

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2024年1月13日

JAMA:

「免疫負債」と「免疫窃盗」：どちらの概念がコロナパンデミック後の呼吸器感染症増加の説明に適切か

【松崎雑感】

免疫負債とは、新型コロナ防止対策が、他のさまざまな病原体への曝露も減らす事により、免疫が低下すること指します。免疫窃盗とは、新型コロナウイルス感染自体が免疫システムを弱め、新型コロナに感染した人々が他の感染症にかかりやすくなるという考え方です。事実、今の日本ではコロナとインフルエンザのダブル流行となっていますので、「免疫負債」が影響しているように思われます。またコロナ再感染あるいは両方に感染する人々も少ないため、免疫システムの弱化もあるかもしれません。油断するとどちらかに感染する恐れが多いです。ご自愛を。

「免疫負債」と「免疫窃盗」：どちらの概念がコロナパンデミック後の呼吸器感染症増加の説明に適切か

Rubin R. **From "Immunity Debt" to "Immunity Theft"-How COVID-19 Might Be Tied to Recent Respiratory Disease Surges.** **JAMA**. Published online January 10, 2024. doi:10.1001/jama.2023.26608

昨年秋、中国では呼吸器系疾患に罹患する子どもたちが例年より早く、その数も増えました。2021年と2022年の米国およびその他の地域でのRSV感染症についても同様です。またCDCのサーベイランスデータによると、現在の冬のシーズンは、例年よりも感染者数が多いという点では、大きな違いはないようです。

症例数の急増とそのタイミングの悪さは、COVID-19のパンデミックが他の感染症の発生率にどのように寄与したかについての議論に拍車をかけています。確かなことは、まだ誰にもわかりません。

「研究と言っても、今のところ、ただ症状の種類を羅列しているだけです」と、国立アレルギー感染症研究所の自然免疫部門の責任者であるヴォルフガング・ライトナー博士はJAMAのインタビューで語った。「人々はそのメカニズムについて様々な仮説を勝手に立てている段階です」

議論の多くは、パンデミックから生まれた、教科書には載っていない用語である「免疫債務*immunity debt*」と「免疫窃盗*immunity theft*」に集中しています。

前者は一般的に、SARS-CoV-2の蔓延を抑制するために実施された学校の閉鎖やマスクの義務化など、非薬物的感染対策(NPI)による病原体の拡散減少を指します。今年1月上旬、PubMedで免疫負債を検索したところ、2021年5月にフランスの研究者がオンラインで発表した論文では22件あげられているだけでした。

「病原性ウイルスと細菌の流行の減少と、従来の定期的ワクチンの接種率の低下による免疫賦活の欠如は、『免疫負債』を引き起こし、パンデミックが制御され、三密回避、マスク着用、ロックダウンが解除されたときに悪影響を及ぼす可能性がある」と著者らは予測しています。

実際、世界保健機関の2023年11月22日の声明によると、中国当局は、国内でのインフルエンザ様疾患の増加は、COVID-19規制の解除と、インフルエンザやマイコプラズマ肺炎などの既知の病原体の流行によるものであり、新たな病原体によるものではないとしています。

そして、ライターが免疫負債に言及した最初の論文で述べたように、ワクチンには二重の利益があります。それらは、目標とする病原体に対する免疫を高めるだけでなく、別の病原体に対する非特異的免疫も誘導する可能性があるからです。

パンデミックの間、麻疹などの病気に対する予防接種の減少と、流行の減少は「一種のダブルパンチ」であり、子供たちがRSVを含む感染症にかかりやすくなった可能性もあるとライトナー氏は指摘しています。

それだけではなく、「免疫窃盗」と呼ぶ現象が起きていることを指摘する専門家もいます。この用語はPubMedのどこにも見当たりませんが、X（ツイッター）に頻繁に登場します。カナダのオンタリオ州にあるグエルフ大学の進化生物学者であるT.ライアン・グレゴリー博士は、2022年後半にこの用語を作ったと広く認められています。

免疫負債とは、SARS-CoV-2を抑制する努力の結果、さまざまな病原体への曝露が減ったことの影響を指しますが、免疫窃盗とは、SARS-CoV-2自体が免疫を奪い、COVID-19に感染した一部の人が他の感染症にかかりやすくなるという概念を指します。

免疫窃盗は、免疫債務に対する論理的な金融上の反メタファーのように思えた、とグレゴリーはインタビューで説明しました。

しかし、どちらの用語も科学的に定義されていないと彼は指摘し、「どちらもレトリカルなものです」と述べています。また、相互に排他的な関係でもない、とグレゴリーは述べています。

「どちらか一方だけが起きたのではなく、様々な割合でいろいろなことが起きた」と彼は言います。「ロックダウンから3年経った今でも、免疫負債がすべてのことを説明しているという主張がそうです」と同氏は述べました。

「RSVは3年連続で急増しています。借金が返済されるまでどのくらいかかるのでしょうか？」

免疫負債、あるいは免疫ギャップと呼ぶ人もいますが、この言葉で最近の呼吸器感染症の急増を完全に説明できるとは考えにくい、とライトナーは認めています。

「免疫状態の低下がリバウンドに寄与しているが、それがすべてだとは思わない」と彼は述べました。

社会全体vs 個人免疫

ウイルス感染から身を守る努力をするほど、感染しやすくなるという矛盾があります。「2020年、私たちはロックダウンを切実に必要としていました」と、ハーバード大学公衆衛生大学院の感染症動態センターの副所長である疫学者のウィリアム・ハナゲ博士はインタビューで強調しました。

彼は、「パンデミックと他の感染症への影響の両方を最小限に抑える最適な解決策があるはずだ」と提案する人々を批判しています。その考えは「まったく誤りだ」と彼は言います。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の防止策を実施し、その後それを解除した場合、他の感染症リスクが増えるという現象は、まったく驚くべきことではないとハナゲ氏は指摘する。

「あなたは、今シーズンの感染者数が減ったことが原因となって、来シーズンの感染者数が増えると言いたいのですか?」と彼は言った。「これは当然です。コロナの急増を収束させるのに非常に効果的だった対策は、別の影響ももたらしました。これは感染症疫学の常識です」

彼は次のように述べました。「ただ、それを免責債務と呼びたくありません。私はこの言葉が嫌いです。「債務」という言葉は、まるで、今が良ければ、将来はどうなっても良いという意味合いを持ちます。「*Immunity gap*免疫力のギャップ」と表現する方が適切だと思います」

この事象には前例があります。当時はまだ免疫ギャップと免疫負債という概念は生まれていなかったが、30年近く前にフランスでは、ソーシャルディスタンスによる呼吸器感染症の減少がもたらされた後、人々が通常の活動を再開したときに、他の感染症が増加したことがあるとライトナー氏は指摘します。

1995年11月30日に始まったパリの公共交通労働者のストライキでは、普段は保育園に通っている子どもたちを含む多くの人々が、広範囲にわたる交通渋滞に巻き込まれないように家に閉じこもりました。

細気管支炎は、冬季に乳幼児によく発症し、通常はRSVによって引き起こされる呼吸器感染症ですが、ストライキが始まって間もなく減少し始めました。しかし、3週間のストライキが終わった後、この地域では呼吸器疾患が急増した、とライトナーは語ります。

英国サウサンプトン大学の小児感染症の上級臨床研究フェローであるアラステア・マンロー医学博士が共著した2022年の論説では、季節性ウイルスの通常のパターンに最も大きな影響を与えるのは集団免疫であり、以前に感染した人の免疫力が低下し、一部の人が死亡し、免疫学的にナイーブな乳児が生まれるにつれて、時間の経過とともに低下すると指摘しています。

しかし、COVID-19のパンデミックの間、季節性ウイルス感染の毎年の波がそれを補強しなければ、集団免疫は低下し続けたと社説は指摘しています。

しかし、それらは同じものではない、とマンローは指摘しています。衛生仮説では、ウイルス性呼吸器感染症ではないアレルギー性疾患や免疫調節不全の増加は、病原性ウイルスへの曝露不足ではなく、友好的な腸内細菌や寄生虫(寄生虫)への曝露不足に起因するとしています。

これは、1989年に初めて提唱された衛生仮説のように聞こえるかもしれませんが、感染症の減少と、喘息や食物アレルギーなどのアレルギー性疾患、I型糖尿病や炎症性腸疾患などの免疫調節障害の着実な増加が並行して進行しています。

しかし、それらは同じものではない、とマンローは指摘しました。衛生仮説では、ウイルス性呼吸器感染症ではないアレルギー性疾患や免疫調節不全の増加は、病原性ウイルスへの曝露不足ではなく、病原性のない腸内細菌や寄生虫への曝露不足に起因するとしています。

借金の返済？

パンデミックの初期にはRSVがほとんど流行していなかったため、重症化を防ぐウイルスに特異的な抗体が、特に成人で急激に低下した、とライトナー氏は指摘しています。

「ワクチン接種が可能となるまでの時間稼ぎと言う意義はあったものの、長引いたロックダウンの結果もたらされた望ましくない副作用でした」と彼は言った。しかし、ライトナー氏は「これが新生児に大きな影響をもたらした」と述べます。

これは、新生児が、妊娠後期に胎盤を介して移行し、生後3～6か月までの乳児をある程度保護する母親のRSV抗体によって守られていることで説明できます。これに対応するために、2023年8月、米国食品医薬品局(FDA)は、乳児の病気を予防するように設計された、妊娠中の人向けの最初のRSVワクチンを承認しました。

最近、ブリティッシュコロンビア州の妊娠可能年齢の女性におけるRSV特異的抗体の機能が、COVID-19の緩和策が実施されている間に低下することが小規模な研究で明らかにされました。

研究者らは、2020年5月から6月、および2021年2月から5月にかけて、18歳から51歳の女性から採取された18のペアの血清サンプルを分析して、この結論に達しました。

「これらのデータは、RSV抗体の防御免疫が長期間は継続しないことを示しました」と研究者らは結論付けています。

しかし、これらの変化が有症状RSV感染とどのように相関しているかは明らかではなく、今回の研究には、乳児のRSV症例の重症度に対する抗体機能の低下との関係を解析できる臨床転帰に関する情報が不足していることが指摘されています。

近年、RSV感染が急増していますが、JAMA Pediatrics誌の12月の研究レターに掲載された研究によると、RSV感染をもつ子供たちは、COVID-19のパンデミック前よりも重症化していることが示唆されています。

「COVID-19のパンデミックは、RSVへの曝露経験がないために、RSV感染リスクと入院年齢の変化をもたらすという得難い知見を提供している」と著者らは指摘しています。

研究者らは、オハイオ州コロンバスのNationwide Children's Hospitalで、RSVに感染した5歳未満の小児の入院傾向と疾患の重症度を分析しました。

これには、2012年から2018年までの11月から4月までのパンデミック前の6つのRSVシーズン、2021年6月から12月までの1つのパンデミックRSVシーズン、2022年9月から2023年1月までのパンデミック後の1シーズンが含まれていました。2020年はRSVシーズンがなかったため、除外されました。

酸素投与と集中治療の必要性、および入院期間を特徴とする疾患の重症度は、パンデミック前から2021年、2022年から2023年にかけて徐々に増加しました。

さらに、RSVで入院する子供の年齢の中央値は、パンデミック前の5.3か月から2021年には6.3か月、2022年から2023年には8.2か月に増加しました。

しかし、COVID-19の緩和策は、SARS-CoV-2の感染と死亡を減らすだけでなく、有益な効果ももたらしたようです。

例えば、1980年代に初めて確認されたB型インフルエンザウイルスの山形系統は、2020年3月以降分離されておらず、科学者たちは現在絶滅したと推測しています。

また、2019年から2022年にかけて、ヒスパニック系や白人の成人よりも発生率が高い米国の黒人成人の喘息発作は、29.3%から22.1%に減少したことが、最近リサーチレターとして発表された全国調査研究で明らかになりました。

著者らは、慢性気道疾患の増悪の減少は、少なくとも部分的には一般的な呼吸器系ウイルスの流行の低下に起因していると指摘した。

窃盗ウイルス？

パンデミックが始まって以来、多くの人々はCOVID-19をただの風邪だと主張したり、その反対に空気感染性エイズと呼んだりしてきました。

「私たちはHIVに感染した子どもたちと仕事をしていますが、人々がそのような発言をするのを見るのは不快です」と、マンローはCOVID-19とエイズの比較について語りました。

現実には、その両極端の間にある、と専門家は言う。ほとんどすべてのウイルス性呼吸器感染症は、特に重症の場合、免疫系の障害を引き起こす、とマンロー氏は言う。「COVIDが、他の呼吸器系ウイルスと比較してずば抜けて危険と思える要素はありません」

急性ウイルス性呼吸器感染症の後、「免疫系は修復モードに入ります」とライトナー氏は説明します。「その修復サイクルの間、免疫系は抑制されます」インフルエンザで死亡する人は、通常、インフルエンザそのものではなく、その免疫抑制によってもたらされる二次的な細菌感染で死亡する、と彼は指摘しました。

「免疫の窃盗」説については「有益な知見をもたらす考えではない」と、アラバマ大学バーミングラム・ハーシク医学部の准教授で感染症専門医のナサニエル・エルドマン医学博士はJAMAのインタビューで語りました。

「急性感染の直後に別な感染症に弱い時期が来るという考えは、理論的にも実践的にもあり得る」とエルドマンは述べた。しかし、ウイルス感染後の「免疫システムの弱まり」は一過性で、通常は20～30日で解消します。

Erdmann氏は、免疫の窃盗は、一般にlong COVIDとして知られるCOVID-19後の状態(PCC)を説明できないと指摘しました。彼が共著した2023年のレビュー論文では、COVIDの長期症状の一部は、慢性的な免疫活性化と持続的なSARS-CoV-2抗原の存在が原因である可能性があると結論付けています。

2023年8月にCell誌に掲載された小規模な研究では、COVID-19の重症化は免疫系の変化を長期にわたって引き起こす可能性があるが、その変化は免疫抑制ではなく持続的な免疫賦活化をもたらしていると結論付けています。

研究者らは、COVID-19などの重篤な病気から回復した人と健康な人など、57人の血液サンプルを比較した。その結果、多様な免疫細胞の前駆体である造血幹細胞と前駆細胞(HSPC)において、重症のCOVID-19から回復した患者と、発病後最大1年間持続した他の研究参加者との間で遺伝子発現に違いがあることが分かりました。

回復した患者では、これらの違いは、より多くの炎症を引き起こす化学物質を産生すると思われる白血球の産生の増加と関連していました。科学者たちは、インターロイキン-6が遺伝子発現の変化を引き起こしたと推測しました。しかし、彼らの研究は、PCCなどの臨床転帰に変化を結びつけるには解析対象者数が不十分だと著者らは自認しています。

相反する調査結果

最近の研究では、COVID-19に感染した米国の子供はRSVに感染する可能性が有意に高いことがわかりました。

研究者らは、170万人の乳幼児と5歳までの子供を含む電子記録の全国的な多施設データベースからのデータを分析しました。このうち、2022年後半に医師の診察を受けた、RSV感染歴のない約22万9,000人の子どものRSV感染状態を分析しました。

その結果、COVID-19感染歴のある小児のRSV感染リスクは6.4%であったのに対し、COVID-19感染歴のない小児では4.3%であったことがわかりました。

また、2021年7月と2021年8月にRSVに感染したことのない約37万1,000人の子どもを対象に、同様の研究も実施し、同様の結果が得られました。同じ記事で報告されているこの分析では、COVID-19に感染した子どものRSV感染リスクは4.85%であるのに対し、COVID-19に罹患していない子どものRSV感染リスクは3.68%であることがわかりました。

研究者らは、子どものCOVID-19の状態を、臨床診断コードまたは電子カルテの臨床検査結果に基づいており、自宅での検査で陽性と判定され、医師の診察を必要としない軽度の症状の子どもは捕捉していなかったため、今回の研究はCOVID-19とRSV感染の関係を過小評価していた可能性がある」と著者らは指摘しています。

しかし、Munro氏は、COVID-19ではなく、交絡バイアスが小児間のRSV率の違いを説明している可能性が高いと推測しています。COVID-19に感染した子供を持つ親はRSVの検査をする傾向が高いため、「当然予想される結果だ」と彼は説明しました。

さらに、COVID-19であれRSVであれ、ウイルス性呼吸器感染症を繰り返す素因を持つ子どもの存在も、マンロー氏は指摘する。「彼らは他の子供たちよりウイルス性呼吸器感染症が感染しやすいのです」。

幼児を対象とした研究結果とは対照的に、最近発表されたデンマークの50歳以上の成人を対象としたコホート研究では、COVID-19から回復した人は、SARS-CoV-2に感染していない人と比較して、他の感染症による入院リスクの増加は見られませんでした。COVID-19感染時のワクチン接種状況は、違いを生まなかったようです。

「高齢者は若年成人に比べて感染症による入院リスクが高いため、50歳をカットオフとして選択した」と、この研究の筆頭著者で、コペンハーゲンのStatens Serum Institutの疫学研究部門の博士課程に在籍するNiklas Andersson医学博士は電子メールで説明しました。

Anderssonらは、デンマークのCOVID-19検査・サーベイランスシステムのデータを、同国の全国的な医療登録簿と人口統計学的登録簿と相互にリンクさせ、研究に参加する前にSARS-CoV-2感染の証拠がない240万人以上のコホートを確立しました。

彼らの平均年齢は約67歳でした。2021年1月1日から2022年12月20日までに、930,000人のコホートメンバーがCOVID-19に感染しました。

「私たちの研究は、SARS-CoV-2感染後の非COVID-19感染症による入院に対する感受性の増加を支持していません」と著者らは結論付けています。

彼らの研究は、COVID-19感染が、それほど深刻ではない非COVID-19感染症への感受性の増加と関連している可能性があるかどうかという疑問に答えていないと、アンダーソンは電子メールで認めています。「プライマリーケアで見られる軽度の感染症や、医師の診察を必要としない感染症は含まれていないため、これらの感染症のリスクが高まる可能性を排除することはできません」と彼は書いています。

彼と彼の共著者は、COVID-19で入院したことがある人は、COVID-19に罹患したことがない人よりも、別の感染症で入院する可能性が高いことを発見しました。「驚くことではないが、ある種類の感染症で入院した人は、後に別の感染症で入院する確率が高くなる傾向がある」とアンダーソンは説明しています。

SARS-CoV-2が「免疫系を擾乱する」ことは間違いない、とライトナー氏は言う。「それはT細胞をどれくらい失活化させるのか...など、それがアウトブレイクの観点から私たちが見ているものにどれだけ影響しているかということです。私は、その影響があることは間違いないと思うが、それだけでこの免疫の乱れが説明できないだろうと思う。」