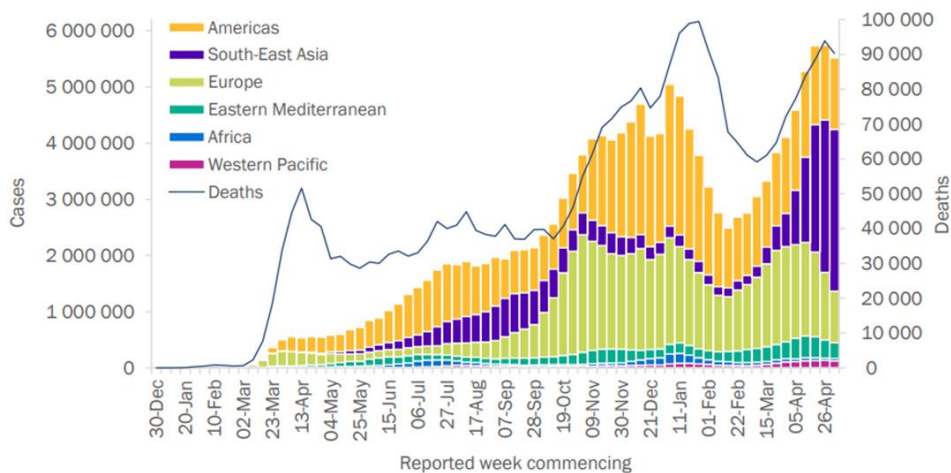


COVID-19のこれまでとこれから

◆世界で1億6,000万人以上の感染者と330万人を超える死者

2019年12月に中国武漢市で発生が初報告された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、急速に世界中に拡大し、世界保健機構（WHO）は20年3月、パンデミック（世界的流行）を宣言した。09年の新型インフルエンザ（H1N1、通称豚インフルエンザ）以来の宣言となる。その後、COVID-19は世界各地で収束と流行を繰り返し、累計で1億6千万人の感染者と330万人を超える死者が発生する状況となっている（図1、21年5月13日時点）。



（WHO weekly report より抜粋）

図1 世界のCOVID-19感染者と死者の推移

1918年のスペインかぜ（世界人口の25～30%が感染、推定死者数4,000万人）以来の深刻なパンデミックとなった。しかし、当時はワクチン（1950年代に実用化）も抗生物質（1940年代に実用化）も存在しない時代であり、ワクチンと抗生物質が入手可能となった第二次世界大戦後では、COVID-19は最悪のパンデミックとなっている（1957-8年のアジア風邪では約100万人の死者）。

日本においては、20年2月にクルーズ船ダイヤモンドプリンセス号内で武漢株（A株）による集団感染が発生、20年3～4月には欧州株（B.1.1.114株）が流行し、政府は7都道府県に緊急事態宣言を発出した。いったん収束したかに見えたが、20年8月に感染は再拡大（B.1.1.284株）した。その後、感染が収束しないま

ま、3度目の感染拡大（B.1.1.214株）が生じ、21年1月、政府は1都3県に2度目の緊急事態宣言を発出した。21年2月に入って、流行はやや沈静化した。英国株（B.1.1.7株）による感染が拡大し、21年4月、3度目の緊急事態宣言が発出されて現在に至っている（図2、21年5月12日時点）。

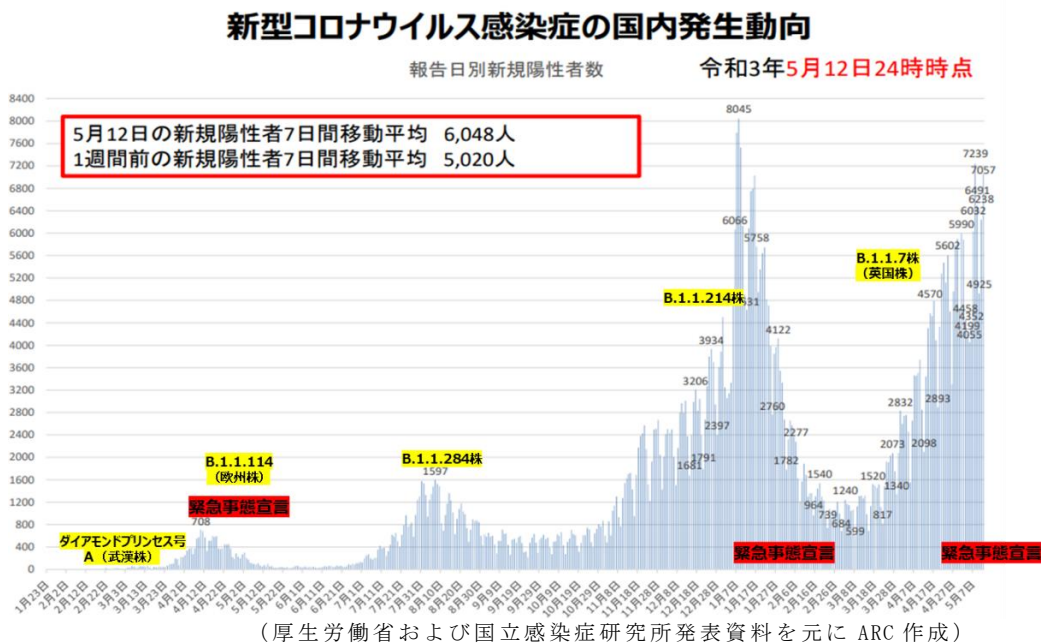


図2 COVID-19の日本国内発生動向と流行株

◆ COVID-19のインフルエンザを超える致死性、感染力と無症状者による感染

COVID-19の致死率は当初の7～8%から、治療法の改善により、2%弱まで減少したが、(季節性)インフルエンザの0.1%以下より、はるかに高い(表1)。また、COVID-19は高齢者における致死率が高い。インフルエンザの場合、死者のうち60歳以上の占める割合は約3割だが、COVID-19の場合、60歳以上の占める割合は9割を超え、高齢者にとっての脅威となっている。

COVID-19の感染しやすさは、インフルエンザを上回る。感染防止対策が行われた20から21年の冬にインフルエンザは全く流行しなかった。感染経路も少し異なる。インフルエンザウイルスは上気道細胞に感染し、咳やくしゃみで拡がるのに対し、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は、上気道細胞だけでなく口腔内の細胞にも感染し、唾液を通して会話やカラオケなどによっても感染する(表1)。

また、インフルエンザは発症24～72時間後に、ウイルス排出量のピークを迎えて他人に感染させるため、無症状者による感染は10%程度である。一方、COVID-

19では発症時にウイルス排出量がピークとなり、発症前から他人に感染させるため、半数以上が無症状者による感染と考えられている（表1）。

そのため、インフルエンザで有効な、発症患者の迅速な発見と隔離（休校や登校・出勤制限）では不十分で、無症状感染者による感染拡大を前提とした、発症の有無に関わらない、全員のマスクの着用と社会的距離の確保、会食や会議、イベントを行わないことが求められる。つまり、COVID-19の感染拡大防止には、社会的な活動の制限が必要で、このことがCOVID-19の収束を難しくしている。

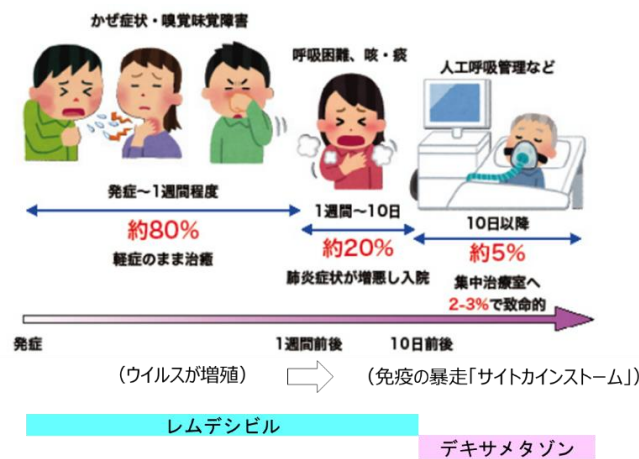
表1 COVID-19 とインフルエンザの違い

	COVID-19	季節性インフルエンザ
ウイルス種類	RNAウイルス(29.9kb)	RNAウイルス(13.5kb)
感染経路	飛沫・空気(せき、くしゃみ、会話)、接触	飛沫・空気(せき、くしゃみ)、接触
感染細胞	呼吸器細胞、口腔細胞、消化管細胞など	上部気道上皮細胞
潜伏期間	5日前後(2~11日)	2日前後(1~3日)
感染可能期間	発症2日前から発症後7~10日間程度 感染の半数以上が無症状者から	発症1日前から発症後3~5日間程度 感染のほとんどが有症状者から
致死率	1.9%(80代以上12%)	0.1%以下

(厚生労働省「COVID-19 診療の手引き」などを参考に ARC 作成)

◆ COVID-19の発症経過（味覚と嗅覚の喪失とサイトカインストームによる重症化）

COVID-19は、感染しても、約半数が無症状で終わる。発症すると発熱やせきなどインフルエンザによく似た症状が生じる。口腔内細胞などに感染するため、味覚障害や嗅覚障害を伴うことがある。発症しても、約80%は軽症のまま治癒するが、約20%が悪化し肺炎となる。全体の約5%が重症化し、自発呼吸が困難となり、人工呼吸器が必要となる（図3）。



(厚生労働省「COVID-19 診療の手引き」などを参考に ARC 作成)

図3 COVID-19 発症の経過と治療法

体内のウイルス量は発症時にピークとなり、その後徐々に減少する。重症化するのには、ウイルスが原因ではなく、免疫を活性化するサイトカインと呼ばれる物質が過剰に分泌され、暴走した免疫細胞が肺などの臓器を障害するためだ（サイトカインストーム）。感染前期には免疫増強、後期には免疫抑制が必要となる。

◆ 中軽症者に有効な抗ウイルス薬と抗体薬、重症者に有効な抗炎症薬

20年4月末時点で、厚生労働省により使用が認められている治療薬は、レムデシビル、デキサメタゾンとバリシチニブ（21年4月、厚生労働省薬事・食品衛生審議会が承認を了承）の3剤である。レムデシビルは、SARS-CoV-2のRNA合成酵素を阻害することで、ウイルスの増殖を抑制し、中軽症患者に用いられる。デキサメタゾンとバリシチニブはサイトカインストームを抑制し、重症患者に用いられる。米国では、日本で承認された3剤に加え、抗体カクテル2種に、緊急時使用許可（EUA）が与えられている（表2）。

表2 日米で承認・許可されている治療薬

	名称	承認等（年月）	特徴	適応患者	備考
日本	レムデシビル	特例承認（20年5月）	RNA合成阻害剤	中軽症	ウイルスの増殖を阻害
	デキサメタゾン	適応追加（20年7月）	ステロイド	重症	サイトカインストームを抑制
	バリシチニブ	適応追加（21年5月予定）	JAK阻害剤	重症	サイトカインストームを抑制
米国	bamlanivimab	EUA（20年1月） EUA取消し（21年4月）	単一抗体	中軽症	ウイルスの感染を阻害
	casirivimab imdevimab	EUA（20年11月）	抗体カクテル	中軽症	ウイルスの感染を阻害
	bamlanivimab etesevimab	EUA（21年2月）	抗体カクテル	中軽症	ウイルスの感染を阻害

（FDAおよび厚生労働省発表資料を元に ARC 作成）

抗体医薬品は、いずれもSARS-CoV-2のSタンパク質に結合し、ウイルスの細胞への取り付きを妨害することにより増殖を抑制し、中軽症患者に高い効果を示す。20年1月のウイルス単離とゲノム配列の決定から、わずか11ヵ月で開発を終え、EUAが与えられた。しかし、21年4月、FDAは抗体医薬品bamlanivimabに対するEUAを取り消した。Bamlanivimabが結合する部位に変異が生じた変異株が流行したためである。変異に対抗するため、結合する部位の異なる2種類の抗体医薬品を混ぜた抗体カクテルにEUAが与えられている。現在、新たな変異株に対して有効な抗体医薬品や長期間有効性が持続するものなど複数の製品が開発中だ。また、SARS-CoV-2のRNA複製酵素に対する特異的阻害剤の開発も進んでいる。

◆驚異的な速度で開発が進んだ多種多様なワクチン

パンデミックが終息し、社会が正常化するためには、自然感染かワクチン接種による集団免疫の獲得が必要となる。集団免疫とは、集団の一定部分が免疫を持つことにより、感染の連鎖が断たれ、集団全体が守られるとする考えだ。COVID-19の場合、集団の70%以上の免疫獲得が必要とされる。

通常、ワクチンの開発には数年の期間を必要とする。幸いなことに、SARS（重症急性呼吸器症候群）やMERS（中東呼吸器症候群）、エボラ出血熱などのウイルス感染症に対して、欧米や中国で進められていた研究成果や技術が用いられ、最初の患者の確認からわずか1年足らずで多くのワクチンが開発された（表3）。

表3 世界で承認・使用許可されているCOVID-19ワクチン

ワクチン開発者	ワクチン種類	承認・使用許可国	治験での有効性	
			感染予防	重症化予防
ファイザー（米国） ビオンテック（ドイツ）	mRNA	日米英EU他	95%	未報告
モデルナ（米国）	mRNA	米英EU他	94%	100%
アストラゼネカ（英国） オックスフォード大（英国）	ウイルスベクター	英EU他	76～81%	100%
ジョンソン&ジョンソン（米国）	ウイルスベクター	米英EU他	64～72%	82～88%
ガマレヤ研究所（ロシア）	ウイルスベクター	ロシア他	92%	100%
カンシノ・バイオロジクス（中国）	ウイルスベクター	中国他	66%	91%
シノバック（中国）	不活化ウイルス	中国他	78%	100%
シノファーム2種（中国）	不活化ウイルス	中国他	79%	100%
バーラト・バイオテック（インド）	不活化ウイルス	インド他	81%	未報告
ベクター研究所（ロシア）	タンパク質	ロシア他	未報告	未報告

（WHO 発表資料他を参考に ARC 作成）

中でも、mRNAを用いたワクチンは、90%を超える驚異的な感染予防効果と重症化予防効果を示し、日米における接種ワクチンの主役となっている。

世界は、ワクチンの接種を急いでいる。最もワクチン接種が進んでいるイスラエルでは、40歳以上の国民の8割以上、20歳以上の国民の7割以上が少なくとも1回のワクチン接種を行った。ワクチン接種が進むにつれ、流行は急速に収束し、21年1月に1日1万人を超えていた感染者は、5月13日には29人まで減少している。接種が進む英国でも感染者数は減少しており、ワクチンの有効性は、もはや疑うべくもない。米国も成人の半数以上が少なくとも1回の接種を行っており、パンデミックは収束に向かう可能性が高い。

当初懸念されていたワクチンの副反応は、ファイザー製やモデルナ製のワクチンに稀にアナフィラキシーが認められている。一方、アストラゼネカ製とジョン

ソン&ジョンソン製のワクチンは、極めて稀に重篤な血栓症を起こす可能性があり、世界で接種年齢の制限などの措置が行われている。

◆変異株の懸念があるもののワクチン接種が進めばパンデミックは終息へ向かう

SARS-CoV-2は変異を繰り返し、新たな変異株を発生させている。特に、感染力を増した英国株（B. 1. 1. 7）、南ア株（B. 1. 351）とブラジル株（P. 1）は、世界各国で大流行を引き起こしている。また、現行のワクチンは、従来株を元につくられており、南ア株やブラジル株に対する感染予防効果が減少する。インドやフィリピンなど、世界各地で新たな変異株も報告されている（表4）。幸いなことに、現行のワクチンは変異株に対しても十分な重症化予防効果を発揮する。

表4 COVID-19の変異株とその特徴

分類	変異株名	最初の報告国・地域	報告国数	感染性	致死率	ワクチンの有効性	重要な変異
VOC	B. 1. 1. 7	英国	149	従来株に比べ50~70%増加	40%程度高い	ほぼ同等	N501Y
	B. 1. 351	南アフリカ	102	従来株に比べ30~50%増加	不明	低下	N501Y、E484K、K417N
	P. 1	ブラジル	60	従来株に比べ50~150%増加	不明	低下	N501Y、E484K、K417T
	P. 3	フィリピン	12	高い可能性	不明	低下の可能性	N501Y、E484K
	B. 1. 617	インド	34	高い可能性	不明	低下の可能性	E484Q、L452R
VOI	B. 1. 427、B. 1. 429	米国カリフォルニア州	30	高い可能性	不明	不明	L452R
	R. 1	日本	31	不明	不明	不明	E484K

(注) 分類は国立感染症研究所による。VOC：懸念のある変異株 VOI：注意すべき変異株 (Outbreak.info、WHO report他を参考にARC作成)

米国や英国のように、国民の大半にワクチンが行き渡りつつある国がある一方で、多くの新興国ではワクチンが不足している。ワクチンも、種類によって効果や副反応の出現率に差があることが明らかとなり、効果が高く副反応の懸念が少ないmRNAワクチンに需要が集中している。各製薬企業は増産を急いでおり、21年以内に世界で100億回分以上のワクチンが調達される見込みとなっている。

変異株にも対抗できるワクチンの開発も進んでいる。ファイザーとモデルナはそれぞれ、南ア株とブラジル株などのE484Kを持つ変異株に対抗できるmRNAワクチンの治験を開始した。年内にFDAによるEUAを目指している。

ワクチン接種が進むに従いパンデミックは終息へ向かうと考えられるが、鍵となるのはワクチン接種率だ。また、新たな変異株出現に備えた検査体制や防疫体制の確立、ワクチン開発力の強化と生産能力の確保など、将来の新たなパンデミックに対する備えが急務である。

【毛利光伸】