

## コロナウイルス感染 arXiv (3) 2020 年 4 月 2 日

主として私のアドレスブックに載っている方々に、『コロナウイルス感染 Kinetics』を 2 回お送りしました。皆さんからご好評をいただき（お世辞をまともに受け取るのは私のよいところの一つです）、さらにたくさんの情報が寄せられてきました。そのような情報を、私一人のところに留めておくのはもったいないので、皆さんと共有の場にしたいと考えるようになりました。

とすることで、今回から、タイトルを『コロナウイルス arXiv\*』に変えました。Kinetics に止まらず、COVID-19 に関する情報を適時発信することにしました。情報は、あくまで私個人の興味と判断、そして責任で選んだものです。コメントも、冷静に、自分自身の言葉で書きます。独りよがりかもしれませんが、そんな間違っていないと思います(この自信も私のいいところの一つです)。Please trust me.

\*“arXiv”は、1990 年代初めに設立された、数物系の未発表論文の投稿サイトです。

有用な情報をご紹介したいので、皆さんからの情報提供をお待ちしております。

### 目次

1. BCG 旧西ドイツ vs 旧東ドイツ、イラン vs イラクの違い
2. 対数計算の重要性
3. 降圧剤 ACE-II, ARB はやめるべきではない。
4. Mt.Sinai 病院における COVID-19 回復患者の血清を用いた臨床試験
5. NY の病院の現場

情報提供者： 仲野徹(阪大医学部)：ドイツの BCG

本間美和子(福島医大)：BCG、抗体療法(ABC ニュース)

黒木亜紀(昭和大学医学部)：ACE-II、ARB 降圧剤

上原至雅(元国立感染症研究所)：世界のコロナ情報

古川洋一(東大医科研)：NY の救急病院

### 1. BCG 旧西ドイツ vs 旧東ドイツ、イラン vs イラクの違い

私は、東北大の結核の研究所(現東北大加齢医学研究所)で研究を始め、その後も東大伝染病研究所(現医科学研究所)で定年まで研究をしてきました。専門はがんですが、感染症にも興味を持ち、コレラ毒素の研究を行い、バングラデッシュでコレラ病院

(ICDDR) の訪問したこともあります。個人的な理由もあり、結核そして BCG にも関心がありました。そして今、意外な展開で BCG と遭遇しました。

BCG に関して素晴らしいサイトがあります。Jun Sato 氏による次のサイトです。

<https://www.jsatonotes.com/2020/03/if-i-were-north-american-european-austral.html>

Sato 氏はビジネス関係の人のようです(最初に彼の自己紹介が載っています)が、医学的に見ても素晴らしい分析をされています。以下は、“jsatonotes”から得た情報を基にしています。

Sato 氏のサイトで、目を引いたのは図 1 です。このドイツの地図を見ると、30 年以上前のドイツが西と東に分かれていた頃を思い出す人もいると思います。色の濃いところが西ドイツ、薄いところが東ドイツです。ベルリンが東ドイツのなかに島のように浮いているところまでそっくりです。実は、これはコロナの感染を示す地図なのです。旧東ドイツでは、州あたり 100 人以下の感染者に対し、旧西ドイツでは 1000 人から 10000 人の感染者がいます(この差は人口の差でないことは証明されています)。さらに人口 10 万人あたりのコロナによる死亡者では、旧西ドイツは 0.35、それに対して旧東ドイツは 0.11 です。ベルリンは中間の 0.21 になります。ベルリンは東ベルリンと西ベルリンの合体ですので、中間の数字ながらも不思議ではありません。

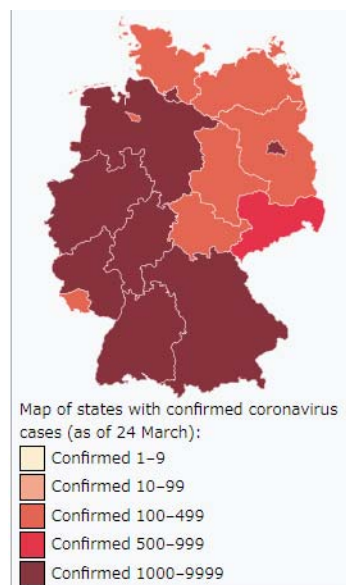


図 1：旧西ドイツと旧東ドイツでは、COVID-19 の感染者、死亡者に大きな差がある。この図は Wikipedia に掲載されている。なお、Wikipedia は、世界各国のコロナ感染について、同じタイトル“2020 Corona pandemic in [country]”、同じフォーマットで詳細な報告をしている。日本の現状も詳しい。

何故、東と西の違いが 30 年以上たった今、コロナ感染の分布となって現れてきたのでしょうか。それは、BCG ワクチン接種とその株の違いだと思います。東ドイツではソ連の BCG 株を用い、西ドイツでは、Western Europe 株を用いていました。(東西の統一)ドイツは、1998 年に BCG をやめてしまいましたので、20 年前の BCG の株の差が今にも残っていたこととなります。

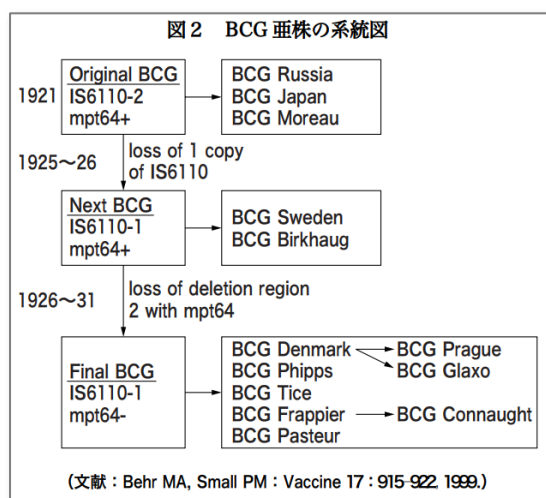


図2 BCG 亜株の系統樹。1921年の Russia 株、日本株、Moreau 株(Brazil)第1期株から、次々に亜株が作られていった。ヨーロッパで広く使われていたのは Denmark 株である。

本間美和子先生(福島医大)の情報によると、「日本で使用の BCG の元株は Calmette 原法に忠実に従い、牛胆汁で菌凝集を防ぐ馬鈴薯培地で継代 172 代目の freeze dry が Seed Lot Tokyo 172」とのことです。寒天培地の前、Koch の時代はジャガイモを培地に用いていたという話を思い出しました。

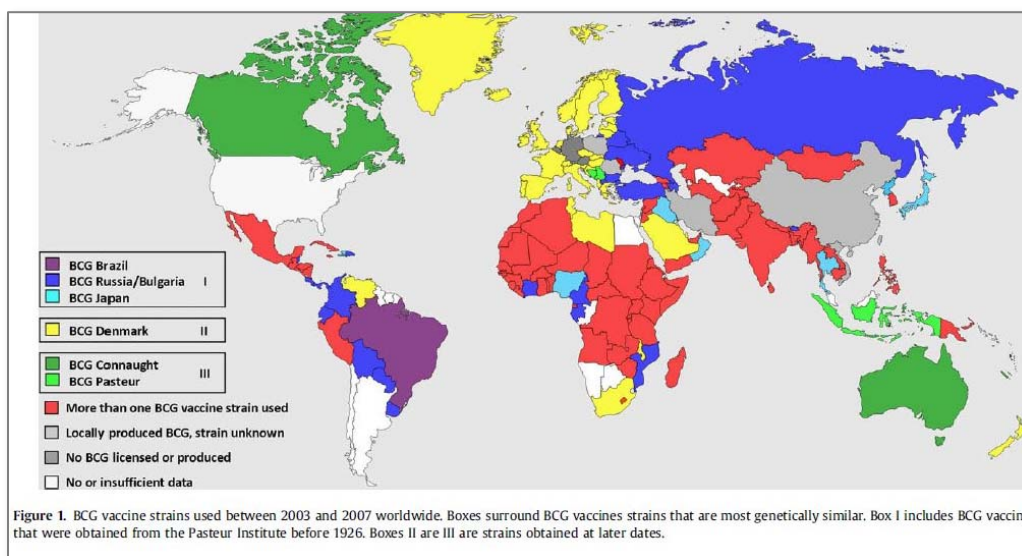


図3. 使用した BCG 株の世界分布 (<https://doi.org/10.1016/j.tube.2009.03.002>)

図3は、使用 BCG 株の世界分布です。国によって使用株が違うことが分かります。前回、スペインとポルトガルというお隣同士の国の差について述べましたが、イランとイラクの間にも違いがあります。イラクは日本株を用いていたのに対し、イランは現地株を用いたようです。イランとイラクの人口 100 万人あたりの感染者数と死亡者数を比べると、イランはイラクの何十倍もの差があります(表 1)。その一方、日本とイラクの数字は驚くほど似ています。イラクと日本を結ぶもの、それは BCG ワクチンの日本株です。

表 1

イラン、イラク、日本の人口 100 万人あたりの感染者数と死亡者数。4 月 1 日現

	感染者	死亡者
イラン	567	36
イラク	19	0.5
日本	18	1.0

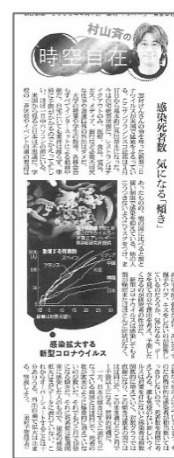
(<https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>)

ただ、注意しておかねばならないのは、このような比較データは疫学的証拠としては、非常に弱いことです。興味深いし、研究のヒントになることは確かですが、さらに、より精度の高い分析、たとえば、コントロール群の設定、追跡調査などが必要です。今出来るのは、介入実験です。日本は、効果のある(と思われる)BCG株を持っているのですから、たとえば、ハイリスクグループである医療従事者を対象に介入実験(ブースター投与)を直ぐにでも開始すべきです。もし日本株が有効であることが証明されれば、日本の貢献として歴史に残るでしょう。

## 2. 対数計算の重要性

これまで、コロナ感染の Kinetics を解析するには対数計算が重要であることを強調してきました。4月1日の朝日新聞に UC Berkeley の村山齊先生が、同じ趣旨のコラムを書いています(図4)。

図4 村山齊のコラム(朝日新聞4月1日朝刊)。記事中のグラフは、本レポート第一回の図3と同じ。

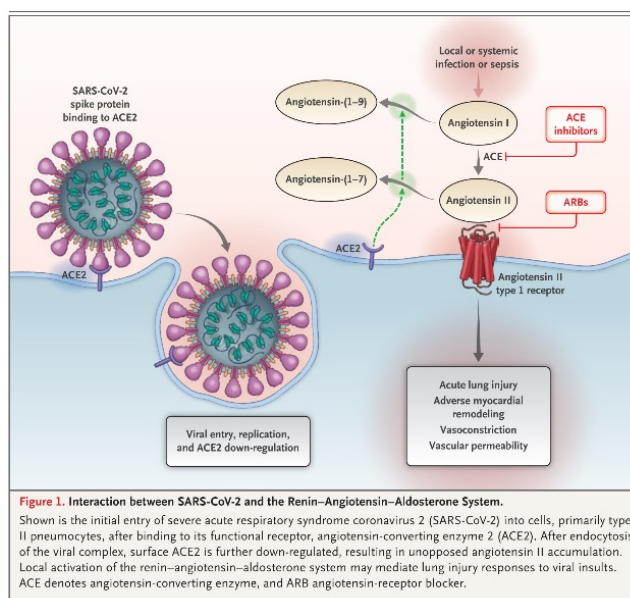


札幌医科大学のホームページには、世界 159 カ国の感染者、死亡者数の推移についての非常によく出来たグラフが載っています。特徴は、対数グラフであること、人口 100 万人あたりで補正してあること(国の人口に関係なく比較が出来ます)、さらに、カーソルを当てると数字がしめされるインターアクティブな図です。このデータについては、上原至雅先生(元国立感染症研究所)に教えていただきました。

[https://web.sapmed.ac.jp/canmol/coronavirus/index\\_e.html](https://web.sapmed.ac.jp/canmol/coronavirus/index_e.html)

## 3. 降圧剤 ACE-II, ARB はやめるべきではない。

血圧は、Renin-Angiotensin-Aldosterone System(RAAS)と呼ばれる系によって調整されています。SARS ウイルスとその仲間である COVID-19 は、ACE-II (Angiotensin-converting enzyme II) をレセプターとして結合し、細胞内に入ることが分かっています(図5)。ACE-II 阻害剤及び ARB(Angiotensin II Receptor



Blocker)は、カルシウム拮抗剤と並ぶ代表的な降圧剤として広く使われています (Novartis 事件は、ARB 製剤の Diovan 販売拡大を目的に仕組まれた研究不正です)。

図5 RAAS系。COVID-19は ACEII をレセプターとして細胞内に侵入する。降圧剤 ACEII 阻害剤と ARB は、この経路で重要な位置を占めている。しかし、これらの降圧剤が COVID-19 の感染を助けるという証拠はない。

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr2005760?query=RP>

このため、COVID-19 予防のためには、ACEII 阻害剤と ARB は服用をやめるべきという意見がありました。しかし、最近の NEJM 論文(図 5 URL)は、その可能性を示すデータは不十分であるため、この二つの降圧剤をやめるのは、かえって危険であると警告しています。この論文は、私が ARB を服用しているのを気にしているのではないかと心配した娘の黒木亜紀(腎臓内科医)が送ってきました(本当は何も心配していませんでした。逆に阻害剤なので安心と思っていました)。

### 3. Mt.Sinai 病院における COVID-19 回復患者の血清を用いた臨床試験

中国で回復患者の血清による抗体療法を行っているというニュースを聞いたことがあります。本間美和子先生から、NY の Mt Sinai 病院における患者抗体を用いた臨床試験についての ABC 放送の番組を教えてくださいました。このニュースに続いて、NY の Cuomo 知事のコロナ戦争に激励する素晴らしい演説があります。

<https://abcnews.go.com/WNT/video/mt-sinai-tests-experimental-treatment-covid-19-69846726>

### 4. NY の病院の現場

古川洋一先生(東大医科研)に教えていただいた NY のコロナ治療最前線から、救急科の医師のレポートです。4月1日の羽鳥モーニングショーでも紹介されていました。日本でも、あと1-2ヶ月でこのような状態になるかもしれません。恐ろしい話しです。

<https://www.youtube.com/watch?v=pGKWARC56Ws&feature=youtu.be>