

免疫弱者の保護
正しく恐れ
 うつさない、うつらない
 それでも感染したら、免疫力強化で即撃破

**One Team
 JAPAN**

日本の強み(高度医療、BCG接種歴、
 思いやりの精神、マスク文化)を信じて

共存

明けましておめでとうございます
 ワクチンがいきわたるまでもう少しの辛抱です
 それまでの間は、「他人には絶対うつさない」という意気込みを持った

「思いやりのマスク」着用
 自身を重症化から守るための**「脱水予防」**に心がけ
 新型コロナを乗り越えましょう

おなかの免疫から考える、新型コロナウイルスに打ち勝つための独り言

未来を見据え

「免疫を理解し、新型コロナウイルスを正しく恐れるために」

(更新 2021 年 1 月 15 日、第 51 版)

*本文中 (タイトル以外) の二重下線は今回 51 版で追記された箇所、一重下線は 50 版で追記された箇所です

営利目的以外であればご自由にお使い下さい



久留米大学医学部免疫学講座 HP で随時更新中 (<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/immun/>)

(目次)

- P3 9月28日時点のまとめ
- P4 免疫とは？
- P4 免疫の仕組みは？
- P5 免疫の基本概念、鍵と鍵穴は？
- P5 新型コロナが感染するには？
- P7 ワンチームを作る免疫の戦士たちは？
- P9 細胞性免疫と液性免疫は？
- P9 免疫がウイルスを殺すには？
- P10 免疫が低下する原因は？
(加齢、基礎疾患、免疫抑制剤、肥満、過度なダイエット、睡眠、お酒、妊娠)
- P10 コロナ感染を助長するその他の原因は？
(高血圧、閉塞性肺障害、男性ホルモン)
- P11 日本と世界は？
(アメリカ、ダイヤモンド・プリンセス号、セオドア・ルーズベルト号、イタリア、日本)
- P15 免疫力強化法は？(糖分、塩分、運動、お風呂、BCG)
- P17 腸管は？
- P19 血管は？
- P19 小児は？
- P21 血液型は？
- P22 サイトカインストームは？
- P23 血栓症は？(コロナで重症化しやすい基礎疾患と血栓症)
- P26 血栓症 対 サイトカインストームは？
- P29 日本の救命率は？
- P30 免疫の攪乱は？
- P30 免疫攪乱の機序は？
- P31 抗体の役割は？(抗体、抗体陽性の意義、抗体の寿命)
- P36 新たな概念は？(免疫訓練、形質細胞寿命決定因子、スパイ自己免疫)
- P40 抗原検査と抗体検査は？
(抗原検査、IgM、IgG抗体検査、抗体検査の信憑性、世界と日本の抗体検査結果)
- P43 新型コロナに対する免疫検査は？
- P43 PCRは？
- P47 再感染は？(交叉免疫、潜伏感染、持続感染)
- P48 免疫にとっての新型コロナウイルスの強さは？
- P49 患者さんが教えてくれる新型コロナウイルスの強さは？
- P52. 弱いからこそ困る事は？(テロウイルス、ゴキブリウイルス、万引きウイルス)
- P54 病原体に適した臨機応変な対策は？(封じ込め可能な病原体 対 共存が必要な病原体)
- P55 超過死亡は？
- P57 集団免疫は？
- P59 予防接種は？
- P63 ウイルスの変異は？
- P65 マスク文化は？
- P67 うがいは？
- P67 お腹の免疫から考える新型コロナウイルス対策は？
(糖分、食物繊維、アリシン、EPA、クエン酸、食後の運動)
- P68 新型コロナウイルスに打ち勝つためのバランスは？(デザート、運動、入浴、マスク、次亜塩素水、公共対策、衛生仮説、高齢者保護、FOCUSED PROTECTION、検査法の使い分け)
- P76 死亡率との相関因子は？
- P79 重症化の決定は？
- P80 新型コロナと季節性インフルエンザの同時流行の時の検査は？
- P83 重症化しやすい人は？
- P86 重症化率は？
- P87 合併症の症状は？
- P89 治療法は？(抗ウイルス薬、血栓治療薬、ステロイド、糖尿病治療薬、肺移植、新薬)

[9月28日時点でのまとめ]

4月に3ページから始めた「新型コロナウイルスに打ち勝つための独り言」も、報告された結果をアップデートしている内に60ページ以上になってしまいました。世界中の医師や研究者の努力により膨大なデータが蓄積されて来ている事を示しています。内容が多くなりすぎたので、9月28日時点での結果を、科学的根拠に基づき表にまとめてみました。

2020年9月28日時点までのまとめ

- (1) 死亡者数から見て、新型コロナウイルスは日本人にとって、基礎疾患の無い49歳以下の方では季節性インフルエンザより怖くなく、高齢者では誤嚥性肺炎よりも怖くないと思います。
- (2) 免疫学的に見て、新型コロナウイルスは「先鋒」である自然免疫でも対処できる「弱い敵」であると思います。
- (3) ただし、弱いながら免疫軍の目を盗み「血栓」を起こす「テロウイルス」であると考えられます。血栓症を起こしやすい方は注意が必要で、日頃から血栓症予防に心がける必要があるかもしれません。特に、食欲がなくなったり、熱が出たときは十分な水分補給が必要です。
- (4) 新型コロナウイルスは弱いため、高齢者でも約4割の方は無症状です。一方、高齢者では獲得免疫が低下しているため、ひとたび症状が出ると約3割の方は重症化してしまいます。すなわち、高齢者施設では、「知らず知らずのうちに感染を広めてしまう方」と「重症化しやすい方」が混在されている状況が推測されます。高齢者関連施設に特化した重点的検査、さらには症状が出た方への早期の治療介入が必要かもしれません。
- (5) 一方、9歳未満の子供達は、新型コロナウイルスに感染しにくく、重症化も起こしにくいいため、幼稚園や小学校では季節性インフルエンザに準じた対応で充分なのかもしれません。
- (6) 世界の現在の状況は「集団免疫はできる」事を教えてくれています。ただし、「免疫を持つか？」の判断には、新型コロナウイルスは免疫軍にとって弱い敵のため、従来のIgG型抗体検査では不十分です。IgA型抗体検査の併用、そして新型コロナウイルスに対する細胞性免疫を確認するための皮内テストやIFN遊離テストの開発も必要かもしれません。
- (7) 人口あたりのPCR検査数が日本の10倍以上のアメリカでさえ90.8%の感染者が見逃されています。また、「PCR陰性」は「感染していない証明にならない」事もわかっています。よって、むやみやたらに行うPCR検査でなく、高齢者施設などへの重点的なPCR検査の方が合理的かもしれません。
- (8) 感染拡大防止には、「人にうつさないための、思いやりマスク」が重要です。ただし、マスク着用による健康被害も懸念されるため、他人に接しない所では、マスクを外す習慣が必要と思います。
- (9) 風評被害による医療の萎縮、そして「本当に検査が必要な方」が検査を躊躇する悪循環を招いている可能性が危惧されます。「風評被害を起こさない環境作り」が重要かもしれません。
- (10) 季節性インフルエンザとの同時流行に備え、症状があれば近くのクリニックで新型コロナウイルスと季節性インフルエンザの迅速検査を同時に受けられる体制が理想的と思います。
- (11) 医学的に考えると、強いウイルスであれば免疫力の低下した高齢者に相当数の犠牲者がでてしまいます。すると、世界一の高齢化社会である日本の死亡者数は他国より多くなるはずですが、結果は逆で、PCR検査数が少ないにも関わらず日本の死者数は他国に比べて顕著に低いのが現実です。新型コロナウイルスの死につながる基礎疾患は、血栓症を起こしやすい鎌状赤血球症、萎縮性黄斑変性症、肥満等です。これらの疾患は、日本人には稀であることが幸いしているかもしれません。また、自然免疫が主に戦う高齢者でも、無症状の方が多くいらっしゃいます。幼少期に自然免疫を訓練してくれた日本株BCGが、重症化から守ってくれている可能性も否定はできません。また、日本の集中治療室での救命率は世界最高水準です。このような多くの恩恵により「他国の人に比べて、日本人は新型コロナウイルスの死に繋がる重症化から守られている」と考えてよいと思います。

弱いテロウイルス

テロ(血栓)予防

うつさない為の
思いやり精神

重点的検査
早期治療介入



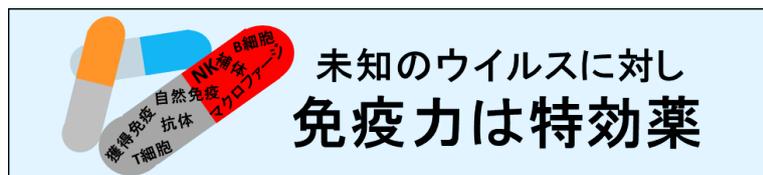
[免疫とは？]

免疫の役割は新型コロナウイルス等の病原体から我々の体を守ってくれる仕組みです。しかし、免疫はウイルスが体内に入らないように水際で防ぐ役割は担っていません。侵入してしまったウイルスを体から追い出す役割を担うのが免疫です。よって、免疫力が強いと症状が出ないままウイルスを追い出し、症状が出ても軽症で済みます。一方、免疫力が弱いと重症化や最悪の場合は死にも至ります。

これだけ進歩した現代科学・医療をもってしても、未知の新型コロナウイルスに対して悪戦苦闘が続いている状態です。一方、我々の体の免疫システムは、この未知の侵略者に対しでさえ的確に戦い勝利を取ってくれています。つまり、免疫が適切に働いていれば、新型コロナウイルスは「正しく恐れる」ウイルスなのかもしれません。事実、新型コロナウイルスが爆発的に蔓延したアメリカでさえ、免疫力がしっかりしていれば98%以上の方は無症状か軽症で済んでいます。また、6月21日の韓国新型感染症中央臨床委員会の発表では、「PCR陽性で入院した49歳以下の基礎疾患が無い患者さん」3,060人のうち、酸素投与が必要な中等症に陥ったのは0.1%と非常に少ないようです。同様に、7月10日の米国疾患管理予防センター(CDC)の報告でも、49歳以下のPCR陽性者で入院による治療が必要となった方は0.1%以下のようです。

[免疫の仕組みは？]

免疫は何種類もの細胞のチームプレイにより病原体を排除します。免疫細胞は自然免疫細胞と獲得免疫細胞に分けられます。病原体が入ってくると自然免疫細胞が数時間以内に攻撃を仕掛けます。自然免疫細胞は非常に血気盛んで、病原体を丸飲みしたり（貪食）、石（サイトカイン）を投げて相手を攻撃します。しかし、自然免疫細胞は「悪そうな相手」全てに対して、むやみやたらに攻撃を仕掛けるため、効率的な攻撃とは言えません。よって、たまに暴走してしまい「サイトカインストーム」と呼ばれる病気を起こしてしまう事もあります。自然免疫細胞が戦っている間、獲得免疫細胞は自然免疫細胞より情報を得て「本当に悪い主犯」を認識して、それを覚えこみます。我々の体の中で脳細胞だけが物を記憶できると思われがちですが、実はT細胞とB細胞と呼ばれる獲得免疫細胞も記憶することができます。しかし、獲得免疫細胞が敵を倒すための効率的な戦略をたて、主犯を記憶して戦いに参加するには3日間以上の準備期間が必要です。この間は、自然免疫細胞が一人で戦う事になり、強敵や多勢の場合は苦戦してしまい我々に多くの症状が出てしまいます。

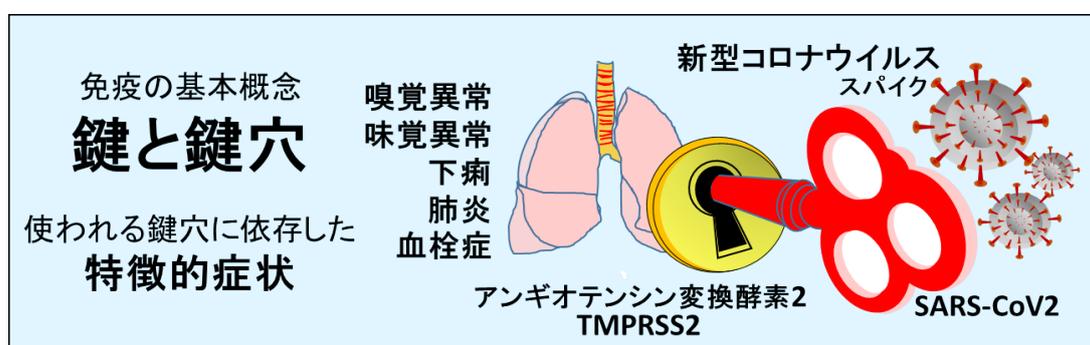


自然免疫細胞が苦戦しながらも3日間戦ってくれば、準備が整った獲得免疫細胞が援軍として助けにきてくれます。獲得免疫細胞の中で「B細胞」は、弓矢（抗体）を使い、主犯対し的確にピンポイントで攻撃を仕掛けます。また、刺さった矢が目印となり、自然免疫細胞は、これまでの様にむやみやたらに攻撃をしかけるのではなく、矢の刺さった主犯を的確に攻撃（抗体依存性細胞傷害）できるようになります。また、B細胞は、ウイルスの増殖を抑える事ができる特殊な矢（中和抗体）も放ち、敵の援軍を阻止します。同時に、獲得免疫細胞の中の「T細胞」も参戦してきます。T細胞は特殊部隊のような戦闘のエキスパートであり、至近距離から拳銃（サイトカイン）を使用的に敵をしとめると共に、ナイフ（パーフォリン）を使った接近戦にも長けています。また、弓矢を使うB細胞の援護も担います。このチームプレイにより病原体は撃退され症状が急激に改善します。よって、この時期に入れば、特効薬を飲んだ様な印象を持たれる患者さんもおられるかもしれません。すなわち、免疫力は最強の抗ウイルス薬です。病原体の排除が終わると、免疫を抑制する機能を持つ特殊な獲得免疫細胞が、興奮した免疫細胞達を落ち着かせ健康状態へと戻していきます。この戦いの終息がうまくいかないと興奮した細胞達は暴徒化して、敵に代わり自身の

細胞に対しても攻撃を仕掛けてしまい、自己免疫疾患を起こしてしまう事も稀にあります。

[免疫の基本概念、鍵と鍵穴は？]

免疫は「鍵(リガンド)」と「鍵穴(受容体)」の関係でコントロールされています。鍵が違くと家に入れないのと同じく、ウイルスが持つ鍵(スパイク)に合った鍵穴を見つけないと我々の体には侵入できません。新型コロナウイルスの鍵穴となるのは、血圧の調整に関与しているアンギオテンシン変換酵素2と呼ばれる分子です。この分子を足掛かりに新型コロナウイルスは我々の細胞に空き巣のように入って来ます。ウイルスは自分自身では増える事ができません。例えるとすれば、裸(DNA または RNA)の状態です。裸で出歩くと、直ぐに太陽光に焼き殺されてしまいます。細胞内に空き巣に入り、自分に合った洋服や靴を盗み、身支度が整ったら隣の細胞に再び空き巣に入ります。つまり、空き巣をしつづける事により生き延びています。厄介な事に、ウイルスは空き巣の間に自身の複製も多数作ります。これにより、空き巣に遭う被害細胞が増え、同時にウイルスの数もネズミ算式に増えてきます。このネズミ算式に増えたウイルスが咳や大声で吐き出されると、他人に感染させてしまいます。



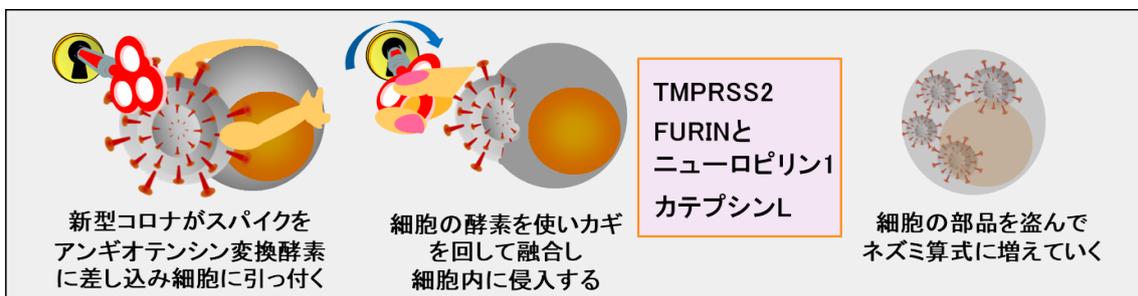
ウイルス達は、それぞれ異なった「鍵穴」を使います。よって、使われた「鍵穴」に依存して違った合併症が起こってきます。例えば、我々を感染症から守ってくれる免疫軍の主力部隊(T細胞)は、「CD4」と呼ばれる分子を持っています。このCD4を「鍵穴」として使うのがエイズです。よって、免疫の主力部隊が機能しなくなり、エイズでは免疫の低下が起こってしまいます。新型コロナウイルスは、血圧の調整に関与するアンギオテンシン変換酵素2と呼ばれる分子を「鍵穴」として使います。アンギオテンシン変換酵素2は、「血を固まりにくくする作用」も持つ事が報告されています(Fraga-Silva RA *Mol Med* 2010 p210; Fang C *Blood* 2013 p3023)。よって、この抑制機構がおかしくなり、合併症として血栓を起こしているのかもしれない。アンギオテンシン変換酵素2は腸管にも多く発現するので、下痢を起こす患者さんもいます。また、アンギオテンシン変換酵素2は、舌や嗅覚神経にも多く発現しています(Xu H, *Int J Oral Sci* 2020)。これにより、新型コロナウイルスに感染すると、味覚異常や嗅覚異常が起こると思われます。季節性インフルエンザでも、鼻が詰まると嗅覚異常はでますし、高熱が出ると味覚異常も感じます。一方、新型コロナウイルス感染では、他に症状が何もないのに味覚異常や嗅覚異常が起こるのが特徴かもしれません。「鼻は詰まってないのに、臭いがわからない」や「元気いっぱいなのに、味を感じない」などの症状があれば、新型コロナウイルス感染が疑われるのかもしれない。

[新型コロナが感染するには？]

新型コロナウイルスは、鍵を鍵穴である「アンギオテンシン変換酵素2」に差し込んで細胞内に入ってきます。しかし、鍵を差し込んで、扉は開きません。鍵を回さないといけないわけです。この回す役を担うのが、我々の細胞がもつ酵素で、「TMPRSS2」と呼ばれるセリンプロテアーゼや「FURIN」と呼ばれるプロタンパク質転換酵素です。実際には、回すわけでなく、鍵が鍵穴に差し込まれると、差し込まれた鍵を足掛かりに、TMPRSS2が新型コロナウイルスを細胞に融合させます。すなわち、二人が一人になるという事です。これにより、新型コロナウイルスが細胞内に入り込めます。侵入したウイルスは、細胞の部品を奪い

ネズミ算式に増え始めます。また、新型コロナウイルスは、細胞の持つ酵素を利用しなくても自ら鍵を回せる可能性も7月21日に報告されています (Cai Y, *Science* 2020 7/21)。10月20日に2つのグループにより同時に発表された報告によると、新型コロナウイルスが「FURIN」を利用して鍵を回すときには、血管内皮細胞に多く発現する「ニューロピリン1」呼ばれる分子による橋渡しが必要なようです (Daly JL, *Science* 2020, 10/20; Cantuti-Castelvetri L, *Science*, 2020, 10/20)。

ノーベル賞を今年受賞されたゲノム編集技術 CRISP を用いて、細胞に数千種類の遺伝子を各々欠失させ、新型コロナウイルスが持つ鍵（スパイク）を発現させた水疱性口内炎ウイルスを感染させた生体外の実験結果が10月15日に報告されました (Wei J, *Cell* 2020, 10/15)。これまで報告されたように、アンジオテンシン変換酵素2を無くすと、ウイルスは感染できないようです。一方、これまでの報告とは異なり、鍵を回す役目を担うと考えられていた、「TMPRSS2」や「FURIN」と呼ばれる酵素を無くしても、ウイルスは感染できるよう。しかし、鍵を回せる可能性のあるもう一つの分子である「カテプシンL」を無くすと、ウイルスは感染できなくなると報告されています。



また、我々の身体の中で機能しているのは遺伝子ではなくタンパク質です。複雑なステップにより、遺伝子がタンパク質に変えられて始めて機能します。第1ステップでは、「転写因子」と呼ばれる分子がDNAに結合する必要があります。しかし、DNAはヒストンと呼ばれる土台にきつく巻き付いているため、転写因子が引っ付ける空間がありません。よって、きつく巻き付いたDNAを緩めてやる必要があります。「エピジェネティクス」と呼ばれる機序が、この仕事を担います。例えば、糸巻には糸がぎゅうぎゅうに巻き付いているため、巻き付いている糸を針穴に通す事はできません。針穴に通すためには糸巻に巻き付いた糸を緩めて手繰る必要があります。針穴に糸が通せれば、裁縫が始めるように、転写因子がDNAに引っつくことができれば、その後はRNA、そして蛋白へと順調に変換されていきます。新型コロナウイルスは「HMGB1」と呼ばれる酵素を介して、DNAをほぐしてアンジオテンシン変換酵素2の発現に必要な転写因子をDNAに引っ付けている可能性が報告されました (Wei J, *Cell* 2020, 10/15)。すなわち、新型コロナウイルスは空き巣に入るために必要な鍵穴を我々に作らせる潜在能力を持つのかもかもしれません。

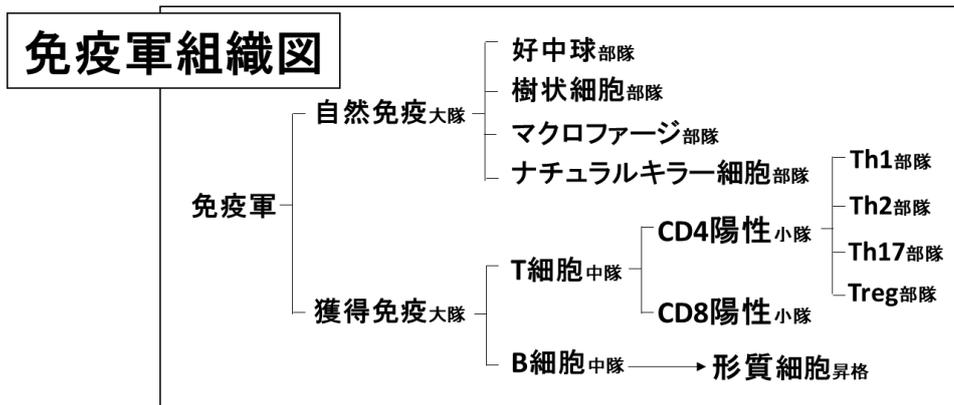


ウイルスが細胞に空き巣に入り、細胞の部品を盗んで増えた後は、細胞から出て行き次の標的を襲います。すなわち、ウイルスが感染を拡大させるには細胞から出て行く必要があります。免疫軍はウイルスが潜んでいる細胞を、まずセメントでウイルスごと固めた後に爆破（アポトーシス）します。しかし、セメント漬けを忘れて爆破（壊死）してしまうと、ウイルスは撒き散らかされてしまいます。また、ウイルス自体は細胞の分泌機能を利用して外に出ることもできます。流し台の排水口を利用して外に出ていく状態です。新型コロナウイルスは、他のウイルスとは異なった方法で外に出て行く可能性も報告されました (Ghosh S, *Cell*, 2020, 10/27)。細胞は、老廃物や病原体を処理できる、掃除機のような機能を持つ「リソソーム」

と呼ばれる小器官を持っています。新型コロナウイルスはリソソームを利用して外に出て行けるのかもしれませんが、例えば、掃除機に入りこみ排気口から外に吹き出されるような状態かもしれません。

[ワンチームとして働く免疫の戦士達は？]

免疫細胞には、多くの種類の細胞達があります。これらの細胞達は各部隊を作り、異なった役割を、異なったタイミングで担います。それぞれ長所短所があるため、欠点を補いあい「One Team」として敵を撃退します。先発隊は「自然免疫」部隊です。敵を丸飲み（貪食）できる、好中球、マクロファージ、樹状細胞と、接近戦で敵に毒を注入（抗体依存細胞傷害）するナチュラルキラー細胞といった強者が揃っています。この中で、好中球は最初に出陣する特攻隊です。敵を丸飲みしながら、手榴弾（NADPH オキシダーゼ）も使って戦い、3日以内には死んでしまいます。自然免疫部隊は強者揃いですが、攻撃方法が野蛮で雑なため敵の残党が残るのが欠点です。



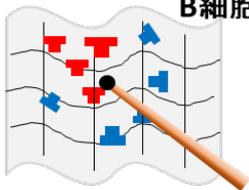
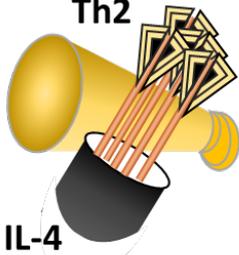
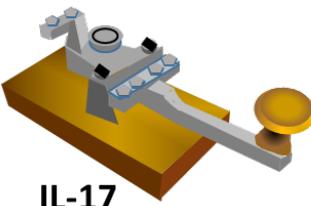
自然免疫部隊の樹状細胞は、敵を丸飲みして食べた後に戦地を離れ「獲得免疫」部隊が待機している司令部（リンパ節）に移動します。獲得免疫部隊は、「B細胞」中隊と「T細胞」中隊からなります。司令部で敵の情報をT細胞中隊に伝えると共に、司令官（抗原提示細胞）の役目も担います。すなわち、T細胞中隊に「戦え（強敵だから援護が必要）（免疫活性）」、または「戦うな（敵は弱いので援護は必要ない）（免疫寛容）」の指示を、暗号（副刺激分子）を用いてだします。「戦え」の指示をだす場合、戦場に派遣する部隊をまず選びます。そして、選んだ部隊の兵隊を増やすため、栄養剤（サイトカイン）を与えます。次に、戦場の位置（臓器）も伝え、その場所に行くための切符（ホーミング受容体）もわたします。この指示がでると、選ばれたT細胞部隊は、樹状細胞の情報をもとに敵の顔を記憶します。一方、B細胞中隊は、戦場から流れてくる遺留品（抗原）を川の河口（血液）で独自に調査し、敵の特徴を記憶します。そして、B細胞部隊とT細胞部隊は協力して3日間かけて戦闘準備を整えた後に、戦場に向け出陣します。戦場では、樹状細胞に代わりマクロファージが指示（抗原提示）を出します。また、樹状細胞やマクロファージが誤った指示を出した場合や、戦死した場合は、B細胞が司令官の代役を務めます（2次的抗原提示）。

B細胞中隊は、弓矢の名手です。「胚中心」と呼ばれる丘の上から矢（抗体）を放ち、正確に敵に命中させます。腕が上がると「形質細胞」に昇格していきます。刺さった矢を目印に、強者揃いの自然免疫部隊が的確に攻撃を仕掛けます（抗体依存性細胞傷害）。また、B細胞中隊は、敵の援軍を阻止できる特殊な矢（中和抗体）も放ち、戦いを有利に進めます。T細胞中隊は、さらに「CD4陽性細胞」小隊と「CD8陽性細胞」小隊に分かれます。CD8陽性細胞小隊は、接近戦の名手です。敵と組みあいナイフ（パーフォリン）で刺し、その傷口から毒（グランザイム）を注入して敵を完全に抹殺します。CD4陽性細胞小隊は、屋内に潜む敵を倒すため、自然免疫細胞たちを指揮して急襲攻撃を担う特殊部隊や、種々の秘薬（異なったサイトカイン）を使い分け、飛び道具が特異なB細胞中隊の援助にあたる後方支援部隊などに分かれます。

「CD4陽性細胞」小隊は、さらに幾つかの特殊部隊に分かれます。代表的な特殊部隊は、「Th1細胞」部隊、

「Th2 細胞」部隊、「Th17 細胞」部隊、「Treg 細胞」部隊です。Th1 細胞部隊は、自然免疫部隊の指揮をとりながら敵の潜んだ危険な屋内（細胞質内感染）にも果敢に急襲攻撃を行い「細胞性免疫」と呼ばれる役割を担います。Th17 細胞部隊は、援軍を呼ぶプロフェッショナルです。モールス信号（IL-17）を全身に飛ばすことにより、命知らずの好中球たちを戦場に呼び寄せ戦力アップに努めます。一方、Th2 細胞部隊は B 細胞中隊の後方支援にまわり、B 細胞が使う矢の産生を手助けする「液性免疫」と呼ばれる役割を担います。Th1 細胞部隊と Th2 細胞部隊は、良きライバルとして互いに拮抗しあいます。すなわち、Th1 細胞部隊は Th2 細胞部隊を抑え込み、Th2 細胞部隊は Th1 細胞部隊を抑え込もうとします。良きライバル同士の競争により、免疫のバランスは保たれます。ウイルス感染症では、Th1 細胞に「戦え」の指示が出され、寄生虫感染症では、Th2 細胞に「戦え」の指示が出されます。よって、新型コロナウイルス感染では、Th1 細胞部隊に指示が出されるため、Th1 細胞が優位になります。そして、ウイルスが撃退された後に、Th1 細胞部隊の興奮をおさえるため Th2 細胞部隊が拮抗をはじめ、免疫のバランスが「戦闘モード」から「平時モード」に切り替わります。しかし、この拮抗がうまくいかないと Th1 細胞部隊が暴走を始めて、自身の細胞まで傷つけ「自己免疫疾患」を起こしてしまいます。逆に、Th2 細胞部隊が暴走してしまうと「アレルギー疾患」を起こします。

免疫戦士たちの決意

<p>「急襲部隊を指揮して、命がけで屋内に潜むコロナは一掃します」</p> <p>Th1</p>  <p>IFN-γ</p>	<p>「兵隊と司令官の一人二役で大変ですが、コロナは必ず倒します」</p> <p>樹状細胞、マクロファージ B細胞</p>  <p>抗原提示</p>	<p>「液性免疫応援しながら、良きライバルとしてTh1に暴走はさせません」</p> <p>Th2</p>  <p>IL-4</p>
<p>「毒殺と刺殺のプロの意地をかけ、接近戦でコロナは必ずしとめます」</p> <p>ナチュラルキラー、CD8</p>  <p>パーフォリン、グランザイム</p>	<p>「コロナがいなくなるまで、食べ続けます」</p> <p>樹状細胞、マクロファージ 好中球</p>  <p>貪食</p>	<p>「特攻隊を戦場に集め、コロナの思うようにはさせません」</p> <p>Th17</p>  <p>IL-17</p>
<p>「命知らずの特攻隊です、一番最初にコロナに挑みます」</p> <p>好中球</p>  <p>NADPHオキシダーゼ</p>	<p>「兵隊管理はお任せ下さい、暴走をたしなめ、合併症は防ぎます」</p> <p>Treg</p>  <p>IL-10</p>	<p>「弓矢の名手のプライドにかけて、コロナは決して逃しません」</p> <p>B細胞、形質細胞</p>  <p>IgG抗体</p>

すなわち、我々の体は、病原体に打ち勝ちながら、自己免疫疾患を予防し、さらにはアレルギー疾患も予防する非常に繊細なバランスを常に保っているわけです。非常に複雑です。そして、この免疫のバランス

を保つための職人が「Treg (制御性 T 細胞)」部隊です。Treg 部隊は、ボクシングのセコンドのように、冷たいタオル (IL-10) で興奮した免疫兵を落ち着かせ、勢い余って味方に攻撃を仕掛けないように常に見張ってくれています。Th1 細胞部隊と Th2 細胞部隊の「相互に拮抗した抑制」とは異なり、Treg 部隊は、自然免疫部隊、B 細胞部隊、CD8 陽性細胞小隊、Th1 細胞部隊、Th2 細胞部隊すべての免疫兵の監視を行い憲兵的な役割を担っています。

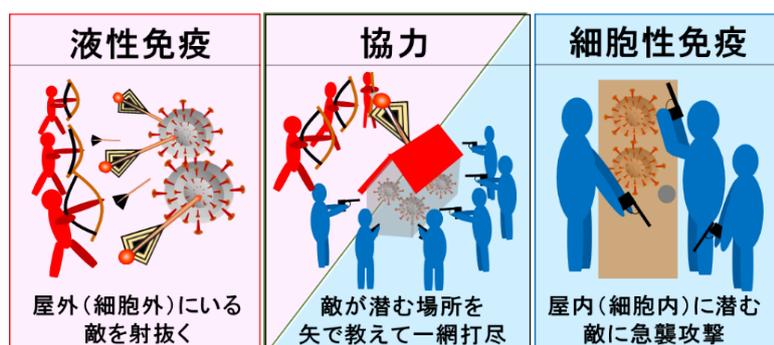
【細胞性免疫と液性免疫は？】

弓矢 (抗体) が主に働いている状態が「液性免疫」です。一方、「細胞性免疫」と呼ばれる状態では、接近戦の得意な兵隊達 (細胞) が主体に働いています。つまり、「液性免疫」作戦では、飛び道具である弓矢 (抗体) を用い、「細胞性免疫」作戦では急襲部隊が働きます。通常は、より強力な戦略とるため両方が混在します。「鍵」を持たない病原体は、細胞の中に空き巣に入れません。よって、細胞の外、つまり屋外で常に生活しています。この様な敵に対しては、遠くから放った矢 (抗体) でも殺すことができるので、液性免疫が主戦法になります。一方、新型コロナウイルスのように「鍵」を持った病原体は、空き巣に入り室内に潜んでいます。室内にいるため、遠くから放った矢は当たりません。この様な場合は、室内 (細胞内) への急襲攻撃が必要となり、接近戦の得意な部隊が導入されます。この急襲部隊が、Th1 細胞が指揮をとる「細胞性免疫」となります。

Th2 細胞部隊は「液性免疫」に関与するため、「Th2 細胞が減れば抗体はできない」と思われる方がいらっしゃるかもしれませんが、完全な誤解です。感染症の時の抗体産生は、Th1 細胞が主に援助しています。Th2 細胞が「液性免疫」と呼ばれる所以は、Th2 細胞が特異的に産生するインターロイキン-4 (IL-4) と呼ばれるサイトカインにあります。IL-4 の役割は特殊で、感染症で増加する IgG や IgA と呼ばれる抗体とは異なり、IgE と呼ばれる抗体を作りだします。この IgE が花粉症などの I 型アレルギーを直接起こします。よって、「I 型アレルギーの機序では、Th2 細胞が液性免疫の主役」となります。一方、感染症で増加する IgG の産生はより複雑で、多くの種類の細胞が関与します。

【免疫がウイルスを殺すには？】

ウイルスは我々の細胞に空き巣のように侵入して、初めて増える事ができます。よって、空き巣をしている最中、すなわち、まさに増えようとしているところを狙えば、ウイルスを一網打尽にすることができます。この一網打尽に貢献しているのが、IgG 型の弓矢 (抗体) です。B 細胞が、空き巣被害にあっている最中の細胞に矢を放ちます。これを目印に、強者揃いの自然免疫細胞と T 細胞達が細胞を取り囲みウイルスを一網打尽にしてくれます。一網打尽の方法は、ウイルスが潜んでいる細胞を丸ごと食べてしまうか (食食)、細胞の中に接着剤のような毒を流し込んで、細胞ごとウイルスを固めてしまうかです (抗体依存性細胞障害)。また、B 細胞は「中和抗体」と呼ばれる特殊な矢も放ちます。中和抗体は、新型コロナウイルスが細胞に空き巣に入るために必要な鍵 (スパイク) に引っ付き、鍵穴に差し込めないようにします。これにより、ウイルスは空き巣に入れなくなり、増える事ができずに死んでしまいます。よって、例外はありますが、ウイルスに特異的な IgG 型の抗体を持つ人はウイルスから守られ、そして他人にうつさない事になります。



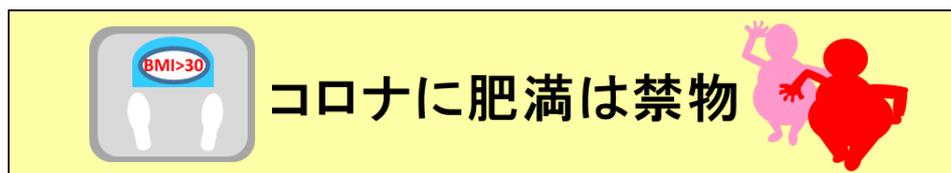
[免疫が低下する原因は？]

- **加齢**：年齢に伴い免疫力は徐々に低下してきます。よって、高齢者は重症化する危険性が高くなります。事実、新型コロナウイルスによる死者は高齢者に集中しており、高齢者保護が最も重要な課題なのかもしれません。4月のデータですので、最終的には数値は大幅に低下すると思われます。6月25日に、米国疾患管理予防センター(CDC)は年齢の値を「重症化の危険のある人」のリストから除きました。加齢で免疫力は低下しますが、年をとられていても免疫力をしっかりと保たれている方もいらっしゃいます。よって、「何歳だから重症化しやすい」とは、一概には言えないという事です。

	19歳以下	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上
日本	0	0	0	0.17	0.5	1.1	5.7	9.6
中国	0	0.03	0.08	0.16	0.59	1.9	4.3	7.8
イタリア	0	0	0.3	0.5	1.1	4.4	13.5	20.9

厚生労働省、イタリア高等研究所、Lancet Infectious Disease より引用
現在の数値を示しているが、疫学調査が実施されたおりには、母数(感染者数)の増加に伴い、特に若年者では値の大幅な低下が予想される。

- **基礎疾患**：米国疾患管理予防センター(CDC)は、重症化の危険性が最も高い基礎疾患として、II型糖尿病、心不全、心血管障害、心筋症、慢性腎疾患、鎌状赤血球症をあげています。
- **免疫を抑制する薬**：自己免疫疾患などで使用される多くの薬には免疫抑制作用があります。特に臓器移植後で免疫抑制剤を使用されている患者さんに重症化率は高いようです。
- **過度の肥満と過度なダイエット**：免疫力維持には適度な体重が必要です。つまり、太りすぎでも痩せすぎでも免疫力の低下を起こしてしまいます。特に、BMIが30を超える肥満の方は「免疫力の低下」に加え、「糖尿病などを合併」する頻度も高く、「血栓症の危険」も増え、お腹の脂肪で横隔膜の動きが抑制されウイルスが肺から吹き出せないため「ウイルスが肺内に溜まる」といった悪循環により、重症化率が非常に高くなります。



- **睡眠不足**：しっかりした睡眠が免疫力強化につながります。
- **お酒**：お酒は免疫力を低下させるので、感染リスクのあった日のお酒は控えた方が得策です。
- **妊娠**：英国ロイヤル・カレッジは、これまで報告された論文をまとめて、妊娠28週以降の妊娠後期から新型コロナウイルスに対する重症化の危険性がでてくる可能性を報告しています。一方、スウェーデンの公衆衛生研究所は妊娠36週以降と示しています。

[コロナ感染を助長するその他の原因は？]

- **高血圧**：新型コロナウイルス重症者に高血圧の患者さんが多いのですが、高血圧と免疫低下に関する明らかな科学的根拠はありません。コロナウイルスは、血圧のコントロールに関与するアンジオテンシン変換酵素2という分子を窓口にして体内に侵入するので、この分子の発現様式が高血圧患者さんにおいて変化している可能性もありますが現在は不明です。

- **閉塞性肺疾患と喘息**：喫煙は閉塞性肺障害を起こします。すなわち吸い込んだ空気が吐出しにくくなります。これによりウイルスが肺内に溜まり感染が悪化してしまいます。喘息でも同様です。また、脂肪が溜まりお腹が出ている人や、ガスでお腹が常に張っている人も横隔膜を圧迫して、ウイルスを効率良く肺から吹き出せない可能性があるため注意が必要です。
- **男性ホルモン**：新型コロナウイルスによる重症化は男性に多いことが世界的に認められており、日本でも同様の傾向があります。この性差は過剰なアンドロゲン（男性ホルモン）産生に起因することが最近報告されました。新型コロナウイルスは、鍵を鍵穴であるアンギオテンシン変換酵素2に差し込んで細胞内に入ってきます。しかし、鍵を差し込んで、扉は開きません。鍵を回さないといけないわけです。この回す役を担うのが、我々の細胞がもつ「TMPRSS2」と呼ばれるセリンプロテアーゼの一種です。TMPRSS2の発現には、アンドロゲンが寄与する可能性が報告されており、アンドロゲン仮説は科学的裏付けがあるかもしれません。また、アンドロゲン過剰による男性型脱毛症の方に重症化が多いとの報告もあります。前立腺ガンでアンドロゲン除去療法を受けている方の重症化が少ない事も8月25日に報告されました (Montopoli M, *Annals of Oncology* 2020, p1040)。

新型コロナウイルスに対する反応が、免疫学的に男性と女性で異なる可能性も8月26日に報告されました (Takahashi T, *Nature* 2020, 8/26)。中等症を発症した新型コロナウイルス感染者を調べると、男性では自然免疫軍が主力をなしており、女性では獲得免疫軍、特に刺殺・毒殺を得意とするCD8陽性T細胞が頑張っているようです。T細胞主体の獲得免疫がうまく働かない事が、男性に重症化が多い一因である可能性を報告されています。よって、獲得免疫力を上げる事ができる予防接種は、女性よりも男性に必要であると締めくくられています。また、新型コロナウイルス感染では、自然免疫に深く関与し、発熱の誘導や炎症の指標であるC-反応性蛋白（CRP）産生を誘導するIL-6と呼ばれるサイトカインを男性の方が多く産生することも8月24日に報告されました (Del Valle DM, *Nat Med* 2020, 8/24)。

[日本と世界は？]

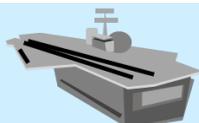
- **アメリカ**：5月20日の米国疾患管理予防センター（CDC）の報告では (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html>)、新型コロナウイルスに感染しても症状の出ない人は35%で、症状が出た人のうちの死亡率は49歳以下で0.05%、50から65歳で0.2%、65歳以上では1.3%と報告されました。米国の季節性インフルエンザの死亡率は約0.1%ですから、49歳以下では季節性インフルエンザより死亡率が低く、65歳を超えると逆に高くなるようです。免疫力が維持できていれば、無症状か軽症で済み、もし重篤化しても死へはつながりにくい事を教えてくれているのかもしれない。



PCR検査数の増加により母集団も増加し、これまでの「氷山の一角」から新型コロナウイルス感染者の「全容」が見え始めてきました。全容（母集団の正確な把握）が見えて来るに従い、重症化率も減少してきているようです。7月10日の米国CDCの新たな報告では、PCRで陽性が確認された10万人のうち入院治療が必要となった方は、0～4歳で9.4（0.01%）、5～17歳で4.4（0.005%）、18～29歳で37.3（0.04%）、30～39歳で66.3（0.06%）、40～49歳で104.4（0.1%）、50～64歳で161.7（0.16%）、65～74歳で230.6（0.23%）、75～84歳で381.5（0.38%）、85歳以上で590.3（0.59%）と報告されました。

● **クルーズ客船ダイヤモンド・プリンセス号**：乗客乗員 3,771 人のうち新型コロナウイルスの感染者は 712 名 (18.9%) で、感染者のうち無症状者は 58%、死亡率は 1.8% でした。感染者 104 名を受け入れた自衛隊中央病院の報告では、平均年齢は 68 歳で 31.7% に心血管系疾患の 6.7% に糖尿病の合併があったようです。喫煙歴のあるヒトは 17.3% でした。感染者 70 名を受け入れた神奈川県内 12 施設の報告では、平均年齢は 67 歳でした。藤田医科大学から無症状者に関する貴重な情報が提供されています (Sakurai A et al. *N Engl J Med* 2020 6/12)。受け入れた無症状の感染者 96 人のうち、入院中に症状がでた患者さんは 11 名しかおられず、ほとんどの患者さんは無症状のまま PCR 陰性となっています。無症状者の平均年齢は 59.5 歳です。PCR 検査で陽性になってから陰性になるまでの平均日数は 9 日です。密閉空間での集団感染であり、全員の感染の有無が確認されていることからすると新型コロナウイルスを知る上での貴重な疫学的情報なのかもしれません。そして、58% と高い無症状患者の割合は、「高齢者でも免疫力がしっかりしていれば、無症状のうちに新型コロナウイルスを撃退することができる」ことを教えてくれているのかもしれません。

● **米国空母セオドア・ルーズベルト**：若い乗組員は含みますがダイヤモンドプリンセス事例は高齢者層を主に反映していると思われるのに対し、米国海軍の下士官の平均年齢が 29 歳で士官の平均年齢が 34 歳であることからすると、ルーズベルト事例は若年者層を反映していると思われます。6 月 9 日の米国海軍 (US Navy) の発表では、乗員は 4,860 人で 3 月 22 日に最初の新型コロナウイルス感染者が確認されました。5 月 5 日時点で、全乗組員のうち 1156 人 (23.8%) に PCR で陽性が確認されています。感染者は男性に多いようです。感染者のうち、症状のなかった乗員は 18.5% で、入院が必要となった乗員は 0.6% です。41 歳の水兵が 1 名亡くなられ死亡率は 0.09% です。無症状の感染者が 18.5% と低いのですが、出現した症状の多くは嗅覚異常と味覚異常でした。母集団が若年者のため、死亡率の低さと嗅覚・味覚異常が症状の特徴となるのかもしれません。驚くことは、6 月に行われた抗体検査です。PCR で全乗組員中に 23.8% の陽性者 (5 月 5 日) であったのが、全員の隔離措置が取られていながら、全乗組員中の 62% に抗体検査で陽性 (6 月) が認められています。すなわち、PCR 検査以前に無症状のうちに感染し既に回復していた乗員、または PCR で検出できない感染者が予想以上にいる事が示唆されます。

		感染者	無症状	入院治療	死亡
	高齢者 主体	18.9 %	58.0 %		1.8 %
	若者 主体	23.8 %	18.5 %	0.6 %	0.09 %

米国空母セオドア・ルーズベルト集団感染の最終調査結果が 11 月 11 日に報告されました (Kaper MR, *New England J Medicine* 2020, 11/11)。乗員 4,779 人の平均年齢は 27 歳で、初期の PCR 検査で 1,271 人が陽性、その後 5 週間のうちに 1,000 名以上が陽性となっています。入院率は 1.1%、ICU での治療が必要になった方は 0.3%、そして亡くなられた方は 1 名です。PCR 検査時には 76.9% の方が無症状でしたが、経過中に 55% の方に何らかの症状が出ています。最も多い症状は順に、「頭痛」、「咳」、「嗅覚または味覚異常」、「鼻詰まり」のようです。微熱を含む発熱は 13.2% の感染者にしか出現しておらず、38°C を超えた感染者は 2.8% と非常に少ないようです。また、米国陸軍での集団感染についても 11 月 11 日に報告されています (Letizia AC, *New England J Medicine* 2020, 11/11)。毎日の問診表と体温測定が義務づけられていましたが、これにより感染が判明した方は約 10% のようです。残り 90% の方は、定期的に行われる PCR 検査で感染が判明しています。やはり、問診や検温により感染者を探し出すことは困難のようです。重症化を起し易い方が多い高齢者施設などへの重点的および定期的 PCR 検査が必要なのかもしれません。

● **イタリア**：5月21日にイタリア国立衛生研究所(ISS)が発表したイタリアの解析結果です(https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_May_2020.pdf)。新型コロナウイルスに感染しても症状の出ない人は25.5%で、軽症ですむ人は43.7%です。米国と大きく異なる点は死亡率です。29歳以下は0%ですが、30-39歳で0.2%、40-49歳で0.9%、50-59歳で3.5%、60-69歳で10.3%、70-79歳で27%、80-89歳で41%と非常に高い死亡率を認めています。この結果は、免疫学や感染学の側面からは説明できないのかもしれませんが。事実、亡くなられた方の約96%には基礎疾患があります。基礎疾患の内訳は高血圧68%、糖尿病30%、虚血性心疾患28%、心房細動22.5%、慢性腎不全20.4%、慢性閉塞性肺障害16.4%、心不全16.2%、ガン15.8%、痴呆15.8%、肥満11%、脳梗塞10.2%です。各基礎疾患の罹患率をたすと250%以上となり、適切な継続治療が命を守るために必要な基礎疾患を2つ以上も合併していた事になります。「患者さんの津波に襲われている」と言う医師の言葉で表されるように、イタリアは深刻な医療崩壊が起きています。つまり、新型コロナウイルス感染より、むしろ医療崩壊により基礎疾患に対する適切な治療が受けられなかったことが、このように高い死亡率につながったのかもしれませんが。「過剰に恐れる事により生じる医療崩壊」の危険性を教えてくれる教訓かもしれません。



● **日本の現状**：7月15日発表の厚生労働省の「新型コロナウイルス感染者の国内発生動向」から年齢別の死亡率を計算してみました。死者数をPCR陽性者数で割った値です。80歳以上で28.3% (556/1,968人)、70歳以上で14.2% (268/1,882)、60歳以上で4.7% (101/2,143)、50歳以上で1.0% (33/3,210)、40歳以上で0.4% (14/3,236)、30歳以上で0.11% (4/3,650)、30歳未満でほぼ0 (1/6,051)です。80歳以上の28.3%という死亡率は、医療崩壊を起こしたイタリアの4月時点の80歳以上の死亡率20.9%を遥かに超えています。このPCR陽性者に基づく計算が正しければ、日本は医療崩壊を起こしています。実際、そうでしょうか？そんなはずは無い事は皆さんもご存知と思います。事実、7月15日時点の人口100万人あたりの死者数は、イタリアが578.61人で、日本が7.78人です。医療崩壊どころか、日本はイタリアに比べて70倍以上も死者数を抑え込んでいます。また、イタリアでは5月の80歳以上の死亡率は41%と1か月で跳ね上がっています。一方、8月5日に発表された厚生労働省の「新型コロナウイルス感染者の国内発生動向」では、80歳以上で23.0%(569/2,477)、70歳以上で10.9%(275/2,526)、60歳以上で3.5%(107/3,081)、50歳以上で0.7% (36/5,005)、40歳以上で0.25% (14/7,124)、30歳以上で0.11% (4/3,650)、30歳未満でほぼ0 (1/14,782)です。イタリアとは逆に、わずか20日間で全年齢層の死亡率は大きく減少し、80歳以上の死亡率も5.3%も下がっています。わずか20日で死亡率が、このように激減することは医学的現象では説明できません。「統計マジック」、すなわちPCR検査が多ければ死亡率は下がるし、少なければ死亡率が上がると言う事です。

日本における感染者の年代別死亡率 (厚生労働省「新型コロナウイルス感染症の国内発生動向」)						
	40歳未満	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上
7月15日まで	0.04%	0.4%	1.0%	4.7%	14.2%	28.3%
8月5日まで	0.03%	0.25%	0.7%	3.5%	10.9%	23.0%
7月15日～8月5日	0%	0%	0.17%	0.64%	1.09%	2.6%
7月15日～8月26日	0%	0.06%	0.22%	0.57%	2.10%	6.6%
7月15日～9月9日	0%	0.05%	0.25%	0.88%	3.10%	9.2%

PCR検査数が少なかった第一波の結果を除くため、7月15日から8月5日の間に増加した感染者数と死者数で計算してみました。死亡率は、80歳以上で2.6% (13/509)、70歳以上で1.09% (7/644)、60歳以上で0.64% (6/938)、50歳以上で0.17% (3/1,795)です。50歳未満では、14,275人の感染者が認められまし

たが死者は 0 です。今後少し死亡者が増える可能性はありますが、これが世界的に報告されている数値により近いのかもしれませんが。また、日本人は種々の要因により新型コロナウイルスから守られていると思いますし、現時点の PCR 検査数は海外に比べて少ない状況です。よって、最終的には死亡率はもっと下がると個人的には強く信じています。すなわち、海外から報告されているように、日本においても、新型コロナウイルスは、49 歳以下で基礎疾患が無ければ季節性インフルエンザより怖くなく、65 歳以上で基礎疾患のある方にとっては季節性インフルエンザより注意が必要なのかもしれません。

やはり新型コロナウイルスを正しく知るためには PCR での陽性者数ではなく、実際の重症患者数で把握したほうが良さそうです。日本集中治療医学会のホームページによると、8 月 28 日時点で ECMO を含む人工呼吸器を装着されている重症患者数は東京で 30 人、北海道で 8 人、神奈川で 16 人、愛知で 13 人、大阪で 59 人、沖縄で 16 人です。一方、第一波の時の人工呼吸器が装着されたピーク時の重症患者数は、東京で 90 人、北海道で 26 人、神奈川で 33 人、愛知で 8 人、大阪で 68 人、沖縄で 13 人です。興味深い点は、第一波で新型コロナウイルス流行が深刻だった東京、神奈川、北海道では現在の重症者数は少なく、第一波で感染者が比較的少なかった大阪、愛知、沖縄では、現在の重症患者数は多いということです。判断は時期尚早ですが、集団免疫が徐々に備わって来ている可能性も否定はできません。

8 月 26 日に厚生労働省から最新版の「新型コロナウイルス感染者の国内発生動向」が発表されました。第二波である 7 月 15 日から 8 月 26 日の患者さんから計算すると、死亡率は 40 歳未満で 0 (0 / 24,252 人)、40 歳代で 0.06% (3 / 5,438)、50 歳代で 0.22% (10 / 4,517)、60 歳代で 0.57% (15 / 2,623)、70 歳代で 2.1% (44 / 2,100)、80 歳以上で 6.66% (128 / 1,923)になります。7 月 15 日から 8 月 5 日の患者さんから計算した値と比べて気になる点は、80 歳以上の死亡率です。2.6%から 6.6%へと増加しています。このような死亡率の乱高下は、医学的には考えにくく PCR の検査数が影響しているかもしれません。重点的な PCR 検査が必要であるはずの高齢者関連事業の方々または高齢者自身が風評被害を恐れられて、検査が疎かになっている可能性も否定はできません。また、医療現場においても、風評被害の回避のため本来の医療ができていない所もあるようです。最も PCR 検査が必要な方が検査を控えられ、治療にあたる医師が萎縮してしまえば、医療崩壊を招く危険性も出てきます。感染予防のための制度が、高齢者への流行を助長し、さらには医療崩壊の危険性もまねいてしまえば、本末転倒かもしれません。「風評被害を無くすにはどうすれば良いか？」を真剣に考える時期かもしれません。

9 月 9 日の「新型コロナウイルス感染者の国内発生動向」は、この心配を一層募らせます。第二波である 7 月 15 日から 9 月 9 日の PCR 陽性者数から計算すると、60 歳未満の死亡率はほぼ横ばいです。しかし、80 歳以上の死亡率は 9.2% (233 / 2,528 人) と増加を続けています。分母である PCR 検査数が減った、すなわち「高齢者が PCR 検査を積極的に受けられなくなった」ため、他の年齢層に比べて 80 歳代で死亡率が右肩上がりが増えていると考えるのが医学的に妥当かもしれません。総務省統計局の発表によると、2020 年 3 月時点での 20 歳代の人口は 1,274 万人で、80 歳以上は 1,156 万人と差はほとんどありません。しかし、9 月 9 日の「新型コロナウイルス感染者の国内発生動向」によると、20 歳代の PCR 陽性者は 20,589 人に対して、80 歳以上の PCR 陽性者は 4,496 人で 4.5 倍以上もの開きがあります。日常の活動性の違いだけでは話がつけられない差なのかもしれません。積極的な PCR 検査が必要な高齢者が、風評被害を恐れられ PCR 検査を控えられている可能性が危惧されます。新型コロナウイルスに感染した高齢者のうち 43.8%は無症状です (Ladhani SN, *Eclinical Medicine* 2020, 9/9)。症状が無く、風評被害も怖いからと PCR 検査を控えられた高齢者の方々が、知らず知らずのうちにコミュニティー内に感染を広めてしまうかもしれません。うつされた方は、軽い症状がでてでも風評被害を恐れて受診を控えてしまい、結果、重症化へとつながり、手の施しようがない状態で病院に運ばれてくるという悪循環も否定はできません。高齢者が気軽に PCR 検

査を受ける事ができる環境、すなわち「風評被害が無い環境作り」が重要と個人的には思います。

[免疫力強化法は？]

● **糖分と適度な運動**：免疫力を強くすることは感染症に対して有効ですが、強すぎるとアレルギー、自己免疫疾患、成人病の原因ともなります。よって、免疫力は強すぎてもダメ、弱すぎてもダメでバランスを保つ事が重要です。通常、体に良いと言われる食べ物は、このバランスを保つ方に働きアレルギーや成人病発症の予防となります。一方、普段は敬遠されがちな糖分や炭水化物は免疫のエネルギー源となり免疫力の強化につながります。糖に含まれるグルコースは腸内細菌によりアデノシン 3 リン酸に代謝されます。このアデノシン 3 リン酸が免疫活性化のエネルギー源です。実際、生まれつきアデノシン 3 リン酸が利用できないと重症複合型免疫不全症と呼ばれる免疫が働かない病気になります。また、アデノシン 3 リン酸を利用できないようにする薬は免疫を抑制できるので、関節リウマチや潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患の治療に現在用いられています。すなわち、糖分は免疫強化のための重要な活力源となります。

【ここでボディーマスインデクス(BMI)を計算してみてください】

BMI の計算法：体重 74 キロで身長 176 cm (1.76 m) の場合は

$$74 \div 1.76 \div 1.76 = 23.88 \text{ で } 23.88 \text{ が BMI です。}$$

18.5 以下の方は痩せすぎ、18.5 から 25 は正常範囲、そして 25 以上で肥満の領域に入ってきます。BMI が 25 以下で耐糖能異常が無く、デザートに「太るから」と食べたいのに普段は控えている方は、今こそ本能の赴くままにお召し上がり下さい。ただし、摂取したエネルギー源を効率良く免疫細胞に取り込ませるには食後の軽い運動が必要です。免疫力強化と体重増加予防を兼ねて、食後の散歩（室内での 30 分程度の足踏みでも充分です）はお忘れなく。また、免疫の暴走を抑えるためにバランスを保つ事も重要で、食物繊維の摂取が手助けしてくれます。

1918 年に起こったスペイン風邪のパンデミックでは、高齢者ではなく 20 歳から 40 歳までの若者に死亡者が集中する異なった様相を呈しています。サイトカインストーム(下記参照)と当時の栄養状態が働き盛りの若者を死に導いたと考えられています。ウイルスに打ち勝つためには「若くても栄養をしっかりと取らないといけない」という教訓かもしれません。



野菜

デザート

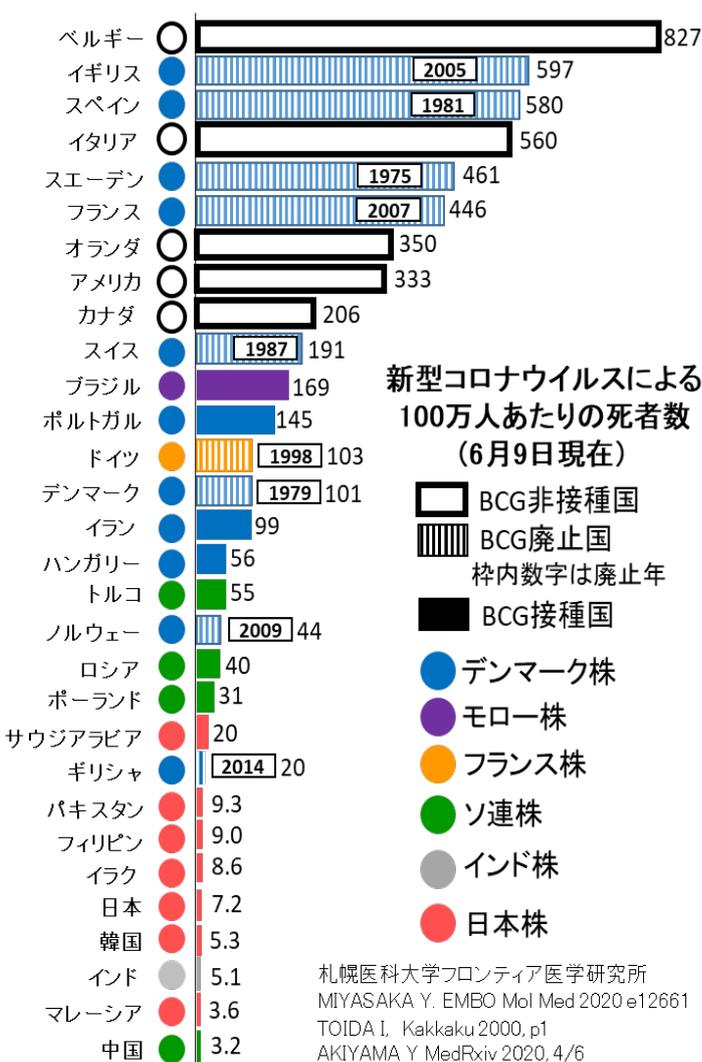
食後の散歩

● **塩分、卵・乳製品**：塩分は Salt kinase と呼ばれる転写因子を刺激することにより、免疫力強化につながる Th17 細胞を活性化することが報告されています。また、卵や乳製品は、硫酸還元菌（おならが臭くなります）と呼ばれる腸内細菌を増やして、免疫力強化につながる Th1 細胞を増やす事が報告されています。高血圧、腎疾患、脂質代謝異常などが無い方は、免疫力強化のため、今は多めにとっても良いかもしれません。

● **BCG**：「Trained Immunity」と呼ばれる免疫訓練機構により、自然免疫細胞が病原体と的確に戦え

るように訓練されている事が近年明らかとなりつつあります (*Science* 2016 p6284; *Cell Host Microbe* 2018 p89; *J Clin Invest* 2019 p3482; *Nat Rev Immunol* 2020 p1)。ネズミを使った基礎研究では、Trained Immunityは「感染を防止するのではなく、感染による重症化の抑制に貢献している」可能性が報告されています。この自然免疫の訓練を誘導する可能性があるのが BCG です。獲得免疫のようにピンポイント攻撃はできないので予防接種ほどの強力な効果はありませんが、BCG 接種をしない米国やベルギーに比べて、幼少期に行う BCG 接種が本邦やアジア諸国における新型コロナウイルスに対する死亡率低下の一因を担っている可能性もあります。つまり、過去の BCG 接種により「感染することは抑制できませんが、重症化を抑制している」のかもしれない。

BCG は生ワクチンに分類されます。すなわち毒性を弱くした生きたウシ由来の結核菌を接種することになります。また、国々で異なった種類の菌が BCG に使われています。日本株やソ連株と呼ばれる菌が使用される BCG は第一世代と呼ばれ、結核菌数が多く含まれています。また、ブラジルで使用されるモロー株も第一世代ですが結核菌数は少なく設定されています。欧州で広く使用されていたベルギー株は日本株に比べ遺伝的に多くの違いがある事もわかっています。自然免疫の第一人者である大阪大学免疫学フロンティアセンターの宮坂昌之教授が日本株とソ連株の効力が強い可能性をお話されています (*EMBO Mol Med* 2020 e12661)。新型コロナウイルスに対する BCG の重症化抑制効果については未だ賛否両論があるため、BCG 接種国および使用された BCG 株と新型コロナウイルスによる人口 100 万人あたりの 6 月 9 日時点での死亡者数を再度比較してみました。やはり、日本株 BCG を接種している国 (赤色) すべてにおいて死亡者数が著名に抑制されています。幼少期に接種され、副作用が強いため癍痕まで残した日本株 BCG が、新型コロナウイルスによる重症化から我々を今守ってくれているのかもしれない。



現在も BCG 接種を義務化している国では、新型コロナウイルスによる死亡率が低い事が 3 月に報告されました (*Miller A MedRxiv* 2020 3/28)。しかし、多くの因子が新型コロナウイルスの重症化には関与しているため、非常に賛否両論の状態でした。重要な「交絡因子」を考慮した、すなわち、新型コロナウイルスの重症化に影響を与える年齢などの主要因を統計学的に除去した結果が 7 月に発表されました (*Escobar LE, PNAS* 2020, 7/9)。BCG 接種率が 10% 増えると、コロナウイルス感染による死亡率が 10.4% 減少すると報告されています。

本邦では 1951 年に「結核予防法」が施行され、小学校入学前の乳幼児に対する BCG 接種が義務付けられました。つまり約 75 歳以下の方は BCG の接種歴があり、75 歳以上の方は BCG 接種歴がない事になります。80 歳以上で新型コロナウイルスに対する死亡率が跳ね上がる原因として、加齢にともなう免疫低下と

血栓の起りやすさに加えて、BCG 未接種が関与している可能性も否定はできないかもしれません。

この様な話をすると、「新型コロナウイルス予防のため BCG を接種しよう」と思われる方がいらっしゃるかもしれませんが、非常に危険です。BCG は生ワクチンです。弱ってはいますが生きた細菌を使っています。よって、免疫が衰えていると、予防どころか、「日和見感染」と呼ばれる感染症を起こしてしまう危険性もあります。また、BCG は自然免疫の訓練に寄与します。よって、成熟しきってしまった成人の免疫に対して訓練ができるかは科学的に大きな疑問です。

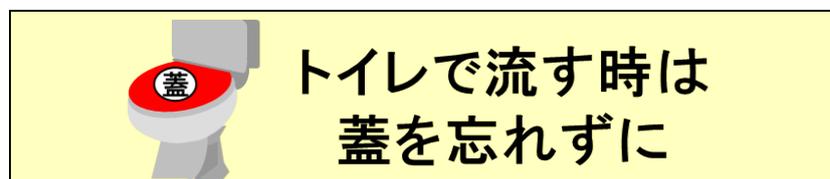
● **お風呂**：冷えると免疫力は低下します。逆に、微熱のように体温が少し上がった状態が免疫力を強くします。よって、お風呂に入る事は免疫力強化に有効ですが注意が必要です。免疫細胞は病原体と戦う軍隊として非常に合理的に統率されています。しかし、血管が拡張すると免疫の統率機構が障害を受け、ウイルスに対して有効に攻撃を仕掛ける事が出来なくなります。



血管が拡張すると皮膚は赤みを帯びてきますから、皮膚が赤くならない程度にお風呂につかるのが免疫強化には最適かもしれません。湯冷めも禁物です。

[腸管は？]

新型コロナウイルスが咳などの飛沫やエアロゾルを介して感染することはよく知られていますが、実は腸管にも感染します。コロナウイルスが侵入するためにアンジオテンシン変換酵素 2 を必要とするので、この酵素が発現する場所に感染が起こるわけです。アンジオテンシン変換酵素 2 は腸管にも多く発現するため、腸管に感染して下痢を起こす場合もあります (Wu Y. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020, p434)。厄介な事に、消化器症状が無くてもウイルスが糞便中に排出されていることも報告されています (Diza LA, *Gastroenterology* 2020 5/8)。また、新型コロナウイルスは症状の消失後も糞便から約 1 週間検出できるとの報告もあります。よって、飛沫のみでなくノロウイルスのように排泄物により感染する可能性があるという事で、頻回な手洗いが予防には重要です。また、トイレで水を流す時はウイルスが空気中に飛び散る可能性があります。公衆便所などで水を流すときは便器の蓋をするか、蓋が無ければ空気中への飛散を防ぐため便器に腰かけたまま流すのが良いかもしれません。医療関係者は感染症対策の訓練を受けたプロフェッショナルでありながら、新型コロナウイルス感染では世界的に医療従事者の院内感染が多いような気がしてなりません。あくまでも個人的見解ですが、医療従事者でも気が緩んでしまう職員用トイレでの感染の可能性もゼロではないかもしれません。



最近報告された、人の遺伝子をほぼ網羅するゲノムワイド関連解析 (GWAS) によると、CCR9、CXCR6、XCR1 と呼ばれる遺伝子に異常があると、新型コロナウイルスによる重症化が起こり易い可能性が示唆されました (Ellinghaus D, *N Engl J Med* 2020 6/17)。これらすべては、腸管の免疫に深く関与している分子です (Mora JR. *Mucosal Immunol* 2008 p96; Olszak T. *Science* 2012 p489; Satoh-Takayama N. *Immunity* 2014 p776; Ohta T. *Sci Rep* 2016 p23505)。新型コロナウイルスの腸管への感染と重症化に、何らかの因果関係があるのかもしれませんが、今は何もわかっていません。

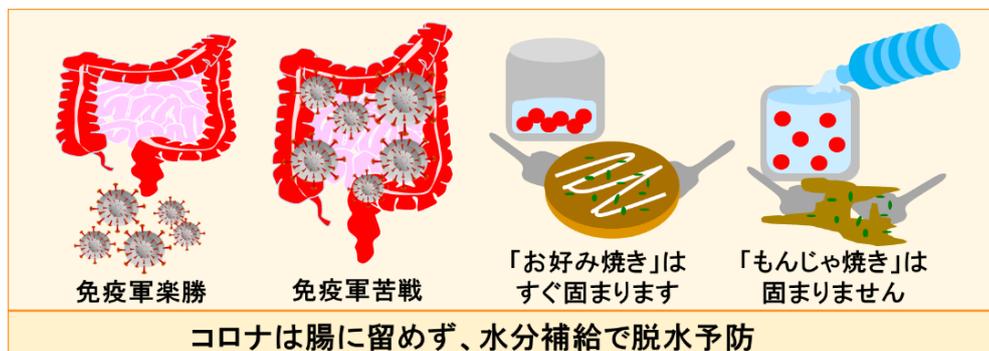
興味深い結果が 7 月 3 日に報告されています (Ahmad I, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020,

7/3)。グーグルトレンド検索で、「味覚異常」、「食欲不振」、「下痢」がトピックとして上位を占めた4週間後に新型コロナウイルス感染者数のピークを迎えているようです。味覚異常に加えて、軽度の消化器症状が新型コロナウイルス感染の前兆なのかもしれません。事実、新型コロナウイルス感染者の31.9%から61.3%の方に消化器症状が最初に出現しています (Cholankeril G, *Gastroenterology* 2020, p775; Redd WD, *Gastroenterology* 2020, p765)。消化器症状のうち最も多いのが「食欲不振」で、34.8%の感染者に認められています (Redd WD, *Gastroenterology* 2020, p765)。「食欲不振」は夏バテやストレスなど種々の原因で起こるため我々が頻回に経験している症状です。よって、見逃されがちなのかもしれません。「食欲不振」を感じたら、新型コロナウイルス感染も念頭にいれ、用心に越した事はないのかもしれません。特に、食欲不振により水分まで控えられると、「新型コロナウイルスのテロ行為である血栓症」の危険も増してきます。「食欲不振」を感じたら、水分補給による脱水予防、そして血液を停滞させないための適度の運動に心がけ、血栓症の予防に努められることをお勧めします。



抗体は早期に産生される IgM、その後に産生される IgG、アレルギーで増える IgE、そして粘膜で産生される IgA に分類されます。粘膜と言えは口腔粘膜や腸管粘膜が代表です。よって、IgA は唾液や便中に多く含まれます。新型コロナウイルス感染では、IgG のみでなく IgA も血液中に増える事が報告されています (Varnaite R, *J Immunol* 2020, 9/2; Moderbacher CR, *Cell* 2020, 9/16)。また、アイスランドからの報告によると IgG のみで無く、IgA の検出も可能な「pan-Ig」(ロッシェ社)と呼ばれる検査キットを用いる方が抗体の検出率は高いと報告されています (Gudbjartsson DF, *New Engl J Med* 2020, 9/1)。つまり、新型コロナウイルス感染では、季節性インフルエンザの様に IgG に代表される全身性の免疫ばかりでなく、IgA に代表される腸管の免疫も関与しているののかもしれません。また、新型コロナウイルス感染者の息(呼気)には、腸内細菌叢の乱れを示唆するガスの変化が認められる事も 10 月 24 日に報告されています (Ruszkiewicz DM, *EClinical Medicine* 2020, 10/24)。

新型コロナウイルスの爆発的流行に見舞われた南アメリカから、8 か国 728,282 人の感染者を対象とした調査結果が 10 月 21 日に報告されました (Ashktorab H, *Gastroenterology* 2020, 10/21)。国により主要症状が異なっているようで、消化器症状を伴う患者さんは 10.5%から 53%と大きな幅があります。下痢を伴う患者さんはアルゼンチンで 3.1%、チリで 10%、ペルーで 13.6%、そしてメキシコが一番多く 22%のようです。また、死亡率も国々で異なり、アルゼンチンは 3.2%で、一番高い国はメキシコで 16.7%です。下痢は脱水を起こしてしまう危険性を伴います。すると、血液中の水分量が減少するため血が濃くなり固り易くなります。新型コロナウイルス感染の症状として下痢が多いメキシコでは、新型コロナウイルスのテロ行為である血栓症が起こり易いため、死亡率が高い可能性も否定はできません。下痢を起こした方は、脱水を予防するためしっかりと水分補給されることをお勧めします。「お好み焼き」は、すぐ固まりますが、水分を多く含んだ「もんじゃ焼き」は固まらないのと一緒です。また、脱水を恐れて「止瀉薬で下痢を止めよう」とは絶対に思わないで下さい。下痢は「物理的障壁」と呼ばれ、我々の身体を守るためウイルスに対する「水際作戦」を担ってくれています。つまり、下痢はウイルスを腸から洗い流してくれています。戦闘において、敵の数が少なければ少ないほど戦いは優位に運べます。よって、下痢を止めると腸にウイルスが留まってしまい、免疫軍も苦戦を強いられる結果へとつながります。下痢になったら、体の反応にまかせて、しっかりとウイルスをトイレで腸から追い出し、脱水予防のため水分補給をしっかりとされることをお勧めします。



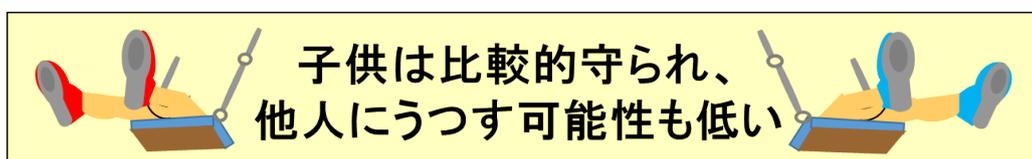
[血管は？]

アンジオテンシン変換酵素 2 は血管の内皮細胞にも発現し、血液を固める働きのある血小板の凝集を防いでいるとの基礎的研究もあります。新型コロナウイルスが血管のアンジオテンシン変換酵素 2 に結合することで、血を固まり易くして脳梗塞、肺塞栓、足の指の血栓症を起こす場合があるのかもしれませんが、また、尋常ではない急速な肺炎の進行が新型コロナウイルス肺炎の特徴です。感染免疫学の側面からは、この現象を説明するのは非常に難しい状態でした。しかし、新型コロナウイルスの血管内皮細胞への結合により血の塊が作られ、これにより血液が遮断され、最終的に虚血性の肺障害を起こしていると考えれば、肺炎の急速な進行は説明がつくのかもしれません。事実、新型コロナウイルスによる剖検の結果では、58%の患者さんに肺の血流が遮断された「肺塞栓」が認められることが報告されています(Ann Intern Med 2010, p62)。また、新型コロナウイルスで重症化した患者さんの特徴は、「血管の障害に伴う血液の凝固異常」であることも最近報告されました (Goshua G. Lancet Haematology 2020 /30)。このように新型コロナウイルスが重症化を起こす病態も解明されつつあり対処法もありますので、専門の医師にお任せください



[小児は？]

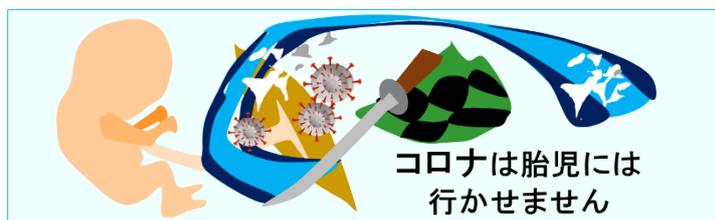
新生児は母親由来の免疫因子(IgG)により生後半年間は守られ、その後は自身の未熟な免疫機構が6年以上かけて徐々に成熟していきます。一方、個人差はありますが中高年から免疫機構は衰え始めます。すなわち、免疫力の弱い乳幼児と高齢者が一般的には感染症に対して重症化しやすくなります。事実、季節性インフルエンザでは乳幼児と高齢者に重症化が見られ、毎年1,000人から3,000人もの命を本邦で奪っています。2003年に発生したSARSは「SARS-CoV」と呼ばれるコロナウイルスが原因です。現在のCOVID-19は「SARS-CoV2」と呼ばれる新型コロナウイルスにより起こります。これら2つのコロナウイルスによる重症化の年齢は、これまでとは少し異なります。高齢者は重症化しやすいのですが、乳幼児や小児は殆ど重症化していません。病原性の高いSARS(致死率9.6%)の年齢別の死亡率は65歳以上で約50%、24歳未満では1%以下です。今回のCOVID-19の20歳未満の死亡率は、ほぼ0です。事実、米国CDCは「新型コロナウイルスによる17歳以下の入院率は、季節性インフルエンザより低い」と7月10日に報告しています。スイスのジュネーブで最近行われた抗体検査では、10-19歳の抗体陽性率は9.6%でしたが、9歳以下では0.8%でした (Stringhini S. Lancet 2020 6/11)。新型コロナウイルスに感染すると、一般的には抗体が陽性となるため、9歳以下の感染のリスクは10歳台に比べて約10倍低い事を教えてくれているのかもしれませんが、つまり、「乳幼児・小児は新型コロナウイルスに感染しにくく、重症化も少ない」のかもしれませんが。



何故「乳幼児・小児は新型コロナウイルスに感染しにくいのか？」について、9歳以下の子供では鼻粘膜のアンジオテンシン変換酵素2の発現が低いことが報告されています (Bunyavanich S et al. *JAMA* 2020 5/20)。つまり、「新型コロナウイルスが体内に侵入するための鍵穴が少ない」ため、乳幼児・小児は感染しにくいのかもしれません。何故「乳幼児・小児は重症化しにくいのか？」について、伝染性単核球症と言う病気が教えてくれているのかもしれません。エプスタイン・バー (EB) ウイルスが起こす病気ですが、幼少期で感染すると症状はほとんど無く、思春期に感染すると重篤な症状が出てしまいます。何故なら、EB ウイルスは体を守ってくれるはずの免疫細胞 (B 細胞など) に感染し、この細胞を運び屋としてウイルスを身体中にばら撒くからです。免疫系が未熟な乳幼児では、「運び屋である免疫細胞」が少なく重症化から守られているのかもしれません。

新型コロナウイルスは、出産の時に母親から赤ちゃんにうつる「垂直感染」の可能性について賛否両論でした。7月23日の報告 (Salvatore CM, *Lancet* 2020 7/23) によると、新型コロナウイルスに感染した116人の母親から生まれた赤ちゃん全てに、新型コロナウイルスは検出されていません。垂直感染の可能性は低いのかもしれません。また、感染した母親が母乳で育てた14日後の検査でも、全ての赤ちゃんにウイルスは陰性です。母乳による感染の危険性も低いのかもしれません。

11月9日の報告では、新生児の新型コロナウイルスの感染率は0.056%で、感染していた24%は未熟児出産のようです (Gale C, *Lancet Child & Adolescent Health*, 2020, 11/9)。母親も感染していた割合は26%と報告されています。感染の確認された2%に死亡が認められましたが、新型コロナウイルスが原因ではないようです。著者達は「胎盤内感染は起こらず、出産時の経膈感染も稀である」としめくくっています。

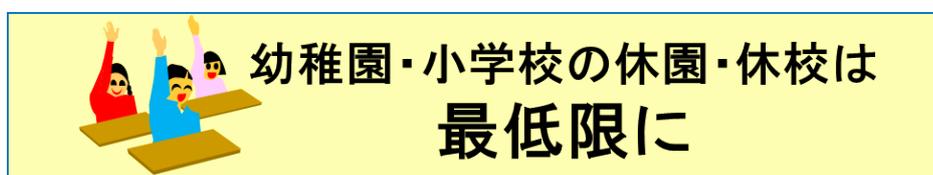


「経膈分娩による新生児の感染は稀」と述べられていたので、頻度を調べてみました。中国からの報告では2%、中国以外の報告では2.7%のようです。7月30日の米国からの報告によると、新型コロナウイルスに感染された936人の母親から生まれた新生児のうち、27人 (3.2%) が新型コロナウイルス陽性であったようです (Kotlyar AM, *Am J Obstetrics Gynecology* 2020, 7/30)。また、羊水中には新型コロナウイルスは検出されていません。すなわち、分娩中に新生児が感染したことになります。分娩時の母親で新型コロナウイルスが顕著に検出された部位は肛門と糞便で陽性率は9.7%です。分娩時に膈からではなく、肛門や糞便由来の新型コロナウイルスに新生児が暴露してしまった可能性があるのかもしれません。また、母親のIgGは胎盤を介して胎児に移行するため、母親が新型コロナウイルスの鍵に対するIgGを持っていれば、新生児も母親のIgGで守られていることになります。また、ユニセフは「Healthy Newborn Networks」のガイドラインを引用して、新型コロナウイルスに感染した新生児のほとんどは無症状で、もし症状がでてても軽症ですむと報告しています (<https://www.healthynewbornnetwork.org/resource/covid19-interim-guidance-who/>)。

小児は、新型コロナウイルスの重症化から守られていますが、稀に「小児発症性多臓器炎症症候群」と呼ばれる病気を合併する事があります。発症する頻度は10万人に2人とされています (Levinson M, *New Engl J Med* 2020, 7/29)。川崎病に似た心臓と血管の症状や、皮膚や口腔粘膜など多くの臓器に症状がでてきます。小児発症性多臓器炎症症候群は、新型コロナウイルスの症状がでてから約25日たった回復の段階で発症し、平均年齢は8.3歳で、男児に多いようです。全身に波及する病気のため、80%以上は入院治療

が必要となります。しかし、医療技術の進歩により、入院して死に至る可能性は 2%です (Feldstein LR, *New Engl J Med* 2020, 7/23)。

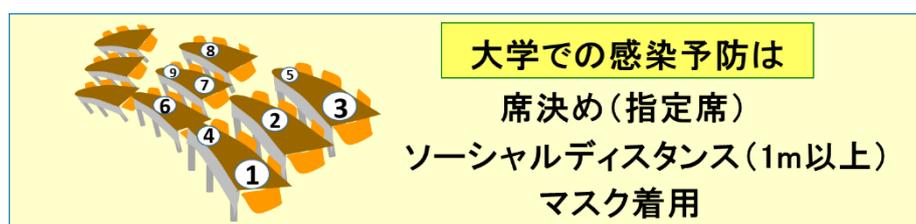
多くの論文で、幼稚園や小学校の休園・休校は感染拡大防止に効果は無いと報告されてきています (Levinson M, *New Engl J Med* 2020, 7/29; Quinn HE, *Lancet Child & Adolescent Health* 2020, 8/3)。
私は、この分野の専門ではないため、これらの論文の内容をご紹介します。休園・休校措置の必要がない理由は、1) 子供は感染しにくく重症化しにくい、2) 子供が他人にうつす可能性は低く、事実、家庭内感染では「親から子供への感染」がほとんどである、3) 「休園・休校措置をとらなくても感染拡大を助長しない」ことはフィンランド、ベルギー、オーストラリア、台湾、シンガポール、オランダ、フランス、イスラエル、ニュージーランドなどの多くの国で既に証明されている。これらの理由により、「園内・校内感染はゼロではないので、全ての社会活動が停止された場合は、休園・休校措置は必要である。一方、何らかの社会活動が開始された場合、これらの活動に比べて感染拡大の危険性の低い幼稚園・小学校を休園・休校にする理由はない」と締めくくっています (Levinson M, *New Engl J Med* 2020)。



幼稚園から高校にいたる教育施設での 928,000 人を対象とした新型コロナウイルス感染の調査結果が 12 月 8 日にイギリスから報告されました (Ismail SA, *Lancet Infectious Disease*, 2020, 12/8)。これまでの報告の様に、これらの教育施設でのクラスターの発生は他に比べて少ないようです。また、幼稚園、小学校、中学校、高校を比較すると、クラスターの発生は小学校に多い傾向があるようです。クラスターの原因となったのは、73%が教員と報告されています。「教員間」の感染は 47%、「教員から生徒」が 15%、「生徒から教員」が 29%、「生徒間」が 9%のようです。やはり、子供達は新型コロナウイルスに感染しにくいと考えて良いと思います。著者達は、「密を避けるための職員室の分散」および「クラスターが発生した場合の早期の対応」を推奨しています。



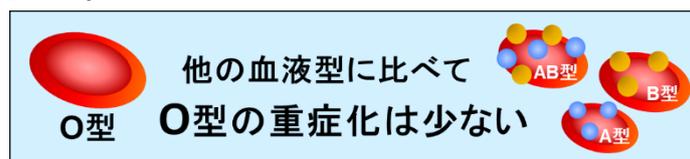
日常の活動性が高い若年者が多い大学の調査結果が 12 月 15 日に報告されました (Tupper P, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 12/15)。「席ぎめ」、「ソーシャルディスタンス」、「マスク着用」の組み合わせで感染予防効果は著名に増加するようです。また、ソーシャルディスタンスは「離れれば離れるほど」効果はありますが、1メートルの距離でも効果はでるようです。



[血液型は?]

血液型と新型コロナウイルス重症化の関連性が中国から最初に報告されましたが賛否両論の状況でした。最近、新型コロナウイルス感染後に呼吸管理を必要とした 1,980 人の重症患者さんの統計が欧州から報告

されました (Ellinghaus D, *MedRxiv* 2020)。中国からの報告と類似して、O型のヒトは新型コロナウイルスによる重症化のリスクが低いのかもかもしれません。「血液型が？」と思われる方もいらっしゃるかもしれませんが、血液型を決定するのは蛋白ではなく「糖鎖」と呼ばれる分子で僅かな粘着性を持っています。A型の人にはA抗原と呼ばれる糖鎖を持ち、B型の人にはB抗原と呼ばれる糖鎖を持ちます。一方、O型の人には、これらの糖鎖を持ちません。激しい嘔吐や下痢で我々を苦しめるノロウイルスも、好む血液型と嫌う血液型が存在します。また、重要なポイントは、新型コロナウイルスに合併し重症化を起こしてしまう血栓症です。2016年の111万人を対象とした大規模研究において、O型のヒトはO型以外のヒトに比べて肺塞栓症や深部静脈血栓症などの血栓症の発症が50%程度低いことも報告されています (Vasan SK *Circulation* 2016 p1449)。このような血栓症の起こりにくさが、O型のヒトを新型コロナウイルスによる重症化から守ってくれているのかもかもしれません。



血液型と新型コロナウイルス重症化の関連は、ヒト遺伝子をほぼ網羅する「ゲノムワイド関連解析 (GWAS)」によっても最近報告されました (Ellinghaus D, *N Engl J Med* 2020 6/17)。血液型がO型のヒトは重症化の危険性が低く、A型のヒトは高い可能性があるのかもかもしれません。

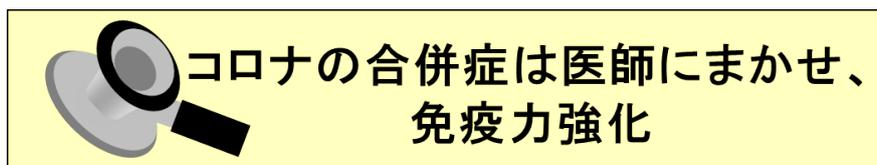
[サイトカインストームは?]

免疫は敵である病原体と戦う時、ボクシングのセコンド役のような制御性細胞が、興奮した自然免疫細胞達を落ち着かせます。これにより、自然免疫細胞は、むやみやたらにパンチを繰り出すのではなく冷静沈着に敵に攻撃が仕掛けることができるようになります。パンチに相当するのが、「炎症性サイトカイン」と呼ばれる可溶性因子で、ウイルスの撃退に働きます。しかし、制御機能が働かないと、自然免疫細胞達が暴走して、炎症性サイトカインを一度に大量に放出します。これにより、ウイルスを撃退するはずの炎症性サイトカインが、逆に自身の臓器まで攻撃してしまうのがサイトカインストームと呼ばれる現象です。

サイトカインストームを起こす根本原因として考えられるのは、「血球貪食症候群」かも知れません。敵に毒を注入して殺すナチュラルキラー細胞は、通常の感染症では増えるのですが、新型コロナウイルス感染では逆に減っていると報告されています (Thevarajan I, *Nat Med* 2020 3/16)。同じように、毒を注入して敵を殺すCD8陽性T細胞も、新型コロナウイルス感染で減っているようです (Luo M *JCI Insight* 2020 6/16)。毒を注入して敵を撃退する兵隊がいなくなると、これらの兵隊の分まで頑張ろうと「敵を丸飲みにして撃退する」大食漢のマクロファージが張り切り過ぎてしまいます。結果、味方の細胞まで食べてしまい「血球貪食症候群」と呼ばれる合併症を起こし、サイトカインストーム現象も生じます。サイトカインストームや血球貪食症候群は、新型コロナウイルスに特異的な現象ではなく、EBウイルス、インフルエンザウイルス、連鎖球菌等の他の感染症をはじめ、生物学的製剤と呼ばれる薬での治療中におこる事があります。イギリスのオックスフォード大学より6月17日に、ステロイド系抗炎症薬であるデキサメタゾンの投与が、酸素供給が必要な重症患者さんの死亡率を低下させる可能性が報告されました。軽症者には効果はありませんでしたが、酸素供給が必要な患者さんの20-25人に1人、人工呼吸器が必要な患者さんの8人に1人の命を救っているようです。デキサメタゾンは免疫を抑制する薬の代表ですので、新型コロナウイルス感染により重症化に陥った患者さんの4-12.5%に、免疫の暴走により生じるサイトカインストームが合併している可能性を示唆しているのかもかもしれません。7月17日に、デキサメタゾンを投与した2,104人と、投与の無い4,321人の結果が報告されました (The Recovery Collaboration group, *N Engl J Med* 2020 7/17)。投与された患者さんの死亡率は22.9%で、されなかった患者さんは25.7%のようです。人工呼吸器が装着された重症患者さんに対しては、デキサメタゾン投与は死亡率を41.4%から29.3%に改善できた

ようです。一方、軽症者に対して効果は認められていません。

サイトカインストームを恐れて「免疫力を弱くしろ」と言われる方がいらっしゃいますが、完全な間違いです。免疫力を弱くすることは、新型コロナウイルスと戦う前に「白旗を上げ、重症化を待つ」と同じです。事実、自己免疫疾患や重症のアレルギー疾患の治療のためにステロイドを止むを得ず使用されておられる患者さんが世界中に多くいらっしゃいます。例えば、炎症性腸疾患ですが、患者さんの安全を守るため「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究・久松斑」では世界の情報を逐一集積され治療にあたる医師達に随時配信されています。6月19日時点の報告では、新型コロナウイルスに感染した炎症性腸疾患患者さんにおいて、ステロイド治療を行われている患者さんは、他の治療に比べて入院率は約2~3倍に達し、死亡率も高いようです。同様に、関節リウマチでも、ステロイド治療を受けている患者さんの重症化率が高い事が報告されています(Mehta P, *Lancet Rheumatology* 2020, 7/31)。148,557人の閉塞性肺障害(COPD)の患者さんと、818,490人の喘息患者さんの解析結果が9月24日に報告されました。吸入ステロイドであっても、高濃度の使用は新型コロナウイルスの重症化を高めるようです(Schultze A, *Lancet Respiratory Medicine* 2020, 9/24)。また、米国疾患管理予防センター(CDC)も「新型コロナウイルス重症化の危険性を伴う基礎疾患リスト」に「ステロイド等の免疫抑制剤使用中の疾患」を含めています。すなわち、新型コロナウイルス感染時に免疫力が低下していると、悪化の危険性が高いことを教えてくれています。皆さんにできる事は、新型コロナウイルスに感染しないように心がけ、もし感染しても無症状や軽症で済むように免疫力を強化することです。もし不幸にも、免疫が暴走してしまいサイトカインストームや血球貪食症候群が起こってしまったら、織り込み済みの合併症ですので専門の医師にお任せ下さい。



[血栓症は？]

(**コロナ血栓症の機序**)：新型コロナウイルス感染の重篤な合併症で、より頻度が高いかもしれないのが血栓症、特に肺塞栓症かもしれません。興味深いのは、血液を固まりにくくする「カモスタット」と「ナファモスタット」と呼ばれる薬で、日本では播種性血管内血液凝固症(DIC)と急性膵炎の治療に使われています。これらの薬は血液を固まらないようにするだけでなく、「セリンプロテアーゼ」と呼ばれる酵素の働きも止めてくれます。新型コロナウイルスは、鍵を鍵穴であるアンジオテンシン変換酵素2に差し込んで細胞内に入ってきます。しかし、鍵を差し込んでも、扉は開きません。鍵を回さないといけないわけです。この回す役を担うのが「TMPRSS2」と呼ばれるセリンプロテアーゼの一種です。実際には、回すわけではなく、鍵が鍵穴に差し込まれると、差し込まれた鍵を足掛かりに新型コロナウイルスを細胞に癒着させます。これにより、新型コロナウイルスが細胞内に入り込んできます。このセリンプロテアーゼの働きを、カモスタットが止めてくれる可能性が報告されています(Hoffmann M, *Cell* 2020 p271)。また、東京大学医科学研究所は、カモスタットに比べて、ナファモスタットは10倍近い効果が期待されることも報告しています。これらの薬は、新型コロナウイルスの細胞への侵入を防ぎながら、合併しやすい血栓症も抑制できる一石二鳥の効果を秘めているのかもしれません。最近の報告では、抗ウイルス薬が無効であった新型コロナウイルスの重症患者さん3人に、ナファモスタット(200mg/日)を4日間、引き続きカモスタット(600mg/日)を4日投与すると、全員が新型コロナウイルス陰性となり症状も改善したようです(Jang S, *Int J Infect Dis* 2020, 5/26)。東大病院の7月3日の報告によると、人工呼吸器を必要とした新型コロナウイルス重症患者11名(3名はECMO使用)に対して、ナファモスタットと抗ウイルス薬であるアビガンを併用投与したところ、1名の死亡を除き、7名は退院し3名は人工呼吸器を外せる状態まで改善したようです(Doi K *Critical Care* 2020, 7/3)。一方、藤田医科大学より7月10日に報告された「多施設非盲検ラン

ダム化臨床試験」の結果では、アビガン投与は、無症状または軽症者のウイルス消失や解熱に貢献するかもしれないが、統計学的有意差はなかったようです。となると、ナファモスタットが重症患者における治療効果の主役を担ったのかもしれませんが。九州大学病院から一例ですが、同様の結果が報告されました (Iwasaki S, *J Infect Chemotherapy* 2020, 9/9)。ECMO による管理が必要な重症患者さんにナファモスタットと新型コロナウイルスに有効な可能性が示唆されていたヒドロキシクロロキンを投与すると、症状は改善し退院に至ったようです。ヒドロキシクロロキンに新型コロナウイルス感染を阻止する効果は乏しい事は 8 月 6 日に報告されているので (Boulware DR, *N Engl J Med* 2020, 8/6)、ナファモスタットが効いた可能性は否定できません。

ヒトでは委細な研究が難しいため、「尾長ざる」を用いた研究結果が 10 月 9 日に報告されました (Aid M, *Cell* 2020, 10/9)。新型コロナウイルス感染は「補体の活性化」と「自然免疫軍 (マクロファージ) の活性化」を引き起こし、これにより血管の炎症 (血管内皮炎) を惹起させて血栓症を直接引き起こしているようです。

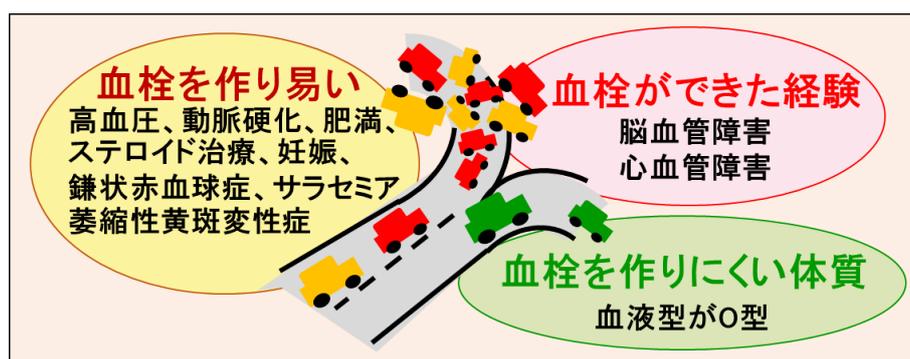
(コロナで重症化しやすい基礎疾患と血栓症)：血液型が O 型の方は、血栓症を起こしづらい体質のため新型コロナウイルス重症化の可能性が低いことがわかってきています。逆に、脳血管障害、心血管障害、高血圧は、血栓症を起こしやすい状態のため、新型コロナウイルス重症化の危険性を高めるのかもしれませんが。

日本人には稀ですが、「鎌状赤血球症」と「サラセミア」という貧血を起こす病気があります。これらの病気は、新型コロナウイルスの重症化を起こし易い事が、米国 CDC より報告されています。赤血球はサラサラ流れるように球形をしています。鎌状赤血球症では名前のお通り「三日月型」をしています。

鎌状赤血球症



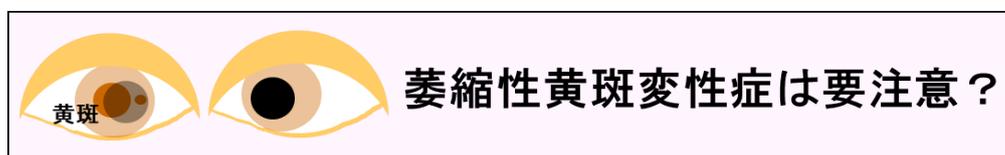
これにより血が詰まりやすくなり、鎌状赤血球症の患者さんは新型コロナウイルス重症化の危険性が高いのかもしれませんが。一方、サラセミアも赤血球の形は変わりますが、鎌状赤血球症ほどイビツではありません。結果、鎌状赤血球症ほど重症化の危険度は高くないようです。



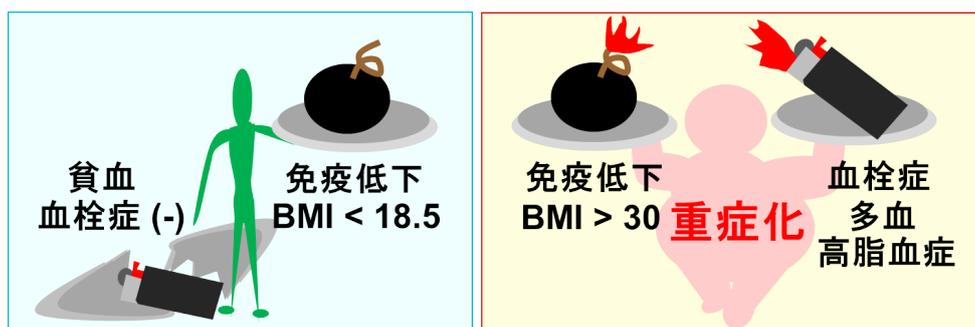
また、新型コロナウイルスによる重症化には人種差があるようです。重症化の危険度は、黒人系、アメリカ・インディアン、アラスカ先住民に高く、次に高いのがヒスパニック系と米国 CDC が報告しています。人種的に、鎌状赤血球症は黒人系に多く、次にヒスパニック系である事がよく知られています。また、アメリカ・インディアンとアラスカ先住民では「肥満遺伝子」を持つ方が多く、新型コロナウイルス重症化の一因である肥満者の割合が高いようです (Zamora-Kapoor A. *Public Health* 2019 p85)。肥満も血栓症の危険因子として知られています。これらの蓄積されてきた情報から考えると、新型コロナウイルス重症化の一番の原因は血栓症と考えてよいのかもしれませんが。

事実、11, 116 人の新型コロナウイルス感染者の解析により、新型コロナウイルスの特徴は「凝固系の活性

化」と「補体の活性化」、すなわち「血栓をできやすくする」と8月3日に報告されました (Ramlall V, *Nat Med* 2020, 8/3)。補体は自然免疫を司る可溶性因子で、地雷の様な役割を担い侵入してきた病原体を撃退します。一方、血栓症の形成にも深く関与しています。この論文では、新型コロナウイルス感染で重症化の危険性が高い新たな基礎疾患も報告しています。進行すると失明に至ってしまう「黄斑変性症」と呼ばれる目の病気があります。機序は明らかではありませんが、「補体の活性化」と「血管新生」が原因と考えられています (Mitchell P, *Lancet* 2018 p1147)。黄斑変性症の患者さんは、体質的に補体の活性化が強く新型コロナウイルスによる死亡率が高いようです (Ramlall V, *Nat Med* 2020, 8/3)。黄斑変性症は「加齢性黄斑変性症」として知られるように高齢者に多い病気ですが、若年発症でも重症化の危険性が高いと報告しています。黄斑変性症は白人に多い病気です。黄斑変性症の第一人者であられる飯田知弘先生は東京女子医科大学のホームページで、加齢性黄斑変性症は日本でも近年増加してきているが、欧米の主体をなす「萎縮性黄斑変性」と異なり、血管新生が原因の「滲出性黄斑変性」が日本では主体であると言われています。新型コロナウイルス感染で致死率の高い基礎疾患である、鎌状赤血球症は黒人系に多く、萎縮性黄斑変性症は白人系に多く、また両者は肥満率も高いわけです。これらが「新型コロナウイルスによる死亡者数が、アジアに比べ欧米で格段に多い」理由の一つなのかもしれません。



肥満だけでなく、BMIが18.5以下の痩身の方も栄養不足により免疫力が低下してしまいます。よって、感染症による重症化は一般的に「太り過ぎの方」と「痩せ過ぎの方」の両方に起こり易くなります。しかし、新型コロナウイルス感染では、重症化は肥満者にのみ起こる傾向があるようです。肥満の方は、「高コレステロール血症」や赤血球の多い「多血症」を合併しやすく血栓が出来やすい状態です。逆に、痩身の方は「鉄欠乏性貧血」すなわち血栓が起こりにくい傾向にあります。免疫力が低下しながらも、新型コロナウイルス重症化の危険性が肥満と痩身に異なるのは、「血栓のできやすさ」で説明がつくのかもかもしれません。非常に興味深いのが、高コレステロール血症の治療に世界中で使われている「スタチン」と呼ばれる薬です。8,990人の新型コロナウイルス感染者の検討で、スタチンを長期間服用している方では、新型コロナウイルスによる重症化が約30%押さえられると報告されました (Kow CS, *Am J Cardiol* 2020, 8/12)。9月16日には、同様の結果が米国ハーバード大学関連病院からも報告されています (Nicholson CJ, *medRxiv* 2020, 9/16)。また、スタチンには水溶性と、より吸収しやすくされた脂溶性があるようですが、新型コロナウイルスの重症化が少ないのは脂溶性スタチンを常用されている患者さんとの報告もあります (Rossi R, *Intern Emerg Med.* 2020, 10/3)。なぜスタチンが新型コロナウイルスの重症化を予防できるかは不明ですが、スタチンには血栓症のリスクである「高コレステロール血症の改善」に加えて、「血管の炎症を押さえる」作用もあるようです (Kow CS, *Am J Cardiol* 2020, 8/12)。



季節性インフルエンザ感染で入院治療が必要となった重症者には貧血の方が多く含まれますが、新型コロナウイルス感染で重症化した患者さんには肥満の方が多く含まれることが12月7日に報告されました (Piroth L, *Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 12/7)。また、若年者でも肥満の方は新型コロナウイ

ルス感染で重症化の危険性が高いようです。

新型コロナウイルスはアンジオテンシン変換酵素2を鍵穴として細胞に侵入してきます。驚くことに、我々の細胞が作り出す「コレステロール」と「フォスファチジルイノシトール・フォスフェート」が、新型コロナウイルスがアンジオテンシン変換酵素2に鍵を差し込んだ後の侵入を手助けしている可能性が12月8日に報告されました (Wang R, *Cell* 2020, 12/8)。すなわち、コレステロールは新型コロナウイルスの空き巣を手助けする内通者なのかもしれません。スタチンはコレステロールの合成を抑制する薬であり、新型コロナウイルスの内通者を少なくすることにより重症化を抑制している可能性も否定はできません。



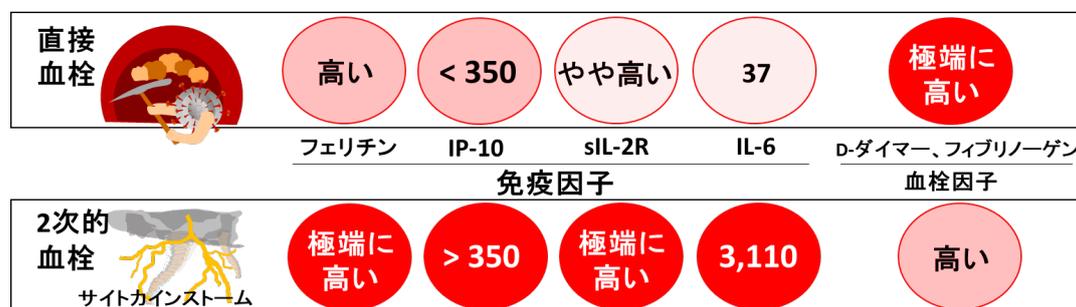
[血栓症 対 サイトカインストームは?]

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は、何らかの原因で血管から液体が漏れ出し肺の中に水が溜まるため、呼吸不全すなわち息ができなくなる状態の総称です。肺に水が溜まるため、海でおぼれた様な状態になります。急性呼吸窮迫症候群はサイトカインストーム、敗血症、肺炎、肺塞栓症、誤嚥、火傷などいろいろな病気の重症化で見られます。例えば、サイトカインストームは小さな血栓 (微小血栓) が至る所にできる播種性血管内凝固症候群 (DIC) を起こしてしまい、これにより急性呼吸窮迫症候群が起こることもあります。8月27日に2つのグループが同時に出した報告によると、新型コロナウイルス感染でも、サイトカインストームで見られるような急性呼吸窮迫症候群をおこします。しかし、通常とは異なる、新型コロナウイルス特異的な急性呼吸窮迫症候群も起こるようです。この新型コロナウイルス特異的な急性呼吸窮迫症候群こそが致死的重症化の主原因で、D-ダイマーの顕著な増加を伴う血栓症が原因である可能性を報告しています (Grasselli G, *Lancet Respiratory Med* 2020, 8/27; Singapore P, *Lancet Respiratory Med* 2020, 8/27)。つまり、新型コロナウイルス感染による致死的重症化の主な原因は、サイトカインストームによる2次的な微小血栓症より、むしろ新型コロナウイルスが血管のアンジオテンシン変換酵素2に直接引っ付いて起こしてしまう血栓症、つまりエコノミークラス症候群に似たような病態なのかもしれません。

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を起こす事が知られているサイトカインストーム、2次的血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群と、新型コロナウイルス感染による急性呼吸窮迫症候群を比較した結果が9月29日に報告されました (Webb BJ, *Lancet Rheumatology* 2020, 9/29)。サイトカインストーム、2次的血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群による急性呼吸窮迫症候群では、やはり免疫の暴走を示す指標であるフェリチン、乳酸脱水素酵素 (LDH)、可溶性インターロイキン2受容体が「extremely high」と表現されており「非常に高値」のようです。一方、新型コロナウイルス感染による急性呼吸窮迫症候群では、フェリチンとLDHは「moderate to high」と表現されており、非常に高いレベルまでには達していないようです。興味深い事に、新型コロナウイルス感染では、可溶性インターロイキン2受容体は「mildly low to normal」すなわち「ほぼ正常」と表現されており、これが新型コロナウイルス感染の特徴を反映している可能性もあるかもしれません。一方、血栓症の指標であるD-ダイマーやフィブリノーゲンの値は、新型コロナウイルス感染による急性呼吸窮迫症候群では「extremely high」と表現されていますが、サイトカインストーム、2次的血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群による急性呼吸窮迫症候群では「moderate to high」と表現されています。すなわち、「免疫を介してではなく、ウイルスにより直接誘導される血栓」が新型コロナウイルス感染による重症化の主原因と考えて良いののかもしれません。

上記に示すように、免疫の暴走で顕著に増加するはずの「可溶性 IL-2 受容体」が、新型コロナウイルス感染では軽度にしかならない事が報告されています (Webb BJ, *Lancet Rheumatology* 2020, 9/29)。同様の結果が 10 月 5 日に報告されました。季節性インフルエンザ感染では IL-2 を産生する CD4 陽性の T 細胞部隊が増えるのですが、新型コロナウイルス感染ではむしろ減少するようです (Meckiff BJ, *Cell* 2020, 10/5)。

サイトカインストームの原因と考えられるインターロイキン 6 (IL-6) の血中濃度を、新型コロナウイルス感染が重症化した患者さん 1,245 人と、その他の感染症で重症化した患者さん 2,767 人で比較検討された結果が 10 月 16 日に報告されました (Leisman DE, *Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 10/16)。IL-6 の正常値は 8 pg/mL ですが、新型コロナウイルスの重症化患者さんの平均値は 36.7 pg/mL と上昇を認めます。しかし、「新型コロナウイルス以外の急性呼吸窮迫症候群」では 460 pg/mL、病原体が全身を犯す「敗血症」では 983 pg/mL と更なる増加を認めます。さらに、「サイトカインストーム」では 3,110 pg/mL と新型コロナウイルス重症化の約 100 倍にも達します。このように蓄積されてきた結果から考えると、新型コロナウイルスの重症化の主な原因は「ウイルスが直接起こす血栓症」と考えるのが妥当と思います。それでは、「免疫抑制剤であるデキサメタゾンが何故きくのか？」と疑問に思われる方もいらっしゃるかもしれませんが。実は、デキサメタゾンには、「免疫抑制作用」だけでなく「繊維化の抑制」と呼ばれる作用もあります。怪我をしたら瘢痕が残ります。これが繊維化です。皮膚の瘢痕であれば、美容面以外では大きな問題にはなりません。しかし、酸素を取り込んでいる肺では異なります。瘢痕が激しいと、酸素を取り込むための空間 (肺胞) が狭くなり、息ができなくなる「肺繊維症」に陥ってしまいます。新型コロナウイルス感染でも肺が損傷され繊維症が起こります。デキサメタゾンは、この肺繊維症を抑制することにより治療効果を発揮している可能性も報告されています (Horby P, *New Engl J Med* 2020, 7/17)。



事実、新型コロナウイルスは「血管内皮細胞」と呼ばれる血管の細胞の中に空き巣に入り、内皮細胞を直接破壊して血栓を作っている事も報告されています (Ackermann M, *N Engl J Med* 2020, p120)。また、血栓ができると、その下流にいる細胞は息ができず死んでしまいます。よって、詰まった場所を回避して「まわり道 (側副血行路)」を作り、下流に血液が流れるように、我々の体は突貫工事 (新生血管) を始めます。このような突貫工事が、新型コロナウイルス感染で亡くなられた方の肺には多く認められるようです。やはり、新型コロナウイルス感染による重症化の主原因は、ウイルスが直接引き起こす血栓症なのかもしれません。

血液中の数千種類のたんぱく質を網羅的に解析できる「プロテオミックス」と呼ばれる手法を用いた解析結果が 10 月 20 日に報告されました (Shu T, *Immunity* 2020, 10/20)。血栓ができるには幾つかの機序がありますが、新型コロナウイルス感染で重症化および亡くなられた患者さんでは、血小板同士が引っ付きあって不可逆性の血栓ができる機序 (血小板の脱顆粒) と補体の活性化に伴い血栓ができる機序の両方が過剰に働いているようです。また、新型コロナウイルス由来の nsP2 と nsP7 と呼ばれる蛋白が、血栓ができて重症化した患者さんの血液中には認められることも報告されています。よって、重症化患者さんではウイルスが体中にばら撒かれ、至る所で血栓を作っているのかもしれない。これらの血栓発生の機序を

もとに、著者たちはPAR-1 と呼ばれるトロンビン受容体の阻害薬および Xa 因子の阻害薬が、新型コロナウイルス感染に伴う血栓症の治療には有効な可能性を提言しています。

サイトカインストームを起こしていると考えられるインターロイキン-6 の機能を阻害する薬(抗 IL-6 受容体抗体)の新たな臨床試験結果が 10 月 21 日に報告されました (Stone JH, *New Engl J Med*, 2020, 10/21)。243 人の重症患者さんを対象としています。抗 IL-6 受容体抗体で治療された患者さんの 18%で入院 14 日後に症状が悪化しています。一方、偽薬が投与された患者さんでは 14.9%です。著者は、抗 IL-6 受容体抗体は新型コロナウイルスの重症化患者さんに治療効果はないと締めくくっています。やはり、新型コロナウイルス重症化の主な原因はサイトカインストームではなく血栓症なのかもしれません。

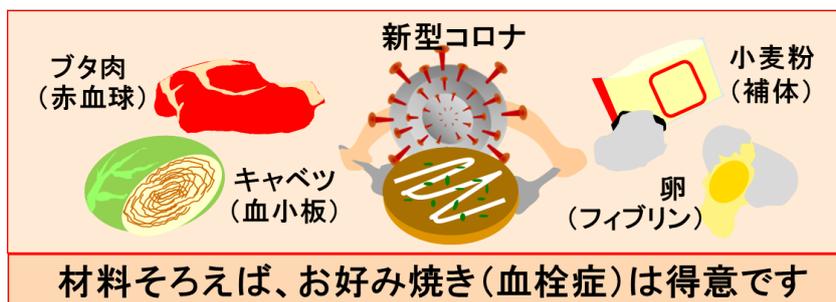
インターロイキン-6 の機能を阻害する薬(抗 IL-6 受容体抗体)の臨床試験結果が 12 月 7 日にも報告されました (Salama C, *New Engl J Med*, 2020, 12/7)。新型コロナウイルス感染者に対して 249 名に抗 IL-6 受容体抗体が、128 名に偽薬が投与されています。人工呼吸器の装着に至る重症化は、抗 IL-6 受容体抗体投与群では 12%で偽薬投与群では 19.3%と、抗 IL-6 受容体抗体は病気の進行を遅らせているようです。しかし、最終的な生存率には差が無かったことが報告されています。やはり、新型コロナウイルス感染による死亡の原因は、免疫の暴走より、むしろ血栓症なのかもしれません。

(コロナによる死亡原因)：これまでに蓄積された報告から考えると、新型コロナウイルス感染により死に至る主な原因は「血栓症」と考えて間違いのないと思います。よって、急速に病気が進行したり、脳梗塞のように多くの方が後遺症を残してしまうののかもしれません。新型コロナウイルスによる血栓症の機序としては 2 つあるようです。1 次的血栓症では、新型コロナウイルスが血管に感染して「血を固める役割を担う血小板」を集めて血栓を直接作ります。2 次的血栓症では、新型コロナウイルスが免疫軍を攪乱して免疫の暴走、すなわちサイトカインストームをおこし、これにより免疫軍の特攻隊である好中球が過剰に集まってきます。結果、渋滞により小さい血管が詰まってしまい、至る場所に血栓ができる播種性血管内凝固症候群に陥ります。9 月 25 日に報告された新型コロナウイルス感染で亡くなられた方の解剖解析では、15 人の方に血小板が集まった血栓(血小板凝集)が、10 人の方に好中球が集まった血栓(好中球プラグ)が認められたようです (Schurink B, *Lancet Microbe* 2020, 9/25)。つまり、約 6 割 (15/25) の方は新型コロナウイルスが直接起こす 1 次的血栓症で、約 4 割の方はサイトカインストームにより導かれる 2 次的血栓症なのかもしれません。



血小板が血を固めますが、「つなぎ」も必要です。お好み焼きでも、豚肉(赤血球)とキャベツ(血小板)だけでは型になりません。卵(フィブリン)も必要です。卵(フィブリン)の元となるのがフィブリンノーゲンと呼ばれる物質で、新型コロナウイルスの重症者では非常に高値になる事が報告されています (Webb BJ, *Lancet Rheumatology* 2020, 9/29)。しかし、豚肉、キャベツ、卵がそろえばオムレツはできますが、お好み焼きにはなりません。やはり、小麦粉が必要になります。この小麦粉の役割を担うのが「補体」です。C5a と呼ばれる補体を抗体製剤で阻害すると、新型コロナウイルスの重症患者に起こる肺の血栓症が 40%から 13%に減少したことが 9 月 28 日に報告されました (Vlaar APJ, *Lancet Rheumatology*, 2020, 9/28)。各グループの患者数は 15 名と少ないのですが、期待が持てる結果かもしれません。事実、C5a の血中濃度は新型コロナウイルス感染の重症化に伴い増加するようです (Carvelli J, *Nature* 2020, 7/29)。C5a は血

栓症に關与するばかりでなく、「アナフィラトキシン」としても働き、マクロファージの暴走や、特攻隊である好中球を呼び寄せる働きもあります。つまり、C5aはサイトカインストームの発症にも寄与する可能性があるわけで (Carvelli J, *Nature* 2020, 7/29)、C5aの阻害は「血栓阻害」と「サイトカインストーム改善」といった一石二鳥の作用を発揮する可能性も否定はできません。



種々の因子を人口頭脳で縦断的に解析した結果が11月26日に報告されました (Bernardes JP, *Immunity*, 2020, 11/26)。血栓では酸素を運ぶ役割を担う赤血球が集められて固まってしまう。よって、酸素の運び屋が少なくなるため、これを補おうと我々の身体は赤血球を突貫作業で作りはじめます。この時に作り出されるのが「巨核球」と呼ばれる赤血球の前駆細胞です。新型コロナウイルスで亡くなられた患者さんでは、著名な巨核球の増加が認められるようです。著者たちは、新型コロナウイルス感染による致死的重症化は「免疫以外の機序により導かれる」と締めくくっています。やはり、重症化の殆どは、新型コロナウイルスの「テロ行為である血栓症」と考えて良いのかもしれない。

ナファモスタットのように「血栓阻害」と「新型コロナウイルス増殖抑制」、抗C5a抗体のように「血栓阻害」と「サイトカインストーム改善」といった一石二鳥の作用が期待される治療法が、重症化患者さんに試され始めています。新型コロナウイルスに感染し不幸にも重症化しても、「命は必ず救える」ステップへ前進してきていると信じています。

【日本の救命率は？】

新型コロナウイルス感染が重症化した場合、サイトカインストームや血栓症といった機序の異なった合併症が起こってきます。例えば、免疫抑制作用のあるステロイドはサイトカインストームが合併した場合に有効です。しかし、ステロイドは血を固める副作用があるので、血栓症を合併してしまった場合は、悪化させる危険性があるかもしれません。よって、医師の各々の合併症に則した臨機応変な対応が重要になります。特記すべきは、重症患者さんの治療にあたる集中治療室 (ICU) での日本の救命率です。新型コロナウイルス感染の重症化により、集中治療室で呼吸管理を伴う治療が施された患者さんの死亡率は、中国武漢で61.5% (Yang X, *Lancet Respir Med* 2020 p475)、米国シアトルで50% (Bhatraju PK, *N Engl J Med* 2020 5/21)、イタリアでは治療中を除くと61.3%です (Grasselli G, *JAMA* 2020 4/6)。また、欧州において新型コロナウイルスをうまく制御しているドイツでさえ、呼吸器管理が必要となった患者さんの死亡率は52.5%に達しています (Karagiannidis C, *Lancet* 2020 7/28)。一方、日本集中治療医学会のホームページ (6/17 時点) によると、治療中患者を除いた死亡率は、人工呼吸器管理の患者さんで25.8%、体外式膜型人工肺 (ECMO) 管理の患者さんで26.9%と世界最高水準の救命率です。命の危険にさらされながらも休む間もなく治療にあたられ、世界最高水準を維持されている救命救急医療に携われる皆様に、この場をおかりして心より敬意を払うとともに感謝申し上げます。



[免疫の攪乱は？]

病原体の中には免疫を攪乱させ、感染からの回復後に自己免疫疾患の発症を誘導するものも多くあります。例えば、マイコプラズマという病原体は、ギランバレー症候群、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性の肺炎などを誘発することがあります。胃に感染するピロリ菌も自己免疫性血小板減少性紫斑病を起こしますし、性病であるクラミジアも反応性関節炎と呼ばれる自己免疫反応を起こすことがあります。夏風邪やヘルパンギーナの原因であるコクサッキーウイルスも心筋炎を起こすことがあります。新型コロナウイルス感染に伴い、稀にですがギランバレー症候群、心筋炎、自己免疫性肝炎、小児に川崎病の合併を引き起こす事も報告されています。よって、新型コロナウイルスも免疫を攪乱する能力を持っていると思われます。事実、ヒトコロナウイルス (Human corona virus, HCoV-229E, NL63, OC43, HKU1) と呼ばれる弱毒性のコロナウイルスは、新型コロナウイルスが現在のパンデミックを起こす以前に、全世界に既に蔓延しています。事実、インフルエンザ流行期の10%以下の患者さんがヒトコロナウイルス陽性と各国から報告されています。そして、ヒトコロナウイルスの中の HCoV-229E 型が川崎病の原因である可能性も報告されています (*J Med Virol* 2014 p2146)。また、後遺症として「脱毛」も最近報告されていますが、円形脱毛症は自己免疫疾患です。

こういう症例が報道されると「免疫力は下げた方が良い」と思う方がいらっしゃいますが、完全な間違いです。まずは、免疫力を高め、新型コロナウイルスを体から追い出す事が先決です。その後におこる合併症は、新型コロナウイルスに特異的でなく他の感染症でも起こりえる折り込み済みの病気ですので、専門の医師にお任せ下さい。

[免疫攪乱の機序は？]

病原体の代表的な攪乱方法は「分子擬態(構造擬態)」と呼ばれるものです。「オレオレ詐欺」のように、他人でありながら息子に成りすましてきます。つまり、味方のように見せかけることにより、免疫細胞の敵味方の区別を見誤らせ、味方(自身の体)に攻撃を仕掛けるように仕組みます。

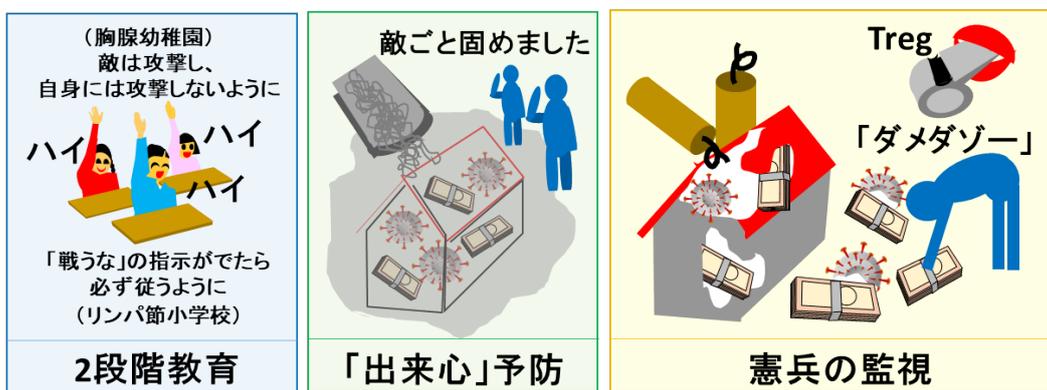
また、免疫細胞自体の問題により、感染症の後に自己免疫疾患を起こしてしまう場合もあります。T細胞は、自分自身の細胞(自己)には攻撃を仕掛けず、敵すなわち新型コロナウイルスなどの病原体に対しては攻撃ができるように教育されています。生まれてすぐに胸腺と呼ばれる幼稚園(臓器)で最初に教育を受けます。ここでの教育法は野蛮で残忍です。敵に対して戦えないT細胞は殺され、戦えるT細胞だけが年長組に進級していきます。進級したら、「自分自身に対して攻撃性を持っているか?」の試験を受けます。ここで自分自身に対しても攻撃性を持っていると判断されれば殺されてしまいます。すなわち、「敵に対しては攻撃ができ、自分自身には攻撃を仕掛けない」優等生だけが卒園していきます。例えば、ディ・ジョージ症候群と呼ばれる生まれつき胸腺が無い病気があります。T細胞の教育ができないため、急襲攻撃部隊(細胞性免疫)が働かず重篤な感染症を繰り返してしまいます。

次に、T細胞は「リンパ節」と呼ばれる小学校に進学します。ここで、司令官が出すサイン(副刺激分子)が「戦え」の意味なのか、「戦うな」の意味なのかを勉強します。多くの種類のサインを覚えないといけないので大変です。「戦うな」のサインの代表は、本庄佑先生が発見されノーベル賞を受賞されたPD-1と呼ばれる分子と、James P. Allison先生が発見されたCTLA-4と呼ばれる分子です。よって、これらの分子を薬で阻害すると「戦うな」から「戦え」の指示に変わり、T細胞がガン細胞に攻撃を仕掛けられるようになります。現在では、非小細胞性肺癌や悪性黒色腫などの治療に「免疫チェックポイント阻害療法」として用いられています。

T細胞とB細胞は同じ獲得免疫細胞部隊に所属しながらも、違う幼稚園で教育をうけます。弓矢の達人で

ある B 細胞が教育を受けるのは、骨髄と呼ばれる幼稚園です。また、卒業しても B 細胞は T 細胞に比べて非常に慎重です。敵に出会って攻撃をするとき、最初に「IgM」と呼ばれる矢を試し射ちをします。IgM は 5 量体として知られ、胴体の部分が 5 本分の矢からなります。太いので敵に当たり憂いのですが、そのぶん矢のスピードが落ちて殺傷能力は高くありません。この試し射ちが終わると、B 細胞は「胚中心」と呼ばれる隠れ家に移動して、胴体の部分が 1 本で殺傷能力に優れた「IgG」へと矢を変更します(クラススイッチ)。この時、すでに敵と一戦交えた T 細胞から情報を得て (T 細胞依存性抗体産生)、敵に最大限のダメージを与えられるように矢先の形も微調整します (体細胞超突然変異)。この段階に入ると、敵の弱点を知り尽くした T 細胞と B 細胞の最強のタッグチームが生まれ、強敵でも撃退してくれます。

強いのは良いのですが、敵の殺し方が重要になります。ウイルスは我々自身の細胞 (家) に空き巣に入り潜んでいます。通常は、B 細胞が放った矢で敵の居場所を教えて、急襲部隊がその家の壁に穴をあけ、セメントの様に全てが固まる毒を注入してウイルスと家を一塊 (アポトーシス) にして一網打尽にします。実は、この殺し方が重要です。もし、家を爆破 (壊死) してしまうと、家の破片、すなわち自分自身の蛋白が敵であるウイルスの破片と一緒に、あたり一面に飛び散ってしまいます。この飛び散った自身の蛋白を獲得免疫細胞たちが誤って敵と認識してしまい、自分自身の細胞にも攻撃をはじめめる可能性も出てきます。新型コロナウイルスの重症例では、血管、心臓の筋肉、肝臓の細胞が破壊された時に出て来る破片 (酵素) の上昇が認められています。これにより、血管炎を主体とする川崎病、心臓の心筋炎、または肝臓の自己免疫性肝炎を稀に起こしてしまう可能性も否定はできません。しかし、あまり恐れられる必要は無いのかもしれない。例えば、爆破により、敵の死骸に加えて家からお金も飛び散ったとします。獲得免疫細胞たちは「胸腺」幼稚園と「リンパ節」小学校でしっかりと教育されているので、100 万円が降ってきても無視すると思います。しかし、もし激しい爆破 (重篤な臓器障害) で 1 億円が降ってきたら、出来心で拾ってしまうかもしれません。この様な「出来心」は想定内ですので、防犯のため憲兵である制御性 T 細胞 (Treg 細胞) が常に見回ってくれています。つまり、免疫機構は、幼稚園での教育 (中枢免疫寛容)、小学校での教育 (末梢免疫寛容)、出来心を起こさせない敵の撃退法 (アポトーシス)、そして憲兵による巡視 (active suppression) の何段階にもおよぶ監視機構で、自己免疫疾患すなわち犯罪が起こらないような体制を整えています。しかし、残念ながら、我々の社会と同様に、それでも犯罪つまり自己免疫疾患はゼロにはなりません。



[抗体の役割は?]

● **抗体 (IgG) :** 感染すると獲得免疫細胞の一種である B 細胞が、そのウイルスを記憶して抗体が産生されます。抗体には 5 種類あり、感染が起きると、IgM アイソタイプと呼ばれる抗体が最初に作られ、次に IgG アイソタイプと呼ばれる抗体が長期間産生されます。また、唾液や鼻汁中には IgA アイソタイプと呼ばれる抗体が分泌され始めます。IgM 型抗体は IgG 型抗体の産生が始まると減ってきます。すなわち、IgG 型抗体はウイルスが消失しても長期保存されるため新型コロナウイルスの過去の感染歴を調べるのに有効です。実際、感染者数などの最終的確認のための疫学調査には抗体検査が用いられます。最近の米国

マウントサイナイ・アイコン医科大学の研究が、新型コロナウイルス特異的 IgG 型抗体が検出可能となる時期を教えてくれています。PCR で新型コロナウイルス感染が診断された患者さんに対して 2 週後に IgG 型抗体検査を行ったところ、511 人が抗体陽性で 42 人は陰性でした。その 1 週間後に再度抗体検査を行ったところ、3 人を除いて全員が陽性となりました。すなわち、個人差はありますが IgG 抗体が陽性になるには感染後 2~3 週間が必要なのかもしれません。

● **抗体陽性の意義：**

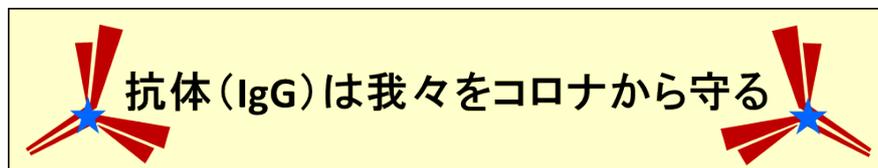
「抗体が陰性で良かった、感染が無いので仕事に行ける」と思う方がいらっしゃるかもしれませんが、完全な誤解です。感染早期に産生される IgM 型抗体でさえ陽性になるには感染後約 1 週間は必要で、抗体検査が陰性だからといって「今、感染していない」という証明には全くなりません。今、「感染しているか、いないか」を判断するには PCR か抗原検査が適しています。



新型コロナウイルスに対する IgG 型抗体（鍵を狙う IgG）が陽性であれば「他人にうつさない、そして自身も守られている」と考えていいと思います。事実、新型コロナウイルスに感染された患者さんの B 細胞を抽出して 598 種類の抗体を作成したところ、40 種類は新型コロナウイルスを中和、すなわち細胞への侵入を抑える能力がある事が 9 月 18 日に科学的に証明されました (Kreye J, *Cell* 2020, 9/18)。ウイルスは自らで増える事はできません。我々の細胞に感染し、細胞内の部品を利用することにより初めて増える事ができます。ウイルスが細胞内で増えるところを自然免疫細胞と協力して一網打尽にしてくれるのが IgG 型抗体です。よって、IgG 型抗体を持っていれば、ウイルスは増える事ができず、感染しても症状はほとんど無く、他人にうつす事もまずないという事になります。麻疹、風疹、流行性耳下腺炎などを起こすウイルスに対して IgG 型抗体が陽性であれば「守られている」そして「ヒトにうつさない」と日常診療では判断されていると思います。事実、院内感染防止のため、これらのウイルスに対する抗体検査は、多くの病院で入職者に対して義務付けられていると思います。

一方、「抗体が作られない（免疫記憶が誘導できない）」や「抗体が役に立たない（抗体がすぐ消失する）」などの例外的な感染症も稀にあるため、「抗体は新型コロナウイルスから我々を守れるのか？」というも早期にはありました。しかし、米国ハーバード大学のアカゲザルを使った基礎研究により「IgG 抗体は新型コロナウイルスから守ってくれる」事が証明されています。また、ヒト化マウスを用いた最近の基礎研究では、鍵穴であるアンジオテンシン変換酵素 2 に新型コロナウイルスが鍵を差し込むのを抗体が妨げ、感染を抑制していることも明らかとなっています (Sun et al. *Cell* 6/10)。同様に、ヒトにおいても抗体が新型コロナウイルスのアンジオテンシン変換酵素 2 への結合を阻害することが報告されています (Seydoux E et al. *Immunity* 2020 6/5)。臨床面においても、新型コロナウイルス再陽性の患者さんの多くは、既に新型コロナウイルスに対する IgG 型の抗体を持っており、無症状か軽症ですむ事が欧米から報告されています。同様に、韓国疾患管理予防センター (KCDC) も、新型コロナウイルス再陽性になった患者さんの 96% に抗体があり、半数以上は無症状で、症状があっても軽症である事を 5 月 19 日に報告しています。非常に有意

義な情報は、KCDC の再陽性者 285 人の追跡調査です。再陽性者の濃厚接触者に感染者は一人も出ていない事を報告しています。期待を持たしてくれるのが、最近の予備的臨床試験結果の報告です (Duan K et al. *PNAS* 2020 p490)。新型コロナウイルス感染による重症患者 10 名に、既に回復した患者から採取した IgG 型抗体を含む血清 200 mL を 1 回投与しています。すべての患者さんの症状は 3 日以内に改善し、PCR で全員にウイルスが検出できなくなったと報告しています。すなわち、IgG 型抗体を持っていれば新型コロナウイルスに対して「自身も守られ」そして「他人にうつさない」事を基礎と臨床の両側面から証明しているのかもしれない。



トランプ大統領の強い意向により、命の危険が差し迫っている重症患者さんに限り、新型コロナウイルス感染から回復した患者さんの「血漿」を治療目的で投与する事を米国食品医薬品局 (FDA) が 8 月 23 日に承認しました (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>)。血液から赤血球を取り除いた血漿には、中和抗体が含まれるため治療効果が期待でき、簡便に行える利点があります。一方、血漿には抗体以外の物質 (例えばサイトカインなど) も全て含まれてしまいます。また、血清 (serum) とは異なり、血液を固める作用がある凝固因子までも含んでいます。よって、時間をかけて良いところだけを取り出した中和抗体とは異なり、血漿投与には良い面と悪い面が混在してしまうため強い治療効果が望めない可能性も否定はできません。まずは、米国の結果を注視する必要があると思われます。

9 月 15 日に米国ニューヨーク市のマウント・サイナイ病院から「血漿投与」を行った新型コロナウイルス感染者 39 名の結果が報告されました (Liu STH, *Nat Med* 2020, 9/15)。血漿投与を受けた方の死亡率は 12.8%、受けなかった方の死亡率は 24.4%で、「血漿投与」は死につながる重症化の改善に効果があるのかもしれない。一方、人工呼吸器が既に装着されていた重症度の高い患者さんに対する治療効果はなかったようですが、血を固まらなくする抗凝固剤との併用で治療効果が増したようです。「血漿投与」により重篤な副作用は起こらなかった事も報告されています。

新型コロナウイルスから回復された患者さんの血漿を使った臨床試験の結果が 11 月 24 日に報告されました (Simonovich VA, *New England J Med* 2020, 11/24)。鼻からの酸素投与が必要な中等症の新型コロナウイルス感染者 228 人に対し、回復患者さんからの血漿が 500mL 投与されています。コントロール群は 105 名です。30 日後の回復状況を比較検討されていますが、残念ながら治療効果は認められなかったようです。投与量が正確に把握できる精製された抗体 (IgG) 製剤と異なり、血漿では正確な IgG の投与量は把握できません。つまり、血漿を提供して頂いた回復患者さんの状態により敵を射止める矢 (IgG) の量が異なってきます。また、血漿には血を固めてしまう成分が含まれている可能性も否定はできません。つまり、お好み焼き (血栓) を固めるのに必要な、小麦粉 (補体) や卵 (フィブリン) も混じっている可能性もあるわけです。よって、安定した治療効果が得られず、治療効果について賛否両論の報告がなされているのかもしれない。

血漿療法に関して非常に興味深い結果が 2 つのグループから報告されました。1 つ目は、3,082 人の新型コロナウイルス感染者を対象とした臨床試験です。高濃度 (1:2,560 以上) の新型コロナウイルスに対する IgG を含む血漿を投与された患者さんでは死亡率は 22.3%、中等度の濃度の場合は 27.3%、そして低濃度で

は29.6%と報告されています (Joyner MI, *New England J Medicine*, 2021, 1/13)。やはり、高濃度のIgGを含む血漿を投与する必要があるようです。最も重要なポイントは、血漿投与は、人工呼吸器の装着が必要になるまで重症化してしまった患者さんには効果がない事です。つまり、重症改善ではなく、重症化予防に用いる必要があるのかもしれませんが。事実、1月6日の報告も同様な結果を示しています (Libster R, *New England J Medicine* 2021, 1/6)。75歳以上、または65歳以上で重症化の危険がある基礎疾患を伴う新型コロナウイルス感染者160人を対象としています。新型コロナウイルスに対するIgGが高濃度(1:1000以上)に含まれる血漿が250mL投与されています。また、新型コロナウイルスによる症状が出てから72時間以内の早期投与が行われています。投与群の重症化率は16%で、プラセボ群では31%のようです。重症化を半減(48%減少)させた事になります。つまり、血漿療法は高濃度のIgGを用い、早期に投与すれば非常に有効かもしれません。3日間と言う超短期間で退院されたトランプ大統領に、一番最初に投与されたのも、新型コロナウイルスに対するIgG抗体製剤です。高齢者の感染者数が増えれば増えるほど、重症者も増え医療現場を逼迫させる事は明らかで、これが新型コロナウイルスの大きな問題点だと思います。血漿投与または抗新型コロナウイルスIgG製剤の早期投与が高齢者の重症化を抑制して、この問題克服に光明をもたらしてくれると願っています。



● **抗体の寿命**：新型コロナウイルス感染によりできた抗体は「どれぐらいの期間維持できるか？」については明らかではありません。新型コロナウイルスと同系に属すウイルスの中で、ヒトコロナウイルスに対するIgG型抗体は、1年間は維持され、SARSを起こした病原性の高いコロナウイルスに対するIgG型抗体は2年以上維持されるとの報告があります (Wu L. *Emerg Infect Dis* 2007 p1562)。また、麻疹(はしか)のように、「終世免疫」と呼ばれ抗体が一生維持される感染症もあります。

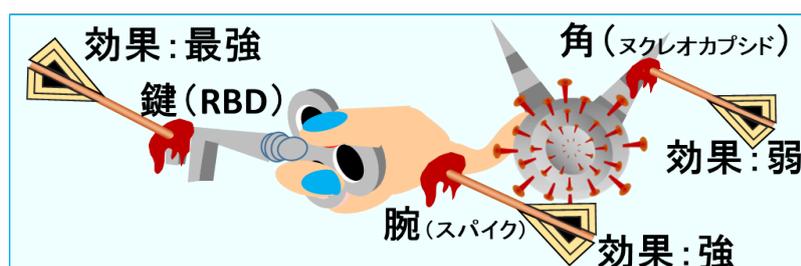
中国武漢市の調査では、新型コロナウイルスに感染しても無症状であった患者さんは、症状が出た患者さんに比べてIgG型抗体の血中濃度が低く、そのうえ、退院後約8週で40%の患者さんの抗体が陰性になったと報告しています (Lung QX. *Nat Med* 2020 6/18)。IgG型抗体の半減期は長くても23日です。すなわち、一度血液中に放出されると23日で量が半分になるという事です。退院後約8週で抗体が陰性になったという事は、一度は抗体が作られているので、戦闘のエキスパートである獲得免疫細胞が援護に来たと思います。しかし、敵が弱いため抗体を短時間しか使わず、血液中に残っていた僅かな抗体が8週間で消えたのかもしれません。重要なポイントは、抗体に比べて、抗体を作り出すB細胞の寿命は半年から1年と長くなります。すなわち、「料理はあっという間に無くなりますが、その作り方を覚えた料理人はいつでも同じ料理が作れる」という事です。そして、B細胞は、記憶した敵に再び出会うと増え始め、増えた細胞は、その時点から寿命が始まります。すなわち、感染して1年以内に同じ敵に出会えば、敵の顔を覚えた子孫を残し続け、自然免疫細胞が苦戦している時には、親に代わり子孫たちが抗体を放ち援護してくれることになります。



免疫といえば「B細胞が作り出す抗体」だけと思われがちですが、誤解です。自然免疫軍のみが働く場合も

あります。代表例は、自己炎症性疾患です。自己免疫疾患と異なり獲得免疫軍が出陣してこないため、抗体(自己抗体)は作られません。また、自然免疫軍とT細胞軍だけが働く代表疾患は、「IV型アレルギー」に分類される病気で、接触性皮膚炎などがあります。やはりB細胞軍が出陣しないため抗体は作られません。よって免疫記憶の有るかを調べるためには、抗体検査でなく、接触性皮膚炎を起こしていると疑われる物質を塗り、皮膚が赤くなるかどうかを見る「パッチテスト」が用いられます。ツベルクリン反応もIV型アレルギーです。結核の感染では、抗体ができないため、皮膚に死んだ結核菌を接種して皮膚が赤くなるかどうか、即ち「T細胞が免疫を持っているか」を見ます。このように、B細胞軍が出陣してこない場合も多くあります。また、弱い敵のため、B細胞軍が出陣してきても短期間しか抗体を作らない場合もあります。このような場合は、再攻撃に備えて敵の顔を覚えたB細胞軍は生き残りますが、抗体はすぐになくなってしまいます。つまり、「抗体の有無」では、「免疫が有るのか、無いのか」は分かりません。

IgM、IgG、IgAの少なくとも3種類が新型コロナウイルス感染では産生され、敵に対する殺傷力も異なります。また、IgGとひとまとめに呼ばれがちですが、標的となる場所が異なり「ウイルスのどこに当たるか」で殺傷力も異なってきます。新型コロナウイルスが我々の細胞に空き巣に入るための鍵(RBD, receptor binding domain)を標的とした抗体は、殺傷能力が最も強い事が多くの研究により報告されています(Kreye J, *Cell* 2020, 9/23)。また、鍵を持つための腕(スパイク)を標的としても殺傷効果は得られるようです。一方、新型コロナウイルスばかりでなく季節性コロナウイルスにも存在するツノ(ヌクレオカプシド)を標的とした場合には、やはり急所を外れるため効果的な殺傷効果は得られないようです。殺傷力の高い「鍵に対する抗体」は、B細胞とT細胞が協力して初めて作り出されます。よって、免疫軍が総動員で戦った場合、すなわち中等症以上に陥った患者さんに認められはじめます(Kreye J, *Cell* 2020, 9/23; Meckiff BJ, *Cell* 2020 10/5)。また、「鍵に対する抗体」は感染後226日目までは消失しないとも報告されています。一方、免疫軍が総戦力で戦う必要がなかった無症状や軽症の患者さんでは、「ツノに対する抗体」が認められ、感染後早期に消失してしまうと報告されています。すなわち、「ツノに対するIgG」ではなく「鍵に対するIgG」が陽性であれば、新型コロナウイルスからすでに守られていると考えて良いと思います。最初に減少するのは「ツノに対するIgG」である事が11月3日にも報告されています(Chen Y, *Cell* 2020, 11/3)。「鍵に対するIgG」が高ければ新型コロナウイルス感染からの回復が早いようです。一方、「ツノに対するIgG」が増えても症状に変化は無いと報告されています。



時間が経つにつれて、「鍵に対するIgG」が減ってしまい低濃度になったとしても新型コロナウイルスに対する予防には充分である事が、アカゲザルを用いた基礎研究により12月4日に報告されました(McMahan K, *Nature* 2020, 12/4)。

英国インペリアル大学より、「REACT study」と呼ばれる36万人にもおよぶ大規模なIgG抗体の調査結果が報告されました。「IgG抗体陽性者が3か月で6%から4.4%へ減少した」と報告されたため、「免疫はできない」と心配される方がいらっしゃるかもしれませんが、ご安心下さい。投稿前の論文がインペリアル大学のホームページで閲覧できたので読んでみました (<https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/institute-of-global-health-innovation/MEDRXIV-2020-219725v1-Elliott.pdf>)。

6月から9月までの間に、新型コロナウイルスに対するIgG抗体をFortress Diagnostic社の簡易キット

を用いて3回測定されています。論文およびFortress Diagnostic社のホームページには、「新型コロナウイルスのどの部位を認識するIgGを検出できるか」については記載がないようなので、早期に消失する傾向のある「ツノに対するIgG」なのか、長期間保持される「鍵に対する抗体」なのかは不明です。一回目での陽性者は6%でしたが、2回目では4.8%へ、3回目では4.4%へと陽性者が減少しています。すなわち、陽性者中の26.6% $([6\% - 4.4\%] \div 6\%)$ の方のIgGは消失したことになります。この減少は年齢層で異なり、18-20歳では14.9%、75歳以上で39%と報告されています。しかし、この抗体キットの感度は84.8%と論文中に著者は記載しており、陽性者であっても15.2% $(100\% - 84.8\%)$ の方は陽性にはならないという事を示しています。18-20歳の14.9%という値と非常に近いので、若年者でIgG抗体を3か月以内に消失した方はいなかったと考えるのが科学的には妥当だと思います。一方、75歳以上では23.8% $(39\% - 15.2\%)$ の方のIgG抗体が消失した計算になりますが、科学的な判断は非常に難しいようです。何故なら、今回の研究では、抗体検査を全て自分自身で行わなければなりません。抗体キットに付いてくるビデオを見て、自ら指先に専用器具で針をさし、一滴の血液を上手く採取して、キットの指定された穴にうつさなければなりません。慣れれば簡単ですが、慣れないとミスが起こります。当講座でも医学部2年生の実習でアレルギーに対するIgE抗体を検出する簡易キットを使いますが、操作ミスはやはり起こってしまいます。特に、老眼などがあると、近くが見えづらく操作の誤りも起こり易いかもしれません。事実、今回の検査対象者の中で、キットの操作に慣れている方が多い医療従事者では、抗体が消失した方はおられないようです。

約13,000人の医療従事者を対象とした抗体検査結果が12月23日に報告されました(Lumley SF, *New England J Medicine*, 2020, 12/23)。11,364人が抗体陰性で、1,265人が抗体陽性でした。抗体陰性者のうち、その後の定期的PCR検査で新型コロナウイルスの感染が判明した人は223名(1.96%)です。また、PCRで感染が判明した223名のうち、100名(44.8%)は無症状のようです。一方、抗体陽性者のうち、その後にPCRで感染が判明した方は2名(0.16%)です。やはり、抗体は新型コロナウイルスの再感染から我々を守ってくれているようです。また、「抗体は少なくとも6ヶ月以上は保持され我々を守ってくれている」と報告されています。

同様の内容が1月6日にも報告されました(Dan JM *Science* 2021, 1/6)。ひとたび「鍵に対する矢」が作られると、その量は103日目では半分にはなりませんが、6~8ヶ月後でも新型コロナウイルスを撃退するには十分量の矢が88%の方には保たれるようです。また、放った矢が消失した後も、B細胞は最低で半年間は生存できることからすると、「鍵に対する矢」が作られた人は1年以上は守られていると考えるのが妥当だと思います。また、新型コロナウイルスといつでも戦えるT細胞軍のうち、CD8陽性部隊は125日から225日で半分になり、CD4陽性部隊は94日から153日で半分になるようです。また、既存のコロナウイルス感染の報告からすると、T細胞は半分になった後は非常にゆっくりと減っていく可能性が高く、完全に無くなるまでには17年を要する可能性もあるようです(Dan JM *Science* 2021, 1/6)。

[新たな概念は？]

新型コロナウイルスに関して認められる現象の多くは、医学部の学生の教科書的な基本概念で説明がつけられるのかもしれませんが。一方、未だ賛否両論である2つの免疫分野の謎に、新型コロナウイルスは答えを出してくれる可能性があります。また、「自己免疫反応」による「免疫低下」という新たな概念が9月24日に報告されました。

● **免疫訓練**：一つ目は、自然免疫が相手に対する戦い方を記憶する「免疫訓練(Trained Immunity)」です。アフリカの子供達の結核を無くすためBCG接種が1990年に開始されましたが、子供達の死亡率が劇的に改善され、結核以外のウイルス性肺炎による死亡も減少している事が報告されました(Kristensen I

Br Med J 2000, p1435)。予想外の結果のため、多くの研究が開始され、「BCG が自然免疫細胞に効果的な敵との戦い方を覚えさせている」という「免疫訓練」仮説が 2011 年に提唱されました (Netea MG, *Cell Host Microbe* 2011, p355)。コンピュータ医学 (AI) を駆使して、免疫訓練は「エピジェネティック」と呼ばれる機序を介して自然免疫細胞のネットワークを軽くしている可能性も 2016 年に報告されましたが (Netea MG, *Science* 2016, p6284)、未だ賛否両論です。過去の BCG 接種(日本株とソ連株)が新型コロナウイルスによる死亡率を下げている事が証明されれば、この論争に終止符を打つのもかもしれません。

多くの因子が新型コロナウイルスの重症化に関与しているため、重要な「交絡因子」を考慮した、すなわち、新型コロナウイルスの重症化に影響を与える年齢などの主要因子を統計学的に除去した結果が 7 月に発表されました (Escobar LE, *PNAS* 2020, 7/9)。BCG 接種率が 10%増えると、コロナウイルス感染による死亡率が 10.4%減少すると報告されています。これは、過去を振り返って検討する「後ろ向き観察研究」になります。一方、「BCG が 65 歳以上の呼吸器感染を予防できるか？」を検討する「前向き臨床研究」、すなわち過去を振り返って検討する研究ではなく、BCG を接種した後にどうなるかを調べる臨床試験が 2017 年 9 月より行われています。その中間結果が 8 月 27 日に報告されました。2017 年からの臨床試験ですから、勿論新型コロナウイルスを対象としたものではありません。試験対象者は 198 名と少ないのですが、BCG は 65 歳以上の方においても安全で、ウイルスによる呼吸器感染症に対する予防効果があるようです (Giamarell-Borboulis EJ, *Cell* 2020, 8/27)。新型コロナウイルスに対する効果は不明ですが、アフリカで認められた予期せぬ現象を説明するために提唱された「BCG による免疫訓練」仮説を、臨床的根拠が今裏付けているのかもしれない。



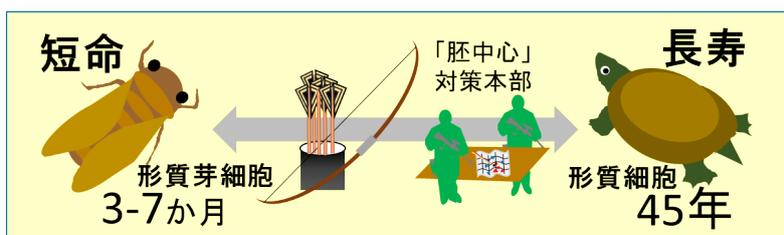
**昔の傷跡が今あなたを
新型コロナの重症化から守ってくれていると信じて**
ただし、成人へのBCG再接種には問題が山積みですので、現時点ではお控え下さい

しかし、「新型コロナウイルス感染による重症化予防のために BCG を接種しよう」と思うのは現時点では危険です。BCG は毒性を弱くしてはありますが、生きた細菌を接種する「生ワクチン」です。免疫力の低下した方には、予防どころか「日和見感染症」と呼ばれる重篤な感染症を起こしてしまう可能性があり、免疫力が低下した方への接種はできません。事実、上記の臨床試験でも、免疫力の低下した方およびステロイドで治療中の方は参加の対象から除かれています (Giamarell-Borboulis EJ, *Cell* 2020, 8/27)。また、BCG とひとまとめに呼ばれますが、異なった種類の結核菌株や菌数が各国で用いられ、その効果もまちまちです。すなわち、BCG と呼ばれても同じ物ではないという事です。今回の臨床試験で用いられた結核菌株は「1331 株」と呼ばれるものです。一方、本邦で BCG に用いられる「日本株」では、高齢者への安全性は担保されていません。また、日本小児科学会 予防接種・感染対策委員会は、「BCG ワクチン供給に限りがあります。0 歳時に BCG ワクチンの供給問題が生じないようにご賢察を宜しくお願い致します」と警鐘を鳴らされています。もし、これらの問題が全て克服できれば、木村盛世先生が言われるように、BCG は「日本から発信できる新型コロナウイルスの重症化予防戦略」になるのかもしれない。

形質細胞の寿命の決定： 2 つ目の論点は、形質細胞の寿命です。麻疹(はしか)等のように予防接種を受ければ一生涯抗体が残るものもあれば、インフルエンザの様に半年で抗体が消えてしまうものもあります。抗体の半減期は最も長い IgG1 と呼ばれる抗体でも 23 日と短いので、原因は抗体を作る細胞の寿命にあることは確かです。B 細胞は、胚中心と呼ばれる対策本部で、矢を IgM から殺傷能力の高い IgG と呼ばれる矢に交換するとともに、さらに殺傷能力を上げるために矢先の微調整を行います。その後、「形質細胞」と呼ばれる弓矢の名手、すなわち、研ぎ澄まされた抗体を放つ専門細胞へと成長して行きます。形質細胞には 45 年以上生きる「long-lived plasma cell」と呼ばれる長寿細胞と、3~7 か月しか生きることができない

「short-lived plasma cell」と呼ばれる短命細胞があります(Andraud M, *Plos Comput Biol* 2012, e1002418)。免疫細胞の寿命は、特攻隊として働く好中球は約3日で、T細胞は半年～1年です。よって、「なぜ形質細胞は45年もの長きにわたり生きる事ができるか？」が謎で、多くの仮説が提唱されています。一つ目の可能性は「潜伏感染」です。ウイルスの中には、免疫がしっかりしていると、何もせず我々の身体に一生潜んでいるものもあります。B型肝炎や単純ヘルペスが代表例です。また、進行性多巣性白質脳症を稀に起こしてしまうJCウイルスは、脳の病気でありながら約80%の方の腎臓に一生潜み続けています。すなわち、「身体の何処かに潜み続けているウイルスが何もできない様に、形質細胞が常に小競り合いを起こしているため長生きしている」と言う仮説です。

二つ目の仮説は、戦闘（感染）が起こると設営される「胚中心」と呼ばれる対策本部です。胚中心には、B細胞や形質細胞に活力を与える事ができる特殊な樹状細胞（follicular dendritic cells）や濾胞Th細胞（Tfh）が存在します。この対策本部があるから、形質細胞は長生きできるという仮説です。通常、強いウイルス感染では対策本部は設営されるのですが、新型コロナウイルス感染では設営されない、即ち胚中心が作られない事が報告されています(Kaneko N, *Cell* 2020 8/14 11572)。胚中心ができない事により、形質細胞が短命（3～7か月）となるのかもしれませんが、また、季節性インフルエンザのように比較的強い敵の場合は、胚中心が作られ形質細胞の訓練が始まると、過去に似たような敵と戦った経験のある形質細胞達も胚中心に集りだすようです(Turner JS, *Nature* 2020, 8/31)。これにより、強弱の効いた強力な波状攻撃(多様性を持った攻撃)が仕掛けられるのかもしれませんが。



もう一つ新たな仮説が10月5日に報告されました (Meckiff BJ, *Cell* 2020, 10/5)。濾胞Th細胞(Tfh)はB細胞に活力を与える援助細胞ですが、新型コロナウイルス感染では、この「濾胞Th細胞」がB細胞を殺してしまう「細胞傷害性濾胞Th細胞」へと豹変する可能性が示されました。この豹変した細胞は、新型コロナウイルス感染で重症化した方だけに認められています。すなわち、細胞傷害性濾胞Th細胞が出現しなければ抗体が産生され回復に向かうが、細胞傷害性濾胞Th細胞が出現してしまえば抗体産生ができなくなり、より重症化へと進んでいく可能性も否定はできません。



このホームページを閲覧して頂いた方から貴重なご質問を頂いたのでご紹介させていただきます。新型コロナウイルス感染で胚中心が消失すれば、矢をIgMからIgGへ変えるクラススイッチが起こらないため、IgGができないのではないかとご質問です。私の説明不足で申し訳ありません。もし「クラススイッチは胚中心で起こるか？」と問われれば答えは○になります。しかし、「クラススイッチは胚中心でしか起こらないか？」と問われれば答えは×になります。B細胞は非常に複雑で、「クラススイッチがおこることにより胚中心は作られ、胚中心が無くてもクラススイッチは起こる」という結論になるのかもしれませんが。例えば、マウスでクラススイッチを起こらなくすると胚中心は消失します。事実、ヒトにおいても、クラススイッチに必要な遺伝子が生まれつき欠失すると、高IgM血症という病気を起こしてしまい、胚中心も消失

してしまいます。つまり、クラススイッチに依存して胚中心ができているのかもしれませんが。一方、胚中心はリンパ濾胞という組織の中にできます。よって、リンパ濾胞が無くなると胚中心も無くなります。リンフォトキシンと呼ばれるサイトカインが無くなると、リンパ濾胞と共に胚中心も消失しますが、IgGは無くなる事はありません。すなわち、胚中心が無くてもクラススイッチは起こるといふ事になります。事実、今回の新型コロナウイルス感染においても、胚中心は消失しながらも、コロナ特異的 IgG は作られています(Kaneko N, *Cell* 2020 8/14 11572)。

また、胚中心では、殺傷力を強くするために矢先の微調整(体細胞高頻度突然変異)が繰り返されます。人類は、新型コロナウイルスに対して「余り微調整をしなくても十分に殺傷力を持つように変えることができる矢(抗体)」を既に持っている可能性が8月20日に報告されました(Kreer C, *Cell* 2020, p843)。なぜ、このような矢(抗体)を持っているかについて2つの可能性が挙げられています。コロナウイルスのようなRNAウイルスは数億年前から存在しているようで(Shi M, *Nature* 2018 p197)、ウイルスはヒトと共存して生きている事からすると、人類は進化の過程でこの様な矢が既に備わっているのかもしれませんが。また、4種類のヒトコロナウイルスは、既に世界中に蔓延しています。これらのウイルスの過去の感染による交叉免疫により、このような矢が備わっている可能性もあります。

抗体を産生するB細胞の成長は、「出世魚」のように複雑です。未熟な段階から成長して来たB細胞は、武器である矢をより強力に研ぎ澄ましながら再び成長して「形質芽細胞」へと出世します。この段階での生き残りは厳しく、形質芽細胞は短命です。しかし、達人の領域、すなわち「形質細胞」まで出世できれば長寿となります。この成長のためには情報を収集する対策本部(胚中心)が必要です。よって胚中心が無くなると、長寿の形質細胞が減り、短命の形質芽細胞が増えるのかもしれませんが。事実、8月17日に新型コロナウイルス感染では、形質芽細胞が増える事が報告されました(Laing AG, *Nat Med* 2020, 8/17; Mathew D, *Science* 2020, 9/4)。短命と聞いて「免疫は、やはりできない」と誤解される方がいらっしゃるかもしれませんが、ご安心下さい。短命と言うのは、「麻疹(はしか)のように一生涯維持される終生免疫はできない、つまり季節性インフルエンザの様に毎年予防接種をうける必要がある」といふ事です。



このように、新型コロナウイルスに対してB細胞の反応が弱いのは間違いないと思います。この解釈として、正反対の可能性が有ります。「新型コロナウイルスは最強のB細胞軍さえ撃退してしまう怖い敵だ」と「新型コロナウイルスはB細胞軍が全力で戦う必要がない弱い敵だ」です。個人的には、後者すなわち「新型コロナウイルスは弱い敵」で間違いないと思います。なぜなら、もしB細胞軍を撃退するほどの強い敵であれば、免疫力のしっかりした方にも重症化が起こります。しかし、49歳以下で基礎疾患がなく免疫力がしっかりした方の重症化率は、季節性インフルエンザより低いのが現実です。ただ注意点は、新型コロナウイルスは警戒を怠ると「たまにテロを起こす」弱い敵と言うことです。このテロ行為、即ち血栓症が、血栓ができやすい健康状態の方に重症化を招いてしまうので、このような方に対する重点的な対策が必要なのかもしれません。

● **自己免疫反応による免疫低下**：免疫細胞はサイトカインと呼ばれる可溶性物質を産生します。多くのサイトカインは、味方の免疫細胞の活力増強を担いますが、I型インターフェロンに分類されるサイトカインは、直接ウイルスを攻撃する事ができ、爆弾の様な役割を担います。また、フットワークが軽く体中を動きまわっている形質細胞様樹状細胞がI型インターフェロンを主に作ります。臨床でもI型インタ

インターフェロンは既に活用されています。例えば、I型インターフェロンに分類されるインターフェロン α は、C型肝炎ウイルスを殺す事ができるため、C型肝炎の治療薬として用いられています。また、I型インターフェロンを生まれつき欠失している方が季節性インフルエンザに感染してしまうと、致命的な肺炎を起こしてしまいます (Zhang Q, *Human Genet* 2020, p941)。新型コロナウイルスによる重症肺炎で亡くなられた659人の内、23人 (3.5%)の方にI型インターフェロンを産生するために必要な分子 (TLR3, IRF7)の遺伝子異常があった事が9月24日に報告されました (Zhang Q, *Science* 2020, 9/24)。また、この遺伝子異常に人種差はないようです。



先天性免疫不全症として知られるように、感染制御に必要な遺伝子が生まれつき欠失すると死につながる感染症を起こしてしまう事は既存の概念です。一方、新型コロナウイルスによる重症肺炎で亡くなられた987人の解析が新たな概念をもたらすのかもしれませんが。亡くなられた987人中101人 (10.2%)の患者さんに、I型インターフェロンに分類されるサイトカインであるインターフェロン α とインターフェロン ω に対する自己抗体が検出されたようです (Bastard P, *Science* 2020, 9/24)。また、このような自己抗体は無症状や軽症の方には検出されていません。つまり、総攻撃の段階で、新型コロナウイルスを撃退するために投下された爆弾を、敵と内通していた弓矢の名手のB細胞部隊が反乱を起こし、爆弾が敵陣へ着弾する前に叩き落して敵の手助けをしている状態です。通常、自己免疫反応は、免疫の暴走により自分自身の細胞を攻撃する免疫過剰の状態です。一方、I型インターフェロンに対する自己抗体は、敵が攻撃をしやすいうちに内部から手助けをするスパイの様な新たな自己免疫反応に分類されるのかもしれませんが。「敵のテロ行為による血栓」が起きたり、「味方の暴走による自爆すなわちサイトカインストーム」が起きたり、「敵を手助けするための反乱」がおきたり、体内の免疫反応も我々の社会と同様に非常に複雑という事です。ただし、これらの合併症は、稀にしか起こらないうえに既に織り込み済みですので、恐れられることなく、このような合併症が不幸にも起こった場合は医師にお任せください。

[抗原検査と抗体検査は？]

● **抗原検査**：採取した検体にウイルスがいるか、いないかを判定するもので、季節性インフルエンザの時に多くの皆さんが経験した事があるかもしれません。クリニックでも行え、短時間で結果がでると共に、結果が陽性であった場合の信頼度は高いと考えられます。一方、PCRほど感度が高くないため、ある程度のウイルス量がないと陰性になってしまう可能性があります。

5月13日に富士レビオ社の「エスプライン SARS-CoV2」抗原検査キットが保険適応となっています。鼻から綿棒を入れて採取する鼻咽頭拭い液または唾液を用います。「定性検査」と呼ばれる「ウイルスが陽性か陰性か？」を見る検査です。対象は、「症状がある方」に限られますが、発症して2日目から9日目まではPCRと同等の感度があると厚生労働省が報告しています。同社の「ルミパルス SARS-Cov2-2Ag」抗原検査キットが6月19日に保険適応となっています。検出に化学発光を用いるため、感度もPCRと同等程度に向上し、ウイルス量も推定できる「定量検査」に分類されます。よって、「症状がない患者さん」でもウイルスは検出可能となりますが、施設に化学発光を検出するための特殊な機器が必要となります。

● **IgM型イムノクロマト法**：新型コロナウイルスに感染すると、獲得免疫がゆっくりと活動を始めます。まず、最初にIgMアイソタイプと呼ばれる抗体を産生し、その後に「クラススイッチ」と呼ばれる現

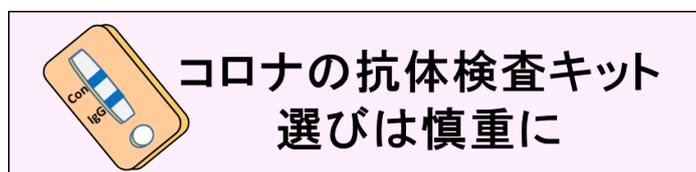
象で「定常領域 (Fc 領域)」と呼ばれる尻尾の部分が置き換わり IgG アイソタイプへと変わります。IgG への切り替わりにより、IgM は減少を始めますが、切り替わった IgG は長期間保持されます。IgM 産生が最初に起こるので、診断に利用できると思われがちですが、有用性は乏しいと思います。実は、IgM が検出可能な分量に到達するには感染後約 1 週間が必要なのです。すなわち、COVID-19 の診断には非常に使いにくいと思われま。また、IgG へ切り替わった後に減少するので、感染歴のある人数を把握する疫学調査にも使用は難しくなります。

● **IgG 型イムノクロマト法:** IgG は感染後期、すなわち回復期から増加を初めて長期間保持されます。よって、診断には使用できませんが、感染歴のある人数を把握する疫学調査には有用です。また、賛否両論ですが、個人的には、IgG 型抗体を持っていれば新型コロナウイルスに対して「守られ」そして「他人にうつさない」と思います。

● **抗体検査の信憑性:** 世界で 200 社近くが抗体検査キットを販売していますが、あまりに精度が異なるようです。精度を大きく左右するのが、「抗体陽性者を見逃さないための感度 (sensitivity)」と「新型コロナウイルス以外に反応する抗体を除外する特異度 (specificity)」です。アメリカ食品医薬品局 (FDA) は米国で販売されている抗体検査キットの精度を公表していますが、やはりキット間で大きな違いがあります。

会社名	感度	特異度
Abbott	100	99
Cellex	93	96
Chembio	87	94
Dia Soriu	97	99
Euroimmun	90	100
Hangzhou Biotest	93	100
Healgen	96	97

<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>



FDA 認可済み (7月29日時点)

Abbott Laboratories: SARS-CoV-2 IgG
 Autobio Diagnostics: Anti-SARS-CoV-2 Rapid Test
 Beckman Coulter Access: SARS-CoV2 IgG
 Chembio Diagnostic Systems: DPP COVID-19 IgM/IgG
 Diazyme Laboratories: SARS-CoV2 IgG CLIA
 EUROIMMUN AG: Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)
 Hangzhou Biotest Biotech's: COVID-19 IgG/IgM Rapid
 Healgen Scientific, LLC: COVID-19 IgG/IgM Rapid
 Megna Mealth: Megma rapid COVID-19 IgG/IgM
 Ortho-Clinical Diagnostics: Anti-SARS-CoV-2 Total
 Roche Diagnostics Elecsys Anti-SARS-CoV2
 Siemens Healthcare Diagnostics: ADVIA Centaur
 Siemens Healthcare Diagnostics: Dimension EXL

精度に問題があるためFDAから回収を指示された検査キットを有する製造元(6月15日時点)

ACCOBiotech	IMMY
Anhui Deepblue Medical Technology	Innovation Biotech (Beijing)
Artron BioResearch Inc./ Artron Laboratories	Jiangsu Eubo Biotechnology
Aurora Biomed	Lifeassay
Beijing Decombio Biotechnology	Nantong Egens Biotechnology
Beroni Group	Phamatech
BestNovo (Jiangsu) Medical Technology	Promedical
Biobase Biodustry (Shandong)	Saladax Biomedical
BioMedomics	Shanghai Eugene Biotech
Bioscience Diagnostic Technology	Shenzen Landwind Medical
Boson Biotech	Sure Bio-tech
Calbiotech	Suzhou Kangheshun Medical Technology
Changchun Wancheng Bio-Electron	Tianjin Beroni Biotechnology
Diazyme Laboratories	VITA Testing
Genlantis Diagnostics	W.H.P.M.
Hangzhou Clongene Biotech	Zhengzhou Fortune Bioscience
Hangzhou Testsea Biotechnology	Zhongsan Bio-Tech
Hunan RunKun Pharmaceutical	Zuhai Encode Medical Engineering

FDA では 95%以上の感度と 90%以上の特異度が抗体検査キットには最低限必要と推奨しています。アメリカ国立衛生研究所 (NIH) やアメリカ国立がん研究所 (NCI) 等と連携して抗体検査キットの精度を独自調査して、精度の低い抗体検査キットに対しては、市場からの回収を要請しているようです。6月15日時点で FDA が使用を承認した抗体検査キットと、精度が低い市場からの回収を指示された抗体検査キットを製造する会社名を FDA のホームページから引用しています。ここに示した以外の多くの抗体検査キットは現在承認待ちの状態ですので、<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical->

devices/faqs-testing-sars-cov-2#offeringtests よりご確認ください。FDA のホームページを 7 月 29 日に再度確認しましたが、6 月 15 日以降に新たに承認されたキットは 3 つしかありません。逆に、88 種の抗体検査キットが市場からの撤去を指示されているようです。7 月 29 日時点の承認された抗体検査キットをリストに示しています。また、厚生労働省は、アッボット社とロシェ社のどちらのキットにおいても陽性となった抗体は、新型コロナウイルスの増殖を抑制できると報告しています。

日本では、ソフトバンク (Orient Gene 社と INNOVITA 社のキット使用) の抗体検査で陽性者は 0.43%でしたが、神戸市で行われた抗体検査 (Kurabo 社キット使用) では陽性者は 3.3% (Doi A, *MedRxiv* 2020) と結果に開きがあるようです。また、日本赤十字社が行った抗体検査では、「新型コロナウイルスが流行する以前の昨年 1 月から 3 月に採取した血液中に 0.4%の陽性」が認められたと報告しています。2000 年代からすでに、弱毒性のヒトコロナウイルスは全世界に蔓延しており、季節性インフルエンザ流行期の 5~10% の患者さんにヒトコロナウイルス感染が認められています (*Jpn Infect Dis* 2018, p167)。よって、このヒトコロナウイルスに対する IgG 型抗体を持つヒトも既におられ、「交叉現象」と呼ばれる作用により新型コロナウイルスに対しても弱い陽性を示しているのかもしれませんが。新型コロナウイルス特異的なイムノクロマトキットを使用していない場合は、弱陽性は、新型コロナウイルス感染ではなく、ヒトコロナウイルス感染の既往を反映している可能性も考慮しながらの慎重な検査結果の判断が必要かもしれません。

● **世界の抗体検査結果:** PCR は「検査時にウイルスに感染しているか、いないか」を見るには優れています。しかし、ウイルスが存在する短期間しか陽性でないこと、そして擬陽性や偽陰性も多いことから感染の全体像を正確に把握するには問題があります。最終的には、PCR で確認された感染者数の 10 から 100 倍もの感染者が存在していたという結果になると思われます。実際、ドイツのガンゲルド市の抗体検査では、PCR の結果を遥かに超えた 14%の市民にコロナウイルス感染の既往があり、新型コロナウイルスによる死亡率は PCR 結果から推測した 2%より低い 0.37%であると報告されています。米国ロサンゼルス市 (Premier Biotech 社キット使用) の 5 月 18 日時点での抗体陽性者は 4.65%で、PCR で確認された感染者の 43.5 倍となっています (Sood N, *JAMA* 2020)。感染者の多い米国ニューヨーク市 (Kantaro Biosciences 社キット使用) では抗体陽性者は 24.7%、英国ロンドン市 (Roche 社と Abbott 社キット使用) では 5 月 22 日時点で 17%、スウェーデンのストックホルム市 (SciLife Lab 社キット使用) では 5 月 25 日時点で 7.3%、中国の武漢市 (自家製キット使用) では 6 月時点で 3.2-3.8% (Xu X. *Nat Med* 2020 6/5)、スイスのジュネーヴ市 (Euroimmun 社キット使用) の感染第一波終息時の検査では 11.6%でした (Stringhini S. *Lancet* 2020 6/11)。また、抗体陽性率は年齢と性別で異なるようです。9 歳以下で 0.8%、10-19 歳で 9.6%、20-49 歳で 9.9%、50-64 歳で 7.3%、65 歳以上で 4.1%、そして女性は 6.9%、男性は 9%と報告されています (Stringhini S. *Lancet* 2020 6/11)。

● **日本の抗体検査結果:** 日本においてソフトバンクが大規模抗体調査 (Orient Gene 社と INNOVITA 社のキット使用) を実施され、非常に貴重な情報を提供されています。6 月 10 日のソフトバンクニュースによると、検査対象は 44,066 人 (医療関係者とソフトバンク関係者) で抗体陽性率は 0.43%でした。すなわち、PCR で確認された感染者数の 32.2 倍の人が日本でも既に感染している可能性があるのかもしれませんが。抗体陽性者は医療従事者に多く 1.79%で、一般人は 0.23%でした。過去に PCR で新型コロナウイルス感染が確認された全て的人是抗体陽性でした。また、なんらかの症状がありながら PCR で陰性であった 29 人にも抗体の陽性が認められています。6 月 16 日に厚生労働省からも抗体検査の結果が報告されました。対象者は東京都が 1,971 人、大阪府が 2,970 人、宮城県が 3,009 人でした。アッボット社とロシェ社の抗体検査キットが使用されています。どちらのキットでも陽性に出たヒトは、東京で 0.1%、大阪で 0.17%、宮城で 0.03%でした。アッボット社のキットで陽性とでたヒトは、東京で 0.2%、大阪で 0.54%、宮城で 0.11%でし

た。一方、ロシェ社のキットで陽性とでたヒトは、東京 0.3%、大阪 0.34%、宮城 0.23%でした。抗体検査キットの感度により結果に開きが見られますが（理由は抗体検査の章をご覧ください）、ソフトバンクと厚生労働省のどちらの調査も、新型コロナウイルス感染者が日本では非常に少ない事を物語っているのかもしれませんが。日本では、飛沫を防ぎヒトにうつさない「思いやりの精神」による「マスク文化」が定着しています。マスク文化が日本の新型コロナウイルス蔓延の抑制に一役買っているのかもしれませんが。

[新型コロナウイルスに対する免疫検査は？]

免疫分野の世界的リーダー達から多くの結果が蓄積されて来ており、「推測や思い込み」ではなく「科学的根拠」に基づき判断がてきる段階に入っているのかもしれませんが。また、早期の段階でカロリンスカ研究所から報告されたように、「新型コロナウイルスは弱い敵で、約6割の方は自然免疫軍とT細胞軍だけで充分太刀打ちでき、B細胞軍の出陣が必要な方は約3割に留まる」のかもしれませんが(Sekine T. *BioRxiv* 2020 6/29)。よって、「免疫を持っているか、いないか」を調べるためには、抗体だけでは不十分で、T細胞も見ないといけないということになります。つまり、抗体陽性であれば新型コロナウイルスに対する免疫を持っていることとなりますが、抗体陰性でも、T細胞による免疫で既に守られている方がおられるという事です。抗体陰性の方がT細胞免疫を持っているかを調べるためには、皮内テストかインターフェロン γ 遊離試験が必要になります。

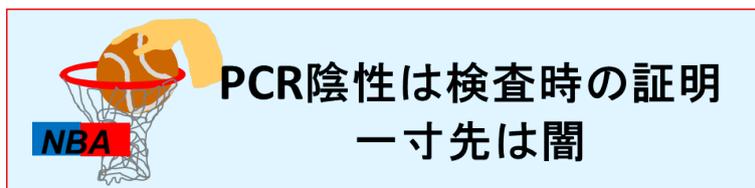


良い例は結核の感染です。結核感染では抗体はできません。よって、T細胞免疫を見るため、皆さんも経験のあるツベルクリン反応と呼ばれる皮内テストが検査に使われます。ツベルクリン反応は死んだ結核菌を皮膚に打ち込む必要がありますが、インターフェロン γ 遊離試験は採血により検査ができます。新型コロナウイルスに対する免疫を持つ人の数を正しく把握するには、まず抗体検査を行い、陰性であれば無毒化した新型コロナウイルスに対する皮内テストかインターフェロン γ 遊離試験が必要なかもしれません。そして、どちらかが陽性であれば、新型コロナウイルスから守られているライセンスになると個人的には強く信じています。

[PCR は？]

● PCRの偽陰性：PCRは「対数的に増やす増幅」の手法を用いるため、偽陰性・擬陽性が多い事が特徴です。PCRを正確に行うには熟練の技術者が必要で、操作を行う部屋も「核酸抽出用」「PCR用」というように分けなくては正確な結果を出すことができません。事実、中国からの報告ではPCRの偽陰性の割合は2%から29%と地域により非常に幅があるようです。正確性の担保のため、診断目的にはロボットによるPCRが用いられ始めています。しかし、このようなロボットシステムを用いてさえ、検体の採取の仕方や採取時のウイルス量によっても偽陰性となることがあります。例えば、感染が確定している患者さんに行ったPCRの偽陰性率は検体採取部位により大きく異なるようです。偽陰性率は喀痰で11%、鼻粘膜で27%、咽頭では40%と報告されています(Woloshin S et al. *N Engl J Med* 2020 6/5)。つまり、本当はウイルスが残っているのに、陰性と判断された可能性も高いと思われます。事実、PCRが陰性のため患者さんを相部屋にうつし、実は偽陰性であったため病院内の集団感染を起こした事例も報告されています。「何故、咽頭の検査は偽陰性が多いのか？」の答えは簡単かもしれません。例えば、Aさん「検査したら、喉の奥をグリグリされて、オエッとなるは喉が今も痛い。なんて下手な医者だ!」、Bさん「私は何ともなかったわ、私の担当医は名医よ」といった会話があるかもしれません。名医は実はAさんの担当医かもしれません。ウ

ウイルスがいても、「しっかり拭わないと、ウイルスはとれません」。喉をしっかり拭くと、嗚咽や痛みが当然起こります。



● PCR 陰性の意義：「5 日前に PCR 検査して陰性だったから、私は感染していない」と言われる方がいらっしゃるかもしれませんが、誤解です。検査した時だけ新型コロナウイルスに感染していないだけで、「検査後に感染していない」という保証には全くなりません。例えば、A さんを例に挙げましょう。会社の同僚が新型コロナウイルスに感染したため、A さんは濃厚接触者として PCR 検査を受け、結果は陰性でした。陰性のお祝いに大学の同級生 8 人と飲みに出かけました。後日、同級生の 1 人が新型コロナウイルスに感染していることがわかり、A さんも濃厚接触者として再度 PCR 検査を受ける事になりました。結果は陽性です。このような PCR の問題点を克服するため、米国プロバスケットボール協会(NBA)は、大規模な取り組みをされています。選手全員を 2 週間ホテルに隔離し、その期間に 2 度 PCR 検査をしています。これにより新型コロナウイルスに感染していないと確認した選手達を、貸し切ったディズニーランド敷地内に隔離し、外界との接触の無い状態で数ヶ月かけて試合を集中開催するようです。2 度の PCR で陰性を確認後に、その後の感染を防ぐため、NBA の選手達がディズニーランドに隔離されて試合を行うわけです。理にかなった壮大な対策で脱帽してしまいます。すなわち、ここまでしないと「感染していない」という証明は PCR ではできないという事です。一方、「IgG 型抗体陽性」であれば、「新型コロナウイルスから守られ、うつさない」のライセンスになると個人的には強く信じています。

● PCR で感染拡大を防ぐ方法：8 月 18 日に数理モデルの試算が報告されました (Grassly NC, *Lancet Infectious Disease*, 2020 8/18)。PCR 検査を多用して感染拡大を完全に抑え込む方法もあるようです。「仕事が終わる帰宅時に PCR 検査をうけ、翌朝 PCR 検査が陰性であれば仕事を開始する」を毎日行う事ができれば、ほぼ感染はゼロに抑えこめるようです。残念ながら、現実的ではありません。また、毎週 1 回 PCR を行うことができれば、感染者の増加は 23%に抑え込めるようです。最も保護が必要な高齢者施設などに限定した、職員に対する週一回の PCR 検査は、新型コロナウイルスによる重症者の減少に貢献してくれるかもしれません。ただし、検査結果の出るスピードも重要な因子と報告されています。検査して結果が出る時間が短ければ短いほど、感染拡大は抑制できるようです。重要な点は、「症状はあるが、PCR 検査で陰性なので働いても大丈夫」という思い込みは非常に危険という事です (Grassly NC, *Lancet Infectious Disease*, 2020 8/18)。PCR の偽陰性率、すなわち感染していても陰性となる割合は 10%以上です。例えば、匂いがわからないので PCR 検査を受けたとします。結果は陰性でした。症状が出てから検査結果が出るまでの間、会社を休んでしまったので、「心配をおかけして申し訳ありません」と遅れを取り戻すためガムシヤラに働きました。一週間後に、同僚 30 人に感染が確認され、新型コロナウイルスを巻き散らかした「スーパースプレッダー」として報道される可能性もあり得るわけです。香港から「19%の感染者が、全感染者中の 80%のヒトにうつしている」可能性がの 9 月 17 日に報告されました。一方、69%の感染者は誰にもうつしていないようです (Adam DC, *Nat Med* 2020, 9/17)。すなわち、ひとにぎりのスーパースプレッダーが感染を広めている事になります。スーパースプレッダーにならないように注意が必要です。



すなわち、検査の結果は、あくまでも目安であり、「感染していない」というライセンスにはならないという事です。「検査の結果に関わらず、症状があれば自宅待機」する事が必要です。事実、検査をしなくても、症状のある方が自宅待機するだけでも、感染者の増加は47%に減少できるようです (Grassly NC, *Lancet Infectious Disease*, 2020 8/18)。11月17日の読売新聞によると、WHO本部で65人もの新型コロナウイルス感染のクラスターが発生したようです。ペドロス事務局長は、自主隔離をされPCR検査は受けられていないようです。やはり、検査より自主隔離の重要性をWHOが教えてくれているのかもしれませんが。

人口が約37万人と少ないため、PCR検査を希望者全員に行い、人口当たりのPCR検査数が世界でズバ抜けて多く、アメリカの10倍以上も行ったアイスランドから驚きの報告がなされました。これだけ多くのPCR検査を行なっても、44%の感染者は見逃されていたようです (Gudbjartsson DF, *New Engl J Med* 2020, 9/1)。また、世界でも上位に入るPCR検査を行ったアメリカでも、90.8%の感染者が見逃されていたことが9月25日に報告されました (Anand S, *Lancet* 2020, 9/25)。人口が1億人を超える日本では、PCRで感染者を探し出す事は不可能に近い事を教えてくれているのかもしれませんが。やはり、町単位の広域に及ぶ検査体制より、高齢者施設など施設単位での重点的な検査が合理的かつ効果的なものかもしれません。18歳未満の子供を対象としたドイツの調査でも、PCRで陽性が確認された感染者の6倍以上の子供達が既に感染していた事が10月28日に報告されました (Hippich M, *Med* 2020, 10/28)。また、感染した子供の47%は無症状のようです。

	アイスランド	人口あたりのPCR検査数が世界最多 見逃されていた感染者は 44%
	アメリカ	人口あたりのPCR検査数が日本の約10倍 見逃されていた感染者は 90.8%

近年の医学の進歩は目覚ましく、次世代型のワクチンに加え次世代型の検査キットも開発されています。遺伝子をプラモデルのように操作するゲノム編集に用いられるCRISPR(クリスプ)と呼ばれる最先端技術を用いた新型コロナウイルスの検査キットも開発されたようです (Joung J, *New Engl J Med* 2020, 9/16)。検査時間は15分から45分と短く、感染者を見逃さないための「感受性」は93.1%で、新型コロナウイルス以外の感染者を陽性と誤って判断しないための「特異性」も98.5%と高いようです。また、機械の改良により、クリニックで簡単に行える「COVID Nudge」と呼ばれる自動PCR検査法も報告されました (Gibani MM, *Lancet Microbe* 2020, 9/17)。感受性は93%~94%で、特異性は100%と報告されています。時間は90分かかるため、患者さんのスマートフォンに自動的に結果を送信する機能も付いているようです。新たな技術ですが、これら2つの新たな検査法では費用面の問題がでるのかもしれませんが。簡便性とコストから考えると、クリニックでの新型コロナウイルス検査には、これまで季節性インフルエンザで用いられている抗原検査で充分のような気がします。

[再感染は?]

PCRが陰性となり退院後に再び陽性となる患者さんが、5%から15%いる事が報告されています。韓国疾患管理予防センター(KCDC)の5月19日の報告では、再陽性率は地域によって異なり12.8%から48.7%と幅があった事を示しています。再陽性になった患者さんの半数以上は無症状で、症状があっても軽症です。最近の欧米の報告では再陽性の患者さんの多くは、既に新型コロナウイルスに対するIgG型の抗体を持っていることが報告されています。KCDCも再陽性患者の96%に抗体が確認されたと報告しています。これらの結果は、再陽性の患者さんは既に免疫により新型コロナウイルスから守られている事を教えてくれています。事実、KCDCの285人の再陽性者の追跡調査の結果、再陽性者の濃厚接触者に感染者は一人も出ていません。また、再感染の最大の原因は、退院時のPCR結果が偽陰性であった可能性が8月20日に報告されま

した (Osmann AA, *New Microbes New Infection* 2020, 8/20)。すなわち、新型コロナウイルスが残っているのに退院させられ、その後の PCR で体内に残っていた新型コロナウイルスが検出されたようです。しかし、すでに免疫を持っているので症状も無く、ヒトにうつすことも無いという事です。

● **交叉免疫**：香港で新型コロナウイルスに2度かかった患者さんが報告されました (To K K-W, *Clin Infect* 2020 8/25)。遺伝子検査の結果、1回目に感染した新型コロナウイルスと2回目に感染した新型コロナウイルスは、少し変異した異なった遺伝子を持っていることがわかっています。すなわち、本物の「再感染」です。この報告を聞いて「免疫はできない」と思われる方がいらっしゃるかもしれませんが、誤解です。免疫はウイルスが入ってこないように水際作戦は担いません。身体の中に入ってしまったウイルスを無症状か軽症のうちに追い出すのが免疫です。よって PCR を頻回に行えば、一度感染しても陽性となる方は多くいらっしゃると思います。しかし、免疫はしっかり敵を覚えているので、感染しても無症状か軽症のうちにウイルスを追い出してくれます。事実、今回の香港の患者さんも2回目の感染では無症状です。もし、2回目にひどい症状が出れば、1回目の感染の後に糖尿病や白血病などの免疫力が低下する病気に罹っている可能性が高いので、医師に相談する事をお勧めします。

今回の患者さんでは、1回目の感染と2回目の感染で新型コロナウイルスは少し変異しています。「なぜ少し変異したウイルスを無症状でおいだせたのか？」という疑問を持たれる方もいらっしゃるかもしれませんが、これが「交叉免疫」です。獲得免疫細胞は、敵の全体像を覚えるのではなく、「エピトープ」と呼ばれる一部分を覚えます。敵もさることながら、「抗原ドリフト」と呼ばれる手法を使い、免疫細胞が覚えたエピトープを頻回に変化させてきます。抗原ドリフトの名手は A 型インフルエンザです。エピトープを毎年変えるので、昨年 A 型インフルエンザにかかっていたとしても、獲得免疫細胞が一時的に攪乱され、攻撃を開始するのに時間がかかってしまいます。この攻撃開始の遅れにより、少し症状が出てしまいますが、最終的にはしっかりと攻撃を仕掛け重症化にはつながりません。

例えば、詐欺にあい、とんでもない被害をうけたとします(1回目)。しかし、犯人の顔(エピトープ)はしっかり覚えました。犯人は、眉毛と目を整形手術(抗原ドリフト)して、凝りもせず再び詐欺にやってきました(2回目)。犯人の顔を忘れかけていたので、話を聞くために家に入れてしまいました(PCR陽性)。しかし、話をしている間に、「前回と同一犯が整形をして再びだましに来ている」と気づき、犯人は何も取らず逃走してしまいました。そして、犯人が唇を整形し髪形を変えて凝りもせず再び訪れても(3回目)、家には入れてしまうかもしれませんが最終的には追い出すことができます。この様に、予防接種または実際の感染で毎年ウイルスに暴露される事により、敵が少しずつ整形してきても、惑わされることなく重症化する前に敵を追い出すのが「交叉免疫」です。しかし、予防接種を数年間受けずにいると、その間に犯人は何回も整形手術を受けているため免疫細胞は完全に別人と認識してしまうかもしれません。つまり、交叉免疫は働かなくなります。敵の毎年の変化を予防接種や実際の感染で免疫細胞が覚えて行くことが重要です。



季節性インフルエンザウイルス、鼻風邪として知られるライノウイルス、下痢を伴い夏風邪として知られるエンテロウイルスに過去最近感染して、これらのウイルスに対する抗体を持つ方は、新型コロナウイルス感染による重症化(入院)が低い可能性が9月29日に報告されました (Shrock E, *Science* 2020, 9/29)。

すでに世界中に蔓延している季節性コロナウイルスに過去に感染して作られた抗体が、新型コロナウイルスにも反応する可能性も同時に報告されています。すなわち、これらの弱いウイルスの過去の感染が、交叉免疫により新型コロナウイルスの重症化から守ってくれるかもしれません。逆に、日和見感染症として知られるサイトメガロウイルスに対する抗体を持つ方は、新型コロナウイルスの重症化が増す可能性も報告されています。

また、季節性インフルエンザに混じり OC343、HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1 と呼ばれる 4 種類の季節性コロナウイルスは既に世界中に蔓延しています。これらのウイルスに感染経験のある方は、T 細胞が交叉免疫により新型コロナウイルスにも攻撃を仕掛ける可能性が報告されています (Mateus J, *Science* 2020, p89 ; Grifoni A, *Cell* 2020, p1489)。T 細胞と B 細胞は敵の顔を覚える事ができる獲得免疫軍であり、加齢に伴い衰え始めます。日本ばかりでなく、新型コロナウイルス感染が爆発的に流行した国々においてさえ、獲得免疫が維持されている 49 歳以下の方の重症化率は季節性インフルエンザより同等もしくは低いようです。季節性コロナウイルス、ライノウイルス、エンテロウイルスなどに対する獲得免疫細胞の交叉免疫が、49 歳以下の方を新型コロナウイルスの重症化から守っている可能性も否定はできません。

交叉免疫に関与するのは、敵の顔を覚える事ができる B 細胞と T 細胞です。T 細胞軍には、敵を刺した後に毒を塗り込んで殺す CD8 陽性の細胞傷害性 T 細胞部隊と可溶性因子を産生して相手を殺す CD4 陽性のヘルパー T 細胞部隊があります。B 細胞は敵の持つ鍵 (RBD) を覚えますが、細胞傷害性 T 細胞部隊は鍵以外の ORF1ab と呼ばれる部位の特徴を主に覚える事が 10 月 20 日に報告されました (Ferretti AP, *Science* 2020, 10/20)。また、これらの部位は新型コロナウイルスに特異的であるため、細胞傷害性 T 細胞は OC343、HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-HKU1 といった季節性コロナウイルスとの交叉免疫は持たないようです。矢 (抗体) は当たる場所により殺傷力が異なります。腕に当たれば効果は弱いですが、眉間を射抜けば致命傷となります。一方、T 細胞軍は「敵と認識して攻撃を開始」するために身体の一部の特徴を覚えます。よって、腕の特徴を覚えても、眉間の特徴を覚えても、結果は同じで、敵と判断して取っ組み合いを始め撃退します。つまり、B 細胞軍の矢とは異なり、T 細胞軍の殺傷力は敵のどの部位を覚えても変わりません。



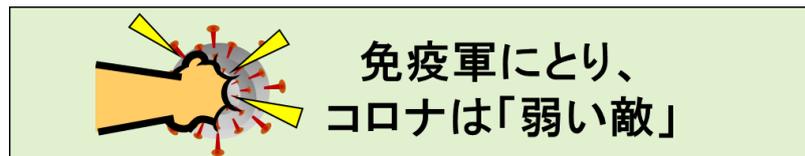
● **潜伏感染** : 2 番目の可能性は、「潜伏感染」です。「熱の花」として知られる単純ヘルペスウイルスが良い例かもしれません。単純ヘルペスウイルスは、免疫細胞が入ることができない、すなわち攻撃ができない神経節に潜みます。風邪や疲労で体力が落ちて免疫力が低下すると、単純ヘルペスウイルスはここぞとばかりに神経節から出てきて攻撃を仕掛けてきます。これにより口唇や陰部に多数の水疱ができてしまいます。体力が回復し免疫力が戻ってくると、単純ヘルペスウイルスは再び神経節に逃げ込んで免疫からの攻撃を逃れ、再び攻撃できる日を待ちます。

● **持続感染** : 3 番目の可能性は、「持続感染」です。B 型肝炎が良い例かもしれません。思春期以降に B 型肝炎ウイルスに感染すると入院が必要な急性肝炎を発症しますが、出産時や乳児期に母親から感染すると、免疫が未熟なためウイルスと共存してしまいます。結果、症状は無くてもウイルスは肝臓に残っている「無症候性キャリア」と呼ばれる状態になります。思春期に免疫が成熟すると、免疫がウイルスに戦いを挑み、一過性に症状は出ますが最終的にはウイルスに勝利をおさめ症状は無くなります。しかし、

ウイルスを完全に退治できず肝臓に残るため、症状は無くともヒトにうつす可能性がある「非活動性キャリア」と呼ばれる状態になります。

[免疫にとっての新型コロナウイルスの強さは？]

中国武漢市の調査では、新型コロナウイルスに感染しても無症状であった患者さんは、症状が出た患者さんに比べて IgG 型抗体の血中濃度が低く、そのうえ、退院後約 8 週で 40%の患者さんの抗体が陰性になったと報告しています (Lung QX. *Nat Med* 2020 6/18)。この結果を見て、「抗体はすぐに消えるので、新型コロナウイルスに対して免疫はできない」と心配される方がいらっしゃるかもしれませんが、ご安心下さい。自家製の抗体検出キットを使用しているので精度は不明ですが、この結果が正しいとすれば「免疫細胞にとって、新型コロナウイルスは弱い敵」である事を教えてくれていると個人的には思います。

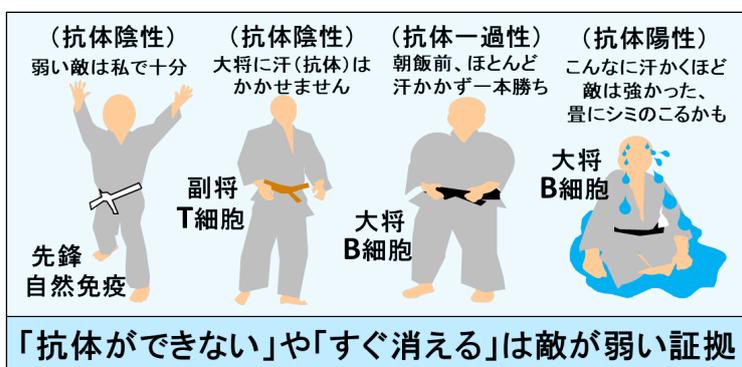


自然免疫細胞のみで対処できる弱い相手には、戦闘のエキスパートである獲得免疫細胞は出てこないか、出てきてもアツという間に引き上げてしまいます。良い例が夏風邪です。仕事を休むほどではないが、少しだるく熱っぽい感じが長く続きます。アデノウイルスと呼ばれる弱い敵のため、自然免疫細胞だけで対処してしまい、悪化はしなくても敵の根絶までは至らず軽い症状がだらだらと続いてしまいます。科学的に見ても、新型コロナウイルス感染では 64.5%の患者さんにリンパ球の減少、すなわち獲得免疫細胞の減少が認められており (Li L-Q, *J Med Virol* 2020 p577)、自然免疫細胞が中心的に戦っていると思われま

す。また、新型コロナウイルスは、自然免疫細胞だけでも十分に太刀打ちできる敵である事は、ダイヤモンドプリンセス号の事例が教えてくれているのかもしれませんが。感染者に高齢者が多いにも関わらず、無症状者は 58%でした。高齢者の免疫力が低下する原因は獲得免疫の衰えです。事実、新型コロナウイルスに対する獲得免疫反応は 65 歳から衰えはじめ、75 歳を超えると顕著に低下する事が 9 月 16 日に報告されています (Moderbacher CR, *Cell* 2020, 9/16)。すなわち、あまり衰えない自然免疫細胞だけで、無症状のうちに新型コロナウイルスを追い出したのかもしれませんが。また、幼少期に受けた BCG による自然免疫の訓練が、重症化の予防に寄与してくれる可能性も否定はできません。一方、自然免疫細胞だけでは太刀打ちできなかった場合に、援軍である獲得免疫の戦闘能力が衰えているため、高齢者は重症化へとつながるのかもしれませんが。事実、重症化した患者さんの免疫学的特徴は、急襲部隊である CD4 陽性 T 細胞に指示を出す司令官 (樹状細胞) の機能不全、及び指示を出すために必要な HLA-DR と呼ばれる器具の不足が原因と報告されています (Arunachalam PS, *Cell* 2020, 8/11; Zhou R, *Immunity* 2020, 8/3)。つまり、重症化を起こしてしまう患者さんでは、獲得免疫の衰えが認められるということです。9 月 9 日に報告された高齢者施設の解析結果も同様の可能性を示唆しています (Ladhani SN, *EClinical Medicine* 2020, 9/9)。感染しても 43.8%の高齢者は無症状で、ひとたび症状が出てしまうと死亡率は 35.7%と非常に高くなるようです。

6 月 29 日にスウェーデンのカロリンスカ研究所より興味深い結果が報告されました (Sekine T. *BioRxiv* 2020 6/29)。新型コロナウイルスに対して攻撃できるように、T 細胞が既に敵の顔を覚えているヒトは、抗体を持つヒトの約 2 倍いると報告されました。また、感染しても症状がでなかった患者さんにも T 細胞の記憶は認められています。今年 5 月に献血された血液を調べると、約 30%の方に新型コロナウイルスに対する T 細胞の記憶が既に備わっており、抗体陽性者よりも多いようです。病原体が侵入してくると、先鋒である自然免疫細胞が最初に挑みます。相手が強敵であれば、戦闘のエキスパートである獲得免疫細胞が参戦し

てきます。獲得免疫細胞は、T細胞とB細胞に分かれ、副将であるT細胞が最初に攻撃を挑みます。次に、「T細胞依存性抗体反応」と呼ばれる機序により、T細胞から「敵の弱点」を聞いた大将であるB細胞が参戦してきます。つまり、第一波の攻撃を先鋒の「自然免疫軍」がしかけ、第二波の攻撃を副将の「T細胞軍」がしかけます。そして、第三波攻撃では、大将である「抗体を産生するB細胞」も加わります。1対1で戦う柔道とは異なり、免疫軍では「先鋒だけ」、次に「先鋒と副将」、そして「先鋒、副将、大将」と戦力を増強していき、敵が強ければ最後には免疫軍の総力戦で戦いを挑みます。季節性インフルエンザウイルスに対しては、総力戦が必要なため、ほぼ全員の患者さんに抗体が陽性となります。カロリンスカ研究所の報告からすると、B細胞が参戦する前の、副将による第2波攻撃で新型コロナウイルスを撃退できたこととなります。また、これまでの報告からすると、第一波の自然免疫による先鋒の攻撃で、新型コロナウイルスを撃破する場合もあるようです。すなわち、新型コロナウイルスは、「免疫軍の総力戦が必要でない場合が多い、弱いウイルス」と思います。事実、軽症から中等症に移行する段階で、免疫反応が獲得免疫軍（T細胞とB細胞）の参戦により大きく変化する事が10月28日に報告されました(Su Y, *Cell*, 2020, 10/28)。新型コロナウイルス感染者の大部分の方は無症状か軽症ですので、感染しても殆どの方は「先鋒の自然免疫軍だけで新型コロナウイルスを追い出している」と考えて良いと思います。



英国のロイヤル・フリー病院で計画された、19人の健常人に新型コロナウイルスを意図的に感染させる研究計画が10月20日に英国政府に承認されました。これが、「新型コロナウイルスは弱い」と教えてくれているのかもしれませんが。なぜなら、強いウイルスなら人体実験は絶対許可されないはずで

ただし過信は禁物です。免疫軍が手を抜いてしまうため、生き残ったウイルスが免疫軍の目を盗みながら血管にテロ行為を行い突然の爆発（血栓）を起こしたり、免疫兵の一部を騙して混乱させ、反乱（サイトカインストームや自己免疫疾患）を仕組んだりする可能性もあるのかもしれませんが。

[患者さんが教えてくれる新型コロナウイルスの強さは？]

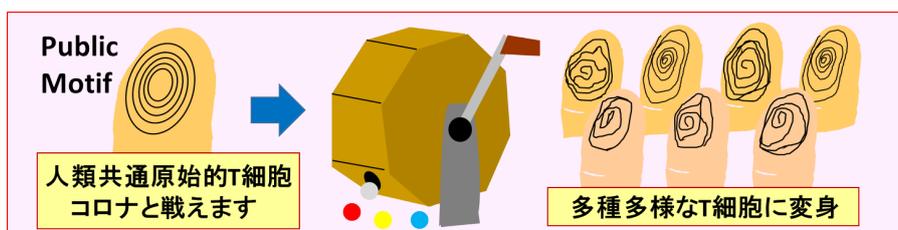
10月28日に「LY-COV555」と呼ばれる中和抗体の臨床試験結果が報告されました(Chen P, *New Engl J Med* 2020, 10/28)。効果は投与量により異なり、2,800mgの一回投与で効果があるようです。一方、この臨床試験結果が、新型コロナウイルスの弱さを物語っているかもしれないと個人的には思います。453人の人工呼吸器を必要としない軽症から中等症の患者さんを対象としています。特記すべき点は、約70%の方は、65歳以上またはBMIが35以上（過度な肥満）で新型コロナウイルス重症化のリスクが高い方です。この様な加齢や肥満に伴う免疫力低下がありながら、偽薬投与群の患者さんでさえ、11日までにウイルス量は0.03%にまで減少しています。すなわち、免疫軍にとって弱いウイルスであるがゆえに、高齢や肥満であっても自然経過でウイルスを撃退できたと考えてよいのかもしれませんが。また、この様な弱いウイルスの場合は自然経過で治癒する方が多いため、薬剤投与群と偽薬群で優位差が出にくく臨床試験を難しくしているのかもしれませんが。新型コロナウイルスに対する治療的効果を判定するには、重症者を対象とする臨床試験の必要があるのかもしれませんが。

繰り返しになりますが、免疫軍は最初に「自然免疫部隊」が、次に「T細胞部隊」、そして抗体を産生する「B細胞部隊」の順番で敵の強さに合わせて出陣してきます。B細胞部隊は、まず殺傷力の低いIgM型の矢により威嚇射撃を行い、それでも敵が退散しなければ、T細胞部隊と情報を共有して、より殺傷力の強い「敵の鍵を狙える矢(IgG)」に変えて行きます。殺傷力の強い矢には、2つの効果があります。1つは、ウイルスが持つ鍵を潰して、細胞の中に空き巣に入れなくしてくれます。ウイルスは空き巣に入り、細胞内の物を盗んで増えて行くので、1つ目の作用でウイルスの増殖が止まります。もう1つの作用は、当たった矢を目印に自然免疫部隊とT細胞部隊が連携してウイルスに総攻撃をしかけ一網打尽にしてくれます。ここまで来れば一安心です。しかし、ウイルスが弱いため、このような総攻撃にまで達した方は少ないのかもしれない。例えば、嗅覚や味覚異常しか無かった方は、身体の一部での自然免疫部隊とウイルスの鏝迫り合いのため、総力戦には至っていないと思います。このような方は、敵を記憶できる獲得免疫軍が参戦していないため新型コロナウイルスに再びかかってしまうのかもしれない。しかし、睡眠不足や深酒で免疫力を落としていなければ、前回同様に無症状か軽症のうちに新型コロナウイルスを自然免疫部隊が追い払ってくれると思います。ただし、人にうつす可能性はあるので自宅待機をお勧めします。新型コロナウイルス感染に伴い「背中に大きな石を乗せられたようで、動けなかった」といったような倦怠感が強く出た方もいらっしゃると思います。このような方は、より広範囲で免疫軍とウイルスの戦いが起こっていた可能性が高く、免疫軍が総力戦で戦ったのかもしれない。すなわち、大将であるB細胞に「免疫記憶」、すなわち敵の攻略法を知り尽くした段階にあり、再びウイルスが入ってきても敵が増える前に追い出してくれると思います。敵が増える事が出来ないので人にうつす可能性は、ほぼ無くなります。

命中した矢(IgG)を目印に自然免疫部隊とT細胞部隊が新型コロナウイルスに総攻撃を加えて一網打尽にしてくれる事が11月3日に2つのグループから報告されました(Zohar T, *Cell* 2020, 11/3; Chen Y, *Cell* 2020, 11/3)。新型コロナウイルス感染で亡くなられた方では、IgG(特にIgG1)の量が増えず、IgGによって導かれる自然免疫部隊とT細胞部隊の攻撃も起こらないようです。一方、亡くなられた方にも、自然免疫部隊とT細胞部隊の攻撃を誘導できないIgMやIgAの増加は認めているようです。また、「敵の鍵をねらうIgG」の濃度が早く上昇する患者さんほど、新型コロナウイルス感染からの回復も早いようです。

T細胞部隊はアルファとベータと呼ばれる2本の鎖からなるT細胞受容体を介して敵を認識します。皆さんが生まれつき持っている遺伝子(ゲノム)を、「遺伝子再編成」と呼ばれる機序で配列をシャッフルして膨大な数の組み合わせを作っていきます。これにより無限大に近い組み合わせが作りだされ、いろいろな敵と戦えるようになります。よって、指紋と同様に、T細胞には同じものが存在しなくなります。地球上でも異なった指紋を持つ77億もの人々が共存しているように、我々の身体の中にも、異なった指紋(T細胞受容体)を持つT細胞が、血液1ccあたりに100万個以上も共存しています。一方、遺伝子のシャッフルを受けないT細胞も僅かながら存在します。このようなT細胞は人類共通の遺伝子より作り出されるため、全ての人々が持たれており「Public Motif」と呼ばれます。人類の誕生から備わっていた可能性もあり「原始的なT細胞」です。この原始的T細胞が新型コロナウイルスと戦ってくれている可能性が11月13日に報告されました(Shomuradova AS, *Immunity* 2020, 11/13)。戦闘を開始するために72時間以上が必要な一般的なT細胞と違い、原始的T細胞は時差なく自然免疫軍と同調して新型コロナウイルスに攻撃を仕掛けてくれます。最初から先鋒と副将が同時攻撃をしかけるわけです。やはり、敵はひとたまりもなく、獲得免疫が正常に保たれている49歳以下の方では99.9%の方は無症状か軽症なのかもしれません。また、自然免疫だけで戦う場合は、人間と同じように一人では心細いのか、冷静さを失いむやみやたらに武器(サイトカイン)を発射してしまいます。発熱はこれらのサイトカインにより誘導されます。事実、自然免疫軍だけが関与する「自己炎症性疾患」と呼ばれる病気は発熱が特徴で、昔は「不明熱」と呼ばれていた病気にあたります。「季節性インフルエンザに感染して38℃以上の熱が出た」という経験は多くの方がお持ちと思

います。しかし、新型コロナウイルス感染で発熱が非常に少ないのが特徴のようです。例えば、微熱を含めてめも 13.2%の方に、38°C以上になると 2.8%の方にしか発熱はなかったと報告されています(Letizia AC, *New England J Medicine* 2020, 11/11)。また、スウェーデンは 6 月時点で、大将(B 細胞)までが参戦して新型コロナウイルスを追い出した方は約 4 人に 1 人で、約 4 人に 3 人は先鋒(自然免疫)と副将(T 細胞)の協力で追い出していた可能性を報告されています ((Sekine T. *BioRxiv* 2020 6/29)。事実、スウェーデンの抗体陽性率は集団免疫レベルにまで達していないにも関わらず、第 2 波の影響で感染者数が現在増え続けながらも、死者数は増えていません。感染を阻止するのではなく、感染しても「早期に敵を追い出し、重症化を防ぐ」のが免疫の役割ですので、スウェーデンでは「先鋒と副将による集団免疫」が既にできている可能性が高いのかもしれませんが。



同様の結果が 11 月 26 日にも報告されました (Bacher P, *Immunity* 2020, 11/26)。人類は、新型コロナウイルスに即座に攻撃を仕掛けることができる CD4 陽性の T 細胞部隊を生まれつき持っているようです。これらの T 細胞は、過去の季節性コロナウイルス感染により誘導されたものではない事も示されています。高齢により免疫力が低下すると、この T 細胞部隊の戦闘力が低下してしまうようです。

「免疫軍にとって新型コロナウイルスは弱い敵という事は理解できたが、自分は免疫力が低下しているのでもやはり怖い」と心配される方がいらっしゃると思います。しかし、過度に恐れられる必要が無い事を 11 月 4 日に報告された白血病患者さんが教えてくれています (Avanzato VA, *Cell* 2020, 11/4)。白血病患者さんは、獲得免疫細胞がガンに侵されるため T 細胞部隊や B 細胞部隊が戦えない状態です。つまり、僅かに残った自然免疫軍だけでウイルスと戦っています。よって、通常では最も感染症の犠牲になってしまう基礎疾患で、我々が日常遭遇して何も起こらない弱い病原体に対してでさえ「日和見感染症」と呼ばれる重篤な感染症を起こしてしまいます。やはり免疫力が無いため新型コロナウイルスを排除する事が出来ず、今回報告された白血病患者さんでは新型コロナウイルスが 70 日間も検出されています。しかし、驚く事に症状は何も出ていません。わずかに残った自然免疫軍だけで、新型コロナウイルスの増殖を抑え込んでいる事になります。また、白血病は、「汎血球減少」として知られるように、極度の貧血に見舞われます。また、血小板も減少するため、新型コロナウイルスお得意のテロ行為、すなわち血栓症からも身を守れたのかもしれませんが。この患者さんは「IVIg」と呼ばれる治療を受けられていました。つまり、他人の IgG を投与されています。しかし、ウイルスの検出は続きました。勿論、通常の IVIg には新型コロナウイルスに対する抗体は含まれていません。よって、新型コロナウイルス感染から回復された患者さんの血漿、すなわち新型コロナウイルスに対する IgG が 2 回投与されました。すると、感染性のあるウイルスは検出できなくなり退院されています。この結果は、「白血病のような免疫力の超低下状態でも、血栓症のリスクが無ければ充分身を守れる」そして「IgG 抗体は新型コロナウイルスを一網打尽にしてくれる」事を教えてくれているのかもしれませんが。

一方、新型コロナウイルスが身体に居座り続ける事による注意も必要です。11 月 11 日に「抗リン脂質抗体症候群」の症例が報告されました (Choi B, *New England J Medicine* 2020, 11/11)。自分を攻撃する自己抗体により血栓症を起こす病気です。よって、血栓を予防する治療は日常から続けられています。1 回目の感染では 5 日で PCR 陰性となり退院されました。しかし、72 日目に再度陽性となり入院され陰性となり退院、そして 105 日目に再び陽性となり、残念ながら 154 日目に亡くなられています。ウイルスの遺伝子検

査の結果、体内でウイルスが変異を続けていた事が報告されています。上述した白血病患者さんとの違いは、「血栓症が起こり易い病気である」、「デキサメタゾンの増量の繰り返しで免疫力を過度に低下させている」そして「抗ウイルス薬レムデシビルの投与だけで新型コロナウイルスに対する IgG は投与されていない」のようです。また、トランプ大統領には新型コロナウイルスに対する IgG が投与された後にレムデシビルが投与された事は記憶に新しいかもしれません。やはり、免疫力が過度に低下した状態では、長期間ウイルスが体内に居座り続けて変異の可能性が高まるので、「新型コロナウイルスの鍵を打ち抜く IgG」投与による早期の駆除が必要かもしれません。事実、新型コロナウイルスの鍵があるスパイク部分の 614 番目に位置するアミノ酸がアスパラギン酸からグリシンへ変化すると感染力が強くなる事が 11 月 12 日に報告されました (Hong YJ, *Science* 2020, 11/12)。

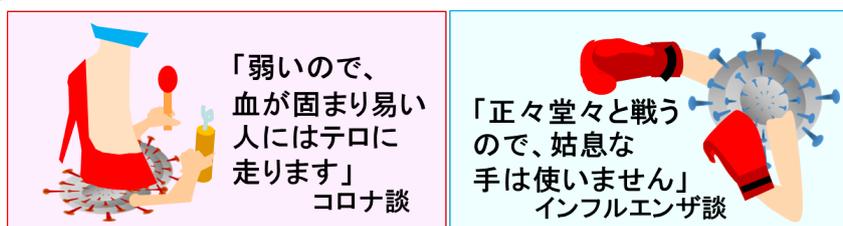
これまでに蓄積された基礎と臨床の両側面からの結果に加え患者さん達からの教訓は、新型コロナウイルスの重症化には「免疫力低下 + 血が固まり易い = 重症化」といった方程式がある事を教えてくれているのかもしれません。つまり、2つの要因が重なって初めて重症化するという事です。



[弱いからこそ困る事は?]

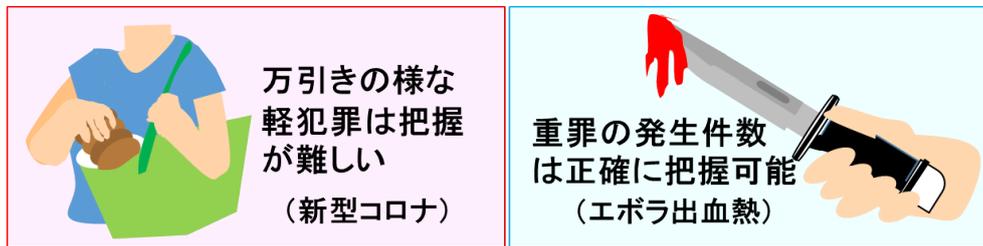
また、弱いウイルスであるがゆえに、新型コロナウイルス感染では困った事も起こります。「弱いテロウイルス」、「把握しにくい万引きウイルス」、「懲りないゴキブリウイルス」といった「困ったウイルス」の特徴を兼ね備えているかもしれません。

(弱いテロウイルス)：新型コロナウイルスは弱い敵のため、免疫軍が手を抜いてしまいます。そのすきを見て、テロ行為すなわち「血栓症」を起こす「弱いテロウイルス」と考えてよいと個人的には思います。血栓症の起こりやすい状態の方は注意が必要です。また、健康に問題が無い方も血栓予防に心がけられることをお勧めします。

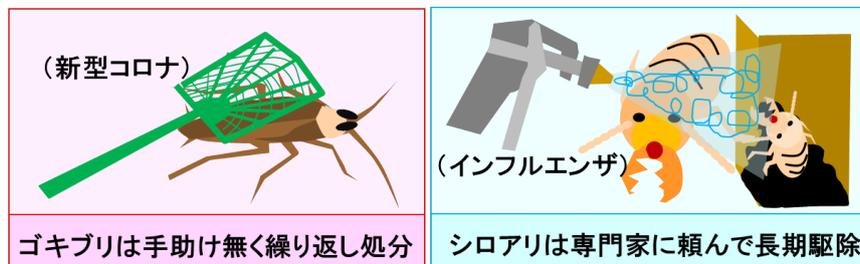


(把握が難しい万引きウイルス)：新型コロナウイルスは弱いため、先鋒(自然免疫)や副将(T細胞)で対処できる場合が多く、大将であるB細胞が出てきません。よって、殺傷力の強い「敵の急所を標的とした矢(IgG)」が作られない方も多ようです。約3割というワクチンの低い接種率から考えると、季節性インフルエンザを「怖い」と思われている方は少ないのかもしれません。しかし、季節性インフルエンザは昨年も本邦で3,325人もの尊い命を奪った比較的強いウイルスです。よって感染してしまうと、大将であるB細胞との激戦がおこるため「敵の急所を標的とした矢(IgG)」が、ほぼ全ての方に作られます。よってIgG抗体を測定するだけで、どれだけの人が実際に季節性インフルエンザに感染していたかについての疫学的な調査が簡単に行えます。一方、新型コロナウイルスの場合は、IgG抗体が作られない方が多いため、疫学的に感染者数を把握するにはIgG検査だけでは不十分です。T細胞の免疫を見るため、結核の免疫検査で使われているような「皮内テスト」や「IFN遊離試験」も必要となります。しかし、そこまで

しても、敵の顔を記憶できない自然免疫軍だけで新型コロナウイルスを追い出してしまう場合は、感染歴を知る事は現在の検査法ではできません。すなわち、新型コロナウイルスの実際の感染者数を正しく把握する事は不可能に近いのかもしれませんが。例えば、殺人（エボラ出血熱）のような重罪の件数は正確に把握できます。しかし、万引き（新型コロナウイルス）のような軽犯罪の件数を正確に把握することは難しいのが現状です。



(懲りないゴキブリウイルス)：敵の顔を覚えて一網打尽にしてくれる獲得免疫軍でなく、敵の顔を覚える事ができない先鋒の自然免疫だけで新型コロナウイルスを追い払うため、「敵は、懲りずに何度も入ってきては追い出される」を繰り返すかもしれません。1回目の感染で無症状か軽症の方に起こる可能性が高いと考えられますが、再び感染しても無症状か軽症で済むと思います。「倦怠感がある」や「喉が痛い」などの軽い症状がでる鼻風邪や夏風邪に繰り返し感染された経験がある方もいらっしゃると思いますが、その状態に近いと思います。一方、1回目の感染で強い症状がでて、獲得免疫軍がウイルスと戦った経験がある方では、敵の顔はしっかり覚えられているため、この様な繰り返し感染は起こりにくいと思います。例えば、ゴキブリ（新型コロナウイルス）は出てきて、叩き殺され、また出て来て叩き殺されるを繰り返します。しかし、専門業者（獲得免疫細胞）に駆除をたのまれる方は少ないと思います。ただし、ゴキブリは、たまに食中毒（血栓症）の原因となる危険があるので注意は必要です。一方、白アリ（季節性インフルエンザ）は、放置すると家（体）を破壊する危険性が出てきます。よって、増えて来ると専門家（獲得免疫軍）に駆除をしてもらう必要があります。一度駆除してもらおうと、しばらくの間は問題ありません。



これまで報告された新型コロナウイルスの再感染では無症状か軽症でしたが、異なった再感染の症例が10月12日に報告されました (Tillett RL, *Lancet Infectious Disease* 2020, 10/12)。1回目とは遺伝子が少し異なる新型コロナウイルスに感染され、再感染では鼻からの酸素投与が必要な中等症まで病気が悪化してしまっただけです。1度目の感染で抗体が陽性となりながら、2度目の感染で病気がひどくなっているため、「免疫はできない」と心配される方がいらっしゃるかもしれません。しかし、ご心配はご無用です。大将であるB細胞が本気で参戦するとT細胞と協力（T細胞依存性抗体産生）して、敵にとって致命的な「急所（鍵、RBD）を狙える矢」に変更し、一発で相手をしとめます。一方、弱い相手であれば、B細胞は「急所を外れた」致命傷とはならない矢を試し射ちただけで休憩に入ってしまう。すなわち、完成した免疫はできていない状態で留まります。「抗体がすぐに消失した」という報告もありますが、消失した抗体の殆どは「敵のツノ（ヌクレオカプシド、N）、すなわち急所を外れた場所」に当たる殺傷力の弱い矢です。一方、「敵の急所に当たる矢」が作られた場合は、感染後226日目までは残ることが報告されています (Kreye J, *Cell* 2020, 9/23; Ripberger TJ, *Immunity* 2020, 10/13)。今回、再感染で中等症に陥った患者さんが持っていたのは「敵のツノ」に当たる弱い矢です。よって、「1回目の感染では、B細胞が手を手を抜いてしまい敵の顔を覚えていなかった」と考えるのが妥当だと思います。よって、2回目の感染では少し

手こずってしまったようですが、無事に退院されています。また、再感染と証明された症例は、香港、オランダ、ベルギー、エクアドルそして今回と合わせて5例です。全世界の感染者数3,800万人から計算すると、再感染は約700万人に1人起こる計算になります。あまり心配される必要は無いのかもしれませんが。

[病原体に適した臨機応変な対策は？]

流行を起こす病原体は2つのタイプに大きく分けられ、各々の病原体に適した臨機応変な対応が必要な場合があります。

● **排除できる感染症の場合**：死亡率が高いエボラ出血熱やSARSは強い症状が出るため感染した人の殆どは、外出したくとも動く事ができません。よって、「封じ込め」が容易となり、PCR等で徹底的に感染者を探し出す手法が非常に有効です。

● **共存が必要な感染症の場合**：季節性インフルエンザや新型コロナウイルスのように不顕性感染者や軽症者の多いウイルス感染では無症状の人が出歩いてしまい、知らず知らずのうちにウイルスをばら撒いてしまう結果となります。微熱や症状も無い方が多く、体温測定や問診で見つけ出すことは不可能です。これにより、季節性インフルエンザは予防接種があるにも関わらず年間1,000から3,000人もの免疫力の低下した人の命を本邦で奪っています。アメリカにおいて、新型コロナウイルス感染者の35%は無症状で、症状がある人と同様に他人に感染させることも報告されています。中国武漢からの報告では、無症状者は20.8%で、無症状者のほうが症状のある患者さんよりも長くウイルスを排出しているようです (Long QX. *Nat Med* 2020 6/18)。無症状者のウイルス排出期間は平均19日で、症状のある患者さんの平均排出期間は14日と報告されています。また、新型コロナウイルスの空気感染の可能性も、最近多く報告されてきています (Zhang R *PNAS* 2020 p14857; Standnytski V *PNAS* 2020 p11875)。特に、「大声」が空気感染の要因となるようです。

	1000人当たりの PCR検査数	100万人当たりの 死亡者数
日本	2.2	4.0
ギリシャ	7.5	14.0
ハンガリー	8.5	37.6
ポーランド	9.9	17.9
フランス	11.1	381.4
韓国	12.3	4.9
イギリス	16.7	419.0
アメリカ	20.6	204.5
カナダ	22.8	94.5
スペイン	28.9	543.9
ベルギー	30.0	676.8
ドイツ	30.4	79.9
スイス	30.6	170.5
デンマーク	33.8	83.5
イタリア	34.9	477.7
ポルトガル	41.9	104.5

データはどちらも5月4日時点
引用：経済協力開発機構 (OECD)
札幌医科大学フロンティア医学研究所
人口当たりのPCR数が世界最多はアイスランドですが、
人口が35万人と少ないため含んでいません。

無症状の患者さんを把握することは不可能に近く、「むやみやたらなPCR検査による感染者数の把握」より、「本当に必要な人に、必要な時にPCR検査を行い」そして「重症化の危険性のある患者さんを探し出す」が重要となると思われます。事実、人口当たりのPCR検査数が多い国では人口当たりの新型コロナウイルスによる死亡者数が多いところもあります。また、人口当たりのPCR検査数が突出して少ない日本では人口当たりの死亡者が非常に少ないのが現実です。共存が必要な新型コロナウイルスでは、60%以上の人が感染を経験するか (20~40%で充分との意見も最近あります)、予防接種が開発され全国民に行き渡るまでの間は、常に流行を繰り返すはずで、再流行をなくすためには、病院、電気、警察、生活インフラ全てを含む例外無しでの全国民の外出禁止で国内感染を完全に封じ込め、その後は予防接種が全国民にいきわたるまでは鎖国をするしかないのかもしれませんが。現実的には無理です。

また、警察庁の発表によると、2019年の交通事故による死者数は3,215人です。新型コロナウイルスによる死者数1,092人(8/15時点)を遥かに超えた、多くの尊い命が車に乗る事で奪われています。皆さんが、車に乗らなければ「0」に間違いなくなります。しかし、現実的には不可能である事は多くの皆さんが理解さ

れると思います。新型コロナウイルスも「再流行を繰り返す」ことを織り込み済みで、「未来を担う子供達の将来」を考え「経済」を守りながら「感染者数を把握するより、むしろ重症化の危険性がある患者さんを探し出し、合併症に対する早期の予防治療により死者を最低限に抑える」対策が必要になるように思います。

[超過死亡は？]

残念ながら我々は不老不死では無いため多くの方が毎年亡くなっています。2018 度人口動態統計によると、日本における死亡原因の一位は「悪性腫瘍」で 37 万人、2 位は「心疾患」で 20 万人、3 位は「老衰」で 10 万人、4 位は「脳血管疾患」で 10 万人、5 位は「肺炎」で 9 万人の命を毎年奪っています。一方、感染症などが猛威を振った年は予期せぬ死者が出てしまい推測された死亡者数を超えてきます。これが「超過死亡」です。

新型コロナ(6/16時点)	927人
2018-2019年 季節性インフルエンザ	3,325人
2017-2018年 季節性インフルエンザ	2,569人
2016-2017年 季節性インフルエンザ	1,463人
2019年 熱中症	1,581人
2017年 誤嚥性肺炎	35,788人
2016年 誤嚥性肺炎	38,650人
バブル崩壊により増加した自殺者数	8,261人/年*

厚生労働省「自殺者の推移」と「人口動態統計」より引用

* 1998年の自殺者数31,755人から1997年自殺者数23,494人を差し引いた人数

自殺者数の高止まりは1998年から12年間持続し、総数は約8,261人x12年=99,132人

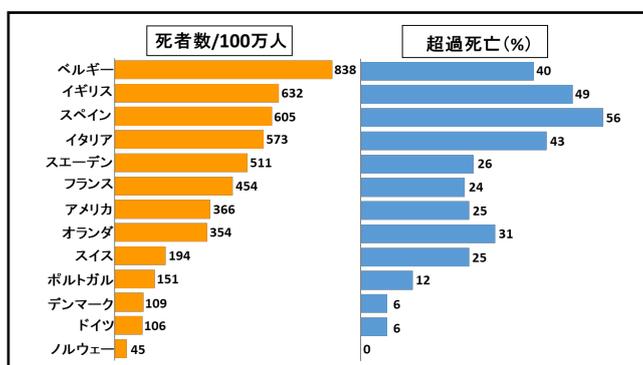
感染症による死者数を完全に把握することは容易ではありません。よって、「超過死亡」の変動を見ていくのが、今回のように突然発生した新型コロナウイルスのような感染症の死者を把握するための「一つの目安」となるのかもしれませんが。例えば、2016年からの季節性インフルエンザ流行期の東京を見てみると、人口密度が高いため、季節性インフルエンザによる死者が非常に多くなるようです。事実、超過死亡（青線）が3年連続で、例年から推測されるベースライン（緑線）を超え、さらには閾値（赤線）も超えています。特に2018年冬から2019年春の期間は、ベースラインを超える死者が一週間で120人以上も認められており、例年にない増加です。



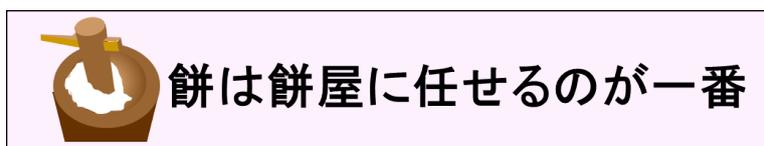
国立感染症研究所 感染症疫学センター

事実、日本における2018年冬から2019年春の季節性インフルエンザによる死者は3,325人と例年に比べて多くなっています。一方、昨年冬から今年3月までの超過死亡は低く抑えられています (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc/9627-jinsoku-qa.html>)。新型コロナウイルスに対する国民一丸の感染対策が、毎年多くの方の命を奪っている季節性インフルエンザの流行も抑制した結果なのかもしれません。事実、1月から3月までの日本の統計では、死者数は昨年に比べて増えるのではなく、逆に0.7%下回っています。一方、季節性インフルエンザによる死者が減少する3月末には、超過死亡が例年激減しますが、6月18日のBBC News Japanによると3月の日本の超過死亡は0.3%と少し増えています。すなわち、新型コロナウイルスによる死者が、この時期の超過死亡の原因となっているのかもしれません。また、同時期の韓国の超過死亡は5%と報告されています。

感染流行時期から考えて、新型コロナウイルスによる死者が4-5月に最多になると推測されるため、この時期の超過死亡は重要な意味をもつかもしれません。各都道府県から5月の死者数の速報値が出され、超過死亡について異なった意見が出されています。多くの統計学者が、「過去数年間の死者数を平均した値」と「今年度の値」の比較に警鐘を鳴らされていたため、専門分野ではありませんが私なりに調べてみました。人口動態統計によると、日本の死者数は、2015年が1,290,500人、2016年が1,308,158人、2017年が1,340,567人、2018年が1,362,470人、2019年が1,376,000人でした。毎年0.99%から2.47%の割合で死者が継続的に増えています。世界一の高齢化社会である我が国では、「老衰」による死者が増え続け、2016年には老衰は日本における死亡原因の第5位でしたが、2018年には第3位となっています。すなわち、感染症などの突然の出来事が無くても、超過死亡は自然に毎年増え続けています。つまり、超過死亡を解析するときは、自然増加の考慮も必要かもしれません。例えば、2015年の死者数と比べると2019年の死者数は6.63%増えています。また、2015年から2018年の死者数を平均して比べると、2019年の死者数は3.8%増えていることとなります。2018年と比べると、2019年の死者数の増加は0.99%に留まります。すなわち統計学の先生方が言われるように、比較対象の選び方により値は大きく変わり、前年度との比較が最も誤差が少ないようです。



残念ながらアジア諸国のデータは載っていませんが、Financial Times が欧米の超過死亡率をリアルタイムで報告しています (<https://www.ft.com/content/a26fbf7e-48f8-11ea-aeb3-955839e06441>)。やはり、新型コロナウイルスの爆発的な広がりを見せた国は超過死亡も多く、スペインは56%、イギリス49%、イタリアは43%です。また、人口密度の高い都市部での超過死亡は、驚きの数値となっています。例えば、アメリカのニューヨーク市では25%、イギリスのロンドン市では99%、スペインのマドリード市では157%、フランスのパリ地域圏では81%です。欧米各国の超過死亡率と、札幌医科大学フロンティア医学研究所が示されている100万人あたりの死者数を比較してみました。値は6月25日時点を使用しています。関連の傾向はありそうですが、正比例のような相関は認められませんでした。ベルギーは高齢者施設での死者は、PCRの検査などはせず、老衰であっても全員コロナウイルス感染による死者に含んでいます。よって、コロナウイルス感染者数が見かけ上多くても、実際の超過死亡は低くなるのかもしれませんが。一方、オランダやスペインの超過死亡率は、コロナウイルス感染による死者数から推測される値より高いのかもしれませんが。新型コロナウイルス感染による死者を見逃している可能性もありますし、医療崩壊により新型コロナウイルス感染以外の患者さんが多く亡くなられた可能性もあります。また、超過死亡は、全ての死因を含むので、経済破綻による自殺者や殺人による被害者が増えたのかもしれませんが。統計の素人である私には、難しそうで、超過死亡の解釈は統計学の専門家にお任せしないといけない事がわかりました。



新型コロナウイルス感染による死亡は男性に多い事がわかっています。しかし、新型コロナウイルス感染が爆発的に増えた国々の超過死亡は特殊な変化をするようです。感染ピーク時の直後には、予想通りに男性の超過死亡が多くなります。しかし、その後に女性の死亡も増え始め、超過死亡は最終的には男女に差が認められなくなるようです (Kontis V, *Nat Med* 2020, 10/14)。原因は不明ですが、女性の方が他疾患

で何らかの症状が有っても受診を控えられ最終的に手遅れとなっている可能性や、自殺などの可能性も否定はできません。

【集団免疫は？】

新型コロナウイルスを根絶させることは難しく、2009年にパンデミックを起こした豚インフルエンザのように共存が必要となると思われます。この共存に必要なのが集団免疫です。集団免疫の確立には60%以上の国民が新型コロナウイルスに対する抗体を持つ必要があります。また、統計学の進歩により20~40%の抗体保持者で集団免疫が確立可能との意見も出され始めています。予防接種や特効薬が開発されるまでの間は、「医療崩壊を起こさず、救える命を救う」そして「経済打撃による自殺者を出さない」といった非常に難しいバランスを保ちながら集団免疫を獲得させるしかないのかもしれませんが。新型コロナウイルスが季節性インフルエンザのように沈静化するの、ハーバード大学の試算では2022年以降と言われており、長期戦が必要かもしれません。最も重要な目標は、感染者数ではなく「死者数を最低限に抑える」すなわち「感染による、そして自殺や犯罪による死者を最低限に抑える」になると思います。日本では、自粛に依存し、個人情報保護しながら、PCR検査数も少なく、より病原性が高く変異した新型コロナウイルスに対してでさえ、現在の人口当たりの死者数は他国と比べても低い状況です。「医療水準の高さ」「思いやりの精神」「マスク文化」「BCG接種」と日本独特の複合要因がOne Teamとして働いた結果と思われる。また、集団免疫が確立されるまでは第2第3の流行が起こる可能性は非常に高く、抗体保持者割合の地域ごとの把握は、次の流行時の対策方針を決めるためにも有用なのかもしれません。また、台風シーズンが迫っており、免疫弱者である高齢者が多く利用する可能性のある避難所の対策は急務かもしれません。

米国では新型コロナウイルスの流行が7月に入っても歯止めがかかりません。その中でも、4月に爆発的流行を起こしたニューヨーク市では感染が抑えられています。ニューヨーク市のホームページによると、一日あたりの感染者数は4月6日に6,378人でしたが、7月に入り100人以下と60倍以上の減少を継続的に認めています。ニューヨーク市の抗体陽性者は5月18日時点で24.7%と既に高く、その後も抗体陽性者は増加していると考えられます。また、カロリンスカ研究所より、抗体が陰性であっても免疫(T細胞免疫)を持つヒトは、抗体陽性者の2倍はいることが報告されています。すなわち、新型コロナウイルスに何らかの免疫を持つヒトが、ニューヨーク市には既に半数以上おられる可能性が高く、「集団免疫獲得」の初期段階にあるのかもしれません。また、ニューヨーク市は「マスク着用義務化」を早期に取り入れており、集団免疫とマスクによる相乗効果により効果的に流行を抑えているのかもしれません。ニューヨーク市の積極的な感染対策に比べて、スウェーデンでは国民の自主性にまかせ対策をとっていません。ニューヨーク市と同様に爆発的流行を起こしてしまいましたが、6月25日の感染者数1,333人から現在は208人へと、対策を何もとることなく徐々に減少してきています。スウェーデンの抗体陽性者は5月25日時点で7.3%ですが、カロリンスカ研究所は「抗体陰性でも、T細胞の免疫を持っている人を含めると、約30%は既に免疫を持っている」という可能性を報告しています。よって、スウェーデンも集団免疫獲得の初期段階である可能性も否定はできません。ニューヨーク市とスウェーデンの今後の動向を注視していくことにより、新型コロナウイルス対策のヒントを教えてくれるかもしれません。9月3日時点でも、スウェーデンとニューヨーク市では感染者の増加は認めていません。

全米の抗体検査の結果が9月25日に報告されました(Anand S, *Lancet* 2020, 9/25)。全米の成人で見ると、新型コロナウイルスに対する抗体を持っている方は9.3%ですが、非常に地域差があります。第一波で膨大な感染者を出した、ニューヨークを含むアメリカ北東部では抗体保有率は27.2%です。この地域では、感染の流行は現在認めていません。一方、第一波で感染者が少なかったカリフォルニアなどのアメリカ西部の抗体保有率は、僅か3.5%です。そして、爆発的な感染拡大を現在認めています。集団免疫が成立する

事を明らかに示しています。

8月30日のCNNの報道によると、ブラジルでは、観光名所である世界文化遺産フェルナンド・デ・ノローニャ諸島に入島するには、「PCR陰性」ではなく「過去のPCR陽性」証明書を求めているようです。また、同時に「抗体陽性証明書」の提示も求めていることからすると、「免疫を既に持っている方に限定して観光地を解放」する新たな対策をとっているようです。挑戦的ですが、免疫学的にみると合理的かもしれません。今後、この島で新型コロナウイルス流行が起これなければ、集団免疫の科学的根拠となるため注視が必要かもしれません。

世界遺産、フェルナンド・デ・ノローニャ諸島に入島するには：

PCR検査
陽性歴

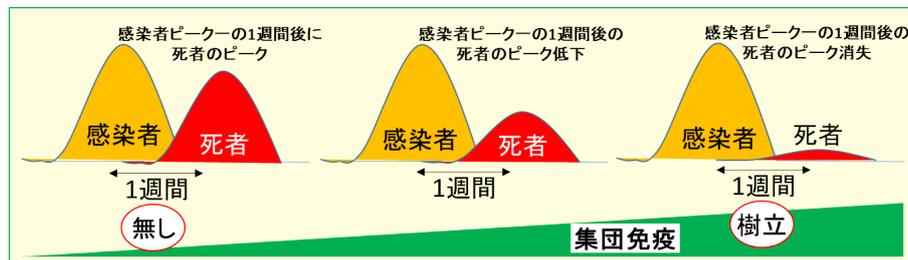
+

抗体検査
陽性



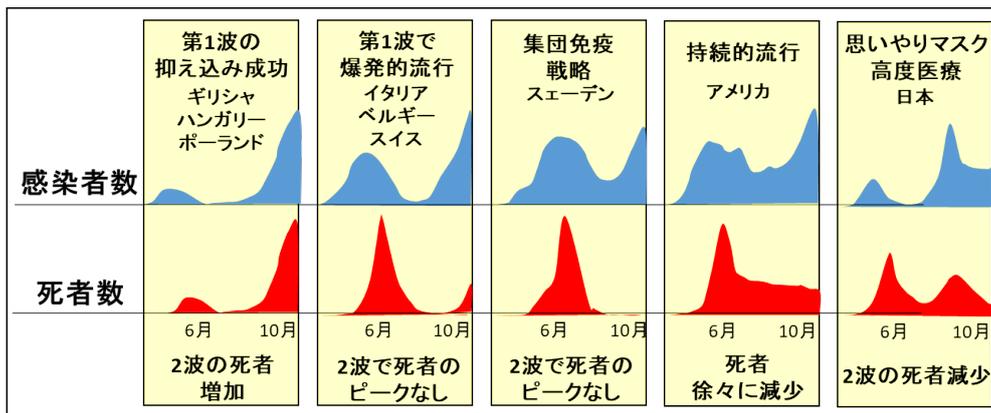
PCR陰性でなく、免疫陽性を安全のライセンス

10月19日に米国ニューヨーク市の6月6日までの新型コロナウイルスによる死亡率が報告されました (Yang W, *Lancet Infectious Dis* 2020, 10/19)。全年齢層の死亡率は1.39%で、44歳以下で0.116%、75歳以上で14.2%です。高い値ですが、あくまでも感染が確認された患者さんの死亡率です。アメリカでは90.2%の感染者が見逃されていることからすると (Anand S, *Lancet* 2020, 9/25)、実際の死亡率は、この値の1/10以下になると思います。また、日本では米国の値よりさらに低くなると思います。この報告で重要な点は、第1波の感染者の動向が統計学的に示されている事です。感染拡大が潜在的に始まった1~2週間後にPCR陽性者がピークに達し、その後1週間後に死者数がピークに達するようです。第1波のため「集団免疫がない場合の感染様式」を反映していると思います。つまり、集団免疫がゼロの段階ではPCR陽性者がピークになった1週間後に死者数がピークになる事を教えてくれています。免疫は水際作戦を担いません。つまり、ウイルスが入って来るの防げません。入って来たウイルスを重症化する前に追い出すのが免疫の仕事です。よって、集団免疫ができれば、PCRでの陽性者は増えても、重症者の数は増えにくくなります。事実、集団免疫戦略をとったスウェーデンでは、現在感染者は増えていますが死者数は増えていません。集団免疫樹立に近づいているのかもしれません。また、日本でも第1波の時は感染者数がピークに達した後に死者数も爆発的に増えました。しかし、第2波では感染者数が第1波より多いにも関わらず、死者数は第1波より少ない状態です。時期早々ですが、集団免疫を少しずつ獲得していると期待しています。



欧米では感染拡大が再度起こっています。Reuters COVID-19 Global Tracker に各国の新型コロナウイルス感染者数と死者数の変化がタイムリーに示されていたので確認してみました。私は統計学の専門家ではありませんが、素人目にも5つのパターンに分けられそうな気がします。ご興味のある方は Reuters COVID-19 Global Tracker のサイトでご確認下さい (<https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/>)。一つ目は、第2波での死者数が第1波を大きく超えるパターンです。ギリシャ、ハンガリー、ポーランドなど第1波で感染を抑え込めた国々に認められる傾向があるようです。二つ目のパターンは、第2波では感染者数が第1波を超えながらも、死者数は第1波より少ないパターンです。しかし、第2波の感染者数の増加に伴い、第1波ほどではないにしろ死者数の増加は始まっています。イタリア、ベルギー、スイスなど第1波に医療崩壊に近い爆発的な流行を起こし、その後長期間のロックダウン

を行った国々に見られる傾向があるようです。三つ目は、集団免疫を目指しロックダウンなどの対策を取らなかったスウェーデンです。ロックダウン等の措置が無いため、第1波後も感染者数は緩やかにしか減少していません。現時点では感染者数が第1波を超えてきましたが、死者数は増えていません。スウェーデンの6月5日時点の100万人あたりの死者数は、世界で5番目でしたが、10月28日時点では15番目まで下がって来ています。四つ目は、感染者が持続して増え続けるパターンで、アメリカに認められます。しかし、死者数は逆に緩やかな減少傾向を認めています。これらの結果は、新型コロナウイルスに対し集団免疫はできれば、感染者は増えても軽症で済み、死につながる重症化は少なくなることを教えてくれているのかもしれませんが。五つ目のパターンは日本です。第2波で感染者数は第1波より増えても、死者数は爆発的には増えていません。「おもいやりのマスク着用」や「医療水準の高さ」により、重症者を極力抑えながら集団免疫の確立途中なのかもしれません。スウェーデンでは感染者数は10月24日に第一波を超えましたが、11月10日時点で死者は未だ増えていません。

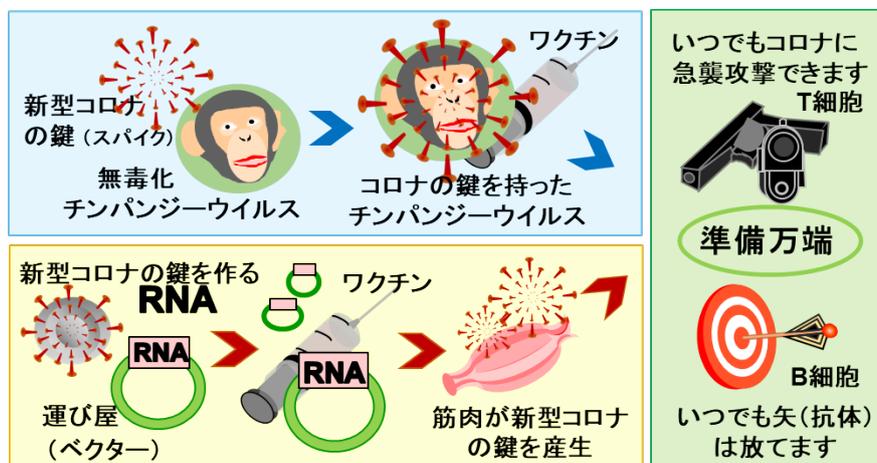


[予防接種は?]

病原体が侵入すると数時間以内に自然免疫細胞軍が戦いを挑み始め、3日以上を経て戦闘のエキスパートである獲得免疫細胞軍が援軍に入り、強力なチームプレイにより病原体を完全に撃退します。問題は3日間の時差です。病原体が強いと自然免疫細胞軍は苦戦を強いられ病原体に有利な展開に持ち込まれてしまいます。よって、最初から自然免疫細胞軍と獲得免疫細胞軍を同時に投入することができれば、余裕をもって病原体を撃退できることになります。何故、獲得免疫細胞の参戦までに3日間が必要かという点、脳細胞のように勉強が得意でないのが、敵の顔を覚えるのに3日もかかってしまうからです。よって、戦闘能力を失わせた病原体に一度顔合わせをさせる事により、病原体の顔を獲得免疫細胞に覚えさせておき、再び本物の病原体に出会ったら3日の時差なく獲得免疫細胞が即座に攻撃できるようにしているのが予防接種（ワクチン）です。日本では、インフルエンザ菌、肺炎球菌、ロタウイルス、結核、麻疹（はしか）、風疹（三日はしか）、水痘（水疱瘡）、流行耳下腺炎（おたふく風邪）、ポリオ、ジフテリア、百日咳、破傷風、季節性インフルエンザ、日本脳炎、A型肝炎、B型肝炎、ヒトパピローマウイルス（子宮頸がん）など多くの感染症に対する予防接種が義務化及び任意で接種されており、多くの人の命を感染症から守ってくれています。

毒性は弱くしてありますが、生きた病原体を顔見せのために用いるのが生ワクチンです。生きているので一度できた免疫は長続きしやすくなりますが、副作用も多くなり免疫低下状態の方には使用できないのが欠点です。不活化ワクチンは、死んだ病原体の体の一部を抜き取りワクチンに用います。病原体の一部であるため安全性は高いのですが、一度できた免疫が長続きしないのが欠点です。これに分類されるのが季節性インフルエンザの予防接種です。免疫が長続きしないため毎年の定期接種が必要となります。また、「病原体の中の、どの部分を顔見せに用いるか」により、誘導される免疫の強さが異なってきます。病原体の急所、例えば細胞の中に空き巣に入るために必要な鍵の部分とうまくワクチンに利用できれば、ウイルスの侵入まで防げる効果的な攻撃につながります。一方、急所を外れた部分をワクチンに用いてしまう

と、効果的な免疫はできません。また、一度できた免疫ができるだけ長続きするような部位をワクチンのために選ぶのも重要となります。よって、効果的かつ免疫が長続きする部位をワクチンのために探さないといけないため、開発には時間がかかります。遺伝子組み換えワクチンは、病原体の弱点と思われる部位の蛋白を遺伝子組み換え技術により作り出し、ワクチンに用います。B型肝炎ワクチンが、これに分類されます。B型肝炎ワクチンは複数回接種しないとけないように、免疫が付きにくいのが欠点です。DNA ワクチンは、病原体の構成タンパクを作り出す DNA を、ベクターと呼ばれる運び屋を使って筋肉内に注射します。注射された遺伝子情報をもとに、筋肉細胞が病原体の蛋白を作り出します。すなわち、これまでのワクチンでは、「体外」で作られた蛋白を接種していましたが、DNA ワクチンでは「体内」で病原体の蛋白を作らせて獲得免疫細胞に覚えさせることになります。克服しないとけない問題がありますが、DNA ワクチンは次世代ワクチンと呼ばれる新たな手法です。SARS の経験から、コロナウイルスに対するワクチン開発は一筋縄では行かない可能性もあり、予防接種のパイオニアである大阪大学では、不活化ワクチン、遺伝子組み換えワクチン、DNA ワクチンの 3 つの手法を用いて幅広く新型コロナウイルスに対するワクチン開発に取り組まれています。世界最先端の知識を駆使して早急に実用化できるワクチンが開発されると信じています。

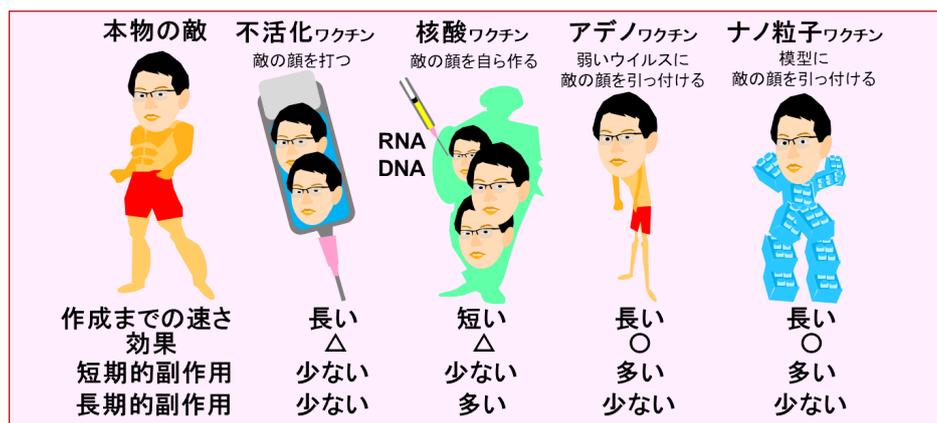


DNA から RNA が作られ、そして蛋白が作られます。DNA に代わり RNA を用いるワクチンは「RNA ワクチン」と呼ばれます。DNA に比べてヒトのゲノム（遺伝子配列）に取り込まれにくく、RNA ワクチンの方が、安全性が高いともいわれています。7月14日に、新型コロナウイルスに対する mRNA-1278 と呼ばれる RNA ワクチンの第 I 相臨床試験の結果が報告されました。この RNA ワクチン接種により、新型コロナウイルスの増殖を押さえる中和抗体が作られ、急襲部隊として働く T 細胞がいつでも戦えるように、T 細胞の記憶が誘導できたようです。7月20日にも、新たな無作為化比較臨床試験(single-blind)の結果が報告されました (Folegatti PM *Lancet* 2020 7/20)。無毒化した「チンパンジー由来のアデノウイルス」の表面に、新型コロナウイルスが使う鍵(スパイク)を引っ付けて接種します。すなわち、「狼の皮を被った羊」を打ち込み、敵が使う鍵を覚えさせます。この接種により、14日以内に T 細胞が記憶し、いつでも新型コロナウイルスに急襲攻撃ができるようになります。また、28日以内に「敵の鍵を潰す中和抗体」が 91%の人にできています。2回接種すると 100%の人に中和抗体ができるようです。アデノウイルスワクチンの有効性が中国からも同時に報告されています (Zhu F-C, *Lancet* 2020 7/20)。ただ、運び屋として、無毒化した「ヒト由来のアデノウイルス」を使っています。重篤な副作用はありませんでしたが、ヒト由来のため風邪に似た症状が副作用として出やすいようです。また、すでにヒト由来のアデノウイルスに対して抗体を持つ方も多く、ワクチンのための運び屋が排除されてしまい効果が弱まる可能性も否定は出来ません。RNA ワクチンもアデノウイルスワクチンも最先端の技術を使った次世代ワクチンで、どちらのワクチンも B 細胞の免疫(抗体)と T 細胞の免疫の両方が引き出せています。

新たなタイプのワクチンが、第二相臨床試験に成功した事が、9月2日に報告されました。工業・化学分野

のナノテクノロジーと医学が融合した「ナノ粒子ワクチン」です。アデノウイルス・ワクチンは弱毒化したアデノウイルスに新型コロナウイルスのタンパク質を引っ付けてワクチンに使用します。ナノ粒子ワクチンは、アデノウイルスでなく、ウイルスの模型をプラモデルのように作り、その模型に新型コロナウイルスのタンパク質を引っ付けてワクチンに使用します。

医学の進歩はすごいもので、これまでの知識を活用した多くのワクチンが出揃ってきています。すべてに一長一短があるので、簡単にまとめてみました。あくまでも個人的見解です。タンパク質を利用するには時間がかかるので、スピード面では遺伝子を利用したワクチン、すなわち DNA ワクチンと RNA ワクチンが優位になります。これらのワクチンの欠点は、我々のゲノムに取り込まれてしまう可能性が否定できず、その場合、10年後20年後に何が起こるかは誰も予想は出来ないのかもしれないかもしれません。また、この観点からすると、ゲノムに直接取り込まれる可能性が高いかもしれない DNA ワクチンの方が、リスクが高いかもしれません。安全面から考えた場合、我々が慣れ親しんでいる不活化ワクチンが優位になると思います。ただ準備に時間がかかるのが欠点です。効果面から考えると、顔などの身体の一部でなく全身をワクチンに使う、アデノウイルスワクチンやナノ粒子ワクチンがより効果的と考えられます。その分、接種した直後の副作用が強くなる欠点があるのかもしれないかもしれません。弱毒化でもウイルス自体を使うと過剰な免疫反応を起こす可能性は否定できません。よって、理論的には、ヒトアデノウイルスワクチン、次にチンパンジーアデノウイルスワクチン、そして模型を使うナノ粒子ワクチンの順でリスクは低くなるかもしれません。

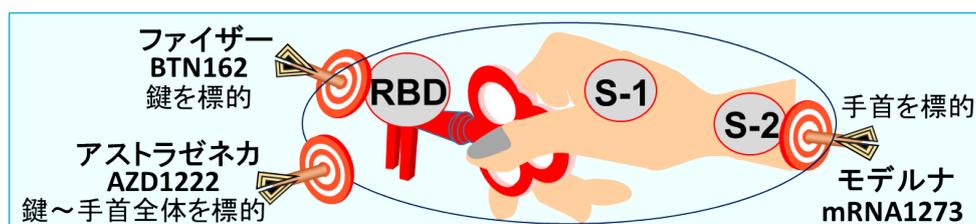


チンパンジーアデノウイルスワクチン接種者の中に、1人横断性脊髄炎を発症したことが9月9日に報告されました。横断性脊髄炎は、多発性硬化症と呼ばれる自己免疫疾患に合併しやすく、梅毒やウイルス性髄膜炎などの感染症でも起こる事があります。また、ワクチンでも稀に起こす事も報告されています。よって、即座に臨床試験を中止され、ワクチンとの関連性を調査されています。適切な対応であり、良い結果に繋がる事を期待しています。また、一つが失敗しても最先端技術を駆使したワクチンに加え、原点に戻ったワクチンも第二段三段と開発・試験中ですので、「ワクチンはできない」と不安になられる必要はないと思います。ただ、次世代型に分類されるワクチンには未知の点も多く、任意接種で良いのかもしれないかもしれません。

11月9日にファイザー製薬から RNA ワクチンの暫定結果が報告されました。43,538人にワクチンを接種して、新型コロナウイルスに感染してしまった人は94名と少なく、90%以上の予防効果があるようです。現在、164名の感染が疑われた方の調査が行われているようです。

11月16日にモデルナ社の RNA ワクチン (mRNA-1273) の暫定結果が報告されました。94.5%の有効率のようで、9月29日の第I相試験の結果によると、71歳以上の高齢者にも T 細胞による「細胞性免疫」と IgG による「液性免疫」の両方を誘導できるようです (Jackson LA, *New England J Medicine* 2020, 9/27)。フ

ファイザー社とモデルナ社のワクチンは、どちらも RNA ワクチンに分類されます。RNA は細胞に取り込まれてタンパク質に変換されないと意味がありません。よって、両社のワクチンは、ナノ粒子技術により RNA の周囲を脂肪粒子で取り囲み、細胞が取り込めるように設計されています。ファイザー社の BNT162 は-80℃での超低温保存が必要ですが、モデルナ社の mRNA-1273 は冷蔵保存が可能という利点があるようです。定かではありませんが、保存温度の違いは用いられる RNA によるのかもしれませんが、mRNA-1273 では通常の RNA が用いられています。一方、自然免疫細胞軍は「トル様受容体」を介して RNA を認識する事ができるため、これによる副作用が起こる可能性もでてきます。この可能性を最小限におさえるため、BNT162 では使用される RNA に「塩基の再構成」と呼ばれる「ヌクレオチド修飾」、すなわち RNA に操作が加えられています (Mulligan MJ, *Nature* 2020, 8/12)。また、細胞に取り込まれた RNA が蛋白に変換 (翻訳) されないと、ワクチンとしては働きません。ヌクレオチド修飾は蛋白質への変換を促進する作用もあるようです。また、mRNA-1273 と BNT162 では作り出される蛋白質も異なります。新型コロナウイルスは鍵を使って我々の細胞に侵入してきます。直接の鍵となるのが「RBD」と呼ばれる部位、その鍵を直接支えるのが「S-1」と呼ばれる部位、その S-1 を支えるのが「S-2」と呼ばれる部位です。鍵 (RBD) を手 (S-1) で持ち、手首 (S-2) で鍵を回すイメージかもしれません。BNT-162 は鍵 (RBD) を標的とし、mRNA-1273 は手首 (S-2) を標的とするように設計されています。鍵を狙う方が効果はありますが、逆に鍵を鍵穴に差し込まれてしまうと狙えないという欠点も出てきます。一方、手首を狙えば鍵を叩き落とすほどの効果は無くとも、鍵を鍵穴に刺しこまれていても、手首を射抜いて鍵を回せなくすることが可能となります。どちらも一長一短で現段階では優越の判断は困難と思います。



チンパンジー由来のアデノウイルスの骨格に新型コロナウイルスのスパイク部分 (鍵から手首までの全体) を引っ付けた AZD1222 と呼ばれるワクチンの暫定結果が、11月23日にアストラゼネカ社から報告されました。現在イギリスで行われている 12,390 人を対象とした臨床試験と、ブラジルで行われている 10,300 人対象の臨床試験の暫定報告です。2,471 人には、最初に 25 万個のウイルス粒子が接種され 1 か月後に 50 万個のウイルス粒子が接種されています。予防効果は 90%と報告されています。一方、2 回とも 50 万個のウイルス粒子を接種された方は 8,895 人で、効果は 62%と低下するようです。重篤な副作用は起きていないようです。AZD1222 には冷蔵保存が可能と言う利点があります。一方で、量が少ない群に効果がある事からすると「免疫寛容の誘導」の可能性も否定はできず、効果は投与方法に依存する欠点があるのかもしれませんが。

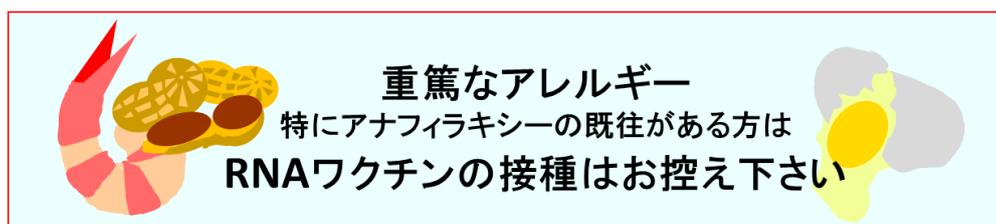
ワクチンに限らず、治療薬にも完璧なものはありません。全てに一長一短があります。この速さで、これだけの種類の最先端技術を用いたワクチンが使用可能になるのは、関係者の科学的知識の蓄積、さらには昼夜を問わない努力の賜物と思います。この場をお借りして心より感謝もうしあげます。

ファイザー社のワクチン BNT162 の臨床試験結果が 12 月 10 日に発表されました (Polack FP, *New England J Medicine*, 2020, 12/10)。BNT162 を 2 回接種された 21,720 人のうち、新型コロナウイルスに感染された方は 8 人で、偽薬を接種された 21,728 人のうち感染者は 162 人と報告されています。予防効果は 95%です。多かった副反応は「短期間で消失する注射部位の痛み」、「倦怠感」と「頭痛」のようです。また、12 月 9 日から BNT162 ワクチンの接種がイギリスで開始されました。また、アメリカの食品医薬品局 (FDA) も「接種による利益はリスクを上回る」との理由で BNT162 を 12 月 10 日に承認するようです。アメリカでも

BTN162 接種が数日のうちに始まるのかもしれませんが。「これにより、新型コロナウイルスがもたらした暗闇の扉が開かれ、世界に「平穏な元の生活」さらには「より良く進化した元の生活」がとり戻せると強く信じています。新型コロナウイルスの重症化は高齢者に集中するため、高齢者に対する接種が優先されています。また、妊婦さんと重いアレルギーがある方は接種をお控え下さい。



ピーナッツなどの食べ物や治療で用いられる局所麻酔薬でも「アナフィラキシーショック」と呼ばれ、早急に治療を施さなければ命にかかわる状態に陥る事があります。通常のワクチンでも「100万人に1人」の確率で、アナフィラキシーショックは起こります。新型コロナウイルスに対する RNA ワクチンでは、アナフィラキシーショックが起こる確率が「10万人に1人」と高くなるようです (Castells MC, *New England J Medicine* 2020)。RNA ワクチンでは、細胞に取り込ませやすくするために、RNA を脂肪粒子で取り囲み、安定化のためにポリエチレングリコールも使用されています。これらの脂肪粒子やポリエチレングリコールがアナフィラキシーショックの原因と考えられているようです (Castells MC, *New England J Medicine* 2020)。よって、過去に食物、ワクチン、薬剤などでアナフィラキシーショックを起こしてしまった経験があるアレルギー体質の方は、RNA ワクチン接種対象者からイギリスや米国では除外されているようです。



世界の子供達の夢を壊さないために、WHO が「サンタクロースは新型コロナウイルスに対する免疫を持っているので大丈夫」との粋なメッセージを発信されました。サンタクロースが世界中に免疫（ワクチン）を配り、新型コロナウイルスの流行も早急に終息し平穏な生活が戻ると強く信じています。



[ウイルスの変異は?]

英国公衆衛生庁は「変異した新たな新型コロナウイルス VUI-202012/01」を 12 月 14 日に報告しました。季節インフルエンザウイルスが頻繁に変異を続けるように、新型コロナウイルスでも 4,000 種以上の変異株が既に報告されています。鍵 (RDS) は、新型コロナウイルスが持つアミノ酸の 451 番目から 509 番目にあたる 58 個のアミノ酸で作られています。これらのアミノ酸が相互作用して立体構造を作り出し鍵の形を形成します。即ち多くのアミノ酸は鍵の土台で、鍵穴であるアンギオテンシン変換酵素 2 に直接ハマり込む部分 (アミノ酸) は僅か 5 つしかありません (Wang Y, *J virol* 2020, 00127-20)。新型コロナウイルスでは、501 番目のアスパラギン (N)、494 番目のセリン (S)、493 番目のグルタミン (Q)、455 番目のロイシン (L)、486 番目のフェニルアラニン (F) が「直接ハマり込む部分」にあたります。今回見つかった変異株 VUI-202012 では 501 番目のアスパラギン (N) がチロシン (Y) に変わっているようです。英国公

衆衛生庁は「感染力は1.7倍強くなっている」と報告しています。また、定かではありませんが、「子供にも感染し易くなっている」との報道もあります。やはり、鍵穴に直接ハマり込む部分の変化ですので「感染力」が強くなったのかもしれませんが。一方、感染力に変化を与える部位の変化に局限しているので、「怖さ」即ち重症化率には変化はありません。「感染し易くはなるが、重症化の危険がある方はこれまでと変わらない」と言う事です。ワクチンは1つのアミノ酸を標的とするのではなく、鍵全体を標的とします。よって、「ワクチンの効果に影響は与えない」と報告されています。例えば、赤いベンツの盗難車を警察（ワクチン）が追跡している最中に、犯人がバックミラーだけを青く塗り変えても、警察は誤魔化されないと考えます。



生体に影響を及ぼすのは「タンパク質」であり、タンパク質は「RNA」と呼ばれる遺伝子（リボ核酸）により作り出されます。新型コロナウイルスもRNAを持っており、これが頻繁に変異してきます。RNAはアデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、ウラシル(U)と呼ばれる僅か4種類の分子（ヌクレオチド）により作られています。このヌクレオチドが3つ組み合わさることにより、1つのアミノ酸を作り出します。しかし、遺伝子の組み合わせとアミノ酸は1対1の関係ではありません。例えば「CGG」、「CGU」、「CGC」、「CGA」、「AGA」、「AGG」の6種類の組み合わせは、どれもがアルギニンと呼ばれる1つのアミノ酸を作ります。つまり遺伝子が1つ変異しても、アミノ酸の変異まで至る場合は少ない事になります。例えば、新型コロナウイルスが持つCG“G”という遺伝子配列がCG“U”に変異しても、CG“C”に変異しても、CG“A”に変異しても、作り出されるアミノ酸は同じで、結局はアルギニンが作り出されます。生体に影響を与えるのはタンパク質のため、アミノ酸の変化なくしては何も影響を与えません。遺伝子の変異した新型コロナウイルスは4,000種以上も報告されていますが、ほとんどが遺伝子の変異だけでアミノ酸への変異には至っていません。つまり、「ウイルスが変異した」という言葉に恐れるのではなく、「実際にアミノ酸が変異しているか」をまず知る必要があります。

これまでアミノ酸の変化まで至った変異を持つ新型コロナウイルスの代表は、614番目のアミノ酸であるアスパラギン酸(D)がグリシン(G)に変わった「D614G」と呼ばれる変異株と、222番目のアミノ酸がアラニン(A)からバリン(V)に変わった「A222V」と呼ばれる変異株でした。614番目のアミノ酸は「S1」と「S2」の間に位置するため、細胞への侵入を左右する「鍵」の形成には直接関与していません。しかし、614番目の変異はウイルスの増殖を活発化する可能性があるようで、ハムスターを用いた実験により「D614G」変異株は気管支の上皮細胞の中で増殖しやすい事が報告されています(Hou YJ, *Science* 2020, p1464)。現在(12月31日時点)、日本で感染拡大を起こしているのが、感染力が増した「D614G」変異株です。

一方、イギリスで感染が拡大している「VUI-202012/01」と呼ばれる新たな変異株は、「鍵」の形を決める位置にあたる501番目のアミノ酸がアスパラギン(N)からチロシン(Y)に変わる「N501Y」型になります。つまり、鍵の相性を左右するため感染力も1.7倍に増加したようです。また、同時期に南アフリカから報告された変異株も、501番目のアミノ酸がチロシン(Y)へと変わっています。感染力が上がった変異株に対して「細心の感染予防対策は必要ですが、過度に恐れる必要はない」と個人的には思います。事実、「ウイルスは感染力を増加させながら進化を続けるが、病原性を増加させるものではない」との指摘もあります(Editorial Comment, *Science* 2020, 370, p1430c)。また、「感染力」が強くなると、逆に「重症化

の起こり易さ（病原性）」は弱くなるとの説もあります。イギリスでの現在（12月31日時点）の新型コロナウイルス感染者の半数以上は、N501Y変異株によるものです。変異前の新型コロナウイルスが猛威をふるった第1波でのイギリスでの感染者数のピークは約5,000人/日で、変異株が感染拡大している現在の感染者数のピークは約50,000人/日と約10倍多くなっています。変異株の感染力が強いため、感染者数が増えていると考えるのが妥当かもしれません。一方、死者数は第1波のピークで約1,100人/日ですが、現在は約900人/日です。1日あたりの感染者数が約10倍増えながらも、1日当たりの死者数に差はない事から考えると「病原性は低下」しているのかもしれない。

南アフリカから報告された変異株について気になる結果が1月7日に報告されました(Callaway E, *Nature News*, 1/7/2021)。484番目のアミノ酸がグルタミン酸(E)からリシン(K)に変わる変異も起こしているようです。484番目は「鍵の土台」を作る場所にあるため注意は必要かもしれません。

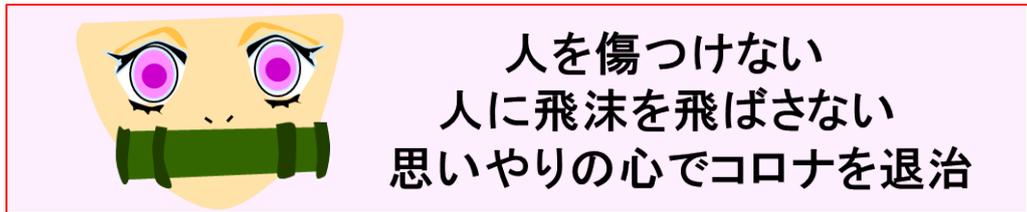
世界各国から報告されている新型コロナウイルスの遺伝子変異を解析する事により、イギリスに流入した新型コロナウイルスの起源が1月8日に報告されました(du Plessis L, *Science* 1/8 2021)。初期は中国から流入し、その後は33%がスペインから、12%がイタリアから、29%がフランスから流入したようです。やはり、爆発的な流行を認めている国から流入する傾向があるようです。やはり、感染拡大国からの新型コロナウイルスの流入を防ぐためには水際作戦が重要になるのかもしれない。しかし、オリンピックの開催や経済を考えると簡単に解決できる問題ではないと思います。ワクチンは、「自身を守る」だけでなく、「他人にうつす危険性」もほとんどなくしてくれます。現在、世界各国で急速にワクチン接種が進んでいる現状からすると、「ワクチン接種の証明」と「新型コロナウイルスのスパイクまたは鍵(RBD)に対するIgG陽性」を日本への入国のライセンスとするのも一つの手かもしれないと個人的には思います。



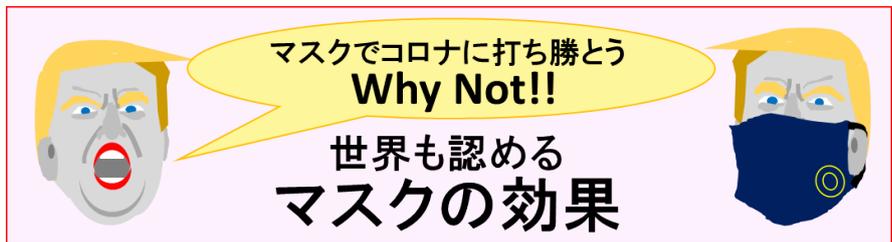
[マスク文化は?]

日本の「マスク文化」が世界を変えようとしているのかもしれない。普通のマスクでは、感染は完全には防げません。完全に防ぐためには、「N95」と呼ばれる特殊なマスクが必要となります。N95を付けたとしても、「頭隠して尻隠さず」です。目薬をさして、にがいと感じられる方は多いと思います。実は、目と喉は涙管と呼ばれる管でつながっています。すなわち目にウイルスが入ると喉に行ってしまうため、完全な予防には目の保護も必須になります。このような理由により、欧米では医療関係者以外は、マスクは殆どされていませんでした。

一方、日本では、飛沫を飛ばさず他人にうつさないと言う「思いやりの精神」からマスク文化が定着しています。日本では、「PCR検査数が非常に少ないため、多くの感染者は見逃されている」と言うのが大方の予想でした(私も、そう思っていました)。しかし、精度が担保された抗体検査キットを用いた抗体調査により、日本の感染者数は予想より遥かに少ない事がわかってきています。これだけ感染の蔓延を押されたのは、昼夜無く働かれクラスターを潰して行かれた保健所の皆さまの努力、そして「思いやりの精神によるマスク文化」の賜物かもしれません。「自分を守る」ためだけでなく、「他人、特に免疫弱者にうつさない」ためのマスク着用は、「知らず知らずのうちに感染を広める危険性がある無症状者」の多い新型コロナウイルスに対する感染予防対策の軸を担ってくるのかもしれない。



事実、マスク嫌いのアメリカでさえ、ニューヨーク州知事が「外出時のマスク着用を義務化」しました。これにより、ニューヨークでの感染者の爆発的な増加に歯止めがかかっています。また、ニューヨーク、イタリア、武漢の感染者数推移の解析から、「マスク着用」は、「外出自粛」や「ソーシャルディスタンス」よりも効果的に新型コロナウイルスの感染予防につながっていることが最近報告されています (Zhang R et al. *PNAS* 2020, 6/11)。スペイン、フランス、ドイツ、イタリアでも「マスクの着用」を最近義務化しており、7月2日にはマスクが大嫌いな米国のトランプ大統領でさえマスク着用を指示しました。また、マスク着用違反すれば罰金を科せる国も出てきています。マスクの有効性を世界が認めた結果だと思います。



「新型コロナウイルスなんか怖くないのでマスクはしない」や「新型コロナウイルスにかかってもいいのでマスクはしない」と言われる方がいらっしゃるかもしれませんが、誤った表現と思います。結果的には、「人にうつしたいから、マスクをしない」になる事をご理解下さい。ただし熱中症の危険を伴う季節に入ります。人との距離が保てる屋外では、マスクを外される事をお勧めします。また、日本と米國小児科学科は、窒息死や熱中症の危険性が高まる2歳未満の乳幼児には、「マスク着用」を推奨していません。

季節性インフルエンザは口蓋垂の奥の上咽頭と呼ばれる場所に多くが居座ります。よって、検査のため、上咽頭に達するように鼻から棒を入れて検体を採取します。一方、新型コロナウイルスでは唾液を検体として使った方が感染後10日までは検査での陽性率が高いようです (Fournier J, *N Engl J Med* 2020, 8/28)。つまり、新型コロナウイルスは唾液にも多く含まれるため飛び散り易く、季節性インフルエンザより感染力が強い事を教えてくれているのかもしれませんが、やはり、「マスクは唾を飛ばさない、すなわち、ヒトにうつさない」ために大事なのかもしれません。



感染を広めているのは、ひとにぎり(19%)の感染者であるようです (Adam DC, *Nat Med* 2020, 9/17)。このようなスーパースプレッダーにならないためにも、人と接する際のマスク着用はお勧めします。この重要性を、トランプ大統領が反面教師として教えてくれているのかもしれませんが、マスク着用を推奨されましたが、大統領選を意識された発言で、見せかけでしかマスクは着用されなかった可能性も否定はできません。事実、ホワイトハウスにクラスターが発生しています。「見せかけ」でなく、どうしたら他人にうつさないかを考えた「思いやりのマスク着用」が必要かもしれません。

シンガポールから13,026人の濃厚接触者に関する調査結果が11月2日に報告されました (Ng O-T, *Lancet*

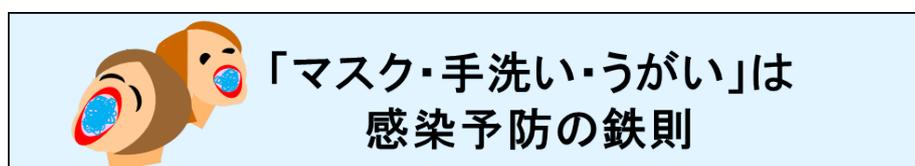
Infectious Disease 2020, 11/2)。家庭内の濃厚接触者が実際に感染していた確率は5.9%、職場での濃厚接触者で1.3%、社会活動 (social contact) による濃厚接触者では1.3%のようです。一番の感染リスクは「会話」であると報告されています。やはり、飛沫防止が新型コロナウイルスに対する最善の予防策かもしれません。また、濃厚接触者であっても30歳未満では感染の可能性が低い事も報告されています。

11月30日に報告された中国温州での調査結果も、新型コロナウイルスに感染した方の32.8%が無症状であることが示されています (Shi Q, *Nat Med* 2020, 11/30)。また、感染した人のうち75.9%の方は、無症状の感染者からうつされているようです。8時間以上の接触により感染の危険が高まる可能性も報告されています。やはり、「ヒトにうつさない」ためには、「マスクを着用して、接触時間を極力短くする」ことが重要なようです。また、コロナ疲れのため「見せかけの予防対策」が目につくようになってきた気がします。例えば、「マスクで鼻を覆わない」、「ソーシャルディスタンスがとれているからと大声を出す」、「手のひらだけを消毒する」などが頻繁に見受けられます。やはり、飛沫の拡散を最小限におさえるため「マスクで鼻まで被い大声をさけ」、接触感染予防のため「指先を含めた念入りな消毒や手洗いをを行う」といった感染予防の基本にかえる必要があるのかもしれません。

[うがいは?]

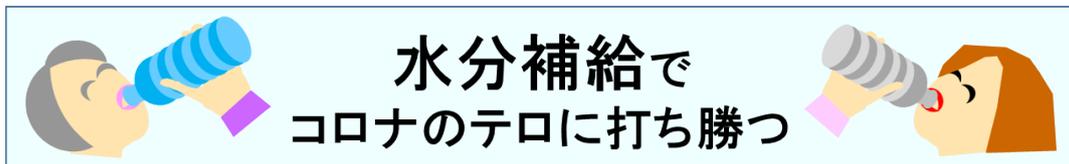
大阪府の吉村知事が8月4日に「うがい」を推奨されました。感染予防の鉄則は「マスク」「手洗い」「うがい」です。新型コロナウイルスでは、マスクと三密が全面にでてしまっているので、再度「うがい」を思い起こすには良い機会かもしれません。感染症は、免疫軍とウイルスの戦いであり、敵の数が少ないほど免疫軍が優位にたてます。うがいにより体内(組織)に入ってこようとする敵を、水際で極力減らす事は感染予防には重要です。ただ、この目的のためには「塩水のうがい」でも充分効果が発揮できると思います。また、うがい薬は、体内に既に入ってしまったウイルスには効果はありません。

患者さんの飛沫に直接曝露してしまう歯科の先生がたは非常に大変ですが、多くの工夫を既にされています。治療前のマウスウォッシュは、口の中にいて飛沫と一緒に出て来る新型コロナウイルスを減少させ、感染の危険性を減らしてくれます。事実、アメリカ、イギリス、ニュージーランドの歯科医師学会では、新型コロナウイルス対策として、診察前に1%過酸化水素水または0.2%ポピドンヨードによるマウスウォッシュを推奨しています (Zamal M, *Oral Dis* 2020, 6/3)。会議など人前で話す直前のマウスウォッシュも、飛沫中の新型コロナウイルスを減少させ、他の人にうつす危険性を減らせるかもしれません。



[お腹の免疫から考える新型コロナウイルス対策は?]

未知の新型コロナウイルスの全容も見え始めてきました。免疫力が維持できていれば、「正しく恐れる」ウイルスと思います。免疫細胞のエネルギー源は、腸内細菌が糖分や澱粉を分解してできるアデノシン3リン酸です。よって、BMIが25以下のかたは、いつもは我慢していた食後のデザートで免疫力強化のため今こそ食べて下さい、特に疲れている時や睡眠不足の時にはお勧めです。カレーがお好きな方は、カレーライス(ルーが多め)からライスカレー(ごはんが多め)にするなど少しの工夫で免疫力は維持できます。ただし、肥満は大敵です。食後の30分程度の軽い運動は、摂取したエネルギー源を効率良く免疫細胞に取り込ませるのに必要です。肥満の予防も兼ねて「食後」の運動はお忘れなく。ただし、「食前」の運動はお腹がすいてしまい余分なものまで食べてしまううえ、免疫細胞への取り込みも促進しないので逆効果です。



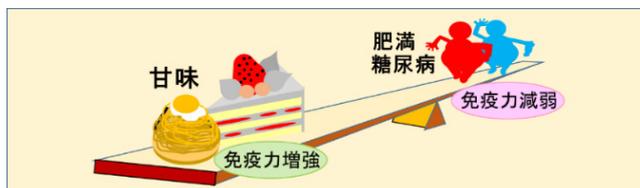
「免疫軍にとって新型コロナウイルスは季節性インフルエンザよりも弱い敵」と個人的には思います。ただし、新型コロナウイルスは密かに「テロ行為（血栓症）」を企てるウイルスですので、血栓症になり易い方は特に注意が必要です。血栓症の予防が新型コロナウイルスに対する重要な対策の一つとなるのかもしれませんが。基本的な血栓の予防法は、血液が濃いと固まり易くなるため、水分補給をしっかりと行い脱水を避ける。また、血液がうっ滞しても血は固まり易くなるので、うっ滞を避けるために体をこまめに動かす。そして、血液をサラサラにする効果があるエイコサペンクエン酸（青魚やアナゴ）、クエン酸（梅干、御酢、レモン）、アリシン（玉ねぎやニンニク）を多めに摂るのが良いかもしれません。

また、新型コロナウイルス感染では稀に免疫の暴走を認める事もあり、免疫のバランスを保つ事も重要です。このバランスを保つのが酪酸です。酪酸は食物繊維が腸内細菌に代謝されて作られるので、野菜の摂取はお忘れなく。新型コロナウイルスに感染しても無症状・軽症で済むように、食事でバランスを保ちながら免疫力を強化しましょう。



[新型コロナウイルスに打ち勝つためのバランスは？]

(デザート)：全てにおいてバランスは重要です。免疫力はウイルスに打ち勝つために必要ですが、過度にパワーアップしてしまうと自身の細胞にも攻撃を仕掛けてしまいます。バランスを保ちながら免疫力をパワーアップすることが重要で、食物繊維が手助けしてくれます。甘味は免疫強化に必要ですが、食べ過ぎて太りすぎてしまうと免疫力が逆に落ちてしまいます。BMI が 30 を超えると重症化の危険性が増すので注意が必要です。肥満予防、そして甘味から得たエネルギー源を免疫細胞に効率よく取り込ませるため、食後の運動はお忘れなく。



(運動)：適度な運動は免疫力強化につながりますが、過度な運動は免疫力を逆に落としてしまいます。「適度とはどれぐらい」とご質問をよく受けますが、個人差が非常に強いと思います。例えば、いつもジョギングされている方が 3 キロ走っても朝飯前と感じます。すなわち適度な運動です。一方、普段走った事が無い方が 3 キロ走ると翌日は「足が棒のよう」と感じられると思います。これは疲労を蓄積した過度の運動です。



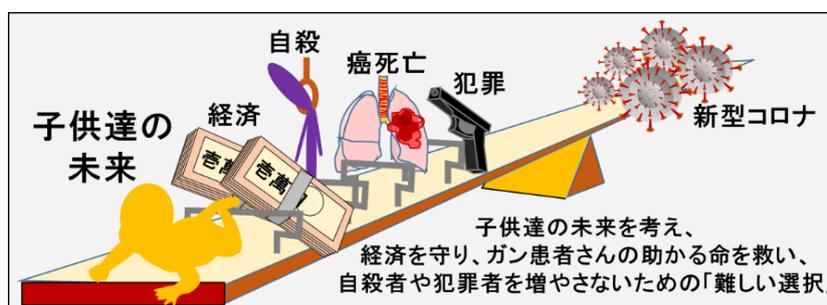
(入浴)：お風呂は免疫力を強くしてくれます。しかし、熱いお風呂に長くつかり、体が「ゆでダコ」のように赤くなった場合は、血管の拡張により免疫力の低下をまねきます。



(マスク)：予防面でも同様です。マスクは感染予防には重要ですが、マスクをして激しい運動をすると熱中症や低酸素血症といった危険な状態を招いてしまいます。特に近年は高温多湿のため、熱中症は昨年だけでも本邦で1,581人の命を奪っています。屋外でヒトとの距離がとれるところではマスクを外す習慣が必要かもしれません。また、高齢者の熱中症は屋内での発症も多いため、屋内の熱中症対策も急務かもしれません。総務省消防庁の速報値によると、8月3日から8月9日の間に熱中症で救急搬送された方は6,664人です。一方、同期間に新型コロナウイルス感染が確認された方は約8,200人です。新型コロナウイルス対策をとりながら、熱中症も予防しないとイケない大変な状況と思います。しかし、多くの皆さんは、各自で対策をとられこの難題を克服されているようで、感銘を受けています。なぜなら、2019年8月3日から8月9日までの熱中症での搬送者は15,299人で、今年は昨年よりも劇的に減っています。

(次亜塩素水)：「次亜塩素酸」は新型コロナウイルスを殺すためには有効ですが、誤って使うと肺炎を起こしてしまいます。事実、新型コロナウイルス対策のため、窓を締め切り頻繁に次亜塩素酸で部屋を消毒していた姉妹2人が、新型コロナウイルス感染ではなく、次亜塩素酸による肺炎で入院となった症例もあります。また、「次亜塩素水」ですが、空気中の低濃度散布は健康被害を引き起こす可能性があります。次亜塩素水のウイルス除去に対する有効性もアルコール等に比べて低く、使用に関する注意点が6月26日に経済産業省から通達されました。要点は、「次亜塩素水は紫外線で壊されるため遮光での保存が必要」、「皮脂などの汚れも次亜塩素水を破壊してしまうため、消毒場所の汚れをあらかじめ除去しておく必要がある」、「表面がヒタヒタになるまで次亜塩素水をたらし、しばらくして拭き取る」です。

(公共対策)：外出規制は感染者数を抑制出来きますが、長引くと財政破綻による自殺や犯罪の増加、そして子供達のはかり知れない精神的影響を起こしてしまいます。欧米では、ロックダウンにより、病院受診者や健康診断が減っています。これにより早期発見が遅れてしまい、5年後には、乳癌での死者が7.9～16.6%、大腸癌の死者が15.3～16.6%、肺癌の死者が4.8～5.3%、食道癌の死者が5.8～6%増えると試算されました (Maringe C, *Lancet* 2020 7/20)。癌による日本の死者は、昨年は37万人です。欧米の試算が正しく、そして日本がロックダウンを行っていたとすれば、少なくとも2万人以上の救えた命を5年後には失っていたのかもしれません。フランスやアメリカからロックダウンに伴い、心筋梗塞の患者さんの入院が減った事が報告されました。フランスの病院では心筋梗塞で入院された患者さんは、ロックダウン前の686人から481人に減少したようです。多くの患者さんが新型コロナウイルスの感染を恐れて、症状があっても受診を控えられているのかもしれません。結果、早期に受診されないため、病院での心筋梗塞の死亡率がロックダウン前の3%からロックダウン後には5%へと増加しています (Mesnier J, *Lancet Public health* 2020, 9/17)。また、精神疾患では50%以上、心疾患では43%、糖尿病では49%の患者さんの診断の遅れもイギリスから報告されています (Williams R, *Lancet Public Health* 2020, 9/23)。



また、経済学者の茂木洋之先生は、リクルートワークス研究所の「働く論点」で、「2021年の日本国内の自殺者は4万人以上の可能性もある」と5月時点で警鐘を鳴らされています。緊急事態宣言が発令された4～6月の日本のGDPは27.8%の減少で、戦後最悪と8月17日に報告されました。GDPの減少に相関して失業者も増えてきます。失業率に依存して自殺者数も増えるそうですので、茂木先生の警鐘が現実味を帯びてきているのかもしれませんが。事実、警察庁の発表によると、昨年8月の自殺者数は1,603人で、今年8月の自殺者数は1,849人と一か月間の自殺者数が249人増えたようです。また9月の速報値によると昨年9月の自殺者数は1,662人に対し今年9月は1,805人で143人の増加を認めています。10月の自殺者の速報値が報告されました。10月の自殺者は2,153人で、昨年比べて614人増えています。10月の新型コロナウイルス感染による死者数を超えている状態です。11月の自殺者数は1,798人で昨年より179人増えています。8月から11月の僅か4か月間で、昨年比べて自殺者数は1,185人増えているようです。

メンタルの疾患で通院されていた約1,421万人の調査結果がイギリスから1月11日に報告されました(Carr MJ, *Lancet Public Health*, 2021 1/11)。都市封鎖により、うつ病患者さんの通院が43%、不安障害の患者さんの通院が47.3%、新規の患者さんが36.4%減少したようです。十分な治療が受けられない事により、病状が悪化し自殺者が増加してくる懸念が示されています。

「実行再生産数」は1人が何人の方に感染させるかの指標で、「1」を超えると感染拡大の危険が出てくることになります。「公共イベントの中止」「学校閉鎖」「10人以上の集会の規制」「外出規制」「移動制限」といった対策が実行再生産数に及ぼす影響について131か国の調査結果が10月22日に報告されました(Li Y, *Lancet Infectious Disease*, 2020, 10/22)。この様な対策をとった後に効果が表れるのは8日後、そして対策を解除した後に、再び感染者の増加が認められるのは17日目からのようです。実行再生産数を最も抑え込めるのは「公共イベントの中止」で「0.76」に低下すると報告されています。また、「10人以上の集会の規制」と組み合わせると実行再生産数は「0.71」に低下するようです。一方、規制を解除後に実行再生産数を増やす可能性が高いのは、「10人以上の集会の規制の緩和」で「1.25」、そして「学校閉鎖の解除」で「1.24」のようです。しかし、学校閉鎖についての統計は、「学校側が何も対策をとっていない場合」の試算となります。また、幼稚園児と小学生は、中学生や高校生に比べて感染のリスクが低い事はわかっていますが、今回の調査では幼稚園から高校までが一括して学校として取り扱われています。

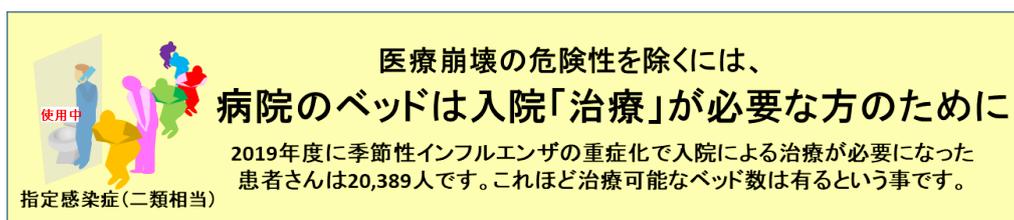


世界41か国を対象とした「実行再生産数」に影響を与える調査結果が12月15日にも報告されました(Brauner JM, *Science* 2020, 12/15)。実行再生産数を、1000人以上の集会の禁止で23%、100人以上の集会の禁止で34%、10人以上の集会の禁止で42%減少させることができるようです。また、濃厚接触(face-to-face)が生じる仕事の禁止では18%、外出制限では13%、大学を含む学校閉鎖では38%へ減少できると報告されています。

14,622人の濃厚接触者の解析結果が11月24日に報告されました(Sun K, *Science* 2020, 11/24)。19%の一握りの感染者が感染を拡大させている可能性が9月17日に報告されていました(Adam DC, *Nat Med* 2020, 9/17)。今回の報告でも、僅か15%の感染者が感染を拡大させていると報告されています。新型コロナウイルスを巻き散らかすスーパースプレッダーにならないように、人前でのマスク着用は最低限必要なのかもしれませんが。また、感染の殆どは地域内で起こっており、他県からの持ち込みは少ない事も報告されています。やはり、これまで報告されているように家庭内感染が最も多いようです。感染の鍵をにぎるのは接

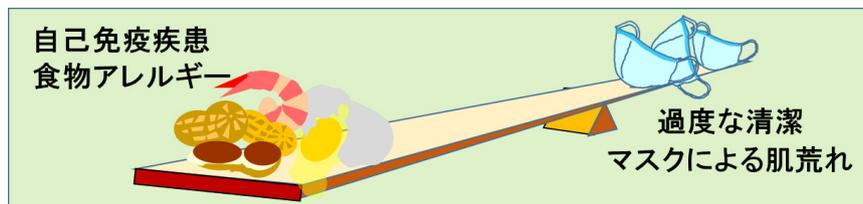
触時間です。よって、外出制限が発動されると家庭で過ごす時間が長くなり、家庭内感染が増加してしまうようです。

(指定感染症)：新型コロナウイルスは「指定感染症」に現在認定されています。感染者や疑いのある方を即座に保健所に知らせないといけないため、感染者数の把握には非常に有効です。また、重篤な感染症の封じ込めには絶大な効果を発揮します。一方、入院や宿泊施設での隔離が原則となります。無症状や軽症者の多い場合は、「入院してまでの治療が必要ない方」のために病院のベッドや医療従事者が使われてしまいます。結果、ベッド不足や医療従事者のマンパワー不足に陥り、新型コロナウイルス以外の病気の治療が疎かになり医療崩壊へと繋がる危険性も秘めてきます。例えば、季節性インフルエンザは昨年本邦で3,325人の尊い命を奪っています。死者数が多いからといって、季節インフルエンザを指定感染症に認定してしまつたら、結果は火を見るより明らかかもしれません。



季節性インフルエンザに約1,200万人の方が毎年本邦で感染されています。このうち、2019年度に入院治療が必要になった患者さんは20,389人と国立感染症研究所が報告されています。季節性インフルエンザの入院は冬場の約4カ月間に集中することから考えると、毎月5,000人以上の入院治療が必要な中等症以上の感染者は、日本は問題なく対応できる計算になります。勿論、院内感染を防ぐため感染予防対策はしっかりと取られています。また、日本の人口当たりの病床数は世界でも最多です。一方、一日あたりの新型コロナウイルスの新規感染者数は、日本の2,514人(11月22日)に比べて、人口が日本の半分のフランスで約6万人(11月6日)、人口が日本の約3倍のアメリカでは約18万人(11月19日)です。フランスやアメリカでは、日本より病床数が少いうえに、一日の新規感染者数が日本の25倍以上という危機的状態です。それでもギリギリの状態です。また、日本のように「おもしろいマスク文化」が浸透していないため、アメリカなどでは「マスク着用反対」のデモまで行われ感染拡大に歯止めがかからない状態です。これらの科学的根拠から考えると、日本での医療崩壊は起こらないと考えるのが妥当かもしれません。しかし、もし日本で医療崩壊が起これば、過剰な規制や風評被害による医療従事者の疲弊しかないのであるかもしれません。弱い新型コロナウイルスではなく、ヒトの感情に誘発される医療崩壊は決して起こさないように注意が必要かもしれません。

(衛生仮説)：衛生仮説として知られる概念があります。免疫は常に外敵と戦う事により、学び成長しています。この成長により、敵が整形手術をして来ても、過去の戦いから学んだ経験を活かし、敵と認識して追い出します。また、オレオレ詐欺のように騙しに来ても、迷わされることはありません。しかし、過度な清潔状態では訓練の機会が失われ、免疫細胞は敵に簡単に騙されアレルギーや自己免疫疾患が起り易くなってしまいます。日本では、アレルギー疾患や炎症性腸疾患が右肩上がりに増えて来ています。戦後からの衛生状態の劇的改善により、免疫が敵と戦う訓練の回数が減ってしまった事が主な原因と考えられています。つまり、非衛生状態では感染症が増え、過度に清潔な状態ではアレルギー疾患や自己免疫疾患が増えるため、常にバランスが重要と云うことです。新型コロナウイルス対策のために過度な衛生状態が続けば、数年後にはアレルギー疾患や自己免疫疾患が爆発的に増える可能性も否定はできません。



食物アレルギーの予防は「3歳まではアレルギー物質を食べさせない」が世界共通でした。しかし、2008年に「二重抗原暴露仮説」が提唱されました (Lack G, *J Allergy Clin Immunol* 2008, p1331)。「アトピー性皮膚炎などの傷口から食物が暴露した後に、その食物を食べると食物アレルギーになる」よって「皮膚の傷に食物が暴露する前に食べさせる」という新説です。この新説が正しい事は多くの臨床試験ですでに証明されており、多くの国の臨床ガイドラインも変更されています。日本アレルギー学会も食物アレルギーガイドラインを「食物アレルギーを恐れて離乳を遅らせない、そしてアトピー性皮膚炎など炎症のある皮膚は保護する」へと変更しています。ここで問題となるのが、マスクの長期着用により口の周りの皮膚がただれる事です。もし、ただれた皮膚に食物が触れてしまうと、その食物に対するアレルギーを起こす可能性があるかもしれません。口の周りの肌の入念なお手入れが重要かもしれません。また、ヒトと接しない時にはマスクを外されることをお勧めします。

(高齢者保護) : 新型コロナウイルスに関して多くの結果が蓄積され全容が見え始めています。厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症の国内発生動向」によると、9月2日時点の新型コロナウイルスによる49歳以下の死者は23人です。昨年も、3,325人もの尊い命を奪った季節性インフルエンザから考えると、49歳以下の方にとって新型コロナウイルスはインフルエンザほど怖くないようです。一方、新型コロナウイルスは、1,071人もの70歳以上の方の尊い命を奪っています。しかし、「人口動態統計」によると、誤嚥性肺炎による日本の死者数は毎年3万人以上で2017年は35,788人です。高齢者にとって新型コロナウイルスは誤嚥性肺炎ほど怖くないのかもしれませんが、また、全年齢層での新型コロナウイルス感染の死者数は、9月2日時点で1,248人です。一方、警察庁によると、昨年も3,215人もの尊い命を交通事故が奪っています。交通事故の方が新型コロナウイルスより怖いかもしれません。つまり、新型コロナウイルスは「49歳以下では季節性インフルエンザより怖くなく」、「高齢者では誤嚥性肺炎より怖くなく」、「全年齢層にとっては交通事故より怖くない」事になるのかもしれませんが。



ただし、高齢者にとって新型コロナウイルスは驚異である事は事実です。やはり、49歳以下の方と高齢者では異なったバランス感のある対策が必要なのかもしれません。9月9日に高齢者施設の委細な研究結果が報告されました。新型コロナウイルスに感染した高齢者のうち43.8%は無症状です (Ladhani SN, *EClinical Medicine* 2020, 9/9)。同様に、高齢者の多いダイヤモンド・プリンセス号の集団感染でも無症状者は58%でした。一方、症状がでた高齢者の死亡率は35.7%と非常に高くなります。つまり、高齢者には無症状の方が多く、知らず知らずのうちに施設内で感染を広げてしまうのかもしれませんが、そして、感染して症状が出てしまうと重症化を非常に起こしやすいと言う悪循環が起こるのかもしれませんが。また、この研究では、感染者全員のウイルス遺伝子配列も解析しています。驚く事に、異なった変異を持つ40種類以上の新型コロナウイルスが施設内で検出されています。すなわち、知らず知らずのうちに、いたる所から施設内に新型コロナウイルスが持ち込まれているのかもしれませんが。やはり、49歳以下の検査は症状

のある方のみ限定して、残りの検査能力全てを高齢者関連事業者(高齢者施設とデイケアサービス)、その利用者、そして高齢者と同居されている方に集中するのが合理的なのかもしれません。また、たまに行うのではなく週一回の検査は必要かもしれません。

スウェーデンから高齢者に関する調査結果が 10 月 27 日に報告されました (Branden M, *Lancet Healthy Longevity* 2020, 10/27)。新型コロナウイルス感染による死者が多いのは、集団生活を行う高齢者施設の高齢者と、人口密度が高い地域で 66 歳未満の働いている方と同居されている高齢者のようです。やはり、高齢者関連施設に特化した重点的な PCR 検査が必要なのかもしれません。また、都市部で高齢者と同居されている方も細心の注意が必要です。

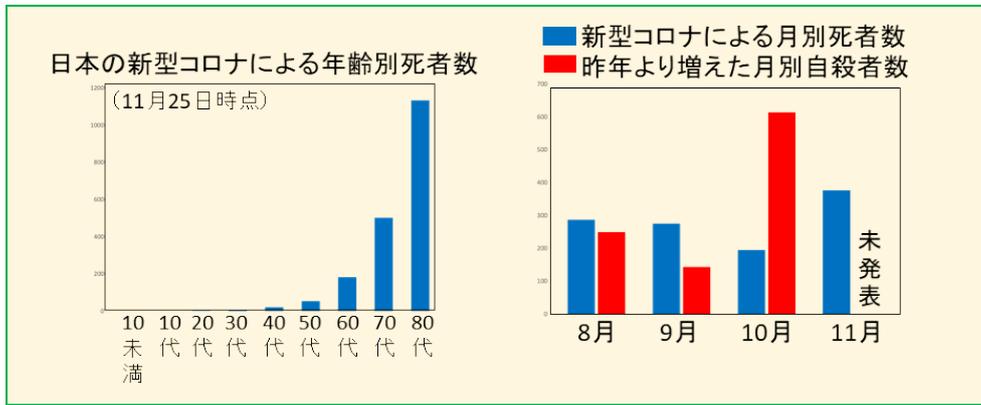
(FOCUSED PROTECTION): 行政の対策について世界で激論が交わされ始めているようです (Burki TK, *Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 11/24)。多くの国で現在行われているのが、都市封鎖などの行動制限により新型コロナウイルスの流行速度を抑える「John Snow Memorandum」と呼ばれる戦略です。歴史的に流行速度が落とせる事が確実な手法です。一方、国民全員に行動制限を出す必要はないと言う「Focused Protection」と呼ばれる新たな戦略も提唱されています。「重症化の危険性のある人達を守る事に全勢力を注ぎ、重症化する危険性の無い人達にはインフルエンザ同様の対策に留め、経済を維持する」と言う戦略です。主に 3 つの理由により提唱されているようです。

- 1) これまでの感染症と異なり、新型コロナウイルス感染では限られた方しか重症化しない。
- 2) 一人でも感染者が出れば躊躇なく町を封鎖出来る中国と異なり、都市封鎖などの行動制限は新型コロナウイルスの流行を一時的に抑制するだけで、最終的に第 2 波に多くの国が見舞われている。
- 3) 行動制限により数年後に起こりえる計り知れない副作用の懸念が払拭できない。

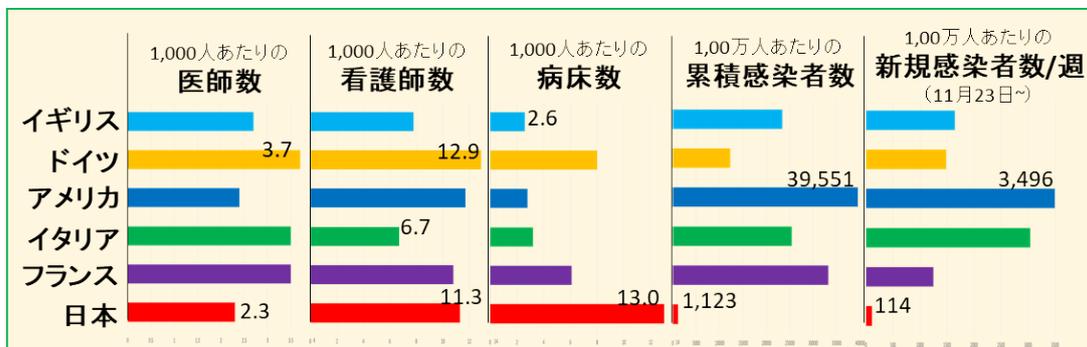
都市封鎖などの行動制限は劇薬にあたります。効果は強いのですが、強い副作用も起こしてしまいます。何度も劇薬を使い、その病気は治しても副作用で死んでしまっただけでは意味がありません。劇薬の効果と副作用の影響を慎重に判断する時期に入っているのかもしれません。



まずは日本の現状を客観的に見てみました。厚生労働省の 11 月 25 日の報告では、新型コロナウイルスによる死者数は高齢者に集中しています。また、8 月から 11 月の 4 か月間の新型コロナウイルスによる死者数は約 1,145 人です。一方、同 4 か月間の自殺者数は 7,715 人で、昨年の同期間に比べて増えた自殺者数も 1,185 人で新型コロナウイルス感染による死者数を僅かに超えています。「発症前の無症状の方が感染を広げている」という蓄積された結果 (Sun K, *Science* 2020, 11/24)、さらには、症状が有っても軽いため約 91%の方は検査を受けられていない事実 (Quel C, *Nat Med*, 2020, 10/29) から考えると、国民全体を対象とした流行の抑制は難しいのかもしれません。また、第 1 波の緊急事態宣言による副作用も自殺者の増加という形で見え始めているようです。また、高齢者の感染者が増えれば、重症者が増える事も明らかです。やはり、高齢者を対象とした重点的な対策が新型コロナウイルスに対しては合理的であると個人的には思います。



「John Snow Memorandum」と「Focused Protection」のどちらも最優先課題は「医療崩壊を起こさない」です。よって、日本の医療体制と感染者状況を欧米諸国（イギリス、ドイツ、アメリカ、フランス）および医療崩壊を第1波で起こしてしまったイタリアと比較してみました。経済協力開発機構（OECD）によると、人口あたりの日本の医師数は、アメリカと同程度で低い水準にあります。医師達が最も頼りにする看護師さん達は十分に確保されています。また、病床数の多さは世界でもずば抜けています。医療崩壊を起こしてしまったイタリアは病床数が日本の1/4と非常に少ないようです。最も重要な点は、新型コロナウイルス感染による集中治療室での救命率が世界最高レベルであるように、最高水準の医療レベルが日本の特徴です。客観的に見て、日本の医療体制と水準は欧米に引けを取らないどころか、卓越していると言っても過言でないのかもしれませんが、しかし、感染者数が多すぎれば、やはり日本といえども過信はできません。よって、次に日本の新型コロナウイルスの感染者数を見てみました。世界の情報を毎日更新されている札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所ゲノム医科学部門のデータを引用させて頂いています。これまでの累積感染者数が欧米に比べて数十倍少ないのが日本の特徴です。また、日本でも感染者が増え始めた11月23日から1週間の新規感染者数を比べても、欧米の数十分の一です。例えば、11月の人口100万人あたりの新規感染者数（1週間）は、アメリカの3,496人に対して日本は114人です。また、新型コロナウイルスの重症化を起こし易い肥満や鎌状赤血球症などの基礎疾患が日本人には少ないのも特徴です。事実、人口100万人あたりの新型コロナウイルスによる死者数は日本が17人なのに対して、イギリスが859人、ドイツが205人、アメリカが809人、イタリアが919人、フランスが809人です。客観的にみて、日本は医療体制も充実し、最高水準の医療レベルを維持し、欧米に比べて数十倍少ない感染者に遭遇している現状です。もし、この状態で医療崩壊を起こす可能性があるのであれば、今こそ「欧米に比べて少ない感染者数で、なぜ医療崩壊の危機に直面するのか？」を早急に調査して改善する必要があるのかもしれない。



東京新聞のWeb記事によると、1月13日に菅首相の記者会見で米国ブルームバーグ社の記者が、「1日に万単位の感染者が出る国と比べると、かなり水準が違うにもかかわらず、日本では医療崩壊の懸念が出ている理由」に関する質問をされたようです。私も米国ハーバード大学医学部に22年間勤務した経験上、世界各国の医療従事者と話す機会がありますが、皆さん日本の医療崩壊の可能性については「Are You Sure?」、つまり「信じられない」と言う一応の反応です。世界中の多くの医療従事者や研究者達はブルームバーグ

社の記者と同じ疑問を抱いているのかもしれませんが。一方、日本の新型コロナ治療に当たられている現場は逼迫しているのも事実です。欧米に比べて少ない感染者数と重症者数で医療現場が逼迫してしまう原因を調査し早急に改善してこそ、最先端の医療技術と医療体制を誇る「医療大国としての日本」の地位を世界で維持できると共に、多くの命を救えると真に思います。

日本の看護師さんの数は、世界でもトップクラスのはずですが、人手不足が起こっているようです。「新型コロナウイルス」という単語が付加されるだけで過剰に増えてしまう業務による疲弊、および風評被害等により仕事を敬遠される方もいらっしゃるのかもしれませんが。また、命を守る最後の砦は集中治療室です。日本医師会 COVID-19 有識者会ホームページに、スウェーデンのカロリンスカ大学病院の宮川詢子先生がスウェーデンの状況を詳しく報告されていたので読んでみました (<https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/3743>)。人口 1,000 人あたりの病床数は日本が 12 床以上に対してスウェーデンでは約 2 床と非常に少ないため、医療戦力を最後の砦である集中治療室に集中されています。しかし、集中治療室勤務は、命の危険も伴い風評被害も受けやすいため給料を 220%へと増やされているようです。日本でも新型コロナウイルス感染症対策分科会の尾身茂会長が「人員確保のための行政による金銭的サポート」を提言されています。大阪府の吉村知事も新型コロナ専門病院の看護師さん達に 50 万円の特別手当を支給されるようです。看護師さん無しでは医療は成り立ちませんので、人手不足が早急に解決できると祈っています。

「コロナ疲れ」、「コロナ観の相違」など初期の段階に比べ日本の状況も変わってきています。やはり、新たな戦略が新型コロナウイルスには必要なのかもしれませんが。「Focused protection」の対策としては、重症化の危険性がありながらも働いている方に対する公費による「サバティカル制度」の導入、すなわち公費による長期休暇をとってもらう事が提言されています。また、重症化の危険が高い方に対し、公費により宿泊所を提供することも助言されています。高齢者と同居されている方も、職種に応じて「リモートワーク」、「サバティカル」、「宿泊所の提供」が選択できれば、より効率的のかもしれませんが。12月1日に小池東京都知事が「GO TO トラベルに、高齢者および基礎疾患のある方の自粛」をお願いされました。また、菅総理も容認されています。新型コロナウイルスによる重症化の危険性の高い方の命を守りながら経済もまわす「focused protection」の現れかもしれません。

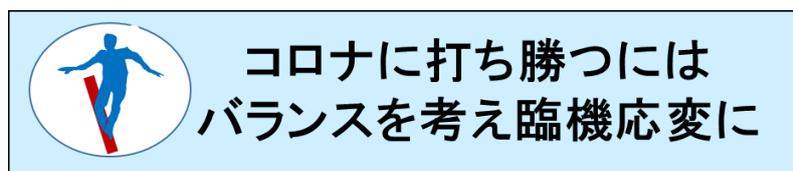
また、高齢者施設の保護が非常に重要と思います。PCR 検査による感染拡大阻止には、「たまに行う検査でなく、最低でも 1 週間に 1 度の PCR 検査が必要」なことも報告されています(Grassly NC, *Lancet Infectious Disease*, 2020 8/18)。高齢者関連施設の職員に対する公費による週 1 回の定期的 PCR 検査が重症化患者数の抑制には効果があるのかもしれませんが。また、「新型コロナウイルスの鍵に対する IgG」が備わった方はヒトにうつす可能性はほぼ無くなるため、PCR 検査を免除しても良いのかもしれませんが。やはり、日本の誇りは「思いやりのマスク文化」です。感染者全てがヒトにうつしているわけではなく、約 15~18%の限られた方がヒトにうつしている事もわかっています(Sun K, *Science* 2020, 11/24)。重症化の危険が無い方は、「症状が無くても自分は感染しているかもしれない、だから絶対に高齢者にはうつさない」という思いやりの気持ちでのマスク着用を心よりお願いします。

(検査法の使い分け): 新型コロナウイルス検査の使い分けについて 9 月 30 日に意見が出されました(Mina MJ, *New Engl J Med* 2020, 9/30)。新型コロナウイルス感染は、ウイルスが体内に侵入し急速に増える「潜伏期 (pre-infectious)」を経て、ウイルス量がピークに達する「感染期 (infection)」、そして徐々に減ってくる「回復期 (post-infectious)」にわかれます。潜伏期には症状は出ませんが人にうつす可能性があります。感染期に入ると、自然免疫軍と新型コロナウイルスの激戦が始まり種々の症状が出始めます。自然免疫軍が苦戦してしまうと新型コロナウイルスは増え続けますが、獲得免疫軍が参戦を始めると新型コロナウイルスも制圧されはじめ、このころをピークにウイルスの数も減り始めます。回復期に入ると、新型

コロナウイルスは免疫軍のコントロール下にあるため、症状は残ってもヒトにうつしてしまうようなウイルスの増殖は無くなります。PCRのように検出感度が高い検査では、潜伏期、感染期、回復期全ての段階で陽性となります。症状が出る前の濃厚接触者の検査には優れていますが、人にうつす可能性がほぼ無い回復期の方も陽性と診断され隔離対象となってしまう欠点があります。一方、検出感度が低い抗原検査では、回復期の患者では陽性になりませんが、症状のない潜伏期の患者さんも陰性となってしまいます。よって、濃厚接触者などの検査には使えない欠点があります。両者の利点と欠点を利用し、濃厚接触者や重点的検査の必要な高齢者施設では感度の高いPCR検査を用い、症状のある方を診察するクリニックでは感度の低い抗原検査を用いるといったバランス感のある検査法の活用が合理的なのかもしれません。ただし、最も重要なポイントは、どちらの検査においても、陰性だからといって感染していない証明にはならないという事です。感度の高いPCRでさえ10%以上の感染者は「偽陰性」すなわち、感染していても結果は陰性となってしまいます。「スーパースプレッダー」にならないためにも、症状があれば検査結果に関わらず仕事を休まれる事を強くお勧めします。



すなわち、「共存が必要なウイルス」に対しては「これが正しい」という選択肢はありません。個人個人で、そして、その時その時の状況に応じて異なるという事です。新型コロナウイルスを正しく理解し、自身にあった最善の対策を臨機応変にとることが必要なのかもしれません。



[死亡率との相関因子は？]

日本株 BCG の接種国では新型コロナウイルスによる死亡率が低い傾向を認めたため、新型コロナウイルス感染に影響を及ぼす可能性が報告されている以下の要因と新型コロナウイルスによる 100 万人あたりの死者数 (5 月 21 日現在) を比較してみました。人口あたりの死者数は、札幌医科大学フロンティア医学研究所のデータを使わせて頂いています。世界各国の結果を毎日アップデートして下さるため、我々研究者には非常に有用で、この場をお借りして札幌医科大学フロンティア医学研究所の皆様にご心より感謝申し上げます。

(BCG 以外の検討項目)

- **外出規制発動の速さ** : News Japan に示された初感染者が確認されてから何らかの規制が発せられるまでの日数と比較しました。都市封鎖などのロックダウンを発令しなかった国は「封鎖ナシ」、規制策をとらなかった国は「規制ナシ」で表示しています。
- **PCR 検査数** : OECD が報告した 5 月 4 日時点での 1000 人当たりの PCR 検査数と比較しました。
- **高齢者** : 高齢者割合 (%) と比較しました。
- **肥満率** : BMI30 以上での死亡率が高い報告がアメリカなどからあるため、肥満者数割合 (%) と比較しました。

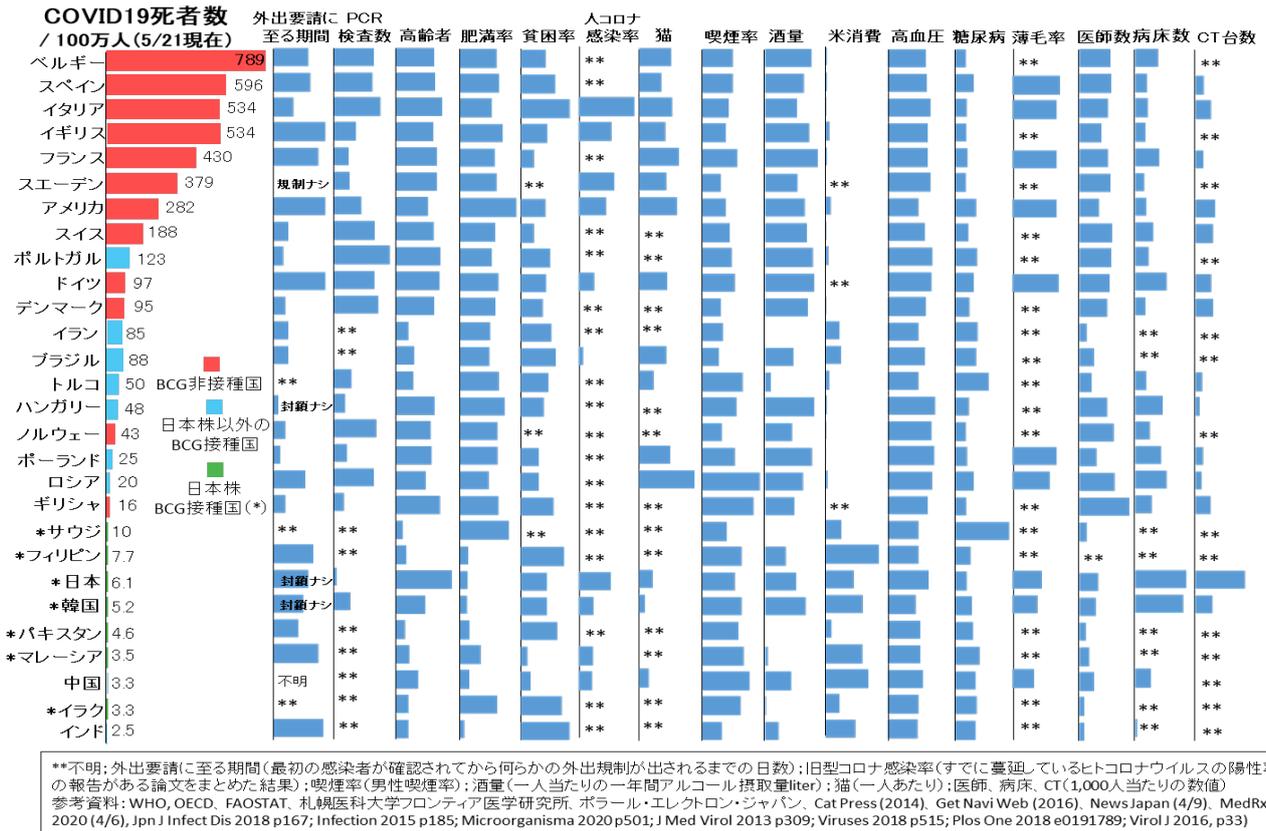
- **貧困率**：米国ではニューヨーク市の貧困地区での新型コロナウイルス抗体保有率が 40%を既に超えてきたとの報告もあり、貧困者割合 (%) と比較しました。
- **ヒトコロナ感染率**：ヒトコロナウイルスは、新型コロナウイルスのパンデミックの以前より全世界に蔓延しており、ヒトコロナウイルスに対する抗体を持つ人は、新型コロナウイルスからすでに守られている可能性も報告されています。よって、季節性インフルエンザ流行期に混在するヒトコロナウイルス陽性者割合と比較しました。ただし、WHO や OECD の世界的統計がないため、各国から報告された論文のデータを利用しており、結果が出された年代は国々で異なります。
- **猫**：ヒトに類似したアンジオテンシン変換酵素 2 を持つため、ネコやフェレットは新型コロナウイルスに感染してしまいます。ネコからヒトへの感染は確認されていませんが、ミンクからヒトへの感染は一例報告されています。アンケート調査による猫をペットとして飼っている人の割合を Cat Press (2014) から引用させて頂きました。



これまでの感染実験により、ミンク、猫、フェレット、コウモリに加えてハムスター、ウサギ、犬、サルも新型コロナウイルスに感染する事が報告されています。一方、豚は感染しないようです。今回、ミンクの大量感染を起こしたオランダから調査結果が 11 月 10 日に報告されました (Munnink BB0, *Science* 2020, 11/10)。ヒトに感染した新型コロナウイルスがミンクに感染し、感染したミンクから再びヒトへと感染を広げたようです。

- **喫煙率**：タバコは閉塞性肺障害を起こすため肺炎の重症化が非常に高くなります。一方、ニコチンは新型コロナウイルスのアンジオテンシン変換酵素への結合を阻害して感染を抑制するとの報告もあります (Vardavas CI, *Tab Induc Dis* 2020, 5; Farsalinos K, *Intern Emerg Med* 2020, p845)。また、新型コロナウイルス感染による重症化は男性に多いため、男性の喫煙率と比較しました。
- **酒量**：飲みすぎは免疫力を低下させることはよく知られています。一人当たりの年間アルコール摂取量 (L) と比較しました。
- **米消費**：でんぷんや糖分は免疫細胞のエネルギー源となるので、国民当たりの米消費量を比較しました。
- **高血圧**：高血圧患者さんに重症化が多いとの報告があるため、高血圧罹患率と比較しました。
- **糖尿病**：コントロールがうまくいっていない糖尿病は、免疫力低下を起こす代表疾患です。よって、糖尿病罹患率と比較しました。
- **薄毛率**：男性ホルモン過剰の場合、新型コロナウイルス感染による重症化が多いとの報告があり、男性型脱毛症患者数を調べたかったのですが、見つける事が出来ず、アデランスの HP より各国の薄毛率を引用しました。

● 医療系：1,000人当たりの医師数、1,000人当たりの病床数、そして1,000人当たりのCT台数とも比較してみました。



死亡率が低い国すべてに共通して認められるのは BCG 接種だけでした。また、最近になり爆発的に患者数が増えながら、BCG を接種しているロシアやインドでは依然死亡者数が欧米に比して非常に少ない状態です。同じく、感染者数が爆発的に増えているブラジルでは、他国と異なり細菌数が少なく特殊なモロー株を使っています。日本株 BCG を接種している国の 7 月 7 日時点の 100 万人あたりの死亡者数は、イラク 61 人、サウジアラビア 55 人、パキスタン 21 人、フィリピン 12 人、日本 7.7 人、韓国 5.5 人、マレーシア 3.7 人と他国に比べて依然低いようです。といわれる BCG を接種しています。よって、日本株やソ連株に比べて抑制効果は疑問でしたが、ブラジルでも欧米に比べて死亡者は少ないのかもしれませんが。事実、6 月 15 日での 100 万人あたりの死者数は、イタリア 568 人、アメリカ 349 人、ブラジル 203 人、ロシア 47 人、日本 7.3 人、インド 6.7 人です。また、ブラジルやロシアでは、その後爆発的に感染者が増え、7 月 7 日時点の人口 100 万人あたりの感染者数は、イタリアの 2,992 人を遥かに超えて、ロシアは 4,662 人そしてブラジルは 7,451 人です。一方、7 月 7 日時点の 100 万人あたりの死亡者数は、イタリアが 576 人、ロシアで 69 人、ブラジルで 305 人です。感染者数から考えると、イタリアに比べて死亡率はブラジルで 4.7 倍低く、ロシアでは 13 倍低い計算になります。

死亡率が突出して高い国を見ると、「高齢者が多く」、「肥満率が高く」、「BCG が義務付けられていない」という 3 つの共通点があるのかもしれませんが。すなわち、高齢による免疫力低下、BCG による免疫訓練の欠如、そして肥満による横隔膜の動きが制限されウイルスを肺からはき出しにくい状態が重なることにより、死へとつながる重症化を引き起こしてしまうのかもしれませんが。事実、BMI が 30 を超えるような肥満の方に死者が集中しています。最近の統計学的報告でも BMI が 30-35 を超えると新型コロナウイルスによる死亡率があがる事が報告されています。また、衛生状態や医療体制に問題があるため、アフリカでは 19 万人以上の死者がでると当初は推測されていました。しかし、感染が拡大しながらも欧米諸国に比べて死者が非常に少ない状態です。アフリカの殆どの国で BCG 接種が義務付けられていること、人口の 60%以上が 25 歳未満の若年者である事が影響しているのかもしれませんが。また、日本を含む BCG 接種が義務付けられて

いる国では結核感染が未だ認められ、全世界で毎年 400 万人以上の命を奪っています。結核感染自体も新型コロナウイルス重症化の軽減に何らかの影響を及ぼしている可能性も否定はできません。

〔重症化の決定は？〕

重症化を左右するのは、免疫力と敵(病原体)の強さのバランスです。免疫力は「正常」、弱まった状態の「免疫低下」、ほぼ働かない状態の「免疫不全」に大別されます。免疫不全では、「日和見感染」として知られるように、我々が常に持っている「常在細菌」に対してでさえ死に至る感染症を起こしてしまいます。代表例は、高齢者の誤嚥性肺炎です。口腔内細菌と呼ばれる我々が口の中に普通に持っている細菌でさえ、肺に入ってしまうと死に至る肺炎を起こしてしまいます。誤嚥性肺炎は 2017 年だけでも本邦で 35,788 人も尊い命を奪っています。免疫低下の状態では、常在細菌に対して問題はおこしませんが、季節性インフルエンザのように少し強い敵に対しては、苦戦して重症化してしまう場合があります。免疫が正常であれば、季節性インフルエンザのような弱い敵は、無症状か軽症のうちに撃退しますが、エボラ出血熱や SARS のような強い敵に対しては苦戦してしまい重症化の危険性もでてきます。重症化を理解するためには、免疫力だけでなく、敵、すなわち新型コロナウイルスの強さを知る必要があります。季節性インフルエンザと新型コロナウイルス感染症の類似点と相違点を日本のデータをもとに整理してみました。

新型コロナ	季節性インフルエンザ
死者(8/4現在): 1,022人	死者(2019年): 3,325人
人工呼吸器率(8/4現在): 0.84%	入院率(2019年): 0.17%
9歳未満の感染率は低い	感染者は15歳未満が最多
9歳未満の重症化は少ない	9歳未満と60歳以上に重症化最多
重症化は男性に多い	重症化に性差は無い
ワクチンは開発中	ワクチンがある(接種率約3割)

● 日本では毎年 1,200 万人の方が季節性インフルエンザにかかっています。「ワクチンがありながら、何故こんなに感染者が多い？」と思われる方がいらっしゃるかもしれませんが、理由は簡単です。厚生労働省の「インフルエンザワクチンの需要に関する研究」によると、全国民の約 3 割、特に、他人と接する機会の多い 13~65 歳の方では 23.3%しかインフルエンザワクチンを接種されていません。ワクチンがありながら十分な集団免疫ができないのが現状です。

● インフルエンザの重症化は性差に違いはありませんが、新型コロナウイルス感染の重症化は男性に多いようです。また、血栓症を起こしやすい状態の方に重症化が多いのも新型コロナウイルスの特徴かもしれません。

● インフルエンザ感染者の 41%は 15 歳未満で子供に多いのですが、新型コロナウイルスでは、9 歳以下の感染率は他の年齢層の 1/10 と低いようです。また、インフルエンザ感染では、9 歳未満と 60 歳以上に重症化が多いのですが、新型コロナウイルスによる子供の重症化は非常に少ないようです。

● 国立感染症研究所によると、2019 年度にインフルエンザで入院治療が必要となった患者さんは 20,389 人で、感染したヒトの約 0.17%は入院治療が必要だった計算になります。また、人口動態統計によると、2019 年の季節性インフルエンザによる死者は 3,325 人です。300 万人以上の新型コロナウイルス感染者のデータが蓄積されてきている米国 CDC は、新型コロナウイルス感染で入院治療が必要となった患者さんは 0.12%と報告しています。季節性インフルエンザに比べて、重症化する危険性は新型コロナウイルスも同じくらいかもしれません。

● 3月3日にWHOが新型コロナウイルスと季節性インフルエンザを比較した見解を出されています。その見解は、季節性インフルエンザに比べて新型コロナウイルスは、1) 感染力が弱い、2) 重症化しやすい、3) ワクチンや特効薬が無い、そして4) 「季節性インフルエンザは食い止める事ができないが、新型コロナウイルスは食い止める事ができる」というものです。当時は未知のウイルスの段階ですので、妥当な見解かもしれませんが。スウェーデンは異なった科学的判断により異なった対策をとりましたが、多くの国がWHOの見解に基づき「封じ込め」に舵をきったと思います。しかし、世界中で多くの感染者を出し、新型コロナウイルスも未知ではなくなってきました。WHOの初期の見解と異なり、「新型コロナウイルスは封じ込める事ができない、共存が必要なウイルスである」事は明確となっています。事実、7月23日にWHOのテドロス事務局長も「There is no going back to old normal」すなわち、「昔の日常は、もう戻らない」と言われています。もし、新型コロナウイルスが最初に考えられたように怖いウイルスであれば、怖いウイルスと共存しないといけないためテドロス事務局長の意見は正しいかもしれません。しかし、基礎疾患がなく免疫力が普通であれば、新型コロナウイルスは季節インフルエンザよりも怖くないことも分かっています。新型コロナウイルスを正しく恐れて冷静に対処すれば、「昔の日常」さらには「進化した昔の日常」に必ず戻れると個人的には強く信じています。



● 新型コロナウイルスに対する免疫を持たれる方は日本では非常に少ないため、アツと言う間に感染者が増えてしまいます。急激に感染者が増えると重症者数も相関して増えて医療崩壊へとつながる危険性がでてきます。よって、「他人にうつさない」思いやりの精神で、新型コロナウイルスの急速な拡大を防ぐことが重要となります。また、新型コロナウイルス感染の特徴を理解しながらの「数年後そして将来を見据えた新型コロナウイルスに適した対策」が必要なのかもしれません。

● 新型コロナウイルス感染により入院された患者さん 89,530人と季節性インフルエンザ感染により入院された患者さん 45,819人を比較検討した調査結果がフランスから12月7日に報告されました (Piroth L, *Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 12/7)。入院患者さんの平均年齢に差はなく、新型コロナウイルス感染で68歳、季節性インフルエンザ感染で71歳のようです。また、新型コロナウイルス感染による入院患者では肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病の方が多いのが特徴のようです。入院後の死亡率は、新型コロナウイルス感染では16.9%で季節性インフルエンザ感染では5.8%と報告されています。全年齢中の18歳未満の入院患者さんは、季節性インフルエンザで19.5%なのに対して、新型コロナウイルスでは1.4%です。やはり、季節性インフルエンザに比べて新型コロナウイルスでは若年者の重症化が少ない事が特徴のようです。しかし、11歳から17歳の若年者では、入院してしまうほどの重症化を起こすと死亡率が1.1%と季節性インフルエンザの0.1%を大きく上回るようです。特に若年者での死に至る重症化は肥満の方に集中しているようです。若いからといっても肥満の方は注意が必要です。

【新型コロナと季節性インフルエンザの同時流行の時の検査は？】

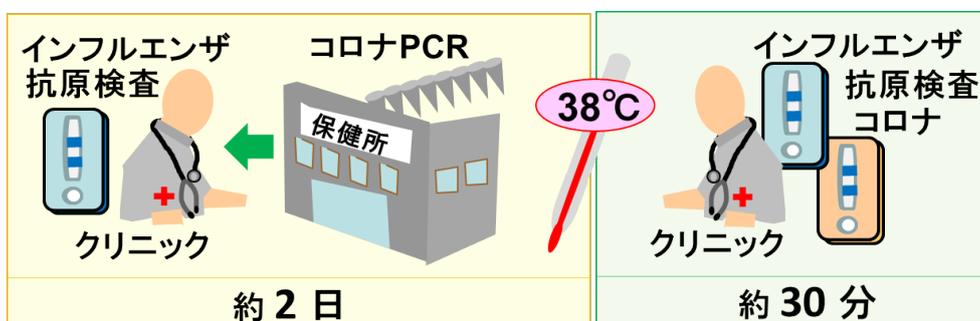
基礎研究において鉄則があります。身体に重要な役割を担っている可能性のある新しい分子が発見されたとします。世界中の研究者が実験を開始するのですが、道具がありません。よって、初期の道具として遺伝子が使われます。発見された分子の遺伝子配列さえわかれば、熟練した研究室では数日以内にPCRによ

る検討が開始できます。そして PCR の結果を元にした多くの論文が発表されます。遺伝子と異なり、タンパク質を基本とした道具の作成には時間がかかってしまいます。しばらくすると、タンパク質を基本とした道具ができ始め、PCR を使った論文とタンパク質を使った論文が入り乱れ始めますが、初期段階では PCR 結果の信用性の方が高いかもしれません。なぜなら、精度が担保されたタンパク質の道具を作り出すには技術と時間が必要だからです。しかし、時の流れと共に精度が担保された多くのタンパク質の道具も使えるようになります。この時期になると、PCR の結果だけを使い有名な科学・医学誌に投稿すると査読者達から必ず言われるお決まりの言葉があります。「タンパク質レベルで結果を再確認しなさい」です。何故なら、我々の身体に直接影響しているのは遺伝子ではなく、タンパク質だからです。新型コロナウイルスが我々の体に入るために必要な鍵は「スパイク」と呼ばれるタンパク質です。もし遺伝子があっても、スパイクが作られていなければ何もできません。

例えば、料理の材料(遺伝子)は揃えて、料理(タンパク質)を作っても、調味料を入れ忘れて味がなければ食べられません。また、死体にも遺伝子は残ります。遺伝子が陽性であっても、ウイルスが死んでいれば何もおこしません。料理を作っても腐らしてしまえば、誰も食べられないのと同じです。すなわち、遺伝子が陽性でも、ウイルスが機能している確証はもてません。言い換えれば、料理に使われる食材だけを見て、その料理の味は判断できないという事です。よって、日常的にクリニックで季節性インフルエンザ流行時に行われているように、新型コロナウイルスの診断も PCR 検査からタンパク質を検出する道具、すなわち抗原検査への移行期なのかもしれません。抗原検査には、「定性検査(陽性か陰性を判断する)」と「定量検査(ウイルス量も計算する)」の2種類があります。簡便に行えるのは定性検査で、PCR に比べて感度は落ちてしまうため無症状の患者さんには使用できません。しかし、症状がある患者さんでは、発症して2日目から9日目までは PCR と同等の感度があると厚生労働省が報告しています。つまり、「発熱などの症状がある」ためクリニックを受診される患者さんには、定性型の抗原検査も使用可能です。



「なぜ抗原検査の充実が必要か？」の最大の理由は、季節性インフルエンザと新型コロナウイルスの同時流行が冬に襲って来ると想定できるからです。この対策のため、季節性インフルエンザの予防接種を前倒しして開始した国もあるようです。もし現在の日本の制度で同時流行したら、どうなるでしょうか？熱が出たら、まず保健所で新型コロナウイルスの PCR 検査を受けて、陰性ならかかりつけのクリニックに行ってインフルエンザの抗原検査を受ける事になるのかもしれません。この診断の遅れが、昨年だけでも本邦で3,325 人もの尊い命を奪ったインフルエンザによる死者が激増する可能性も否定はできません。やはり、熱が出たら、「かかりつけのクリニックで季節性インフルエンザと新型コロナウイルスの抗原検査を同時に受ける」のが最善と個人的には思います。また、このためには、現在の新型コロナウイルスの指定感染症(二類相当)への分類が大きな壁になるのかもしれません。

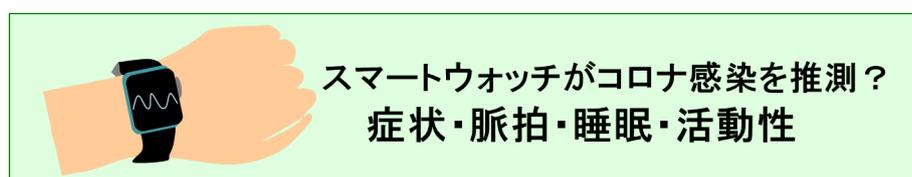


8月18日に報告された数理モデルの試算では、PCR検査を毎週行えば100人に感染するはずが23人に抑え込め、検査をしなくても症状のある方が自宅待機するだけで43人に減少するようです(Grassly NC, Lancet Infectious Disease 2020, 8/18)。この試算が正しく、「毎週のPCR検査」と「検査無し」で、この差しか生じないのであれば、「ガムシヤラなPCR検査」より「症状があれば自宅待機」を主軸とした対策のほうが合理的なのかもしれません。ただし、新型コロナウイルスは免疫弱者や血栓症を起こしやすい方には凶暴です。重症化の危険性がある方が多い高齢者施設などの職員に対しては、これまで以上の「週1回の重点的PCR検査」が必要かもしれません。それ以外の方にとっては、新型コロナウイルスは弱い敵であるため、症状があれば近くのクリニックで新型コロナと季節性インフルエンザの抗原検査を同時に受け、入院治療の必要がない感染者は必ず自宅待機する。また、重症化の危険がある方が同居されている場合は、ホテルなどの指定された療養施設で自己隔離する。そして、新型コロナウイルスに感染しても30%以上の方は無症状のため、「自分は感染しているかもしれない、だから免疫弱者には絶対うつさない」と常に想定して、ヒトと接する場では必ず「思いやりマスク」を着用する。このような対策で、新型コロナと季節性インフルエンザをたした死者数でさえ、昨年の季節インフルエンザによる死者数3,325人を下回ることができると個人的には信じています。

10月24日に興味深い結果が報告されました。吹き出す息(呼気)に含まれるガスの成分が新型コロナウイルス感染では特殊なのかもしれません。2施設の研究で、80~81.5%の精度で季節性インフルエンザ感染などの他の呼吸器疾患と区別できる可能性が報告されています(Ruszkiewicz DM, *EClinical Medicine* 2020, 10/24)。新型コロナウイルス感染者の呼気中では、エタノール、アセトン、オクタナールが増えて、メタノールモノマーが減っているようです。これらのガスの異常は、肺よりむしろ消化管や膵臓の変化が原因となっているようです。肺などの呼吸器に主に感染する季節性インフルエンザとは異なり、新型コロナウイルスは消化管など種々の臓器に感染するのかもしれません(Baum SG, *New England J Med*, 2020, 10/21)。また、呼気検査は、臨床ではピロリ菌感染の診断に、日常では飲酒運転の取り締まりに用いられており、キット化できれば簡便に行える手法です。今後、風船を吹くらませるだけで、簡単にクリニックで新型コロナウイルスの診断ができる日が来ることを願っています。

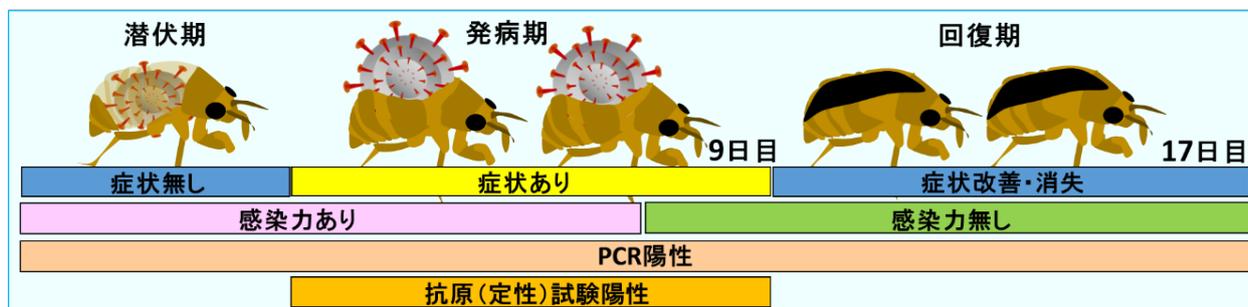


症状とスマートウォッチによる体調変化を組み合わせる事により、新型コロナウイルス感染を検出する取り組みが10月29日に報告されました(Quel C, *Nat Med*, 2020, 10/29)。30,529人を対象としています。3,811人に何らかの症状が出現し、実際PCR検査で陽性が確認された方は54人です。また、症状が軽いため3,751人の方は検査を受けられていないようです。この結果も、感染者を探し出す困難さを浮き彫りにしているのかもしれません。PCR陰性者に比べてPCRが陽性であった方に多く認められた症状は、「咳」、「息苦しさ」、「味覚・嗅覚異常」のようです。体調の変化では、心拍数には変化はないようですが、睡眠や日常の活動性が感染者では低下しているようです。



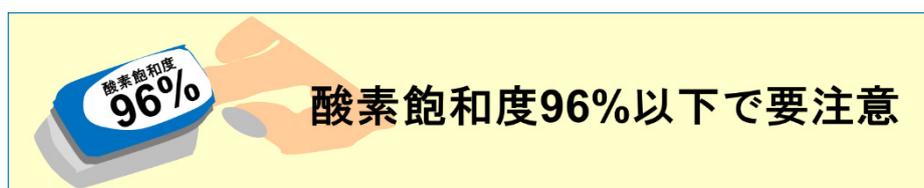
新型コロナウイルスの検出期間について、79もの論文を統計学的に整理した結果が11月19日に報告され

ました(Cevik M, *Lancet Microbe* 2020, 11/19)。PCR 陽性となる期間は上気道（鼻、咽頭、喉頭）で平均 17 日、最長で 83 日のようです。糞便では平均 17.2 日、最長で 126 日です。しかし、PCR は感度が高いためウイルスの死骸（抜け殻）を検出しているようで、ヒトに感染させる可能性のある生きたウイルスは、症状が出てから 9 日以内にほぼ全例で消えています。よって自己隔離は 10 日で充分と推奨されています。これまでの多くの報告されていたように、ヒトにうつす可能性が高い時期は、症状が出る以前の数日間と、症状が出た後 5 日目までのようです。



濃厚接触により感染した 14,622 人の調査結果が 11 月 24 日に報告されました (Sun K, *Science* 2020, 11/24)。濃厚接触から平均 5.3 日目 (2.7~8.3 日) で発症するようです。12 歳未満の子供は感染しにくく、65 歳以上になると感染しやすい事も報告されています。一方、感染のさせやすさ、すなわち人にうつす危険性に年齢差は無いようです。最も感染させる可能性が高い時期は、症状が出る直前のようです。これまで多くのグループから報告されたように、新型コロナウイルスは無症状のうちに知らず知らずのうちに人にうつしてしまう事になります。マスク着用により飛沫を飛ばさない事が、最善の予防策かもしれません。

病院の初診時に行われるルーチンの血液検査結果および身体所見を人工知能により解析することにより 77.4%の感度（新型コロナウイルス感染者を見逃さない確率）と 95.7%の特異性（新型コロナウイルス感染以外を陽性と判断しない確率）で新型コロナウイルス感染を診断できる可能性が 12 月 11 日に報告されました (Soltan AAS, *Lancet Digital Health* 2020, 12/11)。155,689 人の患者さんの中に含まれていた 437 人の新型コロナウイルス感染者を早期発見できるかを検討しています。最終判断には人工頭脳による包括的解析が必要ですが、新型コロナウイルス感染の可能性が高まる幾つかの指標も示されています。酸素飽和度の正常値は 96%以上ですが、初診での新型コロナウイルス感染者の平均値は 95.3%と僅かに低下しているようです。酸素飽和度はパルスオキシメーターで簡単に測定できるため、新型コロナウイルス感染者、特に早期治療が必要となる可能性がある感染者を探し出すには有用かもしれません。血液検査では「炎症を示唆する CRP の増加」、「血液の固まり易さを示唆するプロトロンビン時間の短縮」が新型コロナウイルス感染では認められるようです。新型コロナウイルスの重症化で免疫の獲得免疫部隊であるリンパ球が減る事は多く報告されます。一方、初診時では「アレルギーに関与している好酸球と好塩基球が減る」可能性も示されています。また、救命センターに救急搬送された新型コロナウイルス感染者では、血液ガスの検査で「カルシウムの増加」と「酸素が足りなくなると増えてくるメトヘモグロビンの増加」が認められるようです。



[重症化しやすい人は?]

これまでの報告をもとにすると、新型コロナウイルスの重症化を最も招きやすい要因は、「高齢」、「基礎疾患」、そして「肥満 (BMI>30)」になります。基礎疾患によっても重症化の危険性は異なるようで、米国疾患管理予防センター (CDC) は、「重症化の可能性が高い病気」「重症化の可能性が中等度の病気」、「重症化の

可能性はあるが低い病気」に基礎疾患を分類しています。また、男性型脱毛症はアンドロゲンの過剰産生により、幼少時の BCG 未接種は自然免疫細胞の訓練不足により、O 型以外の血液型の方は血栓症のリスクが増える事により、新型コロナウイルス感染の重症化の危険を伴うかもしれません。これらの要因が多ければ多いほど、重症化の危険性が増すのかもしれません。よって、いくつかの要因がある方は、新型コロナウイルス再流行時には「感染予防」のための、より一層の注意が必要かもしれません。また、米国 CDC は 7 月 10 日に重症化の危険性があるため注意が必要な人は、「65 歳以上で基礎疾患のある人」と「85 歳以上の高齢者」と位置付けています。また、若くても「肥満」や「基礎疾患」のある方は注意が必要です。

肥満 (BMI>30)	高齢	基礎疾患
新型コロナウイルス感染重症化の危険因子		
幼少期BCG未接種	男性型脱毛症	O型以外の血液型

新型コロナウイルス重症化の基礎疾患別危険度

重症化の危険性は高い	重症化の危険性は中等度	重症化の危険性はある
II型糖尿病 (HbA1c > 7.6) 心不全 心血管障害 心筋症 慢性腎疾患 閉塞性肺障害 (COPD) 鎌状赤血球症 臓器移植 萎縮性黄斑変性症	喘息 脳血管障害 高血圧 ステロイドで治療中の疾患	骨髄移植 エイズ 肝硬変 I型糖尿病 サラセミア

糖尿病だから重症化しやすいわけではなく、重症化の危険性は血糖値のコントロール状態に依存している可能性が 8 月 13 日に報告されました (Holman N, *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020, 8/13)。I 型糖尿病では HbA1c が 10 以上、または BMI が 20 以下で重症化しやすいようです。II 型糖尿病では HbA1c が 7.6 以上で重症化の危険性が増えるので、「かかりつけ医」の指示に従い、適度の運動を交えて血糖値を安定させることをお勧めします。また、肥満は高齢者より、むしろ若年者を重症化に導く可能性も報告されています (Holman N, *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020, 8/13)。若くて BMI が 30 を超えている方、例えば身長 176cm で体重が 92 キロ以上の方は注意が必要です。また、新型コロナウイルスによる死亡率が、腎移植後の患者さんにおいて非常に高い可能性がスペインから 8 月 13 日に報告されました (Cresp M, *Transplantation* 2020, 8/13)。新型コロナウイルスに感染した腎移植後の患者さん 414 人の検討では、ICU への入院率は 12.1%、人工呼吸器装着率は 17.6%、そして死亡率は 26.3%です。理由は明らかではありませんが、腎移植歴のある患者さんにおいては細心の注意を払われる事をお勧めします。一方、肝臓移植自体は新型コロナウイルスの重症化のリスクとならない事が 8 月 28 日に報告されました (Webb GJ, *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020, 8/28)。

8 月 24 日に米国マウント・サイナイ病院から新型コロナウイルス感染者 1,484 人を対象とした検討が報告されました。死につながる重症化の危険因子は、高い順に、加齢、IL-6 増加 (> 70pg / mL)、IL-8 増加 (50 pg / mL)、TNF α 増加、肥満、男性、慢性腎不全、慢性心不全、心房細動、不眠と報告されました。統計学的に優位差があるのは、慢性腎不全までのようです (Del Valle DM, *Nat Med* 2020, 8/24)。統計学的有意差はありませんでしたが、不眠も重症化を起こす危険因子の上位に位置付けられています。新型コロナウ

イルス対策として、十分な睡眠をとられることをお勧めします。



睡眠で新型コロナを撃退

● **高血圧**：高血圧の患者さんは新型コロナウイルスの重症化に陥り易い事は多くの報告より明らかです。新型コロナウイルスはアンギオテンシン変換酵素 2 を使って我々の細胞に侵入してきます。アンギオテンシン変換酵素 2 は血圧の維持に寄与しているため、アンギオテンシン変換酵素の働きを阻害する「アンギオテンシン変換酵素阻害剤」や「アンギオテンシン受容体拮抗剤」が高血圧の治療に用いられています。よって、「これらの薬がアンギオテンシン変換酵素の発現に影響し、高血圧患者さんを新型コロナウイルスの重症化に導いている」と言う仮説もありました。よって、高血圧患者さん 1,355,349 人にも及ぶ大規模調査が行われ、その結果が 12 月 17 日に報告されました (Morales DR, *Lancet Digital Health*, 2020, 12/17)。服用されている薬の種類によって、新型コロナウイルスの重症化を起し易いという事は無いようです。つまり、服用している薬の種類でなく、高血圧自体が新型コロナウイルス感染の重症化リスクとなります。高血圧は動脈硬化を促進し血液を詰まり易くしてしまいます。やはり、新型コロナウイルス感染による重症化の主原因は血栓症なのかもしれません。

高血圧が基礎疾患としてある新型コロナウイルスの感染者で「アンギオテンシン変換酵素阻害剤」や「アンギオテンシン受容体拮抗剤」を服用されている方と、他の高血圧治療薬を服用されている方の前向き試験の結果が 1 月 7 日に報告されました (Cohen JB, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 1/7)。上記の結果と同様に、「アンギオテンシン変換酵素阻害剤」や「アンギオテンシン受容体拮抗剤」を服用していても重症化には影響を与えないと報告されています。

● **ガン**：癌も免疫低下の因子として知られていますが、新型コロナウイルスに感染した癌患者さんの 24.4%の方は無症状のようです (Abdul-Jawad S, *Cancer Cell*, 2021 1/5)。また、進行ガンや特殊な血液系のガンでなければ、新型コロナウイルスに対する重症化率は健常人と変わらないと報告されています。

● **糖尿病**：スコットランドから全人口 (546 万人) を対象とした、糖尿病患者さんとの比較調査結果が 12 月 23 日に報告されました (McGurnaghan SJ, *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2020, 12/23)。新型コロナウイルス感染で死につながる重症化を起こされた方の 89.9%は 60 歳以上の方です。重症化率は糖尿病患者さんでは 0.3%で、健常人の 0.1%に比べて約 3 倍に増えています。しかし、「糖尿病だから重症化しやすい」というわけではないようです。糖尿病患者さんの中でも、「男性」、「介護施設に入居されている方」、「網膜症の合併のある方」、「腎機能の低下を認める方」、「血糖コントロールが不良の方」、「喫煙者」に重症化が多く認められると報告されています。

● **重症化因子**：新型コロナウイルス感染による重症化率を増加させる可能性がある因子が 12 月 11 日に報告されました (Jin J, *Nat Med*, 2020, 12/11)。これらの因子が組み合わさると、重症化率を 64 歳以下では 0.05%から 9.3%に、65 歳以上では 26.5%から 85.8%へと劇的に増加させるようです。これらの重症化因子は、「男性」、「ヒスパニック系人種」、「アフリカ系黒人」、「肥満」、「糖尿病」、「がん」、「高血圧」、「梗塞の既往」、「心不全」、「慢性腎疾患」、「閉塞性肺障害」、「関節リウマチ」と報告されています。

健康診断で「耐糖能異常」、「脂質代謝異常」、「高血圧」、「肥満」を指摘されながらも放置されている方がいらっしゃるかもしれません。これらの疾患を放置してしまえば、新型コロナウイルス感染による重症化が

起こり易くなることは明らかです。自分の命を守るため、今こそ近所の医師にご相談下さい。

高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常を指摘されても放置されている方

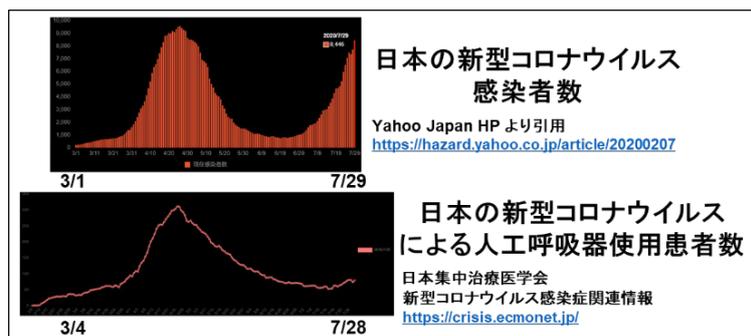
健康診断結果

BMI	30以上	医師ご相談下さい
血圧	160/100以上	医師ご相談下さい
LDL	160以上	医師ご相談下さい
血糖	125以上	医師ご相談下さい
HbA1c	6.5以上	医師ご相談下さい

自分の命を新型コロナから守るため
今こそ医師に相談しましょう

[重症化率は?]

PCR検査の増加により、新型コロナウイルスの「氷山の一角」ではなく「全貌」が見え始めています。全貌（感染者した人の母集団）が見え始めた事により、初期に報告された重症化率や死亡率が多くで減少して来ているようです。事実、米国と韓国から「基礎疾患の無い49歳以下の重症化率は0.1%以下」と報告されています、即ち1000人に1人以下です。また、3月1日からデータが蓄積されている米国CDC(weekly Summary)の7月24日の報告では、全年齢における重症化率は0.12%と報告されました。日本集中治療学会では、新型コロナウイルス感染で人工呼吸器を使用されている重症患者数を随時更新され非常に貴重な情報を提供されています。7月29日に報告された日本の感染者数は8,446人で、人工呼吸器が使用されている患者さんは74人、すなわち0.88%となります。重症化率は、米国の値0.12%より約7倍多くなります。この0.88%が正しいかもしれませんが、新型コロナウイルス感染では無症状や軽症が多いことからすると、感染者数は8,446人ではなく、既に59,122人(8,446人 x 7)いらっしゃると思うのが妥当かも知れません。また、第一波の時に感染者数が最多（現在の感染者数）だったのは4月26日の9,557人で、人工呼吸器を必要とする患者さんが最多となったのは、4月27日の311人です。重症化率は3.25%という計算になり非常に高いようです。4月27日時点で人工呼吸器を必要とされた患者さんは、今回より4.2倍多くいらっしゃいます。となると、59,122人 x 4.2倍で、248,312人の方が第一波で既に感染されていた可能性も否定はできません。すなわち、感染者数を正確に把握することは不可能にちかく、「感染者数」で一喜一憂するのではなく、新型コロナウイルスの「流行状況」そして「深刻さ」をより反映している「重症化した患者さんの数」を見て、慎重かつ冷静な判断が必要なのかもしれません。



感染者が増加し続けているので、8月4日時点で感染者数は12,391人になりました。感染者数の増加に伴い人工呼吸器が必要な患者さんも104人と増えています。重症化率は、4月27日が3.25%、7月29日が0.88%、そして8月4日が0.84%と第一波に比べて減少の傾向を認めています。また、他国から報告されているように、感染者数の掘り出しにより分母が増えれば増えるほど、重症化率も低下するのかもしれない。

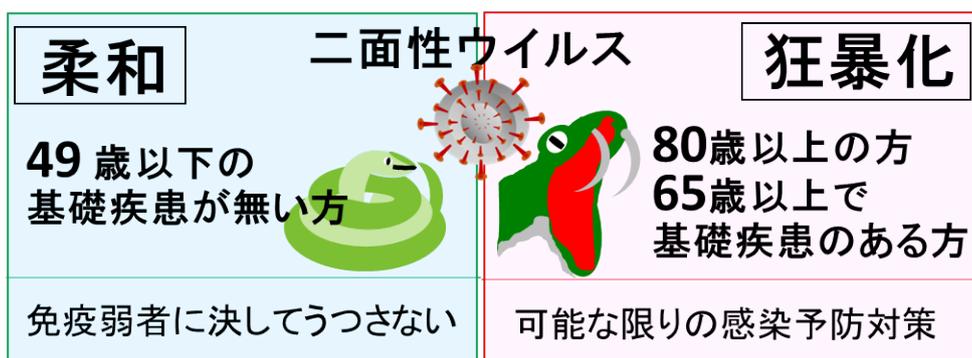
問: アリはいくつのリンゴを食べられますか?

母数が増えれば増えるほど重症化率は低下する

1 ÷ 2 = 0.5個 1 ÷ 10 = 0.1個

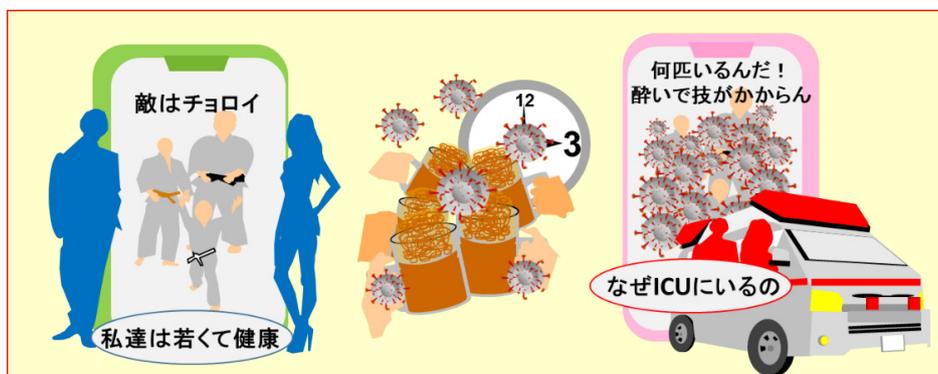
人工呼吸器が必要となった重症患者さんが、大阪府では8月12日に49人と劇的に増えています。8月12

日時点での大阪府の新型コロナウイルス感染者数は1,674人ですので、重症化率は2.9%です。同日の東京都の重症化率は0.64%（感染者数3,612人で人工呼吸器が必要な患者さん23人）です。重症化率が大阪府では東京都に比べて4.5倍高くなっています。米国CDCでは「85歳以上の方」と「基礎疾患のある65歳以上の方」に対して重症化の危険性を呼びかけています。8月6日から12日までに感染が確認された方の内、80歳以上は大阪府で6.5%（新規感染者数約975人中、80歳以上は約63人）、東京都で1.4%（新規感染者数約2188人中、80歳以上は約31人）です。80歳以上の感染者割合が、東京都に比べて大阪府では4.6倍高くなっています。80歳以上の感染者割合に依存して、重症化率も増えるようです。高齢者とくに80歳以上の方に対する感染予防の徹底した対策、そして、免疫強者は「マスクを必ずして、高齢者には絶対にうつさない」という心がけが重要かもしれません。また、高齢者の方で「マスクをすると息苦しいから」という理由で、マスクなしで外出される方がいらっしゃるかもしれません。実は、この症状が「呼吸機能が低下していて重症化の危険性が高い」事を教えてくれています。このような症状のある方は、感染流行時の外出は控えられた方が得策です。



重症化率が低くても感染者が増えれば、それに相関して重症者数が少なからず増えてきます。また、高齢者の感染率が増えれば、重症者も増えます。つまり、医療崩壊を起こさないためには「免疫弱者にうつさない」ことが非常に重要で、無症状や軽症で済む免疫強者ほど「思いやりのマスク着用」が必要です。

免疫力や新型コロナウイルスによる重症化のリスクは日々変動します。体質的に重症化のリスクが低くても、飲み過ぎは免疫力を低下させると共に、脱水により血栓症の危険性を増してしまいます。睡眠不足や蓄積した疲労も免疫力を顕著に下げてしまいます。自分は大丈夫と思い、夜通し飲んでしまうと「何故私が集中治療室にいるの？」という結果になるかもしれません。また、免疫軍が新型コロナウイルスと戦い勝利を収めないと、重症化につながります。戦いにおいては、敵の数が少なければ少ないほど有利です。新型コロナウイルスに大量に曝露してしまうと、いくら免疫力が強くても苦戦してしまう事になります。免疫強者でも、新型コロナウイルスに大量曝露する行動や場所は避ける事をお勧めします。



【合併症の症状は？】

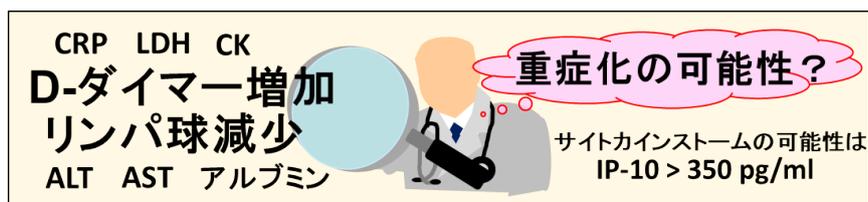
新型コロナウイルスが爆発的に蔓延したアメリカでさえ、免疫力が維持されていれば98%以上の方は無症状か軽症ですみます。しかし、何らかの症状が出た患者さんのうち、49歳以下で1.7%、50~65歳で4.5%、65歳以上では7.4%の方が入院による治療が必要となるとの報告が5月にされました。しかし、PCR検査数

の増加により母集団も増加したため、7月10日の米国CDCの新たな報告では入院率も減少したようです (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html#hospitalizations>)。新たな報告では、PCRで陽性が確認された患者さん10万人のうち入院治療が必要となった方は、0~4歳で9.4(0.01%)、5~17歳で4.4(0.005%)、18~29歳で37.3(0.04%)、30~39歳で66.3(0.06%)、40~49歳で104.4(0.1%)、50~64歳で161.7(0.16%)、65~74歳で230.6(0.23%)、75~84歳で381.5(0.38%)、85歳以上で590.3(0.59%)と報告されました。非常に少ないですが、重症化はゼロではありません。新型コロナウイルスの重症化の原因の一つは血栓症です。血栓症は血が固まり突然に血管が詰まる事により起こる病気で、エコノミークラス症候群も肺の血栓症が原因です。血管が詰まる場所により重症度や症状が異なります。また、ウイルス増殖の継続やサイトカインストームなども重症化の原因となります。新型コロナウイルスが未知であった段階と異なり、これらの合併症は既に織り込みですので、以下の様な症状が出た場合は専門の医師に早急にご相談して下さい。

- **血栓を疑う症状**：手足の指に発赤・痛み・腫れなどが突然出てきた、皮膚に赤色や紫色の斑点が出てきた、ふくらはぎの痛みや腫れが突然出てきた、手足のマヒやシビレが出てきた、喋りにくくなった、物が見えにくくなった、胸が痛い等
- **肺炎(肺の血栓症も含む)を疑う症状**：いつもはなんともない動作で息切れを感じる、マスクをすると息苦しくなった、寝るより座っている方が楽である等
- **サイトカインストーム(肺炎も含む)を疑う症状**：これまで経験したことのない倦怠感がある(例えば、トイレも行きたくない)、悪寒がすごい、持続する発熱、38.4℃以上の高熱がでた等

共存が必要なウイルスに対しては、「がむしゃらに感染者を探し出す」ではなく、「重症化する危険性の高い感染者」を早期に探しだし適切な治療を開始する事が重要と思います。重症化した患者さんに特異的な血液検査の所見も蓄積されてきています(Gupta A, *Nat Med* 2020 p1017)。血栓ができると増えてくるD-ダイマーの検査は、血栓症の合併による重症化の危険性を秘めた患者さんを探し出すのに有効な可能性も報告されています。サイトカインストームは、刺殺と毒殺が得意なCD8陽性T細胞の減少や、免疫の暴走を止めるCD4陽性制御性T細胞の減少などが引き金になります。これらの細胞群を含むリンパ球の減少を察知するための白血球分画検査も、重症化の予知には有効かもしれません。各々の患者さんに最適な治療を行うために、AIを活用した「個別化医療」の取り組みが多く疾患で既に始まっています。予想通り、AIを活用し「新型コロナウイルス感染が重症化する患者さんを早期に探し出す」試みも行われているようです(Zheng Y, *Patterns* 2020, 7/29)。D-ダイマーの増加やリンパ球減少に加えて、サイトカインストームを起こすインターロイキン6により作り出される「CRP(C反応性蛋白)」の増加、筋肉特に心臓の筋肉が壊されると出てくるCK(クレアチンキナーゼ)やLDH(乳酸脱水素酵素)の増加、肝臓が壊されると出てくるALTやASTと呼ばれる2種のトランスアミナーゼの増加、肝臓が機能しない時や栄養状態が悪いと下がってくるアルブミンの低下が、重症化の危険性を秘めた感染者を早期に探し出すために有効な指標になるかもしれません。また、CRPが52.14mg/mLを超えた場合や、全身性炎症の指標であるプロカルシトニンが0.1ng/mLを超えた場合は死亡につながる可能性がある事も9月14日に報告されています(Xu J-B, *Sci Rep* 2020, 9/14)。S100A8とS100A9と呼ばれる2つの蛋白より構成され「カルプロテクチン」と呼ばれる抗菌作用のある物質も重症および亡くなられた患者さんで増加していることが10月20日に報告されました(Shu T, *Immunity* 2020, 10/20)。また、血管内皮細胞から発見され、心筋梗塞などの虚血性疾患や血管炎症のマーカーとして臨床で用いられている「ペントラキシン3」と呼ばれる物質も、新型コロナウイルス感染で17.3ng/mLに増加し、感染後早期に亡くなられる方では、さらに39.8ng/mLまで増加する事が

11月18日に報告されました (Brunetta E, *Nat Immunol* 2020, 11/18)。



CRP LDH CK
D-ダイマー増加
リンパ球減少
ALT AST アルブミン

重症化の可能性？

サイトカインストームの可能性は
IP-10 > 350 pg/ml

また、重症者の中で、サイトカインストームが原因の患者さんを探し出す指標も報告されました (Laing AG, *Nat Med* 2020, 8/17; Vaninov N. *Nat Rev Immunol* 2020 p277)。免疫軍を戦場に呼び寄せる IP-10 (CXCL-10) と呼ばれるケモカインの血中濃度が 350 pg/ml を超える場合や、敗血症などで著増するプロカルシトニンやフェリチンが激増した場合はサイトカインストームの可能性が示唆されるようです。免疫軍は非常に統率された組織です。戦況を冷静に判断して援軍を呼び寄せる担当も決まっています。一方、兵隊を戦場に呼び寄せる事ができる IP-10 と呼ばれるケモカインは、免疫兵以外も作れます。免疫細胞以外の一般の細胞がパニックにより IP-10 を過剰に発すると、新型コロナウイルスに勝てるはずが、逆に暴動(サイトカインストーム)を導いてしまいます。事実、IP-10 の上昇は「獲得免疫軍の乱れ」を示して事が9月16日に報告されました (Moderbacher CR, *Cell* 2020/9/16)。我々の身体の中と同じようなことが、身体の外(社会)で起こらないとは限りませんので、「新型コロナウイルスを正しく恐れ、パニックにならない」ことが重要です。



38.4°C

38.4°Cを超える熱が出たら
水分補給に努め要注意

また、高熱で発症した場合も重症化率が上がる可能性が報告されました。ニューヨーク市マウントサイナイ病院からの報告では 38.4°C 以上で (Yadaw AS, *Lancet Digital Health* 2020, e516)、中国武漢からの報告では 39°C 以上 (Wu R, *The Innovation* 2020, 8/28) で重症化の可能性が出て来るようです。

[治療法は?]

新型コロナウイルスのような未知の病原体に対しては、①「封じ込める」、②「ウイルスを殺す特效薬で発病させない」、③「予防接種により感染拡大を防ぐ」、④「病気になっても命は救う」が対策となります。①が理想ですが、残念ながら新型コロナウイルスは「共存が必要なウイルス」のようです。②と③については、実現が近づきつつあり、④の「病気になっても命は救う」は、科学的そして臨床的根拠に基づき確実に成果が出てきています。

トランプ大統領が新型コロナウイルスに感染されました。74歳という年齢に加え 39°C を超える発熱、そして血液中の酸素濃度の低下から考えると、これまでであれば人工呼吸器の装置が必要になり長期間の入院の可能性が非常に高かったと思います。しかし、結果は僅か3日間の入院で退院されています。治療の賜物と考えるのが妥当かもしれません。トランプ大統領に不整脈があるかは不明ですが、血栓予防のための少量のアスピリンを常用されています。発熱の翌日に投与されたのは、未承認の新薬で敵を一網打尽にできる矢(中和抗体)が2種類入っています。その翌日に投与されたのが、ウイルスの増殖を押さえるレムデシビルで、最後に免疫抑制薬であるデキサメタゾンが投与されています。すなわち、「血栓を予防」しながら、矢で「新型コロナウイルス軍に大打撃」を与え、その後に抗ウイルス薬で「隠れ家に潜むウイルスも一網打尽」にして、最後に「免疫軍の暴走を防ぐ」ためにデキサメタゾンで免疫兵を落ち着かせる順番で4段階の波状攻撃的な理にかなった治療戦略だったのかもしれない。

抗体を利用した「新型コロナウイルスを撃退する」治療薬も、今回トランプ大統領が使われた2種類の新

型コロナウイルスに対する IgG 型抗体を含む「カクテル抗体」を始めいくつか出てくると思われます。また、抗体を含んだ「血漿投与」も期待が持てる結果が報告されています (Liu STH, *Nat Med* 2020, 9/15)。

● **抗ウイルス薬**：新型コロナウイルスの増殖を止める可能性があるレムデシビル、1062 人の新型コロナウイルス感染者を対象とした世界規模の臨床試験結果が 10 月 8 日に報告されました (Beigel JH, *New Engl J Med* 2020, 10/8)。日本から国立国際医療研究センター病院も参加されており、対象患者さんの 85%は重症者です。レムデシビルは感染から 15 日目の死亡率を 11.9%から 6.7%へ、29 日目の死亡率を 15.2%から 11.4%へ低下させたようです。また、酸素投与が必要な期間を 21 日から 13 日へと短縮もできたようです。また、11 月 5 日の報告では、レムデシビルの 5 日間投与と 10 日間投与では差は認めなかったことが報告されています (Goldman JD, *New Engl J Med*, 2020, 11/5)。ただし、この臨床試験では、重要な比較対象である偽薬群がないため、レムデシビルの治療効果は不明です。

新型コロナウイルスの増殖を抑える可能性が報告されている、「抗ウイルス薬であるレムデシビル」、「マラリアの治療薬であるヒドロキシクロロキン」、「エイズの治療薬であるロピナビル」、「形質細胞様樹上細胞が産生する I 型インターフェロン」の世界 30 カ国で行われた臨床試験結果が 12 月 2 日に報告されました (WHO solidantary trial consortium, *New England J Medicine* 2020, 12/2)。レムデシビルは 2,743 人に投与され死亡率は 10.9%、ヒドロキシクロロキンは 947 人に投与され死亡率は 10.9%、ロピナビルは 1,399 人に投与され死亡率は 10.5%、インターフェロンは 2,050 人に投与され死亡率は 10.5%のようです。残念ながら、これらの薬の「治療効果は無い、あっても僅か」と著者達は締めくくっています。これらの薬の多くは「生体外で新型コロナウイルスの増殖を抑制出来る」事は多くの報告が示しています。つまり、新型コロナウイルスの死に至る重症化は、ウイルスが直接起こすのではなく、「ウイルスが死んだ後でも起こるように仕掛けられたテロ行為」、すなわち血栓症なのかもしれません。つまり、ウイルスは空き巣に入った細胞に既に時限爆弾を仕掛けており、仕掛けられた後にウイルスを機関銃 (抗ウイルス薬) で撃退しても爆発は起こる可能性は否定できません。やはり、爆弾が仕掛けられた家 (細胞) ごとウイルスが排除する事ができる免疫軍に勝るものはないのかもしれません。

● **血栓治療薬**：血栓予防に関しては、従来から使用されているヘパリンと呼ばれる薬に加えて、「血栓予防」と「新型コロナウイルスの細胞への侵入を防ぐ」といった一石二鳥の作用を持つ可能性のある「カモスタット」と「ナファモスタット」について期待が持てる結果が報告されています (Doi K *Critical Care* 2020, 7/3)。また、「血栓予防」と「サイトカインストーム予防」といった一石二鳥の作用を持つ可能性のある抗 C5a 抗体 (Vilobelimab) も期待がもてる結果が報告されています (Schurink B, *Lancet Microbe* 2020, 9/25)。注意点は、トランプ大統領が血栓予防のため常用されていたアスピリンです。血栓が予防できるからと、自己判断でのアスピリン使用はおやめください。新型コロナウイルスの重症化予防におけるアスピリン使用は賛否両論です。なぜなら、使う量や種々の要因により正反対の効果になります。例えば、血を固まりにくくすると血栓は予防できますが、行き過ぎると逆に出血、例えば脳出血を起こしてしまいます。アスピリンの使用の判断は必ず医師にお任せ下さい。

ステロイド：ステロイド系抗炎症薬に含まれるデキサメタゾン、免疫抑制作用に加えて呼吸障害の原因となる「肺の線維化」も抑える効果があります。一方、ステロイドには副作用として血栓症があるため、新型コロナウイルス感染では諸刃の剣の治療薬かもしれません。事実、日本の医学と医療水準の向上を目指すため、各臨床分野の専門家から構成される「日本医学連合」は、酸素投与が必要でない患者さん、つまり軽症の患者さんに対してデキサメタゾンの投与は推奨されていません。

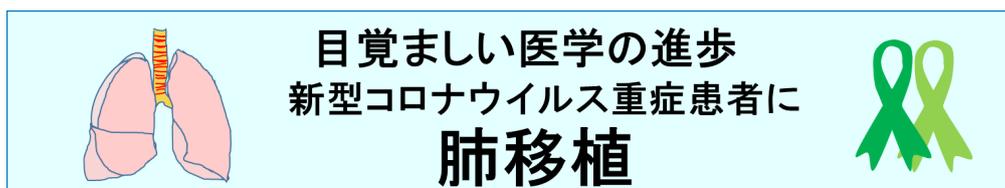
<https://www.jmsf.or.jp/uploads/media/2021/01/20210104093651.pdf>

1月5日にステロイド使用の判断の指標となるかもしれない結果が報告されました (Cai J, *Cell Metabolism* 2021, 1/5)。12,862人の新型コロナウイルス感染による入院患者さんを対象としています。自然免疫軍の特攻役を担う好中球と獲得免疫軍(リンパ球)の割合が重要なようです。好中球/リンパ球(NLR)が6.11を超えている患者さんに対してステロイド投与は死亡率を改善させると報告されています。一方、NLRが6.11未満の患者さんや、糖尿病を基礎疾患として持たれている患者さんでは、ステロイド投与は逆に死亡率を増加させてしまうようです。このような複雑な話をすると、心配される方がいらっしゃるかもしれませんがご安心下さい。すでに織り込み済みですので、安心して医師にお任せ下さい。



● **糖尿病治療薬**：糖尿病の治療薬であるメトフォルミンが、女性の糖尿病患者さんの新型コロナウイルスによる致死的重症化を抑制している可能性が12月3日に報告されました (Bramante CT, *Lancet Healthy Longevity* 2020, 12/3)。一方、男性の糖尿病患者さんには抑制効果は無いようです。メトフォルミンには炎症を起こすサイトカインであるTNF- α を抑制する作用もあるようです。よって、著者達は「TNF- α を阻害する事で重症化の抑制ができています」と推測しています。しかし、この推測が正しければ重症化の抑制効果に男女差は認められないのかもしれませんが。事実、TNF- α を阻害する抗体製剤は世界中で多くの自己免疫疾患の患者さんに使われていますが、治療効果に男女差はありません。メトフォルミンは「乳酸アシドーシス」と呼ばれる血液が酸性になってしまう副作用を起こします。この副作用は脱水によって誘発されるので、「脱水予防のために日常生活において適度な水分摂取を心がけて下さい」との服薬指導がなされます。服薬指導を忠実に守られる方は女性に多い傾向があります。よって、こまめな脱水予防の結果、血栓症がメトフォルミンを服用中の女性には少なかった可能性も否定はできません。水分制限が必要な心臓や腎臓などの病気が無ければ、こまめな水分補給をお勧めします。

● **肺移植**：重症化が長引いている患者さんでは、「新型コロナウイルスによる肺炎」、「血栓症により血液が流れなくなることによる肺の挫滅(壊死)」、「人工呼吸器の長期使用による肺の損傷」といった多くの要因がからみあい肺線維症を起こしてしまうようです。重篤の肺線維症では機能が回復する事は絶望的なため、新型コロナウイルス感染により肺機能の回復見込みがなくなった患者さん3名に対して、「肺移植」が行われています。医学の進歩はすごいもので、3人全ての患者さんが回復されています (Bharat A, *Science Translational Medicine*, 2020, 12/16)。

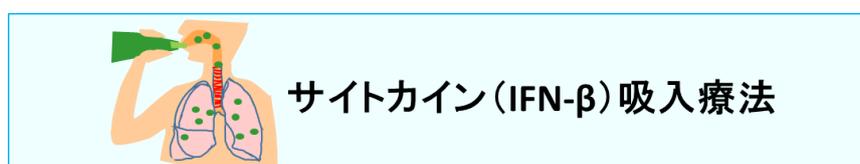


新型コロナウイルス感染で入院された患者さん1,733人の後遺症に関する平均186日間の追跡調査結果が1月8日に中国から報告されました (Huang C, *Lancet* 2021, 1/8)。主な後遺症は、63%の方に筋力低下、26%に睡眠障害、23%に不安症・うつが認められたようです。寝たきりになってしまう入院生活に起こり易い後遺症で、新型コロナウイルス特異的な後遺症ではないのかもしれませんが。しかし、22%の回復者には肺の機能障害が認められ、重症度に相関して割合も増えてくるようです。

● **新薬:** 医学の進歩は眼を見張るものがあり、「免疫を利用した抗ウイルス薬」が開発されています。1つ目は「ナノボディー（短鎖抗体）」と呼ばれるものです (Xiang Y, *Science* 2020, 11/5; Schoof M, *Science* 2020, 11/5)。IgGはY字型をした分子で、2つに枝分かれした「Fab」と呼ばれる部位と、2つを束ねる「Fc」と呼ばれる部位に分かれます。Fab と呼ばれる部位の先端に存在する「CDR (complementary determinant region)」と呼ばれる僅か一部分が、実際にはウイルスに引っ付きます。IgGがウイルスの「鍵」に引っ付くと、2つの作用が起こります。1つ目の作用は、「CDR」がウイルスの鍵を覆うため、ウイルスが我々の細胞に空き巣に入る事が出来ず餓死してしまいます。抗ウイルス薬に近い作用です。2つ目の作用は、ウイルスに IgG が引っ付くと Fc 部分が目印となり自然免疫軍がウイルスに攻撃をしかけます。つまり、2つ目の作用が免疫反応を直接引き起こしていることとなります。ナノボディーはアルパカを利用して、CDR 部分のみを遺伝子組み換え技術を用いて作り出されたタンパク質です。Fc 部位が無いため免疫反応は惹起できませんが、鍵に引っ付きウイルスが細胞に空き巣に入れなくしてくれます。いくら数億個のウイルスが体にも、細胞に入れなければ何もできません。例えば、多くの囚人がいる刑務所でも、鉄格子で隔てられているため、あなたが近づいても何もできないのと同じです。また、ナノボディーは大きさ（分子量）が小さいため、水に溶かす事ができネブライザーのように吸引も可能となるようです。もう1つは、新型コロナウイルスの鍵穴であるアンギオテンシン変換酵素2の「デコイ」、すなわち偽物です (Linsky TW, *Science* 2020, 11/5)。新型コロナウイルスが誤ってデコイに先に引っ付いてしまうため、我々の細胞のアンギオテンシン変換酵素2に引っ付けなくなり、空き巣に入る事が出来なくなります。釣りで使われる疑似餌のようなもので、本物と偽物を見誤らせる手法です。デコイを用いた同様な治療戦略が12月1日にも報告されました (Tada T, *Cell Reports*, 2020, 12/1)。



形質細胞様樹状細胞と呼ばれる免疫細胞が産生するインターフェロン α と β には、ウイルスの増殖を抑制する作用があります。よって、C型肝炎の治療にインターフェロン α または β の皮下注射や静脈注射が持ちいられていましたが、副作用が強いのが欠点でした。この問題を克服するため、携帯用のネブライザーによりインターフェロン β を吸入させる第2相臨床試験の結果が11月12日に報告されました (Monk PD, *Lancet Respiratory Medicine* 2020, 11/12)。人工呼吸器が必要ない中等症101名が対象となっています。毎日1回の吸引が14日間行われ、14日目に44%の患者さんが回復されています。一方、偽薬群で回復された患者さんは22%で、インターフェロン β の吸入は新型コロナウイルス感染からの回復を早めてくれるのかもしれない。また、副作用も頭痛程度でとどまるようです。



免疫軍が新型コロナウイルスに敗れてしまうと、医師の助けが必要になります。しかし、新型コロナウイルスが蔓延を始めた初期の段階では武器の種類も少なく、医師達は竹槍で新型コロナウイルスに立ち向かうような状態だったのかもしれない。しかし、作用の異なる数々の薬、すなわち武器を医師達が既に使

