

Significant Scientific Evidences about COVID-19

[2020年6月10日版]

[1] 臨床的・疫学的意義において重要な情報	3
I. 予防、検査等	3
(1) ウイルスの安定性・所在, 感染予防	3
(2) PCR 検査	6
(3) 検体・他の検査法	8
(4) 家庭動物	12
II. 治療	13
(1) 治療薬	13
(2) 血清療法	25
(3) ワクチン	27
III. 感染状況等	28
(1) 感染状況, ウイルス検査	28
(2) 抗体スクリーニング検査	34
IV. 免疫	35
(1) 抗体陽性化 seroconversion の時期, 中和活性, 抗体と予後との関連	35
(2) 細胞性免疫	40
(3) サイトカイン	43
V. 病態	44
(1) 臨床像：中国	44
(2) 臨床像：米国・欧州	46
(3) 循環器障害	50
(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	57
(5) 神経学的症候	60
(6) 腎障害	62
(7) 妊婦	63
(8) 小児	66
(9) 重症度・予後因子	72
(10) 消化器症状	75

(11) 嗅覚・味覚.....	77
(12) 眼症状.....	78
(13) 皮膚症状.....	79
(14) 精神症状.....	79
(15) CT 画像.....	81
(16) がん患者.....	83
(17) 臓器移植.....	86
(18) その他.....	88
VI. 医療従事者.....	94
VII. 数理疫学・介入効果検証.....	97
(1) 今後の流行の予測.....	97
(2) 介入効果の検証, 感染状況の解明.....	99
(3) 流行予測のモデリング.....	102
(4) 感染者探索システム.....	105
(5) その他.....	106
[2] 研究的意義において重要な情報.....	110
I. ウイルスの生態.....	110
II. Spike タンパクと ACE2.....	114
III. 他のタンパク.....	118
IV. 医薬品開発.....	120
(1) 抗体医薬.....	120
(2) 新医薬品.....	122
(3) 既存薬.....	124
(4) ワクチン.....	125
V. 免疫応答.....	127
VI. 動物モデル.....	128
VII. その他.....	130

[] 内は作成者の私的なコメントです。論文内の議論をまとめた部分もあります。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ました。

☆☆☆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

◎とても参考になる情報

○参考になる情報

I. 予防、検査等

(1) ウイルスの安定性・所在, 感染予防

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

[いわゆる「空気感染」を、否定すべきでない。]

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

☆☆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

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

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

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

○感染患者 3 人の隔離室環境中からのウイルス RNA 検出を調査した研究では、部屋の清掃前に検体採取を行った患者の場合のみ、居室のテーブル・椅子・床・窓・流し・ライトのスイッチや、トイレの便器、流し等からウイルス RNA が検出された。空気中からは検出されなかったが、換気扇から検出されており、ウイルスを含んだ空気中の粒子の存在を示している⁴。

☆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**⁵。

[布マスクでも、**Spreader** にならない目的に役立つ。]

◎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（ $P=0.09$ ）⁶。

☆☆**physical distancing**, マスク, 眼の防御が, SARS-CoV-2 と COVID-19 の人から人への感染を防ぐかに関する、6 大陸の 16 カ国から集めた 172 の観察研究（臨床・非臨床の両方の場面についてで、無作為比較試験は無く、44 の相対的な比較研究を含む；対象者数は 25697 人）のレビューでは、**1 メートル以上の physical distancing は、1 メートル以下よりもウイルス感染が低く**（対象者数 10736 人, プール補正オッズ比 [aOR] 0.18 [95%CI : 0.09-0.38]；リスク差異 [RD] -10.2% [95%CI : -11.5—7.5]；**中等度の確か**

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

⁴ 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.

⁵ P. Anfinrud, et. al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. New Engl J Med, April 15 (online), 2020.

⁶ N. H. L. Leung, et. al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nature Med, April 3 (online), 2020.

らしさ]), 距離が長い方が感染防御が増した (比較リスクの変化 2.02/m ; $p_{\text{interaction}}=0.041$; 中等度の確からしさ)。マスクは、感染のリスクを大きく下げることができた (対象者 2647 人, aOR 0.15 [0.07-0.34], RD -14.3% [-15.9--10.7] ; 低い確からしさ)。N95 マスクや同等品は、使い捨てマスクや同等品 (再使用可能な 12-16 層の綿マスク) と比較して感染リスクの大きな低下に強く関連していた ($p_{\text{interaction}}=0.090$; 後方の確率 >95%, 低い確からしさ)。眼の防御は、同様に低い感染と関連していた (対象者 3713 人, aOR 0.22 [0.12-0.39], RD -10.6 [-12.5--7.7] ; 低い確からしさ)。補正無しの研究でも、サブグループ解析や感受性解析でも同様の所見だった⁷。

◎N95 マスクの再使用と延長使用における装着試験の研究では、68 人の参加者 (66.2%が女性; 48.5%が看護師) のうち、75.0% (51/68) はドーム型の N95 マスクを、25.0% (17/68) はカモノハシ型の N95 マスクを使っていた。全体で、38.2%の参加者が、装着試験に失敗し、カモノハシ型で 70.6% (12/17)、ドーム型で 27.5% (14/51) だった。ドーム型マスクを使っている参加者の中では、装着試験の失敗は、マスクを使用したシフト数の増加 (4 シフト [IQR : 3-5] 対 2 シフト [1-3], $p<0.01$), 脱着の回数 (中央値 15 [13-18] 対 8 [4-12], $p<0.01$), 装着時間 (14 [10-30] 対 12 [6-16], $p=0.048$) と関連していた⁸。

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

☆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

⁷ D. K. Chu, et. al. Physical distancing, face mask, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet, June 1 (online), 2020.

⁸ N. F. Degesys, et. al. Correlation between N95 extended use and reuse and fit failure in an emergency department. JAMA, June 4 (online), 2020.

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

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¹⁰。

☆☆エール大学の研究では、米国北西部の都市部での、春の COVID-19 流行期の下水中の SARS-CoV-2 RNA の濃度を経時的に調査した。SARS-CoV-2 は、全ての下水の検体で検出され、時間的ラグで補正すると、ウイルス RNA 濃度は、COVID-19 の疫学的曲線 ($R^2=0.99$) や地区の入院患者数 ($R^2=0.99$) と高度に相関した。SARS-CoV-2 RNA 濃度は、COVID-19 の検査結果が集まるより 7 日早く動く指標であり、地区の入院数を 3 日前に知る指標だった¹¹。

[本論文は査読前の preprint。]

(2) PCR 検査

☆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¹²。

[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。]

☆国内で、SARS-CoV-2 の PCR 検査が陰性であったが、現病歴と胸部 CT 検査から COVID-19 が疑われ、迅速抗体検査で診断に至った 2 例が報告されている¹³。

☆国内の 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みられた¹⁴。

[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

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

¹¹ J. Peccia, et. al. SARS-CoV-2 RNA concentration in primary municipal sewage sludge as a leading indicator of COVID-19 outbreak dynamics. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20105999>

¹² 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)

¹³ 長谷川千尋ほか. SARS-CoV-2 の PCR 検査が陰性であったが現病歴と胸部 CT 検査から COVID-19 が疑われ迅速抗体検査で診断に至った 2 例。日本感染症学会ホームページ (2020 年 5 月 12 日公開)

¹⁴ 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)

因者) が相当数あると考えられる。]

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

[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。]

☆中国における2月27日までに退院したCOVID-19患者60人(年齢の中央値46.5歳 [IQR: 33.5-58.5], 26人(43.3%)が女性)の研究では、10人(16.7%) [患者1~患者10]が、退院後2週間の自宅隔離中に再度PCR検査でSARS-CoV-2陽性となった。5人(8.3%)は鼻腔咽頭拭い液検体が陽性で、6人(10.0%)では肛門検体が陽性だった(1人では、両検体陽性)。全患者が再入院し、入院後は無症状だったが、70歳を超えていて複数の基礎疾患のあった患者1と患者2で、時々咳を認めた。患者2は退院後5日目に咳と痰の症状が出て、その後1ヶ月先までPCR検査が陽性だったため、最初の発症から56日間ウイルス排出が続いていると考えられた。患者4は、退院後3週間目の鼻腔咽頭拭い液検体が陽性になったが、その前に血清を提供しており、その際のIgGの力価は80だった。不十分な防備で血清採取に関わった9人の医療従事者が隔離されたが、PCR検査は陰性で、その後2ヶ月無症状だった¹⁶。

[退院する患者は、2週間の自宅隔離を指示されており、婁底市の感染者は稀なため、再感染ではなくて、ウイルスの再排出と考えられる。便からのウイルス排出は長く続くという他の報告もあり、この研究でも、肛門検体のPCR検査のサイクル閾値は鼻腔咽頭検体より小さかったが、便からのウイルスに感染力があるか否かは不明である。]

◎中国における1月25日~2月26日に退院した患者69人(年齢の中央値33歳[2-78], 35人[50.7%]が男性)のうち、11人(15.9%)がPCRで陽性になったが、無症状だった。11人(年齢の中央値27歳[4-58])のうち7人(63.6%)が男性で、3人(27.3%)が併存疾患があった。殆どが中等症(9人)か軽症(1人)で、1人だけが危篤状態だった。

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

¹⁶ J. Wu, et. al. Coronavirus disease 2019 test results after clinical recovery and hospital discharge among patients in China. JAMA Network Open, May 22, 2020.

退院から再度 PCR 陽性となるまでの期間の中央値は 14 日 (9-17) だった。医療従事者は居なかった。PCR が再度陽性化した 11 人と陽性化しなかった 58 人の間で、人口統計学的な差や基礎的臨床状態の実質的な差は無かった (年齢の中央値 27 歳 [4-58] 対 34 歳 [2-78]; クラスターでの感染数 8 人 [72.7%] 対 41 人 [70.7%]; 基礎疾患有り 3 人 [27.3%] 対 14 人 [24.1%]; 入院期間の中央値 10 日 [7-24] 対 13 日 [7-38])。また、再陽性化した患者と再陽性化しなかった患者で、臨床症状にも実質的な差は無かった (発熱 5 人 [45.5%] 対 26 人 [44.8%]; 喉の痛み 1 人 [9.1%] 対 4 人 [7.2%]; 下痢, 悪寒, 食欲不振, 嘔吐, 嘔気, 全て 0 人対 1 人 [1.7%]); 胸部 CT 上の所見 (9 人 [81.8%] 対 36 [62.1%]; 殆どの生化学データ)。疲労 (4 人 [36.4%] 対 5 人 [8.6%], $p=0.04$), 発症時の症状数 (中央値 2 [0-4] 対 1 [0-6], $p=0.02$), クレアチニン・キナーゼ値 (中央値 70.0 U/L [38.0-106.0] 対 46.0 [24.0-139.0]) は再陽性化患者で多かったが、症例数が少ないため、検証が必要である¹⁷。

☆GISAID (The Global Initiative on Sharing All Influenza Data) には、3 月 30 日までに行われた 1825 の SARS-CoV-2 ウイルスのゲノム・シーケンス結果が蓄積されているが、ポルトガルの研究者は、その結果から、ヒトの検体から SARS-CoV-2 を RT-qPCR で検出するために用いるために各地で開発された 33 の少数塩基から成る結合部位の塩基列に注釈を付けた。RT-qPCR に用いられるプライマー結合部位の 79% (26/33) には、少なくとも 1 ゲノムの変異が認められた。中国国立ウイルス病対策予防研究所で、ウイルス殻リントノパクに遺伝子コードの中に開発された前向きプライマーの開始部位の 3 つの塩基の入れ替わり (GGG → AAC) が関連している。AAC の変異は、24 カ国で分離されシーケンスされたゲノムの 14% (258/1825) に認められている。¹⁸

[シーケンス・エラーの可能性にもかかわらず、幾つかの変異が、独立した研究所での異なるシーケンス解析において一貫して認められていることから、これらの変異が真実であると考えられる。以前に設計された少なくとも 1 つのプライマーは、14% のウイルス変異の検出には無効と考えられ、開発中の検査で用いる少数塩基の最適化を継続する必要がある。]

(3) 検体・他の検査法

☆☆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

¹⁷ R. Hu, et. al. Recurrent positive reverse transcriptase-polymerase chain reaction results for coronavirus disease 2019 in patients discharged from a hospital in China. JAMA Network Open, May28, 2020.

¹⁸ N. S. Osorio, et. al. Implication of SARS-CoV-2 evolution in the sensitivity of RT-qPCR diagnostic assays. Lancet Infect Dis, May 28 (online), 2020.

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 $p=0.0002$)¹⁹。

[本論文は査読前の preprint。]

○COVID-19 患者が自己採取した唾液検体では、91.7% (11/12) でウイルスが検出された。唾液中のウイルス量のモニタリングでは、入院後の経過とともに、徐々に減少した。培養により生きたウイルスが検出された²⁰。

○COVID-19 患者 25 人の唾液検体の全てで、SARS-CoV-2 RNA が陽性と検出された。患者の LDH 値と PCR でのサイクル閾値に逆相関が認められた。2 人の患者では、同じ日に、咽頭や呼吸器の検体が陰性であっても、唾液検体では陽性だった²¹。

☆ワシントン州のピュージェット・サウンド地区の 5 つの外来救急診療所で呼吸器症状の有った 530 人の患者で、医療従事者が採取した鼻腔咽頭検体と、患者が自己採取した舌、鼻腔、鼻甲介中部の検体の PCR 検査の結果を比較した。

(n=501)	鼻腔咽頭検体
---------	--------

¹⁹ 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>

²⁰ K. K.-W. To, Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis, February 12, 2020.

²¹ L. Azzi, et. al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. J Infect, in press. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005>

舌 検体		陽性	陰性
	陽性	44	2
	陰性	5	450

医療従事者の採取した検体と比較すると、患者が自己採取した検体の舌、鼻腔、鼻甲介中部の検体の推定感受性は、舌検体 89.9% (片側 97.5%CI : 78.2-100.0), 鼻腔検体 94.0% (83.8-100.0), 鼻甲介中部検体 96.2% (87.0-100.0) であった。鼻腔と鼻甲介中部の検体の推定感受性は 90%以上だったが、3種

(n=498)	鼻腔咽頭検体		
鼻腔 検体		陽性	陰性
	陽性	47	1
	陰性	3	447

の全てで信頼区間は 90%を含んでいた。RT-PCR 検査における陽性検体のサイクル閾値の鼻腔咽頭検体と舌、鼻腔、鼻甲介中部の検体の相関は、それぞれ 0.48, 0.78, 0.86 でリニアな相関があった。鼻腔咽頭検体の陽性検体のサイクル閾値と比較して、患者が自己採取

した舌、鼻腔、鼻甲介中部検体の陽性検体のサイクル閾値は、それぞれ、18.6%, 50.0%, 83.3%少なく、鼻甲介中部では鼻腔咽頭よりウイルス量が多く、鼻腔と鼻腔咽頭では同等と考えられた²²。

(n=498)	鼻腔咽頭検体		
鼻甲介 中部 検体		陽性	陰性
	陽性	50	0
	陰性	2	452

[患者が自己採取した検体も有用である。この研究は、患者が自己採取した検体の感受性が 90%より有意に大きいか否かを定める片側検査の基礎の上で効力がある。検定力 80%, 感度を 98%とすると、48 人の患者の鼻腔咽頭検体が陽性である必要があると計算

されていた。]

○ハーバード大では、従来の試薬で互換性のあり、30 分以内に判定可能な、比色分析情報を用いた高感度 RT-Lamp 法を開発した。これに加え、高価な特別装置が不要な、更に高感度な安価な製品を開発した。また、感度と検体の安定性を上げるため、感染性ウイルス粒子とエンドヌクレアーゼを不活性化する高速不活性化プロトコルも開発した。この方法と RT-Lamp 法を組み合わせると、少なくともウイルス RNA が 50 copies/μl あれば検出可能だった。更なる感度向上のため、この不活性化法と互換性のある純化プロトコルを開発した。これらの不活性化と純化プロトコルに、RT-Lamp 法を組み合わせると、少なくともウイルス RNA が 1 copies/μl あれば検出可能となった。この方法の費用は 1 検体約 0.07 ドルであり、直ぐに利用可能な試薬を用いることが出来る²³。

[本論文は査読前の preprint。]

²² Y.-P. Tu, et. al, Swab collected by patients or health care workers for SARS-CoV-2 testing. N Engl J Med, June 3 (online), 2020.

²³ 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>

○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²⁴。

[本論文は査読前の preprint。]

○米国の研究者らは、SARS-CoV-2 の抗体陽転者をスクリーニングし検出する酵素結合免疫吸着法 (ELISA) を開発した。この方法では、感染性ウイルスを取り扱う必要がなく、血清・血漿の異なるタイプの抗体を検出するよう調整可能で、スケールアップにも対応できる²⁵。

○米国の研究者らは、等温性増幅と CRISPER 領域を介する検出を組み合わせた方法を改善して、1時間以内に SARS-CoV-2 を検出できる STOPCovid と名付けた検査法を開発した。RT-PCR による SARS-CoV-2 検査と同等の感度を持ち、1反応当たり投入される唾液または鼻腔咽頭検体中のウイルスゲノムが 100 copies までの検出限界がある。ラテラルフローの読み出しを用いれば、検査結果を 70 分で返還することができ、蛍光色素の読み出しを用いれば、検査結果を 40 分以内に返還することができる。COVID-19 の患者の鼻腔咽頭検体を用いて STOPCovid を検証したところ、12人の陽性患者と5人の陰性患者の各検体を正しく診断出来た²⁶。

[このキットは、FDA が緊急使用許可 (Emergency Use Authorization) を出し、実用に入っている。]

[本論文は査読前の preprint。]

◎COVID-19 流行以前の 2016 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 30 日までに集めた自己免疫疾患患者 290 人 (リウマチ性関節炎 98 人, 全身性エリテマトーデス 100 人, シェーグレン症候群 92 人) の血清では、SARS-CoV-2 に対して交差反応性を持つ抗体は認められなかった²⁷。

²⁴ 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>

²⁵ F. Amanat, et. al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversions in humans. Nature Med, May 11 (online), 2020.

²⁶ J. Joung, et. al. Point-of-care for COVID-19 using SHERLOCK diagnostics. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20091231>

²⁷ J. Teng, et. al. Detection of IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2 in patients with autoimmune disease. Lancet Rheumatol, May 18 (online), 2020.

[この研究で使われたキットは、中国のイノヴィタ・バイオテクノロジー社の製品で、SARS-CoV-2 の N タンパクと S タンパクを抗原としており、感受性 89%、特異性 91%と

[SARS-CoV では、自己免疫疾患の患者の血清で交差反応性が認められている。キットの限界の可能性もある。]

○英独の研究者は、ISO13485 に準拠し、高流量液体クロマトグラフィーを基にした、臨床効用可能な血漿と血清の超高速プロテオミクス解析法を開発した。質量分析計毎に 1 日 180 のプロテオーム定量が低コストで可能で、定量の高い精度をもち、大規模な長期的研究におけるバッチ効果を低減している。この解析法を初期の SARS-CoV-2 感染入院患者の検体に用いて、WHO の COVID-19 重症度を他と異なる態様で表現する 27 のバイオマーカーの候補を同定した。これらには、補体因子、凝固系、炎症調節因子、IL-6 の前炎症性の上流・下流への変化が含まれる。この方法の実施のためのプロトコルとソフトウェアは無料で入手出来る²⁸。

(4) 家庭動物

☆☆3匹の猫が SARS-CoV-2 の接種を受け (day 0)、1 日後 (day 1) に、それぞれに対して、SARS-CoV-2 に未感染の猫を、1 匹ずつのペアで一緒に飼い始めた研究では、day 2 までに、ウイルス接種を受けた 3 匹の猫の鼻腔咽頭検体では、感染性ウイルスの排出が認められ、day 6 からは、これらの 3 匹では陰性になった。一方、一緒に飼われた猫では、day 3 から鼻腔咽頭検体の感染性ウイルスの排出が認められ、day 6 までに、3 匹全てで認められた。直腸検体からは、全ての猫で、感染性ウイルスの排出は認められなかった。全ての猫で、体温の異常、体重減少、結膜炎を含む症状は何もなかった。全ての猫で day 24 までに IgG 抗体が認められた²⁹。

☆☆SARS-CoV-2 感染患者の居る家庭で飼育されている 15 匹の犬のうち、2 匹が SARS-CoV-2 に感染していた。PCR 検査、抗体検査、ウイルス・ゲノム・シーケンスで陽性で、1 匹ではウイルスも分離された。1 匹は去勢された 17 歳の雄のポメラニアンで、13 日にわたって採取された鼻腔検体のうち、5 つから SARS-CoV-2 RNA が検出された。もう 1 匹は 2.5 歳の雄のジャーマン・シェパードで、鼻腔と口腔の検体から、2 度 SARS-CoV-2 RNA が検出された。両方の犬とも、プラーク減少中和法により、抗体が認められた。ウイルス・ゲノム・シーケンスでは、両方の犬は、それぞれの家庭の患者と同じウイルスに感染していた。両方の犬とも、症状は無かった³⁰。

されていた。]

²⁸ C. B. Messener, et. al. Ultra-high-throughput proteomics reveals classifiers of COVID-19 infection. Cell Systems, June 1 (online), 2020.

²⁹ P. J. Halfmann, et. al. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats. N Engl J Med, May 13 (online), 2020

³⁰ T. H. C. Sit, et. al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. Nature, May 14 (online),

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 ($\text{SaO}_2 \leq 94\%$ または $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mgHg}$ 以下) の入院患者を対象とする無作為非盲検比較試験 (各群 100 人) において、**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かったが、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³¹。

[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**効果を検討した第 2 相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³²。

2020.

³¹ B. Cao, et. al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-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。]

³² 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

[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対照群(17例)との間で、主要評価項目であるSARS-CoV-2陰性化までの期間と、7日目と14日目における陰性化率、及び副次的評価項目である7日目と14日目における解熱、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。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(35.3%)、アルビドール群で5人(14.3%)に副作用を認めた³³。

B. レムデシビル

☆☆☆米国における、下気道の所見のある成人のCOVID-19入院患者に対するレムデシビル(初日200mg, 100mg×9日間)とプラセボの国際無作為二重盲検比較試験の中間解析では、レムデシビル群(538例)の回復(退院または感染制御のみの入院)までの期間の中央値は11日(95%CI: 9-12)で、プラシーボ群(521例)の15日(13-19)と比較し、有意に良好だった(回復率比1.32 [95%CI: 1.12-1.55, p<0.001])。14日までの推定死亡率は、レムデシビル群が7.1%、プラセボ群が11.9%で、有意な差はなかった(ハザード比0.70 [95%CI: 0.47-1.04])。重篤な副作用は、レムデシビル群で21.2%(114/541), 27.0%(141/522)だった³⁴。

☆☆☆湖北省で行われた18歳以上の中等症以上(発症から12日以内, SaO₂≤94%(室内気)、PaO₂/FiO₂≤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

open-label, randomized, phase 2 trial. Lancet, May 8 (online), 2020.

³³ Y. Li, et. al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbutol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19. Med, May 4 (online), 2020.

³⁴ J. H. Beigel, et. al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Preliminary report. N Engl J Med, May 22 (online), 2020.

mg, 2日-10日目 100 mg) とプラセボ群 79 例では、主要評価項目である臨床的改善 (28 日目までに 6 段階の臨床状態スケールで 2 段階の改善または軽快退院) までの期間は、有意な差は無かった (ハザード比 1.23 [95%CI: 0.87-1.75])。発症から 10 日以内の患者に限ると、レムデシビル群では、臨床的改善までの期間が、有意では無いものの、数字的には短かった (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、プラセボ群の 64% (50/78) で認められた。有害事象により、レムデシビルは 12% (18) が、プラセボ群では 5% (4) で早期に中止された³⁵。

☆☆SARS-CoV-2 感染の確定例の 397 人の入院患者 (ambient air で SaO₂ ≤ 94%, 画像上の肺炎所見) レムデシビルの 5 日間投与と 10 日間投与 (何れも初日 200 mg, その後 100 mg/日) を比較する無作為非盲検比較第 3 相試験では、治療期間の中央値は、5 日投与群 (200 人) では 5 日 (IQR: 5-5), 10 日投与群 (197 人) では 9 日 (5-10) だった。ベースラインで、無作為に割り付けられた 10 日投与群の方が 5 日投与群に比べ、臨床状態スコアが悪かった (p=0.02)。14 日目までに、2 段階以上の臨床状態スコアの改善を認めたのは 5 日投与群で 64%, 10 日投与群で 54% で、ベースラインの臨床状態スコアを補正しても、10 日投与群における 14 日目の臨床状態スコアの分布は、5 日投与群と同様だった (p=0.14)。最も多い有害事象は、嘔気 (9%), 呼吸不全の悪化 (8%), ALT 上昇 (7%), 便秘 (7%) だった³⁶。

☆☆レムデシビルの国際共同観察研究 (61 例) では、COVID-19 の中等症以上の患者の 68% (36/53) で改善が認められ、特に、人工呼吸器を 57% (17/30) の患者で外すことができ、ECMO を 75% (3/4) の患者で外すことができた。臨床的改善の頻度は、人工呼吸器装着患者では装着患者より少なく、70 歳以上では 70 歳未満より少なかった。60% (32/53) の患者で、肝酵素上昇、下痢、発疹、腎障害、低血圧などの副作用が認められた。重篤な副作用は 23% (12/53) で認められたが、人工呼吸器装着患者で多かった³⁷。

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 (共にインターフェロン α 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

³⁵ 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。]

³⁶ J. D. Goldman, et. al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med, May 27 (online), 2020.

³⁷ J Grein, et. al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med, April 10 (online), 2020.

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³⁸。

☆☆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ったが、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、有意に短かった。酸素と非侵襲的換気療法の使用率には差がなかった。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)³⁹。

[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、差はなかった。]

☆☆ファビピラビルの国内における観察研究(407医療機関, 2,158例)の中間解析では、投与開始時の重症度は、軽症例(酸素投与の必要無し)976例(45.2%), 中等症(自発呼吸だが酸素投与必要)947例(43.9%), 重症例(人工呼吸やECMOが必要)235例(10.9%)だった。ファビピラビルの投与量は、115例(5.4%)が1回1,600mgを2回の後、600mg 1日2回, 1,986例(92.8%)が1回1,800mgを2回の後、800mg 1日2回, その他が40例(1.9%)だった。

		改善	不変	増悪
投与開始7日目 (1,713例)	軽症(778例)	574(73.8%)	102(13.1%)	102(13.1%)
	中等症(748例)	498(66.6%)	91(12.2%)	159(21.3%)
	重症(187例)	75(40.1%)	59(31.6%)	53(28.3%)

		改善	不変	増悪
投与開始14日目 (1,282例)	軽症(576例)	506(87.8%)	36(6.2%)	34(5.9%)
	中等症(555例)	469(84.5%)	37(6.7%)	49(8.8%)
	重症(151例)	91(60.3%)	22(14.6%)	38(25.2%)

入院後1か月までの転帰		死亡退院	転院(増悪)	入院中(生存)	転院(軽快)	退院(生存)
	軽症	42	35	160	81	512

³⁸ 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>

³⁹ 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>

(1,918 例)	(830 例)	(5.1%)	(4.2%)	(19.3%)	(9.8%)	(61.7%)
	中等症 (864 例)	110 (12.7%)	66 (7.6%)	248 (28.7%)	71 (8.2%)	369 (42.7%)
	重症 (224 例)	71 (31.7%)	10 (4.5%)	82 (36.6%)	28 (12.5%)	33 (14.7%)

ファビピラビルと因果関係の疑われる有害事象は 532 例 (24.65%, (532/2,158)) で 626 件が報告された。尿酸値上昇・高尿酸血症が 335 例 (15.52%) で、肝障害・肝機能酵素上昇が 159 例 (7.37%) で報告された⁴⁰。

D. ヒドロキシクロロキン (プラニケル)

<予防投与>

☆☆☆COVID-19 確定患者に、家庭か職場で 6 フィート以内で 10 分以上の暴露を受けた成人 821 人を対象として、予防的にヒドロキシクロロキン (800 mg を 1 回, 次いで 6-8 時間で 600 mg, その後 600 mg/日×4 日) かプラセボを投与して、14 日以内の COVID-19 の発症を調べた無作為二重盲検比較試験では、COVID-19 と考えられる病態の発生率は、ヒドロキシクロロキン群 (11.8% [49/414]) とプラセボ群 (14.3% [58/407]) で差がなかった (絶対差-2.4% [95%CI: -7.0-2.2], p=0.35)。有害事象は、ヒドロキシクロロキン群で、プラセボ群より多かったが (40.1%対 16.8%, p<0.001)、重篤な副作用は無かった⁴¹。

[821 人中、マスクも眼防御の着用が無かったのが 719 人 (87.6%) だった。被験者のうち 66.4% (545/821) は医療従事者で、その多くが内科医や助手 (62.8% [342/545]) と看護師や看護助手で (23.5% [128/545])、患者 (76.7% [418/545]) や病気の同僚 (19.6% [107/545]) から暴露されていた。]

<有効性>

☆☆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 (600 mg×2 day1, 400 mg/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った (PaO₂/FiO₂の中央値 223 対 360)。全体で 346 人 (25.1%)

⁴⁰ 藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局. ファビピラビル観察研究中間報告 (2020 年 5 月 15 日現在), 日本感染症学会ホームページ (2020 年 5 月 26 日公開)

⁴¹ D. R. Boulware, et. al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med, June 3 (online), 2020.

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った**（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った⁴²。

☆3月15日から28日までの間にニューヨークの都市部の25の病院に入院したCOVID-19確定例の患者から無作為に抽出した1438症例（59.7% [858]が男性、年齢の中央値63歳）を対象とした多施設後向きコホート研究では、ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの一方または両方の投与を受けていた患者は、両者とも非投与だった患者よりも、呼吸数 $>22/\text{min}$ 、胸部画像異常、 $\text{SaO}_2 < 90\%$ 、 $\text{AST} > 40 \text{ U/L}$ である傾向があった。全患者の在院死亡率は20.3%（95%CI : 18.2-22.4）だった。死亡の確率は、ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン併用群25.7%（189/735 [95%CI : 22.3-28.9]）、ヒドロキシクロロキン単独群19.9%（54/271 [95%CI : 15.2-24.7]）、アジスロマイシン単独群10.0%（21/211 [95%CI : 5.9-14.0]）、非投与群12.7%（28/221 [95%CI : 8.3-17.1]）だった。**非投与群と比較して、併用群**（ハザード比 1.35 [95%CI : 0.76-2.40]）、**ヒドロキシクロロキン単独群**（ハザード比 1.08 [95%CI : 0.63-1.85]）、**アジスロマイシン単独群**（ハザード比 0.56 [95%CI : 0.26-1.21]）、**死亡率に有意な差は無かった**。非投与群と比較して、併用群で有意に心停止が多かったが（補正オッズ比 2.13 [95%CI : 1.12-4.05]）、ヒドロキシクロロキン単独群（補正オッズ比 1.91 [95%CI : 0.96-3.81]）、アジスロマイシン単独群（補正オッズ比 0.64 [95%CI : 0.27-1.56]）では認められなかった。補正回帰モデルでは、心電図異常の相対的傾向に差は無かった⁴³。

☆3月9日～4月29日に米国退役軍人保健局の医療センターに入院した**807人の SARS-CoV-2 感染確定患者**に対する**ヒドロキシクロロキン単独 (HC, 198人)**、**ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用 (HC+AZ, 214人)**、**ヒドロキシクロロキンをを用いない治療 (no HC, 395人)**を比較した後ろ向きコホート研究では、傾向スコア (propensity score) で臨床所見を補正後の**全死因死亡リスクは、no HC 群と比較して、HC 群で高かったが**（補正ハザード比 [aHR] 1.83 [95%CI:1.16-2.89], $p=0.009$ ）、**HC+AZ では変わらなかった**（aHR 1.31 [0.80-2.15], $p=0.28$ ）。傾向スコア補正後の**人工呼吸器装着のリスクと人工呼吸器装着後の死亡のリスクは、no HC 群と比較して、HC 群**（aHR 1.19 [0.78-1.82], $p=0.42$ ；aHR 2.11 [0.96-4.62], $p=0.06$ ）**も HC+AZ 群**（aHR 1.09 [0.72-1.66], $p=0.69$ ；aHR 1.25

⁴² J. Geleris, et. al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med, May 7 (online), 2020.

⁴³ E. Rosenberg, et. al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. JAMA, May 11 (online), 2020.

[0.59-2.68], p=0.56) も変わらなかった⁴⁴。

☆ブラジルにおけるクロロキンの2つの用量(高用量:600mg×2/日×10日 or 全用量12g、低用量:低用量:450mg×1/日(初日のみ2回)×5日 or 全用量2.7g)による無作為二重盲検第Ⅱb相試験では、13日目までの死亡率は高用量群で39%(16/41)で、低用量群で15%(6/40)だった。QT時間>500msが高容量群で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⁴⁵。

[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600mg/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⁴⁶。

◎中国での30人の患者に対するヒドロキシクロロキン(400mg/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⁴⁷。

◎国内の報告では、30例に対してヒドロキシクロロキン(200mg×2/日)とアジスロマイシン(2g)を併用した報告がある⁴⁸。

⁴⁴ J. Magagnoli, et. al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. Med, June 5 (online), 2020.

⁴⁵ 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.

⁴⁶ 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>

⁴⁷ 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>

⁴⁸ 伊勢川拓也ほか. ヒドロキシクロロキンを投与した新型コロナウイルス肺炎患者30例

	全患者	無症状	軽症	中等症	重症	最重症
患者数 (人)	30	8	8	5	8	1
解熱 (中等度以上) (日)	3.7	—	1.2	4.5	4.7	3
倦怠感の消失 (日)	4.8	2.6	4	5.3	7	6
酸素需要の消失 (日)	5.3	—	—	—	4.8	8
平均入院日数	14.9	10	9	12	15.8	13

(平均入院期間は、観察期間終了時の入院患者 6 名と死亡退院者 1 名を除く 23 人の平均)
 [軽症は発熱・倦怠感のみ、中等症は呼吸困難、重症は酸素需要有り、最重症は呼吸不全、ARDS, SIRS, 多臓器不全の何れか]

<QT 延長>

☆☆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±24 ms (Average±SD) から治療開始後 3.6±1.6 日目に、463±32 ms (p<0.001) となった。cQT>500 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±30 ms から 527±17 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った。4 人が多臓器不全で死亡したが、不整脈の発症は無く、cQT 重度延長例では無かった⁴⁹。

◎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

の検討. 日本感染症学会ホームページ, 2020 年 5 月 18 日公開.

⁴⁹ E. Chorin, et. al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Nature Med, April 24 (online), 2020.

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⁵⁰。

◎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%]）は抗ウイルス療法の投与後、補正QT時間（cQT）が増加した。cQTの延長（cQT変化 \geq 60 ms または cQT \geq 500 ms）が14人（36%）の患者に（10人がcQT変化 \geq 60 ms，7人がcQT \geq 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 \geq 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⁵¹。

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の低減、画像上の異常所見の改善、臨床的改善が認められ、副作用や死亡は認められなかった⁵²。

[本論文は査読前の preprint。ロッシュ社が第Ⅲ相試験を予定。]

○中国の21人のCOVID-19重症（17）・危篤（4）患者に、中国の治療プロトコル（6th interim edition）であるロピナビル、メチルプレドニゾロン、その他の対症療法薬、酸素吸入を含む標準治療に、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、

⁵⁰ N. I. Mercurio, 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.

⁵¹ F. Bessiere, et. al. Assessment of QT intervals in case series of patients with 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.

⁵² 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>.

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⁵³。

○日本の報告例でも、重症例 9 例に対してトシリツマブ (400 mg) を投与し、全例で有効であったと報告されている⁵⁴。

[本報告例のでは、ファビピピラビル (8 例)、ロピナビル/リトナビル (1 例)、シクレソニド (9 例全例) が併用されている。]

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 \geq 100 mg/L, フェリチン \geq 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、標準療法としてヒドロキシクロロキン 200 mg \times 2/日の経口投与と (ロピナビル 400 mg+リトナビル 100 mg) \times 2/日の経口投与を受けていた 18 歳以上の患者を対象に、アナキン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/kg \times 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 \times 2/日の皮下注) のアナキンラ投与を受けたが、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、高容量アナキンラ群では 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、高容量アナキンラ群では 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、高容量アナキンラ群では 72%で、標準

⁵³ X. Xu, et. al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. chinaXiv:202003.00026v1.

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

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

[重症:呼吸数 \geq 30/分、SaO₂ \leq 93% (室内気)、PaO₂/FiO₂<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。]

⁵⁴ 北島平太ほか. 重症 COVID-19 肺炎に対してトシリツマブ (アクテムラ) を使用した 9 症例の報告. 日本感染症学会ホームページ (4 月 30 日公開)

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⁵⁵。

☆3月18日からのアナキンラ (100 mg×2/日×3日+100 mg/日×7日及び標準治療) を投与した重症 COVID-19 患者と、同一施設の COVID-19 患者の中から同じ基準で後ろ向きに選んだヒストリカルな対照患者 (標準治療のみ) を前向きに比較したパリの単施設コホート研究では、3月24日～4月6日に 52 人の連続患者がアナキンラ群、44 人が対照群として選択された。人工呼吸のための ICU 入室または死亡は、アナキンラ群では 25% (13/52)、対照群では 77% (32/44) で、アナキンラ群が有意に少なかった (ハザード比 0.22 [95% CI : 0.11-0.41], $p<0.0001$)。アナキンラの治療効果は、多変量解析においても有意だった (0.22 [0.10-0.94], $p=0.0002$)。肝酵素上昇がアナキンラ群で 13% (7/52)、対照群で 9% (4/44) 認められた⁵⁶。

[inclusion criteria は、胸部 X 線か CT 上の両肺の肺炎像のある COVID-19 患者、及び SARS-CoV-2 陽性確定患者または胸部 CT 上典型的な肺浸潤影ある患者で、酸素 6 L/分以上において $SaO_2 \leq 93\%$ または 24 時間以内に室内気 (ambient air) で SaO_2 の 3%以上の悪化のある酸素 3 L/分以上において $SaO_2 \leq 93\%$ の患者。標準治療として、経口ヒドロキシクロロキン 600 mg/日×10日+アジスロマイシン 250 mg/日×5日が投与されている。]

○HScore (血球貪食現象スコア : Hemophagocytosis score) 陽性で、二次性の血球貪食性リンパ組織球症 (sHLH) と診断された 8 人の COVID-19 患者 (ギリシャの 7 人の ICU 患者と、オランダの 1 人の一般病棟患者) に対してアナキンラを投与した報告では、ICU の患者は (200 mg/8 h×7日の静注)、昇圧剤の必要性が減少し、肺 X 線写真が改善し、有意に呼吸状態が改善され、HScore が低下した。病棟の患者は (300 mg 1回/日静注)、酸素の必要性が減少し、顕著に HScore が減少した。ICU 患者は、その後 3 人死亡したが、敗血症の sHLH 患者の文献上の死亡率 (66.7%) よりは低かった⁵⁷。

[血球貪食性リンパ組織球症は、汎血球減少、血液凝固亢進、急性腎傷害、肝胆道系機能障害の特徴を持つ病態。組織球による赤血球、白血球、血小板の貪食が起こる。]

⁵⁵ 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.

⁵⁶ T. Huet, et. al. Anakinra for severe form of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*, May 29 (online), 2020.

⁵⁷ G. Dimopoulos, et. al. Favorable anakinra response in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe*, May 14 (online), 2020.

G. カナキマブ (ヒト抗 IL-1 β モノクローナル抗体)

○両側肺炎, 過剰炎症 (CRP \geq 50 mg/L), 呼吸不全 (人工呼吸器は装着していないが酸素投与が必要) を伴う SARS-CoV-2 感染確定例 10 例にカナキマブを投与 (300 mg の単回皮下投与) した後ろ向き解析では、カナキマブの投与局所や全身性の有害事象は認めなかった。カナキマブ投与は、1 日目及び 3 日目の CRP の速やかで顕著な低下と相関し、治療後 3 日目と 7 日目の PaO₂/FiO₂ 比もとベースラインから上昇し、酸素化が改善した。入院後 45 日目で、全患者は、COVID-19 による身体制限や酸素の必要性無く退院していた。特に、好中球減少や敗血症を起こした患者は居なかった。同様の病態を伴う SARS-CoV-2 感染確定患者の最初の 10 人と非直接的に比較としてみると、カナキマブを投与しなかった患者では、CRP や PaO₂/FiO₂ 比の改善が遅く、入院後 45 日目には、1 人が死亡し、9 人が酸素投与の必要無く退院していた⁵⁸。

[対象症例, 非直接的比較の対象症例とも、ヒドロキシクロロキンとロピナヴィルの投与を受けていた。カナキマブは、数種の自己免疫性疾患の治療薬として市販されている。]

H. ファモチジン

☆COVID-19 患者に対するファモチジンの効果に関する単施設後ろ向きコホート研究では、1,620 人の COVID-19 入院患者のうち、84 人 (5.1%) に入院後 24 時間以内にファモチジンが投与されていた。340 人 (21%) の患者が死亡または挿管を受けていた。ファモチジンの投与は、死亡または挿管のリスクの低下と相関し (補正ハザード比 0.42 [95%CI : 0.21-0.85])、死亡単独のリスクの低下とも相関していた (0.30 [0.11-0.80])。傾向スコア (propensity score) 適合させて基礎的臨床状態を補正した後も、これらの相関は変わらなかった (ファモチジン投与の死亡または挿管に対するハザード比 0.43[95%CI:0.21-0.88])。ファモチジン同様に胃酸分泌を抑制するプロトン・ポンプ阻害剤は、死亡または挿管のリスク低下とは相関しなかった⁵⁹。

[本論文は査読前の preprint。]

I. シクレソニド (オルベスコ)

⁵⁸ C. Ucciferri, et. al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*, June 4 (online), 2020.

⁵⁹ D. E. Freedberg, et. al. Famotidine use in associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched retrospective study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20086694>

○日本の報告例では、肺炎初期～中期での吸入による3例の改善例⁶⁰、5例中3例⁶¹が回復など、効果に肯定的な報告が多い。

[シクレソニドは日本で観察研究が進行中。基礎研究では、シクレソニドの SARS-CoV-2 を含むコロナウイルスに対する複製阻害効果が報告されている。]

J. 高用量免疫グロブリン

○重症の COVID-19 患者3名に対し、免疫グロブリン製剤の静脈投与 25g/日×5日（1名はソルメドロール併用）を行ったところ、3名と翌日までに解熱し、3日以内に臨床症状が改善していき、ウイルスが消退して退院したと報告されている⁶²。

(2) 血清療法

☆☆☆武漢での COVID-19 重症・危篤状態の COVID-19 確定患者に対する回復期血清の多施設無作為非盲検比較試験では、回復期血清群（標準治療と回復期血清、52人）における28日以内の臨床状態の2段階以上の改善（主要評価項目）は51.9% (27/52) で、対照群（標準治療のみ、51人）では43.1% (22/51) で差は無かった（差8.8% [95%CI: -19.4-28.0]；ハザード比 [HR] 1.40[95%CI: 0.79-2.49], p=0.26）。重症例では、回復期血清群の主要評価項目の達成は91.3% (21/23) で、対照群では68.2% (15/22) だった（HR 2.15[1.07-4.32], p=0.03）。危篤状態の患者では、回復期血清群で20.7% (6/29), 対照群では24.1% (7/29) だった（HR 0.88 [0.30-2.63], p=0.83）（ $p_{\text{interaction}}=0.17$ ）。28日以内の死亡率（15.7%対24.0%；オッズ比 0.95 [95%CI: 0.29-1.46], p=0.03）、無作為振り分けから退院までの期間（28日以内の退院 51.0%対36.0%；HR 1.61 [0.88-2.93], p=0.12）にも有意な差は無かった。回復期血清群では、72時間以内のウイルス RNA の消失が87.2%で、対照群（37.5%）より有意に良好だった（オッズ比 11.39 [3.91-33.18], p<0.001）。回復期血清群の2人の患者で投与後数時間に有害事象が認められたが、対症療法で改善した⁶³。

⁶⁰ 岩淵敬介ほか. COVID-19 肺炎初期～中期にシクレソニド吸入を使用し改善した3例. 日本感染症学会のホームページ（3月2日公開, 3月9日一部修正）

⁶¹ 峯岸幸博ほか. COVID-19 症例に対し、シクレソニドを投与した症例の検討. 日本感染症学会のホームページ（5月13日公開）

⁶² 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.

⁶³ L. Li, et. al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA June 3 (online), 2020.

○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 PaO₂/FiO₂が増加し (投与前 172-276 → 投与後 284-366)、12 日以内にウイルスは陰性化した。投与後 12 日の時点で 4 人の患者が ARDS を脱し、2 週間以内に 3 人が人工呼吸器管理が不要になった。5 人の患者のうち、3 人は退院し、2 人は投与後 37 日の時点で安定状態にある⁶⁴。

○抗ウイルス剤の投与を受けている COVID-19 の PCR 検査確定例 10 例に対する回復期血清 200mL (中和抗体価 1:640 以上) の探索的前向き試験では、5 例で回復期血清投与後速やかに中和抗体価が 1 : 640 となり、他の 4 例では 1 : 640 の高い中和抗体価が維持された (1 例はデータ無し)。投与後 3 日以内に、臨床症状の著明な改善と SaO₂ の上昇が認められた。リンパ球増加 (0.65×10⁹/L → 0.76×10⁹/L)、CRP 減少 (55.98 mg/L → 18.13 mg/L) を含む幾つかの指標が、投与後に投与前に比較して改善した。画像診断では、7 日以内に、様々な程度の肺陰影の縮小を認めた。投与前にウイルス血症だった 7 例ではウイルスは認められなくなった。重篤な副作用は認められなかった⁶⁵。

[本論文は査読前の preprint。]

◎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⁶⁶。

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

☆回復期患者からの血清において、病原体不活性化処置が中和抗体の力価と中和能に与える影響を調べた研究では、ソラレンと紫外線による病原体不活性化は、不活性化処置を行っていない対照と比較して、SARS-CoV-2 特異抗体の安定性と中和能に影響しなかった。SARS-CoV-2 の安定性と中和能は、病原体不活性化処置後-30°Cで凍結したり、9 日まで液体状の血清のままでも貯蔵された場合でも変わらなかった⁶⁷。

[SARS-CoV-2 IgG 抗体の抗体価と中和能は相関していたが、幾つかの患者では、SARS-

⁶⁴ C. Shen, et. al. Treatment of 5 clinically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA, March 27 (online), 2020.

⁶⁵ K. Duan, et. al. The feasibility of convalescent plazma therapy in severe COVID-19 patients: a pirot study. medRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>.

⁶⁶ Q.-L. Zeng, et. al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in COVID-19 patients. J Infec Dis, April 29 (online), 2020.

⁶⁷ T. Tonn, et. al. Stability and neutralizing capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in convalescent plasma. Lancet Microbe, June, 2020.

CoV-2 IgG の抗体価は高いのに、中和能は中等度だった。]

(3) ワクチン

A. 組み換えウイルスベクター

☆☆中国で開発された 5 型アデノウイルスをベクターとする組み換え型 COVID-19 ワクチン (Spike タンパクを発現) の用量段階型の単一施設非盲検非無作為 Phase I 試験では、18-60 歳の健常人に、低用量 (5×10^{10}), 中用量 (1×10^{11}), 高用量 (1.5×10^{11}) のウイルス粒子を筋注した。3 月 16 日～3 月 27 日までにリクルートされた 108 人 (51%男性, 49%女性; 平均年齢 36.3 歳) に、36 人ずつ、低用量, 中用量, 高用量のワクチンを投与した。ワクチン投与後、7 日以内に少なくとも 1 つの有害事象が報告されたのは低用量で 30 人 (83%), 中用量で 30 人 (83%), 高用量で 27 人 (75%) だった。最も多いワクチン接種部位の有害反応は疼痛で、ワクチン接種者の 58 人 (54%) が報告した。最も多い全身性の有害反応は、発熱 50 人 (46%), 疲労 47 人 (44%), 頭痛 42 人 (39%), 筋痛 18 人 (17%) だった。全用量において、報告された有害事象のほとんどは軽症か中等症だった。ワクチン接種後 28 日間の間に重篤な有害事象は認めなかった。SARS-CoV-2 に特異的な抗体と中和抗体はワクチン接種 14 日目に顕著に上昇し (28 日目にかけて上昇)、SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞の反応も 14 日目にピークとなった⁶⁸。

[特異抗体, 中和抗体とも、14 日目では用量間に力価の差を認めなかったが、28 日目の力価では、用量依存性が認められた。IFN γ を発現している T 細胞数は、14 日に用量依存性が認められた。]

B. BCG (Bacillus Calmette-Guérin) ワクチン

◎COVID-19 の国による違いは、一部、BCG ワクチン接種による可能性がある。BCG は、広い領域の呼吸器の感染症の防御に効果があったと報告されている。BCG ワクチンに関する政策と、COVID-19 の罹患率や死亡率を比較すると、BCG を普遍的に実施していない国 (イタリア, オランダ, 米国) は、普遍的で長期の BCG 政策を採っている国に比べて、より深刻な影響を受けていた。普遍的 BCG ワクチンを遅れて始めた国 (イラン 1984 年) でも死亡率は高いので、BCG が、接種を受けた高齢者を防御していると考えられる。また、BCG ワクチンによる COVID-19 報告例数の減少も認められた⁶⁹。

⁶⁸ F.-C. Zhu, et. al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet, May 22 (online), 2020.

⁶⁹ A. Miller, et. al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19 : an epidemiological study. medRxiv preprint

[本論文は査読前の preprint。]

◎公的に入手可能な COVID-19 と BCG の世界の状況に関するデータを用いて、BCG ワクチン接種と COVID-19 の罹患率・死亡率の関係を調査した研究では、線形回帰分析では、**百万人当たりの COVID-19 の症例数と死亡総数は、BCG ワクチンに関する政策と有意に関連していた。** BCG ワクチン政策で説明できる症例数と死亡数の違いは、12.5%~38%だった。特に、それぞれが症例数と死亡数と有意に相関する各国の平均寿命と 2020 年 2 月と 3 月の平均気温で補正した後も、この影響は有意だった。一方、症例数と死亡数の比は、より弱い影響だった。このことは、**BCG ワクチンが死亡率（死亡数/症例数）を下げるより、ウイルスの拡がりや症状の進行を妨げていると考えられた。** 各国を症例数の増加率で高、中、低の 3 つのカテゴリに分けた場合、これらのカテゴリの間で、**BCG 政策との高度に有意な相関**が認められ、ウイルスの流行の開始時期は大きな交絡因子ではないと考えられた⁷⁰。

[本論文は査読前の preprint。]

☆イスラエルで、3 月 1 日~4 月 5 日に、**COVID-19 と同様の咳・呼吸困難・発熱の症状のある患者の鼻腔咽頭検体を PDR 検査の SARS-CoV-2 陽性率は、1979-1981 年生まれの BCG 接種を受けた世代と、1983-1985 年生まれの BCG 接種を受けていない世代の間で、有意な差は無かった** [11.7% (361/3,064) 対 10.4% (299/2,869) ; 差 1.3% [95%CI: -0.3%-2.9%、p=0.09]。また、人口 10 万人当たりの陽性率でも有意差は無かった (接種有り群で 121 人、接種無し群で 100 人; 差 10 万人当たり 21 人 [95%CI: 10 万人当たり -10-50、p=0.15])。両者で 1 例ずつ重症例があり (人工呼吸 or ICU)、死亡例は無かった⁷¹。

III. 感染状況等

(1) 感染状況, ウイルス検査

☆☆☆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

doi: <http://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>

⁷⁰ G. Sala, et. al. Association of BCG vaccine policy with prevalence and mortality of COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048156>

⁷¹ U. Hamiel, et. al. SARS-CoV-2 rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults. JAMA, May 13 (online), 2020.

検査では、陽性者はゼロだった⁷²。

[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)⁷³。

[SARS-CoV-2 は分娩に関して問題は報告されていない⁷⁴。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⁷⁵。

☆SARS-CoV-2 の無症状感染に関する研究結果の叙述的レビューでは、無症状者は、SARS-CoV-2 患者の約 40%～45%を占めていて、恐らく 14 日を超える長い期間にわたって、他人へウイルスを感染させることが出来る。無症状感染は、CT 上で検出される無症状肺炎と相関していると考えられる。無症状者によって密かに感染が広がる危険が高いため、検査対象には、無症状者を含めることが肝要である。現行の検査法は、検査数やコストの問題、1 回限りであることなどの制約があるため、クラウド化されたデジタル・ウェアラブル・データや、下水の汚泥のモニタリングなどの公衆衛生サーベイランスのための新たな戦略が必要である⁷⁶。

◎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、

⁷² D. F. Gudbjartsson, et. al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl J Med, April 14 (online), 2020.

⁷³ D. Sutton, et. al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med, April 13 (online), 2020.

⁷⁴ 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.)

⁷⁵ X. He, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med, April 15 (online), 2020.

⁷⁶ D. P. Oran, et. al. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Ann Int Med, June 3 (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るのは 7 人 (28%) だけだった⁷⁷。

◎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⁷⁸。

☆3月26日～4月22日の米国の3つの小児外科病院（フィラデルフィア，ヒューストン，シアトル）で、COVID-19に感染が確認されていない19歳以下の全術前患者をRT-PCR法で検査した研究では、全体で1295人の小児外科患者（平均年齢7.35歳 [SD 5.99]）のうち、12人がCOVID-19陽性だった（0.93%）。しかし、病院間では、0.22% (1/456) ～2.65% (12/1295) までの範囲で、陽性率に有意な差があった。特に、フィラデルフィアの病院では1つの町からの9人の患者のうち5人で陽性で（55.65%）、他の患者での陽性率1.51% (5/330) と有意な差があった（リスク比36.67, $p<0.001$ ）。12人のCOVID-19陽性患者のうち6人（50%）に術前症状があり、COVID-19陰性患者の12.24% (157/1283) よりも多かった（ $p<0.001$ ）。発熱（25% [3/12] 対6.7% [72/1077], $p=0.04$ ）、鼻漏（16.7% [2/12] 対2.8% [34/1204], $p=0.047$ ）、COVID-19への暴露の既往（20.0% [2/10] 対1.7% [12/715], $p<0.001$ ）はCOVID-19陽性患者に多かった。多変量回帰解析では、年齢（オッズ比1.10 [95%CI: 1.00-1.23], $p=0.48$ ）と米国麻酔医学会の緊急該当例（オッズ比5.66 [95%CI: 1.70-17.80], $p=0.001$ ）がCOVID-19陽性と相関した⁷⁹。

◎文献症例から、一時的感染者（infectors）と二次的感染者（infectees）の発症日が正確に確認できる18例を抽出して、感染から次の感染が起こるまでの間隔（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⁸⁰。

[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。]

☆エール大学で、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

⁷⁷ H. Y. Chu, et. al. Early detection of Covid-19 through a citywide pandemic surveillance platform. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

⁷⁸ 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.

⁷⁹ E. E. Lin, et. al. Incidence of COVID-19 in pediatric surgical patients among 3 US children's hospital. JAMA Surg, June 4 (online), 2020.

⁸⁰ H. Nishimura, et. al. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. Int J Infect Dis, 93, 284-286, 2020.

ため、コネチカット州で初期の COVID-19 からの 9 つのウイルスのゲノムをシークエンスし、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、国内から伝来したものであると考えられた。さらに、コネチカットへの国内からの輸入リスクは、政府の旅行制限の効果に関係なく、3 月半ばまでに国際的な輸入リスクを超えていた。この所見は、米国内での SARS-CoV-2 の広範で持続的な感染を裏付け、地域のサーベイランスが極めて重要であることを示している⁸¹。

☆広東州の研究では、SARS-CoV-2 の中国での疫学と遺伝的多様性を調べるため、メタゲノム・シー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 のゲノムを作製した。疫学的解析と系統解析により広東州への独立した複数の伝来が認められたが、系統解析でのクラスターは、流行初期の低いウイルスゲノムの遺伝子多様性のためか否かは明らかではなかった。これらの結果は、国による旅行制限や、州の大規模で集中的なサーベイランスや介入が、如何に地域の感染のタイミグや規模や長さを抑制しているかを示した。これらの介入の成功にもかかわらず、外国からの輸入例が増加しているため、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⁸²。

☆☆米英の研究者は、SARS-CoV-2 の変異をリアルタイムに追跡する分析法を開発し、現在までに SARS-CoV-2 Spike(S)タンパクの 14 種の変異を同定している。変異は系統発生的に、地理的に、経時的に捕らえられており、選択によって感染性や介入への抵抗で優位なウイルス変異を解明し、早期に警告を発することが出来る。どの変異も正の選択の根拠が評価され、変異の意義が構造的モデルを通じて探索される。緊急で問題なのは、Spike の D614G 変異である。この変異は 2 月初めに欧州で拡大し始め、新地域に導入されると、直ぐに優性な型となっている。また、複数の系統の感染を示唆する、局所的に流通している系統の組み替えの根拠も存在する⁸³。

⁸¹ 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>

⁸² J. Lu, et. al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Provinces, China. *Cell*, 181, 5, 997-1003.e9, May 28, 2020.

⁸³ B. Korber, et. al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *bioRxiv preprint doi:*

<https://doi.org/10.1101/2020.04.29.069054>

[D614G 変異は、23,403 の位置の G から A への塩基変化で、183 のシークエンスで 7 回認められている (4 回は欧州での検体、残りはメキシコ、ブラジル、武漢の検体)。7 つのうち 5 つで 2 つの変異が伴っている。アミノ酸に変化を生じない nsp3 遺伝子中の 3,037 の部位の C から T への変異と、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼのアミノ酸変化を起こす (RdRp P323)、14,409 の部位の C から T への変異である。D614 は、spike タンパクのプロトマーの表面に局在しており、近隣のプロトマーと接触を形成する。電頭での構造から考えると、D614 の側鎖は近傍の T859 と水素結合を作る可能性があり、それは、S1 ユニットの 1 つのプロトマーのアミノ酸残基を S2 ユニットの 1 つのプロトマーと接合させる。Spike

[[本論文は査読前の **preprint**。早期には D614 が優位だったが、その後、各地で G614 が優位となっており、G614 に正の選択の利益があったと考えられる。D614G 変異が Spike の感染性を強めていると考えられるが、それには、幾つかの方途があり得る。受容体への結合を促進し、融合を活性化したり、ADE 抗体を引き出すことや、614G へのシフトが免疫回避につながる抗原変異を起こすことが考えられる。

シェフィールドの NHS 財団信託の教育病院では、453 人の SARS-CoV-2 のシーケンスを行い、臨床データと比較検討している。世界と同様に、初期の D614 から、3 月末には G614 が優勢になっている。入院患者の母集団が少ないため、検討結果には限界があるが、D614G 変異と入院との相関関係は無かった。ただ、D614G と PCR 検査におけるサイクル閾値との相関は、弱いながらも認められた ($P=0.04$)。また、G614 は、D614 に比較し、有意に PCR 検査のサイクル閾値を低下させており ($p < 0.003$)、高いウイルス量を示唆している。]

☆1 人の感染者からの感染の拡大状況を調査するため、接触例の面接追跡調査を重ねた上、感染のリンクを全ゲノム解析によって確認していったドイツの研究では、1 人の中国からの業務上の旅行者から、4 代の感染によって 16 人が感染し(多くは無症状か軽症)、2 代目の基本にウイルスゲノムに変異が生じ、また、4 代目の 1 例でも変異が認められた。潜伏期の中央値は 4.0 日 (IQR : 2.3-4.3) で、発症時期の間隔 (serial interval) の中央値は 4.0 日 (3.0-5.0) だった。感染は 1 例 (恐らく 5 例以上) で発症前に起こっていて、発症日に 4 例 (恐らく 5 例以上) で起こっていた。残りは発症後か不明だった。2 次感染率は 75.0% (3/4, 95%CI : 19.0-99.0) で一般的な隔離が行われていた家庭内感染だった。隔離までだけ一緒だった家庭内接触では 10.0% (2/20, 1.2-32.0) だった。非家庭内の濃厚接触では 5.1% (11/217, 2.6-8.9) だった⁸⁴。

タンパクのこれらの 2ヶ所は 2塩基のフーリンと S2 の開裂の部位の両者を 1くくりにし、S1 と S2 の相互作用を弱め、ウイルス膜に結合した S2 からの S1 の排出を促進すると考えられる。また、受容体結合領域が上向きの立体配座をとる場合 (ACE2 と作用するのに必要)、D614 と T859 の距離が変化し、上向きのプロトマーと下向きのプロトマーでのこれらの距離の差が、他のプロトマー間での距離よりよりも若干長いため、spike 三量体の動態における立体配座の変化を微妙に変動させた可能性もある。

一方、D614 は、SARS-CoV Spike の免疫的に優性な抗原決定基 (S₅₉₇₋₆₀₃) に埋め込まれている。このペプチドは非常に高い抗体反応性を持ち (64%)、SARS-CoV 感染患者からの回復期血清で長期間、B 細胞に記憶された。このペプチドに対する抗体は、in vitro でもマカク猿でも、抗原決定基のシーケンスに依存した機序による antibody-dependent enhancement (ADE) を起こしたが、SARS-CoV で ADE を起こした最小のコア抗原決定基は (SARS-CoV S₅₉₇₋₆₀₃) は、中和抗体が標的とするペプチド (S₆₀₄₋₆₂₅) の直ぐ近位にある。この ADE の標的ペプチドは、SARS-CoV での SARS-CoV-2 D614 の該当箇所である S₆₁₁₋₆₁₇ と同一で、これに対する抗体も受容体結合領域と ACE2 との相互作用を強めるような Spike の構造変化起こすのではないかと懸念される。]

⁸⁴ M. M. Böhmer, et. al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. Lancet Infect Dis May 15

[ハイリスク群（感染者との 15 分以上の接触，感染患者から PPE 無しに 2メートル以内で働いた医療従事者）は、14 日間の家庭内隔離（stay at home in quarantine）を命じられた。]

◎ニューヨーク都市部での急速なウイルスの感染拡大の基礎にある早期の感染の事実を同定するため、マウント・サイナイの研究者は、治療を求めている患者の COVID-19 の起因ウイルスのシーケンスを行った。[84](#)の異なる SARS-CoV-2 ゲノムの系統発生解析により、[多発性の独立した、しかし孤立した、主として欧州や米国の他の地域からの導入が認められた](#)。更に、ニューヨーク都市部内の異なる地区に住んでいる患者に認められている関連ウイルスのクラスターによって、SARS-CoV-2 の市中感染の根拠が認められた [85](#)。

◎カリフォルニア州の研究者は、9つのカウンティとグランド・プリンセス号の 36 人の患者の検体を用いて、1 月下旬～5 月中旬のカリフォルニア北部における SARS-CoV-2 のゲノム疫学を調査した。系統発生解析により、ワシントン州に関連する [WA1 系統を含む、少なくとも 7つの異なる SARS-CoV-2 の系統がカリフォルニアへ不可解に導入されており、優越する系統が無く、カウンティの間の感染は限られていた](#)。2つのカウンティでのクラスター感染に関連する系統では、ウイルスゲノムの 1 塩基置換が認められた [86](#)。

[カリフォルニアや他州での SARS-CoV-2 の広がりを抑制するために、接触者追跡, social distance, 旅行制限を行うことが支持される。]

☆3303 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](#) [87](#)。

[[本論文は査読前の preprint](#)。細胞培養で 5%以上の確率で感染性ウイルスが分離された閾値である最低 250,000 copies のウイルス量は、29.0%の 0-6 歳（38 人）の子供の患者で、37.3%の 0-19 歳の患者（150 人）で、51.4%の 20 歳以上（3153 人）で認められたが、これらの違いは使用した PCR 機器の違いによると考えられた。[発症前後を問わず、どの年齢層でも、感染を起こすと考えられるウイルス量がある。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。](#)]

(online), 2020.

⁸⁵ A. S. Gonzalez-Reiche, et. al. Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in the New York City area. Science, May 29 (first release), 2020.

⁸⁶ X. Deng, et. al. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. Science, June 8 (first release), 2020.

⁸⁷ 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>

(2) 抗体スクリーニング検査

☆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% (95CI 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% (95CI 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⁸⁸。

[本論文は査読前の preprint。]

☆4月10日・11日（一部の自宅採血では13日・14日）にロサンゼルス地区で、年齢、人口、人種等で割り当てて無作為に検体を集めて行った抗体検査（感受性82.7% [95%CI:76.0-88.4]、特異性99.5% [99.2-99.7]）によるスクリーニングでは、1952人の招待者のうち、1702人（87.2%）が同意し、865人（50.9%）が検査を実施した（2例はキットの不備で除外）。研究対象となった863成人の60%が女性、55%が35-54歳、58%が白人、43%が年間世帯収入\$100,000超だった。13%が熱と咳があり、9%が熱と息切れがあり、6%が嗅覚・味覚消失の症状があった。35人、4.06%（2項分布CI: 2.84-5.60）が陽性だった。陽性率は人種、性、収入でバラつきがあった。人口統計や世帯収入により加重補正した陽性率は4.31% (bootstrap CI:2.59-6.24) だった。検査の感受性と特異性で補正した、非加重及び加重陽性率は、それぞれ、4.34% (2.76-6.07), 4.65% (2.52-7.07) だった⁸⁹。

☆4月2日から4月29日にコネチカット州南部で行った妊婦のスクリーニング検査では、対象となった782人のうち、12 (1.5%) は既にCOVID-19と診断されていて、残る770人がPCR検査の対象となった。3.9% (30/770) がSARS-CoV-2陽性で、そのうち、22人 (73.3%) は無症状だった。無症状患者の中での感染率は2.9% (22/756) で、前半の2週間（4月2日~15日）の0.6% (2/355) から後半の2週間（4月16日~29日）の5% (20/401) に増加した。一方、症状のあり陽性の患者の全患者における比率は、1.4% (5/365) から0.7% (3/405) に減少した。症状のあった患者の47% (8/14) が陽性だった。陰性だった患者が症状を呈することはなかった⁹⁰。

⁸⁸ 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>

⁸⁹ N. Sood, et. al. Seroprevalence of SARS-CoV-2-specific antibodies among adults in Los Angeles county, California, on April 10-11, 2020. JAMA May 18 (online), 2020.

⁹⁰ K. H. Campbell, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in southern Connecticut. JAMA, May 26 (online), 2020.

☆3月9日～4月10日の間に、武漢と、他の中国の地区の住民 17,368 人を対象に SARS-CoV-2 に対する IgM, IgG 抗体の陽影率を調べた研究では、武漢での抗体陽性率は、異なるサブコホートの間で、3.2%～3.8%だった。抗体陽性率は、武漢からの距離が大きくなるに従って、進行性に減少した。人工透析の維持のために病院に通う患者では 3.3% (51/1,542 [95%CI : 2.5-4.3])、医療従事者では 1.8% (81/4,384 [1.5-2.3]) だった⁹¹。

◎2月26日～3月18日に COVID-19 から回復した 45 人患者の検体を用いて、免疫抗体検査と微小中和検査の感受性を調べた。また、特異性を調べるため、保存されている血清を戻して使用した。感受性は、微小中和法は 91.1% (41/45 [95%CI : 78.8-97.5])、抗ウイルス殻タンパク IgG は 57.8% (26/45 [42.2-72.3])、抗 Spike タンパク受容体結合領域 (RBD) IgG は 66.7% (30/45 [51.1-80.0])、免疫抗体検査 (抗ウイルス殻タンパク IgG と抗 Spike タンパク RBD IgG のどちらか) は 73.3% (33/45 [58.1-85.4]) だった。特異性は、免疫抗体検査も微小中和検査も 100% (152/152 [97.6-100.0]) だった。香港の住民では、2.7% (53/1938) が免疫抗体検査で陽性だったが、陽性者 53 人全員で微小中和検査は陰性で、2018 年 4 月 12 日と 2020 年 2 月 13 日の血清の間で、抗体陽性率に有意な差を認めなかった。無症状の湖北省から帰還者では、免疫抗体検査と微小中和検査の何れかで 4% (17/452) が陽性だったが、陽性の 17 人では、88% (15/17) が微小中和検査で陽性だった。2つの家族内クラスターが同定された⁹²。

[2018 年の血清にも、SARS-CoV-2 に交差反応を示す SARS-CoV に対する抗体が存在していると考えられる。]

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

⁹¹ X. Xu, et. al. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. Nature Med, June 5 (online), 2020.

⁹² K. K.-W. To, et. al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 in Hong Kong and in residents evacuated from Hubei province, China: a multicohort study. Lancet Microbe, June 3 (online), 2020.

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⁹³。

[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) の抗体価と相関した。中和抗体の抗体価は個人差が大きく、高齢・中年の患者では、若年の患者と比較して、中和抗体も S タンパクに対する抗体も、抗体価が有意に高かった。特記すべきは、約 30% の患者 (特に 40 歳未満) で中和抗体の抗体価が低く、10 人の患者では検出限界以下であった。退院後 2 週間を経た時点でも、各患者の抗体価は余り変わらなかった (47 人の経過観察時調査)。中和抗体の抗体価は、入院時の CRP 値と相関したが、リンパ球値とは逆相関していた⁹⁴。

[本論文は査読前の preprint。]

☆☆中国における 1 月 26 日から 2 月 5 日までに入院した 67 人の COVID-19 患者を対象とした前向きコホート研究では、鼻腔咽頭拭い液、喀痰、便のウイルス RNA の検出期間 (中央値) は、それぞれ、12 日 (3-38), 19 日 (5-37), 18 日 (7-26) で、20.9% (14) の患者で、何れかの検体に 30 日を超えて検出された。鼻腔咽頭拭い液からの検出が陰性になった 46 人の患者のうち、60.9% (28) の患者が喀痰に、30.4% (14) が便に検出された。喀痰中の平均検出期間 (22.0 日 [SD 6.7]) は鼻腔咽頭拭い液での検出期間 (16.2 日 [SD 7.2 日]) よりも長く、重症例 (29 人) では、非重症例 (38 人) より有意に長かった (23 日対 20 日, p=0.023)。血液と尿の検体では、それぞれ 18.8% (12/67), 14.3% (9/67) の患者の検体からウイルス RNA が検出された。抗ウイルス RNA 殻タンパク抗体は、IgM の陽性率は 28 日目に 57.1% (20/35) でピークとなり、その後減少して 42 日後には約 33.3% (5/15)

⁹³ B. Zheng, et. al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048>

⁹⁴ 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>.

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%, $p=0.011$)⁹⁵。

[本論文は査読前の preprint。]

☆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関した ($p=0.006$)⁹⁶。

◎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⁹⁷。

☆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

⁹⁵ 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>

⁹⁶ J. Zhao, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis, March 28, 2020.

⁹⁷ 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)

では有意に高いウイルス量であった。発症後 14 日以降の 16 人の血清調査では、ウイルス内部核タンパクに対する IgG 抗体が 94% (15)、IgM 抗体が 88% (14) に認められ、ウイルス表面 S タンパク受容体結合領域に対する IgG 抗体が 100% (16)、IgM 抗体が 94% (15) で認められた。両 IgG 抗体、IgM 抗体ともウイルス中和活性と相関したが、IgG の方が高い相関が認められた⁹⁸。

◎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⁹⁹。

◎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 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¹⁰⁰。

○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¹⁰¹。

☆149 人の回復した COVID-19 患者の血清（入院は 11 例。発症後期間の平均が 39 日で集

⁹⁸ K. K.-W. To, et. al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, March 23 (online), 2020.

⁹⁹ L. Ni, et. al. Detection of SARS-CoV-2 specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>

¹⁰⁰ Q.-X. Long, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature Med*, April 29 (online), 2020.

¹⁰¹ 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.

められた)の中和抗体の研究では、50%中和力価 (NT₅₀) は様々で、33% (49人) では検出不能、79% (118人) が 1:1000 以下で、1% (2人) だけが >1:5000 の力価だった。抗受容体結合領域 (RBD)・S タンパク IgG 抗体のレベルと NT₅₀ は強く相関した。また、中和活性は、年齢、症状の長さ、症状の重症度と相関した。より長い症状のあった入院例では、非入院例に比べて高い平均中和活性であった (p=0.0495)。抗体のクローニングでは、受容体結合領域に特異的な記憶を持つ B 細胞の増殖したクローンが認められたが、異なる個人の間で近似した抗体 (2種の B 細胞で 99%と 92%のアミノ酸シーケンスが同一) を発現していた。血清力価が低いにもかかわらず、RBD の 3つの異なる抗原決定基を認識する抗体は、数 ng/mL の 50%阻止濃度 (IC₅₀) で、中和活性を示した¹⁰²。

[回復した患者の大部分は、低いレベルの中和抗体を持っていない。しかし、検査した全患者で、抗ウイルス活性を持った、稀な、循環する、受容体結合領域に特異的な抗体が認められた。このような抗体を産生させるよう設定されたワクチンは広く有効であると考えられる。]

☆英国の研究では、SARS-CoV-2 Spike (S) 糖タンパクと反応する抗体を検出する幅広い検査で、新型コロナウイルスに未感染・未暴露の人に、このウイルスに対する事前の免疫が認められた。SARS-CoV-2 の S タンパクに反応する抗体 (IgG 抗体のみ) は、SARS-CoV-2 には未感染であるが最近ヒト・コロナウイルス (HCoV) に感染した人の血清において、高感度フローサイトメトリーで検出され、S2 サブユニットを標的としていた。一方、SARS-CoV-2 への感染では、発症後 6 週間の観察期間を通じて、IgM 抗体、IgA 抗体とともに、より高い力価の SARS-CoV-2 の S タンパクと反応する IgG 抗体を認めた。HCoV 患者の血清も、様々な SARS-CoV-2 の S タンパクやウイルス殻と反応したが、通常の酵素免疫検査法 (ELISA) の S1 サブユニットや S タンパクの受容体結合領域とは反応しなかった。特に、HCoV 患者の血清は、SARS-CoV-2 S タンパクに結合する IgG レベルに応じて、また、COVID-19 患者の血清に匹敵する効果で、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを中和した¹⁰³。

◎44人の入院患者における Spike タンパク受容体結合領域 (RBD) に対する抗体の反応とウイルス中和活性を調べた多施設研究では、全患者で PCR 検査での確定後 6 日以内に抗 RBD 抗体が検出された。IgG へのアイソタイプの切り替えは、主として IgG1 と IgG3 へ速やかに生じた。臨床的に分離された SARS-CoV-2 を用いた中和検査では、全患者で PCR 検査での確定後 6 日以内に中和抗体が検出され、中和抗体の力価は、RBD 特異抗体の IgG 力価と相関した。更に、231人の COVID-19 確定患者の検体を用いて RBD 特異抗体を検

¹⁰² D. F. Robbiani, et. al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 infection in convalescent individual. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.092619>

¹⁰³ K. Ng, et. al. Pre-existing and *de novo* humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.095414>

証したところ、PCR 検査での確定後 7 日目以降の検体では、ほぼ確実に RDB 特異抗体が確認された¹⁰⁴。

○発症後 21 日目の COVID-19 患者から SARS-CoV-2 殻の糖タンパクである Spike (S) タンパクに特異的な B 細胞を分離した研究では、45 の S 特異的モノクローナル抗体が産生された。抗体可変部のシークエンスでは、それらは、ほとんど体性変異を起こしておらず、クローン増殖も限られていたが、3 つが受容体結合領域 (RBD) に結合した。2 つが SARS-CoV-2 を中和した。最も強力な抗体は RBD に結合して ACE2 との結合を阻害したが、他方は RBD の外に結合した¹⁰⁵。

[COVID-19 感染後最初の 1 週に産生される抗 S 抗体の多くは中和抗体ではなく、RBD の外の抗原決定基を標的にしていると考えられた。SARS-CoV-2 S と ACE2 の相互作用を断つ抗体は、ウイルスの広範な発育無しにウイルスを中和出来る。]

(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、感染性のバイオマーカー (プロカルシトニン、フェリチン、CRP 等) と炎症性サイトカイン (TNF, IL-6, IL-8, IL-10 等) の顕著に上昇していた (全て $p < 0.001$)。リンパ球分画を解析した 44 例では、T 細胞 (CD3+CD19-) と NK 細胞 (CD3-/CD16+CD56+) 数が低下していて、重症例 (27) では、非重症例 (17) に比較して低下が著しかった。ヘルパー T (Th) 細胞 (CD3+CD4+) 数と抑制性 T (Ts) 細胞 (CD3+CD8+) 数の両方が減少していて、特にヘルパー T 細胞数は、重症例において非重症例に比較し、顕著に減少していた ($p < 0.027$)。Th/TS 比は正常範囲内だった。重症例では、非重症例に比較し、ナイーブ・ヘルパー T 細胞 (CD3+CD4+CD45RA+) の割合が有意に上昇しており ($p < 0.035$)、記憶ヘルパー T 細胞 (CD3+CD4+CD45RO+) の割合が有意に減少していた ($p < 0.035$)。また、COVID-19 の患者では、調節性 T 細胞 (CD3+CD4+CD25+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 ($p < 0.04$)¹⁰⁶。

¹⁰⁴ M. S. Suthar, et. al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. Cell Rep Med, June 5 (online), 2020.

¹⁰⁵ E. Seydoux, et. al. Analysis of a SARS-CoV-2 infected individual reveals development of potent neutralizing antibodies to distinct epitopes with limited somatic mutation. Immunity, June 5 (online), 2020.

¹⁰⁶ 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>

◎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¹⁰⁷。

[本論文は査読前の preprint。]

◎25 例の COVID-19 患者を対象に、ウイルスを排除出来た患者 (PCR 検査陰性, 14 人) と、出来なかった患者 (PCR 検査陽性, 11 人) を比較した研究では、COVID-19 患者では入院時にリンパ球が減少していたが、排除患者は入院時に比較し、CD3+, CD4+, CD8+ の T 細胞と B 細胞数が有意に増加していたが ($p < 0.05$)、非排除患者では有意な変化は認められなかった¹⁰⁸。

[本論文は査読前の preprint。]

◎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¹⁰⁹。

◎単一細胞 RNA シークエンスによる、健常人と様々な重症度の COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液中 (BALFs) の免疫細胞の研究では、重症患者の BALFs では、中等症患者に比べて、マクロファージと好中球の割合が多く、骨髄性樹状細胞、血漿樹状細胞、T 細胞の割合が低かった。重症患者の BALBs には、前炎症性の単球由来マクロファージが豊富に存在していた。一方、重症患者の BALBs では CD8+T 細胞は余り増加しておらず、より分化していて、より表現型が不均一だったが、中等症患者では、より大きな割合の組織存在性の高度にクローン性に増加した CD8+T 細胞を認めた。BALBs 中のサイトカインとケモカインの検討では、重症患者の肺のマクロファージは、CCR1 と CXCR2 を通じて炎症性の単球と好中球を集めることで、炎症を促進しているが、中等症患者では、CXCR3 と CXCR6 を介して T 細胞を引きつけるケモカインを産生していると考えられた¹¹⁰。

¹⁰⁷ 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>

¹⁰⁸ 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>

¹⁰⁹ M. Zheng, et. al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol, March 19, 2020.

¹¹⁰ M. Liao, Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. Nature Med, May 11 (online), 2020.

☆☆20人のCOVID-19回復期患者の血清を用いたHLAクラスIとクラスIIの抗原決定基のプールを用いた研究では、SARS-CoV-2に特異的なCD8+とCD4+T細胞が、それぞれ70% (14/20)、100% (20/20) 同定された。多くのワクチン開発の主要な標的であるSpikeタンパクに対するCD4+T細胞の応答は強く、抗SARS-coV-2 IgG及びIgA抗体の抗体価の程度と相関していた。CD4+T細胞は、11-27%で、Mタンパク、Spike、Nタンパクにも応答しており、また、その他ではnsp3, nsp4, ORF3a, ORF8などに応答していた。CD8+T細胞の場合、SpikeとM、また、少なくとも8つのSARS-CoV-2のORFsは認識されていた。重要なのは、SARS-CoV-2に反応するCD4+T細胞は、ウイルス未感染の健常人の40-60%に認められ、市中の風邪コロナウイルスとSARS-CoV-2の間で交差反応するT細胞の認識が示された¹¹¹。

☆☆上海の326人のCOVID-19確定例の患者の臨床的、分子生物学的、免疫学的データを用いた研究では、112の検体とGISAIDのシーケンス・データから組み立てられたSARS-CoV-2のゲノム・シーケンスは、安定した進化を示している、武漢での流行の初期に、異なる暴露機会のあった2つ主要な系統があると考えられた。しかし、2系統のウイルスの毒性と臨床での帰結は同様だった。COVID-19の極だった特徴は進行性のリンパ球減少で、特に重症・重篤な患者で顕著だった（入院後初回検査、 $p=0.000001$ ）。CD3+T細胞が最も影響を受けており（ $p=0.000001$ ）、CD4+T細胞（ $p=0.000001$ ）やCD8+細胞（ $p=0.00001$ ）も同様であった。特に、T細胞の有意の減少は、重篤な症例だけでなく、無症状、軽症、中等症の患者でも認められた（CD3+T細胞、 $p=0.013$ ；CD8+T細胞、 $p=0.004$ ）。CD3+T細胞は、発症後、病状の増悪とともに減少していき（ $p<0.05$ ）、CD4+T細胞でもCD8+T細胞でも同様の傾向が認められた。多変量解析では、年齢（ $p=0.002$ ）と入院時リンパ球数（ $p=0.002$ ）が独立した重症化因子であり、併存疾患は有意な因子ではなかった。サイトカインでは、IL-6（ $p<0.000001$ ）とIL-8（ $p<0.00001$ ）の上昇が顕著で、特に、これらの値とリンパ球数は逆相関した。発症後6-10日目のIL-6値（ $p=0.001$ ）と16-20日後のIL-8値（ $p=0.006$ ）は、重篤症例で非重篤症例より有意に高かった¹¹²。

[COVID-19の重症度は、リンパ球減少やサイトカイン・ストームなどの主として宿主側の因子によって決まっており、ウイルスゲノムの違いは、臨床的帰結に大きな影響を与えていなかった。]

◎重症COVID-19の免疫病理と防御性免疫につながる末梢性の免疫細胞の経路を明らかに

¹¹¹ A. Grifoni, et. al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell, May 14 (online), 2020.

¹¹² X. Zhang, et. al. Viral host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature, May 20 (online), 2020.

するため、7人の COVID-19 入院患者（4人は ARDS）と6人の対照健常人で、末梢血単核細胞の単一細胞 RNA シークエンスを行ったところ、COVID-19 患者では、不均一なインターフェロンで刺激される遺伝子、class II HLA の抑制性調節、人工呼吸を要する急性呼吸不全の患者で見られる形質芽細胞と密接に関連した好中球の発達を認めた。特に、抹消の単核球やリンパ球は、実質的な量の前炎症性サイトカインを発現していなかった¹¹³。

（3）サイトカイン

[インターフェロンは、タイプ I : $INF\alpha$, $INF\beta$, $INF\epsilon$, $INF\kappa$, $INF\omega$, $INF\upsilon$ 、タイプ II : $INF\gamma$ 、タイプ III : $INF\lambda$ に分類される。基礎研究においても、ACE2 がインターフェロンの刺激によ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 κ B による炎症性反応の悪化と関連していた。また、TNF- α と IL-6 の産生とシグナリングの増加、内因性免疫ケモカインの増加の特徴も認められた¹¹⁴。

[本論文は査読前の preprint。]

☆☆8人の COVID-19 患者の気管支肺灌流液中の免疫遺伝子のメタトランスクリプトーム・シー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全な対照者と比較して、前炎症遺伝子、特にケモ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¹¹⁵。

¹¹³ A. J. Wilk, et. al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. Nature Med, June 8 (online), 2020.

¹¹⁴ 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>

¹¹⁵ Z. Zhou, et. al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of

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¹¹⁶。

☆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¹¹⁷。

◎武漢大学病院の入院患者138人の後向きケースシリーズ研究では、年齢の中央値56歳（22-92、IQR42-68）で、54%（75）が男性だった。98.6%（136）に発熱、69.6%（96）に疲労感、59.4%（82）に乾性咳を認めた。70.3%（97）にリンパ球減少（中央値800/ μ l、IQR600-1100）、58%にPT延長（中央値13.0秒、IQR12.3-13.7）、39.3%（55）にLDH上昇（中央値261U/L、IQR182-403）を認め、全症例に胸部CT上で両肺

COVID-19 patients. *Cell Hosts Microbe*, May 4 (online), 2020.

¹¹⁶ W. Guan, et. al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, February 28 (online), 2020.

¹¹⁷ Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72314 cases from Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239-1242, April 7, 2020. [重症例は、「呼吸困難、頻呼吸 \geq 30/分、 $SaO_2 \leq 93\%$ （室内気）、 $PaO_2/FiO_2 < 300$ 、24～48時間以内の肺浸潤 $>50\%$ ）で、5%（2087）が危篤（呼吸不全、敗血症、他臓器障害・不全等）」と定義されている。]

の斑状陰影や肺野のスリガラス状陰影を認めた。89.9% (124) がタミフル (オセルタミビル)、44.9% (62) がステロイドの投与を受けていた。26.1% (36) が、ARDS (22)、不整脈 (16)、ショック (11) のため ICU に入った。初発症状から呼吸困難までの期間 (中央値) は中央値で 5.0 日、入院まで 7.0 日、ARDS まで 8.0 日だった。ICU 症例 (36) は非 ICU 症例 (102) と比較し、有意に、高齢で、基礎疾患があり、呼吸困難が多く、食欲不振だった。ICU 症例 36 例の中で、4 例が高流量酸素投与、15 例が非侵襲的換気療法、17 例が人工呼吸器装着 (4 例が ECMO に移行) だった。生存して退院した患者 47 人では、入院期間の中央値は 10 日 (IQR7.0-14.0) だった¹¹⁸。

◎中国国内の 24 例の死亡例と、世界 37 ヶ国 165 人の回復例の検討から、発症から死亡までの平均期間は 17.8 日 (95%CI:16.9-19.2)、退院までの平均期間は 24.7 日 (22.9-28.1) だった。中国国内の確定診断例と臨床診断例 70,117 例の検討では、生データの死亡率 (観察打ち切りの補正後) は 3.67% (95%CI : 3.56-3.80) と推計されたが、年齢構成と未確認例で補正した推定死亡率は 1.38% (1.23-1.53) で、60 歳以上が 60 歳未満より高く (0.32%対 6.4%)、80 歳以上では 13.4% (11.2-15.9) だった。年齢補正した国外例 1334 例の死亡率は国内例と同様だった (60 歳未満 1.4%, 60 歳以上 4.5%)。中国全体での感染者の推定死亡率は 0.66% (0.39-1.33) で、年齢ともに高くなった。入院例の推定割合も年齢とともに上がり、80 歳以上で 18.4% (11.0-37.6) だった¹¹⁹。

◎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% (死亡者数 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)¹²⁰。

☆ダイヤモンド・プリンセス号から 12 の地域の病院に搬送された 70 人 (年齢の中央値 67 歳) の COVID-19 患者の検討では、主な症状は熱 (64.7%), 咳 (54.3%), 疲労感 (24.3%) だった。43 人 (61.4%) に肺炎が認められた。高体温, 高心拍数, 高呼吸数, 高 LDH, 高 AST, 高 CRP, 低アルブミン, 低リンパ球が肺炎の存在と相関していた。スリガラス状陰

¹¹⁸ 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.

¹¹⁹ R. Verity, et.al. Estimates of severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis, March 30 (online), 2020.

¹²⁰ J. T. Wu, et. al. Estimation clinical severity of CPVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. Nature Med, 26, 506-510, April 26, 2020.

影が肺炎患者の 97.7%で認められた。患者は、ニューラミニダーゼ阻害剤 (20%), ロピナビル／リトナビル (32.9%), シクレソニド吸入剤 (11.4%) の投与を受けた。人工呼吸と ECMO は、それぞれ 14 人 (20%), 2 人 (2.9%) で行われ、2 人が死亡した。挿管期間の中央値は 12 日だった¹²¹。

[COVID-19 流行時に地域の病院に搬送された患者は重症で、密接なモニタリングが必要だった。COVID-19 の重症度は肺炎の有無によっていて、高 LDH, 高 AST, 高 CRP, 低アルブミン, 低リンパ球数は、肺炎の予測因子と考えられた。COVID-19 流行時に、地域の病院が、これらの患者を受け入れ、治療するのは難しく、多数の患者を管理するには重症度の評価が重要である。]

☆上海の 16 地区の 25 病院の発熱外来に 1 月 17 日～2 月 16 日までに受診した 53,617 人を対象とする多施設観察コホート研究では、1,004 例 (1.9%) が COVID-19 疑い例とされ、その後 188 例 (全例の 0.4%, 疑い例の 18.7%) が確定例と診断された。ウイルス暴露の既往 (オッズ比 4.16 [95%CI: 2.17-6.33, p<0.0001]), 疲労感 (オッズ比 1.56 [1.01-2.41], p=0.043), 白血球数<4,000/ μ l (オッズ比 2.44 [1.28-4.64], p=0.0066), リンパ球数<800/ μ l (オッズ比 1.82 [1.00-3.31], p=0.049), スリガラス様陰影 (オッズ比 1.95 [1.32-2.89], p=0.0009), 両肺の異常 (オッズ比 1.54 [1.04-2.28], p=0.032) が COVID-19 確定例の独立したリスク因子だった¹²²。

(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%)、悪心・嘔吐 (19.1%) だった。90.0%にリンパ球減少、27%に血小板減少、多くに肝酵素上昇と炎症マーカーの上昇を認めた。130 人 (33.1%) が挿管され、そのうち、43 人 (33.1%) しか抜管されていない。40 人 (10.2%) が死亡し、260 人 (66.2%) が退院した。人工呼吸を受けている患者は、男性、肥満、肝酵素・炎症マーカーの上昇 (フェリチン、Dダイマー、CRP、プロカルシトニン) がより多く認められ、また、循環器作動薬投与 (94.5%対 1.5%)、心房性不整脈 (17.7%対 1.9%) を含む合併症、新たな腎置換療法 (13.3%対 0.4%) が多かった。中国の報告と比較して、

¹²¹ H. Kato, et. al. Clinical course of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in individuals present during the outbreak on the Diamond Princess cruise ship. J Infect Chemother, May 13 (online), 2020.

¹²² B. Mao, et. al. Assessing risk factors for SARS-CoV-2 infection in patients presenting with symptoms in Shanghai, China: a multicentre, observational cohort study. Lancet Digital Health, May 14 (online), 2020.

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¹²³。

☆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¹²⁴。

☆☆☆コロンビア大学に関連するニューヨークの 2 つの病院での、3月2日～4月1日までに入院した、重篤な状態（critically ill）にある COVID-19 確定患者を対象とする前向きコホート研究では、同期間に入院した COVID-19 確定患者 1150 人（年齢の中央値 62 歳 [IQR : 51-72], 171 [67%] が男性）のうち、257 例（22%）が重篤な状態だった。82%（212/257）が少なくとも 1 つの慢性基礎疾患があり、最も多いのが高血圧 63%（162/257）と糖尿病 36%（92/257）だった。46%（119/257）は肥満だった。4月28日までに、39%（101/257）が死亡し、37%（94/257）が在院していた。79%（203/257）が中央値 18 日（IQR : 9-28）の人工呼吸器管理を受け、66%（170/257）が昇圧剤の投与を受け、31%（79/257）が腎代替療法を受けた。在院中に悪化するまでの期間の中央値は 3 日（IQR : 1-6）/10 年増）だった。多変量解析では、高齢（補正ハザード比 1.31 [95% CI : 1.09-1.57]）、慢性心疾患（1.76 [1.08-2.86]）、慢性肺疾患（2.94 [1.48-5.84]）、IL-6 高値（1.11 [1.02-1.20] / 1 分位数増）、D ダイマー高値（1.10 [1.01-1.19] / 1 分位数増）が独立に在院死と相関した¹²⁵。

[重篤な状態（critically ill）とは、侵襲的・非侵襲的人工呼吸器管理、または 15 L/min

¹²³ 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。]

¹²⁴ 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.

¹²⁵ M. J. Cummings, et. al. Epidemiology, clinical course, and outcome of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet, May 19 (online), 2020.

以上の酸素投与を受けた患者。]

☆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¹²⁶。

☆英国のプライマリ・データを用いた研究では、1月28日~4月4日までにSARS-CoV-2検査を受けた3802例中、587例で陽性だった。多変量解析では、性、年齢、人種、居住地域、社会経済状況、肥満、慢性腎疾患(他の基礎疾患は有意な相関無し)に、SARS-CoV-2陽性率との間で有意な相関を認めた。特に、喫煙者では、非喫煙者と比較し、陽性率が有意に低かった¹²⁷。

SARS-CoV-2 陽性率		補正オッズ比 (95%CI)	p 値
男性 18.4% (296/1612)	女性 13.3% (291/2190)	1.55 (1.27-1.89)	p<0.0001
40-64歳 18.5%(243/1316)	18歳未満 4.6% (23/499)	5.36 (3.28-8.76)	p<0.0001
黒人 62.1% (36/58)	白人 15.5% (388/2497)	4.75 (2.65-8.51)	p<0.0001
都市部 26.2% (476/1816)	田舎 5.6% (111/1986)	4.59 (3.57-5.90)	p<0.0001
貧困 29.5% (197/668)	裕福 7.7% (143/1855)	2.03 (1.51-2.71)	p<0.0001
肥満 20.9% (142/680)	正常体重 13.2% (171/1296)	1.41 (1.04-1.91)	P=0.0090
慢性腎疾患 32.9% (68/207)	慢性腎疾患無し 14.4% (519/3595)	1.91 (1.31-2.78)	p<0.0001
喫煙者 11.4% (47/413)	非喫煙者 17.9% (201/1125)	0.49 (0.34-0.71)	p=0.0010

◎ドイツにおける10人のCOVID-19患者(年齢の平均値79歳[64-90]、男性7人)の剖検例の検討では、主要な組織学的所見として、全例(人工呼吸を行っていない6例を含む)

¹²⁶ 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.

¹²⁷ S. de Lusignan, et. al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis, May 15 (online), 2020.

で、様々な段階の (ARDS と関連した) **広範な肺胞損傷**が認められた。広範な肺胞損傷は、全葉で認められたが、明らかに不均一で、中肺野と下肺野に強かった。**膜状のヒアリン形成、肺胞内浮腫、肺胞中隔の肥厚、血管近傍のリンパ球・形質細胞浸潤**など、**滲出性の急性前期の広範な肺胞損傷の所見**が一貫して認められた。**明らかな線維芽細胞の増殖を伴う器質化期の広範な肺胞損傷、間質の肥厚と肺胞の崩壊へと進展する肺細胞の過形成、点状のリンパ球浸潤**が主要な所見だった。器質化している広範な肺胞損傷の領域では、**反応性の骨性や扁平上皮性の異形成**が認められた。1 人の患者では完全な線維化が広がっていて、肺実質の完全破壊へと向かっていた。他の患者では、2 次感染か誤飲を示唆する少量の好中球浸潤が認められた。軽症のリンパ球性心筋炎と、心外膜炎の所見が、それぞれ、4 人と 2 人に認められた。肝組織では、若干の門脈近傍のリンパ形質細胞性浸潤と線維化所見が認められた。他の臓器に形態学的病理所見は無かった。特に、脳炎や中枢神経系の血管炎の所見は認められなかった。剖検時、SARS-CoV-2 は、全患者の呼吸器で検出可能だった。PCR 検査は胸水で陽性だったが、脳脊髄液では陰性だった¹²⁸。

◎2 月 29 日～3 月 24 日に死亡した 38 人の COVID-19 患者のイタリアの 2 つの病院における剖検例の研究では、**全症例で滲出性・増殖性の段階の広範な肺胞損傷**が認められ、**毛細血管のうっ血 (全例)、肺細胞の壊死 (全例)、ヒアリン膜形成 (33 例)、間質性及び肺胞内の浮腫 (37 例)、2 型肺細胞の過形成 (全例)、異形成を伴う扁平上皮化生 (21 例)、血小板・フィブリン血栓 (33 例)**が認められた。全例で炎症性細胞性浸潤が認められ、肺胞腔の主として単球の浸潤 (24 例)、間質へのリンパ球の浸潤 (31 例) が認められた。電子顕微鏡での観察では、ウイルス粒子を主として肺細胞内に存在していた¹²⁹。

☆☆3 月 1 日～4 月 11 日にルイジアナ州のヘルス・システムで認められた SARS-CoV-2 に PCR で陽性になった 3481 人の COVID-19 患者 (60.0%が女性 ; 70.4%が非ヒスパニック系黒人, 29.6%が非ヒスパニック系白人) を対象とする、**黒人患者と白人患者の入院率と死亡率に関する後ろ向きコホート研究**では、**黒人の方が肥満、糖尿病、高血圧、慢性腎疾患の有病率が白人より高かった。39.7% (1382 人) の COVID-19 患者が入院したが、そのうちの 79.6%は黒人**だった。多変量解析では、黒人、年齢の増加、Charlson Comorbidity Index (疾病の重症度の指標)、医療保険 (Medicare か Medicaid か)、低所得の地域、肥満が入院の可能性を上げる要因だった。**COVID-19 で死亡した 326 人のうち、70.6%が黒人**だった。生存期間解析 (time-to-event analysis) では、年齢の増加、呼吸数の増加 ; 高乳酸値、高クレアチニン値、高プロカルシトニン値 ; 血小板減少、リンパ球減少が、高い在院死と相

¹²⁸ T. Schaller, et. al. Postmortem examination of patients with COVID-19. JAMA, May 21 (online), 2020.

¹²⁹ L. Carsana, et. al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect Dis, June 8 (online), 2020.

関していた。しかし、黒人は単独では、高い死亡率と相関していなかった（白人に対するハザード比 0.89 [95%CI : 0.68-1.17]）¹³⁰。

（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¹³¹）。

[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¹³²。]

☆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）	10.2 [6.4-17.0]	3.7[1.0-7.3]	p < 0.01

¹³⁰ E. G. Prince-Haywood, et. al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with COVID-19. N Engl J Med, May 27 (online), 2020.

¹³¹ S. Bangalore, et. al. ST-segment elevation in patients with Covid-19—A case series. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

¹³² R. M. Inciardi, et. al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, March 27, 2020.

[IQR]			
プロカルシトニン (中央値 ng/dL [IQR])	0.27 [0.10-1.22]	0.06[0.03-0.10]	p <0.01
CPKの心筋分画 (中央値 ng/dL [IQR])	3.2 [1.8-6.2]	0.9[0.6-1.3]	p <0.01
心筋ヘモグロビン (中央値 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¹³³。

☆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
------------------	------------------	-------------------	-------------------

¹³³ S. Shi, et. al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol, March 25, 2020.

7.62% (8/105)	13.33% (4/30)	37.50% (6/16)	69.44% (25/36)
---------------	---------------	---------------	----------------

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

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

入院中に、TnT 値が上昇していた患者では、TnT 値正常の患者と比較し、より悪性不整脈の頻度が高く、グルココルチコイドの使用頻度 (71.2% (37/52) 対 51.1% (69/135))、人工呼吸器装着率 (59.6% (31/52) 対 10.4% (14/135)) が有意に高かった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用患者と不使用患者の死亡率は、36.8% (7/19) 対 25.6% (43/168) だった¹³⁴。

○原因として COVID-19 感染が疑われる心筋炎の報告もある¹³⁵。

[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

¹³⁴ T. Gao, Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, March 27, 2020.

¹³⁵ D. Doyen, et. al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. Lancet, April 23 (online), 2020.

136。

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

◎イタリア北部の 15 病院の後ろ向き研究では、COVID-19 患者が最初に認められた 2 月 20 日から 3 月 31 日までに急性冠血管症候群 (ACS) で入院した患者数を、対照期間とした 2019 年 2 月 20 日～3 月 31 日、及び 2020 年 1 月 1 日～2 月 19 日と比較した研究では、研究対象期間の平均の入院は 13.3 入院/日であったのに対し、対照期間の入院は、それぞれ 18.0/日 (発生率比 0.74 [95%CI : 0.66-0.82] $p < 0.001$)、18.9/日 (発生率比 0.70 [95%CI : 0.63-0.78] $p < 0.001$) で、顕著に減っていた¹³⁷。

○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 ($p < 0.001$)¹³⁸。

◎カリフォルニア北部の 43,017,810 人の患者のデータを用いた研究では、1 月 1 日～3 月 3 日に心筋梗塞により入院したのは 1,051 人 (4.1/10 万/週) だったが、4 月 8 日～4 月 14 日では 61 人 (2.1/10 万/週) で、52% (95%CI:0.40-0.68, $p < 0.001$) に減っていた。減少は、ST 上昇を伴わない心筋梗塞 (NSTEMI) でも (0.51[95%CI : 0.38-0.68])、ST 上昇を伴う心筋梗塞 (STEMI) でも (0.60 [0.33-1.08]) 同様だった。COVID-19 流行中の発生率を流行前と比較した場合の減少は、2020 年の COVID-19 流行期を 2019 年の同時期と比較した場合にも同様に認められた。COVID-19 がカリフォルニア北部で初めて報告された 3 月 4 日から 4 月 15 日までに急性心筋梗塞で入院した患者では、冠動脈疾患、急性心筋梗塞、経皮的冠動脈治療の既往のある割合が、COVID-19 の流行前と比較して低

¹³⁶ Z. Varga, et. al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, April 17, 2020.

¹³⁷ 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.

¹³⁸ E. Baldi, et. al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.

下していた。しかし、COVID-19 流行期に入院した患者の人口構成、入院時のバイタル・サイン、受診時やピークのトロポニン I の値、合併症の状況は、2020 年の COVID-19 流行前や 2019 年の 1 月 1 日～4 月 15 日までに入院した患者と、同様であった¹³⁹。

○イギリスの或る地域の救急隊が、2018 年 1 月 10 日～2020 年 4 月 19 日までに ST 上昇を伴う心筋梗塞 (STEMI) と脳血管障害のために出動した週毎の回数を調査したところ、都市閉鎖に関し、平均出動回数の前年同時期と比較した変化は、STEMI で-9.1 (95% CI: -21.8-3.6, p=0.17)、脳血管障害で-21.7 (-47.6-4.2, p=0.11) で、都市閉鎖による出動の中断が起こったという根拠は僅かだった¹⁴⁰。

☆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った。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・アンチコアグラント検査では、34 例中 31 (91%) で陽性で、全陽性検体は、50:50 (検体を 50%の患者血清と 50%の正常血清で作成) で aPTT の延長を認めた。ヒストリカル・コホートと比較して、COVID-19 患者のループス・アンチコアグラント陽性率は有意に高かった (p<0.001)¹⁴¹。

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

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

☆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

¹³⁹ M. D. Solomon, et. al. The Covid-19 pandemic and incidence of acute myocardial infarction. N Engl J Med, May 19 (online), 2020.

¹⁴⁰ J. L. Holmes, et. al. Emergency ambulance service for heart attack and stroke during UK's COVID-19 lockdown. Lancet, May 14 (online), 2020.

¹⁴¹ L. Bowles, et. al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. N Engl J Med, May 5 (online), 2020.

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こり、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こったが、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¹⁴²。

[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、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¹⁴³。

[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

¹⁴² C. Creel-Bulos, et. al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med, May 6, 2020.

¹⁴³ P. Perini, et. al. Acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. Lancet, May 5, 2020.

(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 力価を認めた¹⁴⁴。

☆☆7例の死亡した COVID-19 患者の肺と、インフルエンザ感染による ARDS で死亡した患者7例の肺と、対照として年齢を合わせた感染症の無い10例の死亡患者の肺を、病理検査において比較した研究では、COVID-19 やインフルエンザの呼吸不全で死亡した患者の肺では、末梢の肺での組織学的所見は、血管近傍への T 細胞の浸潤を伴う広範な肺胞損傷だった。COVID-19 患者では明らかな血管所見があり、細胞内のウイルスの存在や細胞膜の破壊と関連した重度の血管内皮損傷が認められた。COVID-19 患者の肺血管の組織学的解析では、微小血管障害を伴う広範な血栓が認められた。COVID-19 患者の肺毛細血管の平均微小血栓数 (SD) は (159±73/mm³)、インフルエンザ患者の9倍多かった (16±16, p=0.002)。COVID-19 患者の肺では、主として重積性血管新生の機序を通じて認められる血管新生の所見数が (平均±SD : 60.7±11.8/視野)、インフルエンザの患者の肺 (22.5±6.9) の約 2.7 倍だった (p<0.001)¹⁴⁵。

◎アトランタの病院における15人の危篤状態で ICU に入院した COVID-19 の患者で、正常域を 95% 超える血漿粘稠度を認めた (1.9-4.2 centipoise (cp) [正常域 1.4-1.8])。特に、血漿粘稠度が 3.5 cp を超えていた4人の患者では血栓合併症が認められた。1例は肺梗塞、1例は肢の阻血と肺塞栓疑い、2人は腎代替療法に関連する凝固だった。血漿粘稠度と臓器不全評価スコア (疾患重症度の指標) の間に強い相関があった (r=0.841, R²=0.7072, p<0.001)¹⁴⁶。

[全患者が、D ダイマーの値に応じた抗凝固療法を受けていた。]

◎連続した ICU に入室した COVID-19 患者 34 人の下肢の静脈血栓の有病率を静脈超音波検査にて調べたフランスの研究では、下肢静脈血栓は、22 人 (65%) に ICU 入室時、27 人 (79%) に ICU 入室後 48 時間での静脈超音波検査で認められた。18 人 (53%) は両

¹⁴⁴ D. Wichmann, et. al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Internal Med*, May 6 (online), 2020.

¹⁴⁵ M. Ackermann, et. al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*, May 21 (online), 2020.

¹⁴⁶ C. L. Maier, et. al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet* May 25 (May 25), 2020.

側の血栓で、9人(26%)は近位の血栓だった。既報と比較し、研究対象では、Dダイマー(平均[SD]: 5.1 mg/l [5.4]), フィブリノーゲン(760 mg/dl [170]), CRP(22.8 mg/dl [12.9])が高かった。プロトロンビン活性(85% [11.4]), 血小板数(256×10³/μl [107])は正常域だった¹⁴⁷。

[対象患者の平均年齢(SD)は62.2歳(8.6)、25人(78%)が男性。基礎疾患は、糖尿病15人(44%), 高血圧13人(38%), 肥満(平均[SD] BMI 31.4 [9.0])。26人[76%]は鼻腔咽頭検体のPCR検査で確定, 8人[24%]はPCR陰性だが胸部CT上COVID-19の典型的な肺炎像があった。]

(4) アルデステロン-レニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係

[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。]

☆ニューヨーク大学でCOVID-19の検査を受けた12594例の患者のうち、5894(46.8%)が陽性で、その内、1002(17.0%)が重症だった。高血圧の既往症を持つ患者は4357名(34.6%)で、そのうちの59.1%(2573/4357)がPCR陽性で、その24.6%(634/2573)が重症だった。どのような降圧剤(ACE阻害剤, RAAS阻害剤, βブロッカー, カルシウム・チャンネル阻害剤, サイアザイド系利尿剤)を服用しているかで、PCR陽性率が上がるという傾向は認められなかった。また、どのような降圧剤についても、PCR陽性の患者の中での重症化リスクを実質的に上昇させという相関は認められなかった¹⁴⁸。

☆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

¹⁴⁷ J. Nahum, et. al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Network Open, May 29, 2020.

¹⁴⁸ H. R. Reynolds, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitors and risk of Covid-19, N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

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])¹⁴⁹。

[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。]

☆マドリードの7つの病院に入院した1139人の18歳以上のCOVID-19確定患者と、対照として、2018年のプライマリー・ケア・データベースから、各COVID-19患者と年齢, 性, 地域, 入院日を一致させて抽出した11390人(1症例について10人の対照者)を比較した研究では(両群とも併存症と処方データを使用)、COVID-19患者の444人(39.0%)が男性、平均年齢69.1歳(SD : 5.4)で、性と年齢を一致させてあるのに、COVID-19症例群は、対照群に比べ、心血管系の併存疾患と(オッズ比1.98 [95%CI : 1.62-2.41])、リスクファクターが(1.46 [1.23-1.73])、有意に多かった。他の抗圧剤使用者に対して、RAAS阻害剤の使用者が、COVID-19患者として入院するリスクの補正オッズ比は0.94 (95%CI : 0.77-1.15) だった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤についても(補正オッズ比 0.80 [95%CI : 0.64-1.00])、アンギオテンシン受容体阻害剤についても(1.10 [0.88-1.37])、リスクの増加は認められなかった。性, 年齢, 背景の心血管系リスクは、RAAS阻害剤使用者がCOVID-19で入院するリスクの補正オッズ比に影響しなかったが、RAAS阻害剤を使用している糖尿病患者では、がCOVID-19で入院するリスクの補正オッズ比は低下した(補正オッズ比0.53 [95%CI : 0.34-0.80])。補正オッズ比は、全てのCOVID-19の重症度で同様だった¹⁵⁰。

☆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シン受容体阻害薬(ARBs)を服用しており、院内死亡率は21.3%だった。ACE阻害剤やARBsを服用している患者の割合は、重症感染症と非重症の間で(32.9%対30.7%; P=.645)、死亡者と生還者の間で(27.3%対33.0%; P=.34)、差は認められなかった。ACE阻害剤と及びARBsを服用している患者を解析した場合にも、結果は変わらなかった¹⁵¹。

¹⁴⁹ G. Mancia, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

¹⁵⁰ F. J de Abajo, et. al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet, May 14 (online), 2020.

¹⁵¹ 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.

☆118人のACEI/ARB使用者（年齢の中央値 64歳 [IQR 55-68；男性 53.2%]と940人の不使用者（年齢の中央値 64歳 [IQR 57-69]；男性 53.5%）を含む**高血圧と診断された1128人のCOVID-19患者**を対象とした湖北省の病院での多施設後向き研究では、補正前死亡率はACEI/ARB使用群が非使用群より有意に低かった（3.7%対9.8%， $p=0.01$ ）。年齢、性、合併症、入院中の治療内容等で補正した**総原因死亡率は、ACEI/ARB使用群で有意に低かった**（補正後ハザード比 0.42 [95%信頼区間 0.19-0.92]； $p=0.03$ ）。サブグループ解析では、**他の降圧剤に比較して、ACEI/ARBは低い死亡率と有意に関連していた**（補正後ハザード比 0.30 [95%信頼区間 0.12-0.70]； $p=0.01$ ）¹⁵²。

◎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]）¹⁵³。

○心代謝疾患やRAAS阻害剤のヒト肺でのACE2発現への影響を調べるため、既存の研究データベースからACE2とTMPRSS2とADAM17（ウイルス侵入の補助因子）の遺伝子発現を解析し、併せて、ACE（アンギオテンシン変換酵素）とAGTR1（アンギオテンシンIをコード）の発現を解析した。ACE阻害剤の使用は、有意に低いACE2（ $P=0.021$ ）とTMPRESS2（ $p=0.031$ ）に相関したが、ADAM17には相関しなかった。心代謝疾患（単独でも合併でも）とARB（アンギオテンシン受容体阻害剤）の使用は、ACE、TMPRESS2、ADAM17の何れとも相関しなかった¹⁵⁴。

[**RAAS阻害剤の使用は、SARS-CoV-2の受容体や補助因子の増加に関係しない**。本研究では、喫煙者でACE2、TMPRESS2、ADAM17、ACEの増加を認めており、COVID-19の重症化を示唆している。]

¹⁵² P. Zhang, et. al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circulation Res*, in press.

¹⁵³ 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.

¹⁵⁴ S. Milne, et. al. SARS-CoV-2 receptor Ace2 gene expression and RAAS inhibitors. *Lancet Respir Med*, May 13 (online), 2020.

(5) 神経学的症候

☆COVID-19 の神経学的症候のレビューによれば、ウイルスの脳内への侵入は、感染した神経間の経シナプス転送、嗅神経を經由しての侵入、血管内皮への感染、血液脳関門を超えるの白血球の遊走などの数種の経路で起こる。最も多い神経学的症候は、無嗅症、無味症、頭痛だったが、脳卒中、意識障害、てんかん、脳炎なども報告されている¹⁵⁵。

◎SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の ARDS 患者 58 人の中で、69% (40) に興奮が認められ (神経筋弛緩薬が中断した時)、そのうちの 65% (26) に混乱が認められた。腱反射亢進、足首のクローヌス、両側のバビンスキー反射などの広範な皮質脊髄系兆候が 67% (39) に認められた。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¹⁵⁶。

☆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¹⁵⁷。

☆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¹⁵⁸。

¹⁵⁵ A. S. Zubair, et. al. Neuropathogenesis and neurologic manifestation of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. JAMA Neurol, May29 (online), 2020.

¹⁵⁶ J. Helms, et. al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.

¹⁵⁷ L. Mao, et. al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology, April 10 (online), 2020.

¹⁵⁸ 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.

◎イタリア北部の3つの病院での、1月28日から3月21日までに診療した SARS-CoV-2 陽性のギラン・バレ症候群患者5例（1例は PCR 検査で陰性だったが、抗体検査で陽性）の研究では、4例のギラン・バレ症候群の最初の症状は下肢の筋力低下と知覚障害で、1は顔面の麻痺と、それに続く運動障害と知覚障害だった。弛緩性の四肢の不全麻痺・四肢麻痺が発症後36時間から4日の間に進み、3例で人工呼吸が行われた。COVID-19の症状が最初に出てからギラン・バレ症候群の症状が最初に出るまでの期間は5-10日だった。脳脊髄液のタンパク質レベルは2例で正常で、全例で白血球は5/ml以下だった。抗ガングリオンD抗体は検査した3例全例で陰性だった。全例でPCR検査は陰性だった。電気生理学的検査では、複合筋活動電位は弱いのが確認された。2例では遠位運動神経の反応時間が遅延していた。筋電図では、3例で最初は細動電位が認められたが、1例では最初は認められず、12日目に認められた。所見は、3例ではギラン・バレの軸索変異型に、2例は脱ミエリン過程と整合的だった。MRIでは、2例で尾神経の神経根の増強、1例で顔面神経の増強を認め、2例では信号変化は無かった。全例免疫グロブリン静脈療法 (IVIG) を行い、2例では2回目のIVIGを行い、1例では血漿交換療法を行った。治療後4週間で、2例はICUで人工呼吸を受けており、2例は弛緩性対麻痺で理学療法を受けていて上肢の僅かな運動ができ、1例は退院して単独歩行が可能になった¹⁵⁹。

[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¹⁶⁰。

☆4月にCOVID-19で死亡した6人の患者(男性4人、女性2人;年齢58-82歳)の剖検では、65歳を超える3人の患者は、全員複数の基礎疾患があり、死因は心肺不全だった。

¹⁵⁹ G. Toscano, et. al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

¹⁶⁰ 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.

一方、65歳未満の患者3人は、多量の脳内出血（2例）か肺塞栓（1例）で死亡していたが、全脳のびまん性の点状出血を起こしていた。6例全例で、リンパ球性全脳炎と髄膜炎が認められた。目立った内皮細胞の炎症は認めなかった。全例で、限局性の傍血管・間質脳炎を認め、迷走神経の背側運動核、三叉神経、孤束核、縫線核、内側縦束の神経細胞の損失と軸索変性を伴っていたが、領域的な梗塞は認められなかった¹⁶¹。

[患者の発症から入院までの期間は2-10日で、5人は入院後2日以内にICUに入室した。全例で人工呼吸やECMOが実施された。全例で、ウイルス性肺炎とともに、全脳炎や髄膜炎、脳幹の細胞障害などの明かな中枢神経障害が重要所見だった。65歳以下のCOVID-19患者では、中枢神経出血が致死合併症となる。]

（6）腎障害

☆27例のCOVID-19患者の剖検では、SARS-CoV-2は、肺、咽頭、心臓、肝臓、脳、腎臓を含む多臓器で認められた。22人の患者の検体を用いたSARS-CoV-2ウイルス量の定量的解析では、19人（77%）が2つ以上の併存疾患があり、併存疾患が多いほど、SARS-CoV-2の腎臓へのウイルスの指向性が高かった。腎疾患の既往の無い患者でも、この傾向は認められた。1細胞当たりのウイルス量が最も多かったのは呼吸器で、次いで腎臓、肝臓、心臓、で、脳、血液では低かった。SARS-CoV-2の広い臓器指向性が認められた。公開されている単一細胞RNAシーケンス・データのコンピュータ解析では、胎児期から成人まで、腎臓の様々な細胞において、ACE2, TMPRESS2, cathepsin LなどのSARS-CoV-2の感染を促進する遺伝子が豊富だった。6人の患者で、腎臓の検体を細断して各部位のウイルス量を定量すると、3人の患者の検体で、検査した腎臓の全部位でウイルスが認められ、糸球体への指向性が認められた。in situ hybridization法と間接的免疫蛍光色素法によるウイルスRNAとタンパクの検出では、肺の細胞と、腎の糸球体上皮細胞、内皮細胞、尿細管細胞にSARS-CoV-2タンパクが認められた¹⁶²。

○多くの併存疾患のある68歳男性のCOVID-19患者が腎不全に陥り、腎代替療法を実施して救命した症例も報告されている¹⁶³。

[COVID-19の患者では、血液凝固傾向が強く、循環が低流量となっている場合、静脈-静脈血液濾過による腎代替療法は、フィルター内に血栓が生じることによって困難となる。

¹⁶¹ C. H. von Weyhern, et. al. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. Lancet, June 4 (online), 2020.

¹⁶² V. G. Puelles, et. al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med, May 13, 2020.

¹⁶³ M. Sise, et. al. Sase 17-2020: A 68-year-old man with COVID-19 and acute kidney injury. N Engl J Med, May 13, 2020.

COVID-19 患者では腎不全が多く、腎代替療法の数は、人工呼吸器の数と同様に、COVID-19 医療の限界に関する因子である。]

◎中国の1施設の後ろ向き研究では、COVID-19 患者の 75.4% (251/333) に尿試験紙法の異常か急性腎傷害 (AKI) を認めた。腎障害の認められた 198 人の患者の持続期間の中央値は 12 日で、59.6% (118) は、この期間に肺炎が寛解し、68.5% (111/162) でタンパク尿が寛解した。AKI を発症した 35 人のうち、16 人 (45.7%) は腎機能が完全回復した。大部分の AKI は内在的な AKI だと考えられた。腎障害のあった患者は、無かった患者より死亡率が高かった (11.2% (28/251) 対 1.2% (1/82)) 多変量回帰解析では、肺炎の重症度が、タンパク尿や血尿の寛解と、AKI のからの回復の低いオッズ比と、最も一般的に相関するリスク因子だった¹⁶⁴。

(7) 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¹⁶⁵。

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

¹⁶⁴ G. Pei, et. al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol, April 28 (online), 2020.

¹⁶⁵ L. Chen, et. al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. N Engl J of Med, April 17 (online), 2020.

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

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¹⁶⁶。

◎ 2 人の COVID-19 の母親の母乳と新生児の研究では、1 人の母親の分娩後 8 日目（左右両方の乳首）、10 日目、11 日目の母乳検体（この間母親は有症状）が SARS-CoV-2 RNA 陽性だったが、その後は陰性になった。この母親の新生児の生後 6 日目の鼻腔咽頭検体は陰性だったが、生後 10 日目に陽性になり、その後症状が出た（母乳から感染したかは不明）¹⁶⁷。

[PCR サイクル閾値から算出した母乳及びスキム化した母乳中のウイルス量は、は、12 日目には、それぞれ 1.32×10^5 , 9.48×10^4 copies/ml で、ミルク成分によって RNA 抽出が影響を受けているため、実際のウイルス量はより多いと考えられた。母乳検体が陰性だった母親の新生児も、生後 8 日目に鼻腔咽頭検体で陽性だった。]

◎ 武漢における 33 人の COVID-19 陽性の妊婦の研究では、3 人の新生児の喉や肛門からの検体で SARS-CoV-2 が陽性だった。3 人は CT 上肺炎の所見があり、白血球増多・リンパ球減少、発熱や咳などの症状が認められたが、全例回復している¹⁶⁸。

☆ 3 月 12 日～4 月 6 日に RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性と診断され、2 週間以内にスペインの 96 の産科病院で出産した 82 人の単胎妊婦の検討では、4 人が重症の COVID-19 の症状で（1 例は妊娠高血圧腎症が附随）、全員が帝王切開で出産し、ICU 入室を要した。78 人の患者では COVID-19 の症状は無いか軽症で、11 人が酸素を必要とした。41 人（53%）が経膈分娩、37 人（47%）が帝王切開だった（29 人は産科的適応、8 人は他の産科的適用無く COVID-19 の症状のためだった）。帝王切開の妊婦では、経膈分娩の妊婦に比べ、経産婦、肥満、入院時の酸素の必要、肺レントゲン上の異常所見が多かった。経膈分娩を行った患者では重篤な有害事象は無かったが、帝王切開の患者では 5 人（13.5%）が ICU 入室が必要だった。経膈分娩の患者で出産後の症状悪化を認めたは 2 人（4.9%）だったが、帝王切開では 8 人（21.6%）だった。交絡因子で補正後、帝王切開は臨出産後の床的悪化と相関した（補正オッズ比 13.4 [95%CI : 1.5-121.9], $p=0,02$ ）。経膈分娩では 8 人（19.5%）の、帝王切開では 11 人（29.7%）の、新生児が NICU に入室した。交絡因子で補正後、帝王切開は NICU 入室と相関した（補正オッズ比 6.9 [95%CI : 1.3-37.1], $p=0,02$ ）。出産後 6 時

¹⁶⁶ 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.

¹⁶⁷ R. Groß, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. Lancet (online), May 21, 2020.

¹⁶⁸ 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.

間以内に検査された 72 人の新生児のうち、3 人 (4.2%) で SARS-CoV-2 陽性だったが、48 時間後の再検査では陰性で、10 日以内に COVID-19 の症状を呈した新生児は居なかった。他の 2 人の新生児で (両方とも帝王切開で出産) 10 日以内に COVID-19 の症状を認めた。出生時の検査では陰性だったが、繰り返した検査で陽性だった。両方の新生児とも、出産後直ぐに親と接触していた。症状は 48 時間以内に消失した¹⁶⁹。

[重症は、高流量鼻カヌラ、非侵襲的換気、人工呼吸器の使用を要する場合。]

☆28 歳の初妊娠の SARS-CoV-2 陽性の妊婦が 19 週で流産したケースでは、妊婦の鼻腔咽頭拭い液では流産後 48 時間まで陽性で変わらなかったが、肛門・血液・尿の検体は陰性だった。胎児の羊水、口、胎便、臍帯血の検体は SARS-CoV-2 陰性で、他の細菌感染も認められなかった。胎の病理解剖では奇形は無く、肺・肝・胸腺の生検では SARS-CoV-2 陰性だった。胎盤の臍帯付近と辺縁部の 2ヶ所から採取した検体では、細菌感染は認められなかったが、SARS-CoV-2 陽性で、24 時間後も陽性だった。胎盤の組織診では、絨毛膜下の好中球と単球の炎症性浸潤と非特異的な絨毛間のフィブリンの蓄積が認められた。Funisitis (胎児の炎症性応答を示唆する臍帯の結合織の炎症) も認められたが、細菌・真菌の感染は認められなかった¹⁷⁰。

[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 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、肉眼的にも顕微鏡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 ハイブ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

¹⁶⁹ O. Martinez-Perez, et. al. Association between mode of delivery among pregnant women with COVID-19 and maternal and neonatal outcomes in Spain. JAMA, June 8 (online), 2020.

¹⁷⁰ D. Baud, et. al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. JAMA, April 30 (online), 2020.

ス粒子が確認された¹⁷¹。

[[本論文は査読前の preprint。](#)]

(8) 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¹⁷²。

☆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¹⁷³。

◎中国で12月8日から2月6日までにCOVID-19と診断されて入院した全患児の中で、1歳未満の患児は9例(1ヶ月~11ヶ月)で、女児が7例だった。4例が発熱、2例が軽度の呼吸器症状を示し、1例は無症状で2例の症状に関する情報は無かった。入院から診断までの期間は1~3日だった。9例全例が少なくとも1人の感染した家族があり、かつ、患児の感染は家族の感染後に起こっていた。9例全例で集中治療、人工呼吸の必要は無く、重篤な合併症も無かった¹⁷⁴。

◎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

¹⁷¹ 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>

¹⁷² X. Lu, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med, March 18 (online), 2020.

¹⁷³ Y. Dong, et. al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics, 145(6), June 2020:e20200702.

¹⁷⁴ M. Wei, et. al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA, 323, 1313-1314, April 7, 2020.

37.6°Cの熱があった。最も多い症状は咳（44%）と食欲不振・摂食不良（23%）で、熱・咳・息切れは発熱患者中の52%（28/54）だった。4%の患児がSaO₂<95%で、全員が画像上で肺陰影があった。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¹⁷⁵。

☆☆イタリアの医療機関で、川崎病様の症状を呈した患者を、SARS-CoV-2の流行前の5年間（グループ1）と流行後（グループ2）で比較した研究では、グループ1は、2015年1月1日～2020年2月17日までに診断された19例（7人の男児と12人の女児、年齢3.0歳[SD:2.5]）、グループ2は、2020年2月18日～4月20日までに診断された10例で（7人の男児と3人の女児、年齢7.5歳[SD:3.5]）、10人のうち8人の患児でSARS-CoV-2に対するIgGとIgM抗体の一方または両方が認められた。2つのグループでは、疾患の発生率（グループ1対グループ2:0.3対10）、平均年齢（3.0対7.5年）、心血管系の病変（2/19対6/10）、KDDS（Kawasaki disease shock syndrome）（0/19対5/10）、MAS（macrophage activation syndrome）（0/19対5/10）、ステロイド補助療法の必要（3/19対8/10）で有意に異なっていた（全てp<0.01）¹⁷⁶。

☆4月27日～5月7日の11日間に、パリの大学病院の小児科に17人の川崎病の患児が入院したが、2018年1月以降の2週間毎の川崎病での平均入院数は1人で、有意に多かった（ポワソン発生率比13.2[95%CI:7.3-24.1], p<0.001）。年齢の中央値は7.5歳（3.7-16.6）で、59%はサハラ・アフリカやカリブの系統だった。11人が川崎病ショック症候群（KDSS）で集中治療が必要で、12人に心筋炎が認められた。全患児で発症初期に顕著な消化器症状が認められ、炎症マーカーが高レベルだった。14人（82%）は、最近のSARS-CoV-2への感染を示す検査結果だった（PCR検査陽性7/17, IgG抗体陽性14/16）。全患児で臨床経過は良好だった。5人で、入院中に中等度の冠動脈の拡張が認められた¹⁷⁷。

[本論文は査読前の preprint.]

◎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

¹⁷⁵ N. Parri, et. al. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

¹⁷⁶ L. Verdoni, et. al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet, May 13, 2020.

¹⁷⁷ J. Toubiana, et. al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.10.20097344>

一に気付いた。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センチメート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℃）、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تنا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¹⁷⁸。

[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。]

☆3月23日～5月16日までにイングランドの8つの病院に入院した、SARS-CoV-2に時間的に関連した小児炎症性多系統障害（**pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 : PIMS-TS**）の定義に合致する持続性の発熱と臨床化学所見の認められる58人の患児を（5月22日まで経過観察）、2002年～2019年の欧州と米国の病院に入院した川崎病（1132人）、川崎病ショック症候群（45人）、毒素性ショック症候群（37人）の臨床所見と比較したケースシリーズでは、58人の患児の年齢の中央値は9歳（IQR：5.7-14）、女児が33人（57%）だった。SARS-CoV-2のPCR検査陽性が26%（15/58）、抗SARS-CoV-2 IgG抗体陽性が87%（40/46）で、全体で78%（45/58）が現在か過去のSARS-CoV-2感染の根拠があった。全患児に発熱と、嘔吐（26/58 [45%]）、腹痛（31/58 [53%]）、下痢（30/58 [52%]）などの非特異的症状を認めた。発疹を52%（30/58）、結膜充血を45%（26/58）で認めた。臨床化学所見では、CRP高値（229 mg/L [IQR：156-338]、58人全員で検査）、フェリチン高値（610 μg/L [IQR：359-1280, 53/58で検査]）などの顕著な炎症所見を認めた。58人中、29人でショックとなり（心筋機能障害の生化学的根拠を伴う）、強心効果薬のサポートと循環血液量の蘇生を要した（79% [23/29]が人工呼吸を要した。）13人が米国心臓病学会の川崎病の診断基準に合致し、23人はショックや川崎病の症候を伴わない発熱と炎症だった。8人（14%）に冠動脈の拡張か

¹⁷⁸ S. Riphagen, et. al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet, May 6 (online) 2020.

動脈瘤を認めた。PIMS-TS を川崎病や川崎病ショック症候群と比較すると、年長で（年齢の中央値 9 歳 [IQR : 5.7-14]）対 2.7 歳 [1.4-4.7] 及び 3.8 歳 [0.2-18]），より炎症性マーカーが上昇していた（CRP の中央値 229 mg/L [IQR : 156-338] 対 67 [40-150] 及び 193 [83-237]）¹⁷⁹。

○4 月 18 日～5 月 5 日にニューヨークの 2 病院に入院した 21 歳以下の患者で、引かない熱，全身性の炎症，ショック，末梢臓器機能障害，川崎病や毒素性ショック症候群を連想させる症状などの臨床所見があり、鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査か抗体検査で SARS-CoV-2 感染の根拠のある 17 人の患者（8 人が男性，年齢の中央値 8 歳 [1.8-16]，12 人が白人，3 人で軽度の喘息の既往がある他は全員が過去は健康）の検討では、全患者に発熱を認めた（期間の中央値 5 日）。14 人は消化器症状があり、1 例は、画像上回腸炎を認めた。皮膚・粘膜の病変は多くで認められた（発疹 12 人，結膜炎 11 人，口唇の発赤・腫脹 9 人）。3 人の患者で受診時に低酸素症を認め、13 人がショック状態だった。14 人が胸部画像上の異常があり、最も多いのは、両肺の間質の不透明性だった。8 人が川崎病の、5 人が不完全な川崎病の診断基準に合致した。8 人が RT-PCR 検査で陽性，9 人が抗体検査で陽性だった。全患者で炎症性マーカーが上昇しており、多くでリンパ球減少（12 人），白血球増多（11 人），トロポニン T 高値（14 人），NT-proBNP 高値（15 人）を認めた。血清 IL-6 は 16 人で上昇していた。8 人の患者でのサイトカイン解析では、全員で IL-2R，IL-18，CXCL 9 が上昇しており、3 人で IFN- γ が、2 人で IL-8 が軽度上昇していた。TNF- α ，IL-1b，IL-4，IL-5，IL-13 は正常範囲だった。15 人が小児集中治療室に入室し、血管作動性薬が 10 人で使用された。低酸素症は 9 人で認めたが、人工呼吸装着を要した患者は居なかった。14 人の患者がメチルプレドニゾロン（2-30 mg/kg/日）かヒドロコルチゾン（2 mg/kg/日）のステロイド投与を受けた（1 例ではプレドニゾロン）。13 人が免疫グロブリン（2-4 g/kg）の静注を受け、その中で 3 人はステロイド投与を受けておらず、8 人が川崎病の診断基準に合致していた。1 人はトシリツマブの投与を受けた。16 人の患者の心電図では、10 人で非特異的な ST/T 波の異常、1 人で減 QRS 電位の減衰を認めた。3 人で不整脈を認めた（心室性期外収縮，非持続性の心室性頻脈，洞性徐脈）。入院時の心エコーでは、11 人では左室機能は正常か軽度の低下、6 人では中等度以上の機能障害があった。全患者が測定では正常な冠動脈だったが、7 人では冠動脈は目立ったり、高エコーと記載された。経過観察（入院後 2-18 日）における心エコーでは、多くの患者で機能回復が認められ、12 人で正常、1 例で軽度の機能低下だった。4 歳の 1 人で冠動脈の左前下行枝に中等度の大きさ（z スコア 5.2）の動脈瘤があり、この患者では、熱，下痢，ショックを認めたが、その他の川崎病の症候は無かった。入院時の検査ではリンパ球減少（540/ μ l）と、pro-BNP（44677 pg/mL），フェ

¹⁷⁹ E. Whittaker, et. al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammation multisystem syndrome temporary associated with SARS-CoV-2. JAMA, June 8 (online), 2020.

リチン (1195.0 pg/mL), D ダイマー (1.39 μ g/mL [7.61 nmol/L]) の上昇を認めたが、トロポニン T (19 ng/L) は正常で、血小板は減少していた ($105 \times 10^3/\mu$ L)。13 日後には、血小板増多を認めた (671)。5 月 20 日までに全員が退院し (入院期間の平均 7.1 日 [3-18])、死亡例は無かった¹⁸⁰。

◎4 月 30 日までにジュネーヴで PCR 検査で陽性であった 57 人の小児のうち、10-12 歳の 3 人に、感染性ショックの症状が認められた¹⁸¹。(心血管系機能障害を起こす重症感染症で、3 人のうち 2 人は腹膜炎と多臓器障害症候群 (MODS) を認めた。)

○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¹⁸²。

○妊娠 27 週で未熟児で生まれた生後 8 週目の乳児 (妊娠週数では 35 週に相当) の COVID-19 重篤例 (ショックにて入院, 22 日間の人工呼吸管理, 改善, 25 日目に小児 ICU から一般病棟へ退室) も報告されている¹⁸³。

○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¹⁸⁴。

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

¹⁸⁰ E. W. Cheung, et. al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. JAMA, June 8 (online), 2020.

¹⁸¹ C. Dallant, et. al. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health, May 19 (online). 2020.

¹⁸² A. C. Munoz, et.al. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. N Engl J Med, April 22 (online), 2020.

¹⁸³ J. Cook, et. al. Horizontal transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 to a premature infant: multiple organ injury and association with markers of inflammation. Lancet Child Adolesc Health, May 19 (online). 2020.

¹⁸⁴ R. Castagnoli, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. JAMA April 22 (online), 2020.

児は解熱剤だけで急速に軽快し、1-3 日後には退院した¹⁸⁵。

○3月前半でマドリッドでの小児患者のスクリーニングでは、365人の患児のうち、41人(11.2%)がSARS-CoV-2陽性だった。41例中25例が入院し、4例が集中治療室に入って鼻カニューレ以上の酸素投与が必要だった。1例だけが既往症があった(再発性の喘鳴)。死亡例は無かった。初診時の診断は、上気道感染症34%(14)、原因不明熱27%(11)、ウイルス性肺炎15%(6)、気管支炎12%(5)、胃腸炎・嘔吐5%(2)、細菌性肺炎5%(2)、喘息2%(1)だった。2人(5%)にB型インフルエンザの合併感染を認めた¹⁸⁶。

◎6人のPCR検査陽性の軽症の母親から生まれた新生児は、アプガースコアも正常(生後1分8-9、生後5分9-10)で、喉の拭い液も血液もPCR陰性だった。全ての新生児の血清からSARS-CoV-2に対する抗体が検出された。IgGとIgMが上昇していた2人の母親から生まれた2人の新生児は、IgGもIgMも上昇していて、1人がIgG 125.5, IgM 39.6AU/mL、1人がIgG 113.91, IgM 16.25 AU/mL(正常は<10AU/mL)だった。3人の新生児は、IgGは上昇していたが(75.49, 73.19, 51.38 AU/mL)、IgMは正常範囲だった。それらの3人の母親のIgGは上昇していて、2人はIgGも上昇していた。1人の新生児は、IgGもIgMも正常だった。IL-6は全ての新生児で上昇していた。全ての新生児に症状は無かった¹⁸⁷。

◎小児がん施設で、患児と医療従事者のSARS-CoV-2陽性率を調べた研究では、患児178人の検査(男児107, 女児71;平均年齢[SD] 11.1歳[8.5])では、20人(11.2%)が陽性だった(15.9歳[6.6])。COVID-19に暴露機会があったか症状のあった患児の中では、SARS-CoV-2の陽性率は29.3%(17/58, [95%CI: 18.1-42.7])だった。一方、120人の無症状で暴露機会の無かった患児での陽性率は2.5%で(3/120, 0.5-7.1)、有意に低かった($p<0.001$)。陽性だった20人の患児の中で女児は3人だけで、陽性者における女児の割合(15%(3/20, [95%CI: 3-38]))と陰性者における女児の割合(43%, 68/158, [35-51])に有意な差があった($p<0.02$)。1例だけが、COVID-19の症状のため、集中治療ではない治療を要した。COVID-19の明らかな症状のない他の3人の患児が、熱や好中球減少、がんの合併症、化学療法の前などで入院した。他の全ての患児の症状は軽く、自宅で過ごした。医療従事者74人のうち、10人の患児の医療従事者13人(17.6%)が陽性で、特に、無症状で暴露機会も無かった68人のうち、10人(14.7%)が陽性だった。患者と医療従事者で同時に陽性だっ

¹⁸⁵ N. Nathan, et. al. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. *Lancet*, April 27, 2020.

¹⁸⁶ A. Tagarro, et. al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics*, April 8 (online), 2020.

¹⁸⁷ H. Zeng, Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia, *JAMA*, March 26 (online), 2020.

たのは5組で、5人の患児は、近くで世話をする医療従事者が COVID-19 であったが、陰性だった¹⁸⁸。

[小児がんの患児であっても、COVID-19 で入院を要したのは5% (1/20) だけで、無症状の患児での陽性率は低かった。医療従事者の無症状感染を抑制する必要がある。]

☆4-60歳の305人 (48.9%が男性, 半数が喘息) を対象に、小児・青年期のACE2の鼻粘膜における発現を調べた研究では、ACE2遺伝子の発現は、若い子供 (10歳未満, 45人) で最も低く (平均log₂ count/100万 2.40 [95%CI : 2.07-2.72])、年齢と共に増え、年長の子供 (10-17歳, 185人) で2.77 [2.64-2.90]、青年 (18-24歳, 46人) で3.02 [2.78-3.26]、成人 (25歳以上, 29人) で3.09 [2.83-3.35] だった。ACE2の発現は、若い子供と比較し、年長の子供で (p=0.01)、青年で (p<0.01)、成人で (p=0.01) 有意に高かった。性と喘息で補正した後も、ACE2発現と年齢に有意な相関があった (p≤0.05)。直交多項対照 (polynomial orthogonal contrasts) では、ACE2値と年齢上昇に有意な直線傾向が認められた (p≤0.05)¹⁸⁹。

(9) 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) に基礎疾患が認められた (高血圧30% (58)、糖尿病19% (36)、冠動脈疾患8% (15))。多因子解析では、院内死が、高齢、SOFAスコア、入院時のDダイマー1µg/mL以上と有意に相関していた。ウイルス排出期間は、生存者で中央値20.0日 (IQR 17.0-24.0)、最長37日であったが、死亡者では死亡まで続いた¹⁹⁰。

◎武漢の入院患者の前向きコホート研究 (41例) では、73% (30/41) が男性で、32% (13/41) に基礎疾患があった (糖尿病20% [8/41], 高血圧15% [6/41], 心血管系疾患15% [6/41])。年齢の中央値は49.0歳 (IQR : 41.0-58.0) だった。発症時に多く認められた症状は、熱98% (40/41)、咳76% (31/41)、筋肉痛または疲労44% (18/41) で、少ないものには、痰28% (11/39)、頭痛8% (3/38)、喀血5% (2/39)、下痢3% (1/39) があった。呼吸困難は、55% (22/40) で認められ、発症から呼吸困難までの期間の中央値は8.0日 (IQR : 5.0-13.0) だった。患者の63% (26/41) にリンパ球減少が認められ、41例全例で胸部CT上の異常を

¹⁸⁸ F. Boulad, et. al. COVID-19 in children with cancer in New York City. JAMA Oncol, May 13 (online), 2020.

¹⁸⁹ S. Bunyavanich, et. al. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. JAMA, May 20, 2020.

¹⁹⁰ 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.

伴う肺炎が認められた。合併症には、ARDS 29% (12/41), RNA 血症 15% (6/41), 急性心傷害 12% (5/41), 2次感染 10% (4/41) が認められた。32% (13/41) が ICU に入り、15% (6/41) が死亡した。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, MCPT 1 A, TNTα) 上昇が、有意に認められた¹⁹¹。

◎武漢の病院の COVID-19 患者 183 人の死亡率は 11.5% で、死亡者は、生存者に対し、入院時の D ダイマーと FDP が有意に高く ($p < 0.01$)、PT と APTT が有意に長かった ($p < 0.01$; $P < 0.05$)。死亡者の 71.4% が DIC のクライテリアに合致したが、生存者は 0.6% だった¹⁹²。

◎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 ($p = 0.001$)、疾患の危機的状态 ($P = 0.002$)、糖尿病 ($p = 0.025$)、高感度トロポニン I 高値 (> 0.04 pg/mL, $p = 0.02$)、白血球増多 ($> 10 \times 10^9/L$, $p < 0.001$)、好中球増多 ($> 75 \times 10^9/L$, $p < 0.001$) は予後の悪さを予測した。一方、睡眠薬の投与は良好な予後と相関し ($p < 0.001$)、それは生存率の解析でも確認された¹⁹³。

◎76 人の COVID19 患者の入院時の鼻腔・咽頭拭い液の調査では、中等症以上のウイルス濃度が軽症者の約 60 倍高かった。軽症者 21 人では早期にウイルスの消失が認められ、90% で発症後 10 日以内に認められなくなったが、中等症以上の 10 人では、全例発症後 10 日を超えてウイルスが認められた。入院時の鼻腔・咽頭拭い液のウイルス濃度が、COVID19 の重症度と予後の有用な測定因子となり得る¹⁹⁴。

[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、無症状者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¹⁹⁵。]

¹⁹¹ C. Huang, et. al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395, 497-506, February 15, 2020.

¹⁹² 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.

¹⁹³ L. Hu, et. al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 hospitalized patients in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, May 3, 2020.

¹⁹⁴ Y. Lui, et. al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*, March 19 (online), 2020.

¹⁹⁵ L. Zoiu, et. al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected

☆湖北省での 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], $P=0.008$)¹⁹⁶。

◎深圳の 417 人の COVID-19 患者の検討では、軽症・中等症患者と重症患者の間で、人口統計学的数値、臨床状態、生化学的検査で顕著な違いがあったため、COVID-19 の重症祖を予測する簡易な数学的モデルを作成した。モデルの 4 つの変数は、年齢、BMI、CD4+リンパ球、IL-6 値だった。モデルの AUC は 0.911 だった。重症の COVID-19 となる高リスク因子は、年齢 ≥ 55 歳、BMI > 27 kg/m²、IL-6 ≥ 20 pg/ml、CD4+T 細胞 $\leq 400/\mu\text{L}$ だった。249 人の退院した COVID-19 患者では、20 日以降に回復した患者は、20 日以内に回復した患者と比較し、血小板が少なく ($p=0.012$)、eGER が高く ($p<0.01$)、IL-6 値が高く ($p=0.04$)、ミオグロビン値 ($p=0.024$) が高かった¹⁹⁷。

☆中国の 31 の行政区域の 575 病院の 1 月 31 日における 1,590 例 (平均年齢 [SD] 48.9 [15.7] 歳, 904 [57, 3%] が男性) の COVID-19 患者の重症化予測因子に関する後ろ向きコホート研究 (予測を 4 つの別のコホートで検証) では、72 の因子のうち 10 の因子が独立した重症化予測因子でリスク・スコアに取り入れられ、それらは、胸部画像異常 (オッズ比 3.39 [95%CI : 2.14-5.38]), 年齢 (1.03 [1.01-1.05]), 咯血 (4.53 [1.36-15.15]), 呼吸困難 (1.88 [1.18-3.01]), 意識不明 (4.71 [1.39-15.98]), 基礎疾患の数 (1.60 [1.27-2.00]), がんの既往 (4.07 [1.23-13.43]), 好中球/リンパ球比 (1.06 [1.02-1.10]), LDH (1.002 [1.001-1.004]), 直接ビリルビン (1.15 [1.06-1.24]) だった。開発コホートの平均 AUC は 0.88 (95%CI : 0.85-0.91) で、検証コホートの AUC は 0.88 (0.84-0.93) だった¹⁹⁸。

patients. N Engl J Med, 382;12, March 19, 2020.

¹⁹⁶ 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.

¹⁹⁷ C. Chen, et. al. Predicting illness severity and short-term outcome of COVID-19: a retrospective cohort study in China. Innovation, May 21 (online), 2020.

¹⁹⁸ W. Liang, et. al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. JAMA Intern Med, May 12 (online), 2020.

◎COVID-19 の重症度と帰結に関与しているとされているリンパ球数, CRP 値, IL-6 値, プロカルシトニン (PCT) 値, 乳酸値, ウイルス量 (ORF1ab サイクル閾値) を 142 人の患者のデータによって後ろ向きに検討した研究では、CRP, PCT, IL-6, リンパ球数, ORF1ab サイクル閾値は生存者と死亡者で有意な違いがあった (乳酸は無し)。リンパ球数, CRP, IL-6 が生存者と死亡者を鑑別する最も感受性の高く、安定した因子だった。これらの因子は、危篤状態の患者と重症・中等症患者の間でも有意な違いがあった。リンパ球数だけが、重症例と中等症例の間でも有意に違っていた。全因子の中で、リンパ球数が、危篤状態と重症, 中等症の間の識別、及び生存者と死亡者の識別のための最も感受性が高く安定した因子だった¹⁹⁹。

◎国内症例 28 例の検討では、下痢、リンパ球数 1000/μL 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²⁰⁰。

◎中国の研究者は、46 人の COVID-19 患者と 53 人の対照者の血清のプロテオーム, メタボローム解析を行い、894 のタンパクと 847 の代謝物が同定・定量した。血清中の 204 の代謝物が COVID-19 の重症度と相関していた。18 人の非重症患者と 13 人の重症患者のプロテオーム・メタボローム解析データから、非重症と重症を予測する機械学習モデルを作製したところ、22 のタンパクと 7 の代謝物から成る 29 の因子によるモデルが最適だった。このモデルを 10 人の別の患者で検証すると、7 人が正しく分類された。22 のタンパクと 7 の代謝物の質量分析を行ってこのモデルの分類因子を更に検証した後には、19 人の別の患者のうち、16 人を正しく分類した。COVID-19 の患者の血清の分子変化を別のグループと比較すると、マクロファージの抑制障害, 急性期タンパクの活性化と補完機序, 血小板の破壊, 多くのアミノ酸代謝物の抑制が認められた²⁰¹。

(10) 消化器症状

☆35 の研究における 6686 例の COVID-19 患者を検討したレビューでは、29 の研究における 6064 例について COVID-19 の診断時の消化器症状が報告されており、統合的な消化器併存症の有病率は 4% だった (95%CI : 2-5 ; range 0-15 ; I²=74%)。全体での消化器症状は

¹⁹⁹ L. Tan, et. al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: a descriptive and retrospective study. Med, May 10 (online), 2020.

²⁰⁰ 倉島一喜ほか. 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)

²⁰¹ B. Shen, et. al. Proteomic and metabolomics characterization of COVID-19 patient sera. Cell, May 27 (online), 2020.

15% (10-21 ; 2-57 ; 96%) で認められ、嘔気・嘔吐, 下痢, 食欲不振が 3 大症状だった。全体での肝機能障害 (12 研究, 1267 例) は 19% で認められた (9-32 ; 1-53 ; 96%)。サブグループ解析では、重症の COVID-19 では、非重症例に比べ、有意に消化器症状の割合が高く (オッズ比 1.60 [95%CI : 1.09-2.36], $p=0.0020$, $I^2=44\%$)、肝損傷の割合が高かった (2.20 [1.60-3.02], $p<0.00001$, 36%)。最初に COVID-19 の流行が起こった湖北省では、湖北省外と比較して有意に多く肝機能異常が認められた ($p<0.0001$)。小児の COVID-19 患者の消化器症状の割合は、成人患者と同様だった。10% (95%CI : 4-19 ; range 3-23 ; $I^2=97\%$) の患者は、消化器症状だけで、呼吸器症状が無かった。消化器症状の有る患者の診断は、遅かった (標準化平均値差 2.85 [95%CI : 0.22-5.48] ; $p=0.030$; $I^2=73\%$)。消化器症状の有る患者は、有意に合併症の割合が高かった (オッズ比 2.51 [95%CI : 1.62-3.89] ; $p<0.0001$; $I^2=0\%$)²⁰²。

◎ 1 月 18 日～2 月 28 日に PCR 検査で確認された COVID-19 の入院患者 204 例 (平均年齢 52.9 歳 (SD16), 107 人が男性 97 人の女性) の多施設観察研究では、大部分の患者は熱と呼吸器症状で来院したが、103 人 (50.5%) に消化器症状があり、食欲不振 (81, 78.6%), 下痢 (35, 34%), 嘔吐 (4, 3.9%), 腹痛 (2, 1.9%) などだった。消化器に特異的とはいえない食欲不振を除いた場合は 18.6% (38) で、下痢, 嘔吐, 腹痛などであった。消化器症状のある患者は、無い患者に比べて、発症から入院までの期間が有意に長かった (9.0 日対 7.3 日, $p=0.013$)。6 例では、消化器症状はあったが、呼吸器症状は無かった。重症度が増すほど、消化器症状はより明かになった。消化器症状のある患者は、無い患者と比較して、肝酵素が高く (ALT につき平均 42.24 U/L (SD 43.83) 対 29.53 (23.58), $p=0.011$, AST につき平均 35.12 U/L (SD 26.58) 対 27.48 (23.98), $p=0.032$)、単球数が少なく (平均 $390/\mu\text{l}$ (SD 200) 対 460 (230), $p=0.021$)、トロンビン時間が長く (平均 13.13 秒 (SD 1.88) 対 12.53 (1.89), $p=0.024$)、より抗微生物薬の投与を受けていた (76.7%対 61.4%, $P=0.018$)²⁰³。

◎ 206 例の軽症の COVID-19 患者のうち、48 人は消化器症状だけで、69 人は消化器症状と呼吸器症状の両方があり、89 例は、呼吸器症状だけだった。消化器症状のあった患者の中では 67 人が下痢で、その 19.7%は下痢が初発症状だった。下痢は 1-14 日続き、平均持続期間は 5.4 日 (SD 3.1) で、1 日に 4.3 回 (2.2) の下痢だった。付随する発熱は、消化器症状のある患者の 62.4%で認められた。消化器症状のある患者が受診したのは、呼吸器症

²⁰² R. Mao, et.al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, May 12 (online). 2020.

²⁰³ L. Pan, et. al. Clinical Characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 115, 766-773, 2020.

状のある患者より遅かった (16.0 日 (7.7) 対 11.6 日 (5.1) , $p < 0.001$)。また、消化器症状のある患者は、呼吸器症状のある患者と比較して、発症からウイルス消失までの期間が長く ($p < 0.001$)、便からウイルスが検出され易かった (73.3% vs 14.3%, $p = 0.033$)²⁰⁴。

(11) 嗅覚・味覚

☆軽症の PCR 検査陽性 COVID-19 患者 204 人 (年齢の中央値 56 歳、女性 52.0%) を対象とする調査で、**嗅覚・味覚の変化は 64.4%** (130/202) の患者で認められ、SNOT-22 のスコアの中央値は 4 (IQR 3-5) で 23.8% が 5 だった。130 人のうち、34.6% (45) が鼻閉感を訴え、疲労 (68.3%)、乾性・湿性咳 (60.4%)、発熱 (55.5%) の頻度が高かった。全患者に関して、**嗅覚・味覚の異常が他症状より先に起こった患者が 11.9%** (24/202)、他症状と同時に **22.8%** (46/204)、他症状の後が **26.7%** (54/202) だった。**嗅覚・味覚が唯一の症状だった患者は 3.0%** (6/202) だった。嗅覚・味覚障害は、女性において、男性よりも有意に多かった (72.4% 対 55.7%)²⁰⁵。

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

◎ 3 月 24 日から 29 日までの間に、アプリを通じて症状を報告した 1,573,103 人のうち、26.4% (410,598) が 1 つ以上の COVID-19 の症状を報告した。それらの中で、COVID-19 の RT-PCR 検査を受けていたのは 1702 人で、579 人が陽性、1123 人が陰性だった。**COVID-19 陽性者の 59.4% に嗅覚・味覚障害の症状があり、19.0% の陰性者に比べて多かった** (オッズ比 6.75 [95%CI 5.25-8.27] , $p = 1.90 \times 10^{-59}$)。また、嗅覚・味覚障害、発熱、持続する咳、疲労感、下痢、腹痛、食欲不振の組み合わせで、感受性 54% [44-63]、特異性 86% [0.80-0.90] で COVID-19 陽性を予測するモデルが構成出来た。このモデルを、症状を報告しているのに公的には検査を受けていない 410,598 人に適用して考えると、その中の 13.06% [12.97-13.15] が既にウイルスに感染していると考えられた²⁰⁶。

☆5 月 19 日の時点で、320 万人の英国の COVID 用アプリ利用者の中で、76,260 人が SARS-CoV-2 の検査を受け、症状を報告した。**13,863 人の陽性者のうち、熱と咳は 71.5% に認め**

²⁰⁴ H. Chaoqun, et. al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. Am J Gastroenterol, April 15 (online), 2020.

²⁰⁵ G. Spinato, et. al. Alternations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV infection. JAMA, April 22 (online), 2020.

²⁰⁶ 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>

られており、熱と咳を報告する人の隔離とスクリーニングでは、約 30%の陽性例の見落としが発生すると考えられた。嗅覚と味覚の消失は、合計で陽性者の 64.5%で報告されており、陽性者の 15.9%は、熱と咳を報告していないが、嗅覚と味覚の消失を報告していた。嗅覚と味覚の消失が最初の症状なのは、動き回り病気を広める可能性のある若者や働く人に多かった。熱、咳、熱または咳、嗅覚・味覚の消失の感受性、特異性、陽性予測率、陰性予測率を SARS-CoV-2 検査を受けたアプリ利用者 76,260 人 (13,863 人の陽性者と 62,397 人の陰性者) で測定してみると、嗅覚・味覚消失の予測性は、熱と持続性の咳よりも高かった。また、無嗅覚症状の持続期間の中央値は 5 日で、熱は 2 日だった。²⁰⁷

[嗅覚・味覚の消失を、COVID-19 の症状に加えることは、非常に重要である。]

◎3 月 19 日ミラノの病院で 59 人の COVID-19 患者に質問した研究では、20 人 (33.9%) が少なくとも味覚か嗅覚の異常を訴え、11 人 (18.6%) は両方だった。12 人 (20.3%) は入院前に、8 人 (13.5%) は入院中に症状が出た。味覚の変化はより頻繁に (91%) 入院前に認められ、一方、入院後は味覚と嗅覚の変化は同様の頻度だった。女性は、男性より頻繁に嗅覚・味覚異常を訴えた (10/19 [52.6%] 対 10/40 [25%] ; $p=0.036$)。嗅覚・味覚障害の少なくとも一方のある患者は、両方無い患者よりも若かった (年齢の中央値 56 歳 [IQR : 47-60] 対 66 歳 [52-77], $p=0.035$)²⁰⁸。

(12) 眼症状

◎中国の COVID19 と診断された 38 人を対象とする研究で、鼻腔咽頭拭い液の PCR 検査で陽性だった 28 名 (73.7%) のうち、2 人 (5.2%) は、結膜の検体でも PCR 検査陽性だった。38 人のうち 12 人 (31.6% [95CI : 17.5-48.7]) に、結膜充血、結膜浮腫、流涙症、分泌物増加など、結膜炎と整合的な眼徴候があった。単変量解析では、眼症状の有る患者は、無い患者と比較して、白血球数と好中球数が多く、プロカルシトニン、CRP、LDH の値が高い傾向があった。眼症状のあった 12 人のうち、11 人 (91.7% [95% : 61.5-99.8]) は PCR 検査で鼻腔咽頭拭い液が陽性で、その中の 2 人は、結膜検体も陽性だった²⁰⁹。

²⁰⁷ C. Menni, et. al. Quantifying additional COVID-19 symptoms will save lives. *Lancet*, June 4 (online), 2020.

²⁰⁸ A. Giacomelli, et. al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*, 2020.

²⁰⁹ 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.

○30歳男性の COVID-19 確定患者で、発症後 13 日目に両側の急性濾胞性結膜炎を認め、結膜からの検体の PCR 検査（サイクル閾値 31）でウイルス RNA が存在していた。結膜検体は、発症後 14 日目、17 日目も SARS-CoV-2 陽性で、19 日目に陰性となった²¹⁰。

◎12人の COVID-19 成人患者（男女6名ずつ、25-69歳、発症後11-33日）の網膜と光干渉断層法（OCT）での所見の検討では、12人全員で神経節細胞と内側網状層、特に両目の乳頭黄斑束に、過反射性部位が認められた。OCT アンギオと神経節複合体分析では正常だった。4人の患者では、眼底検査、カラー眼底写真、無赤（red-free）イメージで、僅かな脱脂綿状の点と網膜アーケードの微小出血が認められた。全員の視力と瞳孔反射は正常で、眼球内炎症の所見も無かった²¹¹。

[患者は発症後11～33日目で、重症例は無かった。]

（13）皮膚症状

◎ロンバルディア地方の入院した COVID-19 患者 88 人の 18 人（20.4%）に皮膚病変が認められた。8 例では発症時に病変があり、10 例では入院中に生じた。皮膚症状は、紅斑性発疹（14 症例）、広範囲の蕁麻疹（3 例）、水疱瘡様の小胞（1 例）だった。体幹が主たる部位だった。痒みは弱いか無く、通常は数日で治癒した。疾患の重症度との相関は明かではなかった²¹²。

○3人の若い患者（14歳2人と18歳、2人は無症状）の肢端部の皮膚病変の報告では、特に肢趾の背側の紅斑から董色の斑点で始まり、徐々に紫の病変になり、水膨状及び潰瘍性壊死状の病変となって、最後は完全に正常に戻っていた。一部の病変では痛みや痒みを伴っていた²¹³。

（14）精神症状

☆SARS, MERS, COVID-19 の患者における精神科・心療内科領域の症候に関する、65 のピア・レビューのある研究と7の preprint による 3559 例のレビューでは、対象者の平均

²¹⁰ L. Chen, et. al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br J Ophthalmol, April 7 (online), 2020.

²¹¹ P. M. Marinho, et. al. Retinal findings in patients with COVID-19. Lancet, May 12 (online), 2020.

²¹² S. Recalcati, et. al. Cutaneous manifestations in COVID-19 : a first perspective. J Eur Acad Dermol Venereol, 2020.

²¹³ C. Guarneri, et. al. Silent COVID-19: what your skin can reveal. Lancet Infect Dis, May 18 (online), 2020.

年齢は 12.2 (SD4.1) ~68.0 歳だった。研究は、中国、香港、韓国、カナダ、サウジ・アラビア、フランス、日本、シンガポール、英国、米国からだった。発症後経過観察期間は 60 日~12 年と様々だった。SARS と MERS で入院した患者の急性期における頻繁に認められる症状は、混乱 27.9% (36/129, [95%CI: 20.5-36.0]), 抑うつ状態 32.6% (42/129 [24.7-40.9]), 不安 35.7% (46/129, [27.6-44.2]), 記憶障害 34.1% (44/129, 26.2-42.5), 不眠 41.9% (54/129 [22.5-50.5]) だった。SARS の急性期におけるステロイドによる狂乱と精神異常 0.7% (13/1744) の 1 報告があった。急性期後の症状として多かったのは、抑うつ状態 10.5% (35/332 [7.5-14.1]), 不眠 12.1% (34/280 [8.6-16.3]), 不安 12.3% (21/171 [7.7-17.7]), 苛立ち 12.8% (28/218 [8.7-17.6]), 記憶障害 18.9% (44/233 [14.1-24.2]), 疲労 19.3% (61/316 [15.1-23.9]), 1 報告で外傷的記憶 30.4% (55/181 [23.9-42.0]) と睡眠障害 100.0% (14/14 [88.0-100.0]) だった。メタ解析では、急性期後の有病率は、外傷後ストレス症状 32.2% (121/402 [23.7-42.0]; 4 研究), 抑うつ 14.9% (77/517 [12.1-18.2]; 5 研究), 不安 14.8% (42/282 [11.1-19.4]; 3 研究) だった。76.9% (446/580 [68.1-85.6]; 6 研究) の患者は、平均経過観察期間 35.3 ヶ月 (SD40.1) の時点で職場復帰していた。COVID-19 のデータについては (preprint を含む)、せん妄の報告があった (1 研究での、65% [26/40] の ICU 患者に認められる混乱と 69% [40/58] の ICU 患者に認められの興奮, 他の 1 報告での、死亡した患者の 21% [17/82] に認められる変性意識状態)。1 研究では、退院時に、33% (15/45) の COVID-19 患者に遂行機能障害が認められた。低酸素性脳症の 2 報と脳炎の 1 報告があった。対象とした 72 の研究の 94% (68) で研究の質は低か中だった²¹⁴。

☆4 月 7 日~4 月 13 日に行われた全米の 18 歳以上の成人 1468 人に対する調査結果を、2018 年の 25417 人に対する全国調査と比較した研究では、2020 年 4 月に重度の精神的苦痛 (serious psychological distress) の症状を報告したのは 13.6% (95%CI: 11.1-16.5) で、2018 年は 3.9% (3.6-4.2) だった。年齢では 18 歳~29 歳で最も高く (24.0% [95%CI: 16.3-33.8]; 2018 年には 3.7% [3.0-4.6])、世帯収入では年 35000 ドル以下の世帯の成人で多く (19.3% [14.2-25.6]; 2018 年には 7.9% [7.1-8.6])、人種・民族ではヒスパニック系で多かった (18.3% [11.2-28.3]; 2018 年には 4.4% [3.7-5.4])。2020 年のサブグループ解析で一番低かったのは、55 歳以上だった (7.5% [11.4-16.6])。2020 年 4 月に、常にまたは頻繁に寂しいと感じると報告したのは 13.8% (95%CI: 11.4-16.6) で、同種の 2018 年 4 月と 5 月の報告が 11%であったことを考えると余り増えておらず、重度の精神的苦痛については、他の因子が関与しているものと考えられた²¹⁵。

²¹⁴ J. Rogers, et. al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*, May 18 (online), 2020.

²¹⁵ E. E. McGinty, et. al. Psychological distress and loneliness reported by US adults in 2018 and April 2020. *JAMA*, June 3 (online), 2020.

[severe psychological distress の判定には、Kessler スケール (0-24 点のスケールで 13 点以上) を用いている。]

○ 1 月下旬～ 4 月上旬の家庭待機期間に、武漢と黄石 (武漢近傍の湖北省の都市) の 2 つの小学校の 2 年生～ 6 年生の児童 2330 人を対象として行った精神状態の調査では、1784 人 [76.6%] (1012 人 [56.7%] が男児 ; 1109 人 [62.2%] が黄石) が調査に回答した。調査の時点で、生徒は平均 (SD) で 33.7 日 (2.1) 自宅待機させられていた。403 人 (22.6%) が抑うつ、337 人 (18.9%) が不安を報告した。武漢の生徒は黄石の生徒に比べて有意に高い CDI-S (Children's Depression Inventory-Short Form) スコアで (β 0.092 [95%CI : 0.014-0.170], $p=0.02$)、抑うつ症状のリスクも高かった (オッズ比 1.426 [1.138-1.786], $p=0.002$)。COVID-19 に罹ることをほとんど心配していない、または心配していない生徒は、とても心配している生徒に比べて、CDI-S スコアが有意に低く (β -0.184 [-0.273--0.095], $p<0.001$)、抑うつ症状のリスクも低かった (オッズ比 0.521 [0.400-0.679], $p<0.001$)。COVID-19 の流行について楽観的でない生徒は、とても楽観的な生徒と比較して、有意に高い CDI-S スコアで (β 0.367 [0.250-0.485], $p<0.001$)、抑うつ症状のリスクも高かった (オッズ比 2.262 [1.642-3.117], $p<0.001$)。人口統計の因子と不安の間に有意な関係はなかった²¹⁶。

(15) CT 画像

☆武漢の 81 人の患者の CT スキャン画像 (第 1 群 : 発症前の CT、第 2 群 : 発症後 1 週間以内の CT、第 3 群 : 発症後 1 週間から 2 週間の CT、第 4 群 : 発症後 2 週間から 3 週間の CT) の後ろ向き観察研究では、主要な異常パターンは、両葉 79% (64/81)、末梢 54% (44/81)、不明瞭 81% (66/81)、スリガラス様陰影 65% (53/81) で、右下葉が 27% (225/849 区画) で多かった。第 1 群 (15 人) では、主要なパターンは、片葉 (9.60%)、多発性 (8.53%) スリガラス様陰影 (14.93%) だった。第 2 群 (21 人) では、病変部位は速やかに拡大し、両葉 (19.90%)、びまん性 (11.52%)、多くのスリガラス様陰影 (17.81%) となった。その後、スリガラス様陰影の割合は減少し (第 3 群 (30 人) の 57% (17)、第 4 群 (15 人) の 33% (5))、浸潤影と混合パターンが増えた (第 3 群の 40% (12)、第 4 群の 53% (8))²¹⁷。

²¹⁶ X. Xie, et. al. Mental health status among children home confinement during the coronavirus disease 2019 outbreak in Hubei province, China. JAMA Pediatrics April 24, 2020.

²¹⁷ 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.

◎マカオ大学では、4154人の患者からの617,775枚の胸部CT画像を用いて、新型コロナウイルス感染症（NCP）を診断し、他の一般的な肺炎や健常人から鑑別できる臨床応用可能なAIシステムを開発した。中国内での1回の後向き研究と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）のと同様だった。AIシステムでの加重過誤は9.29%だったが、専門医では7.14%～19.15%で、平均13.55%だった。若手医師をAIを用いた診断で補助したところ、若手医師の2週間後の加重過誤でみた成績は、年長医と同様となった。さらに、AIを用いて肺の陰影と関連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（ $p < 0.001$ ）²¹⁸。

◎米中の研究者は、胸部CT所見に、臨床症状、ウイルス暴露の既往、臨床検査を統合したCOVID-19陽性患者を迅速に診断するアルゴリズムを開発した。PCR検査を行った905人の患者[419人（46.3%）がSARS-CoV-2陽性]の情報をを用い、60%（534症例）で学習を行い、10%（92症例）で調整し、30%（279例）で評価した。

	AI (CT と臨床情報)	上級放射線科医	放射線科研修医
感受性% [95%CI]	84.3% [77.1-90.0]	74.6% [66.4-81.7] ($p=0.0501$)	56.0% [47.1-64.5] ($p<0.0001$)
特異性% [95%CI]	82.4% [75.6-88.5]	93.8% [88.5-97.1] ($p=0.005$)	90.3% [84.3-94.6] ($p=0.090$)
AUC [95%CI]	0.92 [0.887-0.948]	0.84 [0.800-0.884]	0.73 [0.683-0.780]

(p値はAIとの比較)

AIシステムは0.92のAUCと上級放射線科医と匹敵する感受性を実現した。また、異常な胸部CT所見の無い25人の患者では、全放射線科医が全て陰性と診断したが、AIシステムは、17例（68%）を陽性と診断した²¹⁹。

○COVID19の3人の確定患者（喫煙、喘息、閉塞性肺疾患、他の肺異常の既往無し）が、Dダイマーの上昇(>1000 ng/mL)と臨床的な肺塞栓疑いのためにデュアル・エナジー(dual-energy) CTを撮影した。これら3人に肺塞栓は認められなかったが、過去に報告例の無い明らかな灌流異常が認められた。振り返ってみると、少なくとも9人のCOVID19患者

²¹⁸ 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>

²¹⁹ X. Mei, et. al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. Nature Med, May 19 (online), 2020.

で、同様の所見があった。典型的な COVID-19 の CT 所見に加えて、主として肺の不透明な領域の中や周辺での、かなりの近位・遠位の肺血管の拡張と屈曲を認めた。デュアル・エネルギー CT での主要な 3 所見は、肺血管灌流像に認められた。肺の不透明な領域の近位の肺の増加した灌流, 末梢肺の不透明性に対応する末梢灌流の低下領域、末梢の肺浸潤の領域を取り囲む灌流増加の輪であった。肺血管の拡張は、機能障害を起こした、びまん性の炎症過程における領域的な血管拡張の過剰活性化の状況の中で、正常で生理的な低酸素性肺血管収縮の相対的な不全によるものと考えられた。さらに、モザイク状の灌流パターンは、気管支の肥厚や分泌の所見に対応するものではなく、気道の疾患が主たる低酸素血症の主要な潜在的要因と考えられた。肺灌流異常は、肺血管の拡張と相俟って、ガス交換が障害された領域に向かったの肺内のシャントの存在を示唆しており、悪化する呼吸と灌流とのミスマッチと臨床的な低酸素血症を引き起こしていると考えられた²²⁰。

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

○濃厚接触や海外渡航の経験が無く、感染経路が不明で有症状者のため PCR 検査を行った 46 例では、全例で画像上の肺炎像が認められた。画像上肺炎像を認めて PCR 陽性だった 8 例では、画像上肺炎像を認めて PCR 陰性だった 29 例に比べ、AST (P=0.0007), ALT (P=0.005), LDH (P=0.04), ヘモグロビン (p=0.04) が有意に高く、また、CT 上で crazy-paving pattern (スリガラス影内部に網状影を伴うパターン) が有意に多く認められた (3/8 対 1/29, p = 0.03)²²¹。

(16) がん患者

☆☆3月10日～4月7日、スローン・ケタリングでは、症状の有る患者に SARS-CoV-2 検査を行い、26% (530/2035) が陽性だった。研究対象とした 423 人のがん患者のうち、40% (168) が COVID-19 のために入院し、20% (84) が重症呼吸器疾患となり、9% (39) は人工呼吸器を必要とし、9% (39) が死亡した。多変量解析では、入院の予測因子は、年齢 ≥ 65 歳 (オッズ比 1.58 [95%CI 1.00-2.50], p=0.05), 非白人 (1.59 [1.04-2.46], p=.003),

²²⁰ M. Lang, et. al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis*, April 30(online), 2020.

²²¹ 長崎忠雄ほか. 感染経路が不明で SARS-CoV-2 検査を施行した有症状者 46 例の検討. 日本感染症学会ホームページ (2020 年 5 月 12 日公開).

ステロイド (1.85 [1.06-3.22], $p=0.03$), 90 日以内の免疫チェックポイント阻害剤 (3.06 [1.35-7.20], $p=0.007$) だった。また、重症呼吸器疾患の予測因子は、年齢 ≥ 65 歳 (ハザード比 1.80 [95%CI 1.14-2.84], $p=0.01$), 90 日以内の免疫チェックポイント阻害剤 (3.03 [1.53-5.98], $p=0.001$) だった²²²。

[本論文は査読前の preprint。免疫チェックポイント阻害剤と COVID-19 の関係は不明]

☆☆3 月 18 日~4 月 26 日に COVID-19 と PCR 検査で確定したがん患者 800 人を対象とするイギリスの前向きコホート研究では、412 人 (52%) は軽症の COVID-19 だった。226 人 (28%) が死亡し、死亡のリスクは、年齢の増加 (オッズ比 9.42 [95%CI : 6.50-10.02], $p<0.0001$), 男性 (1.67 [1.19-2.34], $p=0.003$), 高血圧 (1.95 [1.36-2.80], $p<0.001$) や心血管系疾患 (2.32 [1.47-3.64] $p<0.001$) などの基礎疾患の存在と、有意に相関した。281 人 (35%) の患者が、PCR 検査で COVID-19 陽性と判定される前 4 週間以内に細胞毒性のある化学療法を受けていた。年齢, 性, 基礎疾患で補正した場合、過去 4 週間以内に化学療法を受けた患者の死亡率は、最近の化学療法を受けていない患者の死亡率と有意な違いは無かった (1.18 [0.81-1.72], $p=0.380$)。4 週間以内に免疫療法, ホルモン療法, 標的療法, 放射線療法を受けた患者の死亡率にも、有意な影響は無かった²²³。

☆米国, カナダ, スペインの 18 歳以上の COVID-19 の確定例のがん患者 (現在の罹患と過去の既往) で、3 月 17 日~4 月 16 日までにデータベースに登録された 928 人 (年齢の中央値 66 歳 [IQR : 57-76], 279 人 (30%) が 75 歳以上, 468 人 (50%) が男性) を対象とした解析では、最も多いがん種は乳がん (191 人 [21%]), 前立腺がん (152 [16%]) だった。366 人 (39%) が治療中で、396 (43%) が計測可能病変を持っていた。解析日 (2020 年 5 月 7 日) の時点で、121 (13%) が死亡していた。回帰分析では、部分補正後、30 日以内の死亡率の増加と独立に相関する因子は、年齢の増加 (部分補正オッズ比 1.84/10 年 [95%CI : 1.53-2.21]), 男性 (1.63 [1.07-2.48]), 喫煙 (既往を含む) (1.60 [1.03-2.47]), 併存疾患数 (2 対 0 の場合) (4.50 [1.33-15.28]), 全身状態 (3.89 [2.11-7.18]), 治療中のがん (進行中の場合対寛解中の場合) (5.20 [2.77-9.77]), アジスロマイシンとヒドロキシクロロキンの投与 (両剤非投与と比較) (2.93 [1.97-4.79]), 適用による交絡を排除出来ない) だった。米国北西部の患者と比較して、カナダ (0.24 [0.07-0.84]) と米国中西部 (0.50 [0.28-0.90]) の患者は、低い 30 日以内の全因子死亡率と相関していた。人種・民族, 肥満度, がん種, がん治療の種類, 最近の手術は、死亡率と相関しなかった²²⁴。

²²² E. V. Robilotti, et. al. Determinants of severity in cancer patients with COVID-19 illness. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20086322>

²²³ L. Y. W. Lee, et. al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet, May 28 (online), 2020.

²²⁴ N. M. Kuderer, et. al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet, May 28 (online), 2020.

[全身状態については、Eastern Cooperative Oncology Group performance status の 2 以上と 2 未満を比較している。]

◎武漢の 9 つの病院に悪性固形腫瘍や悪性血液疾患のために入院し、1 月 13 日～3 月 18 日までに COVID-19 と確定された 18 歳以上の 232 人の患者 (観察期間の中央値 29 日 [IQR: 22-38]) と、年齢, 性, 併存疾患に基づく傾向スコア (propensity score) を用いて統計学的に合致させたがんの無い COVID-19 患者 519 人 (27 日 [20-35]) (2:1) を比較した多施設後ろ向きコホート研究では、**がん患者では、非がん患者に比べて重症の COVID-19 が多かった (64% [148/232] 対 32% [166/519]; オッズ比 (OR) 3.61 [95%CI: 2.59-5.01], $p < 0.0001$)**。以前より非がん患者に関して報告されていたリスク因子である高齢; 高い IL-6, プロカルシトニン, Dダイマー; リンパ球減少などが、確認された。また、**がん患者における重症 COVID-19 のリスク因子として、がんの進行病期 (OR 2.60 [95%CI: 1.05-6.43], $p = 0.039$), 高 TNF α 値 (1.22 [1.01-1.47], $p = 0.037$), N 末端 pro-B type ナトリウム利尿ペプチド高値 (1.65 [1.03-2.78], $p = 0.032$), CD4+T 細胞の減少 (0.84 [0.71-0.98], $p = 0.031$), アルブミン/グロブリン比の減少 (0.12 [0.02-0.77], $p = 0.024$) が認められた²²⁵。**

[COVID-19 のがん患者では、非がん患者に比べて重症化し易い。]

◎湖北省の 9 つの病院で 1 月 13 日～3 月 18 日までに COVID-19 と確定された悪性腫瘍患者 205 人 (年齢の中央値 63 歳 [range 14-96, IQR 56-70]; 109 人 [53%] が女性) を対象とした多施設後ろ向きコホート研究 (全員 4 月 20 日までに退院または死亡) では、189 人 (89%) が固形腫瘍で、22 人 (11%) が悪性血液疾患で、観察期間の中央値は 68 日 (IQR: 59-78) だった。最も多い固形腫瘍のタイプは、乳がん (40 人 [20%]), 大腸がん (28 人 [14%]), 肺がん (24 人 [12%]) だった。182 人中 54 人 (30%) の患者が、発症前 4 週間以内に抗がん剤治療を受けていた。15% (30/205) の患者が ICU に移され、**20% (40/205) が在院死**した。悪性血液疾患の患者の死亡率は 41% (9/22), 固形腫瘍の患者の死亡率は 17% (31/183) で、**悪性血液疾患の患者は、固形腫瘍の患者より予後が悪かった (ハザード比 3.28 [95%CI: 1.56-6.19], $p = 0.0009$)**。多変数解析では、**発症前 4 週間以内の化学療法 (オッズ比 3.51 [95%CI: 1.16-10.59], $p = 0.026$) と男性 (3.86 [1.57-9.50], $p = 0.0033$) が在院死のリスク因子**だった²²⁶。

◎2020 年第 1 週 (1 月 1 日～4 日) ～第 11 週 (3 月 8 日～14 日) までに SWOG がん研究

²²⁵ J. Tian, et. al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, May 29 (online), 2020.

²²⁶ K. Yang, et. al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, May 29 (online), 2020.

ネットワーク (NIH 支援のネットワーク) に登録された患者数は、週 125-150 で、平均 (SD) 137.0 (9.6) だった。第 12 週 (3 月 15 日~21 日) には 109 に減少し、同時に COVID-19 症例数が 2918 から 25698 へと 7 日間で 10 倍になった。第 13 週 (3 月 22 日~28 日) から観察終了時までには週 74 人を超えなかった (平均 [SD] 66.0 [7.0]) で、COVID-19 患者数は 100 万人近くになった。合計で 1870 人の患者が登録された (1431 [76.5%] は第 1 週~第 12 週, 439 人 [23.5%] は第 13 週~第 17 週)。性, 人種, 民族によって登録減のパターンに違いは無かった。女性は、第 12 週~第 17 週にやや登録が少なくなっていた (オッズ比 0.77 [95%CI : 0.61-0.99], $p=0.04$)。がん抑制やがん予防の臨床試験への登録は、治療の臨床試験よりも大きく減少しており (0.38 [0.29-0.50], $p<0.01$)、個々の患者に、より有益な治療法を提供する重要性が反映されていると考えられた。COVID-19 の 10 万人当たりの患者数が最も多かった週からの登録は、第 1 週~第 11 週では登録患者の上位 5 分の 1 を占めていたが、第 12 週~第 17 週には約半数になった (0.56 [0.41-0.76], $p<0.01$)²²⁷。

○3 月 13 日~4 月 4 日までに無症状のがん患者 85 人 (年齢の中央値 55 歳 [28-76] ; 48 人 [56.5%] が女性 ; 乳がん 25 人 [29.4%], 大腸直腸がん 22 人 [25.9%], 甲状腺がん 10 [11.8%], その他のがん 28 人 [32.9%]) をスクリーニングしたところ、7 人 (8.24% [95% CI : 2.39-14.08]) が PCR 検査で COVID-19 と診断された。そのうち、5 人 (71.4%) が女性で、乳がん 2 人 (28.6%), 大腸直腸がん 2 人 (28.6%), リンパ腫 2 人 (28.6%), 肺がん 1 人 (14.2%) だった。5 人 (71.4%) が全身性の抗がん治療を受けており、2 人は治療を開始していなかった。最初は無症状だったが、全ての患者が後に症状を呈した。2 人の患者は、胸部画像上スリガラス状陰影があった。5 人 (71.4%) の患者 (3 人が抗がん治療中, 2 人は治療前) は、外来診療で対応する軽症 COVID-19 で、中央値 18 日後 (14-21) のウイルス消失後に抗がん治療を再開した。全身性の抗がん治療中だった 2 人が ICU に入院し、肺がんのため抗 PD-1 投与を受けていた 1 人が ARDS で死亡した。大腸直腸がんの 1 人は、ICU を出て入院中である。6 人の生存患者は、嗅覚異常や味覚異常の症状は無かった²²⁸。

(17) 臓器移植

☆3 月 16 日~4 月 1 日までの間に COVID-19 陽性と判定された 36 人の連続的な腎臓のレシピエントを対象とした研究では、26 人 [72%] が男性で、年齢の中央値 60 歳 [32-77]、14 人 [39%] が黒人、5 人 [42%] がヒスパニックで、27 人 [75%] が死後移植だった。34 人 [94%] は高血圧、25 人 [69%] は糖尿病、13 人 [36%] は喫煙の既往があるか喫煙者で、

²²⁷ J. M. Unger, et. al. Association of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak with enrollment in cancer clinical trials. JAMA Network Open, June 1, 2020.

²²⁸ H.O. Al-Shamsi, et. al. Screening for COVID-19 in asymptomatic patients with cancer in a hospital in the United Arab Emirates. JAMA Oncology May 27 (online), 2020.

6人 [17%] は心臓病があった。35人 [97%] はタクロリムス (免疫抑制剤) を、34人 [94%] はプレドニゾン、31名 [86%] はミコフェノール酸モチフルかミコフェノール酸 (免疫抑制剤) を投与されていた。最も多い初発症状は熱 (21人 [58%]) で、8人 (22%) に下痢が認められた。強い呼吸器症状の無い8人 (22%) は自宅でモニターされ、28人 (78%) は入院した。入院患者の28人のうち、27人 (96%) にウイルス性肺炎と考えられる画像所見があり、11人 (39%) が人工呼吸を受け、6人 (21%) が腎代替療法を受けた。入院患者では、リンパ球減少 (79% [22/28])、血小板減少 (43% [12/28])、CD3細胞 (68% [19/28])、CD4細胞 (71% [20/28])、CD8細胞 (29% [8/28]) の低下を認め、フェリチン (36% [10/28])、CRP (46% [13/28])、プロカルシトニン (43% [12/28])、Dダイマー (57% [16/28]) の上昇を認めた。免疫抑制剤については、28人のうち24人 (86%) で代謝拮抗剤を中止し、重症患者6人 (21%) ではタクロリムスも中止された。ヒドロキシクロロキンが24人 (86%) に投与され、Dダイマー高値の患者にはアピキサバン (血栓症予防薬) が投与され、6人の重症患者には治験中の leronlimab (炎症性サイトカイン抑制剤) が compassionate use で投与され、2人にトシリツマブが投与された。5人の患者では leronlimab により非常に高値だった IL-6 が顕著に低下したが、1番 IL-6 が低かった患者は挿管を要せず安定した病態だった。経過観察期間の中央値 21日 (14-28) で、腎臓レシピエントの 28% (10/36) が死亡し、人工呼吸を受けていた患者の 64% (7/11) が死亡した。外来患者としてモニターされていた8人のうち2人は自宅で死亡した。両者とも最近移植を受けたレシピエントで5週間以内に抗胸腺細胞グロブリンの投与を受けていた。²²⁹

[腎臓レシピエントの COVID-19 での死亡率は非常に高い。]

☆COVID-19 の確定診断のある臓移植のレシピエント 28人の研究では、年齢の中央値は 64.0歳 (IQR : 53.5-70.5)、22人 (79%) が男性、移植後の期間の中央値は 8.6年 (IQR : 4.2-14.5) だった。合併疾患としては高血圧 (20人, 71%)、糖尿病 (17人, 61%)、他家移植のための血管疾患 (20人, 71%) が認められた。21人 (79%) が治療のために入院し、7人 (25%) が人工呼吸を必要とした。76% (13/17) に心筋損傷の所見があり (高感度トロポニン T の中央値 0.005 ng/mL [IQR : 0.0205-0.1345])、炎症性バイオマーカーが上昇していた (高感度 CRP の中央値 11.83 mg/dL [7.44-19.26] ;IL-6 のピークの中央値 105 pg/mL [39-296])。当該機関で管理していた患者のうち、ミコフェノール酸モチフルは 16人 (70%) で中止され、6人 (26%) でカルシニューリン阻害剤 (免疫抑制剤) が減量された。COVID-19 の治療として、ヒドロキシクロロキン (18人 [78%])、高用量副腎皮質ステロイド (8人 [47%])、IL-6 受容体阻害剤 (6人 [26%]) が投与された。結局、心臓レシピエントの COVID-19 患者 28人のうち、7人 (25%) が死亡した。入院した 22人中では、11人 (50%) が自宅へ退院し、4人 (18%) が研究終了時に入院していて、7人

²²⁹ E. Akalin, et. al. Covid-19 and kidney transplantation. N Engl J Med, April 24 (online), 2020.

(32%) が死亡した²³⁰。

○肝移植後、10年を超えて生きていたレシピエント111人のうち、3人の患者がCOVID-19で死亡した。3人とも男性で65歳超で、降圧剤を投与されており、過体重で、高脂血症、糖尿病を合併していた。3人の移植後経過は順調で、免疫抑制剤は、徐々に減量されていた(2人はサイクロスポリンを、1人はタクロリムスを投与されていた。)。3人は入院して酸素が必要だったが、急速に悪化して人工呼吸が必要なARDSとなり、発症3日~12日で死亡した。一方、最近2年以内に肝移植を行った40人のレシピエントのうち3人がSARS-CoV-2陽性となったが、問題なく経過した²³¹。

○世界の肝移植の登録システムを用いた研究では、COVID-19を発症した39人の肝レシピエントの9人(23%)が死亡していた。死亡した9人のレシピエントのうち4人は、過去2年以内に移植を受けていて、年齢の中央値は63歳(61-67)、4人が女性で、4人(44%)に糖尿病、4人(44%)に高血圧、3人(33%)に肥満が認められたが、死亡しなかったレシピエント30人と比較して、これらの併存症の割合に有意な差は認められなかった²³²。

◎フランスと米国におけるCOVID-19流行による移植用臓器の調達と臓器移植への影響に関する研究では、COVID-19感染者の増加と実質臓器の臓器移植数の減少との間に強い一時的相関を認めた。COVID-19流行開始からの死体臓器移植全体の減少は、フランスでは90.6%、米国では51.1%だった。両国で、移植数減少が最も大きいのは腎移植であるが、心臓、肺、肝臓など、生存率を意味のある程度に上昇させる臓器についても、相当の影響が認められた。COVID-19の増加と移植用臓器の調達の減少の相関は、COVID-19の少ない地域でも認められていて、COVID-19の地域的な感染率を超えた世界的・国全体の効果であることが示唆された²³³。

(18) 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%

²³⁰ F. Latif, et. al. Characteristics and outcome of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol*, May 13 (online), 2020.

²³¹ S. Bhoori, et. al. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant center in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, April 9 (online), 2020.

²³² G. J Webb, et. al. Determining risk factors for mortality in liver transplants with COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, April 24, 2020.

²³³ A. Loupy, et. al. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet*, May 11 (online), 2020.

は、11.5 日以内に発症していた。このことから、保守的に見積もっても、10,000 例の中で 101 例は、14 日間の積極的モニタリングや隔離の後に発症すると推計された²³⁴。

◎呼吸器症状のある 1206 人の 1217 検体について SARS-CoV-2 と他の病原体を調べたところ、9.5% (116/1217) が SARS-CoV-2 陽性で、26.1% (318/1217) が他の病原体陽性だった。SARS-CoV-2 陽性だった検体の 20.7% (24/116) に、陰性だった検体の 26.7% (294/1101) に、他の病原体が認められた。病原体としてはリノウイルス／エンテロウイルス (6.9%)、RS ウイルス (5.2%)、他のコロナウイルス (4.3%) などが多く、SARS-CoV-2 陽性検体と陰性検体とで、差は認められなかった²³⁵。

○3 月 6 日～4 月 7 日に入院した 195 人の COVID-19 患者の診療録で細菌性混合感染を検討した研究では、195 人中 5 人 (3%) に肺炎球菌の混合感染を認めたが、全員生存退院した。検査した 31 人のうち 1 人でレジオネラ抗原が陽性だったが、下部呼吸器検体ではレジオネラ症は認められなかった。26 の痰の検体のうち 4 つで細菌が認められたが、全てグラム陰性桿菌で、市中肺炎より口腔咽頭での発育に関係するものだった²³⁶。

[COVID-19 患者では細菌性混合感染は少ない。肺炎球菌の混合感染は少なく、黄色ブドウ球菌は検出されなかった。]

○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²³⁷。

☆☆アメリカの 6 つの大学病院の ICU に入院した 256 人の COVID-19 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/m² で、26 未満は 25%だけで、25%は 34.7 を超えていた²³⁸。

◎3 月 27 日の時点で、リヨン大学病院に入院していた 357 人の COVID-19 患者のうち、BMI のデータの有った 340 人の検討では、230 人 (68%) が非重篤で、110 人 (32%) が

²³⁴ 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.

²³⁵ D. Kim, et. al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* April 15 (online), 2020.

²³⁶ H. Adlert, et. al. Low rate of bacterial co-infection in patients with COVID-19. *Lancet Microbe*, June, 2020.

²³⁷ E. Cuadrado-Payán, SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. *Lancet*, May 5 (online), 2020.

²³⁸ D. A. Kass, Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet*, April 30 (online), 2020.

重篤だった。340人のCOVID-19患者のうち85人(25%)が肥満だった。フランスの一般人口における肥満は15.3%(2014年)で、年齢・性で補正後、COVID-19患者の方が1.35倍(95%CI: 1.08-1.66)高かった(p=0.0034)。同様に、ICUのCOVID-19患者では、一般のフランス人の1.89倍(1.33-2.53)肥満の割合が多かった(p=0.0011)。性・年齢で補正した多変量解析では、重篤なCOVID-19患者では、非重篤な患者より肥満の割合が高かった(オッズ比1.96 [95%CI: 1.13-3.24], p=0.018)。ICUのCOVID-19患者の対照として、2007年~2017年の非COVID-19のICU患者1210人を検討すると、肥満は314人(26%)で、重篤なCOVID-19患者における肥満の割合の方が数字的には高く(p=0.066)、年齢・性補正後のオッズ比は1.69(95%CI: 1.10-2.56)で、重篤なCOVID-19患者の方が、過去の非COVID-19のICU患者より、肥満の割合が有意に高かった(p=0.017)²³⁹。

○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ヌススキナーゼ阻害剤等の抗サイトカイン剤の投与を受けていて、入院を要した患者は16%(14/86)だった。入院を要した患者は、外来診療で対応した患者に比べ、高齢で、高血圧・糖尿病・慢性閉塞性肺疾患の合併が多かった。入院群と外来群で自己免疫疾患の種類分布は類似していたが、入院患者ではリウマチ性関節炎が多かった。抗サイトカイン剤の投与を受けていた患者の割合は外来群の方が入院群よりも高かった(76%[55/72]対50%[7/14])。抗サイトカイン投与を受けていた患者のうち、入院を要したのは11%(7/62)だった。しかし、多因子解析後も、経口グルココルチコイド(入院群29%[4/14]对外来群6%[4/72])、ヒドロキシクロロキン(入院群21%[3/14]对外来群7%[5/72])、メトトレキサート(入院群43%[6/14]对外来群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²⁴⁰。

[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。]

☆フランスの1医療機関での、酸素吸入を必要とし、胸部CTで肺の後部に病変がある患者で、挿管が不要で、意識混濁の無い患者を対象としたうつ伏せの体位(Prone Position: PP)に関する前向き研究では、対象となった24人の患者のうち、4人(17%)は、1時間以上

²³⁹ C. Caussy, et. al. Prevalence of obesity among adults inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020. May 18 (online), 2020.

²⁴⁰ R. Haberman, et. al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory disease – Case series from New York. *N Engl J Med*, April 29 (online), 2020.

PPに耐えられず、5人(21%)は1~3時間耐え、15人(63%)は3時間以上耐えられた。入院から最初のPPまでの期間の中央値は1日(IQR:0-1.5)で、鎮静剤も抗不安剤も用いなかった。6人の患者はPPに反応し(PP前より $\text{PaO}_2 \geq 20\%$)、全患者24人の中では25%(95%CI:12-45)、3時間以上うつ伏せに耐えた患者15人の中では40%(20-64)を占めた。3人の患者では反応が持続した(最反転後もPP前より $\text{PaO}_2 \geq 20\%$)。3時間以上PPを続けた患者では、 PaO_2 の平均値(SD)は、PP前の73.6(15.9)mmHgからPP中の94.9(28.3)mmHgに増加した(差21.3mmHg[95%CI:6.3-36.3], $p=0.006$)。再反転後は、PP前と有意な差は認められなかった($p=0.53$)。どの患者にも、大きな合併症はなかったが、4人でPP中に背部痛を認めた。10日の経過観察期間に、5人の患者で人工呼吸が必要となり、そのうち4人はPPに1時間以上耐えられず、72時間以内に挿管が必要となった患者だった²⁴¹。

◎4月2日の時点で、ミラノの1医療機関で、15人のCOVID-19患者(平均年齢[SD]59歳[6],13人が男)がICU外でうつ伏せの体位(Prone Position:PP)での非侵襲的換気療法(NIV)を受けていた。PPでのNIV開始からの期間の中央値は5日(IQR:3-10)だった。4月2日におけるPPでのNIV回数の中央値は2回(IQR:1-3)で、合計した持続時間の中央値は3時間(IQR:1-6)だった。ベースラインと比較して、全患者で、PP中(PP開始後60分)及びPP後(PP終了後60分)の呼吸数は減少した(共に $p<0.01$)。全患者で、PP中の SaO_2 と $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ が改善した(共に $p<0.01$)。12人(80%)の患者で、PP後も、ベースラインと比べて、 SaO_2 と $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ の改善は続いていて、2人(13.3%)ではベースラインと同様で、1人(6.7%)で悪化した。11人(73.3%)の患者は、PP中に楽になったと感じており、4人(26.7%)はベースラインと変わらないと感じていた。13人(86.7%)の患者はPP後、ベースラインより楽になったと感じていて、2人(13.3%)はベースラインと変わらないと感じていた。14日目の経過観察の時点で、9人の患者は退院して帰宅し、1人は改善してPPを終了し、3人はPPを続けており、1人は挿管されてICUに入り、1人は死亡していた²⁴²。

[NIVの対象患者は、フェイスマスクでの高濃度酸素投与でも $\text{SaO}_2<94\%$ となる軽症~中等症の患者]

☆☆パリの病院での前向き観察研究では、COVID-19患者で人工呼吸器管理を行った27人の連続した患者(18人が男性、年齢の中央値63歳[IQR:56-71])のうち、9人が、気管支肺洗浄液の培養やPCR検査、血液生化学などで侵襲的肺アスペルギルス症(IPA)と診

²⁴¹ X. Elharrar, et. al. Use of prone position in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. JAMA, May 15, 2020.

²⁴² C. Sartini, et. al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in prone position outside the intensive care unit. JAMA, May 15, 2020.

断された。高血圧の既往は、IPA の患者で多かった (7/9 対 6/18, $p=0.04$)。IPA]の有無による他の違いは殆ど無く、死亡率も同程度だった (44% [4/9] 対 33% [7/18], $p=0.99$)²⁴³。

[COVID-19 で人工呼吸器を装着した患者のうち、3 分の 1 が侵襲的アスペルギルス症と考えられ、真菌学的検査が強く勧められる。]

☆米国の研究では、タバコの煙が齧歯類とヒトで、容量依存的に ACE2 の発現を亢進させた。単一細胞シークエンス・データを用いた検討では、ACE2 の呼吸器分泌細胞サブセットにおける発現が認められた。慢性的なタバコの煙への暴露は、この細胞数の増大を引き起こし、付随的に ACE2 の発現が増加した。喫煙者の呼吸器上皮における ACE2 発現は、非喫煙者に比べ、上気道・下気道を問わず、有意に高かった。また、ACE2 の発現は、喫煙の量と長さの積が大きい程高かった。特に、喫煙は ACE2 陽性の細胞数を増加させるとともに、ACE2 陽性の細胞の中での ACE2 発現を増加した。反対に、煙を止めると、これら分泌細胞の数は低下し、ACE2 レベルも低下した。喫煙を止めた人の気管支上皮における ACE2 の発現は、現在も喫煙している人に比べ、有意に低かった。ACE2 の発現は、炎症性のシグナルに応答し、ウイルスの感染やインターフェロン治療によって亢進した²⁴⁴。

[喫煙者が SARS-CoV-2 に罹り易い理由の一部を説明している。ACE 2 は肺細胞におけるインターフェロンによって刺激される遺伝子 (interferon-stimulated gene) であり、SARS-CoV-2 感染が ACE レベルを増やして感染を拡大させるという正のフィードバックの可能性がある。]

◎医薬品の処方データを用い、2020 年 1 月 16 日～4 月 25 日までの米国全体におけるヒドロキシクロロキン/クロロキン、アジスロマイシン、2019 年の上位 10 品目 (ACE や ARB 等を含む) の処方の状況を 2019 年度の同時期と比較した研究では、3 月 15 日～3 月 21 日に、アモキシシリンとヒドロコドン-アセトアミノフェンを除く全ての医薬品の使用がピークとなり、その後減少していった。この 1 週間に、ヒドロキシクロロキン/クロロキンの 28 錠未満の処方が、2019 年の 2208 から 45858 に増え (1977.0%増)、28～60 錠の処方が 70472 から 196606 に増え (179%増)、60 錠を超える処方が 44245 から 124833 に増えた (182.1%増)。研究の終了の時点で、28 錠未満の処方 (848%増) と 28～60 錠の処方 (53.3%増) は増加したままだったが、60 錠を超える処方 は 2019 年の推定値以下になった (62.7%減)。全体で、2020 年の 10 週間のヒドロキシクロロキン/クロロキンの処方は、2019 年と比較して、483425 超過していた。研究終了時に、アモキシシリン (64.4%減)、アジスロマ

²⁴³ A. Alinio, et. al. Prevalence of puvitive invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*, May 20 (online), 2020.

²⁴⁴ J. C. Smith, et. al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Developmental Cell*, May 16 (online), 2020.

イシン (62.7%減), ヒドロコドン-アセトアミノフェン (21.8%減) が 2019 年に比べ、顕著に減少していた。一方、2019 年に比較して、2020 年の心臓病の医薬品の処方は安定していたか、僅かに減っていた (アムロジピン [9.2%減], アトルヴァスタチン [9.1%減], リスノプリル [15.3%減], ロサルタン [1.7%増])²⁴⁵。

☆☆24 カ国の 235 病院において 1 月 1 日～3 月 31 日に手術を受けた SARS-CoV-2 感染患者 (手術の 1 週間前から 30 日後までに感染が確定された患者) 1128 人を対象とした国際コホート研究では、835 人 (74.0%) が緊急手術で、280 人 (24.8%) が待機手術だった。SARS-CoV-2 の感染が手術前に確定していたのは 294 人 (26.1%) だった。手術後 30 日以内の死亡率は 23.8% (268/1128) だった。肺合併症を 51.2% (577/1128) で認め、それらの患者の手術後 30 日以内の死亡率は 38.0% (219/557) で、全死亡の 82.6% (219/265) を占めていた。補正解析では、手術後 30 日以内の死亡率は、男性 (オッズ比 1.75 [95% CI : 1.28-2.40], p<0.0001), 70 歳以上 (対 70 歳未満) (2.30 [1.65-3.22], p<0.0001), 米国麻酔学会グレード 3-5 (対グレード 1-2) (2.35 [1.57-3.53], p<0.0001), 悪性疾患 (対良性・閉塞性疾患) (1.55 [1.01-2.39], p=0.046), 緊急手術 (対待機手術) (1.67 [1.06-2.63], p=0.026), 大手術 (対小手術) (1.52 [1.01-2.31], p=0.047) と有意に相関があった²⁴⁶。

[COVID-19 の患者では、特に 70 歳以上では、通常よりも手術適用を厳格にすべきで、非緊急手術は延期したり、手術を回避して非手術的治療を優先することを考慮すべきである。]

☆米国退役軍人病院への入院患者数は、2020 年第 5 週～第 10 週が 77,624 人だったが、第 11 週～第 16 週は 45,155 人となり、41.9%減少した (発生率比 [incidence rate ratio, IRR 0.57 [95%CI : 0.51-0.64])。平均年齢は 66.6 歳 (SD 14), 93.5%が男性, 69.0%が白人, 24.6%が黒人だった。患者の臨床像や重症度に第 5 週～第 10 週と第 11 週～第 16 週の間で差は無かった。

	脳卒中	心筋梗塞	COPD	心不全	虫垂炎
第 5 週～第 10 週	1375	795	1701	1255	236
第 11 週～第 16 週	661	475	877	639	134
減少率	-51.9%	-40.3%	-48.4%	-49.1%	-56.7%
IRR	0.44	0.59	0.51	0.53	0.56
95%CI	0.33-0.59	0.50-0.69	0.38-0.68	0.42-0.67	0.45-0.70

²⁴⁵ M. Vaduganathan, et. al. Prescription fill patterns for commonly used drugs during the COVID-19 pandemic in the United States. JAMA, May 28 (online), 2020.

²⁴⁶ COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. Lancet, May 29 (online), 2020.

[手術の大小は、Clinical Coding & Schedule Development (CCSD) Group の Bupa schedule で、minor と intermidiate を小手術, major を大手術と定義している。]

反対に、2019年の同時期の全入院患者と、各疾患の患者で、減少は認められなかった。肺炎については、2019年では、第11週～第16週に13.7%減少したが、2020年では28.3%の減少だった (IRR 0.79 [0.65-0.95])。SARS-CoV-2陽性ARDS患者を除いた場合、2020年では45.7%の減少だった (0.61 [0.49-0.77])。2020年の第5週～第10週にSARS-CoV-2陽性の患者は26人だったが、第11週～第16週では2458人だった²⁴⁷。

○国内において臨床医の判断でPCR検査を行った188人中、PCR検査陽性例は21人 (11.2%) だった。単変量解析では、濃厚接触歴がある場合 (52.4%対10.2%, $p<0.001$)、海外渡航歴が有る場合 (19.0%対3.6%, $P=0.016$)、感染症科を受診した場合 (95.2%対36.5%, $p<0.001$)、入院の場合 (100%対77.8%, $P=0.016$)、呼吸器または上気道症状がある場合 (95.2%対56.3%, $p<0.001$) が、そうでない場合よりも、有意に陽性率が高かった²⁴⁸。

○2つの公的データベースより、諸臓器におけるRNAシーケンス・データを集め、単一細胞転写産物データを独自に作成し、ACE2の発現を検討したところ、ACE2は、口腔上皮で発現していて、特に舌の上皮で豊富だった²⁴⁹。

VI. 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²⁵⁰。

☆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%

²⁴⁷ A. Baum, et. al. Admissions to veterans affairs hospitals for emergency conditions during the COVID-19 pandemic. JAMA, June 5 (online), 2020.

²⁴⁸ 佐々木秀悟ほか. 臨床医の判断でSARS-CoV-2 PCR検査を施行した際の陽性率およびリスク因子に関する検討. 日本感染症学会ホームページ (2020年5月12日公開).

²⁴⁹ H. Xu, et. al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Science, (2020)12:8, February 24 (online)

²⁵⁰ M. Zhan, et. al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.

(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²⁵¹。

◎1月28日から3月13日までにワシントン州キング・カウンティの SARS-CoV-2 陽性が確認された医療従事者48人の調査では、77.1% (37/48) が女性で、77.1% (37/48) が直接の患者ケア、残りは行政補助や、環境サービスや管理の従事者だった。50.0% (24/48) が長期ケア施設で、27.1% (13/48) が外来患者の診療所で、12.6% (6/48) が急性期病院で、3人は1つ以上の関係機関で働いていた。最も多い初発症状は咳 (50.0%, 24/48)、発熱 (41.7%, 20/48)、筋肉痛 (35.4%, 17/48) だった。16.7% (8/48) の医療従事者は発症時、発熱、咳、息切れ、喉の痛みがなかった。これらの中で最も多かったのは悪寒、筋肉痛、鼻炎、不快感だった。1人は、疾病経過中全く熱、咳、息切れ、喉の痛みの症状が無く、症状は鼻炎と不快感だけだった。他の7人では、発病から現在の COVID-19 のスクリーニングのために用いられている症状発現までの期間の中央値は2日 (1-7日) だった。仮に筋肉痛と悪寒がスクリーニングのクライテリアに入っていたならば、医療従事者での症例検出率は、83.3% (40/48) から 89.6% (43/48) になっていた。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²⁵²。

☆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²⁵³。

[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的に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

²⁵¹ J Lai, et. al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA, March 23, 2020.

²⁵² 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.

²⁵³ E. Hunter, et. al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. Lancet, April 22, 2020.

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²⁵⁴。

☆小児の透析室で、13人の患児と25人の医療従事者の症状、鼻腔咽頭スワブのPCR検査とSARS-CoV-2に対する抗体検査を週に1回ずつ経時的に行った研究では、0日目(3月25日)に1人の患児が発熱と全身症状でPCR検査を受け、陽性結果となり、以後、7日目、14日目、19日までの検体で陽性が続いた。この患児は以後、隔離室で透析を受けた。0日目から7日目までの間に、2人の医療従事者が上気道症状と熱があったが、PCR検査は陰性だった。これらのうち1人は、21日目にSARS-CoV-2に対する抗体陽性となったが、PCR検査は3回とも陰性だった。21日目までに11人(44%)の医療従事者と3人(23%)の患児が抗体陽性となったが、7日目~21日目に発症した研究対象者はいなかった。PCR陽性結果が出ていた患児の診療に直接従事した医療従事者は、誰も抗体陽性とならなかった。臨床症状無く抗体陽性となった2人の患児の診療に従事した11人の医療従事者のうち2人が抗体陽性となった。両者とも無症状であったが、1人はPCR検査で陽性だった²⁵⁵。

[医療従事者のSARS-CoV-2に対する抗体保有率は高い。仕事での感染か市中感染かは不明。医療従事者の抗体の有無の情報で、抗体陽性の医療従事者をSARS-CoV-2の患者の診療に当てる等の対応が可能となる。]

◎ロンドンの産科病院で、3月17日~4月16日までに266人の医療従事者の鼻腔咽頭検体のPCR検査でスクリーニングを行ったところ、47人(18%)が陽性だった。陽性者のうち、31人(66%)は症状があり、16人(34%)は無症状だった。また、7日目において28人(60%)は陽性のままであり、10日目において16人(34%)、14日目において4人(9%)、1人は26日まで陽性だった。症状があったが初回検査で陰性だったため再度検査した25人では、1人(4%)だけが7日目に陽性だった²⁵⁶。

²⁵⁴ T. A. Treibel, et. al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. *Lancet*, May 7 (online), 2020.

²⁵⁵ D. S. Hains, et. al. Asymptomatic seroconversion of immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a pediatric dialysis unit. *JAMA*, May 14 (online), 2020.

²⁵⁶ A. Khalil, et. al. COVID-19 screening of health-care workers in a London maternity hospital. *Lancet Infect Dis*, May 188(online), 2020.

SARS-CoV-2 陽性 (47, 18%)		SARS-CoV-2 陰性 (219, 82%)	
症状有り	無症状	症状有り	無症状
31 (12%)	16 (6%)	45 (17%)	274 (65%)

[症状があっても、59% (45/76) は SARS-CoV-2 陰性であり、医療従事者の確保の点からも検査は重要である。]

☆武漢の病院での1月1日～2月9日までの医療従事者のスクリーニング検査では、9684人の医療従事者のうち、110人(1.1%)がCOVID-19陽性だった(70[63.6%]が女性、年齢の中央値36.5歳[IQR:30.0-47.0])。17人(15.5%)が発熱外来で働いており、第1線の医療従事者の感染率は、0.5%(17/330)だった。6574人の第1線でない医療従事者6574人のうち、93人(1.4%)が感染していた。45歳未満の第1線でない看護師は、45歳以上の第1線の医師よりも有意に多く感染していた(発生率比16.1[95%CI:7.1-36.3], $p<0.01$)。無症状の感染は、第1線の医療従事者で0.74%(1/135)で、第1線でない医療従事者で1.0%(2/200)だった。職場環境の表面のサンプルは、全て陰性だった。全体で、110人のCOVID-19の医療従事者のうち、93人(84.5%)が重症化せず、死亡は1人だった。5つの最も多い症状は、熱(67[60.9%])、怠さや疲労感(66[60.0%])、咳(62[56.4%])、喉の痛み(55[50.0%])、筋肉痛(50[45.5%])だった。患者との接触(65[59.1%])、感染した同僚(12[0.9%])、市中感染(14[12.7%])が医療従事者のウイルスへの暴露の主要なルートだった²⁵⁷。

VII. 数理疫学・介入効果検証

(1) 今後の流行の予測

☆☆ハーバード大学の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、冬季の再興が起これると予測された。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や長さを決定するために継続的な抗体検査が至急必要である。明らかな発症例が無くなったとしても、感染再興の可能性は

²⁵⁷ X. Lai, et. al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection among health care workers and implication for prevention measures in a tertiary hospital in Wuhan, China. JAMA Network Open, May 21, 2020.

2024年までであるため、SARS-CoV-2のsurveillanceは続ける必要がある²⁵⁸。

[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った場合よりも大きくなり得る。強いsocial distancingは免疫の無い人を高率に保つため、晩秋から冬季に基本再生産数が上昇して再興が起こった場合、強度の感染を引き起こす。]

☆プリンストン大学は、気候に依拠した感染症モデルを作成し、既知のコロナウイルスの生態に基づく3つのシナリオを用いて、コロナウイルスのSARS-CoV-2の流行をシミュレートした。気候の違いは地域における感染の重要な因子と考えられたが、SARS-CoV-2の世界的流行に対しては、気候は、どのシナリオにおいても、流行の大きさに僅かな変化しか起こさなかった。強い早期の政策的介入は、ピークの感染者数を減少させ、流行を夏へシフトさせるが、未感染者が多く残る結果、特に感染が冬に増える高緯度の地域で、政策的介入が無い場合よりも、感染のピークを大きくしてしまう。感染のピークを低減させる鍵は、政策的介入の間に、どれだけ集団免疫を進められるかであり、より弱い政策的介入によって、ピークの感染者数を緩和することである。気候は、政策的介入の効果にも影響し、地域的流行の大きさや時間的推移の詳細に影響を与えられられるが、集団免疫が、遙かに根本的な感染動態の決定因子である。熱帯や亜熱帯地域も厳しい流行に備えるべきであり、夏の気温も、感染の広がりをあまり抑制しないと考えられる²⁵⁹。

²⁵⁸ S. M. Kissler, et. al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science, April 14, 2020.

²⁵⁹ R. E. Baker, et. al. Susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic. Science, May 18, 2020.

☆☆ハーバード大では、COVID-19の流行を抑制するための個人の隔離と接触者の積極的モニタリングの効果を比較するため、流行の動態の報告されているパラメーターに適合する確率論的分岐モデルを作製した。特に、潜伏期の分布を適合させ（平均5.2日）、感染から次の感染が起こるまでの間隔（serial interval）の分布を、平均4.8日（短い serial interval）と、平均7.5日（長い serial interval）の2つに合わせた。様々なリソース設定を評価するため、高い実行可能性の設定（90%の接触者が追跡され、発症から平均半日遅れで追跡され、90%が隔離される）と低い実行可能性の設定（50%の接触者が追跡され、発症から平均2日遅れで追跡され、50%が隔離される場合）の2つの設定を置いた。モンテカルロ・シミュレーションでは、短い serial interval の場合、感染性が起こる時期の平均は発症の0.77日前（95%CI：-1.98—-0.29）、長い serial interval の場合平均で発症後0.51日（-0.77-1.50）だった。高い実行可能性の設定では、75%の感染した接触者は個々に隔離され、短い serial interval の場合であっても、84%のシミュレーションで SARS-CoV-2 の流行を抑制した。一方、流行が拡大を続ける設定（低い実行可能性の設定など）では、積極的モニタリングにしても隔離にしても、特に、非感染者に関して（発症しない）、追跡すべき接触者の数の負担が大きくなる。物理的距離政策のよう上げられる介入にリソースを優先する場合、高リスク接触者の積極的モニタリングや個人の隔離は、相乗的に努力の緩和に役立つ。短い serial interval の場合であっても、物理的距離政策が再生産数を1.25まで減少させれば、50%の接触者の積極的モニタリングで流行を抑制することが出来る（例えば、再生産<1）²⁶⁰。

[個人の隔離と積極的モニタリングの費用対効果を比較して、データに基づく政策決定を行うには、serial interval と発症前の感染に関し、より多くのデータが必要である。]

（2）介入効果の検証、感染状況の解明

☆☆メタ人口疾患感染モデルを用いた旅行抑制の効果の研究では、1月23日の武漢の旅行禁止は、中国全体の感染の進行を3~5日遅らせたただけだったが、顕著な効果は海外で起こっていて、2月中旬までの患者の流入を80%近く低減させた。また中国本土との90%の持続的な渡航制限は、50%以上の感染性制御に成功しない限り、感染にほとんど影響を与えなかった²⁶¹。

☆☆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

²⁶⁰ C. M Peak, et. al. Individual quarantine versus active monitoring of contacts for the mitigation of COVID-19: a modelling study. Lancet Infect Dis, May 20 (online), 2020.

²⁶¹ M. Chinazzi, et. al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Science, March 6, 2020.

た。31の湖北省外の地域の死亡率は0.98% (95%CI:0.82-1.16)で、湖北省の5.91% (95%CI: 5.73-6.09)の約5倍低かった。感受性者—感染者—回復者のモデルを用いた推計では、感染規模が小さい間の介入の緩和は(瞬時再生産数 > 1)、たとえ積極的な再介入が疾患の流行を元のレベルに戻せるとしても、累積症例数を緩和の長さを係数として指数関数的に増加させると考えられた²⁶²。

☆深圳の1月14日から2月12日まで391人のCOVID-19患者と1286人の濃厚接触者を調査した研究では、感染者が隔離されたのは、発症から平均4.6日(95%CI: 4.1-5.0)だった。濃厚接触者の追跡調査は、1.9日(95%CI: 1.1-2.7)分短縮した。家庭内接触者と旅行同行者は、他の濃厚接触者よりも高い感染リスクがあった(オッズ比6.27 [95%CI: 1.49-26.33]; 7.06 [1.43-34.91])。家庭内の2次感染率は11.2% (95%CI: 9.1-13.8)で、子供も大人と同様に感染していた(10歳以下の子供: 7.4%, 全体6.6%)。観察された再生産数は0.4 (95%CI: 0.3-0.5)で、平均の発症間隔(serial interval)は6.3日(95%CI: 5.2-7.6)だった²⁶³。

◎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があった時期(1月10日~22日)、③交通制限と自宅での隔離(1月23日~2月1日)、④中央での隔離と治療(2月2日~16日)、⑤広範な症状調査(2月17日~3月8日)の5期について分析した研究では、毎日確認される確定症例数は、第3期をピークに地理的な場所・性別・年齢の違いに関わりなく減少したが、子供と青年では増加した。全期にわたる毎日の確定例の割合は、医療従事者において、一般人より高かった(130.5/100万 [95%CI: 123.9-137.2] 対 41.5/100万 [95%CI: 41.0-41.9])。重症・危篤例の割合は、5期にかけて、53.1%から10.3%に減少した。重症の危険性は年齢とともに上昇した。20-39歳の重症・危篤例は12.1%であったが、80歳以上の高齢者では41.3%で(リスク比3.16 [95%CI: 3.31-3.95])、20歳未満では4.1% (リスク比0.47 [95%CI: 0.31-0.70])。1月26日以前の実効再生産数は3.0以上で変動していたが、2月6日以後は1.0以下となり、3月1日以後は0.3以下になった²⁶⁴。

☆武漢と上海の流行前後の人の接触調査データと、湖西省の接触追跡情報を解析したところ、COVID-19によるsocial distancingの期間中は、毎日の人の接触は、1/7~1/8に減少

²⁶² 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.

²⁶³ 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.

²⁶⁴ A. Pan, et. al. Association of public health interventions with epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA*, April 10 (online), 2020.

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²⁶⁵。

○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、武漢の封鎖の最初の 50 日の効果の研究では、武漢の封鎖は、他の都市への COVID-19 の到達を 2.91 日（95%CI : 2.54-3.29）遅らせていた。先制的な感染抑制手段を採った都市は、後に感染抑制を開始した都市よりも、最初の 1 週間の平均症例数は有意に少なかった（13.0 [7.1-18.8] 対 20.6 [14.5-26.8]）。市内の公共交通の停止や商店の閉鎖、会合の禁止などは、症例数の減少と相関していた。国家の緊急対応は、2月19日までの最初の 50 日は、COVID-19 感染症の大きさを抑え、かなりの発症数を抑えた²⁶⁶。

◎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²⁶⁷。

☆フランスの研究者は、病院と死亡のデータに適用されるモデルを用いて、都市封鎖の効果と現在の市中の免疫状況を推計した。3.6%の感染者が入院し、0.7%が死亡したと推計された。20歳未満の死亡率は0.001%で、80歳超では10.1%の死亡率だった。全年齢に関して、男性は、女性より入院しやすく、ICUに入りやすく、死亡し易かった。都市封鎖は再生産数を 2.90 から 0.67 に減少した（77%減少）。介入策が緩和される予定の3月11日までに 280 万人（Range : 180 万-470 万）の人々、または 4.4%（2.8-7.2）の人口が感染すると推計された。都市封鎖の終了後に全抑制策が解除されれば、市中の免疫獲得は、第2派

²⁶⁵ J. Zhang, et. al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. Science, April 29 (first release), 2020.

²⁶⁶ 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.

²⁶⁷ 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.

を避けるのには不十分であった²⁶⁸。

◎米国の研究者は、中国、韓国、イタリア、イラン、フランス、米国の1717の地区、地域、国で行われた政策的介入に関する新たなデータを集め、経済成長に対する政策効果を測るために一般的に使われる計量経済学的の誘導型を適用し、これらの感染抑制政策が感染の増大率に与えた影響を実証的に評価した。政策的介入が無かった場合、COVID-19の感染早期の指数関数的増加は、凡そ1日で38%と推計された。感染抑制政策は顕著に、その後の増加を抑制した。政策毎に異なる人口に与えた効果は異なったが、現在展開されている政策パッケージが大きく有益な計測可能な健康に関する結果を達成しているという一貫した結果が認められた。これら6つの国で、政策的介入は、6200万人の確定された感染を防止または遅延させ、これは、全部で凡そ5億3000万人の感染を回避したと考えられた²⁶⁹。

◎英国の研究者は、COVID-19の始まりから、封鎖政策が解除され始めた5月4日までの欧州11ヵ国での主要な介入政策の効果を検討した。死亡数から数週間前に起こっている感染を推定し、感染と死亡の間の時間的ラグを考慮した。再生産数への単独と共有された再生産数への影響について、複数の国でプールされた情報を用いた。データのプールにより多くの情報を使うことができ、データの特異性を克服し、適時的な推計が可能だった。検討した全ての国で、現在の政策的介入は再生産数 R_t を1以下とするのに十分だったと考えられ($R_t < 1.0$ の確率99.9%)、感染抑制を果たしたと推計された。全11ヵ国にわたって、5月4日までに1200万人~1500万人が感染し、人口の3.2%~4.0%を占めていると推計された。主要な政策的介入、特に封鎖は感染減少に大きな効果があり、SARS-CoV-2の感染を制御するためには、持続的な政策介入が考慮されるべきと考えられた²⁷⁰。

[感染症例の死亡率などの疫学的パラメーターは固定した推計値を用い、輸入症例や国内での違いを考慮せず、再生産数の変化は政策的介入により直ちに起こるとし、徐に変化するとはしなかった。現在続いている流行の中では、死亡のデータは不完全で、報告に体系的なバイアスがあり、将来の修正が必要である。]

(3) 流行予測のモデリング

◎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

²⁶⁸ H. Salje, et. al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science, May 13 (first release), 2020.

²⁶⁹ S. Hsiang, et. al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. Nature, June 8 (online), 2020.

²⁷⁰ S. Flaxman, et. al. Estimating the effect of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature, June 8 (online), 2020.

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²⁷¹。

○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**²⁷²。

☆モデルを使って感染者と接触者の自宅での隔離（欧米でのデータを用い、家庭内接触率を50%、社会的接触率を75%低減、接触者の全体的な接触率は50%と推定）と施設での隔離の効果（中国のデータを用い、家庭内での接触率を75%、社会的接触率を90%低減と推定）を比較した研究では〔基本再生産数を2、介入後は徐々に減少と仮定し、400万人の都市がモデル〕、何も介入を行わない場合と比較し、自宅での隔離は、感染のピークを8日遅らせ、ピーク時の感染者数を7100人 [IQR : 6800-7400] 減少させ、半年間の感染者数を190000人 [IQR : 185000-194000]（約20%）減少させたのに対し、施設での隔離は、感染のピークを18日遅らせ、ピーク時の感染者数を18900人 [IQR : 18700-19100] 減少させ、半年間の感染者数を546000人 [IQR : 540000-550000] 減少（約57%）させた²⁷³。

[感染者と接触者を自宅ではなく、施設で隔離することが重要である。]

☆香港大では、1月1日から24日までの間に、武漢から出て行くか、武漢を經由して、全中国の296の県へ移動した1147万8484人の人々の携帯電話のデータを基にした計算を行った。第1に、隔離政策が移動を止めた有効性を認めた。第2に、**武漢からの人口の**

²⁷¹ G. Giordano, et. al. Modelling of the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. Nature Med, April 22 (online), 2020.

²⁷² 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.

²⁷³ A. Wilder-Smith, et. al. Institutional, not home-based, isolation could contain the COVID-19 outbreak. Lancet, April 29 (online), 2020.

流出の分布を用い、全中国の2月19日までのCOVID-19感染症の相対的頻度と地理的分布を正確に予測できた。第3に、確定症例の予測だけでなく、初期に高い感染リスクがある地域を同定するため、感染の中心地域から発生するリスクを操作可能とする、人口移動データを用いた時空的な“リスク源”モデルを開発した。第4に、このリスク源モデルを用いて、武漢からの人口流出を基に、COVID-19の地理的な拡散と拡大状況を統計的に導出した。モデルは、異なる地域での時間経過に伴うCOVID-19の市中感染リスクを見積もるための基準となる傾向と指標を産生した²⁷⁴。

☆英中米の研究では、疫学的データと無名化された人の動きのデータを用い、中国全体での異なる流行と介入のシナリオをシミュレートする、日々の旅行ネットワークを用いたモデル枠組みを開発した。2月29日に、中国本土で合計114,325人 (IQR 76,776-164,576) のCOVID-19患者がいると推計され (85%は湖北省)、県毎の推計患者数と報告患者数は高度に相関し ($p < 0.001$, $R^2 = 0.86$)、都市毎の患者の有無に関する予測は感受性 (91%, 280/308)、特異性 (69%, 22/32) だった。仮に政策的介入が無かったならば、患者数は67倍 (IQR 44-94) 増加したと推計された。異なる介入の効果は様々だった。早期の患者検出と隔離は、接触抑制と social distancing より多くの感染を防いだと推計されたが (5倍対2.6倍)、接触抑制が無ければ長期には患者は大きく増えるため、組み合わせた介入は最も強力で最も迅速な効果を上げた (患者のピークは1週間後)。仮に介入が1週間、2週間、3週間早かったとすれば、患者を66% (IQR 50-82)、86% (8190)、95% (93-97) 減少させることができ、感染が拡大した地域308から、192、130、61に減少したと推計された。逆に、介入が1週間、2週間、3週間遅れていたとすれば、3倍 (IQR 2-4)、7倍 (5-10)、18倍 (11-26) 増加したと推計された。2月17日からの旅行制限を解除したとしても、social distancing による介入 (例えば平均で25%の接触減少) を4月下旬にかけて維持できれば、中国全体に渡って、患者の増加に結び付かないと考えられた²⁷⁵。

☆☆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

²⁷⁴ 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>

²⁷⁵ S. Lai, et. al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. Nature, May 4, 2020.

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²⁷⁶。

(4) 感染者探索システム

☆ビッグデータ研究と疫学の専門家呼び集めて COPE (Coronavirus Pandemic Epidemiology) コンソーシアムを立ち上げ、COVID-19 の症状を追跡するモバイル・アプリを開発し、英国では3月24日に、米国では3月29日に開始され、5月2日までに280万人以上の利用者を集めた。利用者は、居場所、年齢、ハイリスク因子、症状、医療機関への受診、COVID-19 テスト結果、治療、結果等を経時的に自己報告する。無症状者の利用も奨励されている。ソフトウェアは頻繁にアップデートされ、COVID-19 に関する知見に応じて利用者への質問を変更していく。様々な研究の対象者に対し、このアプリ利用が紹介される。最初の英国の5日間で、利用者は160万人(平均年齢41歳、19-90歳、75%が女性)となった。3月27日までに症状を報告した265,851人の中で、最も多かった症状は疲労感と咳で、次いで、下痢、熱、無嗅覚で、息切れは稀だった。COVID-19 が疑われる症状のあった人の中でPCR検査を受けたと報告したのは0.4% (1,176) だけだった。一般には咳と疲労感の一方又は両方により検査を受けた人が多かったが、それらは、陽性結果の感受性が特に高いわけではなかった。同様に、下痢だけが症状で、他の症状が無い人に陽性者は居なかった。咳と疲労感と少なくとももう1つの症状がある人が、陽性者の中で、陰性者に比べ多かった。特に、無嗅覚は、熱よりも陽性の感受性が高い症状だった。熱だけでは特に鑑別性あるわけではなかったが、他の症状もあると、陽性の頻度が高くなった。これらのことから、複合的な、或いは3つ以上の症状がある人が優先的に検査を受けるべきだと考えられたが、これらのうち20%は検査を受けていなかった。

これらの所見に基づき、症状に基づく加重予測モデルを開発したところ、COVID-19 を予測させる症状を報告していた利用者が居た地域では、5-7日目に公的に報告されるCOVID-19 確定例の増加が認められ、逆に、予測させる症状の報告が減った場合には、数日後の確定例の減少が認められた²⁷⁷。

☆2,618,862人の参加者がスマートフォンを用いたアプリにCOVID-19の可能性のある症状を報告した。SARS-CoV-2検査を行った18,401人の中で、嗅覚・味覚消失の症状を報告していた参加者の陽性者の中での割合(65.03% [4,668/7,178])は、陰性者の中での割合(21.7% [2,436/11,223])よりも高かった(オッズ比6.74 [95%CI: 6.31-7.21])。感

²⁷⁶ J. S. Weitz, et. al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread. Nature Med, May 7 (online), 2020.

²⁷⁷ D. A. Drew, et. al. Rapid implementation of mobile technology for real-time epidemiology of COVID-19. Science, My 5 (first release), 2020.

染可能性を予測するため症状を組み合わせるモデルを、**症状を報告したアプリ利用者全員** (805,753 人) からのデータに適用すると、140,312 人 (**17.42%**) が **COVID-19 感染者**ではないかと予測された²⁷⁸。

○ドイツの研究者は、感染抑制や緩和の政策判断に役立つ COVID-19 の短期的な予測モデルを構築した。確立している疫学モデルとベイズ推論を組み合わせ、時間に依拠する新たな感染の実効成長率を解析した。COVID-19 のドイツでの感染に焦点を当て、公的に明らかにされた介入策と時間的に良好に相関する実効成長率の変化点を検出した。それによって介入策の効果を定量化し、該当する変化点を将来のシナリオと症例数に組み込むことが出来た²⁷⁹。

(5) その他

☆中国の COVID-19 報告例と移動データ、メタ人口モデルとベイズ推計を用いた研究では、**1月23日の旅行禁止以前の86% (95%CI : 82-90) の感染は報告されていない**と推計された。一人当たりの推計では、報告されていない感染の感染率は報告されている感染の**55% (46%-62%)**であるが、母集団が大きいため、**報告されていない感染は、報告例の79%の感染源**であった²⁸⁰。

[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。]

☆英国の研究者は、1997 年～2017 年に公的診療データベース (CALIBER) に登録された 30 歳以上の個人の年齢、性、基礎疾患毎の 1 年生存率を計算して、SARS-CoV-2 の流行による超過死亡を推計するモデルを作成した。population-based cohort により、多様なシナリオ (複数の感染率や SARS-CoV-2 の背景死亡率に対する相対リスクを仮定) での COVID-19 による超過死亡を推計した。3,862,012 人 (1,957,935 [50.7%] が女性, 1,904,077 人 [49.3%] が男性) がモデル作成に用いるデータ収集の対象となり、20%以上が高リスク者 (13.7%が 70 歳超、6.7%は 70 歳以下で少なくとも 1 つの基礎疾患) だった。高リスク者の 1 年生存率は 4.46% (95%CI : 4.41-4.51) と計算された。年齢と基礎疾患の組み合わせによる背景リスクへの影響は、基礎疾患によって大きなバラツキがあった。SARS-CoV-2 の感染を完全抑制するシナリオ (感染率 0.001%) での英国全体での超過死亡は 2 人 (背景死亡率に対する COVID-19 による相対リスク [RR] 1.5 の場合)、4

²⁷⁸ Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nature Med, May 11, 2020.

²⁷⁹ J. Dehning, et. al. Inferring change points in the spread of COVID-19 reveals the effectiveness of interventions. Science, May 15 (first release), 2020.

²⁸⁰ R. Li, et. al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). Science, March 16, 2020.

人 (RR 2.0 の場合)、7 人 (RR 3.0 の場合) と計算された。感染を緩和するシナリオ (感染率 10%) では、それぞれ、18,347 人 (RR 1.5)、36,749 人 (RR 2.0)、73,498 人 (RR 3.0) と計算された。何ら感染対策を行わないシナリオ (感染率 80%) では、それぞれ、146,996 人 (RR 1.5)、293,991 人 (RR 2.0)、587,982 人 (RR 3.0) と計算された²⁸¹。

○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²⁸²。

[本論文は査読前の preprint。]

○COVID-19 の SARS-2-CoV-2 陽性の無症候者の割合を知るために、武漢から退避したチャーター機の日本人を調査した北大の研究では、全退避者 (565 人) の内、11.2% (63) が症状有と考えられた。PCR 検査では、5 人の無症状者と 7 人の有症状者が COVID-19 陽性だった。ベイズ理論により、PCR 検査陽性の無症候者の割合は 41.6% (95%CI: 16.7-66.7) と計算された²⁸³。

[本論文は査読前の preprint。]

○ニューヨークでの 5 つの行政区域での入院患者数と死亡者数を比較した研究では、Bronx 地区と Manhattan 地区の人口当たり入院患者数と死亡者数の違いに、人種、世帯収入、学歴等が関係している可能性が示唆されている²⁸⁴。

	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

²⁸¹ A. Banejee, et. al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based-cohort study. Lancet, May 12, 2020.

²⁸² 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>

²⁸³ 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。]

²⁸⁴ R. K. Wadhwa, Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York City boroughs. JAMA April 29 (online), 2020.

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

○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²⁸⁵。

[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。]

○3月10日から4月28日にかけての米国の4州（コロラド、ミネソタ、オハイオ、ヴァージニア）におけるCOVID-19の累積入院患者数と“stay-at-home”指令の関係を調査した研究では（潜伏期は4-5.1日と報道されており、最初の症状から入院までの期間の中央値は7日と認められるため、“stay-at-home”指令と入院率の関係は、12日後から明らかになると仮定している）、4週の全てで、“stay-at-home”指令の中央効果発生日までの累積入院患者数は、線形関数よりも指数関数に適合していたが（コロラド州で $R^2 = 0.973$ 対

²⁸⁵ 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.

0.695, ミネソタ州で 0.965 対 0.865, オハイオ州で 0.98 対 0.803, ヴァージニア州で 0.994 対 0.775)、中央効果発生日以降は、累積入院患者数の伸びは指数関数から離れ、緩やかな伸びになり、その後、指数関数の 95%からも外れた。例えば、ミネソタ州では、“stay-at-home”指令が 3 月 28 日に出されたが、中央効果発生日の 5 日後である 4 月 13 日には、指数関数で推計された累積入院患者数は 988 人だったが、実際には 361 人だった。また、ヴァージニア州では、中央効果発生日の 5 日後は、指数関数で推計された累積入院患者数は 2335 人だったが、実際には 1048 人だった²⁸⁶。

☆☆COVID-19 感染における性差を調べるために、マサチューセッツ州の 2020 年 4 月の第 1 週と、2015 年～2019 年の 4 月の第 1 週の平均を比較した場合の死亡率の増加割合を検討したところ、女性では、2020 年の 2015-2019 年と比較した場合の死亡率の増加の割合は 1.48 (95%CI : 1.13-1.94) で、男性では 1.55 (1.19-2.03) で、同様だった。年齢補正した場合の、それぞれに対応する増加分は、女性で 240.4 死亡/10 万人 (75.7-404.0), 男性で 404.1 (158.8-648.1) で、2015-2019 年の年齢補正したベースラインは、女性で 499.3 (393.6-605.1), 男性で 732.0 (578.9-885.0) だった²⁸⁷。

[死亡率の絶対値は男性の方が上であるが、COVID-19 による死亡が増加した中での死亡率増加の割合は男女ともに実質的に同様である。同様のリスクであるにもかかわらず、男性の方がベースラインの死亡率が高いために、死亡率の絶対値が高く出るので、絶対値だけに着目した議論は誤りである。]

²⁸⁶ S. Sen, et. al. Association of stay-at-home orders with COVID-19 hospitalization in 4 states. JAMA, May 27 (online), 2020.

²⁸⁷ N. Krieger, et. al. Excess mortality in men and women in Massachusetts during the COVID-19 pandemic. Laancet, May 27 (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、作成者の主観に基づき決定しています。

★★★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

◎とても参考になる情報

○参考になる情報

I. ウイルスの生態

★2019年12月26日に重症呼吸障害で武漢中央病院に入院した武漢の海鮮市場の労働者の気管支洗浄液検体から同定された新型コロナウイルスのゲノム(29,903塩基対)は、中国のコウモリに認められていた SARS ウイルス様コロナウイルスのグループに最も近かった²⁸⁸。

★★★ある武漢の海鮮市場の労働者の患者から得られた新型コロナウイルスのゲノム塩基配列(29,891塩基対)は、SARS-CoV と 79.6%一致し、あるコウモリのコロナウイルス(RaTG13)と 96.2%が一致していた。対象とした7人の患者血清では、全てコロナウイルスに対する IgM、IgG 抗体価の上昇が認められ、患者の気管支洗浄液から分離された SARS-CoV-2 は、用いた(5人)全ての患者血清によって中和された。また、SARS-CoV-2 が SARS-CoV と同様に、アンジオテンシン変換酵素 II (ACE2) を細胞内侵入の際の受容体として利用することが確認された²⁸⁹。

★★★咽頭部からのウイルス排出は、症状が出た最初の1週間が最も多かった(咽頭では発症時点近く、肺胞では4日目頃がピーク)。ウイルスは、喉と肺の検体からは分離されたが、

²⁸⁸ 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)

²⁸⁹ P. Zhou, et. al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 579, 270-273, March 12, 2020. (online February 3, 2020)

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

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

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²⁹⁰。

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

★★ 2つの相補的シークエンス技術を用い、SARS-CoV-2 の転写産物と修飾された転写産物の高度な解析図を作製した。DNA のナノボール・シークエンスでは、転写産物は、無数の非連続的転写が起こるため、非常に複雑であることが分かった。標準的なゲノムと 9 つのサブゲノム RNA に加え、SARS-CoV-2 は、融合、欠失、フレームシフト等を伴う未知のオープン・リーディング・フレームをコードしている転写産物を産生していた。ナノボール直接 RNA シークエンスより、ウイルスの転写産物に少なくとも 41 の修飾部位を認め、最も頻繁なのは、AAGAA の基調だった。修飾された RNA は修飾されていない RNA より短いポリ A 末尾となっていて、修飾と 3'末尾の関係が考えられた²⁹¹。

○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²⁹²。

[マレーセンザンコウは、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。]

★マレーセ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

²⁹⁰ R. Wölfel, et. al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature, 1 April (online), 2020.

²⁹¹ D. Kim, et. al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. Cell, 181, May 14, 2020.

²⁹² T. T.-Y. Lam, et. al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature, March 26, 2020.

来したと考えられた。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²⁹³。

[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。]

○コウモリの RmYN02 ウイルスは、全ゲノムで 93.3%, 1ab 遺伝子で 97.2%の核酸が SARS-CoV-2 と一致しており、報告されている中で最も SARS-CoV-2 近いウイルスである。しかし、RmYN02 は、SARS-CoV-2 と、受容体結合領域のシーケンスは 61.3%しか一致しておらず、ACE2 には結合しないと考えられた。重要なのは、RmYN02 は、SARS-CoV-2 と同様に、Spike タンパクの S1・S2 サブユニットの結合部に、複数のアミノ酸が挿入されているという特徴があり、そのような挿入が、動物のウイルスの中で自然に起こるということを実証している²⁹⁴。

[SARS-CoV-2 の S タンパクの S1 と S2 サブユニットの境界領域には、多塩基性（フーリン）の開裂があり、それが SARS-CoV-2 の特徴で、全ての SARS-CoV-2 に共通している。RmYN02 は、S1・S2 の境界領域に 3 つのアミノ酸残基（PAA）の挿入がある。両者の挿入は同一でなく独立して生じていると考えられるが、自然界で認められるということは、自然に発生し、組み換えが起こったものと考えられる。RmYN02 は、2019 年 5 月～10 月に中国のユナン州から集められた 227 のコウモリの検体のメタゲノム解析から同定された。]

◎オランダの研究者は、ヒト小腸のオルガノイドの中で、SARS-CoV と SARS-CoV-2 は速やかに小腸細胞に感染することを、共焦点顕微鏡と電子顕微鏡で確認した。続いて、感染性のあるウイルス粒子を強い力価で認めた。mRNA の解析では、ウイルスに対する反応の遺伝的プログラムの強い誘導を認めた²⁹⁵。

○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

²⁹³ K. Xiao, et. al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature, May 7 (online), 2020.

²⁹⁴ H. Zhou, et. al. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. Current Biol, in press. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.05.023>

²⁹⁵ M. M. Lamers, et.al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science, May 1 (first release), 2020.

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²⁹⁶。

○香港大学では、或る種の馬蹄コウモリに由来する、増殖させることの出来る小腸のオルガノイドを作製し、コウモリの腸上皮を再現した。このオルガノイドは、とても SARS-CoV-2 に感染し易く、ウイルスの強い複製力も認められた。また、ヒトの小腸のオルガノイド中の SARS-CoV-2 の活発な複製を明らかにし、更に、下痢症状のある COVID-19 患者の便検体から感染性あるウイルスを分離した²⁹⁷。

○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、肺胞腔内への単球の蓄積だった。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²⁹⁸。

★米国の研究者は、リバーズ・ジェネティクス・システムを利用して、ルシフェラーゼ (luciferase) のレポーター・ウイルスを作製し、SARS と COVID-19 の患者から集められた血清が、コロナウイルスに対する限られた交差中和活性しか持たないことを示した。また、GFP (green fluorescent protein) のレポーター・ウイルスを作製して SARS-CoV-2 の病原性を調べた。高感度 RNA *in situ* マッピングでは、ヒトの上気道の表皮細胞の 20% に ACE2 の発現を認めた。ACE2 発現は鼻の繊毛細胞で最も多く、下部の呼吸器に向かって減少しており、SARS-CoV-2 の感染も、近位の呼吸器において高く、遠位の呼吸器において低いという勾配が認められた。COVID-19 の病理解剖での肺の検討では病巣を認め、培養結果と一致して、SARS-CoV-2 の感染した気道の繊毛細胞と肺胞領域の 2 型肺細胞を認めた²⁹⁹。

[鼻が感染し易く、その後、ウイルスを肺に吸い込んでウイルスが拡がり、SARS-CoV-2 の病原性が発揮されると考えられる。]

²⁹⁶ 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>

²⁹⁷ J. Zhou, et. al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. Nature Med, May 13, 2020.

²⁹⁸ L. Bao, The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. Nature, May 7 (online), 2020.

²⁹⁹ Y. J. Hou, et. al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. Cell, May 26 (online), 2020.

II. Spike タンパクと ACE2

★★★SARS-CoV-2 の受容体は、細胞膜タンパクである ACE2 であり、SARS-CoV-2 の Spike タンパクが ACE2 に結合した後、宿主側細胞膜のセリンタンパク分解酵素である TMPRESS2 で切断され、Spike タンパクが活性化されることにより、SARS-CoV-2 の外膜と宿主細胞が融合して SARS-CoV-2 が細胞内に侵入する³⁰⁰。

[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 S1 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 サブユニットの間の境に4つのアミノ酸残基（Pro681、Arg682、Arg683、Ala684）が入ることによるフーリン（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³⁰¹。

★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 SARS-CoV の Spike タンパクより 10~20 倍高かった³⁰²。

³⁰⁰ 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。]

³⁰¹ 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]

³⁰² 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、これらの中に、実質的 SARS-CoV-2 の Spike タンパクの構造と機能に実質的に影響を与えないと考えられる 9つのアミノ酸の代替しか起こっていないことを確認している。

更に、本研究では、SARS-CoV の受容体結合領域に対する 3つのモノクローナル抗体

★ACE2-B⁰AT1 複合体は、ヘテロ 2 量体の 2 量体として集まっており、ホモ 2 量体化を仲介している ACE2 のコレクトリン様領域がある。RBD は、主として極のアミノ酸残基を通じて、ACE2 の細胞外ペプチダーゼ領域によって認識される³⁰³。

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

◎SARS-CoV-2 の Spike タンパクの受容体結合部位より遠方の、SARS-CoV からの変化の少ない抗原性認識部位 (epitope) に結合する SARS 患者の回復期血清から分離された中和抗体である CR3022 は、SARS-CoV-2 にもより弱い結合性で結合するが、CR3022 が epitope を認識するのは、Spike タンパクの 3 量体のうち少なくとも 2 つが、上向きの態勢でやや回転している必要がある³⁰⁴。

★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³⁰⁵。

(S230、m396、80R) が SARS-CoV-2 の受容体結合領域には結合しなかったと報告している。]

³⁰³ R. Yan, et. al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367, 1444-1448, 2020.

[SARS-2-CoV-2 RBD と SARS-CoV RBD は類似していたが、その ACE との結合面 (interface) には、多くのアミノ酸配列の違いと構造変移が認められた。α1 鎖の N 末端では、SARS-CoV-2 RBD と SARS-CoV RBD では、ASN439/Arg426、Gln498/Tyr484、Asn501/Thr487 の違いがあり、また、最も顕著な違いは Lys417 と Val404 の違いだった。更に、結合面には Leu455/Tyr442、Phe456/Leu443、Phe486/Leu472、Gln493/Asn479、Asn501/Thr487 の、α1 鎖の C 末端には、Phe486/Leu472 の置き換えがあった。]

³⁰⁴ 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.

³⁰⁵ Q. Wang, et. al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 181, 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

★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³⁰⁶。

★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³⁰⁷。

★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³⁰⁸。

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。]

³⁰⁶ 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。]

³⁰⁷ 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。]

³⁰⁸ Y. Watanabe, et. al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science, May 4, 2020.

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

★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 ウイ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 がウイ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³⁰⁹。

[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 α_2 と INF γ (特に INF α_2) が ACE2 を高発現させた。インフルエンザ A 及び B の患者と健康な対照者の鼻腔からの検体のデータを ACE2 と TMPRESS が共に発現している細胞で調査したところ、ACE2 は、インフルエンザの患者で、ウイルスに感染している細胞そのものよりも、近傍の杯細胞や扁平上皮細胞で最も高発現している

³⁰⁹ 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.

た。また、これらの細胞では、標準的なインターフェロンで刺激される諸遺伝子 (ISGs) と共に ACE2 が高発現しており、ACE2 は ISGs の 1 つではないかと考えられた³¹⁰。

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³¹¹。

[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³¹²の主要標的である。]

★ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 の RNA 複製中の活性型の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) のクライオ電顕構造を解析した。RdRp の構造は、非構造タンパクである nsp12, nsp8, nsp7 のサブユニットと、2 回転以上の RNA の鋳型と合成産物の二重体から成っている。nsp12 の活性部位の裂け目が RNA の最初の回転に結合し、保存された塩基と RdRp の活性を仲介した。2 コピーの nsp8 が裂け目の反対側と結合し、RNA の 2 番目の回転を位置付ける。nsp8 の長い螺旋が RNA に沿って外に出て延びていって、正に荷電した“滑り棒” (sliding pole) を形成する。これらの滑り棒が、長いコロナウイルス・ゲノムの複製に必要な RdRp の処理機能となっている³¹²。

³¹⁰ 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, April 24 (online), 2020. <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。]

³¹¹ Y. Gao, et. al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science, April 10 (first release), 2020.

³¹² H. S. Hillen, et. al. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. Nature, May 21 (online), 2020.

[nsp12 の活性部の裂け目 (手に例えて、fingers と thumb のサブドメインの間) が RNA の第 1 回転と結合する。活性部位は、motif と呼ばれる 5 つの nsp12 の要素から構成された palm に当たるサブドメインにある。1 つの motif が RNA の 3' 端に結合し、D760 と D761 の 2 つのアミノ酸残基を内包することが、RNA 合成に必要である。他の finger にある motif が RNA 鋳型を位置付ける。nsp 8 の螺旋は活性化部から 28 塩基対まで延び、正荷電した残基を使って RNA に作用する。2 つの nsp8 の延長部の RNA との作用は異なっていて、シークエンスと独立に結合する。2 つの nsp8 のコピーは] RdRp 複合体で異なる構造をとり、nsp7 や nsp12 と異なる作用をする。そのため、nsp8 の延長部は RdRp 複合体の中で適応力があり、必要な場合に機能することが出来る。nsp8 の RdRp が複製中に解離しないように、RNA に沿って滑る “sliding pole” と見なせると考えられる。]

★中国の研究者は、**SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ複合体の移動前後のクライオ電顕構造を解析**し、SARS-CoV-2 RNA 複製の分子学的基礎を検討した。核酸をアポ複合体と比較して収容するために、nsp12 とその補因子である nsp7 と nsp8 は顕著な構造的再配置を行い、一方、nsp12 の高度に保存されたアミノ酸残基が、RNA の鋳型とプライマーを、入ってくる核酸に 1 列になって取り掛かれるように位置付ける。更に、**レムデシビルの 3 リン酸代謝産物が RdRp を阻止する（核酸鎖の終了を遅らせる delayed-chain-termination mechanism）** 機序を、構造的・動的解析に解析した³¹³。

[nsp7-nsp8 の 12 量体プライメラーゼ複合体が、nsp12-nsp7-nsp8 ポリメラーゼ複合体へと転換するモデルは、コロナウイルスの転写・複製を理解するために重要である。]

◎上海の研究者らは、**COVID19 ウイルスの複製・伝搬に必須のプロテアーゼである M 酵素の結晶構造を同定・解析**し、M 酵素を標的とする薬剤スクリーニング・システムを開発した。これを用いて 10000 以上の既存薬、薬剤候補、薬学的活性物質等を M 酵素阻害剤として検査した。6 剤の候補が見つかり、特に脳血管攣縮抑制薬として臨床開発が行われたエブセレンが良好な効果を示した³¹⁴。

◎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³¹⁵。

◎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³¹⁶。

³¹³ Q. Wang, et. al. Structural basis for RNA replication by the SARS-CoV-2 polymerase. *Cell*, May 22 (online), 2020.

³¹⁴ Z. Jin, et. al. Structure of M pro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature*, April 9 (online), 2020.

³¹⁵ 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.

³¹⁶ W. Dai, et. al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*, April 22 (first release), 2020.

IV. 医薬品開発

(1) 抗体医薬

★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単ドメインの抗体 (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 ACE2 の阻害作用を示した。SARS-CoV-1 の VHH は、SARS-CoV-2 に対しても交差活性を示し、2つの VHH を融合させヒト IgG の Fc 領域を導入した化合物は、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを中和した³¹⁷。

○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 S1_B 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³¹⁸。

[SARS-CoV-2 S1_B 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

³¹⁷ D. Wrapp, et. al. Structural basis for potent neutralization of betacoronaviruses by single-domain camelid antibodies. *Cell*, 181, 5, May 28, 2020. 1004-1015.e15.

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

³¹⁸ 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産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。]

持つ 47D11 は、より保存的な SARS-CoV-2 S1_B 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。]

◎中国の研究者は、回復期の患者から、SARS-CoV-2 に対する 4 つのヒト由来モノクローナル抗体を分離した。全てウイルス中和活性を持っている。B38 と H4 は、ウイルスの S タンパクの受容体結合領域 (RBD) と受容体である ACE2 の間の結合を阻害する。競合試験では、両者の抗原決定基は、RBD の異なる部位にあり、将来の臨床応用において免疫回避を防ぐため、ウイルスを標的とした抗体のペアとなり得ると考えられた。マウスのモデルにおいて、これらの抗体は、感染した肺におけるウイルスの力価を減少させた。RBD-B38 複合体の構造解析では、抗原決定基の大部分のアミノ酸残基は、RBD-ACE 2 の結合部位 (interface) と重なっており、阻害効果と中和能の根拠が示された³¹⁹。

◎スイスと米国の研究者は 2003 年に SARS-CoV に感染した患者の B 細胞から SARS-CoV-2 を認識する複数のモノクローナル抗体を同定した。そのうちの 1 つの S309 は、Spike の受容体結合領域に働くことによって、SARS-CoV-2 と SARS-CoV の擬似ウイルス及び正規の SARS-CoV-2 ウイルスを中和することが出来た。クライオ電顕と結合検査を用い、S309 は、sarbecovirus 亜属 (ベータコロナウイルスの亜属) で保存されているグリカン含有抗原決定基を認識しており、受容体結合とは競合しないことが分かった。S309 と他の抗体を混ぜることにより、中和活性の促進が認められており、ウイルス変異によって中和作用が回避する現象を抑制できると考えられた³²⁰。

◎中国では、COVID-19 の 60 人の回復者血清から、抗原の豊富な B 細胞の高処理単一細胞 RNA と VDJ 遺伝子のシーケンスを行うことにより、SARS-CoV-2 の中和抗体を同定した。8,558 の抗原結合 IgG1+クローンタイプから、14 の中和抗体を同定し、そのうちで最も効果があった BD-368-2 は、SARS-CoV-2 の擬似ウイルスと正規のウイルスに対して、それぞれ、IC₅₀ が 1.2 ng/mL, 15 ng/mL だった。BD-368-2 は、SARS-CoV-2 に感染した hACE2-トランスジェニック・マウスにおいて、強い治療と予防の効果を発揮した。中和抗体と Spike のエクト・ドメインの 3 量体の複合体のクライオ電顕構造では、抗体の抗原決定基は ACE2 の結合部と重なっていた。また、SARS-CoV-2 に対する中和抗体は、構造解析から予測された相補性決定領域 3_H (CDR3_H) の構造と、中和抗体の CDR3_H の類似性に基づいて選択することが出来た³²¹。

³¹⁹ Y. Wu, et. al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science*, May 13 (online), 2020.

³²⁰ D. Pinto, et. al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*, May 18 (online), 2020.

³²¹ Y. Cao, et. al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell*, May 17

◎中国の研究者は、8人の SARS-CoV-2 感染患者に由来する B 細胞から 206 の SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合領域 (RBD) に特異的なモノクローナル抗体を同定した。抗 SARS-CoV-2 中和活性は、RBD 結合における ACE2 との競合力と相関していた。抗 SARS-CoV-2 抗体も感染者の血漿も SARS-CoV や MERS-CoV とは反応しなかったが、それらの Spike タンパク 3 量体との血漿の実質的な交差反応性は認められた。RBD と抗体との結晶構造の解析から、ウイルスが ACE2 に作用するのを妨げ、ウイルス侵入を防ぐ立体的障害が認められた³²²。

[抗 RBD 抗体は、ウイルスの種に特異的な阻害を起こす。]

◎中国の研究者は、COVID-19 回復期患者から 2 つの特異的なモノクローナル抗体を同定した。CA1 と CB6 は、*in vitro* において SARS-CoV-2 に特異的な中和活性を示した。CB6 は、アカゲ猿において、予防・治療の両面で SARS-CoV-2 の感染を防いだ。構造解析では、CB6 は、SARS-CoV-2 受容体結合領域の ACE2 結合部位 (binding site) と重なった抗原決定基を認識しており、立体的障害と直接的な結合面とアミノ酸残基の競合 (interface-residue competition) の両方によってウイルスと受容体の相互作用を妨げていることが示された³²³。

○中国の研究者は、ヒトの生殖細胞系列の免疫グロブリンの重鎖の可変部のアレルの枠組み領域の中に、未感染の相補性決定領域を導入することによって、ファージに開示された単一ドメイン抗体のライブラリーを作製した。このライブラリーを SARS-CoV-2 の受容体結合領域 (RBD) と S1 サブユニットに適用することにより、SARS-CoV-2 RBD 上の 5 つの異なる抗原決定基をナノモル以下～数ナノモルの親和性で標的とするヒト単一ドメイン抗体が同定された。これらの抗体のうちの幾つかは、Spike タンパクの三量体に存在する隠された抗原決定基を標的とすることで、SARS-CoV-2 を中和した³²⁴。

(2) 新医薬品

★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³²⁵。

(online), 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.25>

³²² B. Ju, Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, May 26 (online), 2020.

³²³ R. Shi, et. al. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. *Nature*, May 26 (online), 2020.

³²⁴ Y. Wu, et. al. Identification of human single-domain antibodies against SARS-CoV-2. *Cell Host & Microbe*, 27, June 10, 2020.

³²⁵ V. Monteil, et. al. Inhibition of SARS-CoV2 infection in engineered human tissue

[組み換え型水溶性 ACE2 は、第Ⅱ相までの探索的臨床研究で使われている。]

★スタンフォード大の研究では、CRISPER-Cas13 に基づき、SARS-CoV-2 のシーケンスと肺胞上皮中の活きたインフルエンザ A ウイルスの RNA を効果的に劣化させる方法を考案した。維持されたウイルス領域を標的とした CRISPER RNAs (crRNAs) を設計してスクリーニングし、SARS-CoV-2 を標的とした機能的な crRNAs を同定した。この方法は、呼吸器の上皮細胞の H1N1 インフルエンザ A ウイルスの量を有効に減少させた。生物情報学的解析では、あるグループの 6 つの crRNAs だけが、全コロナウイルスの 90%以上を標的にすることが出来た³²⁶。

◎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 転写の阻害剤とシグマ 1 とシグマ 2 受容体の調節因子と考えられている薬剤だった³²⁷。

○RNA アナログである β -D-N⁴-hydroxycytidine は、SARS-CoV-2 を含む多種のコロナウイルスに対する抗ウイルス活性を示し、レムデシビルを含む他の核酸アナログへの耐性変異を生じているコロナウイルスへの強い効果を持つ。EIDD-2801 (β -D-N⁴-hydroxycytidine-5'-isopropyl ester) の経口投与は、SARS-CoV と MERS-CoV に感染したマウスにおいて、肺機能を改善し、ウイルス量と体重低下を減少させた。MERS-CoV の in Vitro 及び in vivo における減少は、ウイルス側の変異頻度と相関しており、致死変異の機序が支持された³²⁸。

[本論文は査読前の preprint。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。]

using clinical-grade soluble human ACE2. Cell, 181, 4, May 14, 2020, 905-913.e7.

³²⁶ 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>

³²⁷ 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>

³²⁸ 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>

(3) 既存薬

○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 μM で、臨床上で到達している濃度だった³²⁹。

○マカク猿を使って SARS-CoV-2 に対するレムデシビルの効果を調べた動物実験では、レムデシビル投与群 (6 匹) は、対照群 (6 匹) と反対に、呼吸器疾患の症状が無く、画像上での肺浸潤が少なかった。気管支肺の洗浄液のウイルス力価は、レムデシビル投与後 12 時間後から有意に減少した。7 日目の剖検において、レムデシビル投与群の肺のウイルス量は、対照群より有意に低く、肺の損傷が明らかに減っていた³³⁰。

[レムデシビルの投与を、ウイルス複製がピークとなる感染初期に行うことで、肺炎への進行を抑えらる。]

◎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³³¹。

★宿主の炎症と MERS-CoV の増幅を阻害する両面の機能を持つステロイド化合物を、化学物質ライブラリーでスクリーニングした。吸入ステロイドであるシクレソニドは、培養細胞でのヒト・コロナウイルスの複製を阻害したが、RS ウイルスやインフルエンザウイルスの複製を阻害しなかった。SARS-CoV-2 の複製を阻害する効果のあるシクレソニドの濃度 (EC₉₀) は 6.3 μM だった。シクレソニド存在下の MERS-CoV の 11 代の連続的継代によって耐性変異が生じたが、それは、非構造タンパク (NSP) 15 にあるアミノ酸 (A25V) 1 残基の置換であることが、リバーシ・ジェネティクスによって同定された。この変異を持つ

³²⁹ M. Wang, et. al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. Cell Res, February 4 (online), 2020.

³³⁰ B. M. Williamson, et. al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Nature, June 9 (online), 2020.

[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。]

³³¹ 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.

た組み替えウイルスも、シクレソニドの複製抑制に耐性だった。シクレソニドの効果はコロナウイルスに特異的で、MERS や COVID-19 患者の治療薬となり得る³³²。

[本論文は査読前の [preprint](#)。]

◎FDA 承認済みの駆虫薬であるイベルメクチンは、*in vitro* で SARS-CoV-2 感染後 2 時間培養した Vero-hSLAM 細胞において、単回投与で、48 時間後のウイルス RNA を 5,000 倍まで低下させた³³³。

○ファモチジンの COVID-19 に対する効果の機序は、H2 ヒスタミン受容体に対する効果であり、COVID-19 の肺炎の進展には、肥満細胞の過剰な活性化とヒスタミンの放出が関与している³³⁴。

[本論文は査読前の [preprint](#)。ファモチジンの H2 受容体に対する結合力は、シメチジンより強く、ファモチジンはレジメンのどの投与量であっても IC₅₀ を超えたが、シメチジンの標準投与では、IC₅₀ に達しなかった。シメチジンとは違い、ファモチジンはアレスチンの補充を促進した。]

(4) 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、ヒト以外の霊長類で誘導する SARS-CoV-2 の不活性化ワクチンを探索的に開発した。産生された抗体は、10 の代表的な SARS-CoV-2 の系統を中和できた。3 μg と 6 μg 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³³⁵。

[シノベック・バイオテック社のワクチンは、3月に治験が始まっている。]

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 Spike (S) タンパクの異なる形態 (variants) を発現する DNA ワクチン候補 6 種を開発し、35 匹のマカク猿で評価した。ワクチンの投与を受けた猿

³³² S. Matsuyama, et. al. The inhaled corticosteroid blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>

³³³ L. Caly, et. al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. Antiviral Res, April 3 (online), 2020.

³³⁴ R. W. Malone, et. al. COVID-19: famotidine, histamine, mast cell and mechanism. <https://www.researchsquare.com/article/rs-30934/v1>

³³⁵ Q. Gao, et. al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science, May 6 (first release), 2020.

[中和抗体力価とウイルス量の関係は、擬似ウイルスに対する抗体力価と生ウイルスに対する抗体力価で検討しているが、生ウイルスの場合の鼻腔粘膜では、有意な関係とは認められていない (p=0.1006)。]

では、液性・細胞性免疫応答が認められ、回復した患者や SARS-CoV-2 に感染した猿と同程度の力価の中和抗体が認められた。全ワクチンについて、ウイルス力価の減少は、鼻粘膜より気管支肺洗浄液の方が大きかった。ワクチン投与の3週間後、全ての猿は SARS-CoV-2 に暴露された。S タンパクの全長をコードしているワクチンは、気管支肺洗浄液と鼻粘膜において、それぞれ、ウイルス量の中央値を、擬似ワクチンを投与した対照群に比較し、 > 3.1 ($p=0.03$), $> 3.7 \log_{10}$ ($p=0.01$) 減少させた。また、ワクチン投与後5週目の中和抗体の力価とウイルス量のピークは、気管支肺洗浄液 ($p<0.0001$) と鼻粘膜 ($p<0.0199$) で逆相関しており、免疫は感染防御に関連していると考えられた (CD4+と CD8+の反応は、感染防御との相関は認められなかった) ³³⁶。

[ウイルス量の測定は、ウイルス複製の中間産物であるサブゲノム sgm RNA を指標としている。]

★中国の企業の研究者が探索的に作製した SARS-CoV-2 の不活性化ワクチンの候補 (BBIBP-CorV) は、ネズミ、ラット、モルモット、ウサギ、非ヒト霊長類 (カニクイ猿とマカク猿) で SARS-CoV-2 に対する防御を果たす高レベルの中和抗体の力価を引き出した。マカク猿での SARS-CoV-2 の気管内投与による暴露では、 $2 \mu\text{g}$ /投与量の BBIBP-CorV の2回投与による免疫で、SARS-CoV-2 に対して高度に効果的な防御を果たし、抗体依存性の感染亢進は認められなかった。また、BBIBP-CorV は、ワクチン製造に有効な生産性と遺伝的安定性を示した ³³⁷。

○米国の研究者は、広範な人口にわたって MHC の class I と class II 上の提示される抗原決定基を産生する、ウイルスゲノムの高度保存領域と新たに獲得された変異部の同定し、SARS-CoV-2 に対するワクチン開発手法を考案した。また、ヒトのプロテオームから、大きく異なるペプチドを産生し、また、B細胞の抗原決定基を産生するゲノム領域に優先順位を付けた。33mer の 35 のペプチド・シーケンスを提案し、そのサブセットを用いて DNA や mRNA のワクチンで用いることが出来る。そのペプチドの中には、ACE2 受容体への結合を強めて感染性が増した Spike タンパクにおける進化して異なった領域や、膜融合を促進すると考えられている新たに発達した furin の開裂に含まれるペプチドが含まれている ³³⁸。

³³⁶ J. Yu, et. al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Science, May 20 (first release), 2020.

³³⁷ H. Wang, et. al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBT-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. Cell, June 6 (online), 2020.

³³⁸ M. Yarmarkovich, et. al. Identification of SARS-CoV-2 vaccine epitopes predicted to induce long-term population-scale immunity. Cell Rep Med, June 5 (online), 2020.

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³³⁹。

★イスラエルの研究者らは、Viral-Track という、ウイルス RNA を探すためにマッピングされていない単一細胞 RNA シークエンス・データを全体的に検索するコンピューター・システムを導入して、感染した細胞と近隣細胞を転写産物で分けし、ウイルスに誘導された発現を明らかにすることが可能になった。Viral-Track の感受性と特異性監視されていない態様での B 型肝炎ウイルスを含む、様々な感染モデルからウイルスを系統的に検出することで示した。Viral-Track を軽傷と重症の COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液の検体に適用したところ、重症患者で、軽症患者に比べ、ウイルスが免疫系に与える劇的な影響が明らかになった。予期されない SARS-CoV-2 とヒト・メタニューモ・ウイルスとの混合感染が認められ、主として単球での I 型インターフェロンのシグナリングを混乱させていることが明らかになった³⁴⁰。

◎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³⁴¹。

[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。]

★米国の研究者は、上部・下部の呼吸器における高いウイルス量、液性・細胞性免疫応答、ウイルス性肺炎の病理所見を認めるマカク猿の SARS-CoV-2 感染モデルを開発した。ウイルス接種の 2 日後に、鼻粘膜と気管支肺洗浄液のウイルス力価はピークになった。全ての猿で中和抗体の産生を認めた。初感染のウイルス排除の後、初感染から 35 日目に猿を再度 SARS-CoV-2 に暴露すると、初感染時と比較し、暴露後 1 日目の気管支肺洗浄液におけるウイルス RNA 量のピークの中央値は、 $5.1 \log_{10}$ 減少していた ($p < 0.001$)。再暴露後の鼻粘膜

³³⁹ D. Blanco-Mero, et. al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*, 181, May 26, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.26>

³⁴⁰ P. Bost, et. al. Host-viral infection maps reveal signature of severe COVID-19 patients. *Cell*, May 7 (online), 2020. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.006>

³⁴¹ X. Wang, et. al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol*, April 7 (online), 2020.

におけるウイルス RNA は気管支肺洗浄液より高かったが、初感染時と比較して $1.7 \log_{10}$ 低く ($p=0.0011$)、その後速やかに減少した。再暴露後、猿に速やかな既往の免疫応答を認め、再暴露後 7 日目の生ウイルスに対する中和抗体力価の上昇 ($p=0.0003$) を含む抗体価の上昇を認めた。特に、再暴露後 14 日目の中和抗体の力価は、初感染時の 14 日目に比べ、顕著に高かった ($p<0.0001$)。非ヒト霊長類において、SARS-CoV-2 感染の既往があると、SARS-CoV-2 再暴露時に、免疫応答が感染防御に働くと考えられた³⁴²。

VI. 動物モデル

★米国感染症アレルギー研究所では、8-16 日持続する SARS-CoV-2 呼吸器感染症のマカク猿モデルを開発した。ヒトでの感染症の重要な特徴である肺浸潤が肺画像で認められた。高いウイルス量が全動物の鼻腔・喉の検体から、また、気管支肺胞洗浄液からも認められた。一頭では、直腸検体からの遷延したウイルス排出を認めた。マカク猿は、大部分のヒトで起こる中等症疾患を再現した³⁴³。

★香港大の研究者は、シリアン・ゴールデン・ハムスターにおける SARS-CoV-2 の病原性と感染性を明らかにした。免疫組織化学では、ウイルス接種後 2～5 日で鼻腔粘膜、気管支上皮、肺の浸潤部にウイルス抗原が認められ、接種後 7 日目にはウイルスの速やかな消失と肺細胞の過形成が認められた。ウイルス抗原は十二指腸上皮にも認められ、便中からもウイルス RNA が検出された。特に、SARS-CoV-2 は、ウイルスを接種したハムスターから、直接接触やエアロゾルを介して、ウイルス未接種のハムスターに、効率良く感染した。土のケージ内での感染の効率はやや落ちた。ウイルス RNA は、ウイルスを接種したハムスターの鼻腔洗浄液から継続的に 14 日間検出されたが、感染可能期間は短く、ウイルス RNA ではなくて、感染性ウイルスの検出と相関した。ウイルス接種を受けたり、自然感染したハムスターは明らかに体重が減り、全てのハムスターが、中和抗体が検出されると共に回復した³⁴⁴。

[シリアン・ゴールデン・ハムスターにおける SARS-CoV-2 の感染は、軽症のヒトでの感染の特徴と似ている。]

★武漢の研究者は、ヒトの ACE2 を発現する (hACE2) トランスジェニック・マウスを開発した。SARS-CoV-2 に感染した hACE2 トランスジェニック・マウスは、間質性肺炎を起

³⁴² A. Chandrashekar, et. al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*, May 20 (first release), 2020.

³⁴³ V. J. Munster, et. al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Nature*, May 12 (online), 2020.

³⁴⁴ S. F. Sia, et. al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*, May 14 (online), 2020.

こし、COVID-19 患者と同様の病理所見が認められた。ウイルス定量では、肺が主たる感染部位であったが、ウイルス RNA は、眼、心臓、脳でも認められた。全ゲノム・シーケンスで SARS-CoV-2 と一致するウイルスが、肺と心臓から分離された。6 匹の hACE2 トランスジェニック・マウスに SARS-CoV-2 を感染させると、20%以上の体重減少を認めた 3 匹が 6 日目に死亡したが、10%以下の体重減少であった 3 匹は生き残った。生き残ったマウスを 21 日後まで観察すると、100 TCID₅₀ の SARS-CoV-2 を 1:10~1:40 で中和する抗体が認められた。再度、これら 3 匹と別の 3 匹の未感染マウスに SARS-CoV-2 を暴露すると、未感染マウスの 2 匹は体重減少を起こして死亡したが、生き残っていた 3 匹のマウスは再度生き残っており、未感染マウスと比較して、肺のウイルス RNA 量は顕著に低く、肺の炎症所見も軽度だった³⁴⁵。

○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こした。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、高い中和抗体の産生能を示し、MACSp6 に対する完全な防御が示された³⁴⁶。

[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。]

◎ワシントン大学の研究者は、ヒト ACE2 受容体遺伝をコードする複製欠損のあるアデノウイルスを経鼻的に BALB/c マウスに形質導入し、肺組織での受容体発現を確立した。ヒト ACE2 導入マウスは SARS-CoV-2 に増殖的に感染し、肺での高いウイルス力価、肺病理、体重減少が認められた。中和モノクローナル抗体の受動的投与は、肺でのウイルス負荷を下げ、炎症と体重減少を緩和した³⁴⁷。

◎中国の研究者は、複製欠損アデノウイルスを用いてヒト ACE2 を外因的に導入することによって (Ad5-hACE2)、体重減少、肺の病理、高い力価のウイルス複製を示すマウスの肺炎モデルを作製した。I 型インターフェロン、T 細胞、特に、シグナル伝達・転写活性化因子 1 (STAT1) がウイルスの排除と病態の改善に重要だった。Ad5-hACE2 導入マウスを用

³⁴⁵ R.-D. Jiang, et. al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. *Cell*, May 21 (online), 2020.

³⁴⁶ 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>

³⁴⁷ A. O. Hassan, et. al. A SARS-CoV-2 infection model in mice demonstrates protection by neutralizing antibodies. *Cell*, June 10 (online), 2020.

い、ワクチン候補, ヒト回復期血清, 2つの抗ウイルス療法 (ポリ I:C とレムデシビル) の迅速な評価が可能だった³⁴⁸。

VII. その他

★スイスの研究者らは、コロナウイルス, フラビウイルス, パラミクソウイルス等を含む広範囲の RNA ウイルスを遺伝的に再構築するため、酵母を基礎としたゲノム合成プラットフォームを開発した。ウイルスのサブゲノム断片を、ウイルスの分離物, クローニングされたウイルス DNA, 臨床検体, 合成 DNA 等から作製し、出芽酵母の中でワン・ステップで再集合させた。その際、ゲノムを人工酵母染色体 (YAC) として保つため、形質転換関連組換え (TAR) クローニングを用いた。ウイルスを生存させるための感染性 RNA を作製するために、T7-RNA ポリメラーゼを用いた。このプラットフォームを用い、合成 DNA 断片を受け取ってから 1 週間だけで **SARS-CoV-2 の化学的に合成されたクローンを作製・復活**させることが出来た³⁴⁹。

★ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 感染によって修飾される宿主細胞の生体経路 (pathway) 反応経路を同定し、これらの経路の阻害がヒト細胞におけるウイルスの複製を防ぐことを示した。臨床検体から分離された SARS-CoV-2 の感染を調べるヒト細胞の培養系を確立した。このシステムを用い、**ウイルスの感染の様相を、感染後の異なる時期における転写産物 (translatome) やタンパク (proteome) の解析 (proteomics) によって決定**した。この解析により、SARS-CoV-2 は、転写, スプライシング, 炭素代謝, 核酸代謝などの中心的細胞経路 (central cellular pathway) を変えていることが分かった。**この経路を狙った低分子阻害剤は、細胞内のウイルス複製を防いだ**³⁵⁰。

[治療薬のための、宿主側の標的分子を見出す基礎となる研究]

³⁴⁸ J. Sun, et. al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment. Cell, June 10 (online), 2020.

³⁴⁹ T. T. N. Thao, et. al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature, May 4 (online), 2020.

³⁵⁰ D. Bojkova, et. al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. Nature, May 14 (online), 2020.