

## 老いの感染症

原田信志

### はじめに

感染症は、微生物である病原体とヒトである宿主とのバランスの上に成り立っている。つまり、感染する病原体の毒力が強ければ、弱い病原体よりヒトは発症しやすい。また、毒力が同じであれば、侵入する病原体の量が多い場合に発症する。一方、宿主の側を考えると、体力がなく栄養が悪い状態では、たとえ微量の弱い微生物であっても感染が成立すれば、発症するであろう。このように、感染は病原体と宿主との微妙な力関係で決定される(図1)。

そこで「老いの感染症」を考える時、この病原体と宿主の両者について別々に考察を加える必要がある。我々は、そうすることにより、いかにして感染症を防ぐか、あるいは悪化しないようにどのようにしたらよいかを知ることができる。

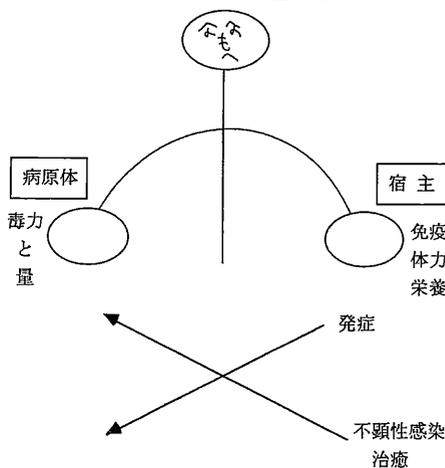


図1：病原微生物と宿主のバランス関係。相対的に病原体が重くなると発症し、宿主が重くなると治癒する。

## I. 宿主の老化

### A. 感染防御機構

ヒトは外界から異物の侵入があった時、その異物から自分自身を守ろうとす

る。異物が病原微生物である時も例外ではない。そのような防御機構には、生まれながらに備わっている抵抗性（自然抵抗性）と感染が起こってから生じてくる抵抗性（獲得抵抗性）の二種類がある（表1）。

表1 微生物感染症に対する防御機構

A. 自然抵抗性	1. 解剖学的障壁（皮膚，粘膜など）
	2. 食細胞（多形核白血球，マクロファージ，NK細胞）
	3. 液性因子（リゾチーム，ムコ蛋白，補体など）
B. 獲得抵抗性	1. 非特異的抵抗（炎症，CRP，インターフェロン）
	2. 特異的抵抗（液性免疫と細胞性免疫）

## 1. 自然抵抗性

### ①皮膚および粘膜

感染が成立するためには、まず病原体が皮膚あるいは呼吸器や消化器などの粘膜を突き破って体内に侵入しなければならない。しかし、この皮膚や粘膜は、病原体にとっては大きな物理的バリアーである。普通の（傷や炎症がない）状態では、最も小さいウイルスでも、通過するのが困難である。しかも、汗や粘液には殺菌作用があり、感染を防ぐ役割を担っている。

### ②血液細胞

ヒトの血液の中には、大きく分けると、血清といわれる液体成分といろいろな細胞からなっている。これらの細胞には、血液の中に侵入してくる異物を常に監視し、体外へ排除（あるいは無毒化）しようとする機能を持ったものがある。その代表として、いわゆる食細胞といわれる細胞群がある。多形核白血球、アメーバーを連想するマクロファージ、NK（natural killer自然の殺し屋）細胞などがそれにあたる。

### ③液性因子

血清には補体と呼ばれる蛋白があり、正常人の血清に殺菌作用があることから発見された。そもそも抗体（ある特定の異物にくっつく血清蛋白）の役割を補佐するという意味で補体と名付けられたが、この補体単独でも殺菌作

用がある。細菌やウイルスの膜成分に反応し活性化し膜に穴を開け、これらの微生物を溶解させる。

その他、涙にリゾチームなどの酵素、組織液や粘液にムコ蛋白などがあり、これらの物質も微生物に非特異的に作用し、殺す。

## 2. 獲得抵抗性

微生物が体内に侵入すると、生体はそれに反応する（獲得抵抗）。この反応には、侵入した微生物にのみ働く特異的なものと広く一般的防御機構として働く非特異的なものがある（表1）。

### ①非特異的抵抗

まず異物が体内に存在すると、発熱、痛み、腫れが生じる。これを、炎症という。炎症が起こると、そこには多形核白血球などの食細胞が集まる。その結果、熱をもち、局所の酸性度が上がる。これらの現象はいずれも殺菌的に作用する。

また血清中にはC反応性蛋白（CRP）といわれる、炎症の急性期に増加するものがある。このCRP蛋白は、細菌や真菌のC多糖体と結合する。CRPは白血球の遊走や貪食を促進し、補体を活性化する。CRPは炎症の目印として、検査にも使われている。

その他、ウイルスなどが感染した細胞には、インターフェロンと呼ばれる蛋白が作られる。この蛋白は、抗細菌、抗ウイルス、抗腫瘍などの多くの作用をもっている。

### ②特異的抵抗

獲得性の特異的抵抗を、とくに狭い意味で免疫と呼ぶこともある。この免疫には、おもに血液中の蛋白成分（抗体）によって行われる液性免疫と細胞成分が司る細胞性免疫がある。これらの特異的免疫は、主にリンパ球という免疫担当細胞によって成立している。リンパ球の中で、Bリンパ球が抗体を作り液性免疫をTリンパ球が細胞性免疫を担っている。

液性免疫：微生物が体内に侵入すると、その表面の一部の蛋白は異物とし

て認識される。この異物（この場合、抗原と呼ぶ）の刺激により、Bリンパ球は分化し、抗体として免疫グロブリンimmunoglobulins（Ig）を分泌する。Igは、構造の違いにより、IgG、IgM、IgA、IgD、IgEに分けられる。これらの抗体は、刺激された抗原にしか結合せず、非常に特異性が高い。抗原（微生物であればその蛋白の一部）と抗体の結合により、補体が活性化されたりする。その結果、微生物は破壊される。

細胞性免疫：これも抗原の刺激により、Tリンパ球が分化する。この抗原を持った細胞を攻撃する細胞障害性T細胞（CTL）が体内に多く誘導される。CTLはある特定の異物（あるいはウイルス抗原）を持った細胞を選択的に選び、排除する有能な殺し屋である。

### ③免疫不全の感染症

抗体が細菌やウイルス粒子に主に作用しその感染性を無くしてしまうのに対し、CTLはウイルスが感染した細胞や結核菌などの細胞内寄生菌を攻撃し殺してしまう。このように、液性免疫と細胞性免疫では、対象となる攻撃微生物が異なる。従って、Bリンパ球が機能しないB細胞不全とTリンパ球が機能しないT細胞不全では、その個体での主となる病原体の感染様式が異なる（表2）。

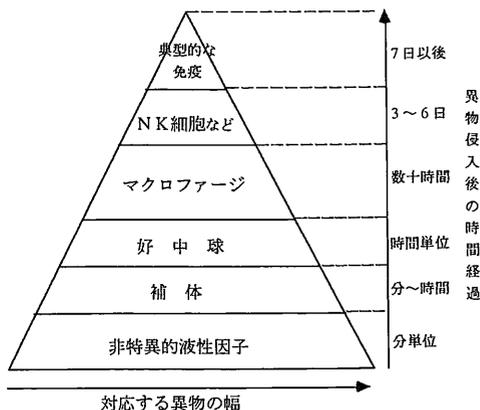
表2 免疫不全の感染の特徴

感染病原体・感染部位	B細胞不全	T細胞不全
グラム陽性菌および <i>H. influenzae</i>		
敗血症、髄膜炎、皮膚炎	++	+
肺炎	+++	+
中耳炎、副鼻腔炎	+++	-
グラム陰性菌		
敗血症	-	++
肺炎、皮膚炎（膿瘍）	-	+++
腸炎	-	+
尿路感染	+	-
細胞内寄生性細胞		
結核菌、サルモネラなど	-	+++
真菌（ <i>Candida albicans</i> など）		
口内炎、皮膚、食道など	-	+++
一般ウイルス		
ヘルペス、麻疹、CMVなど	-	+++
細胞融解型ウイルス		
ポリオ、日本脳炎、デング熱など	++	+
肺炎ウイルス	+	++
原虫		
<i>Pneumocystis carinii</i> （肺炎）	-	+
Sporozoon（孢子虫）	-	+

### 3. 微生物に対する宿主の時間的反応

ある微生物が体内に侵入した時、上記の宿主の抵抗がすべて同時に起こる

わけではない(図2)。まず、多くの微生物は体液や血清中に存在する非特異的な液性因子に曝され、感染性を無くしてしまう。その後、補体が攻撃する。ここまで分単位の反応で、かなり多くの微生物が処理される。この難関を突破した微生物は、つぎに好中球、



マクロファージなどの貪食を受ける。この中で、マクロファージは、貪食した微生物の抗原をリンパ球に伝える。その結果、リンパ球は多くの抗体やCTLを誘導し、約1週間で完全な選択性の高い免疫が成立する。この時点で、生き残っている微生物は、抗体やCTLにより完璧に攻撃され、体内から排除される。

図2：体内に侵入した異物(病原体)と生体の防御反応の時間的経過

## B. 宿主抵抗性の老化

上で述べた様々な宿主の抵抗性が、加齢と共に変化するのであろうか。もし変化するとすれば、感染に対してどのような影響があるであろうか。

### 1. 加齢と解剖学的バリアー

年をとるにつれて、皮膚はうすく弱くなる。また、粘膜、特に呼吸器粘膜では細胞の繊毛運動が活発でなくなる。それに加えて、加齢と共に、筋力も落ちるのが普通である。このような解剖学的老化は、様々な病原微生物が体内に容易に侵入しやすくなる事をしめしている。また、一旦侵入した微生物も体外へ排出されにくい。例えば、呼吸器で感染が起きると、繊毛運動の弱化和呼吸器の筋力低下のため、喀たん能力が落ちる。このため、老人がカゼ

をこじらせ易く、肺炎などを起こす頻度が高い。

## 2. 加齢と免疫系組織

免疫に関連した細胞はリンパ球である。これらの細胞は、骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節で作られ、いろいろな教育（抗原の提示、分化の指示など）を受ける。その意味では、とても重要な組織である。

骨髄は、年をとっても表面的にはあまり変わらない。しかし、いろんな細胞の元になる幹細胞の数とその補給が低下するといわれている。

加齢とともに大きな変化を受けるのが胸腺である。12才頃、最高の35 gに達し、その後は退縮する。65才で15 g程度に減少する。この胸腺の退縮は、Tリンパ球の機能低下と関連している。

脾臓およびリンパ節も加齢により変化する。脾臓は、思春期以後、縮小する。リンパ節は濾胞の数が減少し、細網組織、プラズマ細胞それに食細胞が増加する。末梢血におけるリンパ球の数は、60才以上になると有意に減少するといわれる。Tリンパ球、Bリンパ球共に減少するが、Tリンパ球の減少が著しい。T細胞の機能も低下するといわれている。

## 3. 加齢と細胞性免疫

Tリンパ球の場合、その数と共に機能も低下するといわれている。この事が、老化に伴う感染症の特徴を決定している。試験管内でのリンパ球の幼若化反応や増殖能は、加齢と共に弱くなる。また、ツベルクリン反応で代表される遅延型皮内反応も加齢と共に低下する。同じように、水痘・帯状疱疹ウイルスに対する遅延型皮内反応も低下しており、高齢者に帯状疱疹が発症しやすい原因と考えられる。結論として、細胞性免疫は明らかに加齢と共に低下する。

## 4. 加齢と液性免疫

60才以上では、IgG、IgAの血清値は若年者より高く、IgMとIgEは変

わらない。試験管内でのBリンパ球からの抗体産生も、IgG，IgA では高齢者ほど高い。この事は、高齢者でも日本脳炎やインフルエンザの予防接種で十分な抗体価が得られる事を裏付けている。ただ、加齢による抗体価の高値も、無駄な抗体の上昇によることが多い。

## 5. 高齢者の感染の特徴

以上述べてきたように、抗体の反応を中心とした一部の液性免疫を除いて、殆どすべての防御機構が加齢と共に低下する。従って、高齢者ほどいろんな微生物に感染しやすい。出来るだけ感染しないよう心がける必要があるのはいうまでもないが、一旦感染したら早期に治療したほうがよい。

高齢者のように感染防御や免疫能力が低下した場合、時に、殆ど病原性のない微生物が感染し病気を起こすことがある。これを日和見感染症という。この日和見感染症は、エイズや臓器を移植した患者などに、サイトメガロウイルスやカリニ原虫による肺炎として、頻繁にみられる。高齢者でも、真菌や嫌気性菌による呼吸器感染症や尿路感染症がこの日和見感染症として観察される。

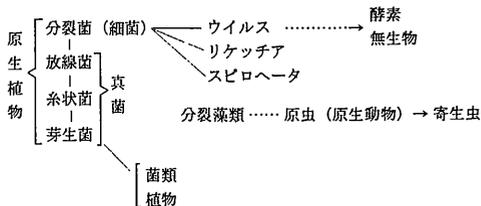
## II. 微生物の老化？

### A. 微生物の種類

ヒトに感染し病気をおこす微生物には、大きな方から、寄生虫、原虫、真菌、細菌、リケッチア、ウイルスである（表3）。それぞれ動物や植物の原形としてその近似関係が推定されている。ただ、ウイルスが進化し、リケッチアになることもないし、細菌から真菌に変わることもない。

寄生虫、真菌、細菌、ウイルスなどそれぞれの範疇のなかに数多くの微生物

表3 微生物の原生植物・原生動物や無生物との関係



が分類され含まれている。しかし、ヒトに感染し病気を起こすのは限られたものだけである。

## B. 微生物の変化

はたしてこれらの微生物に老化はあるのであろうか。一般に小さな微生物程そのライフサイクル（生活環）は短い。細菌やウイルスは時間レベルでその一生を終わり、多くの子孫を残す。ただ微生物によってその複製の行われ方は大きく異なる。

複製の頻度が多くなればなるほど、微生物の遺伝子に発生するエラー（変異）の頻度も多くなる。その変異によって、微生物は感染力や毒力などの性質が変化していくこともある。しかし、この現象は老化というより、むしろ進化である。

この微生物の変化に伴って、感染によっておこる症状、病気の重さ、治癒までの期間など変化がおこるのであろうか。一般に、ある宿主が初めての微生物に晒され、感染を受けると、非常に重い症状を起こす。その後、この感染が同じ宿主の間で長い間繰り返されると、その微生物による発症は軽くなるといわれる。これは宿主の抵抗性が増加する事と、微生物が病原性をなくすためとが考えられている。

最近、抗生物質の多用のため薬剤耐性菌MRSAが出現し、大きな問題となっている。このMRSAも病原性という意味では弱く、健康保菌者も存在する。同様に、抗生物質耐性の結核菌がエイズ患者を中心に流行しはじめている。このような微生物の変化による感染症の変貌は、その病原性の変化だけでなく、多くの問題を残している。

## C. 感染症の歴史

老化とは少し意味が異なるかも知れないが、感染症の流行（疫病）の変遷を知ることは、これからの感染症を考えるうえで重要である。

## 1. 紀元前の疫病

大昔から天然痘が大流行したことは良く知られている。全住民の1/3が死亡したという記録も残っている。エジプトや中国で発見されたミイラに天然痘の痕が発見されることもある。

紀元前165～180年に、ヨーロッパで麻疹（はしか）が流行し多くの人が亡くなった。このウイルスの流入は、アジアからヨーロッパへの人の動きによってなされたと言われている。

## 2. 13～14世紀の感染症の流行

この時期になるとアジアとヨーロッパ間で通商が盛んにおこなわれた。いわゆるキャラバンルートを通じて多くの物と人が動いた。それに伴って、多くの病原微生物も移動し、新たな感染症の流行をもたらした。この時期の最も激しい疫病は、ヨーロッパにおけるペストの流行である。このペスト菌は、ジンギスカンによってビルマ北部からヨーロッパにもたらされたと考えられている。

## 3. 15～16世紀の感染症

この時期は大航海時代として知られている。英国を初めとして多くのヨーロッパの国々が、海を交通の手段として、アジア、アメリカおよびアフリカ大陸に植民地を築いて行った。それに伴い、文明国の様々な感染症が地球の隅々にばらまかれた。天然痘、麻疹など1年で全世界に拡がった。梅毒も例外ではなく、英国、フランス等の船員を通じてメラネシア、ポリネシア、フィリッピンの島々にもたらされた。日本に梅毒が侵入したのは室町時代である。

## 4. 現代における感染症の拡がりの特徴

現代の特徴は、輸送手段としてジェット機が使われることである。インフルエンザの流行も世界的である。もし強力な感染症が発生したとすれば、

24時間以内に全世界に拡散すると予想される。ほとんど性的接触でしか感染しないエイズでさえ、5～6年で世界的感染症となった。

また、ジャングルなどの開発が今までに知られなかった感染症の出現の原因となっている。もともとアフリカのサルがもっているウイルスであるエボラ熱やマールブルグ病の病原体が文明国にもたらされ、多くの医師や看護婦が感染し亡くなった。先進国でも、宅地開発と環境保護により、多くの鹿がヒトの近くに生息するようになった。その結果、鹿の毛に住むダニがもつスピロヘータがヒトに感染するようになった。この病気はライム病といわれ、北米で毎年1万人もの患者がでていいる。日本でも長野県でこの病気の報告がある。

もう一つの問題は、開発途上国の衛生問題や貧困である。アフリカやアジアの一部の地域では、依然として寄生虫疾患が大きな問題として残されている。結核、ポリオ、デング病（日本脳炎類似疾患）など頻繁にみられ、治療費さえあれば解決のつく問題である。

この他、最近、いろいろな疾患で新しい病原体が見つかっている。エイズや成人T細胞白血病は新しく分離されたレトロウイルス感染症である。また、小児の突発性発疹の原因も最近わかり、ヒトのヘルペスウイルスであるHHV-6と同定された。C型肝炎ウイルスも見つかり、今後も新しい病原体が次々と発見されるであろう。

## おわりに

「老化」というキーワードで、ヒトである宿主と病原微生物の両方の問題を考えてきた。現代の医科学の進歩には目覚ましいものがある。病原微生物の治療薬開発分野でも同様である。駆虫剤、抗生物質、抗ウイルス剤が次々と新しく作られ、臨床応用されている。しかし、微生物の方でも、それに対抗するかのようになん々と変化している。

今後、感染症の分野では、①これら微生物の変化（変異）にどう対応し、感染症を治療していくか：②高齢者を初めとする免疫不全者の感染症を如何にコ

ントロールしていくか、が問題となっていくであろう。