

◎コロナ(Covid19)について分かってきていること
(更新 20200417、20200429、200430、200503、200505)

★ウイルスのタイプ

いまは亜種が3つ知られているRNAウイルス。一つ一つは、進化して、連続していると考えられる。チームはまず、

Aタイプ コウモリから見つかったウイルスに最も似た群。コウモリから見つかったウイルスに最も似た群

Bタイプ Aタイプから分かれた。武漢市を含む中国や東アジアに多いタイプ

Cタイプ Bタイプに由来するCタイプはフランスやイタリア、スウェーデン、米国、ブラジルなど欧米が中心だった。シンガポールや香港、台湾、韓国でも見つかったが、中国本土では見つかっていない

日本には、BとCの2種類が多い可能性。持続的に同一場所で感染継続すると、また進化する可能性が高い。

★ウイルスと進化

ローラシア獣類でコウモリや、多くの哺乳類がここにはいる。これとヒトなどの真アルコントグリレス類が1億年以上前にわかれている。実際には、マウスではヒトと同じ肺炎は作れず、ハムスターだとそっくりになるという有名な学者が言うので、グリレス類がウサギとマウスに分かれたあと、マウスとハムスター(共に齧歯目ネズミ亜科ネズミ科)を分ける所あたりから、ヒトと同様にトランスポゾンとして遺伝子に組み込まれた可能性もある。両者の生活環境の違いが感染性に関係する可能性がある。Wikiによると共通祖先は約5500から8000万年前のように新しく書かれていると解釈するが、もっと早いのではないか。->詳細

★細胞侵入

感染症研究所の論文によると、ウイルスは、細胞の表面のレセプターはシアル酸が最初に外敵の抗原に触れる。そしたら、それをきっかけにコロナは、インフルが、エンドソームという風船のなかにはいって侵入する。そのあとは、ホスト側のハサミをつかって細胞質に侵入する。重症(または1週間)では、下気道にはいるってから、レセプターのシアル酸を使って、膜に穴をあけて、直接遺伝子を膜からいれたりもする。

[詳細1](#)

[詳細2](#)

[詳細3](#)

★症状

上気道症状、所謂風邪の症状であり、風邪コロナは4種位いられているが、それと同じ(風邪でも無症状もある)、味覚障害、臭覚障害はある。皮膚の膠原病などにみられる微小血管障害による紅斑や水泡形成もある。「やたらひどい風邪」で良いと思うことには変わらない。それに加えて、味覚、嗅覚の障害は、のちの予後に関係する、侵入する際の微小構造変化に関係する可能性があり、「みかけ」の症状と予後との関係が困難な病態に微小循環動態の変化あるいは、破壊が関係している可能性がある。さらに、抗体は出来にくいのではなく、出来ても早期に不活化される可能性もある。

★病態

この、侵入する際の微小構造変化と微小循環動態の破壊と抗体は出来にくいのではなく、出来ても早期に不活化される可能性もあること、おもに helperT 細胞を中心とする獲得免疫不全を生じることが、この病気が遷延するかと思えば、突然死を引き起こす病態の主体である可能性がある。ノート(予後の項1-4)及び後述の免疫参照。また前者すなわち、血栓性微小血管炎 thrombotic microangiopathy についても中国をはじめとして、わが国、アメリカで報告が色々ある。直接関係する予後の項で、詳述する。

★検査

通常の液性抗体も当然できるIgG,IgMだが、G,Mに関してはインムノクロマトの方式ではすでに出来ていて、中国から輸入している会社もある。感受性や特異度はこれからだろう。

PCR検査は、SARS-CoV-2として遺伝子は分かっているので、そのCOV19に特異的な配列をウイルスにくっつけて、あとは、増殖するかを見るだけ(手順は、面倒だが)なので、感度で問題があるが特異度は高い。(つまり、疑陽性も多いけど、陰性だったら間違いない)。詳細は上記細胞侵入のリンクにも。

PCRのlamp法も開発されている。長崎大学グループ:[ノート](#)

★免疫

1 獲得抗体

通常の液性抗体は IgM, IgG 出来るが、治った患者で T 細胞 (数も機能も) の減少がおこっていて、重症では、IL-6, IL-10 TNF- α など、感染細胞攻撃因子の減少を招いている可能性がある。

2 自然免疫

一方 BCG を積極摂取している地域に COVID19 感染が抑制的であるという報告もあって、見直された。BCG は、自然免疫 (NK 細胞、またそれを強化する ADCC (抗体依存性細胞介在性細胞傷害) 活性との関係など) を誘導しやすくすることや、T 細胞の活性化をすることが、T 細胞を抑制するコロナに対して、相反的に働くという可能性はある。

ノート参照

3 他ウイルスとの協業

高齢者では、インフルエンザをきっかけに、肺炎を起こすことがあります。インフルエンザウイルスに感染すると、気道の表面の細胞が壊され、肺炎球菌などの細菌が肺に侵入しやすくなります。すなわち、インフルエンザの感染により、上気道下気道粘膜の状態が変化して感染しやすくなる→[トランスクリプトーム](#) (ひとつの細胞中のすべての mRNA の集まり) が変化して感染しやすく。
(インフルエンザウイルス感染による下気道の微生物叢と粘膜免疫微小環境の動的変化より)

★治療

まだワクチンはない。特効薬もない。Sars や Mars の研究から、中国の文献を中心にいくつか既存薬が知られる。(一般名ではありませんが、COI ありません)

抗ウイルス薬 アビガン、レムデシベル (静注用)

喘息治療薬 オルベスコ<-ステロイドが効く?

膠原病薬 マラリア薬の発展型プラニケル+アジスロマイシン (抗生剤) →あまり良い結果がでない。

肺炎治療薬 フサン

抗 HIV 薬

★予後

なぜ、一挙に悪化するのかを考えてみましょう。(下記はほとんど、外国の文献なんで、見やすいように、原文は、小さいフォントにしてあります。)

1 最初に、まず、免疫学的特徴に触れてみます。ここがうまく働かない可能性がある。腫瘍攻撃の際の ADCC CTL BCG の関係の興味深い論文があります。

(<https://news.yahoo.co.jp/byline/kimuramasato/20200405-00171556/>)

それが、The ADCC capacity of macrophages from C3H/HeJ and A/J mice can be augmented by BCG.) (Koren HS, Meltzer MS, Adams DO.) である。

非常に難しい解釈の英語なので、Abstract を google 翻訳したものを意識すると、おおよそ; 「BCG によって C3H / HeJ および A / J マウスの腹腔から誘発されたマクロファージは、腫瘍細胞毒性の媒介には効果的ではないが、赤血球および腫瘍性標的の両方に対する抗体依存性細胞毒性 (ADCC) を媒介する能力を増強した。増加した ADCC のレベルは、コントロール C3H / HeN マウスからの BCG 活性化マクロファージによって表現されたレベルに匹敵した。データは、細胞溶解活性化の欠陥が、近交系マウスの 2 つの遺伝的欠陥のある系統において ADCC を仲介する能力の増加が出来ないこと、および細胞溶解活性化の完全発現は、抗体コーティングされた標的の増強された細胞溶解の発現には必要ではないことを示している。」

(理解の為の追補: 乳ガンの発症率の高い近交系として C3H 系が作出された。その後 Heston に渡り維持されていた亜系 C3H/He を、ジャクソン研究所が導入して C3H/HeJ となりエンドトキシンに対しては、C3H/HeJ は抵抗性<->C3H/HeN は感受性を示す。 [J Immunol](#). 1981 Mar;126(3):1013-5.)

(Abstract ; Macrophages elicited from the peritoneal cavity of C3H/HeJ and A/J mice by bacillus Calmette-Guérin (BCG), although ineffective in mediating tumor cytotoxicity, had augmented capacity to mediate antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) against both erythroid and neoplastic target cells. The level of augmented ADCC was comparable to that expressed by BCG-activated macrophages from control C3H/HeN mice. The data suggest that the defective potential for cytolytic activation in 2 genetically deficient strains of inbred mice does not extend to augmentation of capacity for mediating ADCC and that full expression of cytolytic activation is not necessary for expression of augmented cytolysis of antibody-coated targets.)

ということで、上記の内容は、抄録だけだが、がん細胞の表面に(訳者:例えば、抗体薬が結合するのと同様に、)BCG そのものが、自然免疫すなわちの主役たるキラー細胞(文中のCTL:細胞傷害性Tリンパ球)を呼び寄せることすなわちADCCを増強するという意味であり、未知の抗原、ここではCOVID-19が入った際、機動戦隊として働くキラー細胞などをBCGがADCC増強するという可能性を示していると考えます。

次に、MERS-CoVに抗体ベースの治療法を開発する取り組みで、ウイルススパイクタンパク質の受容体結合ドメインを標的とする中和抗体に焦点を当て、それによって受容体結合をブロックするやり方で、この研究では、MERS-CoVスパイクタンパク質の機能的に異なるドメインをターゲットとする一連のヒトモノクローナル抗体を開発したとあります。これらの抗体は、6つの異なるエピトープ(抗体が認識する感作抗原、この場合は、MERSの抗原の一部ですが)グループに属し、MERS-CoVスパイクタンパク質の3つの重要なエンター機能であるシアル酸結合、受容体結合、膜融合を妨害し、強力な中和抗体と同様に強力な受動免疫は、マウスを致命的なMERS-CoVチャレンジから保護したとあります。つまり、これらの抗体は、さまざまなスパイクタンパク質のエピトープと機能を標的とすることで、出現するMERS-CoVに対して人間の体液性保護を獲得するとあります。

(Towards a solution to MERS: protective human monoclonal antibodies targeting different domains and functions of the MERS-coronavirus spike glycoprotein
[Ivy Widjaja, Chunyan Wang, Rien van Haperen, Javier Gutiérrez-Álvarez, et al](#))

さて、上記のように、ADCC(抗体依存性細胞介在性細胞傷害)はMERSへの攻撃に大切でした。つぎにレセプターにふれてみます。

ご存知のように、これには降圧剤が阻害するアンジオテンシン変換酵素II(ACE2)受容体と以下のDPP4receptorが知られています。MERSで研究され、DPP4receptorは、MERSの脳炎の原因となることが分かっているので、こちらを今回とりあげます。MERS-CoVが細胞に感染するときの受容体は、dipeptidyl peptidase-4(DPP-4)であるわけですが、ウイルスとの結合部位はよく解析されており、ラクダのDPP4とアミノ酸配列が似ています。

Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4 の立派な論

文の概要(google翻訳。これお上手)を掲げます。

概要;

中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)は生命を脅かす疾患を引き起こします。ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP4)は、細胞の結合と侵入の受容体です。MERSの小動物モデルが必要ですが、マウスのdpp4は受容体として機能しないため、マウスはMERSの影響を受けません。私たちは、MERS-CoVに感染しやすい界面活性剤プロテインCプロモーターまたはサイトケラチン18プロモーターの制御下で、ヒトDPP4(hDPP4)を発現するトランスジェニックマウスを開発しました。特に、サイトケラチン18プロモーターを含むhDPP4を発現するマウスは、鼻腔内接種後、進行的で均一に致命的な疾患を発症しました。高いウイルス力価は、感染後2日目と6日目にそれぞれ肺組織と脳組織に存在しました。MERS-CoVに感染した肺は、単核細胞浸潤、肺胞浮腫、および微小血管血栓症を示し、気道は一般的に影響を受けていません。脳疾患が観察され、最大の関与は視床と脳幹に認められた。ワクチン候補で免疫された動物は、致死的な感染から均一に保護された。MERS-CoVのこれらの新しいマウスモデルは、初期の疾患メカニズムと治療的介入の調査に役立つはずですが。(Kun Li, Christine Wohlford-Lenane, et al ;<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4747621/>)

さて、ここまで、突如悪化の原因として、免疫、受容体、都着て、最後に血栓性微小血管症にふれます。COVID19突然死とMOFの原因(causes of sudden death or multi-organ dysfunction of COVID19)のひとつは、多臓器不全からDIC、ARDSあるいは、インフルでも割とある心筋炎(cardiomyositis)でもよいが、基本は、血栓性微小血管症(TMA;thrombotic microangiopathy)だと思われる。つまり皮膚筋炎など膠原病でみられるこの微小血管症を起

こす可能性が高い。女性の頸部から前胸部の皮膚症状が報じられた頃から感じたことだ。その時は、はっきりしなかったが、その後この TMA が文献で多くみられるようになった。新しくは、

COVID-19 and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Frequently Asked Questions (<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-ttp>)や **Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans** (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20050575v1>) など。

関連しては、すでに **Viral-associated thrombotic microangiopathies** (Author links open overlay panelRodrigoLopes da Silva) ; <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S165838761150038X>

とか **Acute Respiratory Distress Syndrome as an Organ Phenotype of Vascular Microthrombotic Disease: Based on Hemostatic Theory and Endothelial Molecular Pathogenesis** by Jae C. Chang,2019 (<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1076029619887437>) などに示唆がある。

ただ、だからと言って、抗血小板薬が良いかという、コロナ関連抗凝固障害(CAC;COVID-19-associated coagulopathy)や 播種性血管内凝固症候群(DIC;disseminated intravascular coagulation)の患者に治療的抗凝固療法を施すべきか?心房細動の抗凝固療法をすでに行っている人はどうですか?(Should we give therapeutic anticoagulation in someone with CAC/DIC? What about those who are already on anticoagulation for atrial fibrillation?)の答えは、患者に静脈血栓症(VTE;venous thromboembolism)または心房細動が存在証明されない限り、治療的抗凝固療法は必要ない。VTE が記録されていない、重症の COVID-19 患者に対する中程度または完全な治療的抗凝固療法の有効性は、研究中。すでに VTE または心房細動の抗凝固療法を受けている患者では、抗凝固療法の治療用量を継続する必要があるが、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満の場合、PT,PTT(内外凝固因子)の延長、またはフィブリノーゲンが 1.0 g/L 未満の場合は、維持する必要がある。ただし、血栓症と出血のリスクのバランスを取るために、個々の患者の評価が必要です。

(Therapeutic anticoagulation is not required unless VTE or atrial fibrillation is documented. The efficacy of intermediate or full therapeutic anticoagulation for critically ill COVID-19 patients without documented VTE is under study. In patients already on anticoagulation for VTE or atrial fibrillation, therapeutic doses of anticoagulant therapy should continue but may need to be held if the platelet count is less than $30\text{-}50 \times 10^9/L$ or if the fibrinogen is less than 1.0 g/L . Individual patient assessment, however, is required to balance risks of thrombosis and bleeding. ; 先の COVID19resources (<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>) の別ページの記述。

以上は以下のノート(abrupt MOF by COVID 1-4) から、まとめました。リンクもそこに貼っています。興味ある人はどうぞ。

[ノート1](#)
[ノート2](#)
[ノート3](#)
[ノート4](#)

ここまで来た印象で、私が免疫にこっているころ、たどって遺伝子の勉強をしていて、誰かのことで、「いろいろ見ていると、「知能は遺伝子で説明ができる」と思うことがある、との言葉が印象にのこりました。今、この事態から、それが真実に思えてきました。sars1,mers1,そしてこの sars2 と、人間の体を研究して、非常に利口になっているのが、実感されます。これからもどんどん進化してゆくのでしょうか。人間もその生活も含めて、進化しなければいけません。過去の楼閣を砂上の楼閣と思わず、その砂上の楼閣にあぐらをかいた途端に、sars2,sars3,mers2 と襲ってくるでしょうから。

次にサイトカインストームについて触れてみよう。

免疫の項に書こうと思ってためらっているうちに、ヨーロッパ、アメリカと大きな問題に膨らんで言った。それでここでは、急激な重症化で問題になっている cytokine storm についても触れよう。ももとは、免疫の項に書こうと思っていたが、日本でも死亡率の上昇を生じるこの 2020.4 月中旬以降論文でもこの嵐について触れているものが見られるようになった。サイトカインストームは最初に漠然と浮かんだ一つだが、そういう論文がでるに及んでも、あまりタッチしてこなかった。物理好きな自分としては、化学がメインであるこの部分には手が。「炎症」という大きなジャンルを詳しく理解するには、頭が悪すぎるからである。様々な酵素を利用した鎖のように連鎖する反応を利用して、様々なステロイドやアミン類などでホルモンを合成したり分解するカスケードと言われる連鎖反応が幾多もあるが、その悪い利用の一つである。それに、コロナであろうと、病原体が中心の感染

であれば、少ない割合だが、必ず起こる合併症でもあり、コロナに特別かわからない。ところが、コロナが ATII 受容体を感染に利用することがわかって来てから無視して進むことはできないことと、死亡の増加の現実の前に、ここで触れておく。けれども正確かどうか、やや自信がないので、興味ある向きは、専門書をひも解くことを最初からお願いするというエクスキューズしておきます。30、40 代の免疫が完成している世代に MR(はしか、おたふく混合ワクチン)を風疹抗体が下がっているという接種するのはわたしは賛成ではない理由とも重なっている。

Key words;炎症サイトカイン、アレルギー反応(アナフィラキシーや血管炎)、自己免疫反応(微細血管障害)などとなるが、リン酸化酵素、〇〇キナーゼ(プロスタグランジンなどの。細胞の分化、増殖、接着、あるいは免疫反応などに関わるシグナル伝達物質である)など。これら、炎症における一番の key word とは、免疫学的寛容 MHC だと私は思っている。

まず、理解の基本は、炎症そのものの理解であろう。感染が生じると、宿主は、一部だろうと、全身だろうと、組織防御反応を起こす。この最大のものが**炎症**である。

ただ、炎症そのものは、痛みなども生じるため、通常の炎症でも過多になると宿主に不利益になるから、痛みをとるアスピリンなど使用することになる。「炎症」とはメリット・デメリットの振れが強い不安定な身体反応なのである。調節は、平時でも困難である。デメリットが増えると、これらメディエーターと言われる痛み物質やサイトカインと呼ばれるもの、さきほどの AT2 など出すぎると血管の酸化物質(攻撃物質)を増やし、血管を舞台にした血管透過性亢進、血管拡張、白血球の遊走・浸潤、組織破壊などが生じるわけだ。

補助:炎症メディエーター、アラキドン酸カスケード、メディエーターの一種(インターロイキン 1,6,17 など)が、炎症を引き起こす細胞内情報伝達系で重要な炎症調節の働きをするリン酸化酵素

1 まず、アレルギー反応である。

例えば蜂毒(アミン類)は、一度さされると アミンはアドレナリンや甲状腺ホルモンと同様のメディエーターの一つだから、2 回めは激しいアレルギー反応 アナフィラキシーを起こす。昔チフス菌のろ液を使って、皮内注射すると射(惹起注射)したとき、(惹起注射)したとき、皮内注射箇所に出血と壊死とを伴う強い皮膚反応が起こる。

これに似た急性アレルギー反応には、教科書に良く載っている **Schwarzman 反応** は毒素の反応でありアナフィラキシーに似ている。

2 自己免疫疾患 これは、文脈的に、成書にゆずろう。

3 そして、話題のサイトカインストームである。

肝炎の劇症化とはなにか。この理解に非常に有用な論文があるが、ここでは恥ずかしながら自分の体験を織り込む。

四半世紀以上も前に、B 型肝炎の勉強をしているとき、不思議に思ったのが、その劇症化である。肝炎ウイルスは、代表的な 2 つ(B,C)共に、ヒトと長い時期共生する。なのに、その劇症化は、急性期に生じて、宿主を死に至らしめるほどなので、彼らの意図に反しているからだ。免疫学的寛容をうまく利用した共生を危うくするのはなぜか、それが宿主自体の過剰免疫反応であり、アレルギーや、自己免疫疾患、炎症サイトカインの自己攻撃(cytokine storm)である。基礎は、以下のようである。

ノート:ウイルスと免疫

ノート:感染免疫

ノート:MHC(ヒトは HLA)と疾病

ノート:免疫防衛システム

上記、侵入に際して、人間の血圧コントロールシステム、血糖ナトリウムポンプ共役再吸収システムに重要な、dpp4 や ATII 受容体を利用する賢さに触れているが、ここでは dpp4 ではなく、ATII 受容体が重要となる。

理解の為に:極端に簡素化すると腎臓が作るレニンホルモンは、肝臓の原料を使って ACE という酵素を作りこれが、原料が AT1->AT2 と変化する時に原料を AT1 に変換する ACE、次の鎖 AT1->AT2 に変換するのは ACE2 という酵素である。これが、血管の AT2 受容体に結合すると血圧が上昇するという**カスケード**が存在する。日本で良く利用される血圧下降剤は、ATII 受容体か、**ACE2** そのものの阻害する薬である。

これと競合し、受容体を利用するのが、コロナの抗原である。さらにやや細かく解説すると、重症急性呼吸器症候群(SARS)を誘発する SARS ウイルス感染時に必須の宿主受容体は ACE2 であることが発見された(16)。SARS は感染後、ACE2 の発現を抑制し、RAA 系を活性化

させることで急性呼吸窮迫症候群(ARDS)を誘発すると考えられている。さらに、小腸上皮ではACE2がアミノ酸トランスポーターと共役しており、小腸でのアミノ酸吸収を制御していることが示されている(17)。これらの事実は、ACE2がアンジオテンシン(1-7)を生成し、RAA(renin-angiotensin-aldosterone)系を調節するペプチダーゼとして機能するだけでなく、膜タンパク質として様々な生理機能に関与することを示している、と言う事になる。これも酵素を何種も使って、原料を変換していくカスケード(連鎖反応)制御の一つであるが、体を守る炎症もそこに白血球などの免疫細胞を集める手段である。それ自体が、血管や行き過ぎて遂に自分たちが制御不能になり、免疫寛容を逆利用する形、すなわち嵐(ストーム)を起こす。これが、COVID19の攻撃を助ける形になる。

★文献(以下だけではないので、膨大なので整理して随時追加するが、ノートなどに付加している)

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20024364v1>

https://mod.go.jp/js/Activity/Gallery/images/Disaster_relief/2020covid_19/2020covid_19_guidance1.pdf

<https://news.yahoo.co.jp/byline/kimuramasato/20200405-00171556/> (ADCC CTL BCGの関係)

<http://plaza.umin.ac.jp/~beehappy/analgesia/subs-inflamm.html>

<https://ja.wikipedia.org/wiki/炎症>

https://www.jsth.org/glossary_detail/?id=367

<https://www.jst.go.jp/pr/announce/19990318/outline.html>

<https://kotobank.jp/word/%E3%82%B7%E3%83%A5%E3%83%AF%E3%83%AB%E3%83%84%E3%83%9E%E3%83%B3%E7%8F%BE%E8%B1%A1-789143>

http://www.teikyo-jc.ac.jp/app/wp-content/uploads/2018/08/journal2018_213-222.pdf

https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj/147/2/147_120/_pdf

<https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200124-01.html>