

解 説

新型コロナウイルス感染症のパンデミックを経験して

～これからの感染症研究への期待～

掛 屋 弘

[要旨]

2019 年 12 月に中国で興った新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)は瞬く間に世界中にまん延した。ウイルスは変異を繰り返して病原性を変化させたが、起源株に比較して徐々に重症患者は減少している。また、ワクチンや抗ウイルス薬の開発の恩恵を受けて、パンデミックは収束しつつある。この 4 年間の科学的進歩は目覚ましかったが、パンデミックを経験して様々な課題が浮かび上がってきた。パンデミック当初は感染者や医療従事者が誹謗中傷され、様々なデマが飛び交った。パンデミック下での正確な情報伝達の難しさが認識された。また、感染拡大にて医療逼迫や経済減速に伴う失業者の増加、教育機会の喪失等、社会的な問題を伴うことが経験され、感染症は個人の問題だけではなく社会の病気であることも認識された。今後は感染症をミクロの視点のみならず、マクロの視点で捉える必要がある。近い将来に新たな感染症が興る可能性は高く、新たな感染症のパンデミックに備えることが重要である。

キーワード: 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)、COVID-19、パンデミック、Diseases X

はじめに

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は中国・武漢より興って世界中に瞬く間に拡散して世界的流行(パンデミック)状態となった。早期のウイルスの病原性は高く、致死的な感染症のパンデミックは世界を震撼させた。一方、短期間で新規のワクチンが開発され、世界中で接種が進められた。また、世界中でしのぎを削るように治療薬の開発が行われ、臨床の現場で使えるようになった。パンデミックの制御にはワクチンや治療薬が寄与するところは大きい。今後も変異株や新たな感染症が流行する可能性は高いとされる。我々は新型コロナウイルス感染症のパンデミックに対して正しく恐れ、うまく対処ができたのであろうか。決して平坦ではなかった新型コロナウイルス感染症との 4 年間の戦いを振り返って、次なるパンデミックの備えとしたい。

I. 新型コロナウイルス感染症の世界的流行(パンデミック)のこれまで

1) 新型コロナウイルス感染症の流行

新型コロナウイルス感染症の流行は 2019 年 12 月に中国・武漢市で原因不明の肺炎症例が報告されたことに始まる。その後、2020 年 1 月 30 日、世界保健機関(WHO)は新型コロナウイルス感染症に対して「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」を宣言し、同年 3 月 11 日には「パンデミックとみなせる」と表明した。以後、新型コロナウイルス感染症の患者は世界中から報告され、2023 年 12 月 22 日の時点で、累積感染者(確定例)数は 7 億 7,283 万人、累積死亡者は 699 万人にものぼる¹⁾。

我が国では、2020 年 1 月 15 日に武漢市に滞在歴がある肺炎患者が国内初症例として神奈川県で報告された。その後、武漢からのチャーター便とクルーズ船(ダイヤモンド・プリンセス号)から患者が多数報告された。この間、新型コロナウイルス感染症は 2 月 1 日付けで感染症法上

の「指定感染症」になったが、結核と同等の「2 類感染症」相当と判断され、医療機関で診断した場合の全数報告に加え、患者の入院と就業制限、対物措置（消毒など）を強制できる位置づけとなった。また、指定感染症として類型化できるのは 1 年間とされていたために、2021 年 2 月 13 日には、緊急事態宣言などの措置が必要時に発出できる「新型インフルエンザ等感染症」になり、2 類感染症相当の措置が継続された。その後、国内の流行ピークにあわせて、緊急事態宣言が計 3 回（2020 年 4 月 7 日～5 月 25 日、2021 年 1 月 7 日～3 月 21 日、2021 年 4 月 23 日～9 月 30 日）発出され、社会的に大規模な行動制限が行われた。当時の患者数はその後の第 6～8 波と比較すると限られていたが、ウイルスの病原性が高く、ワクチンや治療薬が開発される前の時期であり、緊急事態宣言による国民の行動制限は意義があったものと評価する。国際的には都市封鎖（ロックダウン）（オーストラリア、イギリス、米国など）やゼロコロナ政策（中国）も実施され、世界中の人々の生活も一変した。

我が国では新型コロナウイルス感染症は、2023 年 5 月 8 日より「2 類感染症相当」から「5 類感染症」に変更されたが、政府としては一律に日常の基本的感染対策を求めないこと、陽性者および濃厚接触者の外出自粛を求めないことに加え、従来は限られた医療機関のみに受診が可能であったが、幅広い医療機関において受診が可能となることなどが変更された。一方、医療費に健康保険が適用され、まずは検査に自己負担が生じるようになったが、2023 年 10 月 1 日より治療薬も上限を設けた有料化が行われている。

我が国では、全数把握が行われていた 2023 年 5 月 7 日までに累計 24,969,558 人が感染し、死亡数は 60,935 人におよぶ（図 1）。5 類感染症へ変更以降は、全数把握は中止となったが、定点把握疾患として流行の状況が把握されている。

2) 新型コロナウイルスの変異と重症化率の変化

新型コロナウイルスは RNA ウィルスに属し、約 2 週間に 1 か所程度の頻度で RNA に変異が生じることが知られ

ている。変異の程度が大きい場合には遺伝的に異なるグループとして取り扱われる。WHO はそれぞれの変異株を、アルファ (α)、ベータ (β)、ガンマ (γ) などのギリシャ文字（ギリシャ語のアルファベット）で称している。アルファ株は、新型コロナウイルス感染症の発生初期に分離されたウイルス株（起源株）から、遺伝的に一定程度以上の変異が生じたウイルスであり、我が国でもこれまでに、アルファ株、デルタ株、オミクロン株が流行した。2022 年以降は、オミクロン株の亜系統株の流行が続いている。2023 年 3 月頃よりはオミクロン株 BA.2 から派生した XBB 系統が主流となっているが、XBB1.16 系統や XBB1.5 系統など複数の株が同時に検出されている。XBB 系統株は過去に流行した BA.2 や BA.5 等に比較すると、血液中の中和抗体から逃避する可能性が高く、感染力も強い傾向がある。一方、重症化はデルタ株に比較して全体に低くなっている。

変異株の変遷に加え、国内のワクチン接種が進んだことにより、新型コロナウイルス感染後による重症化率も変化している。流行株がアルファ株からデルタ株に置き換わりつつあった 2021 年 7 月～10 月は、重症化率（感染後に重症化した人数／感染した人数）は 0.56～10.21%、致死率（感染後に死亡した人数／感染した人数、致命率ともいう）は 0.08～7.92%と、季節性インフルエンザの重症化率や致死率を大きく上回っていたが、流行株がオミクロン株に置き変わって 6 ヶ月以上経過した 2022 年 7 月～8 月は、重症化率は 0.01～1.86%、致死率は 0.00～1.69%と、季節性インフルエンザの重症化率や致死率とほぼ同等になっている²⁾。このように新型コロナウイルス感染症の疫学像も変化したことが考慮され、2023 年 5 月 8 日からは、感染症法上の「5 類感染症」に類型化された。

3) ワクチンと治療薬の開発

2020 年 1 月に新型コロナウイルスの原因ウイルスが特定された後に、世界中でワクチン開発が始まった。様々な製剤の開発が進む中で 2020 年 12 月 2 日に英国でファイザー社・ビオンテック社の mRNA ワクチンが初めて承認された（日本では 2021 年 2 月 14 日）。

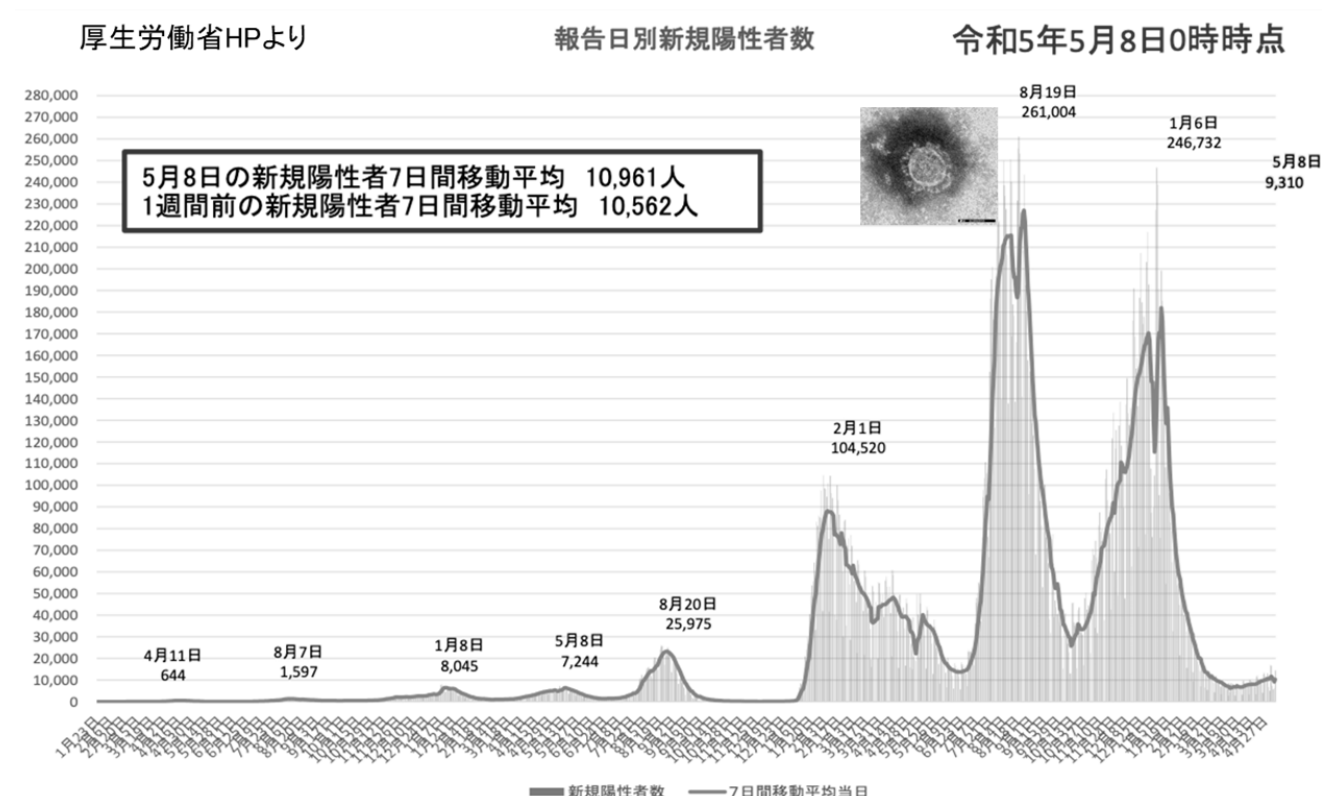
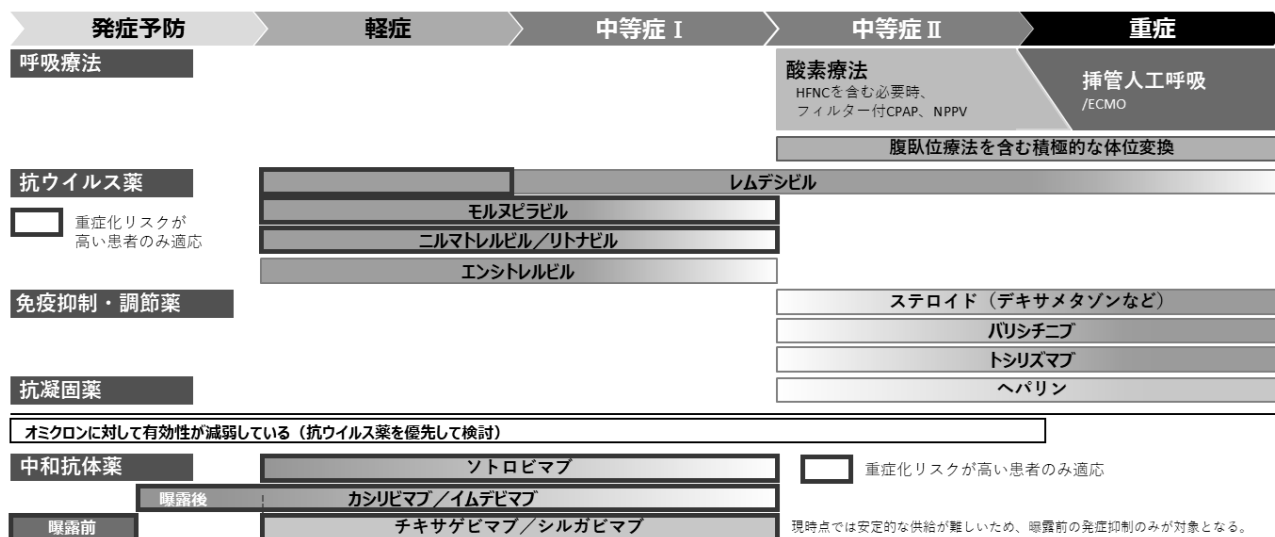


図1 新型コロナウイルス感染症の国内発生動向



- 重症度は発症からの日数、ワクチン接種歴、重症化リスク因子、合併症などを考慮して、繰り返し評価を行うことが重要である。
- 個々の患者の治療は、基礎疾患や合併症、患者の意思、地域の医療体制などを加味した上で個別に判断する。
- 薬物療法はCOVID-19やその合併症を適応症として日本国内で承認されている薬剤のみを記載した。詳細な使用法は、「5 薬物療法」および添付文書などを参照すること。

新型コロナウイルス感染症COVID-19 診療の手引き 第10.0版 p23
<https://www.mhlw.go.jp/content/001136687.pdf>

図2 重症度別マネジメントのまとめ

mRNA ワクチンは新型コロナウイルスの表面にあるスパイク(S)蛋白の設計図となる遺伝子情報(mRNA)を特殊な脂質膜で包み、製剤化されたワクチンであるが、接種後に mRNA はヒト細胞内にとりこまれ、S 蛋白が産生されて細胞表面で抗原として提示される。この蛋白に対してヒト免疫が応答し、液性免疫や細胞性免疫が誘導される。本ワクチンは従来のワクチンとは全く異なる様式のワクチンであったが、迅速に臨床試験が実施され、第 III 相臨床試験におけるワクチン有効率はファイザー社製 95%³⁾、さらにその後に開発されたモデルナ社製も 94.1%⁴⁾と非常に高く、両 mRNA ワクチンは新型コロナウイルス感染症パンデミックの制御に寄与したものと考える。我が国では、mRNA ワクチンは 1 価起源株から、2 価の起源株/オミクロン株 BA.1、2 価オミクロン BA4-5 株を経て、2023 年 9 月 20 日より1価オミクロン株 XBB.1.5 が接種されている。その他、mRNA 以外にもウイルスベクターワクチンや組換え蛋白ワクチン等も開発された。

主な治療薬としては、中和抗体製剤や抗ウイルス薬が開発された。当初はウイルスの S 蛋白に対する中和抗体薬(カシリビマブ・イムデビマブ、ソトロビマブ等)が使用されていたが、ウイルスが S 蛋白の変異を獲得したため、オミクロン株に対する活性が低下しており⁵⁾、現在は治療薬として推奨されなくなっている。一方、抗ウイルス薬は、我が国では注射薬のレムデシビル(ベクルリー®)(2020.5.7 承認)、と経口薬のモルヌピラビル(ラゲブリオカプセル®)(2021.12.24 承認)、ニルマトレルビル・リトナビル(パキロビッドパック®)(2022.2.10 承認)およびエンシトレルビルフマル酸(ゾコーバ®)(2022.11.22 承認)が使用されている。現在流行しているオミクロン株に対してもその活性を維持しており⁶⁾、治療薬の中心である。

新型コロナウイルス感染症の治療は重症度別でマネジメントが異なる(図2)。軽症～中等症 I では抗ウイルス薬を中心に治療薬を選択するが、中等症 II もしくは重症では、酸素療法や挿管人工呼吸管理のもと、注射用抗ウイルス薬(レムデシビル)に免疫抑制・調整薬(ステロイド、バリシチニブ、トシリズマブ)および抗凝固薬(ヘパリン)による治療が推奨されている。感染初期ではウイルスによる

感染が病態の中心であるが、重症化に伴いサイトカインストーム等の宿主の免疫応答が病態に加わるため、中等症 II～重症例には抗ウイルス薬に免疫抑制・調整薬が併用される。

現在流行しているオミクロン株の亜系統 XBB.1.5 に対しても、経口薬「モルヌピラビル」、「ニルマトレルビル・リトナビル」、「エンシトレルビルフマル酸」、および注射薬「レムデシビル」は、十分なウイルス増殖抑制効果を維持している。新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 10.0 版では、成人の外来治療における抗ウイルス薬の選択に関して、重症リスクに応じた治療選択のフローチャートが示されている(図3)。発症から 3～7 日以内かつ病状の進行が予期されなければ対症療法を選択する。一方、病状の進行が予期され、重症リスクが高い場合にはニルマトレルビル・リトナビルをまず考えるが、腎機能障害や併用薬が禁忌で服用ができない場合には、レムデシビルを考慮する。一方、通院による点滴治療が困難等の理由があれば、モルヌピラビルを選択する。また、重症化リスクが低い場合は、対症療法も考慮されるが、高熱・呼吸困難・強い倦怠感/咳/咽頭痛などがある場合は、エンシトレルビルが推奨されている⁶⁾。

II. 新型コロナウイルス感染症のパンデミックの経験～これからの課題

1) 新型コロナウイルス感染症パンデミックが与えた影響

2019 年末に発生した新型コロナウイルス感染症のパンデミックから既に 4 年が経過しようとしている。これまでに繰り返し流行の波が訪れたが、患者急増による影響で医療がひっ迫したのみならず、経済は減速し、失業率が上昇して、学校では教育機会が失われた。このように感染症の流行は社会的影響が極めて大きな疾病であることが判明した。また、パンデミック当初には新型コロナウイルス感染者に対する差別や偏見が見られた。感染者の住まいや勤め先を詮索し、SNS での心無い書き込みや、家族に対する出勤拒否、子供に対するいじめや保育園への登園拒否、医療従者に対しても入店拒否やタクシーの乗車拒否が行われた。当院においても新型コロナウイルス



図3 成人の外来診療における抗ウイルス薬の選択

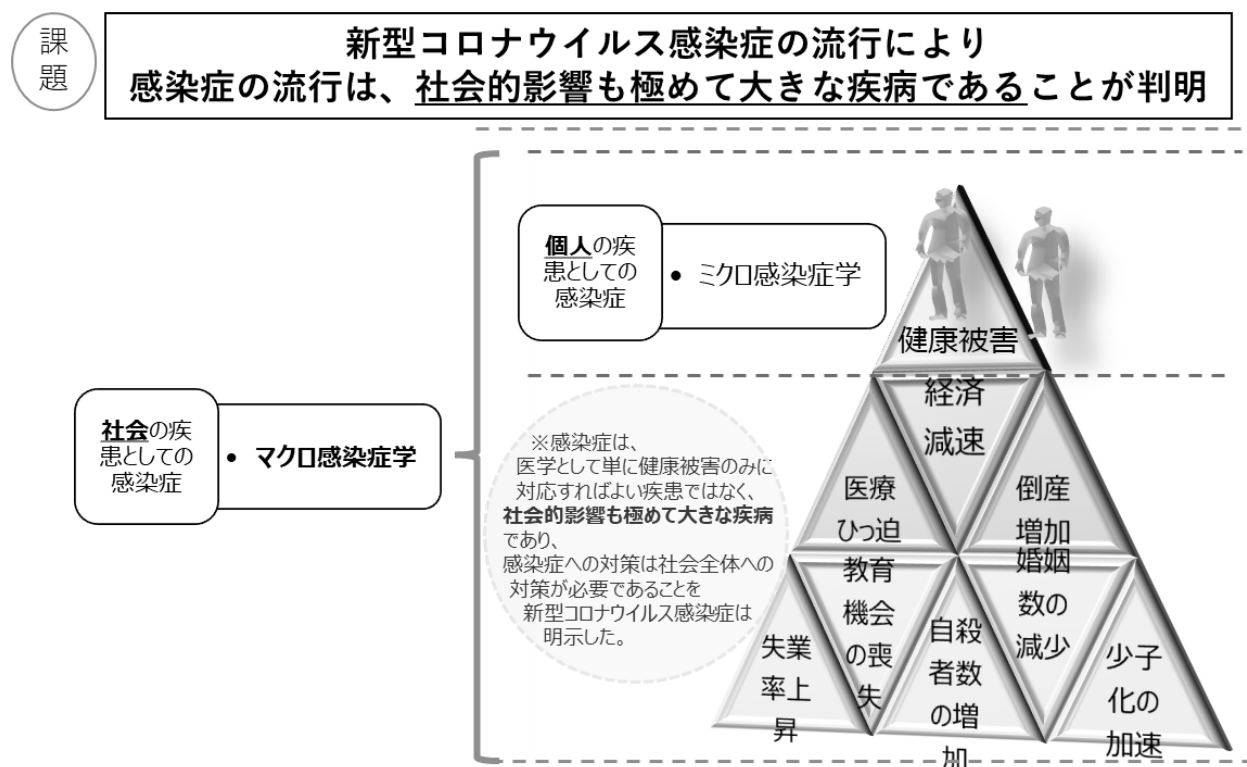


図4 新型コロナウイルス感染症から学ぶ今後の課題

感染症患者の診療に従事していることを家族に内緒にしている医療スタッフも見受けられた。偏見や差別のために医療現場を離れた医療従事者もいたことが知られている。

一方、そのような環境の中で地域住民からの温かい激励や支援があり、私達も救われたことに感謝を申し上げたい。

2) 正しい情報伝達と医薬品開発の課題

新型コロナウイルス感染症の原因ウイルスは当初より特定され、SARS-CoV-2 と命名されて、その遺伝子情報がインターネットを通じて世界で共有されたことにより、PCR 法による遺伝子検査を迅速に立ち上げることができた。その後は、多くの新しい医学情報が世界中で競うように発表され、医学常識は刻々と変わっていったが、治療薬やワクチンもこれまでの常識では考えられないくらい迅速に開発された。一方、既存薬を含めた様々な治療法が試みられたが、パンデミック下で臨床試験の実施は難しいことが認識された。そして世界的には目覚ましい勢いで薬剤、ワクチン、消毒薬、検査用試薬、検査機器の開発が進んでいった。一方で、我が国では感染症分野の科学的基盤や臨床試験実施体制がぜい弱なため、多くの分野で後れを取ってしまった。将来に備えて、我が国でパンデミック時にもすみやかに臨床試験ができる制度を準備しておくことが重要と考える。

また、多くの医学情報が氾濫する中で、パンデミック下では医学常識が正しく伝わらないジレンマを強く感じた。ワクチン開発当初はワクチンデマが世界各地で起こり、ワクチン忌避の動きがみられた。その他、ネットに溢れる様々な情報に医療従事者の私達も振り回され、正しい判断ができなくなったことも事実である。これらのことは大地震等の災害時にも経験されることであり、まさに新型コロナウイルス感染症のパンデミックが災害レベルであったことが理解される。感染症パンデミック下での正しい情報伝達のあり方に関する研究が進むことを期待したい。

3) 地域の感染対策レベルの標準化に向けて

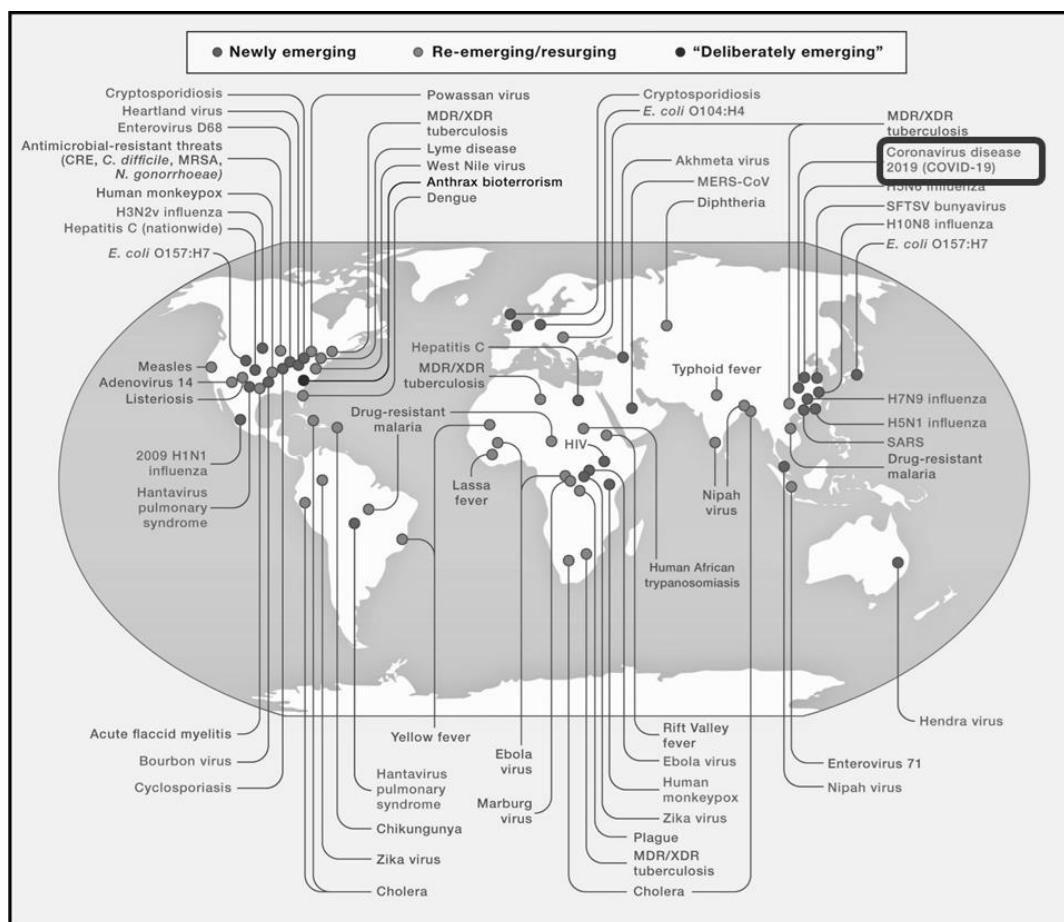
この 4 年間に全国で病院や高齢者・福祉施設等で新

型コロナウイルス感染症のクラスターが発生した。私は 2020 年 4 月に大阪府下で発生したリハビリ病院におけるクラスター対策を経験したが、本クラスターは国内初の集団感染事例であった。適切な感染対策の知識が十分行き届いていない、個人防護具が不足していた時期の発生であったが、新型コロナウイルス感染症の特徴である発症前にウイルス量が多いことや無症候性感染者がいることなど、そのコントロールが難しいことが経験された。その後、全国各地でクラスターを経験して現在に至っているが、感染力を増したオミクロン株が蔓延しており、現在でも決して気を許すことができない状況である。

その他、多くの施設のクラスター支援に出向かせていただいた。保健所や地域の基幹病院の感染制御チームが中心となり感染対策支援を行ったが、日頃の感染対策レベルが不十分であることが浮き彫りとなった。今後も病院のみならず、高齢者・福祉施設等でもコロナ禍 4 年間で経験した標準的な感染対策を実施、継続していくことが求められる。そのためには地域における指導的な立場である感染症専門医や感染管理認定看護師、さらにリンクナース等の現場で感染対策を担うスタッフの人材育成が最も重要である。保健所を中心とした新しい地域ネットワークや基幹病院および看護協会等の人材育成に期待したい。

III. これからの感染症研究への期待

同じ日本の中でも、地域によってコロナ陽性者数や死亡者数に違いがあったが、自然環境や、人口密度、飲食店、住民の生活習慣等では十分に説明がつかないことも多い。住居(最低居住面積以下の世帯の割合等)、生活困窮(生活保護率等)、行政資源(施設配置、保健師配置等)等の社会的な条件が関係している可能性が指摘されている⁷⁾。さらに、教育現場のパンデミックの影響として、山野らは、新型コロナウイルス感染症流行の影響は経済面にとどまらず、保護者や子供のメンタルヘルスや学習面にまで及ぶことを明らかにしている⁸⁾。家庭の経済状況の悪化と剥奪された経験に関する調査では、家庭の収入が低いほど、剥奪された経験の該当数が多い。さらに子



Morens DM, Fauci AS. Emerging Pandemic Diseases: How We Got to COVID-19. Cell

図5 1981年～2020年に確認された新興・再興感染症⁹⁾

供の精神面に関する調査では、約 34%の子供たちが新型コロナウイルス感染症流行の影響で強いストレスを抱えているが、保護者の勤務状況に変化があった世帯では、約 44%の子供が強いストレスを抱えている実態を報告している⁸⁾。

従来の感染症研究は「微生物と宿主」という個人や特定の微生物単位で病気を研究する「マイクロ感染症学」が中心であったが、これからの感染症研究は、感染症を単なる個人の病気ではなく「社会の病気」であることを認識し、医学を中心とした生命科学の研究のみではなく、社会科学分野も包含し、学際領域を統合した大きな学問単位での研究を行う「マクロ感染症学」が求められる(図4)。

IV. 新興・再興感染症と Disease X

1981年～2020年の20年間に世界で発生した新興・再興感染症を示す(図5)。世界中で新興・再興感染症が興っていることが理解される。その代表を経時的に並べてみると、毎年のように、トピックスとなる新興・再興感染症が興っている(表1; 著者作成)。記憶に新しい世界的流行は2009年の新型インフルエンザ(A型/H1N1pdm09)である。A型/H1N1pdm09はメキシコから世界中へ拡大したが、その後にA型/H1N1pdm09は季節性インフルエンザとして現在も定期的に流行している。新型コロナウイルスはA型/H1N1pdm09の10年後に出現したが、感染症の世界的流行では医療機関だけではなく、行政や社会全体に新しい病原体への対応が迫られた。一方、新興・再興感染症の発生因子としては、「宿主因子」、「病原因

表1 過去 20 年間の新興・再興感染症

2000	2000: リフトバレー熱(ケニア、サウジアラビア、イエメン)、エボラ熱(ウガンダ)
2001	2001: 手足口病(英国)、炭疽(米国)
2002	2002: バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)(米国)
2003	2003: SARS(29カ国)、サル痘(米国)、H5N1インフルエンザ(ベトナム、中国)
2006	
2007	2007: SFTS(中国)
2008	
2009	2009: H1N1インフルエンザ
2010	(メキシコ⇒世界へ)
2012	2012: MERS(中東、英国)
2014	
2015	2015: MERS(韓国でアウトブレイク)
2016	2016: ジカ熱(アジア、米国、アフリカ、太平洋諸国)
2018	2018: エボラ(コンゴ)
2019	2019: 新型コロナウイルス感染症 (中国⇒世界へ)
2022	2022: サル痘(M痘; エムボックス)

子」、「環境因子」が関与する可能性が示唆されている。「宿主因子」としては、人口動態や人の行動が挙げられているが、国際的な旅行や貿易、性的活動や抗菌薬の不適切使用などが含まれる。国際交流や日常診療の中にも新興・再興感染症の要因が隠れていることが示唆される。また、「病原因子」としては、病原微生物の遺伝的多様性や遺伝的進化・変化を含めた感染力の変化が挙げられる。今後も微生物の基礎的研究の発展と、微生物のモニタリングが必要である。また、環境変化や気候変動、貧困・戦争・災害等の「環境因子」も新興・再興感染症の発生因子となる可能性があるが、地球温暖化や戦争・災害の問題にも我々が引き続き取り組んでいくことが求められる⁹⁾。

2018年にWHOより次のパンデミック感染症の可能性リストが発表されていた(blue print priority diseases)¹⁰⁾が、その中には、クリミアコンゴ出血熱(CCHF)、エボラウイルス感染症、マールブルグ病、ラッサ熱、中東呼吸器症候群(MERS)と重症急性呼吸器症候群(SARS)、ニパウイルスとヘニパウイルス感染症、リフトバレー熱(RVF)および、ジカウイルスがリストアップされていた。その最後に現在

は知られていないが、将来、重症で国際的流行となる感染症「Disease X」が挙げられていた。新型コロナウイルス感染症は最初の「Disease X」となったが、今後も新たな感染症「Disease X」が新興する可能性は高い。モニタリングと情報共有が求められる。そのスクリーニングとして下水サーベイランス等の新規技術が利用されている。

感染症研究の継続には、研究資金が重要であるが、新型コロナウイルス感染症の発生前の段階で日本の感染症関連予算は74億円で、米国(5,294億円)の70分の1、中国(2,611億円)や英国(283億円)とも大きな隔たりがあったことが指摘されている。また、産業界の研究開発状況、国内外の新規モダリティ動向を踏まえ、ワクチン実用化に向け政府と一体となって戦略的な研究費配分を行う体制として2022年3月22日、AMED内に先進的研究開発戦略センター(SCARDA)が新設されている。新型コロナウイルスのパンデミックが落ち着いた後にも感染症研究への支援が引き続き必要である。

おわりに

次なる未知の感染症への備えとして、基礎研究の重要

性が再確認される。特に抗微生物薬やワクチンの基礎研究や開発は欠かせない。現在、国主導で行われている「AMR(薬剤耐性)アクションプラン 2023-2027」の中でもその必要性が謳われている。また同アクションプランの目標の一つである抗微生物薬の適正使用は医療現場のみならず、畜産現場でも求められており、医獣連携の One health アプローチが期待される。さらに、今回のパンデミックで経験された「社会の病気」としての感染症への対策は医学や薬学等の医療系学域だけではなく、社会学部や経済学等も含む「総合知」で感染症研究を行っていく必要があることを改めて考えさせられた。新型コロナウイルス感染症が今後収束したとしても、新たな感染症に備えて平時から感染症に関する研究や人材育成、ネットワーク構築などの万全な準備を行うことが求められる。

参考文献

- 1) <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---22-december-2023>
- 2) 第 111 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード(令和 4 年 12 月 21 日)資料4
- 3) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S. et al: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020; 383: 2603-2615.
- 4) Raden LR, Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Sharon Frey S, Novak R, et al: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021; 384: 403-416.
- 5) Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Covid-19 Omicron Variant. N Engl J Med. 2022; 386: 995-998.
- 6) 厚生労働省. 診療の手引き編集委員会. 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 10.0 版
- 7) 五石敬路. コロナ感染率および死亡率の要因に関する予備的考察. 空間・社会・地理思想 2023;26:131-136.
- 8) 山野則子, 石田まり. COVID-19 の流行がもたらした子どもたちへの影響 困難を抱える家庭への影響. 小児内科. 2022; 54(1): 174-178.
- 9) Morens DM, Fauci AS. Emerging Pandemic Diseases: How we got to COVID-19. Cell. 2020; 182: 1077-1092.
- 10) <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-context>

本稿は、令和 5 年 4 月 1 日「第1回かんさい感染症セミナー」で講演発表した内容を中心にまとめたものである。

(大阪公立大学大学院 医学研究科 臨床感染制御学)

What We Have Learned from the COVID-19 Pandemic ～Expectations for future research on infectious diseases～

Hiroshi Kakeya, M.D., Ph.D.

Infection Control Science, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pandemic, Diseases X