

疾患概念 : 新型コロナウイルス感染症 COVID-19

東邦大学医学部 微生物・感染症学講座

舘田一博

作成日 2020年9月22日

1. 新型コロナウイルスの特徴

コロナウイルスは、電子顕微鏡的に直径約 100nm の球形、表面には突起を有するウイルスとして観察される。その形態が王冠“crown”に似ていることからギリシャ語で王冠を意味する“corona”という名前が付けられた(図1)。ウイルス学的には、ニドウイルス目・コロナウイルス亜科・コロナウイルス科に分類される。脂質二重膜のエンベロープの中に Nucleocapsid(N) 蛋白に巻きついたプラス鎖の一本鎖 RNA のゲノム(30kb)があり、エンベロープ表面にはスパイク(S)、エンベロープタンパク質(E)、膜タンパク質(M)が存在する(図2)。ヒト細胞へは、スパイクを介して生体側受容体(アンギオテンシン変換酵素-2: angiotensin-converting enzyme-2 [ACE-2])に結合し細胞に感染する。

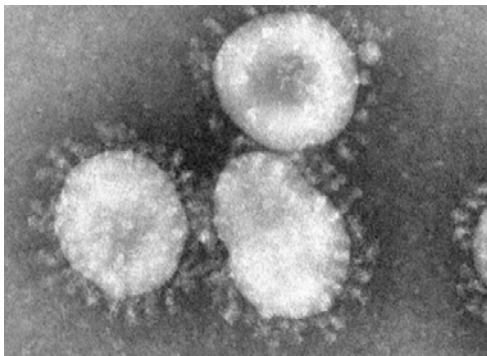


図1: 新型コロナウイルスの電子顕微鏡像 <https://www.bbc.com/news/uk-scotland-52278716>

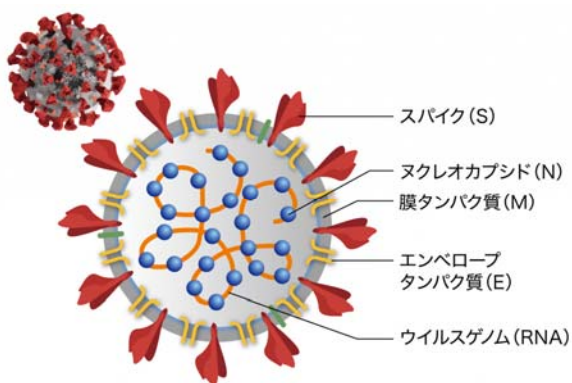


図2: 新型コロナウイルスの構造(模式図)

城西国際大学 <https://www.jiu.ac.jp/features/detail/id=6822>

2. コロナウイルスの感染性

コロナウイルスは、人だけでなく様々な動物に感染をおこす。イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ニワトリ、ウマ、ラクダなどの家畜から、イルカ、フェレット、コウモリなどの動物からも固有のコロナウイルスが検出されており、感染した動物に呼吸器症状や下痢などを引き起こす。ヒトの風邪の原因となるコロナウイルス (Human Coronavirus: HCoV) としては 4 種類が知られており (HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1)、風邪の 10~15% (流行期 35%) はこれらコロナウイルスによるものと考えられている。冬季に流行のピークが見られ、ほとんどの子供はいわゆる風邪として 6 歳頃までに本ウイルスによる感染を経験する。人に感染する HCoV と動物に感染するコロナウイルスの間で遺伝子の交雑が生じることにより新型のコロナウイルスが出現する (図3)。このような突然変異で生まれた新型コロナウイルスとして重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus: SARS-CoV) や中東呼吸器症候群コロナウイルス (Middle East respiratory syndrome coronavirus: MERS-CoV) が報告されている。今回の新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は、これまでに報告されているヒトに感染する第 7 番目のコロナウイルスであり、その感染症は新型コロナウイルス感染症 (Corona virus disease-19: COVID-19) と命名された。COVID-19 は MERS や SARS に比べれば死亡率は低いものの、高齢者や基礎疾患を有する宿主において高率に肺炎の合併がみられることが特徴である。SARS, MERS, COVID-19 の比較を表1に示す。

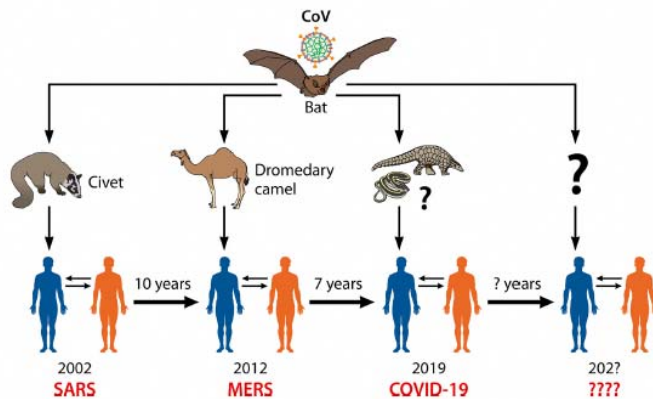


図3: SARS, MERS, COVID-19 の出現

Dhama K, Khan S, Tiwari R et al. Clin Microbiol Rev. 2020 Jun 24;33(4):e00028-20.

	新型コロナウイルス	SARS	MERS
流行期間	2009年12月～	2002年11月～2003年7月	2012年4月～
最初の報告地域	中国(武漢市)	中国(広東省)	中東
潜伏期間	2-10日	4.6日(2-14日)	5.2日(2-14日)
基本再生産数	推定1.4～2.5	2～3	< 1
確定症例数	3000万人以上(9月末)	8,096	2,494
死亡例数	94万人以上(9月末)	744	858
致死率	約 2～3%	10%	37%
市中感染	あり	あり	まれ

表1：SARS, MERS, COVID-19 の比較

3. 新型コロナウイルスの世界への広がり

2019年12月、中国湖北省武漢市において原因不明の肺炎が流行しているという情報が報じられた。2020年1月初めに華南海鮮卸売市場が閉鎖され、1月7日には肺炎の原因として新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)が分離された。1月11日に初めての死亡例が報告される。1月12日に新型コロナウイルスの全ゲノム情報が公開された。1月16日日本における最初の症例が報告され、2月1日には新型コロナウイルス感染症は指定感染症となり、全数届出、積極的疫学調査の対象となった。その後、世界中に本ウイルスの拡散が確認され、世界保健機構は3月11日に本感染症によるパンデミックを宣言した。2020年9月19日現在、世界で3,000万人以上の感染が報告され、死亡数も94万人を超えている。世界では毎日20万人以上の感染者が報告され、1日5,000人以上の方がお亡くなりになっている。9月末時点の日本の感染者数は約8万人、死亡者数は約1,500人となっている。

4. COVID-19 で明らかになった感染様式

前述したように、コロナウイルスは風邪の原因となるウイルスであり、その感染様式としては咳・くしゃみを介する飛沫感染、汚染した手指を介した接触感染が重要であると考えられていた。特にクラスター班の疫学調査によって密集・密接、密閉した場所、いわゆる“3密”が本感染症の伝播において重要であることが明らかとなっている。さらに飛沫感染に加え、近距離での会話(特に大きな声での発声)による5マイクロメートル前後の小さな飛沫(マイクロ飛沫)に含まれるウイルスを吸入することにより感染が広がることが示された。本ウイルスは、唾液腺にも感染し唾液中にも高濃度に存在する。近距離での大声での会話により小さな唾液粒子(マイクロ飛沫)が排出され、これを吸入することにより感染が伝播される。最近の報告では、マスクの使用が会話時に発生するマイクロ飛沫の飛散を効果的に抑制することが示されている(図4)。米国CDCやWHOもCOVID-19感染伝播抑制におけるマスク着用の有用性を支持している。

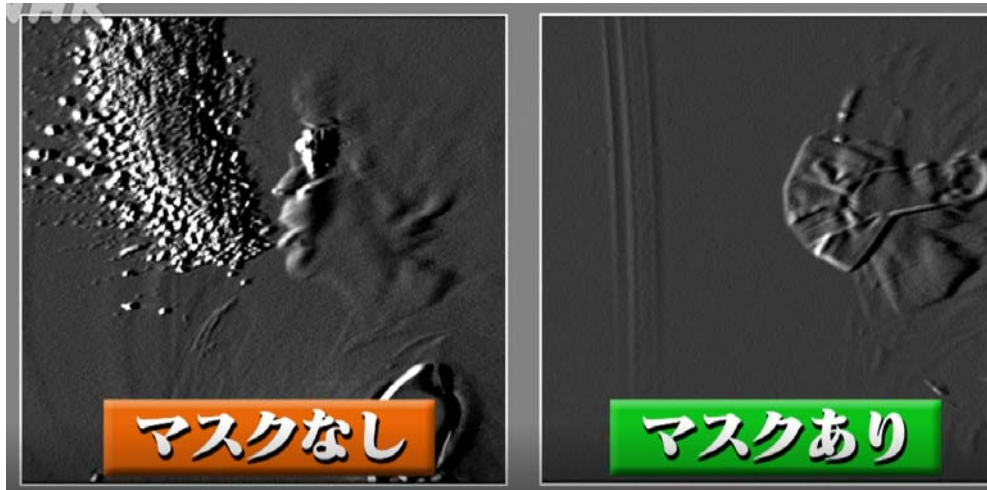


図4：マイクロ飛沫の排出に対するマスク着用の効果（NHK）

https://www3.nhk.or.jp/news/special/coronavirus/protection/movie/protection_movie_11.html

5. COVID-19 クラスタが発生した状況の解析

これまでに COVID-19 のクラスタが発生した事例としては、ライブハウス、スポーツジム、カラオケ、屋形船、接待を伴う飲食業などが多く、これらの事例においても上記の3密、あるいはマイクロ飛沫による感染伝播が原因と考えられている。最近では、市中への本ウイルスの蔓延がみられており、友人同士の会食や職場・学校、合宿所などでの集団感染事例が報告されていることに注意しなければならない(☒5)。特に高齢者や免疫不全宿主が多い老人ホーム、リハビリセンター、医療機関における集団感染対策は極めて重要である。

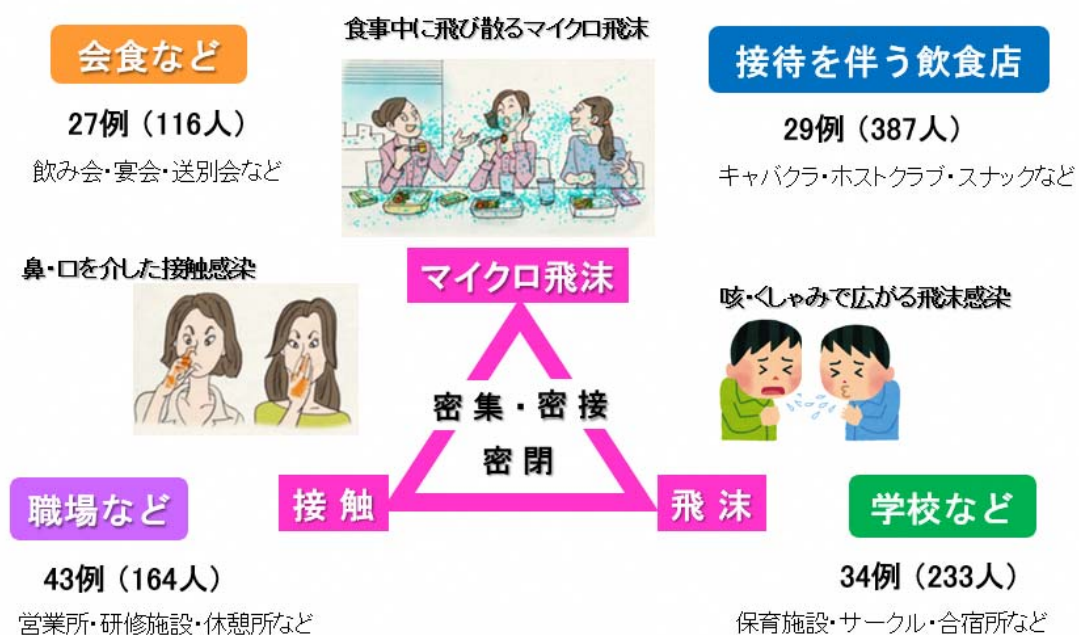
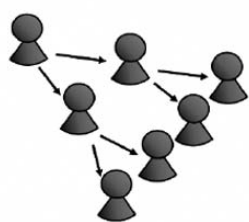


図5：クラスタが発生した状況とリスク因子（分科会資料）

図6にインフルエンザと COVID-19 の感染伝播様式を比較して示した。インフルエンザでは実効再生産数が2の場合(1人の感染者から2人の感染者が発生する)、感染者数は2人、4人、8人と指数的な増加がみれることになる。一方、COVID-19の場合、ある感染者から5人に感染がみられても、そのうちの4人からは次の感染伝播は生じず、残りの1人が感染を伝播するような拡散形式を示すことが想定されている。しかも COVID-19 では、無症状の感染者(キャリアー)の存在も明らかになっており、これが COVID-19 の感染伝播の特徴であり、感染対策の難しさの要因となっている。ただし、インフルエンザでは国内で年間1,000万人以上の感染者が報告されることがあるのに対し、COVID-19ではまだ発生してから9ヶ月の成績であるが、約8万人の感染者にとどまっていることを改めて認識する必要がある。新型コロナウイルスとして出現した COVID-19 に対して、発生初期に最悪を考えながら対応することは危機管理上極めて重要である。第一波、第二波を経験する中で、このウイルスの伝播様式、感染リスク、臨床的特徴などに関する情報と経験が蓄積される中で、さらに効果的かつ持続可能な対策の徹底が求められるようになってきている。

・インフルエンザの場合



・新型コロナウイルスの場合

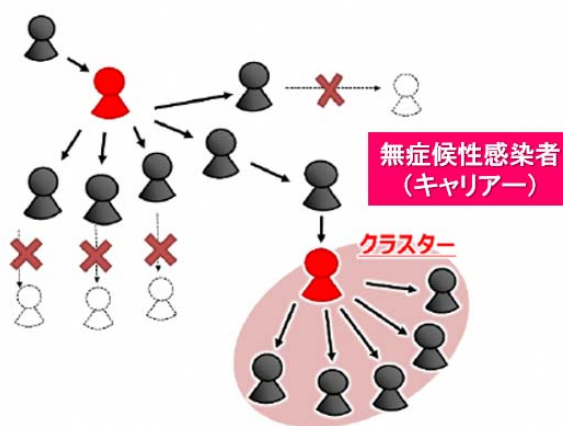


図6: インフルエンザと COVID-19 の感染伝播様式の比較

6. 発症病態・重症化機序における新しい知見

新型コロナウイルスは肺胞上皮細胞に存在するリセプター(ACE II)を介して細胞に感染し肺炎を引き起こす。その後、このリセプターは肺以外の臓器や細胞にも発現していることが明らかになり、COVID-19の感染病態・重症化機序を考える上で重要な知見が得られている。特に血管内皮細胞にも ACE II が発現しているという事実は重要であり、本細胞に新型コロナウイルスが感染し血管内皮細胞障害と凝固因子の放出が相まって、血栓形成が進行することが報告されている。COVID-19 で亡くなった12例の剖検例において、7人(58%)で生前には疑われなかった深部静脈血栓が確認されたことが報告されている(図7)。COVID-19 で明らかになっている血栓形成の促進は、本症の重症化機序を考える上で重要である。

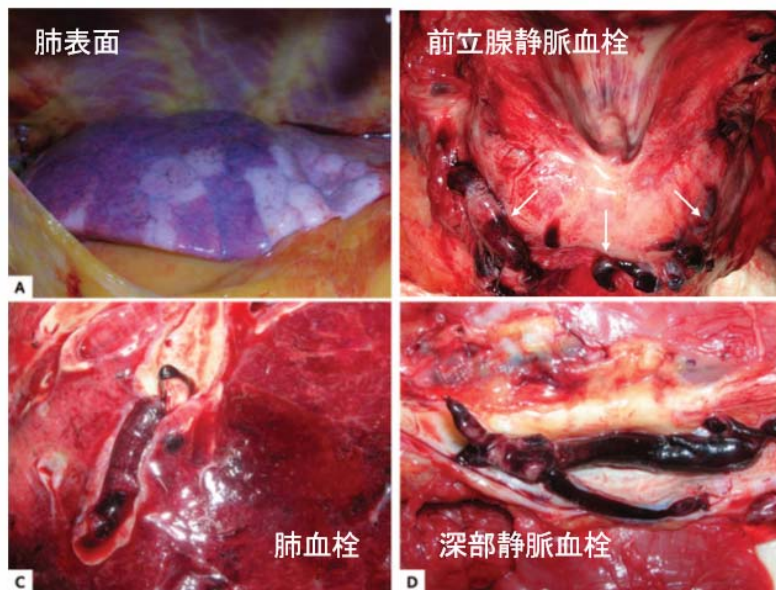


図7： COVID-19 により死亡した症例でみられた血栓症

7. 治療薬の候補と開発状況

COVID-19 に対する特異的な治療薬は開発されていないが、他の疾患に対して利用されている薬剤の本感染症に対する有用性が多数報告されている。レムデシビルはエボラ出血熱に対して開発された薬剤であるが、COVID-19 に対する有効性も確認され日本においても承認された。それ以外にもファビピラビル、イベルメクチン、カモスタット、ナファモスタットなどの抗ウイルス薬の有用性が検討されている。またステロイド剤の1つであるデキサメサゾンも、本症に対する有用性が確認され、使用が可能となっている。COVID-19 患者でみられる過剰サイトカイン産生は、本症の重症化要因として重要であり、サイトカイン・ストームを抑える薬剤として喘息の治療薬としての吸入ステロイド剤(シクレソニド)やリウマチの治療薬であるインターロイキン6受容体阻害剤(トシリズマブ)などの有効性が検討されている。上述したように、本感染症においては血栓形成が病態の悪化に深くかかわっていることが明らかとなり、ヘパリンなどの抗凝固療法の重要性も明らかになっている。特異的な治療薬がない状況において、抗ウイルス薬、抗炎症薬、抗凝固薬を組み合わせた治療を行っていく必要がある(図8)。

COVID-19に対する薬物治療の考え方

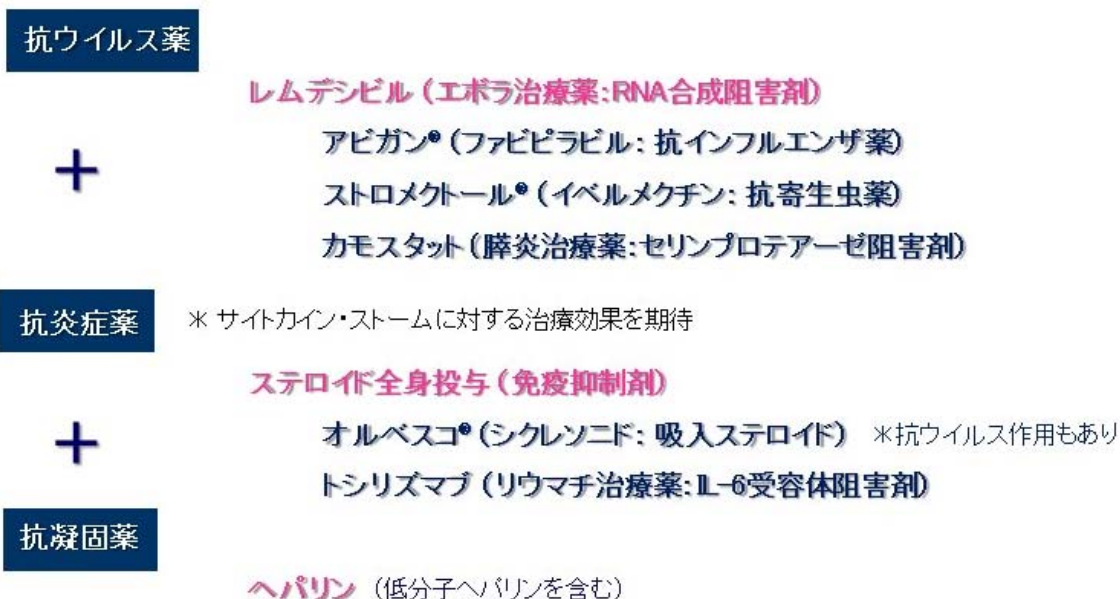


図8: COVID-19 に対する治療の考え方

8. ワクチン開発の現状と課題

米国、中国、英国、フランスをはじめ世界中で COVID-19 に対するワクチンの開発が進行中である(表 2)。不活化ワクチンをはじめ、新しい技術を用いた mRNA ワクチン、DNA ワクチン、ウイルスベクターワクチンなどについて臨床試験が進められている。ただし、現時点ではその有効性や安全性に関する情報は十分ではない。SARS や MERS に対してもワクチンの開発が行われたものの実用化されていない。特に、ワクチンにより誘導される抗体が逆に感染を助長し、重症化を引き起こしてしまうという現象が知られている。抗体依存性感染増強 (antibody-dependent enhancement: ADE) と呼ばれる現象であり、COVID-19 ワクチンの開発において十分に注意しておかなければならない。COVID-19 ワクチンに関しては、有効性・安全性が十分確認された上で、接種が行われることが重要である。

COVID-19に対するワクチン開発状況

海外開発	
ファイザー社(米国)	mRNAワクチン
アストラゼネカ社/オックスフォード大学(英国)	ベクターワクチン
モデルナ(米国)	mRNAワクチン
ジョンソン&ジョンソン(米国)	ベクターワクチン
サノフィー社(仏国)	mRNAワクチン, 組換え蛋白ワクチン
ノババックス社(米国)	組換え蛋白ワクチン
国内開発	
塩野義/感染研/UMNファーマ	組み換え蛋白ワクチン
第一三共/東大医科研	mRNAワクチン
アンジェス/阪大/タカラバイオ	DNAワクチン
KMバイオロジクス/東大医科研/感染研/基盤研	不活化ワクチン
IDファーマ/感染研	ベクターワクチン

表2: 開発中の代表的な COVID-19 ワクチン

9. 差別・偏見をなくそう…… 誰でも感染する、誰もが広げてしまう感染症

新型コロナウイルスに感染した人の多くは軽症あるいは無症状で経過することが明らかとなっている。この事実は、一見健康に見える人であっても本ウイルスによる感染を受けている可能性を否定できないことを示している。現在、市中でリンクの追えない(どこで感染したか分からない)感染者が増加していることが報告されている。3密が生じている場、マスクなしの近距離での会話の状況において、誰が感染しもおかしくないし、誰かに感染を広げてしまうリスクが高まることを改めて認識する必要がある。このウイルスは人や社会、そして国と国との分断を誘導するという特徴を持っている。そしてこの分断が感染者だけでなく、医療従事者やその家族に対する差別や偏見を生み出していることに注意しなければならない。COVID-19 を正しく理解し差別や偏見が生じないよう、医療従事者、行政、メディア、そして何よりも一般市民の方々との連携の中で正しい情報を発信し続けなければならない。