



2021年11月29日放送

## 「新型コロナウイルス感染症の重症化因子」

国際医療福祉大学成田病院 感染症科部長 加藤 康幸

### はじめに

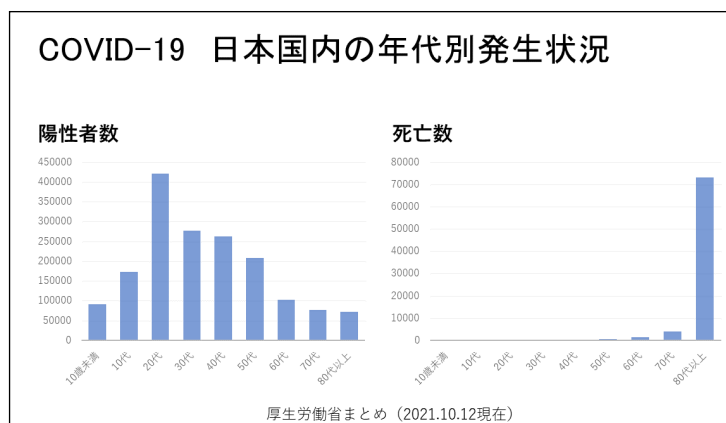
2019年末に中国・武漢市で発生した新型コロナウイルス感染症はいまだパンデミックの渦中にあります。2021年10月末現在、世界では2億人を超える患者と500万人の死者が報告されています。

新型コロナウイルス感染症は急性呼吸器感染症です。患者の多くは上気道の感染に留まると考えられますが、一部の患者では肺炎に進展して酸素投与が必要になったり、ARDSの状態となり人工呼吸など集中治療が必要になる場合があります。

毎年冬季に流行してきたインフルエンザにおいては、5歳未満の小児と高齢者に死亡が多く、心疾患や呼吸器疾患などを抱える場合には重症化しやすいことが知られてきました。新型コロナウイルス感染症においても、このような死亡や重症化のリスク因子が明らかにされてきました。本日はそれについて、お話をしたいと思います。

### 高齢と基礎疾患

まず、高齢が最も強いリスク因子であることは流行の初期から指摘されてきました。2021年10月現在、日本国内の感染者は20代にピークを認めますが、18,000人を超える死亡の約90%が60歳以上の高齢者です。米国においては18-39歳の群と比較して、50-64歳では4.3倍、65-74歳では6.7倍、74-84歳では8.5倍、85歳以上では10.6倍、死亡リスクが大きいことが明らかにされています。また、同じ年齢であれば、男性の方



が重症化しやすいことも明らかになっています。男性においては 50 代以上はリスクが大きいという認識を持つべきと考えます。

さらに特定の基礎疾患や習慣などについても研究が行われてきました。

米国疾病管理予防センターは、医療従事者向けのエビデンスを定期的に更新しています。少なくとも一つ以上のメ

タ解析、あるいはシステマティックレビューにより支持されるものとして、悪性腫瘍、脳血管疾患、慢性腎臓病、間質性肺疾患や COPD などの慢性呼吸器疾患、慢性肝疾患、糖尿病、心疾患、気分障害や統合失調症、肥満、妊娠や産褥、喫煙、結核をあげています。

### 重症化のリスク因子(基礎疾患等)

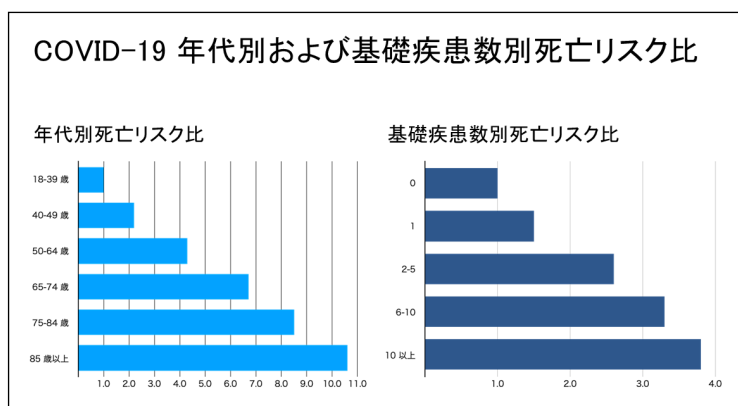
日本 COVIREGI-JP (n=3376; 16 Jan 2020 – 31 May 2020)		米国 CDC (12 May 2021)
入院時に酸素が必要	入院中の死亡率が高い	多くの論文に基づいた解析
<ul style="list-style-type: none"> <li>肺疾患 (COPD など)</li> <li>肥満</li> <li>心臓病</li> <li>糖尿病</li> <li>高血圧</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎臓病</li> <li>心臓病</li> <li>脳血管疾患</li> <li>肺疾患 (COPD など)</li> <li>悪性腫瘍</li> <li>糖尿病</li> <li>肝臓病</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性腫瘍</li> <li>喫煙</li> <li>心臓病</li> <li>糖尿病 (1型および2型)</li> <li>妊娠/産褥</li> <li>肥満 (BMI ≥30)</li> <li>脳血管疾患</li> <li>腎臓病</li> <li>COPD</li> </ul>

日本国内では国立国際医療研究センターが事務局となっている症例登録システム、COVIREGI-JP を用いた研究が公表されています。これによりますと、入院時に酸素投与が必要であった患者のうち、慢性呼吸器疾患、肥満、心血管疾患、糖尿病、高血圧を基礎疾患に持つ割合が有意に高いことが明らかにされています。また、入院後の死亡率が高い基礎疾患として、慢性腎臓病、心血管疾患、脳血管疾患、慢性呼吸器疾患、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患があげられています。

新型コロナウイルス感染症診療の手引きでは、65 歳以上の高齢者、悪性腫瘍、COPD、慢性腎臓病、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後期を重症化のリスクが高い基礎疾患、状態としています。

これらのリスク因子は患者届出の際に医師がその有無を記載することになっており、行政機関による入院優先度の判断に利用されていると考えられます。

さらにこれらの基礎疾患を複数持つ場合は死亡リスクが増加します。先の米国における研究によると、基礎疾患が一つあると死亡リスクは 1.5 倍だが、2-5 つあると 2.6 倍、6-10 あると 3.3 倍になります。



## 肥満と妊娠

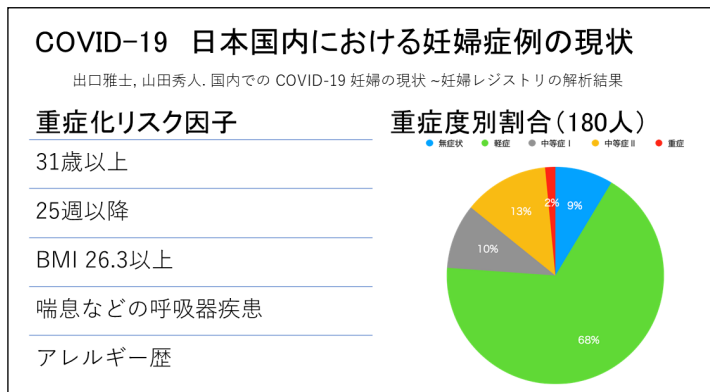
これらのリスク因子の多くは季節性インフルエンザでも指摘されていたものが多いかと思えます。新型コロナウイルスに特有というよりも、急性呼吸器感染症全般にあてはまることかもしれません。

特に若年者においても肥満と妊娠をとりあげたいと思います。これらは 2009 パンデミックインフルエンザでも認識されました。

肥満は国際的にはBMI 30 以上を指しますが、日本肥満学会の定義にある BMI 25 以上においてリスクが有意に増加すると考えてよさそうです。病態として換気障害や免疫異常が指摘されていますが、はっきりしていません。

国民健康栄養調査によると、日本における肥満者 (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) の割合は男性 32.2%、女性 21.9%です。リスク因子としては最も頻度の高いものの一つと考えることができます。肥満の割合が日本より高い米国では、2020 年 11 月までに入院した成人患者 90 万人のうち、30%が肥満によるものと推計されています。18 歳未満の小児においても肥満があると入院が 3 倍、重症化や死亡も 1.4 倍になると報告されています。

妊娠との関連については 2021 年 9 月に日本産科婦人科学会が中間報告を公表しました。2021 年 7 月末までに 180 人の感染妊婦が登録され、軽症 74%、肺炎を起こしているが酸素投与は必要ない中等症 I が 11%、酸素投与が必要な中等症 II が 14%、重症が 1.7%でした。妊娠可能年齢の女性は本来重症化リスクは小さいと考えられます。この報告では非妊娠症例との比較がなされていませんが、中等症以上の患者の 27%という割合は高いものと考えられます。特に 31 歳以上、妊娠 25 週以降、BMI 26.3 以上、呼吸器疾患の既往、アレルギー歴が重症化と関連するとも報告されています。諸外国における状況とも一致しています。



## 遺伝子レベルでの検討

これら既知のリスク因子を認めない患者においても重症の患者は認められます。われわれの遺伝子のレベルでの検討も行われています。

日本の研究機関も参加している国際的な共同研究体である COVID-19 Host Genetics Initiative では、約 5 万人の患者と約 200 万人の対照群から得られた情報を用いて、ゲノムワイド関連解析を行っています。この結果、COVID-19 の重症化に関連する遺伝子多型が見出されており、間質性肺炎との関連が指摘されている DPP9、免疫機能に関

与する TYK2 の近くに位置するものなどが特定されています。このような宿主側の解析は病態の解明や治療薬の開発にも役立つことでしょう。

また、医療へのアクセスの悪さなどの社会的因子も重症化のリスクとして上げられます。当たり前のことではありますが、医療逼迫を起こした場合には死亡率が上昇することも確かめられるようになってきました。

このような重症化リスクを抑制する最も有効な手段は予防接種と考えられます。3回目の追加接種や若い世代への予防接種を推進するとともに、病床の確保による医療の充実とあわせて、このパンデミックを乗り越えていくことができるだろうと考えています。