

## 第8回 新型コロナウイルス感染症と免疫機能の日内変動（腎臓病の食対策）

新型コロナウイルス感染症と診断された人の中では高齢者と基礎疾患のある方が重症化しやすいことから、対象者は比較的早期にワクチンの接種をしましたが、重症化した人のうちで致死率が最も高かったのは慢性腎臓病の患者でした。今回は新型コロナウイルス感染症の防御に関わる免疫機能の日内変動について、また時間栄養学からみた腎疾患患者の食事（塩分摂取）の工夫について話題にしたいと思います。

### 新型コロナウイルス感染症の重症化リスクと致死率

11月末現在の新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染者は非常に少なく、日本では集団免疫が獲得できていると思われるような状況ですが、ほとんどの専門家は年明けにも第6波が襲来することを予測しています。まだ東京2020オリパラ競技会の開催時期にデルタ変異株が猛威を振るった第5波コロナ禍のデータ解析が不十分ですので、アルファ変異株が中心だった第4波における感染者の詳細なデータを見たところ、感染後に重症化しやすい人の傾向がわかりました。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症化リスクとなる基礎疾患等には、慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD）、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、心血管疾患、肥満、喫煙があります<sup>1)</sup>。厚生労働省が開発した「HER-SYS」（注1）による全国の集計データでは、ほぼ第4波に相当する今年の4～6月の3か月間にSARS-CoV-2に感染して重症化した日本人の致死率は、上記の基礎疾患等を保有していない場合は全年齢で約0.7%（高齢者で約5.5%）でした。これに対し、基礎疾患等を有して重症化した人の致死率は明らかに高く、特に慢性腎臓病の患者では重症化した人の14.0%（65歳以上の患者では18.0%）が亡くなっていました。さらに、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、悪性腫瘍、免疫抑制、次いで、糖尿病、高血圧症、脂質異常症、肥満、喫煙の順に致死率が高い結果でした。因みに、これらの基礎疾患等はいずれも前回の第7回講座にお伝えした血栓症を発症する割合が高いことが知られています。

一方、死亡には至らなかったものの、入院した患者や特に重症化して集中治療室（ICU）での処置が必要になった患者に関しては、2020年1月から11月に感染した米国の28,000人のCOVID-19患者に対する医療記録データを用いて調べた日本人研究者による疫学研究<sup>2)</sup>が参考になります。報告によると、人

種間での違いは多少認められるものの、肥満（BMI=30 kg/m<sup>2</sup>以上）や2型糖尿病が大きな危険因子であり、特に65歳以上の男性の肥満者が2型糖尿病である場合は、ICUで対応する割合が65歳未満で肥満や2型糖尿病でない女性の約56倍という結果でした。また、東京都の発表でも、今年9月27日時点の死者2,883人のうち、50代以下は267人(9.3%)と少ないものの、男性が216人(81.0%)、女性が51人(19.1%)と男女間で大きな差が出ていました。さらに、都内の重症者数が最多(297人)となった8月28日の男女比も、男性が225人(75.8%)、女性が72人(24.2%)で大きな違いがありました。ホルモン分泌の違いで男性の方が内臓脂肪を蓄積しやすい傾向にあることに一因があると推測されています。

そこで、COVID-19患者のBMI（Body Mass Indexの略。肥満や低体重の指標に利用される体格指数）と人工呼吸器が必要となる割合との関連性について調べたフランス国内での追跡調査研究<sup>3)</sup>の結果についてお示しします（図1）。2020年2月末から4月初めにリール大学病院の集中治療を受けた同感染者のうち人工呼吸器を装着しなければならなかった患者の割合はBMIの増加に伴って高くなり、BMIが35 kg/m<sup>2</sup>以上の患者では25 kg/m<sup>2</sup>未満と比較して1.8倍になっていました。

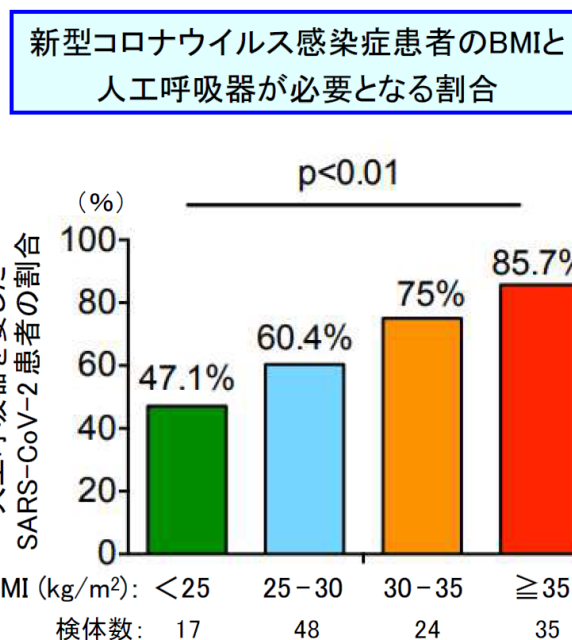


図1

Chetboun, M., et al.: High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation, *Obesity*, 28, 1195-1199 (2020) を改変

これらのことから、たとえ COVID-19 に感染しても重症化しないようにするためには、肥満の体質を改善し、肥満と関連性の深い様々な生活習慣病（基礎疾患）に陥らないようにすることが大切です。特に、中年以降の内臓脂肪の多い男性は、普段からバランスが良く、特に朝食には良質なタンパク質を摂取するなどの適切な食事をし、適度な運動と質の良い睡眠の確保を習慣化できるように努めたいところです。

**注1)** HER-SYS は新型コロナウイルス感染者等情報把握・管理支援システムのことです。全国統計の発表（全国に約 470 ある保健所単位での感染者データを基に、10 万人単位に換算した地域別の感染状況のデータ）を集計して 2021 年 4 月 15 日から公表を始めています。ここに示したデータは 2021 年 4 月 1 日から 2021 年 6 月 30 日までのデータ（感染陽性者 322,007 人）を集計し、年齢階級別に各重症化リスク因子の有病率を調査して各重症化リスク因子の致死率について検討したものです。なお、厚生労働省のホームページでは、「重症化リスクとなる基礎疾患等」として本文に下線を付けて記載した 7 項目と妊娠後期の計 8 項目を掲げていますが、HER-SYS の報告では「重症化リスク因子」として本文に波下線を付けて記載した 9 項目のデータが掲載されています。

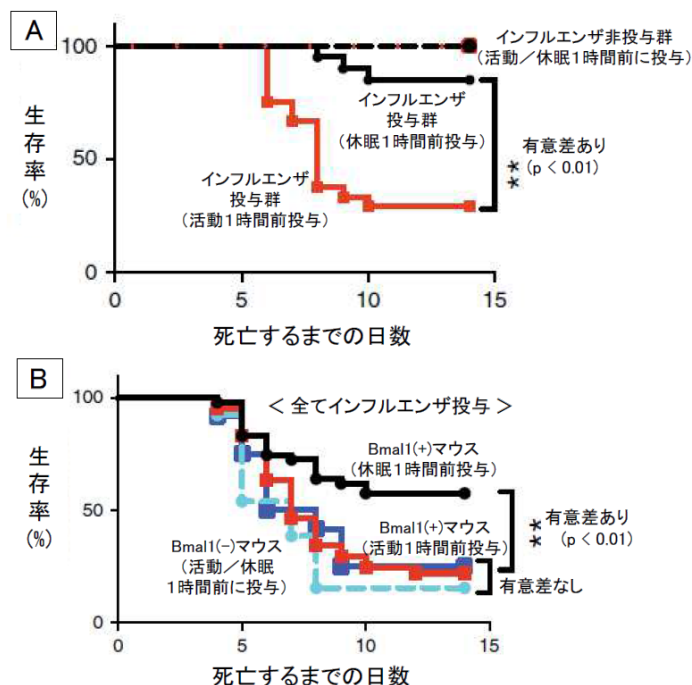
### 白血球細胞の概日リズムと免疫力の変動

血液中の白血球数は比較的短時間で顕著に増加しますが、それは炎症時や免疫活性を高める必要がある時に、骨髄や脾臓などにある貯蔵分が素早く動員されることや、寿命の短い好中球が直ちに造られることによります。また、定常状態でも白血球数には性差、年齢、生活環境、遺伝的背景などの大きな個人差があることが知られています。さらに、免疫細胞には分子時計（体内時計）が存在し、白血球細胞（単球やリンパ球など）には概日リズムが発生しています<sup>4)</sup>。従って、白血球の数は採血時刻によっても違いが現れます。実際に白血球は朝に少なく、最大になるのは夜中です<sup>5)・6)</sup>。すなわち、細菌やウイルスの侵入に対して免疫力が高まっているのは夜から就寝中であり、朝は防御能が少し低下している状態と考えられます。

新型コロナウイルスとサイズや性状が似ているインフルエンザウイルスをマウスの鼻腔内に活動前と就寝前に投与して生存率を比較した実験<sup>7)</sup>があります（図 2）。人の朝に相当する活動（部屋を暗くする）1 時間前に投与した場合の生存率は 15%で、人の夜に相当する就寝（部屋を明るくする）1 時間前投与の

生存率 71%より明らかに低い結果でした (図 2 A)。新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) でも同じ結果になるとは言い切れませんが、私たちがウイルス感染を防ぐためには免疫力が低下している起床後の体調管理が重要であり、夜が明ける前に起床するような超早起の高齢者は、行動する際に感染対策をしっかりと行う必要があるでしょう。一方、体内時計の *Bmal1* が働かないようにしたマウスを用いた場合 (図 2 B) は、就寝前の投与であっても生存率が 25%と低い結果でした。したがって、体内時計が正常に働かなくなる朝食を欠食するような食生活をしていると、ウイルスに感染しやすくなる可能性が考えられます。

インフルエンザウイルス投与時間と*Bmal1*発現の違いによるマウス生存率の差異



A : 実験期間を通して明期12時間と暗期12時間を継続、B : 投与数日前から24時間暗期の状態にして実験

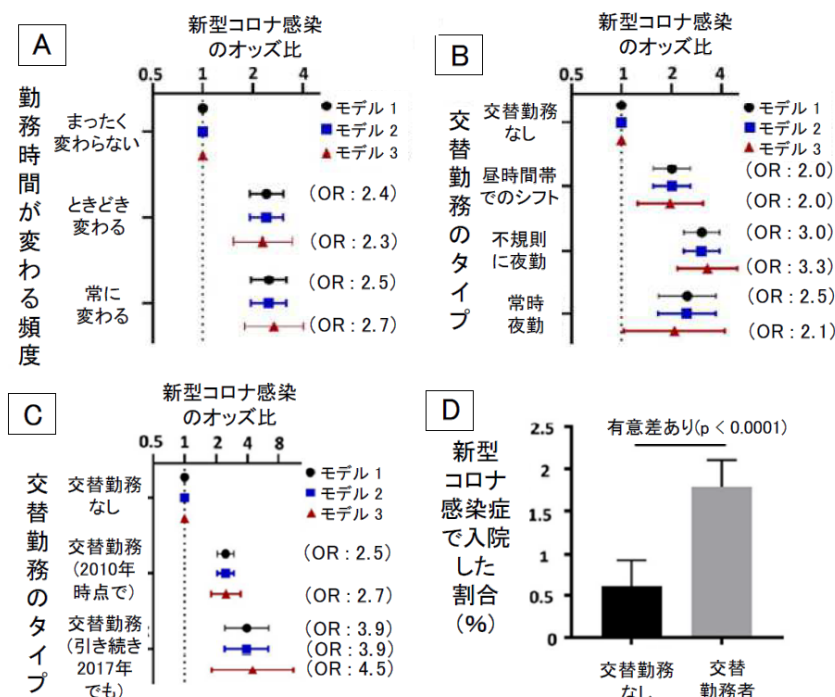
図2

Sengupta, S., et al.: Circadian control of lung inflammation in influenza infection, *Nat. Commun.*, 10, 4107 (2019)を改変

次に、シフトワーカーは SARS-CoV-2 に感染しやすい結果を明らかにした英国の報告<sup>8)</sup>について紹介します (図 3)。対象者はデータベースに記録されている 40~69 歳の 50 万人以上の人たちで、2006 年から 2010 年に働いていたときの職場の雇用形態で分類し、2020 年 3 月 16 日から 8 月 24 日までに SARS-CoV-2 に感染したかどうかについて調べたものです。シフトワーカーは一般の感染症に罹患しやすいことはすでに報告<sup>9)</sup>されていましたが、勤務時間帯が変わる頻度 (A) や交替勤務のタイプ (交替する時間帯の違い) (B) によって、SARS-

CoV-2 に感染する割合に差異のあることがわかりました。すなわち、仕事時間が固定の昼勤務者と比較した新型コロナ感染のオッズ比（注2）は、昼内でも定期的にシフトする者では2.0、不規則で夜に仕事が入る者では3.0、そして夜の常勤者でも2.5と高い結果でした。さらに、2010年から2017年まで交替勤務を続けている場合（C）は、バラツキは大きくなりますがオッズ比は3.9とさらに高くなりました。すべての職種でまとめた交替勤務者と交替勤務をしない人を比較すると（D）、交替勤務者はSARS-CoV-2に感染して病院に入院した割合が明らかに高い結果でした。

シフトワーカーは新型コロナウイルスに感染する割合が高い



モデル1：年齢と性で調整した場合、モデル2：モデル1に加えて睡眠時間で調整した場合、モデル3：モデル2に加えて喫煙歴、飲酒歴、体格指数、高血圧、糖尿病、循環器疾患、腎不全、肝疾患、喘息、慢性呼吸器疾患で調整した場合 OR:オッズ比

図3

Maidstone, R., et al. : Shift work is associated with positive COVID-19 status in hospitalised patients, *Thorax*, 76, 601-606 (2021)を改変

このように、仕事をする時間が不定期であると、例え昼間の時間帯であっても、新型コロナウイルスに感染する割合が高くなることから、交替勤務をされている方は注意が必要です。なお、この実験では睡眠時間や喫煙歴、飲酒歴、体格指数(BMI)、様々な疾患の罹患状態で調整したモデルでも比較していますが、調整項目が多くなるとバラツキが大きくなるものの、平均的な感染のオッズ比には大きな違いはありませんでした。

注2：オッズ比とは、ある事象の起こりやすさを比較するために利用される統計学的尺度で、ある事象が起きる確率（ $p$ ）とその事象が起きない確率（ $1-p$ ）の比、すなわち  $p/1-p$  のことです。例えば、ある事象が起きる確率が0.6(60%)であれば、起こらない確率は0.4(40%)になり、オッズ比は  $0.6/0.4$  の1.5になります。

## 感染症予防と食事（朝食摂取と免疫機能）

一般に、体内の免疫力は体温を上げたり、適度の運動をしたり、あるいは質のよい睡眠をとり、ストレスを減らして日々の暮らしに笑いを取り入れることなどによって高まることが知られています。また、エネルギーの摂取不足が蓄積すると、免疫能の指標になる末梢血中のリンパ球数が減少するという両者間の相関性が認められており<sup>10)</sup>、十分量のエネルギーをバランスの良い食事から摂取することは免疫力を保持するための基本です。さらに近年では、腸活と言われるように、腸内フローラ（腸内細菌叢）の環境を整える食材を摂取することで免疫機能が高まることが注目されています。今回は言及しませんが、時間栄養学の視点でも腸内細菌叢との関係で研究が進められています。実際に健常者の糞便を移植することでクローン病や潰瘍性大腸炎などの疾患を治療する試みも行われています。最近の研究では、悪玉菌や善玉菌を区別するのではなく、個々人に適した多様性のある腸内フローラを構築することに視点が向けられてきているようです。

さて、食事による免疫活性への影響はまだ十分に解明されていませんが、起床後の必ずしも高くない免疫力を改善し、また維持するために、食事の質と量を工夫するための取り組みが行われています。しかし、近年では低炭水化物ダイエットに傾倒して極端に糖質を減らす人が多くなり、エネルギー産生栄養素バランス（注3）から逸脱した食生活を送っている場合も見かけます。日本人が古来受け継いできたお米を主食とする食事は、消化・吸収が緩やかで腹持ちもよく、他の食品との相性が良いので自然と様々な食材を摂取することに繋がります。塩分の摂り過ぎにさえ注意すれば、免疫力アップに繋がるビタミンB1の供給源である穀類や豆類、発酵食品を利用する和食は大変優れており、現在はその価値が再認識されている状況です。コロナ禍の中で企画された「食育健康サミット 2020」（新しい感染症に負けないための日本型食生活の活用）<sup>11)</sup>で講師をされた本学の石田裕美教授のご講演「感染症予防と食事」の要旨を、一部抜粋して以下に紹介させていただきます。

「感染症予防には、感染症に対して免疫力を高めておくこと、すなわち栄養状態を良好に維持しておくことが重要です。それには、栄養バランスが取れる食事が基本であり、具体的には、BMI を指標として適切な体重の維持を指標として、エネルギー摂取量を調整すること、またエネルギー産生栄養素のバランスを保つことが、最優先です。最新の国民健康・栄養調査結果によれば、穀物エネルギー比率が40%を下回っており、感染症予防の点からも、ごはんを主食とした日本の伝統的な食事の良さを守り、実践することが大切です。」

なお、コロナ対策として健康食品を含む食材（ビタミンDを含む）の摂取を勧める広告がWEBなどに多数掲載されていますが、国としてその予防効果を認めたものは現時点ではないことをここにお伝えします（注4）。

**注3**：日本人の食事摂取基準（2020年版）によると、1～49歳の目標量（%エネルギー）は、男女で共に、タンパク質、脂質、炭水化物がそれぞれ、13～20%、20～30%、50～65%に設定されています。

**注4**：いくつかの食品・素材においては、新型コロナウイルス感染症に対する予防効果が検討されていますが、現時点ではいずれも予備的な検討であり、科学的根拠を示すまでには至っていません。（国立研究開発法人・医薬基盤・健康・栄養研究所のホームページ：国立健康・栄養研究所|新型コロナウイルスについて（[nibiohn.go.jp/eiken/corona/](http://nibiohn.go.jp/eiken/corona/)））

## 慢性腎臓病と食事

本稿の最初の部分で、慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease, CKD）の方は新型コロナウイルスに感染した場合に重症化しやすく、高齢者の致死率は基礎疾患保有者の中で最も高かったことをお伝えしました。ここではCKDの診断や病態、治療についての説明は省略しますが、日本で約1,330万人いるとされるCKDの患者は元々高血圧や糖尿病の持病があったり、肥満や脂質異常症、高尿酸血症といったメタボ系の異常を有していたりする場合が多く、加齢に伴う腎機能の低下も一因ですが、不健全な生活様式がCKDを発症する要因になっていることは周知の事実です<sup>12)</sup>。CKD患者の食事療法の基本は、食塩制限、タンパク制限、カリウム制限が中心です。しかし、食事が美味しくないと気持ちが塞ぎがちになりますので、うま味（グルタミン酸やイノシン酸、グアニル酸）を利用して満足感を高めることはとても大切です。だしを有効に使えば、塩分を減らせる

だけでなく、肥満の抑制にも繋がります。加えて、食塩を如何に上手く利用するかが調理をする際の決め手になりますので、時間栄養学からみた食塩摂取のタイミングについて考えてみたいと思います。

腎疾患において食塩を制限する目的は、塩分の排泄低下に伴う血圧の上昇を防ぐこと、そして腎血管系のさらなる機能低下を防ぐことにあります。それでは、塩分を摂取すると血圧が高くなるのは何故でしょうか。血中のナトリウムイオンが高くなると浸透圧が上昇して全身の細胞にダメージが及びますので、細胞内から血管内に水分が移動するからと言われています。しかし、血中のナトリウム濃度には腎臓の働き(排泄能や再吸収能)が大きく関わっていますし、それを調節するホルモンの増減によっても顕著に変わります。したがって、腎臓の機能と血圧に関連するホルモンに日内リズムが存在するならば、その増減する時間を考えて塩分摂取量を変えることは理にかなっています。すなわち、食塩を上手く利用するための秘訣の1つ目は、概日リズムが存在する腎臓の働きが高いときに塩味を食することです。腎臓は昼の時間帯はあまり活躍しませんが、夕方から夜間に掛けて機能が高くなってナトリウムイオンやクロロイオンの排泄を促進しますから、夕食には朝昼食よりも少し塩分の多い献立にしても血圧の上昇をさほど気にせずに済みます。

次にナトリウムの代謝に関わるホルモンの日内変動です。ここで、血圧の増減に密接に関わっているレニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系について解説します(図4)。ナトリウムイオンを介した血圧の上昇に関与しているのは、副腎で合成され血中に分泌される2種類のステロイドホルモン、ミネラルコルチコイドのアルドステロンとグルココルチコイドのコルチゾールです。

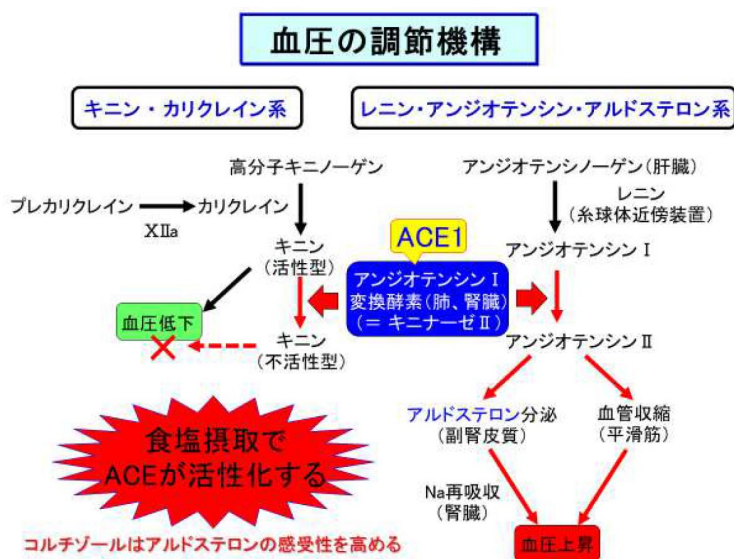


図4



特にアルドステロンは腎尿細管から排泄されるナトリウムを再吸収する働きをしているので、血中レベルが高くなると血圧が上昇します。図4に記載したように、アルドステロンの分泌はアンジオテンシンⅡ（本ペプチド自体にも血圧上昇作用がある）により高まり、その産生はACE1という酵素によってアンジオテンシンⅠから造られるので、ACE1活性が高くなると結果的に血圧が高くなります。そして重要なのが、この酵素は食塩によって活性化されることです。すなわち、食塩の摂取で血圧が高くなるのは、食塩→ACE1→アンジオテンシンⅡ→アルドステロンの経路を介した影響も多いと考えられます（注5）。加えてACE1（別称はキニナーゼⅡ）は、血圧低下作用を有するキニン（主にブラジキニン）を不活性化することによっても血圧を上げてしまいます。レニン（主に交感神経系の調節を受けるので朝に少し高くなりますが、それ自体に日内変動はなく、またアンジオテンシンⅡやACE1にも日内リズムは存在しません。しかし、アルドステロンの血中濃度には明確な概日リズムがあります<sup>13)</sup>（図5A）。ここで、2つ目のポイントは、夕方から夜間においてアルドステロンの血中レベルが低くなるのを標的にすることです。腎臓の機能を意識したのと同様に、夕食時であれば塩分（ナトリウム）を多目に摂取しても血圧が上昇し難いためです。また、RAA系に関わるもう1つのホルモンであるコルチゾール（第7回講座で、朝方にかけて顕著に増加することをお伝えしました）はアルドステロンの感受性を高めるので、やはり概日リズムが存在するコルチゾールの血中レベルが低い夕食時（図5B）は、血圧上昇への影響が少なく、食塩を利用しやすい時間帯でと言えます。

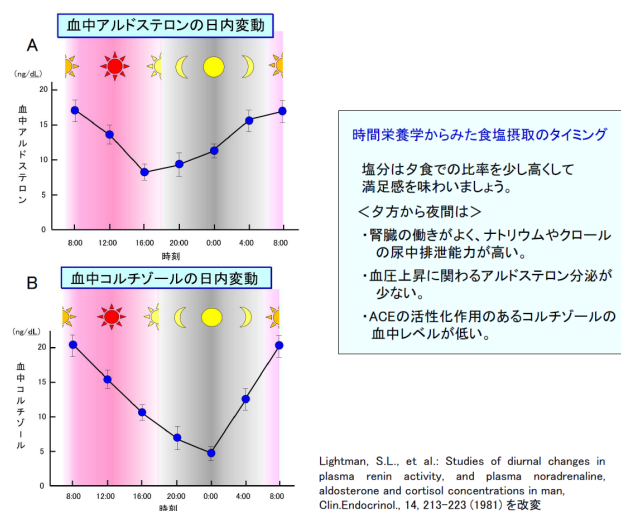


図5

Lightman, S.L., et al: Studies of diurnal changes in plasma renin activity, and plasma noradrenaline, aldosterone and cortisol concentrations in man. Clin.Endocrinol., 14, 213-223 (1981) を改変

なお、日本人の食事摂取基準(2020年版)では、高血圧および慢性腎臓病(CKD)の重症化予防を目的とした塩分摂取量を1日6.0g未満に設定していますが、現状では男女の平均で毎日約10gを摂取しています。常に塩分制限を考えるのは難しいので、CKDの患者に限らず、時間栄養学の視点から、多くの国民がうま味を利用した塩分控え目の和食を大切に、塩分の比率を少し高くした夕食で満足感を味わうのはいかがでしょうか(注6)。

注5: ACE1活性を阻害する薬とアンジオテンシンの受容体を介した働きに拮抗する薬(Angiotensin II Receptor Blocker, ARB)は、どちらもアンジオテンシンを介した血圧の上昇を抑える降圧薬として世界中で利用されています。因みに、アンジオテンシンIとIIの代謝に関わるACE2の受容体は、SARS-CoV-2が細胞内に侵入する際にウイルスのスパイクタンパク質と結合する受容体です。

注6: 食塩に対して感受性の高い人と低い人がいます。その割合は報告により異なりますが、日本人では感受性の高い人が半分以下程度で、高血圧の人の中では40%程度いると言われていています<sup>14)</sup>。食塩に感受性の高い人は食塩の摂取量が血圧上昇に直結しますので、その影響が大きい訳ですが、非感受性高血圧の人は血管が収縮するタイプで、食塩摂取制限をしてもその効果は高くありません。高血圧対策はタイプによって異なるので、本来であれば自分がどちらのタイプなのかを知った上で対応すべきです。ただし、塩分過多は様々な疾患の原因や悪化に関わりますので、非感受性であっても摂り過ぎは良くありません。

## 参考文献

- 1) 新型コロナウイルス感染症版(COVID-19)診療の手引き・診療の手引き・第4.2版(2021)
- 2) Ando, W., *et al.*: Impact of overlapping risks of type 2 diabetes and obesity on coronavirus disease severity in the United States, *Scientific Reports*, **11**, 17968 (2021)
- 3) Chetboun, M., *et al.*: High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation, *Obesity*, **28**, 1195-1199 (2020)
- 4) Nguyen, K.D., *et al.*: Circadian gene *Bmal1* regulates diurnal

- oscillations of Ly6C(hi) inflammatory monocytes, *Science*, **341**, 1483-1488 (2013)
- 5) Abo, T., *et al.*: Studies on the bioperiodicity of the immune response. I. Circadian rhythms of human T, B, and K cell traffic in the peripheral blood, *J. Immunol.*, **126**, 1360-1363 (1981)
  - 6) Born, J., *et al.*: Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells, *J. Immunol.*, **158**, 4454-4464 (1997)
  - 7) Sengupta, S., *et al.*: Circadian control of lung inflammation in influenza infection, *Nat. Commun.*, **10**, 4107 (2019)
  - 8) Maidstone, R., *et al.*: Shift work is associated with positive COVID-19 status in hospitalised patients, *Thorax*, **76**, 601-606 (2021)
  - 9) Mohren, D.C., *et al.*: Prevalence of common infections among employees in different work schedules, *J. Occup. Environ. Med.*, **44**, 1003-1011 (2002)
  - 10) 東口高志 (編著): 栄養障害が生体におよぼす影響は?、救急・集中治療、総合医学社、**18** (2007)
  - 11) 石田裕美、食育健康サミット 2020 『新しい感染症に負けないための日本型食生活の活用』、講演 3 「感染症予防と食事」、2020 年 12 月 15 日オンライン開催
  - 12) Michishita, R., *et al.*: The Association Between Unhealthy Lifestyle Behaviors and the Prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) in Middle-Aged and Older Men, *J. Epidemiol.*, **26**, 378-385 (2016)
  - 13) Lightman, S.L., *et al.*: Studies of diurnal changes in plasma renin activity, and plasma noradrenaline, aldosterone and cortisol concentrations in man, *Clin. Endocrinol.*, **14**, 213-223 (1981)
  - 14) Kawarazaki, W. and Fujita, T.: Kidney and epigenetic mechanisms of salt-sensitive hypertension, *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 350-363 (2021)