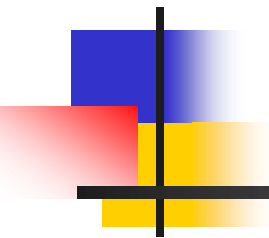


2022年度 北海道小児保健研究会、総会、学術集会
永井賞受賞講演



乳幼児の呼吸器感染症

菊田英明(元:北海道大学医学部小児科助教授)
(現:はせ小児科クリニック)

2022年5月22日

後援: 社団法人日本小児保健協会

病原体による感染部位の違い

上気道

(鼻腔、副鼻腔、
咽頭、扁桃、喉頭)

鼻炎、副鼻腔炎
(普通感冒)

ライノウイルス、季節性コロナウイルス
肺炎球菌、インフルエンザ菌

咽頭炎

アデノウイルス、EBウイルス、
A群溶連菌

喉頭蓋炎

インフルエンザ菌

喉頭気管気管支炎
(クループ)

パラインフルエンザウイルス
SARS-CoV-2

下気道

(気管、気管支、
細気管支、肺)

気管支炎

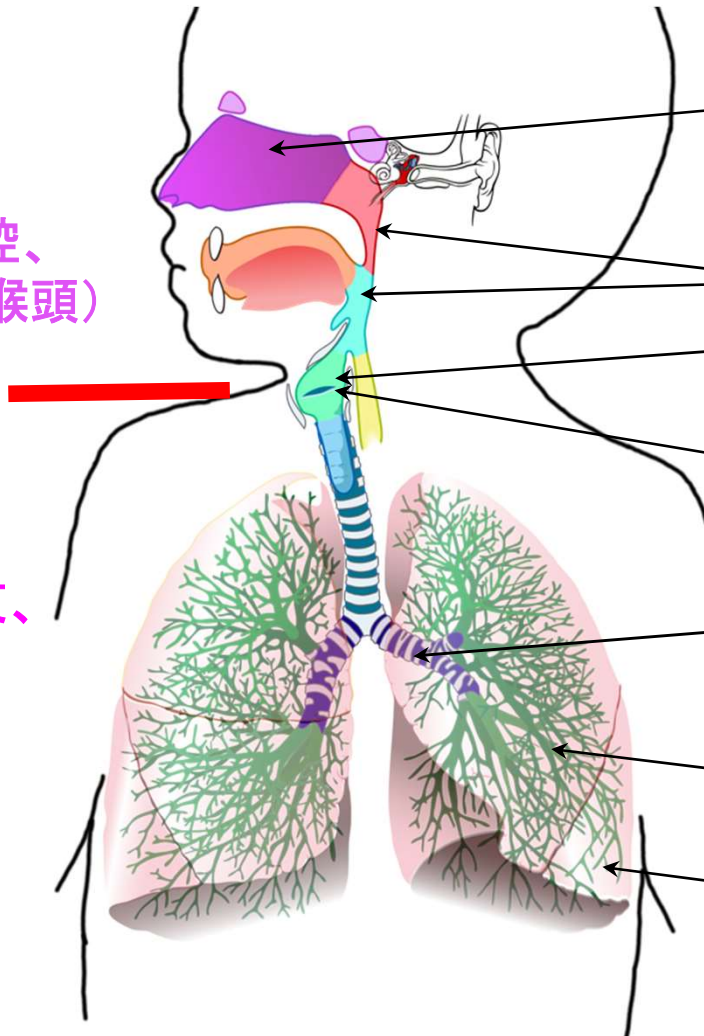
パラインフルエンザウイルス、
インフルエンザウイルス、RSウイルス、
ヒトメタニューモウイルス、
季節性コロナウイルス

細気管支炎

RSウイルス
ヒトメタニューモウイルス
アデノウイルス

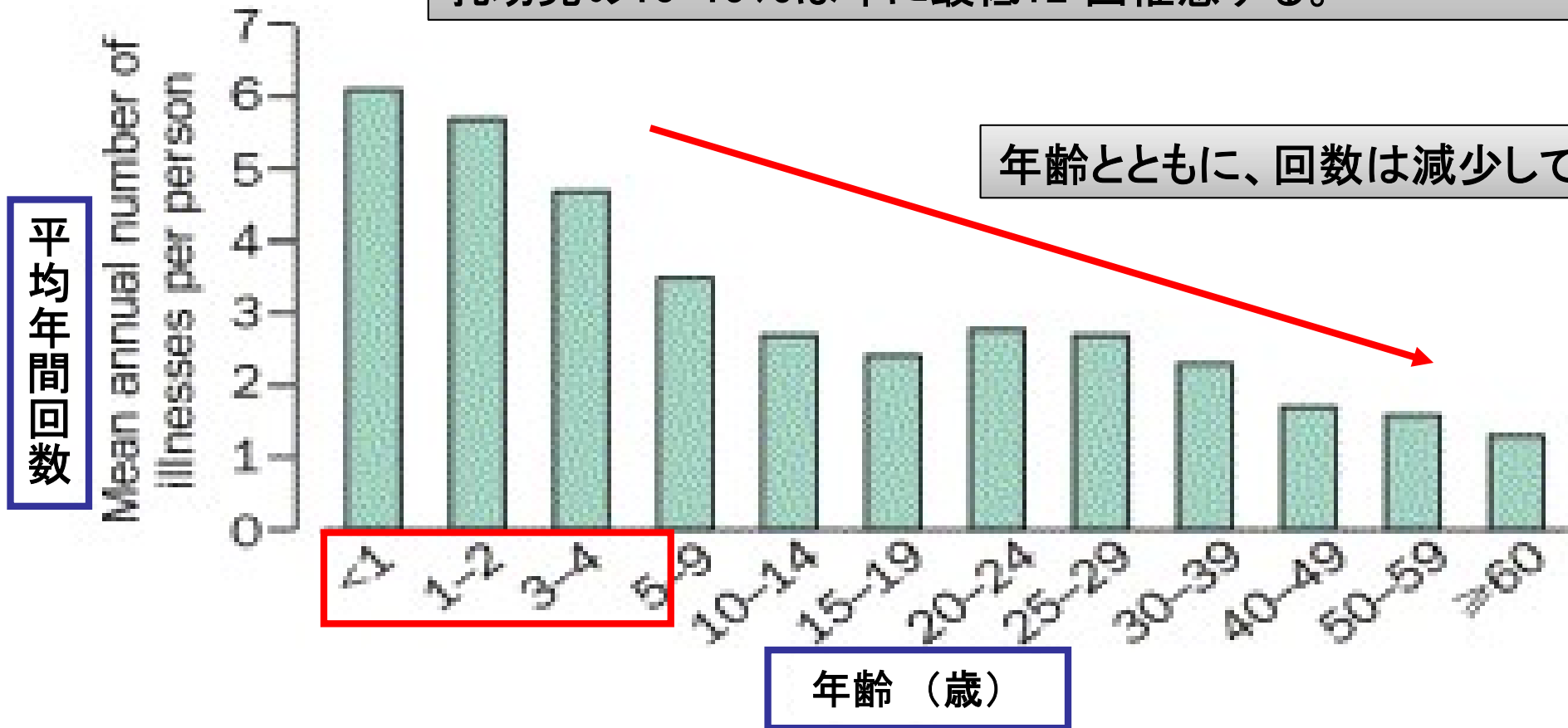
肺炎

すべてのウイルス、
マイコプラズマ
肺炎球菌、インフルエンザ菌



年代別の呼吸器感染症(顕性感染)の 1年間の平均回数

乳幼児を中心に小児は年平均4-6 回呼吸器感染症に罹患する。
乳幼児の10-15%は年に最低12 回罹患する。



Lancet 2003; 361: 51-59

Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed

一人の子ども(2歳まで)の急性呼吸器感染症の1ヶ月間の回数

出生から2歳、154名、十日記、経時的臨床観察

一人の1ヶ月間の急性呼吸器感染症の回数

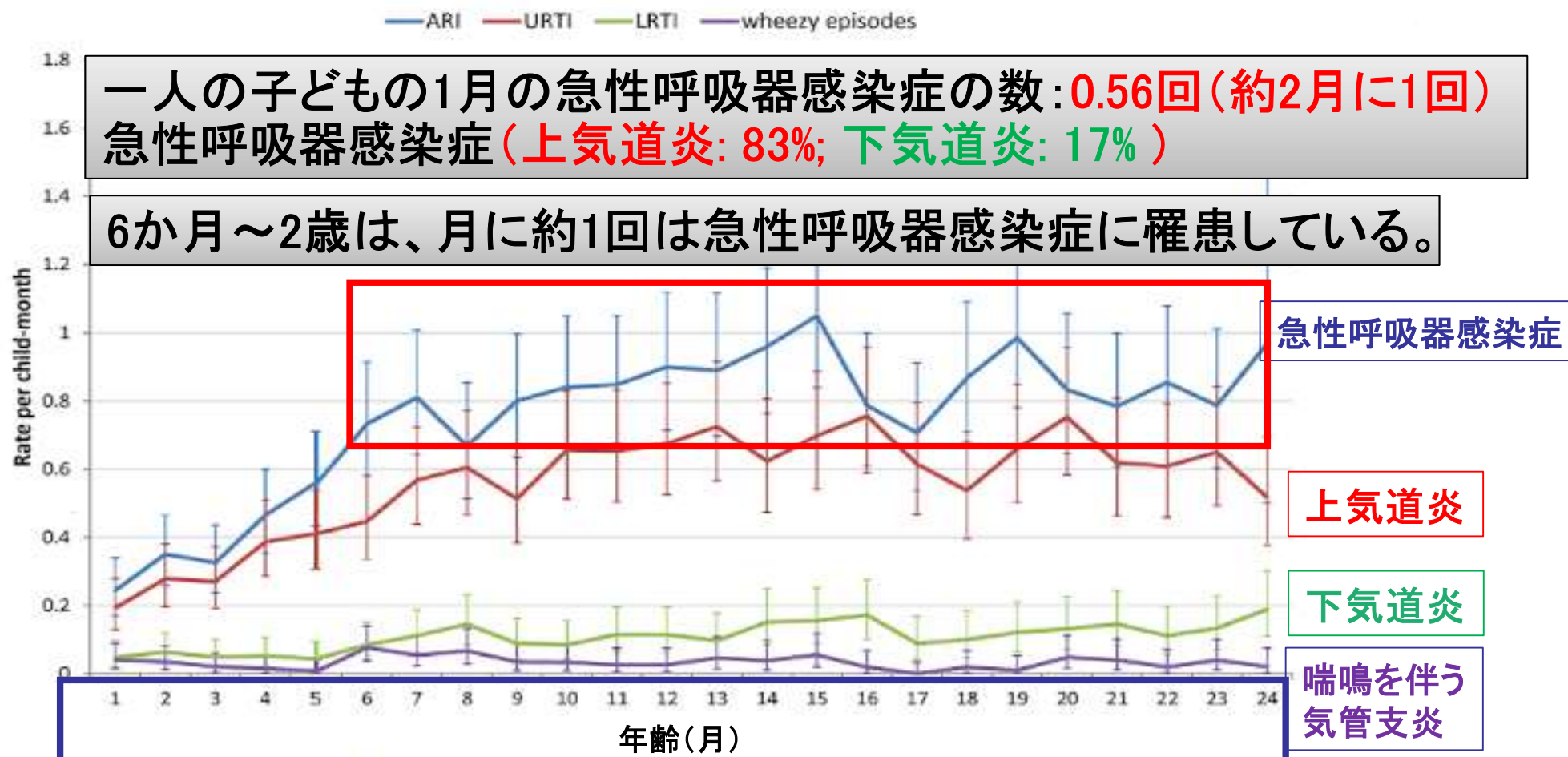


Fig. 1. Incidence rate of acute respiratory infection episodes per child-month by age and type of respiratory infection.

急性呼吸器感染症と健康者の ウイルス検出率と重複感染率

		小児		大人	
		急性呼吸器感染症	健康者	急性呼吸器感染症	健康者
ウイルス検出率 (%) (文献数)	ウイルス検出検体数 /全検体数	76* (51)**	38 (10)	37 (18)	6 (5)
重複感染率 (%) (文献数)	重複検体数 /ウイルス検出検体数	28 (46)	16 (9)	10 (8)	—

* 平均値 (%) ** 文献数

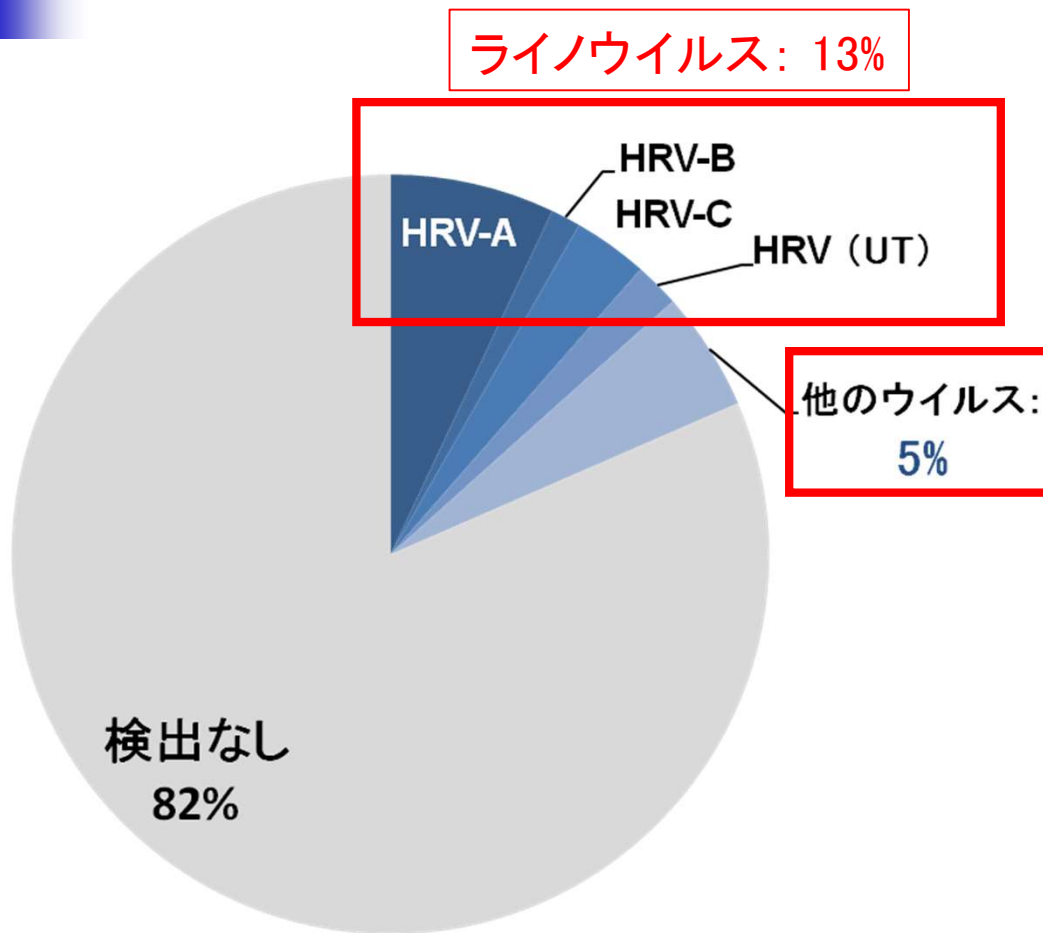
小児の急性呼吸器感染症の大部分はウイルスが原因で大人より多い。

健康者からもウイルスは検出され、小児は大人に比べウイルス検出率が高い。

子どもでは重複感染率が高い。→小児は不顕性感染も多く、感染源になっている。

新生児期に検出されたウイルス

出生～4週、157名、毎週、鼻スワブ(574検体)からウイルス検出＋日記



ウイルス検出: 18%

ウイルスが検出された中で
ライノウイルス: 72%

ライノウイルスが検出された中で
62%は無症状

両親からの感染はなかった。

2歳までの呼吸器ウイルス感染症で 最初に検出されたウイルス

出生～2歳、158名、毎週の鼻スワブ(9,798検体)

検出ウイルス (%)



ライのウイルスは乳児期早期に検出

他のウイルスは6ヶ月以降に検出されることが多い。

ウイルス

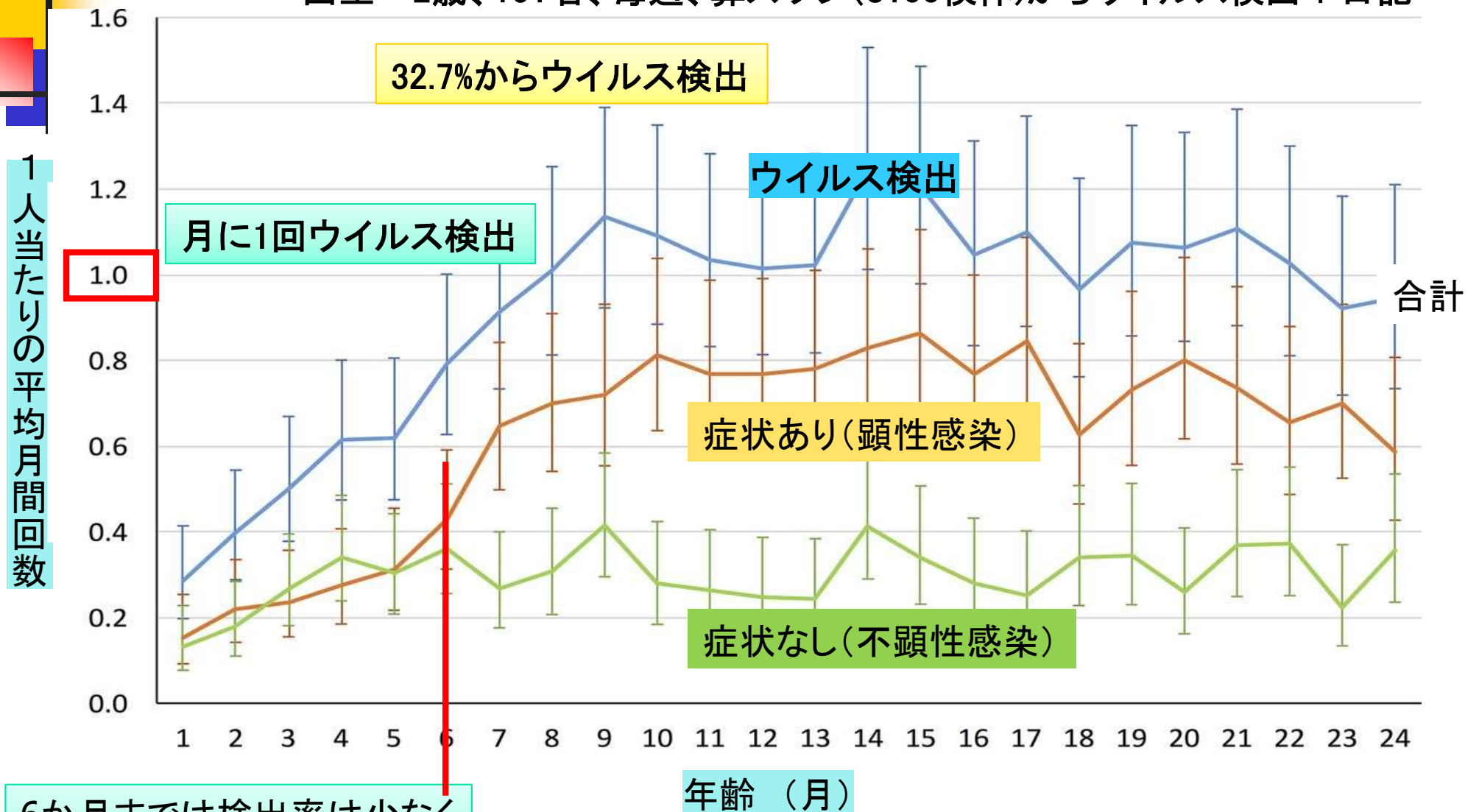
最初に検出される月(平均)

ライノウイルス	2.9
RSウイルス	19.5
パラインフルエンザウイルス	23.2
インフルエンザウイルス	..
ヒトメタニューモウイルス	..
コロナウイルス	17.2
アデノウイルス	23.5
ポリオーマウイルス	13.9
ヒトボカウイルス	16.0

J Infect Dis 2018; 217: 418–427

一人の子ども(2歳まで)のウイルスが検出された 1ヶ月間の検出回数と症状

出生～2歳、151名、毎週、鼻スワブ(8100検体)からウイルス検出＋日記

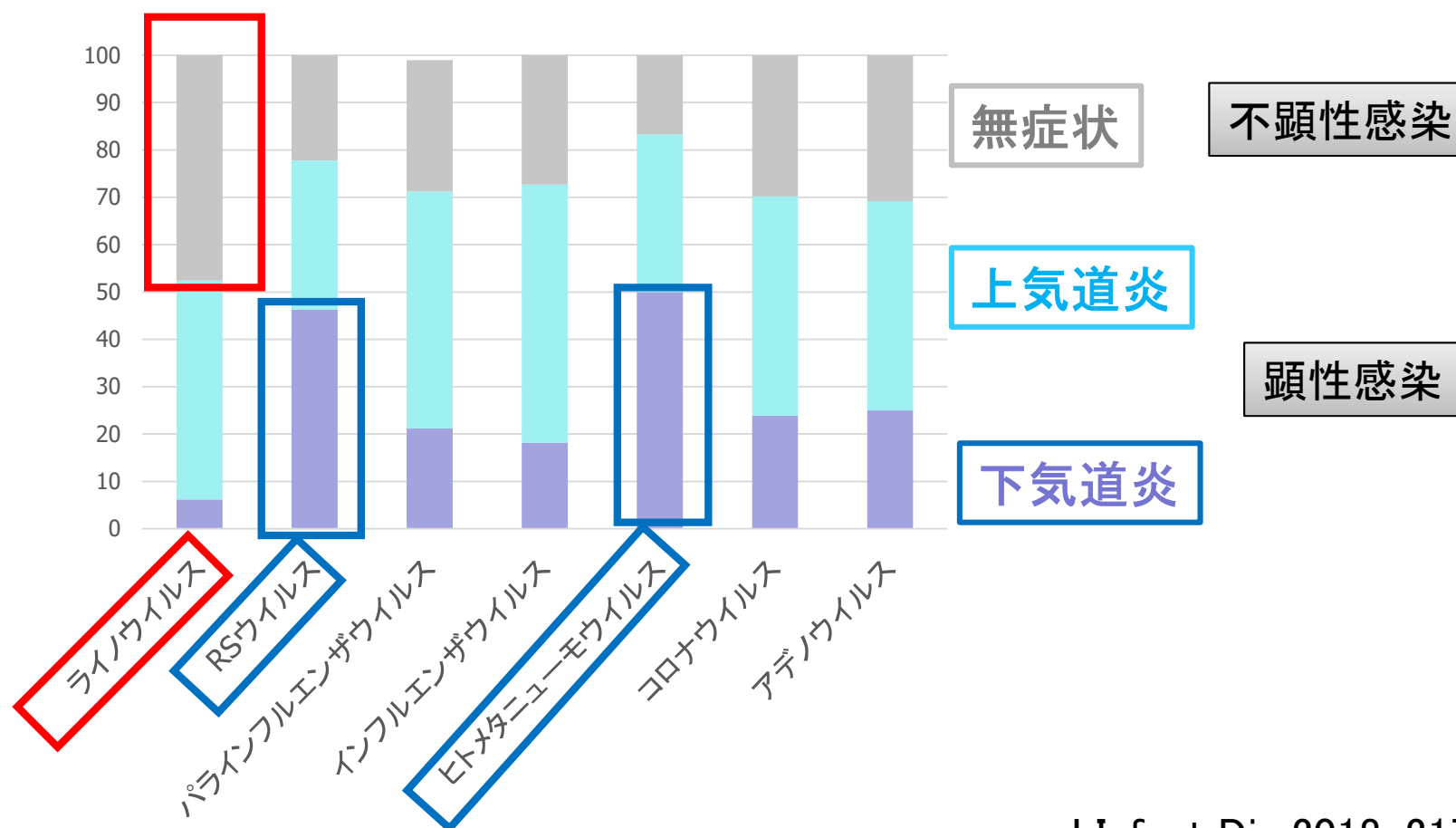


6か月までは検出率は少なく
無症状が半分。

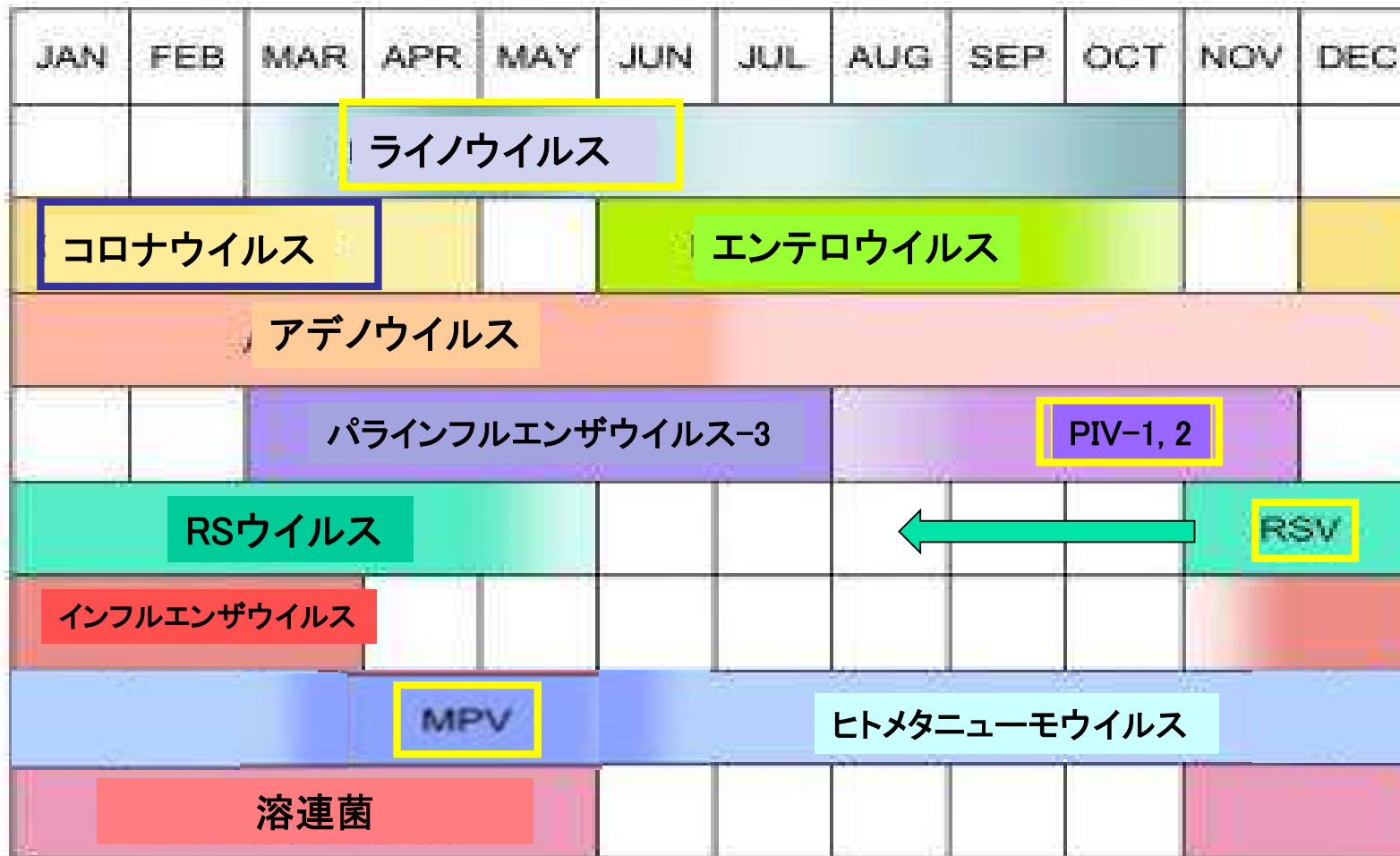
2歳までのウイルスによる症状の違い

出生から2歳、158名、毎週の鼻スワブ(9,798検体)から検出

約50%は無症状



呼吸器感染症と季節性

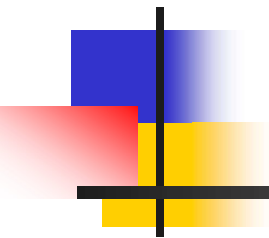


流行: ①感受性者の割合
> ②人流 > ③季節性

↓
感受性者が多いと、
季節性は出にくい。

今回のSARS-CoV-2の
流行で、子どもの他の
ウイルスに対する感受性者
が変化

↓
季節性に变化

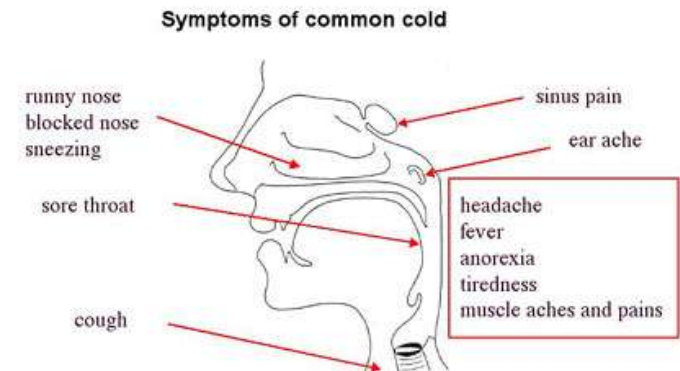


(普通)感冒:いわゆる「かぜ」

欧米: Common cold (普通感冒)とは？

- Acute **viral** rhinosinusitis (急性**ウイルス性**鼻副鼻腔炎)
- Uncomplicated **viral upper** respiratory tract infection (合併症のない**ウイルス性**の上気道炎)

- 風邪はウイルスの鼻腔への感染により起こる。
- 副鼻腔、耳、気管を侵すこともある。
- 一般的に自然に治癒する。



日本：(普通)感冒とは？

急性のウイルス性の上気道の呼吸器感染症
で急性副鼻腔炎を含む

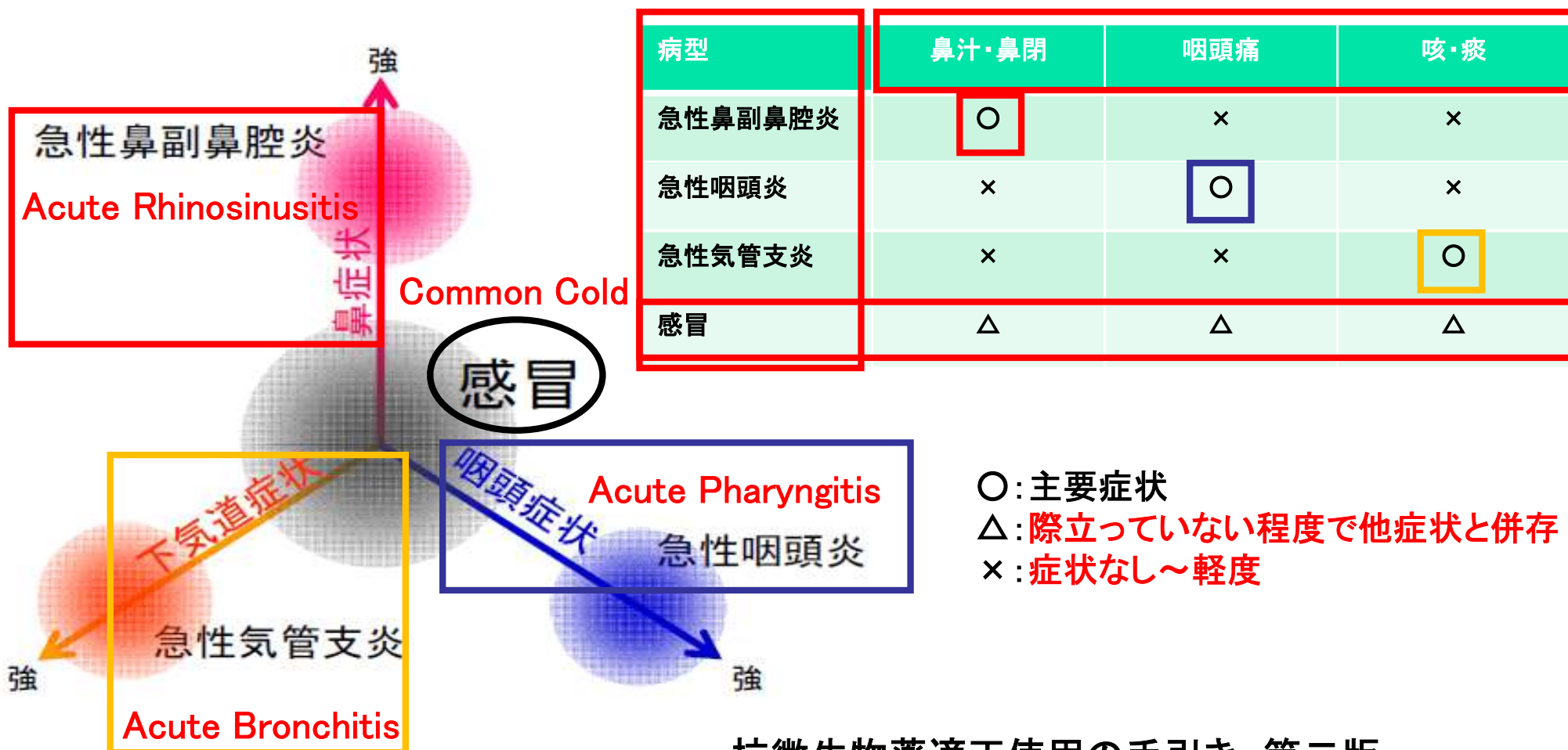
- 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017:[普通感冒]
 - 鼻汁と鼻閉が主症状とするウイルス性疾患で、より正確には鼻副鼻腔炎である。
- 抗微生物薬適正使用の手引き 第二版 2019年:[感冒・急性鼻副鼻腔炎]
 - ウイルスによる急性の上気道感染症で、鼻汁、鼻閉が主体である。
 - 感冒では、鼻炎の症状が主体であるが、自然治癒する副鼻腔炎を合併することも多く、急性鼻副鼻腔炎を含む。
 - 低年齢の小児の感冒では急性鼻副鼻腔炎も合併していることも多いため、区別は難しく、臨床的には並列に捉えるべきであることが指摘されている。

ただの「かぜ」

蓄膿？：正式な医学用語でない。

原因が細菌かウイルスか区別しないで、急性副鼻腔炎に使用されている。

呼吸器感染症感染症の病型分類



普通感冒 (Common cold)の原因ウイルス

ウイルス	頻度
ライノ ウイルス (HRV)	30-50%
コロナ ウイルス(HCoV-229E, OC43)	10-15%
インフルエンザ ウイルス	5-15%
RSウイルス (RSV)	5%
パラインフルエンザ ウイルス (PIV)	5%
アデノ ウイルス	<5%
エンテロ ウイルス	<5%
ヒトメタニューモ ウイルス (hMPV)	不明(数%?) (2001)
不明	20-30%

HCoV-NL63(2004)
HCoV-HKU1(2005)

普通感冒 の原因としてライノウイルス、コロナウイルスが多い。

(普通)感冒に関する正しい考え

保護者の考え

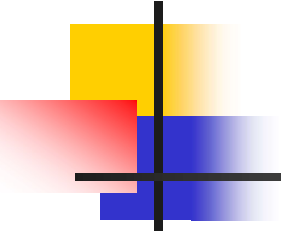
- のどが赤い
 - 「のどが赤いと熱が出る」
 - 「のどで咳がでる」
 - 「のどが赤いと抗菌薬が必要」
- 黄色い膿性の鼻水
 - 「黄色い膿性鼻汁は細菌がたくさんいるので、抗菌薬が必要」
 - 「中耳炎になりやすいので、予防的に抗菌薬を飲みたい」
- 咳がたくさん出る
 - 「鼻汁がのどに垂れて(後鼻漏)、寝てから咳が出る」
 - 「咳がたくさんでるので、抗菌薬が必要」

正しい指導

「のどが、ちょっと赤い」と、言わない。
溶連菌が否定できれば抗菌薬は必要ない。

黄色い膿性鼻汁は、剥離した上皮細胞、白血球や定着している細菌で、それだけでは抗菌薬は必要ない。単純撮影、CTは必要ない。

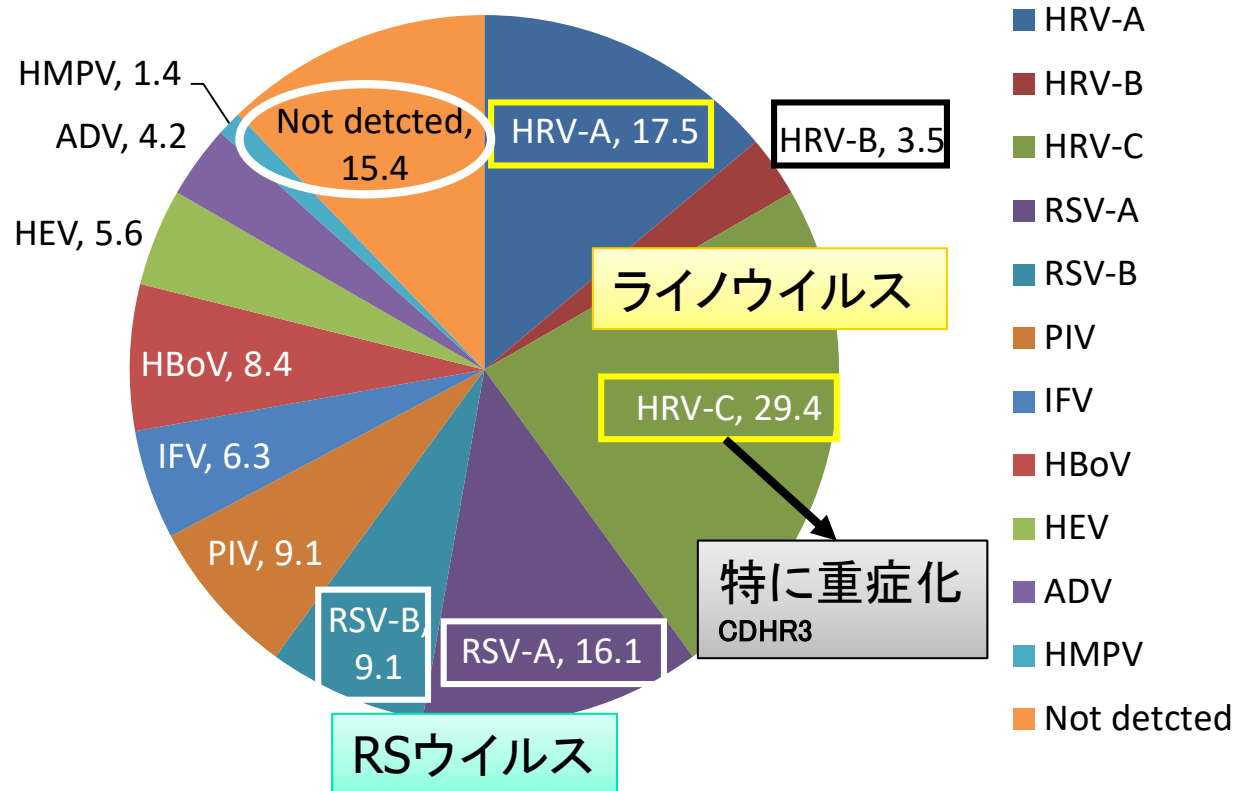
後鼻漏の咳は、起床時が一番強く、夜間より昼間の咳が多い。
咳がたくさんでる時は、(普通)感冒＝「ただのかぜ」に気管支炎を合併。
多くはウイルス性で抗菌薬は必要ない。



「ただのかぜ」でも気を付けなければならない
→(普通)感冒の合併症

- 細菌感染の合併: 副鼻腔炎、中耳炎、
気管支炎、肺炎、結膜炎
- 呼吸障害: 喘鳴を伴う気管支炎、**気管支喘息の増悪**

気管支喘息・急性増悪の小児、143名の 入院患者から検出されたウイルス



121/143 (85%)から少なくとも1個
ウイルスが検出される。

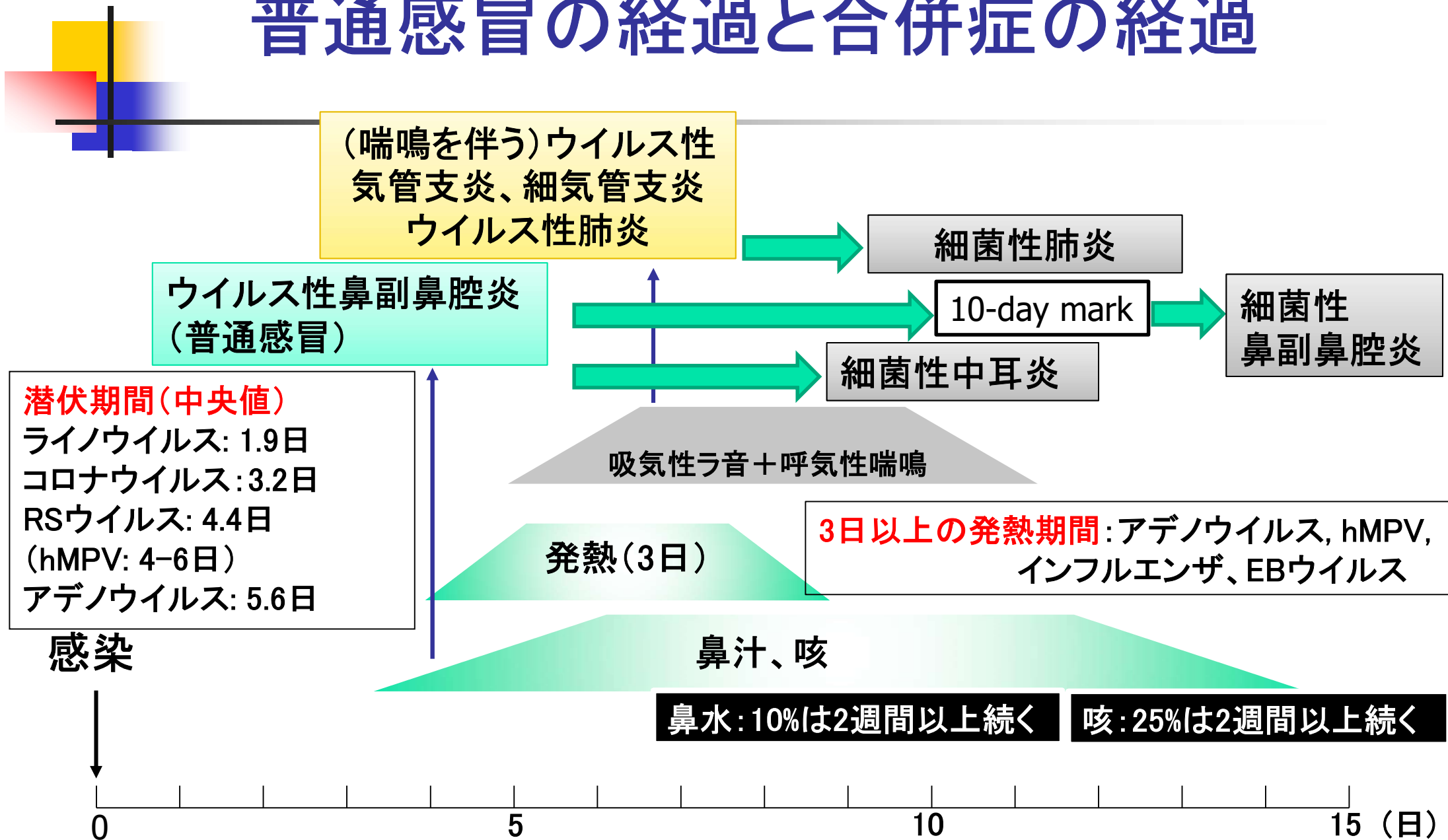
HRV(ライノウイルス): 50.4%

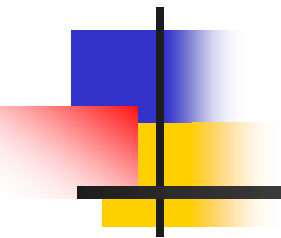
RSV(RSウイルス): 25.2%

気管支喘息の急性増悪の85%は、
ウイルス感染(特にライノウイルス、
RSウイルス)が関与。

重複感染があるので100%以上になっている

普通感冒の経過と合併症の経過





咽頭炎

咽頭炎の原因

咽頭炎の原因

ウイルス

アデノウイルス

EBウイルス

単純ヘルペスウイルス

エンテロウイルス

細菌

A群β溶血性レンサ球菌

B群、C群、G群、F群β溶血性レンサ球菌

黄色ブドウ球菌

インフルエンザ菌

咽頭炎：溶連菌以外はウイルスがほとんど。
小児の15～30%（成人の5～10%）はA群溶連菌が原因。
成人の90%，小児の70-85%はウイルスが原因。

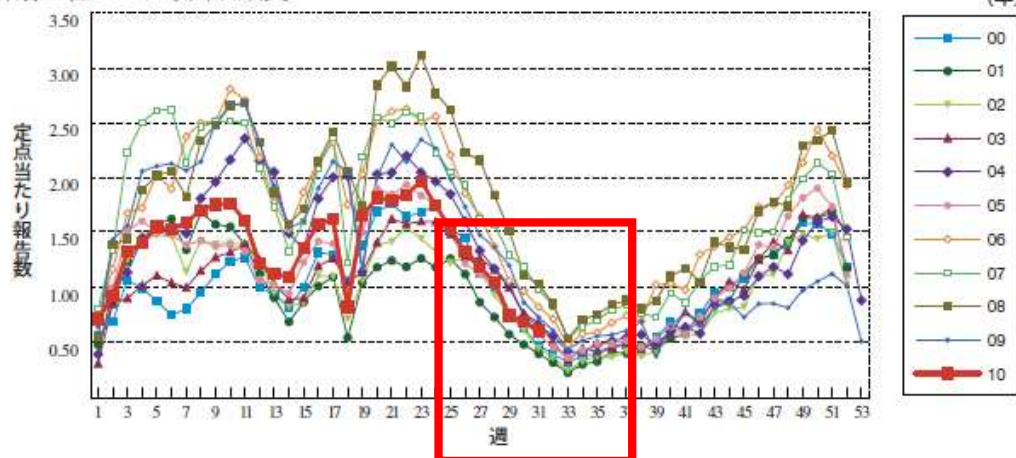
A群溶連菌の種類

- M蛋白
 - : 120以上の血清型
 - : 175以上の *emm* 遺伝子型

1地区に10個程度の異なる血清型が流行している
(J Clin Microbiol 2002; 40: 3835-3837)

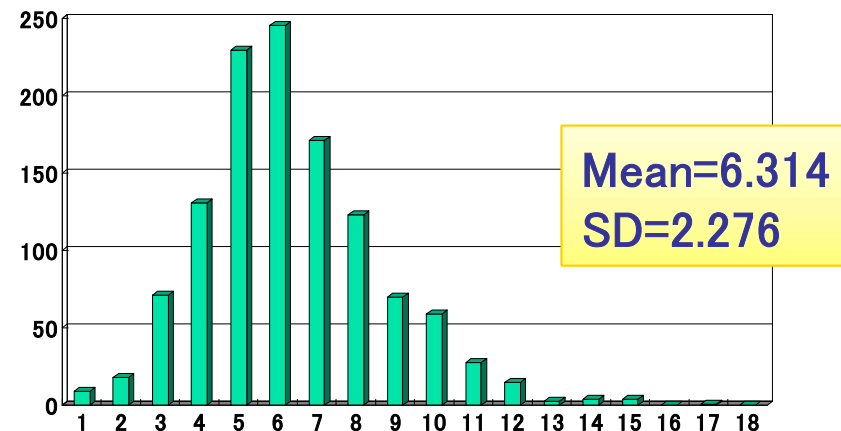
溶連菌感染症

A群溶血性レンサ球菌咽頭炎



年中存在し、夏期は少ない

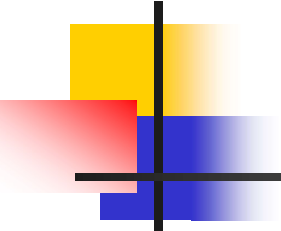
国立感染症研究所



平成17年4月～平成18年3月
発症者数・・・1181例

全ての年齢で発症するが
小学校入学前後の年代に多く、
2歳以下は少ない

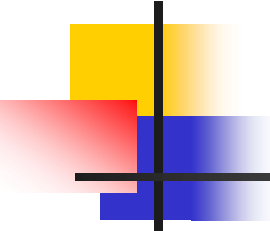
「溶連菌感染症の予防投与に関する研究」
(北海道小児科医会)



溶連菌の保菌者(キャリアー)での注意点

- 保菌者(キャリアー): 鼻咽頭に溶連菌は存在しているが、症状のない人。
- 日本の幼稚園、小学校には、常に5～10%の保菌者がいる。
- 溶連菌に適切な治療を行っても10～20%は保菌者になる。
- 保菌者の10～20%は、1年以内に臨床的に再発を起こす。
- 保菌者は発症者より感染力は弱いですが、感染力はある。
- 保菌者からのリウマチ熱の発症はなく、一般的に治療しなくて良い。
- 症状がない子どもに、流行しているからという理由で検査をする必要はない。
- 発熱、咽頭痛、鼻汁、咳、嚔声が同時に出現した時は、溶連菌の可能性は低く、感冒の可能性が高い。
- 治療開始後24時間経過しても解熱しない時は、溶連菌の保菌者であった可能性があり、発熱の原因は他にあると考えた方が良い。

溶連菌は、いつでも、どこにでも存在しているので、過剰に恐れないでほしい

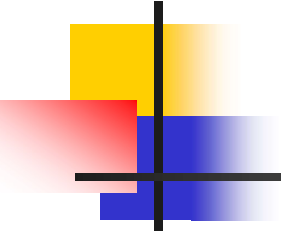


同胞への抗菌薬の**予防投与**はすべきか？

溶連菌感染症と診断された患児の同胞への抗菌薬
の予防投与(**2005年**:189施設)

- 勧める・・・117施設(62%)
- 勧めない・・・72施設(38%)

「溶連菌感染症の予防投与に関する研究」(北海道小児科医会)



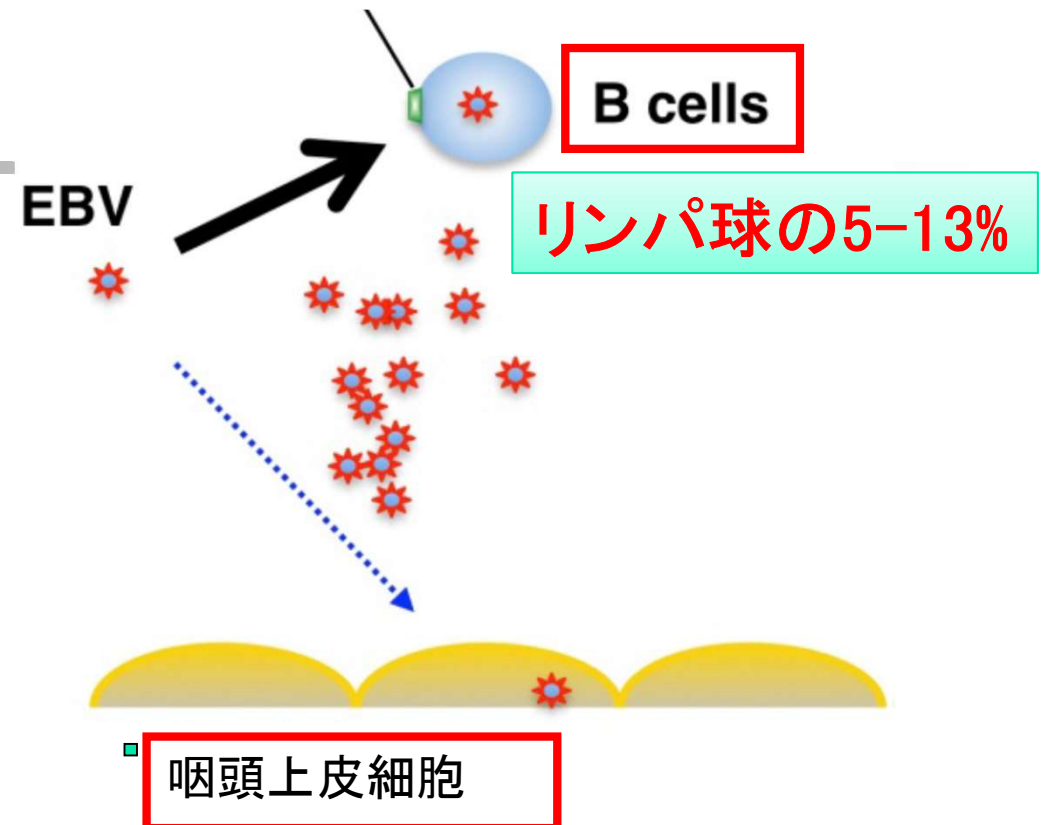
予防投与に対する抗菌薬投与の結果

- セフェム系5日間の予防投与だけが、同胞の溶連菌発症を、有意に減少(5.3% → 0.2%)させる。3日、4日間では有意に減少させない。→治療したことを意味する。
- ペニシリン系5日間の予防投与は、同胞の溶連菌発症を、有意に減少させない。

同胞への抗菌薬の予防投与は勧めない

EBウイルス

Cell-free EBV Infection



EBウイルス抗体陽性率

日本では早期に感染し、2-3歳までに70-80%感染
大多数は不顕性感染

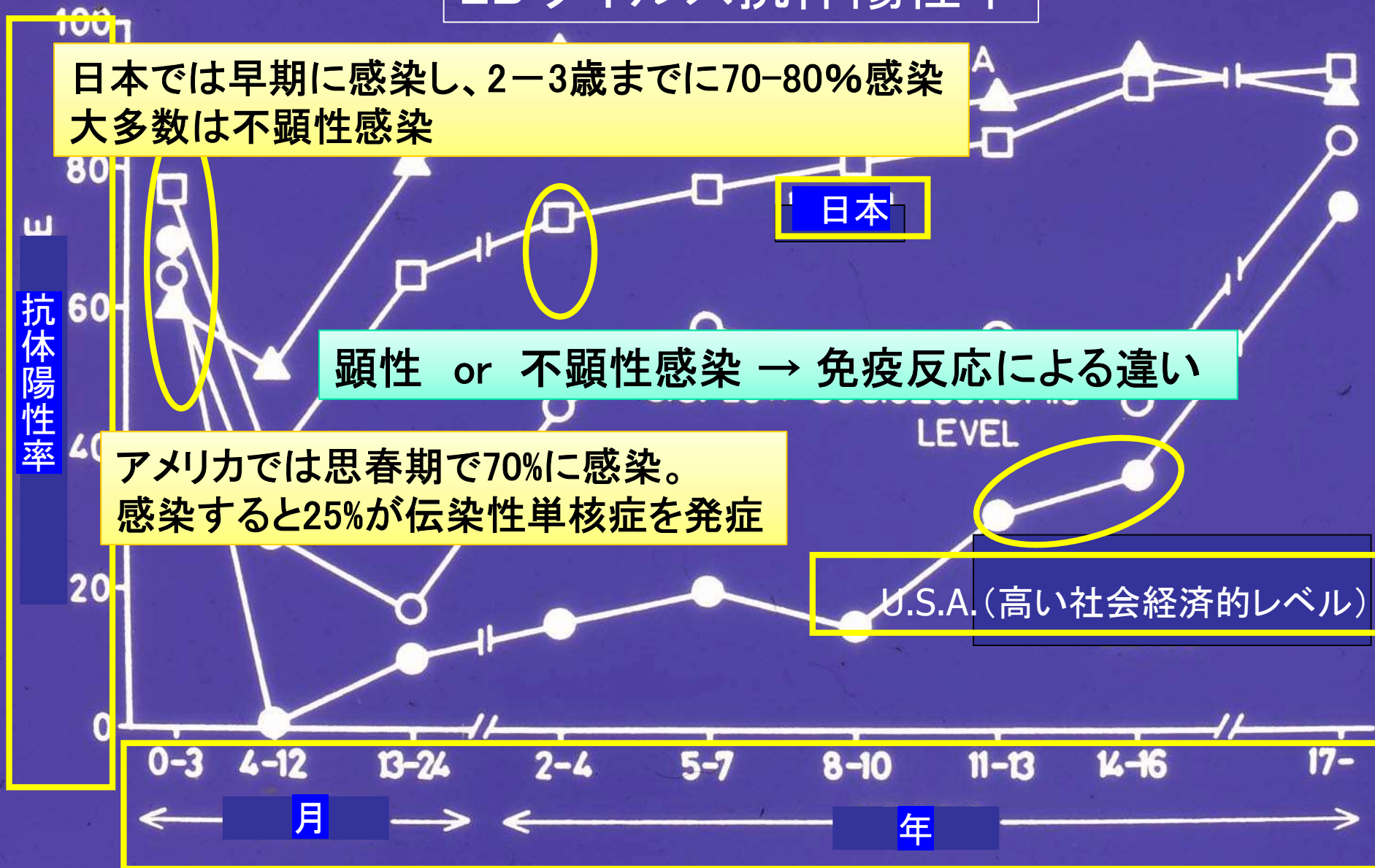
抗体陽性率

顕性 or 不顕性感染 → 免疫反応による違い

アメリカでは思春期で70%に感染。
感染すると25%が伝染性単核症を発症

U.S.A. (高い社会経済的レベル)

0-3 4-12 13-24 2-4 5-7 8-10 11-13 14-16 17-
月 年



EBウイルスによる伝染性単核症 (EBウイルス初感染)



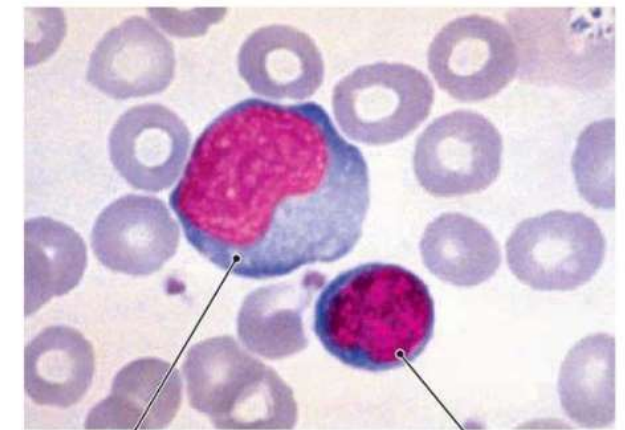
症状: 高熱、咽頭痛、頸部リンパ節腫大、肝脾腫
眼瞼浮腫、鼻閉

EBウイルス抗体 EBNA: 陰性, VCA-IgG: 陽性 (初感染)

咽頭・扁桃炎



頸部リンパ節腫大



異形リンパ球

EBV感染B細胞

感染後はEBウイルスはBリンパ球の中に**潜伏感染**
($\sim 1/10^6$ リンパ球 $\rightleftharpoons$ ~ 1 ml blood にEBVが潜伏感染)

異形リンパ球: 大部分はポリクローナルに活性化したCD8細胞(感染したBリンパ球を細胞障害する活性をもつ)。一部、CD4細胞とNK細胞。

EBV genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active
EBV infection associated with Kawasaki-like disease

EBウイルスがTリンパ球に感染していた川崎病のような冠動脈瘤を
持つ慢性活動性EBウイルス感染症

症例: 2歳男児

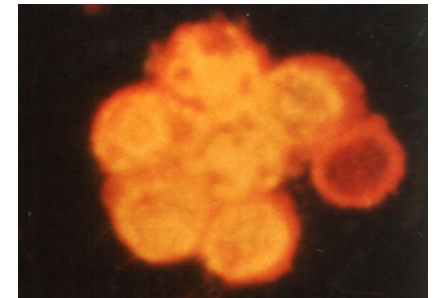
EBウイルス関連抗体

	EBNA	EA-IgG	VCA-IgG
1987年3月5日 頸部リンパ節腫大	<10	<10	320 (初感染)
1987年5月25日 持続する発熱、肝脾腫 全身のリンパ節腫大 冠動脈拡張	40	80	1280
1987年8月3日 入院	160	2560	10240 (再活性化)

EBV genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease

慢性活動性EBウイルス感染症(冠動脈瘤を持つ)ではEBVがTリンパ球に感染するという世界で最初の報告

CD4 + EBNA 染色



末梢リンパ球

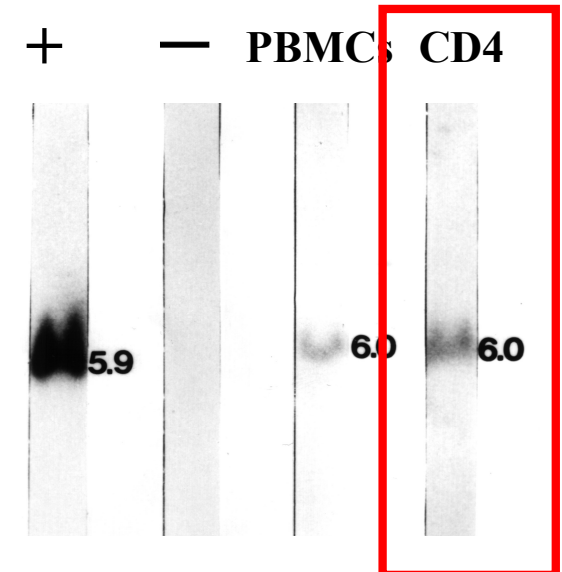
EBV感染細胞: 36 %

Bリンパ球(CD21陽性細胞=EBVレセプター陽性細胞): 8 %



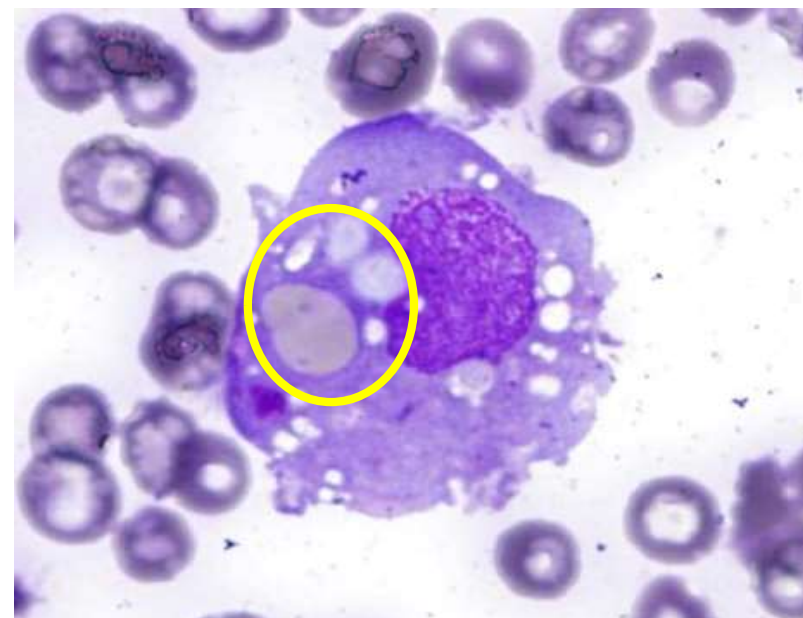
EBウイルスは、どの細胞に感染しているのか？

異形リンパ球はないので、診断が難しい



症 例： 3歳2ヵ月 女児

- 平成13年2月15日より高熱が持続し、2月18日には眼瞼浮腫、発疹が出現した。2月19日、頸部リンパ節腫張を指摘され、入院となった。
- 入院時、眼瞼浮腫、発疹、咽頭発赤、肝腫大
- 検査所見
 - 汎血球減少(貧血、白血球減少(異常細胞なし)、血小板減少)
 - 肝機能異常
 - 凝固異常
 - EBウイルス抗体：初感染 (EBNA: <5X, VCA-IgG: 80X, VCA-IgM: 10X)
- 骨髓穿刺
 - 血球貪食像



血球貪食症候群

Fatal Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome

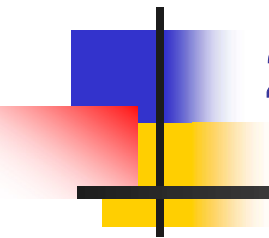
EBウイルスによる致死的・血球貪食症候群

年齢	死因	生存期間(日)	EBウイルス遺伝子				
			末梢血	骨髓	肝臓	脾臓	肺
6Y(男)	出血、細菌感染	60		+	+	+	+
3Y(女)	出血、肺浮腫	22	+	+	+	+	+
12Y(男)	出血	45	+				
4歳(男)	肝不全	73			+	+	
1Y(女)	出血	18	+	+			
1Y(女)	多臓器不全	68		+			

多くはEBウイルスの初感染後に発症

全ての臓器からEBウイルスが検出され、ウイルスによる血球貪食症候群で重症。

現在、EBウイルスが主にTリンパ球のCD8細胞に感染し、そこから多くのサイトカインが分泌されマクロファージを活性化する。早期の診断、治療で死亡例が少なくなってきた。



2000年以降に発見された呼吸器ウイルスと新興ウイルス

生まれてきた子どもは全員が感受性者で、全てのウイルスは初めてのウイルス(新型)

2000年以降に発見された呼吸器ウイルスと新興ウイルス

年	ウイルス
2001	ヒトメタニューモウイルス
2003	SARS-CoV ★
2004	コロナウイルス NL63
2005	コロナウイルス HKU1
2005	ヒトボカウイルス
2006	ライノウイルス C
2007	KI ポリオーマウイルス
2007	WU ポリオーマウイルス
2009	インフルエンザウイルス A (H1N1)pdm09 ★
2012	MERS CoV ★
2019	SARS-CoV-2 ★

Nat Med 2001; 7: 79

A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease

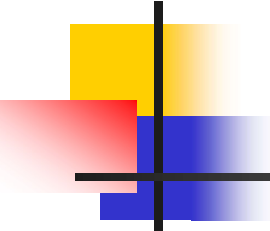
BERNADETTE G. VAN DEN HOOGEN¹, JAN C. DE JONG¹, JAN GROEN¹, THIJS KUIKEN¹, RONALD DE GROOT², RON A.M. FOUCHIER¹ & ALBERT D.M.E. OSTERHAUS¹

200年前頃、トリ・メタニューモウイルスから
ヒトへ感染(J Gen Virol 2008; 89:2933)

J Clin Microbiol 2004; 42: 126-132

Human Metapneumovirus Infection in Japanese Children
Takashi Ebihara,¹ Rika Endo,¹ Hideaki Kikuta,^{1*} Nobuhisa Ishiguro,¹ Hiroaki Ishiko,²
Michimaru Hara,³ Yutaka Takahashi,⁴ and Kunihiro Kobayashi¹

★ 新興ウイルス:ヒトに初めて感染
→感受性者が多い

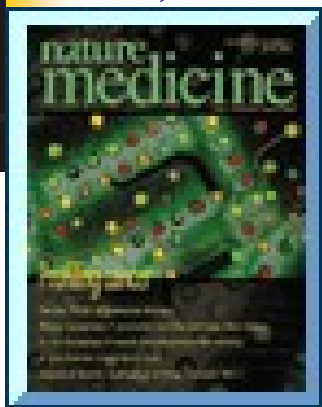


細気管支炎の原因ウイルスとして注目

- 急性、ウイルス性：細気管支の浮腫、炎症、過敏性
- 年齢：2～9 ヶ月
- 季節：11月～3月
- 原因：RSウイルス、ヒト・メタニューモウイルス、
ライノウイルス、パラインフルエンザウイルス
アデノウイルス、インフルエンザウイルス
- 症状：発熱、喘鳴、呼吸困難
- ハイリスク：低出生体重児、先天性心疾患

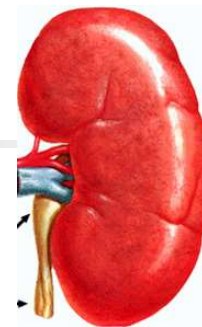
苦労したhMPV研究の手順

2001, 6



Macaca mulatta

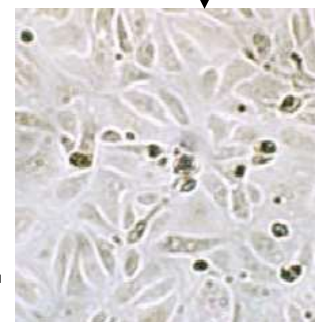
どこから入手するか？



猿腎臓細胞 tertiary monkey kidney cells

ウイルスを増やせるか？

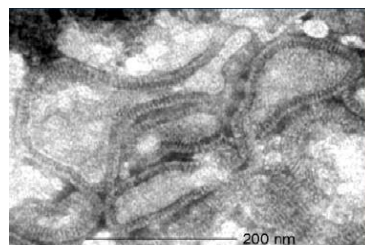
その後LLC-MK2細胞



培養 (無血清、トリプシン存在下)

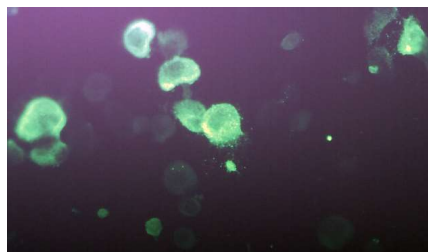
CPE ? (2-4 週間)

ウイルスが増えたか判断しにくい

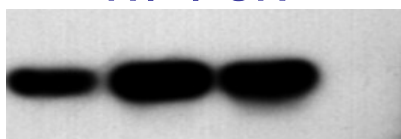


10⁴ particles (Dr. Osterhaus)

抗体測定 (IFA)



RT-PCR



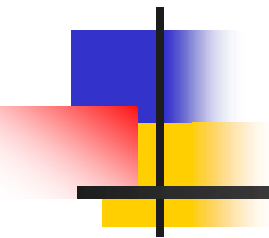
遺伝子解析

ウイルス分離

小児のhMPV感染症とRSウイルス感染症の比較

臨床的に鑑別は困難

	ヒトメタニューモウイルス	RSウイルス
流行時期	3月～6月	8月末～10月(以前10月～3月)
初感染の時期	2歳までに約50% 5歳までに75%が初感染 10歳で100% (RSウイルスより遅い)	1歳で40～50%(以前70%) 2歳で40～80%(以前100%) 3歳～5歳でほぼ100%
疾患頻度	肺炎の約12% 細気管支炎の約9% (肺炎が多い)	肺炎の約25% 細気管支炎の60% (細気管支炎が多い)
呼吸器感染症の中で占める順位	2～5位 (RSウイルスの10-70%) 小児の呼吸器感染症の3～17%	1～2位
重症例	1～3歳 (生後6か月前は軽症)	1歳以下(生後6か月前は重症)
高熱	5日 (RSウイルスより長い)	3日
両親への感染	多い	少ない
迅速検査の保険適応の条件	6歳未満の画像診断または胸部聴診所見により肺炎が強く歌われる患児	1歳未満の外来の患児、入院中の患児(入院制限なし)



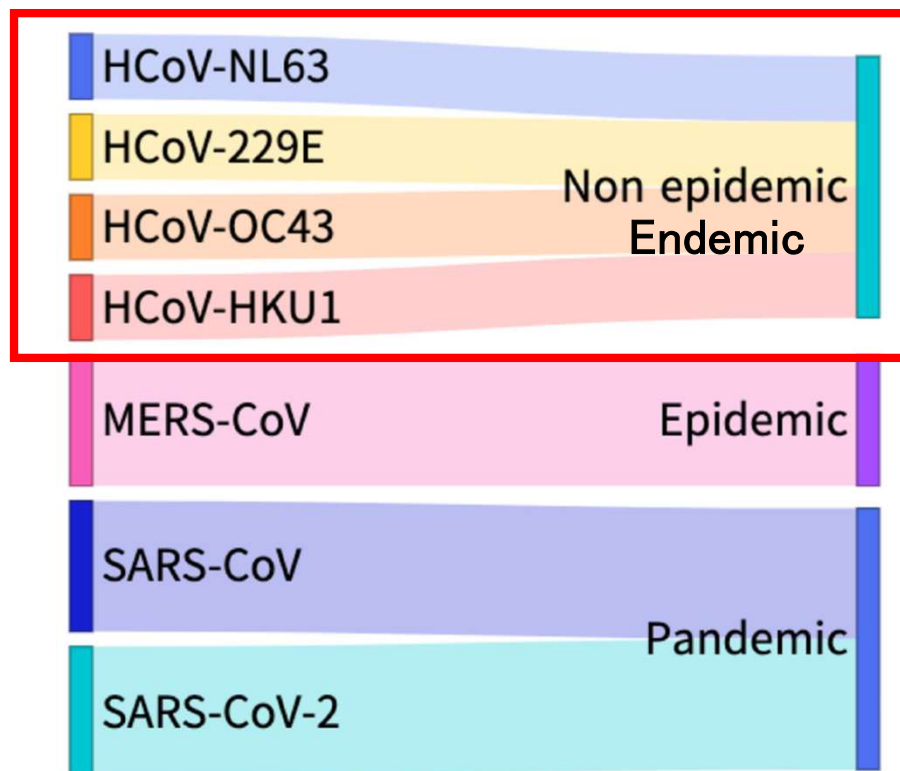
ヒト・コロナウイルス

季節性コロナウイルス

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)

ヒト・コロナウイルス

季節性コロナウイルス



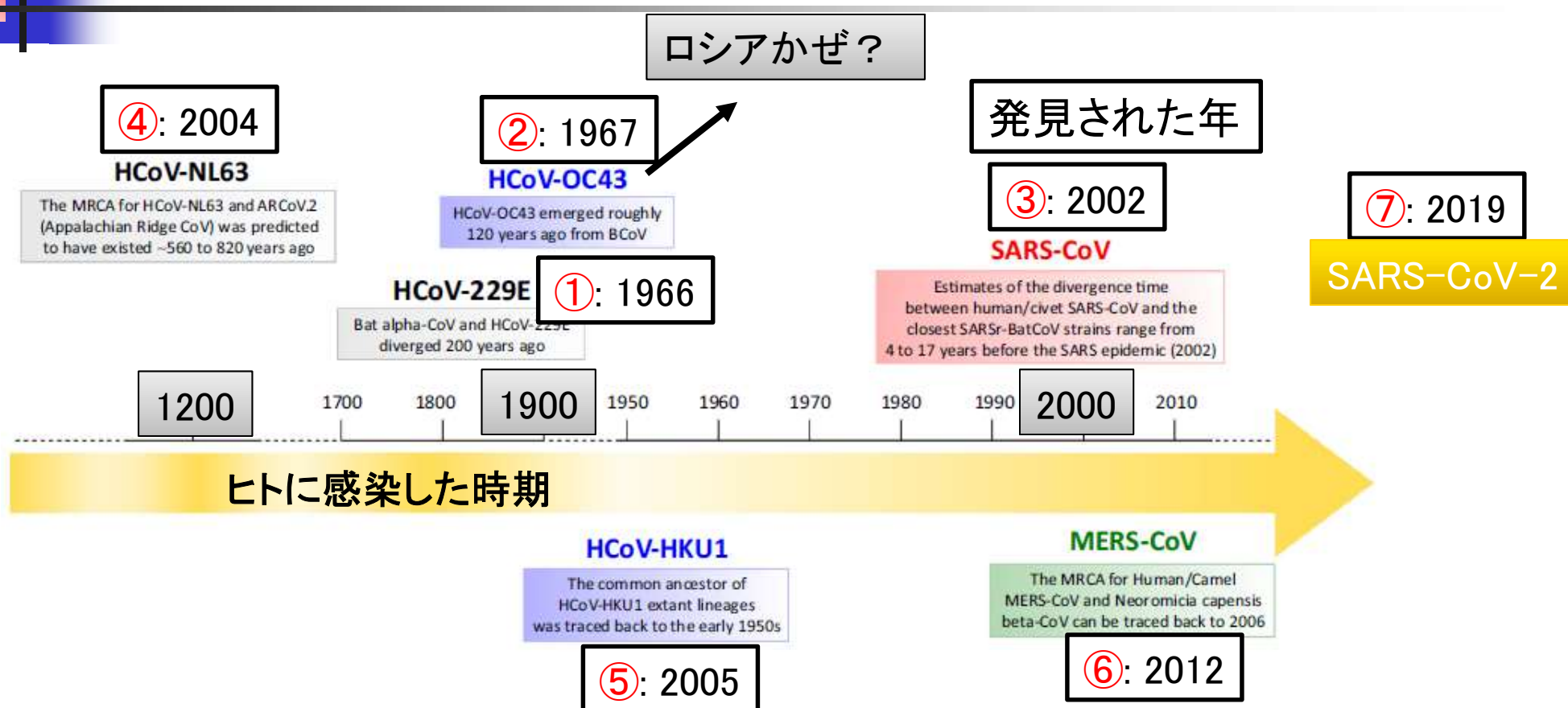
ヒトへの感染時期

560-820年前
200年前
130年頃前
80年頃前

今の大人は子どもの時期に4つの季節性コロナウイルスに初感染を受けている

生まれてくる子どもにとっては、4つの季節性コロナウイルスもすべて新しいコロナウイルス

コロナウイルスのヒトへの感染時期とウイルス発見時期



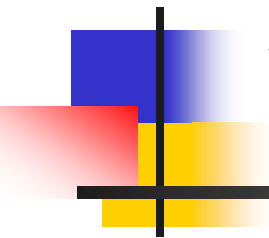
重症急性呼吸器症候群(SARS)、中東呼吸器症候群(MERS)との違い

	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
潜伏期間(日)	2-10	2-14	1-14 (5日→3日)
R ₀ (基本再生産数)	0.3-3	0.5-0.7	1.4-2.5
不顕性感染(%)	13%	9.8%	25-40%
致死率	9.4%	34.4%	2.0% (2020年)
レセプター	ACE2	DPP4 or CD26	ACE2
現在の状況	消失	存在 Epidemic	Pandemic→Endemic?

3つの呼吸器症候群は子どもは軽症

SARS-CoV-2は不顕性感染が多く、致死率が低く撲滅できない？

SARS-CoV-2は、5番目の季節性コロナウイルス？



季節性ヒト・コロナウイルスから学ぶこと

ヒトコロナウイルス(HCoV)感染症の季節性について—病原微生物検出情報(2015～2019年)報告例から— (速報掲載日 2020/7/2)

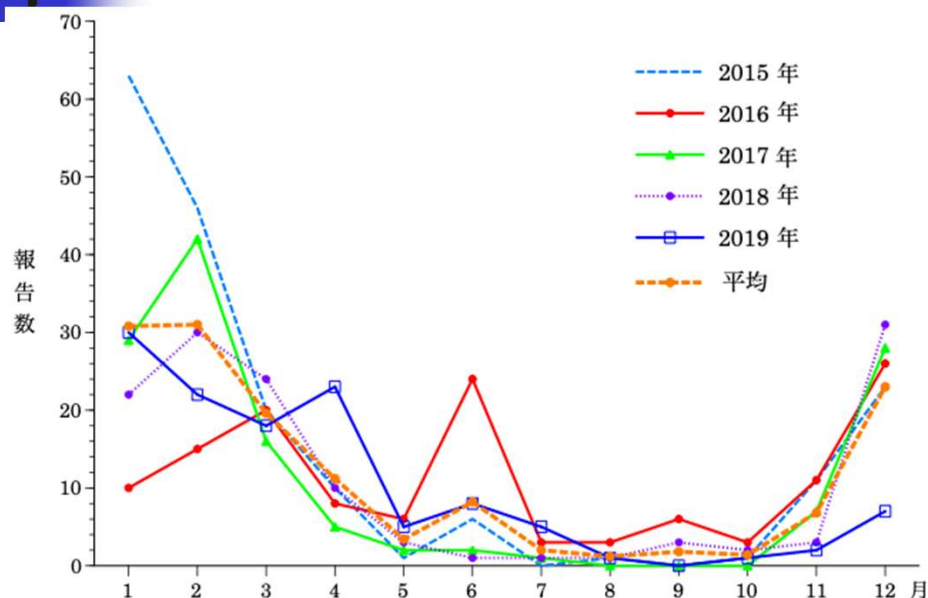


図3. cHCoVの月別報告数の推移, 2015～2019年
(病原微生物検出情報: 2020年5月22日現在報告数)

1～2月に多く、3～6月に減少し、7～10月にかけては報告数が少なく、11～12月にかけて増加する。
→冬季に多い

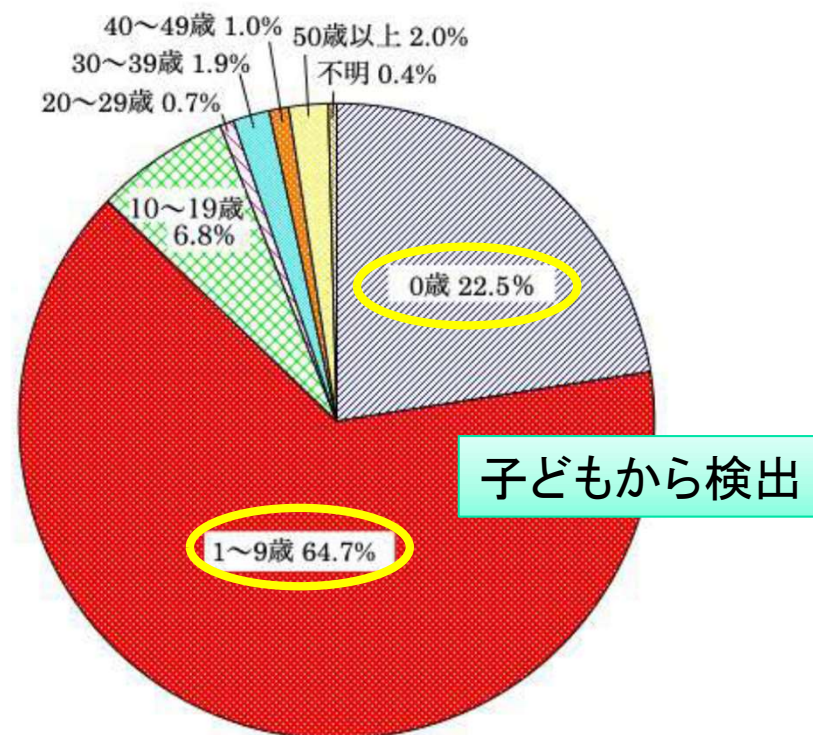
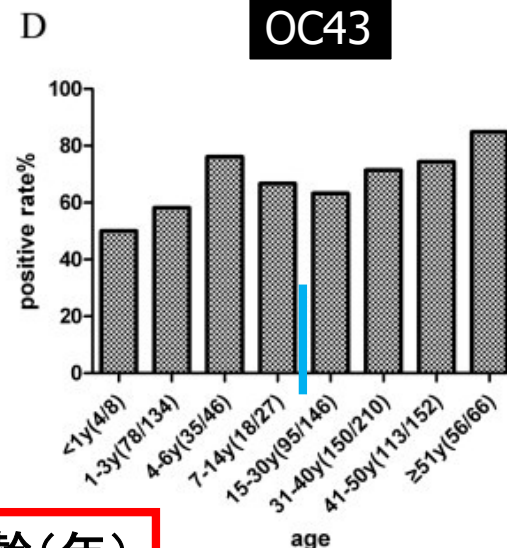
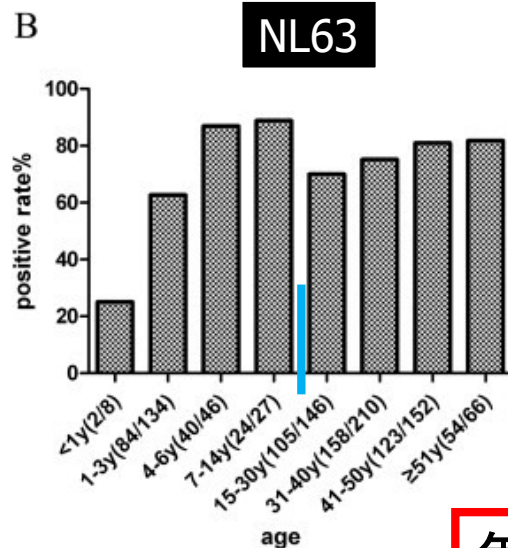
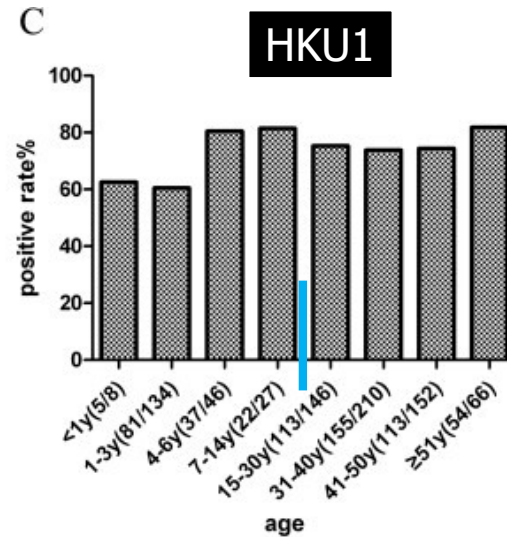
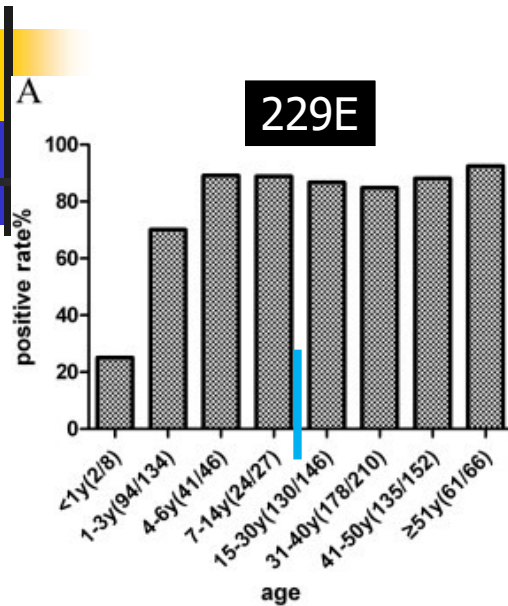


図2. cHCoV感染者の年齢分布, 2015～2019年
(病原微生物検出情報: 2020年5月22日現在報告数)

季節性コロナウイルス

IgG抗体陽性(率)



年齢(年)

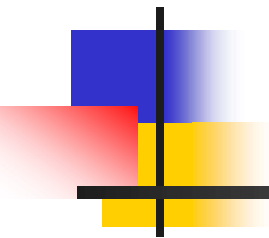
CoV	1歳半までの感染(%)	初感染 (平均:年)	再感染 (平均:日)
229E	21	3.96	983
HKU1	39	3.98	578
NL63	17	4.54	711
OC43	47	4.43	615

15歳までにほとんどが初感染する。

抗体は5カ月～2年間持続。
→終生免疫ではなく、2～3年毎に同じ
コロナウイルスに何度も再感染を繰り返す。

BMC Infect Dis 2013; 13: 433

Science 2021; 371: 741–745

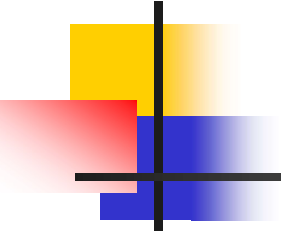


ヒトコロナウイルス (hCoV)-OC43

130年頃前: ヒトに感染

1967年: 発見

レセプター: 9-O-acetylated sialic acids

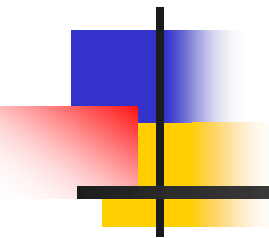


ロシアかぜ (Russian flu)

- 1889年と1890年に”ロシアかぜ”と呼ばれる呼吸器疾患のパンデミックが発生。
 - 世界で約100万人の死者。致死率は0.1-0.28%、あるいは1%ともされる。(高齢者の致死率が非常に高い)
 - 神経症状が顕著に見られるなど、通常のインフルエンザパンデミックとは異なっていた。
- 2つの説
 - インフルエンザ
 - H2N2亜型あるいはH3N8亜型といったA型インフルエンザウイルス
 - ヒトコロナウイルスOC43
 - 1890年前後にウシコロナウイルスから分岐し、ヒトコロナウイルスOC43が出現した、ヒトコロナウイルスOC43がロシアかぜの原因 (2005年ベルギーのルーヴェン大学、2020年デンマーク工科大学とロスキレ大学)

子どもの時期に初感染→軽症
大人になって初感染→重症？

子どもの時期に感染しておくことが重要？



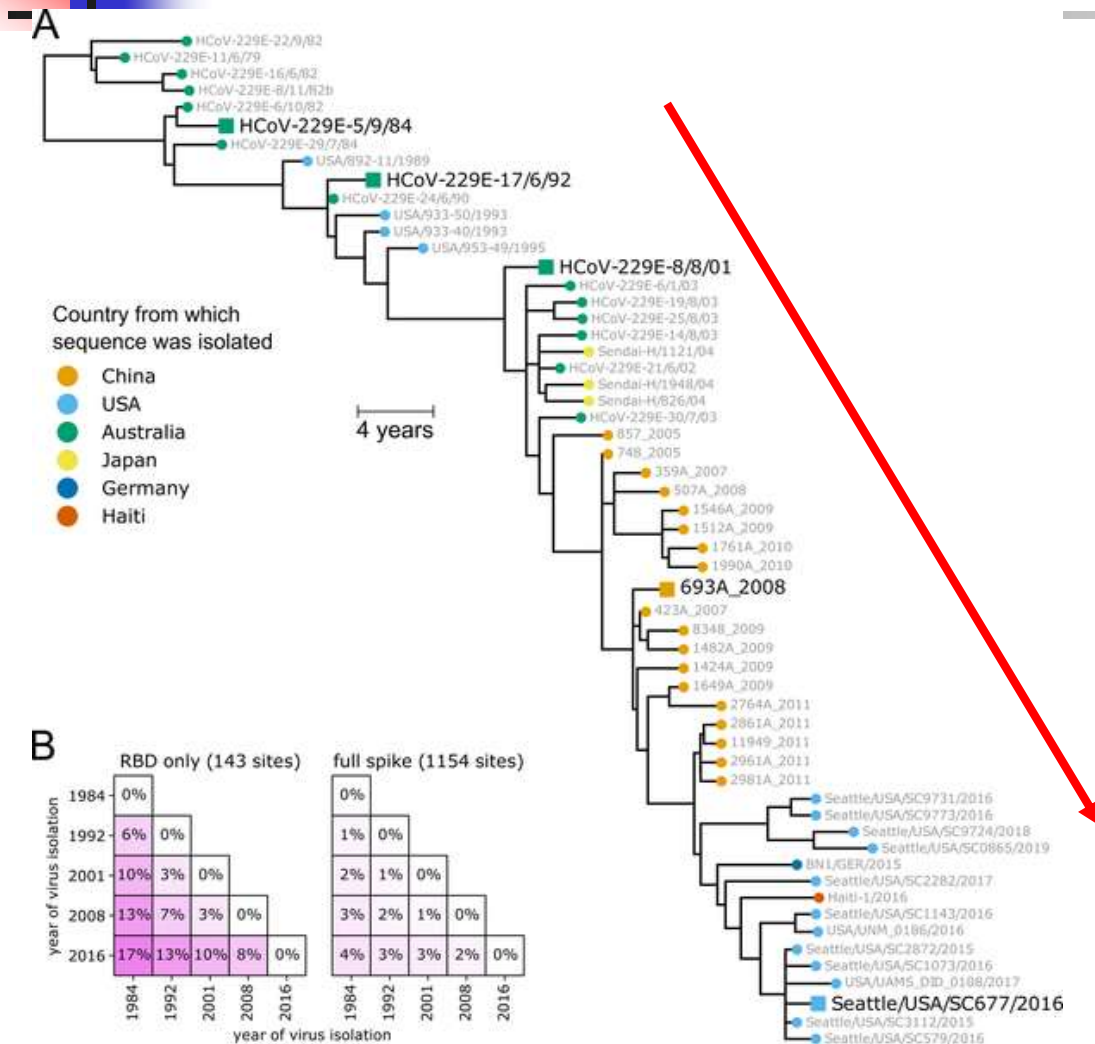
ヒトコロナウイルス (hCoV)-229E

200年前にヒトに感染

1966年:発見

レセプター: Aminopeptidase N

1984 年～2016年のSpike proteinの系統樹

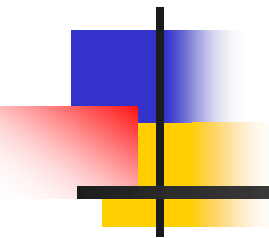


2～5年(983日)で再感染。

1984 年～2016年の間にreceptor-binding domain (RBD: 受容体結合部位)が変異。

再感染を繰り返すのは、感染後に中和抗体が漸減していくことと、RBDの変異が原因。

→今後、SARS-CoV-2 Omicron株で同様なことが起こるのでは？



ヒトコロナウイルス (hCoV)-NL63

560-820年前にヒトに感染

2004年：発見

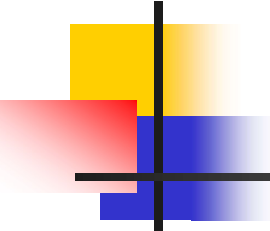
レセプター：Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2)

細気管支炎からhCoV-NL63が検出

2歳以下で喘鳴を伴う気管支炎の乳幼児118例のうち、3例(2.5%)からhCoV-NL63を検出した。

HCoV-NL63陽性者3例の臨床像および検査所見

	症例 1	症例 2	症例 3
年齢	1y3m	1y6m	1y11m
性別	女兒	女兒	女兒
臨床診断	喘息様気管支炎	喘息様気管支炎 急性喉頭炎	喘息様気管支炎
症状	咳嗽、鼻汁、喘鳴、発熱	犬吠様咳嗽、鼻汁、喘鳴、発熱、 多呼吸、嘔声	咳嗽、鼻汁、喘鳴、発熱
最高体温	39.0℃	40.3℃	39.6℃
発熱期間	4日	4日	1日
喘鳴持続期間	7日	3日	3日
入院期間	7日	4日	4日
理学所見	呼吸性喘鳴	呼吸性・吸気性喘鳴、陥没呼吸	呼吸性喘鳴
胸部単純X線	気腫状変化	気腫状変化	所見なし
WBC	12140 / μ l	16200 / μ l	7900 / μ l
好中球	42 %	73 %	44 %
リンパ球	50 %	20 %	49 %
CRP	1.04 mg/dl	0.3 mg/dl	0.26 mg/dl



hCoV-NL63と川崎病との関連

Lack of Association between New Haven Coronavirus and Kawasaki Disease

- 2005年、Esperらは、川崎病11例のうち8例(72.7%)からhCoV-NL63を検出し、対照の検出率4.5%(1/22例)と比較し、**川崎病の原因ウイルスではないか**と報告した。(J Infect Dis 2005; 191: 499–502)
- 19例の川崎病から1例もウイルスは検出されず、hCoV-NL63と川崎病の**関連性はない**ものと推測された。(J Infect Dis 2005; 192: 351–2)
→**Multisystem inflammatory syndrome** in children (MIS-C:小児多系統炎症性症候群)との関連で多数引用

BRIEF REPORT

SARS-CoV-2

(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)

A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019

Na Zhu, Ph.D., Dingyu Zhang, M.D., Wenling Wang, Ph.D., Xingwang Li, M.D., Bo Yang, M.S., Jingdong Song, Ph.D., Xiang Zhao, Ph.D., Baoying Huang, Ph.D., Weifeng Shi, Ph.D., Roujian Lu, M.D., Peihua Niu, Ph.D., Faxian Zhan, Ph.D., Xuejun Ma, Ph.D., Dayan Wang, Ph.D., Wenbo Xu, M.D., Guizhen Wu, M.D., George F. Gao, D.Phil., and Wenjie Tan, M.D., Ph.D., for the China Novel Coronavirus Investigating and Research Team

COVID-19

(Coronavirus disease 19)

nature
microbiology

CONSENSUS STATEMENT

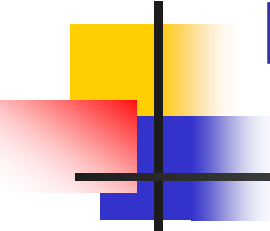
<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Check for updates

OPEN

The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses*



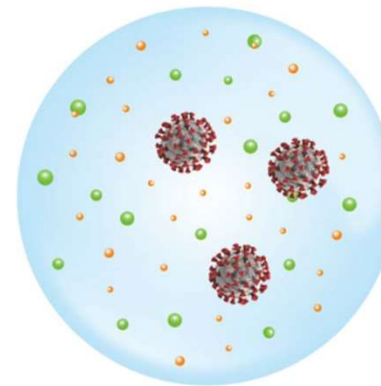
呼吸器感染症を起こすウイルスの感染経路

- 飛沫感染 Droplets transmission (大きさ: **100 μ m以上**, 感染距離は**1~2 m以下**、**5秒**くらいで落下)
- 空気感染 Airborne transmission (大きさ: **100 μ m以下**)
 - Droplet nuclei 飛沫核: Dropletの水分が蒸発した乾燥したエアロゾール。**大きさ: 5 μ m以下**、感染距離は**長距離、長時間生存**、
 - **エアロゾール、マイクロ飛沫 Infectious aerosols: 100 μ m以下**、感染距離は**1~2 m以上の長距離、数時間**生存して漂う。
- 接触感染 Contact transmission
 - 直接接触と間接接触による感染

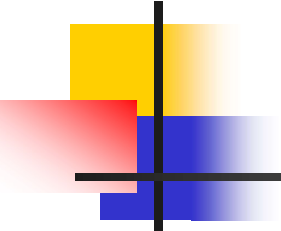
エアロゾル (Aerosols) 、マイクロ飛沫

- エアロゾル: 水分、電解質、タンパク、サーファクタントが含まれたもので、液体、固体、半固体の微小粒子で、空気中に懸濁したままある。
- エアロゾルは、健常者でも呼吸器感染者でも、**呼吸、会話**、歌唱、叫び声、咳、くしゃみなど、あらゆる呼気活動の際に発生する。**湿気の高い密室では乾燥しないで気道に感染**

Physicochemical properties of virus-laden aerosols:



- Size
- Viral load and infectivity
- Other chemical components:
 - electrolytes, proteins, surfactants
- pH value
- Electrical charge
- Air/liquid interfacial properties



濃厚感染 Close contact

- **CDC:**感染者と合計15分以上、6フィート(約1.8メートル)以内の距離で過ごした場合、感染者は症状が出る2日前から感染性がある。(症状のない人は検査で陽性になった2日前から感染性がある。)
- **日本:**「発症2日前」、「1メートル内」で(且つ)「15分以上」

距離と時間で設定。一つの指標ではあるが、エアロゾルを考えていなく、必ずしも正しくない。→感染するか否かは、どれだけのウイルスが入るかが重要。(ウイルス量)

50%のヒトを感染させるウイルスの数

Human infectious dose 50; HID₅₀

Infectious Dose: ウィルス量(換気的重要性)で設定

TCID₅₀: tissue culture infectious dose

ウイルス		鼻腔接種 TCID ₅₀
インフルエンザ (H1N1)		8.0 x 10 ²
ライノウイルス		0.032 (0.1: all infected)
RSウイルス		30-40
コロナウイルス	hCoV-229E	13
	SARS-CoV-2	10

感染に必要なウィルス量

ライノウイルス<コロナウイルス≤RSウイルス<インフルエンザウイルス

Food Environ Virol 2011; 3: 1-30
Epidemiol Infect 2021; 149: e96, 1-8
Nat Med. Mar 31 2022

感染する危険はいつでもある。

	ウイルス数
咳(1回)速度 11.7m/s	200,000,000
くしゃみ(1回)	200,000,000
呼吸 (1分)	20 ~ 30
会話 (1分)速度 3.9m/s	200

濃厚感染でなくても、直接もらえば、短時間で感染する。

閉鎖空間にいれば、短時間でも感染

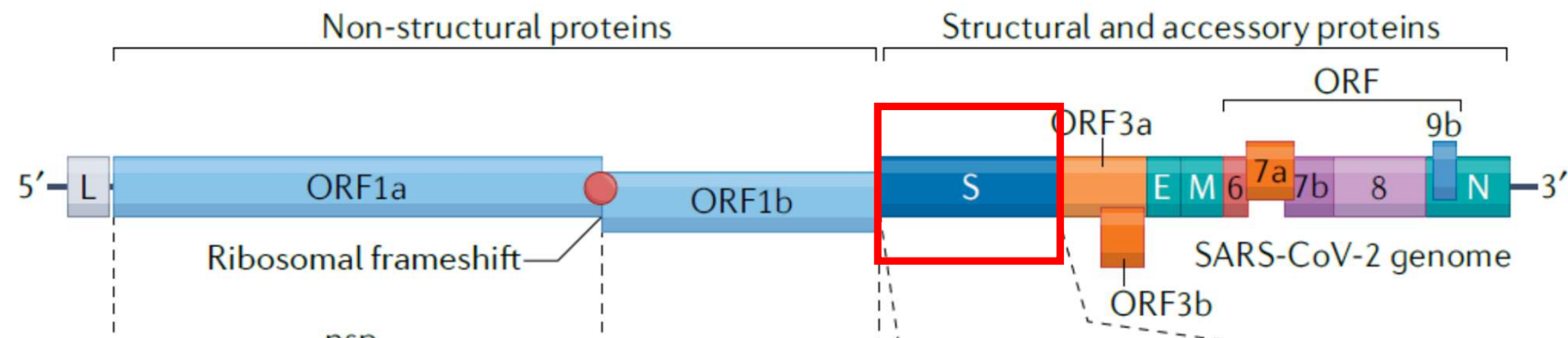
SARS-CoV-2は唾液に特に多く含まれている。
会話の時のマスクの使用と換気的重要性

<http://www.clinlabnavigator.com/sars-cov-2-infectious-dose.html>

<https://www.erinbromage.com/post/the-risks-know-them-avoid-them>

SARS-CoV-2 遺伝子

ウイルスゲノムは29,903 塩基で、一本鎖プラス鎖RNAウイルス



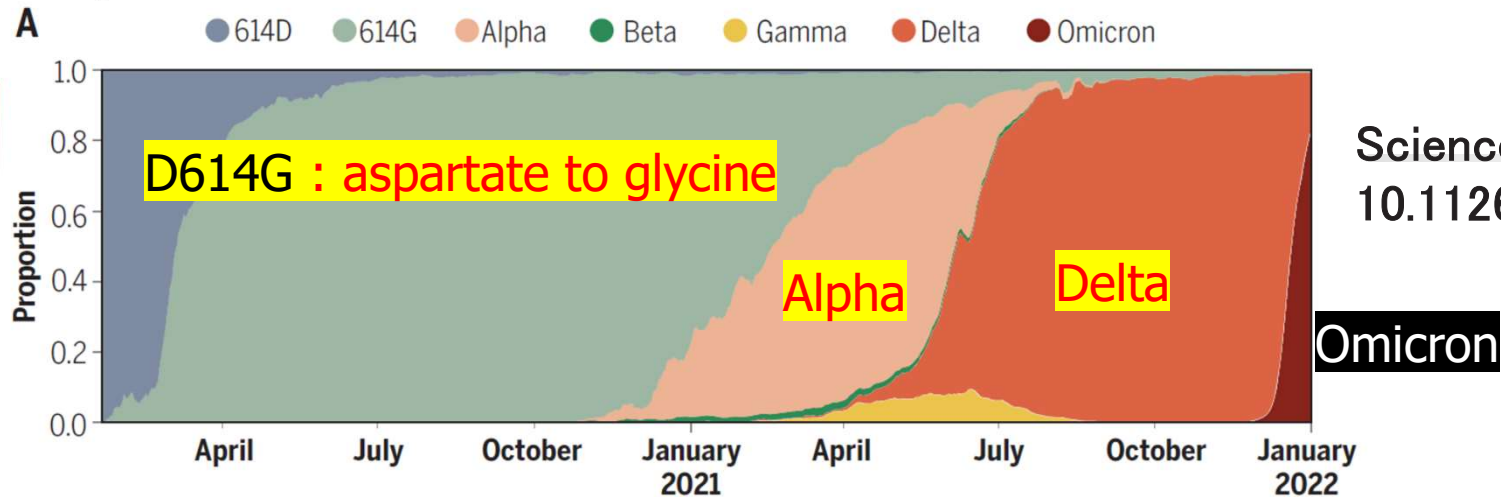
Spikeタンパク

細胞のレセプター ACE2 と結合
(angiotensin-converting enzyme 2)

Block

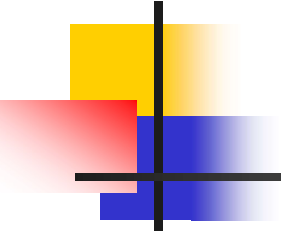
mRNAワクチンはSpike タンパクを作り
ヒトは、それに対する抗体を産生。

SARS-CoV-2の変異の経過



Science 2022; 375: 1116–1121
10.1126/science.abm4915

Variants of Concern	発見場所	命名 (WHO)
Wuhan	中国	2019年末
D614G	ヨーロッパ→アメリカ	2020年2月
Alpha	2020年9月、イギリス	2020年12月
Beta	2020年5月、南アフリカ	2020年12月
Gamma	2020年11月、ブラジル	2021年1月
Delta	2020年10月、インド	2021年4月
Omicron	2021年11月、南アフリカ	2021年11月

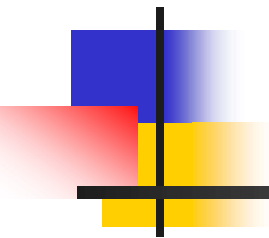


SARS-CoV-2の変異

- SARS-CoV-2は25.6 塩基変異/ ゲノム/年 → **2週間に1塩基の変異**。
- 優位な流行株の変化、進化
 - ウイルス側: ウイルスの複製、感染性が良い変異株が優位となってくる。
 - 宿主側: 免疫学的圧力（感染、ワクチンによる選択圧）から逃れる変異株が優位となってくる。
 - 薬物による圧力: まだ大きくない考えられる。
- 優位な変異株が置き換わってくるのは、優位な株が前の株より感染性が増してきた単なる**結果**である。→ **感染性は次第に増加する**。
- 病原性は次第に弱くなってきてる？ → 感染性より**病原性の変化**に注意。

致死率: Alpha: 1.9% > Gamma > Delta: 0.4% > Omicron: 0.04%

(ヒト以外の動物で変異したウイルスがヒトに戻って感染した場合は病原性が強くなる可能性がある。)



Omicron株の出現

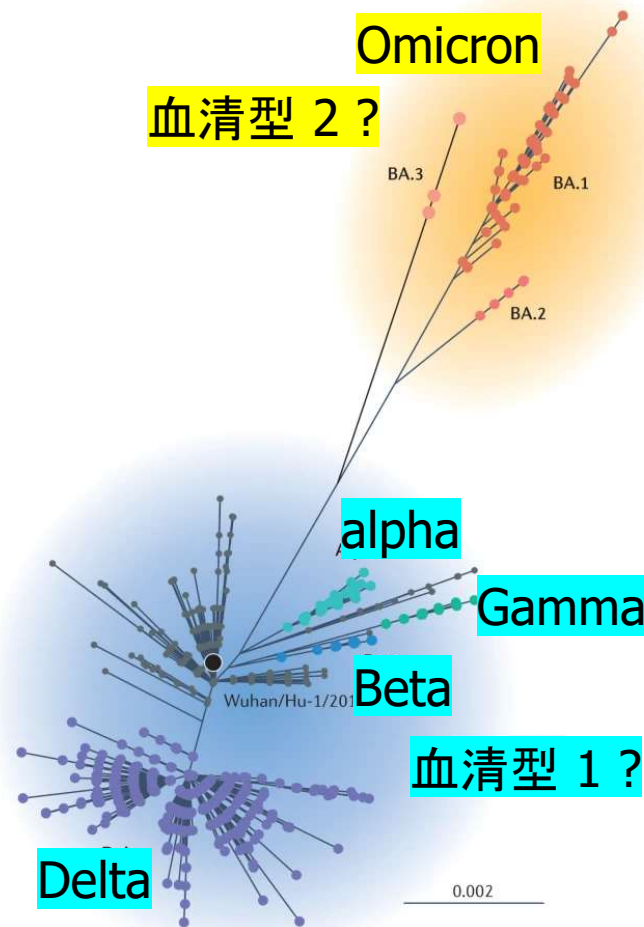
予測してなかった変異株。

Delta株までのSARS-CoV-2と大きく異なる。

ワクチンの有効は限定的。

Omicron株は別の血清型?

系統樹



Omicron株のSタンパクの抗原性は
それ以前の株と大きく異なる。
→別の血清型になる可能性がある?



ワクチンの有効性は低下し、
ワクチン対策を含め、対策を大きく変更
する必要がある?

オミクロン株の感染力が強い理由

- オミクロン株のSタンパクは、今までの株のSタンパクと違いが大きい。
 - 抗体から逃避 → ワクチンをしていても有効性が低下
- Serial interval (最初の感染者の症状が出た日から次の感染者の症状の出た日の間隔)、潜伏期間が短くなってきた。
 - Delta株 > Omicron BA1 > Omicron BA2
 - 隔離が間に合わない
- 無症状が増加？
 - 知らないうちに感染
- ウイルス量
 - Deltaとウイルス量は変わらない

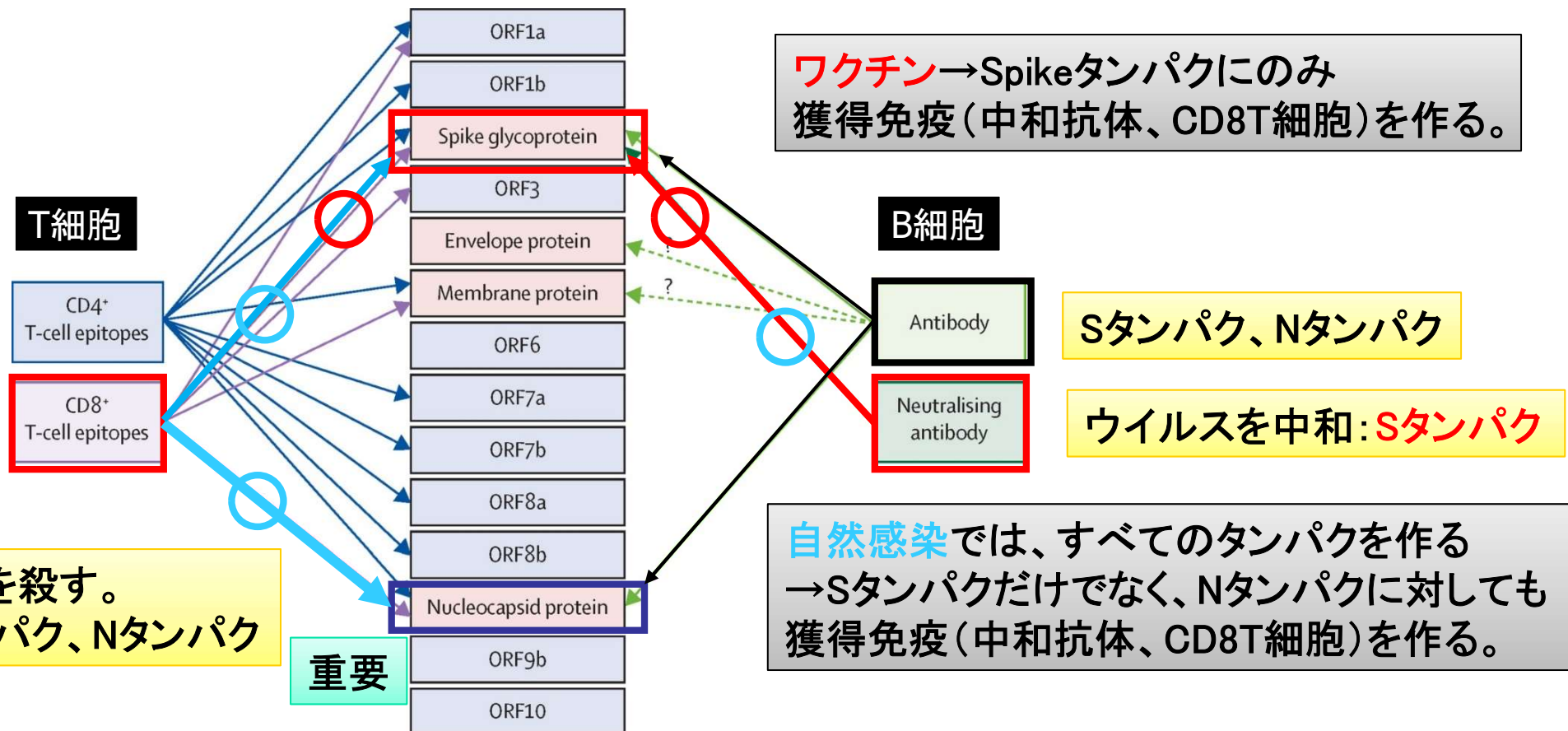
	デルタ株	オミクロン株
家庭内 2次感染率	29.7%	42.7% ↑
ワクチン効果	64.4%	35.5% ↓

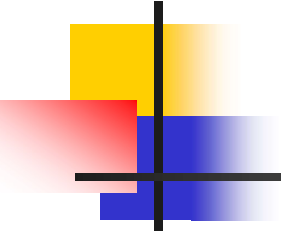
JAMA Net Open 2022; 5: e229317

オミクロン株の侵入は主にエンドソームを介し、細胞融合が少ない→肺炎は少ない。(軽症)

SARS-CoV-2 タンパクに対する獲得免疫

エピトープ (B細胞、T細胞が認識するペプチド) の部位

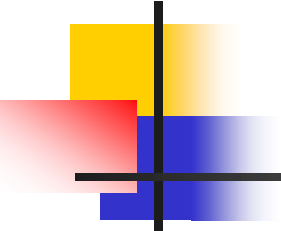




5-11歳にワクチンをすべきか？

- Omicron株はDelta株より軽症
 - 日本は欧米より軽症（小児多系統炎症性症候群 MIS-Cは非常に稀）
 - 致死率：日本の子ども：**0.0005%**（2022年3月）、大人：0.37%
 - 致死率は子どもではRSウイルス、インフルエンザウイルスより低い。
- Omicron株に対するワクチン効果：**限定的**
 - 有効率が低い：2回ワクチン接種の有効率は5-11歳で**31%**。12-15歳で59%。
 - 有効の**期間が短い**：5-11歳では、Omicron株に対する中和抗体は**1か月で低下**。
 - Omicron株に有効性の高いワクチンは現在ない。
- Omicron株が季節性として常在するようになると仮定した場合
 - Omicron株に感染しても、終生免疫ではなく、**何度も感染を繰り返す**。
 - **いずれは全員が感染する**。

ワクチンは感染防御、重症化低下に有効であるが、子どもではメリット、デメリットを考え、ワクチン接種を考えてほしい。



SARS-CoV-2の今後

Is Omicron the **end** of pandemic or start of **a new inning**?
(Travel Med Infect Dis 2022; 48: 10233)

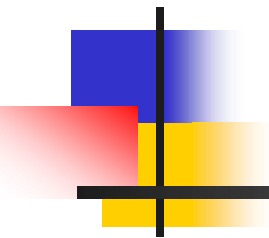
End: Is Omicron acts as **a natural vaccine**?

New inning: New SARS-CoV-2 variants of concern (VOC: 懸念される変異株): XD, XE, XF, BA.4, BA.5, BA2.12.1 <<<<<

Zeroコロナ→Withコロナ→Seasonalコロナ
(Pandemicコロナ → Endemic コロナ)

長崎大学医学部小児科学教室 森内 浩幸 教授

子どもにとっては基本的に風邪のウイルス!



ご清聴ありがとうございました



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