

## 乳幼児の呼吸器感染症

菊田英明(元:北海道大学医学部小児科助教授)

(現:はせ小児科クリニック)

### I. はじめに

この度、永井賞という名誉ある賞を頂き、大変恐縮しております。私は北海道大学医学部小児科に入局後、主に感染症を中心に研究を行ってきました。今回の講演では、タイトルを「乳幼児の呼吸器感染症」として、今まで私が行ってきた研究に新型コロナウイルスの話を変えながらお話したいと思います。(講演に使用したスライドは、<https://doctor.99soudan.net/pdf/16.pdf> から見ることができます。)

### II. 総論

呼吸器感染症は病原体の違いにより、感染部位、症状の違い、好発年齢、流行時期が異なります。子どもの呼吸器感染症の76%、大人の37%からウイルスが検出され、子どもの呼吸器感染症の大部分はウイルスが原因で起きています。また、ウイルスが検出された子どもの28%からは同時に複数のウイルスが検出され、ウイルスに重複感染していることが分かります。また、健康な子どもからも38%からウイルスが検出され、小児期にはウイルスの不顕性感染が多いことが示されています。大人にとって新興ウイルスだけが新しい(新型)ウイルスとの感染になりますが、生まれてきた子どもにとっては全て初めて接触するウイルスとなり、言い換えれば全て新しい(新型)ウイルスに感染することになります。そのため集団生活が始まると、急に「かぜ」に罹る子どもが増え、1人の子どもは1月間に0.56回(約2月に1回)急性呼吸器感染症に罹ると言われています。不顕性感染を含めると、更に多くのウイルスとの接触があると考えられます。

### III. (普通)感冒

普通感冒とは、欧米で、Common coldと言われているもので「Acute viral rhinosinusitis(急性ウイルス性鼻副鼻腔炎)」や、「Uncomplicated viral upper respiratory tract infection(合併症のないウイルス性上気道炎)」と定義されています。日本でも(普通)感冒は、「急性副鼻腔炎を含む急性のウイルス性の上気道の呼吸器感染症」と欧米と同様に定義されています。しかし、日本では感冒という名称は一般的でなく「かぜ」と呼ばれることが多く、これがいわゆる「ただのかぜ」です。普通感冒の原因としては、ライノウイルス、コロナウイルスが多く、「ただのかぜ」であれば抗菌薬は必要ありません。「ただのかぜ」に細菌の二次感染(副鼻腔炎、中耳炎、気管支炎、肺炎)を起こした時や呼吸障害(喘鳴を伴う気管支炎、細気管支炎、気管支喘息の増悪)を伴う時は、(普通)感冒、「ただのかぜ」とは言いません。

### IV. 咽頭炎

#### 1. A 群溶連菌

子どもの咽頭炎の15~30%はA群溶連菌が原因であり、子どもの咽頭炎の70~85%はウイルスが原因で起こり、溶連菌が原因でない限り抗菌薬は必要ありません。溶連菌の診断、治療で注意しなければならない点は、幼稚園、小学校の年代の子どもには5~10%の保菌者がいることです。溶連菌感染症では鼻汁、咳、嘔声などの症状を伴わないので、発熱、咽頭痛と同時にこれらの症状が出現した時は感冒の可能性が高く、抗原検査で陽性であっても保菌者である可能性を常に念頭におく必要があります。また、溶連菌が検出されて治療を開始しても24時間以上発熱が続く場合も、他の疾患が隠れている可能性があるため注意が必要です。一般的に保菌者に対して治療は必要ありません。症状のない子どもに、周囲に溶連菌の子どもがいたからという理由で検査をする必要はありません。溶連菌は、いつでも、どこにでも存在しているので、過剰に恐れないでほしいと思います。また、兄弟が溶連菌に罹ったという理由で、同胞への抗菌薬の予防投与を行う必要はありません。

## 2. EBウイルス (Epstein-Barr virus: EBV)

咽頭炎を引き起こすウイルスは沢山ありますが、その一つにEBVがあり、このウイルスが私の前半の研究テーマでした。私が学生の時に、EBVは、リンパ球の中でBリンパ球に感染し、伝染性単核症で見られる異形リンパ球はT細胞であるという論文を読んで衝撃を覚えたことを覚えています。1988年に、冠動脈瘤を持つ慢性活動性EBV感染症の子どもに出会い、その子どもはEBVがBリンパ球ではなく、Tリンパ球に感染しているという今までの常識をくつがえす発見が出来たことは幸運でした。これが、EBVがTリンパ球に感染しているという世界で最初の報告となりました。その後、これがブレイクスルーとなりEBVはBリンパ球だけでなく様々な細胞に感染しているという報告がされるようになりました。それまで、川崎病とEBVの関連を研究してきた私にとって、EBVが冠動脈瘤を作ることは非常に興味深いものがありました。その後、慢性活動性EBV感染症に関して、臨床の研究者としてEBVの研究を行っている基礎の研究者に負けない研究ができたと思います。

もう一つのEBVの研究で貢献できた疾患に血球貪食症候群があります。色々のウイルスで血球貪食症候群を発症しますが、その中に子どもで致命的なものがありました。原因が分からず、そのため診断が遅れ死に至っていた疾患です。Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome (EBVによる致命的・血球貪食症候群)の報告により、今では早期に診断がされ、適切な治療をすることにより救命できる疾患となりました。

## V. 2000年以降に発見された呼吸器ウイルス

### 1. ヒト・メタニューモウイルス (human metapneumovirus: hMPV)

私の後半のもう一つの研究テーマはhMPVでした。2001年、RSウイルスと似た症状を呈する新しい呼吸器ウイルスとしてhMPVがNature Medicineに発表されました。私は興味を持ち著者のDr. Osterhausにメールをしたところ、hMPVを送ってくれることになり、日本で最初に研究を開始できたことは幸運でした。研究の開始が早かったため、世界と戦える研究ができました。現在、細菌

管支炎の原因ウイルスとして RS ウイルスと同様に重要視されるウイルスになりました。臨床像だけでは RS ウイルス感染症と hMPV 感染症の鑑別はできませんが、hMPV 感染症は RS ウイルス感染症より高熱の期間が長く、重症例では細菌の二次感染がなくとも平均 5 日くらい持続することがあります。RS ウイルスと異なり、時に子どもの保護者も感染していることがあります。また、日本での hMPV のいくつかの迅速キットの開発に携わることができました。

## 2. ヒト・コロナウイルス-NL63 (human Coronavirus-NL63: hCoV-NL-63)

現在 hCoV には、4 種類の季節性 hCoV (hCoV-HKU1, hCoV-OC43, hCoV-229E, hCoV-NL63) があり、感冒の原因の 10~15% を占めています。その中の hCoV-NL63 は、560~820 年前にヒトに感染したウイルスですが、2004 年になって初めて発見された hCoV です。hMPV の研究の際に収集した検体を用いて、このウイルスの検出を試み、2 歳以下で喘鳴を伴う気管支炎の乳幼児の 2.5% から hCoV-NL63 を初めて日本で検出することができました。その後 Dr. Esper らから hCoV-NL63 と川崎病の関連が報告され、我々も追試を行いました。hCoV-NL63 と川崎病の関連性は見いだせませんでした。短い論文で発表当時はあまり引用されませんでした。新型コロナウイルスが発見されてからは、小児多系統炎症性症候群 (Multisystem inflammatory syndrome in children: MIS-C) との関連が報告される中で、この論文が多数引用されることになりました。

## VI. 重症呼吸器症候群コロナウイルス 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2)

### 1. 感染経路

感染経路として、飛沫感染、空気感染、接触感染がありますが、エアロゾール(マイクロ飛沫)による空気感染が主役であろうと考えられるようになってきました。エアロゾールは、呼吸、会話、歌唱、叫び声、咳、くしゃみなど、あらゆる呼気活動の際に発生するため、距離と時間で設定した濃厚感染の定義だけでは感染防御に不十分であることが理解できると思います。すなわち、どのような状況下でも感染する危険性があります。即ち、感染が成立するか否かは、ヒトに入るウイルス量(エアロゾール量)で決まります。最近の SARS-CoV-2 の研究では、10 個ウイルスを鼻腔に接種すると半分のヒトが症状を出すことが報告されました。SARS-CoV-2 は他の呼吸器感染症を起こすウイルスと異なり唾液に多量のウイルスを含んでいるため、呼気活動で発生するエアロゾール中には多量のウイルスが存在します。室内で一定の時間を過ごさなければならない状況では、感染防御のためには出すウイルス量と入ってくるウイルス量減らすこと、即ち、会話中はお互いにマスクを着用し、大きな声を出さないこと(マスク会話)と、空気中のエアロゾール量を減らすために換気が重要になります。

### 2. 季節性ヒト・コロナウイルス (human CoV: hCoV) から学ぶこと

SARS-CoV-2 は、子どもにとっては基本的に「かぜ」のウイルスという研究者がいますが、私も同様に考えています。そうだとすると、季節性 hCoV から学ばなければならないことが沢山あります。

季節性 hCoV は、子どもの時期に初感染を受け、抗体は5カ月～2年間持続しますが終生持続せず、2～3年毎に何度も再感染を受けます。4つの季節性 hCoV は、ヒトに初めて感染した時には大人に対して病原性が強いウイルスでしたが、感染しても重症化しない子どもの時期に初感染を受け免疫が蓄積されるにつれ、次第に感冒を引き起こす季節性 hCoV になったと推測している研究者もいます。私も、子どもの間にワクチンによる S 蛋白だけに対する免疫ではなく、初感染を受け種々の蛋白に対する免疫を蓄積していくことが重要と考えています。SARS-CoV-2 では終生免疫が成立せず撲滅されない限り、大人になっても何度も感染する可能性があるということをおこななければなりません。

### 3. Omicron 株の出現

SARS-CoV-2 が発生してから2年半が経過しましたが、早期から世界中に感染が波及し現在やっとな多くのヒトが撲滅できるウイルスではないと考えるようになり、Zero コロナから With コロナと考えるようになってきました。SARS-CoV-2 は免疫学的圧力（自然感染とワクチンによる選択圧）を受けながら、2週間に1塩基の変異を起こして進化してきています。このような変異は季節性 hCoV でも起きていることで、SARS-CoV-2 だけに起きていることではありません。優位な変異株が置き換わってくるのは、優位な株が前の株より感染性が増してきた結果です。現在は、SARS-CoV-2 の Omicron 株の BA.5 がそれにあたります。

私は、Omicron 株の出現以前はワクチン及び自然感染により集団免疫が成立し、Delta 株が季節性 hCoV になると考えていました。しかし、多くの研究者の予測してなかったことですが、S 蛋白に多数の変異を持つ Omicron 株が出現しました。何故、一度に多数の変異を持つ Omicron 株が出現したかは、ウイルス学的に興味がある点です。Omicron 株の BA.1、BA.2 と、それまでの SARS-CoV-2 とのウイルス学的な大きな違いは侵入方法です。Omicron 株ではエンドソームを介する経路が主な侵入経路となり、細胞融合で侵入する経路が少なくなったことです。ワクチンは Delta 株までは非常に優れた感染防御を示していました。しかし、Omicron 株の出現により、免疫学的に大きく変化したことにより、今まで蓄積してきた免疫から逃避するようになり、ワクチンの有効は限定的で防御期間も短くなりました。一方、感染経路の変化で細胞融合が少なくなり肺炎が少なくなったことにより、Omicron 株は Delta 株より大人にとっても軽症となり、「かぜ」の季節性 hCoV に近づいてきました。Omicron 株が自然から与えられた生ワクチンと考えている研究者もいます。変異により新しい変異株が次々出現しても慌てる必要はありません。現在までは、病原性は減少してきています。もし、病原性が強くなるとすれば、ヒトから感染した動物の中で変異が進行し、その変異ウイルスがヒトに戻って感染する場合は一番考えられ、これには注意が必要だと思います。

子どもに対するワクチンの必要性に関してですが、COVID-19 発症当時から子どもは大人より軽症であり、更に日本の子どもは欧米でみられるような川崎病に類似した MIS-C は非常に稀で、致死率は RS ウイルス、インフルエンザウイルスと比べ低いことを念頭に置く必要があります。Omicron 株の感染に対しては、2回のワクチンでは効果は限定的で有効な期間も短く、現在は

Omicron 株に有効性の高いワクチンを使用できる状態ではありません。心筋炎などの副反応を考えワクチンのメリット、デメリットを考えワクチン接種を考えてほしいと思います。

SARS-CoV-2に感染しても終生免疫ではなく何度も感染を繰り返し、いずれは全員が一生の間に何度も感染すると考えられます。また、Delta 株から Omicron 株に変わったことで、普通の生活に戻れる日が早くなったと思います。あと数年間で、ワクチンもしくは自然感染により多くのヒトが免疫学的記憶を持ち、重症者が少なくなれば SARS-CoV-2 は 5 番目の季節性 hCoV となり、以前の日常生活を取り戻すと考えています。普通の生活に戻るとは、疑いのある重症な患者とハイリスク患者にのみ検査、治療を行うことです。

最後に

今回、北海道小児保健研究会から永井賞を頂き、心から感謝申し上げます。なお、今回発表した内容の研究は北大小児科感染グループの諸先生(板倉治先生、石黒信久先生、岡村暁子先生、吉岡幹朗先生、海老原敬先生、遠藤里香先生)と一緒に行った研究です。最後に、研究をする機会を与えてくださり、また永井賞の推薦をしてくださった小林邦彦名誉教授に深謝いたします。

HP.に戻る <https://doctor.99soudan.net>