

感染負債と感染搅乱、腸内フローラ仮説

感染負債という考え方

ダイアモンド・プリンセス号の集団感染が2020年2月、その後瞬く間に新型コロナウィルス感染症（COVID-19）は世界中に広がり、英国でも2020年3月23日からロックダウンになりました。それから5年経過し、感染後の隔離などの規制は解除され、今はほとんどの人がCOVID-19の存在を忘れているのが本当のところでしょう。

当時、ロックダウンの後に診療をする中で、帯状疱疹が増えているような体感がありましたが、エビデンスがないまま正しいとも正しくないとも言えない状態でした。

その後、小児における溶連菌感染やインフルエンザ感染、その他のウイルス感染がパンデミック以前にはなかったレベルに増加し、COVID-19以外の感染症の動きにも今までになかったことが起こっているとわかるようになりました。そして世界中で「おそらくこれは感染予防努力やロックダウンによって小児期にさらされるべき病原による感染を免れていた子供達の発症であろう」という理論、感染負債（Immunity debt）が言われ、受け入れられたのです。

免疫搅乱と免疫リセット

しかし、5年が経過し、もう子供達も十分病原菌やウイルスにさらされたであろう現在でも、まだ様々な感染症の波は落ち着きません。5年経って、今の乳幼児は、実際のところパンデミックの時はまだ生まれていませんが、そういう子供達にも感染増加の傾向があります。

ロックダウンの時期に激減していたインフルエンザ患者さんは、英国政府がワクチン接種に以前よりも力を入れているにもかかわらず毎年増加しています。これは日本でも同じですね。

このような状況の中、パンデミック後の感染増加について、感染負債以外の理由を考える研究結果が複数発表されるようになりました。これは感染負債（Immunity debt）に対して、免疫搅乱（Immunity disruption）や免疫リセット（Immunity reset）などと呼ばれます。新型コロナウィルスの感染自体が、他の感染症に対する抵抗力を弱めたり、今までに獲得していた免疫を弱めてしまったりしているのではないかという説です。この考え方でいうと、帯状疱疹の患者さんが増えたことも理屈に合います。実際これについては、最近の報告で、小児期に水疱瘡として感染した帯状疱疹ウイルスと、日本人の80%以上が子供の頃に感染しているEBウイルス（Epstein-Barrウイルス）の再活性化が新型コロナウィルス感染症後に認められたと言われています。

新型コロナウィルス感染症後に免疫に関係するT細胞に大きなダメージが見られるという報告や、COVID-19陽性群では未感染の対照群に比べて感染の翌年以降の細菌感染・ウイルス感染・真菌感染が高頻度で認められたという報告、またLong-COVID患者さんでは骨髄幹細胞に変化があり免疫に異常が認められたという報告まであります。

ストレス下では風邪にかかりやすくなることもわかっていますから、頻回な感染症状自分でストレスレベルが上がり、悪循環になっている要素もあるかもしれません。

小児で最も心配なのは、感染を繰り返すことで体力が低下したり後遺症が残ったり、成長に影響が及ぶことです。

衛生仮説、腸内フローラ仮説

一方、昔から、病原菌に感染するのはそんなに悪いことなのだろうか、という考え方方が存在しています。そもそも現代のようにワクチン接種や感染治療が確立していない時代もあったのではないか、その頃よりも今の方が病気は増えているのではないか、自然に感染した方が良いのではないか、という主張です。特にアレルギー疾患の分野では、アレルギー発症機序の研究の中でこれをずっと研究しています。「幼少期に細菌やウイルスなどの微生物に適度に触れることで免疫系が正常に発達し、それによりアレルギー疾患を予防できる」という考え方で、これを衛生仮説 (Hygiene hypothesis) と呼びます。

昔はシンプルに「寄生虫が一般的である地域の方がアレルギー疾患の患者数が少ない」と言われたこともありましたが、現代ではこれは否定されています。寄生虫感染がむしろ子供の気管支過敏性を高めること、大人のアトピー体質のリスクを高めることがわかったからです。

10年ほど前でしょうか、北欧やドイツやアメリカンシシュの農場、近代的な農場や一般家庭の子供の、ハウスダスト他の抗原への感作率やアレルギー疾患発症率の比較から、衛生仮説が再度注目されました。免疫の働きや感染後の変化について、より詳細な科学的分析ができるようになったことで、単純な「どの病気にも自然にかかった方が子供は元気に育つ」という主張は否定され、衛生仮説も一新されたように思います。

同じ頃から、腸内細菌叢がいろいろな病気の発生に関わっているのではないかという研究も盛んになっていました。これは腸内細菌叢仮説/腸内フローラ仮説/腸内マイクロバイオーム仮説と呼ばれます。人間の腸内には善玉菌として有名なビフィズス菌や乳酸菌、悪玉菌のブドウ球菌や大腸菌ほかの菌が約10兆個存在しているのですが、そのバランスは年齢や体調によって変化し、様々な疾患に関係していると考えられ始めました。人の腸の表面積はテニスコート程もありますからその影響力の大きさが想像できるかと思います。

この腸内の細菌のバランスや働きとアレルギー疾患の関連について、帝王切開と経産出産による違いや、母乳育児期間、胃薬の使用歴、抗生物質の使用歴、など様々な面から検討されています。帝王切開と経産出産の比較というのは、新生児の母体膣内での乳酸菌（出産前に増加しています）への接触の有無が、生まれてからのアレルギー疾患発症に関連するかどうかということです。経産出産の方がアレルギー疾患が少ないと言われますが、そもそも帝王切開を選択する状況では他の因子も加わっているため、相反する結果もあります。また、日本人新生児でも英国の新生児でも、生まれた時には細菌の種類に差異があることも成長と共にその差異は小さくなるという研究結果もあります。

衛生仮説についての大規模な研究では、最もリスクが高いのは幼少期の抗生物質の使用でした。2歳頃までに抗生物質を使用した子供では、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の全てが増加したとのことです。抗生物質は腸内細菌叢に直接の影響がありますから、これは腸内フローラ仮説からも納得できる結果でしょう。

ただしここにももちろん、もともと遺伝などでアトピー素因があり、そのために感染症が起こりやすく抗生素が必要になったという、卵が先か鶏が先か、という要素が含まれています。

問題は、遺伝や環境によるアレルギー疾患の傾向を持っていなかった子供達も、COVID-19により免疫が乱れて感染回数が増えれば、このサイクルに入ってしまう可能性があるのではないかということです。

新型コロナウイルス感染症自体が直接どう影響するかで言えば、小児では一般的に大人に比べて症状がとても軽い傾向があるにもかかわらず、感染後の抗原感作のハードルが下がる（感作されやすくなる）ことがわかっています。感作が進むということはアレルギー症状出現のリスクが上がるという意味です。

Long-COVIDにも腸壁が関係？

つい先日カナダから、女性の方が男性の3倍もLong-COVIDになりやすいことが報告されました。この研究者らは新型コロナウイルス感染により腸のバリア機能が低下し腸壁の炎症が悪化、免疫にも影響すると言っています。Gut leakness（腸管粘膜透過性亢進）と呼ばれる状態で、これが起こることで全身の炎症につながる可能性があるということです。

まだまだわからないことが多い感染症ですが、新型コロナウイルスが他のウイルス感染とは大きく性質が異なる感染症であることは間違いないありません。パンデミックの頃から、感染後の糖尿病発症や膠原病発症も報告されています。今回は書いていませんが、感染後にブレインフォグや認知機能の低下が起こることもわかっています。仕組みと有効な治療につ

いて新たな研究結果や報告が待たれるところですが、それまでは免疫搅乱や免疫リセットで新たな感染症や病気を呼び込まないように、感染回数を少しでも減らしていきましょう。



ジャパングリーンメディカルセンター
金城 葉子（きんじょう ようこ）

日本クラブ・医療サービス委員会からのお知らせ：
今後のより良い紙面づくりのため、皆様からのご感想やご関心のある医療テーマが有りましたら事務局までお寄せ下さい。
jimukyoku@nipponclub.co.uk