

# Significant Scientific Evidences about COVID-19

[2020年5月10日版]

## [1] 臨床的・疫学的意義において重要な情報

I. 予防・検査等	3
II. 治療	7
(1) 治療薬	
(2) 血清療法	
III. 感染状況	16
IV. 免疫	18
(1) 抗体陽性化 seroconversion の時期、中和活性、抗体と予後との関連	
(2) 細胞性免疫	
(3) サイトカイン	
V. 病態	24
(1) 臨床像：中国	
(2) 臨床像：欧米	
(3) 循環器障害	
(4) アンゴオテンシンレニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係	
(5) 神経学的症候	
(6) 妊婦	
(7) 小児	
(8) 重症度・予後因子	
(9) 嗅覚・味覚	
(10) 眼症状	
(11) CT 画	
(12) その他	

VII. 医療従事者	47
VIII. 数理疫学・介入効果検証	49

## [2] 研究的意義において重要な情報

I. ウイルスの生態	57
II. Spike タンパクと ACE 2	59
III. 他のタンパク	64
IV. 医薬品開発	65
(1) 治療薬	
(2) ワクチン	
V. 免疫応答	68
VI. その他	69

## Significant Scientific Evidences about COVID-19

[2020年5月10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、知っていると参考になる情報（主として観察研究）

#### I. 予防、検査等

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

[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ティックでは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（石鹼は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<sup>2</sup>。

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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、 $\mu\text{m}$ 以下と $\mu\text{m}$ 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<sup>3</sup>。

☆僅かに湿った布マスク（a slightly damp washcloth）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<sup>4</sup>。

[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）<sup>5</sup>。

☆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<sup>6</sup>。

[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

---

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

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

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

<sup>6</sup> 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<sup>7</sup>。

[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 日後に行つた 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<sup>8</sup>。

[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<sup>9</sup>。

☆中国の商丘市の病院で 1月 26 日から 2月 26 日までに PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった 15 歳以上の男性患者全員を対象とした精子中の SARS-CoV-2 の検出に関する研究では、評価対象となった 38 人のうち 6 人（15.8%）の精子が PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性で、感染の急性期にあった患者の 26.7% (6/15)、回復後の患者の 8.7% (2/23) であった。精子の検査が陽性であった患者と陰性であった患者の間で、年齢、泌尿器疾患の既往、発症後の期間、入院後の期間、回復後の期間等に有意な違いは無かった<sup>10</sup>。

---

<sup>7</sup> 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)

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

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

<sup>10</sup> D. Li, et. al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. JAMA Network Open, May 7, 2020.

○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。空气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<sup>11</sup>。

☆☆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  $p=0.0002$ ）<sup>12</sup>。

[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/ $\mu$ l 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

---

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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>

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/ $\mu$ l 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<sup>13</sup>。

[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<sup>14</sup>。

[本論文は査読前の preprint である。]

## II. 治療

### (1) 治療薬

#### A. ロピナビル／リトナビル（カレトラ）

☆☆☆ロピナビル／リトナビルの COVID-19 の中等症以上 ( $SaO_2 \leq 94\%$  または  $PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mgHg}$  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、ロピナビル／リトナビル群 (400 mg と 100 mg を 1 日 2 回、14 日間) (99 例) と対照群 (100 例) では、臨床的改善 (7 段階評価で 2 段階以上の改善) までの期間に差は認められなかった (ハザード比 1.31 [95%CI : 0.95-1.80])。28 日目の死亡率も同程度だった (19.2% 対 25.0% ; 差-5.8% ポイント [95%CI : -17.3-5.7])。ウイルス RNA の経時的検出率に関しても同程度だった。治療企画解析における、ロピナビル／リトナビル群の臨床症状改善までの期間の中央値の短縮は、対照群に比較して 1 日以下であった (ハザード比 1.39 [95%CI : 1.00-1.91])。ロピナビル／リトナビル群の方が消化器系の副作用が多くったが、重篤な副作用は対照群の方が多かった。ロピナビル／リトナビル群の 13 人 (13.8%) で副作用のために治療を早期に中止した<sup>15</sup>。

<sup>13</sup> 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>

<sup>14</sup> 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>

<sup>15</sup> B. Cao, et. al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-

[日本でのロピナビル／リトナビルの臨床研究（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。**]

☆☆☆香港の 6 つの病院における COVID-19 患者 127 人を対象とした**ロピナビル／リトナビル・リバビリン・インターフェロン beta-1b の併用**効果を検討した多施設無作為非盲検比較試験では、**併用群 86 例** [(リトナビル 400 mg+ロピナビル 100 mg) /12 時間の経口+リバビリン 400 mg/12 時間の経口+インターフェロン beta-1b 800 万 IU を 3 容量で隔日皮下注] は、治療開始から鼻腔咽頭検体が PCR 検査で陰性となるまでの期間の中央値が、**対照群 41 例** [(リトナビル 400 mg+ロピナビル 100 mg) /12 時間の経口] よりも有意に短かった(7 日[IQR 5-11] 対 12 日[8-15]; ハザード比 4.37[95% CI: 1.86-10.24], p<0.0010)。有害事象は自己完結的な嘔気と下痢で、両群に差は無かった。対照群の 1 人が、生化学的な肝炎の所見のために治療を中止した。死亡した患者は居なかった<sup>16</sup>。

[127 人の患者の発症後治療開始までの期間の中央値は 5 日[IQR 3-7]]。併用群におけるインターフェロン beta-1b の容量は、発症から治療開始までの日数によって減量あり。事後的なサブグループ解析では、**発症後 7 日以内に治療を開始した場合は、便を除き、呼吸器系の 3ヶ所の検体で、併用群は、対照群に対し、有意に PCR 検査において陰性となる期間の中央値が有意に良好だったが、発症後 7 日またはその後に治療を介した場合は、併用群と対照群に有意な差は無かった。**]

☆ロピナビル／リトナビルとアルビドール（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、ロピナビル／リトナビル群(34 例)、アルビドール群 (35 例)、抗ウイルス薬を用いない对照群 (17 例) との間で、主要評価項目である SARS-CoV-2 隆性化までの期間と、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<sup>17</sup>。[本論文は査読前の

---

19. N Engl J Med, March 18 (online), 2020.

[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。]

<sup>16</sup> I. F.-N. Hung, et. al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomized, phase 2 trial. Lancet, May 8 (online), 2020.

<sup>17</sup> Y. Li, et. al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbutin 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、ロピナビル／リトナビル群で 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。ロピナビル／リトナビル群で 12 人

preprint である。]

## B. レムデシビル

☆☆☆湖北州で行われた 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**プラセーボ群** 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、数字的には短かった（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、プラセーボ群の 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、プラシーボ群では 5% (4) で早期に中止された<sup>18</sup>。

[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つたが、回復までの期間の中央値を 15 日から 11 日に短縮する明確な効果があつた**と述べた（論文は未発表）。]

☆☆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つた<sup>19</sup>。

[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。]

## C. ファビピラビル（アビガン）

☆☆ファビピラビル（35 例）とロピナビル／リトナビル（45 例）の非盲検比較試験（共に

---

(35.3%)、アルビドール群で 5 人 (14.3%) に副作用を認めた。]

<sup>18</sup> 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、ロピナビル／リトナビル、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。]

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

インターフェロン $\alpha$ の吸入を併用)では、ファビピラビルが、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、ファビピラビルは、ロピナビル/リトナビルより副作用が有意(4対25)に少なかった<sup>20</sup>。

[報道によると、論文取り下げ (未確認)。理由は不明]

☆☆ファビピラビル(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つたが、ファビピラビル群では、2次評価項目である発熱と咳の改善までの期間が、有意に短かつた。酸素と非侵襲的換気療法の使用率には差が無かつた。ファビピラビル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)<sup>21</sup>。

[本論文は査読前の preprint である。事後解析では、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、差は無かつた。]

#### D. ヒドロキシクロロキン(プラニケル)

☆☆ニューヨークの大規模医療機関における連続的なCOVID-19患者に対するヒドロキシクロロキンの投与と、挿管・死亡との関係を調べた観察研究では、対象となった1376人の患者のうち、811人(58.9%)に、22.5日[中央値]の経過観察期間の間に、ヒドロキシクロロキン(600mg×2day1, 400mg/日×5日[中央値])が、投与された。45.8%の患者は来院24時間以内に、85.9%が48時間以内に投与を受けた。ヒドロキシクロロキン投与群では、非投与群より重症度が高かつた(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>の中央値223対360)。全体で346人(25.1%)の患者に主要評価項目であるイベント(挿管または死亡)が認められ(180人が挿管、そのうち66人が死亡; 166人が挿管せず死亡)、**ヒドロキシクロロキンの投与と挿管・死亡との間には有意な相関は認められなかつた**(ハザード比1.04 [95%CI: 0.82-1.32])。多因子解析でも結果は同様だつた<sup>22</sup>。

☆**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%

<sup>20</sup> 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>

<sup>21</sup> 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>

<sup>22</sup> J. Geleris, et. al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med, May 7 (online), 2020.

(6/40) だった。QT 時間 $>500\text{ms}$  が高容量群で 18.9% (7/37) で、低用量群で 11.1% (4/36) だった。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<sup>23</sup>。

[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 (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) より高い傾向があった<sup>24</sup>。

◎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) で差が無く、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<sup>25</sup>。

☆☆COVID-19 肺炎に対してヒドロキシクロロキン (400mg×2/日 [初日] + 200mg×2/日×4 日) とアジスロマイシン (500mg/日×5 日) を投与した 84 人患者の連続的コホート研究では、補正 QT 時間 (cQT) の延長を認め、ベースラインの  $435 \pm 24\text{ ms}$  (Average $\pm$ SD) から治療開始後  $3.6 \pm 1.6$  日目に、 $463 \pm 32\text{ ms}$  ( $p < 0.001$ ) となった。cQT $>500\text{ ms}$  (悪性不整脈と突然死の指標) と重度に延長した 9 人 (11%) では、ベースラインの  $447 \pm 30\text{ ms}$  から  $527 \pm 17\text{ ms}$  ( $p < 0.01$ ) に延長した。cQT 重度延長例を含め、*torsade de points* は、どの患者にも記録されなかた。4 人が多臓器不全で死亡したが、不整脈の発症は無く、cQT 重度延

---

<sup>23</sup> 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.

<sup>24</sup> P. Gautret et. al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrobial Agents, March 20 (online), 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

<sup>25</sup> 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>

長例では無かった<sup>26</sup>。

◎3月1日～4月17日に少なくとも1回ヒドロキシクロロキンの投与を受けたCOVID-19患者90人（女性44人[48.9%]，平均BMI31.5[SD 6.6]）を対象とした研究では、53人がアジスロマイシンを併用されていた。高血圧（48人[53.3%]）と糖尿病（26人[28.9%]）が最も頻度の高い併存疾患だった。全体でのベースラインの補正QT時間（cQT）は455 ms [IQR: 430-474]（ヒドロキシクロロキン群が473 [454-487]，ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシン群が442 [427-461]，p<0.01）だった。アジスロマイシン併用群では、ヒドロキシクロロキン単独群に比較して、有意に大きなQT時間の変化があった（23 [10-40] ms 対 5.5 [-15.5-34.25] ms, p<0.03）。ヒドロキシクロロキン単独群の7人（19%）がcQT ≥500 ms となり、全体の3人（3%）がcQT変化≥60 ms となった。アジスロマイシン併用群の21%（11/53）がcQT≥500 ms となり、13%（7/53）がcQT変化≥60 ms となった。ループ系利尿剤を併用されていると、cQT延長が増大する傾向があり（補正オッズ比3.38 [95%CI: 1.03-11.08]）、またベースラインのcQT≥450 ms となる傾向があった（補正オッズ比7.11 [95%CI: 1.75-28.87]）。10例が有害事象の可能性（難治性の嘔気、低血糖、1例でトルサード・ド・ポワント現象）のためヒドロキシクロロキンを早期に中止した<sup>27</sup>。

◎3月15日～3月29日にICUに入室したCOVID-19の40人の連続的患者（年齢の中央値68歳[IQR 58-74歳]，32人[80%]が男性，30人[75%]が人工呼吸を、25人[63%]が血管作動薬を受けている）に対して、ヒドロキシクロロキン（200mg/日×2回/日×5日）単独で18人（45%）に、アジスロマイシン（250 mg/日×5日）を併用して22人（55%）に投与した後ろ向き研究では、20人（50%）の患者はQT延長を緩和する他の治療法を受けていた。ほとんどの患者（37人[93%]）は抗ウイルス療薬の投与後、補正QT時間（cQT）が増加した。cQTの延長（cQT変化≥60 ms またはcQT≥500 ms）が14人（36%）の患者に（10人がcQT変化≥60 ms, 7人がcQT≥500 ms）、2～5日の抗ウイルス薬投与の後に認められた。トルサード・ド・ポワントを含めた心室性不整脈は記録されなかった。アジスロマイシン併用群では、33%（6/18）がcQT≥500 ms となり、ヒドロキシクロロキン単独群の5%（1/22）よりも有意に多かった（p<0.03）。抗ウイルス薬は、7人（17.5%）の患者でECGの異常により、10人（25%）の患者で急性腎不全により中止された<sup>28</sup>。

<sup>26</sup> E. Chorin, et. al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Nature Med, April 24 (online), 2020.

<sup>27</sup> N. I. Mercuro, et. al. Risk of interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, May 1 (online), 2020.

<sup>28</sup> F. Bessiere, et. al. Assessment of QT intervals in case series of patients with

#### E. トシリツマブ (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な低減、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<sup>29</sup>。

[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（6<sup>th</sup> 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、トシリツマブ 1 回投与（400mg）が追加された。トシリツマブ投与後、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%（16/19）で有意に減少し、明ら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%）の患者はトシリツマブ投与後平均 13.5 日で退院し、残り 2 名も回復している<sup>30</sup>。

#### F. アナキンラ（組み換え IL-1 受容体阻害剤）

○COVID-19 のため、中等～高度の ARDS と炎症亢進状態（CRP ≥ 100 mg/L, フェリチン ≥ 900 mg の一方または両方）にあり、ICU 外で非侵襲的換気療法を受けており、標準療法

---

coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone in combination with azithromycin in an intensive care unit. JAMA Cardiology, May 1 (online), 2020.

<sup>29</sup> 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>.

<sup>30</sup> 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 COVID-19 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、SaO<sub>2</sub> ≤ 93%（室内気）、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 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。〕

としてヒドロキシクロロキン 200 mg×2/日の経口投与と（ロピナビル 400 mg+リトナビル 100 mg）×2/日の経口投与を受けていた 18 歳以上の患者を対象に、アンナキラの効果を調べた後ろ向きコホート研究では、3 月 17 日～3 月 27 日までの間に非侵襲的換気療法と標準療法に加えて高容量（5 mg×2/日の静注）のアナキンラ投与を受けた 29 人と、3 月 10 日～3 月 17 日までの間に非侵襲的換気療法と標準療法のみを受けた 16 人（標準療法群）を比較した。他に 7 人が非侵襲的換気療法と標準療法に加えて低用量（100 mg×2/日の皮下注）のアナキンナ投与を受けたが、CRP と臨床状態への僅かな効果のため、7 日間で中止された。21 日目に、高容量アナキンナ群では 72%（21/29）が CRP と呼吸状態の改善に至り、17%（5）が人工呼吸管理となり、10%（3）が死亡した。標準療法群では、50%（8/16）で呼吸状態が改善し、6%（1）が人工呼吸管理となり、44%（7）が死亡した。**21 日目の生存率は、高容量アナキンナ群では 72% で、標準療法群の 56% より有意に良好だった** ( $p=0.009$ )。人工呼吸管理に無い生存率は、高容量アナキンナ群では 72% で、標準療法群の 50% より良好な傾向だった ( $p=0.15$ )。菌血症は、高容量アナキンナ群は 14%（4/29）で、標準療法群は 13%（2/16）だった。アナキンナを中止しても炎症の再興は認められなかった<sup>31</sup>。

#### G. 日本での症例報告

○日本感染症学会のホームページ<sup>32</sup>では、シクレソニド（オルベスコ）、ファビピラビル、ロピナビル／リトナビルの効果に肯定的な報告が少なくない。

[日本感染症学会のホームページには、5 月 8 日現在、SARS-CoV-2 陽性無症状者を含む 78 報 331 例の症例報告がある。使用薬としては、確認出来る範囲で、ファビピラビル（64 例）、ロピナビル／リトナビル（50 例）、シクレソニド（41 例）、メチルプレドニゾロン（ソルメドロール）（18 例）、ヒドロキシクロロキン（13 例）、トリリズマブ（10 例）、タミフル（オセルタミビル）（9 例）の順で使用されている。3 月下旬までの報告ではロピナビル／リトナビルの使用が多く、3 月中旬からの報告でシクレソニド、4 月初旬からの報告でファビピラビルの使用が多くなっている。]

現在ファビピラビルは、日本・海外で臨床研究・治験が進行中。シクレソニドも日本で観察研究が進行中。]

#### H. 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

---

<sup>31</sup> G. Cavalli, et. al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol May 7 (online), 2020.

<sup>32</sup> <http://www.kansensho.or.jp/>

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<sup>33</sup>。

## (2) 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 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 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 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<sup>34</sup>。

○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 SaO<sub>2</sub> の上昇が認められた。リンパ球增加 ( $0.65 \times 10^9/L \rightarrow 0.76 \times 10^9/L$ )、CRP 減少 ( $55.98 \text{ mg/L} \rightarrow 18.13 \text{ mg/L}$ ) 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<sup>35</sup>。

[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<sup>36</sup>。

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

---

<sup>33</sup> 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.

<sup>34</sup> C. Shen, et. al. Treatment of 5 clinically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA, March 27 (online), 2020.

<sup>35</sup> K. Duan, et. al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. medRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>.

<sup>36</sup> Q.-L. Zeng, et. al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in COVID-19 patients. J Infect Dis, April 29 (online), 2020.

### III. 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<sup>37</sup>。

[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）<sup>38</sup>。

[SARS-CoV-2 は分娩に関して問題は報告されていない<sup>39</sup>（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<sup>40</sup>。

〔「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、

---

<sup>37</sup> D. F. Gudbjartsson, et. al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl J Med, April 14 (online), 2020.

<sup>38</sup> D. Sutton, et. al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med, April 13 (online), 2020.

<sup>39</sup> 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.）

<sup>40</sup> X. He, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med, April 15 (online), 2020.

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たのは 7 人（28%）だけだった<sup>41</sup>。

◎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<sup>42</sup>。

◎文献症例から、一時的感染者（infecters）と二次的感染者（infectees）の発症日が正確に確認できる 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<sup>43</sup>。

[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。こえらは、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<sup>44</sup>。

[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に、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クエンスし、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クエ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、国内から伝來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

---

<sup>41</sup> H. Y. Chu, et. al. Early detection of Covid-19 through a citywide pandemic surveillance platform. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

<sup>42</sup> 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.

<sup>43</sup> H. Nishimura, et. al. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. Int J Infect Dis, 93, 284-286, 2020.

<sup>44</sup> 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>

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<sup>45</sup>。

☆☆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に、メタゲノム・シークエ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ン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<sup>46</sup>。

#### IV. 免疫

(1) 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<sup>47</sup>。

<sup>45</sup> J. R. Fauver, et. al. Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 during the early epidemic in the United States. Cell, 181, 1-7, May 28, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.21>

<sup>46</sup> 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>

<sup>47</sup> 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

[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-CoV-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-CoV-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）の抗体価と相關した。**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 値と相關したが、リンパ球値とは逆相関していた**<sup>48</sup>。

[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 蛋白タンパク抗体は、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**

---

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048>

<sup>48</sup> 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>.

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%,  $p=0.011$ ）<sup>49</sup>。

[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關した ( $p=0.006$ )<sup>50</sup>。

◎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<sup>51</sup>。

☆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關したが、IgG の方が高い相關が認められた<sup>52</sup>。

<sup>49</sup> 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>

<sup>50</sup> J. Zhao, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis, March 28, 2020.

<sup>51</sup> 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)

<sup>52</sup> K. K.-W. To, et. al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva

◎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<sup>53</sup>。

◎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 (7/26)、IgG が先行する場合 (10/26) に分かれた。IgG も IgM と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<sup>54</sup>。

○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<sup>55</sup>。

## (2) 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

---

samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis, March 23 (online), 2020.

<sup>53</sup> 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.jimmuni.2020.04.023>

<sup>54</sup> Q.-X. Long, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nature Med, April 29 (online), 2020.

<sup>55</sup> 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.

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+）数が低下していく、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く、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+CD127low-）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 ( $p < 0.04$ )<sup>56</sup>。

◎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（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<sup>57</sup>。

[本論文は査読前の preprint である]

○25 例の COVIOD-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<sup>58</sup>。

[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<sup>59</sup>。

---

<sup>56</sup> 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>

<sup>57</sup> 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>

<sup>58</sup> 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>

<sup>59</sup> M. Zheng, et. al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19

### (3) 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 $\nu$ 、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り発現する遺伝子の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、持続的な血中ウイルスの量と、部分的には転写因子であるNF $\kappa$ Bによる炎症性反応の悪化と関連していた。また、TNF- $\alpha$ 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<sup>60</sup>。

[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ranscriptome・シークエ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常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<sup>61</sup>。

---

patients. Cell Mol Immunol, March 19, 2020.

<sup>60</sup> 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>

<sup>61</sup> Z. Zhou, et. al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. Cell Hosts Microbe, May 4 (online), 2020.

## V. 病態

### (1) 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<sup>62</sup>。

☆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%（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<sup>63</sup>。

◎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/ $\mu$ 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**

<sup>62</sup> W. Guan, et. al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med, February 28 (online), 2020.

<sup>63</sup> 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≥30/分、SaO<sub>2</sub>≤93%（室内気）、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><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。〕

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<sup>64</sup>。

◎中国国内の 24 例の死亡例と、世界 37 カ国 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、年齢とともに高くなつた。入院例の推定割合も年齢とともに上がり、80 歳以上で 18.4%（11.0-37.6）だった<sup>65</sup>。

◎武漢の COVID-19 の致命リスク（case fatality risk, 発症後に死亡する確率）は 1.4%（95%CI : 0.9-2.1%）と計算され、2020 年 2 月 29 日における生の致命リスク 2.9%（死者数 2196／症例数 48557）や近似値 11%（死亡数 2196／死亡数 2196+回復者数 17572）よりも実質的に低かった。30-59 歳の患者は、30 歳未満や 59 歳超の患者と比較して、発症後、0.6 倍（95%CI : 0.3-1.1）及び 5.1 倍（95%CI : 4.2-6.1）死亡し易かった。有症状の感染のリスクは、年齢とともに上昇した（30-60 歳では、4 %／歳）<sup>66</sup>。

## （2）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%）、恶心・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%）

<sup>64</sup> 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.

<sup>65</sup> R. Verity, et.al. Estimates of severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis, March 30 (online), 2020.

<sup>66</sup> J. T. Wu, et. al. Estimation clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. Nature Med, 26, 506-510, April 26, 2020.

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<sup>67</sup>。

☆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<sup>68</sup>。

☆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日の時点では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<sup>69</sup>。

---

<sup>67</sup> 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。]

<sup>68</sup> 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.

<sup>69</sup> 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.

### (3) 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<sup>70</sup>）。

[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<sup>71</sup>]】

☆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
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

<sup>70</sup> S. Bangalore, et. al. ST-segment elevation in patients with Covid-19—A case series. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

<sup>71</sup> R. M. Inciardi, et. al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, March 27, 2020.

心筋ヘモグロビン (中央値 µg/dL [IQR])	128 [68-305]	39[27-65]	p <0.01
高感度トロポニン I (中央値 µg/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<sup>72</sup>。

☆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。

<sup>72</sup> S. Shi, et. al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol, March 25, 2020.

		入院時	入院中	死亡前 ／退院前	
死者	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<sup>73</sup>。

○原因として COVID-19 感染が疑われる心筋炎の報告もある<sup>74</sup>。

[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<sup>75</sup>。

[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。]

---

<sup>73</sup> T. Gao, Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, March 27, 2020.

<sup>74</sup> D. Doyen, et. al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. Lancet, April 23 (online), 2020.

<sup>75</sup> Z. Varga, et. al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, April 17, 2020.

◎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<sup>76</sup>。

◎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)<sup>77</sup>。

☆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。ループス・アンチコアグulant 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ulant 陽性率は有意に高かった (p<0.001)<sup>78</sup>。

[ループス・アンチコアグulant 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ulant 検査では、aPTT が 30 秒以上であった 43 人 (8%) のうち、11 人 (26%，

---

<sup>76</sup> O. D. Filippo, et. al. Reduced rate of hospital admission for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med, April 28 (online), 2020.

<sup>77</sup> E. Baldi, et. al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.

<sup>78</sup> L. Bowles, et. al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. N Engl J Med, May 5 (online), 2020.

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繁に第 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。]

☆3月 23 日から 4月 4 日までに ICU に入院した COVID-19 確定例患者の中で、5人の患者に著しい循環動態の不安定が認められ、そのうち 4人に急性右室不全に基づく心停止が認められた。1例は喘息の既往のある BMI34 の 42 歳男性で、低酸素血症を伴う呼吸不全で人工呼吸のために ICU に入院した。臨床検査で注目すべきなのは、B タイプのナトリウム利尿ペプチド、トロポニン、D ダイマーが正常レベルだったことだった。血液凝固亢進の既往・家族歴もなく、静脈血栓予防にエノキサパリンの投与を受けていた。以前の外来での心エコーでは、両心室の大きさと機能は正常であった。ICU 入院後 8 日目に、この患者は急に低血圧となり急速に無脈性電気活動を伴う心停止へと至った。心肺蘇生、エピネフリンと血栓溶解剤の静注を受け、自発的な循環は回復した。心エコーでは、急性の右室拡張と収縮期の機能障害が認められ、続く CT で左肺動脈を閉塞する血栓塞栓が認められた。5人の患者は、急性の心性肺を起こしたため、著しい循環動態の不安定性が認められた。4人の患者で、無脈性電気活動を伴う心停止が起り、5月 1 日までに 3人が死亡した。1例では、心停止のない急性肺性心が起ったが、この患者の状態は、血栓溶解療法によって改善した。著しい循環動態の不安定性が認められた時点で、1人の患者は、非クエン酸系の抗凝固療法プロトコルにより、ヘパリンの静注による治療的な抗凝固療法を受けており、残りの患者は、予防的な抗凝固療法を受けていた<sup>79</sup>。

[急性肺血栓塞栓症は、このような患者の右室不全の最も考え得る原因であるが、これらの患者では、全症例で肺の血栓塞栓を明確に認めたわけではなかった。閉塞性ショックを起こす肺性心は、COVID-19 の危機的患者の鑑別診断に加えるべきである。]

☆COVID-19 患者の 4人に、急性四肢虚血が認められた。そのうち、2人は併存疾患があった（鎖骨下動脈のステントと心房細動）が、他の 2人は若くて活動的で、特に併存疾患は無かった。両患者とも、入院時に D ダイマーが 9000 ng/mL 以上で、予防的な低分子ヘパリンの投与を受けていた。一方は、人工呼吸を受けている 53 歳の男性で、急性大動脈血栓症のために両下肢の虚血を起こしていた。大腿部より緊急の血栓摘出術が行われ、足首のパルスは回復した。動脈の精査では、肉眼的な動脈硬化は認められなかったが、血栓摘出術の 2 時間後に血栓が再発し、術後 2 日目に死亡した。もう 1人は 37 歳の男性で、

---

<sup>79</sup> C. Creel-Bulos, et. al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med, May 6, 2020.

鼻カヌラの酸素投与を受けていたが、左上肢の急性虚血を起こした。超音波検査で上腕動脈の分岐部に血栓を認め、2日間の未分画ヘパリンの投与後、急性阻血は解消した<sup>80</sup>。

[若くて健康そうに見える患者でも、COVID-19 では血管系の合併症を起こす。]

☆☆12 例の COVID-19 確定例（年齢の中央値 73 歳[52-87]、男性 9 例、院内死 10 例）における剖検・死後 CT・組織病理・ウイルス解析の前向き研究では、冠血管性心臓疾患（50%）、喘息または慢性閉塞性肺疾患（25%）が最も多い併存症だった。剖検で、58%（5/12）に深部静脈血栓を認めたが、これらの患者では死亡前に静脈血栓塞栓症を疑われていなかった。肺塞栓が 4 人の患者死亡の直接原因だった。死後 CT では、両側の濃い浸潤影を伴う網様陰性が認められ、組織病理では、8 人の患者に組織形態学的なびまん性の肺胞傷害が認められた。全患者で、肺に SARS-CoV-2 RNA が高濃度で認められた。ウイルス血症は 10 人の患者のうち 6 人に認められ、12 人の患者のうち 5 人に肝臓、腎臓、心臓の高いウイルス RNA 力値を認めた<sup>81</sup>。

(4) アルデステロンーレニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係<sup>82</sup>

☆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、B ブロッカー、カルシウム・チャネル阻害剤、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<sup>83</sup>。

---

<sup>80</sup> P. Perini, et. al. Acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. Lancet, May 5, 2020.

<sup>81</sup> D. Wichmann, et. al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. Ann Internal Med, May6 (online), 2020.

<sup>82</sup> [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の懸念が示されたが、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.]

<sup>83</sup> 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])<sup>84</sup>。

[β ブロッカー、カルシウム・チャネル阻害剤、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<sup>85</sup>。

☆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州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關していた（補正後ハザード比 0.30 [95%信頼区間 0.12-0.70] ; p=0.01）<sup>86</sup>。

<sup>84</sup> G. Mancia, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

<sup>85</sup> 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.

<sup>86</sup> 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相關した因子

		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<sup>87</sup>。

[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]）<sup>88</sup>。

#### （5）神経学的症候

◎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、

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

<sup>87</sup> M. R. Mehra, et. al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med, May 1, (online) 2020.

<sup>88</sup> 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.

足首のクローヌス、両側のバビンスキーリー反射などの広範な皮質脊髄系兆候が 67% (39) に認められた。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<sup>89</sup>。

☆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<sup>90</sup>。

☆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<sup>91</sup>。

◎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。抗ガングリオシド抗体は検査した 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、

<sup>89</sup> J. Helms. et. al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.

<sup>90</sup> L. Mao, et. al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology, April 10 (online), 2002.

<sup>91</sup> 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.

12日目に認められた。所見は、3例ではギラン・バレーの軸索変異型に、2例は脱ミエリン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る、1例は退院して単独歩行が可能になった<sup>92</sup>。

[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。]

○2019年7月1日～2020年4月27日に、米国の856の病院において、脳の虚血性疾患の鑑別診断や治療法選択に用いる或る脳画像データベースを使用した23,157人の患者データを解析した研究では、2020年3月26日～4月8日のCOVID-19前期流行期14日間におけるデータベースの使用頻度は、2020年2月1日～2月29日の流行前の29日と比較し、39%減少した(1.18対0.72患者/日/病院)。この減少は全ての年齢、性、脳虚血の重症度にわたって生じていて、COVID-19のリスクの低いと考えられる非高齢層の脳虚血の評価数も減っていた。また、ほとんどの州で、病院規模にかかわらず生じていて、COVID-19の地域的罹患数が主たる原因とは考えられなかった<sup>93</sup>。

#### (6) 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<sup>94</sup>。

<sup>92</sup> G. Toscano, et. al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

<sup>93</sup> A. P. Kansagra, et. al. Collateral effect of COVID-19 on stroke evaluation in the United States. N Engl J Med, May 8 (online), 2020.

<sup>94</sup> L. Chen, et. al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan,

◎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/ $\mu$ 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<sup>95</sup>。

◎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、白血球增多・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<sup>96</sup>。

☆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つたが、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つた<sup>97</sup>。

[SARS-CoV-2 が胎盤を超えるか否かは不明]

◎3 回目の妊娠の 35 歳の妊婦が、妊娠 22 週で COVID-19 の症状の悪化のため、妊娠中絶を選択し、手術が行われた。RT-PCR 検査では胎盤と臍帯は SARS-CoV-2 陽性で、胎児の心臓と肺の組織は陰性だった。手術後の患者の検体では、口腔と鼻腔の検体は陰性だったが、唾液と尿の検体は陽性だった。患者の SARS-CoV-2 に対する IgG (抗体価 1:25,600) と IgM

---

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]

<sup>95</sup> H. Chen, et. al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet, February 12, 2020.

<sup>96</sup> 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.

<sup>97</sup> D. Baud, et. al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. JAMA, April 30 (online), 2020.

抗体（抗体価:1,600）のレベルは高かった。胎盤の組織学的検査では、びまん性の絨毛近傍のフィブリン（perivillous fibrin）とマクロファージとTリンパ球の炎症性浸潤を認めた、母親の血管には、脱落膜の血管障害（decidual vasculopathy）を認めなかった。胎児の臓器は、肉眼的にも顕微的にも特に所見は無かった。SARS-CoV-2 Spikeタンパクの免疫組織化学とSARS-CoV-2 RNAのin situハイリダイゼーションにより、SARS-CoV-2の主たる局在は胎盤の合胞体性栄養膜細胞（syncytiotrophoblast）であると認められた。電顕では、浸漬固定（immersion-fixed）された胎盤組織は胎盤の微細構造は比較的良く保たれていた。臍帯に近接する胎盤の領域では胎盤細胞の細胞質内に、SARS-CoV-2と同サイズのウイルス粒子が確認された<sup>98</sup>。

#### （7）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**<sup>99</sup>。

☆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 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<sup>100</sup>。

◎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

---

<sup>98</sup> H. Hosier, et. al. First case of placental infection with SARS-CoV-2. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20083907>

<sup>99</sup> X. Lu, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med, March 18 (online), 2020.

<sup>100</sup> Y. Dong, et. al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics, 145(6), June 2020:e20200702.

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<sup>101</sup>。

◎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SaO<sub>2</sub><95%で、全員が画像上で肺陰影があった。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<sup>102</sup>。

◎4月半ばの10日間の間に、全例の無い8人の過剰炎症性ショックの小児患者のクラスターに気付いた。非典型的な川崎病（川崎病ショック症候群）または毒素性ショック症候群（典型的には、週に1、2人の患者）に似ていた。全患児は、それまで元気で健康だった。6人がアフロ・カリブ系で、5人が男性だった。1人以外は、75センタイル以上の体重だった。4人の患児はCOVID-19の家族内感染に暴露されていることが分かっていた。患児の臨床症状は似ていて、緩むことの無い発熱（38-40°C）、様々な発疹、結膜炎、末梢の浮腫、全体的な四肢の痛み、強い消化器症状だった。全患児が血管麻痺性のウォーム・ショックを起こし、輸液による蘇生に反応し難く、循環動態を支えるためにノルアドレナリンやミルリノンの投与を要した。多くの患児は目立った呼吸器症状は無かったが、7人の患児は循環動態の安定のために人工呼吸を要した。他の注目すべき所見としては、少量の胸水、心嚢液貯留、腹水などで、びまん性の炎症が示唆された。臨床検査では、CRP、プロカルシトニン、フェリチン、中性脂肪、Dダイマー等の上昇等の感染・炎症の所見が認められたが、1児でアデノウイルスとエンテロウイルスが同定されただけだった。心電図は非特異的だったが、心エコーではエコー・ブライトな冠血管を認め、1児では大きな冠動脈瘤となった。1児は難治性ショックとなり、ECMOを装着したが、大きな脳血管の梗塞のために死亡した。全患児は最初の24時間に免疫グロブリンの静注と抗生物質が投与され、続いて6人の患児でアスピリンが投与された。退院後、死亡児を含む2児からSARS-CoV-2が陽性に出た<sup>103</sup>。

[より多くの患児がCOVID-19であった可能性が示唆されている。]

<sup>101</sup> M. Wei, et. al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA, 323, 1313-1314, April 7, 2020.

<sup>102</sup> N. Parri, et. al. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

<sup>103</sup> S. Riphagen, et. al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet, May 6 (online) 2020.

○ 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<sup>104</sup>。

○ 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**<sup>105</sup>。

○ 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徵候があったが、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<sup>106</sup>。

○ 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つ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<sup>107</sup>。

○ 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

---

<sup>104</sup> A. C. Munoz, et.al. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. N Engl J Med, April 22 (online), 2020.

<sup>105</sup> R. Castagnoli, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. JAMA April 22 (online), 2020.

<sup>106</sup> N. Nathan, et. al. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet, April 27, 2020.

<sup>107</sup> A. Tagarro, et. al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatrics, April 8 (online), 2020.

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<sup>108</sup>。

#### (8) 重症度・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）に基盤疾患が認められた（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 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 以上と有意に相關していた。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、死者では死亡まで続いた<sup>109</sup>。

◎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、TNTa）上昇が、有意に認められた<sup>110</sup>。

◎武漢の病院のCOVID-19患者183人の死亡率は11.5%で、死者は、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<sup>111</sup>。

◎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（ $>0.04\text{ pg/mL}$ ,  $p=0.02$ ）、白血球增多（ $>10 \times 10^9/\text{L}$ ,  $p<0.001$ ）、好中球增多（ $>75 \times 10^9/\text{L}$ ,  $p<0.001$ ）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関連し（ $p<0.001$ ）、それは生存率の解析でも確認された<sup>112</sup>。

---

<sup>108</sup> H. Zeng, Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia, JAMA, March 26 (online), 2020.

<sup>109</sup> F. Zhou, et. al. Clinical Course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet, 395, 1054-1062, March 28, 2020.

<sup>110</sup> C. Huang, et. al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395, 497-506, February 15, 2020.

<sup>111</sup> 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.

<sup>112</sup> L. Hu, et. al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19

◎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、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](#) <sup>113</sup>。

[これに対し、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く、また、無症状の陽性者のウイルスの濃度も同等であったとして、無症状陽性者の感染性を示唆している研究もある <sup>114</sup>]。

☆湖北州での7337人のCOVID-19確定患者を対象とした多施設後ろ向きコホート研究では、952人が事前に2型糖尿病に罹患していた。2型糖尿病を合併症していた患者は、糖尿病の無い患者に比較して、より多くの医療上の介入を必要とし、死亡率が有意に高く(7.8%対2.7%，補正ハザード比1.49 [95%CI:1.13-1.96]，p=0.005)、多様な臓器障害がより多く認められた。また、[血糖コントロールが良い糖尿病患者\(血糖値変動3.9-10.0 nmol/L\)](#)は、[悪い患者\(血糖値の上限>10 nmol/L\)](#)に比べ、著しく低い在院死亡率であった(1.1%対11.0%、補正ハザード比0.14 [95%CI:0.03-0.60]，P=0.008) <sup>115</sup>。

◎国内症例28例の検討では、下痢、リンパ球数1000/ $\mu$ 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 <sup>116</sup>。

#### (9) 嗅覚・味覚

☆☆軽症のPCR検査陽性COVOD-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

---

hospitalized patients in Wuhan, China. Clin Infect Dis, May 3, 2020.

<sup>113</sup> Y. Lui, et. al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infec Dis, March 19 (online), 2020.

<sup>114</sup> L. Zou, et. al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med, 382;12, March 19, 2020.

<sup>115</sup> L. Zhu, et. al. Association of blood glucose control and outcome in patients with COVID-19 and pre-existing Type 2 diabetes. Cell Metabolism 31, June 2, 2020.

<sup>116</sup> 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)

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）、他症状と同時が 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%）<sup>117</sup>。

[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]， $p=1.90\times10^{-59}$ ）。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<sup>118</sup>。

#### （10）眼症状

◎中国の COVID-19 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<sup>119</sup>。

○30 歳男性の COVID-19 確定患者で、発症後 13 日目に両側の急性滲胞性結膜炎を認め、

<sup>117</sup> G. Spinato, et. al. Alternations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV infection. JAMA, April 22 (online), 2020.

<sup>118</sup> 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>

<sup>119</sup> 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.

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<sup>120</sup>。

### (11) CT 画像

☆武漢の 81 人の患者の CT スキャン画像（第 1 群：発送前の 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))<sup>121</sup>。

◎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。中国での 1 回の後向き研究と 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, 5-15 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) のと同等だった。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、年長医と同等となった。さらに、AI を用いて肺の陰影と相関する臨床指標を同定し、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影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 ( $p < 0.001$ )<sup>122</sup>。

○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、

---

<sup>120</sup> L. Chen, et. al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br J Ophthalmol, April 7 (online), 2020.

<sup>121</sup> 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.

<sup>122</sup> 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>

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つたが、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、同様の所見があつた。典型的な COVID-19 の CT 所見に加ええて、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つて、ガス交換が障害された領域に向かって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<sup>123</sup>。

[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 例も無かつた。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、肺血栓で報告してきたものでは無く、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つた。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。]

## (12) その他

◎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、保守的に見積もつても、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<sup>124</sup>。

◎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%)、

<sup>123</sup> M. Lang, et. al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. Lancet Infect Dis, April 30(online), 2020.

<sup>124</sup> 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.

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<sup>125</sup>。

○SARS-CoV-2 とインフルエンザの合併感染した 4 例 (53 歳～81 歳) では、臨床経過は、COVID-19 の一般的な経過と特に変わった点は認められていない<sup>126</sup>。

☆☆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、高年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/m<sup>2</sup> で、26 未満は 25% だけで、25% は 34.7 を超えていた<sup>127</sup>。

○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ヌ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の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])、メトトレキセート (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、入院群で多かった。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 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<sup>128</sup>。

[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。]

---

<sup>125</sup> D. Kim, et. al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. JAMA April 15 (online), 2020.

<sup>126</sup> E. Cuadrrado-Payán, SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. Lancet, May 5 (online), 2020.

<sup>127</sup> D. A. Kass, Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. Lancet, April 30 (online), 2020.

<sup>128</sup> R. Haberman, et. al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory disease – Case series from New York. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.

☆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、有意な違いは無かった<sup>129</sup>。

[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。]

## VII. 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<sup>130</sup>。

☆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<sup>131</sup>。

◎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）、

---

<sup>129</sup> 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>

<sup>130</sup> M. Zhan, et. al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.

<sup>131</sup> J Lai, et. al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA, March 23, 2020.

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、喉の痛みが無かった。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）になっていた。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<sup>132</sup>。

☆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<sup>133</sup>。

[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。]

◎ロンドンの無症状の医療従事者を対象としたスクリーニング検査で、400人の参加者から経時に5回鼻腔検体を採取してSARS-CoV-2のPCR検査を行ったところ、陽性率は、3月23日からの連続する5週間で、1週目7.1%（28/396 [95%CI: 4.9-10.0]），2週目4.9%（14/284 [95%CI: 3.0-8.1]），3週目1.5%（4/263 [95%CI: 0.6-3.8]），4週目1.5%（4/267 [95%CI: 0.6-3.8]），5週目1.1%（3/269 [95%CI: 0.4-3.2]）だった。7人が2回連続陽性、1人が3回連続陽性だった。44人の陽性医療従事者のうち、12人（27%）は、陽性となった検体採取の前後の週は無症状だった。医療従事者における4週間に6分の1に減少する感染率の低下は、ロンドンの一般市民の感染率と重なっており、無症状の医療従事者へのCOVID-19への感染は、院内感染より、市中感染状況を反映していると考えられた<sup>134</sup>。

---

<sup>132</sup> 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.

<sup>133</sup> E. Hunter, et. al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. *Lancet*, April 22, 2020.

<sup>134</sup> T. A. Treibel, et. al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. *Lancet*, May 7 (online), 2020.

## VII. 数理疫学・介入効果検証

☆☆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、冬季の再興が起こると予測された。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、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つたとしても、感染再興の可能性は 2024 年まであるため、SARS-CoV-2 の surveillance は続ける必要がある<sup>135</sup>。

[基本再生産数は 2-2.5、ウイルスの感染力は social distancing により 60%、夏期に 40% 減少するものと仮定。

論文の推計では、米国で救命救急を必要とする症例について、病院が現在収容可能な数を下回る数のまま維持した状態で、集団免疫を獲得するためには、2020 年 5 月中旬まで現在の社会的距離政策を実施した上、8 月・10 月下旬～年末、2021 年 2 月～4 月、6 月及び 2022 年以降の同時期に social distancing を繰り返し実施する必要がある。救急救命用の病床の数を 2 倍に増やしながら、他の仮定をそのまま維持すると、はるかに良い見通しが見られ、2021 年半ばまでに、1 ヶ月又は 2 ヶ月間隔で 3 回、2021 年末の 1 ヶ月間 social distancing を実施した場合、2022 年 7 月までに集団免疫を獲得できる。

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つ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つた場合、強度の感染を引き起す。]

☆中国の COVIOD-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<sup>136</sup>。

<sup>135</sup> S. M. Kissler, et. al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science, April 14, 2020.

<sup>136</sup> R. Li, et. al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination

[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たなかった**<sup>137</sup>。

☆☆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 の湖北州外の地域の死亡率は 0.98% (95%CI:0.82-1.16) で、湖北州の 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數関数的に増加させると考えられた**<sup>138</sup>。

☆深センの 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 : 1.49-26.83] ; 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 (95CI : 0.3-0.5) で、平均の発症間隔 (serial interval) は 6.3 日 (95CI : 5.2-7.6) だった<sup>139</sup>。

◎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

---

of novel coronavirus (SDARS-CoV-2). Science, March 16, 2020.

<sup>137</sup> M. Chinazzi, et. al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Science, March 6, 2020.

<sup>138</sup> 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.

<sup>139</sup> 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.

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<sup>140</sup>。

☆武漢と上海の流行前後の人々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<sup>141</sup>。

◎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。このモデルは、致死率と感染の拡がりの誤解を説明するのにも役立つ。イタリアの現実のデータと対比し、介入策実施の可能なシナリオをモデル化したところ、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<sup>142</sup>。

○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COVOD-19の到達を2.91日

---

<sup>140</sup> A. Pan, et. al. Association of public health interventions with epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. JAMA, April 10 (online), 2020.

<sup>141</sup> J. Zhang, et. al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. Science, April 29 (first release), 2020.

<sup>142</sup> G. Giordano, et. al. Modelling of the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. Nature Med, April 22 (online), 2020.

(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、症例数の減少と相關していた。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<sup>143</sup>。

◎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<sup>144</sup>。

○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<sup>145</sup>。

☆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-

---

<sup>143</sup> 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.

<sup>144</sup> 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.

<sup>145</sup> 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.

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<sup>146</sup>。

[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、武漢を経由して、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產生した<sup>147</sup>。

☆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%は湖北州)、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**(例えは平均で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

---

<sup>146</sup> A. Wilder-Smith, et. al. Institutional, not home-based, isolation could contain the COVID-19 outbreak. Lancet, April 29 (online), 2020.

<sup>147</sup> 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>

られた<sup>148</sup>。

☆ビッグデータ研究と疫学の専門家を呼び集めて 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、陽性の頻度が高くなつた。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つた。

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<sup>149</sup>。

○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<sup>150</sup>。

[本論文は査読前の preprint である。]

---

<sup>148</sup> S. Lai, et. al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. Nature, May 4, 2020.

<sup>149</sup> D. A. Drew, et. al. Rapid implementation of mobile technology for real-time epidemiology of COVID-19. Science, My 5 (first release), 2020.

<sup>150</sup> 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>

☆☆抗体検査を活用して回復者を同定し、地域拠点として配備し、感染者と感受性のある人の人的接触を回復者を通じて代替し、安全な人的接触を維持していくという、「シールド免疫」を人口規模で展開する疫学的介入モデルの研究では、「シールド免疫」は、現行の流行の全体的な負担を低減させ、その長さを実質的に減らし、social distancing と相乗的に機能することが出来ると推計された。「シールド免疫」は、感染の可能性を下げながら、必須の物流やサービスを機能させるために必要な人的接触を維持することを目的とする。抗体検査は、良く知られた感染率を見積もる役割とともに、介入戦略にも、将来的な血漿に基づく治療の開発にも、重要である<sup>151</sup>。

○COVID-19 の SARS-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<sup>152</sup>。

[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<sup>153</sup>。

	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
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

<sup>151</sup> J. S. Weitz, et. al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread. Nature Med, May 7 (online), 2020.

<sup>152</sup> 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。〕

<sup>153</sup> R. K. Wadhera, Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York City boroughs. JAMA April 29 (online), 2020.

学士以上の学歴 (%)	<b>20.7</b>	38.9	<b>61.4</b>	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	<b>634</b>	404	<b>331</b>	568	373
死亡者数／10万人 (PCR 確定例)	<b>224</b> (173)	181 (132)	<b>122</b> (91)	200 (154)	143 (117)

○3月1日から4月16日までのワシントン州の127の診療所からの17232人の外来患者の検体と、シアトル地区の3つの救急部(EDs)からの1932人の検体のSARS-CoV-2陽性率を解析した研究では、ワシントン州の外来患者の陽性率は8.4%、シアトル地区の外来患者では8.2%、シアトル地区のEDs救急部では14.4%だった。陽性率は、男性で女性よりも高く(ワシントン州とシアトル地区の外来患者でp<0.01、シアトル地区のEDsでp=0.13)、シアトル地区のEDsでは、シアトル地区の外来患者より高かった(p<0.01)。陽性率の推移を数理モデル化すると、ワシントン州の外来患者とシアトル地区の外来患者の陽性率は、3月28-29日をピークにその後両者とも減少していた。シアトル地区のEDsでの軌跡もピークまで同様の時間で、その後の減少はより緩やかだった。ピーク時の陽性率は、外来患者で17.6%、EDsで14.3%で、解析期間の終了時に、それぞれ3.8%、9.8%だった<sup>154</sup>。

[検体の採取数は分析期間中大きくは変わっておらず、早期の積極的な物理的distancingがCOVID-19の流行に影響したと考えられる。]

---

<sup>154</sup> A. K. Randhawa, Changes in SARS-CoV-2 positive rate in outpatients in Seale and Washington State, March 1-April 16. JAMA May 8 (online), 2020.

## [ 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、作成者の主觀に基づき決定した。

★★★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

### I. ウィルスの生態

★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 ウィルス様コロナウイルスのグループに最も近かった<sup>155</sup>。

★★★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、アンギ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<sup>156</sup>。

★★★咽頭部からのウィルス排出は、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）。[ウィルスは、喉と肺の検体からは分離されたが、](#)

<sup>155</sup> 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)

<sup>156</sup> 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。]

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<sup>157</sup>。

[被験者は、全て軽症の患者。ウイルスの分離には検体中に 10<sup>6</sup> 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 のナノポール・シークエンスでは、転写産物は、無数の非連續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產生していた。ナノポール直接 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<sup>158</sup>。

○中国南部の密輸市場におけるマレーザンコウ (Malayan pangolin) から、SARS-CoV-2 の関連ウイルスの 2 つのサブ系統に属するセンザンコウ関連ウイルスがメタ・シークエンスによって同定され、そのうちの 1 つは、SARS-CoV-2 の受容体結合領域と強い類似性を示していた<sup>159</sup>。

[マレーゼンザンコウは、新型コロナウイルスの宿主の可能性があり、人畜共通感染症を予防するために生鮮市場から除去されるべきであると指摘している。]

Tommy Tsan-Yuk Lam1

★マレーゼンザンコウから分離された或るコロナウイルス (Pangolin-CoV) では、SARS-CoV-2 の E, M, N, S 遺伝子と、それぞれ 100%, 98.6%, 97.8%, 90.7% のアミノ酸の同一性を認めた。特に、Pangolin-CoV の S タンパクの受容体結合領域は事実上 SARS-CoV-2 同一で、一つの重要でないアミノ酸が異なるだけだった。ゲノムの比較分析では SARS-CoV-2 は、Pangolin-CoV 様のウイルスと、コウモリの RaTG13 様のウイルスの組み換えから由

<sup>157</sup> R. Wölfel, et. al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature, 1 April (online), 2020.

<sup>158</sup> D. Kim, et. al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. Cell, 181, May 14, 2020.

<sup>159</sup> T. T.-Y. Lam, et. al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature, March 26, 2020.

來したと考えられた。Pangolin-CoV は、分析した 25 のマレーセンザンコウのうち、17 匹から検出された。感染したセンザンコウでは症状と組織学的な変化を認め、Pangolin-CoV に対する抗体は、SARS-CoV-2 の S タンパクに対しても反応した<sup>160</sup>。

[SARS-CoV-2 と極めて類似したコロナウイルスの分離は、頻繁に商いされるセンザンコウが SARS-CoV-2 の中間宿主として働く可能性を示唆しており、野生動物の交易が効果的に抑制されない限り、公衆衛生に対する将来の脅威を意味する。]

◎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値で認めた。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<sup>161</sup>。

○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<sup>162</sup>。

○ヒト ACE2 レセプターを発現させたトランスジェニック・マウスに SARS-CoV-2 を感染させた研究では、体重減少と肺でのウイルスの増殖が認められた。典型的な組織病理は著明なマクロファージとリンパ球の肺胞間質への浸潤を伴う間質性肺炎と、肺胞腔内への單球の蓄積だった。ウイルス抗原は、気管支上皮細胞、マクロファージ、肺胞上皮に認められた。これらの現象は、SARS-CoV-2 が感染した野生のマウスでは認められなかった<sup>163</sup>。

## II. Spike タンパクと ACE2

<sup>160</sup> K. Xiao, et. al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature, May 7 (online), 2020.

<sup>161</sup> M. M. Lamers, et.al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science, May 1 (first release), 2020.

<sup>162</sup> 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>

<sup>163</sup> L. Bao, The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. Nature, May 7 (online), 2020.

★★★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<sup>164</sup>。

[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、東大のナファモスタット（フサン）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 Spike タンパクと同様の結合性（1.2 nM 対 5.0 nM）を持つ。SARS-CoV-2 の Spike 糖タンパクは、S1/S2 サブユニットの間に4つのアミノ酸残基（Pro681、Arg682、Arg683、Ala684）が入ることによるフーリン（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<sup>165</sup>。

★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<sup>166</sup>。

---

<sup>164</sup> 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。]

<sup>165</sup> 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]

<sup>166</sup> 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 境界部のフー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、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、これらの間に、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

★ACE2-B<sup>0</sup>AT1 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<sup>167</sup>。

[B<sup>0</sup>AT1 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、B<sup>0</sup>AT1 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 B<sup>0</sup>AT1 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<sup>168</sup>。

★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<sup>169</sup>。

---

いる。]

<sup>167</sup> R. Yan, et. al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367, 1444-1448, 2020.

[SARS-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。]

<sup>168</sup> 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.

<sup>169</sup> 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 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。]

★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<sup>170</sup>。

★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<sup>171</sup>。

★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<sup>172</sup>。

[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

---

<sup>170</sup> 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。]

<sup>171</sup> 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。]

<sup>172</sup> Y. Watanabe, et. al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science*, May 4, 2020.

シークオンをコードしており、タンパクの畳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探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。]

★健常人の様々な組織の単一細胞 RNA シークエンス (scRNA-seq) データについて SARS-CoV-2 ウィルスの細胞侵入に関連した遺伝子の発現を検討したところ、ACE2 は全体的に低発現で、呼吸器、角膜、食道、回腸、大腸、肝臓、胆嚢、心臓、腎臓、精巣に発現を認めた。TMPRESS2 はより広い組織で高発現していて、ACE2 がウィルス侵入の律速因子と考えられた。両遺伝子は、呼吸器系統、角膜、食道、回腸、大腸、胆嚢、総胆管で発現していた。ACE2 は肺実質の肺胞II型上皮と呼吸器の多様な上皮細胞で発現していた。特に杯細胞と絨毛細胞で最も高い発現が認められた。各種のウイルスに関して、ウイルスの受容体や侵入関連の遺伝子とウイルスの感染性を検討したところ、遺伝子発現と基本再生産数は相関していた。ACE2 関連遺伝子の検討では、内因性の免疫や抗ウイルス免疫等の多数の免疫関連の遺伝子が過剰発現しており、鼻の杯細胞や絨毛細胞で顕著であった<sup>173</sup>。

[鼻の細胞はウイルスに対する感受性を減少させるように、これらの免疫関連遺伝子を発現させるよう条件付けられていると考え得る。]

★★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 $\alpha$ 2 と INF $\gamma$  (特に INF $\alpha$ 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

---

<sup>173</sup> W. Sungnak, et. al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nature Med, 26, 681-687, May 2020.

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<sup>174</sup>。

### III. 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、新たに同定された β 螺旋領域を持っている<sup>175</sup>。

[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、レムデシビルの主要標的である。]

◎上海の研究者らは、COVID19 ウィルスの複製・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プセレンが良好な効果を示した<sup>176</sup>。

◎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<sup>177</sup>。

◎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<sup>178</sup>。

---

<sup>174</sup> 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。]

<sup>175</sup> Y. Gao, et. al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science, April 10 (first release), 2020.

<sup>176</sup> Z. Jin, et. al. Structure of M pro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. Nature, April 9 (online), 2020.

<sup>177</sup> 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.

<sup>178</sup> W. Dai, et. al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the

## IV. 医薬品開発

### (1) 治療薬

★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單一ドメインの抗体 (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-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 ACE 2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<sup>179</sup>](#)。

★臨床グレードの組み替え型水溶性 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オルガノイドへの感染を阻止した<sup>180</sup>。  
[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 のシークエンスと肺胞上皮中の活きたインフルエンザ A ウィルスの RNA を効果的に劣化させる方法を考

---

SARS-CoV-2 main protease. Science, April 22 (first release), 2020.

<sup>179</sup> 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つた。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。]

<sup>180</sup> 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](https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf)

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 ウィ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、全コロナウィルスの 90%以上を標的にすることが出来た<sup>181</sup>。

○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<sup>182</sup>。

○RNA アナログである β-D-N<sup>4</sup>-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-N<sup>4</sup>-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、致死的変異の機序が支持された<sup>183</sup>。

[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 μM 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

---

<sup>181</sup> 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>

<sup>182</sup> 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>

<sup>183</sup> 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>

μM で、臨床上で到達している濃度だった<sup>184</sup>。

○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<sup>185</sup>。

[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で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<sup>186</sup>。

○オランダの研究者らは、SARS-CoV-2 (及び SARS-CoV) の培養細胞への感染を中和するヒト型モノクローナル抗体 (47D11) を作製した。この抗体は、SARS-CoV-2 S1B の ACE2 への結合を阻害せず、受容体との結合 interface に干渉するのとは違った機序で中和活性を発揮するものと考えられた<sup>187</sup>。

[SARS-CoV-2 S1B 受容体結合ドメイン (アミノ酸残基 338-506) は、コア・ドメインと受容体結合サブドメイン (アミノ酸残基 438-498) から成っていて、サブドメインが螺旋状に出て受容体に直接作用する。多くの中和抗体は、この受容体結合サブドメインを標的にするが、コア・ドメインに比べて、このサブドメインの SARS-CoV と SARS-CoV-2 のアミノ酸の

---

<sup>184</sup> M. Wang, et. al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res, February 4 (online), 2020.

<sup>185</sup> 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。]

<sup>186</sup> 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.

<sup>187</sup> Chunyan W. et. al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. Nature Commun, May 4 (online), 2020.

[ヒト型の重鎖と軽鎖を持つキメラ免疫グロブリンを產生するトランスジェニック・マウスを SARS-CoV の S タンパクで免疫して出来たハイブリドーマの上澄から、SARS-CoV と SARS-CoV-2 の疑似ウイルスへの中和活性を持つ 47D11 を選び、その後、ヒト型の重鎖と軽鎖をヒト型の基盤に挿入する組み替えクローニングを行い、ヒト型に再転換している。]

同一性は実質的に低い（86.3%対46.7%）。SARS-CoVとSARS-CoV-2に交差活性を持つ47D11は、より保存的なSARS-CoV-2 S1B受容体結合ドメインのコア・ドメインを標的にしていると考えられる。】

## （2）ワクチン

○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、ヒト以外の靈長類で誘導するSARS-CoV-2の不活性化ワクチンを探索的に開発した。產生された抗体は、10の代表的なSARS-CoV-2の系統を中和できた。 $3\mu\text{g}$ と $6\mu\text{g}$ 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<sup>188</sup>。

○北京の研究者らは、9ヶ月のBALB/cマウスのin vivoでの選択により、マウスに順応したSARS-CoV-2 at passage 6 (MACSp6)というSARS-CoV-2の系統を樹立した。MACSp6は、月齢を問わず、野生のBALB/cマウスに効率的に感染し、中等度の肺炎と炎症反応を起した。高い感染性は受容体結合領域の鍵となるアミノ酸残基(N501Y)の代替のためと考えられた。この動物モデルを用いて、或るSARS-CoV-2受容体結合領域サブユニットのワクチンのin vivoの効果を評価したところ、高い中和抗体の產生能を示し、MACSp6に対する完全な防御が示された<sup>189</sup>。

【この動物モデルは、SARS-CoV-2ワクチンのin vivo防御効果を評価するために簡易で有効である。】

## V. 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

---

<sup>188</sup> Q. Gao, et. al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science, May 6 (first release), 2020.

<sup>189</sup> H. Gu, et. al. Rapid adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice: Novel mouse model for vaccine efficacy. bioRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.05.02.073411>

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<sup>190</sup>。

◎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<sup>191</sup>。

[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。]

## VII. その他

★スイスの研究者らは、コロナウイルス、ラビウイルス、パラミクソウイルス等を含む広範囲の RNA ウィ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。ウィルスのサブゲノム断片を、ウィルスの分離物、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。ウィ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<sup>192</sup>。

---

<sup>190</sup> 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>

<sup>191</sup> X. Wang, et. al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol, April 7 (online), 2020.

<sup>192</sup> T. T. N. Thao, et. al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature, May 4 (online), 2020.