

# 新型コロナウイルス肺炎 (COVID-19) の基礎知識

エイズ治療・研究開発センター センター長 岡 慎一

\*基礎知識の内容は、性の健康財団季刊誌夏号掲載予定(5月発刊)の「新型コロナ肺炎基礎講座」の内容を著者が改変したものです。

## 1. 始めに

新型コロナ肺炎 (COVID-19) に関しては、いろいろな情報が錯綜し、いたずらに不安をあおっている状況である。この原稿は、COVID-19 のウイルス学や病態に関する正確な情報をお届けするために、原則として情報源を Nature, New England Journal of Medicine, もしくは Lancet に限定し、HIV ウイルス感染症と対峙してきた医科学者の見地から、専門家でない人のためにできるだけわかりやすくまとめた。

## 2. 原因ウイルス (SARS-CoV-2) のウイルス学

COVID-19 を引き起こすウイルスは、SARS-CoV-2 と命名されている。18年前に SARS を引き起こしたコロナウイルスの仲間である。その後、中東で重症肺炎を引き起こした MERS (Middle East respiratory syndrome) もコロナウイルスによることが証明されている。一般の風邪の中にもコロナウイルスの仲間によるものはいくつかあるが、この20年間で致死率の高い重症肺炎を引き起こした3番目のコロナウイルスということである。SARS-CoV-2 は、遺伝子配列による解析からおそらくこうも由来のウイルスであるとされており、SARS-CoV-1 と同じように ACE-2 (Angiotensin converting enzyme II) をレセプターとして細胞に感染する。2019年12月12日にこの肺炎のアウトブレイクが武漢で起こったことが報告されたが、全遺伝子解析から、ウイルス学に関するあらゆる解析をおこなった論文が Wu ら (Nature, online Feb 3, 2020; received on Jan 7) や Zhou ら (Nature, online Feb 3, 2020; received on Jan 20) により報告された。Zhou らの論文では、遺伝子解析だけでなくウイルス量を測定するための PCR の方法、抗体出現時期から、どの検体でウイルスが検出されるかまで記されており、ウイルス学的には、ほぼ完璧な解析である。ウイルス学に興味のある方は、この2つの論文を是非一読されたい。

## 3. 潜伏期 (incubation period) とうつった患者の症状が出るまでの期間 (serial interval)

感染してから症状の出るまでの期間が、潜伏期間 (incubation period) である。これに対し、ある患者から次の患者にうつりその患者の症状が出るまでの期間が serial interval である。中国 CDC の Li らによると (N Engl J Med, Mar 26, 2020) 潜伏期間は、平均 5.2 日であり、95%の人までカバーすると 12.5 日に延びている。すなわち、2週間程度観察すれば、ほぼすべての人が発症するということになる。クルーズ船でも隔離期間を2週間としたのは、この数字が根拠となる。これに対し、serial interval というのは、やや複雑である。AさんからBさんへうつったことは確実でも、いつうつったかは、わからないからである。Li らによれば、この期間は、7.5日である。ところが、クラスターを解析すると、index case から次の case まで、1日や3日で症状の出ているケースが散見さ

れる。この意味するところは、**症状が出る前から感染力がある**ということになる。症状がなくてもうつるのが疫学的に COVID-19 のやっかいなところであるが、まだ感染予防対策がとられていなかったときの武漢では、症状が出ている前後の **reproductive number (感染力)は 2.2 人**であり、感染者数が 2 倍になるのにわずか 7.4 日であったとされている。

武漢では、2020 年 1 月 23 日都市封鎖によって強力に人の出入りが制限された。英国の数理モデルを用いた解析では (Kucharski et al. Lancet Infect Dis, online Mar 11, 2020)、都市封鎖前の 1 日の感染力は 2.35 人であったが、**封鎖以降は 1.05 人に減少した**。**Stay home がいかに大事か**ということがわかる。しかし、都市封鎖による移動制限前に多くの人たちは、世界中に散っていったとされており、現在の世界の蔓延を引き起こしている。

#### 4. 感染ルートと環境でのウイルスの生存期間

COVID-19 は、肺炎を起こし咳やくしゃみと共に飛沫に混じって環境に散っていくので、感染の中心は飛沫感染である事に間違いは無い。しかし、飛び散ったウイルスが環境に落下し、それに触れることによる接触感染も当然起こりうる。飛沫核感染や空気感染もゼロであるという証拠はない。それでは、飛び散った飛沫中や落下した環境中でどれくらいウイルスは生きているのか？その疑問に答えたのが、米国 NIH の Doremalen らの報告である (N Engl J Med, Mar 18, 2020)。彼らの実験によると、**空気中でのウイルスの半減期は 1.2-1.3 時間**とされている。しかし、空気中に噴霧したウイルス量が  $10^{3.5}$ TCID<sub>50</sub>/air 1L の時、3 時間後でも  $10^{2.7}$ TCID<sub>50</sub>/air 1L 検出できたとされる (TCID<sub>50</sub>とは、実験的にウイルスを細胞にふりかけたときに 50%の細胞が感染するウイルス量。 $10^{3.5}$ TCID<sub>50</sub>とは、TCID<sub>50</sub>のウイルス量の  $10^{3.5}$ 倍 (約 3,000 倍) のウイルスを用いたという意味である)。密閉空間は危なく換気が大事ということになる。一方、落下したウイルスは、極めて安定で、プラスチックやステンレスの上では 72 時間経っても検出できたとされている。**環境での半減期は、ステンレス上で 5.6 時間、プラスチック上で 6.8 時間**であった。これらの結果から、机の上のみならず、多くに人が触れるドアノブやエレベーターのボタン、パソコンのキーボードなどこまめな消毒が必要である。**手洗いの重要性を再確認するデータ**である。

#### 5. 体内でのウイルス動態

Toらの報告によると (Lancet Infect Dis, Online Mar 23, 2020) このウイルスは、鼻咽頭で増加した後肺炎を引き起こす。このため、鼻腔や咽頭から大量にウイルスが検出できる。医療者の安全を考えれば、くしゃみなどを誘発しうる鼻咽頭からの検体採取でなく、咽頭ぬぐい液が良さそうである。その**咽頭ぬぐい液中のウイルス量は、 $10^{5.2}$  copies/mL**であったとされている。すごいウイルス量である。そしてウイルスは、症状が出ている最初の 1 週間がピークで、時間と共に低下していく。30%の患者では、20 日以上経っても唾液からウイルスが検出されており、約 1 ヶ月後にもウイルスが検出されたケースもある。約 20%の患者では、血液や肛門スワブからもウイルスは検出されているが、尿からは検出されていない。このウイルス量は、病気の重症度とは、初診時およびピーク時共に相関が無く、ウイルス量に違いは無い。ただし、年齢とは相関があり、**高齢者ほどウイルス量が高い事**が示されている。60~70 歳以上になると、ウイルス量が  $10^7$  copies/mL 以上に達する患者も散見される。症状が出て 2 週間以上経つと抗体も検出されるようになる。また、その一部は、中

和活性を持つ。時間と共にウイルス量が低下していくのには、中和抗体が重要な役割を果たしているのであろう。もし有効な治療薬が開発されれば、できるだけ早く治療を開始することが感染連鎖を止める鍵になってくるであろう。

## 6. 診断法

一般的にウイルス感染症の診断は、その時点での active な感染をウイルスそのものの検出（抗原や遺伝子など）で、感染の既往を抗体で見る。HIV 感染症のように、感染の既往が現時点の感染を示す場合（治癒がない場合）には、抗体検査が鉄則である。しかし、COVID-19 のように急性感染で治癒する感染症では、抗体陽性だけでは現在感染状態にあるのかどうかは不明である。したがって、ウイルスそのものを検出する必要があり、現在は、もっぱら PCR という方法がとられている。核酸（遺伝子）検出法には、沢山の方法があり、迅速診断キットも今後続々と開発されてくるであろう。発熱外来を受診したその場で診断できることが、感染を広げないためにも重要である。無症状のまま、あるいは軽症で済んでしまい自然治癒があり得る COVID-19 において、抗体検査は全く違った意味を持つてくる。例えば 1 年後に住民の SARS-CoV-2 に対する抗体保有率を調べれば、どれくらいの人がこのウイルスに曝露されたかが明らかとなり、COVID-19 の第二波、第三波がどの程度起こりうるのかを予測する重要なデータとなる。いわゆる住民全体としての免疫獲得状況知ることになるのである。もし、住民全体としての抗体保有率が低ければ、COVID-19 の第二波は十分起こりうる。この場合、再び小さなアウトブレイクがあった場合、social distancing により 3 つの密を避けるようにしなければならない。しかし、もし、抗体保有率が十分高ければ（70%以上といわれている）、COVID-19 の第二波のアウトブレイクのリスクはぐっと小さくなってくるであろう。

## 7. なぜマスクは必要なのか？

マスクほどその効果に議論の多い予防法は無い。少し前までは、全く無駄といわれていた。医療現場で不足するので、一般の人はすべきでないという意見まであった。マスクで空気中を浮遊するウイルスをブロックすることはできない。サージカルマスクの繊維のめよりウイルスの方がはるかに小さいからである。浮遊するウイルスをブロックできるのは、N95 という医療現場で用いられる特殊なマスクのみである。しかし、このウイルスは、咳やくしゃみによる飛沫により拡散する。さらに、咳やくしゃみがなくても近距離で話をすると、唾液が相手にかかっている。このウイルスは、唾液にも大量に含まれている。**密接は良くないのである。一方、飛沫や唾液はマスクでおさえることができる。**症状が出る前からウイルスは咽頭で増殖し、他人へ効率よくうつることは既に述べた。自分が感染しているかどうかわからなくても、他人にうつしうるのである。マスクは、自分を守るためというより、この病気を拡散させないために必要なのである。

手で知らず知らずのうちに顔を触っていることは良くある。指先についたウイルスをこの時口に運んでしまうことにより効率よく感染しうる。マスクは、この様な場合には、自分を守ってくれることになる。最近では、マスクを見直すべきという意見も出てきている (Leung et al. Lancet, Mar 21, 2020)。

## 8. 臨床症状

Huang ら(Lancet, online Jan 24, 2020)やChen ら (Lancet, online Jan 29, 2020) により、詳しく臨床症状が記載されている(表1)。発熱はほぼ必発であり、80%近くの方は38℃以上である。咳も80%ほどの人にみられ、呼吸苦やだるさも30-40%にみられている。その他にも頭痛8%、下痢3%などもある。しかし、多くのケース場合、始めの症状は軽微であるが1週間くらい経ったところで20%程度の患者が急激に呼吸不全に進展し、その10%程度が予後不良の転帰をとるようである。高齢者ほど重症例の比率は高くなる。高齢者が多いことから、重症者では、糖尿病、高血圧、心疾患などの合併症を持つ頻度も高いようである。これらの論文に記載は無かったが、阪神の藤波選手が訴えた、味覚障害や嗅覚障害も、本邦ではよく知られた症状であり、これが主訴で検査をして診断がついた人も少なくない。症状が軽微なときから胸部CTをとると両側性の肺炎(75%)を認めていることが多い。その後の病状の進行を見る上でも、診断確定例において胸部CTは重要である。繰り返すことになるが、80%の患者は軽症であり、本来であれば入院の必要も無い(Weiss ら, Lancet, online Mar 17, 2020)。医療崩壊を防ぐためにも、この見極めは重要である。

表1. 報告されている臨床症状

臨床症状	Hung ら, n=99	Chen ら, n=41
発熱	98%	83%
咳	76%	82%
呼吸苦	55%	31%
筋肉痛、だるさ	44%	9%
喀痰	28%	-
頭痛	8%	8%
咽頭痛	-	5%
鼻水	-	4%
下痢	3%	2%
味覚・嗅覚障害	記載無し	記載無し

## 9. 治療法

ウイルス疾患にとって、その薬が効くかどうかは、試験管内での強さでほぼ決定する。試験管内でウイルスを抑制できないものが、臨床的に効くわけは無いのである。抗 HIV 薬である lopinavir が COVID-19 に効くようだ、という噂を聞いたときには、耳を疑った。HIV 特異的なプロテアーゼ阻害薬が、SARS-CoV-2 に臨床的に効くはずがないからである。COVID-19 は、20%の人で急激に悪くなるが、死亡率は2%に満たない。すなわち、あるところから自然に回復するのである。ECMO まで付けていた患者が、回復していることから、相当悪化してからでも一定期間をサポートケアでしのげば自然治癒するのである。効くはずがない薬であっても、丁度良いタイミングで投与されれば、あたかもその薬が効いたように見えることはある。もちろん、予後不良で確立された治療法がないときには、あらゆる治療を試すのは当然である。しかし、その場合、必ず無作為割付け試験(Randomized Controlled Trial: RCT)を行わなければならない。漫然と、聞いたかどうかわからない治療を続けるのは、科学的では無い。Cao らが、lopinavir に関しては、COVID-19 に対し無効であることを RCT

で決着を付けてくれた(N Engl J Med, Online Mar 18, 2020)。研究結果は、ネガティブであるが、効かないと白黒を付けたこの研究の意義は大きい。今後、COVID-19 に lopinavir が使われることはないであろう。

Lopinavir 以外にも、抗マラリア薬、抗インフルエンザ薬、抗エボラ薬などいくつかの薬剤が有効かもしれないといわれ、藁をもすがる思いで試されている。しかし、いずれの薬剤も試験管内では、lopinavir と似たり寄ったりで、もし、HIV 薬であったとすれば、とても治療薬といえるレベルではない。これらについてもできるだけ早く RCT で効く効かないを科学的にはっきりさせてほしい。

唯一重症者には効くであろうと考えられているのは、Chen らが提唱している COVID-19 が治癒した人からの回復期血清を投与する治療法であろう(Lancet Infect Dis, online Feb 27, 2020)。確かに、患者体内には中和抗体が認められ、ほとんどの患者において自然治癒する。今までにも、重症の新型インフルエンザや SARS、エボラ出血熱などで有効であったという報告はある。COVID-19 においても米国や韓国で試され、良い結果が出ているという報告もある。今後に期待したい。

## 10. 死亡率

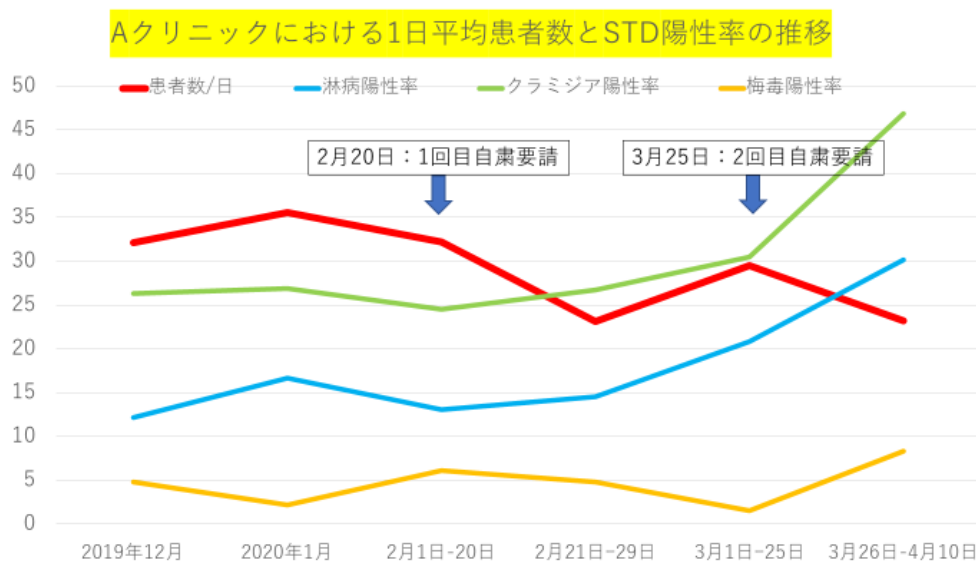
実は、正確に病気の死亡率を算出するのは、極めて難しい。特に、COVID-19 の様に、年齢による死亡率の異なる感染症では、母集団の年齢により大きく左右される。また、経済や医療レベルの違いにより死亡率が異なることは当然であるが、一番大きな因子は死亡率を出すための分母が不正確なことである。検査件数が多く、若者の陽性者が沢山発見されれば死亡率は下がるし、病院に来院した重症者に限定して検査をすれば死亡率は高くなる。ところが、日本には、非常に分母のはっきりした COVID-19 の集団がある。2 月に世界中の注目を集めた横浜港のクルーズ船である。この集団では、712 人が COVID-19 に感染し、不幸にして 12 人が亡くなっている。もちろんチャーター機で母国に帰国後感染のわかった人が少なからずいたようであるが、この数字は他の報告に比べれば、極めて正確である。この数字をもとに計算すると日本における死亡率は 1.7% である。しかも、この 712 名は、関東に限られた医療機関ではなく中部地方や東北地方にも及ぶ多くの医療機関で治療された。したがって、日本におけるという前提ではあるが、特定の医療機関の医療レベルのバイアスも排除されている。もちろんこの集団でもクルーズ船にのることができる富裕層でやや高齢者が多いというバイアスは、排除できない。

一方、英国 MRC のグループが中国の 4 万 5 千人のデータから算出した死亡率は、1.38%とされている(Verity et al. Lancet Infect Dis, online March 30, 2020)。この解析では、年齢別の死亡率が出されており、60 歳以下では 0.318%であるが、60 歳以上では 6.38%であり、80 歳以上になるとなんと 13.4%にまで跳ね上がっていた。高齢者にとっては、本当に恐ろしい病気である。

## 11. COVID-19 が性感染症に与えた影響

COVID-19 が性行動に影響を与えたかどうかを見るために、STD を専門とする A クリニックの 1 日平均患者数と淋菌、クラミジア、梅毒の陽性率をグラフにしてみた(図)。2019 年 12 月から、まだ COVID-19 は他人事と考えていた 2 月 20 日頃までは、1 日平均 30 人以上の患者が受診し、淋菌、クラミジア、梅毒の陽性率もそれぞれ 15%、25%、5%前後であった。2 月 20 日に、1 回目の外出自粛要請が出た後 10 日ほどは受診者数が 10 人以上減少している。しかし、その後またじわじわ患者数

は増加していたが、2回目の3月25日小池都知事による緊急自粛要請がされると、また、受診者数は減少している。しかし、興味深いことに2回目の不要不急の外出自粛要請後、それぞれの性感染症の陽性率が30%、47%、8%へと上昇に転じていた。おそらく、不要不急の受診は減り、症状のある人がクリニックを受診したためであろう。患者属性は、男性66%、女性34%で、平均年齢は、男性35歳、女性27歳であった。COVID-19は、STDクリニックへの受診には影響を与えたが、性交渉の自粛には影響を与えていなかったようである。性交渉でCOVID-19がうつるかどうかは、後ほど述べることにする。



## 1 2. 性交渉で COVID-19 はうつるか？

COVID-19は、よく言われるように密閉・密集・密接の3密を避けることが重要である。性交渉は、密閉空間での超濃厚接触である。このウイルスが精液や膣に存在するかどうかなど関係なく、性交渉が超ハイリスクな行動であることには論を待たない。少なくとも、このウイルスは、唾液中には多量に存在する。したがって、キスをすれば効率よくうつるということになる。このウイルスは、肛門スワブや便中からも検出されるようであり、糞口感染起こすこともありえる。赤痢アメーバやA型肝炎の流行を起こす男性同性愛者にとっては、性交渉でうつりうるようになる。男女を問わず、特に、夜間、お酒を飲んで見知らぬ人と性交渉をすることは、COVID-19への感染という点においては、自殺行為である。

## 1 3. 終息への道筋

4月10日現在、世界でCOVID-19の感染爆発のおさえられたのは、完全な都市封鎖をした中国だけである。しかし、その中国でも終息までに2ヶ月以上を要している。米国やヨーロッパの多くの都市でもロックダウンを行っている。いくつかの都市で、感染者数や死亡者数がピークを越えつつあるとの報道もある。対策がとられる前の12月の武漢のように、あるいは、アジアの変な肺炎だろうと高を括って無防備であった米国やヨーロッパでは、あっという間にCOVID-19は感染爆発を起こし、

医療崩壊を招いている。ワクチンや有効な特異的な治療法がない現在、感染してしまえば個人の免疫に頼る以外には無い。終息への道筋は、感染の連鎖を止めることのみである。現在の要請ベースの外出制限でこの肺炎が終息するのか、あるいは、結局多くの国のように都市封鎖まで行き着くのか、この原稿が印刷されている頃には決着しているであろう。**我々が自分自身でできることは、Stay Home である。**ロックダウンが実施されても、状況が改善する前に、それまでの感染者が次々に発病するため、一時的には状況は悪化する。そして、その行動が遅れば遅れるほど悪化の度合いは大きくなる。したがって、大事なことは、**その行動を今すぐ起こすことである** (Poland. Lancet Infect Dis, Online Mar 31, 2020)。