

日本型セルフケアへのあゆみ

児玉龍彦

東京大学先端科学技術研究センターがん・代謝プロジェクトリーダー
日本セルフケア推進協議会業務執行理事

人生において、元気でいることは誰にとっても大事なことである。自分の健康と病気に関わることは正確に知りたい。さまざまな薬や治療法があるなら、自分の希望で決めたい。そうした願いをもとに、大きな転換がはじまろうとしている。インターネットの普及により、医薬品・健康食品・病院に関する情報に誰でも容易にアクセスできるようになったが、正確性に欠けた情報も溢れかえっている。本シリーズでは、地に足をつけた“日本型セルフケア”へのあゆみを提唱していく。

第13回 自宅療養者が急増する今、自宅と病院の間のサポート役が鍵となる

POINT

- 新型コロナウイルスの変異は当初の想定以上のスピードで進み、これら変異株が感染者数の増加を招いている。
- 東京都においては、感染者の急増に伴う病床の逼迫により、軽症者に対しては原則として自宅での療養が求められている。
- 訪問介護や訪問診療、ホテル型滞在施設の設置といった、自宅と病院間を結ぶ中間的な医療支援の整備が重要となる。

※本稿は2021年8月16日時点の情報に基づいて書かれたものです。

新型コロナウイルスは変異したウイルスが5回目の感染者増加の波を迎え、軽症者は自宅療養が求められている。ワクチンによる集団免疫の獲得が期待されていたが、当初の想定を超えるスピードで変異が起こっており、いまだ予断を許さない状況にある。米国国立アレルギー感染症研究所・ファウチ所長は変異株について、免疫不全の状態にある人の体内で発生した可能性が高いとの見方を示している¹。同時に重症化のメカニズムとして、ウイルスが多くの細胞に感染した後に免疫反応が起こるとサイトカインストームとよばれる免疫暴走につながるということがわかっている。そこで、免疫抑制剤と、ウイルス増加の予防薬としてカクテル抗体薬が登場した。

自宅療養と入院の間の、重症化リスクの血液検査やCTスキャンでの精密な診断、一泊入院での抗体カクテル薬の投与、訪問介護や訪問診療、ホ

テル型滞在施設といった中間的なセルフケア支援の整備が鍵となる。

新型コロナウイルスの変異速度

新型コロナウイルスの変異速度は1カ月に2~3カ所程度と、同じ一本鎖RNAウイルスのインフルエンザやHIV1より変異速度が遅いとみられてきた。これはゲノムサイズが3万塩基とインフルエンザやHIV1より大きく、エキソヌクレアーゼによるエラー訂正機能を持つことに起因する。このエラー訂正機能が壊れると増殖は早くなるが、変異率は10倍以上に上がり、機能を失い自壊してしまう。こうした現象は変異率の限界を定めるものとしてノーベル化学賞受賞者のEigenの“エラーカタストロフの限界”^{1,2)}として知られている。

新型コロナウイルスの発生当初も、変異率の低さからワクチンによる集団免疫で感染を抑止でき

¹: CNN. コロナウイルス変異株、免疫不全状態の人に発生か、2021年8月5日。(https://www.cnn.co.jp/usa/35174887.html)

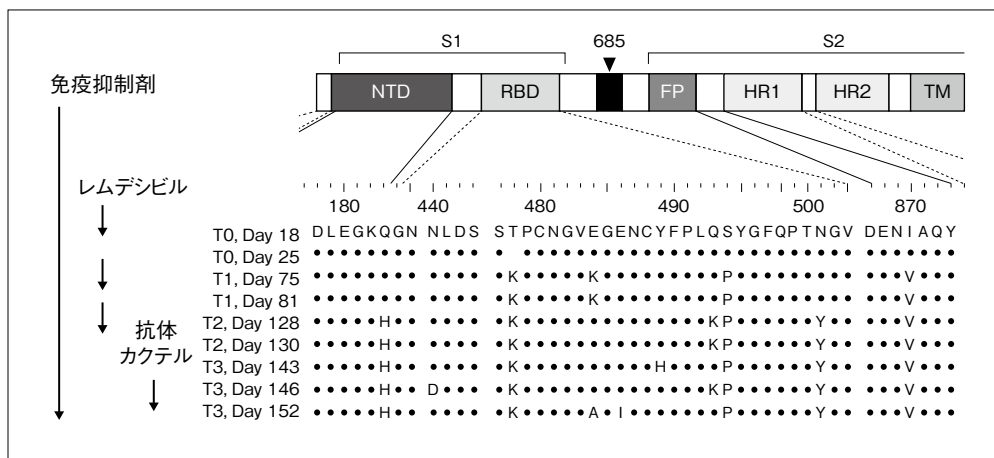


図 1 免疫不全の感染者ではウイルス変異が急速に進む⁶⁾

ることが期待された。だが現実には、変異は想像以上のスピードで進み、まず昨年春からスパイクタンパク質の D614G 変異株が世界に広がり³⁾、それを基礎に、より多くの変異を持つアルファ株が英国で、デルタ株がインドで報告され、これら変異株が繰り返し感染者の増加の波を起こしている。ワクチンは、デルタ株に対して抗体による中和での感染抑制の効果は低下してしまうが、細胞性免疫の効果が早期からみられ、重症化については高率に予防できることがわかっている⁴⁾。

体内の免疫状態が感染の程度に影響する

Eigen の“エラーカタストロフの限界”を超える多数の変異の生まれるメカニズムとして、免疫不全患者でのウイルスの持続感染と変異、とくに治療抵抗性の変異の多発が証明されてきた。図 1 に示すように、癌や自己免疫疾患の治療中で、免疫不全の感染者では感染が 100 日を超えて遷延し、変異が生まれ、治療しても抵抗性の変異ウイルスが増えてしまう。ヒト 1 人のなかに多数の変異が生まれている。免疫不全の感染者では新型コロナウイルスとしての症状が不明瞭な場合も多く、ウイルスが増加し、長く生存する^{5,6)}。

ウイルスは免疫の程度が弱いと体内の感染が増加する。たくさんの細胞に感染するなかで免疫反応が起こると多数の細胞が壊れ免疫反応がさらに

加速化し、サイトカインストームなどの免疫暴走が起こる。

高齢者や基礎疾患を持つ人、免疫抑制剤を使っている人はワクチンの副反応も弱いことが知られている。こうした人では抗体の中和活性も弱く、ワクチン接種後においても変異株によるブレークスルー感染が起こりうるということがわかってきた。だが一方で、RNA ワクチンでは早期から細胞性免疫が誘導され、感染した細胞が効率よく排除されるため、体内のウイルス量が多くならず免疫暴走が起こりにくいので重症化しにくくなる⁴⁾。イスラエルでは、さらに予防効果を高めるために、免疫の弱い人の 3 回目のワクチン接種が開始されている。だが 3 回目以降には、変異株配列を用いた RNA ワクチンのほうが効果的であると考えられる。

重症化はウイルスに感染している細胞数の増加と免疫暴走で起こるところから、治療法も明確になる。早期からウイルスの増殖を抑えるカクテル抗体薬やポリメラーゼ阻害薬が使われるようになってきた。

とくに抗体カクテル薬は複数の中和抗体を組み合わせることによって変異したウイルスのエスケープを防止し、重症化を 7 割以上抑えられ、ワクチン効果と合わせて死亡率をさらに減らすことが可能となってきた⁷⁾。

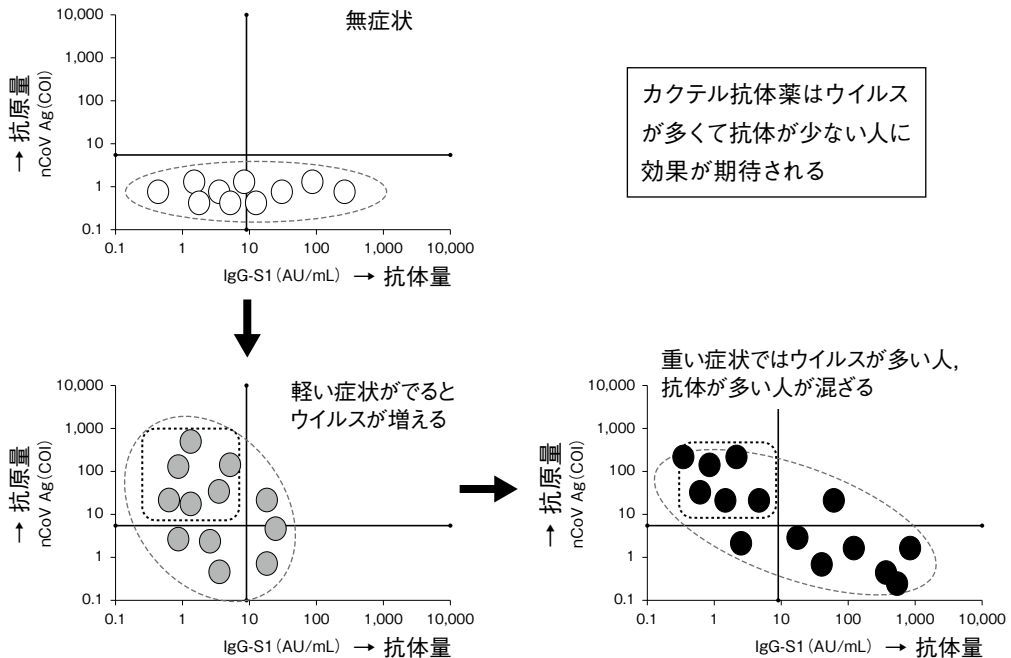


図 2 症状別に見た血液中のN抗原・S抗体量の変化(東京大学医学部附属病院・蔵野信先生, 矢富裕先生の厚意により提供されたデータをもとに筆者作成)

感染者数の急増により 自宅療養＝セルフケアが求められる

ワクチンをエスケープし、治療抵抗性を有する変異株の蔓延により感染者数は膨大となる。ワクチン接種により重症者数は限られてくるものの、大半を占める軽症の感染者は入院ベッドが用意できず自宅でのセルフケアが求められるようになる。

しかしデルタ株のようにウイルスの感染性が増すと体内のウイルス量も多くなり、60歳以下でも重症化する感染者が増えてくる。なかには20代、30代で突然、呼吸不全を起こす感染者もでてくるので、自宅療養に入るには重症化のリスクを知ることが大事になる。

PCR検査の結果陽性となった場合には、重症化リスクの判定のため病院を受診して血液と肺のCTの検査が必要となるが、ここが今ボトルネックになっている。これまでコロナを診ていなかった一般の病院がコロナ診療に関わることは必至である。もはや通常の診療の患者にも感染者が急増しているのでコロナを診療しないことには病院機

能は成り立たない。血液ではD-dimerなどで血栓の危険性がわかる。肺のCTの検査では、呼吸困難の症状がでる前に肺炎の広がりがわかる。

それに加えて、まだ保険適用になっていないが、定量検査で血液のコロナウイルスのヌクレオキャプシド(N)抗原タンパク質と抗体の量を測定できるようになっている。N抗原は、普通のウイルス自体では内部になって測定できないが、感染した細胞が壊れると血液中で測定できるようになる。

無症状の人では、血液中のN抗原は少ないが抗体ができてることが多い。一方症状が出だすと抗原が血液中が増えていく人がでてくる。重症化すると血液中のN抗原が多くて抗体の少ない人と、N抗原が少なく抗体の多い人がでてくる。前者は免疫が足りなく抗体カクテル薬の適応になり、後者は免疫が暴走しており免疫抑制剤が効果を持つ可能性がある(図2)。

こうしたウイルスの広がりや免疫の状態を少量の血液で見つかる方法を保険適用にできれば、重症化をより効果的に防げる。

自宅と病院の間のサポート役が必要になる

変異株の感染拡大による病床の逼迫を見据え、重症者に対する医療資源の確保および軽症者に対する宿泊療養・自宅療養の体制整備が急務である。

急増する感染者に対して、宿泊・自宅療養でのセルフケアを成功させるためには、診断を行う発熱外来、抗体カクテル薬の投与のための1泊入院、経過観察のためのホテル型滞在施設などの、自宅と病院の間のサポート役が重要となる。

CTなどの検査機器を保有する一般の病院で新型コロナウイルス患者の血液や肺炎の診断の外来を設けて、そこで抗原・抗体の測定を行い、治療方針を選択するガイドラインを整備する必要がある。

自宅療養の開始にあたっては、症状が急変した場合などの対応のため、自宅療養者居住地の自治体のほか、自宅療養中に医療を提供する医療機関、救急体制といった関係機関との綿密な連携が不可欠である。

このことはこれからの癌や高齢者の介護においても大事になってくる。癌の療養や介護においても在宅が中心になることは必至だが、それを支える自宅と病院の間の訪問看護のような中間的なサポートがその成功に関わってくる。

文献

- 1) Robson F et al. Coronavirus RNA proofreading: molecular basis and therapeutic targeting. *Mol Cell* 2020;79:710-27.
- 2) Eigen M. Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften* 1971;58:465-523.
- 3) Korber B et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell* 2020;182:812-27. e19.
- 4) Oberhardt V et al. Rapid and stable mobilization of CD8+ T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Nature* 2021 Jul 28. doi : 10.1038/s41586-021-03841-4. Online ahead of print.
- 5) Avanzato VA et al. Case study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised individual with cancer. *Cell* 2020;183:1901-12. e9.
- 6) Choi B et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N Engl J Med* 2020;383:2291-3.
- 7) Weinreich DM et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384 (3) :238-51.

* * *