんであるとか、小児科の看護師さんであるとか、そういった方は、そのあとに、よく手を洗っていただく。とにかく手洗いが一番大事になってまいります。

基本的にサイトメガロウイルス感染の感染経路は接触感染というふうに考えられておりますので、尿、唾液、そのほか感染している可能性のある子ども、これはもう、子どもたちが、どの子が持っているかなんていうことは全く分かりません。もう2年、3年、4年とウイルスを出し続けますので、どの子が出しているかっていうのは分かりませんので、すべからず子どもたちと遊んだあとは、しっかりと手洗いをしていただく、これが一番重要なこととしてお伝えいただきたいと思

います。そして発症率になりますと、妊婦の、ここでは30%抗体なしとありますけれども、今やこれが40、50%となっているかもしれません。うち、1~4%のお母さんが初感染を起こします。胎児感染を起こすのが33%~40%。で、生まれてきた子のうち

10～15%が、もう最初から症状がある。つまり、SGRという、生まれた時に体重が週数と比べて小さいですか、それから最初から難聴であるとか、黄疸が強いとか、網膜症があるとか、いろいろなものを起こしてくる子が10～15%ぐらいです。

ただ、気を付けなければいけないのは、この85～90%の赤ちゃんは、全く症状がないんです。しかし、この時に感染していたお子さんは、後々、10～15%、後障害を起こしてきます。ですので、最初は耳の、今、新生児の聴覚スクリーニングと言って、生まれてすぐに耳の聞こえの検査をしますけれども、その時、大丈夫だからといって、後々、その子は問題ないかって、そんなことは言えないんですね。この先天性のサイトメガロウイルス感染症に罹って生まれた子、最初の時は耳が聞こえるという反応を示している、3歳、4歳ぐらいから進行性に難聴が進んでいって、非常に高度な難聴を起こしてくることもあります。

それで、そうなるのですね、予防をしなければいけない。今は、妊婦、今日、産科の先生もいらっしやいますのでご存知だと思いますけど、妊婦健診ではサイトメガロウイルス感染症は、これは入っておりません。これは分かったからといって、なかなかこの対策がないということも一つの理由になっておりますけれども、このウイルスを研究されているグループは、こういうことを言っています。「先天性のサイトメガロウイルス感染症は、ダウン症に匹敵する健康被害と社会・経済的負担をもたらしている」。つまり、だいたい300出生当たり、1人が先天性サイトメガロウイルス感染児であります。そして3割ぐらいの子が何らかの症状を、最初のうちは、もしくは将来、起こしてきます。ということで、出生1000に対して1人が、先天性のサイトメガロウイルス感染症によって何らかの異常を示してくる。示している、もしくは示してくるということが分かってきています。つまり1000人に1人ぐらい。かなりの頻度になってくるわけでございます。

先天代謝スクリーニングで、生まれた時にすぐ濾紙血を採ります。フェニルケトン尿症が、8万人に1人。メープルシロップ尿症に至っては50万人に1人。こういったまれな疾患を積極的に検査をして見つけているわけでありまして。サイトメガロウイルス感染症に関しても、そういった検査をやったほうが

いいという意見は、だんだん強まっています。といいますのは、これは尿で採れます。おむつに特殊なものをあてて尿を採れば、この子が先天性の感染症かどうかということは分かります。分かれば、その段階から治療をしていくことで、ある程度、将来の後遺症っていうのを減らしていくこともできる。こういったことも分かってきておりますので、取り組んでいかなければいけないと強く訴えているグループも増えてきています。

先ほど申し上げましたように、ダウン症とほぼ同じぐらいの確率で、このお子さんたちはいるわけでございます。生まれた時、どのような症状があるか。在胎週数に比べて体重が軽い。脳室周囲に石灰化がある。血小板減少があって出血斑がある。黄疸、肝脾腫、脈絡網膜炎、難聴、こういったものがあります。最初から分かれば、すぐに疑うわけでございますが、あとから出てくる症状、先ほども申し上げましたように、出生時は何も症状がない、“元氣な赤ちゃんですね”と言っていた子が、幼稚園、保育園に入る頃から、耳の聞こえが悪そう、反応がなくなってきた、精神・運動発達遅滞、てんかん、視力障害、自閉症、こういったものとも関係してくるということで、非常に注目されているところでございます。

治療法は、ガンシクロフィル、パラガンシクロフィル、これら、骨髄抑制もあります。ホスカルネットは腎毒性などもありまして、なかなか使いにくい薬ではありますが、こういったものを使って積極的に後遺症を防いでいく、もしくは聴力障害などを抑えていくということがなされてきております。あとは、サイトメガロウイルスに対する高力価である免疫グロブリン製剤、これは調べてもらって力価が高いものを使うということも治療法の一つに入っております。

さて、妊娠初期であるほど症状が強く出るということ、先ほどお話しました。発達過程の脳に影響する。こういう先天性のウイルス感染症はいろんな影響を与えるわけでございます。ということは、未熟児、いわゆる未熟児、早産児ですね、こういった子も、やはり後天性感染になっても、例えば在胎30週ぐらいであれば、それから2か月半はお腹の中にいるはずですから、もうかなり未熟な状態にいるわけです。その30週ぐらいのお子さんが感染を





は、1000 コピーに行かない場合は安心して母乳を使えるということにもなろうかと思えます。

そして一般的な治療法。後天性の場合には、あまりガンシクロビルを使うというのは、これは長崎の森内教授もあんまりお勧めはしてない。で、一般的に使うのは高力価のグロブリンになります。

で、見つかっていない症例も、おそらく、かなりあるのではないかな。最近はかなり注目されておりますからサイトメガロウイルスの検査はなさると思いますが、5、6年前であれば、原因不明の胆汁鬱滞、呼吸障害が一時的に悪化したという超早産児の赤ちゃんは、きつといたと。そういう報告がありました。で、それで原因検索をして、最終的にサイトメガロウイルスだと分かったものが症例報告として出てきますけれども、分からずに時間とともに軽快していくということもあったわけでごさいます。そうすると、現実的には、ある程度の一定の率では日本でも起こっている。ただ、あまり注目されてきていなかったということがあろうかと思えます。

ただ、ヨーロッパでは、ここで見ていただきますとわかりますように、フランス、オーストリア、スウェーデン、いろんなところで、学会ですとか栄養委員会などで、サイトメガロウイルスをお母さんが持っている場合には、こういう新鮮母乳を与えないように、つまり冷凍も低温殺菌もしてない母乳を与えないようにしなさい、オーストリアであれば冷凍母乳か低温殺菌をした母乳、母乳を低温殺菌して与えなさい、スウェーデンは冷凍母乳をしなさいということをお勧めしています。

ですので、今後の課題としては、まずは超早産児、30 週未満の赤ちゃんのお母さんでは、サイトメガロをお母さんが持っているのか、持っていないのか、持っていない、最近、これは小さく生まれた赤ちゃんにはいいことだと思うんですが、お母さんたちがサイトメガロウイルスを持っていないお母さんが増えてきているわけでごさいますから、持っていないのであれば、安心して、母乳を、あんまりいろんな処理をしなくても、母乳をあげることができるわけでありまして、冷凍すると、やはり脂肪分が壊れてしまって、吸収が難しくなるということもありますので、何もしない生の母乳というのが、一番、赤ちゃんにはいいことは間違いありません。

そして母親のサイトメガロウイルスが陽性だった

場合、出生後早期にこのグロブリンを投与しておくというのも一つの方法だと思います。別の方法としてはサイトメガロウイルスの DNA コピー数を測って行って、1 ミリリットル当たり 1000 コピーを超えてきた頃から、冷凍もしくは低温殺菌処理をする、それまでは、一番、赤ちゃんにとって吸収にやさしい新鮮母乳、生母乳をあげるというのが、具体的な方法として考えられます。

あとは、このサイトメガロウイルスを、1000 コピー以上あったとしても、感染性がなくなり、且つ母乳のメリットが保持される低温殺菌方法などを開発していかなければいけないと思っております。搾母乳の冷凍方法、解凍方法、例えばゆっくり解凍したほうがいいのか、急速に解凍したほうが感染性が下がるのか、そのあたりは、今後、また田中先生、幸田先生たちと一緒に調べさせていただきたいと思えます。62.5 度、30 分は、確実にサイトメガロウイルスの感染性をなくします。では、もうちょっと低い温度ではどうなのか。こういったところも、また検討していきたいと思えます。

最後のスライドになります。先天性のサイトメガロウイルス感染症は、決して無視できない病気になってきています。このウイルスを持っていないお母さんが増えていきますので、特に第 2 子の場合は、第 2 子を妊娠中のお母さんには注意をしていただきたいと思えます。

妊婦に感染予防に対する知識を提供する必要がごさいます。是非、先ほどのトーチの会、分かりやすく、分かりやすく書いてありますので、もし身近にそういう方がいらっしゃいましたら、ホームページをちょっとクリックしていただくようにお伝えいただけるとよろしいかと思えます。

正期産児は母乳を飲むことでサイトメガロウイルスに感染する。これは非常にプラス、この子は何も症状がなく、このサイトメガロウイルスをずっと持つことができ、後々、悩むことがなかったわけでごさいます。ただ、超早産で生まれた場合には、これは母乳を介した感染でも将来的に軽度の障害を残すこともあり、先ほど申し上げたような予防対策が必要となってくるということになります。

今後、先ほどお話しましたように、田中先生、幸田先生と、いかに、この小さな赤ちゃんたちに、メリットを保った母乳をあげられるようにするか、そう

いう処理方法の開発にも努めていきたいと思ひます。  
ご清聴、どうもありがとうございました。(拍手)

・経胎盤感染の細胞生物学

幸田 力

昭和大学医学部微生物学講座

○田中 水野先生、どうもありがとうございました。同じサイトメガロウイルスの経胎盤感染のメカニズムということで、次の幸田先生の演題に移りたいと思ひます。幸田先生のお話が終わってから、ご質問をお受けしたいと思ひます。

幸田先生は、1991年に東北大学の農学部をご卒業されまして、大学院の修士課程、博士課程を東北大学農学研究科の動物微生物学教室で研究されておられます。その後、京都大学医学部の微生物感染症学教室に移られまして、2002年に本学旧細菌学教室の助手となられまして、2003年より講師となられ、研究をされておられます。昨年、サイトメガロウイルスの経胎盤感染で世界的に有名な、UC サンフランシスコに留学されまして、そこでの研究を含めまして、経胎盤感染というのはどういうことかというのを話していただこうと思ひます。幸田先生、よろしくお願ひいたします。

○幸田 田中先生、ご紹介ありがとうございました。このような機会を与えてくださった二木先生、田中先生に感謝の意を表します。

私がお話するのは、水野先生が今お話になったことの分子学的、生物学的なメカニズム、特に先天性の感染症についてです。今、水野先生がお話になりましたが、先天性のサイトメガロウイルス感染症というものは、母体への初感染、再感染、もしくは再活性化で起こります。特に問題となるのは初感染の場合です。今この先天性サイトメガロウイルス感染症が問題となっていますが、実は予防法、診断方法、治療方法について、まだどれも確定したものがなく、まだまだよく分からない感染症です。よって、この胎盤感染のメカニズムを明らかにすることによって、これらの治療法ですとか、ワクチンの開発といったものに繋がるのではないかと考えて、研究を進めています。今日は、このウイルスが、胎盤のどこで増殖をしているのか、そしてどういうことをしているのか、ということ、研究データを基に

報告させていただきます。

まずサイトメガロウイルスが胎児に感染する場合、経胎盤もしくは母乳、あとは産道感染などの感染経路がありますけれども、とにかく問題となるのは、胎盤を経由して感染した場合です。ここに胎盤の構造を示します。この写真は胎児由来の浮遊性絨毛です。その絨毛の表面は、このような微絨毛がいっぱいあって、表面のかん流を増大しています。また絨毛を構成する栄養膜細胞のうち、サイトトロホプラストといったものが螺旋動脈を再構築したりするということが分かっています。

この胎盤における感染ですけど、胎盤の免疫というのは、基本的に胎児というものが、母親にとっては異物ですので、免疫寛容の状態にあります。この胎盤にはT細胞というものがほとんどなくて、免疫を担当するのはNK細胞、マクロファージ、樹状細胞、特にNK細胞が免疫を担当していると考えられています。このサイトメガロウイルスが、どういう状態で胎盤に到達するかというと、実は血流中の免疫グロブリンと結合した複合体の状態に到達します。そしてこの到達したウイルスがですね、カベオラという膜のドメインに取り込まれます。この膜ドメインにはFcレセプターなども発現していますが、この状態で細胞に侵入して、胎盤の中を移動することになります。そのことをカベオラエンドサイトーシスというふうに呼んだりもするのですが、そして移動したところで、先程、水野先生が治療の時には高力価の免疫グロブリンを使うことを話されましたが、この時に高力価の免疫グロブリンに結合しているウイルスは、マクロファージに取り込まれて排除されますが、低力価の免疫グロブリンに結合しているウイルスというものは、どんどん増殖すると言われています。そのために高力価の免疫グロブリンが治療には必要であるということが言われています。このような過程で、胎児のほうにウイルスが広がっていくということが分かっています。

実際にウイルスがどこで複製されているかということ、UC サンフランシスコ病院の症例で見たいと思ひます。これがIUGR(子宮内胎児発育遅延)の症例で、1グラムあたり $1.6 \times 10^6$ コピーのサイトメガロウイルスが検出されています。そして、初感染であることの指標のひとつにもなっています

が、免疫グロブリンのアビディティが 18.5 % と非常に低い値だったということ、このことから、この症例は先天性サイトメガロウイルス感染症と診断されました。

まず脱落膜、この部位でウイルスが増えているかどうかということを観察しました。免疫染色をして、茶色に染まっている部分がウイルス蛋白です。こういう上皮細胞、内皮細胞、あとトロホプラスト細胞やリンパ管のところもそうですけど、茶色に染色されたウイルス蛋白が検出されています。このように、脱落膜でウイルスが増殖していることが分かります。

次に、浮遊性の絨毛の部分で見た訳ですけど、ここではですね、茶色に染まっている部分が血管のところ非常に多く、ここでウイルスが増殖しているということが観察されます。血管平滑筋細胞においてもこのように幹絨毛動脈、絨毛膜動脈、静脈のどちらでもウイルスが増えているということが観察されました。これは羊膜上皮細胞についてですね。羊膜上皮細胞においても、ここに茶色く染まっている部分が見えるかと思えますけど、ウイルスが増殖しています。

こちら側の写真は、無症候性で再感染したという症例です。ここで、診断法の一つとして考えられていることがあってですね、無症候性の再感染と初感染の症例で、ここが典型的に違うというようなことが、このごろ多く観察されてきているのですが、再感染の場合は、膜の表面というより、内側にウイルスが多くてですね、これに対し初感染の場合は表面に近いほうでウイルスが増殖をしています。それによってですね、羊水中にウイルスが移行する場合、それは初感染する可能性が非常に高いのではないかと考えています。出生前診断への応用として考えているのですが、羊水のサイトメガロウイルス量、それを測定してですね、多くのウイルスが検出された場合は、初感染となる可能性が非常に高いのではないかと、このようにこの頃考えられてきております。こういうことが言われる前は、まだ羊水中にウイルスが存在しても、それが初感染なのか、再感染なのか、再活性化なのか、よく分からないということが多かったのですが、どうやら初感染の可能性が高いということが分かってきています。

ただ、ここで問題なのが、ウイルス価についてで

すね。羊水中にウイルスがどの程度検出されると、胎児にいくかどうかということがまだ分かってないので、羊水中にウイルスが検出されたからといって、それが即、胎児に感染成立するかどうかということまでは分かっていません。それで羊水中のウイルス価に基準値を決めることが出来ればですね、これが診断のひとつになるのではないかとことを考えて、今 UCSF では症例を増やして、研究を続けています。

今、話したとおり、サイトメガロウイルス初感染の場合、とにかくウイルスは脱落膜であろうと、絨毛部分であろうと、羊膜であろうと、とにかくすべての部分でウイルスが複製されて、そして胎児にいくということが、分かってまいりました。これに対して、再感染、再活性化、こういう場合は、複製は多少はするのですが、おそらく高力価の免疫グロブリンによって、ほとんどの場合、胎児にいても感染が成立しないということが明らかになってきました。

次に、ウイルスが感染したら、どういうことが起きるのかということ、少しわれわれのデータで報告します。胎盤にはトロホプラスト前駆細胞という細胞がありまして、これは侵襲性サイトトロホプラストとシチオトロホプラストという、2種類の細胞に分化します。まずわれわれはこの細胞にウイルスが感染するかどうかということを観察しました。胎盤からこの前駆細胞を分離してきて培養すると、上が非感染で、下が感染細胞です。これは VR1814 という強毒株を感染させた細胞ですが、細胞変性が認められて、感染するということが分かります。

このウイルスは immediate early, early, late stage という段階で、転写・複製が進んでいきますが、全ての段階で転写が行われているということも確認できました。こちらがそれをウェスタンブロットで確認したものです。これは AD169 という弱毒株なのですが、弱毒株もこの細胞には感染が出来ますよというものです。このウイルスは細胞に侵入する時に、膜にあるグリコプロテインというものを使って細胞に侵入するのですが、現在、よく分かっていることは、gB タンパクはすべての細胞に必要だということです。また、gH/gL/pUL というペンタマー複合体は、内皮細胞や上皮細胞への感染に必須だということもわかっています。

このトロホプラスト前駆細胞には、こういった経



路で侵入をしているのかということ調べたのがこの結果で、上は何もしていない細胞、それにウイルスを接種し、中和抗体で細胞侵入が阻止できるかどうかということを見たものです。そうすると、gB 抗体で中和した時のみウイルスが感染できません。そのほかのペンタマー抗体では、ウイルスの侵入を阻止できないということが分かって、この TBPC という細胞においては gB 必須で侵入が成立しているということが分かりました。

このウイルスが感染すると、では実際に機能的にはどういうことが起きるのかということ調べたのが、このデータになりますが、このトロホプラスト前駆細胞には、いくつかの蛋白が発現してまして自己複製に関わるもの、細胞周期に関わるもの、先程 2 種類の細胞に分化すると言いましたけれど、この細胞の分化に関わるもの、そういう蛋白が発現しています。この写真では細胞が青で、蛋白が発現すると緑色に見えます。そこにウイルスを感染させます。ウイルスは赤い色で染色されますが、この HMGA2 というものは発現が抑制され、Geminin の発現は逆に促進されます。GATA3 は pp28 のまわりにコロカライズされるのが観察できます。GATA4 は同じ細胞分化に関わりますが、発現は減少します。このようにいろいろな蛋白の発現が促進されたり、減少したりするということが分かってきました。こういうことが一体、ではどういうことに繋がるかということを見たものが、この実験で、何もせずに、この細胞を培養してやると、アグリゲーションを起こして、そのあと細胞分化へ進んでいきますけど、ウイルスを感染させたものはアグリゲーションが起こらず、分化も進まないことが示されました。先程、水野先生がチラッとお話しになりましたけど、治療薬ですね、治療薬のガンシクロビル、これと一緒に培養してやると、アグリゲーションを起こして、また細胞が分化するようになります。

以上、こういうことを通じて、感染の動態を明らかにし、今後は治療やワクチン開発、そういうものに繋げていきたいと思っております。この研究は、先程、田中先生からの紹介にもありましたけれど、UCSF のペレーラ研究室とフィッシャー研究室のもとで行われたものであります。以上です。ありがとうございました。

○田中 幸田先生、どうもありがとうございました。

それでは何かご質問、その他ありますでしょうか。

○質問 私、産婦人科出身の、今名誉教授をさせていただいております野獄と申します。今の先生のお話、産婦人科をやっていながら、初めて聞くようなところがたくさんございました。ちょっと教えていただきたいのは、私自身、昔、学生さんに産科正常編で教えておりましたひとつはですね、羊水というのは無菌であり、それから、胎盤を介してなにか胎児の方に移行するとすれば、それは絨毛間腔に浮遊している絨毛を傷つけて、そこから絨毛の中の血管に侵入して、それが胎児のほうに移行するというのが、一昔前の産婦人科の医者の方の平均的な考え方だったと思います。

今の先生のお話の内容に、教えていただきたい点としてはですね、ウイルスが絨毛を通して入る時、それは絨毛をいわゆる食い破って、胎児の血管に入るのか。もしそうであれば、今度は胎児の血液の中に入れば、今度は一気に心臓に行って、今度は心臓からの血液の流れに乗って、腎臓に行ったり、脳に行ったり、その結果耳が聞こえにくくなるとか、そういう仕組みが一応、理屈で通るかなというふうに感じたんですけども。

それからですね、最近では産婦人科の領域でも、流産の原因とか、早産、胎児死亡の原因に、いわゆる胎盤の絨毛の性質の悪化、具体的には絨毛の中の血管の変性、酸素がいかなくなると、絨毛が傷んでしまう、それが胎児の異常に影響するとか、そういう研究が今、一応進んでおります。そういう意味で、結局ウイルスが感染する段階で、絨毛の血管変性が起こっているのだろうかとか、その辺をちょっと教えていただきたいと思って質問しました。

○幸田 基本的にはですね、まだ詳しいことは分かってなくて、今、抗体を用いてウイルスの細胞への侵入が阻止できるかどうかなどという研究ができるということは、侵入のメカニズムも基本的にはまだ分かってない部分が多く残っています。サイトメガロウイルスの分かっていることに関していうと、細胞への侵入は、膜への融合によって入っていきます。おそらく血管でもそういった、傷をつけてとかというよりも、膜への融合によって侵入していくんじゃないかというふうに考えております。それと、何でしたか。もうひとつ。

○質問 思いつくまま、いろいろ勝手に質問を並べ

ましたので、次はと言われてもちょっと。

○幸田 では、とにかくそういう形で、傷をつけてということではなく、ただ正確なところは、まだエビデンスが得られていないので分からないですけれども、感染メカニズムというところで分かっている限りは、膜への融合という形で、ウイルスは感染して広がっていくってことです。

○質問 それからですね、質問をもう1回、顧みますとですね、胎児の血液の流れに乗れば脳へ行くだろうし、腎臓にも行くだろうしってことですね。じっくり広がっていくのか、血液の流れに乗って一気に広まるのかってことをちょっと感じましたので、お聞きしました。

○幸田 それは私もよく分かりません。少なくとも症候性感染の場合には血液中にウイルスは大量に存在するので、全身に回るということは考えられますけど、先天性感染した場合に全身に広まるかどうかということ、ちょっとよく分かりませんが、私は、水野先生、分かりますか。

○水野 先天性感染で生まれたばかりの子の血液にサイトメガロウイルスDNAが大量にあったことを経験しております。早産のお子さんでしたけど、おそらくそのままお腹の中にいれば、血液中から広まっていく可能性はあると思いますが、田中先生いかがでしょうか。何かコメントをお願いします。

○田中 羊水の中にウイルスがいれば、どのくらいのウイルス量があるのかということ、免疫グロブリンのアビディティの問題があると思います。ある程度のウイルスがいれば、かなりの率で胎児には移行するのではないかと思います。ウイルスが羊水中にあるのだったら、治療の対象になるのではないかと、この考えはあると思います。国内でもいくつかの大学では研究されていると思いますが、ただどのくらいのコピー数があればいいのかということ、まだ分かっていないと思います。一旦胎児に入れば、パッと広がるかどうかは確証もなにもまだないと思います。幸田先生、ありがとうございます。では後半を二木先生をお願いします。

### 3. 口腔感染症と全身感染症

桑田 啓貴

昭和大学歯学部口腔微生物学講座

○二木 はい。それでは後半の司会をさせていただきます。内科学の臨床感染症学部の二木でございます。

それでは次の演題はですね、今度はちょっとガラッと話が変わりまして、口腔感染症と全身感染症ということで、お話しいただきますのは昭和大学の歯学部の口腔微生物学講座の教授でいらっしゃる桑田啓貴先生でいらっしゃいます。先生はですね、平成3年度大阪大学の歯学部にご入学で、平成9年ご卒業と。その後博士号をおとりになられて、その後阪大のですね、微生物研究所のほうにお行きになられて研究員と。更に九州大学にお移りになられて、発生工学分野で助教。そして平成19年からは、カナダのトロントの小児病院附属研究所、そちらのほうで細胞生物学分野の博士研究員をお務めでいらっしゃいました。戻られましてから京都大学のウイルス研究所、そして平成24年から私どもの昭和大学歯学部の口腔微生物学の教授としておいでいただきました。先生は今日はこういうふうなお話で、最近注目されている領域ですので、いろいろとみなさんがたもご興味があるんじゃないかと思いますが、先生どうぞよろしくお願ひいたします。

○桑田 ご紹介いただきまして大変ありがとうございます。歯学部の口腔微生物学部を担当しております桑田と申します。今回の学士会から、医学部、歯学部、薬学部、すべての学部横断的な学士会ということになりまして、私たちは歯学部で普段おりますが、なかなか私たちの研究内容についてご発表させていただく機会も少ないですので、大変貴重な機会をいただきましてありがとうございます。

今紹介していただいたんですけども、私は歯学部を卒業したあと、基礎の大学院に行きましたので、僕自身はあまり臨床経験は少ないというか、ほとんどないんですけども、そのあと歯学部から離れまして、ずっと研究所を中心に仕事をしてきました。ですのでも、基本的には純粋に基礎の研究者ということになっております。大変ありがたいことに、昭和大学にポジションをいただきまして、まだ2年弱なんですけども、こちらに座らせていただきまして、ぼちぼち始めている研究もありますので、それ

の簡単な、非常にプリミナルな内容なんですけど、少しお話をさせていただければと思います。

まず最初にですね、私が今までどういうふうな内容をしてきたかということ、簡単になんですけど、時間もあまりありませんので、ちょっとご説明させていただければというふうに思っております。私は歯学部の大学院だったんですけども、基礎の教室ということもありまして、研究テーマとしましてはですね、教室は口腔細菌学だったんですけども、元々連鎖球菌の教室でして、そこで一般病原細菌なんですけども、A群連鎖球菌ということで、研究をしていました。そこは大変、連鎖球菌の教室としては有名な教室だったんですけども、学位としましてはA群連鎖球菌の莢膜ヒアルロン酸の病原性の解析ということでやっていました。最近コピーアンドペーストで学位をとった人が話題になったりしているんですけども、私の学位は大変細かく調べられまして、そういうようなことはないぐらい、大変厳しい教育を受けたんですけども、今にして思えば、大変良かったかなというふうに思っております。

そのあと私自身、感染症に興味がありましたので、微生物だけだと、体の中の感染症というものは充分理解できないのではないかと、やはり宿主側からの応答というものと合わせて理解するほうが、感染症そのものというものはより深く理解できるのではないかと考えまして、同じ大学の中の微生物病研究所というところがあるんですけども、そこで免疫系の研究に取り組みました。ちょうど当時の、あとでもう少し簡単にお話させていただくんですけども、ちょうど流行っていたのが、自然免疫というのが流行っておりまして、自然免疫というものはもちろん大事なんですけども、それがより研究が進んでいきますと、粘膜免疫というところでやはり大事だったということで、テーマとしましては自然免疫というものと、粘膜免疫というものに取り組んできたということです。実際の内容というのは、サイトカインサンセイとか、炎症制御というもののメカニズムということで研究を、転写因子を中心に研究を行ってきたということです。

その後、海外へ留学をしました。これはトロントにあります Hospital for sick children という小児病院なんですけども、その基礎研究部がありまして、昔に最初に病原性出血性大腸菌 O157 の臨床分

離が最初に行われたたということで、有名な研究所も持っています。そこで自然免疫系は感染症だけではなくて、体の中の不要な酸化 LDL みたいな体の中のゴミを掃除するのにも大事なんですけども、その取り込みに重要な受容体がありまして、スカベンジャー受容体のメンブレントラフィックというところと恰好いいんですけども、そのような研究をしていました。

A群連鎖球菌なんですけども、これは最近、あまり新聞とかで賑わされることはなくなってきたのかもしれないんですけども、それでもやはり病気としては非常に一般的な感染症だと思います。みなさんよくご存じだと思うんですけども、咽頭炎とか扁桃炎とか猩紅熱、化膿性の疾患を引き起こすということで、まあまあ病原性は強い菌なんですけども、その時によく流行っていたのは、ヒト食いバクテリアということで、新聞なんかには出てきまして、劇症型の感染症なんですけども、非常に転機が早く、感染してから1週間もするとですね、これは入院3日目というふうに書いてあるんですが、患部で非常に強い炎症を惹起しまして、プクッとこういう感じに膨れてきまして、壊死性筋膜炎だとかそういうものを引き起こして、あっという間に、最悪の場合は死に至るといような、非常に症状の強い感染症を引き起こすということで、多くの研究がされてきました。これは現在に至っても、あんまりどうしてこのような劇症型の疾患が起きるのかということ、あまり分かっていないといってもいいと思うんですけども、非常に病態が厳しいということで、大変興味のある部分ではありました。

私は当時、大学院の時やってたのはですね、僕は臨床分離株を貰ってくるんですけども、貰ってきますと、その多くの菌がですね、莢膜多糖を産生してまして、これは血液寒天培地で分けますと、コニーがドロツとしてまして、大変水っぽいんですけども、その水っぽいのは莢膜なんですけども、A群連鎖球菌はヒアルロン酸を莢膜に産生することができます。これは人の持っているヒアルロン酸と、構造はもちろん一緒でして、遺伝子的にも共通性があるということで、莢膜を持つことで好中球とか、貪食系の細胞からの攻撃から逃れることができるということで、非常に強力なビルネセンシのひとつでした。これを大学院の時にテーマとしてやっていたん



ですけれども、免疫系の細胞に対する好貪食能ということでは、話としては分かりやすいんですけども、実際 A 群連鎖球菌はですね、上気道とか咽頭部から感染しまして、全身に伝搬していくというような感染経路をとるんですけども、実はその上皮細胞の中に侵入するということが、当時言われていました。細胞の中に侵入をするんですけども、この電顕を見てみますと、中に入ると、中で増殖をしていくということで、結局上皮細胞の中で増殖することによって、上皮を破壊して感染拡大していくというようなメカニズムが考えられていました。

私は、莢膜を持っている菌が、実際上皮細胞の感染、細胞の破壊というのについてどういう病原性を示せるのかということテーマとして行っていました。莢膜多糖の発現遺伝子を潰しました莢膜欠失株というものが作れるんですけども、それを作りまして、野生株と莢膜欠失株で比較をしました。あまり強い差というものとは当時なかったんですけども、結局そこで分かったことと申しますのは、莢膜欠失株はですね、結局上皮細胞の中では早く消化されてしまうということが分かりました。ですから、莢膜を持つことによって、上皮細胞の中で増殖をして、消化はされるんですけども、消化のされ具合は遅いということで、上皮細胞の中でも細胞内に生存する時間が長くなるということで、どんどんどんどん増殖を拡大することで、感染拡大できるのではないかと、いうふうな結論でした。この時はまだ上皮細胞の中でどうして菌が消化されるのかというメカニズムがよく分かっていなかったんですけども、今はこれはオートファジーというものが、上皮細胞でも持っています、それによって菌が消化されるということが分かっています。

ここまでのところで、感染症というものをですね、研究していくにあたって、やはりこの時 Autophagy という現象は分かっていたんですけども、まだまだ未知の、宿主側の抵抗するメカニズムというものがあって、そういうものについても知識が必要だなというふうに痛感しました。やはり免疫系というものも勉強しようと思ひまして、ちょうどその時なんですけども、自然免疫というのが徐々に流行り出していました。今はもうだいぶ一般化されているんですけども、当時流行り出していましたので、私は流行ってるのが好きですから、そういうの

に飛びついて、そういうところに行って研究しようと思った訳です。

自然免疫受容体というものがありまして、マクロファージなどなんですけども、そういった細胞では、細胞表面にそういう自然免疫受容体というものが発現しています。この自然免疫研究が流行る前はですね、獲得免疫系の研究がもちろん盛んに行われていたんですけども、こういった自然免疫系の細胞というのは、結局当時、私たちの所属していた教室にもいたんですけども、グラム陰性菌の LPS がどうやって免疫系認識されるかというような、全く分かっていませんでした。それが結局、たとえば TLR4 という受容体がグラム陰性菌の LPS の直接のレセプターになっていて、それがたとえば転写因子、介在分子を介しまして、転写因子の活性化を引き起こして、最終的に炎症性のサイトカインを誘導するというようなことが、ちょうどこのころに分かってきたということでした。

私が自然免疫の研究室に行きまして、そのテーマを与えられて研究をした訳なんですけども、どういうテーマだったかといひますと、微生物のコンポーネントが自然免疫系細胞の受容体を介して活性化、細胞の活性化を引き起こして、こういった TNF- $\alpha$  であるとか、IL-6 というようなサイトカインを誘導して、免疫系を惹起するところではもういいんですけども、十分分かっていたんですけども、たとえばですね、この活性化がいき過ぎますと、もちろん微生物はやっつけることができるんですけども、いき過ぎると今度は逆に、車でもスピード出し過ぎると事故が起こってしまうのと同じように、どっかにブレーキしないとですね、いけない。適切な反応というのがありまして、いき過ぎを抑えるためのブレーキシステムというものが備わっているということなんです。活性化し過ぎると、それを抑制するために、この活性化した細胞から抑制性のサイトカイン、IL-10 などが誘導されまして、活性化をブレーキするというようなメカニズムがあるということが分かってきました。

たとえばここにありますのは、このスタットスリーという分子がなくなりますと、粘膜系が肥厚します。これは大腸なんですけども、どんどんどんどん自然免疫系が活性化されて、ブレーキが利かなくなってしまつて、大腸だから大腸炎というような病

気を引き起こしてしまうと、健全だとこのような感じで、普通の組織図を示すんですけども、どんどん自然免疫系が活性化されてしまうことによって、炎症が引き起こすと、クローン病であるとか、そういった慢性の炎症性の大腸炎のようなものは、こういうネガティブレギュレーターというのがうまく働かないことによって、病気になっているのではないかと、自然免疫系が、結局暴走してしまうことによって病気になっているということが、当時言われていました。

なんで粘膜かということなんですけども、粘膜固有層と、*Lamina propria* というところには、常在菌がたくさん潜んでいますので、そういった常在細菌はですね、やはり自然免疫受容体を介して、マクロファージなど活性化していきます。ですけど、常在細菌が基本的に病原性がそれほどありませんので、そんなに過剰反応する必要は、本来はないものですね。ですから、こういう私たちの健康な体は、抑制性のシステムがうまく働いて、常在細菌と免疫系がうまく折り合いをつけることによって、僕たちの体は大丈夫なようになっていると、そしてそれが自然免疫、粘膜固有層に存在している自然免疫系の大切な働きのひとつだということなんです。

ただ、どうやって適切な関係が作られてるか、抑制メカニズムというところはよく分かっていませんでした。僕たちはですね、その当時、大腸のマウスなんですけども、大腸の粘膜固有層にあります自然免疫細胞、この場合は CD11b という分子なんですけども、それをマーカーにしまして細胞をエピユリファイしてきまして、そのマイクロアレイ解析を行うというような手法で、この大腸粘膜固有層のマクロファージ、得意的な遺伝子というものを見つけようとしてました。そこで見つけられたものというのは、ここに書いてありますように、Bcl-3 だとか、IKB NS という、これは転写因子なんですけども、こういった *Lamina propria* マクロファージは特異的に発現している転写因子が存在することによって、炎症性の反応というものが適切にコントロールされているということが、だんだん分かってきました。

ここにありますのは、IkB family と書いてあるんですけども、サイトカインの誘導には NF-kB というサイトカインが一番大事というふうに言われているんですが、その NF-kB をインフィビットするよ

うなファミリーがありまして、その総称を NF-kB ファミリーというふうに言っています。その粘膜固有層に存在しているマクロファージには、そのうちの IKB NS というのと、Bcl-3 というのが強く発現していると分かってきました。これを実際、本当にどういう働きを持っているかというのを調べないといけないんですけども、これらをですね、マクロファージを培養しまして、ここに Bcl-3 だとか、IKB NS という分子を強制発現させまして、そのあと LPS で刺激をしてみても、実際に炎症性サイトカインの発言がどう変化するかというものを調べた訳です。

そうしますと、分かったことというのは、こちらは TNF- $\alpha$  の産生で、こちらは IL-6 なんですけども、TNF- $\alpha$  の産生を見てやりますと、この GFP というのはコントロールのマクロファージなんですけども、コントロールのマクロファージですと、LPS で刺激すると、バーンと TNF- $\alpha$  が産生されますが、Bcl-3 を過剰発現した場合ですと、LPS で刺激をしても、この TNF- $\alpha$  というものが産生されない、非常によく抑えられるということが分かりました。この時、ここには出してないんですけども、IL-6 の産生というものは変化しません。Bcl-3 を過剰発現させても、LPS で刺激すると IL-6 はバーンと上がります。ですけども、TNF- $\alpha$  はガッツリ抑えると、一方、IKBNS を過剰発現させたけいでは、そのコントロールの場合ですと、LPS で刺激すると IL-6 がバーンと出るんですけども、IKB NS という転写因子を過剰発現しておく、その産生というのは大変よく抑えるということで、Bcl-3 あるいは IKB NS という別々の転写因子が、それぞれ特異的な TNF- $\alpha$  だとか、IL-6 というサイトカインの産生を抑制していると、ですので、私たちの体の中に存在している自然免疫系の細胞というのは、そういった Bcl-3 だとか、IKB NS というような転写因子を発現してまして、そういった粘膜にはたくさん細菌がいますので、そういった最近やはり、たとえば LPS だとか、DNA、CpG DNA だとか、いろんな細菌耐成分を持っているんですが、それはやはり病原性に関わらず、自然免疫受容体というものを介してサイトカインを誘導してしまいがちですが、それだと私たちの体は不必要に過剰反応してしまいますので、そういうことが起きないように、こういう抑制性の転写

因子を発現させることによって炎症を抑制するというような仕組みが出来ているということが、ここまでで分かったということです。

結局、私たちの体は、体の中にたくさんの細菌が常時いる訳です。どれだけ健康な人であってもですね、口の中とか腸の中には、ノーマルフローラというものがたくさん潜んでいて、その免疫系細胞というのは、そういった常在細菌には反応する必要がありませんので、こういう抑制性のメカニズムによって健康な体をキープしているということなんです。口の中というのはですね、腸の中と同じぐらいに、非常に汚いというとおかしいかもしれませんが、たくさんの微生物が存在しています。まだまだ同定されていない菌とかもたくさんいるんですが、700種類とか、人によってはいろんな、1000種類とかいう人もいますが、たくさんの菌がいて、腸の中とかと比べてもですね、口の中の菌の環境というのは非常に複雑で、好気性菌もたくさんいますし、通性嫌気性菌もたくさんいますし、絶対嫌気性菌もたくさんいるというふうに、非常に多種多様な菌が存在していて、かつ菌の種類もですね、非常に10の9乗以上ということで、たくさんの菌がいてるから、非常に複雑な細菌叢を形成しているということです。

超高齢社会になりますと、やはり高齢者などになりますと、免疫力が充分ではありませんので、寝たきりの人とかですと誤飲性肺炎が起きたり、口の中の菌が全身に回ることによって、様々な病気を引き起こすということが言われています。糖尿病なんかも非常に関連が深いと言われてます。口の中をきれいにすると、誤飲性肺炎が減るのはもちろんですし、糖尿病なんかの症状もよくなるということが、エビデンスでもって言われています。これは口の中の菌の電顕写真なんですけど、球菌がいたり、桿菌がいたり、非常に多種多様な菌叢が形成されています。その中で、全ての菌をターゲットにして研究すると、やはりなかなかフォーカスしにくいので、歯学部に来て以降、どういう研究をしたらいいのかなということを考えていたのですが、その中でいくつか面白そうな菌を、ピックアップして取り組んでいきたいというふうに、今考えています。

そのうちのひとつは、*Streptococcus oralis* という菌がいます。これは私たち健常時の口の中に

はたくさんいる菌なんですけども、*Mitis* 連鎖球菌群のひとつというふうにカテゴリされていますが、僕たちの口の中にたくさんいるんですが、歯面への初期付着菌のひとつです。ですから歯の歯面の表面にですね、くっついて、この初期付着菌というのは何をするかといいますと、この場合ですと、青色がオラーリスなんですけども、この菌を起点にして、他の菌がどんどんどんどんくっついてくることで、菌叢の成熟の起点になるというような菌と考えられています。ですので、いろんな菌とイントラクションすることができる菌なんですけども、これが口の中で増えますと、菌血症だとか、心内膜炎とか、あるいはコンプロマイズドホストの場合ですと、日和見感染症などの原因になるということで、私たちの体にとってはそんなに問題じゃないんですけども、場合によっては非常に体にとって害を及ぼす菌と、非常に二面性を持った菌のひとつです。肺炎などを起こす菌のひとつ、ニューモニエの近縁菌でもありまして、非常に近い菌のひとつです。誤飲性肺炎なんかで、肺の中の調べて、ニューモニエがもちろんたくさん出てくると思うんですけども、たとえば遺伝子的に非常に近いので、ニューモニエと思われているけども、実際には *Mitis* 系の菌、オラーリスなんかは実際にはいるのを間違えて認識しているというようなこともあると考えられています。

この菌のビルレンス因子なんですけども、私たちが注目しているのは、ひとつは  $H_2O_2$  産生能というものに注目しています。 $H_2O_2$  は、怪我する時にシュッと塗ると泡が出てくる、あの  $H_2O_2$  なので、一般的には菌に対して抗菌的な働きを持つものなんですけれども、大変不思議なことに、いくつかの連鎖球菌とか、あるいは乳酸ラクトバシラスとか、ラクトコッカスのようないくつかの菌では、自分自身が  $H_2O_2$  を産生することができると考えられています。

この  $H_2O_2$  の役割っていうのは、実のところあまりよく分かっていません。ひとつ言われているのは、 $H_2O_2$  自体大変毒性が強いので、自分たち以外の菌の増殖抑制に関わっていると、ライバルをやっつけることによって、自分たちの増殖をよくしているのではないかというふうに言われているのですが、実際のところあまりよく分かっていません。この  $H_2O_2$  というものに着目して、研究を進めていこうかなというふうに考えています。オラーリスの



場合、ここに細かすぎてよく分からないのですが、SpxBという遺伝子がありまして、これがH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>産生に関わっているということが言われています。このH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>ビスレンスとして、どれぐらい。

○二木 先生、そろそろおまとめいただけますか。

○桑田 あ、すみません、申し訳ない。このH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を産出すると、自分自身もダメージを受けるんですが、その自然免疫における役割というのはなにかというものを調べたいということで、マクロファージをH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で処理すると、こういった炎症性のサイトカインの産生が抑制されるということが、最近私たちの教室で分かりつつあるということです。

今後ですね、ちょっと時間が無くなって大変申し訳ございませんが、研究所で研究していると、なかなか臨床的な話というのは聞けませんし、私自身も医学部とか、薬学部とか、いろんな先生とコラボレーションすることによって、幅広い研究をしたいというふうに考えておりますので、今後今日の話をもしご興味がありましたら、これをきっかけにですね、なにか共同研究を出来ればというふうに考えています。どうもよろしくお願いいたします。

#### 4. 再興・新興感染症

##### ・結核や非結核性抗酸菌感染症の動向と最近の話題

小林 和夫

堺市衛生研究所・国立感染症研究所  
昭和大学医学部微生物学講座客員

○二木 どうもありがとうございました。みなさん、大変時間が限られておまして、先生方のお話をもっともっと聞かせていただきたいのですが、いろいろ予定もございますので、どうも申し訳ございませんでした。少し時間を、と言いますか、だいぶオーバーしております。この後の予定もございまして、また後ほどディスカッションの時間が取れると思いますので、先生には、また、この後のディスカッションでいろいろご討議いただければというふうに思います。どうもありがとうございました。

それでは、次のセッションに入りたいと思います。次は第4部になりますけれども、再興・新興感染症という事で、お二人の先生方からお話を聞かせていただきたいと思います。今まではずっと、内部

の先生方でございましたけれども、今度は外から著明な先生方においでいただきまして、お話を聞かせていただきます。

最初の演者の方をご紹介しますけれども、最初は小林和夫先生でいらっしゃいます。先生には、「結核や非結核性抗酸菌感染症の動向と最近の話題」という事でお話させていただきますが、小林先生は昭和大学のご出身でいらっしゃいますので、恐らくみなさんよくご存じだと。あるいは、先生非常に有名でいらっしゃいますので、ご存じだと思いますけれども、現職は堺市の衛生研究所の所長でいらっしゃいます。

先生は、これによりますと、昭和62年ですか、52年、失礼しました、のご卒業でいらっしゃいまして、その後、昭和大学医学部の内科学講座から、57年には米国のコネチカット州立大学へご留学され、戻られましてから、国立多摩研究所の微生物部ですとか、それから国立感染症研究所のハンセン部研究センターの生体防御部長ですとか、非常に多くの、大変重要なお仕事をご歴任されまして、最後に現職の堺市の衛生研究所長を、平成26年からお務めでいらっしゃいます。

先生は大学の評議員でもいらっしゃいますし、それから国立感染症研究所の名誉所員と。そういう事を、現在までになさって来られました、非常に膨大な研究が評価されて、現在でもご活躍でいらっしゃいますけれども、たくさん私たち、教えていただく事があると思います。今日は先生、大変紹介が不十分でございますけれども、どうぞよろしくお願いいたします。

○小林 二木先生、どうもありがとうございました。ただいまご紹介いただきました堺市衛生研究所の小林でございます。本日はすごく緊張して、昭和大学昭和大学学士会会長、学長でもある小出先生とか、私の同級生でもあります医学部長、かつ、本会の副会長、久光先生、薬部長の山本先生、ほんとに緊張しております。

今までのアカデミックな話じゃなくて、私の内容は、より現実的なお話をさせていただければと思います。私は、あまり、人前で研究の話をした事ないんですけど、死期も迫っているし、そろそろ最期に言っておこうかなと思ひまして、今日は講演させていただきます。

今日お話しさせていただきますのは、結核とか、結核の親戚、非結核性抗酸菌感染症の動向です。また、最近の話題として、特に、私共が関与しました日本発、日本から世界に、世界で初めて、を目指した橋渡し医学研究成果と応用についてお話をさせていただければと思います。

私、現在は堺市衛生研究所で所長をしております。私の前職は国立感染症研究所（感染研）でございましたが、国と地方の地理的条件は異なりますが、似たような使命や役割を持った行政の試験調査研究機関でございます。地方と国との連携の上で、感染症対策で非常な、お互いに重要な役割をしていると認識しているところでございます。

表題のスライドにいくつか大学の名前書いたのは、これは私たちのグループの中から、教授や研究機関部署のリーダーが6人出ているんですけど、一緒にチームワーク、ネットワーク組んで研究しているというような事でございます。

今日の主要事項は、1) 感染症の脅威、2) 結核など抗酸菌感染症、そして、3) 私共が関与しました抗酸菌感染症に関する日本発・世界初の橋渡し医学研究（トランスレーショナル・リサーチ）について講演させていただければと思います。

#### 感染症の脅威

世界の人口は約 70 億です。1 年間に約 6000 万人が死亡します。スライドでカッコ内のグリーンは日本の統計です。日本の人口は今 1 億 2800 万。年間の死亡は 125 万人。総死亡の内訳として、感染症による年間死亡は世界で約 1500 万。すなわち、総死亡の 1/4 が感染症を原因としています。日本では総死亡の約 10 % が感染症に起因しています。

日本の死因のトップは「がん」でございます。2 番目が心疾患。3 番目は、数年前までは脳血管障害でしたが、今は肺炎になっております。ですから、感染症がどんどん脅威を増しています。

これは、世界の死因で一番多いのは、循環器疾患です。世界保健機関（WHO）の統計で、循環器疾患は脳血管障害と心疾患を合計にしたものであり、約 1700 万、2 番目は感染症（1500 万人）。3 番目が、世界では悪性腫瘍、「がん」であり、700 万。逆に言うと、感染症の半分しか、世界において「がん」はヒトを殺していません。なお、本日の講演内容である結核の年間世界死亡数は約 130 万です。すなわち、

感染症は現在でも人類の健康に大きな被害を提供していますし、感染症は健康政策に重要な課題です。

#### 悪性腫瘍と感染病原体の関与

さらに、科学が進みますと「がん」の原因が解明されます。例えば、肝細胞がんの約 80 % は B 型、あるいは、C 型ウイルス性肝炎でございます。子宮頸がんの 90 % はパピローマウイルス感染、胃がんの約 60 % は *Helicobacter pylori* 感染に起因しています。すなわち、全がんの約 20 % が感染病原体を原因としています。病原体感染を起因とする「がん」の場合、感染病原体をワクチンであれ、抗微生物薬であれ、適切に対応すれば、その先の病変であるがんを発症しないで済む、すなわち、がん死を防止できることとなります。総がん死亡数の 700 万人の 20 % を感染症死亡に移し替えることが出来ます。700 万の 20 % は 140 万ですから、140 万を感染症総死亡の 1500 万に加ますと、1640 万、すなわち、ほぼ世界の最大死因である循環器疾患（1700 万人）に匹敵します。すなわち、感染症は現在でも人類の健康に大きな脅威でございます。日本の統計も同様です。

#### 新興・再興感染症

新興感染症は、だいたい 1970 年代くらいから見つかった感染症でございます。再興感染症は以前から既知であり、最近再び出現、増加している感染症です。世界地図上にこれら感染症の発生地域をプロットいたしますと、世界中どこも安全な所はないという趣旨の WHO のスライドでございます。

本日、西條ウイルス第一部長がご講演されると思いますが、この数年間に出現しました重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome: SFTS）、鳥インフルエンザ A/H7N9 や中東呼吸器症候群（Middle East respiratory syndrome, MERS）、また、西アフリカ諸国で流行し、拡大が懸念されているエボラウイルス病（Ebola virus disease, EVD）など、枚挙にいとまがありません。

#### 感染症の人為的脅威

前述しました新興・再興感染症は自然発生した感染症ですが、人為的な感染症の脅威、炭疽菌に代表されるバイオテロもあります。

#### 世界三大感染症（感染症の“big three”）

世界三大感染症は主要国首脳会議（サミット）で公衆衛生上の脅威、すなわち、発生患者数、死亡数

や重篤性などから、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症/後天性免疫不全症候群 (AIDS)、結核、マラリアは感染症の世界三大感染症です。これら感染症のいずれも有効なワクチンはありませんし、発生患者数は年間 3 億人以上、死亡は 350 万人以上で甚大な健康被害です。日本の年間死亡数が 125 万ですから、これら 3 疾患だけでも、日本の年間総死亡数の約 3 倍に達していることになります。

#### 結核

##### 結核の概要

結核は結核菌が原因の感染症です。感染経路は空気感染、空気を共有する事によって伝播する疾患です。結核菌は学問的にマイコバクテリウム属菌であり、正式名称は「*Mycobacterium tuberculosis*」です。

現在、マイコバクテリウム属菌として約 130 種が知られています。そのなかで最も多くの健康被害を惹起しているのは結核菌です。その他、最近漸増している非結核性抗酸菌。また、全く人工培養ができないらい菌 (ハンセン病の原因菌) などもマイコバクテリウム属に含まれます。

##### 結核の発生動向や疫学

結核、これは昔から既知ですが、再び増加していましたので、代表的な再興感染症、re-emerging infectious disease です。感染と発病は違いますけれど、感染者は世界の人類の約 30 %で 20 億人、日本では 5 人に 1 人、20 %が感染していると推定されます。

発病は、結核菌を、例えば、肺結核で病変があつて、排菌している状態です。発病は、1 年間に、世界では 900 万弱、日本では 2 万人強。死亡は世界では年間 130 万、日本では 2,100 人であり、結核は現代における甚大なヒトの健康に関する脅威でございます。

結核対策の課題は多岐に亘りますが、本日は、時間の都合上、地域格差の問題、薬剤耐性、HIV 感染症/AIDS を合併した結核について述べます。結核に関する法制度は感染症の予防および感染症患者に対する医療に関する法律 (感染症法) の 2 類感染症に位置づけられております。

まず、諸外国と日本の地域格差でございます。イギリスを除いて、先進国の結核罹患率はほとんど 10 万人当たり、一桁です。日本は約 17 (2012 年の統計) であり、結核対策という意味では、日本は先

進国でなく、中進国です。世界的にはアフリカのサハラ砂漠以南の所は最も多い地域です。

日本全体の結核罹患率は約 17 ですが、地域格差があります。都道府県別で見ますと、大阪、東京、沖縄、徳島、奈良と、これらの都道府県はワースト 5 でございます。西日本の都道府県が多く、結核罹患率は西高東低でございます。

私は、以前 (1999 ~ 2006 年)、大阪市立大学医学部の教授として在籍しておりましたが、1999 年当時、大阪市の結核罹患率は 108、現在、大阪府は 43。また、私の現任地である堺市の罹患率は約 28、堺市は日本で 2 番目に結核が多発地域です。

疫学事項で重要なのは、HIV と結核菌の重複感染です。HIV 感染により免疫不全が招来されますと、結核菌と重複感染します。例えば、世界では、重複感染している方は 1,500 万人。これを結核患者さん側から見ると、860 万のうちに、HIV 感染を合併している人は 110 万人。すなわち 13 %が HIV と結核に重複感染しています。死亡数で見ますと、結核死亡の 130 万人で、HIV を合併している人は 32 万人、すなわち、4 人に 1 人が HIV-結核の重複感染です。日本では HIV 感染症/AIDS を合併している結核は 63 人です。結核患者総数が 2 万 1,000 人ですから、HIV-結核合併は 0.3 %となり、世界の統計に比し、少ないのですが、予断は許しません。なぜならば、年次統計順に増加傾向です。

##### 結核ワクチン

感染症の big three は HIV、マラリアと結核ですが、これらの感染症には有効なワクチンがほとんどありません。これら 3 疾患の病態に共通していることは 1) 慢性経過、2) 潜在性感染、3) 宿主防御機構として T 細胞を介在していることです。急性感染症 (例：麻しん、風しん、ポリオ、インフルエンザなど) と異なるワクチン開発戦略が望まれます。

##### 非結核性抗酸菌感染症

非結核性抗酸菌 (NTM)、昔の表現ですと非定型性って言いましたけど、現在は非結核性が一般的な呼称です。だいたい、疾患頻度として結核を含む抗酸菌感染症全体の約 20 %を占めています。

非結核性抗酸菌感染症で最頻は *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症です。病変は結核と全く同じ。ただし、教科書的にはヒト-ヒト感染しません。したがって、隔離は不要ですし、感染症



法届出対象外疾患です。ただし、MAC は薬剤耐性がほとんどであり、難治性です。実際、AIDS 合併 MAC 感染症はほぼ致死的です。

日本発・世界初を目指した橋渡し医学研究

私共が関与しました抗酸菌感染症関連日本発・世界初を目指した橋渡し医学研究、1) 新規抗結核薬、2) MAC 感染症の迅速血清診断の開発についてお話ししたいと思います。

1) 新規抗結核薬：delamanid

結核は基本的に、通常 4 薬剤を用いる多剤併用化学療法、加えて、確実な服用のため、直接監視下短期抗結核化学療法です。確実な服用によって、耐性菌の出現頻度が低下します。だいたい 1 薬剤当たり、10 の 6 乗から 9 乗に 1 の頻度で耐性菌が出現しますので、例えば 4 剤併用療法では、1 薬剤 7 乗と仮定した場合、10 の 28 乗分の 1 に低下します。

特に、多剤耐性結核菌 (MDR-MTB) は最も強力な抗結核菌薬である isoniazid と rifampicin に少なくとも同時耐性であり、世界では 50 万人弱、日本では 300 人が罹患しています。治療の選択肢は限定され、難渋しています。さらに、MDR に加えてフルオロキノロンや注射用アミノグリコシド薬にも耐性である超多剤耐性結核菌 (XDR-MTB) は、世界では約 4 万人、日本では約 100 人が罹患しているようです。

現在の主要な抗結核薬は isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide の 4 薬剤です。最後に開発された rifampicin は今から約 40 年前です。40 年間、全く、新規抗結核薬は開発されませんでした。当然、薬剤耐性も増えてまいります。

新規抗結核薬の 2 つの開発戦略ですけど、第 1 は bedaquiline (Johnson & Johnson, アメリカ合衆国)、結核菌 ATP 合成酵素阻害薬、第 2 は、ニトロイミダゾール系新規抗結核薬、delamanid (大塚製薬) です。日本発・世界初の抗結核薬である delamanid について、以下、お話をさせていただきます。

結核菌の生物学的特徴である抗酸性を規定するミコール酸合成系を薬剤標的に選択しました。ミコール酸合成系を破壊しますと、抗酸性が消失します (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007)。Delamanid はミコール酸合成阻害薬であり、isoniazid を含めた抗結核薬の薬剤標的と異なることが判明しました。

すなわち、現在の薬剤耐性結核菌に効果を発揮することが期待されます。

delamanid は優れた抗菌活性を示し、早期抗菌活性が高く、治療開始 2 か月以内に失活させることも可能です。また、副作用も非常に低減しております (N. Engl. J. Med., 2012)。欧州連合では 2014 年 4 月 30 日、日本では 7 月 4 日に厚生労働省から製造販売承認され、9 月 26 日から販売が開始されました。適応は「多剤耐性結核」で、耐性菌出現防止および適正使用の推進のため、製薬会社が行う RAP (Responsible Access Program) に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、医師が登録した患者にのみ使用可能です。

2) MAC 感染症の迅速血清診断：キャピリア MAC 抗体 ELISA

最後に MAC 感染症の迅速・血清診断についてお話しします。MAC 感染症は届け出対象外感染症のため、正確な発生動向は不明です。しかし、結核を含む抗酸菌感染症 10 ~ 40 % を占め、世界では年間 100 万から 300 万人、日本では 1 万人前後 (罹患率 6 ~ 8) の発生が推定されています。MAC 感染症の発生動向をより正確に把握するため、厚生労働科学：新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究班から主として呼吸器科の先生方に調査の協力依頼が近々行くと思いますけど、その節はよろしく願いいたします。

MAC 感染症の診療で大きな課題は診断です。おそらく、臨床の先生方がお困りのことと存じますが、診断には国際的診断基準 (アメリカ合衆国感染症学会・胸部疾患学会, 2007 年) を用います。診断基準の概要は 1) 症状と画像診断と 2) 菌培養 (喀痰検体の場合、2 回以上陽性) が必要です。1 回の培養に 2 週間を要しますので、2 回陽性には約 1 か月を要することになります。

MAC 抗原、化学的に糖ペプチド脂質 (glycopeptidolipid, GPL, 分子量：約 1,200) に着目しました。結核菌群 (BCG を含む) は GPL 非保有であり、MAC 特異的抗原であることが判明しました。次いで、ヒトは MAC-GPL 抗原に抗体免疫応答すること (Clin. Infect. Dis., 2002) を明らかにし、血清抗 MAC-GPL 抗体を検出する酵素抗体法の開発、すなわち、迅速血清診断に着手しました。日本国内の多施設 (7 機関) 共同臨床試験による血清診

断の感度は84%，特異度は100%，検査所要時間は約3時間でした（Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2008）。血清抗MAC-GPL抗体検査は体外診断用医薬品であり、安全、かつ、簡便、迅速な検査であり、感度・特異度も高く有用性に優れているため、厚生労働省から承認・保険収載され、実地診療に用いられています。また、臨床検査機関としてBMLが検査を受託しています。

抗MAC-GPL抗体を検出する血清診断の国際的性能評価として、アメリカ合衆国では感度：77%，特異度：94%（Eur. Respir. J., 2013）、台湾では感度：61%，特異度：91%（PLoS One, 2013）でした。日本とアメリカ合衆国の成績は良好、かつ、近似していましたが、台湾の成績（特に感度）は劣性でした。この原因として、台湾では*Mycobacterium chelonae*や*M. abscessus*などGPL保有迅速発育抗酸菌感染症が地域的に多いことが診断感度を低下させていたと考えられます。現在、抗MAC-GPL抗体を検出する血清診断を国際的診断基準項目に追加することを交渉しています。

#### 共同研究者および研究費支援

本研究の推進に際し、大阪市立大学大学院医学研究科細菌学、国立感染症研究所免疫部、国立病院機構刀根山病院や大塚製薬など、産・官・学の連携により、多くの有為な大学院生、研究者、構成員の多大な貢献に深謝します（They have given me than I have given them）。本講演の研究は文部科学省科学研究費補助金や厚生労働省厚生労働科学研究費補助金で支援されました。また、これらの研究の過程で、多くの同志が部門責任者（国立・私立大学教授、研究機関部長・科長）として飛躍し、現在、気鋭の研究者として活動しています。

○二木 小林先生、どうも、大変ありがとうございました。非常に短時間で多くの事を教えていただきました。最後には、人を育てる事の大事さという事も教えていただきまして、大変ありがとうございました。どうでしょうか。せっかくの機会ですので、先生、少し時間を余していただきましたので、どなたかお一方、はい、大西先生どうぞ。

○大西 先生、ほんとに面白いご講義、ありがとうございました。先生が開発されましたMAC抗体は、今、昭和大学でも使わせていただいている、非常に有用という事はもう、認められていますけれど

も、疫学はこれからわかってくる事だと思いますけれども、中高年の女性に増えて、中高年の女性に増えてきているという事で、結核をこれから追い越すんじゃないかっていう勢いであるんですけども、そういう面で、何か先生は、この衛生的に、予防とかそういったふうな観点から見た、何か、対応を考えられますか。

○小林 いくつか話をスプリットして、お話しさせていただきますと、結核が減ってくるのは耐性菌の問題あったにしても、治療に抵抗性を示す多剤耐性結核は全体の2%ぐらいです。ほとんどの結核は薬剤感受性であり、抗結核化学療法により、世界的に結核は確実に減少しています。

他方、MACの感染源は不明ですし、環境には普遍的に存在しています。さらに、ほとんどのMACが薬剤耐性であるため、世界的に増加しています。実際、欧米では、MAC感染症の罹患は結核よりはるかに多いのが現状です。それで、先ほど申し上げましたように、臨床の先生方にMAC感染症の発生动向調査をさせていただければと思いますので、ぜひ、ご協力をお願いいたします。対策としては1) 正確な発生动向調査、2) 宿主要因や菌要因の解析、3) 感染源・経路の解明、4) 新規MAC治療薬の開発が重要と考えています。

○二木 はい、どうもありがとうございました。まだ、ご質問おありになるかと思いますが、少し時間がございますので、先生、また後ほど、ディスカッションでよろしく願いいたします。

○小林 どうもありがとうございました。

#### ・新興ウイルス感染症とSFTS

西條 政幸

国立感染研ウイルス第一部

○二木 それでは、最後のご講演を賜りたいと思いますが、今度は新興ウイルス感染症、先ほどもお話がありましたSFTSにつきまして、国立感染研のウイルス第一部の部長でいらっしゃいます西條政幸先生にお話を頂戴したいと思います。先生は、やはり大変有名な先生で、最近は売れっ子で、あちらこちらの学会でお話を聞かせていただいているんですけども、

先生は、1987年の旭川医科大学のご卒業でいらっ

しゃいます。87年から97年まで旭川医科大学の小児科の教室に在籍されまして、臨床のご研鑽を積み重ねられて、その後、95年から1年間、JICAでザンビア感染症対策プロジェクトに参画されまして、お戻りになられて、97年から国立感染症研究所の第一部外来性ウイルス室の研究員として、まず着任されまして、以降、ウイルス第一部の主任研究員、それから同第三室長を経て、2010年10月から、同部長に就任されて、現在に至っておられるという事でございます。

先生は、研究領域が、非常にこのウイルスを中心に幅広く、いっぱいご業績がおありになるんですけれども、大変申し訳ありませんが、少し割愛させていただきますまして、先生のお話を少しでもたくさん聞かせていただきたいと思っておりますので、先生、どうぞよろしく願いいたします。

○西條 ご紹介ありがとうございます。国立感染症研究所ウイルス第一部の西條です。このような伝統のある大学で講演をする機会をいただきまして、大変光栄に思っております。今日は、SFTSを中心に、それを理解するために、まず初めに新興ウイルス感染症の話をしたと思っております。

新興・再興感染症の中で代表的なものとして、2003年に世界的に、特に中国で流行したSARSを簡単に紹介します。その後、これに関連する感染症として、最近中近東で発生しているMERSを、それから鳥インフルエンザ等の少し話をさせていただいた後、SFTSの話をしたと思っております。

### 1. SARS

2002年の暮れから、中国の広東省で、死亡者がでていた奇病が流行しているという情報がありました。その時は原因がわかっていませんでしたが、2003年の2月末から3月にかけて、ベトナムのハノイのFrench Hospitalという病院で、感染性と思われる呼吸器疾患の院内流行が起きました。そこで患者さんの一人から分離されたウイルスが、コロナウイルスに分類されるそれまで知られていない、新規ウイルスであるということが明らかになりました。当初原因のわからない時点で世界保健機構(WHO)によりsevere acute respiratory syndrome(日本名で重症急性呼吸器症候群)という病名が付けられました。その後診断をしっかりとっていくと、中国国内を中心として、世界中で約8000人の患者

が発生しました。また、その約800人が死亡し、致死率は10%にも上りました。この流行は、2003年6月には終息しております。あまり知られていないことではありませんが、この年の12月と、翌年2004年の1月に、4人の患者さんが中国の広東省で出ております。

このSARSコロナウイルスがどこから人間社会に入ってきたのかが問題です。これまでの研究で、少なくとも、人間はハクビシンからこのウイルスに感染し、そして、その感染した人の中でウイルスが増えて呼吸器感染症を中心とした全身感染症を引き起こされています。特に高齢の方は重症となり予後が悪く、中にはSARSコロナウイルスを多量に排出する人(super spreader, スーパー・スプレッダー)がおり、人から人に感染が拡大しました。このような形で中国を中心に、しかも、世界規模で流行が広がっていきました。

人はハクビシンからこのウイルスに感染したと考えられています。2003年の12月に感染した方は、若い方で、あるレストランに行き、そこで感染したと考えられています。そのレストランの中の環境を調べると、このSARSコロナウイルスの遺伝子が検出されます。

中国、特に南部の方々はハクビシンを食します。非常に高級な食材で、ハクビシンを料理する過程(解体等)で人がハクビシンからSARSコロナウイルスに感染したと考えられます。SARSコロナウイルスは、このように動物から来たと考えられています。私の強調したいことの一つは、新興ウイルス感染症は、地域の食生活、ライフスタイル等と密接な関係があるということです。ハクビシン等との動物に近い所で生活をしている限りにおいては、これからもSARSコロナウイルスに人が感染し、SARSが再流行するリスクがあることを私たちは認識しなければなりません。

昨年、『NATURE』に発表された論文で、SARSコロナウイルスとほぼ同等の性質を持つウイルスが、キクガシラコウモリから感染性を有したまま分離する事に成功したことが報告されました。この事実はSARSコロナウイルスの宿主がキクガシラコウモリであることを強く示唆しています。そして、このウイルスがハクビシンに感染し、そこで増殖したウイルスに人が感染したことを示唆しています。中



国南部では人がハクビシンと非常に近い所で生活しています。そのことによって SARS コロナウイルスが人間社会に入り込み、流行を起こしたのです。人から人への感染に関しては、基本的には院内感染と家族内感染や濃厚な接触のある方々の間での感染形態でした。このように、非常に近い所にいる方に感染が拡大しました。ただ、基本的に、8000 人の患者さんで流行が収まっているのは、人から人に感染する効率が非常に悪いという事を示しています。

もう 1 つ強調しておきたい事は、このキクガシラコウモリがこのウイルスを持っているという事が明らかになったという事であれば、宿主のコウモリが生息している所から、また再び、SARS の流行が発生するというリスクから、私たちは逃れる事はできないだろうという事です。

## 2. MERS

続いて、MERS の話をさせていただきます。2012 年『The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE』に発表された論文がありまして、そのタイトルは『Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia』です。重症肺炎の患者が死亡し、その患者から分離されたウイルスが、また新規コロナウイルスであることが明らかにされました。

その報告に引き続き、『The Lancet Infectious Diseases』という雑誌に『Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection』という発表がなされています。電子顕微鏡で分離されたウイルスを調べると、コロナウイルスと同等の形をした粒子が認められています。胸部 CT 所見からは重症肺炎に罹患していることが理解できます。

この分離された新規コロナウイルスによる呼吸疾患を、『Middle East Respiratory Syndrome (中東呼吸器症候群)』と、頭文字をとって MERS という名前が付けられました。2012 年ヨルダン等で流行が発生し、その後、診断がしっかりなされるようになり、2013 年においてもサウジアラビアを中心に流行が続いていました。その後も患者数は減少傾向にありますが、流行がまだ続いているという状況にあります。

MERS の特徴として、呼吸器感染症を起こすことは病名からも自明のことですが、高い致死率の疾

患である事が挙げられます。約 30 % の患者が死亡しています。次いで人から人への感染効率（いわゆる伝搬性）が低いことが挙げられます。SARS の時と同じように、このウイルスに感染したからと言って、感染した人が全てウイルスを体外に飛沫等の形で排出するわけではありません。すべての患者が他の人に MERS コロナウイルスを感染させるということではなく、患者の一部の人が感染源になる、いわゆるスーパー・スプレッダーと呼ばれる存在がいます。このような形で、人から人に感染が広がり、時として院内感染事例が発生します。

ただ、スーパー・スプレッダーは高齢で、かつ、重症患者であることが多いようです。限られた人がスーパー・スプレッダーになるので、MERS が今現在中近東で流行している状況から、世界中にまた広がっていくという事にはならない訳です。

今考えられる MERS コロナウイルスの人への感染経路に関するシナリオについて説明します。中国で発生した SARS の場合と同じように、ある動物、特にコウモリが MERS コロナウイルスを持っていて、そして、ヒトコブラクダにそれが広がり、さらにヒトコブラクダから人に感染しているのではないかと考えられます。中東では、ヒトコブラクダと人は非常に近い所で生活しているのです。MERS コロナウイルス人が感染するリスクは常に存在します。しかし、人から人への感染は限定的です。もう 1 つのシナリオは、ヒトコブラクダ自体がこの MERS コロナウイルスの宿主であるという可能性があり、人はヒトコブラクダから感染しているという想定です。ヒトコブラクダ、中近東の特にサウジアラビア等で飼育されているヒトコブラクダにおける MERS コロナウイルスに対する抗体価を測定すると、抗体陽性率がほぼ 100 % 陽性です。また、患者の中にはヒトコブラクダと直接接点のある方も確認されています。患者から分離されたウイルスとヒトコブラクダから分離された MERS コロナウイルスの遺伝子の塩基配列が一致している事例も明らかになっています。人は、ヒトコブラクダからこの MERS コロナウイルスに感染している。これはもう、明らかなことだろうと考えられます。

まずはじめに MERS と SARS について解説しました。ここでもう一度、強調しておきたい事は、ヒトコブラクダを、MERS 感染予防のために飼育を

止めるという訳にはいかないということです。また、SARS 感染予防のためにハクビシンも撲滅する訳にはいかないということです。ですから私たちは、このような死亡率が高い新興ウイルス感染症の流行リスクから逃れる事はできないのです。

このことは、鳥インフルエンザについても同様に言えます。季節性インフルエンザのように、毎年冬になると流行するウイルスは、人においては H1N1, H2N2 (これは 1970 年代以降しばらくありません)、および H3N2, この 3 つ型のインフルエンザしかありません。これ以外のウイルスが世界中でパンデミック起こした事例はありません。

一方、鳥インフルエンザウイルスの人の感染症をどのようにとらえるとよいのでしょうか。これは 2008 年の『Lancet』という雑誌に発表された論文です。大変興味深い論文です。重症呼吸器感染症を起こす高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N1 に人が感染すると、肺にウイルスが存在する事も明らかで呼吸器感染症を引き起しますが、それだけではなく、病理学的にリンパ節や中枢神経組織にウイルス抗原が検出されています。または垂直母子感染、つまり母体から胎児にウイルスが感染している事例もみつかっています。

この事を考えると、高病原性鳥インフルエンザ H5N1 感染症は、季節性インフルエンザと同等に語る事はできません。病態がまったく異なります。そのメカニズムの詳細について、今日の講演で解説する時間はありませんが、季節性インフルエンザウイルスと鳥インフルエンザウイルスは同じ仲間のウイルス(種、科は同じ)ではありますが、引き起こす疾患は異なることを知る必要があります。

鳥インフルエンザウイルスの宿主は水禽(水鳥)です。しかし、人は水禽から鳥インフルエンザウイルスに感染するのではなく、多くの場合ニワトリなどの鳥類から感染します。鳥インフルエンザウイルスは、元々は低病原性です。ニワトリに対して低病原性で、病気を起こしません。ところがある養鶏場にこのウイルスが入り込むと、当然ニワトリは鳥なのでニワトリ間でウイルス感染が広がっていきます。しかし、病気を起こさないことから、養鶏場とかでウイルスの感染が広がっても、それが知られることなくニワトリ間で感染が続いていくこととなります。そうすると、2 か月、3 か月、4 か月と時間

が経っていくと、低病原性である H5N1 ウイルスがニワトリに対して高い病原性を獲得するようになります。これをウイルス学的には順化と呼びます。病原性を獲得したウイルスに人間が感染すると、死亡してしまう事が多いのです。

高病原性鳥インフルエンザウイルスによる人の感染症の流行は 1997 年に香港で初めて確認されました。もう既に 18 年が経ちましたが、現時点では約 600 人の患者が確認されているだけです。しかし、致死率は極めて高く(60%)、今でも流行が続いています。

人への鳥インフルエンザウイルスの感染は、元々は水鳥が持っているウイルスがニワトリのコロニーの中に入り込み、そして、そこから人間に感染する経路で発生しています。先ほど、MERS や SARS の時に説明した、同じ構図がこの場合でも起こっていることを知らなければなりません。私たちがこの感染症から逃れる事を考えるとすれば、養鶏、つまりニワトリを飼うのを止めればいい事になります。ところが、そうすると、餓死する人のほうが増えてしまうかもしれません。難しい問題だと思います。

H5N1 の高病原性鳥インフルエンザウイルス感染症が世界中に広がってパンデミックの原因となると指摘される専門家もおりますが、これらがパンデミックの原因になる事態は私には想定できません。人から人への感染効率(伝搬性)は極めて低いのです。

ここでもう一度強調したいのは、私たちがニワトリを養鶏場で飼育し続け、それを食べるというライフスタイルを続けている限りにおいては、この感染症リスクから逃れる事はきないのです。ただ、私たちはどこにウイルスがいるのか、人はどのように鳥インフルエンザウイルスに感染するのか、どういう病態が患者で起こるのか、などの知見を得ています。ワクチン等の開発も可能です。感染症対策が可能な感染症と考えられます。

高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N1 感染症と似たように、鳥インフルエンザウイルス H7N9 による呼吸器感染症の流行が中国で発見されました。2013 年にこの事実が発表されました。中国では、今、非常に感染症対策に力が注がれていて、サーベランスシステムもしっかりと構築されています。ウイルス分離も多くの研究機関で実施され、ウイルスの性状解析も行われていて、その中で、H7N9 感染

症患者がみつかっています。

『The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE』に発表された論文で 3 人の患者の特徴、臨床経過が紹介されています。全例ではありませんが、多くの患者は、ニワトリや鳩等の鳥に接触している事実が明らかにされています。また、致死率も高く、重症になり、亡くられる方は慢性的な基礎疾患を有する人が多いことも明らかにされています。これは、中国の最近の徹底したサーベランスシステムのおかげでわかってきた事です。

この流行は、2012 年、2013 年に発生して、2014 年にも流行が認められています。しかし、その後、流行が収まっています。この感染症の原因は、中国のニワトリなどの鳥の中で H7N9 が流行し、それが人に感染が広がっていることです。つまり、また来年も同時期にトリの間で H7N9 が流行すれば、H7N9 ウイルスの人での流行が起こる可能性は十分にあります。

人での H7N9 ウイルス感染症の致死率は 30 % と非常に高く、この流行についてしっかりと注視していかなければなりません。私たちはこのような感染症の流行リスクから逃れる事はできないという事実を理解する必要があります。人から人に感染したとしか考えられない事例もありますが、多くはニワトリなどの鳥との接触が確認されています。典型的な動物由来感染症です。これがパンデミックの原因になるとは私には考えられません。

季節性インフルエンザと鳥インフルエンザウイルス感染症の特徴をまとめると、季節性インフルエンザは呼吸器感染症を引き起こし、致死率は比較的 low、一方、H5N1 とか H7N9 鳥インフルエンザウイルス感染症は、全身感染症を起こし、かつ、死亡率が非常に高いという違いがあります。

MERS, SARS, それから鳥インフルエンザウイルス感染症、これは、low incidence and high consequence 病原体（頻度は低いが高い病原性を示す病原体）と考えられます。SARS の流行では 8000 人の患者が確認されていますが、この数は感染症に関する公衆衛生学的には、決して多い感染症とは考えられません。むしろ高い致死率が問題となります。これらの感染症は全て、私たちのライフスタイル等に関連しているという事実にも気がつく必要があります。

こういう致死率の極めた高い新興感染症が、例え

ばエボラ出血熱やクリミア・コンゴ出血熱等であり、私たちには遠い国の話のように思っていました。しかし、現実にはそうではなく、私たちが住んでいる日本、つまり私たちの足許にも、同様の感染症が流行していることを続いて説明します。Severe fever with thrombocytopenia syndrome（略して SFTS）、日本名では重症熱性血小板減少症候群、についてです。SFTS の患者が日本で初めて確認された経緯から、今現在、国立感染症研究所ウイルス第一部でなされている研究について解説します。

この疾患も、『The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE』の 2011 年 4 月号に発表されました。2011 年の 4 月にこの論文が発表されます。『Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China』というタイトルで発表されました。この研究の著者らはこれまで私たちとクリミア・コンゴ出血熱などの共同研究を通じてよく知っている方々です。この研究グループとこれまで交流があったことから、この論文が発表される前から SFTS に関する情報は入手しておりました。この論文をしっかりと読んでみると、次の特徴が確認できます。2008 年頃から、1) 湖北省、河南省、山東省等の山岳地域の農民の中で、発熱、胃腸症状を呈する患者が発生し、血液検査をすると白血球減少や血小板減少が認められる病気が流行している、2) この研究者らは患者血液からウイルスを分離する事に成功した、3) そのウイルスはブニアウイルス科フレボウイルス属に分類される新規のウイルスである、という特徴です。彼らはこの疾患を、severe fever with thrombocytopenia syndrome、頭文字をとって SFTS と命名することを提唱します。また、ウイルスを SFTS ウイルスと名付けるように提唱しています。ただし、現時点では国際的にこの病名が今認められている訳ではありませんが、多くの論文ではこの疾患名とウイルス名が用いられています。

致死率は、この論文では 12 % と報告されています。また、血液中にはとても高いウイルス血症が認められると報告されています。フレボウイルス属に分類されるウイルスであれば、蚊かマダニが媒介することが想定され、著者らは流行地域の蚊やかマダニを採取し、ウイルスの存在を調べた結果、フタトケチマダニの 5.4 % に、このウイルス遺伝子が陽性である事を明らかにしました。



このSFTSウイルスの自然界における存在様式を説明します。私は、これまでクリミア・コンゴ出血熱について研究してきました。クリミア・コンゴ出血熱ウイルス感染症の原因となるウイルスもブニヤウイルス科(ナイロウイルス属)に分類されます。また、マダニが媒介することも同じです。その経験から、SFTSウイルスの宿主はマダニであり、卵を介してウイルスが子孫伝播されると予想されます。また、自然界ではマダニがシカなどのほ乳動物に吸血する際にウイルスを感染させ、このときに起こるウイルス血症の際にウイルスを有していないマダニがウイルスを獲得します。自然界ではこの様にマダニ—マダニ間サイクルとマダニ—哺乳動物間サイクルの中で維持されています。自然の豊かな所でないと、このウイルスは存在する事はできません。

人はウイルスを有するマダニに噛まれて感染します。また、人から人への感染事例も報告されています。ただし、これは濃厚な接触がない限り起こりません。哺乳動物から人が感染する事例があるのか、また、その可能性があるのかという質問を受けることが多いのですが、理論的にはあり得ると言えますが、そのリスクは極めて低く、かつ、その様な事例の報告はこれまでのところありません。ただし、クリミア・コンゴ出血熱においては、マダニに咬まれて感染する事例と動物から直接感染する事例も報告されています。

次に日本で初めてSFTSと診断された患者の経緯について説明します。山口県の海外渡航歴のない50歳代の女性の方が発熱と下痢、黒色便の症状を呈します。近医を受診し経過をみていましたがなかなかよくなり、発症4日目に血液検査が実施されたところ、白血球数が400/μlと、正常下限の約1/10の値を呈し、血小板数も10万/μlを切っていました。SFTSに関連する論文が初めて発表されてから約1年半が経過していました。肝機能酵素の異常上昇も認められていました。白血病等の血液系の悪性腫瘍が疑われて、山口県立総合医療センターの血液内科に入院しました。

主治医が、骨髓検査を実施したところ、マクロファージが自分の骨髓細胞を貪食している、いわゆる血球貪食症候群の所見が認められました。対症療法や細菌感染症を考え抗菌薬投与の治療がなされましたが、意識障害が出現し、血圧が不安定になり、

さらに病状が進行し亡くなりました。原因がわからないままでした。

主治医(高橋徹先生)がこの患者さんが亡くなった、その原因を調べるために、いくつかの大学等の研究機関に血液等の検体を送って検査を依頼しました。

その中の一つが山口大学獣医学部ウイルス学教室でした。その教室の前田健教授が、血液からのウイルス分離検査を実施しました。Vero細胞等を用いてウイルス分離検査がなされ、細胞変性効果が出現しました。なんらかのウイルスが増殖している所見です。続いて、その細胞培養上清が不活化された状態で東京農工大学獣医学部の水谷哲也教授の元に届けられました。前田先生はウイルス分離において、また、水谷先生はウイルス同定に造詣の深い先生たちです。検査の結果、SFTSウイルスの遺伝子が含まれることが確認されました。

2012年12月暮れに、私たちにその情報が寄せられ、さらなる検査依頼を受けました。私たちの研究室では、SFTSの診断法が開発されておりました。改めて、ウイルス分離、遺伝子増幅検査、電子顕微鏡検査、ウイルス同定作業、等々の検査が実施され、その分離されたウイルスが中国から報告されたSFTSウイルスであることが証明されました。さらに病理学的検査も実施され、腋下线リンパ節が腫れておりそこにウイルス抗原が存在することも明らかにされました。

後にSFTSと診断された患者の中には吐血の症状を呈した方もおりました。その患者において緊急的な内視鏡検査が実施され、胃粘膜に潰瘍性病変が存在することも明らかにされています。

2013年1月30日に、厚生労働省が記者会見を通じて、日本でSFTSが流行している(患者が確認された)事実を公表しました。その際に、私たちは、その発表と同時に、都道府県を通じて、過去にSFTSと考えられる患者さんの治療や診療をした経験があると思われる場合には、その情報を私たち(厚生労働省、国立感染症研究所)に提供して下さいよう依頼しました。その2月、3月の、2か月間に、約50人の患者情報提供および血清等の提供がありました。その中で2012年以前の患者さんに限ると、23人でした。さらにその23人について、ウイルス学的に検査を実施したところ10名の患者が

SFTS と診断されました。このように過去の患者さんの SFTS に関する検査が短期間のうちに実施されたのは日本の医療水準の高さの賜と考えられます。情報提供・血清の提供をしてくださった医師は大学病院等の大きな病院に勤務する医師に限らず、比較的小さな規模の病院に勤務する医師もいました。

まとめると、情報提供がなされた 23 名の患者のうち 10 名が、SFTS で亡くなられていたか、重症の経過を取り回復されていたことが明らかにされました。このように 1 月 30 日に SFTS 患者が確認されたことの発表をしてから、その後の 2 か月間で、日本における SFTS の流行状況の概要が明らかにされたのでした。

臨床症状をまとめると、出血症状が 11 人中 9 人で、7 名で腎不全が認められていました。また、重症患者では、意識障害が伴っている場合が多いことも明らかになりました。さらに、検査上では肝機能障害、腎機能障害が認められています。骨髄検査がなされた患者 5 名すべてにおいて、血球貪食症候群の所見が認められていました。致死率は、50% を超えています (11 名中 6 名が死亡している)。死亡の原因は血球貪食症候群、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、多臓器不全と考えられました。

2013 年 3 月には日本全国の地方衛生研究所においても SFTS の診断が可能になりました。その後 2013 年発症の SFTS 患者が診断されるようになりました。SFTS 患者に付着しているマダニを調べると、フタトゲチマダニとタカサゴキララマダニが原因になっている事が明らかになっています。また、2012 年以前に発症した 8 名から分離されたウイルスの遺伝子配列を決定して系統樹解析を行ったところ、日本株は中国株と独立してクラスターを形成していることが明らかとなり、日本株は中国株とは独立した進化を遂げている事が明らかになりました。

最後に最近の私たちの研究成果を紹介します。急性期の SFTS 患者の血液中のウイルスゲノム量を測定し、予後との関連を調べたところ、血液 1 ml 中にウイルスゲノム量が  $10^6$  を越えている場合は死亡する傾向が認められ、一方、それを下回っている場合は回復する傾向があることが明らかになっています。この研究成果は多くの研究協力者のご協力のもとに行われた、ウイルス第一部主任研究官吉河君による研究成果です。この研究成果は、Journal of

Clinical Microbiology に掲載されております。次いで、リバビリンが、SFTS ウイルスの増殖を抑制することも明らかにされました。ただし、この成績は SFTS に対する治療効果が期待できるかということ、それはなかなか難しいだろうと考えています。この研究は感染研ウイルス第一部第一室長下島君によりなされています。

最後に、今現在、私たちは、中和活性を有するモノクローナル抗体を作製し、それをカクテルにした治療法を開発する研究を開始しています。これは主任研究官の谷君が中心となっている研究です。マウスを SFTS ウイルスで免疫して、中和活性のあるモノクローナル抗体を樹立します。つまりマウスのモノクローナル抗体ですが、これをいずれヒト型モノクローナル抗体に分子生物学的手法を用いて改変するか、または、回復した SFTS 患者の血液の提供を受けて、そこから中和活性のあるヒト型モノクローナル抗体を作製する計画を立てています。

時間になりましたので、そろそろ講演を終了させていただきます。本講演の内容を要約すると、新興ウイルス感染症として、SARS や MERS、鳥インフルエンザ、そして SFTS について解説しました。SFTS の講演においては、日本において初めて SFTS と診断された患者さんに関する情報と、それが発見された経緯、さらに後方視的な研究成績について解説しました。本日の講演におきましては時間の制限もあることから、前方視的な研究成績については言及しませんでした。若干の説明を加えると、2013 年には 40 名の SFTS 患者が報告され、今年の 7 月の時点では既に約 30 人の SFTS 患者が報告されております。西日本に多く流行しているという事実も明らかされています。和歌山県でも SFTS 患者発生が確認されています。

最後に、本講演における SFTS に関する研究成果の一部は、Journal of Infectious Diseases に発表されています。50 人の著者からなる論文です。もちろん、著者に含まれていない多くの方々の協力も得られて発表された論文です。改めて、この研究に携わった方々にお礼を申し上げたいと思います。今後は、SFTS に対する感染症対策にも力を注いでいきたいと思っています。ご清聴ありがとうございました。

○二木 西條先生、どうもありがとうございます

た。新興ウイルス感染症、代表的なものをいくつかと、そして、最後にこの SFTS について、お話をいただきました。もう既に、40 例、30 例という、前方視的な調査で患者さんがみつまっているという事で、非常にインパクトの強い感染症だと思いますが、どなたか、もしよろしければ、ここでご質問を受けたいと思いますけれども、いかがでしょうか。はい、先生、どうぞ。

○質問 西條先生、どうもありがとうございます。1つお聞きしたいのは、SARS ウイルスが出て来た時に、ちょうど私、国際サイトメガロの真っ最中で、サイトメガロやっている人間は、誰もコロナウイルスの事は知りませんので、で、唯一思ったのは、コロナウイルスって、基本的に、あんまり変異はないと言われたウイルスが、突然 SARS になって、また MERS に変異し、なんか最近、コロナウイルスの変異って多いような気が、どうして、突然そういう事になったのか。元々長い間、コロナウイルスはあんまり変異がないと言われていたものだと思うんですが、いかがでしょうか。

○西條 コロナウイルスは、あるコロナウイルスから SARS コロナウイルス変貌したり、MERS コロナウイルスに変貌するわけではなく、元来哺乳動物（特にコウモリ）が保有して存在しているウイルスです。SARS の流行が 2003 年に拡大したのは、SARS ウイルスがハクビシンに感染し、ハクビシンの中で増える状況になった時に、変異が入った可能性もあります。その過程でヒトへの感染力を獲得したのではないかと考える専門家もいます。つまり、あるコロナウイルスから変異して出現したウイルスではなく、元々自然界に存在しているウイルスが、今、ヒトの世界に入り込んだということだと考えます。

○二木 はい、他にいかがでございましょうか。実は、時間が少しなくなってまいりまして、この後ご予定がある先生方もおいでになりますので、総合討論は一応なしという事にしたいと思います。ですので、西條先生にご質問があれば、この場でもう少しお受けしたいと思えますし、どうでしょう。あ、先生、どうぞ。

○小林 堺市衛生研究所の小林です。これからの日本の感染症のトップリーダーを担う西條先生に、1つお伺いしたいと思います。広い意味での感染症対策について最近の概念として、ワンワールド・ワン

ヘルス。先生も何回も今日強調されましたけど、新興感染症の 8 割は動物由来感染症と考えられます。どのように動物とうまく付き合って、お互いに平和な世界を、健康を維持できるかについて、これからのトップリーダーなので、是非ご教示いただければと思います。

○西條 はい、SFTS を例にして考えると、私たちはこの病気に感染するリスクから逃れて生活する事はできません。ただし、西日本にリスクが高いからと言って、そこで生活するのを止める訳にもいきません。全体的にその感染リスクを考えると、決して高いわけではないのです。一方で、私たちはこのウイルスがどこに存在し、人はどのように感染するかというリスク、これらを明らかにできます。それは感染対策を可能にすることでもあります。人のウイルス感染症と動物由来ウイルス感染症の違いでもあります。

それから、今日説明した致死率の高いウイルス感染症はほぼ全て、全身感染症であり、ウイルス血症が伴っています。そうすると、ワクチンが開発できれば効果が期待できるだろうと思われれます。ただ残念なことに、患者数が少ないので、メーカーが興味を持つかどうかということになると、非常にハードルが高いと思われれます。

個人的な意見ですが、今日解説して感染症の対策ができずして、インフルエンザ対策のような大きな感染症対策などできるはずがないのではないかと考えています。患者数からすると少ないかもしれないけれども、致死率の高い感染症に対してしっかり対応する事の積み重ねが、真の感染症対策だろうと思っています。

○小林 将来的に、厚生労働省の施策にも、科学的な支援、先生方のほうから増やしていただければと存じます。今後とも、ご活躍をお祈りしています。

○西條 はい、ありがとうございます。

○二木 はい、ありがとうございます。もう一方ぐらい、いかがでございましょうか。よろしゅうございましょうか。大西先生、どうぞ。

○大西 呼吸器内科の大西と言いますけれども、先ほど、SARS があった時に、もし来たらどうするかってというようなことをいろいろと、実際に考えた時代があったんですけれども、先生は、そういった、こういった感染症に対する対策としては、どう



いったところを大事にされていかれるでしょうか。

○西條 やはり、今日説明させていただいた感染症は、人から人への感染リスクというのは低いのです。ただ、致死率が非常に高いので、やはり、正確な診断ができる体制を整備する事と、次いで日頃からの感染予防策の実践が重要だと考えています。それで対応は可能じゃないかなとは思っております。ただ、それが、言うは易しなんですけど、行うは難しであろうかと思えます。

○大西 ありがとうございます。

○二木 はい、ありがとうございます。西條先生、どうも、大変有益な講演を頂戴いたしまして、われわれ学士会でも大変勉強させていただきました。また、先生、いろいろご研究をされて、いろいろと教えていただく事があればと思います。どうぞよろしくお願いいたします。どうもありがとうございました。

○西條 どうもありがとうございました。

○二木 それでは、大変、司会の不手際で、せっかくのディスカッションの時間がちょっと無くなってしまったんですけれども、今日はそれぞれの先生方に大変有益なお話を聞かせていただきました。前半の先生方、みなさん学内の先生でいらっしゃるのです、また、学内でぜひつかまえて、いろいろ議論をしたり、今日はいくつか共同研究のご提案もございましたので、そういうところで、今日をきっかけにして、ご縁を進めていただければというふうに思えます。

今日、改めて、ご講演いただきました先生方にお

礼を申し上げまして、このシンポジウムを閉じさせていただきたいと思います。どうも先生方、ありがとうございました。

○司会 ありがとうございます。それではここで、本日のシンポジストの先生の方々に感謝の気持ちを込めまして、小出先生より記念の盾を贈呈させていただきます。小出先生、よろしく願い申し上げます。

(盾贈呈)

○司会 ありがとうございます。それでは最後に、昭和大学学士会副会長の久光正先生より、閉会のご挨拶を頂戴いたします。久光先生、よろしくお願いいたします。

○久光 本日は、ずいぶん遅くまで、多数お残りいただき、昭和大学の学士会講演会をお聞きいただきましてありがとうございます。最初にお話がありましたように、昭和大学学士会として、4つの学部と富士吉田教育部、みんなが一緒になって、1つの学会として進めていこうという、新しい一歩を踏み出した、その最初の講演会でございます。従いまして、各学部の先生から共通のテーマでお話をいただくという形にいたしました。非常に有益なお話が多く、これをきっかけとして今後、是非、共同研究を進めていただきたいと思います。本日はありがとうございました。

○司会 ありがとうございます。それでは以上をもちまして、第 23 回昭和大学学士会シンポジウムを閉会いたしたいと思います。みなさまどうもありがとうございました。