

教育講演

14. 内科医が知っておくべき小児感染症

森内 浩幸

教育講演

14. 内科医が知っておくべき小児感染症

森内 浩幸

Key words : ウイルス感染合併症, 胎内感染, 脳症, ワクチン

はじめに

内科の先生方に、子どもの感染症の何について話せばいいのか正直迷うところがある。珍しい病気を話しても仕方がないが、当たり前過ぎることを話すのも失礼だし…。ということで、「当たり前なことだけどちょっとあやふやで、今さら人に訊くのも恥ずかしい」という項目が一つでもあればという気持ちでまとめてみた。

その一：子どもの感染症から大人の感染症に

流行疫学の変化によって、かつては子どもの頃に罹っていた感染症に大人が罹ることが増えてきた。そのような感染症として、例えば麻疹、水痘、ムンプスが挙げられるが、これらの病気は大人の方が重症化しやすいことに要注意！

1. 麻疹

麻疹は子どもの代表的な感染症とされてきたが、2007年に10代～20代を中心とする流行が起こった。これを受けてそれまで小児科定点観

測で流行疫学を推測していた方針を切り替え、全数報告するようになった2008年の年齢分布(図1)を見ても、今やこの感染症の患者は小児科よりも内科を受診する可能性が高いことがはっきりしている。

しかし我が国において麻疹は元々子どもの感染症と決まっていた訳ではない。江戸時代の記録を読むと、数十年毎に大流行を起こして子どもから大人まで殆どの年齢層が罹患してしまい、罹った人は治って免疫がつくか命を失ったので、また数十年間は全く流行が起らないという周期を繰り返していたようである(図2)。昔から「麻疹は命定め、痘瘡は見目定め」と言われ恐れられてきた麻疹だが、子どもも大人も一斉に罹ってしまう大流行の中、大人が子どもよりも重症になりやすいことが観察されていた。

最後に駄目押しの一言。「麻疹なんか昔は嫌になるほど診たよ。患者が来れば診断は簡単だ。」とお考えのベテランの先生方～今や麻疹の多くは修飾麻疹(幼少時のワクチンの効き目が薄れたところで感染したために、麻疹としての病像が揃わない非典型例)である。残念ながら多くの誤診例がある。臨床診断だけではなく、全て

長崎大学小児科

108th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Educational lecture: 14. What Physicians Should Know about Pediatric Infectious Diseases.

Hiroyuki Moriuchi : Department of Pediatrics, Nagasaki University School of Medicine, Japan.

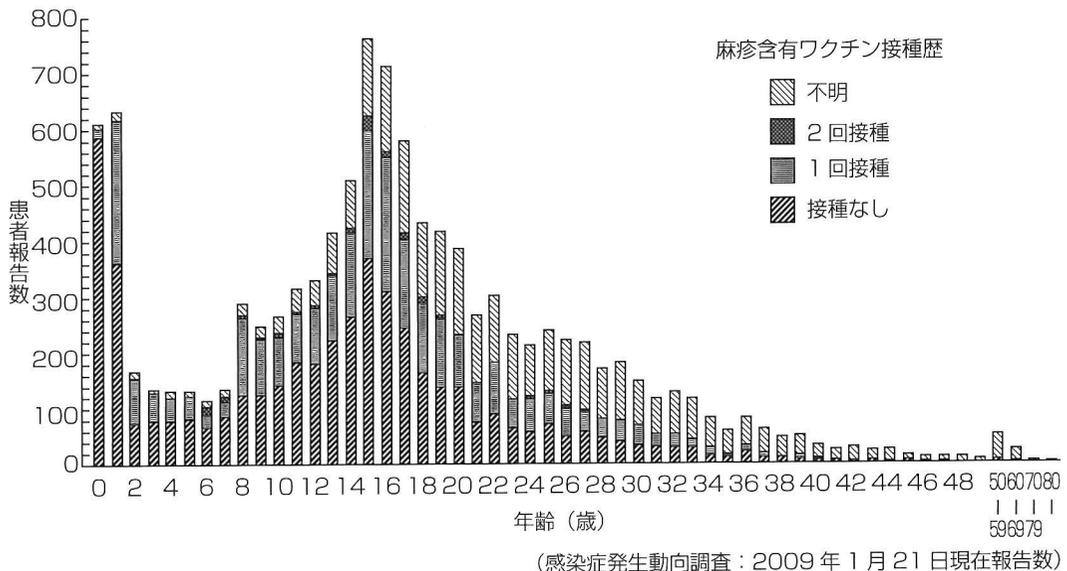


図1. 麻疹患者のワクチン接種歴別年齢分布, 2008年
 感染症発生動向調査の結果 (IASR 2009; 30: 29-30) から転載した。



江戸時代, 麻疹は20~40年毎に大流行!

一回の流行で殆ど全ての感受性者が感染してしまう!(老若男女感染する中, 大人ほど重症になることがわかっていました。)

↓
 数十年後, 人口の多くが再び感受性者に置き換わるまで, 鳴りを潜めてしまう。

図2. 「麻疹流行年数」一松齋芳・画, 文久2年(1862年)

「くすりの博物館 <http://www.eisai.co.jp/museum/index.html>」の「人と薬のあゆみ〜はしか・はしか絵 <http://www.eisai.co.jp/museum/history/b1500/0500.html>」から転載した。

のケースに対して抗体検査に提出していただきたい¹⁾。

2. 水痘

かつて欧米で子どもが水痘に罹患すると, 「chickenpox party」と称し近所の子も達がそ

の家に集まって遊んだそうだが, これは大人が罹ると重症化する水痘に確実に子どものうちに罹ってしまおうとしたものである。実際米国の1990~94年の統計で, 20歳以降の水痘患者は1~4歳の患者と比べて死亡率は25倍であった(図3)²⁾。もちろん有効で安全なワクチンが接種できる今, わざわざ罹るの必要はない。皮膚の二次性細菌感染症(含, 劇症型A群β溶連菌感染症), 肺炎, 中枢神経合併症などのリスクを背負う必要など全くないからである。

3. ムンプス

大人が罹ると重症化しやすいウイルス感染症として, 忘れてはならないものにムンプスがある。大人がムンプスに罹患すると実に様々な合併症に悩まされる。精巣炎は男性不妊の原因として悪名高く, 豊臣秀吉が正室のねねに加え300人を超える側室を抱えていたにも関わらず真の跡継ぎを残すことができなかった理由として, 真偽の程はともあれムンプス精巣炎後遺症としての男性不妊を唱える人もいる(注: 秀頼の生物学的父親が秀吉であると信じることは非常に困難である(図4))。その他にもムンプスは, 髄

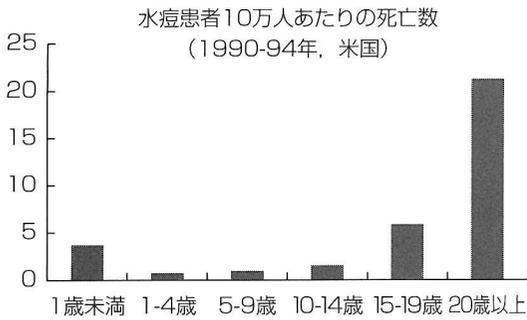


図3. 水痘も大人の方が重症!

米国におけるワクチン普及以前の水痘患者の死亡率を年齢層別に示した(文献2のデータより作図).

膜炎, 脳炎, 肺炎など様々な合併症が起こすが, 今最も注目されているのは難聴である. ムンプスは後天性感音性難聴の原因として最多のもので, 以前はムンプス患者数万人に一人くらいに起こると考えられてきたが, 近年日本で行われた調査では1,000人に一人という高頻度で生じていた³⁾. 以前よりも高頻度である理由の一つには, 発症年齢が上昇したこともあるのかも知れない.

その二: 大人の病気が子どもに起こった?!

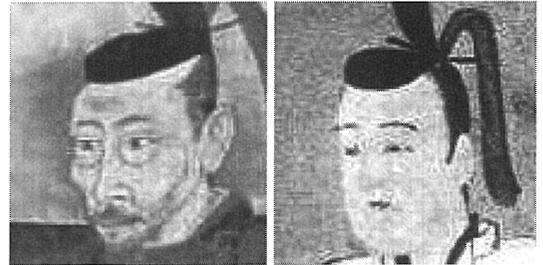
今度は逆に, 大人の病気と思われているもので子どもに起こる場合を二人の小児患者を紹介する形で述べる.

1. 帯状疱疹と脳梗塞

最初の患者は12歳女児で左顔面麻痺と左半身麻痺のために来院し, 画像検査で右被殻・尾状核の梗塞が認められた. 脳梗塞を起こすような基礎疾患は一連の検索の結果否定的であったが, 発症の9カ月前に右三叉神経第一枝(V1)領域に帯状疱疹を起こしたという既往歴があった(両親嘆くには「どうしてこの子は帯状疱疹だの脳梗塞だの年寄りの病気にばかり罹っちゃうんだらう!」). MR Angiographyでは右中大脳動脈の第1セグメントに壁不整が認められ, 髄液には軽度の細胞増多(35/μl)があり, nested PCR

正室のねねをはじめ, 300人もいたという側室の誰にも子どもができなかったというのに, 淀君にだけ子どもができたことから, 秀頼は本当は秀吉の子どもではないと以前から云われている. 一説には, 秀吉は若い頃にムンプスに罹患し, 辜丸炎を起こして男性不妊になったとのこと….

戦国武将の死生観(篠田達明)新潮選書



豊臣秀吉 豊臣秀頼

5尺足らず(152 cm) 6尺5寸(197 cm)

「猿」 公家風美男子

図4. 日本史を変えたムンプス???

記録に残る豊臣秀吉と秀頼の外見風貌を呈示する. 秀吉ムンプス男性不妊説は, 「戦国武将の死生観(篠田達明)新潮選書」に依る.

で水痘帯状疱疹ウイルスDNAが検出された. つまりこの子どもは右V1領域の帯状疱疹に伴った右中大脳動脈の血管炎の後遺症として脳梗塞を発症したのである. 両親は「年寄りの病気」と嘆いたが, 実はそうではない. この子は生後14カ月で水痘に罹患したが, 0~1歳頃に水痘に罹患した場合特に免疫抑制状態になくても小児期に帯状疱疹を発症することは稀ではない. また水痘や帯状疱疹(V1領域)の後に脳梗塞を起こすことも稀ではないが, 脳梗塞が起こるのはその数週間から数カ月後なので見逃されがちである⁴⁾.

2. 性行為感染症

次の患者は15歳の女児で, 発熱, 咽頭痛, 全身倦怠感を訴え, 診察の結果伝染性単核症と診断された. しかしその後も咽頭炎はなかなか改善せず, さらに腹痛も訴えるようになり, 調べていくうちにクラミジアによる骨盤内炎症性疾患(PID)が肝周囲炎まで進展していて, 咽頭からもクラミジアが検出された. 二つの性行為感染症を持っていたことからさらに精査したとこ

ろ、HIVにも感染していることが判明した。後方視的に見ると、急性Epstein-Barrウイルス感染があったことも間違いないものの、伝染性単核症としてみていた病態は急性HIV感染症としても矛盾なく、むしろ皮疹などの特徴からは後者の可能性が高いと考えた。

実はどちらも私が米国で診療活動をしている時に経験したものだが、帰国後も健康小児の帯状疱疹はしばしば診ているし、水痘後脳梗塞も稀なものではない。また幸いHIV感染にまでは至っていないが、(性行為感染としての)伝染性単核症やクラミジア感染を起こしていた事例にも事欠かない。決して「珍しい」症例の呈示をした訳ではないことを再度強調する。

その三：子どもから大人へ、大人（妊婦）から子ども（胎児）へ

大人（含、妊婦）が罹っても大した事はないけれど、胎児に感染が及ぶと大変なものがある。ここではヒトパルボウイルスB19 (HPV-B19)とサイトメガロウイルス (CMV) を代表例として取り上げる。

1. ヒトパルボウイルスB19

HPV-B19は子ども達に伝染性紅斑を流行させ、その子達に接触した大人も未感染であると罹ってしまう。大人にとっても軽い病気に過ぎないが、妊婦の感染は胎児水腫（重症貧血・心不全による全身浮腫）をきたし死産をもたらす。

伝染性紅斑のややこしいところは、急性HPV-B19感染の極期の病態ではなく、むしろ回復期のものだというところにある（図5）。HPV-B19に感染した後、約1週間の潜伏期を経てウイルス血症を起こすようになるが、この頃ウイルス感染細胞である赤血球前駆細胞、巨核球、血管内皮細胞の障害を起こし網赤血球数低下、血小板減少、出血斑を呈し、また感染防御反応として発動した高サイトカイン血症のために発熱する。やがてウイルスに対する特異IgG抗体が産生

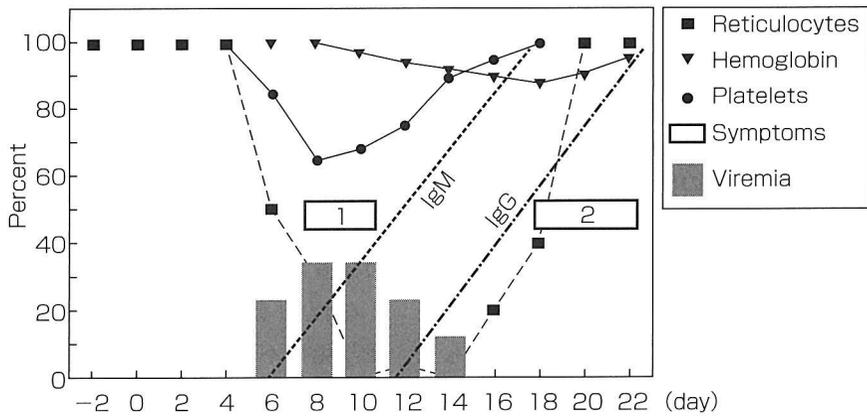
されるようになると大量の免疫複合体が形成されて、これが皮膚や関節に沈着することで伝染性紅斑としての特徴的な皮疹や関節リウマチとの鑑別がしばしば問題となる関節症状が生じる（図5）⁵⁾。従って伝染性紅斑を発症する頃にはウイルスの活動性は治まっており、登校禁止などの措置は不要である。

なお、「軽い」病気と書きはしたが、ご存知の通り免疫不全者や溶血性貧血の患者では大きなトラブルを起こすし、後述するように健康な成人や小児でも急性心筋炎という致命的な合併症をきたすことがあるので油断しないように。

2. サイトメガロウイルス (CMV)

CMV胎内感染の頻度には地域差があるが、我が国では出生の0.31%であることが最近の前方視的調査で示されている⁶⁾。このうち30%には出生時に何らかの臨床症状を呈するか脳画像上の異常を認めたので、生まれてきたベビーの1,000人に一人は先天性CMV感染による障害を大なり小なり受けていることになる。先天性風疹症候群がワクチンの普及によって激減した今、先天性CMV感染症は最も重要な先天性感染であり、先進国における先天性中枢神経障害の原因としてDown症候群に次ぐ存在になっている。感音性難聴、精神運動発達遅滞、てんかん、自閉症など様々な障害を来し、本人や家族のQOLを著しく低下させるとともに社会経済的損失も計り知れない。

妊婦の感染源として最も注意すべきは感染した子ども（無症候性ながら唾液や尿に大量のウイルスを排泄し続ける）で、保育園に預けている子どもがそこで感染し、次の子どもを妊娠している母親へウイルスを伝播することを防ぐには、子どもの唾液や尿に汚染されたものを扱う際に注意を払う以外の手段はない（図6）。ワクチンは今なお研究段階である。もちろん保育士や看護師など、乳幼児の唾液や尿に曝露する機会の多い職業に就いている女性が妊娠した場合には非常に大きな問題になる。



- | | | | |
|---|------------------|---|---------------|
| 1 | ウイルスによる直接障害 | 2 | 免疫複合体病 |
| | 赤芽球系細胞 ▶ 網状赤血球低下 | | 皮膚への沈着 ▶ 紅斑 |
| | 巨核球 ▶ 血小板減少 | | 関節への沈着 ▶ 関節症状 |
| | 血管内皮細胞 ▶ 出血斑 | | |
| | 心筋細胞 ▶ 心筋炎 | | |
| | 高サイトカイン血症 発熱 | | |

図 5. 急性HPV-B19 感染

二峰性に臨床症状が発現するところを図中に①と②で示し、その具体的な症状と機序を図の下に概説した。HPV-B19 特異IgGおよびIgM抗体のおおよその出現時期も破線で書き入れている。

(http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ID/11023&topicKey=ID%2F8272&source=outline_link&utdPopup=trueより改編)

その四：たかが風邪，されど風邪

風邪と侮ってはいけない。風邪を「ウイルスによる上気道粘膜感染症」と定義すれば、もちろん「万病の元」ではないにせよ下気道感染や細菌重感染を引き起こす。しかし気道粘膜を離れた場所にも油断大敵の合併症をきたすことを忘れてはならない。

1. 急性脳症

冬場の風邪の代表～インフルエンザは子どもに脳症を来す。種々の感染に伴う急性脳症の発生は日本を含むアジアに多く、我が国では年間400～700例発症していると推測されている⁷⁾。年齢分布は広いが0～3歳の乳幼児に最も多く見られる。先行感染は57%で同定されており、その

中で最も多いものがインフルエンザで全体の27%を占める。それ以外ではヒトヘルペスウイルス6型感染(突発性発疹)17%、ロタウイルス感染4%、RSウイルス2%と続き、それ以外の感染症は全部合わせても7%程度に過ぎない(図7)。従って、いかなる風邪の場合でも起こり得ることであるが、やはりインフルエンザの流行時には要注意である。インフルエンザ脳症(およびその他の感染に伴う脳症)の予後は当初かなり悪かったが、経験を積み重ねまとめられたガイドラインが広く利用されるようになって治療管理が向上し、予後は大幅に改善した⁸⁾。急性脳症全体として、治癒56%、軽～中等度後遺症22%、重度後遺症14%、死亡6%と報告されている。抗ウイルス薬の投与に加えて、メチルプレドニソロン・パルス療法やガンマグロブリン大量療

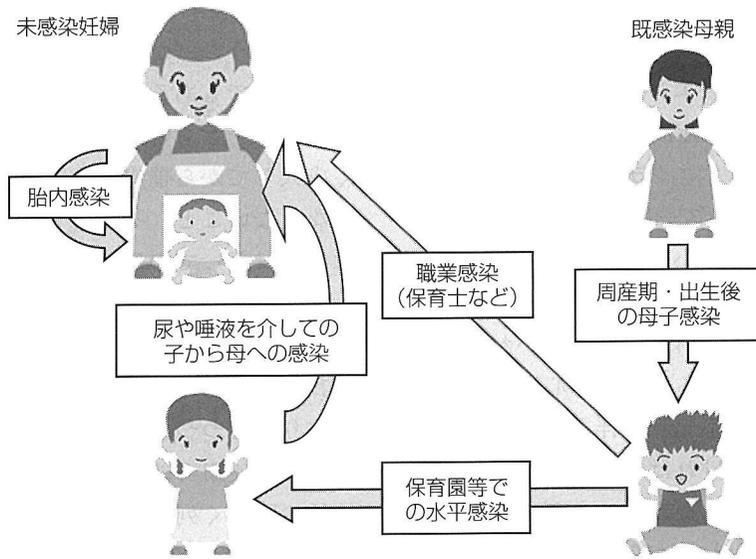


図 6. CMVの感染経路

CMVが未感染の妊婦へ（そしてさらに胎児へ）感染する主たるルートを図示した。

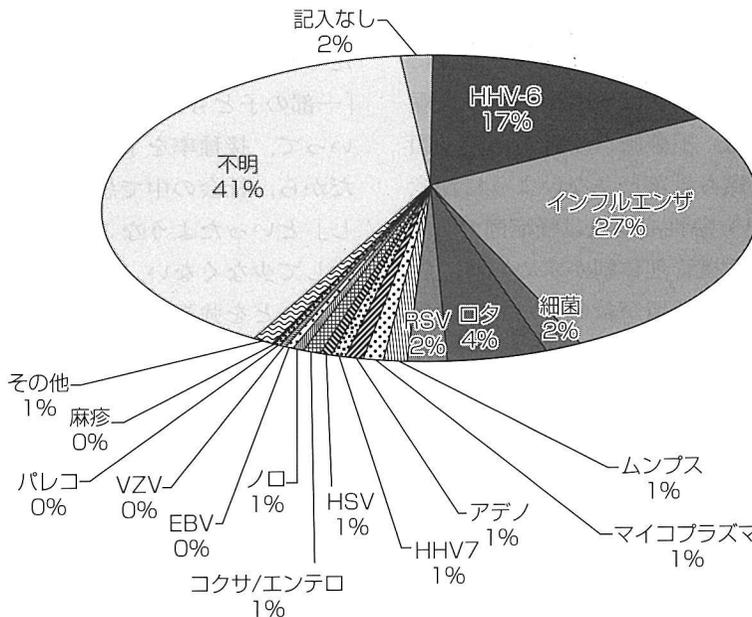


図 7. 急性脳症の先行感染病原体

(文献7より転載した)

法などの「特異療法」、脳低体温療法などの「特殊療法」、そして適格な「支持療法」などを、できるだけ早い段階から施すことが肝要で、熱発

した子どもが痙攣や意識レベルの低下や異常な言動を見せた時には、急性脳症を疑って直ちに二次・三次小児医療機関に搬送することが望ま

れる。

2. 急性心筋炎

夏場の風邪の代表～エンテロウイルス（特にコクサッキーB群）感染症は心筋炎や脳炎を来す。心筋炎の原因として、エンテロウイルス以外には、最近アデノウイルスやHPV-B19などの重要性も指摘されている。小児の心筋炎は劇症型が30～40%、その他の急性型が40～50%で、進行が早く予後が悪い⁹⁾。先行感染症状（いわゆる風邪症状）に続いて起こる心症状（心不全症状、胸痛、心ブロックや不整脈に伴う症状）を見落とさないようにしなければならないが、子どもの急性心不全の症状は捉え難い。だだだごろごろして身体を動かしたがる、食欲がないなどの心不全症状はしばしば「風邪の治りが悪いのかな？」と思うくらいの症状でしかない。そのうち出現してくる咳や喘鳴や呼吸困難感などの呼吸器症状も、小児に多くみられる「風邪による気管支喘息発作の誘発」として見逃されがちである。常に急性心筋炎の合併の可能性に留意して以上の症状を聞き漏らさず、さらに脈の異常（頻脈、徐脈、不整脈）や奔馬調律や頸静脈怒張などの徴候も見落とさないように注意しなければならない。急性心筋炎は軽症例であっても急変時の心肺危機管理体制が求められ、特に劇症型では体外補助循環が救命のためには必須である。遭遇することは比較的稀であっても、起こってしまった際の対応の善し悪しが即子どもの命に関わることから、知っておいて欲しい子どもの感染症のリストに挙げたい。

その五：子どもへのワクチンはおじいちゃん・おばあちゃん孝行

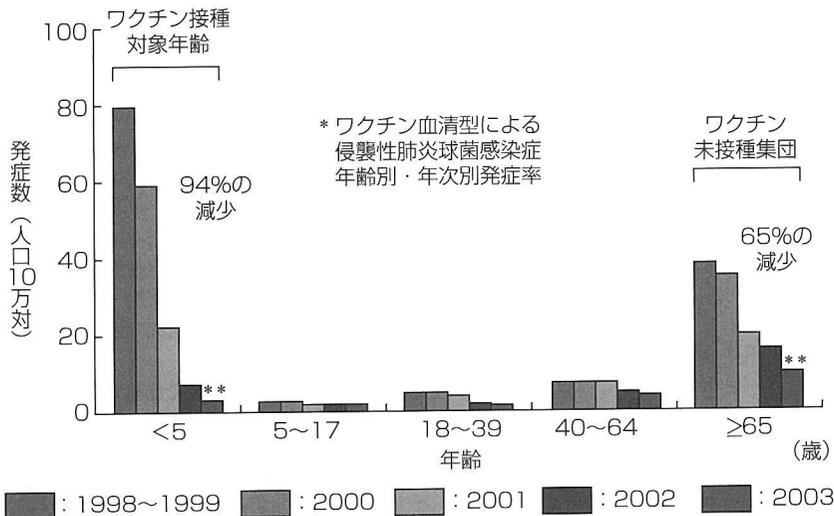
とかく大人しか診ない医師は、インフルエンザ以外のワクチンへの関心が低い（ことがある）。せめて大人にも肺炎球菌多価莢膜多糖体ワクチン（高齢者）や破傷風ワクチン（全ての成人に10年毎に）を積極的に勧めて欲しいが、子ども

へのワクチンのことももう少し知っておいて欲しいと思うことがある。なぜなら、それが大人を守る術でもあるからである。一つには、前述のように子どもの時に免疫を付けておくことなく成人してから罹患すると重症化する感染症が少なくないこと、そしてもう一つには、子どもは成人にとっての重要な感染源であるからである。

「ワクチン後進国」とレッテルが貼られて久しい我が国であるが、ようやく少しずつその遅れを取り戻しつつある。日本小児科学会では、現在日本で使用可能なワクチンを定期接種・任意接種の別なく列記し、推奨する接種スケジュールとして呈示しているが¹⁰⁾、近年導入されたワクチンの中でも特筆すべきは「インフルエンザ菌b型（Hib）ワクチン」と「肺炎球菌コンジュゲートワクチン」である。「ワクチンは効かない。本当の感染症（Hib感染症や肺炎球菌感染症）に罹ったってまた罹るくらいなんだから、ワクチンだったらなおさら効かないに決まっている」とか、「一部の子どものみだけワクチンを接種したからといって、接種率を下回る効果しか生まれないのだから、社会の中で患者が減る訳じゃあるまいし」といったようなことを考えている内科医は決して少なくない。これらが誤解や偏見に過ぎないことを強調したい。

1. 自然感染よりも強力な免疫を付けるワクチン

Hibや肺炎球菌のように莢膜で覆われている菌は、それによって食細胞による貪食から身を守っている。そのため最も重要な防御因子となるのは、莢膜多糖体に結合しオプソニンとして作用し食細胞による貪食を促してくれる抗体であるが、幼少期には多糖体抗原に対する免疫応答がうまくできず、髄膜炎や敗血症などの全身感染や呼吸器感染を起こしてもこれらの菌の莢膜多糖体に対する抗体を産生することはできない。ところが今小児に用いられているワクチンは、これらの菌莢膜多糖体抗原を蛋白にコンジュゲー



* : Active Bacterial Core調査, 米国, 1998~2003年による
 ** : $p < 0.05$, 2003年対1998~1999年

図 8. 結合型肺炎球菌ワクチンの「集団免疫」作用

現在日本でも使用されている 7 価結合型肺炎球菌ワクチンでカバーしている血清型の肺炎球菌による侵襲性感染症の米国における発症率を、年齢分布とワクチン導入以前(1998~99年)とそれ以降とで比べる形で示している(文献 11 から作図)。好発年齢が乳幼児と高齢者であること、ワクチン接種率(68%)を超える予防効果(94%)がワクチン接種対象年齢層(5歳未満)で見られたことに加え、ワクチン未接種集団である高齢者(65歳以上)でも発症率が65%減少する「集団免疫」効果が得られている。

トすることによって、乳幼児であっても有効な防御抗体を作ることができるようにしたものである。つまり、「自然感染では免疫は付かないが、ワクチンなら付く」のである。ワクチンの方が自然感染よりも強力な免疫を付ける別の例として、ヒトパピローマウイルスワクチンがある。

2. Herd immunity (集団免疫効果)

これらのワクチンが導入された海外では、(ある程度当初から期待されたことだが)興味深い現象がみられた。乳幼児に対するワクチン接種率(68%)を上回る乳幼児における感染防御効果(94%)が得られ、さらには全くこれらのワクチンを接種していない世代である高齢者の感染まで65%も防ぐことができた¹¹⁾。これは実は、「高齢者の感染源として重要なものは乳幼児(お孫さん)」だからである。ワクチンで予防しない限り、集団保育が始まった後子ども達はあつと

いう間にこれらの菌が鼻咽頭に常在するようになる。ワクチンは子ども達同士の菌の伝播を防ぐことで、抗莖膜抗体を培っていない子どもも防ぐことができるし、子どもから大人への伝播を防ぐことで大人も守っている(図 8)。

同じように「子どもへのワクチン接種が大人(特に高齢者)を守る」事例として、インフルエンザが挙げられる。かつてインフルエンザワクチンが高齢者には全くといっていいほど接種されてなかった頃に、学童に対しては毎年しっかりと接種されていた。「効かない」「副作用が出る」と非難ごうごう浴びて撤退となったことはご存知の通りであるが、実は被接種学童もそれなりには守られていたのに加え、日本国内の未接種高齢者にとっては恩恵だったことが後方視的な観察で認められている¹²⁾。このような「herd immunity」は、ワクチンの大切な効用である。

おわりに

何か一つでも、「あっ、そうなんだ!」という内容があったでしょうか? そうであれば幸いです。最後の一言~小児の感染症に関するバイブルは米国小児科学会から出されているRedBookで、内科医へもお薦めである。日本語版も出されているので、お手元に置いておかれると大変便利である¹³⁾。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 最近の知見に基づく麻疹の検査診断の考え方 (国立感染症研究所麻疹対策技術支援チーム) <http://idsc.nih.gov/disease/measles/pdf01/arugorizumu.pdf>
- 2) Meyer PA, et al: Varicella mortality: Trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis* 182: 383-390, 2000.
- 3) Hashimoto H, et al, Kinki Ambulatory Pediatric Study Group: An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J* 28: 173-175, 2009.
- 4) Moriuchi H, Rodriguez W: Role of varicella-zoster virus in stroke syndromes. *Pediatr Infect Dis J* 19: 653-658, 2000.
- 5) Jordan JA: Clinical manifestations and pathogenesis of human parvovirus B19 infection. *UpToDate* 19.1 http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-pathogenesis-of-human-parvovirus-b19-infection?source=search_result&selectedTitle=1%7E150
- 6) Koyano S, et al: Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multi-center large-scale study. *BMJ Open* (in press).
- 7) 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成22年研究報告「重症・難治性急性脳症の病因解明と診療確立に向けた研究」急性脳症の全国実態調査(研究代表者:水口雅).
- 8) 厚生労働省科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」平成21年9月。インフルエンザ脳症ガイドライン(改訂版).
- 9) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告)。急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン(2009年改訂版)(班長:和泉徹).
- 10) 日本小児科学会: 同時接種を前提とした予防接種スケジュール。 http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_110427.pdf.
- 11) Reingold A, et al: Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States, 1998-2003. *MMWR* 54: 893-897, 2005.
- 12) Reichert TA, et al: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 344: 889-896, 2001.
- 12) 岡部信彦監修, 米国小児科学会編: 最新感染症ガイドR-Book<2006>. 日本小児医事出版社, 2007.