

新型コロナウイルス肺炎(COVID-19) 基礎講座 # 2 ; あなたの疑問に答えます

国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センター
センター長 岡 慎一

はじめに

前回、2020年4月の段階での新型コロナウイルス肺炎（新型コロナ）の最新情報をこの基礎講座でまとめたが、好評であつたらしく続報の依頼をいただいた。新型コロナ肺炎に関する基礎研究、臨床研究の進歩はめざましく、1年間でものすごい量の研究成果が、いろいろな雑誌に報告された。たった1年でワクチンが完成することなど誰も想像できなかった。しかし、多くの情報が錯綜する中で、「どの情報が本場で、何を信じて良いのか?」、「どこまでわかっていて、何がまだわからないのか?」、など、頭の中はますます混沌としている方も多いに違いない。少しでもそれらの疑問に答えるため、今回（2021年2月24日現在）は、2020年夏以降の最新情報を、New England Journal of Medicine (NEJM), Lancet series, Nature series、Science および Cell から集めた。

1. HIV-1 や他の疾患とのかかわりはどうなのか?

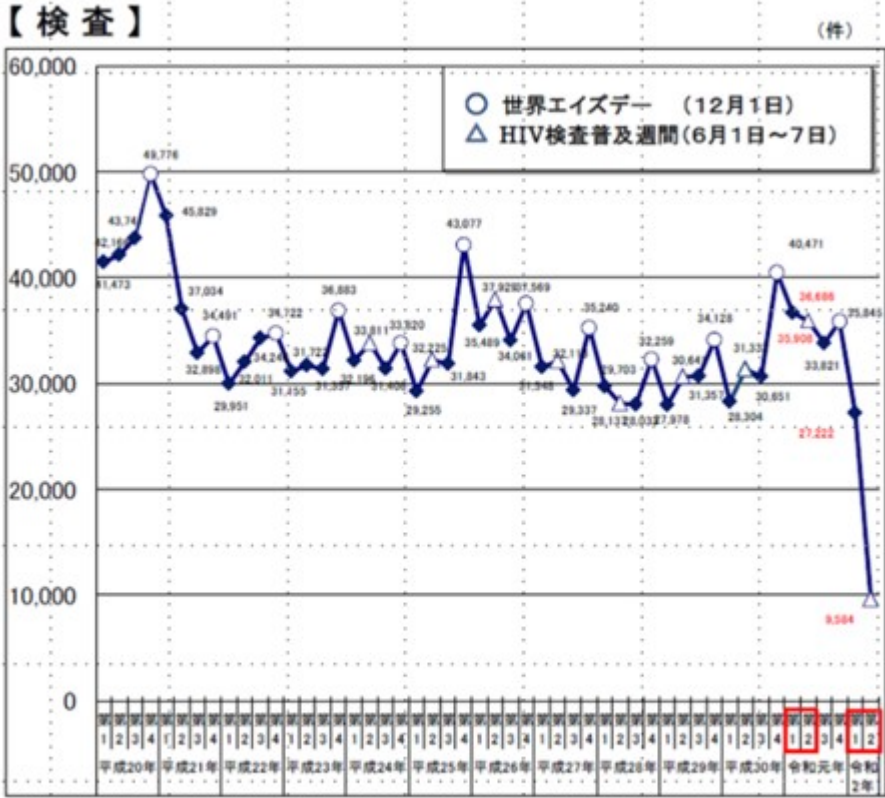
僕自身の専門が HIV 感染症であるため、どうしても HIV 感染症との関係は気になり、いくつか拾ってみた。ちなみに、後で記載する重症化因子の中に HIV 感染症は入っていない。Lancet 28 May, 2020 にスペインから報告された論文の、51 例の共感染患者の解析では、「HIV 感染者は、新型コロナにかかりにくいわけでも、重症化しやすいわけでもない。治療も一般の場合と全く同じで良い」、と記載されている。当時は、抗 HIV 薬が新型コロナに効くかもという情報があったため、この薬を飲んでいる人はかかりにくいのかも、重症化しにくいのかも、という淡い期待があったのである。抗 HIV 薬が新型コロナに効くはずもないので、この論文は正しかったことになる。同じような内容の論文は、他誌にも数多く報告されている。一方、Lancet HIV Nov, 2020 にイギリスから報告された論文では、HIV 感染者が新型コロナに感染すると予後が悪いと、結論を出している。この研究は、イギリスのレセプトから死亡率を拾ったもので、14,882 名の新型コロナによる死亡者に 25 名の HIV 感染者が含まれており、HIV 感染者の死亡リスクは、他の交絡因子で補正しても、一般に比べ 2.59 倍高かった ($p < 0.0001$) としている。しかし、HIV 感染者には黒人が多く含まれており、黒人の新型コロナの死亡率が高いため、このようになった可能性があった。このため、黒人を除いて解析したが、やはり HIV 感染者の死亡率は、1.84 倍高かった ($P < 0.044$) ことが記されている。この解析は、レセプト解析であり、HIV 感染者は、ほぼ全員治療を受けていると考えられ、おそらく HIV コントロールの良かった患者であつたと推定できる。しかし、いずれの研究も症例数の少ない観察研究であり、今後のデータの蓄積が必要だと思われるが、もしかすると、HIV 感染者は、将来的に重症化のリスクに加えられる可能性はあろう。

HIV 検査への影響は?

日本における新型コロナが HIV 感染症に対して及ぼした最もインパクトの大きかった点は、HIV 検査であろう。新型コロナの診断、病院探しなどで保健所のスタッフが日夜没頭している事は、ご存じの通り

である。ところが、日本では HIV 検査も保健所で実施されており、公式には保健所での HIV 検査が勧められている。10 年前の新型インフルエンザの時もそうであったが、この様な緊急自体においては、当然保健所での HIV 検査件数は減少することになる。

図 1, 四半期毎の HIV 検査件数 (エイズ動向委員会資料)



しかし、エイズ動向委員会報告の資料を見ると、その減り方は、新型インフルエンザの時をはるかに凌駕し、なんと、前年同期の四分の一に激減している(図1)。この状態が続けば、おそらく数年以内にいきなりエイズが増加することは間違いない。しかし、この結果は、保健所のスタッフが新型コロナで奔走されている姿を見ると、誰も保健所のスタッフを責めることはできない。むしろ、保健所に頼り切っていた今までの HIV 検査制度を変えていくべきで、保健所だけに依存しない郵送検査や自己検査など HIV 検査のオプションを広げることが重要であろう。この

出典：エイズ予防情報ネット API-Net(<https://api-net.jfap.or.jp>)

点に関しては、早急な対応を厚労省にお願いしたい。

ほんの追加ではあるが、新型コロナの発熱外来を受診し、新型コロナは陰性であったが HIV 初感染による発熱であった事例を何例か経験した。これは、新型コロナのおかげで HIV の急性感染がみつけれられた良い点であろう。

心筋梗塞の入院減?

もちろん HIV だけでなく新型コロナの他の疾患への悪影響の報告はいくつもある。その中でも注意を引いたのが、Lancet 8 Aug, 2020 に報告されたイギリスからの論文で、2020 年 3 月のロックダウンの心筋梗塞に関する報告である。新型コロナの入院制限およびロックダウンのため、本来入院治療が必要な狭心症や、心電図で異常がでなかった心筋梗塞患者の入院が三分の二に減り、院外での死亡が増えたという報告である。日本でも外来制限や電話診療などが行われているが、安定している患者さんでも少なくとも 6 ヶ月に 1 回はしっかりと診察及び検査が必要であろう。

2. 予後にかかわる因子は？

PCR 陽性であったが、基礎疾患がないため自宅安静にしていた人が急変して亡くなったというニュースが取り上げられると、恐怖にも駆られる。当然予後にかかわる因子を明らかにすることは臨床的に最も重要であり、早い段階からいくつかの予後不良因子が上げられていた。表1に今まで知られている重症化因子を列挙する。

表1. 新型コロナ肺炎の重症化因子

- 1 高齢者(65歳以上)
- 2 男性
- 3 肺気腫
- 4 心疾患、高血圧
- 5 糖尿病
- 6 肥満(BMI>30)
- 7 慢性腎不全、透析
- 8 臓器移植後
- 9 担癌患者

NEJM 383;18, 2020より改変

新型コロナに感染すると、体内でインターフェロン (IFN) という物質を出し、ウイルスを攻撃する。この中の IFN- α に対する自己抗体をもともと持っている、IFN- α がうまく作動できずに感染者の予後を悪化させる可能性がある事を示している。この研究では、987名の重症者、663名の軽症者、1227名の健康人についてこの自己抗体の有無を調べた。その結果、重症者からは101人 (10.2%)、軽症者からは0%、健康人からは4人 (0.33%) の自己抗体保有者が見つかった。この自己抗体保有者の94%は男性であり、半数は65歳以上であった。この研究からは、この自己抗体を持つヒトへの対策として、血漿交換をして自己抗体を除去することや、IFN- β を治療に用いるなどが上げられていた。今後の臨床研究に期待したい。

ネアンデルタール人も感染？

雑学として面白いのは、2つの独立した研究グループが、ヒト遺伝子を網羅的に解析し、新型コロナで呼吸不全を発症したヒトが共通して持つ遺伝子は、染色体3番にあるネアンデルタール人の遺伝子であることを発見し、Nature および NEJM にほぼ同時に報告している。おそらく間違いのない事実であろう。ネアンデルタール人は、約 40 万年前頃からヨーロッパに住んでいて、約 4 万 5 千年前頃アフリカからヨーロッパに進出したホモ・サピエンスと約数千年間共存・交配していたことが知られている。この交配した人たちは、アジアからオセアニアにも移動していった。したがって、インドなどにこの遺伝子を持つ人の多いことが知られている。インドで新型コロナが爆発的に広がっているが、他の地域より予後が悪いかもしれない。ちなみに、知能に優れ、火を使い、服をまとって寒さに強かったはずのネアンデルタール人が約 4 万年前に忽然と消えてしまった謎の原因が、地球の寒冷化によるものだけでなく、新型コロナ

自己抗体が悪化因子？

この表からも、予後悪化因子は、高齢者、男性、合併症を持つ患者と大別できる。予後悪化因子として、合併症の存在はなんとなく納得できる。しかし、なぜ高齢者の男性の予後が悪いのかという事には疑問が残る。この疑問に対する研究結果が Science 23 Oct, 2020 に報告されている。ヒトは

であった可能性は無かったであろうか。

3. 死亡率は高いのか低いのか？

表2. 分母が正確な2つの事例

	ダイヤモンド・プリンセス号	空母ルーズベルト
乗員数	3,713	4,779
感染者数 (%)	712 (19.2%)	1,331 (27.9%)
年齢 (歳)	中央値 69歳	平均 27.2歳
死亡者数(死亡率%)	14 (2.0%)	1 (0.08%)
入院患者数(%)	-	23 (1.7%)
ICU(%)	-	4 (0.3%)
診断時無症状率(%)	-	76.9%
経過中有症状率(%)	84%	55%

厚労省データ

N Engl J Med, Nov 11, 2020

2020年の春頃、新型コロナウイルスの死亡率は、新型インフル程度だとか、通常のインフルエンザの方が死亡者数は多いのだとか、ヨーロッパやアメリカの死亡率は日本人より高く、日本人にはファクターXがあるのでは、な

どといろいろなことが言われていた。しかし、実際の死亡率は、分母が明確でなければ出しようがない。重症者が集まる病院での死亡率は当然高い。高齢者施設でのクラスターでも当然高い。検査を沢山受けて、若者の無症候の人が増えれば、死亡率は当然下がる。しかし、そもそもどれくらいの人が検査を受けているのかすらわかっていない。こんな中、最も正確に死亡率、有症状率を出せる事例が2つあった。一つは、日本中、いや世界中から注目されたダイヤモンド・プリンセス号でのクラスターと米軍空母ルーズベルト号でのクラスターである。この2つは、乗組員や乗客の全員が検査を受けたため、感染者数(分母)が正確であり、その中の死亡率、有症状率も正確である。この2つの事例をまとめて表2に示す。こう見ると、年齢の差が死亡率の差に出ていることがよくわかる。65歳以上は予後が悪いといわれているが、確かに、高齢者が多かったダイヤモンド・プリンセス号の患者では、死亡率が2%にも達している。2つの事例とも、治療法など定まっていなかった頃のデータであり、新型コロナそのものの死亡率を表していると考えられるが、今後治療薬の開発やワクチンの普及、治療法の進歩などがあれば、もっと死亡率は下がってくるであろう。空母ルーズベルトのデータから、驚くべきは、診断時無症状であった事例が8割近かったことと、半数近くは経過中にも症状がでなかったことであろう。ダイヤモンド・プリンセス号の方の感染率が低いのは、おそらく比較的早期から船内での感染対策が取られたからであろう。また、空母の方が隊員の船室が狭く、より密であったと推定できる。

4. 診断はどうしたら良いのか？

臨床診断では、新型コロナウイルスの症状で疑うのがまず第一歩である。しかし、その肝心な臨床症状の正確な頻度があまりよくわかっていない。この理由も死亡率の算出と同じで、感染者全体の分母がわからないからである。感染者の症状で感染者全員を対象とした信頼の置けるデータは、やはり米空母ルーズベルトのものである。平均年齢27歳という屈強な若者の症状であるのでやや割り引かないといけないかもし

れないが、ある程度正確な頻度であろう。

新型コロナの検査といえば、発熱外来である。特に、PCR が普及していなかった（今も十分とはいえませんが）第一波の時には、37.5℃の発熱が4日以上続かないと検査してもらえなかった。ところが、表3を見ると、発熱の頻度は、経過中に見られる場合でも13%でしかない。これでは、大半を見逃してしま

表3. 米空母ルーズベルトの新型コロナ感染者に見られた症状(経過中10%以上)

症状	初発症状(%)	経過中の症状(%)
頭痛	31	68
咳	33	60
鼻水・鼻づまり	10	44
異味・異臭	25	42
喉の痛み	14	40
息苦しさ	7	20
怠さ	6	18
発熱	5	13
下痢	3	12
寒気	0	10

NEJM 11 Nov, 2020より改変

まい、経過中重症となった患者のみを診ていた可能性が高い。第一波の予後が悪かった大きな理由はここにあるであろう。発熱外来という発想は見直さなければいけないかもしれない。少なくとも早期診断にはなりそうにないし、9割近くを見逃すと

なれば、新型コロナの蔓延を発熱外来で防ぐことは不可能である。頭痛や咳の頻度は高いので、これらの症状で疑っても良いが、多くの疾患に普遍的に見られる症状で新型コロナに特徴的では無いので、これも発見の契機としては難しい。この中で、唯一特著的なのは異味・異臭症状である。これを見たときには、必ず新型コロナの検査をしなければならないであろう。しかし、どうも臨床症状から新型コロナを診断していくことは効率が悪そうである。後で述べるが、新型コロナは、無症状でも他人にうつることが知られている。本気で新型コロナを検査で早期発見しクラスターを抑えるためには、検査の敷居をぐっと下げ、誰でもどこでも検査ができるようにする以外にはない。もちろん、検査や治療に頼らない行動変容が重要である事に異論はない。

PCR がすべて？

診断にはいろいろな方法が開発されており、新型コロナの診断キットも各種そろってきた。その中で、最も信頼されており感度の高い方法は PCR 法である。しかし、PCR 法には時間とお金のかかることが問題である。感度は落ちるが迅速で安価な抗原キットも開発されてきている。では、どうすれば良いのか？ある1点の検体を用いた検出感度の比較では、PCR 法が抗原検査法を上回ることは当然である。したがって、入院や手術前の検査を事前に行うには PCR 検査が適している。しかし、**ウイルス量や抗原量は臨床経過により変化する**。HIV でも同じであるが、始めにウイルス量が急激に増加、それに引き続いて抗原が出現、抗体が出てくる頃になるとウイルス量も抗原量も低下していく。したがって、PCR のみに頼りすぎると、入院数日前の検査では PCR 陰性であったため一般病棟へ入院させたが、実際には感染者であり院内クラスターにつながったと、いう報告が相次いでいる。あとほんの少し予算が許せば、入院時にもう一度抗原検査をしておけばこの様な事例は防げたであろう。感染から数日後にはウイルス量も

抗原量も増加しており、PCR でなくとも十分検出できるはずである。当然、事前の PCR 検査を省き入院時 1 回の抗原検査だけでは感度的に不十分である。しかし、一般的にこの様な 2 段階検査法が取られている施設は少ないであろう。NEJM 26 Nov, 2020 には、安価で迅速な抗原検査を繰り返すべきとの見解が報告されているが、安易な簡便検査は偽陰性を多発し、そのような人の行動が活発になることにより、かえって感染を広げるリスクもあるので、注意深くすべきだ、という意見もある (Nature 11 Feb, 2021)。HIV 検査の時にも同じような議論があった。個人的には、検査オプションを増やし、どんどん検査をすべきであると考えている。

犬で診断？

雑談であるが、Nature 11 Nov, 2020 に面白い記事を見つけた。人は、疾患により独特の揮発性物質を汗などにだし、犬はその臭いを嗅ぎ分けることができる。ある種の癌やマラリア、ウイルス疾患などで証明されてきているらしい。実際に、犬がコロナ患者を嗅ぎ分けられるかどうかの実験が、レバノン空港で行われた。この実験では、1,680 名の乗客から 158 例の新型コロナ患者を嗅ぎ分けている。この試験では、感度 92%、特異度 100%であった。この結果は、いろいろなラボで行われている PCR 検査の結果に比べても引けを取らない。フィンランドとレバノンの研究では、犬は PCR 陽性前に感染者を嗅ぎ分けており、症状が出る前に、正確に患者を発見できる可能性を示している。既に、ある空港ではコロナ探知犬が活躍を始めているというニュースをテレビでも見た。世界中の空港で、麻薬探知犬が活躍しており、さらに日本では生ハム探知犬やトロピカルフルーツ探知犬が活躍しているという噂を聞いたこともある。病院の玄関に、発熱探知機ではなくコロナ犬が座っている光景が目につく。今後、空港だけでなく、病院でも犬で新型コロナを診断する時代が来るのであろうか？

5. 濃厚感染者の感染リスクは？

新型コロナウイルス接触確認アプリ (COCOA) をインストールしましょうとさんざんいっておきながら、結局うまく作動していませんでした、などというドタバタ劇があったが、これなど感度が低い抗原検査で陽性者を見逃すことにより感染リスクを高めていたであろう。さて、シンガポールから 7,770 例の濃厚接触者の 2 次感染リスクを綿密に調べた研究が、Lancet Infect Dis 2 Nov, 2020 に報告されている。この解析では、家族内感染が約 12%で、職場の 5%、外出時の 4%に比べてダントツに高かった。感染した人はどのような人から感染したかを検討すると、**36%は無症状者からの感染**であった。この中の 2 次感染者は、有症状者であっても 62%が見過ごされており、その頻度は、職場で見過ごされている頻度が 70%を超えていた。細かな、感染場所を解析すると、家族内であっても実はドアノブやテーブルなどの間接接触、トイレや洗面所の共有、大皿料理での食事などは主な感染源とはなっていなかった。最も重要なのは、人との距離をおくことと会話時間を減らすこと、家族内などでは症状にかかわらず全員検査することが重要であった。なんと、この研究では、濃厚接触者に関しては、その後のマスク着用は、感染防御になっていなかった。

症状のある人からの方が移りやすい？

同じ濃厚接触者でも、元の患者の症状の有無が感染リスクに影響するかどうかも研究されている (Lancet 9 Jan, 2021)。この研究によるとシンガポールで 628 名の感染者の濃厚接触者 3,890 名の追跡調

査を行っている（表4）。

表4. 症状の有無は感染力に関係するか？

	合計	無症状者	有症状者
元の感染者	628人	523人(83%)	105人(17%)
2次感染者数	89人	50人	39人
感染率	14.2%	9.6%	37%

結果は、表の通りであるが、**有症状者からの方が、無症状者からより 3.85 倍うつりやすい**が、8割以上の人は症状がないので、2次感染者の実数は無症状者からの方が多くなっている。おそらく、有症状者の方が、ウイルス量が多いため感染力は強いのであろう。事実、スペインからの研究で**ウイルス量の多い方が、症状が出やすくうつりやすい**ことが証明され

ている(Lancet Infect Dis 2 Feb, 2021)。これは、HIV 感染も含めウイルス疾患の常である。

症状が出てからどれくらいの期間感染性があるの？

症状が出てから、どれくらいの期間ウイルスは分離されるかという検討では、中央値で7日後（最大10日後）までウイルスは分離されていた。おそらくこの間は、感染するリスクが高いのであろう。逆に、**症状が出てから10日もすると感染性は無くなる**と考えて良い。同じ検体をPCRで検討すると34日後まで検出可能であった(NEJM 7 Feb, 2021)。感染性で考えれば分離できる方がより実際には近く、感度の良すぎるPCRでは、無駄に隔離期間を長引かせることになる。また、海外旅行前にPCR検査結果を求める国が増えているが、これも、不必要な制限を与えていることになる（Lancet Infect Dis 2 Feb, 2021）。

6. 感染予防対策は？

感染予防には、物理的なあるいは行動的な感染予防と、ワクチンや治療でウイルス量を下げるといった感染予防の2種類がある。この稿では、前者に関して述べ、ワクチンに関しては次項にまとめる。「新型コロナはインフルエンザと同じ飛沫感染だ」、と第一波の始めからいわれてきた。飛沫が飛ぶのは2m程度なので、2m以上の距離をおき、3密を避けるのが対策の基本とされてきた。東京都のポスターを見ると、「①換気の悪い密閉空間、②多くの人の密集する場所、③近距離での密接した会話」の3密を避けることが原則とされている。間違いなくこれは基本であり、守るべき原則である。しかし、これは飛沫感染対策としては十分でも、空気感染対策としては不十分である。世界的には、**新型コロナは空気感染が主流**である事が示され、昨年夏から注目されてきた(Nature 23 July, 2020)。このコメントでは、世界でもまだ専門家ですら空気感染の事実を認めようとしていないと嘆いている。もちろん、空気感染する新型コロナは、飛沫感染もする。①の密閉空間を避けるはその通りである。しかし、空気感染の場合、密閉空間であれば、2m以上離れていようと会話をすればウイルスは空気中を漂うため、距離には関係なく感染する。この論文では、避けるべきは「**3つの V、1. Indoor Venue, 2. Poor Ventilation, 3. Vocalization**」と記されている。要は、換気の悪い閉め切った室内で声を出すことが最悪で、まさにこの典型が音の漏れない個室で歌を歌うカラオケである。第一波の頃多くのカラオケ店や換気の悪いスポー

ツジムでクラスターの起こったことは、記憶に残っている。いくらカラオケのマイクを消毒しても全く感染防止には役立たない。空気感染は、とにかく換気が大事で、たとえ屋外でも空気が拡散するよう social distancing が大事である。むしろ、人の少ない公園でのランニング時には、マスクも不要である。

3 密回避でインフルエンザも予防？

日本を始め多くの国で、新型コロナ予防のため social distancing やマスクの着用が定着してきている。オーストラリアの冬(南半球なので日本の7月~8月)のインフルエンザの状況が報告されていた(Nature 17, Dec 2020)。シドニーのある New South Wales のデータでは、例年冬場のピーク時には、1日 3000人ほどの報告があるが、2020年はほぼゼロであった。日本でも今年の冬のインフルエンザは、ほとんど発症していない。飛沫感染であるインフルエンザは、多くの人が 3 密防止をしっかりと遂行したためインフルエンザの流行を防止することができたのであろう。空気感染する新型コロナには、これらに加え、ロックダウンのように人の動きを制限し、密な空間に人が集まらないような対策が必要である。

緊急事態宣言下での有効な対策は？

実行再生産数 (R_t) という言葉をテレビなどで良く耳に思う。では、「実行再生産数とは何か?」、であるが、これは、何らかの対策を行ったときに感染者一人から平均何人にその病気を感染させるか、という数字である。 $R_t > 1$ であれば、感染者数は増えていくし、 $R_t < 1$ であれば、減っていくことになる。(ちなみに $R_t = 2$ とはどういうことかということ、初めの人を 2 人にうつし、その 2 人は 2 人ずつにうつすため、感染者は 4 人になる。つまり、 2^n 乗で感染者が増えていくということである。) したがって、どのような対策により $R_t < 1$ を達成できたかということが感染症コントロールの目安となる。何の対策もない状態での病気自体の感染力(基本再生産数)は、 R_0 と表示される。緊急事態制限下で、どのようなことを禁止すると新型コロナの実行再生産数を何%減少させることができるか、という研究が成されている(Science 15 Dec, 2020)。この研究によると、最も効果のあるのは、10人以上の集会禁止で約 45%減、次に効果のあるのが学校の休校で約 40%減、その後 100人以上の集会禁止約 35%減、バーなどの飲食店閉鎖は意外に効果が少なく 17.5%減、でそれらすべてを行った上で自宅待機の対策を取っても 10%ちょっとの上乗せ効果しかない、としている。この研究では新型コロナの $R_0 = 3.3$ として計算しているが、 $R_t < 1$ とするための対策の組み合わせは、「10人以上の集合禁止+バーなどの飲食店閉店+休校」、「100人以上の集合禁止+バーなどの飲食店閉店+顔を合わせる仕事禁止+休校」がちょうど $R_t = 1.0$ 程度で、「10人以上の集合禁止+バーなどの飲食店閉店+顔を合わせる仕事禁止+休校」だとさらに下がり、これらに自宅待機を加えると $R_t = 0.7$ 程度まで計算上は下がってくる。当然人が動かなければ感染は減るが、経済や精神的な負担、強制的に閉じ込める人権問題などを考えると、どこでバランスを取るかは、国や社会制度などによって変わってくるであろう。日本では、第三波時でも緩やかな緊急事態宣言で R_t が 0.7 程度に下がっている。この時は東京で 1日 2,500人以上の感染者が出ていたのが、休校や外出禁止令、集会の禁止などしなくともその成果が表れている。マスクの着用や social distancing をしっかりと守る真面目な国民性のためのものであろう。ちなみに、これらの厳しい制限を止めるとどうなるかということ、中止後 1~3 週間でリバウンドが来ると計算されている (Lancet Infect Dis 15 Dec, 2020)。

予防にマスクは有効か？

第一波の頃、新型コロナは空気感染で、マスクをしても感染予防にはならない、という意見もあった。先に述べた濃厚接触者の解析でもマスクの着用は、感染防止に役立ってはいなかった(Lancet Infect Dis 2 Nov, 2020)。しかし、マスクの予防効果に関するメタアナリシス研究(多くの研究成果のまとめ)でマスク着用は、新型コロナの予防に有効という結論に至っている(Lancet 27 Jun, 2020)。最近、米国 CDC まで 2 重にマスクをするとより有効だというデータまで出してきたが、余りしすぎると呼吸ができなくなる。適切なマスク着用は、個人でできる最大の予防対策といって良い。いろいろあるマスクの中で、最も有効なものは N95 であるが、このマスクをつけていると歩行すら息苦しい。一般の生活の中で着用すべきものではない。飛散防止効果が N95 に匹敵するのがサージカルマスクで、この 2 つはほぼ 100% 飛沫をブロックする。一般のマスクでもいわゆる不織布といわれる素材を織っていないランダムに重ねたものは効果が高い。注意すべきは、フリースやバンドナで、これらはほとんど飛沫の飛散防止効果はない。フリースでは、むしろ生地目で粒子を細かくしてしまい、より遠くまで飛沫が飛ぶというデータもあるので注意が必要である。結論として、**マスク着用は、間違いなく自分のためおよび周りの人のためにも重要であり、感染予防効果はある。**

7. ワクチンは効くのか、効かないのか？

2021 年 2 月末、日本でもやっとワクチン接種が始まった。各国の有効性のデータが報告されるにつけ、ワクチンに対する期待は高まっている。しかし、ワクチンの有効性に関し、基本的なことを抑えておく必要がある。ワクチンに期待していることには 3 つの要素がある。この 3 つとは、「**①感染予防効果、②感染後の症状及び重症化予防、③集団免疫**」である(Lancet 27 Oct, 2020)。自然感染も強力なワクチンと考えることができる。したがって、その疾患が治癒するかどうか、有効なワクチンが開発可能かどうかの大きな分かれ目である。HIV 感染者で、自然治癒した人はいない。したがって、ワクチンの開発には未だ大きなバリアがあり、開発されていない。しかし、新型コロナは、多くの場合自然治癒する。したがって、有効なワクチン開発の可能性は非常に高い。また、既感染者の再感染リスクに関する大規模な研究もされている(NEJM 23 Dec, 2020)。平均年齢 38 歳の医療従事者 3 万 7 千人の既感染者(抗体陽性)の再感染に関する研究では、6 ヶ月間のフォローで再感染リスクは、有意に低かった (incidence RR: 0.11 (95%CI: 0.03-0.44))。また、スパイク抗体を有している人は、全員無症状であった。これは、感染後の免疫が機能している証拠であり、ワクチンの効果を期待させる結果である。

新型コロナワクチンは効くのか？

新型コロナの場合、現在行われている多くのワクチン研究では、その有効性は、感染予防効果を期待しつつも**②の感染後の症状及び重症化予防で判定**されている。現在、世界中でいくつもの種類のワクチン開発が進んでいるが、現在、最も有望視されているのが、**mRNA ワクチン**という、初めての方法で開発されたワクチンである。いくつかのメリットがあるが、まずは、DNA と違い mRNA の分解しやすい特性からして長期的な安全性は高いと考えられる。また、変異するウイルスに対しても塩基配列を変えるだけなので迅速に対応可能である。一方で、デメリットは、メリットであったその不安定性から、低温での管理が必要であり、扱いがやっかいである。既に、mRNA-1273(Moderna/NIH) (NEJM 30 Dec, 2020) と BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) (NEJM 10 Dec, 2020) という 2 つのワクチンは第 3 相試験も終了し

FDA の認可も受け、米国を始め多くの国で接種が始まっている。第 3 相試験の時の有効性の比較を表 5 に示す。

表5. mRNAワクチンの有効性の比較

	mRNA-1273	BNT162b2
参加者	30,420	43,548
有症状者	185 vs 11	172 vs 9
有効率	94.1%	94.8%
重症例	30 vs 0	9 vs 1

左記のように、共に十分な数の被験者でプラセボを用いた無作為割付けによる臨床試験が行われており、その有効性は、共に 95%近い。共に 2 回の接種を必要とするが、1 回目の終了後 10 日以降くらいから予防効果が出始めている。このワクチンがどれくらいの期間有効かということに関しては、今後の研究に待たなければならないが、少なくとも短期的には極めて有効といえる。みんなが

心配する副作用であるが、第 3 相試験では、2 つのワクチンに大きな差は無く一般的なものが多かった。共に 1 回目より 2 回目の接種の方が有害事象の頻度は高くなる。最も多いのは、局所の腫れ、痛みなどの副作用で 80%程度でいた。全身性の有害事象は、怠さ、頭痛、関節痛などであった。その後、多くの人に接種が進み、重篤なアナフィラキシーの出ることも知られているが、その頻度は、100 万人に 3 人程度であり、インフルエンザワクチンの 100 万人に 1 人程度よりやや高い。ただし、対応可能な副作用で、死亡者は出ていない。米国では、mRNA-1273 に関しては、現在 100 万人まで接種が進んでおり、米国 CDC から出されている副作用報告は、表 6 の通りである。

表6. mRNA-1273ワクチンの副作用(%)

有害事象	1回目	2回目
局所の痛み	68	75
怠さ	29	50
頭痛	26	42
筋肉痛	17	42
熱	7	25
寒気	7	27
腫れ	7	27
関節痛	7	21
嘔気	7	14

mRNA 以外のワクチンも今後接種が進んでくると思うが、その効果や安全性に関し注視していきたい。

変異株とは？

昨年の秋より、英国からの変異ウイルス B.1.1.7 が頻回にニュースに出てくるようになり注目されてい

る。しかし、新型コロナに限らず、動物から人にきた侵入してきたウイルスは、徐々によりヒトに感染しやすい様に変異を続けていくため、B.1.1.7 変異株の出現も当然の結果である。実は、当初武漢で流行していたウイルスとその後ヨーロッパで流行したウイルスもスパイクの 614 番目のアミノ酸が D から G へ変異したものである。これもヒトにより感染しやすいウイルスへと変異した結果である。D614G ウイルスは、2 月にヨーロッパで出現したあと、5 月には世界中のウイルスがこの変異ウイルスに置き換わっている(Cell 20 Aug, 2020)。幸いなことに、この変異は中和抗体の有効性に影響を与えておらず、現在のワクチンはこのウイルスをもとに作られている(NEJM 16 Dec, 2020)。

英国変異株とは？

まず問題となったのが先に挙げた**英国変異株 B.1.1.7** (特徴的な変異の場所から **501Y.V1** ともいわれている。)である。この変異ウイルスは、合計 17 ヶ所の変異を持っているが、そのうち 8 ヶ所がスパイクタンパクに集中している。特に重要なのが **N501Y** 変異で、この変異があると感染時のヒト側の感染の入り口である ACE-2 receptor との結合が強まる。このため **N501Y** 変異を持つと**感染性が高まる**と考えられている。また、69-70 番目のアミノ酸欠損も伴っており、in vitro の研究では、ヒトの細胞への感染性を 2 倍強める(Science 1 Jan, 2021)。英国のジョンソン首相が、**英国株は感染力が 1.7 倍強く死亡率も高い**と、英国をロックダウンしたのはこのためである。フランスも、英国との国境を封鎖したが、既にいくつかの国でこの変異を持つウイルスは見つかっており、国境封鎖の効果は初期のみで、時間と共になくなっていくであろう。幸い、この**英国株には mRNA ワクチンの有効性は期待**できそうである。

南アフリカ変異株とは？

南ア株といわれる変異株は、N501Y 変異に加え E484K 変異を持っている(**501Y.V2** と呼ばれる)。501Y 変異があると感染性が高くなることは述べたが、**484K 変異があると中和エпитープからの逃避**となる。すなわち、感染防止や重症化防止に重要な中和抗体が効かない可能性が高いということであり、**現在のワクチンの有効性が弱まる可能性が高い** (Nature 14 Jan, 2021)。E484K 変異は、in vitro での回復期血清による耐性誘導実験でも誘導されている。現在南アでは、AstraZeneca/Oxford 大学が開発した DNA ワクチンの接種を始める計画であったが、この変異株の広がりのため一旦延期となった (Science 7 Feb 2021)。実際、南アフリカでの再感染者のほとんどが **501Y.V2** 株である。N501Y 変異のため感染性も高いのでおそらく今後世界中でこの変異株が広まると推定されている。さらに最近ブラジルからも N501Y 変異と E484K 変異を持った変異株の報告があり、今後の広がりにも注意が必要である。これら変異株に有効なワクチン開発が始まったという情報もある。ますます、インフルエンザワクチンのように、毎年繰り返しワクチンを打つ時代が来るのであろうか？

8. 今後新型コロナはどうなっていくのか？

Nature が新型コロナウイルス研究に従事している 100 人の免疫学者、感染症研究者、ウイルス学者に今後新型コロナウイルスがどうなるかを聞いたところ、**90%の専門家が新型コロナは消えることはなく、定着する**であろうと回答した(Nature 18 Feb, 2021)。専門家は、ワクチンであろうが自然感染であろうが多くの人がこのウイルスに対する免疫を持つ事により重症化することは減っていくと考えている。ヒトの間に定着するので、5 年後のシナリオとしておそらく 6 歳までの間に一度感染し免疫ができ、しか

し、その免疫は徐々に弱まるため再感染もするであろう。また、ウイルス側も人の免疫からの逃避ウイルスができ再感染を起こすであろう。この様にしてインフルエンザと同じような病気になり、毎年ワクチンを必要とするようになる可能性が高い。専門家に、このウイルスがヒトの中に定着する因子として最も重要な上位3つを上げてもらったところ、免疫逃避ウイルスの出現71%、新型コロナに対する免疫の低下59%、ワクチンの不均等な配分45%、ワクチンを打たない人が多い37%、政策的な欠如29%などであった。今問題となっている南アフリカやブラジルからの変異株は、まさに免疫逃避ウイルスである。今後、いろいろな場所でこの様なウイルスが出現し定着していくのであろう。

海外旅行にはいつ行ける？

新型コロナが、定着してインフルエンザのようになるまでに何年かかるのかは不明であるが、必ず再び世界を旅することができるようになるであろう。しかし、その条件は、治療法ができることと世界中の多くの人がワクチンを打つことにより新型コロナに対する集団免疫を獲得することである。一刻も早く以前のように安心して海外旅行に行ける日が戻るよう、できるだけ多くの人が、とにかくワクチンの順番が回ってきたら迷わず接種することが重要である。