

新型コロナウイルス感染症

30の疑問

松井英男著
Hideo Matsui



はじめに

令和2年1月14日、中国武漢からの帰国者によってわが国にもたらされた新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、2月のダイヤモンド・プリンセス号の集団感染、海外からの第2波を経て市中感染の様相を呈しています。1月23日の中国武漢市の都市閉鎖の様子を、どこか対岸の火事のようにみていた私は、次第に明らかになってくる状況を知るにつれ、これはただ事ではないという思いを強くしました。その後この疾患はヨーロッパから米国へと拡散し、3月12日には世界保健機構(WHO)からパンデミック宣言が、4月7日には首都圏に緊急事態宣言が出されたのは記憶に新しいところです。そして現在もなお、世界中で感染者数は増加の一途をたどり、死者数も増え続けています。

感染症を克服し、心臓・脳血管疾患をある程度コントロールした現代社会は、高齢化社会への道を歩んでいますが、そのような時代における次なる目標は癌の克服でした。しかし、新型コロナウイルスの出現は、そんな私達に、かつてのペスト、スペイン風邪などの蔓延で人々が感じた恐怖を、再び現代に蘇らせたのです。コロナウイルス感染症との戦いは、これまでも重症急性呼吸器症候群(SARS)や中東呼吸器症候群(MERS)などがありましたが、幸い我が国でこれらの病気が蔓延することはなく、なんとなく喉元を通り過ぎてしまいました。このことで、逆に私達は新しい感染症への対策を考えるチャンスを失うことになり、現在の社会的な動揺や混乱を生む原因となっています。

当たり前の日常が崩れ去るのは、いとも簡単なことなのです。

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は今までにない感染力の強さと、一部の人を重症化させるという不思議な特徴をもつウイルスです。未知の敵と戦うためには、まず相手を知ることと、相応の武器を持つ必要があります。世界中から発信されている基礎研究や臨床報告などから、おぼろげながらウイルスの脅威が明らかになってきました。ただ、残念なことに我々はまだそれと戦う武器を手にしていません。

この著書の元になっているのは、東京での感染者が急増し、緊急事態宣言

が出されて間もない4月15日から、外出自粛や休業要請がまだ続く5月23日までに川崎高津診療所のホームページに掲載された「COVID-19 Q&A」という企画でした。これは、新しいウイルス感染症に関して疑問に思った30の項目に対し、私なりに回答を出してまとめてみたものですが、単に論文を渉猟して紹介するだけではなく、この疾患の全体像が見渡せるように、なるべくわかりやすく解説したものになっています。今回は、これを5章の内容に分けて編集しなおし、ホームページで公開した時には不十分であった参考文献をできるだけ掲載するようにしました。もちろん内容については完全なものではなく、ところどころ間違いや古いところもあるかもしれません。しかし、これはあくまで現時点での当院の見解であり、ウイルスと共存する新しい社会でのみなさまの参考にしていただければ幸いです。

目次

はじめに	2
------	---

第1章 新型コロナウイルスについて

1) 新型コロナウイルスはどこからきたのでしょうか？	6
2) ウイルスは変異するのでしょうか？	8

第2章 新型コロナウイルス感染症の病態と診断

3) 感染はどうやって起こるのでしょうか？	11
4) 確定診断するにはどんな方法がありますか？	13
5) 検査法の最新情報はありますか？	14
6) 普通の肺炎との違いはなんのでしょうか？	15
7) 消化器症状にはどんなものがありますか？	16
8) 神経症状が出ることはありますか？	17
9) 注意すべき症状にはどんなものがありますか？	18
10) 小児は感染しにくいのでしょうか？	19
11) 急速に重篤化する場合があるのはなぜでしょうか？	21
12) 感染すると重症になるリスクが高いのは？	22
13) 無症状から重症者まで病状に差があるのはなぜですか？	25

第3章 新型コロナウイルス感染症の治療

14) 治療薬はあるのでしょうか？	28
15) 結局どの治療薬が良いのでしょうか？	30
16) ワクチン開発の現況はどうでしょうか？	31
17) VHH抗体とはなんですか？	33
18) イベルメクチンは効果があるのでしょうか？	35
19) オンライン診療は可能でしょうか？	36
20) がん治療はどうしたらよいのでしょうか？	38

第4章 感染を防ぐために

- 2 1) 消毒はどうすればよいか？ 40
- 2 2) マスクは必要ですか？ 42

第5章 疫学的考察

- 2 3) 人との接触を 80%減らすのはなぜ？ 43
 - 2 4) 今後の感染者数の推移は？ 44
 - 2 5) BCG は感染予防に役立っていますか？ 45
 - 2 6) 川崎市の現状はどうでしょうか？ 46
 - 2 7) 肺炎による死亡者は増えたのでしょうか？ 49
 - 2 8) 肺炎による超過死亡について（2 7の補足） 51
 - 2 9) 緊急事態宣言はいつ解除されるのでしょうか？ 53
 - 3 0) 感染者数と死者数の動向は？ 57
- おわりに 61

第 1 章

新型コロナウイルスについて

1 新型コロナウイルスはどこからきたのでしょうか？

2019 年の 12 月 12 日、中国湖北省武漢の海鮮市場で働く 62 歳の男性からはじまったとされる新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、SARS のような重篤な肺炎を引き起こしました。武漢金銀潭病院の 7 症例の検討から原因が新型コロナウイルス(2019-nCoV)であることを解明し、おそらくはコウモリ由来ではないかという論文を、中国科学院武漢病毒研究所の Zheng-Li Shi (石正麗) らが世界的に有名な科学雑誌 Nature 誌に投稿したのが 2020 年 1 月 20 日でした¹⁾。それとは別に、41 歳の海鮮市場に関係のある患者が、2019 年 12 月 26 日に重症肺炎で武漢中心医院に入院し、その原因が新型コロナウイルス(WHCV)であるという発表を、上海復旦大学の Yong-Zhen Zhang (張永正) らが同じく Nature に投稿したのは 2020 年 1 月 7 日でした²⁾。この論文は 1 月 28 日に採択され (石らは 29 日)、両者とも 2 月 3 日にオンラインで発表されました (張らの掲載が先になった)。これが世界で最初の新型コロナウイルス(現在は SARS-CoV-2)の報告で、中国国内での先陣争いのデッドヒートが感じられます。

このように、最初の報告例の患者は、なんらかの形で「海鮮市場」と関与しており、野生動物の生肉の売買をしていることと関連があるとされました。ウイルス自体は、その遺伝子解析から「コウモリ」のウイルス(RatG13)に近く、全遺伝子の 96%ほどが似通っています^{1),2)}。遺伝子のサイズは 30kb (3 万塩基対) ほどなので、それでもアミノ酸 400 個分の違いがあるわけです。これを人工的に作り出すことは困難で、コウモリからヒト、あるいは何らかの中間宿主を経て感染を繰り返すうちに変異が起こったものと考えの方が自然です。なお、2002 年に流行を見せた SARS コロナウイルス(SARS-CoV)とは 79.5%の相同性がありました^{1),2)}。また、特定の領域に限って言うと、「センザンコウ」との相同性が高い領域があり³⁾、これが中間宿主とも考えられています。

さて、SARS-Cov-2 の遺伝子情報が集まるにつれて新たな事実が浮かび上が

りました。それは、感染を繰り返すごとに遺伝子に変異し、それをたどることで発生地域でのウイルスの特徴を捉えることができるようになったのです。武漢での最初のもは L 型と呼ばれる種類でしたが、急速に広まることで武漢以外の地域や 2020 年 1 月以降では、S 型が 40%弱を占めるようになりました⁴⁾。このように、ヒトからヒトへの感染を繰り返すうちに遺伝子変異を起こしていることがわかりましたが、この変異と病状との関連はまだ解明されていません。これにはウイルスの変異率、複製の効率、宿主の免疫状態などが関与するからです。いずれにしても、このウイルスは感染力が強く、そのひとつの理由として表面の S タンパクと肺胞の細胞にある ACE2 との親和性が SARS-CoV に比べて強いことがわかっています⁵⁾。

その後の研究で、世界中の SARS-CoV-2 の遺伝子解析から、コウモリからヒトに感染したのはある程度前で、そこから B(武漢), A, C(ヨーロッパやアメリカ)のタイプに分かれて世界中に広まっていったことがわかりました⁶⁾。武漢での感染拡大が始まる前から SARS 関連コロナウイルスが発生していたのです。したがって、まだ COVID-19 を発症していない（と思われる）人の中にも不顕性感染やすでに感染している人がいる可能性があります。いずれにせよ、コウモリ（ないしは他の動物）とヒトとが接点を持たなければこのような感染症は発生しなかったはずで

日本では、はじめダイヤモンド・プリンセス号や中国武漢からの観光客によってウイルスがもたらされました。そして、第 2 波として海外渡航者からの感染とその家族の感染が続き、現在は感染経路が不明な市中肺炎の様相を呈しています。日本での遺伝子配列のクラスターごとの解析によれば、はじめは武漢のウイルスが日本固有のものに変異し一旦は収束したものの、海外渡航からの第 2 波により米国や EU 由来のウイルスによる感染拡大が続いていることがわかっています⁷⁾。

アイスランドでは、はじめは海外旅行者とその家族に端を発して国内での感染が拡大しましたが、大規模な PCR 検査に加えてクラスターごとのウイルス遺伝子配列をとことん調べました。その結果、クラスターが大きくなるとその中での変異が起ることや、海外渡航によりその国で流行しているウイルスが国

内に持ち込まれ伝播していくことがわかりました⁸⁾。

文献

- 1) Zhou P et al. Nature 579:270-273, 2020 doi:10.1038/s41586-020-2012-7
- 2) Wu F et al. Nature 579:265-269, 2020 doi:10.1038/s41586-020-2008-3
- 3) Andersen KG et al. Nature Medicine 26:450-2, 2020
doi:10.1038/s41591-020-0820-9
- 4) Tang X et al. National Science Review 2020 doi:10.1093/nsr/nwaa036
- 5) Shang J et al. Nature 581:221-224, 2020 doi:10.1038/s41586-020-2179-y
- 6) Forster P et al. PNAS 2020 doi:10.1073/pnas.2004999117
- 7) genome-2020_SARS-Cov-MolecularEpidemiology.pdf
- 8) Gudbjartsson DF et al. NEJM April 14, 2020 nejmoa2006100.pdf

2 ウイルスは変異するのでしょうか？

第1章1でSARS-CoV-2がどこから発生してどうやって世界中に広がっていったかを解説しました。その中で、中国のTangらの報告¹⁾を引用して武漢オリジナルのL型とその他の地域でのS型という変異について紹介しました。この結果だけでは変異と病原性の違いはわからず、変異の詳細を見るとほとんどが塩基レベルの変化でアミノ酸までの変化は少なかったとの結果でした。ところが時間が経ち、世界中にウイルスが蔓延すると変異の情報量も蓄積してきました。ネット上では世界中から集められたウイルスの遺伝子情報をGISAIDから提供を受け公開しているサイトNextStrain²⁾があつて5月9日現在5,014種類の遺伝子情報が掲載されています。その情報をもとに、経過時間（横軸）と変異数（縦軸）ということで見ると、武漢ウイルスから世界中へと変異を伴いながらウイルスが拡散している状況がわかります（図1）。左下の紫色がオリジナルに近いもので右上になるに従い、赤色（米国）や緑色・黄色（ヨーロッパ）が増えています。日本では、現在はこの米国やヨーロッパ株の感染が問題になっています。

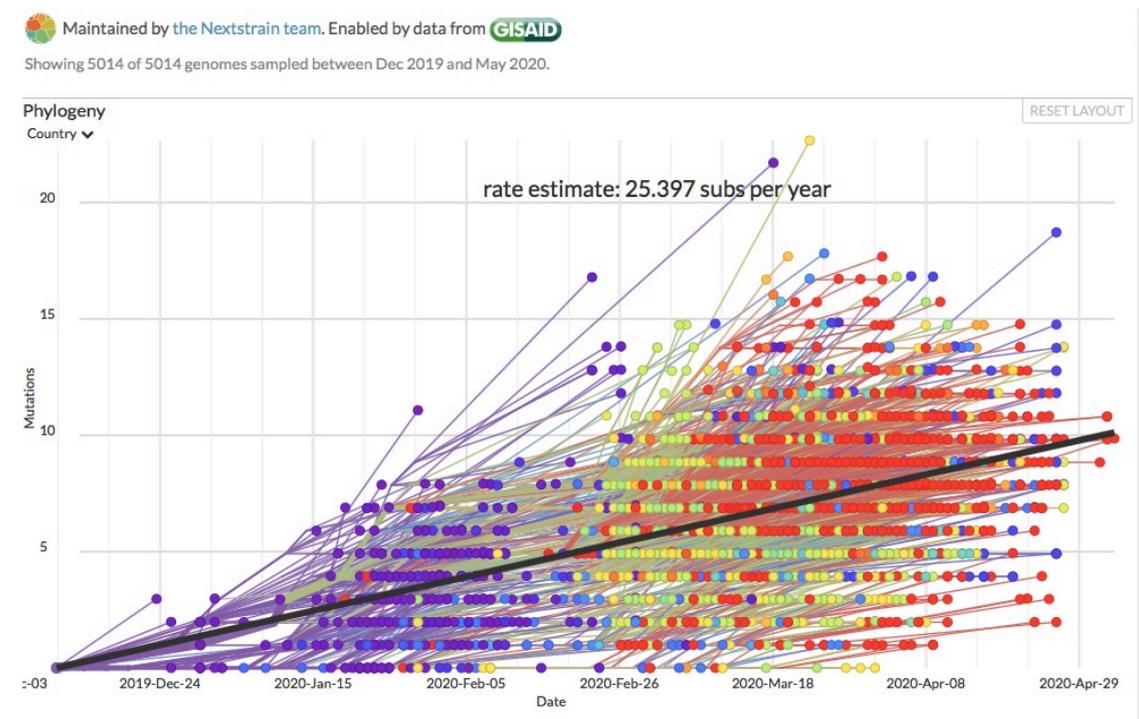


図1 新型コロナウイルスの変異 (NextStrain²)より転載)

これをもとに、ウイルスの変異のスピードをみると平均して 25.4 塩基/年ということがわかり、これはだいたい 2 週間に 1 個の塩基レベルでの変化ということになります。もちろん、武漢由来やヨーロッパの中には 20 個近い変異をきたしているものもあります。

最近イギリスの Balloux らのグループは、7,666 のウイルスゲノムを解析し、198 個の頻度の高い変異を同定しました³⁾。それによれば、アミノ酸レベルの変化が 80%を占め、部位としては、最初の Orf1ab の中の Nsp6, 11, 13 をコードする部位や S 領域 (スパイク) に多いことがわかりました。とくに前者は CD4+ や CD8+ といった免疫を認識する部位であり、S 領域は侵入に関する部位なので、そこに変異が加わることで感染しやすくなる可能性があります。しかしながら、現在のところ病状との関連は不明とされ、ワクチン開発の点からも継続的なモニタリングが必要とされました。

さらに、このグループでは遺伝子解析より、最初のヒトへの感染 (すなわちコウモリか中間宿主からヒトへの感染時期) が 2019 年 10 月 6 日から 12 月 11 日の間という推測をしています。そうすると、中国武漢での発生以前からヒト

への感染が始まっていたこととなります。

文献

- 1) Tang X et al. National Science Review 2020 doi:10.1093/nsr/nwaa036
- 2) <https://nextstrain.org>
- 3) Dorp L, Acman M, Richard D et al. Infection, Genetics and Evolution 2020
doi:10.1016/j.meegid.2020.104351

第2章

新型コロナウイルス感染症の病態と診断

3 感染はどうやって起こるのでしょうか？

「感染」の成立には3つの要素があります。それは、1) 感染源がある 2) 感染経路を経て体内に侵入する 3) 宿主の感受性がある（ウイルスが体内で増殖する）です。まず、感染源ですが、はじめはコウモリ由来だったウイルスが変異をしてヒトに感染するようになり、SARS-CoV-2 となってヒトからヒトへ感染を起こしたものが新型コロナウイルス感染症（COVID-19）で、発症すると肺炎を引き起こします。したがって、感染源はこのウイルスをもっているヒトということになります。感染経路は、ヒトからヒトへの伝播であり、咳嗽やくしゃみによる唾液の飛沫、ウイルスが付着したものへの接触（手）、さらには小さい飛沫（飛沫核やエアロゾル）を直接吸い込むことによる感染が考えられます。このため、感染者との接触（触れたものを含む）を避けること（あるいは距離をとること）で1)、2)までは防ぐことができます。ウイルスの侵入経路は、目、鼻、口（とくに舌）などの粘膜です。唾液が混じる飛沫は比較的粒子が大きいので重力の影響で近距離に落下します。この場合は距離が近くないと感染が起きません。また、感染者がマスクをしていると飛沫の量のある程度減らすことができますが、ここで厄介なのが小さな飛沫です。これは呼吸をするだけでも放出され、会話ではさらに多くなります。マスクは周囲からの空気の流れがあるので感染を完全には防げません。小さな粒子は地上に落下せずに空中を漂い、条件によっては遠くまで運ばれ、長い時間感染性が残る可能性があります。さらに、比較的大きな粒子は鼻や口でとどまりますが、小さな粒子は拡散により肺胞にまで到達します。3)の肺炎を発症するかどうかは、ウイルス量や感染者の免疫状態に左右されます。

このように侵入したウイルスは、細胞に付着するのですが、エンベロープという衣の表面にスパイク（棘のようなもの）をたくさん持っていて、それを介

して細胞の中に侵入します。この際、ウイルスの膜と細胞の膜との融合が起きるのですが、そこに関与する分子として、ACE2, TMPRSS2, CD147, Furin に加えタンパク分解酵素なども含まれており、多様な侵入形式を持っている点が特徴です。細胞の中に侵入すると、ウイルスの遺伝情報（SARS-CoV-2 の場合は RNA）を放出して、これが鋳型となって直接たんぱく質を合成します。次に RNA を複製し、さらにエンベロープという衣を作って細胞から出て行きます(図 1)。

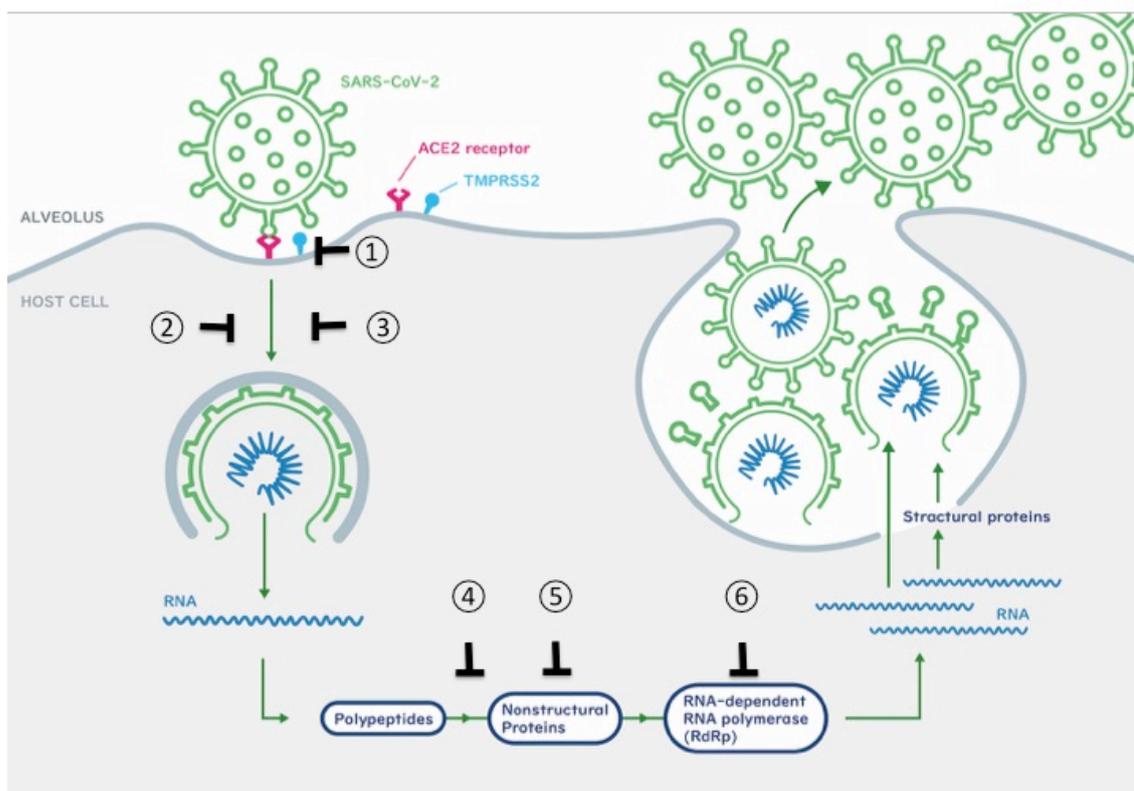


図 1 SARS-COV-2 の肺胞上皮細胞への感染

(グラフィックデザイン mijelab)

また、ターゲット臓器は肺だけではなく、重症化すると血中に入っている様々な臓器に運ばれ、脳（髄膜）、心筋、消化器、腎臓、赤血球（ヘモグロビン）、白血球（T 細胞）などへの感染がおこる可能性があります（第 2 章 11）。

コメント このように、主として ACE2 を介した多彩な侵入形式、肺だけではないターゲットが SARS-Cov-2 の特徴であり、恐ろしいウイルスである所以です。

4 確定診断するにはどんな方法がありますか？

現在確定診断として行われているのは、「鼻咽頭拭い液」を用いた PCR 検査です。これは、ウイルスの RNA の存在を直接証明するものですが、検査に手間がかかることや、感度が 70%程度なので、陰性だからといって必ずしも感染を否定できないことが問題です。これは、検体の採取の問題（鼻から咽頭まで棒のようなものを通して採取する必要があります）もあるかと思われませんが、このためには気管支鏡による肺胞洗浄(BAL)が必要な場合もあります¹⁾。PCR 検査で陰性とされた患者が再び肺炎をおこすのはこのためと思われ²⁾。また、病態にもよりますが、血液、糞便、唾液などからも検出されることがわかっています。とくに、咳嗽をしたあとの唾液からの検出率は 90%以上あり³⁾、負担が少ない新たな診断法（自己採取法）として注目されています。

インフルエンザの診断の時のように、鼻からの検体を溶液に入れてたらすだけですぐに結果が出る方法はないのでしょうか。このためには、ウイルスの一部のタンパク質（表面の S タンパクなど）に対する抗体をクロマト紙に固定させておいて、検体に含まれるウイルスそのもの（抗原）と反応させる必要があります。この抗体の作製にはまずたんぱく質を大量に作製し、動物を免疫させてハイブリドーマ（抗体を大量に作る細胞）を作る必要があるため、このようなキットができるのには時間を要します。しかし、現在「ファージ ディスプレイ ライブラリー」という技術により、抗体を迅速に見つけて量産する方法があります。中国の研究者はこの方法によりすでに診断キットを開発して臨床試験に入っています⁴⁾。また、国内でも横浜市立大学梁教授らのグループは、ウイルスのヌクレオカプシドの mRNA からタンパクを大量に作る系をもちいてマウスを免疫し抗体を作製するのに成功しています⁵⁾。

血液を用いた診断方法もあります。これは、ウイルス感染が起きたことを示す間接的な方法で、血中にウイルスに対する抗体（IgM, IgG）があるかどうかを検出します。すでに、いくつかのキットが国内でも販売されています⁶⁾。また、抗体検査は発症してから IgM でも 1 週間程度 IgG では 2~3 週間程度立たないと陽性反応がでず、キットによっても感度が異なることが問題です。このため、急性期の診断には不向きで、病状の推移をみるのに適しているでしょう。また、

米国では感染者の 50 倍以上もの抗体保有者がすでに存在する地域（カリフォルニア州サンタクララ群）もあると言われていています⁷⁾。さらに、抗体があることが再感染を防ぐことにならない可能性も指摘されており、今後の検討を要します。

文献

- 1) Wang W et al. JAMA. March 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786
- 2) Yao XH et al. Cell Research 2020 doi: 10.1038/s41422-020-0318-5
- 3) Xu R et al. Int J Oral Sci 2020 doi:10.1038/s41368-020-0080-z
- 4) Wu Y et al. bioRxiv 2020 doi: 10.1101/2020.03.30.015990 (pre-print)
- 5) https://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/news/d0md7n0000008e7w-att/presssrelease_20200309ryo_01.pdf
- 6) <https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/column/16/100400036/051500009/>
- 7) Bendavid E et al. bioRxiv 2020 doi:10.1101/2020.04.14.20062463

コメント 抗体検査では感度の差があるため、どのキットを用いるかで結果が左右されます。最近、日本でも大規模な調査が行なわれています（第 3 章 20）。

5 検査法の最新情報はありますか？

COVID-19 の確定診断にはいくつか方法があることを以前に（第 2 章 4）お話ししました。いまだに PCR にこだわっている日本ですが、ついに国立感染症研究所による SARS-CoV-2 抗原検査キット¹⁾（抗体ではありません）が富士レビオより発売になりそうです（4 月 27 日現在 PMDA に承認申請）。これによって、従来のインフルエンザの検査のように、検体を溶液にとかし、クロマト用紙に垂らせば 15 分ほどで結果が出るようになります。ほかのコロナウイルスとの交差反応などの検討は済んでいるはずですので、これは画期的な検査です。

また、最近カリフォルニア大学が開発した CRISPR-Cas12 による方法²⁾もウイルス RNA の特定領域を肉眼的にバンドとして検出する方法ですが、40 分以

内の検査で感度 95%、特異度 100%を達成しており、有望ではないかと思いません。

文献

1) 現在、エスプライン® SARS-CoV-2 として販売中

<https://www.fujirebio.co.jp/products/espline/sars-cov-2/index.html>

2) Broughton JP et al. nature biotechnology 2020

doi:10.1038/s41587-020-0513-4.

6 普通の肺炎との違いはなんですか？

COVID-19 の肺炎の特徴は、ウイルスが下気道に到達し、細気管支や肺胞上皮細胞に感染することです。とくに、II 型肺胞上皮細胞に感染するとどうなるのでしょうか。この II 型細胞は、主として肺胞内腔の潤滑油ともいえる「サーファクタント」という物質を分泌する細胞で、これによって肺胞の表面張力が軽減し、伸縮できるようになります。ウイルス感染によりこの分泌が減ると肺胞が虚脱してしまい、その脇にある毛細血管との間で十分なガス交換ができなくなります。この状態が限局的なうちは、患者は呼吸困難を感じませんが、密かに低酸素血症が進行することになります。一方で、局所の免疫反応がおきてリンパ球やマクロファージが集まって補体などが活性化すると、ARDS のようなサイトカインストーム¹⁾が生じ、肺胞細胞が直接破壊されると、肺胞の中には浸出液や細胞の残骸が蓄積します。それに加えて血管内皮細胞²⁾や赤血球自体³⁾も攻撃を受けるため、局所免疫の低下や、過凝固の状態から血管内に血栓がたまり血流障害もおきます⁴⁾。この様な多様な病態が肺の広範囲に及ぶと重篤な状態に進展すると考えられます。

文献

1) Coperchini F et al. Cytokine and Growth Factor Reviews

doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.003

2) Varga Z et al. The Lancet doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5

3) Liu W et al. Covid 19-2020004-13-EN2.pdf

4) Barnes GD et al. Journal of Thrombosis and Thrombolysis
doi:10.1007/s11239-020-02138-z

7 消化器症状にはどんなものがありますか？

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の特徴として、細胞に侵入する際に宿主の ACE2 (アンギオテンシン変換酵素 2) を利用しますが、これが発現している組織は全身にあり、呼吸器では下気道の肺胞 2 型細胞であることは先に述べた通りです。一方で ACE2 は、消化器にも存在し、口腔 (舌、唾液腺)、小腸 (回腸) から大腸で発現が認められ¹⁾、とくに小腸ではアミノ酸の吸収に重要な働きを持ち、腸内細菌叢を維持していることがわかっています²⁾。ACE2 をノックアウトすると重篤な下痢を引き起こすので²⁾、新型コロナウイルスが感染すると、同じような症状がでることが予想されます。

下痢を起こすウイルス (腸管ウイルス) としてロタウイルス、ノロウイルス、アストロウイルスなどが知られていますが、これらは皆レインコートに相当するエンベロープを持たないカプシド (タンパク質の殻) がむき出しのウイルスです。そのため、厳しい腸内環境 (胃液や胆汁などの消化液) をくぐりぬけて感染を引き起こします。コロナウイルスはエンベロープがあるので酸性条件や胆汁の界面活性作用には弱いはずですが、しかし、腸内コロナウイルスとして最近話題の豚伝染性胃腸炎ウイルス (TGEV)³⁾はこの厳しい環境を、1) S タンパクに糖鎖をつける、2) 低い pH や消化液に対する耐性をつける、3) ムチンと強固な結合をする、ことなどによって克服していることがわかっており、SARS-CoV-2 もその可能性があります。

中国からの初期の報告⁴⁾では、COVID-19 の消化器症状の発現は 2-10% と低く、腹痛、下痢、嘔気や嘔吐などが主な症状でした。その後の検討では、この頻度は増し、東アジア 4,000 例以上の検討⁵⁾では 20% 程度あり、糞便からも 50% で RNA が検出されることがわかってきました。このことから、糞口感染の可能性が指摘されています。他のコホート研究 (武漢)⁶⁾では 50% 以上の報告があ

り、退院後も継続することが報告されました。さらに、最近の米国ハーバード大からの報告⁷⁾では、何らかの消化器症状ということでみると確定例の実に61.3%に認められ、それらは食思不振、下痢、嘔気などで、20.3%で主たる症状であることがわかりました。また、多変量解析では、嘔気と関連するのは無臭症、食思不振と関連するのは無味症であるとの興味深い結果が出ています。

文献

- 1) Hamming I et al. J Pathol 203:631-637, 2004 doi:10.1002/path.1570
- 2) Hashimoto T et al. Nature 487:477-81, 2012 doi:10.1038/nature11228.
- 3) Ding S, Liang TJ Gastroenterol doi:10.1053/j.gastro.2020.04.052
- 4) Guan W et al. NEJM 382:1708-20, 2020 doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 5) Cheung KS et al. Gastroenterology 2020 doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065
- 6) Pan LM et al. Am J Gastroenterol 115(5):766-773, 2020
doi:10.14309/ajg.0000000000000620
- 7) Walker D et al. Gastroenterology 2020 doi:10.1053/j.gastro.2020.04.0

8 神経症状が出ることはありますか？

COVID-19 の病態は肺炎のみならず多岐にわたるため、脳神経症状が出る可能性があります。先に、末梢血管での過凝固状態が起こり得るということを述べましたが、これが脳血管に生じると太い血管レベルでの脳梗塞を生じます¹⁾。症状は病変部位によりますが、意識障害や麻痺が生じる可能性があります。その他、稀なものとしては、脳炎²⁾や、日本でも脳髄膜炎の報告³⁾があります。米国デトロイト市では、「急性出血性壊死性脳症」の報告⁴⁾がありました。これは、インフルエンザ感染でも稀に見られる病態ですが、発熱、痙攣、意識障害を呈して重篤です。さらに末梢神経レベルの障害では、ギラン・バレー症候群を呈する場合があります⁵⁾、発熱に引き続いて四肢の感覚鈍磨や麻痺が生じることがあります。

文献

- 1) Oxley TJ et al. NEJM 2020 doi: 10.1056/NEJMc2009787
- 2) Ye M, Ren Y, Lv T. Brain Behav Immun 2020 doi:10.1016/j.bbi.2020.04.017.
- 3) Moriguchi T et al. Int J Infect Diseases doi:10.1016/ijid.2020.03.062
- 4) Poyiadji N et al. Radiology 2020 doi: 10.1148/radiol.2020201187.
- 5) Alberti P et al. Neurol Neuroimmunol and Neuroinflamm 7:e741
doi:10.1212/NXI.0000000000000741

9 注意すべき症状にはどんなものがありますか？

これまでに述べたように、COVID-19 は肺炎を主として多様な病態を呈することが特徴であり、それだけに厄介な疾患といえるでしょう。米国疾患管理センター(CDC)では、COVID-19 の症状として下記をあげています¹⁾。

主症状：

- ① 咳嗽
- ② 息切れないしは呼吸がしづらい

上記に加え以下のうち2つ

- ① 発熱
- ② 悪寒
- ③ 悪寒による震えの持続
- ④ 筋肉痛
- ⑤ 頭痛
- ⑥ 咽頭痛
- ⑦ 新たな味覚、嗅覚の消失

急を要する症状：

- ① 呼吸困難
- ② 持続する胸痛ないしは胸部圧迫感
- ③ あらたな意識混濁、覚醒不良
- ④ 口唇や顔色が青色

これらをセルフチェック（1日2回）して、怪しい場合は連絡をとることになります。急を要する場合は救急搬送が必要です。当院では、軽症患者の経過観察ではこれらに加え、検温と血液酸素飽和度を測定することを推奨しています。また、上記の項目だけでなく、日々の精神状態の評価なども必要です。

また、自宅でやむをえず経過観察の場合は、以下の点に注意する必要があります²⁾。

- ① 個室管理で本人は部屋からでない 共用スペースの利用は最小限にする
- ② 感染者の世話は限られた人がおこなう
- ③ マスクを着用する
- ④ 手洗いを頻回にする
- ⑤ 部屋の換気をする
- ⑥ 手で触れる部分の消毒（ドアノブ、ベッド柵、トイレや洗面所など）
- ⑦ リネン、衣服の洗濯（手袋マスクを着用し袋に入れて運搬し洗濯する）
- ⑧ ゴミは密閉して捨てる

文献

1) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>

2) <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000601721.pdf>

10 小児は感染しにくいのでしょうか？

日本の COVID-19 患者 15,069 名の年齢分布（図1）を見ると、50歳代が最も多く、たしかに10歳未満の患者は249名と少数です（小児は+10,11歳）¹⁾。

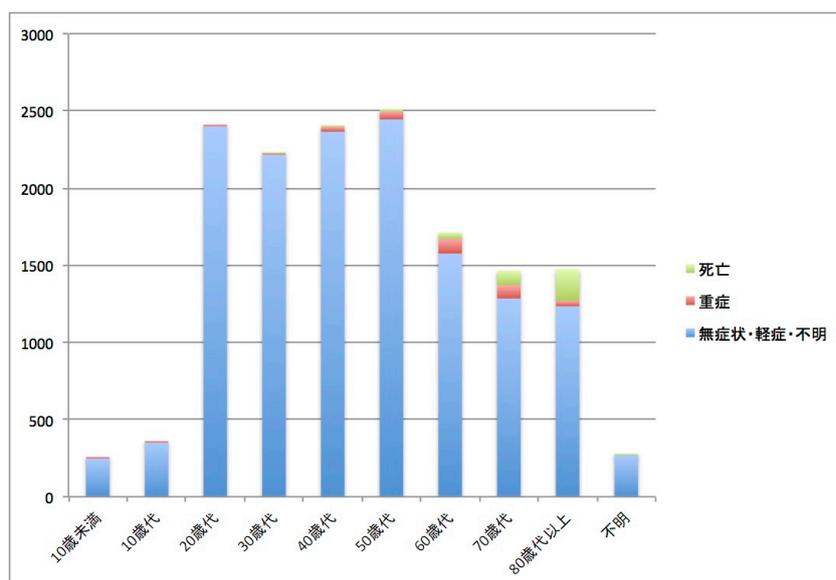


図1 日本の COVID-19 患者の年齢分布（「東洋経済オンライン」のデータ¹⁾を基に作成
2020/05/04 現在)

小児の場合は、かぜのような症状で自然治癒することが多いのですが、4月以降は親からの家族内感染が増えてきているので注意が必要です。小児が感染しにくく、かかっても症状が軽くすむ原因はわかっていますが、通常のコロナウイルスによる風邪を繰り返していることが関係あるかもしれません。しかし、ヨーロッパやアメリカでは、皮膚症状を伴う川崎病に似た症例が報告されています²⁾。COVID-19 が血管炎を引き起こすことがわかっているので、その病態と関連があるのかもしれません。感染対策としては、小児も成人とかわらず、子供には酷かもしれませんが、人と人との距離を保ち、閉鎖空間（保育園、幼稚園、小学校など）には行かず、手洗いや手指消毒をすることが重要です。また、マスクですが、2歳未満の小児は窒息の恐れがあるので推奨されません。

文献

- 1) <https://toyokeizai.net/sp/visual/tko/covid19/>
- 2) Verdoni L et al. The Lancet May 13, 2020
doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-x

1 1 急速に重篤化する場合があるのはなぜでしょうか？

COVID-19 では急速な経過をたどり早期に死亡にいたる場合があります。新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の特徴として、肺炎が注目されていましたが、最近の研究では多臓器不全に陥るメカニズムとして血管炎¹⁾が注目されています。

先にも述べたように、このウイルスの侵入経路は気道であり、小さい粒子は直接肺の一番先端の肺胞に感染します。その経路は細胞表面の ACE2 という受容体 (ウイルスの棘=鍵にたいする鍵穴のようなもの) を介して行われます (その他にもいくつかの侵入方法を持っています)。この ACE2 は肺胞のみならず、心筋、小腸、腎臓 (近位尿細管)、赤血球、口腔粘膜、そして血管内皮細胞に発現していることがわかっています²⁾。とくに血管内皮細胞に感染すると毛細血管の障害 (血管内皮炎、Endotheliitis) から臓器の血流障害を生じ、肺梗塞、心筋梗塞、小腸壊死、肝壊死などの重篤な病態を引き起こしていることがわかってきました¹⁾。また、リスクファクターとしては、高血圧などの心臓血管系の合併症のある方、糖尿病 (毛細血管の障害)、肥満などが挙げられています¹⁾。

確かに、呼吸不全で挿管し、人工呼吸器管理になっても全く酸素化ができない症例もあるので、このようなときは血栓塞栓症などの合併も念頭におく必要があります。肺炎像が主として背側の肺に認められる場合は、腹臥位換気をするのも有効と思われます³⁾。血栓塞栓症が全身に及び、播種性血管内凝固症候群 (DIC) に陥った場合には抗凝固療法も必要です⁴⁾。さらに、免疫応答が過剰な状態で IL-6 などのサイトカインが増えている場合は、抗体治療や血漿交換が必要でしょう⁵⁾。小腸壊死にたいしては、小腸切除で救命された例や、下肢の動脈塞栓症に対して下肢切断術が行なわれたとの報告があります¹⁾。また、腎臓移植患者は他の合併症や免疫抑制剤の内服ともあいまって、早期の死亡率が高いことが報告されており、免疫抑制剤の減量や人工透析の導入などの治療が必要とされます⁶⁾。

文献

- 1) Varga Z. et al. The Lancet doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- 2) Li YL et al. Infectious Diseases of Poverty
doi:10.1186/s40249-020-00662-x
- 3) Elharrar X et al. JAMA May 15, 2020 doi:10.1001/jama.2020.8255
- 4) Barnes GD et al. Journal of Thrombosis and Thrombolysis
doi:10.1007/s11239-020-02138-z
- 5) Hirano T, Murakami M J Immunity doi:10.1016/jimmuni.2020.04.003
- 6) Akalin E et al. NEJM April 24, 2020 doi:10.1056/NEJMc2011117

1 2 感染すると重症になるリスクが高いのは？

米国疾病予防管理センター(CDC)では、COVID-19 感染によって重症化するリスクの高いグループとして以下の 11 をあげています¹⁾。

- 1 気管支喘息 肺炎をおこすと重症化する
- 2 慢性腎臓病 とくに透析治療を受けている場合
- 3 慢性肺疾患 COPD (肺気腫や慢性気管支炎)
- 4 糖尿病 (末梢血管が脆弱になっている)
- 5 ヘモグロビン疾患 (鎌状赤血球症, サラセミア) 赤血球にも感染する
- 6 免疫抑制状態 (がん、臓器移植後、免疫疾患、HIV 感染)
- 7 肝臓疾患 慢性肝臓病 (肝硬変、慢性肝炎)
- 8 65 歳以上の高齢者 (死亡原因の 80%)
- 9 高齢者施設入居者 (集団感染がおきると死者が急増)
- 1 0 心臓疾患 (心不全、冠動脈疾患、先天性心疾患、心筋症、肺高血圧症)
- 1 1 高度肥満 (BMI40 以上)

これらのグループに共通して注意する点としては、

- 1) 内服治療の継続 かかりつけ医と相談なしには変更しない

たとえば、高血圧での ACE 阻害剤、ARB などは継続しても重症化にはつながらないことがわかっており、継続が推奨されています。(高血圧単独がリスクファクターになるかは不明です)

リウマチ疾患でステロイドや免疫抑制剤を服用している場合も問題になりませんが、これらの内服によって病状が重症化するというエビデンスはなく、継続が推奨されています。ただし、COVID-19 に感染した場合は、他の感染症と同様、ステロイドの内服は継続し、免疫抑制剤は減量ないしは中止します。

- 2) 最低でも 2 週間分の薬剤をストックしておく
- 3) COVID-19 以外のワクチン接種をしておく (インフルエンザ、肺炎球菌)
- 4) 持病の悪化による救急治療を受けるのをためらわない
- 5) 心配なことがあれば、かかりつけ医と相談する

とくに、高齢者では感染すると重症化し、死亡例も多いことがわかっています。日本の死亡者のデータをみると、60 歳以上が実に 93.5%を占めていることがわかります (5/18 日現在、不明例を除く) ²⁾ (図 1)

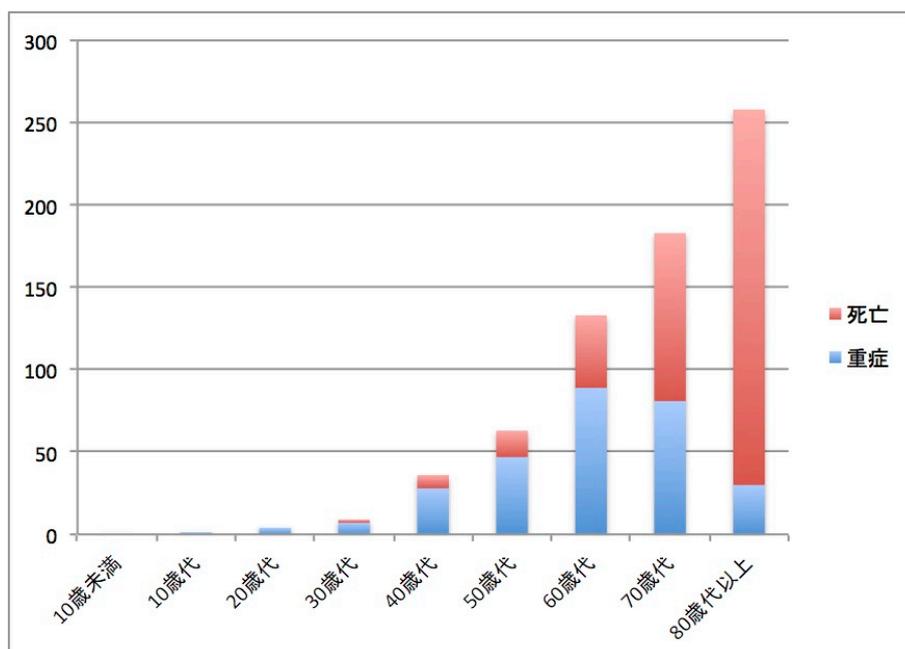


図 1 年代別の重傷者・死亡者数 (「東洋経済オンラインデータ」²⁾ より作成)

在宅療養を受けている患者は、当院の平均年齢でも 85 歳と高齢者であり、上記の 1-11 の中で 5, 11 以外はすべてあてはまる重症化の高リスクグループです。

しかし、このような患者は、外に出ることはほとんどないので、感染経路としては、以下の 4 つが考えられます。

- 1 家族や同居者
- 2 医療従事者や介護サービス提供者
- 3 デイサービス・ショートステイ先
- 4 入院中の院内感染

そのため、患者だけでなく、それにかかわる家族やすべてのサービス提供者に感染予防策のお願いと、健康状態の確認が必要になってきます。

最近、川崎市でも持病で入院中に COVID の院内感染を起こし、退院後に施設内感染を広めてしまった事例が報告されています。また、高齢者施設での集団感染がおきたにもかかわらず受け入れ先がなく施設内で待機中に死亡するといういたましい事例も報告されています。

欧米では、高齢者施設の集団感染により、利用者だけでなくスタッフにも死者が出ています。また、利用者やスタッフの移動により、近隣の他の施設にも広がっていくことがわかりました³⁾。

誤嚥性肺炎や発熱患者は COVID-19 を念頭に診療を行わなければならない、診療する側も防御が必要になります。また、受け入れ先がなかなかみつからず、都内でも施設での治療を余儀なくされたことがありました。この状況は現在では緩和してきていますが、次の流行が始まる前に通常の救急医療体制の整備もしておかなくてはなりません。

文献

- 1) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>
- 2) <https://toyokeizai.net/sp/visual/tko/covid19/>
- 3) McMichael TM et al. NEJM doi:10.1056/NEJMoa2005412

1 3 無症状から重症者まで病状に差があるのはなぜですか？

COVID-19 の感染が成立するためには、第 2 章 3 で述べたように、1) 感染源、2) 感染経路と侵入、3) 宿主の感受性 の三つの要素が関与します。1)、2) がおこるためには、接触・飛沫感染が主であるので、感染源のウイルス量がある程度存在すること、さらには感染源が近い（濃厚接触）ことが重要になります。どのくらいのウイルス量があれば感染が成立するかは明らかではありませんが、感染源のウイルス量とそれがどれだけ侵入するかが、病状に関係する一因と考えられます。

ウイルスの侵入形式は、口腔（とくに舌）や咽頭、鼻腔、さらに眼などの粘膜です。また、小さな粒子を吸い込むことで肺胞に直接感染することも考えられます。ここに存在する ACE2 の数も感染成立には重要です。小児で感染者が少ない、あるいは発症しても軽症者が多い原因の一つに鼻腔粘膜の ACE2 の発現が少ないことが指摘されています¹⁾。また、喫煙者ではニコチンの暴露により肺胞の ACE2 が増加している²⁾ことも、逆に感染がしやすくなることと関係があるかもしれません。

次に重要なのが、3) の宿主側の要因です。ウイルスの増殖を許す環境があるかどうかで症状の程度も異なってきます。COVID-19 では、発熱、咳嗽、倦怠感、頭痛などの風邪症状が 1 週間くらい続き、軽症のまま治癒する場合は 80% です。残りの 20%は 10 日頃までに呼吸状態の悪化をきたし、さらに 5%が 10 日目以降に人工呼吸器管理などが必要な重症・重篤例になります。致死率が高くなる要因としては、高齢（65 歳以上）、心血管疾患、うっ血性心不全、不整脈、慢性肺疾患(COPD)、喫煙などが挙げられています²⁾。

この時、体の中で起こっているのは、ウイルスと免疫との戦いです。ウイルス感染では、B細胞の産生する抗体とともにT細胞の関与する細胞性免疫が重要であると考えられています。免疫細胞が増殖、活性化するにはエネルギーが必要なので体温を上げる、すなわち発熱することでウイルスとの戦いをしているのです。この免疫反応の違いで、臨床症状が異なる可能性があります。

COVID-19から回復した人の免疫細胞を調べる2つの研究が発表されました。

米国カリフォルニアのラホヤ免疫研究所では、軽症例の回復患者10人からのT細胞を用いて、さまざまなウイルス断片と暴露する実験を行いました³⁾。その結果、すべての患者のCD4+T(ヘルパーT)がスパイクタンパク質(S)と反応することがわかりました。さらに70%の患者からは、SARS-CoV-2(S, M, N, nsps)に反応するCD8+T(キラーT)がみつかっています。また、感染していない人からもCD4+Tが50%で、CD8+Tが20%でみつかりました。

ドイツのシャリテ・ベルリン大学のグループの研究⁴⁾でもSARS-CoV-2のスパイクタンパクに反応するCD4+Tを発見しています。さらに、COVID-19にかかっていない人でも34%の人でCD4+Tを持っていました。このことから、普通の風邪を引き起こすコロナウイルスに感染していることで免疫が獲得された可能性が高いと結論しています。

軽症者と重症者の肺泡洗浄細胞診(BAL)のサンプルを使って細胞1つずつのRNA発現(scRNA-seq)を調べたイスラエルの研究があります⁵⁾。新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)はRNAウイルスなので、感染細胞と正常細胞を見分けてRNA発現を細胞レベルで調べるViral-Track法という方法が用いられました。

その結果、感染細胞は、ACE2やTMPRSS2を発現している繊毛上皮や上皮前駆細胞であることがわかりました。また、一部オステオポンチンを発現したマクロファージの感染も認められ、これは抗体と結合して感染細胞を貪食した可能性やCD147経路での感染が考えられました。重症者では樹状細胞の発現は認められず、NK細胞が増加していました。また、重症例ではCD4+Tが多く、CD8+Tはほとんど認められないものの、軽症者ではほとんどで認められています。この結果から、CD8+Tがうまく誘導された場合は軽症で済むことが示唆され、細胞性免疫の重要性が明らかになりました。

文献

- 1) Bunyavanich S, Do A, Vicentio A JAMA May 20, 2020 doi:10.1001/jama.2020.8707
- 2) Mandeep R et al. NEJM May 1, 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2007621
- 3) Grifoni A et al. Cell 2020 doi:10.1016/j.cell.2020.05.015
- 4) Braun J et al. medRxiv April 22, 2020 doi:10.1101/2020.04.17.20061440
- 5) Bost P et al. Cell 2020 doi:10.1016/j.cell.2020.05.006