



## 看護師さんもおきたい話題の疾患・治療薬

— インフルエンザおよび新型コロナウイルス感染症とくすり —

広島文化学園大学看護学部

土肥 敏博, 森田 克也\*, 藤原 隆, 中村 哲

広島文化学園大学大学院看護研究科

岡本 陽子, 前信 由美, 藤 健二郎, 佐々 沙織

キーワード：インフルエンザ, 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19), SARS-CoV-2, ARDS

### ■ まえがき

前回は、本誌23巻1号<sup>1)</sup>で「肝炎ウイルス感染症と治療薬」について特集した本項では、有効な治療薬が臨床応用されているインフルエンザにスポットを当て、それらウイルス感染症の発症メカニズムと治療薬の特徴についてまとめてみた。看護師さんにも馴染みの深い疾患であるが、近年新薬も投入されているので参考にいただければ幸いである。

また、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の疾患の特徴と遺伝子ワクチンの特性および新薬の紹介ならびに開発の可能性について考察することとした。これはあくまで現時点で得られているエビデンスに基づいたもので、新たな変異株の登場により日々刻々と状況が変化している。治療薬の開発においては、世界各国が精力的に取り組んでおり、新薬が次々と承認されつつあるので、折々の情報源を参照いただきたい。いつの日かインフルエンザ並みの感染症となり、ここに記載した事柄が陳腐なものとなることを願っている。

基本的な事柄に関しては不変事項であるので、臨床現場の看護師、教育に携わる看護師をはじめ医療関係者の皆様の理解の一助となれば幸いである。

なお、本稿に用いた頻出する略語は以下の通りである。

HA：ヘマグルチニン (赤血球凝集素)

COVID-19：新型コロナウイルス感染症

ACE2：アンギオテンシン変換酵素2

TMPRSS2：Ⅱ型膜貫通型セリンプロテアーゼ

RdRp：RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ

D ダイマー：フィブリン分解産物

NA：ノイラミニダーゼ

SARS-CoV-2：新型コロナウイルス

ARDS：急性呼吸窮迫症候群

NRP1：neuropilin 1

gRNA：ゲノム RNA

IL-6：インターロイキン-6

連絡先：土肥 敏博

〒737-0004 広島県呉市阿賀南2-10-3 広島文化学園大学看護学部

E-mail: dohi@hbg.ac.jp

\* 人間環境大学松山看護学部

## ■ インフルエンザウイルス感染症

病態：発熱，悪寒，頭痛，全身倦怠感，筋肉痛，関節痛，呼吸症状，消化器症状など

診断：臨床症状を基本として確定診断には鼻腔ぬぐい液の抗原迅速診断キットによる診断

治療：抗インフルエンザ薬，対症療法

予防：不活性化ワクチン，手洗い，マスク，アルコール消毒が有効である

### 1. インフルエンザウイルスの感染・増殖機序

インフルエンザウイルスはエンベロープ，赤血球凝集素（HA），ノイラミニダーゼ（NA），M2蛋白（A型のみ）をもつマイナス1本鎖RNAウイルスである。HAは，ウイルスがヒト細胞に侵入するために必要な構造であり，NAは細胞内で増殖したウイルスが細胞外へ遊離するために必要な構造である。ヌクレオシドカプシド（ウイルスRNAとそれを取り囲むタンパク質の殻であるカプシドの複合体）の違いからA型，B型，C型に分類されるが臨床上問題となるのはA型とB型である。A型はさらにHA16種（H1～H16），NA9種（N1～N9）の組み合わせによる144種の亜型が存在する。B型ではHAおよびNAは1種，C型にはHAとNAはない。以下感染・増殖サイクルである（図1）<sup>2)</sup>。

- ①ウイルスのHAが宿主細胞上の糖鎖末端シアル酸に結合する
- ②エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれる
- ③A型ではM2タンパク質，B型ではBM2タンパク質によりH<sup>+</sup>がエンドソーム内に流入して脱殻がおこる
- ③ RNAポリメラーゼなどによりゲノムRNAの複製，mRNAの生成とウイルスタンパク質の合成が行われる
- ④ウイルス粒子が構築され，ウイルスHAと宿主細胞膜のシアル酸の結合がNAにより切断されて増殖したウイルスが宿主細胞から遊離する

### 2. 臨床症状

A型またはB型インフルエンザウイルスの感染を受けてから1～3日間ほどの潜伏期間の後に，発熱（通常38℃以上の高熱），頭痛，全身倦怠感，筋肉痛・関節痛などの症状が現われ，咳，鼻汁などの上気道炎症状がこれに続き，約1週間の経過で軽快するのが一般的なパターンである。高齢者や，呼吸器，循環器，腎臓系の疾患，糖尿病など慢性疾患を持つ患者，免疫機能が低下している患者では，原疾患の増悪とともに，呼吸器に二次的な細菌感染症を起こしやすくなり入院や死亡のリスクが増加する。小児では中耳炎の合併，熱性痙攣や気管支喘息を誘発することもある。

近年，幼児を中心とした小児において，急激に悪化する急性脳症が増加することが明らかとなっており，毎年50～200人のインフルエンザ脳症患者が報告され，その約10～30%が死亡している<sup>3)</sup>。臨床経過や病理所見からは，ライ症候群とは区別される疾患と考えられるが，原因は不明である。

### 3. 感染症法における取り扱い

「インフルエンザ（鳥インフルエンザ及び新型インフルエンザ等感染症を除く）」は定点報告対象（5類感染症）であり，指定届出機関は週毎に保健所に届け出なければならない<sup>4)</sup>。

学校保健安全法における取り扱い<sup>4)</sup>では，「インフルエンザ（鳥インフルエンザ及び新型インフルエンザ等感染症を除く）」は第2種の感染症に定められており，発症した後5日を経過し，かつ，解熱した後2日（幼児にあっては，3日）を経過するまで出席停止とされている。ただし，病状により学校医その他の医師において感染の恐れがないと認めたときは，この限りでない。

また，患者のある家に居住する者，発生した地域から通学する者，流行地を旅行した者については，その状況により必要と認めたとき，学校医その他の医師において適当と認める期間出席停止となる。

## 4. インフルエンザの治療

### 1) インフルエンザ治療薬

インフルエンザ治療は、抗インフルエンザウイルス薬と必要に応じて解熱薬、抗ヒスタミン薬、鎮咳薬などの対症療法を行う。

#### (1) 抗インフルエンザウイルス薬の作用点 (図1)

ウイルス由来のNAは、宿主細胞のシアル酸と増殖したウイルスの赤血球凝集素の結合を切断してウイルスの放出を可能にする酵素である。NA阻害薬（第一選択）は、シアル酸と類似の構造（図2）を有するため、NAの働きを阻害してウイルスの細胞外遊離・増殖を抑える。Cap依存性エンドヌクレアーゼは、末端にCap構造をもつmRNAを特異的に切断する酵素で、インフルエンザウイルスの場合は、宿主由来のmRNAを切断してRNA断片を生じ、これをウイルスmRNA産生の素材としているので、この酵素を阻害することによりインフルエンザウイルス複製を阻害することができる。パロキサビルはA型B型インフルエンザウイルスのCap依存性エンドヌクレアーゼを阻害する新しいタイプの治療薬である。アマンタジンは脱殻に関わるM2タンパク質を阻害して遺伝子の細胞内放出を抑制するが、M2タンパク質はB型ウイルスには存在しないため、B型インフルエンザには効かない。使用頻度は低い。ファビピラビル（アビガン）はRNAポリメラーゼを阻害して遺伝子の複製を阻害する。

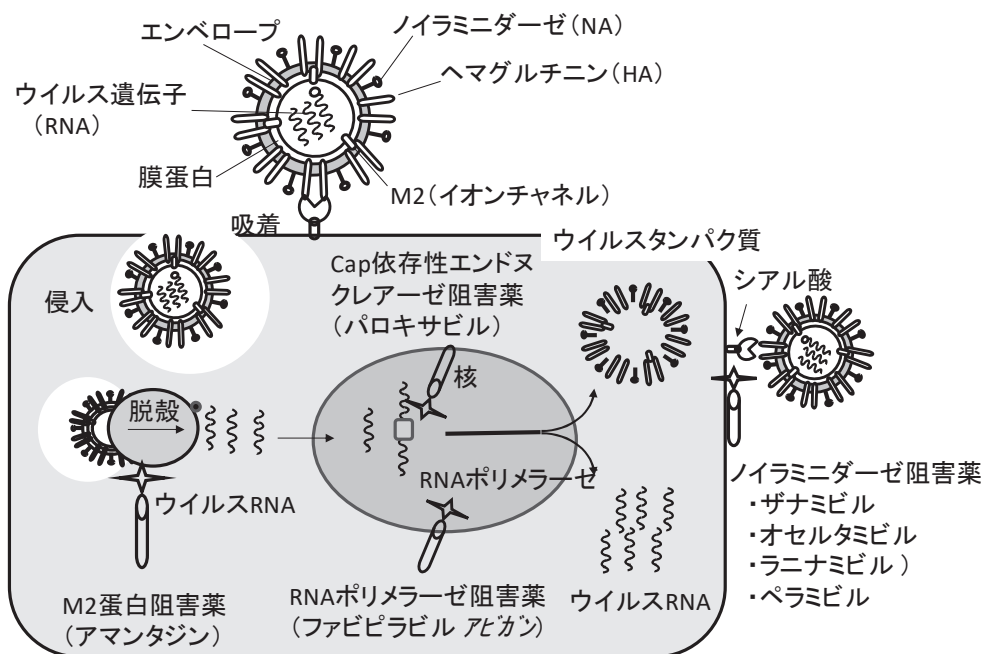


図1 インフルエンザウイルスの増殖と抗インフルエンザ薬の作用点

RNAウイルスは一般に宿主細胞の細胞質で増殖するが、インフルエンザウイルスは核内で増殖する。

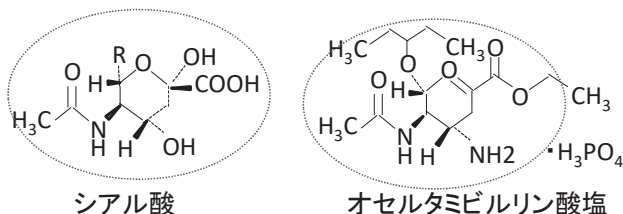


図2 ノイラミニダーゼの生理的基質シアル酸とノイラミニダーゼ阻害薬オセルタミビルの化学構造（○の部分類似している）。

表1 インフルエンザ治療薬の特徴と使い分け（文献2一部改変引）

オセルタミビル (タミフル)	ザナミビル (リレンザ)	ラニナミビル (イナビル)	ペラミビル (ラピアクタ)	パロキサビル (ゾフルーザ)	ファビピラビル (アビガン)
内服	吸入	吸入	静注	内服	内服
1日2回 5日間	1日2回 5日間	単回	単回点滴 (症状に応じて 複数回)	単回	国が認めた 場合にのみ 使用可
・軽症例には、基本的にはどの薬も選択可 ・服薬コンプライアンスに不安がある場合は、単回治療で終了できる薬を選択					
・重症例では吸入が困難、肺炎合併例では吸入薬の効果が低下するので吸入薬は使用不可					
●	×	×	●	●	
・作用機序 ノイミナーゼ阻害薬				Cap依存性 エンドヌクレアーゼ 阻害薬	ポリメラーゼ 阻害薬

## (2) 抗インフルエンザウイルス薬の特徴

NA 阻害薬、パロキサビルおよびファビピラビルの特徴を表1に示した<sup>2)</sup>。NA 阻害薬は発症早期（発症後48時間以内）に投与することにより罹患期間が短縮できる。A型およびB型に有効である。いずれの薬物も効果はほぼ同等であるため、主に投与経路・使用法の違いから選択する。オセルタミビルは内服で投与が簡単な利点があり治療例は多いが、内服困難な例では注射薬（ペラミビル）が選択される。吸入薬は、効果発現が速いが、重症患者では吸入が困難な例があること、肺炎を合併している場合は吸入薬の効果が低下するので内服か注射を選択する。服薬コンプライアンスに不安がある場合は、単回投与のラニナミビル、注射薬のペラミビルを選択する。ラニナミビルは、単回吸入時の血中半減期が70時間と長く、気道や肺胞ではさらに長時間滞留することにより、またペラミビルはNA 活性部位への結合力が非常に強く解離しにくいことにより、両薬物は1回の投与で治療が完了する。

パロキサビルはインフルエンザウイルス感染症罹患時に、重症化のリスクが高いと判断される者を対象として投与される。本剤の投与は、症状発現後、可能な限り速やかに開始することが望ましい。症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性は裏づけられていない。

ファビピラビルはNA 阻害薬とは作用機序が異なるためNA 阻害薬に対する耐性ウイルスがまん延した場合に使用できるよう国が必要と判断した場合のみ使用可能である。

## (3) 抗インフルエンザウイルス薬の副作用

NA 阻害薬では、悪心・嘔吐、下痢、発疹、ショック、アナフィラキシー、吸入薬では気道刺激により気管支攣縮、呼吸困難をきたすことがある。オセルタミビルとザナミビルは5日間処方される。1～2日で解熱しても薬は使い切る（5日間程度は体内にウイルスが残っている可能性があるため、途中で中止は耐性ウイルスの発生をもたらす）。

当初オセルタミビルには異常行動の報告がある。しかし、この異常行動は抗インフルエンザウイルス薬の種類にかかわらず、あるいは薬物療法の有無にかかわらず見られることもあるので、自宅療養時は少なくとも発熱から患者を一人にせず2日間は転落などの事故防止策を講じる。

パロキサビルでは出血（血便、鼻出血、血尿等）が投与中あるいは投与数日後にあらわれることがある。

ファビピラビルは血中尿酸値を上昇させる恐れがあるため痛風又は痛風の既往歴のある患者及び高尿酸血症のある患者には慎重投与である。催奇形性があるので妊婦には禁忌である。また精液中へ移行するので服用期間中および服用後7日間は避妊を実施する。



## 2) 解熱薬

非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は解熱・鎮痛作用を発現するが、副作用も多いので、インフルエンザに伴う発熱には比較的作用の穏やかなプロピオン酸系（イブプロフェンなど）がよく使用される。市販のかぜ薬には良く配合されているので飲み合わせには注意を要する。小児や高齢者の解熱には副作用の少ないアセトアミノフェンが推奨される。アスピリン喘息や妊娠後期には NSAIDs は禁忌である。アスピリンをはじめとするサリチル酸系薬物はライ症候群合併の報告があり、またメフェナム酸やジクロフェクはインフルエンザ脳症悪化との関係が疑われることから、いずれも15歳未満の小児のインフルエンザに伴う発熱には原則投与不可である。解熱薬は、症状の経過を不明確にしたり、感染症に対する免疫反応を妨げる可能性等から頓用での使用が適当である。

## 5. インフルエンザワクチン

我が国で使用されているインフルエンザワクチンは、A型とB型ウイルス表面 HA を主成分とした不活性化 HA ワクチンである。RNA ウイルスであるインフルエンザウイルスは、DNA に比べて複製ミスが生じやすく修復機構をもたないため、変異を起こしやすい。変異様式には突然変異により同一の亜型内で僅かに抗原性が変化する連続抗原変異（季節性インフルエンザ）と遺伝子再集合により抗原性の異なる別の亜型が生じる不連続性抗原変異（新型インフルエンザ）がある。

変異ウイルスの抗原性に合わせて毎年新たにワクチンが製造されている。ワクチンの精製には、ウイルスの増殖に发育鶏卵が用いられた不活性化ワクチンであるので、ワクチン接種後30分位はアレルギー反応の有無を確認する。特に卵アレルギーのある人への使用はアナフィラキシーショックの発現に注意を要する。ワクチンの効果発現期間は、接種後2週間から5ヶ月程度であることから毎年接種を行う必要がある。ワクチンの皮下・筋肉内投与では、血中 IgG 抗体が誘導されるので感染しても発症・重症化を防止できるが、感染そのものを防止するものではない。しかし体内でのウイルスの増殖を抑えるので結果的に感染拡大を防ぐことになる。一方、ワクチンの経鼻接種は粘膜免疫（IgA 抗体）を鼻粘膜、気道や肺に誘導することでこうした組織からの感染そのものを防止できるという利点がある。経鼻インフルエンザワクチンであるフルミストは、海外では広く使われているが国内では未承認であるので認可外使用となる。フルミストは弱毒化生ワクチンであるので経鼻接種することにより効力の高い持続性（1年間有効）の免疫を誘導することができる。

## ■ 新型コロナウイルス感染症

### 1. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の特徴

コロナウイルス感染症は、2002年頃に突然出現し世界中に広がった SARS-CoV-1（重症呼吸症候群）とその後2012年に中東地域で流行した MERS-CoV（中東呼吸症候群）に特徴づけられる。SARS-CoV-1は病原性が高く、高熱、筋肉痛、呼吸困難、リンパ球減少、肺炎などの症状を呈し、致死率は10%に達した。しかし、その後発生は減少し、2003年に WHO は終息宣言をした。MERS-CoV は、感染例は約2500と少ないが、致死率は34%と高い。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は2019年12月中国で報告され、本症の原因ウイルス SARS-CoV-2に感染することで引き起こされることが判明した<sup>5)</sup>。COVID-19症例は世界中で増加し続け、第6波を迎えた2022年2月13日時点で世界累積感染者数は約4億900万人、累積死亡者580万人（1.4%）<sup>6)</sup>が4月13日には5億9万、死者618万人<sup>7)</sup>に達し、この2ヶ月で感染者数は1億人近く、死者は38万人増えたことになり、今後もなお増え続けると予想される。

SARS-CoV-1も SARS-CoV-2もアンジオテンシン変換酵素2（ACE2）を受容体を使う。ACE2は上気道の粘膜上皮細胞や肺胞上皮細胞で発現しており、コロナウイルスがまず呼吸器系に感染するのはそのためである。ACE2は、心臓、腎臓、腸管、血管内皮細胞でも発現が認められる。SARS-CoV-2は NRPI（neuropilin 1）を補助受容体を使うという変異による進化を遂げ、このことによって効率よく ACE2に結合できるようになり<sup>8)</sup>、SARS-CoV-2は SARS-CoV-1より感染力が強くなった。一方、

SARS-CoV-2はSARS-CoV-1より病原性が弱くなり、無症候期間が長くなることによってウイルス排出期間も長くなった。このように、感染力を増し、病原性を弱くすることは感染拡大に有利な変化となる。

SARS-CoV-2はスパイクタンパク質に様々な変異を生じている。国立感染症研究所はWHOの評価を参考に、以下の変異株は主に感染性や重篤度が増したり、ワクチン効果を弱めるなど性質が変化した可能性のある株として懸念されるSARS-CoV-2変異株（Variant of Concern : VOC）に位置づけている<sup>6)</sup>：① B.1.351系統の変異株（ベータ株）、② P.1.系統の変異株（ガンマ株）、③ B.1.617.2系統の変異株（デルタ株）、④ B.1.1.529系統の変異株（オミクロン株）。すでに、現時点で、世界で猛威を奮っているオミクロン「BA.1」の亜型「BA.2」の感染が広がりつつある。

新型コロナウイルスは、感染しても無症状や風邪程度の場合から肺炎症状を呈する場合や重症化して死に至る場合まで、幅広い病態像を示す特徴がある。COVID-19の呼吸困難は以下のようなメカニズムが関与すると考えられる。

- 1) 肺炎の増悪による呼吸不全
- 2) サイトカインストーム（後述）による急性呼吸窮迫症候群（ARDS）
- 3) 血栓・塞栓症による肺血流障害

このうち1)や2)は他のウイルス性肺炎でもしばしば起こるが、3)はACE2を受容体として使う新型コロナウイルスの特徴的な性質と深く関係している可能性がある。COVID-19では、Dダイマー（血液凝固により形成されるフィブリンの分解産物）が高値を示す例があり、死亡例の病理解剖所見では肺胞血管や深部静脈に血栓形成が認められている。すなわち、ACE2が血管内皮細胞にも発現することから血中に侵入したウイルスが血管内皮細胞に直接感染して血管障害を引き起こす結果、急速に進行する呼吸困難は肺の血栓・塞栓症を、脳梗塞や心筋梗塞といった合併症は動脈血栓などの血栓形成を介して重症化をもたらしている可能性が考えられる<sup>9)</sup>。

## 2. SARS-CoV-2の構造と感染メカニズム

### 1) SARS-CoV-2の構造

SARS-CoV-2は1本鎖(+)RNAをゲノムにもつコロナウイルス科に属する。コロナウイルス粒子は、その名が特徴ある王冠様スパイクを持つエンベロープに包まれた形状が太陽のコロナに似ていることに由来する（図3）。SARS-CoV-2の細胞への感染は、ウイルスエンベロープ上のスパイクタンパク質が、宿主細胞上の受容体であるACE2との結合に始まる。スパイクタンパク質はN末端にS1サブユニットを、C末端にはS2サブユニットを持ち、S1サブユニットにはACE2との結合部位が、S2サブユニットには膜融合部位が含まれ、全体で三量体構造をなしている。

### 2) 感染メカニズム（図3）

ウイルスの多くは、脂質二重膜でできたエンベロープ上のウイルス膜融合タンパクによってエンベロープ-細胞膜間融合を起こし、ゲノムを含んだヌクレオカプシドを侵入させることにより感染を成立させる。この役割を担う膜融合タンパク質は、インフルエンザウイルスの場合はHAであり、コロナウイルスの場合はスパイクタンパク質である。すなわち、ウイルス膜融合タンパク質は宿主細胞プロテアーゼによって開裂することによって大きな構造変化を起こし融合が可能となる。インフルエンザウイルス、SARS-CoV-2ともにこの開裂を担うのは宿主細胞が産生するプロテアーゼ、例えば肺上皮細胞が発現する膜貫通型セリンプロテアーゼTMPRSS2（transmembrane protease 2）（図4）などであるが、両者における開裂の位置が明確に違っている。インフルエンザウイルスの場合は、感染細胞内で合成されたHAは、細胞表面へ輸送される過程で融合ペプチドの1か所がTMPRSS2により開裂を受ける。すなわち、感染細胞から放出されたインフルエンザウイルスは、すでに開裂をうけたHAを持っているのでそのままの形で感染力がある。一方、SARS-CoV-2の場合は宿主プロテアーゼによるスパイクタンパク質の開裂活性化は、新しい細胞に感染するときに起こることである<sup>10)</sup>。

すなわち、SARS-CoV-2の細胞内進入に際し、スパイクタンパク質の一部が宿主細胞表面に存在する補助受容体NRP1と結合しウイルスが細胞に引き寄せられ、その結果少ない数のACE2にスパイクタン

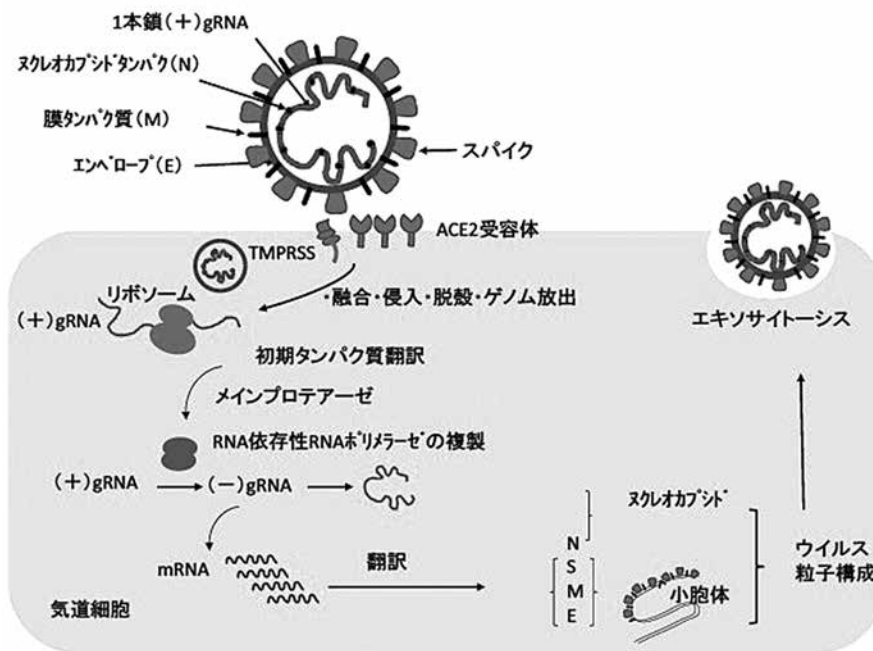


図3 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の複製機構（文献8を一部改変引用）

gRNA: ゲノム RNA N: スクレオシドタンパク質 S: スパイクタンパク質 M: 膜タンパク質 E: エンベロープタンパク質

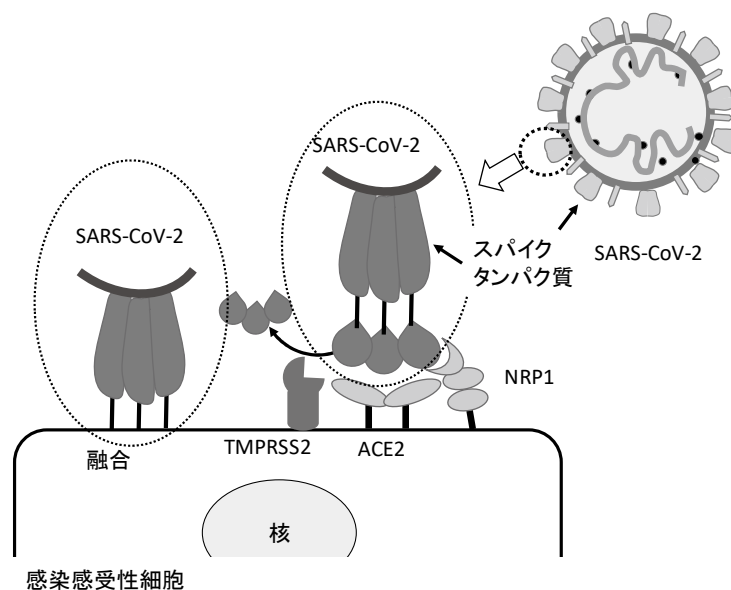


図4 SARS-CoV-2のスパイク蛋白質と細胞膜融合の分子モデル（文献8一部改変引用）

パク質は効率よく結合できる。次に、細胞表面にある TMPRSS2 によりスパイクタンパク質が切断される。その結果、スパイクタンパク質内部に隠されていた S2 ドメインが露出し、ウイルス外膜と細胞膜の融合が起こり細胞内侵入をはたす（図4）<sup>8)</sup>。

このようにしてウイルスが細胞内に入ると、以下の過程に示したように遺伝子の転写・複製、タンパク質への翻訳、ウイルス粒子の再構築をへて増殖したウイルスは細胞外へ放出される<sup>9)</sup>。

①ウイルスエンベロープ表面露出スパイクタンパク質が標的細胞表面の分子 ACE2 を認識・結合する（吸着）。このとき、TMPRSS2 はスパイクタンパク質を切断・活性化して細胞膜への融合を可能とする。ウイルス粒子は細胞内に侵入し、ウイルスゲノムを細胞質内に遊離する（侵入・脱殻）



- ②ウイルスの(+)ゲノムRNA((+)gRNA)は、標的細胞の細胞質でそのままmRNAとして標的細胞のリボソームに結合して長いタンパク質(ポリタンパク質)が翻訳される。このポリタンパク質が切断されることで、それぞれの断片がウイルスの増殖に必要な構造タンパク質やRNA合成酵素(RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp))をつくる(初期タンパク翻訳)。ポリタンパク質の切断を主に触媒するのがメインプロテアーゼであり、この酵素阻害薬がニルマトレルビルである。
- ③ウイルス由来のRNA合成酵素はウイルスのゲノム配列以外は複製せず、(+)gRNAを鋳型にして(-)gRNAおよび(+)gRNAを複製する(ゲノム複製)。
- ④(-)gRNAから遺伝子ごとにウイルスタンパク質のmRNA転写がおこり、種々のウイルスタンパク質が作られる(遺伝子発現・翻訳)。
- ⑤これを元に作られたウイルスタンパク質が(+)gRNAに結合してヌクレオカプシドを作り、標的細胞の小胞体に取り込まれる。構造タンパク質3種類(ウイルス膜タンパク質、スパイクタンパク質、エンベロープ)は細胞内の小胞体膜上に集合する(アセンブリ)。
- ⑥小胞体からゴルジ体を経由して、エキソサイトーシスによって標的細胞からウイルスが細胞外に放出される(放出)。

### 3) 伝搬様式<sup>6)</sup>

#### (1) 感染経路

SARS-CoV-2はACE2の発現する上気道と下気道で増殖していると考えられ、感染者(無症状病原体保有者を含む)から咳、くしゃみ、会話などの際に排出されるウイルスを含んだ飛沫・エアゾールの吸入が主な感染経路である。飛沫感染は通常感染者に近い距離(1m以内)で感染するが、エアゾールは広く空気中にとどまりうることから、換気が不十分な環境では感染リスクが高まる。ウイルスの伝搬力を示す基本再生産数は概ね2~3程度で、麻疹ウイルス(空気感染)のような2桁の数値を推計した例はない。このことから空気感染は起こらないとみなされている。

SARS-CoV-2が付着した場合の生存期間は、プラスチック表面で最大72時間、ボール紙で最大24時間とされている(WHO)。

#### (2) 潜伏期間・感染可能期間

潜伏期は1~14日間であり、暴露から5日程度で発症することが多い。ただし、オミクロン株は潜伏期が2~3日と短く、今後も新たな変異株の出現により変動するものと思われる。(国立感染症研究所SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統(オミクロン株)の潜伏期間の推定:暫定報告)。

発症前から感染性があり、発症から間もない時期に感染性が高いことが市中感染の原因となっており、SARSやMERSと異なる特徴である。重症例ではウイルス量が多く、排泄期間も長く、発症から3~4週間にわたって病原体遺伝子が検出されることはまれではない。感染可能期間は発症2日前から発症後7~10日間程度と考えられている。なお、血液、尿、便から感染性のあるSARS-CoV-2が検出されることはまれである。

一般にコロナウイルス感染症は温帯では冬季に流行するが、COVID-19に関しては気候の影響は明らかでない。

## 4. 臨床像

### 1) インフルエンザとCOVID-19の比較

インフルエンザとCOVID-19の感染リスクを比較した<sup>11)</sup>(表2)。両感染症ともに発熱、頭痛、鼻汁・鼻閉、倦怠感、関節・筋肉痛をきたすが、COVID-19では鼻汁・鼻閉はインフルエンザに比べて少なく、呼吸症状、消化器症状、味覚障害や嗅覚障害が多いことが特徴である。潜伏期間は、インフルエンザ1~2日間に比べてCOVID-19では平均約5日間と長く、感染後無症状で経過する者の割合は20~30%と考えられている。

SARS-CoV-2はまず鼻咽喉などの上気道に感染する。約40%の患者は発症から1週間程度で治癒に向かうが、約60%では感染は下気道まで伸展すると考えられる。重症例では肺炎の症状(酸素飽和度の低下、



高熱の持続、激しい咳など）が発症から1週間程度で明らかになり、さらに酸素投与が必要となったり、ARDSに移行して人工呼吸器による治療を必要とするに至る。その病態は、ウイルス活動と宿主の免疫応答反応からなっており、感染早期、肺炎期、過剰炎症期に分類できる<sup>12,13)</sup>（図5）。

表2 インフルエンザウイルスとCOVID-19の相違（文献11引用）

	インフルエンザ	COVID-19
症状の有無	ワクチン接種の有無などにより程度の差があるものの、しばしば高熱を呈する	発熱に加えて、味覚障害・嗅覚障害を伴うことがある
潜伏期間	1～2日	1～14日
無症状感染	10%. 無症状患者では、ウイルス量は少ない	数%～60%. 無症状患者でも、ウイルス量は多く、感染力が強い
ウイルスは排出期間	5～10日（多くは5～6日）	遺伝子は長期間検出するものの、感染力があるウイルス排出期間は10日以内
ウイルス排出のピーク	発病後2, 3日	発病日
重症度	多くは軽症～中等症	重症になり得る
致死率	0.1%以下	3～4%
ワクチン	不活性化ワクチン	現在は遺伝子ワクチン
治療	ノイラミニダーゼ阻害薬、パロキサビル	レムデシビル、モルヌピラビル、デキサメタゾン、パキシチニブ、中和抗体
ARDSの合併	少ない	しばしばみられる

ARDS：急性呼吸窮迫症候群

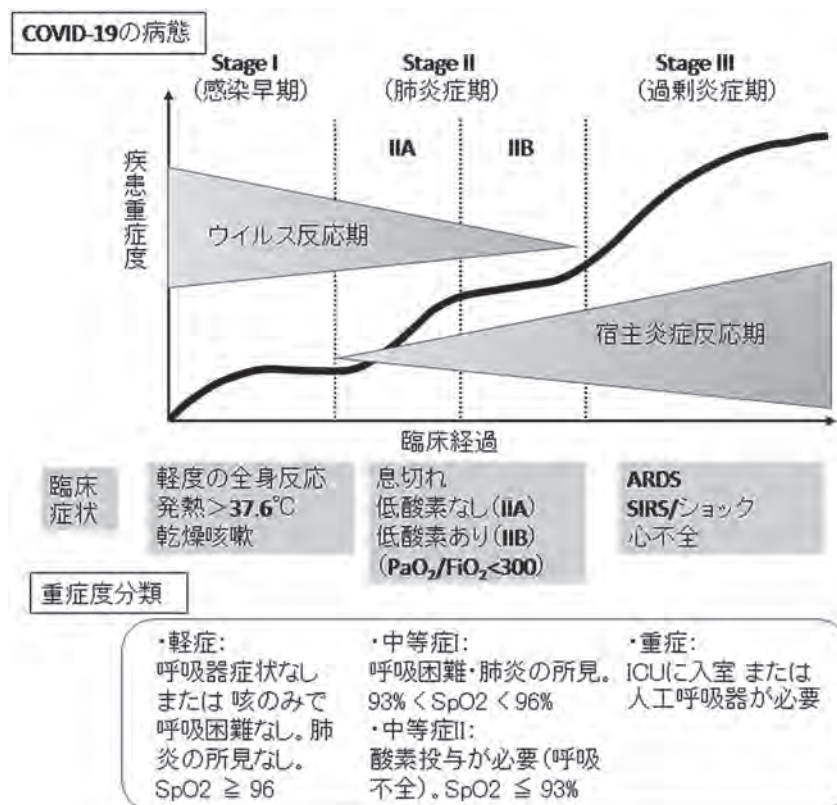


図5 COVID-19の病態<sup>12)</sup>と重症度分類<sup>6)</sup>

重度の患者では、肺における過剰免疫反応（サイトカインストーム）を契機とした全身性の免疫応答が起こり、凝固障害、多臓器不全、様々な血栓の形成が見られ、病態の悪化を引き起こす<sup>12)</sup>。致死率はインフルエンザに比してかなり高い。

### (1) サイトカインストーム

サイトカインストームは、「何らかの原因で、血中サイトカインが過剰に産生され、サイトカインの嵐（ストーム）による致命的病態が誘導された状態」<sup>13)</sup>を指し、一種の免疫の暴走と捉えられている。COVID-19では、患者の多くは無症状から軽症であるが、加齢や基礎疾患のある患者の重症化にはサイトカインストームが関わっているものと考えられている。また、サイトカインストームは、血管炎やがん免疫療法の副作用などで誘導されるケースもある。

現時点における SARS-CoV-2 感染時のサイトカインストーム誘導機序は以下の様に考えられている<sup>13)</sup>（図6）。

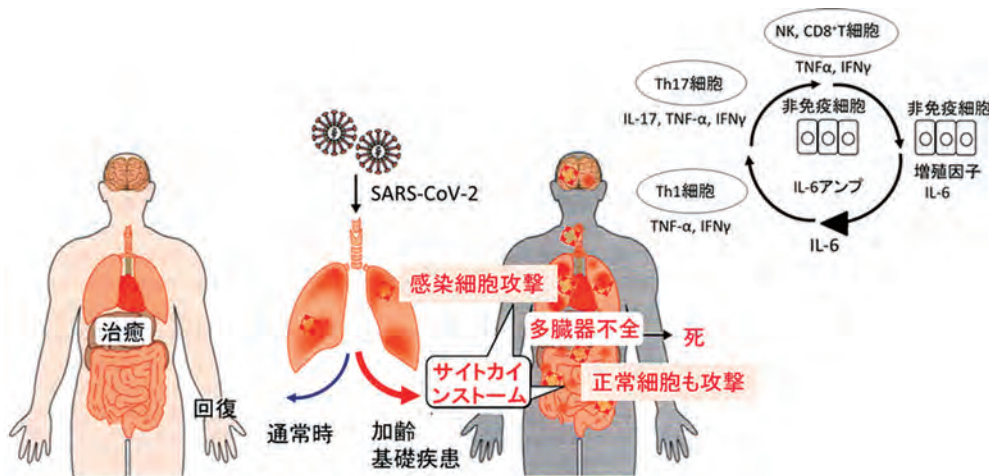


図6 新型コロナウイルス感染症とサイトカインストーム（文献13 一部改変引用）

- ① SARS-CoV-2の肺への感染に伴って局所の自然免疫が活性化し、少し遅れてウイルスに特異的な獲得免疫が活性化する。ヘルパーT細胞の活性化はサイトカインを産生する。
- ② それらサイトカインを受け取る非免疫系細胞、特に肺上皮細胞、血管内皮細胞でのNF- $\kappa$ B経路が過剰に活性化するとIL-6（インターロイキン-6）を含む大量のサイトカイン、ケモカイン、増殖因子産生が相乗的に増加される（IL-6アンブと呼ばれる）。
- ③ この時、SARS-CoV-2がACE2/AT1受容体を介して炎症を強める結果となる。これらの強い炎症反応から産生される大量の液性因子（プロスタグランジン、ケモカイン、サイトカインなど）は、ウイルスの排除に決定的な役割を果たすT細胞の疲弊、アナジー（不応答）を引き起こし、その結果、SARS-CoV-2が肺以外の臓器にも血管内皮細胞を介して感染する。
- ④ こうして炎症反応が拡大し、より大量の液性因子が産生される。液性因子は、血栓誘導を含めて様々な臓器の機能不全をもたらす、致命的となる。特に加齢など老化した線維芽細胞などの非免疫細胞で過剰にIL-6を産生し、サイトカインストームを誘導する。

SARS-CoV-2感染によって誘発されるサイトカインストームに伴い急激に発症するARDS、播種性血管内症候群（DIC）、広範な組織障害が誘発されると非常に重篤な転機をとる。こうしたことから抗IL-6受容体抗体トシリズマブがCOVID-19の重症患者の治療に対する有効性が承認されている。

## 2) 重症化のリスク因子<sup>6)</sup>

### (1) 年齢・基礎疾患

65歳以上の高齢者、慢性閉塞性肺疾患（COPD）や慢性腎臓病、2型糖尿病、高血圧、脂質異常症など

の慢性基礎疾患のある人、妊娠後期、肥満や喫煙習慣のある人などでは重症化しやすい。また、HIV 感染症（特に  $CD4 < 200/\mu L$ ）やステロイドや生物学的製剤などの免疫抑制薬の使用中の基礎疾患を有する者は要注意とされる。

## (2) 小児例の特徴

COVID-19の小児例は、これまで成人例に比べて少なかったが、オミクロン株で増加している。小児例では無症状者／軽症者が多いことが特徴であるが、これらの例においてPCRなどで検出されるウイルスゲノム量は有症者と同様に多く、呼吸由来検体のみならず、便中への排泄も長期間みられる。こうしたことが家庭内感染者の増加につながっていると思われる。小児感染の注意すべき症状として「クループ」と呼ばれる急性喉頭気管支炎が指摘されている。クループでは喉頭から気管支にかけて強い炎症がおこり、のどの痛みと声帯付近の炎症による「犬やオットセイの鳴き声」に似た苦しそうな咳が出るのが特徴である。希に重症化することがある。

欧米ではCOVID-19パンデミックに伴い、20歳以下の感染者の中に複数臓器に強い炎症反応を認める小児多系統炎症性症候群（MIS-C）を発症し、その中に川崎病と類似した症例が報告された。日本では症例報告4例中男児3例で、SARS-CoV-2感染は無症状または軽症に経過した後、平均28日で高熱、下痢、嘔吐、腹痛などの強い消化器症状を呈して発症した。川崎病主要6症状を示す例や発症から数日以内にショックとなり、急性心筋炎と診断された症例もある。

## (3) 妊婦例の特徴

妊婦のCOVID-19への感染率、重症化率や死亡率において同年齢女性と比較して差は認められていない。多くの感染妊婦では、胎盤にSARS-CoV-2の局在が認められても胎盤関門の働きにより母子感染は成立せず、胎児に先天異常を起こすという報告もない。しかし、妊娠後期に感染すると、早産率が高まり、重症化する例も報告されている。

## 3) 合併症

COVID-19では呼吸器障害を主病態としながらも他の器官・臓器にも以下のような多彩な病態をきたすことが報告されている<sup>6)</sup>。このような病変部について病理学的な変化が観察された例や、SARS-CoV-2が検出されたとの報告がある。このような病態がSARS-CoV-2の感染による直接的な組織障害あるいは感染に対する宿主応答の結果生じたのかはさらに明確にされる必要がある。

(1) 呼吸不全：ARDSは重症患者の主な合併症であり、呼吸困難の発症直後に現れることがある。

(2) 心血管系：急性期の不整脈、急性心障害、ショック、心停止のほか症状回復後の心筋炎などが報告されている。

(3) 血栓塞栓症：肺塞栓症、脳梗塞などの血栓塞栓症の発症は、高い致死率との関連が指摘されている。他に心筋梗塞、深部静脈血栓症などの血栓塞栓症も認められ、COVID-19の重症度が高いほど血栓塞栓症の合併率が高い。また、多くはCOVID-19の増悪期に発生するが、回復期に発生することもある。

(4) 炎症性合併症：重症患者では、サイトカイン放出症候群（抗体医薬品の投与により免疫応答が過剰に活性化され、インターロイキンやインターフェロンなど炎症性サイトカインの放出によって引き起こされる症状の総称）に類似した持続的な発熱、炎症マーカーの上昇などを伴う病態を呈することがある。また、ギラン・バレー症候群（発症後5～10日）や、川崎病に類似した多系統炎症症候群も小児で報告されている（上述）。

## 5. 検査

### ① PCR 検査

SARS-CoV-2に特異的なmRNA遺伝子配列を増幅・検査する核酸増幅法にはPCR（polymerase chain reaction）法がよく用いられる。感度が高い。等温核酸増幅（NEAR）法は測定が速い。いずれも保険適用である。PCRによる検体ごとの陽性率は、気管支洗浄液（93%）、痰（72%）、鼻咽頭拭い液（63%）、咽頭拭い液（32%）、便（29%）、血液（1%）、尿（0%）との報告がある<sup>14)</sup>。唾液を検体とした場合、咽頭拭い液と比べて劣る、あるいは発症10日以内では同等との報告がある<sup>15)</sup>。PCR検査の偽陰性率は感染



からの経過日数によっても変わる。感染が強く疑われる場合は、初回陰性であっても繰り返し検査することで陽性が判明する事例も報告されている。

### ②抗原検査

SARS-CoV-2のタンパク質を検出する抗原検査も保険適用であるが、PCR に比べて感度が劣るため、陰性であっても除外診断とすることは出来ず、偽陽性の問題もある。有症状者（発症から9日以内）の確定診断に用いることができる。

### ③抗体検査

保険適応とはなっていないが臨床研究や自由診療として行われている。SARS-CoV-2のIgM, IgG抗体は発症から3週間経過後ほとんどの患者で検出される。抗体陽性は、過去に感染したことを意味するものであり、現在感染していることを意味するものではない。確定診断のための検査には指定されていない。SARS-CoV-2の抗体は発症から数か月で減衰し、陰性転化する可能性がある。

## 6. 分類と届け出

感染症法では、危険度に応じて感染症を1～5類に分類している。COVID-19は、当初は「指定感染症」に位置づけられ、結核などと同様に入院勧告や就業制限など厳格な措置がとれる「2類相当」とされた。その後、無症状者の存在など、すべてが入院対象となる2類相当では対応しきれず、インフルエンザの5類に当てはめるのも難しいことから、2021年1月に「新型インフルエンザ等感染症」に位置づけられた。その結果、診断した医師は最寄りの保健所に届ける、患者に対し感染症指定医療機関などへ入院勧告・措置など、2類に近い措置がとられている。しかし、オミクロン株の急激な感染拡大により国内感染者数は1日20万人台に達した（過去最多260,927人/8月19日、2022年）ことにより、このような措置を続けるのが困難な状況となり、自治体の判断で、症状が軽く重症化リスクの低い人は、抗原定性検査キットで自ら検査し、医療機関で検査や受診することなく自宅で療養する「自主療養」が行われている。

## 7. 治療方法の概要と今後の展望

### 1) 治療方法

抗ウイルス薬、抗炎症薬（ステロイド薬）、抗体カクテル療法、血清抗体、分子標的薬、抗凝固薬、線溶制御薬など承認されたもの、開発中のものが多数あり、推奨される治療法は刻々と変化している。これらは「COVID-19に対する薬物療法の考え方 第13.1版」（日本感染症学会、2022.2）<sup>16)</sup> や「COVID-19薬物療法に関するRapid/Living recommendations」改訂第3.1版（2021年3月（日本救急医学会/日本集中治療医学会）<sup>17)</sup> に随時公開されているので参照されたい。現在まで認可されている治療薬は次の通りである。重症度分類（図5）に従ったこれら薬物の重症度別マネジメントは図7に示した。

### 2) 抗ウイルス薬

#### (1) レムデシビル（ベクルリー）

レムデシビル（ギリアド・サイエンシズ）はプロドラッグであり、細胞内でリン酸化され、抗ウイルス活性を有する核酸アナログとなり、ポリメラーゼを阻害してRNA合成を抑制することでウイルスの増殖を抑制する。エボラ出血熱の治療薬として開発されていた抗ウイルス薬である。重症化していない酸素要求性のある患者には有効性が期待できる。なお、2022年3月に酸素投与を必要としない重症化リスク因子を有する患者も投与対象に加えられた。

#### (2) カシリビマブ/イムデビマブ（ロナプリーブ）

中和抗体カシリビマブ/イムデビマブ（中外）は、2つの中和抗体を組み合わせる抗体カクテルで、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質の受容体結合ドメインに対するモノクローナル抗体である。SARS-CoV-2表面のスパイクタンパク質に結合し、抗ウイルス作用を発揮する。同薬の投与対象となるのは、重症化リスク因子を持つ軽症・中等症の患者および濃厚接触者と無症状感染者に対する発症抑制のための投与も承認された。ただし、現在、国内でも感染者が増加しているオミクロン株では中和活性が低下することが報告されており、厚生労働省はオミクロン株への感染が明らかな患者やその可能性が高い患



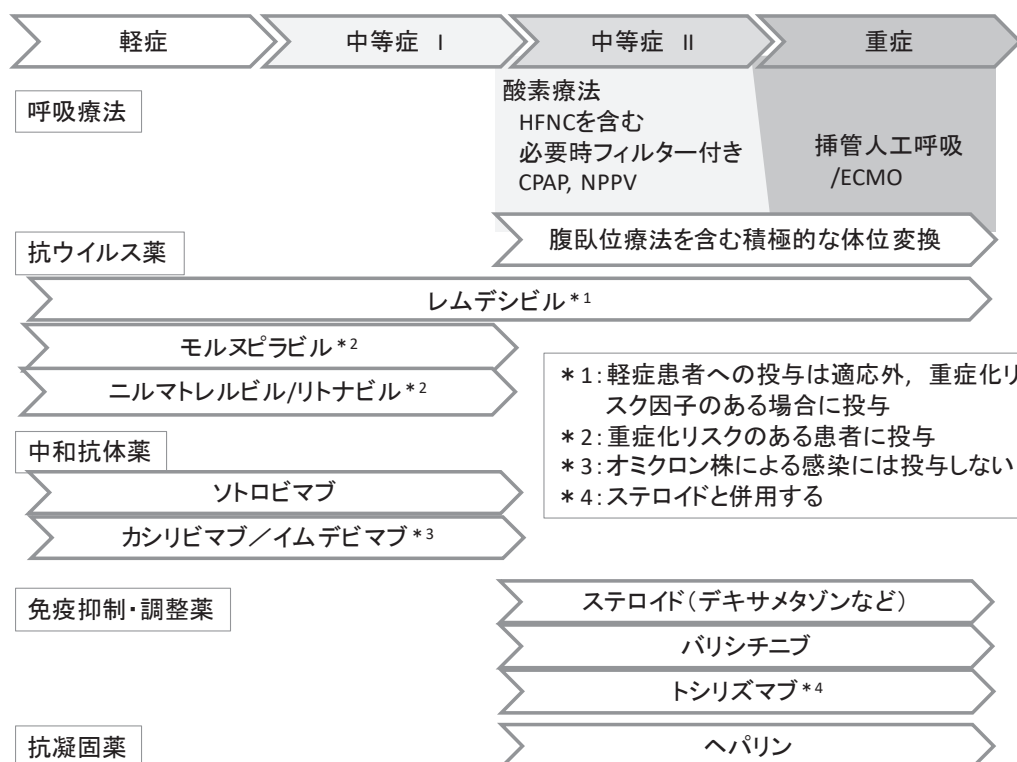


図7 重症度別マネジメントのまとめ（文献6引用）

者にはカシリビマブ/イムデビマブの投与は推奨されないとしている<sup>11)</sup>。

### (3) ソトロビマブ（ゼビュディ）

ソトロビマブはSARSを発症した患者から得られた抗体をもとにした遺伝子組み換えモノクローナル抗体で、SARS-CoV-2を含むベータコロナウイルス属サルベコウイルス亜族に対して抗ウイルス効果を現す中和抗体である。英グラクソ・スミスクライン（GSK）と米ビル・バイオテクノロジーズが共同開発したもので、重症化リスクの高い軽症・中等症の患者が対象となる。

オミクロン株（B.1.1.529/BA.2系統）については本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、他の治療薬が使用できない場合に本剤の使用を検討することとしている。

### (4) モルヌピラビル（ラゲブリオ）

モルヌピラビルは2021年12月に特例承認された初の経口投与薬（メルク社）である。リボヌクレオシドアナログで、RdRpを阻害してウイルスの増殖を抑制する効果がある。モルヌピラビルの投与対象となるのは、重症化リスク因子を持つ軽症から中等症の患者。経口抗ウイルス薬で、1回4カプセルを1日2回、5日間投与することにより入院や死亡のリスクがプラセボに比べて軽減する。

### (5) ニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッドパック）

パキロビッドパックは、ファイザー社が新型コロナウイルス向けに開発した抗ウイルス薬の「ニルマトレルビル」とエイズの治療に使う既存薬で抗ウイルス薬の効果を増強させる「リトナビル」を組み合わせた経口薬の商品名で、2022年2月に特例承認された。ニルマトレルビルはSARS-CoV-2から複製されたポリタンパク質を切断する酵素メインプロテアーゼを阻害し、ウイルスの増殖を抑える。リトナビルは、ニルマトレルビルの代謝を抑制し、体内濃度を維持する目的で併用される。リトナビルは薬物代謝酵素CYP3Aに強い親和性を有し、CYP3Aで代謝される他の薬物の代謝を競合阻害して血中の度を高めるので、併用できない薬剤が多くあるので注意が必要である。

### 3) 免疫・炎症反応抑制薬

#### (1) デキサメタゾン（リメタゾン）

デキサメタゾン（田辺・三菱）は重症感染症や間質性肺炎などの治療薬として承認されている。英国で行われた大規模臨床研究で重症患者の死亡を減少させたと報告されており、標準的な治療法の1つとなっている。

#### (2) バリシチニブ（オルミエント）

ARDS など急性呼吸障害の発症にサイトカインストームの関与が注目されている。COVID-19は重症化すると、サイトカインストームと呼ばれる過剰な免疫反応により重篤な臓器障害を起こすことが知られている（図6）。サイトカインの情報伝達系 JAK（ヤヌスキナーゼ）を阻害するバリシチニブ（日本イーライリリー）は免疫異常による炎症を抑える作用を持ち、日本ではレムデシビルと併用して中等症から重症の患者を対象に特例承認された。

#### (3) トシリズマブ（アクテムラ）

抗 IL-6 受容体抗体 トシリズマブ（中外製薬）は、大杉義征博士（中外製薬）と岸本忠三博士（大阪大学）らによって国内初の抗体医薬として開発された。サイトカインの一種である IL-6 の作用を阻害することで免疫・炎症反応を抑える薬物で、関節リウマチやキャスルマン病の治療薬として用いられている。COVID-19 に対しては、サイトカインストームの中心的役割を担うとされる IL-6 による免疫異常を抑制し、ステロイド薬との併用で重症患者の症状を改善する薬剤として有効性の検証が進められ、米国では21年6月に緊急使用許可を取得し、欧州では同年12月に承認され、2022年1月に日本においても COVID-19 に対する適応が追加された。

### 4) その他の治療薬

我が国における治療開発戦略も活発に行われている。塩野義製薬が軽症者用経口薬の承認申請を行っている新薬は、パキロビッドパックと同様に、メインプロテアーゼを抑制し、ウイルスの増殖を抑えるとしてされる。近年、メインプロテアーゼを標的とした創薬が注目されており、スーパーコンピュータ「富岳」を用いて分子動力計算を行うことで、既存の医薬品2,000種類の中からメインプロテアーゼに高い親和性を示す治療薬候補を検索・同定されている。また、ヒト iPS 由来心筋細胞を用いて、ある種の抗うつ薬がスパイクタンパク質-ACE2相互作用を抑制するなど、このようなドラッグリポジショニングアプローチから既存治療薬の転用が期待される。

ウイルスの細胞内への侵入を阻止する可能性があるとして期待されていたタンパク分解酵素阻害薬ナファモスタット（小林化工）と同カモスタット（共和薬品）は、いずれも開発が中止された。抗インフルエンザウイルス薬として承認されているファビピラビル（アビガン）（富士フィルム富山化学）もレムデシビルと同様、RdRp の基質として取り込まれ RNA 合成を阻害するので、COVID-19 治療薬として期待されたが、現在まで治療薬として承認には至っていない。疥癬などの治療薬として承認されている駆虫薬イベルメクチン（MSD）や HIV 感染症治療薬として承認されているネルフィナビル（日本たばこ産業）の治験が行われている。エリトラン（エーザイ）は、サイトカイン産生の最上流に位置する TLR4（Toll 様受容体 4）の活性化を阻害する薬剤で、サイトカインストームの抑制を目指している。その他様々な薬物の開発が世界で手がけられており、さらに有効な薬物が登場することが期待される。

### 5) ワクチンの開発

#### (1) ワクチンの種類

これまでワクチンと言えば不活性化ワクチン（B型肝炎ワクチンやインフルエンザワクチンなど）あるいは病原体を弱毒化した生ワクチン（BCG ワクチンや MR（麻疹・風疹混合）ワクチン）などが主流であるが、今回 SARS-CoV-2 のワクチンはこれらとは異なり、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする遺伝子（mRNA）を利用したワクチンである。

ファイザー（米）、ビオンテック（ドイツ）、モデルナ（米）のワクチンは、遺伝子ワクチンで、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の全長をコードする mRNA を脂質膜ナノ粒子に封じ込めた製剤である。

アストラゼネカ（英）、オックスフォード大（英）、ジョンソン・アンド・ジョンソン（米）の開発したワクチンは、不活性化したアデノウイルスの遺伝子の中に SARS-CoV-19 のスパイクタンパク質の mRNA を組み込んだウイルスベクターワクチンである。

アデノウイルスベクターは細胞侵入効率が良いが、アデノウイルス自体に対する抗体もできるので、2 回投与すると 1 回目の投与でできたアデノウイルス抗体によりアデノウイルスが細胞に入る前に中和されてしまう。従ってアデノウイルスワクチンは 1 回接種で完了する。このワクチンは保管温度など扱いが容易である。国内ではファイザー、モデルナ、アストラゼネカ社製の 3 種類が使用されている。ジョンソン・アンド・ジョンソン社ワクチンも薬事承認された。

## (2) COVID-19 mRNA ワクチンが働くしくみ (図8)

- ① SARS-CoV-2 の遺伝子の中のスパイクタンパク質をコードする mRNA を作成する。容易に大量生産することができる。
- ② mRNA は壊れやすいので保護する脂質シェルで包んだものがワクチンである。常温ではすぐ壊れるので -70℃ で保存する必要がある。なお、我が国では、急速に凍結乾燥する技術が開発され、粉末ワクチンの製造方法が開発されている。保存・運搬が容易なので 2 年後の実用化を目指している。
- ③ このワクチンを接種すると体内でヒト細胞と融合し、mRNA を細胞内に放出する。このとき RNA センサーがはたらき炎症反応が起きる。カタリン・カリコ氏（独ビオンテック社）、ドリユー・ワイスマン氏（ペンシルベニア大）は mRNA に修飾ウリジンを施すことにより炎症反応を回避する技術を開発（ブレイクスルー賞受賞）していた。この技術により驚異的なスピードで新型コロナワクチンが実用化された。
- ④ 細胞内のリボソームでは mRNA のコードを読み、アミノ酸鎖を編み、スパイクタンパク質を生成する。
- ⑤ ヒト細胞膜に発現したスパイクタンパク質は、樹状細胞などの抗原提示細胞に認識され、情報をヘルパー T 細胞に伝える。T 細胞は B 細胞と情報を確認すると B 細胞を形質細胞へと変換させ抗体を産生する。この抗体産生機構は免疫系細胞に記憶されて残る。
- ⑥ 細胞内 mRNA はやがて分解されてスパイクタンパク質も消失する。
- ⑦ SARS-CoV-2 が侵入してくると、ワクチン接種により産生された抗体が直ちにこのウイルスを中和する。さらに、記憶された免疫系が発動して直ちに大量の抗体を産生してウイルスを攻撃する。

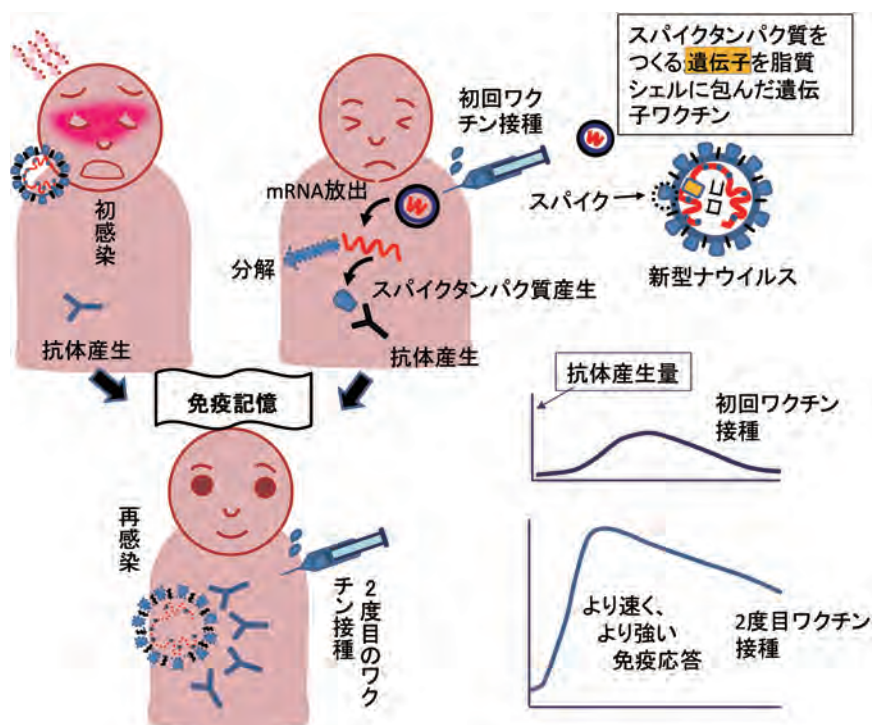


図8 遺伝子ワクチンのはたらき仕組み



本剤を投与することにより SARS-CoV-2 による感染症の発症・重症化が予防できると考えられている。

### (3) 組換えタンパクワクチン

組換えタンパクワクチン（ノババックス社製）は、ウイルス表面のスパイクタンパク質だけを人工合成したもので、接種した時に免疫の仕組みを刺激するためにアジュバントが含まれる。mRNA ワクチンと同等の高い効果がみられ、遺伝子ワクチンでアレルギー反応が起こる人にも使用できる。国内で4種類目となる。2～8℃で保存可能で、国内で生産できるので安定した供給が期待できる。

国内では、塩野義製薬が同様の組み換えタンパクワクチンを開発中である。その他 KM ビオロシクス（不活性化ワクチン）、第一三共（RNA ワクチン）、アンジェス（DNA ワクチン）などが開発中である。

今後新たな変異株が出現したときに、ワクチンによって効果が異なってくる可能性があるため、多種類のワクチンを確保しておくことが危機管理の上で必要なことである。

### (4) ワクチン接種後の有効期間

我が国では、ファイザー社のワクチンは1回目接種から3週間後に2回目接種を行い、さらに8ヶ月後に3回目をするという方針だったが、新たな変異体オミクロン株の感染急拡大を受けて2回目接種から6か月経過した時点で3回目の接種をうけることを可能とした。SARS-CoV-2の抗体は発症から数か月で陰性転化する可能性があり、一度感染した者が再感染した事例もみられている。

インフルエンザワクチン有効期間はおよそ5～6か月とされているが、この期間を過ぎても完全にワクチンの効果がなくなるわけではなく、抗原の侵入に対して免疫記憶システムにより免疫応答が惹起される。インフルエンザ感染症のように季節性がなく、1年中感染症がみられる COVID-19 の場合は、ワクチン接種はどのように対応していけば良いのか、今後の大きな課題である。

### (5) ワクチンの副反応

遺伝子ワクチンでは37.5度以上の発熱、倦怠感、頭痛といった大きな副反応や注射部位の痛み、筋肉や関節の痛み、悪寒、下痢の症状があるが、大部分は接種の翌日をピークに発現し、数日以内に回復する。1回目に比べて2回目の接種後の方発現頻度が高いことがみられている。3回目摂取後の副反応は2回目摂取後にみられたよりやや軽度との報告がある。組換えタンパクワクチンでも同様の副反応が生じる。

重大な副作用にアレルギー反応がある。mRNA ワクチンでは、シェルに含まれるポリエチレングリコール（PEG）が原因となり、まれにアナフィラキシーを起こすことがある。アナフィラキシーの90%以上は接種から30分以内に起こるので、花粉症やアレルギーの既往歴のある方は接種後会場にとどまるよう勧められている。

その他、SARS-CoV-2のワクチンの接種後に血栓などが確認された症例や接種後に生じるまれな副反応として血小板減少症を伴う血栓症（thrombosis with thrombocytopenia syndrome: TTS）があり、特にアデノウイルスベクターワクチンで注意が喚起されている<sup>18)</sup>。たとえば、脳静脈洞血栓症（CVST）は、脳から血液が出ていく静脈洞と呼ばれる部位に血栓ができることで発症し、脳卒中やその他の脳障害を引き起こす。血液検査では血小板減少、Dダイマー高値、血小板第4因子抗体を認める<sup>9)</sup>。また、心筋炎や心膜炎も報告されているので、これらの副反応や他の症状を注意深く見ていく必要がある。ワクチン接種後に感染したときに重症化するという有害事象は、COVID-19に関して報告はない。

## 8. 新型コロナウイルス感染症後遺症（Long COVID）について

患者によっては、COVID-19の症状が遷延したり、新たに症状が出現する場合がある。呼吸症状（咳、喀痰、息切れ、胸痛）、精神・神経症状（記憶障害、集中力低下、不眠、頭痛、抑うつ）、全身症状（倦怠感、関節痛、筋肉痛）、その他の症状（嗅覚障害、味覚障害、動悸、下痢、腹痛）などであるが、COVID-19との因果関係は明確ではない。

スパイクタンパク質やTMPRSS2が血管内皮細胞に発現することから SARS-CoV-2の血管内皮への感染・血管障害・血栓形成による血流障害が種々の組織に不可逆的な変化をきたし、後遺症につながる可能性がある。一部の患者でみられる「しもやけ」様皮膚炎の原因をなしているかもしれない<sup>9)</sup>。



## 9. 今後の展望

SARS-CoV-2は感染力が強いのが特徴であるので、SARS-CoV-2の抗体は発症から数か月で陰性転化する可能性があり、一度感染した者が再感染した事例も報告されている。従ってワクチンだけで封じ込めるには難しく、社会活動の制限が必要となるが、国際間にいつまでもそうした状況を作り出すのは難しい。またワクチンも安全性と有効期間など課題がある。現在、軽症～中等症の重症化を防ぐ治療薬の開発が急ピッチで進んでおり、重症者の致死率を下げる治療法が開発が期待される。インフルエンザウイルスは季節性がある（冬場に多いが夏場に少ない）ので、年1回の投与で良いのと、鼻粘膜接種（欧米では実施されているが日本ではまだ認可されていない）により粘膜免疫を誘導することにより感染そのものを防止できることや作用機序の異なった抗インフルエンザウイルス薬が利用できる点、ある程度インフルエンザウイルスと共存する社会が出来ている。SARS-CoV-2は完全に排除することが出来ない以上、どのような共存社会を形成するか、時間をかけて実現していくことになるであろう。

## ■ ウイルス感染症患者の看護のポイント

### 1. インフルエンザおよび COVID-19患者の看護のポイント

インフルエンザウイルスおよび SARS-CoV-19は、飛沫感染が主たる感染経路とされている。飛沫感染は、咳やくしゃみ、会話によって飛び散った飛沫に含まれる病原体を近くにいる人が吸い込むことで感染することである。飛沫は、水分を含み重いため届く範囲は1～2m程度と言われている。飛沫感染予防策は、患者を個室に収容または患者同士のベッド間隔を2m以上離す、患者同士の間にカーテン等の障壁を設置するなど、病室ドアは常時開けておいてもよい。感染者と来訪者との距離を最低1m以上保つ。患者に近寄る際にはサージカルマスクを着用するである。この度とりざたされているエアゾル感染は、ミクロ飛沫内にウイルスが含まれていて、空気中に漂うこの微粒子を介して感染することを指している。通常エアゾルは乾燥して飛沫核となるとインフルエンザや新型コロナウイルスは乾燥に弱く、感染力が低下する。結核、麻疹、水ぼうそう等の菌は乾燥に強いので空気感染する。密閉・密集の室内では湿度も高く、エアゾルは長時間漂うので、COVID-19のクラスター発生の一因とみなされている。COVID-19では、汚染されたマスクに触れた手から感染する接触感染もあり得る。

厚生労働省「COVID-19 診療の手引き」<sup>6)</sup>ではCOVID-19（疑い患者で検体採取などの手技を行う場合を含む）の診療ケアにあたる医療スタッフは、接触予防策および飛沫予防として、ゴーグルまたはフェイスシールド、マスク、手袋、長袖ガウン、帽子などを着用する。病室は陰圧室である必要はないが十分換気した個室が望ましい。気道吸引や気管挿管などエアロゾルが発生しやすい場面においてはN95マスクの着用が推奨される。検査などのための患者移動は最小限とし、患者が病室外に出る場合はサージカルマスクを着けてもらうとされている。

日常生活においても、感染症予防のために必要なのは感染経路の遮断・病原体の排除・免疫力の向上である。正しい予防対策を講じることで発症するリスクを大幅に軽減し、また、感染症にかかったとき、周囲の人に感染を拡げないための対処である。以下のように纏められる。

①ソーシャルディスタンスをとること、他人に移さないようにする咳エチケット・マスクは飛沫感染予防、手洗い・手指消毒や病原体に適した消毒（アルコール、次亜塩素酸ナトリウム）の習慣は接触感染予防、適度な換気、湿度の維持、密閉、密集、密接（3密）の回避は空気感染予防で大事である。

②ストレスの軽減、生活リズムやバランスよい食生活を整えて感染症にかかりにくい免疫力を作っていくことも大切である。

①ワクチンの接種は感染者の減少、重症化の軽減に有効であることが確認されている。

## 引用文献

- 1) 土肥敏博, 森田克也, 前信由美, 岡本陽子, 松原智美, 武智朋子: 看護師さんもおきたい話題の疾患・治療薬—肝炎ウイルス感染症とくすり. 看護統合研究 23: 17-32, 2021.

- 2) インフルエンザ, 福本陽平他監修 薬がみえる, 東京: MEDIC MEDIA. Vol3, p.290-293 2016.
- 3) 平成12年度厚生科学研究 インフルエンザ臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究班 (厚生省インフルエンザ脳炎・脳症研究班-PMDA. <https://www.pmda.go.jp>).
- 4) インフルエンザとは. NIID 国立感染症研究所情報センター.  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/219-about-flu.html> 2022/03/07.
- 5) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W: A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med*, 382 : 727-733, 2020.
- 6) 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き・第7.0版 (2022年 2月22日).  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000904149.pdf>
- 7) 新型コロナウイルス世界の感染状況 厚生労働省検疫所 FORTH  
[https://www.forth.go.jp/topics/20220418\\_00001.html](https://www.forth.go.jp/topics/20220418_00001.html)
- 8) 古山裕規, 東浦彰史, 丁 丹, 飯笹 久, 坂口剛正: 新型コロナウイルスの特徴, 感染様式耳鼻頭頸 93 : 102-107, 2021.
- 9) 増田道明: 新型コロナウイルスのウイルス学的特徴. モダンメディア 66 : 313-320 v 2020.
- 10) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S : SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181 : 271-280, e8, 2020.
- 11) 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き・第6.2版 (2022年 1月).  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000888608.pdf>
- 12) 海老澤 馨, 岩田健太郎: 重症度に応じた治療方法の概要と今後の展望. 耳鼻頭頸 93 : 112-116, 2021.
- 13) 村上正晃: 免疫の暴走「サイトカインストーム」を暴く. 実験医学39 : 494-498, 2021.
- 14) Wang W., Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W.: Detection of SARS-CoV-2 in different type of clinical specimens. *JAMA* 323 : 1843-1844, 2020.
- 15) Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson AD : Saliva as a noninvasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*, 58: e00776-20, 2020.
- 16) COVID-19に対する薬物治療の考え方 第13.1版 (2022年 2月18日) - Kansensho [https://www.kansensho.or.jp/covid19\\_drug\\_220218PDF](https://www.kansensho.or.jp/covid19_drug_220218PDF)
- 17) COVID-19薬物療法に関する Rapid/Living recommendations 改訂第3.1版 (2021年 3月30日).  
<https://www.jsicm.org/news/news210507.html>
- 18) COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第3版 2021年10月 (日本脳卒中学会, 日本血栓止血学会)  
[https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20211117\\_tts.pdf](https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20211117_tts.pdf)