

随筆

季節性コロナウイルスから見た
新型コロナウイルス

はせ小児科クリニック

菊田 英明

はじめに

2019年12月に武漢市で発生した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は急速に世界中に感染が波及し、WHOは2020年1月30日に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を宣言しましたが、2023年5月5日に終了しました。SARS-CoV-2が流行して直ぐの2020年2月にアメリカの著名な疫学者であるMarc Lipsitch教授が以下の予想をしていました。This virus will continue to spread widely. The emerging consensus among epidemiologists is that the most likely outcome of this outbreak is a new seasonal disease—a fifth “endemic” coronavirus. 私は単純に致死率がSARS-1、MERSと比べ低く、不顕性感染が多いウイルスを撲滅することはできないのでは？SARS-CoV-2の基本的性格は季節性コロナウイルス (sCoV) と考えて良いのでは？と考えていました。一方、日本では「Zeroコロナ」を目標に撲滅する対策をとってきましたが、次第に撲滅できないと考えるようになり「Withコロナ」と言うようになってきました。SARS-CoV-2発生以来、私が疑問に思った点をまとめてみました。

何故、SARS-CoV-2は変異が多いのか？

SARS-CoV-2は感染とワクチンにより免疫学的圧力を受け、抗原性を変異することにより免疫から逃避できる変異株が選択され、それが優位な株となり置き換わってきました。感染性の強い変異株が次々と出現するのはウイルスにとって当然のことです。SARS-CoV-2の変異はウイルスの複製過程で起こりますが、コロナウイルス (CoV) は遺伝子校正機能をもつエキソヌクレアーゼ活性を持っているため、RNA依存性RNAポリメラーゼによる自己複製の時のランダム変異は低いと予想されていました。しかし、SARS-CoV-2はインフルエンザとほぼ同等の平均15日で1塩基の変異を起

こしてきました。それは転写されたRNAが宿主のもつRNA編集酵素 (APOBEC、ADARなど) によりC-UやA-Iの変換変異を起すため変異が多くなったと分かりました。

マスクは感染を防げるのか？

SARS-CoV-2は飛沫感染か空気感染かの議論がありましたが、主な感染経路はエアロゾル (マイクロ飛沫) による空気感染が主役であろうと考えられるようになりました。エアロゾルは咳・くしゃみなどがなくても、呼吸・会話などの呼気活動で発生します。医療関係者は飛沫感染を防ぐサージカルマスクではなくN95マスクを使用すべきと思われます。唾液中にウイルス量の多いウイルスとしてはCoVとアデノウイルスが知られています。唾液中にSARS-CoV-2が多く存在するためCOVID-19では当然エアロゾルによる感染が多くなります。SARS-CoV-2の検査を唾液でも行っていたのは、この理由によります。

大人で重症な理由は？

感染初期のIFNや細胞障害性T細胞の反応の迅速性と重症化との関連性が指摘されています。重症例では感染初期のI型及びIII型IFNの反応が弱く遅れるため、ウイルス産生が上気道で抑制されずに下気道に進展し、炎症性サイトカイン、ケモカインの過剰な反応につながり、獲得免疫を含めた免疫反応が過剰に反応し枯渇すると考えられています。最近、「HLA-B*15:01を持つヒトがsCoVに感染していると、sCoVのスタンパクの特定のエピトープに対する免疫学的記憶が成立します。それと類似するエピトープがSARS-CoV-2にも存在するため、後でSARS-CoV-2に感染すると迅速にSARS-CoV-2に対して細胞障害性T細胞が働き、無症状者が多くなる」という報告がされました。「COVID-19感染していないヒトにSARS-CoV-2に対する細胞障害性T細胞が存在する」という多数報告がありましたが、このHLAで説明できます。残念ながら、HLA-B*15:01を持つ日本人では稀のようです。

4種類のsCoVがヒトに初めて感染した頃には、大人は初感染で病原性が高いが、子どもの頃から何度も感染を受けてきた大人では病原性が低くなると推測している研究者がいます。生まれてきた子どもにとってSARS-CoV-2でもsCoVでも全て新型のCoVです。子どもの頃にCoVの初感染を受けても重症化は少なく、大人になってCoVに初感染を受けると重症化するとい

うことを示唆する報告があります。「新型CoVであるSARS-1でも子どもは軽症である。ロシア風邪は実はインフルエンザではなく大人がHCoV-OC43に初感染したものである。HCoV-OC43の大人の重症例の集団発生。」などです。

子どもは感染しにくく、発症しても軽症で、感染させにくい理由は？

子どもは感染しにくく、発症しても軽症で、感染させにくいとされています。子どものSARS-CoV-2感染が発症しにくく、軽症である理由は、子どもは大人と比べ上気道の上皮細胞のパターン認識受容体(RIG-I, MDA5, TLR-2など)の発現が亢進しているため、感染によりI型及びIII型IFNが迅速に産生され、IFNレセプターを介しIFN誘導遺伝子群(ISG)が誘導され、上気道だけでウイルス産生が抑制されるため軽症に終わると考えられています。また、RSV、hMPV感染ではヘルパーT細胞がTh2優位になりますが、COVID-19では重症例以外では、多くはTh1優位のため気管支炎、細気管支炎が少なく呼吸障害になる割合が少ないと考えられます。子どものCOVID-19は臨床的に多くはRSV、hMPVより軽症で、喘鳴は稀です。高熱は出ますが、多くは3日以内に解熱し、通常の風邪と変わりありません。また、興味ある点は気管支喘息の子どもは感染しにくく、喘息の増悪も少なく重症化は少ないため、多くの報告では気管支喘息はCOVID-19の危険因子になっていません。感染させにくい理由には相反する報告はありますが、大人と比較して軽症のためウイルス量が少なく、ウイルス排出期間が短いためと考えるのが自然だと思います。

オミクロン株流行後、熱性けいれんやクループ症候群が増えましたが、クループ症候群も他の原因によるクループ症候群より軽症です。もちろん基礎疾患のない子どもでも重症化する危険性はありますし、不幸にして中枢神経系の合併症で命を落とすこともあることは事実です。しかし、SARS-CoV-2発生当時から子どもは大人より軽症であり、さらに日本の子どもは欧米でみられるような川崎病に類似した小児多系統炎症性症候群(MIS-C)は稀でした。またオミクロン株出現後、欧米においてもMIS-Cは減少してきます。オミクロン株流行後からは、感染力が強まったために子どもは以前より容易に感染するようになり、多くの子どもが感染したと考えられています。しかし、子どもが感

染する場所は学校より家庭であることはオミクロン株出現後も変わっていません。

オミクロン株は、どこで生まれたのか？

オミクロン株の遺伝子配列を分析したところ、アルファ株やデルタ株とは関連性がなく、別の血清型と考えても良いくらいの抗原性に違いがあります。そのため、オミクロン株はパンデミックが始まって最初の数ヶ月の早い時期に分岐していたと考えられています。オミクロン株誕生には3つの説があります。①外部との接触がほとんどなく、遺伝子解析をしなかったヒトが保有し潜伏していたという説。②免疫力が低下したヒトに長期間感染して生まれたという説。③ネズミに感染し変異したSARS-CoV-2がヒトに戻ってきたという説。私としては最後の説が一番納得できます。現在まではSARS-CoV-2の病原性は低下してきていますが、SARS-CoV-2は種々の動物に感染するため、ヒトから感染した動物の中で変異が進行し、病原性が強くなった変異株がヒトに戻って感染する場合は危険になると思います。

オミクロン株はどのように変わったのか？

オミクロン株になってからデルタ株より感染性が強まり、病原性が低下し、潜伏期間が短くなり、発症間隔が短くなってきました。感染性が強まった理由として、S抗原の変異により免疫逃避が起きるようになったこと。Sタンパクのレセプター結合部位レセプターであるACE2との結合力が増したこと。ヒトの気管支内でデルタ株よりも増殖速度が増したこと。呼気中のエアロゾルの24時間のウイルス量が増したこと。などが考えられています。そのため、オミクロン株の基本再生産数(R_0)は約10(デルタ株は4、インフルエンザは2~3、水痘は8~10、麻疹は16~21)と推測され、実効再生産数(R_t)も4.2とデルタ株の2.5倍と推測されています。病原性低下の理由はオミクロン株ではTMPRSS2依存性経路よりもエンドソームを介するカテプシン依存性経路が主な侵入経路となり感染指向性が変化し、細胞融合活性が低く、合胞体が少なくなったことなどが考えられています。また、感染により誘導されるIL-6は低下し、IFN- γ とIL-4は増加したことも関連しています。肺へのオミクロン株感染が、デルタ株よりも大幅に低くなったことが重症度の低くなったことにつながったと考えられます。

SARS-CoV-2の再感染は防げるのか？

SARS-CoV-2は、子どもにとっては基本的に「かぜ」のウイルスという研究者がいます。そうだとすると、sCoVから学ばなければならないことがあります。sCoVは子どもの時期に初感染を受け、抗体は5ヵ月～2年間持続しますが終生持続せず、2～3年毎に何度も再感染を受ける危険があります。CoV-OC43は15ヵ月～10年、CoV-NL63は31ヵ月～12年、CoV-229Eは16ヵ月～12年に再感染を起こすとされており、現在SARS-CoV-2は：16ヵ月(中央値)に再感染を起こしており、今後SARS-CoV-2は何度も感染を繰り返すと考えるべきです。

副反応以外にワクチンのデメリットはあるのか？

2021年2月17日からのmRNAワクチン(1価：起源株)が開始され、デルタ株に対しては非常に有効でした。しかし、オミクロン株に対してはその有効性は以前に比べ低く、持続期間も短くなりました。そのため、起源株とオミクロン株(BA.1又はBA.4/5)の2価ワクチンが登場しました。しかし、オミクロン株に対して効果はありましたが、期待されるほどではありませんでした。本年末からオミクロン株(XBB)のワクチンが予定されています。

ワクチンの有効性はワクチン株と抗原性が近い株に感染した時に、交差反応により感染から防御することにより生じるものです。しかし、抗原性が大きく変わると、最初に誘導された高い親和性と特異性を備えたメモリーB細胞が、その後の新しいワクチンや感染に反応するB細胞の発達を抑制することがあります。そのため、その後の新しいワクチンや後から感染した変異株に対する中和抗体が十分作られない可能性が出てきます。これがインフルエンザで知られている免疫刷り込み(immune imprinting)または抗原原罪(original antigenic sin)と言われているもので、COVID-19においても報告が散見されるようになってきました。すでにオミクロン株の流行時期になってからも起源株のワクチンを繰り返すことに疑問を感じていました。また、mRNAワクチンは接種後数日以内に分解されるとされていました。しかし、ワクチンとして良いことか悪いことか分かりませんが、接種者のリンパ節の胚中心に2ヵ月間mRNAが存在していたというCellの報告があります。

今後、SARS-CoV-2はどうなるのか？

ワクチンをしなくても感染によっても、終生免疫はなく

何度も感染を繰り返し、いずれは全員が一生の間に何度も繰り返し感染すると考えられます。オミクロン株はデルタ株より大人にとっても軽症となり、5番目の「かぜ」の季節性sCoVになる可能性が高まったと思います。私は、オミクロン株が出現したことにより、普通の生活に戻る日が早くなったと考えています。あと数年で、ワクチンもしくは感染により多くのヒトが免疫学的記憶を持ち、重症者が少なくなれば、以前の普通の生活を取り戻すと考えています。普通の生活に戻るとは、ハイリスク群以外はワクチンをしないで、疑いのある重症患者とハイリスク患者にのみ検査、治療を行うようになることです。

2023年8月8日(記)