

第105回山口県医学会総会

と き 令和5年6月18日(日) 10:30~15:00

ところ 山口グランドホテル

特別講演

高分子の秩序構造形成と再組織化

山口大学大学院創成科学研究科教授 野崎 浩二

今回の特別講演は、山口大学大学院創成科学研究科教授の野崎浩二先生に、「高分子の秩序構造形成と再組織化」というタイトルで講演いただきました。野崎先生は昨年まで、山口大学理学部長を務められ、本年度より学長特命補佐(教育支援改革担当)としても活躍しておられます。



以下に、講演内容を紹介いたします。

まずは高分子の構造や結晶化について基礎的な話から始めました。

高分子とは、分子量の大きい巨大な分子(通常は1万以上)であり、同じ化学構造の単量体が繰り返し結合した多量体で、「長い鎖状の分子」の形をとります。ゴムやプラスチックなどはこの高分子で構成されており、われわれの日常生活のさまざまな場所で利用されています。

高分子に限らず、物質の中には融点以下になると結晶の形をとるものがあります。結晶とは原子・分子が3次元的に周期配列している状態のことで、物質が結晶になることを結晶化といいます。結晶化とは典型的な秩序構造形成過程であり、一定の温度や圧力の下で自発的に進行する自己組織化現象です。

結晶化する高分子のことを「結晶性高分子」といい、ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、ポリエチレンテレフタレートなどの物質があります。これらの物質は、レジ袋や食品包装フィルム、液体用プラスチック容器、自動車の内装や部品

に使用されており、将来的には車のボディに利用される可能性もあります。

結晶状態における高分子の構造は、分子構造自体に周期性が必要で、分子内のポテンシャルエネルギー(位置エネルギー、原子同士の相互作用のエネルギー)が最も低い立体配座をとり、その結果、らせん構造となります。そして、らせん構造の分子はらせん軸方向へ伸び切ることになります。

この伸び切ったらせん構造の高分子が、どういった秩序配列をつくるのか?高分子は、融点以上の融液状態ではランダムコイルという無秩序な状態で、絡み合った紐のようになっています。理想的な高分子結晶は、この絡み合いが一本一本解けて、各鎖状分子がらせん軸を平行に揃えた構造をとったもので、これを「伸びきり鎖結晶」といいます(この状態は自由エネルギー的にも最安定な状態)。しかし、実際にはこのような状態になるには膨大な時間を要し、非常に困難です。

そのため実際には、鎖状分子の一部だけがらせん構造を形成して伸びきり、さらにそれが折り畳まれながら配列する「折り畳み鎖結晶」を形成することになります。折り畳み鎖結晶は数nmから数十nm程度と、非常に薄い層を形成するため、「ラメラ結晶」と呼ばれています(「ラメラ」とは「層状」という意味のようです)。ラメラ結晶はエネルギー的には準安定な状態です。最安定の伸びきり鎖結晶を形成するには、絡み合いを解いたり、他の分子がある中で自分自身が伸び切らないといけない等の、さまざまなエネルギー障壁を越える必要があるため、膨大な時間がかかります。ところが、折り畳み鎖結晶はエネルギー障壁がそれ程ではないため、このような形に結晶化することが自然界では

起こっています。

ラメラ結晶形成時には、分子の絡み合い部分や末端部分、化学的欠陥部分は結晶内に入ることができず、非晶のまま残存します。

ラメラ結晶は分子軸に垂直な方向へ成長して行きますが、不安定性が起こり2つに割れ、結晶領域と非晶領域が交互に積み重なった「積層ラメラ構造」という特徴的な高次構造を形成します。積層ラメラ構造がさらに成長して3次元空間を埋めていくと、「球晶」と呼ばれる特徴的な構造を呈します。このように高分子結晶は、階層的な構造となっているのです。

高分子の結晶化においては、分子鎖の秩序化であるらせん形成、分子鎖の向きの秩序化である分子鎖の配向、分子配列の秩序化である結晶配列形成、分子鎖右巻き・左巻きに関する配列などのその他の配列秩序形成など、さまざまな秩序構造形成過程が存在します。

高分子の結晶化過程では、結晶多形現象（同じ高分子結晶において結晶化条件の違いによって異なる分子の秩序形成を形成すること）や固相転移現象（温度や圧力が変化すると分子の配列秩序が変化すること）といったさまざまな現象が認められます。

これらの現象は他の物質でも見られますが、高分子においては再組織化という現象が顕著に認められます。この再組織化とは、ラメラ構造という準安定状態の高分子結晶が、何らかの刺激を受けると、より安定な状態近づこうとする現象です。一般的に、結晶の融点はサイズに依存していますが（サイズ効果：Gibbs-Thomson効果）、高分子の結晶ラメラは薄いため、このサイズ効果を顕著に受けます。ラメラ結晶の融点は、結晶の厚みが薄い時には低くなり、厚い時には高くなります。厚さが無限大の理想的伸びきり鎖結晶の融点を平衡融点（理論値であり測定不可）といますが、これ以下の温度で高分子を熱処理すると複数の再組織化が競合しながら進行し、一旦形成した構造が最安定な状態に向けて変化します。高分子における再組織化の典型的な例としては、結晶ラメラの厚化、融解・再結晶化、結晶領域の秩序化などで、どの再組

織化過程が進行しても、結果として結晶の融点は高くなります。

結晶ラメラの厚化とは、熱処理中に結晶ラメラが徐々に厚くなる現象です。この際には、結晶内のらせん構造の分子が分子軸に沿って動く必要があります、滑り拡散（sliding diffusion）といえます。滑り拡散のしやすさは、物質により異なります。

融解・再結晶化とは、昇温中に融点の低い薄いラメラ結晶が融解し、融点の高い厚い結晶に再結晶化する現象です。この現象は他の物質ではあまり見られません。結晶が厚くなるため、結果として融点は高くなります。

結晶領域の再秩序化とは、結晶生成時の結晶内の構造欠陥が排除され、分子配列の再秩序化が進行する現象です。これによりエンタルピーが下がり、融点が高くなります。

続いて、先生の研究室での研究について紹介いただきました。

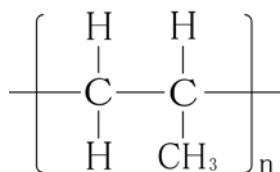
先生の研究テーマとしては1. アイソタクチックポリプロピレン等の結晶性高分子の結晶化、固相転移、再組織化の研究、2. 有機鎖状低分子の結晶構造や固相転移の研究、3. ボトルブラシ高分子とワックスの混合系の構造形成と相転移に関する研究、4. 鎖状分子薄膜の構造形成、相転移、構造評価法に関する研究などです。

研究手法としては、逆空間を観測するX線散乱法、実空間を観測する顕微鏡法、熱異常を観測する熱分析法、そして実験結果を考察するために結晶の分子配列のエネルギー計算などを利用します。

まず最初に説明いただいたのは、「アイソタクチックポリプロピレン結晶におけるらせん分子の配列秩序」についてです。これまでに報告されていなかった新しい分子配列を持つ結晶相を発見することができたそうです。

ポリプロピレン（PP）はプロピレンを重合することによって得られる物質で、アイソタクチック、シンジオタクチック、アタクチックという3つの立体異性体があり、そのうちアイソタクチック

クとシンジオタクチックが結晶性高分子です。ポリプロピレンの構造式は



となり、一つおきにメチル基 (CH₃) が付いています。アイソタクチックポリプロピレン (iPP) はメチル基が一方方向に規則的に配列した構造で、シンジオタクチックポリプロピレンはメチル基が交互に配列しています。

iPP は 3₁ らせん構造 (3 個のモノマーで分子鎖が 1 回転した構造) をとります。この構造にはまず、ポテンシャルエネルギーの等しい右巻きと左巻きの形があります。さらに、メチル基がらせん軸に沿って上向きのもので下向きものがあります。つまり、3₁ らせん構造には Left/UP、Left/Down、Right/UP、Right/Down の 4 種類の状態が存在することになります。

iPP には結晶化の条件の違いで、 α 相、 β 相、 γ 相などさまざまな結晶多形があります。静置融液から結晶化した α 相はさらに、結晶化温度が低いと α 1 相、高いと α 2 相という結晶多形に別れます (中間温度域では両相が共存します)。

α 1 相と α 2 相の結晶構造における分子配列を見てみると、らせんの巻き方向の配列秩序は両者とも共通 (L と R が横軸に沿って交互に配列) ですが、メチル側基の結合方向の配列秩序が α 1 相には無く、 α 2 相にはある (Down-Down-Up-Up) という違いがあります。 α 1 相と α 2 相は似た構造ではありますが、らせん分子の配列秩序の違いを反映し、空間群 (結晶内の分子配列の空間対称性) と格子定数 b が異なります (Wikipedia より: 格子定数とは結晶軸の長さの軸間角度のこと。単位格子の各稜間の角度 α 、 β 、 γ と、各軸の長さ a 、 b 、 c を表す 6 個の定数のこと)。

α 1 相と α 2 相は広角 X 線回折によって区別できます。両相の単位格子は単斜晶系であり、格子定数もほぼ同じであるため、主要な Bragg 反射はほぼ同じ散乱角に観測されますが、

$\bar{2}31, \bar{1}61$ 反射は α 2 相のみに観測されるのです。

通常の X 線回折では、わずかにしか変わらない格子定数の違いを区別することはできません。しかし、シンクロトロン放射 X 線という、強度が強く平行性が高い X 線を使うことにより精密測定が可能になり、格子定数のわずかな違いを区別できるようになりました。これにより α 1 相と α 2 相を解析したところ、これまでの検査では区別がつかなかった 040 反射の部位にも違いがあることが分かり、このことを報告したのは先生方が初めてのことでした。

さらに、さまざまな結晶化温度で作った試料の格子定数の温度変化を調べてみたところ、3 系列に綺麗に纏まりました。最も格子定数が小さい (= 密度と秩序性が高い) ものが α 2 相で、真ん中が α 1 相です。さらに 3 系統目として格子定数が大きい (= 秩序性が低い、構造が乱れている) ものがありますが、これは今まで報告されておらず、 α 1' (α 1 プライム) 相と名付けられたそうです。

α 2 相は L/R と Up/Down の配列秩序を持ち、 α 1 相は L/R のみ配列秩序はあるものの、Up/Down は統計構造 (= 無秩序) となっており、この α 1' 層は L/R の配列も無秩序になっていると考えられます。

続いて紹介いただいたのは「アイソタクチックポリプロピレン結晶における融解・再結晶化による相転移進行のその場観測」についてです。

これまでは、高分子の融解・再結晶化の進行をリアルタイムに観察することはできませんでした。高強度であるシンクロトロン放射 X 線を利用することにより可能になりました。

示差走査熱量分析 (DSC) で、高分子を一定の昇温速度で熱処理する過程を調べると、昇温速度毎に融解ピークの振る舞いが変わっていることが分かります。このことは、昇温速度により再組織化の進み方が違っていることを示しています。

今度は、ある一定の温度 (T_a) まで昇温した後温度をホールドし、その間に再組織化した結晶の融解挙動を観察してみます。 T_a を変えて DSC

で分析してみると、 T_g が上昇するにつれて融点が増加していき、このことから、昇温をホールドしている間に、何らかの再組織化が進行していることが推測されます。

DSCではこれ以上のデータは得られないため、同じ現象をX線回折により測定してみます。

まず、昇温中はBragg反射のピークは下がっていき、これは高分子の融解が徐々に進行していることを示しています。高分子は結晶の厚さによって融点が増加するため、さまざまな厚さの結晶が集まっていると幅広い温度域で融解が起こることになります。次に、温度をホールドした後の反応を見てみると、ホールドした直後（25秒目から）には既に大部分の結晶が融解しています。その後、長時間にわたり温度をホールドしていると、再びピークが現れ増加するという現象が起こります。これは、最初にあった結晶が一旦融解し、温度をホールドしている間に再結晶化をしている、ということの直接の証拠であり、このことを報告したのも先生方が初めてであるとのことでした。

このX線回折プロファイルを用いてさまざまな量を求めることができるのですが、その中に結晶化度（高分子個体の全重量に占める結晶部分の重量が占める割合）というものがあります。最初に40%あった結晶化度は、昇温により徐々に低下していき、そして、温度をホールドすると再び結晶化度が上昇していき、

この現象は実空間の観察（偏光顕微鏡での観察）でも、融解→再結晶化がしっかりと確認されます。

最後に、この現象をもっと小さな構造である積層ラメラ構造の変化として見てみます。それには小角X線散乱という方法が使われ、これにより積層ラメラ構造の結晶部と非晶部の厚さを測定することができます。定速昇温時に結晶の厚さを測定していくと、昇温に伴い厚くなっていくように見えます。これは融点の低い薄い結晶が融解して厚い結晶が残るので、結果としてそのように見えているのです。次に温度をホールドし再結晶化が始まると、結晶の厚さは変化しません。このことは、融解せずに残った厚い

結晶と同じ厚さまで結晶が成長していることを示しています。

以上が、講演内容のまとめになります。医学とはまた違った分野のお話で、相当に歯応えのある難しい内容であったかと思います。高分子という、日常生活にも密接に関わっている物質の特性について理解するきっかけになり、世界を見る新しい視点を獲得することは大切だと感じました。また、私たちが便利な生活を送れているのも、先生方のような多くの研究者や技術者の方々に支えられてこそと、改めて考えさせられました。

野崎先生は大学人、教育者としての見識も豊富で、まだまだ話題の引き出しをお持ちのようです。また別の機会にお話を伺えることを楽しみにしております。

[印象記：吉南医師会 田邊 亮]

講演 I

低侵襲かつ安全な肺がん治療の追求

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

呼吸器外科学分野教授 上田 和弘

上田和弘先生は、1994年に山口大学医学部医学科を卒業され、2023年4月より鹿児島大学大学院医歯学総合研究科外科学講座呼吸器外科学分野にて教授に就任され、現在に至っております。



また、2014年にダヴィンチコンソール術者トレーニングを修了され、2019年には、日本単孔式胸腔鏡手術研究会認定の単孔式手術トレーニングコースを修了しております。加えて、ロボット支援手術の分野では、2020年に日本呼吸器外科学会ロボット支援手術プロクターに認定されております。

今回、呼吸器外科学の分野で、最先端を行かれ、国内有数の呼吸器外科医の先生より、「低侵襲かつ安全な肺がん治療の追求」という演題はもとより、肺がん全体に関しても大変わかりやすく講演いただきました。

以下、その講演の内容を紹介いたします。

まず、2件の先生の自験例の紹介がありました。

1例目は、64歳男性、左胸腔内を広く占める胸膜中皮腫で、化学療法（CDDP + PEM）、胸膜切除／肺剥皮術（横隔膜、心膜合併切除を伴う）を施行しています。術後1年で局所再発していますが、体幹部定位放射線治療（SBRT）後、複合免疫療法（ニボルマブ＋イピリムマブ）、ニボルマブによる維持療法を行い、診断から3年を経て評価可能病変はありません。肺を温存したので治療に耐えられたのかも、と考察されています。

2例目は、30歳代男性、漏斗胸の症例です。2022年に鹿児島大学で、胸腔鏡下胸骨挙上術（Nuss法）を実施されています。

現在、肺がんががん死亡数の第1位であり、肺がんの罹患率と死亡率は未だ増加傾向です。しかし、1990年以降、その罹患数と死亡数の差が拡大傾向で、肺がんの治療成績に向上の兆しが見えます。検診、画像診断の進歩、病理診断、放射線治療、薬物療法の進歩などの寄与を考察されていました。

そして、主題の「低侵襲かつ安全な肺がん治療の追求」についての講演が続きました。

1) アプローチの低侵襲化

肺がん手術でのアプローチ法で、従来の開胸手術、胸腔鏡でのロボット支援下・多孔式胸腔鏡下・単孔式胸腔鏡下手術の使い分けの説明がありました。

2000年に、山口大学で開胸手術と胸腔鏡下手術の長期予後に関するランダム化比較試験が公表され、胸腔鏡下手術が開胸手術に劣らないことが示されています。また、日本は、胸腔鏡のパイオニア的存在であることが周知されています。

アノテーション機能などがわかるロボット支援下手術（ダヴィンチ手術）の様子をスライドで見せていただき、鹿児島大学では、ロボット関連

デバイス機器の使用を最小限に抑え、コスト削減に努められていることを説明されました。また、2019年12月には、単孔式胸腔鏡の1例目を実施されています。

術中エアリーク対策として、吸収性シートを用いた独自の方法により、術後ドレーン留置期間の短縮→術後在院日数の短縮→術後心肺合併症頻度の減少→早期退院、に繋がっています。また、症例の見極めにノウハウが必要とのことですが、ドレーンを入れない手術も試みています。

単孔式手術に関しては、究極の低侵襲手術として位置付けられ、鹿児島大学でも72例に実施されています。ロボット手術よりもさらに難易度が高いのですが、手術時間の短縮や使用する鉗子類が限定され、低コストという大きなメリットがあります。

2) 術後合併症ゼロを目指して

・術前リスク評価

CT画像のデジタル解析により、肺野内の低吸収領域（LAA）に色付け処理を行い、%LAAを測定することにより、合併症の鋭敏な予測を可能にしています。これは、2007年ACCP（American College of Chest Physicians）ガイドラインで引用されています。

また、深吸気息止めで撮像することにより、正確なSPECT/CT像が作成可能で、切除肺の正確な血流が評価できます。

・4D flow MRI を肺がん外科診療に応用

4D flow MRI 像で左房内血流を示し、左上葉切除後の高頻度の脳血栓症に対して、左房内血流解析から血栓の発生機序を解明されています。これは、2020年の“JOURNAL of THORACIC DISEASE”に発表され、国際雑誌の表紙にその画像が掲載されました。

上田先生が目指してこられた、「小さい傷口」「少ない痛み」「術当日の離床」「正確なリスク評価」「合併症回避策」について、その推進の功績が評価され、2013年に第6回日本呼吸器外科学会賞を受賞しておられます。

3) 切除範囲の縮小化

肺がん手術には、大きく分けて肺全摘術、肺葉切除術、肺部分切除術があります。

肺全摘術に関しては、手術死亡率が明らかに葉切除・部分切除に比較して高いという結果が示されています。また、日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインにおいて、肺全摘術を避けて、気管支・肺動脈形成を行うべきと推奨されています。

よって、以下、肺区域切除と肺葉切除を比較検討を行っておられます。

・3cm以下の肺がん(cT1N0M0)に対して区域切除は葉切除に劣らないか？

結論として、肺葉切除術が標準術式で区域切除は葉切除に劣るとされています。

・2cm以下の肺がん(cT1N0M0)に対して区域切除は葉切除に劣らないか？

全生存率においては区域切除の優越性が示されています。しかし、術後肺機能に関しては、温存効果は期待する結果を得られませんでした。また、無再発生存率に関しても、両者に優位差を認めませんでした。

2019年にThoracic and Cardiovascular Surgeryで有害事象に関する報告が発表されました。術後のエアーリークに対して癒着療法を行った症例、ドレーン再留置となった症例は、区域切除症例で有意に多かったことが示されています。

別に、区域切除と葉切除において、以下の2点に関して、考察しておられます。

1. 葉切除(20%切除)と区域切除(5～10%切除)で肺機能が3%しか変わらない。

これに関しては、切除後の残存肺の代償反応の違いにより説明され、葉切除後の残存肺は代償性に増大するが、区域切除後で温存した肺は術後に萎縮するとされています。

2. なぜ葉切除後に他癌死が多かったか？

これに関しては、葉切除後に代償性に増大する残存肺の中では、腫瘍が進展しやすい環境が形成されているからと考えられています。

4) 「諸刃の剣」の使い方

外科治療の適応になりにくいⅢ期・Ⅳ期の肺がんに対して、化学放射線治療・外科治療・免疫療法剤を追加する等で生存率改善を試みるも、効果が得られない場合や有害事象が増加する場合もあり、全ての肺がん治療は「諸刃の剣」と考えられます。

・Ⅲ期(N2症例)の場合

「化学放射線治療+手術」と「化学放射線治療のみ」を比較して、局所再発に関しては、前者で10%、後者で22%であり、有意に前者が有効でした。ただし、問題点としては、治療関連死が前者では8%(肺全摘26%、葉切除1%)あったことです。よって、化学療法+放射線治療+肺全摘は過大侵襲と考えられます。

化学放射線治療において、「高線量照射(74Gy)」と「標準量照射(60Gy)」を比較して、前者では明らかに全生存期間が低下しており、肺がん診療ガイドラインでも74Gyの高線量照射は行わないよう推奨されています。

化学放射線治療後の「ドセタキセル追加」と「経過観察」を比較した結果、前者では治療関連死亡を5.5%認め、同時化学放射線療法後に、地固め化学療法は行わないよう推奨されています。

しかし、化学放射線治療後の「デュルバルマブ(抗PD-L1抗体)追加」と「経過観察」を比較した結果、前者で明らかに全生存期間が延長されており、同時化学放射線療法後の免疫療法の追加、つまりデュルバルマブ(抗PD-L1抗体)による地固め療法は推奨されています。

・Ⅳ期肺がん

Pt併用化学療法にペムブロリズマブ(抗PD-1抗体)を併用した場合と、併用しない場合では、前者で全生存期間が延長されています。ただし、年齢別で見た場合、65歳以下のメリットは大きいですが、高齢者(特に75歳以上)ではリスクがあると指摘されています。

化学療法を用いた複合免疫療法として、4剤併用(Pt併用化学療法+抗PD-1抗体+抗CTLA4抗体)と3剤併用の比較試験を実施していまし

たが、前者の4剤併用療法で予想値を超える治療関連死が6.9%となり試験中止となりました。

5) 進行がんに対する外科医の役割

この章では、2件の自験例が示されました。

一例目は、34歳女性（Never smoker）、右上葉原発の腺がん（ALK陽性）で、右肺全域に浸潤影がおよぶ進行がんの症例です。まず、アレクチニブ5か月投与にて著明に縮小しています。次いで、CDDO + PEM 2コース後の残存病変に対して、右上葉切除術（ND2a-2）を施行しました。術後病理では、腫瘍消失（Ef3）の結果を得ています。さらに、術後治療としてCDDP + PEM 4コースを行い、アレクチニブ投与中で術後5年経過で無再発です。

二例目は、58歳男性、右上葉に原発巣がある扁平上皮がん、Stage IV、cT3N0M1a（胸骨転移）、PD-L1 TPS = 5%の症例です。まず、CBDCA + nab-PTX + ペムブロリズマブ 4コースの後、ペムブロリズマブ メンテナンス 4回投与施行しています。また、同時放射線照射を胸骨腫瘍に66GY/30fr行っています。その後、右中下葉切除術を施行しています。術後病理結果は、SCC、12mm、G1、pI0、ly0、v0、pN2（#7）でした。術後合併症はなく、術後治療としてペムブロリズマブを継続中ですが、術後3年経過し無再発生存中です。

上田先生は、呼吸器チームで肺がん治療を目指しており、薬物療法が進歩しても外科の仕事は減らず、先生の教室も徐々に呼吸器外科医が増えていとおっしゃっています。

最後に、Take home message として以下を教示されました。

- 肺がんの治療成績は多職種関係者の努力で改善した。
- 「諸刃の剣」を用いた肺がん治療は攻守のバランスが重要である。
- 低侵襲かつ安全な治療が生き残る。
- 外科治療は肺がんにおいて切り札であるべき。

【印象記：吉南医師会 嘉村 哲郎】

講演II

ウイルスと戦う宿主免疫

広島大学大学院医系科学研究科

小児科学教授 岡田 賢

このたびは広島大学大学院医系科学研究科小児科学教授の岡田 賢先生に、「ウイルスと戦う宿主免疫」と題して講演いただきました。岡田先生は主に先天性免疫異常症等、免疫系疾患群の研究・解析を



されています。本講演では、免疫の基礎並びに免疫異常症の症例やスクリーニング検査の現状、そしてCOVID-19の重症化因子に関する最新の知見についてお話いただきました。

1. 先天性免疫異常症の初期診療

先天性免疫異常症（IEI；Inborn Errors of Immunity）は、多くは単一遺伝性疾患で責任遺伝子の同定は400以上といわれている。障害される免疫系に応じて易感染性を示す病原体が異なり、重症感染、反復感染、日和見感染、持続感染といった状態を呈する。具体的には「先天性免疫異常症を疑う10の徴候」や、「成人で原発性免疫不全症を疑う6つの徴候」を参考にすると良い。

免疫異常症の中で特に深刻なものとしては、重症複合免疫不全症（SCID；Severe Combined Immuno Deficiency）がある。獲得免疫が全般的に障害され、出生早期に診断と感染制御ができなければ生存率は40%程度といわれて、発症前に診断・介入でき、造血幹細胞移植ができれば生存率は90%程度となる。米国では2018年に全州でSCIDのスクリーニングが実施されており、スクリーニングで見つかる割合が9割といわれている。

わが国でもスクリーニングの導入が急がれる。懸念されるのはワクチン接種で感染が生じてしまうケースであり、生後2か月齢から開始するロタウイルスワクチン（2020年10月から定期接種化）で、新生児スクリーニングによる早期診

断が必須である。SCIDのスクリーニングはSMA (Spinal muscular atrophy; 脊髄性筋萎縮症) と併せた新生児スクリーニング (SCID/SMA-NBS) を一部の道府県で行われているのみで、公費ではない (NBS; Newborn Screening)。広島県では2023年4月から自費検査で実施されているが、受検率は72%に留まっている。

2. I型インターフェロン障害とウイルス易感性

I型インターフェロン (IFN- α / β , etc) は自然免疫に関わり、抗ウイルス活性を発揮しウイルスの排除に寄与するサイトカインである。障害部位により、ウイルスの認識障害、IFN- α / β の産生障害、IFN- α / β の作用障害のいずれかが生じ、ウイルス感染のリスクが上昇する。

IFNAR2欠損症の一例を挙げる。IFNAR2 (IFN α receptor 2) の欠損によりウイルスに対し易感性を認める。13か月齢の症例でMMR (麻疹、風疹、おたふくかぜ混合生ワクチン) を接種し、発疹、発熱を認め、後にけいれん、髄膜脳炎に至った。血清・髄液中に麻疹・おたふくかぜのワクチン株が検出、後に実施した脳実質生検でもおたふくかぜウイルスが検出、接種後81日に死亡した。重症感染、日和見感染、持続感染を認め、IFN- α が作用しないだけで重症化した事例であり、ウイルスに対する宿主免疫にI型IFNが重要な役割を果たしていることがわかる。

3. 新型コロナウイルス感染症

新型コロナウイルス感染症は、喘息、糖尿病など基礎疾患の有無がリスク因子になるが、最大の重症化因子は年齢と考えられ、80歳以上で極端に死亡率が上がる。小児では重症例・死亡例は極めて少ない。2023年4月16日現在で、国内の小児死亡例の合計は10代で21人、10歳未満39人とごく稀であった。

3歳女児で年齢的にワクチンは未接種であったが、発熱、けいれん重積で急性壊死性脳症の病態となり、救命はできたが脳死状態となった重症例があった。

また、多系統炎症症候群 (MIS-C; Multisystem inflammatory syndrome in children) は川崎病と

類似した症状を呈する疾患で、COVID-19流行に伴い報告例が増加してきた。COVID-19罹患後4~6週間で発症する。人種により頻度は異なり、黒色人種・白色人種は多く、アジア人は少ない。心合併症は川崎病では冠動脈病変であるが、MIS-Cは心筋炎が生じる。MIS-Cの発症は宿主免疫の異常が関与していると考えられ、18例のMIS-C症例中3例に遺伝子異常を同定した報告や、岡田先生も参加されている国際共同研究では558例のMIS-CにOAS-RNaseに関連する遺伝子異常を5例認めたという報告もなされた。

コロナウイルスワクチンは当初95%の感染抑制効果を認めていたが、デルタ株になり効果が減弱してきている。しかし、重症化・死亡率は1/25に抑えられており、有用といえる。オミクロン株になってもやはり感染制御の効果は乏しいが、重症化予防は十分期待できる。5~11歳の2回接種後のデータでは発症予防効果は36.2%と低いが、入院予防効果は75.3%、MIS-C予防効果は78%といわれている。

しかし、ワクチンの副反応は心筋炎の懸念があり、接種後42日以内で25万人中54例認めたという報告がある。1回目の接種後から心筋炎発症者は緩やかに増加し、2回目接種後から増加率が増す傾向があり、ワクチン接種が関与していることが窺える。また、13歳の一卵性双生児の男児二人がワクチン接種後に心筋炎を認めた事例があり、10万人に1人の頻度の事象がこの二人に生じたことは、宿主免疫に原因があると考えられる。

4. COVID-19を対象とした研究

ロックフェラー大学のJean-Laurent Casanova先生を筆頭に、40か国、77施設での国際共同研究を行っているグループ「CHGE: COVID human genetic effort」に岡田先生も参加されており、新型コロナウイルスによる重症化因子に関する研究をされている。新型コロナウイルス感染症の重症化は年齢と基礎疾患の有無に比例してリスクが上がるが、基礎疾患のない60歳未満例で重症化したCOVID-19患者に何らかの宿主因子があると想定し調査したところ、3.4%の症例でI型INFに

関連する13遺伝子のいずれかに有害変異を持つことがわかった。またCOVID-19重症者の10.2%がI型IFNに対する自己抗体(中和抗体)を持つというデータが得られた。またIFN- α 2とIFN- ω の中和抗体が陽性の場合、感染による死亡相対リスクは70歳以上で7.2倍程度に留まるのに対し、70歳未満では188.3倍となるという報告がある。このことからIFNは年齢に次ぐ大きなリスク因子と言える。

国内の報告でもI型IFN中和抗体の保有は健康者では0.3%程度であるのに対し、COVID-19患者ではcritical群(気管挿管、ECMOなどICU管理を要する症例群)では10.6%、severe群(酸素投与を要する肺炎症例群)では2.6%であった。小児の肺炎112例でI型IFNに関する遺伝子異常の同定率は10.7%であり、成人で3.4%であったことと比較すると明らかに高いことがわかる。

このように、COVID-19の重症例、MIS-C、急性脳炎・脳症、心筋炎といった稀少例の宿主因子の精査を主に研究を進めてゆくことが重要と考え、全国調査を今後も進めてゆく。特にMIS-Cは川崎病同様にガンマグロブリン大量療法(IVIG)が第一選択であるが、心筋炎により心機能が低下している状態ではボリューム負荷がかかり、ショックに陥ってしまう可能性もあり、治療選択に難渋するため病態の解析が急がれる。

以上が岡田先生の講演内容となります。小児科医として子ども達の重症化リスクはそこまで高くないことが分かり、少し安心しましたが、どの子どもにリスクが存在するかわからないことや、ウイルスの未知な部分もあるため、細心の注意が必要と再認識いたしました。また、終わりの見えない流行に不安を感じていることもあり、どのような心構えで診療にあたるべきかと伺ったところ、「過剰に反応しすぎないように。毒性が強い株に変わればその都度引き締め直し、上手に戦っていくことが重要。感染自体を恐れるのではなく、主に高齢者のワクチンをすすめて社会として『免疫』をつけてゆくことが大事。恐れず診療してください。」というお言葉をいただき、勇気づけていただきました。

岡田 賢 先生にはこの場を借りて厚くお礼申し上げます。今後のさらなるご活躍をお祈り申し上げます。

[印象記：吉南医師会 元山 将]

山口銀行はスマホ1つで

いつでも、どこでも、カンタンに

口座開設も

残高照会も

お振込も

お店に行かなくても大丈夫。便利に使えるアプリです。

この世界で、この街で、このじぶん。

YMfg

山口銀行

お問合せはヘルプデスクへ

0120-307-969

■受付時間(平日・土日祝) 7:00~23:00

ダウンロードは
こちらから





