新型コロナウィルス感染症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いての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、これまでに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。

表紙デザイン　mijelab

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？　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でしょうか？　38

第４章　感染を防ぐために

２１）消毒はどうすればよいか？　40
２２）マスクは必要ですか？　42

第５章　疫学的考察

２３）人との接触を 80%減らすのはなぜ？　43
２４）今後の感染者数の推移は？　44
２５）BCG は感染予防に役立っていますか？　45
２６）川崎市の現状はどうでしょうか？　46
２７）肺炎による死亡者は増えたのでしょうか？　49
２８）肺炎による超過死亡について（２７の補足）　51
２９）緊急事態宣言はいつ解除されるのでしょうか？　53
３０）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る方が自然です。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が変異し、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。武漢での最初のものは 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（と思われている）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様な感染症は発生しなかったはずです。

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こることや、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 NextStrain[2)]があって 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。

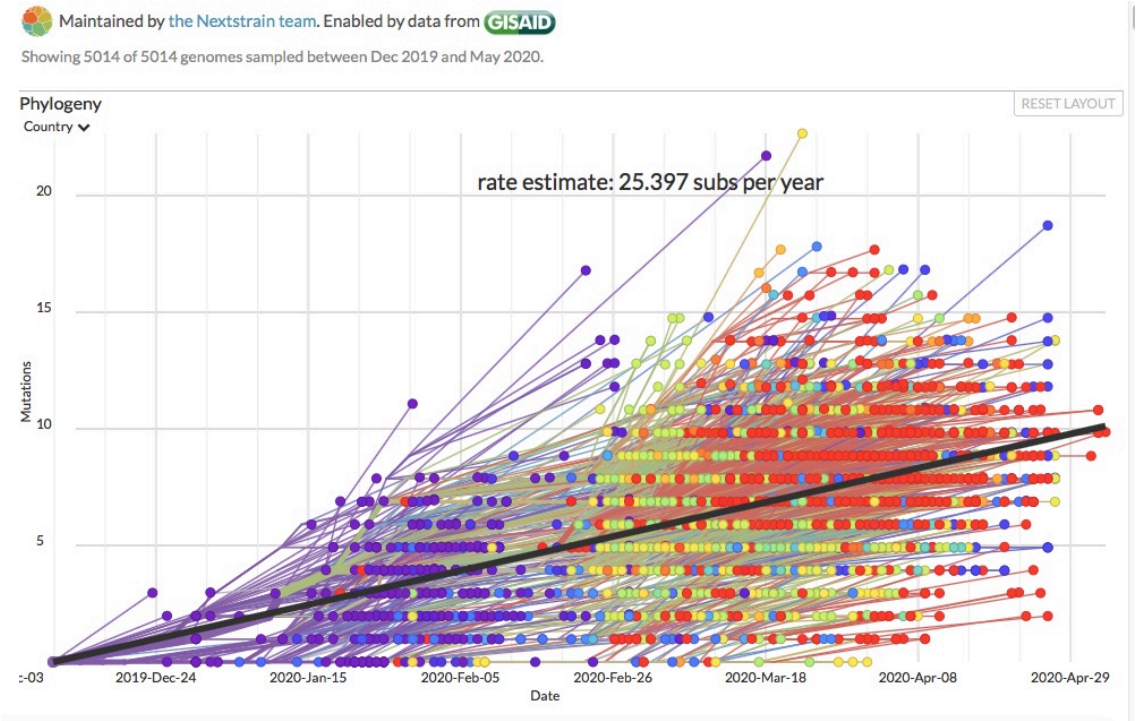

図 1 新型コロナウイルスの変異（NextStrain[2]より転載）

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。そうなると、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になります。

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？

「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を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)。

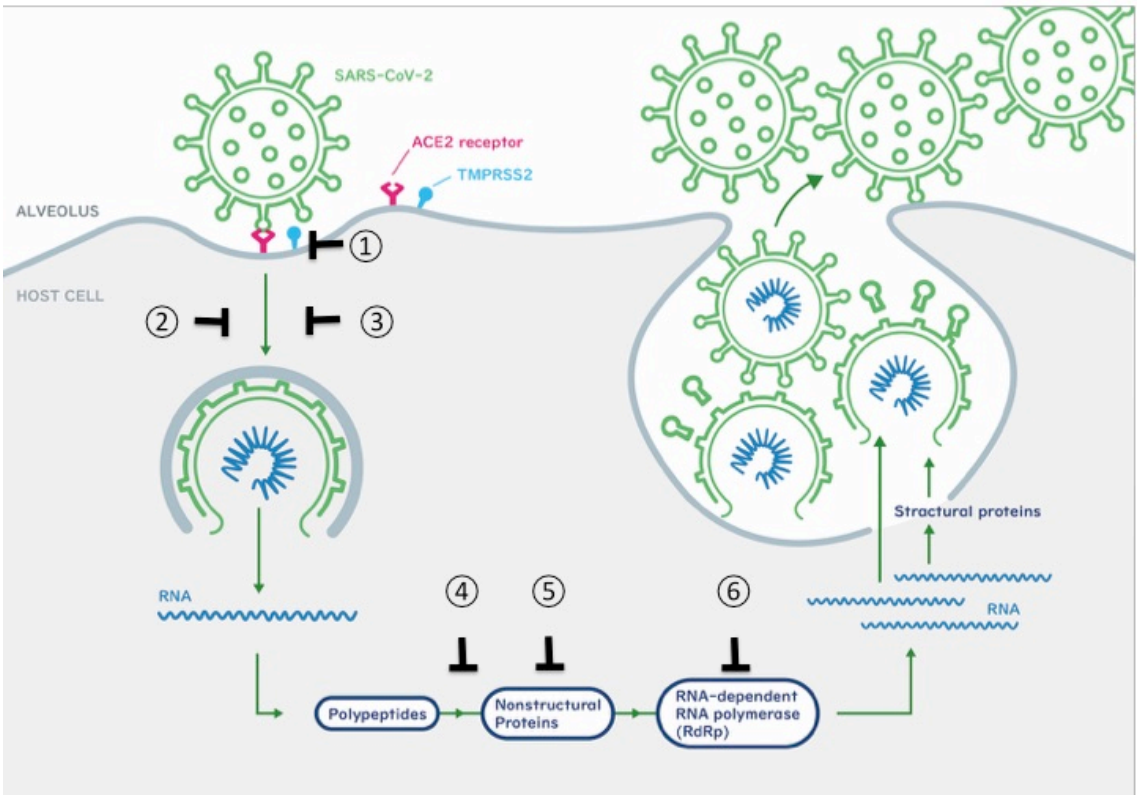

図 1 SARS-COV-2 の肺胞上皮細胞への感染

（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ろいろな臓器に運ばれ、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すが、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ます [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い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）を作る必要があるので、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す。

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しょうか？

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いまい、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。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。このことからも、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 [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 Neuroinfllamm 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ずらい

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)]。

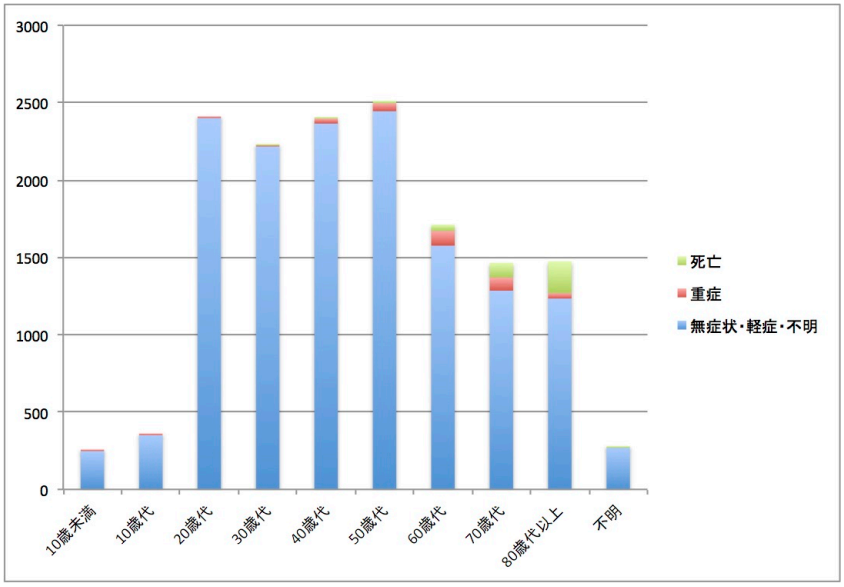

図１　日本の COVID-19 患者の年齢分布（「東洋経済オンライン」のデータ [1] を基に作成 2020/05/04 現在）

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せんが、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

１１　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

１２　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）
１０　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）
１１　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すが、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）

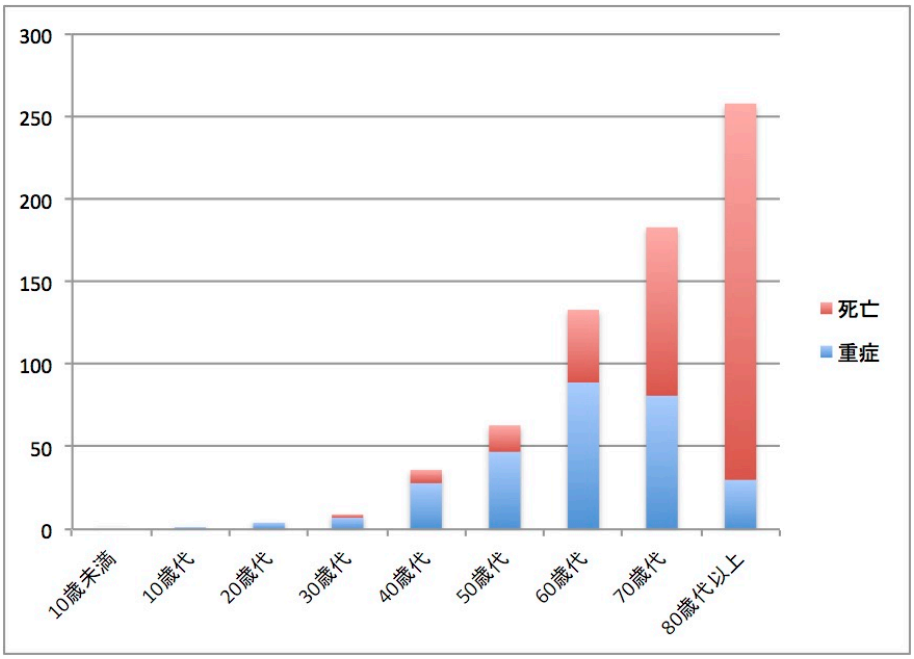

図１　年代別の重傷者・死亡者数（「東洋経済オンラインデータ」[2)] より作成）

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ず、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

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？

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が 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胞洗浄細胞診(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 経由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

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？

現在のところ、COVID-19 に関する有効な治療薬はありませんが、世界中で臨床試験が行われています。治療には既存の薬剤を使う場合と、新規にワクチンなどを開発する試みがあります。ウイルスの侵入から増殖の過程を標的とした治療法をみてみましょう（第 2 章 3–図１）。

① はウイルスが細胞に侵入する際に利用する、宿主側の受容体に作用する薬剤です。とくに、TMPRSS2 に対しては膵炎の治療薬である、Camostat (Foipan)や Nafamostat (Futhan)[1)]が期待されています。また、スポークの S2 部分の 6 量体に対する合成ペプチド阻害剤(EK1C4)[2)]もワクチンとしての期待があります。

② はウイルスの S タンパクと ACE2 との結合による膜融合を阻害する薬で、Umifenovir (Arbidol)があります。

③ は、ウイルスの侵入や宿主の取り込み（貪食）を阻害する Chloroquine/Hydroxychloroquine があります。これは、リウマチやマラリア原虫が赤血球に侵入するのを防ぐ薬でもあり、注目が集まっていましたが、最近の研究では臨床効果がみられないとの結果でした[3)]。

④ はタンパク分解酵素阻害剤である Lopinavir-ritonavir があり、これは AIDS の治療薬でもあります。軽症例のファーストチョイスともいえる薬剤です。

⑤ はウイルスが作るタンパク分解酵素に対する阻害剤(N3)[4)]があります。

⑥ は RNA 合成酵素阻害剤で、Ribavirin, Remdesivir, Favipiravir などがあります。このうち、エボラ出血熱の治療薬である Remdesivir (Veklury)は 68%で臨床症状の改善が見られたとの報告があります[5)]。Favipiravir (Avigan)は細胞を使った実験では効果がありませんでしたが[6)]、臨床試験では有効との報告が中国からあります[7), 8)]。

この他に、線虫や疥癬の治療薬である Ivermectin (Stromectol)にもウイルス増殖抑制効果があると報告されています [9]。吸入薬のステロイド剤である、Ciclesonide (Alvesco)も臨床で使用されています [10]。また、関節リウマチの治療薬である IL-6 受容体拮抗剤である Tocirizumab (Actemra) [11], Sarilumab (Kevzara)も治験が開始されています。さらには、H_2RA である Famotidine (Gaster)も通常量で死亡率の低下が期待されています [12]。

ワクチンとしては、S タンパクを標的とした RNA, DNA, 合成ペプチド, ウイルスベクターワクチンの治験が進んでいます。また、弱毒、不活化ワクチンも可能性としては考えられますが実現には至っていません [13]。

文献

1) https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00060.html

2) S Xia. et al. Cell Res 30, 343-355, 2020
doi: 10.1038/s41422-020-0305-x

3) Molina JM. et al. Med Mal Infect Mar 30, 2020
doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.0006

4) Jin Z. et al. Nature (2020) doi: 10.1038/s41586-020-2223-y

5) Grein J. et al. NEJM 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2007016

6) Choy KT. et al. Antiviral Research doi: 10.1016/ja.antiviral/ 2020.104786

7) Cai Q. et al. Engineering (Beijing) Mar 18, 2020
doi:10.1016/j.eng.2020.03.007

8) Chen C. et al. medRxiv Mar 17, 2020
doi: 10.1101/2020.03.17. 20037432

9) Caly L. Antiviral Research doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787

10) Matsuyama S. et al. medRxiv 2020 doi: 10.1101/2020.03.11.987016

11) 北島平太他　日本感染症学会　症例報告
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200430_2.pdf

12) Freedberg DE. et al. medRxiv 2020 doi: 10.1101/2020.05.01.20086694

13) Amanat F, Krammer F. Immunity doi:10.1016/j.immuni.2020.03.007

１５　結局どの治療薬が良いのでしょうか？

その薬が有効かどうかを厳密に検証するためには、二重盲検法による臨床試験が必要になります。これは、薬を投与する治療群と投与しない無治療群（偽薬を投与される）を設定する必要があるわけで、生死をさまよう可能性がある患者が、これを受け入れるのは難しくなります。そのため、観察研究やオープンラベル試験（投与する薬剤がわかっている 2 群での比較）という方法がとられています。

まず、第２章３の図１に沿ってお話しすると、

④　のタンパク分解酵素阻害剤では、Lopinavir-ritonavir (Kaletra)が中国の報告[1)]では「効果がない」との結果でしたが、重症例への投与であり、一般に抗ウイルス薬は早期の投与の治療効果が期待されるので、より多数例の検討(WHO)が必要ということになっています。

⑥　では、Remdesivir (Veclury)と Favipiravir (Avigan)が注目されています。

Remdesivir は、もともとはエボラ出血熱の治療薬として開発されたものです（米国ギリヤド・サイエンシズ社）。しかし、死亡率でみると 53%と高く、抗体治療が主流となりお蔵入りになっていました。しかし、COVID-19 の重症例の救済使用のデータで改善率が 68%あったという報告がなされました[2)]。また、4 月 29 日発表の米国立アレルギー・感染症研究所(NIAID)主導の 1,063 人規模の臨床試験のデータでは、プラセボにたいして回復を 31%早め、回復までの期間は有意に短縮され、死亡率も改善傾向を示しました[3)]。しかし、同日発表された中国での二重盲検試験[4)]では、臨床所見の改善効果がありませんでした。加えて、副作用で中断する例があったのが気になります。ただし、10 日以内の早期使用例の改善効果は検討の余地ありとの考察でした。

一方で、Favipiravir は抗インフルエンザ薬として日本で開発されました（富山大学、富士フィルム富山化学）。その後、臨床試験が行われましたが、臨床症状の改善が半日ほどはやいという臨床データしかなく、くわえて催奇形性というのがネックになってこれもお蔵入りになっていました。しかしながら、COVID-19 に関しては中国からの報告[5),6)]では臨床効果があるとのことです。

これらの結果から言えることは、抗ウイルス薬も早期投与で症状の改善効果が得られる可能性があることと、重症例には、サイトカインストームや血管炎、血管内凝固などへの別の対策が必要であるということです。なお、日本国内では、Remdesivir が承認される見通しです*。

文献

１）Cao B et al. NEJM 382:1787-99, 2020 doi:10.1056/NEJMoa2001282

２）Grein J et al. NEJM April 10, 2020 doi:10.1056/NEJMoa2007016

３）Beigel JH et al. NEJM May 22, 2020 doi:10.1056/NEJMoa2007764

４）Wang Y et al. The Lancet 2020 doi:10.1016/S0140-6730(20)31022-9

５）Cai Q. et al. Engineering (Beijing) Mar 18,2020 doi:10.1016/j.eng.2020.03.007

６）Chen C. et al. medRxiv Mar 17, 2020 doi: 10.1101/2020.03.17. 20037432

コメント　＊Remdesivir は 2020 年 5 月 7 日、厚労省より異例の速さで「特例承認」されました。

１６　ワクチン開発の現況はどうでしょうか？

ワクチンの原理は、ウイルス全体（弱毒、不活化）やその一部のタンパク（ペプチド）を投与して、それに反応する抗体を誘発してウイルスの侵入時に効果を期待するものです。また、ペプチドだけではなく、RNA や DNA を用いたり、ベクター（運び屋）として別のウイルスを使う場合もあります。この場合は、どの分子を標的にするかが重要で、SARS-CoV-2 の場合は表面のスパイク抗原（S）や非構造タンパク(nsps)などがありますが、ウイルスが変異することが問題になります。

さて、インフルエンザのワクチンを例にとると、これは毎年変異するウイルスの表面抗原を予想して、流行が予想される株を鶏の卵で大量生産し、それを抽出して不活化し、免疫反応を高める物質（アジュバント）や防腐剤を混ぜて製品化したものです。これを摂取することで、体内で抗体が生じ（獲得免疫）、

実際にインフルエンザが侵入してきても撃退することができます。
SARS-CoV-2 に関しても、S タンパク（スパイク）や不活化ウイルスなどによるワクチンの臨床試験が始まっています。

さて、人体にはこの他に自然免疫(innate immunity)という免疫機構があり、外敵を認識して、T リンパ球などが直接攻撃をすることができます。これにはヒト白血球型抗原(HLA)が関与し、これは第 6 染色体短腕上の主要組織適合遺伝子複合体(MHC)により規定されています。すなわち、これらは遺伝的な要因が強いと考えられ、COVID-19 に感染しても無症状から軽症、さらには重症化する人がいることと関連があると考えられます。

SARS-CoV-2 でもヒト HLA との関連が研究されており、ウイルスを認識する候補となるペプチドが同定されています[1)]。これを利用すれば、T 細胞を誘導し自然免疫を強める方法が可能になるかもしれません。

前置きが長くなりましたが、ワクチンも単に抗体産生だけでなく、細胞性免疫を強める必要があるわけです。この例として、抗インフルエンザワクチンとして注目されているのが、肺胞のサーファクタントに似たナノ粒子と特殊なアジュバントを組み合わせた吸入ワクチンです[2)]。これは、マクロファージに取り込まれて CD8+T 細胞の出現を誘導することができます。

また、SARS-CoV-2 は RNA ウイルスなので、この RNA の発現をコントロールしている microRNA のような分子が存在するはずです[3)]。これを用いれば、RNA 合成阻害をおこなわずにウイルス RNA の発現を抑制することができます。

文献

1）Nguyen A et al. J Virol 2020 doi:10.1128/JVI.00510-20

2）Wang J et al. Science 21 Feb, 2020 doi:10.1126/science.aau0810

3）Morales L et al. Cell Host & Microbe 21:344-355, 2017

１７　VHH 抗体とはなんですか？

ウイルスの感染が起こると、その一部を抗原(例えば表面の S タンパク)として認識し、B リンパ球が成熟して抗体分子(IgG)を分泌します。ヒトではこの IgG 分子は図１左のように重鎖(VH、青色)と短鎖(VL、赤色)からなる可変領域があり、二つの部位（ドメイン）でウイルス抗原と結合します（図１左)。

一方で、ラクダ科に属するアルパカという動物がいますが、この動物は特殊な抗体を持っており、通常の IgG 抗体から軽鎖と、重鎖の CH1 ドメインが欠損した重鎖のみの構造を持っています（図１右)。この重鎖抗体の可変領域（図のオレンジ部分）のことを、VHH(variable domain of heavy chain of heavy-chain antibody)と呼んでいます。

特徴は、抗原とは一カ所で結合することができ、その可変領域(CDR3)も長く、分子量も 15kDa と小さいため酵素などの活性中心（くぼみ）に入り込むことができます。また、熱などのさまざまな変性条件にも強く、大量生産も可能とあって、創薬の分野でも注目されています。

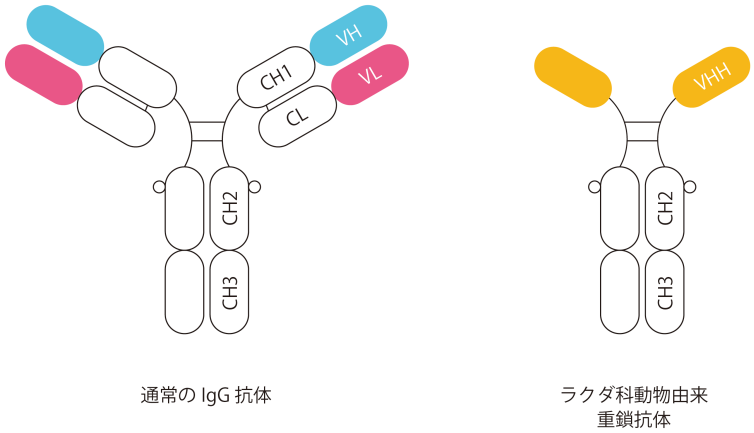

図１通常ヒトの IgG 抗体とラクダ科由来の重鎖抗体

（グラフィックデザイン　mijelab）

第２章 4 でも述べたように、人工抗体の作製にはかつては「ファージ　ディスプレイ法」[1)]といって遺伝子図書館（ライブラリー）から大腸菌とファージ（大腸菌に感染するウイルス）を使って抗体ライブラリーを作製し、抗原でスクリーニングするという方法がありましたが、多様性（レパートリー）の限界や大腸菌を増やすのに手間がかかるという問題がありました。

最近では、これを試験管内でおこなう「cDNA デイスプレー法」[2)]というのが開発されて、この技術をもとにラクダ（アルパカ）抗体のライブラリーから SARS-CoV-2 の表面抗原（S タンパク）にたいする特異抗体がとれたという発表が、北里大学大村智記念研究所、花王、埼玉大学のバイオベンチャーEME からありました[3)]。またこの抗体は、ウイルス感染抑制作用もあり、治療薬としても期待されています。

もう 20 年以上前になりますが、私は名古屋の藤田保健衛生大学（現、藤田医科大学）総合医科学研究所の黒澤良和教授のもとで抗体の研究をしていました。先生は、当時はまだ誰も手をつけていなかった「ラクダ抗体」に注目され、遺伝子ライブラリーを作られていました。ラクダの採血は大変だったということや研究への熱い思いを語っていらしたことを思い出しました。今から考えると、先生は常に時代を先取りされていた感じがします。

文献

１）橋口周平, 宮原隆二、岸本聰ほか　生物工学 93(5):289-92, 2015

２）根本直人, 望月佑樹, 上野真吾　生物物理 53(5):250-53, 2013

３）https://www.kitasato-u.ac.jp/jp/albums/abm.php?f=abm00026718.pdf&n=20200507_新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対して感染抑制能（中和能）を有する VHH 抗体の取得に成功.pdf

１８　イベルメクチンは効果があるのでしょうか？

イベルメクチン（ストロメクトール）に注目が集まっています。これは、ノーベル賞受賞者である大村 智特別栄誉教授（北里大学）によって開発されたマクロライド系抗生物質（アベルメクチン）がもとになっています。従来は寄生虫や疥癬などの治療薬として長い間使われてきたことから安全性のある薬剤と言えます。

この薬剤がなぜ COVID-19 の治療に使われたかというと、細胞を用いた実験でウイルス RNA の複製を阻害するのが証明されたことが背景にあります。細胞内では、インポルティン(Imp α / β 1)という分子と SARS-CoV-2 ウイルスの輸送タンパクが結合して核内にはいるところをイベルメクチンが阻害することがわかっています[1)]。

米国ハーバード大学からの多施設共同研究[2)]（傾向スコア法による観察研究）では、COVID-19 が証明された入院患者 1408 名を対象（投与・非投与 704 名ずつ）に、投与群では通常量より少ないイベルメクチン一回の経口投与だけおこないました。結果として入院死亡率の低下（投与 1.4%, 非投与 8.5%）が示唆されました。

文献

1) Caly L, Druce JD, Catton MG et al.　Antiviral Research 2020
doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787.

2) Amit N, Patel MD, Sapan S et al. April 20, 2020
https://ssrn.com/abstract=3580524

コメント　文献２）は現在アクセスできない状態で、データもとの問題が指摘されており、取り下げになったようです。

１９　オンライン診療は可能でしょうか？

情報通信機器をもちいた遠隔診療（オンライン診療）が話題になっています。これは、ビデオ通話という方法を診療にまで広げたものですが、オンライン診療そのものは以前より一部で行われており、当院でも 2011 年の厚生労働省の通達以降、慢性疾患の対面診療を補完するものとして在宅医療への導入を試み、その臨床試験の結果を報告してきました[1)-3)]。この結果から、訪問診療におけるオンライン診療の意義は、移動時間の短縮、訪問看護や専門医師とのオンラインでの連携（D to P with N or D[1*]）にあると考えています。

従来このような診療は、医療機関が近くにない離島や専門病院の少ない地域でのものと位置付けられていましたが、2018 年には保険収載されたことにより普及が期待されました。しかし、この時点ではあくまで初診は認められず、生活習慣病等の外来診療を 6 ヶ月以上続けており、必要な場合は対面診療に切り替えられる体制があるなど、かなり条件の厳しいものでした。実際、レセプト[*2]からみても、ほとんど保険診療が行われていない状況がありました。

ところが、今回の新型コロナウイルスの蔓延にともない、外来通院がある程度感染リスクを伴う状況になったことから、期間限定的ではあるものの、初診を含めての診療を行うことが 4 月から許可され、COVID-19 の診療にもオンライン診療が可能となりました。一般診療を初診からオンラインで行うことは、情報がかなり制限されるなかで行わなければなりません。したがって、「診療」と呼べる医療行為がはたして十分可能かどうか疑問です。厚生労働省は「ガイドライン」[4)]を制定していますが、概念的な内容で具体的な診察方法には触れていません。一方で、患者情報をもとに処方だけをする診療、診療科や医療機関受診をすすめるだけのもの（オンライン勧奨）や、単に健康相談をするだけのものなどが混沌としているのも事実です。さらに、以前から問題になっている、なりすましによる薬の転売、健康食品やサプリメントなどへの誘導などをどうやって規制していくかも課題でしょう。

COVID-19 の実際の診療（疑い例を含む）には、医療従事者の感染のリスクがあるので、防御体制をとっての診療が必要になります（当院では、PPE[*3] レ

ベル 2 の防御をしています)。診断が確定して症状が軽い場合には、自宅や宿泊施設での待機（退院後の経過観察も含む）になりますが、待機中の急変例もあることから、これを予防する意味でもオンライン診療は有用と思われます。

日本では、日々の体温、症状などを記載する健康状態のチェックシートが使われていますが、これもスマートフォンに入力するようなアプリがあると便利です。具体的には、第 2 章 9 で述べた症状の確認（米国 CDC 準拠）が重要です。その際に、ビデオ通話ができれば、患者の情報が増える可能性があります。また、肺炎など重篤な病状が疑われる場合（当院の基準では、体温 38 度以上、呼吸数 20 回/分以上、心拍数 100 回/分以上、尿量低下、酸素飽和度<94）は、すみやかに入院が必要であり、その搬送体制が必要です。一方で、高齢や合併症のために機械的換気（人工呼吸）をしても死が免れない場合には本人の意向を聞き、アドバンス・ケア・プラニング*4 が必要な場合もあるでしょう。その際には心肺停止の際には心肺蘇生を行わない(DNACPR*5)という同意も必要になります。

注釈

1* オンライン診療の形式で、医師が患者を診察するが、看護師や他の医師（専門医）の協力のもとに行うスタイルのこと（Doctor to Patient with Nurse or Doctor）

2* 医療機関から保険者（健康保険組合など）に請求する診療報酬の明細書

3* 自己防護服（Personal Protective Equipment）当院のレベル 2 では、キャップ、ゴーグル、N-95 マスク、手袋、ガウン、シューカバーを装着する

4* 終末期などで患者やその関係者との間で今後の治療・療養について事前の話し合いをする過程のこと（厚労省は「人生会議」と呼んでいる）

5* 心肺停止の際に心臓マッサージなどの蘇生処置をおこなわないこと(Do Not Attempt Cardio-pulmonary Resuscitation の略)

文献

１）松井英男，岡本祐一，嗣江建栄 日本遠隔医療学会雑誌　8(2):230-232, 2012
http://kt-clinic.jp/global-data/20200511165204949.pdf?20200511173054

２）郡　隆之，松井英男，浅尾高行他 日本遠隔医療学会雑誌 10(2):242-245, 2014
http://kt-clinic.jp/global-data/20200511165206780.pdf?20200511171958

３）松井英男，小林隆司，嗣江建栄　川崎高津診療所紀要　1(1):6-13, 2020
http://kt-clinic.jp/global-image/units/upfiles/2906-1-20200217090328.pdf
４）厚生労働省：オンライン診療の適切な実施に関する指針．2018
https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000201789.pd

２０　がん治療はどうしたらよいでしょうか？

がん患者では、SARS-CoV-2 感染による呼吸器合併症のリスクが高いことがわかっています。がん治療では、抗がん剤や放射線治療を行うことがありますが、これによって白血球（好中球やリンパ球）の減少をきたすことが問題です。

中国の報告[1)]をみても、がん患者の感染リスクは一般よりも高いとされています。また、ICU への入院を含む重症患者の割合も高くなっています。とくに高いのは、発症前の 1 ヶ月間で化学療法や外科手術を受けた場合で、重症化するまでの期間も短くなっています。

ここでは、SARS-CoV-2 感染蔓延下における固形がんの治療上の問題点とその解決策について述べたいと思います。

まず、最も重要なのは、院内においてがん患者、腫瘍内科医（外科医）、放射線腫瘍科医およびスタッフは COVID-19 患者との接触を避けることです。
がん患者が院内にとどまる時間を最小限にすることも重要です。そのためには、自宅での管理を可能にするあらゆる方策を試みるべきでしょう。たとえば、外来通院回数を減らす、オンライン診療の導入、静注や皮下注薬をなるべく在宅で行うために在宅医との連携を強め、訪問薬局による薬剤デリバリーの検討をするなどです。

入院前の COVID-19 の評価も必要です。これは、不顕性感染者がいるためで、都内の大学病院での検討[2)]では（4 月中旬のデータ）、待機手術患者の 7.46%に PCR で陽性を認めたという重大な発表がありました。一方で、都内では血液サンプルを用いた 500 人規模の抗体検査もおこなわれ、0.6%で陽性との結果[3)]でしたが、この研究で使われたキットでは感染が広がる前のサンプルでも陽性例

が出たことから、偽陽性を捉えている可能性があります。

このような対策を取っても COVID-19 患者の増加により、がん治療への影響が無視できないレベルになってしまう場合も想定されます。これに対し、フランス公衆衛生評議会(HCSP)では、患者の年齢、余命、病歴、症状などから治療の順位付けもやむを得ない場合を想定しています[4]。

たとえば、治癒目的（あるいは緩和目的）でがん治療を受ける際に、年齢は 60 歳以下、余命 5 年以上といった条件を設けるといった内容です。さらに、緩和ケアのための支持療法（疼痛のコントロール、感染の治療など）の入院はなるべく避け、在宅で行う場合も想定しています。

もちろん、がん患者が不幸にして COVID-19 に感染してしまった場合は、重症化の危険があるので、あらゆるがん治療は中止し、専用病棟での治療が必要なのはいうまでもありません。

外科手術に関しては、日本外科学会より、医学的な必要性や、医療機関における手術のための医療資源やその安定供給を十分考慮すべきとの見解が示されています[5]。とくに手術にともなう様々な処置（気管内挿管や抜管、気管支鏡、ドレーン留置、電気メス処置、腹腔鏡など）はエアロゾルを生じるので感染には十分な注意と防御が必要とされています。

いずれにせよ、現在がん治療をうけている病院の状況は地域によっても異なるので、主治医と良く相談した上で治療をすることが肝要です。

文献

1) Liang W et al. Lancet Oncol 21:335-37,2020

2) http://www.hosp.keio.ac.jp/oshirase/important/detail/40185/

3) https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/20200515.html

4) Benoit Y et al. Lancet Oncol 21:619-21,2020

5) http://www.jssoc.or.jp/aboutus/coronavirus/info20200402.html

第４章

感染を防ぐために

２１　消毒はどうすればよいか？

まず、消毒とは菌（この場合はウイルス）を無毒化することです（これに対し滅菌は完全に死滅させることです)。コロナウイルス感染では接触感染が問題になります。段ボールやプラスチックの表面でウイルスが何日間か残存するという話もあり不安になるのも無理はありません。これを防ぐためには物に触らなければ良いわけですが、日常生活では“触っても消毒する”という考え方が現実的です。

手に付いたウイルスを消毒するには、まずはできるだけよごれと一緒にウイルスを洗い流してウイルス量を減らしてから消毒をする方法が有効です。コロナウイルスはエンベロープといってウイルス自身がレインコートを着ているような状態になっています。これを剥がしてしまえば死んでしまうわけで、外にいるうちは非常に弱いウイルスということができます。このレインコートを溶かしてしまうには流水だけでは不十分で、「界面活性剤」を使います。これにはいろいろなものがありますが、個人的には石けんで十分と考えています。現在、薬用石けん（ハンドソープ）としていろいろなものが出ています。これは消毒成分と界面活性剤、保湿成分、香料などが混じったものです。細菌やウイルスの消毒という点では、ポピドンヨード系と酸性エタノール系がすぐれており、条件にもよりますが、菌数（ウイルス量）を 1 万から 100 万分の 1 にまで減少させることができます[1)]。ポピドンヨードは組織障害性や免疫細胞への影響などで一時期使用が控えられましたが、コロナウイルス対策には有効なようです。

当院では、石けんで 20 秒間手を洗い（“ハッピーバースディ・トゥーユー”を 2 回くちずさむ）し、消毒用エタノール（80 vol%）での消毒を推奨しています。ただし、消毒用エタノールでは“手荒れ”が必発ですので、保湿剤も必要

です。

物の表面についたウイルスの場合はどうでしょうか。まずは熱ですが、コロナウイルス自体は 70℃、30 分で失活するとされます[2)]。中国の浙江第一病院のマニュアル[3)]では 90℃、30 分を推奨しています。衣類やリネンなどは通常通りの洗濯でかまいません。次亜塩素酸や過酢酸なども使用されますが、これは感染者のいる病棟の施設などで本格的な消毒の必要がある場合に使用します。濃度調整が必要なことや品薄が続いていることもあって家庭での使用はなかなか困難かもしれません。

当院では、界面活性剤として中性洗剤をぬるま湯で希釈した溶液（これは SARS で効果があるとされています）[4)]とエタノール（80 vol%）で対応しています。

よく海外の映像で道路などの公共の場で消毒薬を噴霧している映像が流れていますが、これによってエアロゾルなどが生じると周囲に撒き散らしてしまう可能性があります。

次に、環境消毒はどうしたらよいでしょうか。一番大切なのは換気です。詳細なやり方はここでは省略しますが、これによって空気感染がかなり防げると考えています。そのほか、プラズマ空気清浄機や紫外線照射装置なども用いられているようです[3)]。

文献

１）富田勉　感染症誌　92:670-77, 2018

２）www.n95decon.org v1.2 (April 2, 2020)

３）浙江大学医学院付属第一病院　新型コロナウイルス感染症ガイドブック 第 1 版　2020

４）岡野哲也　殺菌と界面活性剤の話　https://www.kao.co.jp/pro/hospital/pdf/07/07_08.pdf

２２　マスクは必要ですか？

布製のマスクが国から送られてきました。“アベノマスク”などと揶揄されていますが、一定の年齢層の方には懐かしく、つけていると“やってる感”があり安心する方も多いかと思います。

米国疾病予防管理センター(CDC)では、COVID-19 に関する不顕性感染の可能性から、社会的距離である 1.8m を保てないような、とくに市中感染が広まっているスーパーなどでは布製マスクの着用を推奨するようになりました[1)]。

さて、マスクといってもいろいろな種類があり、布製、不織布性（サージカルマスク）、N95、防毒マスクなどがあります。サージカルマスクは、コロナウイルス（季節性）感染者の咳やくしゃみなどによる飛沫感染や呼吸による空気感染を減少させる効果があります[2)]。医療従事者が空気感染を予防するためには、より小さいエアロゾル粒子(5μ以下)を補足できる N95 が必要ですが、漏れのない状態で使用する必要があるので長時間の着用は息苦しくなります。マスク自体も不足しており、延長利用や再利用の方法が検討されています[3)]。

当院では、N-95 マスクの再利用には 100℃ 15 分のオーブンでの熱処理を行っています。

文献

1) https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/about-face-coverings.html

2) Leung NHL. Nature Medicine　doi:10.1038/s41591-020-0843-2

3) www.n95decon.org v1.2 (April 2, 2020)

コメント　マスクの着用については、欧米では 1.8m の距離が保てない場合に不顕性感染予防として着用することになっています。したがって、外を歩く分には必要ないわけですが、感染者が故意に唾をはきかけて防御していなかった人が発病して死亡するという痛ましい事件がイギリスで発生しています。このことからも、外出の際にはマスクとゴーグル（メガネ）は必要なのではないかと考えてしまいます

第５章

疫学的考察

２３　人との接触を 80%減らすのはなぜ？

COVID-19 の世界的蔓延にともない、日本でもようやく緊急事態宣言がなされ、人との接触を 80%減らすようにとの呼びかけがなされています。症状が比較的重い患者に絞って PCR 検査をするという政策を続けた結果、陽性患者が指数関数的に増加してしまっています。これまでの、感染者がないところへ感染者がはいってきてどのくらい感染が広がるか（いわゆるクラスター形成）を追いかけるという方法では対応できなくなっているのです。この理論の背景にあるのは、基本再生産数（R0）という数値です。これは、一人の感染者が何人の感染者を生むかを表す数値で、感染性の高い麻疹では 12-18、インフルエンザでは 2-3 とされています。今回の COVID-19 では、2.2-2.7 という数値が用いられていましたが、最近の研究では 5.7 ともいわれています [1)]。この R0 は同じ疾患でも地域や、対象者、感染経路、感染時期などで異なる可能性もありますが、この理論をもとに感染者数を考えてみます。R0 を 5.7、COVID-19 の潜伏期間を 5 日と仮定すると、30 日後にはなんと 34,296 人の感染者が発生します。これを減少させるには、R0 が 1 未満である必要があるので、1-1/5.7=0.82 で 82%の接触を減らす必要があることになります。しかし、これは感染経路が追える人が十分いる場合で、感染経路不明が多い現状ではあまり意味をなさないでしょう。もちろん、このまま感染者を増やして集団免疫が 80%つけば収束に向かうという解釈もできますが、時間を要し、死亡率が高い疾患では犠牲者もふえることによって医療崩壊が起きます。実際、イギリスは途中で方針転換をしましたが、スウェーデンではこの方針を継続した結果、死者数が増加してしまいました。

文献

1) Sanche S. et al. Emerg Infect Dis. 2020 doi:10.3201/eid2607.200282

コメント　R0 (アール・ノート)は、全員が感受性のある集団に一人の患者が入った時に、感染力がなくなるまでに生み出す二次感染者数の平均値です。政府感染症対策専門家会議ではR0=2.5として50日後には感染者数が1日に5,414人に達し、最終的には国民の79.9%が感染するとの報告書を3月19日に提出しています。すなわち、接触を減らすのは1-1/2.5=0.6になります。現在は「集団の異質性」の問題もあり、これよりさらに低い値で収束が得られるとされます。

２４　今後の感染者数の推移は？

東京都では、2020 年 3 月 22 日以降感染者数が指数関数的に増加する傾向にあり、感染者数の爆発的な増加（いわゆるオーバーシュート）の可能性が出てきました。それにともない、近隣の府県でも感染者の増加が認められており、4 月 7 日に緊急事態宣言が出されました。日本の PCR 検査件数は世界的に見ても極端に少なく、感染動向を捉えるのはなかなか困難ですが、感染者数（どちらかというと発症者数）の発表はされているのでその傾向を、東京都を例にとって解析してみます。

東京都のデータ [1)]では、月曜日に陽性者が少なかったり検査人数より陽性者の方が多かったりして、いまひとつ信用がおけないのですが、ある程度の傾向は知ることができます。ここでは、指数関数的な増加が始まった 3 月 22 日から 4 月 12 日までのデータから極端に少ない月曜日のデータを差し引いて陽性患者数を対数グラフにプロットしてみました。その結果、直線的な相関、すなわち指数関数的に患者数が増加していることがわかりました。これをもとに、倍加時間（数が倍になる日数）は 4.6 日であることがわかり、このペースで増加していくと仮定すると、今月終わり(4 月 30 日)には、1 日で 4,133 人になり、死亡率 2.0%と仮定(47 人/2,319 人, 4 月 14 日現在)して、死亡者数は、826 人に及ぶことになります

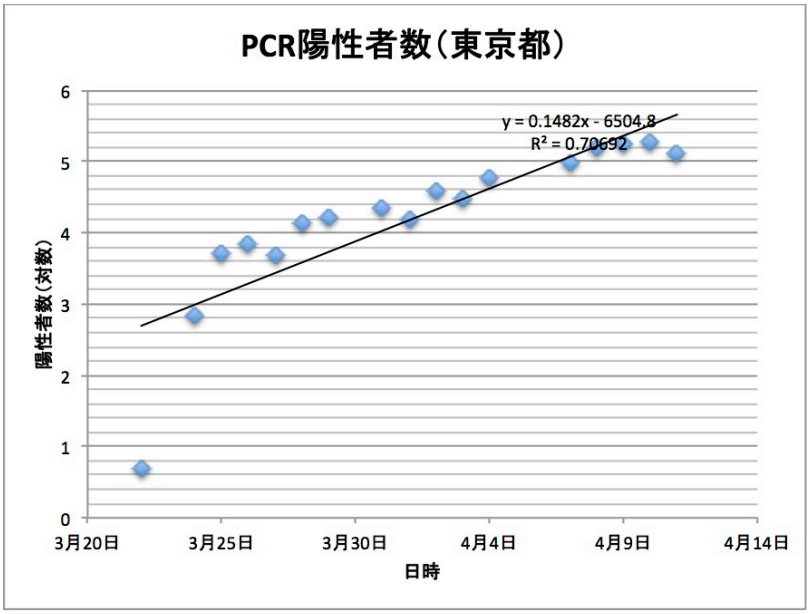

図１　東京都における COVID-19 感染者数（対数表示）の推移

文献

1) https://stopcovid19.metro.tokyo.lg.jp

コメント

この予想は幸いなことに外れ、その後の伸びは緩やかなものになりました。なぜそうなったかの検証はまだですが、ひとまずホッとした次第です（29, 30 を参照）。

２５　BCG は感染予防に役立っていますか？

BCG 接種を義務付けている国とそうでない国とのあいだで COVID-19 の感染率、死亡率に差があるのではないかということが言われています[1)]。たしかに、感染が爆発的に増えているアメリカでは接種は行われていませんし、イタリア、フランスなどは、現在は接種していない国のようです。さらに、接種している国でも、オリジナル株（ロシア、日本など）ではないと免疫のでき方に差があるようです。東西ドイツでは、東ドイツはロシア株の接種をしているのに対し、西ドイツはスウェーデン株なので東ドイツで低いと言う結果です。これを裏付けるように、最近の疫学的な研究で BCG を接種していない国での COVID-19

の死亡率は義務付けている国より 5.8 倍高いという結果が示されています[2)]。

BCG によって結核のみならず他の感染症への抵抗力がつく可能性があります(trained immunity)。また、結核に対する細胞性免疫は 60 歳くらいまでは継続するとの報告があります[3)]。しかし、BCG は本邦では生後 6 ヶ月の乳児が受ける予防接種であり、高齢者が BCG を打つことは、その安全性や乳児を守るといった観点からも現時点ではするべきではないでしょう。

米国では、結核はいまだに AIDS よりも恐ろしい病気と考えられています。以前、私が退役軍人病院に採用されて健康診断としてツベルクリン反応を受けたことがあります。BCG を受けていたために赤く反応した私の腕を見た医師はびっくりしてレントゲン、レントゲン、といって大騒ぎになり、危うく隔離されそうになりました。BCG を説明しても理解してもらえなかったのです。

文献

1) https://www.jsatonotes.com/2020/03/if-i-were-north-americaneuropeanaustral.html

2) Shet A et al. medRxiv 2020 doi:10.1101/2020.04.01.20049478

3) Aronson NE. et al. JAMA 291(17):2086-2091, 2004

２６　川崎市の現状はどうでしょうか？

東京都では感染者の増加がとまりませんが、先日の（第 5 章 24）予想は外れたのでほっとしております。それでは、当院のある川崎市の現状はどうでしょうか。川崎市では、ホームページ上で PCR 陽性者の概略を公表しているので、その報道資料[1)]をもとに解析を行いました。

まず、2020 年 4 月 20 日現在で陽性者総数（発症者）は 192 名になりました。川崎市での報告も、月曜と火曜に少ない傾向があり、それを除いた PCR 陽性者数を 4 月 1 日から 20 日まで対数表示してみるとなだらかな増加傾向を認めます（図１）。これをもとに倍加時間をみると 24.3 日であり、4 月 30 日の値は 1 日あたり 18 人と推定されました。

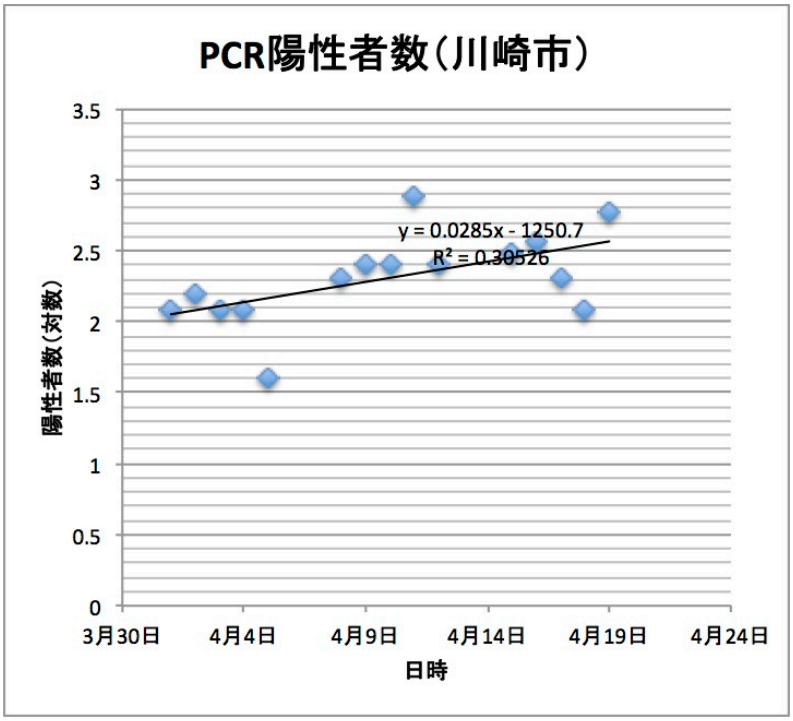

図１PCR 陽性者数の推移（対数表示）（報道資料[1]をもとに作成　以下同様）

次に行政区ごとの人数を、人口 10 万人あたりで補正して表示すると、中原区(16)、宮前区(14)、幸区(14)の順で、高津区は 11 人でした（図２）。

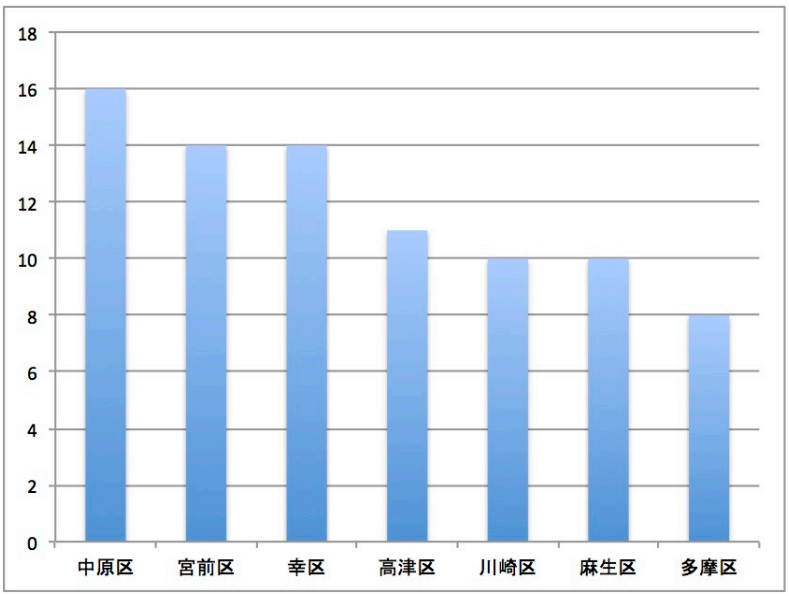

図２　川崎市の区ごとの陽性者数（人口 10 万あたりで補正）

ちなみに、都内では、港区(81)、新宿区(65)、渋谷区(50)の順で、繁華街を擁する地域に多いことが推測され、高津区の値は都内でいうと板橋区に相当します(4 月 20 日現在の東京都資料 [2]により算出)。

次に川崎市での陽性者の年齢分布を見ると、30 歳代が最も多く、20 歳代から 50 歳代で全体の 8 割近くを占めます。逆に言うと、60 歳代以上は少ないという結果でした（図３）。3 月頃は海外渡航者からや家族内（同居含む）の報告が多かったのですが、最近では経路不明（調査中）が多いようです。

経過についての詳細は不明ですが、これまでのところ 6 名の死亡例がありました（致死率 3.1%）。若年層でも発症から 1 週間程度の短期間に亡くなる場合や、救急搬送後に死亡が確認され、のちに陽性が確認される場合もあるので、救急医療に携わるスタッフには注意が必要と考えられました。

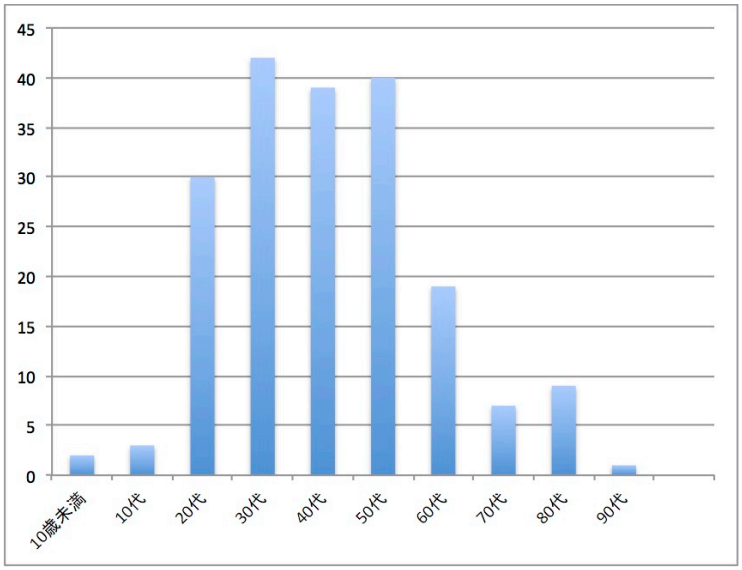

図３　年代別陽性者数（川崎市）

文献

1) http://www.city.kawasaki.jp/350/page/0000115886.html

2) https://stopcovid19.metro.tokyo.lg.jp

２７　肺炎による死亡者は増えたのでしょうか？

平成 30 年には、肺炎は日本人の死因の第 4 位を占め（3 位に老衰が入った）、年間 94,654 人の方が主として冬季に亡くなっています[1)]。肺炎で亡くなった方の統計は、医師が作成する「死亡診断書」をもとに集計されます。したがって、「老衰」が日本人の死亡原因の 3 位になっているのですが、この中には当然「誤嚥性肺炎」なども含まれている可能性があり、肺炎の実数はもう少し多いのではないかと思われます。また、敗血症や多臓器不全などがどこまで肺炎としてカウントされているのかもはっきりしません。

さて、コロナウイルス肺炎が市中肺炎の様相を呈しており、連日のように感染者数や死亡者数、さらには有名人の死亡などが報道され、聞いている側の不安は募るばかりか、もううんざりといった感じです。もともと、肺炎やインフルエンザによって多くの方が亡くなっているわけで、それは表には報道されず、COVID-19 だけが取り上げられるのでは全体像がわかりません。

肺炎やインフルエンザ関連死亡をみる指標として、「超過死亡」という考えがあり、インフルエンザのような疾患が流行した時に、その分の死亡者が増えたかどうかをある程度リアルタイムに追うことができます[2)]。

まず、昨年から今年のインフルエンザ患者の動向（太い赤線）ですが、例年と違って 11 月頃より増加し始め 1 月には早くもピークに達し（49-51 週）そこからすでに減少に転じています（図１）[3)]。例年のピークが 1-2 月頃なのでこれは明らかに奇異な感じがします。

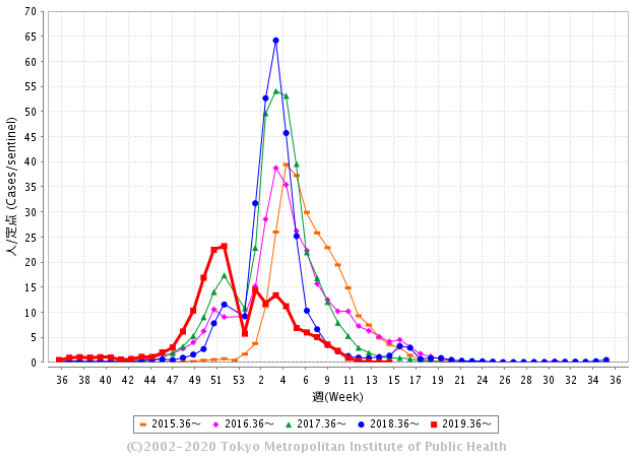

図１　インフルエンザの定点観測による患者数（東京都健康安全研究センター資料による）

次に、インフルエンザ・肺炎超過死亡のデータですが、国立感染症研究所より随時更新されています[4]。ここで東京都のデータを見ると 49-52 週（これはインフルエンザのピークに一致）と 8 週と 9 週で超過死亡が発生しています。

8 週と 9 週というインフルエンザが終息している時に超過死亡が生じているのは、新型コロナ肺炎の流行を反映しているものと考えられます。このデータは 4 月 21 日現在、これから先の更新がないのが不思議です。

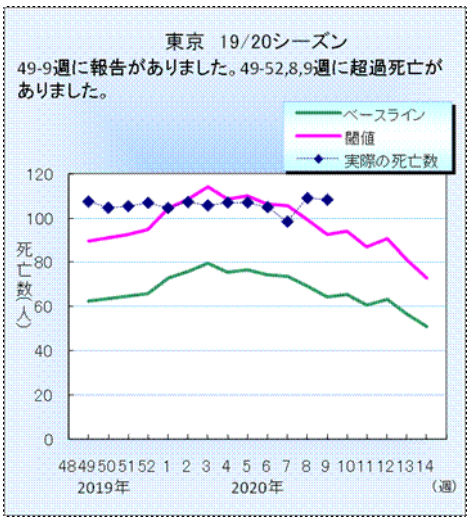

図２超過死亡データ（東京都）国立感染症研究所データ

次にアメリカの状況はどうでしょうか。アメリカでは感染者の爆発的な増加がりましたが、アメリカ疾病予防管理センター(CDC)から COVID-19 に関するデータが毎週公表されています。今年の 14 週（4/4）までのデータが公表されており[5]、PCR 陽性率、死亡率、外来や救急外来を受診したインフルエンザ様疾患(ILI)と COVID-19 様疾患(CLI)別に総数がカウントされています。それによれば、PCR 陽性率は公衆衛生研究所では 18.5%で、死亡率は先週から増加して 6.3%になりました。また、人口 10 万人に対して 12.3 人が入院治療を要し、ILI と CLI の総数は 12 週(3/21)にピークを迎えた後は減少傾向とのことです。肺炎＋インフルエンザの超過死亡（従来のデータ）でみると、2017-8 年に超過死亡が見られていますが、2019-20 年度も 10 週目で全死亡の 10%におよぶ超過死亡が報告されています（図３）。

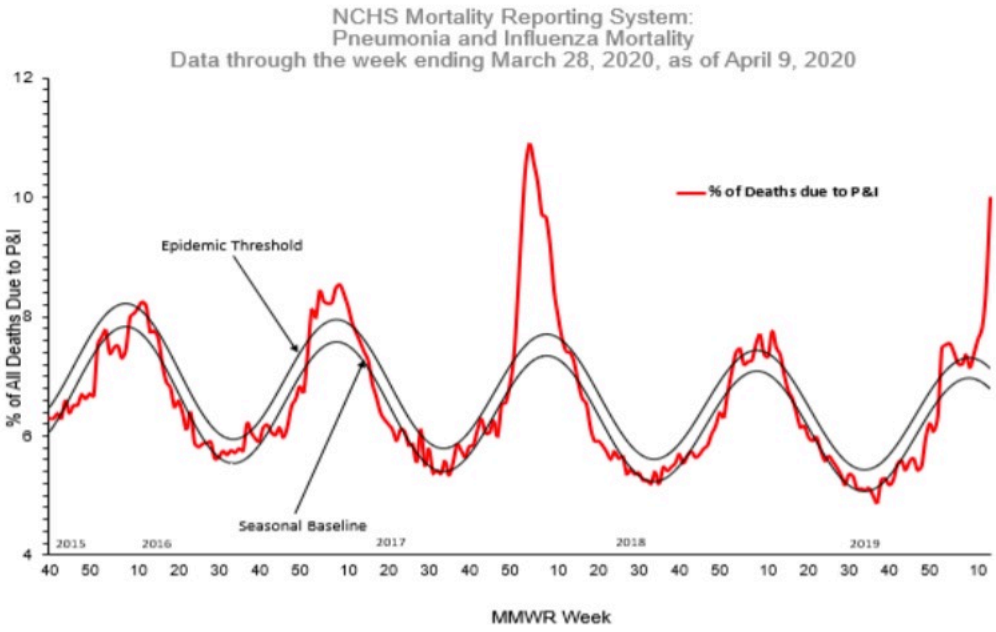

図３　アメリカの肺炎＋インフルエンザによる超過死亡（2020 年 3 月 28 日まで）CDC COVIDView 14W より転載

文献

1) https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/dl/gaikyou30.pdf

2) https://www.niid.go.jp/niid/ja/index/2069-surveillance/others/2650-00abst.html

3) http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/assets/flu/2019/Vol22No17.pdf

4) https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/2112-idsc/jinsoku/1852-flu-jinsoku-7.html

5) https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/past-reports/04-03-2020.html

２８　肺炎による超過死亡について（２７の補足）

国立感染症研究所による超過死亡データ（肺炎＋インフルエンザによる死亡）[1)]が更新され（5 月 1 日現在）、東京都において第 8~13 週（2 月下旬から 3 月）で明らかに超過死亡が発生していることがわかりました（図１）。

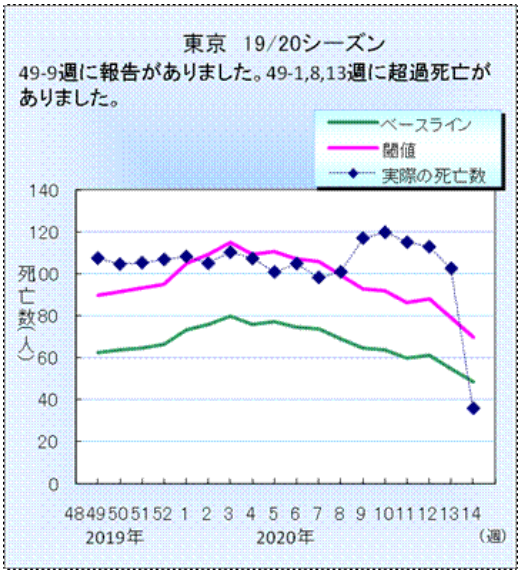

図１　超過死亡の推移（東京）14W

米国の場合は、4 月 30 日現在、超過死亡（肺炎＋インフルエンザ＋COVID-19）がこれまでにない経過をたどり、ピーク時には死亡原因の 1/4 を占めるに至ったようです[2]（図２）。

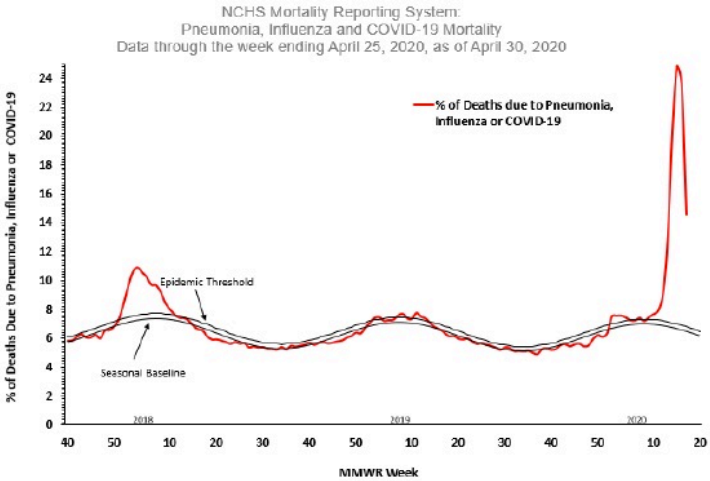

図２　米国の肺炎＋インフルエンザ＋Covid-19 の超過死亡（COVIDView 17W CDC）

文献

1) https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/2112-idsc/jinsoku/1852-flu-jinsoku-7.html*

2) https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/past-reports/05012020.html

コメント

*5 月 29 日現在、このサイトを見ると 5 月 1 日現在の図 1 とくらべて、スケールの違いはあるものの超過死亡の幅が少ないグラフが示されています。

２９　緊急事態宣言はいつ解除されるのでしょうか？

2020 年 4 月 7 日の緊急事態宣言により、外出や通勤の自粛、飲食業や遊興・娯楽施設の営業自粛、学校の休業などが実施され、われわれの生活への影響も甚大なものになりつつあります。また、経済的にも企業の破綻、失業などの問題も深刻化しております。また、オンラインの導入により、会社や学校のあり方自体が問い直されています。この状態は、いったいいつまで続くのでしょうか。相手が感染力のある未知のウイルスなだけに、その対応を一歩間違うと大変な犠牲を払うことになります。ここでは、パンデミックへの対応としての緊急事態宣言が、どうなったら解除可能かを医療面から考えてみます。

まず、このパンデミックの現状を科学的に分析する必要があります。さまざまな自粛を解除するためには、１）感染者数　２）実効再生産数(Rt)　３）致死率(CFR)　４）病床数（重症患者の収容力）の現状把握が重要と思われます。

まず、１）ですが、これも再三話題になっていることですが、検査体制がいまだに十分でないために感染者数の実態がわかりません。しかし、東京都のデータ[1)]を見る限り、これが正しいとして実数が減少傾向であることは確かなようです。第 5 章 24 でも述べましたが、3 月 22 日の時点では、陽性患者が指数関数的に増加しており、そのままいくと 4 月 30 日には累計 30,000 人（1 日で 4,000 人）の患者数になるという予想をしました（図 1 青線）。しかし、この予想は見事に外れ、実際は赤線のようになりました。

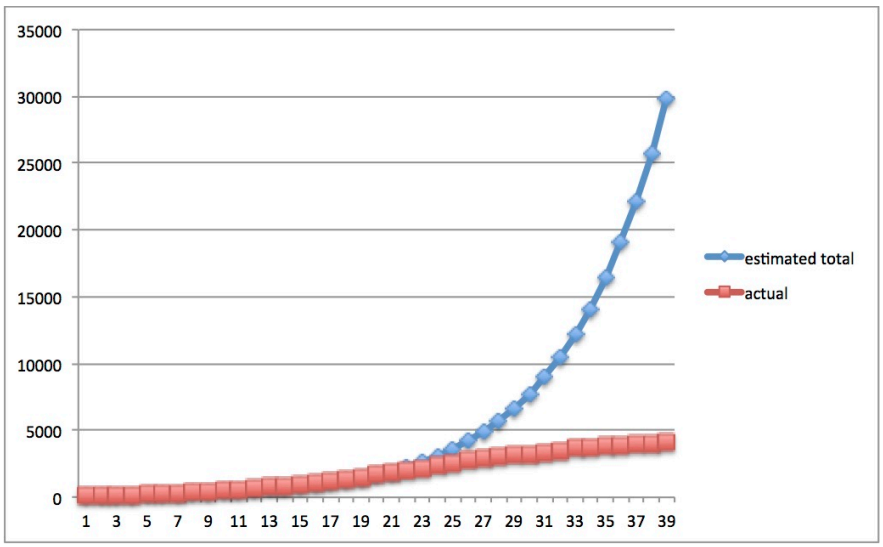

図１東京都の陽性者数の予想(青線)と実測値（赤線）

東京都の特別区(23 区)の中でも患者の多いところと少ないところがあります。陽性者の区別の分布を人口 10 万人あたりに換算してみると、5 月 10 日現在の累計データでは、港区、新宿区、渋谷区の順に多く、前回 4 月 20 日のデータと同様です（図２）。

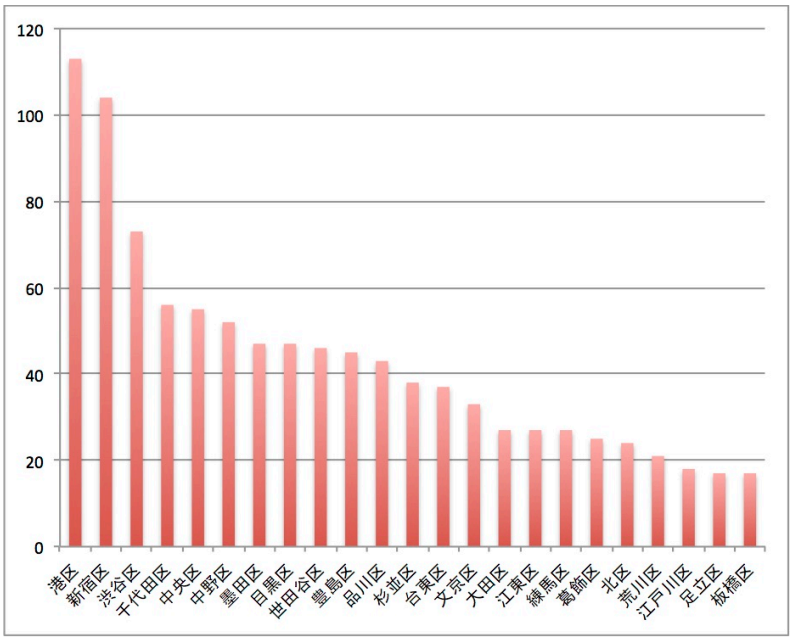

図２　東京都（特別区）の陽性者数（人口 10 万あたり）

しかし、これを前回からの増加率で並べ替えると、全体的には増加していますが、荒川区、墨田区などの城東地域、大田区（城南）、中野区(西部)などがとくに増加していることがわかります（図３）。

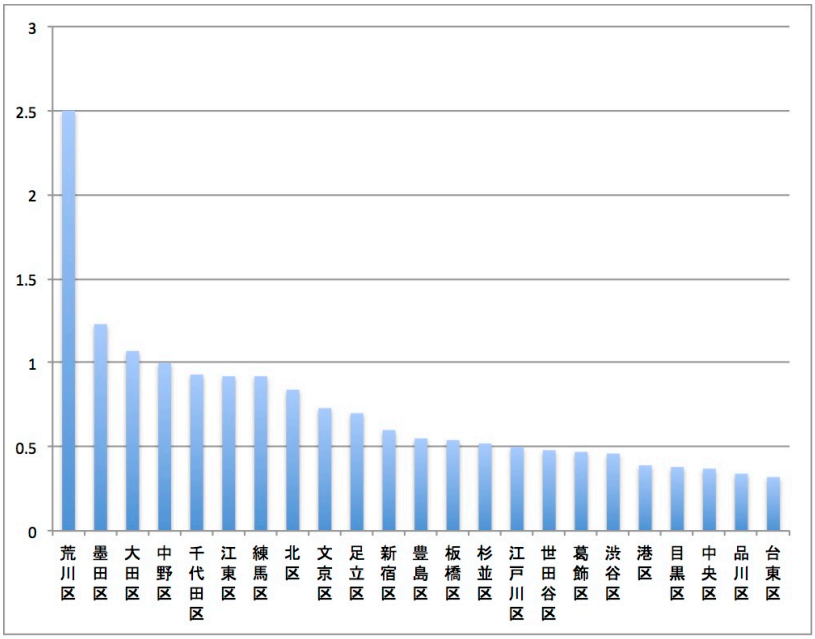

図３　陽性者の増加率（5 月−4 月/4 月）

これらの地域は、保育園、高齢者施設、病院などで集団感染が生じたために数が増加していることがわかっています。逆に、港区、新宿区、渋谷区の増加率は相対的に少なく、自粛の効果が現れた可能性があります。この結果から、人が集まる学校等の再開をする際には段階的（あるいは地域ごと）に行った方がよいかと思われます。

次に、実効再生産数（Rt)についてです。第 5 章 23 でも述べましたが、基本再生産数（R0)との違いは、Rt は、すでに感染が広がっている状態で、一人の患者が何人に感染させるのかを推定するものです。これを、インペリアル　カレッジ　ロンドンの Cori らの方法 [2)]に従い、エクセルソフト(EpiEstim)をもちいて計算しました（東京都の 3/22-5/11 のデータをそのまま使用）。その結果、Rt は、はじめ 6.11 だったのが 4 月 20 日頃にはすでに 1 以下（すなわち感染が減少傾向）で、現在は 0.39 であることがわかりました（図４）。Rt の減少自体は 3 月下旬から始まっているのは明らかであり、そうなると、そもそも非常事態宣言

や延長宣言がどのような根拠でなされたのかが不明です。

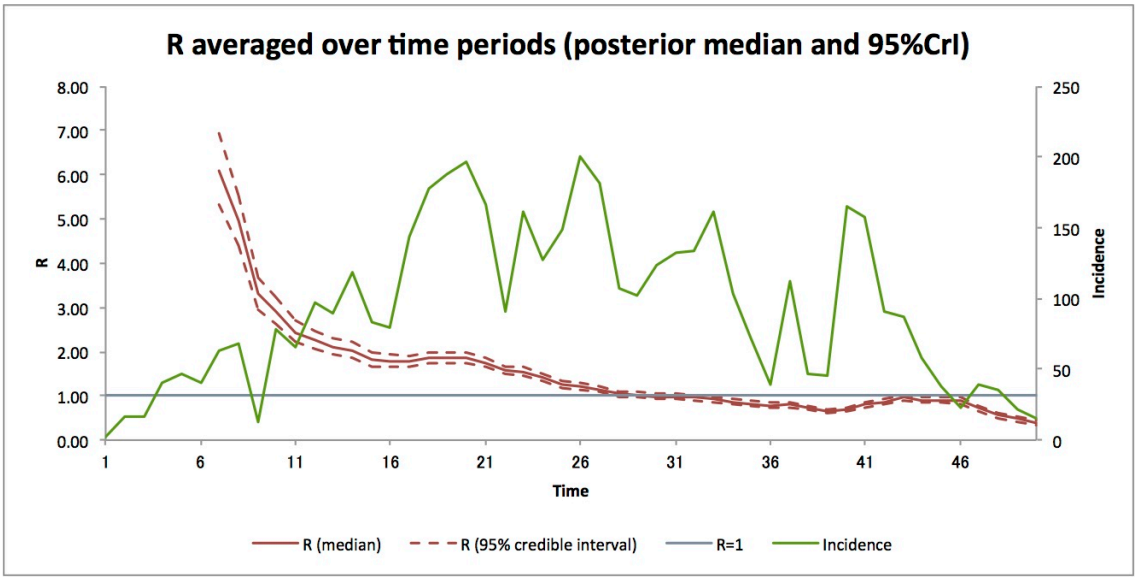

図４　Rt の推移（東京都のデータを EpiEstim[2] を用いて計算）

また、３）ですが、5 月 11 日現在の致死率(CFR)は、3.87%（189 人/4,883 人）でした。これらの数字を 1 週間ごとにモニタリングすることで、制限解除をしてその効果をみることが可能と考えられました。

次に、４）の重症患者の収容力です。東京都の資料[1]によれば、5 月 11 日現在のところ入院患者は 2,509 名で、内訳は軽症・中等症が 2,444 名、重症が 65 名とあります。ここで注意することは、これ以外に、宿泊施設、自宅療養、高齢者施設での待機者がいることです。軽症と思われていた患者が急変することもあり、適切なモニタリングシステムが必要です。日本救急医療学会の資料[3]によれば、5 月 11 日現在、都内の人工呼吸器装着患者は 49 名で減少傾向にあります。しかし、都内の使用可能ベッド数は 2,000 余で当初の半分しか確保できておらず、これ以上の入院が困難な状況です。ここで、もし制限を緩めて患者が増加すれば、医療崩壊に拍車がかかってしまう可能性があります。

これまで述べた医学的な観点からみると解除は可能と思われます。少なくとも、人の移動の問題はありますが、地域限定の解除はするべきでしょう。そのためには、科学的な根拠（感染者数、実効再生産数、致死率、病床数など）を

厳密にモニタリングしつつ、政策決定に役立てることが重要と思われます。

文献

1) https://stopcovid19.metro.tokyo.lg.jp

2) Cori A et al. Am J Epidemiol. 178(9):1505-12, 2013

3) https://covid19.jsicm.org

３０　感染者数と死者数の動向はどうでしょうか？

世界での感染者数は 480 万人を突破し、死者数も 31 万人を超えるに至っています（2020 年 5 月 18 日現在）。日本では、感染者数は累計で 16,305 人に対し、死者数は 749 名で、致死率としては 4.6%です。これは、あくまでも累計なので感染者数、死者数の推移がどうなのかを知る必要があり、緊急事態宣言の解除の指標としても重要です。

そこで、札幌医科大学フロンティア研ゲノム医科学が提供する「人口当たりの新型コロナウイルス感染者数推移」という有用なサイト[1)]があるので、そのデータをもとに最近の傾向を分析してみます。

まず、世界の国別のデータですが、過去 7 日間の増加で見ると人口 100 万人あたりの感染者数はいずれも減少傾向です（ここでは、アメリカ（茶）、イギリス（紫）、イタリア（橙）、ドイツ（緑）、日本（薄紫）、韓国（薄緑）を表示しています）。

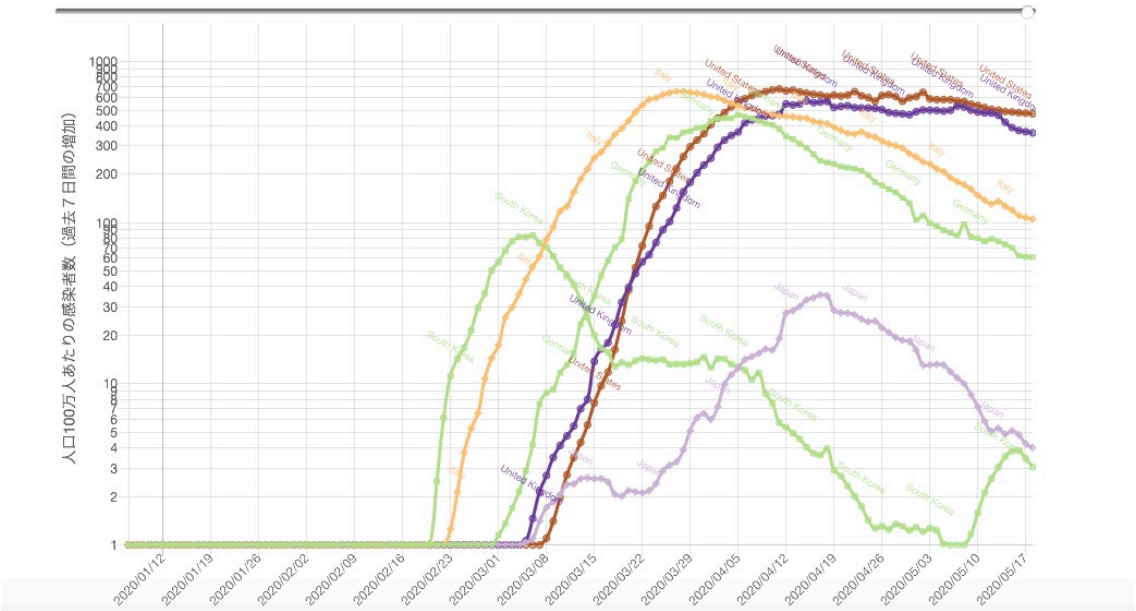

図１　人口 100 万あたりの国別感染者数（過去 7 日間の増加）

アメリカ、イギリスの減少は緩余ですが、イタリア、ドイツ、日本は明らかに減少傾向です。また、韓国は規制緩和により若干増加しましたが、最近再び減少に転じています。

この疾患は、8 割は軽症で済みますが、残り 2 割が重症ないしは死亡する疾患です。そこで、死亡者の推移を見てみると、日本だけ横ばいの状態が続いていますが欧米は減少傾向で、韓国はほとんど 0 です。

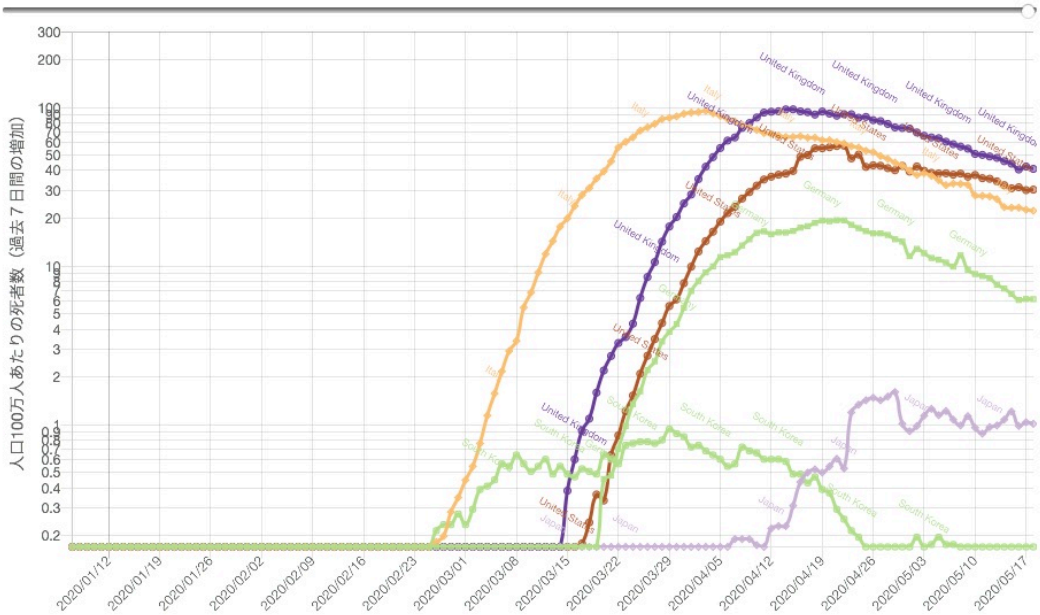

図２　人口 100 万人当たりの各国の死者数（過去 7 日間の増加）

日本国内の感染者数の推移はどうでしょうか。緊急事態宣言が出されている 8 都道府県の中で関西圏は明らかに減少しています。

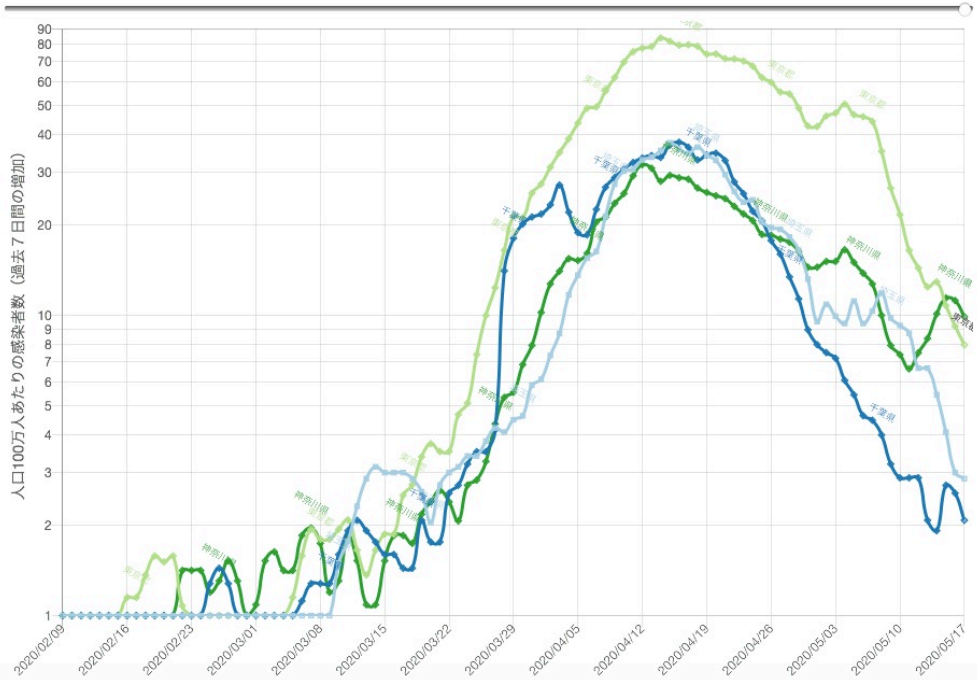

図３　首都圏の人口 100 万人当たりの感染者数（過去 7 日間の増加）

次に首都圏（東京都、神奈川県、千葉県、埼玉県）の 7 日ごとの感染者数の推移を見てみます。神奈川（緑）と千葉（青）では再上昇がみられそれも減少傾向です。これは、高齢者施設での感染や院内感染の影響と考えられます（図３）。東京も同様な状況があったはずなのですが、なぜか減少しています。

これをもとに 2020 年 5 月 18 日現在の K 値（7 日間の新規感染者数を累計感染者数で割った値）を出してみると、イギリス、アメリカでは 0.1 以上となり、まだ制限が必要な状況です。一方、首都圏では、神奈川県が 0.07 である以外は 0.05 以下（制限解除の基準値）ですが、首都圏ということでとらえると、緊急事態宣言の解除は先になりそうです。

首都圏	累計感染者数	新規感染者数	K値
東京都	363.12	7.97	0.022
神奈川県	137.64	9.89	0.072
千葉県	142.51	2.08	0.015
埼玉県	134.15	2.86	0.021

表 1 累計感染者数と新規感染者数からみた K 値（人口 100 万人あたり）

文献

1) https://web.sapmed.ac.jp/canmol/coronavirus/index.html

おわりに

日本での感染者数は、その後なぜか減少に転じ、5 月 25 日には、首都圏に出されていた緊急事態宣言も解除されました。しかし、日常生活を元に戻した途端に、感染者の増加をきたしている地域もあり、病院や高齢者施設でのクラスター発生も問題になっています。これまでの日常生活を完全に取り戻すことはできず、われわれは「新しい生活様式」を取り入れざるをえないのです。同時に、今回のウイルス蔓延が経済に及ぼす影響も甚大で、企業の倒産、失業者の増加、病院経営の悪化など、状況は次第に深刻さを増しています。

新しいウイルスとの戦いは、始まったばかりなのです。

今後も、医学的には新しい知見がもたらされ、治療薬、ワクチン開発も進んでいくことでしょう。個人的には、アジアでの感染が少ない原因を探ることで、おそらくは HLA などの免疫機構が関与していることが明らかになっていくのではないかと期待しています。それによって、新しい診断や治療方法が確立され、何年後かはわかりませんが、人類はこの感染症をかならず克服し、「そんなこともあったんだ」といわれるような時代が来ることは間違いないでしょう。それに向け少しずつ歩（あゆみ）を進め、新しい時代を築いていくことが、現在の私達に課せられた使命なのかな、とも考えています。この本が、少しでもそういった考えに共感していただける読者の参考になればと願いつつ筆をおきます。

最後に、この拙稿を出版にまでこぎつけてくださった、川崎高津診療所院長の小林隆司氏、ビジョナリー・ヘルスケア出版代表今井邦彦氏に感謝の気持ちを伝えたいと思います。

令和 2 年 5 月 30 日
川崎高津診療所
松井英男

著者紹介

松井英男（まつい　ひでお）

医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア理事長、専門は消化器外科学。大学病院勤務を経て2010 年より川崎市高津区に川崎高津診療所を開設し、高齢者への訪問診療を開始する。1960年東京都生まれ。1986 年慶應義塾大学医学部卒業。1996 年米国テネシー大学リウマチ内科、分子生物学、医療工学でアンドリュー・カーン教授に師事。同時にメンフィス在郷軍人医療センター勤務。この間に、遺伝子発現の転写調節機構の研究をおこなう。1998 年帰国後に名古屋の藤田保健衛生大学（現藤田医科大学）勤務、宇山一朗講師（現教授）と共に腹腔鏡下胃切除術の開発と普及に努める。また、この間に同総合医科学研究所黒澤良和教授に師事し、人工抗体ライブラリーの研究に取り組む。2006 年より東海大学消化器外科准教授。

著書

「腹腔鏡下胃切除術」第２版　医学書院　2010 年
「人生をわが家で終える」2011 年　日本経済新聞出版社
「Laparoscoic Gastrectomy for Cancer」Springer 2012 年

新型コロナウイルス感染症　30 の疑問

2020 年 6 月 8 日　初版　v2.0
2020 年 8 月 30 日　第 1 版 v2.1

著者：松井英男
発行者：今井邦彦
発行所：ビジョナリー・ヘルスケア出版
〒213-0001 神奈川県川崎市高津区溝口 4-1-3-4F
電話　044-829-0103（代）http://www.kt-clinic.jp

Published on line in Japan　©Hideo Matsui, 2020　All rights reserved