

Significant Scientific Evidences about COVID-19

[2020年5月5日版]

[] 内は作成者の私的なコメントです。なお、特に記憶しておくべきと考えた所見を順に赤、青で色を付けてあります。

[1] 臨床的・疫学的意義において重要な情報

Evidence の格付けは、研究デザインや研究規模に基づく Evidence としての科学的信頼性、知見の重要性・新規性等を総合的に勘案し、作成者の主観により決定した。

☆☆☆抜きん出て信頼出来る重要な情報

☆☆非常に重要な情報

☆知っておくべき重要な情報

◎観察研究として、とても参考になる情報（主としてケースシリーズ）、又は信頼性の低い比較試験

○事例として、知っているとも参考になる情報（主として観察研究）

(1) 予防、検査等

☆☆SARS-CoV-2 の感染性は、エアロゾル状態で3時間、プラスチックやステンレスでは72時間までは認められた¹。

[いわゆる「空気感染」を、否定すべきでない。]

○SARS-CoV-2 を培養すると、感染性ウイルスは4℃での2週間ほぼ安定、22℃での減少は限られていたが、37℃では2日目、56℃では30分、70℃では5分以内に検出出来なくなった。様々な環境でのウイルスの安定性を調べると、紙やティッシュでは3時間、木や布では2日目に感染性ウイルスは認められなくなったが、ガラスや紙幣では4日目（2日目は検出有り）、ステンレスやプラスチックでは7日目（4日目は検出有り）までかかった。マスクの外側では、7日目でも感染性ウイルスが認められた。漂白剤や消毒剤を加えると速やかに消失したが（石鹸は5分では認められ、15分までに消失）、pH の変化（pH 3-10 下 60分）には安定だった²。

¹ N. V. Doremalen, et. al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. New Engl J Med, March 17 (online), 2020.

² A. W. H. Chin, et. al. Stability of SARS-CoV-2 in different environment conditions. Lancet Microbe, 2020, April 2, 2020.

☆☆2月から3月に武漢の病院でエアロゾルに関して調査した研究では、エアロゾル中の SARS-CoV-2 RNA の濃度は、隔離棟や換気のある病室ではとても低く、患者のトイレのエリアで高かった。多くの公共エリアでの空気の SARS-CoV-2 のレベルは検出限界以下であるが、混み合う傾向のある2ヶ所のエリアでは検出され、人混みの中に SARS-CoV-2 のキャリアが存在していることを示唆した。初期には、医療スタッフのエリアで、 μm 以下と μm を超える位大きさにピークのあるエアロゾルに高いウイルス RNA 濃度を認めたが、精力的な消毒作業によって検出限界以下となった。これらのエリアでの感染性を確認していないが、エアロゾル感染（空気感染）の可能性があると考えられる。部屋の換気、スペースの開放、防御服の消毒、トイレエリアの適切な使用と感染防止策が、効果的にエアロゾル中の SARS-CoV-2 RNA を抑制すると考えられた³。

☆布マスクを着用すると、発語時の唾液飛沫を、ほぼ完全に抑制できる⁴。

[布マスクでも、Spreader にならない目的に役立つ。布マスクをしてもエアロゾル排出が起こる可能性は残るが、エアロゾルは換気で速やかに消失する。]

◎サージカル・マスクは、インフルエンザウイルスの呼吸時の滴とコロナウイルスのエアロゾル中の検出を有意に減少させ、呼吸時の滴の中のコロナウイルスの検出を減らす傾向が認められた (P=0.09)⁵。

☆国内で、2回連続で PCR 検査で陰性を確認され退院した患者が、退院後 10 日目に熱発を認め、他院を受診し、前病院の退院後 14 日目に PCR 検査陽性が判明した⁶。

[患者は、退院後も自宅で療養していた。「再感染」ではなくて、体内に残っていたウイルスの「再活性化」と考えられる。]

☆PCR 検査陽性無症状者 90 名の観察研究では、2回連続で PCR 検査陰性が確認されるまでに要した日数は中央値で 9 日（3日～20日）で、90%（81）で陰性化に 6 日以上を、12%（11）で 15 日以上を要した。20%（18）で 1 回陰性を確認した後に再度陽性となる現象が

³ Y. Liu, et. al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature, April 27 (online), 2020.

⁴ P. Anfinrud, et. al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. New Engl J Med, April 15 (online), 2020.

⁵ N. H. L. Leung, et. al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nature Med, April 3 (online), 2020.

⁶ 2回連続 PCR 検査陰性を確認後に再度 PCR 検査陽性を確認した COVID-19 の 1 例. 日本感染症学会ホームページ (2020 年 3 月 25 日公開)

みられた⁷。

[PCR 検査の感度は限られており、体内のウイルス量が少ない場合、感染していても陽性に出ない例（例えば、PCR 検査では陰性に出たがウイルスを排出し感染源になる無症状保因者）が相当数あると考えられる。]

☆☆1月1日から2月15日までに武漢大学病院で治療を受けた軽症から中等症の医療従事者4人（30-36歳、男性2名・女性2名）は、PCR 検査陽性で、CT 上の異常所見があった。タミフル投与で、症状は消失し、CT 上の異常も1人で僅かなスリガラス陰影の分布がみられるだけとなり、PCR 検査は2回連続で陰性となった。発症から回復までの期間は、12-32日だった。退院後、自宅で5日隔離された。5日～13日後に行った PCR 検査は全員陽性だった。その4日～5日後にかけて、追加の PCR 検査が3回行われたが、全て陽性だった。異なる製造者の PCR 検査キットを用いて追加検査が行われたが、全て陽性だった。患者に症状は無く、CT 上も変化が無かった⁸。

[ウイルスは消失したものの、ウイルス RNA が残存していた可能性がある。]

☆205人の患者から採取した1070の検体による検体でのウイルス RNA 検出率を検討した研究では、気管支肺胞洗浄液 93% (14/15)、喀痰 72% (72/104)、鼻腔拭い液 63% (5/8)、気管支鏡擦過検体 46% (6/13)、咽頭拭い液 32% (126/398)、便 29% (44/153)、血液 1% (3/307) で、尿検体は無かった。20人の患者で2-6の検体が集められたが、6人では1検体（呼吸器、便、血液）でのみ陽性で、7人では呼吸器と、便（5）または血液（2）で陽性だった。2人の患者で、生きたウイルスが便で認められた⁹。

○感染患者3人の隔離室環境中からのウイルス RNA 検出を調査した研究では、部屋の清掃前に検体採取を行った患者の場合のみ、居室のテーブル・椅子・床・窓・流し・ライトのスイッチや、トイレの便器、流し等からウイルス RNA が検出された。空気中からは検出されなかったが、換気扇から検出されており、ウイルスを含んだ空気中の粒子の存在を示している¹⁰。

⁷ 藤田医科大学岡崎医療センター. 岡崎医療センターにおける無症状病原体保有者の PCR 陰性化状況. 日本感染症学会ホームページ (2020年3月13日公開)

⁸ L. Lan, et. al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA, 323, 15, 1502-1503, April 21, 2020.

⁹ W. Wang, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA, March 11 (online), 2020.

¹⁰ S. W. X. Ong, et. al. Air, Surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA, March 4, 2020.

☆☆SARS-CoV-2 検出における唾液の使用を検証するため、鼻腔咽頭拭い液と唾液の検体を、COVID-19 確定例の患者 44 人を対象として、121 検体を検査した。全陽性検体（46 の鼻腔咽頭検体と 37 の唾液検体）では、唾液検体のゲノムの平均ウイルス力価は、鼻腔咽頭検体より 5 倍高かった ($p<0.05$)。38 人の患者から鼻腔咽頭検体と唾液検体の両方を採取して比較した検査では、唾液からの SARS-CoV-2 の力価は、鼻腔咽頭検体よりも有意に高かった ($p=0.0001$)。8 人 (21%) の患者では唾液検体では検出されたが、鼻腔咽頭検体では検出されなかった。一方、鼻腔咽頭検体では検出されたのに、唾液では検出されなかったのは 3 人 (8%) だけだった。結果の安定性の検証では、22 の患者で鼻腔咽頭検体を、12 人の患者で唾液検体を、時間とともに複数回採取した。鼻腔咽頭検体では 1 度陰性になった後に陽性となる事例が 5 回あったが、唾液検体では、そのような事例は無かった。また、COVID-19 病棟で働く 98 人の無症状の医療従事者の自己採取検体を対象とした検証では、2 人において唾液検体が陽性だったが、鼻腔咽頭検体では陰性だった。このうちの 1 人の 2 日後の検査では、唾液検体は再び陽性だったが、鼻腔咽頭検体では再び陰性だった。さらに、適切な検体接種をモニターする内部対照 (internal control) であるヒト RNase P のバラつきを検証したところ、患者検体でも、無症状医療従事者の検体でも、鼻腔咽頭検体は唾液検体より有意にバラつきが大きかった (患者検体について $p=0.0001$, 医療従事者検体について $p=0.0002$)¹¹。

[本論文は査読前の preprint である。]

○ハーバード大では、従来の試薬で互換性のあり、30 分以内に判定可能な、比色分析情報を用いた高感度 RT-Lamp 法を開発した。これに加え、高価な特別装置が不要な、更に高感度な安価な製品を開発した。また、感度と検体の安定性を上げるため、感染性ウイルス粒子とエンドヌクレアーゼを不活性化する高速不活性化プロトコルも開発した。この方法と RT-Lamp 法を組み合わせると、少なくともウイルス RNA が 50 copies/μl あれば検出可能だった。更なる感度向上のため、この不活性化法と互換性のある純化プロトコルを開発した。これらの不活性化と純化プロトコルに、RT-Lamp 法を組み合わせると、少なくともウイルス RNA が 1 copies/μl あれば検出可能となった。この方法の費用は 1 検体約 0.07 ドルであり、直ぐに利用可能な試薬を用いることが出来る¹²。

¹¹ A. L. Wyllie, et. al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067835>

¹² B. A. Rabe, et. al. SARS-Co-2 detection using an isothermal amplification reaction and a rapid, inexpensive protocol for sample inactivation and purification. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076877>

[本論文は査読前の preprint である。]

○イスラエルの研究者は、180 人の疑い患者について、開発した RT-Lamp 法と PCR 検査の結果を比較したところ、反応時間が 35 分以上になると PCR 検査との一致率が高くなり、40 分では、PCR 検査を正解とした場合の感受性 80.7%、特異性 96.8%となり、また、サイクル閾値が低い場合には正解率が高くなり、サイクル閾値が 28.8 以下の場合の真陽性率は 93%だった。また、3 人の確定患者と 1 人のウイルス陰性疑い患者の唾液検体を使った検証では、RT-Lamp 法でも PCR 検査でも 3 人の確定例の唾液検査は陽性で、疑い例は陰性だった。唾液採取の陽性対照としてヒト POP7 遺伝子を検査したが、どの唾液検体でも陽性だった¹³。

[本論文は査読前の preprint である。]

(2) 治療薬

A. カレトラ

☆☆☆カレトラ（ロピナビル／リトナビル）の COVID-19 の中等症以上（ $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ または $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mgHg}$ 以下）の入院患者を対象とする無作為非盲検比較試験（各群 100 人）において、カレトラ群（99 例）は、28 日目の死亡率とウイルス RNA の経時的検出率に関して、何れも対照群（100 例）と差が無かった¹⁴。

[日本でのカレトラの臨床研究（治験）は、軽症例または発症後早期の患者を対象としたり、他剤との併用を試みるべきと考えられる。]

☆カレトラとアルビドール（インフルエンザ薬）の軽症から中等症の COVID-19 の患者に対する探索的無作為比較試験では、カレトラ群（34 例）、アルビドール群（35 例）、抗ウイルス薬を用いない対照群（17 例）との間で、主要評価項目である SARS-CoV-2 陰性化までの期間と、7 日目と 14 日目における陰性化率、及び副次的評価項目である 7 日目と 14 日

¹³ N. Ben-Assa, et. al. SARS-CoV-2 on-the-spot virus detection directly from patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20072389>

¹⁴ B. Cao, et. al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med, March 18 (online), 2020.

[治療企画解析において、カレトラ群の臨床症状改善までの期間の中央値は、対照群に比較して 1 日以下の短縮であった。カレトラ群の方が消化器系の副作用が多かったが、重篤な副作用は対照群の方が多かった。カレトラ群の 13 人（13.8%）で副作用のために治療を早期に中止した。

ただ、本研究では、①薬剤投与群の方が回復までの期間がやや早く、②発症後 12 日以内に薬剤を投与した患者の方が、それ以後に投与した患者より、対照群と比較した場合の死亡率の改善幅が大きく、③薬剤投与群の方が、腎不全や 2 次感染等の COVID19 の合併症や呼吸補助を要する呼吸不全となった患者数が少なかった。]

目における解熱、咳の緩和、または胸部 CT 上の改善の割合の、何れにおいても、各群の間に有意な差は認められなかった¹⁵。[本論文は査読前の **preprint** である。]

B. レムデシビル

☆☆☆湖北省で行われた 18 歳以上の中等症以上（発症から 12 日以内、 $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ （室内気）、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ 、画像上の肺炎所見）の COVID-19 確定患者に対するレムデシビルの多施設無作為二重盲検比較試験（治験）では、**レムデシビル投与群** 158 例（初日 200 mg, 2日-10日目 100 mg）と**プラセボ群** 79 例では、**主要評価項目である臨床的改善**（28 日目までに 6 段階の臨床状態スケールで 2 段階の改善または軽快退院）**までの期間は、有意な差は無かった**（ハザード比 1.23 [95%CI: 0.87-1.75]）。発症から 10 日以内の患者に限ると、レムデシビル群では、臨床的改善までの期間が、有意では無いものの、数的には短かった（ハザード比 1.52 [95%CI: 0.95-2.43]）。有害事象はレムデシビル群の 66%（102/155）で、プラセボ群の 64%（50/78）で認められた。有害事象により、レムデシビルは 12%（18）が、プラセボ群では 5%（4）で早期に中止された¹⁶。

☆☆レムデシビルの国際共同観察研究（61 例）では、COVID-19 の**中等症以上の患者の 68%（36/53）**で改善が認められ、**特に、人工呼吸器を 57%（17/30）の患者で外すことができ、ECMO を 75%（3/4）の患者で外すことができた**。臨床的改善の頻度は、人工呼吸器装着患者では装着患者より少なく、70 歳以上では 70 歳未満より少なかった。60%（32/53）の患者で、肝酵素上昇、下痢、発疹、腎障害、低血圧などの副作用が認められた。重篤な副作用は 23%（12/53）で認められたが、人工呼吸器装着患者で多かった¹⁷。

[レムデシビルは、4月20日現在、日本を含む国際共同治験実施中。この論文が公開された4月29日、米国国立アレルギー感染症研究所（NIAID）の Anthony Fauci 所長は、NIAID が資金提供した、より大規模な高度に強化された臨床試験において、**レムデシビルは、生存率を有意に延長させなかったが、回復までの期間の中央値を 15 日から 11 日に短**

¹⁵ Y. Li, et. al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbutol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>

[7日目において、カレトラ群で8人（23.5%）、アルビドール群で3人（8.6%）、対照群で2人（11.8%）が重症化した。カレトラ群で12人（35.3%）、アルビドール群で5人（14.3%）に副作用を認めた。]

¹⁶ Y. Wang, et. al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet, April 29, 2020.

[本試験では、カレトラ、インターフェロン、コルティコステロイドの付随的投与は許されていた。]

¹⁷ J Grein, et. al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med, April 10 (online), 2020.

縮する明確な効果があったと述べた（論文は未発表）。]

☆☆アビガン（ファビピラビル）（35例）とカレトラ（45例）の非盲検比較試験（共にインターフェロン α の吸入を併用）では、アビガンが、ウイルス排除までの期間（中央値：4日対11日）、胸部CT所見の改善率（91.43%対62.22%）でカレトラよりも有意に良好だった。更に、アビガンは、カレトラより副作用が有意（4対25）に少なかった¹⁸。

[報道によると、論文取り下げ（未確認）。理由は不明]

☆☆アビガン（116例）とアルビドール（120例）の多施設非盲検無作為比較試験では、主要評価項目である投与7日目の回復率に差が認められなかったが、アビガン群では、2次評価項目である発熱と咳の改善までの期間が、有意に短かった。酸素と非侵襲的換気療法の使用率には差が無かった。アビガン群に最も頻繁に認められた有害事象は、尿酸値の上昇だった（16/116; OR: 5.52）¹⁹。

[本論文は査読前の preprint である。事後的解析では、中等症例では、アビガンの7日目の回復率が有意に良好だったが、中等症・重症の混合例では、差は無かった。]

D. クロロキン

☆ブラジルにおけるクロロキンの2つの用量(高用量:600mg×2/日×10日 or 全用量 12g、低用量:低用量:450mg×1/日(初日のみ2回)×5日 or 全用量 2.7g)による無作為二重盲検第Ⅱb相試験では、13日目までの死亡率は高用量群で39% (16/41)で、低用量群で15% (6/40)だった。QT時間>500msが高容量群では18.9% (7/37)で、低用量群の11.1% (4/36)より多かった。検体採取を行った27例では、4日目でウイルス排除を認めたのは22% (6例)だけだった²⁰。

[安全性の問題から高容量は勧められない。なお、全例に初日からアジスロマイシン (500mg×1/日×5日)、また、インフルエンザが疑われる場合には、タミフル (75 mg×1/日×5日)が併用されている。]

◎フランスでの36人の患者に対する非盲検比較試験では(ヒドロキシクロロキン 600 mg/日投与群 20例、対照群 16例)、6日目のウイルス消失が治療群において有意に多かった

¹⁸ Q. Cai. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study. Engineering, in press. March 18 (available online), 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>

¹⁹ C. Chen, et. al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>

²⁰ Effect of high vs low doses of Chloroquine Diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus2 (SARS-CoV-2) infection. A randomized clinical trial. JAMA, April 24 (online), 2020.

(70%対 12.5%)。アジスロマイシンを併用した6人では100%で、ヒドロキシクロロキン単独の57% (8/14) より高かった²¹。

◎中国での30人の患者に対するヒドロキシクロロキン (400 mg/日) の対照群との探索的比較試験では、7日目における咽頭拭い液のウイルス RNA の消失率は、治療群 86.7% (13)、対照群 93.3% (14) で差が無かった。入院後ウイルス消失までの期間の中央値は、治療群 4日 (1-9)、対照群 2日 (1-4) で差がなく、また、入院後体温正常化までの期間の中央値も、治療群 1日 (1-2)、対照群 1日 (1-3) で同程度だった。画像上の進行が治療群 33.3% (5)、対照群 46.7% (7) で認められたが、全例、その後の検査では改善した。治療群で 26.7% (4)、対照群で 20.0% (3) で下痢や肝機能障害が認められた²²。

E. アクテムラ

○アクテムラ(トシリツマブ)のCOVID-19に対する効果に関する諸研究のレビューでは、重症例のIL-6値では非重症例より2.9倍高く(6研究、1302症例)、1研究で、重症例において、アクテムラにより酸素の必要の低減、画像上の異常所見の改善、臨床的改善が認められ、副作用や死亡は認められなかった²³。

[ロッシュ社が第Ⅲ相試験を予定。本論文は査読前の preprint である。]

○中国の21人のCOVID-19重症(17)・危篤(4)患者に、中国の治療プロトコル(6th interim edition)であるロピナビル、メチルプレドニゾロン、その他の対症療法薬、酸素吸入を含む標準治療に、アクテムラ1回投与(400mg)が追加された。アクテムラ投与後、数日以内に全症例で体温が正常化し、末梢血酸素飽和度を含む臨床症状も大幅に改善された。酸素療法を実施していた20人の患者の15人(75%)で酸素投与量を減らすことができ、1人で酸素投与が不要になった。CT所見では19人(90.5%)の患者で肺の不透明性が改善し、末梢血リンパ球値は、治療前に85%(17/20)で減少していたが、治療後5日目に患者の52.6%(10/19)が正常化した。CRP上昇は84.2%¹(16/19)で有意に減少し、明かな副作用は認められなかった。2人の重篤な患者を含む19人(90.5%)の患者はアクテムラ投

²¹ P. Gautret et. al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, March 20 (online), 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

²² J. Chen, et. al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ*, March 6 (online), 2020. doi: <http://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>

²³ E. A. Coomes, et. al. Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048058>.

与後平均 13.5 日で退院し、残り 2 名も回復している²⁴。

F. 日本での症例報告

○日本感染症学会のホームページ²⁵では、オルベスコ、アビガンの効果に肯定的な報告が少ない。

[日本感染症学会のホームページには、5月5日現在、SARS-CoV-2 陽性無症状者を含む 75 報 328 例の症例報告がある。使用薬としては、確認出来る範囲で、アビガン（ファビピラビル）（61 例）、カレトラ（50 例）、オルベスコ（シクレソニド）（40 例）、ソルメドロール（メチルプレドニゾロン）（18 例）、プラケニル（ヒドロキシクロロキン）（12 例）、タミフル（オセルタミビル）（9 例）、アクテムラ（トシリズマブ）（9 例）の順で使用されている。3月下旬までの報告ではカレトラの使用が多く、3月中旬からの報告でオルベスコ、4月初旬からの報告でアビガンの使用が多くなっている。]

現在、アビガンは、日本・海外で臨床研究・治験が進行中。オルベスコも日本で観察研究が進行中。プラニケルは海外で治験が進行中]

G. 高用量免疫グロブリン

○重症の COVID-19 患者 3 名に対し、免疫グロブリン製剤の静脈投与 25g/日×5 日（1 名はソルメドロール併用）を行ったところ、3 名と翌日までに解熱し、3 日以内に臨床症状が改善していき、ウイルスが消退して退院したと報告されている²⁶。

（3）血清療法

○抗ウイルス薬とソルコーテフの投与を受け、人工呼吸で管理されていた COVID-19 の危篤状態の 5 人の患者に対して回復期血清（SARS-CoV-2 に対する特異的 IgG 抗体の抗体価

²⁴ X. Xu, et. al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. chinaXiv:202003.00026v1.

<file:///E:/COVID19%20Evidence%20Box/Others/TCZ-and-COVID-19.pdf>

羽田敦子訳. 重症 COVID19 患者に対するトシリズマブの効果. 日本感染症学会ホームページ（4月20日公開）

[重症：呼吸数 ≥ 30 /分、 $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ （室内気）、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ 、危篤：人工呼吸器を要する呼吸不全、ショック、他の臓器不全と組み合わせて ICU に入院する必要がある場合]

[両群とも ceftriaxone と azithromycin を併用している。]

²⁵ <http://www.kansensho.or.jp/>

²⁶ W. Cao, et. al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis, March 21 (online), 2020.

1 : 1000 以上、中和抗体価 40 以上) 400ml を投与したケースシリーズでは、4 人の患者で投与後 3 日以内に体温が正常化し、SOFA スコアが減少し、12 日以内に PaO₂/FiO₂が増加し (投与前 172-276 → 投与後 284-366)、12 日以内にウイルスは陰性化した。投与後 12 日の時点で 4 人の患者が ARDS を脱し、2 週間以内に 3 人が人工呼吸器管理が不要になった。5 人の患者のうち、3 人は退院し、2 人は投与後 37 日の時点で安定状態にある²⁷。

○抗ウイルス剤の投与を受けている COVID-19 の PCR 検査確定例 10 例に対する回復期血清 200mL (中和抗体価 1:640 以上) の探索的前向き試験では、5 例で回復期血清投与後速やかに中和抗体価が 1 : 640 となり、他の 4 例では 1 : 640 の高い中和抗体価が維持された (1 例はデータ無し)。投与後 3 日以内に、臨床症状の著明な改善と SaO₂ の上昇が認められた。リンパ球増加 (0.65×10⁹/L → 0.76×10⁹/L)、CRP 減少 (55.98 mg/L → 18.13 mg/L) を含む幾つかの指標が、投与後に投与前に比較して改善した。画像診断では、7 日以内に、様々な程度の肺陰影の縮小を認めた。投与前にウイルス血症だった 7 例ではウイルスは認められなくなった。重篤な副作用は認められなかった²⁸。

[本論文は査読前の preprint である。]

☆最初のウイルス排出確認後、中央値で 21.5 日の時点で、6 人の呼吸不全の COVID-19 患者が、回復期血清の投与を受けた。全例で、3 日以内にウイルス RNA は陰性となったが、結局は死亡した²⁹。

[危機的状態の患者の死亡率を下げることは出来ず、より早期に開始すべきと考えられた。]

(4) 感染状況

☆☆☆アイスランドの COVID-19 高リスク者 (有症状、最近の高リスク国への旅行、感染者との接触) 9199 人に対する検査 (1 月 31 日から 3 月 16 日) では、陽性者の 43%は無症状で、10 歳未満 (6.7%) の方が 10 歳以上 (13.7%) より陽性率が低かった。

一方、PCR 検査による COVID-19 の無症候住民のスクリーニング検査 (3 月 16 日~4 月 4 日に約 13000 人の検体採取) では、0.6%~0.8%が陽性だった。10 歳未満の約 600 人の検査では、陽性者はゼロだった³⁰。

²⁷ C. Shen, et. al. Treatment of 5 clinically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA, March 27 (online), 2020.

²⁸ K. Duan, et. al. The feasibility of convalescent plazma therapy in severe COVID-19 patients: a pirot study. medRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>.

²⁹ Q.-L. Zeng, et. al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in COVID-19 patients. Infec Dis, April 29 (online), 2020.

³⁰ D. F. Gudbjartsson, et. al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl

[人口や人口密度が大きく違うので、日本と直接比較することは難しい。

10 歳未満の無症候住民に陽性者がゼロだったことは重要と考えられる。児童の感染率は他の研究でもほぼ一致して認められており、少なくとも感染者数の少ない地域では、小学校の一斉休校の解除が容認されると考えられる。]

☆New York のコロンビア大学病院等に入院した 215 人の妊婦のスクリーニング検査で、入院時に症状のあった 4 人 (1.9%)、無症状の 29 人 (13.5%) が SARS-CoV-2 陽性だった (すなわち、SARS-CoV-2 陽性者の 87.9% (29/33) は無症状) ³¹。

[SARS-CoV-2 は分娩に関して問題は報告されていない ³² (下記 24 も参照)。

高い無症状陽性率は、流行地域であることを反映していると考えられるが、偽陰性が在ることを考慮すると、実際の流行地域の無症状感染率は非常に高いと考えられる。]

☆広州市の 94 人の COVID-19 患者の検討では、他人への感染性は発症の 2～3 日前から始まり、発症前 0.7 日目にピークとなると考えられた。他人への感染の約 44% は、無症状の期間に起こっていると計算された ³³。

〔「発熱後 4 日」を要件とする日本の基準では、感染の抑制が困難と考えられる。〕

◎シアトルのサーベイランス研究では、1月1日から3月9日の間にオンライン参加の後、検体を送付した 3524 人の参加者のうち、2353 人が必要手続を終了した。SARS-CoV-2 は、2 人の子供を含む 25 人 (1.1%) に検出された。この 25 人のうち、医療サービスを求めているのは 7 人 (28%) だけだった ³⁴。

◎介護施設での施設内感染の報告では、感染者の半数以上が検査時無症状で、これら無症状感染者が施設内感染を広めたと考えられた ³⁵。

◎文献症例から、一時的感染者 (infectors) と二次的感染者 (infectees) の発症日が正確に

J Med, April 14 (online), 2020.

³¹ D. Sutton, et. al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med, April 13 (online), 2020.

³² 米国での新生児の無事も報告されている (S. N. Iqbal, et. al. An uncomplicated delivery in a patient with Covid-19 in the United States. N Engl J Med, April 1 (online), 2020.)

³³ X. He, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med, April 15 (online), 2020.

³⁴ H. Y. Chu, et. al. Early detection of Covid-19 through a citywide pandemic surveillance platform. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

³⁵ M.M Arons, et. al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. N Engl J Med, April 24 (online), 2020.

確認できる 18 例を抽出して、発症時期の間隔 (serial interval) を解析した研究では、serial interval は 4.0 日 (95%CI: 3.1-4.9)、最も信頼できるデータに限定すれば、4.6 日 (95%CI: 3.5-5.9) と計算された³⁶。

[潜伏期間に近く、かなりの割合の二次的感染が一時的感染者の発症前に起こっていると考えられる。]

☆4月3日・4日に、サンタ・クララ・カウンティの 3330 人の住民 (住所、性別、人種で調整して Facebook で募集) の抗体を検査したスタンフォード大学の研究では、抗体の非補正保有率は 1.5% (95%CI: 1.11-1.97) で、人口で補正した保有率は 2.81% (95%CI 2.24-3.37) だった。検査の性能を、製造者のデータとスタンフォードでの 37 の陽性及び 30 の陰性コントロールの検査結果で補正したところ、保有率は 2.49% (95%CI 1.80-3.17) から 4.16% (2.58-5.70) と見積もられた。こゝらは、4月上旬のサンタ・クララ・カウンティで 48,000 ~81,000 人が感染していたことを示し、報告例の 5085 倍だった³⁷。

[本論文は査読前の preprint である。]

☆☆エールで、米国での SARS-CoV-2 流行の伝来の解明と感染拡大のパターンを調べるため、コネチカット州で初期の COVID-19 からの 9 つのウイルスのゲノムをシーケンスし、また、系統解析では、これらの遺伝子の大部分を、ワシントン州でシーケンスされたウイルスと検討した。ゲノム・データと国内・国際旅行のパターンを組み合わせると、初期のコネチカット州での感染は、国内から伝来したものであると考えられた。さらに、コネチカットへの国内からの輸入リスクは、政府の旅行制限の効果に関係なく、3 月半ばまでに国際的な輸入リスクを超えていた。この所見は、米国内での SARS-CoV-2 の広範で持続的な感染を裏付け、地域のサーベイランスが極めて重要であることを示している³⁸。

☆☆広東州の研究では、SARS-CoV-2 の中国での疫学と遺伝的多様性を調べるため、メタゲノム・シーケンスとアンプリコンのタイル状貼り付けの方法により、広東州の SARS-CoV-2 に感染した個人から 53 のゲノムを作製した。疫学的解析と系統解析により広東州への独立した複数の伝来が認められたが、系統解析でのクラスターは、流行初期の低いウイルスゲノムの遺伝子多様性のためか否かは明らかではなかった。これらの結果は、国による旅行制限や、州の大規模で集中的なサーベイランスや介入が、如何に地域の感染のタイミグや規模や長さを抑制しているかを示した。これらの介入の成功にもかかわらず、外国からの輸入例が

³⁶ H. Nishimura, et. al. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis*, 93, 284-286, 2020.

³⁷ E. Bendavid, et. al. COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California. medRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.04.14.20062463>

³⁸ J. R. Fauver, et. al. Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 during the early epidemic in the United States. *Cell*, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.21>

増加しているため、COVID-19 の広東州におけるサーベイランスは、なお必要である³⁹。

(5) 免疫

<抗体陽性化 seroconversion の時期, 中和活性, 抗体と予後との関連>

☆222 の患者を対象とした武漢の研究では、IgG は最初発症後 4 日で認められ、4 週目でピークとなっていた。重症例の割合は、高 IgG 患者の方が、低 IgG に比べて有意に多かった (51.8%対 32.3%; p=0.008)。

	高 NLR 高 IgG	高 NLR 低 IgG	低 NLR 高 IgG	高 NLR 低 IgG	
重症化率	72.3% (34/47)	48.5% (16/33)	33.3% (12/36)	15.6% (5/32)	p<0.0001
重症例の 回復率	58.8% (20/34)	68.8% (11/16)	80.0% (4/5)	100% (12/12)	p=0.0592

(NLR : neutrophil-to-lymphocyte ratio, 好中球リンパ球比)

さらに、高 NLR 高 IgG の患者と高 NLR 低 IgG の重症患者は、低 NLR 低 IgG の重症患者に比較して IL-2, IL-6, IL-10 等の炎症性サイトカインのレベルが高く、CD4+細胞数が減少していた (p<0.05)。死亡例は、高 NLR 高 IgG と高 NLR 低 IgG の患者だけだった⁴⁰。

[本論文は査読前の preprint である。抗体がウイルスの侵入を促進する ADE (Antibody-dependent enhancement) を示唆している。]

☆上海の研究者らは、COVID-19 から回復した軽症者 175 人の退院時血清を用い、SARS-CoV0-2 の中和抗体と S タンパクに対する抗体の抗体価を調べた。SARS-CoV0-2 に特異的な中和抗体は発症後 10~15 日で検出され (6 人の患者の経時的調査)、以後残存した。中和抗体の抗体価は、S タンパクに対する抗体 (S1, RBD, S2 領域を標的とする抗体) の抗体価と相関した。中和抗体の抗体価は個人差が大きく、高齢・中年の患者では、若年の患者と比較して、中和抗体も S タンパクに対する抗体も、抗体価が有意に高かった。特記すべきは、約 30%の患者 (特に 40 歳未満) で中和抗体の抗体価が低く、10 人の患者では検出限界以下であった。退院後 2 週間を経た時点でも、各患者の抗体価は余り変わらなかった (47 人の経過観察時調査)。中和抗体の抗体価は、入院時の CRP 値と相関したが、リンパ球値と

³⁹ J. Lu, et. al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Provinces, China. Cell, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.023>

⁴⁰ B. Zheng, et. al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048>

は逆相関していた⁴¹。

[本論文は査読前の preprint である。]

☆☆中国における1月26日から2月5日までに入院した67人のCOVID-19患者を対象とした前向きコホート研究では、鼻腔咽頭拭い液、喀痰、便のウイルスRNAの検出期間（中央値）は、それぞれ、12日（3-38）、19日（5-37）、18日（7-26）で、20.9%（14）の患者で、何れかの検体に30日を超えて検出された。鼻腔咽頭拭い液からの検出が陰性になった46人の患者のうち、60.9%（28）の患者が喀痰に、30.4%（14）が便に検出された。喀痰中の平均検出期間（22.0日 [SD 6.7]）は鼻腔咽頭拭い液での検出期間（16.2日 [SD 7.2日]）よりも長く、重症例（29人）では、非重症例（38人）より有意に長かった（23日対20日、 $p=0.023$ ）。血液と尿の検体では、それぞれ18.8%（12/67）、14.3%（9/67）の患者の検体からウイルスRNAが検出された。抗ウイルスRNA殻タンパク抗体は、IgMの陽性率は28日目に57.1%（20/35）でピークとなり、その後減少して42日後には約33.3%（5/15）だった。IgGのはの陽性率は28日目で74.3%（26/35）、42日目で86.7%（13/15）で、その後も維持された。患者を強応答者（ピーク抗体価>カットオフの2倍）、弱応答者（ピーク抗体価がカットオフの1~2倍）、無応答者（ピーク抗体価がカットオフ以下）に分けると、IgMとIgGの無応答者は、それぞれ51.7%（30/58）と16.7%（9/54）、弱応答者は17.2%（10/58）と61.1%（33/54）、強応答者は31.1%（18/58）と22.2%（12/54）だった。強応答者の重症者における割合は、非重症者における割合より有意に高く、弱応答者の重症者における割合は、非重症者における割合よりも有意に低かった（IgMについて $p=0.017$ 、IgGについて $p=0.032$ ）。同様に、重症者のIgMとIgGの抗体価は、非重症者よりも持続的に高かった（IgMについて $p=0.08$ 、IgGについて $p=0.09$ ）。抗体出現後7日目のウイルス消失率は非重症者の方が重症者よりも有意に高かった（IgMについて81.8%対7.7%、 $p=0.001$ ；IgGについて60.0%対26.3%、 $p=0.048$ ）。IgGの弱応答者は、強応答者に比べ、ウイルス消失率が有意に高かった（56.6%対9.1%、 $p=0.011$ ）⁴²。

[本論文は査読前の preprint である。]

☆中国のSARS-CoV-2陽性患者173人を対象とした研究では、抗体陽転率は、全抗体、IgM、IgGの各々について、93.1%、82.7%、64.7%だった。抗体陰性の12人は、発症後十分な期間を経た検体が無いからと考えられた。全抗体、IgM、IgGの各々の抗体陽性までの期間は、11日、12日、14日だった。最初の1週間の抗体出現率は40%以下だったが、急速に上昇

⁴¹ F. Wu, et. al. medRxiv preprint doi: Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.

⁴² W. Tan, et. al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>

し、15日目には全抗体100%、IgM 94.3%、IgG 79.8%だった。これに対し、RNA検出率は、7日目より前の検体では66.7% (58/87) だったが、15-39日目の検体では、45.5% (25/55) だった。RNAと抗体検出の両方を用いると、発症後1週間以内 ($p=0.007$) を含め、診断率が向上した ($p<0.001$)。全抗体の高い抗体価は、単独で重篤な臨床経過と相関した ($p=0.006$)⁴³。

◎SARS-CoV-2にPCR検査陽性の24名の患者についての研究では、IgM抗体が陽性化したのは、症状発現から平均12日目(最短7日, 中央値12日)で、IgG抗体が陽性化したのは、平均11.6日(最短7日, 中央値12日)だった。最終的には全例で、陽性が確認された⁴⁴。

☆COVID-19の23人の咽頭拭い液等の唾液検体の解析では、患者検体のウイルス濃度は、患者が症状を自覚し出してから短期間でピークとなり、1週間後から減少していた。高齢者では有意に高いウイルス量であった。発症後14日以降の16人の血清調査では、ウイルス内部核タンパクに対するIgG抗体が94% (15)、IgM抗体が88% (14)に認められ、ウイルス表面Sタンパク受容体結合領域に対するIgG抗体が100% (16)、IgM抗体が94% (15)で認められた。両IgG抗体、IgM抗体ともウイルス中和活性と相関したが、IgGの方が高い相関が認められた⁴⁵。

◎ウイルスが消失し退院した14人の患者(新規退院患者8名、退院2週後の退院6名)の血液検体を用いた研究では、8人の新規退院患者にSARS-CoV-2に特異的な液性・細胞性免疫が認められ、また、6人の退院後2週間の患者にIgG抗体の高い抗体価を認めた。14人のうち、13人の血清に、擬似ウイルス侵入検査における中和活性を認めた。特に、中和抗体の抗体価とウイルス特異的T細胞数の間には、強い相関が認められた⁴⁶。

◎285人のCOVID-19患者の検討では、発症後19日目までに100%の患者で抗ウイルスIgG抗体が認められた。陽性化過程を観察できた26例では、陽性化時期の中央値はIgGもIgMも発症後13日で、IgGとIgMが同時に陽性化する場合(9/26)、IgMが先行する場合

⁴³ J. Zhao, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis, March 28, 2020.

⁴⁴ 高久ら. 新型コロナウイルス肺炎患者における抗体検査陽性化時期の検討. 日本感染症学会ホームページ (4月28日公開)

⁴⁵ K. K.-W. To, et. al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis, March 23 (online), 2020.

⁴⁶ L. Ni, et. al. Detection of SARS-CoV-2 specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. Immunity, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>

(7/26)、IgG が先行する場合 (10/26) に分かれた。IgG も IgM も抗体価は陽性化後 6 日以内にプラトーとなった。臨床症状と画像で COVID-19 を強く疑われながら PCR 検査では 2 回連続で陰性だった 52 人の患者で抗体を調べると、4 人が陽性だった。164 人の濃厚接触者のクラスターのスクリーニングでは、16 人が PCR 検査で陽性で、残りの 148 人は PCR 検査で陰性で無症状だった。30 日後までに行われた抗体検査では、16 人の PCR 陽性者の全員と 148 人の PCR 陰性者のうち 7 人が抗体陽性で、PCR 検査だけでは 4.3% (7/164) の濃厚接触者の感染が見過ごされていた。抗体陽性者のうち 10 人は無症状だった⁴⁷。

○軽症～中等症の COVID-19 で入院した 47 歳の武漢からの女性では、抗体産生細胞、各種の細胞性免疫担当 T リンパ球、SARS-CoV-2 に結合する IgG 抗体と IgM 抗体の増加が症状回復前に認められ、症状消失後少なくとも 7 日間持続した⁴⁸。

<細胞性免疫>

☆☆452 人の COVID-2 患者を解析した武漢の研究では、重症例 (286) は、非重症例 (166) と比較し、リンパ球数が低い、白血球数が多い、白血球/リンパ球比が高い、単球・好酸球・好塩基球の割合が低い、等の所見が顕著だった (全て $p < 0.001$)。最も重篤な症例では、感染性のバイオマーカー (プロカルシトニン、フェリチン、CRP 等) と炎症性サイトカイン (TNF, IL-6, IL-8, IL-10 等) の顕著に上昇していた (全て $p < 0.001$)。リンパ球分画を解析した 44 例では、T 細胞 (CD3+CD19-) と NK 細胞 (CD3-/CD16+CD56+) 数が低下していて、重症例 (27) では、非重症例 (17) に比較して低下が著しかった。ヘルパー T (Th) 細胞 (CD3+CD4+) 数と抑制性 T (Ts) 細胞 (CD3+CD8+) 数の両方が減少していて、特にヘルパー T 細胞数は、重症例において非重症例に比較し、顕著に減少していた ($p < 0.027$)。Th/TS 比は正常範囲内だった。重症例では、非重症例に比較し、ナイーブ・ヘルパー T 細胞 (CD3+CD4+CD45RA+) の割合が有意に上昇しており ($p < 0.035$)、記憶ヘルパー T 細胞 (CD3+CD4+CD45RO+) の割合が有意に減少していた ($p < 0.035$)。また、COVID-19 の患者では、調節性 T 細胞 (CD3+CD4+CD25+CD127^{low}-) 数が低下しており、重症例では非重症例に比較し有意に低下していた ($p < 0.04$)⁴⁹。

◎中国の COVID-19 患者 56 名を対象とした研究では、重症例では、抑制性 T 細胞

⁴⁷ Q.-X. Long, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nature Med, April 29 (online), 2020.

⁴⁸ I. Thevarajan, et. al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nature Med, March 16 (online), 2020.

⁴⁹ C. Qin, et. al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin. Infect Dis, March 12, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

(CD3+CD8+) を含むリンパ球、B 細胞、NK 細胞の低下が認められた。調節性 T 細胞 (CD3+CD4+CD25+CD127low-) 数は軽症例ではやや上昇していた。IL-2, IL-6, IL-10 は重症例で顕著に上昇しており、IL-2 と IL-6 のレベルを在院期間の経過で見ると、15 日-20 日を境に上昇から下降に転じていて、治療効果を反映していると考えられた⁵⁰。

[本論文は査読前の preprint である]

○25 例の COVID-19 患者を対象に、ウイルスを排除出来た患者 (PCR 検査陰性, 14 人) と、出来なかった患者 (PCR 検査陽性, 11 人) を比較した研究では、COVID-19 患者では入院時にリンパ球が減少していたが、排除患者は入院時に比較し、CD3+, CD4+, CD8+ の T 細胞と B 細胞数が有意に増加していたが ($p < 0.05$)、非排除患者では有意な変化は認められなかった⁵¹。

[本論文は査読前の preprint である]

○SARS-CoV-2 感染症の患者では、NK 細胞と細胞障害性 (CD8+) T 細胞の数が顕著に減少し、NK 細胞と CD8+T 細胞の機能も低下が認められた。治療後の回復期では、NK 細胞と CD8+細胞の数は回復し、機能も回復した⁵²。

<サイトカイン>

[インターフェロンは、タイプ I : $INF\alpha$, $INF\beta$, $INF\epsilon$, $INF\kappa$, $INF\omega$, $INF\upsilon$ 、タイプ II : $INF\gamma$ 、タイプ III : $INF\lambda$ に分類される。基礎研究においても、ACE2 がインターフェロンの刺激による発現する遺伝子の 1 つであるとする研究や、腸管上皮細胞ではタイプ III インターフェロンを介する応答が重要であるとする研究、SARS-CoV-2 では、インターフェロン I と III が低く、IL-6 が上昇しているとする研究等がある。]

☆☆発症後 8~12 日目の抗炎症治療を受けていない、様々な重症の 50 人の患者を対象にして、免疫細胞の表現型のプロファイリングや、全血の転写産物やサイトカインの定量を含む統合的な免疫分析を行ったところ、**重症・危篤の患者では、タイプ I インターフェロンの機能が大きく損なわれており、その特徴は、インターフェロンの低い産生と活性、続くインターフェロン刺激遺伝子の低下調節 (downregulation) だった。**このことは、持続的な血中ウ

⁵⁰ Y. Shi, et, al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034736>

⁵¹ X. Chen, et, al. Restoration of leukomonocyte counts is associated with viral clearance in COVID-19 hospitalized patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20030437>

⁵² M. Zheng, et, al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol, March 19, 2020.

イルスの量と、部分的には転写因子である NFκB による炎症性反応の悪化と関連していた。また、TNF-α と IL-6 の産生とシグナリングの増加、内因性免疫サイトカインの増加の特徴も認められた⁵³。

[本論文は査読前の preprint である。]

☆☆8人の COVID-19 患者の気管支肺灌流液中の免疫遺伝子のメタトランスクリプトーム・シーケンス解析を行ったところ、COVID-19 患者では、市中感染症の肺炎患者や健全な対照者と比較して、前炎症遺伝子、特にサイトカインが著しく上昇しており、SARS-CoV-2 感染が高サイトカイン血症を起こしたと考えられた。インターフェロンの不十分な反応を引き起こす SARS-CoV に比べ、SARS-CoV-2 は無数のインターフェロン刺激遺伝子 (ISGs) の発現を強く引き起こした。これらの ISGs は免疫病原的な可能性を示し、炎症に含まれる遺伝子の過剰発現も認められた。トランスクリプトーム解析のデータを用いた免疫細胞分画の推定で、活性化された樹状細胞と好中球の増加が認められた⁵⁴。

(6) 病態

<臨床像：中国>

☆2019年12月～2020年1月29日までに中国の552病院に入院した1099人の患者の解析では、平均年齢47歳 (IQR：35～58歳)、41.9%が女性。患者の5.0%がICUに入り、2.3%が人工呼吸を受け、1.4%が死亡した。最も多い症状は発熱 (入院時で43.8%、入院中には88.7%) と咳 (67.8%) で、下痢 (3.8%) は多くは無かった。平均挿管期間は4日だった。入院時の最も多いCT上の所見はスリガラス状陰影で (56.4%)、中等症までの患者の17.9% (157/877)、重症患者の2.9% (5/173) にCT上の所見が無かった。リンパ球減少が患者の83.2%に認められた⁵⁵。

☆中国疾患管理予防センターの COVID-19 の72314例の集計では、62% (44672) が確定例 (核酸検査に基づく診断)、22% (16186) が疑診例 (症状やウイルス暴露歴のみに基づく診断)、15% (10567) が診断例 (症状やウイルス暴露歴、画像における COVID-19 肺炎像に基づく診断)、1% (889) が無症状例 (核酸検査陽性だが無症状) だった。患者の87%

⁵³ J. Hadjadj, et. al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. medRxiv preprint doi:

<https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>

⁵⁴ Z. Zhou, et. al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. Cell Hosts Microbe, May 4 (online), 2020.

⁵⁵ W. Guan, et. al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med, February 28 (online), 2020.

(38680)は30～79歳、9歳以下(416)は1%、10～19歳(549)も1%、80%以上(1408)が3%だった。81%(36160)が軽症(肺炎が無いか軽症)だったが、14%(6168)が重症だった。確定例での死亡率は2.3%(1023/44672)で、9歳以下に死亡は無く、70～79歳では8.0%(312/3918)、80歳以上で14.8%(312/3918)だった。危篤例での死亡率は49%(1023/2087)だった。死亡率は基礎疾患の在る患者で高く、心血管系疾患で10.5%、糖尿病で7.3%、慢性呼吸器疾患で6.3%、高血圧で6.0%、がんで5.6%だった⁵⁶。

◎武漢大学病院の入院患者138人の後向きケースシリーズ研究では、年齢の中央値56歳(22-92、IQR42-68)で、54%(75)が男性だった。98.6%(136)に発熱、69.6%(96)に疲労感、59.4%(82)に乾性咳を認めた。70.3%(97)にリンパ球減少(中央値800/ μ l、IQR600-1100)、58%にPT延長(中央値13.0秒、IQR12.3-13.7)、39.3%(55)にLDH上昇(中央値261U/L、IQR182-403)を認め、全症例に胸部CT上で両肺の斑状陰影や肺野のスリガラス状陰影を認めた。89.9%(124)がタミフル(オセルタミビル)、44.9%(62)がステロイドの投与を受けていた。26.1%(36)が、ARDS(22)、不整脈(16)、ショック(11)のためICUに入った。初発症状から呼吸困難までの期間(中央値)は中央値で5.0日、入院まで7.0日、ARDSまで8.0日だった。ICU症例(36)は非ICU症例(102)と比較し、有意に、高齢で、基礎疾患があり、呼吸困難が多く、食欲不振だった。ICU症例36例の中で、4例が高流量酸素投与、15例が非侵襲的換気療法、17例が人工呼吸器装着(4例がECMOに移行)だった。生存して退院した患者47人では、入院期間の中央値は10日(IQR7.0-14.0)だった⁵⁷。

◎中国国内の24例の死亡例と、世界37ヵ国165人の回復例の検討から、発症から死亡までの平均期間は17.8日(95%CI:16.9-19.2)、退院までの平均期間は24.7日(22.9-28.1)だった。中国国内の確定診断例と臨床診断例70,117例の検討では、生データの死亡率(観察打ち切りの補正後)は3.67%(95%CI:3.56-3.80)と推計されたが、年齢構成と未確認例で補正した推定死亡率は1.38%(1.23-1.53)で、60歳以上が60歳未満より高く(0.32%対6.4%)、80歳以上では13.4%(11.2-15.9)だった。年齢補正した国外例1334例の死亡率は国内例と同様だった(60歳未満1.4%、60歳以上4.5%)。中国全体での感染者の推定死亡率は0.66%(0.39-1.33)で、年齢ともに高くなった。入院例の推定割合も年

⁵⁶ Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72314 cases from Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA, 323(13), 1239-1242, April 7, 2020.
[重症例は、「呼吸困難、頻呼吸 \geq 30/分、 $SaO_2 \leq 93\%$ (室内気)、 $PaO_2/FiO_2 < 300$ 、24～48時間以内の肺浸潤 $> 50\%$)で、5%(2087)が危篤(呼吸不全、敗血症、他臓器障害・不全等)」と定義されている。]

⁵⁷ D. Wang, et. al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 323(1), 1061-1069, February 7 (online), 2020.

齢とともに上がり、80歳以上で18.4% (11.0-37.6) だった⁵⁸。

<臨床像：米国・欧州>

☆ニューヨークでの18歳以上のPCR検査でCOVID-19が確定した最初の393例の患者のケースシリーズ（3月5日から3月27日）では、平均年齢62.6歳、男性60.6%で、35.8%が肥満だった。多い症状は、咳（79.4%）、発熱（77.1%）、呼吸困難（56.5%）、筋肉痛（23.8%）、下痢（23.7%）、悪心・嘔吐（19.1%）だった。90.0%にリンパ球減少、27%に血小板減少、多くに肝酵素上昇と炎症マーカーの上昇を認めた。130人（33.1%）が挿管され、そのうち、43人（33.1%）しか抜管されていない。40人（10.2%）が死亡し、260人（66.2%）が退院した。人工呼吸を受けている患者は、男性、肥満、肝酵素・炎症マーカーの上昇（フェリチン、Dダイマー、CRP、プロカルシトニン）がより多く認められ、また、循環器作動薬投与（94.5%対1.5%）、心房性不整脈（17.7%対1.9%）を含む合併症、新たな腎置換療法（13.3%対0.4%）が多かった。中国の報告と比較して、消化器症状がより多く、人工呼吸を受ける割合が10倍高かった⁵⁹。

☆ニューヨークで、3月1日から4月4日までに入院したSARS-CoV-2陽性の5700人のケースシリーズ（年齢の中央値63歳（0-107, IQR：52-7、女性37.9%）では、最も多い併存症は高血圧56.6%（3026）、肥満41.7%（1737）、糖尿病33.8%（1808）だった。トリアージの時点で、30.7%に発熱、17.3%に頻呼吸（ ≥ 24 /分）を認め、27.8%が酸素吸入を受けた。呼吸器系のウイルス感染の合併が2.1%に認められた。観察期間終了までに退院、または死亡した2634人の検討では、14.2%（373）（年齢の中央値68歳、IQR：56-78、女性33.5%）がICUで治療を受け、12.2%（320）が人工呼吸を受け、3.2%（81）が腎機能代替療法を受け、21%（553）が死亡した。人工呼吸を要した患者の死亡率は88.1%だった。退院後の経過観察期間の中央値は4.4日（IQR：2.2-9.3）だった。2.2%（45）が観察期間中に再入院した。再入院までの期間の中央値は3日（IQR：1.0-4.5）だった⁶⁰。

☆1月20日から3月16日までにロンバルディア地域（イタリア）のICUに入院した1591

⁵⁸ R. Verity, et.al. Estimates of severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*, March 30 (online), 2020.

⁵⁹ P. Goyal, et. al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med*, April 17 (online), 2020.

[論文では、中国との人工呼吸器装着率の違いについて、肥満が多いこと、この病院の早期挿管の方針、米国の入院医療が比較的重い症例だけに限られる制度、等を挙げている。]

⁶⁰ S. Richardson, et. al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, April 22 (online), 2020.

人の患者では、平均年齢 63 歳 (IQR : 56~70 歳)、82% (1304 人) が男性だった。68% (709/1043) が少なくとも 1 つの合併症を持ち、49% (509) に高血圧があった。99% (1287/1300) が呼吸補助を受け、88% (1150) に人工呼吸器が装着された。3 月 25 日の時点で 58% (920/1591) が未だ ICU に入っており、16% (256) が ICU から退室し、26% (405) が死亡した。64 歳以上 (786) の患者の死亡率 (36%) は、63 以下 (795) の患者の死亡率 (21%) より有意に高かった⁶¹。

<循環器障害>

☆ニューヨークにおける COVID-19 の患者 18 人 (年齢の中央値 63 歳、男性 83%) に ST 上昇が認められ (初診時 10 人 (56%)、入院中 8 人)、6 人 (33%) に、その際の胸痛が認められた。部分的な ST 上昇の 14 人 (78%) のうち、5 人 (36%) は正常な左室駆出率で、そのうちの 1 人に部分的な壁運動異常が認められ、また、駆出率が低下していた 8 人 (57%) のうち、5 人 (62%) に部分的な壁運動異常が認められた (1 人は心エコー未検査)。びまん性の ST 上昇が認められた 4 人 (全体の 22%) のうち、3 人 (75%) は正常な左室駆出率と壁運動であったが、1 人は駆出率 10% で、全体的な壁運動の低下が認められた。9 人 (50%) が冠動脈造影を行い、6 人 (67%) に閉塞性疾患が認められ、5 人 (56%) に経皮的冠動脈療法が行われた。心筋梗塞と診断された 8 人 (44%) は、他の 10 人の冠動脈性心筋障害の無い患者に比べて、トロポニンと D ダイマーの値の中央値が高かった。13 人 (72%) が在院死した (4 人の心筋梗塞患者と 9 人の冠動脈性心障害の無い患者⁶²)。

[ST 上昇を認める COVID-19 の患者では、非閉塞性の心疾患の割合が高く、その予後は悪い。閉塞性疾患の患者も多い。特に、18 人全員に D ダイマーの上昇が認められた。(一般的には、ST 上昇を伴う心筋梗塞の患者では、64% が D ダイマー正常だったと報告されている。) その他にも、COVID-19 患者の心筋梗塞が報告されている⁶³。]

☆武漢の COVID-19 の 416 人の患者のうち、82 人 (19.7%) が心臓に障害があった。

	心臓障害がある患者	心臓障害が無い患者	
年齢 (中央値) [範囲]	74 [34-95]	60 [21-90]	p < 0.01

⁶¹ G. Grasselli, et. al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA, April 6 (online), 2020.

⁶² S. Bangalore, et. al. ST-segment elevation in patients with Covid-19—A case series. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

⁶³ R. M. Inciardi, et. al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, March 27, 2020.

併存疾患（高血圧） （中央値） [IQR]	59.8% (49/82)	23.4% (78/334)	p <0.01
白血球（中央値 μL ） [IQR]	9400 [6900-13800]	5500 [4200-7400]	p <0.01
CRP（中央値 mg/dL） [IQR]	10.2 [6.4-17.0]	3.7[1.0-7.3]	p <0.01
プロカルシトニン（中央値 ng/dL [IQR]	0.27 [0.10-1.22]	0.06[0.03-0.10]	p <0.01
CPK の心筋分画（中央値 ng/dL [IQR]	3.2 [1.8-6.2]	0.9[0.6-1.3]	p <0.01
心筋ヘモグロビン（中央値 $\mu\text{g/dL}$ [IQR]	128 [68-305]	39[27-65]	p <0.01
高感度トロポニン I（中央値 $\mu\text{g/dL}$ [IQR]	0.19 [0.08-1.12]	<0.006[<0.006-0.009]	p <0.01
NT-proBNP（中央値 pg/dL [IQR]	1689 [698-3327]	139[51-335]	p <0.01
AST（中央値 U/L [IQR]	40 [27-60]	29[21-40]	p <0.01
クレアチニン（中央値 mg/dL [IQR]	1.15 [0.72-1.92]	0.64[0.54-0.78]	p <0.01
画像上の多発性斑状陰影とス リガラス状陰性	64.6% (53/82)	4.5% (15/334)	p <0.01
非侵襲的換気療法	46.3% (38/82)	3.9% (13/334)	p <0.01
人工呼吸器装着率	22.0% (18/82)	4.2% (14/334)	p <0.01
ARDS	58.5% (48/82)	14.7% (49/334)	p <0.01
急性腎障害	8.5% (7/82)	0.3% (1/334)	p <0.01
電解質異常	15.9% (13/82)	5.1% (17/334)	p =0.03
低タンパク血症	13.4% (11/82)	4.8% (16/334)	p =0.01
血液凝固障害	7.3 (6/82)	1.8% (6/334)	p =0.02

心臓障害のある患者の、無い患者と比較した発症からの死亡リスクは 4.26 倍 [95%CI 1.92-9.49] で、入院からの死亡リスクは 3.41 倍 [95%CI 1.62-7.16] だった⁶⁴。

☆武漢の COVID-19 の患者 187 人の 35.7% (66) の患者に心血管系疾患 (CVD) (高血

⁶⁴ S. Shi, et. al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol, March 25, 2020.

圧、冠動脈疾患、心筋症など)があり、27.8% (52) にトロポニンT値 (TnT) の上昇で示される心筋障害があった。

在院死亡率

CVD 無し、正常 TnT	CVD 有り、正常 TnT	CVD 無し、TnT 上昇	CVD 有り、TnT 上昇
7.62% (8/105)	13.33% (4/30)	37.50% (6/16)	69.44% (25/36)

CVD の有る患者では、無い患者に比較し、TnT 値上昇の割合が多かった (54.5% (36/66) 対 13.2% (16/121))。TnT 値は、高感度 CRP 値 ($\beta=0.530$, $P<0.01$) 及び NT-proBNP 値 ($\beta=0.613$, $P<0.01$) と有意な高い正相関を認めた。

		入院時	入院中	死亡前 ／退院前	
死亡者	TnT (中央値 ng/ml [IQR])	0.0355 [0.15- 0.120]	0.307 [0.094- 0.600]	0.141 [0.058- 0.860]	P=0.001
	NT-proBNP (pg/ml [IQR])	796.90 [401.93- 1742.25]	1902.00 [728.35- 8100.00]	5375 [1179.50- 25695.25]	P<0.001
生存者	TnT (中央値 ng/ml [IQR])	0.011 [0.007- 0.016]	0.010 [0.007- 0.019]	0.013 [0.007- 0.022]	P=0.96
	NT-proBNP (pg/ml [IQR])	145.40 [63.4- 526.50]	352.20 [174.70- 636.70]	433.80 [155.80- 1272.60]	P=0.16

入院中に、TnT 値が上昇していた患者では、TnT 値正常の患者と比較し、より悪性不整脈の頻度が高く、グルココルチコイドの使用頻度 (71.2% (37/52) 対 51.1% (69/135))、人工呼吸器装着率 (59.6% (31/52) 対 10.4% (14/135)) が有意に高かった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用患者と不使用患者の死亡率は、36.8% (7/19) 対 25.6% (43/168) だった⁶⁵。

○原因として COVID-19 感染が疑われる心筋炎の報告もある⁶⁶。

⁶⁵ T. Gao, Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, March 27, 2020.

⁶⁶ D. Doyen, et. al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin

[論文では、心筋梗塞類似の症状があり、ECG 上のびまん性の陰性T波等の大きな変化がある場合、心筋炎の可能性を念頭に、トロポニンを測定すべきだと指摘している。]

◎SARS-CoV-2 の血管内皮細胞への感染と内皮細胞に対する炎症所見も確認されている⁶⁷。

[論文は、COVID-19 患者における諸臓器における血管内皮炎と、それに基づく微小循環系障害の可能性を指摘している。]

◎イタリア北部の 15 病院の後ろ向き研究では、COVID-19 患者が最初に認められた 2 月 20 日から 3 月 31 日までに急性冠血管症候群 (ACS) で入院した患者数を、対照期間とした 2019 年 2 月 20 日～3 月 31 日、及び 2020 年 1 月 1 日～2 月 19 日と比較した研究では、研究対象期間の平均の入院は 13.3 入院/日であったのに対し、対照期間の入院は、それぞれ 18.0/日 (発生率比 0.74 [95%CI : 0.66-0.82] $p < 0.001$), 18.9/日 (発生率比 0.70 [95%CI : 0.63-0.78] $p < 0.001$) で、顕著に減っていた⁶⁸。

◎ロンバルディア州の 2 月 20 日から 3 月 31 日までの院外心停止を、対照期間とした前年 2019 年 2 月 20 日～4 月 1 日 (閏年の関係) と比較した研究では、研究期間では 362 例の院外心停止が認められたのに対し、対照期間では 229 例で、58%増加していた。症例の性別・年齢は同様であった。研究期間では対照期間と比較して、医療上の理由による院外心停止は 6.5%増え、自宅での院外心停止は 7.3%増え、孤独死は 11.3%増えた。救急医療外来に到着するまでの期間は中央値で 3 分延び、近傍の人から心肺蘇生を受ける割合は 15.6%減った。救急医療サービスによって心肺蘇生を受けた患者の中での院外心停止の割合は、14.9%増えた。研究期間における院外心停止の累積数は、COVID-19 患者の累積数と強く相関した ($p < 0.001$)⁶⁹。

☆216 例の SARS-CoV-2 陽性患者の血液凝固のスクリーニング検査で、44 例(20%)に aPTT の延長を認めた。その中の 35 例 (年齢の中央値 57 歳, 24 人が男性) では、1 例で肺梗塞が確認され、1 例は疑い例だった。臨床上明らかな出血や動脈塞栓は報告されなかつた。第 VIII 因子と第 IX 因子の低下している症例はなく、5 例で第 XI 因子が下限まで下がっていたが、臨床的意義は無いと考えられた。第 XII 因子は、16 例で 50 IU/dL 以下だった。ルー

and ECG changes. Lancet, April 23 (online), 2020.

⁶⁷ Z. Varga, et. al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, April 17, 2020.

⁶⁸ O. D. Filippa, et. al. Reduced rate of hospital admission for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med, April 28 (online), 2020.

⁶⁹ E. Baldi, et. al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.

プス・アンチコアグラント検査では、34 例中 31 (91%) で陽性で、全陽性検体は、50:50 (検体を 50%の患者血清と 50%の正常血清で作成) で aPTT の延長を認めた。ヒストリカル・コホートと比較して、COVID-19 患者のループス・アンチコアグラント陽性率は有意に高かった ($p<0.001$)⁷⁰。

[ループス・アンチコアグラント検査は 2 法を用いていて、DRVVT (dilute Russell's viper venom time) と lupus anticoagulant-sensitive aPTT の両方陽性が 53% (18/34)、前者のみが 21% (7/34)、後者のみが 18% (6/34) であった。文献上、540 人の検体のループス・アンチコアグラント検査では、aPTT が 30 秒以上であった 43 人 (8%)のうち、11 人 (26%, 11/43) が陽性だったとされている。

aPTT 延長を認める COVID-19 患者の大部分 (91%) がループス・アンチコアグラント陽性で頻りに第 XII 因子の低下を伴っていたが、それらは出血傾向と関連する所見ではないため、aPTT 延長があっても血栓症防止のための抗凝固療法を控えるべきではないとしている。また、実質的に第 VIII 因子 (aPTT を短縮する) が上昇している患者の中にも aPTT 延長を認める患者がいたことに注目すべきとしている。]

<アルドステロン-レニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係>⁷¹

☆ニューヨーク大学で COVID-19 の検査を受けた 12594 例の患者のうち、5894 (46.8%) が陽性で、その内、1002 (17.0%) が重症だった。高血圧の既往症を持つ患者は 4357 名 (34.6%) で、そのうちの 59.1% (2573/4357) が PCR 陽性で、その 24.6% (634/2573) が重症だった。どのような降圧剤 (ACE 阻害剤, RAAS 阻害剤, β ブロッカー, カルシウム・チャンネル阻害剤, サイアザイド系利尿剤) を服用しているかで、PCR 陽性率が上がるという傾向は認められなかった。また、どのような降圧剤についても、PCR 陽性の患者の中での重症化リスクを実質的に上昇させという相関は認められなかった⁷²。

⁷⁰ L. Bowles, et. al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. N Engl J Med, May 5 (online), 2020.

⁷¹ [ACE2 は、アンギオテンシン II をアンギオテンシンに変換してレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系を抑制する酵素である。降圧剤として広く用いられている ACE 阻害剤等のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系抑制剤は、ACE2 の発現を亢進させ、COVID-19 の感染を助長するのではないかと懸念が示されたが、高血圧患者への ACE 阻害剤の使用には肯定的な見解が多い。

(M. Vaduganathan, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. N Engl J Med, March 30, 2020.) ; C. Bavishi, et. al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection and Renin Angiotensin System Blockers. JAMA Cardiol April 3 (online), 2020.]

⁷² H. R. Reynolds, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitors and risk of Covid-19, N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

☆ロンバルディア州の 6272 人の COVID-19 による急性呼吸器症例と、対照として地域健康サービスの受益者 30,659 人のデータを用いた人口調査に基づく症例対照研究では [両群とも、平均年齢 68 歳 (SD13), 37%が女性]、ACE 阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害剤 (ARBs) の服用は、対照群よりも患者群で頻度が高かったが、このことは他の降圧剤や降圧剤以外の医薬品の使用についても同様で、患者の方が臨床データが悪かった。降圧剤の使用と COVID-19 患者の関係に相関は認められず、**ARBs と ACE の使用も、患者との関係で、全体として相関は認められなかった** (ARBs について補正オッズ比 0.95 [95%CI : 0.86-1.05], ACE について 0.96[95%CI : 0.87-1.07])。また、**重症化や死亡した患者の経過との相関も認められなかった** (ARBs について 0.83 [95%CI : 0.63-1.10], ACE について 0.91[95%CI : 0.69-1.21])⁷³。

[β ブロッカー, カルシウム・チャンネル阻害剤, サイアザイド系利尿剤, 血糖降下薬, 高脂血症剤, ニトロ化合物, 非ステロイド系消炎剤等についても、相関が認められていない。]

☆武漢の病院の 1178 人の COVID-19 の患者 (年齢の中央値 55.5 歳 (IQR 38-67)、男性 46.3% (545)) の全体の院内死亡率は、11.0%であった。高血圧の患者は 30.7% (362) (年齢の中央値 66.0 歳 (IQR 59-73)、男性 52.2% (189)) で、31.8% (115) が ACE 阻害剤またはアンギオテンシン受容体阻害薬 (ARBs) を服用しており、院内死亡率は 21.3%だった。**ACE 阻害剤や ARBs を服用している患者の割合は、重症感染症と非重症の間で(32.9%対 30.7%; P=.645)、死亡者と生還者の間で (27.3%対 33.0%; P=.34)、差は認められなかった**。ACE 阻害剤と及び ARBs を服用している患者を解析した場合にも、結果は変わらなかった⁷⁴。

☆118 人の ACEI/ARB 使用者 (年齢の中央値 64 歳 [IQR 55-68 ; 男性 53.2%])と 940 人の不使用者 (年齢の中央値 64 歳 [IQR 57-69] ; 男性 53.5%) を含む**高血圧と診断された 1128 人の COVID-19 患者**を対象とした湖北省の病院での多施設後向き研究では、補正前死亡率は ACEI/ARB 使用群が非使用群より有意に低かった (3.7%対 9.8%, p=0.01)。年齢、性、合併症、入院中の治療内容等で補正した**総原因死亡率は、ACEI/ARB 使用群で有意に低かった** (補正後ハザード比 0.42 [95%信頼区間 0.19-0.92] ; p=0.03)。サブグループ解析では、**他の降圧剤に比較して、ACEI/ARB は低い死亡率と有意に相関していた** (補正後ハザード比 0.30 [95%信頼区間 0.12-0.70] ; p=0.01)⁷⁵。

⁷³ G. Mancia, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

⁷⁴ J. Li, et. al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol, April 23 (online), 2020.

⁷⁵ P. Zhang, et. al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with

☆アジア，欧州，北米の 169 病院の 12 月 20 日から 3 月 15 日までに入院した COVID-19 患者のうち、3 月 28 日までの退院・死亡が確認できた 8910 人を対象とした研究では、5.8% (515/8910) が在院死、8395 例が退院していた。

在院死の死亡リスクの増加と単独で関連した因子

		65 歳を 超える 年齢	冠動脈 疾患	心不全	不整脈	慢性閉 塞性肺 疾患	喫煙者
死亡率	with	10%	10.2%	15.3%	11.5%	14.2%	9.4%
	Without	4.9%	5.2%	5.6%	5.6%	5.6%	5.6%
オッズ比 [95%CI]		1.93 [1.60- 2.41]	2.70 [2.08- 3.51]	2.48 [1.62- 3.79]	1.95 [1.33- 2.86]	2.96 [2.00- 4.40]	1.79 [1.29- 2.47]

ACE 阻害剤 (2.1%対 6.1%, オッズ比 0.33 [95%CI: 0.20-0.54]) と ARBs (6.8%対 5.7%, オッズ比 1.23 [95%CI : 0.87-1.74]) について、在院死のリスクの上昇との相関は認められなかった⁷⁶。

[スタチンについても、在院死のリスクの上昇との相関は認められていない。

◎3月8日から4月12日までに COVID-19 検査を受けた 18472 患者 (平均年齢 49 歳 [SD 21], 40% (7384) が男性、69% (12725) が白人) を対象とした後ろ向きコホート研究では、12.4% (2285/18472) が ACEIs か ARBs を服用していた。COVID-19 陽性は 9.4% (1735/18472) で、そのうち、24.3% (421/1735) が入院し、9.3% (161/1735) が ICU に入り、6.4% (111/1735) が人工呼吸を必要とした。ACEI か ARB の使用と COVID-19 の陽性に有意な相関を認めなかった (オーバーラップ・プロペンシティ・スコアにより加重したオッズ比 0.97 [95%CI 0.81-1.15])⁷⁷。

<神経学的合併症>

◎SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の ARDS 患者 58 人の中で、69% (40) に興奮が認められ (神経筋弛緩薬が中断した時)、そのうちの 65% (26) に混乱が認められた。腱反射亢進、足首のクローヌス、両側のバビンスキー反射などの広範な皮質脊髄系兆候が 67% (39) に

hypertension hospitalized with COVID-19. Circulation Res, in press.

⁷⁶ M. R. Mehra, et. al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med, May 1, (online) 2020.

⁷⁷ N. Mehta, et. al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, May 5 (online), 2020.

認められた。観察終了時に退院していた 45 人の患者の中で、33% (15) に不注意、見当識障害、協調運動障害などの遂行機能障害が認められた。MRI を行った 13 人の患者では、8 人にクモ膜下腔の拡大が認められ、灌流画像を実施した 11 人全例で前頭側頭部の灌流低下が認められた。2 人の無症状患者が急性脳梗塞像を、1 人に以前からと考えられる亜急性の脳梗塞像を認めた。脳波の検査を行った 8 人の患者には非特異的な変化しか無かった。7 人の患者から採取した脳脊髄液に細胞は認められず、2 人の患者で血清と同様の電気泳動上のパターンを示す数個のバンドが認められ、1 人の患者でタンパクと IgG の上昇が認められた。7 人全員で、脳脊髄液の PCR 検査は陰性だった⁷⁸。

☆武漢の研究では、214 例の COVID-19 患者のうち、呼吸状態によると 126 人 (58.9%) は非重症例で、88 例 (41.1%) は重症例だった。全体で 78 例 (36.4%) に神経学的症候があった。非重症例に比して、重症例は、より高齢で、併存基礎疾患がより多く (特に高血圧)、熱や咳など COVID-19 に特徴的な症状が少なかった。重症例では、急性脳血管障害 (5 [5.7%]) 対 1 [0.8%])、意識障害 (13 [14.8%] 対 3 [2.4%])、骨格筋障害 (17 [19.3%] 対 6 [4.8%]) がより多かった⁷⁹。

☆ニューヨークの病院で、3 月 23 日から 4 月 7 日にかけての 2 週間で、50 歳未満 (33-49) の SARS-CoV-2 陽性の大血管の脳梗塞患者 5 人が入院した。この病院で、過去 12 か月の 2 週間の 50 歳未満の大血管の脳梗塞患者は、平均 0.73 人だった⁸⁰。

◎イタリア北部の 3 つの病院での、1 月 28 日から 3 月 21 日までに診療した SARS-CoV-2 陽性のギラン・バレ症候群患者 5 例 (1 例は PCR 検査で陰性だったが、抗体検査で陽性) の研究では、4 例のギラン・バレ症候群の最初の症状は下肢の筋力低下と知覚障害で、1 は顔面の麻痺と、それに続く運動障害と知覚障害だった。弛緩性の四肢の不全麻痺・四肢麻痺が発症後 36 時間から 4 日の間に進み、3 例で人工呼吸が行われた。COVID-19 の症状が最初に出てからギラン・バレ症候群の症状が最初に出るまでの期間は 5-10 日だった。脳脊髄液のタンパク質レベルは 2 例で正常で、全例で白血球は 5/ml 以下だった。抗ガングリオン抗体は検査した 3 例全例で陰性だった。全例で PCR 検査は陰性だった。電気生理学的検査では、複合筋活動電位は弱いのが確認出来た。2 例では遠位運動神経の反応時間が遅延していた。筋電図では、3 例で最初は細動電位が認められたが、1 例では最初は認められず、12 日目に認められた。所見は、3 例ではギラン・バレの軸索変異型に、2 例は脱ミエリン

⁷⁸ J. Helms. et. al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.

⁷⁹ L. Mao, et. al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology, April 10 (online), 2020.

⁸⁰ T. J. Oxley, et. al Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. N Engl J Med, April 28 (online), 2020.

過程と整合的だった。MRI では、2例で尾神経の神経根の増強、1例で顔面神経の増強を認め、2例では信号変化は無かった。全例免疫グロブリン静脈療法 (IVIG) を行い、2例では2回目の IVIG を行い、1例では血漿交換療法を行った。治療後4週間で、2例は ICU で人工呼吸を受けており、2例は弛緩性対麻痺で理学療法を受けていて上肢の僅かな運動ができ、1例は退院して単独歩行が可能になった⁸¹。

[画像所見が呼吸不全の重篤さに相応しくない場合、COVID-19 を伴うギラン・バレー症候群は、より遅れて発症する傾向のある他の重篤な神経障害や筋疾患と鑑別されるべきである。]

<妊婦>

☆武漢での COVID-19 と診断された 118 人の妊婦 (年齢の中央値 31 歳 (IQR28-34)、52% (55/106) が未経産婦、84% (75/118) が妊娠第3期の感染) では、75% (84/112) に発熱、73%に咳 (82/112)、79% (88/111) に胸部 CT 上両肺の浸潤影が認められた。92% (109/118) が軽症で、9例が重症で、その中の1人が非侵襲的換気療法を受けていた。重症例9例のうち6例は分娩後に重症となった。観察期間中に94% (109/116) が退院し、死亡は無かった。3例の流産、2例の子宮外妊娠、4例の人工中絶 (COVID-19 を理由とする患者の希望) があった。観察期間中に分娩した68例 (2例の双子) のうち、93% (63/68) は帝王切開で、61% (38/62) は COVID-19 の分娩への影響に関する懸念に基づいて行われた。21% (14) は未熟児で、8例は人工的だった (7例は COVID-19 への懸念に基づく)。胎児仮死は無かった。8例の新生児の喉の検体と3人の母親の母乳検体は、いずれも SARS-CoV-2 陰性だった⁸²。

◎COVID-19 と診断された武漢の9人の妊婦の研究では、全て帝王切開が行われていた。7人に発熱があり、その他咳 (4人)、筋肉痛 (3人)、喉の痛み (2例)、違和感 (2名) 等の症状があった。2人で胎児切迫仮死がモニタリングされた。5人にリンパ球減少 (<1000/ μ l)、3人に肝酵素の上昇を認めた。重症化例は無かった。9人の新生児はに胎児仮死は無く、1分後のアプガースコアは8-9、5分後は9-10だった。6人で羊水、臍帯血、新生児の喉頭拭い液、母乳の検体が採取され、SARS-CoV-2 の PCR 検査は全て陰性だった⁸³。

⁸¹ G. Toscano, et. al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

⁸² L. Chen, et. al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. N Engl J of Med, April 17 (online), 2020.

[84人 (71%) は PCR 検査、34例 (29%) は胸部 CT 上所見に基づく診断]

⁸³ H. Chen, et. al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of

◎武漢における 33 人の COVID-19 陽性の妊婦の研究では、3 人の新生児の喉や肛門からの検体で SARS-CoV-2 が陽性だった。3 人は CT 上肺炎の所見があり、白血球増多・リンパ球減少、発熱や咳などの症状が認められたが、全例回復している⁸⁴。

☆28 歳の初妊娠の SARS-CoV-2 陽性の妊婦が 19 週で流産したケースでは、妊婦の鼻腔咽頭拭い液では流産後 48 時間まで陽性で変わらなかったが、肛門・血液・尿の検体は陰性だった。胎児の羊水、口、胎便、臍帯血の検体は SARS-CoV-2 陰性で、他の細菌感染も認められなかった。胎の病理解剖では奇形は無く、肺・肝・胸腺の生検では SARS-CoV-2 陰性だった。胎盤の臍帯付近と辺縁部の 2 ヶ所から採取した検体では、細菌感染は認められなかったが、SARS-CoV-2 陽性で、24 時間後も陽性だった。胎盤の組織診では、絨毛膜下の好中球と単球の炎症性浸潤と非特異的な絨毛間のフィブリンの蓄積が認められた。Funisitis (胎児の炎症性応答を示唆する臍帯の結合織の炎症) も認められたが、細菌・真菌の感染は認められなかった⁸⁵。

[SARS-CoV-2 が胎盤を超えるか否かは不明]

<小児>

☆1月 28 日から 2 月 26 日までに武漢小児病院で、SARS-CoV-2 陽性と判定された 171 人の 16 歳未満の小児 (平均年齢 6.7 歳) では、41.5%に発熱が認められた他、咳や咽頭の発赤も多かった。15.8% (27/171) が無症状で画像上の肺炎像も認められなかった。12 例では画像上の肺炎像があるのに症状が無かった。入院中に 3 人の患者が ICU 管理を要し人工呼吸器が装着されたが、全て合併症があった (水頭症、白血病、腸重積)。リンパ球減少は 6 人 (3.5%) に認められ、画像上のスリガラス状陰影は 32.7%に認められた。3 月 8 日までに腸重積の 10 ヶ月の患児が死亡し、21 人は安定した状態で一般病棟に入院していて、149 人が退院した。大人と比較し、子供は症状が軽く、無症状の場合も少なくない⁸⁶。

☆1月 16 日から 2 月 8 日まで中国疾病管理予防センターに報告された小児の COVID-19 患者は確定例 728 例 (34.1%)、疑診例 1407 例 (65.9%) だった。年齢の中央値は 7 歳 (IQR

medical records. Lancet, February 12, 2020.

⁸⁴ L. Zeng, et. al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatrics March 26 (online), 2020.

⁸⁵ D. Baud, et. al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. JAMA, April 30 (online), 2020.

⁸⁶ X. Lu, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med, March 18 (online), 2020.

2-13 歳) で、56.6% (1208) が少年だった。患者の 90%以上が無症状、軽症、中等症だった。発症から診断までの期間の中央値は 2 日 (0-42 日) だった⁸⁷。

◎中国で 12 月 8 日から 2 月 6 日までに COVID-19 と診断されて入院した全患児の中で、1 歳未満の患児は 9 例 (1 ヶ月～11 ヶ月) で、女児が 7 例だった。4 例が発熱、2 例が軽度の呼吸器症状を示し、1 例は無症状で 2 例の症状に関する情報は無かった。入院から診断までの期間は 1～3 日だった。9 例全例が少なくとも 1 人の感染した家族があり、かつ、患児の感染は家族の感染後に起こっていた。9 例全例で集中治療、人工呼吸の必要は無く、重篤な合併症も無かった⁸⁸。

◎イタリアにおいて、3 月 3 日から 3 月 27 日までの間に検査された鼻腔咽頭検体陽性の COVID-19 確定例 100 人の小児 (18 歳未満) の研究では、年齢の中央値は 3.3 歳、家族以外からの感染か感染源不明のケースが 55%だった。12%が病的に見え、54%が少なくとも 37.6°Cの熱があった。最も多い症状は咳 (44%) と食欲不振・摂食不良 (23%) で、熱・咳・息切れは発熱患者中の 52% (28/54) だった。4%の患児が SaO₂<95%で、全員が画像上で肺陰性があった。呼吸補助を受けていた 9 人の患者の中では 6 人に合併症があった。21%が無症状、58%が軽症、19%が中等症、1%が重症、1%危篤で、多くが軽症だった。重症・危篤症例は、合併症のある患児だった。死亡は報告されていない。38%が重症度に関係なく、症状のため入院した⁸⁹。

○3 週目の新生児 (21 歳の女性から 36 週で誕生) の COVID-19 重症化例 (改善、退院) も報告されている⁹⁰。

○小児と青年の COVID-19 患者に関する 1065 人 (444 が 10 歳未満、553 人が 10 歳以上 19 歳以下) を対象 18 の臨床研究 (17 が中国、1 がシンガポール) のレビューでは、大部分の小児・青年は、発熱、乾性咳、疲労感などの軽度の呼吸器症状や無症状で、画像上の主たる所見は、気管支の肥厚やスリガラス状陰影で、無症状者についても報告されていた。1 例だけ、13 ヶ月の乳児の重症例があった。10 歳未満の死亡例は報告されていなかった⁹¹。

⁸⁷ Y. Dong, et. al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*, 145(6), June 2020:e20200702.

⁸⁸ M. Wei, et. al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*, 323, 1313-1314, April 7, 2020.

⁸⁹ N. Parri, et. al. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*, May 1 (online), 2020.

⁹⁰ A. C. Munoz, et.al. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*, April 22 (online), 2020.

⁹¹ R. Castagnoli, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

○パリで3月17日の隔離政策後の1週間に来院した3ヶ月未満の小児14人のうち、5人は鼻腔咽頭拭い液のPCR検査でCOVID-19と診断された。全て男児で、機嫌が悪く熱があったが、呼吸器症状は、初診から退院まで無かった。4人の患児は筋弛緩や傾眠慶應、うめき声などの神経学的徴候があったが、脳脊髄液は全て正常でPCR検査も陰性だった。全患児は解熱剤だけで急速に軽快し、1-3日後には退院した⁹²。

○3月前半でマドリッドでの小児患者のスクリーニングでは、365人の患児のうち、41人(11.2%)がSARS-CoV-2陽性だった。41例中25例が入院し、4例が集中治療室に入って鼻カニューレ以上の酸素投与が必要だった。1例だけが既往症があった(再発性の喘鳴)。死亡例は無かった。初診時の診断は、上気道感染症34%(14)、原因不明熱27%(11)、ウイルス性肺炎15%(6)、気管支炎12%(5)、胃腸炎・嘔吐5%(2)、細菌性肺炎5%(2)、喘息2%(1)だった。2人(5%)にB型インフルエンザの合併感染を認めた⁹³。

◎6人のPCR検査陽性の軽症の母親から生まれた新生児は、アプガースコアも正常(生後1分8-9、生後5分9-10)で、喉の拭い液も血液もPCR陰性だった。全ての新生児の血清からSARS-CoV-2に対する抗体が検出された。IgGとIgMが上昇していた2人の母親から生まれた2人の新生児は、IgGもIgMも上昇していて、1人がIgG 125.5, IgM 39.6AU/mL、1人がIgG 113.91, IgM 16.25 AU/mL(正常は<10AU/mL)だった。3人の新生児は、IgGは上昇していたが(75.49, 73.19, 51.38 AU/mL)、IgMは正常範囲だった。それらの3人の母親のIgGは上昇していて、2人はIgGも上昇していた。1人の新生児は、IgGもIgMも正常だった。IL-6は全ての新生児で上昇していた。全ての新生児に症状は無かった⁹⁴。

<重症度判定・予後因子>

☆武漢の2つの病院に入院した191人(退院137人、院内死54人)の患者を対象とした後向きコホート研究では、48%(91)に基礎疾患が認められた(高血圧30%(58)、糖尿病19%(36)、冠動脈疾患8%(15))。多因子解析では、**院内死が、高齢、SOFAスコア、入院時のDダイマー1µg/mL以上と有意に相関**していた。ウイルス排出期間は、生存者で中央値20.0日(IQR17.0~24.0)、最長37日であったが、死亡者では死亡まで続いた⁹⁵。

infection in children and adolescents. JAMA April 22 (online), 2020.

⁹² N. Nathan, et. al. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet, April 27, 2020.

⁹³ A. Tagarro, et. al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatrics, April 8 (online), 2020.

⁹⁴ H. Zeng, Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia, JAMA, March 26 (online), 2020.

⁹⁵ F. Zhou, et. al. Clinical Course and risk factors for mortality of adult inpatients with

◎武漢の入院患者の前向きコホート研究（41例）では、ICU症例（13）は、非ICU症例（28）に比較して、白血球上昇、リンパ球減少、PT延長、Dダイマー上昇、アルブミン低下、総ビリルビン上昇、LDH上昇、各種サイトカイン（IL2、IL7、IL10、GCFS、IP10、MCPT1A、TNTα）上昇が、有意に認められた⁹⁶。

◎武漢の病院のCOVID-19患者183人の死亡率は11.5%で、死亡者は、生存者に対し、入院時のDダイマーとFDPが有意に高く（ $p < 0.01$ ）、PTとAPTTが有意に長かった（ $p < 0.01$; $P < 0.05$ ）。死亡者の71.4%がDICのクライテリアに合致したが、生存者は0.6%だった⁹⁷。

◎武漢における入院患者323人の検討では、標準治療は患者の帰結に改善を示さなかった。多変数解析では、65歳を超える年齢（ $p < 0.001$ ）、喫煙（ $p = 0.001$ ）、疾患の危機的状態（ $P = 0.002$ ）、糖尿病（ $p = 0.025$ ）、高感度トロポニンI高値（ $> 0.04 \text{ pg/mL}$, $p = 0.02$ ）、白血球増多（ $> 10 \times 10^9/L$, $p < 0.001$ ）、好中球増多（ $> 75 \times 10^9/L$, $p < 0.001$ ）は予後の悪さを予測した。一方、睡眠薬の投与は良好な予後と相関し（ $p < 0.001$ ）、それは生存率の解析でも確認された⁹⁸。

◎76人のCOVID19患者の入院時の鼻腔・咽頭拭い液の調査では、中等症以上のウイルス濃度が軽症者の約60倍高かった。軽症者21人では早期にウイルスの消失が認められ、90%で発症後10日以内に認められなくなったが、中等症以上の10人では、全例発症後10日を超えてウイルスが認められた。入院時の鼻腔・咽頭拭い液のウイルス濃度が、COVID19の重症度と予後の有用な測定因子となり得る⁹⁹。

◎18人のSARS-CoV-2陽性者の鼻腔と喉の拭い液検体では、17人の有症状者では高いウイルス濃度が発症後直ぐに認められ、鼻腔の方が喉よりも高かった。無症状者の陽性者のウイルスの濃度も同等であった¹⁰⁰。

COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 395, 1054-1062, March 28, 2020.

⁹⁶ C. Huang, et. al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395, 497-506, February 15, 2020.

⁹⁷ N. Tang, et. al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 18, 844-847, 2020.

⁹⁸ L. Hu, et. al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 hospitalized patients in Wuhan, China. Clin Infect Dis, May 3, 2020.

⁹⁹ Y. Lui, et. al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis, March 19 (online), 2020.

¹⁰⁰ L. Zoiu, et. al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med, 382;12, March 19, 2020.

[無症状陽性者の感染性を示唆している]

◎国内症例 28 例の検討では、下痢、リンパ球数 1000/ μ L 以下、フェリチン 430 ng/mL 以上、CRP 2.5 mg/dL 以上、CT 上の浸潤影が重症化のリスク因子として挙げられ、これらのリスク因子の個数は、発症から PCR 陰性化までの日数と強い相関を示した¹⁰¹。

<嗅覚・味覚>

☆☆軽症の PCR 検査陽性 COVID-19 患者 204 人（年齢の中央値 56 歳、女性 52.0%）を対象とする調査で、**嗅覚・味覚の変化は 64.4%**（130/202）の患者で認められ、SNOT-22 のスコアの中央値は 4（IQR 3-5）で 23.8%が 5 だった。130 人のうち、34.6%（45）が鼻閉感を訴え、疲労（68.3%）、乾性・湿性咳（60.4%）、発熱（55.5%）の頻度が高かった。全患者に関して、**嗅覚・味覚の異常が他症状より先に起こった患者が 11.9%**（24/202）、他症状と同時に 22.8%（46/204）、他症状の後が 26.7%（54/202）だった。**嗅覚・味覚が唯一の症状だった患者は 3.0%**（6/202）だった。嗅覚・味覚障害は、女性において、男性よりも有意に多かった（72.4%対 55.7%）¹⁰²。

[SNOT-22 のグレードは、none (0)、very mild (1)、mild or slight (2)、moderate (3)、severe (4)、as bad as it can (5)]

◎3月24日から29日までの間に、アプリを通じて症状を報告した 1,573,103 人のうち、26.4%（410,598）が1つ以上の COVID-19 の症状を報告した。それらの中で、COVID-19 の RT-PCR 検査を受けていたのは 1702 人で、579 人が陽性、1123 人が陰性だった。COVID-19 陽性者の 59.4%に嗅覚・味覚障害の症状があり、19.0%の陰性者に比べて多かった（オッズ比 6.75 [95%CI 5.25-8.27] , $p=1.90\times 10^{-59}$ ）。また、嗅覚・味覚障害、発熱、持続する咳、疲労感、下痢、腹痛、食欲不振の組み合わせで、感受性 54% [44-63]、特異性 86% [0.80-0.90] で COVID-19 陽性を予測するモデルが構成出来た。このモデルを、症状を報告しているのに公的には検査を受けていない 410,598 人に適用して考えると、その中の 13.06% [12.97-13.15] が既にウイルスに感染していると考えられた¹⁰³。

¹⁰¹ 倉島ら. 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. 日本感染症学会ホームページ(2020年3月31日公開)

¹⁰² G. Spinato, et. al. Alternations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV infection. JAMA, April 22 (online), 2020.

¹⁰³ C. Menni, et. al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20048421>

<眼症状>

◎中国の COVID19 と診断された 38 人を対象とする研究で、鼻腔咽頭拭い液の PCR 検査で陽性だった 28 名 (73.7%) のうち、2 人 (5.2%) は、結膜の検体でも PCR 検査陽性だった。38 人のうち 12 人 (31.6% [95CI : 17.5-48.7]) に、結膜充血、結膜浮腫、流涙症、分泌物増加など、結膜炎と整合的な眼徴候があった。単変量解析では、眼症状の有る患者は、無い患者と比較して、白血球数と好中球数が多く、プロカルシトニン、CRP、LDH の値が高い傾向があった。眼症状のあった 12 人のうち、11 人 (91.7% [95% : 61.5-99.8]) は PCR 検査で鼻腔咽頭拭い液が陽性で、その中の 2 人は、結膜検体も陽性だった¹⁰⁴。

○30 歳男性の COVID-19 確定患者で、発症後 13 日目に両側の急性濾胞性結膜炎を認め、結膜からの検体の PCR 検査 (サイクル閾値 31) でウイルス RNA が存在していた。結膜検体は、発症後 14 日目、17 日目も SARS-CoV-2 陽性で、19 日目に陰性となった¹⁰⁵。

<CT 画像>

☆武漢の 81 人の患者の CT スキャン画像 (第 1 群 : 発症前の CT、第 2 群 : 発症後 1 週間以内の CT、第 3 群 : 発症後 1 週間から 2 週間の CT、第 4 群 : 発症後 2 週間から 3 週間の CT) の後ろ向き観察研究では、主要な異常パターンは、両葉 79% (64/81)、末梢 54% (44/81)、不明瞭 81% (66/81)、スリガラス様陰影 65% (53/81) で、右下葉が 27% (225/849 区画) で多かった。第 1 群 (15 人) では、主要なパターンは、片葉 (9, 60%)、多発性 (8, 53%) スリガラス様陰影 (14, 93%) だった。第 2 群 (21 人) では、病変部位は速やかに拡大し、両葉 (19, 90%)、びまん性 (11, 52%)、多くのスリガラス様陰影 (17, 81%) となった。その後、スリガラス様陰影の割合は減少し (第 3 群 (30 人) の 57% (17)、第 4 群 (15 人) の 33% (5))、浸潤影と混合パターンが増えた (第 3 群の 40% (12)、第 4 群の 53% (8))¹⁰⁶。

◎マカオ大学では、4154 人の患者からの 617,775 枚の胸部 CT 画像を用いて、新型コロナウイルス感染症 (NCP) を診断し、他の一般的な肺炎や健常人から鑑別できる臨床応用可能な AI システムを開発した。中国内での 1 回の後ろ向き研究と 3 回の探索的前向き研究、及び中国外のデータを用いた計 5 回の研究では、正診率 84.11%~91.20%、感受性 86.67%~94.74%、特異性 82.26%~90.0%だった。放射線科医 8 人との比較では、若手医師 (4 人、5-

¹⁰⁴ P. Wu, et. al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol, March 31 (online), 2020.

¹⁰⁵ L. Chen, et. al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br J Ophthalmol, April 7 (online), 2020.

¹⁰⁶ H. Shi, et. al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis, 20, 425-434, 2020.

15年の臨床経験)の成績を上回り、半ばの年長医(4人, 15-25年の臨床経験)のと同様だった。AIシステムでの加重過誤は9.29%だったが、専門医では7.14%~19.15%で、平均13.55%だった。若手医師をAIを用いた診断で補助したところ、若手医師の2週間後の加重過誤でみた成績は、年長医と同様となった。さらに、AIを用いて肺の陰影と 관련된臨床指標を同定し、これらを用いて予後予測のシステムを構成した。これらの臨床データと肺陰性を合わせて高リスク群と低リスク群に分けた場合、高リスク群(133/158が死亡)の生存率は、低リスク群(37/274が死亡)に比較して、顕著に低かった($p < 0.001$)¹⁰⁷。

○COVID19の3人の確定患者(喫煙, 喘息, 閉塞性肺疾患, 他の肺異常の既往無し)が、Dダイマーの上昇(>1000 ng/mL)と臨床的な肺塞栓疑いのためにデュアル・エナジー(dual-energy) CTを撮影した。これら3人に肺塞栓は認められなかったが、過去に報告例の無い明らかな灌流異常が認められた。振り返ってみると、少なくとも9人のCOVID19患者で、同様の所見があった。典型的なCOVID-19のCT所見に加えて、主として肺の不透明な領域の中や周辺での、かなりの近位・遠位の肺血管の拡張と屈曲を認めた。デュアル・エナジーCTでの主要な3所見は、肺血管灌流像に認められた。肺の不透明な領域の近位の肺の増加した灌流, 末梢肺の不透明性に対応する末梢灌流の低下領域, 末梢の肺浸潤の領域を取り囲む灌流増加の輪であった。肺血管の拡張は、機能障害を起こした、びまん性の炎症過程における領域的な血管拡張の過剰活性化の状況の中で、正常で生理的な低酸素性肺血管収縮の相対的な不全によるものと考えられた。さらに、モザイク状の灌流パターンは、気管支の肥厚や分泌の所見に対応するものではなく、気道の疾患が主たる低酸素血症の主要な潜在的要因と考えられた。肺灌流異常は、肺血管の拡張と相俟って、ガス交換が障害された領域に向かったの肺内のシャントの存在を示唆しており、悪化する呼吸と灌流とのミスマッチと臨床的な低酸素血症を引き起こしていると考えられた¹⁰⁸。

[肺梗塞では、灌流低下を伴う末梢の不透過性が認められるが、肺梗塞は1例も無かった。更に、肺梗塞部位への区域的な増加した灌流は、非常に非典型的である。末梢の灌流増加の輪は、肺血栓で報告されてきたものではなく、一度、細菌性肺炎が報告されていたが、3人のCOVID19患者の血液・喀痰の培養も陰性で、細菌が合併感染しているとは考えられなかった。COVID19に対する炎症性応答は、ウイルス感染症より細菌感染症に似ていると考えられた。]

<その他>

¹⁰⁷ Clinically applicable AI system for accurate diagnosis, quantitative measurements and prognosis of COVID-19 pneumonia using computed tomography. Cell, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.045>

¹⁰⁸ M. Lang, et. al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. Lancet Infect Dis, April 30(online), 2020.

◎1月4日から2月24日までに武漢外の中国で確認され、ウイルス暴露と発症が同定可能な181の検討で、COVID-19の潜伏期の中央値は5.1日と推定され、症状を呈する97.5%は、11.5日以内に発症していた。このことから、**保守的に見積もっても、10,000例の中で101例は、14日間の積極的モニタリングや隔離の後に発症すると推計された**¹⁰⁹。

◎呼吸器症状のある1206人の1217検体についてSARS-CoV-2と他の病原体を調べたところ、9.5% (116/1217) がSARS-CoV-2陽性で、26.1% (318/1217) が他の病原体陽性だった。SARS-CoV-2陽性だった検体の20.7% (24/116) に、陰性だった検体の26.7% (294/1101) に、他の病原体が認められた。病原体としてはリノウイルス/エンテロウイルス (6.9%)、RSウイルス (5.2%)、他のコロナウイルス (4.3%) などが多く、SARS-CoV-2陽性検体と陰性検体とで、差は認められなかった¹¹⁰。

☆☆アメリカの6つの大学病院のICUに入院した256人の患者を対象とした研究では、**患者の年齢とBMIは逆相関しており (p=0.0002)、若年者の入院例は、高齢者よりも肥満である傾向が認められた**。この傾向に性差は無かった。全患者のBMIの中央値は29.3 kg/m²で、26未満は25%だけで、25%は34.7を超えていた¹¹¹。

○ニューヨークでの、自己免疫疾患の基礎疾患のあるCOVID-19患者86例 (PCR検査確定例59例、強い疑い例27例) の前向き研究では、72% (62/86) が生物由来製剤やヤーマスキナーゼ阻害剤等の抗サイトカイン剤の投与を受けていて、入院を要した患者は16% (14/86) だった。入院を要した患者は、外来診療で対応した患者に比べ、高齢で、高血圧・糖尿病・慢性閉塞性肺疾患の合併が多かった。入院群と外来群で自己免疫疾患の種類分布は類似していたが、入院患者ではリウマチ性関節炎が多かった。抗サイトカイン剤の投与を受けていた患者の割合は外来群の方が入院群よりも高かった (76% [55/72] 対 50% [7/14])。抗サイトカイン投与を受けていた患者のうち、入院を要したのは11% (7/62) だった。しかし、多因子解析後も、経口グルココルチコイド (入院群29% [4/14] 対外来群6% [4/72])、ヒドロキシクロロキン (入院群21% [3/14] 対外来群7% [5/72])、メトトレキサート (入院群43% [6/14] 対外来群15% [11/72]) の投与を受けていた患者は、入院群が多かった。これらの所見は、COVID-19確定例に限っても同様だった。14人の入院患者のうち、観察期間終了までに79% (11) が退院し、2人が入院中であった。重症例2例の1例ではIL-6

¹⁰⁹ S. A. Lauer, et. al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and Application. *Ann Internal Med*, March 10, 2020.

¹¹⁰ D. Kim, et. al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* April 15 (online), 2020.

¹¹¹ D. A. Kass, Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet*, April 30 (online), 2020.

が上昇し、ARDS のため人工呼吸を受け、もう 1 例は死亡した。これら 2 例とも、抗サイトカイン剤の投与は受けていなかった¹¹²。

[論文でも、研究結果の評価に悩んでいる。COVID-19 に対する抗サイトカイン剤投与の功罪に関しては、不明な点が多い。]

☆3712 人の COVID-19 患者を対象とする、RT-PCR の回転閾値から推定されるウイルス量と患者の年齢との関係の研究では、ウイルス量は、小児を含む年齢分類で、有意な違いはなかった¹¹³。

[とても若くても大人とウイルス量は大きくは変わらないため、学校や幼稚園の無制限な再開には注意を要する。]

[[本論文は査読前の preprint である。]]

(7) 医療従事者

◎2月24日時点で、中国の77262人のCOVID19感染者の内、3387人(4.4%)が医療従事者であった。その内、4月3日時点で、23人の死亡が報告されている。平均年齢55歳(29歳~72歳)、男性17名、女性6名。13人が内科医、8人が外科医、1人が心電図技師、1人が看護師。COVID19治療の特命を受けた呼吸器専門医は2人だけだった。3月31日時点で、他地域から湖北省に来た42600人の医療従事者にCOVID19の感染は報告されていない。十分な注意と防護により、医療従事者を感染から守ることが出来ると考えられる¹¹⁴。

☆1月29日から2月3日、中国の34病院の1257人の医療従事者(64.7%(813)が26~40歳;76.7%(964)が女性;60.8%(764)が看護師・39.2%(493)が内科医;60.5%(760)が武漢の病院の医療従事者;41.5%(522)が最前線の医療従事者)の調査で、抑うつ(50.4%(634))、不安(44.6%(560))、不眠(34.0%(427))が認められた。これら全ての症状について、看護師、女性、最前線、武漢が、それぞれ、他の医療従事者より有意に高く認められた¹¹⁵。

¹¹² R. Haberman, et. al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory disease – Case series from New York. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.

¹¹³ T. C. Jones, et. al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. doi: <https://doi.org/10.1038/d41591-020-00016-y>

¹¹⁴ M. Zhan, et. al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.

¹¹⁵ J Lai, et. al. Factors associated with mental health outcomes among health care

◎ 1月28日から3月13日までにワシントン州キング・カウンティの SARS-CoV-2 陽性が確認された医療従事者48人の調査では、77.1% (37/48) が女性で、77.1% (37/48) が直接の患者ケア、残りは行政補助や、環境サービスや管理の従事者だった。50.0% (24/48) が長期ケア施設で、27.1% (13/48) が外来患者の診療所で、12.6% (6/48) が急性期病院で、3人は1つ以上の関係機関で働いていた。最も多い初発症状は咳 (50.0%, 24/48)、発熱 (41.7%, 20/48)、筋肉痛 (35.4%, 17/48) だった。16.7% (8/48) の医療従事者は発症時、発熱、咳、息切れ、喉の痛みがなかった。これらの中で最も多かったのは悪寒、筋肉痛、鼻炎、不快感だった。1人は、疾病経過中全く熱、咳、息切れ、喉の痛みの症状が無く、症状は鼻炎と不快感だけだった。他の7人では、発病から現在の COVID-19 のスクリーニングのために用いられている症状発現までの期間の中央値は2日 (1-7日) だった。仮に筋肉痛と悪寒がスクリーニングのクライテリアに入っていたならば、医療従事者での症例検出率は、83.3% (40/48) から 89.6% (43/48) に改善した。64.4% (31/48) が、何らかの症状が有りながら中央値2日 (1-10日) 働いていた¹¹⁶。

☆イギリスのニューカッスルの NHS で実施された呼吸器症状のある医療従事者のスクリーニング検査では、1654人に対して行われた1666回の検査で、240回 (14%) が SARS-CoV-2 陽性だった。陽性者と陰性者に年齢差は無かった。12人は、症状が再発したために繰り返し検査を行ったが、1人で14日後に行った2回目で陽性だった。①直接患者に接触する医療従事者 (医師、看護師等)、②直接患者に接しないが、感染リスクの高い医療従事者 (検査室の職員等)、③非臨床職員 (事務職員、秘書等) に分けた場合、がスクリーニング対象者の81% (834/1029) が①、8% (86) が②、11% (109) が③だった。SARS-CoV-2 陽性率は、①②③で差は無かった¹¹⁷。

[医療従事者の感染の多くは、患者と接して起こっているわけではない。]

(8) 数理疫学

☆☆米国におけるコロナウイルス OC43 と HKU1 の流行の季節変動、免疫、交差免疫データを用いた SARS-CoV-2 の流行のモデルを用いた推計では、最初の最も大きなパンデミックに続いて、冬季の再興が起ると予測された。他の介入方法が無い以上、social distancing の成功は集中治療の Capacity を超えるか否かで、これを避けるためには、

workers exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA, March 23, 2020.

¹¹⁶ E. J. Chow, et. al. Symptomatic screening at illness onset of health care personnel with SARS-CoV-2 infection in King County, Washington. JAMA, April 17 (online), 2020.

¹¹⁷ E. Hunter, et. al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. Lancet, April 22, 2020.

2022年まで長期に渡る、または間歇的な social distancing が必要となる。拡大した集中治療の Capacity や有効な治療法は、social distancing の効果を高め、集団免疫の獲得を早める。SARS-CoV-2 に対する免疫の広がりと長さを決定するために継続的な抗体検査が至急必要である。明らかな発症例が無くなったとしても、感染再興の可能性は 2024 年までであるため、SARS-CoV-2 の surveillance は続ける必要がある¹¹⁸。

[論文の推計では、social distancing では誰にも免疫が出来ないため、20 週の social distancing で基本再生産数を 60%削減した場合、再興時のピークは、感染抑制が無い場合と同様に高くなる。ピーク時の患者数を最も抑えるのは、social distancing の強さと長さの調整により、間欠的な social distancing の間にある期間毎に、ほぼ均等に発症患者数を割り振ることである。また、季節変動を考慮すると、介入を行った後の流行再興時のピークと感染者数は、何も介入を行わなかった場合よりも大きくなり得る。強い social distancing は免疫の無い人を高率に保つため、晩秋から冬季に基本再生産数が上昇して再興が起こった場合、強度の感染を引き起こす。]

☆中国の COVID-19 報告例と移動データ、メタ人口モデルとベイズ推計を用いた研究では、1月23日の旅行禁止以前の 86% (95%CI : 82-90) の感染は報告されていないと推計された。一人当たりの推計では、報告されていない感染の感染率は報告されている感染の 55% (46%-62%) であるが、母集団が大きいいため、報告されていない感染は、報告例の 79%の感染源であった¹¹⁹。

[SARS-CoV-2 の地理的拡大の速さと、ウイルスの封じ込めの難しさを裏付けている。]

☆☆メタ人口疾患感染モデルを用いた旅行抑制の効果の研究では、1月23日の武漢の旅行禁止は、中国全体の感染の進行を 3~5 日遅らせたただけだったが、顕著な効果は海外で起こっていて、2月中旬までの患者の流入を 80%近く低減させた。また中国本土との 90%の持続的な渡航制限は、50%以上の感染性制御に成功しない限り、感染にほとんど影響を与えなかった¹²⁰。

☆☆北京、上海、深圳、温州、その他 COVID-19 確定者の多かった 10 の中国の地域では、瞬間再生産数は、感染抑制政策が執られた 1月23日以来低下し、1以下のままだった。31 の湖北省外の地域の死亡率は 0.98% (95%CI:0.82-1.16) で、湖北省の 5.91% (95%CI : 5.73-6.09) の約 5 倍低かった。感受性者—感染者—回復者のモデルを用いた推計では、感染規模が小さい間の介入の緩和は (瞬時再生産数 > 1)、たとえ積極的な再介

¹¹⁸ S. M. Kissler, et. al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science, April 14, 2020.

¹¹⁹ R. Li, et. al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). Science, March 16, 2020.

¹²⁰ M. Chinazzi, et. al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Science, March 6, 2020.

入が疾患の流行を元のレベルに戻せるとしても、累積症例数を緩和の長さを係数として指数関数的に増加させると考えられた¹²¹。

☆深圳の1月14日から2月12日まで391人のCOVID-19患者と1286人の濃厚接触者を調査した研究では、感染者が隔離されたのは、発症から平均4.6日(95%CI: 4.1-5.0)だった。濃厚接触者の追跡調査は、1.9日(95%CI: 1.1-2.7)分短縮した。家庭内接触者と旅行同行者は、他の濃厚接触者よりも高い感染リスクがあった(オッズ比6.27 [95%CI: 1.49-26.33]; 7.06 [1.43-34.91])。家庭内の2次感染率は11.2% (95%CI: 9.1-13.8)で、子供も大人と同様に感染していた(10歳以下の子供: 7.4%, 全体6.6%)。観察された再生産数は0.4 (95%CI: 0.3-0.5)で、平均の発症間隔(serial interval)は6.3日(95%CI: 5.2-7.6)だった¹²²。

☆☆武漢の感染を、①何の介入も無かった時期(12月8日~1月9日)、②春節で多くの人の移動のあった時期(1月10日~22日)、③交通制限と自宅での隔離(1月23日~2月1日)、④中央での隔離と治療(2月2日~16日)、⑤広範な症状調査(2月17日~3月8日)の5期について分析した研究では、毎日確認される確定症例数は、第3期をピークに地理的な場所・性別・年齢の違いに関わりなく減少したが、子供と青年では増加した。全期にわたる毎日の確定例の割合は、医療従事者において、一般人より高かった(130.5/100万 [95%CI: 123.9-137.2] 対 41.5/100万 [95%CI: 41.0-41.9])。重症・危篤例の割合は、5期にかけて、53.1%から10.3%に減少した。重症の危険性は年齢とともに上昇した。20-39歳の重症・危篤例は12.1%であったが、80歳以上の高齢者では41.3%で(リスク比3.16 [95%CI: 3.31-3.95])、20歳未満では4.1% (リスク比0.47 [95%CI: 0.31-0.70])。1月26日以前の実効再生産数は3.0以上で変動していたが、2月6日以後は1.0以下となり、3月1日以後は0.3以下になった¹²³。

☆武漢と上海の流行前後の人の接触調査データと、湖西省の接触追跡情報を解析したところ、COVID-19によるsocial distancingの期間中は、毎日の人の接触は、1/7~1/8に減少し、ほとんどの人の接触は家庭内に限定された。0~14歳の子供は、15~64歳の大人よりも感染しにくく(オッズ比0.34 [95%CI: 0.24-0.49])、65歳以上の高齢者は、より感

¹²¹ K. Leung, et. al. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. *Lancet*, 395, 1382-1393, April 25, 2020.

¹²² Q. Bi, et. al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, April 27, 2020.

¹²³ A. Pan, et. al. Association of public health interventions with epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA*, April 10 (online), 2020.

染し易かった（オッズ比 1.47 [95%CI : 1.12-1.92]）。これらのデータから **social distancing** と学校閉鎖が感染に与えた影響を検討するための感染モデルを作成したところ、**中国で流行時に実施された social distancing は、それだけで COVID-19 を抑制するのに十分だった。予防的な学校閉鎖は、それだけで感染を阻止することは出来ないが、ピーク時の症例数を 40~60%減少させ、感染を遅らせた** ¹²⁴。

◎イタリアの研究者は、COVID-19 感染のモデル作りについて、診断された感染者と未診断の感染者を区別する重要性を指摘し（診断された感染者は、典型的には隔離され感染を起こす可能性が減るため）、その区別に基づくモデルを作成した。このモデルによれば、**Social distancing による抑制は、広範囲な感染の検査と感染者の追跡とを組み合わせることが、COVID-19 を終息させるために必要**と考えられた ¹²⁵。

◎症例報告と人の動きと公衆衛生的介入等を含むデータを用いた、武漢の遮断の最初の 50 日の効果の研究では、武漢の遮断は、他の都市への COVID-19 の到達を 2.91 日（95%CI : 2.54-3.29）遅らせていた。先制的な感染抑制手段を採った都市は、後に感染抑制を開始した都市よりも、最初の 1 週間の平均症例数は有意に少なかった（13.0 [7.1-18.8] 対 20.6 [14.5-26.8]）。市内の公共交通の停止や商店の閉鎖、会合の禁止などは、症例数の減少と相関していた。国家の緊急対応は、2月19日までの最初の 50 日は、COVID-19 感染症の大きさを抑え、かなりの発症数を抑えた ¹²⁶。

◎武漢のリアルタイム移動データと旅行歴を含む症例の詳細なデータを用いて、中国全体の都市の感染について患者の移入が果たす役割を解明し、感染抑制策の影響を確認する研究では、初めは、中国の COVID-19 症例の中国での空間的な分布は、人の動きで良好に説明可能だった。感染抑制策実施後は、報告例の統計は武漢外の局地的な感染の連鎖を示していたが、人の動きと症例の関係が減少し、ほとんどの場所で症例数の伸び率はマイナスになった。中国で実施された根本的感染抑制策は、実質的に COVID-19 の感染拡大を抑えた ¹²⁷。

○武漢から温州に流入した人による温州市での感染拡大の研究では、温州では、基本生産

¹²⁴ J. Zhang, et. al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science*, April 29 (first release), 2020.

¹²⁵ G. Giordano, et. al. Modelling of the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. *Nature med*, April 22 (online), 2020.

¹²⁶ H. Tian, et. al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. *Science*, March 31 (first release), 2020.

¹²⁷ M. U. G. Kraemer, et. al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. *Science*, March 25 (first release), 2020.

数は 2.9 [95%CI : 1.8-4.5] であった。疑い例、無症状感染者、有症状者、隔離、回復・死亡等の動きを考慮に入れたモデルを作成したところ、実際のデータに良く適合した。推計では、封じ込め政策が採られた後、温州の感染は、2月末に減退し、3月初めに終了すると考えられた。仮に、無症状感染者を 50%隔離出来た場合、半年間での累積感染者数は 440 (SEM16) まで減少するが、反対に、隔離が診断から 5 日遅れる場合には、15576 人 (1554) に増加すると推計された¹²⁸。

☆モデルを使って感染者と接触者の自宅での隔離（欧米でのデータを用い、家庭内接触率を 50%，社会的接触率を 75%低減，接触者の全体的な接触率は 50%と推定）と施設での隔離の効果（中国のデータを用い、家庭内での接触率を 75%，社会的接触率を 90%低減と推定）を比較した研究では [基本再生産数を 2，介入後は徐々に減少と仮定し，400 万人の都市がモデル]、何も介入を行わない場合と比較し、自宅での隔離は、感染のピークを 8 日遅らせ、ピーク時の感染者数を 7100 人 [IQR : 6800-7400] 減少させ、半年間の感染者数を 190000 人 [IQR : 185000-194000] (約 20%) 減少させたのに対し、施設での隔離は、感染のピークを 18 日遅らせ、ピーク時の感染者数を 18900 人 [IQR : 18700-19100] 減少させ、半年間の感染者数を 546000 人 [IQR : 540000-550000] 減少 (約 57%) させた¹²⁹。

[感染者と接触者を自宅ではなく、施設で隔離することが重要である。]

☆香港大では、1 月 1 日から 24 日までの間に、武漢から出て行くか、武漢を經由して、全中国の 296 の県へ移動した 1147 万 8484 人の人々の携帯電話のデータを基にした計算を行った。第 1 に、隔離政策が移動を止めた有効性を認めた。第 2 に、武漢からの人口の流出の分布を用い、全中国の 2 月 19 日までの COVID-19 感染症の相対的頻度と地理的分布を正確に予測できた。第 3 に、確定症例の予測だけでなく、初期に高い感染リスクがある地域を同定するため、感染の中心地域から発生するリスクを操作可能とする、人口移動データを用いた時空的な“リスク源”モデルを開発した。第 4 に、このリスク源モデルを用いて、武漢からの人口流出を基に、COVID-19 の地理的な拡散と拡大状況を統計的に導出した。モデルは、異なる地域での時間経過に伴う COVID-19 の市中感染リスクを見積もるための基準となる傾向と指標を産生した¹³⁰。

¹²⁸ Y. Han, et. al. Epidemiological assessment of imported coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases in the most affected city outside of Hubei province, Wenzhou, China. JAMA Network Open, April 23, 2020.

¹²⁹ A. Wilder-Smith, et. al. Institutional, not home-based, isolation could contain the COVID-19 outbreak. Lancet, April 29 (online), 2020.

¹³⁰ J. S. Jia, et. al. Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China. Nature, April 29 (online), 2020. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2284-y>

☆英中米の研究では、疫学的データと無名化された人の動きのデータを用い、中国全体での異なる流行と介入のシナリオをシミュレートする、日々の旅行ネットワークを用いたモデル枠組みを開発した。2月29日に、中国本土で合計114,325人 (IQR 76,776-164,576) のCOVID-19患者がいると推計され (85%は湖北省)、県毎の推計患者数と報告患者数は高度に相関し ($p < 0.001$, $R^2 = 0.86$)、都市毎の患者の有無に関する予測は感受性 (91%, 280/308), 特異性 (69%, 22/32) だった。仮に政策的介入が無かったならば、患者数は67倍 (IQR 44-94) 増加したと推計された。異なる介入の効果は様々だった。早期の患者検出と隔離は、接触抑制と social distancing より多くの感染を防いだと推計されたが (5倍対2.6倍)、接触抑制が無ければ長期には患者は大きく増えるため、組み合わせた介入は最も強力で最も迅速な効果を上げた (患者のピークは1週間後)。仮に介入が1週間、2週間、3週間早かったとすれば、患者を66% (IQR 50-82)、86% (8190)、95% (93-97) 減少させることができ、感染が拡大した地域308から、192、130、61に減少したと推計された。逆に、介入が1週間、2週間、3週間遅れていたとすれば、3倍 (IQR 2-4)、7倍 (5-10)、18倍 (11-26) 増加したと推計された。2月17日からの旅行制限を解除したとしても、Social distancing による介入 (例えば平均で25%の接触減少) を4月下旬にかけて維持できれば、中国全体に渡って、患者の増加に結び付かないと考えられた¹³¹。

○ビッグデータ研究と疫学の専門家呼び集めて COPE (Coronavirus Pandemic Epidemiology) コンソーシアムを立ち上げ、COVID-19の症状を追跡するモバイル・アプリを開発し、英国では3月24日に、米国では3月29日に開始され、5月2日までに280万人以上の利用者を集めた。利用者は、居場所、年齢、ハイリスク因子、症状、医療機関への受診、COVID-19テスト結果、治療、結果等を経時的に自己報告する。無症状者の利用も奨励されている。ソフトウェアは頻繁にアップデートされ、COVID-19に関する知見に応じて利用者への質問を変更していく。様々な研究の対象者に対し、このアプリ利用が紹介される。最初の英国の5日間で、利用者は160万人 (平均年齢41歳、19-90歳、75%が女性) となった。3月27日までに症状を報告した265,851人の中で、最も多かった症状は疲労感と咳で、次いで、下痢、熱、無嗅覚で、息切れは稀だった。COVID-19が疑われる症状のあった人の中でPCR検査を受けたと報告したのは0.4% (1,176) だけだった。一般には咳と疲労感の一方又は両方により検査を受けた人が多かったが、それらは、陽性結果の感受性が特に高いわけではなかった。同様に、下痢だけが症状で、他の症状が無い人に陽性者は居なかった。咳と疲労感と少なくとももう1つの症状がある人が、陽性者の中で、陰性者に比べ多かった。特に、無嗅覚は、熱よりも陽性の感受性が高い症状だった。熱だけでは特に鑑別性あるわけではなかったが、他の症状もあると、陽性の頻

¹³¹ S. Lai, et. al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. Nature, May 4, 2020.

度が高くなった。これらのことから、複合的な、或いは3つ以上の症状がある人が優先的に検査を受けるべきだと考えられたが、これらのうち20%は検査を受けていなかった。

これらの所見に基づき、症状に基づく加重予測モデルを開発したところ、COVID-19を予測させる症状を報告していた利用者が居た地域では、5-7日目に公的に報告されるCOVID-19確定例の増加が認められ、逆に、予測させる症状の報告が減った場合には、数日後の確定例の減少が認められた¹³²。

○北大の2月28日におけるCOVID-19確定例における、報告例の年齢と重症化率の非均一性から構成した統計モデルを用いた検討では、確認されている非重症例の割合は0.44(95%CI: 0.37-0.50)で、報告例を上回る数の未確認の非重症例があると推計された¹³³。

[本論文は査読前の preprint である。]

○COVID-19のSARS-2-CoV-2陽性の無症候者の割合を知るために、武漢から退避したチャーター機の日本人を調査した北大の研究では、全退避者(565人)の内、11.2%(63)が症状有と考えられた。PCR検査では、5人の無症状者と7人の有症状者がCOVID-19陽性だった。ベイズ理論により、PCR検査陽性の無症候者の割合は41.6%(95%CI: 16.7-66.7)と計算された¹³⁴。

[本論文は査読前の preprint である。]

○ニューヨークでの5つの行政区域での入院患者数と死亡者数を比較した研究では、Bronx地区とManhattan地区の人口当たり入院患者数と死亡者数の違いに、人種、世帯収入、学歴等が関係している可能性が示唆されている¹³⁵。

	Bronx	Brooklyn	Manhattan	Queens	Staten Island
人口/平方マイル	33,721	37,163	71,434	21,081	8,112
年齢(中央値)	34.4	35.4	37.6	39.2	40.1
65歳以上人口 (%)	12.8	13.9	16.5	15.7	16.2

¹³² D. A. Drew, et. al. Rapid implementation of mobile technology for real-time epidemiology of COVID-19. Science, My 5 (first release), 2020.

¹³³ R. Omori, et. al. Ascertain rate of novel coronavirus disease (COVID-19) in Japan. medRxiv preprint doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033183>

¹³⁴ H. Nishiura, et. al. Estimation of asymptomatic ratio of novel coronavirus infection (COVID-19). medRxiv preprint: doi: <http://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020248>

[武漢を出発して14日間(潜伏期の95%信頼区間より長い)経過しているが、もし、無症状者の1人が後日発症するとすれば、33.3%(95%CI: 8.3-58.3)となる。]

¹³⁵ R. K. Wadhwa, Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York City boroughs. JAMA April 29 (online), 2020.

黒人・アフリカ系 (%)	38.3	33.5	16.9	19.9	11.5
世帯収入（中央 値, USD)	38,476	61,220	85,066	69,320	82,166
貧困率 (%)	27.4	19.0	15.5	11.5	11.4
学士以上の学歴 (%)	20.7	38.9	61.4	33.5	34.3
急性病院数	7	14	16	9	2
病床数／10 万人	336	214	534	144	234
検査数／10 万人	4,599	2,970	2,844	3,800	5,603
入院患者数／10 万 人	634	404	331	568	373
死亡者数／10 万人 (PCR 確定例)	224 (173)	181 (132)	122 (91)	200 (154)	143 (117)

[2] 研究的意義において重要な情報

Evidence の格付けは、研究開発の進展や病態解明のための Evidence としての重要性・新規性等を総合的に勘案して、作成者の主観に基づき決定した。

★★★抜きん出て重要な情報

★★非常に重要な情報

★知っておくべき重要な情報

◎基礎的研究として、とても参考になる情報

○基礎的研究として、参考になる情報

(1) ウイルスの生態

★2019年12月26日に重症呼吸障害で武漢中央病院に入院した武漢の海鮮市場の労働者の気管支洗浄液検体から同定された新型コロナウイルスのゲノム(29,903塩基対)は、中国のコウモリに認められていた SARS ウイルス様コロナウイルスのグループに最も近かった¹³⁶。

★★★ある武漢の海鮮市場の労働者の患者から得られた新型コロナウイルスのゲノム塩基配列(29,891塩基対)は、SARS-CoV と 79.6%一致し、あるコウモリのコロナウイルス(RaTG13)と 96.2%が一致していた。対象とした7人の患者血清では、全てコロナウイルスに対する IgM、IgG 抗体価の上昇が認められ、患者の気管支洗浄液から分離された SARS-CoV-2 は、用いた(5人)全ての患者血清によって中和された。また、SARS-CoV-2 が SARS-CoV と同様に、アンジオテンシン変換酵素 II (ACE2) を細胞内侵入の際の受容体として利用することが確認された¹³⁷。

¹³⁶ F. Wu, et. al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature, 569, 265-269, March 12, 2020. (online February 3, 2020)

¹³⁷ P. Zhou, et. al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 579, 270-273, March 12, 2020. (online February 3, 2020)

[他の4人の患者のゲノム塩基配列も、相互に 99.9%一致していた。受容体結合部位である Spike (S) タンパクをコードする遺伝子配列は、他のコロナウイルスのゲノム塩基配列と大きく違っており、RaTG13 (93.1%)を除き、ゲノム塩基配列の一致は 75%以下であった。SARS-CoV の S 遺伝子との主要な違いは、N 末端領域の3つの短い insertion と受容体結合領域の5つの key residue のうち4つの変化だった。]

[この研究では、SARS-CoV-2 が抗 SARS-CoV 馬抗体で中和されることを確認したが、抗 SARS-CoV ヒト抗体の交差活性については、確認を要するとしている。]

★★★咽頭部からのウイルス排出は、症状が出た最初の1週間が最も多かった（咽頭では発症時点近く、肺胞では4日目頃がピーク）。ウイルスは、喉と肺の検体からは分離されたが、便からは、高いウイルス RNA 濃度にもかかわらず分離されず、血液や尿からもウイルスは認められなかった。喉の検体においてウイルス複製過程の中間産物である mRNA の検出により、喉でのウイルスの活発な増殖が確認された。喉と肺の検体から異なるシークエンスのウイルス群が持続的に検出され、喉と肺での独立した増殖が確認された。ウイルス RNA の排出は、症状の消失まで続いた。9人の患者のうち4人に、味覚・聴覚異常が認められた。抗 Spike タンパク IgM と IgG、及び SARS-CoV-2 中和活性は、7日で約 50%（14日で全例）に認められたが、中和抗体価と臨床症状に高い相関は無く、また、抗体陽性の時点からのウイルス排出量は緩やかに減少していった¹³⁸。

[被験者は、全て軽症の患者。ウイルスの分離には検体中に 10⁶ copies/ml 以上が必要。]

★★2つの相補的シークエンス技術を用い、SARS-CoV-2 の転写産物と修飾された転写産物の高度な解析図を作製した。DNA のナノボール・シークエンスでは、転写産物は、無数の非連続的転写が起こるため、非常に複雑であることが分かった。標準的なゲノムと9つのサブゲノム RNA に加え、SARS-CoV-2 は、融合、欠失、フレームシフト等を伴う未知のオープン・リーディング・フレームをコードしている転写産物を産生していた。ナノボール直接 RNA シークエンスより、ウイルスの転写産物に少なくとも 41 の修飾部位を認め、最も頻繁なのは、AAGAA の基調だった。修飾された RNA は修飾されていない RNA より短いポリ A 末尾となっていて、修飾と 3'末尾の関係が考えられた¹³⁹。

◎オランダの研究者は、ヒト小腸のオルガノイドの中で、SARS-CoV と SARS-CoV-2 は速やかに小腸細胞に感染することを、共焦点顕微鏡と電子顕微鏡で確認した。続いて、感染性のあるウイルス粒子を強い力価で認めた。mRNA の解析では、ウイルスに対する反応の遺伝的プログラムの強い誘導を認めた¹⁴⁰。

○ドイツの研究は、直腸の培養細胞と初代非転換直腸オルガノイドを用い、SARS-CoV-2 のヒト腸上皮細胞における生態を解析した。ヒト腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 の感染、複製、感染性ウイルス粒子の産生の全てを支えていた。特に、腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 を伝搬するのに、最も良い培養モデルとなっていた。ウイルス感染はとても強い内因性の免疫応答を誘導したが、そこではタイプ III インターフェロンを介する応答が、タイプ I インターフェ

¹³⁸ R. Wölfel, et. al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature, 1 April (online), 2020.

¹³⁹ D. Kim, et. al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. Cell, 181, May 14, 2020.

¹⁴⁰ M. M. Lamers, et.al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science, May 1 (first release), 2020.

ロンに比べて、SARS-CoV-2の複製と拡散の抑制に顕著に効果的だった¹⁴¹。

(2) Spike タンパクと ACE2

★★★SARS-CoV-2の受容体は、細胞膜タンパクであるACE2であり、SARS-CoV-2のSpikeタンパクがACE2に結合した後、宿主側細胞膜のセリンタンパク分解酵素であるTMPRESS2で切断され、Spikeタンパクが活性化されることにより、SARS-CoV-2の外膜と宿主細胞が融合してSARS-CoV-2が細胞内に侵入する¹⁴²。

[既存のTMPRESS2阻害剤がSARS-CoV-2の感染を抑制出来る可能性があり、東大のフサン(ナファモスタット)の臨床研究の基礎情報となっている。]

★SARS-CoV-2のSpike糖タンパクの受容体結合領域は、SARS-CoVのSrikeタンパクと同様の結合性(1.2nM対5.0nM)を持つ。SARS-CoV-2のSpike糖タンパクは、S1/S2サブユニットの間の境に4つのアミノ酸残基(Pro681、Arg682、Arg683、Ala684)が入ることによるフルリン(furin)蛋白の開裂(cleavage)があり、他のSARS関連コロナウイルスとの違いとなっている¹⁴³。

★SARS-CoV-2のSpikeタンパクの3量体の多くの場合の状態は、3つの受容体結合領域のうち1つが上向きに回転して受容体に結合し易い立体配座となっている。SARS-CoV-2のSpikeタンパクのACE2への結合性はSEARS-CoVのSpikeタンパクより10~20倍高かった¹⁴⁴。

¹⁴¹ M. L. Stanifer, et. al. Critical role of type III interferon in controlling SARS-CoV-2 infection, replication and spread in primary human intestinal epithelial cells. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.059667>

¹⁴² M. Hoffmann, et. al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRESS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 181, 271-280, April 16, 2020.

[本研究では、SARS回復期患者血清は、SARS-CoVより低い効率ではあるが、SARS-CoV-2の細胞内侵入を防いだ。同様にSARS-CoVのS1分画に対するウサギの血清は、SARS-CoVとSARS-CoV-2の両方の細胞内侵入を効率的に防いだが、SARS-CoVの方がより効率的だった。]

¹⁴³ A. C. Walls, et. al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. Cell 180, 281-292, April 16, 2020.

[本研究では、SARS-CoVのSのマウスのポリクローナル抗体は、SARS-CoV-2の細胞への進入を阻止したとしている]

¹⁴⁴ D. Wrapp, et. al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 367, 1260-1263, 2020.

[SARS-CoV-2のSpikeタンパク(S)とSARS-CoVのSの構造は良く似ているが、SARS-CoVではdown conformationをとった場合に、N末端領域の近傍のprotomerに対して強く圧縮するのに対し、SARS-CoV-2では三量体の中心部へ向けて近づく方向性となる。SARS-CoV-2はRaTG13と98%の塩基配列が同じであるが、S1/S2境界部のフルリンの認識部位のアミノ酸残基の挿入('RRAR'(SARS-CoV-2)対'R'(SARS-CoV))]の他、

★ACE2-B⁰AT1 複合体は、ヘテロ 2 量体の 2 量体として集まっており、ホモ 2 量体化を仲介している ACE2 のコレクトリン様領域がある。RBD は、主として極のアミノ酸残基を通じて、ACE2 の細胞外ペプチダーゼ領域によって認識される¹⁴⁵。

[B⁰AT1 は、ナトリウム依存性中性アミノ酸運搬タンパクであるが、ACE2 は、B⁰AT1 の膜交換機能の補助を行う。本研究の研究者は、ACE2 の全長は B⁰AT1 存在下で解明されると考えている。]

◎SARS-CoV-2 の Spike タンパクの受容体結合部位より遠方の、SARS-CoV からの変化の少ない抗原性認識部位 (epitope) に結合する SARS 患者の回復期血清から分離された中和抗体である CR3022 は、SARS-CoV-2 にもより弱い結合性で結合するが、CR3022 が epitope を認識するのは、Spike タンパクの 3 量体のうち少なくとも 2 つが、上向きの態勢でやや回転している必要がある¹⁴⁶。

★SARS-CoV-2 は Spike タンパクの C 末端が ACE2 と作用して結合体を作る。この結合対の結晶構造は SARS-CoV-2 の ACE2 の結合構造は SARS-CoV と類似しているが、重要なアミノ酸残基の違いが ACE2 との相互作用を強め、SARS-CoV-2 の方が ACE2 とより約 4 倍強い結合性を持つ。また、SARS-CoV-2 の Spike タンパクの C 末端と ACE2 の結合体は、SARS-CoV と異なる抗原性を持つ¹⁴⁷。

29 のアミノ酸残基の違いがあり、その内、17 は受容体結合領域にある。

また、本研究では、GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data database) から 61 の SARS-CoV-2 の塩基配列を解析し、これらの中に、実質的 SARS-CoV-2 の Spike タンパクの構造と機能に実質的に影響を与えないと考えられる 9 つのアミノ酸の代替しか起こっていないことを確認している。

更に、本研究では、SARS-CoV の受容体結合領域に対する 3 つのモノクローナル抗体 (S230、m396、80R) が SARS-CoV-2 の受容体結合領域には結合しなかったと報告している。]

¹⁴⁵ R. Yan, et. al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367, 1444-1448, 2020.

[SARS-2-CoV-2 RBD と SARS-CoV RBD は類似していたが、その ACE との結合面 (interface) には、多くのアミノ酸配列の違いと構造変移が認められた。α1 鎖の N 末端では、SARS-CoV-2 RBD と SARS-CoV RBD では、Asn439/Arg426、Gln498/Tyr484、Asn501/Thr487 の違いがあり、また、最も顕著な違いは Lys417 と Val404 の違いだった。更に、結合面には Leu455/Tyr442、Phe456/Leu443、Phe486/Leu472、Gln493/Asn479、Asn501/Thr487 の、α1 鎖の C 末端には、Phe486/Leu472 の置き換えがあった。]

¹⁴⁶ M. Yuan, et. al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science*, 3 April (first release), 2020.

¹⁴⁷ Q. Wang, et. al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 181, 1-11, May 14, 2020.

[ACE2 の 24 のアミノ酸残基のうち 15 のアミノ酸は、SARS-CoV-2 の方が SARS-CoV

★SARS-CoV-2 の受容体結合領域 (RBD : Receptor Biding Domain) は SARS-CoV の RBD に比較して、ACE2 と有意に強い結合性を持つ。両者のアミノ酸残基の違いにより、ACE2 と SARS-CoV-2 RBD の結合体は、より圧縮した構造となっており、また、結合面における 2 つの重要部位を安定させていた¹⁴⁸。

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクの受容体結合領域は、SARS-CoV と非常に似通った構造になっていて、僅かなアミノ酸残基の違いによる構造の違いが、SARS-CoV-2 の SARS-CoV と比較して、より強い結合性 (4.7nM 対 31nM) につながっていると考えられた¹⁴⁹。

より vdw 結合部位が多く、SARS-CoV-2 の C 末端の RBD の結合面 (interface) では、SARS-CoV RBD に比較して、ACE2 と直接作用するより多くのアミノ酸残基 (21 対 7) を持ち、それによって、より多くの vdw (ファン・デル・ワールス) 結合部位 (288 対 213) と水素結合部 (16 対 11) の作っており、結果として SARS-CoV-2 の C 末端の RBD は、SARS-CoV の RBD と比較して、より大きな結合面となっている。]

[本研究では、SARS-CoV の S タンパク結合体領域へのマウスのモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体は、SARS-CoV-2 の S タンパクに作用しなかったとしている。]

¹⁴⁸ J. Shang, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature March 20 (online), 2020.

[SARS-CoV と他のコロナウイルスは、ACE2 の受容体結合部位 (RBM : receptor binding motif) に Pro-Pro-Ala の 3 残基領域を含むが、SARS-CoV-2 と RaTG13 は、Gly-Val/Gln-Gln/Thr-Gly の 4 塩基領域となっていて、この違いにより異なる構造となっている。そのため、SARS-CoV-2 では、RBD の Asn487 と Ala475 の水素結合が加わって結合部位がより圧縮した構造となり、Ala475 を含む RBM がより ACE2 に近くなっている。結果として、SARS-CoV-2 の RBD は ACE2 の N 末端螺旋とより多くの結合部位を作っている。また、SARS-COV-2 では SARS-CoV に比較して、ACE2 結合面 (interface) の 2 つの重要部位 (hotspot) において、アミノ酸残基の違いによる構造変化で新たな水素結合を生じていて、安定性が増している。]

¹⁴⁹ J. Lan, et. al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature, March 30 (online), 2020.

[SARS-CoV-2 と SARS-CoV の RBD が ACE2 と作用するために共通して用いる 14 のアミノ酸部位のうち、8 つのアミノ酸残基は両者に共通であり、5 つは同様の生化学的特性を持つが異なる側鎖を持ち (Leu455/Tyr442、Phe456/Leu443、Phe486/Leu472、Gln493/Asn479、Asn501/Thr487)、残りの 1 つは Gln498/Tyr484 部位である。これら 6 つのアミノ酸残基の違いにより、SARS-CoV-2 と SARS-CoV の RBM のアミノ酸残基と ACE2 のアミノ酸残基との相互作用の違いが生じている。また、RBD 外でも、SARS-CoV-2 では固有の ACE2 と作用するアミノ酸残基 Lys417 があり、ACE2 の Asp30 と塩橋を作っているが、SARS-CoV ではこの部位は valine で、ACE2 との結合には関与していない。同様に、Lys417 により、SARS-CoV-2 の表面の静電位には、SARS-CoV には無い正電荷の部位の部位がある。これらの些細な違いが SARS-CoV-2 と SARS-CoV の ACE2 受容体に対する結合性の違いになっていると考えられた。

また、本研究では SARS-CoV-2 に交差活性を持たない抗 SARS-CoV モノクローナル抗体 (m396 と 80R) の抗原性認識部位 (epitope) と SARS-CoV-2 RBD の結晶構造を比較して、アミノ酸残基の違いを同定している。]

★英米の研究者は、部位特異的な質量分析法により、組換え型 SARS-CoV-2 の Spike タンパク抗原のグリカン構造を解析した¹⁵⁰。

[SARS-CoV-2 の Spike 糖タンパクの遺伝子はプロトマー毎に 22 の N-結合型グリカンのシークオンをコードしており、タンパクの量み込みと免疫回避に役立っていると考えられる。近位のグリコシル化した部位による SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合部位の防御が、特に受容体結合領域が下向きの立体配座を採るときに認められた。グリカンによる受容体結合部位の防御はウイルスの多くに共通して認められ、N-結合型グリカンを用いて、糖タンパクで最も保存されていて傷つき易い可能性のある領域を偽装する選択圧力があるものと考えられる。]

★★ヒト、非ヒト霊長類、マウスの単一細胞 RNA シークエンスのデータを、健康体・病体を問わず活用して、ACE2 と TMPRESS が共に発現している細胞の所在を調べたところ、タイプ II の肺胞細胞と回腸の吸収機能を持つ腸上皮細胞、鼻の杯分泌細胞 (goblet secretory cell) に認められた。特に、ACE2+ と ACE2- のタイプ II 肺胞細胞の遺伝子を比較したところ、タイプ II インターフェロンの受容体遺伝子が ACE2+ 細胞で有意に高発現しており、また、ACE2 と TMPRESS が共に発現しているタイプ II 肺胞細胞では、インターフェロンで高発現する遺伝子やインターフェロンの効果に関連すると考えられる遺伝子も、有意に発現していた。ヒトの上気道の basal 上皮細胞 (幹細胞や前駆細胞) を各種インターフェロンで措置したところ、INF α_2 と INF γ (特に INF α_2) が ACE2 を高発現させた。インフルエンザ A 及び B の患者と健康な対照者の鼻腔からの検体のデータを ACE2 と TMPRESS が共に発現している細胞で調査したところ、ACE2 は、インフルエンザの患者で、ウイルスに感染している細胞そのものよりも、近傍の杯細胞や扁平上皮細胞で最も高発現していた。また、これらの細胞では、標準的なインターフェロンで刺激される諸遺伝子 (ISGs) と共に ACE2 が高発現しており、ACE2 は ISGs の 1 つではないかと考えられた¹⁵¹。

(3) 他のタンパク

★SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp または NSp12) は、ウイルスのポリメラーゼに共通しているポリメラーゼ中心部の構造を保っているが、N 末端に、新たに

¹⁵⁰ Y. Watanabe, et. al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science, May 4, 2020.

¹⁵¹ C. G. K. Ziegler, et. al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is specific cell subsets across tissues. Cell, in press. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>

[本研究では、インターフェロンによる ACE2 の高発現は、マウスでは認められず、種差があるとしている。]

同定された β 螺旋領域を持っている¹⁵²。

[RNA 依存性 RNA ポリメラーゼは、コロナウイルスの機械的複製・転写の中心的な要素であり、レムデシビル¹⁵¹の主要標的である。]

◎上海の研究者らは、COVID19 ウイルスの複製・伝搬に必須のプロテアーゼである M 酵素の結晶構造を同定・解析し、M 酵素を標的とする薬剤スクリーニング・システムを開発した。これを用いて 10000 以上の既存薬、薬剤候補、薬学的活性物質等を M 酵素阻害剤として検査した。6 剤の候補が見つかり、特に脳血管攣縮抑制薬として臨床開発が行われたエブセレンが良好な効果を示した¹⁵³。

◎ドイツの研究者らは、SARS-CoV-2 の M タンパクを α -ケトアミド阻害剤との結合体の形で構造解析した。この構造を基に、SARS-CoV-2 の M タンパクに対する最も期待できる阻害剤の候補物質を開発した。薬理動態解析によって、吸入投与が、肺の明らかな反応性と適性があることが解った¹⁵⁴。

◎中国の研究者らは、良好な阻害活性を持つ M タンパクを標的とする 2 つの候補物質 (11a、11b) を開発した。M タンパクと 11a、11b の複合体の結晶構造では、11a と 11b のアルデヒド群が M タンパクの Cys145 と共有結合していた。両方とも *in vivo* では良好な薬剤動態を示し、11a は毒性も低かった¹⁵⁵。

(4) 医薬品開発

★MERS-CoV の Spike タンパクと SARS-CoV-1 の Spike タンパクをリヤマに接種して、それぞれに対する高い結合性を持つ単一ドメインの抗体 (VHHs) を分離すると (交差中和活性は認められず)、これらの抗体は、それぞれ、MERS-CoV と SARS-CoV-1 の擬似ウイルスを中和した。VHHs の標的抗原部位を調べるため、S1, 受容体結合領域 (RBD), N 末端領域 (NTD) への結合性を調べると、両ウイルスの S タンパクに特異的な VHHs は、RBD を認識していた。両ウイルスの VHH と RBD の結合の結晶構造をそれぞれ解析したところ、相補性決定領域 (CDR) の多くの接触の中で、CDR2 と CDR3 が大部分で、SARS-

¹⁵² Y. Gao, et. al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, April 10 (first release), 2020.

¹⁵³ Z. Jin, et. al. Structure of M pro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature*, April 9 (online), 2020.

¹⁵⁴ L. Zhang, et. al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, March 20 (first release), 2020.

¹⁵⁵ W. Dai, et. al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*, April 22 (first release), 2020.

CoV-1 に対する VHH は ACE2 との結合部を阻害していた。また、VHHs は、水溶性の組み換え DPP4 及び ACE2 を含む実験系で、それぞれ、DPP4 及び ACE2 の阻害作用を示した。SARS-CoV-1 の VHH は、SARS-CoV-2 に対しても交差活性を示し、2つの VHH を融合させヒト IgG の Fc 領域を導入した化合物は、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを中和した¹⁵⁶。

★臨床グレードの組み換え型水溶性 ACE2 は、濃度依存的に SARS-CoV-2 の細胞への感染を抑制し、SARS-CoV-2 のヒト人工血管とヒト人工腎臓オルガノイドへの感染を阻止した¹⁵⁷。
[組み換え型水溶性 ACE2 は、第Ⅱ相までの探索的臨床研究で使われている。]

★スタンフォード大の研究では、CRISPER-Cas13 に基づき、SARS-CoV-2 のシーケンスと肺胞上皮中の活きたインフルエンザ A ウイルスの RNA を効果的に劣化させる方法を考案した。維持されたウイルス領域を標的とした CRISPER RNAs (crRNAs) を設計してスクリーニングし、SARS-CoV-2 を標的とした機能的な crRNAs を同定した。この方法は、呼吸器の上皮細胞の H1N1 インフルエンザ A ウイルスの量を有効に減少させた。生物情報学的解析では、あるグループの 6 つの crRNAs だけが、全コロナウイルスの 90%以上を標的にすることが出来た¹⁵⁸。

◎ヒトの細胞内の 29 の SARS-CoV-2 タンパクのうち、26 をクローニングし、タグ化し、発現させ、それぞれとヒトのタンパクとの物理的関係を、親和性純化質量分析 (AP-MS) を用いて検出し、332 の信頼性の高い SARS-CoV-2 タンパクとヒトタンパクの相互作用を同定した。これらのうち、69 の化合物 (29 の FDA 承認済み医薬品、12 の治験中医薬品、28 の前臨床化合物) によって標的とされる 66 の医薬品開発に応用できるヒトタンパクや

¹⁵⁶ D. Wrapp, et. al. Structural basis for potent neutralization of betacoronaviruses by single-domain camelid antibodies. Cell, in press. doi:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.031>

[VHHs は、RBD の 3 つのプロトマーが全て下向きか上向きの立体配座をとる場合、これら全てのプロトマーに結合して Spike の三量体は機能できるが、ある下向きの立体配座をとるプロトマーが VHH と結合し、隣接するプロトマーが上向きの立体配座をとると、RBD は近くの VHH によって捉えられた。特に、SARS-CoV-1 では、一旦 VHH が結合すると、結合したプロトマーは、VHH が離れるか Spike タンパクが融合に向けた変換を行うまで上向きの立体配座のままとなった。VHHs は、より不安定で Spike タンパクを捉えやすくする上向きの立体配座を起こすことによって、RBD の動態を混乱させていると考えられ、これは、少なくとも部分的には中和活性のメカニズムとなっていると考えられた。]

¹⁵⁷ V. Monteil, et. al. Inhibition of SARS-CoV2 infection in engineered human tissue using clinical-grade soluble human ACE2. Cell, in press.

https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf

¹⁵⁸ T. R. Abbott, Development of CRISPER as an antiviral strategy to combat SARS-CoV-2 and Influenza. Cell, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.020>

宿主側因子を同定した。多様なウイルス検査でこれらの組み合わせをスクリーニングしたところ、2組の医薬品の組み合わせが抗ウイルス活性を示した。それらは、mRNA 転写の阻害剤とシグマ1とシグマ2受容体の調節因子と考えられている薬剤だった¹⁵⁹。

○RNA アナログである β -D-N⁴-hydroxycytidine は、SARS-CoV-2 を含む多種のコロナウイルスに対する抗ウイルス活性を示し、[レムデシビルを含む他の核酸アナログへの耐性変異を生じているコロナウイルスへの強い効果](#)を持つ。EIDD-2801 (β -D-N⁴-hydroxycytidine-5'-isopropyl ester) の経口投与は、SARS-CoV と MERS-CoV に感染したマウスにおいて、肺機能を改善し、ウイルス量と体重低下を減少させた。MERS-CoV の in Vitro 及び in vivo における減少は、ウイルス側の変異頻度と相関しており、致死変異の機序が支持された¹⁶⁰。

[本論文は査読前の [preprint](#) である。未だ基礎研究であるが、レムデシビル耐性ウイルスへの効果が期待される。]

○レムデシビルとクロロキンの in vitro の研究では、レムデシビルは SARS-CoV-2 の細胞内侵入後に機能し、ヒト Vero E6 細胞に感染した SARS-CoV-2 の 90% 阻止は 1.76 μ M で、実験動物の生体内で到達する濃度と同様だった。また、クロロキンは SARS-CoV-2 の細胞内侵入時と侵入後に機能し、ヒト Vero E6 細胞に感染した SARS-CoV-2 の 90% 阻止は 6.90 μ M で、臨床上で到達している濃度だった¹⁶¹。

○マカク猿を使って SARS-CoV-2 に対するレムデシビルの効果を調べた動物実験では、レムデシビル投与群 (6 匹) は、対照群 (6 匹) と反対に、呼吸器疾患の症状が無く、画像上での肺浸潤が少なかった。気管支肺の洗浄液のウイルス力価は、レムデシビル投与後 12 時間後から有意に減少した。7 日目の剖検において、レムデシビル投与群の肺のウイルス量は、対照群より有意に低く、肺の損傷が明らかに減っていた¹⁶²。

¹⁵⁹ D. E. Gordon, et. al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature, April 30 (online), 2020. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>

¹⁶⁰ T. P. Sheahan, et. al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 and multiple endemic, epidemic and bat coronavirus. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.997890>

¹⁶¹ M. Wang, et. al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res, February 4 (online), 2020.

¹⁶² B. M. Williamson, et. al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. bioRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>

[レムデシビルの臨床研究では、ウイルス量を測定していないため、動物実験ではあるが、ウイルス量の減少効果を示した意義がある。]

[本論文は査読前の preprint である。]

◎上海の研究者は、SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) の離れた形態と、50 塩基の鋳型プライマー-RNA とレムデシビルと複合体を形成した形態での結晶構造を解析し、部分的に二重鎖となった鋳型 RNA が RdRp の中心部の溝に挿入され、そこでレムデシビルは最初の複製された塩基ペアのところプライマー線に共有結合で導入され、RNA 鎖の延長を終わらせていることを示した¹⁶³。

○パリの研究者は、COVID-19 で抑制不能になった炎症を抑えるため、スクワレンを基本とした多剤ナノ粒子を作成した。ナノ粒子は内因性の脂質であるスクワレンを、内因性の免疫調節機能を持つアデノシンと結合させることによって作られていて、自然な抗酸作用を持つ α トコフェロールをカプセル封入している。これによって、薬剤が高用量で、生体適合的な多剤ナノ粒子となっている。急性炎症部位での血管内皮細胞の防御機能の障害を利用して、多剤用ナノ粒子は、薬効成分を対象部位を標的として運搬でき、動物モデルの検討で、有意な生存率の延長を示した。アデノシンと抗酸剤の選択的運搬は、少ない副作用で急性炎症を治療する新しいアプローチである¹⁶⁴。

(ワクチン開発)

○北京のシノベック・バイオテック社は、SARS-CoV-2 に特異的な中和抗体をマウス、ラット、ヒト以外の霊長類で誘導する SARS-CoV-2 の不活性化ワクチンを探索的に開発した。産生された抗体は、10 の代表的な SARS-CoV-2 の系統を中和できた。3 μ g と 6 μ g の2つの異なる用量で、抗体依存性感染増強を起こすことなく、マカク猿を SARS-CoV-2 から、それぞれ部分的に、完全に守った。マカク猿の症状や血液・生化学データ、組織学的分析による評価からは安全性が示された¹⁶⁵。

[本論文は査読前の preprint である。]

(5) 免疫応答

★★SARS-CoV-2 への宿主の転写物レベルでの反応を他の呼吸器系ウイルスへの反応と比

¹⁶³ W. Yin, et. al. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent-RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. *Science*, May 1 (first release), 2020.

¹⁶⁴ F. Dormont, et. al. Squalene-based multidrug nanoparticles for improves mitigation of uncontrolled inflammation. *Sci Adv*, April 27 (first release), 2020.

¹⁶⁵ Q. Gao, et. al. Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. *bioRxiv preprint* doi: <http://doi.org/10.1101/2020.04.17.046375>

較したところ、SARS-CoV-2 感染症の細胞モデルや動物モデルでは、独特の不十分な炎症反応を示し、このことは COVID-19 の患者の転写産物や血清の検査結果でも同様だった。上昇した各種サイトカインのレベルの中で、タイプ I と III のインターフェロンが低く、IL-6 が高発現していた。これらの結果から、内因性の抗ウイルス防御の低下と溢れるようなサイトカイン産生が相まって起こることが、COVID-19 の特徴であると考えられた¹⁶⁶。

◎SARS-CoV-2 は、Spike タンパクを通じた膜融合によって T リンパ球に感染する¹⁶⁷。

[多くの重症 COVID19 患者で T 細胞の減少し、減少の程度が大きい程、転帰が厳しいことが報告されている。本論文の研究者は、SARS-CoV-2 は、T 細胞に感染し、T 細胞の機能を破壊していると推測している。]

(6) その他

★スイスの研究者らは、コロナウイルス、フラビウイルス、パラミクソウイルス等を含む広範囲の RNA ウイルスを遺伝的に再構築するため、酵母を基礎としたゲノム合成プラットフォームを開発した。ウイルスのサブゲノム断片を、ウイルスの分離物、クローニングされたウイルス DNA、臨床検体、合成 DNA 等から作製し、出芽酵母の中でワン・ステップで再集合させた。その際、ゲノムを人工酵母染色体 (YAC) として保つため、形質転換関連組換え (TAR) クローニングを用いた。ウイルスを生存させるための感染性 RNA を作製するために、T7-RNA ポリメラーゼを用いた。このプラットフォームを用い、合成 DNA 断片を受け取ってから 1 週間だけで SARS-CoV-2 の化学的に合成されたクローンを作製・復活させることが出来た¹⁶⁸。

¹⁶⁶ D. Blanco-Mero, et. al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.26>

¹⁶⁷ X. Wang, et. al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol, April 7 (online), 2020.

¹⁶⁸ T. T. N. Thao, et. al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature, May 4 (online), 2020.