

会頭講演

感染症と最近の問題点

倉繁隆信, 脇口 宏 (高知医科大学小児科)

1. はじめに

人類の歴史は感染症との戦いの歴史であったと言っても過言ではないであろう。ヒトが集団生活を始めたときから、疫病の流行が始まった。膨大な歴史的期間の中で、人類は何ら為すすべもなく、計り知れない数の人々が感染症の犠牲となってきた。

200年前にジェンナーが痘瘡を開発したのが、人類最初の感染症に対する強力な武器であった。その後も100年以上にわたって、新たな武器を手にすることなく歴史は流れ続けたのである。1940年代に入ってペニシリンが開発され、人類は2つ目の武器を手に入れた。この時、感染症の専門家の多くが、人類が感染症に恐れおののいてきた時代の終焉は遠いことではないと感じた。そして、人類が感染症を撲滅する日が目前に迫りつつあると宣言した。その後、数多くのワクチン、抗菌薬、抗ウイルス薬の開発が進み、人類は感染症の苦しみから解放されつつあるという幻想がさらに膨らみつつあった。しかし、MRSAの出現によって、抗菌薬の開発が人類と病原微生物の戦いを同じ土俵にのせたのに過ぎないことを知らされた。これまで開発されてきた数多くの抗菌薬の中で、耐性菌のないものがどれだけあるのだろうか。

現在、我々人類が抱えている感染症の問題点として、本稿では耐性微生物、あるいは変異ウイルスを含む新興・再興感染症をあげたい。

2. 耐性菌・耐性ウイルスはいずこから来たの
であろうか？

現在、我々が直面している耐性菌の問題は

MRSAだけでなく、VRE, PRSP (PISP) と多彩である(図1)。さらに、アシクロビル耐性ウイルスの出現、AIDS治療薬に対する耐性の問題、インフルエンザウイルスの耐性化など、ウイルスの抗ウイルス薬耐性化の問題も決して見過ごして良い問題ではなくなってきた。MRSAの出現はわれわれに適正な抗菌薬使用の重要性を教えてくれたはずであった。しかし、最近の抗ウイルス薬、抗菌薬の投与を省みると、我々医療者は耐性微生物の出現を早めるために、抗菌薬・抗ウイルス薬を濫用しているとしか考えられないような事例を、数え切れないほど繰り返してきた。さらに、耐性菌・耐性ウイルスの出現は適正な抗菌薬・抗ウイルス薬の投与を心がけても阻止することは極めて困難なことである。抗菌薬・抗ウイルス薬の投与そのものが、微生物に種族維持の対策を講じさせることになるからである。我々はこれからも第2、第3のMRSA, VREを作り上げて行くことであろう。

3. 耐性菌出現機序

微生物には自然耐性菌と抗菌薬の使用により耐性を獲得した病原菌とに大別される。自然耐性の非病原菌、弱毒菌はこれまで臨床的には問題になることが少なかった。しかし、免疫不全状態でも長期間生存可能となり、複数の抗菌薬を長期間にわたって投与される例が増加した現在、自然耐性菌も重要な耐性菌として認識される必要がでてきた。

抗菌薬に対する耐性の獲得は突然変異と耐性菌からプラスミドを移入して獲得するものに大別される(表1)。耐性菌は薬剤分解酵素の獲得、

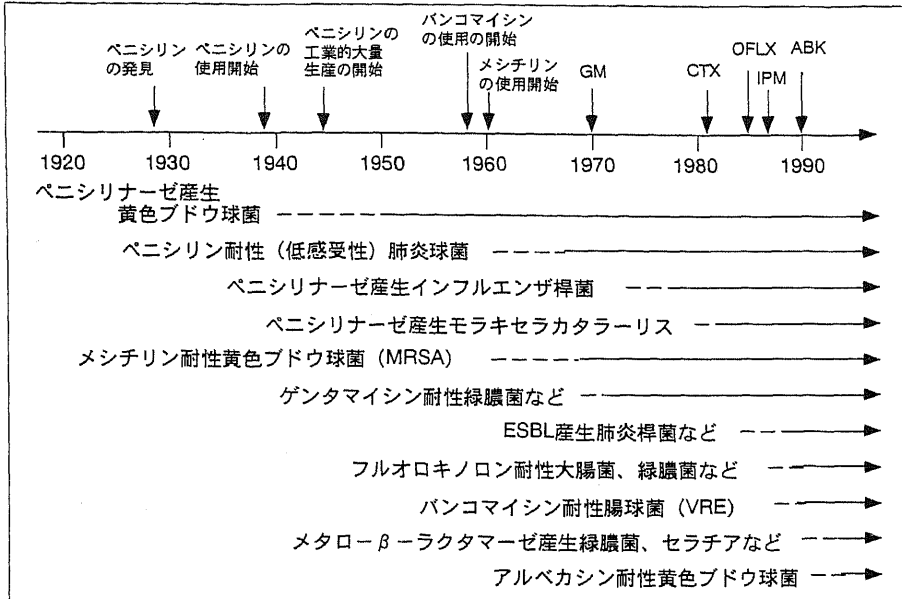


図1 代表的な薬剤耐性菌の出現の年表 (文献1) から引用

あるいは薬剤修飾分子を産生して抗菌薬を不活性化するものと、抗菌薬が菌体内に侵入できないような細胞壁合成酵素、あるいは抗菌薬を菌体内からくみ出して有効濃度に達しないようにするものとに大別される。

4. 新興・再興感染症

在郷軍人病、ライム病など多数の新興感染が知られているが、本稿では新興・再興ウイルス感染症について述べる。

小児科医にとってもっとも日常的な感染症である手足口病も1950年代の新興感染症であるが、1960年代以降の新興・再興ウイルス感染症をみると、全世界に分布しているものはほとんどのものが古くから知られていた疾患の病因ウイルスとして発見されたものである。これに対して、新たに出現した疾患とその原因ウイルスはアフリカ、アメリカ大陸などの大自然が豊かな地域で発見されているもので占められている(表2)。これは何を意味しているのであろうか。広大な大自然、特に熱帯雨林はつい最近まで人類がほとんど侵入できない世界であった。開発という名のもとに、人類が次々と侵入していった地域に真の新興ウイルス感染症が出現していることを示している。我々人類の破壊から密林

表1 薬物耐性化の機序

薬剤を不活化
薬剤分解酵素産生
薬剤修飾分子産生
細菌自身の変化
細胞壁合成酵素変化
薬剤汲みだし機序の導入

や大草原の生物を守ってきたのがエボラウイルスであり、マールブルグウイルス、シンノプレウイルスだったのではないだろうか。すなわち、熱帯雨林や大草原の守護神の怒りが新興感染症を生み出していると考えられるように思われてならない。HIVもその起源はアフリカ旧ベルギー領コンゴにあるとされている。サル免疫不全ウイルスSIVとしてアフリカ霊長類と共にあったウイルスが、ある時チンパンジーあるいは他の霊長類の中で変異し始め、数十年の短期間でヒトに馴化したという。1976年にはアフリカのある地域では100人に1人の割合でHIV抗体陽性であったとされる(表3)。これほど浸淫度が高かったにもかかわらず、アフリカでは1982年になるまでAIDS患者が発見されていなかった。これに対して、ハイチ、欧米では既にAIDS患者が社会問題となっていたので

ある。この時間的な差は診断技術の問題、環境衛生や感染経路の違い、あるいは認識の差など種々の因子が関与している可能性が想像される。筆者は HIV-2 の存在に代表される HIV-1 感染に対する発病抑制因子が当時のアフリカには存在していたのではないだろうかと考えるわけである。あるいは、欧米には既に AIDS 発症促進因子が存在していたのかも知れない。このようなことを想像すれば、我々人類は開発という名目による自然の破壊、環境の汚染がどれほど大きな危険性を孕んでいるのかを、強く認識する必要があるのではないだろうか。アマゾンの開発は近い将来、想像に絶する世界恐慌を引き起こす可能性があるという危惧は、杞憂であることを祈りたい。

5. 異種動物病原微生物の人への馴化

これまでヒトには感染力がなかった異種動物ウイルス、あるいは自然界の非病原性微生物などが、ヒトに対する感染性を容易に獲得するものであろうか。試験管内の実験ではヒト腫瘍細胞を猫の脳に移植すると、異種蛋白の刺激によるのであろうか、猫レトロウイルスがヒト腫瘍細胞に感染したという。その細胞をあらためて試験管内で培養すると、培養上清に猫レトロウイルスが大量に産生されていたということである。また、スクレイピー羊の肉を牛に与えると狂牛病が多発し、その牛の肉や骨髄をヒトが食すと短い潜伏期間でクロイツフェルトヤコブ病が発病する。その患者の硬膜を移植するとプリオンが感染し、新たな患者が発生するという事件はつい最近のことであり、フランスではいまだに社会問題となっている。このように、条件がそろえば、異種動物の病原微生物は容易に人に感染し、新興感染症を発生させることになるということは、歴史的にも証明されていると言ふべきであろう。未知の微生物との接触は新たな感染力を誘導する可能性は常にあると考えるべきである。

6. インフルエンザ

新型インフルエンザの脅威は今に始まったことではない。このウイルスが何故に程度の差はあれ、毎年のように流行するのかについては周

表2 新興・再興ウイルス

	ウイルス	分布
1960	マールブルグウイルス	アフリカ
	ラッサウイルス	アフリカ
	HBV, HAV	全世界
1970	ロタウイルス	全世界
	バルボウイルス	全世界
	エボラウイルス	アフリカ
1980	ハンターンウイルス	アジア, ソ連
	HTLV, HIV, HHV 6	全世界
	HEV, HCV	全世界
1990	グアナリト	ベネズエラ
	シンノブレ	北米, 南米
	サヒア	ブラジル
	HHV 8	全世界
	ADV 7	全世界

文献2) から引用一部省略

表3 HIV-1の起源

サル免疫不全ウイルス SIV ≡ HIV-2	
アフリカの霊長類と共進化 ↓	
↓	特定の部族に適應
チンパンジー ↓	
↓	HIV-1 抵抗性
1959年 HIV-1 旧ベルギー領コンゴ	
↓	人類最初の HIV 陽性例
1976年 1/100人に HIV-1 抗体 (+)	

知である。突然変異を反復して少しずつ変異する抗原ドリフトと、鳥、豚、ヒトの三者に感染し、主として豚の体内で複数のウイルスの遺伝子組み替えが生じ、新型ウイルスに変異するものがある (図2)。H5N1 ウイルスは新型ウイルスではなく、鳥型ウイルスが直接人に感染した稀な例であるとされているが、ヒト-ヒト感染もあるという。現在のところ、このウイルスのヒトへの感染力は低く、流行的発生が生じる危険性は極めて低いが、近い将来、組み替えウイルスとなり、ヒトへの感染性を獲得した新型インフルエンザが、世界的大流行を起こさないとは誰にも断言できないことである。大自然だけではなく、家畜や家禽との過度な接触さえ、我々人類にとっては危険なことなのである。

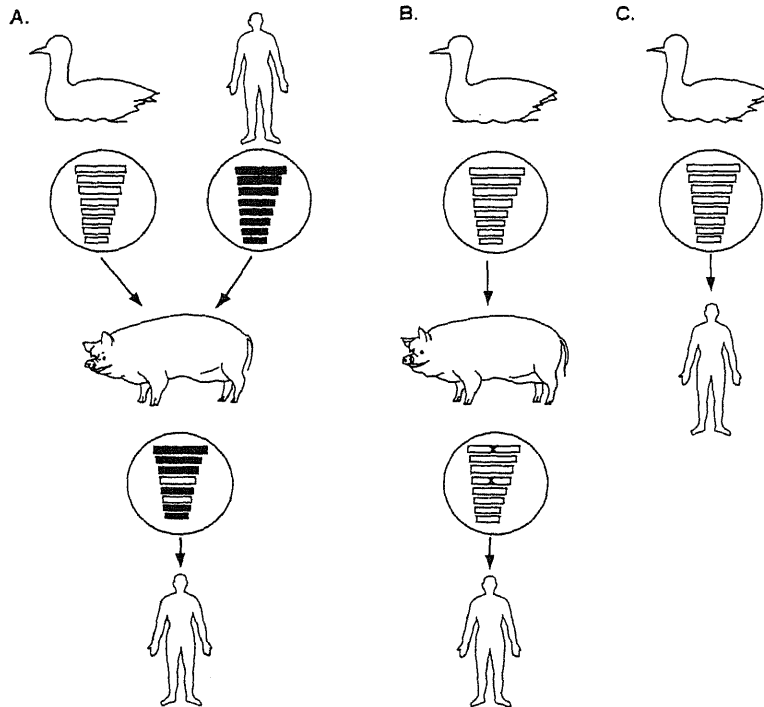


図2 新型インフルエンザウイルスの出現機序

文献3) から引用

7. 絶滅危惧種

地球上の歴史で恐竜やマンモスの突然の絶滅が、何を引き起こしたかについては自然環境の急激な変化などもあったようであるので、想像することは出来ない。現在、地球上にはどれほどの生物種が絶滅の危機に瀕しているのであろうか。ごく一部の例をあげても、表4のように多様な生物種が絶滅に瀕しているし、これまで日本オオカミ、日本朱鷺、日本カワウソなど我が国に固有の生物が次々と絶滅している。哺乳類の1/4、霊長類の46%が絶滅危惧種とされ、メダカ、あかめ、大鷹などの他、国内植物の6%が絶滅危惧種であるという(表4)。このように、絶滅危惧種が社会問題となっているが、特定種の絶滅というものが、我々人類にどのような不利益をもたらすのであろうか。天敵のいない社会では一種族の突出した繁栄が生じるが、その結果、他の種にも影響がでてくるし、食物不足などが生じて偏った繁栄は長続きしないものである。

では、ウイルスが絶滅すると、どのような結

表4 絶滅危惧種

動物
日本狼、日本カワウソは絶滅
哺乳類の1/4、霊長類の46%
鳥類
日本朱鷺は絶滅、オオタカ
魚類
ミヤコタナゴ、イタセンパラ、アカメ、メダカ(?)
植物
既に絶滅した植物は100種以上
国内植物の6%

果が待っているのであろうか。ウイルス同士で干渉するものがあることは良く知られている。いわば、ウイルスにも天敵と言うべきものがあるようである。共存するウイルスを失った宿主の未来、あるいは宿主を失ったウイルスの未来はどのようなものであるのであろうか。ウイルス界の生態系が崩れると、異種動物ウイルスのヒトへの適応が促進される、あるいはオンコジンなどの染色体に組み込まれて、ヒトの進化にも関与したとされるレトロウイルスが、染色体

から脱出して新たな感染症を引き起こすような事態に進展するのではないだろうか。

8. 地球の狭小化と未来

昔、人類が旅行するのは徒歩、馬、馬車、かご、そして船などによるものであった。その当時、地球は限りなく広く、果てしない水平線の彼方には、さらに果てしない水平線が広がっていた。地球を一周するという事は、死を賭した冒険であり、一般人にとっては夢物語であった。しかし、ガガーリンが宇宙に飛んでから、地球は青く、丸い、小さな星になった。誰でもジェット機で世界一周することが日常的に可能となり、常に世界中で、世界中の人々が交流を続けている。このような現代、新型インフルエンザのように感染力の強い新興感染症が発生した場合には、瞬く間に全世界で大流行する事になり、何千万人という犠牲者がでることは必死である。現在、イギリスには年間数百人のデング熱患者が入国しているといわれる。幸い、ウイルスの運び屋がいなかったため、国内で二次感染が発生することはないが、感染力が強く、潜伏期が比較的長い疾患の場合には、感受性者が国民の大半を占める輸入国内では、大流行が発生することが懸念される。そうでなくともハエや蚊が飛行機に乗って輸入されることも稀ではない時代である。何時他国の感染症が我々を脅かすかも知れない。我々は新たな感染症対策として、外国の風土病についても熟知する必要が生じてきたし、感染予防対策、診断技術の一般化などが求められる時代となった。そんなための感染症新法であろう。

9. おわりに

感染症対策、環境衛生の整備、自然開発、その他あらゆる面において人類は地球上の生物の中で一人勝ちをしてきた。地球上の生物は微生物から植物、昆虫、草食動物、肉食動物に至るまで、それぞれがより強大な敵の犠牲となって相手を育てている。一方、大型生物の死体や排泄物は小型生物や微生物の栄養として利用されるという、いわゆる食物連鎖(図3)の環の中で助け合ってきた。かつては、人類も食物連鎖

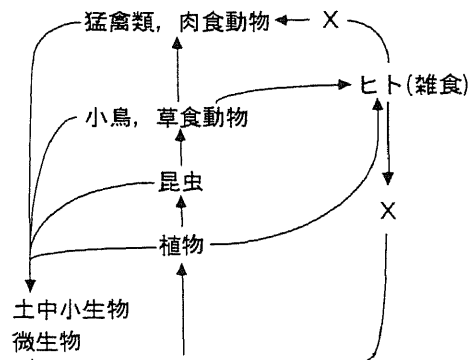


図3 食物連鎖

を構成する一員であったはずである。それが、集団生活、環境整備、栽培による食物の増産などによって、人類は他種動物から卓越した存在となった。今や、排泄物は汚物処理によって加工され、屍体は火葬によって灰となり、自然界に返還するべきものを自らの手で処理しているという、ただひたすら搾取する動物になってしまった。飢えに苦しむ多くの人がいる一方、先進国では飽食の時代である。一人勝ちにしろ、搾取一方にしろ、自然の摂理からかけ離れた行為である。

感染症だけでなく、生殖医療、再生医療の開発など、21世紀に向けて人類自身が神になろうとしている。今こそ、我々はヒトの上に神(母なる自然)が存在していることを思い出すべきではないだろうか。人類が地球を養っているのではなく、地球が人類を養っているのである。自然界のバランスを回復し、食物連鎖の輪の中に、もう一度組み入れてもらう努力をすることこそが、われわれ人類に要求されているように思われてならない。

参考文献

- 1) 荒川宜親. 薬剤耐性菌の出現とその監視体制. 小児内科 1999; 31: 19-26.
- 2) 倉田 毅. 新興ウイルス感染症の対策. 小児内科 1999; 31: 157-161.
- 3) 板村繁之. 新型インフルエンザウイルスの出現とワクチン開発の現状. 小児内科 1999; 31: 163-167.