

シンポジウム講演

蘇る細菌 - 劇症型レンサ球菌感染症を中心に

渡辺 治雄

国立予防衛生研究所細菌部部長

近年emergingおよびre-emerging感染症として注目されてきているいくつかの疾患がある。劇症型レンサ球菌感染症(TSLS; streptococcal Toxic Shock Like Syndrome)もそのひとつであり、壊死性筋膜炎やショック症状などを引き起こし、発症から数時間以内に患者を死に至らしめることから“人喰いバクテリア”とも呼ばれている。レンサ球菌は一般的には咽頭炎などをおこす病原菌であるが、子供では猩紅熱の原因菌として恐れられていたが、1970年代頃からその患者が見られなくなってきた。ところが、1980年代中頃からTSLSの原因菌として再登場してきた。その原因としていくつかの仮説が出されているが、レンサ球菌に対する宿主の免疫状態の変化を唱える人が多い。しかし、咽頭炎等をおこすレンサ球菌の血清型がM1, 4, 12が多いのに比べTSLSの血清型としてM3, 1が多いという偏りがあることおよび壊死性筋膜炎という今までみられなかった症状が起こることから、新しい病原因子を獲得したクローンが関与している可能性が考えられた。我々は、菌側の変化を想定し、2つのアプローチにより検索している。既存のレンサ球菌に比べ、劇症型をおこす株の染色体DNA状の差異をRAPD(Random Amplified polymorphic DNA)-PCR法を用いて検出する方法。TSLS回復期患者血清を用いて、劇症型をおこす菌に特異的に発現する抗原を検出する方法。それらの方法を用いることにより、劇症型をおこす菌に特異的に付加されたDNA断片を分離し、劇症型をおこす菌は既存の菌と明らかに異なり、新しいクローン由来であること、および劇症型の菌は既存の菌にみられない60kDaの蛋白質を発現していることを見いだした。それらの機能についてはまだ不明であるが、再興する菌の変化を考察する一つの例になると考えている。

世界におけるマラリア・日本におけるマラリア

鈴木 守

群馬大学医学部寄生虫学教授

【はじめに】

emerging diseasesの典型的な例は、1995年に世界を震撼させたアフリカのザイールに流行したエボラ出血熱である。エボラ出血熱は、ヒトにとっていわば新たに出会ったフィロウイルスによっておこされる急性の激しい伝染病であり、多くの犠牲者をだして、疫学、治療法などほとんど不明のまま消え去り、そしてまた別の地域に突然出現する、いわば人類が今のところお手上げの状態にある疾患である。エボラ出血熱に類似するマールブルク病は、サルを扱った研究者の間に感染があったが、自然界で突発性流行がくり返されることはなかった。いっぽうのre-emerging diseasesの代表的な感染症は、マラリアである。人は、古くからマラリアの治療薬、予防対策、制圧対策などを開発し実際に効果をあげてきた。制圧対策の華々しい成功により、沖縄、台湾、ハイチをのぞくカリブ海諸島からマラリアは一例余さず駆逐された。そのため、一旦はマラリアが近い将来撲滅されるのではないかとの楽観論もあった。にもかかわらず、現在世界の人口の半数弱はマラリア流行地住民であり、すくなくとも3億以上のマラリア有病者数が記録され、年間アフリカの小児だけで100万~200万に及ぶ死亡者が推定されている。いま私達は学術用語の流行にふりまわされることなく、疾患の本態を見抜く地道な努力を進めること以外にこの解決はあり得ないと考える。以下にre-emerging diseasesの一つとしてのマラリアについて共に考え、解決の糸口をさぐるささやかな取り組みをこころみたいと考える。

【マラリアの概念の成立】

1880年フランスのCharles Louis Alphonse Laveranは、軍医としてアルジェリアに派遣され、そこで赤血球に感染している球形の微生物を発見した。この微生物には、核が明白に観察されることを根拠にLaveranは原虫であるとし、これをマラリアの病原体と断定した。Laveranの発表が真実であることは間もなく承認され、ヒポクラテスの記載らしい1300年以上を経てマラリアがPlasmodium属の原虫による感染性の疾患であることが判明した。現在ヒトに病気を起こす

マラリア原虫は熱帯熱マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、四日熱マラリア原虫さらにアフリカに多い卵形マラリア原虫が独立種として確認されている。それぞれの種は、ヒトに感染した場合、スパイク状に一定の周期をおいて繰り返されるマラリア独特の発熱をおこす。熱帯熱マラリアは、周期性が顕著でない場合が多いこと、臨床症状が激症化して死亡する例が稀でないこと、など他の3種のマラリアと異なった特性を示す。マラリア原虫の感染様式もその後判明した。イギリスからインドに派遣されることになった軍医、Ronald Rossはマラリアが蚊によって伝播される疾患であることをつきとめ、ほとんど期を同じくしてイタリアのGrassiは、ヒトのマラリアがハマダラカによって伝播されることを報告した。マラリア原虫は、ヒトに感染してもただちに発病するわけではない。極端な場合には感染後、数カ月さらには、1年あまりまったく何事もなく経過したのち、突然激しい悪寒、戦慄とともに急激な発熱に見舞われる例もある。無症状の期間、マラリア原虫は肝臓型原虫に形を変えて赤血球に感染する能力を獲得するまでの期間潜み、患者にならぬ臨床症状をおこさせない。この事実が発見されるまでにさらに半世紀を要した。最近になって三日熱マラリア原虫と卵型マラリア原虫に関して肝臓型原虫の一部が肝細胞内で分裂しないまま、長期間潜んだ後、何らかの誘因によって突然分裂を開始する場合があることも判明した。このようなマラリア原虫の特性は、いずれもマラリア原虫が、emergingあるいはre-emerging diseaseをおこす病原体であることを示している。

【流行地にもみるマラリアの特徴】

海外で流行するマラリアは我が国にも輸入マラリアという形をとって波及している。毎年大友らにより進められてきた1千余りの全国の主要病院を対象としたアンケート調査によれば、ここ数年は、100例を越す症例が集計され、死亡例もほとんどの年にみられる。しかし、日本のような土着マラリアが完全に絶えて何十年も経過した地域のかかるマラリアと、マラリアが濃厚に蔓延している地域の人々のマラリアとの間には病像に大きな違いがみられる。日本人が熱帯熱マラリアに罹患して発病後5日を経ると、重症化し、致死的な経過をたどる例がでてくることが指摘されているが、高度流行地に居住する成人は熱帯熱マラリアに罹患しても重症化することは稀である。(しかし、流行地の小児は重症罹患例が少なくなく、毎年多数の死亡例が記録されている)高度流行地の成人は、マラリアにかかっても無症状かあるいは、微熱程度にとどまる場合が、むしろ一般的である。このような特性がマラリアという疾患がのemerging diseaseまたは、re-emerging diseaseをとる原因となっている。日本人のようなマラリアに対する免疫を殆どもたない人の集団が、流行地のただなかに入り込みそこに居住したような場合には、免疫があるため特別に疾患をもたないようにみえる人集団から容易にマラリアの感染を受け、大きな流行をおこす。このよ

うな事例は、ブラジルに移住した日系人にはじまり、戦時下の多くの事例は枚挙にいとまがないほどである。最近、海外におけるさまざまな開発計画、なかでも水の関係した大規模な土木事業や、自然環境を大きく変化させる開発事業にもなってマラリアの発生がみられる。このような事業の場合、派遣された日本人が現地の多数の労働者と必然的に共同作業を行うためマラリア発生のリスクが大きくなる。計画的に行う開発以外に、いわば「やみ」の開発産業が最も問題となる。中でもブラジルの金の採掘に伴う熱帯雨林の大規模破壊などに典型的にみられる熱帯地の乱開発は、熱帯雨林の生態破壊と同時にマラリア流行にも大きな影響をあたえている。このような問題に対する非難の声は高い。しかし、われわれはこのような場合でも感情論をさけ、冷静に科学的解析をどのように進めるべきかを追及する姿勢をくずしてはならない。

【マラリア流行のアセスメント】

1992年10月、アムステルダムでおこなわれたマラリア対策のための世界厚生大臣会議において、今後の課題として「流行の早期発見、および流行の勃発を抑止する方法」の技術開発が提言された。この提言をまつまでもなく、マラリアの流行状況あるいはリスクをはかる方法が必要であることはいままでもない。従来一定地域のマラリアの流行状況は、その場所のヘルスポストに治療を求めて来訪した住民から採取した血液塗抹標本中のマラリア原虫陽性率を集計することが一般的である。しかしながら、この方法によっては、流行リスクを客観的に測定することは、困難である。われわれは、日本人を対象に1976年以来過去20年間マラリアの罹患を過去にさかのぼっておこなう (retrospective malaria diagnosis) ため、間接蛍光抗体法によるマラリア診断を応用し、本法が少なくとも日本人を対象とした場合、特異性、感度において極めて優れた技法であり、疑似陽性および疑似陰性をだすことはほとんど全くないことを確認してきた。しかし、免疫学的診断法は、流行地住民を対象とした場合、ほとんど全ての住民が陽性になってしまうためある地域のマラリアの撲滅成立を見極めるとき以外応用は限られるとされてきた。けれども、われわれが1980年以来、ハイチ、スーダン、ブラジル、フィリピン、中国雲南省などにおいて住民の血清疫学調査をすすめた結果に基づき、血清疫学的方法は対象地のマラリアの状況を様々な面から解析することに非常に適した方法であることを立証してきた。マラリアの血清疫学は、(1) 将来のマラリア流行のリスクの予想、(2) 対策成果のアセスメント (3) 同一地域内に居住する住民集団の中からマラリアの発生源となるグループを特定すること、(4) マラリアがないと思っている住民集団の中にもマラリアの流行があること、(5) 限られた小さな地域においてもマラリアは均一には流行せず、流行源が特定されることなどの立証に他の方法をもってしては代え難いすぐれた解析手段となりうる事が判明した。さらに以上の5点を総合的

に使うと、温暖化のマラリア流行に対する影響なども測定することが可能であることを報告してきた。

これらの研究の基礎となった知見は、流行地住民も流行期がすぎた一定期間後に、抗体価が低下するという事実である。流行地の住民集団の抗体価分布曲線を描いてみると、流行直後は高抗体価の山がでるが、数カ月たつとその山は低抗体価域に移動しやがて陰性、あるいは陰性 - 陽性限界域に吸収され、流行前と同じパターンの分布曲線となることが予想された(図1)。この予想とおりにパターンが描かれた実際の例を図2に示す。このパターンがえられるので、マラリア流行の終わった後の調査によっても近い過去マラリア流行が起こったこと、その規模、はじめに発生した場所などを後から特定することが可能である。一般にマラリア流行は雨期のはじめと、おわりにおこる。この期間は流行地に調査に入るとは、困難な場合も少なくない。抗体価分布曲線を利用することにより、流行の終焉した乾期に調査をおこなうことが可能であることが判明したが、その応用を広げることにより今後上記(1)～(5)に示すような精度の高い疫学解析も流行地において可能となるものとおもわれる。

しかし、間接蛍光抗体法をマラリア流行地で実際に実施し、結果を現場で出すことは容易な作業ではない。蛍光顕微鏡以外に多くの機材や、その機材を実際に動かす人材も必要となる。また間接蛍光抗体法は極めて高価な血清診断法で手間と時間もかかり、1日にこなせる検体数も多くは望めない。われわれは、この問題を解決するためABC-ELISA法を開発し実際に利用してきた。ABC-ELISAは、電気の供給のない場所でも抗体価測定を可能にする方法であり、検査にかかる手間と時間も間接蛍光抗体法よりはるかに少なく済む。また試験に必要な経費も廉価である。以上にのべた知見を多くの旅行地に広めるために活用すべき方法であると考えている。

【おわりに】

以上マラリア流行地の疫学解析に血清疫学の応用が有益であることを、われわれ自身の進めてきた調査にもとづいて概説した。マラリアの血清疫学により得られた知見が、他の emerging, re-emerging diseases に応用可能な面もあるのではないかと考え、問題提起とさせて頂いた。マラリア研究にとって今、もっとも緊急な課題はマラリアワクチンの開発である。血清疫学は、流行地住民にたいするもっとも簡単な免疫学的調査といえるが、将来のマラリアワクチン実施のための基本的情報でもあることを認識して今後実施を活性化させるべき研究活動であろうと考える。

図1

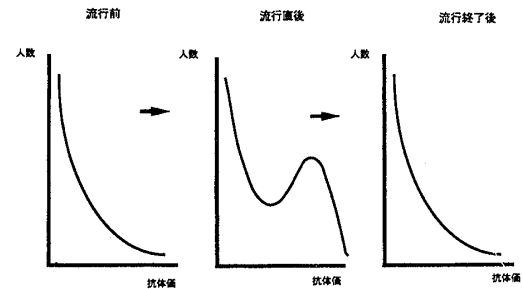


図2

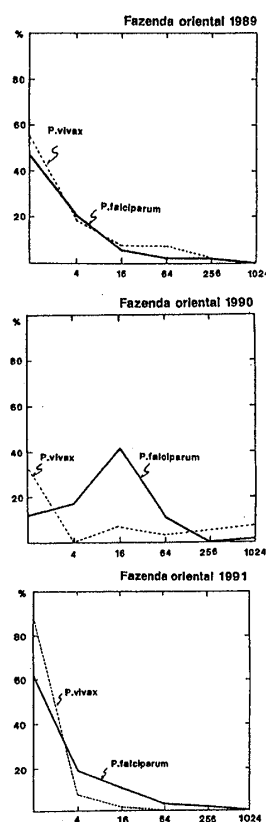


図1の説明

マラリア旅行地においては、常に少数の人はマラリアにかかることは避けられない。したがって住民から血清を集めて抗体価分布曲線を作成してみると図のように旅行前には、少数の高抗体価を示す人々(最近マラリアに罹患した人々)と、多くの低抗体価、もしくは陰性の集団を示す左上がりの曲線が描かれるはずである。しかし、流行がおこると、高抗体価をしめす集団が増加するため、高抗体価の集団が拡大し高抗体価部分に山が形成される。しかし、流行が終焉して1年近く経つと高抗体価集団は低抗体価、ないし陰性集団に吸収され、再び左上がりの曲線に戻ることが予想される。

図2の説明

図1に示す予想が正しかった

ことを証明する調査例。1989年と1990年との間に流行がおこり、その流行が1990年の曲線に陽性抗体価の山として表現されている。1991年の調査では流行が終焉したため陽性抗体価の山は、左に移行して陰性部に吸収され再び1989年の曲線とおなじパターンがえられている。

参考文献

Mamoru Suzuki(1991)Malaria immuno epidemiology-a trial to link field study with basic science Commemoration of the 25th Anniversary of Malaria Eradication.Taiwan Republic of China The Kaohsiung Journal of Medical Sciences vol.7(5)224-232