

# 移植医のひとりごと

— どうしてコロナ禍は良くならないのか? —

高橋公太

新潟大学名誉教授/高橋記念医学研究所

## 1 厚生労働省（厚労省）の重症度分類に沿った治療法は対症療法に過ぎない

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が発生してから早いもので2年数カ月の歳月が流れた。デルタ株から病原性の弱いオミクロン株に代わったとはいえ、

流行の波は大きくなるばかりである。この傾向をみる限り、現在のワクチンを繰り返し接種しても予防的効果は得られない可能性を示している。

COVID-19のパンデミックが好転しない大きな理由は、グリニッジ標準時がずれていれば世界の時計が狂うように、治療の基準となる物差し、すなわち重症度

●新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第6.0版 ● 4 重症度分類とマネジメント

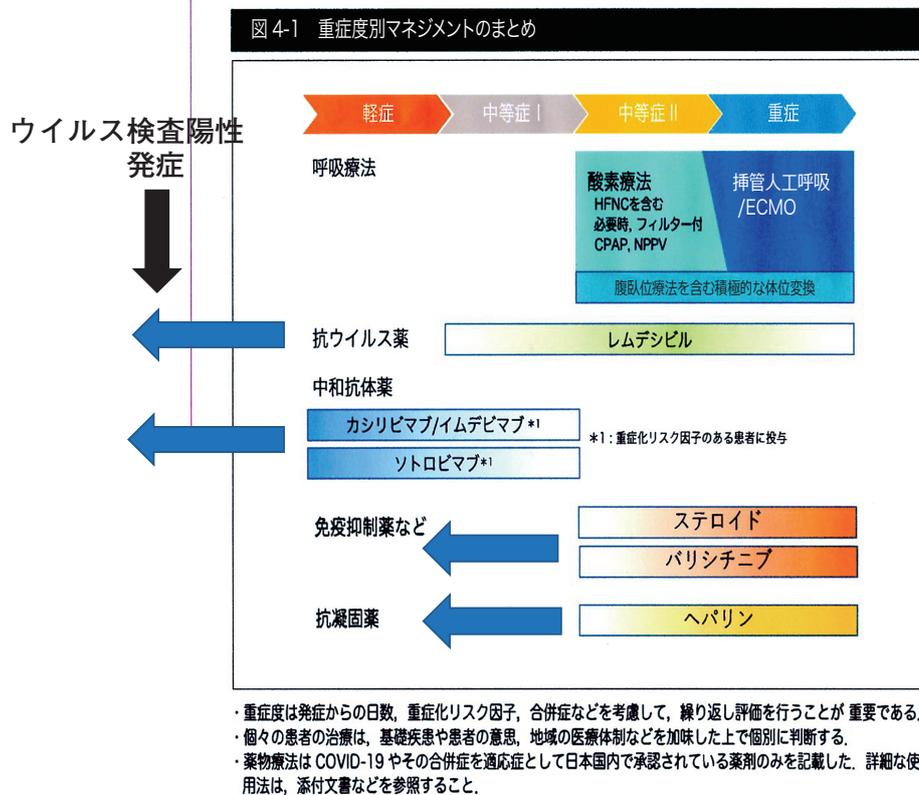


図 1 厚生労働省の呼吸器別症状候群の重症度分類 新型コロナウイルス感染症の診療の手引き（第7版） 2022年3月3日  
（文献1より改変。矢印は筆者が加筆した。薬剤の投与時期が遅れている。）

分類に問題があることに気づかず使用しているからである。

「鋭い勘」の持ち主ならば「COVID-19の治療において、軽症ならばこの薬を、中等症と重症ならばあの薬剤を投与しよう」という言い方に疑問を抱くことは当たり前である。

これでは「煮詰まったまずい味噌汁にこのだしを、明日もまずかったらあのだしを、と加えても一向にうまくならない」ことと変わらない。原因を明らかにしないまま、さらに薬効メカニズムや投与時期を無視して薬剤を使用している。

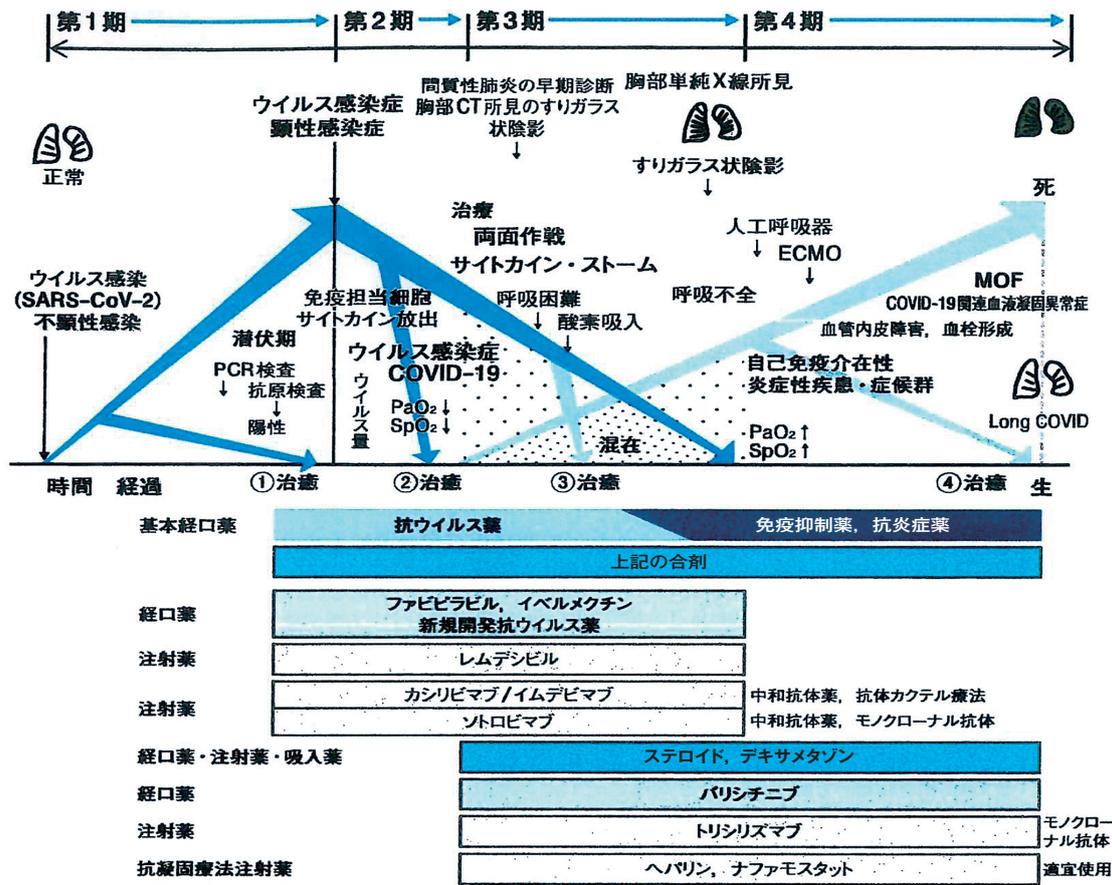
COVID-19は新型コロナウイルス（SRAS-CoV-2）による感染症である。その標的受容体アンギオテンシン変換酵素2（ACE-2）は、全身の臓器や血管内皮細胞の表面にあるためさまざまな疾患を生む、肺胞II型上皮細胞にACE-2が多く、呼吸機能障害の頻度が高いこ

とから、呼吸器機能症候群による重症度分類を基準にして治療を実施していることに根本的な問題点がある。

COVID-19はウイルス側からみればウイルス疾患であるが、ウイルスが接着、侵入する標的受容体からみれば、ACE-2受容体関連型炎症性疾患である。また、ウイルスを抗原として認識するリンパ球からみれば、急性免疫介在性炎症性疾患の中のTリンパ球関連炎症性疾患であり、サイトカイン・ストームにより間質性肺炎を発症する。

したがって、厚生労働省の重症度分類に基づいてCOVID-19関連薬剤を投与しても、ほとんど時機を失しており、このような投与方法で効果はみられない(図1)<sup>1)</sup>。

COVID-19をウイルス感染症と謳っている以上、筆者が以前から提唱しているウイルス感染症における病期分類の進行度に沿って予防・治療方針、薬剤投与、



**病期分類に応じたCOVID-19の治療法 (私案)**  
 ファビピラビル(アビガン®), イベルメクチン(ストロメクトール®), レムデシビル(ベクルリー®), デキサメタゾン(デカドロン®), カシリビマブ/イムデビマブ(ロナプリーブ®), ソトロビマブ(ゼビュディ®), バリシチニブ(オルミエント®), トシリズマブ(アクテムラ®)

図2 COVID-19の病期分類と治療方針 (私案)

抗ウイルス薬はウイルスに免疫抑制薬は免疫疾患に投与しなければ効果は見られない。  
 (高橋公太: 一移植医からみた新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) —なぜ重篤化するのか?— 腎と透析 2020; 8: 735-743 より改変)

および薬剤治験を実施すべきであり、これが根治的治療につながる (図 2)<sup>2~5)</sup>。

## 2 病期分類の進行度分類に沿った治療は根治的治療につながる

COVID-19 は患者のウイルス量と、それを迎え撃つ生体防御機能に基づいて、病期分類すると、その病状の進行度により次の 4 期に分けることができる (表 1, 図 2)。

第 1 期と第 2 期の前期は主にウイルスの直接障害によるウイルス期、第 3 期と第 4 期の後期は主にウイルスの間接障害による免疫介在性疾患期である。したがって、「ウイルスには抗ウイルス薬、自己免疫疾患には免疫抑制薬、抗炎症薬」が原則であることは言うに及ばずであるが、厚労省の診療手引きは的を外れている (図 2)。

「急速に移りゆく病態」に対して、病期の進行度に応じて治療薬を、薬剤の効果のメカニズムを考慮して、適時に適剤を投与すれば、自ずと根治的治療にたどり着く (図 2)。

抗ウイルス薬は、ウイルス検査陽性時から発病早期に投与しなければ効果はみられない。重症例 (病期分類の第 4 期) で患者のウイルスは消失しているため、この時期にレムデシビルを投与しても病状が好転しないのは当たり前である (図 1)<sup>6)</sup>。

さらに呼吸器症状に乏しく、重篤な「COVID-19 関連凝固症」が前面に出て下肢に血栓形成、脳梗塞をきたして片麻痺を起こす患者は、この症状症候群の重症度分類では軽症として診断されてしまう。その結果、治療が遅れて MOF (Multiple Organ Failure) で死亡している悲惨な症例も散見される<sup>4)</sup>。

COVID-19 の薬剤治験においても、抗ウイルス薬の治験では前期の患者を対象に、免疫抑制薬・抗炎症薬の治験では後期の患者を対象とする母集団を組み、それぞれの薬剤について比較試験をしなければいけない。

したがって、今までの COVID-19 の治療薬の治験の母集団の扱い方や評価項目が、いかに曖昧であったかは明らかである。このような曖昧な治験方法では、極端に言えば「本来、効く薬も効かないし、効かない薬も効く」という結果が、統計学的に有意差として出てもなんら不思議でない。今までインパクト・ファクターの高い雑誌に掲載されている治験論文も、この視点からみれば、本当にエビデンスがありと評価されてよいのか、はなはだ疑問である。さらにこれに基づいて厚労省や各学会などが新型コロナウイルス感染症の診療手引きやガイドラインを競って作成、さらに改定しているが、おおもとの物差しが間違っているため、成績の向上にあまり結びつかないのは当然であり、根本的な見直しが必要である<sup>3)</sup>。

論文の質の高さは、掲載雑誌のインパクト・ファクターの高低とか査読者の有無よりも、掲載されている論文の「materials and methods (対象と方法)」と「results (成績または結果)」に誤りがなく確実に書かれているかによる。このような視点から今一度、有名雑誌に掲載されたレムデシビルやデキサメタゾンなどの論文を読んでみると、疑問が湧いても不思議ではない。

筆者がもう一つ懸念していることは、私のライフワークである ABO 血液型不適合腎移植の初期に述べたと同じように、COVID-19 の治療学が進むと、その病態とその発生メカニズムが明らかにされないまま終息することである<sup>7)</sup>。このようにいい加減な結末を迎えると、次の新興感染症においてもその教訓が生かされず人類は多大な代償を払うことになるので、その解明と検証はしっかりしておく必要がある。

以上、筆者はひとりごとというよりも、多くの皆様に知っていただきたい COVID-19 に関する本音を書いた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

表 1 COVID-19 の病期分類

COVID-19 の病期	ウイルス量	生体への障害
第 1 期 ウイルスの潜伏期で不顕性感染の時期	増殖・増加	潜伏障害
第 2 期 感冒症状を主訴としたウイルス顕性感染症の時期	増殖 最大量	直接障害
第 3 期 ウイルス感染症と免疫介在性疾患を併発した時期	減少	直接障害 + 間接障害
第 4 期 重篤な免疫介在性疾患の時期、間質性肺炎が多発 免疫介在性疾患：急性自己免疫介在性炎症性疾患・症候群	消失	進行した間接障害

## 文 献

- 1) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第7.0版, 2022年3月3日.
- 2) 高橋公太：「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療手引き」に対する意見書—移植感染症学の視点からみた COVID-19 [第2章], 医事新報 2021; 5077: 29-37.
- 3) 高橋公太：「COVID-19における薬剤治験のあり方—移植感染症学の視点からみた COVID-19 [第3章], 医事新報 2021; 5083: 38-46.
- 4) 高橋公太：COVID-19の重篤な疾患は間質性肺炎にとどまらない—移植感染症学の視点からみた COVID-19 [第4章], 2021; 5092: 27-33.
- 5) 高橋公太：一移植医の立場からみた新型コロナウイルス感染症（COVID-19）—なぜ重篤化するのか?—, 腎と透析 2020; 89: 735-743.
- 6) To KK, et al. : Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2; an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 565-574.
- 7) Takahashi K : ABO-incompatible kidney transplantation Elsevier, Amsterdam, 2001.