

学術コーナー

新型コロナウイルスと子ども

東栄病院・小児科

菊田 英明

1. はじめに

武漢で原因不明の重症肺炎が発症したというニュースを私が知ったのは、TIME'S MEMORYという感染症の最新のニュースを伝えてくれるブログでした。その原因が新しいコロナウイルス (Coronavirus: CoV) であることが2週間ほどで分かりました。当初は、致死率が高く、ヒト・ヒト感染は明らかでなく、中国だけで封じ込められるだろうと思っていましたが、致死率がSevere Acute Respiratory Syndrome (SARS)、Middle East Respiratory Syndrome (MERS) と比べ低く、感染力が強かったため、あっという間にパンデミックに至りました。WHOがパンデミックを発表した3月11日にTIME'S MEMORYというブログは、「My job is done. Go to hell, World!」の言葉を残し閉鎖されました。このウイルスがフランス、イタリアなどヨーロッパに12月末には既に広まっていたことが分かりました。1月15日に日本国内で最初の感染者を確認され、一番心配だったことは、子どもは大人と同様に重症になるのかということでしたが、今年2月に入ってから子どもに関して重症化は少ないと分かってきました。日本でクラスター以外の感染者が発見された頃から、撲滅できるウイルスではないと考えるようになりました。連日、論文情報が氾濫し、有名雑誌でも撤回する論文も出てきました。でき

るだけ新しく信頼できる論文を中心にSARS-CoV-2の研究と、このウイルスで起きる疾患CoV-Disease 2019 (COVID-19) の子どもの特徴について解説したいと思います。

2. SARS-CoV-2の誕生と進化

1) SARS-CoV-2の誕生

SARS-CoV-2と全体の遺伝子配列に一番近似しているウイルスはコウモリのRaTG13ですが、ヒトの受容体に接着するSpike (S) 蛋白をコードしている遺伝子配列に一番近似しているのはセンザンコウのCoV (Pangolin-CoV) です。そのため、SARS-CoV-2はRaTG13とPangolin-CoVのS遺伝子間に組み換えが起こり誕生したと推測されています。SARS-CoV-2にはPangolin-CoV とRaTG13にはないFurinによるS蛋白の開裂部位 (S1/S2) があり、これがヒトへの感染力を増した要因の一つと考えられます。このウイルスの誕生により、ヒトCoVは感冒の原因の10~15%を占める4種類の季節性CoV (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63) と、急性呼吸器症候群を引き起こすSARS、MERS、SARS-CoV-2の3種類となりました。病原性が高いSARS、MERS、SARS-CoV-2には、4種類の季節性CoVには存在しないNucleocapsid (N) 蛋白の核局在化シグナルの部分とS蛋白の受容体結合ドメイン (Receptor-binding domain: RBD) の部分に共通の塩基配列の違いが存在するという報告がありますが、これらが病原性の高い原因かは明らかではありません。一方、4種類の季節性CoVは誕生した時には大人に病原性が高かったが、感染しても重症化しない子どもの時期に感染し、免疫を持つヒトが増えていくにつれ、次第に通常の感冒のCoVになったと推測している研究者もいます。SARS、MERSもSARS-CoV-2と同様に子どもに重症化が少ないことから、私もこのように考えています。

表 ヒト・コロナウイルス

	自然宿主	中間宿主	受容体	誕生	発見年
α コロナウイルス					
HCoV-229E	コウモリ	ラクダ科	Aminopeptidase N	200年前	1966年
HCoV-NL63	コウモリ	?	ACE2 (Angiotensin-converting enzyme-2)	560-820年前	2004年
β コロナウイルス					
HCoV-OC43	げっ歯類	ウシ	9-O-acetylated sialic acids	120年前	1967年
HCoV-HKU1	げっ歯類	?	9-O-acetylated sialic acids	70年前	2005年
SARS-CoV	コウモリ	ジャコウネコ	ACE2		2002年
MERS-CoV	コウモリ	ラクダ	DPP4 (dipeptidylpeptidase 4)		2012年
SARS-CoV-2	コウモリ	センザンコウ?	ACE2		2019年

2) SARS-CoV-2の進化

SARS-CoV-2はExonuclease Nによる校正機能を持っていますが、1回の複製過程で 10^6 塩基の1個に変異が起こります。武漢で誕生したSARS-CoV-2はヨーロッパに伝播し生じた変異の1つにS蛋白のD614G 変異(614番目のアスパラギン酸からグリシンへの変異)があります。1月中旬に日本に入ってきたのは武漢由来のD614でしたが、3月中旬から流行している株はヨーロッパから入ってきたG614株です。現在、世界でD614G のA2a株が主流になっています。この変異により感染力が増しましたが、病原性が増したという報告はありません。一般的にウイルスは、感染力が増し、病原性が減る方向に進化するとされています。

3. S蛋白とACE2受容体

1) ウイルスの接着、融合

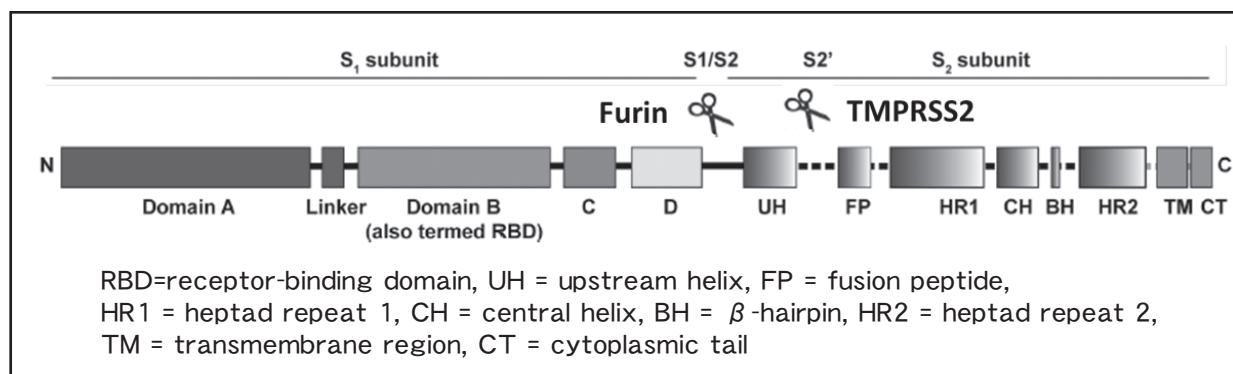
SARS-CoV-2の感染にはAngiotensin converting enzyme 2 (ACE2) 受容体とTMPRSS2 (II 型膜貫通型セリンプロテアーゼの一種) が感染細胞に必要です。SARS-CoV-2が人体に感染するためにはウイルスのS蛋白が、細胞の表面に存在するACE2に接着したのち、ウイルス外膜と細胞膜の融合を起こすことが必要です。まず、S蛋白は細胞由来のFurinによりS1とS2に開裂されます。Furinによる開裂部位を持つCoVはHCoV-OC43、HCoV-HKU1、MERS-CoV、SARS-CoV 2で、HCoV-NL63、HCoV-229E、SARS-CoVは持っていません。その後S1蛋白のRBD がACE2受容体に接着した後、S2蛋白は細胞表面のセリンプロテアーゼのTMPRSS2で開裂され、ウイルス外膜と細胞膜の融合へと進みます。即ち、S1蛋白は接着、S2蛋白は融合の働きを持っています。中和抗体のエピトープ

は主にRBD、一部は融合ペプチドに存在します。そのため、S蛋白は、ワクチン、治療用抗体および診断の重要なターゲットになっています。

2) S蛋白と免疫

SARS-CoV-2のRBDのアミノ酸はSARS-CoVと75%相同性を持っていますが、MERS-CoVや季節性CoVとは20%位しか相同性はありません。そのため、SARS-CoV-2の中和抗体の一部はSARS-CoVと交差しますが、季節性CoVとは交差しないとされています。また、SARS-CoV-2感染者のS蛋白に対する抗体遺伝子(VHとVL) 配列の検索によると、その抗体遺伝子配列は多様なVDJ遺伝子再編成を持ち体細胞突然変異が少ないものであった。通常は少数のクローンが優勢になるが、常に多くのクローンがS蛋白に対して維持され続けているという興味深い報告でした。細胞性免疫ではSARS-CoV-2の回復期患者と17年前にSARS-CoV感染を受けていた患者にはSARS-CoV-2抗原に特異的に反応するmemory T細胞(CD8⁺およびCD4⁺T) が存在します。また、SARS-CoV-2に暴露されていないヒトの20~50%にもSARS-CoV-2抗原に対して特異的に反応するT細胞が存在することが報告されています。現在、交差する抗原として季節性CoVとヒト以外の動物のβCoVが推測されています。ただし、暴露されていないヒトの反応はCOVID-19の回復期の患者と比べ反応する抗原のパターンが異なるという報告もあり、暴露されていないヒトが持っているmemory T細胞が、SARS-CoV-2感染の発症、軽症化にどの程度影響を与えているかに関しては今後の研究が待たれます。一方、季節性CoVの先行感染の有無で、SARS-CoV-2感染の発症、軽症化に差がないという報告もあります。

図 SARS-CoV-2 S蛋白



3) ACE2受容体の発現部位と症状

COVID-19の障害部位は、ACE2受容体の発現部位と一致しています。ACE2の発現の多い臓器としては、肺、小腸、腎臓、血管、心臓、耳下腺などがあります。呼吸器系では肺のⅡ型肺胞細胞、鼻、鼻腔では繊毛上皮細胞と粘液ムチンを分泌する杯細胞に発現しています。気管、気管支、細気管支は繊毛上皮細胞と分泌細胞である杯細胞やclub cellsに発現しています。気管、気管支、細気管支での発現は肺と比べ少なく、子どもでは気管支炎、細気管支炎があまり多くないことに関係しているかもしれません。消化器系では小腸の腸細胞に多く発現しており消化器症状を起こします。腎臓では有足細胞、メサングウム細胞、ボーマン囊の頭頂部の上皮、近位細管細胞刷子縁、集合管などに発現し腎障害を起こします。血管では血管内皮細胞に発現しており血管炎を起こしmultisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)、血栓形成に関連している可能性があります。心臓の心筋細胞にも発現しており、心機能低下に関連している可能性があります。口腔、舌の上皮細胞、味覚細胞、嗅細胞にも発現しており、嗅覚障害・味覚障害との関連が推測されます。また、唾液腺の分泌管上皮にも発現しており、COVID-19はSARSと同様に唾液中にウイルスが多数含まれており、飛沫感染と空気感染による伝搬の多さ、マスクによる予防の有効性の理由になっているのではないかと推測されます。

4) ACE2受容体と可溶性ACE2の働き

S蛋白の受容体であるACE2は細胞膜に発現しており、その発現は多くのもので影響を受けます。例えば、I型インターフェロンはACE2の発現を促進し、IL-13はACE2の発現を抑制します。ACE2発現の増加によりSARS-CoV-2は感染しやすくなり、感染性が増し重症化させると推測している報告が多くあります。しかし、アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬ではACE2の発現を増加させますが、これらの薬剤がCOVID-19のハイリスクの因子になっていません。また、ACE2はアンジオテンシンⅡからアンジオテンシン-(1-7)への変換を行い、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系を抑制し、肺損傷を保護するという逆に働きも持っています。ACE2の発現の増加がSARS-CoV-2の感染性の増加や重症化につながっているとは簡単には言えないと思われます。

ACE2、TMPRSS2、Furinなどの発現量、遺伝子の違いで、SARS-CoV-2の感染性の増加、重症化を説明している報告がありますが、国、人種、性別、年齢などで発現量、遺伝子に大きな違いがあるという統一した見解はありません。

ACE2には、細胞膜にあるACE2の他に可溶性ACE2 (soluble ACE2: sACE2) があります。sACE2は、主にADAM17によりACE2が切断され細胞外に放出されます。TMPRSS2はSARS-CoV-2のS蛋白の開裂だけでなく、ACE2を切断しウイルスの細胞内への侵入を促進します。TMPRSS2の切断はADAM17による切断を抑制すると推測されていますが、sACE2の詳しい制御は不明です。また、可溶性のレコンビナントACE2は中和抗体のようにSARS-CoV-2に結合し、ウイルスの細胞への侵入を抑制することが報告されています。唾液中のsACE2の働き、年齢による差に興味もたれます。

4. ウイルス排泄

症状の有無、重症度、年齢などでウイルス量、排泄期間に差がないということ報告がありますが、最近では、症状があるヒトは無症状のヒトより、重症者は軽症者より、大人は子どもよりウイルス量が多いという報告がみられるようになってきました。ウイルス量は呼吸器検体と便の検体でほぼ同等で、呼吸器検体では多い順から鼻咽頭・喀痰、咽頭、唾液とされています。鼻咽頭のウイルス排泄は発症の2日半前から始まり、ウイルス量のピークは発症の半日前で、症状出現前の潜伏期から大量のウイルス排泄が始まっています。潜伏期間は平均5～6日(1～14日、多くは4～12日)で、子どもは数日と大人より長いと考えられています。多くの患者のウイルス排出は2～3週間持続しますが、重症例は3～4週間持続すると報告されています。一度検出されなくなり、再度検出される症例は、ほとんど再感染ではないとされています。唾液は鼻咽頭より早期に検出されなくなり、喀痰は鼻咽頭より長期間検出されます。鼻咽頭から生きたウイルスが分離できるのは多くは発症後1週間程度で、ウイルス産生を示すSubgenomic messenger RNAの結果もそれを支持しています。この期間が感染性の強い期間と推測されます。SARS-CoV-2が急激に広がった理由はウイルス排出が潜伏期の無症状の時から始まっていることと、唾液に多くのウイルスが含まれていることが理由と

考えられます。便からの排泄は呼吸器検体より長く、5週間持続することがあり、ウイルスが消化管内で活発に複製を繰り返していることを示唆しています。しかし、便、血液、尿、母乳からは生きたウイルスが分離できることはほとんどなく、感染源になる危険はSARSと異なり、多くないと考えられます。

5. ヒトへの感染性

SARS-CoV-2患者の60%は接触時に症状のあるCOVID-19患者から感染していますが、40%は接触時には無症状の感染者（正確には接触時は無症候感染者 Asymptomatic carrier だったが、その後に症状が出現するので症状出現前無症状患者 Presymptomatic carrier）から感染しています。生きたウイルスが分離されるためには、発症して1週間以内でウイルス量が 2.5×10^5 コピー/ml以上が必要であり、 10^5 コピー/mL以上でも発症して8日以降であればウイルスは分離されません。また、発症6日以降であればCOVID-19患者に濃厚接触した場合でも2次感染を受けないと報告されており、これは生きたウイルスが分離できる期間と一致しています。このことから、COVID-19の重症例以外では発症前3日～発症後7日の間が感染させる危険な期間と言えます（CDCは発症後10日までCOVID-19患者の隔離を推奨）。この期間以外に濃厚接触しても、感染する可能性は低いと言えます。感染を受けてから潜伏期間の14日を過ぎても症状がない患者は本当の無症候感染者であり、感染させる可能性は低いと言えます。ただし、14日を経過していない患者は症状出現前無症状患者である可能性があるため感染後14日間経過を観察する必要があります。

6. 子どもの3つ謎

子どもに関しては、国、人種、性別にかかわらず、大人と異なる以下の3つの特徴がありますが、その理由は依然として謎です。

1) 子どもは感染しにくい

子どもは大人に比べ、感染しにくく、感受性者は大人の半分以下と報告されています。家族での子どもの2次発病率は10～20%と高くありませんが、家族内で濃厚感染を受ければ大人と同様に感染するので注意が必要です。子どもの感染の大部分は家族内での感染が多く、70～80%を占めます。最初に家族内で子どもが感染し家族内に感染を広げるのは10%程度で、大部分は同居する大人から子どもへ感染が広がっ

ています。

2) 感染しても症状が軽い

感染し発症する子どもは10～20%で、年齢とともに上昇し70歳以上では70%と考えられています。また、発症し重症になる大人は20%と多いですが、子どもでは多くても5%程度しかいません。ただし、乳幼児と基礎疾患を持つ子どもは重症化に注意が必要です。軽症の理由として、ACE2の発現量が子どもでは大人と比べ少ない、子どもはSARS-CoV-2に対する免疫反応が大人より弱く、宿主に障害を与えるような免疫反応の暴走（サイトカイン・ストーム）を誘導しない、など推測されていますが明らかではありません。幼少期で感染すると症状がほとんど無く、思春期以降に初感染を受けると免疫反応が強く出て重症化する同様の感染症に、EBウイルス感染症（伝染性単核症）があります。

3) ヒトに感染させにくい

子どもは軽症が多いため、ウイルス量が少なく排泄期間も短く、他のヒトに感染させにくいと思われます。また、全く症状のない子どもも多く、このような子どもはヒトに感染させない可能性が高いと考えられます。

7. 学校閉鎖

4月以降90%以上の国で学校閉鎖が行なわれました。まだ、統一した見解はありませんが、学校閉鎖は感染拡大を防ぐ有効な手段でないことが多数報告されています。一般的に基本再生産数(R_0)が2以上で(SARS-CoV-2は約2.5、A(H1N1)pdm09は1.7)、子どもの発病率が大人より低く、無症候感染者が多く(SARS-CoV-2は30～50%、インフルエンザは約16%)、無症候感染者の感染力が弱い場合は学校閉鎖が感染伝播を防ぎにくいとされています。逆に、学校閉鎖により医療従事者は子どもの世話のために仕事を休まなければならない、結果としてCOVID-19死亡者をむしろ増加させると推定されています。学校閉鎖は、単に子どもの教育の機会を奪うだけではなく、屋外活動や社会的交流の減少により、子どもの心身を脅かします。このように子どもに関する限り、COVID-19が直接もたらす影響よりも健康被害の方が大きくなると考えられます。最近、不定愁訴で外来を受診する子どもが増えています。子どものCOVID-19の特徴を説明し恐怖心を減らすことが重要と考えます。SARS-CoV-2は学校再開により子どもに感染が広がると考えられますが、日本

の子どもに限れば通常の感冒と変わらないことが多く、今後は学校閉鎖をすべきではありません。園、学校で注意しなければならないのは、学校の先生、保育士さんなどの感染だと思われます。

学校における新型コロナウイルス感染症に関する衛生管理マニュアル「学校の新しい生活様式」(文部科学省：2020.6.16 Ver.2)のレベル2の地区での市立の園、学校の子どもの新型コロナウイルス感染症にかかる出席停止の基準は、「家族(親とか兄弟とか同居者です)に発熱、咳などの「風邪症状」があると登校、登園できません。」とされています。感冒で一番多いウイルスはライノウイルスで30～50%を占め季節性CoVより多く、アルコール消毒は効きません。親が発熱などの風邪症状のある場合は別として、感冒が流行してきて、この基準を厳密に守った場合、特に兄弟がたくさんいる家族では登校、登園できない子どもが多数出る事が予想され、柔軟な対応が必要であり、過度な登校制限を設けるべきではありません。

8. 今年のインフルエンザシーズン時の新型コロナウイルスへの対応

ウイルスの季節性には、気象、ウイルス伝搬に影響するヒトの行動、感受性者の割合などの要因が関与しています。COVID-19感染者が集団免疫に必要なとされる50～70%にほど遠い状態では、秋から冬に増加してくることが予想されます。COVID-19患者と濃厚接触している子どもは、保健所から専門の病院を紹介されるため、診療所を受診することはないと思われます。市中感染が子どもに拡大してしまった場合には、症状は感冒と同じため、診断は全く困難になると思います。それまでは、子どもの多くは同居している両親を含めた大人から感染しているため、大人の2週間の感冒の有無の問診をしっかりと取るように心掛ける必要があります。子どもと同居している大人に風邪症状がある場合、大人の症状出現時期、大人が感染させる可能性の高い時期(発症3日前～発症7日後)、大人と子どもの接触時期、子どもの潜伏期間など考慮して、今の子どもの症状がCOVID-19である可能性を考えます。子どもの今の症状がCOVID-19である可能性が否定できない場合は、子どもが重症でない限り、大人のCOVID-19診断を待ってから対応を考えています。

呼吸器感染症の抗原迅速検査を行うか否かに関して、各先生で考え方が違うと思います。COVID-19は臨床

的に、RSウイルス(RSV)、ヒト・メタニューモウイルス(hMPV)、インフルエンザより軽症と思います。気管支、細気管支には肺と比べACE2受容体が少ないこと、COVID-19ではヘルパーT細胞はTh1優位であることから、喘鳴を伴う気管支炎、細気管支炎が少ないと思われます。そのため、聴診所見で喘鳴、ラ音、呼吸障害があれば、特別の治療はありませんがRSV、hMPVを疑い迅速抗原検査を行っています。インフルエンザシーズンに高熱と呼吸器症状があれば、インフルエンザの迅速抗原検査を行い抗インフルエンザ薬の使用を考慮しましょう。子どもの呼吸器感染症では16～40%が重複感染のため、SARS-CoV-2と他のウイルスが重複感染している可能性もありますが、たとえばCOVID-19が重複感染していてもRSV、hMPV、インフルエンザの症状が前面に出てくると考えられます。一般的に呼吸器感染症で二次病院に入院を依頼するか否かは、子どもの呼吸状態により判断しています。聴診所見にあまり異状がなく、風邪症状と呼吸障害がある場合は、胸部レントゲン写真、白血球数、CRPなどを参考にSARS-CoV-2による肺炎を疑った場合はPCR検査を行える専門の二次病院を紹介することになると考えられます。私自身とスタッフの感染予防のため、子どもの状況と流行の程度で検体採取時の感染防御のレベルを変えていこうと考えています。PCR検査は検出率の高い発症後0～4日に行っても、偽陰性が10～20%あることが知られています。SARS-CoV-2迅速抗原検査はPCR検査よりさらに感度が低いため、診療所で使用できるようになっても、COVID-19を疑ったら迅速抗原検査を行わずPCRを行える二次病院を紹介することになると考えられます。抗体検査に関しては、集団免疫を知るために行って良いと思われますが、無症状者、軽症例では抗体の反応が弱く抗体低下も早い場合正確でない可能性があります。個人の診断や免疫の有無の確認のために、抗体検査を行うことはお勧めしません。

9. おわりに

生まれてきた子どもにとってSARS-CoV-2を含め季節性CoVは全て新型のCoVになります。子どもには、CoVに過剰な反応をしないでCoVを排除する防御機構が備わっていると思われます。SARS-CoV-2が世界から撲滅されない限り、今の子どもが大人になるまでに、SARS-CoV-2に何度も感染し免疫を次第に獲得

していきます。今の子どもが大人となって、SARS-CoV-2に再感染しても今の大人と違って過剰に反応せず感冒として終わると思われます。今の大人はSARS-CoV-2に自然感染するかワクチンにより免疫を次第に獲得し、感染を受けても過剰に反応しなくなります。そうすると、SARS-CoV-2は感冒を引き起こすウイルスとなり、5番目のCoVとして常在化していくと思われます。
(令和2年7月27日)

最近、SARS-CoV-2に感染している子どもの唾液には、大人より多くのウイルスRNAが存在するという報告がありましたが、ウイルス分離は行われていないため、感染性に関しては不明です。

I型インターフェロンにより発現したACE2はN末端を欠いたACE2で、SARS-CoV-2と接着できないという報告がされました。

