

## コロナウイルス arXiv(24) 2021年2月18日 黒木登志夫

いよいよ、ワクチン接種が始まりました。最初が医療従事者、次に高齢者というのは、(高齢者の一人として)ありがたいと思います。その一方、イギリス、南アフリカ、ブラジルの変異ウイルスが日本に入ってきて、市中感染を広げつつあります。変異ウイルスの感染拡大速度を考えると、ワクチン接種は変異ウイルス対策には間に合わないでしょう。3月に変異ウイルスが爆発的に増えて、第四波になるのではと心配です。今回は、現在の最大の問題であるワクチンと変異ウイルスについて詳しく取り上げます。

明るいニュースは大村智先生の Ivermectin が COVID の治療だけでなく、予防になるのではというデータです。Ivermectin が、ワクチンのように予防に使えるとなると、地球上の COVID 克服に大きな貢献をすることになります。今回は、Ivermectin だけではなく、阪大グループが開発した Tocilizumab, トランプ大統領が使用した抗体療法など、治療法の進歩についても報告します。

シンガポールは、COVID 対策で効果を上げていますが、その信じられないくらい厳しい対策をシンガポール国立大の伊藤嘉明先生に報告してもらいました。また、弘前大学が開発した冬でも室温を落とさない効果的な換気法についても紹介します。

これらの報告で、すでに 24 ページにもなりましたので、日本の感染動向 ( $R_t$  値など) は次回にまとめて報告します。

写真：俗世界のコロナとは無関係の富士山。2月18日朝、自宅(川崎市、多摩川近く)バルコニーから撮影(90km 離れています)。望遠レンズ、PL フィルター使用。



### 目次と要約

#### A. ワクチン

Pfizer ワクチンが承認されました。しかし、日本人は世界で最もワクチンを信用していないことが、149カ国の調査で明らかになりました。南ア、ブラジル変異ウイルスにはワクチンは効かないように言われていますが、ウイルス学者は意外に楽観的のようです。

#### B. イギリス、南アフリカ、ブラジルの変異ウイルス：新たな脅威

変異ウイルス、特にイギリス変異ウイルスは世界に広がっています。ロンドンのデータを見ると、その感染スピードに驚くほどです。日本ではすでに市中感染が始まっているので、3月4日が心配です。

### C. COVID 治療薬の進歩

FDA が承認した治療薬は Remdecivir のみですが、Ivermectin、Tocilizumab の純国産治療薬が有望視されています。特に Ivermectin は、治療薬としてだけでなく、COVID 感染の予防効果も明らかになってきました。加えて、抗体治療も次々に発表されています。

### D. 換気と寒さ対策は両立できる (換気方法の実験結果から)

講義室の換気法として、常時窓開け、あるいは 30 分に一回の全開が推奨されていますが、弘前大学は換気装置あるいは、対角線上の窓開けで換気と寒さ対策が両立できることを証明しました。この方法は、冷房の効果的使用にも応用できます。

### E. シンガポールの厳しい COVID 対策

シンガポールは COVID 対策に成功している国の一つです。人数を守らずに BBQ をしてただけで国外追放になるなど、厳しい対策について、シンガポール国立大学がん研究所の伊藤嘉明先生(元京大ウイルス研所長)に寄稿していただきました。

### F. コロナ秀歌、秀句、川柳

#### 情報提供者

黒木亜紀(昭和大腎臓内科) : Pfizer ワクチン認可

大村智(北里大) : Ivermectin

馬場錬成(21 世紀構想研究会理事長) : Ivermectin

渡辺淳平 (弘前大学事務局長) : 換気と寒さ対策の両立

伊藤嘉明(シンガポール国立大学) : シンガポールの COVID 対策

コロナウイルス arXiv は、『山中伸弥による新型コロナウイルス情報発信 (<https://www.covid19-yamanaka.com/cont2/main.html>)』に転載されております。転送は自由です。

中公新書『新型コロナの科学-パンデミック、そして共生の未来へ』は、発売2カ月で5刷33,000部に達しました。日経新聞の書評の効果大です。10部以上購入される方には、著者割引価格(20%引き)でお送りします。

.....

## A. ワクチン

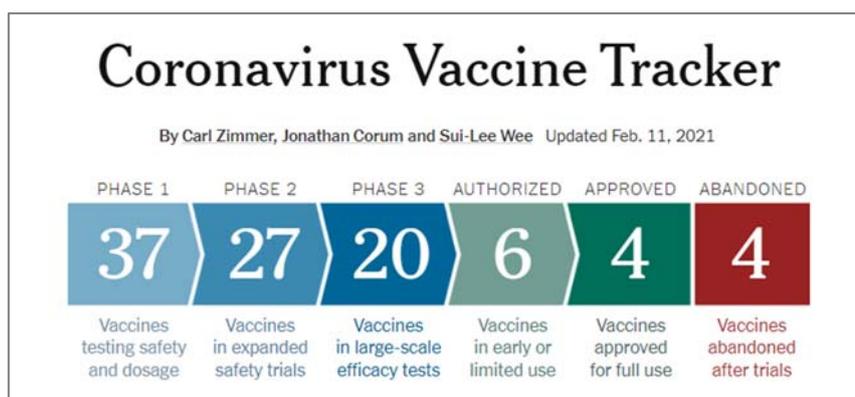
### (1) ワクチンの開発状況

NY Times によると、2月11日現在、COVID ワクチンはすでに認可 (approved) されたワクチンが4種ある (図1) (1)。

- Pfizer BioNTech (BNT132 b 2) Efficacy 95%
- Moderna (mRNA-1273) Efficacy 94.5%
- Oxford AstraZeneca (AZD 1222) Efficacy 82.4%
- Sinovac (approved in China) Efficacy:50.38%

図1

COVID ワクチン開発状況。承認された (approved) ワクチンは上記の4種。その他にもすでに使われているワクチン (in early or limited use) が6種、さらに第3相、第2相、第1相試験中のワクチンが続く (1)。



## (2) 日本でもワクチン接種が始まった

2/17 から日本でも Pfizer ワクチンの接種が始まった。すでにイギリス変異ウイルスの市内感染が静かに進行しているので、もっと早く始めてほしかった。しかし、アジア人に対する安全性、有効性に関する Pfizer のテストは不十分であったので、仕方がなかったと思う。短期間(2 カ月)で、データを出した努力に感謝したい。(多くの国は自国での検査を行わずに実施している)。

Pfizer ワクチンの第 III 相臨床テストは、4万1100人を対象に主として、アメリカ、アルゼンチン、ブラジル(いずれも流行国)で行われたが、アジアの国は入っていない (2, 3)。人種別に見ると、

- Asian : 5%
- Black:10%
- Hispanic/Latiano:26%
- Native American: 1.0%

残りの 58% は、White である。

このため、アジアのアジア人を対象にした有効性と安全性のテストが欠かせなかった。

国内の第 I 相 + 第 II 相のテストに基づき、ワクチンの重要事項は添付文書に書かれている (4) (図 2)。

対象：20 歳—85 歳

- 接種群：116 例          中和抗体価    524.5
- プラセボ群：40 例      中和抗体価    10.6

ワクチンは中和抗体を作っていることが分かる。このデータから有効性が確認できる。

一方、副反応は、

- 疼痛 (84.3%)
- 疲労 (62.9%)
- 頭痛 (55.1%)
- 筋肉痛 (37.9%)
- 悪寒 (32.4%)
- 発現率は 1%未満には、インフルエンザ様症状や多汗症、浮動性めまい、口腔咽頭痛、リンパ節症などもあるがっている。いずれも、軽度の反応であり、2, 3 日で収まるであろう。利益と不利益を比較すれば、圧倒的に利益が大きい。

図 2 Pfizer ワクチン(商品名コミナティ)の添付文書 (4)。市販薬を含めて、すべての薬についている添付文書は、薬事承認の最重要文書の一つである。薬に関する重要事項はすべて添付文章に書かれている。



重篤な副反応としては、アナフィラキシーショックと抗体依存性感染増強 (ADE) がある。前報で報告したように、アナフィラキシーショックの頻度は非常に低く (0.0011%)、対応策も確立している。ADE は、中途半端な抗体ができて、それを介して免疫細胞に感染が広がる重篤な副作用であるが、すでに接種を受けた 1 億 1000 万人 (2 月 15 日現在) に、報告がないので安心してよい。

### 1 バイアルから 5 人か 6 人か

Pfizer ワクチンは、1 バイアルから 6 人分が注射できるとメディアは繰り返し報道し、われわれもそう信じてきた。それが、日本の注射器では 5 人分しかとれないことが最近になった分かった。貴重なワクチンの 16.6%が無駄になるのだ。その原因として、注射針をつける先端部分にデッドスペースがあるためという説明であった。私は (ネズミに注射するために)

ツベルクリン(1cc)注射器を長年使っていたが、このことには全く気がつかなかった。

図3 Pfizer ワクチンのバイアル。5回分と明記されている(赤丸)。ウィキペディアから。

テレビの画面に映るバイアルを注意してみていたところ、「5 doses」と書いてあるではないか(図3)。Pfizerは、最初から5人分として製造していたのである。先行している国でデッドスペースのない注射器を使えば6人分とれることに気がついたのであろう。厚労省はもっと早く情報を入手して対策を打つべきであった



ところが、添付文書(図2)には、一回0.3ml、6回分と書いてある。

しかし、2/17、注射当日のテレビに映ったバイアルは依然として「5 doses」のままである。信じられないことに、Pfizerがこのような基本的なことで、混乱していたのだ。日本でも大急ぎでデッドスペースの内注射器を量産してほしい。テルモならできるはずだ。

#### 何故筋肉注射なのか

日本では、注射は皮下注射が基本である。何故か。点滴が普及する1970年代以前、小児には点滴代わりに、大腿四頭筋に大量(50ml)の補液を筋肉内注射することがあった。それにより、大腿四頭筋に萎縮が生じ、裁判になった。以来、日本では皮下注射となった。ワクチンは、添付文書には筋肉注射と明記されている。なお、筋肉注射では、痛覚のある皮膚と筋膜に針を刺すことになるが、2回痛みを感じる人はいない。

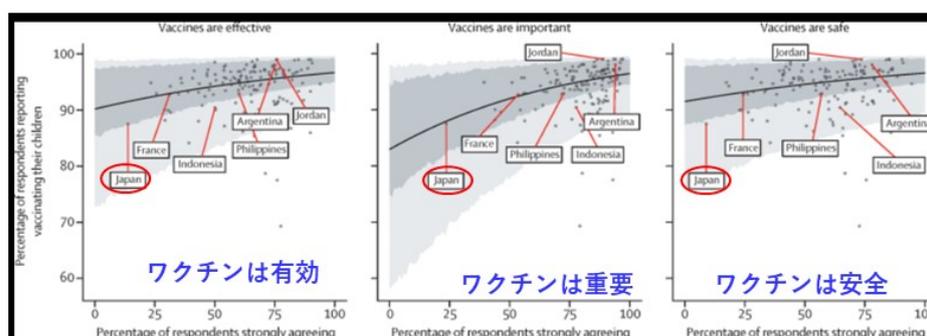
#### 日本人は世界でも一番ワクチンを信用していない

世界の国々のワクチンに対する信頼度を調査した報告がある(5)。2015年から2019年まで、149カ国の28万4000人を対照に、ワクチンの有効性、重要性、安全性について調査した論文がLancetに発表された。日本人は、驚いたことに、世界で最もワクチンに懐疑的であることが分かった。安全性に疑問を持つ人は8.9%、有効性に疑問を持つ人は14.7%であった。いずれもは、149カ国の中で最下位である。ワクチンの安全性、重要性、有効性に同意する人も一番少なく、20%以下である(図4)。(因みにGender gapは世界121位。それより低いことになる)。

何故、日本人はこれほどまでにワクチンを信用していないのであろうか。ランセット論文は、その一つの理由として、厚労省がHPVワクチンについて推薦を取りやめたことがあるとしている。それによって、HPV(子宮頸がんウイルス)ワクチン接種率は70%から0.6%まで低下したという。

少しでも副作用が出ると、メディアが大騒ぎをする傾向はいまだにつづいている。今回のCOVID ワクチンについても、メディアは、副反応をあえて強調したり、危険でないとは言えない、医師でも受けない人がいるなどと報道しているが、そのような情報に惑わされずに安心してワクチン接種を受けるべきである。

図4 ワクチンの有効性(左)、重要性(中)、安全性(右)について、同意する人の%(横軸)。日本人は149カ国中最低である(5)。

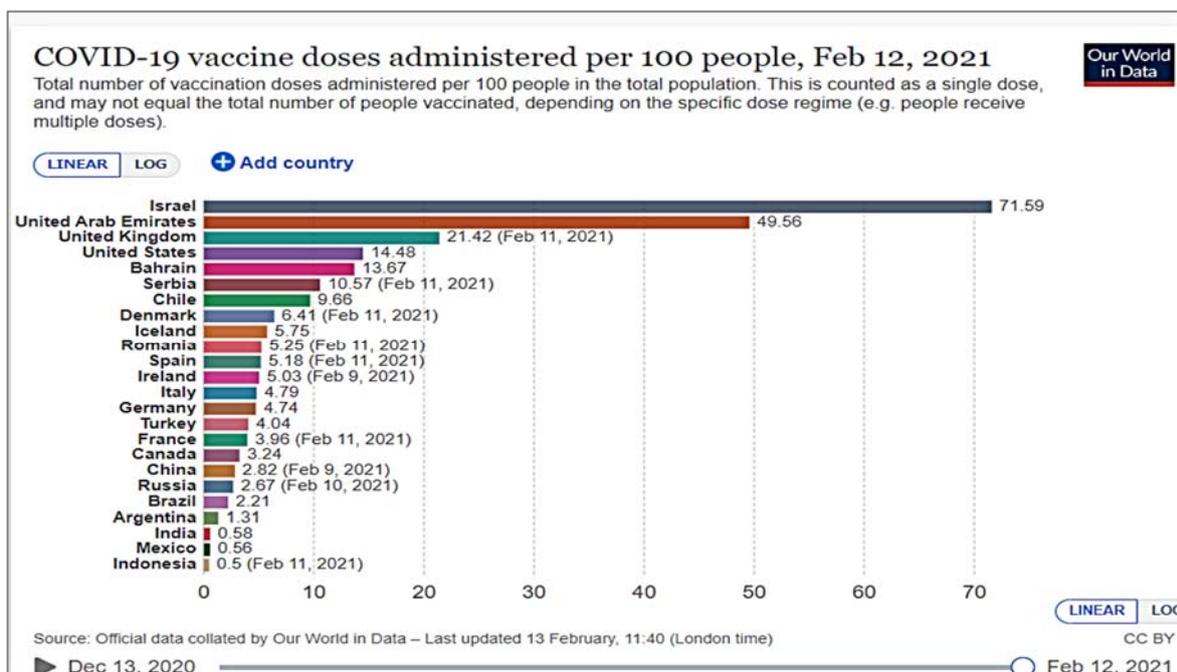


ワクチンには二つの意味がある。一つは、個人を守ること、もう一つは集団免疫によって接種していない人も含めて、集団を守ることである。インフルエンザワクチンは、個人を守る側面が大きい、麻疹ワクチン、ポリオワクチン、天然痘ワクチンは、集団を守ってきた実績がある。COVID ワクチンは、個人を守るとは確かでも、集団免疫の評価はまだできていない。しかし、もし、集団免疫が成立すれば、ワクチンを打っていない人も守られることになり、ウイルスを駆逐する第一歩になる。これまでの経験から、ワクチン接種が始まった国では、ワクチン否定論が下火になり、みんながワクチンを受けるようになるという。日本でもそのようになることを期待したい。

## (2) ワクチンの接種状況

2月12日現在の世界のワクチン接種状況を図5に(6)。一番進んでいるのはイスラエルで、すでに71.6%の人が接種を受けている。アメリカはバイデン大統領が一生懸命にワクチン接種を勧めているが、まだ14.5%に過ぎない。イギリスは21.4%、他の大部分の国は10%以下である。ワクチンの有効性95%、集団免疫に必要な免疫保有者数60%とすると、イスラエルはすでに集団免疫を獲得していることになる。

図5 世界のワクチン接種状況。単位は接種者の人口あたり%。イスラエルは人口の70%以上がワクチン接種を終えている(2月12日現在)。Our world in data から (2)。

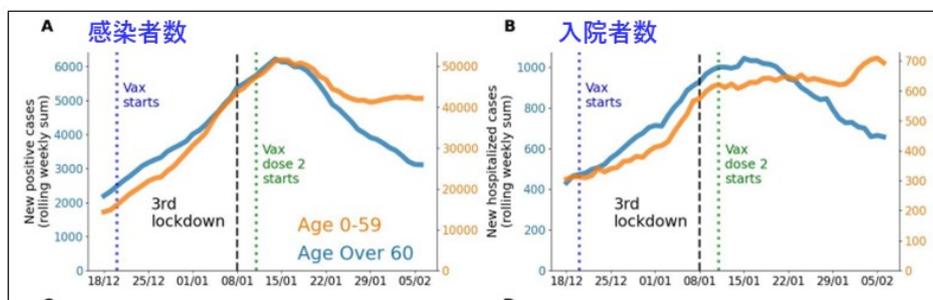


### イスラエルのワクチン効果

実際、イスラエルでは、感染者は減少しているのであろうか。イスラエルの Weizmann 研究所などからの報告を図6に示した(7)。図に見るように、60歳以上の高齢者(青線)では、2回目のPfizerワクチン接種後、感染者は49%、入院者は36%減少している。しかし、59歳以下の年齢層(赤線)では、感染者は18%減少したに過ぎず、入院者は逆に増えている。

このデータはワクチン接種が感染を抑制していること、特に高齢者に効果があることを示している。しかし、何故、50歳以下で入院が増えたのかは分からない。もう一つ考慮すべきは、3回目のロックダウンが2回目のワクチンの少し前に始まっていることである。このレポートの問題は、非接種の対照がないこと、および観察期間が短いことである。いずれにしても、これは予備的な real-world の成績であり、今後の追跡に期待したい。

図6 イスラエルのワクチン接種者の感染者(左)と入院者(右)の推移(7)。60歳以上は青線、59歳以下は赤線。



### (3)変異ウイルスにワクチンは有効か

前報で、イギリス変異株 (B.1.1.7) に対しては、Pfizer, Moderna が有効であるというデータを紹介した。しかし、B1.1.7 にさらに変異の加わった南アフリカウイルス (B.1.351) とブラジルウイルス (P.1) には、無効という報告がメディアに発表されている。この問題について、Science 誌のレポーターの Kai Kupferschmidt が現状をまとめている (8)。

- Pfizer、Moderna ワクチンは、南ア変異ウイルスに対しては、11-33 倍効果が低い。
- ブラジル変異-ウイルスに対しては、6-200 倍効果が低い (データのばらつきは、用いた抗体の差)。
- ワクチンは力価が高いので、それでも十分だという。
- Mount Sinai 病院の専門家は、ワクチンは抗体だけでなく T 細胞も活性化するので、心配はないと楽観的である。抗体価が低くなっても影響は少ないという。
- Moderna は、より効果的にする方法として、3 回目のワクチン注射(booster)の Phase 1 テストを始めるという。3 回目には、通常のをワクチンを使うが、変異に対応するワクチンを使うことも考えている。
- 二社だけでなく、たくさんのワクチンを開発するのも重要である。
- 大事なのは、現在あるワクチンを普及し、感染を防ぐことである。感染者が少なくなれば、さらに変異する機会も少なくなる。

### 引用文献

- (1) [Covid-19 Vaccine Tracker Updates: The Latest - The New York Times \(nytimes.com\)](https://www.nytimes.com/2021/01/27/health/covid-19-vaccine-tracker.html)
- (2) <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-an>
- (3) [Coronavirus COVID-19 Vaccine Update: Latest Developments | Pfizer](https://www.pfizer.com/coronavirus/covid-19-vaccine-update)
- (4) [000738743.pdf \(mhlw.go.jp\)](https://www.mhlw.go.jp/content/000738743.pdf)

- (5) de Figueiredo, A. et al Lancet 396, 898, 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31558-0. Epub 2020 Sep 1
- (6) [Coronavirus \(COVID-19\) Vaccinations - Statistics and Research - Our World in Data](#)
- (7) [Rossman, H. et al medRxiv 2021.02.08.212511325 Patterns of COVID-19 pandemic dynamics following deployment of a broad national immunization program \(medrxiv.org\)](#)
- (8) Kupferschmidt, K. Science Jan. 26,2021

## B. 変異ウイルス

### (1) ウイルスの変異するとき

イギリス、南アフリカ、ブラジルなどから変異ウイルスが報告されると、これらの国に何か特別な事情があるのかと思うであろう。しかし、変異が起こったのはたまたまであり、ウイルスの変異はどこでも起こりうる。変異についての基本事項をまとめておこう。

#### ① 感染者が増えると変異も増える。

変異は、ウイルスが増殖（複製）しているときにしか起きない。ウイルスは身体の外では複製できないので、変異が起こるのは感染者、感染動物の体内だけである。特に、免疫の状態などで、感染が長く続くと、変異の機会は多くなる。実際、B.1.1.7 は免疫抑制剤を使っていたリンパ腫の患者で変異したという (1)。ヒト以外の動物感染も変異の機会である。

#### ② 変異は月に2回程度の頻度で起こる。

#### ③ 変異はランダムに起こる。

大部分の変異は、ウイルスの性状に影響しないような無害な変異である。あるいは変異のために死んでしまうウイルスもある。

#### ④ 感染力が強くなった変異が生き残る。

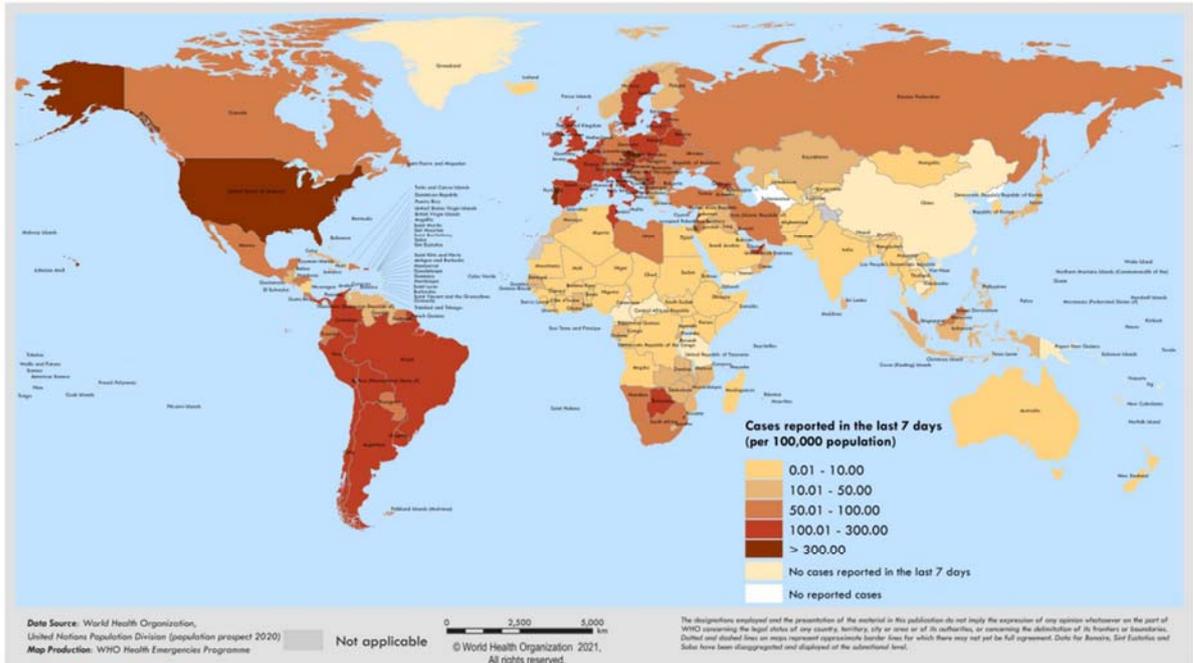
感染力の強いウイルスが弱いウイルスを押しつけて生き残る。今問題になっているイギリス、南ア、ブラジル型の変異ウイルスはそのよい例である。

### (2) イギリス、南アフリカ、ブラジル変異ウイルスの分布

イギリス変異ウイルス、南アフリカ変異ウイルス、ブラジル変異ウイルスはすでに世界に広がっている。図1は、WHOのWeekly reportの世界分布地図である (2)。イギリス変異ウイルス (B.1.1.7) (図1上)はすでにアメリカ、ヨーロッパ各国世界中に広がり、日本は1月31日現在、人口10万人あたり10-50/週である。これから急速に増加するであろう。

Figure 3. Countries, territories and areas reporting SARS-CoV-2 VOC 202012/01 as of 25 January 2021

Figure 2. COVID-19 cases per 100 000 population reported in the last seven days by countries, territories and areas, 25 January through 31 January 2021\*\*



\*\*See data, table and figure notes

Figure 4. Countries, territories and areas reporting SARS-CoV-2 501Y.V2 as of 25 January 2021

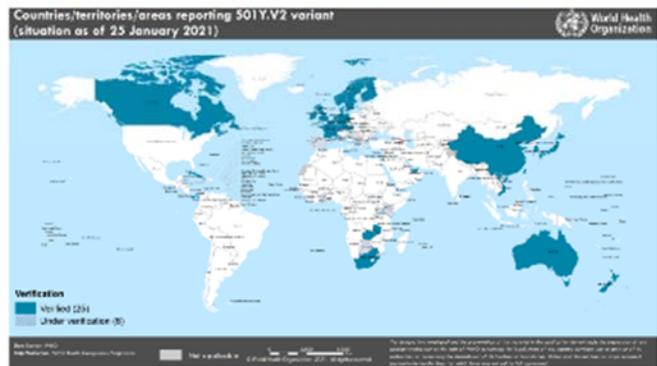


Figure 5. Countries, territories and areas reporting SARS-CoV-2 P.1 variant as of 25 January 2021



図1 変異ウイルスの世界分布 (2)。  
 上：イギリス変異ウイルス(1/31 現在)  
 中：南ア変異ウイルス(1/25 現在)  
 下：ブラジル変異ウイルス(1/25 現在)  
 三つとも入っている国はそれほど多くないが、日本には全部入っている。

### (3) ロンドンの変異ウイルス感染の広がり。対岸の火事とすべからず。

イギリス変異ウイルス、B.1.1.7 は、感染力を 56% 上昇させ、有効再生産数 (Rt) は 0.4-0.7 増加することを前回報告した。また、Rt 値 0.5 の増加は、感染世代を追って急速に広がることも計算してグラフに示した。

その急速な拡大が起こったロンドン市の B.1.1.7 の感染を図 2 に示す (3)。11 月 3 日 (図上) には、B.1.1.7 の感染は市の東側地区に 25% 以下であったのに、11 月 19 日 (図中) には、50% 以上の地区が増え始め、12 月 21 日 (図下)、ロンドン市は真っ黒 (100%) になってしまった。わずか、50 日弱の間の感染の広がりである。ロンドンでは、B.1.1.7 が感染の 80% を占めているという。

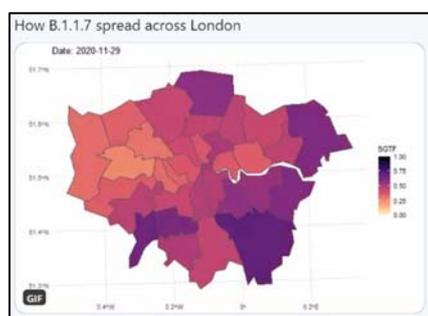
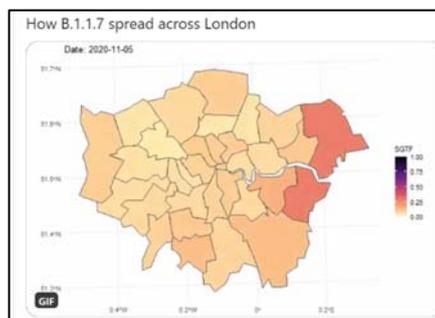


図 2

2020 年 11 月から 12 月にかけて、B.1.1.7 はロンドン市内に急速に拡大した。感染の進行は動画で見ることができる (3)。色はこの変異ウイルスの特徴である SGTF (Spike gene target failure (スパイク遺伝子標的失敗、69-70 遺伝子欠損による) の頻度を示す (色が濃くなるにしたがい、B.1.1.7 の頻度が高くなる) (3, 4)。

日本でも、B.1.1.7 の市中感染が次々に報告されている。ロンドンと同じようなことになれば、第 4 波は第 3 波どころではなくなる。イギリスと同じように、強硬なロックダウンをする以外には抑えられなくなることを恐れる。

ポルトガルに急速に感染が広がったのは、クリスマス休暇で国を開放したことにより、旅行者が増え、そこに B.1.1.7 が入ったためと言われている。ここで GOTO ラベルを実施すればとんでもないことになるであろう。

### (4) B.1.1.7 は致死性が高いか

Johnson 首相は、1 月に変異ウイルスの致死率が高くなっていると、警告した。その証拠はどのくらいあるのだろうか。2 月 11 日号の Nature 誌によると次のような報告がある (3)。

- London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) は、死亡は 35% 高いと発表した。実際には、70-84 歳では 5% から 6% に、85 歳以上では 17% から 22% に上昇した。
- Imperial College London (ICL) は、COVID-19 の致死率は 36% 高いと報告した。
- しかし、これらのデータは、死亡者の 7% しかカバーしていない。また、病院で診断された人を含めると差がなくなる。他のグループでは入院患者では差が見られなかった。などの報告もある。

本当に致死率が高くなったのかどうか、この報告を読んでもはっきりしない。35% 高いと報告した LSHTM も、結論を出すには、さらに分析が必要と述べているという。さらなるゲノム解析により病原性に関わる遺伝子の分析が必要であろう。

### (5) 変異ウイルスに対する対策

対策の第一は、変異ウイルス感染の広がりを確認することである。それには、PCR 検査しかない。しかも、通常の PCR 検査で確認した後に、変異 (N501Y) に特定した PCR 検査を行い、その一部でさらにゲノム配列を決めることになる。この検査手続きはかなり大変である。これまで厚労省が PCR 検査を軽視してきたことが、ここに来て、対策の遅れとなりかねない。

現在、ゲノム検査は国立感染研と地方衛生試験所が中心となって行っている。その努力と苦労には感謝するが、それだけで間に合うはずがない。この段階になったら、ゲノム解析に実績のある大学と共同でできるようなコンソーシアムを作るべきである。実際、イギリスでは、大学のコンソーシアムがゲノム解析にあたり、その分析数は日本の 10 倍に達している。しかし、厚労省は、大学を担当する文科省に協力要請するのを、「よし」としない可能性がある。しかし、これは国民の生命問題である。縦割り行政を見直すべき時である。

(1) [U.K. variant puts spotlight on immunocompromised patients' role in the COVID-19 pandemic | Science | AAAS \(sciencemag.org\)](#)

(2) [WHO COVID-19 Weekly Epidemiological Update as of 10 January 2021](#)

(3) [B.1.1.7: What We Know About the Novel SARS-CoV-2 Variant \(asm.org\)](#)

(4) [国立感染研の文書：新型突然変異 VUI-202012/01 と 501Y.V2 についての評価 - jippinius の自然科学研究 \(hatenablog.com\)](#)

(5) Mallapaty, S. Nature, 590 191, 2021

.....

### C. COVID 治療薬の進歩

図1は、NY Times がまとめた2月11日現在の COVID 治療薬の開発現状である (1)。依然としてFDA が承認したのは Remdecivir だけ (2)。しかし、図2に示すように、WHO は Remdecivir には、死亡を減らす効果はないという報告を出している (3)。

図1

2月11日現在の COVID 治療薬開発状況 (1)。FDA 認可は Remdecivir のみ。トランプ大統領推薦の治療法は、「偽科学」に分類されている。

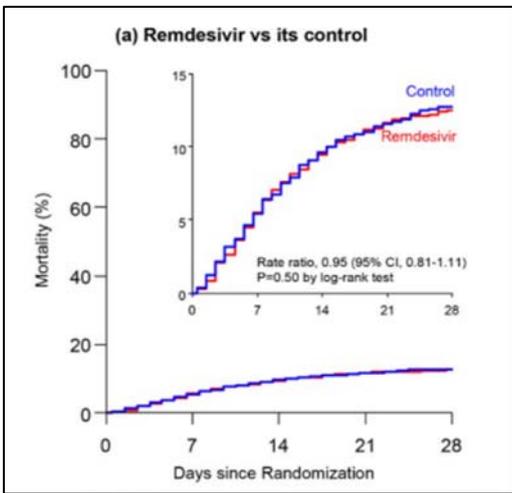
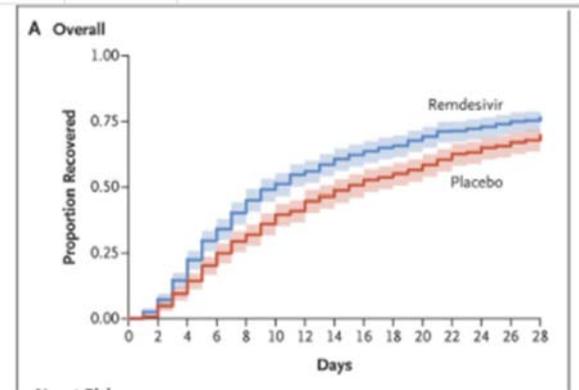
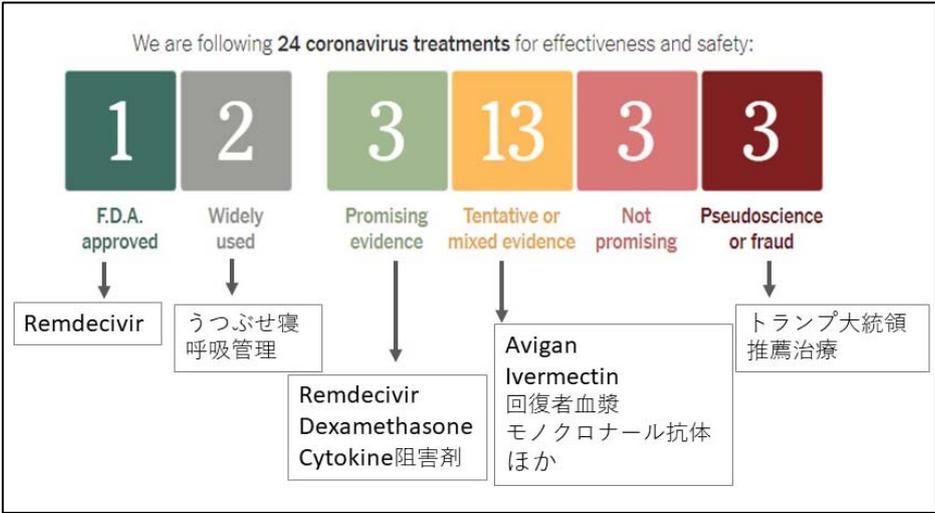


図2 Remdecivir の有効報告 (左) (2) と WHO の無効報告 (右) (3)。FDA は有効報告に基づいて認可した。

治療薬の中でも、特に注目すべきは、Ivermectin である。治療だけでなく、感染を予防するというワクチン並みの効果である。以下 Ivermectin, Tocilizumab, および抗体療法について紹介する。

## (1) Ivermectin

Ivermectin の COVID に対する効果については、黒川清（政策研究大学院大学名誉教授）が『大村博士発見のイベルメクチンにコロナパンデミックを終息させる可能性』という記事を「論座」（朝日新聞社）に書いています（4）。ここでは、紙面の制約から要約をまとめますので、詳しくは「論座」をご覧ください。

抗生物質 Ivermectin はアフリカの風土病オンコセルカ症（河川盲目症）の治療と予防に大きく貢献した。その業績により、大村智先生が2015年のノーベル医学賞を受賞した。この寄生虫病予防の抗生物質が、Vero 細胞の感染実験系で新型コロナウイルスにも効果があること、2020年6月オーストラリアのチームが報告した（5）。それをきっかけに、多くの臨床実験が行われたが、最初の研究は、Surgesphere という存在すら疑わしいデータベースを用いたため論文は撤回された。しかし、その後の研究は確実に進行しつつある。

Ivermectin の COVID 効果については、すでに18の二重盲検研究が行われている。それらの研究をまとめたメタ分析(meta-analysis)によると、Ivermectin には抗炎症作用があり、CRP などの炎症検査成績を好転させ、PCR 検査を陰性化し、入院期間を短縮する。死亡率も9.5%から2.1%に大幅に減少させた。しかし、これらの多くは未発表あるいは査読なしの速報誌に発表されている（6）。

驚くのは、Ivermectin は COVID の治療だけでなく、予防効果もあることだ。Kory らによる「Ivermectin による COVID の予防と治療」という総説によると、Ivermectin の予防効果についてはすでに南米、インドなどでフィールド研究が行われている（7）。Peru で行われた予防実験を図2に示す。Peru の8つの州には60歳以上の住民に Ivermectin を予防的に投与した（図青色）。

しかし、Lima 州は、対照として数ヶ月遅れて投与した（図茶色）。Ivermectin 投与後、8つの州では、死亡者と感染者数が減少したことは、対照の Lima 州と比較すると明らかである。

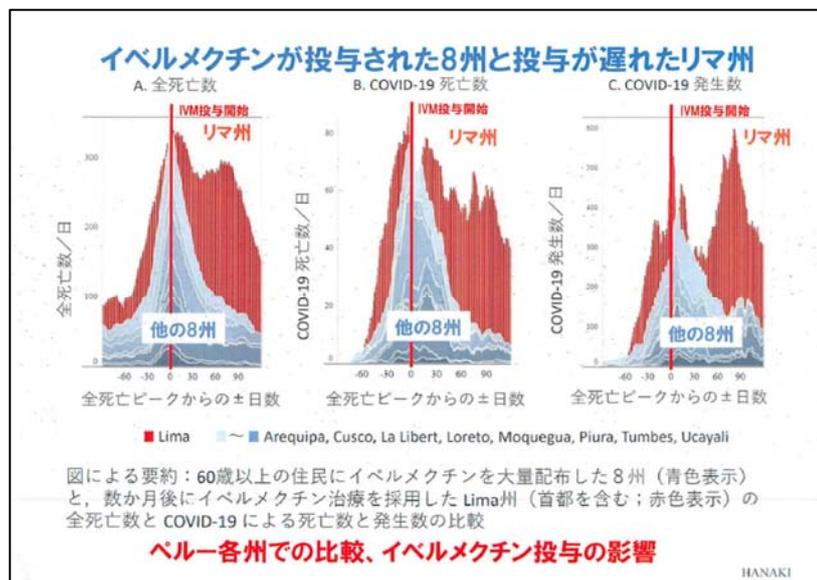


図3

*Ivermectin* の COVID 感染予防効果。投与した 8 州 (青色) では、投与 (赤縦線) 後、全死亡 (左)、COVID 死亡 (中央)、感染 (右) 共に減少した。その差は投与されていない Lima 州 (茶色) と比べると明らかである (7)。大村智先生提供のパワーポイント。

Ivermectin にはワクチンと同じような効果があることが分かった。しかも、ワクチンよりはるかに安価であり、大量供給も可能である。安全性はすでに実証されている。図 3 の効果は素晴らしいが、さらに Ivermectin と Placebo のグループの二重盲検によって、ワクチンと同じような効果判定をすることが大切である。

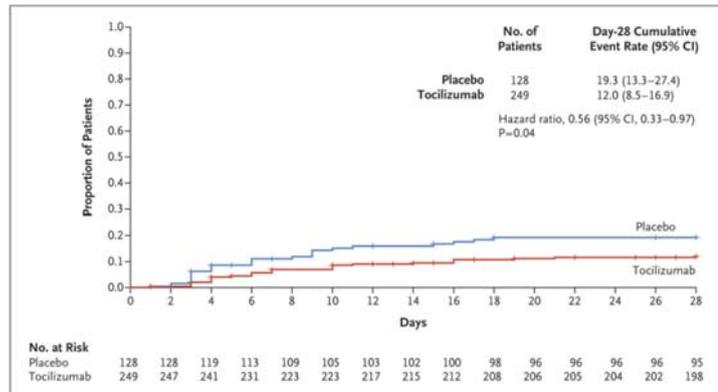
## (2) 抗 IL-6 レセプター抗体 Tocilizumab (Actemra)

COVID が進行すると、免疫細胞が過剰に反応し、サイトカイン分泌にポジティブフィードバックがかかってサイトカインストームという重篤な状態になる。その中心をになう IL-6 というサイトカインを抑えればサイトカインストームを好転させることと言う考えから、抗 IL-6 レセプター抗体 (Tocilizumab、商品名 Actemra) に期待が持たれていた。IL-6 は大阪大学の岸本忠三と平野俊夫によって分離され、そのレセプター抗体は中外製薬が開発した。いわば純国産の薬品としてリウマチの治療などに広く使われている。

Tocilizumab には、COVID の重症化を改善効果が期待されていた。少なくとも 3 つの報告は、重症化あるいは死亡を好転させると報告されている。

- イタリアの 1351 人の重症患者を対象とした報告によると、tocilizumab は重症化と死亡を減らす可能性がある (might reduce the risk of . . . ) (8)
- イギリスは、ICU に入っている重症 COVID 患者 800 名を対象として、tocilizumab と sarilumab (Regeneron 社の抗 IL-6 レセプター抗体) の効果を見た。その結果、抗 IL-6 レセプター抗体投与群は死亡率が 12% であるのに対し、プラセボ群は 19.3% であった。(図 4) (9)。
- アメリカ、南米、アフリカなどの諸国からなる国際チームによる報告によると、肺炎を伴う COVID 患者 389 名を対象として 2 重盲検の結果、Tocilizumab は重症化を遅らせるが (12.0% vs 19.3%)、死亡をエンドポイントしてみたときに効果はなかったという (10.4% vs 8.6%) (10)。

図4 Tocilizumab は ICU 入院患者の重症化と死亡を防ぐ。入院後 28 日の成績。縦軸は死亡あるいは重症化患者の比率 (9)



一方、4つの研究を紹介したNEJMによると、一つの報告で死亡率の好転が見られたが、他の3報告では効果がなかったという。

### (3) 抗体を用いる治療法

体内で抗体を作り病気を予防するのがワクチンである。一方、抗体そのものによって病気を治すのが抗体治療である。その歴史は古く、1890年(明治23年)北里柴三郎は、ジフテリアの治療に回復者の血清を用いて治療に成功した。当然ノーベル賞の対象になるような業績であったが、受賞したのは、共同研究者のベーリングであった。

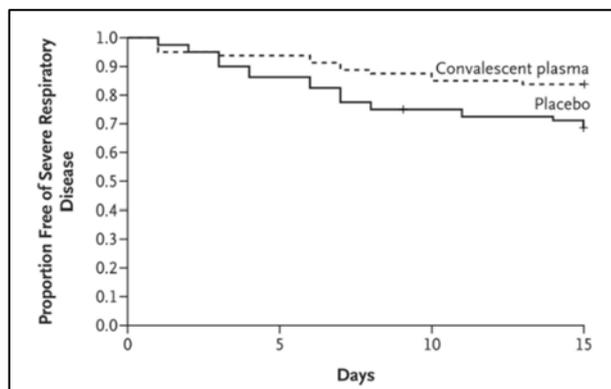
北里柴三郎による抗体療法は、現代でも引き継がれ、効果を上げている。その中から最近発表された3つの抗体治療法を紹介する。

- 3-1 COVID 回復者血漿療法
- 3-2 SARS 回復者の改変抗体
- 3-3 スパイクタンパクに対するモノクローナル抗体

#### 3-1 COVID 回復者血漿療法

COVID 回復者の血漿を用いる抗体療法は、すでに中国でも実施され効果を上げ、多くの患者が回復している。アメリカを代表する病院 Mayo クリニック (Rochester, Minnesota) による血漿療法の大規模臨床研究は、対照にプラセボグループがなかったため、FDA は、緊急用として認可するにとどまった (11)。

図5 回復者血漿 (Convalescent plasma) 治療の効果。プラセボと比べて呼吸器の重症症状が改善している (1)。

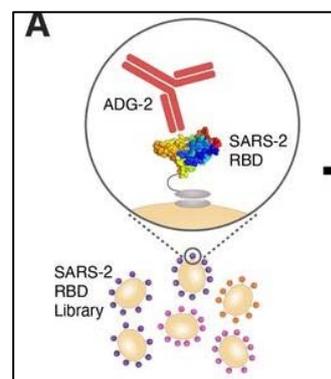


アルゼンチンのチームは、75歳以上で既往症をもつ160名の軽症の患者を対象に、二重盲検法によって、血漿療法の効果をテストした(12)。治療は、発症後72時間後から開始した。血漿投与グループでは、重篤な呼吸器症状に発展したのは16%(13/80)であるのに対し、プラセボグループでは31%(25/80)であった。血漿療法は有効であった。

### 3-2 SARS 回復者の改変抗体

血漿療法から一歩進んで、2003年のSARS回復者の免疫細胞から分離した抗体を基に構造を改変した新しい抗体(ADG-2)を作る研究がアメリカのバイオ会社から発表された(13)。SARSウイルスと新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のスパイクタンパクは76%一致している。このため、ADG-2は、新型コロナウイルスのスパイクタンパクのレセプター結合部位(RBD)に対して強い親和性を持っている。図6に示すように、ウイルスのレセプター結合部位にADG-2が結合することによって感染を防ぐことができる。実際、COVIDのマウスモデルで、肺炎を完全に予防した。まだ、ヒトのCOVIDについての研究は行われていない。

図2 SARSの回復者の抗体を改変したADG-2抗体は、新型コロナウイルスのレセプター結合部位(RBD)に結合することによって感染を防御する(12)。



### 3-3 スパイクタンパクに対するモノクローナル抗体

トランプ大統領は2020年10月2日にコロナに感染入院したが、4日後の6日には退院したことは、われわれの記憶に新しい。その効果にわれわれは驚いた。そのとき受けた治療は、Regeneron Pharmaceuticals社のスパイクタンパクに対する未承認モノクローナル抗体\*であった。現在、世界では、12社がモノクローナルの開発にしのぎを削っている(14)。

\*モノクローナル抗体：一個のリンパ球が作る(モノクローン)抗体。培養系で作る。これに対して、身体の中で作られる抗体は、多くのリンパ球が関わるのでポリクローナルと呼ぶ。

メガファーマのEli Lillyは、同社のモノクローナル抗体が介護施設の入所者の感染を80%低下させ、重症化を防いだと報告した(1月21日)。介護施設の死亡者は、アメリカの全死亡者の40%を占めているだけに期待できるとしている(15)。5日後には、トランプ大統領に抗体を提供したRegeneron社が、同社の2種の抗体カクテルが同じように介護施設の入所者に有効であったとプレス・リリースした(16)。

スパイクタンパクに対するモノクローナル抗体が有効であるのは確かであるようだ。しかし、有効なワクチンが開発され実施されている今、ワクチン(20\$)よりはるかに高価のモ

ノクロナル抗体 (1250 \$) に出番があるだろうか。確実にモノクロナル抗体が必要なのは免疫能力が弱くワクチンを接種しても抗体を作れない人である。また、抗体の構造を改変し、Fc レセプターをもたない抗体を作ることにもできる。Fc レセプターをもたないと、重篤な免疫副作用である、抗体依存性感染増強 (ADE, Antibody dependent enhancement) (11) を防ぐことができる。しかし、COVID では、ADE をそれほど恐れることはないとも言われている (17)。

## 引用文献

- (1) [Coronavirus Drug and Treatment Tracker - The New York Times \(nytimes.com\)](#)
- (2) [Beigel J.H. et al NEJM 383,1713,2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2007764](#)
- (3) [WHO medRxiv doi: https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817](#)
- (4) [https://webronza.asahi.com/science/articles/2021020700003.html?page=1&fbclid=IwAR1Fq7CH37ayNG6\\_LYYcoPsjRTQaCNbzwGVbX7k7AgFkRFIPZt0-XShwLfc](https://webronza.asahi.com/science/articles/2021020700003.html?page=1&fbclid=IwAR1Fq7CH37ayNG6_LYYcoPsjRTQaCNbzwGVbX7k7AgFkRFIPZt0-XShwLfc)
- (5) Caly, L. et al Antiviral Res. 178, 104, 2020 doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787.
- (6) Kory, P. et al FLCCC [www.flccc.net](http://www.flccc.net)
- (7) Chamie, J. Real world evidence: The cases of Peru. Causality between ivermectin and COVID-19 infection fatality rate. 2020 [JUAN-CHAMIE-REAL-WORLD-EVIDENCE-The-Case-of-Peru.pdf \(covid19criticalcare.com\)](#)
- (8) Guaroldi,G. et al Lancet Rheumatol. 2, e474 2020
- (9) Wu, K.J. NYTimes Jan.8, 2021
- (10) Salama, C. et al NEJM 384, 20, 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2030340
- (11) [黒木登志夫 『新型コロナの科学』 中公新書 2020](#)
- (12) Libster R.et al NEJM Jan.6, 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2033700
- (13) Rappazzo, C.G. et al Science Jan.25, 2021 DOI: 10.1126/science.abf4830
- (14) Hunt G.K. Nature Biotechnol. 39, 9, 2021<https://doi.org/10.1038/s41587-020-00791-6>
- (15) Cohen, J. Science Jan,22, 2021 doi:10.1126/science.abg7103
- (16) Cohen, J. Science Jan,26, 2021 doi:10.1126/science.abg7693
- (17) NEJM Journal watch November 10, 2020

.....

## 換気と寒さ両立の換気法

コロナ対策として、三密を避けるためには換気が重要です。しかし、冬の寒い時期、窓を開

けると暖房が逃げてしまいます。弘前大学事務局の施設環境部では、換気と寒さ対策を両立できる方法を考案しました。この方法は、暖房だけでなく、夏の冷房にも応用できます。弘前大の方法を事務局長の渡辺淳平氏(元文科省研究助成課長、元学振理事)に寄稿していただきました。

#### 換気と寒さ対策は両立できる (換気方法の実験結果から)

弘前大学事務局長 渡辺淳平

大学や学校では、コロナ対策の一つとして、教室の窓開け換気を実践していますが、北国の冬季では寒くて勉強にも支障が出かねません。国からの換気に関するガイドラインによると、

- ① 常時 10cm から 20cm の窓開け、
  - ② または 30 分に 1 回以上の窓全開
- が示されています。

しかし、大学の講義室には換気装置が設置されているケースが多いため、換気と寒さ対策の両立を検証するための実験を行いました。

結論としては、次のことが分かりました。

- ① 三密回避定員(定員の半数)までの講義であれば、ロスナイ換気装置(温度ロスを少なくしながら、外気と換気を行う装置)を稼働するだけで、30分に1回の窓全開以上の換気効果があります。
- ② あるいは、三密回避定員であれば、換気装置のない部屋でも、対角線上の二つのドア/窓の2カ所を少しずつ(前方窓5cm、廊下後方扉10cm程度)で同様の効果があります。この場合、後方扉近くの学生が寒さを感じる程度です。
- ③ 三密回避定員以上の場合は、①換気装置+②の窓開けによって、必要な換気が得られません。

実験の詳細は、下記 URL を参考にして下さい。

<https://www.hirosaki-u.ac.jp/wordpress2014/wp-content/uploads/2021/01/20210113.pdf>

.....

#### E. シンガポールの厳しい COVID 対策

シンガポールは COVID 対策に成功している国の一つです。その厳しい対応策を含めて、シンガポール国立大学の伊藤嘉明先生に報告していただきました。

ご存知の方が多いと思いますが、伊藤先生は京大ウイルス研所長を務められましたがん研究者です。京大定年後研究室をあげてシンガポールに移転され、以後 18 年わたって、シンガポールのがん研究を牽引されてきました。

## シンガポールの COVID 対策

シンガポール国立大学 がん研究所 伊藤嘉明

シンガポールにおける COVID-19 の感染状況をお知らせします。

本日 2021 年 2 月 12 日チャイニーズニューイヤー（春節）の新規感染者数 18 名（市中感染者 2 名、海外からの輸入ケース 16 名）、入院患者数 33 名、重症者 1 名、累積感染者数 59,777 名、です。

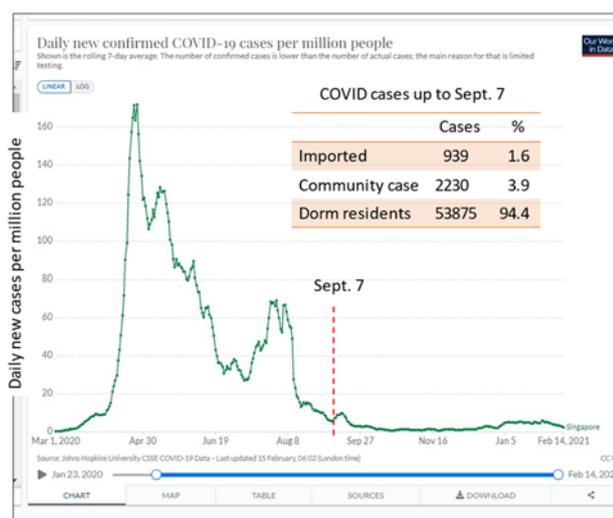
世界的にシンガポールは感染をよく抑えていると認識されているかと思いますが、これは島国で人口が約 600 万人と比較的小さな国である点もありますが、政府の強い意思、迅速な決断と実行力でこの状況を支えていると思われます。

### 感染者の 94.5%が出稼ぎ労働者

昨年 4 月頃から夏までかなり大きな感染者が出て、これは海外でも注目されたと思われませんが、これはシンガポールにおける特殊事情によるものです。この国では建設工事、土木工事などに従事する労働者をバングラデッシュなど近隣のアジア各国からの出稼ぎ労働者に頼っています。彼らはドミトリーと呼ばれる宿泊施設で 2 段ベットで生活し、一部屋に多人数が三密状態で住んでいる状況でした。トラックの荷台に乗せられて工事現場へ往復しています。このドミトリーの中に感染者が出たので爆発的に感染が広がったと言うことでした。実際、ドミトリー生活者の感染が

シンガポールの 94.4%をしめ、市民（community case）と輸入感染者（Imported）は 5.5%でした（図）。

図：2020 年 3 月から 21 年 2 月までのシンガポールの感染者数推移。挿入の表は 20 年 9 月 7 日までの感染者の内訳。Dorm residents, Community cases, Imported cases に分類すると、ドミトリーの感染者が 94.4%をしめている（政府発表）。



政府はこの重要性に気づき、急いでこの生活環境を変え、徹底的に感染者を追跡、隔離し、これらの労働者が公共の交通機関を使うことを禁じたりして、8月頃にはほとんど下火になりました。累計感染者数が多いのはこのためでした。幸い一般市中での感染は大きく増加することはありませんでした。

### 感染防御対策

シンガポールでは感染防止のための規制を Circuit Breaker (配電盤)と呼んでいます。必要な箇所ごとにブレーカーのスイッチを切ることでしょうか？昨年4月7日-5月4日まで Phase1 から始まりましたが我々大学の研究室は原則活動停止でした。特に65歳以上は出勤禁止。研究所によっては実験に使用しているマウスが全て殺処分されました。我々は幸い基本的な strain の維持だけは許可されました。6月末より Phase2 になり研究所は一週間毎、あるいは1日交代の出勤となりました。家庭に来客を5人まで呼ぶことができ、レストランでも1テーブル5人まで座って良いことになりました。12月28日からは Phase3 となり、8人までの同席が可能になりました。研究所は原則元に戻りました。それでも座席は1メートル間隔、マスク着用が厳守です。マスクをしない場合は300ドルの罰金がとられます。バー、ナイトクラブ、カラオケなどは現在でも休業中です。

市民は今 Trace Together という小さな卵くらいの大きさの小型端末を配られています。電池と Blue Tooth センサー内蔵されているもの。現段階で市民の80%に配布済み。我々ももらいました。これで誰かと至近距離にいれば探知されます。普段は何もおこりませんが、もし感染者が同定されればその人が誰と至近距離に一定期間いたかが探知されます。それでトレースされるという仕組みです。

ワクチン接種も始まりました。医学部に所属しているので2月2日 Pfizer の vaccine の接種を受けました。2回目は2月25日です。

### 厳しい処分措置

最近新聞報道で知らされたこと。Singapore General Hospital というこの国で一番大きな病院に勤めるシンガポール人22歳看護婦が一人でオーストラリアに休暇で行き、帰ってきてから14日 stay-home notice (SHN)の義務がありました。ところが彼女はその間にショッピングに出たり、友人の結婚式の手伝いをしているうちに体調を崩し、COVID-19の感染が判明し、8日間入院しました。この人はその後看護婦でありながらこのような行動をとったということもあり、7週間収監されることになりました。病院からも解雇されました。

次の事例は報道されませんでした。日本人コミュニティーから聞きました。Circuit Breaker で来客は5人までと制限されているとき、日本人家族がバーベキューパーティーを開き、お

そらくかなりの人数が集まったのでしょう。これが発覚し、この家族は 72 時間以内に国外退去の命令が出て子供も学校から急遽退学させ出国せざるを得なかったそうです。この家族は永遠にシンガポールには再入国できないと聞きました。

海外から入国する人は原則強制的に 2 週間隔離されます。この施設もいろいろある様ですが、高級ホテルに閉じ込められる人もいる様です。ただしこの 2 週間中は部屋から絶対に外には出られません。食事は外から配達され、洗濯物も誰かにきてもらって預ける、という仕組みです。定期的に電話で在室をチェックされます。もし仮に部屋の外に出れば再び部屋に入るキーは機能しません。一度部屋の外に出た人は違反者ですから直ちに国外退去となるでしょう。この国は厳罰主義です。

### 厳しい罰則を受け入れる国民

シンガポールはもともとマレーシアの一部であった島にできた国です。マレーシアからの分離独立、その後の発展に置いて Lee Kwan Yew (Cambridge Univ Law School Top の成績) が強い指導力を発揮してシャニムニ先進国に作り上げました。その過程で国民に強い規則を罰則付きで守らせてきました。従って今回の COVID-19 での各種の規制においても国民の大部分はほとんど不平を言いません。今や先進国の仲間に入っていますので国民はむしろ大いに誇らしく思っています。従って厳しい規制、罰則はほとんど問題なく受け入れています。かつて日本で誰かが「明るい北朝鮮だ」と言っていました。

### 変異ウイルス

イギリス変異ウイルス (B117) は、現在 25 人がこのウイルスの感染者です。そのうち 20 人は import case. その中の一人は 12 月 6 日に UK から帰国した女性 (学生) でした。残りの 5 人は Airport 近辺のおそらくホテルの従業員。少なくともそのうちの 3 人はパイロットなどに食事を提供していた従業員だとのこと。South Africa variant (500Y.B2) に関しては今のところ確認はされていない様です。

### 甘い日本の対策

日本でも海外からの入国者は 2 週間の Quarantine が要求されるそうですが、最近シンガポールから用事で日本に行き、帰ってきて人の体験談では、やはり日本でも 2 週間隔離され、毎日電話で部屋にいることを確認されるそうですが、電話で言われることは「あまり外を出歩かないでください」というメッセージだそうです。そもそも日本ではコンビニなどに出かけることは容認されているそうですからこの様なメッセージになるのでしょうか。この一件を見ただけでシンガポールと日本は、感染防御に対する本気度にも大きな差があると感じます。この国は厳罰主義で国の安全を守る、という姿勢が明確です。

シンガポールに居て感じることは、日本は本気で感染を防御するつもりがあるのか疑いたくなります。空港での水際対策はザルではないかと疑われる事例を複数人から聞かされます。日本ではもっと本気になり、決断して COVID-19 の感染終息を決断すべきであると感じています。

## F. コロナ秀歌、秀句、川柳

コロナ秀歌 (二十四)

帰省中家族みんながゆるキャラのようにのんびり  
優しくみえる (富山市) 松田 わこ

三が日レタス植えおりコロナ禍に母国へ帰れぬ  
実習生が (観音寺市) 篠原 俊則

帰ってくるきたいでいっばいだからみんなパパ  
に見えちゃう駅のかいさつ (藤枝市) 石塚 文人

検温し手を消毒しマスク取りみんな黙してチキン  
かじる (諫早市) 麻生 勝行

受け入れ先の見つかぬらし救急車二十分間  
止まり続けて (東久留米市) 関沢由紀子

赤塚山 7 時 3 分あかあかと真のコロナの輝きが  
勝つ (豊川市) 宇佐美幸枝

五十分時代劇見て区切りとす在宅勤務のあいま  
いな刻 (とき) (蓮田市) 平田 栄一

黒服に着替えて数珠の手を合わす LINE で参列  
母の葬式 (東広島市) 黒木 和子

飲食が感染場所だと語りおり GoTo オート  
進めた総理が (観音寺市) 篠原 俊則

消えたのは配った人とあのマスクいつまでたっ  
ても消えないウイルス (岡山市) 伊藤 次郎

おたがいの素顔とうとう知らぬまま半年間の講座が  
終わる (枚方市) 小島 節子

テーブルに林立している仕切板海洋ゴミになら  
ぬこと祈る (四街道市) 中村登紀子

コロナ禍に影響受けぬ山田家ののちゃん今日  
も絶好調なり (大阪狭山市) 清田 友子

人も豚も鶏もあはせて F.C もウイルスに侵され  
歳くれむとす (山形市) 黒沼 智

「魂をこめ呼びかけるメルケルさん」差し控える  
とメモ読む首相 (西海市) 前田 一揆

心構えや礼は大切バジャマのままコーヒー片手  
にリモート受講 (東京都) 上田 結香

侮らず恐れず過ごす若き日の微生物学のノート  
を開き (長野市) 原田浩生

肩叩くと云ひくれし息子の肩を揉む吾子は  
エッセンシャル・ワーカーなれば (町田市) 村田 知子

元日の朝に保健所職員が感染経路追えぬを詫ひる  
(観音寺市) 篠原 俊則

今日もまたリモート会議の窓の外コゲラが木々  
を飛び回る冬 (相模原市) 松本 昭彦

朝毎に飲みて抹茶の味判りコロナでないと自己  
判断す (西之表市) 島田 紘一

三蜜を避ける術なき鶏舎にて処分されゆく  
命の数多 (横浜市) 毛涯 明子

病院で優しさ全てを出し尽くし夫に厳しい美人  
看護師 (京都府) 片山 正寛

「ステイホームはショートステイが長いだけ」  
特養の老婆のつぶやけり (長野県) 小川 吾一



非正規に出勤求め週四日テレワークする上司は家で  
 (神戸市) 松浦知恵子  
 図書館は注文の多い料理店手洗え名を書け  
 そこに本置け  
 (半田市) 中野富恵子  
 「ステイホームはショートステイが長いだけ」  
 特養の老婆のつぶやけり  
 (長野県) 小川 吾一  
 咎人(とがびと)のごとくひっそり帰省して籠った  
 ままにこっそり帰った  
 (対馬市) 神宮 斉之  
 非正規なれば車の事故も自分持ち息子(こ)は配送に  
 コロナ禍を走る  
 (川崎市) 小林加津美

コロナ秀句(二十四)

末期の「ありがとう」賞与カットの看護師に  
 (東京都) 吉田 邦幸

八十代男性ですが耐へて春  
 (小平市) 三浦 正明

初日の出地球も人も変わりけり  
 (町田市) 田中 祥治

しばらくは自問自答の冬籠  
 (北海道鹿追町) 高橋とも子

ワクチンの接種の列に雪女  
 (日立市) 加藤 由

着ぶくれて換気の歌と茶りてみる  
 (吹田市) 小山安松

籠り居のたのみの雪見障子かな  
 (柳川市) 木下万沙羅

コロナ川柳(二十四)

職賭して通うとこらし銀座とは  
 愛知県 田平 允子

実はそこ武漢のようで武漢じゃない  
 大阪府 浜田 竜哉

憂いありいつもこの国備え無し  
 山形県 井口 昇

「コロナ外」これだけ願ひ豆をまく  
 大阪府 佐藤 隆治

ステーキを食った二人が処分する  
 栃木県 大塚 裕

銀座のクラブ「訪問」になる摩訶不思議  
 東京都 三神 玲子

おりがみはいつでもおられるよコロナでも  
 東京都 鬼頭 美希

議員への罰則規定抜けている  
 大阪府 石田 貴澄

解除基準ステージ3は急増期  
 大阪府 河井 幸三

支援した安倍二階首相し穴  
 兵庫県 河村 基史

安心し偽薬ココアを飲まされて  
 大阪府 角田 宏

「会食」の文字が総理を離れない  
 埼玉県 渡辺 梢

テレワークなおみのテレビに合わせる  
 東京都 阪本 敬彦

ワクチンがお櫃(ひつ)のそこにこびりつき  
 神奈川県 みわみつる

福引の前に願掛け手消毒  
 京都府 宮下 登也

福袋中身を見ると布マスク  
 京都府 船橋 実

親戚に会えず福なしお正月  
 東京都 若松 大樹

福寿草家に飾って引きこもる  
 京都府 泉 小太良

正月を無事に迎えたこれも福  
 大分県 岩釣早矢人

コロナ禍も笑いなければ福は来ず  
 奈良県 山本 嶺央

福の神仕事は自粛しないでね  
 福岡県 池田 拓歩

福は内入れるように窓あけよ  
 神奈川県 広瀬 実咲

打ち勝つ前から「GoTo命」  
 静岡県 増田謙一郎

週刊誌恐れぬ与党の不埒者  
 茨城県 岩井 廣安

花粉症か風邪かコロナか判らない  
 千葉県 安延 春彦

大変な人担いだと自民党  
 三重県 山崎 末男

運がいいなどと言われて入院し  
 群馬県 樺澤 信雄

恵方などないでしょコロナ世界中  
 千葉県 飯島 史朗

WHOご苦労さまと労(ねぎな)われ  
 神奈川県 大坪 智