

## 新型コロナウイルス肺炎患者における重症化因子の検討

埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

倉島 一喜	鍵山 奈保	石黒 卓	春日 啓介
森本 康弘	小澤 亮太	高野 賢治	磯野 泰輔
西田 隆	河手絵理子	細田 千晶	小林 洋一
高久洋太郎	高柳 昇	柳沢 勉	

(令和2年4月22日受付)

(令和2年5月25日受理)

Key words: COVID-19, risk factor, severe pneumonia, smoking history

## 要 旨

現在新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) では50歳以上で低酸素血症を認めた段階で他疾患に適応のある抗ウイルス薬の投与が推奨されている。しかし治療が必要となる重症化因子についての検討は少ない。今回 COVID-19 により入院した患者で抗ウイルス薬による治療を必要とした群と経過観察のみで改善した群を後方視的に検討し、抗ウイルス薬が必要となる臨床所見について検討した。まず当院に入院した49例の COVID-19 感染患者について、A群:無症候性病原体保有者、B群:症状あり、ウイルス肺炎像なし、C群:ウイルス肺炎像あり、呼吸不全なし、D群:ウイルス肺炎像あり、呼吸不全あり、に分類した。C群は無治療で軽快し、D群では抗ウイルス薬治療が行われた。重症度と関連した背景因子と症状は年齢、合併症の有無、喫煙歴、発熱、下痢であったが、治療を必要としたD群に特徴的な所見は喫煙歴のみであった。次に重症度と関連した臨床検査値はPaO<sub>2</sub>、リンパ球数、D-dimer、AST、CK、LDH、CRP、PCT、ferritinであったが、多変量解析で治療必要群と有意に関連した検査値はリンパ球数、CRP、ferritinとなった。両群を区別するカットオフ値をROC曲線より求めると、リンパ球数1,200/μL以下、CRP 2.38mg/dL以上、ferritin 394ng/mL以上となった。画像所見では、抗ウイルス薬治療を要しなかったC群と要したD群とを最もよく区別する所見は浸潤影の有無だった。以上よりこれらの重症化因子は呼吸不全への進展を考慮すべき臨床指標になると思われる。また喫煙歴、リンパ球数1,200/μL以下、CRP 2.5mg/dL以上、ferritin 400ng/mL以上、CT上の浸潤影の5つをリスク因子として選ぶと発症からPCR陰性化までの日数と強い相関を示した (p<0.0001)。

〔感染症誌 94:483~489, 2020〕

## 序 文

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19, SARS-CoV-2 による感染症) は2020年4月現在、日本国内での感染が拡大しており多くの患者が自宅やホテルでの経過観察を余儀なくされている。経過観察をするうえでは自己観察でよい条件、外来で注意すべき検査所見、治療を開始すべき重症度指標を明らかにすることが重要と思われる。抗ウイルス薬による治療に関する報告は限られており<sup>1)2)</sup>、4月22日現在日本では COVID-19 に適応を有する治療薬は存在しないが、ロピナビ

ル・リトナビル、ファビピラビル、シクレソニドの COVID-19 患者への臨床試験が進められている。抗ウイルス薬使用の対象と開始のタイミングは日本感染症学会より指針が示されており、50歳以上で低酸素血症を認めた段階で抗ウイルス薬の投与を検討する、となっている (治療指針第1版)<sup>3)</sup>。糖尿病・心血管疾患・慢性肺疾患、喫煙による慢性閉塞性肺疾患、免疫抑制状態等のある患者においてもそれに準じ、年齢にかかわらず、酸素投与と対症療法だけでは呼吸不全が悪化傾向にある例では抗ウイルス薬の投与を検討するとされている。しかしこれらの基準について国内の症例において、その妥当性を検討した報告はない。今回我々は COVID-19 と確定診断され当院に入院した患

別刷請求先: (〒360-0197) 埼玉県熊谷市板井 1696

埼玉県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科、  
感染症対策部 倉島 一喜

Table 1 Patient characteristics stratified by disease severity

Stage	Total	A + B	C	D	P (total)	P (C vs D)
Number	49	8 (A,3; B,5)	11	30		
Sex (M, %)	29 (59.2%)	4 (50.0%)	4 (36.4%)	21 (30.0%)	NS	NS
Age	59.7 (15.4)	42.2 (16.6)	60.1 (14.1)	64.3 (12.2)	0.0113	NS
Complications*	16 (35.6%)	0	4 (36.4%)	12 (44.4%)	0.0293	NS
Smoking history, yes	15 (34.1%)	2 (25.0%)	1 (9.1%)	15 (50.0%)	0.0219	0.0083
Interval from onset to first treatment	NA	NA	NA	8 (4-13)	NA	NA
Risk factors**	2.4 (1.8)	0.3 (0.4)	0.6 (0.6)	3.6 (1.2)	<0.0001	<0.0001
Duration (days) of RT-PCR positivity	20.7 (7.6)	10.4 (5.4)	19.8 (4.7)	25.0 (5.7)	0.0002	NS

Data are expressed as numbers (%), mean (SD) or median (range). \*: diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension or cardiovascular disease. \*\*: smoking history, lymphocyte count  $\leq 1.200 \mu\text{L}$ , serum ferritin  $\geq 400 \text{ ng/mL}$ , serum CRP  $\geq 2.5 \text{ mg/dL}$ , consolidation on chest CT.

A: stage A, asymptomatic carrier; B: Stage B, positive for symptoms, but no viral pneumonia on chest computed tomography (CT); C: Stage C, viral pneumonia on CT, but no hypoxemia; D: Stage D, viral pneumonia on CT, and hypoxemia.

者で、経過中低酸素血症を認め抗ウイルス薬による治療を必要とした群と経過観察のみで改善した群を後方視的に検討し、抗ウイルス薬が必要となる臨床症状、臨床データについて検討した。

#### 対象と方法

##### 【試験デザイン】

研究は介入を伴わない後方視的観察研究とした。2020年2月7日から同年4月14日までにReal-Time PCR (RT-PCR) 法でCOVID-19と診断され入院した49例について重症度別に以下の4群に分類しその臨床データを比較した。

A群：無症候病原体保有者。

B群：症状あり、ウイルス肺炎像なし。

C群：ウイルス肺炎像あり、経過中呼吸不全なし。

D群：ウイルス肺炎像あり、経過中呼吸不全あり。

C群は経過中、抗ウイルス薬を使用せず回復した。D群は経過中に $\text{SpO}_2 < 94\%$ 以下になり酸素投与を必要とし、日本感染症学会の指針<sup>3)</sup>により抗ウイルス薬投与が必要と判断した。ウイルス肺炎の有無はCT画像により複数の呼吸器内科医、放射線科医師により判定し、判定基準は非区域性的スリガラス陰影を認め、細菌性肺炎や結核など他疾患を示唆する所見がない場合とした。PCRの陽性期間は症状発現日からPCRが連続2回陰性となった場合の初回目までの日数とした。

##### 【倫理的側面】

抗ウイルス薬（ロピナビル・リトナビル、ファビピラビルおよびシクレソニド）の使用にあたっては別個に埼玉県立循環器呼吸器病センター倫理委員会の承認を得た。個人情報の管理について、患者名は匿名化され個人情報が分からないように配慮した。本研究は後方視的観察研究であり院内倫理委員会の承認を得た（承認番号2019062）。

##### 【統計】

臨床データは平均（標準偏差）で表記した。統計にはJMP Ver.13, (SAS Institute Japan 株式会社, 東京都) を使用した。異なる群間の比較にはWilcoxon/Kruskal-Wallisの検定を使用し、カットオフ値の決定はROC曲線により求めた。相関関係の検定はSpearman Rank testを使用した。p<0.05を有意とした。

#### 結 果

COVID-19患者49名の患者背景をTable 1に示す。A群3名、B群5名、C群11名、D群30名であった。重症度と相関した背景因子は年齢、合併症（糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、心疾患）の有無、喫煙歴であったが、治療を要したD群に特徴的な背景は喫煙歴であった。また症状発現からRT-PCRが陰性化するまでの期間は平均20.7日であり、肺炎像の無い群で約10日、肺炎像があっても治療を要しなかった群で約20日、治療を要した群で約25日であった。3月以降は重症例が多く搬送されるようになったが、治療を要した30例の内、治療開始は症状発現から平均8日（4~13日）、現在までの死亡者数は2例（2例とも80代）、ECMOが必要と判断され転院になった症例が3例となっている。なお今回の症例でIgG、IgM抗体は平均12日までに陽転化していた（本特集別稿）。

臨床症状で最もよく見られた症状（Table 2）は発熱（87.7%）であった。CT上ウイルス肺炎を起こしていない8例では発熱は4例のみで、あっても4日以内であり、食欲不振、下痢は認めなかった。逆に頭痛、咽頭痛、関節痛、倦怠感は重症度とは関係がなかった。D群では全例で低酸素血症が認められたにもかかわらず、入院時に呼吸困難を訴えたのは10%のみであった。また入院時のA-aDO<sub>2</sub>は喫煙歴あり群で $59.14 \pm 49.7 \text{ torr}$ 、喫煙歴なし群で $29.5 \pm 13.0 \text{ torr}$  (p=0.0223)であった。

次に重症度と相関した臨床検査値（Table 3）は初

Table 2 Symptoms stratified by disease severity

Stages	Total	A + B	C	D	P (total)	P (C vs D)
Number	49	8 (A,3; B,5)	11	30		
Cough	22 (44.8%)	1 (12.5%)	6 (54.5%)	15 (50%)	NS	NS
Fever	43 (87.7%)	4 (50%)	10 (90.9%)	29 (96.7%)	0.0072	NS
Nasal discharge	2 (4.1%)	0	0	2 (6.7%)	NS	NS
Sore throat	11 (22.4%)	2 (25.0%)	4 (36.3%)	5 (16.6%)	NS	NS
Headache	8 (28.6%)	1 (12.5%)	4 (36.3%)	3 (10.0%)	NS	NS
Arthralgia	8 (16.3%)	2 (25.0%)	1 (9.1%)	5 (16.6%)	NS	NS
Muscle pain	8 (16.3%)	1 (12.5%)	1 (9.1%)	6 (20.0%)	NS	NS
Malaise	17 (34.7%)	3 (37.5%)	4 (36.6%)	10 (33.3%)	NS	NS
Anorexia	8 (16.3%)	0	3 (27.3%)	5 (16.6%)	NS	NS
Abdominal pain	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	NS	NS
Diarrhea	11 (22.4%)	0	1 (10%)	10 (33.3%)	0.0261	NS
Shortness of breath	3 (6.1%)	0	0	3 (10.0%)	NS	NS
Smell disorder	4 (8.2%)	1 (12.5%)	0	3 (10%)	NS	NS
Taste disorder	1 (2.0%)	0	0	1 (2.0%)	NS	NS

Data are expressed as numbers (%).

A: stage A, asymptomatic carrier; B: Stage B, positive for symptoms, but no viral pneumonia on chest computed tomography (CT); C: Stage C, viral pneumonia on CT, but no hypoxemia; D: Stage D, viral pneumonia on CT, and hypoxemia.

Table 3 Laboratory data on admission stratified by disease severity

Stages	Total	A + B	C	D	P (total)	P (C vs D)
PaCO <sub>2</sub> (torr)	34.4 (5.5)	35.2 (6.8)	39.2 (8.1)	32.9 (3.7)	NS	NS
PaO <sub>2</sub> (torr)	73.6 (12.8)	97.4 (9.3)	79.0 (14.4)	69.5 (9.0)	0.0056	NS
WBC (μ/L)	5.804 (2.568)	5.762 (2.493)	4.927 (1.299)	6.136 (2.902)	NS	NS
Lymphocyte (/μL)	1,157 (511)	1,637 (459)	1,327 (460)	936 (349)	0.0009	0.0229
D-dimer (μ/mL)	1.65 (3.88)	0.60 (0.05)	0.80 (0.28)	2.18 (4.81)	0.0001	0.0054
AST (IU/L)	39.0 (28.5)	26.3 (6.0)	28.2 (7.4)	46.4 (34.2)	0.0044	0.0113
ALT (IU/L)	31.2 (21.4)	27.1 (12.5)	23.8 (11.2)	34.9 (25.52)	NS	NS
CK (IU/L)	149.7 (131.8)	82.1 (27.1)	73.3 (43.7)	193.4 (148.5)	0.0031	0.0024
LDH (IU/L)	270.2 (134.7)	159.0 (68.5)	195.2 (40.3)	327.4 (139.4)	<0.0001	0.0005
CRP (mg/dL)	4.57 (6.41)	0.09 (0.06)	0.79 (0.82)	7.16 (7.05)	<0.0001	<0.0001
PCT (ng/mL)	0.09 (0.09)	0.02 (0.01)	0.03 (0.01)	0.12 (0.11)	<0.0001	0.0001
Ferritin (ng/mL)	685.3 (618.9)	169.3 (170.4)	291.6 (131.9)	885.5 (653.0)	0.0007	0.0044
KL-6 (U/mL)	287.4 (233.3)	186.0 (42.7)	222.5 (35.1)	327.1 (282.3)	NS	NS

Data are expressed as means (SD).

A: stage A, asymptomatic carrier; B: Stage B, positive for symptoms, but no viral pneumonia on chest computed tomography (CT); C: Stage C, viral pneumonia on CT, but no hypoxemia; D: Stage D, viral pneumonia on CT, and hypoxemia.

診時 PaO<sub>2</sub>, リンパ球数, D-dimer, AST, CK, LDH, CRP, プロカルシトニン (PCT), ferritin であった。リンパ球数, D-dimer, LDH, CRP, PCT, ferritin のうち治療必要群と相関する因子について多変量解析を行うとリンパ球数 (p=0.0032), CRP (p=0.036), ferritin (p=0.045) が有意な指標となり, 中でもリンパ球数が最も強い相関を示した。C 群, D 群を区別するカットオフ値を ROC 曲線より求めると, リンパ球数 1,200/μL 以下, CRP 2.38mg/dL 以上, ferritin 394ng/mL 以上となった。リンパ球数と治療との経過をみると, 治療を要した症例では開始時のリンパ球数が平均 936/μL であり, 治療とともに回復傾向がみられた。ウイルス肺炎がみられても治療せずに改善した群では 10 例中 6 例でリンパ球数は 1,000/μL 以上であった。B

群では 5 例全例で 1,200/μL 以上, A 群は 3 例全例で 1,900/μL 以上であった。またリンパ球数は年齢と負の相関関係がみられた (data not shown, p=0.0003)。

画像所見 (Table 4) は, 重症度に従い, 単発スリガラス陰影から多発スリガラス陰影, Crazy-paving, 浸潤影を呈する頻度が多くなり, 肺炎の区域数も増加した。ROC 解析により D 群を区別するカットオフ値を求めると 8 区域以上となった。肺炎の部位については下葉の背側に多くみられた。これらの所見が多変量解析をおこなうと C 群と D 群とを最もよく区別する所見は浸潤影の有無だった。

以上より COVID-19 肺炎の重症化リスク因子として喫煙歴, リンパ球数 1,200/μL 以下, ferritin 400ng/mL 以上, CRP 2.5mg/dL 以上, CT 上の浸潤影の 5

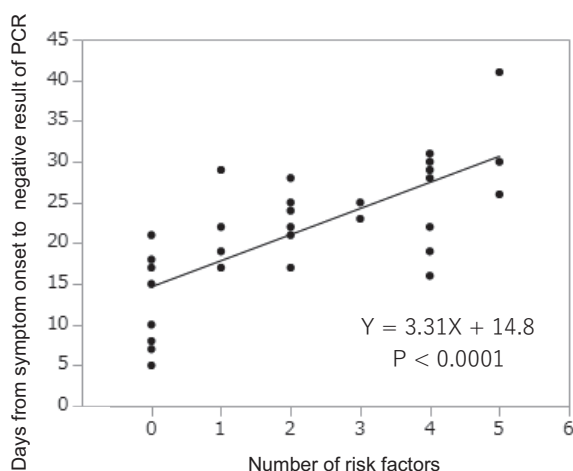
Table 4 Finding of computed tomography

Stages	Total	C	D	P
Number	41	11	30	
Single ground glass opacity	3 (7.3%)	3 (27.3%)	0	NS
Multiple ground glass opacities	38 (92.7%)	8 (72.7%)	30 (100%)	NS
Crazy-paving appearance	8 (19.5%)	1 (9.1%)	7 (23.3%)	0.0073
Consolidation	10 (52.6%)	1 (9.1%)	27 (90%)	<0.0001
Affected lung segments, mean (SD)	10.5 (5.5)	4.5 (4.1)	12.8 (4.3)	<0.0001

Data are expressed as numbers (%) or means (SD).

C: Stage C, viral pneumonia on computed tomography (CT), but no hypoxemia; D: Stage D, viral pneumonia on CT, and hypoxemia.

Fig. 1 Number of risk factors and days from symptom onset to negative result of RT-PCR for SARS-CoV-2



つを選ぶと、リスク因子の数は発症からPCR陰性化までの日数と強い相関を示した (Fig. 1.  $p < 0.0001$ ).

### 考 察

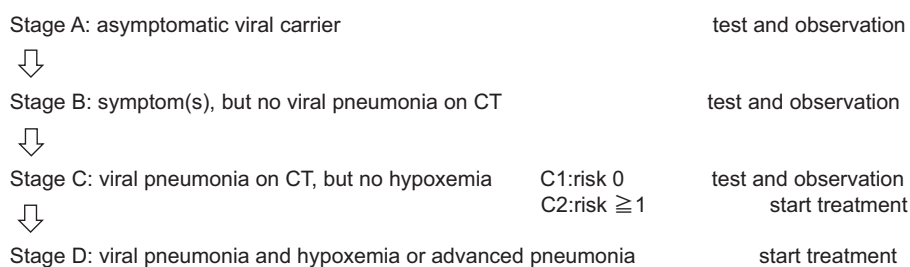
COVID-19は日本国内で患者数が急激に増加し、自宅待機中に死亡する人や待機中に重症化して搬送される患者が増えているため重症化する患者を早期に判断する指標が求められている。低酸素血症があっても呼吸困難を訴えた人は10%であったため、息切れのないことは自宅療養でよいことの目安にはならない。当院入院時にCT上ウイルス肺炎のなかった患者群では発熱は数日以内で、呼吸困難、食欲低下、下痢などの症状は見られず、その後治療を要することもなかった。ウイルスに対する抗体は平均12日で確認され (本特集別稿)、RT-PCR検査は平均20.7日で陰性化していたが、これらは中国での報告とほぼ一致した<sup>4)5)</sup>。また発症8日を過ぎるとウイルスは感染力がほとんどなくなるともいわれており<sup>6)</sup>、これらの症状と期間が自己経過観察の目安になると思われた。

一方、診断時にCTで肺炎像を認めた群では一部が重症化するため自宅/ホテル経過観察となる場合でも

採血、レントゲンなどを再検査することが望ましい。特に高熱が続き呼吸困難、下痢などを認める場合には入院治療が必要となる。抗ウイルス薬は重症化してしまっからの開始ではサイトカインストームが進行し大きな効果は期待できない。しかし、SARS-CoV-2に現在使われているロピナビル・リトナビルとファビピラビルは副作用もあるため<sup>7)8)</sup>、自然軽快する例も多い本疾患では全例に使用する根拠は乏しい。COVID-19は発症から10日前後で急激に悪化する例があるが、上気道粘膜にレセプターを有するインフルエンザと異なり<sup>9)</sup>、レセプター (ACE2) が肺胞II型細胞に主に発現している本ウイルス<sup>10)</sup>は症状に乏しく、気が付かないうちに重症化している場合がある。初診時と再検査の際、重症化リスク因子が一つでも陽性になれば治療を開始することで早期に治療が可能になると思われた。以上の観点からCT所見、低酸素血症、リスク因子の有無による重症度分類の私案をFig. 2に示した。新型コロナウイルス感染症COVID19診療の手引き第2版による重症度分類<sup>11)</sup>、中等症Iでの補足事項では抗ウイルス薬の投与を考慮するとなっているが、その開始基準を具体的に考察した内容になっている。

本研究で示した臨床マーカーについて考察を加えたい。中国からの報告では予後不良因子は高齢、SOFAスコアの高値、D-dimer $\geq 1\mu\text{g/mL}$ であった<sup>12)</sup>。本研究は死亡例ではなく治療を要した肺炎という意味で、より早期の重症化因子を調べた点が異なっている。年齢はC群とD群で有意差はなかったが、年齢は入院時のリンパ球数と負の相関がみられた (data not shown,  $p = 0.0003$ )。リンパ球数はその後の病勢推移と関連がみられたことから、高齢になるとウイルスのコントロールが難しくなる可能性が示唆された。リンパ球数の減少は武漢での治療ガイドラインでも重症になるにつれて減少し、剖検所見ではリンパ節の壊死と脾臓の萎縮も見られることが指摘されている<sup>13)</sup>。一方、ウイルス肺炎がある状況下 (41例) で喫煙歴がある人 (16例) では93% (15例) で低酸素血症をきたし

Fig. 2 Assessment of COVID-19 severity and treatment



Risk factors for severe pneumonia	
Smoking history	
Lymphocyte count	$\leq 1,200 \mu\text{L}$
Serum ferritin	$\geq 400 \text{ ng/mL}$
Serum CRP	$\geq 2.5 \text{ mg/dL}$
Consolidation on CT	

て抗ウイルス薬治療が必要になっており、今回の解析では年齢より重視すべき背景となった。また SARS-CoV-2 は肺だけでなく腸にもレセプター (ACE2) があるため<sup>14)</sup>、下痢は胃液バリアーが突破されたことを示す可能性がある。しかし中国での重症例の報告では下痢の頻度は少ない<sup>15)</sup>。ダイヤモンド・プリンセス号からの患者群では重症例に下痢が多くみられたが、その後の症例蓄積により D 群で多いものの C 群との有意差はなくなった。

D-dimer は ferritin と相関がみられ (data not shown,  $p < 0.0001$ )、著増していた 1 例では区域枝レベルの肺血管に多発血栓がみられた。重症の COVID-19 では血栓ができやすく、中でも肺血栓が最も頻度が高かったとする報告がある<sup>16)</sup>。CRP は軽症の COVID-19 では上昇しない例が多かったが治療必要群では上昇した。しかし同じ炎症性マーカーである PCT は COVID-19 症例では重症例でも上昇はわずかなためウイルス肺炎のマーカーとしての有用性は低いと思われる。Ferritin はサイトカインストームのマーカーの一つであるが、興味深いことにインフルエンザ A (H1N1pdm) では上昇しないことが報告されている<sup>17)</sup>。また COVID-19 では IL2, IL7, IL10, GCSF, MCP1, TNF $\alpha$  などのサイトカインが上昇するとの報告がある<sup>15)</sup>。CT 画像は下葉の背側にスリガラス陰影が出現し、肺気量の低下を伴い、重症化するにしたがって浸潤影が増すことが知られている<sup>18)</sup>。本研究では統計的には浸潤影の有無が最も単純で有意な治療判別基準であった。SARS-CoV-2 は肺胞 II 型細胞を主なターゲットとすることから<sup>10)</sup>サーファクタント産生が障害されることが容易に推察される。サーファクタントの障害は肺胞の表面張力を増大させるため肺胞体積の低下、重力効果の加重による背側のスリガラス陰影をよく説明できる。最後に、ここで示した 5 つの臨床マーカー

は背景因子、血液データ、画像所見からなり PCR 陰性化までの期間に強い相関がみられた。

COVID-19 の経過観察をするうえで参考となる重症化因子について当院で経験した症例をもとに検討した。当初本学会ホームページで報告した 28 例は病初期から退院までを観察できた無作為の均一コホートであったが、その後の 21 例は入院時から治療を必要とする例が多かった。そのため均一なコホートとは言い難いが症例数の増加による再検証をおこなった。当院での治療開始は発症後平均 8 日であったが、深圳では発症 7 日未満でファビピラビルを投与すると平均 4 日でウイルスが消失し 2 週後の画像所見が改善したとの報告がある<sup>19)</sup>。治療すべき症例を簡易な所見でトリージし、より早期に治療することが医療資源を維持する上で重要と思われた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC : Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- $\alpha$  for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther.* 2016 ; 21 : 455-9.
- 2) Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. : A Trial of Lopinavir- Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 ; 382 (19) : 1787-99.
- 3) 日本感染症学会 : COVID-19 に対する抗ウイルス薬に対する治療の考え方 第一版 [Internet]. [updated 2020 Feb. 26]; Available from : [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_antiviral\\_drug\\_200227.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_antiviral_drug_200227.pdf).
- 4) Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. : Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 ; doi : 10.1093/cid/ciaa344 pii : ciaa344 [Epub ahead of print].

- 5) He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, *et al.* : Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020 ; 26 (5) : 672-5.
- 6) Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, *et al.* : Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. *Nature.* 2020 ; 581 (7809) : 465-9.
- 7) Murphy RL, DaSilva BA, Hicks CB, Eron JJ, Gulick RM, Thompson MA, *et al.* : Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials.* 2008 ; 9 (1) : 1-10.
- 8) アビガン添付文書 [Internet]. Available from : [http://fftc.fujifilm.co.jp/med/abigan/pack/pdf/abigan\\_package\\_01.pdf](http://fftc.fujifilm.co.jp/med/abigan/pack/pdf/abigan_package_01.pdf).
- 9) 新矢恭子, 河岡義裕 : ヒト体内におけるインフルエンザウイルスのレセプター分布. *ウイルス* 2006 ; 56 (1) : 85-90.
- 10) Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* : Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 ; 395 (10224) : 565-74.
- 11) 診療の手引き検討委員会 : 新型コロナウイルス感染症 COVID19 診療の手引き 第2版 [Internet]. 2020 Available from : [www.mhlw.go.jp/content/000631552.pdf](http://www.mhlw.go.jp/content/000631552.pdf).
- 12) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* : Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 ; 395 (10229) : 1054-62.
- 13) 中華人民共和国国家衛生健康委員会 : 中国新型コロナウイルス診療ガイドライン (第7版) [Internet]. [updated 2020 May 3]; Available from : [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/eng\\_clinical\\_protocols\\_v7.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/eng_clinical_protocols_v7.pdf).
- 14) Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL : Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Let.* 2002 ; 532 : 107-10.
- 15) Huang C, Wang W, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* : Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 ; 395 : 497-506.
- 16) Klok FA, Kruip MJHA, van der, Meer NJM, *et al.* : Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients With COVID-19. *Thromb Res.* 2020 ; 191 : 145-7.
- 17) 越智史博, 林 正俊 : 当院におけるパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 感染のサイトカインマーカーの検討. *小児感染免疫* 2011 ; 23 (4) : 371-7.
- 18) Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, *et al.* : Radiological findings from 81 patient with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 ; 20 (4) : 425-34.
- 19) Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, *et al.* : Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing).* 2020 ; doi : 10.1016/j.eng.2020.03.007 [Epub ahead of print].

## Predictors of Severe COVID-19 Pneumonia

Kazuyoshi KURASHIMA, Takashi ISHIGURO, Naho KAGIYAMA, Keisuke KASUGA,  
Yasuhiro MORIMOTO, Ryouta OZAWA, Kenji TAKANO, Taisuke ISONO,  
Takashi NISHIDA, Eriko KAWATE,  
Chiaki HOSODA, Youichi KOBAYASHI, Yotaro TAKAKU,  
Noboru TAKAYANAGI & Tsutomu YANAGISAWA  
Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

In patients with COVID-19, age over 50 years is also considered as an indication for antiviral drug therapy, in addition to hypoxemia. At this time, it still remains unclear as to which clinical markers can be considered as being predictive of severe COVID-19 pneumonia with hypoxemia. We categorized 49 patients with COVID-19 pneumonia into the following 4 groups by the clinical manifestations: stage A: no symptoms, and no viral pneumonia on chest computed tomography (CT); stage B: symptom (s) present, but no viral pneumonia on CT; stage C: viral pneumonia on CT, but no hypoxemia; stage D: viral pneumonia on CT, with hypoxemia. The clinical background characteristics that were correlated with the disease severity were the patient age, presence/absence of complications, smoking history, and presence/absence of fever and diarrhea, but multivariate analysis identified only smoking history as being significantly predictive of stage D disease. The lymphocyte count, serum CRP level, serum ferritin level and incidence of consolidation on CT were significantly different between patients with stage C and stage D disease. Therefore, we propose five predictors of severe COVID-19 pneumonia, namely, smoking history, lymphocyte count  $\leq 1,200 \mu\text{L}$ , serum ferritin  $\geq 400\text{ng/mL}$ , serum CRP  $\geq 2.5\text{mg/dL}$ , and presence of consolidation on CT. The interval (in days) from the onset of symptom (s) to the first negative result of PCR for SARS-CoV2 was well correlated with the number of these risk factors in each patient ( $p < 0.0001$ ).