

新型コロナウイルス感染予防および重症化防止支援プロジェクト

主催

神奈川県歯科大学同窓会

主旨

世界的危機を迎えている新型コロナウイルスの蔓延に対し、個人、組織、団体など多くの方々が支援の輪を広げている。そのような現状で感染部位（口腔、鼻腔、喉頭を含む咽頭、気道、肺）等から歯科医の立場で感染予防および、重症化防止に協力出来ると確信しています。

歯科医であるわれわれ同窓が口腔ケアを通じてその一翼を担うことが出来るのではないのでしょうか。具体的には多くの人々に口腔ケアによるその効果や知識（エビデンスのわかりやすい説明）の提供と口腔ケアの実際を指導する事で貢献したい

活動内容

- 1、 新型コロナウイルス感染予防および、重症化予防のエビデンスを基にして知識の提供、解説 詳細は資料1、2、3、参考資料1
- 2、 口腔ケアの指導 詳細は参考資料2

活動対象

治療継続中、緊急症状等で来院の患者さんに対して。また、家族や了解を得られる友人、知人等必要と思われる方々も対象とする。ただし、多くの人を集めての講習会や患者さん家族以外の数名以上を集めての指導等、3密は避ける

要検討事項

参加会員の口腔ケアへの対応を選択できるようにする

- 1、口腔ケアの重要性を説明し資料を渡す
- 2、1、加え歯間ブラシ、フロス使用も含むブラッシング指導を行う
- 3、1、2、加えリンスの使用の仕方を説明する
- 4、1、2、3、に加え携帯用の小さなボトルのリンスを差し上げる

など、選択肢があります。医院の実情に合わせた選択が出来ますので多くの会員に参加してもらいたい。

考察

新型コロナウイルス（SARS-CoV-2/2019-nCoV）の感染経路の第一段階は上気道（鼻腔、鼻咽腔、咽頭、喉頭）、肺胞の細胞表面にACE2受容体（アンギオテンシン転換酵素）が発現し結合する。（資料、1、2）

上気道（鼻腔、鼻咽腔、咽頭、喉頭）、肺胞の細胞表面にACE2受容体が現れる原因はこれらの部位に基礎疾患や損傷、炎症がある場合と言われている。

その後、第二段階として宿主プロテアーゼ（トリプシン、エラスターゼ、カテプシン、TMPRSS2）が新型コロナウイルス（SARS-CoV-2/2019-nCoV）のエンベローブ糖蛋白（s蛋白）を切って活性化させ細胞内に入る。（資料、松山氏論文）

この宿主プロテアーゼが歯周病菌等から出るプロテアーゼとは異なる物なのでエンベローブ糖蛋白（s蛋白）を切って活性化させるには疑問があり、歯ブラシ等の口腔ケアでは感染を防げないという理論が一般的であり歯科関係者が現状以上に踏み込めない理由と考えられる。

しかし、

- 1、歯周病菌等から出るプロテアーゼが細胞に損傷や炎症を与え、上記のACE2受容体出現を助長させるのは明らかで口腔ケアがACE2受容体出現減少には十分効果があると言える
- 2、研究室等と違い、人が実際に生活をしている場合、宿主プロテアーゼ（トリプシン、エラスターゼ、カテプシン、TMPRSS2）に歯周病菌等から出るプロテアーゼが絡んでくることも考えられる

結論

このような理由で歯ブラシ等の口腔ケアで歯周病菌等の増殖を防ぎ細菌から放出されるプロテアーゼを減らすことが、結果として、口腔ケアが新型コロナウイルス（SARS-CoV-2/2019-nCoV）への感染予防や重症化防止に有効であると考え

参考

・歯周病菌等から出るプロテアーゼが新型コロナウイルス（SARS-CoV-2/2019-nCoV）のエンベローブ糖蛋白（s蛋白）を切って活性化させるかどうか現状ではエビデンスは無いので結論は出せないが、今後の歯科界の研究課題となるのでは。

・上気道（鼻腔、鼻咽腔、咽頭、喉頭）、肺胞などの細胞表面を傷つけたり炎症を起こすものや行為は、歯周病菌等からのエンプローゼ以外に喫煙、アルコール濃度の高いお酒の飲酒、激しい咳、上半身の放射線治療など考えられる

令和2年4月24日

神奈川歯科大学同窓会 大館 満

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2/2019-nCoV) の 細胞への感染経路と重症化の流れ

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2/2019-nCoV) が人間の細胞に侵入するには、ACE2 受容体(Receptor)という細胞表面に発現する酵素に結合して侵入します。

この ACE2 受容体が発現する細胞が、上気道 (鼻腔、鼻咽腔、咽頭、喉頭)、心臓、肺、小腸、腎臓、精巣 等といわれています。ちなみに上気道 (鼻腔、鼻咽腔、咽頭、喉頭) には病原体をいち早く感知し免疫を発動させる為にパターン認識受容体というものもあります。

新型コロナウイルスが最初に侵入する細胞が上気道 (鼻腔、鼻咽腔、咽頭、喉頭)の粘膜細胞の表面です。ウイルスは粘膜細胞内に侵入して増殖し、さらに、細胞外にウイルスを放出して新たな感染細胞を生み出し、ウイルスの吸着、増殖、放出のほとんどが上気道で起きます。(ちなみに、上気道では ACE2 受容体の発現は比較的少ないようです。)

新型コロナウイルス「潜伏期間が長い。発症して約 1 週間風邪様の症状が続く」と報告されているように新型コロナウイルスが上気道 (鼻腔、鼻咽腔、咽頭、喉頭)に留まっているうちは、ただの軽い風邪症状です。この間は、自然免疫を担う NK 細胞 (ナチュラルキラー細胞) とウイルスがほぼ互角で戦っているのです、約一週間の発熱が続くでしょう。ただし、無症状や軽い症状であっても、ウイルスは増殖しているので、この状態で多くの人に感染させてしまいます。

無症状期から発症初期でも上気道から数多くのウイルスが検出されたという報告があります。そして健康な人であれば、ここの段階で回復します。しかし、風邪症状の段階で、激しい咳き込みを繰り返すと、ウイルスを肺に送り込んでしまいます。

肺胞細胞表面に ACE2 受容体が現れると、ウイルスをたくさん肺胞細胞内部へ侵入させてしまいます。この ACE2 受容体は、常に肺胞細胞表面に現れているわけではなく、炎症を起こした時などに発現します。たとえば、激しい咳き込みを繰り返した時です。受容体はもともと炎症時に細胞表面を保護するバリアの働きをします。呼吸器疾患のある人、健康な人でも喫煙習慣のある人は ACE2 受容体の発現リスクが増します。普通の健康な人ではほとんど発現しないそうなので、持病を持つ人が重症化しやすいというのはこの点も関係しているのかもしれませんが。このような事から、もし風邪症状がでるような時には咳をするのは極力我慢しましょう。喫煙者は、今の時期は禁煙した方がよさそうです。

新型肺炎 (COVID-2) の症状と喫煙との関連性はほとんど報告がありませんので、症例報告に喫煙習慣の有無の項目を入れて貰えれば対策に繋がるのではないのでしょうか。アジア人でしかも日本人は最も ACE2 受容体を発現しやすい人種だそうです。女性よりも男性の方が約 2 倍発現しやすいそうです。

新型コロナウイルス感染機構と ACE2

2020年3月7日

多くの科学者が新型コロナウイルスと戦っている。Cell 4月号に掲載予定のドイツ類人猿研究センターからの論文で、SARS-CoV と新型コロナウイルス SARS-CoV2の細胞内への感染経路を調べている(図1)。

Article

Cell

SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor

Markus Hoffmann,^{1,13,*} Hannah Kleine-Weber,^{1,2,13} Simon Schroeder,^{3,4} Nadine Krüger,^{5,6} Tanja Herrler,⁷ Sandra Erichsen,^{8,9} Tobias S. Schiergens,¹⁰ Georg Herrler,⁵ Nai-Huei Wu,⁵ Andreas Nitsche,¹¹ Marcel A. Müller,^{3,4,12} Christian Drosten,^{3,4} and Stefan Pöhlmann^{1,2,14,*}

¹Infection Biology Unit, German Primate Center – Leibniz Institute for Primate Research, Göttingen, Germany

²Faculty of Biology and Psychology, University Göttingen, Göttingen, Germany

³Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Institute of Virology, Berlin, Germany

⁴German Centre for Infection Research, associated partner Charité, Berlin, Germany

⁵Institute of Virology, University of Veterinary Medicine Hannover, Hannover, Germany

⁶Research Center for Emerging Infections and Zoonoses, University of Veterinary Medicine Hannover, Hannover, Germany

⁷BG Unfallklinik Murnau, Murnau, Germany

⁸Institute for Biomechanics, BG Unfallklinik Murnau, Murnau, Germany

⁹Institute for Biomechanics, Paracelsus Medical University Salzburg, Salzburg, Austria

¹⁰Biobank of the Department of General, Visceral, and Transplant Surgery, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany

¹¹Robert Koch Institute, ZBS 1 Highly Pathogenic Viruses, WHO Collaborating Centre for Emerging Infections and Biological Threats, Berlin, Germany

¹²Martsinovskiy Institute of Medical Parasitology, Tropical and Vector Borne Diseases, Sechenov University, Moscow, Russia

¹³These authors contributed equally

¹⁴Lead Contact

*Correspondence: mhoffmann@dpz.eu (M.H.), spoehlmann@dpz.eu (S.P.)

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

おそらくこのグループは、SARS ウイルスの感染経路の研究を行っていたのだと思う。そこに新型コロナウイルス騒動だ。ドイツでは1月28日には患者さんが発生しているが、ミュンヘンの病院に入院中の患者さんから分離した SARS-CoV-2 を用いて、このウイルスの細胞内への感染経路を、これまで SARS-CoV 研究に開発してきた試験管内感染実験系で大急ぎで調べてみたという研究だ。

驚くことに論文は2月6日に投稿されており、2月25日には受理され、2日前にオンライン出版されるというスピードだ。

おそらく実験に1週間はかかっていないだろう。当然それほど難しい実験はできない。結果をまとめると、

- 新型コロナウイルスは、SARS と同じで、細胞表面上のアンギオテンシン転換酵素(ACE2)を細胞に接着する受容体として使っている。
- ACE2 に接着したウイルスはエンドゾームに取り込まれ、そこで膜と融合して RNA を注入するが、このときホストの細胞のタンパク分解酵素によって処理される必要がある。この

研究では、この処理をカテプシンと TMPRSS2 が行えること、そして TMPRSS2 阻害剤がウイルスの侵入を食い止める。

- SARS ウイルスに対する抗体は、力は落ちるが新型コロナウイルスの感染を抑える。

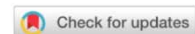
通常なら到底 Cell には掲載されないが、緊急にワクチンや、治療法を開発する上では、貴重なデータだということで掲載されたと思う。

この研究で示されているように、新しいコロナウイルスも細胞に接着するときに ACE2 を使っていることが確認されたが、この ACE2 は ACE がアンジオテンシン I を分解してアンジオテンシン II に変換し、血管収縮、ナトリウム代謝などを通して血圧上昇に関わるレニンアンジオテンシン系に関わるコトが知られてきた。すなわち、ACE2 はこのアンジオテンシン II をさらに短くするエンドペプチダーゼで、こうしてできたアンジオテンシン 1-7 は血圧抑制効果があることが知られている。実際、ACE2 がノックアウトされると、心不全になりやすく、さらに代謝異常がおこることが報告されており、コロナウイルス感染を ACE2 を核として眺め直すことは面白いかもしれない。

高血圧や糖尿病などの基礎疾患があると重症化すると一般的に片付けられるが、これはインフルエンザでも同じだ。しかし、新型コロナの場合子供は不思議と感染が少ない。これは私が勝手に考えているだけだが、ACE2 の発現分布や、スパイクの分解酵素 TRPMSS2 などの分布の違いを調べてみるのは面白い。

もちろん専門家も「ACE は臭うぞ」と感じているようだ。そこで最後に、中国武漢の北にある鄭州大学循環器内科の医師が Nature Review Cardiology に発表したコメントを簡単に紹介して終わろう (図2)。

COMMENT



COVID-19 and the cardiovascular system

Ying-Ying Zheng^{1,2}, Yi-Tong Ma³, Jin-Ying Zhang^{1,2} and Xiang Xie³

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infects host cells through ACE2 receptors, leading to coronavirus disease (COVID-19)-related pneumonia, while also causing acute myocardial injury and chronic damage to the cardiovascular system. Therefore, particular attention should be given to cardiovascular protection during treatment for COVID-19.

- MERS, SARS そして今回のコロナウイルス感染症では心筋炎や心不全の確率が高い。
- 今回のコロナウイルス感染で亡くなった中国人の12%は、新たに心臓障害が認められる。

- ACE2 は心臓にも発現しており、コロナウイルスは心筋に感染できる。
- SARS の患者さんの12年にわたる追跡で、感染から回復した68%の人が高脂血症、44%が何らかの新血管異常、そして60%が糖代謝異常にかかっており、ウイルス感染による様々なダメージは後々まで続く。
- たしかに新型コロナウイルス感染は高血圧の患者さんほど重症化するが、治療に使用される ACE 阻害剤については注意が必要。
- 抗ウイルス薬は心不全の原因になるので注意が必要。

これらの結果は、ACE2 ノックアウトマウスの結果とも一致して見える。すなわち、ウイルスがなにか ACE2 の機能を変化させている可能性はある。この論文ではコロナウイルス感染症一般に心筋感染の可能性があり注意が必要という以上の言明は避けているようだ。もちろん結果は臨床医にとっては重要な示唆だが、それ以外にも「ACE2 とコロナの関係はなんとなく臭うぞ、ひょっとしたら様々な臨床症状を説明できるぞ」と言っているのが感じられる。臨床例や病理例が報告されてきたら、私も老いた頭を巡らせてみよう。

いずれにせよ、混迷する政策も結局科学が後始末してくれると私は確信している。感染は止められなくても、それを普通の日常にできるのは科学だけだ。

1. 大澤謙三 より:

[2020年3月8日 5:57 午前](#)

内科の開業医です。この Cell の論文で驚いたのは、表題にある Clinically Proven Protease Inhibitor が Camostat だということです。日本では昔から術後逆流性食道炎や慢性膵炎の増悪予防に定番の薬として使われています。副作用も減多にありません。論文中的数据(Camostat による侵入阻害)もとても明白なものです。開発元の O 薬品では大騒ぎになっているのではないのでしょうか。「日本発の薬が世界を救うかも知れない」のですから。

適切なケアでインフルエンザの発症率が10分の1に

実際、歯科衛生士による口腔ケアを受けた人のインフルエンザの発症率が、本人や介護者だけから口腔ケアを受けた人の10分の1になったとの報告があります。

東京歯科大学名誉教授の奥田克爾氏は、2003年9月から04年3月にかけて東京都府中市の特別養護老人ホームのデイケアに通う65歳以上の高齢者98人に対し、歯科衛生士による口腔ケアと集団口腔衛生指導を1週間に1回実施しました。一方、別のデイケアに通う高齢者92人には、ご自分がいつもなさっているように口腔ケアをしてもらいました。

歯科衛生士による口腔ケアを実施したグループでは、ご自分で口腔ケアをしたグループに比べ口腔内の細菌数が減り、プロテアーゼとノイラミニダーゼのはたらきが低下していることがわかりました。

さらに、インフルエンザを発症した人は、ご自分で口腔ケアをしていたグループでは9人であったのに対し、歯科衛生士による口腔ケアを実施したグループでは1人でした。この研究結果は国内外の歯科領域の専門誌で発表され、NHKの情報番組「ためしてガッテン」(2006年2月放送)でも取り上げられるなど、大きな反響を呼びました^{1)2,3)}。

歯医者さんからのメッセージ

ご紹介した研究結果は、口腔衛生のプロである歯科衛生士が口腔ケアと口腔衛生指導を行ったことにより得られたものではありません。とはいえ、日ごろから適切な歯みがきや口腔ケアに努めていると、インフルエンザの発症率を10分の1に減らすことができる可能性が示された意義はとても大きいといえるでしょう。

インフルエンザ予防には、もちろんインフルエンザワクチンの接種、手洗い、うがいが大切ですが、適切な歯みがきや口腔ケアが意外なほど役立つことを知っておいていただきたいと思います。

備えあって憂いなし、かかりつけの歯医者さんで適切な歯みがきや口腔ケアの指導を受け、日ごろからお口の中を清潔に保つこともインフルエンザ対策の1つに加えていただければ幸いです。

神奈川県歯科医師会

■参考

1)奥田克爾ほか：平成15年度厚生労働省老人保健健康増進等事業、口腔ケアによる気道感染予防教室の実施方法と有効性の評価に関する研究事業報告書、地域保健研究会、東京、2004。

2)Abe S, Ishihara K, Adachi M, Sasaki H, Tanaka K, Okuda K. Professional oral care reduces influenza infection in elderly. Arch Gerontol Geriatr.2006 .43:157-64.

3)阿部修, 奥田克爾ほか：日本歯科医学学会誌：25, 27-33, 2006.

歯磨きでウイルス対策（新型コロナウイルスへの応用） 参考資料 2

歯みがきがウイルス感染予防に効果があります

就寝中は唾液が減り結果として口腔内の雑菌が増えます。その細菌が出す「タンパク分解酵素（プロテアーゼ）」が悪さをするというものです。

インフルエンザウイルスの表面には、タンパク質でできた突起（HA,NA）があります。この先端はU字形で、通常では特に悪さはしません。細菌が出す大量のタンパク分解酵素と出会うと、U字型が裂けて、先端が針状になって膜融合活性を示すようになります。その結果、インフルエンザウイルスは、わたしたちの正常な細胞に刺さり、細胞内に侵入して感染します。

また、新型コロナウイルスを含めたウイルスの口腔領域からの感染の流れがわかってきました。やはり主役は雑菌（特に歯周病菌）が出すタンパク分解酵素（プロテアーゼ）です。口腔内、鼻腔、咽頭（喉頭を含む）の粘膜の細胞にタンパク分解酵素（プロテアーゼ）が傷を作り炎症を起こさせます。そこにACE2受容体が現れ、それを利用しウイルスが細胞に入り大量に増殖します。

その後、ウイルスは細胞外に出てその他の細胞に再感染し悪化して行きます。そして大量に出るウイルスが気道から肺に入り肺の炎症部に感染し肺炎を起こし重症化します。この流れからタンパク分解酵素（プロテアーゼ）が作る炎症が少なければ感染防止につながり、また感染しても重症化が防げると考えられます。結論としてインフルエンザ、新型コロナウイルスでも就寝中の口腔内雑菌の繁殖を抑えることが感染予防につながると確信しています。

・理想のウイルス対策は徹底した歯磨きです、一例を紹介します

- 1、朝食、昼食、夕食後に歯ブラシと歯間ブラシあるいはフロス（糸）で適切に清掃する
- 2、その後、就寝直前に口腔内に残しても問題ないデンタルリンスで再度軽いブラッシングをして口腔内にリンスを残したまま就寝（就寝中の雑菌の繁殖を抑制）
- 3、朝、起きたらすぐうがい、歯ブラシをする

新型コロナウイルスへのエビデンス（論文および学術的考察）や情報はまだまだありませんがインフルエンザウイルス等への対策を応用して新型コロナウイルス感染から自分を守りましょう。

令和2年4月

大和市中央7-4-14 花咲ビル3F

046 264-1089

おおだち歯科医院 院長 大館 満