

1. 喫煙により新型コロナが重症化する仕組み
2. ニューヨーク市における2020年3月11日から5月2日までの超過死亡

【松崎雑感】

1. タバコがコロナを重症化させるプロセスの解説です。いろいろな薬がどの感染プロセスを狙っているかも解説します。
2. 平時と比べて、亡くなった方が多い場合、その原因が問題となります。ニューヨーク市では、今年の3月から5月にかけて死亡者数が平年の4倍となりました。新型コロナ確定+疑い例以外に約5千人が亡くなっています。その原因は？

喫煙により新型コロナが重症化する仕組み

Kaur G (Department of Environmental Medicine, University of Rochester Medical Center, Box 850, 601 Elmwood Avenue, Rochester, NY) , Lungarella G, Rahman I. **SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by smoking and vaping.** *J Inflamm (Lond)*. 2020;17:21. Published 2020 Jun 10. doi:10.1186/s12950-020-00250-8

【要旨】

新型コロナ感染者は喫煙により重症化リスクが高くなる。そのインパクトは高血圧、糖尿病、年齢因子よりも大きい。喫煙が新型コロナを重症化させる仕組みを解説する。あわせて開発中の治療薬がどの感染悪化プロセスをブロックするかも説明する。

【参考資料↓】

変数	単変量解析		多変量解析	
	OR	p	OR	p
年齢 (≧60才対<60才)	10.575	0.004	8.546	0.011
喫煙歴 (あり対なし)	12.187	0.011	14.285	0.018
高血圧 (あり対なし)	2.259	0.360	—	—
糖尿病 (あり対なし)	4.741	0.112	—	—

Liu W, Tao ZW, Wang L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1032-1038.

図1

喫煙者（電子タバコ使用者を含む）が新型コロナウイルスに感染しやすい理由

非喫煙者は、粘膜線毛上皮と粘液層が病原体感染を防ぐ最前線の備えになっています。喫煙者では、線毛上皮が傷つき、粘液が減り、病原体が感染しやすい状態になっています。

喫煙者の気管支の上皮細胞には、新型コロナウイルスの侵入口であるACE2受容体が増えています。これによってウイルスが細胞の中に入り込みやすくなるとともに、細胞自身がウイルス侵入を監視するシステムが発動しにくい状態が作られます。

非喫煙者では、ウイルス感染が起きると、(a) II型肺細胞、杯細胞、鼻腔上皮細胞・線毛細胞、口腔粘膜細胞からのサイトカイン放出、(b)感染部位への免疫細胞（マクロファージ、好中球、リンパ球）の集結によって感染が広げないための反応が始まります。

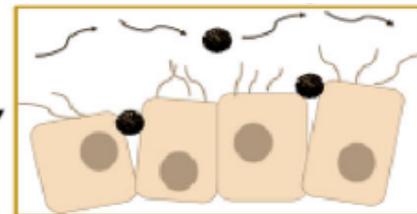
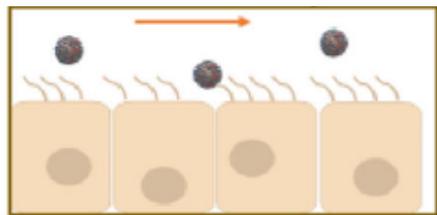
喫煙は免疫システムを弱めて、ウイルスが細胞に簡単に入り込みやすくし、細胞の中でのウイルスの増殖を速めて、サイトカイン・ストームという過剰な炎症反応を引き起こし、肺組織を破壊します。

粘膜線毛クリアランス正常

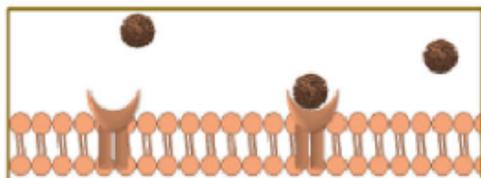
図1

粘膜線毛クリアランス低下

非喫煙者 喫煙者



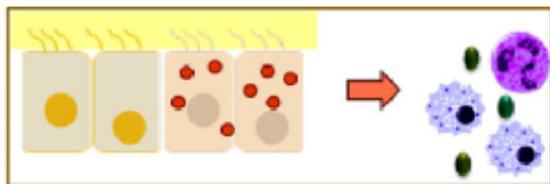
ACE2受容体少ない



ACE2受容体増加



感染抑制・免疫十分



感染拡大・過剰な炎症



サイトカイン
ストーム

SARS-CoV2	ACE2 Receptor	Ciliated Epithelium	Airway Epithelium	Goblet Cells	Surfactant	Cytokines	Immune Cells

新型コロナ

ACE2受容体

線毛上皮

気管支上皮

杯細胞

界面活性物質

サイトカイン

免疫細胞

新型コロナウイルス感染を防ぐ薬剤の作用部位と作用機序

新型コロナウイルスは肺胞上皮のII型肺細胞のACE2受容体に極めて付着しやすい性質を持っています。ACE阻害薬あるいはARBsによってこれを防げる可能性があります。ウイルスがACE2受容体に付着すると、TMPRSS2プロテアーゼがウイルスのS蛋白を切断します。そうなるとうイルスは細胞に入り込むことが可能となります。

細胞に侵入したウイルスはプロテアーゼを使ってエンドソームという小さな袋の中に入り込み、そこでウイルスのRNAを合成して細胞内に放出します。

TMPRSS2阻害薬である抗マラリア薬（クロロキン、ハイドロキシクロロキン）にはウイルスがエンドソームに入る過程をブロックする作用があります。ウイルスのRNAは入り込んだ細胞の遺伝子翻訳装置をハイジャックして、ウイルスのタンパク質を合成複製し、包み込まれて感染性を持つウイルス粒子（ビリオン）となります。

現在、この過程をブロックできる様々な抗ウイルス薬の臨床トライアルが進行中です。ビリオンは細胞を破壊して細胞外に放出され、炎症誘起性サイトカイン・ケモカインを誘導し、免疫細胞を集合させます。免疫反応が強くなるほど、新型コロナ患者の病状は重くなると考えられています。免疫反応が行き過ぎないようにする免疫調節療剤によって重症化が防げる可能性があるのです。このほかにウイルス成分を標的とした治療薬剤の開発や回復期血清療法なども現在研究されています。

図 2

新型コロナ
ウイルス



抗ウイルス成分
(E蛋白・フリン様切断部位)



ACE2

ACE2阻害薬
(ウイルス侵入阻止)

TMPRSS2

TMPRSS2阻害薬
(ウイルス活性化阻害)

クロロキン
(ウイルス侵入
阻止)

膜融合・エンド
サイトーシス



初期エンドソーム

抗ウイルス薬
(ウイルス複製
阻止)

ウイルス
複製

ビリオン

ウイルス
放出

ウイルスパッ
ケージング

Antibodies
抗体

免疫細胞

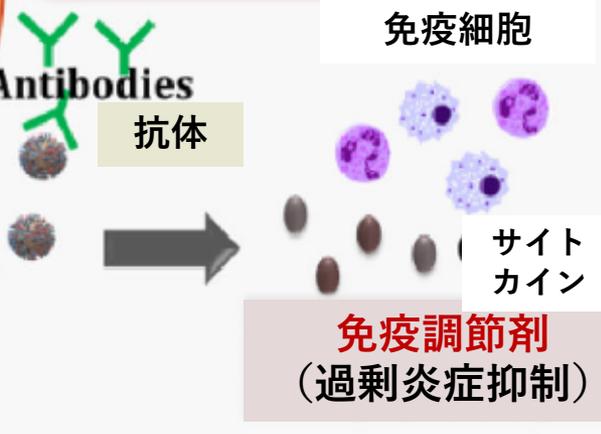
サイト
カイン

免疫調節剤
(過剰炎症抑制)

回復期血清療法
(受動免疫)



Blood



ニューヨーク市における2020年3月11日から5月2日までの超過死亡

New York City Department of Health and Mental Hygiene (DOHMH) COVID-19 Response Team. **Preliminary Estimate of Excess Mortality During the COVID-19 Outbreak - New York City, March 11-May 2, 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(19):603-605. Published 2020 May 15. doi:10.15585/mmwr.mm6919e5

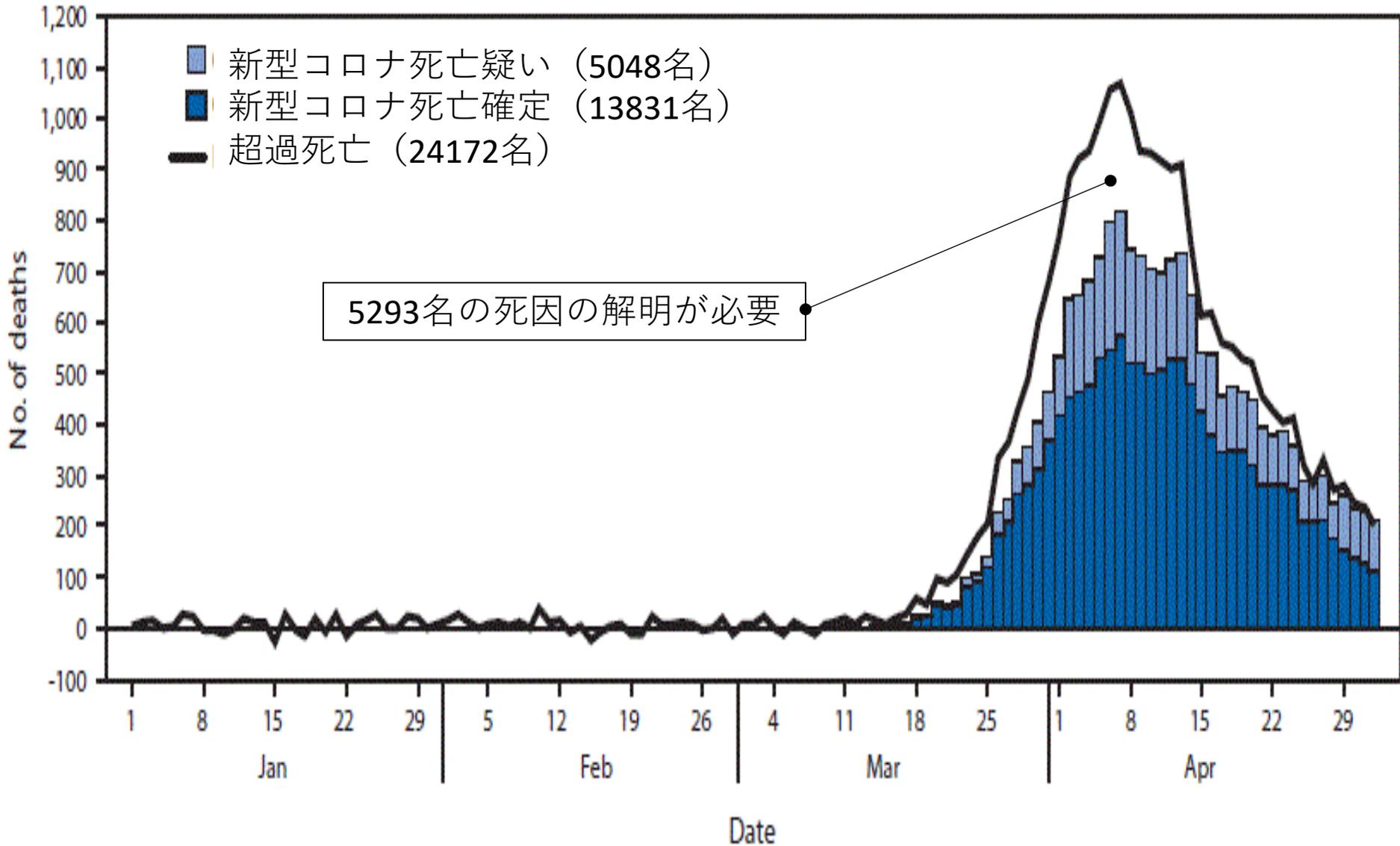
【要旨】

ニューヨーク市において2020年3月11日から5月2日までに32107名が死亡した。平年のトレンドではこの期間の死亡者数は7935名になるはずなので、**24172名**が超過死亡したことになる。

この期間の新型コロナ確定例（PCR診断例）死亡者は**13831名**、臨床的に新型コロナによる死亡と考えられた者（疑い例）は**5048名**なので、残りの**5293名**の死因が問題となる。

新型コロナによる死亡だが診断されなかった（別の原因による死亡とされた）場合、医療資源の不足により別の病気の十分な治療を受けられず死亡した場合、感染へのおそれから受診を控えて手遅れで死亡した場合などが考えられる。

超過死亡をもたらした要因に関する詳しい調査が必要である。



ニューヨーク市における超過死亡の内訳