

# 緊急寄稿(1)新型コロナウイルス感染症(COVID-19) のウイルス学的特徴と感染様式の考察(白木公康)



No.5004 (2020 年 03 月 21 日発行) P.30

白木公康 (千里金蘭大学副学長, 富山大学名誉教授(医学部))

木場隼人 (金沢大学附属病院呼吸器内科)

登録日: 2020-03-18

しらき きみやす: 1977 年阪大卒。2013 年富山大学医学部学科長, 2019 年 4 月から現職。専門は臨床ウイルス学。新型コロナウイルス感染症の治療薬の候補に挙げられている抗インフルエンザウイルス薬ファビピラビル(商品名: アビガン)を開発

## 1. コロナウイルスの特徴

コロナウイルスはエンベロープを有するので, エタノールや有機溶媒で容易に感染性がなくなる(不活化できる)。RNA ウィルスの中で最大のゲノム(遺伝子)を有しており, プラス鎖一本鎖の RNA を遺伝子とする。その長さは約 30kb (3 万個の塩基)である。

ヒトに感染するコロナウイルスには, 「ヒト呼吸器コロナウイルス」(229E, OC43, NL63, HKU-1), 2002 年に発生した「重症急性呼吸器症候群(SARS)コロナウイルス」, 2012 年に発生した「中東呼吸器症候群(MERS)コロナウイルス」, そして今回の「新型コロナウイルス」があり, 新型と SARS は, アンジオテンシン変換酵素 2 をレセプターとして感染する。

ウィルスの遺伝子の安定性を決める RNA 合成酵素に関して, インフルエンザ・C 型肝炎・HIV のウィルスは遺伝子変異を起こしやすいが, コロナウイルスは RNA ウィルスでは例外的に変異を起こしにくい。コロナウイルスは校正機能を有する酵素を持つので, 変異が起きても, それを除去して正しく遺伝子を複製する。そのため, C 型肝炎やインフルエンザに有効な抗ウィルス薬リバビリンは, RNA に取り込まれても校正酵素で削除されるため, コロナウイルスに有効ではない。しかし, ウィルスの校正機能をなくすとリバビリンは遺伝子に取り込まれ, 変異を誘導し, 感染性ウィルスができなくなり(lethal mutagenesis), 抗ウィルス活性を示す。

新型コロナウイルスの 103 株の遺伝子を比較した結果, 2 万 8144 番目の塩基の違いによってアミノ酸をセリン(S 型)とロイシン(L 型)に分けると, L 型は中国・武漢で, 1 月 7 日以前の分離株の約 96%であった。S 型は武漢以外で, 1 月 7 日以降の分離株では約 38%を占めていた。そのことから, L 型は S 型より aggressive と報告されている<sup>1)</sup>。両者は, 約 1 万個の特定部位のアミノ酸の 1 つの違いなので, 免疫学的に違うウィルスではなく, 2 回かかるとは思われないが, ウィルスの病原性や広がりの研究には重要と思われる。

---

## 2. コロナウイルスの増殖

---

インフルエンザウイルスは、感染して6時間で増殖を終えて、 $10^8$ /mL程度の感染性ウイルスを産生する。SARSコロナウイルスは、6時間程度で増殖し、 $10^{5\sim6}$ /mL程度のウイルスを産生する<sup>2)</sup>。したがって、気道上皮細胞からのコロナウイルス放出はインフルエンザの約100分の1程度と推測できる。

---

## 3. ウイルスの感染能力の安定性

---

飛沫感染は2m離れると感染しないとされている。オープンエアでは、2mまで到達する前に、種々の大きさのaerosol(エアロゾル、微小な空気中で浮遊できる粒子)は乾燥する。60～100 $\mu$ mの大きな粒子でさえ、乾燥して飛沫核になり、インフルエンザウイルスを含む多くのウイルスは乾燥して感染性を失う<sup>3)</sup>。したがって、コロナウイルスはインフルエンザ同様、エアロゾルが乾燥する距離である2m離れたら感染しないと思われる。しかし、湿気のある密室では空中に浮遊するエアロゾル中のウイルスは乾燥を免れるため、驚くことに、秒単位から1分ではなく、数分から30分程度、感染性を保持する<sup>4)～6)</sup>。

インフルエンザウイルスの感染能力(ウイルス力価)は、点鼻による鼻腔への感染では、127～320TCID<sub>50</sub>で、それに比べてエアロゾルでは0.6～3TCID<sub>50</sub>と約100分の1のウイルス力価で感染する<sup>7)～10)</sup>。5～10 $\mu$ mのエアロゾル(飛沫と呼ばれる)は30mの落下に17～62分を要し、沈着部位は鼻腔や上気道である。一方、2～3 $\mu$ m(飛沫核)は落下せず、吸入時には肺胞に達する。このように、エアロゾルは大きさによって上気道や肺胞の標的細胞に達する。インフルエンザウイルスでは、通常の呼吸の87%を占める1 $\mu$ mのエアロゾルも感染性を有し気道で感染する<sup>11)</sup>。注意すべき点は、湿気の高い密室では2m離れていても、くしゃみや咳だけでなく、呼吸に含まれる1 $\mu$ m程度のエアロゾルさえ感染性を保持して浮遊し、吸気によって上気道または下気道で感染するという点である。

密室におけるインフルエンザの集団感染例としては、空調が3時間停止した飛行機内で、1名の患者から37名に感染している<sup>12)</sup>。多くの人が密集し呼吸のエアロゾルが乾燥しない空間では、感染者がいると感染は避けがたく、多数の感染者が発生する。

点鼻では感受性細胞に到達できるウイルスに限られるが、エアロゾルの噴霧は上気道・下気道の上皮細胞に直接感染するため、100倍以上効率よく感染できると思われる。一方、物を介する感染(fomite transmission)では、さらに多くのウイルスが必要と思われる。

このように、感染する場所と、感染が「上気道」あるいは「下気道」のどちらから始まるかが、ウイルスの検出部位(鼻咽頭拭い液か喀痰)と検出までの時間や感染病態に影響を与えていると思われる。

また、2009年の新型インフルエンザ流行の際に医学部生の感染機会を調べた研究によると、多くが「カラオケ」であった。このように、単に密室を避けるのではなく、湿気が多い空間・密室で



は換気や除湿を心がけ、飛沫が乾燥しやすい環境として、人と人の距離を2m 保持することで、感染の回避は可能と思われる。

#### 4. 湿度と気道の乾燥, エアロゾルの乾燥

前項で密室の湿度とウイルスの感染性について記載したが、以下の誤解は避けて頂きたい。気温 5 度と 30 度の湿度 50%では、空気中の水分量はそれぞれ、 $3.4\text{mg/L}$ と  $15.2\text{mg/L}$ である。一方、肺胞は、37 度の湿度 100%で  $43.9\text{mg/L}$ あるので、1 回の呼吸量(500 mL)では、外気を吸って肺胞に至るまでに、冬は鼻腔・気道の水分を約 20mg 奪い、夏は約 14mg を奪う。つまり、冬は夏に比べ、1 回あたり 6mg の水分を余分に奪うため、冬は気道が乾燥しやすい。したがって、マスクの使用は吸気の湿度を保ち、気道粘膜の乾燥を防ぎ、繊毛運動の保持には有用であると思われる。

このように、部屋の加湿は気道には優しいが、呼気や咳・くしゃみにより生じたエアロゾル中のウイルスの乾燥を妨げ、感染性を保持しやすいことになるため、湿度を上げすぎないことに留意するべきであると思う。

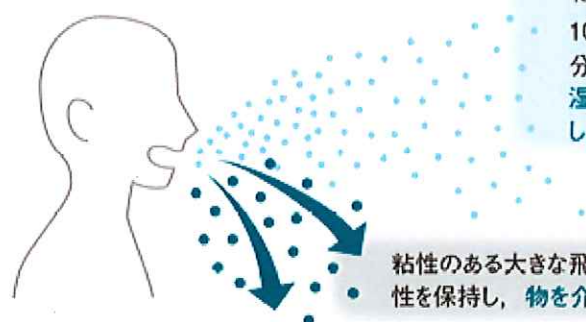
#### 5. COVID-19 の感染様式

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の感染様式は、従来のヒト呼吸器コロナウイルスの感染様式(物を介する感染)とインフルエンザ的感染様式(飛沫感染)が考えられる(図 1)。

##### 飛沫感染

粘性のない1以下 $\sim 100\mu\text{m}$ のエアロゾルとして排出

- ・呼気では $1\mu\text{m}$ 未満のエアロゾルが多い
- ・咳、くしゃみは $1\sim 100\mu\text{m}$ のエアロゾル



10 $\sim 100\mu\text{m}$ のエアロゾルは乱反射して白く見えるが、乾燥して $5\mu\text{m}$ になると乱反射なく透明となる  
100 $\mu\text{m}$ までのエアロゾルは2mあるいは落下までに水分が蒸発し乾燥して感染性を失う  
湿度が高いと、乾燥しないで感染性を保持して浮遊し、気道で感染する

粘性のある大きな飛沫は落下して外側が乾燥しても、内部のウイルスは感染性を保持し、物を介する感染 (fomite transmission) の感染源となる

##### 空気感染

咳やくしゃみで放出されたエアロゾル(飛沫および飛沫核粒子)は乾燥して、 $5\mu\text{m}$ 以下の飛沫核粒子として空気中に漂う。麻疹・水痘・結核・痘瘡のウイルスは、飛沫核となっても感染性を保持して、眼・鼻・上下気道で感染する

図1 飛沫感染・物を介する感染 (fomite transmission) ・空気感染

ヒト呼吸器コロナウイルスの潜伏期間は3日で、鼻汁の多い、ティッシュの山ができるような鼻かぜを生じる。この感染様式は、くしゃみで感染するというより、ティッシュで鼻をかむ際に鼻を触った手がウイルスで汚染され、その手でドアノブなどの物を触り、そこに付着したウイルスが物を介して別の人の手にうつり、その手を顔面にもっていくことで感染(fomite transmission)が成立する。物の上でどれぐらい感染性が保持されるかについては、従来3時間程度と言われてきたが、中国 SARS 対策委員会では、プラスチックなどの表面で3日程度、痰や糞便では5日、尿中で10日としている。確かに、江戸時代にインドネシアから種痘を持ち込む際に、水溶液等種々を試したところ、瘡蓋のみが感染性を保持して持ち込むことができた。このように、鼻汁や気道粘膜からの分泌物など粘性のある生体成分に包まれた状態では、表面が乾燥しても内部のウイルスの乾燥は限られ、感染性は安定しているようである。

SARS が香港のホテルで集団発生した事例では、感染者が宿泊した部屋で使用した雑巾で、同じ階の各部屋を掃除したとされる。その階では、掃除された部屋内に付着していたウイルスで物を介した感染(fomite transmission)が起こり、感染が各国の宿泊者に拡大したとされる。このようにSARSコロナウイルスでは、間質性肺炎から気道に出たウイルスが咳などにより放出されただけでなく、感染者から出た咳や痰、下痢便など、ウイルス量が多い排泄物が付着した物が、見かけ上乾燥していても感染源となった。COVID-19 も、物を介する感染を防ぐためには、「顔に手をもっていない(特に鏡の前で無意識に顔面や毛髪を触ることに注意)」「手の消毒や手洗い」が重要と思われる。

インフルエンザと同様の飛沫感染については、先に述べたように、咳やくしゃみの飛沫だけでなく、呼気の87%を占める1 $\mu$ m以下のエアロゾルも感染性を有すると考えられる<sup>12)</sup>が、コロナウイルスは、細胞中で産生されるウイルス量がインフルエンザウイルスの約100分の1であることから、インフルエンザほど感染能力は強くないと推定される。

---

## 6. ヒトへの実験的ウイルス感染よりわかること

---

ヒトに対するウイルス感染の実験により、「感染後いつ発症するか?」「いつまでウイルス排泄が続くか?」「再感染はいつごろか?」が推測できる。インフルエンザは、早ければ18時間で発症し、約2日でウイルス量は最高に達し、発熱、頭痛、筋肉痛は、上気道症状より早く回復する。抗体保有状況により34.9%が発症する<sup>13)</sup>。ウイルス排出は約1週間続き、人によっては20日観察されている<sup>14)</sup>。感染性ウイルスは主要症状消退後にも認められる。鼻かぜ(コロナウイルスとライノウイルス)は、感染3日後に発症し、ライノウイルスは3週間、コロナウイルス感染動物では約1カ月程度ウイルスが検出される。

PCR法は分離による感染性ウイルスの検出より、約100~1000倍感度が良いので、主要症状消退後のウイルスの検出は、感染性と相関しない。そして、PCR法では、回復期には陽性陰性を繰り返し、徐々にウイルスは消えていく。



再感染の時期については、粘膜感染のウイルスは、粘膜の免疫が一度産生された IgA 抗体の消失まで約 6 カ月続く。そのため、3 カ月までは再感染せず、6 カ月ぐらいでは再感染するが発症せず、1 年経つと以前と同様に感染し発症するとされる。

潜伏期間の長い麻疹、水痘、風疹などは、子どもの感染で親の抗体価は上昇するが、発症しない。すなわち、粘膜感染し免疫が誘導され、発症に至る前に免疫で抑え込むためである。一方、潜伏期間の短い粘膜感染のコロナウイルス、ライノウイルス、RS ウイルスなどは、粘膜免疫の誘導前に発症してしまうので、IgA 抗体が消えると再感染し、発症することになる。

最近、COVID-19 回復後に陰性化したが、1 カ月程度の間に、ウイルスが PCR 法で検出された例が報道されている。これは、コロナウイルス感染では不思議な現象ではない。ウイルスの完全消失までの経過で多くみられ、再感染は合理的に考えにくい。

さらに、COVID-19 は、物を介して上気道で感染する場合と、エアロゾルで下気道・肺胞で感染する場合が考えられるが、鼻咽腔での検出が悪く、喀痰で検出できる場合には、下気道でウイルスが感染したと推測できる。

---

## 7. COVID-19 の臨床的特徴と治療

---

COVID-19 の臨床的特徴は、インフルエンザのような感冒症状に加えて、致死性の間質性肺炎・肺障害を発症する点にある<sup>15)</sup>。中国 CDC は 2 月 11 日までに収集した 7 万 2314 患者例の中で、確定患者 4 万 4672 例(61.8%)について報告した(表 1)<sup>16)</sup>。確定例は 80%が軽症で、インフルエンザがイメージされる。残りは肺炎を合併し、14%が重症、5%が危機的で呼吸管理を必要とする患者で、死亡率は全体の 2.3%と報告され、図 2 のような年齢的な特徴がある<sup>16)</sup>。特に、SARS と同様に、50 歳を超えると発症率・死亡率が上昇し、表 1 のような基礎疾患があると重症になる。入院患者の症状を表 2 に示す。肺障害の病理像は、SARS や MERS の肺炎に類似しているようである<sup>17)</sup>。間質性肺炎の合併は、発症平均 8 日後に息苦しさとして報告されている<sup>15)</sup>。

表1 COVID-19確定患者の特徴

患者背景	確定例数 (%)	死亡例数 (%)	死亡率 (%)	観察期間 (人日)	死亡/10人日
総数	44672	1023	2.3	661609	0.015
男性	22981 (51.4)	653 (63.8)	2.8	342063	0.019
女性	21691 (48.6)	370 (36.2)	1.7	319546	0.012
基礎疾患					
高血圧	2683 (12.8)	161 (39.7)	6.0	42603	0.038
糖尿病	1102 (5.3)	80 (19.7)	7.3	17940	0.045
循環器系	873 (4.2)	92 (22.7)	10.5	13533	0.068
慢性呼吸器疾患	511 (2.4)	32 (7.9)	6.3	8083	0.040
悪性腫瘍	107 (0.5)	6 (1.5)	5.6	1690	0.036
なし	15536 (74.0)	133 (32.8)	0.9	242948	0.005
不明	23690 (53.0)	617 (60.3)	2.6	331843	0.019
重症度					
軽症	36160 (80.9)	—	—	—	—
重症	6168 (13.8)	—	—	—	—
Critical (危機的)	2087 (4.7)	1023 (100)	49.0	31456	0.325
不明	257 (0.6)	—	—	—	—

軽症：肺炎なし，軽症肺炎

重症：呼吸困難，呼吸頻度 $\geq 30$ /分，血中酸素飽和度 $\leq 93\%$ ， $PaO_2/FiO_2$ 比 $< 300$ ，および/または24～48時間以内に肺浸潤率 $> 50\%$

Critical：呼吸不全，敗血症ショック，多臓器機能障害・不全

(文献16より作成)

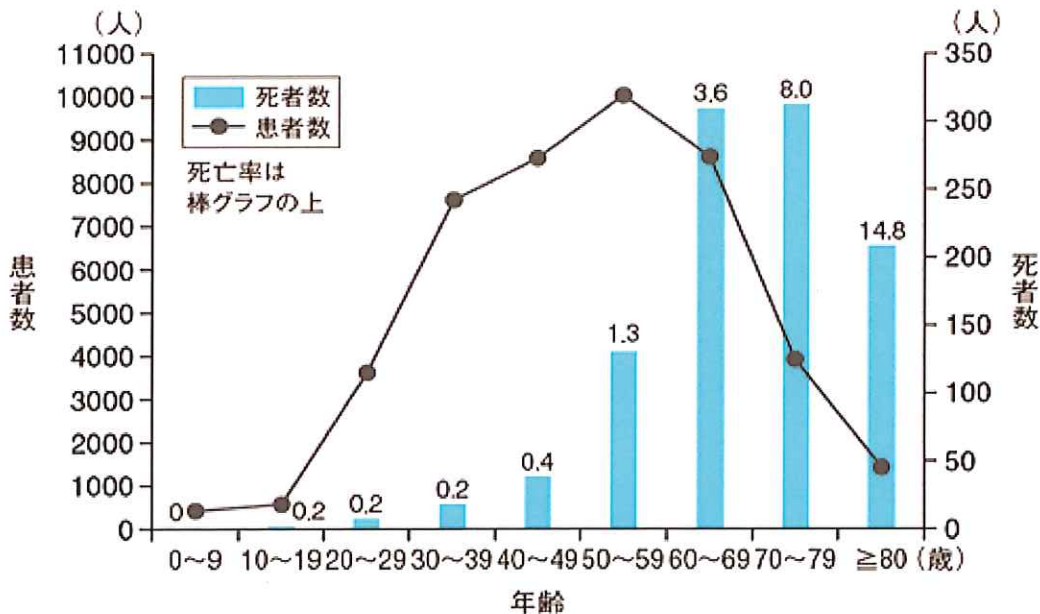


図2 COVID-19の年齢別患者数と死亡者数

総患者数：44672 死者数：1023 (死亡率2.3%)

軽症例36160 (80.9%)，重症例6168 (13.8%)，クリティカル2087 (4.7%)，不明257 (0.6%)

(文献16より作成)



表2 COVID-19入院患者の症状

症候	頻度
発熱	40/41 (98%)
咳	31/41 (76%)
筋肉痛/倦怠感	18/41 (44%)
喀痰	11/39 (28%)
頭痛	3/38 (8%)
喀血	2/39 (5%)
下痢	1/38 (3%)
リンパ球減少	26/41 (63%)

(文献15より作成)

また, PCR 法による 1099 人の確定患者を米国胸部学会の市中肺炎のガイドラインに準じて重症, 非重症に定義した論文によると, 前者は 173 人, 後者は 926 人で, 死亡は 15 人(1.4%)だった<sup>18)</sup>。どちらも 9 割程度が依然入院中とデータは未熟だが, 死亡率は重症群で 8.1%, 非重症群で 0.1%となっており, COVID-19 においても致死性の判断基準となりそうだ。このガイドラインでは予後不良の因子として, 熱は 36 度未満, 呼吸数 30 回/分以上, 血球数では白血球数 4000/mL, 血小板数 10 万/mL を下回ることを挙げている<sup>19)20)</sup>。実際, この論文中でも重症と非重症の間では, 息切れ(shortness of breath)が 37.6% vs 15.1%, 白血球減少が 61.1% vs 28.1%, 血小板減少(ここでは 15 万/mL 以下)が 57.7% vs 31.6%と差が目立つ。一方, 重症群で来院時の体温がより高い, ということはなさそうである。

COVID-19 の治療において重要であると考えていることは, 感染者の 3~4%に生じる急性呼吸性窮迫症候群(ARDS)に至る前に, 間質性肺炎の発症を早く見つけ, 遅れることなく, 抗ウイルス薬治療を開始することである。間質性肺炎症状である「dyspnea, 息苦しさ」は発症平均 8 日[四分位範囲(中央の 50%):5~13 日]後に検出されている。したがって, 3 日の発熱は他の感染症でもみられるので, 4 日以上発熱が続けばこの感染症が疑われる(人によって平熱の値が異なるため, ここでは発熱の具体的な基準を示さない)。そして, 5~6 日に労作性呼吸困難を指標にして肺炎合併の有無を CT で検討し, 治療を開始する。この間に PCR 法で確認することが望ましいが, 肺炎の臨床診断で治療を開始し, 翌日の PCR 法による診断の確認も選択肢の 1 つであると思う。

なお, ICU 入室を要する患者は IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A, TNF $\alpha$  の高値を認め, 肺炎にサイトカインの関与を示していた<sup>15)</sup>。

---

## 8. COVID-19 の肺炎の早期発見

---

COVID-19 に感染した場合に備えて、肺炎を早期に発見するためには、毎日検温をして平熱を把握し、発熱のチェックをする。4 日以上持続する発熱は鑑別できる発熱性疾患が限られ、COVID-19 のサインと思われる。発熱後 8 日で呼吸困難が出る。

発熱後 5～6 日ごろの病初期では、階段上りや運動など酸素必要量が多い時のみ、息切れを感じる。この労作性呼吸困難(息切れや呼吸回数の増加)により、肺障害を早期に推測し、治療に結び付けることが重症化を防ぐために重要であると思う。その際に、画像診断と PCR 法で確定できる。

COVID-19 の肺炎の CT 所見の検討によると、発症後すぐにはすりガラス陰影を呈し、3 週間までに徐々に浸潤影を呈するものが増えたとされており、肺線維化が進行していくことを示唆している<sup>21)22)</sup>。また経過で線維化をきたすグループは予後不良であった<sup>21)</sup>。SARS を振り返ると発症 4 週間後、55～62%に線維化を残していた<sup>23)</sup>。非可逆的な変化の可能性がある、拡散能・肺活量低下による肺機能低下も危惧される。COVID-19 でも若年者の肺炎は死亡率が低く軽症であると早計せず、後遺症の予防において早期治療が重要である可能性がある。

---

## 9. おわりに

---

本稿では、COVID-19 は鼻咽腔でウイルスが確認されることを踏まえ、ヒト呼吸器コロナウイルスとインフルエンザの感染様式から、COVID-19 の感染様式を推測してみた。ダイヤモンド・プリンセス号では 1 名の感染者から約 700 名が感染していることから、上気道の呼気や咳・くしゃみによって感染した場合に、どの程度の距離の接近であったのか？あるいは、物を介する感染(fomite transmission)はどのような状況であったのか？等の詳細な情報<sup>24)</sup>があると、今回のような原則的な感染様式の解説ではなく、具体的な予防策が明らかにできるように思われる。今後さらに、多くの情報が集積されてくると思われるが、現時点(3 月上旬)の情報に基づいて、COVID-19 の全体像が明らかになりつつある状況の解説を試みた。参考になれば幸いである。なお、日本感染症学会ではホームページに「[新型コロナウイルス感染症](#)」のコーナーがあるので参照されたい。