

## 新型のコロナウイルス(SARS-CoV-2)を5番目の季節性 CoV へ

2019 年末に武漢で原因不明の重症肺炎が発生し、直ぐに新型のコロナウイルスが原因であることが分かりました。SARS-CoV-2 を通してウイルス学と免疫学の進歩には驚かされました。発見当初は子どもに関する情報はありませんでした。2020 年 2 月頃から子どもは大人と異なり、重症例が少ないと報告されるようになりました。致死率が SARS、MERS と比べ低く、不顕性感染も多く、世界から撲滅できるウイルスではなく、子どもにとっては他の季節性 CoV(sCoV)と同様にかぜのウイルスであると考えられるようになりました。感染者は予想以上に少なく、自然感染だけで集団免疫に達することは不可能であり、集団免疫に達するにはワクチンに頼ることしかないという事が分かりました。

CoV には 4 つの sCoV が存在し、かぜを引き起こすウイルスの 10~15%を占め、乳幼児期に 1 度は感染を受け、その後も感染を繰り返します。子どもの頃に CoV の初感染を受けても重症化は少ないが、大人になって CoV に初感染を受けると重症化することを示唆する報告があります。SARS、MERS でも子どもでは軽症であること、ロシア風邪は大人が HCoV-OC43 に初感染したと推測する報告、大人での HCoV-OC43 の重症例の集団発生の報告などです。

感染経路は主に飛沫感染ですが、飛沫感染だけでは説明ができず、空気感染も推測されています。それを説明するため、空中に長い間漂うような小さいサイズのマイクロ飛沫という言葉も生まれました。SARS-CoV-2 は口腔内及び鼻腔上皮細胞に感染し、アデノウイルスと同様に大量のウイルスを含んだ唾液がマイクロ飛沫として、会話時に放出されます。これが SARS-CoV-2 の感染しやすい第 1 の特徴で、マスクが感染防御に重要な理由です。そのため、食事、アルコールと関係なく、話をするヒト、聞くヒト両者の「マスク会話」を徹底することが重要です。SARS-CoV-2 の潜伏期間は平均 5~6 日で、子どもでは大人より数日長いと考えられています。発症 2 日前から大量のウイルスを排泄していることが、SARS-CoV-2 の感染しやすい第 2 の特徴です。ヒトに感染させる条件には、発症 2 日前~発症後 10 日の期間と約  $2.5 \times 10^5$  コピー/ml 以上のウイルス量が必要です。このウイルス量は、生きたウイルスが分離できる量とほぼ一致しています。

最近、重症度と自然免疫との関連を指摘する報告が多くみられ、特に IFN の重要性が指摘され、遺伝的に IFN に関連がある遺伝子の変異を持つヒトは重症化するということが分かってきました。色々報告がありますが、重症例はウイルス量が多く、子どもではウイルス量が少なく軽症になります。感染させるウイルス量を排泄する期間も短いため、感染させる危険は少なくなります。では何故、ウイルス量が少ないかですが、少しずつ信頼できる報告が出てきました。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、SARS-CoV-2 感染により、I 型及び III 型 IFN が速やかに産生され、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と考えられます。また、RSV, hMPV 感染ではヘルパー T 細胞が Th2 優位ですが、SARS-CoV-2 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。重症例では感染初期の IFN の反応が弱く遅いため、ウイルス産生が上気道で抑制されずに下気道に

SARS-CoV-2 感染が進展し、炎症性サイトカイン、ケモカインの過剰な反応に繋がり、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。COVID-19 患者の 40%が無症状感染者からの感染と報告されています。無症状感染者とは、検査時にウイルスが検出されるが無症状のヒトです。その中には検出後に症状を出す発症前感染者とその後も全く症状を出さない真の無症状感染者が含まれています。真の無症状感染者はウイルス量が少なく、症状の感染者と比べ 2 次感染率が 0~60%と少ないことが明らかになってきました。

SARS-CoV-2 は複製の過程でウイルスにとって有利な変異、不利な変異、影響されない変異を起こします。変異株の割合が従来株より増加してくるということは、複製または免疫からの逃避で有利となった変異株が感染力を増した当然の結果であり、防ぐことはできません。ワクチンが変異株に対して効果がなくなるのではと心配するヒトがありますが、ワクチンに使用している S 蛋白には液性免疫、細胞性免疫で認識される多数のエピトープが存在しており、変異が起きても全ての獲得免疫が消失するわけではありません。変異株のブレイクスルー感染も起きますが、重症化が少なくなれば良いと考えてください。変異株は疫学的には重要ですが、冷静な対応が必要です。変異株の流行を防ぐには入国の水際対策が重要です。残念ながら日本では十分とは言えず、国内で変異株が発見された頃には既に市中感染を起こしています。注意しなければならないのは、変異株の病原性の変化です。しかし、一般的にウイルスは病原性が低い方向に変異します。

SARS-CoV-2を撲滅できると考えている人は少なくなっていると思います。そうすると、ワクチンは早く第5のsCoVにするための手段と考えたほうが良いと思います。ワクチンで感染を完全に予防すると考えるより、重症化を少なくすれば十分なのです。高齢者へのワクチン接種が進めば重症者、死亡者は減少します。しかし、ワクチンで60~70%の集団免疫に達するまでは、大きな流行が起こります。ワクチンが順調に進み、2021年内には集団免疫に達すると期待しています。集団免疫が達成されてからは大きな流行は無くなりますが、ワクチン未接種者は一生の間にSARS-CoV-2の感染を受けることになり、病原性が変わらなければ、その中から重症者が出ででしょう。ワクチン接種したヒトは、ワクチンの再接種または自然感染によるブースターで、免疫は維持され重症例は少なくなります。sCoVは5~6歳までに初感染を受けることを考えると、約5年後には多くのヒトがワクチン接種もしくは自然感染により免疫学的記憶を持ち、SARS-CoV-2は5番目のsCoVとなり、以前の日常生活を取り戻せるでしょう。12歳~15歳の子どもにもワクチン接種対象が広がりました。欧米でみられる多系統炎症性症候群は日本では非常に稀であり、日本では軽症例がほとんどです。SARS-CoV-2を撲滅しようというのでなければ、子どもの多くは大人からの2次感染であり、心筋炎などの副反応も報告されています。12歳~15歳の子どもへの接種ではなく大人のワクチン未接種者を減らすことが重要と思います。

今回の COVID-19 で得られたものとして、①mRNA ワクチンは非常に良いワクチンであり、他の感染症に対しても mRNA ワクチンが作られるでしょう。②COVID-19 では様々なサイトカイン、ケモカインに対する自己抗体が産生されているため、この B 細胞を利用して完全ヒト型単クローン抗体が作成され臨床に応用されていくでしょう。③ 2020 年亡くなられた川崎富作博士が発見された川崎病への手がかりが得られることを期待しています。

参考文献

菊田英明. 新型コロナウイルスと子ども. 北海道小児科医会会報 2020 年、第 36 号

<https://doctor.99soudan.net/pdf/14.pdf>

2021 年 7 月 16 日

菊田英明

<https://doctor.99soudan.net/> に戻る