

総 説

小児の SARS-CoV-2 感染の特徴

山崎杏香*, 柳沼裕二**

Characteristics of Pediatric SARS-CoV-2 Infection

Kyoka Yamasaki*, Yuji Yaginuma**

Key words: SARS, CoV-2, Pediatric, ACE2

受付日 2020 年 10 月 23 日 採択日 2020 年 12 月 14 日

*熊本大学大学院保健学教育部 **熊本大学大学院生命科学研究部 構造機能解析学

投稿責任者 柳沼裕二 yaginuma@kumamoto-u.ac.jp

I. はじめに

1. コロナウイルス感染の背景

コロナウイルス (coronavirus: CoV) はヒトや動物に感染し、呼吸器系、腸管系、腎臓系および神経系の疾患を含む様々な病態を引き起こす。CoV は、 α -CoV (HCoV-229E と HCoV-OC43)、 β -CoV (HCoV-HKU1 と HCoV-OC43、MERS-HCoV、SARS-HCoV)、 γ -CoV および δ -CoV の 4 つのサブクラスに分類される¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。 α -CoV と β -CoV はヒトに感染し、 γ -CoV と δ -CoV は鳥類と一部の哺乳類にのみ感染する。最初に発見された 2 つの CoV は HCoV-229E と HCoV-OC43 であり、この 2 つの CoV は一般的な風邪を引き起こすウイルスとして認識されている¹⁾²⁾⁴⁾。今世紀始まって以来、すでに 3 回の β -CoV によるパンデミックが発生した。1 回目は、2002-2003 年にコウモリとハクビシンから出現した系統 B の重症急性呼吸器症候群コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus: SARS-CoV) によるパンデミックであり、8000 人以上もの人々が感染し、約 800 人の死者が出た。2 回目は、2012 年にサウジアラビアで発生した重症呼吸器症候群の病原体として発見された系統 C の中東呼吸器症候

群コロナウイルス (Middle East respiratory syndrome coronavirus: MERS-CoV) によるパンデミックであり、現在までに約 2500 人の感染者が確認され、約 800 人が死亡した。そして 3 回目が、2019 年の終わりに中国武漢市で重症肺炎の患者から発見された新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2) によって発生したパンデミックである。

2. 新型コロナウイルス感染症について

SARS-CoV-2 による肺炎が、2019 年 12 月末、中国湖北省武漢市で報告された。この肺炎は新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019: COVID-19) と呼ばれている。新型コロナウイルス感染症は世界中で大流行し、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) によって 2020 年 3 月 11 日にパンデミックとして宣言された。2020 年 10 月 20 日までに世界中で 40,395,527 人の感染者数と 1,118,159 人の死者数が報告され、致死率は 2.77% に相当する。

一般的に、SARS-CoV-2 感染による症状は約 5 日間の潜伏期間の後に現れ、発症から死亡までの期間は患者の年齢と免疫機能の状態に依存する²⁾⁵⁾。現在までに報告されている感染患者の約

90%以上が 20 歳以上の成人であり、20 歳未満の感染者は数%ほどの報告数である⁶⁾⁷⁾⁸⁾。さらに、20 歳未満の SARS-CoV-2 陽性患者では、20 歳以上の成人よりも比較的症状が軽い傾向にあり、予後良好で死亡することは極めてまれである⁶⁾。小児における SARS-CoV-2 に対する感受性が低い原因として、小児と成人の免疫機能および SARS-CoV-2 の機能的受容体の発現量の違いによると考えられている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。また、高血圧や糖尿病、心血管疾患等の合併疾患の存在は SARS-CoV-2 感染の感受性を増加させ、特に、高齢であるほどその確率が高くなる⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。つまり、合併疾患の存在は SARS-CoV-2 感染において予後不良な結果をもたらす危険因子と成り得る。本稿では、SARS-CoV-2 の感染経路および機能的受容体と小児の免疫機能について概説する。

II. SARS-CoV-2 のウイルス学的特徴とその作用機序

1. SARS-CoV-2 の蛋白構造

肺炎患者から分離された SARS-CoV-2 の塩基配列解析の結果、系統 B の β -CoV であると確認された²⁾³⁾。さらに、SARS-CoV との遺伝子の一致率は 79%であり¹¹⁾、2013 年に中国雲南省の洞窟で発見された SARS に類似したコウモリコロナウイルス RaTG13 と最も類似しており 98%の遺伝子の一致率を有する³⁾¹²⁾。また、鱗甲目(鱗のあるオオアリクイ)とも遺伝子の一致率が高い¹²⁾。コウモリコロナウイルス RaTG13 は、肺炎患者から分離された SARS-CoV-2 と 96%のヌクレオチド配列が一致しているため、SARS-CoV-2 はコウモリ SARS 様コロナウイルス (Bat SARS-like coronavirus: Bat SL-CoV) から出現したとされている³⁾。

SARS-CoV-2 は、非セグメント型一本鎖プラス鎖 RNA(single-stranded ribonucleic acid: ssRNA)を含み、ゲノムサイズは 26~32kb で RNA

ウイルスの中で一番サイズが大きいウイルスである。SARS-CoV-2 の 3' 末端は、エンベロープ(E)とヌクレオカプシド(N)、構造蛋白であるスパイク(S)糖蛋白質と膜(M)糖蛋白質をコードしている¹⁾¹³⁾。S 蛋白質は、粒子表面に王冠様の外観を呈する最外部が大きく膨らんだ突起をもち、下部の棒状部位が粒子のエンベロープに埋め込まれている¹²⁾。さらに S 蛋白質は、ウイルスが宿主細胞と結合するための主要成分であり、細胞表面受容体との結合を媒介する S1 と細胞膜との融合を媒介する S2 の 2 つのサブユニットを含む三量体であり¹²⁾¹³⁾、各サブユニットの分子量はそれぞれ約 180kDa である³⁾(図 1)。S1 サブユニットは、N 末端領域と受容体結合領域(receptor-binding domain: RBD)から構成される¹³⁾、RBD が受容体と結合することで感染が進行する。つまり、受容体と結合した RBD が SARS-CoV-2 のエンドサイトーシスとエンドソームのトリガーとなる。また、S2 サブユニットは融合ペプチド(fusion peptide: FP)領域と 2 つのアミノ酸の繰り返し(heptad repeat: HR)領域(HR1 と HR2)から構成される¹²⁾。さらに、SARS-CoV-2 には、主要プロテアーゼ(coronavirus main protease: 3CLpro)とパパイン様プロテアーゼ(papain-like protease: PLpro)などの非構造蛋白質に加えて、ウイルス複製のために不可欠である蛋白質をコードしている特別なゲノム領域が存在している¹³⁾。

SARS-CoV と SARS-CoV-2 における RBD では 72%のアミノ酸が一致しており、特に蛋白質の三次元構造で高い一致率が認められる³⁾。また、SARS-CoV-2 の RBD は、SARS-CoV の RBD よりも受容体との結合親和性が高く、SARS-CoV-2 の S 蛋白質はフーリン様切断部位を含むため感染力を増強させることが可能である。このフーリン様切断部位は、MERS-COV とヒトコロナウイルス OC43 のものと類似しており、SARS-CoV にはこのような領域は存在しない¹²⁾。

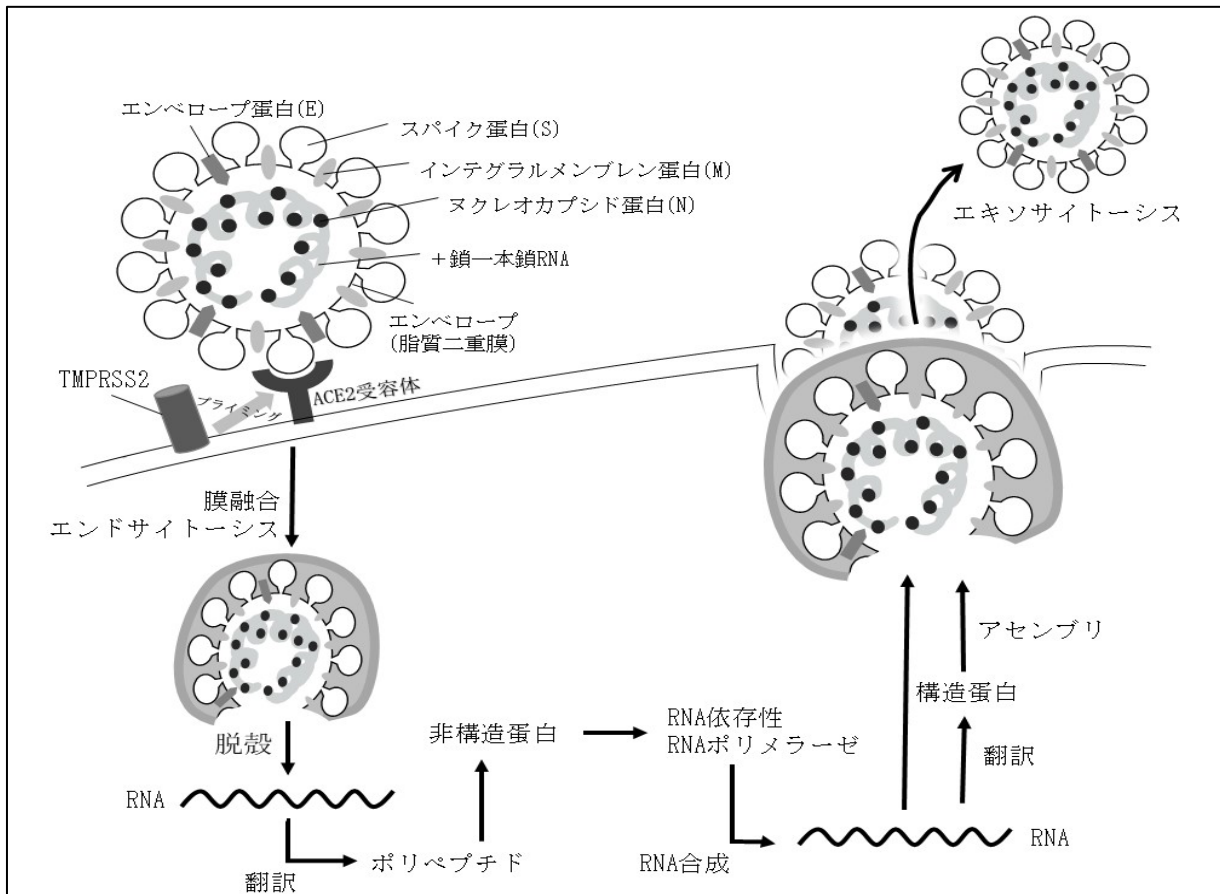


図 1. SARS-CoV-2 の侵入経路

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) より改変

S 蛋白質の RBD が宿主細胞表面上の ACE2 受容体と結合することによって SARS-CoV-2 感染が進行する。この時、TMPRSS2 のプライミングを受けて宿主細胞内への S 蛋白質の侵入が促進される。ウイルス粒子は受容体と結合した後、エンドサイトーシスによってエンドソームに取り込まれる。ウイルス RNA はレプリカーゼトランスクリプターゼ複合体(replicase-transcriptase complex: RTC)によって翻訳されポリペプチドとなる。さらに、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによって RNA を合成した後、翻訳され構造蛋白となり、ウイルス核酸とウイルス蛋白がアセンブリ(会合)することによってウイルス粒子が形成され、細胞外へ放出される¹⁴⁾。

2. SARS-CoV-2 の機能的受容体

SARS-CoV-2 は S 蛋白質を介して受容体と結合し、S 蛋白質によって膜融合とウイルスの侵入が媒介される³⁾。SARS-CoV と MERS-CoV はそれぞれアンジオテンシン変換酵素 2(angiotensin-converting enzyme 2: ACE2)⁴⁾¹¹⁾とジペプチジルペプチダーゼ 4(dipeptidyl peptidase 4: DPP4)を受容体として認識し、SARS-CoV-2 は SARS-CoV と同様に ACE2 を受容体として認識する。L-SIGN(CD209L)も SARS-CoV-2 の受容体であ

り、主にⅡ型肺胞上皮細胞と肺内皮細胞に発現しているが、血管や肺上皮細胞における発現は確認されていない。現時点での研究結果より、SARS-CoV-2 による攻撃の主要部位は血管系であることから、L-SIGN が SARS-CoV-2 の受容体として認識される量はごくわずかである¹³⁾¹⁵⁾。SARS-CoV-2 の主な受容体である ACE2 は、主にヒトの肺上皮細胞と小腸に発現しており、一部の ACE2 は心臓や造血幹細胞、精囊の腺細胞、腎近位尿細管、心筋細胞、精巢セルトリ細胞・ライディッヒ細胞、胆嚢上皮に広く発現している

¹¹⁾¹³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。ウイルスの侵入口である鼻上皮の ACE2 発現量は 10 歳以下で最も少なく、その後加齢とともに発現量は増加する ¹⁸⁾。

SARS-CoV-2 の宿主細胞への侵入経路は複雑である。まず、ヒト ACE2 受容体のリジン 31 残基が SARS-CoV-2 の RBD 領域 394 グルタミン残基を認識する。その後、SARS-CoV-2 と受容体が結合すると S 蛋白質の構造変化により SARS-CoV-2 と宿主細胞の膜融合が起こり、宿主細胞質内にウイルス RNA が放出される ¹¹⁾¹³⁾。S 蛋白質は典型的なクラス I ウイルス融合蛋白質であり、融合の活性化にプロテアーゼの切断を必要とする ³⁾。SARS-CoV-2 が受容体である ACE2 と結合すると、細胞質セリンプロテアーゼである II 型膜貫通型セリンプロテアーゼ (Transmembrane protease serine2: TMPRSS2) によって SARS-CoV-2 はプライミングされる。その結果、ウイルスと細胞膜の融合が誘導され、SARS-CoV-2 は標的細胞内に侵入し複製される ¹¹⁾ (図 1)。

SARS-CoV-2 感染症では、発熱等の典型的な初期症状に加えて嗅覚麻痺も生じている。つまり、グリア細胞とニューロンにも ACE2 が発現しており、脳内に発現する ACE2 受容体を介してウイルスの侵入が行われている ¹³⁾。

肺内で発現している ACE2 は年齢とともに増加するが、性別の違いによる発現量の差はない。また、ACE2 は肺よりも消化器管において高発現している。さらに、腫瘍細胞においてより多く発現しており、発現量は組織学的悪性度に相関する。胃組織と結腸における ACE2 の発現量は、慢性胃炎～化生～早期癌に至るまでに徐々に増加するため、癌患者では SARS-CoV-2 に感染するリスクが高くなる ¹⁹⁾。また、COPD や高血圧、喫煙歴は ACE2 の発現量を増加させるため、このような基礎疾患を持つ成人では重症化のリスクが高まる ⁴⁾¹¹⁾。

3. 肺・消化器障害における ACE2 の働き

前述したように、SARS-CoV は受容体として ACE2 を認識する。肺内に発現している ACE2 は肺細胞におけるインターフェロン誘導遺伝子で

ある ²⁰⁾²¹⁾。また、ACE2 発現量は多様に変化するため、正常状態における肺内の ACE2 の機能は比較的最小限であるが、ある特定の条件下では臓器保護のためにその機能は亢進する ¹⁰⁾。SARS-CoV-2 の S 蛋白質は ACE2 に特異的であり ²²⁾、ACE2 の細胞外ドメインと結合することによって宿主細胞内へ侵入する。そのため、ACE2 の発現抑制は、SARS-CoV-2 に対する感受性を低下させる ²¹⁾。

ACE2 はカルボキシペプチダーゼとして機能し、1 個のアミノ酸を切断することで、アンジオテンシン I からアンジオテンシン 1-9 もしくは、アンジオテンシン II からアンジオテンシン 1-7 を生成する ¹⁰⁾¹¹⁾¹⁹⁾²¹⁾。一方で、ACE はアンジオテンシン I の C 末端から 2 個のアミノ酸を切断することでオクタペプチドのアンジオテンシン II を生成する ¹⁰⁾²⁰⁾²³⁾。ACE と ACE2 はレニンアンジオテンシンシステム (Renin-Angiotensin-System: RAS) において重要な機能を持つ相団体である ⁷⁾²⁰⁾。健常者において ACE/Ang II /AT₁R 軸と ACE/Ang II /AT₂R 軸、ACE2/Ang-(1-7)/Mas 受容体軸の活性化は動的平衡状態にあり、対応するシステムの機能を正常に保っている ¹⁰⁾¹¹⁾。RAS は体液・塩バランスの維持と血圧の維持のために働く。ACE2 はアンジオテンシン II を加水分解してアンジオテンシン 1-7 を生成し、アンジオテンシン 1-7 の血管新生抑制作用によって RAS をダウンレギュレーションし、腫瘍縮小効果を発揮する ¹⁹⁾。さらに ACE2 は膜結合酵素であり、ADAM17 (A Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 17) によって細胞表面から切り離され、体液内に可溶性 ACE2 として存在し、可溶性 ACE2 は膜アンカーを欠いた形態で血液中を循環する。この可溶性 ACE2 の形態が、膜結合型 ACE2 へのウイルス粒子の結合を阻止するために、SARS-CoV-2 の競合的な阻害因子として作用することによって感染を抑制できると考えられる ¹⁰⁾²⁴⁾。可溶性組換え ACE2 は治療適応への可能性が期待されているが、現時点では、可溶性 ACE2 を用いた治療効果をテストする研究は報

告されていない²⁴⁾。一方、ACE はアンジオテンシンⅡをアップレギュレーションし、アンジオテンシンⅡ型 1a(angiotensin Ⅱ type 1a: AT₁a) 受容体を介して肺水腫や肺機能障害を誘発するような血管透過性の亢進を促進する²⁰⁾。

宿主細胞内に侵入した SARS-CoV-2 の S 蛋白質が ACE2 と結合することによって ACE2 の発現量が減少し、ACE/AngⅡ/AT₁R 軸と ACE2/Ang-(1-7)/Mas 受容体軸のバランスが崩れ、肺障害が引き起こされる¹⁰⁾¹¹⁾²²⁾。つまり、急性肺障害を生じることによって ACE2 発現量が減少し、アンジオテンシンⅡ濃度が上昇する¹¹⁾。また、アンジオテンシンⅡの濃度上昇は ACE2 の欠乏に比例し²⁰⁾、ウイルス量と肺障害レベルに相関する¹⁰⁾。AT₁a 受容体を介したアンジオテンシンⅡの働きは、急性肺障害を引き起こす原因となる一方で、ACE2 と AT₂受容体は急性肺障害の重症度をコントロールし宿主を保護する機能を持つ¹¹⁾²⁰⁾。

II. SARS-CoV-2 感染の症状

1. SARS-CoV-2 感染の一般的な症状

ヒトコロナウイルスはヒトと動物へ感染可能である。ヒトコロナウイルスは、上気道にのみ感染し、軽症程度の症状を呈する 229E と NL63、OC43、HKU1 を含めたヒトコロナウイルスと、下気道でも複製可能であり、致死的な肺炎を引き起こす原因となる SARS-CoV と MERS-CoV、SARS-CoV-2 を含めたヒトコロナウイルスに分類される¹⁾¹²⁾。

SARS-CoV-2 は呼吸器に感染する。感染後の宿主細胞内のウイルス量は、症状出現後の 5-6 日以内に最大値となり、SARS-CoV よりもウイルス量が最大値となる日数が 5 日程早い。また、症状出現までの潜伏期間は 4-5 日程であり、SARS-CoV-2 感染を発症した患者のほとんどが約 11 日以内に入院時の典型的な初期症状である熱・乾性咳から進行した症状を呈するようになる。一部の患者では、入院時から呼吸困難や筋肉痛・関節痛、頭痛・めまい、嘔吐・下痢、吐血な

どの症状も確認されている¹²⁾。さらに、SARS-CoV-2 感染患者の約 1/4 の割合で咽頭痛や下痢、嘔吐、腹痛、拒食症などの消化器症状が現れている。消化器症状は、SARS-CoV-2 感染において発熱・咳の次に多く確認されている¹⁹⁾。SARS-CoV-2 感染では、疾患の重症度と相関するリンパ球減少症が認められる⁶⁾¹⁷⁾。リンパ球減少症は 2009 年に大流行した A 型インフルエンザ(H1N1)の致死率と相関するバイオマーカーであり、SARS-CoV-2 感染の予後不良マーカーだが、特異的マーカーではない¹⁷⁾。重症化した SARS-CoV-2 感染はサイトカイン放出症候群(cytokine release syndrome: CRS)を引き起こし、CRS によって急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)や二次性血球貪食性リンパ組織球症(secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: sHLH)が誘発される¹⁾⁷⁾¹²⁾¹⁷⁾。ARDS は、遺伝子改変 T 細胞療法の治療を受けている白血病患者や SARS-CoV 感染患者、MERS-CoV 感染患者でも認められる。ARDS を引き起こすような重症疾患は、SARS-CoV-2 感染患者全体の 20%程度であるが¹⁷⁾、ARDS を発症することによって、呼吸困難や血中酸素濃度が低下し、バクテリアや真菌による二次感染を生じやすくなる¹²⁾。さらに、ARDS は SARS-CoV-2 感染症の死亡原因の約 70%を占めている¹²⁾²⁰⁾。SARS-CoV-2 は、肺と消化器官において ACE2 との相互作用によって粘膜バリアに障害を与え、炎症性サイトカインの産生を促進し、サイトカINSTORM と多臓器不全を引き起こす¹⁹⁾。そのため、ウイルス感染もしくは二次感染した細胞による免疫応答では、サイトカインの大量放出が生じ、サイトカINSTORM および敗血症が引き起こされる¹⁾¹²⁾。この時、制御されていない過剰な炎症によって多臓器不全が引き起こされ、この病態は特に、心臓、肝臓、腎臓系において高頻度に認められる¹²⁾(図 2)。sHLH は、CRS や血球減少、多臓器不全によるマクロファージ活性化症候群であり、血清サイトカインの上昇・高フェリチン血症を特徴とする。活性化マクロファージのマ

ーカーである CD-163 を発現しているマクロファージでは鉄の取り込み促進が起こり、細胞内鉄プールの上昇によってフェリチン合成が促進される。さらに、呼吸器不全や ARDS、CRS に伴い血清 IL-6 値が上昇する¹⁷⁾。つまり、血清フェリチン値と血清 IL-6 値の上昇は SARS-CoV-2 感染の重症度に相関している¹⁾。また、IL-6 は C 反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) の発現を活

性化するため、血清 CRP 値の上昇も SARS-CoV-2 感染の重症度に相関する¹⁷⁾。また、SARS-CoV-2 に感染した患者では血栓を生じやすい傾向にあるため、血管狭窄が誘発され、肺塞栓症や四肢末端の虚血に加えて大血管の虚血による脳梗塞を引き起こす可能性がある¹³⁾。

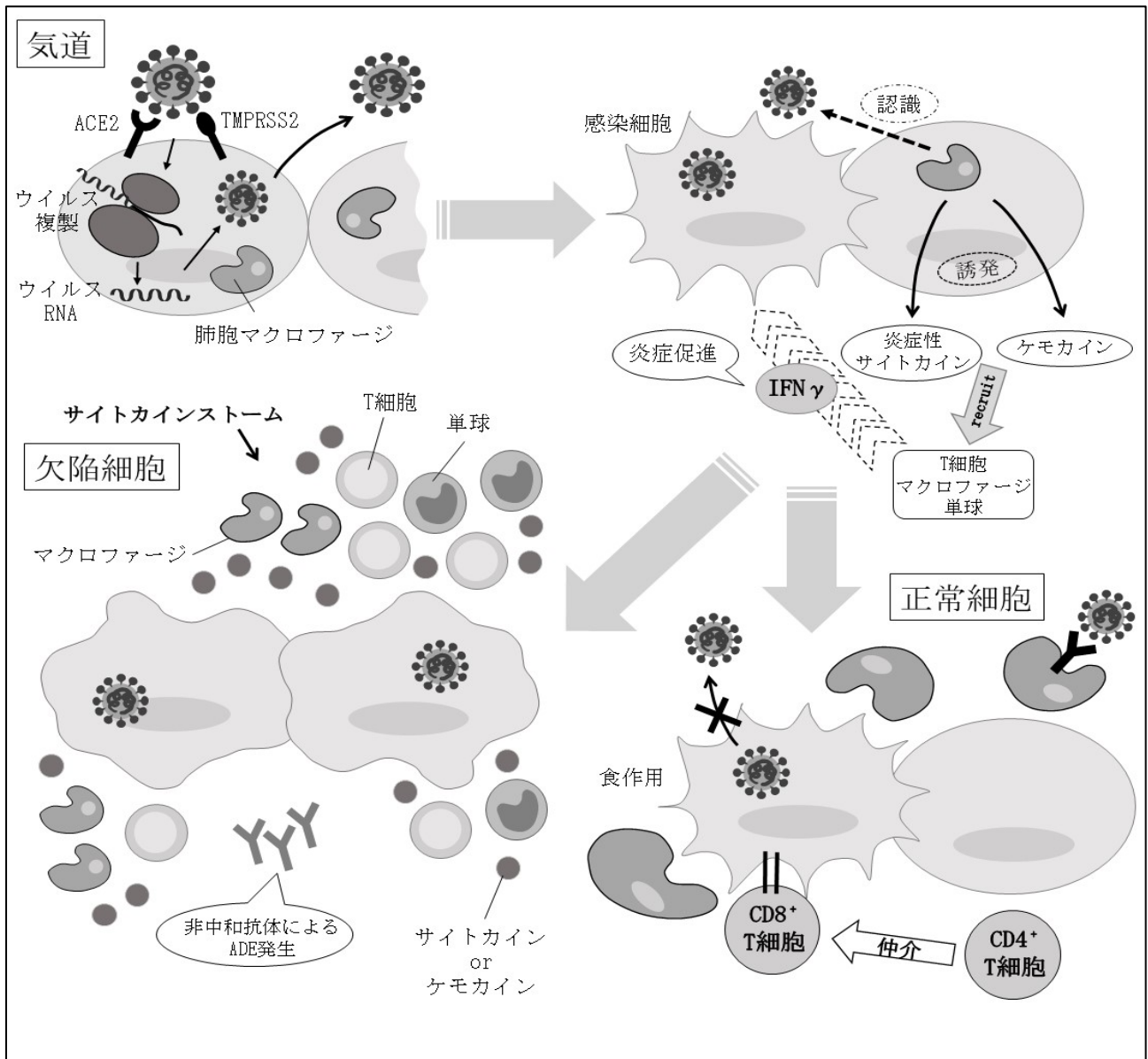


図 2. SARS-CoV-2 の正常細胞と欠陥細胞における感染メカニズム

The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention より改変

SARS-CoV-2 は ACE2 と TMPRSS2 を発現している気道細胞内に侵入した後、宿主細胞内で複製され成熟し、感染細胞外へ放出される。放出されたウイルスを隣接する細胞内の肺マクロファージが認識すると、炎症誘発因子であるサイトカイン (IL-6) とケモカイン (MIP1 α 、MIP1 β 、MCP1、IP-10) を分泌し、T 細胞と単球、マクロファージを感染の場へ呼び寄せる。動員された T 細胞が IFN γ を産生す

ることによって、炎症性ポジティブフィードバックが生じる。免疫不全における応答では、マクロファージや T 細胞、単球を含む免疫細胞が蓄積され、蓄積された免疫細胞が大量のサイトカイン・ケモカインを分泌することによりサイトカインストームが誘発される¹⁾¹²⁾。さらに、B 細胞が産生する非中和抗体による抗体依存性感染増強現象 (antibody-dependent enhancement: ADE) を経て、SARS-CoV-2 感染はさらに増強される。一方、正常な免疫応答では、CD4+T 細胞の仲介を経て、ウイルス特異的 CD8+T 細胞が炎症細胞を除去する。さらに、中和抗体によってウイルスの侵入は遮断され、マクロファージがウイルスと結合した中和抗体を認識し、食作用によってウイルスをクリアランス化する¹²⁾。

2. 無症候性の SARS-CoV-2 感染

SARS-CoV-2 感染者には無症状であるのに RT-PCR 検査において陽性と診断される感染者が存在する²⁵⁾。この患者らは無症状もしくはほとんど症状が認められないが、胸部 CT 画像で肺スリガラス陰影が約 50% の確率で確認される。胸部 CT 画像において異常が認められる患者では、症候性・無症候性に関わらず、SARS-CoV-2 の S 蛋白質濃度と核蛋白質抗体濃度が上昇している²⁶⁾。無症候性の患者はウイルスを排出している期間が長いと、症候性の患者と比較するとよりウイルスを拡散し易い状態にある¹³⁾²⁵⁾。また、無症候性の患者は急性期と回復期においてウイルスに特異的である IgG 抗体濃度が低いと、血清学的検査において陰性と診断されやすい²⁵⁾。つまり、無症候性の患者の存在が、SARS-CoV-2 の封じ込めを難しくしている。

Ⅲ. 小児の SARS-CoV-2 感染について

1. SARS-CoV-2 感染の感受性の小児と成人での違い

感染リスクと死亡リスクが全ての年齢層で等しい訳ではなく、死亡者の年齢の中央値は 80 歳以上であり、死亡リスクは年齢が上がるにつれて劇的に増加している。それに対して小児の感染者は、感染患者全体の 1-2% 以下であり、死亡者はかなり少ない⁶⁾⁹⁾。また、感染後に入院を要するほど重篤な状態へ進行するリスクは小児よりも成人において数十倍高く、死亡リスクに関しては数百倍高いことがわかっている⁹⁾。成人

は小児よりも陽性者と接触する機会が多いためウイルスに曝露されるリスクが高いことが関係している可能性がある。

2. 小児の SARS-CoV-2 感染の症状

SARS-CoV-2 感染は成人よりも小児において軽症、もしくは無症状であるという特徴がある。軽症例では、発熱・咳・喉の痛み・筋肉痛・倦怠感などの症状が見られ、この症状が重症化することはほとんどない⁴⁾⁶⁾。現時点で確認されている小児の感染者のうち 90% 以上が無症状もしくは軽症で、残りの数%が重症患者であり、その半分以上が 1 歳未満である⁴⁾⁷⁾⁹⁾。小児の重症患者全員に基礎疾患の存在が確認されている。重症例では呼吸困難・中心性チアノーゼ・酸素飽和度低下などの症状が認められる。小児の中でも新生児が重症化しやすく、感染症に伴って細気管支炎を生じる⁶⁾。しかし、陽性患者である妊婦から胎児への垂直感染の根拠は確認されていない⁷⁾。

3. SARS-CoV-2 と多系統炎症症候群、川崎病

現在、SARS-CoV-2 感染後に小児多臓器系炎症症候群 (pediatric inflammatory multisystemic syndrome: PIMS) や小児多系統炎症症候群 (multisystem inflammatory syndrome in children: MIS-C) の発症が確認されていることから、SARS-CoV-2 感染は自己免疫疾患や自己炎症性疾患の引き金となる可能性がある⁹⁾²⁶⁾。MIS-C についての症例定義はアメリカ疾病予防管理センター (Center for Disease Control and Prevention: CDC) が定めており²⁸⁾、典型的な症状は、発熱や下痢、ショック、発疹、結膜炎、四肢の浮腫、粘膜損傷²⁹⁾であり、胃腸症状や髄膜症状、白血球減少、血小板減少症もみられ、心筋

症の合併を高確率で生じる。PIMS の症状は、胃腸症状や皮膚の発疹、頸部リンパ節腫脹、口唇炎、炎症性マーカーの濃度上昇がみられ、心筋症を合併することがある²⁷⁾。2020 年 4 月以降、MIS-C の報告数が世界中で増加し、過敏性炎症性ショックを発症した小児全てにおいて SARS-CoV-2 抗体陽性であると 2020 年 4 月にイギリスの国民健康サービス (National Health Service: NHS) が発表した²⁹⁾。

MIS-C では発熱や冠動脈瘤が認められる点において川崎病と類似している。冠動脈瘤が MIS-C の合併症によるものなのか、川崎病を患っている結果によるものなのかは現段階では不明であるが²⁸⁾、日本でも最近、SARS-CoV-2 感染後に発症した川崎病の 1 例目が確認されている (日本小児科学会ホームページ <http://www.jpeds.or.jp/>)。

SARS-CoV-2 に感染することによって MIS-C を発症するという根拠はないが、ヨーロッパとアメリカにおいて SARS-CoV-2 感染の大流行と MIS-C の確認時期が一致しているということは事実である。MIS-C の病態生理学的メカニズムは不明であるが、MIS-C は SARS-CoV-2 感染のピークから遅れて発症するということと、MIS-C を患う小児では鼻咽頭の SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 陽性率よりも SARS-CoV-2 に対する抗体の陽性率が高いという点を踏まえると、MIS-C は SARS-CoV-2 感染の結果によるものではなく、IgG 抗体媒介性疾患の増強に関連する可能性が高い²⁸⁾。

4. 小児の SARS-CoV-2 感染の検査所見

SARS-CoV-2 に感染した成人では、肝酵素上昇や貧血、高血糖、炎症性マーカー (赤血球沈降速度、C 反応性蛋白、プロカルシトニンなど) の上昇がみられ、好中球数の異常や T 細胞の枯渇⁴⁾、リンパ球減少症の発症率が高い⁶⁾。一方で、SARS-CoV-2 に感染した小児のほとんどが白血球数とリンパ球数は正常である⁴⁾⁶⁾⁸⁾。成人と小児における白血球数の増減の不一致のメカニズムは不明である⁴⁾。SARS-CoV-2 に感染した小児で

は、症状が重症化していなくてもほとんどの小児において両肺の下葉における肺スリガラス陰影や結節などの異常な CT 像が確認されている⁴⁾⁶⁾。

5. SARS-CoV-2 の妊婦、胎児、新生児に与える影響

SARS-CoV-2 感染流行初期は、妊婦は ACE2 の発現量が高く、さらに重症化のリスクが高いという報告も散見されたが⁶⁾、現在までに集積された報告では妊婦の重症化のリスクは高くはないことが明らかにされ、また SARS-CoV-2 陽性妊婦から生まれた児の先天異常の報告もなく、さらに生後 1 週間以内の新生児への感染経路は未だ明らかになっていないが、感染率は 3.1%であると報告されている³⁰⁾。

母乳感染に関しては SARS-CoV-2 感染者である母親の母乳中にウイルスが陽性であったという報告があるものの、接触や咳を介して子供へ感染させることはあるが、授乳によって児へ垂直感染するという根拠はない。現時点における日本小児科学会の公式の見解は、母乳の利点を考慮すると直接授乳する場合、授乳前の確実な手洗いと消毒、マスクを着用して授乳する、また確実な手洗い、消毒後に搾乳し、感染していない介護者によりその母乳を授乳させることに感染リスクはないとしている (日本小児科学会ホームページ <http://www.jpeds.or.jp/>)。

IV. SARS-CoV-2 感染の免疫系への影響

1. 小児の免疫機能の発達

胎児期と新生児期においてすでに存在している免疫応答細胞を自然免疫細胞といい、単球や好中球、樹状細胞、マクロファージが含まれる。好中球は妊娠 13 週までに成熟好中球へと成長し、増加する。好中球数は出生後に安定するが、好中球の殺菌能力は低下する。また、胎児における NK 細胞の活性は弱く、出生時までに活性は増強するが、その程度は成人の 50%以下である。NK 細胞は自然免疫の主要因子であり、体内に侵入

したウイルスに感染した細胞もしくは腫瘍細胞と正常な自己の細胞を主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex: MHC) クラス I 分子を介して区別・識別し、細胞溶解反応によって異常な細胞を攻撃・破壊する。新生児では自然免疫の主要因子である NK 細胞の活性が弱いことを踏まえると、細菌やウイルス感染に対して成人よりも感受性が高いため、より感染症を発症しやすく、重症化しやすい傾向にある。さらに、新生児は自然免疫のほかに T 細胞と B 細胞から成り立つ獲得免疫も保有しているが、免疫機能が十分に発達するのは 7、8 歳頃であり、その機能発達は不十分であるため、母親から供給される免疫に依存している¹⁸⁾。

2. 免疫の母性伝達

胚盤胞のうち栄養外胚葉から発達した胎盤は、外的障害から胎児を保護し、胎児の成長を促進させる。胎盤の細胞表面には胎児型 Fc 受容体が発現しており、この受容体を介して母体から胎児へ免疫グロブリン (IgG) が輸送される。胎児の IgG 産生能は低いため、そのほとんどを母体からの受動免疫に依存している。一方で、早産児では母体から IgG の移行が少なく、出生時の血清 IgG 値が低値であるため³¹⁾、細菌やウイルスに対する感受性が高い傾向にある。胎盤表面の受容体を介して供給された IgG は胎児の免疫系が発達するまで胎児を感染から保護する。

3. 小児と成人での SARS-CoV-2 に対する免疫応答の違い

小児は SARS-CoV-2 による感染症が大流行する前に、SARS-CoV-2 と類似するウイルスに暴露された結果、SARS-CoV-2 に対して成人よりもより強くより効果的な免疫応答を獲得していることによって、深刻な感染症へと進行する割合が少ないと考えられている。

SARS-CoV-2 感染によって死亡した小児の例は極めて稀である。水痘帯状疱疹ウイルス感染やエプスタイン・バーウイルス (Epstein-Barr virus: EBV) 感染などの他のウイルス感染においても同様のことが言える。例外的にインフル

エンザ感染は、小児と成人において同等に影響を及ぼすが、小児における致死率は SARS-CoV-2 感染よりも高く、高齢者よりも重症化しにくい傾向にある⁹⁾。以上より、小児における SARS-CoV-2 に対する抵抗性は SARS-CoV-2 に特異的な抵抗性ではなく、ウイルス全般に対する抵抗性の可能性がある。

ウイルスに対する免疫応答は、自然免疫に続く獲得 T 細胞・B 細胞の応答によって形成され、制御されていない免疫応答や不完全な免疫応答は患者を重症化させる⁹⁾¹³⁾。TLR7 (Toll like receptor 7) もしくは TLR9 が SARS-CoV-2 由来の一本鎖 RNA (single stranded RNA: ssRNA) を認識すると、粘膜表面から I 型・III 型インターフェロンの産生が誘導され抗ウイルス応答が開始される。老化は TLR9 によって誘導されるインターフェロン応答を損なわせる。実際に、RS ウイルス (respiratory syncytial virus: RSV) 感染において、I 型インターフェロン応答は感染の早期段階で RSV を抑制するため、I 型インターフェロンを高く発現している小児は症状が軽かった。SARS-CoV-2 は I 型・III 型インターフェロンによって強く抑制されるとフェレットによる動物実験によって立証されたことから⁹⁾ インターフェロンは感染制御の重要因子であるといえる。

感染に対する抵抗性は、貪食細胞によるアポトーシス細胞の除去 (エフェロサイトーシス) と IL-4 や IL-13、Th2 型サイトカインを受けた単球の分化 (M2 マクロファージの産生) に関連している。エフェロサイトーシスによって死細胞からの炎症性サイトカインの放出が抑制される。M1 マクロファージは炎症を促進し、M2 マクロファージは組織修復を促進するため、M1 マクロファージと M2 マクロファージのバランスが重要であり、小児期にはこの M1/M2 バランスが適切に備わっているためウイルスに対して強い抵抗性を示す。一方で、このバランスは成人が持つ合併疾患によって破壊される。また、炎症収束に深く関与しているレゾルビンの発現も動脈硬化によって低下する⁹⁾。

SARS-CoV-2 に感染した小児では、メモリー B 細胞と S 蛋白質特異抗体を伴う液性免疫が確認されている。この免疫は全身を通じた抗体の産生と循環に依存しており、小児のウイルスへの抵抗性において重要な役割を持っている。感染発症後にほとんどの IgM 抗体 (特に、スパイク RBD 抗原に対する抗体) を確認することができないことから、抗原特異的 B 細胞のクラススイッチはウイルス曝露後 1 週間以内に完了している可能性がある。さらに高濃度 IgG 抗体は、ウイルスが宿主細胞へ侵入するための重要な経路と成り得る S 蛋白質と ACE2 の結合を阻害するため、感染後に IgM 抗体から IgG 抗体へ素早くクラススイッチが行われることはウイルス感染の重症化を防ぐことを可能とする⁸⁾。感染した小児のほとんどの血清中にこの液性免疫が存在していることが、小児においてウイルス感染が重症化していない理由の一つである。

V. SARS-CoV-2 の炎症系への影響

1. 小児と成人の血管系への影響の違い

重篤な SARS-CoV-2 感染症の成人の多くは異常な血液凝固が生じ、それによって心筋梗塞や脳梗塞を引き起こしている。この異常な血液凝固は血管内皮細胞の障害に関連している。通常、血管内皮細胞は、小児期から成人期へ成長するにつれて機能は低下していく。さらに、小児の血管内皮細胞は成人の血管内皮細胞よりもウイルスからの攻撃に対して抵抗性がある³²⁾。また、SARS-CoV-2 は、三次元的に *in vitro* で作成された臓器であるオルガノイドのヒトの血管に感染可能であるという研究結果より、SARS-CoV-2 感染の血管障害への関与が示唆される¹⁶⁾。

2. 小児と成人の炎症反応の違い

ウイルス感染によって動員される免疫細胞は、アポトーシスに関与する内皮機能障害を拡張させる。この内皮機能障害は、血管収縮や組織浮腫、臓器虚脱、凝固亢進などの微小血管障害の主要決定因子であるため、SARS-CoV-2 に感染する

ことによってアポトーシスやパイロトーシスが関与する血管内皮の炎症が誘発される¹⁶⁾。

小児と成人では炎症反応が異なり、加齢とともに変化するため、加齢により炎症性サイトカインの増加やミエロペルオキシダーゼと IL-6、IL-10、P-セクレチン濃度の上昇が認められるようになる⁷⁾。また、重篤な SARS-CoV-2 感染に伴う炎症誘発性反応とサイトカインストームによって最終的に ARDS や多臓器不全へと至る¹⁾。

3. 小児と成人のサイトカイン産生の違い

十分量のサイトカイン産生は最適な免疫応答を生じる上で重要である。健康な小児におけるサイトカイン (IL-2、IL-4、IL-6 と IFN- γ) 産生能力は、成人と比較するとその能力は大きく異なっている。小児ではサイトカイン産生量は、分裂促進因子を伴う刺激によって著しく低下する。小児では産生されるサイトカイン値が減少もしくは変化することによって不十分な免疫応答が生じるため、ウイルス・真菌感染症に対する感受性が増加する。IL-2 や INF- γ 、IL-4 産生値は成人と比較すると小児において低値であるが、小児におけるサイトカイン産生は刺激の種類に依存している。また、鼻咽頭分泌液中の、IL-6 や IL-1 β 、TNF- α の値は成人と比較して小児でより高値であり、小児では異なる応答を示す³³⁾。

SARS-CoV-2 感染による死亡は、ほとんどが免疫細胞の過剰な活性化によるサイトカインストームが原因である。サイトカインストームの経過における重要因子には IL-6 と IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 がある¹⁾³³⁾。SARS-CoV-2 感染におけるサイトカインストームは、高齢者や基礎疾患を持つ患者に発生しやすく、小児ではあまり報告されていないのが現状であるが、過去に報告があるように、抗原刺激後の IL-6 と IL-1 β 値は小児のほうがむしろ高値であり、なぜ小児の SARS-CoV-2 感染が重症化しないのかという点では矛盾している³³⁾。

VI. おわりに

特に小児の SARS-CoV-2 感染については、感染場所としては家庭内の感染が多いとされ、家庭内に高齢者や持病を持った家族がいる場合には感染源に成り得るので、格段の感染予防策を講じることが望まれる。小児の感染については、現時点では本総説に概説した成人とは異なる特徴がいくつか認められるものの、小児の新型コロナウイルス感染症に関しては、感染者の報告が日本国内、国外において成人に比して非常に少ないため、十分に解明されていないのが現状であり、今後の研究の進展が望まれている。

参考文献

- 1) Qing Ye, Bili Wang and Jianhua Mao: The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19, *Journal of Infection*, 80: 607-613, 2020.
- 2) Stephen M Kissler, Christine Tedijanto, Edward Goldstein, et al: Projecting the transmission dynamic of SARS-CoV-2 through the post pandemic period, *Science*, 368: 860-868, 2020.
- 3) Xiuyuan Ou, Yan Lui, Xiaobo Lei, et al: Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV, *Nature*, 1620: 1-12, 2020.
- 4) Lael M Yonker, Kunling Shen, T Bernard Kinane: Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection, *Paediatric Pulmonology*, 55: 1085-1086, 2020.
- 5) Petter Brodin: Why is COVID-19 so mild in children? , *Acta Paediatrica* ,109: 1082-1083, 2020.
- 6) Jonas F Ludvigsson: Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults, *Acta Paediatrica*, 109: 1088-1095, 2020.
- 7) Eleanor J Molloy, Cynthia F Bearer: COVID-19 in children and altered inflammatory responses, *Nature*, 88: 340-341, 2020.
- 8) Yaguang Zhang, Jin Xu, Chunyan Yi, et al: Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients, *Nature*, 17: 768-770, 2020.
- 9) Alain Fischer: Resistance of children to Covid-19. How? , *Nature*, 13: 563-565, 2020.
- 10) Masato Furuhashi, Norihito Moniwa, Hideki Takizawa, et al: Potential differential effects of renin-angiotensin system inhibitors on SARS-CoV-2 infection and lung injury in COVID-19, *Nature*, 43: 837-840, 2020.
- 11) Hisashi Kai, Mamiko Kai: Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II , and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19, *Nature*, 43: 648-654, 2020.
- 12) Matthew Zirui Tay, Cheek Meng Poh, Laurent Renia, et al: The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention, *Nature*, 20: 363-374, 2020.
- 13) Helena F Florindo, Ron Kleiner, Daniella Vaskovich-Koubi, et al: Immune-mediated approaches against COVID-19, *Nature*, 15: 630-645, 2020.
- 14) James M Sanders, Marguerite L Monogue, Tomasz Z Jodlowski, et al: Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019(COVID-19): A Review, *JAMA*, 323: 1824-1836, 2020.
- 15) Razie Amraie, Marc A Napoleon, Wenqing Yin, et al: CD209L/L-SIGN and CD209/DC-

- SIGN act as receptors for SARS-CoV-2 and are differentially expressed in lung and kidney epithelial and endothelial cells, *bioRxiv*, 10: 1-18, 2020.
- 16) Zsuzsanna Varga, Andreas J Flammer, Peter Steiger, et al: Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19, *Lancet*, 395: 1417-1418, 2020.
 - 17) John B Moore, Carl H June: Cytokine release syndrome in severe COVID-19, *Science*, 368: 473-474, 2020.
 - 18) Malgorzata Kloc, Rafik M Ghobrial, Ernest Kuchar, et al: Development of child immunity in the context of COVID-19 pandemic, *Clinical Immunology*, 217: 1-4, 2020.
 - 19) Jiabin Xu, Mei Chu, Fan Zhong, et al: Digestive symptoms of COVID-19 and expression of ACE2 in digestive tract organs, *Nature*, 76: 1-8, 2020.
 - 20) Yumiko Imai, Keiji Kuba, Shuan Rao, et al: Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure, *Nature*, 436: 112-116, 2005.
 - 21) Joan C Smith, Erin L Sausville, Vishruth Girish, et al: Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract, *Developmental Cell*, 53: 514-529, 2020.
 - 22) Keiji Kuba, Yumiko Imai, Shuan Rao et al: A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury, *Nature*, 11: 875-879, 2005.
 - 23) 田野中浩一, 丸ノ内徹郎: アンジオテンシン変換酵素 2, *日本薬理学雑誌*, 147: 120-121, 2016.
 - 24) Jan Wysocki: Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy?: *Clinical Science*, 134: 543-545, 2020.
 - 25) Quan-Xin Long, Xiao-Jun Tang, Qui-Lin Shi, et al: Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections, *Nature*, 26: 1200-1204, 2020.
 - 26) Eng Eong Ooi, Jenny G Low: Asymptomatic SARS-CoV-2 infection, *The Lancet*, 20: 996-998, 2020.
 - 27) Caroline Galeotti, Jagadeesh Bayry: Autoimmune and inflammatory disease following COVID-19, *Nature*, 16: 413-414, 2020.
 - 28) Anne H Rowley: Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children, *Nature*, 20: 453-454, 2020.
 - 29) Kathleen Chiotos, Hamid Bassiri, Edward M Behrens, et al: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series, *Journal of the Pediatric Infectious Disease Society*, 9: 393-398, 2020.
 - 30) Henry J Rozycki, Sailesh Kotecha: Covid-19 in pregnant women and babies: What pediatricians need to know, *Paediatric Respiratory Reviews*, 35: 31-37, 2020.
 - 31) 橋本真, 大野真由美, 五十嵐リサ, 他: 早産児の血清 IgG 値に影響を与える因子—出生時と退院時における血清 IgG 値の後方視的検討—, *小児感染免疫*, 28: 185-190, 2016.
 - 32) David Cyranoski: Why children avoid the worst coronavirus complications might lie in their arteries, *Nature*, 582: 324-325, 2020.
 - 33) Desa Lilic, Andrew J Cant, Mario Abiun,

et al: Cytokine Production Differs in
Children and Adults, Nature, 42: 237-
240, 1997.