

第 172 回山口県医師会生涯研修セミナー

と き 令和 6 年 9 月 8 日 (日) 10:00 ~ 15:00

ところ 山口県医師会 6 階 会議室 (ハイブリッド開催)

特別講演 1

「マイコプラズマ感染症診断治療予防医療 DX の アカデミア発トランスレーショナルリサーチ： 『前臨床～臨床試験』の近況報告と今後の連携の 可能性について」

M Bio Technology CEO 松田 和洋

〔印象記：副会長 沖中 芳彦〕



松田先生は山口市の出身で、山口大学医学部を 1985 年に卒業され、同年、山口大学第三内科に入局された。1987 年に AIDS の研究で高名の山本直樹先生の寄生体学教室に移られ、AIDS の研究の課程でマイコプラズマが関わっていることを発見され、以後、一貫してマイコプラズマの研究に携わっておられる。東京医科歯科大学微生物学教室、国立がんセンター研究所の勤務、その間のアメリカの 2 か所の機関への留学等を経て、2005 年にエムバイオテック株式会社を創設された。

1. 肺炎だけではなくマイコプラズマ感染症

Mycoplasma は、呼吸器感染症や性感染症を引き起こす細菌である。細菌の中で非常に小さなもので、ペプチドグリカン細胞壁が欠如しており、多くの抗菌薬に対する耐性がある。Mycoplasma pneumoniae は、軽度の呼吸器感染症を引き起こす細菌である。一般的には自然治癒するが、重症化する場合もある。一般的な肺炎（市中肺炎）の 10 ~ 30% がマイコプラズマ肺炎と考えられる。Mycoplasma genitalium は、男性では尿道炎の原因となり、約 15% ~ 20% の非クラミジア性尿道炎 (NGU) 及び 40% の持続的又は再発性尿道炎の原因となる。女性では子宮頸炎、骨盤内感染症 (PID)、早産、流産、不妊のリスク増加と関連し

ている。Mycoplasma fermentans は呼吸器、生殖器、リウマチ性疾患など、多くの疾患で役割を果たす可能性がある。

2. マイコプラズマ肺炎

マイコプラズマ肺炎の症状は、発熱、倦怠感、頭痛、咽頭痛、咳、胸痛、息切れなどが一般的である。飛沫感染により人から人へうつる。通常の学校生活程度の接触では流行しにくい。Mycoplasma pneumoniae による肺炎の患者は、肺感染症の患者としては予想以上に症状が軽く見えることがある。症状が軽い場合は、家にいたり、ベッドで休んだりしない場合がある。そのため、「歩く肺炎 (walking pneumonia)」という表現が生まれた。肺炎で入院治療が必要な場合、M. pneumoniae が感染の一般的な原因細菌である。子供の場合、これが最も一般的な原因で、成人の場合 2 番目に多い原因である。

他の呼吸器疾患とは異なり、M. pneumoniae 感染症を早期に検査する方法はない。その代わりに、医療従事者は患者を診察して兆候を探すことがよくある。患者が肺炎にかかっているかどうかを確認するために、胸部 X 線検査を指示することもある。最も一般的なものは鼻又は喉からの綿棒による検体採取で、日本では PCR などの遺伝子検査や抗原検査が迅速で可能になってきた。

軽度のマイコプラズマ肺炎感染症のほとんどの人は、薬を使わなくても自然に回復する。しかし、少なからず重症化することでも知られている。*Mycoplasma pneumoniae* による肺炎患者の治療に数種類の抗生物質を使用することができる。一部の *M. pneumoniae* は治療に使用される抗生物質に耐性がある。米国疾病管理予防センター（CDC）は抗生物質耐性の潜在的な危険性とその予防方法についての情報を提供している。

3. なぜマイコプラズマは感染症状が多様なのか

5歳未満の子供では、下気道症状の代わりに、下痢、くしゃみ、喉の痛み、鼻づまり又は鼻水、嘔吐、涙目、喘鳴が現れることがある。

マイコプラズマ感染症は、全身性の血管炎/神経炎による多彩な症状と多様な経過をもつスペクトラム疾患である。免疫難病は、通常自己抗体の産生、自己組織破壊による血管炎や組織の線維化と考えられている。マイコプラズマの直接的な侵入増殖による炎症、組織破壊、線維化が本体である。

Mycoplasma pneumoniae 感染症は、喘息発作又は新たな喘息症状、脳炎、溶血性貧血、腎機能障害、重度の肺炎、スティーブンス・ジョンソン症候群のような皮膚疾患の症状を引き起こしたり、悪化させたりする。

近年、新型コロナウイルス感染による後遺症として重視されている「慢性疲労症候群」は、マイコプラズマ感染によっても発症し得るため、原因の特定がしづらく、その結果、的確な治療が直ちに開始されにくいといった現状がある。

4. 肺炎以外では難しい早期診断治療、望まれる診断法とは

間質性肺炎の病原体は、主にマイコプラズマなどの細菌によるものと、新型コロナウイルスなどのウイルスによるものと、大きく2つに分類できる。マイコプラズマ感染症は慢性化することがあるので、年齢を問わずライフスパンでの感染症であり、生涯を通じた感染症サーベイランスが重要である。

病原体の遺伝子を増幅して検出するPCR法は、

感度は高いが検体の採取時期・場所により、感染者でも陽性とならないことがある。つまり、PCR法は、感染制御のためのサーベイランス手段としては不十分である。一方、血清の抗体の状態を調べる方法は、部位によらず全身の感染状態が把握でき、感染者を見逃すことが少ない。それには、質の高い抗原を用いた血清学的精密抗体測定法が必要になる。

エムバイオテック株式会社は「MID Prism」（診断システムのコンセプトを表す言葉）、マイコプラズマ感染症の全体像が把握できる診断方法を開発した。「急性肺炎」等しか検出できなかった従来法に置き換わり、多様な疾患の原因がマイコプラズマ由来であることを突き止めることが可能になった。

5. マイコプラズマ種に特異的な糖脂質：新規モダリティとして感染症の診断治療予防への鍵物質

マイコプラズマのそれぞれの種特異的な糖脂質抗原を発見し、マイコプラズマ種特異的な糖脂質抗原の構造解析及び化学合成に成功した。そして、MID Prism を用いて感冒様症状患者の多発している事業所を調査し、マイコプラズマの集団発生を推定できた。また、MID Prism による小児マイコプラズマ肺炎ペア血清の検討を行い、ヒトでの抗原性及び有効性を示唆する、健常及び自然感染経過症例の脂質抗原抗体測定データを獲得した。この実態調査はワクチン開発に必須である。

6. アカデミア発創薬系ベンチャー創設（トランスレーショナルリサーチ）

マイコプラズマは肺炎などの呼吸器疾患の原因としか考えられていないため、多くのマイコプラズマ感染症は見逃されている。マイコプラズマ感染症（MID）は、米国疾病管理予防センター（CDC）のホームページに書かれている慢性疲労症候群（CFS）を引き起こす感染症でもある。

既存の試験方法は、特異性と感度が低い。一方、MID Prism は、自覚症状がなくても正確な抗体レベルを提供し、急性症状から慢性症状まで疾患の感染状況を追跡することができる。エムバイオテック社は、グローバル市場からの技術及びビ

ジネスコラボレーションと連携の構築を進めている。

7. 創業系ベンチャー支援政策による後押し

創業開発で世界に後れを取っている現状を打破するために、政府は創業を担うアカデミアやベンチャーの支援に大きく舵を取っている。

現在、PMDA への事前相談から対面助言に向けての具体的な議論を行っている。内容は、マイコプラズマ感染症予防ワクチン、マイコプラズマ感染症診断治療 AI プログラム医療機器（マイコプラズマ感染症の鑑別診断を支援する AI プログラム、診療ガイドラインでの第一選択への組み込み、マイコプラズマ感染症の視点からの小児慢性特定難病と指定難病の一元管理、等）である。

感染症対策の司令塔 SCARDA（先進的研究開発戦略センター：Strategic Center of Biomedical Advanced Vaccine Research and Development for Preparedness and Response）へのワクチン開発助成金の申請も行っている。SCARDA は、感染症対策において重要な役割を果たしており、ワクチン開発の司令塔である。主な役割は、ワクチン開発に関する広範な情報収集・分析、感染症有事を見据えた戦略的な研究費のファンディング（平時の情報収集・分析）、国内外における感染症ワクチンの開発の支援（ワクチン・新規モダリティ研究開発事業）、国産ワクチン等の実現に向けた、研究開発拠点の整備や関連研究の強化・推進（世界トップレベル研究開発拠点の形成事業）、である。

その他、米国疾病管理予防センター（CDC）の予防接種の実施に関する諮問委員会（ACIP）、日本貿易振興機構（ジェトロ）、東京都/JETRO 等とも連携している。また、今年度は、JETRO の GSAP というグローバル支援プログラムで DeepTech として Berkeley SkyDeck に参加し AI プログラム医療機器の実用化に向けた取組みをしている。

8. マイコプラズマ感染症予防医療 DX による臨床研究に向けて

ADEM/MS（急性散在性脳脊髄炎 / 多発性硬化

症）がマイコプラズマ感染の合併症として発症する。この疾患をターゲットとして FDA のブレイクスルーデジグネーションセラピー（BDT）としての承認を得るために pre-IND ミーティングの準備を進めている。これが承認されると臨床研究を進めるための理解や資金が得られる重要な試金石と考えている。希少疾患なので日本サイドでは東京科学大学・東北大学などの臨床検査センター、米国では小児神経疾患の専門病院やアメリカ合衆国ミネソタ州ロチェスター市に本部を置く総合病院メイヨー・クリニック（Mayo Clinic）などへのアプローチを進めている。患者データベースで、マイコプラズマ感染症のサーチ、関連疾患患者のサーチ、一致率の検討、クライテリアの検討、実際のニーズや市場性判断を行う計画を進めている。「マイコプラズマ感染症診断治療 AI プログラム医療機器」のプロトタイプによる以下のような患者の特定と治療方針の支援は重要な機能となる。臨床研究：①血清の疫学的検討（バイオバンクなどのレトロスペクティブ研究・コホート研究）、②陽性患者の抗菌剤治療。

マイコプラズマ感染症予防医療 DX による医療データの管理に向けて、各診療科が連携した医療ネットワークを構築し、より精度の高い医療体制の構築を進めていく必要がある（第一選択的な診療ガイドラインの作成）。急性期から慢性期まで多様な感染状態を示すため、感染症管理への包括的なアプローチも必要である。世界保健機構（WHO）などの国際機関と連携した感染症サーベイランスによる公衆衛生システムのさらなる強化が望まれる。多彩な感染状態に最適な医療を準備する必要がある。

指定難病患者データベース・小児慢性特定疾病児童等データベースの一元化、さらに感染症とのリンクが必要である。感染状態をより正確に把握できるためには、臨床検体、血清バンク、遺伝子バンクにわたる調査が急がれる。血清中の抗体測定なのでレトロスペクティブな調査研究が可能である。例えば、バイオバンクと患者情報がリンクしていれば、多くの難病とマイコプラズマ感染症との関連が見えてくるはずである。

自己免疫疾患の治療法は免疫抑制法であるが、マイコプラズマが原因であるとしたら、それは間違った治療法である。正確な診断による治療方針を開発するために、マイコプラズマ感染症を臨床診療ガイドラインの最初の選択肢として確立するために、臨床介入試験を実施する必要がある。

マイコプラズマ感染予防のための未病医療の導入は、公衆衛生システムを強化する。感染制御方法、検査、ワクチン製剤の開発は、感染の急速な拡大を防ぐのに役立つ。

マイコプラズマ感染症に対する次世代感染症治療薬の開発・実用化には、世界中の臨床研究と科学コミュニティの協力が必要である。

松田先生は、Mayo Clinicをはじめ、パンデミックで重要な感染症のワクチンや新規モダリティで

SCARDA、ワクチンでPMDA（医薬品審査部）、抗体測定を基盤とした感染症制御や情報システムでPMDA（プログラム医療機器審査部）等、多くの機関との連携により、マイコプラズマワクチンの臨床研究をあと3年後程度で開始できそうなところまで到達しておられるそうである。医療上のニーズや要望、規制当局との対応などに関しても、山口大学をはじめとする山口県の医療機関や行政とも相談する機会をいただけるとありがたいと述べられ、講演を終了された。マイコプラズマワクチン実用化に向けての熱い思いが感じられる講演であった。

特別講演 2

「産科危機的出血の管理

妊産婦死亡事例分析から学ぶ」

東邦大学医学部産科婦人科学講座教授 中田 雅彦

〔印象記：徳 山 沼 文隆〕



日本の出生数の推移を人口動態統計で見ると、1965年には180万人あった出生数が、現在は70万人程度に下がり、大きな問題になっている。さらに母体の年齢的な推移をみると、大きな変化が起きている。1980年ごろは20歳代での出産が大半だったが、いろいろな社会的な影響によって、最近では25歳から29歳での出産が1/5程度になっている。一方で35歳以上のいろいろな合併症のある年齢層の出産が増えてきている（図1、2）。

妊産婦死亡は日常診療で遭遇することは滅多になく、日本は世界でもトップレベルの低率だが、アフリカでは10万人中約1,000人が亡くなっている。

ただ、日本でも、第2次世界大戦前はかなりの死亡数があり、死亡率も高かった。そこから医療体制が進み、施設分娩になり、輸血体制が整備

され、現在は、周産期母子医療センターが各県に配置され、周産期医療整備対策事業が立ち上がり、大きく減ってきている状況にある。

こうした中、妊産婦死亡をさらに減らすために、モデルとしたのが、英国のCMACE（The center for maternal and child enquiries）というシステムである。英国の場合は妊産婦死亡が起きると、実際に診療レベルまで情報を全部吸い上げて分析している。そしてsaving mothers' lifeという提言を三年に一度発刊している。死亡症例の問題点を浮き彫りにして対策案を練り、そこから提言を作成している。ただ提言を作成するだけでなく、継続的にその提言によってどういった効果が出たのかを検証し、さらに問題点を掘り出して分析をするという継続的な事業を行っている。

日本では母体死亡症例検討評価委員会というの

を2009年に立ち上げて、分析を開始している。基本的には、医療機関で妊産婦死亡が発生すると、日本産婦人科医会に連絡し、調査票を出す。産婦人科医会が匿名化をして妊産婦死亡症例検討評価委員会に挙げる。ここで一例一例分析をして評価結果を戻すと同時に提言を出す。今は冊子を配っているが、日本産婦人科医会のホームページでいつでも閲覧できるようになっている。日本の妊産婦死亡率はだいたい10万人に対して4から5、年間40人前後の死亡で、高齢化、経産になるほど多い。ただ、ここから減らない。

妊産婦死亡の原因では出血が一番多く、それから、頭蓋内出血・梗塞、羊水塞栓症と続き、大動脈解離、心筋症といった心・大血管疾患、肺疾患、感染症が続く。感染症では劇症型のA群溶連菌、最近ではcovid-19もあった。最近の妊産婦死亡の1割が自殺になっており、この対策も重要課題になっている。

産科危機的出血、羊水塞栓症を中心に講演する。分析開始当時、産科危機的出血が3割弱を占めていた。出血で亡くなる人が多かったが、提言を出し対策を練ったことでその率が減っていた。ところがコロナ禍でまた増えた。これは、コロナで母体搬送システムなどの救急搬送システムが破綻し、すぐに受け入れられないなど、いろいろな事情があったと推測している。

2010年にバイタルサインの重要性を認識し、異常の早期発見に努めるという提言を出すとき、委員間で採めたのを記憶している。医師に向かって、バイタルサインの重要性を認識しろと、こんな当たり前のこと言うのは失礼じゃないかというのがあったが、分析してみると、バイタルサインの中でお産の前後に血圧は測られていたが、

心拍数の記録がない。脈拍数が先に動くのに、血圧でものを見ていた。それで4つのバイタルサイン+3つを確実に見ることを提言した(表1)。

分娩時の出血量は、血液と羊水が混在しており、さらに周辺のシートにも吸い込まれるので、正確な計測が困難である。そこで出血量に関して、現在はショックインデックスを目安にする。つまり、心拍数を収縮期血圧で割った数値である。これによって1を超えると、妊婦では約1.5Lの出血、1.5を超えると約2.5Lの出血が推測される。産科的出血対応ガイドライン(2022)では、分娩時、ショックインデックスが1以上あるいは出血量で1L以上であれば、高次施設への搬送や輸血を考慮、複数の血管を確保、人工膠質液を投与、確実なモニタリング、酸素投与などが記載されており、1.5を超えたら即危機的出血を宣言すべきとなっている。危機的出血を宣言したらクロスマッチはせずに輸血をする。RBC、FFP、PCを輸血するが、RBC2単位ではヘモグロビンは1.5g/dl程度しか上昇しないので、オーダーする時には8~10単位の大きな単位でのオーダーが推奨されている。

〔症例〕20歳代の経産婦。39週で分娩。出血が1.5Lあり、母体搬送され到着時に血圧が71/39mmHg、心拍数が100/分。子宮からの出血はサラサラで、凝固系検査の結果(PT<10%、APTT>120秒)はすぐに出ないので、この施設ではすぐにポンピング輸血をしているがRBCとアルブミンしか投与されておらず、その後子宮摘出を行っているが、止血困難になり、FFPを投与したが心停止で死亡。この時代はFFP使用に対する輸血委員会等の規制が厳しかった時代でFFP投与に対して躊躇したという話もある。このケースでは、産科DICあるいは凝固不全の

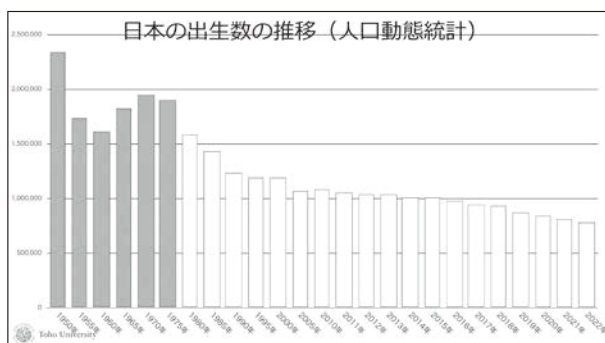


図1 日本の出生数の推移(人口動態統計)

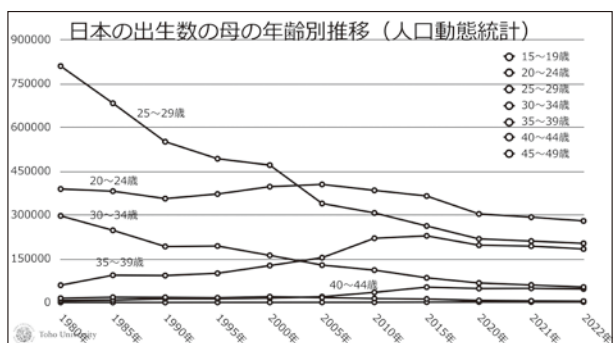


図2 日本の出生数の母の年齢別推移(人口動態統計)

状態になっているので、凝固因子の補充を優先すべきであった。

DIC の概念はさまざまな基礎疾患の存在下に獲得された、局所制御あるいは代償制御を外れた全身性の血管内凝固活性をきたしたものと定義される(表2)。実は産科の出血は産科DIC というものの、この血管内凝固の病態ではない可能性が高いとも言われている。むしろ出血による凝固因子希釈性の凝固障害の方がメインとも言われているが、組織因子が出て、血管内凝固をきたす病態がメインとなっている疾患もある。凝固因子、組織因子(TF)が出ていくとカスケードが進んで、フィブリノゲンが消費されてフィブリンになるわけだが、ここで妊婦では線溶系が亢進しているので、ずっとFDP、Dダイマーの方へ流れていく(図3)。

例えば分娩前に胎盤がはがれる常位胎盤早期剥離がおこると、ここから組織因子が一気に出てDICになる。原因は不明だが、常位胎盤早期剥離は、母体の年齢が上がると発症率が上がっていく。つまり常位胎盤早期剥離を起こし易い妊婦さんも増えている。高齢の人、妊娠高血圧症候群、喫煙者などの既往のある方は10倍から25倍の相対危険度になる。

常位胎盤早期剥離を超音波で診断することはなかなか難しく、緊急事態なのでポイントオブケア超音波診断がなかった当時では非常に困難であった。一般的な内科領域や外科領域とは少し異なるので、産科DIC診断基準が提唱された(表3)。常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、非凝固性分娩後異常出血があれば、まず4点。注意したいのが妊婦はフィブリノゲンが通常300mg/dl以上ある。怖いのは血液検査を病院で出すとフィブリノゲンが200mg/dlだと正常値になり、大丈夫と判

定される可能性がでてくる。実際は200mg/dlを切っていると妊婦の場合はかなりフィブリノゲンを消費していることになる。FDPなどの線溶系のものが上がって合計8点以上になればDICと診断する(表3)。

先ほどの症例は、DICではなくて非凝固性分娩後異常出血と最近、提唱されるようになった。サラサラした出血が続き凝固しない。血液学の観点からいくと血管内凝固が進んでいるわけではないので、こうした場合は、出血による消費性凝固障害と考えられる。ただ、いずれにしても凝固因子の補充が重要になる。

子宮の出口に胎盤が付着している前置胎盤も大出血を起こす疾患で、これも年齢が上がると増える。経膈超音波で診断は可能。癒着胎盤を起こしやすく、そうなるとさらに大量出血を起こす。年齢の高い人(≥35歳)、既往帝王切開で前置胎盤になった人がハイリスクになる。

術前にMRIを撮ると胎盤が子宮筋層のどの深さまで浸潤しているかがわかる。漿膜まで達しているときには大出血をするので、帝王切開の時に通常は子宮の下部を切開するが、子宮底を切開して、そこから児を娩出して、胎盤を剥がさずにすぐに子宮を摘出する。術前に内腸骨動脈までバルーンカテーテルを入れて、児を娩出したところでバルーンカテーテルを膨らませて子宮を阻血してから摘出するという大掛かりな手術が必要な時もある。

〔症例〕30歳代の初産婦。普通に出産。胎盤も娩出。ところがその後、子宮が収縮しないので、胎盤が付着していた子宮の内面からどんどん出血した。結局3,000ml出血して全然止血せずそのまま心停止になり、高次施設に搬送したが死亡。病理解

Vital Sign (生命兆候)

- 4つのバイタルサイン
- 血圧
- 呼吸数
- 体温
- 脈拍数
- +意識レベル、SpO₂、尿量

Toho University

21

播種性血管内凝固(DIC)の病態概念

- DICはさまざまな基礎疾患の存在下に獲得された、局所制御あるいは代償制御を外れた全身性の血管内凝固活性をきたしたものと定義される。組織因子が直接血中へ流入したり、サイトカインストームなどに伴う血管内皮細胞や単球からの組織因子産生亢進により、主として細小血管内に微小血栓が多発する。細小血管内皮細胞障害を呈したものは重症化すると臓器障害を呈する。その程度が上昇すると患者の死亡リスクは上昇する。主たる臨床症状は出血傾向と臓器障害である。

Toho University

表1 Vital Sign (生命兆候)

表2 播種性血管内凝固(DIC)の病態概念

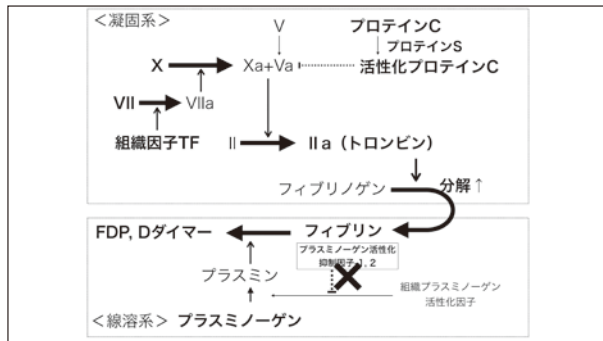


図3 凝固カスケード

I. 基礎疾患・徴候		II. 凝固系検査		III. 線溶系検査	
項目	点数	項目	点数	項目	点数
a. 常位胎盤早期剥離	4	フィブリノゲン (mg/dL)	0	a. FDP (μg/mL)	0
b. 羊水塞栓症	4	300 ≤	0	<30	0
c. 非凝固性分娩後異常出血	4	200 ≤ <300	1	30 ≤ <60	1
		150 ≤ <200	2	60 ≤	2
		100 ≤ <150	3	b. D-dimer (μg/mL)	
		<100	4	<15	0
				15 ≤ <25	1
				25 ≤	2

・止血困難な分娩後異常出血の度弱弱に対して、基礎疾患・徴候、凝固系検査、線溶系検査各項目の該当するものを1つだけ選び合計する。8点以上となった産科DICと診断する。
 ・非凝固性分娩後異常出血：分娩後異常出血のうち、出血に凝血塊を伴わないものを指す。膣などの容器に集めて凝血塊(血餅)が形成しないことを確認することが望ましい。
 ・この診断基準は分娩後異常出血の管理に「産科危機的出血への対応指針(最新版)」と併せて利用することを目的に作成されている。

表3 産科 DIC 診断基準

剖では羊水塞栓症や子宮破裂は否定された。危機的出血ではないが、その前段階で出血が多い時は、子宮の収縮不良が大半を占めている。ほとんどはこの時点でコントロールできる。オキシトシンを投与して、子宮圧迫してそれでも駄目ならバルンタンポナーデとして Bakri バルーンを子宮の中に入れる。バルーンがなければ尿道カテーテルに使うフォーリーのカテーテルを3～4本束ねて入れたり、発展途上国ではコンドームをストローみたいなものに結わえて、使用するとも言われている。

〔症例〕経産婦で陣痛発来後2時間で子宮が全開大して、胎児除脈になって吸引分娩で児を娩出。ところが、子宮収縮が不良でマッサージ、オキシトシン点滴にもかかわらず、ショックインデックス1以上が持続して子宮双手圧迫と他の収縮薬を入れているが、止血せずヘモグロビン5g/dlとなり、高次搬送したが救急車で心停止した。この施設はそれなりに一次的処置はなされているが、ここまで処置して駄目ならもう外科的処置に移行するしかない。帝王切開の時によくやるのは、子宮が収縮しないのなら、ギューって縫い縮めてしまう圧迫方法(B-Lynch 縫合)を行う。この方法は非常に効果的で、吸収系なので、この時に止まれば、何時間か後には子宮はどんどん収縮していき、圧迫は解除されて、子宮の血流にも問題ない。こういう子宮圧迫方法やタンポナーデ法は、動脈塞栓と同程度の止血効果が得られるので、まずはこれらを優先する。ただ、経膈分娩の時に開腹してするかというとなかなか難しいので、その場合はまずバルーンを入れる。

時々起こる子宮頸管裂傷、子宮破裂、子宮内反

症も大出血をきたす。子宮がひっくり返る子宮内反症では胎盤が付着していたところから大出血するので、即座に手で思い切り戻さないといけない。

子宮破裂では造影CTなど画像診断を速やかにしないと診断がつかない。子宮破裂は既往帝王切開の人、あるいは以前子宮筋腫の手術を受けた人に多い。子宮破裂すると、胎児心拍がぼんと落ちて、母児ともに危険な状態になる。こういうときに救急で心破裂とか心タンポナーデなど胸腔内、腹腔内出血を1分程度で診るFAST(focused assessment with sonography for trauma)という超音波検査があるが、同じように産科でもFASO(focused assessment with sonography for obstetrics)という名前を付けて、子宮腔内やダグラス窩とその周辺、モリソン窩などに出血などの異常がないかを診ることを提唱している。

最後に羊水塞栓症について。

〔症例〕古典的な羊水塞栓症。30歳代の初妊婦。妊娠38週6日に自宅トイレで破水し、大声を上げた後、意識消失して心肺停止。ご主人がすぐにBLSをし、救急隊が来て搬送したが、全く蘇生に反応せず死亡。患者の血清を羊水塞栓症登録事業を行っている浜松医大に送ると胎便に含まれる亜鉛コプロポルフィリンやシアリル Tn (STN) が異常高値だった。これは古典的な羊水塞栓症で今は心肺虚脱型という。

羊水塞栓症は、もともと Meyer が妊産婦死亡症例の病理解剖で肺血管に胎児由来細胞が認められたので羊水塞栓と名付けた。その後 Steiner & Buschbauch が同様の研究を行い、肺血管内に胎児成分を認めたので羊水塞栓症として報告し

た。つまりエンボリズムという概念で語られている。ところが、最近アナフィラキシーに似たようなショックの臨床症状を起こすということがわかってきて、実際、浜松医大の金山先生がその440,000件の剖検輯報を集めて、妊産婦死亡になった193例の剖検のレポートを見ると、解剖では羊水塞栓症となった方が47例あったが、内訳を見ると、臨床診断はよく分からないDIC、よく分からないショックとなっている。つまり、よく分からないがDICになってしまった、よく分からないがショックになってしまった症例を調べると、羊水塞栓症だったというのが大半で、羊水塞栓症には心肺虚脱型ですぐに心停止がくるタイプと、DICを起こすタイプがあることが判明した。それで現在は亜鉛コプロポルフィリンとかSTN、あるいは、アナフィラキシー様反応を見るために補体価を見たり、インターロイキン8を測るなどの補助診断を行っている。

【症例】30歳代、初産婦。妊娠40週。胎児機能不全で緊急帝王切開。術後ICUに入室とあるので、帝王切開時に創部からのかなりの出血があったと思われる。その後も創部から出血があって子宮も弛緩状態でおかしいということで、検査すると、Hb7g/dl、フィブリノゲンが感度以下。注目すべきは血小板数が正常。血小板正常なのにフィブリノゲンだけが下がっている。その後も出血が増えて、後から考えると早くFFPを投与すればよかったと思われるが、CBCの結果が先に出るので、この時に血小板が正常なので、DICではないと判断され、取り敢えずRBCだけ入れている。結局、心停止。病理解剖すると、羊水由来のアルシアンブルー陽性物質や扁平上皮系の細胞が子宮の静脈内にあり、子宮体部筋層は浮腫状で顆粒球の間質浸潤が著明に見られ、局所で強い炎症反応が起きていたことがわかった。血管内に流入した羊水塞栓物質があり、その中の何が引き起こすのかはまだ未解決だが、それによってアナフィラキシー反応が起きて、凝固因子が急激に消費されてDICに至ったと考えられる。

出血を起点とするDIC消費性凝固障害とは異なり、血小板数の低下があまりない。しかしフィブリノゲンはすごく消費される。こういう時には

FFPあるいはフィブリノゲン製剤の投与が必要で、胎便成分が血中にそんなには入ってなくてもC3/C4の低下や、IL8の上昇を認めることが多い。

今でこそDIC先行型の羊水塞栓症が認識されてきているが、先程述べた子宮の弛緩出血で、その時に血小板は低くないから大丈夫と思って収縮剤の投与、産科処置だけをしてしまうと、実はフィブリノゲンはもう急激に消費されており、フィブリノゲンがないと血小板が凝固せず、結局血が止まらないことになる。その間に凝固系が線溶系が破綻していく。フィブリノゲンは妊娠中は300～400mg/dlと高値である。検査を出したとき、200mg/dlだと低いと思わないといけな。そこで、分娩後にサラサラ出血かどうか、膣から出てきた血液がすぐに固まるかというのをよく見るのが重要になる。このDIC先行型羊水塞栓症を救命するためには、常にDIC先行型羊水塞栓症を念頭に置いて、考えないといけない。

また凝固系検査だけ緊急で測ってもフィブリノゲンを測らないと意味がない。現在フィブリノゲン製剤がこの産科出血で使えるようになった。今までFFPを溶かして、加温して投与するという時間があまりにも長くて大変だったが、フィブリノゲンだと、ものの数分で溶かして投与できるので、使用可能になった意義は大きい。

心肺虚脱型羊水塞栓症はなかなか救命できないが、亡くなった子宮型羊水塞栓症の方を見ると心停止まで2時間、4時間、8時間、あるいは1日以上の人もある。この方たちを救える方法としては、この前倒ししたところに対応するのが重要と考えている。

ミニレクチャー 1

「薬剤耐性（AMR）アクションプラン 2023 年に
応じた抗菌薬適正使用について」

山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座准教授 枝國 信貴

抗菌薬の不適切な使用を背景として、薬剤耐性菌が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり、国際社会でも大きな課題となっている。

2015年5月の世界保健総会では、薬剤耐性（AMR）に関するグローバル・アクション・プランが採択され、加盟各国は2年以内に薬剤耐性に関する国家行動計画を策定することを求められた。

これを受け、厚生労働省において、薬剤耐性対策に関する包括的な取組みについて議論するとともに、「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」のもとに、「薬剤耐性に関する検討調整会議」を設置、関係省庁とも議論及び調整を行い、2016年4月5日、同関係閣僚会議において、わが国として初めてのアクションプランが決定された。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のまん延の影響により、「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2016-2020）」の計画期間を2022年度末まで延長しており、今般、さらなる薬剤耐性（AMR）対策の推進にあたって、今後5年間で実施すべき事項をまとめた新たな「薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2023-2027）」が制定された。

しかし医療従事者でも、AMRアクションプラン2023年の認知度は低いままであり、さらなる啓蒙が必要として今回の講演のテーマとした。

日本では抗菌薬使用量は総量としては多くないものの、セファロスポリン、キノロン、マクロライドの広域抗菌薬の使用量が多く、MRSAやキノロン耐性大腸菌などの耐性菌が世界各国と比較しても高い状況が続いている。（図1）

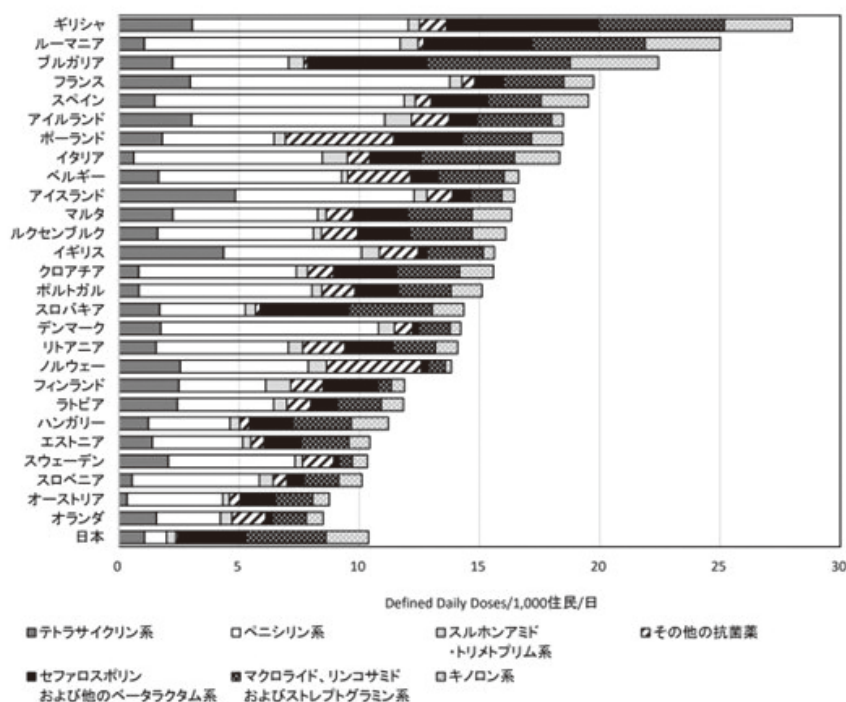


図1 欧州及び日本における抗菌薬使用量の国際比較（2020年）
（薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2023-2027 より）

AMR アクションプラン 2023 年では、薬剤耐性を減少させるべく、抗菌薬使用量についても削減を目標としている。

この数年は COVID-19 の流行で感染対策を実施したことで、感染症が減少し抗菌薬使用は減少していたが、2023 年の速報値では抗菌薬使用量は増加している（図 2）。

よって、感染対策も抗菌薬適正使用の一環と言える。

AMR アクションプラン 2023 年の一環として「抗微生物薬適正使用の手引き 第三版」が発刊・改訂された。その中で急性気道感染症の多くは感冒であり、ほとんどがウイルス感染であり、一般的には抗菌薬は不要であると記されている。ただし急性気道感染症において、細菌が関与する症例はごく一部あり、急性咽頭炎における A 群 β 溶血性連鎖球菌（Group A β -hemolytic *Streptococcus spp.* : GAS）、急性気管支炎におけ

るマイコプラズマやクラミジアが代表的な原因微生物であることが報告されている。

成人においては A 群 β 溶血性連鎖球菌（GAS）症例は全体の 10% 程度と報告されており、ペニシリン抗菌薬 10 日間の投与適応があるため、Mclsaac 基準（図 3）を参考に GAS 迅速検査を実施することが望ましいとされている。一般的に 2 点以下では GAS 検査は不要とされている。

なお、気道感染症や下痢症についての抗菌薬使用について「抗微生物薬適正使用の手引き 第三版」に詳しく記載があるので、厚労省アクションプランの Web サイト（<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001169116.pdf>）をご覧ください。

なお、抗菌薬適正使用は抗菌薬を使用しないという意味ではなく、必要な患者には適切に処方し、必要ではない人には処方しないという意味であることを理解いただきたい。

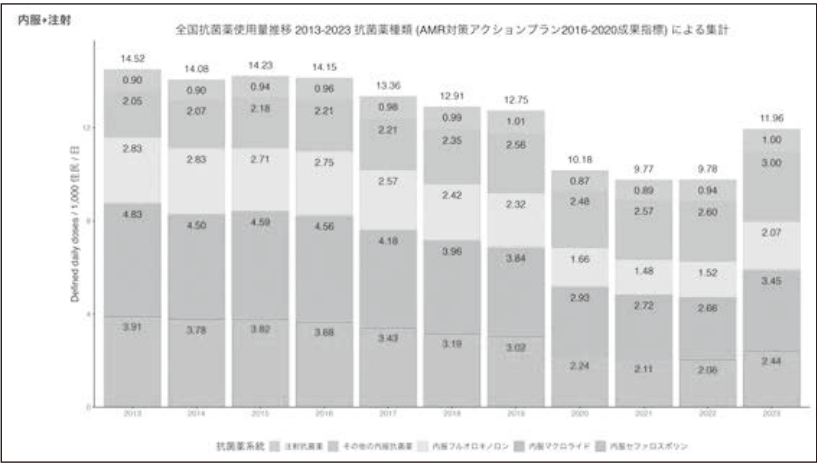


図 2 全国抗菌薬販売量推移 2013-2023(AMR 対策アクションプラン 2023-2027 成果指標) による集計 (AMR リファレンスセンター https://amr.ncgm.go.jp/pdf/20240808_press.pdf より)

発熱	38℃以上	1 点
咳がない		1 点
圧痛を伴う前頸部リンパ節腫脹		1 点
白苔を伴う扁桃腺炎		1 点
年齢	3-14 歳	1 点
	15-44 歳	0 点
	45 歳-	-1 点

図 3 Mclsaac の基準（抗微生物薬適正使用の手引き 第三版より）

ミニレクチャー 2

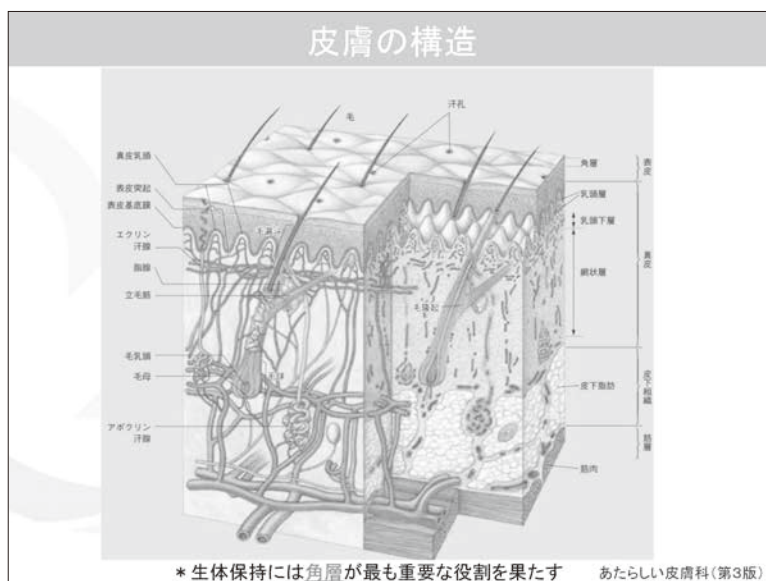
「各種皮膚疾患に対する外用薬の使い方」

山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座准教授 山口 道也

皮膚の機能・特徴・構造

皮膚は、外界と自己を区切る役割をもっており、体重の約16%（皮下組織を含む）を占める、人体で最大の重量を有する臓器である。成人での面積は約 1.6m^2 とされている。皮膚の主な機能として、①有害物質・病原体などの外的因子からの防御（外から内へのバリア機能）、②水分の過剰な喪失を防ぐ（内から外へのバリア機能）、③紫外線からの防御、④柔軟性を持ち、外力の衝撃を和らげる、⑤発汗や血管収縮、保湿による体温調節機能、⑥触覚・痛覚・温冷感といった知覚機能、などが挙げられ、人体の生命維持に必須である重要な臓器の1つである。皮膚の構造を図に示す。皮膚は最外層から、角層、表皮、真皮で構成される。そのなかで生体維持には角層が最も重要な役割を果たしている。角層は約10層からなり、脱核し死んだ角化細胞は膜状となり、重層化する。表層から順に剥がれ落ちる。これがいわゆる“垢”である。また、角層細胞は扁平であり、細胞質は凝集したケラチン線維で満たされている。顆粒層の

直上で細胞形態が消失し、好酸性の層状構造をとるようになる。さらに上層では膜状構造へと変化する。角層細胞には通常よりも厚い細胞膜が存在し、その内側には周辺帯と呼ばれる裏打ち構造が観察される。周辺帯を構成する蛋白は物理的及び化学的刺激に対して非常に安定であり、細胞膜を補強する役割を果たしている。皮膚バリア機能は、層の物質の通りにくさに起因する。角層は物理的・化学的刺激に対して非常に安定な細胞膜で覆われた表皮角化細胞（ケラチノサイト）の周りをセラミドやコレステロールなどからなる角質細胞間脂質が満たしている。角質細胞間脂質が埋めることで強固な壁を形成し、皮膚バリア機能を発揮する。角層をテープストリッピングで除去すると、分子量が数十万の物質でも吸収されるとされ、角層のバリア機能が重要であることが示唆される。また、*in vivo* でヒト皮膚に ^{14}C -hydrocortisoneを塗布して透過性を確認した試験では、前腕屈側の透過率を1とした時、前額部で6倍、陰囊で42倍の透過がみられ、角層の厚さがバリア機能に影響す



図

ると推察されている。

外用薬の経皮吸収機序

皮膚に適用された主薬が全身に移行するためには、表皮を通過し、真皮以下の組織に存在する血管内に移行する必要がある。皮膚に循環している血液量は、全血液の約1/3であり、真皮の表皮側まで毛細血管が位置している。

経皮的吸収経路には、毛孔や汗孔を経由する「経付属器官経路」及び、角質層を経由する「経表皮経路」の2つがある。

経付属器官経路では、バリア機能を有する角質層を介さず、直接真皮に移行できるため、経表皮経路と比較して一般的に主薬の特性（分子量や脂溶性など）による制限を受けにくいとされている。しかし、毛孔や汗孔の面積は角質層の面積と比較して極めて小さいため、主薬の経皮吸収には主に経表皮経路が寄与していると考えられている。経表皮経路には、角質細胞間隙を経由する細胞間経路と角質細胞内を経由する細胞内経路の2つがあり、細胞内経路よりも細胞間経路を主に經由して主薬は吸収され则认为られている。

角層は脂溶性が高いため、脂溶性が高い主薬のほうが経皮吸収性が高まる。

角層より下層は脂溶性が低いため、角層から下層へ移行する場合は脂溶性が高すぎると角層に主薬が留まってしまい、逆に経皮吸収性が低下する。また、分子量が大きいと分子サイズが大きくなることや拡散性が低下することから、経皮吸収性が低下する。正常皮膚では分子量は500Da以下が吸収されやすい。一方で、バリア機能が低下している皮膚状態では高分子量の薬剤でも通過しやすく吸収されやすい。例えば、アトピー性皮膚炎患者の皮膚では、角層水分量が低下し、直接的な皮膚バリア機能の指標であるTEWLは増加している。原因の1つとして、健康人と比較して保湿因子の1つであるセラミドが低下していることが考えられる。皮膚全体でバリア機能が低下している結果、健康人と比較して主薬の経皮吸収性が高まると考えられる。

保湿ケア

皮膚のバリア機能を保つために保湿ケアは大き

な役割を果たす。バリア機能が保たれていないと接触皮膚炎のリスクは高くなる。保湿剤の種類としては、エモリエントとモイスチャライザーがある。エモリエントは、被膜を形成し、皮膚からの水分の蒸発を防ぐことで潤いを保つ効果がある。モイスチャライザーは、天然保湿因子など水分を保持する作用をもつ。保湿効果はモイスチャライザーのほうが高いとされる。それぞれ代表的なものとして、エモリエントとしてはワセリン、モイスチャライザーとしては、尿素製剤やヘパリン類似物質製剤がある。また、保湿剤の効果は塗布量よりも塗布回数に左右されるとされている。毎日外用することを考えると、塗り心地や塗りやすさによる好みによって選ぶこともアドヒアランスの観点からは重要である。

一般的には、ローション>乳液>クリームの順に伸びがよい。保湿剤の塗布回数についての規定はないが、多くの報告では1日2回の外用で効果が検証されている。積極的に保湿効果を求めるのであれば、1日2回以上外用してもよい。そのうち1回は入浴後可能な限り早めの塗布がよい。入浴直後、角層水分量は急激に上昇するが、その後急速に減少し、30分後には入浴前の値に戻り、1時間後には完全に入浴前と同じ値になるという報告がある。入浴1分後と1時間後に保湿剤を外用した場合の角層水分量は、1分後塗布のほうが高い傾向がある（*有意差はなし）。

副腎皮質ステロイドの外用について

ステロイド外用薬はStrongest、Very strong、Strong、Medium、Weakの5つのランクに分類されている。強力な薬剤を漫然と使用することは副作用を惹起する可能性が高い。特に、顔面や陰部では経皮的に吸収されやすく、前腕内側を1とすると、顔面では13倍、陰囊では42倍との報告もある。その他の部位も含めて、漫然とは使用せず、改善がないようであれば皮膚科専門医に紹介するほうが望ましいと考える。

ステロイド外用量の目安としてはFTU（Finger Tip Unit）の概念が用いやすい。1FTUとは、チューブ剤であれば、大人の人差し指の第1関節の長さの量、ローション剤では1円玉大の量であり、約0.5gとされ、1FTUで大人の手2枚分くらい

の広さの患部に塗布するのが適量とされる。つまり5gチューブでは手のひら約20枚分の面積を塗るのが適量である。1FTUの外用量で塗布すると、外用後の皮膚にティッシュペーパーが張り付いて取れない程度の外用量となる。ステロイド外用にも拘わらず改善しない場合には、外用量が十分でないことも多くあるため、外用指導を行うのみで改善が得られる場合もある。

外用療法のまとめと基本的注意点

疾患の種類や状態（急性or慢性、重症度）、年齢、部位などを考慮して、適切な強さの外用薬を適切な期間外用することで効果を最大限に引き出し、副作用を最小限に抑える。漫然と使用しないことが重要である。

症状を速やかに抑えるために、初期には強めの外用薬を用いて、症状がコントロールできるようになれば、維持療法として徐々に弱いものに切り替えていくことが望ましいが、不要に強力な薬剤は用いない。

外用薬の混合（特にステロイド外用薬＋保湿剤）を行う場合の利点としては、混合することにより外用の手間が軽減され、患者のアドヒアランスが高まる可能性がある。しかしながら、外用剤同士による相性があるので、何でも混合できるわけではない。水溶性と脂溶性の薬剤は混合しても分離する。また、長期処方の場合には、細菌増殖のリスクがある。薬剤の効果半減を狙って、1:1で混合しても、ステロイドの効果が半分になるわけではなく、むしろ強くなる可能性があることにも注意が必要である。

最後に、外用剤は「塗布」するのが基本であり、「塗擦（擦り込む）」ことはNGである。擦り込むことにより皮膚バリア機能を破壊してしまう可能性がある。また塗布する方向は皮溝の爪甲方向に沿って行うことが原則である。皮溝の部分は皮膚の厚さが薄いので吸収されやすいためである。

各種皮膚疾患に対する外用方法

①アトピー性皮膚炎

ステロイド外用薬を用いる場合には、部位ごとに剤型や強さを変えることが重要である。例えば、顔は塗りやすいローション剤を用いたり、顔はミ

ディウムランクまでに留める。体はアドヒアランスを考慮してステロイドと保湿を混合するといった方法もある。また、近年、非ステロイド外用薬として、PDE4阻害薬、JAK阻害薬、AhR阻害薬といった新しい外用薬も登場している。

②真菌感染症（白癬、カンジダ症など）

原則として、糸状菌検査（鏡検）を行い、陽性の場合にのみ抗真菌薬を処方することが必要である。視診のみで治療を行うと誤った治療になりかねない。初期から適切な治療を行うためには、皮膚科受診を勧めるべきであると考ええる。

外用薬は多種あるが、薬剤によって剤形が異なる。一般的に、びらん面があれば、クリーム剤はしみて疼痛を生じるので、軟膏のほうが望ましい。液剤は爪に向いている。時に、外用剤による接触皮膚炎を起こすことを念頭においておく必要がある。外用しても改善が得られない場合には、医原性の接触皮膚炎を所持している可能性を考える。

③伝染性膿痂疹（とびひ）

伝染性膿痂疹は、細菌（黄色ブドウ球菌や連鎖球菌）が皮膚に感染し、細菌が出す外毒素により生じる。伝染性膿痂疹では、原則的に内服が必要であり、外用のみでは治療困難である。外用を用いるとすれば、抗生剤内服下であれば、very strong classの外用剤を用いることもある。抗生剤の外用としてはナジフロキサシンなどを用いる。びらん面にはこれら外用の上に、亜鉛華軟膏を重層塗布することも有用である。

④単純疱疹

単純疱疹はHSV1による感染症であり、口唇が好発部位であるが、その他の部位に生じることもある。時に、帯状疱疹との鑑別が難しいこともある。外用治療はビタラビン軟膏などの外用となるが、初発であれば、抗ウイルス剤内服治療を行ったほうが、再発リスクが少なくなると言われている。

⑤褥瘡

褥瘡の色調に応じた治療選択を行うTIMEコンセプトが提唱されている。TIMEとはT: Tissue-non-viable or deficient（組織活性のない壊死組織）、I: infection/Inflammation（感染）、M: Moisture imbalance（滲出液過剰又は乾燥）、E: Edge of wound（創縁）、の頭文字である。

黒色期～黄色期はTIMEすべてを考慮した治療

選択が必要となる。壊死組織や滲出液の量などにより決定する。感染創であればポピドンヨード＋精製白糖、カデキソマーヨウ素、スルファジアジン銀などの製剤を用いる。滲出液が多いときにはポピドンヨード＋精製白糖、カデキソマーヨウ素などの製剤がよい。滲出液が多い場合には、スルファジアジン銀などは不向きである。

赤色期～白色期は上皮化を目指した外用薬の選択を行う。滲出液が多い場合にはプロスタノール軟膏を用いる。滲出液が少ない場合で肉芽形成を望む場合には、ブクラデシンナトリウム軟

膏、プロスタグランディン軟膏、トラフェルミンスプレーなどを用いる。

まとめ

皮膚の構造を知ることにより保湿や外用治療について理論的に考えることができる。副腎皮質ステロイド剤の外用は、副作用を考慮し、漫然と使用しないようにする。外用治療を行うには、まず診断が正しいかどうか非常に重要となるので、改善がみられない場合には、皮膚科医師に速やかに紹介することが望まれる。

特別講演3

「新型コロナウイルスの進化」

東京大学医科学研究所システムウイルス学分野教授 佐藤 佳

〔印象記：宇部市 福田 信二〕



未知の新型コロナウイルスにわが国のウイルス学者はいかに戦ったか、「G2P-Japanの挑戦」（日経サイエンス社）を参考にしていきたい。

新型コロナパンデミックは当時は治療法もなく、病態も殆ど分かっていない未知の怖い病気だった。2002年に東アジアで流行したSARSウイルスと比較して、新型コロナウイルスはSARSコロナウイルス2型といい、ゲノムの80%がSARSウイルスと相同。SARS-CoVではSARSが起きて、SARS-CoV-2ではCOVID-19が起きた。20%のゲノムの違いが、COVID-19とSARSの臨床の違いを決めている。2020年の初めごろに分かっていたことは、新型コロナに感染すると、炎症応答が起きてサイトカインストームが起こり病態が悪化する。特徴的な病態として、インターフェロン応答というウイルスの複製を抑える応答が抑えられている。これについてORF3b（open reading frame3、蛋白質の配列情報として読まれる領域の3番目でこの遺伝子の塩基配列からORF3a、ORF3bという2つの蛋白質が作られる）というタンパク質に着目した。研究を始めたのが2020年4月3日で急ピッチで研究を進め、5月12日に査読前論文の発表をし、論文は

Cell Reports という雑誌に掲載された。ヒト細胞にFPR3b遺伝子を組み入れ、インターフェロン応答の刺激としてセンダイ・ウイルスを感染させ、ORF3bがこの応答を抑えることができるかを評価し、SARSコロナウイルスに比べ、新型コロナウイルスはより強力なインターフェロン抑制効果のあるORF3bを持っていることを明らかにした。ウイルスのゲノムの変異が、ウイルスの性状、病態、伝播力といった性状にどのような影響を与えるかを研究していたので、ORF3bにそういった機能があれば、ORF3bの遺伝子に変異が入ることによってインターフェロンを抑えた活性が強くなった変異体が出てくると考えた。GISAIDは世界中の新型コロナのゲノム情報が登録されているデータベースで、当時1万配列以上が登録されていた。現在は160万配列が登録されている。CoV-GLUEというツールを使うと、1万以上登録されているゲノム情報の中からORF3bの遺伝子にだけ変異が入っている配列を探し出すことができた。CoV-GLUEを使ってエクアドルにおいて、ORF3b遺伝子に変異が入り、その遺伝子が部分的に伸びるという変異を持った遺伝子を持ったウイルス配列が二つ登録されていた。この配列は

エクアドルのサンフランシスコ・デ・キト大学のポールカーディアンズが登録し、この遺伝子変異をもった39歳の人が死亡、40歳の人が重症になっていたことにより、このORF3bの遺伝子が部分的に伸長する変異がインターフェロンの抑制活性を増強し、病態が悪化したと考えられた。3年以上続いたパンデミックと事実から言えることは、感染症有事パンデミックが現代社会に与えるインパクトの甚大さ、パンデミックにおけるリアルタイム研究の重要性、そして将来の感染症有事、パンデミックへの備えとなるような研究体制の構築とその維持の重要性は明らかである。パンデミック最初の年に報告された新型コロナに関する論文数をみると、トップジャーナルに報告がアメリカ315本、イギリス90本、中国88本、日本4本である。欧米では大都市ニューヨーク、ロンドンではロックダウンされていたのに多数の論文が報告されたということは、これらの国々の研究者は、厳格なロックダウンの中、各研究機関が有機的に連携し、世界が直面する喫緊の課題の解決に向けて取り組んだと言える。その時日本では2020年4月7日に緊急事態宣言が出たが、要請レベルの宣言で法的な制約もなく、大学で研究もでき、新型コロナに関する研究費も、AMEDやJSPなどの研究支援機関から補助があったが、日本からは少ししか論文が出てない。このままでは、次のパンデミックが発生した際にも、基礎研究の見地からは何も貢献できないことが明らかである。

この時、もう一つ起きていたのは変異株の出現である。2020年の秋にアルファ株(α)（当時イギリス株と呼ばれた）という一つのゲノムの中に多数の変異を持っている変異株が出現し、ウイルスが進化していることが明らかになった。その後、デルタ株(δ)が2022年から始まり、日本でも大流行し、冬にオミクロン株($\omicron$)が出て、その後 $\omicron$ 株の亜株の流行が続いて現在に至っている。イギリスのUKRIがコンソーシアム(G2P-UK)を作り、変異株のジェノタイプという遺伝子型の情報をフェノタイプという表現型を明らかにするところまでつなげる genotype to phenotype (G2P) を国を挙げて研究をすることを宣言、そのために、イギリスは250万ポンド（約5億円）

を支援した。この発想をコピーして2021年1月に日本のAMEDにG2P-Japanの名前で研究を申請した。熊本大学の池田、本園、宮崎大学の斎藤、東海大の中川、広島大学の入江とともに始めた。新型コロナの進化は $\omicron$ 株の出現の前と後で異なる。 α 、 δ 、 $\omicron$ 株は異なる場所で出現し、連続性がない。インフルエンザウイルスではこのような変化は100年に5回しか起きていない抗原シフトであるが、新型コロナでは進化のスピードが速く2年間で3回起きている。 $\omicron$ 株以降は連続進化、抗原ドリフになり、季節性インフルエンザの進化のパターンになっている。ただ今でも新型コロナは年に2回は大流行しているので、まだ季節性インフルエンザよりも早い進化の速度を示している。私たちは変異株が出てくるたびに、その変異株の性状を解明し、表現を解明し、その情報を発信してきた。G2P-UKとの共同研究で当時出現したばかりのカリフォルニア株のL452Rという変異が、ウイルスの感染力を増強させるだけではなく、日本人に非常に多いHLA-A24という型の白血球抗原の拘束性の細胞性免疫から逃げることを明らかにした。ウイルスは免疫から逃げると病原性が下がるが、このL452Rにある変異では全く逆で、感染力を上げるとともに免疫から逃げるという、ウイルスにとっては得しかないような変異であった。次に南米で流行していたB.1.621、ミュー株(μ)について、WHOが警告を発表した6日後にわれわれは感染した人の血清やワクチンを打った人の血清が μ 株には全く効かないことを報告して、世界中の度肝を抜いた。 δ 株は細胞融合力が非常に高く、病原性が高いこと、 δ 株はスパイクにP681Rという変異を持っており、高い細胞融合力と高い病原性がP681Rというたった一つの変異で起こることを明らかにした。 $\omicron$ 株は南アフリカで2021年11月に流行し、12月に日本に入ってきた。12月7日に感染研が $\omicron$ 株を分離した。G2P-Japanのグループを二つに分け、一方がイギリスのケンブリッジ大学と共同研究で、 $\omicron$ 株に中和抗体が効くのかどうかを研究し、一方では $\omicron$ 株の病原性を示すかという研究をし、12月のクリスマス前に論文化し、両方の論文ともNatureに採用された。ファイザーのワクチンを2回接種した人の血清は $\omicron$ 株には全く効かな

い、中和抗体薬であるロナプリーブがδ株にはよく効くが、ο株には全く効かないことを明らかにした。次に、新型コロナウイルスは細胞に侵入する経路は細胞表面で侵入する経路と、細胞表面にくっついた後に細胞に取り込まれ、エンドソームの膜から侵入する経路があるが、δ株は細胞表面で侵入する経路で、ο株は逆に、細胞の中で細胞の中のエンドソームという膜で侵入する経路で入ることを証明した。それに加えて、細胞融合力がδ株は高いが、ο株は逆に弱いことを明らかにした。ハムスターの実験でδ株に感染すると体重が減るが、ο株では体重は殆ど減らない。つまり、ο株の病原性は低いことを意味している。ο株の実行再生産数、伝播力が、δ株よりも2倍から5倍高い。スパイク蛋白の2つに開裂するという効率と細胞融合力と病原性の3点は相関する。δ株のスパイク蛋白の開裂効率、融合力、病原性は非常に高いが、ο株は全く逆で、スパイク蛋白は開裂されにくく、融合力は弱く、病原性が弱い。ハムスターの実験から、δ株では、上皮細胞に感染した後、細胞融合力が高いので、上皮細胞同士が融合して脱落する。そうすると、その裏にある肺実質の細胞に感染し、最終的に肺全体が感染して肺炎になるが、ο株では上皮細胞に感染しても、細胞融合力が弱いので、肺実質感染に繋がらない。ο株の伝播力が高いのは、感染した上皮細胞からフレッシュなウイルスが放出され、呼気に感染性をもったウイルスが増えるためである。2024年初冬に流行したのがJN.1株で、その後JN.1をベースにして変異してきたのがKPやLB株。日本の第11波の主な原因だったのは、このKP.3株。その後、LB.1、KP.2.3、KP.3.1.1株があり、リスクが高い。その株に全部共通しているのはS31という、スパイクの31番目のセリンが欠損しているという変異を持っている。これはGISAIDのデータを解析した結果、JN.1の伝播力、相対的な実効生産性を1としたときに、KP.2、KP.3はJN.1より高い。それよりLB.1、KP.2.3がもっと高い。感染力をみるとKP.2、KP.3は下がっているが、LB.1やKP.2.3は感染力が回復している。感染回復血清、XBBワクチンを打った人の血清ではKP.3、LB.1株には効かないので、KP.3やLB.1、KP.2.3株の流行の拡大は、おそらく高い

免疫逃避力にあることが示唆される。有事に有機的に連携できる共同研究体制の基盤形成とその維持が重要である。次のパンデミック対策を考えてみると、感染症かもしれないと疑いを持って調べ、感染症らしいということがわかると伝播力が何か、伝播する方法は何か、病原体の探索、そういったマクロスケールの疫学研究、流行動態の研究が最前線になる。病原体を同定される感染した人の臨床症状、感染したときの病態を、動物を使ったり、臨床検体を使って調べる。次に細胞を使った実験ができる。ワクチン、阻害剤、抗ウイルス剤の研究も可能になる。次に問題になるのが変異株の出現。薬が効かない変異株が出現すると、その薬が効かない理由を理解するために、タンパク質の構造レベルで理解する必要が出てくる。則ち世界規模の疫学レベルの研究から分子レベルの構造レベルまで理解する必要がある。ミクロスケールからマクロスケールまで、ウイルスに関するさまざまな側面を多角的かつ統合的に理解することを目的とした言葉として、「システムウイルス」という言葉を作り、そのような学問の創生や開拓に進めていきたいと考えている。これまで新型コロナの変異株に特化した研究をしてきたが、新興再興ウイルスの研究も考えており、具体的にはサル痘ウイルスについて、2023年5月に日本初の論文を発表している。G2P-Japanという基盤で、今後は全ての新興再興ウイルスを対象としたコンソーシアム研究として次のパンデミックに備えて研究体制を構築していく。感染症研究の楽しさ、大切さを一般社会にアピールするため、2024年1月に一般社団法人G2P-Japanを立ち上げた。この法人の目的は新型コロナに関する研究集会の立ち上げ、ウェブ企画、アウトリーチ活動をすることで、感染症研究、啓蒙活動をすることで、感染症研究の楽しさ、大切さを一般社会に伝えていきたい。新型コロナウイルス研究集会を2023年に東京渋谷で、第2回は8月に品川で開催した。オンラインでのオンデマンド視聴も始まっているので、今参加登録すれば視聴することができる。また2025年7月に第3回を東京の本郷で開催する予定である。今回のパンデミックでわが国でこのような精力的な研究がなされていたことに感激しました。