

特集

COVID-19 と共に最適な生き方

具 然和

純真学園大学 保健医療学部 放射線技術科学科

Optimal way of life with COVID-19

Yeun-Hwa Gu

Department of Radiological Science, Faculty of Health Sciences, JUNSHIN GAKUEN University

【要旨】 コロナウイルス感染症と共に社会活動や家族生活の変化がストレスの原因となっている。感染症に対するマスクの着用や拡散防止に努めながら密閉・密集・密接の3密を避けながら生活しなければならない。しかし、COVID-19が長期化しながら家庭内の飲酒の割合が高くなって相互の要求や干渉で家族の葛藤や、以前に固執していた家族問題が増加している。そのうえで安静して希望をもって楽しく生きていこうと腹を据えて生活していくことを希望する。昨今、このような環境変化に伴う人とウイルスとの戦いについては、答えはなく、肝心なのは無暗に恐れることなく、常に健康を保ち、七転八起の精神で動きながら安定することが大事であろう。

キーワード： COVID-19ワクチン, COVID-19治療薬, Nucleoside Analogs, Protease Inhibitors, Immune modulators

1. はじめに

新型コロナウイルスが拡大により、日常生活は大きく変化してきている。そして、急激な環境変化によって、様々な問題が台頭している。こうした状況を踏まえ、新型コロナウイルスが社会に与える影響は、医療、保健、教育、労働など分野にまで変化を齎している。尚、より拍車を加える分野もある。特にデジタル化社会への転換については目覚ましい発展を遂げてきた。

2019年11月、中国武漢市で始まったCOVID-19 (corona virus disease 19) の発症はパンデミックな状況に変わり、5-6次大流行でグローバルヘルス問題を起こしており、防疫の限界が来ている国も後を絶たない。新型コロナウイルスは、severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 感染によって引き起こされる¹⁾。COVID-19は、無症状や軽度の症状から深刻な病気や死亡に至るまで様々な症状として表れている。

一般的な症状には、咳、発熱、息切れがあり、他に報告された症状には衰弱、不快感、呼吸困難、筋肉痛、咽頭炎、味覚または嗅覚喪失がある²⁾。

現在、COVID-19の感染確認は、感染疑惑をPCR検査して感染を確認したもので、感染の有無判定を確定するものではない。SARS-CoV-2に感染した患者からの多くの場合、正常な肺構造が破壊される肺損傷と同様に肺組織が線維化に変換されたことが報告されている。ここで肺静脈および動脈に過度の血栓症 (blood thrombosis) が発生し、肺では異なる細胞がfusion化され、異常に大きく多核を有する巨細胞 (syncytia formation) が発見される特徴がある。これらの特徴は、ウイルス感染患者からウイルス感染後の肺内で過度の炎症反応や血栓症が起り、それに伴うマクロファージ形成および線維症が発生し、肺損傷および呼吸困難症状で悪化することが示される。これと同様の現象が心臓、脳などでも発生する可能性がある。したがって、重症COVID-19患者の治療のためには、抗ウイルス治療と一緒に必ず炎症を抑制する治療を併行しなければ効果があるだろう³⁾。

本稿では、COVID-19の約2年に渡る長期拡散が社会的リスクと不安要因の一つとなった。現時点では

令和3年11月10日

純真学園大学 保健医療学部 放射線技術科学科 教授

社会活動や家族生活の変化がストレスの原因となっている。政府は、5回にわたる緊急事態宣言を発令し、感染症の地域社会感染や全国的拡散防止に努めながら密閉・密集・密接の3密を避けるよう促してきた。更に社会的距離を実現するために一部の企業や機関が在宅勤務体制を拡大し、各学校も休学及び時間差開講や遠隔授業を行って来た。このような COVID-19の拡散状況で、各家族は様々な体験をしたと思われる。まず、長時間の労働と長時間の学習によって家族共有時間が長くなかった。家族が COVID-19の状況を経験しながら家族共に時間を過ごすことから肯定的且つ否定的な側面もあったかもしれないがしかしストレスも増してきた。

社会的距離を強調しながら長時間労働と外食が急減し、会社から帰宅時間が早くなった。しかし、家庭内の飲酒の割合が高くなって葛藤につながるという報道や、COVID-19が長期化しながら家族内の衛生水準に対する相互の要求や干渉で家族の葛藤や、以前に固執していた家族問題まで増幅しながら家族間の葛藤が増加している。

このように、COVID-19の拡散が家族に及ぼす影響は肯定的、否定的な側面の両方に現れることがある。

現時点では、コロナウイルスに感染するより交通事故で大けがをするリスクのほうが高いはずである。今、世界中の最先端の科学者たちがこのウイルスのことを分析し、治療法やワクチンの開発をしている段階で、だれも何が正しいのか混迷の状況である。そのうえで安静して希望をもって楽しく生きていこうと腹を据えて生活していくことを希望する。

2. COVID-19感染の症状と関連要因

COVID-19の病理学的進行過程は、非常に広い範囲の臨床所見を示す。まず無症状、軽度、中等度、重度の感染症状を示す。重症の重篤な感染症の場合は、患者が回復または死亡するまで ECMO (Extracorporeal Membranous Oxygenation: 体外式膜型人工肺) および他の医療処置を確実にするために集中治療室に入院する必要がある。コロナウイルス感染症は、動物とヒトでよく見られる感染症である⁴⁾。コロナウイルスの中には動物とヒトの間で伝播するものもあるが、多くのコロナウイルスはそうではない。ヒトにおいて、コロナウイルスは通常の風邪のような症状から中東呼吸器症候群 (MERS) や重症急性呼吸器症候群 (SARS) のような重篤な病気を引き起こす原因であり、SARS はジャコウネコから、MERS はヒトコブラクダから感染することが分かっている。その症状は、咳、発熱、息切れがあり、他に報告された症状には衰弱、不快感、呼吸困難、筋肉痛、咽頭炎、味覚または嗅覚喪失などがある⁵⁾。COVID-19の感染確認は、PCR 検査して感染を確認する。感染した患者の場合、正常な肺構造が破壊される肺損傷と肺組織の線維化、肺静脈および動脈に過度の血栓症、肺細胞の融合、多核を有する巨細胞が発見される。これと同様の現象が心臓、脳などでも発生する可能性がある⁶⁾。

3. COVID-19感染の疫学

宿主 (host) と感染体 (infectious agent) の間 (host-microbe relationship) にはバランス (balance) が重要である。宿主側因子としては年齢、性別、栄養、健康、免疫能力などがあり、感染体因子としては病毒性と感染量が重要である。例えば、若くて健康な人にはかなり大量の SARS-CoV-2が感染してもほとんど無症状であるが、高齢者には比較的少量が感染しても重篤な症状で悪化して死亡する可能性がある。このウイルスは主に唾滴 (飛沫) を介して感染するが、ほとんどのマスクは、呼吸時に外部から入ってくる飛沫を効率的に遮断することができる。飛沫はマスクにかかってもウイルスがマスクについているが、ほとんど容易に自然に死滅し、ごく僅かの感染性ウイルス (virion) が呼吸を通じて感染することがある。この量は高齢者にもほとんど無症状を引き起こすほど少ない。

すなわち、少量の感染は予防ワクチンの役割を果たすことができるが、同じ感染量でも人によっては無症状になることも深刻な疾患になることもある。健康な50歳以下は感染しても死亡することはないが、時々後遺症 (肺損傷など) はあるかもしれない。したがって、幼児、就学前の子供、学生、職場の人々

は、遊び、教育、経済活動、日常生活のために比較的自由に活動しても発生しない。しかし、彼らは公共の場所や高齢者と会うときに特に注意しなければならない⁷⁾。

COVID-19感染者を詳細に調べた結果、多くの感染者は、それぞれの濃厚接触者に対して感染を起していないのに対し、一部の感染者が多くの二次感染者を生み出しているということが明らかになった。さらに、二次感染者を多く生み出したことが判明した「クラスター」のほとんどが閉鎖空間において感染が報告されている。このウイルスの流行は今後も続く可能性があり、より効率的な対応の確立が求められる。この知見に基づき、国立感染症研究所により「新型コロナウイルス感染症患者に対する積極的疫学調査実施要領」において、従来の積極的疫学調査に加えて、クラスターの検出と対応を重視する情報が新たに加えられた。ここで注意したいのは、それより前の積極的疫学調査の実施要項でも感染源調査を行うことは記載されていたこと、もともと日本の保健所が行う疫学調査として多くの感染症に対して感染源調査は重視されてきたということである。代表的なのは結核であり、「結核集団発生調査の手引」（日本医学研究開発機構（AMED）によると、結核のアウトブレイクが地域で起きた場合に原因である感染源を特定することが集団発生調査の主目的の1つと明記されている⁸⁾。しかし、COVID-19の疫学的特徴として、多くの感染者が症状を呈さないか、または軽症であるために感染連鎖の全てを捉えることは不可能であることから、大きな感染連鎖のきっかけを見逃さないために、この感染源調査はさらに重要なものとなっている。さらにCOVID-19の特徴として、潜伏期間、感染してから発症するまでの間にも感染性を有することが挙げられる（図1）。感染症のアウトブレイクを封じ込めることが可能かどうかを決定する要因は、重症急性呼吸器症候群（SARS）の後に研究がなされており、そのなかで明らかかな臨床症状が出る前の感染がないことが非常に重要であると結論付けられている。日本におけるアウトブレイク初期の感染者の解析から、発症前または無症状病原体保有者からの感染が起きていることはほぼ間違いないという確信を得て、その結果、COVID-19の封じ込めは中国武漢市のように都市機能を完全に停止させるようなロックダウンを行わない限り、ほぼ不可能に近いという結論に至った⁹⁾。

4. COVID-19感染の診断

SARS-CoV-2を確認するためには、ウイルス遺伝子検査法が最初の選択方法である。ウイルス抗原血清学的抗体検査などの他の方法も、SARS-CoV-2感染を検出することにより、短い処理時間で可能な有

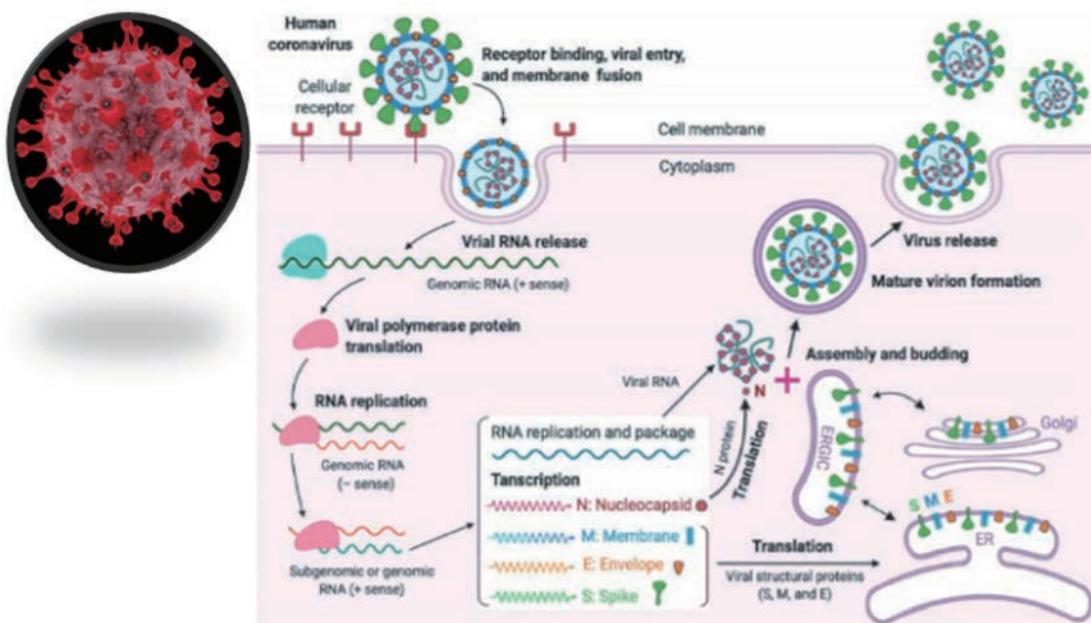


図1. COVID-19の生活周期. By YH Kim et al. Vacuum Magazine 7 (2), CDC of American

用なアッセイである。

世界保健機関（WHO）は現在 SARS-CoV-2感染が疑われるすべての患者のサンプルを呼吸器検体（鼻腔および咽頭スワブ、痰または気管支肺胞洗浄液を含む）を遺伝子検査法である核酸増幅（PCR）診断検査を行うことができる検証済みの実験室に送信する。呼吸器検体中の SARS-CoV-2の存在は、リアルタイム RT-PCR および次世代シーケンシングによって検出される。Real-time RT-PCR 診断法において SARS-CoV-2を検出するための特異的なプライマーセットおよびプローブはその遺伝子配列を使用する¹⁰⁾。

最初のオープンリーディングフレームである ORF 1a および 1b, RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子 (RdRp), エンベロープ (E) およびヌクレオカプシド (N) は, SARS-CoV-2同定の主な診断標的である。いくつかの国では, 関連プロトコルを共有し, WHO 公開データベースに特定の標的プライマー配列を提供する。このようなウイルス核酸を検出する方法は, 現在感染しているかどうかを確認する重要な診断法である。血清学的診断法は, ウイルス感染後の診断に使用される方法で迅速に結果を見ることができる大きな利点を持っている。COVID-19ウイルス感染症の検査方法を表1に示す。

表1. COVID-19ウイルス感染症の検査方法

区分	遺伝子検査	抗原検査	抗体検査
検査目的	COVID-19 ウイルス遺伝子の有無の確認	COVID-19 ウイルス特異的なタンパク質の有無確認	COVID-19 ウイルスに対する抗体産生有無の確認
検査材料	ウイルス遺伝子	ウイルス特異的なタンパク質	体内で生成される抗体
使用検体	鼻と喉の粘液, 痰 (喀痰)	鼻と喉の粘液	血液
検査時間	約 3~6 時間	約 15 分	約 15 分
利点	正確さが高く確定用として使用	遺伝子検査に対する検査時間短く費用が安い。	過去の感染履歴と感染中期から確認可能, 検査時間短く低コスト
欠点	過去の感染履歴確認不可, 検査時間が長く費用がかかる。感染後期 (ウイルスはほとんど消えて炎症性疾患に発展した場合) 診断不可	遺伝子検査に比べて低精度, 確定用として使用困難	感染初期抗体が同定されない可能性がある。検査時の検体内のウイルス有無を直接確認が困難
測定原理	ウイルス遺伝子を増幅して感染する有無の確認	ウイルス関連の特定タンパク質を検出することによりウイルス感染の有無を確認する。	体内で産生された抗体と結合した物質の分析で抗体の有無を確認する。
検査者	医療従事者または検査の専門家	医療従事者または検査の専門家	医療従事者または検査の専門家

COVID-19における検査については、現在、核酸検出検査（リアルタイム RT-PCR 等）、抗原検査（定性、定量）が実施されている。いずれの検査でも病原体が検出された場合、検体採取時点における感染が確定される。ただし、ウイルス量が少ない例では検出限界以下（陰性）となることや、同一被検者でも経時的に排出ウイルス量が変化するため、適切なタイミングでの採取が求められる。

検査の種類は、各種検査法の検出感度や非特異反応を把握し、それぞれの検査法が持つ特徴を理解することが、適切な判定を行う上で重要である¹¹⁾。

① 核酸検出検査：ウイルス遺伝子（核酸）を特異的に増幅する PCR（polymerase chain reaction）法が用いられる。検体中に遺伝子が存在しているか否かを定量的に確認する方法として、リアルタイム RT-PCR、簡便かつ短時間で結果判定ができる核酸検出方法として、LAMP（loop-mediated isothermal amplification）法や TMA（transcription mediated amplification）法等、等温で反応が進む簡易法が開発されている。リアルタイム RT-PCR は定量法であることからウイルス量の比較や推移が評価できること、コピー数が推定できること等から信頼性が高い。ただし、実施が困難な施設もあり検査アクセスの改善が課題である。リアルタイム RT-PCR の検出限界は国立感染症研究所プロトコルでは 5コピー／tube であるが、各検査プロトコルやキットにより異なる。リアルタイム RT-PCR 以外の LAMP 法、TMA 法等の等温核酸増幅法等は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）遺伝子の検出までの工程が短縮され一定温度で実施可能な遺伝子検出法である¹²⁾。リアルタイム RT-PCR と比較して感度は落ちるものの実用範囲で、反応時間が35～50分程度と短いという利点がある（図2）。

② 抗原検査：SARS-CoV-2の構成成分である蛋白質を、ウイルスに特異的な抗体を用いて検出する検査法である。核酸検出検査と同様に陽性の場合にはウイルスが検体中に存在することを示す。抗原検査には、定性検査と定量検査がある。抗原定性検査は、有症状者においてウイルスの抗原を検出し、診断に導く検査であり、症状発症から9日目以内の症例では確定診断として用いることができる。イムノクロマトグラフィー法による定性検査は簡便・迅速なポイントオブケア・デバイスであり、外来やベッドサイドにおける有症状者のスクリーニング等に有用である。使用上の留意点としてライノウイルス感染症などで偽陽性となる可能性が指摘され検討されている。また、測定機器を必要とするがイムノクロマト法より感度が優れる化学発光酵素免疫測定法による定性検査も登場している¹³⁾。無症状者に対する抗原定性検査は、リアルタイム RT-PCR 法等と比較し感度が低下する可能性があるため、確定診断として用いることは推奨されない。しかし、感染拡大地域等の医療・介護施設における職員や入院患者・入所

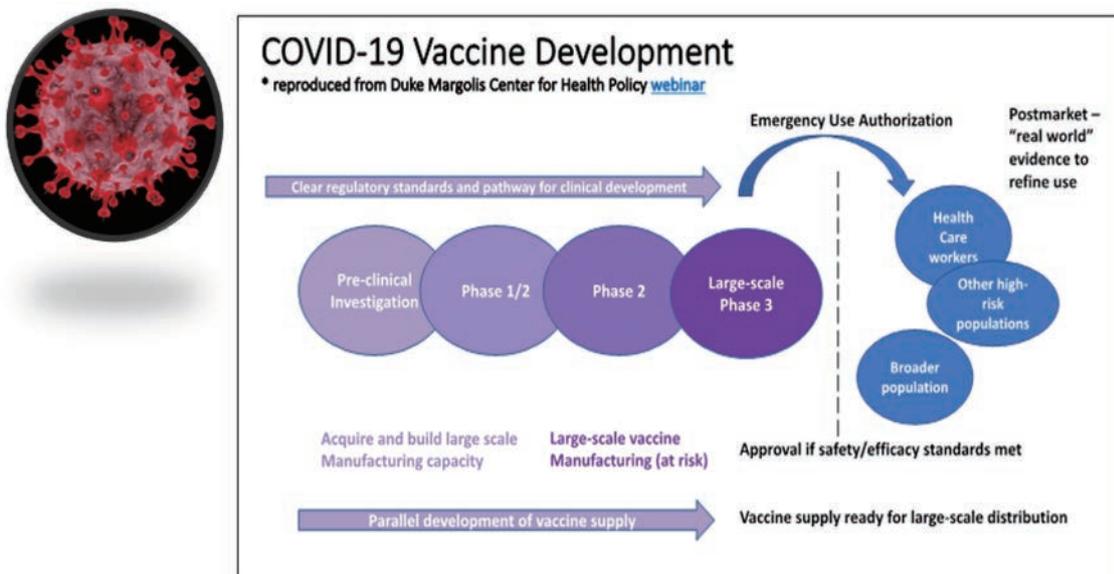


図2. COVID-19のワクチンの開発。

By Duke-Margolis Center for Health Policy (<https://healthpolicy.duke.edu/>), CDC of American

者に対して幅広く検査を実施する必要があると判断した場合に、リアルタイム RT-PCR 法等の実施が困難な場合は、抗原定性検査によって実施することを考慮する。ただし、その場合は、検査結果が陰性であった場合も標準予防策を継続する必要があること等に留意する。一方、抗原定量検査は、専用の測定機器を用いて化学発光酵素免疫測定法等によりウイルス抗原の量を定量的に測定することができる。検査に抗原と抗体反応のウォッシュ過程があることから、特異度も高く、感度も簡易な核酸検出検査と同レベルである。無症状者に対する唾液を用いた検査に使用可能なことが示されており、空港検疫等で活用されている¹⁴⁾。

③ 抗体検査：抗体検査はウイルスを検出する検査ではなく、ウイルスに対する抗体の有無を調べる検査である。陽性となる時期は症状出現後、1～3週間経ってから陽性となることが知られている。これはウイルス RNA が検出されなくなる時期と重なり、一般に感染歴の指標に使用される。従って抗体検査が陽性であっても、その時点で被検者からウイルスが排出されていることを意味するものではない。

5. COVID-19ワクチンと治療薬

① COVID-19ワクチン

新型コロナウイルス感染症のワクチン開発は超スピードで進み、世界では複数のワクチンが多く各国で承認され、国内においても2021年2月14日にファイザー社製の新型コロナワクチンが製造販売承認となった。ファイザー社製およびモデルナ社製の mRNA ワクチンは大規模なランダム化比較試験で有効性 (vaccine efficacy) が90%以上とされた。アストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチン1種類も有効性が70%程度とされた。しかし、免疫の減衰や変異株の出現による有効性の低下が指摘されており、国内外において、実社会におけるワクチン有効性 (vaccine effectiveness) を経時的に評価していく必要がある(11-15)。ワクチン候補としては、一般にワクチンは治療薬より費用対効果が高く、防御免疫を長く持続させる。感染症を予防する最も効果的な戦略である。しかし、過去20年間 SARS-CoV, MERS-CoV および SARS-CoV-2の3種のコロナウイルスが流行しているが、コロナウイルスの spike (S) タンパク質は宿主細胞の受容体結合を介して感染機構を媒介するためワクチン開発の重要なターゲットである。同じく mRNA ワクチンは感染症や癌の治療のために急速に発展している技術である。マルチメリック抗原の生成が可能であるという利点がある¹⁵⁾。

SARS-CoV-2のスパイクタンパク質をコードする mRNA ワクチンは各国で使用されている (表2) (図3)。

② Nucleoside Analogs

Nucleoside 類似体は抗ウイルス剤として使用されてきた。ヌクレオチド類似体は一般に細胞のヌクレオチド合成経路を妨害して突然変異を縮小したり、正常なヌクレオチドが新しく入るのをブロックすることでウイルスのゲノム複製を終了する。広範な RNA ウイルスについては、ヌクレオチド類似体はウイルス RNA 合成阻害剤の役割を果す。Nucleoside 類似体はウイルス RNA 複製のための RNAdependent RNA ポリメラーゼを標的とする。例えば、インフルエンザウイルス感染に対する治療薬として承認されたグアニン類似体である favipiravir (T-705)、HCV および RSV 感染に対する治療薬であるグアニン類似体であるリバビリン、エボラ治療薬として開発されていたアデニン類似体 remdesivir がある¹⁶⁾。

③ Protease Inhibitors

プロテアーゼ阻害剤は抗ウイルス剤の有名な候補である。ウイルス遺伝子の発現と複製に必要なタンパク質プロテイナーゼ阻害剤は、タンパク質切断を担う酵素に結合し、ウイルス遺伝子の複製を阻害する。イオピナビルおよびリトナビルは、HIV 薬物として承認されたプロテアーゼ阻害剤であり、SARS および MERS に対して抗ウイルス活性を有することが報告されている。ポリマー、宿主タンパク質を標的とし、効果的な抗ウイルス剤を開発するための努力があったが、新種コロナウイルスに対する特定の抗ウイルス剤はない¹⁷⁾。

④ Immune modulators

SARS-CoV-2感染患者における過剰な炎症反応として現れるサイトカインストームを抑制するための免疫コルチコステロイド、IL-1阻害剤であるアナキンラ、IL-6阻害剤であるトシリズマブ、JAK 阻害剤であるバリシチニブ、および intravenous immunoglobulin などが使用される。このような阻害剤が炎症を抑制して臨床症状を抑制することが期待される¹⁸⁾。

⑤ 補助療法 (Adjunctive Therapy)

感染症または合併症の予防および治療のために COVID-19患者に補助、これらの療法のいくつかは臨床試験中である。COVID-19の臨床症状の悪化は、多くの場合、全血栓症状態および血栓塞栓性疾患の発生率の増加に関連している。

いくつかの臨床では、呼吸器ウイルス感染の治療としてアメリカではビタミンとミネラルサプリメントの使用を推奨し、現在、いくつかの研究でこの使用を評価している¹⁹⁾。

⑥ Remdesivir (Veklury)

Remdesivir は SARS-CoV-2 RNA ポリメラーゼを阻害する ATP ヌクレオシド類似体でウイルス RNA であり、Remdesivir は Ebola のようなフィロウイルスおよび SARS-CoV または MERS-CoV のようなコロナウイルス含む様々なウイルスに対して広範な抗ウイルス活性を有する。米国 FDA の許可を受けた COVID-19治療剤である。炎症が重要ではない段階である軽度または中等症では、率改善を示し、炎症改善が重要な重症または胃重症では効果がほとんどない。副作用が発生する可能性がある²⁰⁾。

⑦ Favipiravir (Avigan)

Favipiravir (FPV) はプリン核酸類似体であり、RNA 依存 RNA ポリメラーゼに応答して RNA バイラスを選択的に阻害し、インフルエンザ治療剤として日本で承認を受けている。十分な範囲の出血熱を引き起こす RNA ウイルスに効力がある²¹⁾。

⑧ Kaletra (Lopinavir/Ritonavir)

Lopinavir/Ritonavir は、14歳以上の HIV 患者に使用される HIV 治療薬であり、*in vitro* での有効性を確認したが、臨床試験では標準療法と比較して治療効率は改善されなかった²²⁾。

⑨ トシリズマブ

COVID-19患者重中患者室に入院した患者からの過剰な炎症性サイトカイン（例：IL-6、IL-2、IL-7、IL-10および TNF）分泌によるサイトカイン嵐を伴うことが知られている。深刻な患者の治療に考慮でき、IL-6を阻害する抗-interleukin-6-受容体 (IL-6R) モノクローナル抗体であるトシリズマブを COVID-19治療に適用した。arthritis 関連疾患に使用されているが、中国、イタリアなどで臨床試験進行中である²³⁾。

⑩ Plasma および Immunoglobulin

回復期または治癒した患者の血漿を用いた治療は、古くから他の感染症が流行したときに行われている。これらのアプローチは現在多くの国で行われており、この方法は副作用がほとんどないが、最適な治療のために滴定用量と投与時期の究明が急がれている²⁴⁾。

⑪ クロロキン

承認された低分子製剤であるクロロキンは、マラリア治療のための安価で安全な薬物であり、細胞内 pH を高める。これを行うには、リソソーム中にプロトン隔離する。クロロキンはウイルスと宿主細胞の融合に必要なエンドソーム酸性化を阻害することによって潜在的な広範囲の抗ウイルス活性を有する。

クロロキンはさらに、SARS に対する細胞受容体のグリコシル化を妨げることによって SARS に対する阻害効果を示す²⁵⁾。

表2. COVID-19のワクチンと特徴
新型コロナウイルスワクチンの特徴

2021年5月時点

メーカータイプ	米ファイザー (mRNAワクチン)	米モデルナ (mRNAワクチン)	英アストラゼネカ (ウイルスベクターワクチン)
接種方法	3週間隔で2回 筋肉注射	4週間隔で2回 筋肉注射	4~12週間隔で2回 筋肉注射
発症予防効果	95%	94%	76%
接種対象者	16歳以上 (米国では12歳以上)	18歳以上	18歳以上
変異株に対する効果	英国型には効果あり 南アフリカ型には効果が やや低下	英国型には効果あり 南アフリカ型には効果が 低下	英国型には効果あり 南アフリカ型には効果無し
主な保管方法	冷凍 -75℃±15℃で 6か月保存可能	冷凍 -20℃±5℃で 6か月保存可能	冷蔵 2~8℃で 6か月保存可能

by日本感染症学会 ワクチン委員会 COVID-19 ワクチンに関する提言を参考に作図

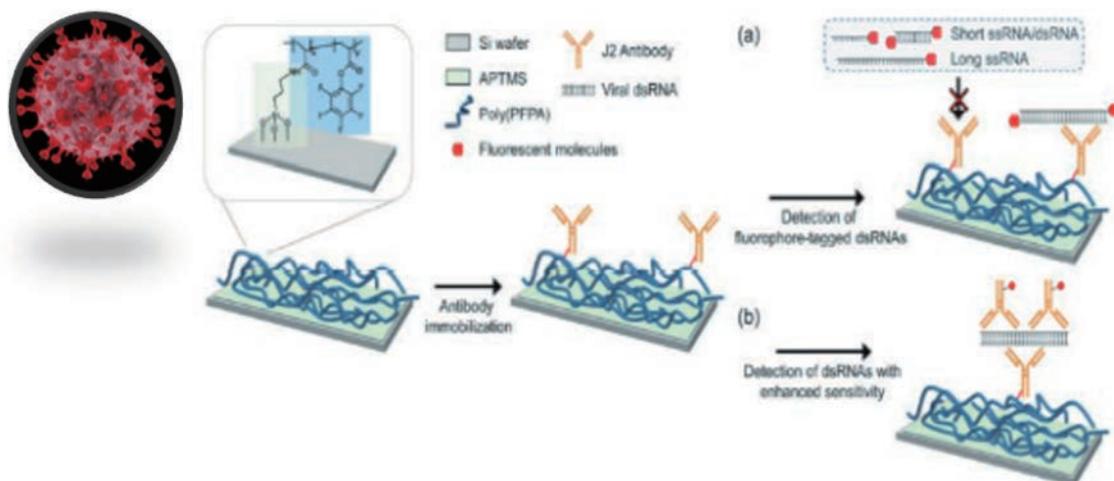


図3. 長い検出のための交代固定基盤政策のための模式図.

By YH Kim et al. Vacuum Magazine 7 (2), CDC of American

6. COVID-19の飲む薬物治療に関する知見

COVID-19の流行から約2年が経過し、薬物治療に関する知見が集積しつつある。COVID-19の原因ウイルスは、SARS-CoV-2であることから、明瞭化のためCOVID-19に統一する。現在日本ではCOVID-19に対して適応のある薬剤はレムデシビル、バリシチニブ、カシリビマブ（遺伝子組換え）／イムデビマブ（遺伝子組換え）、ソトロビマブ（遺伝子組換え）の4薬剤である。デキサメタゾン（重篤感染症に関しての適応がある。これらの薬剤をやむなく使用する場合には、各医療機関の薬剤適応外使用に関する指針に則り、必要な手続きを行うようになっている²⁶⁾。更に個人的な判断については、リスクと便益を熟慮して判断をすることが妥当であろう。抗ウイルス薬等の対象と開始のタイミング COVID-19では、発症後数日はウイルス増殖し、発症後7日前後からは宿主免疫による炎症反応が主病態であると考えられている（図4）²⁷⁾。したがって、発症早期には抗ウイルス薬または抗体薬、そして徐々に悪化のみられる発症7日前後以降の中等症・重症の病態では抗炎症薬の投与が重要となる²⁸⁾。

重症度は、軽症は酸素投与が必要のない状態、中等症は酸素飽和度95%（室内気）未満または酸素投

与が必要な状態、重症は人工呼吸管理や ECMO（体外式膜型人工肺）を要する状態をいう。

軽症例の大半は自然治癒するため、中等症・重症の症例で薬物治療を検討する。重症化リスク（50歳以上、肥満 [BMI 30kg/m²以上]、心血管疾患 [高血圧を含む]、慢性肺疾患、1型又は2型糖尿病、慢性腎障害 [透析患者を含む]、慢性肝疾患、免疫抑制状態 [悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、免疫不全、コントロール不良の HIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制剤の長期投与など]）のある患者においては、特に重症化や死亡のリスクが高いため軽症であっても薬物治療を検討する²⁹⁾。無症状病原体保有者では薬物治療は推奨しない。PCR、抗原検査などにより COVID-19の確定診断がついていない患者は薬物治療の適応とはならない。

抗ウイルス薬等の選択に際しては、COVID-19に対する薬物治療である抗ウイルス薬・抗体薬、免疫調整薬・免疫抑制薬、抗凝固薬、その他に大別される。抗ウイルス薬としてレムデシビル（商品名：ベクルリー点滴静注液100mg 等）機序：レムデシビルは RNA ウイルスに対し広く活性を示す RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害薬 in vitro で SARS-CoV2 に対し良好な活性を示す）、ファビピラビル（7投与方法（用法・用量）：3,600 mg（1,800 mg BID）（Day 1）+ 1,600 mg（800 mg BID）（Day 2 以降）、10日間、最長14日間投与）、抗体薬（回復者血漿、高度免疫グロブリン製剤、中和抗体薬、免疫調整薬・免疫抑制薬としてデキサメタゾン、バリシチニブ、トシリズマブなどがある³⁰⁾。

以上のレムデシビルなどの副作用としては、動物実験において、初期胚の致死及び催奇形性が確認されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望まれる。問診にて直前の月経終了日以降に性交渉を行っていないことを確認する。性交渉を行っていた場合は、本剤を投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。なお、妊娠初期は妊娠検査で陰性を示す場合があることに留意すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後14日間はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導することである。

投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後10日間まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）するよう指導すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わないこと。治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分

国内で承認されている新型コロナウイルスの治療薬	
レムデシビル	エボラ出血熱の治療薬(抗ウイルス薬)
デキサメタゾン	重度の肺炎、 リウマチなどの治療薬(ステロイド剤)
バリシチニブ	関節リウマチなどの薬(炎症を抑える効果)
抗体カクテル療法 ● カシリビマブ ● イムデビマブ	同時に投与することで、ウイルスの働きを抑える中和抗体を作り出す 死亡・入院リスクを 約70%↓ (海外の治験・中外製薬による)

図4. 日本国内で新型コロナの治療薬として承認されている4つの薬 (NHK より引用)

に文書にて説明し、文書での同意を得てから投与を開始すること。妊娠初期においては、妊娠しているにもかかわらず、妊娠検査で陰性を示す場合があることを患者に説明し、同意を得てから投与を開始すること。特に生殖可能年齢の男女に対する投与については抗ウイルス薬の対象と開始のタイミングを遵守する。投与前に患者の肝機能の状態を把握すること。肝機能障害患者に投与する場合は、投与前にリスクを十分に検討の上、慎重に投与し、投与後は観察を十分に行うことであろう³¹⁾。

7. おわりに

COVID-19治療薬の展望について、COVID-19の治療は感染初期にウイルス増殖を抑制する抗ウイルス剤を、中期には免疫調節剤を投入開くことが重要である。現在、COVID-19治療薬の場合、レンデシビルが承認された抗ウイルス薬として唯一、増殖剤のためのコルチコステロイド投与は有意な効果を証明しているが、この投与は免疫機能の大部分を抑制するので、副作用が深刻になる可能性がある。IL-6阻害剤であるトシリズマブを臨床試験に進行させたが、単独投与は有意な有効性を実証しなかった。これは、この疾患でウイルスと炎症を同時に阻害する治療薬であることを示唆する。hzVSF (humanized Virus Suppressing) 因子 (株イミュメド) は、人体に元々存在し、無症状を引き起こす原因物質と推定されるもの (VSF) として発見され、これを模倣したものでウイルス感染細胞に対して抗ウイルスおよび抗炎症効能を同時に持っている。したがって、疾患の治療剤として作用した場合、治療効率を根本的に増加させることができると期待される。hzVSF の COVID-19肺炎患者に対して臨床試験用医薬品の個人別治療目的として2週間以内に使用する。

日本では新型コロナウイルス治療薬として、中外製薬の抗体カクテル療法が承認された。国内で承認された治療薬は4例目だが、新型コロナを標的とする抗体薬である。新型コロナをめぐるのは、体内のウイルス量は発症直後が一番多いことが判明している。症状が進行するにつれウイルスは減少するが、自己免疫の暴走で過剰な炎症反応が起き、肺などの細胞が破壊される。このため、軽症から中等症では、ウイルスの増殖を抑える抗ウイルス薬が効果を発揮する。富士フィルムと富山化学 (東京) が抗インフルエンザ薬アビガン、米メルクは新薬モルヌピラビルの臨床試験 (治験) を進行中である。塩野義製薬の新薬も承認を目指している。抗体カクテル療法など、ウイルスから細胞を守る抗体薬も比較的軽い症状で有効である。英グラクソ・スミスクラインが開発する新薬のソトロビマブは、ウイルスの変異に強い。アビガンやアクテムラ、イベルメクチンなどは他の病気の治療薬として承認されており、新型コロナにも医師の判断で使われている。英医薬品・医療製品規制庁 (MHRA) は11月4日、米製薬大手メルクが製造した新型コロナウイルス経口治療薬「モルヌピラビル」を承認した。飲み薬の承認は世界初である。ワクチンに続くコロナ対策の切り札となる可能性がある。メルク製の飲み薬は、発症初期の患者の重症化を防ぐ効果が期待されている。米国や欧州連合 (EU) の当局も承認審査に入っており、年内にも実用化される見通しである。英国は、米製薬大手ファイザー製の新型コロナワクチンも先進国で初めて承認した経緯がある。

いずれにせよ、環境変化に伴う人とウイルスとの戦いについては、答えはなく、肝心なのは無暗に恐れることなく、常に健康を保ち、七転八起の精神で動きながら安定することが大事であろう。

参考文献

- 1) Peiris M, Leung GM. What can we expect from first-generation COVID-19 vaccines?. *The Lancet*, **396** (10261), 1467-1469, 2020.
- 2) WHO. The push for a COVID-19 vaccine. 2020; <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>. Accessed, 8th, November, 2020.
- 3) Vaccine preventable diseases: Information about vaccine preventable diseases, vaccine and recommendations from vaccination from the Australian Immunisation Handbook. Department of Health; <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine->

- preventable-diseases. Accessed, 12, November, 2020.
- 4) Centre for Disease Control. The National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System (NREVSS). 2018; <https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/index.html>. Accessed, 6, July 2020.
 - 5) National Center for Biotechnology Information (NCBI). SARS-CoV-2 literature, sequence, and clinical content. 2020.
 - 6) WHO. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. 2020; <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331501>. Accessed, 8th, November, 2020.
 - 7) WHO. WHO COVID-19: Case Definitions. 2020; https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1. Accessed, 8th, November, 2020.
 - 8) Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ. Evid. Based. Med.*, **23** (2), 60-63, 2018.
 - 9) Hoy D, Brooks P, Woolf A. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J. Clin. Epidemiol.*, **65** (9), 934-939, 2012.
 - 10) Wang N. How to Conduct a Meta-Analysis of Proportions in R: A Comprehensive Tutorial. 2018; <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.27199.00161>. Accessed, 8, July 2020.
 - 11) Del Re AC. A Practical Tutorial on Conducting Meta-Analysis in R. *The Quantitative Methods for Psychology.*, **11**, 37-50, 2015.
 - 12) An P, Zhang M. Novel coronavirus SARS-CoV-2: familial spread resulting in COVID-19 pneumonia in a pediatric patient. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)* 2020.
 - 13) Cai J, Xu J, Lin D. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020.
 - 14) Cai X, Ma Y, Li S, Chen Y, Rong Z, Li W. Clinical Characteristics of 5 COVID-19 Cases With Non-respiratory Symptoms as the First Manifestation in Children. *Frontiers Pediatrics*, **8**, 2020.
 - 15) Centre for Disease Control. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **69** (14), 422-426, 2020.
 - 16) Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet (London, England)*. **395** (10226), 809-815, 2020.
 - 17) Chen Y, Peng H, Wang L. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). **8**, 104, 2020.
 - 18) Cui Y, Tian M, Huang D, et al. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J. Infect. Dis.*, **221** (11), 1775-1781, 2020.
 - 19) Dong L, Tian J, He S, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. 2020.
 - 20) Dumpa V, Kamity R, Vinci AN, Noyola E, Noor A. Neonatal Coronavirus 2019 (COVID-19) Infection: A Case Report and Review of Literature. *Cureus*, **12** (5), 2020.
 - 21) Jiang S, Liu P, Xiong G, et al. Coinfection of SARS-CoV-2 and multiple respiratory pathogens in children. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020.
 - 22) Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. *Infectious Diseases*, **52** (6), 427-429, 2020.
 - 23) Kan MJ, Grant LMC, Muña MA, Greenhow TL. Fever without a source in a young infant due to SARS-CoV-2. *J. Pediatr. Infect. Dise. Soc.*, 2020.
 - 24) Le HT, Nguyen LV, Tran DM, et al. The first infant case of COVID-19 acquired from a secondary transmission in Vietnam. *The Lancet Child and Adolescent Health*. **4** (5), 405-406, 2020.
 - 25) Li W, Cui H, Li K, Fang Y, Li S. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr. Radiol.*, 2020.
 - 26) Li Y, Cao J, Zhang X, Liu G, Wu X, Wu B. Chest CT imaging characteristics of COVID-19 pneumonia in preschool children: A retrospective study. *BMC Pediatrics*. **20** (1), 227, 2020.
 - 27) Liu P, Zheng J, Yang P, et al. The immunologic status of newborns born to SARS-CoV2-infected mothers in Wuhan, China. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020.
 - 28) Liu W, Wang J, Li WB, Zhou ZX, Liu SY, Rong ZH. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Frontiers of Medicine*. **14** (2), 193-198, 2020.
 - 29) Siddiqi HK, Mehra MR: COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J.*

Heart Lung Transplant, 39 (5), 405-407, 2020.

- 30) Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S, Ishihara T, et al.: Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N. Engl. J. Med.*, 383 (9), 885-886, 2020.
- 31) Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.*, **384** (6), 497-511, 2021.