

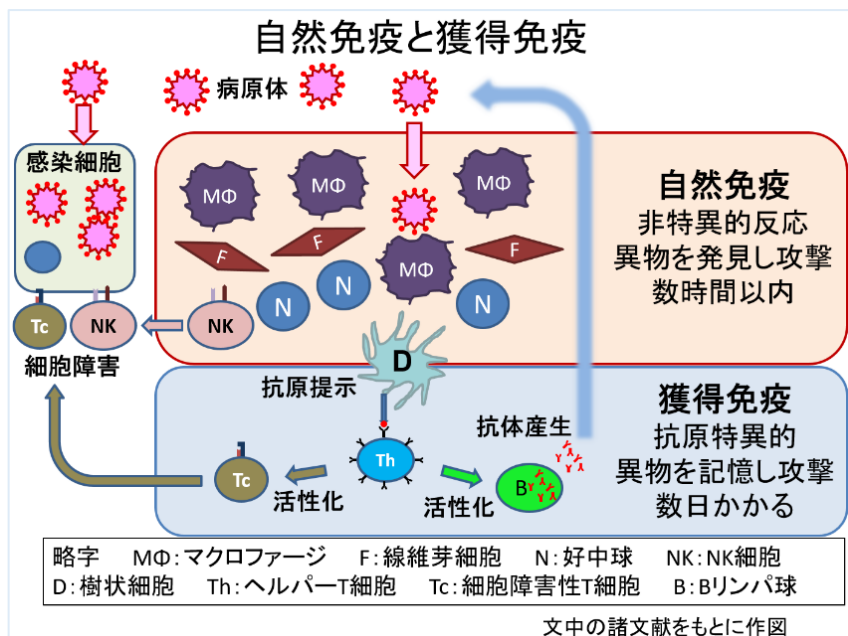
「肝臓内科レター第62号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

先生方にはいつも大変お世話になっております。今月はインターフェロンの大量生産法についての予定でしたが、新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の感染拡大がこれだけ大きな問題になってしまっており、インターフェロンの話をからめつつ、私が調べた範囲の内容を記述したいと思います。

## ＜自然免疫と獲得免疫、コロナウイルスに対するインターフェロン＞

脊椎動物の免疫は自然免疫と獲得免疫に分けられます。自然免疫は、微生物が持つ共通した構造パターン（RNA・DNA やエンドトキシンなど）を生体内のセンサー（To11 様受容体 TLR など）が感知すると、即座に発動する防御機構で、微生物の侵入に対する初期対応と、特定の抗原を記憶・認識して攻撃する獲得免疫への橋渡し



の役割を持っています(Wikipedia「免疫系」)。

コロナウイルスのような気道感染の場合も、ウイルスの侵入に対する防御機構で重要なのは、自然免疫系によるウイルスの認識とそれによって誘導されるインターフェロン産生と樹状細胞による抗原提示です（耳展 56;162-177:2013）。

インターフェロンは、自然免疫の中で特にウイルスの排除に大きな役割を果たしており、センサーを持つ自然免疫系の各種の細胞がウイルスを感知するとインターフェロンが産生・分泌され、そのインターフェロンが細胞表面の受容体に結合すると JAK/STAT 系というリン酸化→リン酸化→の情報伝達系

路が活性化され、いろいろな抗ウイルス蛋白質が産生され、細胞内でのウイルス増殖を妨げる「抗ウイルス状態」にします（蛋白質 核酸 酵素 49;501-508:2004）。

インターフェロンは、カニクイザルを用いた実験で、前投与によって SARS-CoV（後述）の感染防御に効果を示したことが報告されています（Nature Med 10;290-293:2004）。現在、中国で COVID-19 に対して行われている臨床試験の中には、吸入によるものも含め、インターフェロンと各種抗ウイルス薬を使用した治療法が複数行われているようです（<https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/news/p1/20/02/04/06513/>）。

## ＜新型コロナウイルス感染症 COVID-19＞

コロナウイルスは、C型肝炎ウイルスと同じく、1本鎖 RNA・カプシド（内側の殻）・エンベロープ（外側の膜）を持つウイルスで、ヒトに感染するのは、かぜの原因になる4種のヒトコロナウイルス（HCoV:Human Coronavirus）と、2003年の SARS-CoV、2012年から中東と韓国で散発的なアウトブレイク（集団発生）を起こしている MERS-CoV、および新型コロナウイルス感染症 COVID-19 を起こす SARS-CoV2、の致死的な3種があります（Wikipedia「コロ

ナウイルス)。

COVID-19の疫学については、New England Journal of Medicine 誌に2019年12月から本年1月の425例の報告があり、潜伏期間の平均は5.2日で、その95%は12.5日以内でした。おそらくこの論文が世界中での「14日間の隔離」という対応の根拠になっているのだらうと思います。感染力を示す基本再生産数(1人の感染者が何人に伝染させたか)は2.2(95%信頼区間:1.4-3.9)と報告されていました(doi:10.1056/NEJMoa2001316.)。疾患の重症度については、中国疾病予防管理センター(CCDC)発表によるCOVID-19が確定した44,672人のうち重症は4.7%、致死率は2.3%でした(China CDC Weekly 2;113-122:2020)。中国では重症者中心の診療からの数値が出ているためCOVID-19の本当の致死率はもっと低いと言われており、追跡が厳重なダイヤモンド・プリンセス号や韓国での感染確認者の致死率が良い参考になると思われます。

SARS-CoV-2というウイルス名の中の「SARS」はSevere Acute Respiratory Syndromeの略語で、名のとおり重症者は発症から1週間を過ぎてARDS(急性呼吸促拍症候群)となることが多く、死亡例で採取された肺組織では肺細胞のウイルス性細胞変性とT細胞の過剰な活性化が見られ、致死率がより高かった2003年のSARSに類似していると報告されています(Lancet Respir Med. 2020 Feb 18. pii: S2213-2600(20)30076-X)。2003年のSARSで見られた肺炎は、大量のサイトカイン(低分子のタンパク質・炎症伝達物質・生理活性物質)が産生されており、その結果宿主の異常なまでの強い炎症反応を誘発した結果ではないかと考えられています(ウイルス53;201-209:2003)。このようなARDSに対しては、原因疾患の治療と人工呼吸管理などの補助療法しかありません。

よく比較される、1918-1919年に全世界で大流行して2000-4000万人が死亡したA型インフルエンザウイルス(H1N1亜型)によるスペインかぜは、基本再生産数2-3と推測され(Nature 432; 904-6:2004)、致死率は2-3%とされています(WHO「Pandemic Influenza Preparedness and Response.」)。COVID-19と100年前のスペインかぜは、診断の困難さ、感染力の強さ、現時点で治療薬とワクチンがないことが共通しており、短期間のうちに治療薬が出現しない限りは相当な事態となることを予想せざるを得ないようです。

## <人畜共通感染症とコウモリ>

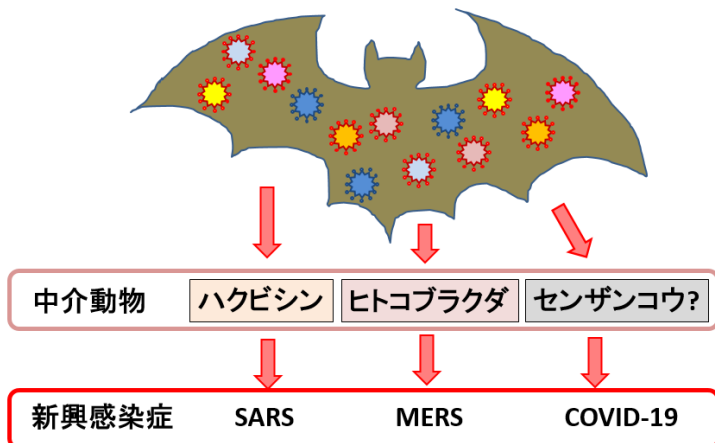
ブタやネコ、イヌなどの他の動物種にも、それぞれに感染する多様なコロナウイルスの存在が知られていますが、ウイルスとウイルスが細胞内に侵入する時に結合する細胞表面の受容体(SARS-CoVはアンギオテンシン転換酵素2、MERS-CoVはDPP-4に結合する)にはカギと鍵穴のような関係があり、動物種が異なると受容体の形状が変わって感染しにくくなる「種特異性」という壁があります。ウイルスが元来の宿主から別の動物種に感染できるようになるには、ウイルスに偶然そのような変異が起きて、しかも次の動物種に感染できる環境が必要であるわけです。例外の一つはMERS-CoVで、培養細胞で確認された感染可能な動物は、ヒト、サル、ウマ、ラクダ、ウサギ、ブタ、コウモリで、他のコロナウイルスでは例をみない宿主範囲の広さを持っているそうです(IASR Vol.

### コウモリは多くの人畜共通感染症ウイルスのキャリア

36 p. 136)。

致死的な3種のコロナウイルスは人畜共通感染症で、元来の宿主はコウモリではないかと言われています。実はコウモリは1000種以上存在するたいへん多様な哺乳類で、飛行するために高体温になることを含め、ウイルスに感染しても病原性を発揮させない独特な免疫の仕組みを持っており、多くの人畜共通感染症のウイルスを無症候性に保持できる宿主なのだそうです(Emerg Infect Dis 20;741-745:2014, Front Immunol 9; 2112:2018)。

興味深いことに、コウモリが元来の宿主で、人に感



文中の諸文献をもとに作図

染するようになったと思われるすべての病原性ウイルスは1本鎖RNAの遺伝子を持っているという共通の特徴があるそうです (Front Immunol 9;2112:2018)。RNAウイルスは突然変異率が高いので種特異性の壁を越えやすいのですが、これらのウイルスがコウモリの体内で多数保持されているわけです。以前に肝臓内科レターで紹介したようにDNAウイルスであるB型肝炎ウイルス(増殖の際に一度1本鎖RNA中間体になる)もコウモリが元来の宿主であると疑われていましたが、1本鎖RNAウイルスのC型肝炎ウイルスや、一時期新たなヒトの肝炎ウイルスではないかと疑われていたGBウイルスも同様に、元来の宿主はコウモリらしいことがわかってきました (PNAS 110;8194-8199:2013)。

コロナウイルスの動物モデルでの研究では、中和抗体ができることが確認されており (化学と生物 42;546-552:2004)、COVID-19もいずれはワクチンが出来ると思われ、同じ1本鎖RNAウイルスであるC型肝炎ウイルスに対して経口抗ウイルス薬DAAが開発されたように、有効な抗ウイルス薬も出てくると思いますが、長期的にはコウモリ由来の新興感染症はあとを絶たないことが予想されます。

厚労省や医師会、各学会から一般向けも含めいろいろな情報がどんどん出ていますので、現時点でのCOVID-19への対処についての感染症の専門家が述べるような内容には触れませんでした。ただ、100年前のスペインかぜでも、2003年のSARSでも、2012年以降のMERSでも、さらには新型コロナウイルス感染症COVID-19においても、医療従事者の感染リスクが非常に高いことがわかっています。地域医療の維持のためにも、最新の情報を参考に、先生方やスタッフの皆さまの感染防止にお気をつけいただけたらと思います。心よりご健勝をお祈り申し上げます。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●	○/●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	○/●
宮崎 将之	○/●		●		●
田中 紘介		●	○/●	●	
森田 祐輔	●				○/● (10:30~)
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00