

# コロナ肺炎に思う ③

## 重篤時の主役はウイルスではない？

連載

加藤 宏光

### 2相性の疾病経過

これまで記述してきたように、私が最初にこの疾病について話したのは、1月半ば過ぎのことであった。

当時、すでにコロナ肺炎の経過は《発症後10日〜2週間ほどで安定、その後順調に回復する大多数と、悪化し急速に死への転機をたどる少数》が在ることはわかってきた。この時点で、私は、シンプルに治癒への方向をたどる例は、ウイルスの単純な感染〜耐過の経過をたどるもの

であり、その後に急速に重篤になるものはマイコプラズマやその他の細菌による副感染で症状が悪化するのではないかと考えていた。後者のような経過を《2相性》という。

### あまりにも急激な悪化

その後、武漢市の完全封鎖（今風に言えばロックダウンということになる）があり、中国出張を控えることにした。

2月4日、わが国で初めて患者が確認され、重症感染者が次々と隔離

診療されるに従って、経過の詳細がある程度リアルタイムで感じられるようになった。それによってわかってきた2相目の転帰は、私が中国で考え、話していたものと大きく様相が異なっていた。

あまりにも急激に症状が悪化し、ECMOと呼ばれる体外人工酸素交換機を装着することになる。報道によれば、午前中元気であった人が急に呼吸が苦しくなり、救急車で緊急入院する途中で危篤状態となることすらある、という。これは、いわゆる感染症の経過とは考えにくい。

《アナフィラキシー》という症状を耳にされたことがあるだろうか？アナフィラキシーとは、アレルギー反応の極めて激しく起きるものである。アレルギーという症状についても、耳慣れてはいいても具体的に理解されていないかもしれない。

アレルギー反応とは、体内に入った抗原に対しての抵抗反応であり、食物アレルギーがよく知られている。ハウスダスト、ダニ、花粉などがあるが、この反応が異常に激しく起きるものを《アナフィラキシー》という。人が蜂に刺されると、体内に蜂毒に対する抗体が作られる。こ

の基礎状況がある人が再度蜂に刺されると急激な反応が起きて、時に命に関わる事態にもなりうる。このような激しいアレルギー反応をアナフィラキシーと呼ぶ。

蕎麦やビーナッツなどでアナフィラキシー症状を惹き起こす人もいる。20年以上前のことになる。当時のスタッフが6〜7人の仲間同士でフランス料理を食べに行った。この中の一人が、豚肉に対してアレルギー体質であった。皆で前菜のフランス料理に付き物の生ハムを食べた。この10分後から、かの豚肉アレルギーを持つ女性の目を中心とした顔が突然腫れ初め、みるみる目蓋が塞がってきたという。このように、極めて短時間に激しい反応が起きるのがアナフィラキシーである。

この短時間に起きる反応が《コロナ肺炎の第2相の経過に極めて似ている》と感じられた。もし、アナフィラキシーがコロナウイルス性肺炎の第2相で起きているとした場合、治療の根本が異なるはずである。

### あまりにも急激な転機

3月25日のインターネット情報

(BUSINESS INSIDER)で、次のような恐ろしいニュースが報じられた(写真1)。「新型コロナウイルスの症状があった39歳女性、検査結果を待っている間に自宅キッチンで死亡していた——発見した交際相手が明かす」

3/25(水) 20:00配信

BUSINESS INSIDER



検査結果を待つ中、キッチンで死亡しているのが見つかったナターシャ・オットさん(39)。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の症状があったナターシャ・オットさん(39)は3月20日(現地時間)、自宅キッチンで死亡しているのが見つかった。オットさんの交際相手がフェイスブックで明かし、注目を浴びている。

アメリカのレイジアナ州ニューオーリンズにある医療機関で働いていたオットさんは、新型コロナウイルスの検査を待っていた。オットさんの職場であるこの医療機関には、5人分の検査キットしかなかったからだという。

その後、オットさんはインフルエンザの検査で陰性となり、最終的に職場の新型コロナウイルスの検査キットを使ったが、オットさんは結果が返っていると交際相手に話していたという。

家族によると、彼女は健康だったという。オットさんの検査結果は、交際相手がキッチンの床に倒れているオットさんを見つける前に届くことはなかったという。

写真1 39歳女性、自宅のキッチンで死亡(コロナウイルス性肺炎診断を待つ間に)

検査結果が出るまでには5日かかるとのこと、肺に《何か》を感じると訴えていた。20日朝のメールは来たが、アンダーソンさんのメッセージに返信はなかった。その夜8時頃に彼女の自宅で、アンダーソンさんはキッチンで

亡くなっている彼女を発見した。この状況は、コロナウイルス性肺炎における第2相が発現した場合に《その転機が極めて急激で、数時間のうちに人工呼吸器が必要となり更に進行すればECMO(体外酸素交換機)を取り付けて命を長らえることになる》という事象と極めて似ている。

当初《若者は無症状あるいは極めて軽症(軽症の基準が必ずしも常識的なものではないことが、軽症とされる発症経験者の体験記で明らかにされつつあるため、無視できる程度の症状という意味で、極めて軽症と表現する)で済む、とされた》が、その後、多くは無症状〜極めて軽症であるものの、中には急速に悪い展開となり、死亡する事例が幼若〜青年期の人でも報告されるようになっていく。

### サイトカイン・ストーム

激甚な転機を知った時、私は先に述べた過激なアレルギーすなわちアナフィラキシー反応が起きた症例と考えた。しかし、その後の詳細な情報によれば《サイトカイン・ストー

ム(注1)》である可能性が高い、とのイメージが強くなってきた。サイトカイン・ストームは体の過剰な防御反応であること自体はアナフィラキシーと似ているが、注1で解説しているように、免疫を担うT・リンパ球が暴走し、体の防御反応である炎症を過剰に発することであるから、重篤な状況となった時点での主役はウイルスではない(私見)。

例えば、自衛に特化しているわが国の自衛隊が突然異常な司令官(例は悪いが悪意の他国人)の指令によって、盲目的に自国民を殺滅し続けて最後には国が崩壊してしまう、という図式を思い浮かべていただきたい。サイトカインは通常のシステムにおける通常の指令であり(指令を出す役割を果たす士官がT・リンパ球ということになる)、多数の異常な司令官が発する悪意の指令に異常・過剰反応している状態をサイトカイン・ストームと考えられよう。

## オルベスコ(シクレソニド)で コロナウイルス性肺炎に効果あり

オルベスコ(シクレソニド)という喘息の吸入剤がコロナウイルス性肺炎に有効であるという情報をインターネットで得た(写真2)。この情報は、少数とはいえコロナウイルス性肺炎患者が喘息用吸入剤の適用

により、目覚ましく改善した事例の報告であり、大きな期待が持てる。以下は、各症例の抄訳である。

**第一例(73歳・女性)**…1月20日、ダイヤモンド・プリンセスに乗船↓1月25日、香港上陸↓2月4日より咽頭痛・倦怠感・食欲不振↓2月7日より38℃の発熱↓2月8日、検査

### COVID-19 肺炎初期～中期にシクレソニド吸入を使用し改善した3例

<sup>1)</sup> 地方独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立足柄上郡院総合診療科 ICD・感染管理室長補佐  
<sup>2)</sup> 同 総合診療科部長 <sup>3)</sup> 同 総合診療科 <sup>4)</sup> 同 副院長 感染管理室長  
<sup>5)</sup> 愛知医科大学客員教授 (AMED「ウイルス性重症呼吸器感染症に係る診断・治療法の研究」) 主任研究者  
岩淵 敬介<sup>1)</sup> 吉江裕一郎<sup>2)</sup> 倉上 優一<sup>3)</sup>  
高橋 幸大<sup>4)</sup> 加藤 佳央<sup>4)</sup> 森島 恒雄<sup>5)</sup>

当院は第二種感染症指定医療機関として、2020年2月5日より新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)確定患者の受け入れを行っており、2月28日までに8名が入院した(入院治療を行う感染症病棟は、一般診療と交叉しない独立控室換気環境である)。高齢者が多く重症化率が高い中で、2月19日に行われた「新型コロナウイルス感染症への対応に関する緊急拡大対策会議」においてその有効性が紹介されたシクレソニド(商品名:オルベスコ)の吸入を、2月20日より酸素化不良・CT有所見の患者3名に使用開始し、良好な経過を得ているので報告する。症例報告に当たっては全例患者本人に説明し同意を得た。

・検査所見 (Table 1)

Hematology		Biochemistry	
WBC	4,200 / $\mu$ L	Alb	4.0 g/dL
Neut	74 %	BUN	15.6 mg/dL
Lym	19 %	Cr	0.55 mg/dL
Mo	8 %	T-bil	1.6 mg/dL
Es	0 %	AST	41 U/L
Base	0 %	ALT	23 U/L
		LDH	267 U/L
		ALP	450 U/L
RBC	426 $\times 10^9$ /L	Na	132 mEq/dL
Hb	13.8 g/dL	K	4.1 mEq/dL
Ht	38.9 %	Cl	93 mEq/dL
Plt	109 $\times 10^3$ /L	CRP	5.0 mg/dL
Coagulation			
PT	12.4 s		
Fib	5.3 mg/dL		

・画像所見

胸部レントゲン検査(2/11): 右下肺野に浸潤影を認めている(Fig.1)  
CT(2/11): 両側中下肺野にかけてGGOを胸膜に沿って認める(Fig.2)

写真2 シクレソニド(喘息用吸入剤)を使用して症状改善の3例(神奈川県立病院機構・2020年3月2日公開・問い合わせ先=岩淵敬介・森嶋恒雄と記載されている)

サンプル↓2月10日にPCR検査によりCOVID-19陽性(以降PCR陽性)↓下船・入院。

初診時は意識清明・SPO<sub>2</sub>94%(血中酸素濃度:96%以上で正常)(注2)、体温36.7℃、呼吸音軽度↓SPO<sub>2</sub>95%以上とするため酸素吸入、倦怠感強く臥床状態、摂食なし、意識朦朧(後日の聞き取りでは入院後の記憶なし)↓維持輸液、体温38℃以上維持、時にSPO<sub>2</sub>が80%台へ(体動時)↓2月19日に下痢、CT画像で肺炎像が拡大↓2月20日にシクレソニド吸入開始(2回/日)、経鼻栄養補給(経口摂取が不能なため)↓2月22日には37.5℃以上の発熱なし、SPO<sub>2</sub>改善(通常呼吸で95%以上)2月22日には経口食事が可能2月25、26日に鼻腔ぬぐいサンプルでCOVID-19陰性の結果を得て退院。

**第二例(78歳・男性)**…1月20日、ダイヤモンド・プリンセス乗船↓2月6日より乾性咳嗽、倦怠感、食欲不振、下痢、37.4℃↓2月16日、咽頭ぬぐいサンプルでPCR陽性で入院。初診時は意識清明、強い倦怠感、体温37.5℃、SPO<sub>2</sub>99%(正常)、咽頭発赤なし、呼吸器音異

常なし、禁煙中(以前は喫煙80本/日)、レントゲンで右肺に肺浸潤(軽度の肺炎)↓2月17日には38℃の発熱↓2月19日、SPO<sub>2</sub>が90%88%で酸素吸入開始95%維持↓2月20日にシクレソニド吸入開始(2回/日)↓2月21日より食欲改善(来院時より水様下痢でほとんど喫食しなかった)↓2月22日、自力呼吸室内でスクワットが可能↓2月25日、27日に咽頭ぬぐいサンプルでPCR陽性のため、シクレソニド(3回/日)を継続中。

**第三例(67歳・女性)**…1月20日、ダイヤモンド・プリンセス乗船↓2月6日より乾性咳嗽↓2月8日より倦怠感、関節痛出現↓2月9日、38.9℃の発熱、強い食欲不振、下痢↓2月16日に咽頭ぬぐいサンプルでPCR陽性、同日入院。初診所見では意識清明、体温36.4℃、咽頭発赤なし、SPO<sub>2</sub>99%、呼吸器音異常なし、レントゲンで右肺に軽度の肺炎像と気管支拡張および石灰化(結核菌非検査)↓来院時は平熱でSPO<sub>2</sub>も正常であったが、強い倦怠感を訴え横臥することが多く、食欲も不振↓2月20日にシクレソニド吸入開始(2回/日)(増悪予防の

ため)↓2月21日、聴診で肺炎呼吸器音確認、SPO<sub>2</sub>が90%に低下のため酸素吸入開始↓シクレソニド吸入治療で状況観察、2月22日にはSPO<sub>2</sub>改善(酸素吸入中止)、食欲改善、倦怠感改善↓2月25、27日にPCR陽性であるため、吸入量を増やし、経過観察中。

これらの情報に接した時に、私はコロナウイルス性肺炎の第2相がサイトカイン・ストームに起因するものであると確信した。テレビ等の報道によれば《シクレソニド》に抗ウイルス作用があることが確認されたことのほかに、《その他の吸入型の喘息薬には抗ウイルス効果がないこと》《ステロイド系の抗炎症剤は、炎症性の疾患に使用すると逆効果であることから、推奨しない》ことなど否定的な意見が専門家たちから出されていた(注3)。

抗炎症系薬剤ということは炎症を抑える効果を期待したものであり、サイトカイン・ストーム自体激しい炎症の一種であると理解したい。先に述べたように、ウイルス感染が起きて発症するまでの潜伏期が3〜5(〜7)日とされている。抗体につ

いての考察の折に触れたいが、この時期には局所免疫を担うイムノグロブリンM(IGM)が産生される。呼吸器症状や発熱、下痢などの症状が約1週間(時に10日間)続き、小康状態となった段階にはIGMレベルは相当高くなっているはずである。

この段階から、スムーズに緩解する人と、急激に悪化し、致死的な転機をたどる(第2相)患者がある。この流れを考えると、私には第2相が《増殖したウイルスの直接的な影響》とは理解できない。もちろん、新型コロナウイルスの感染が第一義の要因であることは間違いないが、第2相の段階では、ウイルスの勢力は第1相の増殖極期ほどのウイルスレベルとは思えないのである。

そこで思うのはサイトカイン・ストームの影響。もし、サイトカイン・ストームが激甚性転機の主因であるとすれば、シクレソニドがもつ抗ウ

イルス能力より《ステロイド系薬剤の抗炎症作用》が効果を顕していると理解する方が腑に落ちる。特に、吸入投与であることがこの薬剤の有効性を頭すうえて重要なポイントではないだろうか?

(文献を調べると昔から使われている漢方薬《ベルベリン製剤》が炎症性腸疾患を抑制する効果があることが記述されている。ネズミを使った実験で、炎症が、ある種のT・リンパ球がサイトカインを放出することとで起きることが明らかにされている。このサイトカインはベルベリンの投与で値が下がるのだそうである。現実はこの疾患に有効である証拠はないが、もしサイトカイン・ストームがコロナウイルス性肺炎、第2相の主因であれば、漢方薬を適正に使用することが有効であることが、将来証明されるかもしれない、と期待する。残念ながらこの推測に反する情報もある。情報の出どころは不明であるが、台湾の専門家の話として次のようなものがある。

新型コロナウイルス性肺炎では症状が出ない間に病状は進展し、自覚症状が出て病院に行った段階ですです50%肺が線維化している。このた

め症状が出てからの受診では手遅れである。悪化すると肺胞の組織が線維化して難くなるため、10秒間息を止めて咳が出ない・息切れがしない等がないことを確認すべき、ということである。真偽は分からない。しかし、線維化というのは間質性肺炎の末期像であり、この時期に至ると回復が難しい。組織病理像を思い浮かべると、回復が困難であることがうなずける)

### 抗ウイルス剤

先週来、報道で《アピガン》《レムデシビル》という薬剤の名前に接する機会が多かった。1月末頃にはこの新型コロナウイルスに対して有効な薬剤を既存のものから探し出そう、という働きがしばしば話題にされていた。当初は抗エイズウイルス薬剤と抗インフルエンザウイルスを併用すると有効だとか、エボラ出血熱に対する薬剤や抗マラリア剤がこのコロナウイルスに有効である、といった報道がなされていた。

4月17日のAnswers News(製薬業界で話題のニュースがよくわかる)というサイトを引くと、世界で

開発されている新型コロナウイルスの治療薬やワクチンの開発ターゲットと現在の状況がわかる。その中で注目したのが先に挙げた抗RNAウイルス抑制剤・アビガン（ファイビラビル・富士フイルム、富士化学）と抗喘息薬オルベスコ（シクレソニド・帝人ファーマ）である。その他にも武田製薬が開発を表明した（4月6日）高度免疫グロブリン製剤や中外製薬が開発した、抗サイトカイン・ストーム剤（アクテムラ）をP3試験予定など、このウイルスに起因する疾患に対する治療薬（感染抑制や症状の緩和・緩解を目的とする）が続々とリストに挙げられている。この中で、中国や米国で1000件以上の治験がなされたアビガン（早期に治療すれば70%は治癒するという）に対して、4月30日号の週刊新潮の特集で「アビガンは劇的に効いた」患者の声にも「厚労省が使わせない」という記事が掲載されている（写真3）。その要旨を以下にまとめた。

《都内の50歳代患者の話として、40℃近い熱が続いていたのに、アビガン投与の当日に効果が出た。その経過では、3月末に38・6℃の発熱

3日間。かかりつけ病院でレントゲンによりコロナ陰性だろうとのこと。総合病院でも受付で、コロナ検査はできない」とのこと。港区の大病院でレントゲン撮影・CT検査の結果、新型コロナウイルスの疑いありで、PCR検査を受けられた。結果陽性。4月にこの大学に入院。マリア薬無効。HIV薬は体質に合わず。その後、アビガン投薬で著効が現れた。（中略）下痢、尿酸値上昇、催奇形性あり、という副作用の記述）。この患者がなぜ最初からアビガンを使わなかったか？と思ひ尋ねたところ「担当医が厚労省に申請して許可が出るのに時間がかった」とのことであった。これに対しての政府関係者の意見は「アビガンは治験と医療機関による観察研究中であり、アビガンを使う場合、適用外使用のため、倫理審査などの手続きが煩雑で、時間がかかるという側面があるが、しかしそれよりも個性相は副作用を恐れるあまり、消極的になっている。ドイツをはじめほとんど輸入して積極的に投与する流れなのですが」（中略）北村義浩日本医科大特任教授の話として「治験は96例を集めるまで実施。終

了予定は6月末。感染者へのアビガン投与で軽症者の9割、重症者の6割に改善効果がみられたという結果があり、現状なら厚生省は幅広く使用できるような特例を認めてもいいのではないかと」という。ここでいう軽症とは、週刊新潮の事例、石田純一氏の経験談などであるように、一般常識的にはかなりの症状で、自律呼吸ができる場合は軽症扱いであり、人工呼吸器を使用しないと生きられない状態を重症と分類している。

トリアージ（症状による分類）で軽症とされ、自宅療養を指示された50代の感染者が急激な転機で死亡したというニュースが昨日（4月23日）あった。医師の電話による問診では緊急性を感じなかった事例だという。世間で起きている不気味な危機意識はこの軽症から死亡という究極の結果への展開がいつ誰に起きるかわからないことに起因していることは間違いあるまい。この空気を変えるためには、医療のマニユアル化が必須であり、その



写真3 4月30日号の週刊新潮

ためにはパンデミックになるかもしれないという時点で、医師による諮問委員会が適正な戦略を立て、これが正しいという確認を確実にするために、専門委員会と並行して、経済を診断する専門家（経済評論家だけでなく、経済を代表する経営者を含めることが必須）の検証を経て、政治家への正しいレクチャーがなされて、政治家による方針の下に組織が形成されている必要があった。

いま世間には、安倍首相と行政が適正な方向へと流動的に適応している、というより右往左往しているように見える、という意見が流れている。私にもそのように見える。私が武漢市の肺炎について、最初に中国で意見を述べたのは1月15日過ぎ。その時点で疾病がパンデミックに広がることは予想できたが（世界での感染実態は予想とそれほど異ならない）、世界中がいまのような混乱という経過になることは想定できなかった。

## 疫学・ウイルス学

私たちの業界で当たり前のように語られるIB（伝染性気管支炎）で

は、感染を未然に防ぐことを目的とした防疫は行われていない。私たちのターゲットは《どのようにIBと折り合うか、感染を許しても被害はないように!!》というものである。最近になってようやく、新型コロナウイルス肺炎を駆逐することは不可能である、共存する道を探そう、折り合うためには3年かかる、という意見が専門家（医師）から出るようになった。私に言わせれば時間がかかりすぎである。

疫学的な解決のために：次回はこの疾患と折り合うためのツールとしての抗体を取り上げて、全体を総括してみたいと思う。

注1 サイトカイン・ストーム・サイトカイン放出症候群、または急性輸注反応は抗T細胞抗体等の抗体医薬品を投与した際に起こり得る即時反応型の副作用であり、アナフィラキシーとは異なる概念。血中に炎症性サイトカイン（cytokine）は、細胞から分泌される低分子のタンパク質。細胞間相互作用に関与し周囲の細胞に影響を与える。放出する細胞によって作用は変わる（等が放出され、悪寒、悪心、倦怠感、頭痛、発

熱、頻脈、血圧変動等の種々の症状が起る。重症の病態をサイトカイン・ストームと呼ぶ。投与されたある種の薬剤が特殊な白血球と結合して、T細胞等が死滅する前に活性化されてサイトカインを放出することです生ずる現象である。放出されるサイトカインはインターロイキン（IL）、インターフェロン（IFN）、腫瘍壊死因子（TNF）等であり、全身性炎症反応症候群と同様である。2011年にはサイモグロブリン（血清由来薬剤）使用例で肺水腫を惹起した事例が報告され、サイトカイン症候群が原因の1つである可能性が指摘された。薬剤の投与量を減らすことで症状は大きく軽減される。また、事前に抗ヒスタミン薬や重症例ではステロイド系抗炎症薬を静脈内投与することも軽減できる。しかし、ステロイド系抗炎症薬の投与を行うと治療効果は減弱する。（参考資料：ウィキペディア）

注2 SpO2（血中酸素濃度・酸素化）：血液中の酸素の濃度指標である（ちなみに、私の場合では呼吸を1分間止めるとSpO2値が略々98から90へ低下、さらに90→100秒止めた場合80→78に下がる。Sp

O2値が90ではやや息苦しい程度であるが80を下回ると、今にも死にそうな気がする。SpO2値80以下では酸素吸入が必要であることが実験できる。この段階で意識が朦朧とするのも当然であろう。

注3 ステロイド系薬剤・ステロイド系の抗炎症薬は副腎皮質ホルモンの糖質コルチコイド、合成糖質コルチコイドのことである。ステロイドは非常に優れた抗炎症作用を持つ一方、免疫抑制作用や副腎萎縮、胃腸障害、白内障、緑内障、ムーンフェイスなど多くの副作用も持つ。長期間にわたってステロイドを大量投与することにより副腎萎縮が生じることがあり、急にステロイドを中止することによって副腎不全を起こすことがある。

訂正とお詫び  
本誌4月25日号の新連載「コロナ肺炎に思う」の23頁最終行から24頁にかけて「MARS」とあるのは「MERS」の誤りでした。訂正しお詫び申し上げます。