

報告書の本文

[1] ニュースにあまり報道されない健康科学視点からアプローチします

新聞、テレビ等での議論は、①感染を防ぐにはどうしたらいいか、②感染し、発病したときに十分な医療が施せるようにするにはどうしたらいいか、③附随して生ずる経済的障害をどうしたら取り除けるか、この三点に集中しています。もっともなことだと思います。

そこで問題の本質はなんでしょうか。これはウイルスと人間との戦いだ、ということではないでしょうか。とすればなによりも敵を知り、味方を知る。そして戦いとなった時に、戦い抜く体力や精神力を身につけることが、然るべき装備と武器を身につけることとともに大切なことといえるでしょう。

装備と武器は、ウイルス感染を防ぐ防具であったり、人工肺であったり、あるいは医薬品であったりするのですが、それらについての話題はここでは省略して、ウイルスと体の戦いに焦点を合わせて、その中からこの戦いに勝ち抜く知恵を導く、ということをお今回のセミナーの目的とします。

そういった知恵はあるのか、といえ、すでにヒントはいくつも与えられています。子供、若者は無症状あるいは軽症で済むことが多く、高齢になるほど重症肺炎になりやすく、また死亡率も高くなっている。高血圧や糖尿病などの基礎疾患があると重症になりやすい。しかし若者でも重症になる者もいるし、高齢者でも軽症で済む人もいます。ということは、体調、そしてその管理がやはり大きな要因であることを示しているのではないのでしょうか。ただどのような生活のなかのなにが病状の調節に関わっているのかについては十分に解明されていません。

一方で根拠がよく分からないままに、さまざまな食品や商品を奨めたり、あるいは逆に用いないことを奨めたり、といった広告や宣伝がインターネットや雑誌等に溢れている、という現状があります。

このセミナーでは、現在得られている研究報告を分析し、また Cov-2 と関係が深い他のウイルス疾患、とくに 2002 年から 2003 年にかけて出現した SARS（重症急性呼吸器症候群）についての研究成果を参考にして、Cov-2 感染のチャレンジを受ける人体の健康状態がどのように推移しているのか、また生活習慣あるいは生活環境がいかに感染後の人体の変調と回復にかかわるか、を課題として調査・分析し、考察を加えます。

私どもが開催している hascross 健康科学セミナーは過去 3 年間で 11 節にまで進みましました。1 節をまとめるのに大体 3～4 ヶ月懸けています。その中で免疫に関係する課題を取り上げようとかねてから思案してまいりました。人体にとって脅威となる異物—それは花粉であったり、食物であったり、ウイルスであったり、細菌であったり、あるいは自分の体から出てきた腫瘍細胞であったりし、結果としてアレルギー、アトピー、伝染病、あるいは癌であったり、移植不適合であったりします。

しかしこれはとてつもなく大きな課題で、いずれ—、と思っている間に今、その免疫に関する具体的な課題、新型コロナウイルス (CoV-2 ウイルス) による肺炎 (COVID-19 肺炎) が面前に立ちほだかる事態になってしまいました。

この新型ウイルスならびにそれによる肺炎について、患者の病状を記述した報告書や短期的な分析研究は多数あるものの、科学的に分かっていることは、現状では僅かです。従って、い

まこのウイルスとそれによる肺炎に立ち向かうためには、その限られた貴重な報告書の他に、関連知識、とくに先に中国を中心として大きな被害を与え、今回の新型コロナウイルスとウイルス学的に極めて近縁な関係にある SARS ウイルスとそれによる肺炎、さらに SARS ほどの類似性はないが同じ RNA ウイルスに属するインフルエンザウイルスとそれによるインフルエンザなどについての得られてきた知識を調べながら、手探りで前に進むしかありません。

また皆様への情報提供は早ければ早いほどよい、という状況にあって、準備はとても充分とはいえ、また私の力量も限られていることは承知の上で、今回情報提供する次第です。調査期間は3月6日に開始してから4月8日に英文版をリリースし、それから修正を加えつつ、本日(4月20日)日本語版をリリースします。

また、セミナーを実施することはできませんから、hascross のホームページから無料で公開します。ご覧の上、価値があると思われたらどうぞお友達や関係機関にご紹介ください。というのも、多くの情報提供は対策に向けられており、この情報提供にあるような視点から公開されているものは私の知る限り他に見あたらないからです。

今後随時修正・補充するものであることをご了解いただきたく、また皆様よりのご批判ご助言ご質問等を歓迎いたします。

いままで調べてきたところでは、勝ち目はある、決してパニックになることはない、しかもわが国の基礎生命科学研究者の地道な研究が、ここで大きな貢献を果たすことになるだろう、というのが私の印象です。

ウイルス感染のみでなくアレルギー、癌なども含めた免疫の健康科学は、あらためて取り上げさせていただくとして、この報告書では話題を Cov-2 と COVID-19 とに絞ります。

[2] SARS-CoV-2 ウイルスは SARS-CoV と酷似したウイルスです

SARS-CoV-2 は基本的に SARS-CoV と同様な構造である、ということですが、ここでは wikipedia にある SARS-COV-2 に関する記載を田口文広による SARS コロナウイルスに関する総説によって補って簡単に説明します。

ウイルスの形状	直径約 20nm 球状 脂質膜のあるエンベロープウイルス 特徴的なスパイクを有する
構造要素	膜 (M) 蛋白質 エンベロープ (E) 蛋白質 ゲノム RNA (Positive Sence Single-Stranded) 核 (N) 蛋白質 非構造遺伝子として RNA ポリメラーゼ
ウイルス (RNA) 遺伝子の構造	5' 末にキャップ構造あり 3' 末に poly(A) あり 塩基数 約 30kb (知られているウイルスとして最大) 多塩基よりなる切断部位を有するところに特長がある
配列	RNA ポリメラーゼ (ORF1a, 1b) → S → E → M → N の順
高次構造	N 蛋白質とともに螺旋状のヌクレオキャプシドを構成
細胞に侵入する仕組み	スパイク蛋白質は ACEII (2 型アンジオテンシン転換酵素) に対する親和性が高く、ACEII を受容体として細胞に侵入すると考えられている。 侵入にあたっては、スパイク蛋白質が ACEII に結合してから膜通過型プロテアーゼ (TMPRSS2) によって切断されることが必要である由

[3] COVID-19 肺炎の特長は無症状・軽症期間が長いこと

私が参考としたのは、中国からの発信された代表的な臨床報告を中心とし、日本語で発信されている学会資料、総説ならびにWHO資料等です。すでに新聞・テレビ等で報告されていることも含めて再掲します。代表的なものは以下のものです。

- Gascella M et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). (Review) In: StatPearls [Internet] Jan-2020 Mar 8. PMID: 321503606
- Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395: Feb 15, 2020, PMID 31986264.
- Guan WJ, et al. N Engl J Med 2020. (Published on line Feb 28, 2020) PMID 32109013 Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.
- Liu W, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chin Med J (Engl) 2020 (Data as of Feb 1, 2020, in press).
- Qun Li, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med 2020 Jan 29 [Online ahead of print]
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16-24 Feb 2020
- Worldometer. Feb. 29, 2020. Coronavirus Age, Sex, Demographics (COVID-19) <http://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-age-sex-demographics/>
- Zhang J et al. Allergy 2020. Feb 19 (Online ahead of print) Clinical Characteristics of 140 patients infected with SARS-Cov2 in Wuhan, China
- Zhou F, et al. Lancet 2020. PMID 32171076 (Published on line Mar 9, 2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.
- 日本環境感染学会(20200213)医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド
- 忽那賢志 総説 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)中外医学社 20200308(フリーアクセス)
- 厚生労働省 20200408 新型コロナウイルスに関するQ&A(一般向け)

その他の文献は本文中随所に記載します。

1. 感染の主要な特長(主に日本環境感染学会 2020 から要約)

感染経路：飛沫および接触でヒト-ヒト感染を起こす

(その後、排泄物からの感染も示唆されています)

感染力：1人の感染者から2～3人程度と云われています

(一方で、クラスター感染による多数者への感染が認められる)

臨床的特長：

- 感染者の症状は発熱、咳、筋肉痛、倦怠感、呼吸困難など、頭痛、喀痰、血痰、下痢なども伴うことがあります。呼吸困難を認める場合には肺炎が発症しているものと推察されます。
- 大部分の患者(軽症型)は病状が改善し、治癒するが一部(重症型)は進行し、危機に陥り、その後回復するものもあるが死亡する者もあります。

2. 感染患者の死亡率は年齢と基礎疾患に依存する(表1、表2、図1)

死亡率は50歳以上で年齢とともに急上昇する傾向を示しています。特に80歳以上での死亡率は高い。しかし、死亡率の年齢依存性は全死亡率のそれと変わらない直線性を示しており、インフルエンザ・肺炎の死亡率も同様に年齢とともに急上昇するが、その年齢依存性も同様です。(図1参照)。

基礎疾患を有するものはさらに数パーセントづつ、その死亡率に上乗せした死亡率とみなすことができるでしょう。

死亡率に対して、それぞれの年齢での基礎疾患依存率が数%上乗せされているとみれば、ここでも基礎疾患を有する者の総死亡率の年齢依存性が示す傾向と大きな違いはないものと想定していいのではなか。

結局、この死亡率の年齢依存性が示すものは、この感染症に対する抵抗力は人間の加齢にともなう抵抗力の変化そのものに直結していることを示すもので、それ以外のものではないだろう、というのが話題提供者の抱いた印象でした。

ただし、Gov-2 感染について特記すべきことは、すでによく注意されていることですが、年齢依存性ということではなく、感染した患者が発症するまでの時間が長く、また多くの感染者は感染してもなんなら症状を示さない、従って、知らないあいだに人に感染させてしまい、また人から感染を受けてしまう、という点であることはすでによく知られているとおりです。

表 1 COVID-19 による死亡率の
年齢依存性

年齢層別死亡率	
80 歳以上	14.8%
70 歳代	8.0%
60 歳代	3.6%
50 歳代	1.3%
40 歳代	0.4%
30 歳代	0.2%
20 歳代	0.2%
10 歳代	0.2%
0 歳代	0%

表 2 COVID-19 による死亡率の
基礎疾患依存率^{*)}

基礎疾患別死亡率	
冠動脈障害	10.5%
糖尿病	7.3%
慢性呼吸器疾患	6.3%
高血圧	6.0%
癌	5.6%
(COPD	10.0% ^{**)}
(肥満 ^{***)}	

表 1、表 2 の数値は 英訳版の Worldometers Demographics (COVID-19) 2020 から引用しました。原報は 44672 件の感染例 を元にしたもので、中国語で 中国流行病学雑誌 (Chinese Journal of Epidemiology) 41 (2020-02-17) <http://rs.yligle.com/yufablao/1181998.htm>) に記載されています。

なお、提示されている数値は、感染が推定された患者のものからであり、確認できなかったものも含まれているとのこと。

^{*)} 基礎疾患についての数値は年齢調整された数値であるかどうか不明です。年齢調整されていないとすれば、この数値のなかには、年齢が寄与する部分が相当あるのではないかと考えられます。

実際癌患者について、上記の表では癌になると死亡率が高くなるように見えるが、感染後予後のよかった者と予後不良であった者の比率は癌患者の場合に有意差を認めなかったとの結果も報告されています (Zhou F 2020) . 癌以外の上記記載の基礎疾患については、予後の善し悪しで判別したときにも有意に予後不良者の割合が多いとの結果が出ています (Zhou F 2020)。

また、アレルギーと喘息についてはリスクファクターではないとの記載もある (Zhang J 2020 Allergy Feb19 Online Ahead of Print)

^{**)} COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease、慢性閉塞性肺疾患) についての数値は Liu W 2020 から引用しました。この数値は上記慢性呼吸器疾患に対する数値と重複しているかもしれません。

^{***)} 肥満が年齢、糖尿病ならびに高血圧とは独立に COVID-19 の重症化に寄与しているとの臨床疫学的な解析についての最近の報告 (4 月 9 日、Simonnet A 2020 Wiley Online Library doi:10.1002/oby.22831) によると、フランスの一つの病院での COVID-19 の患者 124 名について、人工肺 (IMV) を必要とした患者は、BMI>>35kg/m² の患者群で <25Kg/m² の患者群と比較して、高く、そのオッズ比は 7.36 (P=0.02) であり、糖尿病、高血圧についてのオッズ比よりも遥かに高かった。また>30kg/m² 群とあわせて 3 群について IMV 利用傾向とのカイニ乗検定で有意の相関が見られた (P<0.1)。

ここでオッズとは、群 1 に対して事象が起きる確率を P₁ としたとき、P₁/1-P₁ の値であり、オッズ比とは P₁ 群 P₂ 群に対する P₁ と P₂ の比 P₁/P₂ のこと。

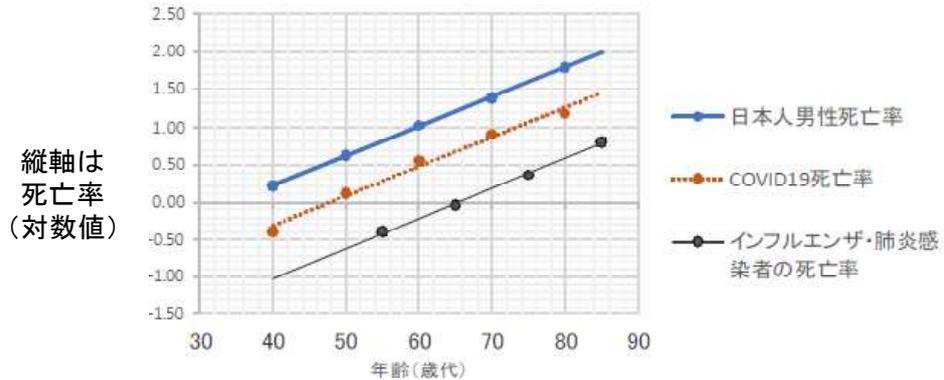


図1. COVID-19 死亡率と日本人男性の死亡率ならびにインフルエンザ・肺炎感染者死亡率の年齢依存性の比較

COVID-19 による死亡率は表1と同じ。日本人男性の死亡率は第22回生命表(2015)インフルエンザ・肺炎感染者の死亡率は日経メディカル 2013. 5. 9. データより計算

本図の(全死亡率-インフルエンザワクチン肺炎ワクチン接種者死亡率)の数値は、年齢別全死亡率からインフルエンザワクチンならびに肺炎ワクチンを接種した者の死亡率を差し引いた値です。

図中のインフルエンザ・肺炎感染者死亡率数値はインフルエンザワクチンと肺炎ワクチンの両方を摂取した接種者の死亡率です。COVID-19 肺炎による死亡率とインフルエンザと細菌性肺炎との総和としての死亡率はそれぞれ高齢化するほど高くなってはいますが、年齢による増加率はどれもほぼ同じであり、加齢が関わる影響の程度に大きな相違はないことを示しているのではないかと推察しています。

3. 臨床疫学的には病状の経過によって入院患者を大きく2群に分類して統計処理している場合が多い

○ 臨床疫学的な報告での分類例

非重篤群	と 重篤群	Guan W ら 2020
病状改善群/病状安定群	と 病状進行群	Liu W ら 2020
生存群	と 死亡群	Zhou F ら 2020
ICU 収容群	と ICU 非収容群	Huang C ら 2020

以下の本調査では、上記の非重篤群、病状改善・安定群、生存群、ICU 収容群を良好群とし、重篤群、病状進行群、死亡群、ICU 非収容群を不良群として、便宜上2群にとりまとめて比較することとしました。

実際の感染者の経過は少なくとも以下の4群程度の振り分けが妥当ではないか、というのが私見です。

- 第1群 感染後、無症状あるいは軽い症状があっても病院に行かずに済ませた群
- 第2群 自覚症状があり、発熱などの症状があつて入院したが、軽症で退院した群
- 第3群 入院後、呼吸困難などがあつて ICU に収容したが、治療により改善して退院した群 (英国ボリス・ジョンソン首相のようなケース)
- 第4群 入院後急性呼吸逼迫症(ARDS)を発症し、重篤な状態に陥り、死亡するに至った群

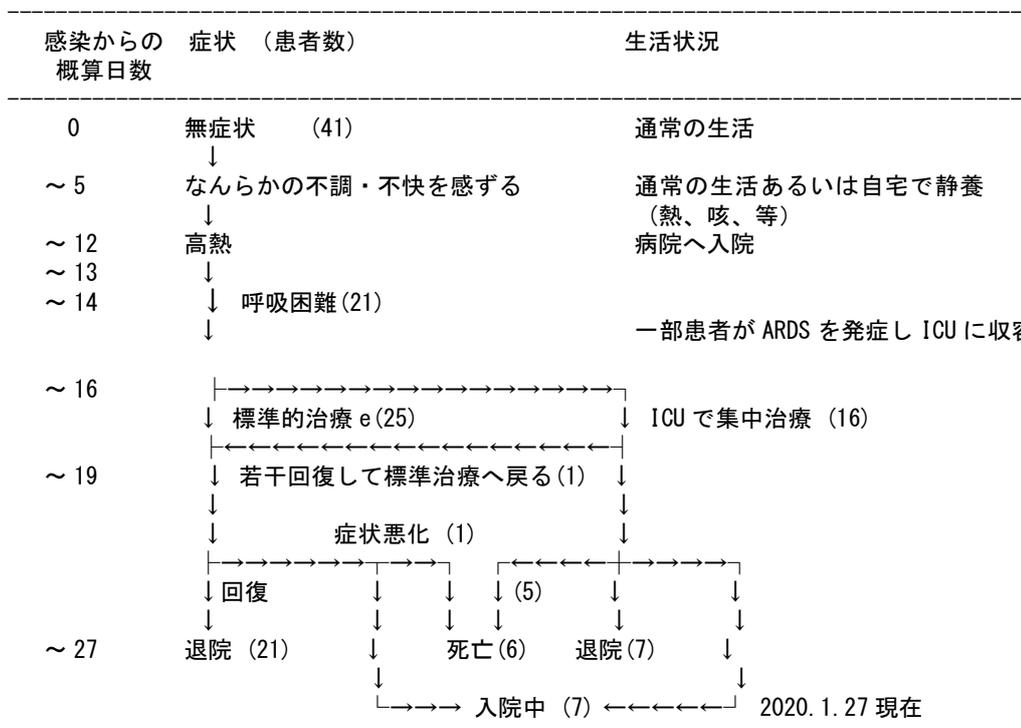
臨床報告では第1群は病院に来ないので不明、多くの患者が第2群と第4群に振り分けられることから、便宜上2群を比較する形で報告されているのではなかろうか。第3群を病状改善群に振り分けている場合と、ICU 収容群に振り分けている場合とがあり得るので、上記の左側と右側にまとめて各論文の記述をまとめることには一部問題もありうることに留意しつつ、以下に進みます。

○病状経過の概要を臨床報告例から図式としてまとめてみる

Huang C の報告による病状進行群の経過を要約すれば、入院後 4～5 日のうちに、一部の患者で病状が悪化し、呼吸困難に陥り、集中治療室（ICU）に移送されることになる。この経過をたどって集中治療室に送られた患者は Huang の報告では入院患者 42 人中 13 人、うち 5 名が死亡、一方で 7 名が回復して退院に漕ぎ着けたとのこと。

別の報告者から、入院後一週間以内に、快方に向かうか、あるいは突然の病状悪化に向かうかの岐路に立たされるものようだと印象が語られている (Cascella M 2020)。

図式 1 CoV2 ウイルス感染から COVID-19 肺炎の発症経過の目安



(Huang C 2020 の報告を中心とし、一部 Zhou F 2020、Li Q 2020 の記述を加味して報告者が作成)

- * ICU に移送された時期は自覚症状があつてから平均 10.5 日 (感染から平均 15.5 日) でした
- * 退院者全員ウイルスを排出していないことを確認した (PCR 法によるものと思われる)。退院者中、ウイルスを排出した期間 (不調を感じた時から起算して) の最長は 37 日でした (Zhou F 2020)。
- * 死亡者全員が死亡時にもウイルスを排出していた (Zhou F 2020)。
- * ARDS: 急性呼吸逼迫症候群

4. 入院時の検査項目や聴取した生活習慣と予後の良不良との相関関係

検査項目は多数ありますが、この項目の表題に関して指摘されている項目だけに絞って要約します。Cov-2 に感染しているかどうか、あるいは入院時点での症状の良悪がどうか、という視点ではないことにご注意ください。

○入院時の呼吸数

入院時の症状として、咳、痰、筋肉痛、疲労感、下痢、吐き気、嘔吐、などを調べましたが、どれも予後に関係する高い相関性は得られていません。高熱が相関があるとする報告もありますが、統計的に有意な相関は認められないとする報告もあります。

その中で、注目すべきは入院時の呼吸数と予後との高い相関性です (呼吸数分あたり 24 回以上とそれ以下とで、予後不良と予後良との相関が $P < 0.0001$ (Zhou F 2020) あるいは $P = 0.0023$ (Huang C 2020))。

呼吸数が肺の機能と直接関係することは容易に想像できることであり、予後とも直接に関

係することは容易に理解できるでしょう。その原因が肺における激しいウイルス増殖と肺組織の破壊にあるであろうことも、容易に想像できることです。

入院時、まだ患者には体力があり、患者自身にも事の重大さに気づかない時点で、すでに肺機能が著しく損傷を受け、重症化が目前に迫っている、ということの認識が大切なのではないでしょうか。

○ 血液中のリンパ球数（表3）

今ひとつ注目すべき検査指標として、血液中のリンパ球数があります。白血球のなかでT細胞、B細胞、NK細胞をあわせてリンパ細胞といますが、2つの臨床報告で、血中リンパ球計数値が不良群で良好群より有意に低いという結果を得ています（Zhou F 2020 ($P<0.0001$)、Huang C 2020 ($P=0.0041$))。Liu W (2020) も有意差はないが低い傾向にある ($P=0.075$) と報告しています。

これに対して、血中白血球数はばらついており、ある報告では不良群で良好群よりも低く、他の報告では逆に不良群の方が高いと報告しています。

表3 入院時の指標と予後との関係 白血球数とリンパ球数

	ICU 使用 (13 例)		ICU 非使用 (28 例)	P 値
白血球数密度	11.4 (5.8-12.1)	>	5.7 (3.1-7.6)	0.011
血中リンパ球数密度	0.4 (0.2-0.8)	<	1.0 (0.7-1.1)	0.0041

Huang C 2020 らによる

表3の数値は入院時の白血球あるいはリンパ球の測定値であり、括弧中の数値はそのバラツキの範囲です。左列のICU使用というのは、その後ICU入りした患者の入院時の数値です。同様にして、右列のICU非使用というのは、その後ICU入りした患者の入院時の数値です。リンパ球を含む白血球全数としては増加しているのに、リンパ球の部分は減少しています。その後重症となる患者については、入院時にすでに体内で免疫系細胞に大きな損害が発生していることを示しています。

末梢血液中のリンパ細胞にはさまざまなものがありますが大別してNK細胞、T細胞群、B細胞群などであり、それぞれの細胞群のなかにもさまざまな特長をもった細胞があります。また、自然免疫に関わる細胞と獲得免疫に関わる細胞、あるいは両方に関わる細胞が混在しています。

一般的に知られていることとして、自然免疫に関わる細胞よりも獲得免疫に関わる細胞の方で加齢にともなう変化が認められています（Weiskoptf D 2009 Transplant 22:1041-1050, Castelo-Blanco C 2013 Gynecol Endocrinol Early Online 1-7）。

後節で触れるように、入院時は自然免疫系の戦いと獲得免疫系の戦いの端境期にあたり、その端境期にあって、すでに獲得免疫系の免疫細胞に大きな損害が発生しているとすれば、予後に大きな影響を与えることは察するにあまりあるといっていでしょう。入院時のリンパ球減少の内容についてのデータが充分にないので、このことを頭に留めて、調査・分析を進めます。

○ 入院時までの喫煙経験

Liu W (2020) 臨床報告が喫煙習慣に予後不良と有意な相関があると記載していません ($P=0.018$)。ただし Zhou F (2020) ならびに Huang C (2020) の報告では有意な関係を認めていません。調査段階で喫煙経験者が少なかったことから、有意差がでてこなかったものと思われます。統計的有意差がでていないからといって無視はできないのではないかと思います。

医学関係あるいは社会福祉関係のさまざまな団体が喫煙が慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の原因となることに警鐘を鳴らしており、WHO からも警告がなされています (例えば WHO 事務総長の 2020. 3. 20 メディアへの声明など)。

喫煙が肺の呼吸能に直接関係することは良く知られたことであり、CoV-2 感染のような肺機能への直接的な攻撃に対して、マイナスに働くことは容易に想像できることでしょう。

肺機能への影響の他にも、喫煙によって吸収されるニコチンがアドレナリンの生産を刺激し、結果としてウイルスの侵攻と戦っている免疫機能を抑制することも勘定にいたったほうがいいかもしれません。喫煙者が重症に成りやすい、という傾向があったにせよ、なんら手立てがない、ということではないと思いますが、部分的な話題になるので、とりあえず懸案として先に進みます。

○ 血清アルブミン値

入院時の検査で血清アルブミン濃度が低いことと予後が思わしくないこととの関係は幾つかの報告で繰り返し報告されています (Liu W 2020 ($P=0.006$), Zhou F 2020 ($P<0.0001$), Huang C 2020 ($P=0.00066$) など)。

血清アルブミン濃度は総合的な体力指標として頻繁に用いられており、健康な成人では 3.5g/dL が標準値とされています。血清アルブミン濃度は、年齢とともに直線的に低下する指標でもあり、この疾患で血清アルブミン濃度が予後の善し悪しと関係するという観察には、当然高齢者に重症者が多いという観察と重複する部分があるはずですが、それ以上の相関があるかどうかはデータを年齢調整して分析する必要がありますが、引用しているデータはそのような年齢調整はされていないものですから、データを年齢調整した上で再度の検討が求められるはずですが、しかし年齢調整した上でも相関が認められるとすれば、予め体力を蓄え、血清アルブミン濃度を高めておくことが、良好な予後を期待する上で効果的、ということになるのではないかと推察します。

5. 入院後の病状進行に見られる特長

○ 病状悪化にともなう集中治療室へ移送者の予後は2つに分かれる

一部の患者で急性呼吸逼迫症候 (ARDS) が現れると集中治療室に入らなくてはならないこととなり、病状悪化の大きな指標となっています。

図式 1 のデータと重複しますが、Huang C 2020 らのデータを表として示すと以下ようになります。

表 4 ICU 収容患者の予後 (Huangs C らの報告より)

	ICU 使用例	ICU 非使用例	集計
臨床例	13 (100%)	28 (100%)	41 (100%)
うち ARDS 発生例	11 (85%)	1 (4%)	12 (29%)
うち死亡例	5 (38%)	1 (4%)	6 (15%)

ARDS が発生したとしても、全て死亡するというものではありませんが、ARDS 発症者の死亡率は高く、また一方で、死亡例の殆どが ARDS の発症者であることは明かといえるでしょう。ARDS の発症は急性で、この結果が入院後一週間以内に、快方に向かうか、あるいは突然の病状悪化に向かうかの岐路に立たされるものようだと印象 (Casella M 2020) が語られているものと推察されます。

○ 集中治療室への移送される患者について、ICU への移送の時期は予後良好群と予後不良群とで大きな違いはなく、自覚症状を得てからほぼ一定の時期 (10 ~ 12 日) に移送となります

Zhou F (2020) らは、ICU に移送された患者で、その後予後良好で生存した患者と不良で死亡した患者について、ICU に移送した時期を記録していますが、その時期は患者が自覚症状を得た時から起算して予後良好者で平均 11.5 日、予後不良者で平均 11 日という値を得ており、両群に相違を認めていません。

○ 入院後の病状悪化にともなう検査値からサイトカインストームが指摘されています

血液ならびに血中細胞についての検査値が多数報告されているなかで、病状の悪化にともなって顕著な変化を見せているものとして複数の論文著者が指摘しているのは、各種サイトカイン値の揺れ、リンパ球減少、ならびに D-dimer と呼ばれる血栓の酵素分解物の濃度などがあります。

これらについて指摘されているところを以下簡単に要約しますが、ここでサイトカインは免疫系を調節する仕組みとして重要な役割を果たすものであるため、以下に多少の解説を試みます。不要な方はどうぞスキップして先に進んでください。

○ サイトカインとは

サイト（細胞）とカイン（動かす、運動）という二つの言葉を組み合わせた造語で、「細胞を動かせるもの」といった意味ですが、その実態はさまざまな種類のアミノ酸が数十個から 100 個程度つながったタンパク質性の分子（普通の酵素タンパク質などより小さく、ペプチドとかペプチドタンパク質とかいいます）です。数百種もあるでしょうか。ある種のサイトカインをある細胞が体液中に放出すると、そのサイトカインを他の細胞が受け取り、そのサイトカインの指令に従って細胞が活動を開始する、といった仕組みで働きます。

サイトカインを生産する細胞のなかでも免疫系の細胞この課題では中心となるので、免疫細胞の名前がでてきますが、その説明はあとの項も参考にして読み進めてください。

生体内のどの細胞も、その特性に応じ、また場合に応じて多数のサイトカインを放出することができます。またどの細胞も、その細胞の表面にサイトカインを受け取ってその情報を細胞の中に伝える装置（受容体といいます）を配置しています

つまり、ある細胞が放出したサイトカインを別の細胞が、その細胞表層に配置した受容体を経由して感受する、という細胞同志の情報ネットワークが生体内に構成されているのです。

多数のサイトカインを炎症性サイトカインと抗炎症サイトカイン、あるいは 1 型サイトカインと 2 型サイトカインのように分類することがあります。ただし学者によって、分類の仕方が異なることがあり、必ずしも共通の分類にはなっていません。

一般的に、炎症性サイトカインは組織に浮腫や白血球の集合などの炎症反応を引き起こし、体温を上昇させ、組織への侵入者と戦うが、過剰反応はときに正常な生体細胞にも傷害を与えることがあります。これに対して、抗炎症性サイトカインは炎症を抑え、組織修復に寄与するサイトカインです。また一つのサイトカインが多様な働きを示すため、簡単に炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカインと分類できないものもあります（相川直樹(1994) 日救急医学会誌 5:641-54, Lucy D(1996) Clin Microbiol. Rev. 9:532-562, Jeyachandran A (2015) Frontiers in Cell. Neurisci. 9:article 462)、脂質と血栓の医学よりサイトカインの項目（<http://hobab.fc2web.com/sub4-cytokine.htm>）、ウイキペディアなど）。

・ ウイルス感染疾患の前半に働くサイトカインの例

IFN-I（1 型インターフェロン）

生体内の多くの細胞がウイルスに感染したとき SOS 信号として IFN-I を放出します。放出された IFN-I をナチュラルキラー細胞（NK 細胞）が感受すると、NK 細胞は活性化して異物細胞を殺傷する能力を身につけて、ウイルスに感染した細胞を異物とみなして攻撃して殺傷します。IFN-I で活性化された NK 細胞はその一方で IFN- γ というサイトカインを放出します。

IFN- γ （インターフェロン γ ）

自然免疫系の攻撃細胞である NK 細胞や、後述する CD4⁺T 細胞（とくに Th1 といわれる細胞免疫促進型のヘルパー T 細胞）が生産し、獲得免疫系の攻撃細胞である細胞傷害性 T 細胞の活性化を補助し（後述する活性化 CD8⁺T 細胞）、ウイルス感染細胞への攻撃を強めます。さらに発熱を誘導し、炎症反応を活発化させます。また癌細胞などの異物細胞にアポトーシス死を誘導します。ただし、過剰な IFN- γ は正常細胞のアポトーシス死も誘導してしまふことがあります。

TNF- α （組織壊死因子- α ）

異物（特に微生物）を捕食して処理するマクロファージが放出するサイトカインに

TNF- α (組織壊死因子- α) があります。TNF- α は急性炎症を引き起こし、炎症の起きている箇所にさまざまな白血球を呼び込み、また脳に発熱の信号を送ります。

IL-1 β (インターロイキン-1 β)

マクロファージなどから生産されて血管内皮細胞に働いて血管透過性を高め、また脳視床下部に働いて炎症促進物質であるプロスタグランジン E₂ の生産を促進させるサイトカインです。

・ ウイルス感染疾患の後半に働くサイトカインの例

IL-10 (インターロイキン-10)

マクロファージや2型 CH4⁺ Tヘルパー細胞 (Th2 細胞)と呼ばれる獲得免疫系の細胞などが生産するサイトカインで、炎症を抑える作用と抗体産生を進めるB細胞を支援する作用の両方に働き、代表的な抗炎症性サイトカインです。ここで、炎症の抑制は、上記 Th1 細胞の IFN- γ 生産の抑制や、ウイルス感染細胞など異物と判定した細胞を殺傷している免疫細胞が放出する炎症誘発性サイトカインの放出を阻止するなどによって行われます。

TGF- β (トランスフォーミング増殖因子- β)

TGF- β は組織のさまざまな細胞が生産し、傷害や炎症反応を受けた組織において、組織の修復・再生を促す働きや、NK 細胞や CD8⁺ 細胞傷害性 T細胞の活性を抑制することによって炎症反応を抑える働きなどがあります。

IL-6 (インターロイキン-6)

マクロファージやB細胞が生産し、外部から侵入した発熱物質 (エンドトキシン) による炎症性サイトカインの生成を抑制することによって炎症反応を抑制する働きがあります。

○ 憎悪期がサイトカインストームによって起こされていることを示唆するデータ

臨床経過をだとした報告では血清中サイトカインの構成についての報告は少なく、十分な情報が得られていませんが、Huang Cらは、ICU 収容となった劇症患者では、一部の炎症性サイトカインの濃度が高い一方で、抗炎症性サイトカインも発現していることを認めており、サイトカインが交錯して発現している状態、すなわちサイトカインストーム状態となっていることを示唆しています。このHuang C の報告書ではサイトカインの産生が数値で示されていないので、表で示すことができませんが、統計的な有意差が示されているので、それを抜き出すと以下のようです。

表5 重症患者と軽症患者でのサイトカイン生産の比較

	ICU 患者 (死亡例)	非 ICU 患者 (生還例) *)	有意差の 危険率 P
炎症性サイトカイン			
IL-1 β	発現量に有意差なし		0.82
INF- γ	発現量に有意差なし		0.27
TNF- α	高発現	>> 低発現	0.0075
抗炎症性サイトカイン			
IL-10	高発現	> 低発現	0.022
IL-6	高発現傾向	~ 低発現傾向	0.13
(IL-6)	高発現	>> 低発現	0.0001) *)

Huang C 2020 の表から抽出した

*) 死亡例、生還例に対する Zhou F2020 の報告から引用

サイトカインストームの定義にはあいまいなところがありますが、サイトカインによって構成されている細胞間の情報ネットワークが混乱している状況を指す言葉と聞いていいと思います。この状態では、異物でなく自己の細胞を攻撃して、組織を破壊し、大きな傷害を引き起こすことがあります。サイトカインストームは薬剤、ウイルス感染、移植不適合、あるいは自己免疫疾患などで発生し、生命に関わることも少なくありません。

Huang C 2020 らは、ICUに入っているかいないかで患者が予後不良状態にあるか、予後良好状態にあるかを判別していますが、ICU 収容患者は、非収容患者と比較して、多くのサイトカインでその生産量が高い傾向であること、さらに、炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインの両方とも多く産生している、つまり信号系統が混乱していて、疾患の増悪にサイトカインストームが関わっていることを示唆しています(図5)。

また Zhou F 2020 らも、サイトカインストームという言葉は使用していませんが、抗炎症性サイトカインの過剰生産によって、T細胞とB細胞による活動が抑制され、ウイルス増殖を抑えきれずに病状が長引くのではないかと示唆しています。

○ 退院時、あるいは死亡時のウイルス検査

不幸にして死亡した患者すべてについて、ウイルスの排出が止まっていなかったという報告があります (Zhou F 2020)。このことを言い換えると、ウイルスの排出が止まった者のみが退院できる可能性がある。つまり免疫が完全に機能した者のみが回復できる可能性がある、ということになるかと思えます。

一方で、快癒して退院した患者については、すべての報告で、排出がなくなったとの確認を記載しているわけではありません。勿論ウイルスは放出されていなかったと推察します。ここでウイルス検査をどのような方法で行ったかによって結果に影響が与えられる場合もある得ると思えますが、今後の研究の進捗が待たれます。

[4] COVID-19 肺炎進行の仕組みについて作業仮説を立ててみる

1. 免疫引継ぎ不調仮説の提案

免疫には大きく分けて自然免疫と獲得免疫の2種類があることは御存知の方も多いと思いますが、一般的に言って、侵入してきたウイルスと人体との初戦は自然免疫による戦いで、つづいて第2戦は獲得免疫による戦いといっていでしょう。

SARS-CoV-2 との戦いで、軽症で済むか重症に至るかは、初戦から第2戦への戦いの引継ぎが円滑にいくかいかないかで決まる。うまくいかないと第2戦に入って重症になる、というのがここで立てた作業仮説です。自然免疫、獲得免疫という言葉に聞き慣れないと思われる方のために以下第2項で説明します。

この免疫引継ぎ不調仮説は、ICU への収容の時期が、新規の抗原に対して抗体ができる時期に当たるようだ、という率直な印象から生まれたものです。この作業仮説をたたき台として、他の臨床的特長について整合性や不整合性を検討する、という流れで以下検討を進めます。

ここで、自然免疫と獲得免疫はどんな風に違うのか、それを支える細胞にはどんなものがあるのかを説明します。

2. 作業仮説を展開するために必要な免疫の基礎概念と用語を説明します。

不要な方はどうかスキップして先に進んでください。

以下に解説するものはほんの筋書きだけです。ここで細胞の種類を挙げていますが、一つの種類といっても実はそれぞれいくつもの亜種を含んでいます。また細胞の種類は、その細胞の機能によってというよりも、細胞表層にある蛋白質分子の種類で定義されているものが多いのです。しかし、そういった表層蛋白質の略号を並べてもなにをしているのかわかりにくいので、ここでは細胞の働きを前面にだして説明しています。

また、主要な種類や概念についても、本題に関係しなさそうなものは紹介していません。それらの中には別の視点から見たときに大きな役割を果たしているものもあります。またここでの説明には参考文献を省略しました。すべての項目はウイキペディアなどで紹介されていると思えます。

- 高等動物の免疫系には自然免疫系と獲得免疫系とがあり、自然免疫系はすべて親から遺伝的に引継いだ武器で戦います

この系を構成する免疫細胞は侵入してくる外来因子（あるいは内部で生ずる異物）を一括して認識して殺傷、捕食、あるいは捕飲、さらに残骸を捕食・分解するなどの処理をする細胞より成り立っています。単球・マクロファージ、樹状細胞、ナチュラルキラー細胞（NK細胞）を初めとし、その他数種類の細胞種により構成されています。

自然免疫系の細胞は、異物を認識する能力・方法をすでに与えられているので、外来因子が侵入してくると、即座に戦闘を開始できます。

ただし、ウイルスに対する戦闘の場合、ウイルス感染細胞を異物と認識して攻撃するもので、ウイルス自身を攻撃する力はあまりありません。また異物の認識は後述する獲得免疫の場合に比べて特異性が低く、あまり戦闘を激しくすると、自分の細胞も攻撃してしまうようなところがあります。

- 即戦力として働くのはNK（ナチュラルキラー）細胞

血液中を循環しているNK細胞は、サイトカインを通じてSOSメッセージを受感すると、活性化し、自己でないことを示す細胞、この場合はウイルスのペプチドを細胞表層のMHC-II装置の上に掲げている細胞を攻撃します。

NK細胞は攻撃の準備のためにすこしも時間を費やしませんから感染直後から働く即戦力です。ただし、NK細胞はウイルスそのものを殺傷することはできず、ウイルス感染細胞を殺傷するのみですから、根絶はできないものと思われれます。

- ウイルス由来ペプチドを抗原として提示する樹状細胞は獲得免疫系への橋渡し役

自然免疫系には、異物に攻撃を仕掛けるものばかりでなく、異物を吞食して処理しようとする細胞があります。単球・マクロファージ、樹状細胞がこれに当たります。これらのどの細胞も異物を捕食あるいは捕飲しますが、数億年の進化の途上で、自然免疫の枠内のみでなく、はるかに効率も選択性も高い獲得免疫系への橋渡しの役割を果たすようになりました。その仕組みについては以下の項で触れます。

- 獲得免疫系：ナイーブT細胞とナイーブB細胞は、親からの伝来武器でなく、自分自身で作った厩大な遺伝子群を携えた控への武士達

自然免疫系のNK細胞が戦っている間に、もう一つの免疫系である獲得免疫系（または適応免疫系）が戦闘に加わる準備をしています。

獲得免疫系の起源は造血幹細胞です。造血幹細胞が分裂増殖する間に、それぞれの細胞が持っている抗体産生用の遺伝子が少しずつ変異し、数千億という遺伝子群に多様化するのです。ここで、一つ一つの細胞が持っている遺伝子が沢山ある、というわけではありません。一つの細胞は、どれか一つの遺伝子を発現できるだけです。

そのようにしてできた細胞の集団は、自然界にありうる非常に沢山の抗原物質どれ一つに対しても、特異的に認識できる細胞が必ず含まれているほどの多様性が整えられることになるのです。

そのような多様性のある細胞集団をナイーブ細胞といいますが、ナイーブ細胞は大分けてナイーブT細胞（Tは胸腺の意味）とナイーブB細胞（Bは骨髄の意味）に分けられます。T細胞とB細胞はそれぞれT細胞受容体（TCR）、B細胞受容体（BCR）という分子認識蛋白質（受容体）を細胞表層に掲げています。このTCRあるいはBCRが上記に説明したような多様な遺伝子の産物なのです。

これら細胞集団のなかで、同じ受容体構造を担う細胞をクローンといいます。生まれたばかりの新生児では一つのクローンが100個ばかりの細胞で成り立っています。一つのクローンに属するナイーブ細胞は、1種類の抗原ペプチドを選択的に認識できます。

このような構成で出来ているナイーブ細胞集団は全体として殆どあらゆる配列の抗原ペプチドを認識出来るほどの多様性を備えることになるのです。認識できる多様な配列の全体に対して、レパートリーという言葉が使われています。

- ここでもう一度樹状細胞がでてきて、ウイルス抗原ペプチドをナイーブT細胞に見合いさせる

樹状細胞はマクロファージと同様にウイルスに感染してNK細胞に殺された細胞あるいはその断片を捕食あるいは捕飲し、細胞内でウイルス蛋白質を分解して、得られたペ

チド（抗原ペプチド）を細胞表層に浮かべている抗原提示装置（MHC-I と MHC-II の 2 種類あります）の上に提示します。

- ナイーブ T 細胞が次々にやってきて、見合いが成立すると T 細胞が CD8⁺ T 細胞あるいは CD4⁺ T 細胞に運命づけられる

その MHC-I 装置と MHC-II 装置の上にウイルス抗原ペプチドを提示している樹状細胞はナイーブ T 細胞がやってくるのを待ちかまえています。一つのナイーブ T 細胞がやってきて、その TCR でもって MHC-I 上にある抗原ペプチドの認識を試み、もし認識できれば 2 つの細胞同志が結合して、ナイーブ T 細胞は CD8⁺ T 細胞に運命づけられます。もし、MHC-II 上にある抗原ペプチドの認識を試み、認識できれば同様に 2 つの細胞同志が結合して、ナイーブ T 細胞は CD4⁺ T 細胞に運命づけられます。

- CD8⁺ T 細胞に運命付けられた細胞は活性化されて活性化 CD8⁺ T 細胞（エフェクター CD8⁺ T 細胞あるいは細胞傷害性 T 細胞ともいう）になり、ウイルス感染細胞を殺傷できる完成した姿になります

ここで活性化というのは、どんどん増殖して大きなクローンを形成し、その TCR が認識するような抗原ペプチドを担ったウイルス感染細胞を殺傷するための武器を与えられて完成するまでの活動をいいます。

このようにして完成した大きなクローンが活性化 CD8⁺ T 細胞（エフェクター CD8⁺ T 細胞または細胞傷害性 T 細胞）です。

完成したクローン性の細胞傷害性 T 細胞（活性化 CD8⁺ T 細胞）は、標的とする抗原ペプチドを担った異質細胞（この場合はウイルス感染細胞）に正確に標的をあわせて殺傷します。

ウイルス感染細胞にはいくつものウイルス抗原ペプチドが提示されているでしょうから、いくつものクローンの細胞傷害性 T 細胞がよってたかって攻撃を仕掛けることになり、NK 細胞よりも選択性と殺傷性の高い攻撃が実現することになります。

- CD4⁺ T 細胞に運命付けられた細胞は活性化して活性化 CD4⁺ T 細胞（エフェクター CD4⁺ T 細胞またはヘルパー T 細胞ともいう）となり、B 細胞による抗体産生や CD8⁺ T 細胞の活性化を助ける

一方で、同様に運命付けられ、活性化した CD4⁺ T 細胞はどんどん増殖し、クローン性の活性化 CD4⁺ T 細胞（エフェクター CD4⁺ T 細胞またはヘルパー T 細胞）となります。ヘルパー T 細胞はウイルス感染細胞を殺傷はしませんが、次項にあるようにナイーブ B 細胞から抗原産生細胞を導く助け、また CD8⁺ T 細胞の活性化を助けます。

- ナイーブ B 細胞とヘルパー T 細胞のお見合いから IgM 抗体の産生へ

ナイーブ B 細胞は、前述のようにそれぞれの細胞に多数の認識特異性をもった BCR のうちのどれか 1 種類を搭載する巨大なクローンの集団です。この点はナイーブ T 細胞の場合と同様です。さて、このナイーブ B 細胞がその BCR でウイルス感染細胞に提示されている抗原ペプチドをキャッチし、感染細胞を細胞内に取り込み、消化して、その抗原ペプチドを今度は自分が持っている MHC-II 装置の上に搭載したとしましょう。

そのようにして B 細胞がその MHC-II 装置の上に抗原ペプチドを搭載した状態で、あるヘルパー T 細胞を訪問して、その T 細胞の TCR が同じ抗原を認識できたとき、つまりこのウイルス抗原を介して、ナイーブ B 細胞集団の 1 つの細胞とヘルパー T 細胞との見合いが成立したとしましょう。そうすると、この抗原を介して、その B 細胞とそのヘルパー T 細胞とが強固に結合し、ヘルパー T 細胞がナイーブ B 細胞を活性化させ、増殖させ、巨大なクローン性の細胞集団に導くことになります。

このようにしてクローン性に活性化された B 細胞集団の BCR が細胞から切り離されたものが IgM 抗体そのものなのです。

- 活性化 B 細胞がさらに親和性成熟工程を経て形質細胞に成熟し、IgG 抗体などを産生する

ここでは詳細な説明を割愛させていただきますが、活性化 B 細胞からさらに選択性と結合性の高い抗体蛋白質、すなわち IgG 抗体、IgA 抗体、あるいは IgE 抗体を産生する

形質細胞へ進む親和性成熟とクラススイッチという工程があります。

IgM 抗体も IgG 抗体、IgA 抗体、IgE 抗体も、細胞自身を戦いの主体とする細胞性免疫と異なり、液性に体液のなかに流れだした物質が戦いの主体となる液性免疫であるところに、大きな相違があります。

○ 細胞性免疫と液性免疫の違いは槍の戦いと機関銃の戦いほどに違う

液性免疫では、ウイルス感染細胞ばかりか、ウイルスそのものも標的になります。個々の形質細胞は1種類の抗体しか生産しませんが、多数クローンよりなる形質細胞（プラズマ細胞）の集団が多数のことになった認識部位をもつ抗体蛋白質を生産し、それを体液に放出するので、ウイルス粒子のさまざまな蛋白質に抗体蛋白質が付着し、ウイルスは抗体蛋白質ですっかり被われてしまったような状態になります。

さらに、抗体蛋白質が付着したウイルスに補体が付着し、さらに他の血液因子等も会合して、大きな塊となり、最終的にはマクロファージによって補食されてしまいます。

ここで始めて、ウイルスの完全な排除が可能となります。

ただし、上記のような免疫の流れの一部を破壊するようなウイルス（たとえば HIV）、あるいは細胞内に隠れて外部から異物細胞と認識されないような仕組みをもっているウイルス（ヘルペスウイルスや肝炎ウイルスなど）もあり、これらについては医薬品の助けがなければ完全な排除ができないような場合があります。

CoV-2 について、そのように細胞のなかに隠れるということがあるかどうか、完全な検証はまだできていないのではないかと思います。

○ 記憶細胞（メモリー細胞）はクローン選択済みだが活動はあとまわし

CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞そして B 細胞共に、クローン選択工程の後に一旦活性化され、クローン増殖工程を経てエフェクター細胞として活動するのですが、その活動期間はほんの1週間ほどで、その後大部分は死滅し、残渣処理系によって処理されてしまいます。ところが、一部の細胞はエフェクター細胞としての活動はせずに、クローン特異性のみを保存して生き残ります。これらクローン特異性を保持しつつ生き残る細胞を記憶細胞あるいはメモリー細胞といい、記憶 CD4⁺T 細胞、記憶 CD8⁺T 細胞、そして記憶 B 細胞など、それぞれのエフェクター細胞に相当する細胞が記憶細胞となるのです。

これら記憶細胞は、同じウイルスあるいはその他の外来因子が侵入してきたとき活躍します。つまり、ナイーブ細胞から特定のクローンを選択し、そのクローンを増殖させてからエフェクター細胞を獲得するのです。とくに抗体産生細胞を獲得するためには、さらにもう1度、ヘルパー T 細胞とナイーブ B 細胞とのお見合い、活性化が必要といった具合に、長い時間と大変なエネルギーが必要なのです。

ところが記憶細胞の活性化にはナイーブ細胞からのクローン選択の部分は省略して、一足飛びに記憶細胞が MHC-I 装置上に、あるいは MHC-II 装置の上に、抗原提示した樹状細胞に接触して早速活性化の道をたどるので、時間もエネルギーも大幅に節約になります。特に高齢者の場合、長年蓄積してきた記憶細胞が大きな免疫財産となっていることが指摘されています。

○ 制御性細胞（CD4⁺Treg 細胞、CD8⁺Treg 細胞、Breg 細胞等）は過剰な免疫反応を防ぐ細胞

大部分のナイーブ細胞が活性化されてエフェクター細胞への道を進むのに対して、一部の細胞はエフェクター細胞のような機能を備えない、しずかな細胞への道をたどります。これらの細胞も TCR、BCR のような抗原を特異的に認識する受容体を有しているところは活性化 T 細胞や活性化 B 細胞と同じです。

これら活性のない T 細胞や B 細胞のことを制御性 T 細胞あるいは制御性 B 細胞と称しています。実際にはこのような働きを測定して制御性 T 細胞を定義するのではなく、細胞表面に発現している特徴的な標識蛋白質によって制御性 T 細胞を定義しているのですが、働きからいって説明するのが分かりやすいということで、このような説明をしたこと、ご了解ください。

少しばかりの抗原が樹状細胞上に、あるいはヘルパー B 細胞上に提示されている場合、この抗原ペプチドを介して制御性細胞が結合すれば、抗原ペプチドに特異性のあるナイーブ T 細胞、記憶 T 細胞、あるいは B 細胞は結合できず、それぞれが活性のあるエフェクター細胞に至りません。

抗原提示細胞に、ある程度大量の抗原が提示されて始めて TCR、あるいは BCR を介する T 細胞あるいは B 細胞の活性化が進む、というような働きをします。つまり微量の抗

原に対して鋭敏に反応して細胞傷害性T細胞が生産されたり、抗体が生産されないように抑制する働きをしている、ともいえます。

制御性T細胞が不足すると、微量な抗原に鋭敏に反応してしまい、アレルギー、自己免疫疾患といった異常事態を来すことになります。制御性T細胞もクローン性の TCR を通じて反応していますから、抗原特異性があります。

3. 免疫系の構成は年齢によって大きく変化する

○ ナイーブ細胞のプールサイズは年齢とともに小さくなる

個体あたりのナイーブ細胞の数は新生児あたりから思春期あたりまでが最大だということで、以後徐々にプールサイズを減らしていきます。

加齢ともなって、ナイーブ細胞のプールの大きさは 1/10 から 1/100 にもなる、という推算が出されており (Goronzy, J et al. 2015. J Immunol. 194: 4073-4080, Mold, J. 2019 PLOS 17: e3000383 (pp26))、さまざまな論文や総説にこの数値が引用されています。

ここで、ナイーブ細胞のプールサイズはそれぞれのクローンにふくまれる細胞数をすべてのクローンについて足し合わせた数になります。年齢とともに総数が減少していくとき、クローンの数が減少してしまえば、その失われたクローンが担っていた特異的なペプチドへの認識能力は失われてしまうことになります。一方で、1つのクローン内の細胞数が減少してしまえば、抗原提示細胞に提示されたペプチド抗原を認識するために必要な時間が増加し（お見合いの機会が減り）、また認識して活性化してから後、活性化して適当なエフェクター細胞数に達するまでの時間が長くなるということになるでしょう。

また、ナイーブ細胞の新生による補充率が減少すれば、クローンの多様性の減少につながります。

加齢ともなってクローンの多様性が失われる、すなわちクローンの種類が減少して、生き残るクローン内の細胞数はそれほど減らない例が出されています (Qi, Q et al. 2014. PNAS 111:13139-13144)。この結果は、新しい抗原が外部から侵入してきたとき、その新抗原に対応できる TCR あるいは BCR を保持しているナイーブ細胞のクローンが加齢によって失われている可能性が高くなる、ということを示唆していると考えられます。

○ ナイーブ細胞が減少する一方で、記憶細胞はだんだんと多くなり、総数はあまり変わらないのが加齢の姿です

記憶細胞が加齢とともに増加することは、生存期間中に受けた抗原刺激に対して獲得免疫によって戦ったクローンが維持されて歳相応の免疫的な富の蓄積を築いてきたということですから、理解しやすいことでしょう。ただし、このような蓄積は新しい抗原の攻撃を受けたときには役に立ちません。

一方で、免疫細胞の総数を維持するなかで、記憶細胞が増加していくことはナイーブ細胞を圧迫することになります。とくに、ウイルス感染が長期にわたって持続している場合、例えば、サイトメガロウイルス (CMV) の持続感染のような場合、記憶細胞が徐々に蓄積して免疫細胞集団のなかで大きな割合を占めてしまうことになり（記憶細胞のインフレーション）、免疫機能に大きな打撃を与えることが知られています (Karrer U. et al 2003 J Immunol 170: 2022-2029, Nikolic-Zugic J 2018 Nature Review/Immunology 8:512-522)。

○ 老化関連 T 細胞 (senescent-associated T cells、Tsen 細胞) が年齢とともに出現し増加する

老化関連 T 細胞 (SA-T cells) は最初高齢マウスで CD4⁺T 細胞の亜集団として発見されました (Fukushima Y et al. 2018 Inflammation and Regeneration 38:24 pp6)。SA-T 細胞が記憶 CD4⁺T 細胞と異なる点は、抗原提示による刺激を受けても活性化してエフェクター CD4⁺T 細胞になることはない一方で、ある種の多機能性サイトカインを盛んに分泌するという異方向への活性化を遂げるという点です。この活性化は、高齢者に特有な継続的な炎症体質を引き起こす原因とも見なされています。高齢者におけるウイルス感染についても不要なサイトカインの分泌など、困った役割を果たしていることが推察されます。

○ ポリクローナル抗体とモノクローナル抗体の違い

抗体といった時、普通は血清から分離した抗体であって、多数のクローンよりなる形質細胞から生産される、従って抗原特異性が多様な抗体の混合物を指しています。これをポリクローナル抗体といいます。

一方で、組換え抗体あるいはモノクローナル抗体といった場合は、1種類のクローンから生産される、つまりどの分子をとってもその抗原特異性が同じ、という抗体を指します。

血清由来の混合物である抗体はウイルスを殺傷する力のある、すなわち中和抗体として使用できますが、組換え抗体ではウイルスを殺傷できない、中和抗体としては使用できないものもあることに注意が必要です。また、抗体はウイルスを殺傷する場合の他に、逆にウイルスの増殖を誘導したり、体調不良を引き起こすことが知られています。抗体依存性増強 (antibody dependent enhancement、ADE) といい、ときに恐ろしい結果を引き起こすことがあるので注意が必要です。

[5] 免疫引継ぎ不調仮説の検証を試みる

SARS-CoV-2 ウイルス感染による COVID-19 肺炎が発生したのは前年 12 月ということで、盛んに研究されているとはいえ、まだデータは不十分です。そこで、最も近いウイルス疾患で 2003 年に発生した SARS 肺炎、ならびにその原因となった SARS-CoV についての研究を参考にしました。SARS-CoV は細胞表層の ACE-II 蛋白質を受容体として付着し、細胞内へ侵入するところから SARS-CoV-2 と同じであり、ウイルスの構成からその働きまで、CoV-2 と酷似するウイルスであるところから、研究分野でもさまざまな視点が比較されてきています。

1. SARS-CoV ウイルスをマウスに感染させる実験で免疫引継ぎ不調仮説と整合する結果を得ています

○ マウスのウイルス感染後治癒にいたる経過で 2 相性のサイトカインプロファイルと免疫細胞のバトンタッチが見られる

・ 感染後生存した場合の動態

SARS-CoV ウイルスを猿由来の培養細胞株に感染させ、増殖させたウイルスを使用して BALB/c マウスに感染させた Chen J ら (2010 J Virol 84:1289-1301) の実験では全数が生き残りました。ここで使用したウイルスはマウス細胞培養で継代して適応させたものはありません。

第 1 相 (急性感染 : 自然免疫)

炎症性サイトカインが生産されている
ウイルスが激しく複製し、ウイルス力価が高まる
NK 細胞他自然免疫系細胞が認められる

第 2 相 (ウイルス排除 : 獲得免疫)

抗炎症性サイトカインが認められる
初期にはウイルスの複製も認められるが、第 2 相の終期には複製は認められない
T 細胞その他獲得免疫系細胞が認められる
第 2 相の終期には NK 細胞その他自然免疫系細胞は見えなくなる

Chen らのこの実験では、上記のように第 1 相と第 2 相とが明瞭に判定されています。この実験系では感染と組織損傷は起きるが、すべてのマウスが回復するもののように、死亡例についての記載がありません。また、抗 CD8 抗体を用いて CD⁸ T 細胞 (細胞傷害性 T 細胞) を除去したマウスでもウイルスが排除できるとの結果を得ており、ウイルスの排除には自然免疫系細胞で充分と論じています。ただし CD4⁺T (ヘルパー T) 細胞は必要で、特に損壊した組織を修復し、回復させる段階で必須と報告しています。提示されている見取り図によると、ここで感染から回復までの期間は 12 日間、第 1 相と第 2 相はそれぞれ 5~7 日間と読み取れます。

・ 感染後死亡した場合、ならびに介入によって生還させたときの動態

マウスの SARS ウイルス感染後の動態を調べた Channappanavar, R らは、病状が直線的に悪化して死亡する系統と、病状が一端悪化してその後回復するような、中間点で谷のある 2 相性を描いて進む系統があることを示しました。この実験 (Channappanavar, R ら (2016) . Cell Host Microb. 10: 181-193) では、マウスで継代した SARS ウイルスを用いており、このウイルスを Balb/c マウスに感染させると 6 日前後までにほぼ直線的に体重が減少し、全数死亡しました。一方 Balb/c マウスの 1 亜系では同様に感染させたとき全数生存しました。

このときの体重曲線は6日前後まで対照群とほぼ同様に減少し、危機的な状態となったが、そこで持ちこたえ、以後徐々に回復して全数治癒するに至ったのです。

さらに原種の Balb/c マウスにおいても、薬剤投与 (IFN-I) によって危機的時期を乗り越えることにも成功しています。

この感染後6日前後という危機的な時期は Chen らの実験でのサイトカイン相の転換期に相当し、前期 (自然免疫期) から後期 (獲得免疫期) への引き渡し期に危機が生ずる可能性を含んだ免疫引継ぎ不調仮説と整合するものと考えました。

2. CoV-2 の感染者のうち、重症となって集中治療室へ移送される患者について、予後の良、不良に関わらず、移送の時期が自覚症状を得て後に1定の時期 (10.5 ~ 11.5 日) に集中していたという観察 (Huang C, Zhou F ら、[4] 3項4項参照) は、重症化の時期が予後の良不良によって左右されるというよりも、獲得免疫活動への移行が円滑に進んだかどうかによって左右されることを示唆する免疫引継ぎ不調仮説に整合しています。

3. SARS 感染患者において、IgM 抗体と IgG 抗体の生産開始時期が上記免疫引継ぎ不調仮説での重症化の時期に整合します。

SARS 感染後、IgM 抗体と IgG 抗体の抗体価を毎週測定したところ、その産生は自覚症状が出た日より起算して1週間後から開始されているとの結果を得た (Li G et al (2003) NEJM 349:508-509)。感染した時期はそれ以前であり、抗体産生開始以前は自然免疫によって戦っていると考えられます。従って、この結果も SARS におけるウイルスと生体の戦いが2段階で行われていて、ICU 移送に至るような重症化が抗体産生開始時期に相当することを示しています。

4. SARS 感染の後に入院後、予後が良好であった者全員がある種のウイルス抗原に対する抗体を産生していたにもかかわらず、予後不良で死亡した患者に多くが、その抗原に対する抗体産生を欠く例が発見されたことは免疫引き継ぎ不調作業仮説と整合する

20名の SARS 肺炎患者 (うち6名は入院中に病死) について抗体産生能を調べた Woo P ら (2004 Clin Diagnostic Lab Immunol 11:665-668) は、SARS ウイルスのヌクレオカプシド蛋白に対する抗体 (酵素抗体法による) と、全ウイルスに対する抗体 (間接免疫蛍光法による) (抗体の種類は IgG, IgA, IgM の3種) の検出を試みた。結果、病死患者以外のすべての患者で上記2種のウイルス抗原に対するそれぞれ3種すべての抗体が検出された。一方で、病死患者6名のうち、4名で死亡時にも上記3種類のうちどれか、あるいはどれもの抗体を検出できなかった。

この結果から、なんらかの抗体を生産できないことが死亡につながっている可能性が示唆された。また、抗体を生産できることが生還の必要条件であることが示唆された。この結果は免疫引継ぎ不調仮説の第2段階目の必要性を支持するものといえるのではないかと。

5. SARS 感染者では抗体産生は起きるが、回復した患者と回復できなかった患者とで抗体産生の様子が異なる

この結果は、免疫引継ぎ不調仮説における第2段階、すなわち獲得免疫段階での戦闘において単なる抗体産生があればよい、というのではなく、いかなる抗体がいかに生産されるかに立ち入ったなんらかの調節機構が生死に関わっていることを示唆しています。

SARS ウイルスの中和抗体 (ウイルスの感染性を失わせる抗体) 活性を患者血清サンプル (予後良好な患者3名と予後不良な患者3名) を用いて測定した (Zhang L et al 2006 J Med Virol 78:1-8)。

自覚症状発生日を0日として中和抗体価を測定した結果、予後良好な患者群では中和抗体の抗体価が4~10日から上がり初め、~20日に最大値に達したのに対し、予後不良な患者群ではより早く、14.7日に最大値に達し、しかもその抗体価は予後良好群より有意に ($P < 0.007$) 高かった。

SARS 患者の抗体産生が病状の重症度と逆に相関するとの結果は他にも報告されている

(National Research Project for SARS, Beijing Group, 2004 Am J Clin Pathol. 21:507-511)。ただし本報告では患者データの一部 SARS 以外の患者が紛れ込んでいたとの記録があり、ここで数値を出すのを省略した。

6. COVID-19 肺炎においても重症患者で抗体産生が異常高値を示す例が報告されている

3名の重傷度のことなる COVID-19 について、CoV-2 ウイルス上の4つの異なる遺伝子ドメインから発現される蛋白質上のエピトープ（抗体が認識するペプチド配列）に対する抗体活性を酵素抗体法で測定した (Okba N et al 2020 not peer-reviewed paper, <http://doi.org/10.1101/2020.03.18.20038059>)。あわせて中和抗体価も測定しました。結果、3例中、最も重症な患者で最も高い抗体価が (IgG 量、各エピトープに対する抗体価ともに) 与えられた。

本研究は主にアッセイ系の標準化のために行われたもので、患者の病態との相関を主眼としたものでないため、病態情報に乏しく、例数も少ないので、この段階であまり議論すべきでないでしょう。

しかし、SARS の場合と同様に、予後不良患者において、抗体産生になんらかの異常が認められることを示唆するものといえよう。

いずれにせよ、第2段階での戦いにおいて、抗体さえ生産されればそれでよい、というものでないことは、これらの結果から明かです。

7. 高齢者において重症者が多数出現するという事実と、加齢にともなう免疫系の変化は獲得免疫系において顕著である、という事実との関係が免疫引継ぎ不調仮説と整合性がある

COVID-19 入院患者の死亡率曲線は全死亡率曲線と平行しており、死亡率曲線はとくにこの感染症で特有のこととはいえない。一方で、もし重症化が抗体依存性増強 (ADE)、あるいは組織適合抗原 (HLA 型) 不適合等を起因とするのであれば、その死亡率の年齢変化は、もっと異なった曲線あるいは直線を示すことになるでしょう。勿論、死亡にいたる原因として ADE あるいは HLA 型を起因とするケースも含まれている可能性は否定できないし、そのようなケースがあり得ることについては十分に留意する必要があるでしょう。しかし含まれていたとしても、全体の死因のなかでは統計的な差異を導き出すほどにおおきな割合を占めるものではないだろう、ということは結論できるのではないのでしょうか。

[6] 免疫引継ぎ不調仮説が正しいとしたときの疑問と考察

1. 感染から数えて 14 ~ 15 日に一部の患者（高齢者が多い）が劇症化に至るのはなぜ？

この時期は戦いの第2段階、すなわち獲得免疫期で入る時期ですね。前述のように、劇症化がこの時期に集中すること、予後不良患者において抗体産生の昂進などの異常が見られること、同様なことが SARS でも見られることから、抗体産生のための免疫ネットワークに異常が生ずる可能性が指摘できるのではないのでしょうか。

最終的に生還できなかった患者においても、抗体産生はなされています。それなのになぜこの時期にウイルスを排除することができず、急激な悪化が起きることになったのか。さまざまな理由が考えられるが、抗体が生産されても、液性免疫が円滑にうごくためには補体、凝固因子その他多数の分子や細胞のネットワークが働かなければならない。そのようなネットワークのどれか1つでも欠損すればウイルスの排除に至らないのではないかと。

また、抗体は生産されていても、一部の抗原エピトープに対する抗体が失われているためにウイルスの完全排除ができない場合が考えられることについてはすでに実験結果が示唆していることとっていいでしょう。またさらに、自己に対して攻撃するような反動的な抗体が産生されてしまう可能性も念頭に置かねばなら

ないでしょう。詳細を明かにするための研究が求められているとっていいのではなからうか。

いずれにせよ、この時期の異常がそれ以前からのウイルス感染に起因することは明かであり、感染初期にあって自覚症状に乏しい時期からのウイルス撃退が戦いの成否を決する鍵となるであろうことに間違いないといえるのではないのでしょうか。

2. 抗体産生異常が生ずる原因としてどんなことが考えられる？

異常の原因として、前述にある免疫系の年齢による相違の項で説明したような、サイトメガロウイルス（CMV）などの持続的なウイルス感染、あるいは加齢や基礎疾患に伴って生ずる炎症性体質傾向、ナイーブ細胞など獲得免疫担当細胞の減少によるレパトリーの欠損などが原因となることが考えられます。

従来から高齢者は感染症に弱い一方で抗体タンパク質の生産量は多い、ということ言われてきたことだったと記憶しています。まだ充分調査していないが、研究されている部分があると思うので、今後の課題として調査したい。

3. 不幸な転帰を迎えた患者において、一部のウイルス抗原に対する抗体が欠損する例がみついているのはなぜ？

これは SARS についての報告ですが、CoV-2 の場合も起きうるでしょう。理由として考えられることの1つには、高齢化に伴って、ナイーブ細胞のプールが小さくなり、TCR あるいは BCR のレパトリーが縮小して、抗原ペプチドのあらゆる配列に対して適合しうるような TCR あるいは BCR のプールを用意できなくなってしまう、という可能性があるでしょう。

また抗原提示細胞（樹状細胞）が抗原ペプチドを提示するために細胞表層に発現している MHC-II 装置あるいは MHC-I 装置（人の場合は HLA I、HLA II と称することが多い）には、個人個人によって多様性があり、その中には特定のペプチドを提示しにくいような HLA 型というものがあるので、そういった型をもっている人について、特定の抗原ペプチドに対する抗体ができにくい、ということはあるかもしれません。しかし、HLA 型の個人差は年齢に差異はないであろうから、子供でも成人と同様に影響を受けるはず。しかしこの感染症による死亡率の加齢変化は全死亡率の加齢変化と同じということですから、HLA 型の個人差の関与を積極的に支持するものかどうかは不明です。ただし世界の特定の地域で、HLA 型が SARS の感染と関係があるという報告は存在するので注意は必要でしょう。

4. CoV-2 に対しては免疫記憶効果は期待できないのか？

過去の例ですが、スペイン風邪の流行時に若い人で重症者が多かったのは年長者では以前に流行したインフルエンザの中にスペイン風邪に対する免疫記憶ができたものがあつたのではないかとの推察がされています。

今回、結核のための BCG ワチン投与を実施している国としていない国との間で、CoV-2 感染率に相違があるという藤田医科大学宮川剛らのデータが新聞報道されており（朝日新聞 2020. 4. 15）、因果関係を示すような積極的なデータは得られていないものの、BCG 抗原に対する免疫記憶が CoV-2 感染予防に働いている可能性を否定することはできません。興味あることと思います。

[7] 他の方角からのアプローチではリンパ球の減少と基礎疾患に注目

本セミナーでは重症化の発生時期に関する観察から、ウイルスへの戦いの主力である自然免疫と獲得免疫という二段階の免疫反応の引き継ぎが円滑に行われなことが、重症化につながるのではないかと、との作業仮説を立てて、仮説を検証しつつ、疫学的な知見を整理して解析する、という方向で話題を組み立ててきました。その中で、この方向での分析とは別に、入院時の血液リンパ球数が予後と大きな相関があるとの知見があり、この方向からの分析も別途必要であろうと感じておりました。

この方向での分析については、他のさまざまなウイルス感染症についての研究成果が蓄積していることと思ひ、今回は取り上げませんでした。CoV-2 感染の場合についての研究が出てきているので、紹介いたします。

1. リンパ球減少は疾病の重篤化にどんな影響があるか、またどうして起きるのか

CoV-2 感染者の入院時における検査値の中で、予後と相関が高い検査値として注目されるのが血液中リンパ球数の減少（リンフォペニア、リンパ球減少症）であることはすでに触れたとおりです。

入院時以後の経過観察をおこなった Tan L ら（2020.3.1. not peer-reviewed paper, doi: <http://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029074>, Tan L et al. 2020 Signal Transduction and Targeted Therapy(Springer Nature) (2020) 5:33 <http://doi.org/10.183/s41392-020-0148-4>) はさらに詳しく、血中リンパ球数のパーセント値 (LYM%) が患者の予後不良（死亡の転帰）と高い相関があることを報告しています。病状が安定している患者におけるボーダーラインとして血球リンパ球数濃度の正常値に対する%値 (LYM%) を 20% とし、20% 以下 5% までの範囲を憎悪期、5% 以下で死亡に至るとしています。

その原因として Tan らは、CoV-2 ウイルスはリンパ球に結合してリンパ球を破壊する可能性があることに言及しています。従来、このウイルスはアンギオテンシン転換酵素 (ACE-II) を細胞表層に有する細胞に付着し、侵入して増殖することが知られてきたが、リンパ球もその仲間であるとは認識されてきませんでした。そこで、その根拠となる文献を探索した結果、遺伝子発現の網羅的な探索研究（トランスクリプトーム）手法によって、マウスや人のさまざまな組織での遺伝子発現を探索し、Zhang H ら (2020) <https://doi.org/10.1101/2020.01.30927806> (Not peer reviewed paper) の研究に遭遇しました。この研究では、ACE-II に対するさまざまな組織のメッセンジャー RNA（蛋白質をコードする RNA 分子で、蛋白質の数に相当する数だけ多種類あり、それらをすべて定量的に検出したデータが公表されている）の公開データを分析し、消化器系組織の B 細胞ならびに T 細胞において、わずかではあるが、ACE-II 遺伝子に由来するメッセンジャー RNA を検出したことを報告しています。

この報告は、さらにこれらの組織細胞で蛋白質としての ACE-II が発現していること、さらにはその蛋白質が CoV-2 の受容体として働いてウイルスの侵入ならびに増殖を支持していることを証明しなければ事実として承認はされなないでしょう。

しかしいずれにせよ、リンパ球減少が CoV-2 の免疫細胞への感染によって直接的に行われてる可能性を示唆するものであり、看過することはできないものと思われます。今後の研究が待たれるところです。

一方で、リンパ球減少症は COVID-19 のみでなく、一部のインフルエンザでも起き、インフルエンザの致死性と高い相関があることが報告されています（例えば Boonnak,

K 2014 J Immunol. 192: 5906-5912).

リンパ球減少症が生ずる原因、ならびにその結果として生ずる免疫系の働きへの影響等について、とくに CoV-2 については不明ですが、これもウイルス感染の結果生ずることであることは明らかであり、しかもそのようなリンパ球減少は多くの感染者が入院するまでの 10 日間程度の間にすでに起きていることから、感染の初期段階でウイルスを叩くことがいかに大切かを示しているといえるでしょう。

2. 基礎疾患はどのようにこの感染症に影響するのか、またどのような対応が可能か

COVID-19 の増悪と相関があると報告されている疾患は多数あります。また記載されている疾患以外にも、上記のような調査・分析から、相関が示唆される疾患もいくつかあります。それらの中には CMV ウイルス、EB ウイルス、肝炎ウイルス、あるいはヘルペスウイルスなど、断続的あるいは継続的に発現しているウイルス因子の保因者である場合も調査が必要かもしれません。

多数の疾患との関係が論じられるいま、糖尿病、高血圧、肥満など、多くの基礎疾患をつなぐようななんらかの鍵はないかとの視点から脂質関連代謝物の作用とそれら脂質関連代謝物を生体内で監視する系に焦点を合わせて調査しています。ある程度まとまり次第、情報提供させていただきたいと考えております。本文で肥満と COVID-19 肺炎の重症化との相関についての Simonnet ら最近の報告に触れましたが、大切な系がかりと考えます。

[8] 結局それでどうします？

さて、それでこの強力なウイルスに対する貴方の体の戦いをどう助けます？

といっても、この報告書を一見した読者は、科学情報は断片的で観察的で実証された知見に乏しいこと、また分析は強引で、CoV-2 ウイルスあるいは COVID-19 肺炎のみならず、SARS やインフルエンザの研究も含めて強引に作業仮説を評価しようとしており、少なくとも 4 群ぐらいに分割して評価すべき疾患の症状を、これも強引に 2 つに分類して評価しようとしている、などなど、とても科学とはいえないアプローチがいやになる、といった感想を持たれる方も少なくないかと思えます。

また、重症患者で大量の抗体が生産されているなどと、常識的にはおかしいんじゃないか、といった実験報告をまじめに取り上げていることにも不安を抱かれるかもしれません。しかし、そんな環境においても、早急に対応しなければならないというのが現実の姿でもあろうかと思えます。

それを承知で多少の考察を加えたとすれば以下のようなことになるでしょうか。

まず明かになってきたことは、重症になるかならないかは感染から 15 日後くらい、という相当後のことで、感染初期に自覚症状はあってなんとか生活できる時期が一週間ほども続きますが、この時期にウイルスが体を深く蝕むことがわかってきましたから、初期にウイルスを叩くことが必勝手段だろうということです。带状疱疹のときと同じです。

その時期に必要な抗ウイルス薬の早急な供給が求められているところですが、すでに候補がでてきているところですから、それほど遠くない内に供給が始まるものと予想します。それまでの間、特に重症となりやすい高齢者については、徹底的な予防策を講じることが対策となるのではないかと考えます。

感染したことを知るためには、PCR が有力な武器ですが、個人が活用できる手段として、味覚の変異が報告されているほか、今回の臨床疫学的な調査からは肺活量の減少が

予後の善し悪しと大きく関係するとの指摘がありますから、体温の測定とあわせてこれらも活用して、病院と電話で連絡する上で、できるだけ沢山の情報を得ておくことが大切なことではないかと感じます。

また、感染初期にウイルスと戦っている免疫系は自然免疫系という免疫系で、この免疫系の働きには、今回のセミナーでは含めませんでした。食事、生活習慣などが大きく関係していることが分かっています。したがって、感染の危険性がぬぐいきれない今、無理をせずに体力を養い、またストレスを除去した生活をするのが、後々になって効果が出てくることになるといえるでしょう。

もう一つは、この病気が人間の加齢と深く関わっていることは間違いないのですが、その関わり方には免疫、とくに獲得免疫系という免疫系が深く関わっているらしいということは、インフルエンザなどの他のウイルス感染症とも、そしてさまざまな基礎疾患とも同じです。その中で、共通していることとして加齢にともなって炎症を引き起こしやすい体質になっていることが挙げられるでしょう。食生活や生活習慣から炎症を引き起こしやすい要因を取り除くことが効果的といえるかもしれません。

加齢とともに、基礎疾患の関わりも注意点でしょう。しかし、基礎疾患といってもさまざまなものがあり、それぞれがどの程度係わるのか、どうしてそうなるのか、について論ずることは現段階では難しいでしょう。その中で、特に肥満と重症化との関わりが、糖尿病や高血圧よりもさらに大きいという分析結果は、肥満であれば治療の道がありますから、希望を与えることとっていいのではないのでしょうか。

一方で、とっときの武器として、ワクチンが期待されています。話題提供者も期待しています。年齢が若い場合には、ワクチンが効果的な場合は多々ありますが、高齢者に対しては効果に疑問を投げかける向きもすくなくありません。それでも、ワクチンが適用されれば、ワクチン効果の少ない高齢者も社会としての集団のなかで守られることになりまますから、期待すべきでしょう。しかし、ワクチンの開発は、SARS に対しても、まだこれといったものができていないように聞いていますから(例えば Liu L 2019 JCI Insight 4(4) : e123158. <http://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>)、過大な期待を抱くことなく、衛生、栄養、精神面も含めた健康管理に最大の注意を、というなんとも普通の結論になってしまそうです。

栄養等については今回セミナーに含められませんでした。次回のセミナーに含めたいと考えております。

以上、ご参考となれば幸いです。

[9] あとがき：相関関係と因果関係の違いと「作為的不確実」発言 ー新聞やネットからの記事を有効に使うために注意したことー

1. 相関関係と因果関係

目下 新型コロナウイルス (SARS-Cov-2, 以下 Cov-2 と省略) が世界を駆けめぐり、高頻度で肺炎 (COVID-19) を引き起こし、また命を奪い、各地で医療崩壊を引き起こしています。

短期間に沢山の研究が報告されてきています。その多くは臨床疫学的な研究です。

ここでは、研究対象となる患者の集団に対して、ある事象 (例えば入院時の体温) と別の事象 (最終的に退院できたかどうかといった予後事象) とをそれぞれ記録し、その間に有意な相関が認められるかどうかを判定した上で、有意な相関が認められたとしたときに、その因果関係を論ずるといふ形の論文です。

この時、相関関係があるからといって因果関係がない場合があります。また一方、集団全体としては相関を認めないが、実は集団のなかには小数であっても関連する特異な体質を持っている者が混じっているというような場合、そのような少数者の存在がみのがされる場合もあります。

2. 「作為的不確実」発言

相関関係が認められているにもかかわらず、因果関係が実証されていない場合に、因果関係は疑わしいと強調する発言がなされることがあります。例えば麦飯と脚気の関係について、因果関係が明確でないという理由で長年にわたって採用を拒否した昔の陸軍で、大量の脚気と戦病者を生んだ不幸な例などが思い出されます。

しかしこれは科学者の立場からいえば明かな立場の逸脱であって、しばしば「作為的不確実性」(manufactured uncertainty, 例えば Michaels D 2006 Ann N. Y. Acad. Sci. 1076:149-162)とも言われる政治的な行為とみなすことができるでしょう。

コロナウイルス肺炎についていえば、疫学的分析で相関関係を見いだされたことがいくつもありますが、因果関係はまだ殆ど実証されていない段階にあります。

例えば BCG ワクチンと新型コロナウイルスによる肺炎の重症化の関係などはその例でしょう。BCG ワクチンを採用している幾つかの国と、採用していない国との間で、CoV-2 に対する感染率が異なるという相関関係が見いだされ、これに対して因果関係が明かでないことから、BCG ワクチンを推奨しない、との見解を出した国際機関があったことが報道されています。

確かに因果関係は明かでないことですから、科学的な立場から推奨することはできないでしょう。しかし、同時に「推奨しない」ということも言ってはならないことなのではないでしょうか。この機関は、もし今後因果関係が明かになって BCG ワクチンを使用するようになったとき、それまでに使用しなかった期間中に被った社会的な責任を負わなければならないことを忘れてはいえるでしょう。

科学的な立場からなすべきことは、BCG ワクチンの効果や副作用について知られていることについて冷静に情報提供し、個人、自治体あるいは国など、民主的な仕組みでなされる政治判断を尊重するというを明言することが、ここでの科学者としての立場であろうかと思えます。

話題提供者としてもその限界を心得としてこのセミナーに臨んでいます。

謝辞

原稿段階で数人の友人と討論する機会があり、またメールで貴重なコメントを頂戴いたしました。深く感謝いたします。インターネット開示版には開示の日付を付していますが、随時修正してまいります。ご批判、ご指導等、どうかよろしく願いいたします。