第62回日本小児保健協会学術集会 会頭講演

母から子へのたいせつな贈りものと不都合なお荷物 ~母子感染の話~

森 内 浩 幸 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学)

母親と子どもの間には血の繋がりだけではなく、小さな生命群の繋がりもある。その多くは子どもの健康のために役立つ大切な贈りものであるが、一部に子どもにとって不都合なものが含まれている。

I. たいせつな贈りもの

1. マイクロバイオームという贈りもの

子どもは生まれた時に二つの贈りものを受ける。一つは両親それぞれから受け継ぐ「genome, ゲノム」であり、もう一つは母親から受け継ぐ「microbiome, マイクロバイオーム」との共生のスタートである。私たちの体は40兆個の細胞から成るが、私たちの体内にはそれより一桁多い数の細菌(その種類は千を超える)が宿っており、重複部分を含めずに計算しても、これらの細菌のゲノムの総和はヒトゲノムの150倍と言われている。その他にも私たちの体内には無数のウイルスが宿っており(virome)、その他の種類の微生物(真菌など)も含めると私たち一人ひとりが「生態系」であると考えざるを得ない。

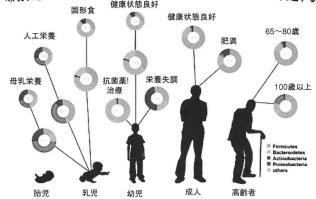
2. マイクロバイオームの変遷

生態系がさまざまな要因で変化していくように、マイクロバイオームも環境状態やライフステージに応じて変化していく(図1)。ゲノムが人それぞれに異なるように、誰一人として全く同じマイクロバイオームを有する人はいないと言われている。

女性は妊娠することによって腸内細菌叢に変化がみられ、本来の多様性の減弱といわゆる善玉菌の減少が 認められ、肥満や糖尿病のリスクとなるような菌叢が 増えてくる。これは非妊娠時であれば好ましくないことだが、妊娠中であればエネルギーを蓄え、胎児の成長に寄与することになる。妊娠中には産道(膣)内の細菌叢にも変化がみられ、例えば腸内にいる乳酸菌(Lactobacillus johnsonii)が膣内で増えてくる。この菌は母乳消化酵素を産生し、児の成長を助けてくれる。

母親の胎内にいる間はほぼ無菌状態にいる子どもがこの世に生を受ける際、まず母親の産道(膣)内の細菌に曝露され感染する。次いで、母乳を飲む際に母乳中に(また乳首とその周囲に)含まれる600種にも及ぶ菌種(母乳1リットルあたり十数万~一千万個以上)に感染することになる。母乳は母親の持つ善玉菌を供

環境状態やライフステージに応じて、私たちのマイクロバイオームは変遷する



Ottman N et al (2012) Front. Cell. Inf. Microbio. 2:104. doi: 10.3389/fcimb.2012.00104.

図1 マイクロバイオームの変遷

私たちのマイクロバイオームは、環境状態やライフステージ に応じて変遷し、誰一人として全く同じマイクロバイオームを 持つ人はいない。

(Ottman N et al. Front Cell Inf Microbio 2012;2:104より転載・一部改訂)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学 〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1

Tel: 095-819-7298 Fax: 095-819-7301

表1 マイクロバイオームの乱れが引き起こす疾患

疾患カテゴリー		疾患例	
消化管疾患	感染症	偽膜性腸炎	
	慢性炎症性疾患	クローン病, 潰瘍性大腸炎	
	機能異常	過敏性腸症候群	
	悪性腫瘍	大腸がん、食道がん	
アレルギー疾患		喘息,食物アレルギー, アトピー性皮膚炎	
自己免疫疾患		多発性硬化症	
悪性腫瘍		肝がん	
生活習慣病		肥満, 糖尿病	
発達障害		自閉症	
新生児 疾患	消化管疾患	壊死性腸炎	
	感染症	遅発性敗血症	

給するプロバイオティックスであるだけではなく,善 玉菌を育み悪玉菌(病原菌)の定着侵入を妨げる体内 環境を作り出すプレバイオティックスでもある。例え ば,母乳に含まれているオリゴ糖を乳児は消化するこ とができないが,善玉菌の一部はこれを栄養に利用し ており,しかもオリゴ糖は病原菌が腸管上皮の受容体 に結合するのをブロックする作用も持っている。ラク トフェリンはさまざまな細菌やウイルスや真菌の定着 侵入を防ぐが,善玉菌には好意的に働く。こうして, 経膣分娩や母乳哺育やそれ以外のスキンシップを通じ て,子どもは母親からマイクロバイオームを受け継い でいく。

3. マイクロバイオームの役割

善玉細菌による絨毯が敷き詰められた状態では、悪 玉菌(病原菌)が入って来ても定着侵入はしにくくな る。しかし善玉菌の存在は単に防波堤になってくれて いるだけではなく、免疫系を適度に訓練することに よって感染防御能を高めるとともに、アレルギーや自 己免疫疾患のような「勇み足」を起こさないようにも なる。実験で用いる無菌動物は感染に対して脆弱なだ けではなく、アレルギー反応や自己免疫反応も来しや すいことが示されている。

私たちの消化管が分泌できない消化酵素を腸内細菌が持ってくれているお陰で、さまざまな栄養を取り入れることができる。草食動物は良い例で、堅い植物繊維は腸内細菌の酵素が分解してくれている。また私たち日本人の腸内には、海藻類を消化する酵素を出す細菌が定着しているそうである。腸内細菌はその他にもビタミン類をはじめとする栄養素を提供してくれた

り、エネルギーを供給してくれたりしている。さらに は、腸内細菌は脳の発達にも影響を及ぼしているとま で言われている。

4. マイクロバイオームの乱れがもたらす病態

帝王切開で生まれ、人工栄養で育つと、マイクロバイオームの形成に遅れを取ることになるし、その組成にも影響が出る。また、いったんきちんとでき上がったマイクロバイオームが、抗菌薬の使用によって崩されてしまうこともある。その他、食生活を含むさまざまな環境要因やライフステージにおける変化に伴って、マイクロバイオームは変遷していく。結果としてマイクロバイオームの劣悪化が生じると、さまざまな疾患・病態に陥ってしまう。

上述のマイクロバイオームの役割から、その乱れがさまざまな消化管感染症を引き起こしたり、さまざまなアレルギー疾患・自己免疫疾患のリスクを高めたりすることは容易に想像できる。また炎症性腸疾患や過敏性腸症候群のような慢性消化管疾患の発症や進行に関わることも予想される。さらには多種多様な悪性疾患に加え、肥満や糖尿病のような生活習慣病や、自閉症スペクトラム障害のような発達障害のリスクも高める。近年の研究の進歩は目覚ましく、マイクロバイオームの乱れが引き起こす疾患・病態のリストは延びていく一方である(表1)。

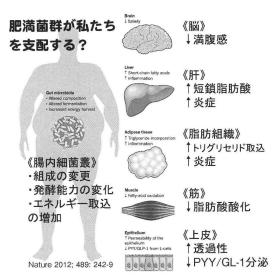


図2 肥満菌群が私たちを支配する?

肥満した人の腸内に蔓延る菌は、その代謝産物の作用で腸だけではなく、脳、肝、脂肪組織、筋肉にも影響を及ぼし、さらに菌の欲しがる食べ物を貪り食うようになる。

(Tremaroli V & Bäckhed F. Nature 2012; 489: 242より転載・一部改訂)

肥満を例に挙げて解説する。肥満した人の腸内細菌 叢の組成は異なっており、発酵能力が変化し、エネル ギー取込が増加し、その代謝産物の作用で腸だけでは なく、脳、肝、脂肪組織、筋肉にも影響を及ぼし、さ らに菌の欲しがる食べ物を貪り食うようになるのであ る(図2)。

5. マイクロバイオームの回復方法

抗菌薬投与によって乱れた腸内生態系を再建するためには、選りすぐりの善玉菌を植え込むか(プロバイオティックス)、善玉菌が育ちやすい化合物を加えるか(プレバイオティックス)することになるが、さらに驚愕の回復方法が「糞便移植」という bacteriotherapy である(図3)。

偽膜性腸炎は、広域抗菌薬(特に嫌気性菌に有効なもの)の使用後に腸内生態系が荒廃し、そこに Clostridium difficile が増勢して毒素を産生し腸に著しい炎症を起こす。C. difficile に有効な抗菌薬(メトロニダゾール、バンコマイシン)で治療しても回復しない場合、健常人の糞便を患者の腸管内に「移植」する治療法の有効性が近年認められている。健全なマイクロバイオームが再建されると、この菌は増えることができないからである。この治療法が普及していくうちに得られた興味深い知見は、肥満した健常人の糞便を偽膜性腸炎の患者に移植したところ、偽膜性腸炎が治っただけではなく、痩せていた患者が肥ってしまったのである(図4)。この事実は、マイクロバイオームが私たちのウェイトコントロールにも大きく関わっていることを如実に示すものである。

Ⅱ. 不都合なお荷物

1. 母子間に介入する厄介者

母親がウイルスや細菌や原虫などの病原体に妊娠中に感染したり、または妊娠の前から持続感染していたりすると、母親自身の健康に影響を及ぼすものもあるし、母親の健康には問題を起こさなくても胎児や出生後の新生児・乳児の健康に深刻な影響を与えるものもある(表2)。

母子感染の経路や時期はさまざまで、出生前に胎盤 を経て感染するものもあれば、分娩時に母体の血液や 体液に曝露されて、あるいは出生後に母乳を飲むこと で感染するものもある。子どもに及ぼす影響も、胎内 で死亡するもの、生直後からさまざまな症状を呈する

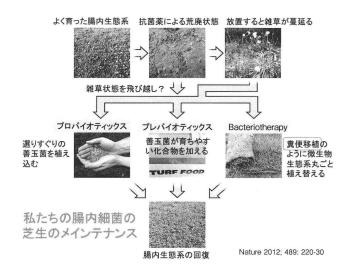


図3 腸内生態系の荒廃と回復

腸内生態系を庭の芝生に例えて、抗菌薬がそれを荒廃させること、そして回復のためにどのような手段があるのかを示している。

(Lozupone et al. Nature 2012: 489: 220 より転載・一部改訂)

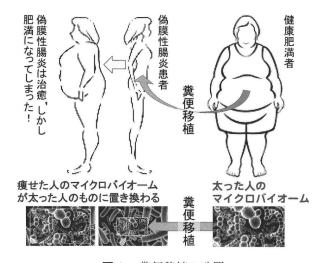


図4 糞便移植の功罪

治療抵抗性の偽膜性腸炎に対して、健康人の糞便(その中に含まれるマイクロバイオーム)を移植することで偽膜性腸炎は治癒(功)。しかしその健康人は肥満していて、移植を受けた患者は偽膜性腸炎治癒後に肥満してしまった(罪)。

(Alang N & Kelly CR. Open Forum Infect Dis (Winter 2015) 2 (1) : doi : 10.1093/ofid/ofv004)

もの、生後ある一定の潜伏期を経て発症するものとい ろいろである(表2)。

2. 共生関係の崩れが起こす母子感染症

本来は母から子への感染が臨床的に問題ないものであって、人と微生物の間に共生関係が成り立っていたものが、さまざまな理由で崩れてしまったものもある。その典型例として、サイトメガロウイルス(CMV)を取り上げる。

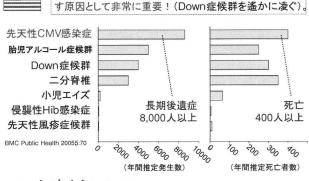
母子感染が児に及ぼす影響		病原体	臨床像
母親の妊娠中の感染 (特に初感染)に続く 経胎盤感染が児に障害 を与える	神経障害を来す (TORCH)	トキソプラズマ原虫	先天性トキソプラズマ症
		梅毒トレポネーマ	先天梅毒
		風疹ウイルス	先天性風疹症候群
		サイトメガロウイルス	先天性サイトメガロウイルス感染症
		単純ヘルペスウイルス	先天性単純ヘルペスウイルス感染症
		水痘帯状疱疹ウイルス	先天性水痘症候群
	胎内で急性病変を起こす	ヒトパルボウイルス B19	胎児水腫
母親の持続感染に続く 垂直感染で、児もキャ リアとなる (母子とも にある一定の確率で障 害を受ける)	介入がなければ乳幼児期に ほぼ必発で発症	ヒト免疫不全ウイルス(HIV)	小児エイズ
	長い潜伏期の後に一部の感 染児(キャリア児)のみが 発症	ヒトT細胞白血病ウイルスⅠ型	無症候性~成人T細胞白血病, 脊髄症
		B型肝炎ウイルス	無症候性~肝炎, 肝硬変, 肝癌
		C型肝炎ウイルス	無症候性~肝炎, 肝硬変, 肝癌
周産期感染の結果,生 後まもなく児が発症す る	AL - A A STREET A A STREET A STR	水痘帯状疱疹ウイルス	周産期水痘
		エンテロウイルス, パレコウイルス	最重症型では心筋炎, 劇症肝炎, 脳炎
		単純ヘルペスウイルス	新生児ヘルペス
		クラミジア、淋菌	肺炎, 結膜炎
		B 群溶連菌 (GBS)	早期 GBS 感染症
	早期産児のみが問題となる	サイトメガロウイルス	敗血症様症候群など

表2 母子感染が児に深刻な影響を与える例

このウイルスは元々子どもの頃にほとんど全ての人が感染していたもので、妊娠するとウイルスは無症候性に再活性化して産道に、そして出産後は母乳の中にウイルスが排泄される。多くの児は経膣分娩の際に、そして授乳によって感染するが、これもまた無症候性である。いったん感染した児は数か月から数年にわたって唾液や尿にウイルスを排泄し続けるため、子どもたち同士の関わり(同じおもちゃを舐める、他の子の涎や尿で汚染されたところを這い回る等)の中で簡

単に接触感染を起こす。こうして子どものうちに自分の母親から、または他の子どもたちから感染していれば、問題は生じなかった。人と CMV は巧みな共生関係にあった訳である。

ところが、社会経済的な発展や生活習慣(含,乳 児の栄養法)の変化に伴って、感染しないまま成人 する女性が増えてきており、この未感染の女性が妊 娠中に初感染すると、胎内感染による障害(先天性 CMV感染症)が生じてしまうことになった。現在米



先天性CMV感染は、子どもたちに長期後遺症を引き起こ

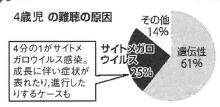
日本でもこれからアメリカ並みのインパクトを持つようになる?

図5 米国における先天性サイトメガロウイルス感染症 のインパクト

米国における先天性 CMV 感染症の発生数と死亡者数の推定値を、その他の疾患と比較表示した。

(Cannon MJ & Davis KF. BMC Public Health 2005;5:70より転載・一部改訂)

欧米では子どもの難聴の原因の4分の1がサイトメガロウイルス



N Engl J Med 2006; 354: 2151

旦本もそうなるかも?

図6 小児難聴における先天性サイトメガロウイルス感 染症のインパクト

4歳児の難聴の原因のうち、遺伝性のものと先天性 CMV 感染症が占める頻度を示した。

(Morton CC & Nance WE. N Engl J Med 2006:354:2151より転載・一部改訂)

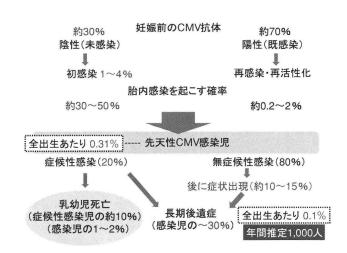


図7 日本における先天性サイトメガロウイルス感染症 のインパクト

全出生あたりの先天性 CMV 感染の頻度 (0.31%), および先天性 CMV 感染児における顕性発症率 (出生時に約20%, 遅発性に $10\sim15\%$) は、新生児の前方視的スクリーニング研究から求められている (Koyano et al, BMJ Open2011; 1:000118)。

国では年間8千人もの先天性CMV感染症児が生まれており、そのインパクトはダウン症候群を凌ぐものである(図5)。また欧米では子どもの難聴の原因の約1/4は先天性CMV感染症によるものとされている(図6)。わが国もつい30年前までは殆どの妊婦が既感染で、発展途上国と同じレベルの抗体保有率だったが、現在では約70%まで下がり、発展途上国と先進国の中間レベルに達している。以前は日本では稀と考えられていた先天性CMV感染症であるが、最近の前方視的研究によって、年間千人出生していることが推定されている(図7)。しかし、対策をしっかり立てていかなければ、さらに患者の数は増えて欧米並みになることは確実である。

3. 医学の進歩が生み出した母子感染症

CMVで最近もう一つ問題になってきたことは、本来であれば不顕性で済むはずだった出生後の感染が、早期産のために母親からの移行抗体を授与し損ね、また免疫系が未熟な児の場合は時に重症化することである。以前はこのような早期産児が生まれても助けることができなかった。だから出生後のCMV感染症が臨床的に問題となることはなかったのである。医学の進歩に伴って、在胎週数が二十数週であろうとも助かるようになって、初めて出現した問題だと言える。ちなみに、もう一つこのウイルスが臨床的に問題となるのは免疫不全宿主である。普遍的であるが故に、CMV

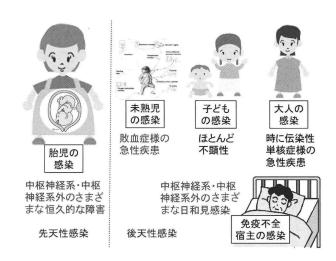


図8 サイトメガロウイルスの病原性

CMV 感染は宿主によってその病原性が異なる。本来は子どものうちに感染していて、その場合は不顕性である。しかし胎内で感染するとさまざまな障害を受ける。また未熟児であれば、本来は不顕性で済んでくれるはずの出生後の感染であっても重症化することがある。免疫不全宿主では日和見病原体となる。

は免疫不全宿主に対して日和見病原体として網膜炎, 肺炎, 肝炎などのトラブルを起こしてしまう(図8)。 こちらもまた, 医学の進歩が無害と思われていたウイ ルスを病原ウイルスに変えてしまった一例という訳で ある。

NICUにおける出生後のCMV感染症の感染経路は、主に輸血・血液製剤と母乳である。前者に対してはCMV陰性ドナー血の使用や白血球除去処理をすることで予防可能であるが、後者への対応は非常に厄介である。母乳は本来良いものであり、しかもその恩恵は未熟で生まれたベビーほど大きい(例えば、壊死性腸炎や遅発性敗血症の発生を予防する)。しかしそういうベビーほど、出生後のCMV感染症が重症化しやすいというジレンマがあるからである。

Ⅲ. おわりに

繰り返しになるが、「誕生」には二つの贈りものが 付いてくる。両親から受け継いだ「ゲノム」、そして 母親から受け継いだ「マイクロバイオーム」である。 贈りものにちょっとだけ不都合なところがあったとし ても、贈りものに不都合が生じてしまったとしても、 その子たちが健やかに成長・発達して、素晴らしい人 生をみんなと一緒に歩むことができるよう、多種多様 なスペシャリストが手を取り合って頑張っていきたい ものである。