

以下の記事は、日経メディカルオンラインに6月17日発表した寄稿を縮約したものです。

新型コロナ、日本の低い死亡率は運が良かったから？ BCG仮説を中心に諸因子を考える

徳田均（JCHO 東京山手メディカルセンター呼吸器内科）

わが国の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の第1波が収束した今、日本の死亡率が欧米に比し2桁少ないことが世界的な注目を集めています。その説明として、日本人特有の生活習慣、遺伝子素因、行政の取り組み、医療体制などが挙げられています。しかし日本だけが低いわけではありません。表に見るように、国別のCOVID-19の死亡率（人口100万人あたり）で、日本を含む東アジア、東南アジア諸国は2～3桁低く、100倍以上の差です。また中東、ロシア、東欧などはその中間です。

とすると、日本人特有の何かを探るとい話しではなく、世界全体に共通する問題として、この大きな地域差の原因を考えねばなりません。

あれこれ挙げられている因子の一つとして、BCG ワクチン接種（以下、BCG）が何らかの役割を果たしているのではないかとこの考え（以下、BCG 仮説）が浮上してきています。

この主題については、わが国の免疫学の第一人者、大阪大学免疫学フロンティア研究センターの宮坂昌之招聘教授が、論文、インタビューなどでその理論的可能性について詳細に述べられています。

私は宮坂氏の発言、論文などを通じてこの仮説を知り、自分なりにこの主題について文献を集め、最新の免疫学的知見を勉強して、この説が免疫学的にも深い根拠を持っていることを学びました。

私は免疫の専門家ではなく、一臨床家に過ぎませんが、最近学んだことを紹介しつつこの魅力ある仮説を紹介したいと思います。

1. COVID-19 における自然免疫の役割

COVID-19 は人類が初めて遭遇する病原体による疫病であり、有効なワクチンが開発されるか、人口の4～6割が感染して免疫を獲得するまでは、無力でいるしかないと言われていますが、本当にそうでしょうか？

COVID-19 は、感染者の8割は無症状～軽度の上気道炎症状で終始し、1週間程度で治癒す

る、2割において重症化が起こり、5%の人が死亡すると言われていています。その重症化は免疫の暴発（サイトカインストーム）であり、何がそれを引き起こすかは未だ解明されていません。

しかし実際の感染者数は、現在確認されている数の10倍はいるとの説が、国内外の専門家から繰り返し唱えられて来ました。最近各国で始まった信頼度の高い抗体調査（例：ソフトバンクグループ全国4万人の抗体検査で、0.43%が陽性）もほぼ一貫してそれを支持する数字です。つまり隠れ感染者が、今判っている数字の10～20倍はいたということです。とすると、上記の数字は書き換えられねばなりません。感染者の98%は無症状～軽い症状で終わり、2%の患者においてのみ重症化が起こる、死亡（致死率）は全感染者の0.5%程度である、と。

すなわち、98%の人は、このウイルスに感染しても自然治癒しているわけです。抗体を持たないはずのこのウイルスに対して我々の大部分は自分が持っている免疫で対応できている、ということです。

ヒトの免疫には、自然免疫と獲得免疫とがあります。自然免疫は、マクロファージ、Natural Killer細胞などが担うもので、侵入してきたウイルスなどの病原体を貪食し、処理して、これを押さえ込みます。その一方で、自然免疫が戦っている間に樹状細胞、Tリンパ球の活動を通じてBリンパ球が特異抗体を産生するようになり（獲得免疫）、この大量に産生された抗体が病原体を中和し、感染を終息させるといわれます。

従来、初めて遭遇する病原性の強いウイルスに対して自然免疫は無力であり、広範な獲得免疫の成立を待つか、もしくはワクチン接種により獲得免疫を保持している状態でない限り、戦いには勝てない、とされて来ました。

しかし現実には、COVID-19では98%のヒトがそれらの過程を経ずに治癒を得ているわけです。この治癒には獲得免疫はほとんど関与しておらず、自然免疫単独で十分強力にコロナウイルスを制御できているようです。

獲得免疫がこの病気においてどんな役割を果たしているのかは、いろいろ調べられてはいるが、未だ明らかではありません。特に抗体については、産生時期が遅く、形成されない人もあるなど、従来の常識とは異なります。また抗体が形成された場合も、それがかえって病状を重篤化させる例が報告されており、悪玉抗体とよばれています。抗体が出来る、即、治癒、ではなく、その逆である可能性すらあるのです。

2. BCG説の根拠

BCGの予備知識

BCGは、フランスのパストゥール研究所で作られたウシ型結核菌の弱毒化生ワクチンです。それが幾つかの国に分与され、受け継がれてゆく過程で、特性の異なる幾つもの菌株（10種以上）が生じました。現在そのうち3つの菌株が広く用いられています。日本株、ロシア株、そしてデンマーク株です。この中で日本株は生菌数が多く、免疫誘導作用が最も強い、デンマーク株は免疫誘導作用は弱い。ロシア株がその中間とされます。

便宜上、日本株およびロシア株をまとめて前期株、デンマーク株およびそこから派生した株を後期株と呼びます。

1) 疫学的事実

再度表をご覧ください。

現在BCG早期株の広範接種を行っている国の多くで、COVID-19の人口100万人あたりの死亡率が1桁もしくはそれ以下です。日本、韓国、台湾、タイ、マレーシアなど。後期株を使用している国、イラン、ポーランドなどは高めで2桁です。

その一方、BCGを国策として行ったことのない国、米国、イタリア、オランダ、ベルギーなどの死亡率はいずれもその100倍前後、3桁です。

BCG接種をかつて行っていたが現在はやめている国々、英国、フランス、スペインなどでも、死亡率は同様に高く3桁です。なおいずれの国も後期株を使用していました。

即ち、BCG早期株（日本株など）の広範な接種の有無と、低い死亡率との間に相関があるようです。

BCG 接種		国	集団接種 実施期間	BCG 株	100 万人当 り死者*
接種なし		イタリー	—		557
		米国	—		333
		オランダ	—		350
		ベルギー	—		824
接種終了	20 年以内	英国	1953-2005	後期	558
		フランス	1950-2007	後期	445
		ポルトガル	1965-2015	後期	143
	20 年以上前	スペイン	1965-1981	後期	580
		スウェーデン	1940-1975	後期	452
		ドイツ	1961-1998	後期 旧東独は早期	104
		オーストラリア	1950s-1985	後期	4
接種中		イラン	<1990-	後期	96
		ポーランド	<1950-	後期	30
		中国（湖北省）	1949-	後期	78
		トルコ	1952-	前期	55
		ロシア	<1992-	前期	37
		イラク	<1980-	前期	7
		日本	<1951-	前期	7
		韓国	1970s-	前期	5
		マレーシア	1970S~	前期	4
		台湾	<1979-	前期	0.3
		タイ	1953~	前期	0.2

白:接種無し. 黄色:後期株(デンマーク株 etc). ピンク:前期株(日本株,ロシア株 etc),
緑:前期株,後期株 混用

*Worldometer(2020.6.6) による

この考え方からゆくと、国境を接したスペインとポルトガル（前者はBCGを施行せず、後者は直近まで行っていた）、イランとイラク（いずれも行っているが前者は後期株、後者は早期株）の死亡率に4～14倍の違いが出ていることも説明がつきます。

この考えでは説明できない地域はあります。ロシアおよびトルコは早期株ですが死亡率はやや高く 2 桁です。またオーストラリアは 35 年前に BCG を中止していますが低死亡率で、この国については、早期からの厳格な対応、国土が広大で人口密度が低いなどの要因があるのかもしれませんが。即ち死亡率に関わる因子は、BCG 以外にも多々あり得るということでしょう。

2) 免疫学的根拠

これについては、近年免疫学者による研究が多数蓄積されています。中心になっているのはオランダの研究グループで、そのエッセンスが免疫学のトップジャーナルに掲載されました。O'Neill LAJ, et al. BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19? Nat Rev Immunol (2020)

詳細な解説は同じグループの下記の総説に展開されています。

Netea MG, et al. Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection. Cell 181 2020

以下、これらの仕事から学んだことを紹介します。

BCG 接種が結核菌のみならず、様々な細菌、真菌、ウイルスに対して防御効果を与えることは以前から気付かれていました。BCG 接種を受けた集団は、死亡率が低い、呼吸器系ウイルスの感染が少ない、呼吸器感染症の罹患が少ない、などです。最近もそのような観察研究は次々と出ています。

10 年前より本格的な免疫学的研究が始まり、多くの研究を経て、BCG 接種された人や動物において、自然免疫が強化されており、その効果が数年以上は持続することがほぼ証明されています。これは trained immunity (訓練免疫) とされます。

3) COVID-19 と BCG

これらを踏まえれば、BCG が COVID-19 においても、その感染、重症化を抑止している可能性は十分ありそうに思えます。しかし先に述べた疫学的一致はあくまで観察的研究であり、免疫学的研究はその可能性をサポートするに過ぎません。確実に証明するためには前向き研究が必要です。既に 10 カ国で医療従事者などを対象とした前向き研究が開始されていますが、参加者はそれぞれ 1000~1 万人の規模です。きちんと有意差を以て有効率を証明するには数十万人規模の研究が必要と言われていきますから、いかにも小規模で、これらの研究か

ら近いうちに有効性が証明されるのは見込み薄のようです。

3. BCG以外の因子

最初に述べたように、我が国の COVID-19 の死亡率が欧米の 1 / 1 0 0 であったことの原因としては、他にも因子は多々あり得ます。生活習慣、社会経済的な状況、医療へのアクセスの良さ、重症者の医療体制、遺伝子素因、各国の対策の巧拙などです。医療へのアクセスの良さは重要な因子ですが、平素それが自慢の日本ですが、今回の COVID-19 に関しては、コロナの疑いありというだけで、医療機関を受診することがとても困難で、アクセスはむしろ不良でした。一方 ICU 治療が必要な重症患者はわが国では少なく、貧弱と言われるわが国の ICU の態勢の限界が試された訳ではありませんでした。

生活習慣は、なんとも科学的な証明が難しい因子で、一つ言えば、日本とイラク、東欧、ロシアに共通したものを抽出せねばなりません。そんなものがあるのでしょうか？

遺伝子素因の探求は始まったばかりで、今後の展開に待ちたいと思います。

肥満は、最近、悪化の最も重要な危険因子として取り上げられるようになりました。日本は肥満率が先進国中では最も少ない国の一つであり、間違いなく効いているでしょう。

終わりに

COVID-19 の死亡率が、日本を含む東アジア諸国、その他の幾つかの国において欧米に較べ 2 桁低いという驚くべき事実がはっきりし、世界中がその理由を知りたがっています。それは今後の対策を考える上でもきわめて重要です。様々な因子の関与が指摘される中で、その一つとして、BCG 早期株の広範な接種、それがもたらす“訓練免疫”が関与している可能性が考えられており、この説は決して単なる思いつきではなく、科学的な基礎がしっかり整った学説であることを医療に携わる人々に知ってほしいと考え、資料をまとめて見ました。

念のために付け加えますが、私は日本の高齢者に BCG ワクチンの接種を勧めているわけではありません。わが国でこれまで行われてきた BCG ワクチンの接種が COVID-19 に対して社会全体としての抵抗力に関わっているかもしれないということ、そして今後懸念される第 2 波において、社会の崩壊を防ぎつつ感染制御を考えるという困難な局面の中で、その視点は何ほどかの参考になるはずだ、ということをお願いいたします。

当院では、成人への BCG ワクチン接種はやっておりませんし、やる予定もありません。

