

1. 骨子版ってなに？

紹介版で、新型コロナウイルス感染に関わる健康科学の課題のなかから、今回のセミナーで取り上げている課題を例を挙げて簡単に紹介しました。

骨子版では課題の例として、なぜ年齢とともに死亡率が高まるのか、またこれは紹介版でも簡単に取り上げた課題ですが、なぜ突然重症になることがあるのか、の2つの質問を取り上げ、推理の参考となる実験結果や調査結果を紹介し、またその仕組みを理解するための参考として話題提供者の考察を加えました。

新型コロナウイルス関連の課題は新しく、ほとんどなにも分かっていない、という言い方もできるのですが、一方で、免疫や老化に関わる科学研究には長い歴史があり、その知識や考え方から有用な示唆や教訓が得られるところも多々あって、無視できるものではない、ともいえます。だからといって、そういった知識を知らない専門外の者には理解は難しい、などといえるほど、専門的な知識が特別なものとも思いません。

先端的な科学と市民との距離はそんなに遠くない、ということを理解いただくこともこのセミナーの目的です。両者をつなぐ意図を骨子版にこめました。

なお、詳細版では多数の課題のそれぞれについて研究成果の説明や考察を述べているばかりでなく、言葉の説明や実験内容の説明、引用文献なども含めています。

2. 感染患者の入院時聴聞から分かってきた入院に至る経緯

- ① 感染したと推定される時点からなんらかの症状を自覚するにいたるまでの日数は比較的長く、平均して5日ほどだった。
- ② 自覚症状があってもそれから病院を訪ねることになるまでの日数も比較的長く、7日ほどだった。従って感染したと推定される時点から病院を訪ねるまでには平均して12日程度もあるということになる。

3. 入院時の状態と予後の善し悪しとの関係について分かってきたこと

入院後、集中治療室（ICU）送りになった、あるいはさらに不幸にも死亡に至った例も含む重症群と、肺炎などの症状はでたがICU送りにはならず回復して退院したなどの軽症群との2群に区分けしたとき、その区分け（以下予後の善し悪しと省略）と関わりが深かった聴聞事項や検査値には以下のようなものがあつた。

- ① 発熱、咳、悪寒、痛み、下痢、毎分の呼吸数といった、入院時の症状あるいは測定値のうち、予後の善し悪しと強く関連したのは呼吸数（毎分24回以上）だけだった。他の症状については、予後の善し悪しと関連を認めた報告もあつたが、認めなかった報告もあり、再現的でなかった。
- ② 高齢者で死亡率が高く、50歳台での死亡率が1.3%であつたのに対して、80歳台で14.8%であつた。しかし高齢であればすべて死亡するということではなく、高齢者でも生還できた患者の方が多かつた。

- ③ 冠動脈障害、糖尿病、慢性呼吸器疾患、高血圧、癌などの基礎疾患を有する患者で感染による死亡率が高かった。また喫煙者あるいは喫煙歴があった者も死亡率が高い傾向がみられた。その後、ヨーロッパからの報告で、肥満者も感染による死亡率が高いと報告されている。
- ④ 入院時の血清アルブミンの濃度が基準値よりも低い患者で予後が思わしくない傾向が強く見られた。
- ⑤ 入院時ならびにその後の血液リンパ球数が低いと予後が悪い傾向が強くみられた。

4. 入院後の経過で特記すべき観察事項

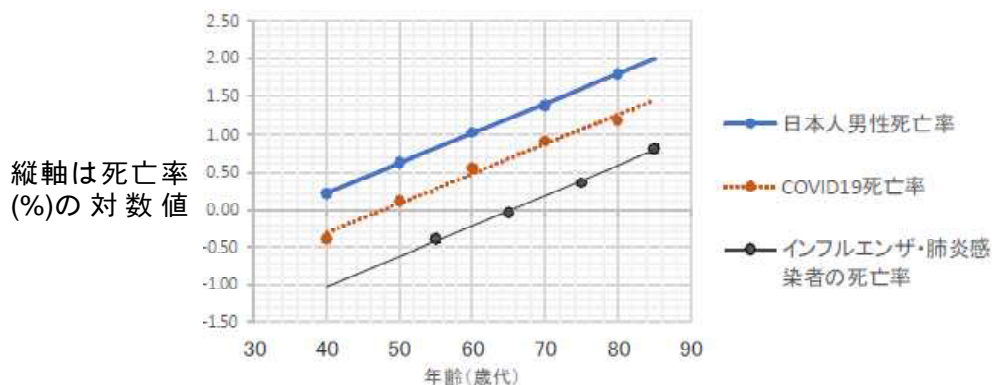
- ① 入院後数日という比較的早くに突然容体が悪くなり、集中治療室（ICU）送りになるケースがしばしば見られた。
- ② ICU 送りにならなかった患者はほとんど全員予後がよかったが、ICU 送りになった重症患者からは死亡者が出た。しかしすべての ICU 送りの患者が死亡したということではなく、生還できた患者の方が多かった。
- ③ 死亡時にウイルス検査を行ったすべての患者について、ウイルスの存在が確認された。
- ④ 治癒して退院した時に抗体検査を行った患者すべてについて、IgG 抗体が出来ていることが確認された。
- ⑤ 重症になった、さらには死亡した患者でも、抗体が出ている患者が多数いることが確認された。

5. 深入り調査・考察の例－その1：なぜ感染高齢者で死亡率が高い？－

上記さまざまな観察事項のそれぞれについて、なぜ？どうして？そしてどうにかならないのか？といった質問が問われている。これらについては詳細版でそれぞれ追加調査ならびに考察を試みるが、ここではうち2例での取り扱いを簡単に紹介する。

- ① 死亡率は年齢とともにどのように上昇するのか？

中国から報告されている年齢別入院感染者死亡率の一例、日本人男性の年齢別死亡率（第22回生命表）、そして日本でのインフルエンザ・肺炎患者の10歳ごとの死亡率（％、日経メディカル掲載記事から計算した数値）の対数値を縦軸に、年齢を横軸に表示したところ、以下のようなグラフとなった。



たしかに新型コロナ肺炎での死亡率はインフルエンザ・肺炎感染の死亡率よりも5倍ほど高く(対数値で 0.7 ほど)極めて死亡率が高いといえる。しかし死亡率

を対数表示したときに直線的に示される年齢依存性、すなわち図で示した回帰直線の傾き、からいえば、一致することが分かった。その傾きはまた、日本人男性の全死亡率の対数表示曲線の傾きとも一致した。

② 死亡率の対数値が年齢に対して直線的に上昇するということはなにを意味する？

死亡率の対数値が30歳以上の年齢に対して直線関係を示す、言い換えれば成人となれば、死亡率は年齢と共に指数的に上昇する、さらに言い換えれば、人間の場合、年齢8年上がると死亡率はおおよそ2倍になる、という法則性があることはすでに1800年代に発見されていた（ゴンペルツの法則といわれる）。1960年にこの法則を説明する仮説的な理論が与えられた。その根拠となったのは、多くの身体臓器組織の機能、例えば腎臓の濾過機能、肺の酸素交感機能、脳神経細胞の伝達速度といった機能、が加齢に伴ってほぼ直線的に低下するという実験事実だった。

この理論（ストレラー・ミルドバンの理論といわれている）は2つの仮定に立脚している。すなわち、身体に与えられる外部からの侵襲力が身体能力を越えると、身体はその侵襲に耐えられず死亡する、という仮定と、さらにそのような外部からの侵襲は、強い侵襲は希に、また弱い侵襲はしばしばおきるような、ある統計学的な分布に従ってつぎつぎと身体を襲う、との仮定である。

このような2つの仮定を置くときに、身体能力を超えるような強い侵襲に見舞われる確率（すなわち死亡する確率）が年齢とともに指数的に増加することになる、という結論が数式によって導かれる。この理論は以来老化研究分野でひろく受け入れられてきている。

身体のさまざまな臓器組織で年齢的に直線的な機能低下が認められているのであるから、その内のどれか一つの臓器組織への侵襲によって死亡することとなったときにも、死亡率は高まるとしても、死亡率の年齢依存性についての法則性は守られることが予測される。

一方で、死亡率がゴンペルツの法則に従わない場合がある。丁度レストランのコップが割れる頻度のように、コップ自身の強度が時間と共に低下するということではなく、割れる頻度は使用した期間（あるいは年齢）によらず一定という場合である。ある種の遺伝子疾患で、このような死亡率を示すものがある。

新型コロナウイルス感染での死亡率がゴンペルツの法則に従い、しかもその年齢依存性が全死亡率のそれと変わらないということはどうゆうことなのか。一つの解釈として、死亡率に遺伝子の異常が関わっているという可能性があったとしても、そのケースはごく一部で、大部分は加齢とともに機能が低下するような臓器への侵襲によって起きるのだろう、との解釈であろう。肺はまさしくそういった臓器であり、その他、腎臓や免疫組織等もそういった臓器組織なので、新型コロナウイルスの侵襲による死因がこういった臓器組織を標的としていると予想していいのではないかと、というのが話題提供者の考察である。

③ 高齢者に起きている変化のなかで、この死亡率曲線からなにが示唆されるのか？

肺機能は加齢とともに減衰するが、個人個人の肺活量には相当な相違がある。若い頃にスポーツをするなど、肺機能の強化につとめた場合と、そうでない場合には大きな違いがあり、また喫煙や塵肺などによる肺の損傷も影響する。感染してか

ら肺機能を高めることは、医療的な手段をとる以外には難しいかもしれないが、生活習慣として肺機能を保持あるいは増進する努力は報いられることになるだろう。

免疫機能も、加齢とともに低下する機能の一つである。その機能を補う一つの方法が感染に先立つワクチン投与とっていいだろう。すなわち、感染してから免疫性を獲得させるまでには少なくとも 2 週間近い日数が必要で、その間に感染が進み、体力が消耗して間に合わないという危険を、事前に免疫力を付与しておくことによって補うことができるからである。

しかし、感染前であっても加齢にともなって免疫力は弱まってきており、高齢者ではワクチンを投与しても免疫性が十分に付与されないことがしばしばあることが、他の感染症の場合に報告されている。従って、このような場合を念頭においた第2の選択肢も念頭においておくことが必要なのではないか。

抗体は人体がウイルスと戦う最期の、しかも最強の免疫手段であり、高齢化によってワクチン投与による抗体産生が十分に機能しなくとも、その機能を代替できるから、有効な手段として最期の、そして最強の手段であるといつてよいのではないか。

抗体は完治した感染者の血清から採取しなくとも、遺伝子組換え技術によって製造することが可能であり、その場合に解決しなければならないいくつかの課題があるとしても、今後注目すべき課題ではないかと推察する。

人体の免疫力は高齢化によって衰えるとはいっても、栄養や心理的な環境条件によって大いに影響を受けることが知られており、その詳細は別途取り上げる予定であるが、日頃の生活条件の改善が免疫力の保持と強化に貢献し、ひいては仮に感染した場合においても、反撃できる余力を養うことに期待が持てると考える。

いずれにせよ、高齢者で感染後死亡が高いことに対する防衛策については、さまざまな示唆はできたとしても、実証された事実は少ないのが現実であり、個人個人の理解と判断が鍵となる。

6. 深入り調査・考察の例ーその2：なぜ突然重症化するのか？

そしてどうにかならないのか？ この質問については紹介版でも要点を取り上げているが、回答を与えられるような直接の研究成果がない段階で、なんらかの仮説が建てられないか、との視点からたたき台を提案してその検証・評価を試みた。

① たたき台提案の基礎とした観察事項と推察

- a 入院時の検査でリンパ球減少症を示している患者は予後が芳しくないことが認められている。ここでリンパ球とは血液白血球のうちの免疫担当細胞である NK 細胞、T 細胞、B細胞を指すものであり、この疾患は肺炎を主症状とするといわれているものの、免疫系に変化がある疾患なのではないか。
- b 重症化が起きる時期は感染後 12 ～ 14 日であることが多いというが、この時期は免疫系の働きで抗体産生が始まる時期に相当するのではないか。そして両者に関係があるのではないか。
- c 重症化した患者で、サイトカインストームと言われる現象が起きていることがしばしば認められているが、サイトカインは免疫現象について知られている自然免疫という免疫系が働いている初戦と、獲得免疫という免疫系が働いている第2戦とで異なった様相

を呈するのが普通である。従ってその転換期になんらかの不調があつて混乱が生ずることが重症化の原因となっているのではないか。

- d 重症患者のなかには IgG 抗体を大量に生産している者がいることが報告されているが、これは第2戦において、抗体が出ていても働かないなんらかの異常があることを示すものなのではないか。

② たたき台としての「免疫引継ぎ不調仮説」の提案

新型コロナウイルスとの戦いで、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、すなわち自然免疫から獲得免疫への引継ぎ、が円滑にいくかいかで決まる、というのがここで立てた作業仮説である。

自然免疫と獲得免疫はどんな風に違うのか、それを支えるリンパ細胞やサイトカインにはどのようなものがあり、どのような働きをしているのかについては詳細版で説明している。

③ 仮説の検証

新型コロナウイルス感染に関してこの仮説を検証すべき実験事実が不足ななかで、類似したウイルス感染として知られる SARS-CoV 感染の研究例を追跡調査し、以下の知見を探し当てた。

- a SARS に感染した場合、IgG 抗体の産生が開始される時期が患者が症状を感知してから一週間後あたりという報告があった。この時期は新型コロナウイルス感染後しばしば重症化するといわれる感染後 12 日前後という時期に相当している可能性が高い。新型コロナ感染についても、重症化する時期と抗体産生開始時期が重なるのではないか。
- b SARS 患者でも抗体産生している重症患者が多数いるとの記載を探し当てた。重症患者で抗体産生しているということが検査の誤りといったことでなく、SARS ならびに SARS-CoV-2 の重症患者に共通した表現型なのではないか。
- c SARS については、人から分離したウイルスを元にして、マウスに感染させる実験系が完成している。この感染系を用いて、自然免疫を中心とする初戦期、獲得免疫を中心とする第2戦期が連結した形の感染の経過を記載している実験例数例を探し当てた。
- d さらに、マウスへの感染系では以下の 3 種類の予後経過を示す実験条件が発見されていた。すなわち：
 - 1) 感染後サイトカインの表現系から判断して、初戦に引き続いて第2戦が体内で進んでいることが明かであるにもかかわらず、さしたる病状を示さず、見かけ上健康で自然治癒する実験条件
 - 2) 感染後、サイトカインの表現型から推察される初戦の期間を通じて体重が減少し、危機的な状態に近づくが、第2戦期に入って V 字型に体重が回復し、最終的に体重が戻って治癒する実験条件、そして
 - 3) 初戦の期間は 2) の実験系と同様に体重が減少するが、その後 V 型の回復が見られず、そのまま死亡する実験条件の3つの実験条件である。

この3種の実験条件はそれぞれ新型コロナについて感染後無症状な群、感染後一定時間後に重症にまで達するがその回復して治癒する群、そして最期に感染一定期間後に危機的な状況に達し、そのまま回復せずに死亡する群、の3群に対比できるのではないか。

- e さらに d 項 3)の実験系で、感染時に薬剤を投与することにより、死亡が回避され、体重のV字型回復によって治癒する実験条件も見いだされていた。

これら SARS ウイルス感染マウスでの観察結果は、新型コロナ感染時の患者の重症化ならびに回復に至る経過と対比できるものなのではないか。

④ 仮説の評価と今後への期待

新型コロナウイルス感染の場合については、上記仮説の検証が不十分で、現時点での評価は明かとはいえないことは勿論である。

しかし示唆として、感染者が病院を訪ねるまでのあまり自覚症状がない時期に体内で感染が深く進行していること、この疾患が肺炎という主症状を示すとしても、体内では免疫系への損傷が進行している可能性があること、ならびに感染最初期における治療が予後に大きく影響する可能性があること、などが示唆された。

7. それでどうする？

新型コロナウイルス感染によってウイルスとの戦いがどのように行われているかをかいま見、その仕組みについてどのような解釈があるか、例を挙げて説明しました。

ここで触れた免疫との関係、加齢との関係に加えて、ここでは取り上げなかった栄養との関係も大きな課題です。

新型コロナウイルス感染に関しては研究は始まったばかりですが、インフルエンザその他、さまざまな感染症については研究成果が蓄積しており、また発展しています。これらの視点からあたらめてセミナーで話題を取り上げたいと思いますが、その時には、ここに取り上げた観察事項についての疑問を解くような研究ばかりでなく、あたらしい観察事項も加わり、また新しい解釈や仮説も提出される一方で、ここで提供した解釈のなかには否定されるものもあるかもしれません。

そのようにして進行している科学の姿を見ていただき、皆様ご自身の生活に生かしていただければなによりです。