



ワクチンがいきわたるまでもう少しの辛抱です

ヒトにうつさないための「思いやりのマスク」着用につとめ

自身を重症化から守るための「脱水予防」に心がけ

蓄積された結果を基に「臨機応変」に対処して

新型コロナを乗り切りましょう

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 9 月 27 日、第 83 版）

本文中（タイトル以外）の二重下線は今回 83 版で追記された箇所、
一重下線は 82 版と 81 版で追記された箇所です。
目次の二重下線の章には今回 83 版での追記が、一重下線の章には
82 版と 81 版で追記さた文章が含まれています。

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）

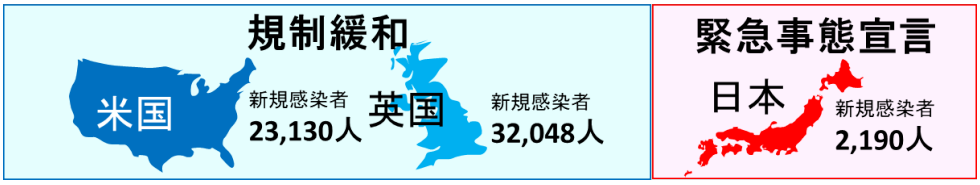
P5　これまでの結果からアフタコロナを考える（2021年7月14日時点）
P8　疫学的データのまとめ（2021年3月22日時点）
P10　ワクチンのまとめ（2021年2月23日時点）
P15　2020年9月28日時点のまとめ
P16　(1) 免疫の基本概念は？
　P16　免疫とは？
　P16　免疫の仕組み
　P17　ワンチームとして働く免疫の戦士達と細胞性免疫と液性免疫
　P19　免疫がウイルスを殺す機序
P20　(2) 新型コロナウイルスが感染するには？
　P20　鍵と鍵穴
　P21　新型コロナウイルスの感染方法
P22　(3) 免疫が低下する原因とコロナ感染助長因子は？
P24　(4) 第1波での日本と世界は？（米国、プリンセス号、ルーズベルト号、イタリア、日本）
P27　(5) 免疫力強化法は？（糖分、塩分、運動、お風呂）
P28　(6) 腸管は？
P30　(7) 新生児、小児、学生は？
P35　(8) サイトカインストームは？
P37　(9) 血栓症は？
　P37　血管
　P37　コロナ血栓症の機序
　P39　コロナで重症化しやすい基礎疾患と血栓症の関連
　P42　血栓症とコロナ後遺症
　P42　血液型と血栓症
P43　(10) 血栓症　対　サイトカインストームは?
　P43　検査値の違い
　P44　コロナによる死亡原因
P46　(11) 日本の救命率は?
P49　(12) 免疫の撹乱は？
P51　(13) 抗体の役割は?
　P51　抗体（IgG）
　P51　抗体陽性の意義
　P53　抗体の寿命
P55　(14) 新たな免疫学的概念は？
　P55　免疫訓練（Trained Immunity）
　P56　BCG
　P59　形質細胞の寿命の決定
　P61　自己免疫反応による免疫低下
P62　(15) 抗原検査は？
P64　(16) 新型コロナウイルスに対する免疫の有無の確認は？
　P64　IgM型イムノクロマト法
　P64　IgG型イムノクロマト法
　P64　抗体検査の信憑性
　P65　世界の抗体検査結果
　P65　日本の抗体検査結果
　P66　細胞性免疫検査

P67 (17) PCR は？
P67 PCR の偽陰性
P67 PCR 陰性の意義
P68 PCR で感染拡大を防ぐ方法
P71 (18) PCR の自費検査は?
P73 (19) 再感染は？
P73 交叉免疫
P77 潜伏感染
P77 持続感染
P77 (20) 免疫にとっての新型コロナウイルスの強さは？
P81 (21) 患者さんが教えてくれる新型コロナウイルスの強さは？
P82 (22) 原始人が教えてくれる新型コロナウイルスは？
P85 (23) ウイルスが弱いからこそ困る事は？
P86 (24) 病原体に適した臨機応変な対策は？
P87 (25) 超過死亡は？
P89 (26) 集団免疫は？
P92 (27) ワクチン開発は？
P97 (28) 世界のワクチン効果も現状は？
P103 疾患別ワクチン効果
P105 (29) ワクチン接種回数は？
P105 感染歴がある場合
P106 1 回接種、2 回接種、3 回接種の比較
P115 (30) ワクチンの副反応とアナフィラキシーは?
P115 副反応
P119 アナフィラキシー
P120 モデルナアーム（COVID-arm）
P121 妊婦さんの安全性
P122 DNA ワクチンによる血栓症の可能性
P126 (31) ワクチン接種の判断は？(65 歳以上の高齢者 vs 成人 vs 未成年)
P129 (32) ワクチン接種後の再感染（ブレイクスルー感染）は？
P134 (33) ウイルスの変異は？
P135 イギリス由来「N501Y」変異株
P137 その他の変異株
P141 (34) 変異したウイルスに対するワクチン効果と各自の対策は？
P144 イギリス由来変異株（アルファ株）
P145 ブラジル由来変異株（ガンマ株）
P146 南アフリカ由来変異株（ベータ株）
P148 インド由来変異株（デルタ株）
P154 ペルー由来変異株（ラムダ株）
P154 変異株の再感染
P156 (35) 変異したウイルスの末路は？
P160 (36) マスク文化は？
P160 思いやりのマスク着用
P161 マスク着用法
P164 物理的障壁
P165 (37) 感染に必要なウイルスの量は？
P165 ウイルス量

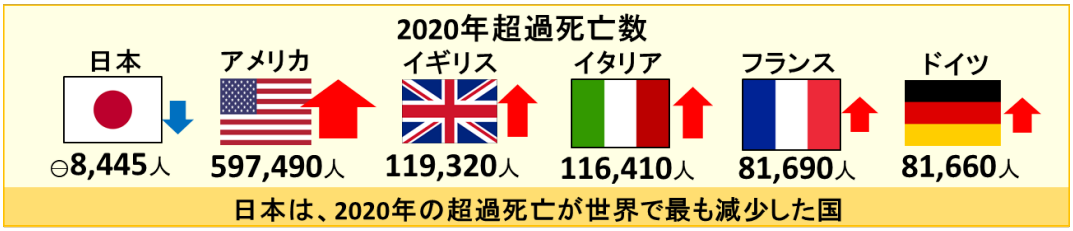
P166　空気感染
P167　(38) うがいは？
P167　(39) お腹の免疫から考える新型コロナウイルス対策は？
P169　(40) 新型コロナウイルスに打ち勝つためのバランスは（諸刃の剣効果）？
P169　デザート、運動、入浴
P169　マスク、次亜塩素水
P170　公共対策（外出規制の影響、自殺者数など）
P178　オリンピック
P182　パラリンピック選手達から学ぶ事
P184　指定感染症
P185　衛生仮説
P186　比較の重要性
P189　各国の将来を見つめたコロナ対応
（イギリス、アメリカ、シンガポール、イスラエル、フランス、ドイツ）
P193　検査法の使い分け
P195　(41) 高齢者保護と FOCUSED PROTECTION は？
P195　高齢者保護
P196　FOCUSED PROTECTION
P198　医療体制
P201　(42) 死亡率との相関因子は？
P204　(43) 季節性インフルエンザやその他の感染症との違いは?
P210　(44) 新型コロナウイルスの検査法は？
P213　(45) 重症化しやすい基礎疾患は？
P214　高血圧
P215　ガン、糖尿病、重症化因子、肺疾患、非ステロイド系抗炎症薬、関節リウマチ、遺伝因子、精神疾患
P218　(46) 重症化率は？
P219　(47) 重症化の予兆は？
P219　合併症を疑う症状と検査値の変化
P221　人工知能
P222　(48) 後遺症は？
P225　(49) 治療法は?
P226　抗ウイルス薬
P227　血栓治療薬と積極的抗凝固療法
P228　ステロイド
P229　サイトカインストーム治療薬
P232　抗体カクテル療法
P233　血漿投与
P235　糖尿病治療薬
P236　肺移植
P236　白血病治療薬
P237　ハンセン病治療薬
P237　他疾患で用いられる治療薬
P237　I 型と III 型インターフェロン
P238　人工呼吸器
P239　新薬
P240　欧州治療ガイドライン

[これまでの結果からアフタコロナを考える]（2021 年 7 月 14 日時点）

ワクチン接種が進みながらもアメリカの新型コロナウイルスの 2021 年 7 月 8 日の新規感染者数は 23,130 人で死者数は 366 人、イギリスでは新規感染者数は 32,048 人で死者数は 33 人です。ほとんどが「デルタ株」の感染です。日本で 1 日あたりの新規感染者数が最多であった 2021 年 1 月 19 日の 7,955 人よりも多い数です。また、東京に緊急事態宣言の発出が決定された 2021 年 7 月 8 日の日本の新規感染者数は 2,190 人です。それでも、アメリカとイギリスは共に行動制限の解除に舵をきられました。日本でも、毎年 1,000 万人以上が季節性インフルエンザに感染し 3,000 人以上が亡くなられるように、共存が必要なウイルスを封じ込める事は不可能なため、多くの感染者は覚悟しなければなりません。しかし、ワクチンの真の役割である「重症化予防」は充分満たしてくれています。イギリスやアメリカでは、今が新型コロナウイルスと共存するための決断の時期と考えられたのかもしれません。行動制限を継続する事により、副作用が起こらなければ誰しも継続の道を選ぶと思います。しかし、継続する事により生じて来る副作用が許容範囲を超えて来たのかもしれません。どの国もドラえもんのような四次元ポケットは持ちません。行動制限を続ければ、いつかは財政破綻に陥るばかりが、失業者の増加、それに伴う自殺者や犯罪の増加といった社会的悪循環を招いてしまいます。



日本のこれまでの対策による経済面以外の「正の遺産」と「負の遺産」を整理してみました。厚生労働省の「令和 2 年度（2020）人口動態統計月報年計」によると、2020 年度の死者数は 1,372,648 人で、2019 年度の 1,381,093 人より「8,445 人減少」しています。2021 年 5 月 11 日の The economisut によると、2019 年に比べて 2020 年度に死者数が減少した国はごくわずかしかなく、「最も死者数が減少した国は日本」です。2 位がフィリピン、3 位が台湾、4 位がタイ、5 位がマレーシアの順のようです。一方、殆どの国では 2019 年に比べて、2020 年は死者数が爆発的に増えています。アメリカでは 597,490 人、イギリスで 119,320 人、イタリアで 116,410 人、フランスで 81,690 人、ドイツでは 81,660 人の死者数の増加を認めています。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 人と、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。事実、老衰による死者数は 2019 年の 121,863 人から 2020 年は 132,435 人と増加を認めています。すなわち、「超過死亡は自然に毎年増え続けている」のが日本の特徴です。それにも関わらず、日本の 2020 年の超過死亡はマイナスに転じています。



年齢別にみると、65 歳以上（75 歳～79 歳以外）の 2020 年の死者数は 2019 年に比べて減少しています。2021 年 7 月 7 日時点の 60 歳以上の新型コロナウイルス感染による累積死亡者は 12,198 人です。しかし、驚くことに 2020 年度は肺炎による死者数が、2019 年の 95,518 人から 78,445 人へと著減しています。肺炎による死者は 2020 年だけでも 17,073 人減少しており、全年齢における新型コロナウイルス感染による累積死死者数 14,959 人を超えています。また、季節性インフルエンザによる死者数も 2019 年の 3,575 人から 2020 年は 954 人へと減少しています。一方、誤嚥性肺炎による死者数は 2019 年が 40,385 人に対して 2020 年は 42,746 人と僅かに増加しています。新型コロナウイルス対策で市中肺炎や季節性インフルエン

ザ肺炎を減少させ、死者数を減少に転じさせたのかもしれません。新型コロナウイルス対策の副産物として、市中肺炎や季節性インフルエンザ肺炎による高齢者の死者を減らせた事は良い事です。しかし、大きな副作用もでています。高齢者と異なり、15～29 歳の若年者の死者数は 2019 年に比べ 2020 年度に増えています。2021 年 7 月 7 日時点の新型コロナウイルス感染による 29 歳以下の死者数は僅か 8 人です。一方、警察庁の「自殺の状況」によると 29 歳以下の自殺者は 2019 年の 2,776 人から 2020 年では 3,298 人と 522 人も増えています。また、例年は 7 月、8 月、9 月の自殺者は減少を認めます。一方、2020 年の自殺者数は、第 1 回目の緊急事態宣言が解除（2020 年 5 月 25 日解除）された 1 か月後の 7 月から急激な増加を認め 10 月にピークに達しています。自殺者の増加により 29 歳以下の死者数は 2020 年に増えたと考えて良いのかもしれません。また、自殺者数は 2021 年も高止まりが続いています。2020 年 1 月から 6 月までの自殺者数は 10,784 人（1 月 1,738 人、2 月 1,685 人、3 月 1,991 人、4 月 1,834 人、5 月 1,791 人、6 月 1,745 人）で、2019 年同期間の 9,578 人（1 月 1,686 人、2 月 1,464 人、3 月 1,758 人、4 月 1,507 人、5 月 1,591 人、6 月 1,572 人）より 1,206 人増加しています。

日本における各年齢層の10万人あたりの死者数（2019年 対 2020年）

年齢	10~14	15~19	20~24	25~29	65~69	70~74	75~79	80~84	85~89歳
2019年	8.0	20.6	34.3	35.1	918	1364	2270	4186	7743
2020年	8.1↑	22.6↑	36.5↑	38.2↑	890↓	1351↓	2291↑	4006↓	7390↓

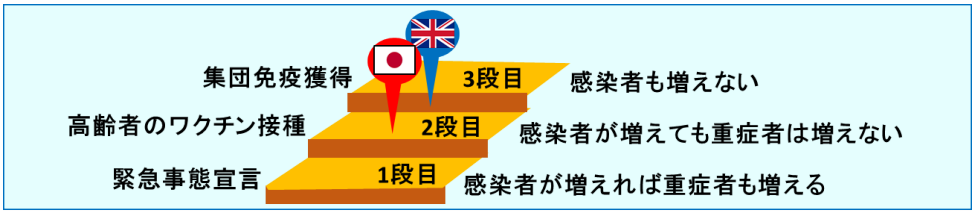
日本における原因別の死者数（2019年 対 2020年）

	市中肺炎	インフルエンザ	誤嚥性肺炎	65歳以下のコロナ	29歳以下の自殺	29歳以下のコロナ
2019年	95,518人	3,575人	40,385人		2,776人	
2020年	78,445人↓	954人↓	42,746人↑	12,198人	3,298人↑	8人

結果から考えると、2020 年の新型コロナウイルス対策は「60 歳以上の死者を減らし、29 歳以下の死者を増やした」傾向があるのかもしれません。NHK「特設サイト　新型コロナウイルス」によると 2021 年 7 月 9 日時点で、65 歳以上の 1 回以上のワクチン接種率は岐阜県の 86.18%を筆頭に、全都道府県で 60%を超えています。東京都は 73.61%です。よって、重症化を起こし易い高齢者にワクチン接種が充分にいきわたっていると考えられます。これらのデータを見ると、対策による副作用（若年者の自殺と経済への影響）が対策による効果（重症者の減少）を既に上回り始めていると感じます。さらなる副作用を誘発する前に、新型コロナウイルスを季節性インフルエンザと同じ取り扱いに変更する時期に入ったと個人的には思います。

新型コロナウイルスが出現した時には「エボラ出血熱のように封じ込めが可能」との考えもありました。しかし、不可能な事は明らかです。よって、「感染者数を極力減らして、重症者数を抑え、医療崩壊を防ぐ」が日本を含む多くの国の目標だったと個人的には理解しています。この目標達成のため「集団免疫の早期樹立に有効な若年者からのワクチン接種」ではなく、「重症者減少に有効な高齢者からのワクチン接種」に日本をはじめ多くの国が舵を切られました。この目標が達成できたため、イギリスやアメリカは集団免疫が獲得できていない現時点でも行動制限解除に舵をきられたのかもしれません。日本では、2021 年 7 月 14 日時点で「2 回目のワクチン接種も終了した 65 歳以上の高齢者」は、佐賀県の 66.3%を筆頭に 30 都道府県で 50%以上です。東京都も 51.9%です。初期の緊急事態制限発出の理由であった「医療崩壊を防ぐ」は日本でも達成できて来ているのかもしれません。昨年は、ベッド数は豊富にありながらも、人工呼吸器を扱える医師の不足が問題になりました。事実、発展途上国では、人工呼吸器を装着しても新型コロナウイルス感染による死亡率は改善していません。人工呼吸器を装着しただけでは意味がなく、集中治療に熟練

した医師が必要な事を教えてくれています。一方、「デルタ株」で入院治療が必要となる感染者の多くは「中等症」のようです。つまり、入院患者さんの多くは、高度医療を提供できる大学病院での人工呼吸器の装着がなくても、酸素投与が可能な病院であれば充分に対処できる事を教えてくれています。ほぼ全ての病院には酸素投与可能な病室は有ると思います。オリンピック開催地であるため、世界中が日本に注目しています。デルタ株感染の新規感染者数が 2 万人を超えながらも行動制限を解除される国がある中で、もし日本にデルタ株による医療崩壊の危険が生じれば、先人達の努力により作り上げられてきた「医療大国日本」の名声が、あっと言う間に地に落ちるのかもしれません。風評被害や過剰なデスクワークに邪魔されず、医療従事者が自由に新型コロナウイルス感染者を診療ができる体制づくり、すなわち「新型コロナウイルスの感染症分類の引き下げ」も一案なのかもしれません。



過度な感染対策は新型コロナウイルス感染を予防するために効果的ですが、長期間続くと以下に示す様な免疫学的にみて計り知れない副作用を将来起こしてくる危険性があります。

● **自己免疫疾患とアレルギー疾患の増加：**「衛生仮説」として知られるように、過度な衛生状態は自己免疫疾患やアレルギー疾患の発症につながります。例えば、ある種の自己免疫疾患やアレルギー疾患は先進国で右肩上がりに増えていますが、衛生状態の悪い後進国では稀です。免疫軍は敵と味方を正確に区別する事により、「敵すなわち病原体には攻撃を仕掛け、味方すなわち自身の細胞には攻撃を仕掛けない」ように訓練されています。自身の細胞に攻撃を加えると、自己免疫疾患やアレルギー疾患が起こってしまいます。病原体は「分子擬態」と呼ばれる手法、すなわち「オレオレ詐欺」のように他人でありながら親族のふりをして免疫軍を攪乱してきます。通常の日常生活では、何らかの病原体に頻回に暴露されているため免疫軍は日夜訓練されている状態で、分子擬態には騙されません。しかし、過度な衛生状態で、免疫軍が訓練を怠ると分子擬態に騙されやすくなります。結果、本来病原体を攻撃するはずの免疫軍が内乱を起こし自身の細胞を攻撃して、一生涯治療が必要となる、または命にもかかわる重篤な自己免疫疾患やアレルギー疾患を起こしてしまいます。つまり、長引く過度な感染対策は、自己免疫疾患やアレルギー疾患を数年後には右肩上がりに増加させる危険性がでてきます。



● **感染症による重症化の危険性：**新型コロナウイルスを始め病原体は変異する事が特徴です。免疫軍は種々の病原体と戦いによる実践訓練で「多様性」を身に着けてきます。つまり、変異したウイルスに対して、一撃必殺の「ストレートパンチ」は放てなくても「ジャブ」で敵の勢いをそぎ、徐々に敵を追い詰めていきます。つまり、戦いに時間がかかり症状が出たとしても、重症化の手前で変異した敵を撃破してくれます。一方、過度の衛生状態が続き、免疫軍の実践訓練がおろそかになると、臨機応変な多様な攻撃ができなくなります。結果、ストレートパンチ一辺倒の攻撃はウイルスにかわされ続け、最後に敵の一撃をくらいノックアウトされ、死の危険も出てきます。つまり、強力な変異株や新たなウイルスが出現した時には、予想を遥かに超えた死者が出る可能性を秘めてきます。例えば、山中伸弥先生がおっしゃるように、欧米人に比べて日本人は「ファクターX」により新型コロナウイルスから守られていることは間違いないと

思います。ファクターXが何なのかは未だ明らかではありませんが、BCGに用いられるウシ結核菌など何らかの病原体に対する過去の免疫軍の訓練が功を奏している可能性も否定はできません。

即ち、過度な感染対策が続けば続くほど、「数年後には自己免疫疾患やアレルギー疾患が爆発的に増え」、「強力な変異株が現れた時には多くの方が犠牲になる」可能性を秘めてきます。新型コロナウイルスに対するワクチン接種も進み、できるだけ早く日常の生活に戻すステップに入ったのかもしれません。「いつ、マスクは外せる？」と非常に難しいご質問を多くの方から頂きます。代表的な風土病である季節性インフルエンザは毎年1,000万人以上の方が本邦で感染され、3,000人以上の方が亡くなられています。よって、「新型コロナウイルス感染による死者数が,年換算で3,000人以下」が日常の生活に戻す1つの指標としては妥当なような気が個人的にはしています。ただし、個人的な懸念は、今冬の季節性インフルエンザです。新型コロナウイルスの感染対策が功を奏して、日本の殆どの方の免疫軍は季節性インフルエンザとの実践経験が昨年はありません。よって、免疫軍が季節性インフルエンザに手こずってしまい、新型コロナウイルスでなく季節性インフルエンザによる重症者や死者が増える可能性も否定はできません。用心に越した事はないので、季節性インフルエンザワクチン接種は必ず受けられる事をお勧めします。

新型コロナウイルス蔓延の影響で、世界的に乳幼児の麻疹に対するワクチン接種が7.7%減少し、3種混合ワクチン（ジフテリア、百日咳、破傷風）の接種が7.9%減少した事が2021年7月14日に報告されました（Causey K, *Lancet* 2021, 7/14)。子供達にとって、麻疹、ジフテリア、百日咳、破傷風は、新型コロナウイルスよりも遥かに怖い病原体です。もし、外出を控えて接種されていない場合は、早急な接種をお勧めします。

[疫学データのまとめ（2021年3月22日時点）]

3月22日に緊急事態宣言も解除されました。新型コロナウイルスのパンデミックが発生して既に1年が経過し、世界中から膨大なデータが既に蓄積されているため2021年3月22日時点でのデータを整理してみました。また、人口規模や経済状態により感染対策の効果も異なるため、人口・経済状態が近いG7加盟国と比較して表にまとめています。

（新型コロナウイルス感染死者数）: 札幌医科大学フロンティア医学研究所のデータを見ると、日本の新型コロナウイルス感染による死者数はG7加盟国に比べて非常に少ないのが現実です。2021年3月22日時点で100万人あたりの死者数は、日本が69人、カナダが600人、ドイツが892人、フランスが1,411人、アメリカが1,638人、イタリアが1,735人、そしてイギリスが1,861人で最多です。イギリスの死者数は日本の約27倍です。つまり、様々な要因により日本人は新型コロナウイルスの重症化から守られていると考えて良いと思います。その要因のうち、日本に根付いている「思いやりのマスク文化」が多大な貢献をしてくれていると個人的には思います。

（重症化年齢）: 世界各国と同様に、死につながる重症化は日本でも高齢者に集中しています。厚生労働省の報告によると2021年3月17日時点の新型コロナウイルス感染による日本での死者数は、49歳以下で73人、50代で183人、60代で601人、70歳以上で7,059人です。また、新型コロナウイルス感染による高齢者の死者数は季節性インフルエンザによる例年の死者数3,325人を超えています。しかし、高齢者に起こる「誤嚥性肺炎」による例年の死者数35,788人よりは少ないのも事実です。誤嚥性肺炎は肺炎球菌などの日和見感染菌が起こします。つまり、感染しても健常人では何も起こりませんが、高齢者だと致死的な肺炎を起こしてしまう可能性のある細菌です。また、肺炎球菌も共存が必要で、約3～5%の高齢者に常在し

ています。高齢者施設などに焦点をあてた重点的検査、さらには陽性となった高齢者に対する早期の予防的治療介入が尊い命を守るためには必要なのかもしれません。

（超過死亡）：The Center for Evidence Based Medicine の 2021 年 3 月 3 日の報告によると、2020 年の総死者数は新型コロナウイルスの影響により、G7 加盟国では 3.3%から 12.9%の範囲で増加を認めています。一方、厚生労働省の人口動態統計速報値によると、日本の 2020 年 1 月から 10 月の死者数は逆に 1.1%減少しています。「自粛」に依存した状態での「死者数の増加ではなく減少」という驚きの結果は、日本人の「国民性の高さ」さらには世界トップの救命率を誇る「集中治療医療の質の高さ」の賜物かもしれません。

（自殺者数）：警察庁によると、2020 年の日本の自殺者数は 2019 年に比べて 4.5%増えています。特に、2019 年に比べて 2020 年の自殺者は、20 歳代で 404 人、10 歳代で 118 人も増加しており「若年者の自殺者増加が顕著」です。また、女性の自殺者も増加しています。将来の日本を背負う若者達が、新型コロナウイルスによる重症化が季節性インフルエンザよりも低いにも関わらず自らの命を絶つ状況です。「数か月先を見る」のではなく、「10 年先を冷静に見据える」時期に入ったのかもしれません。

（国内総生産）：経済協力開発機構（OECD）によると、G7 加盟国のうち、2020 年の国内総生産（GDP）の最大の減少を認めたのはイギリスの 9.9%で、最小の減少はアメリカの 3.5%です。日本では 4.8%の減少を認めています。G7 加盟国中、新型コロナウイルス感染による死者数は最低なうえ、GDP 低下も 2 番目に少ない結果です。

（医療体制）：OECD によると、G7 加盟国のうち人口 1000 人あたりの医師数は日本が最低で 2.5 人、次がアメリカの 2.6 人です。最多はドイツの 4.3 人です。また、医療従事者数(Total health and social employment)は最低がイタリアの 32 人で、最多はドイツの 71 人です。日本は 65 人です。人口 1,000 人あたりの病床数は、日本がダントツの 13 ベットで、最低はカナダの 2.5 ベットです。東京都の人口が 1,200 万人とすると東京都には 15 万以上の病床がある計算になり、医療崩壊は数値的には考えにくい状況です。G7 加盟国の中で実際に医療崩壊を起こした国はイタリアだけです。ワクチン接種も開始され、少なくとも「予防法」が存在するステージに入ってきました。医療崩壊に繋がりかねない、過度な規制による「過剰な仕事量」や「風評被害」に伴う医療従事者の疲弊を法的緩和していく時期に入ったのかもしれません。

（PCR 検査数）：OECD によると、第 1 波が発生した昨年 5 月時点での人口 1000 人あたりの PCR 検査数は、G7 加盟国ではイタリアの 34.9 件を筆頭に、軒並み 10 件を超えています（www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/testing-for-covid-19-a-way-to-lift-confinement-restrictions-89756248/）。一方、日本は 2.2 件と PCR 検査数は非常に少ないにも関わらず、新型コロナウイルス感染者数と死者数が G7 加盟国中で最も少ないのも事実です。また、厚生労働省によると、昨年 5 月（第 1 波）に比べて 12 月（第 3 波）では PCR 検査数は約 10 倍に増えています。しかし、感染者数と死者数は共に第 3 波で顕著に増えたことは周知の事実と思います。単に PCR 検査数を増やしたからといって、感染拡大抑制にはつながっていないのかもしれません。事実、3 月 19 日の報告では、「受けたい方が検査を受ける」PCR 検査体制では、「感染者を減らすどころか、逆に 24%も増加させる」危険性も報告されています（Rennert L, *Lancet Child & Adolescent Health*, 2021, 3/19）。重症化やクラスター発生の危険性が高い高齢者関連施設などへの重点的調査介入が有効なことを蓄積された結果が教えてくれているのかもしれません。

（変異株）：イギリス由来の変異株による感染が G7 加盟国の主流となっており、日本でも同様の結果が想定されます。イギリス由来の変異株は、感染力が少し強くなるため、それに伴う高齢者の死亡率の増加も

報告されています（Davies NG, *Nature* 2021, 3/15）。しかし、60 歳未満の死亡率は変わらないようです。また、日本で使用される可能性があるワクチンは、全てイギリス由来の変異株に有効です。一方、南アフリカ由来の変異株に対しては最大限の注意が必要です。

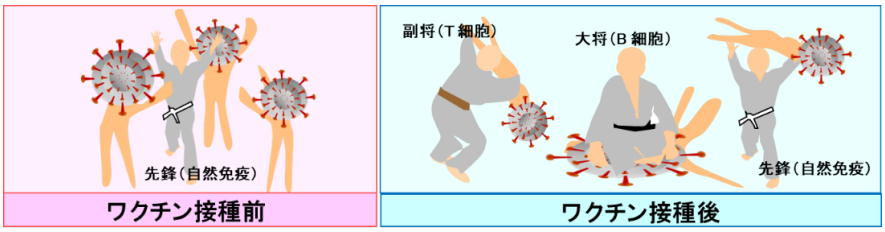
	日本	アメリカ	イギリス	ドイツ	イタリア	フランス	カナダ
コロナ感染者数 /100万人	3,607	90,085	63,491	31,867	55,843	65,536	24,880
コロナ死者数 /100万人	69	1,638	1,861	892	1,735	1,411	600
2020年度の 超過死亡増減率	-4.5%	+12.9%	不明	+3.3%	+8.7%	+6.7%	+6.0%
PCR検査数 /1000人	2.2	20.6	16.6	30.4	34.9	11.1	22.8
2020年度の GDP増減率	-4.8%	-3.5%	-9.9%	-4.9%	-8.9%	-8.1%	-5.4%
医師数 /1000人	2.5	2.6	3.0	4.3	4.0	3.4	2.8
医療従事者数 /1000人	65	62	58	71	32	59	48
病床数 /1000人	13.0	2.9	2.5	8.0	3.1	5.9	2.5
						最善	最悪

[ワクチンのまとめ（2021 年 2 月 23 日時点）]

多くの方から「ワクチンは安全か？」、「接種する必要はあるのか？」など様々なご質問を頂きましたので、ワクチンについて各々のご質問に則してまとめさせて頂きました。

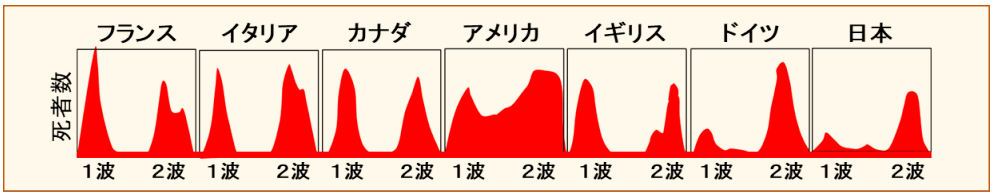
（ワクチンの機序）：免疫軍は、先鋒、副将、大将の順にウイルスとの戦いに加わって来ます。しかし、柔道と違う点は、別々に戦うのでなくチームとして戦います。つまり、最初は「先鋒だけ」、次は「先鋒と副将が協力」して、最後には「先鋒、副将、大将が総動員されたワンチーム」として戦いに挑みます。先鋒に勝っても、次には先鋒と副将の二人がかりでかかってこられ、それでも勝ちをおさめても、大将までまじえた先鋒と副将の 3 人がかりでかかってこられるわけです。これでは、どんなに強いウイルスでもひとたまりもありません。しかし、過去に感染した事のない未体験のウイルスに対しては、副将と大将が戦えるようになるには 72 時間以上が必要です。この間は、先鋒のみで戦わなければならず、敵の数が多いと苦戦してしまいます。このスキをぬって、ウイルスはネズミ算式に増え敵に優位な状況が作られてしまいます。また、ウイルスが増えるため、他人にうつす可能性もでてきます。この攻撃の時差を無くしてくれるのがワクチンです。ワクチンは、新型コロナウイルスに感染した時の対策を、先鋒、副将、大将の順に段階的に教えていきます。よって、ワクチンの効果がでるには 2 週間近くがかかります。その後、本物の新型コロナウイルスに感染すると、ワクチンで教育された先鋒、副将、大将が同時に総攻撃を即座にしかけ、一挙に敵を一網打尽にしてくれます。つまり、ワクチンは新型コロナウイルスが体内に入れないように水際作戦を担うわけでなく、入って来たウイルスを症状がでないうちに免疫軍が一網打尽にできるようにしてく

れます。また、あっと言う間に敵を倒すので、ウイルスは増える事が出来ず、他人にうつす可能性もほぼ無くなります。



ワクチンは模擬のウイルスを使った「実践訓練」で「机上の勉学」ではありません。よって、ワクチン接種後早期に先鋒である自然免疫軍が実際にサイトカインと呼ばれる可溶性因子を産生します。これにより「接種部の痛みや腫れ」、「頭痛」、「倦怠感」、「微熱」などが起こります。つまり、「副反応」と呼ばれる現象は、新型コロナウイルスに対する免疫軍の訓練の開始を教えてくれ、恐れる必要はないと思います。一方、アナフィラキシーの機序は異なります。T 細胞軍には、感染症に対処する Th1 部隊と、アレルギーを起す Th2 部隊が存在し両者が拮抗しあっています。Th1 部隊は病原体のもつ抗原を認識して増え、Th2 部隊はアレルギーの原因となるアレルゲンを認識して増えます。ワクチンは病原体の抗原を接種して Th1 部隊を増やす手法です。しかし、重度なアレルギーがある方は Th2 部隊が常時優位な状態にあり、ワクチンの添加物である脂肪をアレルゲンとして誤認して、Th2 細胞部隊が増えてしまう可能性があります。アナフィラキシーが起こる危険性は新型コロナウイルス RNA ワクチンでは約 20 万人に 1 人で、季節性インフルエンザワクチンの約 100 万人に 1 人より少し高くなります。よって、過去にアナフィラキシーを発症された経験のある重篤なアレルギー疾患の方は RNA ワクチン接種対象から外されています。

（ワクチンの必要性）：G7 加盟国の新型コロナウイルス感染による死者数の動向をみると、2 つのパターンに大別できます。昨年 2～3 月の第 1 波で多くの死者を出した国では、昨年 12 月から今年 1 月の第 2 波の死者数は第 1 波に比べ同程度、やや減少、または僅かに増加しています。イタリア、アメリカ、フランス、カナダ、イギリスがこのパターンを示しています。一方、第 1 波を抑え込み死者数が少なかった国では、第 2 波の死者数は約 2～4 倍に増えています。このパターンはドイツや日本に認められます。すなわち、いくら都市封鎖により死者数を一時的に抑え込んでも、いつかは「死者数の爆発的増加を認める波」がくるという事です。



言葉は悪いですが、共存が必要なウイルスが出現すると「サバイバルゲーム」が始まります。人類全員が感染して免疫を持つまでは終息はなく、感染に負けた方は亡くなり、打ち勝った方は生存していくことになります。過去の代表例は「スペイン風邪」かもしれません。この様なサバイバルゲームに終止符を打ったのがワクチンです。実際の感染に比べてリスクを極限まで低くしたワクチンにより、人類全員が感染したのと同じ状況を作り出してくれます。例えば、乳幼児にとって、出会う病原体全てが初めての体験になります。よって、ワクチン開発以前には多くの乳幼児が「サバイバルゲーム」を克服できずに亡くなっていました。1920 年代には乳幼児期に 1000 人中 189 人（18.9%）が亡くなっていますが、現在ではワクチンさらには衛生状態の改善により乳幼児期の死亡率は 1000 人中約 2 人（0.19%）まで著減しています。本邦で乳幼児に接種されているワクチンは、「結核」、「ロタウイルス」、「ジフテリア」、「百日せき」、「破傷風」、「ポリオ」、「はしか」、「風疹」、「みずぼうそう」、「おたふくかぜ」、「季節性インフルエンザ」、「日本脳炎」、「B 型肝炎」、「肺炎球菌」です。これほど多くの病原体と我々は既に共存しており、ワクチンのおかげでこれらの病原体との「サバイバルゲーム」に打ち勝ってきた事になります。一方、ワクチン接種が充分にい

きわたらないアフリカでは乳幼児の死亡率は未だ 1000 人中 77 人です。この様にワクチンは「サバイバルゲームを解消してくれた救世主」です。しかし、新型コロナウイルスを「今共存しているウイルス」と同程度の風土病にするためには、最低でも「全国民の 60%以上」が接種を受けなければ意味がありません。もし、60%に到達しなければ、今年 12 月には再び緊急事態宣言を発令しなくてはいけない状況が訪れる可能性も否定はできず、日本国の財政破綻さえも危惧されるのかもしれません。

（ワクチンの効果）:ファイザー社の RNA ワクチン接種が世界で最も進んでいるイスラエルからワクチン効果について 2 月 18 日に報告されました(Amit S, *Lancet* 2021, 2/18)。ファイザー社のワクチンは 2 回の接種が必要ですが、1 回目接種後の結果報告です。新型コロナウイルス感染者は、ワクチン接種をしていない方では 1 万人に 7.4 人に認められますが、ワクチンの 1 回接種で、2 週間たてば 5.5 人に、4 週間たてば 3 人にまで減少しています。結果、わずか 1 回の接種でも 89～91%の予防効果があるようです。非常に期待がもてる結果です。また、HIV や季節性コロナウイルスといった異なったウイルスを代用した実験により、変異株に対するファイザー社の RNA ワクチンの効果について異なった結果が報告されていました。他のウイルスを代用するのでなく、新型コロナウイルス自体を持ちいた実験結果が 2 月 8 日に報告されました(Xie X, *Nat Med,* 2021, 2/8)。イギリス由来の 501 番目のアミノ酸が変異した「N501Y」株、さらには南アフリカ由来の 3 ヶ所のアミノ酸が変異した「E484K + N501Y + D614G」株に対してでさえ、ファイザー社の RNA ワクチンは効果があると報告されています。また、「N501Y」変異株に対する中和効率がファイザー社の RNA ワクチンで 3.3 倍、アストラゼネカ社の DNA ワクチンで 2.1 倍低下する可能性が 2 月 18 日に報告されました（Supasa P, *Cell,* 2021, 2/18)。「エッ、3 倍も低下」と心配されるかたもいらっしゃるかもしれませんが、ご安心下さい。抗体の強さは対数的に変化します。つまり、少なくとも 10 倍単位の変化で効果に影響が出始めるため、数倍単位で弱くなっても大勢に影響はないことになります。事実、著者たちも「N501Y 変異株はワクチンから逃れる事はできない」と締めくくっています。

（高齢者とワクチン）:「免疫が低下しているのでワクチンは意味がない」と思われる高齢者の方がいらっしゃるかもしれませんが、誤解です。皆さんは体内に様々な病原体を既に持たれています。例えば、リンパ節や脾臓が腫れてサイトカインストームを最も起こし易い「伝染性単核球症」と呼ばれる病気は、「EB ウイルス」により引き起こされます。ほとんどの日本人は乳幼児期に親から感染し、EB ウイルスを体内に一生涯持ち続けています。体がマヒしてしまい最後は寝たきり状態になってしまう「進行性多巣性白質脳症」という病気を起こす「JC ウイルス」も、ほとんどの皆さんが体内にお持ちです。免疫軍が病原体が悪さをしないように常に見張ってくれているおかげで、命さえも脅かすこれらの病原体と我々の身体は日夜一緒に過ごす事ができています。過度な免疫低下により、これらの病気が発症してしまった方は例外ですが、それ以外の高齢者であれば「免疫が今でも伝染性単核球症や進行性多巣性白質脳症から守ってくれている」ように、ワクチンも新型コロナウイルスから守ってくれます。事実、新型コロナウイルスワクチンが 71 歳以上の高齢者にも有効な事は既に報告されています((Jackson LA, *New England J Medicine* 2020, 9/27)。

「余生が短いので、ワクチンは若者達に回したい」とお考えの高齢者の方もいらっしゃるかもしれませんが、お考え直し頂ければ幸いです。もし、若者達のみに限局して感染が起こっていれば、被害は季節性インフルエンザ以下で今のような状態にはなっていないと思います。高齢者に集中して激増する重症化により、医療の逼迫を招いているのが現状です。もし、ワクチン接種をされず重症化してしまうと、現在の「指定感染症 2 類相当」、さらには入院拒否すれば罰金を科せられる「特措法」下では、本人の意に反して入院を余儀なくされる可能性があります。すると、集中治療室の病床が使用され、一命をとりとめても、長期間のリハビリテーションが必要になり、集中治療室の病床を長期間に及び使用してしまう結果につながりかねません。これにより満床になれば、交通事故などで搬送される若者の受け入れが不可能とな

り、救える命を失う可能性もあります。新型コロナウイルスによる医療逼迫を防ぐためには「高齢者の方が重症化しない」、すなわちワクチン接種を早期にして頂く事が最善策と個人的には思います。

（過去の感染歴とワクチン）: 新型コロナウイルスに感染した経験がある方のワクチン接種についての判断は難しいのかもしれません。PCR 陽性になった経験があっても、擬陽性の方も多く、発症しても軽症であれば抗体ができていない可能性も高く、ワクチンは受けられた方が無難かもしれません。一方。抗体はできていなくても新型コロナウイルス感染で何らかの症状が有ったヒトでは、1 回のワクチン接種で 1:100,000 という高濃度の抗体産生が誘導され、2 回目の接種は必要ない可能性が 2 月 1 日に報告されました（Saadat S, *medRxiv* 2021, 2/1）。しかし、米国国立衛生研究所（NIH）のアンソニー・ファウチ所長は、「検体数も 26 人と少なく判断するのは時期尚早」との警告を発せられています。抗体が陰性の方は 2 回接種するのが無難と私も思います。

事実、新型コロナウイルスに感染しても抗体が陰性の方 109 人の調査では、1 回のワクチン接種では不十分な抗体量（1：1000）しか産生されていません（Krammer F, *medRxiv* 2021, 2/1）。一方、抗体が陽性であった方 41 名では、1 回のワクチン接種で抗体量は 1:10,000 以上と充分量に達しているようです。新型コロナウイルス感染により少なからず抗体ができているわけですから、2 回目の接種は必要ないかもしれません。また、B 型肝炎や風疹などでは抗体濃度を調べて、ワクチン接種の必要性が判断されます。過去の新型コロナウイルス感染で、1:10,000 以上の十分な濃度の中和抗体を既に持たれている方は、RNA ワクチン接種の必要性はないのかもしれません。

（重症化リスクとワクチン）: ワクチンに限らず、全ての薬に副作用は起こります。また、RNA ワクチンは初めて用いられているため、現在の世界の状況から「重篤な副作用は稀」とは言えても、「100%安全で、将来的にも何も起こらない」とは誰も言えないと思います。しかし、少なくとも 60%以上の国民がワクチン接種を受けなければ、今と同じ状態が繰り返され国家の財政破綻につながる危険も秘めてきます。よって、「接種による利益はリスクを上回る」と言うのが各国のワクチン承認の判断です。新型コロナウイルスで重症化する要因もわかってきているので、これまで報告された重症化要因を次ページにまとめてみました。要因が重なれば重なるほど重症化の危険は増してきます。「自分自身の新型コロナウイルスに対する重症化リスク」、「職場や家庭でうつしてしまう可能性のある方の重症化リスク」、「ワクチン接種による自分自身のリスク」を総合的に考えるうえでご参考にして頂けれ

新型コロナウイルス重症化危険度チェック

	チェック欄 ご本人	うつす可能性がある方
50歳以上である		
男性である		
日常生活に介護が必要である		
認知症がある		
太っている（BMIが30以上）		
男性型脱毛症がある（頭頂部の髪が薄い）		
血液型がO型ではない		
耐糖能異常がある		
I 型糖尿病があり痩せている（BMI < 20）		
収縮期血圧が160以上である		
拡張期血圧が100以上である		
朝起きると顔または足がむくんでいる		
マスクをした時や階段を上る時に息苦しさを感じる		
不眠症である		
水分はあまりとらない		
喫煙歴がある		
ステロイド剤を内服している		
高脂血症が指摘されているが無治療である		
不整脈があるが、血液サラサラは飲んでいない		
腎機能が悪いため水分制限を行っている		
腎移植をうけている		
血が濃い（多血）と言われた事がある		
脳梗塞の既往がある		
心筋梗塞の既往がある		
肝機能異常がある		
気管支喘息がある		
萎縮性黄斑変性症がある		
関節リウマチなどの膠原病がある		
サラセミアまたは鎌状赤血球症がある		
ガンがある		
血液系腫瘍やAIDSがある		

[2020 年 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。しかし、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。

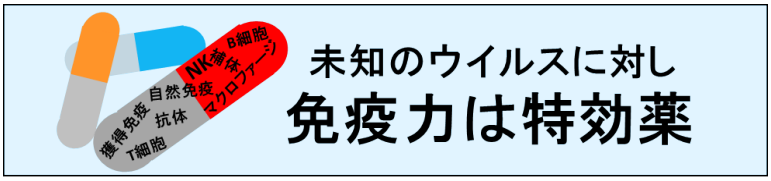


［(1) 免疫の基本概念は？］

● **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。

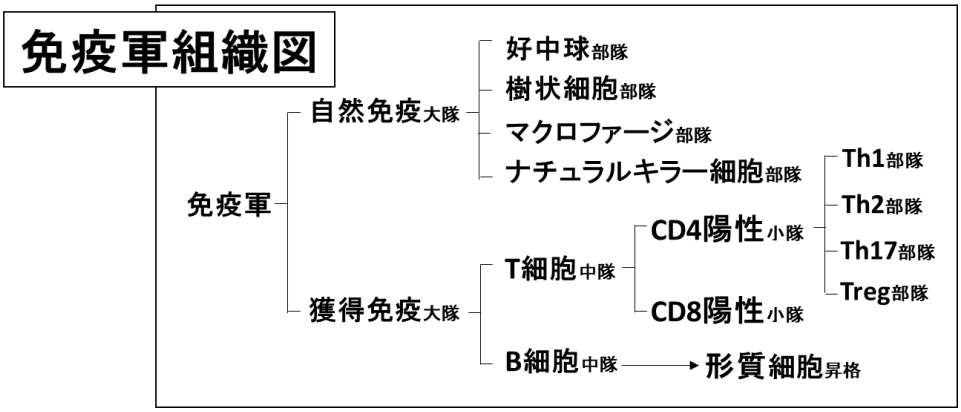
これだけ進歩した現代科学・医療をもってしても、未知の新型コロナウイルスに対して悪戦苦闘が続いている状態です。一方、我々の体の免疫システムは、この未知の侵略者に対しでさえ的確に戦い勝利を収めてくれています。つまり、免疫が適切に働いていれば、新型コロナウイルスは「正しく恐れる」ウイルスなのかもしれません。事実、新型コロナウイルスが爆発的に蔓延したアメリカでさえ、免疫力がしっかりしていれば 98%以上の方は無症状か軽症で済んでいます。また、6 月 21 日の韓国新型感染症中央臨床委員会の発表では、「PCR 陽性で入院した 49 歳以下の基礎疾患が無い患者さん」3,060 人のうち、酸素投与が必要な中等症に陥ったのは 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：**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できるには 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 日間戦ってくれれば、準備が整った獲得免疫細胞が援軍として助けに来てくれます。獲得免疫細胞の中で「B 細胞」は、弓矢（抗体）を使い、主犯に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）を使い的確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。

● **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います。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「細胞性免液」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。



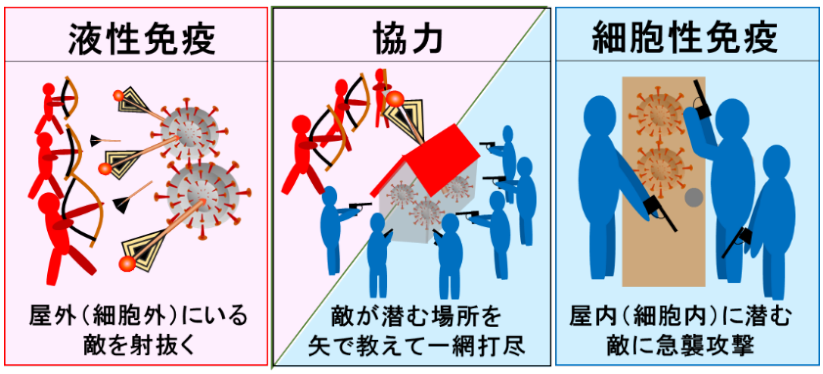
すなわち、我々の体は、病原体に打ち勝ちながら、自己免疫疾患を予防し、さらにはアレルギー疾患も予防する非常に繊細なバランスを常に保っているわけです。非常に複雑です。そして、この免疫のバランスを保つための職人が「Treg（制御性 T 細胞）」部隊です。Treg 部隊は、ボクシングのセコンドのように、冷たいタオル（IL-10）で興奮した免疫兵を落ち着かせ、勢い余って味方に攻撃を仕掛けないように常に見張ってくれています。Th1 細胞部隊と Th2 細胞部隊の「相互に拮抗した抑制」とは異なり、Treg 部隊は、自然免疫部隊、B 細胞部隊、CD8 陽性細胞小隊、Th1 細胞部隊、Th2 細胞部隊すべての免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、「細胞性免液」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(貪食)、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。

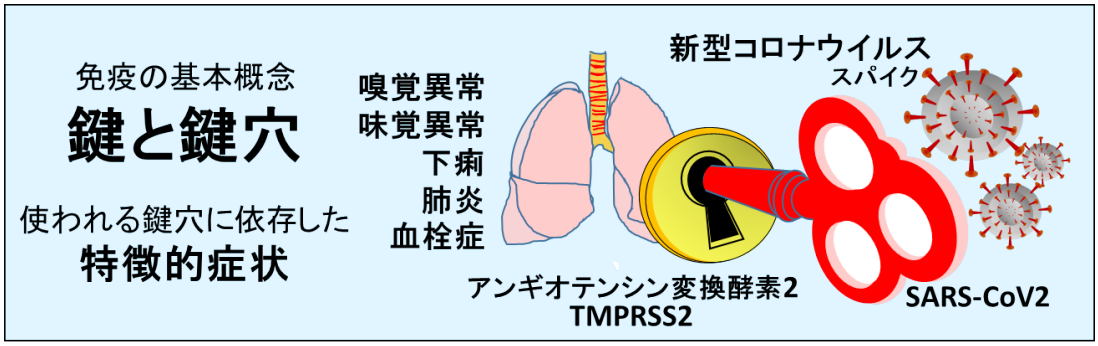


命中した矢（IgG）を目印に自然免疫部隊と T 細胞部隊が新型コロナウイルスに総攻撃を加えて一網打尽にしてくれる事が 11 月 3 日に 2 つのグループから報告されました（Zohar T, *Cell* 2020, 11/3; Chen Y, *Cell* 2020, 11/3)。新型コロナウイルス感染で亡くなられた方では、IgG（特に IgG1）の量が増えず、IgG によって導かれる自然免疫部隊と T 細胞部隊の攻撃も起こらないようです。一方、亡くなられた方にも、

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。

[(2) 新型コロナが感染するには？]

● **鍵と鍵穴：**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。鍵が違うと家に入れないのと同じく、ウイルスが持つ鍵（スパイク）に会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。

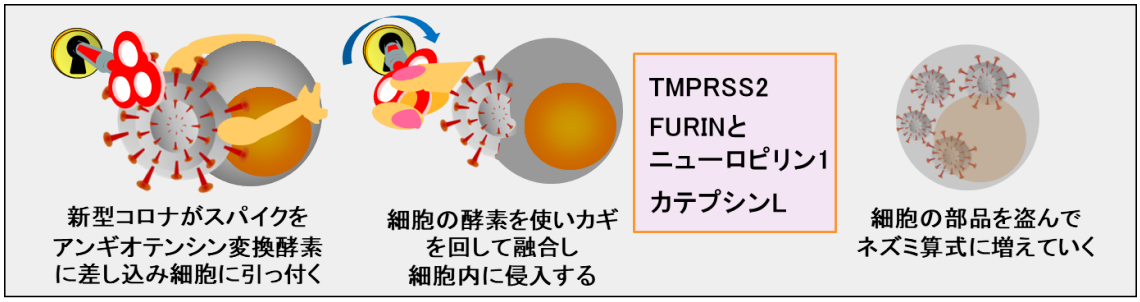


ウイルス達は、それぞれ異なった「鍵穴」を使います。よって、使われた「鍵穴」に依存して違った合併症が起こってきます。例えば、我々を感染症から守てくれる免疫軍の主力部隊（T 細胞）は、「CD4」と呼ばれる分子を持っています。この CD4 を「鍵穴」として使うのがエイズです。よって、免疫の主力部隊が機能しなくなり、エイズでは免疫の低下が起こってしまいます。新型コロナウイルスは、血圧の調整に関与するアンギオテンシン変換酵素 2 と呼ばれる分子を「鍵穴」として使います。アンギオテンシン変換酵素 2 は、「血を固まりにくくする作用」も持つ事が報告されています（Fraga-Silva RA *Mol Med* 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ません。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ません。

米国 662 万人、英国 27 万人、イスラエル 10 万人のスマートフォン入力情報をもとにした大規模解析結果が 2021 年 7 月 22 日に報告されました（Sudre GH、*Lancet Digital Health* 2021, 7/22)。PCR で陽性が確認された方のうち「43%になんらかの嗅覚異常」が認められたようです。想像以上に多い印象です。少しでも臭いの感じ方に違和感があれば、外出を控えられた方が無難です。その他の初期症状は多い順に「発熱」、「息切れ」、「咳」と報告されています。

● **新型コロナの感染方法**：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、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んできます。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、アンギ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、「TMPRESS2」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です。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、「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、裁縫が始められるように、転写因子が DNA に引っ付くことができれば、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 をほぐしてアンギ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を持つのかもしれません。



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。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。

[(3) 免疫が低下する原因とコロナ感染助長因子は？]

- **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。2020 年 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。

新型コロナ感染者中の年代別死亡率(%)

	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

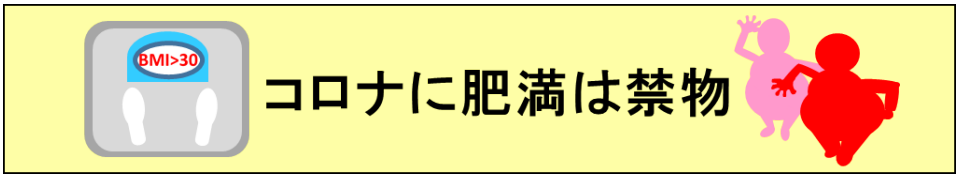
厚生労働省、イタリア高等研究所、Lancet Infectious Disease より引用
現在の数値を示しているが、疫学調査が実施されたおりには、母数(感染者数)の増加に伴い、特に若年者では値の大幅な低下が予想される。

世界各国の 2021 年 1 月までに蓄積された結果からも、新型コロナウイルスの重症化は加齢に伴い増加する事は明らかです。日本「COVID-19 対策 ECMOnet」の 2021 年 2 月 7 日の報告によると、これまでに新型コロナウイルス感染により人工呼吸器（ECMO を含む）の装着が必要となった患者さんは、20 歳未満で 4 人、20～29 歳で 16 人、30～39 歳で 30 人、40～49 歳で 165 人、50～59 歳で 468 人、60～69 歳で 808 人、70～79 歳で 1,124 人、80 歳以上で 503 人のようです。加齢により生理的予備機能が低下することで、ストレスに対し不健康になりやすくなります。私は専門外ですが、この評価のために「臨床的フレイルスコア」と呼ばれる指標が用いられているようです。臨床的フレイルスコアと新型コロナウイルス感染による入院中の死亡率の解析が 2 月 9 日に報告されました(Sablerolles RSG, *Lancet Health Longevity,* 2021, 2/9)。8 カ国に及ぶ 2,434 人の調査結果です。臨床的フレイルスコアが「中等度以上」になると、入院中の死亡率が優位に増加するようです。中等度の臨床的フレイルスコアとは「日常生活に補助を必要とする」状態のようです。一方、動作が緩慢となり歩行器や杖が必要となった状態は、「軽度」な臨床的フレイルスコアとなるようで、入院中の死亡率の増加は認めないと報告されています。つまり、高齢で杖をつかれていても、免疫力がしっかりされた方は多くいらっしゃると言う事になります。

- **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。

- **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。



- **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。

- **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・カッレジは、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、スエ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。

  米国 CDC の報告によると、2020 年 1 月 22 日から 2021 年 5 月 3 日までの米国の新型コロナウイルス感染者の累計は 3,248 万人（32,481,455 人）で死者数は 57 万人（578,520 人）です。死亡率は 1.78%の計算になります。一方、妊婦さんの感染者は 88,880 人で、死者は 99 人です。死亡率は 0.11%と全国民に比較して 10 倍以上低くなります。妊婦さんは新型コロナウイルス感染による重症化リスクは低い可能性もあるのかもしれません。

- **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。

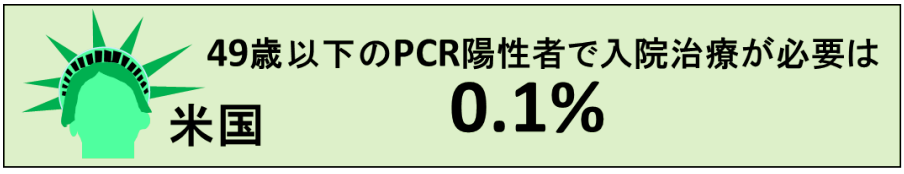
- **閉塞性肺疾患と喘息：**喫煙は閉塞性肺障害を起こします。すなわち吸い込んだ空気が吐出しにくくなります。これによりウイルスが肺内に溜まり感染が悪化してしまいます。喘息でも同様です。また、脂肪が溜まりお腹が出ている人や、ガスでお腹が常に張っている人も横隔膜を圧迫して、ウイルスを効率良く肺から吹き出せない可能性があるので注意が必要です。

- **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、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)。

[(4) 第 1 波での日本と世界は？]

● **アメリカ：**2020 年 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ません。

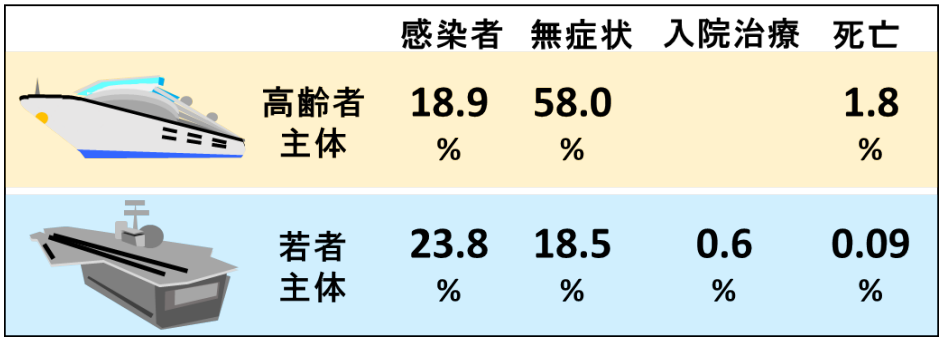


PCR 検査数の増加により母集団も増加し、これまでの「氷山の一角」から新型コロナウイルス感染者の「全容」が見え始めてきました。全容（母集団の正確な把握）が見えて来るに従い、重症化率も減少してきているようです。7 月 10 日の米国 CDC の新たな報告では、PCR で陽性が確認された 10 万人のうち入院治療が必要となった方は、0～4 歳で 9.4（0.01%)、5～17 歳で 4.4（0.005%)、18～29 歳で 37.3（0.04%)、30～39 歳で 66.3（0.06%)、40～49 歳で 104.4（0.1%)、50～64 歳で 161.7（0.16%)、65～74 歳で 230.6（0.23%)、75～84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

● **クルーズ客船ダイアモンド・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

歳である事からすると、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。



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 2020 年 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℃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いついても 11 月 11 日に報告されています（Letizia AC, *New England J Medicien* 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。重症化を起こ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**：2020 年 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。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。「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：2020 年 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。実際に、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、2020 年 7 月 15 日から 8 月 5 日の間に増加した感染者数と死亡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。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言うことです。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。

2020 年 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に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。

[(5) 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 ÷ 1.76 ÷ 1.76 = 23.88 で 23.88 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、デザートを「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」と言う教訓かもしれません。



● **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ない方は、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。

● **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。

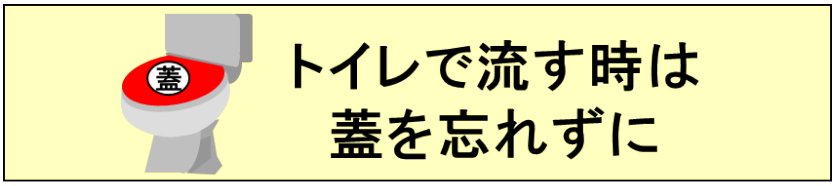


血管が拡張すると皮膚は赤みを帯びてきますから、皮膚が赤くならない程度にお風呂につかるのが免疫強化には最適かもしれません。湯冷めも禁物です。

[(6) 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。

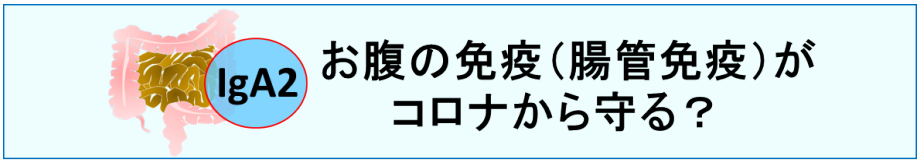
興味深い結果が 7 月 3 日に報告されています(Ahmad I, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020, 7/3)。グーグルトレンド検索で、「味覚異常」、「食欲不振」、「下痢」がトピックとして上位を占めた 4 週間後に新型コロナウイルス感染者数のピークを迎えているようです。味覚異常に加えて、軽度の消化器症状が新型コロナウイルス感染の前兆なのかもしれません。事実、新型コロナウイルス感染者の 31.9%から 61.3%の方に消化器症状が最初に出現しています（Cholankeril G, *Gastroenterology* 2020, p775; 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。



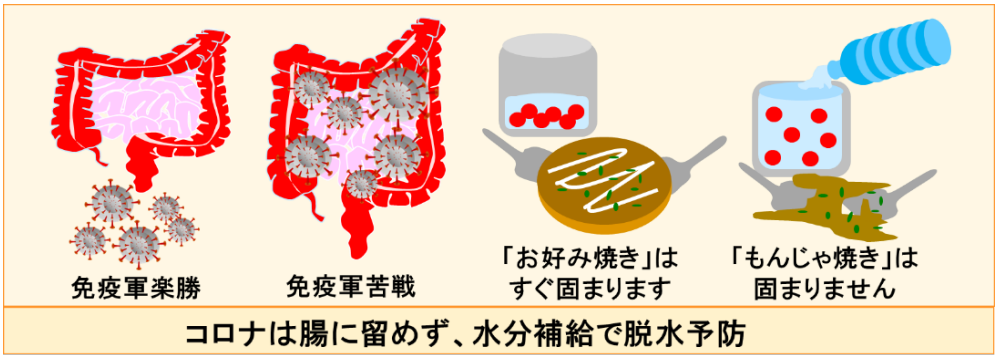
抗体は早期に産生される IgM、その後に産生される IgG、アレルギーで増える IgE、そして粘膜で産生される IgA に分類されます。粘膜と言えば口腔粘膜や腸管粘膜が代表です。よって、IgA は唾液や便中に多く含まれます。新型コロナウイルス感染では、IgG のみでなく IgA も血液中に増える事が報告されています（Varnaite R, *J Immunol* 2020, 9/2; Moderbacher CR, *Cell* 2020, 9/16）。また、アイスランドからの報告によると IgG のみで無く、IgA の検出も可能な「pan-Ig」（ロッシェ社）と呼ばれる検査キットを用いる方が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に感染して症状が出てしまう方では「IgA2」と呼ばれる抗体が少ない可能性が 2021 年 4 月 20 日に報告されました（Stephenson E, *Nat Med* 2021, 4/20）。ヒトの IgA には「IgA1」と「IgA2」の 2 種類があります。IgA1 は唾液や母乳に含まれ乳児を感染症から守ってくれます。IgA2 は腸で作られお腹から我々を感染症から守ってくれています。バランスの取れた食事を摂り腹の免疫（腸管免疫）を健康に保つ事が、新型コロナウイルスから守ってくれるのかもしれません。



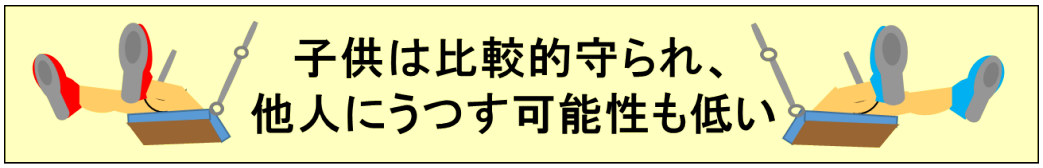
新型コロナウイルスの爆発的流行に見舞われた南アメリカから、8 か国 728,282 人の感染者を対象とした調査結果が 10 月 21 日に報告されました（Ashktorab H, *Gastroenterology* 2020, 10/21）。国により主要症状が異なっているようで、消化器症状を伴う患者さんは 10.5%から 53%と大きな幅があります。下痢を伴う患者さんはアルゼンチンで 3.1%、チリで 10%、ペルーで 13.6%、そしてメキシコが一番多く 22%のようです。また、死亡率も国々で異なり、アルゼンチンは 3.2%で、一番高い国はメキシコで 16.7%です。下痢は脱水を起こしてし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。



[(7) 新生児、小児、学生は？]

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、個人差は有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。スイスのジュネーヴ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。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。



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かもしれません。エプスタイン・バール（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。

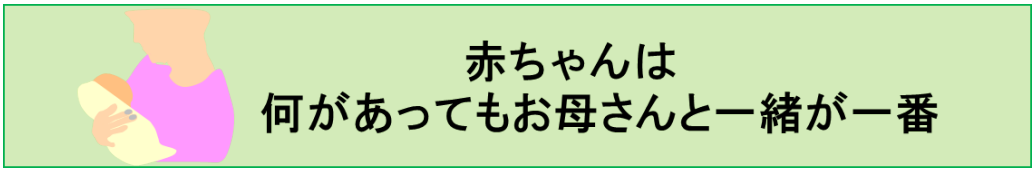
11 月 9 日の報告では、新生児の新型コロナウイルスの感染率は 0.056%で、感染していた 24%は未熟児出産のようです（Gale C, *Lancet Child & Adolescent Health*, 2020, 11/9）。母親も感染していた割合は 26%と報告されています。感染の確認された 2%に死亡が認められましたが、新型コロナウイルスが原因ではないようです。著者達は「胎盤内感染は起こらず、出産時の経膣感染も稀である」としめくくっています。

「経膣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 Obstctrics 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。分娩時に膣からではなく、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 Netwoks」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、もし症状がでても

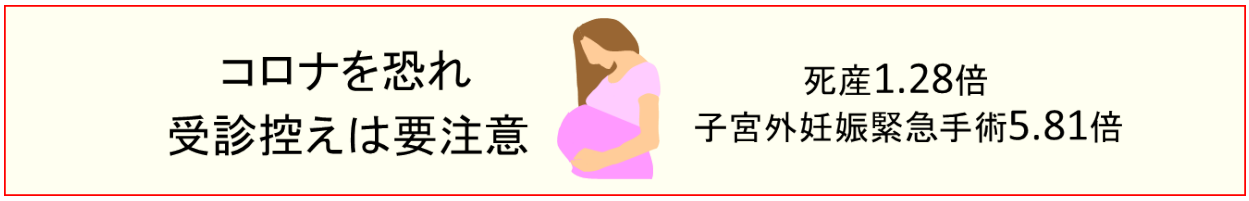
軽症ですむと報告しています（https://www.healthynewbornnetwork.org/resource/covid19-interim-guidance-who/）。



母乳にはIgA型の矢が含まれ新生児の免疫を補助してくれます。また、母親とのスキンコンタクトは新生児に計り知れない精神的さらには肉体的な利益をもたらします。母親が新型コロナウイルスに感染された場合に、母乳をやめて新生児を母親からか離す対策を取られている国もあるようです。この対策が原因となる生後12ヶ月までの新生児の死亡率は、新型コロナウイルス感染自体による死亡率の67倍以上に増える可能性が2月22日に報告されました（Rollins N, *Lancet Global Health*, 2021, 2/22)。「母親が新型コロナウイルスに感染していても、新生児を母親から引き離してはいけない」と著者達は警鐘を鳴らされています。



新型コロナウイルスのパンデミックが起こる前と、起こった後の妊娠に関する40論文を統計学的に解析した結果が2021年3月31日に報告されました（Chmielewska B, *Lancet Global Health*, 2021, 3/31)。パンデミック前に比べて、パンデミック後では「死産が1.28倍」、「子宮外妊娠破裂による緊急手術が5.81倍」も増えたようです。これらの増加は、新型コロナウイルス感染が直接影響したのではなく「ロックダウンなどで受診を控えたため治療が遅れた」可能性が考えられています（Kumar J, *Lancet Global Health*, 2021, 3/31)。事実、「新生児の死亡率」や「低体重児」はパンデミック前後で変化はないと報告されています。また、妊娠糖尿病、妊娠高血圧、妊娠34週以前の早産、陣痛促進剤使用件数にも差は認めないようです。一方、先進国での妊娠34週から37週の早産はパンデミック後に9%減少したと報告されています。切迫早産の治療法は安静です。外出規制により自宅で安静にできる時間が増えた結果、早産が予防できた可能性も否定はできません。



新型コロナウイルス感染により亡くなられた41人の方の調査結果が2021年4月7日に報告されました（Braga L, *Nature* 2021, 4/7)。「合胞体」と呼ばれる細胞が90%以上の方の肺に認められると報告されています。合胞体とは、幾つかの細胞が引っ付いて(融合)できたものです。新型コロナウイルスのスパイク部分が接着剤の役割を担い、2個から20個の細胞を癒着させて1つにしている可能性が推測されています。合胞体は「RS ウイルス」と呼ばれる呼吸器感染症の特徴です。季節性インフルエンザと同じく、5類感染症に指定されている RS ウイルスは、ほぼ100%の乳幼児が2歳までに感染してしまう風邪に近い感染症です。しかし、RS ウイルスに感染した乳幼児の0.5%～2%は入院治療が必要となり、本邦で約20人の尊い命が毎年奪われています。2021年4月10日時点の、新型コロナウイルス感染による日本の20歳未満の死者数は「ゼロ」です。乳幼児にとって、RS ウイルスの方が新型コロナウイルスより怖いのかもしれません。

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

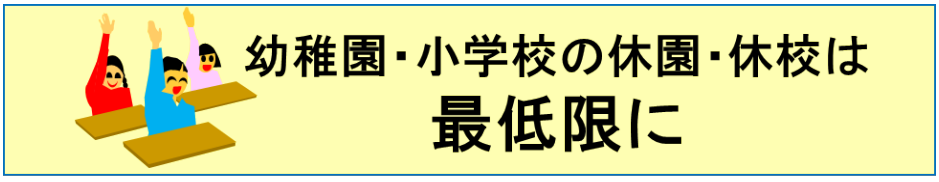
ばれる病気を合併する事があります。発症する頻度は 10 万人に 2 人と言われています（Levinson M, *New Engl J Med* 2020, 7/29)。川崎病に似た心臓と血管の症状や、皮膚や口腔粘膜など多くの臓器に症状がでてきます。小児発症性多臓器炎症症候群は、新型コロナウイルスの症状がでてから約 25 日たった回復の段階で発症し、平均年齢は 8.3 歳で、男児に多いようです。全身に波及する病気のため、80%以上は入院治療が必要となります。しかし、医療技術の進歩により、入院して死に至る可能性は 2%です（Feldstein LR, *New Engl J Med* 2020, 7/23)。

1,080 人の新型コロナウイルスに合併した「小児発症性多臓器炎症症候群」の調査結果が 3 月 9 日に報告されました(Abrams JY, *Lancet Child & Adolescent Health*, 2021, 3/9)。発症年齢は、0～5 歳に比べて 6～12 歳で 1.9 倍、13～20 歳で 2.6 倍と年齢に伴い高くなるようです。症状として出やすいのは「息切れ」と「腹痛」、検査値で高くなるのは、CRP, トロポニン、フェリチン、BNP、IL-6 で、低くなるのは血小板とリンパ球と報告されています。

新型コロナウイルス感染により子供に稀に発症する「小児発症性多臓器炎症症候群」の調査結果が 2021 年 5 月 24 日に報告されました(Penner J, *Lancet Child & Adolescent Health* 2021, 5/24)。平均年齢 10.2 歳で 42 人の「小児発症性多臓器炎症症候群」患者さんが調査されています。発症時には 96%に腹痛、下痢、嘔吐などの消化器症状が認められています。また、発症時には CRP、LDH、フェリチンなどの炎症の指標が著増していますが、6 週で正常値に回復しています。死者も認められず、6 か月後に後遺症が残る事もほとんど無いと報告されています。

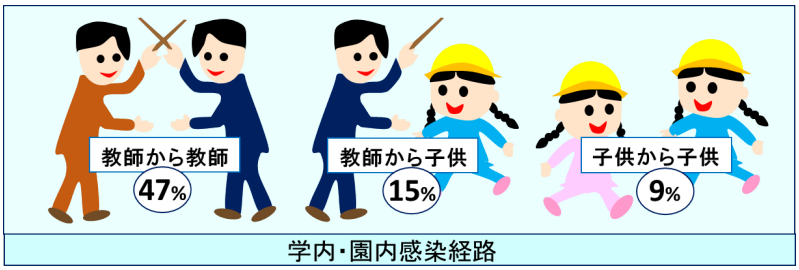
小児の新型コロナウイルス感染により稀に起こる可能性がある「小児発症性多臓器炎症症候群」に「ベル麻痺」や眼の「強膜炎」と「ブドウ膜炎」が合併する可能性が 2021 年 9 月 13 日に報告されました（Islam M, *Lancet Rhematology* 2021, 9/13)。ベル麻痺は、ウイルス感染などが引き金となり顔面の半分がマヒして動かなくなり、麻痺した側の舌では味を感じる事ができなくなります。「小児発症性多臓器炎症症候群」の発症を見逃さないためにも注意が必要な症状かもしれません。

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させて頂きます。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。

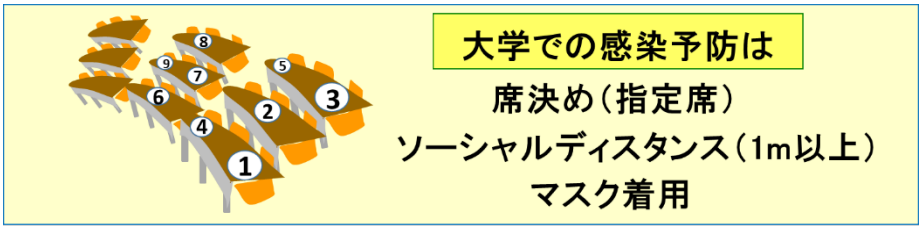


フランスより 327 人の乳幼児（平均年齢は 1.9 才）と 197 人のスタッフ（平均年齢は 40 歳）を対象とした託児所の解析結果が 2 月 8 日に報告されました(Lachassinne E, *Lancet Child & Adolescent Health*, 2021, 2/8)。新型コロナウイルスのスタッフの感染率 6.8%に対し、乳幼児は 3.7%と低いようです。また、乳幼児の感染の多くは、スタッフからではなく家庭内感染が原因のようです。

科学的に信頼性の高い「前向き調査」の結果がイギリスから 3 月 16 日に報告されました(Ladhani SP, *Lancet Child & Adolescent* 2021, 3/16)。ロックダウンが解除され小学校が再開されてから、PCR 検査が 4 週間にわたり毎週 1 回おこなわれています。131 校が参加され、生徒 6,727 人と教職員 4,628 人が調査対象です。1 週間で 10 万人中、4.1 人の小学生が感染したのに対して教職員は 12.5 人と、感染率は 3 倍以上教職員では高いようです。

飛沫中に含まれるイギリス由来変異株（B.1.1.7）のウイルス量に関する大規模調査結果が 2021 年 5 月 25 日にドイツから報告されました（Jones TC, *Science* 2021, 5/25)。20～65 歳に比べて、20 歳未満の飛沫に含まれるウイルス量は 16%～49%まで、すなわち半分以上少ないと報告されています。また、飛沫に含まれるウイルス量は、20 歳以降では年代別な差は認めないようです。「イギリス由来変異株であっても、子供がうつす可能性は低い」事を示す科学的根拠の一つです。また、20 歳未満の重症化率も低く、新型コロナウイルス感染拡大が起こってから 1 年以上が経過しても、日本における新型コロナウイルス感染による 20 歳未満の死者はいまだ「0」です。

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。



米国で 1000 万人以上を対象としたスマートフォン位置情報の数理的解析により、ヒトにうつしてしまった可能性のある年代別の割合が 2 月 2 日に報告されました（Monod M, *Science* 2021, 2/2)。0～9 歳が 2.7%、10～19 歳が 7.1%、20～34 歳が 34%、35～49 歳が 38.2%、50～64 歳が 15.1%と報告されています。20 代の若者より、35 歳以上の中年層からの感染が多いのかもしれません。しかし、接触を指標とした解析のため、

実際に感染に寄与したかは不明です。日本では、保健所の皆さんの多大なる努力により膨大なクラスター情報が既に蓄積されていると思います。クラスター発生に寄与した可能性のある年齢層の解析は、今後の対策決定に非常に役に立つのかもしれません。

イギリス公衆衛生庁（Public Health England, PHE）は、数か月おきに無作為抽出した100校以上の小学校と中学校の感染状況を調査されています。2021年6月の「デルタ株」による感染率は、小学校で0.27%、中学校で042%と2021年8月11日に報告されました。「アルファ株」の感染拡大が認められた2020年秋よりも感染率は低く、「デルタ株が小児に感染を起こしやすい」という根拠はイギリスでは認められないようです。また、小児の感染率は明らかに一般社会よりも低く「日常社会活動に比べて、小学校や中学校がデルタ株の感染源となる事はない」と警告を発せられています。日本でも、デルタ株の感染拡大に伴い感染者の母数が増えたため、小児の感染者数は増えていますが、ワクチン接種がほぼ終了した65歳以上を除いた他の年齢層に比べて、小児の感染率は低く保たれています。アルファ株で多く報告されているように、小児のデルタ株感染も「家庭内感染」つまり「親からうつる」場合が主体のようです。また、厚生労働省の報告によると、2021年8月18日の新型コロナウイルス感染による重症者は、10歳未満で0、10歳代で0、20歳代で0、30歳代で1人、40歳代で43人、50歳代で88人、60歳代で111人、70歳代で146人、80歳以上で85人です。季節性インフルエンザでも20歳未満の子供達が30人以上亡くなる年もありますが、新型コロナウイルス感染による20歳未満の死者は未だ「ゼロ」です。また、厚生労働省の2021年8月18日報告の国内発生状況によると、クラスター発生が最も多いのは「企業」です。企業活動が停止される前に、学校の一斉休校はないのかもしれません。

重症者数（2021年8月18日時点）								
10歳未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80歳以上
0人	0人	0人	1人	43人	88人	111人	146人	85人

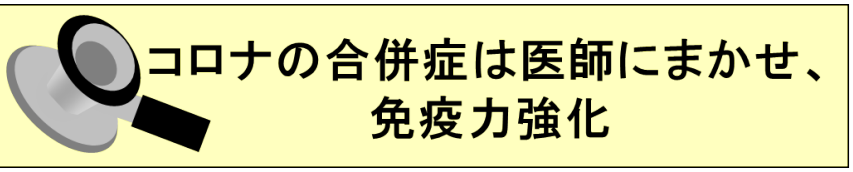
学校を欠席することは、「学び」さらには「精神的成長」の貴重な時間を奪うため、新型コロナウイルス感染者の濃厚接触者に認定された学生に対する前向き調査結果がイギリスから2021年9月14日に報告されました（Young BC, *Lancet* 2021, 9/14）。調査期間は2021年3月18日から5月4日で、中学校と高校201校が対象で2群に分けられています。1群目では、これまで同様に濃厚接触者と認定された学生は10日間の自宅待機が指示されています。濃厚接触腫の発症率は「2%」と報告されています。つまり、50人中49人もの学生が「休む必要がなかった」ことになります。2群目の学校では、濃厚接触者と認定された学生に対して、認定後7日間は登校時に抗原検査が行われ、陰性であれば登校が許可されています。欠席率は自宅療養軍の1.8%に対し、抗原検査群では1.47%で7,109人が強制的な欠席を免れています。また、新型コロナウイルスの感染者数は、自宅待機群では10万人中59.1人に対して、抗原検査群では10万人中61.8人で統計学的有意差は認めないと報告されています。学生の状況に応じて、「自宅待機」に加えて「抗原検査陰性での出席」といった臨機応変な対応も可能かもしれません。

[(8) 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」かもしれません。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」のと同じです。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。



［(9) 血栓症は？］

● **血管：**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。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* 2020, 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。



● **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。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。

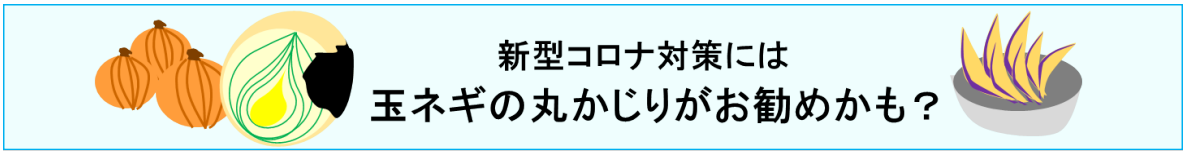
新型コロナウイルスは「血管内皮細胞」と呼ばれる血管の細胞の中に空き巣に入り、内皮細胞を直接破壊して血栓を作っている事も報告されています(Ackermann M, *N Engl J Med* 2020, p120)。また、血栓ができると、その下流にいる細胞は息ができず死んでしまいます。よって、詰まった場所を回避して「まわり道(側副血行路)」を作り、下流に血液が流れるように、我々の体は突貫工事(新生血管)を始めます。このような突貫工事が、新型コロナウイルス感染で亡くなられた方の肺には多く認められるようです。やはり、新型コロナウイルス感染による重症化の主原因は、ウイルスが直接引き起こす血栓症なのか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

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ません。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。

１つ１つの細胞を解析する「single cell analysis」 と呼ばれる最先端技術を持ちいて、新型コロナウイルスの遺伝子が最も多く検出される細胞は「血管内皮細胞」と「貪食細胞」であることが 2021 年 4 月 29 日に証明されました(Delorey TM, *Nature* 2021, 4/29)。自然免疫軍は侵入して来たウイルスをがむしゃらに食べるため（貪食)、貪食細胞に新型コロナウイルスの遺伝子（死骸）が多く検出される事は、通常の感染症に認められる反応で想定内と思います。一方、血管内皮細胞にウイルス遺伝子が多く検出される事は珍しく、血管内皮細胞への感染が新型コロナウイルスの特徴と考えるのが妥当と思います。つまり、新型コロナウイルスは血管内皮細胞へ感染して血栓を作り出す事を示す新たな科学的根拠なのかもしれません。

感染症が重症化すると免疫の暴走を導き、これにより「微小血栓」と呼ばれる小さな血栓が至る所にできる「播種性血管内凝固症候群（DIC)」を起こす事があります。しかし、DIC は殆どの感染症で認められ、新型コロナウイルスに特徴的な合併症ではありません。新型コロナウイルスの困る点は「血栓を作るテロ行為」と思います。これにより、軽症であっても、肺、脳、心臓などの血管が突然詰まり、突然死や通常の感染症では考えにくい「あまりにも急激な悪化」を起こすのかもしれません。これまで、新型コロナウイルスは「自己免疫反応の誘導による血栓形成」、「血管炎を誘導して血栓形成」、「血管内皮細胞を刺激して直接的血栓形成」等の仮説が提唱されていました。新たな仮説が 2021 年 9 月 13 日に報告されました（Lee S, *Nature* 2021, 9/13)。新型コロナウイルスは自然免疫軍の主力部隊であるマクロファージを「老化」させ、老化により作り出された正常とは異なる物質を放出させるようです。この物質により血管内皮細胞も老化してしまい、血管の正常機能が失われた結果、好中球が集まり（Neutrophil extracellular trap, NET)、

さらには血を固める役割を担う血小板も活性化させ血栓を形成するという仮説です。新型コロナウイルスが我々の細胞を老化させる可能性は既に報告されています（Camell CD, *Science* 2021, 6/8)。Lee らは、老化により作り出される物資の産生を抑制できる「Navitoclax」と呼ばれる薬や「ケルセチン」が新型コロナウイルスの血栓予防に効果がある可能性を報告しています。ケルセチンを多く含む食べ物は「玉ねぎ」です。また、玉ねぎには血栓予防効果のある「アリシン」も多く含まれます。新型コロナウイルス対策には「生タマネギの丸かじり」がお勧めなのかもしれません。



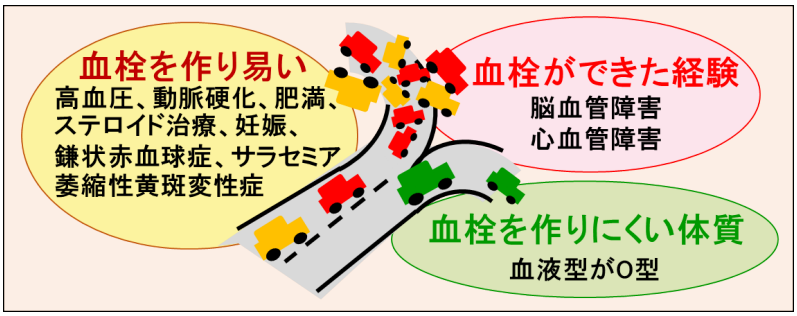
● **コロナで重症化しやすい基礎疾患と血栓症**：血液型が O 型の方は、血栓症を起こしづらい体質のため新型コロナウイルス重症化の可能性が低いことがわかってきています。逆に、脳血管障害、心血管障害、高血圧は、血栓症を起こしやすい状態のため、新型コロナイルス重症化の危険性を高めます。

日本人には稀ですが、「鎌状赤血球症」と「サラセミア」と言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が、鎌状赤血球症では名前のとおり「三日月型」をしています。



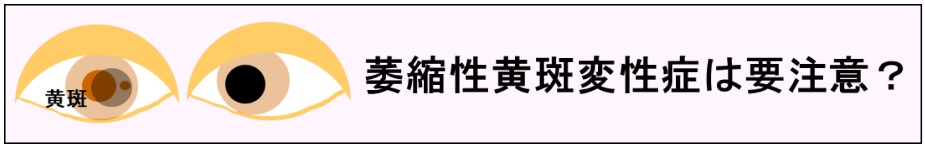
これにより血が詰まりやすくなり、鎌状赤血球症の患者さんは新型コロナウイルス重症化の危険性が高いのかもしれません。一方、サラセミアも赤血球の形は変わりますが、鎌状赤血球症ほどイビツではありません。結果、鎌状赤血球症ほど重症化の危険度は高くないようです。

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。



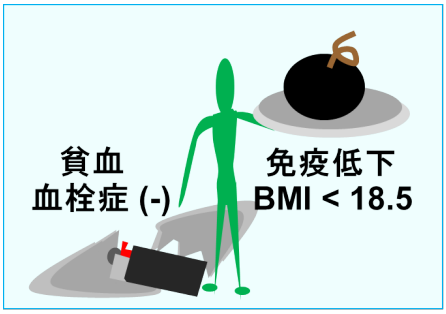
1,700 万人を対象とした新型コロナウイルス感染による重症化の人種差がイギリスから 4 月 30 日に報告されました（Mathur R, *Lancet* 2021, 4/30)。2020 年 8 月 3 日までの第 1 波の感染率は、白人に比べて黒人て 1.08 倍、インドなどの南アジア人で 1.08 倍に増え、東洋人を含むその他の人種では 0.77 倍減少すると報告されています。重症化の危険性も黒人や南アジア人で高くなるようで、入院率は黒人で 1.78 倍、南アジア人で 1.48 倍も増えています。また、死亡率も黒人で 1.51 倍、南アジア人で 1.26 倍増加しています。一方、「N501Y」変異株が増え始めた 2020 年 9 月 1 日以降では、黒人の重症化率は高いままですが、南アジ

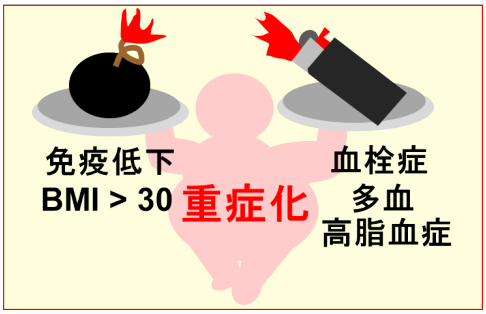
ア人の重症化率は白人レベルまで低下したようです。



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で異なるのは、「血栓のできやすさ」で説明がつくのかもしれません。





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)。

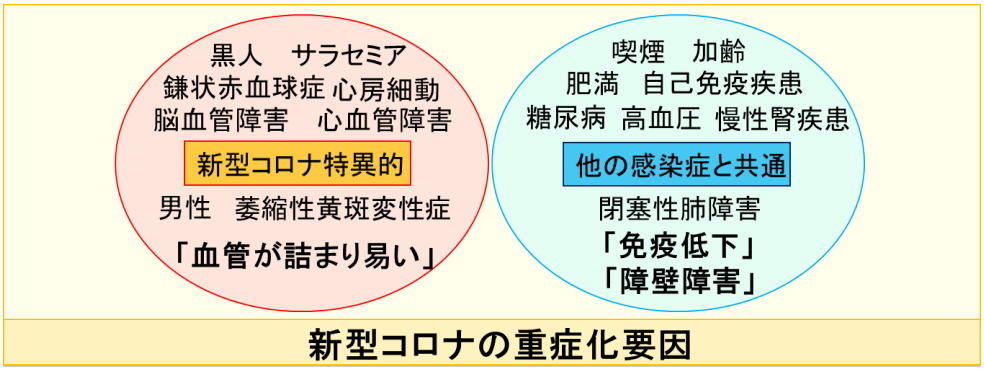
フランスから 6,600 万人を対象とした大規模調査結果が 2021 年 7 月 15 日に報告されました（Semenzato L, *Lancet Regional Health* 2021, 7/15)。「高脂血症でスタチンを服用」されている方の新型コロナウイルスに感染による入院率は 0.89 倍、死亡率は 0.84 倍に低下すると報告されています。

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ギ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、我々の細胞が作りだす「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ギ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。



10 年間以上にわたる延べ 527 万人を対象とし、新型コロナウイルス以外の感染症で重症化しやすい因子の調査結果がイギリスより 3 月 1 日に報告されました（Drozd M, *Lancet Infectious Disease*, 2021, 3/1)。通常の感染症で重症化しやすい因子は、65 歳以上の加齢（7.59 倍)、喫煙（3.69 倍)、経済貧困（2.13 倍)、3 度肥満（2.21 倍)、高血圧（1.36 倍)、呼吸器疾患（2.21 倍)、慢性腎疾患（5.04 倍)、関節リウマチなどの自己免疫疾患（2.45 倍）と報告されています。どのような感染症でも重症化しやすい因子ですので、これらの因子は新型コロナウイルス感染の重症化にも寄与します。一方、「通常の感染症では重症化因子ではない」にも関わらず、新型コロナウイルス感染では重症化を起こし易い因子こそが新型コロナウイルスを解き明かすカギとなるのかもしれません。、新型コロナウイルス感染に特異的な重症化因子は、「脳血管障害」、「心血管障害」、「血管疾患」、「心房細動」、「鎌状赤血球症」、「サラセミア」、「萎縮性黄斑変性症」です。すべて「血管が詰まり易い状態」です。また、通常の感染症では黒人に重症化は少ないようですが、新型コロナウイルス感染では逆で、多くなります。血栓を起こし易い鎌状赤血球症は、黒人に多い病気です。



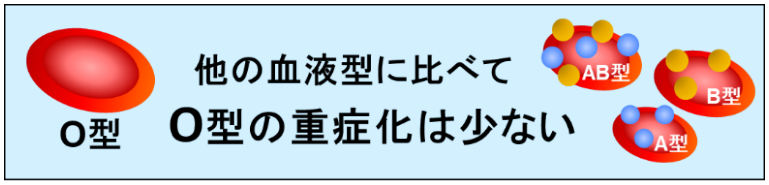
「男性」の重症化が多いのも新型コロナウイルス感染の特徴ですが、脳梗塞や心筋梗塞は男性に多い事はよく知られています。また、厚生労働省の発表によると、2021 年 3 月 18 日までの新型コロナウイルス感染による日本の死者数は、49 歳以下で 76 人、60 歳以上では 7,072 人です。新型コロナウイルス感染では、49 歳以下に比べて高齢者の死亡率は 93 倍以上高く、通常の感染症の 7.59 倍に比べて 10 倍以上も高くな

っています。やはり、新型コロナウイルス感染症の特徴は「高齢者に集中した重症化」です。加齢とともに動脈硬化も進行するため、高齢者では「血管がつまる病気」に陥り易くなります。これらの臨床的さらには科学的根拠より、新型コロナウイルス感染の特徴は「血管を詰まらせる危険性」と考えて間違いないと個人的には思います。

● **血栓症と後遺症：**新型コロナウイルス感染に伴う後遺症として「ブレインフォグ（brain fog)」、直訳すると「脳の霧」が世界的にも多いようです。ブレインフォグは、「言った事が思い出せない」等の記憶力の低下、集中力の低下、混乱しやすい等の症状の総称で病名ではありません。よって心的外傷後ストレス障害や栄養障害など様々な要因が原因となります。一方、新型コロナウイルスに特徴的なブレインフォグの所見が報告されました(Nauren D, *JAMA Neurology* 2021, 2/12)。血を固める血小板の幼少期（前駆体）である「メガカリオサイト」と呼ばれる細胞が脳の血管内に認められるようです。これにより、血の流れが減少してブレインフォグを起こしているのかもしれません。やはり、新型コロナウイルスの特徴は、後遺症でさえ血小板凝縮に関連した血栓症なのかもしれません。しかし、ブレインフォグを過度に恐れられる必要はないと思います。すでに新型コロナウイルスは体内から排除されているので、これ以上メガカリオサイトは増える事はなく、自然に減ってくると思います。

新型コロナウイルス感染で重症化した患者さん 130 人の血液から採取した 78 万個の細胞を一つ一つ細胞単位で解析(single cell analysis)した結果が 2021 年 4 月 20 日に報告されました（Stephenson E, *Nat Med* 2021, 4/20)。重症化した患者さんの血液中には、血小板の起源である「メガカリオサイト」になる造血幹細胞が増えていると報告されています。これまでの報告のように、血栓形成に伴う二次的変化と思われます。また、血小板と接触した単球は肺胞マクロファージと呼ばれる肺の掃除屋になるようです。

● **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無く「糖鎖」と呼ばれる分子で僅かな粘着性を持っています。A 型の人は A 抗原と呼ばれる糖鎖を持ち、B 型の人は B 抗原と呼ばれる糖鎖を持ちます。一方、O 型の人は、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)。この様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しれません。

[(10) 血栓症　対　サイトカインストームは?]

● **検査値の違いは？：**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ギ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。

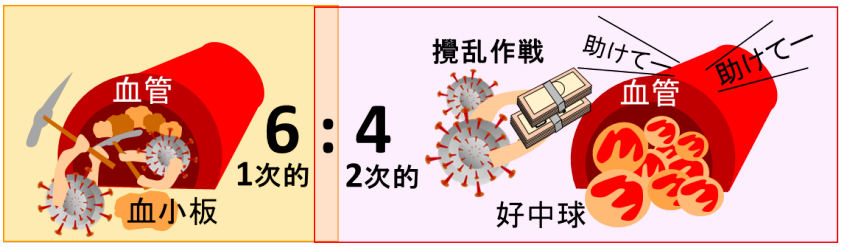
急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を起こす事が知られているサイトカインストーム、2 次的血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群と、新型コロナウイルス感染による急性呼吸窮迫症候群を比較した結果が 9 月 29 日に報告されました（Webb BJ, *Lancet Rheumatology* 2020, 9/29)。サイトカインストーム、2 次的血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群による急性呼吸窮迫症候群では、やはり免疫の暴走を示す指標であるフェリチン、乳酸脱水素酵素（LDH)、可溶性インターロイキン 2 受容体が「extremely high」と表現されており「非常に高値」のようです。一方、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増加し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)。

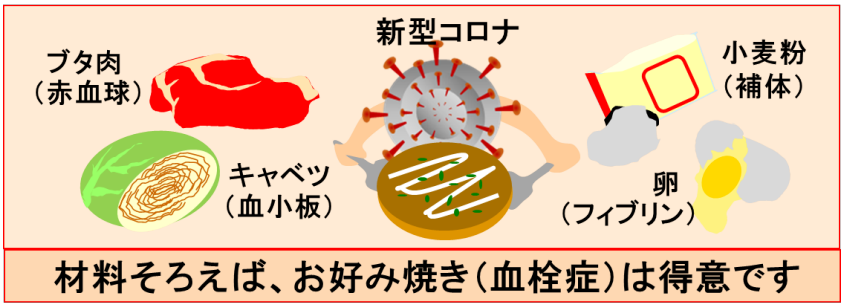
サイトカインストームの原因と考えられるインターロイキン 6（IL-6）の血中濃度を、新型コロナウイルス感染が重症化した患者さん 1,245 人と、その他の感染症で重症化した患者さん 2,767 人で比較検討された結果が 10 月 16 日に報告されました（Leisman DE, *Lancet Respiratory Medicine,* 2020, 10/16）。IL-6 の正常値は 8 pg/mL ですが、新型コロナウイルスの重症化患者さんの平均値は 36.7 pg/mL と上昇を認めます。しかし、「新型コロナウイルス以外の急性呼吸窮迫症候群」では 460 pg/mL、病原体が全身を犯す「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。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)。

● **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 は血栓症に関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

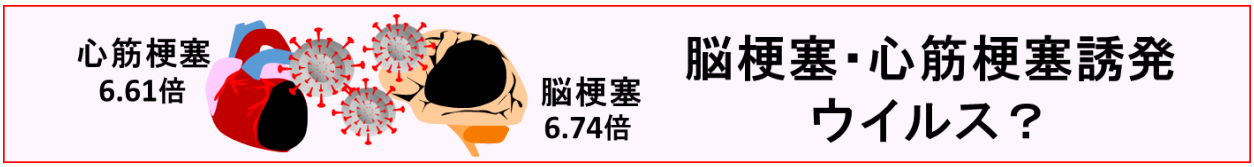
ある好中球を呼び寄せる働きもあります。つまり、C5a はサイトカインストームの発症にも寄与する可能性があるわけで（Carvelli J, *Nature* 2020, 7/29）、C5a の阻害は「血栓阻害」と「サイトカインストーム改善」といった一石二鳥の作用を発揮する可能性も否定はできません。



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います。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始めます。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ません。新型コロナウイルス感染により亡くなられた 41 人の方の調査結果が 2021 年 4 月 7 日に報告されました(Braga L, *Nature* 2021, 4/7)。やはり、多くの方の肺には血栓と繊維化が認められるようです。

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。

スエーデンから新型コロナウイルス感染による死因の調査結果が 2021 年 7 月 29 日に報告されました（Katosoularis I, *Lancet* 2021, 7/29）。感染後 2 週以内に心筋梗塞のリスクを「6.61 倍」、脳梗塞のリスクを「6.74 倍」も増加させる可能性が報告されています。また、これらのリスクは、感染から時が経つにつれて減少するようです。感染後期ではなく「感染早期に起こり易い」事から考えると、新型コロナウイルスは直接または局所の急性血管炎を起こして間接的に血栓形成を誘発していると考えるのが科学的に妥当なようです。つまり、新型コロナウイルスは「脳梗塞・心筋梗塞誘発ウイルス」と表現できる、他のウイルスにはない作用を持っています。この特徴的作用により、「突然死」や「急激な悪化」といった通常の感染症では稀な経過や、「血管が詰まり易い高齢者に集中した死につながら重症化」がおこっているのかもしれません。



厚生労働省の人口動態統計月報年計によると、「急性心筋梗塞」による死者数は 2019 年の 31,527 人に対し 2020 年は 30,524 人と 1,003 人の減少を認めています。「脳梗塞」による死者数も 2019 年が 59,267 人で、2020 年は 56,860 人と 2,407 人の減少です。新型コロナウイルス陽性であれば、新型コロナウイルスによる死者として取り扱われることからすると、結論を出すには時期尚早ですが、近い将来に心筋梗塞や脳梗塞を発症する状態にあった方の発症が、新型コロナウイルス感染により早められた可能性は否定できない

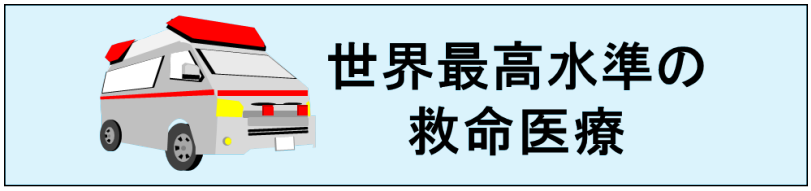
のかもしれません。同様に、2020 年は「新型コロナウイルス以外が原因の肺炎」による死者数は 78,445 人で 2019 年の 95,518 人に比べて 17,073 人も減少しています。また、速報値も確認してみました。5 ヶ月経過して報告されるため 2021 年 2 月時点の値しかわかりませんが、心筋梗塞、脳梗塞、新型コロナ以外による肺炎の死者数は 2021 年初旬も昨年に比べて減っています。

日本の原因別死者数（2019年 対 2020年）

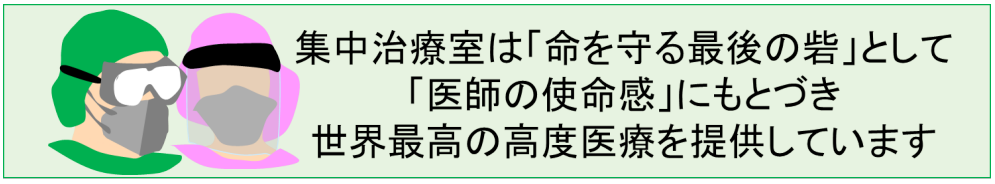
	心筋梗塞	脳梗塞	肺炎		新型コロナ
2019年	31,527人	59,267人	95,518人		（2021年8月5日までの累積）
2020年	30,524人	56,860人	78,445人		15,219人
差	1,003人↓	2,407人↓	17,073人↓	累計 20,483人/1年↓	15,219人/1.5年↑

[(11) 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。



日本集中治療学会や日本救急医学会など 7 学会の協力からなる「日本 COVID-19 対策 ECMOnet」の 2 月 7 日の報告によると、ECMO を含めた人工呼吸器装着患者数は昨年の第 1 波の 2020 年 4 月 26 日で 315 人、今回は 2021 年 1 月 20 日に 623 人と約 2 倍となり 2 月 7 日時点では 504 人へと減少傾向に入ったようです。2 月 23 日時点では、355 人とさらに減少を続けています。第 1 波の救命率は 73%と世界最高であったうえ、今回 12 月から 1 月の救命率も 78%と、さらなる向上が認められています。重症患者さんの治療を続けられている、横須賀共済病院の長堀薫病院長が「この危機の状態のなか必要なのは、医師としての使命感」と 2 月 3 日におしゃっていました。自らの危険もかえりみず日夜治療に当たられ、新型コロナウイルス感染から国民の命を世界最高レベルで守って頂いている、集中治療室の医療従事者の方々に心より敬意を払うとともに感謝申し上げます。



ECMO を含む人工呼吸器の装着が必要となった患者さんは、20 歳未満で 4 人、20～29 歳で 16 人、30～39 歳で 30 人、40～49 歳で 165 人、50～59 歳で 468 人、60～69 歳で 808 人、70～79 歳で 1,124 人、80 歳以上で 503 人のようです。新型コロナウイルス感染による重症化は加齢に伴い増加する事を教えてくれています。

また、日本の集中治療室での世界最高水準の医療レベルを肥満者も教えてくれるのかもしれません。人工呼吸器を装着された患者さんの死亡率は、標準体重の方で 18%、1 度肥満 （BMI25～30）で 17%、2 度肥満（BMI30～35）で 17%、3 度肥満（BMI35～40）で 10%、4 度肥満（BMI40 以上）で 15%です。世界では致死率の高い肥満であっても、日本では命を守ってくれています。一方、日本の世界最高の医療技術を持ってしても、重症化してしまった高齢者の救命は難しいようです。ECMO を含む人工呼吸器を装着された患者さん(現在装着中の患者さんを含む)で亡くなられた方は、40～49 歳で 6.7%(11/165)、50～59 歳で 6.0%（28/468)、60～69 歳で 13.5%(109/808)、70～79 歳で 21.0%(236/1124)、80 歳以上で 35.4%(178/503)です（https://crisis.ecmonet.jp/)。やはり、高齢者関連施設に焦点を当てた重点的な検査体制、老若を問わず陽性者全員を入院・療養させるのでなく、高齢者に限定した観察入院と早期の治療介入が必要なのかもしれません。

フランスから ECMO の治療成績が 2021 年 4 月 19 日に報告されました（Lebreton G, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 4/19)。「高齢者」、「腎機能の低下している方」、「心停止で搬入された感染者」、「人口呼吸器装着から ECMO への移行期間が長い患者さん」では救命が難しいと報告されています。フランスで ECMO を装着された新型コロナウイルス感染者の 90 日目の生存率は 46%のようです。一方、日本集中治療学会のホームページによると 2021 年 4 月 21 日時点で、ECMO が装着されて回復された患者さんは 330 人で、亡くなられた患者さんは 186 入と報告されています。生存率は 63%の計算になり、フランスより非常に高い生存率です。日本の最先端医療に心より感謝申し上げます。

アルファ株とデルタ株を比較検討した調査結果がイギリスから 2021 年 8 月 27 日に報告されました(Twohig KA, *Lancet Infectious Disease* 2021, 8/27)。感染者から採取した検体の遺伝子シークエンスにより、アルファ株の感染が確認された 34,656 人とデルタ株の感染が確認された 8,682 人が対象です。感染者の平均年齢はアルファ株で 31 歳、デルタ株で 29 歳です。入院治療が必要となった感染者はアルファ株感染では 2.3%で、デルタ株感染では 2.2%と報告されています。しかし、様々な要因を考慮した統計学的解析では、入院率はアルファ株感染の 4.2%に比べてデルタ株感染では 5.7%と 1.36 倍高くなり、ICU での治療が必要となる重症化率はアルファ株感染の 2.0%に比べてデルタ株感染では 3.4%と 1.7 倍高くなる可能性が報告されています。実際の数値と、統計学的に推測した数値で差があるため、統計学が専門ではない私には「どちらの値に信憑性があるかは？」は判断できません。一つ言える事は「limitation」と呼ばれる部分です。人間は神ではないため、100%正しい事が言える研究者はいません。よって、権威のある論文の「Disucssion」と呼ばれる章では、「盲点（limitation）または pitfall（落とし穴)」つまり「示した結果が正しくない可能性」について議論しなくてはいけません。通常の論文では、limitation は Discussion 中の 1～２割程度を占めます。しかし、この論文では Dissucsussion の三分の二以上が limitation に占められており、結果の信憑性の担保には盲点が多すぎるのかもしれません。

デンマークからの 2021 年 9 月 3 日の報告によると、デルタ株感染者は 592 人で入院治療が必要となった感染者は 44 人で入院率は 6.9%と報告されています（Bager P, *Lancet Infectious Disease* 2021, 9/3)。アルファ株感染者は 63,543 人で入院治療が必要となった感染者は 2,510 人で入院率は 3.8%、その他の変異株での感染者は 20,709 人で入院治療が必要となった感染者は 1,460 人で入院率は 6.6%と報告されています。デルタ株の入院率は高くなりますが、ワクチン接種状況などから考えると判断は難しいと著者達は締めくくっています。また、デンマークでの年齢別に見たデルタ株の感染率は 30 歳未満の 3.1%に対して 60 歳以上は 21.9%で「高齢者に多く、若年者に少ない」パターンを示しています。また、インドからの 2021 年 9 月 6 日の報告では「デルタ株により入院率は高くならない」事が示されています(Mlcochova P, *Nature* 2021, 9/6)。

日本の状況を調べてみました。国内の約 80%の人工呼吸器（ECMO 含む）を装着されている新型コロナウイルス感染による重症者数を把握されている日本集中治療学会は、非常に貴重な情報を毎日アップデートされているので、使用させて頂いております。アルファ株流行期間の、最多の感染者数は 2021 年 4 月 29 日の 7,914 人/日で、その後の 5 月 14 日に人工呼吸器（ECMO 含む）を装着された重症者は 764 人に達しています。単純計算ですが、感染者の 9.65%（764 ÷ 7914）が重症化した計算になります。デルタ株流行期間の最多の感染者数は 2021 年 8 月 21 日の 25,380 人/日で、その後の 9 月 2 日に人工呼吸器（ECMO 含む）を装着された重症者は 968 人に達しています。感染者の 3.8%（968 ÷ 25,380）が重症化した計算になります。アルファ株（9.65%）に比較して、デルタ株（3.8%）による重症化は低いのかもしれません。しかし、重症化率が低くても母数の感染者が増えれば、重症者も増えてきます。よって、日本集中治療学会加入病院では、新型コロナウイルス感染者に対して人工呼吸器（ECMO 含む）装着が可能な病床数を、2020 年 5 月時点の 1,308 床から 2021 年 9 月 2 日時点では 2,269 床に増やされています。本当にありがとうございます。

2021 年 9 月 2 日時点で人工呼吸器（ECMO 含む）を装着された重症者は 968 人です。日本集中治療学会が人工呼吸器（ECMO 含む）を装着された重症者の約 8 割を網羅されている事からすると、全国で約 1,160 人の人工呼吸器を装着された重症感染者がいらっしゃる計算になります。一方、厚生労働省発表の 2021 年 9 月 1 日の新型コロナウイルスによる重症者は 2,110 人です。厚生労働省の重症者の定義は、「人工呼吸器の使用」、または「ECMO の使用」、または「集中治療室（ICU）での治療」ですから、人工呼吸器が装置されていなくても ICU で治療を受けていれば重症者に含まれます。つまり、人工呼吸器を装置された重症者と、ほぼ同じ人数の人工呼吸器を装置されていない感染者が ICU にいらっしゃる計算になります。人工呼吸器装着が差し迫っているため ICU に移されて管理されている感染者もいらっしゃいます。また、一命を取り留めて人工呼吸器がはずされ、一般病院への転院を ICU で待たれている新型コロナウイルスが陰性となった患者さんもいらっしゃいます。このような状況を考慮しても、人工呼吸器装着なくして ICU で一時的に治療されている感染者が、人工呼吸器装着者と同じ人数にはならないのかもしれません。ICU の医療従事者達は「高度医療に秀でた命を救うための最後の砦となる専門家集団」です。ICU の専門家集団に過剰な負担をかけず、各自の能力を最大限に発揮してもらう必要があります。1 時救急（軽症者の自宅治療）、2 次救急（中等症の入院治療）、3 次救急（命の危機が切迫した重症者）の医療連携を整え、ICU は「人工呼吸器装着なくしては命の危機が切迫した感染者」の受け入れに特化する必要があるのかもしれません。この懸念は、神奈川県と埼玉県に特に顕著なのかもしれません。日本集中治療学会によると、神奈川県で 2021 年 8 月 31 日時点で人工呼吸器を装置されている重症者は 77 人で、人工呼吸器装着のため受け入れ可能な病床は 122 床です。つまり、人工呼吸器装着可能な病床は 45 床使用可能な計算になります。しかし、人工呼吸器（ECMO を含む）装着または ICU で治療中の定義に基づく重症者数は 250 人と神奈川県が 9 月 1 日に発表されています。人工呼吸器が装着されている感染者 77 人の 2 倍以上にのぼる 173 人もの感染者が人工呼吸器装着なしで ICU に留まっている状態かもしれません。埼玉県で 2021 年 8 月 31 日時点の人工呼吸器を装置されている重症者は 60 人で、人工呼吸器装着のため受け入れ可能な病床は 102 床です。つまり、人工呼吸器装着可能な病床は 42 床使用可能な計算になります。しかし、埼玉県の 9 月 1 日の報告では、重症者数は 165 人です。人工呼吸器装着されている感染者 60 人の倍近い 105 人が人工呼吸器装着なしで ICU に留まっているのかもしれません。

	東京	神奈川	埼玉	愛知	大阪	兵庫	福岡	沖縄
自治体発表重症者数	286人	250人	165人	53人	230人	73人	40人	31人
人口呼吸器装着者数	246人	77人	60人	39人	151人	37人	24人	24人
人口呼吸器専用病床	425床	122床	102床	106床	269床	81床	75床	59床

[(12) 免疫の撹乱は？]

病原体の中には免疫を撹乱させ、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撹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。

病原体の代表的な撹乱方法は「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。

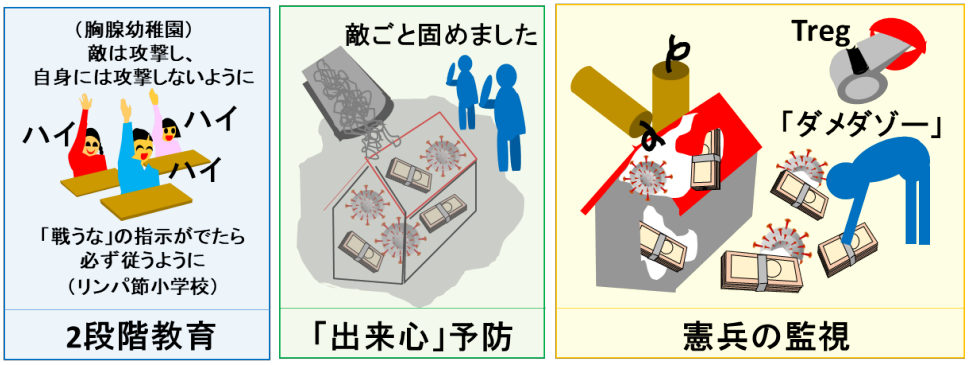
次に、T 細胞は「リンパ節」と呼ばれる小学校に進学します。ここで、司令官が出すサイン(副刺激分子)が「戦え」の意味なのか、「戦うな」の意味なのかを勉強します。多くの種類のサインを覚えないといけないので大変です。「戦うな」のサインの代表は、本庄佑先生が発見されノーベル賞を受賞された PD-1 と呼ばれる分子と、James P. Allison 先生が発見された CTLA-4 と呼ばれる分子です。よって、これらの分子を薬で阻害すると「戦うな」から「戦え」の指示に変わり、T 細胞がガン細胞に攻撃を仕掛けられるようになります。現在では、非小細胞性肺癌や悪性黒色腫などの治療に「免疫チェックポイント阻害療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

憲兵役を担う制御性 T 細胞（Treg）部隊などの免疫抑制機能を持つ細胞は、「インターロイキン-10」と呼ばれる可溶性因子を産生して、興奮した免疫細胞を落ち着かせます。このインターロイキン-10 の指示を受け取るために必要なのが、「IL-10R1」と「IL-10R2」と呼ばれる蛋白の組み合わせ（2 量体の受容体）です。IL-10R2 が血液中に増えていると、新型コロナウイルス感染による重症化が低い可能性が 2 月 25 日に報告されました（Zhaou S, *Nat Med,* 2021 2/25）。



[(13) 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。

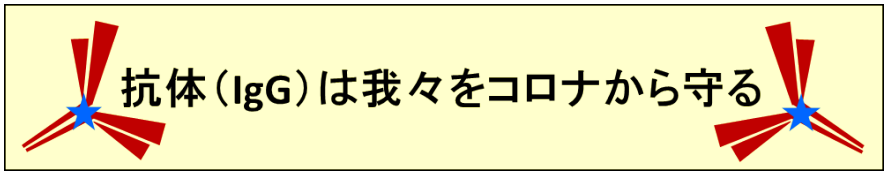
● **抗体陽性の意義：**「抗体が陰性で良かった、感染が無いので仕事に行ける」と思う方がいらっしゃるかもしれませんが、完全な誤解です。感染早期に産生される IgM 型抗体でさえ陽性になるには感染後約 1 週間は必要で、抗体検査が陰性だからといって「今、感染していない」という証明には全くなりません。今、「感染しているか、いないか」を判断するには PCR か抗原検査が適しています。



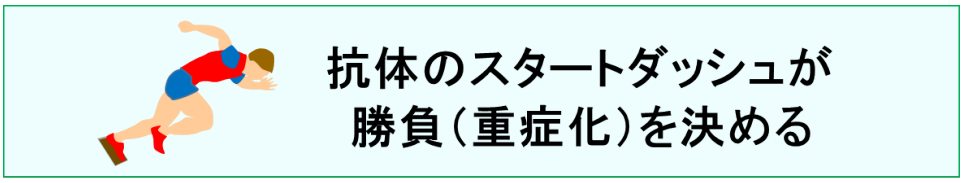
新型コロナウイルスに対する IgG 型抗体（鍵を狙う IgG）が陽性であれば「他人にうつさない、そして自身も守られている」と考えていいと思います。事実、新型コロナウイルスに感染された患者さんの B 細胞を抽出して 598 種類の抗体を作成したところ、40 種類は新型コロナウイルスを中和、すなわち細胞への侵入を抑える能力がある事が 9 月 18 日に科学的に証明されました（Kreye J, *Cell* 2020, 9/18）。ウイルスは自らで増える事はできません。我々の細胞に感染し、細胞内の部品を利用することにより初めて増える事ができます。ウイルスが細胞内で増えるところを自然免疫細胞と協力して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、鍵穴であるアンギ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

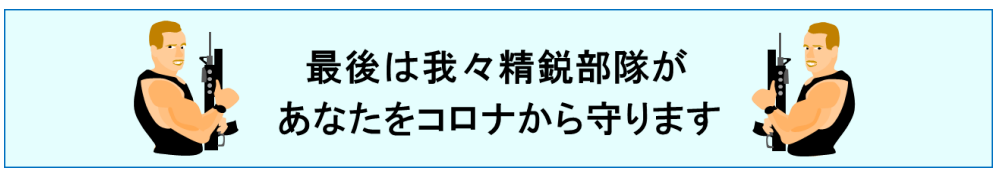
を抑制していることも明らかとなっています（Sun et al. *Cell* 2020, 6/10）。同様に、ヒトにおいても抗体が新型コロナウイルスのアンギオテンシン変換酵素 2 への結合を阻害することが報告されています（Seydoux E et al. *Immunity* 2020 6/5）。臨床面においても、新型コロナウイルス再陽性の患者さんの多くは、既に新型コロナウイルスに対する IgG 型の抗体を持っており、無症状か軽症ですむ事が欧米から報告されています。同様に、韓国疾患管理予防センター(KCDC)も、新型コロナウイルス再陽性になった患者さんの 96%に抗体があり、半数以上は無症状で、症状があっても軽症である事を 2020 年 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ません。



米国エール大学の岩崎明子先生達のグループが非常に興味深い結果を 2021 年 5 月 5 日に報告されました(Lucas C, *Nat Med* 2021, 5/5)。新型コロナウイルス感染の重症化は「中和抗体の量ではなく」「どれだけ早期に作り出されるか」に左右される可能性が報告されています。つまり、抗体産生を始めるスタートダッシュが重要という事になります。初感染では獲得免疫軍つまり抗体を産生する B 細胞部隊が働き始めるまでに 72 時間以上が必要です。この時差を解消して、敵が侵入して来たら即座に抗体が産生できるようにしてくれるのがワクチンです。新型コロナウイルスに対して多くの会社のワクチンは予想を遥かに超えた効果を示しています。やはり、これ程の効果は「ワクチンによるスタートダッシュの改善」によりもたらされている可能性があるのかもしれません。

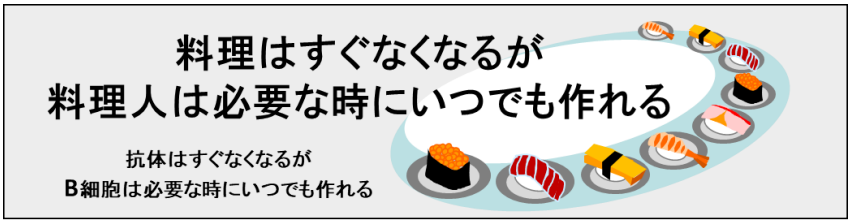


国立感染症研究所から興味深い研究結果が 2021 年 7 月 2 日に報告されました(Moriyama S, *Immunity* 2021, 7/2)。新型コロナウイルス感染により作られ始めた中和抗体量は 2～4 か月後から急激に減少するようです。この減少は、軽症者に比べて重症者に強い傾向があるようです。しかし、ご安心ください。中和抗体の量の減少に伴い、一つ一つの抗体が持つ新型コロナウイルスに対する効力は 10 か月かけて増強されて行くことが報告されています。つまり、新型コロナウイルスとの実戦経験をもとに B 細胞軍が成熟し、戦法が「量から質」へと変化し、少数精鋭部隊に最終的には置き換わると考えてよいのかもしれません。また、少数精鋭部隊は非常に頼もしい限りで、質へと変化した抗体は「ブラジル由来変異株（ガンマ株)」や「南アフリカ由来変異株(ベータ株)」に対しても効果が発揮できると報告されています。国立感染症研究所（量より質）および米国エール大学（量より速さ）からの報告は、「抗体の効力は量だけでは判断できない」事を教えてくれています。



● **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涯維持される感染症もあります。

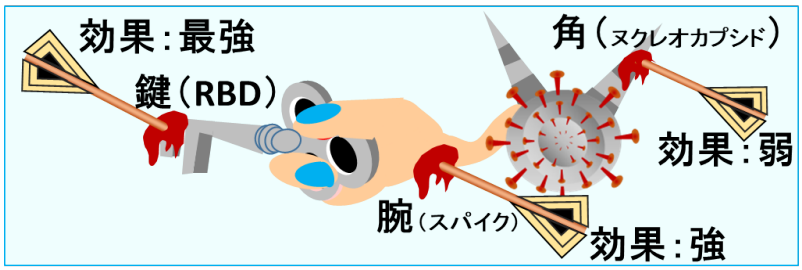
2020 年 6 月の中国武漢市の調査では、新型コロナウイルスに感染しても無症状であった患者さんは、症状が出た患者さんに比べて IgG 型抗体の血中濃度が低く、そのうえ、退院後約 8 週で 40%の患者さんの抗体が陰性になったと報告しています（Lung QX. *Nat Med* 2020 6/18)。IgG 型抗体の半減期は長くても 23 日です。すなわち、一度血液中に放出されると 23 日で量が半分になるという事です。退院後約 8 週で抗体が陰性になったという事は、一度は抗体が作られているので、戦闘のエキスパートである獲得免疫細胞が援護に来たと思います。しかし、敵が弱いため抗体を短時間しか使わず、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、抗体を作りだす 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 細胞が作りだす抗体」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。よって免疫記憶が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（ヌクレオペプシド）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 2020 年 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。



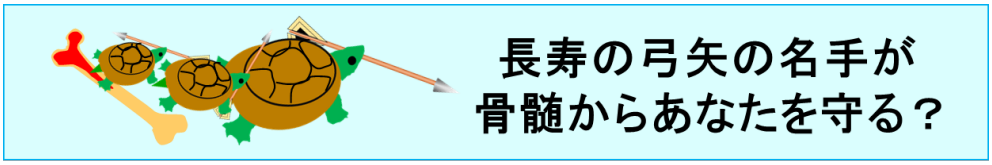
時間が経つにつれて、「鍵に対する IgG」が減ってしまい低濃度になったとしても新型コロナウイルスに対する予防には充分である事が、アカゲザルを用いた基礎研究により 12 月 4 日に報告されました(McMahan K, *Nature* 2020, 12/4)。

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%] ÷ 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ため、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ゲンに対する 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 人（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。

同様の結果が 2021 年 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 日目で半分にはなりますが、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事からすると、「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、既存のコロナウィ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)。
9,702 人を無作為に抽出した中国武漢からの抗体調査結果が 2021 年 3 月 20 日に報告されました（He Z, *Lancet* 2021, 3/20)。抗体陽性者は 6.92%で、抗体陽性者のうち 82.1%の方は無症状です。すなわち 8 割以上の方が症状がないまま知らず知らずのうちに感染していた事になります。また、4 月の検査で抗体陽性であった方は、12 月の検査でも抗体は陽性と報告されています。つまり、抗体は少なくとも 8 か月は維持されることになります。また、症状が強く出た方の方が、抗体の維持期間は長くなるようです。



抗体を産生する能力を得た B 細胞は形質細胞へと更に成長（分化）していきます。形質細胞には寿命が 1 年以内の短命な「short-lived plasma cells」と、数十年も生き続ける「long-lived plasma cells」に分類されます。感染者の血液の解析により、新型コロナウイルス感染では短命な「short-lived plasma cells」に成長して行くとの考えが主流でした。しかし、新型コロナウイルス感染による軽症者の骨髄を解析すると、長寿の「long-lived plasma cells」が骨髄に潜んでいることが 2021 年 5 月 24 日に報告されました（Turner JS, *Nature* 2021, 5/24)。新型コロナウイルス感染で産生された抗体（IgG）は感染後 7 か月頃から減りはじめ、約 11 か月で検出可能範囲ギリギリまで減少します。しかし、抗体が無くなっても、新型コロナウイルスが再び感染してくれば、長寿の「long-lived plasma cells」が即座に抗体産生を再開してくれ我々を守ってくれることになります。判断は時期尚早ですが、「新型コロナウイルスに対して終生免疫が獲得できる」可能性や、「新型コロナウイルスが夏風邪程度の風土病になる」可能性も出て来たのかもしれません。

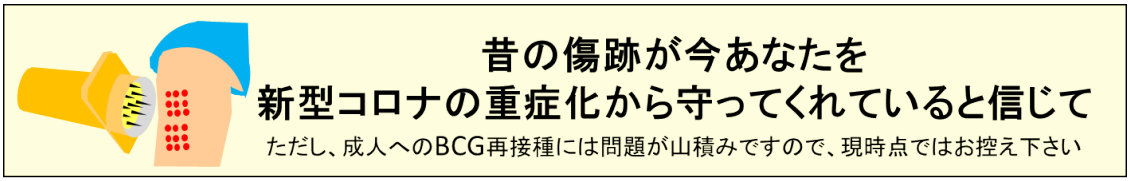
[(14) 新たな概念は？]

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。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」という新らたな概念が 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フ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ません。

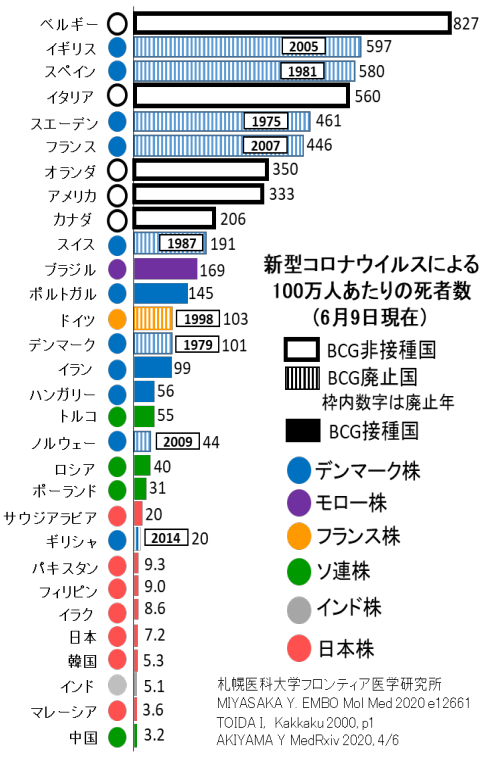


しかし、「新型コロナウイルス感染による重症化予防のために BCG を接種しよう」と思うのは現時点では危険です。BCG は毒性を弱くしてはありますが、生きた細菌を接種する「生ワクチン」です。免疫力の低下した方には、予防どころか「日和見感染症」と呼ばれる重篤な感染症を起こしてしまう可能性があり、免疫力が低下した方への接種はできません。事実、上記の臨床試験でも、免疫力の低下した方およびステロイドで治療中の方は参加の対象から除かれています（Giamarell-Borboulis EJ, *Cell* 2020, 8/27)。また、BCG とひとまとめに呼ばれますが、異なった種類の結核菌株や菌数が各国で用いられ、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」のかもしれません。

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られ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、副作用が強いため瘢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ません。

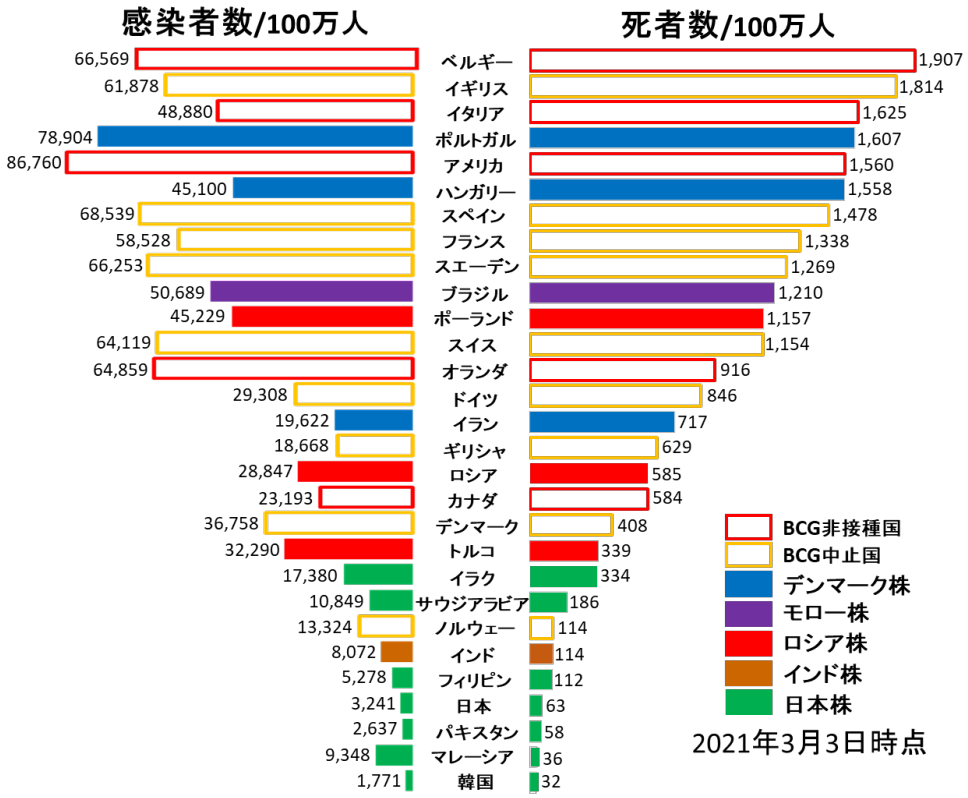


現在も BCG 接種を義務化している国では、新型コロナウイルスによる死亡率が低い事が 2020 年 3 月に報告されました（Miller A *MedRxiv* 2020 3/28)。しかし、多くの因子が新型コロナウイルスの重症化には関与しているため、非常に賛否両論の状態でした。重要な「交絡因子」を考慮した、すなわち、新型コロナウイルスの重症化に影響を与える年齢などの主要因を統計学的に除去した結果が 2020 年 7 月に発表されました（Escobar LE, PNAS 2020, 7/9)。BCG 接種率が 10%増えると、コロナウイルス感染による死亡率が 10.4%減少すると報告されていま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

本邦では 1951 年に「結核予防法」が施工され、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。

2020 年 6 月 9 日に BCG 接種国と新型コロナウイルスの死者数を整理しましたが、再度 2021 年 3 月 3 日時点でまとめてみました。世界のデータを毎日更新されている札幌医科大学フロンティア医学研究所が示されているデータを前回同様に使用させて頂いています。休みなくデータを更新して頂いている札幌医科大学フロンティア医学研究所の先生方に心より感謝申し上げます。新型コロナウイルスも変異を続けるように、BCG に用いられる結核菌も変異します。よって、「BCG」と一言でいっても、用いられる結核菌株は異なっています（Toida I, *Kekkaku*, 2000, p1; Miyasaka Y, *EMBO Mol Med*, 2020, e12661)。私は統計学の専門家ではないので結論は出せませんが、日本株 BCG を接種している国（緑で表示）の人口当たりの死者数の低さが目に付いてしまいます。また、人口当たりの感染者数も低い傾向があるのかもしれません。BCG は自然免疫を訓練する事により「重症化を抑制する」と考えられていました。しかし、BCG による「感染予防

効果」も最近報告されています（Giamarell-Borboulis EJ, *Cell* 2020, 8/27）。BCG が感染拡大抑制に寄与している可能性も否定はできないのかもしれません（Kinoshita M, *J Infect* 2020, p625）。



世界中が新型コロナウイルスに見舞われ 1 年が経ち、BCG に関する疫学的解析結果が再び報告され始めました。現在からさかのぼり 15 年間 BCG 接種を義務付けていた国では、新型コロナウイルスの重症化率が低い可能性が 2021 年 2 月に報告されています（Brooks NA, *Sci Rep* 2021, p774）。また、重症化率が非常に低い 40 歳以下の方においても、BCG 接種は重症化率をさらに下げている可能性や、BCG が 20～49 歳の方の感染率も下げている可能性が報告されています（Garzon-Chavez D, *Vaccines* 2021, p91）。日本でも BCG 接種率の低い都道府県では新型コロナウイルスの感染拡大が増強されている可能性が報告されています（Kinoshita M, *J Infect* 2020, p625）。私も、この木下先生の論文を読ませて頂いて始めて知ったのですが、「ほぼすべての方が乳幼児期に BCG 接種を受けられている」と思っていた日本でさえ、理由はよくわかりませんが「1999 年から 2002 年に BCG 暗黒期」が起こっているようです。例年は、ほぼ全員が乳幼児期に BCG 接種を受けられていますが、1999 年から 2002 年の間は都道府県で非常に差があり、ほぼ 100%が受けられている県もあれば接種率が約 30%の都道府県もあるようです。木下先生の論文をもとに計算してみると、最も接種率が低いのは東京都で 1999 年から 2002 年の間の BCG 接種率は平均で 31.3%、次は神奈川県で 35.6%のようです。その他で接種率が低いのは、北から北海道 55.7%、宮城県 49.3%、愛知県 61.8%、京都府 42.1%、大阪府 55.6%、兵庫県 57.2%、岡山県 45.8%、広島県 36.9%、高知県 51.5%、福岡県 46.5%、大分県 56.3%、熊本県 56.1%の計算になります。BCG 接種率の低い期間があった都道府県では感染者拡大が強い傾向にあるのかもしれません。しかし、例外もあります。沖縄県は 2021 年 3 月 3 日時点の人口当たりの死者数は全国 4 位ですが、1999 年から 2002 年の間の BCG 接種率の低下は認めていません。

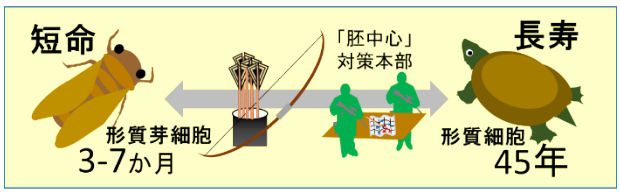
2021 年 5 月 19 日時点で緊急事態宣言が発出された都道府県は東京、京都、大阪、兵庫、愛知、福岡、北海道、岡山、広島です。上述したように、1999 年から 2002 年に BCG 接種率の著減があった都道府県（Kinoshita M, *J Infect* 2020, p625）は、東京都（31.3%）、神奈川県（35.6%）、広島県（36.9%）、京都府（42.1%）、岡山県（45.8%）、福岡県（46.5%）、宮城県（49.3%）、高知県（51.5%）、大阪府（55.6%）、北海道（55.7%）、熊本県（56.1%）、大分県（56.3%）、兵庫県（57.2%）、愛知県（61.8%）のようです。、緊急事態宣言が出された都道府県は、全て BCG 接種の暗黒期があった都道府県です。偶然の可能性は勿論ありますが、BCG が

感染拡大抑制に貢献している可能性も否定はできないのかもしれません。一方、BCG に重症化の予防効果は無い可能性が台湾から報告されました（Su W-J, *Int J Environ Res Public Health* 2021, p4303)。台湾では 1979 年から日本株 BCG が接種されています。新型コロナウイルスに台湾で感染した 25 歳から 33 歳で BCG 接種歴が無い方は 106 人で、中等症まで悪化した方は 14.2%、重症化した方は 0.9%と報告されています。また、同年齢で BCG 接種歴のある方では 78 人が感染され、中等症は 19.2%で重症化はゼロと報告されています。

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。

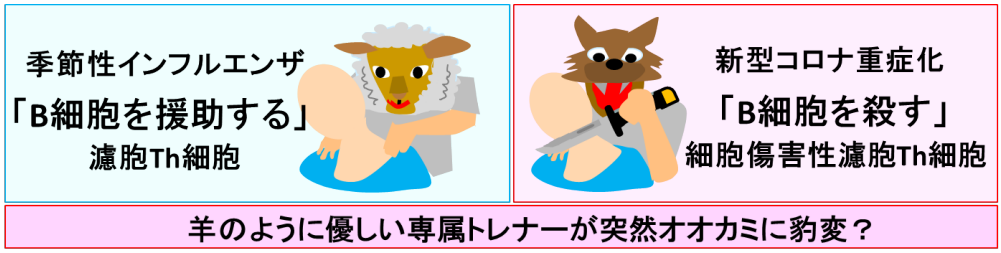
● **形質細胞の寿命の決定：** 2 つ目の論点は、形質細胞の寿命です。麻疹(はしか)等のように予防接種を受ければ一生涯抗体が残るものもあれば、インフルエンザの様に半年で抗体が消えてしまうものもあります。抗体の半減期は最も長い IgG1 と呼ばれる抗体でも 23 日と短いので、原因は抗体を作る細胞の寿命にあることは確かです。B 細胞は、胚中心と呼ばれる対策本部で、矢を IgM から殺傷能力の高い IgG と呼ばれる矢に交換するとともに、さらに殺傷能力を上げるために矢先の微調整を行います。その後、「形質細胞」と呼ばれる弓矢の名手、すなわち、研ぎ澄まされた抗体を放つ専門細胞へと成長して行きます。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涯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%の方の腎臓に一生涯潜み続けています。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言う仮説です。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。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。



もう一つ新たな仮説が 2020 年 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のみ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頂きます。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言うご質問です。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〇になります。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。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。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う事になります。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。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。

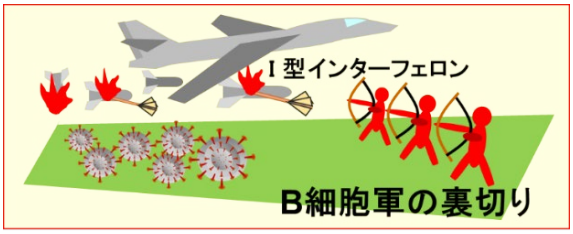
抗体を産生する B 細胞の成長は、「出世魚」のように複雑です。未熟な段階から成長して来た B 細胞は、武器である矢をより強力に研ぎ澄ましながら再び成長して「形質芽細胞」へと出世します。この段階での生き残りは厳しく、形質芽細胞は短命です。しかし、達人の領域、すなわち「形質細胞」まで出世できれば長寿となります。この成長のためには情報を収集する対策本部(胚中心)が必要です。よって胚中心が無くなると、長寿の形質細胞が減り、短命の形質芽細胞が増えるのかもしれません。事実、8 月 17 日に新型コロナウイルス感染では、形質芽細胞が増える事が報告されました(Laing AG, *Nat Med* 2020, 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」と言う事です。

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おこります。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、致死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。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、この様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よう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。「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、

この様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。

［(15) 抗原検査は？］

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となってしまう可能性があります。

2020 年 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。

新型コロナウイルス感染者の入国を防ぐための、抗原検査と PCR 検査を用いた調査結果が 3 月 22 日に報告されました（Kiang MV, *Lancet Infectious Disease*, 2021, 3/22)。抗原検査と PCR 検査に優位な差はないようですが、どちらの検査も「出国前と入国後の 2 度の検査」が最低限必要なようです。「出国 3 日以内に PCR 検査」を行った場合、飛行時間あたりの感染率は 36%減少し、「出国当日に抗原検査」を行った場合は 32%減少すると報告されています。さらに、入国後 5 日以内の PCR 検査を組み合わせると、感染率は「出国前の PCR 検査」では 70%減少し、「出国前の抗原検査」では 68%減少するようです。一方、入国後の PCR 検査だけにすると、感染率の減少は 42%に留まるようです。これらの結果は、「PCR 検査と抗原検査の効果はほぼ同等」であるが「感染者の入国を抑制するためには出国前と入国後の最低 2 度の検査が必要」であることを教えてくれているのかもしれません。しかし、この結果はワクチン接種開始前の統計のため、ワクチン接種が世界中で拡大した現時点では対策は異なると思います。

人口 550 万人のスロバキアでは、「どこでも簡単に検査可能で、結果が 15～30 分で得られる」と言う抗原検査の利点に着目して、527 万回の抗原検査を国民の 72%に一斉に行ったようです（Pavelka M, *Science* 2021, 3/23)。検査キットは「CSD-Biosensor Standard Q rapid antigen test」が用いられ、陽性の場合は家族単位に外出の規制（隔離）がかけられています。感染拡大が激しい幾つかの県で最初に抗原検査が行われ、感染者は 56%減少しています。次に 10 月 31 日と 11 月 1 日の僅か 2 日間で、全国民の 72%に抗原検査が行われ、感染者が多かった県では再度抗原検査が行われています。これにより、感染者が 70%へと減少したようです。抗原検査は「クリニックでの診断目的」に加えて、「感染拡大抑制目的」でも使用できるようです。一方、国民の 72%に検査を 2 日間で一斉に行い、「70%も抑制できた」または「70%しか抑制できなかった」といったような千差万別の評価があるのかもしれません。人口が僅か 550 万人でこの結果ですから、人口が 1 億 2000 万人にも及ぶ日本では、検査にたよる感染者数の抑制は不可能に近いのかもしれません。やはり、「感染者減少」を目指すのでなく、「重症者減少」に主眼をおいた高齢者施設などに焦点をあてた重点的検査の方が、「効果面」さらには「財政面」においても有効と個人的には信じています。

やはり PCR 検査や抗体検査のように信頼性が担保されていない抗原検査キットが市場に出回り始めたようです。信頼性の担保されていないキットの使用は、感染拡大を抑制するどころか助長に繋がりかねません。よって、消費者庁も注意勧告を発せられています。既に承認されている 16 種の抗原定性検査キットと 3 種

類の抗原定量検査キットが厚生労働省のホームページに提示されています。「症状がある方がクリニックで診断のために抗原検査をうける」そして「高齢者施設や医療機関での感染予防のために定期的に抗原検査を行う」事が理想です。やむを得ない事情により抗原検査を行う必要が出た場合は、厚生労働省が承認されているキットを使用されている施設での検査をお勧めします。2021 年 3 月 31 日時点で厚生労働省が承認されている抗原検査キットを示しています。

厚生労働省承認抗原検査キット 2021年3月31日時点

製造元	キット名
富士レビオ	エスプライン SARS-CoV-2 ルミパルス SARS-CoV-2 Ag(定量) ルミパルスプレスト SARS-CoV-2(定量)
デンカ	クイックナビ-COVID19 Ag
タウンズ	イムノエース SARS-CoV-2 キャピリア SARS-CoV-2
シスメックス	HISCL SARS-CoV-2 Ag
キヤノンメディカルシステムズ	Rapiim SARS－CoV－2－N PRT－C2N01A
ルミラ・ダイアグノスティクス	ルミラ・SARS-CoV-2 Ag テストストリップ
アボット ダイアグノスティクス	Panbio COVID-19 Antigen ラピッド テスト
日本ベクトン・ディッキンソン	BD ベリター SARS-CoV-2 コロナウイルス抗原キット
アドテック	プロラスト SARS-CoV-2 Ag アドテスト SARS-CoV-2
ロシュ・ダイアグノスティックス	SARS-CoV-2 ラピッド抗原テスト エクルーシス試薬 SARS-CoV-2 Ag(定量)
富士フイルム	富士ドライケム IMMUNO AG ハンディ COVID-19 Ag
Quidel Corporation	Sofia アナライザー用 SARS-CoV-2 FIA
ミズホメディー	クイック チェイサー Auto SARS-CoV-2 富士ドライケム IMMNO AG カートリッジ COVID-19 Ag
アルフレッサ ファーマ	アルソニック COVID－19 Ag
コージンバイオ	KBMラインチェック nCoV(スティックタイプ)

信頼性のある抗原定性検査キットでは新型コロナウイルスが 200 万個以上で確実に検出できる事が 2021 年 4 月 7 日に報告されました(Corman VM, *Lancet Microbe* 2021, 4/7)。感度は PCR よりは低いですから、無症状の感染者を発見する事はできません。一方、新型コロナウイルスに感染するには「100 万個以上のウイルスが含まれる飛沫に暴露」する必要があります (Marks M, *Lancet Infectious Disease,* 2021, 2/2)。つまり、信頼性のある抗原検査で「陰性」ならヒトにうつす可能性はほぼ無いため、抗原定性検査は退院を決める検査として使用できるようです。一方、抗原定性検査で「陽性」であれば「ヒトにうつす可能性が非常に高い」事を示しています。よって、自主隔離や強制隔離などの対応が必要なのかもしれません。抗原検査で重要なポイントは「特異度」です。つまり、他のウイルス感染では陽性とならず、新型コロナウイルス感染で初めて陽性となる事を表す指標です。特異度が高ければ高いほど、陽性であれば「間違いなく新型コロナウイルスに感染していて他人にうつし易い」と言えることになります。日本で現在承認されてるアボット社のキットの特異度は 99.3%、ロッシェ社のキットの特異度は 98.5%と報告されています(Corman VM, *Lancet Microbe* 2021, 4/7)。どちらのキットも特異度は充分に高いようです。

イギリスから 6 種類の「迅速抗原検査キット」の成績が 2021 年 6 月 30 日に報告されました (Pickering S, *Lancet Microbe* 2021, 6/30)。「Innova rapid」、「Supring Healthcare」、「E25BioRapid」、「Encode」、

「SureScreen」と呼ばれる抗原検査キットが用いられています。「特異性」すなわち陽性であれば新型コロナウイルス感染と確定できる信頼性は、E25Bio が 86%とやや低いですが、その他のキットは 98%以上と報告されています。つまり、信頼性のある抗原検査キットを使えば、新型コロナウイルス感染ではない方を誤って隔離する可能性はほぼ無い事を教えてくれています。「感度」すなわち新型コロナウイルス感染を見逃さない信頼性は、PCR で CT 値が 23.7 に設定された場合と同じと報告されています。ウイルス粒子数に換算すると、唾液中に 300 万個/mL のウイルスがあれば陽性になります。また、ウイルスが生体内で実際に増殖している場合は、感度は 94.7%まで達するようです。つまり、PCR より感度が低くても、ヒトにうつす可能性がある感染者は抗原検査で探し出せる事を教えてくれています。ワクチン接種者では、PCR で陽性になってもウイルス排出量は非接種者より「16 倍も少なく」、「無症状の方も多い」ことが報告されています（Shrotri M, *Lancet Infectious* 2021, 6/23)。すなわち、CT 値 30 を判断基準にした場合、ワクチン接種者の多くは、ヒトにうつす可能性も非常に低く、何も症状がなくても PCR 陽性となるのかもしれません。つまり、ワクチン接種者では「陽性者＝感染者」でないため、隔離する必要のない方を隔離してしまうリスクもあります。ワクチン接種も進み、通常の生活に戻す時期に入ったのかもしれません。季節性インフルエンザでクリニックを受診したら即座に結果が出る抗原検査が通常使われています。

[(16) 新型コロナウイルスに対する免疫の有無の確認は？]

● **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 が検出可能な十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す。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。

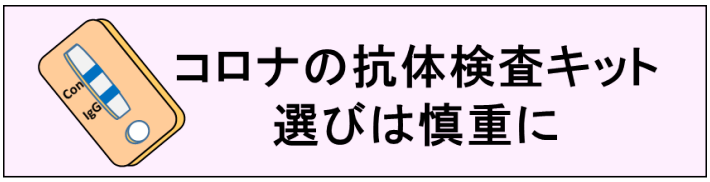
● **IgG 型イムノクロマト法：**IgG は感染後期、すなわち回復期から増加を初めて長期間保持されます。よって、診断には使用できませんが、感染歴のある人数を把握する疫学調査には有用です。また、賛否両論ですが、個人的には、IgG 型抗体を持っていれば新型コロナウイルスに対して「守られ」そして「他人にうつさない」と思います。

● **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 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。2020 年 6 月 15 日時点で FDA が使用を承認した抗体検査キットと、精度が低いため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 よりご確認下さい。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。2020 年 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。



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	Zhongshan Bio-Tech
Hunan RunKun Pharmaceutical	Zhuhai Encode Medical Engineering

日本では、2020 年のソフトバンク（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。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 2020 年 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 2020 年 5 月 22 日時点で 17%、スエ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 2020 年 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。2020 年 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。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の人は抗体陽性でした。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。2020 年 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。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。

● **細胞性免疫検査：**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。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(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言うことになります。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になりますが、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。

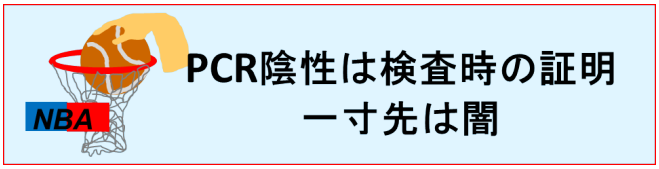


良い例は結核の感染です。結核感染では抗体はできません。よって、T 細胞免疫を見るため、皆さんも経験のあるツベルクリン反応と呼ばれる皮内テストが検査に使われます。ツベルクリン反応は死んだ結核菌を皮膚に打ち込む必要がありますが、インターフェロンγ遊離試験は採血により検査ができます。新型コロ

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遊離試験が必要なのかもしれません。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。

[(17) 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、この様なロボットシステムを用いてでさえ、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」。喉をしっかり拭うと、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」と言う証明は 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。



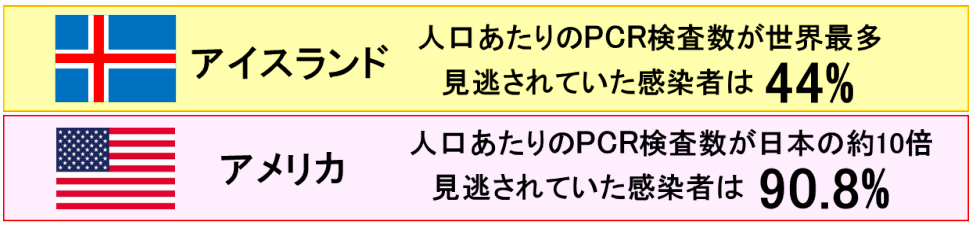
● **PCR で感染拡大を防ぐ方法：**2020 年 8 月 18 日に数理モデルの試算が報告されました（Grassly NC, *Lancet Infectious Disease*, 2020 8/18)。PCR 検査を多用して感染拡大を完全に抑え込む方法もあるようです。「仕事が終わる帰宅時に PCR 検査をうけ、翌朝 PCR 検査が陰性であれば仕事を開始する」を毎日行う事ができれば、ほぼ感染はゼロに抑えこめるようです。残念ながら、現実的ではありません。また、毎週 1 回 PCR を行うことができれば、感染者の増加は 23%に抑え込めるようです。最も保護が必要な高齢者施設などに限定した、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ャラに働きました。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。

2020 年 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、「ガムシャラな 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。

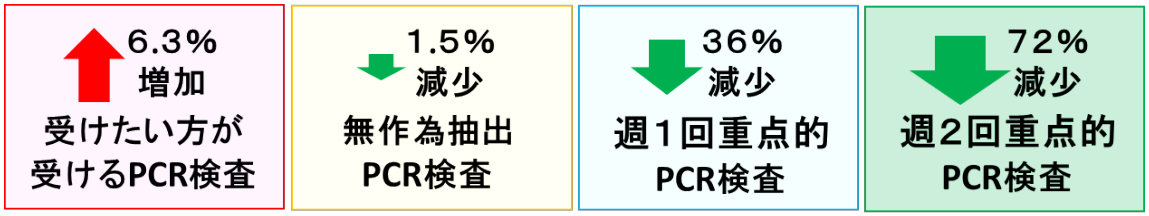
人口が約 37 万人と少ないため、PCR 検査を希望者全員に行い、人口当たりの PCR 検査数が世界でズバ抜けて多く、アメリカの 10 倍以上も行ったアイスランドから驚きの報告がなされました。これだけ多くの PCR 検査を行なっても、44%もの感染者は見逃されていたようです（Gudbjartsson DF, *New Engl J Med* 2020,

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 2020 年 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。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。



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 CRISP(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かもしれません。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。

米国クレメソン大学から 6,273 人の学生を対象とした、感染拡大を効果的に抑制するための「PCR 検査の用い方」が 2021 年 3 月 19 日に報告されました(Rennert L, *Lancet Child & Adolescent Health*, 2021, 3/19)。PCR 検査を上手く活用すれば感染拡大の予防には効果がありますが、感染拡大が起こってしまった段階ではあまり意味を持たないようです。また、感染拡大を早期に探知し予防するためでさえ、「PCR の持ち入り方により諸刃の剣の結果」がでる驚きの可能性が報告されています。ボランティア的な PCR 検査、すなわち「受けたい人が検査を受ける」方法では、感染拡大早期の感染者を 10.5%から 16.8%へと「減らすどころか、逆に増やしてしまう」ようです。一方、「無作為に抽出した方への PCR 検査」では、感染者を 8.8%から 7.3%へと減少できると報告されています。しかし、感染拡大を最終的に抑えるためには、無作為な PCR 検査を続けても意味がなく、感染拡大の兆しがある場所へ検査場を新設した「重点的な PCR 検査介入(surveillance-based informative testing)への変更」が必要なようです。重点的検査に切り替えた場合に比べて、「検査を受けたい方が受ける検査体制」を続ければ感染者は 154%、すなわち 2 人から 5 人へと爆発的に増えてしまうようです。また、「無作為抽出の検査体制」を続けても 24%増えてしまうようです。しかし、重点的検査に変更しても一度限りの検査では感染拡大抑制には不十分で、週に一度行えば感染者は 36%、 週に 2 度行えば 72%減少できると報告されています。PCR 検査を増やす事により感染を抑える事ができれば理想ですが、現実の厳しさを物語っている結果です。感染拡大を阻止するためには「無作為抽出による PCR 検査を基本とし、陽性者増加の兆しが出れば重点的検査に切り替え、週 2 回の検査を継続する」必要がある事になります。今回報告されたような 10,000 人規模の集団では可能な対策かもしれませんが、10 万人を超えた規模の都市部では実現性は乏しいと思います。やはり、重症化さらにクラスター発生の危険性の高い高齢者関連施設へ焦点を当てた検査体制が科学的にも合理性を持つようです。



2021 年 8 月 11 日の報道によると、東京都が新型コロナウイルス感染拡大を早期に感知するために繁華街などで行っていた「PCR モニタリング調査」は、今回第 5 波の感染拡大を予知できなかったようです。「受けたい方が受ける PCR 検査」では「感染者を減らすどころか増やしてしまう危険性」がある事は既に報告されています(Rennert L, *Lancet Child & Adolescent Health*, 2021, 3/19)。よって、東京都も感染抑制の目的ではなく、名前に示されるように「モニタリング」つまり感染拡大を早期に感知するために行われていたと思います。しかし、PCR 検査がモニタリングの役割さえ担えなかったのは少し驚きです。症状がありながらも検査を受けなかった、つまり「受けるべき人が受けていない」と考えるのが妥当と思います。陽性者となった時の過剰な風評被害を恐れられての行動かもしれません。感染拡大抑制を目的とした対策や報道が、恐怖を煽りすぎ、結果として感情的な風評被害を生みだし、感染拡大を助長するといった本末転倒現象が起こらないように注意が必要かもしれません。

お盆中に見た数々の情報番組で新型コロナウイルスに感染され回復された芸能人の方々のメッセージが放映されていました。若い芸能人の方が「体だけでなく、精神的にも辛かった。もし、一緒に仕事をしている方達にうつしたらと思うと」と涙ぐまれていました。「職場の同僚にうつしたら」の一言が風評被害に伴う精神的ストレスを物語っているのかもしれません。季節性インフルエンザに感染して、ここまでの精神的ストレスはないと思います。風評被害を軽減しなければ、感染拡大を助長するばかりか、計り知れない負の遺産を残す危険性があるのかもしれません。

インドからの 2021 年 8 月 13 日に報告されたマドゥライ市の 326 万人を対象とした抗体検査の結果が、上記の懸念をさらに増大させる可能性があります（Laxmiarayan R, *Lancet Infectious Disease* 2021, 8/13）。PCR 検査体制は充分整えられていたようです。症状があって PCR 検査を受けられた方の陽性率は 5.4%、無症状で受けられた方の陽性率は 2.5%と報告されています。PCR で陽性が判明した方の死亡率は 2.4%のようです。しかし、驚きの結果が感染拡大終息後の抗体検査により示されています。「PCR で陽性が確認された人数は氷山の一角で、実際の感染者は 10 倍近くいる」というのが世界の一般的な考えでした。しかし、マドゥライ市の 15 歳以上の抗体陽性率は 40.1%にものぼり、人口の半数近い人が感染しながら PCR 検査を受けていなかったことになります。この隠れ感染者数（抗体陽性者数）から計算すると、新型コロナウイルス感染による死亡率は 0.043%の計算になり、PCR 陽性者数から計算した 2.4%より 50 倍以上も低くなります。また、インド医学研究評議会も「ワクチン未接種者の 62.3%に新型コロナウイルスに対する抗体が検出」できる事を 2021 年 7 月 20 日に報告しています。「症状が有っても検査を受けなかった隠れ感染者」や「新型コロナウイルスに感染しても無症状で回復する人」は予想を遥かに超えて多いのかもしれません。

（訂正）想像を遥かに超えていたため「約 50 倍以上」という曖昧な数値を用いてしまい、お詫び申し上げます。著者達は「RT-PCR clinical testing and surveillance testing identified only 1.4% of all infections in the age group (age 15 years or older)」と報告しています（Laxmiarayan R, *Lancet Infectious Disease* 2021, 8/13）。つまり、15 歳以上では、PCR で陽性が確認された感染者の「71.4 倍（100%÷1.4%）」の隠れ感染者がインドでは潜んでいた計算になります。



アメリカにおける 2020 年度の新型コロナウイルス感染状況が 2021 年 8 月 26 日に報告されました（Pei S, *Nature* 2021, 8/26)。感染源の多くは検査を受けていない無症状もしくは軽症の「隠れ感染者」で、2020 年度に感染が見逃されていた「隠れ感染者」は 78.2%と報告されています。つまり、検査で感染が確認された「8.47 倍」の隠れ感染者がいる計算になります。インドから報告された「71.4 倍の隠れ感染者」とは 10 倍近い差です。2020 年にアメリカで流行したのは「カリフォルニア株（イプシロン株)」と「ニューヨーク株（イオタ株)」で、インドで流行したのは「デルタ株」です。「デルタ株」により隠れ感染者が増加した可能性は否定はできません。しかし、デルタ株の感染力を強めた変異である「L452R」は、「イプシロン株」にも認められます。インドとアメリカの衛生状態の違いや流行した変異株の違いなど様々な要因で隠れ感染者に 10 倍近い差がでたのかもしれません。

PCR 検査で「偽陰性」すなわち「感染していても陰性の結果がでる」かたは 10%以上いると考えられています。一方、PCR 検査で「偽陽性」すなわち「感染していなくても陽性の結果がでる」事はないと思われている方がいらっしゃるかもしれませんが、誤解です。アメリカの CDC も 2021 年 7 月 21 日発行の「Fact Sheet for Healthcare Providers」に「RT-PCR diagnostic panel has been designed to minimize the likelihood of false positive test results. However, it is still positive that this test can give a false positive result」つまり「RT-PCR で偽陽性の結果がでる可能性」について注意勧告を発せられています。事実、オーストラリアのメルボルン市では、認定した 2 件の新型コロナウイルス感染クラスターが、PCR の偽陽性による誤りであったと 2021 年 6 月 3 日に報告されています。オーストラリア政府は RT-PCR の偽陽性率は 0%から 16.7%と大きな開きがある可能性を報告しています。RT-PCR 法は非常に感度が高い検査のため、正確な結果を出すためには「① 正確性が担保された検査キット」と「② 熟練した技師」の最低 2 つが必要になります。よって、日本をはじめとした各国の政府機関は「正確性が担保された PCR 検査キット名」と「申告により技術が担保されている可能性が高い検査機関名」を既にホームページに示されています。安価だからと選ぶのではなく、検査を受ける前に「厚生労働省が正確性を担保した検査キットが使われ、厚生労働省に誓約書を提出している施設で PCR 操作が行われるのか」を確認される事をお勧めします。

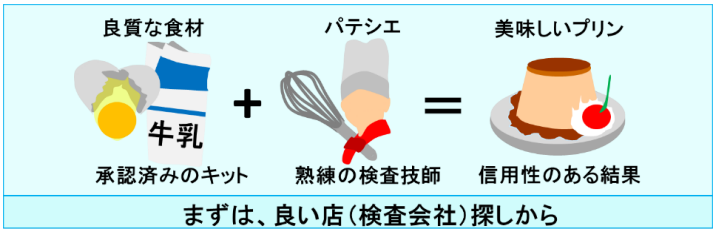
厚生労働省推奨の検査キット：https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11331.html

厚生労働省に回答及び誓約書兼同意書を提出した自費検査機関：
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/covid19-jihikensa_00001.html.

[(18) PCR の自費検査は？]

PCR は遺伝子を増幅する手法です。例えば 1 つの遺伝子を 2 倍、2 倍、2 倍と順次増やしていって「陽性か陰性か」を判断します。現在、厚生労働省が推奨する「CT 値 35」の意味は遺伝子を「2 の 35 乗（2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2 x 2)」倍、つまり「34,359,738,368 倍（340 億倍以上)」に増やして判断していることになります。これだけ増やして判断するため、感度は高くなるいっぽうで、様々な因子によ

る誤診も増えてきます。最も重要な因子となるのが「使用されるキットの精度」と「キットを使用する検査技師さんの熟練度」です。腐った卵を渡して「プリン」を作ってくれと言っても、有名なパテシエでさえ美味しいプリンは作れません。一方、どんなに素晴らしい食材がそろっても、カップ麺しか作れない私では「なめらかで美味しいプリン」は間違いなく作れません。つまり、良質の食材（PCR キット）とパテシエ（熟練した検査技師）がそろって初めて質の高いプリン（正確な診断）が完成します。



よって、厚生労働省はホームページ上に「厚生労働省が承認した PCR キット」を掲示されています。2021 年 3 月 15 日時点で厚生労働省が承認されている PCR キットを示していますので、自費での PCR 検査を行われる際には「承認されているキットが使用されているか？」をまずはご確認下さい。また、厚生労働省では検査施設の質を担保するため、既にアンケート調査を実施されています。現段階では「正確な PCR を実施する体制が整っているか」のアンケート調査に留まっており、海外のような実地調査にまでは至っていないため、厚生労働省が承認されているわけではありません。しかし、アンケート調査にさえ回答されていない検査施設の信憑性には疑問が残るのが一般的かもしれません。厚生労働省のホームページに「自費検査を提供する検査機関一覧」が示されているので、ご参考にされるのが無難かもしれません。
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/covid19-jihikensa_00001.html

厚生労働省承認PCRキット　2021年3月15日時点

製造元	キット名
シスメックス	2019-nCoV 検出蛍光リアルタイム
栄研化学	Loopamp新型コロナウイルス2019 Simprova 呼吸器ウイルスパネル SARS-CoV-2
ロシュ・ダイアグノスティックス	コバス　SARS-CoV-2 コバス SARS-CoV-2 & Flu A/B コバスLiat SARS-CoV-2 & Flu A/B
ライフテクノロジーズ	TaqPath 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2） TaqPath SARS-CoV-2 HT
ベックマン・コールター	Xpert Xpress SARS-CoV-2「セフィエド」
医学生物学研究所	MEBRIGHT SARS-CoV-2
ビオメリュー	FilmArray 呼吸器パネル 2.1
東洋紡	ジーンキューブ SARS-CoV-2 ジーンキューブHQ SARS—CoV-2
東ソー	TRCReady SARS-CoV-2 TRCReady SARS CoV 2 i
ダナフォーム	SmartAmp新型コロナウイルス
ホロジック	アプティマ SARS-CoV-2
島津製作所	Ampdirect 2019-nCoV
アークレイファクトリー	アイデンシーパック SARS-CoV-2
アボット ダイアグノスティックス	ID NOW 新型コロナウイルス2019
アボットジャパン合同会社	Alinity m システム　SARS-CoV-2
スディックスバイオテック	SGNP nCoV/Flu
タカラバイオ	Takara SARS-CoV-2 ダイレクト Takara SARS-CoV-2 & Flu ダイレクト
イルミナ	Illumina COVIDSeq
ミズホメディー	スマートジーン SARS-CoV-2

最も重要なポイントは、どんなに熟練した検査技師さんが精度の高いキットを用い万全の体制で挑んでも、PCR 検査では「10 人に 1 人（10%）」は必ず「偽陰性」がでる、つまり感染していても PCR 結果は陰性とな

る現実です。すなわち、「PCR 陰性は、感染していなライセンスにはならに」という理解が非常に重要です。事実、多くの大学病院では、何らかの症状があればPCR 陰性であっても 10 日から 2 週間の自宅待機を要請されていると思います。何故なら、「偽陰性」の方が、微熱などの軽い症状があるにも関わらず、「PCR 陰性」という誤りの結果に安心して出歩くことが最も危険だからです。感染しているにも関わらず、安心してしまうあまりウイルスを巻き散らかす「スーパースプレッダー」になりかねません。事実、自宅で PCR が気軽にできるアメリカでは 2021 年 3 月 16 日時点の新型コロナウイルスによる人口 100 万人あたりの感染者は 88,661 人で死者数は 1,599 人、ロシアでも感染者数は 29,613 人で死者数は 614 人です。一方、自宅でのPCR が普及していないにも関わらず日本の感染者数は 3,536 人で死者数は 67 人と非常に少ないのが現実です。

［(19) 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 2020 年 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 2020 年 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。

25,661 人を対象とした、新型コロナウイルスの再感染に関する調査結果がイギリスから 2021 年 4 月 9 日に報告されました(Hall VJ, *Lancet* 2021, 4/9)。感染経験の無い方で新型コロナウイルスに新たに感染された方は 10 万人中 57.3 人、感染経験が有りながら再度感染された方は 10 万人中 7.6 人と報告されています。一度感染すると新型コロナウイルスに感染する可能性は 84%低下するようです。また、再感染を起こした方の 49.7%は無症状で、症状が出たとしても軽症で済むようです。また、この予防効果は最低 7 か月は持続されると報告されています。

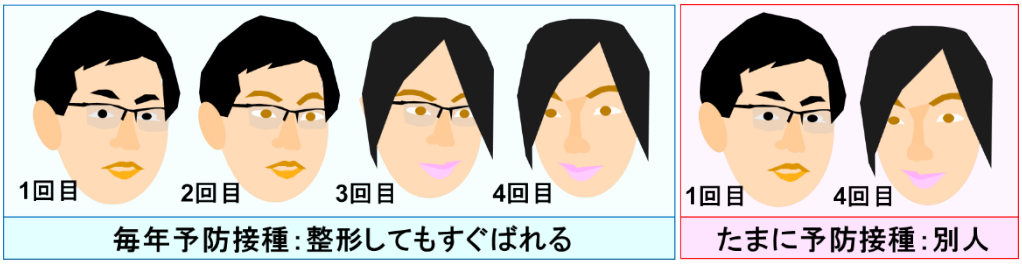
海兵隊に入隊した 18 歳から 20 歳の新兵さん 3,249 人を対象とした、新型コロナウイルスの再感染の調査結果がフランスから 2021 年 4 月 15 日に報告されました（Letizia AG、*Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 4/15)。入隊時の抗体検査で、中和抗体が 1:150 以上ある方を感染歴有りと判断されています。182 人が抗体陽性で、その後 PCR 検査で再感染が認められた方は 19 人（10%）です。一方、2,247 人が抗体陰性で、その後 1,079 人（48%）が感染されています。また、抗体陽性でありながら再感染した方は、皆さん抗体量（抗体価）が低かったようです。しかし、新型コロナウイルスに感染しても、ウイルス量は抗体陰性の方に比べて 10 倍少ないと報告されています。つまり、「新型コロナウイルスに感染して無症状や軽症で済んだ方の 5 人に 1 人は再感染する可能性があるが、人にうつす可能性は低い」と考えて良いと思います。

● **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,

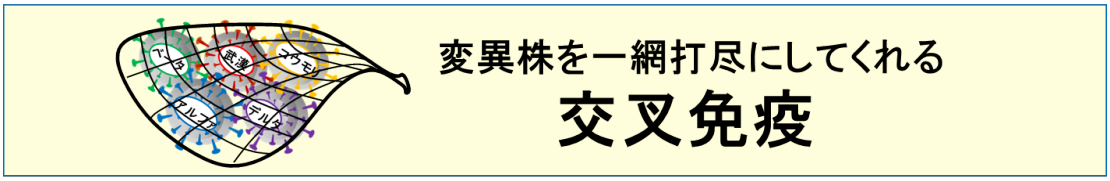
p89；Grifoni A, *Cell* 2020, p1489)。T 細胞と B 細胞は敵の顔を覚える事ができる獲得免疫軍であり、加齢に伴い衰え始めます。日本ばかりでなく、新型コロナウイルス感染が爆発的に流行した国々においてでさえ、獲得免疫が維持されている 49 歳以下の方の重症化率は季節性インフルエンザより同等もしくは低いようです。季節性コロナウイルス、ライノウイルス、エンテロウイルスなどに対する獲得免疫細胞の交叉免疫が、49 歳以下の方を新型コロナウイルスの重症化から守ってくれている可能性も否定はできません。



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。

南アフリカより新型コロナウイルス変異株に対する「交叉免疫」の可能性が 2021 年 6 月 3 日に報告されました（Moyo-Guete T, *New England J Medicine* 2021, 6/3)。南アフリカ・ケープコッドの 2000 年 12 月 31 日から 2021 年 1 月 15 日の調査では、90%以上の感染者に南アフリカ由来変異株（B.1.351）が検出されたようです。南アフリカ由来変異株の感染者の血清を調べると、ブラジル・アマゾン由来変異株（P.1）に対しても幾何平均抗体価（genometric mean titer, GMT）が 203 と充分な効果を有する中和抗体を持たれていると報告されています。南アフリカ由来変異株（B.1.351）とブラジル・アマゾン由来変異株（P.1）では 13 か所以上もアミノ酸配列が異なるため、交叉免疫がしっかりと機能している科学的根拠です。

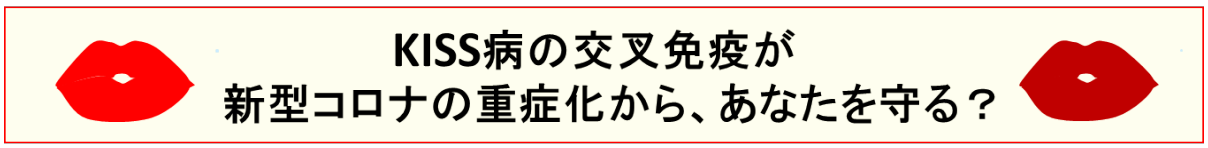
交叉免疫は我々にとって、新型コロナウイルスに立ち向かくための非常に心強い武器である事が 2021 年 8 月 18 日に報告されました（Tan CW, *New England J Medicine* 2021, 8/18)。2002 年に一部地域で猛威を振るった「SARS-CoV1」が原因の重症急性呼吸器症候群に罹られた方には、今回の新型コロナウイルス「SARS-CoV2」に対する免疫はないようです。しかし、ファイザー社 RNA ワクチンを 1 回接種した段階で、新型コロナウイルスに対して 100%の予防効果がある中和抗体が獲得できると報告されています。また、ワクチンを 2 回接種した後には、「アルファ株」、「ベータ株」、「デルタ株」、さらには「新型コロナウイルスの起源となったコウモリ由来の RaTG13 コロナウイルス」に対する中和抗体もできるようです。これが、免疫の頼もしい必殺技「交叉免疫」です。つまり、ブーストを繰り返せば、1 度対戦したウイルス（SARS-CoV1）と類似点さえあれば、どのような変異株であっても免疫軍は即座に「一網打尽」にしてくれるのかもしれません。



同様の結果が 2021 年 8 月 19 日にも報告されました（Tut G, *Lancet Healthy Longevity* 2021, 8/19）。高齢者では、ファイザー社 RNA ワクチンの 2 回接種でも誘導できる中和抗体量は年齢に相関して減少し、中年層に比べて 8.2 倍低くなるようです。一方、過去に新型コロナウイルスの感染歴のある高齢者では、1 回目ワクチン接種後でさえ充分量の中和抗体が産生されると報告されています。また、重症化予防に寄与する T 細胞も、感染経験が無い高齢者に比べて感染歴がある高齢者では 30 倍以上も活性化されるようです。特記すべきは「交叉免疫」です。感染歴がない高齢者では、変異株に対するワクチンの予防効果は、「ベータ株」に対しては 31%、「アルファ株」に対して 46%、「ガンマ株」では 23%まで低下する可能性が報告されています。一方、感染歴がある高齢者では、ワクチンの予防効果は全ての変異株に対して 100%に維持されるようです。

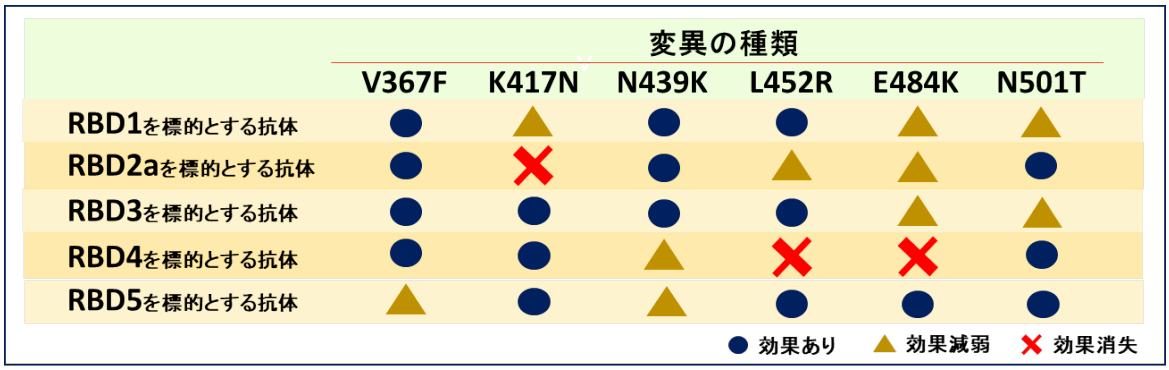
交叉免疫に関する非常に興味深い結果が 2021 年 9 月 14 日に報告されました（Niessl L, *Science* 2021, 9/14）。「扁桃」は口の奥の左右に存在するリンパ組織で、T 細胞と B 細胞がぎっしりと詰まっており、外部から侵入してくる病原体の見張り役を担っています。扁桃が大きくなりすぎると空気の通り道を狭くするため、息苦しくなり睡眠障害などを起こします。睡眠障害が理由で扁桃を切除された 40 人の子供と 41 人の成人の扁桃を用いて研究が行われています。皆さん新型コロナウイルスの感染歴はありません。驚くことに、感染歴が無いにも関わらず、扁桃に存在する CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞の一部には、新型コロナウイルスと戦える能力、すなわち「交叉免疫」をすでに獲得している細胞も存在する事が報告されています。新型コロナウイルスに対する交叉免疫が既に備わっている T 細胞の特徴は、エプスタイン・バール（EB）ウイルスを撃退できる T 細胞と類似しているようです。一方、サイトメガロウイルスや季節性コロナウイルスを撃退できる T 細胞とは異なると報告されています。また、新型コロナウイルスを交叉免疫で撃退できる CD4 陽性 T 細胞は 49%の健常人の血液中にも存在している事が 2021 年 9 月 14 日にも報告されています（Mateus J, *Science* 2021, 9/14）。一方、交叉免疫を持つ CD8 陽性 T 細胞は血液中には存在しないようです。

EB ウイルスは唾液感染により、B 細胞の中に侵入して増殖します。よって、免疫の発達が未熟な乳幼児期に感染してもウイルスは増える事が出来ず、殆ど無症状で済みます。しかし、思春期にキスなどを介して感染すると、免疫が既に発達し B 細胞も多いためウイルスが増殖してしまい、リンパ節や脾臓が腫れ、重度の咽頭痛、高熱など重い症状を伴う「伝染性単核球症」と呼ばれる病気を発症します。伝染性単核球症は「キス病（KISS DISEASE）」とも呼ばれています。90%以上の日本人は知らず知らずのうちに乳幼児期に EB ウイルスに感染していますが、アメリカ人の感染率は約 20%と報告されています。知らず知らずのうちに EB ウイルスに感染して備わった T 細胞の交叉免疫が、日本人を新型コロナウイルスの重症化から守ってくれているのかもしれません。



頻繁に変異を繰り返すのがウイルスの特徴です。この変異に対して免疫軍も「多様性」で対応し撃退してくれます。例えば、B 細胞は実際の感染が起こると、一種類ではなく、ウイルスの異なった部位（エピトープ）を標的とする多種多様な抗体を作ります。このうちの数種類の抗体は、新型コロナウイルスの変異により効果が無くなります。しかし、他の種類の抗体が確実に新型コロナウイルスを撃退してくれる可能性が、構造解析を含む最先端技術を駆使して 2021 年 9 月 23 日に報告されました（Hastie KM, *Science* 2021, 9/23）。例えば、新型コロナウイルスの「RBD2a」と呼ばれる部位を狙う抗体は、ウイルスが 417 番目のアミノ酸をリシン（K）からアスパラギン（N）に変異（K417N）させると効果が無くなるようです。また、ウ

イルスが 452 番目のアミノ酸をロイシン（L）からアルギニン（R）（L452R）に、または、484 番目のアミノ酸をグルタミン酸（E）からリシン（K）（E484K）に変えても抗体の効果は減弱します。しかし K417N 変異株は、RBD3、または RBD4、または RBD5 のいずれかを標的とする抗体が撃退してくれると報告されています。E484K を持つ変異株は RBD5 を標的とする抗体が撃退してくれ、L452R 変異株は RBD1、または RBD3、または RBD5 のいずれかの部位を標的とする抗体が撃退します。表に示すように、各々の変異株に対して効果が無くなる抗体が出ても、効果が維持される抗体も残ります。敵の七変化（変異）に対し、免疫軍の持つ多様性が効果を発揮してくれており、非常に頼もしいかぎりです。

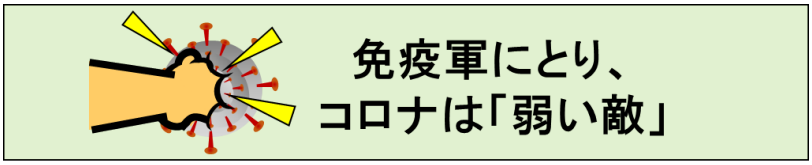


● **潜伏感染：**2 番目の可能性は、「潜伏感染」です。「熱の花」として知られる単純ヘルペスウイルスが良い例かもしれません。単純ヘルペスウイルスは、免疫細胞が入ることができない、すなわち攻撃ができない神経節に潜みます。風邪や疲労で体力が落ちて免疫力が低下すると、単純ヘルペスウイルスはここぞとばかりに神経節から出てきて攻撃を仕掛けてきます。これにより口唇や陰部に多数の水疱ができてしまいます。体力が回復し免疫力が戻ってくると、単純ヘルペスウイルスは再び神経節に逃げ込んで免疫からの攻撃を逃れ、再び攻撃できる日を待ちます。

● **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。

[(20) 免疫にとっての新型コロナウイルスの強さは？]

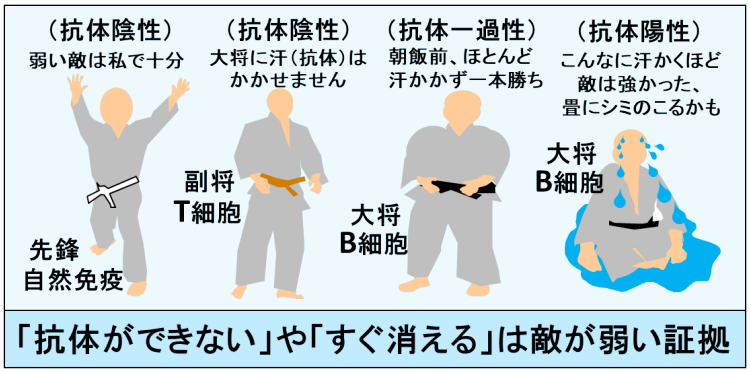
中国武漢市の調査では、新型コロナウイルスに感染しても無症状であった患者さんは、症状が出た患者さんに比べて IgG 型抗体の血中濃度が低く、そのうえ、退院後約 8 週で 40%の患者さんの抗体が陰性になったと報告しています（Lung QX. *Nat Med* 2020 6/18）。この結果を見て、「抗体はすぐに消えるので、新型コロナウイルスに対して免疫はできない」と心配される方がいらっしゃるかもしれませんが、ご安心下さい。自家製の抗体検出キットを使用しているので精度は不明ですが、この結果が正しいとすれば「免疫細胞にとって、新型コロナウイルスは弱い敵」である事を教えてくれていると個人的には思いま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



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、出てきてもアッ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。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 2020 年 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。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。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。2020 年 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。



2020 年 6 月 29 日にスエ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になります。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、

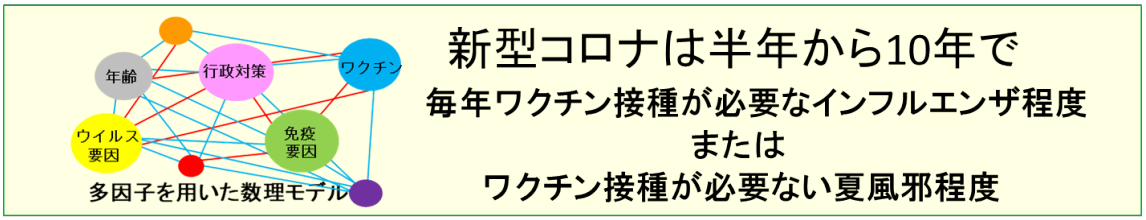
新型コロナウイルスを撃破する場合もあるようです。すなわち、新型コロナウイルスは、「免疫軍の総力戦が必要でない場合が多い、弱いウイルス」と思います。事実、軽症から中等症に移行する段階で、免疫反応が獲得免疫軍（T 細胞と B 細胞）の参戦により大きく変化する事が 10 月 28 日に報告されました（Su Y, *Cell*, 2020, 10/28)。新型コロナウイルス感染者の大部分の方は無症状か軽症ですので、感染しても殆どの方は「先鋒の自然免疫軍だけで新型コロナウイルスを追い出している」と考えて良いと思います。

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 2020 年 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。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す。

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。

１つの因子に着目した、これまでの数理解析とは異なり、新型コロナウィルスの変異、年齢別の免疫反応、ウィルス拡散の早さなどの様々な因子を考慮した数理的解析結果が 2021 年 1 月 12 日に報告されました（Lavine JS, *Science* 2021, 1/12)。人口あたりの死者数が日本に比べ数十倍も多い海外のデータ解析ですが、それでも集団免疫ができて新型コロナウィルスが風土病になった時には、季節性インフルエンザより弱い可能性が示唆されています。やはり、免疫軍にとり、新型コロナウィルスは季節性インフルエンザより弱い敵と考えてよいのかもしれません。ただし、新型コロナウィルス感染により重症化しやすい高齢や肥満などの素因、血栓症を起こしやすい基礎疾患が有る方は、免疫が無い状態では新型コロナウィルスが傍若無人にふるまい死者が爆発的に増えてしまいます。やはり、弱いウィルスに対しては、重症化の危険性が高い人、例えば高齢者関連施設などへの重点的な対策が有効と個人的には思います。

今回の数理的解析結果は、その他にも多くの貴重な情報を提供してくれています(Lavine JS, *Science* 2021, 1/12)。「いつ季節性インフルエンザのような風土病になるか？」ですが、あまりに多くの因子が関与するため判断は難しく、著者達も本文中には明言されていません。ただし、提示された表には 0.5 年から 10 年と幅の広い可能性が示されています。つまり、早ければ今後半年で、遅くても 10 年後には風土病となるのかもしれません。また、「ワクチンの今後の必要性」についても推測されています。世界的にみて子供達は重症化しにくいのが新型コロナウィルスの特徴です。この状態が続けば、ワクチンは数年で必要なくなると推測されています。つまり、ワクチン接種が必要ない夏風邪程度になるのかもしれません。また、新型コロナウィルスが変異して子供達の重症化が増えた場合は、毎年のワクチン接種が必要になると推測されています。つまり、季節性インフルエンザ程度になると言う事と思います。



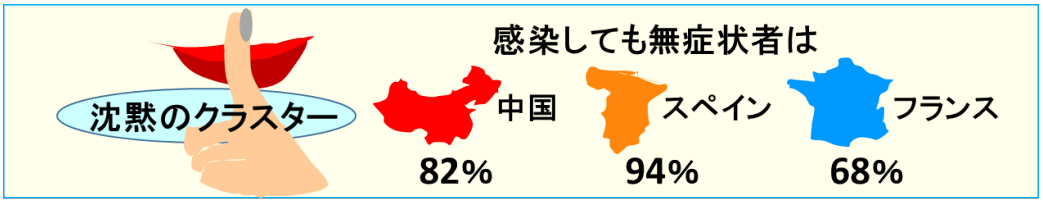
免疫反応に寄与する「ありとあらゆるデータ」を経時的に取り込み人工頭脳により包括的に解析した結果が 2021 年 2 月 10 日に報告されました（Liu C, *Cell*, 2021, 2/10)。自然免疫軍のうち刺殺/毒殺が特異な「ナチュラルキラー細胞部隊」と、ウイルスの増殖を抑制する IFN-α/β と呼ばれるサイトカインを産生する「形質細胞様樹状細胞部隊」の機能が感染時に低下している場合に、新型コロナウイルスの重症化が起こり易いようです。一方、これらの細胞が時機を逸して、回復期に暴れ出すとサイトカインストームとい

った合併症を起こしてしまうと報告されています。普通のウイルスに対しても、自然免疫軍が弱っていると先制攻撃が不十分となり重症化につながります。また、感染後期になると、興奮した免疫軍が暴走して自身の細胞に攻撃を仕掛けないように歯止めがかかり始めます。この「歯止め」がうまくいかないと、サイトカインストームや自己免疫疾患が起こってしまいます。これが感染症に対する「免疫反応の基本概念」です。つまり、新型コロナウイルスに対しても、「先制攻撃がうまくいかなければ重症化の危険性がでる」そして「回復期に、免疫細胞の歯止めに失敗すればサイトカインストームに陥る」という事になります。これらの結果から科学的に言える事は「新型コロナウイルスは特殊なウイルスではなく、免疫反応が通常どうりに起こる普通のウイルス」という事です。

82 人の健常人、204 人の新型コロナウイルス感染からの回復者、92 人の新型コロナウイルス感染中の患者に対する獲得免疫に関する調査結果が 2021 年 2 月 9 日に報告されました（Bonifacius A, *Immunity* 2021, 2/9)。新型コロナウイルスに感染しても軽症で済んだ方では、B 細胞部隊は出陣せず、つまり抗体は産生されない状態で T 細胞部隊のみで新型コロナウイルスを撃退しているようです。一方、中等症以上に悪化してしまうと、B 細胞部隊も出陣して T 細胞部隊と協力し新型コロナウイルスを撃退していると報告されています。つまり、これまでの多くの報告で示されているように、新型コロナウイルスは、大将である B 細胞が出るまでもなく、先鋒の自然免疫軍や副将の T 細胞部隊で対処できる、「免疫軍にとって弱い敵」と考えて間違いないと個人的には思います。ただし、血栓症を起こし易い基礎疾患がある方や高齢者では注意が必要です。新型コロナウイルスが、我々の細胞に空き巣に入るために使う鍵穴「アンギオテンシン変換酵素 2」が血管内皮細胞にも発現するため、「血栓というテロ行為」を起こされてしまいます。感染症の悪化であれば早くとも半日以上かけて進行します。一方、血栓症は突然起こるため、「さっきまで元気だった方が急に亡くなった」という突然死をまねく可能性もでてきます。

78 万個の細胞を 1 つ 1 つ細胞単位で解析（single cell analysis）する最先端技術を用いて、同様な結果が 2021 年 4 月 20 日に報告されました（Stephenson E, *Nat Med* 2021, 4/20)。新型コロナウイルスに感染しても無症状の方では、T 細胞軍の中で接近戦の専門家である「Th1 部隊」が増えている事が報告されています。

新型コロナウイルス感染で亡くなられた患者さんと他の疾患で亡くなられた患者さんの細胞を 1 つ 1 つ細胞単位で解析（single cell analysis）した結果が 2021 年 4 月 29 にも 2 つ同時に報告されました。ひとつは「細胞単位」で（Delores TM, *Nature* 2021, 4/29)、もうひとつは「核単位」で（Melms JC, *Nature* 2021, 4/29）解析が行われています。どちらの報告も、新型コロナウイルス感染で死に至った方では、T 細胞軍の中で接近戦の名手である CD8 部隊が上手く機能していないと報告されています。また、CTHRC1 と呼ばれる分子を発現する繊維芽細胞が増えて肺の機能を廃絶する肺繊維症を起こしてしまう可能性も報告されています。



やはり新型コロナウイルス感染では「無症状者が多い」のが特徴で、2021 年 2 月 5 日のフランスからの報告では無症状者は 68%（Roederer T, *Lancet Public Health*, 2021, 2/5)、3 月 20 日の中国武漢からの報告では無症状者は 82.1%のようです（He Z, *Lancet* 2021, 3/20)。また、2 月 2 日のスペインからの報告では、無症状者が 94%もいる可能性が示唆されています（Marks M, *Lancet Infectious Disease,* 2021,

2/2)。データが蓄積されてくるにしたがい、無症状の方の割合が増えた報告が目に付くようになって来ました。やはり、新型コロナウイルスは免疫軍にとって弱い敵で、感染しても「10 人に 9 人は無症状」と考えて良いような気がします。多くの方に感染が蔓延していながら、誰も症状がないためクラスターとして発見できない「サイレント・クラスター（気づかれない沈黙のクラスター)」が想定以上に多いのかもしれません。このサイレント・クラスターの存在のため、各国は感染拡大抑制に苦労していると考えるのが科学的に妥当なような気がします。やはり、重症化の危険性が高い高齢者施設の入居者さらには職員に対する「重点的かつ定期的検査」と「早期の治療介入」が最善策と個人的には思います。

2021 年 8 月 13 日のインドからの報告によると、PCR 陽性者数の 50 倍以上に抗体が検出されています（Laxmiarayan R, *Lancet Infectious Disease* 2021, 8/13）。つまり、無症状者は 98%近くいる計算になります。

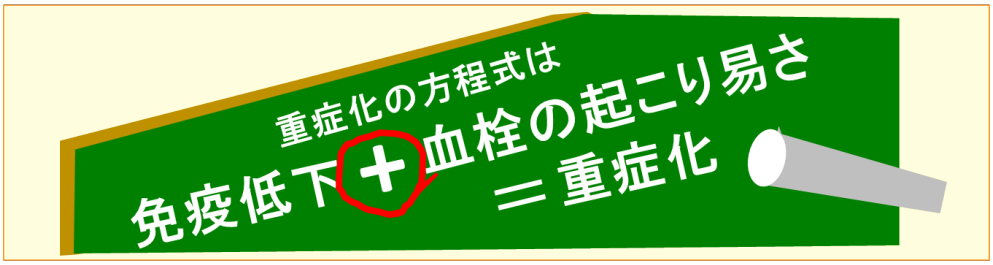
[(21) 患者さんが教えてくれる新型コロナウイルスの強さは？]

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。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。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。

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)。白血病の患者さんは、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。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。

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え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ことが 11 月 12 日に報告されました (Hong YJ, *Science* 2020, 11/12)。

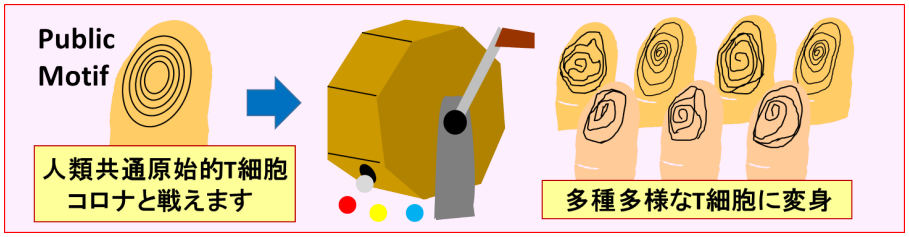
これまでに蓄積された基礎と臨床の両側面からの結果に加え患者さん達からの教訓は、新型コロナウイルスの重症化には「免疫力低下 + 血が固まり易い ＝ 重症化」といった方程式がある事を教えてくれているのかもしれません。つまり、2 つの要因が重なって初めて重症化するという事です。



[(22) 原始人が教えてくれる新型コロナウイルスは？]

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ません。例えば、嗅覚や味覚異常しか無かった方は、身体の一部分での自然免疫部隊とウイルスの鍔迫り合いのため、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かもしれません。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ません。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。

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、微熱を含めても 13.2%の方に、38℃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、スェーデンは 6 月時点に、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。

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。

T 細胞同様に抗体も「遺伝子再編成」により多様に変化していきます。しかし、「VH1-2」と呼ばれる遺伝子（ゲノム）領域から作られ遺伝子再編成をほぼ起こしていない、「原始的な抗体（重鎖)」も存在しています。この原始的な抗体は、多くのヒトが共通して持たれています。この VH1-2 由来の原始的な抗体が新型コロナウイルスを撃退できる可能性が 3 月 18 日に報告されました（Rapp M, *Cell*, 2021, 3/18)。

ネアンデルタール人由来の遺伝子の一部を現在も保持されている方がいらっしゃいます。例えば、南アジ

アでは多くの方が保持されていますが、アフリカでは進化の過程で消失し、ほとんどの方が現在は持たれていません。ネアンデルタール人由来の 3 番目の染色体に起因する遺伝子を保持されている方は、新型コロナウイルスに対する重症化率が高くなることが報告されています（Zeberg H, *Nature* 2020, p610)。一方、ネアンデルタール人由来の 12 番目の染色体は、新型コロナウイルスに対して複雑な役割を担っているようです。12 番目の染色体に存在する「OAS (oligoadenylate synthetase)」と呼ばれる酵素は、OAS1, OAS2, OAS3 の 3 種類が存在します。OAS3 が多く産生されると、新型コロナウイルスの重症化の可能性が高くなるようです（Zhaou S, *Nat Med,* 2021 2/25; Pairo-Castineira E, *Nature* 2020, 12/11)。一方、OSA1 が多く発現すると、新型コロナウイルスの重症化が 22%(Zeberg H, Proc Natl Acad Sci USA 2021, e2026309118) 又は 46%（Zhaou S, *Nat Med,* 2021 2/25）減少すると報告されています。また、OSA1 にはネアンデルタール期から完全に保持された「p46」と、スプライスと呼ばれる機序により変異した「p42」の 2 種類があるようです。p46 が高発現すると新型コロナウイルスの重症化は 0.05 に、すなわち 95%も抑制される可能性が報告されています（Zhaou S, *Nat Med,* 2021 2/25)。OSA1 は「RNase L」と呼ばれる RNA を切断できる酵素です。これにより、新型コロナウイルスの司令塔である RNA が破壊され重症化が抑制されている可能性も否定はできません。日本人では、「新型コロナウイルスの重症化から守ってくれる可能性」があるネアンデルタール人由来の OSA1 は約 2 割の方に保持され、新型コロナウイルスの重症化を起こし易い 3 番染色体は殆どの方が保持はされていないようです。

40 万年以前のネアンデルタール人から既に備わっていて新型コロナウイルスの重症化を左右できる分子、および新型コロナウイルスに攻撃できる原始的 T 細胞が報告されています。これらの興味深い結果から考えると、「新型コロナウイルスに類似した病原体に人類は原始時代に既に暴露しており、原始時代に備わった因子が、新型コロナウイルスの重症化から我々を今守ってくれている」という「夢のような仮説」もまんざらではないのかもしれません。また、「新型コロナウイルスは人類初のウイルスであるはず」でありながら、49 歳以下の免疫力が維持された方の重症化率があまりに低い事が特徴です。



原始時代から受け継がれたものが
コロナの重症化から守ってくれる？

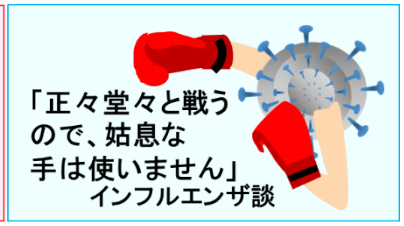
新型コロナウイルスに感染歴がなくとも T 細胞軍の中の CD8 と呼ばれる接近戦の専門家は、新型コロナウイルスを攻撃できる事が 2021 年 4 月 13 日と 4 月 15 日に報告されました(Lineburg KE、*Immunity* 2021、4/13; Nguyen HO、*Immunity* 2021, 4/15)。中和抗体と異なり、CD8 特殊部隊は、新型コロナウイルスの鍵(スパイク)ではなく、「B7/N105」と呼ばれる角の部分を記憶して攻撃を仕掛けます。つまり、新型コロナウイルスの角を掴み、接近戦で敵の急所を刺し、傷口から毒を塗り込み敵を完全に撃退してくれる心強い味方です。CD8 特殊部隊に司令を出すためには、ヒト白血球抗原（HLA）と呼ばれる抗原提示分子が必要です。HLA は何千種類もあり、各個人は CD8 特殊部隊用に 6 種類の、CD4 特殊部隊用に 2 種類の HLA を持っています。つまり、持っている HLA は人それぞれ異なります。「HLA-B*07:02」と呼ばれる HLA を持っている人に新型コロナウイルスを撃退してくれる CD8 特徴部隊が備わっているようです。これらの CD8 特殊部隊の起源については論争中です。季節性コロナウイルスの感染による交叉免疫により生まれた可能性（Lineburg KE, *Immunity* 2021, 4/13）と人類に元々備わっている原始的な細胞の可能性（Nguyen HO、Immunity 2021, 4/15）が少なくともあるようです。しかし、起源が何にしろ、新型コロナウイルスを撃退してくれる CD8 特殊部隊が備わっている方がいらっしゃる事は、これまで蓄積された結果から間違いないと思います。

[(23) ウイルスが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。





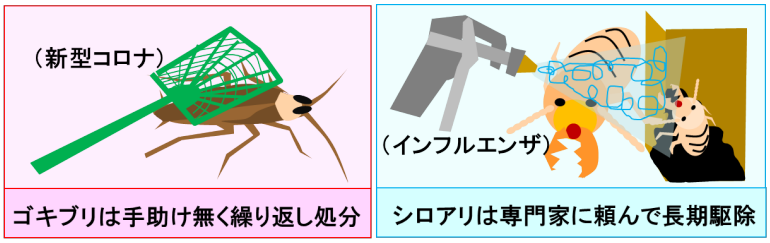
● **把握が難しい万引きウイルス**：新型コロナウイルスは弱いため、先鋒（自然免疫）や副将（T 細胞）で対処できる場合が多く、大将である B 細胞が出てきません。よって、殺傷力の強い「敵の急所を標的とした矢（IgG）」が作られない方も多いようです。約 3 割というワクチンの低い接種率から考えると、季節性インフルエンザを「怖い」と思われている方は少ないのかもしれません。しかし、季節性インフルエンザは昨年も本邦で 3,325 人もの尊い命を奪った比較的強いウイルスです。よって感染してしまうと、大将である B 細胞との激戦がおこるため「敵の急所を標的とした矢（IgG）」が、ほぼ全ての方に作られます。よって IgG 抗体を測定するだけで、どれだけの方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。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。一度駆除してもらうと、しばらくの間は問題ありません。



人口 400 万人に対して、既に 1,060 万回の PCR 検査が行われているデンマークからの調査結果が 3 月 17 日に報告されました（Hansen CH, *Lancet* 2021, 3/17）。第 1 波で新型コロナウイルスに感染しなかった方のうち、3.27%の方が第 2 波で新型コロナウイルスに感染されています。一方、第 1 波で新型コロナウイルスに感染された方のうち、第 2 波でも新型コロナウイルスに感染してしまった方は 0.65%です。つまり、一度感染してしまうと 80.5%の予防効果がある事になります。一方、2 度感染した方の多くは、1 回目も 2 回目の感染でも軽症です。つまり、1 回目の感染では先鋒である自然免疫だけで簡単に新型コロナウイルスを追い出したため、新型コロナウイルスはゴキブリのように懲りずに 2 回目の感染を試みたのかもしれません。また、免疫力が低下する 65 歳以上の方では、1 回目の感染で得られる予防効果は 80.5%から 47.1%へと低下するようです。

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ようです。1 度目の感染で抗体が陽性となりながら、2 度目の感染で病気は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しただけで休憩に入ってしまいます。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; Ripperger 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。

[(24) 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のかもしれません。

● **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 2020 年 6 月に報告されています。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。

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、第 1 波において、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す。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。現実的には無理です。

	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。

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（2020 年 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。

[(25) 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人が毎年亡くなられています。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る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

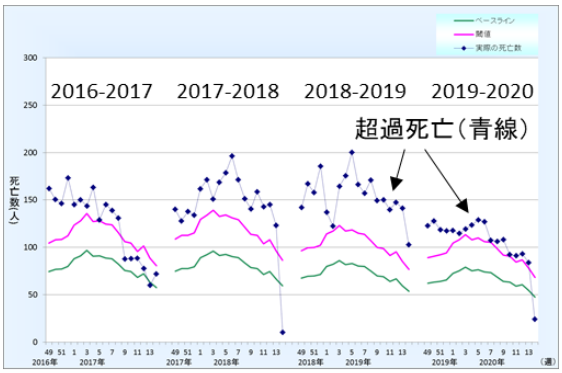
過死亡」です。

日本における死亡者数	
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



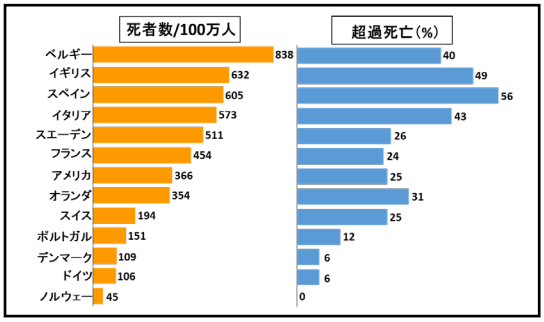
国立感染症研究所　感染症疫学センター

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。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。

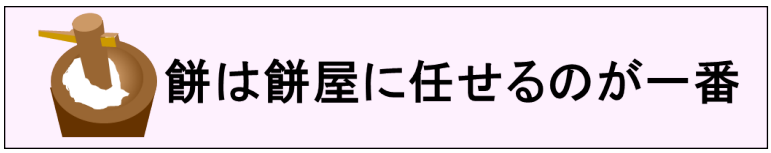
事実、日本における 2018 年冬から 2019 年春の季節性インフルエンザによる死者は 3,325 人と例年に比べて多くなっています。一方、昨年冬から今年 3 月までの超過死亡は低く抑えられています(https://www.niid.go.jp/niid/ja/from-idsc/9627-jinsoku-qa.html)。新型コロナウイルスに対する国民一丸の感染対策が、毎年多くの方の命を奪っている季節性インフルエンザの流行も抑制した結果なのかもしれません。事実、1 月から 3 月までの日本の統計では、死者数は昨年に比べて増えるのではなく、逆に 0.7%下回っています。一方、季節性インフルエ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のかもしれません。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%増えていることになります。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 251%、イギリスのロンドン市では 99%、スペインのマドリッド市では 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。相関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。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。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。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。

［(26) 集団免疫は？］

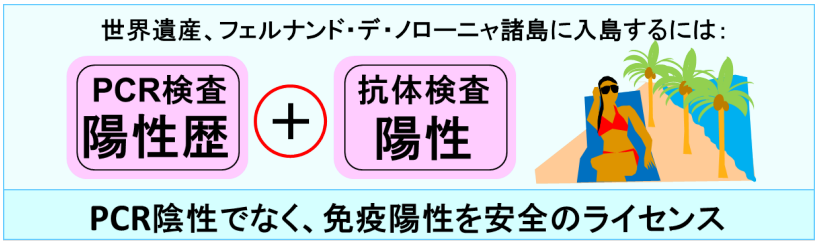
新型コロナウイルスを根絶させることは難しく、2009 年にパンデミックを起こした豚インフルエンザのように共存が必要となると思われます。この共存に必要なのが集団免疫です。集団免疫の確立には 60%以上の国民が新型コロナウイルスに対する抗体を持つ必要があります。また、統計学の進歩により 20～40%の抗体保持者で集団免疫が確立可能との意見も出され始めています。予防接種や特効薬が開発されるまでの間は、「医療崩壊を起こさず、救える命を救う」そして「経済打撃による自殺者を出さない」といった非常に難しいバランスを保ちながら集団免疫を獲得させるしかないのかもしれません。新型コロナウイルスが季節性インフルエンザのように沈静化するのは、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、

個人情報を保護しながら、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。「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ます。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。

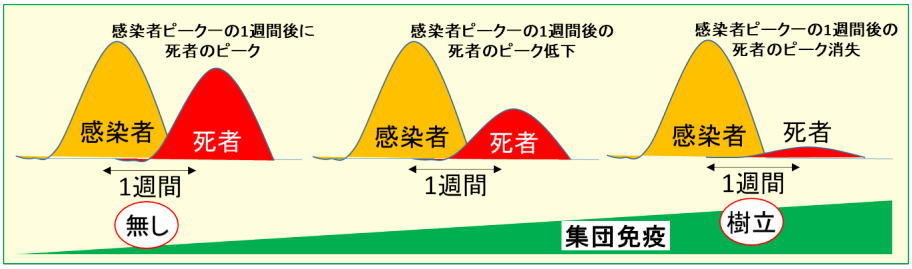
米国では新型コロナウイルスの流行が 7 月に入っても歯止めがかかりません。その中でも、2020 年 4 月に爆発的流行を起こしたニューヨーク市では感染が抑えられています。ニューヨーク市のホームページによると、一日あたりの感染者数は 4 月 6 日に 6,378 人でしたが、7 月に入り 100 人以下と 60 倍以上の減少を継続的に認めています。ニューヨーク市の抗体陽性者は 5 月 18 日時点で 24.7%と既に高く、その後も抗体陽性者は増加していると考えられます。また、カロリンスカ研究所より、抗体が陰性であっても免疫（T 細胞免疫）を持つヒトは、抗体陽性者の 2 倍はいることが報告されています。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、スエ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、2020 年 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。スエーデンの抗体陽性者は 2020 年 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、スエ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エ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、スエ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 2020 年 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。

2020 年 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事からすると、「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らなければ、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。

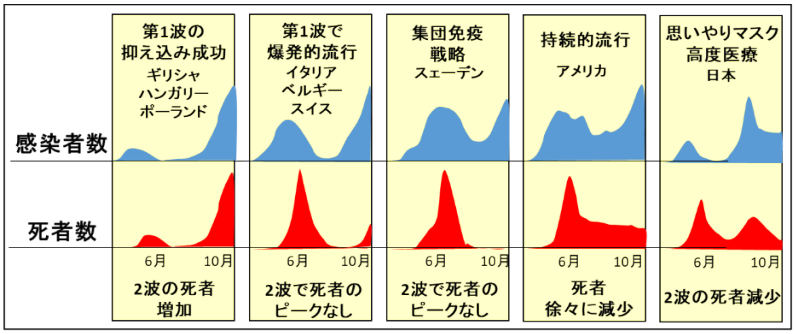


2020 年 10 月 19 日に米国ニューヨーク市の 6 月 6 日までの新型コロナウイルスによる死亡率が報告されました(Yang W, *Lancet Infectious Dis* 2020, 10/19)。全年齢層の死亡率は 1.39%で、44 歳以下で 0.116%、75 歳以上で 14.2%です。高い値ですが、あくまでも感染が確認された患者さんの死亡率です。アメリカでは 90.2%の感染者が見逃されている事からすると (Anand S, *Lancet* 2020, 9/25)、実際の死亡率は、この値の 1 / 10 以下になると思います。また、日本では米国の値よりさらに低くなると思います。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れている事です。感染拡大が潜伏的に始まった 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。ご興味のあられる方は 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。スェーデンの 2020 年 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。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。スェーデンでは感染者数は 2020 年 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。



イスラエルからファイザー社 RNA ワクチン接種後の集団免疫に関する調査結果が 2021 年 6 月 10 日に報告されました（Milman O, *Nat Med* 2021, 6/10)。66 歳以上の高齢者に高いワクチン接種率が達成された地域では、高齢者の接種終了後「28 日目」から、接種を受けていない 16 歳から 50 歳においても感染者数が減少したようです。日本でも 2021 年 6 月 17 日時点で多くの高齢者が接種を終了した都道府県もあり、若年者の感染者も減少する事を願っています。

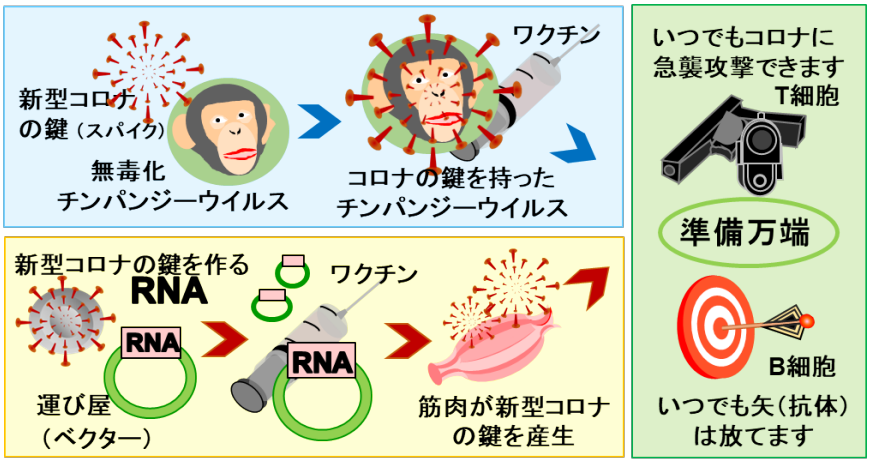
ワクチンによる集団免疫の誘導が高齢者施設を対象とした米国の調査で 2021 年 5 月 19 日に明らかにされました（White EM, *New England J Medicine* 2021, 5/19)。280 の高齢者施設を対象とされ、Genesis Health Care のデジタル化診療情報が用いられています。対象となった高齢者は 1 回以上のワクチン接種を受けられた 18,242 人と、ワクチン接種を受けられていない 3,990 人です。80.4%の方にファイザー社の RNA ワクチンが、19.6%の方にモデルナ社の RNA ワクチンが接種されています。新型コロナウイルスに感染された方は、ワクチン接種 1 回目から 14 日以内では 4.5%、15 日から 28 日目で 1.4%、2 回目接種後 14 日以内で 1.0%、14 日目以降で 0.3%と報告されています。また、感染しても、ほとんどの方は無症状で済んでいるようです。喜ばしいことに、ワクチン接種を受けられていない高齢者の感染率も 4.3%から、他の人が 2 回目ワクチン接種を終えられて 42 日目以降では 0.3%へと激減しています。ワクチン接種者 18,242 人と非接種者 3,990 人から計算すると、82%の方がワクチンにより免疫を持てば集団免疫が高齢者でも充分に誘導できる事を示す心強い科学的根拠です。



[(27) ワクチン開発は?]

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と、脳細胞のように勉強が得意でないので、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を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いけないように、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だす 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。克服しないといけない問題はありますが、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。

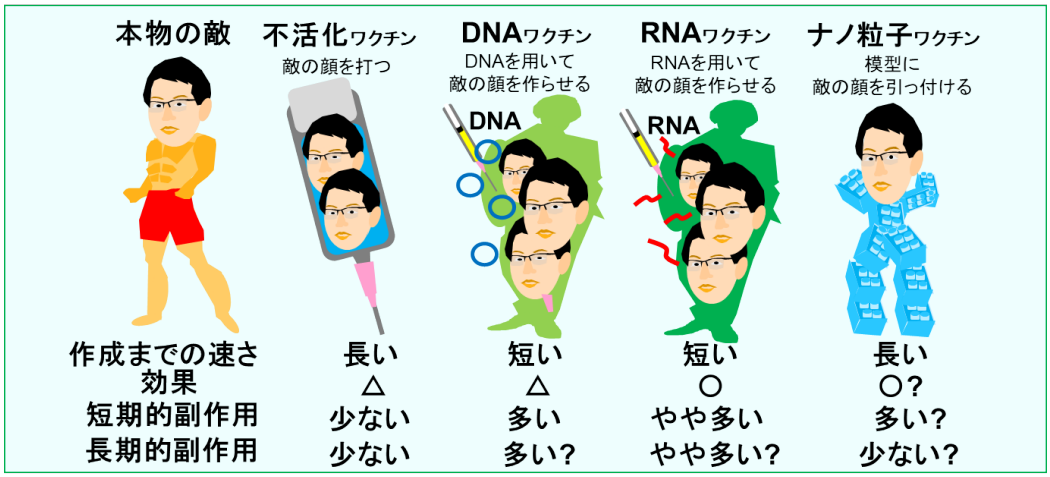


DNA から RNA が作られ、そして蛋白が作られます。DNA に代わり RNA を用いるワクチンは「RNA ワクチン」と呼ばれます。DNA に比べてヒトのゲノム（遺伝子配列）に取り込まれにくく、RNA ワクチンの方が、安全性が高いともいわれています。2020 年 7 月 14 日に、新型コロナウイルスに対する mRNA-1278 と呼ばれる RNA ワクチンの第 I 相臨床試験の結果が報告されました。この RNA ワクチン接種により、新型コロナウイルスの増殖を押さえる中和抗体が作られ、急襲部隊として働く T 細胞がいつでも戦えるように、T 細胞の記憶が誘導できたようです。7 月 20 日にも、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ィルス」を DNA の運び屋として用い、新型コロナウイルスの鍵全体のたんぱく質を作り出させ獲得免疫軍に覚えさせます。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。DNA 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ィルス」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ィ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ィ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、2020 年 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 DNA を組み込みワクチンに使います。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います。

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。2021 年 3 月時点の情報より、世界で現在用いられているワクチンと今後使用可能になるかもしれないワクチンの特性を個人的な意見としてまとめてみました。



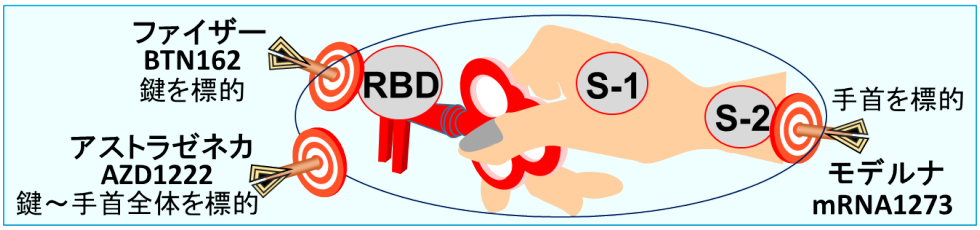
DNA ワクチン接種者の中に、1 人横断性脊髄炎を発症したことが 2020 年 9 月 9 日に報告されました。横断性脊髄炎は、多発性硬化症と呼ばれる自己免疫疾患に合併しやすく、梅毒やウイルス性髄膜炎などの感染症でも起こる事があります。また、ワクチンでも稀に起こす事も報告されています。よって、即座に臨床試験を中止され、ワクチンとの関連性を調査されています。適切な対応であり、良い結果に繋がる事を期待しています。また、一つが失敗しても最先端技術を駆使したワクチンに加え、原点に戻ったワクチンも第二段三段と開発･試験中ですので、「ワクチンはできない」と不安になられる必要はないと思います。ただ、次世代型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ません。

2020 年 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。

2020 年 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 RNA ワクチンでは ALC-0315、ALC-0159、DSPC、コレステロールがナノ脂肪粒子の形成に用いられています。これらのナノ粒子を介して取り込まれたメッセンジャーRNA は、接種部位である筋細胞で蛋白（抗原）を産生する事が米国疾患予防管理セーター（CDC）とイギリス公衆衛生庁（PHE）から報告されています（以下のリンクをご参照下さい)。また、PHE の報告によると、接種されたメッセンジャーRNA の一部は肝臓にも取り込まれ一過性（約 6 時間）に抗原が産生される可能性も報告されています。

https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/summary-public-assessment-report-for-pfizerbiontech-covid-19-vaccine
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html

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。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。

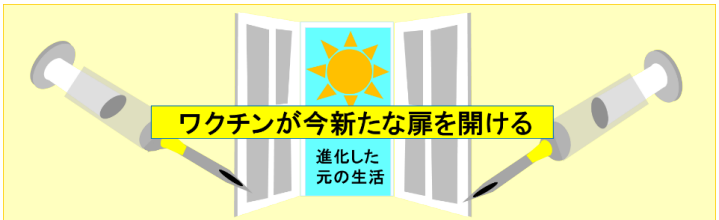


新型コロナウイルスのスパイク部分（鍵から手首までの全体）を標的とした「AZD1222」と呼ばれる DNA ワクチンの暫定結果が、2020 年 11 月 23 日にアストラゼネカ社から報告されました。現在イギリスで行われている 12,390 人を対象とした臨床試験と、ブラジルで行われている 10,300 人対象の臨床試験の暫定報告

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。

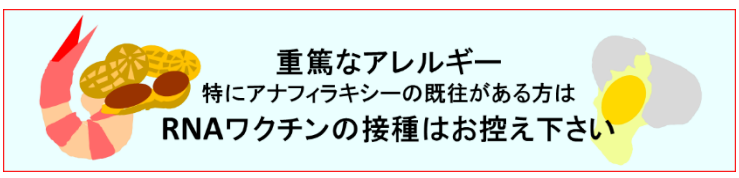
ワクチンに限らず、治療薬にも完璧なものはありません。全てに一長一短があります。この速さで、これだけの種類の最先端技術を用いたワクチンが使用可能になるのは、関係者の科学的知識の蓄積、さらには昼夜を問わない努力の賜物と思います。この場をお借りして心より感謝もうしあげます。

ファイザー社の RNA ワクチン BTN162 の臨床試験結果が 2020 年 12 月 10 日に発表されました（Polack FP, *New England J Medicine*, 2020, 12/10)。BTN162 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 BTN162 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 BTN162 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。「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。



Johnson & Johnson 社の DNA ワクチンの臨床試験結果が 2021 年 1 月 13 日に報告されました（Sadoff J, *New England J Medicine* 2021, 1/13)。この DNA ワクチンは新型コロナウイルスのスパイク全体を標的としています。805 名を対象としており、摂取後 29 日目には 90%に 57 日目には 100%の方に中和抗体が認められたようです。全身性の副反応では、倦怠感、頭痛、筋肉痛の順で多いようです。また、この様な副反応は、高齢者に比べて免疫力の強い若者に多い傾向があるようです。

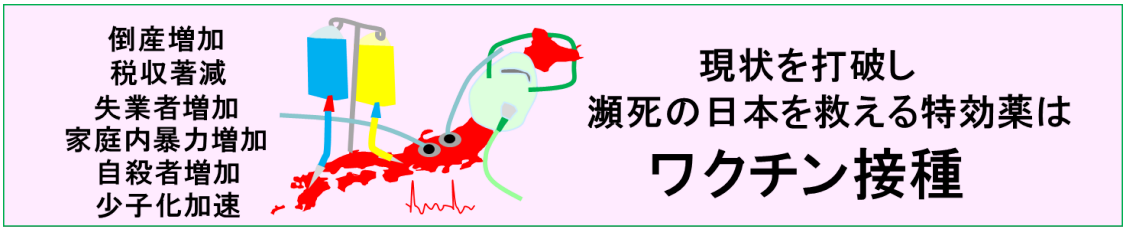
ピーナッツなどの食べ物や治療で用いられる局所麻酔薬でも「アナフィラキシーショック」と呼ばれ、早急に治療を施さなければ命にかかわる状態に陥る事があります。通常のワクチンでも「100 万人に 1 人」の確率で、アナフィラキシーショックは起こります。新型コロナウイルスに対する RNA ワクチンでは、アナフィラキシーショックが起こる確率が「10 万人に 1 人」と高くなるようです（Castells MC, *New England J Medicine* 2020)。RNA ワクチンでは、細胞に取り込ませやすくするために、RNA を脂肪粒子で取り囲み、安定化のためにポリエチレングリコールも使用されています。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。



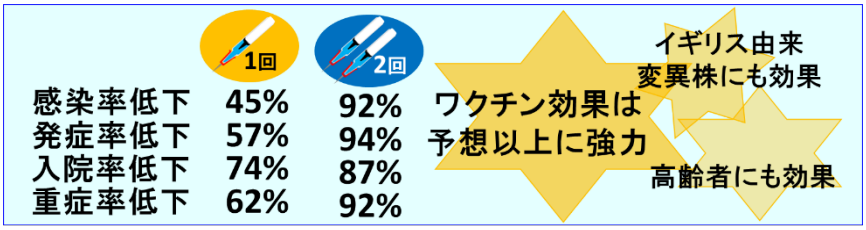
新型コロナウイルスに対して、個人個人で異なる意見があり、議論を交わしながら、国外の情報も加味しながら、皆で知恵を出し合いながら最善の道を選んで行くべきと個人的には思います。新型コロナウイルスの対策は、「これが完璧」と言うものは無く、非常に難しい舵取りとなるのは世界を見ても明らかです。ただし、一つ気になる論調が最近認められます。「緊急事態宣言推進に賛成されながら、副反応を恐れワクチン接種を否定される」意見です。この説であれば、現状をそのまま維持することになり、結果は火を見るより明らです。新型コロナウイルスからの復活を世界に比べ非常に遅らせ、日本の国力低下、最悪の場合は財政破綻まで招いてしまう可能性もあると思います。新型コロナウイルスを「正しく恐れ」、「科学的に理解し」、「完璧を求め過ぎず」、明るい未来のため次のステップを冷静に考える時かもしれません。ワクチンだけでなく治療薬も含めて完璧なものはありません。効果がありますが、必ず副作用や副反応もあります。しかし、その副反応や副作用を過度に恐れると、前進は無く、将来の日本を背負って立つ子供達や若者達に莫大な負の遺産を残してしまうと思います。



様々なシナリオを考慮した数理モデルを用いて、効果的なワクチン接種法の可能性が 2021 年 2 月 3 日に報告されました（Matrajt L, *Science* 2021, 2/3)。抗体の効果が 1 年継続するとの過程では、過去の新型コロナウイルス感染による抗体保持者とワクチン接種者をたして 60%以上に達しないと集団免疫は樹立できないようです。2 月 5 日の厚生労働省の報告では、感染者の多い東京都でさえ抗体陽性者は 0.91%と低い事から考えると、日本では 60%以上の方がワクチンを接種される必要があるようです。

[(28)　世界のワクチン効果の現状は?]

ファイザー社の RNA ワクチン接種が世界で最も進んでいるイスラエルからワクチン効果について 2021 年 2 月 18 日に報告されました(Amit S, *Lancet* 2021, 2/18)。ファイザー社のワクチンは 2 回の接種が必要ですが、1 回目接種後の結果報告です。新型コロナウイルス感染者は、ワクチン接種をしていない方では 1 万人に 7.4 人に認められますが、ワクチンの 1 回接種で、2 週間たてば 5.5 人に、4 週間たてば 3 人にまで減少しています。結果、わずか 1 回の接種でも 89～91%の予防効果があるようです。



イスラエルから新たな結果が 2021 年 2 月 24 日に報告されました(Dagan N, *New Engl J Med*, 2021, 2/24)。ファイザー社の RNA ワクチン接種者 59 万人と同数の非接種者を対象とした大規模調査です。ワクチン接種を受けていない人に比べて、ワクチン接種者では 1 回目接種後 20 日以内に、PCR で陽性が確認された感染

者（感染者）は 45%、PCR 陽性でなんらかの症状のある感染者（発症者）は 57%、入院が必要となる方（入院者）は 74%、重症化にいたる方（重症者）は 62%も減少しています。また、2 回目接種後 7 日以内では、感染者は 92%、発症者は 94%、入院者は 87%、重症者は 92%とさらなる減少を認めています。季節性インフルエンザワクチンに比べて、非常に効果の強いワクチンと考えて間違いないと思います。また、70 歳以上の高齢者に対しても同等の効果が得られています。そして、イギリスで蔓延している「N501Y」変異株に対しても同等の効果があるようです。

2021 年 4 月 1 日のファイザー社のプレスリリースによると、米国において 2 回接種後の感染予防効果は 91.3%のようです。また、重症化の予防はアメリカ疾患予防管理セーター(CDC)の報告では 100%，アメリカ食品医薬品局(FDA)の報告では 95.3%のようです。ファイザー社の RNA ワクチンは予想以上に効果があると考えて良いと思います。本当にありがとうございます。

スコットランドから約 133 万人の接種者を対象とした新型コロナウイルスに対するワクチン効果の調査結果が 2021 年 4 月 23 日に報告されました（Vasileiou E, *Lancet* 2021, 4/23)。1 回目接種後 28 日から 34 日でさえ、治療が必要となる入院率はファイザー社 RNA ワクチンで 91%、アストラゼネカ社の DNA ワクチンで 88%減少させるようです。80 歳を越えると効果は僅かに下がるようで、16 歳から 64 歳では 92%、65 歳から 79 歳で 93%、80 歳以上で 83%と報告されています。

イギリスから 23,324 人の医療従事者を対象とした新型コロナウイルスに対するファイザー社 RNA ワクチン効果の調査結果が 2021 年 4 月 21 日に報告されました（Hall VJ, *Lancet* 2021, 4/23)。1 回目接種後 21 日目までに PCR で感染が確認された方は 71 人、2 回目接種後 7 日目までは 9 人です。PCR で陽性が確認された方のうち、66%は無症状のようです。ファイザー社 RNA ワクチンの感染予防効果は、1 回目接種後 21 日目で 70%、2 回目接種後 7 日目で 85%と報告されています。また、過去に新型コロナウイルスに既に感染した人や妊娠年齢である 35 歳以下の女性はワクチンを受けられないようです。

中国のシノバック社の不活化ワクチンの予防効果は 50.4%で、他社の 90%以上に比べ低い事が報告されました(Mallapaty S, *NATURE NEWS* 2021, 1/15)。2021 年 5 月 4 日の Nature News によると、中国シノバック社ワクチンの新型コロナウイルスに対する感染予防効果は、ブラジルで 50.7%、トルコで 83.5%、アラブ首長国連邦で 86%、チリで 67%と報告されました。他社のワクチンに比べて感染予防効果は低いようです。ただし、ご心配はご無用です。シノバック社のワクチンは日本での使用は計画されていません。

新型コロナウイルスに対するワクチン効果の大規模調査結果に関する 18 論文を数理解析した結果が 2021 年 5 月 17 日に報告されました(Khoury DS, *Nat Med* 2021, 5/17)。1:10 から 1:30 の比較的低濃度の抗体が産生された段階で 50%の感染予防効果がでるようです。同等の効果を得るためには、季節性インフルエンザでさえ 1:40 と少し多めの抗体が必要となります。やはり、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弱い敵である事を示唆する科学的根拠の一つかもしれません。ワクチン効果の持続は、各ワクチンの初期の感染予防効果の強さに依存するようです。95%の感染予防効果を持つワクチンでは接種後 250 日目に 77%へと低下すると報告されています。一方、70%しか感染予防効果がないワクチンでは 32%へと低下するようです。しかし、ご安心下さい。感染予防効果は低下しても、ワクチンの主目的である重症化の予防効果は 250 日目でも充分に保たれると報告されています。

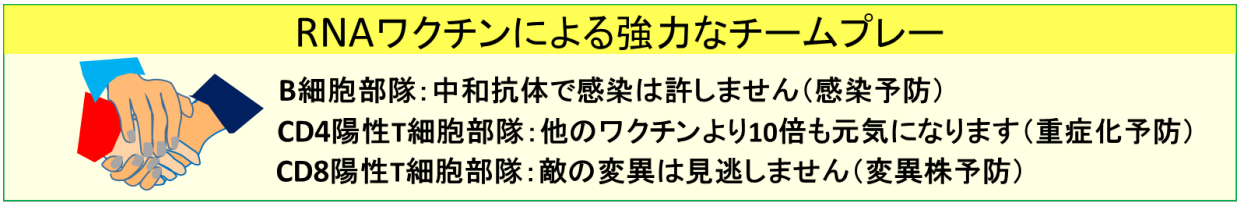
2021 年 5 月 15 日に九州、四国、中国地方は例年より 3 週間早く梅雨入りしました。私は、梅雨は好きではありませんが、今年はありがたいと思っています。湿度が高くなるため新型コロナウイルスの飛散距離も

下がり感染リスクが減ってくるのかもしれません。また、夏も近づいています。日本と緯度が近いイラン、イラク、レバノン、スペインでは新型コロナウイルス感染者数の減少傾向を認めています。また、徐々にではありますが、日本のワクチン接種率も増えてきています。ワクチン、梅雨、夏と揃い始めて新型コロナウイルスの爆発的な蔓延の危険性は減ってきているのかもしれません。小さな感染拡大は起こるかもしれませんが、このまま終息のゴールに向かってくれると個人的には強く信じています。



小児に対するファイザー社 RNA ワクチンの臨床試験結果が 2021 年 5 月 27 日に報告されました(Frenck RW, *New England J Medicine* 2021, 5/27)。12 歳から 15 歳までの 2,260 人を対象とされています。2 回目接種 7 日目で感染予防効果は 100%と報告されています。副反応も接種部の腫れや痛みが主体のようです。2 回目接種後に 38℃以上の高熱がでた割合は、「12 歳から 15 歳」で 20%、「16 歳から 25 歳」で 17%と報告されています。12 歳から 15 歳でワクチン接種を受けた 1,131 人のうち 1 人に 40℃以上の高熱がでていますが、2 日後に解熱したようです。また、12 歳から 15 歳で特徴的な副反応は「リンパ節の腫脹」と報告されています。リンパ節は獲得免疫細胞軍が指示を受ける指令基地です。獲得免疫細胞数が増えれば増えるほど基地も大きくなりリンパ節腫脹につながります。つまり、ワクチン接種により、12 歳から 15 歳では、成人よりはるかに多い獲得免疫兵が、新型コロナウイルスと戦える準備ができた事を教えてくれています。事実、獲得免疫軍の B 細胞部隊が作る中和抗体の量は「16 歳から 25 歳」に比べて、「12 歳から 15 歳」では 1.76 倍も多いと報告されています。

ファイザー社 RNA ワクチンが誘導する免疫反応の調査結果が 2021 年 5 月 27 日に報告されました（Sahin U, *Nature* 2021, 5/27)。1 回目接種後 3 週時点で 49～1,161 U/mL の中和抗体が産生されると報告されています。個人差は非常にあるようですが、1 回目接種後 3 週目には、感染予防に充分な中和抗体が既にできる方もいらっしゃる事になります。2 回目接種後 1 週目には中和抗体量は、さらに増加して 691～8,279 U/mL に、9 週目には 1,384～29,910 U/mL にまでに達するようです。ファイザー社 RNA ワクチンは 1 回で 30μg の RNA が接種されていますが、10μg でも同等の中和抗体の産生が誘導できるようです。しかし、30μg を接種した方が抗体が長く維持できると報告されています。T 細胞軍は「CD4 陽性部隊」と「CD8 陽性部隊」が協力して敵を倒します。季節性インフルエンザなどの既存のワクチンに比べて、ファイザー社 RNA ワクチンは 10 倍以上も「CD4 陽性部隊を強化」できると報告されています。また、CD8 陽性部隊に対しては「多様性（poly reactivity)」も誘導できるようです。つまり、CD8 陽性部隊が敵の至る所を攻撃できるようになり、敵が変異しても撃退してくれる事を意味します。ファイザー社 RNA ワクチンは、「中和抗体産生を強く誘導して感染を予防」してくれるばかりでなく、「T 細胞免疫も強力に引き出し、変異したウイルスに対しでさえ重症化を予防」してくれるようです。非常に頼もしいかぎりです。



無症状者が多い新型コロナウイルスの感染拡大を防ぐ難しさを世界が教えてくれています。よって、日本の緊急事態宣言は「重症者の数を最低限に抑えて医療崩壊を防ぐ目的」で発出されています。重症化を起こしやすい方は、65 歳以上の高齢者です。事実、2021 年 5 月 26 日の厚生労働省の報告によると、これまでの新型コロナウイルスの累積陽性者数は 60 歳以上で 166,262 人で、死者数は 10,320 人です。一方、20

歳代では、陽性者数は 157,869 人にも関わらず死者数は 7 人で、季節性インフルエンザより少ない状態です。事実、日本での新型コロナウイルス感染による死亡率は 20 歳代（7 ÷ 157,869）は 0.004%の計算になります。一方、60 歳以上の死亡率（10,320 ÷ 166,262）は 6.2%で、20 歳代に比べて死亡率は 1,400 倍以上も高くなります。政府が十分量のワクチンを既に確保されたおかげで、新型コロナウイルスのワクチン接種は急速に進み 2021 年 6 月 2 日には 1,000 万人を超えました。感染蔓延の抑制に必要な集団免疫確保のための 6,000 万人以上には達していません。しかし、重要な点は、重症化を起こしやすい 65 歳以上の高齢者 3,500 万人のうち 500 万人以上は既にワクチンが接種された事実です。2021 年 1 月初期と同じような感染爆発が起こったとしても、重症者数は 2 割程度減少する計算になります。緊急事態宣言を発出する原因となった「医療崩壊の危険性」は無くなってきていると個人的には信じています。緊急事態宣言の発令の目安となる「警戒ステージ分類の基準」も、各年齢層のワクチン接種率を参考に見直す時期に入ったのかもしれません。

イスラエルからワクチン接種状況が 2021 年 6 月 4 日に報告されました(Muhsen K, *Lancet Regional Health* 2021, 6/4)。2020 年 3 月から 2021 年 2 月までのイスラエルでの新型コロナウイルスの累積感染者数は 774,030 人で、人口 1,000 人あたり 84.5 人が感染したと報告されています。また、累積死亡者数は 5,687 人で人口 1,000 人あたり 0.62 人です。現時点では、65 歳以上の 75%にワクチン接種が終了し、1 週間平均感染者数は 2021 年 1 月 18 日時点の「8,168 人」から 6 月 4 日には「15 人」と劇的に減少しています。しかし、ワクチン接種に課題も残るようです。感染蔓延期に、最も感染者数を多く出し感染対策がうまくいっていなかった地域では、ワクチン接種率も何故か低いようです。

モデルナ社 RNA ワクチン接種後の長期間調査結果が 2021 年 6 月 10 日に報告されました（Doria-Rose N, *New England J Medicine* 2021 6/19)。接種後 209 日目でも充分な中和抗体が維持できるようです。中和抗体の幾何平均抗体価（genometric mean titer, GMT）の平均値は、18 歳から 55 歳で「92,451」、56 歳から 70 歳で「62,424」、71 歳以上で「49,373」と報告されています。加齢に伴い中和抗体量も減少します。しかし、ご安心下さい。GMT が僅か「406」でも、新型コロナウイルスの感染が半分に抑えられる事が生体外の実験で示されています。71 歳以上の GMT「49,373」でも 100 倍以上の値であり、充分に感染が抑制できることを教えてくれています。

全国民を対象とした同様な結果が 2021 年 6 月 23 日にイギリスから報告されています（Hyams C, *Lancet Infectious Disease* 2021, 6/23)。全年齢層においてファイザー社の RNA ワクチン 1 回接種後 21 日目から、入院治療が必要となる重症化率は 60 から 85%低下すると報告されています。80 歳以上の高齢者でも重症化予防効果は 57%あるようです。この結果は主に「アルファ株」を反映していますが、「デルタ株」に対しても期待が持てるのかもしれません。何故なら、現在イギリスでは「デルタ株」感染が再拡大しており、2021 年 6 月 24 日時点の感染者数は 16,702 人/日です。しかし、死者数は 21 人/日に抑え込まれています。「アルファ株」感染が拡大した 2021 年 1 月の最大感染者数は 68,000 人/日で死者数は 1,400 人/日です。死亡率は「アルファ株」では 2.05%に対し、「デルタ株」では 0.126%の計算になります。もし、デルタ株の感染力が強くても、ワクチン接種が進めば「デルタ株」の怖さ（死亡率）は「アルファ株」より 20 倍以上低い事を教えてくれているのかもしれません。

イギリスからの 2021 年 6 月 23 日の報告によると（Harris RJ, *New England J Medicine* 2021, 6/23)、ファイザー社 RNA ワクチンまたはアストラゼネカ社 DNA ワクチンを 1 回接種した場合、濃厚接触者が家庭内で家族にうつす可能性は 40～50%低下するようです。

ノバックス社ナノ粒子ワクチンの新型コロナウイルスに対する臨床試験結果がイギリスから 2021 年 6 月 30 日に報告されました(Heath PT, *New England J Medicine* 2021, 6/30)。18 歳から 84 歳の 15,187 人を対象に、ナノ粒子ワクチン 5μg が 2 回接種されています。感染予防効果は 89.7%で、アルファ株に対しては 86.3%、その他の変異株に対しては 96.4%と報告されています。

ファイザー社 RNA ワクチンとモデルナ社 RNA ワクチンの効果が想像を遥かに超えて強力で感染予防にも効果を示しています。よって、「ワクチン = 感染予防」と誤解される方が多く、インド由来デルタ株のような「感染予防を担う中和抗体の効力が低下する変異株」が出現すると、過剰な恐怖を感じられるのかもしれません。しかし、「ワクチンの真の目的は重症化予防」です。よって、イギリスやアメリカでは新規感染者数が日本の 10 倍以上でも「行動制限解除」に進まれています。

ウイルスは鍵の先端を頻回に変異させ、我々の細胞に侵入できる能力は維持しながら中和抗体からの攻撃を回避します。これがウイルスの特徴で、感染予防効果の減弱は全て想定内です。ファイザー社 RNA ワクチンとアストラゼネカ社 DNA ワクチン接種により誘導される中和抗体の効力は、「アルファ株」に比べて「デルタ株」では 3〜5 倍低下する可能性が 2021 年 7 月 8 日に報告されました (Planas D, *Nature* 2021, 7/8)。事実、イギリスでは、アルファ株が流行した第 2 波での新規感染者数が最多を示したのは 2020 年 12 月 31 日の 81,519 人で、死者数は 2021 年 1 月 21 日に最多を記録して 1,820 人です。2021 年 7 月 10 日時点で、1 回以上のワクチン接種者はイギリス全人口の 68.8%に達しています。しかし、「デルタ株」の蔓延により新規感染者が増加し 2021 年 7 月 10 日時点で 35,200 人に達しています。しかし、死者数は 34 人です。「アルファ株の死亡率 2.23% (1,820 ÷ 81,519)」に比べて、ワクチン接種が浸透した時点での「デルタ株の死亡率は 0.096%」と約 23 倍低くなり、季節性インフルエンザの死亡率と変わらなくなっています。

ワクチンの感染予防に寄与するのは、多様性を持つ T 細胞部隊です。各 T 細胞ごとに覚えている敵の部位が異なります。「鍵」を覚えている T 細胞ばかりでなく、「鼻」、「目」、「ホクロ」といった異なった部位を覚えている T 細胞も多く存在します。つまり、敵が鍵を変異させ、鍵を覚えた T 細胞部隊が攻撃できなくなっても、「鼻」、「目」、「ホクロ」といった他の部位を覚えている T 細胞が攻撃を仕掛けてウイルスを撃退してくれます。これが「多様性」です。T 細胞は接近戦でウイルスと戦うため、ウイルスは我々の体内に入ってきます。つまり、感染はしてしまいます。しかし、入って来たウイルスを多様性を持つ T 細胞が速攻で攻撃してくれるため、無症状か軽症のうちに敵を撃退してくれます。T 細胞は敵の七変化に対象できる非常に心強い味方です。



ファイザー社 RNA ワクチンとモデル社 RNA ワクチンが多様性を持つ T 細胞部隊を生み出すことが 2021 年 7 月 1 日に報告されました(Tarke A, *Cell Reports Medicine* 2021, 7/1)。これらのワクチンを接種され 2 週間が経過した平均年齢 47 歳の方が対象です。新型コロナウイルスに対して戦える T 細胞部隊の総数は、アルファ株 (B1.1.7) では 12%減少すると報告されています。つまり、変異した場所を覚えていたため「攻撃不能な T 細胞」が 12%いますが、それ以外の場所を覚えていたため「攻撃可能な T 細胞」が 88%もいて、感染しても無症状または軽症のうちにアルファ株を充分撃退できる事を教えてくれています。また、ベータ株 (B1.351) に対しては 6%、イプシロン株 (CAL20C) に対しては 14%、ガンマ株 (P1) に対しては 0%しか減少しないと報告されています。つまり、ファイザー社 RNA ワクチンとモデル社 RNA ワクチンは「ど

のような変異株に対しても強い重症化予防効果」がある事を科学的に示しています。

2021年7月12日に興味深い結果が報告されました（Arunachalam PS, *Nature* 2021, 7/12)。ファイザー社RNAワクチンは、南アフリカ由来「ベータ株」に対する中和抗体の効果が減弱し「感染予防効果も低下」するようです。しかし、心配される必要はないようです。接近戦の名手であるT細胞部隊はCD8陽性特殊部隊とCD4陽性特殊部隊に分類されます。ファイザー社RNAワクチンの2回接種により、どちらの部隊にも強力な免疫を引き出すと報告されています。同様な結果は既に報告されていますが、本研究ではファイザー社RNAワクチンを2回接種すれば、南アフリカ由来「ベータ株」を撃退できる自然免疫軍を100倍も増やす可能性が報告されています。自然免疫軍の中で「CD14」と「CD16」と呼ばれる分子を発現する炎症性単球（inflammatory monocyte）が特に強化されるようです。すなわち、ベータ株に感染しても、増強された自然免疫軍とT細胞部隊が同時に速攻攻撃を仕掛けて敵を追い出してくれます。つまり、ファイザー社RNAワクチンを2回接種後にベータ株に感染したとしても、殆どの方は無症状か軽症で済むことを教えてくれています。

ファイザー社RNAワクチンを2回接種することにより、中和抗体を産生して我々を感染から守ってくれるB細胞部隊が完全に訓練されます。心強い事に、1回目接種後でも「CD8陽性のT細胞部隊」が訓練される可能性が2021年7月28日に報告されました（Oberhardt V, *Nature* 2021, 7/28)。CD8陽性のT細胞部隊は接近戦の名手で、我々の体内に入ってきた新型コロナウイルスを撃退してくれます。つまり、感染はしても重症化から我々を守ってくれます。ファイザー社RNAワクチンの感染予防効果は2回目を接種して14日目から認められますが、重症化予防効果は1回目を接種して10日目から認められる事が報告されています。CD8陽性T細胞部隊の早期の訓練が、1回目接種後の重症化予防に寄与しているのかもしれません。

新型コロナウイルスに感染し入院治療が必要となった50歳以上を対象としたワクチン効果の調査結果が2021年9月8日にアメリカから報告されました（Thompson MG, *New England J Medicine* 2021, 9/8)。2021年1月1日から6月22日の間に、新型コロナウイルス感染で入院治療が必要となった50歳以上41,552人と急患外来を受診された50歳以上21,522人が対象です。ファイザー社RNAワクチンとモデルナ社RNAワクチンの中等症化予防効果（入院治療が必要となる中等症を予防）は89%、重症化予防効果（ICUで人工呼吸器装着が必要となる重症化を予防）は90%と報告されています。また、85歳以上の高齢者に対しても入院予防効果は83%あるようです。また、入院予防と重症化予防効果はワクチン接種後から最低112日は維持できると報告されています。一方、アストラゼネカ社DNAワクチンの入院予防効果は68%、重症化予防効果は73%とRNAワクチンに比べて少し低下する可能性が報告されています。

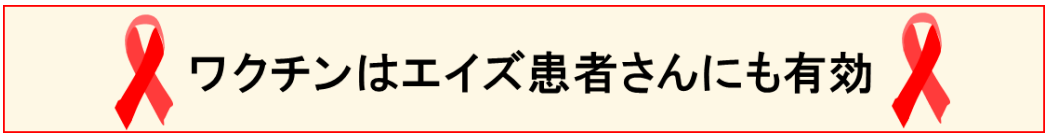
ファイザー社RNAワクチンと中国シノバック社不活化ワクチンの効果の比較調査結果がチリから2021年9月9日に報告されました（Saure D, *Lancet Infectious Disease* 2021, 9/9)。シノバック社不活化ワクチンの接種を受けた33,533人と、ファイザー社RNAワクチンの接種を受けた8,947人が対象です。新型コロナウイルスに対する感染予防のために必要な量の中和抗体ができた方は、シノバック社の不活化ワクチン接種後4週目では28.1%で、2回目接種後3週目にピークを迎えて79.4%、その後低下をはじめ16週後には51.5%まで低下する可能性が報告されています。一方、ファイザー社RNAワクチンの接種者では、1回目接種後4週目で79.4%の方に、2回目接種後3週目では96.5%の方に感染予防には十分量の中和抗体が産生されたようです。また、2回目接種後16週目でも93.7%の方に十分量の中和抗体が維持される事が報告されています。不活化ワクチンに比べて、ファイザー社RNAワクチンは早期から感染予防効果を発揮し、その効果は長期間維持される事を教えてくれています。また、ワクチン未接種がコントロール群として調査されていますが、調査開始前の抗体保有者は5.1%に対して、調査終了時の5か月後には19.6%ま

で増加しています。つまり、チリでは僅か5か月の間に国民の14.5%が新型コロナウイルスに自然感染したようです。

アルゼンチン、ブラジル、南アフリカ、アメリカ、ドイツからファイザー社RNAワクチンの調査結果が2021年9月15日に報告されました（Thomas SJ, *New England J Medicine* 2021, 9/15)。2,264人の12～15歳と16歳以上の44,165人が対象です。2回目接種後6か月の感染予防効果は91.3%、重症化予防効果は96.7%と報告されています。また、「ベータ株」に対する感染予防効果は100%に達する可能性があるようです。

イスラエルから16歳以上を対象とした全国民の調査結果が2021年9月22日に報告されました（Hass EJ, *Lancet Infectious Disease* 2021, 9/22)。2020年12月20日から2021年4月10日までの4か月間で、ファイザーRNAワクチン接種のおかげにより、158,665人が新型コロナウイルスの感染を免れ、24,597人が入院を免れ、5,532人もの命が救われたと報告されています。65歳以上の高齢者はが、入院を免れた方の65.9%、命を救われた方の91%を占める可能性があるようです。

● **疾患別ワクチン効果：**エイズ患者さんでは、HIVウイルスが免疫軍の精鋭部隊であるCD4陽性T細胞に感染するため免疫力の低下が起こります。エイズ患者さん54人（平均年齢42.5歳）に対するアストラゼネカ社DNAワクチンの予防効果が2021年6月18日に報告されました（Frater J, *Lancet HIV* 2021, 6/18)。CD4陽性T細胞が末梢血中に「350細胞/μL」以上あれば、ワクチン効果が期待できると報告されています。



3,100人の腎疾患のある患者さんに対するワクチン効果の調査結果が2021年7月22日に報告されました（Stumpf J *Lancet Regional Health* 2021, 7/22)。ファイザー社RNAワクチン接種では88%の、モデルナ社RNAワクチン接種では97%の腎疾患で透析を受けている患者さんに中和抗体の産生を誘導できると報告されています。血液透析を受けていてもワクチン効果は充分に期待できます。一方、腎移植を受けている方ではワクチンの効果が期待できない方も多いようです。腎移植を受けている方のうち、モデルナ社RNAワクチンでは49%に、ファイザー社RNAワクチンでは26%にしか中和抗体の産生が誘導できなかったようです。中和抗体ができにくい原因として免疫抑制剤の使用が挙げられています。

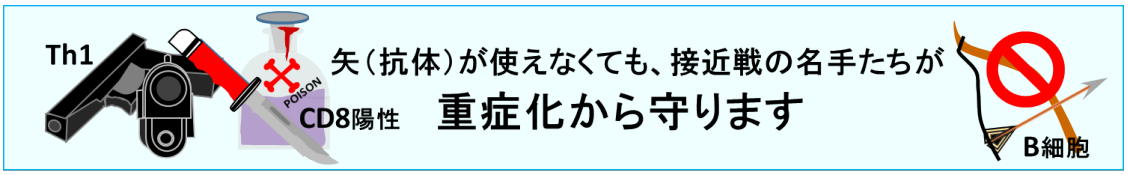
自己免疫疾患の患者さんに対するワクチン効果の調査結果が2021年8月6日に報告されました（Boekel L, *Lancet Rheumatology* 2021, 8/6)。3,682人の「慢性関節リウマチ」の患者さん、546人の「多発性硬化症」の患者さん、1,147人の健常者が対象です。1回目のワクチン接種で充分量の中和抗体が産生された方の割合は、健常人の73%に対して、自己免疫疾患の患者さんでは49%に低下すると報告されています。しかし、2回目を接種する事で、自己免疫疾患の患者さんでも80%の方が充分量の中和抗体を獲得できるようです。自己免疫疾患の患者さんではワクチンは必ず2回接種する必要がある事を教えてくれています。また、自己免疫疾患で用いられる薬は強力な免疫抑制効果を持ちます。よって、使用されている薬剤によっても中和抗体の産生量は変わって来るようです。健常者に比べて、「抗TNF-α抗体製剤」使用者では0.73倍、「ステロイド」使用者では0.64倍、「メトトレキサート」使用者では0.16倍低下すると報告されています。また、抗体はB細胞によって作られます。よって、B細胞を除去する「抗CD20抗体製剤」を使用されている患者さんでは、中和抗体産生量は0.021倍まで低下するようです。

免疫抑制効果のある薬はワクチン後の抗体産生量に影響			
抗TNFα抗体	ステロイド	メトトレキサート	抗CD20抗体
0.73	0.64	0.16	0.021

抗体を産生するB細胞は「CD20」と呼ばれる分子を特異的に発現しています。よって、CD20を標的とした抗体（抗CD20抗体、リツキサン）を投与すると、B細胞が除かれ、B細胞が悪玉として働いている病気の治療につながります。抗CD20抗体投与を受けた患者さんに対するワクチン効果の調査結果が2021年9月7日に報告されました（Moor MB, *Lancet Rheumatology* 2021, 9/7)。対象者の累積投与量の平均は2.8g、最後に投与されてから平均1.07年が経過しています。抗CD20抗体治療を受けた患者さんで、2回のワクチン接種後に充分量の中和抗体ができた方は49%で、健常者の100%に対し約半分です。抗CD20抗体は、中和抗体を産生するB細胞自体を除くため、この結果は想定内で既にBoekel Lらから2021年8月6日に報告されています（Boekel L, *Lancet Rheumatology* 2021, 8/6)。しかし、注意が必要な新たな結果は、ワクチンによる重症化予防を担うT細胞の活性化も、抗CD20抗体投与により低下する可能性です。IFN-γの分泌を指標として評価した新型コロナウイルスを攻撃できる血液中のT細胞数は、健常者で「653個/μL」、抗CD20投与患者さんでは「27個/μL」と約24倍も減少する可能性が報告されています(Moor MB, *Lancet Rheumatology* 2021, 9/7)。T細胞がB細胞を手助けする事は良く知られています。T細胞は「胸腺」と呼ばれる臓器で生まれてきます。胸腺の英語名は「Thymus」のため、頭文字をとってT細胞と命名されています。よって、胸腺が生まれつき欠失した「ディジョージ症候群」と呼ばれる先天性の病気ではT細胞が無くなります。また、T細胞がないためB細胞への援助ができなくなりB細胞の機能も低下します（T細胞依存性B細胞活性の低下)。一方、「B細胞が減る事によりT細胞の機能も低下するか？」については賛否両論です。しかし、B細胞を除去する事により、ワクチンに誘導されるT細胞免疫も低下させる可能性を示す今回の報告には注意が必要かもしれません。

Moor MBらは、抗CD20抗体投与はワクチンによる中和抗体産生に加えてT細胞部隊の活性化も抑制する可能性を報告していました。しかし、異なった結果が2021年9月14日に報告されました(Sokratis A, *Nature Medicine* 2021, 9/14)。多発性硬化症と呼ばれる自己免疫疾患のため「抗CD20抗体」が投与されている20人の患者さんが対象です。抗体を産生するB細胞を除去する治療法のため、ワクチンの2回目接種から25日が経過しても50%の患者さんにしか中和抗体は検出されず、量も非常に少ないようです。しかし、重症化予防に寄与するT細胞軍はワクチンにより効率よく活性化される可能性が示されています。T細胞軍には、敵と直接接触して相手の体に孔をあけ毒を塗り込んで抹殺（細胞傷害）する「CD8陽性T細胞部隊」と、様々な機能を有する「CD4陽性T細胞部隊」に分類されます。CD4陽性T細胞部隊は、自然免疫軍と協力して敵を倒す「Th1特殊部隊」、Th1特殊部隊のライバルでありアレルギー反応を誘導する「Th2特殊部隊」、特攻役である好中球を呼び寄せる「Th17特殊部隊」、B細胞を援助して抗体産生を促す「TFH特殊部隊」、免疫の暴走を抑制するための憲兵役である「Treg特殊部隊」などに分類されます。抗CD20抗体を投与されている患者さんでは、ワクチン接種後に自然免疫と協力して新型コロナウイルスを倒す「Th1特殊部隊」が健常人と同等に活性化されるようです。ワクチンにより誘導されたTh1特殊部隊は「TCM（central memory）/TEM（effector memory)」と表現されています。つまり、新型コロナウイルスを既に記憶（memory）し、即座に攻撃（effector）できる事を示しています。また、「Ki67」と呼ばれる分子も陽性です。T細胞は1個から2個へ、2個から4個へと増えて行き、この時にKi67を発現します。つまり、ワクチン接種により新型コロナウイルスを記憶し即座に攻撃できる態勢に入ったTh1特殊部隊が増えている、つまり兵力を増加させている事を教えてくれます。興味深い事に、抗CD20抗体投与を受けた患者さんでは、ワクチン接種により接近戦の名手である「CD8T細胞部隊」が健常の方よりも増える可能性も報告されています。一方、B細胞を援助する「TFH特殊部隊」は、ワクチン接種後に一時的に増えても、すぐに減って行くようです。これ

らの結果は、抗 CD20 抗体を投与されて患者さんでは「ワクチン接種は新型コロナウイルス感染予防には効果がないが、重症化予防効果は充分期待できる」可能性を教えてくれています。



アメリカからファイザー社 RNA ワクチン効果の興味深い調査結果が 2021 年 9 月 22 日に報告されました（EL Sahly HM, *New England J Medicine* 2021, 9/22）。15,206 人のファイザー社 RNA ワクチン接種者と、15,209 人の偽薬投与者が比較検討されています。ワクチン接種者のうち、感染者は 55 人で重症者は 2 人のようです。偽薬群では、感染者は 744 人で、重症者は 106 人です。ワクチンによる感染予防効果は 93.2%、重症化予防効果は 98.2%と報告されています。また、感染予防効果は、「18 歳から 65 歳」で 93.4%、「65 歳から 74 歳」では 89.7%で加齢により低下するようです。また、感染予防効果は、「糖尿病」で 96.2%、「肥満」で 91.4%、「慢性肺疾患」で 87.2%、「肝臓疾患」では 81%と報告されています。ワクチンの感染予防効果を十二分に引き出すには、お酒の飲みすぎには注意が必要かもしれません。この論文で非常に興味深い結果は、ワクチンの感染予防効果が職種によって異なる可能性です。感染予防効果は、「医療従事者」で 94.4%、「飲食やアパレル（Retail & restaurant workers）」で 92.0%、「運輸行と配送業（Transporation & delivery）」で 91.3%、「集荷倉庫従事者（Warehouse shipping & fulfillment center workers）」で 86.1%、「ホテルや観光業（Hspitality & tourism worker）」で 74.1%と報告されています。おもてなしが非常に重要となるホテル従業員やツアーガイドさんでは、感染のリスクが高まりワクチン効果も減弱している可能性は否定はできません。観光業の方は完璧な感染予防対策が必要かもしれません。

ワクチンの感染予防効果に影響する因子

平均	>65歳	肥満	肺疾患	肝疾患	飲食業	運輸業	集荷倉庫	観光業
93.2%	89.7%	91.4%	87.2%	81.0%	92.0%	91.3%	86.1%	74.1%

[(29) ワクチン接種回数は？]

多くの製薬会社の新型コロナウイルスワクチン接種は 2 回うちが原則です。しかし、早急なワクチン供給には限界があるため、効率的なワクチン接種法が世界中で議論され始めています。これに関し、新型コロナウイルスに感染した経験がある方のワクチン接種の回数が重要なカギを握りそうです。

● **PCR 陽性も無症状の方**： PCR 陽性でありながらも症状がなかった方の中には、「本当は感染していなかった擬陽性の方」も含まれている可能性があります。よって、ワクチン接種は 2 回受けられた方が無難かもしれません。

● **症状はあったが抗体は陰性の方**：抗体はできていなくても新型コロナウイルス感染で何らかの症状が有ったヒトでは、1 回のワクチン接種で 1:100,000 という高濃度の抗体産生が誘導され、2 回目の接種は必要ない可能性が 2 月 1 日に報告されました（Saadat S, *medRxiv* 2021, 2/1）。しかし、米国国立衛生研究所（NIH）のアンソニー・ファウチ所長は、「検体数も 26 人と少なく判断するのは時期尚早」との警告を発せられています。事実、新型コロナウイルスに感染しても抗体が陰性の方 109 人の調査では、1 回のワクチン接種では不十分な抗体量（1：1000）しか産生されていません（Krammer F, *medRxiv* 2021, 2/1）。抗体が陰性の方は 2 回接種するのが無難と私も思います。

しかし、興味深い 2 つの結果が 2021 年 2 月 25 日に報告されました（Manisty C, *Lancet*, 2021, 2/25;

Prendecki M, *Lancet* 2021, 2/25)。51 人の医療従事者を対象とした調査では、抗体の有る無しに関係なく、新型コロナウイルスに感染した経験のある方では、1 度の RNA ワクチン（ファイザー社）接種で、感染経験のない方に比べて 140 倍の中和抗体が産生されるようです（Manisty C, *Lancet*, 2021, 2/25)。また、72 人の医療従事者を対象とした別の調査では、この現象は若年者で認められ、高齢者では弱くなると報告されています。抗体が陰性の感染経験者に RNA ワクチンを 1 回接種した場合、50 歳未満では 888.9 AU/mL の中和抗体が産生されますが、50 歳以上では 230AU/mL と約 4 倍低くなるようです（Prendecki M, *Lancet* 2021, 2/25)。また、1 度感染経験のある方では、年齢に関係なく 1 回のワクチン接種で T 細胞免疫は活性化されると報告されています。T 細胞免疫を評価するため結核などで用いられる「IFN-γ遊離試験」が用いられてます。1 回のワクチン接種で、新型コロナウイルスに対する T 細胞免疫は、非感染者（38 SFU/10^6）に比べて、感染経験者（400 SFU/10^6）では 10 倍以上増強するようです。ワクチン供給に支障がでる場合は、「49 歳未満で過去の新型コロナウイルス感染で症状があった方」は抗体の有無に関わらずワクチン接種は 1 回でよいのかもしれません。

● **症状があり抗体も陽性の方：**新型コロナウイルスに感染した経験があり抗体が陽性であった方 41 名においては、1 回のワクチン接種で抗体量は 1:10,000 以上と充分量に達しているようです（Krammer F, *medRxiv* 2021, 2/1)。同様の結果が 2021 年 3 月 10 日にも報告されました(Krammer F, *New Engl J Medicine* 2021, 3/10)。新型コロナウイルス感染により少なからず抗体ができているわけですから、2 回目の接種は必要ないかもしれません。ワクチンの供給不足が懸念される現在、「定性抗体検査で陽性の場合は、1 回うち」も視野に入れておく必要があるのかもしれません。また、B 型肝炎や風疹などでは定量検査で抗体濃度を調べて、ワクチン接種の必要性が判断されます。過去の新型コロナウイルス感染で、1:10,000 以上の十分な濃度の中和抗体を既に持たれている方は、RNA ワクチン接種の必要性はないのかもしれません。このためには、抗体の有無を判断する定性検査でなく、抗体量を測定できる定量検査が必要となります。

感染歴のある方に対するワクチン接種時期に対する興味深い結果が 2021 年 7 月 1 日に報告されました（Anichini G, *New England J Medicine* 2021, 7/1)。38 人の過去の新型コロナウイルス感染者と、62 人の感染歴の無い方にファイザー社 RNA ワクチンが接種され 10 日目に調査されています。中和抗体の幾何平均抗体価（genometric mean titer, GMT）は、感染歴のある方では 569 で、感染歴の無い方では 118 と報告されています。また、感染後 2 か月以内にワクチン接種を受けた場合の GMT は 437（対象者 8 人)、2～3 か月では 559（対象者 17 人)、3 か月以上経ってワクチン接種を受けて場合は 694（対象者 12 人）です。対象者が少ないため結論を出すには時期尚早ですが、感染からある程度の期間を経てワクチン接種を受けた方が、より効果的なのかもしれません。

● **1 回接種と 2 回接種の比較:**アメリカのカリフォルニア大学 UCLA 校と UCSD 校の関連病院からワクチン効果の調査結果が 2021 年 3 月 23 日に報告されました（Keehner J, *New EnglandJ Medicine,* 2021, 3/23)。医療従事者 36,659 人に対して 2020 年 12 月 16 日から 2021 年 2 月 9 日の期間にモデルナ社とファイザー社の RNA ワクチンが接種されています。報告時点で 77%の方に 2 回目接種が終了しているようです。1 回目接種後に PCR により感染が認められた方は 379 人（1%）ですが、そのうち 71%の方の感染は 1 回目を接種してから 2 週間以内に認められています。2 回目接種後に PCR で感染が認められた方は 37 人（0.1%）で、最終的には 0.05%まで低下すると報告されています。接種してから時が経つにつれて感染率は顕著に下がるようです。ワクチンの目的は「重症化を防ぐ」が普通ですが、RNA ワクチンは感染も効果的に予防してくれ非常に心強いかぎりです。

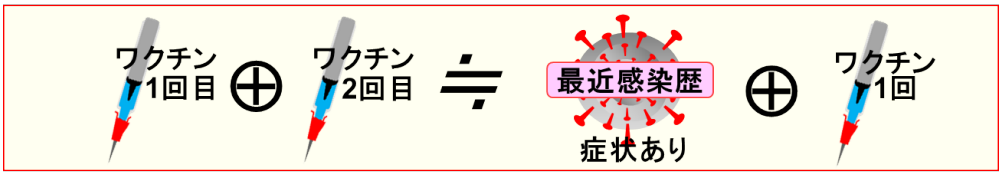
アメリカのテキサス大学サウスウエスタン校の関連病院からもワクチン効果が 2021 年 3 月 23 日に報告さ

れました（Daniel W, Podolsky DK, *New England J Medicine,* 2021, 3/23)。モデルナ社とファイザー社のRNAワクチンが用いられ、報告時点で医療従事者の59%に対して接種が終了しています。新型コロナウイルスの感染率は、ワクチン接種を受けなかった方が2.6%、1回接種した方は1.82%、2回接種した方は0.05%と報告されています。医療従事者に起因する院内感染を防ぐため、少しでも体調不良があれば自宅待機が命じられています。興味深い結果は、1回目の接種後に「自宅待機」を命じられた医療従事者は90%も減少したようです。1回の接種の段階で、「PCRで陽性となる感染はしても、症状は出にくい状態」になるのかもしれません。

アメリカのカンザス大学病院より医療従事者のワクチン接種後の抗体産生に関する調査結果が2021年3月23日に報告されました（Bradley T, *New England J Medicine*, 2021, 3/23)。抗体には、新型コロナウイルスの「鍵（RBD)」、「鍵を持つ手（S1)」、「鍵を回す手首（S2)」を狙う「中和抗体」と、新型コロナウイルスの「胴体（ヌクレオカプシド)」を狙う抗体に大別できます。中和抗体は、「鍵を破壊する」、「鍵を持てなくする」、「鍵を回せなくする」ことができるため、新型コロナウイルスは我々の細胞内に侵入する事ができなくなり感染率が低下します。今回の調査では、過去に新型コロナウイルスに感染した経験のある36名と、感染経験がない152人の医療従事者を対象に、ファイザー社のRNAワクチン接種後に「鍵に対する抗体」、「手に対する抗体」、「手首に対する抗体」、「胴体に対する抗体」の4種類すべてが測定されています。抗体の検出には全ての抗体が同時に測定できる「マルチプレックス法（定量法)」が用いられ、1回目の接種から3週間後に測定されています。中和抗体の量は、ワクチン接種を受けていない方（100～1,000U）に比べて、1回のワクチン接種で感染経験のある方では50,000U(約50倍)へ、感染経験のない方では約10,000U（約10倍）の増加を認めるようです。また、感染経験がある方のワクチン接種後の血漿は新型コロナウイルスを96～97%も抑制できるようですが、感染経験のない方のワクチン接種後の抑制効果は49.6～66.2%に留まるようです。つまり、「1回接種でも抗体の産生は誘導できるが、新型コロナウイルスに対して充分に有効な量を確保するためには2回接種が必要」なのかもしれません。よって、過去に新型コロナウイルスに感染して症状があった方は、1回接種で充分かもしれません。

ワクチンで用いられる部分は、新型コロナウイルスの「鍵、手、手首などといった身体の一部」でウイルス全体ではありません。一方、実際に感染すると「ウイルス全身」に暴露される事になります。よって、ワクチンでは新型コロナウイルスの胴体（ヌクレオカプシド）に対する抗体は作られませんが、実際に感染すると胴体に対する抗体もできてしまいます。事実、今回の研究でも、ワクチン接種後に、感染経験のある方では胴体に対する抗体量も約10,000Uと高値ですが、感染経験のない方では100～500Uと陰性です。また、「感染の経験は無い」と申告された152人の医療従事者のうち6名に約50,000Uといった高濃度の中和抗体が認められています。驚くことに、胴体に対する抗体も10,000Uを超えて陽性です。つまり、感染を疑う症状なども無かったにも関わらず、実際は過去に感染していた事が科学的に証明されたわけです。検査を頻回に受けながら、厳格な管理体制下で働く医療従事者でさえも約4%（6人/152人）の方は感染を見逃されていた事になります。

ワクチン供給に懸念があるため、ワクチンの接種回数に関する数理的解析が2021年3月9日に報告されました（Saad-Roy CM, *Science*, 2021, 3/9)。1回接種でも「短期間」の感染拡大抑制効果はあると報告されています。しかし、問題も潜みます。「1回接種で強い免疫が誘導できれば、感染拡大抑制効果は長期間持続」できるようです。しかし、もし「1回接種で免疫誘導が不十分」である場合は、長期的なリバウンドが起こる可能性が高いうえ、変異株が生まれてくる可能性も高くなるようです。前者と後者の可能性についての数理的な最終判断のためには、さらなるワクチン接種後のデータ蓄積が必要と締めくくられています。



アメリカから医療従事者 1,090 人のファイザーの RNA ワクチン接種後の抗体検査結果が 2021 年 4 月 1 日に報告されました(Ebinger J, *Nat Med* 2021, 4/1)。新型コロナウイルスの「感染歴が有る方のワクチン接種前の抗体量」と、「感染歴が無い方が 1 回目のワクチン接種をして 2 週間後の抗体量」は同じようです。また、抗体量は、感染歴の有る方の 1 回接種と、感染歴が無い方の 2 回接種でほぼ同じと報告されています。最近蓄積されてきた報告からすると、過去の新型コロナウイルス感染はワクチン接種 1 回分と考えて問題はないのかもしれません。

新型コロナウイルスに感染経験の有る方では、1 回のワクチン接種で免疫をブーストすれば充分な効果が得られると 2021 年 3 月 25 日にも報告されています(Stamatatos L, *Science* 2021, 3/25)。また、初期の新型コロナウイルスに感染経験があっても、南アフリカ由来の変異株に対しては予防効果(血漿の中和力)は低下するようです。しかし、1 回のファイザー社 RNA ワクチン接種で、南アフリカ変異株に対する効果は 1,000 倍以上も跳ね上がると報告されています。多様性に富む免疫軍の交叉免疫の現れかもしれません。

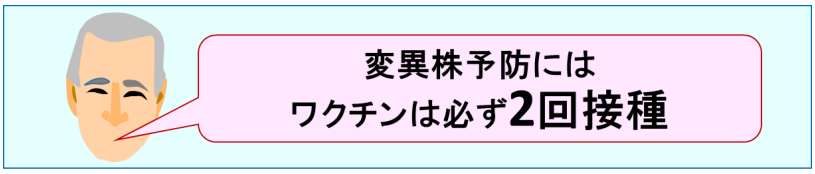
新型コロナウイルス感染歴ない 148 人と、感染歴がある 82 人のファイザー社とモデルナ社の RNA ワクチン接種後の抗体量の変化が 2021 年 4 月 8 日に報告されました (Krammer F, *New England J Medicine* 2021, 4/8)。抗体量は AUC 単位で表示されています。感染歴が無い方の抗体量は、ワクチン接種前では 0、1 回目の接種後 9～12 日で約 100、13～16 日目で約 500、21 日以降で約 1,000 と報告されています。一方、感染歴のある方では、接種前が約 100、1 回目接種後わずか 5～8 日で約 10,000 へと劇的に増えるようです。感染歴の無い方に比べて、感染歴のある方では 1 回のワクチン接種で 10～45 倍量の抗体が早期に産生されることになります。一方、接種部の副反応は感染歴の有無に関わらず差はないようですが、発熱、悪寒、倦怠感、頭痛といった全身性の副反応は感染歴がある方に多いと報告されています。

モデルナ社の RNA ワクチン接種により誘導される抗体産生量は、18～55 歳で 92,451 (AUC)、56～70 歳で 62,424、71 歳以上で 49,373 と 2021 年 4 月 6 日に報告されました(Doria-Rose N, *New England J Medicine,* 2021, 4/6)。免疫力の弱い高齢者では、抗体産生量も半減するようです。しかし、ご安心下さい。71 歳以上の 49,373 という抗体量も新型コロナウイルスを撃退するには充分すぎる量です。また、一度産生された抗体の効果は最低でも 6 ヶ月は維持されると報告されています。

これらの最近蓄積されて来た報告から考えると、過去に新型コロナウイルス陽性と診断されて症状のあった方は、ワクチン接種は 1 回で充分なのかもしれません。ただし、PCR 検査には擬陽性、すなわち感染していないのに陽性となる可能性も高いので、「PCR 陽性かつ症状あり」が基準となるのかもしれません。

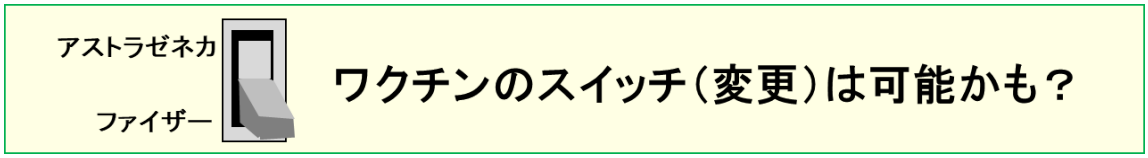
臓器移植を受けられた患者さんは、免疫軍による拒絶反応を予防するため強力な免疫抑制治療が行われています。よってファイザー社の RNA ワクチンにさえ反応が弱く、2 回接種しても中和抗体ができる方は 54%と少ないようです。しかし 3 回目を投与すると、2 回目で中和抗体ができなかった 24 人のうち、8 人に中和抗体ができたと 2021 年 6 月 14 日に報告されました(Couzin-Frankel, *Science* 2021, 6/14)。臓器移植のみでなく、自己免疫疾患などのため強力な免疫抑制剤で治療中の方も多くいらっしゃいます。この様な患者さんは新型コロナウイルス感染による重症化のリスクも高いため、ワクチンの 3 回打ちも一考かもしれません。

470 万人のワクチン接種者を対象とした調査結果が 2021 年 6 月 14 日に報告されました（Kustin T, *Nat Med* 2021, 6/14)。813 人にワクチン接種後に変異株の陽性結果が PCR でででています。再感染を起こされた方の内、87.6%はイギリス由来変異株（B.1.1.7)、1.6%は南アフリカ由来変異株（B.1.351）と報告されています。再感染が認められる期間は、イギリス由来変異株では 2 回目接種から 14 日以内、南アフリカ由来変異株では 2 回目接種後 6 日以内と報告されたいます。変異株に対しても十分な免疫を持つためには 2 回接種が必要なようです。事実、米国バイデン大統領も「インド由来変異株などの予防のため、ワクチンは必ず 2 回接種するように」と 2021 年 6 月 19 日に呼びかけられています。



新型コロナウイルス感染歴のある方のワクチン効果の調査結果が 2021 年 6 月 14 日に報告されました(Wang Z, *Nature* 2021, 6/14)。63 人の新型コロナウイルス感染者のうち、41%はファイザー社の RNA ワクチン接種を受けられていたようです。過去に感染しワクチン接種を受けられていなかった方の中和抗体は 6～12 か月間検出可能と報告されています。一方、過去に感染しワクチン接種を受けられた方では「より多くの量の抗体が維持される」ばかりか「変異株に対しても充分な効果が獲得できる」ようです。変異株対策のためには、新型コロナウイルス感染の経験がある方もワクチン接種を受けられた方が無難かもしれません。

ファイザー社 RNA ワクチン、モデルナ社 RNA ワクチン、アストラゼネカ社 DNA ワクチンは 2 回接種が原則のため、「同じワクチンを 2 回接種しなくてはいけないのか？」または「異なったワクチンでも良いのか？」の疑問がありました。この問題に取り組んだ臨床試験結果がスペインから 2021 年 6 月 25 日に報告されました(Borobia AB, *Lancet* 2021, 6/25)。18 歳から 60 歳でアストラゼネカ社 DNA ワクチンを 1 回接種された 676 人が対象です。2 回目の接種にはファイザー社 RNA ワクチンが用いられています。コントロール群では、2 回目の接種は行われていません。アストラゼネカ社 DNA ワクチンとファイザー社 RNA ワクチンの組み合わせでも、2 回目接種後 14 日目には中和抗体の geometric mean titer （幾何平均抗体価）は「7,756.68 BAU/mL」まで増加すると報告されています。コントロール群は「99.8 BAU/mL」で 70 倍以上の差があります。また、T 細胞免疫も充分に引き出せるようです。対象者数は少ないですが、「ワクチンの種類を 1 回目と 2 回目でスィッチしても問題ない」可能性を示す期待の持てる結果です。また、副反応も同じワクチンを 2 回接種する場合と差は無いようです。DNA ワクチンと RNA ワクチンといった手法の異なるワクチンでも、この結果です。日本で現在使用されているファイザー社とモデルナ社ワクチンは、どちらも RNA ワクチンのため、国内の在庫状況により「ファイザー/ファイザー」、「モデルナ/モデルナ」、「ファイザー/モデルナ」、「モデルナ/ファイザー」といった柔軟な対応が取れるのかもしれません。



異なった種類のワクチン接種による効果がドイツから 2 つ報告されました。アストラゼネカ社 DNA ワクチンを接種して 9～12 週目にファイザー社 RNA ワクチンを接種しても、232 人中 229 人に十分量の中和抗体が産生されたようです（Tenbusch M, *Lancet Infectious Dis* 2021, 7/29)。抗体ができなかった 3 人のうち 1 人は白血病に罹患されていたと報告されています。興味深い結果は「1 回目接種から 9～12 週間もあけても問題が無かった」点です。ワクチン接種間隔を 3 週間と厳密に行わなくても、1～2 か月の範囲内で柔軟に対処できる事を教えてくれているのかもしれません。中和抗体量は「surrogate neutralization (AU/mL)」の単位で示されています。中和抗体量は、「アストラゼネカ社 DNA ワクチンを 2 回接種」で 106

AU/mL、「ファイザー社 RNA ワクチンを 2 回接種」で 1,786 AU/mL、「アストラゼネカ社 DNA ワクチン接種後にファイザー社 RNA ワクチン接種」で 3,377 AU/mL と報告されています。異なった種類のワクチンを接種した場合は、「効果が減弱するどころか、むしろ増強させる可能性」がある事を教えてくれています。

もう一つの論文では中和抗体量の評価に「antibody binding units (BAU/mL)」が用いられています(Schmidt T, *Nature Medicine* 2021, 7/26)。中和抗体量は、「アストラゼネカ社 DNA ワクチンを 2 回接種」で 404 BAU/mL、「ファイザー社 RNA ワクチンを 2 回接種」で 4,932 BAU/mL、「アストラゼネカ社 DNA ワクチン接種後にファイザー社 RNA ワクチン接種」で 3,630 BAU/mL と報告されています。中和抗体は主に「感染予防」に寄与し、T 細胞の活性化は「重症化予防」に寄与します。よって、この論文では T 細胞の活性化も調査されています。重症化予防に寄与する「CD4 陽性 T 細胞」の活性化は「アストラゼネカ社 DNA ワクチンを 2 回接種」で 0.04、「ファイザー社 RNA ワクチンを 2 回接種」で 0.16、「アストラゼネカ社 DNA ワクチン接種後にファイザー社 RNA ワクチン接種」で 0.17 と報告されています。興味深い結果は、変異株に対しても重症化予防に寄与する可能性が報告されている「CD8 陽性 T 細胞」の活性化です。CD8 陽性 T 細胞の活性化は「アストラゼネカ社 DNA ワクチンを 2 回接種」で 0.04、「ファイザー社 RNA ワクチンを 2 回接種」で 0.06、「アストラゼネカ社 DNA ワクチン接種後にファイザー社 RNA ワクチン接種」で 0.28 と報告されています。異なった種類のワクチンを接種した方が変異株に対して、より強い免疫をもてるのかもしれません。

これまでの結果から考えると (Borobia AB, *Lancet* 2021, 6/25; Schmidt T, *Nature Medicine* 2021, 7/26;Tenbusch M, *Lancet Infectious Dis* 2021, 7/29)、アストラゼネカ社 DNA ワクチン接種後にファイザー社 RNA 接種した場合は「効果の減弱どころか、むしろ効果増強につながる」のかもしれません。免疫軍が強くなるためには「多様性」を持つ事が重要で、異なった敵に遭遇すればするほど多様性ができてきます。よって、免疫学的にみても矛盾しない結果かもしれません。

ワクチンの組み合わせによる効果比較

	中和抗体(AU/mL)	中和抗体(BAU/mL)	中和抗体(ELU/mL)	CD4/T細胞活性	CD8/T細胞活性
アストラゼネカ ➡ アストラゼネカ	106	404	1,392	0.04	0.04
アストラゼネカ ➡ ファイザー	3,377	3,630	12,906	0.17	0.28
ファイザー ➡ ファイザー	1,789	4,932	14,080	0.16	0.06
ファイザー ➡ アストラゼネカ			7,133		

異なったワクチンの組み合わせは、効果が落ちるどころか、増強する可能性
接種間隔が9～12週でも効果は期待できる可能性

異なったワクチンの組み合わせとしてファイザー社 RNA ワクチンを最初に接種してアストラゼネカ社 DNA ワクチンを 2 回接種した調査結果が 2021 年 8 月 6 日に報告されました (Liu X, *Lancet* 2021, 8/6)。平均年齢 57.8 歳の 463 人を対象として、最初のワクチン接種から 28 日目に 2 回目接種が行われています。中和抗体価は 2 回目接種後 14 日目に測定され ELU/mL の単位で示されています。中和抗体量は「アストラゼネカ社 DNA ワクチンの 2 回接種」で 1,392 ELU/mL (1,188～1,639)、「ファイザー社 RNA ワクチンの 2 回接種」で 14,080 ELU/mL (12,491～15,871)、「アストラゼネカ社 DNA ワクチンを最初に接種してファイザー社 RNA ワクチンを接種した場合」は 12,906 ELU/mL (11,404～14,604)、「ファイザー社 RNA ワクチンを最初に接種してアストラゼネカ社 DNA ワクチンを接種した場合」は 7,133 ELU/mL (6,415～7,932) と報告されています。また、T 細胞免疫の活性化も検討されています。ファイザー社 RNA ワクチン 2 回接種、アストラゼネカ社 DNA ワクチンからファイザー社 RNA ワクチン、ファイザー社 RNA ワクチンからアストラゼネカ社 DNA ワクチンの組み合わせでの T 細胞の活性化は、アストラゼネカ社 DNA ワクチンの 2 回接種より強い可能性が報告されています。どのような組み合わせでも、アストラゼネカ社 DNA ワクチンの 2 回接種より強い効

果が期待できるのかもしれません。日本でもアストラゼネカ社 DNA ワクチンの接種が開始されます。2 回とも同じアストラゼネカ社 DNA ワクチンを接種するのではなく、2 回目接種にファイザー社 RNA ワクチンを用いた方が、より効果が期待できるのかもしれません。

同様の結果がドイツから 2021 年 8 月 12 日に報告されました（Hillus D, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 8/12)。医療従事者 380 人を対象に、174 人にファイザー社 RNA ワクチンが 2 回接種、38 人にアストラゼネカ社 DNA ワクチンが 2 回接種、104 人にアストラゼネカ社 DNA ワクチンが最初に接種され 2 回目にファイザー社 RNA ワクチンが接種されています。2 回目接種後 3 週目の中和抗体量（幾何平均抗体価、genometric mean titer）は、「アストラゼネカ社 DNA ワクチンの 2 回接種」で 212.5、「ファイザー社 RNA ワクチンの 2 回接種」で 369.2、「アストラゼネカ社 DNA ワクチンを最初に接種してファイザー社 RNA ワクチンを接種した場合」は 956.6 と報告されています。また、T 細胞の活性化は、「アストラゼネカ社 DNA ワクチンの 2 回接種」で 1,061、「ファイザー社 RNA ワクチンの 2 回接種」で 2,026、「アストラゼネカ社 DNA ワクチンを最初に接種してファイザー社 RNA ワクチンを接種した場合」は 4,762 と報告されています。発熱や倦怠感など全身性の副反応が出現する割合は、「アストラゼネカ社 DNA ワクチンの 2 回接種」で 39%、「ファイザー社 RNA ワクチンの 2 回接種」で 65%、「アストラゼネカ社 DNA ワクチンを最初に接種してファイザー社 RNA ワクチンを接種した場合」は 49%と報告されています。これまでに蓄積された結果から考えると、「アストラゼネカ社 DNA ワクチン接種後のファイザー社 RNA ワクチン接種」は「利益こそあれ不利益となる事は無い」と言えるのかもしれません。

ファイザー社 RNA ワクチン 1 回接種後の各要因に依存した免疫反応の調査結果が 2021 年 7 月 2 日に報告されました（Lustig Y, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 7/2)。若年者では、ファイザー社 RNA ワクチンを 1 回接種して 3 週間後には 71%の方に中和抗体が産生され、4 週間後には 96.5%の方が産生できるようです。若年者の中和抗体産生を「1」とした場合、66 歳以上の高齢者では「0.25」へ、免疫不全の患者さんでは「0.21」へ低下すると報告されています。しかし、2 回接種した場合は、若年者との差が縮小され、66 歳以上の高齢者では「0.64」、免疫不全の患者さんでは「0.44」となるようです。また、中和抗体産生は、糖尿病で「0.88」、高血圧で「0.9」、心疾患で「0.86」、自己免疫疾患で「0.82」と僅かな低下を認めるようです。

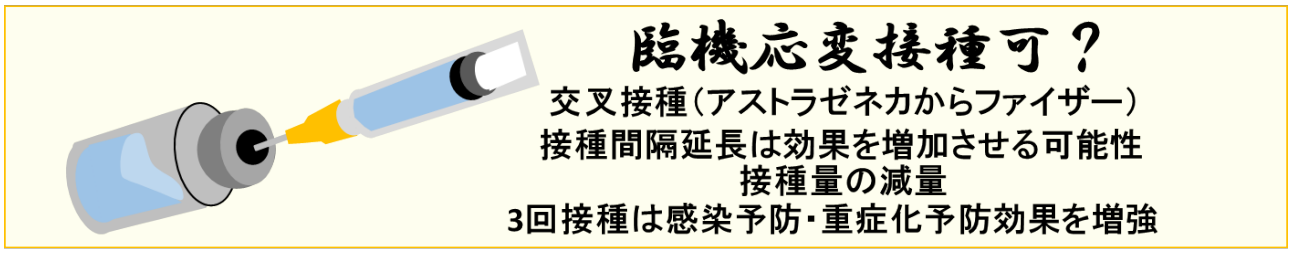
ファイザー社 RNA ワクチンの 80 歳以上の 140 人を対象とした新型コロナウイルス感染予防効果が 2021 年 6 月 30 日に報告されました（Collier DA, *Nature* 2021, 6/30)。1 回目接種後にできる中和抗体の量は加齢に伴い減少し、特に 80 歳以上で顕著なようです。アルファ株（B1.1.7)、ベータ株（B1.351)、ガンマ株（P.1）といった変異株にも対応できる中和抗体産生も 80 歳以上では非常に低い事が報告されています。また、抗体は「体細胞超変異」と呼ばれる機序によりウイルスへの結合力（affinity）を強化し、殺傷力を増していきます。抗体を産生する B 細胞は、敵を倒すために日々研究（体細胞超変異）し、進化を続ける非常に頼もしい味方です。しかし、80 歳以上の高齢者では体細胞超変異も低下している事が報告されています。B 細胞が弱いと新型コロナウイルスの感染を許してしまいます。しかし、新型コロナウイルスが侵略して来ても、接近戦の名手である「T 細胞部隊」が敵を一網打尽にしてくれます。つまり、感染しても T 細胞部隊が重症化を防いでくれます。この T 細胞部隊の新型コロナウイルスに対する攻撃力も高齢者では低下しているようです。しかし、2 回ワクチンを接種すれば、高齢者でも中和抗体は増えてくると報告されています。高齢者ではワクチンを必ず 2 回接種する必要がある事を教えてくれています。また、新型コロナウイルスに対して、弱いながらも効力をもつ免疫力を維持するためには、定期的な接種も高齢者では必要かもしれません。

施設に入居されていない 80 歳以上の高齢者 165 人を対象としたワクチン効果の調査結果が 2021 年 8 月 11 日に報告されました（Parry H, *Lancet Longevity* 2021, 8/11)。アストラゼネカ社 DNA ワクチンまたはファイザー社 RNA ワクチンの 1 回接種でも、量は少ないながらも（約 19.3 U/mL）新型コロナウイルスに対する中和抗体が 87%以上の高齢者にできると報告されています。また、過去に新型コロナウイルスに感染した高齢者では、1 回目接種後の中和抗体産生量は 691 倍も増えるようです。

被験者数は少ないので結論を出すには時期尚早ですが、イギリスから興味深い結果が 2021 年 9 月 1 日に報告されました（Flaxman A, *Lancet* 2021, 9/1)。対象者は 18 歳から 55 歳の健常な 90 人です。アストラゼネカ社 DNA ワクチンの 1 回目と 2 回目の接種間隔は 8 週間です。この場合に産生される中和抗体量は、geometric mean titer （幾何平均抗体価）で「923EU」のようです。もし接種間隔を 15 週以上あけると中和抗体量は「1,860EU」に増加し、45 週以上あけると「3,738EU」まで増加する可能性が報告されています。また、3 回目をブースター接種すると中和抗体量は 2 回接種の「1,792EU」から 3 回接種では「3,746EU」へと 2 倍以上増える可能性も報告されています。3 回のブースター接種により、重症化を予防する T 細胞の活性化も「200SFU/10^5個」から「399 SFU/10^5個」へと倍化するようです。

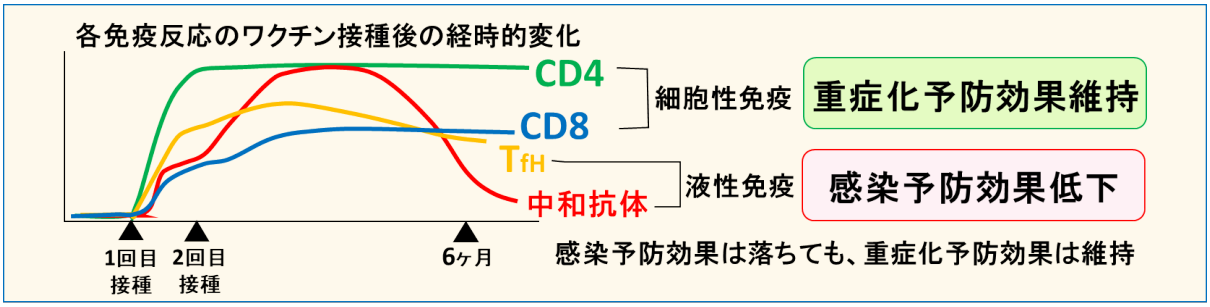
モデルナ社 RNA ワクチンの接種量に関する調査結果が 2021 年 9 月 14 日に報告されました（Mateus J, *Science* 2021, 9/14)。現在は 100μg が 2 回接種されていますが、量を 25μg に下げた場合は、中和抗体産生量は約 2 倍低下し、CD4 陽性 T 細胞の活性化は 1.4～2 倍低下する可能性が報告されています。一方、CD8 陽性 T 細胞の活性化には影響を与えないようです。免疫反応における 2 倍程度の差は許容範囲ですので、状況に応じて接種量を臨機応変に変える事も可能なのかもしれません。

最近になり蓄積され始めた結果は、ワクチンの種類の変更は「アストラゼネカ社 DNA ワクチンからファイザー社 RNA ワクチン」は可能であり、「ワクチン接種間隔が長くなっても効果減弱より、むしろ効果増強」の可能性があり、「量を減らしても効果減弱は許容範囲内に留まる」可能性が高く、「3 回目のブースター接種は、感染予防に寄与する中和抗体量を増やし、さらに重症化予防に寄与する T 細胞免疫も活性化する」可能性を示しています。既存のプロトコールに固執せず、接種を受ける方の状況に合わせて接種法は臨機応変に対応できるのかもしれません。



免疫細胞に成長する前駆細胞は、骨髄で作られます。造血幹細胞移植では、骨髄を空にしてから、他人（ドナー）の造血幹細胞を移植し、移植された造血幹細胞が空になっている骨髄に定着し、徐々に増えていきます。また、定着したドナーの免疫細胞が、移植を受けた方（レシピエント）の細胞を攻撃して「GVHD (graft-versus-host disease) と呼ばれる病気を起こさないように、免疫抑制剤が投与されます。よって、造血幹細胞移植後の方では、抗体を産生する B 細胞の数が充分に回復していない可能性があり、さらに免疫抑制剤が使われているため、ワクチンの効果は限定的になります。しかし、ファイザー社 RNA ワクチンを 2 回接種した後に 51 日の間隔を開けて 3 回目を接種した場合、中和抗体量は 737AU/mL から 11,099AU/mL へと 10 倍以上も増える可能性が 2021 年 9 月 3 日に報告されました（Redjoul R, *Lancet Haematology* 2021, 9/3)。対象者は造血幹細胞移植を受けて 3 ヶ月が経過した患者さん 42 人で、平均年齢は 59 歳です。一方、3 回接種で、このようなブースト効果が出たのは 48%のようです。

モデルナ社 RNA ワクチンの 3 回接種（ブースト）に関する調査結果が 2021 年 9 月 14 日に報告されました（Choi A, *Nature Medicine* 2021, 9/15）。1 回目と 2 回目では 100μg が接種され、3 回目には 50μg または 20μg が接種されています。被験者は各グループ 20 人で、2 回目接種から 6.2～6.7 ヶ月後に 3 回目が接種されています。ブーストによる副反応は、2 回目接種時と大差はないようです。特記すべき点は、免疫の最大の武器である交叉免疫のブーストによる誘導です。通常の 2 回接種から 6 ヶ月が経過すると、「ベータ株」に対する中和抗体量は、効力が無くなる程度の幾何平均抗体価（genometric mean titer, GMT）18 まで激減するようです。しかし、50μg をブースト接種すると 29 日後には「1,117」まで中和抗体量は回復し、量の少ない 20μg のブースト接種では「1,537」にまで達すると報告されています。感染予防に寄与する中和抗体のワクチンによる産生は、非常にウイルスの変異に敏感な可能性も示されています。ワクチン効果を減弱させる変異を持つ「ベータ株」と「ガンマ株」に対して、ワクチンにより産生された中和抗体は、30～44%の方では 1 か月以内に消失する可能性が報告されています。また、ワクチン効果を減弱させる変異を持たない「デルタ株」に対しても、中和抗体量は接種後 6 ヶ月目には 33～40 倍低下する可能性があるようです。しかしブースト接種を行うと GMT は、「ベータ株」に対しては 20 から 1,468 へ、「ガンマ株」に対しては 59 から 1,972 へ、「デルタ株」に対しては 192 から 1,677 へ増加すると報告されています。モデルナ社の現在使用されている RNA ワクチンは「RNA-1273」と呼ばれ、武漢由来の新型コロナウイルスのスパイク蛋白が発現できるように設計されています。今回の調査では、ベータ株のスパイク蛋白を発現するように設計された「RNA-1273.351」と呼ばれるワクチンと、武漢由来株のスパイク蛋白とベータ株由来のスパイク蛋白を半々で発現する「RNA-1273.211」と呼ばれるワクチンもブースト接種に用いられています。全ての変異株に対して最も効果があったのは「RNA-1273.211」と報告されています。交叉免疫を効率的に誘導するためには、均一の抗原でなく多様な抗原に暴露させる必要がある事を教えてくれています。



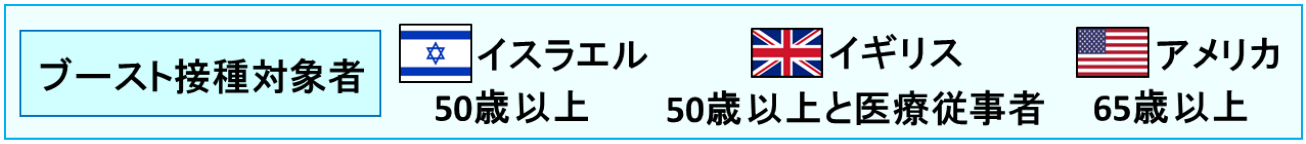
この様なお話をすると「変異株に対してはブースト接種しないと意味が無い」と思われる方がいらっしゃるかもしれませんが、ご安心下さい。上記論文はモデルナ社 RNA ワクチン接種による中和抗体産生、つまり感染予防効果を検討しています。重症化を予防する T 細胞軍の活性化に関するモデルナ社 RNA ワクチンの調査結果も同時期の 2021 年 9 月 14 日に報告されています（Mateus J, *Science* 2021, 9/14）。自然免疫軍と協力してウイルスを撃退する「Th1 特殊部隊」の活性化は、モデルナ社 RNA ワクチンの 1 回目接種後には 98%の方に認められ、2 回目接種後には 100%に達すると報告されています。また、この活性化は低下することなく 6 ヶ月以上持続できるようです。「Th1 特殊部隊」は、どのような変異株に対しても戦える交叉免疫を既に獲得している事も報告されています。非常に心強い限りです。また、ウイルスを刺殺と毒殺の組み合わせで完全に抹殺する「CD8 陽性 T 細胞部隊」の活性化は、1 回目接種後 34%の方に、2 回目接種後では 53%の方に認められ、6 ヶ月以上低下することなく維持されるようです。一方、B 細胞の中和抗体産生を援助する「TFH 特殊部隊」の活性化は、1 回目接種後に 71%の方に、2 回目接種後には 75%の方に認められるようですが、徐々に下がり始めて 6 ヶ月後には 63%になるようです。また、「実際の新型コロナウイルス感染」が交叉免疫獲得には最も有効な可能性も報告されています。これらの結果は、「ワクチンを 2 回接種しても、ブースト接種しない限りは中和抗体が低下して新型コロナウイルス感染を起こしてしまうが、感染しても T 細胞軍が重症化から守ってくれる」事を教えてくれています。ワクチンがある季節性インフルエンザでも毎年 1,000 万人以上が感染しています。共存が必要なウイルスの感染を防ぐ事は不可能で、

重症化を予防する事が目的となります。重症化しないようにワクチンを接種し、ワクチン効果が弱い肥満や高齢者の方が軽症や中等症から重症化に陥らないように医療体制を回復させることが新型コロナウイルスに対する最善策と個人的には思います。

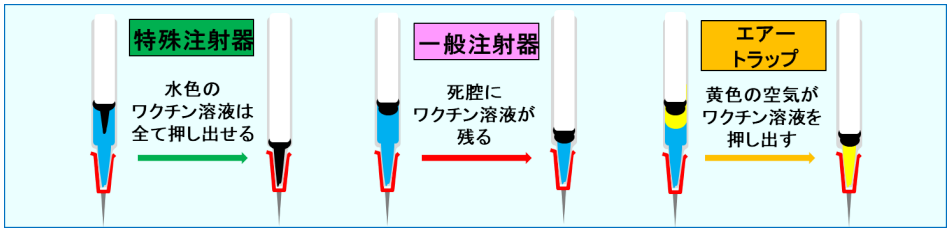
イスラエルからファイザーRNA ワクチンの 3 回目接種後の効果が 2021 年 9 月 15 日に報告されました（Bar YM, *New England J Medicine* 2021, 9/15)。2 回目接種を行い 5 か月以上経過した人に比べて、3 回目接種では感染率を 10.4%～12.3%まで約 10 倍低下させ、重症化率を 4.8%～6.1%まで約 20 倍低下させる可能性が報告されています。

ブースト接種による高齢者の中和抗体量の調査結果も 2021 年 9 月 15 日に報告されました(Falsey AR, *New England J Medicine* 2021, 9/15)。55 歳～64 歳の 11 人と 65 歳以上の 12 人が対象です。2 回目接種から 7.9～8.8 ヶ月が経過した方に 30μg のファイザー社 RNA ワクチンがブースト接種されています。ブースト接種前に比べて、オリジナルの「武漢株」に対する中和抗体量（GMT）は 55 歳～64 歳では約 5 倍、65 歳以上では約 7 倍増加するようです。また、「ベータ株」に対しては、55 歳～64 歳では約 15 倍、65 歳以上では約 20 倍増加すると報告されています。ブースト接種は、変異株に対して効果をより発揮し、65 歳以上の高齢者にとって有効性が高いのかもしれません。

事実、イスラエル、イギリス、アメリカのブースト接種の対象者は高齢者です。イスラエルでは「2 回接種から 5 か月以上か経過した 50 歳以上の方」、イギリスでは「2 回目接種から半年以上が経過した 50 歳以上の方と医療従事者」を対象としたワクチンの 3 回目接種が開始されています。アメリカの食品医薬品局(FDA)は、「65 歳以上」を対象とした 3 回目接種を開始する事を 2021 年 9 月 17 日に決定されました。

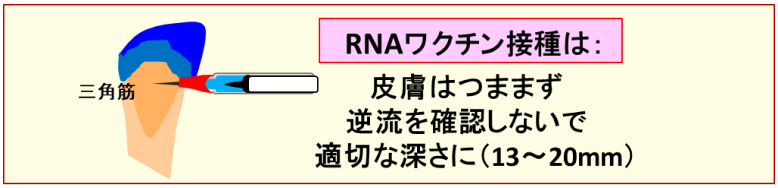


● **ワクチン接種法：**ファイザー社のワクチンは 0.3mL と微量の投与です。一方、普通の注射器では、針と本体の間に約 0.1mL の死腔があるため、0.3mL を打ち込むには 0.4mL が必要です。よって「死腔の無い特殊な注射器」がこの余分を無くすためには必要です。特殊な注射器がない場合は、1 瓶から 6 人に接種できるはずが 5 人になるようです。これにより、1,000 万人以上の方のワクチン接種が遅れる可能性が報道されています。死腔を無くすために「エアートラップ」、すなわち空気の利用も可能かもしれません。最初に空気を 0.1mL 注射器に吸い、次に空気と混ざらない様にワクチン液を吸えば、ワクチン液を空気が押し出してくれ、押し出した空気は死腔に残る事になります。接種時には血液の逆流が無い事を確認するため、もしわずかな空気が打ち込まれても動脈への混入は無いと思われます。1000 万人のワクチン接種の遅れる不利益を考えれば、臨機応変に対応するための一案なのかもしれません。



正しい新型コロナウイルスワクチン接種法について、日本医師会が 2021 年 2 月 26 日に示されています。血液の逆流がない事を確認する「陰圧確認」は、筋肉組織損傷を起こし免疫獲得を抑制する可能性があるようです。「逆流を確認している報道が見受けられますが、皮膚はつままず（皮下組織を厚くして針先が三角筋に到達しない可能性が出るから)、逆流を確認しないで、適切な深さ（13～20mm）で接種して下さい」

と注意勧告されています、https://www.kyoto.med.or.jp/covid19/pdf/20210226vaccine05.pdf。私も上記に記述したように、陰圧確認は行うものと誤解していました。医療従事者の方は、誤解が無きように接種時にはご確認頂ければ幸いです。また、日本プライマリケア連合学会の動画が推奨されています。非常にわかり易い動画ですので、医療従事者の方は一見の価値があると思います。
https://www.youtube.com/watch?v=1vEFDi_KAxU。



「日本では稀な筋肉注射ではなく、RNA ワクチンも日本で頻用される皮下注射でよいのでは？」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。ワクチンに必要なのはタンパク質です。RNA ワクチンは核酸のため身体の中でタンパク質に変える(翻訳)必要があり、我々の細胞が持つ翻訳機構が利用されます。よって、細胞内にワクチンの RNA を取り込ませないと意味がなく、RNA ワクチンで標的とされる細胞が「筋肉細胞」です。よって、筋肉内への注射が必要になります。一方、皮下注射では、成熟した脂肪細胞に RNA が取り込まれてしまいます。残念ながら、成熟した脂肪細胞は「核」すなわち翻訳機構を持ちません。よって、皮下注射では、ワクチンの効果が減弱してしまいます。また、筋肉注射でも、細胞が破壊されたら意味が無くなるため、「陰圧確認を行わず細胞破壊を防ぐ」事は、「ワクチン効果を安定的に保つため」には科学的に理にかなっているのかもしれません。

2021 年 4 月 16 日の報道によると、調布市はワクチン接種会場を駅前に設置され、接種を受ける方は動かず、医療従事者が動いて問診や接種を行われるようです。個々の間には遮蔽板も設置され、本当に素晴らしい対応で感銘を受けています。既存の概念にとらわれず、皆さんが知恵を出しあわれる事こそが、できるだけ早く新型コロナウイルスに打ち勝つための最善策と個人的には信じています。2021 年 4 月 18 日の情報番組で河野大臣が「ワクチンは現時点で予定通り国内に入って来ており、自治体から足りないとの要請があれば、いつでも追加供給が可能な状態」とおっしゃっていました。どれだけ早く各自治体がワクチン接種を多くの住民に行えるかが今後の鍵となるのかもしれません。

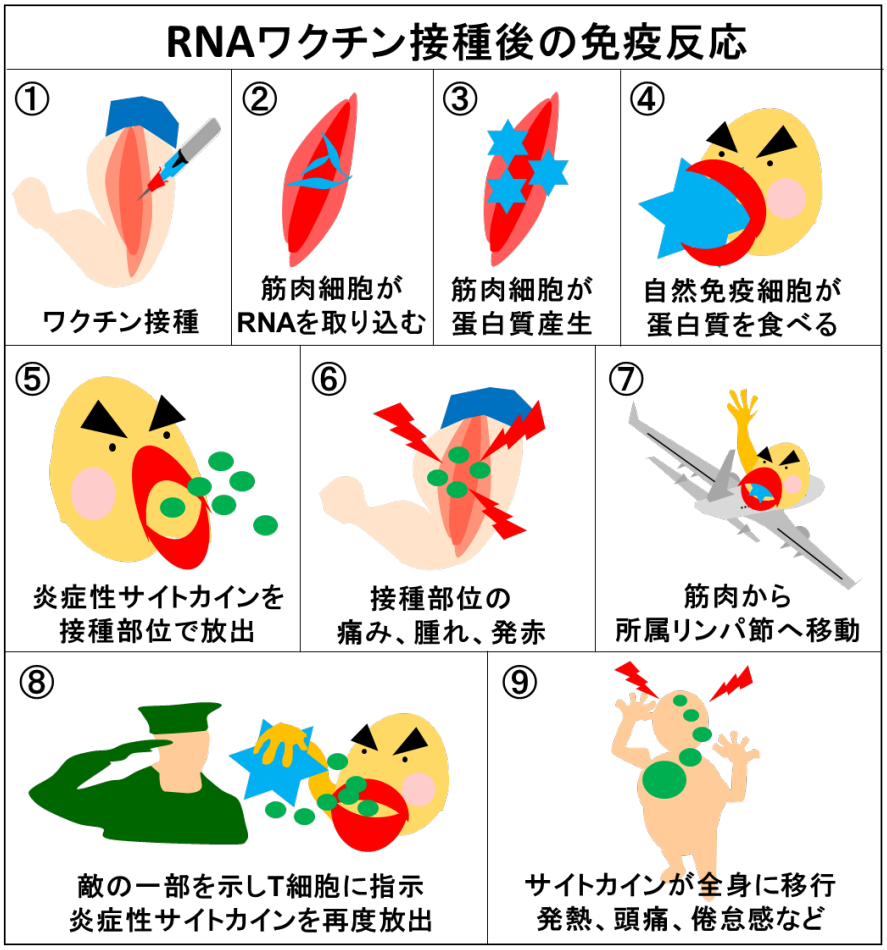
[(30) ワクチンの副反応とアナフィラキシーは?]

ワクチンは模擬のウイルスを使った「実践訓練」で「机上の勉学」ではありません。よって、ワクチン接種後早期に先鋒である自然免疫軍が実際にサイトカインと呼ばれる可溶性因子を産生します。これにより「接種部の痛みや腫れ」、「頭痛」、「倦怠感」、「微熱」などが起こります。つまり、「副反応」と呼ばれる現象は、新型コロナウイルスに対する免疫軍の訓練の開始を教えてくれ、恐れる必要はないと思います。モデルナ社の RNA ワクチンでは、30,420 人中 244 人（0.8%）に接種部に皮疹が出現するようですが、4～5 日で消失すると 3 月 3 日に報告されました（Blumenthal KG, *New Engl J Medicine*, 2021, 3/3)。

● **副反応：**私もファイザー社の RNA ワクチンを 2021 年 3 月 22 日に接種しましたが、免疫機構の経時的変化を身をもって体験させてもらいました。夕方に接種しましたが、当日は全く何もありませんでした。翌朝になると、接種部位に違和感があり、押さえると痛みを感じました。昼になると腕を上げると痛みを感じるようになり接種部位が少し腫れた状態でした。私は局所の症状のみでしたが、妻は接種部の痛みの後に微熱も出たようです。その後、症状は徐々に消失し、4 日目には押さえても全く痛みを感じなくなりました。これが、まさに免疫反応です。このワクチン後の反応を免疫の基礎概念に基づき説明すると以下のようになります。

今回のファイザー社のワクチンは RNA のため、筋肉細胞に取り込まれた後に、新型コロナウイルス由来のタンパク質に変換されて初めて働き始めます。よって、タンパク質に変換されるまでは、免疫細胞はワクチンで接種された溶液を異物としては認識しません。よって、接種後数時間は無症状のはずです。もし、この段階で免疫細胞が働いた場合はワクチンの添加物である脂肪粒子に反応した事になり、アレルギー反応が強く疑われます。筋肉細胞内に取り込まれた RNA がタンパク質に変換され蓄積されて来ると、いよいよ「先鋒の自然免疫軍の実戦訓練開始」です。私の場合は、夕方に接種して翌朝に痛みが出たので、実戦訓練開始までに 12 時間以上を要したのかもしれません。自然免疫軍は、筋肉から放出された新型コロナウイルス由来のタンパク質をがむしゃらに食べ始めます(貪食)。これにより炎症性サイトカインと呼ばれる可溶性因子を作りだし、接種部位周辺に撒き散らかします。

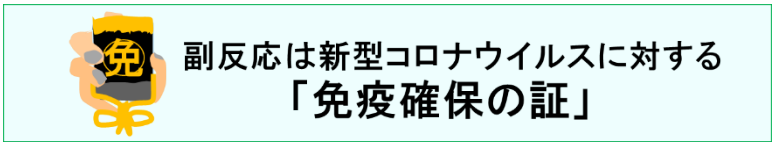
炎症性サイトカインは幾つかの作用を持ちます。「痛みを誘導」して、我々に痛みにより「何らかの異変が起こっている」事を知らせてくれます。この作用により、何らかの感染症に罹った時、異変に気づき早期に何らかの対策がとれます。一方、この作用が起こらないと、異変に気付かず重症化につながる危険性も出てきます。例えば、糖尿病を放置すると神経が麻痺してしまい、足に潰瘍ができても痛みを感じないため放置してしまいます。放置している間に、潰瘍に感染が起こり、ドンドン進行した結果、足を切断するしかなくなったり死に繋がる危険性もあります。炎症性サイトカインは血管の細胞にも働きかけます。これにより、血管の壁を作っている細胞の間が開いてしまい、その隙間から血管内の水分が漏れだし始めます。結果、漏れだした水分が組織に溜まり「接種部位の腫れ」が起こってきます。また、血管の壁の繋ぎが緩むため血管が開き、血流も増えるため接種部位の「熱感」や「発赤」が起こります。



接種部位で炎症性サイトカインを放出した後、自然免疫軍の精鋭部隊である樹状細胞は、筋肉から所属リンパ節へと移動します。所属リンパ節は、身体中を循環している獲得免疫軍の休息の場です。ここで、樹状細胞は休息している獲得免疫軍の T 細胞部隊に指示を出します。ワクチン接種部位で食べてきたワクチン由来のタンパク質の一部を T 細胞部隊に見せて(抗原提示)、「このタンパク質は敵の一部なので、このタ

ンパク質を持っている相手に遭遇したら敵とみなして即座に攻撃を行え」と教えます。これにより、T 細胞部隊は敵を覚え、再び遭遇したら時差なく攻撃ができるようになります。しかし、T 細胞部隊は脳細胞ほど利口ではありません。よって、敵を覚え込むのに 72 時間もかかってしまいます。よって、樹状細胞は「T 細胞にハッパをかける」ため、再び炎症性サイトカインを放出します。炎症性サイトカインは脳細胞に作用して発熱物質としても働きます。また、所属リンパ節は身体の主要幹線道路に位置しています。よって、炎症性サイトカインが幹線道路である血液中に放出され、全身を駆け巡ります。結果、脳細胞も刺激されて「微熱」が出始めます。また、全身の血管が少し開くため「頭痛」や「倦怠感」を感じることもあります。また、悪寒、関節痛、悪心などを起こす可能性もあります。免疫力の強い方では炎症性サイトカインが多く放出されるため、38℃を超える発熱もでるかもしれませんが、解熱薬を 1、2 回服用されれば熱は下がると思います。

すなわち、接種後数時間してから感じる「接種部位の痛みや腫れ」、「37 度台の微熱」、「悪寒」、「倦怠感」、「頭痛」などの副反応は、ワクチンによる「免疫軍の訓練開始の証」であり、恐れられる必要はありません。私は、このような副反応が出ると「免疫軍が訓練を開始した」と安心すると共に「免疫軍がんばれ！」と心の中で呟いています。



私は 4 月 12 日に 2 回目の接種を終えました。免疫反応が教科書どおりに起こることを、身をもって再認識させられました。午後 4 時に接種し午後 8 時頃に「接種部の痛み」と同時に「さむけ（悪寒）」と「倦怠感」が出現しました。翌朝には 37.3℃の微熱と倦怠感がありました。仕事中も倦怠感と悪寒が続き、早めに仕事を切り上げ帰宅して熱を測ると 38.5° C になっていました。解熱剤を飲み早々に就寝し、朝起きると汗でびっしょりの状態で、体温を測ると 36.6° C の平熱に戻っていました。その後は何も問題はありませんでした。このようなお話をすると副反応は怖いと思われる方がいらっしゃるかもしれませんが、逆に「ワクチンが命を救ってくれた」と感謝するべきかもしれません。理由は、私の副反応を例にとると以下のようになります。

1. 新型コロナウイルスの一部を接種するワクチンに対しでさえ、38.5° C の高熱が出てしまいました。もし本物の新型コロナウイルスに感染していたら同様の反応が起こっていた事になります。RNA ワクチン接種では、打ち込まれた RNA と同じ数の新型コロナウイルス由来のタンパク質しか最大でも作られません。よって、免疫軍がヘマをやらかしても、敵は増えないため問題なく訓練は終了します。よって、副反応は数日で自然に消失するはずです。一方、実際の感染では、新型コロナウイルスは生きているので増える事ができます。よって、免疫軍がヘマをすると、その隙をついてウイルスは増えてしまい、最悪の場合は重症化にもつながります。つまり、ワクチンでは、一晩で熱は下がりましたが、実際に新型コロナウイルスに感染していたら「より高い熱が数日続いた」と考えられます。

2. 最も注意しなくてはいけないのは、新型コロナウイルスは血栓症をテロ行為として仕組んでくる点です。朝起きて汗びっしょりになっていたと言う事は、寝ている間は水分補給ができないため「脱水状態が長時間続いた」ことになります。脱水は血栓を起こしやすくするため、実際に感染していたら「新型コロナウイルスの思う壺」にはまってしまいます。事実、新型コロナウイルス感染の重症化因子の一つは、38.4～39℃を超える高熱です（Yadaw AS, *Lancet Digital Health 2020*, e516; Wu R, The *Innovation* 2020, 8/28）。高血圧治療中の私は血栓症のリスクが高いため、もしワクチンでなく実際の新型コロナウイルス感染であったならば、朝起きると肺に血栓ができてしまっており、そのまま救急車で救命センターに運ばれていた可能性も充分考えられます。

実際に新型コロナウイルスに感染すると、ワクチン接種の副反応で起る以上の問題が起る事になります。私の副反応から考えると、実際に新型コロナウイルスに感染していたら死んでいた可能性もあったと思います。心から RNA ワクチンに感謝しています。



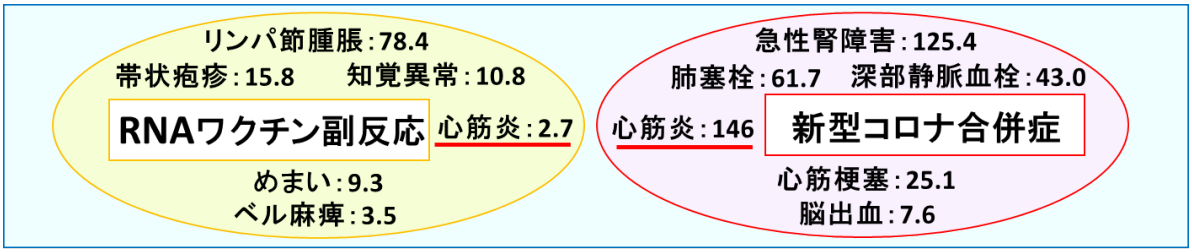
実際の新型コロナウイルス感染とは異なり、RNA ワクチン接種による副反応は殆どが「想定内の反応」です。個人差は勿論ありますが、熱が出ても一過性で済みますし、痛みが強くても自然に消失すると思います。しかし、免疫軍がワクチンに対して過剰に反応すると、想定外の反応が起こる方も稀にいらっしゃるかもしれません。「解熱剤を飲んでも 38 度を超える発熱が続く」、「接種部の腫れや痛みが接種後 24 時間を超えても悪化を続けている」、「麻痺」などが起こった場合は、かかりつけ医または指定のワクチンセンターにご相談ください。

新型コロナウイルスに感染歴がある方には、発熱や悪寒など強い副反応がでる可能性が 2021 年 4 月 1 日に報告されています(Ebinger J, *Nat Med* 2021, 4/1)。同様の所見が 2021 年 4 月 8 日にも報告されました。感染歴が無い方に比べて、感染歴のある方では接種部の副反応に差は無いが、倦怠感、発熱、悪寒、頭痛といった全身性の副反応は多いと報告されています（Krammer F, *New England J Medicine* 2021, 4/8)。
米国 CDC によると、ファイザー社の RNA ワクチンを接種された 1,215 万人のうちの副反応の頻度は、「接種部の痛み 67.7%」、「倦怠感 28.6%」、「頭痛 25.6%」、「接種部以外の筋肉痛 17.2%」、「発熱 7.4%」、「関節痛 7.1%」、「悪寒 7%」、「悪心 7%」、「接種部の腫れ 6.8%」と報告されています。
www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/06-COVID-Shimabukuro.pdf

2021 年 4 月 9 日の米国 CDC の報告では、ファイザー社の RNA ワクチンで起る副反応の頻度は、「50 歳未満で 65%」、「50 歳から 65 歳未満で 25%」、「65 歳以上で 4%」のようです。やはり、免疫力が強ければ強いほど副反応も強いようです。また、副反応は免疫ができた 2 回目接種で強くなると報告されています。米国でアプリに副反応を報告された方のうち 79%は女性です。しかし、接種者の 61.2%は女性でワクチン接種を積極的に受けられているようです。「免疫力が弱っているのでワクチンを打っても効果が無い」と思われている高齢者の方がいらっしゃるかもしれませんが、誤解です。RNA ワクチンは免疫力の低下した高齢者でも、新型コロナウイルスを撃退するために充分な抗体産生を誘導する事が既に報告されています（(Doria-Rose N, *New England J Medicine,* 2021, 4/6)。高齢者では、RNA ワクチン接種で「副反応も少なく、死にもつながる可能性がある新型コロナウイルス感染が予防」できることになり、これほどの幸運はないのかもしれません。

ファイザー社 RNA ワクチンを接種した 884,828 人を対象とした安全性の調査結果が 2021 年 8 月 25 日に報告されました（Barda N, *New England J Medicine* 2021, 8/25)。中等度以上の副反応（副作用）は、頻度が高い順に（値は 10 万人あたりに起こる人数で示しています)、リンパ節腫脹が 78.4 人、帯状疱疹が 15.8 人、知覚異常が 10.8 人、めまいが 9.3 人、失神が 6.2 人、虫垂炎が 5.0 人、ベル麻痺が 3.5 人、心筋炎が 2.7 人と報告されています。新型コロナウイルス以外のワクチンでも認められる副反応がほとんどですが、ファイザー社 RNA ワクチン接種に特異的に認められる副反応は「ベル麻痺（10 万人中 3.5 人)」と「心筋炎（10 万人中 2.7 人)」と報告されています。ベル麻痺は、ウイルス感染などが引き金となり顔面の半分がマヒして動かなくなり、麻痺した側の舌では味を感じる事ができなくなります。通常は治療なしでも数か月で回復します。ファイザー社 RNA ワクチン接種で心筋炎を「10 万人中 2.7 人」に起こす可能性があります

が、新型コロナウイルス感染自体が心筋炎を「10 万人中 11 人」に引き起こす事がアメリカ CDC から過去に報告されています。つまり、副反応と考えるより、ワクチン接種により心筋炎発症を 10 万人中 11 人から 2.7 人に減らせると考えてよいと思います。また、CDC が報告している、新型コロナウイルス感染に合併する可能性がある疾患は多い順位に、急性腎障害が 10 万人中 125.4 人、肺塞栓が 10 万人中 61.7 人、深部静脈塞症が 10 万人中 43.0 人、心筋梗塞が 10 万人中 25.1 人、心筋炎が 10 万人中 11 人、脳内出血が 10 万人中 7.6 人です。やはり、新型コロナウイルス感染は「血管が詰まる病気」を合併させやすいと考えられます。



アメリカ CDC は、心筋炎は新型コロナウイルス感染者の 0.146%に認められると 2021 年 8 月 31 日に新たな声明を出されました。通常の心筋炎の発症率は 0.009%のため、新型コロナウイルス感染は心筋炎の発症率を 16 倍高くする可能性があります。新型コロナウイルス感染による心筋炎発症のリスクは若年者と高齢者に高く、16 歳から 39 歳の 7 倍増加に比べて、16 歳未満と 75 歳以上では 30 倍以上高くなると報告されています。

● **アナフィラキシー：**ワクチン接種で最も問題となるのは、「アナフィラキシーショック」と呼ばれるアレルギー反応です。多くはワクチン接種後数分以内に起こります。一般的なアレルギーは、主に「I 型アレルギー」と「IV 型アレルギー」と呼ばれる機序により誘導されます。「I 型アレルギー」は、症状が接種後 30 分以内には出現するため「即時型」アレルギーとも呼ばれ「アナフィラキシー」がこれに分類されます。一方、IV 型アレルギーの発症には数日が必要なため「遅延型」アレルギーとも呼ばれます。よく知られている IV 型アレルギーは「接触性皮膚炎」です。モデルナ社の RNA ワクチンでは、接種後 8 日目に皮膚の発赤（紅斑）が出現する可能性が報告されました（Blumenthal KG, *New Engl J Medicine*, 2021, 3/3）。遅延型アレルギー反応の可能性が高いと考えられます。しかし、頻度は 30,420 人中 12 人と低いうえ、約 6 日で自然に消失するようなので心配される必要はないのかもしれません。

T 細胞軍には、感染症に対処する Th1 部隊と、アレルギーを起す Th2 部隊が存在し両者が拮抗しあっています。Th1 部隊は病原体のもつ抗原を認識して増え、Th2 部隊はアレルギーの原因となるアレルゲンを認識して増えます。ワクチンは病原体の抗原を接種して Th1 部隊を増やす手法です。しかし、重度なアレルギーがある方は Th2 部隊が常時優位な状態にあり、ワクチンの添加物である脂肪をアレルゲンとして誤認して、Th2 細胞部隊が増えてしまう可能性があります。海外の報告では、RNA ワクチンによりアナフィラキシーが起こる危険性は約 20 万人に 1 人で、季節性インフルエンザワクチンの約 100 万人に 1 人より少し高くなります。よって、過去にアナフィラキシーを発症された経験のある重篤なアレルギー疾患の方は RNA ワクチン接種対象から外されています。

アナフィラキシーはワクチンのみでなく、「局所麻酔薬」や「解熱剤」などの医薬品、「ピーナッツ」や「卵」などの食べ物、また、「ハチ」に刺されても起こる場合があります。「日本アレルギー学会アナフィラキシーガイドライン(2014 年)」によると、過去にアナフィラキシーを起こした経験がある方は、小学生で 0.6%、中学生で 0.4%、高校生で 0.3%のようです。非常に高い頻度です。日本の小学校の児童数は約 630 万人ですので、小学生だけでも 3 万人以上がアナフィラキシーを起こした経験がある計算になります。一方、ア

ナフィラキシーの治療法は既に確立されているため、日本のアナフィラキシーによる死者数は年間 70 人以下と非常に少ない状態です。また、不幸にも亡くなられた方のうち、24 人は「ハチに刺された事が原因のアナフィラキシー」です。山林などでハチに刺されると、治療開始が遅れるため死亡率が増加するのかもしれません。アナフィラキシーショックではヒスタミンなどの物質が全身で放出（脱顆粒）されて、全身の血管が拡張してしまいます。これにより血圧が急激に低下して死にいたります。内腔が 10cm の水道管が、突然 20cm に広がってしまえば急激に水圧が下がり、水が送れなくなるのと同じ状態です。よって、広がった血管を収縮させ元の太さに戻せば血圧も回復します。この治療作用を持つ薬は「アドレナリン」と呼ばれ、重症のアレルギーがある方は、症状がでたら即座に対処できるように「アドレナリンが自己注射できるエピペン」を常時携帯されています。ワクチン接種会場でも、アナフィラキシーが起こったとしても即座に対処できる体制が整っているはずですので、アナフィラキシーを過度に恐れられる必要はないのかもしれません。



ファイザー社の RNA ワクチンでのアナフィラキシーの発症率は世界では 20 万人に 1 人と報告されています。一方、日本での現在のアナフィラキシーの発症率は約 1 万人に 1 人と高くなるのかもしれません。原因は不明ですが、「右肩上がりにアレルギー患者さんが増えている日本の現状」や「肥満者が多い海外でのワクチン投与量が、日本人には多すぎる」などの可能性は否定はできないと思います。また、これまでの海外からの報告と同様に、RNA ワクチンによるアナフィラキシーの発症者は女性に集中しています。新型コロナウイルスワクチンに限らず、既存のワクチン接種に対してもアナフィラキシーの発症は女性に多くなります（Vijayasingham L, *Lancet* 2021, 3/5)。男性に比べて、女性はワクチンに対する反応が強いため、女性に対してはワクチンの接種量が少なくても充分に免疫が獲得できる可能性も報告されています（Vijayasingham L, *Lancet* 2021, 3/5)。

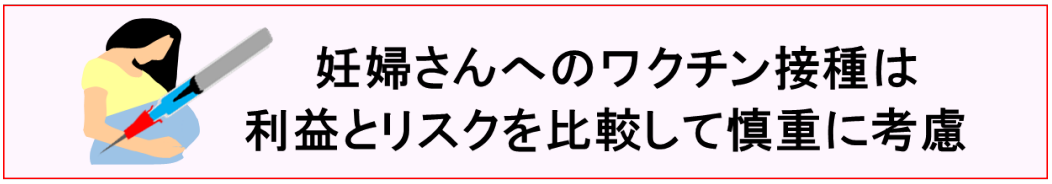
アナフィラキシーに対する有効な治療法は既に確率されているため、過度に恐れられる必要はないと思います。しかし、起こさないに越したことはありません。「日本アレルギー学会アナフィラキシーガイドライン（2014 年)」に「アナフィラキシーを起こし易くする因子」として、「月経前状態」、「運動」、「感染症」、「精神的ストレス」、「非日常的行（旅行など)」が挙げられています。これらの因子を最小限にできる日にワクチンを接種される事が最善かもしれません。また、アナフィラキシーの経験がある方は RNA ワクチンの接種は避けられた方が無難かもしれません。



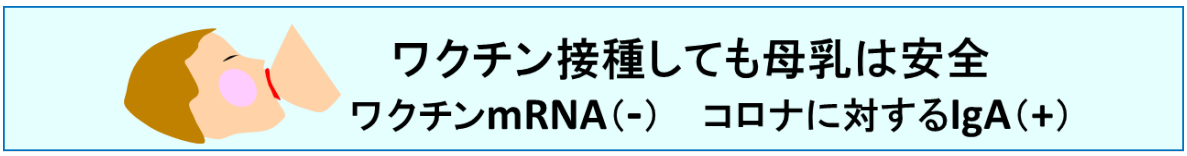
● **モデルナアーム（COVID-arm)：**アナフィラキシーは「I 型アレルギー」と呼ばれる機序により起こります。30 分以内に症状がでる「即時型反応」を特徴とします。一方、「IV 型アレルギー」に分類される病態は「遅延型」と呼ばれ、症状がでるまでに数日かかります。「モデルナアーム（海外では COVID-arm)」と呼ばれる副反応は「IV 型アレルギー」に分類され、ワクチンを接種して 7 日目（2～12 日）に接種部位に腫れなどの皮膚症状が出現します。何に反応してアレルギー反応が起こっているかは明らかではありませんが、RNA ワクチンの添加物として含まれるポリエチレングリコール説が有力なようです。発症は女性に多く、81%が女性または 90%が女性との報告があります（Johnston MS, *JAMA Dermatol* 2021, 6/1;

McMahon DE, *J Am Acad Dermatol* 2021, p46)。平均年齢は 38 歳という報告と、44 歳という報告があります。どちらにしても、モデルナアームは「中年女性に多い副反応」と考えて良いのかもしれません。米国では「モデルナアーム」ではなく「コービッドアーム」と呼ばれています。米国で報告された「コービッドアーム」のうち、83%がモデルナ社の RNA ワクチン、17%がファイザー社 RNA ワクチンの接種後に起こっているようです。モデルナ社 RNA ワクチン接種後に「コービッドアーム」を起こす確率は 1 回目接種後で 0.8%、2 回目接種後で 0.2%と報告されています。1 回目接種後のみに起こった方、2 回目接種後のみに起こった方、両方ともに起こった方がいらっしゃるようです。また、症状は平均 3〜4 日で消失すると報告されています。数日で皮膚症状は消失するため、モデルアームに関しては、恐れられる必要は全くないと思います。何故なら、「IV アレルギー反応」は皆さんが経験の有る臨床検査にも用いられています。結核に対する免疫の有無の確認のために「ツベルクリン反応」を受けられた方は多いと思います。結核に対して強い免疫がある方では、皮膚に「水ぶくれ」や「潰瘍」ができますが、数日で回復します。これが IV 型アレルギー反応です。

● **妊婦さんの安全性：**16 歳から 54 歳の 35,691 人の妊婦さんを対象としたファイザー社とモデルナ社の RNA ワクチンの安全性の調査結果がアメリカから 2021 年 4 月 21 日に報告されました（Shimaburuko TT, *New England J Medicine*, 2021, 4/21)。2 回目接種後の副反応は、接種部の痛み 91.9%、倦怠感 71.5%、頭痛 55.4%、接種部以外の筋肉痛 54.1%、悪寒 36.7%、発熱 34.6%と報告されています。発熱に関して、38° C 以上の高熱が出た方は 1 回目接種では 1%以下で 2 回目接種では 8%のようです。また、新生児の死亡はゼロです。私は産科の専門家では無いため判断できませんが、気になる点は自然流産です。調査期間中に出産時期に至った方は 827 人で、自然流産が 104 人(12.6%)で未熟児が 1 人(0.1%)と報告されています。自然流産のうち、92.3%は妊娠 13 週以内に認められています。著者達は、「Preliminary findings did not show obvious safe signals among pregnant persons who received RNA vaccine」と締めくくっています。つまり、現時点では、RNA ワクチンが妊娠さんに安全とは言えないと言う事で、さらなる調査が必要なようです。



ファイザー社とモデルナ社のワクチンで用いられる RNA は「母乳には検出されない」と 2021 年 6 月 23 日の Nature News Feature に報告されました（Hall S, *Nature* 2021, 594, 492-494)。また、RNA ワクチンを 2 回接種後 1 週間目には、母乳中の新型コロナウイルスに対する IgA がピークに達するようです。IgA は新型コロナウイルスの体内への侵入を防いでくれる効果があります。ワクチンを接種を受けても「安心して赤ちゃんに母乳を与えれる」ことを教えてくれています。



米国 CDC（2021 年 6 月 16 日時点）はホームページで「妊婦さんは新型コロナウイルス感染での重症化のリスクがあるため、妊婦さんに対するワクチンの接種を推奨」されています。一方、「Experts believe vaccines are unlikely to pose a risk for people who are pregnant. However, there are currently limited data on the safety of COVID-19 vaccines in pregnant people. Most of the pregnancies reported in these systems are ongoing, so more follow-up data are needed for people vaccinated just before or early in pregnancy. We will continue to follow people vaccinated during all

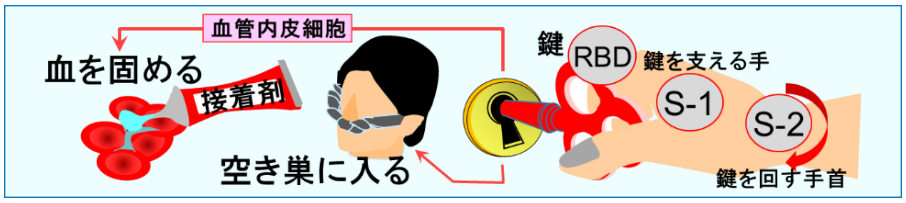
trimesters of pregnancy to understand effects on pregnancy and babies」と報告されています www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.htm。特に、「just before or early in pregnancy」つまり「妊活中や妊娠初期の方」に対して安全性を担保できるデータは米国でも充分ではないのかもしれません。妊活をお考えの方は、ワクチン接種を済ませてから始められるほうが無難かもしれません。また、妊娠初期（13 週以内）の方は、ワクチン接種時期に関してかかりつけ医にご相談される事をお勧めします。

米国疾患管理予防センター（CDC）がワクチン接種の安全性を確認するため設置されている「v-safe データベース」に寄せられた情報をもとに、ワクチンの妊婦さんに対する安全性の調査結果が 2021 年 9 月 8 日に報告されました（Zauche LH, *New England J Medicine* 2021, 9/8)。ファイザーRNA ワクチン又はモデルナ社 RNA ワクチン接種を受けられた 2,456 人の妊婦さんが対象です。妊娠 14 週以内に自然流産を起こされた妊婦さんは 154 人です。また、ワクチン接種者の妊娠 6 週から 20 週までの流産率は 18.5%と報告されています。アメリカの 1991 年度の調査では妊娠 6 週から 20 週までの流産率は 11%、2013 年度の調査では 22%と報告されているようです。よって「ワクチン接種による流産の危険はない」と報告されています。ただし、妊婦さんの場合はワクチン接種を自己判断せず、かかりつけの産科医に相談される事をお勧めします。

● **DNA ワクチンによる血栓症の可能性：**欧州医薬品･医薬製品規制庁(MHRA)は「アストラゼネカ社の DNA ワクチンの副作用として血栓症の可能性は否定はできない」と 2021 年 4 月 7 日に報告されました。アストラゼネカ社の DNA ワクチン接種後に血栓症が起こった方は、2021 年 3 月 31 日時点で 79 人で 100 万人に 4 人の割り合いと報告されています。すべて 1 回目の接種後に起こっています。79 人のうち亡くなられた方は 19 人です。血栓の起こった部位としては脳が最多で 44 人のようです。また、51 名は女性で 28 名は男性で女性に多いようですが、ワクチンを接種された方は元々女性が多いため女性に起こりやすい副作用とは言えないと報告されています。

ジョンソン・エンド・ジョンソンの DNA ワクチンも「a full length perfusion stabilized Spike」と表現されているように（Tosfanoski LH、*Nat Med*, 2020, p1694)、鍵から手首まで全てを含むスパイク全体が用いられているようです。タンパク質は直線では無く、実際は立体構造をとります。これにより鍵の型が作り出されます。ジョンソン・エンド・ジョンソンの DNA ワクチンでは、正しい立体構造が保てるように最先端技術を用いた工夫も加えられています。この DNA ワクチンも稀に血栓症を起こす事が報告され世界で接種が一時停止され始めたようです。

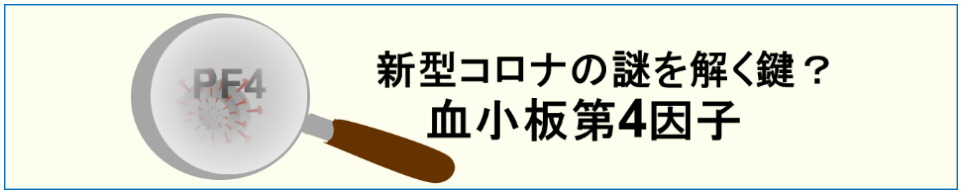
新型コロナウイルスが我々の細胞に侵入するためには、我々の細胞が持つ「アンギオテンシン変換酵素 2 と呼ばれる鍵穴」に、「鍵（RBD）を手（S1）で支えて差し込み、手首（S2）で鍵を回す」必要があります。また、細胞への侵入に加えて、血管を構成する血管内皮細胞のアンギオテンシン変換酵素 2 に鍵が差し込まれて回されると、血小板が固まってしまい血栓症が起こる可能性も 10 年前から報告されています(Fraga-Silva RA, *Mol Med.* 2010, p210)。免疫軍に新型コロナウイルスを覚えさせるために、ワクチンの種類により新型コロナウイルスの異なった部位が用いられています。ファイザー社 RNA ワクチンでは「鍵（RBD)」のタンパク質のみが、モデルナ社 RNA ワクチンでは「手首（S2)」のタンパク質のみが、アストラゼネカ社やジョンソン・エンド・ジョンソン社の DNA ワクチンでは「鍵、手、手首を含む全体（スパイク)」のタンパク質が用いられます。「鍵、手、手首」の全てが含まれると、血を固めてしまうスイッチである鍵まで回してしまう可能性はゼロではないのかもしれません。「鍵、手、手首」の全てを標的とする DNA ワクチンに関しては世界の状況を注意深く見守る必要がありそうです。



ただし、この可能性が正しければ、一つ疑問が生まれます。新型コロナウイルスは生きているため 1 個からネズミ算式に増えていくことができます。しかし、ワクチンでは、打ち込まれた DNA と同じ数の新型コロナウイルス由来のタンパク質しか最大でも作られません。つまり、筋肉細胞内で作り出された新型コロナウイルス由来のタンパク質が、大量に脳などの血管に移行する事は考えにくいと思います。何らかの原因により、新型コロナウイルス由来のタンパク質が脳などの血管の内皮細胞で直接作られてしまった可能性、例えば、ワクチン接種の時「血管が通る筋肉の深部まで針が差し込まれてしまった」や「三角筋ではなく血管の多い上腕二頭筋や三頭筋に接種された」などの理由により DNA が全身の血流にのり、脳の血管内皮細胞に取り込まれてしまった可能性も否定はできないのかもしれません。世界の状況をタイムリーに収集する必要がありそうです。

アストラゼネカ社の DNA ワクチン接種後に起こった「肺塞栓症」の臨床的、血液生化学的所見が、新型コロナウイルス感染による重症化患者さんと類似する事が 2021 年 4 月 14 日に報告されました(Muster V, *Lancet* 2021, 4/14)。1 回目のワクチンを接種して、11 日目に症状が出現しています。新型コロナウイルス感染による重症化のように、血栓形成によって血小板やフィブリノーゲンが消費され、血液中の血小板やフィブリノーゲンは低下し始めたようです。同様の機序による目の静脈(上眼静脈)の塞栓症も 2021 年 4 月 14 日に報告されました(Bayas A, *Lancet* 2021, 4/14)。1 回目の DNA ワクチンを接種して 10 日目に症状が出ているようです。

アストラゼネカ社の DNA ワクチン接種後に血栓症が起こった 23 人の調査結果が 2021 年 4 月 16 日にイギリスから報告されました (Scully M, *New England J Medicine* 2021, 4/16)。血栓症は 1 回目の接種後 6 日目から 24 日目に起こっています。14 人は女性で、平均年齢は 46 歳 (21 歳から 77 歳) と報告されています。やはり、血栓症と血小板の減少が特徴のようです。フィブリノーゲンは低下か正常で、Dーダイマーは増加するようです。特記すべき所見として、22 人に「血小板第 4 因子(PF4)に対する自己抗体」が認められています。ドイツとオーストラリアからも同様の結果が 2021 年 4 月 9 日に報告されています (Greinacher A、*New England J Medicine*, 2021, 4/9)。アストラゼネカ社 DNA ワクチンの 1 回目接種後 5 日目から 16 日目に 11 人の方に血栓症が起こっています。9 人は女性で平均年齢は 36 歳 (22 歳から 49 歳) と報告されています。血栓症は多臓器に起こる可能性があるようで、11 人中 9 人に「脳静脈血栓」が、3 人に「内臓静脈血栓」が、3 人に「肺塞栓」が認められています。また、PF4 に対する自己抗体も陽性と報告されています。ノルウェーからも同様の結果が 4 月 9 日に報告されています(Schultz NH, *New England J Medicine*、2021, 4/9)。アストラゼネカ社の DNA ワクチンを 1 回接種して 7 日目から 10 日目に 5 人の方に血栓症が起こっています。やはり、「血小板の減少と血栓症が特徴」のようです。これまでの報告からすると、アストラゼネカ社の DNA ワクチン接種では「1 回目の接種後 2 週間以内に比較的若い女性に、抗 PF4 抗体陽性で血小板の減少を伴う静脈の血栓症が起こり易い」のかもしれません。このようお話しをすると、ワクチンは怖いと思われる方がいらっしゃるかもしれませんが、ご安心ください。管総理が訪米中にファイザー社 CEO と交渉され、RNA ワクチン 5000 万回分の追加供給が 9 月までに可能となったようです。日本で既に使用され安全性が担保されているファイザー社の RNA ワクチンで接種対象年齢全員に接種が可能な計算になります。ほっと一安心です。



新型コロナウイルスの「鍵、手、手首すべてを含むスパイク領域」を用いる DNA ワクチンの副作用が新型コロナウイルスの正体を明らかにしてくれるのかも知れません。「血小板第 4 因子（PF4）」は血小板自体が持つ物質です。PF4 に対する抗体の産生は「ヘパリン起因性血小板減少症」と呼ばれ病気の特徴で、未だ機序は謎で厚生労働省の難病に指定されています。血を固まらなくするために治療としてヘパリンを投与する場合がありますが、これにより抗 PF4 抗体が産生され始め、血が固まらなくなるどころか逆に固まり始めて血栓を作る奇病です。DNA ワクチン接種後に血栓症が起こった方では入院時、つまりヘパリンとは無関係に既に抗 PF4 抗体ができています。DNA ワクチンに用いられるベクターの影響も否定はできませんが、新型コロナウイルスの鍵、手、手首を担うスパイクと呼ばれる部位が、ヘパリン様の作用を起こし「ヘパリン起因性血小板減少症」に類似した血栓症を引き起こしている可能性があるのかもしれません。新型コロナウイルスの血栓を作る機序が解明できれば、死につながる可能性のある敵のテロ行為を防ぐことができ、新型コロナウイルスを恐れる必要はなくなるのかもしれません。

アストラゼネカ社の DNA ワクチン接種後に血栓症を起こした患者さん 9 人の調査結果が 2021 年 5 月 9 日にも報告されました(Vayne C、*New England J Medicine* 2021, 5/19)。全員女性で、平均年齢は 44 歳と報告されています。脳血栓が 6 人に、腹腔内静脈血栓が 5 人に起こっています。2 人には脳と腹腔両方に血栓が起こった計算になります。やはり、血を固めるはずの血小板が減少しながらも、血が固まり血栓ができるヘパリン起因性血小板減少症と類似した病態を示しています。ヘパリン起因性血小板減少症では、血小板第 4 因子(PF4)とヘパリンが手を繋いだ複合体と呼ばれる物質に対して抗体を作り出します。よって、ヘパリン起因性血小板減少症の診断には、PF4/ヘパリン複合体に対する抗体が用いられます。一方、アストラゼネカ社の DNA ワクチン接種で血栓症を起こした患者さんでは、PF4/ヘパリン複合体に対する抗体は検出されず、PF4 が硫酸ポリビニル(PVS)と手を繋いだ複合体に対する抗体が検出されると報告されています(Vayne C、*New England J Medicine* 2021, 5/19)。同様な結果が 2021 年 5 月 20 日にも報告されました(Muir KL, *New England J Medicine* 2021, 5/20)。アストラゼネカ社の DNA ワクチン接種後 14 日目に腹腔内静脈血栓が起こった 48 歳の女性です。PF4/ヘパリン複合体に対する抗体は陰性で、PF4/PVS に対する抗体が強陽性と報告されています。生体内では、アミノ酸や糖鎖などが複雑に絡み合い立体的な分子を作り出します。これにより、分子の電荷を変化させます。つまり、磁石のように引き合う力を変化させることにより、好みの分子には強力にくっつき、有害な分子は弾き飛ばせるようになります。PVS は我々の体内には存在しないため、PVS に類似した磁石力を持つ生体内の何らかの分子と PF4 が複合体を作り血栓を起こしている可能性もあるのかもしれません。

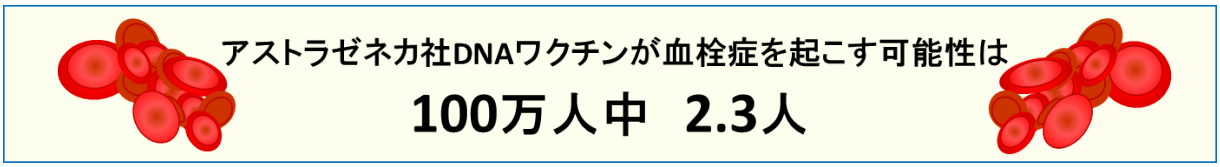
アストラゼネカ社の DNA ワクチン接種後に血栓症を起こした患者さん全てに、PF4/ヘパリン複合体に対する抗体が陽性であった結果が 2021 年 6 月 3 日にドイツとオーストラリアから報告されました（Greinacher A, *New England J Medicine* 2021, 6/3)。接種後 5～16 日目に 22 歳から 49 歳の 11 人が血栓症を発症されています。9 人は女性で、体内の数か所に血栓が起こったようです。脳血栓が 9 名、肺血栓が 3 名、腹腔内静脈血栓が 3 名に認められています。ヘパリン投与歴が無いにも関わらず、全員に PF4/ヘパリン複合体に対する抗体が陽性であったと報告されています。また、ノルウェーからもアストラゼネカ社 DNA ワクチン接種後の血栓症が 2021 年 6 月 3 日に報告されました（Shultz NH, *New England J Medicine* 2021, 6/3)。接種後 7～10 日目に 32 歳から 52 歳の 5 人に血栓症が発症しています。女性は 4 名です。PF4/ポリアニオ

ン複合体に対する抗体が全員に陽性と報告されています。

アストラゼネカ社の DNA ワクチン接種後の血栓症に関する調査結果がイギリスから 2021 年 6 月 10 日に報告されました（Scully M, *New England J Medicine* 2021, 6/10)。23 人がアストラゼネカ社の DNA ワクチンを 1 回目接種後 6 日目から 24 日目に発症されています。22 人は「血栓症」を、1 人は「出血」を起こされています。年齢は 21 歳から 77 歳で、14 名は女性です。13 人に「脳梗塞」が、4 人に「肺塞栓」が、2 人に「肝臓の門脈塞栓」が認められています。死亡率は 30%と報告されています。発症者の D-ダイマー平均値は「31,301 FEU」と非常に高値となるようです。また、22 名は PF4 に対する抗体が陽性と報告されています。

アストラゼネカ社の DNA ワクチン接種後の血栓症に対する治療の可能性が 2021 年 6 月 9 日にカナダから報告されました（Bourguignon A, *New England J Medicine* 2021, 6/9)。アストラゼネカ社の DNA ワクチン接種後に「副腎動脈塞栓を発症した 72 歳女性」、「肺塞栓と左足血栓を発症した 63 歳男性」、「肺塞栓・脳塞栓・肝静脈塞栓を発症した 69 歳男性」に対して、血小板減少性紫斑病や重症筋無力症の治療に用いられている「経静脈的免疫グロブリン療法（IVIG)」、「血栓除去療法」、「血を固まらなくするための抗凝固療法」が併用して行われています。皆さん命の危機から脱せられたようです。

562 万人のアストラゼネカ社 DNA ワクチン接種者を対象とした「Global Safety Database」の大規模調査結果が 2021 年 7 月 27 日に報告されました（Bhuyan P, *Lancet* 2021, 7/27)。血栓症を起こす頻度は「100 万人に 2.3 人」と報告されています。2 回目の接種後 1～13 日目に起こるケースが多いようです。発症者の年齢は 45 歳から 85 歳で、発症部位は肺、脳、深部静脈の順で多いと報告されています。



イギリスの 43 か所の病院から「自然発症した脳静脈血栓症」と「アストラゼネカ社 DNA ワクチン接種後に発症した脳静脈血栓症」の比較調査結果が 2021 年 8 月 6 日に報告されました（Perry RJ, *Lancet* 2021, 8/6)。通常の脳静脈血栓症の発症年齢が 57 歳に対し、ワクチン接種後の脳静脈血栓症の発症年齢は 47 歳（32 歳～55 歳）と少し若くなるようです。死亡率は、通常の脳静脈血栓症が 16%に対し、ワクチン接種後発症の脳静脈血栓症では 47%と高くなると報告されています。しかし、ワクチン接種後発症の脳静脈血栓症の死亡率は、非ヘパリン抗凝固剤治療により 36%へ、免疫グロブリン静注療法（IVIG）により 40%へ低下できると報告されています。

イギリスから 2021 年 3 月 22 日から 6 月 6 日までにアストラゼネカ社 DNA ワクチンが原因の可能性のある血栓症の調査結果が 2021 年 8 月 11 日に報告されました(Pavord S, New England J Medicine 2021, 8/11)。アストラゼネカ社 DNA ワクチンによる血栓症の確定例が 170 人、疑い例が 50 人と報告されています。発症はワクチン接種が平均 14 日（5～48 日)、平均年齢は 48 歳（18～79 歳)、男女差は無いと報告されています。死亡率は 22%で、血小板の減少と血栓の発症部位が死亡率を大きく左右するようです。脳静脈洞に血栓が起こった場合は死亡率が高くなり、血小板数が 30,000 / μL 以下の場合は死亡率が 73%に跳ね上がる可能性が報告されています。

アストラゼネカ社 DNA ワクチン接種後に起こる血栓症では、PF4 に対する抗体量と、新型コロナウイルスのスパイクに対する抗体量に相関性を認めない事が 2021 年 8 月 25 日に報告されました（Ozun G, *New*

England J Medicine 2021, 8/25)。つまり、ワクチンが誘導する免疫反応以外が血栓症の原因の可能性が示唆されています。

[(31) ワクチン接種の判断は？] (65 歳以上の高齢者 vs 成人 vs 未成年)

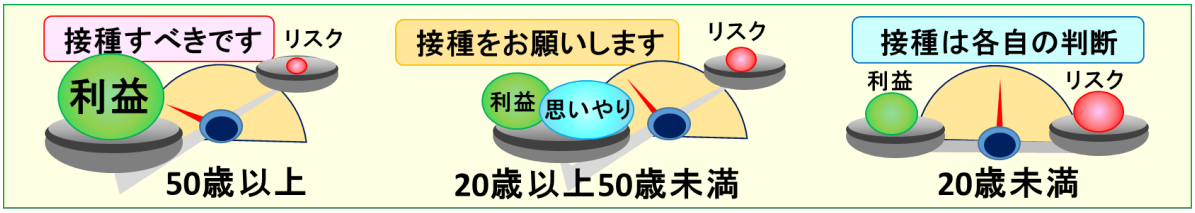
ワクチンに限らず、全ての薬に副作用は起こります。また、RNA ワクチンは初めて用いられているため、現在の世界の状況から「重篤な副作用は稀」とは言えても、「100%安全」とは誰も言えないと思います。しかし、少なくとも 60%以上の国民がワクチン接種を受けなければ、今と同じ状態が繰り返され国家の財政破綻につながります。よって、「接種による利益はリスクを上回る」と言うのが各国のワクチン承認の判断です。つまり、ワクチンを接種するか否かの判断は、「自分自身の新型コロナウイルスに対する重症化リスク」、「職場や家庭でうつしてしまう可能性のある方の重症化リスク」、「ワクチン接種による自分自身のリスク」を総合的に考えたうえでの各自の判断になります。よって、判断の参考になるかもしれない情報を以下に示します。

新型コロナウイルス感染状況　2021年6月8日時点

	10未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80以上
感染者数	25,229	56,191	167,102	112,448	109,862	98,745	63,930	56,364	55,764
死者数	0	0	7	26	95	266	827	2,687	7,302
死亡率	0	0	0.004%	0.023%	0.086%	0.269%	1.29%	4.77%	13.1%

● **50 歳以上：** 2021 年 6 月 8 日発表の厚生労働省の国内発生状況によると、新型コロナウイルス感染による死亡率は 50 歳代で 0.269%、60 歳代で 1.29%、70 歳代で 4.77%、80 歳代で 13.1%です。季節性インフルエンザより死亡率が高くなる 50 歳以上では、「接種による利益はリスクを大きく上回る」と考えて良いと思います。また、加齢に伴いワクチンの副反応も弱くなるため、50 歳以上で「ワクチンを接種しない理由は無い」のかもしれません。

● **18 歳から 50 歳未満：** 20 歳から 50 歳未満の方で肥満や基礎疾患がない方では新型コロナウイルス感染の重症化リスクが低いため、ワクチンによる自分自身の利益は少ないかもしれません。一方、20 歳から 50 歳未満の方は、暴走しにくいように教育されたしっかりした免疫力を持たれます。つまり、ワクチンに対しても想定通りに免疫軍が反応するため重篤な副反応は考えにくく、ワクチンによるリスクも低いと思われます。一方、活動性の高い年齢層であるため、他人にうつしてしまう可能性が非常に高くなります。日本に集団免疫を獲得させ日常の生活を取り戻すためには、60%以上の国民にワクチン接種を行う必要があります。ワクチン接種によるメリットは低いけれども、リスクも低い 20 歳から 50 歳未満の方には「日常生活を早期に取り戻すため」さらには「日本の未来のため」に「おもいやりのワクチン接種」を心よりお願いいたします。



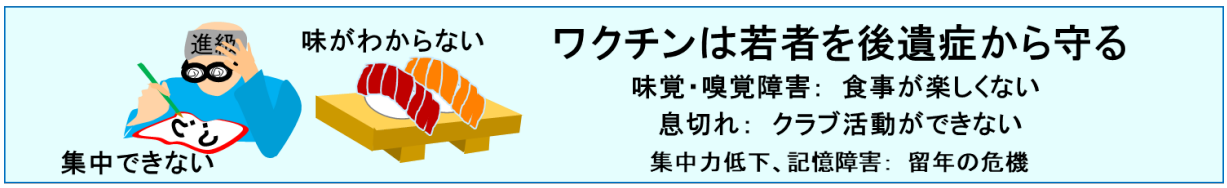
また、ワクチン接種による将来的なメリットもあります。免疫軍は訓練をすればするほど成長して、どのような敵の変化にも対処できるようになります。よって、ワクチンによる実践訓練を 2 回行えば、どのような敵（変異株）に対しても重症化から我々を守ってくれます。よって、今後ワクチン効果が減弱する変異株が出現した場合、最も重大な問題に直面する人達は「ワクチン未接種者」の可能性が 2021 年 6 月 14 日に報告されています（Kustin T, *Nat Med* 2021, 6/14)。事実、イギリスでは 2021 年 6 月 19 日時点で、

「デルタ株」の感染により 806 人が入院中です。722 人はワクチン接種を受けていないか、1 度しか受けなかった方です。また、これまでの感染様式と異なり、デルタ株感染の 60%は家庭内感染で、ワクチン接種を受けなかった家庭がデルタ株感染のホットスポットとなっているのかもしれません。

ウイルス変異株の感染に必要な部位の構造解析と人工頭脳を駆使した数理解析により、「感染力の増加（感染者が増える）」、「悪性度の増加（重症者・死者が増える）」、「免疫回避機構の獲得（ワクチンが効かない）」の 3 つが揃うと「最悪の変異株」へと進化する可能性が 2021 年 6 月 24 日に報告されました（Cai Y, *Science* 2021, 6/24）。現在、この様な最悪のコロナウイルス変異株は未だ世界に出現していないと報告されています。数か月前まで世界で騒がれた「イギリス由来変異株（アルファ株）」、「南アフリカ由来変異株（ベータ株）」、「ブラジル由来変異株（ガンマ株）」、さらには現在問題となっている「インド由来変異株（デルタ株）」も「最悪の変異株」ではありません。「最悪の変異株」の襲来に今後見舞われる可能性もあります。この様な最悪の変異株が発生した時に最も頼りになるのは「免疫軍の交叉反応」です。ワクチン等で実践訓練を行うことにより免疫軍は交叉免疫を獲得し、変異した敵と遭遇しても苦戦しながらも最後は敵を撃退してくれます。例えば、「死んでしまうところが重症化で済んだ」や「入院治療が必要なところが微熱だけで済んだ」など、本来起こりうる最悪の状態の手前で交叉免疫が必ず歯止めをかけてくれます。よって、ワクチンは「最悪の変異株」の襲撃に備えるためにも必要かもしれません。

「ワクチンパスポート」を入国時に義務化する国も想定されるため、海外旅行、海外出張、海外留学などを考えられている方には、ワクチン接種は大きなメリットになるかもしれません。事実、アメリカのホワイトハウスは 2021 年 11 月から空路での入国者にワクチン接種完了を義務付ける方針を 2021 年 9 月 20 日に発表されました。

16 歳から 30 歳における新型コロナウイルス感染の「後遺症」について 2021 年 6 月 23 日にスエーデンから報告されました（Blomberg B, *Nat Med* 2021, 6/23）。新型コロナウイルスに感染し軽症のため自宅待機で回復した 16 歳から 30 歳までの若者でも、52%の方に何らかの後遺症が 6 か月間続く可能性が報告されています。6 ヶ月継続した後遺症のうち多い順に、「嗅覚・味覚障害」が 28%、「倦怠感」が 21%、「息切れ」が 13%、「集中力低下」が 13%、「記憶障害」が 11%と報告されています。一方、0 歳から 15 歳になると後遺症が残る確率は 13%と大幅に低下するようです。味や臭いがわからなくなると食事も楽しくありません。集中力や記憶力が低下すると、大学生では試験やレポートで点が取れず進級の危機にもさらされかねません。6 ヶ月続く可能性がある後遺症を予防するためにも、ワクチン接種は有効です。



● **18 歳未満の接種による利益とリスク：** 20 歳未満の新型コロナウイルス感染による日本での死者数は未だ「0」（2021 年 6 月 17 日時点）で、ワクチン接種による利益は余りないのかもしれません。一方、15 歳未満ではワクチン接種による一般的な副反応も強く、「リンパ節腫脹」など成人では認められない副反応も起こるようです（Frenck RW, *New England J Medicine* 2021, 5/27）。また、免疫力は強いけれでも、免疫軍の病原体との実戦経験が少ないため、小児ではワクチン接種により「病原体」のみでなく「自分自身の細胞」にも攻撃を仕掛けることが稀にあります。例えば、麻疹（はしか）のワクチン接種後に血小板減少性紫斑病を起こす場合や、水痘（水ぼうそう）のワクチン接種後に心筋炎を起こすこともあります。ファイザー社の RNA ワクチン接種後に若年男性が「心筋炎」を発症した症例も、頻度は高くありませんが最近報

告され始めています（Marshall M, *Pediatrics* 2021, 6/4：Mouch SA, *Vaccine* 2021, 5/28）。ファイザー社の RNA ワクチン接種後に、胸痛や発熱を起こし「心筋炎」と診断された方は 16 歳、19 歳、17 歳、18 歳、17 歳、16 歳、14 歳、16 歳、17 歳、20 歳、21 歳、29 歳、45 歳で、20 歳未満に集中しています。また、全員が「男性」です。ほとんどの方は 2 回目接種後 24 時間から 72 時間で発症されていますが、1 回目接種後 16 日目に発症された方もいらっしゃるようです。皆さん比較的軽症で、非ステロイド性抗炎症薬、コルヒチン、IVIG などの治療により 4 日から 8 日で退院されています。



免疫力が強くても未熟な20歳未満のワクチン接種

心筋炎には要注意かも？

ファイザー社 RNA ワクチン接種後の 2 例の心筋炎発症が 2021 年 8 月 18 日に報告されました（Verma AK, *New England J Medicine* 2021, 8/18）。1 人目は 45 歳女性で、1 回目のワクチンを接種して 10 日目に「めまい」と「呼吸困難」で発症しています。しかし、7 日で改善し退院されています。2 人目は 42 歳男性で、2 回のワクチン接種後 14 日目に「胸痛」で発症し、発症 3 日目に亡くなられています。

「RNA ワクチンは、自分の遺伝子（DNA）に取り込まれないか？」との質問をよく頂きます。理論上は取り込まれません。しかし、生体の反応は未知な面も多く複雑なため「絶対に取り込まれない」と言い切れる科学者は少ないのかもしれません。万が一取り込まれる可能性が稀にでもあるとすれば、我々の遺伝子は DNA のため、DNA ワクチンの方が RNA ワクチンよりリスクは高いと考えるのが妥当と思います。また、遺伝子が取り込まれる状態は、「細胞が分裂」すなわち「細胞が増えている」時です。勿論、細胞分裂は「成長期」に多いため、子供ほど RNA ワクチンに対する「未知のリスク」は高くなるのかもしれません。

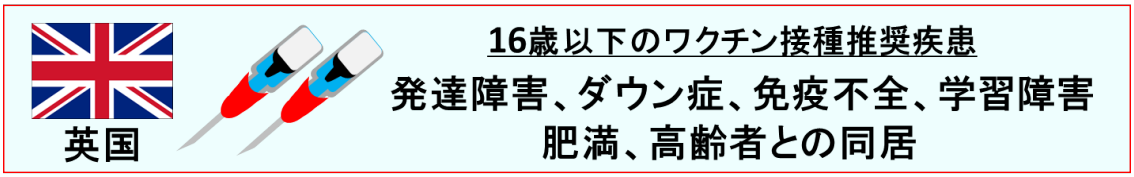
米国 CDC が若年者のワクチン接種に関して声明を 2021 年 6 月 23 日に出されました。米国ではファイザー社 RNA ワクチンが 1 億 7 千万人に既に接種されていますが、「心筋炎」を起こされた方は約 1,000 人と報告されています。初発症状は「胸痛」、「息切れ」、「動悸」のようです。頻度は 17 万人に 1 人と非常に少ないため「若年者でもワクチンによる利益はリスクを上回る」と判断されています。CDC の「Cases by Age Groups」（2021 年 6 月 27 日時点）によると、「0～4 歳で 155 人」、「5～17 歳で 315 人」の尊い命が米国では新型コロナウイルスにより奪われているため、科学的に妥当な判断と個人的には思います。一方、厚生労働省の報告によると 2021 年 6 月 23 日時点で、新型コロナウイルス感染による日本での 20 歳未満の死者は未だ「0 人」です。また、重症者も「0 人」と報告されています。日本では「基礎疾患の無い 18 歳未満における、ワクチン接種による利益の推測」は難しそうで、各自の判断が重要かもしれません。

2,260 人を対象とした「12 歳から 15 歳の若年層」に対するファイザー社 RNA ワクチンの臨床試験結果が 2021 年 7 月 15 日に報告されました（Frenck RW, *New England J Medicine* 2021, 7/15）。30μg のファイザー社 RNA ワクチンを 2 回接種後の幾何平均抗体価（genometric mean titer, GMT）は、12～15 歳では「1,283」に達し、16～25 歳の「730」より 1,76 倍高くなると報告されています。また、12～15 歳のファイザー社 RNA ワクチン 2 回接種による感染予防効果は「100%」のようです。副反応として、「強い接種部の痛み」が 1.5%に認められますが、16～25 歳の 3.4%より低くなるようです。また、「38℃以上の発熱」は 20%に認められますが、16～25 歳の 17%と優位な差はないようです。「リンパ節の腫れ」は 12～15 歳で 0.8%、16～25 歳で 0.2%と報告されています。
3,732 人を対象とした「12 歳から 17 歳の若年層」に対するモデルナ社 RNA ワクチンの臨床試験結果が 2021 年 8 月 11 日に報告されました（Ali K, *New England J Medicine* 2021, 8/11）。100μg の RNA ワクチンが 28 日間隔で 2 回接種されています。中和抗体の産生量は、「12 歳から 17 歳」では「18 歳から 25 歳」に比

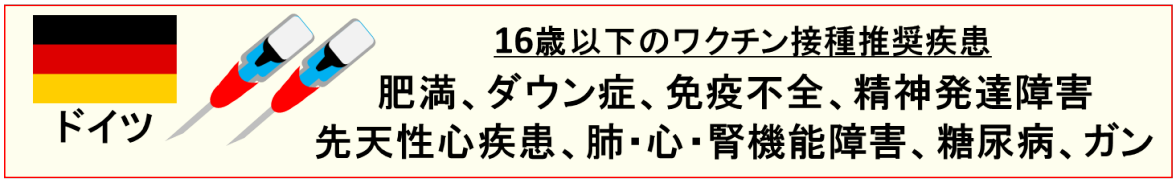
べて 1.08 倍多いと報告されています。副反応は多い順に、接種部位の腫れや痛みが 92.4%、頭痛が 70.2%、倦怠感が 67.8%と報告されています。高熱は 1.9%に認められるようです。また、脇の下のリンパ節が腫れる場合があるようですが、4 日ぐらいで改善すると報告されています。

フランスからの 6,600 万人を対象とした調査結果（Semenzato L, *Lancet Regional Health* 2021, 7/15）では、新型コロナウイルス感染による死亡率は「ダウン症」で 22.9 倍、「精神発達遅滞」で 7.3 倍も増加する可能性が報告されました。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事も報告されています（Piroth L, *Lancet Respiratory Medicine*, 2020, 12/7）。12 歳から 18 歳の若年者でも、「肥満」、「ダウン症」、「精神発達遅延」のある方は、ワクチンによる利益はリスクを大きく上回ると考えられます。

イギリス JCVI（Joint Committee of Vaccination and Immunisation）が 2021 年 7 月 19 日に 16 歳以下のワクチン接種対象者を助言されました。16 歳以下でも「発達障害」、「ダウン症」、「免疫不全」、「学習障害」があれば、ワクチン接種を推奨されています。また、高齢者との同居者にも推奨されています。



ドイツ連邦保健省のホームページによると、12 歳以上 16 歳未満でワクチン接種が推奨されるのは、「肥満」、「免疫不全」、「チアノーゼを伴う先天性心疾患（O_2 saturation ＜ 80%）」、「肺・心機能障害」、「腎機能障害」、「精神発達遅延」、「ガン」、「ダウン症」、「糖尿病」のようです。



[(32) ワクチン接種後の再感染（ブレイクスルー感染）は?]

新型コロナウイルス変異株の再感染予防に関するアストラゼネカ社 DNA ワクチンとファイザー社 RNA ワクチンの 383,812 人を対象とした調査結果が 2021 年 6 月 9 日にイギリスから報告されました（Pitchard E, *Nat Med* 2021, 6/9）。イギリスではワクチン接種は「80 歳以上の高齢者、医療従事者、介護職員」に最初に、次に「70～79 歳の高齢者」の優先順位で行われたようです。2021 年 4 月 14 日時点で、18 歳以上の国民の 62%に少なくとも 1 回のワクチン接種が終了しています。PCR 陽性で判定した 1 回目接種後 21 日目の感染予防効果は、アストラゼネカ社 DNA ワクチンで 61%、ファイザー社 RNA ワクチンで 66%と報告されています。2 回目接種後の感染予防効果は、アストラゼネカ社 DNA ワクチンで 79%、ファイザー社 RNA ワクチンで 80%のようです。「CT 値 30」を基準値に用いたため、殆どの再感染者（再陽性者）は無症状か軽症で、ウイルス排出量も減少していたようです。「CT 値 30」は、検体中のウイルス核酸を「2 x 10^{30} 倍」すなわち人工的に 10 億倍以上増やしてしてから基準値に達しているかを判断します。よって、PCR 陽性であっても、「症状が無く」さらに「ヒトに感染させるほどのウイルス量を排出していない方」を「感染者」と考えるのは合理的でないため、感度の低い「CT 値 25」での評価も行われています。「CT 値 25」はウイルス核酸を「2 x 10^{25} 倍」すなわち 3,000 万倍以上増やして判断するため、「CT 値 30」に比べて 32 倍感度が低くなります。「CT 値 25」を用いると、1 回目接種後 21 日目でさえ感染予防効果は 75%まで達するようです。この結果は、「アストラゼネカ社 DNA ワクチンとファイザー社 RNA ワクチンどちらも変異株の感染予防に有効であること」さらに「CT 値 30 での陽性者を全て再感染者と考えるには医学的に問題がある可能性」を教

えてくれているのかもしれません。





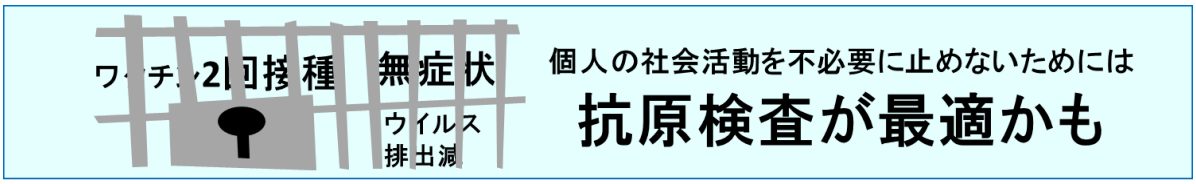
免疫細胞軍は敵の顔を覚えることなく即座に攻撃を仕掛ける「先鋒の自然免疫軍」、敵の顔を覚えて的確に接近戦で攻撃を仕掛ける「副将の T 細胞部隊」、敵の顔を覚えて飛び道具（中和抗体）で敵が侵入するために用いる鍵をピンポイントで叩き落す「大将の B 細胞部隊」に大別されます。B 細胞部隊は敵の鍵を破壊できるため、ウイルスは我々の細胞に侵入できなくなります。つまり、中和抗体ができれば「感染予防効果」がでてきます。一方、T 細胞部隊は接近戦で戦うため、体内に入ってきたウイルスと戦います。つまり、T 細胞部隊は、感染予防でなく「重症化予防」に寄与します。また、T 細胞部隊の攻撃により、新型コロナウイルスは我々の体内で増える事が難しくなります。よって、飛沫に排出されるウイルス量も減少し、ヒトにうつす可能性も低くなります。

ファイザー社 RNA ワクチンまたはアストラゼネカ社 DNA ワクチンを 1 回接種後の高齢者の調査結果がイギリスから 2021 年 6 月 23 日に報告されました（Shrotri M, *Lancet Infectious* 2021, 6/23)。高齢者施設の 10,412 人を対象とされ、平均年齢は 86 歳です。ワクチン接種以前に 11.1%の方は既に新型コロナウイルス感染の既往があったようです。「ワクチン未接種者」に比べて、「ワクチン接種者」では 1 回目接種後 28 日目で新型コロナウイルス感染による重症化は 44%まで、35 日以降では 38%まで減少したようです。また、診断には PCR が用いられていますが、ワクチン接種者で陽性となった方の CT 値の平均は「31.3」に対して、ワクチン未接種者では「26.6」と報告されています。つまり、ワクチン接種者では PCR で陽性になっても、ウイルス量は「16 倍以上少ない」計算になります。ファイザー社 RNA ワクチンとアストラゼネカ社 DNA ワクチンは 1 回接種でも「高齢者の重症化を半減させ、ヒトに感染させるリスクも 16 倍以上低下させる」事を教えてくれています。どちらのワクチンも T 細胞部隊の攻撃を 1 回の接種で引き出せているのかもしれません。

新型コロナウイルスに感染した方は、現在確認されている警戒が必要な変異株（Variants of Concer）全てに対して、接近戦のプロフェッショナルである「CD8 陽性 T 細胞部隊」が撃退してくれる事が最先端技術（structure-based network analysis）を用いて 2021 年 6 月 29 日に証明されました（Nathan A, *Cell* 2021, 6/29)。実際の新型コロナウイルス感染経験ほど強力ではないようですが、ファイザー社 RNA ワクチンとモデル社 RNA ワクチンも「アルファ株」、「ベータ株」、「ガンマ株」、「デルタ株」を撃退するには充分な「CD8 陽性 T 細胞部隊」の免疫を引き出せるようです。

ファイザー社 RNA ワクチン接種後の再感染に関する調査結果がアメリカから 2021 年 6 月 30 日に報告されました（Thompson MG, *New England J Medicine* 2021, 6/30)。医療従事者を対象にされています。ワクチン接種を受けられた 3,179 人のうち PCR で陽性を認めた方は、1 回目接種から 14 日以内では 32 人、2 回目接種から 14 日以内で 11 人、2 回目接種から 14 日以上経てば 5 人と報告されています。接種から時間が経てばたつほど少なくなります。一方、ワクチン接種を受けられなかった 796 人では、156 人が陽性となっています。ワクチンを 2 回接種後の再感染（再陽性）予防効果は「91%」、1 回接種では「81%」と報告されています。また、ワクチン接種者で発熱や悪寒などの全身症状が出た方は、未接種者に比べて 58%少なく、症状が出ても感染期間は 2.3 日短くなるようです。ワクチン接種者で入院治療が必要となった方もいらっしゃらないと報告されています。また、検出できるウイルス量もワクチンを 1 回接種しただけで、未接種者に比べて 40%少なくなると報告されています。ワクチン接種者、特に 2 回接種者では、感度の高い PCR

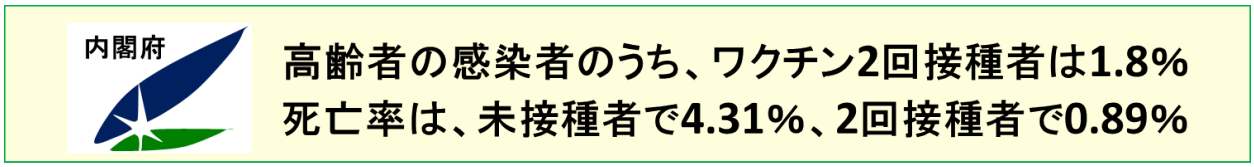
で陽性になったからと言って「本当に再感染なのか？」または「症状も出ずヒトにうつす可能性も低い再陽性なのか？」について疑問を呈する結果と思います。隔離が必要でない方を隔離して社会活動を停止させてしまう可能性もあるため、ワクチン接種者に対しては、季節性インフルエンザのように抗原検査を用いるほうが科学的に見て妥当なのかもしれません。



また PCR て再陽性となった 81 人のウイルス遺伝子解析も行われています。ワクチン未接種では、8 人にカリフォルニア株（B1.429）が、1 人にエプシロン株（B1.427）が、1 人にアルファ株（B1.1.7）が、1 人にゼータ株（P.2）が検出され、カリフォルニア株が主体のようです。一方、ワクチン接種者では 30%にエプシロン株が検出されています。エプシロン株に対しては、ワクチン効果が減弱する可能性があるのかもしれません。しかし、ご安心下さい。ワクチン接種者でエプシロン株に再感染されても、入院治療が必要となるような重症化は誰にも起こっていません。

ファイザー社 RNA ワクチンを 2 回接種後の再感染に関する調査結果がイスラエルから 2021 年 7 月 28 日に報告されました（Bergwerk M, *New England J Medicine* 2021, 7/28）。1,497 人の医療従事者を対象とされています。1,497 人中 39 人に再感染が認められています。再感染者の 85%はアルファ株で、57%が家庭内感染が原因と報告されています。再感染者の 33%は無症状で、67%が軽症です。入院された方はいらっしゃいません。31%の方には軽い症状が 14 日間続いたようです。

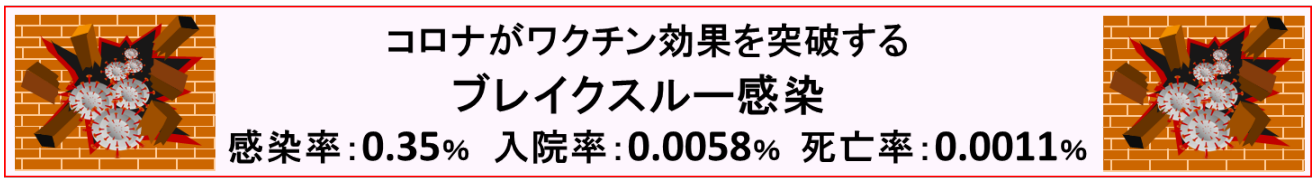
首相官邸から 2021 年 8 月 13 日にツイッターで配信さえた「新型コロナワクチン情報」によると、7 月の高齢者の新型コロナウイルス感染による日本の死亡率は、ワクチン未接種者で 4.31%、1 回接種者で 3.03%、2 回接種者で 0.89%と報告されています。また、高齢者の感染のうち、ワクチン未接種が 5,387 人、1 回接種者が 857 人、2 回接種者が 112 人です。感染者の 98.2%は、ワクチンの 2 回接種が終了していない方の計算になります。この結果はアメリカ CDC の結果と非常に類似しています。ワクチンを 2 回接種すれば「感染しにくく、感染しても死には至らない」事を明らかに示してくれています。



ワクチン後の再感染が「ブレイクスルー感染」として取り上げられはじめ誤解も生まれているようです。「ブレイクスルー感染」は「ワクチンを突破する感染」を意味し、ワクチン効果が期待できるにも関わらず感染してしまうケースです。ワクチン効果が担保できるのは「2 回目を接種して 14 日目」からです。事実、欧米のワクチンパスポートの定義も「2 回目を接種して 14 日が経過した者」となっています。それ以前の感染であれば、ワクチン効果は担保されておらず「ブレイクスルー感染」とは言いずらいのかもしれません。また、ブレイクスルー感染者でも他人にうつす可能性はありますが、その可能性は未接種者ほど高くない事は多くの論文により既に報告されています。

アメリカの CDC が「ブレイクスルー感染」に関する調査結果を 2021 年 8 月 16 日に報告されました。ファイザー社 RNA ワクチンまたはモデルナ社 RNA ワクチンを 2 回接種して 14 日が経過した 1 億 6800 万人が対象です。ブレイクスルー感染を起こして入院治療が必要となった方は 9,716 人と報告されています。10 万人に 5.8 人（0.0058%）の計算になります。死者は 1,829 人で、10 万人に 1.09 人の計算になります。ブレ

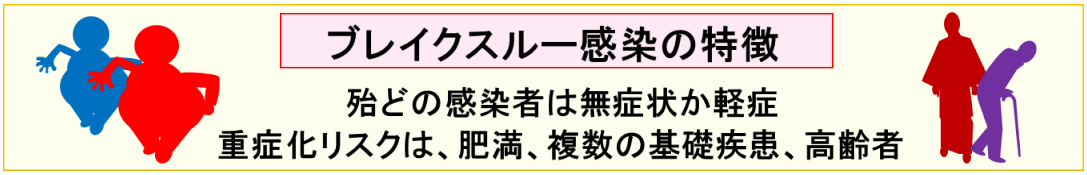
イクスルー感染で亡くなられた方の 88%は 65 歳以上の高齢者と報告されています。軽症を含めたブレイクスルー感染の調査結果もドイツから 2021 年 8 月 18 日に報告されました（Lange B, *New England J Medicine* 2021, 8/18)。ワクチンの 2 回接種が終了した 1,137 人の医療従事者のうちブレイクスルー感染を起こした方は 4 人で、ブレイクスルー感染率は 0.35%の計算になります。皆さん軽症で済んでいますが、ヒトにうつす可能性がある量のウイルス（PCR の CT 値 25）が検出されたと報告されています。感染対策面での注意が必要かもしれません。また、変異株が発生する前の 17,411 人の調査では、ブレイクスルー感染率は 0.05%と報告されており、変異株はブレイクスルー感染を起こし易いようです。今回の調査でブレイクスルー感染者に検出されたウイルスは「アルファ株」と報告されています。



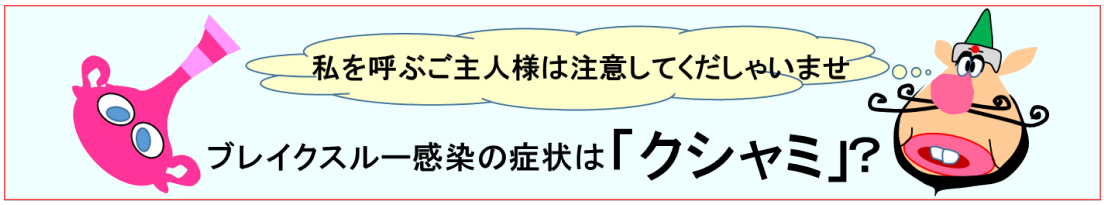
米国イリノイ州で 2021 年 6 月 30 日に起きたキャンプとカンファレンスでの集団感染の調査結果が 2021 年 8 月 31 日に CDC から報告されました。122 人の新型コロナウイルス感染者のうち、RNA ワクチン接種者が 15%で、未接種者が 85%と報告されています。ワクチン未接種者の入院率は 2.8%で、接種者では 0%です。ワクチン接種者の濃厚接触者 38 人のうち、感染した方は 8 人と報告されています。感染してもワクチン接種者は重症化から守られていますが、「自身は重症化しなくても、他人にうつす可能性がある」ので注意が必要です。ワクチンを接種していても「体調不良」を感じたら、自宅待機をお勧めします。
アメリカのカリフォルニア大学サンディエゴ校からブレイクスルー感染の調査結果が 2021 年 9 月 1 日に報告されました（Keehner J, *New England J Medicine* 2021, 9/1)。大学病院の医療従事者のファイザー社 RNA ワクチンとモデルナ社 RNA ワクチン接種は 2020 年 12 月から開始され 2021 年 3 月には接種率は 76%に達しています。2021 年 6 月までの新型コロナウイルスの感染予防効果は 90%以上でした。6 月 15 日にマスク着用義務が解除されると、7 月に感染予防効果は 65.5%へと低下しています。ブレイクスルー感染の原因はデルタ株で、軽い症状は 83.8%の再感染者に出現しています。しかし、入院された方や死者はいなかったようです。「ワクチン接種で重症化を予防し」さらに「マスク着用で感染を予防する」ことが、デルタ株に対する最善策かもしれません。

「ブレイクスルー感染」による重症者の調査結果が 2021 年 9 月 9 日にアメリカから報告されました（Bahl A, *Lancet Regional Health* 2021, 9/9)。ミシガン州で 2020 年 12 月 15 日から 2021 年 4 月 30 日の間に、救急センター（Emergency Department）へ 169,000 人が搬送され、そのうち 11,834 人が新型コロナウイルス感染者と報告されています。11,834 人の救急センターへ搬送された感染者のうち、91.9%がワクチン未接種者、7.1%がワクチン 1 回接種者、1.1%がワクチンを 2 回接種して 14 日以上が経過した方のようです。ワクチン 2 回接種で新型コロナウイルス感染による重症化は 96%予防できると報告されています。ワクチン接種後のブレイクスルー感染で重症化した再感染者の平均年齢は 70.3 歳と高齢です。また、ブレイクスルー感染により人工呼吸器装着が必要になった重症者の 59.2%、亡くなられた方の 59.5%は BMI が 30 を超える肥満者と報告されています。また、基礎疾患が多ければ多くなるほど、ブレイクスルー感染による重症化のリスクも高まるようです。ブレイクスルー感染により救急センターへ搬送された再感染者の死亡率は 6.2%と報告されています。一方、季節性インフルエンザで救急センターへ搬送された方の死亡率は 8.3%のようです。これまで蓄積されてきた結果は、「① 殆どの方のブレイクスルー感染は無症状か軽症で済む」、「② しかし、肥満者、高齢者、多くの基礎疾患ある方は、ブレイクスルー感染でも重症化のリスクが高いが、死亡率は季節性インフルエンザよりやや低い」事を教えてくれているのかもしれません。「肥満

者」、「複数の基礎疾患がある方」、「高齢者」はワクチンを接種したからといって安心されず、マスクを必ず着用してブレイクスルー感染予防に努められる事をお勧めします。

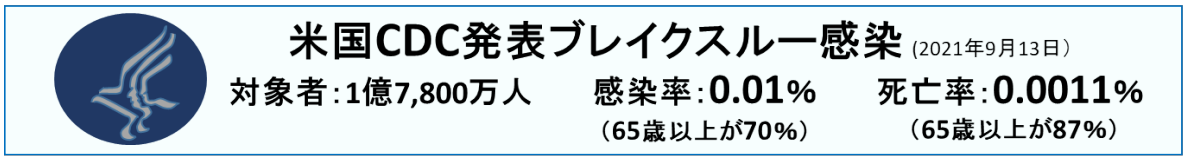


スマートフォンのアプリを活用したブレークスルー感染の調査結果が 2021 年 9 月 1 日にイギリスから報告されました（Antonelli M, *Lancet Infectious Disease* 2021, 9/1)。124 万人が対象です。ブレイクスルー感染の割合は、1 回目のワクチン接種後で 0.5%、2 回目のワクチン接種後では 0.2%と報告されています。2 回目にアストラゼネカ社 DNA ワクチンを接種された 625,088 人中 1,557 人に、2 回目にファイザー社 RNA ワクチンを接種された 330,760 人中 719 人にブレイクスルー感染が認められています。ブレイクスルー感染を起こし易いのは「衰弱（フレイル）した 60 歳以上」、「貧困地域の住人」、「肥満者」と報告されています。事実、ブレイクスルー感染者の「BMI の平均値は 27.2」と標準値を超えています。ブレイクスルー感染で何らかの症状が出た方は 66.2%ですが、ワクチン未接種者に比べて症状は軽いようです。ワクチン未接種に比べてブレイクスルー感染に出やすい症状は「クシャミ」と報告されています。花粉症でもクシャミは頻発ですので区別は無理ですが、クシャミが続けば自宅待機をお勧めします。



RS ウイルスは「合胞体」すなわち我々の細胞を引っ付けて融合させ 2 つの細胞を 1 つに、又は数個の細胞を 1 つにする能力を持っています。同様の能力を新型コロナウイルスが持っていることは既に報告されています（43、季節性インフルエンザやその他の感染症との違いは？の章参照)。デルタ株は自らのスパイクを鍵穴である「アンギオテンシン変換酵素 2」に差し込み、我々の細胞に引っ付き、次に細胞が持つ「TMPRSS2」と呼ばれる酵素を上手く利用して、ウイルスが結合した細胞を隣の細胞と引っ付け（融合させて)、合胞体を作っている可能性が 2021 年 9 月 6 日に報告されました（Mlcochova P, *Nature* 2021, 9/6)。新型コロナウイルスの中でもデルタ株は合胞体形成に長けており、これが感染力増強につながると共に、中和抗体の効力も落としてしまいブレイクスルー感染を起こし易くなっている可能性があるようです。

米国疾患予防センター（CDC）の報告によると、2021 年 9 月 13 日時点でワクチンの 2 回接種が完了した方は 1 億 7,800 万人で、ブレイクスルー感染を起こした方は 15,790 人(0.01%)で、死者は 3,040 人(0.009%)と報告されています。米国で使用されるワクチンの殆どは、日本と同様にファイザー社 RNA ワクチンとモデルナ社 RNA ワクチンのため参考になるのかもしれません。ブレイクスルー感染で入院治療が必要となった感染者の 70%が 65 歳以上で、死者の 87%を 65 歳以上が占めています。やはり、免疫力が低下している高齢者にはワクチンのブースト接種が必要なようです。



群馬県伊勢崎市の病院でクラスターが発生し 25 人の感染者のうち 24 人がブレイクスルー感染である可能性が 2021 年 9 月 23 日に報道されました。これまでのブレイクスルー感染率（0.01%）に関する世界の報告から考えると、オーストラリアで起こったような「検査での偽陽性（感染していなくても陽性となる)」や

「接種されたワクチンの不活化(希釈間違い等)」等が原因と考えるのが科学的に妥当と思います。しかし、もし本当のブレイクスルー感染であれば、世界が注視している「Variant of High Consequence (VOHC)」に分類される新たな変異株が伊勢崎市で発生した可能性も否定はできません。第 2 の武漢にならないためにも、早急な、政府機関による調査に加えて、WHO 等の国際機関による調査も必要と個人的は思います。

[(33) 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 2020 年 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。一方、感染力に変化を与える部位の変化に限局しているので、「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思います。



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。遺伝子が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（2020 年 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。「D614G」株の上皮細胞内で増殖しやすく、よって隣の細胞へも空き巣に入り易くなる可能性が 2021 年 2 月 26 日にも報告されました（Zhou B, *Nature* 2021, 2/26)。しかし、ワクチンの主要な標的部位ではないため、ワクチン効果には問題はありません。

米国 CDC が 2021 年 5 月 17 日に、注意が必要な変異株を「Varinats of Interest」と「Variannts of Concern」の 2 群に分類されました。「Variants of Concern」の方がより危険なウイルスという事になります。やはり、イギリス由来変異株「正式名称 B.1.1.7」、南アフリカ由来変異株「B.1.351」、カリフォルニア由来変異株「B.1.427」、ブラジル（アマゾン）由来変異株「P.1」に最大限の注意が必要なようです。一方、インド由来変異株「B.1.617.2」は最大限注意が必要な「Variants of Concern」には分類されていません（2021 年 6 月にインドゆ由来変異株は、「Variants of Concern」に格上げされました)。

PANGO名	由来	遺伝子変異
		Variants of Interest（注意報）
B.1.525	イギリス	A67V, 69del, 70del, 144del, E484K, D614G, Q677H, F888L
P.2	ブラジル	E484K, D614G, V1176F
B.1.526	ニューヨーク	T95I, D253G, D614G,
B.1.526.1	ニューヨーク	D80G, 144del, F157S, L452R, D614G, D950H
B.1.617	インド	L452R, E484Q, D614G
B.1.617.1	インド	G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H
B.1.617.3	インド	T19R, G142D, L452R, E484Q, D614G, P681R, D950N
		Variants of Concerns（警報）
B.1.1.7	イギリス	69del, 70del, 144del, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H 感染力50%増加
B.1.351	南アフリカ	D80A, D215G, 241del, 242del, 243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V 感染力50%増加
B.1.427	カリフォルニア	L452R, D614G 感染力20%増加
P.1	アマゾン	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I
B.1.617.2	インド	T19R, 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

ワクチン効果や感染拡大の現状などを考慮して、米国疾患予防管理センター（CDC）は変異株の分類を 2021 年 9 月 21 日に変更されました。新たな分類は 4 段階で、警戒レベルの低い順に、「Variant of Being Monitored (VBM)」、「Varinat of Interest (VOI)」、「Variant of Concern (VOC)」、「Variant of High Consequence (VOHC)」です。「デルタ株」は VOC に留められ、その他全ての変異株は「VBM」に格下げされました。今後は、未だ出現していない、ワクチン効果が期待できなくなる「VOHC」に世界が注視し、もし出現すれば、その時こそは世界への拡大を防ぐため即座の都市封鎖が必要になるのかもしれません。

●**「N501Y」変異株（イギリス由来)：**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」変異株になります。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（2020 年 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ません。

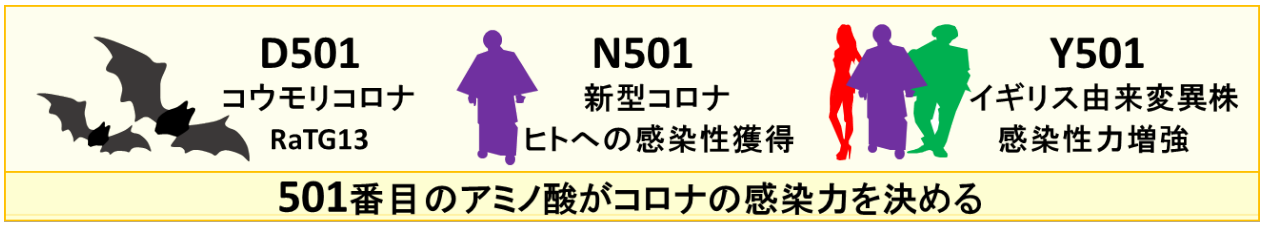
また、イギリスの「N501Y」型は世界各国で検出されており、日本でも静岡県で検出されたようです。「N501Y」が最初にイギリスから報告された時に、米国国立衛生研究所（NIH）のアンソニー・ファウチ所長がおっしゃた言葉が思い出されます。新たな変異ウイルスが検出された時には、そのウイルスは数か月以上前からすでに拡散している状況であり、世界中に拡散されている可能性は非常に高い。すなわち、「N501Y」は既に日本で拡散している可能性は否定はできません。しかし、過度に恐れられる必要はないと思います。「N501Y」は、「感染力」は強くなっていますが、「毒性（怖さ)」は弱くなっていると考えられます。また、日本で接種予定のワクチンも有効です。今一番注意しないといけないウイルスの変異は、ワクチンの効果が無くなる変異と思います。

アメリカからの 2021 年 3 月 30 日の報告によると(Washington NL, *Cell* 2021, 3/30)、イギリス由来の「N501Y」変異株は、1 日あたり 7.5%の速度で増える可能性がある「感染力の強さが特徴」のウイルスのようです。2020 年 12 月から米国で蔓延を始めて、2021 年 3 月中には米国で検出される新型コロナウイルスの主流となったようです。イギリス由来の変異株は感染力が強くなるため、それに伴う高齢者の死亡率の増加も報告されています（Davies NG, *Nature* 2021, 3/15)。しかし、60 歳未満の死亡率は変わらないようです。また、日本で使用される可能性があるワクチンは、全てイギリス由来の変異株に有効です。

イギリスから 198 人のイギリス由来変異株感染者と、それ以外の新型コロナウイルス感染者 143 人の重症化率の比較が 2021 年 4 月 12 日にも報告されました(Frampton D, *Lancet Infectious Disease*, 2021, 4/12)。イギリス由来変異株感染者ではウイルス量は、RT-PCR の CT 値で 28.8、それ以外の新型コロナウイルス感染者では 32 と報告されています。イギリス由来変異株は生体内で 8 倍以上増える計算になり、感染力の強さを物語っています。一方、個々の重症化率や死亡率には変化はないと報告されています。よって、「感染力の強いイギリス由来変異株では感染者が増えるため、それに伴い重症者も増えるが、毒性自体に変化はない」と考えて良いと思います。一方、大阪府の吉村知事がイギリス由来変異株による若年者の重症化を危惧されています。「N501Y」がイギリス由来変異株の主要変異ですが、それ以外にも 21 箇所の変異を持つものもあります。もし、大阪で若年者の重症化が明らかに増えているのであれば、「N501Y」以外に特殊な変異を起こし、既存のイギリス由来変異株より強毒化している新たな新型コロナウイルスが大阪で拡がっている可能性も否定できないのかもしれません。産学官連携により日本の最先端技術を駆使したロボット工学の活用により 6,000 検体もの DNA シークエンスが僅か 1 日で可能な筑波大学「IKAC」やスーパーコンピューター「SHIROKANE」を用いた人口頭脳活用による DNA シークエンスも東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターで 2021 年 4 月 1 日より可能となっています。非常に心強い限りです。

コロナウイルスの 501 番目のアミノ酸がヒトアンギオテンシン変換酵素 2（ACE2）への結合を主に左右し

ている可能性が 2021 年 5 月 24 日に報告されました（Liu K, *Cell* 2021, 5/24）。コウモリ由来のコロナウイルス RaTG13 は 501 番目のアミノ酸を介して、ヒト ACE2 に結合できるようです。しかし、コウモリ由来のコロナウイルスは 501 番目のアミノ酸はアスパラギン酸「D」であるため、ACE2 への結合が新型コロナウイルスに比べて 70 倍以上弱いようです。このコウモリ由来コロナウイルスの 501 番目のアミノ酸（D501）がアスパラギン「N」（N501）へ変異してヒトに感染できるようになり、チロシン「Y」に変異して（N501Y）、更に感染力を増強させているようです。この結果は、新型コロナウイルスはコウモリ由来で「N501」の変異に最大の注意が必要な事を教えてくれているのかもしれません。



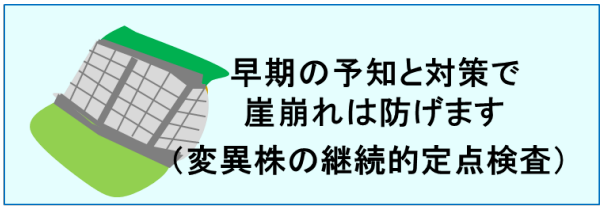
新型コロナウイルスの感染力増強に 501 番目のアミノ酸が重要な役割を担う事が 2021 年 6 月 7 日にもスペインから報告されました（Hodcroft EB, *Nature* 2021, 6/7）。スペインでは 2020 年夏に爆発的な感染拡大を認めています。最初にスペインに入ってきたのは「EU1」と呼ばれる新型コロナウイルスで、「D614G」変異が加わる事により少し感染力が増し、さらに「N501Y」変異が加わり感染力は大幅に増強したようです。

新型コロナウイルスの起源がコウモリ由来のウイルスである根拠が 2021 年 6 月 9 日に報告されました（Zhou H, *Cell* 2021, 6/9）。2019 年 5 月から 11 月に捕獲されたコウモリ 411 匹の解析が行われています。24 種類のコロナウイルスが検出され、特にコウモリ由来の「Rhinolophus Pusillus virus（RpYN06）」と呼ばれるウイルスは、新型コロナウイルスと非常に類似性があるようです。また、RpYN06 ウイルスは中国南部、南ラオス、ベトナムのコウモリに検出できると報告されています。

● **その他の変異株：**南アフリカから報告された変異株（「E484K + N501Y + D614G」）について気になる結果が 2021 年 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。

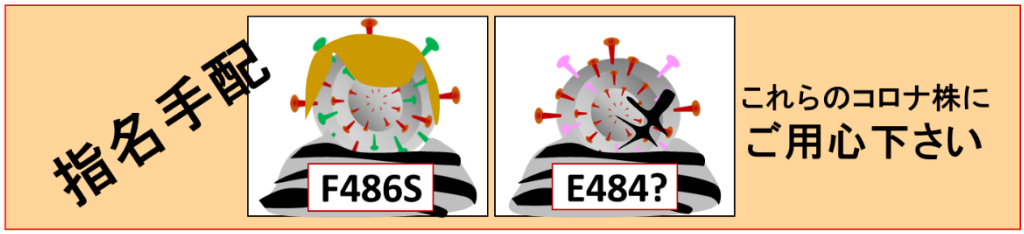
ブラジル由来の変異株とそれ以外の新型コロナウイルスの感染力の比較が 2021 年 4 月 14 日に報告されました（Faria NR, *Science* 2021, 4/14）。ブラジル由来変異株では感染拡大速度が 1.7 倍から 2.4 倍、死亡率が 1.2 倍から 1.9 倍増加すると報告されています。また、ブラジル由来変異株では「N501Y」「E484K」「K417T」の三箇所の変異に加え、「L18F」「T20N」「P26S」「D138Y」「R190S」「H655Y」「T1027I」の最低でも 7 箇所の変異も起こってきているようです。ウィルスの変異を止める事ができないことは季節性インフルエンザが既に教えてくれています。また、米国 NIH のアンソニーファウチ所長が言われるように「変異株が僅か数%検出できた段階でも、既に数ヶ月前から徐々に感染拡大が始まっている」と考えるのが科学的に妥当です。つまり、変異株が増え始めてからの変異の検査は、変異株ごとに治療法が異なる場合は意味がありますが、無い場合は意味が殆ど無いと思います。例えば、崖崩れが起こっている最中では止めようがありません。しかし、崖崩れの起こる場所を予知して未然に防ぐことは可能です。つまり、危険性の高い変異株を予知・早期発見する事が重要で、全都道府県に観察地点を数か所設置し継続した検査が科学的にも合理的と思います。また、ウィルスは日々変異を続けるため、「既存の変異」だけを検査しても意味はなく、ウィルス RNA の全長が解析できるシークエンス法が必要となります。





スコットランドで最初に発見された、スパイクの 439 番目のアミノ酸がアスパラギン(N)からリシン(K)に変異した「N439K」変異株は、鍵穴であるアンギオテンシン変換酵素 2 への結合が強くなっている事が 1 月 28 日に科学的に証明されました(Thomson EC, *Cell* 2021, 1/28)。一方、この変異はウイルスの複製や病原性には影響を与え無いと報告されています。つまり、「N439K」は、感染力は強くなっても、怖さには変化がないことになります。また、日本で用いられるワクチンの効果にも影響は無いようです。一方、「N439K」に対しては、治療目的で既に使用されている国もある、「REGN10987 と REGN10933」と呼ばれる抗体製剤の効果は減弱する可能性が報告されています。

変異する事がウイルスの特徴です。季節性インフルエンザでも日々変異を続けています。よって新型コロナウイルスでも変異したウイルス株がどんどん発見されてきます。事実、南アフリカだけでも、2021 年 2 月時点で、既に 16 種類の変異株が発見されています（Tegally H, *Nature Medicine*, 2021, 2/2)。よって、相手の素性もわからず「変異」と言う言葉により過剰に怖がっても意味がありません。医学の進歩は凄いもので、この問題点を克服するため「どのような変異が起れば注意が必要か」、すなわちワクチンの効果が落ちる可能性のある仮想変異が 2021 年 1 月 27 日に報告されました（Liu Z, *Cell Host & Microbe*, 2021, 1/27)。新型コロナウイルスのスパイクの 486 番目のアミノ酸がフェニルアラニン(F)からセリン(S)に変異した場合（F486S)， 及び 484 番目のグルタミン酸（E）が他のアミノ酸に変異した場合は、ワクチンの効果が低下する可能性があるようです。また、現在既に発見されている世界中の変異株の内、オセアニア地域由来の 477 番目のセリン（S）がアスパラギン（N）に変異した「S477N」株に対しては、ワクチンの効果が少し落ちる可能性も報告されています。



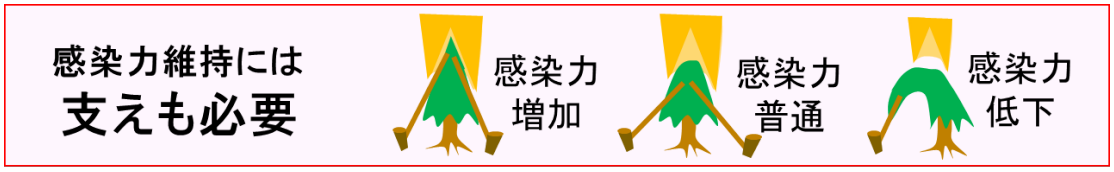
変異株の殆どは多くの変異をすでに持っています。感染力は、「N501Y」変異を持つと～50%強くなり、「L453R」変異があると～20%強くなるようです。「L453R」変異は「適応性」を獲得するための変異の可能性が報告されています（Thesnokova V, *BioRxiv* 2021, 3/11）。つまり、少し感染力が増しながら、逆に毒性が弱くなります。これにより、感染しても無症状者が多くなり、ウイルスが蔓延しやすくなります。「E484K」変異は感染力に変化は与えませんが、中和抗体の効果を減弱する作用をもちます。よって、「N501Y」変異と「E484K」変異の 2 つを兼ね備える南アフリカ由来変異株「B.1.351」とブラジル（アマゾン）由来変異株「P.1」が現時点では最も危険な新型コロナウイルスになるのかもしれません。



イギリスからワクチン接種後に感染を起こした新型コロナウイルスの遺伝子解析結果が 2021 年 8 月 13 日

に報告されました（Shell LB, *Lancet Infectious Disease* 2021, 8/13）。ワクチン接種後の感染では、PANGO 分類の「B1.621 株」が多いようです。既存の変異である「R346K」、「E484K」、「P681H」に加えて、417 番目のリジン（K）がアスパラギン（N）へ変異「K417N」していると報告されています。この変異は、ワクチン効果が減弱する可能性が報告されている「南アフリカ由来変異株（ベータ株）」と「ブラジル・アマゾン由来変異株（ガンマ株）」にも認められており、注意が必要な変異かもしれません。ウイルスは日々変異して行きますが、科学の進歩もウイルスに負けてはいません。危険性を伴う変異株の出現を早期に検出するためには、ウイルス遺伝子の一部の解析では全く意味がなく、全長遺伝子解析（シークエンス）が不可欠です。日本を含む世界中の新型コロナウイルス遺伝子情報が刻一刻と「PANGO」に蓄積されており、膨大な種類の新型コロナウイルス遺伝子情報を閲覧する事が出来ます。どれだけの種類の変異株が既に出現しているか知るためには、PNNGO のホームページが非常に役に立ちます。
https://cov-lineages.org/lineage_list.html

蛋白を構成する「アミノ酸」や、作られた蛋白に付加される「糖鎖」は各々が電荷を帯びていて、磁石の様に引き合ったり、引き離したりを繰り返し新型コロナウイルスが我々の細胞に侵入するために必要な「鍵（スパイク）」の立体構造を作り出します。鍵（スパイク）は「RBD」、「S1」、「S2」の 3 つの部位により構成されます。しかし、スパイク以外の部位に位置するアミノ酸も重要な役割を担っている事が、クリスタル構造解析と数理解析により 2021 年 6 月 24 日に 2 つのグループより同時に報告されました（Sophie M-C, *Science* 2021, 6/24；Cai Y, *Science* 2021, 6/24）。木を支えるのに「支え棒」が使われるように、鍵とは異なる部位から鍵を支えて正常な形を維持しているイメージかもしれません。この支え方により鍵の型が変形します。鍵穴にピッタリはまる立体構造が維持できれば感染力は強くなり、鍵穴にはまらない形に変形すると感染力は弱くなります。新型コロナウイルスでは、アミノ酸配列で「570 番目に位置するアラニン（A570）」、「982 番目に位置するセリン（S982）」、「1118 番目に位置するアスパラギン酸（D1118）」が鍵の形を安定化（stabilize）させるために重要な役割を担っているようです。一方、鍵の型を安定させるアミノ酸ばかりでなく、「716 番目に位置するスレオニン（T716）」のように鍵の型を不安定（distabilize）にする部位もあるようです。つまり、「安定化」と「不安定化」に関わる変異のバランスにより、ウイルスの感染力や毒性は左右されます。これまで世界で検出された変異株のうち、イギリス由来変異株（アルファ株）が最もバランスが取れていると報告されています。

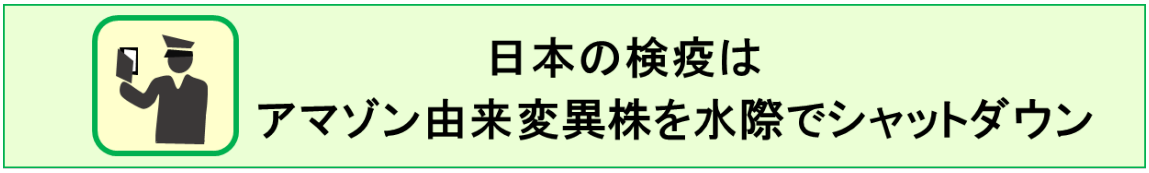


世界中の新型コロナウイルスの変異情報を集積し解析している PANGO の 2021 年 5 月 24 日の報告では、日本でこれまで検出された変異株は、イギリス由来変異株「B.1.1.7」が 2,560 人、南アフリカ由来変異株「B.1.351」が 70 人、アマゾン由来変異株「P.1」が 70 人です。一方、インド由来変異株「B.1.617.2」は 127 人と増加傾向を示しているようです。インド由来変異株は「L452R」変異のため、「N501Y」変異を持つイギリス由来変異株「B.1.1.7」より感染力は弱いけれども、適応性を持っているかもしれません。

ブラジル・アマゾン由来変異株（P.1）の発生経路の調査結果が 2021 年 5 月 25 日に報告されました（Naveca FG, *Nat Med* 2021, 5/25）。アマゾンで 2020 年 3 月 17 日に発見された「B.1.195」と呼ばれる変異株が、2020 年 5～6 月に「B.1.1.28」と呼ばれる変異株に進化し、2020 年 11 月から現在の「P1」変異株に更なる進化を遂げたようです。その後 P1 変異株は僅か 2 か月で主流となるほどの急速な速さで蔓延を起こしています。「ヒト・ヒト感染の速さ」が、この様な急速な度重なる変異をもたらした可能性があるようです。何故なら、アマゾン領域でマスクやソーシャルディスタンス等の感染予防対策をとられる方は 40%以下のよ

うです。やはり、マスクやソーシャルディスタンス等の感染対策が変異株発生の予防につながるのかもしれません。

アマゾン由来変異株（P.1）は、アマゾンから帰国した日本人旅行者に 2021 年 1 月 12 日にブラジル以外で初めて検出されています。日本の検疫の水際対策で検出し、日本国内での流行を防いだことになります。日本の水際対策もしっかりしている事を示唆する科学的根拠かもしれません。また、変異株の流入を水際対策で完璧に防ぐことは不可能に近い事は世界が既に教えてくれています。例えば、PANGO の 2021 年 6 月 3 日のホームページによると、イギリス由来変異株は完璧な防疫を続けていた台湾を含む 135 か国に既に蔓延しています。また、アマゾン由来変異株は 53 か国へ、インド由来変異株は 61 か国へ、南アフリカ由来変異株は 92 か国へと広がっているようです。また、2021 年 6 月 2 日に神戸大学から「日本国内で変異した可能性がある新たな新型コロナウイルス変異株」も報告されました。もし、水際対策で防げても、変異は日本国内でも起こる事を教えてくれています。事実、数限りない種類の新型コロナウイルスの変異株が世界中から報告され続けています。2021 年 6 月 3 日時点で報告されている変異株の種類にご興味があられる方は、https://cov-lineages.org/lineage_description_list.html をご覧ください。また世界中から蓄積された膨大な情報により各アミノ酸変異の特徴も解明され、変異株も未知ではなくなってきました。「変異株」という言葉で過剰に反応することなく、科学的根拠にもとずいた冷静な対応・対策が必要なのかもしれません。



2021 年 6 月 14 日に米国 CDC のホームページを見ると、インド由来変異株のうち「B.1.617.2」株（WHO による新名称はデルタ株）が Variants of Concerns へと警戒レベルが格上げされました。新たに 69 番目と 70 番目のアミノ酸が欠失することにより感染性が増した可能性があるのかもしれませ（Sheikh A, *Lancet* 2021, 6/14)。

Variants of Concerns（警報）

WHO名	由来	PANGO名	特徴的変異領域				
アルファ株	イギリス	B1.1.7					N501Y
ベータ株	南アフリカ	B1.351	K417N			E484K	N501Y
ガンマ株	アマゾン	P.1	K417N			E484K	N501Y
デルタ株	インド	B1.617.2		L452R	T478K		

Variants of Interests（注意）

イプシロン株	カリフォルニア	B1.427		L452R			
ゼータ株	ブラジル	P.2				E484K	
イータ株	イギリス	B1.525				E484K	
テータ株	フィリピン	P.3				E484K	N501Y E1092K
イオタ株	ニューヨーク	B1.526	D253G				
カッパ株	インド	B1.617.1		L452R			
ラムダ株	ペルー	C.37		L452Q			

ワクチン効果や感染拡大の現状などを考慮して、米国疾患予防管理センター（CDC）は変異株の分類を 2021 年 9 月 21 日に変更されました。新たな分類は 4 段階で、警戒レベルの低い順に、「Variant of Being Monitored (VBM)」、「Varinat of Interest (VOI)」、「Variant of Concern (VOC)」、「Variant of High

Consequence （VOHC)」です。「デルタ株」はVOCに留められ、その他全ての変異株は「VBM」に格下げされました。今後は、未だ出現していない、ワクチン効果が期待できなくなる「VOHC」に世界が注視し、もし出現すれば、その時こそは世界への拡大を防ぐため即座の都市封鎖が必要になるのかもしれません。

2021年6月21日にペルーで感染拡大を続けている「ラムダ株（C.37)」の全遺伝子配列が報告されました（Wink PL, *medRxiv* 2021, 6/21)。「L452Q」、「G75V」、「T76I」、「F490S」、「L452Q」、「D614G」、「T859N」など、これまで報告された変異株と同じく10か所以上に遺伝子変異を持つようです。ラムダ株では、452番目のアミノ酸が、他の変異株のようにアルギニン（R）への変異でなくグルタミン（Q）（L452Q）へ変異しているようです。また、246番目から252番目のアミノ酸が欠失していると報告されています。ウイルスは変異する事が特徴のため、季節性インフルエンザのように膨大な種類の変異株が新型コロナウイルスでも次々に出現しています。どのような変異株に対しても、各自の感染対策に変化はなく、日本で現在使用されているワクチンも有効です。よって、新たな変異株の出現で一喜一憂するのでなく、冷静な対応が必要なのかもしれません。WHOが新型コロナウイルス変異株を「Variants of Interests（注意が必要な変異株)」と「Variants of Concerns（警戒が必要な変異株)」に分類されているので2021年6月28日時点の分類を整理してみました。

日和見感染症と知られるカビの感染では、地域により原因となるカビの種類が異なります。日本や欧米では、アスペルギルスと呼ばれる「白カビ（white fungus)」が主原因です。一方、インド、ペルーやブラジルなどの南米、そしてロシアではムコール症と知られる「黒カビ（black fungus)」が主体です。黒カビは土壌に常在しており、インドの黒カビの人口あたりの感染者数はサンフランシスコの80倍以上です。インドでの「デルタ株」流行では第1波に比べて25～50歳の死者が増えています。この原因となったのが黒カビの2次感染の可能性が2021年6月30日に報告されました(Asrani D, *Lancet Respiratory Medicine*

2021, 6/30)。黒カビ感染が少ない日本では、他の変異株に比べてデルタ株流行による死者の増加は考え難いのかもしれません。また、時期尚早ですが、ペルーで流行しているラムダ株の重症化にも黒カビが関与している可能性は否定はできません。

[(34) 変異したウイルスに対するワクチン効果と各自の対策は？]

新型コロナウイルスに実際感染して免疫軍との激戦が起こると、新型コロナウイルスの「どの部位でも狙える矢（IgG)」が作り出されます。T細胞部隊とB細胞部隊が密に情報を交換する事により、常に敵の急所を狙います。例えば、顔面を狙っていた矢に対してウイルスがうまく防御できるようになると、次はわき腹を狙い始めます。すなわち、免疫軍は、ウイルスのディフェンスを見ながら狙う場所を変えて敵をしとめます。一方、ワクチンはウイルス全体ではなく、一部分を抗原に用いるため全体を狙う多彩な攻撃はできません。しかし、ワクチンに用いられた部位の範囲内であれば、多彩な攻撃が仕掛けられます。例えば、頭をワクチンに用いた場合、顔面へのストレートパンチが防御されるようになると、アッパーにより顎を狙い始めます。すなわち、実際に感染してしまえば、ウイルスがどのようなディフェンスをしたとしても、加齢などにより衰えていない限りは免疫軍は狙いを変えて必ず相手をしとめてくれます。ワクチンも、敵が少しのディフェンスを覚えても柔軟に対処してくれますが、敵が「頭全体を完全に守るディフェンス」まで覚えてしまうと効果は無くなってきます。一方、抗体製剤は、常に同じ場所を狙い柔軟性がないのが欠点です。相手が完璧に顔面をガードしているのに、常に顔面にストレートパンチを放っているのと同じ状態です。よって、抗体製剤はウイルスの変異に対しては非常にもろくなります。



治療目的で既に使用されている国もある、「REGN10987 と REGN10933」と呼ばれる 2 種類の抗体を混ぜた抗体製剤に対してディフェンス（耐性）法を既に獲得した新型コロナウイルス変異株も出現してきているようです（Starr TN, *Science* 2021, 1/25）。REGN10933 は、「Y489H」や「F486I」と呼ばれる変異株、オランダとデンマークでミンクに流行を起こした「Y453F」と呼ばれる変異株に対して効果は無いと報告されています。また、REGN10987 は「N439K」変異株に対しては効果が引き出せないようです。REGN10987 と REGN10933 のどちらに対してもディフェンスができる「E406W」と呼ばれる変異株も存在するようです。一方、イギリスで流行中の「N501Y」変異株に対しては、REGN10987 と REGN10933 のどちも治療効果があると報告されています。

このように、新型コロナウイルスに感染して抗体産生が認められた方では、B 細胞部隊は新型コロナウイルスの異なった部位を標的とする様々な矢を作り出します。この「多様性」により、敵がどのように防御しても最後まで追い詰めます。この多様性が免疫軍の強さの秘訣です。新型コロナウイルス感染で作り出される矢のうち 19.6%は敵の鍵(スパイク)を標的としていると 2021 年 2 月 23 日に報告されました(Andreano E, *Cell*, 2021, 2/23)。このうち、S1 領域を狙う矢は 57.5%で、S2 領域を狙う矢は 7.3%のようです。また、新型コロナウイルス感染で作り出される矢には、感染を増悪させる可能性のある「抗体依存性感染増強現象（ADE)」は認められないと報告されています。

ウイルス変異がワクチン効果に及ぼす影響について新たな報告が 2021 年 2 月 10 日にありました（Wang Z, *Nature*, 2021, 2/10)。モデルナ社とファイザー社のワクチンは B 細胞の反応、すなわち矢（IgG）の産生を充分に引き出せるようです。どちらのワクチン接種でも異なった部位を狙う最低でも 128 種類の矢(IgG)が作り出され多彩な攻撃が仕掛けられます。これらの矢は、新型コロナウイルスが空き巣に入るための「鍵」を構成する土台の「どの部位を狙うか」により 4 つに分類されると報告されています。「クラス I」に分類される矢は 417 番目と 501 番目のアミノ酸を標的とし、「クラス II」の矢は 484 番目と 493 番目のアミノ酸を標的とし、「クラス III」の矢は 439 番目と 440 番目のアミノ酸を標的とするようです。これらの標的以外を狙う矢は「クラス IV」に分類されています。モデルナ社とファイザー社のワクチンでは、「クラス I」と「クラス II」の矢（IgG）が主に作り出される傾向にあり、イギリスで流行している 514 番目のアミノ酸が変異した「N501Y」株、および南アフリカで流行している 484 番目のアミノ酸に変異を持つ「E484K」株に対してはワクチン効果が低下する可能性が報告されています。

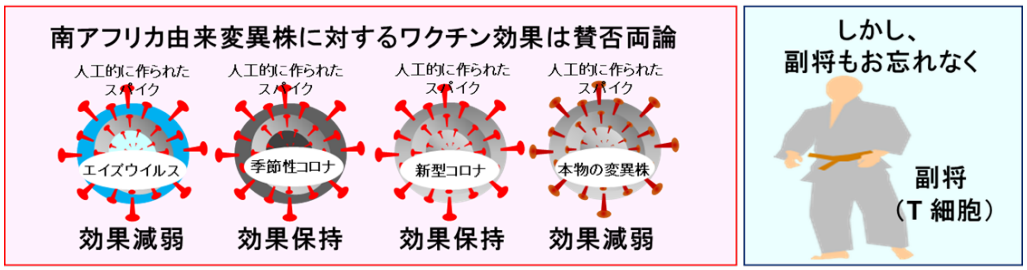
今回の報告では「イギリスで流行中の N501Y 株に対してワクチン効果の低下」が推測されています。一方、以前の論文では「ワクチン効果に影響はない」と報告されており賛否両論の結果です。今回の報告では「新型コロナウイルスのスパイクを発現させた HIV ウイルス」が用いられ、以前の報告では「新型コロナウイルスのスパイクを発現させた季節性コロナウイルス」が用いられています。使用するウイルスの種類により結果が異なった可能性は否定はできませんが、どちらの結果が正しいかを今判断する事は難しいと思います。しかし、世界中で既に 1 億人を超えるワクチン接種が進行中ですので「答え」は直ぐにわかると思います。

研究は爆発的な速度で進んでおり非常に心強い限りです。他のウイルスを代用するのでなく、新型コロナ

ウイルスに変異を加えたウイルスを用いた実験結果が 2 月 8 日に報告されました(Xie X, *Nat Med,* 2021, 2/8)。イギリス由来の 501 番目のアミノ酸が変異した状態、さらには南アフリカ由来の 3 ヶ所のアミノ酸が変異した状態でさえ、ファイザー社の RNA ワクチンは効果があると報告されています。また、「N501Y」変異株に対する中和効率がファイザー社の RNA ワクチンで 3.3 倍、アストラゼネカ社の DNA ワクチンで 2.1 倍低下する可能性が 2021 年 2 月 18 日に報告されました（Supasa P, *Cell,* 2021, 2/18)。抗体の強さは対数的に変化します。つまり、10 倍から 100 倍単位の変化で効果に影響が出始めるため、2.1 倍や 3.3 倍の変化では大勢に影響は与えません。事実、書者たちも「N501Y 変異株はワクチンから逃れる事はできない」と締めくくっています（Supasa P, *Cell,* 2021, 2/18)。3 月 3 日の報告によると、モデルナ社の RNA ワクチンとノバックス社のナノ粒子ワクチンも「N501Y」変異株に対して効果は維持できるようです（Shen X, *Cell Host Microbe*, 2021, 3/3)。

ノバックス社のナノ粒子ワクチンの効果は、「L452R」と「W152C」の変異に特徴ずけられるカリフォルニア由来の変異株に対して生体外の実験では 2〜3 倍低下する可能性があるようです。しかし、人へのワクチン効果に影響は与えないと 2021 年 4 月 7 日に報告されました（Shen X, *New England J Medicine*, 2021, 4/7)。一方、南アフリカ由来の「E484K + N501Y + D614G」変異株に対しては生体外実験で効果が 9〜14 倍低下する可能性があるようです。

少し気にかかる報告が 2021 年 2 月 22 日と 24 日にありました（Zhou D, *Cell* 2021, 2/24; Li Q, *Cell* 2021, 2/22)。人工的に遺伝子操作を加えた変異株ではなく、南アフリカ由来の実際の「E484K + N501Y + D614G」株を用いた実験結果では、ファイザー社の RNA ワクチンとアストラゼネカ社の DNA ワクチンの効果が 8〜9 倍低下する可能性が報告されています(Zhou D, *Cell* 2021, 2/24)。また、「E484K + N501Y + D614G」株は感染力に変化はないが、ワクチン効果が減弱する可能性も報告されています(Li Q, *Cell* 2021, 2/22)。3 月 8 日にも、南アフリカ由来の「E484K + N501Y + D614G」株に対して、ワクチン効果は 10.3 倍から 12.4 倍減少する可能性が報告されました（Wang P, *Nature* 2021, 3/8)。また、イギリス由来の「N501Y」変異株やブラジル由来の「E484K + N501Y + K417T」変異株に対してファイザー社の RNA ワクチンの効果に変化はない可能性が 3 月 8 日に報告されました（Liu Y, *New England J Medicine* 2021, 3/8)。一方、南アフリカ由来の「E484K + N501Y + D614G」変異株に対しては、ファイザー社の RNA ワクチン効果は落ちるようですが許容範囲内と報告されています。これまでの結果をまとめると、ワクチンは、イギリス由来の「N501Y」株を含む多くの変異株に有効なようです。一方、南アフリカ由来の「E484K + N501Y + D614G」株に対してのワクチン効果は、実験に用いるウイルスの種類などにより異なった見解が出されています。あくまでも生体外の実験ですので、人体の反応をどこまで反映するかは不明瞭です。しかし、南アフリカ由来の「E484K + N501Y + D614G」変異株に対しては細心の注意を払う必要がありそうです。



ただし、「変異とワクチン効果」に関するこれまでの実験は、すべて「抗体産生」、つまり大将にしか注目していません。敵を記憶できる細胞部隊である T 細胞、すなわち「副将」がないがしろにされています。新型コロナウイルス感染して抗体ができていなくても、T 細胞免疫はできていることは明らかです(Prendecki M, *Lancet*, 2021, 2/25)。よって、「E484K + N501Y + D614G」株に対して、ワクチンによる中和抗体の威力が落ちても、ワクチンに刺激された T 細胞部隊が確実に敵を撃退してくれると個人的には信じています。

ただし、T 細胞部隊には、中和抗体のように鍵を壊して敵の侵入を防ぐ事はできません。よって、ワクチンにより重症化は抑制できても、感染の抑制は難しくなるのかもしれません。しかし、重症化が抑制できれば一安心です。

免疫は常に訓練され「多様性」を獲得します。これにより、統一した意見に偏たるのでなく、異なった意見を取り入れながら「臨機応変に対処」できるようになります。この免疫の訓練を行うのが実際の感染とワクチンです。しっかりと訓練されていると、免疫は「敵」と「味方」を正確に判断し、敵である病原体は排除し、味方である自身の細胞には攻撃を仕掛けなくなります。この訓練が不十分だと、敵と味方の判断があいまいになり、味方すなわち自身の細胞にも攻撃を仕掛けて「アレルギー」や炎症性腸疾患などの「自己免疫疾患」を起こしてしまいます。また、免疫の訓練により得られる「多様性」は、「交叉免疫」と呼ばれる機序をも生み出します。例えば、犯人（ウイルス）の顔を覚えさすために指名手配の写真（ワクチン）を警察官（獲得免疫細胞）に配布します。勿論、指名手配写真を見た警察官は、犯人に遭遇すればすぐに逮捕できると思います。しかし、もし犯人が整形手術（変異）していた場合、経験の浅い警察官は犯人と遭遇しても見逃すかもしれません。一方、経験豊富で修羅場をくぐってきたベテランの警察官は、様々な要因を総合的に判断して、整形を見破り犯人を逮捕できるのかもしれません。つまり、整形を見破る能力が「交叉免疫」です。一方、指名手配写真（ワクチン）がなければ、ベテランの警察官とて犯人は逮捕できません。つまり、新型コロナウイルスが、どのように変異したとしても、交叉免疫により免疫軍が攻撃を仕掛けてくれる可能性があるわけです。事実、新型コロナウイルスの変異に対しても交叉免疫が働く可能性が 2021 年 3 月 12 日に報告されています（Garcia-Beltran WF, *Cell,* 2021, 3/12)。(交叉免疫の委細は、[再感染は？]の章の交叉免疫に記載しています)

変異株の発生を防ぐ事は困難と思います。事実、水際作戦で国内への流入を防ぐ事が至難の技である事を多くの国が既に教えてくれています。例えば、K 防疫で知られる韓国でさえ、南アフリカ由来変異株の流入は日本より多いようです。2021 年 4 月 7 日の韓国中央防疫対策本部の報告によると、これまでに 280 件のイギリス変異株、42 件の南アフリカ変異株が韓国で検出されており、南アフリカ変異株の割合が高くなっています。一方、厚生労働省の発表によると、イギリス変異株 627 件、南アフリカ変異株 15 件が日本で検出されており、南アフリカ変異株の割合が低く抑えられています。また、ウイルスは所構わず変異するのが特徴のため、日本国内で新たな変異株が生まれくる可能性もあります。2021 年 4 月時点で関西で拡大している新型コロナウイルスはイギリス由来の「N501Y」変異株のようです。一方、4 月 2 日の NHK ニュースによると、東京医科歯科大学病院に新型コロナウイルス感染で入院中の 12 人に「E484K」型の変異株が検出されたようです。また、直近 1 ヵ月を見ると 14 人中 10 人、すなわち 71%と増えてきていると報告されています。また、昭和大学病院からも新型コロナウイルス感染で入院中の 13 人中 5 人に「E484K」変異株が検出されたようです。関東では「E484K」変異株が主流となろうとしているのかもしれません。関東で検出された「E484K」変異株には、南アフリカ変異株やブラジル変異株のような「N501Y」の変異は認めていません。結論を出すには時期尚早ですが、日本で生まれた変異株の可能性も否定はできません。すなわち、変異株は「どこでも」そして「いつでも」生まれます。しかし、どのような変異株に対しても個人の対策は全く同じです。変異と言う言葉で過度に恐れられず、これまで通りの「うつさない、うつらない」の対策をお心掛け下さい。また、医学の進歩は本当に目覚ましく、様々な変異株に対する各社のワクチン効果について目を見張るスピードで報告されています。よって、これまでの報告を変異株ごとにまとめてみました。

● **イギリス由来変異株「N501Y」(WHO がアルファ株と命名)：**ファイザー社の RNA ワクチン効果は、通常の新型コロナウイルスに比べて、イギリス由来変異株に対して 1.7 倍減少する（Hoffmann M, *Cell* 2021, 3/20)、3.3 倍減少する（Supasa P, *Cell,* 2021, 2/18）可能性が報告されています。しかし、心配される

必要はありません。抗体の効果は対数的に変化するため、数倍程度の低下では態勢に全く影響を及ぼしません（Supasa P, *Cell,* 2021, 2/18)。また、イギリス由来変異株に対してアストラゼネカ社の DNA ワクチンの効果は 2.1 倍低下するようですが（Supasa P, *Cell,* 2021, 2/18)、70%以上の予防効果は保たれると報告されています（Karim SSA, *Lancet* 2021, 3/22)。モデルナ社の RNA ワクチンとノバックス社のナノ粒子ワクチンもイギリス由来変異株に対して効果は維持できるようです（Shen X, *Cell Host Microbe*, 2021, 3/3; Karim SSA, *Lancet* 2021, 3/22)。よって、イギリス由来の変異株に対して日本で用いられるワクチンは全て有効と考えて良いと思います。

ファイザー社の RNA ワクチン接種結果がイスラエルのエルサレムにある大学病院から 2021 年 3 月 23 日に報告されました（Benenson S, *New England J Medicine*, 2021, 3/23)。過去に新型コロナウイルスによる感染歴がない医療従事者のうち 98.9%に 1 回目接種が既に終了しています。1 回目接種から 2 週間が経過すると感染率は顕著に下がり始めるようです。また、イスラエルの感染者の 80%以上は「イギリス由来変異株」によるため、ファイザー社の RNA ワクチンはイギリス由来変異株にも十分な効果を持つという確固たる証明になると思います。

ほぼ全国民を対象とした、新型コロナウイルスに対するファイザー社 RNA ワクチンの感染予防効果の調査結果がイスラエルから 2021 年 5 月 5 日に報告されました（Haas EL, *Lancet* 2021, 5/5)。2021 年 1 月 24 日から 4 月 3 日までの新型コロナウイルス感染者は 232,263 人で、重症者は 4,481 人、死者は 1,113 人です。4 月 3 日時点での感染者の 94.5%は「N501Y」イギリス由来変異株と報告されています。つまり、イギリス由来変異株の現時点での重症化率は 1.93%、死亡率は 0.48%の計算になります。4 月 3 日には 16 歳以上の国民の 72.1%にファイザー社 RNA ワクチンの 2 回接種が終了し、その後感染者は劇的に減少しています。年齢別の感染予防効果は、16 歳から 44 歳で 96.1%、45 歳から 64 歳で 94.9%、65 歳から 74 歳で 94.8%、75 歳から 84 歳で 95.1%、85 歳以上で 94.1%と報告されています。また、死亡につながる重症化の予防効果は、16 歳から 44 歳で 100%、45 歳から 64 歳で 95.8%、65 歳から 74 歳で 96.9%、75 歳から 84 歳で 97.6%、85 歳以上で 97.4%です。この大規模調査は「ファイザー社 RNA ワクチンの感染予防および重症化予防効果は非常に高く高齢者にも有効である」、「イギリス由来の N501Y 変異株に対しても強い予防効果を持つ」、そして「16 歳未満に接種しなくても集団免疫は充分確保できる」事を科学的に教えてくれています。

イギリス由来変異株に対するファイザー社RNAワクチン効果

	16～44歳	45～64歳	65～74歳	75～84歳	85歳以上
感染予防	96.1%	94.9%	94.8%	95.1%	94.1%
重症化予防	100%	95.8%	96.9%	97.6%	97.4%

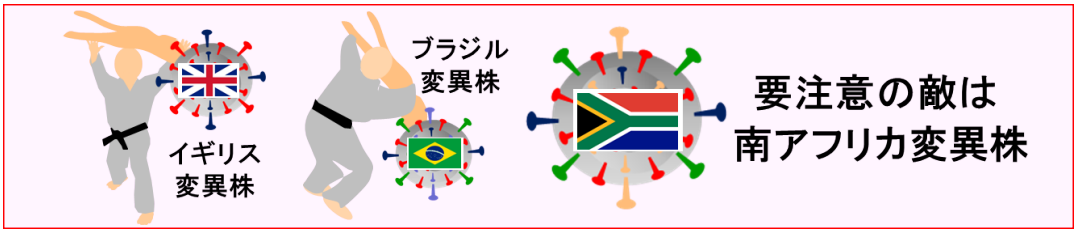
デンマークから 50,958 人の新型コロナウイルス感染者を対象とした「アルファ株」感染の特徴が 2021 年 6 月 22 日に報告されました（Bager P, *Lancet Infectious Disease* 2021, 6/22)。他の変異株に対して、「アルファ株」では 60 歳以上の感染者割合が 22.9%から 11.3%に低下したようです。ウイルス自体の影響より、高齢者に焦点をあてた感染予防対策が功を奏した可能性が報告されています。一方、「0 歳から 29 歳」の感染者割合は、「アルファ株」と他の変異株で差はないようです。

● **ブラジル由来変異株「E484K + N501Y + K417T」（WHO がガンマ株と命名）**：ファイザー社の RNA ワクチン効果はブラジル由来変異株に対しては最大で 5 倍減弱する可能性（Hoffmann M, *Cell* 2021, 3/20）はあっても、ワクチンの予防効果に大きな影響を与えない可能性が報告されています（Liu Y, *New England J Medicine* 2021, 3/8)。また、アストラゼネカ社の DNA ワクチンはブラジル由来変異株に対し効果を 70%

以上維持できるようです（Karim SSA, *Lancet* 2021, 3/22)。ブラジル由来の変異株に対して日本で用いられるワクチンの効果は少し落ちる可能性は否定はできませんが、態勢に影響はないのかもしれません。

ブラジル由来の変異株に対して、モデルナ社の RNA ワクチンに誘導される中和抗体の効果は 4.8 倍、ファイザー社の RNA ワクチンで誘導される中和抗体の効果が 3.8 倍低下する可能性が「生体外実験」を用いて 2021 年 4 月 17 日に報告されました（Wang P、*Cell Host Microbe* 2021, 4/17)。中和抗体の生体内の効果は対数的、つまり 10 倍単位の変化でようやく影響を与えます。また、中和抗体以外にも T 細胞部隊が実際は生体内でウイルスの撃退を行ってくれていますが、中和抗体の生体外実験では T 細胞の効果は加味されません。つまり、生体外実験でのこの程度の低下では、これまで蓄積された結果からすると、大勢に影響は無いと考えて良いと思います。

● **南アフリカ由来変異株「E484K + N501Y + D614G」（WHO がベータ株と命名）**：ファイザー社の RNA ワクチン効果は南アフリカ由来変異株に対しては最大で 7.9 倍低下する可能性（Hoffmann M, *Cell* 2021, 3/20）や 8～9 倍低下する可能性も報告されています（Zhou D, *Cell* 2021, 2/24)。しかし、8～9 倍と値は高めですが、「ワクチン効果は落ちても許容範囲内」という報告もあります（Liu Y, *New England J Medicine* 2021, 3/8)。また、南アフリカ由来変異株に対して、ノバックス社のナノ粒子ワクチンの効果は 49%まで、ジョンソンアンドジョンソンの DNA ワクチンの効果は 57%まで低下する可能性が報告されています（Karim SSA, *Lancet* 2021, 3/22)。一方、南アフリカ由来変異株に対して、アストラゼネカ社の DNA ワクチン効果は 22%まで減少してしまうようです（Karim SSA, *Lancet* 2021, 3/22)。また、南アフリカでのアストラゼネカ社の DNA ワクチンの臨床試験結果が 3 月 16 日に報告されました（Madhi SA, *New Engl J Medicine*, 2021, 3/16)。注意が必要な結果です。1,010 人が臨床試験に参加されています。偽薬を投与された群で新型コロナウイルスに感染したヒトは 3.2%、アストラゼネカ社の DNA ワクチンを投与された群では 2.5%です。ワクチンの抑制効果は僅か 10.4%しか認められていません。また、92.9%の感染者に南アフリカ由来の変異株が確認されています。つまり、アストラゼネカ社の DNA ワクチンは南アフリカ由来変異株に対して効果がないと考えてよいのかもしれません。やはり、「南アフリカ由来の変異株」が要注意なようです。



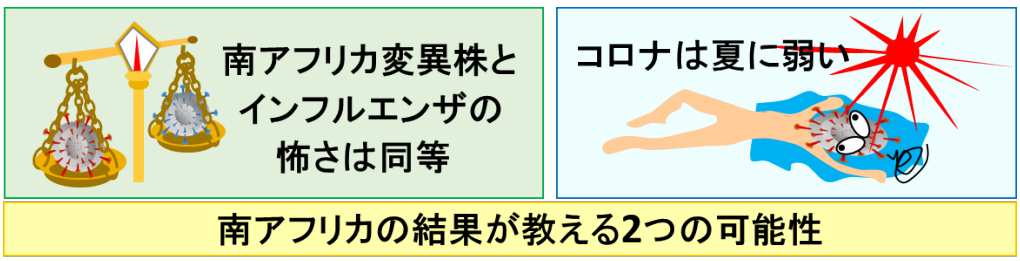
生体外の実験では、ファイザー社 RNA ワクチンの南アフリカ由来変異株に対する予防効果について「効果充分」又は「低下」と異なった結果が報告されています。一方、2021 年 4 月 1 日のファイザー社のプレスリリースによると、対象者は 800 人と少いですが、ファイザー社 RNA ワクチン接種は南アフリカでも 100%の予防効果を示したようです。生体外とは異なる生体内の結果ですから、対象者は少なくとも期待が持てる結果かもしれません。

交叉免疫は、整形手術（変異）で顔を変えても敵を見極めることができる免疫の能力で非常に頼りになります。ワクチンによる免疫軍の再訓練（免疫のブースト）が交叉免疫を蘇えさせる可能性が 2021 年 4 月 7 日に報告されました（Lustig Y, *New England J Medicine*, 2021, 4/7)。18 人と対象者は少ないですが期待が持てる結果かもしれません。抗体量は幾何抗体価（Geometri titer）で表示されています。変異の無い新型コロナウイルスに感染した経験のある方の抗体が敵を撃退する能力は、実際に感染した新型コロナウイルスに対して 456、感染した経験の無いイギリス由来「N501Y」変異株に対しては 256 と抑制効果を認めています。つまり、1 か所しか整形手術（変異）をしていないイギリス由来の変異株に対しては、通常で

も交叉免疫が働いていることになります。しかし、ブラジル由来「E484K + N501Y + K417T」変異株に対しては 71、南アフリカ由来の「E484K + N501Y + D614G」変異株に対しては 8 と効果がありません。ブラジル由来や南アフリカ由来のように 3 か所も整形手術（変異）されると、交叉免疫も機能しにくくなるのかもしれません。しかし、ファイザー社の RNA ワクチンを 1 回接種して僅か 1 週間が経過すると、抗体が撃退する能力は実際に感染した新型コロナウイルスに対しては 9,195、イギリス由来変異株に対しては 8,192、ブラジル由来変異株に対しては 2,896、南アフリカ由来変異株に対してでさえ 1,625 と 228 倍の増強が認められると報告されています。

変異株だからと言って「治療法」や「個人の予防対策」は全く変わりません。つまり、「どの変異株に感染しているか」を感染者全員に検査する必要はないと思います。季節性インフルエンザのように「定点観察」、つまり無作為に抽出した患者さんの遺伝子の網羅解析(DNA シークエンス)を行い「どの地域で、どのような変異株が主体であるか」を行政機関が把握し、蔓延防止対策や緊急事態宣言などの発出の参考にされるべきと思います。また、検査時間が短いからとイギリス由来変異株や南アフリカ由来変異株など既存の変異株の検出キットがあるようですが、変異株対策には意味がないと思います。ウイルスは日々変異するのが特徴です。つまり、あなたの街で新たな変異株が今発生しるかもしれません。しかし、既存の変異株を検出するキットでは、新たな変異株は全て見逃されてしまいます。

南アフリカにおけるノバックス社のナノ粒子ワクチンの臨床試験結果が 2021 年 5 月 5 日に報告されました(Shinde V, *New England J Medicine* 2021, 5/5)。感染者の 51%は南アフリカ由来の「E484K + N501Y + D614G」変異株が原因です。感染予防効果は 60.1%と報告されています。非常に興味深い結果は、ワクチン接種時に既に新型コロナウイルスに対する抗体が陽性、つまり「既に感染した経験がある方」は 30%もいらっしゃり今回の解析から除外されています。この結果は、南アフリカ国民の 35%から 60%は既に感染歴があるというこれまでの報告と類似します。ジョンホプキンス大学の JHU CSSE COVID-19 によると、2021 年 5 月 5 日時点の南アフリカの新型コロナウイルス感染者累計数は約 160 万人で死者数は 54,735 人です。死亡率は 3.42%の計算になります。一方、南アフリカの人口は 5,856 万人で、そのうち 30%が既に感染していたとすると、感染者累計は約 1,756 万人の計算になります。死者数は 54,735 人ですので、死亡率は 0.31%となり、季節性インフルエンザと同程度です。また、南アフリカでは第 2 波に比べて感染者が 1/10 以下に減少した状態を現在維持しています。ワクチン接種前に自然感染により「集団免疫を既に獲得している」可能性と、季節が真逆の南半球にある南アフリカでは「夏だったため感染が抑えられていた」可能性の２つが考えられます。どちらにしても良い情報かもしれません。集団免疫を獲得できていないとすると「夏になると感染は自然に抑制できる」事を教えてくれています。もし、感染抑制が夏と関係ないとすれば「集団免疫が常に備わるほど南アフリカでは感染が蔓延していた」、つまり「新型コロナウイルスの死亡率は季節性インフルエンザ並み」という事になります。事実、無症状者が多い感染症では死亡率は流行期に推測された値より大幅に低下する傾向があるようです。私は「夏に感染は減少し」さらに「死亡率は南アフリカ由来の変異株でさえ季節インフルエンザと同程度」のどちらも正しい事を祈っています。



カーターから 385,853 人を対象としたファイザー社の RNA ワクチンの効果結果が 2021 年 5 月 5 日に報告されました(Abu-Raddad LJ, *New England J Medicine* 2021, 5/5)。カーターでは、イギリス由来の変異株が

44.5%で南アフリカ由来の変異株が 50%と両方が均等に蔓延しているようです。2 回目を接種して 14 日目の感染予防効果は、イギリス由来変異株に対しては 89%，南アフリカ由来変異株では 75%と報告されています。南アフリカ由来変異株に対して感染予防効果は少し下がるのかもしれません。しかし、ご安心下さい。ワクチンの真の目的は重症化の予防です。ファイザー社 RNA ワクチンの重症化予防効果は、どちらの変異株に対しても 97.4%と非常に高いようです。

アストラゼネカ社DNAワクチンの南アフリカでの臨床試験結果が2021年5月20日に報告されました(Madhi SA, *New England J Medicine* 2021, 5/20)。18 歳から 65 歳までの HIV が陰性の方に、アストラゼネカ社 DNA ワクチンが 2 回接種されています。ワクチン接種者 750 人中に軽症から中等症の新型コロナウイルス感染者は 19 人（2.5%）で、偽薬投与群 717 人中では 23 人（3.2%）と報告されています。感染予防効果は 29.1%と低いようです。南アフリカの新型コロナウイルス感染者のうち 95.1%は、南アフリカ由来変異株と報告されています。変異株で計算すると、アストラゼネカ社の DNA ワクチンの感染予防効果は 10.4%とさらに低くなるようです。

アカゲザルを用いた実験で、アストラゼネカ社 DNA ワクチンが「ベータ株」に対して交叉免疫により強力な T 細胞部隊が誘導できる可能性が 2021 年 6 月 23 日に報告されました（Yu J, *Nature* 2021, 6/23)。つまり、アストラゼネカ社 DNA ワクチンはベータ株に対する感染予防効果は低下しても、重症化予防には充分貢献できることを意味します。

モデルナ社RNAワクチンのアルファ株とベータ株に対する感染予防効果が2021年7月9日に報告されました（Chemaitelly H, *Nat Med* 2021, 7/9)。「アルファ株」に対する感染予防効果は、1 回目接種後 14 日目で 88.1%、2 回目接種後 14 日目で 100%と報告されています。また、「ベータ株」に対する感染予防効果は、1 回目接種後 14 日目で 61.3%、2 回目接種後 14 日目で 96.2%のようです。また、重症化の予防効果は 1 回目接種後 14 日目で 81.6%、2 回目接種後 14 日目で 95.7 と報告されています。

● **インド由来変異株（WHO がデルタ株と命名）：**インド由来の変異株が問題となっています。カリフォルニア由来の「L452R」変異と南アフリカ由来やブラジル由来変異株の特徴である「E484Q」変異の両方を持つため、「Double mutant （二重変異株)」と呼ばれています。2021 年 4 月 24 日のナショナル・パブリック・ラジオ（NPR）で米国スクリプス研究所の Kristian Andersen 先生が、インド由来変異株は「L452R」と「E484Q」の 2 ヵ所の変異に加えて約 11 ヵ所の変異も加わっており「二重変異株」の呼び名は不適切とおしゃていました。ウイルスは日々変異を繰り返します。事実、各地域で新たに発見される変異株は、既に数ヵ所以上の変異を持っています。つまり、限られた箇所の変異だけを PCR で検査しても意味がなく、ウイルスの全長遺伝子解析（DNA シークエンス法）により全ての変異を把握する必要があります。

カリフォルニア由来の変異株は「L452R」の変異を持つウイルスとして知られていますが、「S13I」と「W152C」の変異も持っていることが 2021 年 4 月 20 日に報告されました（Deng V, *Cell* 2021,4/20)。感染力は 20%程度増強していますが、イギリス由来の「N501Y」変異株よりは弱いと報告されています。2020 年 5 月に発見され、2020 年 9 月に蔓延を始め 2021 年初頭にはカリフォルニアで検出される新型コロナウイルスの半分以上まで拡大を続けています。カリフォルニア由来の変異株に対する抑制効果を調べる生体外の実験では、既存の新型コロナウイルス感染者の血漿では 4～6.7 倍、ワクチン接種者の血漿では抑制効果が 2 倍低下する可能性があるようです。しかし、生体外での実験における、この程度の低下ではワクチン効果の大勢に影響ない事は既にわかっています。事実、カリフォルニア州の 2020 年 12 月 26 日の新規感染者数は 64,987 人ですが、ワクチン接種が進んだ 2021 年 4 月 27 日の新規感染者数は 1,839 人と 30 倍以上の減少

を認めています。

カリフォルニア由来変異株は「適応性の高いウイルス」と表現されています（Thesnokova V, *BioRxiv* 2021, 3/11）。感染力は20%程度しか増強していないにも関わらず、変異を繰り返し世界中に既に蔓延しています。つまり、人類と共存しやすい適応性を持っていると言う事になるのかもしれません。強毒化したウイルスは人類と共存できないため、弱毒化していると考えるのが妥当かもしれません。カリフォルニア由来変異株に、ワクチン効果の低下をもたらす可能性がある「E484Q」変異が加わったウイルスがインド由来の変異株です。インド由来変異株についての情報は現時点でほぼ無い状態で、細心の注意が必要かもしれません。しかし、Kristian Andersen 先生が言われるように「インド由来変異株に対するワクチン効果は少し低下しても大勢に影響は無い」と個人的には信じています。また、インド由来変異株は感染力を増しても毒性は減弱している可能性も否定はできません。なぜなら、変異株流行前の 2020 年 4 月 27 日時点のインドの新規感染者数は 77,266 人で死者数は 3,293 人です。死亡率は 1.37%の計算になります。一方、変異株が主体をしめた 2021 年 4 月 27 日時点での新規感染者数は 360,927 人で死者数は 3,293 人です。昨年に比べて感染者数は爆発的に増えていますが、死亡率は 0.91%と逆に低下傾向を示しています。

2021 年 5 月 19 日のロイターの報道によると、感染症数理モデルの世界的第一人者で、第 1 波の時にイギリスのロックダウンを強行されたインペリアル大学のニール・ファーガソン教授が、インド由来変異株に関する意見を述べられています。「100%の自信はないが、感染力は当初懸念されたほど強くないだろう」と言う見解です。インド由来変異株は移民の方によりイギリスに持ち込まれ、移民の方の「多世代世帯」と「スラム街」といった特殊な生活様式により変異株の急速な拡大を一部の地域で起こした可能性が考えられるようです。また、ジョンソン首相は「インド由来変異株に対してワクチンが充分な予防効果がある事を示すデータが蓄積されてきている」と述べられています。

2021 年 5 月 21 日の英国公衆衛生庁（Public Health England）の報告によると、ファイザー社 RNA ワクチンを 2 回接種した場合の感染予防効果は、イギリス由来変異株「B.1.1.7」に対して 93%で、インド由来変異株「B.1.617.2」に対しては 88%と報告されました。1 回接種では、インド由来変異株「B.1.617.2」に対して効果が弱い可能性があるため、ワクチンは必ず 2 回接種するように呼びかけられています。一方、アストラゼネカ社の DNA ワクチンのインド由来変異株に対する感染予防効果は 60%と報告されています。

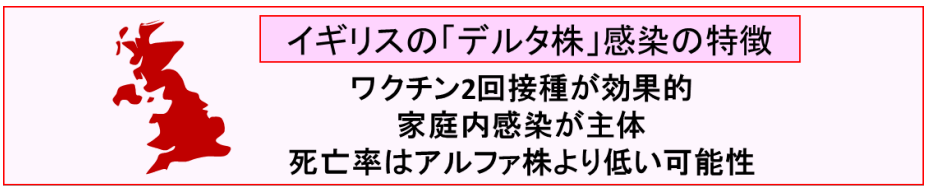
米国 CDC は、2021 年 6 月 14 日にインド由来変異株「B.1.617.2」（WHO による新名称はデルタ株）の警戒レベルを「Variants of Interests」から「Variants of Concerns」へ格上げされました。また、デルタ株に対する調査結果も 2021 年 6 月 14 日にスコットランドから報告されました（Sheikh A, *Lancet* 2021, 6/14）。デルタ株は、若者においても入院が必要となる重症化率を「1.85 倍増加」させる可能性が報告されています。しかし、肥満や基礎疾患などの重症化要因が無い方では、重症率に変化は与えないようです。重症化要因を多く持つ方は、デルタ株に対して注意が必要かもしれません。

	デルタ株に対する	
	感染予防効果	重症化予防効果
ファイザー社RNAワクチン	∨ 79%	96%
アストラゼネカ社DNAワクチン	∨ 60%	92%

また、スコットランドにおけるワクチンの「デルタ株」に対する予防効果も報告されています（Sheikh A, *Lancet* 2021, 6/14）。2 回接種後 14 日目の感染予防効果は、ファイザー社の RNA ワクチンではイギリス由来変異株（WHO による新名称はアルファ株）に対して 92%、デルタ株に対して 79%と報告されています。

また、アストラゼネカ社の DNA ワクチンではアルファ株に対して 73%、デルタ株に対して 60%のようです。イギリス公衆衛生庁（Public Health England, PHE）は、デルタ株感染で入院治療が必要となる重症化の予防効果は、ファイザー社 RNA ワクチン 2 回接種後で 96%、アストラゼネカ社 DNA ワクチン 2 回接種後で 92%と 2021 年 6 月 14 日に報告されました。また、ワクチン接種後の再感染率は 0.4%と 2021 年 6 月 17 日に報告されています。ファイザー社の RNA ワクチンはデルタ株に対しても充分な感染予防と重症化予防効果を発揮してくれるようで「ひと安心」です。また、ファイザー社 RNA ワクチンはデルタ株に対して有効である事が生体外の実験でも 2021 年 6 月 10 日に報告されました（Liu J, *Nature* 2021, 6/10)。

イギリス公衆衛生庁(PHE)の 2021 年 6 月 19 日の報告では、イギリスで検出される新型コロナウイルスの 99.9%は「デルタ株」のようです。60%の感染は「家庭内感染」と報告されています。高齢者施設などでは多くの方が、2 回のワクチン接種をすでに終了されています。よって、これまでの感染様式と異なり、ワクチン接種を受けられなかった家庭がデルタ株感染のホットスポットとなっているのかもしれません。また、PHE は「判断は時期尚早であるが、デルタ株による死亡率はアルファ株より低い」可能性を報告されています。

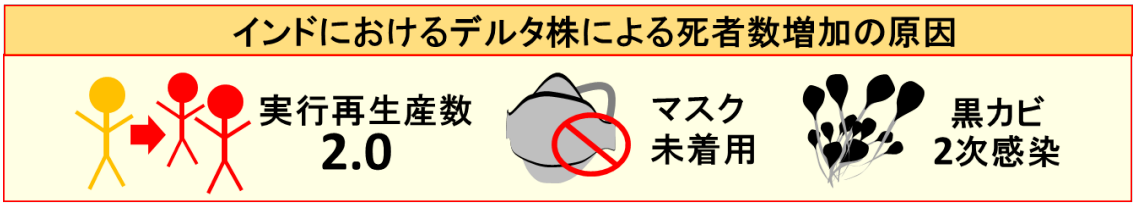


スコットランドでは 2021 年 6 月 1 日時点で 65 歳の高齢者の 88.8%にワクチンの 2 回目接種が終了しています。「アルファ株」が流行した 2020 年 10 月 28 日時点の一日あたりの感染者数は 1,357 人で、「デルタ株」が流行している 2021 年 6 月 16 日時点は 950 人と再度増加を認めています。しかし、死者数は 2020 年 10 月 28 日が 34 人/日に対し、現在は毎日 1 人と完全にデルタ株感染による死者数を抑え込んでいます。また、イギリスでも、「アルファ株」が流行した 2021 年 1 月 7 日時点の感染者数は 57,234 人/日で、「デルタ株」が流行傾向を示している 2021 年 6 月 16 日時点は 7,723 人と増加の兆しを認めています。しかし、2021 年 1 月時点の死者数のピークは 1,228 人/日（1 月 27 日）に対して、6 月 16 日時点の死者数のピークは 9 人とデルタ株感染による死者数が完全に抑え込めています。やはり、ファイザー社の RNA ワクチン接種が高齢者に進めば、「デルタ株の流行で感染者が増えたとしても、重症化する方は少なく医療崩壊を招く可能性がほぼなくなる」事を教えてくれているのかもしれません。

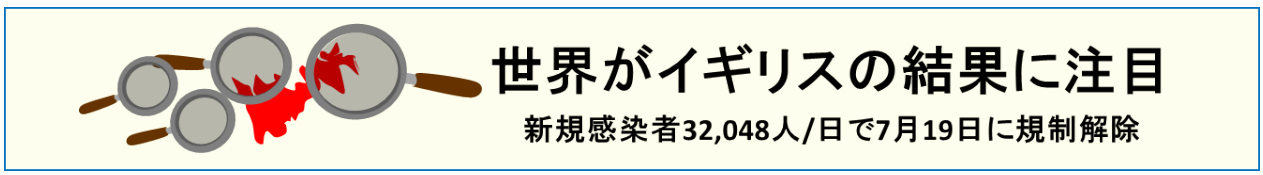
NHK の新型コロナウイルス特設サイトによると 2021 年 6 月 19 日時点の 65 歳以上の高齢者で 1 回以上ワクチン接種を受けられている方が 50%を超える都道府県は、佐賀県の 61.8%を筆頭に岐阜、石川、岡山、愛知、和歌山、鳥取、山形、山口、宮崎、福井、高知の 12 県もあります。東京都も 46.2%に達しています。高齢者の接種率が最も低いのは北海道の 30.9%です。地域別で見て接種率が最も低いのは、関東甲信越では栃木県の 33.8%、東海北陸では静岡県の 36.9%、近畿では兵庫県の 37.4%、中国では広島県の 39.9%、四国では愛媛県の 39.4%、九州沖縄では沖縄県の 37.7%です。接種率が低くても全都道府県で 30%を既に超えています。高齢者の接種が進めば、感染者が増えても重症者が増えない事はイギリスとスコットランドが教えてくれています。今後は、「感染者数」で右往左往するのでなく、「重症者数」を主体に公的対策を判断するフェーズに入ったのかもしれません。

インドでは「ホーリー祭」に伴う人出とデルタ株の出現により 2021 年 5 月 6 日には新型コロナウイルス感染者が 41 万人を超える爆発的な拡大を認めました。しかし、2021 年 6 月 24 日には感染者数は 5 万人と急速な減少を認めています。この急速な減少には臨機応変なワクチン接種が功を奏した可能性が 2021 年 6 月 29 日に報告されました(Bekliz M, *Lancet Microbe* 2021, 6/29)。インドでは、アストラゼネカ社の DNA ワクチンと、インドで開発されたコバクシン(BBV152)と呼ばれるウイルス全粒子不活化ワクチンが使用され

ています。感染拡大前は、医療従事者と 60 歳以上を優先にワクチン 2 回接種が行われていました。しかし、爆発的な拡大に対応するため、完璧な 2 回接種でなく、少しでも免疫をつけてもらうために、「18 歳以上の国民の 75%に、まずは 1 回接種する」方針に変えられ良い結果が導けたようです。感染拡大の強い地域からの優先接種も考慮されたようですが、地域の決定には時間を要するため、タイムロスをなくしてできるだけ早急に対象するための苦肉の策だったようです。しかし、「案ずるより産むが易し」で、この判断が正しかった事を結果が教えてくれているかもしれません。18 歳以上の 75%にワクチンが 1 回接種できた場合、ウイルスの実行再生産数が「2」で、皆さんが普通に生活されても死者数は 37%減らせると報告されています。マスク着用やソーシャルディスタンスに心がければ 45%減らせるようです。日本でこれまで指標とされてきた実行再生産数は「1.2」ぐらいで、大阪府の感染拡大時には「1.38」を示しています。インドとは余りにかけ離れています。また、義務化無くしてはマスクを着用されないインドと異なり、日本では殆どの方が自発的にマスクを着用されています。その上、日本で使用されているワクチンはインドで用いられているワクチンよりも効果が強い事が明白です。また、日本では稀な黒カビの 2 次感染がインドでの新型コロナウイルス感染による死亡率を増加させたようです(Asrani D, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 6/30)。どの様な状況を想定しても、「デルタ株」により日本がインドの様な被害に遭う可能性は無いと考えるのが科学的に妥当と思います。



イギリスからの最新の新型コロナウイルス感染情報が 2021 年 7 月 12 日に発信されました (Burki TK, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 7/12)。2021 年 7 月 6 日時点で 1 回ワクチン接種を受けた方は 86%、2 回目の接種が終了された方は 64%です。7 月 7 日の新規感染者数は 32,548 人で、95%%は「デルタ株」の感染です。初期の新型コロナウイルスに比べて、「アルファ株」では感染力が 60%増強し、「デルタ株」では更に 60%増強したと報告されています。しかし、今回のデルタ株流行では、アルファ株に比べて入院者は極端に少なくなっています。デルタ株はアルファ株に比べて症状が弱いため、多くの感染者が出歩き感染拡大に拍車をかけているようです。このように感染力が強いウイルスに対して集団免疫を獲得するためには 85%以上の国民がワクチンを接種する必要があるようです。ウイルスは人類との共存を模索し、最終的には「感染力を増しながら病原性が下がる」傾向にあります。例えば、日本でも季節性インフルエンザは毎年 1,000 万人以上に感染しますが、死者数は 3,000 人に留まっています。新型コロナウイルスも季節性インフルエンザに近づいて来たのかもしれません。イギリスで行動制限を解除した場合、デルタ株の新規感染者数は 1 日あたり 10 万人を超えると試算されています。それでも、2021 年 7 月 19 日に行動制限解除が予定されています。マスク着用も必要なくなります。イギリスの結果を冷静に見守る必要があり、今後の対策決定に貴重な情報を提供してくれると思います。



米国 CDC が 2021 年 7 月 16 日にデルタ株のクラスターを「Morbidity and Mortality Wee Report」に報告されました。オクラハマ州のスポーツジムでクラスターが発生し、194 人が濃厚接触者として認定されています。日本との大きな違いは、このスポーツジムではマスク着用は無く、換気も不十分で、器具の消毒も不十分であったようです。この様な状態で屋内スポーツに興じれば多くの濃厚接触者が出る事は容易に推測できます。感染が確認された方のうち 85%はワクチン未接種者で、6%は 1 回しか接種されていない方

のようです。ワクチンを 2 回接種された 4 人にも感染が確認されましたが軽症のようです。やはり、ファイザー社 RNA ワクチンまたはモデルナ社 RNA ワクチンを 2 回接種すれば「デルタ株に対しても感染しにくく、感染しても軽症か無症状で済む」ようです。

イギリスから「National vaccination registry」を用いた国民単位での大規模調査結果が 2021 年 7 月 21 日に報告されました(Bernal JL, *New England J Medicine* 2021, 7/21)。38,592 人の新型コロナウイルス感染者に対するウイルスの遺伝子検査も行われています。「アルファ株」の年代別感割合は、16 歳～29 歳が 35.9%、30～49 歳が 48%、50～69 歳が 14.7%と報告されています。「デルタ株」では 16 歳～29 歳が 36.8%、30～49 歳が 46.7%、50～69 歳が 15.1%です。デルタ株とアルファ株の感染に年齢差は無いようです。日本では、デルタ株の感染蔓延により 40 歳代と 50 歳代の入院患者さんが増えたようですが「ワクチンにより 65 歳以上の入院が減った結果を反映している」と考えて科学的に妥当と思います。事実、ワクチンを 2 回接種するとデルタ株に対する予防効果が強いようです。ファイザー社 RNA ワクチンを 2 回接種した場合の感染予防効果は、アルファ株に対し 93.7%、デルタ株に対し 88%と報告されています。また、アストラゼネカ社 DNA ワクチンを 2 回接種した場合は、アルファ株では 74.5%、デルタ株では 67%のようです。

アルファ株とデルタ株の年齢別感染割合(%)

	16~29歳	30~39歳	40~49歳	50~59歳	60~69歳	70歳以上
アルファ株	35.9	28.3	19.7	10.3	4.4	1.4
デルタ株	36.8	27.2	19.5	10.9	4.2	1.4

イギリスでは、欧州サッカー選手権の影響で「デルタ株」の感染拡大を認めながらも、ワクチン接種を考慮され 2021 年 7 月 19 日に「規制解除」に舵をきられました。解除後の 2021 年 7 月 22 日から新規感染者の「減少傾向」を認めています。ワクチン接種前の第 2 波では 2021 年 1 月 8 日に新規感染者数が 68,053 人/日に達し、死者数は 1 月 20 日には 1,820 人/日に上っています。一方、今回の第 3 波では新規感染者は 2021 年 7 月 16 日に 51,273 人/日に達しながらも、死者数は 7 月 24 日の 86 人/日が最高です。ワクチン接種により、死亡率は約 16 倍抑えられています。イギリスでは、新型コロナウイルスの医療的・社会的影響は、季節性インフルエンザと同程度になりつつあるのかもしれません。

イギリスの規制解除後の対策がヒントになる可能性があるため、イギリス公衆衛生庁（Public Health England, PHE）に示されている行動制限解除後のイギリスの対策を調べて見ました。大筋は以下に示す 6 点のようです。

① 訪問者とは屋外で会い、屋内で会う場合は窓やドアを開けての換気
② 混雑した場所や公共交通機関でのマスク着用
③ 石鹸を使った 20 秒以上の定期的な手洗い
④ 新型コロナ症状（COVID symptom）が出た場合は自宅待機（自己隔離）して、自宅又はドライブスルーで PCR 検査を受ける（PCR キットは政府が自宅に郵送）
⑤ 新型コロナ症状が無い場合は、自宅で抗原検査（抗原検査キットは政府が自宅に郵送）
⑥ 他疾患で入院する場合や、旅行時には抗原検査を受ける

興味深い点は、症状により検査法が使い分けられています。新型コロナ症状（COVID symptom）は、「高熱」、「継続する咳の出現」、「味覚または嗅覚の変化」と定義されています。また、自宅療養（自主隔離）が原則行われているようです。感染者が多い「デルタ株」で、軽症の陽性者を入院させた場合、結果は火を見るよ

りも明らかなため合理的な対策かもしれません。例えば、季節性インフルエンザで発熱し、抗原検査で陽性となった感染者全てを観察入院させれば、数日で医療崩壊を起こすのかもしれません。デルタ株の感染力は強いため「ワクチン接種者にも混雑した場所や公共交通機関でのマスク着用」を推奨されています。アメリカ CDC も同様の指針で、「ワクチン接種者に対し、感染拡大地域の公共屋内施設でのマスク着用」を推奨されています。

		イギリス 2021年7月26日時点	日本 2021年7月26日時点
新規感染者数/日	ワクチン開始前	68,053人	7,234人
新規感染者数/日	ワクチン開始後	51,273人	5,397人
死者数/日	ワクチン開始前	1,820人	118人
死者数/日	ワクチン開始後	86人	20人
人工呼吸器装着患者数/日	ワクチン開始前		630人
人工呼吸器装着患者数/日	ワクチン開始後		343人
ワクチン1回接種率（18歳以上）		88.1%	約46%
ワクチン2回接種率（18歳以上）		70.5%	約31%
浸透したマスク文化		✕	○
X-ファクター		✕	○
RNAワクチン接種		△	○
7月26日時点の医療逼迫の懸念		なし	？

2021 年 7 月 26 日時点のイギリスのワクチン接種率は、18 歳以上で 1 回接種は 88.1%、2 回接種は 70.5%とイギリス公衆衛生庁（Public Health England, PHE）が報告されています。日本では 2021 年 7 月 26 日時点で、46,250,270 人が 1 回目接種を、31,476,719 人が 2 回目接種を終了されています。イギリス同様に 18 歳以上の人口に換算すると、1 回接種が約 46%、2 回接種が約 31%の計算になります。また、65 歳以上の高齢者では 1 回目接種が終了した方は、岐阜県の 90.9%を筆頭に、最下位の北海道でも 79.5%に達しています。2 回目接種が終了した方も、最多の佐賀県が 78.32%で最少の北海道でも 57.37%です。また、欧米に比べ、日本には「マスク文化が浸透」しています。また、欧米人に比べて、日本人は「ファクターX により新型コロナウイルスから守られている」のも事実です。さらに、イギリスで初期に使用されたアストラゼネカ社 DNA ワクチンに比べ、日本で用いられている「ファイザー社とモデルナ社 RNA ワクチンの効果が強い」のも事実です。これらのアドバンテージから考えると、ワクチン接種率は低くとも、イギリス同様の重症化抑制効果が日本でも働き始めていると考えて良いのかもしれません。

日本での新規感染者数は、第 3 波の 2021 年 1 月 8 日には 7,955 人/日で、第 4 波の 5 月 8 日には 7,234 人を記録しています。今回は、オリンピック開催日の 7 月 22 日に 5,397 人まで達し、7 月 25 日時点でも 5,017 人と高止まりが続いています。死者数は、第 4 波の 5 月 27 日に 118 人/日を記録しましたが、今回はオリンピック直前（7 月 20 日）の 20 人/日が最多で、7 月 25 日は 4 人です。また、日本集中治療学会のホームページでは、新型コロナウイルス感染により人工呼吸器が装着された重症患者数を毎日更新されており、非常に有意義な情報を提供されています。https://crisis.ecmonet.jp/。世界的には、酸素投与が必要となった患者さんを「中等症」、人工呼吸器装着が必要となった患者さんを「重症」と取り扱っているようです。事実、本ホームページで引用している「New England of Journal Medicine」、「Lancet」、「Nature Medicine」等の掲載論文でも、人工呼吸器装着者を重症者として定義されています。日本で人工呼吸器を装着された患者さんが最多に達したのは、第 3 波では 2021 年 1 月 20 日の 630 人です。第 4 波では 5 月 14 日に 763 人に達し、その後徐々に減少していき 7 月 3 日には 343 人まで減少しています。今回は 7 月 5 日頃から新規感染者数は徐々に増え始めていますが、7 月 25 日時点での人工呼吸器装着数は 321 人で、明らかな増加は

認めていません。日本も、高齢者のワクチン接種によりイギリス同様に「感染者は増えても、重症者は抑制できる」フェーズに入ったと思います。

ワクチンが無い状態では、感染者数に相関して重症者も増え、勿論、中等症患者が増えれば相関して重症者数も増えます。この、相関性を無くすのがワクチンです。ワクチン接種の真の効果は「重症化予防」です。事実、ファイザー社 RNA ワクチンやモデルナ社 RNA ワクチンが新型コロナウイルス感染の重症化予防に寄与する T 細胞部隊を強力に訓練する事は既に科学的に証明されています（Collier DA, *Nature* 2021, 6/30; Nathan A, *Cell* 2021, 6/29)。事実、イギリスの現在の状況が、感染者は増えても重症者数は抑制できる事を教えてくれています。また、重症者が減る事により、相対的に中等症患者さんの割合が増える可能性はあります。事実、イギリスでは 2021 年 7 月 25 日の新規入院患者さんは 992 人で、多くは中等症のため医療逼迫には陥っていません。ワクチンの真の効果は「重症化予防」のため、本来なら重症化していた感染者を模擬訓練を受けた免疫軍が守ってくれ、最悪でも中等症で留めてくれます。つまり、ワクチン接種が進んだ段階では、中等症患者さんが増えても、重症者の相関した増加は認めにくいのかもしれません。また、中等症患者さんでは酸素投与は必要になりますが、人工呼吸器装着は必要ありません。つまり、集中治療室を備えた大学病院などの大病院でなくとも、一般病院で充分に治療できる事を教えてくれています。イギリスで一日 50,000 人以上のデルタ株新規感染者を出しながらも医療逼迫は起こっていない現状、さらに日本の医療体制が毎年 1,000 万人以上の季節性インフルエンザに対処できている現状から考えると、新型コロナウイルス感染による中等症患者により、日本が医療逼迫に陥る可能性は一般的には考えにくいのかもしれません。

アメリカ CDC（疾患管理予防センター）からの 2021 年 8 月 18 日の報告によると、全国的調査では健常人においてファイザー社 RNA ワクチンもしくはモデルナ社 RNA ワクチン接種後 6 ヶ月が経過しても、デルタ株に対する効果減弱はないようです。一方、ニューヨーク市の調査では、RNA ワクチン接種後 6 ヶ月が経過するとデルタ株に対する感染予防効果は 91.7%から 79.8%へと僅かに減弱するも、入院にいたる中等症化の予防効果は 91.9%～95.3%に維持されると報告されています。しかし、注意が必要なのは免疫力が特に低下している高齢者介護施設に入居されている高齢者です。RNA ワクチン接種後 6 ヶ月が経過するとデルタ株に対する感染予防効果は 53.1%に低下する可能性が報告されています。よって、CDC は高齢者介護施設のスタッフおよび訪問者は必ずワクチン接種を受けるように呼びかけられています。

● ペルー由来変異株（ラムダ株）：

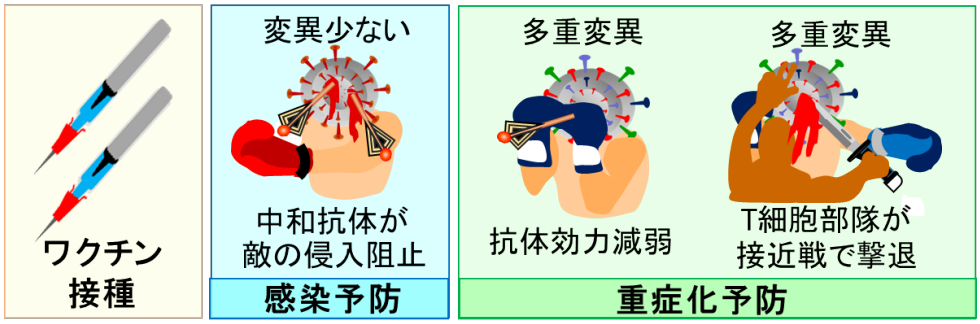
ラムダ株に対するワクチン効果がチリから 2021 年 7 月 7 日に報告されました（Jara A, *New England J Medicine* 2021, 7/7)。試験期間は 2021 年 2 月 2 日から 5 月 1 日です。1,000 万人の方に中国「シノバック社」の不活化ワクチンが接種されています。感染予防効果は 65.9%、入院予防効果は 87.5%、死につながる重症化の予防効果は 86.3%と報告されています。また、490,760 人にはファイザー社の RNA ワクチンが接種されています。ファイザー社 RNA ワクチンの感染予防効果は 92.6%、入院予防効果は 96.2%、死につながる重症化の予防効果は 91.0%と報告されています。ファイザー社 RNA ワクチンはラムダ株に対しても充分な効果が発揮できるようです。

● 変異株の再感染：RNA ワクチンを 2 回接種後に新型コロナウイルスに再感染された 2 名の委細な調査結果が 2021 年 4 月 21 日に報告されました（Hacisuleyman E, *New England J Medicine,* 2021, 4/21)。どちらの感染者にも 7 箇所以上の変異を認めるウイルスが検出されていますが、全てが共通した変異ではありません。2 人に共通して認められるウイルスの変異は「T951I」、「D614G」、「Del142-145」です。少し気になる変異は「Del142-145」と呼ばれる新たなタイプの変異です。これまで注目されていた変異は、「点突然

変異」と呼ばれる 1 つのアミノ酸が違うアミノ酸に変わる変化です。一方、1 個から数個のアミノ酸がなくなる変異もあり「Deletion (del)、欠失変異」と呼ばれます。「Del142-145」では 142 番目から 145 番目までの 3 つのアミノ酸が欠失した変異を意味します。また、アミノ酸が新たに付加される「挿入変異」もあります。新型コロナウイルスでは、アミノ酸が立体構造を作り出すことにより我々の細胞が持つ「アンギオテンシン変換酵素 2 (鍵穴)」にはまり込む「鍵の型」を作り出します。アミノ酸はそれぞれ異なった電荷を帯びており「陽電荷を帯びたアミノ酸」や「負の電荷を帯びたアミノ酸」もあります。つまり、異なった強さを持つ「プラス」と「マイナス」の磁石がミクロの世界に存在しているわけです。よって 1 つのアミノ酸が変わっても、各々のアミノ酸の引き合い方が異なり立体構造が少し変形します。当然、あるべきはずのアミノ酸が抜けてしまっても、余分なアミノ酸が付加されても立体構造は変化します。これにより、鍵の構造が変わり、鍵穴との結合力が変化します。鍵と鍵穴がより密着できるようになれば感染力は強くなりますが、逆に密着が弱くなり感染力が低下する場合もあります。

この様なお話をすると、多くの変異を普通に持ち始めている新型コロナウイルスを過剰に恐れられる方がいらっしゃるかもしれませんが、ご安心下さい。再感染された 1 人目の方では 2 回目接種後 19 日目に「咽頭痛」、「鼻詰まり」、「頭痛」、「嗅覚異常」が出現していますが、1 週間で症状は消失しています。2 人目の方では、2 回目接種後 36 日目に「倦怠感」、「鼻詰まり」、「頭痛」が出現し、約 1 週間で回復に向かわれています。また、1 人目の感染者では 1mL の唾液中に 195,000 個のウィルスが、2 人目では 400 個のウイルスしか PCR で検出されていません。100 万個以上のウイルスが新型コロナウイルス感染には必要と言う報告からすると (Marks M, *Lancet Infectious Disease,* 2021, 2/2)、2 人の再感染者が他人にうつす可能性は非常に低いと考えられます。つまり、ウイルスが変異してワクチン接種にも関わらず感染したとしても、「軽症で済み人にうつす可能性も低くなる」と言うことです。実は、これがワクチンの真の目的です。

免疫軍は、「先鋒の自然免疫部隊」、「副将の T 細胞部隊」、「抗体を産生する大将の B 細胞部隊」に大別できます。自然免疫部隊と T 細胞部隊はウイルスと「接近戦で戦い」撃退します。つまり、敵が我々の体内に入って来て戦い始めるため、何らかの症状がでてしまいます。一方、B 細胞部隊は「飛び道具である中和抗体」が使えます。中和抗体は離れた場所から敵の侵入に必要な鍵を破壊するため、敵は我々の体内に侵入できなくなります。つまり、新型コロナウイルスは感染ができなくなるわけです。ファイザー社やモデルナ社の RNA ワクチンそしてアストラゼネカ社やジョンソン・エンド・ジョンソン社の DNA ワクチンと言った「次世代型ワクチン」は予想を遥かに超えた効果です。強力な中和抗体産生を誘導してくれ、感染予防も完璧に行ってくれています。よって、「ワクチン = 感染予防」と思われがちですが、ワクチンの本来の目的は「感染しても死につながる重症化を起こさせない」です。「鍵という限られた標的」を狙う B 細胞の手法では、変異が得意なウイルスにいつかは攻略される可能性があります。しかし、ウイルスがどんなに変異しても、接近戦によりウイルスの体のどこへでも攻撃が仕掛けられる T 細胞部隊は、手こずりながらも敵を撃退してくれます。良い例が季節性インフルエンザかもしれません。「ワクチンを接種したのに、感染してしまい体がきついや熱が出た」という経験がある人もいらっしゃると思います。季節性インフルエンザも日々変異を続けているため、ワクチンで備わった B 細胞部隊の攻撃が、敵にかわされて感染してしまいます。しかし、T 細胞部隊が手こずりながらもウイルスを撃退してくれるため、症状が出ても死につながる重症化を起こさずに済みます。つまり、ワクチンは「感染を予防する」だけでなく、「重症化の予防」も担ってくれています。事実、T 細胞部隊の中で「接近戦の名手である CD8 特殊部隊」が新型コロナウイルス感染の重症化予防に強く寄与している可能性が 2021 年 4 月 29 日に 2 つのグループから報告されています (Delores TM, *Nature* 2021, 4/29; Melms JC, *Nature* 2021, 4/29)。やはり、抗体のみならず T 細胞軍も新型コロナウイルスから我々を守ってくれる頼もしい味方です。



「高齢」、「基礎疾患」、「肥満」など新型コロナウイルス感染により重症化のリスクが高い方はワクチン接種を強くお勧めします。日本集中治療学会の 2021 年 4 月 21 日の ECMOnet によると、大阪府で ECMO 装着が必要となった感染者の平均年齢が 67 歳から、変異株に置き換わった第 4 波では 53 歳へと下がっています。世界で認められているように、日本でも変異株が主流をなすと考えられるため、40 歳以上の中年層の方も積極的にワクチンを接種をされた方が無難かもしれません。また、肥満に関する 691 万人を対象とした調査結果が 2021 年 4 月 28 日に報告されました（Gao M, *Lancet Diabetes Endocrinology* 2021, 4/28）。肥満の定義はボディーマスインデックス（BMI）が 30 以上で、正常は 18.5 から 25 の範囲です。驚くことに、「BMI が 23 を超える」と新型コロナウイルスの重症化の危険性が出始め「体重の増加に正比例して重症化率も増える」と報告されています。体重と重症化の比例は「40 歳未満の若年者」に強く認められるようです。40 歳未満でも BMI が 23 を超える方はワクチン接種を受けられた方が無難と思います。

[(35) 変異したウイルスの末路は？]：

ニューヨーク市から「E484K」変異株の拡散速度が 2021 年 3 月 5 日に報告されました（Callaway E, *Nature News*, 2021, 3/5）。最初に検出されたのが 2020 年 11 月初旬で、2021 年 1 月中旬には新型コロナウイルス感染者中の 5%に、2 月には 12%へと拡散を示しているようです。南アフリカ由来の変異株は「E484K + N501Y + D614G」、ブラジル由来の変異株は「E484K + N501Y + K417T」、ニューヨーク由来の変異株は「E484K (S477N) + D614G + A701V + D253G」と 3 か所以上に変異を持っています。ウイルスは日々変異を続けて感染力を強めていきます。しかし、変異の数が増えれば増えるほど感染力が強くなるわけではありません。感染力や毒性を強くする変異もあれば、逆に弱くする変異もあります。例えば、「E484K」の変異が起こるとワクチン効果は 4～5 倍低下するようです。この変異に「N501Y」変異が加わるとワクチンの効果は 6～13 倍へとさらなる低下を認めます。逆もしかりのようです。世界 94 か国で既に検出されているイギリス由来の「N501Y」変異株に、「E484K」の変異が加わるとワクチンの効果が減弱する可能性が 2021 年 3 月 11 日に報告されました（Collier DA, *Nature* 2021, 3/11）。しかし、3 番目の「K417N」変異が加わると、負の作用が働き始めて、RNA ワクチンの効果は改善すると報告されています（Chen RE, *Nat Med,* 2021, 3/4）。ウイルスは我々の部品を使って初めて増える事ができるため、死者数が増えればウイルスも生存できなくなります。つまり、ウイルスは人類と共存しなければ生きていけないわけです。よって、大阪大学微生物病研究所の松浦善治教授が言われているように、「最初は感染力を強化する変異を繰り返し、最終的には感染力を弱めたり、毒性を弱める変異を起こし始める」のかもしれません。

新型コロナウイルスのアンギオテンシン変換酵素 2 への結合力は、「N501Y 変異」が起これば 7 倍強くなり、これに「E484K」と「K417N」の 2 つの変異が加わると 19 倍強くなると 2021 年 3 月 30 日に報告されました（Dejnirattisai W, *Cell* 2021, 3/30）。しかし、ブラジル由来の変異株では、「N501Y」と「E484K」の変異に加えて、「K417」が「アスパラギン(N)」ではなく「トレオニン(T)」に変異しています。これにより、ブラジル由来変異株では、南アフリカ由来変異株に比べてワクチンの効果は出やすいようです。新型コロナウイルスを「強毒化する変異」に加えて「弱毒化する変異」もある事を教えてくれています。





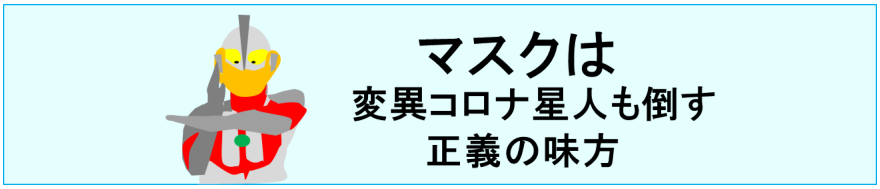
例は悪いかもしれませんが、安売り商戦と同じかもしれません。商店が乱立するように、ウイルスも乱立すなわち様々な変異株が生まれてきます。乱立した商店のうち、安売りが特異な店がお客さんを引き寄せやすく優位にたてます。「安売り」はウイルスでは「感染力」であり、感染力が強ければ強いほど拡大しやすくなります。しかし、「安かろう悪かろう」ではリピーターが少なくなり商店も窮地に立ってしまいます。リピーターを増やすためには「安くても良質の商品」の販売が必要になります。ウイルスにとってリピーターを増やすための良質の方法は「弱毒化」です。つまり、感染して、その方の体内で増え、次の方への感染を繰り返し生存できるウイルスにとって、強毒化して感染した方を亡くならせてしまえば、リピーターを減らす事に繋がります。「安くても良質の商品」を販売する商店、つまり「感染力は強くても毒性の弱い」ウイルスが生き残る事になります。

また、「安く詐欺まがいの商品」を売る、つまり感染力が強く強毒性のウイルスも出てくるかもしれません。しかし、すぐに摘発されると思います。今の新型コロナウイルスの厄介な点は、弱毒のため感染しても多くの方が無症状で出歩いてしまう事です。これにより、「知らず知らずのうちにウイルスを拡散」させてしまいます。一方、毒性が強くなると、感染者に重い症状が出てしまい外出ができなくなります。つまり、ヒトからヒトへの感染はコントロールしやすくなり封じ込めも可能になります。代表例はエボラ出血熱や中東呼吸器症候群（MERS）なのかもしれません。

つまり「感染力が強く毒性の弱いウイルスは人類と共存」し、「毒性が強いウイルスは、徐々に感染速度が減少し消滅」していくのかもしれません。この歴史からの教えを、イギリス由来の「N501Y」変異株が今まさに再現しようとしているような気が個人的にはしています。何故なら、2,245,263 人の新型コロナウイルス感染者を対象とした 2021 年 3 月 15 日のイギリスからの報告です（Davies NG, *Nature* 2021, 3/15）。死者 17,452 人のうち、ウイルスの遺伝子解析が行われた 4,945 名が対象となっています。既存の新型コロナウイルスと「N501Y」変異株での感染率と死亡率が比較されています。若年者の死亡率に変化はないようですが、55 歳から 69 歳の死亡率は 0.6%から 0.9%へと変異株により増加しています。また、変異株による重症化は加齢と性別により顕著となるようです。変異株により、70 歳から 84 歳までの男性の死亡率は 4.7%から 7.2%に増加し、85 歳以上では 17%から 25%へ増加するようです。女性でも、70 歳から 84 歳までの死亡率は 2.9%から 4.4%に、85 歳以上では 13%から 19%へと増加するようです。一方、変異株の感染率は 34 歳以下の 59%に対して、85 歳以上では 55.4%と減少傾向を認めています。結論を出すには時期尚早ですが、高齢者に対して毒性をました「N501Y」変異株は、感染拡大速度が鈍化してきている可能性は否定できません。

季節性インフルエンザのように、新型コロナウイルスでも膨大な種類の変異株が間違いなく出現してきます。しかし、残念ながらウイルスの変異を止める事はできません。海外で流行している変異株を水際作戦で阻止しても、国内で新たな変異株が生まれる可能性もあります。「変異」と言う言葉で右往左往するのでなく、冷静な対応が必要な時期に入ったのかもしれません。新型コロナウイルス感染の治療にあたられている医療従事者やクラスター対応にあたられている保健所の方は、これまでの膨大な経験より「この規模の施設なら何人ぐらい感染者がでる」や「この年齢層のクラスターなら一週後には何人ぐらい重症者が出

る」と既に推測できていると思います。いつもと違い「感染対策も充分なのに、何故この規模の施設で、こんなに多くの感染者が出たんだ」や「何故こんなにも重症者が多いんだ」と感じられた施設に限局した重点的な遺伝子変異解析が合理的かもしれません。事実、医師の「これまでの感染症と何か違う」という「経験にもとずくカン」により武漢由来の新型コロナウイルスが世界に発信された事は記憶に新しいと思います。



1313 個の検体を用いた、「新型コロナウイルスの人間の体内における変異様式」の調査結果が 2021 年 3 月 9 日に報告されました(Lythgoe KA, *Science* 2021, 3/9)。他のウイルスに比較して、新型コロナウイルスが人間の体内で変異する可能性は「relatively rare」、つまり「相対的に稀」と報告されています。また、変異したウイルスの他人への伝染性も低いようです。やはり、感染を引き起こすためにはウイルスの大量暴露が必要な新型コロナウイルスの特性を反映しているのかもしれません。しかし、もしウイルスが上手く他人に伝染できれば(if successfully transmitted と表現されています)、急速に拡散する可能性もあるようです。上手く感染できる状況とは、大声やカラオケなどによる大量の飛沫への曝露かもしれません。変異株を抑えるためにも、マスクは重要な役割を担いそうです。

2021 年 3 月 16 日の報告によると、免疫の低下した患者さんに新型コロナウイルスが長期間感染を続けると「変異のリスク」も高くなるようです（Clark SA, *Cell,* 2021, 3/16)。高齢者には免疫力が低下した方も多いため、高齢者の「昼カラ」等では「飛沫防止のための万全な対策」が、変異株を発生させないためにも必要なのかもしれません。

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 2021 年 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ません。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。

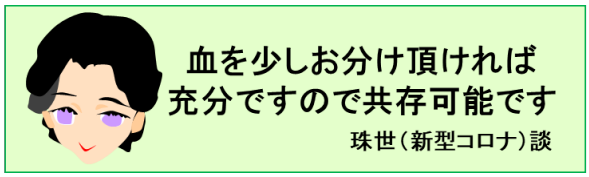


2020 年 4 月に新型コロナウイルス第 1 波（ニューヨーク株）の感染拡大を認め、2020 年の年末から第 2 波（アルファ株）に襲われたアメリカ・ニューヨーク市のブロンクス区から第 1 波と第 2 波の比較調査結果が報告されました（Hooenbocm WS, *Lancet Regional Health* 2021, 8/16)。第 1 波の感染は黒人系に拡大し、第 2 波ではヒスパニック系に拡大したようです。感染者の平均年齢は第 1 波が 56.3 歳に対し、第 2 波は 50.9 歳と報告されています。また、第 1 波に比べて、第 2 波では血栓症の指標である「D-ダイマー」の値が 8.2%低下し、組織破壊（逸脱酵素）の指標である「LDH」は 15.4%低下し、炎症の指標である「CRP」は 7.6%低下したと報告されています。また、第 2 波では、入院治療が必要な感染者も 65%まで、人工呼吸器装着が必要となった感染者も 71%まで、死者も 24.8%まで減少したようです。デルタ株に比べて重症

化しやすいアルファ株よりも、さらに多くの重症者と死者を出した事から推測すると、新型コロナウイルスのパンデミック初期に出現した変異株（ニューヨーク株）が最も怖いウイルスだった可能性は否定できません。この様な怖い変異株は、感染力が増強しながらも怖さを少し落とした「アルファ株」に置き換わり、次にアルファ株は、より感染力を増しながら怖さが更に低下した「デルタ株」へと置き換わってきているのかもしれません。ウイルスは我々の細胞の部品を使って初めて増える事ができるため、死者が増えればウイルスも生存できなくなります。つまり、感染症の歴史が教えてくれるように、新型コロナウイルスも感染力を強めながらも毒性を弱める変異を続けて、人類との共存を模索しているのかもしれません。

私もハマってしまった「鬼滅の刃」を例にとると、鬼達は人間を食べて生きています。食べ尽くせば、鬼達も食べ物が無くなり滅亡することは分かっていながらも、人間を食べてしまいます。このような鬼を退治するため、鬼滅隊が「仁」の精神で命をかけて頑張ってくれています。一方、珠世様は鬼でありながら、人間が献血した血を飲むことで生きていけます。採血時には痛みを伴うため無害とは言えませんが、共存が可能です。また、鬼（新型コロナウイルス）でありながら共存が可能な珠世様（デルタ株）は、多くの方の命を奪う手鞠鬼（アルファ株）を倒してくれました。鬼だから怖がるの出なくて、共存の可能性を冷静に見極める必要があるのかもしれません。





各都道府県のホームページ掲載情報をもとに、これまでの各都道府県別の新型コロナウイルス感染状況を整理してみると、海外からの報告と同様に人口あたりの感染者数と死者数は人口の多い都道府県では、少ない府県に比べて約 2 倍となるようです。例外は、観光客の多い沖縄県で、感染者数は 332 人/1 万人と、2 位の東京都の 264 人/1 万人より多くなっています。一方、死者数が最も多いのは大阪府で 3.29 人/ 1 万人、次に北海道の 2.80 人、兵庫県の 2.52 人の順に続きます。これらの 3 府県の特徴は、人工呼吸器（ECMO を含む）の装着が必要になった重症感染者数が、第 4 波以前の方が第 5 波より多くなっています。例えば、日本集中治療学会の報告によると、大阪府で人口呼吸器を装着された重症感染者はアルファ株が蔓延した 2021 年 4 月 24 日の 284 人が最多で、デルタ株が蔓延した第 5 波期間中の最多は 9 月 10 日の 179 人と少なくなっています。一方、東京都、千葉県、神奈川県の関東圏では人口呼吸器を装着された重症者数は第 5 波で多くなっています。例えば、東京都での人口呼吸器装着者数の最多を記録したのは、第 4 波のアルファ株が蔓延中が 2021 年 5 月 12 日の 71 人に対して、第 5 波のデルタ株蔓延中では 8 月 29 日の 243 人と 3 倍以上増えています。死に至る危険性から考えると、アルファ株の方がデルタ株よりも恐ろしいようです。アルファ株とデルタ株の感染拡大における地域差の原因が解明できれば、今後の新型コロナウイルス対策を考えるうえで光明をもたらしてくれるのかもしれません。また、米国 CDC の報告によると 2021 年 9 月 20 日時点の米国での累積 PCR 検査数は約 5 億 6,422 万回です。厚生労働省の報告では日本の累積 PCR 検査数は約 2,316 万回で、人口当たりの PCR 検査数は米国より約 8 倍少ない計算になります。一方、新型コロナウイルスの累積感染者数は、米国が約 4,250 万人に対して日本は約 168 万人で約 8 倍少ない計算になります。同様の結果は国内でも認められます。PCR 検査数が多いのは大阪府、東京都、沖縄県ですが、感染者数が多いのも沖縄県、東京都、大阪府です。これまで蓄積されて世界各国からの結果、さらには国内の結果も、PCR 検査数をいくら増やしても新型コロナウイルス感染拡大予防にはつながらない事を教えてくれています。事実、米国 CDC は 2021 年 12 月から PCR 検査を中止し、蛋白レベルで検査可能なマルチプレックス法などへの移行を表明されています。

https://www.cdc.gov/csels/dls/locs/2021/07-21-2021-lab-alert-Changes_CDC_RT-PCR_SARS-CoV-2_Testing_1.html

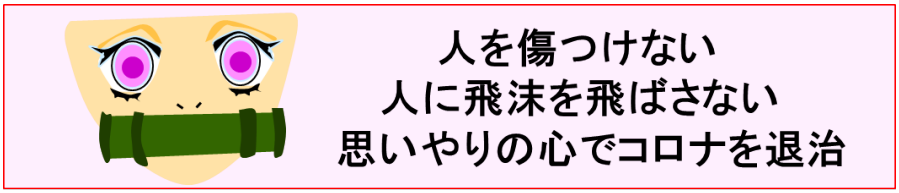
2021年9月17日時点の結果を使用　**都道府県別感染状況**　左から死者数の多い順

	大阪	北海道	兵庫	東京	沖縄	千葉	愛知	神奈川	福岡
人口（万人）	884	522	546	1,406	146	628	754	924	513
感染者数	194,641	59,571	75,243	370,563	48,421	97.800	102,658	164,722	72,794
1万人あたり感染者数	220	114	138	264	332	156	136	178	142
死者数	2,905	1,465	1,374	2,761	282	966	1,095	1,217	593
1万人あたり死者数	3.29	2.80	2.52	1.96	1.93	1.54	1.45	1.32	1.16
4波以前の人工呼吸器最多（日）	284	47	59	71	17	36	59	32	35
5波の人工呼吸器最多（日）	179	26	48	243	27	92	50	86	23
累積PCR検査数（万回）	323	106	70	369	37	101	129	150	118
1万人あたりPCR検査数	3,653	2,035	1,239	2,624	2,555	1,613	1,713	1,623	2,309

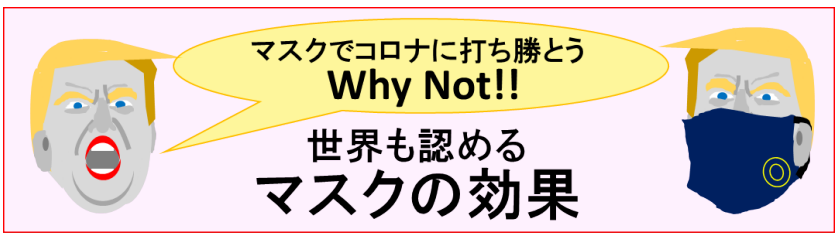
[(36) マスク文化は?]

● **思いやりのマスク着用：**日本の「マスク文化」が世界を変えようとしているかもしれませ。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られたのは、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主軸を担ってくるのかもしれません。



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前大統領でさえマスク着用を指示しました。また、マスク着用に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、日本と米国小児科学科は、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。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。

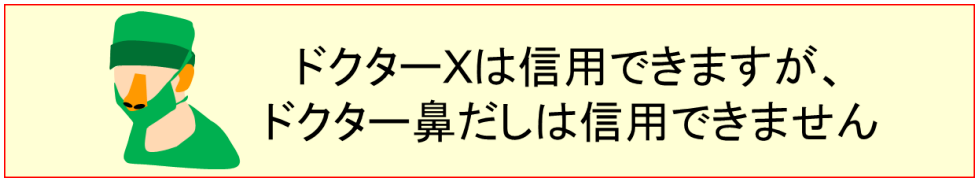
感染を広めているのは、ひとにぎり(19%)の感染者であるようです(Adam DC, *Nat Med* 2020, 9/17)。このようなスーパースプレッダーにならないためにも、人と接する際のマスク着用はお勧めします。この重要性を、トランプ大統領が反面教師として教えてくれているのかもしれません。マウス着用を推奨されましたが、大統領選を意識された発言で、見せかけでしかマウスは着用されなかった可能性も否定はできません。事実、ホワイトハウスにクラスターが発生しています。「見せかけ」でなく、どうしたら他人にうつさないかを考えた「思いやりのマスク着用」が必要かもしれません。

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 2020 年 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。

● **マスクの着用法：**2020 年 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」が目に付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。

マスクについての議論を報道番組で多く見られるようになりました。サージカルマスクと呼ばれる不織布マスク、次に布マスク、そしてウレタンマスクの順でウィルスの拡散防止が強い事は事実です。しかし、

一番大事なポイントは着用の仕方です。不織布マスクでも、鼻を出しては意味がありません。もし、外科医が鼻を出して手術をすれば大問題となります。患者さんが手術中に感染してしまい、「マスクは一応していました」との言い訳は誰も聞いてくれないと思います。また、不織布マスクの多くには、鼻の型に合わせられるように金属がついています。この金属を曲げて鼻の型に合わせないと、鼻と頬の間に隙間ができて、そこからウィルスが素通り状態となります。一方、布マスクであっても内側に不織布マスクを着用されている方も多くいらっしゃいます。つまり、マスクの種類だけでは判断は難しく、「見せかけのマスク着用」ではなく、「どうしたら飛沫を最小限に抑えられるかを考えた効果的なマスクの着用」が必要と思います。また、皆さんが知恵を出し合われて各自の新型コロナウイルス対策が日々進化していると感じています。例えば、博多のカレー屋さんが提唱された「黙食」に感銘を受けています。「黙って食べる」事により飛沫は抑制でき、簡単で非常に効果的な感染対策と個人的には思います。



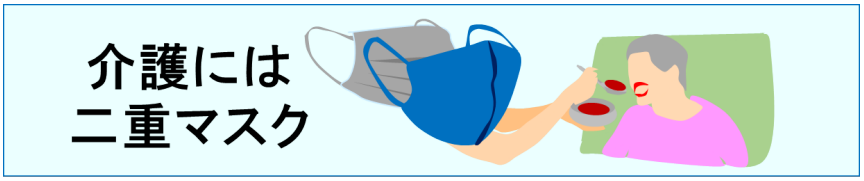
米国疾患管理予防センター(CDC)の 2021 年 2 月 10 日の「Morbidity and Mortality Weekly Reports」が、感染予防には「不織布マスクの上に布マスクを着ける二重マスク」、または「双方がマスクを着用する」重要性が報告されました。新型コロナウイルスの直径は約 10μm ですが、実験に用いられた塩化カリウム粒子の直径は 0.1～7μm と少し小さいため、報告された数値以上の予防効果は実際にはあるのかもしれません。また、咳をした条件下ですので、咳や大声を出さない状態では、数値以上の予防効果が期待できると思われます。不織布マスクの予防効果は、「着用の仕方」に完全に依存するようです。不織布マスクでも、皮膚とマスクの間に隙間ができるような着用方法では、ウイルスへの暴露は 42%しか防げず、布マスクの 44.3%より低くなります。不織布マスクを使用する時は、肌に密着させ息がもれていないか確認する必要があるのかもしれません。呼吸に合わせてマスクが前後に動けば、息漏れがなく適切に着用されている指標になるのかもしれません。鼻を覆っていても頬との間に隙間ができるだけで予防効果は劇的に減少するわけですから、「鼻を出したマスク着用」は論外かもしれません。一方、二重マスクにすると 92.5%も減らせるようです。「自らを感染から守るためには、二重マスクが最適」と考えられます。

（相手がマスクを着用しておらず、あなたが感染する可能性）： もし不織布マスクを皮膚との隙間がある状態で着用しており、感染者がマスクを着用していない場合はウイルスはわずか 7.5%しか防げないと報告されています。一方、適切に不織布マスクを着用していれば 64.5%、二重マスクを着用していれば 83%防ぐ事ができるようです。

（あなたがマスクをしており、マスクを着用していない人にうつす可能性）： ヒトにうつさないためには、最低限でも鼻を隠してマスクをしていれば、ある程度の効果はあるようです。もし、相手がマスクを着用しておらず、あなたが皮膚との隙間がありながらも不織布マスクを着用していれば、相手の暴露は 41.3%減少します。また、皮膚に密着させて不織布マスクを着用していれば 62.9%、二重マスクを着用していれば 82.2%も相手の暴露を減らす事ができます。

（双方がマスクを着用している場合の感染の可能性）： やはり相乗効果ですので、双方がマスクを着用する事が非常に重要です。どちらもマスクを着用さえしていれば、感染の可能性は 84.3%減少するようです。どちらも皮膚との隙間無く適切に不織布マスクを着用していれば 95.9%、どちらも二重マスクを着用していれば 96.4%減少すると報告されています。つまり、双方が適切に不織布マスクを着用していれば、二重マスクの必要性はなくなるのかもしれません。

これまでのマスクに関する解析は、正面に飛ばす飛沫に関するものが主体でした。つまり、人と向き合った時に、どうしたら感染が予防できるかというものです。今回の CDC の研究は、正面ではなく、縦 3.1m、横 3.1m、高さ 2.1mの四方八方の空間に飛び散るウイルス量を検討されています。つまり、「換気の良くないオフィスなどに長時間滞在する場合」に役に立つ情報かもしれませ。例えば、オフィスに鼻を出してマスクを着用されているヒトがいらっしゃれば、二重マスク着用が安全かもしれません。一方、皆さんが適切に不織布マスクを着用されていれば、それだけで充分に感染は予防できると思われます。また、重症化の可能性の高い方や、高齢者施設などで重症化する可能性の高い人と接触される職員の方は、二重マスクの着用が有効かもしれません。それ以外の状況では、双方が適切のマスクを着用する事で充分に感染が予防できると考えられます。



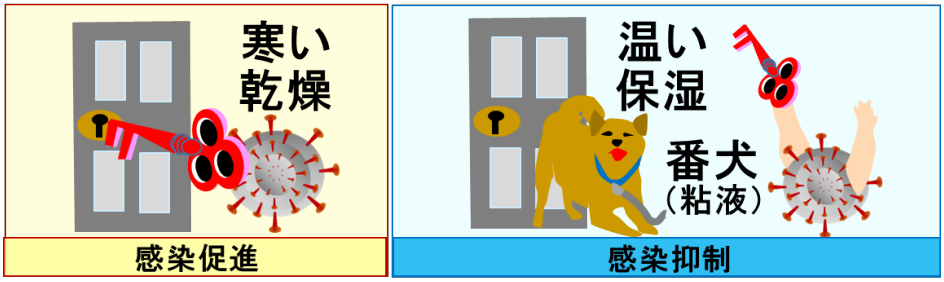
PCR 検査数も少なく、個人情報を尊重しながら、さらにロックダウンも行わず、世界に比べて日本の感染拡大が非常に少ない理由は、「思いやりのマスク着用」と個人的には強く信じています。事実、2021 年 1 月 28 日時点で、G7 加盟国の人口 100 万人あたりの感染者数は、札幌医科大学フロンティア医学研究所によるとフランスが 48,082 人、アメリカが 76,874 人、イタリアが 41,116 人、カナダが 20,181 人、イギリスが 54,507 人、ドイツが 25,827 人に対して日本は 2,945 人です。日本の感染者数は G7 加盟国平均の約 15 分の 1 という計算になります。また、人口 100 万人あたりの新型コロナウイルス感染による死者数は、フランスが 1,128 人、アメリカが 1,284 人、イタリアが 1,429 人、カナダが 502 人、イギリスが 1,445 人、ドイツが 639 人にに対して日本は 41 人です。日本の新型コロナウイルス感染による死者数は G7 加盟国平均の約 26 分の 1 という計算になります。また、厚生労働省より新型コロナウイルスに対する抗体陽性者数が 2 月 5 日に報告されました。東京都で 0.91%、大阪府で 0.58%、愛知県で 0.54%、福岡県では 0.19%です。米国ニューヨーク市の抗体保有者の平均は 27%で、劇的な感染拡大を認めた Queens 地区では 50%以上といった海外の抗体陽性者数とは比較にならないほど低い値です。PCR での陽性者数に加えて、抗体陽性者数も「日本は、国民の努力により世界で最も感染拡大を抑えている国の一つ」であると明らかに示しています。PCR 検査数も少なく、個人情報を尊重しながら、さらにロックダウンも行わず、ここまで感染が抑制できている日本を世界は「ミラクル」と見ていると思います。

マスク着用が義務付けられながら感染拡大の抑制が認められない国や地域もあるため、マスクの効果に疑問の論文もありました。しかし、これは「義務付けられても結局マスクを着用していない、又は見せかけで着用されている方が多い」事が原因であると 2021 年 1 月 19 日に報告されています(Rader B, *The Lancet Digital Health*, 2021, 1/19)。一方、日本では多くの方が、他人にうつさないために真剣にマスクを着用され、「見せかけでなく真の思いやりのマスク着用」が浸透していると思います。私は通勤で電車を使いますが、昨年初期と異なり、ほとんどの方はマスクを正しく着用され私語も慎まれています。多くの皆さんは、新型コロナウイルスをヒトにうつさないためにはどうすればよいのかを既に心得られていると思います。事実、例年認められる季節性インフルエンザの流行もほぼ完璧に抑えられています。

数理モデルを用いた統計解析により、マスク着用が新型コロナウィルス感染予防の最善策である根拠が 2021 年 5 月 20 日に報告されました（Cheng Y, *Science* 2021, 5/20)。「不織布マスク」を着用すれば、屋外での会話による感染は予防できるようです。ただし、あくまでも普通の会話での解析です。屋外でも、大人数で大声を出せば、飛散するウイルス量が増えて不織布マスクだけでは予防は難しいのかもしれません。事実、ウイルス量が多くなる屋内では、不織布マスクだけでは不十分な可能性が指摘されています。

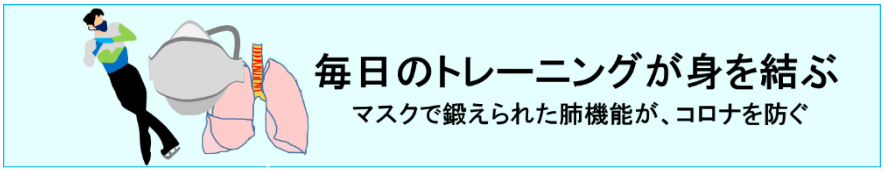
屋内では「不織布マスク」に加えて「換気の徹底」と「ヒトとの距離の確保」が最低限必要なようです。

● **物理的障壁：**我々の身体でウイルスに対して水際作戦を担うのは「物理的障壁」や「化学的障壁」と呼ばれる機構です。喉や気管支の表面を粘液が覆って、ウイルスが細胞に直接引っ付けないようにしてくれています。つまり、粘液は「番犬」のような役割をしてくれているわけです。ウイルスが空き巣に入るための鍵を持っていたとしても、番犬が扉に近づけないようにしてくれるため、ウイルスは空き巣に入る事が難しくなります。寒冷に伴う乾燥は、粘液を破壊してしまいます。つまり番犬がいない状態になってしまい、ウイルスが簡単に空き巣に入ってきます。冬場は入念なお肌のお手入れが必要になるように、実は喉や気管支もお手入れを望んでいるわけです。そして、マスクが喉や気管支のお手入れをしてくれています。マスクは保湿効果があるため、喉や気管支が乾燥から守られ番犬も働いてくれることになります。また、寒冷に伴う乾燥はウイルスの拡散（飛ぶ距離）も助長します。よって、暖かくなれば、番犬も今以上に活躍してくれ、ウイルスの拡散も減少するため、感染拡大は減少傾向に向かうと思われます。日本気象協会　白石圭子先生の 1 月 25 日の報告では、緊急事態宣言中の 2 月前半に寒気が一時的に南下する可能性はあるようですが、その後は例年より暖かい傾向があるようです。期待が持てる気象情報かもしれません。



マスクをすると息苦しくなるため、鼻を出していらっしゃる方もいらっしゃいます。これ自体が、呼吸機能の低下を暗示しています。つまり新型コロナウイルスが肺に入って来ても、息を吹き出す力が弱いため、ウイルスが肺の中に溜まってしまい重症化の危険性が高くなります。新型コロナウイルス感染により重症化を起こし易い方は既に明らかです。よって、病床の逼迫を防ぐためにも、「マウス着用により息苦しさを感じる方」の優先的なリーモートワーク推奨、さらには「高齢者と同居されている方」にも積極的なリモートワークを推奨し、重症化の危険が低い方は適切なマスク着用下での通常の勤務体制にもどし、早期の経済回復にむける時期に入ってきているのかもしれないと個人的には思います。

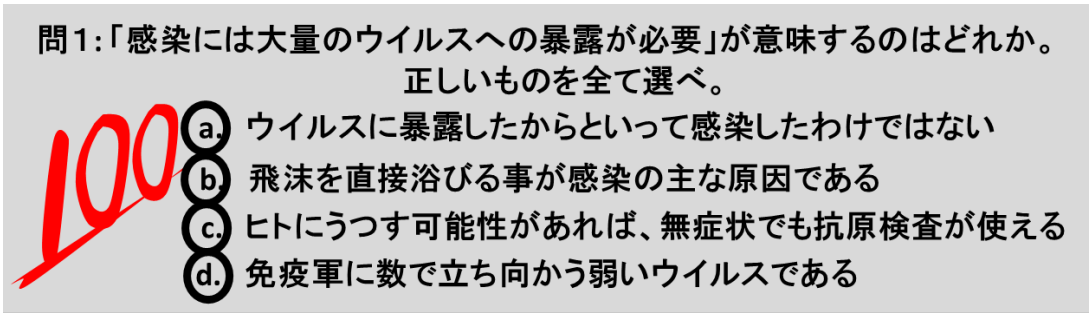
2020 年 5 月頃には、マスクを着用して話すと息苦しさを感じていた私ですが、今は息苦しさを感じることなく話せるようになりました。呼吸器専門の先生に聞いたのですが、マスクは肺のトレーニングになるようです。マラソン選手の高地トレーニングほどの効果はないにしても、マスクは呼吸器機能を強化してくれているかもしれません。事実、世界中を魅了する演技を繰り出されるフィギュアスケートの羽生結弦選手も、練習中は呼吸器機能強化のためマスクを着用されているとの報道を数年前に目にしたことがあります。呼吸器機能は「物理的障壁」として知られるように、病原体に対する水際作戦を担います。つまり、病原体が侵入しようとしても、即座に追い出してくれます。マスクを正しく着用している方は、新型コロナウイルスが入って来ても直ぐに追い出せるように、知らず知らずのうちに呼吸機能が訓練されているかもしれません。



[(37) 感染に必要なウイルス量は？]

● **ウイルス量：**新型コロナウイルスは金属などの表面で長生きできる事はウイルスに適した環境を用いた実験系で証明されています。しかし、多くの要因が複雑に絡み合う日常環境（real life）では、異なってくるようです。もし、新型コロナウイルスがテーブルなどに付着しており、それに触れる事により感染してしまう可能性は、10,000 回に 5 回のようで、ノロウイルスや季節性インフルエンザに比べて非常に低い事が多く報告されています（Lewis D, *Nature,* News Feature 2021, 1/29, p26、Goldman E, *Lancet Infectious Dis* 2020, p892, Mondelli MU, *Lancet Infectious Dis* 2020, 9/29)。事実、米国疾患予防センター(CDC)も、「transmission through surface is not thought to be a common way that COVID-19 spreads」、すなわち、テーブルや椅子を触る事により起こる手指感染は新型コロナウイルスでは一般的では無いと方針を変えられました。米国では、飛沫を予防するマスクではなく、手指からの感染予防に重きが置かれてきた歴史があります。しかし、今回の新型コロナウイルスの爆発的流行の経験より、手指からの感染予防でなく、「マスクによる飛沫予防」に舵を切られたのかもしれませ。

282 件のクラスターに関する委細な解析結果がスペインより 2021 年 2 月 2 日に報告されました（Marks M, *Lancet Infectious Disease,* 2021, 2/2)。新型コロナウイルスによる感染の確率は、飛沫に含まれるウイルス量に依存するようです。1mL の唾液に 100 万個のウイルスが含まれていた場合の感染率は 12%、100 億個以上含まれていた場合は 24%へと倍増するようです。また、クラスター発生の引き金となった感染者のうち、症状があった方は僅か 6%のようです。また、ウイルスの量に依存して潜伏期も変化すると報告されています。1mL 中に 1000 万個のウイルスが含まれる唾液に暴露された場合の平均潜伏期間は 7 日、10 億個以上の場合は 5 日と短くなるようです。もし、この結果が正しいとすると、少なくとも 4 つの事を、科学的見地から教えてくれているのかもしれません。



(1) 「どれだけ多くのウイルスを含む飛沫に暴露するか」により、「感染してしまうか」または「感染しないか」が決まるという事になります。逆の見方をすると、「相手が感染していても、飛沫を最小限にとどめて、接触時間を短くできれば感染のリスクは非常に低くなる」事を教えてくれています。つまり、「マスク着用」、「3 密回避」、「接触時間短縮」が感染予防には非常に重要という事です。

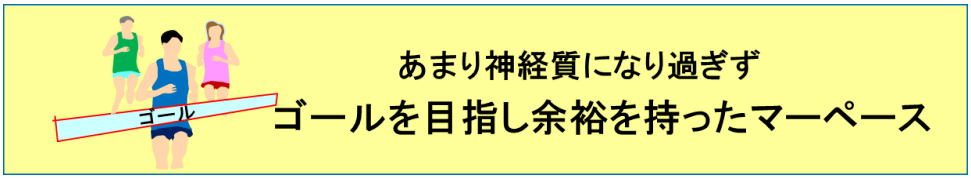
(2) 指手から感染を起こすノロウイルスは、1,200 個の非常に少ない数でも感染を起こしてしまいます（Ettayebi K, *mSphere*, 2021, e01136)。一方、新型コロナウイルス感染では、数万個以上のウイルスへの暴露が必要となるため、唾などに触れない限りは、「触れたテーブルなどから感染するリスク」は低いのかもしれません（Lewis D, *Nature,* News Feature 2021, 1/29, p26、Goldman E, *Lancet Infectious Dis* 2020, p892, Mondelli MU, *Lancet Infectious Dis* 2020, 9/29)。こまめな消毒は必要ですが、あまり神経質になられる必要はないのかもしれません。

(3) 感度が低いため、抗原検査は無症状者に対しては不向きと考えらていました。しかし、新型コロナウイルス感染は、暴露されるウイルスの数に依存するという事は、「多くのウイルスを排出する無症状者しか感染を引き起こさない」、逆に「感染していてもウイルス量が少なければ人にはうつさない」という

事になります。つまり、抗原検査でも「ヒトにうつす可能性のある無症状者」を見つけ出せ、感染予防対策がとれる事を教えてくれているのかもしれません。

(4) 感染症は免疫軍と病原体との戦いです。よって、相手の数が少なければ少ないほど免疫軍は優位に立てます。一方、相手が強敵であれば、敵の数に限らず免疫軍は苦戦を強いられてしまいます。敵の数に依存して感染の発症が決まるという事は、「免疫軍にとって新型コロナウイルスは弱い」という新たな科学的根拠かもしれません。

新型コロナウイルスが我々の細胞に侵入するために必要な「ヒトのアンギオテンシン変換酵素 2」を発現させたネズミに感染を起こさすためには、200 万個の新型コロナウイルスを鼻から入れる必要があるようです（Qiao J, *Science* 2021, 2/18)。やはり、大量のウイルス暴露が感染には必要です。「ウイルスに少しでも暴露してはいけない」と神経質になりすぎず、「大量に暴露しなければ大丈夫」と余裕のある予防対策で充分なのかもしれません。マラソンでも最初から全力疾走するとゴールまで持ちません。ワクチンによりゴールも見えて来ました。ゴール直前で失速しないよう余裕を持った予防対策が合理的かもしれません。

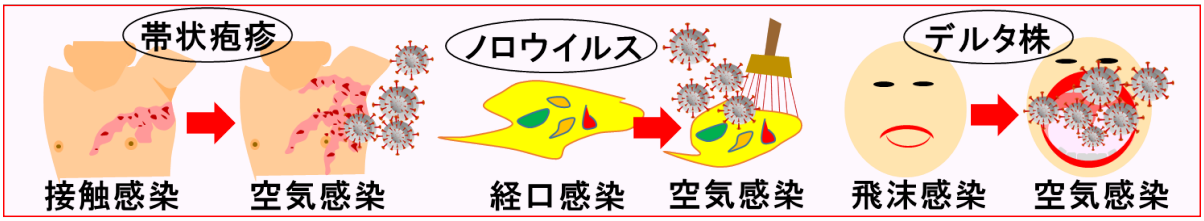


ドイツから 25,381 人の新型コロナウイルス感染者を対象とした、飛沫中に含まれるウイルス量の大規模調査結果が 2021 年 5 月 25 日に報告されました（Jones TC, *Science* 2021, 5/25)。イギリス由来変異株（B.1.1.7）に感染直後、無症状者、軽症者、入院治療が必要となった重症者の別に調べられています。10 億個ものウイルスを飛沫に含み「スパースプレッダー」になりうる可能性がある方は 8%もいらっしゃるようです。唾液中に 10 億個ものウイルスを含んでいる可能性がある方は、「重症者」ばかりでなく「軽症者」の中にも多くおられるようです。また、イギリス由来変異株は増殖力が強いため（約 2.6 倍)、他の新型コロナウイルスに比べて飛沫中のウイルス量も 1.05 倍に増えていると報告されています。ウイルス量がピークに達するのは、症状が出て 1.8 日目のようです。やはり、「倦怠感、微熱、味覚・嗅覚障害等の軽度な症状のため、無理をしてでも仕事に行く」モーレツ社員タイプが最も感染拡大を助長していることを教えてくれています。「私がいなければ仕事がはかどらない」という思いで無理をして働くと、数日後には部下全員が新型コロナウイルス感染で隔離されてしまい「私一人では何もできない」という状態になるのかもしれません。



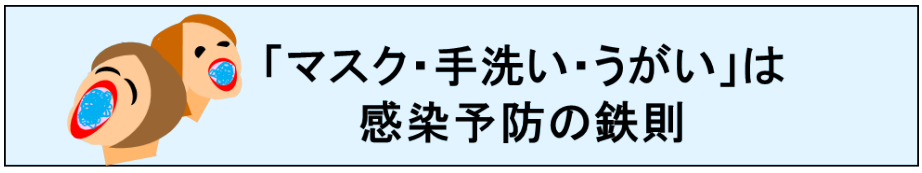
● **空気感染**：デルタ株の「空気感染」の可能性をよく耳にするようになりました。事実、飛沫感染が防げる 6 フィート（約 1.8 メートル）の距離をとっても、デルタ株に感染した事例は多く報告されています。しかし、真の空気感染（airborn infection）であるかは、疑問なようです。アメリカ CDC はデルタ株に対する対策として「充分な換気」、「換気の悪い屋内では、滞在時間は 15 分以内」、「大声を出す人や、多呼吸（激しい運動をした後に、ハーハーと息をしている状態）の方がいらっしゃる屋内は避ける」を 2021 年 5 月 7 日に推奨されています。空気感染症に対する対策とは近いようで異なるのかもしれません。CDC では「airborne infection（空気感染)」は使用されず、「inhalation（吸引して起こる)」という曖昧な表現を用いられています。

空気感染症の代表は「はしか（麻疹）」、「水ぼうそう（水痘）」、「結核」です。全て「乳幼児や小児に感染しやすく」、「感染を予防する手立てがなく」、「命にかかわる重症化を起こす危険性が高い」感染症です。よって、BCG（結核）は生後 6 ヶ月で、麻疹と水痘のワクチンは生後 1 年で接種が義務付けられています。一方、20 歳未満の新型コロナウイルス感染による死者は未だ本邦にはいません。また、乳幼児の新型コロナウイルス感染率も成人より低く抑えられています。典型的な「空気感染症」とは異なるようです。神経に沿って水疱を作る帯状疱疹は「接触感染」により感染します。しかし、広い範囲（3 分節以上）の神経が侵されると、非常に多くの水疱ができるため、そこから多くのウイルスが空気中に飛散し、空気感染を起こす可能性がでてきます。噴水用の嘔吐や下痢を起こすノロウイルスは「経口感染」です。しかし、吐物を掃除するときに、ウイルスが大量に空気中に舞い上がると空気感染をおこしてしまいます。よって、ノロウイルス感染者の吐物を掃除する時には、吐物に最初に次亜塩素酸を吹きかけ、ウイルスを殺した後に掃除するように欧米では指導されています。つまり、空気感染を起こすウイルスでなくても、大量のウイルスが空気中に巻き散らかされると、巻き散らかされたウイルスを吸い込むことにより感染を起こす事を教えてくれています。増殖が強く、唾液にも多く含まれ、空気中に巻き散らかされ易いデルタ株に関しては、「屋内の換気」、「ウイルスを通しにくい不織布マスクの使用」、「屋内では大声で話さない」等の対策が有効かもしれません。



[(38) うがいは？]

大阪府の吉村知事が 2020 年 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」を思い起こすの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。

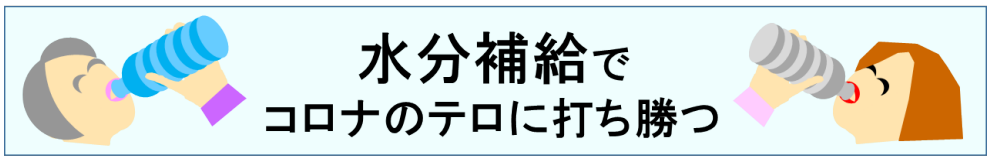


患者さんの飛沫に直接曝露してしまう歯科の先生がたは非常に大変ですが、多くの工夫を既にされています。治療前のマウスウォッシュは、口の中にいて飛沫と一緒に出て来る新型コロナウイルスを減少させ、感染の危険性を減らしくれます。事実、アメリカ、イギリス、ニュージーランドの歯科医師学会では、新型コロナウイルス対策として、診察前に 1% 過酸化水素水または 0.2% ポピドンヨードによるマウスウォッシュを推奨しています（Zamal M, *Oral Dis* 2020, 6/3）。会議など人前で話す直前のマウスウォッシュも、飛沫中の新型コロナウイルスを減少させ、他の人にうつす危険性を減らせるかもしれません。

[(39) 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を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。

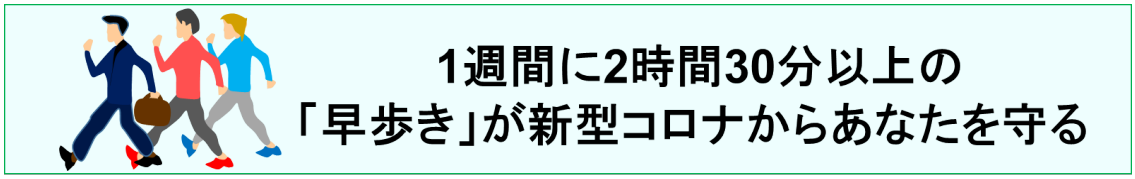


「免疫軍にとって新型コロナウイルスは季節性インフルエンザよりも弱い敵」と個人的には思います。ただし、新型コロナウイルスは密かに「テロ行為（血栓症）」を企てるウイルスですので、血栓症になり易い方は特に注意が必要です。血栓症の予防が新型コロナウイルスに対する重要な対策の一つとなるのかもしれません。基本的な血栓の予防法は、血液が濃いと固まり易くなるため、水分補給をしっかりと行い脱水を避ける。また、血液がうっ滞しても血は固まり易くなるので、うっ滞を避けるために体をこまめに動かす。そして、血液をサラサラにする効果があるエイコサペンクエン酸（青魚やアナゴ）、クエン酸（梅干、御酢、レモン）、アリシン（玉ねぎ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



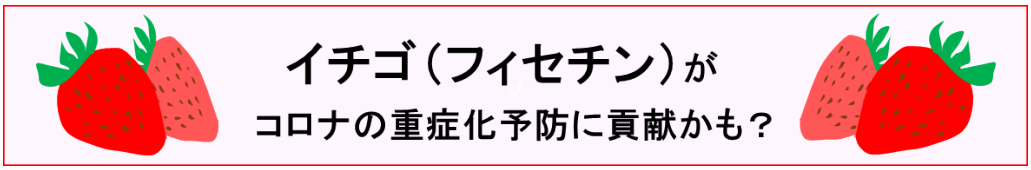
また、新型コロナウイルス感染では稀に免疫の暴走を認める事もあり、免疫のバランスを保つ事も重要です。このバランスを保つのが酪酸です。酪酸は食物繊維が腸内細菌に代謝されて作られるので、野菜の摂取はお忘れなく。新型コロナウイルスに感染しても無症状・軽症で済むように、食事でバランスを保ちながら免疫力を強化しましょう。

イギリスから 48,400 人の新型コロナウイルス感染者を対象とした非常に興味深い調査結果が 2021 年 4 月 13 日に報告されました（Sallis R, *British Journal of Sports Medicine*, 2021, 4/13）。高血圧や閉塞性肺障害よりも、「運動不足」が新型コロナウイルス感染の重症化を起こしやすいようです。運動をしている人に比べて、運動をしていない人の入院治療が必要となる重症化は 2.26 倍、死亡率は 2.49 倍も増加するようです。運動の定義は「早歩きなどを一週間に最低 2 時間 30 分以上」と定義されています。「歩く時は早歩き」を心掛けたり、緊急事態宣言下では「自宅でテレビを見る時、立って足踏みをしながら見る」など体を動かすようにお心がけ下さい。



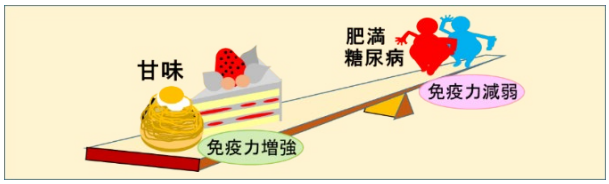
「老化した細胞」が新型コロナウイルス感染による炎症を助長している可能性が 2021 年 6 月 8 日に報告されました（Camell CD, *Science* 2021, 6/8）。新型コロナウイルスが持つ「spike protein 1」と呼ばれる物質に老化細胞が過剰に反応してしまうようです。これにより、近くにある若い細胞に混乱を招き、ウイルスを攻撃する物質を放出できなくすると共に、ウイルスの侵入を手助けする物質も放出させてしまうようです。老化予防に効果がある可能性がこれまでに報告されている「フィセチン」の経口投与（20mg/体重 kg）が、新型コロナウイルスの重症化予防に貢献できる可能性がマウスを用いた実験で示されています。

フィセチンを多く含む食品はイチゴ（16mg/100g）です。この報告が正しければ、イチゴは重症化予防に少しは貢献してくれるかもしれません？



[(40) 新型コロナウイルスに打ち勝つためのバランスは（全てが諸刃の剣）？]

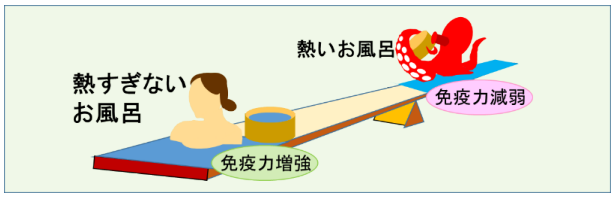
● **デザート**：全てにおいてバランスは重要です。免疫力はウイルスに打ち勝つために必要ですが、過度にパワーアップしてしまうと自身の細胞にも攻撃を仕掛けてしまいます。バランスを保ちながら免疫力をパワーアップすることが重要で、食物繊維が手助けしてくれます。甘味は免疫強化に必要ですが、食べ過ぎて太りすぎてしまうと免疫力が逆に落ちてしまいます。BMI が 30 を超えると重症化の危険性が増すので注意が必要です。肥満予防、そして甘味から得たエネルギー源を免疫細胞に効率よく取り込ませるため、食後の運動はお忘れなく。



● **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。

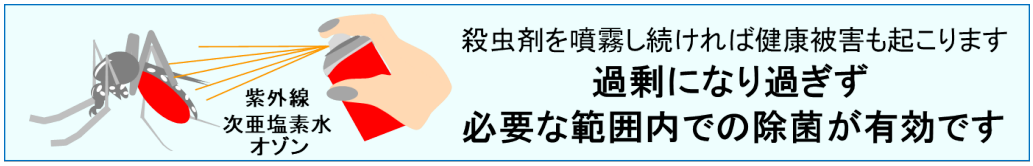


● **マスク**：予防面でも同様です。マスクは感染予防には重要ですが、マスクをして激しい運動をすると熱中症や低酸素血症といった危険な状態を招いてしまいます。特に近年は高温多湿のため、熱中症は昨年だけでも本邦で 1,581 人の命を奪っています。屋外でヒトとの距離がとれるところではマスクを外す習慣が必要かもしれません。また、高齢者の熱中症は屋内での発症も多いため、屋内の熱中症対策も急務かもしれません。総務省消防庁の速報値によると、8 月 3 日から 8 月 9 日の間に熱中症で救急搬送された方は 6,664 人です。一方、同期間に新型コロナウイルス感染が確認された方は約 8,200 人です。新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いけ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。

蓄積された結果からすると、テーブルなどに触れて感染してしまう可能性は、新型コロナウイルスでは季節性インフルエンザやノロウイルスに比べて低いようです（Lewis D, *Nature,* News Feature 2021, 1/29, p26、Goldman E, Lancet Infectious Dis 2020, p892, Mondelli MU, Lancet Infectious Dis 2020, 9/29)。ゼロではないので、こまめな手洗いやテーブルなどの定期的な消毒は必要です。しかし、次亜塩素水やオゾンを常時噴霧したり、紫外線の持続照射などの過剰な対策は必要ないのかもしれません。紫外線は遺伝子変異を起こすため、皮膚がんや失明にいたる眼疾患を将来起こす可能性は否定できません。また、高濃度の次亜塩素水やオゾンも重篤な健康被害をもたらしてしまいます。例えば、害虫をしとめるには殺虫剤は非常に有効ですが、部屋を閉め切り噴射し続ける方はいらっしゃらないのかもしれません。つまり、新型コロナウイルスは殺せても、数年後に皮膚がん、失明、重篤な健康被害を起こししまえば、元も子もありません。

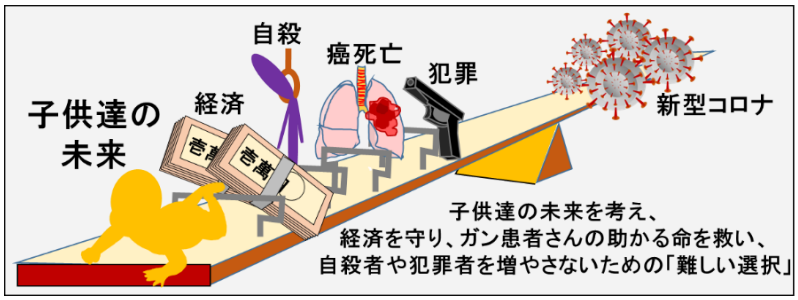


● **公共対策：**外出規制は感染者数を抑制出来きますが、長引くと財政破綻による自殺や犯罪の増加、そして子供達のはかり知れない精神的影響を起こしてしまいます。欧米では、ロックダウンにより、病院受診者や健康診断が減っています。これにより早期発見が遅れてしまい、5 年後には、乳癌での死者が 7.9～16.6%、大腸癌の死者が 15.3～16.6%、肺癌の死者が 4.8～5.3%、食道癌の死者が 5.8～6%増えると試算されました（Maringe C, *Lancet* 2020 7/20)。癌による日本の死者は、昨年は 37 万人です。欧米の試算が正しく、そして日本がロックダウンを行っていたとすれば、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)。

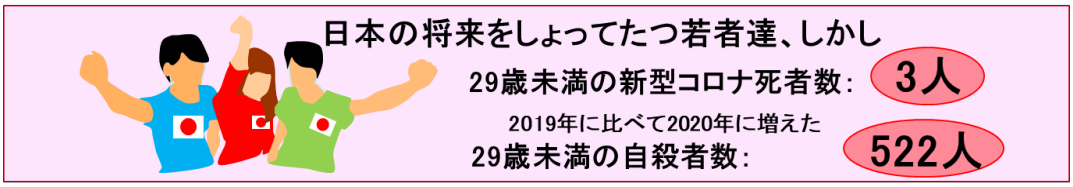
都市封鎖の大腸ガンに及ぼす影響が 2021 年 1 月 14 日に報告されました(Morris EJA, *Lancet Gastroenterology Hepatology* 2021, 1/14)。大腸ガンの発見が 63%減少し、大腸内視鏡の検査数も 92%も減少したようです。大腸ガンから命を救うためには、早期発見が重要な事は明らかです。よってイギリスでは、数年後には大腸ガンで約 3,500 人の救えるはずの尊い命が奪われる可能性があります。

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室の「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 2020 年 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 2020 年 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。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、昨年に比べて 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、昨年に比べて自殺者数は 1,185 人増えているようです。2021 年 3 月の自殺者数は 1,925 人で、2020 年同月の 1,758 人より 167 人の増加を認め、自殺者の増加傾向は続いています。警察庁の報告によると、2021 年 4 月の自殺者は 1,799 人で 2020 年の同月の 1,507 人に比べて 292 人、つまり 19%の増加を認めています。また、内閣府の発表によると日本の 2020 年の GDP は 4.6%の減少で戦後最大の下げ幅のようです。また、2021 年 1 月～3 月期は 5.1%の減少で、さらに低下しています。



2020 年度の自殺者数が警察庁より報告されました。自殺者数は 21,081 人と 2019 年に比べて 912 人増加しています。最も危惧される点は自殺者の年齢です。2019 年に比べて 60 歳代の自殺者は 2020 年は減少しています。一方、20 歳代の自殺者が 404 人も増え、10 歳代の自殺者が 118 人も増えています。また、女性の自殺者も増えています。新型コロナウイルス感染による 2021 年 3 月 15 日時点での 10 歳～29 歳の死者数は僅か 3 人です。新型コロナウイルス感染で重症化の可能性が非常に低いはずの若年者が、自ら命を絶っている悲惨な状況が起こり始めているのかもしれません。将来の日本をしょって立つ若者達のために早急な対策が必要と思われます。



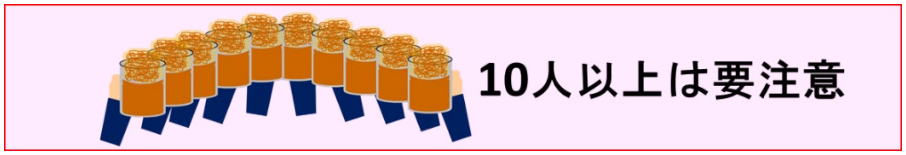
アメリカ CDC がホームページに掲載している「Violence imacts Teens` Lives」を 2021 年 8 月 17 日に読んでみました。14 歳から 18 歳のティーンネージャーの暴力事件は新型コロナウイルスの影響で学校にいけない事により約 10 倍、希望の消失により約 3 倍、自殺願望の芽生えにより約 6 倍増加する可能性が報告されています。若年者たちの将来を棒に振らせないため、学校に対する制限は極力避けた方が良いのかもしれません。

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 2021 年 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。充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。986 万人を対象としたイギリスからの 2 月 18 日の報告でも、都市封鎖により初診者数が「糖尿病」で 65%、「うつ病」で 47%、「摂食障害」で 38%減少したようです（Mansfield KE, *Lancet Digital Health*, 2021, 2/18)。

新型コロナウイルスの流行が及ぼした 19,763 人の患者さんを対象とした精神疾患への影響が 2021 年 5 月 6 日にイギリスから報告されました（Pierce M, *Lancet Psychiatry*, 2021, 5/6)。コロナウイルスの第 1 波中でも精神状態が安定し非常に良好だった患者さんは 37.3%、良好だった患者さんは 39.3%、一時的に悪化したが改善した患者さんは 12%、そのまま悪化が続いている患者さんは 4.1%と報告されています。

内閣府男女共同参画局が 2020 年 12 月 24 日に発表された「コロナ下の女性への影響について」によると、6 月から 9 月までの 4 か月間の家庭内暴力は 2019 年の 13,840 件から 2020 年では 16,920 件へと 20%以上増えているようです。2019 年に比べて 2020 年は自殺者が増えていますが、原因は女性の自殺の増加のようです。また、女性の自殺者の半数は出産年齢である 39 歳以下の方です。緊急事態宣言が長ければ長いほど、家庭内暴力も増え続け出産も減少し、社会問題である少子化を更に助長してしまうのかもしれません。将来の日本を担う子供達のためにも早急な対策が期待されます。また、2021 年 2 月 15 日の文部科学省の報告によると、2020 年の小中学生と高校生の自殺者数は前年に比べて 41.3%も増加しているようです。また、女子高校生の自殺者が倍化したとも報告されています。

厚生労働省の 2021 年 5 月 26 日の報告によると、2020 年度の妊娠届けは 872,226 件で 2019 年の 916,590 件に比べて 4.8%も減少したようです。第 1 回目の緊急事態宣言は 2020 年 4 月 7 日に一部地域に、4 月 16 日に全国へ発令され、5 月 25 日に解除されています。妊娠届けは、2020 年 5 月に急激に減少し、9 月頃から増加傾向に入り、12 月には、ほぼ例年なみに回復しています。やはり、緊急事態宣言直後の妊娠控えが多いのかもしれません。



「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 2020 年 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 2020 年 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 2020 年 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。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す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。

集団生活では感染のリスクが高くなる事を、フランスのホームレスの方を対象とした2021年2月5日の報告が示しています（Roederer T, *Lancet Public Health*, 2021, 2/5)。818人のホームレスの方の抗体検査の結果、52%の方が陽性と報告されています。このうち68%の方には症状が無く、無症状のうちに感染を経験していたことになります。陽性者は「worker`s residence（正しい翻訳はわかりませんが、「タコ部屋」を意味しているかもしれません)」に滞在している方に多く、陽性率は 88.7%のようです。このうち21%の方は 5 人以上で部屋をシェアされています。また、シェルターに滞在中のホームレスの方の陽性率は50.5%で、このうち59%の方は2人で部屋をシェアされています。



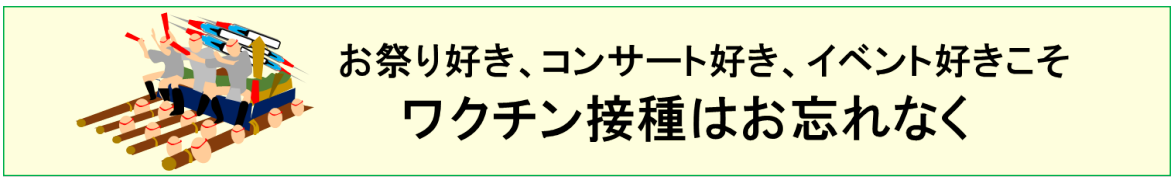
スペインから非常に興味深い「前向き試験」の結果が 2021 年 5 月 27 日に報告されました（Revollo B, *Lancet Infectius Disease* 2021, 5/27)。18歳から59歳の1,047人に抗原検査を午前中に行い、陰性を確認しています。半数の方は帰宅してもらい、残りの半数の方には検査から 5 時間以内にコンサートなどの屋内イベントに参加してもらっています。8日後に「transcription-mediated amplication test（TMA)」と呼ばれる最も感度の高い手法で、新型コロナウイルスが検査されています。自宅待機群 465 人中に陽性者は 13 人（3%）で、屋内イベント参加群 495 人中に陽性者は 15 人（3%）で、優位差はなかったと報告されています。TMAは感度が高すぎ陽性であっても感染している判断は難しいため、一般的に用いられているRT-PCRでも検査が行われています、どちらの群においてもRT-PCRでの陽性者は1名で、差はなかったと報告されています。調査対象人数が少ないので結論を出すには時期尚早ですが、充分な感染予防対策をとっていれば「屋内イベントは新型コロナウイルスの感染源になりにくい」のかもしれません。

エボラ出血熱や2002年に中国で発生した重症呼吸器症候群は病原性が高く、感染者が出歩く事が難しいため封じ込めは可能でした。また、2009年にパンデミックを起こした豚インフルエンザ(H1N1)は感染力は強くても病原性が弱いため、事なきを得ました。しかし、新型コロナウイルスは、免疫学的には弱いウイルスであるがため無症状者が多く感染拡大を起こし易いうえ、血栓症という致死的なテロ行為を起し高齢者の死亡者を増やしてしまいます。これまで人類が経験したことがないウイルスと考えてよいのかもしれません。よって、各国の感染対策専門家チームも経験がなく、新型コロナウイルスの感染抑制は困難を極めています。この様な新たなウイルスに対応するには、政府や感染対策専門家からの「top-down」による対策に加えて、各個人・各自治体が知恵を絞り現場に則した「bottom-up」対策の有効性が2021年6月4日に報告されました（Chan EYY, *Lancet* 2021, 6/4)。事実、日本でも「黙食」という対策が飲食店からもたらされ、「山梨モデル」と呼ばれる飲食店の感染予防対策、「和歌山モデル」や「練馬モデル」と呼ばれる効率的なワクチン接種法などが自治体独自で作り出されています。各個人、各自治体に則した臨機応変な「bottom-up」対策こそが、新型コロナウイルスに対しては効果的かもしれません。



フェースブックを用いた感染予防効果の調査結果が 2021 年 8 月 19 日に報告されました(Breza E, *Nat Med* 2021, 8/19)。日本の「お盆」や「お正月」のように帰省ラッシュが起こる、アメリカの「サンクスギビング」と「クリスマス」が対象期間です。サンクスギビングでは 1,100 万人、クリスマスでは 2,300 万人が対象となっています。外出や長距離移動を控える重要性を医療従事者が語る 20 秒のビデオメッセージがフェースブックで配信されています。比較検討を行うため、ある地域ではサブスクライバーの 75%に配信され、残りの地域ではサブスクライバーの 25%に配信されています。25%配信された地域に比べて、75%配信された地域では長距離旅行が 0.99%減少し、新型コロナウイルス感染者も 3.5%減少したと報告されています。一方、近隣への外出に対する抑制効果はなかったようです。

新型コロナウイルスの遺伝子変異を足掛かりに、2020 年 5 月に新型コロナウイルスの感染爆発を起こした米国ルイジアナ州の感染経路に関する調査結果が 2021 年 7 月 26 日に報告されました(Zeller M, *Cell* 2021, 7/26)。新型コロナウイルスは、流行が認識される以前から他の州からルイジアナ州に何度も持ち込まれ、感染拡大することなく、くすぶり続けていたようです。この状況を感染拡大爆発に導いたのは「マルディグラ（謝肉祭)」と報告されています。人が密に接するお祭り騒ぎのため、1 人の感染者が 10 人に感染させた可能性があるようです。同様の調査結果は、「Biotech Conference」が引き金となった米国ボストンの感染拡大をはじめ多く報告されています。インドで感染爆発の引き金となった「ホーリー祭」も記憶に新しいかもしれません。つまり、お祭り騒ぎを伴う大規模イベントが感染拡大の主原因であり、感染対策においては最初に制限をかける必要があるようです。しかし、ワクチン接種が進めば、お祭り騒ぎを伴う大規模イベントも開催可能である事をイギリスが身をもって示してくれています。日本の風物詩である夏祭りも 2 年連続で中止となり寂しい限りです。来年こそ夏祭りを安全に開催させるためには、多くの方がワクチン接種を受ける必要があります。「お祭り好き」や「コンサート好き」など大規模イベントへの参加を心待ちにされている方で、ワクチン接種を悩まれていれば、大規模イベントを来年こそは安全に開催させるため今こそワクチン接種をお勧めします。



「都市封鎖」や「野戦病院」という言葉をよく耳にするようになりました。「都市封鎖」は「新型コロナウイルスが未知」であった 2020 年に各国がとった苦肉の対策で、感染者を一時的に抑制して、その間に「ワクチンの臨床試験」や「医療体制の整備」など新たな対策を準備するための時間稼ぎであったと思います。事実、「都市封鎖」を繰り返しても、いつかは感染爆発が起こる事は世界が既に教えてくれています。重症化リスクが高い高齢者のワクチン接種の普及により、新型コロナウイルス感染による死者は、季節性インフルエンザ並みになってきました。事実、2021 年 8 月 22 日の日本の新型コロナウイルス新規感染者は 22,364 人/日で、死者数は 24 人/日です。感染者数は多くても死者数の少ないウイルスに対して「都市封鎖」を行えば結果は火を見るよりも明らかかもしれません。年間 1,000 万人もの人が感染し 3,000 人以上の命を奪うからといって、季節性インフルエンザで都市封鎖を行う国は無いと思います。

ワクチン接種が開始される前は、感染者の増加に伴い重症者・死者共に爆発的に増えたため「野戦病院」が必要になったと思います。アメリカ・ニューヨーク市（人口：約 850 万人）ではセントラルパークに野

戦病院を作られています。その当時のニューヨーク市の新規感染者数は 8,021 人/日、死者数は 1,221 人/日に達しています。感染者数に対する死者の割合が非常に高くなっており「非常事態」を物語っているのかもしれません。イギリス・ロンドン市（人口：約 900 万人）ではエクセル展示センターに野戦病院を設営されました。その当時のロンドン市の新規感染者数は 61,757 人/日、死者数は 1,662 人/日に達しています。感染者数も死者数も非常に多く「非常事態」である事がうかがえます。第 5 波（2021 年 8 月）の東京都（人口：約 1400 万人）の新規感染者数の最多は 5,773 人/日で死者数は 11 人/日です。65 歳以上の高齢者のワクチン 2 回接種率が 80%を超えたため、現在の東京での「人口あたりの死者数」は、ニューヨーク市が野戦病院を設営した時の「約 222 分の 1」、ロンドン市が野戦病院を設営した時の「約 286 分の 1」の計算になります。

野戦病院設営時の感染状況

	ロンドン	ニューヨーク	東京
人口	約900万人	約850万人	約1400万人
感染者数/日	61,757人	8,021人	5,773人
死者数/日	1,662人	1,221人	11人
設営場所	エクセル展示センター	セントラルパーク	医療体制改善が先決？

「新型コロナウイルス感染により命を失う」危険性は、ワクチン接種により大幅に低くなってきました。また、医療の逼迫で「救える命を救えなくなる」危険性は、医療機関等情報支援システム（G-MIS）に報告されている一般病床の空床数からは考えにくいのかもしれません。野戦病院を設営しなくても、一般病棟の空床の一部の転用で充分なのかもしれません。一方、長期間の外出制限による運動不足で、体重増加、血糖値増加、コレステロール増加を認める方も日増しに多くなっています。つまり、糖尿病、心筋梗塞、脳梗塞で命を失われる方が増えてくることを教えてくれています。また、過度な衛生状態が長く続くと免疫軍の訓練不足により、命を脅かす自己免疫疾患やアレルギー疾患が増えてくる事が予想されます。また、これまでは軽症で済んでいた感染症でさえ重症化して命を落とす危険性が出てきます。経済の低迷により若者の自殺者が増え、犯罪も増えてきます。また、過度な行動制限が将来の日本を担う子供達に与える精神的影響は計り知れないのかもしれません。今後は、長期間の行動制限が引き起こす「失う必要のない命を失う」危険性を最小限にとどめる対策が必要になるフェーズと個人的には思います。

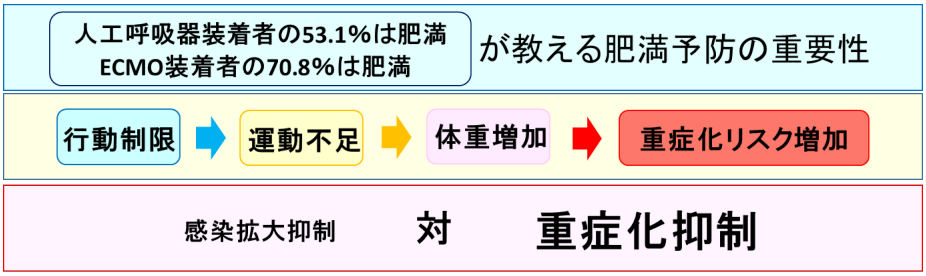
糖尿病は遺伝因子が寄与し自己免疫反応により起こる「I 型糖尿病」と、生活習慣つまり肥満等が原因となる「II 型糖尿病」に分類されます。糖尿病を放置しておくと「ケトアシドーシス」という状態に陥り、嘔吐や腹痛から始まり、意識がなくなり死にも至ります。新型コロナウイルス流行により、糖尿病性「ケトアシドーシス」で救急搬送された患者さんが 57%も増加した事が 2021 年 9 月 2 日にイギリスから報告されました（Misra S, *Lancet Diabets & Endocrinology* 2021, 9/2)。新型コロナウイルス流行に伴う、外出規制による受診控えに加えて、運動不足が原因のようです。生活習慣が原因となる II 型糖尿病によるケトアシドーシスで搬送された方は増えていますが、生活習慣とは関係ない I 型糖尿病のケトアシドーシスで搬送される方は、逆に 19%減少しています。II 型糖尿病のケトアシドーシスで搬送された方は、第 1 波で 41%増加し、第 2 波で 50%へと更に増加しています。運動不足が長期化した事が原因かもしれません。また、ケトアシドーシスで搬送され、搬送先で初めて II 型糖尿病と診断された方も、第 1 波で 57%増加し、第 2 波では 61%へと更に増加しています。血糖高値を健康診断で指摘されながら放置されている方は特に注意が必要です。また、運動不足は悪玉コレステロールの増加に繋がり、命を脅かす脳梗塞や心筋梗塞の危険も増えてきます。「バランスの良い食事を摂り、運動して下さい」と医師から言われた方も多いと思います。これが健康の秘訣です。しかし、「運動」が制限される状態では、このバランスが崩れて成人病の増加につながりかねません。新型コロナウイルス感染者を減らし医療逼迫を軽減するための緊急事態宣言の長期化が、イギリスで認められたように命にかかわる成人病を増やすといった「イタチごっこ」を起

こしてくるのかもしれません。



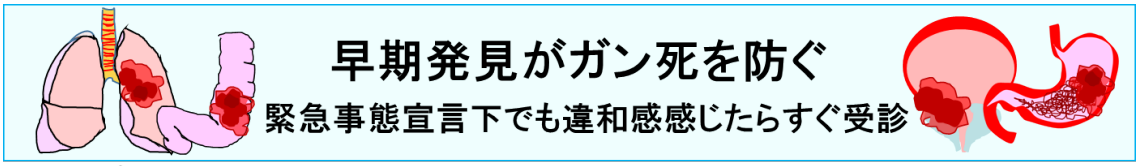
コロナ渦でのII型糖尿病発症・重症化に要注意
感染リスクの無い場所での食後の適度な運動

肥満と加齢は新型コロナウイルス感染症の 2 大重症化因子で、ワクチン効果を突破するブレイクスルー感染の重症化因子でもあります。これまで新型コロナウイルスの 1 日あたりの新規感染者数が最多に達したのは、アメリカ（人口：約 3 億 2800 万人）で 291,610 人/日、イギリス（人口：約 6700 万人）で 60,916 人/日、日本（人口：約 1 億 2600 万人）では 25,892 人/日です。人口あたりの新規感染者数は、デルタ株の「感染爆発」と表された時の日本でさえ、アメリカより 3.8 倍少なく、イギリスより 4.7 倍少なかった計算になります。日本の感染抑制には様々な要因が考えられますが、「ヒトにうつさないための思いやりのマスク着用の文化」が第 1 要因と個人的には信じています。欧米と比べた日本における新型コロナウイルス感染の特徴は「死者の少なさ」です。1 日あたりの死者数の最多は、アメリカで 5,463 人/日、イギリスで 1,720 人/日、日本では 248 人/日です。人口あたりの日本の 1 日の死者数は、アメリカより 7.3 倍、イギリスより 13.9 倍も少ない計算になります。また、人口 100 万人あたりの累積死者数（2021 年 9 月 9 日時点）も、アメリカは 1,971 人、イギリスが 1,976 人で、日本は 130 人と約 15 倍も少なくなります。日本で新型コロナウイルス感染による死者数が少ない理由は、様々な可能性が考えられます。しかし、これまで世界で蓄積された結果から考えると、日本は世界一の高齢化社会でありながら、肥満者が少ない事が大きな要因なのかもしれません。世界統計格付けセンターによると「肥満率」はアメリカで 31.8%、イギリスで 24.9%、日本では 4.5%です。また、日本においても重症者の多くは肥満者です。日本集中治療学会のホームページによると 2021 年 9 月 9 日までに新型コロナウイルス感染の重症化で人工呼吸器が装着された感染者は、標準体重以下が 2,894 人、I 度肥満（BMI が 25 以上 30 未満）が 2,146 人、II 度肥満（BMI が 30 以上 35 未満）が 793 人、III 度肥満（BMI が 35 以上 40 未満）が 221 人、IV 度肥満（BMI が 40 以上）が 118 人と報告されています。日本には肥満者が 4.5%と少ないにも関わらず、重症者の「53.1%は肥満者」の計算になります。より重症化して「ECMO」が装着された感染者は、標準体重以下が 278 人、I 度肥満（BMI が 25 以上 30 未満）が 340 人、II 度肥満（BMI が 30 以上 35 未満）が 197 人、III 度肥満（BMI が 35 以上 40 未満）が 92 人、IV 度肥満（BMI が 40 以上）が 47 人と報告されています。ECMO を装着された超重症者の「70.8%は肥満者」の計算になります。よって、肥満予防が新型コロナウイルス感染の重症化予防につながると考えて間違いないと思います。しかし、長期化した緊急事態宣言により、多くの国民は運動不足に陥り体重増加を認め初めているはずです。感染拡大予防のための行動制限の長期化が、日本国民の新型コロナウイルス感染の重症化リスクを徐々に増やしているのかもしれません。

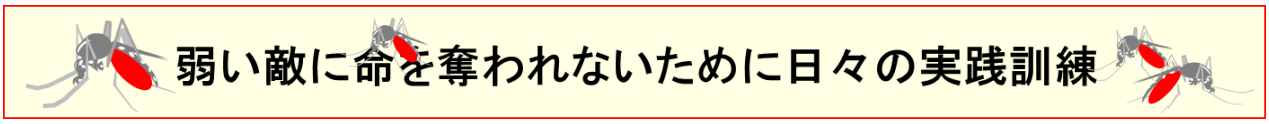


新型コロナウイルス渦の影響によりガンで亡くなる可能性のある方の推測値が 2021 年 9 月 3 日に報告されました（Ward ZJ, *Lancet Oncology* 2021, 9/3）。行動制限に伴う受診控え等により、早期発見が遅れ「肺ガン」、「子宮頸ガン」、「大腸ガン」、「前立腺ガン」、「胃ガン」による死者数は、例年に比べて 2021 年は 14%、2022 年は 10%も増える可能性が報告されています。2019 年度の本邦における死者数は、肺ガンが 75,391 人、大腸ガンが 51,420 人、胃ガンが 42,931 人、前立腺ガンが 12,544 人、子宮頸ガンが 2,921 で、これらのガン種による死者数は 185,207 人の計算になります。もし、報告された推測値（14%）が正しければ、

行動規制の継続は、これまでの新型コロナウイルス感染による累積死者数 16,359 人（2021 年 9 月 6 日時点）を上回る 25,928 人（185,207 x 0.14）もの「失う必要のない命を失う（早期発見できれば救えたガン患者さんの命）」可能性を秘めているのかもしれません。



スポーツでも練習不足になると、負けた事が無い相手にも大敗してしまう事があります。免疫軍も実践訓練により実力をつけていくため、外出制限や過度な衛生状態により免疫軍の敵との遭遇がなくなり続けると、思いがけない敵に足元をすくわれ死につながる危険性も出てきます。この懸念は日増しに増えているのかもしれません。乳幼児の肺炎の 50%を占める「RS ウイルス感染」では、0.5～2%に入院治療が必要になりますが、重症化は少なく 8～15 日で完治します。日本の RS ウイルスによる乳幼児の死亡率は 10 万人中 5.4 人です。アメリカでは 2021 年 6 月に RS ウイルス感染が激増し重症化した乳幼児も増えたため、CDC が注意を発出されています。国立感染症研究所の報告によると、日本でも RS ウイルス感染は 2021 年になって増加を認めているようです。また、2021 年 9 月 2 日の News Week によると、インドで原因不明の熱病が発生し数日で 50 人以上の子供達の尊い命が奪われています。原因は不明ですが、「デング熱」説が有力なようです。デング熱は蚊に刺されて起こる感染症で、世界で毎年 1 億人以上が感染しています。発熱、眼窩痛、発疹が出現しますが、殆どの方は 1 週間で自然に回復する、免疫軍にとっては弱い敵になります。しかし、免疫軍の訓練不足により、デング熱のように弱い敵に負けてしまい死につながった子供達が多くでた可能性は否定はできません。2021 年 9 月 9 日の厚生労働省の発表では、新型コロナウイルスによる 20 歳未満の累積死者数は 1 人です。新型コロナウイルスから守られている子供達の命を、通常では考えられない弱いウイルスにより奪われる事が無いよう、将来を見据えた対策が必要かもしれません。



残念ながら世の中に「ゼロリスク」はありません。新型コロナウイルスだけが感染症ではなく、2019 年には肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマやクラミドフィラの感染が原因となる市中肺炎で 95,518 人、誤嚥性肺炎で 40,385 人、季節性インフルエンザつまりインフルエンザウイルスによっても 3,575 人が日本で亡くなられています（「これまでの結果からアフタコロナを考える」の章参照）。つまり、これだけ多くの死に至ってしまった感染者に対して、医療が逼迫することなく日本は対処できていた事を教えてくれています。また、2019 年の市中肺炎による死者数は 95,518 人に対し、2020 年は 78,445 人と 17,073 人も減っています。昨年 1 年間の市中肺炎による死者の減少数は、2021 年 9 月 9 日時点の日本における新型コロナウイルス感染者による累積死者数 16,550 人より多くなります。2 類相当の分類のために、新型コロナウイルスに対する医療体制が通常通りに機能していないのかもしれません。

日本の自殺者数は、2019 年の 20,169 人から 2020 年は 21,081 人と 912 人の増加を認め、29 歳未満の自殺者の増加数は 522 人と若年者の自殺増加が特徴です。また、2021 年の 1 月から 7 月の自殺者数は 12,452 人で、2019 年同時期の 12,255 人より 197 人の増加を認めています。新型コロナウイルスのパンデミックが始まってから 1,109 人も自殺者が増え、多くは 30 歳未満です。2021 年 9 月 1 日の厚生労働省の発表では、30 歳未満の新型コロナウイルス感染による累積死者数は 14 人です。新型コロナウイルスの 50 倍近い若者の尊い命が自殺により失われた計算になります。

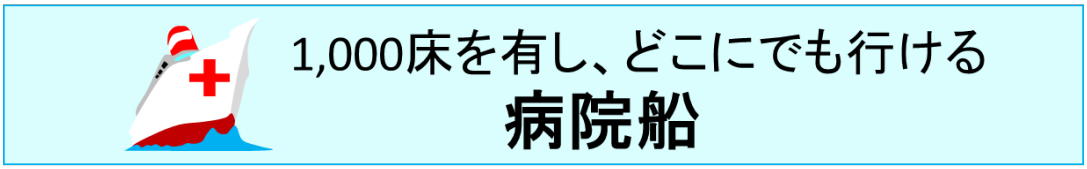
新型コロナウイルスだけに注意を払いすぎると、「早期発見の遅れでガンにより失う命」、「運動不足により

糖尿病・心筋梗塞・脳梗塞といった成人病で失う命」、「過度な衛生状態による免疫軍の弱体化で、予期せぬ感染症で失う子供達の命」、「経済の低迷により自殺で失う若者達の命」といった「失う必要のない命」を知らず知らずのうちに新型コロナウイルス以上に失っていくのかもしれません。また、行動制限の長期化は、ブレイクスルー感染の重症化リスクである肥満者を運動不足により増やしてしまい、ワクチン接種の効果を十二分に引き出せない可能性も秘めてきます。人生に「ゼロリスク」はありえず、狭い視野で新型コロナウイルスのみを見るのでなく、広い視野で「将来起こりえる悲劇」を冷静に見据える必要があるのかもしれません。「新型コロナウイルスで失う命」、「救えるはずが救えなくなる命」、「失う必要がないのに失う命」皆平等です。新型コロナウイルスのみに執着するのではなく、数年先を見据えて冷静に判断する時期に入っているのかもしれません。



● **オリンピック**：オリンピックに対する医学的見地が 2021 年 5 月 25 日に New England Journal of Medicine に掲載されました（Sparrow AK, *New England J Medicine* 2021, 5/25)。最も安全な対策はオリンピック・パラリンピックの中止ですが、バラバラになっている世界中の国が一丸となれる数少ない重要な機会である事も考慮しないといけないとの意見です。やはり、「感染リスク」と「世界平和に繋がるメリット」のバランスと言う事になります。オリンピック・パラリンピックのリスクを最小限に抑えて成功させるには、科学的根拠に基づく対策の強化のようです。ファイザー社がオリンピック・パラリンピック選手に無償で提供されるワクチンにより感染リスクは間違いなく激減します。しかし、完璧をきすためには、ワクチン接種対象外の年齢の選手や、個人的理由または社会的理由によりワクチンが接種できていない選手達がいる事も考慮する必要性を強調されています。つまり、全ての種目に同一の対策を取るのでなく、各競技ごとに異なる対策を講

じる必要があるようです。例えば、ワクチン接種対象外の 16 歳以下の選手が多い体操、水泳、跳び込みでは異なった対策を助言されています。各競技ごとに選手のワクチン接種率を把握する必要があるのかもしれません。また、種目ごとでも感染リスクが異なるため、異なった感染対策を助言されています。例えば、屋外競技でヒトと接する機会の少ないセーリングやアーチェリーは「低リスク」、屋外でもヒトと頻回に接触する「ラグビー」や「サッカー」は中等度リスク、そして屋内でヒトと密に接する柔道やレスリングは「高リスク」となります。また、毎日行える PCR や抗原検査の確保、選手達の個室の確保、移動バスでの N95 マスクの無償提供も推奨されています。個人的には、すぐに結果が出て、どこでも行える抗原検査の活用が理想的と思います。また、選手に集団感染が起こった場合の、専用病院の確保も提言されています。アメリカ海軍等は、1,000 床を有し何処にでも移動できる病院船を所有されています。万が一に備え、病院船の日本への寄港をアメリカに要請するのも一案かもしれません。



2021 年 6 月 1 日にオーストリアからソフトボールのオリンピック選手が入国されました。万全を期すに越したことはありませが、余りに過剰に反応されている方もいらっしゃるような懸念があります。何故なら、

選手と関係者は全員ワクチンを接種されています。もし、この選手達が新型コロナウイルスの感染源になるのであれば、ワクチンの効果は無いと言う事になります。つまり、日本はワクチン接種が進んでも、永遠に緊急事態宣言が必要な事を意味します。個人的には「ワクチンを接種された方は人にうつす可能性はほぼ無くなり」そして「日本もワクチン接種が進めば昔の生活が取り戻せる」と強く信じています。

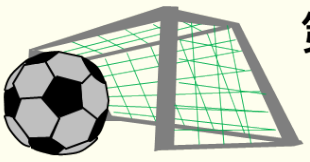


RNAワクチンを接種した選手が感染源となる？
＝ 同義語
緊急事態宣言の永遠継続が必要である？

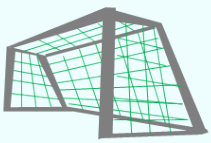
しかし、注意が必要な点もあります。新型コロナウイルスワクチンといっても全てが同じではありません。例えば、中国シノバック社の不活化ワクチンの感染予防効果は低く、変異株に対応できない可能性も多く報告されています(*NATURE NEWS* 2021, 1/15；*NATURE NEWS* 2021, 5/4)。事実、2021 年 6 月 2 日時点でシノバック社の不活化ワクチン接種率が 49%のバーレーン、57%のチリでは、新型コロナウイルス変異株の感染拡大が再度起こっています。やはり、海外選手や関係者のワクチン接種率、さらには使用されたワクチンの種類を把握して、選手団や種目に適した臨機応変な対応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る日本での死亡率は 2021 年 6 月 2 日の厚生労働省の報告から計算すると、40 歳未満で 0.0091%（32 人÷351,800 人）に対して 60 歳以上では 6.12%（10,525 人÷171,890 人）であり、40 歳未満と 60 歳以上では約 672 倍も差があります。世界各国も高齢者に重症者、死者が集中する同様の結果を示しています。よって欧米でワクチン接種が開始される時、数理モデルにより「早期に集団免疫を獲得させ感染者を減らすには、若年者からの接種」、一方「早期に重症者を減らすためには高齢者からの接種」が有効な事が示されています（Matrajt L, *Science* 2021, 2/3)。重症者の増加に伴う医療逼迫が一番の問題のため、日本を含む多くの国は「早期の集団免疫獲得より、早期の重症者減少」を目的に「高齢者の優先接種」に舵を切られたと個人的には理解しています。そして、高齢者優先接種が非常に効率的であった事を世界の結果が今教えてくれていると思います。

ワクチン接種は、人口の多い都市部より、例外はありますが、人口の少ない地方自治体のほうが進んでいます。各種報道によると、2021 年 6 月 8 日時点、人口が多い東京都でさえ 65 歳以上の高齢者のワクチン接種率は 20%を超えています。このペースで行けば今月末には高齢者の接種率は 50%以上が期待できるのかもしれません。つまり、オリンピック開幕時には「第 2 のゴール」である集団免疫獲得は難しい状況ですが、「第 1 のゴール」である「医療逼迫を起こすような重症者の増加は起こさない」は達成できると考えるのが科学的には妥当と個人的に思います。また、オリンピックは真夏にあるため、冬場や春先のような感染が起こりやすい状態では無いのかもしれません。



第1ゴール直前
重症者の抑制
医療崩壊回避

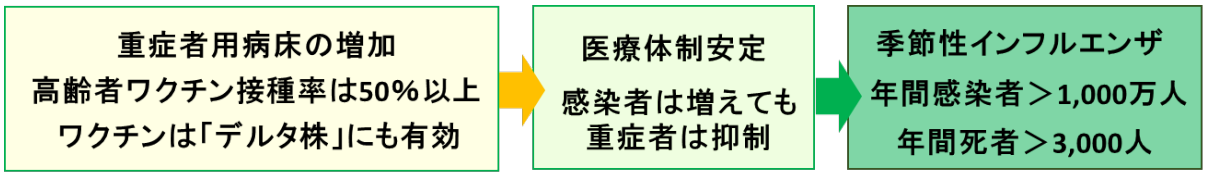


第2ゴール
感染者の抑制
集団免疫獲得

オリンピック開催に伴い感染拡大が懸念されている変異株は、インド由来変異株「B.1.617.2」(WHO による新名称はデルタ株）です。インドでは、これまで爆発的な流行が 2 回起こっています。第 1 波は 2020 年 9 月 12 日頃で 1 週間平均の感染者数は 91,506 人です。第 2 波はデルタ株が流行した 2021 年 5 月 9 日頃で 1 週間の平均感染者数は 391,008 人と 1 回目の 4 倍以上増えています。しかし、デルタ株がインドのような感染爆発をオリンピックを契機に日本で起こす可能性は非常に低いと思います。何故なら、インドでの感染爆発の原因は「ホーリー祭」です。ホーリー祭はヒンズー教のお祭りでインド 3 大祭りの一つです。世界一過激な祭りとも言われているため、2021 年のホーリー祭の様子を検索してみました。マスク無しで人々

が密集され、カラフルな色素パウダーや溶液を身体中に塗り合われています。「2021 ホーリー」で検索すると YouTube 等種々の媒体でホーリー祭を見られますので、一度閲覧される事をお勧めします。この様な「マスク無し」、「人々の密着」、「顔を含めた身体への接触」などがオリンピック会場で起こるとは考えにくいのかもしれません。また、65 歳以上の高齢者の 8 割以上にアストラゼネカ社の DNA ワクチンまたはファイザー社の RNA ワクチン接種が終了しているスコットランドやイギリスでは、デルタ株による感染者数は増加傾向を示しています。しかし、死者数は抑え込まれています（33：変異したウイルスに対するワクチン効果と各自の対策は？の章のインド由来変異株をご参照下さい）。日本でも高齢者に対するワクチン接種が進んでいます。「デルタ株」の感染拡大を起こしたとしても、医療崩壊につながるような重症者数には達しないと考えるのが妥当かもしれません。

NHK の新型コロナウイルス特設サイトによると、2021 年 6 月 26 日時点で、佐賀県の 72.3%を筆頭に殆どの都道府県では 65 歳以上の高齢者の 50%以上に 1 回目のワクチン接種は終了しています。人口の多い東京都でも 55.7%です。また、日本で感染拡大を始めた「デルタ株」に対してもワクチンの重症化予防効果は明らかです。また、日本集中治療学会のホームページによると、日本で新型コロナウイルス感染者用に使用可能な人工呼吸器装着数は 2021 年 5 月 27 日時点で 1,969 に達しています。これまで人工呼吸器が必要な患者さんが最大に達したのは 2021 年 5 月 14 日の 760 人で、6 月 27 日時点では 381 人です。オリンピックを前に、医療体制は整いつつ、重症化患者さんの減少も期待できるのかもしれません。季節性インフルエンザでは毎年 1,000 万人の方が日本で感染され、3,000 人以上が亡くなられています。ワクチンのおかげで、日本における新型コロナウイルスも、季節性インフルエンザのように「感染者は多くても、死者は限定的で医療崩壊は起こさない」感染症になろうとしているのかもしれません。つまり、今後は「感染者数ではなく、重症者数が重要な指標」になると個人的には思います。

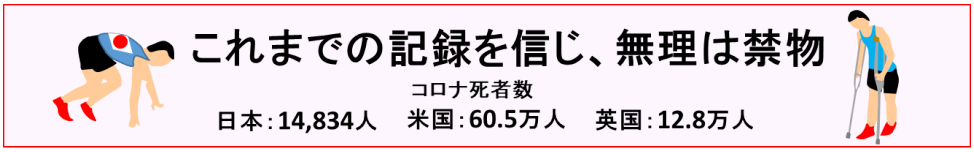


2021 年 6 月 11 日から欧州ではサッカーのヨーロッパ選手権が行われています。やはり、皆さん熱狂されたようで、密な状態でマスクなしで大声で応援されている状態を情報番組で見ました。やはり、新型コロナウイルスの感染者も増え、スコットランドでは会場または会場外でサッカー観戦された 1,991 人が新型コロナウイルスに感染した事が 2021 年 7 月 1 日の NHK News で報道されました。2021 年 7 月 3 日のスコットランドの新型コロナウイルス新規感染者数は 3,108 人でデルタ株が主体です。一方、第 2 波の 2021 年 1 月 6 日時点の新規感染者数は 2,039 人でアルファ株が主流です。今回の方が前回より感染は約 1.5 倍も拡大しています。しかし、1 日あたりの死者数は、今回は 4 人（2021 年 7 月 3 日）で前回の 92 人（2021 年 1 月 20）に比べて 20 倍以上も少なくなっています。ワクチンの真の役割は、感染しても重症化は防ぐです。事実、日本では季節性インフルエンザに毎年 1,000 万人以上が感染され、残念ながら 3,000 人以上の尊い命が奪われています。スコットランドでは 2021 年 6 月 1 日時点で 65 歳の高齢者の 88.8%にワクチンの 2 回目接種が終了しています。高齢者に対するワクチンの真の効果を如実に表しているのかもしれません。

大谷翔平選手が二刀流で大活躍して世界中を魅了されています。私も彼の活躍に目が離せずテレビを観てしまいます。観客は普通に応援され、アメリカでは昔の生活に戻りつつあるような気がします。2021 年 7 月 6 日の、アメリカの新規感染者は 23,549 人で死者数は 714 人です。また、イギリスではサッカーのヨーロッパ選手権で盛り上がりマスク無しで観客が応援し、2021 年 7 月 6 日時点の新規感染者数は 28,334 人にまで達し死者数は 37 人です。それにも関わらず、ジョンソン首相は「ワクチン接種も進み、コロナとは共生が必要」との理由で、2021 年 7 月 19 日からイギリスの行動制限を全面撤廃されるようです。東京都の

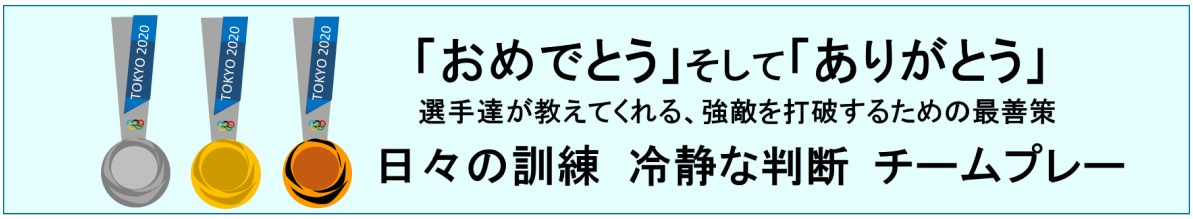
7 月 6 日の新規感染者数は都議選の影響もあるのか、少し増えて 920 人です。東京都の人口あたりの新規感染者数は、アメリカとほぼ同じで「イギリスの 10 分の 1」です。新型コロナウイルスとは共生が必要なため、アメリカとイギリスでは感染者数を指標とされていないようです。共生が必要な季節性インフルエンザによる日本の感染者数は毎年 1,000 万人以上です。

やはり、重要な指標は死者数です。ワクチンの効果でイギリスの死者数は 1 日あたり 37 人と抑えられています。また、アメリカではワクチン未接種者に重症化が起こっており、2021 年 7 月 6 日の新規死者数は 714 人です。一方、東京都の、これまでの新型コロナウイルス感染による累積死者数は 2,244 人です。1 年間の累積と仮定すると「1 日あたりの死者数は 6.15 人（2,244 人÷365 日）」の計算になります。また、東京都で死者数が最多になったのは、2021 年 1 月 31 日の 38 人です。ワクチンが無かった状態の東京都の死者数は、アメリカやイギリスでワクチン接種が拡大した現時点より少ないのが現実です。また、2021 年 7 月 7 日時点の 65 歳以上の高齢者に対する東京都のワクチン接種率は「68.58%」に達しています。東京都で重症患者が爆発的に増える要因を見つけ出す方が難しい現状かもしれません。例えば、100 メートル走の世界記録が 9 秒 58 のとき、9 秒 00 と脅威的なタイムを出す「日本国」と呼ばれる選手が現れました。しかし、寝不足により体調が優れない日があり、9 秒 30 と一時的にタイムが落ちてしまいました。世界から見ればそれでも脅威的なタイムです。しかし、コーチから見ればタイムが落ちた事が心配で、より厳しいトーレニングを課してしまいました。これまでのトレーニング計画も、常人ではこなせない過激なものであったのに、更なるトレーニングが課せられ、残念ながら選手は骨折し世界記録どころか人生が一変してしまいました。このような事が起こらない事を、心から願うばかりです。



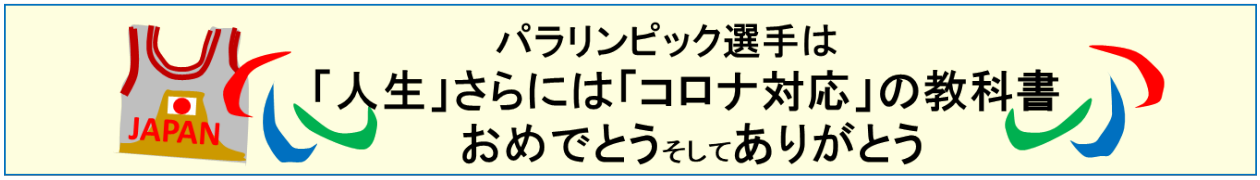
日本のメダルラッシュが続いています。普段は、スポーツ観戦をしない私も「にわか柔道ファン、にわか水泳ファン、にわかスケボーファン、にわかバドミントンファン、にわかソフトボールファン、にわか卓球ファンなど」に変身し、日本選手がメダルを取ると拍手喝采をテレビの前で送っています。新型コロナウイルスの影響下でも選手達の血の滲むような努力の賜物が、私に元気を与え、新型コロナウイルスにより 1 年半もの間蓄積されたストレスを一挙に発散させてくれています。選手達に「おめでとう」そして「ありがとう」の気持ちで一杯です。

コンクリートに叩きつけられながらも、畳に抑えつけられながも弱音を吐かずにメダルを獲得した選手達、幼い頃から育んだチームプレーでこれまで勝てなかった相手を大逆転で撃破した選手達、本当に「凄い」の一言です。選手達のコメントを聞くと「あきらめない」、「日々の訓練」、「冷静に熱く燃える」、「チームプレー」が重要と感じます。コロナウイルス蔓延による悪環境の中でも、あきらめず日々の血の滲むような努力の賜物と思います。免疫軍も同様です。免疫軍も痛い思いをしながら日々訓練を続ける事により、どのような強敵にも「冷静」に、「臨機応変」に、そして「チームプレー」で立ち向かえる能力を獲得します。これにより、苦戦しても最後は勝利をおさめてくれます。しかし、コロナウイルス対策による免疫軍の練習不足が長引くと、弱い敵にさえ足をすくわれる危険性が出てきます。どのようなスポーツでもゼロリスクはありません。感染症も同様です。新規感染者数で一喜一憂せず、今のリスクと将来のリスクを考え冷静に対処する段階に入っているのかもしれません。



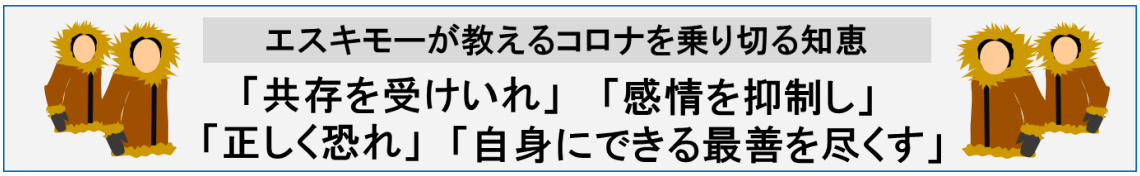
選手達は血の滲むような努力で日本一になり、「世界における自身の実力をオリンピックで試せる」と期待に胸を膨らませていたと思います。しかし、オリンピック開催が議論されたさなかでも、殆どの選手はオリンピックを開催して下さいとのメッセージは発信されませんでした。自身のこれまでの努力を無駄にしても他の人達の気持ちを考えた、まさに「思いやりの精神」だったと思います。事実、多くの選手達はメダル受賞後のインタビューで「オリンピックを開いて下さりありがとうございました」と皆様に感謝されています。「他人を思いやり」、「自己犠牲も厭わず」、「自分が出来ること一つ一つ積み重ねた」結果が実を結び 58 個ものメダルを獲得してくれました。コロナで溜まったストレスを発散させてくれて、本当に感謝でいっぱいです。新型コロナウイルスに対しても「他人を思いやりながら、自分が出来ること着実に行う」事が最も重要なのかもしれません。

● **パラリンピック選手達から学ぶ事：**パラリンピックを見てミラクルの言葉しかありません。「音だけで、何故あんなに見えているように反応できるんだ」、「車椅子で何故あんなに機敏に動けるんだ」、「足を左右不均等に動かしながら何故あんなに早く泳げるんだ」など毎日が興奮と感動です。「ミラクル」、「本当におめでとう」、「勇気をくれてありがとう」の気持ちで一杯です。橋下徹元大阪府知事が「パラリンピックは人生の教科書」とおっしゃっていましたが、本当にその通りと思います。さらに、「パラリンピックは新型コロナウイルス対応の教科書」でもあるのかもしれません。「ゼロコロナ」はありえません。障害も受け入れるしかなく、パラリンピック選手達も最初は想像を絶する葛藤があったはずです。しかし、障害との共存を受け入れられ、共存における最善策を模索され、想像を絶する努力の結果、今があるのかもしれません。また、パラリンピック選手達にとって一般的な教科書は役に立たなかったはずです。「失敗を繰り返しながら」、「結果をもとに、自ら考え、改良を続け」我々にミラクルを見せて下さっているのかもしれません。新型コロナウイルスは、「強毒でも感染力が弱いエボラ出血熱」、「感染力が強くても弱毒であったブタインフルエンザ(H1N1)」等これまで経験した感染症とは完全に異なります。新型コロナウイルス、特にデルタ株は感染力が強く、血栓症などのテロ行為により高齢者にとってはエボラ出血熱にも勝る怖さがあるため、既存の対策では抑え込む事が不可能な事を既に世界が教えてくれています。よって、G7 加盟国の殆どは、共存を受け入れ、ゼロリスクはありえないことも理解し、感情ではなく科学的根拠に基づき臨機応変に最善の道を模索されています。この対応の正しさは、パラリンピック選手達が身をもって教えてくれているのかもしれません。



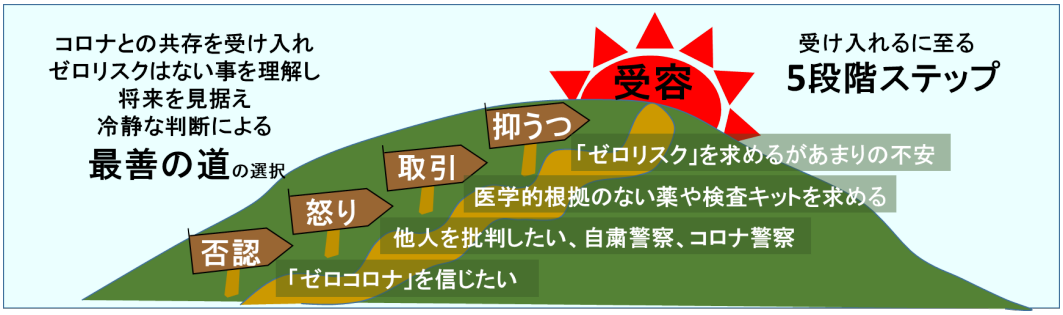
北極圏の新型コロナウイルスの感染状況が 2021 年 8 月 23 日に報告されました（Petron AN, *Nature Medicine* 2021, 8/23)。北極圏には 700 万人が住まれていて、2021 年 2 月 21 日時点で 58 万人が新型コロナウイルスに感染され、11,000 人が亡くなられています。このように感染拡大が顕著な北極圏で、感染者と死者を抑えられているのが「エスキモー」などの先住民と報告されています。「外界との接触が少ないから感染が抑制されているんだろう」と思われる方がいらっしゃるかもしれませんが、誤解です。実は、観光が経済の主力のため、先住民が最も感染症による犠牲になっています。1918 年のインフルエンザのパンデミックでも多くの犠牲者が先住民に出ています。また、先住民には高血圧、糖尿病、心疾患、結核の方が多く、新型コロナウイルス感染による重症化の危険性が高くなるうえ、医療体制も整っていません。よって、1918 年の悲惨な経験、さらに医療体制の不備を考え、先住民の方々は「マスク着用を徹底」され、「症状が出れば自己隔離」に努められ、「ワクチン接種を早期に導入」されています。また、1918 年の経験をもとに「Avoiding Hunger」が徹底されています。栄養失調は免疫力を劇的に低下させ、感染症による重症化リスクが高くなる事を 1918 年の経験から学ばれていたようです。よって、スーパーなどの閉鎖を考慮し、

各家庭で食料の備蓄に努められています。「Indigenous knowledge」、つまり「先住民の過去から学んだ知識」が、新型コロナウイルスの感染拡大を抑制した可能性が報告されています。もう一つの新型コロナウイルスの感染抑制に繋がった理由は、「strong emotional, mental, spiritual, physical support」と述べられています。あくまでも個人的な翻訳ですが、「悟り（理想と現実を理解し、新型コロナウイルスとの共存を受け入れ）」、「感情を抑制し（他人の批判ばかりせず）」、「気持ちを強く持ち（過度に恐れず冷静に対処し）」、「各自で体調管理に努める（各自にできる事を地道に積み上げていく）」が、新型コロナウイルスに対する最善策である事を意味しているのかもしれません。緊急事態においては、「パニックを避ける」が世界的な概念と思います。恐怖を煽るのでなく、新型コロナウイルスを正しく恐れ、冷静に対処する必要がある事を北極圏の先住民達が教えてくれているのかもしれません。

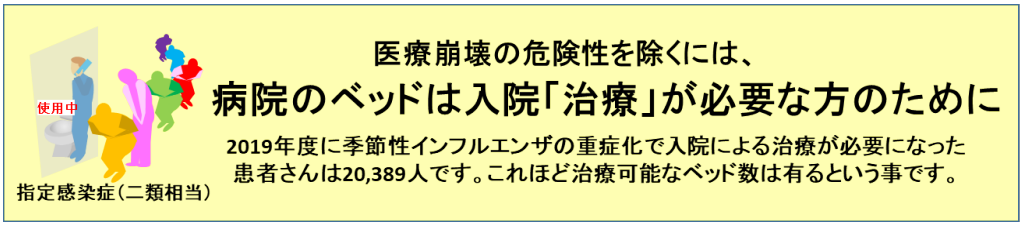


「ゼロコロナ」にできれば理想ですが、残念ながら新型コロナウイルスを封じ込める事は不可能で共存が必要なうえ、「ゼロリスク」もあり得ない事を世界が既に教えてくれています。つまり、誰しも心の葛藤はありますが、新型コロナウイルスとの「共存」は受け入れるしかありません。例えば、誰もガンは受け入れたくありません。しかし、ガンを告知された患者さんも、「否認」、「怒り」、「取引」、「抑うつ」、「受容」の5つの段階を経てガンを受け入れられていきます。「私が何でガンになるんだ」という否認、「誤診に違いない、あのヤブ医者訴えてやる」という怒り、「どうしたらいいんだ、何でもいいから検査してくれ、何でもいいから薬くれ」という取引、「悪い情報をインターネットやメディアから取り入れ心配のあまり受け入れが困難」になる抑うつ、そして受容へと進んでいきます。受容に至ると、理想と現実が冷静に判断でき前向き思考になり、精神的要因（プラセボ効果）も働き、最善の結果に結びついて行きます。

新型コロナウイルスも同様かもしれません。科学的さらには感染症の歴史から見ても封じ込めは不可能なウイルスとわかりながらも「ゼロコロナ」を信じたい「否認」、そして、自粛警察やコロナ警察は典型的な「怒り」の表れかもしれません。また、日本は2020年度の超過死亡を世界で最も抑えた国、つまり他国に比べて新型コロナウイルス初期対策が秀でた国である事を結果が示しています。しかし、政府などを標的として批判だけに走ったのも「怒り」の段階を象徴しているのかもしれません。また、受けたい方が受ける「むやみやたらなPCR検査」は感染拡大を助長する危険性が報告されています。事実、PCR検査数が日本より桁外れに多い国でも感染拡大は抑制できていません。それにも関わらず、PCR検査数を増やせと言う論調は「取引」の表れだったのかもしれません。闇で流通した検査キットや薬を疑いながらも買ってしまうのも典型的な「取引」と思われます。また、毎年15万人以上の方が感染症で亡くなり、また、感染症以外でも「ゼロリスク」は日常生活で有り得ない事を理解しながも、新型コロナウイルスがゼロリスクで無い事を強調して不安を煽るのは「抑うつ」の表れかもしれません。新型コロナウイルでは「ゼロコロナ」や「ゼロリスク」はあり得ない事を受け入れ、正しく恐れ、ワクチン接種で重症化を抑え、医療体制を整え、うつさないうつらないに心がけば、最善の共存の道が開けると個人的には強く信じています。



● **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も本邦で 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ったら、結果は火を見るより明らかかもしれません。



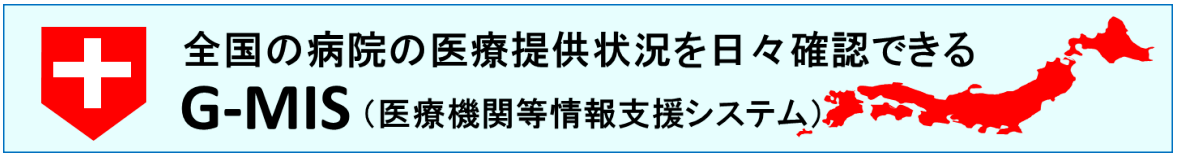
季節性インフルエンザに約 1,200 万人の方が毎年本邦で感染されています。このうち、2019 年度に入院治療が必要になった患者さんは 20,389 人と国立感染症研究所が報告されています。、季節性インフルエンザの入院は冬場の約 4 カ月間に集中することから考えると、毎月 5,000 人以上の入院治療が必要な中等症以上の感染者は、日本は問題なく対応できる計算になります。勿論、院内感染を防ぐため感染予防対策はしっかりと取られています。また、日本の人口当たりの病床数は世界でも最多です。一方、一日あたりの新型コロナウイルスの新規感染者数は、日本の 2,514 人（11 月 22 日）に比べて、人口が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医療崩壊を起こさず踏ん張っています。また、日本のように「おもいやりのマスク文化」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るとすれば、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。

2021 年 8 月 12 日現在、新型コロナウイルスに対するワクチン接種も進み、感染しても重症化しにくいステージに入ってきました。また、治療法も、軽症者に早期投与する事により重症化予防効果が期待できる「抗体カクテル療法」、中等症患者さんへの治療効果が期待できる「積極的抗凝固療法」、免疫の暴走を阻害し重症者への治療効果が期待できる「ステロイド療法」や「抗 IL-6 受容体阻害療法」、さらには「抗ウイルス薬」も既に使用可能です。基礎研究、臨床研究、臨床現場の世界にまたがる強力なチームプレーにより、一年半という短期間で新型コロナウイルスに対する予防さらには治療戦略も揃ってきています。新型コロナウイルスを季節性インフルエンザ同様に扱うフェーズに入っていると言っても過言ではないと個人的には信じています。

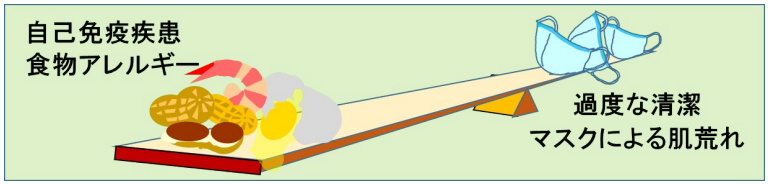
感染症分類の格下げにより、各々の感染者に課せられる医療従事者の負担も軽減され、1 人あたりの医療従事者が対処できる感染者の数も増えます。また、「感染症指定病院」以外の全ての病院で入院治療が可能となるため、これまでのように限られた病院に感染者が集中することがなくなり、医療逼迫の緩和にもつながると思います。また、風評被害も減少し、医療従事者の精神的負荷も軽減できます。このような状況から考えると、新型コロナウイルスの感染症分類を今のまま II 類相当で維持する理由を見つけ出す方が難しいと個人的には思います。

2021 年 8 月 20 日の情報番組で早産で生まれた赤ちゃんのかけがえのない尊い命が奪われた事を知りました。心よりご冥福をお祈りいたします。早産は妊娠中につきものの事態のため、早産に対する医療体制は確立されています。新型コロナウイルス感染症が 2 類相当でなければ、かかりつけの産科の医師が充分に対処できたのかもしれません。「救える命を救うため」の 2 類相当の対策が長期間続くことにより、「失う必要のない命を失う」危険性を伴うフェーズに入って来ているのかもしれません。

内閣官房では、病院の「空床」状況をリアルタイムに可視化できるように「Gathering Medical Information System on COVID19 (G-MIS)」を構築されたようです (https://corona.go.jp/dashboard/#medical-items)。G-MIS の 2021 年 8 月 18 日の情報によると、東京都の対象病院 642 施設のうち 397 施設が協力されています。東京都で既に協力されている病院が所有する全病床数は 88,866 床で、空床は現在 14,121 床 (15.9%) と報告されています。これらは新型コロナウイルス感染者用に特化されたものではなく一般病床です。しかし、II 類相当の分類が格下げできれば、一般患者さん用に空いている 14,121 床の 1 部は、酸素投与が必要な中等症の患者さんのために使えるのかもしれません。医療逼迫の改善に貢献してくれると個人的には信じています。

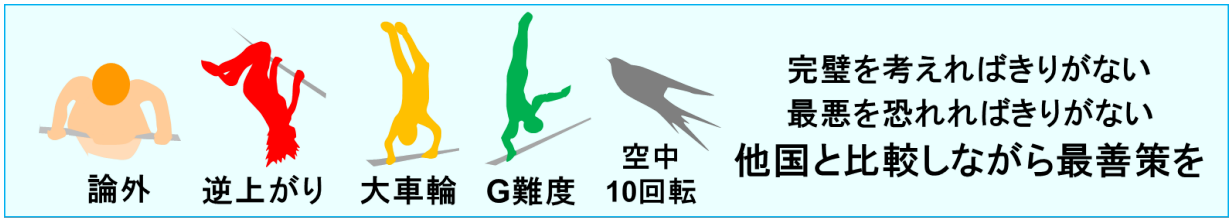


● **衛生仮説：**衛生仮説として知られる概念があります。免疫は常に外敵と戦う事により、学び成長しています。この成長により、敵が整形手術をして来ても、過去の戦いから学んだ経験を活かし、敵と認識して追い出します。また、オレオレ詐欺のように騙しに来ても、迷わされることはありません。しかし、過度な清潔状態では訓練の機会が失われ、免疫細胞は敵に簡単に騙されアレルギーや自己免疫疾患が起こり易くなってしまいます。日本では、アレルギー疾患や炎症性腸疾患が右肩上がりに増えて来ています。戦後からの衛生状態の劇的改善により、免疫が敵と戦う訓練の回数が減ってしまった事が主な原因と考えられています。つまり、非衛生状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言うことです。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。

● **比較の重要性：**科学や医学において「比較」が無ければ何も言えません。つまり、優れている、おとっていると言うのでなく、「何に対して優れている」、「何に対しておとっている」と言う必要があります。例えば、私はお腹が邪魔して鉄棒で逆上がりは出来ないと思います。よって、クルクル逆上がりをしている子供達を見ると凄いと思います。しかし、私から見て凄いからと言って、その子供達がオリンピックの体操に出場すれば、結果は火を見るより明らかです。その子供達は、大車輪を行っている選手を見れば凄いと思います。大車輪ができる選手も、鉄棒から手を離す G 難度を平気でこなしている選手を見ると凄いと感じると思います。新型コロナウイルスにおいても同様です。「どの病気に比べて怖いのか」、「世界に比べてどうなのか」などを比較をしないと誤った判断を招いてしまう可能性が高くなるのかもしれません。また、逆もしかりです。G 難度をこなして世界トップクラスの選手に、専門外の方から「空中で 10 回転もできないのか」と言われても「人間の限界を超えた要望」になってしまいます。完璧、すなわち「新型コロナウイルスの撲滅」は理想です。しかし、不可能であり共存が必要な事は世界が既に教えてくれています。他国と比較しながら臨機応変に科学的に判断していかないと、数年後には膨大な負の遺産を残してしまうのかもしれません。



各国の対策を総合的そして客観的に評価できるのは、命をどれだけ重視したかを反映する「平均寿命の変化」、経済をどれだけ重視したかを反映する「GDP の変化」となるのかもしれません。平均寿命に変化が少なく GDP が激減すれば「命重視」、平均寿命が激減し GDP に変化が少なければ「経済重視」となると思います。また、「平均寿命は新型コロナウイルス終息直後には変化が無く、その後は自殺者などの増加により数年かけて低下し続けた場合」は、新型コロナウイルスにより重症化しやすい方々を重症化を起こしにくい方々が命をかけて守ってくれた事になるのかもしれません。勿論、「平均寿命」と「GDP」の変化を最小限に、さらには長期的に抑えた国の対策が最も評価できると思います。今後出てくる、平均寿命と GDP を世界と比較して、初めて日本の対策の評価ができるのかもしれません。その時こそ、「不要だった対策」、「過剰だった対策」、「今後必要な対策」が洗い出されるのかもしれません。

厚生労働省発表の人口動態統計速報値を見てみました。2020 年 4 月 14 日に第 1 波の感染者数のピークを認めていますが、4 月の死者数は 2019 年が 112,939 人で 2020 年は 113,362 人、5 月は 2019 年は 112,258 人で 2020 年は 108,380 人です。また次の感染者数のピークは 8 月 12 日に認めていますが、8 月の死者数は 2019 年が 111,436 人で 2020 年は 111,591 人、9 月は 2019 年が 107,694 人で、 2020 年は 107,468 人です。1 月から 10 月の総数でみると、2019 年は 1,147,219 人に対し、2020 年は 1,132,904 人です。新型コロナウイルスの世界的パンデミックに見舞われながら、日本では死者数が増えるどころか減っています。「PCR 検査数も世界に比べて非常に少なく」、「都市封鎖も行わず」、「自粛に依存した」昨年 10 月までの日本の対応が正しかった事を結果が示してくれています。また、死者数は減っているため、正しすぎたと言っても過言ではないのかもしれません。

日本の全死亡者数:2020年の1～10月期は2019年より減少

	4月	5月	8月	9月	1～10月
2019年	112,939人	112,258人	111,436人	107,694人	1,147,219人
2020年	113,362人	108,380人	111,591人	107,468人	1,132,904人
増減	(+423人)	(-3,878人)	(+155人)	(-222人)	(-14,315人)

ロックダウン等の人流抑制により最も減少した感染症は「市中肺炎」の可能性が 2021 年 6 月 1 日に報告されました（Brueggemann AB, *Lancet Infectious Disease* 2021, 6/1)。市中肺炎では、健常人の咽頭に存在する「肺炎球菌」や「インフルエンザ桿菌」といった細菌が、高齢者などの免疫力の低下した方に感染すると致死的な誤嚥性肺炎などをおこしてしまいます。2016 年には、全世界で 240 万人もの尊い命を市中肺炎が奪っています。世界 28 か国（残念ながら日本は含まれていません）の統計によると、ロックダウンの発令により、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、髄膜炎菌による感染者は 38%減少し、8 週間ロックダウンが継続されると 82%も減少したと報告されています。市中肺炎の発生頻度が、「実際に感染につながるヒト・ヒト接触を、どれだけ抑制したか」を判断する科学的指標になるのかもしれません。日本では、誤嚥性肺炎により毎年 30,000 人以上の高齢者が亡くなられています。新型コロナウイルスのパンデミックにも関わらず、2020 年度の日本の死者数は減少しています。誤嚥性肺炎による死者の減少が一因を担った可能性は否定はできません。もしそうであれば、「自粛に依存しながらも各自の計り知れない努力」そして「思いやりのマスク文化」により、海外でのロックダウン以上の効果を日本では出せているのかもしれません。

また、PCR 検査数は 2021 年 2 月 28 日時点の総数は、日本が 864 万回（厚生労働省発表）に対し、米国は 3 億 3360 万回（米国 CDC 発表）です。人口割合で換算すると、日本の PCR 検査数は米国の 10 倍以上も少ない事になります。日本の PCR 検査数が著名に増えた現時点でさえ、この差ですから昨年の 4 月や 5 月では数十倍少ない PCR 検査数です。「PCR 検査数が世界で最も少ないレベルで、死者数は増えていない」、これが日本の 10 月までの明らかな結果です。PCR 検査には「偽陰性の判定により、感染している人が安心して出歩きスーパースプレッダーになって感染を広げる」、逆に「擬陽性により、感染していない人までも隔離入院させてしまう」という欠点があります。PCR 検査は変異株をモニターするための定点観察に用い、季節性インフルエンザで日常診療に用いられているように抗原検査を主体とした「通常の対応」に戻していく時期に入ったのかもしれません。

世界 28 ヵ国の新型コロナウイルス対策の比較が 2021 年 5 月 17 日に報告されました(Haldane V, *Nature Medicine* 2021, 5/17)。無症状の感染者が多い新型コロナウイルスは封じ込める事は困難なため、医療体制の確保が各国の最重要課題のようです。日本と共通の対策と異なった対策をまとめてみました。

○　共通の対策

（1）多くの国では軽症さらには中等症であっても自宅待機を余儀なくされているようです。

（2）多くの国では緊急手術以外は延期の対策をとられているようです。

（3）多くの国では、感染拡大抑制の失敗の経験をもとに、高齢者施設または高齢者を対象とした集中的検査体制にシフトされているようです。

○　異なった対策

（1）人材確保のためドイツ、ロシア、スペイン、イギリス、ベトナムでは、医学部と看護学部の学生を臨床現場に派遣しているようです。

（2）多くの国では「shift of primary care workers to emergency」、すなわち総合診療科の先生方を集中治療室の援助に派遣しているようです。日本にあてはめると、開業医の先生方を新型コロナウイルスの拠点病院に派遣するイメージなのかもしれません。また、集中治療を担当された医療従事者には、ボーナス、昇給、税金の免除などの特典が付与されています。

(3) 多くの国では「passive testing」、すなわち感染者の追跡が行われています。Passive testing は2つに大別されるようです。殆どの国で行われるのが「forward contact tracing」と呼ばれる、感染者と接触者を同定する手法です。一方、日本では「backward contact tracing」、つまり感染源まで見つけ出す手法が用いられています。効果は、日本で用いられている「backward contact tracing」が高いようですが、あまりに労力がかかるため他国では敬遠されているようです。世界各国が、労力がかかるために敬遠されている手法を、少ない人員でありながらも休日返上でこなされている保健所の皆様に心より感謝申し上げます。本当にありがとうございます。



過剰労働にも関わらず頑張って頂いている
保健所の皆様に心より感謝申し上げます

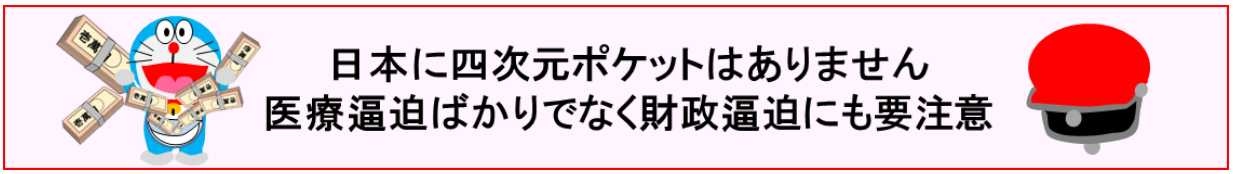
(4) 多くの国では医療情報や個人情報などの紐付けによるデジタル化によって感染拡大の包括的管理が行われているようです。

(5) 現在の検査法では、感染者を正確に把握する事は不可能なため、どの国においても感染者数は過小評価の可能性が報告されています。つまり、正確に把握できれば母数が増えるため、新型コロナウイルス感染による死亡率は、現在の推定値より間違いなく下がる事になります。ニュージーランド、スウェーデン、アメリカでは検査結果に関わらず、何らかの症状がある方全てを感染者としてカウントする「syndromic surveillance」と呼ばれる新たな手法が用いられ始めたようです。

医療体制が逼迫しないためには「reallocation」、「recruitment」、「financial and social support」が必要と報告されています。つまり、「医師の配置替え」、「休職中の医療従事者や学生の活用」、「経済的援助と風評被害の予防」となるのかもしれません。また、過去の感染症に基づく科学的根拠でなく、新型コロナウイルスで得られた新たな科学的根拠に基づき柔軟に対処して行く必要があるようです。
新型コロナウイルス感染者が爆発的に増えた時のフランスの対策が 2021 年 5 月 25 日に報告されました（Leone M, *Lancet Regional Health*, 2021, 5/25)。フランスでは集中治療室の ICU ベッド数は 5,400 床です。日本の ICU ベッド数は 6,500 床（日本集中治療学会のホームページ）ですので、人口当たりの ICU ベッド数はフランスの方が日本より多いようです。フランスでは、感染者数増加時に「術後管理用」や「中等症用の care unit」のベッドを代用して ICU ベッド数を 19,571 床まで増床したと報告されています。また、人工呼吸器管理のため、473 人の麻酔科研修医を、追加されたベッド対応に派遣する対応をとられたようです。しかし、最終的には「ICU ベッド数の不足と、新型コロナウイルス感染による死者数には相関性がなかった」と報告されています。

新型コロナウイルス感染は無症状者が多いため、水際で感染者の入国を阻止する難しさを多くの国が経験しています。よって、多くの国では入国者に対して 10 日程度の隔離措置などをとっていますが、それでも水際で防げていません。また、この水際対策に要する支出も図りしれないレベルに達してきているのかもしれません。ギリシャでは財政危機が続いているため、他国で実施されているような支出がかさむ水際対策は難しく、2020 年夏から「EVA」と呼ばれるシステムを構築されているようです。入国前に旅行者に、「Passenger locator form (PLF)」と呼ばれる書類に母国や人種などを記入してもらい、40 ポイントで評価して、検査対象者を選んでいるようです。新型コロナウイルスの無症状感染者の入国を、EVA により 1.85 倍阻止できた可能性が 2021 年 9 月 22 日に報告されました(Bastani H, *Nature* 2021, 9/22)。完璧ではありませんが、経済的負担を軽減するためには有効な対策かもしれません。ドラえもんの四次元ポケットのように、無限にお金が作れれば理想です。しかし、「国」は四次元ポケットを持たない事は、ギリシャが教

えてくれています。国の財政が逼迫すると、ギリシャのように必要な感染対策さらには感染者の公的援助もできなくなってしまうのかもしれません。日本の将来を考え冷静に対処するフェーズに間違いなく入っているように個人的には思います。



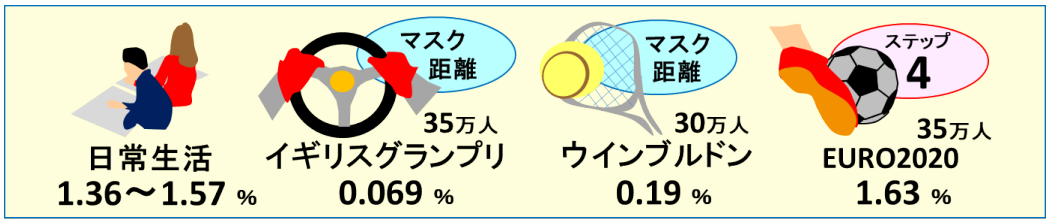
● 各国の将来を見つめたコロナ対応：

ワクチン接種が進み世界の状況も大きく変わりつつあるため、2021 年 7 月 30 日時点の新型コロナウイルスに対する各国の対策を整理してみました。



イギリス（人口：約 6600 万人）：2021 年 7 月 30 日時点の新規感染者数は 23,228 人/日、新規死者数は 85 人/日です。18 歳以上で 2 回目ワクチン接種が終了した方は 70.5%です。イギリスでは、ジョンソン首相の政治生命をかけた英断により 2021 年 7 月 19 日に「規制解除」が行われました。解除を決められた 2021 年 7 月 16 日には、新規感染者数が 51,273 人/日にも達しています。イギリス公衆衛生庁（Public Health England, PHE）のホームページによると、解除後の対策として「訪問者とは屋外で会い、屋内で会う場合は窓やドアを開けての換気」、「混雑した場所や公共交通機関でのマスク着用」、「石鹸を使った 20 秒以上の定期的な手洗い」、「新型コロナ症状（COVID symptom：高熱、継続する咳の出現、または味覚または嗅覚の変化）が出た場合は自宅待機（自己隔離）して、自宅又はドライブスルーで PCR 検査」、「入院時や、旅行時の抗原検査」を推奨されています。感染が診断されても「自宅待機が原則」です。

イギリスでは国民規模の前向き調査が進んでいます。「国民をモルモットにしている」との批判も一部ではあるようですが、「国民性」さらには「早く昔の生活に戻りたい」という国民の願いから大きな混乱なく進んでいるようです。このようなリスクを伴った大規模調査は日本では難しいため、イギリスをはじめとした海外の「国民を巻き込んだ大規模調査」の結果が、今後の日本の新型コロナウイルスに対する政策決定において非常に貴重な情報をもたらしてくれるのかもしれません。



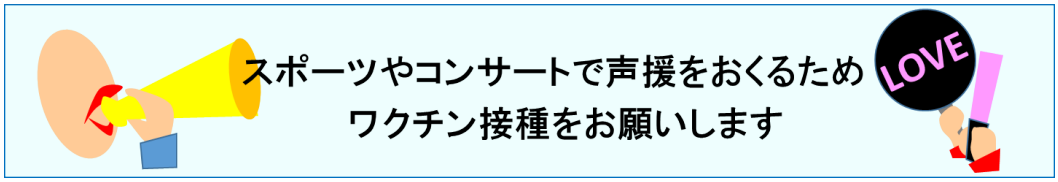
イギリス公衆衛生庁（Public Health England, PHE）は、国民を巻き込んだ大規模イベントの調査結果を 2021 年 8 月 20 日に報告されました。F1 カーレースの大規模イベントの「イギリスグランプリ（British Grand Prix）」には 3 日間で 35 万人が集まっています。ワクチン接種者（ワクチンパスポート）または陰性証明書が参加の条件です。検査では 10%以上の感染者を見逃すことは既に明らかなため、陰性証明は「感染している可能性が低い」事を示すためのもので、「絶対に感染していない」の証明にはなりません。つまり、陰性証明書を提示された方の中にも感染者は必ずいます。また、ワクチン接種者でも 0.35%の方に再感染を起こしてしまいます（Lange B, *New England J Medicine* 2021, 8/18）。事実、イギリスグランプリでも 343 人の感染者は見逃されてイベントに参加されています。しかし、この感染者からイベント中に感染した方は 242 人と報告されています。イベントによる感染率は 0.069%の計算になり、同時期のイギリスの各都市での感染率 1.36%～1.57%を下回っています。つまり、感染者が感染を拡大させる可能性は、

「イギリスグランプリの方が日常生活より低かった」事を教えてくれています。

2つ目の大規模なイベント調査は、テニスの祭典「ウインブルドン」で行われています。2週間の期間中に30万人が参加されました。イギリスグランプリのように、「ウインブルドン」でも299人の感染者は見逃されて参加されています。この感染者からイベント中に感染した方は582人と報告されています。イベントによる感染率は0.19%の計算になり、同時期のイギリスの各都市での感染率0.31%～1.36%を下回っています。やはり、感染者が感染を拡大させる可能性は「ウインブルドンの方が日常生活より低かった」結果になります。

イギリスグランプリとウインブルドンの次に行われた大規模イベント調査は「欧州サッカー選手権（EURO 2020 matches)」です。これまでの2つの大規模イベントと異なり、欧州サッカー選手権では「ステップ4への移行の実現性」が調べられています。「ステップ4」とは昔の日常にほぼ近い状態です。つまり、「ソーシャルディスタンスをとる必要なく」、「マスクを着用する必要なく」、「飲酒も自由で」、「人数制限もなく」開催されています。欧州サッカー選手権の優勝リーグは7月7日から7月11日に開催され35万人が参加されました。スタジアム内で感染した方は2,295人、スタジアム周囲のバーなどで感染した人は3,404人と報告されています。イベントによる感染率は1.63%で、イギリスの感染率を上回ります。つまり、マスク無し、ソーシャルディスタンス無しで行う大規模イベントは感染拡大のリスクになる事を教えてくれています。

これら3つの大規模イベントの調査結果は、１）「ワクチンパスポートを活用して30万人規模の大規模イベントを行っても、ソーシャルディスタンス、マスク着用、大声を出さない等の感染対策がとられていれば、新型コロナウイルスの感染源とはならない」そして2)「感染対策なくしての昔同様の大規模イベントは、新型コロナウイルスの感染源となる」事を教えてくれています。また、イギリス公衆衛生庁は、ステップ4（昔の状態）で大規模イベントを開催するためには「もっと多くの国民がワクチンを接種する必要がある」と報告されています。つまり、昔のように「野球やサッカー等のスポーツイベントで大声援を送りたい」、「ジャニーズ等のコンサートで大声援を送りたい」と思われている方は必ずワクチンを接種されることを強くお勧めします。



アメリカ（人口：約3億2000万人）：2021年7月30日時点の新規感染者数は92,391人/日、新規死者数は382人/日です。2回目ワクチン接種が終了した方は49.8%です。米国疾病予防管理センター（CDC）は「If you are fully vaccinated, you can participate in many of the activities that you did before the pandemic」とホームページに示されています。「fully vaccinated」の定義は「ワクチン接種を2回うけて、既に2週間が経過された方」です。つまり、「ワクチンを2回接種して2週間が経過すれば、新型コロナウイルス・パンデミック以前の社会活動に戻して良い」と言われています。ただし条件も付いています。ワクチンを2回接種しても「感染拡大が起こっている地域での公共の屋内施設や公共の交通機関」または「家庭内にワクチン未接種者や免疫不全の患者さんがいる場合」はマスクの着用を義務付けられています。海外旅行をして帰国する場合は、アメリカへの入国時に「陰性証明書」が必要で、入国後3～5日以内にも再検査を受ける必要があるようです。濃厚接触者になった場合は、自宅待機（自主隔離）して接触後3～5日目に検査が必要です。もし、検査が陰性であっても「接触後から10日間の自宅待機」と「接触から14日間のマスク着用」が義務付けられています。検査で陽性になった場合も「自宅待機が原則」で「か

かりつけ医と連絡」をとり、もし入院治療が必要と判断されれば入院となるようです。海外からの帰国時の対策以外は、季節性インフルエンザへの対応と大きな差はないと思います。

シンガポール（人口：約 570 万人）：2021 年 7 月 30 日時点の新規感染者数は 133 人/日、新規死者数は 0 人/日です。2 回目ワクチン接種が終了した方は 55.4%です。シンガポール保健省（Ministry of Health）のホームページによると、7 月 29 日時点で ICU で治療中の感染者は 3 人、酸素投与を受けている中等症患者数は 30 人と報告されています。この段階で、「新型コロナウイルスを季節性インフルエンザと同等」に取り扱われています。

イタリア（人口：約 6000 万人）：2021 年 7 月 30 日時点の新規感染者数は 5,693 人/日、新規死者数は 15 人/日です。2 回目ワクチン接種が終了した方は 50.5%です。イタリア保健省（Ministero dela Salute）のホームページによると、「Green Cerificate」制度が導入され 2021 年 6 月 28 日から日常の生活を取り戻しつつあるようです。「Green Cerificate」は「2 回ワクチン接種者」、「過去に新型コロナウイルスに感染し回復した人」、「48 時間以内に抗原検査または PCR 検査で陰性であった人」が定義のようです。Green Cerificate は、「コンサート」、「スポーツイベント」、「結婚式などの冠婚葬祭」等への参加や、「高齢者施設」への立ち入りに必要となるようです。また、県外に出るとき、また県外から戻る時にも必要です。

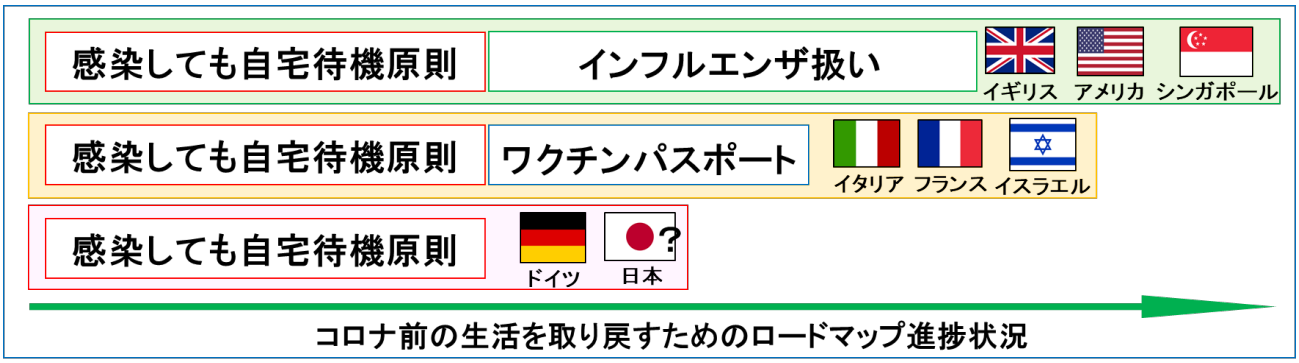
フランス（人口：約 6700 万人）：2021 年 7 月 30 日時点の新規感染者数は 3,423 人/日、新規死者数は 24 人/日です。2 回目ワクチン接種が終了した方は 45.5%です。フランス保健省のホームページによると、マスク着用は、公共の屋内施設と公共交通機関で義務付けられています。屋内イベントは定員の 75%を上限に制限されていますが、屋外イベントに定員の制限はありません。しかし、1,000 人以上のイベントに参加するためには「Health Pass」が必要です。Health Pass の条件は「2 回目のワクチン接種が終了して 2 週間が経過した者」、「過去に新型コロナウイルスの感染歴があり、ワクチンを 1 回接種して 2 週間が経過した者」、「48 時間以内に抗原検査または PCR 検査で陰性が確認できた者」、「新型コロナウイルス感染で入院治療を受け、回復してから 15 日以上が経過し 6 ヶ月は経っていない者」と定義されています。ナイトクラブなど飲酒を伴う職種は 2021 年 7 月 9 日から再開されています。また、国民に対し「アルコールゲルでの頻回な手指消毒」、「握手の禁止」、「顔を触らない」、「ソーシャルディスタンスの確保」、「1 日 3 回以上の 10 分間の換気」、「咳エチケット」を呼びかけられています。

イスラエル（人口：約 900 万人）：2021 年 7 月 30 日時点の新規感染者数は 2,328 人/日、新規死者数は 1 人/日です。世界で最も早くワクチン接種が開始されましたが、2 回目ワクチン接種が終了した方は 7 月 30 日時点で 59.1%と、ワクチン接種の伸び悩みがあるようです。イスラエル保健省のホームページによると、社会活動を正常化させるため「Green Pass」制度が取り入れられています。Green Pass の定義は「ワクチンの 2 回接種者」または「検査で陰性」の方です。100 人を超える屋内・屋外イベントの参加には Green Pass が必要なようです。また、ホテル、レストラン、カフェ、バー、ジムでも Green Pass の提示が求められています。これまでの検査では、PCR と抗原検査の両方が認められていました。しかし、2021 年 8 月 8 日からは、抗原検査の結果のみしか Green Pass 取得には使えないようです。ただし、海外からの宿泊者も多いホテルでは PCR 検査結果も認められています。季節性インフルエンザの検査では抗原検査が使用されています。通常の検査体制に戻そうとされているのかもしれません。

ドイツ（人口：約 8300 万人）：2021 年 7 月 30 日時点の新規感染者数は 10,735 人/日、新規死者数は 117 人/日です。2 回目ワクチン接種が終了した方は 51%です。ドイツでは規制解除は行われていません。ただし、症状がでた場合は「自宅待機（自己隔離）」を原則とされているようです。ドイツ連邦保健省のホームペー

ジによると、「症状が出ても病院に行こうとせずに、自宅待機してかかりつけ医、夜間であればコールセンターに連絡して指示を仰ぐ」指針をしめされています。軽症者の受診のための外出による感染拡大、軽症者を入院させることにより生じる医療逼迫の危険性を考慮されているのかもしれません。症状が出た場合の自宅待機期間は 10 日間に設定されています。

先進国の中には、イギリス、アメリカ、シンガポールのように「新型コロナウイルスを季節性インフルエンザと同等の扱い」にされた国や、イタリア、フランス、イスラエルのように「ワクチンパスポートを活用して社会活動を正常化」に向かわせている国が出始めています。ドイツは規制を継続されていますが、「症状が出ても、病院に行かず、自宅待機による自主隔離」が原則です。感染力が強くても軽症者が多い「デルタ株」に対して、軽症者を入院させれば医療逼迫ひいては医療崩壊は確実です。「過剰に対処する事により自らの首を絞める」事を避けるために、この様な対策を各国は取られていると思います。



2021 年 8 月 2 日の報道によると、日本も「入院治療が必要な方」または「重症化リスクが高い方」以外は、「自宅療養を原則」とした方針に舵を切られそうです。先進国の多くは自宅療養を既に原則としており、世界の現状を考慮した、感情ではなく科学的根拠に基づく適切な対応であると個人的には思います。ただし、酸素吸入が必要な中等症の感染者は入院させた方かよいと個人的には思います。日本でも新型コロナウイルス感染者の自宅療養が可能と考えられる理由を個人的にまとめてみました。

「厚生労働省の季節性インフルエンザの発生状況について（2019 年）」によると、季節性インフルエンザに感染してクリニックを受診された方は、2018 年が約 1170 万人、2019 年が約 730 万人です。感染者は 11 月下旬から 1 月上旬の約 2 ヶ月間に集中します。つまり、ひと月あたり約 500 万人が季節性インフルエンザ感染で受診されている計算になります。もし、季節性インフルエンザの感染者を、全て療養施設や病院に入院させれば、即座に医療崩壊を起こす事は明らかです。事実、受診した方の殆どが自宅療養され、医師が危険と判断された方のみが入院される体制がとられています。

次にウイルスの怖さ、つまり「季節性インフルエンザに比べて、新型コロナウイルスで入院する必要がある感染者がどれだけいるか」の判断も重要と思います。2010 年に季節性インフルエンザで尊い命を奪われた 14 歳以下の子供達は 38 人です。15 歳から 39 歳では 28 人です。一方、新型コロナウイルス感染で亡くなった 14 歳以下の子供達は未だ「0 人」、15 歳から 39 歳では「38 人（2021 年 7 月 28 日時点）」です。40 歳未満で新型コロナウイルスが季節性インフルエンザより怖いと言える根拠は無いと個人的には思います。また、季節性インフルエンザ感染者の主体は、30 歳未満の子供達と若者達です。現在、新型コロナウイルス感染者の主体も 20 歳代です。年齢別感染割合と重症化リスクも、40 歳未満では新型コロナウイルスと季節性インフルエンザで違いを見つけ出す事は難しいのかもしれません。
新型コロナウイルスは血栓症の誘発と言う特殊な武器を持つため（Katosoularis I, *Lancet* 2021, 7/29）、血管が詰まりやすい高齢者には驚異のウイルスとなります。高齢者にとっては、新型コロナウイルスは季節性インフルエンザより数百倍怖い敵、ひいてはエボラ出血熱よりも怖いと言っても過言ではなかったの

かもしれません。しかし、2021 年 8 月 1 日時点で 65 歳以上の高齢者の 85.7%がワクチンの 1 回目接種が、73.1%に 2 回目接種が終了しています。つまり、「高齢者が感染すれば重症者が増える」状態からは脱出できていると考えられます。事実、2021 年 7 月 31 日には過去最高の新規感染者数 12,340 人を記録していますが、8 月 2 日の死者数は 11 人です。第 4 波では、今回より少ない感染者数で 5 月 27 日には死者数が 118 人に達しています。また、日本集中医療学会のホームページによると、人工呼吸器を装着されている全国の重症者は 5 月 14 日には 763 人に達しましたが 8 月 2 日時点では 365 人です。高齢者における新型コロナウイルスの怖さは、季節性インフルエンザに近づいてきていると考えてよいのかもしれません。

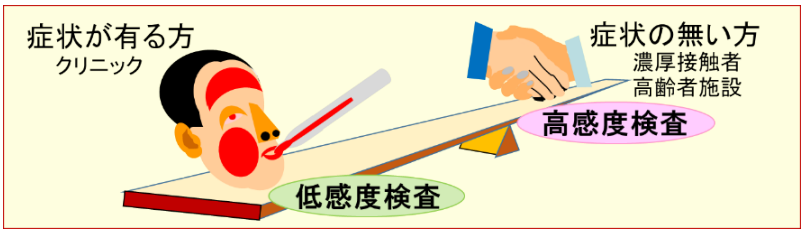
厚生労働省のホームページによると、新型コロナウイルス感染による死亡率は 40 歳代で 0.1%、50 歳代で 0.3%と報告されています。死亡率は季節性インフルエンザよりも高くなります。よって、今後は 40～60 歳の重症化リスクを伴う方に焦点をあてた対策が必要かもしれません。また、40 歳代と 50 歳代のワクチン接種率がわかれば、「規制完全解除」や「新型コロナウイルスの感染症分類の格下げ」に向けた大きな目安となるのかもしれません。

オリンピック閉会式で次の開催国であるフランスからの生中継がありましたが、4,000 人以上が密集してお祭り騒ぎでした。閉会式のあった 2021 年 8 月 8 日のフランスの新型コロナウイルス新規感染者数は 20,450 人で死者数は 28 人です。また、イギリスでも、2021 年 7 月 11 日にサッカー欧州選手権を有観客でおこなわれ大変なお祭り騒ぎでした。7 月 18 日のイギリスの新規感染者数は 47,599 人(日本の人口に換算すると約 89,000 人)で、7 月 20 日には死者数は 94 人に達しています。感染者は増えても重症化は少ないため、世界は社会活動の正常化に向かわれている事が示されています。2021 年 8 月 8 日の日本の新規感染者数は 14,352 人で死者数は 8 人です。また、日本集中治療学会ホームページによると、人工呼吸器装着が必要な重症者数も 2021 年 8 月 9 日時点で 484 人で、これまで最多を記録した 2021 年 5 月 14 日の 763 人より少なく抑えられています。今回の感染者数は第 4 波に比べて全国的に倍化していることから考えると「ワクチン接種の拡大に伴い、感染しても重症者さらには死者も減少している」事が疫学的に示されています。また、フランスやイギリスでは、感染者数と死者数も日本より多いにも関わらず、医療逼迫は起こっていません。日本の社会活動の早期正常化のため、また、将来起こるかもしれない新種のウイルスのパンデミックに備えて、日本では「なぜ医療逼迫のリスクがでるのか?」を真剣に考える必要があるのかもしれません。



● **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 2020 年 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

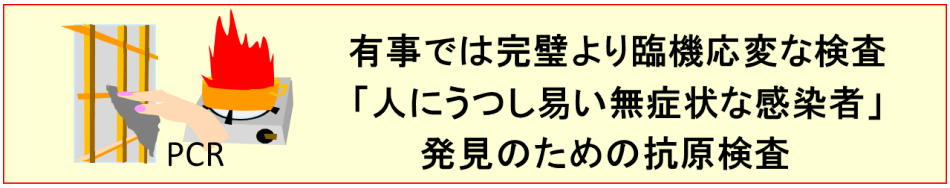
抗原検査では、回復期の患者では陽性になりませんが、症状のない潜伏期の患者さんも陰性となってしまいます。よって、濃厚接触者などの検査には使えない欠点があります。両者の利点と欠点を利用し、濃厚接触者や重点的検査の必要な高齢者施設では感度の高い PCR 検査を用い、症状のある方を診察するクリニックでは感度の低い抗原検査を用いるといったバランス感のある検査法の活用が合理的なのかもしれません。



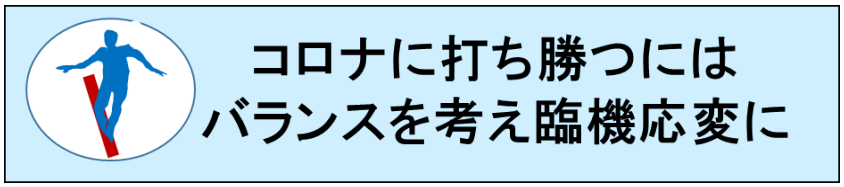
ただし、最も重要なポイントは、どちらの検査においても、陰性だからといって感染していない証明にはならないという事です。感度の高い PCR でさえ 10%以上の感染者は「偽陰性」すなわち、感染していても結果は陰性となってしまいます。「スーパースプレッダー」にならないためにも、症状があれば検査結果に関わらず仕事を休まれる事を強くお勧めします。

2020 年 1 月 17 日の NHK News Web によると、医療従事者に対し無症状でも、抗原検査の使用を厚生労働省が認められたようです。非常に合理的で有効な対策と個人的には思います。抗原検査(定性)は感度が低いため、無症状の感染者を全て見つけけ出すには不向きです。しかし、ウィルス量が多ければ多いほど、人にうつしやすくなります。つまり、人にうつしやすい無症状者は、抗原検査でも見つけ出せる可能性があります。一方、PCR が陽性でもウイルス量が少なければヒトにうつす可能性は非常に低いと考えられます。事実、PCR 再陽性となった感染者の濃厚接触者に新型コロナウイルス感染は認められていません（Osmann AA, *New Microbes New Infection* 2020, 8/20)。つまり、「感染者を探し出すのでなく、他人にうつす可能性がある方を探し出す」対策が、新型コロナウイルスに対しては適していると思います。また、抗原検査には、30 分以内に結果が出て、いつどこでも行えるという利点があり臨機応変な対応が可能です。完璧ではありませんが、院内感染の予防に多大な貢献をしてくると信じています。また、高齢者施設従事者に適応されれば、高齢者の感染者数を減少させ、重症患者さん増加にも歯止めがかけられると信じています。

完璧にするのは最善策です。しかし、最善策を取ろうとすると過剰な労力による逆効果も起こってしまいます。PCR は感染者を探し出すには現時点の手法では最善策です。しかし、毎週 1 回は行わないと意味が無く現実的に不可能です。また、見逃しも 10%以上あるという欠点もあります。「感染者を探し出す」のでなく「ヒトにうつす可能性があり、感染を広めてしまう可能性のある方」を抗原検査で探し出す方が現実的でより高い効果が得られると思います。例えば、年始にお客さんが来るので、隅々まで完璧に掃除するのは重要ですが、掃除に気を取られ過ぎて、おせち料理用の煮物を火にかけているのを忘れ火事になってしまったら元も子もありません。特に、感染拡大阻止が難しく、未知の段階に比べ多くが解ってきた新型コロナウィルスに対しては、完璧で無くても、死につながる重症者を減らせる可能性がある合理的かつ実現性を伴った対策が必要なのかもしれません。

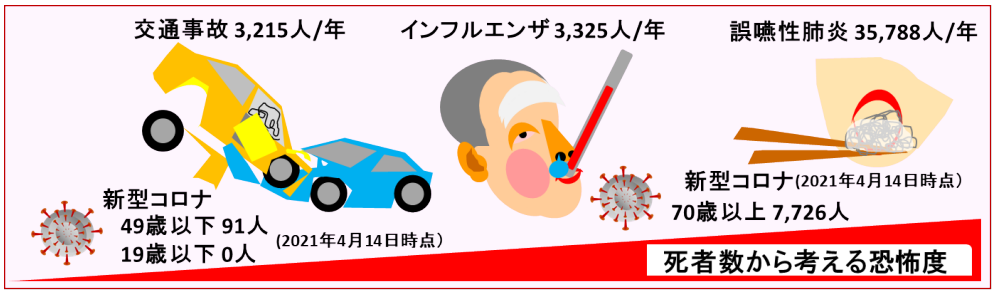


すなわち、「共存が必要なウイルス」に対しては「これが正しい」と言う選択肢はありません。個人個人で、そして、その時その時の状況に応じて異なると言う事です。新型コロナウイルスを正しく理解し、自身にあった最善の対策を臨機応変にとることが必要なのかもしれません。



[(41) 高齢者保護と Focused Protection は?]

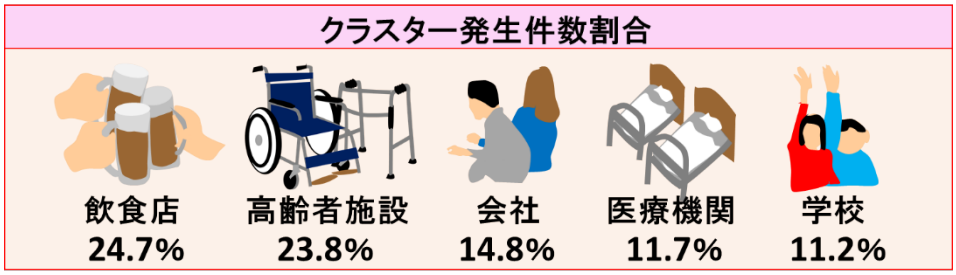
● **高齢者保護**：新型コロナウイルスに関して多くの結果が蓄積され全容が見え始めています。厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症の国内発生動向」によると、2020 年 9 月 2 日時点の新型コロナウイルスによる 49 歳以下の死者は 23 人で、2021 年 2 月 3 日時点では 63 人です。昨年も、3,325 人もの尊い命を奪った季節性インフルエンザから考えると、49 歳以下の方にとって新型コロナウイルスはインフルエンザほど怖くないようです。一方、新型コロナウイルスは、2020 年 9 月 2 日時点で 1,071 人、2021 年 2 月 3 日時点では 4,739 人もの 70 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。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のかもしれません。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い」事になるのかもしれません。



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。2020 年 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めてしまうのかもしれません。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。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。やはり、49 歳以下の検査は症状のある方のみに限定して、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、たまに行うのでなく週一回の検査は必要かもしれません。

スェーデンから高齢者に関する調査結果が 2020 年 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。

65 歳以上を対象とした長期型介護福祉施設（long-term care facility）の大規模アンケート調査結果が 2021 年 2 月 11 日にイギリスから報告されました(Shallcross L, *Lancet Healthy Longevity*, 2021, 2/11)。9,081 施設中でアンケートに答えられた施設は 56.4%で、160,033 人の入居者と 248,954 人のスタッフが対象です。新型コロナウイルスの感染率は、入居者で 10.5%、スタッフで 3.8%です。9.1%の施設に大規模クラスターが起こっています。いくつかの要因が重なりクラスターが起こってしまうようです。この要因は、「感染疑いによる欠勤時のスタッフの賃金補償の不備」、「入居定員を超えた入居者数」、「入居者あたりのスタッフ数の不足」、「感染者の隔離対策の不備」です。また、スタッフが少ないと 1 人のスタッフが感染者も非感染者も介護しなくてはならず、これもクラスター発生の要因のようです。また、スタッフを一時的に増やすため人材派遣を活用すると、これもクラスター発生の要因となるようです。結果、潤沢な人員を確保できている非営利の施設では、クラスターの発生が少ないと報告されています。長期型介護福祉施設でのクラスター発生予防の難しさを浮き彫りにしている結果なのかもしれません。大阪府の吉村知事が指揮されているように、高齢者施設の高齢者に加えてスタッフに対するワクチンの早期接種が対策の一つかもしれません。



イギリスから 825 万人を対象とした調査結果が 2021 年 4 月 1 日に報告されました（Aveyard P, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 4/1)。高齢者の人口比率が 28%と高い日本に比べて、高齢者の人口比率が 18.5%（2019 年時点）と欧州でも比較的低いイギリスでさえも、新型コロナウイルス感染による死者の 26.5%は高齢者施設の入居者のようです。また、厚生労働省の「データからわかる、新型コロナウイルス感染症情報（4 月 1 日版)」によると、2021 年 3 月 8 日から 3 月 28 日の間に日本国内で 223 件のクラスターが発生しており、発生場所として「飲食店 55 件」、「高齢者福祉施設 53 件」、「会社 33 件」、「医療機関 26 件」、「学校 25 件」の順に多いようです。

世界的にみて、新型コロナウイルス感染による死亡者の 40%以上は高齢者施設の入居者である事が 2021 年 6 月 1 日に報告されました（Andrew MS, *Lancet Health Longevity* 2021, 6/1)。「高齢者の免疫力低下と血栓症の起こり易い健康状態」、「共用スペースが多い施設の構造」、「職員の過剰労働」などの要因が重なる事により、他の感染症では見られないような高齢者施設での死者の集中が起こっている可能性があるようです。

● 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。

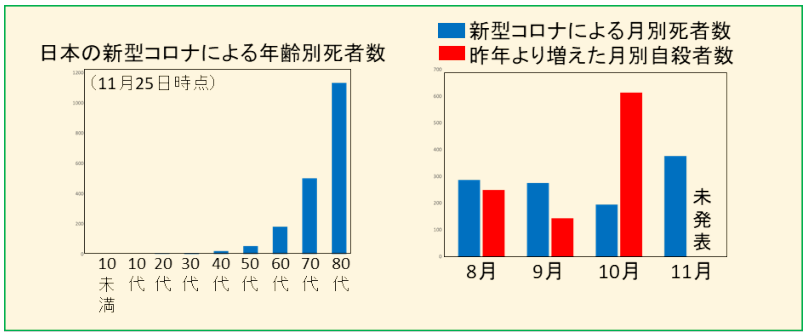


1) これまでの感染症と異なり、新型コロナウイルス感染では限られた方しか重症化しない。

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て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。



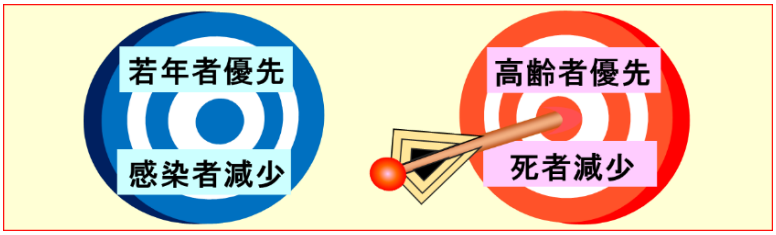
まずは日本の現状を客観的に見てみました。厚生労働省の 2020 年 11 月 25 日の報告では、新型コロナウイルスによる死者数は高齢者に集中しています。また、2020 年 8 月から 11 月の 4 か月間の新型コロナウイルスによる死者数は約 1,145 人です。一方、同 4 か月間の自殺者数は 7,715 人で、昨年の同期間に比べて増えた自殺者数も 1,185 人で新型コロナウイルス感染による死者数を僅かに超えています。「発症前の無症状の方が感染を広げている」という蓄積された結果（Sun K, *Science* 2020, 11/24)、さらには、症状が有っても軽いため約 91%の方は検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。

「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。「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、より効率的かもしれません。

また、高齢者施設の保護が非常に重要になります。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。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。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

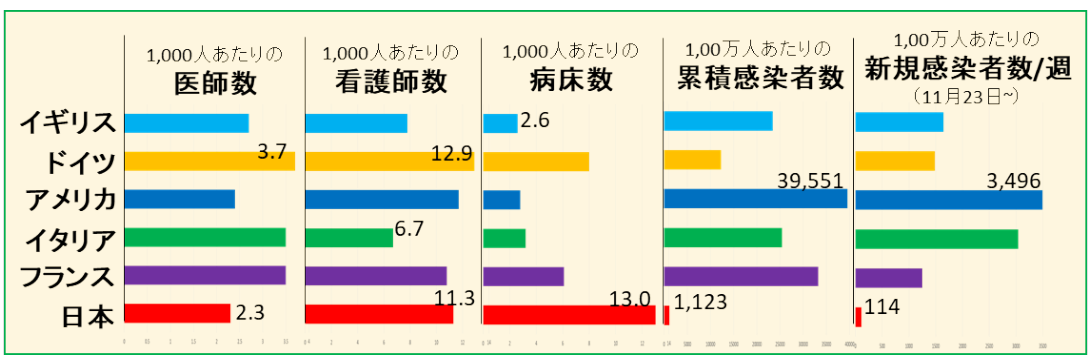
りの気持ちでのマスク着用を心よりお願いします。

ロンドンでクラスターが過去に発生していない高齢者施設を対象とした驚きの調査結果が 2021 年 2 月 25 日に報告されました（Jeffery-Smith A, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 2/25)。331 人の入居者と、387 人のスタッフが調査に協力されています。驚くことに、新型コロナウイルスに対する抗体保有者の割合は施設で異なりますが 10.7%から 56.5%です。現在、ロンドン市民の抗体保有率は 14.8%ですので、それ以上の感染者を出していながら気づかれなった施設も多くある事になります。やはり、高齢者施設では知らず知らずのうちに新型コロナウイルスが持ち込まれている可能性が高く、定期的な抗原検査または PCR 検査さらには早期のワクチン接種が必要なのかもしれません。また、実際は 56.5%もの方が感染していながらもクラスターとは気づかれなかた事からすると、高齢者といえども予想以上に多くの方は無症状なのかもしれません。



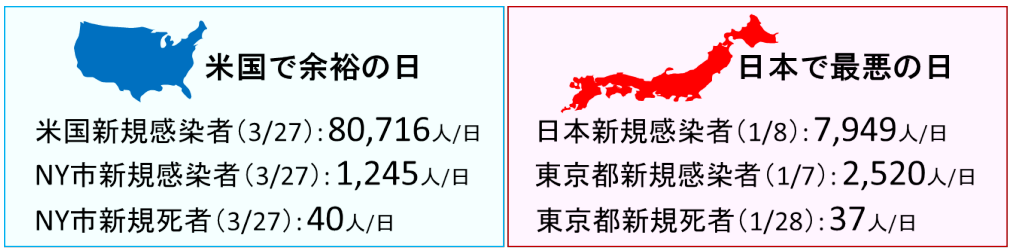
様々なシナリオを考慮した数理モデルを用いて、効果的なワクチン接種法について 2021 年 2 月 3 日に報告されました（Matrajt L, *Science* 2021, 2/3)。この数理モデルが、「focused Protection」の重要性を教えてくれているのかもしれません。「死者数を早期に減らす」ためには、「高齢者からワクチン接種を開始」する事が有効のようです。しかし、ワクチン効果が弱くなり早期の感染者数減少には至らないと報告されています。一方、「感染者を早期に減らす」には「若者からワクチン接種を開始」する事が有効のようです。しかし、早期の死者数減少にはつながらないようです。ワクチン接種においてでさえ、「高齢者に焦点をあてた死者数の減少」か「若者に焦点をあてた感染者数の減少」を選択しなくてはいけません。つまり、両方の目的を同時に達成する事は不可能に近く、「二兎を追う者、一兎をも得ず」となるのかもしれません。事実、多くの国では「ロックダウンにより感染者を減らし、それにより死者数も減らす」という対策をとられ、今の現状です。

● **医療体制：**「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が、医師達が最も頼りにする看護師さん達は充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。



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付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 2020 年 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？」を早急に調査そして改善する必要があるのかもしれません。

東京新聞の Web 記事によると、2021 年 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。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。



2021 年 3 月 27 日の報道番組でのインタービューで、米国ニューヨーク市にあるマウントサイナイ大学病院で新型コロナウイルス感染者の治療にあたられている山田先生が「今はもう余裕がある」とおっしゃていました。ワクチン接種の開始により米国の新型コロナウイルス感染者数は減少してきています。それにも関わらず、米国の新型コロナウイルス新規感染者数は、放送当日の 2021 年 3 月 27 日でも「80,716 人/日」です。一方、日本の感染者数最多は、医療崩壊が危惧された 2021 年 1 月 8 日の「7,949 人/日」です。人口から換算すると、日本が最多患者数を出した日に比べて、3 倍以上の数の新規感染者が現在でもアメリカでは発生しています。また、山田先生が診療に当たられるニューヨーク市は米国の中でもワクチン接種が進んでいます。よって、人口がほぼ等しいニューヨーク市（人口 853 万人）と東京都（人口 927 万人）を比較してみました。3 月 27 日時点での直近 1 週間のニューヨーク市の新規感染者数は 17,971 人で、1 日あたり 1,245 人/日の新規感染者になります。一方、東京都で新規感染者数最多を記録したのは 1 月 7 日の 2,520 人で、ニューヨーク市の現在の新規感染者数の約 2 倍です。しかし、肥満や黒人といった重症化リスクが高い方が多いニューヨーク市では、死者数は未だ 1 週間で 283 人、1 日に換算すると「40 人/日」の計算になります。一方、東京都で最多の死者数を出したのは 1 月 28 日で「37 人/日」です。すなわち、酸素吸入など入院による治療が不可欠な感染者数は、現在のニューヨーク市と医療崩壊が危惧された時点の東京都ではほぼ等しいと考えて良いのかもしれません。自らの危険もかえりみず最前線で新型コロナウイル

スの治療に当たられる医療従事者の方々に、日本で 1 月に起こった第 3 波の時点でも「(医療に) 余裕がある」と言わせてあげられる体制作りが、「国民の命を守るため」さらには「経済を維持し若者達の明るい未来を拓く」ためにも重要なのかもしれません。

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」と言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。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、スエーデンのカロリンスカ大学病院の宮川詢子先生がスエ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。

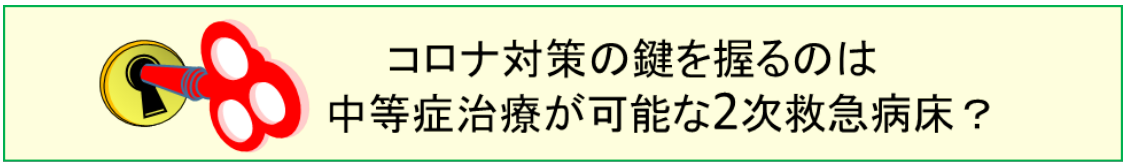
新規感染者数が非常に増えてきた都道府県のホームページを見てみると 2021 年 8 月 17 日の福岡県の新規感染者数は 1,134 人、中等症で入院中が 368 人、重症者が 27 人、重症病床使用率は 13.3%です。愛知県は、新規感染者数は 1,221 人、中等症で入院中が 204 人、重症者が 28 人です。沖縄県は、新規感染者数は 768 人、中等症で入院中が 517 人、重症者が 22 人です。医療体制は「外来で治療可能な 1 次救急」、「入院して治療が必要な 2 次救急」、「死の危険性が切迫した患者さんの治療にあたる 3 次救急」の連携により成り立ちます。このバランスが崩れて一か所に集中すると医療逼迫を起こしてしまいます。このバランスの評価のための一つの指標は、「病院収容所要時間」つまり「救急車を呼んでから病院に搬入されるまでに要する時間」なのかもしれません。総務省消防庁の「令和 2 年度救急救助の現状」によると、病院収容所要時間は最も短いのが福岡県の 31.4 分、次が愛知県の 32.1 分、次が沖縄県の 32.3 分です。最も病院収容所要時間が長いのは東京都で 50.0 分です。お隣の神奈川県も 39.4 分で、全国平均を下回ります。

	福岡県	愛知県	沖縄県	東京都	神奈川県
新規感染者	1,134	1,221	788	5,534	2,340
中等症	368	204	517	?	?
重症	27	28	22(国基準108)	270	218
人工呼吸器装着	21	28	21	136	68
病院収容時間(分)	31.4	32.1	32.3	50.0	39.4

新型コロナウイルス感染でも「酸素投与が必要ない方の自宅療養」、「酸素投与が必要になった中等症の入院治療」、「人工呼吸器装置が必要になった感染者の集中治療室(ICU)での治療」といった分業が世界的にも用いられています。このバランスが崩れて「中等症の感染者を ICU で治療しなくてはいけない状況」に陥ると救える命も救えなくなってしまいます。命の危険が切迫し人工呼吸器装置が必要になった患者さんに対しては、高度医療に熟練した専門医による治療が必要になります。一方、酸素投与で対処できる中等症の患者さんは、高度医療や感染症が専門でない医師でも治療可能と思います。事実、「新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療手引き」も常にアップデートされており、感染症が専門でない医師であっても、中等症までは対処できる体制が構築されつつあります。また、酸素投与が必要となった中等症の感染者の死亡率は先進国と発展途上国で大差はありません。しかし、人工呼吸器が装置され高度医療が必要となった重症者の死亡率は先進国と発展途上国で大きく異なる事も報告されています。つまり、集中治療に熟練した

医療従事者は、最後の砦として命の危険が切迫し、意識を無くし人工呼吸器装置が必要となった感染者のために残しておく必要があります。中等症感染者に対して入院により酸素投与が行える 2 次救急の充実が新型コロナウイルスを乗り切る鍵となるのかもしれません。

沖縄県のホームページでは、重症者 22 人(国基準 108 人)と記されています。日本集中治療学会がリアルタイムで報告している「人工呼吸器（ECMO を含む）装着者数」は、沖縄県では 21 人です。厚生労働省の重症者の定義は「人工呼吸器の使用」、または「ECMO の使用」、または「ICU での治療」です。つまり、沖縄県では 86 人（108 人-22 人）もの人工呼吸器装着が必要ない感染者が ICU で治療されており、2 次救急病床の不足による医療逼迫状態を反映しているのかもしれません。日本集中治療学会が報告している 2021 年 8 月 17 日の人工呼吸器（ECMO を含む）装着者数は東京都では 136 人、神奈川県では 68 人です。一方、東京都が報告している重症者数は 270 人、神奈川県が 218 人です。人工呼吸器（ECMO を含む）装着が東京都の重症者の定義ですが、人工呼吸器装着なしに ICU で治療されている患者さんは東京都でも 134 人、神奈川県では 150 人もいらっしゃる計算になります。医師の判断で人工呼吸器装置以前に重症化リスクを考慮して ICU で治療をされる感染者はいらっしゃいますが、数人程度で 134 人や 150 人といった数にはならないと思います。やはり、「酸素投与が必要な感染者を受けいれる 2 次救急病床を充実させ、ICU に不必要な負担を掛けない」事が新型コロナウイルス対策の最後の鍵を握るのかもしれません。



各自治体のホームページを見ると、軽症と中等症の感染者をまとめて報告されている都道府県が多くあります。軽症と中等症では対処する医療機関が異なるため、軽症と中等症を別々に報告された方が、1 次、2 次、3 次の何処を補充する必要があるのかを知るためには重要と個人的には思います。また、ICU の患者数と、その内訳としての人工呼吸器装着者数も重要な情報を提供してくれるのかもしれません。

[(42) 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くださるため、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。

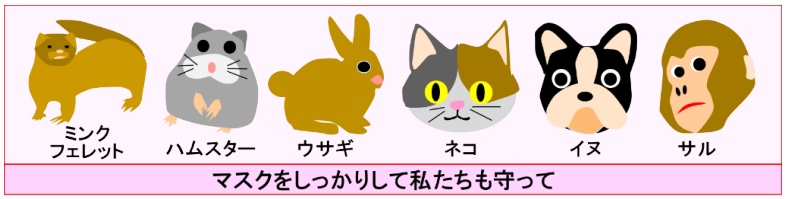
- **肥満率：**BMI30 以上での死亡率が高い報告がアメリカなどからあるため、肥満者数割合（%）と比較し

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 BBO, *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ギ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。

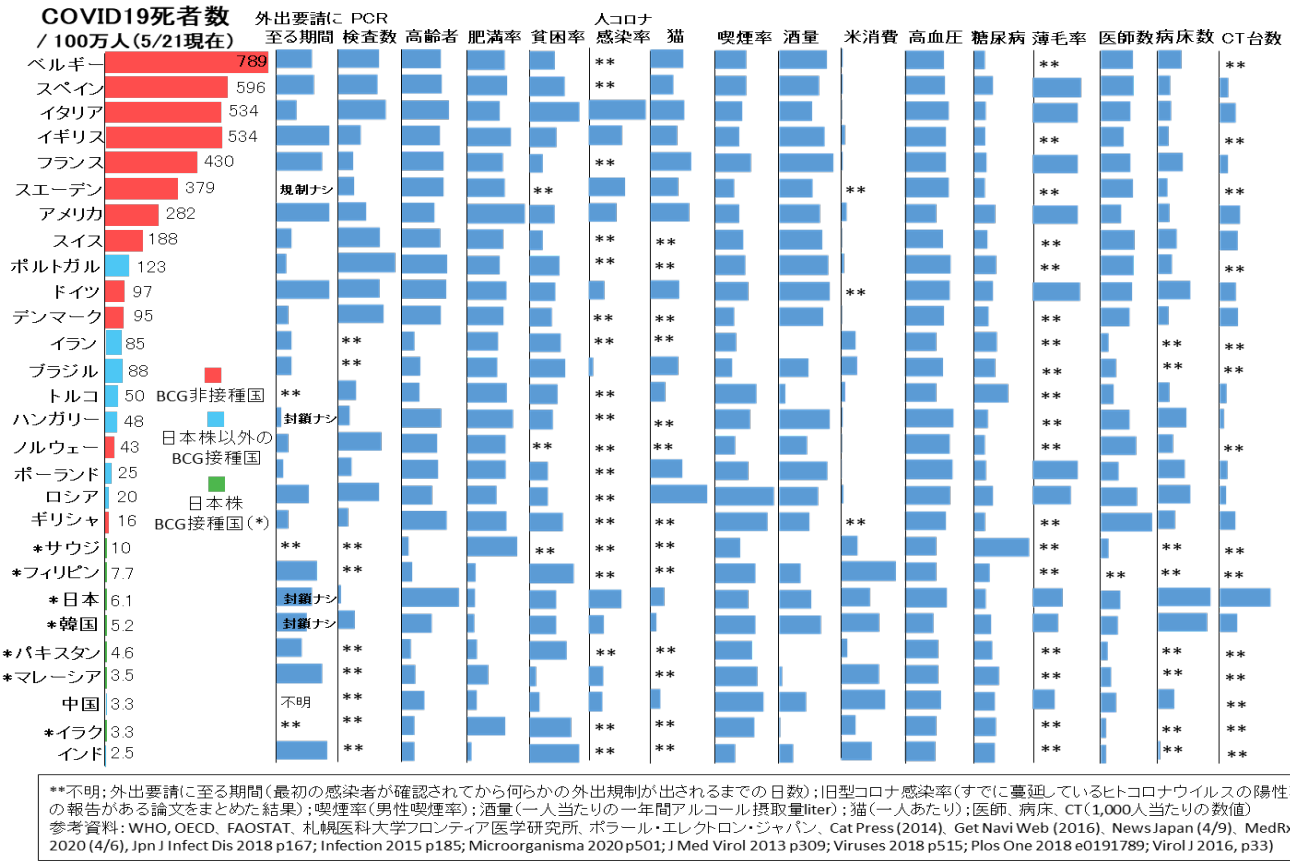
- **高血圧**：高血圧患者さんに重症化が多いとの報告があるため、高血圧罹患率と比較しました。

- **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。



**不明：外出要請に至る期間（最初の感染者が確認されてから何らかの外出規制が出されるまでの日数）；旧型コロナ感染率（すでに蔓延しているヒトコロナウイルスの陽性率の報告がある論文をまとめた結果）；喫煙率（男性喫煙率）；酒量（一人当たりの一年間アルコール摂取量liter）；猫（一人あたり）；医師、病床、CT（1,000人当たりの数値）
参考資料：WHO, OECD、FAOSTAT、札幌医科大学フロンティア医学研究所、ボラール・エレクトロン・ジャパン、Cat Press (2014)、Get Navi Web (2016)、News Japan (4/9)、MedRxiv 2020 (4/6), Jpn J Infect Dis 2018 p167; Infection 2015 p185; Microorganisma 2020 p501; J Med Virol 2013 p309; Viruses 2018 p515; Plos One 2018 e0191789; Virol J 2016, p33)

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。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。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。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。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。

[(43) 季節性インフルエンザやその他の感染症との違いは？]

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 人もの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。



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充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。

2020 年 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。スエ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来ました。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、2020 年 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きています。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。

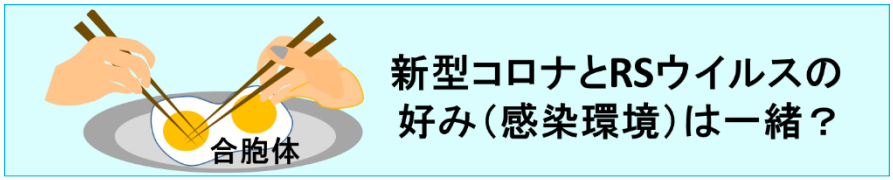


新型コロナウイルスに対する免疫を持たれる方は日本では非常に少ないため、アッと言う間に感染者が増えてしまいます。急激に感染者が増えると重症者数も相関して増えて医療崩壊へとつながる危険性がでてきます。よって、「他人にうつさない」思いやりの精神で、新型コロナウイルスの急速な拡大を防ぐことが重要となります。また、新型コロナウイルス感染の特徴を理解しながらの「数年後そして将来を見据えた新型コロナウイルスに適した対策」が必要なのかもしれません。

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2020年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。

新型コロナウイルスは「合胞体」と呼ばれる細胞を作り出す、つまり我々の細胞を接着剤で引っ付ける特

徴があるようです(Braga L, *Nature* 2021, 4/7)。これは「RS ウイルス」の特徴で、特殊な季節性の感染様式を示します。季節性インフルエンザ感染は冬に増えますが、RS ウイルスは冬ばかりでなく「朝と昼の寒暖差の激しい春先」にも増えるようです。また、ウイルスは変異を繰り返すため、最近では秋にも RS ウイルスの感染拡大が認められるようになっています。気象予想士の天達武史さんが「いよいよ初夏に入る」と言われていました。新型コロナウイルスにとって感染拡大を起こしにくい季節に入るとひたすら願っています。新型コロナウイルスは合胞体を作り出すことによりウイルス自体も増えている可能性が 2021 年 4 月 23 日に報告されました（Asarnow D, *Cell* 2021, 4/23)。また、鍵穴をねらう抗体（中和抗体）に加えて、合胞体形成を抑制できる抗体も新型コロナウイルスの増殖を阻止できるようです。



報道で知り、国立感染症研究所のホームページを確認して見ると 2021 年 5 月 7 日に興味深い結果が報告されています。自粛の効果で、新型コロナウイルス以外のほとんどの感染症が 2020 年度は激減しています。一方、新型コロナウイルスと同様に、我々の細胞を癒合(合胞体)させて増殖する RS ウイルス感染は約 2 倍も増えていると報告されています。偶然の可能性は勿論あります。しかし、新型コロナウイルスは RS ウイルスと同じ要因（例えば、湿度と気温のバランスや昼夜の寒暖差など）に左右されて感染拡大をしている可能性も否定はできないのかもしれません。私は後者の可能性を強く期待しています。なぜなら、RS ウイルスは 2021 年 11 週目（3 月後半）から爆発的に増え始め、現時点（5 月）には減少傾向に入っているようです。新型コロナウイルスも同様の経過をたどってくれる事を祈っています。

新型コロナウイルス感染で入院治療が必要になった平均年齢 74 歳の 1,080 人を対象とした細菌学的調査結果が 2021 年 6 月 2 日に報告されました（Russell CD, *Lancet Microbe* 2021, 6/2)。季節性インフルエンザ感染で入院される高齢者は「細菌との同時感染（co-infection)」が特徴なのに対して、新型コロナウイルス感染ではウイルスの感染後 2 日以降に起こる「細菌の 2 次感染（secondary infection)」が特徴と報告されています。また、季節性インフルエンザでは同時に感染する細菌肺炎により致死的重症化を起こしてしまいますが、新型コロナウイルス感染では細菌感染の有無により死亡率に変化はないと報告されています。感染しやすい細菌の種類も少し異なるようです。季節性インフルエンザ感染では肺炎球菌や黄色ブドウ球菌が多いのに対して、新型コロナウイルス感染者の肺から検出された細菌の 17.8%が黄色ブドウ球菌、12.7%がインフルエンザ桿菌、9.3%が緑膿菌と報告されています。

新型コロナウイルス流行に伴う都市封鎖で人流が抑制され、多くの感染症が減少しています。この人流抑制が緩和された後に最初に感染者が増加する病原体は、鼻風邪ウイルスとして知られる「ライノウイルス」の可能性がドイツから 2021 年 6 月 7 日に報告されました（Oh DY, *Lancet Regional Health* 2021, 6/7)。

感染症にかかると免疫軍が消費され、一時的な免疫低下が起こります。良い例が「熱の花」として知られる「単純ヘルペス感染症」です。単純ヘルペスは免疫力が維持されている時は、免疫軍が攻撃を仕掛ける事が出来ない「神経節」に潜みます。季節性インフルエンザなどに感染して免疫軍が消費され免疫力が低下すると、単純ヘルペスウイルスは神経叢から出てきて我々の細胞に攻撃を仕掛け、口の周りに痛みを伴う小さな水疱が多数出現します。しかし、免疫力が回復すると、ウイルスは即座に神経節に退却して再び免疫力が低下する機会を待ちます。また、感染症が長く続いても免疫力が低下して「日和見感染」を起こします。「日和見感染」とは、健常人に対しては病原性を発揮できない弱い微生物が、免疫力の低下に伴い突然狂暴化する状態です。季節性インフルエンザ感染で重症化した感染者の 19%には「アスペルギルス」

と呼ばれるカビの日和見感染を認めます（Rijnaders BJ, *Clinical Infectious Disese* 2020, p1764)。この 2 次感染が死亡率の増加を招いてしまいます。新型コロナウイルス感染で亡くなられた 677 人の剖検（死体の病理解剖）の結果では、アスペルギルスなどの日和見感染は 2%の方にしか認められないと 2021 年 6 月 23 日に報告されました（Kula BE, *Lancet Microbe* 2021, 6/23)。「免疫力低下」と「2 次感染」が重症化につながる季節性インフルエンザと異なり、新型コロナウイルス感染による重症化の主原因は「それ以外」つまり「血栓症」と考えてよいのかもしれません。

「統計図書館ミニトピックス No30」によると、大正 7 年にパンデミックを起こした「スペイン風邪」による日本の死者数は、大正 7 年 8 月から 8 年 7 月が 257,363 人、大正 8 年 9 月から 9 年 7 月が 127,666 人、大正 9 年 8 月から 10 年 7 月が 3,698 人のようです。国民の多くが感染により集団免疫を獲得し、年ごとに感染が終息する事を教えてくれています。スペイン風邪同様に、新型コロナウイルス第 1 波で多くの死者を出したイタリア、スペイン、フランスでは、第 1 波に比べて第 2 波、第 3 波と死者数は減っています。一方、第 1 波を乗り越えたイギリスやドイツでは第 2 波で死者数は爆発的に増えています。つまり、第 1 波を乗り切っても、第 2 波で、第 2 波を乗り切っても第 3 波で死者を伴う感染爆発を起こします。これが世界中の人が免疫を持たない新規ウイルスの特徴で、国民の大部分が感染して免疫をつけるまでウイルスの感染拡大は終息しません。事実、日本での死者数は、第 1 波より第 2 波で僅かに減少しましたが、第 3 波で増え、さらに第 4 波で増えています。しかし欧米のような感染爆発は認めていませ。事実、2021 年 7 月 26 日時点での、日本における新型コロナウイルス感染による累積死者数（約 1 年 6 ヶ月間）は 15,128 人です。「マスク着用が浸透した文化」と「国民の自粛」により、スペイン風邪のような多くの犠牲者を出す前にワクチン接種が進んできています。

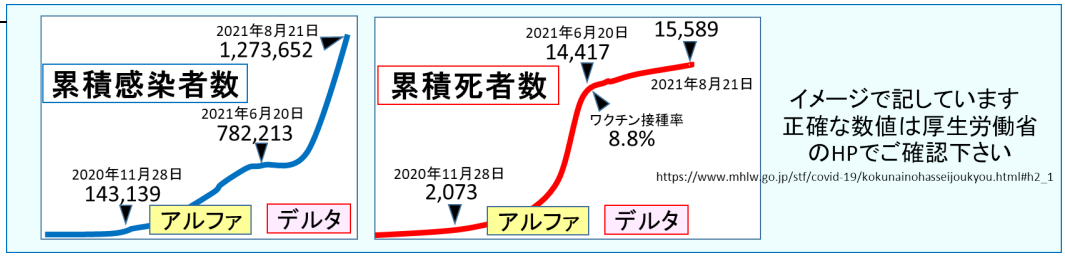
季節性インフルエンザでは、症状が出た方がクリニックや急患センターを受診し、抗原検査によりその場で感染が確認されます。医師が軽症と判断された方は自宅療養が指示されます。また、医師が中等症と判断すると、病院に紹介され入院治療が行われます。また、自宅療養を指示された方にも医師は「何かあったらご連絡下さい」と必ず言われると思います。つまり、自宅療養中に悪化した方を見逃さないためです。病院での入院治療にも関わらず悪化し命の危険が切迫する重症化に陥った方は、3 次救急病院に紹介され集中治療室での高度医療がほどこされます。集中治療で命を取り止めた方は、高度医療は必要なくなるため一般病院に戻され完全回復まで入院されます。季節性インフルエンザでは、「軽症(クリニック)」、「中等症（一般病院)」、「重症（大規模病院)」に対する役割分担のバランスが保たれ毎年 1,000 万人を超える感染者を医療逼迫なく治療されています。



新型コロナウイルスでは、クリニックより保健所に初期段階の対応が集中します。また、クリニックで陽性が確認されても、その後の指示は保健所から出されます。季節性インフルエンザとは異なり、感染症指定病院での治療が原則となるためです。また、感染症指定病院は集中治療室（ICU）を持つ大規模病院に集中します。よって、大規模病院に感染者が集中し、中等症用病床が逼迫すると、高度医療が必要ない中等症の感染者を ICU で治療しなくてはいけない可能性が出てきます。また、重症のため ICU で治療され、命の危険が無くなり高度医療が必要なくなっても、中等症用病床がないため、そのまま ICU で治療を続けないといけない可能性も出てきます。これにより、人工呼吸器装置が必要ない中等症患者さんが ICU に留まり「重症者数の見かけ上の増加」や「ICU の機能低下」をもたらす危険性がでてきます。「保健所主体の初期対応」さらに「感染症指定病院」の足かせにより、新型コロナウイルスでは、季節性インフルエンザのよ

うな適材適所のバランスが崩れ、潤沢な医療リソースがありながら医療逼迫に直面しているのかもしれません。指定感染症病院に認定されていない医療施設でも、季節性インフルエンザの患者さんを入院治療された病院は多いはずです。勿論、季節性インフルエンザでも感染予防対策は必須です。つまり、新型コロナウイルスの中等症患者さんも治療可能な事を教えてくれています。新型コロナウイルスを 2 類相当から格下げできれば、「新型コロナウイルス感染=風評被害」と言う心配も除去でき、中等症を担当される一般病院も協力しやすく、チームプレーが確立された日本の医療体制を最大限に引き出せるのかもしれません。

新型コロナウイルスが 2 類相当のため「失う必要のない命を失う」危険性もでてきています。2021 年 8 月 20 日には早産で生まれた赤ちゃんのかけがえのない尊い命が奪われました。新型コロナウイルス感染症が 2 類相当でなければ、かかりつけの産科の医師が充分に対処できたのかもしれません。また、2021 年 9 月 7 日の情報番組で、保健所による健康観察の不備で自宅療養中の新型コロナウイルス感染者が亡くなられた事を知りました。2 類相当で義務付けられている保健所でなく、開業医の先生による初期対応ができれば防ぐ事ができたのかもしれません。また、デルタ株は感染力が強いため感染者も多く、既存の 2 類の感染症とは異なります。保健所で対応する事は限界に達していると思います。1 年半以上の長きにわたり昼夜をとわず奮闘されてきた保健所の関係者を、ストレスと過労から解放してあげる時期に入っているのかもしれません。



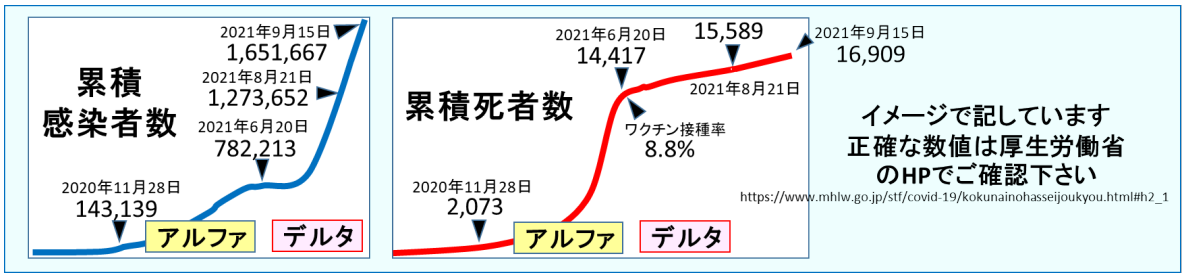
しかし、新型コロナウイルスが季節性インフルエンザより怖いウイルスであれば、話しは変わります。よって、2021 年 8 月 25 日までの新型コロナウイルスの経時的感染状況を整理してみました。厚生労働省の国内発生状況によると、累積感染者数は 2020 年 11 月まで徐々に増え、2020 年 11 月 28 日時点で 143,139 人です。この後急速に増え始め 2021 年 6 月 20 日には 782,213 人に達しています。その後さらに感染拡大は加速し、2021 年 8 月 21 日には 1,273,652 人に達しています。感染力の強いアルファ株により感染拡大が起こり、更に感染力が強いデルタ株への置き換わりにより、感染拡大は爆発的に加速したと考えて矛盾はないと思います。一方、累積死者数は、2020 年 11 月まで徐々に増え、2020 年 11 月 28 日時点で 2,073 人です。この後急速に増え始め 2021 年 6 月 20 日には 14,417 人に達しています。その後は、死者数の増加速度は低下し、2021 年 8 月 21 日に 15,589 人です。死者数の増加に歯止めがかかった 2021 年 6 月 20 日にワクチン 2 回接種が済んでいる方は、僅か 8.8%です。ワクチンよりウイルスの性質を反映していると考えるのが科学的に妥当と思います。つまり、アルファ株は感染力が強く、毒性も強いため 12,344 人もの命を奪った計算になります。一方、感染力が更に強くなったデルタ株で亡くなった方は 1,172 人です。

感染症の歴史は、「ウイルスは感染力を強めながら病原性を低下させて人類と共存する」事を教えてくれています。季節性インフルエンザが良い例で、日本で毎年 1,000 万人以上が感染され、交通事故による死者数より僅かに少ない 3,000 人が亡くなられています。デルタ株も季節性インフルエンザのような「感染力は強くても病原性の弱い共存ウイルス」になっているのかもしれません。事実、2021 年 6 月 20 日から 8 月 21 日までのデルタ株による死者数は 1,172 人です。ひと月あたりの死者数は 586 人です。季節性インフルエンザは 11 月から 1 月の 3 ヶ月間で毎年 3,000 人以上の命を奪います。ひと月あたり 1,000 人の命が季節性インフルエンザで奪われる計算になり、デルタ株の約 2 倍です。ワクチン接種もどんどん進んでおり、新型コロナウイルス感染による死者数は更に減少する事が期待されます。また、新型コロナウイルスが日本に上陸し 1 年半が経過した 2021 年 8 月 18 日までに、20 歳未満で新型コロナウイルス感染で亡くなった

子供達はいらっしゃいません。新たな変異株が出現しない限りは、新型コロナウイルスは数年後には夏風邪程度の風土病になる可能性も期待できると個人的には思います。

アメリカから 2020 年度の新型コロナウイルス感染状況が 2021 年 8 月 26 日に報告されました（Pei S, *Nature* 2021, 8/26）。2020 年にアメリカの人口の「約 1/3」は新型コロナウイルスに感染していた可能性が報告されています。2020 年の「春」に感染が確認された方の死亡率（Case fatality）は「7.1%」、国民全体（infection fatality）では「0.77%」のようです。2020 年の「冬」には、ワクチン接種開始前であるにも関わらず、感染が確認された方の死亡率は「1.29%」、国民全体では「0.31%」にまで減少し、季節性インフルエンザのアメリカ国民全体の死亡率「0.08%」に近づいています。また、感染拡大の時期に地域差があったようです。シカゴ（北緯 41 度）とニューヨーク（北緯 40 度）の感染拡大は春と冬に、ロサンゼルス（北緯 34 度）とフェニックス（北緯 33 度）の感染拡大は夏と冬に、マイアミ（北緯 25 度）での感染拡大は通年を当して認められたようです。

第 5 波のデルタ株感染も峠を越えて来たので、感染状況を整理してみました。2021 年 8 月 21 日に情報を整理した段階と同じ傾向を 2021 年 9 月 15 日時点でも認めています。デルタ株感染のまん延が始まってからの右肩上がりの感染者数の増加は、デルタ株の強い感染力を表しています。一方、死者数はアルファ株のまん延時には右肩上がりに増えましたが、デルタ株に変わって死者数の急激な増加は止まっています。つまり、アルファ株に比べて、デルタ株では死に至る重症化の危険性は低いと考えて良いと思います。



また、厚生労働省発表のデータをもとに、「デルタ株が蔓延する 2021 年 6 月 8 日以前」と「デルタ株が蔓延した 2021 年 6 月 8 日から 9 月 8 日までの第 5 波」の年齢別の感染者数と死者数を比較してみました。第 5 波（デルタ株）では 50 歳未満の感染者が増える一方で、ワクチン接種が進んでいる 60 歳以上の感染者は劇的に減少しています。また、第 5 波以前に比べて、デルタ株感染での死亡率はワクチン接種が進んでいない 50 歳未満でさえ半減しています。つまり、「どの年齢層においても、デルタ株はアルファ株に比べて怖くない」つまり重症化率は低いと事を結果が教えてくれています。また、ワクチン接種が進んだ高齢者の死亡率もデルタ株では低くなっています。しかし、70 歳代で 3.07%、80 歳以上で 10.4%と未だ高い水準です。海外の報告からすると重症化した高齢者の 90%以上はワクチン未接種者であるため、ワクチンを接種した高齢者の死亡率は十分の一以下に低下すると考えるのが科学的に妥当と思います。つまり、ワクチン接種した 70 歳代の死亡率は最終的には 0.3%程度になると期待しています。

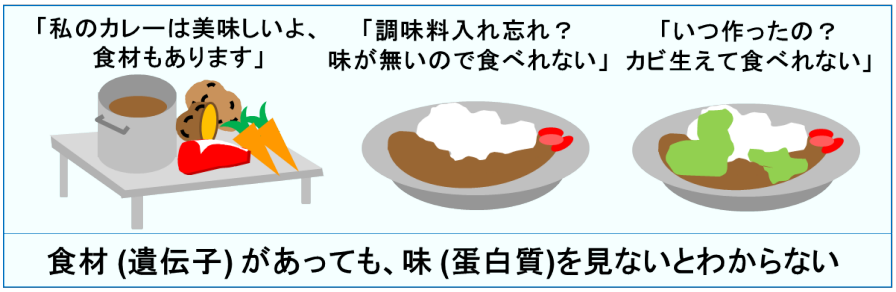
第5波と第1～4波の比較

	10未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80以上
第5波以前感染者数	25,229	56,191	167,102	112,448	109,862	98,745	63,930	56,364	55,764
第5波感染者数	52,978	99,198	222,701	142,010	130,664	94,725	32,800	16,780	13,231
第5波以前死者数	0	0	7	26	95	266	827	2,687	7,302
第5波死者数	0	1	10	20	64	147	270	515	1,372
第5波以前死亡率	0	0	0.004%	0.023%	0.086%	0.269%	1.29%	4.77%	13.1%
第5波死亡率	0	0	0.004%	0.014%	0.049%	0.155%	0.823%	3.07%	10.4%

第5波以前は2021年6月8日時点の累積数、第5波は2021年9月8日時点の数値から2021年6月8日時点の数値を差し引いた値

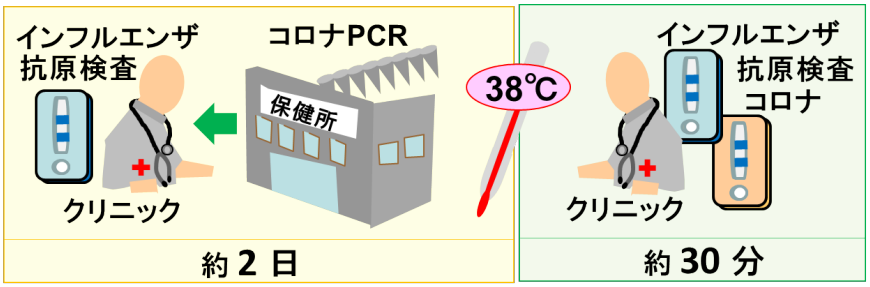
［(44) 新型コロナウイルスの検査法は？］

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。

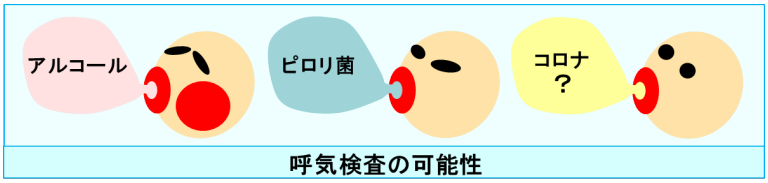


例えば、料理の材料(遺伝子)は揃えて、料理(タンパク質)を作っても、調味料を入れ忘れて味がなければ食べられません。また、死体にも遺伝子は残ります。遺伝子が陽性であっても、ウイルスが死んでいれば何もおこしません。料理を作っても腐らしてしまえば、誰も食べられないのと一緒です。すなわち、遺伝子が陽性でも、ウイルスが機能している確証はもてません。言い換えれば、料理に使われる食材だけを見て、その料理の味は判断できないという事です。よって、日常的にクリニックで季節性インフルエンザ流行時に行われているように、新型コロナウイルスの診断も PCR 検査からタンパク質を検出する道具、すなわち抗原検査への移行期なのかもしれません。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。

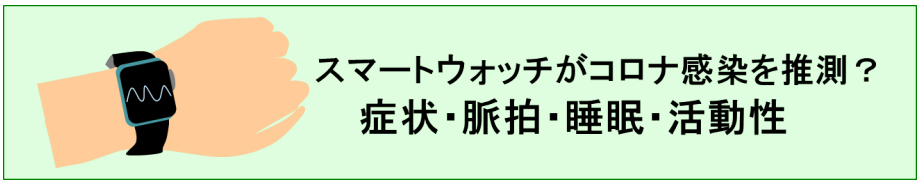
「なぜ抗原検査の充実が必要か？」の最大の理由は、季節性インフルエンザと新型コロナウイルスの同時流行が冬に襲って来ると想定できるからです。この対策のため、季節性インフルエンザの予防接種を前倒しして開始した国もあるようです。もし現在の日本の制度で同時流行したら、どうなるでしょうか？熱が出たら、まず保健所で新型コロナウイルスの PCR 検査を受けて、陰性ならかかりつけのクリニックに行ってインフルエンザの抗原検査を受ける事になるのかもしれません。この診断の遅れが、昨年だけでも本邦で 3,325 人もの尊い命を奪ったインフルエンザによる死者が激増する可能性も否定はできません。やはり、熱が出たら、「かかり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



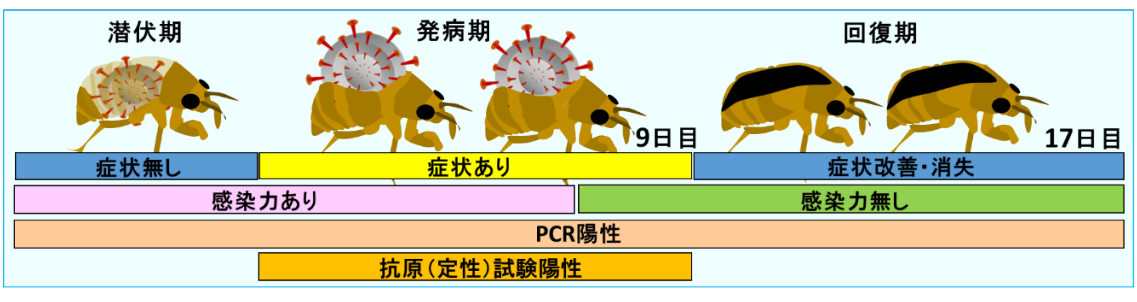
2020 年 10 月 24 日に興味深い結果が報告されました。吹き出す息（呼気）に含まれるガスの成分が新型コロナウイルス感染では特殊なのかもしれません。2 施設の研究で、80～81.5%の精度で季節性インフルエンザ感染などの他の呼吸器疾患と区別できる可能性が報告されています（Ruszkiewicz DM, *EClinical Medicine* 2020, 10/24)。新型コロナウイルス感染者の呼気中では、エタノール、アセトン、オクタナールが増えて、メタノールモノマーが減っているようです。これらのガスの異常は、肺よりむしろ消化管や膵臓の変化が原因となっているようです。肺などの呼吸器に主に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。



症状とスマートウオ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 2020 年 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 3,75 1 人も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。



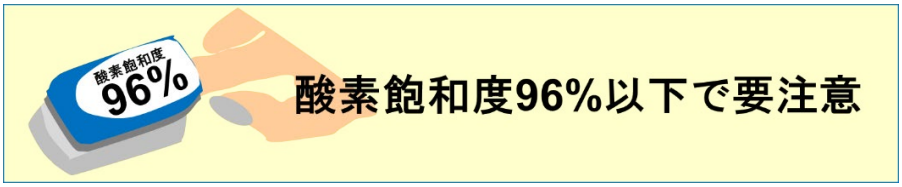
新型コロナウイルスの検出期間について、79 もの論文を統計学的に整理した結果が 2020 年 11 月 19 日に報告されました(Cevik M, *Lancet Microbe* 2020, 11/19)。PCR 陽性となる期間は上気道（鼻、咽頭、喉頭）で平均 17 日、最長で 83 日のようです。糞便では平均 17.2 日、最長で 126 日です。しかし、PCR は感度が高いためウイルスの死骸（抜け殻）を検出しているようで、ヒトに感染させる可能性のある生きたウイルスは、症状が出てから 9 日以内にほぼ全例で消えています。よって自己隔離は 10 日で充分と推奨されています。これまでの多くの報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 2020 年 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。

PCR は感度が高いため、感染力が無く死骸となった新型コロナウイルスまで検出してしまう欠点は多く報告されています。日本に比べて PCR を多用している韓国からも同様の結果が 1 月 27 日に報告されました（Kim M-C, *New England J Medicine* 2021, 1/27)。病原性を持つ、すなわちヒトにうつす可能性がある新型コロナウイルスが実際に潜んでいる期間は、症状がでてから平均で 7 日間、長くても 12 日間のようです。一方、PCR は死骸も捕まえてしまうため、平均で 34 日間は陰性とならないようです。これまで世界中で蓄積されてきた科学的根拠からすると、感染していても「PCR で見逃される方は最低でも 10 人に 1 人以上」はいらっしゃるため、PCR 陰性でも感染していない証明にはなりません。その上、「PCR では人にうつす可能性の無い多くの方を感染者として扱っている」ことになります。つまり、PCR では全てが曖昧になってしまいます。季節性インフルエンザで日常行われているように、「症状がある方にのみに行う抗原検査」、「クラスター阻止と定点観測に限局した PCR」による公共対策、さらには新型コロナウイルスの特徴である高齢者の重症化に対応するため、「高齢者関連施設への定期的抗原検査または PCR 検査」の導入が合理的かつ効果的ではないかと個人的には思います。新型コロナウイルスを特別扱いせず、通常の対応に戻し始める時期に入ったのかもしれませ。

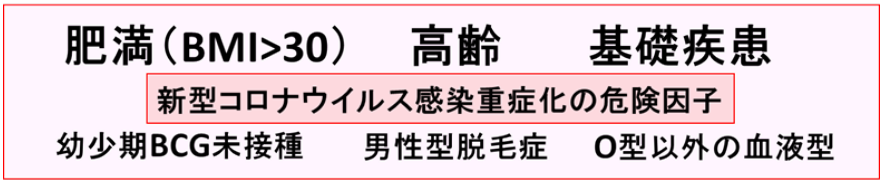
病院の初診時に行われるルーチンの血液検査結果および身体所見を人口知能により解析することにより 77.4%の感度（新型コロナウイルス感染者を見逃さない確率）と 95.7%の特異性（新型コロナウイルス感染以外を陽性と判断しない確率）て新型コロナウイルス感染を診断できる可能性が 2020 年 12 月 11 日に報告されました(Soltan AAS, *Lancet Digital Health* 2020. 12/11)。155,689 人の患者さんの中に含まれていた 437 人の新型コロナウイルス感染者を早期発見できるかを検討しています。最終判断には人工頭脳による包括的解析が必要ですが、新型コロ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。

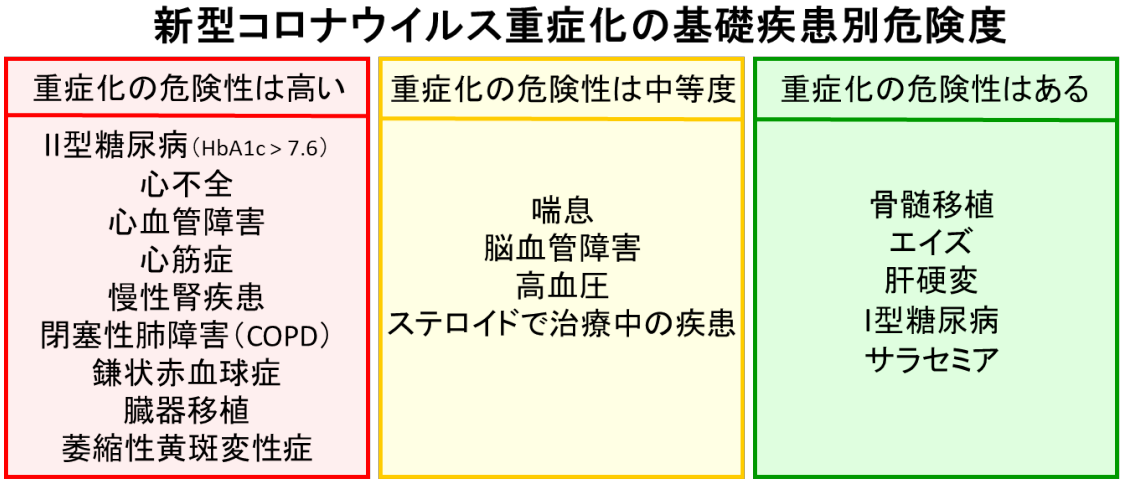


血液検査では「炎症を示唆する CRP の増加」、「血液の固まり易さを示唆するプロトロンビン時間の短縮」が新型コロナウイルス感染では認められるようです。新型コロナウイルスの重症化で免疫の獲得免疫部隊であるリンパ球が減る事は多く報告されます。一方、初診時では「アレルギーに関与している好酸球と好塩基球が減る」可能性も示されています。また、救命センターに救急搬送された新型コロナウイルス感染者では、血液ガスの検査で「カルシウムの増加」と「酸素が足りなくなると増えてくるメトヘモグロビンの増加」が認められるようです。

[(45) 重症化しやすい基礎疾患は？]

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、2021 年 4 月 28 日の報告では(Gao M, *Lancet Diabetes Endocrinology* 2021, 4/28)、「BMI が 23 を超える」と新型コロナウイルス感染で重症化の危険性が出始め「23 以降は体重の増加に正比例して重症化率も増える」ようです。体重と重症化の比例は「40 歳未満の若年者」に強く認められ、若年者でも肥満傾向のある方は注意が必要です。





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。

糖尿病だから重症化しやすいわけでなく、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。

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)、TNFα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

スコットランドから電子カルテ情報をもとに、全人口の 98.6%を網羅する新型コロナウイルスの 2020 年度の感染状況が 2021 年 7 月 5 日に報告されました (Simpson CR, *Lancet Digital Health* 2021, 7/5)。全人口のうち 2020 年に新型コロナウイルスに感染された方は「9.7%」にもおよぶと報告されています。感染者のうち 6.8%の方が入院治療を受けられています。調査対象となった 5,384,819 人のうち、3,796 人が新型コロナウイルス感染で亡くなられています。入院率と死亡率は年齢により増加していき 75 歳でピークに達するようです。男性では入院率が「1.47 倍」、死亡率は「1.62 倍」増えると報告されています。入院率が最も高い基礎疾患は「臓器移植で 4.53 倍」、死亡率が最も高い基礎疾患は「筋神経疾患で 2.33 倍」、次が在宅酸素療法を受けられている患者さんで 1.62 倍のようです。また、社会的・経済的地位の高い方は、入院率は「0.7 倍」に、死亡率は「0.77 倍」に低下すると報告されています。

フランスから新型コロナウイルス感染第 1 波について 6,600 万人を対象とした調査結果が 2021 年 7 月 15 日に報告されました (Semenzato L, *Lancet Regional Health* 2021, 7/15)。人口 10 万人あたりで、入院治療を受けられた方は 134 人、死者は 24 人と報告されています。平均入院日数は 8 日のようです。女性に比べ、男性の入院率は 1.38 倍、死亡率は 2.08 倍高いようです。また、40～44 歳に比べ、85 歳以上では入院率が 5 倍、死亡率は 100 倍以上も増加しています。死亡率が最も高い基礎疾患は「ダウン症」で、入院率が 7 倍、死亡率が 22.9 倍と報告されています。その他の死亡率が高い基礎疾患は、「精神発達遅滞」で 7.3 倍、「腎移植」で 7.1 倍、「肺移植」で 6.2 倍、「透析患者」で 4.7 倍、「肺ガン」で 4.0 倍の順になっています。「喫煙者」では入院率は 0.86 倍に減少し、死亡率は 1.1 倍に増えるという特殊な様式を示しています。特記すべきは、スタチンです。「高脂血症でスタチンを服用」されている方の入院率は 0.89 倍、死亡率は 0.84 倍に低下すると報告されています。



ダウン症	精神発達遅滞	腎移植	肺移植	血液透析	肺ガン
22.9倍	7.3倍	7.1倍	6.2倍	4.7倍	4.0倍

● 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こ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。

新型コロナウイルスに感染した平均年齢 75 歳の高齢者 204 人に対して、100 人に「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」の服用が継続され、104 人には服用が中止された臨床試験結果が 2021 年 6 月 11 日に報告されました（Bauer A, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 6/11)。感染 30 日目の死亡率は「薬剤投与継続者」で 12%（12 人/100 人)、「薬剤投与中止者」で 7.7%（8 人/104 人）で統計学的な有意差は認めなかったと報告されています。一方、「薬剤投与中止」で多臓器不全の抑制や早期回復を導ける可能性も報告されています。

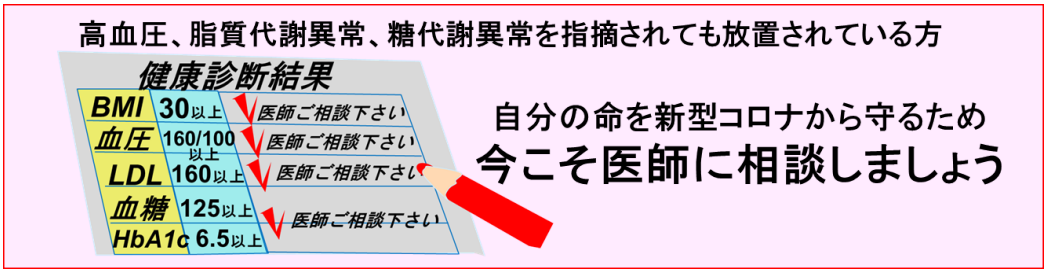
● **ガン**：癌も免疫低下の因子として知られていますが、新型コロナウイルスに感染した癌患者さんの 24.4%の方は無症状のようです（Abdul-Jaward S, *Cancer Cell*, 2021 1/5)。また、進行ガンや特殊な血液系のガンでなければ、新型コロナウイルスに対する重症化率は健常人と変わらないと報告されています。

ガン患者さんの新型コロナウイルス感染による死亡率の調査結果が 2021 年 5 月 20 日に報告されました（Bange EM, *Nat Med* 2021, 5/20)。新型コロナウイルスに感染して中等症に陥ったガン患者さん 100 人の予後が調査されています。中等症に陥った場合の死亡率は、前立腺ガンや乳ガンなどの固形ガンで 38%、白血病などの血液ガンでは 55%と報告されています。また、血液ガンの患者さんでは、IgM や IgG が著減していることも示されています。しかし、非常に期待が持てる結果も示されています。抗体が産生できなくても、接近戦の名手である CD8 陽性の T 細胞部隊がワクチンにより敵を覚え、重症化から守ってくれると報告されています。矢(抗体)の達人である B 細胞がいなくても、新型コロナウイルスは撃退できる事を教えてくれる科学的根拠です。事実、B 細胞や抗体を無くす効果がある「抗 CD20 抗体療法」を受けている患者さんでも、ワクチンの重症化予防効果は充分あるようです。

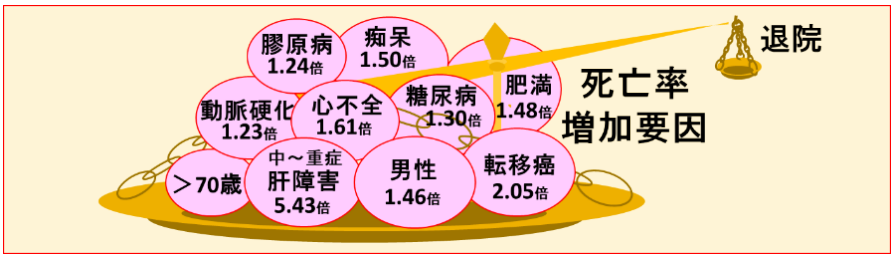
● **糖尿病**：スコットランドから全人口（546 万人）を対象とした、糖尿病患者さんとの比較調査結果が 12 月 23 日に報告されました（McGurnaghan SJ, *Lancet Diabetes & Endosrinology* 2020, 12/23)。新型コロナウイルス感染で死につながる重症化を起こされた方の 89.9%は 60 歳以上のようです。重症化率は糖尿病患者さんでは 0.3%で、健常人の 0.1%に比べて約 3 倍に増えています。しかし、「糖尿病だから重症化しやすい」というわけではないようです。糖尿病患者さんの中でも、「男性」、「介護施設に入居されている方」、「網膜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



2020 年 3 月 1 日から 5 月 31 日の期間の 119,741 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た大規模調査結果がイギリスから 2 月 15 日に報告されました（Navaratnam AV, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 2/15)。91,541 人は退院されていますが、28,200 人（30.8%）は入院中に亡くなっています。入院しても死につながる危険を伴う要因は、「70 歳以上の高齢」で、特に「70 歳以上の男性」では著名に死亡率が増加するようです。また、インドやパキスタンなどの「南アジア人」の死亡率も高いようです。その他の入院中の死亡率が上がる要因は、「血管の病気」で 1.227 倍、「心不全」で 1.606 倍、「脳梗塞」で 1.176 倍、「痴呆症」で 1.496 倍、「膠原病」で 1.242 倍、「糖尿病」で 1.295 倍、「慢性腎疾患」で 1.158 倍、「ガン」で 1.542 倍、「転移ガン」で 2.053 倍、「肥満」で 1.476 倍と報告されています。また、これまでの報告とは少し異なる点は「肝疾患」です。中等症から重症の肝障害では死亡率が 5.433 倍も爆発的に増える可能性が報告されています。



エジプト、エチオピア、ガーナ、ケニア、リビア、マラウィ、モザンビーク、ニジェール、ナイジェリア、南アフリカと言った 10 カ国 64 基幹病院から、6,679 人の重症新型コロナウイルス感染者の調査結果が 2021 年 5 月 22 日に報告されました（The Africa COVID-19 Critical care outcomes study, *Lancet* 2021, 5/22)。これまでの他国からの報告と同様に、死亡率は糖尿病で 1.25 倍、慢性肝疾患で 3.48 倍、慢性腎疾患で 1.89 倍、入院 24 時間以内の心肺停止で 4.43 倍増加すると報告されています。
19 歳から 100 歳までの 3,400 万人を対象とし、死に繋がる重症化リスクを検証するための QCovid model の結果がイギリスから 2021 年 5 月 25 日に報告されました（Nafilyan V, *Lancet Digital Health* 2021, 5/25)。新型コロナウイルス感染による死亡率は、2020 年 1 月 24 日から 4 月 20 日の期間は 0.08%、2020 年 5 月 1 日から 7 月 28 日の期間で 0.04%と報告されています。死亡のリスク因子は高い順から「70 歳以上」、「糖尿病」、「認知症」、「高齢者者施設に入居」と報告されています。つまり、これらの重症化リスクの高い方々にワクチンが行き渡れば、医療逼迫は解消されると考えられます。

● **肺疾患:**イギリスから 825 万人を対象とした調査結果が 4 月 1 日に報告されました(Aveyard P, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 4/1)。新型コロナウイルス感染で治療が必要となり入院となった方は 0.2%と報告されたいます。入院治療が必要となるリスクは、閉塞性肺障害（COPD）で 1.5 倍、喘息で 1.18 倍、

重症の喘息で 1.29 倍、気管支炎で 1.34 倍、サルコイドーシスで 1.36 倍、過敏性肺臓炎で 1.35 倍、間質性肺炎で 1.66 倍、肺ガンで 2.24 倍に増加するようです。また、入院中の死亡率は、肺ガンで 77%、間質性肺炎で 50%、COPD で 54%増加すると報告されています。一方、重症喘息であっても死亡率は健常人と優位な差は認めないようです。しかし、「40 歳以下で、BMI が 30 以上の肥満がある重症喘息患者さん」では、死亡率は明らかに高くなるようです。重症喘息のある方はダイエットをお勧めします。



● **非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）：**非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)は、痛みを抑えたり熱を下げるために広く用いられている薬です。ある種の NSAID が新型コロナウイルス感染による重症化のリスクを増やす可能性が初期段階に報告されたため、確認のための大規模調査が行われ、その結果がイギリスとスコットランドから 2021 年 5 月 7 日に報告されました(Drale TM, *Lancet Rheumatology* 2021, 5/7)。感染が判明した時点で NSAID を常時服用されていた方 4,211 人と、服用されていない 67,968 人が対象となっています。NSAID 使用の有無により新型コロナウイルス感染の重症化に影響を及ぼす事はないと報告されています。また、NSAID の種類の違いで影響を及ぼす事もないようです。

● **関節リウマチ：**関節リウマチで関節外に病変のある患者さん 57 人を対象とした、新型コロナウイルス感染による重症化の調査結果が 2021 年 5 月 28 日に報告されました(Hsu T Y-T, *Lancet Rhematology* 2021, 5/28)。感染した場合、健常人に比べて関節外病変のある関節リウマチ患者さんでは、集中治療室で治療が必要となる重症化率は 2.08 倍、人工呼吸器装着が必要となる確率は 2.6 倍高くなると報告されています。しかし、重症化率は高いのですが、死亡率や後遺症の発症率は健常人と有意差は認めないと報告されています。

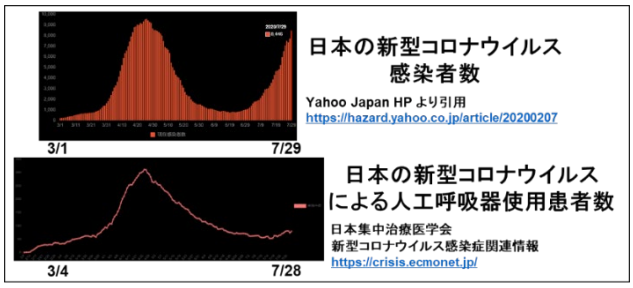
● **遺伝因子：**我々の体の基盤となるのは「ゲノム」すなわち遺伝子です。先天性代謝異常や先天性免疫不全症のように、たった 1 つの遺伝子の異常により生まれつき重篤な疾患が発症する場合もあります。また、「感受性遺伝子（Susceptibility gene)」と呼ばれる遺伝子の変異では、ある種の疾患にかかり易くなったり、かかりにくくなったりします。19 か国の 49,562 人を対象とした新型コロナウイルス感染に対する感受性遺伝子の大規模調査結果が 2021 年 7 月 8 日に報告されました（COVID-19 Host Genetics Initiative, *Nature* 2021, 7/8)。新型コロナウイルスに感染しやすくする候補遺伝子は、「ABO loci」すなわち血液型と報告されています。また、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 と相互作用する「SLC6A20」と呼ばれる遺伝子が含まれる「3ｐ21.31 loci」も感染しやすくする候補として同定されています。その他の候補遺伝子は「CXCR6」、「LZTFL1」、「TFNAR2」、「OAS1/2/3」が挙げられています。また、間質性肺炎に寄与する可能性が報告されている「DPP9」と「FOXP4」が、新型コロナウイルス感染の「重症化を助長する候補遺伝子」として同定されています。特に FOXP4 の遺伝子異常は、東アジアで新型コロナウイルス感染で重症化した方の 32%に認められるようです。また、細胞性免疫の活性化に寄与する「TYK2」と呼ばれるキナーゼの遺伝子異常のある方では、新型コロナウイルス感染の重症化のリスクが低い可能性も報告されています。

● **精神疾患：**これまでに報告された論文をもとに、精神疾患に罹患されている 130,807 人の女性と 130,373 人の男性の調査結果が 2021 年 7 月 15 日に報告されました（Vai B, *Lancet Psychiatry* 2021, 7/15)。新型コロナウイルス感染による死亡率は、健常人に比べて精神疾患がある方では 2 倍に増えると報告されています。不安障害の患者さんでは 1.07 倍のようです。また、重症化は使用されている薬にも影響

されているようで、抗精神病薬服用者では 3.71 倍、抗不安薬服用者では 2.58 倍、抗うつ剤服用者では 2.23 倍に死亡率が増える可能性が報告されています。

[(46) 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の国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、2020 年 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。2020 年 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)いらっしゃると考える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 2020 年 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 日時点に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、2020 年 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、2020 年 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ません。

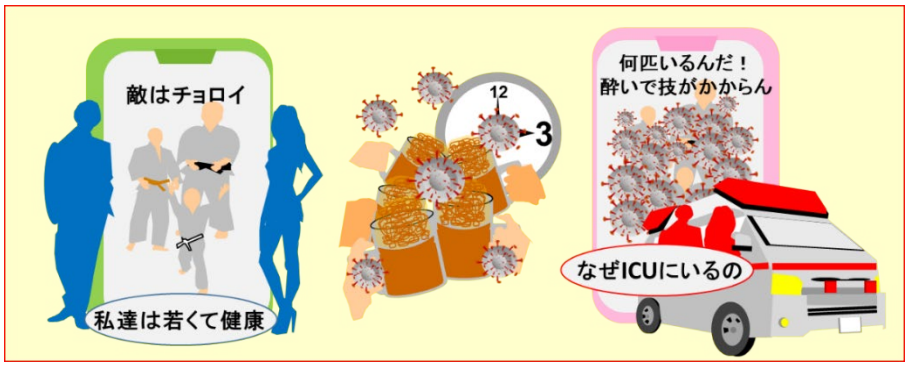
人工呼吸器が必要となった重症患者さんが、大阪府では 2020 年 8 月 12 日に 49 人と劇的に増えています。8 月 12 日時点での大阪府の新型コロナウイルス感染者数は 1,674 人ですので、重症化率は 2.9%です。同日の東京都の重症化率は 0.64% (感染者数 3,612 人で人工呼吸器が必要な患者さん 23 人)です。重症化率が大阪府では東京都に比べて 4.5 倍高くなっています。米国 CDC では「85 歳以上の方」と「基礎疾患のある 65 歳以上の方」に対して重症化の危険性を呼びかけています。2020 年 8 月 6 日から 12 日までに感染が確

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。



[(47) 重症化の予兆は？]

● **合併症を疑う症状：**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 2020 年 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、2020 年 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。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

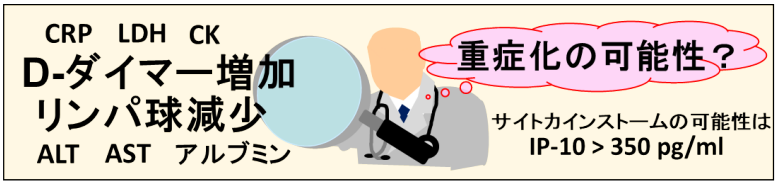
◆ **肺炎（肺の血栓症も含む）を疑う症状：**いつもはなんともない動作で息切れを感じる、マスクをすると息苦しくなった、寝るより座っている方が楽である等

◆ **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



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℃以上で（Yadaw AS, Lancet Digital Health 2020, e516）、中国武漢からの報告では 39℃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。

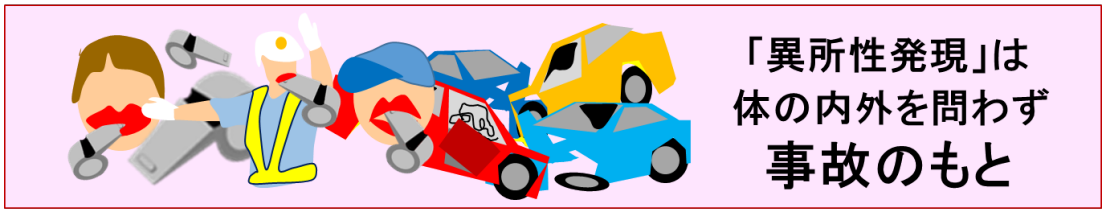
● **検査値の変化：**共存が必要なウイルスに対しては、「がむしゃらに感染者を探し出す」ではなく、「重症化する危険性の高い感染者」を早期に探しだし適切な治療を開始する事が重要と思います。重症化した患者さんに特異的な血液検査の所見も蓄積されてきています(Gupta A, *Nat Med* 2020 p1017)。血栓ができると増えてくる D-ダイマーの検査は、血栓症の合併による重症化の危険性を秘めた患者さんを探し出すのに有効な可能性も報告されています。サイトカインストームは、刺殺と毒殺が得意な CD8 陽性 T 細胞の減少や、免疫の暴走を止める CD4 陽性制御性 T 細胞の減少などが引き金になります。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」の取り組みが多くの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だす」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 52.14 mg/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 0.1 ng/mL を超えた場合は死亡につながる可能性がある事も 2020 年 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)。血小板の起源である巨核球や、マクロファージの起源である単球が S100A8 と S100A9 を発現する事が、サイトカインストームの原因となる可能性が 2 月 3 日に報告されました(Ren X, *Cell* 2021, 2/3)。

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 17.3 ng/mL に増加し、感染後早期に亡くなられる方では、さらに 39.8 ng/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)。

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。



上述したような「異所性発現」つまり「普段は作らない細胞が炎症性因子を作り始める」現象が新型コロナウイルス感染の重症化の一因である可能性が 2021 年 4 月 29 日にも報告されました(Melms JC, *Nature* 2021, 4/29)。主に免疫細胞が作る「インターロイキン-6（IL-6)」と呼ばれる炎症物質を、肺の上皮細胞が重症化患者さんでは突然作り出しているようです。例えば、交通渋滞が起こったとします。全ての渋滞を同時に解消する事は難しいため、ドライバーに少しの遅れは理解してもらいながら、安全第一に警察官がフエを吹いて交通整理を始めました。路上で見ていた通行人の 1 人が「右側の道路が混んでいるのに警察官は何をしているんだ」と突然右側の道路の車両を優先させるためにフエを吹きはじめました。また、もう 1 人の通行人は左の道路の車には高齢者が乗っているのを見つけ、「高齢者優先」と思い左側の車を優先させるためにフエを吹き始めました。すると、もう 1 人が「皆んな平等」と、幹線道路に出られずに困っていたあぜ道のバイクに優先を示すフエを吹き始めました。結果は火を見るよりも明らかかもしれません。我々の体中でも、時間をかけてでもウイルスを撃退するために免疫軍が働いている最中に、専門外の異なった細胞が目先の状態だけを見てサイトカインを放出すると死につながる重症化を引き起こしてしまいます。体の内外を問わず注意が必要です。

● **人工知能：**人工知能（AI）を活用した網羅的解析結果が 2021 年 4 月 9 日にも報告されました（Gaziano L, *Nat Med* 2021, 4/9)。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」の発現が高いと重症化の危険性が増すようです。また、免疫抑制に寄与する「インターロイキン 10」と呼ばれる可溶性

因子の受容体（IL10RB）が多く発現しても重症化の危険性があるようです。一方、ウイルスの増殖を抑制できる「インターフェロンα」と呼ばれる可溶性因子の受容体（IFNAR2）の発現が低くなると重症化の危険性が増す可能性が報告されています。つまり、新型コロナウイルスが「我々の細胞内に侵入しやすく」、「ウイルスを撃退できる免疫軍の武器が減り」、「免疫軍の暴走に歯止めをかける作用が過剰」になると重症化へと繋がるのかもしれません。

人工知能(AI)は非常に優れた武器であり医療の現場でも活用され始めています。しかし、「教師ありき」での AI 活用は意味が無いことも分かっています。将棋などの AI でも、プログラムする専門家に依存して強さが異なるように、どのように AI を教えるかで結果が異なります。医療 AI の教え方の基本は「Multi Omics」、すなわち、この疾患には関係ないだろと思えるデータでさえ、ありとあらゆる情報を AI に取り込ませ、AI 自体に考えさせる必要があります。つまり、プログラムする専門家が必要と思った情報だけではなく、意味が無いと思った情報さえも AI に取り込ませることにより、既存の概念では解けなかった謎も解いてくれます。例えば、医療 AI では、患者さんの血液検査、遺伝子、タンパク、脂質、糖鎖構造、腸内細菌、食生活、生活習慣、生活環境などありとあらゆるデータを取り込ませ個別化医療の構築が始まっています。しかし、このためには膨大な容量を持つスーパーコンピュータが必要なため、データを分散して段階的に解析する連合学習（federated learning）も用いられています。新型コロナウイルス感染者の呼吸数や心拍数などの「バイタルサイン」、「血液検査結果」、「X 線写真(胸写)」の情報を連合学習により教育した「EXAM（electronic medical record chest X-ray AI model)」と呼ばれる AI システムが 2021 年 9 月 15 日にアメリカ・マサチューセッツ総合病院から報告されました(Dayan I, *Nature Medicine* 2021, 9/15)。EXAM は 24 時間～48 時間以内に人工呼吸器装置が必要な重症化へ移行する感染者を 0.95 の感度、つまり重症化する感染者の 95%を見つけ出せるようです。また特異性は 0.88、つまり重症化すると判断された感染者のうち 12%の方は重症化しなかった計算になります。改良や改善は今後必要ですが、実用化できれば重症化の危険がある感染者の早期治療が可能となるうえ、自宅療養を指示された感染者も「重症化するかも？」と言う不安から開放され安心して自宅療養ができるのかもしれません。



[(48) 後遺症は?]

全ての感染症に後遺症はつきものですので、新型コロナウイルス感染から回復しても後遺症が出る方もいらっしゃいます。新型コロナウィルス感染により入院治療が必要となった方 1,250 人を対象とした後遺症の調査結果が 2021 年 3 月 22 日に報告されました（Nalbandian A, *Nat Med,* 2021, 3/22)。入院治療が必要となった方のうち、後遺症が出る方は 32.6%と報告されています。症状が 6 ヶ月以上続く場合もあるようです。後遺症で最も多いのは、「階段を上る時に感じる息切れ」で 22.9%に認められています。この合併症は、重症肺炎や肺塞栓症などで起こり易い後遺症で、新型コロナウイルス特異的ではないようです。2 番目に多い後遺症も、やはり呼吸器症状で「咳の継続」で 15.4%に認められています。3 番目に多い後遺症は「味覚・嗅覚異常」で、13.1%に認められています。これは、新型コロナウィルスに特異的な後遺症かもしれません。

その他の後遺症としては「動悸」、「胸痛」、「脱毛」、「慢性腎障害」、「血栓症」、「ブレインフォグ」が挙げられています。やはり、新型コロナウィルスのテロ行為である「血栓症」が含まれています。また、「ブレインフォグ」の原因の一つとして、血を固める血小板の前駆細胞である「メガカリオサイト」による脳の血

流の低下の可能性も報告されています(Nauren D, *JAMA Neurology* 2021, 2/12)。興味深いのは脱毛です。脱毛予防に血行促進というコマーシャルを目にされた方は多いと思います。血流が低下すると脱毛が起こります。血栓により頭皮の血流が減少して脱毛に至る可能性も否定はできません。一方、様々な病原体は免疫を攪乱して自己免疫疾患を誘発します。免疫攪乱のプロフェッショナルである「マイコプラズマ」と呼ばれる病原体ほどではありませんが、新型コロナウィルスも免疫攪乱を起こしてきます。「円形脱毛症」は自己免疫疾患ですので、新型コロナウィルスが引き起こした免疫攪乱により脱毛が起こった可能性も否定はできません。体の老廃物を尿として体外に排出している腎臓は血管が多い臓器です。よって、高血圧などによる動脈硬化で血の流れが減少すると慢性腎障害を起こしてしまいます。新型コロナウイルス感染で重症化を起こし易い基礎疾患が「血管のつまり易さ」に関連するように、後遺症の発症も「血管のつまり易さ」に関連しているのかもしれません。後遺症の予防のためにも、こまめな水分摂取による脱水予防が有効かもしれません。

「言った事が思い出せない」等の記憶力の低下、集中力の低下、混乱しやすい等の症状の総称である「ブレインフォグ（brain fog）（脳の霧）」が世界中の報道で取り上げられています。ハーバード大学のホームページ（Harvard Health Publishing）に Budson AE 先生が、ブレインフォグの改善法について記載されているのを見つけたので、紹介させて頂きます。「有酸素性運動（最初は数分から初めて、慣れたら 30 分）」、「地中海料理」、「禁酒」、「充分な睡眠」、「社会的活動への積極的な参加」がブレインフォグ改善には有効なようです。



236,379 人の新型コロナウイルス感染者の 6 か月間に及ぶ追跡調査結果が 2021 年 4 月 6 日に報告されました（Taquet M, *Lancet Psychiatr* 2021, 4/6）。季節性インフルエンザに比べて、新型コロナウイルス感染の後遺症として多いのは、重症筋無力症などの「神経筋肉接合部疾患が 5.28 倍」、「頭蓋内出血が 2.53 倍」、「虚血性脳疾患が 1.92 倍」、「神経根・神経叢障害が 1.8 倍」、「認知症が 2.33 倍」、「不安障害が 1.8 倍」と多くなると報告されています。このような後遺症の発症は、新型コロナウイルス感染の重症化に伴い多くなるようです。重症化を起こされた方では、退院されて 6 ヶ月以内に 6.92%の方に虚血性脳疾患が、2.66%の方に頭蓋内出血が、19.15%の方に不安障害が起こる可能性があるようです。やはり、後遺症にも、新型コロナウイルスのテロ行為である「血栓症」や「血管炎」が関与しているのかもしれません。一方、「ギランバレー症候群」の発症は、季節性インフルエンザと新型コロナウイルスで差はないようです。ギランバレー症候群は、病原体が「免疫を攪乱し暴走を誘導する」事により発症する代表疾患の一つです。つまり、新型コロナウイルスによる「免疫の攪乱能力」は季節性インフルエンザと同程度であり、免疫攪乱の専門家である「マイコプラズマ」や「EB ウイルス」ほどは強くないのかもしれません。



新型コロナウイルス感染で重症化して ICU に搬送された患者さんの 85%には、脳梗塞、脳出血、脳炎、痙攣発作などの脳障害が認められるようです。脳細胞には新型コロナウイルスの鍵穴であるアンギオテンシ

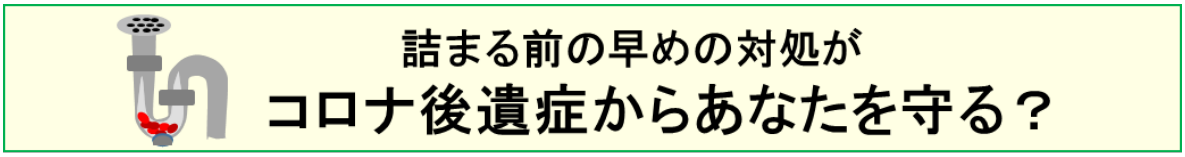
ン変換酵素 2 の発現が低い事が知られています。よって、「新型コロナウイルスが何故脳に感染するのか?」が大きな疑問でした。脳には血管が多く存在するため、脳内の血管を構成する血管内皮細胞への新型コロナウイルス感染説がこれまで提唱されていました。新たな仮説が 2021 年 7 月 9 日に報告されました（Wang L, *Nat Med* 2021, 7/9)。血管周囲には「血管周皮細胞（pericyte)」と呼ばれる細胞が存在します。血管周皮細胞に類似した「Pericyte-like cells」と呼ばれる細胞に新型コロナウイルスが感染して、脳内にウイルスを拡散させている可能性があるようです。

季節性インフルエンザと比較した新型コロナウイルスの後遺症に関する調査結果が 2021 年 4 月 22 日にも報告されました（Al-Aly Z、*Nature* 2021, 4/22)。新型コロナウイルス感染による軽症者 73,435 人、重傷者 13,654 人、季節性インフルエンザて入院治療が必要となった方 13,997 人が調査対象となっています。新型コロナウイルス感染で重症化した感染者では回復しても、季節性インフルエンザよりも後遺症が残り易いようです。新型コロナウイルス感染で重症化して起こりやすい後遺症は、「心筋梗塞などの冠動脈疾患」、「血栓による塞栓症」、「脳梗塞」、「肺の障害に伴う低酸素血症」のようです。やはり、「血管が詰まりやすい状態」で、血栓症予防が新型コロナウイルスに対する最善策と個人的には強く信じています。

新型コロナウイルス感染で重症化したが人工呼吸器の装着なくして回復された 135 人の退院後の呼吸機能の調査結果が 2021 年 5 月 5 日に中国から報告されました（Wu X, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 5/5)。対象者の平均年齢は 60 歳です。呼吸機能障害は徐々に改善し退院 12 ヶ月でほぼ消失される方が多いようです。一方、24%の方には、画像診断（high-resolution CT)での異常所見と呼吸機能障害が残る可能性が報告されています。

新型コロナウイルス感染による重症化から生還された 1,276 人に対する退院から 185 日目と 349 日目の追跡調査結果が中国から 2021 年 8 月 28 日に報告されました（Huang L, Lancet 2021,8/28)。88%の方は 185 日目には仕事に復帰できるまでに回復されるようです。

米国疾患予防センター（CDC）の 2021 年 9 月 24 日のホームページの「Post-COVID condition」によると、新型コロナウイルス感染の中等症以上で入院し、退院した方の 9～15%は 2 か月以内に再入院となる可能性が報告されています。再入院の理由は「血栓症」、「呼吸器障害」、「心不全」のようです。再入院のリスクが高い方は「高齢者」、「閉塞性肺疾患の既往」、そして「入院中に血栓症に対する予防治療が行われなかった感染者」と報告されています。新型コロナウイルスで中等症感染以上を起こした方の 14.1%に「深部静脈血栓」または「肺塞栓」が認められ、エコー検査で、その他の部位に血栓を認める感染者は 40.3%にも上る可能性が報告されています。CDC は「Hospitalized non-pregnants should receive prophylactic dose of anticoaglant」、つまり「妊婦さんを除く中等症患者さんには予防的抗凝固療法を行うよう」に推奨されています。また、入院中に急激な悪化を認めた場合は、血栓症を疑うように指示を出されています。やはり、新型コロナウイルス感染は、免疫軍にとっては弱い敵でありながら命に関わる血栓症というテロ行為を起こすためやっかいなのかもしれません。
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-clinical-eval.html



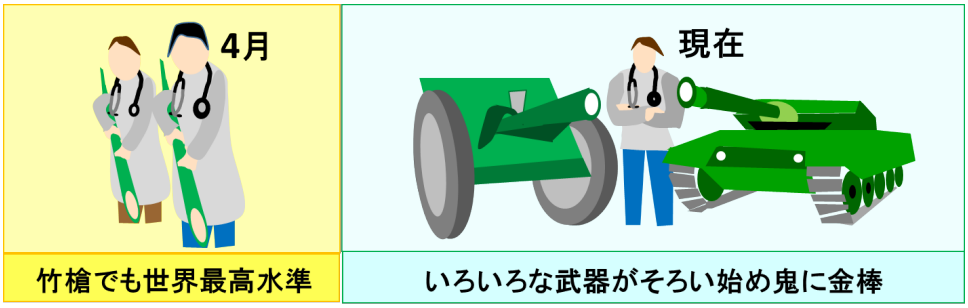
排水管を完全に詰まらせてしまうと、水道が使えなくなり悪臭など多くの困った症状が出現し、専門家による大変な作業（集中治療室での治療）が必要になります。しかし、詰まらせないようにお手入れしてお

けば、問題は起こりません。新型コロナウイルス感染でも中等症まで悪化してしまえば、早めのお手入れ（予防的抗凝固）が必要なようです。ただし、抗凝固療法は予防的であっても、血を固まりにくくする代わりに、出血を起こし易くして脳出血などの危険もでてきます。よって、薬を用いた予防的抗凝固療法は、病院での治療が必要となった中等症以上の感染者が対象です。血栓を予防するための基本は、① 固まる成分である赤血球の密度を上げないための「こまめな水分補給」、② 血液の流れをよくするための「体操等による血行促進」、③ 血を固まりにくくする成分を多く含んだ「青魚（EPA）、玉ねぎ（アリシン）、レモン（クエン酸）を多く摂る」です。新型コロナウイルスで軽症の方は、後遺症の予防のため、この 3 ポイントに心がけられる事をお勧めします。

[(49) 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「ウイルスを殺す特効薬で発病させない」、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。

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ません。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える段階に入ってきています。重症化しても、尊い命は救える段階に入ったのかもしれません。竹槍しか使えなかった初期でさえ、日本の集中治療室の救命率は世界トップです。この世界最高水準の医療に数々の武器が加われば「鬼に金棒」かもしれません。



トラ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℃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ません。

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の、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 2020 年 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、2020 年 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 ヵ国で行われた臨床試験結果が 2020 年 12 月 2 日に報告されました（WHO solidanty 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「治療効果は無いか、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無く、「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。

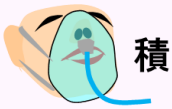
フランス、ベルギー、オーストラリア、ポルトガル、ルクセンブルグから抗ウイルス薬である「レムデシビル」の中等症の新型コロナウイルス感染者に対する臨床試験結果が 2021 年 9 月 14 日に報告されました（Ader F, *Lancet Infectious Disease* 2021, 9/14)。18 歳以上で、低酸素を伴う肺炎の発症により酸素投与が必要となった感染者 857 人が対象です。初回に 200mg が投与され、その後 100mg が 9 日間投与されています。残念ながら、治療効果はなかったと報告されています。

我々の細胞は「鉄・硫黄中心（ion-sulfur)」と呼ばれる呼吸鎖を持ち生命維持に重要な役割を担っています。新型コロナウイルスは鉄・硫黄中心を利用して増殖している可能性が 2021 年 6 月 3 日に報告されました（Maio N, *Science* 2021, 6/3)。「TEMPOL」と呼ばれる安定ニトロキシドにより鉄・硫黄中心を酸化すれば、新型コロナウイルスが鉄・硫黄中心を利用できなくなり、増殖が抑制できる可能性が報告されています。

抗生物質である「ドキシサイクリン」の新型コロナウイルス感染に対する臨床試験結果が 2021 年 7 月 27 日に報告されました（Butler CC, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 7/27)。2,689 人の新型コロナウイルス軽症者が対象です。外来を受診された 50～64 歳の重症化リスクが高い方に「ドキシサイクリン」が内服投与されています。重症化リスクに用いられた指標は「免疫低下状態」、「高血圧」、「糖尿病」、「脳梗塞の既往」、「心疾患」、「喘息」、「肝機能障害」、「BMI が 35 以上の肥満」です。回復までに要した期間は、ドキシサイクリン投与群で 9.6 日、偽薬群では 10.1 日と報告されています。入院と死亡率は、ドキシサイクリン投与群では 5.3%で、偽薬群の 4.5%より高くなるようです。

● **血栓治療薬と積極的抗凝固療法：**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。

免疫が弱いと感染症による重症化の危険が高まるいっぽう、強すぎると自己免疫疾患やアレルギーなどを起こしてしまいます。また、強力な人流抑制は新型コロナウイルスの感染抑制には効果を発揮しますが、計り知れない経済的損失、失業者や自殺者の増加、ひいては犯罪の増加といったリスクを伴います。つまり、全てに完璧は無く「利益とリスクを理解したうえでのバランスが重要」となります。同様な事が、血栓症の治療に対しても起こる可能性が 2021 年 6 月 4 日にブラジルから報告されました（Lope RD, *Lancet* 2021, 6/4）。血が固まり易くなると血栓症が起こり、固まりにくくしすぎると今度は出血が起こり易くなるようです。新型コロナウイルス感染で入院され D-ダイマーが正常値を超えていた患者さんを 2 群に分け、304 人に血栓予防のための治療が、残りの 311 人には積極的な血栓治療が施されています。予防的治療としては、84.2%の感染者には低分子のヘパリンを精製した「エノキサパリン」と呼ばれる薬 40 mg（BMI が 40 以下の場合）が 1 日 1 回皮下投与され、15.5%の感染者にはヘパリン 5000U が 8～12 時間毎に皮下投与されています。一方、積極的治療として、90.3%の感染者に血小板第 X 因子を阻害する「リバーロキサハシ」と呼ばれる薬 15～20m g が毎日経口投与され、9.4%の感染者には「エノキサパリン」が体重 1 キロあたり 1mg の量が 1 日 2 回皮下投与されています。予防的投与と治療的投与で重症化率や入院期間に統計学的有意差は認めなかったと報告されています。一方、脳出血などの出血を伴う副作用を起こしてしまった患者さんは、治療的投与群で 12%、予防的投与群では 3%と報告されています。やはり、新型コロナウイルスに合併する血栓症の治療においても血栓と出血のバランスを考慮する必要があるのかもしれません。また、今回の調査対象となった、入院患者さんの平均年齢は 49～50 歳で、BMI の平均は 30.3 です。ブラジルで入院治療が必要となった多くの感染者は肥満のようです。肥満人口が多い国では、新型コロナウイルス感染による重症化率や死亡率も高くなるのかもしれません。



積極的抗凝固治療が中等症の患者さんの命を救うかも？

新型コロナウイルス感染者に対する低分子ヘパリン「エノキサパリン」の増量投与による「積極的抗凝固治療」と抗血栓薬を用いた「血栓予防的治療」の 9 か国共同（カナダ、アメリカ、イギリス、ブラジル、メキシコ、スペイン、オランダ、オーストラリア、ネパール）の臨床試験結果が 2021 年 8 月 4 日に *New England Journal of Medicine* に 2 つ報告されました（ATTACC, ACTIVE-4a & REMAP-CAP Investigators, *New England J Medicine* 2021, 8/4; REMAP-CAP Investigators, ACIVE-4a, & ATTACC Investigators, *New England J Medicine* 2021, 8/4）。1 つ目の報告では，中等症の新型コロナウイルス感染者 2,219 人に積極的抗凝固治療または血栓予防的治療が行われています。最初に「The trial was stopped when prespecified criteria for the superiority of therapeutic-dose anticoagulation were met.」と記載されています（ATTACC, ACTIVE-4a & REMAP-CAP Investigators, *New England J Medicine* 2021, 8/4）。つまり、「予定

された患者数に達する前に統計学的に治療効果が確認できたため臨床試験は終了した」ことになり、再現性のある治療効果が得られたことを意味しているのかもしれません。「重症化させることなく退院に導ける可能性」を、血栓予防的治療に比べて積極的抗凝固治療では、D-ダイマー低値の感染者では 92,9%、D-ダイマー高値の感染者では 97.3%も増加させる可能性が報告されています。中等症の感染者が対象ですから、多くの方は通常の治療法で死に至らず回復していきます。それでも、積極的抗凝固治療を導入すれば 1,000 人の中等症感染者のうち 40 人の命をさらに救えると述べられています。しかし、注意も必要です。積極的抗凝固治療では血が固まりにくくなるため、脳出血などの出血が副作用として起こり易くなります。事実、出血の発現率は、血栓予防的治療群の 0.9%に対し積極的抗凝固治療群では 1.9%と高くなります。もう 1 つの論文では、人工呼吸器を装着された 1,098 人の重症感染者に積極的抗凝固治療または血栓予防的治療が行われています（REMAP-CAP Investigators, ACIVE-4a, & ATTACC Investigators, *New England J Medicine* 2021, 8/4)。重症感染者に対して積極的抗凝固療法は明らかな治療効果が無かったと報告されています。つまり、積極的抗凝固療法は中等症の新型コロナウイルス感染者が対象となるようです。

● **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は、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

デキサメタゾン投与群 2,104 人と偽薬群 4,321 人を対象とした臨床試験結果が 2021 年 2 月 25 日にイギリスから報告されました（RECOVERY collaborative, *New Engl J Med*, 2021, 2/25)。新型コロナウイルス感染により入院治療が必要となった方に 6 mg のデキサメタゾンが毎日投与されています。感染後 28 日目の死亡率は、デキサメタゾン投与群で 22.9%、偽薬群では 25.7%と報告されています。また、治療効果が認められる可能性があるのは、人工呼吸器装着が必要になった患者さんに限局するようです。

喘息患者さんが新型コロナウイルスに感染した場合、重症化の危険性は 1.2 倍高くなる可能性が報告されています。新型コロナウイルスに感染した 50 歳以上の重症喘息患者さんに、入院後 2 週間以内にステロイドの吸引を開始すれば死亡率が低下する可能性が 2021 年 3 月 4 日に報告されました（Bloom CI, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 3/4)。一方、基礎疾患がない患者さんや、若年の喘息患者さん、および閉塞性肺障害の患者さんに対する重症化の予防には、ステロイドの吸引は効果を認めないようです。

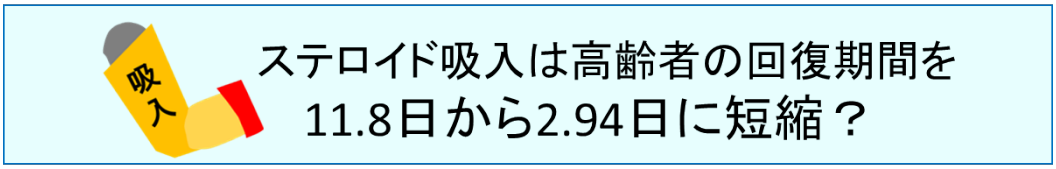
2021 年 1 月 5 日にステロイド使用の判断の指標となるかもしれない結果が報告されました（Cai J, *Cell Metabolism* 2021, 1/5)。12,862 人の新型コロナウイルス感染による入院患者さんを対象としています。自然免疫軍の特攻役を担う好中球と獲得免疫軍（リンパ球）の割合が重要なようです。好中球/リンパ球（NLR）が 6.11 を超えている患者さんに対してステロイド投与は死亡率を改善させると報告されています。一方、NLR が 6.11 未満の患者さんや、糖尿病を基礎疾患として持たれている患者さんでは、ステロイド投与は逆に死亡率を増加させてしまうようです。この様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。



新型コロナウイルスに感染された関節リウマチ患者さん 8,297 人の調査結果が 2021 年 6 月 18 日に韓国から報告されました（Shin YH, *Lancet Rheumatology* 2021, 6/18)。関節リウマチ患者さんでは、感染率が 1.19 倍、重症化率は 1.26 倍、死亡率が 1.69 倍増えると報告されています。また、1 日あたり「10mg 以上のステロイド」を服用されている患者さんでは、感染率が 1.47 倍、重症化率は 1.76 倍、死亡率が 3.34 倍も増えるようです。強いステロイド治療を受けられている方は注意が必要なようです。

全身に影響を及ぼす内服でなく、気管支や肺の局所に限局した効果を発揮するステロイド吸入の治療効果について 2021 年 4 月 9 日に報告されました(Ramakrishnan S, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 4/9)。軽症の新型コロナウイルス感染者に発症後 7 日以内にステロイド(Bedesonide)の吸入が 73 人に行われています。コントロールの偽薬投与群は 73 人です。症状の改善はステロイド吸入により 1 日早くなると報告されています。また、発症 14 日目に血液の酸素飽和度が 94%以下であった患者さんは、ステロイド吸入群で 19%、偽薬群で 22%と報告されています。

全身に影響を及ぼす内服でなく、気管支や肺の局所に限局した効果を発揮するステロイド吸入(Bedesonide)の臨床試験結果がイギリスから 2021 年 8 月 10 日に報告されました（Yu L-M, *Lancet* 2021, 8/10)。新型コロナウイルスに感染して外来を受診された 65 歳以上または基礎疾患がある 50 歳以上の 4,700 人の軽症者が対象です。回復に要した期間は、ステロイド吸入者では 2.94 日、無治療群では 11.8 日と報告されています。また、入院治療が必要となった方は、ステロイド吸入者では 6.8%、無治療群では 8.8%のようです。ステロイド吸入には多くの作用が存在します。局所の抗炎症作用に加えて、血管拡張や気管支拡張に寄与する「β2 受容体の発現」を増加させます。炎症を抑えながら、血管を広くして血栓を抑制し、気管支を広くしてウイルスの体外への排出を即す（物理的障壁）といった多様な効果を発揮してくれている可能性があるのかもしれません。



● **サイトカインストーム治療薬：**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。

インターロイキン-6 の機能を阻害する薬の臨床試験結果が 2 月 25 日に同時に 2 つ報告されました（The REMAP-CAP investigators, *New Engl J Med*, 2021, 2/25; Rosas IO, *New Engl J Med*, 2021, 2/25)。1 報目はイギリス、オーストラリア、フランス、カナダ、オランダ、ニュージーランド、タイ、スリランカ、

アメリカの 798 名を対象としています。平均年齢は 61.4 歳で、新型コロナウイルス感染により人工呼吸器が装着された患者さんに 24 時間以内にインターロイキン-6 阻害薬（Tocilizumab、8 mg / Kg）投与が開始されています。インターロイキン-6 阻害剤投与群での死亡率は 27%で、非投与群では 36%と改善を認めています（The REMAP-CAP investigators, *New Engl J Med*, 2021）。一方、カナダ、アメリカ、ドイツ、イギリス、オランダ、スペイン、フランス、デンマーク、イタリア 9 か国の 438 名を対象とした臨床試験では異なった結果が報告されています（Rosas IO, *New Engl J Med*, 2021, 2/25）。平均年齢は 60.9 歳で、血中酸素飽和度が 93%以下に低下した患者さんを対象としています。治療開始 28 日目の死亡率は、インターロイキン-6 阻害薬（Tocilizumab、8 mg / Kg）群で 19.7%、偽薬群で 19.4%と差は認めていません。

中等症から重症の新型コロナウイルス感染者に対するインターロイキン-6 阻害剤（抗インターロイキン 6 受容体抗体、Tocilizumab）投与の臨床試験結果がインドから 3 月 4 日に報告されました（Soin AS, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 3/4）。投与 14 日目で悪化した割合は、90 人の Tocilizumab 投与群と 90 人の非投与群で差はなかったようです。また、インターロイキン 6 を阻害できる異なった薬剤である「Sarilumab」の日本、スペイン、ロシア、イタリア、ブラジル、アルゼンチンにまたがる国際的臨床試験結果が 3 月 4 日に報告されました（Lescure F-X, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 3/4）。酸素投与が必要となった中等症以上の新型コロナウイルス感染者に対し、159 人に Sarilumab が 200mg、173 人に Sarilumab が 400mg 投与されています。偽薬が投与された方は 84 人です。しかし、Sarilumab の量には関係なく治療効果は認めなかったようです。

サイトカインストームの原因となる、インターロイキン 1 と呼ばれる炎症性サイトカインの受容体を阻害する治療の臨床試験結果が 1 月 22 日に報告されました（The CORIMMUNO-19 collabaoratove group, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 1/22）。軽症から中等症の新型コロナウイルス感染者 59 名に投与されたいますが、偽薬群に対して治療効果は認めなかったと報告されています。一方、59 名の投与者のうち、重篤な副作用である敗血症が 10 名に、肝臓の溶解が 7 名に認められたため臨床試験は中止されてます。

「アナキンラ」と呼ばれるインターロイキン 1 受容体に対する阻害剤の臨床試験結果が 2021 年 8 月 9 日に報告されました（Kyriazopoulou E, *Lancet Rheumatology* 2021, 8/9）。1,185 人の新型コロナウイルス重症患者さんを対象とされています。「CRP が 10 mg/dL 以上」、「自発呼吸ができる」、「ステロイドは使用されていない」患者さんに対しては治療効果が高いと報告されています。

炎症を惹起するインターロイキン 1 の受容体に対する阻害剤「アナキラン」の臨床試験結果が 2021 年 9 月 3 日に報告されました（Kyriazopoulou E, *Nature Medicine* 2021, 9/3）。炎症や動脈硬化で増加する事が報告されている「可溶性ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ受容体」の血中濃度が 6 ng/mL 以上と高くなった新型コロナウイルス感染者に対して「アナキラン」は治療効果を発揮する可能性が報告されています。可溶性ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ受容体の血中濃度が 6 ng/mL 以上の感染者の感染後 28 日目の回復率は、アナキラン投与群で 50.4%、偽薬群で 26.5%のようです。死亡率は、アナキラン投与群で 3.2%、偽薬群で 6.9%と報告されています。

アジスロマイシンと呼ばれる抗生剤は、好中球の抑制を介した免疫調整機能も持つため、サイトカインストームに対しても有効な可能性が示唆されていました。7,763 人の新型コロナウイルス感染者を対象としたアジスロマイシンの臨床試験結果が 2 月 2 日にイギリスより報告されました（RECOVERY collaborative group, *Lancet*, 2021, 2/2）。死亡率はアジスロマイシン投与群で 22%、非投与群でも 22%と治療効果はないようです。また、入院期間や重症化率にも変化はなかったと報告されています。同様の結果が 3 月 4 日にも報告されました（PRINCIPLE Trial Collaborative group, *Lancet*, 2021, 3/4）。アジスロマイシン投与群 540 人と非投与群 875 人の検討ですが、入院期間に差は認めなかったようです。

新型コロナウイルス感染の重症患者さんに対する抗 IL-6 受容体阻害療法の効果について大規模臨床試験結果が 2021 年 5 月 1 日に報告されました（RECOVERY collaborative group, *Lancet* 2021, 5/1)。平均年齢は 63.6 歳で、炎症の指標である CRP の平均値が 143 mg/L（日本の単位では 14.3 mg/dL）と高値を示し、酸素飽和濃度が 92%以下に低下した重症患者さんに投与されています。2,094 人の患者さんにはステロイドが投与され、2,022 人の患者さんに抗 IL-6 受容体阻害薬（Tocilizumab）が投与されています。入院 28 日目の死亡率は、ステロイド投与群では 35%で、抗 IL-6 受容体阻害群では 31%と報告されています。抗 IL-6 受容体阻害療法は約 10 人に 1 人の重症患者さんの尊い命が救える計算になります。また、CRP が 75 mg/mL（日本の単位で 7.5 mg/dL）を越えた低酸素状態であれば、人工呼吸器使用の有無に関わらず効果はあるようです。

透析のような手法で体内から炎症性サイトカインを除去できる「CytoSorb」の臨床治験結果が 2021 年 5 月 14 日に報告されました(Supady A, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 5/14)。新型コロナウイルス感染で ECMO 装置が必要となった重症化患者さんに使用されています。Cytosorbents 社のホームページによると、Cytosorb は 55kDa より小さい疎水性のタンパク質が除去できるようです。理論上では、IL-1、IL-8、TNF-αモノマー、IL-6、IFN-γといった炎症性サイトカインに加えて、IL-10 といった免疫抑制サイトカインも除去できることになります。IL-6 の平均値が 357 pg/mL に達し ECMO 装置が必要となった新型コロナウイルス感染者 17 人に Cytosorb が使用されています。IL-6 は 98.6 pg/mL へ低下も 30 日後の生存率は僅か 18%と報告されています。コントロール群は、IL-6 の平均値が 289 pg/mL に達した 17 人の ECMO を装着された重症者です。Cytosorb なくとも IL-6 は 112 pg/mL まで低下し、生存率は 76%%と報告されています。つまり、Cytosorb が劇的に死亡率を増やしたことになります。サイトカインと呼ばれる免疫因子には、悪玉もあれば善玉もあります。これらを一挙一絡げで除去してしまうと新型コロナウイルス感染を治すどころか、悪化させてしまう事を教えてくれているのかもしれません。

免疫細胞を働かせるためには「ヤヌスキナーゼ（JAK)」と呼ばれる酵素が必要で JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 の 4 種類が存在します。免疫軍に対する指令は、JAK の組み合わせにより効率よく伝達されていきます。よって、JAK を阻害すれば免疫細胞が指令に反応できなくなり免疫抑制効果が期待されるため、関節リウマチや潰瘍性大腸炎の治療に用いられています。JAK1/JAK3 阻害薬である「トファシチニブ」の新型コロナウイルス感染重症者に対する臨床試験結果が 2021 年 6 月 16 日にブラジルから報告されました（Guimaraes PO, *New England J Medicine* 2021, 6/16)。新型コロナウイルス感染で重症化した 289 人が試験対象です。平均年齢は 56 歳で 89.3%の患者さんにはステロイド治療が開始されています。28 日目の死亡率は、トファシチニブ投与群で 18.1%、偽薬群で 29%と報告されています。

新型コロナウイルス感染に対する「ヤヌスキナーゼ（JAK)」阻害剤の臨床試験結果が 2021 年 9 月 1 日にも報告されました（Marconi VC, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 9/1)。アルゼンチン、ブラジル、ドイツ、ロシア、スペイン、インド、イタリア、メキシコ、イギリス、アメリカ、韓国、日本による国際的臨床試験で、1,525 人の新型コロナウイルス感染者が対象です。日本からも「Edogawa Medical Hospital」、「Yokohama Municipal Citizen Hospital」、「Hachioji Medical Center」が参加されています。対象となった感染者には既に 20mg/日以下のステロイド投与が開始されており、約 20%の方には抗ウイルス薬のレムデシビルも投与されています。対象者の平均年齢は 57.5～57.8 歳、BMI は 30.6 で肥満者が多いようです。CRP の平均値は 6.75mg/dL です。JAK1 と JAK2 に阻害効果を有する「Baricitinib」と呼ばれる薬が投与されています。投与後 28 日目の死亡率は「Baricitinib」群では 8%、偽薬群では 13%で、60 日目では「Baricitinib」群では 10%、偽薬群では 15%と報告されています。

● **抗体カクテル療法：**新型コロナウイルスに感染すると抗体（特に IgG）が作り出されます。実際に感染して作り出される IgG は「多様性」と表現されるように、全ての IgG が新型コロナウイルスの同じ部位（エピトープ）を標的とするのではなく、異なった部位を標的とします。つまり、敵の鍵、手首、腕、肘、足など異なった場所を狙う IgG が作り出されます。これらの中で、効果が強いと考えられる IgG が、遺伝子操作により生体外で大量に作り出され、新型コロナウイルスの治療薬として用いられています。（34：変異したウイルスに対するワクチン効果と各自の対策は？の章を参照）。これまでに 10 種類以上の IgG が新型コロナウイルス感染の治療薬として用いられています。IgG を利用した治療薬の欠点は、使用される IgG すべてが同じ部位（エピトープ）を狙う点にあります。標的となる部位（エピトープ）は幾つかのアミノ酸で構成されます。ウイルスが変異してエピトープ内のアミノ酸が変わると、IgG の効果が減弱したり、ゼロになったりもします。例えば、メロン、イチゴ、ブルーベリーといった果物（アミノ酸）が盛られたパフェが大好きな「イム君」と「カシさん」がいます。イム君は、メロンがキュウリに変えられても、ブルーベリーが茄子に変えられても、野菜好きなため気にせず食べれます。しかし、カシさんは食欲が減弱し食べれません。一方、イム君は梅干しが嫌いなため、イチゴが梅干しに変えられると食べれなくなります。しかし、梅干し好きのカシさんは平気で食べれます。つまり、これら全てのスペシャルパフェ（変異株）をイム君一人で、またはカシさん一人では完食できません。しかし、2 人が協力すると完食が可能になります。



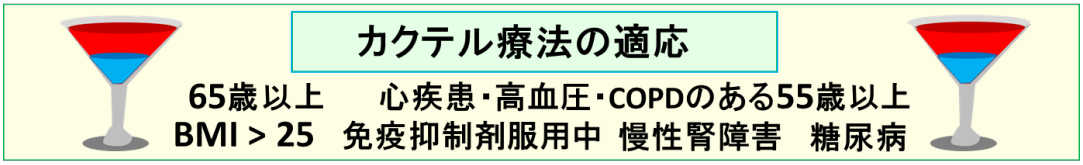



	オリジナルパフェ	「アルファ」パフェ	「ベータ」パフェ	「デルタ」パフェ
イム君	食べれる	食べれる	食べれる	食べれない
カシさん	食べれる	食べれない	食べれない	食べれる
2人で協力	食べれる	食べれる	食べれる	食べれる

IgG を用いた治療薬の効果も、ウイルスの変異（パフェの盛り付け）に強く影響されます。例えば、「REGN10987（イムデビマブ）」と呼ばれる治療薬はデルタ株に対し、「REGN10933（カシリビマブ）」はアルファ株とベータ株に対し、「LY-CV556」はアルファ株、ベータ株、ガンマ株、デルタ株に対し、「CB6」はアルファ株とベータ株に対し、「A19-46.1」はデルタ株に対して効果が顕著に低下する事が 2021 年 7 月 1 日に報告されています（Wang L, *Science* 2021, 7/1）。「IgG を用いた治療薬がウイルスの変異に弱い」という欠点を克服するための戦略が、「抗体カクテル療法」です。2 種類の IgG を混ぜる事により「各々の弱点を補う」ことが可能になります。また、2 種類を上手く選択すれば、新型コロナウイルスの更なる変異も予防できる可能性が報告されています（Wang L, *Science* 2021, 7/1）。REGN10987（イムデビマブ）はデルタ株に対して効果が減弱し、REGN10933 は（カシリビマブ）はアルファ株とベータ株に対して効果が減弱します（Wang L, *Science* 2021, 7/1）。よって、REGN10987 と REGN10933 をカクテルにすると、各々の欠点を補いあい現在同定されている全ての変異株（VOC）に対して効果が期待できます。2021 年 1 月 21 日の報告では、「REGN10987（イムデビマブ）と REGN10933（カシリビマブ）のカクテル療法」は、「免疫反応が開始されていない感染者、すなわち新型コロナウイルス感染初期段階」、又は「新型コロナウイルス量が唾液中に 10^7 個/mL 以上も増えている感染者」に対しては、ウイルス量を約 100 倍減少させ重症化予防効果がある可能性が報告されています（Weinreich DM, *New England J* Medicine 2021, 1/21）。2021 年 7 月 14 日に新たな臨床試験結果が報告されました（Douga M, *New England J Medicine* 2021, 7/14）。新型コロナウイルス感染で軽度か中等度の症状が出て外来を受診された 1,035 人を対象に、2,800 mgのイムデビマと 2,800mg のカシリビマブのカクテルが投与されています。平均年齢は 53.8 歳で、投与は重症化リスクが高い方に限定されています。重症化リスクの判断の一つは「肥満」で、結果として投与を受けた患者さんの平均 BMI は 34.09 と高値です。その他の重症化リスク判断要因は基礎疾患で、「慢性腎疾患」、「糖尿病」、「免疫不全」、「心血管

障害」、「高血圧」、「慢性肺障害」の方に投与されています。投与後 29 日目に重症化した感染者は、カクテル投与群で「2.1%」、偽薬群で「7.0%」と報告されています。死者はカクテル投与群で 0 人、偽薬群では 10 人のようです。期待の持てる結果です。日本も 2021 年 7 月 19 日に、「イムデビマブとカシリビマブのカクテル療法」の使用をを承認されています。

「REGN10987（イムデビマブ）と REGN10933（カシリビマブ）のカクテル」を「皮下注射」した臨床試験結果が 2021 年 8 月 4 日に報告されました（O`Brien MP, *New England J Medicine* 2021, 8/4)。濃厚接触者と認定され、重症化リスクが高い方に対して 96 時間以内に各 600mg のイムデビマブとカシリビマブが皮下注射されています。重症化リスクの判断の基準は、「65 歳以上」、「免疫抑制剤の使用」、「糖尿病」、「慢性腎疾患」、「心疾患、高血圧、または閉塞性肺障害がある 55 歳以上」、「肥満」です。また、重症化リスクの高い肥満の基準は、これまで BMI が 35 以上でした。しかし、米国 CDC は BMI を 25 以上に最近変更されています。よって、この論文でも「BMI>25」を重症化リスク者に加えられています。無症状でありながらも感染が確認された方は、カクテル療法群では 4.8%で偽薬群では 14.2%と報告されています。感染して症状が出た方は、カクテル療法群では 1.5%で偽薬群では 7.8%です。また、唾液中に多くのウイルス粒子を認めた方（10,000 個/mL 以上）は、カクテル療法群では 1.6%で偽薬群では 11.3%と報告されています。抗体カクテルの皮下注射は、重症化予防に加えて、他人にうつす可能性も低くするのかもしれません。



東京都を含む 42 都道府県で、重症化を起こし易い 65 歳以上の高齢者の 60%以上に 2 回目のワクチン接種が終了しています（2021 年 7 月 25 日時点)。また、これまで承認されていた重症者に対する治療薬に加えて、軽症者に対する治療薬も承認されました。予防面さらには治療面でも画期的な進歩を遂げており、新型コロナウイルスに対する感染症分類を引き下げても問題はないのではないかと個人的には信じています。

変異が特徴であるウイルスに対する理想は、全ての変異株に対して効果を有する IgG です。医学の進歩は目覚ましく、遺伝子組み換え、分子レベルの構造解析、コンピュータ解析などを駆使して、全ての変異株を撃破できる超高性（ultrapotent）IgG 作成の糸口となる情報も報告され始めています（Wang L, *Science* 2021, 7/1)。また、超高性 IgG を新型コロナウイルス感染後により獲得される方もいらっしゃるようです。超高性 IgG は「IGHV1-58 重鎖」と「IGKV3-20/IGKJ1 軽鎖」から構成される IgG に含まれている可能性が報告されています。



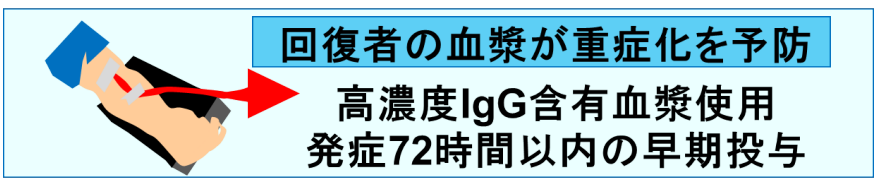
● **血漿投与：**トランプ大統領の強い意向により、命の危険が差し迫っている重症患者さんに限り、新型コロナウイルス感染から回復した患者さんの「血漿」を治療目的で投与する事を米国食品医薬品局（FDA）が 2020 年 8 月 23 日に承認しました（https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma)。血液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。

2020 年 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ません。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ません。

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。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ィルス感染者 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、新型コロナウィ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、新型コロナウィルスに対する 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と思います。血漿投与または抗新型コロナウィルス 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。



平均年齢 62.5 歳と、75 歳より若い年齢の新型コロナウイルス感染者に対する血漿療法の臨床試験結果が 2

月 18 日に報告されました(Simonovich V, *New England J Medicine* 2021, 2/18)。18 歳から高齢者に至る平均年齢 62.5 歳の新型コロナウイルス感染者 228 人に血漿が、105 人に偽薬が投与されています。酸素飽和度が 93%以下に下がった方に、発症から 8 日以内に 500mL の血漿が投与されています。使用された血漿に含まれる新型コロナウイルスのスパイに対する IgG の濃度にはバラつきがあるようで、1:800 から 1:3,200 と報告されています。血漿投与群の死亡率は 10.96%、偽薬群は 11.43%で優位差はなかったようです。サプリメント Table3 (Table S3) を見ると、血漿投与された感染者でも、偽薬群に比べて投与 7 日目でさえ抗体価が増えていません。やはり、血漿療法の効果を引き出すには「高濃度の抗体が含まれる血漿」を使う必要があるのかもしれません。また、サブ解析を見ると、65 歳以上では治療効果があり、逆に 65 歳以下では悪化の傾向がありそうです。血漿療法は高齢者に特化して用いる方が、より効果的で安全性も高いのかもしれません。

同様の結果が 2021 年 3 月 18 日に報告されました (Joyner MJ, *New Engl J Medicine* 2021, 3/18)。3,082 人の新型コロナウイルス感染者を対象としています。抗新型コロナウイルス抗体 (IgG) を多く含む高濃度血漿 (18.45 以上)、中濃度血漿 (4.61～18.45)、低濃度血漿に (4.62 以下) 分類して投与されています。抗体濃度の測定には「定量法」が用いられているため、濃度の単位がこれまでの「希釈法」を用いた報告と異なりますが、18.45 は希釈法の 1:2,560 に、4.62 は 1:160 に相当するようです。投与後 30 日後の死亡率は、高濃度血漿投与群で 22.3%、中濃度血漿投与群で 27.4%、低濃度血漿投与群で 29.6%と報告されています。また、人工呼吸器装着前に血漿投与を開始した方が、より死亡率を低下させる事ができるようです。やはり、「高濃度の抗体を含む血漿を感染早期に投与」する必要があるようです。

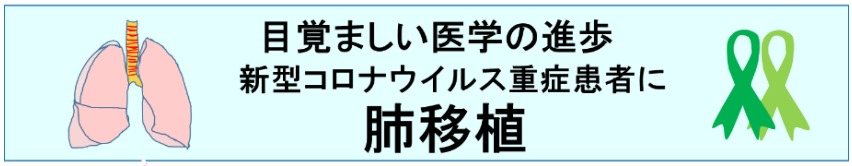
血漿投与の新型コロナウイルス感染での治療効果に対する臨床試験結果が 2021 年 5 月 14 日に報告されました (Recovery collaborative group, *Lancet* 2021, 5/14)。新型コロナウイルス感染から回復された患者さんから得られた、「cut off titter」が 6.0 の抗体を含む血漿が用いられています。「cut off titter 6.0」とは、希釈法での 1:100 に相当するようです。250mL から 300mL の血漿が 2 回投与されています。5,795 人の感染者に血漿が投与され 28 日目の死亡率は 24%と報告されています。血漿投与を受けなかった感染者は 5,763 人で死亡率は 24%です。治療効果は無かったようです。

軽症者に対する血漿投与の臨床試験結果が 2021 年 8 月 18 日に報告されました (Korley FK, *New England J Medicine* 2021, 8/18)。50 歳以上で重症化リスクがあり、何らかの症状が出てから 7 日以内に急患センター (日本の発熱外来相当) を受診された方が対象です。重症化リスクの定義は、「ガン」、「慢性腎疾患」、「閉塞性肺障害」、「ダウン症候群」、「心疾患」、「臓器移植」、「肥満 (BMI>30)」、「妊婦」、「鎌状赤血球症」、「喫煙」、「2 型糖尿病」です。新型コロナウイルスに対する中和抗体が 1:641 以上のドナー血漿が用いられています。血漿投与群は 257 人、コントロール群は 254 人です。血漿投与群で病気の悪化は 30%に認められ 5 人が亡くなられています。コントロール群では 31.9%に悪化が認められ 1 人が亡くなられています。新型コロナウイルスの軽症者に対する血漿早期投与の治療効果は無いと著者たちは締めくくっています。

● **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 2020 年 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る」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。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 2021 年 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。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。

京都大学の 2021 年 4 月 8 日のホームページによると、医学部附属病院が新型コロナウイルス感染により肺が機能しなくなった患者さんを他病院から 4 月 5 日に受け入れられ、息子さんからの右肺の一部と夫からの左肺の一部を用いた世界初の「生体肺移植」に成功されたようです。臓器提供を躊躇なく行われた御家族、そして分野の異なる 30 名の医療スタッフが一致団結されたワンチームとしての本当に素晴らしい結果です。自己犠牲をもいとわない「思いやりの精神」と「医療技術の高さ」の賜物と思います。

● **白血病治療薬**：新型コロナウイルスは RNA という核酸が司令塔です。プラモデルと一緒で、平面に並べられている状態では意味がなく、RNA が立体構造をとって初めて機能します。新型コロナウイルスは、RNA の立体構造維持のため、我々の細胞が持つ TIA1（T cell intracytoplasmic antigenns）、SND1（Staphylococal nuclease and tudor domain containing 1）、IGFBP1（インスリン様増殖因子結合蛋白）、DDX42（Dead-box helicase 42）と呼ばれるたんぱく質を利用している可能性が 2 月 9 日に報告されました（Sun L, *Cell*, 2021, 2/9）。つまり、新型コロナウイルスは、我々の細胞の蛋白質を接着剤として利用して、司令塔である RNA の立体構造を維持していることになります。興味深い事に、慢性骨髄性白血病の治療に用いられている「ニロチニブ」と呼ばれる薬剤が、DDX42 を阻害する事により新型コロナウイルスの増殖を抑える可能性があるようです。つまり、接着剤を使えなくすれば、司令塔の立体構造が作り出せず、新型コロナウイルスは何もできなるのかもしれません。



新型コロナウイルスの RNA は 30Kbp、すなわち 30,0000 個の核酸から作られています。この RNA が複製さ

れることによりウイルスは増えていきます。複製のためにウイルスは特殊な「プロテアーゼ」と呼ばれる酵素を使います。このプロテアーゼを阻害して、新型コロナウイルスの増殖を抑制できる可能性のある「MI-09」と「MI-30」と呼ばれる低分子阻害剤が 2021 年 2 月 18 日に報告されました（Qiao J, Science 2021, 2/18)。

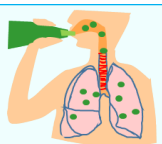
● **ハンセン病治療薬：**様々な病気に対する 12,000 種類もの既存の治療薬を対象として、新型コロナウイルスに対して治療効果が期待される薬剤を探し出す大規模解析結果が 2021 年 3 月 16 日に報告されました（Yuan S, *Nature* 2021, 3/16)。「隔離する必要がない患者さんを、長期間隔離して」社会的大問題に発展した「ハンセン病」の治療薬である「クロファジミン」が新型コロナウイルスに対して抑制的に働いている可能性が報告されています。ウイルスは、鍵を鍵穴に差し込んだ後に、我々の細胞の表面と「融合(fusion)」して細胞内に侵入してきます。クロファジミンは、このウイルスの融合を阻止できるようです。また、ハムスターを用いた実験では、クロファジミンの新型コロナウイルス感染に対する治療効果も報告されています。

● **その他の他疾患で用いられる既存薬**：DNA の立体構造を維持して、我々の細胞機能に重要な役割を担っているトポイソメラーゼ I(TOP 1)と呼ばれる酵素がります。トポイソメラーゼ I を阻害すると、新型コロナウイルス感染による致死的の炎症を抑制できる可能性が 2021 年 3 月 30 日に報告されました(Ho Y, *Cell* 2021, 3/30)。トポイソメラーゼ 1 を阻害する薬は、イリノテカンやノギテカンと呼ばれ肺がん、子宮頚がん、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍の治療に使われています。

新型コロナウイルスの複製(増殖)を抑制できる可能性のある薬として、脳梗塞の後遺症改善に用いられている「イフェンプロジル」が 2021 年 4 月 2 日に報告されました(Gunther S, *Science* 2021, 4/2)。また、様々な細胞の増殖に関与している上皮成長因子と呼ばれる分子の機能を阻害する「Pelitinib」と言う薬も、新型コロナウイルスの増殖を抑制できる可能性があるようです。

寄生虫として良く知られている「サナダムシ」に対する「ニクロサミド」と呼ばれる駆虫薬が新型コロナウイルス感染の治療に使える可能性が 2021 年 4 月 7 日に報告されました(Braga L, *Nature* 2021, 4/7)。

● **I 型と III 型インターフェロン：**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 2020 年 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%て、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ません。また、副作用も頭痛程度でとどまるようです。



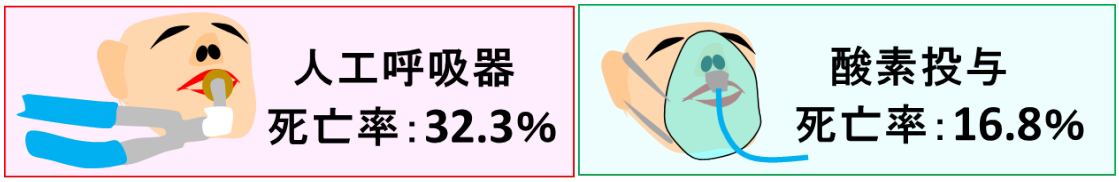
サイトカイン（IFN-β）吸入療法

インターフェロンαとβはⅠ型インターフェロン（IFN）に分類されます。III 型 IFN もⅠ型 IFN と同様の作用がある事は既に報告されています。III 型 IFN に分類されるインターフェロンλ1（別名：IL-29）の臨床試験結果が 2021 年 2 月 5 日に報告されました（Feld JJ, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 2/5)。

新型コロナウイルスに感染した 30 名に対して、症状が出てから 7 日以内にインターフェロンλ1 が皮下注射されています。7 日後に新型コロナウイルス量が 100 万個/mL 以下になった患者さんは、インターフェロンλ1 投与群では 79%、偽薬投与群では 38%のようです。

ネアンデルタール人由来の、「OAS1(p46)」と呼ばれる RNA を切断できる酵素が、新型コロナウイルスの重症化を抑制している可能性が 2021 年 2 月 25 日に報告されました（Zhaou S, *Nat Med,* 2021 2/25)。OAS の産生は IFN-β, によっても誘導されます。何らかの関連性があるのかもしれません。

● **人工呼吸器：**新型コロナウイルス感染で入院治療が必要となった 63,972 人を対象とした驚きの結果がイギリスから 2021 年 5 月 14 日に報告されました（Docherty AB, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 5/14)。イギリスの第一波早期（2020 年 3 月 9 日から 4 月 26 日）での入院死亡率は 32.3%に対し、後期（2020 年 6 月 15 日から 8 月 2 日）では 16.8%と半減しています。よって、短期間で死亡率が半減した理由を調査されたようです。多くの要因が関与し非常に複雑なようですが、「ステロイドの使用」と、驚くことに「人工呼吸器の使用減少」が死亡率低下に寄与している可能性が報告されています。新型コロナウイルス感染により重症化しても、酸素マスクや経鼻からの高濃酸素投与と的確な薬剤投与で命が救える方が多い事を教えてくれているのかもしれません。また、残念ながら、新型コロナウイルス感染により重症化し、人工呼吸装着まで行なっても命を救えない方もいらしゃる事も教えてくれています。その方々を重症と言う理由だけで人工呼吸器を備えた施設に移すと、集中治療室などの医療従事者に負担が集中し医療逼迫を起こし、救える命も救えなくなる悪循環の結果、死亡者の増加につながっている可能性も否定はできません。人工呼吸器装着の必要性の可否を科学的根拠に基づき的確に判断する事が医療逼迫を回避するためにも、新型コロナウイルス感染による死亡者数を減らすためにも重要な事をイギリスが教えてくれているように思います。



同様の結果が、6,679 人の重症新型コロナウイルス感染者を対象としたアフリカ諸国の調査でも 2021 年 5 月 22 日に報告されました（The Africa COVID-19 Critical care outcomes study, *Lancet* 2021, 5/22)。死亡率は、酸素投与が必要なかった感染者に対して、経鼻やマスクを介して酸素を投与された方は 2.72 倍、持続的気道陽圧（CAPS）では 3.93 倍、人工呼吸器装着では 15.27 倍も増えたと報告されています。人工呼吸器装着に至ると言う事は重症度も高い事を示唆し、死亡率が高くなる事は理解できます。しかし、アフリカでの医療体制を考慮したとしても、持続的気道陽圧と人工呼吸器装着での死亡率に 4 倍近い差が出る事は考えにくいのかもしれません。

新型コロナウイルス感染で入院され人口呼吸器の装着なしでの死亡率は「57.7%」、ICU に搬入され人口呼吸器を装着された方の死亡率は「57.5%」で、死亡率に差が無いと 2021 年 7 月 2 日にアルゼンチンから報告されました（Estensoro E, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 7/2)。また、ブラジルでも人口呼吸器装着での死亡率は「58.2%」と報告されています（Kurtz P, *Intensive Care Medicine* 2021, 4/14)。しかし、「この様な結果は発展途上国に特異的で、先進国には認められない」との批判も 2021 年 7 月 2 日に掲載されています（Schultz MJ, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 7/2)。賛否両論のため、日本集中治療学会のホームページを確認してみました。日本において、新型コロナウイルス感染により ICU で人工呼吸器を装着され 2021 年 7 月 5 日時点で回復された患者さんは 4,207 人、亡くなられた患者さんは 1,200 人と報告されています。死亡率は「22.2%」の計算になり、ブラジルやアルゼンチンの結果とはかけ離れ

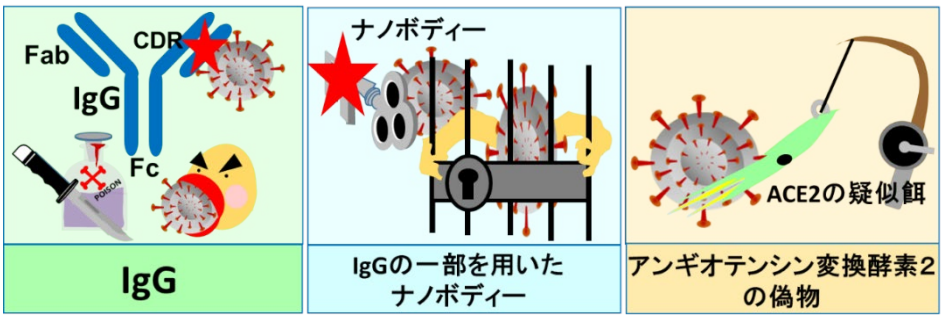
ています。さすが、世界最高を誇る日本の集中医療で、日本に生まれて良かったと思える瞬間です。



新型コロナウイルス感染に対して「酸素投与」は優れた治療法のため、重症度に応じて「マスク型酸素投与」、「持続的気道陽圧（CAPS）」、「人工呼吸器」の使用を Schultz 先生は推奨されています（Schultz MJ, *Lancet Respiratory Medicine* 2021, 7/2）。一方、「経鼻的酸素投与」は肺にストレスをかけるため、使用しないように警鐘も鳴らされています。

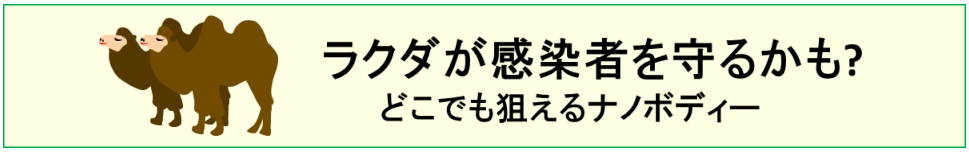
腹臥位（Awake prone position）つまりお腹を下にした状態の、新型コロナウイルス感染に対する臨床試験結果が 2021 年 8 月 20 日に報告されました（Ehrmann S, *Lancet* 2021, 8/20）。カナダ、フランス、アイスランド、メキシコ、アメリカ、スペインが協力され、1,126 人の経鼻からの酸素投与が行われている中等症患者さんが対象です。悪化して人工呼吸器装着が必要になった感染者は、腹臥位群では 40%、コントロール群では 46%と報告されています。

● **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になります。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いても、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一緒です。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）。



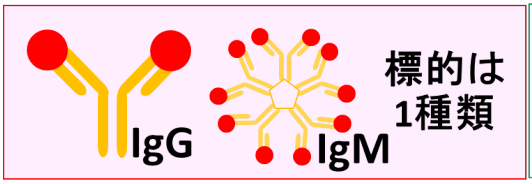
幹細胞から作成したヒト心筋組織（オルガノイド）とマウスを用いた実験により、クロマチン構造と遺伝

子発現に寄与する「ブロモドメインタンパク質（Bromodomain and extraterminal family)」と呼ばれる分子の阻害が新型コロナウイルス感染の治療に使える可能性が 2021 年 3 月 16 日に報告されました（Mills RJ, *Cell* 2021, 3/16)。ブロモドメインタンパク質を阻害は、新型コロナウイルスが我々の細胞に侵入するために使う「アンギオテンシン変換酵素 2」の発現を抑制すると共に、サイトカインストームによる心筋障害も抑制できるようです。



医学の進歩は目覚ましく、変異株に対する新治療戦略の候補が 2 つ報告されました。1 つ目は「ラクダ」から採取した、新型コロナウイルスに対する「ナノボディー」（別名、variable heavy chain domains of a heavy chain, VHH）と呼ばれる抗体です（Xu J, *Nature* 2021, 6/7)。我々の IgG は分子量が～50kDa に対して、ナノボディーは～15kDa と三分の一以上小さいのが特徴です。ウイルス表面は複雑な構造で、ヒトの IgG は大きいためウイルスの細胞表面の先端にしか引っ付けません。そして、このウイルス先端部が変異の最も起こり易い領域です。よって、治療目的で用いられる中和抗体（IgG）製剤がウイルスの変異により効力を失う場合があります。この問題を克服してくれる可能性を秘めたのがナノボディーです。小さいため、細胞表面の先端部から、より深部に入りこむことができます。この深部では変異が稀にしか起こらないため、いくら細胞表面先端部が変異しても充分に効果を発揮してくれる可能性を秘めています。

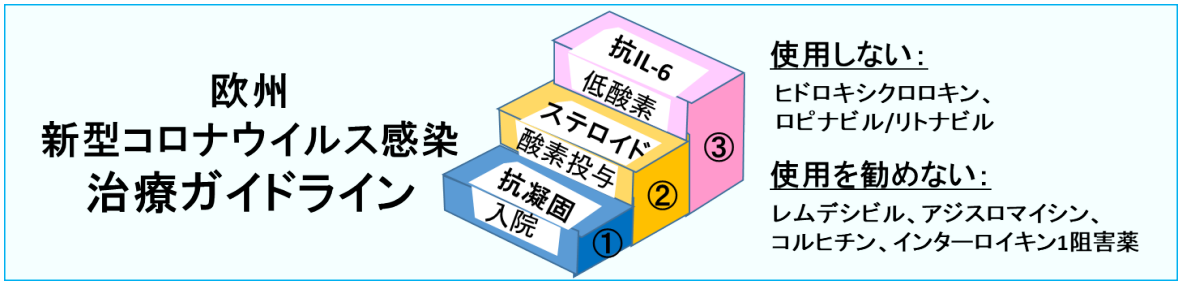
もう 1 つは IgG と IgM を組み合わせた「IgM-14」と呼ばれる抗体です（Ku Z, *Nature* 2021, 6/3)。IgM は 5 量体と呼ばれ、J 鎖と呼ばれる鎖で IgG 構造が 5 つ繋がれたものです。1 つの IgG は 1 つの標的しか認識しません。我々の体が持つ IgM も、同じ標的を認識する IgG 構造が 5 つ繋がれているため標的は 1 つです。「IgM-14」は遺伝子組み換え技術により、異なった標的を認識する 5 種類の IgG を繋ぎ合わせて IgM を人工的に作り出しています。つまり、5 つの標的を狙える IgM になります。例えば、イギリス由来変異株特異的 IgG、インド由来変異株特異的 IgG、南アフリカ由来変異株特異的 IgG、アマゾン由来変異株特異的 IgG、カリフォルニア由来変異株特異的 IgG を繋げれば、これらの変異株全てに対応できる IgM ができあがります。マウスを用いた実験で、IgM-14 を点鼻薬のように投与すれば、これらの変異株の感染が予防できる可能性も示されています。





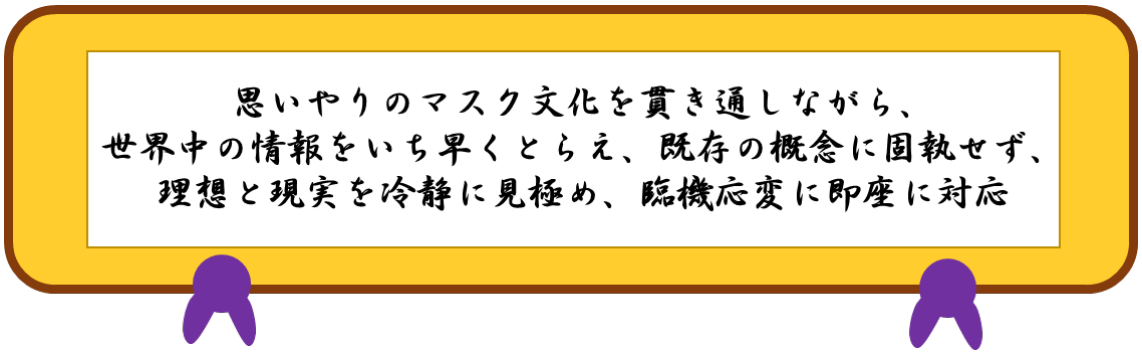
● **欧州治療ガイドライン**：感染症の治療法には大きくわけて、「ウイルスを直接的に撃退する」、「免疫力を強化しウイルスを間接的に撃退する」、「ウイルスが起こすテロ行為（合併症）を阻止する」の 3 つに分けられるのかもしれません。3 月 26 日の Lancet Respiratory Medicine によると、ヨーロッパで初めて「新型コロナウイルス感染に対する治療ガイドライン」が「European Respiratory Society」から示されたようです(Venkatesan P, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 3/26)。入院が必要になった感染者には「抗凝固療法」、すなわち「血を固まらなくする治療」から開始する事が推奨されています。鼻からの酸素投与が必要な段階に至れば、「全身性のコルチコステロン（ステロイド）投与の追加」が推奨されています。それでも低酸素呼吸不全に陥った場合や、人工呼吸器装置が必要になった場合は、ケースバイケースで「インターロイキン 6 阻害療法追加の考慮」も推奨されています。一方、ウイルスを直接撃退できる可能性が報告されていた、「ヒドロキシクロロキン」と「ロピナビル/リトナビル」は使用しないことが推奨されています。また、「レムデシビル」、「アジスロマイシン」の使用は推奨されていません。免疫に関与する因子を抑制する薬のうち、「コルヒチン」と「インターロイキン 1 阻害薬」の使用も推奨されていません。つま

り、新型コロナウイルス感染症の有効な治療法は、ウイルスの撃退ではなく、「新型コロナウイルスのテロ行為である血栓症とサイトカインストームの予防と治療」と言う結果に繋がります。また、「新型コロナウイルス自体を直接撃退する薬が命を救うためには必要ない」ということは、免疫軍が自然に新型コロナウイルスを排除できる事を暗示しています。やはり、治療戦略からも、「新型コロナウイルスは免疫軍にとって弱い敵」と言っても過言ではないのかもしれません。



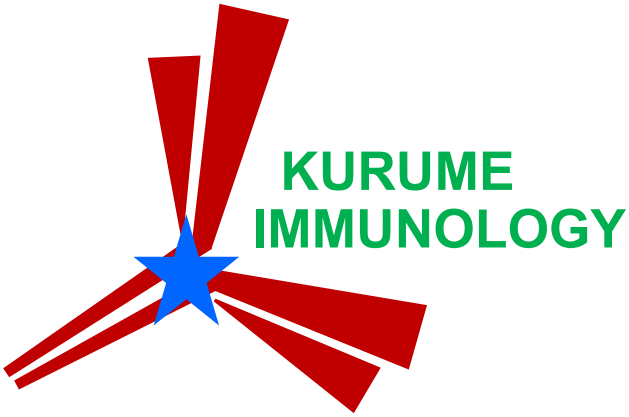
米国疾患予防センター（CDC）も「Hospitalized non-pregnants should receive prophylactic dose of anticoaglant」、つまり、妊婦さんを除く中等症患者さんには予防的抗凝固療法を行うように推奨されています。また、入院中に急激な悪化を認めた場合は、血栓症を疑うようにも指示を出されています。
特記すべきは、「最初に血を固まりにくくして、次の治療に入る戦略」は、「日本集中治療学会」のホームページ上で昨年 4 月から、つまりヨーロッパの約 1 年前から既に推奨されています。やはり、日本の集中医療は「流石」の一言で本当に心強い限りです。ありがとうございます。

既存の概念にとらわれず「Living」な対応が新型コロナウイルスに対しては最も必要な治療法と強調されています(Venkatesan P, *Lancet Respiratory Medicine*, 2021, 3/26)。治療に限らず、様々な新型コロナウイルス対策においても、「世界中から報告される情報をいち早くとらえ」、「既存の概念に固執せず」、「理想と現実を冷静に見極め」、「臨機応変に即座に対応する」ことが新型コロナウイルスに対しては必要なのかもしれません。



新型コロナウイルスを正しく恐れ、「うつさない」「うつらない」を心掛け、感染してしまっても無症状・軽症で済むように免疫力を強化しましょう。また、水分補給に心がけ新型コロナウイルスのテロ行為である血栓症を予防しましょう。それでも、合併症の兆候が不幸にも出てしまったら躊躇せずに医師に相談しましょう。

文責：久留米大学医学部免疫学講座　溝口充志


KURUME
IMMUNOLOGY