

新型コロナウイルス感染長期化における考察

船 渡 忠 男*

要旨：新型コロナウイルス（SARS-CoV）による新型コロナウイルス感染症（COVID-19, 本症）は、半年以上も世界中で感染が拡大しパンデミックを来し、当初の予想に反し蔓延が続き長期化している。今回、これまで大規模感染を呈した同じコロナウイルスである MERS-CoV や SARS-CoV との異同を比較検討し、その中で本症感染が長期化に至っている要因について、文献におけるエビデンスを抽出し分析した。その結果、一定の結論は得られなかったが、ウイルス自体の感染様式および宿主における免疫能など複雑な要素がその要因であることが示唆された。

キーワード：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）、中東呼吸器感染症（MERS）、重症急性呼吸器症候群（SARS）

はじめに

2019年12月に発生した新型コロナウイルス感染症（Coronavirus disease 2019, COVID-19, 以下本症）は、2020年10月30日現在、世界各国で感染者3,800万人、死者108万人を出し、感染の拡大が続いている。その原因ウイルスを当初の2019-nCoVからWHO（World Health Organization：世界保健機構）はSARS-CoV-2と呼称した。本症はSARS-CoV-2による呼吸器感染症である。しかし、これまでコロナウイルスでパンデミック（世界的大流行、感染爆発）を引き起こしたMERS（Middle East respiratory syndrome, 中東呼吸器症候群, 以下MERS）およびSARS（severe acute respiratory syndrome, 重症急性呼吸器症候群, 以下SARS）とは異なる感染様式を呈している。なぜ、100年に一度といわれるウイルスが猛威をふるい、現在1年過ぎても世界中で感染が拡大しているのか。とくに、発症当時から感染様式が刻々と変化し、予測がつかない状況が続き、マスコミからの不確かな情報があふれたのが現状である。本症は、このまま2021年前期に終息するのか、2021年夏以降にまで長期化するのか、最大の関心事である。今回、本症について報告している文献の中から、長期化した原因となるエビデンスを抽出し分析し、その分析結果から今後の本症感染予防対策へ役立つ提言としていきたい。

ヒトに蔓延するコロナウイルス（Human Coronavirus：HCoV）は1930年代に初めて発見され、これまでにヒトに感染するのは7種類がある。うち4種類は毎年かぜなど上気道感染症の10～15%を占める原因ウイルスである¹⁾。ヒトコロナウイルスによる急性上気道炎は夏、秋に少なく、

*東北福祉大学健康科学部医療経営管理学科

(*論文に対するすべての責任を負う)

冬や春に増えるという季節性のパターンがみられ、温帯地域ではほとんどの症例が冬季に発生している。7種のうち、新興感染症として感染拡大によりパンデミックを発生したのは、今回のCODID-19とMERS, SARSの3種である。

1. MERS

MERS-CoVは2012年サウジアラビアとヨルダンで初めて確認され、急性の呼吸器症候群を引き起こす可能性があり、アラビア半島およびアフリカに感染が広がった²⁾。ヒトへの感染源としてはヒトコブラクダが保有宿主であることが確認された。2014年に中東地域でパンデミック発生を起し、以後韓国、中国に拡大し小規模ながら現在まで流行が続いている(図1)³⁾。なぜ終息せず今日まで感染が続いているのか不明である。収束の見通しは立っていないのが現状である。MERS-CoVはヒトからヒトへの感染が確認され、無症状から軽症、重症まで臨床像は多彩で、致死率は34.5%と高い(WHO)。しかし、現在までワクチンは開発されず、有効な治療法も確立されていない。家族内クラスターや医療施設での集団感染などが問題とされた。アウトブレイク(局所的感染爆発)をもたらす要因としては、疑い例の発見の遅れ、不十分な感染防御、病院での隔離の問題などが上げられた⁴⁾。したがって、標準的な感染防御策および公衆衛生的手段が唯一のMERSアウトブレイクの予防策といえる。

2. SARS

SARSは、SARS-CoVによって2002年11月香港を中心とした中国南部広東省において発生し、アウトブレイクとなった。動物(コウモリあるいはハクビシン)からの伝播と考えられ、非定型

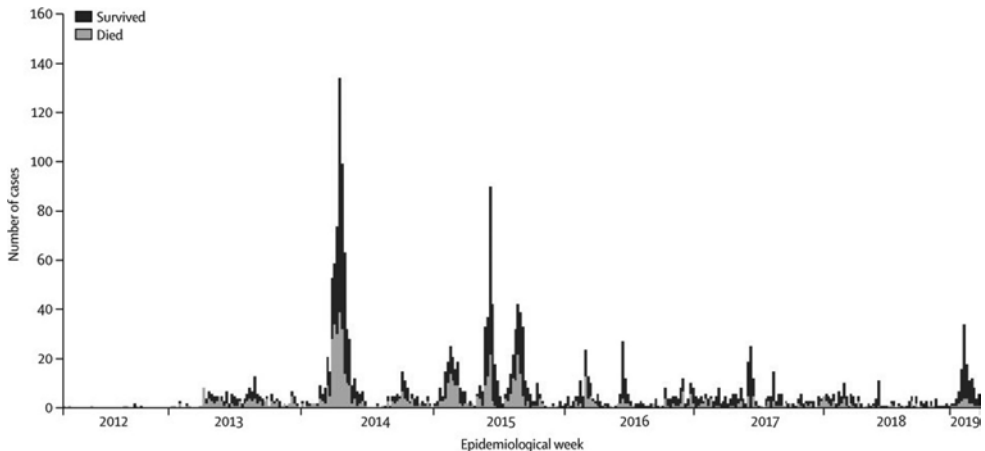
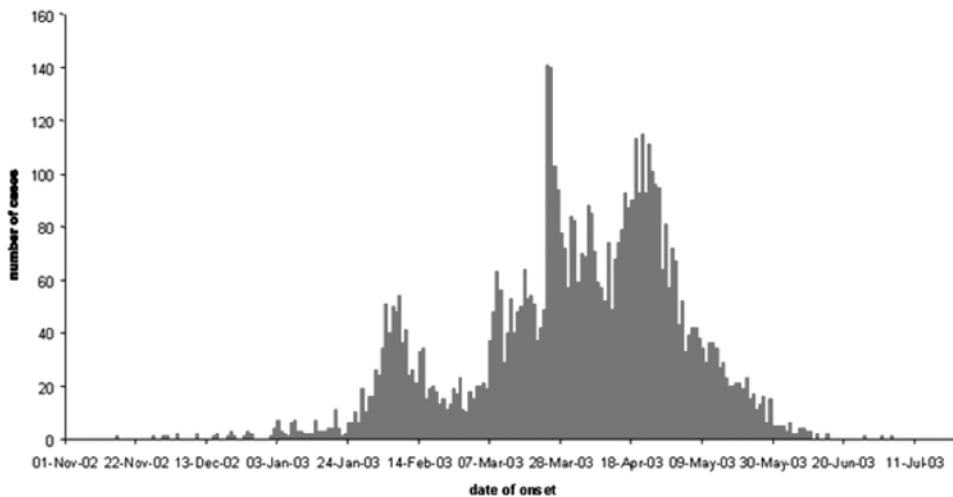


図1. MERSの感染経緯(WHOwebsite, 文献3より)

性肺炎を呈し重篤で致死率は9.6%とされた⁵⁾。当初「謎の肺炎」とされクラミジア、パラミクソウイルスが原因と発表され、2003年4月にWHOが原因ウイルスをSARS-CoVとした。29カ国に広がったため、WHOやCDC（Centrs for Disease Control and Prevention）はアラートを発令し、渡航自粛勧告を発した。しかしながら、SARSの予防策が広く知られておらず公衆衛生の問題が表面化し、有効な治療法も確立されなかったのが感染拡大の要因と考えられる⁶⁾。重症例が多く、人工呼吸器が必要となる場合が多かった。2003年7月WHOによって終息宣言が出されたが（図2）⁷⁾、32国への感染、感染者数8,098名、死者774名であった。SARSが6ヶ月で終息したのは、紫外線の影響など季節が変わったことと推論された。SARSのワクチンは結局開発されず、治療法は確立されなかった。日本において確定されたSARS感染者はなく、今回の国内のCOVID-19における感染予防において世界的パンデミックの教訓はあまり活かされなかった。

MERSは地域性があり、感染症の強さを示す基本再生産数がMERS 0.8-1.3、SARS 2-5とされ、MERSは感染力が低いとされた⁸⁾。MERSとSARSの教訓は、感染症の公衆衛生的なリスクマネジメントの重要性が認識されるようになったことである。原因はコロナウイルスであるため抗生剤は効かず、特有の治療法はなく、肺炎の治療と全身状態の改善を図る対症療法に頼ることになる。SARSとMERSが日本に輸入させず発生がなかったことが、新興感染症に対する感染症の予防対策としての体制や整備の重要性が今回の本症の対策には活かされなかった。

**Probable cases of SARS by week of onset
Worldwide* (n=5,910), 1 November 2002 - 10 July 2003**



*This graph does not include 2,527 probable cases of SARS (2,521 from Beijing, China), for whom no dates of onset are currently available.

（WHO HP <http://www.who.int/csr/sars/epicurve/epiindex/en/index1.html> より引用）

図2. SARSの発生経緯（WHOより）

3. COVID-19 はなぜ長期化しているのか

COVID-19 に関する論文の報告はわずか半年で膨大な数に上る。それらの中で優先性と洗練されたエビデンスのある論文を選択する必要がある。その基準となると考えられるのは、コクラン COVID レビュー⁹⁾である。ここには現在多くの知見が蓄積され、厳選されたエビデンスの中から分析していくことが今後の感染予防に役立つ知見が得られると考える。

1) COVID-19

本症最初の報告は、中国湖北省武漢市における原因不明肺炎症例の2019年12月31日WHO中国カントリーオフィスへの通知である¹⁰⁾。そしてこの肺炎患者がSARS-CoVによる肺炎であると判明したとされた¹¹⁾。武漢市の海鮮市場が発生源とされ、動物からヒトへ、そしてヒト-ヒト感染が疑われた。その後、COVID-19感染拡大が続き夏になっても感染は収まらず、2020年10月現在に至っている(図3)。

2) パンデミックウイルスとの比較

SARSは半年で終息に至っている。MERSは終息せず、地域限定で感染は継続している。本症は同じパンデミックを生じたこの2つのコロナウイルスと異なる感染様式を呈している(表1)。SARSは、感染性は低いが感染した大部分が重症化し、重い肺炎を呈し致死率が高かった¹²⁾。MERSは、大部分軽症であるが、高齢者は重症化している¹³⁾。本症は、感染性が低い場合と高い場合があり、重症度も低い場合と高い場合がある。それぞれのウイルスの特性はどこにあるのか、

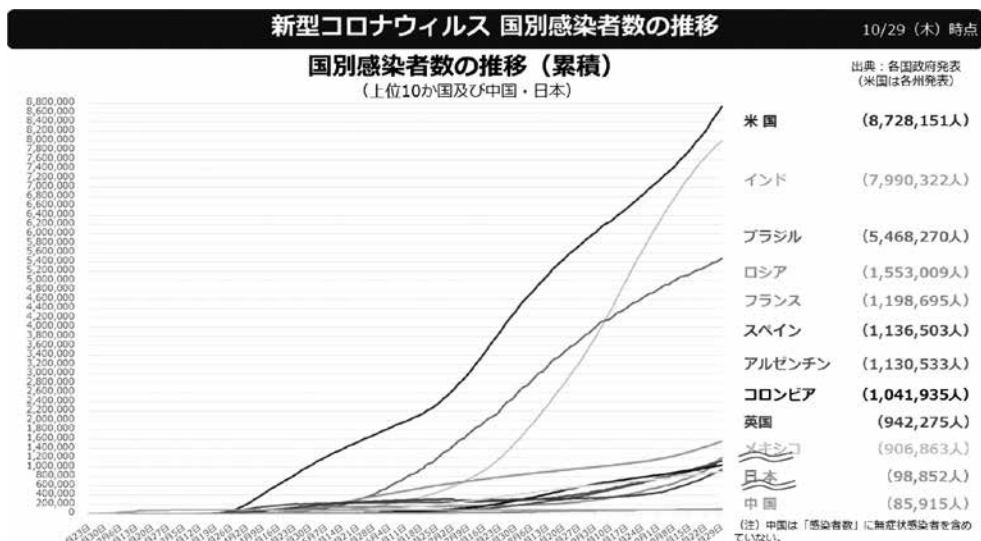


図3. COVID-19の感染者数の推移(2020年10月29日現在)

表 1. SARS・MERS と COVID の感染様式

	SARS	MERS	COVID-19
発生場所	中国広東省	アラビア半島	中国湖北省
起源	コウモリ	ヒトコブラクダ	不明
基本再生産数 (R)	0.8~3	0.6~0.89	1.4~2.5
致死率	9.6%	35%	0.4~2.5%
パンデミック規模	2003 年限局	2012 年特定地域	2020 年世界全体

長期化している原因は何か。エビデンスの中から分析していく。

これまで全世界的に大流行し長期化したのは、100 年前 1918 年のインフルエンザ、いわゆるスペインかぜ (Spanish Flu, H1Ni virus) である¹⁴⁾。5 億人が感染し、1 億人が死亡したと推定されている。約 1 年間で大きな感染の波が 3 回生じている (図 4)。本症の今後を推定させる感染の推移である。

3) ウイルスの特性

感染が拡大長期化するには、ウイルス自体の増殖力と病原性が要因と推定される。コロナウイルスは 1 本鎖 RNA という核酸 (遺伝子, ゲノム) を持つ。ウイルスの問題として、SARS-CoV-2 は増殖にあたり RNA ゲノムが変異しやすいのが特徴とされてきた (GISAID Public database が世界的な変異をまとめている)¹⁵⁾。ゲノム変異解析の分子疫学調査の結果、世界各地からのウイルスゲノムはランダムな変異を起こしており¹⁶⁾、日本では D614G 型が約半数を占めていることがわかった。分子疫学解析調査ではクラスター (小規模集団感染) でのゲノム情報がネットワーク上で公開されている¹⁷⁾。世界各地におけるタイプ別の発生頻度のデータは蓄積されつつ

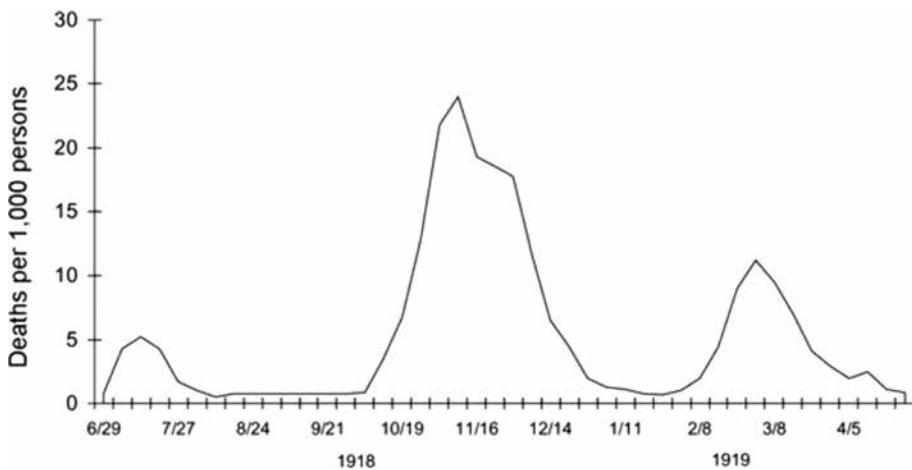


図 4. スペインかぜの経時的な発生経緯

あるが、長期化と関連する変異のタイプについて一定の結論は得られていない。一方、SARS-CoV-2のゲノム変異は重症化と関連する可能性がシンガポールでの研究から示唆されている¹⁸⁾。その後同様の報告が続いていることから裏付けられる。

4) 宿主要因：免疫

コロナウイルスは王冠（コロナ）様突起（スパイク）を持つ（図5）。スパイクはウイルスの受容体結合の役割を担っているタンパク質である。他のコロナウイルスと比較してSARS-CoV-2の感染性が高いのは、ヒトの細胞における受容体の違いが考えられる。SARS-CoV-2が受容体に結合する遺伝子領域の構造は、SARS-CoVの構造と非常によく似ており、細胞侵入にACE-2（angiotensin-converting enzyme-2）受容体を使用することが報告された¹⁹⁾。これはSARS-CoVもACE2受容体を介して細胞に取り込まれる²⁰⁾のと同様である。ACE-2は脳内や心臓にも発現されており、心機能や血圧機能に大きく関与していることから重症度と関連する可能性がある。ヒトの細胞においてACE-2の発現は低く、Neurophilin-1がウイルスの細胞への侵入機構においてドア（受容体）まで連れてくる案内役を果たすと考えられている²¹⁾。SARS-CoV-2は、ACE-2以外にもCタイププレクチン受容体（CLR）など多様な糖鎖関連の受容体を介して感染していることも実証されている²²⁾。さらに、SARS-CoV-2はヒト宿主の中で長期に生存していく機序を有していることが示唆されるが、この点に関しては免疫機序からの詳細な解明が必要である。ウイルスのスパイクと宿主細胞の受容体が侵入の鍵というだけでなく、細胞内における免疫機序がウイルス生存していく機序に関係している可能性がある。

5) 環境因子：天候・紫外線

かぜウイルス・インフルエンザが冬に流行するのは、温度が低く乾燥した空気中で長く生存できるからと考えられている。夏かぜの主な原因はエンテロウイルスやアデノウイルスである。夏

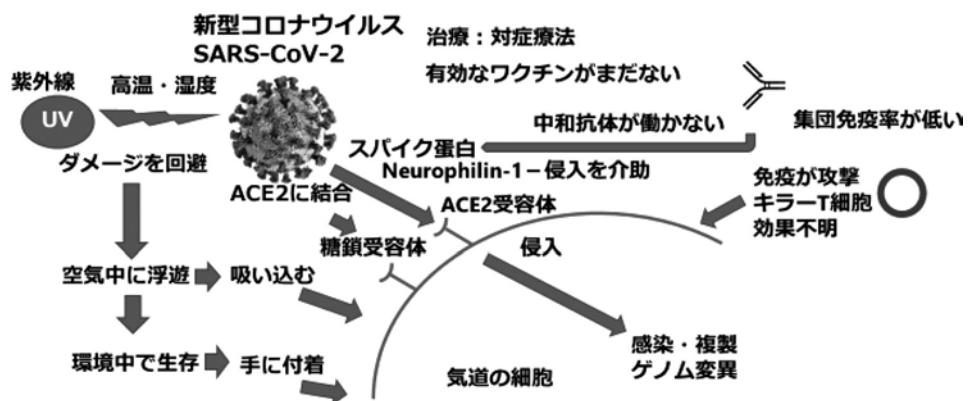


図5. 新型コロナウイルス感染症長期化の要因一仮説

は暑さのために抵抗力が弱くなるとされているからである。本症の流行は夏でも継続したことから、従来の学説が当てはまるかどうか不明である。本症と湿度、温度、緯度を分析した報告では、気候変動の経緯が感染流行に関連している可能性があるという程度である²³⁾。ウイルスが紫外線に弱いことはわかっており、実験的に紫外線が SARS-CoV-2 を不活化するという報告はあるが、その効果は夏において感染が収束しなかったことからその有効性には疑問が残った。

6) 実効再生産数・集団免疫率

実効再生産数 (reproductive number, R) とは、感染力の強さとして平均で何人に直接感染させたかという指標である²⁴⁾。本症では R 平均 1.4~2.5 とされ、インフルエンザの R2~3 に比較して低いとされた²⁵⁾。本症の R は高くなく、感染力が高いといえない。R1 前後の推移であるため、新規感染者は横ばいであり減少傾向にないのが長期化の 1 つの要因と考えられる。集団免疫率が高くならないのも感染長期化の大きな要因である。実効再生産数を下げることが、長期化を抑制することになるため、接触を減らすなどの公衆衛生的対策が講じられた。

エビデンスにおいて重要なことは、現在の本症の感染状況を正確に把握することである。集団免疫の状況を把握する方向として抗体検査がある。これまでの血清のストックから大規模な抗体検査を実施すれば、おおよその集団免疫の状況がわかる。米国のように血清における高い抗体保有率の報告²⁶⁾はあるが、スペインのようなアウトブレイクした国でも抗体保有率が想定外に低いとの報告²⁷⁾もあり、集団免疫率の低さが長期化の要因となるとの結論を得るには至っていない。SARS-CoV-2 感染において抗体保有率が低い場合、中和抗体 (ウイルス感染を防止する力のある抗体) としての活性が低いため獲得免疫が出来にくく、増殖を制御できない可能性がある²⁸⁾。本症の確定診断は PCR (polymerase chain reaction) 検査によるものであり、SARS-CoV-2 の微量の RNA 量を増幅して検出し、現在の感染の有無を正確に判断するものである。PCR 検査については多くの議論があるが、重要なことは標準的な方法の確立と大規模なデータを収集することである²⁹⁾。SARS-CoV-2 に反応する T 細胞の報告³⁰⁾があるが、感染した宿主の免疫能についてもさらに追求していく研究も必要である。

これらのことから本症長期化の要因としては、ウイルスによる宿主細胞への侵入様式、宿主細胞における生存方法がその鍵を握ると考えられる (図 5)。また、天候における湿度あるいは紫外線などの環境因子の関与も否定することは出来ず、複雑な要因が重複して現在の感染継続となっていることが示唆される。したがって、現時点において、なぜ SARS-CoV-2 は本症において長期化していくのか一定の結論に至らなかった。しかしながら、ウイルス侵入および宿主細胞における生存方法の詳細を明らかにすることが本症長期化解明において重要であると考えられる。つまり、本症感染対策における SARS-CoV-2 感染機序の解明が喫緊の課題であり、その解決は急務である。

お わ り に

以上のことから、新型コロナウイルス感染症の長期化の要因は、現時点での文献におけるエビデンスからは推定の域を得ず、一定の結論が得られないのが現状である。本症長期化の要因を解明するには、今後も報告される多くの研究成果の中からエビデンスの高い論文に着目し、情報を収集し整理していく必要があると考える。

文 献

- 1) CUI, Jie ; LI, Fang ; SHI, Zheng-Li. : Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews Microbiology* 17.3 : 181-192, 2019.
- 2) Fehr AR, Channappanavar R, Perlman S. : Middle East respiratory syndrome : emergence of a pathogenic human coronavirus. *Ann Rev Med.* 68 : 387-399, 2017.
- 3) Memish ZA, Perlman S, Kerkhove MDV, Zumla A. : Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 395 : 1063-1077, 2020.
- 4) Al-Tawfiq JA, Auwerter PG. : Healthcare-associated infections ; the hallmark Middle East respiratory syndrome coronavirus with review of the literature. *J Hosp Infect.* 101 : 20-29, 2019.
- 5) Smith RD. : Responding to global infectious disease outbreaks : lessons from SARS on the role of risk perception, communication and management. *Social Science Med.* 63 : 3113-3123, 2006.
- 6) World Health Organization : Sever acute respiratory syndrome (SARS) : status of the outbreak and lessons for the immediate future. https://www.who.int/csr/media/sars_wha.pdf
- 7) World Health Organization Multicentre Collaborative Network for Sever acute Respiratory Syndrome Diagnosis : A multicentre collaboration to investigate the cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361 : 1730-1733, 2003.
- 8) Cauchemez S, Fraser C, Van Kerkhove MD, Donnelly CA, Ostroff A, Ferguson NM, Swerdlow D, Pennsylvania H1N1 Working Group : Middle East respiratory syndrome coronavirus : quantification of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *Lancet Infect Dis.* 14 : 50-56, 2014.
- 9) Cochrane COVID Reviews : <https://covidreviews.cochrane.org/>
- 10) WHO : Pneumonia of unknown cause-China. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
- 11) Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. : Early transmission dynamic in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 382 : 1199-1207, 2020.
- 12) Joseph SM, Peiris MD, Phil D, Kwok Y, Yuen MD, Albert DME, et al. : The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 349 : 2431-2441, 2003.
- 13) Aleanizy FS, Mohamed N, Alqahtani FY, Mohamed RAEH. : Outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia : a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 17 : 23. doi : 10.1186/s12879-016-2137-3, 2017.
- 14) Taubenberger JK, Moren DM. : 1918 influenza : the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis.* 12 : 15-22, 2006.
- 15) GISAID : <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/phylogenetics/>
- 16) Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. : Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *PNAS* 117 : 9241-9243, 2020.
- 17) 国立感染症研究所 : 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のゲノム分子疫学調査 2. <https://www.>

- niid.go.jp/niid/ja/basic-science/467-genome.html
- 18) Young BE, Fong S-W, Chan Y-H, Mak T-M, Ang LW, Anderson DE, et al. : Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response : an observation cohort study. *Lancet* 396 : 603-611, 2020.
 - 19) Chung MK, Karnik S, Saef J, Bergmann C, Barnard J, Lederman MM, et al. : SARS-CoV-2 and ACE2 : the biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. *EBioMed.* 58 : 102907, 2020.
 - 20) Li W, Moore MJ, Vasselleva N, Wong SK, Berne AM, Somasundaran M, et al. : Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 426 : 450-454, 2003.
 - 21) Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, Anton-Plagaro C, et al. : Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* 2020 Oct 20 : eabd3072. doi : 10.1126/science.abd3072. Epub ahead print. PMID : 33082294.
 - 22) Gao C, Zeng J, Jia N, Stavenhagen K, Matsumoto Y, Zhang H, et al. : SARS-CoV-2 spike protein interacts with multiple innate immune receptors. *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.227462>
 - 23) Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. : Temperature, humidity, and latitude analysis to estimate potential spread and seasonality of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Network Open.* 2020 ; 3(6) : e2011834. doi : 10.1001/jamanetworkopen.2020.11834.
 - 24) Cori A, Ferguson NM, Fraser C, Csucomez S. : A new framework and software. *Am J Epidemiol.* 178 : 1505-1512, 2013.
 - 25) Kumar M, Taki K, Gahlot R, Sharma A, Dhangar K. : A chronicle of SARS-CoV-2 : part-I-epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment. *Science Total Environment* 734 : 139278, 2020.
 - 26) Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klerna JD, Hall AJ, et al. : Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States, March 23-May 12, 2020. *JAMA Int Med.* doi : 10.1001/jamainternmed.2020.4130.
 - 27) Pollan M, Perez-Gomez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernan M, Perez-Olmeda M, et al. : Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID) : a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31483-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31483-5), 2020.
 - 28) Weiblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, et al. : Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *bioRxiv preprint* doi : <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.214759>.
 - 29) 船渡忠男 : 新型コロナウイルス PCR 検査の現状と未来における対策. *臨床化学* 49 : 271-275, 2020.
 - 30) Braun J, Loyal L, Frentshe M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. : SARS-CoV-2 reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9>, 2020.