

絶え間なき感染症の挑戦 The Perpetual Challenge of Infectious Diseases

(NEJM 200 Anniversary Article)

NEJM, Feb.2, 2012

医療法人社団健育会西伊豆病院 仲田和正

著者：

Anthony S. Fauci, M.D. , David M. Morens, M.D.

国立アレルギー・感染症研究所、National Institute of Health, ベセスダ、米国

NEJM は 1812 年 1 月 1 日に創刊され、本年、実に創刊 200 周年を迎えました。

<http://www.nejm.org/toc/nejms/1/1>

(NEJM, 1812 年 1 月 1 日創刊号)

200 周年記念論文として「絶え間なき感染症の挑戦」が 2012, Feb. 2 に掲載され、読み物として大変面白かったので、さわりだけまとめました。

特に冒頭の次の文にはしびれました。

「200 年の間、本誌 (NEJM) は、感染症の理解、治療、コントロール及び、予防する為の医化学的リサーチに関する何千もの論文を通して、人類のドラマの背景幕の役割を果たしてきた。

For 200 years, the Journal has captured the backdrop to this human drama in thousands of articles about infectious diseases . . . 」

大阪四天王寺(聖徳太子が建てた)のすぐ西に金剛組という寺社建築専門の会社がありますが、ここは創業なんと西暦 578 年(飛鳥時代)で、今年で創業 1434 周年、日本最古、いやたぶん世界最古の会社でしょう。これにも小生、以前しびれました。

<http://www.kongogumi.co.jp/>

(金剛組)

NEJM が創刊された 200 年前というと日本では江戸時代の文化年間で、杉田玄白が江戸小塚原のお仕置き場(刑場)で腑分けをしたり解体新書を翻訳したりしていた頃です。小塚原は南千住駅のすぐ近くで、子供らと以前見に行ったことがありました。吉田松陰や鼠小僧もここに葬られました。しかし「お仕置きよー」って、死刑のことだったのかあーと、もっと驚きました。

感染症の大きな特徴は、予測がつかないことと、世界的に爆発的なパンデミックを起こすることです。14 世紀の腺ペストの流行、1918 年のインフルエンザの流行、近くは HIV の

流行です。

感染症は健康人が突然発症し、治療なしでは all or nothing で、しばしば死に至るかあるいは回復します。感染経路は限られており、接種、空気感染、水感染などあり医学的あるいは公衆衛生的に介入が可能です。

デカメロン（ギリシャ語の 10 日間）は 1348 年に大流行したペストから避難した貴族が暇つぶしに物語を語り合う話です。

カミュのペストを読んだことがあります、アルジェリアのオランが舞台です。

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/61/Oran_facade_maritime.JPG

（アルジェリア、オラン）

ある日、医師が診察室の外で一匹のネズミが死んでいるのを見つければそこから物語が始まります。明るいところに出てきては喀血して死んでいくネズミが数日で急増し、やがて人の腺ペストの発症が始まり、そけいリンパ節が自壊排膿し、全身の ecchymosis が起こり次々と死んでいきます。ペストは腸内細菌の *Yersinia pestis* なのだそうです。

まもなくオランの街は周囲から閉鎖、隔離されます。仕事も休みとなり最初は休日気分飲み屋やカフェ、映画館が賑わうのですが、日に日に事態は深刻となっていきます。

このあたり福島の子どもの、意思と関わりなく無情に街が閉鎖されるところとよく似ており感情移入されます。ノーベル賞作家だけあってストーリーの展開、なにより心理描写が一級です。Camus はフランス語なので、カマスとか、コマスではなくカミュと読みます。

他の疾患が様々な原因の上に成り立つのと違い、感染症の原因菌は大抵ひとつであり、菌の同定さえできれば疾患コントロール（衛生処理、除菌、手洗い、媒介動物の駆除、ワクチン投与、抗菌剤投与）が可能です。

ポリオは西半球からは駆除され、天然痘も世界的に駆除されました。HIV やインフルエンザ、SARS のように動物と人との間での感染があり、ヒトと動物、両者の研究を擦り寄らせることが重要です。

NEJM 創刊の 10 年ほど前（1799）にジョージ・ワシントン大統領が急性喉頭蓋炎で死亡しました。Hemophilus influenza だったのでしょうか。ワシントンは 1732 年、致死性のジフテリアが北アメリカで流行する直前に生まれ、天然痘の癩痕が体にあり、マラリアに罹患し、創傷、膿瘍を経験し、兄弟が結核で死亡しました。

また 1789-1790 のインフルエンザの大流行は the Washington influenza と呼ばれています。

彼が大統領の間、首都はフィラデルフィアにありましたが、これは流行していた致死性の黄熱病を避けるために首都が移転されたのです。

ワシントンが生存した当時は、感染の意味もわからず、治療も公衆衛生の概念もありませんでした。

幕末の新撰組も屈強の男たちばかりと思ってましたが、子母澤寛の新撰組始末記を読むと、意外に屯所で寝床に就いている病弱な隊士が多く、沖田総司も池田屋襲撃時、斬り合いの最中に結核による咯血をしています。江戸時代、アッペにでもなればそれは即ち、死を意味したのです。

以前、京都を家族旅行した時、新撰組が池田屋を襲撃した時のコースを辿ってみました。

八坂神社の前の現在のローソンの辺りに集結し、そこから二手に分かれて、鴨川の両岸沿いに宿屋や飲み屋を一軒ずつ確認しながら、三条通河原町の池田屋を襲っています。

この時の凄惨な斬り合いは、参加した隊士の永倉新八（神道無念流）の新撰組顛末記に詳しく記載されています。江戸時代のこれほど詳細に語られた斬り合いの一次資料（体験した本人による資料）はこれ以外にはないと思います。

永倉新八は、維新後、小樽に住み北海道大学農学部剣道部の顧問になっています。大学の剣道部顧問が元新撰組というのも凄い！

感染症コントロールの殆どの進歩は過去 200 年間に起こったものであり、それは NEJM の歴史と一致します。

NEJM が創刊された 1812 年、アメリカ合衆国と大英帝国との間に戦争があり、これにより米国は英国から独立しました。この後、顕微鏡の発展があり、1836 年に原虫の *Trichomonas vaginalis* による粘膜感染、1840 年代初頭に *Candida albicans* と皮膚感染の関係が明らかとなりました。

19 世紀末に Davaine と Koch により炭疽菌（anthrax）が初めて感染症であることが確立されました。続いての大きなブレイクスルーとして病原体特異的な免疫反応が解明され、抗血清や化学療法が開発されました。

続く 135 年間は、ワクチン、抗菌剤、最近では抗ウイルス剤が開発され多くの人命が救われるようになりました。

現在、世界の年間 5880 万人の死亡の内、1500 万人（25.5%）は感染症によるものですが驚いたのはその内訳です。

- ・呼吸器感染症 430 万人
- ・下痢疾患 250 万人
- ・HIV/AIDS 180 万人
- ・結核 130 万人
- ・マラリア 80 万人
- ・髄膜炎 30 万人
- ・百日咳 20 万人
- ・はしか 20 万人
- ・HBV 10 万人
- ・その他感染症 120 万人

呼吸器感染は解りますが、下痢による死亡がこんなに多いとは思いませんでした。HIV よりも多いとは！ また「ハシカでこんなに死ぬんかい！」と驚きました。日本の学生が米国でハシカを発症して米国が過剰反応を示したのも初めて理解できました。

新たなテクノロジーにより解明された一例としては、かつて関東軍が旧満州で遭遇した致死率 15% の奇病、韓国型出血熱の phlebovirus (Sin Nombre: スペイン語で「名前のない」) が 1993 年、PCR (polymerase chain reaction) により hantavirus pulmonary syndrome と判明しました。

また、Whipple 病は 1907 年にジョンスホプキンス病院の Whipple により報告され intestinal lipodystrophy と呼ばれ感染症であろうことは想像されていたものの、起病菌が *Bacterium tropheryma whipplei* であることが確定したのが 1992 年です。

2003 年には、ジョンスホプキンス病院に保存されていた Whipple の最初の患者の検体からこの菌が確認されたそうです。100 年もの間、検体が保存されていたというのにも驚きました。

Kaposi 肉腫は 1872 年に Kaposi により報告されましたが、Human herpes virus 8 (HHV8) が起病ウイルスであることが判ったのが 1994 年です。

現在、genome の高速 sequencing により病原体の同定が迅速にできるようになり、また個人の genetic variants も存在することが明らかになりました。またマイクロチップの開発により短時間で様々な菌、ウイルスが同定できるようになりました。

抗体の同定にも ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay: エライザ、酵素結合免疫吸着法) は、従来法よりも何倍も鋭敏です。

また monoclonal antibody は病原体の抗原決定基 (epitope) にたいする抗体を、クローン細胞を使用して作成するものですが、診断、病原体の分子構造の確認、自然歴解明、病態生理、ワクチン作成、治療にさえも使用されるようになりました。

1870 年代後半、炭疽病と狂犬病に対するワクチンが作られました。過去半世紀の技術進歩によりワクチン開発は劇的变化を遂げました。WHO の計算では毎年 120 種以上のワクチンにより 250 万人の命が救われ、理想的に接種されれば更に 200 万人の命が救われます。

3 価の不活化ポリオワクチンは 1955 年に、生ワクチンは 1962 年にライセンスがとられました。ハシカ、おたふく風邪、風疹の 3 種混合生弱毒化ワクチンは 1971 年に作られました。

現在は、高精度の病原体結晶構造を決定して、その中で最も関係する抗原決定基 (epitope) に対してワクチンを作ることが可能でこれを structure-based vaccine design と言います。

19 世紀後半の大きなブレークスルーは、病原体に対する免疫血清による治療でした。このアプローチから Ehrlich が 1910 年に梅毒治療に salvarsan を開発しました。

小生が学生の時、往年のドイツ診断学の名著、Klemperer の Grundriss der Klinischen Diagnostik (1923 刊) を読み始めたのですが、「最近、梅毒に対して salvarsan が開発された」の一文に接し、こんな本を読んでいてはやばいと思って、そこでやめました。この流れから 1936 年にサルファ剤、1943 年にペニシリンが開発されました。抗結核剤が開発されてサナトリウムが空になったのは 1950 年代です。

抗ウイルス剤は 1960 年代に開発されましたがそれほど有望には見えませんでした。

しかし HIV/AIDS 治療を契機として抗ウイルス剤は飛躍的に進歩しました。しかし、抗菌剤も抗ウイルス剤も耐性菌、ウイルス突然変異により開発と追いかけてっこなっています。

1980 年、天然痘は初めて世界から撲滅され、人類による疾患コントロールの記念碑となりました。

2011 年 5 月、家畜の morbillivirus disease である牛疫 (rinderpest) の撲滅が宣言されました。世界から撲滅された感染症としては天然痘に次いで二番目です。そして現在、牛疫ウイルスの子孫と思われるハシカ (measles) も撲滅のターゲットになっています。

http://www.google.co.jp/imgres?imgurl=http://www.fas.org/blog/bio/wp-content/uploads/2010/10/Rinderpest-1900.jpg&imgrefurl=http://www.fas.org/blog/bio/tag/rinderpest/&h=539&w=893&sz=80&tbnid=BKLTR4fhaEU5QM:&tbnh=75&tbnw=125&prev=/search%3Fq%3Drinderpest%26tbm%3Disch%26tbo%3Du&zoom=1&q=rinderpest&docid=z9bOs0x9kQ7mM&hl=ja&sa=X&ei=tXguT6fFK_DimAXjm-HGDw&ved=0CFUQ9QEwBQ&dur=3478

(牛疫、rinderpest 発生時の写真)

ポリオ (poliomyelitis) も世界のある地域からは撲滅され、そう遠くない将来に世界からの撲滅が期待されています。

Dracunculiasis (guinea worm disease, メジナ虫症 : アジア、アフリカの寄生虫病) もまた殆ど撲滅されました。

http://www.google.co.jp/imgres?q=dracunculiasis&um=1&hl=ja&sa=N&rlz=1T4RNRN_jaJP416JP416&biw=1024&bih=556&tbm=isch&tbnid=K6XHszA9mkNHaM:&imgrefurl=http://abouthealt-h.com/dracunculiasis&docid=Wcnyhav17OPtWM&imgurl=http://abouthealt-h.com/wp-content/uploads/2011/10/Dracunculiasis3.jpg&w=400&h=262&ei=GnsuT8DADKibmQWowoQx&zoom=1&iact=hc&vpx=699&vpy=132&dur=328&hovh=182&hovw=278&tx=222&ty=88&sig=107492075974713002127&page=1&tbnh=103&tbnw=144&start=0&ndsp=19&ved=1t:429,r:5,s:0

(Dracunculiasis, メジナ虫症の写真)

従来、宿主、環境、生活スタイルによると思われていた疾患が予想外に細菌、ウイルスが原因であることも判ってきました。

肝臓がんや肝硬変の原因が HBV や HCV だったり、子宮頸癌が HPV (human papilloma virus)、胃潰瘍や十二指腸潰瘍が Helicobacter pylori 感染であった例です。

HBV や HPV に対してはワクチンが既に実用化されました。

ある種の自己免疫疾患も感染によることが明らかになりました。

腸内細菌による反応性関節炎、Campylobacter jejuni などのウイルスによるギランバレー症候群などです。

感染症に対する以上殆どの進歩は過去 200 年に起こったものなのです。