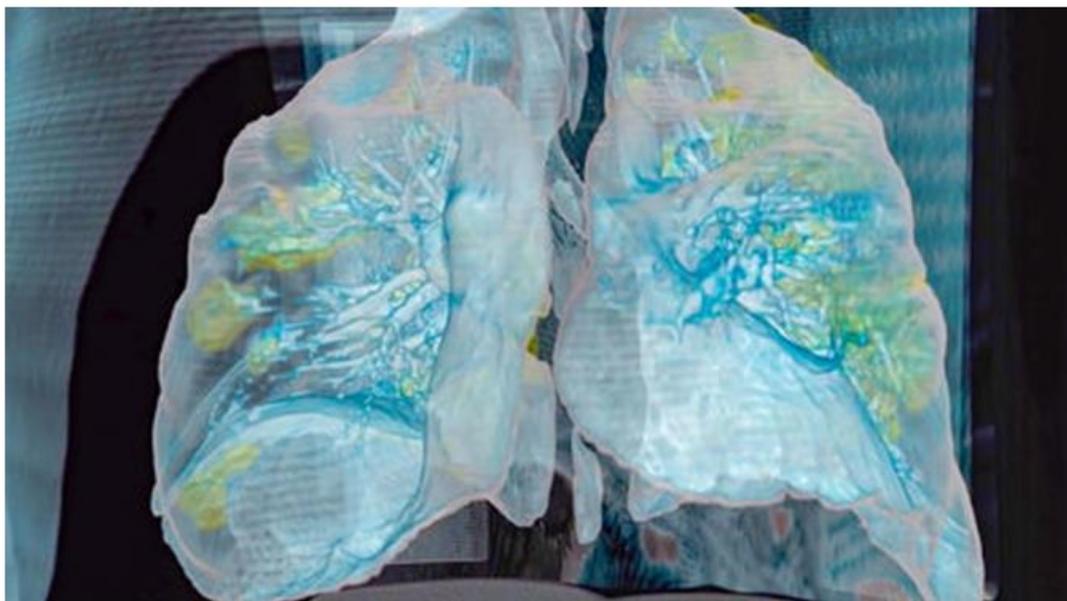


Science 20200417

コロナウイルスはどのように人を殺すのか？

臨床家が追った、脳からつま先にいたるウイルスの激烈作用

メレディス ワドマン、[ジェニファーCouzin・フランケル](#)、[ジョセリンカイザー](#)、[キャサリンMatacic](#)



コロナウイルスによって著しく障害された肺(黄色部分)
ジョージワシントン大学病院で死亡した59歳男性の肺のCTの3D模型

How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes

By **Meredith Wadman, Jennifer Couzin-Frankel, Jocelyn Kaiser, Catherine Matacic** Apr. 17, 2020 , 6:45 PM

<https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes>

Science 誌 COVID-19 報告はピューリッツァーセンターが支援している。

ある日、Joshua Denson 医師は、20床の集中治療室（ICU）回診で、けいれんを起こした患者2人、多数の呼吸不全患者他、急激な腎機能悪化患者らを診た。数日前には、回診を中止し対応したが、心停止した若い女性の蘇生に失敗していた。すべて、たった一つのことだけが共通していると Tulane 大学医学部の肺疾患および救急専門医である Denson は言う。「それはすべて COVID 陽性なのだ。」

COVID-19 の確認した症例数は、世界で 220 万人を超え、死亡者数は 15 万人を超えたが、臨床医も病理学者も、コロナウイルス侵襲による身体ダメージをどう理解するか、苦労している。確かに、肺は ground zero(最重要な部位)だが、ウイルスが侵す範囲は心臓や血管、腎臓、腸、脳を含む多臓器にも及ぶ可能性があることを認識している。

「この病気は、身体のほとんどすべての部位を侵し壊滅的状况を来す危険性がある」と、COVID-19 の臨床データ収集のための複数計画を統括する Yale 大学の心臓専門医で、Yale- New Heaven 病院の Harlan Krumholz はいう。「その凶暴性は息をのむほど激烈なのに（はじめは）目立たない。」

ウイルスがどのように凶悪かを理解することは、時に訳の分からない不思議な病状を示す感染症を必死に治療する最前線の医師の役に立つ。新たに観察された、何例かの危険な血液凝固傾向は、軽症例が生命にかかわる事態に至る原因だろうか？最悪事例の背景には、過剰免疫反応が存在するが、では、免疫抑制薬治療は役立つと云えるだろうか？驚くべき低血中酸素濃度にあるにもかかわらず、一部の患者は、息切れすら示さないと報告があるが、それを説明できるものは何か？「治療法を考えるには、システムアプローチが有益ではないかと考えている。」と、Pennsylvania 大学病院（HUP）の肺疾患強化専門医 Nilam Mangalmurti はいう。

以下は、このウイルスが、われわれのあらゆる身体細胞をどう攻撃するのか、特に重症化する約 5%の患者に見られる現象について、急速に判ってきたことをスナップ的に示すものである。今では、毎週 1000 以上の論文がジャーナルやプレプリントサーバーにあふれているが、このウイルスは、人類が未だ経験したことのない様式で行動するため、本当のところ、明らかなことは、まだ、判っていない。やっと始まったばかりの大規模、前向きかつ対照ある研究がなければ、科学者は、小ぶりの研究やそれぞれの十分評価されていない症例報告からしか情報を得られない。「このような事態が続く限り、私たちは、非常にオープンな心でいなければなりません」「私たちはまだ学習している状態です。」と、Rush 大学医療センターで COVID-19 患者を治療している肝移植医師の Nancy Reau はいう。

感染の始まり

感染者がウイルスを含む飛沫を放出し、誰かがそれらを吸い込むと、SARS-CoV-2 と呼ばれる新型コロナウイルスはその人の鼻や喉に侵入する。Wellcome Sanger 研究所ほかの科学者からの予報によると、ウイルスは、まず、鼻孔内粘膜に定着するようだ。ウイルスは、定着すべき細胞の表面にアンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）と呼ばれる細胞表面受容体を豊富にもつことを見つけたのだ。ウイルスは、常に細胞内に侵入するための受容体を必要とするが、われわれの体内では、通常、血圧調整に役立つ ACE2 をもつ組織(細胞?)が感染に対して脆弱なことを認識している。ウイルスは、いったん細胞内に侵入すると、細胞のパーツを乗っ取り、無数にコピーを作成し、そして(その細胞を壊して)新しい細胞に侵入する。

ウイルスが増殖すると、感染した人は、特に最初の1週間ほどの間に、大量のウイルスを垂れ流す危険性がある。この時点までは症状が見られないこともある。しかし、新たな感染者は、発熱、乾いた咳、喉の痛み、臭いや味覚の喪失、頭痛や身体痛を訴えることもある。

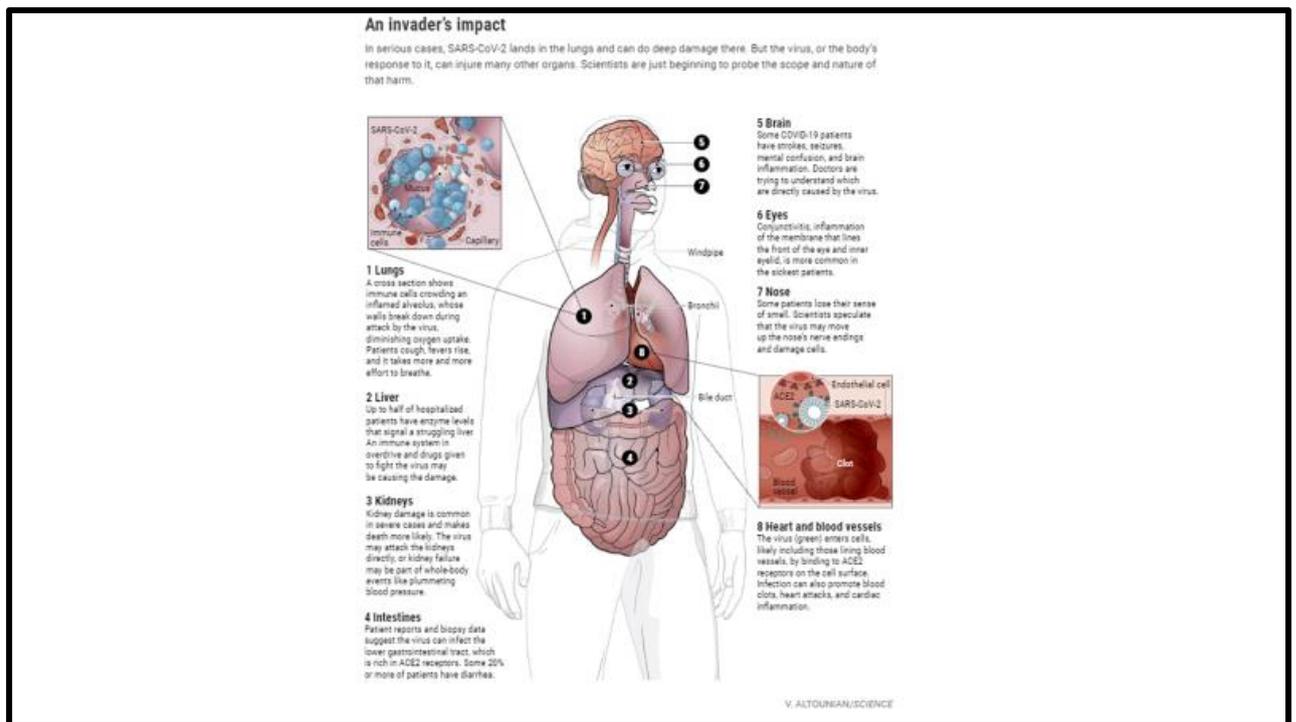
初期段階で免疫システムが SARS-CoV-2 に打ち勝たなければ、ウイルスは呼吸器系を下って肺を攻撃するが、致命的になる危険性がある。呼吸器系の細く長い枝は、最終的に肺胞と呼ばれる小さな空気を含む袋に至るが、その肺胞も ACE2 受容体が豊富な単一層細胞で覆われている。

通常、酸素は肺胞を通じて毛細血管と呼ばれる肺胞に接した極細の血管に入り、(循環系を通じて)身体の各部に運ばれる。しかし、ウイルスという侵入者と戦うための免疫系の戦いが発生すれば、正常な酸素の受け渡しも障害される。(この免疫系の戦いの)最前線にある白血球は、ケモカインと呼ばれる炎症性物質を放出して、さらに多数の免疫系細胞を動員し、ウイルスに感染した細胞を処理しようとするが、(その過程で)体液や死滅した細胞の混合液体—濃くウミ>が残る。これが肺炎の根本的な病態だが、対応する症状には、発熱、浅く早い呼吸が見られる。一部の COVID-19 患者は回復するが、その際にも、鼻プロング(酸素供与の際のカバー)を介する酸素吸入以上の治療を要さない場合もある。

しかし、他の感染者では、突然悪化し、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に至ることもある。血中の酸素レベルは急激に低下し、呼吸自体も困難になる。X線やCTでは、通常、空気が存在して黒く見えるはずの部分が白く濁った不透明に見える。一般的に、これらの患者は最終的に人工呼吸器を使用せざるを得ない。多数者が亡くなる。剖検すると、肺胞には液体、白血球、粘液、死滅した肺細胞の残骸が詰まっている。(図を参照)。

ウイルス(侵略者)の影響

深刻な事例では、ウイルスは肺で、より深刻な破壊を惹き起こすこともある。しかし、ウイルス、だけでなく、われわれの身体内で起こる対ウイルス反応が、他の多数臓器を侵襲する危険性も大きい。科学者たちは、やっとその侵襲の範囲や性質を調査し始めたばかりだ。



一部の臨床医たちは、多数重症患者で見られる急激な悪化傾向の原因は、他のウイルス感染でも発症することが判っている「サイトカインストーム(免疫系の嵐!!!)」として知られる免疫システムの劇的な過剰反応を疑っている。サイトカインとは、健康な免疫反応を導くための化学的シグナルを伝達する低分子のタンパク質で多数存在する。が、「サイトカインストーム」では、特定のサイトカイン(複数)のレベルが必要以上に上昇し、(病気を防ぐために存在する)免疫細胞が健康な組織を攻撃する。血管は脆弱化し血液が漏れ、血圧は下がり、血管内に血栓が形成され、壊滅的な臓器不全が起こる。既に、入院中のCOVID-19患者では、これらの血中炎症誘発性サイトカインのレベルが上がっていることが判っている。「この疾患の実際の罹患率(ある人口集団の中で何人感染するかの比率)と死亡率(ある人口集団の中で何人が死ぬかの比率)は、おそらくウイルスに対する炎症反応の不均衡が原因だろう」と、Temple 大学病院で、COVID-19患者の治療に当たっている呼吸器科医の Jamie Garfield はいう。しかし他の学者は同意していない。「COVID-19 をこれら過炎症状態(=サイトカインストーム状態)を関連付けようとする、気の早い動きもがあった。が、そのような説得力のあるデータは実際には見たことがない。」と Stanford 大学医学部の呼吸器系救急医の Joseph Levitt はいう。

彼はまた、サイトカイン反応を弱めようとするのが逆効果になりかねないとも心配している。特定サイトカインに焦点をあてたいくつかの薬物が COVID-19 患者対象に臨床試験中ではある。しかし、Levitt は、それらの薬剤がウイルスと闘うために必要な免疫反応を抑制するかもしれないと懸念している。「(そのような薬剤使用が)もっとウイルス複製を起こすという真のリスクにつながる」と Levitt はいう。一方、他の科学者たちは、心臓や血管など、一部患者の急速な悪化を惹起する、まった

く異なる臓器系に注目している。

心臓を攻撃する

イタリアの Brescia で、心電図のはっきりした異常、心筋損傷を示す血液マーカーの上昇などと典型的な心臓発作症状を示す 53 歳の女性が、徒歩で、地元病院の緊急治療室に入った。さらなる検査で、心臓肥大とその形跡、左心室(通常、心臓で最も強力な部分)の脆弱化のために正常の 1/3 しか血流がないことが判明した。しかし、医師が冠動脈(心臓を養うための欠陥)に染料を注入して心臓発作の原因となる閉塞部位を検索したが、何ら異常は見つからなかった。別の検査で理由が判明した：女性は COVID-19 に感染していた。

ウイルスが心臓や血管をどのように侵すのかは、まだ、謎だが、同様の障害が一般的にもみられることを示す予報や論文はある。JAMA Cardiology の 2020 年 3 月 25 日号には、中国武漢で、COVID-19 で入院した 416 人の患者の約 20% に心臓障害が記録されている。武漢からの別の報告でも入院患者 138 人中 44% に不整脈があった。障害は血液にも及んでいる。Thrombosis Research の 2020 年 4 月 10 日号では、オランダで ICU に入った COVID-19 患者 184 人中、38% に凝固能異常があり、ほぼ 1/3 の患者では、既に血栓があった。身体各所で発生した血栓は肺に到り、重要な動脈血流を遮断し、肺動脈塞栓状態生じる危険性があり、そして実際 COVID-19 患者の死亡原因となっていると報告している。動脈内に生じた血栓が脳に到り、脳卒中を引き起こす。Columbia 大学医療センターの循環器内科医 Behnood Bikdeli は、多数の患者が血栓症の際に生じる D ダイマーが異常に高いと述べている。

「見れば見るほど、血栓が COVID-19 感染症の重症度と死亡率の主要な要因である可能性が高い」と Bikdeli は述べている。

感染は、血管収縮も起こす。手指や足指の虚血も報告されている。末梢血流の減少により、手や足の指が腫れ、痛みを生じ、組織の壊死をもたらすことがある。

血管狭窄という現象は、COVID-19 肺炎で見られる複雑な現象を説明するのに役立つかもしれない：一部の患者では、血中酸素濃度が極めて低いにも関わらず息切れしないことがある。感染のある段階では、ウイルスが血圧調整や、肺に向かう血管の収縮をつかさどるホルモンの微妙なバランスに関与している可能性がある。したがって、酸素の取り込みは、反応物質が詰まった肺胞ではなく、狭窄した血管によって障害される。「1つの理論として、ウイルスによる血管系への影響故に、私たちが実に低い酸素レベルを見ているのかもしれない」と Levitt はいう。

COVID-19 が血管を標的とする場合には、例えば糖尿病や高血圧などで、既に血管損

傷がある人々では、より深刻でより高いリスクだと説明するのに役立つ。米国 14 州の入院患者に関する最近の疾病管理予防センター（CDC）データによると、約 1/3 の患者は慢性肺疾患だったが、ほぼすべての人は糖尿病で、半数は高血圧であったという。Mangalmurti は、HUP の ICU で、「喘息患者が非常に少ないという事実は、ちょっとショックだ」し、また、他の呼吸器疾患の患者も少ないという。「危険因子が、血管性であるように見えること：糖尿病、肥満、年齢、高血圧であることは印象的だ。」

科学者たちは、心血管損傷の正確な原因を理解するのに苦労している。ウイルスは、鼻や肺胞と同様、ACE2 受容体が豊富な心臓や血管内皮を直接攻撃する可能性はある。あるいは、肺での障害のために酸素不足が生じ、血管が損傷される。またはサイトカインストームが、他臓器と同様、心臓を直接攻撃する可能性もある。

「まだ始まったばかりだ。」と Kulmholz はいう。「誰がこのウイルスに弱いのか、なぜ一部の人々はかくも激しくやられるのか、なぜこんなに急速に進行するのか、そして、ある人々にとって、なぜ回復が難しいのか、私たちは本当に判っていない。」

複数の戦場

肺機能不全のための人工呼吸器が不足するという世界的な恐怖が多数者の注目を集めている。同様、他の機器、透析機に関してはそれほどではない。「ある人々は肺不全で死なないならば、腎不全で死ぬかもしれない。」 何千人もの COVID-19 感染者を治療してきたニューヨーク大学 Langone 医療センターの神経科医 Jennifer Frontera はいう。彼女の病院では、増え続ける患者のために、さまざまな機器での透析方法を開発した。透析が必要になるのは、ウイルスが、ACE2 受容体が豊富にある腎臓をも別の標的にするためかもしれない。



医療スタッフは、イタリアの集中治療室でCOVID-19患者を支援するために働いています。
アントニオ・マシエロ/ゲッティイメージズ

ある予報では、武漢の入院患者 85 人中 27%に腎不全があった。別の報告では、武漢および近隣の病院に入院した約 200 人の COVID-19 患者の 59%では尿中タンパク質と血液が陽性で、腎臓損傷を示唆されている。急性腎障害（AKI）のある人は、COVID-19 のない患者の 5 倍以上死亡の危険性が高いと、同じ中国からの予報にある。

「肺は主要な病巣だ。しかし、ウイルスの一部が腎臓を攻撃している可能性もある。さらに、実戦と同様、2カ所が同時に攻撃される場合、どちらの戦場も状況は悪化する。」と中国科学院蘇州生物医学工学研究所の神経科学者で、上記の報告の共同執筆者 Hongbo Jia はいう。

ある研究では、剖検で得た腎臓標本の電子顕微鏡写真でウイルス粒子が確認されていることから、腎臓が直接的なウイルス攻撃を受けることを示唆している。しかし、腎障害は付随的である可能性も否定はできない。人工呼吸器の使用同様、COVID-19 患者への remdesivir を含む抗ウイルス薬投与は腎臓損傷のリスクを高める。サイトカインストームは腎血流を劇的に減少させ、しばしば致命的損傷を引き起こす。また、既存の糖尿病は、急性腎障害のリスクを高める可能性がある。「急性腎障害を起こす高いリスクのある慢性腎疾患患者は沢山いる。」とノースウェスト腎センター最高責任者 Suzanne Watnick はいう。

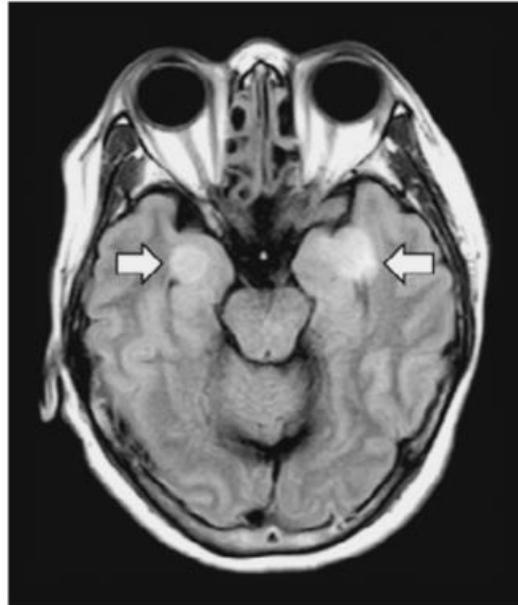
脳とのかかわり

COVID-19 感染者のもう 1 つの重要な症状は、脳と中枢神経系に集中している。Frontera は、彼女の病院に入院したでコロナウイルス感染者の 5~10%の診察に神経科医が必要だという。しかし、多くの患者は鎮静化され、人工呼吸器を装着しているために、実際に脳に問題がある人の数としては、「恐らく、非常に過小評価されているだろう」と彼女はいう。

Frontera は、脳炎症状やけいれん発作、また「交感神経性ストーム」を伴う患者を診てきた。これらの症状は、サイトカインストームの脳バージョンとしての免疫応答だ。COVID-19 の一部の人は一時的に意識を失い、他では脳卒中症状をきたす。多数者が嗅覚を失くすと報告している。また、Frontera やその他の人は、感染で酸素欠乏を感知する脳幹反射が抑制される場合もあるのではないかと考えている。これは、危険なほど血中酸素濃度が低くとも、一部の患者が喘ぎ呼吸をしないという事態の別の説明であろう。

ACE2 受容体は神経皮質と脳幹にも存在すると、Johns Hopkins 大学医学部集中治療医 Robert Stevens はいう。しかし、ウイルスが、どんな状況なら脳に侵入し、これら受容体と反応するのは、まだ、不明だ。とはいえ、2003 年の重症急性呼吸器症候群

(SARS) の流行の背後にあるコロナウイルス（現在の流行の原因の近親）がニューロンに浸潤し、脳炎を引き起こすことはあった。International Journal of Infectious Diseases 2020年4月3日号の症例研究で、日本チームが、髄膜炎および脳炎を発症した COVID-19 患者の脳脊髄液中に新型コロナウイルスの存在痕跡を報告しているが、このウイルスが中枢神経系に侵入しうる証拠であろう。



COVID-19脳炎の58歳女性のMRI。ウイルスによる脳の損傷部分（矢印）。
N. POYIADJI ET AL., RADIOLOGY, (2020) [DOI.ORG/10.1148/RADIOL.2020201187](https://doi.org/10.1148/RADIOL.2020201187)

しかし、他の要因で脳損傷した可能性もある。たとえば、サイトカインストームは脳浮腫を惹起するし、血液凝固亢進で(血栓が生じて)脳卒中を引き起こす可能性もある。現在の課題は、医療スタッフが救命に集中している際に、推測をもとに確信してはいけないことで、さらに、絞扼反射(舌根部、咽頭部、口蓋後部などを刺激して起こる反射、のどの奥を触るとオエツとなること)を誘発したり脳スキャンのために患者を動かしたりするなど神経学的評価でも、ウイルスが広がるリスクはある。

先月、ピッツバーグ大学医療センターの神経科医 Sherry Chou は、すでに治療を受けている患者の神経学的所見を集めるため、50カ所の医療施設を含む世界的コンソーシアムを組織した。初期目標は単純：入院患者の神経学的合併症の有病率を知り、それらがどのように発展しているかを文書化することだ。長期的には、Chou と同僚は、スキャン、検査の結果他のデータを収集して、ウイルスが脳を含む神経系に与える影響をよりよく理解したいと願っている。

Chou は、ウイルスの可能な侵入経路について：鼻孔経由、上行し嗅球を通る—これが嗅覚喪失の説明となる—そして脳に到る。「これは素晴らしく明確な理論だ」と彼女は云い、「われわれは、本当にそれを証明しなければならない。」

ほとんどの神経学的症状は、「同僚から同僚へ口頭報告されています」と Chou は付け加える。「(そんなことでは) 私たちの誰も、確かに専門家だなどとは云えないと思う。」

腸に達する

3月初め、(エジプト)ナイル河クルーズに参加したミシガン州の71歳の女性が、血性下痢、嘔吐、腹痛を起こして帰国した。最初、医師は、サルモネラなど一般的な胃の寄生微生物を疑った。が、女性が咳をするようになったので、医師は鼻腔サンプルを採取、新型コロナウイルス陽性と判明した。American Journal of Gastroenterology (AJG) online 版に掲載された論文では、便のウイルス RNA 陽性で、内視鏡検査で結腸損傷が認められるコロナウイルスによる胃腸 (GI) 感染が指摘されている。

この女性の例は、新型コロナウイルスは、その類縁の SARS 同様、ACE2 受容体が豊富な下部消化管の内膜を侵す可能性をもつことを示唆する沢山の証拠のひとつである。ウイルス RNA は、採取した 53% の患者の便から検出されている。また、Gastroenterology に発表された中国チームの論文では、COVID-19 感染患者の胃、十二指腸、直腸の生検材料にウイルス由来のタンパク質のかけらが存在している。Baylor 医科大学のウイルス学者 Mary Estes は、「ウイルスは、恐らく、消化管でも複製されると思う。」という。

AJG 共同編集長のロサンゼルス Cedars-Sinai 医療センターの医師 Brennan Spiegel は最近の報告で、患者の最大半数(研究全体では平均約 20%)は下痢しているようだという。Spiegel らは、GI(胃腸系)症状は、当初、CDC の COVID-19 症状リストに含まれていなかったため、検出されなかった症例も存在する可能性があるという。

Gastroenterology 誌の共同編集者で、北カリフォルニアのカイザーパーマネンテの Douglas Corley は「発熱と下痢が主症状の場合、COVID 検査は受けられない」いう。

消化管にウイルスが存在するということは、糞便を介して感染する可能性を示し、不安を抱かせる。しかし、便が(ウイルスのかけらである)RNA やタンパク質だけではなく、生きて感染性をもつウイルスをも含んでいるのかどうかはまだ明らかではない。アイオワ大学のコロナウイルス専門家 Stanley Perlman は、今までのところ、糞便感染が重要だとする「証拠はない」という。CDC によると、SARS および新型コロナウイルスのもう 1 つの危険な親戚ともいえる中東呼吸器症候群(MERS)の原因ウイルスの経験から、経糞便の感染リスクは低いだろうとしている。

腸は、体内をマーチする病気の終点ではない。たとえば、入院患者の最大 1/3 は結膜炎(赤衣涙目)を発症するが、ウイルスが直接目に入ったかどうかは不明だ。また、中国

での2 医療施設に入院した患者についての2 つ予報では肝障害が示唆されている：半分以上の入院患者で、肝臓や胆道の障害を示す酵素値が上昇している。しかし、何人かの専門家は Science 誌に 、肝へのウイルスの直接侵入は起こっていないようだと言っている。彼らによると、薬物や免疫系の過剰反応など、身体機能不全が肝障害を引き起こしている可能性の方が高いという。

ここに示している身体各部に起こりうる COVID-19 による障害図は、まだ単なる荒描きだ。最終的病態の全体像を描き出すには何年にもわたる、骨の折れる研究が必要だろう。心血管系と免疫系の滝のような一連の反応も観なくてはならない。科学は進歩し続けており、顕微鏡下の組織精査から患者が薬剤を試用できるまで、世界の動きを止めたウイルスよりも、さらに賢明な治療が期待される。

doi:10.1126/science.abc3208



Meredith Wadman

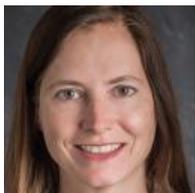
[Email Meredith](#)

[Twitter](#)



Jennifer Couzin-Frankel

[Email Jennifer](#)



Jocelyn Kaiser

[Email Jocelyn](#)