

Significant Scientific Evidences about COVID-19

[2020 年 9 月 21 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	12
(3) 検体・他の検査法	15
(4) 家庭動物	23
II. 治療	24
(1) 治療薬	24
(2) 血清療法	47
(3) ワクチン	49
III. 感染状況等	61
(1) 感染状況, ウイルス検査	61
(2) 抗体スクリーニング検査	74
IV. 免疫	79
(1) 液性免疫 (抗体陽性化 seroconversion の時期, 中和活性, 抗体と予後との関連, 抗体の持続期間)	79
(2) 細胞性免疫	88
(3) サイトカイン	101
V. 病態	105
(1) 臨床像: 中国, アジア	105
(2) 臨床像: 米国・欧州	110
(3) 循環器障害	118
(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	130
(5) 神経学的症候	133
(6) 腎障害	138
(7) 妊婦	140
(8) 小児	144
(9) 川崎病, 小児多系統炎症性症候群	150

(10) 重症度・予後因子.....	158
(11) 消化器症状.....	164
(12) 嗅覚・味覚.....	167
(13) 眼症状, 眼科診療.....	170
(14) 皮膚症状.....	172
(15) 精神症状.....	176
(16) CT 画像.....	180
(17) がん患者.....	182
(18) 外科手術.....	189
(19) 臓器移植.....	190
(20) 遺伝学的関連, 人種・民族差.....	193
(21) その他.....	198
VI. 医療従事者.....	219
VII. 数理疫学・介入効果検証.....	226
(1) 今後の流行の予測.....	226
(2) 介入効果の検証, 感染状況の解明.....	230
(3) 流行予測のモデリング.....	239
(4) 感染者探索システム.....	242
(5) その他.....	243
[2] 研究的意義において重要な情報.....	248
I. ウイルスの生態・感染症の病態.....	248
II. Spike タンパクと ACE2.....	254
III. 他のタンパク.....	264
IV. 医薬品開発.....	268
(1) 抗体医薬.....	268
(2) 新医薬品.....	277
(3) 既存薬.....	279
(4) ワクチン.....	282
V. 免疫応答.....	287
VI. 動物モデル.....	288
VII. その他.....	291

[] 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。

○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5b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。

☆米国の研究では、ポビドン・ヨード(Povidone-iodine)の0.5%, 1.25%, 2.5%の鼻腔消毒剤は、細胞培養における感染性ウイルス量50%値の3 log₁₀以上の減少が認められ、15秒以内の接触でSARS-CoV-2を完全に不活性化した(平均室温[SD] 22℃[2]での培養)。

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.

陽性対照である 70%エタノールは 15 秒の接触では SARS-CoV-2 を完全に不活性化することとは出来なかった。検査された鼻腔消毒剤は、15 秒の接触で、抗 SARS-CoV-2 薬剤の in vitro 評価にルチーンに用いられる標準的陽性対照よりも良好な効果だった。3 濃度の鼻腔消毒剤はへの 15 秒及び 30 秒接触で、細胞毒性は認められなかった³。

☆☆2 月から 3 月に武漢の病院でエアロゾルに関して調査した研究では、エアロゾル中の SARS-CoV-2 RNA の濃度は、隔離棟や換気のある病室ではとても低く、患者のトイレのエリアで高かった。多くの公共エリアでの空気の SARS-CoV-2 のレベルは検出限界以下であるが、混み合う傾向のある 2 ヶ所のエリアでは検出され、人混みの中に SARS-CoV-2 のキャリアが存在していることを示唆した。初期には、医療スタッフのエリアで、 μm 以下と μm を超える位大きさにピークのあるエアロゾルに高いウイルス RNA 濃度を認めたが、精力的な消毒作業によって検出限界以下となった。これらのエリアでの感染性を確認していないが、エアロゾル感染（空気感染）の可能性があると考えられる。部屋の換気、スペースの開放、防御服の消毒、トイレエリアの適切な使用と感染防止策が、効果的にエアロゾル中の SARS-CoV-2 RNA を抑制すると考えられた⁴。

○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⁵。

☆スイスの研究者は、無症状及び軽症の COVID-19 患者の息や咳におけるエアロゾル中のウイルス量を数理モデルに基づき推計した。通常の息をしている間に個人から排出される微小水滴のウイルス量の平均は、 $4.9 \times 10^{-6} \text{ copies/cm}^3$ と推計され、 $4.9 \times 10^{-9} \sim 0.637 \text{ copies/cm}^3$ の範囲に広がっていた。咳をしている個人の場合は、咳毎に平均 $0.277 \text{ copies/cm}^3$ で、 $2.77 \times 10^{-4} \sim 36030 \text{ copies/cm}^3$ の範囲に広がっていた。頻繁に咳をしている個人の居る部屋（約 50 m^3 の小事務所か診察室）の濃度はとても高く、高排出者では、最高 $7.44 \times 10^6 \text{ copies/m}^3$ となった。しかし、高排出者が通常の息をしている場合は、 1248 copies/m^3 のよ

³ S. Frank, et. al. In vitro efficacy of a povidone-iodine nasal antiseptic for rapid inactivation of SARS-CoV-2. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, September 17 (online), 2020.

⁴ Y. Liu, et. al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature, April 27 (online), 2020.

⁵ 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.

り低い室内濃度と計算された⁶。

[換気や微小水滴形成過程によって、高ウイルス量の COVID-19 患者の居る部屋には、1 立方メートル当たり数千～数百万のウイルス・コピーという数のウイルスが息や咳によって排出されると考えられた。通常息をしている典型的なウイルス量の人による感染のリスクは低い。非常に高いウイルス量の少数の人が換気の悪い部屋において感染リスクを起こす。症状が有っても無くても、特に長い間では、小さな部屋で誰かと一緒になる際は、厳格な呼吸防御が必要である。]

◎NIH とペンシルバニア大学の研究者は、高感度レーザーでの観察で大声が 1 秒間に数千の唾液飛沫を発生することを認めた。閉鎖された湿った空気環境では、それらは覗き窓から 8 ～14 分の時間定数の幅で消失したが、それは直径約 4 μm 滴核、或いは脱水前は 12～21 μm に相当した⁷。

[閉鎖環境では、通常の会話がウイルスの空気感染を起こす実質的可能性があることが確認された。]

◎広州市の高層アパートメントで、9 人の SARS-CoV-2 感染患者、193 人の他の住民、24 人のビル管理従業者の喉検体、ビルの 83 室のうち 11 室、公共エリア、ビルの廃液システム、便所などの 273 の表面と空気検体の RT-PCR 検査を行った。3 家族からの 9 人の感染者が同定され、最初の家族は COVID-19 の流行地であった武漢への旅行歴があり、他の 2 家族に旅行歴は無く、発症も遅かった。エレベーターや他の場所での感染の根拠は無かった。感染者が出た家族は、便所の廃管によって繋がれた 3 つの垂直に並んだ部屋に居住していて、確認された感染と陽性環境検体の場所は、これらの煙突と排気口を通じてのウイルスの存在するエアロゾルが垂直の広がりとも一致した⁸。

☆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⁹。

◎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

⁶ M. Riediker, et. al. Estimation of viral aerosol emission from simulated individuals with asymptomatic to moderate coronavirus disease 2019. JAMA Network Open, 2020;3(7):e2013807, July 27, 2020.

⁷ V. Stadnytskyi, et. al. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. PRNS, 117, 22, 11875-11877, June 2, 2020.

⁸ M. Kang, et. al. Probable evidence of fecal aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a high-rise building. Ann Int Med, September 1 (online), 2020.

⁹ P. Anfinrud, et. al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. New Engl J Med, April 15 (online), 2020.

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 ($P=0.09$)¹⁰。

☆☆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; $p_{interaction}=0.041$; 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相関していた ($p_{interaction}=0.090$; 後方の確率 >95%, 低い確からしさ)。眼の防御は、同様に低い感染と相関していた (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¹¹。

☆テキサスの大学の研究者は、空気感染が感染力が強く、COVID-19 の主要な感染ルートであることを示した。1 月 23 日～5 月 9 日に武漢, 中国, イタリア, ニューヨークにおける感染の傾向と感染抑制策を分析により、感染抑制策の効果を流行の傾向から識別することができた。義務的な顔の覆いの有無の違いが、3 つの都市での流行形式の決定因子だった。顔の覆いだけで、感染者数を顕著に減少させることができ、イタリアでは 4 月 6 日～5 月 9 日に 78,000 以上、ニューヨークでは 4 月 17 日～5 月 9 日に 66,000 以上の感染を抑制した。他の感染抑制策、米国で開始された social distancing など単独で公衆を保護するには不十分だった。公的場でマスクを着けることは、人間の間の感染を防ぐのに最も有効な方法であり、この安価な方法と同時に social distancing, 隔離, 接触者追跡調査を行うことが、COVID-19 の流行を止める可能性の最も高い方法と考えられた¹²。

☆マサチューセッツの病院グループにおける 3 月 1 日～4 月 30 日の医療従事者における

¹⁰ N. H. L. Leung, et. al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nature Med, April 3 (online), 2020.

¹¹ 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.

¹² R. Zhang, et. al. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. PRNS, in press. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2009637117

RT-PCR 検査による SARS-CoV-2 陽性率を普遍的なマスク着用の時期（普遍的なマスク着用前の 3 月 1～24 日，移行期の 3 月 25 日～4 月 10 日，着用後の 4 月 11～30 日）で比較した研究では、9850 人の医療従事者が検査を受け、1271 人（12.9%）が SARS-CoV-2 陽性だった（年齢の中央値 39 歳；73%が女性；7.4%が医師と研究医，26.5%が看護師と診療助手，17.8%が技術者と看護サポート，48.3%がその他）。普遍的なマスク着用前は、SARS-CoV-2 陽性率は 0%から 21.32%に指数関数的に増加し、1 日当たりの加重平均増加率は 1.16%で、症例倍増期間は 3.6 日（95%CI：3.0-4.5 日）だった。普遍的なマスク着用後は、陽性率は 14.65%から 11.46%に低下し、1 日当たりの加重平均減少率は 0.49%で、ネットの勾配変化は、着用前に比較し、1 日当たり 1.65%（95%CI：1.13-2.15%， $p<0.01$ ）より減少した¹³。

[医療従事者における SARS-CoV-2 陽性率は、social distancing や公共の場でのマスクの着用の増加などの病院内外の他の介入が交絡するが、研究期間を通じてマサチューセッツにおける症例数は増加を続けていた。]

◎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]， $p=0.048$ ）と相関していた¹⁴。

☆☆インドでは、SARS-CoV-2 陽性者の無症状の家族の接触者に、彼等の住居で助言するよう選任された地域医療従事者について、250- μm の厚さのポリエレン製フェースシールドを導入する前後の感染率を調べた研究では、フェースシールド導入前は、62 人（40 人が女性，5 月 1 日の RT-PCR 検査で全員 SARS-CoV-2 陰性）の医療従事者が 31,164 人の住む 5880 の住居を訪問した。5880 の訪問した住居から、5 月 4 日～13 日に、222 人が SARS-CoV-2 陽性と判定された。12 人（19%）の医療従事者が、この期間に感染した。5 月 16 日に 2 人の医療従事者に症状が出た。残りの 60 人の医療従事者はモニターされ、5 月 16 日～19 日に全員が SARS-CoV-2 検査を受け、この間住居訪問は中断された。8 人で症状が出て（熱，咳，喉の痛み，筋肉痛，無嗅覚）、4 人では無症状だった。12 人の感染した医療従事者は、ケア・センターに移動した。4 人は酸素飽和度不足と軽度の呼吸困難となり、経口ヒドロキ

¹³ X. Wang, et. al. Association between universal masking in a health care system and SARS-CoV-2 positivity among health care workers. JAMA, July 14 (online), 2020.

¹⁴ N. F. Degesys, et. al. Correlation between N95 extended use and reuse and fit failure in an emergency department. JAMA, June 4 (online), 2020.

シクロロキンと酸素で治療され、全員が回復した。SARS-CoV-2 陽性だった医療従事者の接触者追跡では、14 人の運転手が同定され、モニターされた。全員が無症状で、医療従事者との接触後 7 日～10 日に SARS-CoV-2 陰性だった。5 月 20 日のフェースシールド導入後は、50 人の医療従事者（過去未感染）が助言を続け、18,228 の住居を訪問した。助言を受けた 118,428 人のうち、2682 人がその後 SARS-CoV-2 陽性と判定された。無症状・有症状感染を起こした医療従事者は居なかった¹⁵。

☆中国湖北省の随州市の病院に 2020 年 1 月 27 日～3 月 13 日に入院した地域住民の COVID-19 患者 276 人（155 人 [56.2%] が男性、年齢の中央値 51 歳 [IQR : 41-58]）を対象にしたメガネ着用（1 日 8 時間以上）と COVID-19 感染についての研究では、1 日 8 時間以上メガネを着用していた全員が近視で、276 人の患者中 16 人（5.8% [95%CI : 3.04-8.55]）だった。湖北省の近視の人口割合は、以前の研究では 31.5%で、この研究対象での近視の COVID-19 患者の割合よりずっと高かった¹⁶。

[メガネの着用者は COVID-19 に罹りにくいと考えられる。]

☆フランスの療養施設（nursing home）で、従業者の居住者との自己封じ込めについて、2020 年 3 月 1 日～5 月 11 日に行われた後ろ向きコホート研究では、17 の療養施設の 794 人の従業者が 1250 人の居住者と共に自己封じ込めを行った。全国調査では、9513 施設の 385290 人の従業者と 695060 人の居住者が含まれていた。自己封じ込めを行った施設では、1 施設（5.8%）だけで居住者に COVID-19 感染例が出たが、全国調査では 4599 施設（48.3%）であった（ $p<0.001$ ）。自己封じ込めを行った施設では 5 人（0.4%）が COVID-19 と診断されたのに対し、全国調査では 30569 人（4.4%）だった（ $p<0.001$ ）。自己封じ込めを行った施設では COVID-19 疑い例は無かったが、全国調査では 31799 人（4.6%）だった（ $p<0.001$ ）。自己封じ込めを行った施設では 5 人（0.4%）が COVID-19 で死亡したが、全国調査では 12516 人（1.8%）だった（オッズ比 0.22 [95%CI : 0.09-0.53], $p<0.001$ ）。自己封じ込めを行った施設では 12 人（1.6%）の従業者が確定または疑い例の COVID-19 だったが、全国調査では 29463 人（7.6%）だった（ $p<0.001$ ）¹⁷。

☆☆☆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

¹⁵ M. E. Bhaskar, et. al. SARS-CoV-2 infection among community health workers in India before and after use of face shields. JAMA, August 17 (online), 2020.

¹⁶ W. Zeng, et. al. Association of daily wear of eyeglass with susceptibility to Coronavirus disease 2019 infection. JAMA Ophthalmol, September 16 (online), 2020.

¹⁷ J. Belmin, et. al. Coronavirus disease 2019 outcomes in French nursing homes that implemented staff confinement with residents. JAMA Network Open, August 13 (online), 2020.

が、便からは、高いウイルス RNA 濃度にもかかわらず分離されず、血液や尿からもウイルスは認められなかった。喉の検体においてウイルス複製過程の中間産物である mRNA の検出により、喉でのウイルスの活発な増殖が確認された。喉と肺の検体から異なるシーケ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¹⁸。

[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。]

☆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¹⁹。

☆中国の商丘市の病院で 1 月 26 日から 2 月 26 日までに PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった 15 歳以上の男性患者全員を対象とした精子中の SARS-CoV-2 の検出に関する研究では、評価対象となった 38 人のうち 6 人（15.8%）の精子が PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性で、感染の急性期にあった患者の 26.7%（6/15）、回復後の患者の 8.7%（2/23）であった。精子の検査が陽性であった患者と陰性であった患者の間で、年齢、泌尿器疾患の既往、発症後の期間、入院後の期間、回復後の期間等に有意な違いは無かった²⁰。

☆ジョン・ホプキンス大学における 3 人の COVID-19 死亡患者の剖検時の研究で、乳様突起（骨と粘膜）と中耳の検体の SARS-CoV-2 の N1, N2, 内部対照遺伝子の PT-PCR 検査が行われた。全検体で 24-36 のサイクル閾値で陽性結果が認められた。3 人の死亡患者のうち 2 人で乳様突起か中耳の検体で SARS-CoV-2 が陽性で、6 つの乳様突起検体のうち 2 つで、6 つの中耳検体のうち 3 つで陽性だった²¹。

¹⁸ R. Wölfel, et. al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature, April 1 (online), 2020.

¹⁹ W. Wang, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA, March 11 (online), 2020.

²⁰ D. Li, et. al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. JAMA Network Open, May 7, 2020.

²¹ SARS-CoV-2 virus isolated from the Mastoid and middle ear: implications for COVID-19 precautions during ear surgery. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, July 23 (online), 2020.

[中耳の手術の際には、医療従事者は SARS-CoV-2 感染に注意が必要である。]

☆2月1日～5月11日にリヨン大学病院で受領した 578 の CSF 検体（555 人の 1-90 歳の患者、25% [144/578] の検体は 15 歳以下の小児から）の後ろ向きスクリーニング解析では、COVID-19 の流行中に CSF 採取のピークは認められず、神経学的疾患が増えなかったことを示唆した。555 人の患者では、37 人の小児を含む 171 人で CSF 採取の 3 週間前～4 週間後に呼吸器検体の採取も行われた。呼吸器検体では 5 人の小児を含む 23 人で SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性だった。578 の CSF 検体のうち、2 検体だけが僅かに陽性だった（サイクル閾値 [Ct] 32 と 35, COVID-19 確定例 [呼吸器検体の Ct 24 と 22] の 2 人の成人患者の剖検例での検体）。この結果は、新たな核酸抽出法でも確認された。1 人では血液検体も SARS-CoV-2 陽性だったが (Ct 25)、2 人の脳検体では陰性で、血液による CSF 汚染が示唆された。特に、残りの 21 人の COVID-19 確定例（1 例が剖検検体）の CSF では陰性だった²²。

[COVID-19 流行時の CSF での SARS-CoV-2 の検出は、非常に低かった。]

○3月20日～22日にソーシャル・メディアを通じて募集した米国の 770 人の 13-18 歳の青年（平均年齢 [SD] 16.3 歳 [1.1] ; 575 人が女性 [74.7%]）を対象とした調査では、多くのティーン（528 [68.6%]）が純粋な social distancing には取り組んでいないと報告したが、ニュースを監視 (monitoring) して（688 [89.4%]）、毎日消毒を行っていた（676 [87.8%]）。一定のティーンが買いだめをしていた（152 [19.7%]）。より重症の COVID-19 に対する態度が、より多い social distancing ($\beta=0.18$ [95%CI : 0.10-0.25]), 消毒 (0.16 [0.08-0.23]), ニュースの監視 (0.26 [0.18-0.33]) だけでなく、買いだめ (0.08 [0.01-0.16]) とも相関していた。より大きい社会的責任感、より多い消毒 (0.24 [0.17-0.32]), ニュースの監視 (0.14 [0.07-0.22]), より少ない買いだめ (-0.07 [-0.14--0.01]) と相関していた。より大きい自己利益の値は、より少ない social distancing (-0.08 [95%CI : -0.15—0.01]), より多い買いだめ (0.08 [0.01-0.15]) と相関していた。より多い社会的信頼は、より少ない買いだめ (-0.09 [-0.16—0.02]) と相関していた²³。

[特に、買いだめをする、予防的な健康態度をとらないティーンには、COVID-19 の重症度と流行に関係する態度の意味を強調することが重要である。]

☆モンタナ州大学では、74 日間にわたって、下水中の SARS-CoV-2 RNA をモニターした。

²² G. Destras, et. al. Systematic SARS-CoV-2 screening in cerebrospinal fluid during the COVID-19 pandemic. Lancet Microbe, June 11, 2020.

²³ B. Oosterhoff, et. al. Attitudes and psychological factors associated with news monitoring, social distancing, disinfection, and hoarding behaviors among US adolescents duiring coonavirus disease 2019 pandemic. JAMA Pediatr, June 29 (online), 2020.

SARS-CoV-2 RNA 濃度の変化は、患者の後ろ向きインタビューで判明した発症時から 5-8 日後に上昇し、PCR 検査による診断よりも 2-4 日早く反映した。さらに、下水からほぼ完全な (98.5%) の SARS-CoV-2 遺伝子シーケンスを決定し、ウイルスの祖先を推測するための系統発生解析を行うことが出来た²⁴。

☆☆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²⁵。

[本論文は査読前の preprint。]

◎オランダにおける SARS-CoV-2 の出現期間に、下水中に SARS-CoV-2 が現れるか否かを定めるため、7 つの都市と空港における下水の検体で、ヌクレオカプシド・タンパク遺伝子の 3 つの部分 (N1-3) と殻タンパク遺伝子の部分 (E) に対する RT-PCR 検査を行った。オランダで最初の症例が報告された 2 月 27 日の 3 週間前の 2 月 6 日の検体では SARS-CoV-2 は検出されなかった。3 月 5 日には、5 ヶ所の下水の検体で N1 が検出された。3 月 15 日/16 日の検体では、6 ヶ所の下水で N1 が、5 ヶ所で N3 が、4 ヶ所で E が検出された²⁶。

[本論文は査読前の preprint。COVID-19 の罹患率が低い状況でも、下水中のウイルス検出は、市中のウイルス循環をモニターする鋭敏な方法になり得る。]

☆ダイヤモンド・プリンセス号で COVID-19 の流行が発生し、乗客・乗員が船室から退去した後の環境中の表面の検体採取を行った。SARS-CoV-2 RNA は退出後 1-17 日の感染者の船室の検体 601 のうち 58 (10%) で検出されたが、非感染者の船室からは検出されなかった。有症状症例 (15%, 28/189, 定量サイクル [Cq] 29.79-38.86) と無症状症例 (21%, 28/131, Cq 26.21-38.99) の船室の間には、検出割合に差は無かった。どの検体からも SARS-CoV-2 ウイルスは分離されなかった²⁷。

²⁴ A. Nemudryi, et. al. Temporal detection and phylogenetic assessment of SARS-CoV-2 in municipal wastewater. Cell Reports Med, August 31 (online), 2020.

²⁵ 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>

²⁶ G. Medema, et. al. Presence of SARS-coronavirus-2 in sewage. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20045880>

²⁷ T. Yamagishi, et. al. Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during COVID-19 outbreak in the Diamond Princess cruise ship. J Infect

[有症状感染者と無症状感染者からの感染のリスクは同様であり、環境中の表面はウイルス感染源になり得る。]

(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²⁸。

[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²⁹。

☆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³⁰。

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

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

Dis, July 21 (online), 2020.

²⁸ 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）

²⁹ 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）

³⁰ 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）

症状は無く、CT 上も変化が無かった³¹。

[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³²。

[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。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

³¹ L. Lan, et. al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA, 323, 15, 1502-1503, April 21, 2020.

³² 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.

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³³。

☆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・ヌクレオ
カプシド・リントタン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³⁴。

[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。]

☆☆SARS-CoV-2 に暴露されたり、発症してからの日数によって、RT-PCR 検査での偽陰性
率がベイズ階層モデルどのように見積もられるかを、7つの既刊研究の呼吸器感染検体のデ
ータ (n=1330) から検討したジョン・ホプキンス大学のレビューでは、典型的な発症日 (5
日目) の前の 4 日間の感染では、偽陰性結果の確率は 1 日目の 100% (95%CI : 100-100)
から 4 日目の 67% (27-94) と見積もられた。発症日では偽陰性率の中央値は 38% (18-65)
だった。これは 8 日目 (発症後 3 日目) には 20% (12-30) に減少し、再び増加し始め、9
日目の 21% (13-31) から 21 日目の 66% (54-77) となった³⁵。

[特に感染初期には、SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査の結果を感染予防策の解除等の根拠と
して用いることには留意が必要である。臨床的疑いが高い場合、RT-PCR 検査結果のみによ
って感染は除外されるべきではなく、臨床的・疫学的状況を注意して考慮すべきである。]

³³ 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.

³⁴ 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.

³⁵ L. M. Kucirka, et. al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. Ann Int Med, May 13, 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-1495>

☆中国における 301 人の COVID-19 確定入院患者（年齢の中央値 58 歳，51.2%が男性）の 1113 回の RT-PCR 検査を調べた後ろ向き研究では、症状発現日から PCR 陽性持続期間の中央値は 16 日間（IQR : 10-23, n=301）で、症状発現日から PCR 陰性化までの期間の中央値は 20 日間（IQR : 10-23, n=216）だった。65 歳以上の感染患者は、65 歳未満の患者に比べて、より長期間陽性が持続した（22 日対 19 日, $p=0.015$ ）。70 人で 2 回連続で PCR 陰性が確認されたが、そのうち 30%の患者で 3 回目が陽性だった。鼻腔検体では、喉の検体よりも高い陽性率だった³⁶。

（3）検体・他の検査法

A. 唾液検体

☆☆入院時に鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった 70 人の COVID-19 入院患者を対象に、同期期の患者が自己採取する唾液検体と医療従事者の採取する鼻腔咽頭検体を比較した。唾液検体で検出される SARS-CoV-2 RNA コピー（平均 log copies/ml 5.59 [95%CI : 5.09-6.07]）は、鼻腔咽頭検体（4.93 [4.53-5.33]）より多かった（ $p<0.001$ ）。また、COVID-19 診断後 10 日目まで唾液検体での陽性率の方が、鼻腔咽頭検体より高かった。診断後 1-5 日目では、唾液検体では 81%（95%CI : 71-96）が陽性だったが、鼻腔咽頭検体では 71%（67-94）だった。発症後の SARS-CoV-2 RNA のレベルは、唾液検体（推計傾斜-0.11 [-0.15--0.06]）でも鼻腔咽頭検体（-0.09 [-0.13--0.05]）でも減少した。鼻腔咽頭検体では、陰性の次の採取で陽性となる場合が 3 回あったが、唾液検体では 1 回だった。臨床経過を通じて、唾液検体の SARS-CoV-2 RNA レベルのバラツキ（標準偏差 0.98 ウィルス RNA copies/ml [0.08-1.98]）は、鼻腔咽頭検体（2.01 [1.29-2.70]）よりも小さかった。更に、495 人の無症状医療従事者の唾液検体と鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を行った。唾液検体では、その時まで何の症状も無い 13 人で SARS-CoV-2 RNA を検出した。これら 13 人の中で、9 人は同日に鼻腔咽頭検体も自己採取していたが、7 検体では陰性だった。唾液検体で陽性だった 13 人は、後日、別途の鼻腔咽頭検体の検査で陽性となった。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 のサイクル閾値（Ct）のバラつきを検証したところ、入院患者では、鼻腔咽頭検体（標準偏差 2.89 Ct [95%CI : 26.35-27.69]）の方が唾液検体（2.49 [23.35-24.35]）より大きく（ $p=0.15$ ）、医療従事者でも、鼻腔咽頭検体（2.26 [28.39-28.56]）の方が唾液検体（1.65 [24.14-24.26]）より大きかった（ $p<0.001$ ）³⁷。

³⁶ A. T. Xiao, et. al. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: A descriptive study. J Clin Virol, 127, 2020, 104346

³⁷ A. L. Wyllie, et. al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2, N Engl J Med, August 28 (online), 2020.

◎カナダの研究では、無症状の高リスクの人と COVID-19 を示唆する軽い症状のある人を連続して前向きに登録し、自己採取したスワブ（鼻腔咽頭検体または口腔咽頭検体）と唾液検体を用いた RT-PCR 検査結果を比較した研究では、1939 人のスワブと唾液検体が得られ、70 人の検体で SARS-CoV-2 の殻（E）遺伝子が検出され、スワブでは 80%，唾液検体で 68.6%が検出された。34 人（48.6%）はスワブと唾液検体の両方で SARS-CoV-2 陽性だった。一致しない結果となったのは、22 人（31.4%）ではスワブだけが陽性で、14 人（20%）では唾液検体だけが陽性だった。鼻腔咽頭スワブは、唾液検体のみで陽性だった人の 35.7%、スワブのみで陽性だった人の 9.1%だった³⁸。

スワブの取得	SARS-CoV-2 RNA 検出		
	スワブと唾液検体 (34 人)	スワブのみ (22 人)	唾液検体のみ (14 人)
鼻腔咽頭検体	6 (17.6%)	2 (9.1%)	5 (35.7%)
口腔咽頭検体	28 (82.4%)	22 (90.9%)	9 (64.3%)

○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³⁹。

○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⁴⁰。

B. 自己採取検体

☆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		
舌		陽性	陰性

³⁸ L. Caulley, et. al. Salivary detection of SARS-CoV-2. Ann Int Med, August 28 (online), 2020.

³⁹ K. K.-W. To, Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis, February 12, 2020.

⁴⁰ 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>

検体	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⁴¹。

(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な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。]

◎スタンフォード大学での、30 人の研究参加者が自己採取した下部鼻腔検体と、医師が採取した下部鼻腔検体及び医師が採取した口腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査結果を比較した研究では、11 人（37%）の参加者では、自己採取検体も医師の採取した 2 検体も、全て SARS-CoV-2 陽性だった。18 人（60%）の参加者では、自己採取検体も医師の採取した 2 検体も、全て SARS-CoV-2 陰性だった。1 例だけで違いが生じ、参加者が自己採取した下部鼻腔検体は陽性だったが、医師が採取した下部鼻腔検体も口腔咽頭検体も陰性だった。患者の自己採取検体の感受性は 100%（95%CI: 72-100）、特異性は 95%（74-100）だった⁴²。

[患者の自己採取した下部鼻腔検体は利用可能であると考えられた。]

◎ワシントン大学での、被験者が家で自己採取した鼻腔中部の検体と臨床的に採取された鼻腔咽頭検体（医療従事者や看護師が採取）の結果を比較する研究では、185 人が参加し、

⁴¹ Y.-P. Tu, et. al, Swab collected by patients or health care workers for SARS-CoV-2 testing. N Engl J Med, 383, 5, July 30, 2020.

⁴² J. Altamirano, et. al. Assessment of severity and specificity of patient-collected lower nasal specimen for sudden acute respiratory syndrome coronavirus 2 testing. JAMA Network Open, June 12, 2020.

41 人 (22.2%) が、両方または一方で陽性となった。

自己採取 検体	医療従事者採取検体		
		陽性	陰性
		陽性	陰性
	陽性	28	3
	陰性	7	140

158 人 (85%) は医療従事者で、14 人 (9%) が陽性だった。COVID-19 患者では、多い症状は倦怠感 (33 人 [80.5%], 咳 (28 人 [68.3%]), 熱 (26 人 [63.4%]) などだった。医療従事者が集めた検体と比較した場合、家庭採取検体の感度と特異度は、それぞれ 80.0%

(95%CI : 63-91), 97.9% (94-99.5) だった。家庭採取検体のサイクル閾値は、医療従事者採取検体のサイクル閾値と相関し (コーヘン κ 検定で 0.81 [95%CI : 0.70-0.93, $p=5.1 \times 10^{-6}$] で、実質的に合致していた。発症後検体採取までの時間は、真陽性と偽陰性で同様だった。28 の真陽性事例で、家庭採取検体は発症後中央値 4 日 (IQR : 2-7) で採取され、7 の偽陰性事例では、6 日 (3-18) で採取されていた ($p=0.32$)。医療従事者採取検体のサイクル閾値の中央値 (IQR) は、真陽性検体で偽陰性検体と比較し小さかった (24.1 [18.7-26.0] 対 33.7 [33.5-35.1], $p=0.01$)。偽陰性の 5 つの検体のうち 4 つは 33 以上の Ct 値だった。32 以下の Ct 値の全家庭採取検体の感度は 95% だった⁴³。

[医療従事者採取検体での 3 陽性例は、2 つのプライマーのうち 1 つでしか陽性でなかったために比較解析から除外されている。サイクル閾値の比較は、28 の家庭採取検体と 30 の医療従事者採取検体の間で行われた。]

C. 諸検査

☆☆ロンドン大学では、アボット社の抗体検査 (Abbott SARS-CoV-2 IgG) で抗ヌクレオタンパク (抗 NP) 抗体スクリーニングを行ったスタッフと患者の 2204 の血清検体を調査した。これらの検体は、結合比 0.25-2.5 の間で主としてアボット社が選択したもので、それを更に、インペリアル・カレッジの検査 (Imperial Hybrid DABA) で、SARS-CoV-2 の受容体結合領域 (RBD) に結合する抗体を調べた。この検査は、COVID-19 以前の 825 の血清検査で特異性 100% (95%CI : 99.6-100) で、RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった 276 人の患者の血清検体で感受性 98.9% (96.8-99.8) だった。アボット社の結合比が 0.25 から 1.4 未満の 511 検体の中で、294 (58%) で抗 RBD 抗体が検出された (結合比 0.25-0.5 で 34%から結合比 1.25-1.4 で 94%)。一致しない検体は Imperial Hybrid DABA への結合比で 5 群に分類された。各群から 8 検体ずつが無作為に選ばれ、抗 RBD 所見を検証するために、別の大学内の検査 (S1 G and M capture ELISA) を行った。抗 RBD で反応したが、抗 NP で反応しなかった 32 検体のうち 28 検体 (88%) で抗 S1 抗体が検出された。S1 検査で確認されなかった 4 検体は Imperial Hybrid DABA で低い結合比で、S1 の非反

⁴³ D. J. McCulloch, et. al. Comparison of unsupervised home self-collected midnasal swabs with clinician-collected nasopharyngeal swabs for detection of SARS-CoV-2 infection. JAMA Network Open, 2020; 3(7):e2016382, July 22, 2020.

応は、capture ELISA が Imperial Hybrid DABA に比較して低い感受性であることと適合していた。アボットの検査だけで反応のあった 76 検体から無作為に選ばれた 8 検体では、S1 に対する抗体は認められなかった⁴⁴。

[2 つの説明が可能である。アボットのアッセイ検査が偽陽性反応から成っていた、または、これらの患者が、S1 への液性応答が無かった（無症状者や軽症者で起こり得る）。]

◎英国で、野生型 SARS-CoV-2 と D614G Spike 変異型による COVID-19 疑いに対する診療現場での (POC) 抗体検査と核酸検査の組み合わせの診断における正確性を調べた。迅速核酸増幅検査 (NAAT) 単独による COVID-19 の全体の検出率は 79.2% (95%CI: 57.8-92.9) だった。POC 抗体検査と迅速 NAAT は D614G によって影響されず、COVID-19 診断に関して、とても高い感受性と特異性だった⁴⁵。

☆米国の研究者らは、ウイルス RNA の簡潔な抽出と、等温性増幅と CRISPER 領域を介する検出を組み合わせることにより、1 時間以内に最低限の装置で SARS-CoV-2 を検出できる STOP (SHERLOCK [specific high-sensitivity enzymatic reporter unlocking] testing in one pot) と名付けた検査法を開発した。STOPCovid.v1 ではウイルス RNA の増幅に LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法と温度安定性の Cas 酵素である Alicyclobacillus acidiphilus 由来の Cas12 (AspCas12b) を用い、様々な LAMP のプライマーと AspCas12b が標的 RNA を認識・切断するのをガイドする RNA を体系的に評価し、SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド・タンパクをコードしている N 遺伝子を標的とする最高の組み合わせを同定した。STOPCovid.v1 では標的が存在している場合だけに信号を発生したが、LAMP だけでは非特異的な信号を発生させた。STOPCovid.v1 はラテラル・フローと蛍光の読み出しに対応していて、蛍光読み出しで内因性対照を検出することが可能だった。更に、STOPCovid.v2 では、RNA 抽出を簡略化し、感受性を上げるため、磁気ビーズ純化法を採用した。磁気ビーズは、全体の鼻腔咽頭または前鼻腔検体からの SARS-CoV-2 RNA ゲノムを濃縮して 1 つの反応液とした。溶解と磁気ビーズ結合の段階を組み合わせ、エタノール洗浄と溶出の段階を省くことによって検査を合理化し、ハンズ・オン時間を最低限として検体抽出の時間を 15 分に減らした。STOPCovid.v2 と CDC の標準的 2 段階法を比較したところ、STOPCovid.v2 における磁気ビーズによる基質濃度により、検体全体からのウイルス RNA 検出が可能となり、CDC 検査におけるウイルス RNA 量の 600 倍の投入が可能となった。その結果、検体中のウイルス量は CDC の RT-PCR 検査の 30 分の 1 (検体中に 100 copies または 33 copies/ml vs 1000 copies/ml) で検出可能である。鼻腔咽頭検

⁴⁴ C. Rosadas, et. al. Testing for response to the wrong SARS-CoV-2 antigen? Lancet, August 28 (online), 2020.

⁴⁵ P. Micochova, et. al. Combined point of care nucleic acid and antibody testing for SARS-CoV-2 following emergence of D614G spike variant. Cell Reports Med, September 1 (online), 2020.

体の2つの独立した希釈シリーズでは、STOPの検出限界はRT-qPCRのサイクル閾値40.3と同様だった。患者からの202のSARS-CoV-2陽性検体と200のSARS-CoV-2陰性検体を用いてブラインド・テストを行ったところ、STOPCovid.v2は93.1%の感受性と98.5%の特異性を示した。STOPCovid.v2の偽陰性の検体は、RT-qPCR検査でのCt値が37以上だった。陽性検体は、15-45分で検出できた。最後に、新鮮で乾いた鼻腔検体dを用いてSTOPCovid.v2を検証したところ、5つの陽性検体（Ct値19-36）と10の陰性検体を正しく同定できた⁴⁶。

☆ロンドンとオックスフォードの3つの病院で、2020年4月及び5月に個人（COVID-19疑いを自己言及した医療従事者、COVID-19疑いで救急部を受診した患者、COVID-19疑いを問わず入院した患者の3群）から集めた2つの鼻腔咽頭検体を用いて、検査所の操作の不要な（検体の事前処理も不要）、診療現場でのSARS-CoV-2のRT-PCR検査法（CovidNudge）を検証した研究では、386の対になった検体が集まり、280（73%）は自己言及した医療従事者から、15（4%）は救急部の患者から、91は入院患者からだった。386の対になった検体のうち、67は診療現場でのCovidNudge法で陽性、71は標準的な検査所でのRT-PCR法で陽性だった。検査所での検査に対して診療現場での検査は、全体での感受性が94%（95%CI: 86-98）、特異性が100%（99-100）だった。感受性は検体提供者の群によって違いがあった（自己言及医療従事者群93% [84-98]；救急部受診患者100% [48-100]，入院患者群100% [29-100]）。特異性は検体提供者の群の間で一致していた（自己言及医療従事者群100% [98-100]；救急部受診患者100% [69-100]，入院患者群100% [96-100]）。診療現場での検査の性能は、検査所での検査の背景陽性率が高くて（2020年4月の25% [20-31]）、低くても（入院患者のスクリーニングでの3% [1-9]）、同様だった。ウイルスのヌクレオカプシド（n1, n2, n3）と殻タンパクの遺伝子（e-gene）の増幅がSARS-CoV-2 RNAを検出するのに最も感受性だった⁴⁷。

[CovidNudgeではSARS-CoV-2の7つの遺伝子標的（*rdrp1*, *rdrp2*, *e-gene*, *n-gene*, n1, n2, n3）と検体適正対照としてのヒト・リボヌクレアーゼPの複製が用いられている。この検査法は英国の病院で2020年5月から使われている。]

○ハーバード大では、従来の試薬で互換性のあり、30分以内に判定可能な、比色分析情報を用いた高感度RT-Lamp法を開発した。これに加え、高価な特別装置が不要な、更に高感度な安価な製品を開発した。また、感度と検体の安定性を上げるため、感染性ウイルス粒子とエンドヌクレアーゼを不活性化する高速不活性化プロトコルも開発した。この方法とRT-

⁴⁶ J. Joung, et. al. Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK one-pot testing. N Engl J Med, September 16 (online), 2020.

⁴⁷ M. M. Gibani, et. al. Assessing a novel, lab-free, point-of-care test for SARS-CoV-2 (CovidNudge): a diagnostic accuracy study. Lancet Microbe, September 17 (online), 2020.

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⁴⁸。

[本論文は査読前の preprint。]

○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⁴⁹。

[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、スケーリングにも対応できる⁵⁰。

◎COVID-19 流行以前の 2016 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 30 日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⁵¹。

[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。]

⁴⁸ 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>

⁴⁹ 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>

⁵⁰ F. Amanat, et. al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversions in humans. Nature Med, May 11 (online), 2020.

⁵¹ 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%とされていた。]

○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 のプロテオノ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⁵²。

◎米国の研究者は、63 人の SARS-CoV-2 患者と 71 人の対照者の血清、動物性のコロナウイルスに暴露された動物の過剰免疫血清を用いて、SARS-CoV-2 特異抗体を検出するための信頼性ある抗原としての、Spike タンパク受容体結合領域 (RBD) の性能を評価した。発症後 9 日目までに、組み換え SARS-CoV-2 RBD 抗原は、SARS-CoVs に対する抗体への高い感受性 (98%) と特異性 (100%) を示した。患者における RBD 結合抗体の抗体価と、SARS-CoV-2 の中和抗体の抗体価の強い相関を認めた⁵³。

☆☆英国で 4 月 8 日～6 月 12 日に行われた、2 つの診療現場での (point-of-care) ラテラルフロー抗体検査の性能評価と、有症状の医療従事者の抗体保有率を調べた多施設前向きコホート研究では、第 1 相では、300 の有症状の医療従事者検体と 100 の前 COVID-19 対照検体を用いて、Onsite CTK Biotech COVID-19 split IgG/IgM Rapid Test (US) と Encode SARS-CoV-2 split IgM/IgG One Step Rapid Test Device (China) の性能が、臨床検査所における免疫検査と比較して評価され、第 2 相では (n=6440)、1391 の有症状医療従事者のうちの 1299 人 (93.4%) と無症状の医療従事者の一部 (5049 人中の 405 人 [8.0%]) の抗体検査が行われた。第 1 相では、2 つのラテラルフロー検査の間には違いが認められた。Encode 検査は、PCR 検査での確認例の中で、良好な IgG 感受性 (93.4% [127/136] [95%CI: 87.8-96.9]) と特異性 (99.0% [99/100] [94.6-100.0]) を示し、検査所での免疫検査とも良く一致 (94.0% [282/300] [91.3-96.7]) した。一方、Onsite 検査の感受性 (88.2% [120/136] [81.6-93.1]) と特異性 (94.0% [94/100] [87.4-97.8]) と一致率 (84.7% [254/300] [80.6-88.7]) は低下していた。PCR 検査陽性の 70 例中 5 例 (7%) は全検査で陰性だった。ラテラルフロー検査バンドの遅延性変化が 800 カセット中 74 (9.3%) に認められたが (Encode 検査の 8.8% [35/400] ; Onsite 検査の 9.8% [39/400])、これらのうち 7 つ (全て Onsite 検査) だけが検査所の免疫検査と一致した。第 2 相検査では、無症状医療従事者での抗体保

⁵² C. B. Messener, et. al. Ultra-high-throughput proteomics reveals classifiers of COVID-19 infection. Cell Systems, June 1 (online), 2020.

⁵³ L. Premkumar, et. al. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. Science Immunol, June 11 (online), 2020.

有率は 10.6% (95%CI : 7.6-13.6)、有症状医療従事者では 44.7% (42.0-47.4) と計算された。全医療従事者の抗体保有率は 18.0% (17.0-18.9) と計算された⁵⁴。

[良好な性能評価には、厳格な臨床症例の定義で検査前に有病率を調整しておく必要がある。ラテラルフロー検査バンドの遅延性発生により、郵送検査戦略や家庭内検査の可能性が阻まれる。全検査にわたる偽陰性結果が同定されたことで、この段階での IgG 検査の解釈に注意を要する。現段階では、診療現場における検査は、physical distancing についての政府の助言に従いながら、行われるのが良いと考えられる。]

○イスラエルの研究者は、無症状感染者の検出のため、1 回の検査で大規模な検体セットの全陽性検体を同定する、プールをに基づく SARS-CoV-2 の効率的検査法 (P-BEST : Pooling Based-Efficient SARS-CoV-2 Testing) を開発した。最大の感染者を検出できるよう設計された圧縮された感知に基づく組み合わせプーリング戦略を用いて、各検体は、様々なプールに割り付けられた。384 の検体を 48 のプールに割り付けることで、8 倍の検査効率と 8 倍の検査費用の低減が可能だった。その後、P-BEST を用いて 1115 人の医療従事者を 144 回の検査でスクリーニングした⁵⁵。

(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⁵⁶。

☆☆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

⁵⁴ S. J. C. Pallett, et. al. Point-of-care serological assays for delayed SARS-CoV-2 case definition among health-care workers in the UK: a prospective study. Lancet Respir Med, July 24 (online), 2020.

⁵⁵ N. Shental, et. al. Efficient high-throughput SARS-CoV-2 testing to detect asymptomatic carriers. Science Advances, August 21 (first release), 2020.

⁵⁶ P. J. Halfmann, et. al. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats. N Engl J Med, May 13 (online), 2020

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⁵⁷。

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⁵⁸。

[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

⁵⁷ T. H. C. Sit, et. al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. Nature, May 14 (online), 2020.

⁵⁸ 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。]

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⁵⁹。

[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⁶⁰。

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 200 mg, 100 mg×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 人) 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、プラセボ群 (521 人) 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%

⁵⁹ I. F.-N. Hung, et. al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomized, phase 2 trial. Lancet, May 8 (online), 2020.

⁶⁰ 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.

(141/522) だった⁶¹。

☆☆2020年3月15日～4月18日に米国、ヨーロッパ、アジアの105病院で登録された584人（年齢の中央値57歳 [IQR : 46-66] , 227人 [39%] が女性, 56%が心血管系疾患, 42%が高血圧, 40%が糖尿病）の中等症 COVID-19 肺炎（肺陰影があり room air で $\text{PaO}_2 > 94\%$ ）の患者に対するレムデシビルの10日間（197人）及び5日間投与（197人）と標準ケア（200人）の治療開始11日目の7段階スケールでの臨床状態を比較する無作為比較非盲検第3相試験では、533人（91%）が治験を終えた。治療期間の中央値は、レムデシビル5日間投与群で5日間、レムデシビル10日間投与群で6日間だった。治療開始11日目に、レムデシビル5日間投与群の患者は、標準ケア群と比較して有意に良好な臨床状態分布だった（オッズ比 1.65 [95%CI : 1.09-2.48], $p=0.02$ ）。レムデシビル10日間投与群と標準ケア群の間の、治療開始後11日目の臨床状態分布には有意な差は無かった（ $p=0.18$, Wilcoxon rank sum test）。治療開始後28日までに、9人の患者が死亡した。2人（1%）はレムデシビル5日間投与群, 3人はレムデシビル10日間投与群, 4人は標準ケア群だった。嘔気（10%対3%）、低カリウム血症（6%対2%）、頭痛（10%対3%）は、標準ケア群と比較してレムデシビル治療群でより頻繁だった⁶²。

[レムデシビル5日間投与群で認められた良好な臨床状態分布の臨床的意義は不明。]

☆☆湖北省で行われた18歳以上の中等症以上（発症から12日以内, $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ （室内気）、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ 、画像上の肺炎所見）の COVID-19 確定患者に対するレムデシビルの多施設無作為二重盲検比較試験（治験）では、レムデシビル投与群158人（初日200 mg, 2日-10日目100 mg）とプラセボ群79人では、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、数値的には短かった（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⁶³。

⁶¹ J. H. Beigel, et. al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Preliminary report. N Engl J Med, May 22 (online), 2020.

⁶² C. D. Spinner, et. al. Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. A randomized trial. JAMA, August 21 (online), 2020.

⁶³ 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。]

☆☆SARS-CoV-2 感染の確定例の 397 人の入院患者（ambient air で $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ 、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⁶⁴。

☆☆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⁶⁵。

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⁶⁶。

☆☆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無かった。ファビピラビル群に最も頻繁に認められた有害事象

⁶⁴ 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.

⁶⁵ J Grein, et. al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med, April 10 (online), 2020.

⁶⁶ 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>

は、尿酸値の上昇だった（16/116; OR: 5.52）⁶⁷。

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

☆☆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 1,600 mg を 2 回の後、600 mg 1 日 2 回，1,986 例（92.8%）が 1 回 1,800 mg を 2 回の後、800 mg 1 日 2 回，その他が 40 例（1.9%）だった。

投与開始 7 日目 (1,713 例)		改善	不変	増悪
	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%)

投与開始 14 日目 (1,282 例)		改善	不変	増悪
	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 (1,918 例)		死亡退院	転院 (増悪)	入院中 (生存)	転院 (軽快)	退院 (生存)
	軽症 (830 例)	42 (5.1%)	35 (4.2%)	160 (19.3%)	81 (9.8%)	512 (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⁶⁸。

⁶⁷ 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>

⁶⁸ 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）

☆3月上旬～5月中旬に COVID-19 の無症状・軽症患者患者 89 人が参加したファビピラビルの多施設非盲検ランダム化臨床試験では、44 人がファビピラビルの通常投与（1 日目から内服）、44 人が遅延投与（6 日目から内服）を受けた。ウイルス量に関する評価は、研究への参加時に既にウイルスが消失していた 19 人を除外し、通常投与群 36 名、遅延投与群 33 名で行われた。研究参加中の重症化または死亡例はなかった。主要評価項目である 6 日目まで（遅延投与群が内服を開始するまで）の累積ウイルス消失率は、通常投与群 66.7%，遅延投与群 56.1%で、調整後ハザード比は 1.42（95%CI：0.76-2.62， $p=0.269$ ）だった。副次評価項目である 6 日目までのウイルス量対数値 50%減少割合は、通常投与群 94.4%，遅延投与群 78.8%で、調整後オッズ比は 4.75（0.88-25.76， $p=0.071$ ）だった。探索的評価項目である 37.5℃未満への解熱までの平均時間は通常投与群 2.1 日，遅延投与群 3.2 日で、調整後ハザード比は 1.88（0.81-4.35， $p=0.141$ ）だった。ファビピラビル投与に関連する有害事象としては、血中尿酸値上昇 84.1%，血中トリグリセリド値上昇 11.0%，肝 ALT 上昇 8.5%，肝 AST 上昇 4.9%だった。これらの異常値は、内服終了後（16 日目または 28 日目）に再度採血された患者（38 人）のほぼ全員で平常値まで回復していた。痛風を発症した患者はいなかった⁶⁹。

[通常投与群では遅延投与群に比べ 6 日までにウイルスの消失や解熱に至りやすい傾向が認められたものの、統計的有意差はなかった。有害事象については、検査値異常としての尿酸値上昇がファビピラビル投与中の患者の大半に認められたが、投与終了後には平常値まで回復し、その他重篤な有害事象等は認められなかった。]

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%， $p<0.001$ ）、重篤な副作用はなかった⁷⁰。

[821 人中、マスクも眼防御の着用がなかったのが 719 人（87.6%）だった。被験者のうち

⁶⁹ 藤田医科大学. ファビピラビル（アビガン）特定臨床研究の最終報告について. 7 月 10 日プレスリリース <https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv0000006eya.html>

⁷⁰ D. R. Boulware, et. al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med, 383; 6, 517-525, August 6, 2020.

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%) 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 ⁷¹。

☆☆☆ブラジルにおける、酸素投与を受けていないか、最大 4L/分の酸素投与を受けている (軽症と中等症) Covid-19 疑い又は確定 (504 人) 入院患者 667 人を対象に、通常ケアと、通常ケア+ヒドロキシクロロキン (400 mg×2 回/日×7 日) と、通常ケア+ ([ヒドロキシクロロキン (400 mg×2 回/日) +アジスロマイシン (500 mg×1 回/日)] ×7 日) を 1:1:1 で割り付けた無作為非盲検 3 群比較対照試験では (主要評価項目は、確定 Covid-19 患者に対する 15 日目における治療企図解析での 7 段階臨床スケールの評価)、**通常ケア群と比較して、15 日目の 7 段階臨床スケールでより高いスコアとなる比例的オッズは、ヒドロキシクロロキン単独群 (オッズ比 1.12 [95%CI: 0.69-2.11], p=1.00) 及びヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン併用群 (0.99 [0.57-1.73], p=1.00) で影響が無かった**。補正 QT 間隔の延長と肝酵素上昇は、通常ケア群に比較して、ヒドロキシクロロキン単独群及びヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン併用群で、より頻度が高かった ⁷²。

☆☆☆ブラジルにおける **57 施設での入院した確定 COVID-19 患者に与えるアジスロマイシン (500 mg/日×10 日の経口, 経鼻, または静注) +通常ケア [ヒドロキシクロロキン (400 mg×2 回/日×10 日) を含む]** と通常ケアのみを比較する無作為非盲検比較試験 (1 対 1 で割

⁷¹ J. Geleris, et. al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med, May 7 (online), 2020.

⁷² A. B. Cavalcanti, et. al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. N Engl J Med, July 23 (online), 2020.

り付け)では、解析対象(分子又は抗体で確定した COVID-19, 治療企図解析で評価可能)となった 397 人の患者のうち、214 人がアジスロマイシン群、183 人が通常ケア群だった。主要評項目(割り付け後 15 日目の 1-6 [大きい数字が悪い状態] の 6 段階スケールでの臨床状態; オッズ比 1 以上は対照群が良好)では、アジスロマイシン群と通常ケア群で有意な差は認められなかった(オッズ比 1.36 [95%CI : 0.94-1.97], $p=0.11$)。臨床的な心室性不整脈、蘇生された心停止、急性腎不全、是正された QT 間隔延長などの有害事象の割合は、両群間で有意な差は認められなかった⁷³。

☆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で(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⁷⁴。

☆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)を比較した後向きコホート研究では、傾向スコア(propensity score)

⁷³ R. H. M. Furtado, et. al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomized clinical trial. Lancet, September 4 (online), 2020.

⁷⁴ 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.

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 [0.59-2.68], p=0.56）も変わらなかった⁷⁵。

☆米国退役軍人保健局のデータベースを用いて、2020 年 5 月 1 日における 18 歳以上のリウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、関連したリウマチ性状態の患者の情報をを用い、ヒドロキシクロロキンを投与されている患者 1 人について、傾向スコアを適合させた 2 人のヒドロキシクロロキンを投与されていない患者を対照とした後ろ向きコホート研究では、5 月 1 日～6 月 30 日に 10703 人のヒドロキシクロロキン群、21406 人の対照群の患者が対象となった。研究期間中の活動性 SARS-CoV-2 感染の発生率はヒドロキシクロロキン群と対照群で違いは無かった（10703 人のうちの 31 人[0.3%]対 21406 人のうちの 78 人[0.4%]; オッズ比 0.79 [95%CI : 0.52-1.20], p=0.27）。活動性 SARS-CoV-2 感染を起こした患者においても、副次的評価項目（SARS-CoV-2 感染に関連した入院, SARS-CoV-2 感染に関連した集中治療の必要, SARS-CoV-2 感染に関連した死亡, 全ての原因での入院率と全死因死亡率）について両群に有意な差は認められなかった。この研究対象となった全患者については、全体で死亡率はヒドロキシクロロキン群で対照群よりも低かった（オッズ比 0.70 [95%CI : 0.55-0.89], p=0.0031）。多変量回帰解析では、ヒドロキシクロロキンの投与は、活動性 SARS-CoV-2 感染の発生に相関していなかった（オッズ比 0.79 [95%CI : 0.51-1.42]）⁷⁶。

☆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⁷⁷。

〔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

⁷⁵ J. Magagnoli, et. al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. Med, June 5 (online), 2020.

⁷⁶ C. A. Gentry, et. al. Long-term hydroxychloroquine use in patients with rheumatic conditions and development of SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol, September 21 (online), 2020.

⁷⁷ M. G. S. Borba, et. al. 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 Network Open, 2020; 3(4): e208857, April 24, 2020.

(500mg×1/日×5 日)、また、インフルエンザが疑われる場合には、タミフル (75 mg×1/日×5 日) が併用されている。]

◎フランスでの 36 人の患者に対する非盲検比較試験では (ヒドロキシクロロキン 600 mg/日投与群 20 例、対照群 16 例)、6 日目のウイルス消失が治療群において有意に多かった (70%対 12.5%)。アジスロマイシンを併用した 6 人では 100%で、ヒドロキシクロロキン単独の 57% (8/14) より高い傾向があった⁷⁸。

◎中国での 30 人の患者に対するヒドロキシクロロキン (400 mg/日) の対照群との探索的比較試験では、7 日目における咽頭拭い液のウイルス RNA の消失率は、治療群 86.7% (13)、対照群 93.3% (14) で差が無かった。入院後ウイルス消失までの期間の中央値は、治療群 4 日 (1-9)、対照群 2 日 (1-4) で差が無く、また、入院後体温正常化までの期間の中央値も、治療群 1 日 (1-2)、対照群 1 日 (1-3) で同程度だった。画像上の進行が治療群 33.3% (5)、対照群 46.7% (7) で認められたが、全例、その後の検査では改善した。治療群で 26.7% (4)、対照群で 20.0% (3) で下痢や肝機能障害が認められた⁷⁹。

◎国内の報告では、30 例に対してヒドロキシクロロキン (200 mg×2/日) とアジスロマイシン (2 g) を併用した報告がある⁸⁰。

	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 人と死亡退院者 1 人を除く 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>

⁷⁸ 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>

⁷⁹ 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>

⁸⁰ 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 例の検討. 日本感染症学会ホームページ, 2020 年 5 月 18 日公開.

☆☆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⁸¹。

◎3 月 1 日～4 月 17 日に少なくとも 1 回ヒドロキシクロロキンの投与を受けた COVID-19 患者 90 人 (女性 44 人 [48.9%], 平均 BMI31.5 [SD 6.6]) を対象とした研究では、53 人がアジスロマイシンを併用されていた。高血圧 (48 人 [53.3%]) と糖尿病 (26 人 [28.9%]) が最も頻度の高い併存疾患だった。全体でのベースラインの補正 QT 時間 (cQT) は 455 ms [IQR : 430-474] (ヒドロキシクロロキン群が 473 [454-487], ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシン群が 442 [427-461], $p<0.01$) だった。アジスロマイシン併用群では、ヒドロキシクロロキン単独群に比較して、有意に大きな QT 時間の変化があった (23 [10-40] ms 対 5.5 [-15.5-34.25] ms, $p<0.03$)。ヒドロキシクロロキン単独群の 7 人 (19%) が cQT ≥500 ms となり、全体の 3 人 (3%) が cQT 変化 ≥60 ms となった。アジスロマイシン併用群の 21% (11/53) が cQT ≥500 ms となり、13% (7/53) が cQT 変化 ≥60 ms となった。ループ系利尿剤を併用されていると、cQT 延長が増大する傾向があり (補正オッズ比 3.38 [95%CI : 1.03-11.08])、またベースラインの cQT ≥450 ms となる傾向があった (補正オッズ比 7.11 [95%CI : 1.75-28.87])。10 例が有害事象の可能性 (難治性の嘔気、低血糖、1 例でトルサード・ド・ポワント現象) のためヒドロキシクロロキンを早期に中止した⁸²。

◎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)

⁸¹ E. Chorin, et. al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Nature Med, April 24 (online), 2020.

⁸² N. I. Mercuro, et. al. Risk of interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, May 1 (online), 2020.

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⁸³。

E. 副腎皮質ステロイド

☆☆☆1703 人の危篤 COVID-19 患者における副腎皮質ステロイドの効果を評価する 7 つの無作為比較臨床試験からのプールされたデータの前向きメタ解析が行われた。臨床試験は、2020 年 2 月 26 日~6 月 9 日に 12 ヶ国で行われ、最終経過観察日は 7 月 6 日だった。主要評価項目は無作為割り付け後 28 日目の全死因死亡率、副次的評価項目は研究者が定義した重篤な有害事象だった。1703 人の患者 (年齢の中央値 60 歳 [IQR : 52-68 歳], 488 人 [29%] が女性) が解析に含まれ、バイアスのリスクは 7 つの死亡率の結果のうち 6 つで「低」で、1 つで無作為割り付けの方法のため「少しの懸念 (some concern)」だった。5 つの臨床試験では 28 日目の、1 つの臨床試験では 21 日目の、1 つの臨床試験では 30 日目の死亡率が報告された。副腎皮質群に割り付けられた 678 人の患者の中で 222 人が、通常ケアまたはプラセボに割り付けられた 1025 人の患者の中の 425 人が死亡した (要約オッズ比 [OR] 0.66 [95%CI : 0.53-0.82], 固定効果メタ解析に基づく $p<0.001$)。臨床試験間の非一貫性は僅かしか無く ($I^2=15.6\%$, 不均一性 $p=0.31$)、無作為効果メタ解析に基づく要約 OR は 0.70 (95%CI : 0.48-1.01, $p=0.053$) だった。死亡率との相関性に関する固定効果メタ解析に基づく要約 OR は、通常ケアまたはプラセボ (3 試験, 1282 人の患者, 527 人の死亡) と比較して、デキサメタゾンで 0.64 (95%CI : 0.50-0.82, $p<0.001$)、ヒドロコルチゾンで 0.69 (0.43-1.12, $p=0.13$; 3 試験, 374 人の患者, 94 人の死亡), メチルプレドニゾンで 0.91 (0.29-2.87, $p=0.87$; 1 試験, 47 人の患者, 26 人の死亡) だった。重篤な有害事象は 6 つの臨床試験で報告され、副腎皮質ステロイド群に割り付けられた 354 人で 64 の有害事象が、通常ケアまたはプラセボ群に割り付けられた 342 人で 80 の有害事象が起こった⁸⁴。

⁸³ 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.

⁸⁴ The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. A meta-analysis. JAMA, September 2 (online), 2020.

E-1. デキサメタゾン

☆☆☆デキサメタゾン 6 mg/日（10 日間まで）の経口又は静注投与と通常ケアを比較する非盲検無作為比較試験の中間解析では、2104 人がデキサメタゾン投与を受け、4321 人が通常ケアを受けた。全体で、デキサメタゾン群の 482 人（22.9%）が、通常ケア群の 1110 人（25.7%）が 28 日以内に死亡した（年齢補正比率比 0.83 [95%CI: 0.75-0.93], $p<0.001$ ）。比例的・絶対的な死亡率の両群間の差は、無作為抽出の時点での呼吸補助のレベルによって顕著に異なっていた（ χ^2 傾向検定 $p<0.001$ ）。デキサメタゾン群の死亡率は、通常ケア群と比較して、人工呼吸器装着患者で約 3 分の 1 低く（29.3%対 41.4%；比率比 0.64 [95%CI: 0.51-0.81]）、人工呼吸器を装着していない酸素投与の必要な患者で約 5 分の 1 低かった（23.3%対 26.2%；0.82 [0.72-0.94]）が、呼吸療法の必要無かった患者では通常ケア群と変わらなかった（17.8%対 14.0%；1.19 [0.91-1.55]）。症状の持続がより長い患者（特に人工呼吸を受けている患者で）が、デキサメタゾン治療の利益が大きかった。デキサメタゾンの投与は 7 日以上症状が持続している患者で 28 日死亡率の低下と関連したが、発症後 7 日以内の患者では、関連は無かった。デキサメタゾン群では、通常ケア群よりも入院期間が短く（中央値 12 日対 13 日）、28 日以内に生きて退院する確率も高かった（比率比 1.10[95%CI: 1.03-1.17]）。28 日以内退院の最も大きな効果は、人工呼吸を受けている患者だった（ χ^2 傾向検定 $p<0.001$ ）。人工呼吸を受けていなかった患者の病態が進行し、人工呼吸を受けたり死亡したりした患者数は、デキサメタゾン群で、通常ケア群に比較して低かった（リスク比 0.92 [0.84-1.01]）。この効果は、酸素投与を受けていた患者でより大きかった（ χ^2 傾向検定 $p<0.001$ ）⁸⁵。

☆☆☆2020 年 4 月 17 日～6 月 23 日に患者登録が行われ、最後の経過観察が 7 月 21 日に終了した、ブラジルの 41 の ICU で行われた中等症または重症の COVID-19 の ARDS 患者を対象としたデキサメタゾンの静注に関する多施設無作為非盲検比較試験では、151 人が 1 日 20 mg のデキサメタゾンの 5 日間静注または 1 日 10 mg のデキサメタゾンの 5 日間または ICU 退出までの静注及び通常ケアに、148 人が通常ケアのみに割り付けられた。299 人の患者（平均年齢 [SD] 61 [14] 歳、37%が女性）が登録され、全員が最終経過観察を終了した。デキサメタゾン群では最初の 28 日間の平均生存人工呼吸器非装着期間（主要評価項目）が 6.6 日（95%CI: 5.0-8.2）、通常ケア群では 4.0 日（2.9-5.4）だった（差 2.26 日 [95%CI: 0.2-4.38], $p=0.04$ ）。7 日目にデキサメタゾン群の患者の平均 SOFA スコアは 6.1（95%CI: 5.5-6.7）で、通常ケア群では 7.5（6.9-8.1）だった（差 -1.16 [95%CI: -1.94- -0.34], $p=0.04$ ）。副次的評価項目である 28 日目の全死因死亡率、最初の 28 日間の非 ICU

⁸⁵ RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – Preliminary report. N Engl J Med, July 17 (online), 2020.

日数、28 日目の人工呼吸持続期間、15 日目の 6 ポイント臨床スコアでは有意な差は認めなかった。デキサメタゾン群で 33 人 (21.9%)、通常ケア群で 43 人 (29.1%) が 2 次感染を経験し、47 人 (31.1%) 及び 42 人 (28.3%) が血糖コントロールのためのインスリンを必要とし、5 人 (3.3%) 及び 9 人 (6.1%) が他の重篤な有害事象を経験した⁸⁶。

[SOFA スコア：Sequential Organ Failure Assessment score, 0-24 の範囲で高いスコアが臓器障害を意味。]

E-2. ヒドロコルチゾン

☆2020 年 3 月 9 日～6 月 17 日の 8 カ国の 121 施設での、呼吸または循環臓器サポートのための ICU 入室後の 614 人の成人 COVID-19 患者（疑い及び確定）が、抗ウイルス薬、副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなどの様々な治療領域のうち、少なくとも 1 つの治療領域に割り付けられた。これらのうち、副腎皮質ステロイド領域で 403 人が非盲検試験に割り付けられた。8 月 12 日まで経過観察が行われた。同意撤回した 19 人を除く 384 人が固定用量（137 人；50 mg または 100 mg のヒドロコルチゾン静注を 6 時毎、7 日間）、ショック依存性（146 人：ショックが臨床的に顕かな場合に 50 mg を 6 時間毎）、ヒドロキシジン無し（101 人）に無作為に割り付けられた。3 群の平均年齢は 59.5 歳と 60.4 歳の間、男性患者が多く（70.6%-71.5%の間）、平均 BMI は 29.7 と 30.9 の間、人工呼吸を行っている患者は 50.0%と 60.4%の間だった。ヒドロコルチゾン固定用量群、ショック依存性群、無し群における、21 日目までの、生存していて臓器サポートの無い期間の中央値（主要評価項目、死亡は-1 日とする。）は、0 日 (IQR：-1-15), 0 日 (-1-13), 0 日 (-1-11) だった（30%, 26%, 33%の死亡率と、生存者における 11.5, 9.5, 6 日の臓器サポート無し日数の中央値）。ヒドロコルチゾン無し群と比較して、固定用量群の補正オッズ比と優越性のベイズ確率は 1.43 (95%CI：0.76-1.94) と 93%、ショック依存性群では 1.22 (0.76-1.94) と 80%だった。重篤な有害事象は固定用量群で 4 人 (3%)、ショック依存性群で 5 人 (3%)、ヒドロコルチゾン無し群で 1 人 (1%) 報告された⁸⁷。

[優越性は、オッズ比が 1 より大きい後方可能性（優越性の臨床試験の帰結の閾値が 99% より大きい）と定義された。臨床試験が早期に打ち切られたため、結論が出せなかった。]

☆フランスにおける SARS-CoV-2 感染による呼吸不全で危篤状態にある患者に対するヒド

⁸⁶ B. M. Tomazini, et. al. Effect of Dexamethasone on days alive and ventilation-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19. The CoDEX randomized clinical trial. JAMA, September 2 (online), 2020.

⁸⁷ The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. JAMA, September 2 (online), 2020.

ロコルチゾンの効果に関する多施設無作為二重盲検比較試験では、50 人の患者毎に暫定解析が予定された。2020 年 5 月 7 日～7 月 1 日に呼吸不全の ICU 入室患者が登録され、7 月 29 日まで経過観察された。149 人（平均年齢 62.2 歳，30.2%が女性，81.2%が人工呼吸装着）のうち、76 人が低用量ヒドロコルチゾン投与群に、73 人がプラセボ群に無作為に割り付けられた。148 人（99.3%）が研究を終了し、69 人で治療が失敗し、ヒドロコルチゾン群で 11 例，プラセボ群で 20 例が死亡した。主要評価項目である 21 日目の治療の失敗は、ヒドロコルチゾン群で 76 人中 32 人（42.1%）で、プラセボ群で 73 人中 37 人（50.7%）に発生した（割合差-8.6% [95.48%CI: -24.9%-7.7%], $p=0.29$ ）。4 つの事前に特定された副次的評価項目（ベースラインで非挿管の患者での気管内挿管の必要；21 日までのうつ伏せの累積回数，ECMO，一酸化窒素の吸入；1 日目～7 日目、さらに 14 日目と 21 日目の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ；ICU 入室中の二次感染患者の割合）でも、有意な違いは無かった。研究に関連した重篤な有害事象は無かった⁸⁸。

[研究は早期打ち切りとなった。主要評価項目で有意な、臨床的に重要な差異を見出すには規模が小さかったと考えられる。]

F. トシリズマブ（アクテムラ）

☆イタリアの 2 都市の 3 次医療機関に 2 月 21 日～4 月 30 日に入院した成人 COVID-19 患者 544 人に対する、標準治療（酸素投与，ヒドロクロロキン，アジスロマイシン，抗レトロウイルス薬，低分子ヘパリン等）と標準療法+トシリズマブ投与（8 mg/kg [800mg まで] の 12 時間毎の 2 分静脈内投与または 162 mg ずつの両大腿への皮下投与 [計 324mg]）を比較した後向き非無作為化比較研究では、標準治療群では 16%（57/365）の患者が人工呼吸を必要としたのに対し、トシリズマブ投与群では 18%（33/179）だった（ $p=0.41$ ；18% [16/88] が静脈内投与，19% [17/91] が皮下投与）。標準治療群では 20%（73/365）の患者が死亡したのに対し、トシリズマブ投与群では 7%（13/179；6 人 [7%] が静脈内投与，7 人 [8%] が皮下投与）だった（ $p<0.0001$ ）。性，年齢，施設，有症状期間，SOFA スコアで補正した後、トシリズマブの投与は、人工呼吸の必要または死亡のリスクの低下と関連していた（補正ハザード比 0.61 [95%CI: 0.40-0.92； $p=0.020$]）。トシリズマブ治療群の 13%（24/179）が新感染症と診断されたのに対し、標準治療群では 4%（14/365）だった（ $p<0.0001$ ）。⁸⁹

☆2020 年 3 月 1 日～4 月 22 日に、米国の 13 の病院の ICU 入室成人 COVID-19 患者に対

⁸⁸ P.-F. Dequin, et. al. Effect of Hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA, September 2 (online), 2020.

⁸⁹ G. Guaraldi, et. al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol June 24 (online), 2020.

するトシリズマブの効果を検討した多施設後ろ向き観察研究では、764 人の ICU 入室 COVID-19 患者のうち 210 人 (27%) にトシリズマブが投与された。トシリズマブ投与と関連していた因子は、患者年齢、性、腎機能、治療部位だった。傾向スコアを合わせた (the propensity score-matched population) 630 人の患者では、210 人がトシリズマブ投与を受け、420 人が受けなかった。630 人のうち 358 人 (57%) が死亡し、トシリズマブ投与群の 102 人 (49%) が、トシリズマブ非投与群の 256 人 (61%) が死亡した。入院時からの全体の生存期間の中央値は、トシリズマブ投与群では未到達 (95%CI : 23 日-未到達)、トシリズマブ非投与群では 19 日 (16-26) だった (ハザード比 [HR]0.71 [95%CI : 0.56-0.89], $p=0.0027$)。傾向スコアを合わせた主要な多変数コックス回帰解析では、トシリズマブ投与と在院死亡率の低下の相関が顕かだった (HR 0.64 [0.47-0.87], $p=0.0040$)。同様の相関は、人工呼吸器管理を受けているサブグループと、CRP 15 mg/dL 以上のサブグループで顕かだった⁹⁰。

[トシリズマブの投与量は 400 mg 静注。酸素化の悪化や人工呼吸器装着前には、臨床医の判断で 2 回目の 400 mg 投与が認められた。]

◎中国の大学病院で 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、トシリズマブ 1 回投与 (400mg) が追加した治療が行われた。トシリズマブ投与後、1 日後に全症例で体温が正常化し、末梢血酸素飽和度を含む他の臨床症状も数日以内に大幅に改善された。トシリズマブ投与後 5 日以内に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 ($15.52 \pm 8.89\%$)、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) で有意に減少した。明かな副作用は認められなかった。全患者がトシリズマブ投与後平均 15.1 日で退院した⁹¹。

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

○トシリズマブの 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、トシリズマブ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

⁹⁰ N. Biran, et. al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicenter observational study. Lancet Rheumatol, August 14 (online), 2020.

⁹¹ X. Xu, et. al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. PRNS, 117, 20, 10970-10975, May 19, 2020.

用や死亡は認められなかった⁹²。

[本論文は査読前の preprint。]

G. 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 日に非侵襲的換気療法と標準療法のみを受けた 16 人（標準療法群）を比較した。他に 7 人が非侵襲的換気療法と標準療法に加えて低用量（100 mg 2/日の皮下注）のアナキンラ投与を受けたが、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、高容量アナキンラ群は 14%（4/29）で、標準療法群は 13%（2/16）だった。アナキンラを中止しても炎症の再興は認められなかった⁹³。

☆3 月 18 日からのアナキンラ（100 mg $\times$ 2/日 $\times$ 3 日+100 mg/日 $\times$ 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⁹⁴。

⁹² 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>.

⁹³ 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.

⁹⁴ T. Huet, et. al. Anakinra for severe form of COVID-19: a cohort study. Lancet

[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のある患者で、酸素 6 L/分以上において $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ 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 $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ 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 $\times$ 10 日 + アジスロマイシン 250 mg/日 $\times$ 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 $\times$ 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⁹⁵。

[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。]

H. ナファモスタット

◎東大病院の ICU に 4 月 6 日～4 月 21 日に入院した RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった 11 人 (8 人が人工呼吸器装着, 3 人は ECMO 装着) に対し、ナファモスタット・メシレート (0.2 mg/kg/h 持続静注, 中央値 14 日間 [IQR : 10-14]) とファビピラビル (1 日目 3600 mg + 2 日目以後 1600 mg/d, 中央値 14 日間 [IQR : 12-14]) を投与したケース・シリーズでは、1 人の患者が 9 日目にナファモスタットによる高カリウム血症が認められたが、他の患者では副反応による投与中止は無かった。5 月 22 日までに、1 人が 7 日目に死亡したが、7 人の患者で人工呼吸器が外れ (人工呼吸器装着期間の中央値 16 日 [IQR : 10-19])、9 人が ICU から退室し、7 人が退院した⁹⁶。

I. 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

Rheumatol, May 29 (online), 2020.

⁹⁵ G. Dimopoulos, et. al. Favorable anakinra response in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Cell Host Microbe, May 14 (online), 2020.

⁹⁶ K. Doi, et. al. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. Critical Care, 24, 392, July 3 (online), 2020.

投与が必要)を伴う SARS-CoV-2 感染確定例 10 例にカナキヌマブを投与 (300 mg の単回皮下投与) した後ろ向き解析では、カナキヌマブの投与局所や全身性の有害事象は認めなかった。カナキヌマブ投与は、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、カナキヌ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⁹⁷。

[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ビルの投与を受けていた。カナキヌマブは、数種の自己免疫性疾患の治療薬として市販されている。]

J. マブリリムマブ (抗顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子受容体 α モノクローナル抗体)

◎COVID-19 肺炎、低酸素症、過剰炎症状態の患者に対してマブリリムマブ 6 mg/kg の単回静脈内投与 (+標準療法) を行った患者と同様のベースライン症状の対照患者 (標準療法のみ) とを比較したミラノの単施設前向きコホート研究では、3 月 17 日~4 月 15 日に 13 人の非侵襲的換気療法を受けている患者 (年齢の中央値 57 歳 [IQR : 52-58], 12 [92%] が男性) がマブリリムマブ投与を受け、26 人の対照患者 (年齢の中央値 60 歳 [IQR : 53-67], 17 [65%] が男性) が標準療法を受けた。28 日の経過観察期間に、マブリリムマブ群の患者の死亡は無く、対照群では 7 人 (27%) が死亡した ($p=0.086$)。28 日目に、マブリリムマブ群の全患者と対照群の 17 人 (65%) の患者の臨床症状が改善し ($p=0.030$)、マブリリムマブ群の方が対照群よりも改善が早かった (改善までの平均期間 8 日 [IQR: 5-11] 対 19 日 [11->28], $p=0.0001$)。28 日目までに、マブリリムマブ群の 1 人 (8%) が悪化して人工呼吸管理となったのに対し、対照群の 9 人 (35%) が悪化して人工呼吸管理となるか死亡した ($p=0.14$)。14 日目までに、11 人のマブリリムマブ群の発熱患者のうち 10 人 (91%) が解熱したのに対し、対照群で解熱したのは 61% (11/18) だった ($p=0.18$)。解熱は、マブリリムマブ群の方が対照群よりも早かった (解熱までの期間の中央値 1 日 [IQR : 1-2] 対 7 日 [3->14], $p=0.0093$)。マブリリムマブへの耐性は良好で、投与に伴う反応はなかった。対照群の 3 人 (12%) の患者が感染の合併症を発症した⁹⁸。

[マブリリムマブは、COVID-19 肺炎で全身性の過剰炎症状態の非侵襲的換気療法を受け

⁹⁷ C. Ucciferri, et. al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol*, June 4 (online), 2020.

⁹⁸ G. De Luca, et. al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*, June 16 (online), 2020.

ている患者での臨床結果の改善に相関した。治療への耐性は良好だった。]

K. 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⁹⁹。

[本論文は査読前の preprint。]

L. シクレソニド (オルベスコ)

○聖マリアンナ医科大学の30例のCOVID-19患者(12例が重症肺炎、14例が非重症肺炎、4例が非肺炎群)についての後ろ向きコホート研究では、発症後6日目のリンパ球数レベルの低い患者では、約3日後に挿管されている割合が高かった。挿管を要する重症肺炎の割合は、シクレソニド使用群では、シクレソニド非使用群と比較して、有意に低かった(11.18%対83.33%, $p=0.0033$)。非重症肺炎患者において、シクレソニド使用後のリンパ球数は、使用前と比較して有意に多かった($p=0.0156$)¹⁰⁰。

M. インターフェロン (IFN) $\alpha 2b$

☆IFNはCOVID-19治療に広く使われているが、SARS-CoV-2感染を仲介する宿主因子であるACE2がIFN刺激因子であるとの報告があり、安全性が懸念されている。中国の湖北省の、COVID-19患者446人について、IFN- $\alpha 2b$ と臨床帰結との関係を解析した多施設後ろ向きコホート研究では、回帰モデルでは、IFN- $\alpha 2b$ の早期(入院後5日以内)の投与がIFN- $\alpha 2b$ の投与無しの場合に比べて入院中死亡率の低下と相関したが($p=0.004$)、遅いIFN- $\alpha 2b$ の投与は死亡率の増加と相関した($p=0.035$)。生存者の間では、早期のIFN- $\alpha 2b$ の投与は退院やCTスキンの改善と相関しなかったが、遅いIFN- $\alpha 2b$ の投与は、CT

⁹⁹ 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>

¹⁰⁰ Y. Tamasaki, et. al. The peripheral lymphocyte count as a predictor of severe COVID-19 and the effect of treatment with ciclesonide. Virus Res, July 3 (online), 2020.

改善の遅れと相関した ($p=0.004$)。更に、IFN- α 2b とウミフェノビル (umifenovir) の単独または併用での投与は、ロピナビル/リトナビル単独投与と比較して、死亡率の低下及び早期回復と相関した¹⁰¹。

[COVID-19 の早期段階での IFN- α 2b の投与は、良好な臨床応答を引き出し得る。]

N. アカラブルチニブ

©ブルトン・チロジン・キナーゼ (BTK) 阻害剤であるアカラチニブを、19 人の COVID-19 患者 (11 人が酸素投与, 8 人が人工呼吸; 18 人がベースラインで酸素必要量が増加していた。) に対して適用外使用した NIH の臨床研究では、10-14 日の治療で、アカラブルチニブは、大部分の患者の酸素化を改善し (しばしば 1-3 日以内に)、認識される毒性は認められなかった。酸素化の改善に伴い、CRP や IL-6 などの炎症の指標は大部分の患者で正常化し、リンパ球減少も改善した。アカラブルチニブ投与の終了時に、酸素投与患者の 72.2% (8/11) は酸素無しで退院し、人工呼吸患者の 50% (4/8) は抜管し、25% (2/8) は酸素無しで退院した。生体外の解析では、COVID-19 患者の血液の単球では、健常人の血液の単球と比較して、自己リン酸化で示される顕著に上昇した BTK 活性と IL-6 産生の上昇が認められた¹⁰²。

[Bruton tyrosine kinase (BTK) はマクロファージのシグナル伝達と活性化を調節する。アカラブルチニブは、BTK 阻害剤で、慢性リンパ球性白血病等について FDA の承認を得て使用されている。]

O. コルヒチン

☆☆ギリシャにおける 4 月 3 日～4 月 27 日に登録された COVID-19 入院患者に対する標準治療 (対照群) と標準治療にコルヒチン (1.5 mg+0.5 mg 60 分後+0.5 mg×2/日, 3 週間まで) (コルヒチン群) を加えた治療を比較する非盲検前向きランダム比較試験では、105 人 (61 人 [58.1%]) が男性, 年齢の中央値 64 歳 [IQR : 54-76]) が評価対象となり、50 人 (47.6%) が対照群に、55 人 (52.4%) がコルヒチン群に振り分けられた。高感度心トロポニン値のピークの中央値は対照群で 0.112 (IQR : 0.0043-0.0093) ng/mL、コルヒチン群で 0.008 (0.004-0.0135) ng/mL だった ($p=0.34$)。CRP の最高値の中央値は 4.5 (1.4-8.9) mg/dL 対 3.1 (0.8-9.8) mg/dL ($p=0.73$) だった。臨床状態の 7 段階スケールで 2 段階以上悪化した症例の割合は、対照群で 14.0% (7/50), コルヒチン群で 1.8% (1/55)

¹⁰¹ N. Wang, et. al. Retrospective multicenter cohort study show early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. Cell Host Microbe, 28, 1-10, October 7, 2020.

¹⁰² M. Roschewski, et. al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. Science Immunol, June 5 (first release), 2020.

だった (オッズ比 0.11 [95%CI : 0.001-0.96], $p=0.02$)。無イベント平均生存期間 (非侵襲的換気療法, 人工呼吸器装着, 死亡の無い生存期間) は、対照群で 18.6 日 (SD 0.83), コルヒチン群で 20.7 日 (0.31) だった (log rank $p=0.03$)。有害事象は両群で同様だったが、下痢は、コルヒチン群で対照群より多かった (25 人 [45.5%] 対 9 人 [18.0%], $p=0.03$)¹⁰³。

P. インターロイキン 7 (IL-7)

◎ブルッセルの病院で、2 回連続でリンパ球数が $700/\mu\text{L}$ 未満だった厳しいリンパ球減少症の 12 人の COVID-19 の危篤患者に対し IL-7 (安全性確認のため、まず $3\mu\text{g/kg}$, 次いで $10\mu\text{g/kg}$ 筋注を週 2 回 2 週間) が投与された。通常ケアで治療した 13 人の COVID-19 で、疾患重症度, 併存疾患, その他の因子を合致させ、対照コホートとした。IL-7 群の 12 人の患者の平均年齢は 62 歳 (48-76) で、11 人 (92%) が男性だった。対照群の 13 人の平均年齢は 59 歳 (42-83) で、9 人 (69%) が男性だった。治療に関連した有害事象は認められず、IL-7 は体温, 血圧, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比の変化を引き起こすことなく、耐性は良好だった。IL-7 が過剰サイトカイン血症を引き起こすか否かを決定するため、IL-7 投与前と投与後 7 時間及び 24 時間後に血漿前炎症性サイトカインが測定された。IL-7 投与は $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-12p70 の濃度変化と相関せず、これらは全患者で全時点において検出限界以下だった。IL-7 投与と IL-6 濃度も一貫した相関は無かった。全体で、3 人 (25%) の患者で IL-6 濃度が減少し、2 人の患者では、IL-7 投与後 7 時間でおよそ $1000\text{-}1500\text{ pg/ml}$ の IL-6 上昇を認めたが、これらの IL-6 の変化は、IL-7 のためというより、患者の基礎的生理状態の変化のためと考えられた。30 日目で、2 次感染は IL-7 群で 7 人 (58%) に、対照群で 11 人 (85%) に起こり、30 日死亡率は、それぞれ 42% (5 人) 及び 46% (6 人) だった。IL-7 はリンパ球数の回復と相関し、IL-7 群では対照群と比較して 2 倍以上のレベルだった (平均 [SE] $1734/\mu\text{L}$ [227] 対 $885/\mu\text{L}$ [239], $p=0.02$)¹⁰⁴。

Q. インターフェロン- κ + トレフォイル因子 2

◎中国で行われた中等症 COVID-19 に対する IFN- κ と TFF2 (Trefoil Factor 2) のエアロゾル吸入 + 標準治療 (実験群) と標準治療のみ (対照群) を比較する非盲検非ランダム化探索的臨床試験では、2 月 1 日 ~ 4 月 6 日に 33 人の COVID-19 が登録され、11 人が実験群、

¹⁰³ S. G. Defetereos, et. al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 The GRECCO-19 randomized clinical trial. JAMA Network Open, June 24, 2020.

¹⁰⁴ P. F. Laterre, et. al. Association of interleukin 7 immunotherapy with lymphocyte counts among patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19), JAMA Network Open, 2020;3(7): e2016485, July 22, 2020.

22 人が対照群に割り付けられた。IFN- κ と TFF2 のエアロゾル吸入で治療した群では治療関連重症有害事象は認められず、実験群と対照群の間で安全性評価に変わりは無かった。CT は全例で行われ、実験群では中央値 5.0 日 (IQR : 3.0-9.0) で改善したのに対し、対照群では 8.5 日 (3.0-17.0) だった ($p<0.05$)。更に、実験群では咳が改善するまでの期間の中央値が 4.5 日 (2.0-7.0) で、対照群の 10.0 日 (6.0-21.0) と比較して有意に短く ($p<0.005$)、ウイルス RNA が陰性化するまでの期間の中央値は実験群で 6.0 日 (2.0-13.0)、対照群は 9.5 日 (3.0-23.0) で有意に短く ($p<0.05$)、入院期間の中央値は実験群で 12.0 日 (7.0-20.0)、対照群は 15.0 日 (10.0-25.0) で有意に短かった ($p<0.001$)¹⁰⁵。

R. イカチバント (フィラジル, 選択的ブラジキニン B2 受容体拮抗薬)

オランダにおける COVID-19 患者に対するイカチバントの症例対照研究では、9 例のイカチバント投与 (30 mg を 6 時間ごとに 3 回筋注) を受けた COVID-19 患者が、18 例の性、年齢、BMI、疾病の時期を合わせた対照 COVID-19 患者 (イカチバン投与例 1 例に対し 2 例の対照) と比較された。イカチバン投与群の平均年齢 (SD) は 55 歳 (12.8)、対照群は 58 歳 (10.5) だった。イカチバン投与群 (8/9) 及び対照群 (16/18) の 89% が男性だった。9 例全例でイカチバンの 3 回投与後顕著な酸素補助の減少があり、4 人の患者 (44%) は 10~35 時間以内に酸素が必要無くなった。5 人 (56%) の患者では、インカチバント投与後酸素補助の実質的に減少した。イカチバントで治療した 9 人のうち 8 人 (89%) で、24 時間以内に、3 L/min 以上の酸素補助の減少が認められた。18 人の対照者では、3 人 (17%) だけが、自然に、24 時間以内に、3 L/min 以上の酸素補助の減少が認められた。イカチバン治療群の 3 人では、再度、酸素補助が必要になった。イカチバンは、全患者で良く耐えられた。重篤な有害事象は無かった。D ダイマー濃度や熱との有意な相関は無かった¹⁰⁶。

S. ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (hG-CSF)

©2020 年 2 月 18 日~4 月 10 日に中国の 3 つの参加施設で行われた、合併症の無いリンパ球数の低下した (800/ μ l 以下) SARS-CoV-2 陽性肺炎患者に対して、通常ケアと通常ケアに 3 用量の組み替えヒト顆粒球コロニー刺激因子 (rhG-CSF, 5 μ g/kg を 0 日目~2 日目に筋注) を加えた治療を比較した非盲検多施設無作為比較臨床試験では、200 人の参加者 (112 人 [56%] が男性、年齢の中央値 [IQR] 45 歳 [40-55]) が、100 人 (50%) が rhG-CSF

¹⁰⁵ W. Fu, et. al. A clinical pilot study on the safety and efficacy of aerosol inhalation treatment of IFN- κ plus TFF2 in patients with moderate COVID-19. *EclinM*, July 29 (online), 2020.

¹⁰⁶ F. L. van de Veerdonk, et. al. Outcome associated with use of a kinin B2 receptor antagonist among patients with COVID-19. *JAMA Network Open*. 2020;3(8):e2017708, August 13, 2020.

群に、100 人（50%）が通常ケア群に割り付けられた。主要評価項目である臨床的改善までの時間は両群で同様だった（rhG-CSF 群で中央値 12 日 [IQR:10-16] vs 通常ケア群で 13 日 [11-17]；ハザード比 1.28[95%CI：0.95-1.71], $p=0.06$ ）。2 次評価項目については、急性呼吸困難症候群、敗血症、敗血症性ショックとなる患者の割合は rhG-CSF 群で低かった（rhG-CSF 群 2% vs 通常ケア群 15%；差-13% [95%CI:-21.4—5.4]）。21 日目で、rhG-CSF 群では 2 人（2%）が死亡していたが、対照群では 10 人（10%）だった（ハザード比 0.19 [95%CI：0.04-0.88]）。5 日目で、リンパ球数は rhG-CSF 群で高かった（rhG-CSF 群の中央値 1050/ μ l vs 通常ケア群 620/ μ l；中央値の差異のホッジ・レーマン見積もり 440 [95%CI：380-490]）。敗血症、敗血症ショック、呼吸不全、急性呼吸困難症候群などの重篤な有害事象は rhG-CSF 群では 29 人（37.1 %）に起こったが、通常ケア群では 42 人（41.2%）に起こった¹⁰⁷。

T. 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 名とも翌日までに解熱し、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¹⁰⁸。

（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%）

¹⁰⁷ L. Cheng, et. al. Effect of human granulocyte colony-stimulating factor for patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia A randomized clinical trial. JAMA Intern Med, September 10 (online), 2020.

¹⁰⁸ 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.

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¹⁰⁹。

☆ニューヨーク市のマウント・サイナイ病院で行われた後ろ向きの傾向スコアを適合させた症例対照研究で、**重篤または危篤 COVID-19 患者 39 人における回復期血清療法**が評価された。**輸注後 14 日目の酸素の必要は、血漿レシピエントでは 17.8%で悪化したのに対して、COVID-19 で入院した傾向スコアを適合させた対照者では 28.2%だった（補正オッズ比 [aHR] 0.86 [95%CI : 0.75-0.98], χ^2 検定で $p=0.025$ ）。生存率も同様に血漿レシピエントで改善した（aHR 0.34 [0.13-0.89], $p=0.027$ ）¹¹⁰。**

○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 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 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¹¹¹。

○抗ウイルス剤の投与を受けている COVID-19 の PCR 検査確定例 10 例に対する回復期血清 200mL（中和抗体価 1:640 以上）の探索的前向き試験では、5 例で回復期血清投与後速やかに中和抗体価が 1 : 640 となり、他の 4 例では 1 : 640 の高い中和抗体価が維持された（1 例はデータ無し）。投与後 3 日以内に、臨床症状の著明な改善と SaO_2 の上昇が認められた。リンパ球増加 ($0.65 \times 10^9/\text{L} \rightarrow 0.76 \times 10^9/\text{L}$)、CRP 減少 ($55.98 \text{ mg/L} \rightarrow 18.13 \text{ mg/L}$) を含む幾つかの指標が、投与後に投与前に比較して改善した。画像診断では、7 日以内に、様々な程度の肺陰影の縮小を認めた。投与前にウイルス血症だった 7 例ではウイルスは認められなくなった。重篤な副作用は認められなかった¹¹²。

[本論文は査読前の preprint。]

¹⁰⁹ 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.

¹¹⁰ S. T. H. Liu, et. al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. Nature Med, September 15 (online), 2020.

¹¹¹ C. Shen, et. al. Treatment of 5 clinically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA, March 27 (online), 2020.

¹¹² K. Duan, et. al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. medRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>.

◎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¹¹³。

[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℃で凍結したり、9 日まで液体状の血清のままで貯蔵された場合でも変わらなかった¹¹⁴。

[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-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. 組み換えアデノウイルスベクター・ワクチン

☆☆中国（北京のカンシノバイオロジクス社）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比較 Phase 1 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 つの有害反応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、報告された有害反応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¹¹⁵。

¹¹³ 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.

¹¹⁴ T. Tonn, et. al. Stability and neutralizing capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in convalescent plasma. Lancet Microbe, June, 2020.

¹¹⁵ 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, 395, 1845-1854, 2020.

[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。]

☆☆カンシノバイオロジクス社の開発する **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**の用量段階型の単一施設二重盲検無作為比較 **Phase 2** 試験では、4月11日～4月16日の間にリクルートされた、HIV陰性で既往のSARS-CoV-2感染が無い18歳以上の508人の健康成人参加者（50%が男性、平均年齢 [SD] 39.7 [12.5] 歳）が、**1×10¹¹ ウイルス粒子/mL**、**5×10¹⁰ ウイルス粒子/mL**、偽薬（ワクチン粒子の無いワクチン添加物）の接種に無作為に2:1:1で割り振られ（253人:129人:126人）、腕への単回筋注で接種が行われた。1×10¹¹ 及び 5×10¹⁰ ウイルス粒子群では、酵素結合免疫吸着検査法（ELISA）で測定される Spike タンパク受容体結合領域に特異的な抗体が、それぞれピークの幾何平均力価（geometric mean titers : GMTs）で **656.5 (95%CI : 575.2-749.2)** 及び **571.0 (467.6-697.3)** 認められ、28日目の抗体陽性率は、それぞれ **96% (93-98)** 及び **97% (92-99)** だった。生の SARS-CoV-2 に対する中和抗体は、1×10¹¹ 及び 5×10¹⁰ ウイルス粒子を接種された参加者で、それぞれ GMTs **19.5 (16.8-22.7)** 及び **18.3 (14.4-23.3)** と有意な誘導が認められた。ワクチン後の特異的インターフェロン γ 酵素結合免疫スポット検査法での応答は、1×10¹¹ 及び 5×10¹⁰ ウイルス粒子を接種された参加者で、それぞれ 253人中 227人（90% [95%CI : 85-93]）及び 129人中 113人（88% [81-92]）に認められた。非自発的な有害事象は、1×10¹¹ 及び 5×10¹⁰ ウイルス粒子を接種された参加者で、それぞれ 253人中 182人（72%）及び 129人中 96人（74%）に認められた。**重い (severe) 有害事象 (グレード 3)** は、1×10¹¹ ウイルス粒子群で **24人 (9%)** 及び 5×10¹⁰ ウイルス粒子群で **1人 (1%)** から報告があった ($p=0.0011$)。重篤な (serious) 有害事象は認められなかった¹¹⁶。
[グレード3の有害事象で最も多かったのは、熱で、1×10¹¹ ウイルス粒子群の253人中20人（8%）で、及び5×10¹⁰ ウイルス粒子群で129人中1人（1%）に認められた。グレード3の有害事象は自己完結的で、投薬無く72-96時間で消失した。**5型アデノウイルス**をベクターとする **COVID-19 ワクチン**の **5×10¹⁰ ウイルス粒子**の用量は、安全で、単回投与後に大部分の参加者で顕著な免疫応答を誘導する。]

☆☆共に SARS-CoV-2 Spike 糖タンパクの遺伝子を運搬する、**26型組み替えアデノウイルス・ベクター (rAd26-S)** と **5型組み替えアデノウイルス・ベクター (rAd5-S)** から構成される、非相同な **COVID-19 ワクチン**（ガマレヤ国立研究センター）の2つの第1/2相非盲検無作為試験が、18-60歳の健康人76人（38人ずつ）を対象として、ロシアの2つの病

¹¹⁶ F.-C. Zhu, et. al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet, July 20 (online), 2020.

院で行われた。両方の研究の第1層試験では、0日目に rAd26-S (9人) または rAd5-S (9人) の単回筋注接種が行われ、28日間、両構成要素の安全性を調べた。第2相試験は、第1相試験のワクチン接種の5日目以後に開始され、20人に対し、0日目に rAd26-S, 21日目に rAd5-S のプライム・ブースト法2回筋注接種が行われた。両製剤法のワクチンは安全で耐性は良好だった。最も多い有害事象は接種部位の疼痛 (44[58%]), 高体温 (38[50%]), 頭痛 (32 [42%]), 無力症 (21 [28%]), 関節痛 (18 [24%]) だった。ほとんどの有害事象は軽症で重篤な有害事象は検出されなかった。全参加者で SARS-CoV-2 Spike 糖タンパクに対する抗体産生が認められた。42日目に、受容体結合領域に特異的な IgG の抗体価は凍結製剤法で作製されたワクチンで 14,703, 凍結乾燥製剤法で作製されたワクチンで 11,143、中和抗体は凍結製剤法で作製されたワクチンで 49.25, 凍結乾燥製剤法で作製されたワクチンで 45.95、抗体陽性率は 100%だった。細胞媒介性応答は 28日目に全参加者で検出され、細胞増殖割合の中央値は、凍結製剤法で作製されたワクチンでは CD4+で 2.5%, CD8+で 1.3%で、凍結乾燥製剤法で作製されたワクチンでは CD4+で 1.3%, CD8+で 1.1% だった¹¹⁷。

[非相同ワクチンは、初回ワクチン接種における抗ベクター抗体の出現を考慮して設計された。ワクチンで誘導された IgG 応答は、COVID-19 回復者で報告されているより有意に高い幾何学的平均力価だった。SARS-CoV-2 Spike 糖タンパクへの抗体と中和抗体は、14日目に顕著に増加し、観察期間中増加を続けた。特異的 T細胞応答はワクチン接種後 28日目がピークだった。]

B. チンパンジー・アデノウイルスベクター・ワクチン

☆☆オックスフォード大学で、Spike タンパクを発現するチンパンジー・アデノウイルスをベクターとするワクチン (ChAdOx1 nCoV-19) と、対照として髄膜炎菌ワクチン (MenACWY) を比較する 5施設共同単盲検無作為比較 Phase 1/2 試験が行われ、4月23日～5月21日に登録された、過去に SARS-CoV-2 感染が検体検査で確認されておらず COVID-19 様症状も無かった 18-55歳の参加者 1077人が、 5×10^{10} 個のウイルス粒子の用量の ChAdOx1 nCoV-19 の接種 (543人) か MenACWY の接種 (534人) かに 1:1 で無作為に割り振られた。5つの参加施設のうちの2つでは、ワクチン投与前に予防的なパラセタモールが用いられた。10人の参加者は、非無作為非盲検の ChAdOx1 nCoV-19 をプライム・ブースト法で接種する群に参加し、初回接種から 28日目にブースター・ワクチンを接種する 2回投与スケジュールで接種を受けた。ベースラインとワクチン後の液性免疫応答は、SARS-CoV-2 の Spike タンパク 3量体に対する標準的な総 IgG の ELISA 検査、多重

¹¹⁷ D. Y. Longunov, et. al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet, September 4 (online), 2020.

化免疫検査, 3 つの生の SARS-CoV-2 中和検査 (50%プラーク減少中和検査 [PRNT₅₀]; 微小中和検査 [MNA₅₀, MNA₈₀, MNA₉₀]; マールブルグ・ウイルス中和検査 (Marburg VN), 擬似ウイルス中和検査で評価された。細胞性免疫応答は、生体外インターフェロン γ 酵素結合免疫スポット検査で評価された。局所と全身の反応は ChAdOx1 nCoV-19 群でより多く認められ、疼痛, 熱感, 悪寒, 筋痛, 頭痛, 不快感など、多くはパラセタモールの使用で減少した (全て $p < 0.05$)。ChAdOx1 nCoV-19 に関する重篤な有害事象は認められなかった。ChAdOx1 nCoV-19 接種群では、spike タンパクに特異的な T 細胞応答が 14 日目にピークとなった (中央値 856 スポット形成細胞/100 万末梢血単核細胞 [IQR: 493-1802]; $n=43$)。抗 Spike IgG 応答は 28 日目までに起こり (中央値 157 ELISA 単位 [EU] [96-317]; $n=127$)、2 回目接種後に増強された (639 EU [360-792]; $n=10$)。SARS-CoV-2 に対する中和抗体応答は、単回接種で、MNA₈₀ で測定すると 35 人の参加者中 32 人 (91%) に、PRNT₅₀ で測定すると 35 人全員 (100%) で検出された。ブースター投与後は、全参加者で中和活性が認められた (42 日目に MNA₈₀ で 9 人中 9 人、56 日目に Marburg VN で 10 人中 10 人)。中和抗体応答は、ELISA で測定した抗体レベルと強く相関した (Marburg VN で $R^2=0.67$)¹¹⁸。

C. mRNA ワクチン

☆☆米国における 45 人の健常成人 (18-55 歳) に対する mRNA-1273 (Moderna) ワクチンの用量漸増非盲検第 1 相試験 (25 μ g, 100 μ g, 250 μ g を 28 間隔で 2 回; 各用量 15 人ずつ) では、初回のワクチン接種後の抗体応答は高用量で高かった (29 日目における ELISA 法による抗 S-P2 抗体の幾何学的な平均抗体価 [geometric mean titer : GMT] は 25 μ g 群で 40,227, 100 μ g 群で 109,209, 250 μ g で 213,526)。2 回目の接種後、抗体価は上昇した (57 日目の GMT は 299,751, 782,719, 1,192,154)。2 回目の接種後、血清中和活性は評価された全参加者で 2 つの方法で検出され、その活性値は対照とした回復者血清検体の上位半分と概ね同程度だった。参加者の半数以上で起こった非自発的な有害事象は疲労, 悪寒, 頭痛, 筋痛, 接種部疼痛などだった。全身性の有害事象は、2 回目の接種後により多く、特に最高用量で多く、250 μ g 群の 3 人 (21%) で 1 つ以上の重症有害事象が報告された¹¹⁹。

☆☆米国における 45 人の健常成人 (18-55 歳) に対する BNT162b1 (独ビオンテック社と米ファイザーの共同開発する脂質ナノ粒子に配合された核酸修正 mRNA ワクチンで、SARS-CoV-2 の spike 糖タンパクの受容体結合領域をコード) の用量漸増評価者盲検第 1/2

¹¹⁸ P. M. Folegatti, et. al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomized controlled trial. Lancet, July 20 (online), 2020.

¹¹⁹ L. A. Jackson, et. al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2—Preliminary Report. N Engl J Med, July 15 (online), 2020.

相試験（10 µg, 30 µg, 100 µg を 21 日毎 2 回接種）では、局所反応と全身反応は用量依存的で、概して軽度から中等度で、一時的だった。100 µg の 2 回目の接種は、増強した反応原性と 1 回目の接種において 30 µg と比較して有意な免疫原性が無かったため、接種されなかった。RBD 結合 IgG 濃度と血清の SARS-CoV-2 中和力価は用量レベルと 2 回目の接種で増加した。幾何学的平均抗体価は、SARS-CoV-2 PCR 検査陽性後少なくとも 14 日間後の回復 COVID-19 患者のパネルの 1.9 倍～4.6 倍となった¹²⁰。

D. 組み換え Spike タンパクナノ粒子ワクチン

☆☆オーストラリアにおける 3 量体の全長の Spike 糖タンパクとマトリックス M1 アジュバントから成る組み換えナノ粒子ワクチン（NVX-CoV2373, 米ノババックス社）の 131 人の健常成人に対する無作為盲検第 1-2 相試験（用量 5-µg 及び 25-µg, アジュバント有りと無し、観察者は試験群の割り付けを知らない）では、21 日間隔の 2 回の筋注でワクチン接種が行われた。83 人がアジュバント有りのワクチン接種を、25 人がアジュバント無しのワクチン接種を、25 人がプラセボ接種を受けた。重篤な有害事象は認められなかった。ほとんどの参加者で反応原性は無いか軽度で、短期間（平均 2 日以下）だった。1 人で 1 日続いた発熱が認められた。非自発報告で集められた（unsolicited）有害事象はほとんどの参加者で軽度だった。重篤な副作用は無かった。アジュバントの付加は、免疫応答を増強し、抗原用量を節約し、ヘルパー 1T 細胞（Th1）応答を誘導した。アジュバントを付加した 5-µg の 2 回接種で、幾何学的平均抗 Spike IgG 抗体（63,160）と中和（3906）応答は、多くが症候性の COVID-19 患者からの回復期血清における幾何学的平均応答（8344 及び 983）の 4 ～ 6 倍大きかった¹²¹。

〔マトリックス M1 アジュバントはサポニンを基盤としている。アジュバント付加では、5-µg も 25-µg 投与もほぼ同様の結果だった。アジュバント付加ワクチン接種では、中和抗体応答の幾何学的平均は、COVID-19 有症状外来患者（837）の約 4 倍で、COVID-19 入院患者（7457）に近づくレベルだった。〕

E. 不活性ワクチン

☆☆中国における不活性化全 SARS-CoV-2 ウイルスワクチンの健常成人（18-59 歳）に対する無作為二重盲検比較試験は、第 1 相試験は、96 人を 1 回 2.5 µg（低用量）、5 µg（中用量）、10 µg（高用量）のワクチン及び水酸化アルミニウムのアジュヴァンド（alum）だけ

¹²⁰ M. J. Mulligan, et. al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature, August 12 (online), 2020.

¹²¹ C. Keech, et. al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. N Engl J Med, September 2 (online), 2020.

の4群に割り振り（各群24人ずつ）、0, 28, 56日目の3回筋注投与で行われ、第2相試験は、224人に対し、2つの投与スケジュールで行われ、1回5 µgのワクチン（84人）及びalumだけ（28人）の0, 14日目の投与、または1回5 µgのワクチン（84人）及びalumだけ（28人）0, 21日目の投与で行われた。320人の参加者（平均年齢42.8歳、200人〔62.5%〕が女性）は、全員が全ワクチン接種過程後28日の治験を終了した。接種後7日の有害反応は、第1相試験では、alumだけ群3人（12.5%）、低用量群5人（20.8%）、中用量群4人（16.7%）、高用量群6人（25.0%）で、第2相試験では、0, 14日目投与では、ワクチン群5人（6.0%）、alumだけ群4人（14.3%）、0, 21日目投与では、ワクチン群16人（19.0%）、alumだけ群5人（17.9%）だった。最も頻繁な有害事象は接種部の疼痛で、次いで発熱であったが、熱は軽度で自然に治癒した。重篤な有害反応は認められなかった。中和抗体の幾何学的平均抗体価は、第1相試験では、3回投与後の14日目で、低用量316（95%CI: 218-457）、中用量206（123-343）、高用量297（208-424）で、第2相試験では、ワクチン2回接種の14日後で、0, 14日目では121（95-154）、0, 21日目では247（176-345）だった。全てのalumだけ群では、抗体反応は検出されなかった¹²²。

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

<COVID-19 抑制効果に肯定的なもの>

☆☆☆ギリシャ（6歳時に全員にBCG接種が）における高齢者におけるBCGワクチン接種の効果を調べる無作為二重盲検第3相比較試験では、198人の65歳以上の高齢患者がBCGまたはプラセボのワクチン接種を受け、12ヶ月間新規感染について経過観察された。暫定解析では、BCGワクチンは、最初の感染までの期間を有意に延長した（中央値16週対11週〔プラセボ〕）。新規感染の発生率はプラセボ群で42.3%（95%CI: 31.9-53.4）、BCG群で25.0%（16.4-36.16）で、ほとんどの防御は恐らくウイルスが原因と考えられる呼吸器感染症に対してだった（ハザード比〔HR〕0.21〔95%CI: 0.06-0.72〕, $p=0.013$ ）。BCGワクチンは、12ヶ月まで新規感染症の発生率の独立した防御因子だった（0.56〔0.32-0.99〕, $p=0.048$ ）。主要な副次的評価項目である1年当たり患者-感染数は、プラセボ群で100人当たり57.7、BCG群で100人当たり33.3だった（ $p=0.003$ ）。57人のサブグループ（プラセボ群の31人とBCG群の26人）で、末梢血単核球（PBMCs）のワクチン接種前及び3ヶ月後の2時点での内因性免疫応答の産生を調べたところ、刺激後PBMCsによるTNF α , IL-1 β , IL-10（自然免疫記憶 trained immunity）がBCG群ではプラセボ群と比較して増強していた。また、IL-6及びTNF α の領域にあるリジン27におけるヒストンH3アセチル化（H3K27ac）のレベルはBCG群ではプラセボ群に対して増加しており、BCGワクチン

¹²² S. Xia, et. al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes. Interim analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA, August 13 (online), 2020.

ン接種によるエピジェネティックなリプログラミングが示唆された。有害事象に違いは認めなかった¹²³。

☆米国の研究者は、重症 COVID-19 からの BCG の交差防御に関する可能性のある生物学的基礎についての根拠をレビューし、可能性のある交絡因子（COVID-19 感染のステージ、開発、地方性、人口密度、年齢構成など）の影響を緩和するための疫学的分析を改良した。異なる社会的に類似した国々での国内での BCG ワクチンの普遍的展開の程度の評価である BCG インデックスと COVID-19 の死亡率の強い相関が認められ ($r^2=0.88$, $p=8 \times 10^{-7}$)、10%の BCG インデックスの上昇は、10.4%の COVID-19 死亡率低下と相関した。BCG ワクチンと死亡率との間に相関が無いという帰無仮説は成り立たない結果となり、BCG は防御的效果を持つと考えられた¹²⁴。

[分析は粗いスケールでの分析に限られているので、注意が必要である。]

◎ミシガン大学の研究では、少なくとも 2000 年まで BCG ワクチンの義務的接種を行っていた国と、していなかった国の COVID-19 の状況を比較した。報告のバイアスの体系的影響を最小限とするため、全国的な流行の最初の 30 日の間の確定例（135 ヲ国）と死亡（134 ヲ国）の両方の 1 日 1 日の増加率を解析した。30 日間の期間は、全国的な流行の開始時に始まるように調整された。線形混合モデルでは、年齢の中央値、1 人当たり GDP、人口密度、人口サイズ、総移住率、様々な文化的次元（個人主義等）で補正した後に、COVID-19 症例数及び死亡数の両方の増加率に対する、義務的 BCG 政策の有意な影響が認められた¹²⁵。

[米国で BCG ワクチンを数十年前に義務的としていたならば、3 月 29 日までの COVID-19 関連死を実際の 19%に出来たと推計している。]

☆オランダの研究者は、BCG ワクチンの安全性を調べるため、BCG 接種を 5 年以内に受けた人（266 人）と受けていない人（164 人）の健常人の 3 つのコホートにおいて、COVID-19 と関連する症状を後ろ向きに調査した。COVID-19 と診断された症例の割合は、BCG 接種群と対照群で違いは無く（1.5%対 1.2%, $p=1$ ）、両群とも入院例は無かった。オランダでは、BCG ワクチンは、COVID-19 の流行中、症状（熱、咳、息切れ、頭痛、鼻漏、その他）の頻度の上昇とは関連していなかった。BCG ワクチンは、COVID-19 の流行中の病気

¹²³ E. J. Giamarellos-Bourboulis, et. al. ACTIVATE: Randomized clinical trial of BCG vaccination against infection in the elderly. Cell, August 31 (online), 2020.

¹²⁴ L. E. Escobar, et. al. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). PRNS, doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2008410117>

¹²⁵ M. K. Berg, et. al. Mandated Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination predicts flattened curve for the spread of COVID-19. Science Advances, July 31 (first release), 2020.

(sickness) 報告した人の頻度の減少 (補正オッズ比 [AOR] 0.58, $p<0.05$), 少なくとも 1 つの症状の出る頻度の低下 (AOR 0.65, $p<0.05$), 強い疲労の頻度の減少 (AOR 0.37, $p<0.01$) と有意に相関していた。自然免疫の BCG への応答性は、COVID-19 流行期の病気や症状の頻度と相関していなかった¹²⁶。

◎イスラエルの研究者は、一定以上の人口の大きさと 100 万人当たり死亡数 (death per million : DPM) のある 55 カ国の解析で、COVID-19 の流行が進につれて、BCG 接種の年数と低い DPM の強い逆相関を認めた。各国の 23 の経済学的, 人口統計的, 健康に関連した, 流行の抑制政策に関連した定量的データを用いた多変量回帰解析では、COVID-19 の結果に、BCG 接種の年数が優位に貢献していることが実証された。年齢のグループで区切った国々の解析では、若年層 (0-24 歳) の BCG 接種の実施で強い相関が認められた。さらに、最近 15 年間の接種で強い相関と統計学的優位性が認められたが、麻疹や風疹の広く用いられているワクチンのプロトコルとの相関は認められなかった¹²⁷。

◎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¹²⁸。

[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

¹²⁶ S. J. C. F. M. Moorlag, et. al. Safety and COVID-19 symptoms in individuals recently vaccinated with BCG: a retrospective cohort study. Cell Rep Med, August 5 (online), 2020.

¹²⁷ D. Klinger, et. al. Significantly improved outcomes in countries with higher BCG vaccination coverage: a multivariable analysis. Vaccines, 8(3), 378, July 11, 2020.

¹²⁸ A. Miller, et. al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19 : an epidemiological study. medRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>

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つのカテゴリーに分けた場合、これらのカテゴリーの間で、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¹²⁹。

[本論文は査読前の preprint。]

○BCG の再接種の実践が COVID-19 に対して付加的な防御を提供しているかどうかについて、BCG 再接種を行っている国と感染負荷の大きい国の間で、症例死亡率（case fatality rate : CFR）を比較した研究では、これらの国家群間で CFR に有意な違いを認めた。このデータは、BCG が、重症化や死亡への進展を防ぐことにより、COVID-19 の臨床経過に防御的役割を持つという見解を支持する¹³⁰。

[本論文は査読前の preprint。]

○発症数や死亡数に関する報告から直接に抽出したり、或いは、疾患進行モデルのパラメーターとして計算した、両方の様々な時間的に補正された指標の分析を通じて、BCG ワクチン接種の政策と COVID-19 の進展の間の相関を確認した研究では、BCG ワクチンの状況と疾患の再生産の特徴に関わる指標との間に、弱い相関が認められた。症例死亡率（case fatality rate : CFR）には相関を認めなかったが、現在の CFR の見積もりは、国家間の検査や症例の報告の違いによるところが大きいと考えられた¹³¹。

[本論文は査読前の preprint。]

◎ジョン・ホプキンス大学の研究者は、公開データを用いて簡素なログ線形回帰モデルを作成し、1人当たり GDP、人口内の高齢者の割合を含む交絡因子で補正した後、BCG の使用と COVID-19 の 100 万人当たり死亡数の相関を調べた。国が感染症の流行軌道に入った時期を、100 例目が報告された時期をプロットして揃えた。低位中所得国家（LMIC）、上位中所得国家（UMIC）、高所得国家（HIC）では、COVID-19 の粗ログ死亡率の中央値は、それぞれ、0.4（IQR : 0.1-0.4）、0.7（0.2-2.2）、5.5（1.6-13.9）だった。BCG 使用国における COVID-19 に起因する死亡率は、BCG 非使用国の 5.8 倍低かった（95%CI : 1.8-19.0）

¹²⁹ 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>

¹³⁰ D. Dayal, et. al. Connecting BCG vaccination and COVID-19: additional data. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20053272>

¹³¹ K. Bođová, et. al. Time-adjusted analysis show weak association between BCG vaccination policy and COVID-19 disease progression. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087809>

¹³²。[LMIC での検査の制約、症例確認バイアス、国々が流行軌道の進展によって症例数が増加すると考えられる等の限界はあるが、BCG はランダム化前向き介入比較試験を行うべきである。] [本論文は査読前の preprint。]

○英米の研究者は、各国の BCG ワクチン政策と COVID-19 の発生率と死亡率の違いの原因となっているか否かを調べるため、3 月 24 日の時点において、世界の 3 つの公的情報源から 178 カ国のデータを集め、分析の基礎とした。現行の国家的 BCG ワクチン政策が有るのは 131 カ国だった。26 カ国は現行の国家的 BCG ワクチン政策が無かった。26 カ国については判らなかった。先立つ 15 日間について、BCG ワクチンを行っている国では COVID-19 の発生率は 100 万人当たり 38.4 であり、行っていない国では 358.4 だった。BCG ワクチンを行っている国では、100 万人当たりの死亡率は 4.28 だったが、行っていない国では 40 だった ¹³³。

[本論文は査読前の preprint。]

<COVID-19 抑制効果に否定的なもの>

☆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咽頭検体での PCR 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])。両方で 1 例ずつ重症例があり (人工呼吸 or ICU)、死亡例は無かった ¹³⁴。

◎南フロリダ大学の研究では、BCG ワクチンが COVID-19 の病態の進行に対して与える影響についての 7 つの近時の研究を分析し、2020 年 4 月 10 日からの最新のデータを用いて提示された所見を挙げた。98 ヶ国からのデータを分析し、分析した国での COVID-19 関連の検査の次元を加えて既存のモデルを拡張した。検査を考慮しなければ、既存の研究と同様に、国家の免疫プログラムに BCG が含まれているか否かと、国家間の COVID-19 の症例数と死亡数の間には相関関係が認められたが、この関係は、検査の次元を考慮すると消失した。検査を条件とした症例数と死亡数は、国家の免疫プログラムに BCG が含まれているか

¹³² A. Shet, et. al. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20049478>

¹³³ P. H. Hegarty, et. al. BCG vaccination may be protective against Covid-19. doi: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35948.10880>

¹³⁴ U. Hamiel, et. al. SARS-CoV-2 rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults. JAMA, May 13 (online), 2020.

否かによって影響が認められなかった¹³⁵。

[本論文は査読前の preprint。]

○MIT の研究者らは、国と年齢レベルの症例統計と BCG 政策の開始及び終了年を合わせ、非連続回帰と差分の差分法分析を行ったところ、BCG が COVID-19 の感染と死亡が、その国が普遍的な BCG 接種を行っているか否かに相関するという仮説は、支持されない結果だった¹³⁶。

[本論文は査読前の preprint。]

○愛知学園大学の研究者は、過去の BCG ワクチンが COVID-19 の感染と重症度を減少させるという仮説を、公開データを基に統計学的に検証した。以下の 3 つの方法がとられた。

1) クルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号の人々の感染と死亡率の比較, 2) 国々の死亡数の比較, 3) 国々の全死亡の日々の増加率の比較。1) の結果は、乗船者の人数当たり感染と感染者の死亡に、日本人と米国人及び BCG が義務的な国と義務的でない国の間で有意な差は認められなかった。2) の結果は、国家間の死亡数は既存の研究と同様だったが、各国における COVID-19 到来の時期を考慮して分析した。到来の時期で補正すると、以前報告されていた BCG の全死亡数を減少させるという効果は認められなくなった。これは、3) の結果は、国家間の死亡数における最も高い 1 日の増加率は、BCG 政策によって有意な違いはなかった¹³⁷。

[2) の結果については、BCG ワクチンを欠く国家が西ヨーロッパに集まっていて、そこが COVID-19 感染中心地に近かったことが関係している。既存の報告は、現在ではこの不備 (artifact) に影響されており、これらの結果は、感染中心地からの離散によって間違っていると考えられる。幾つかの結果は、義務的な BCG (特に日本の東京 172BCG 株) の国と非義務的な国との間で、特定の時期に死亡数の弱いながら有意な違いを認めているが、これらの結果は 3 ヶ国の結果に影響されていて、BCG ワクチンの効果とは結論付けられない。また、幾つかの結果は BCG の政策によって統計学的に有意な違いが認められたが、それらは、国家的な感染抑制策, social distancing, 人々の生活様式の変化, 過去の局地的な近似の関係ウイルスの流行, ACE2 や他の遺伝学的多様性の人口間の違いなど、他の様々な

¹³⁵ S. Shivendu, et. al. Is there evidence that BCG vaccination has non-specific protective effects of COVID-19 infections or is it an illusion created by lack of testing? medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.18.20071142>

¹³⁶ M. Fukui, et. al. Does TB vaccination reduce COVID-19 infection? No evidence from a regression discontinuity analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20064287>

¹³⁷ M. Asahara. The effect of BCG vaccination on COVID-19 examined by a statistical approach: no positive results from the Diamond Princess and cross-sectional differences previously reported by world-wide comparisons are flawed in several ways. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20068601>

因子の影響を受けていると考えられた。] [本論文は査読前の preprint。]

○テキサスの研究者は、日々の COVID-19 の症例死亡率と 1980 年以前の普遍的な BCG ワクチンの存在と普遍的ワクチンの確立の年との相関の分析では、どちらに関しても、有意な相関は認められなかった¹³⁸。

[本論文は査読前の preprint。]

○BCG 接種と COVID-19 の罹患率と死亡率に関する相関は、人口の年齢が非常に重要な交絡因子であり、しっかりとした生物学的機序の上に感染率をずっと良く説明できる。BCG ワクチンは、感染率にほとんど関係していないか、全く関係がないと考えられる¹³⁹。

[本論文は査読前の preprint。]

○COVID-19 関連死の人口 1000 万人当たりの死亡数と、各国で 1000 例目の COVID-19 症例が発生した時点での死亡数を比べた研究では、国々を BCG ワクチンを行ったことが無い国と、以前行っていた国と、現在行っている国とに分け、公開データを用いて検討したところ、BCG ワクチン政策の違いによる国々の死亡率の統計学的に有意な違いは認められなかった¹⁴⁰。

[本論文は査読前の preprint。]

◎テキサス大学の研究者は、BCG ワクチンが SARS-CoV-2 感染の防御となっているかを調べた。現行の普遍的 BCG ワクチン接種を行っている国では、BCG ワクチン接種政策を行っていない国や、過去に一時期行っていた国と比較して、有意に COVID-19 の発生率が低かった。しかし、人口密度、年齢の中央値、結核の発生率、都市部の人口、そして最も重要なのは SARS-CoV-2 の検査率もまた、BCG 政策と関連していて、解析で交絡し得た。解析を SARS-CoV-2 検査率の高い国（住民 100 万人当たり 2500 検査以上）に限ると、これらのパラメーターは、BCG 政策と有意な関連は無かった。SARS-CoV-2 検査率の高い国に限った場合、住民 100 万人当たり COVID-19 症例数と BCG ワクチン政策の間には、もはや有意な相関は認められなかった¹⁴¹。

¹³⁸ R. Szigeti, et. al. BCG protects against COVID-19? A word of caution. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056903>

¹³⁹ S. Kirov, et. al. Association between BCG policy is significantly confounded by age and is unlikely to alter infection or mortality rates. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20055616>

¹⁴⁰ J. A. Paredes, et. al. COVID-19 related mortality and the BCG vaccine. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087411>

¹⁴¹ J. Hensel, et. al. Exercising caution in correlating COVID-19 incidence and mortality rates with BCG vaccination policies due to variable rates of SARS CoV-2 testing. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20056051>

[部分的には、**現行の普遍的 BCG ワクチン接種を行っている国で、SARS-CoV-2 検査率が有意に低い**ために、**BCG ワクチンと COVID-19 発生率の相関を決めるには注意が必要である。**]

[本論文は査読前の preprint。]

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～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。**研究の早期に陽性となった人では、研究の後期に比較して、最近海外を旅行した人が多かった。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 13,000 人 [人口の 6%] の検体採取）では、**0.6%～0.8%が陽性だった。10 歳未満の約 600 人の検査では陽性者は無かったが、10 歳以上では 0.8%だった。**高リスク者の検査でも（11.0%対 16.7%）、住民スクリーニング検査でも（0.6%対 0.9%）、女性は男性より陽性率が低かった。SARS-CoV-2 のシーケンスのハプロタイプは広く、経時的に変化していた。住民スクリーニング検査での感染住民の割合は、20 日間のスクリーニング期間変わらなかった¹⁴²。

☆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**）¹⁴³。

[SARS-CoV-2 は分娩に関して問題は報告されていない¹⁴⁴。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 12.3 日前（95%CI:**

¹⁴² D. F. Gudbjartsson, et. al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl J Med, 382, 24, 2302-2315, June 11, 2020.

¹⁴³ D. Sutton, et. al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med, 382, 22, 2163-2164, May 28, 2020.

¹⁴⁴ 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.)

5.9-17) から始まり、発症時 (-0.9 日-0.9 日) にピークとなると考えられた。他人への感染の約 44% (30-57) は、無症状の期間に起こっていると計算された。更に、発症前 7 日前までには 0.1% の感染しか起こっておらず、発症 5 日前までに 1% の感染が起こり、9% の感染が 3 日前までに起こると考えられた^{145, 146}。

☆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関連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¹⁴⁷。

◎シアトルのサーベイランス研究では、1 月 1 日から 3 月 9 日の間にオンライン参加の後、検体を送付した 3524 人の参加者のうち、2353 人が必要手続を終了した。SARS-CoV-2 は、2 人の子供を含む 25 人 (1.1%) に検出された。この 25 人のうち、医療サービスを求めているのは 7 人 (28%) だけだった¹⁴⁸。

◎高度看護施設 (skilled nursing facility) 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¹⁴⁹。

☆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%

¹⁴⁵ X. He, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med, April 15 (online), 2020.

¹⁴⁶ X. He, et. al. Author correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med, August 10 (online), 2020.

¹⁴⁷ D. P. Oran, et. al. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Ann Int Med, June 3 (online), 2020.

¹⁴⁸ H. Y. Chu, et. al. Early detection of Covid-19 through a citywide pandemic surveillance platform. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

¹⁴⁹ 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.

(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¹⁵⁰。

◎1 月 4 日～2 月 24 日に武漢外の中国で確認され、ウイルス暴露と発症が同定可能な 181 の検討で、COVID-19 の潜伏期の中央値は 5.1 日と推定され、症状を呈する 97.5%は、11.5 日以内に発症していた。このことから、保守的に見積もっても、10,000 例の中で 101 例は、14 日間の積極的モニタリングや隔離の後に発症すると推計された¹⁵¹。

◎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¹⁵²。

[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。]

☆1 月 15 日～4 月 18 日の検査で確定した COVID-19 患者とその接触者を追跡した台湾の研究では、対象となった 100 人の確定患者の年齢の中央値は 44 歳 (11-88) で、56 人が男性、44 人が女性だった。その 2761 人の濃厚接触者の中で、22 の対になった 2 次感染が認められた。全体の臨床的 2 次感染率は 0.7% (95%CI : 0.4-1.0%) だった。感染率は、発症から 5 日目までの患者に暴露された 1818 人の接触者の方が (1.0% [95%CI : 0.6-1.6])、それ以後の患者に接触した場合 (0/852 [95%CI : 0%-0.4%]) よりも高かった。発症前の患者に暴露された 299 人の接触者も危険があった (0.7% [95%CI : 0.2-2.4])。2 次感染率は家庭内 (4.6% [95%CI : 2.3-9.3]) または家庭外の家族の接触者 (5.3 [2.1-12.8]) の方が、医療機関内や他の場合の接触者よりも高かった。2 次感染率は、40-59 歳 (1.1% [95%CI :

¹⁵⁰ 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.

¹⁵¹ 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.

¹⁵² H. Nishimura, et. al. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. Int J Infect Dis, 93, 284-286, 2020.

0.6-2.1]) と 60 歳以上 (0.9 [0.3-2.6]) で高かった¹⁵³。

☆深圳の 1 月 14 日～2 月 12 日の 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¹⁵⁴。

○158 例の COVID-19 患者のうち、125 例 (79%) で抗体陽性で、12 例 (8%) で境界領域だった。77 例の患者家族のうち、24% (31%) が抗体陽性で、2 例 (3%) が境界領域だった¹⁵⁵。

[抗体検査は、RT-PCR での陽性後 6 週目に行われた。抗体検査の方が、RT-PCR より、家族内感染を把握出来る。]

☆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¹⁵⁶。

☆シアトルの研究者は、2020 年 2 月 20 日～3 月 15 日にワシントン州で感染した患者から

¹⁵³ H.-Y. Cheng, et. al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. JAMA Intern Med, May 1 (online), 2020.

¹⁵⁴ 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.

¹⁵⁵ R. J. Cox, et. al. Seroconversion in household members of COVID-19 outpatients. Lancet Infect Dis, June 15 (online), 2020.

¹⁵⁶ 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>

集めた 453 の SARS-CoV-2 のゲノムを解析した。この時期に検体採取された多くの SARS-CoV-2 感染は、2020 年 1 月後期～2 月早期に起こり、その後、積極的な調査が開始される前に広まった、1 つの導入に由来していた¹⁵⁷。

◎最初の維持された SARS-CoV-2 の感染ネットワークが何時、何処で、どのように欧州と北米で確立したかを調べた米国の研究では、迅速な早期の介入によって、ドイツと米国への早期のウイルス導入は、維持されることなく、防御に成功していた。他のより遅い中国からのイタリアとワシントン州の両方へのウイルスの導入が、欧州と北米での最も早期の維持された感染ネットワークだった¹⁵⁸。

[公衆衛生上の手段がその後の感染を防ぐことに有効であり、集中的な検査と接触者追跡]が SARS-CoV-2 が確立することを防御することが出来たことが分かった。]

☆広東省の研究では、SARS-CoV-2 の中国での疫学と遺伝的多様性を調べるため、メタゲノム・シーケンスとアンプリコンのタイル状貼り付けの方法により、広東省の 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省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 の広東省におけるサーベイランスは、なお必要である¹⁵⁹。

☆☆☆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 SARS-CoV-2 の変異を同定しているが、SARS-CoV-2 の全体の進化率は非常に低く、Spike タンパクでは、武漢の参照シーケンスから 0.3%のシーケンスが違っているだけだった。その中で、D614G の Spike タンパクのアミノ酸変化のある SARS-CoV-2 の変異種は、世界的な流行において最も多い感染率となっている。変異頻度の動的な追跡で、G614 の増加が国・地域・都市の多様な地理的レベルで再発していることが認められた。G614 への移行は、G614 変異が導入される前に元の D614 の形態が十分に確立していた地域的感染さえ認められた。この傾向の一貫性は高度に統計的に有意で、G614 変異が適合性で有利であると考えられた。D614 変異と G614 変異を持つ擬似ウイルスでは、G614 変異ウイルスは、D614 に

¹⁵⁷ T. Bedford, et. al. Cryptic transmission of SARS-CoV-2 in Washington state. Science, September 10 (first release), 2020.

¹⁵⁸ M. Worobey, et. al. The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America. Science, September 10 (first release), 2020.

¹⁵⁹ J. Lu, et. al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Provinces, China. Cell, 181, 5, 997-1003.e9, May 28, 2020.

比較して、有意に (2.6-9.3 倍) 高い感染性力価まで生育した。G614 が感染した個人は、低い PCR 検査のサイクル閾値と相関しており、上気道の高いウイルス量が示唆されたが、疾患の重症度の上昇とは相関していなかった¹⁶⁰。

[D614G 変異は、23,403 の位置の A から G への塩基変化で、ほとんど常に他の 3 つの変異を伴っている。5'UTR の C から T への変異 (武漢の参照シーケンスの 241 の部位)、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、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼのアミノ酸変化を起こす (RdRp P323L) 14,409 の部位の C から T への変異である。早期には D614 が優位だったが、その後、各地で G614 が優位となっていて、G614 に正の選択の利益があったと考えられる。D614G 変異が Spike タンパクの感染性を強めていると考えられる

シェフィールドの NHS 財団信託の教育病院では、999 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。D614G の状態と PCR 検査におけるサイクル閾値との相関が認められ ($P=0.037$)、G614 の感染ではサイクル閾値は低かった。一方、D614G の状態と入院の結果から見た疾患重症度の相関関係は無かった。D614G の状態と入院との間には有意な関係は無かったが、ICU への入室患者を他の患者 (外来患者及 ICU 以外の入院患者) と比較すると、境界領域の有意性だった ($p=0.047$)。

G614 の変異ウイルスは D614 に比較して高い力価となったが、TMPRSS2 の発現には関係が無かった。D614 と G614 が共に流行したサンディエゴの 6 人の患者の回復期血清での研究では、それぞれの患者の血清は、D614 変異擬似ウイルスと比較して、G614 変異擬似ウイルスを同等以上に中和し、G614 の増加した適合性は、回復期血清による中和への抵抗性を高めていないようだった。

本研究に対しては、D614G 変異の持 COVID-19 の流行への意義は不明であるとする見解が示されている¹⁶¹。]

☆マサチューセッツ大学の研究では、D614G はヒト肺細胞、腸細胞、ヒト ACE2 及び中国の赤褐色馬蹄コウモリ (Chinese rufous horseshoe bat) とマレーセンザンコウ (Malayan pangolin) を含む様々な哺乳類の ACE2 オルトログの異所性発現によって易感染性となった細胞において、原型よりも、より感染し易かった。D614G は S タンパクの合成、加工、SARS-CoV-2 粒子への組み込みを変えなかったが、D614G の ACE2 への親和性は、より速い分離率のために減少した。電顕による S タンパク 3 量体の評価により、D614G はプロトマー間の接触を混乱させ、ACE2 が結合可能な状態へと立体配座を移させ、それがウイルスの膜が標的細胞と融合する過程となっていた。より開かれた立体配座と一致して、S タンパ

¹⁶⁰ B. Korber, et. al. Tracking mutations in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. Cell, July 2 (online), 2020.

¹⁶¹ N. D. Grubaugh, et. al. Making sense of mutation: what D614G means for the COVID-19 pandemic remain unclear. Cell, July 2 (online), 2020.

クの受容体結合領域を標的とする抗体の中和能は減衰しなかった¹⁶²。

☆☆☆中国の研究者は、SARS-CoV-2 の Spike タンパクの 80 の変異型と 26 のグリコシル化部位の修飾を、合わせて 106 の擬似ウイルスを作製して、感染性と中和抗体のパネルや回復患者血清への反応性について研究した。D614G は、D614G と他のアミノ酸変化の両方を含む幾つかの変異型と並んで、有意により感染し易かった。受容体結合領域のアミノ酸変化を伴う殆どの変異型はより感染し難くなっていたが、A475V, L425R, V483A, F490L を含む 10 の変異型は、幾つかの中和抗体に耐性となった。更に、グリコシル化の削除の多くは感染し難くなったが、N331 と N343 のグリコシル化の両方の削除は、劇的に感染性を低下させ（1200 倍）、ウイルスの感染性にグリコシル化が重要であることが明らかになった。興味深いことに、N234Q は目立って中和抗体に耐性だったが、N165Q はより感受性が高くなった¹⁶³。

☆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¹⁶⁴。

[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。]

◎1 月 7 日～2 月 18 日に広州市で行われた後ろ向きコホート研究では、195 の関連の無い密接接触者グループ（215 の 1 次感染者、134 の 2 次及び 3 次感染者、1964 人の非感染密接接触者）を追跡調査した。これらのグループの家庭を同定することにより、潜伏期間を 5 日、

¹⁶² L. Yurkovetskiy, et. al. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. Cell, September 15 (online), 2020.

¹⁶³ The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. Cell, July 17 (online), 2020.

¹⁶⁴ 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 (online), 2020.

最大の感染期間を 13 日、隔離を行わないという仮定において、**家庭内接触者を近親者と定義した場合の家庭内接触者の推定 2 次感染率は 12.4% (95%CI : 9.8-15.4)、家庭内接触者を同じ住所の者と定義した場合には 17.1% (13.3-21.8) だった。60 歳以上と比較して、20 歳未満の若者 (オッズ比 0.23 [95%CI : 0.11-0.46]) と 20-59 歳の成人 (0.64 [0.43-0.97]) は家庭内感染のリスクが低かった。**潜伏期の感染性は有症状期よりも大きいと考えられたが、有意な差では無かった (オッズ比 0.61 [95%CI : 0.27-1.38])。観察された 1 次感染者の接触頻度に基づく推定地域再生産数は広州市では 0.5 (95%CI : 0.41-0.62) だった。感染者隔離を隔離 (isolation) せず、その接触者を隔離 (quarantine) しなかった場合に予測される地域再生産数は、家庭を近親者と定義した場合 0.6 (0.49-0.74) だった ¹⁶⁵。

◎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クエンスを行った。**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 ¹⁶⁶。

◎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 ¹⁶⁷。

[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** ¹⁶⁸。

¹⁶⁵ Q.-L. Jing, et. al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guanzhou, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis, June 17 (online), 2020.

¹⁶⁶ 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.

¹⁶⁷ X. Deng, et. al. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. Science, June 8 (first release), 2020.

¹⁶⁸ 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>

[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。]

☆2 月 19 日～2 月 26 日に日本中部の病院に入院した、検査時に無症状だった SARS-CoV-2 に感染したダイヤモンド・プリンセス号の乗客 96 人と、船内の検査では陰性だった 32 人の同室者の追跡調査では、その後、96 人中の 11 人で、最初の PCR 検査陽性から中央値 4 日 (IQR: 3-5) で COVID-19 の症状が認められ、これらは無症状というより発症前だった。発症前であるリスクは、年齢の上昇とともに上昇した（オッズ比 1.08/年 [95%CI : 1.01-1.16]）。32 人の船内では PCR 検査で陰性だった同室者のうち、8 人で 72 時間以内に PCR 検査陽性となったが、無症状のままだった。PCR 検査陽性時に無症状で、その後、PCR 検査が 2 回連続で陰性になる（寛解する）まで無症状のままだったのは合計 90 人で、58 人の乗客と 32 人の船員、年齢の中央値 59.5 歳 (9-77 [IQR : 36-68]) だった。これらのうち、24 人 (27%) は、高血圧 (20%)、糖尿病 (9%) などの併存疾患があった。病院内での最初の PCR 検査は、船内での PCR 検査の平均 6 日後に行われた。最初の PCR 検査陽性（船内、病院内を問わない）から初めて 2 回連続で陰性になるまでの期間の中央値は 9 日 (3-21 [IQR : 6-11]) で、最初の PCR 検査陽性から 8 日目で 48%が、15 日目で 90%が寛解した。寛解が遅れるリスクは、年齢が上昇するとともに上昇した（36 歳～68 歳の範囲での平均遅延 4.4 日/年 [95%CI : 2.28-6.53]）¹⁶⁹。

[無症状だった感染者の多くは感染期間を通じて無症状のままだった。寛解までの時間は年齢とともに上昇した。]

◎ダイヤモンド・プリンセス号から下船する 4 日前の RT-PCR 検査で陰性で香港で更に隔離された 18 歳以上の参加者 215 人を対象に、前向きに鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査、血清の抗 SARS-CoV-2 殻タンパク及び抗 Spike タンパク受容体結合領域 (RBD) IgG, IgM 抗体を隔離開始時、隔離 4 日目、8 日目、12 日目に調べた研究では、9 人 (4% [95%CI : 2-8]) が RT-PCR か抗体検査で陽性で入院となった。この 9 人では、8 人 (89% [57-99]) が隔離開始時の RT-PCR 検査で陽性だった。9 人全員が、8 日目までに抗 RBD IgG 抗体が陽性だった。8 人 (89% [57-99]) は、RT-PCR 検査と抗 RBD IgG 抗体が同時に陽性だった。抗 RBD IgG 抗体が陽性でウイルス量は陰性だった 1 人では、高解像度胸部 CT 上で COVID-19 に典型的な多発性末梢性スリガラス様変化を認めた。高解像度胸部 CT 上でス

¹⁶⁹ A. Sakurai, et. al. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, June 12 (online), 2020.

リガラス様変化のあった 5 人 (56% [27-81]) では、スリガラス様変化の無かった患者と比較し、隔離 8 日目と 12 日目の抗殻タンパク IgG 抗体、12 日目の抗 RBD 抗体の吸光度が高かった。6 人 (67% [35-88]) は 14 日の隔離期間無症状のままだった¹⁷⁰。

[COVID-19 患者は、ウイルス排出を伴う無症状感染を起こし、画像上肺炎像のある患者では抗体応答が高くなる傾向があった。IgG, IgM 抗体は、有症状・無症状の COVID-19 感染を確認するもので、症例の発見、接触者追跡、適切な隔離のためには、RT-PCR と抗体検査を併用すべきである。]

◎3 月 6 日～26 日に SARS-CoV-2 感染のために市民治療センターに隔離された 303 人の患者 (年齢の中央値 25 歳 [IQR : 22-36], 201 人 [66.3%] が女性, 12 人 [3.9%] だけが併存疾患 [高血圧 10 人, がん 1 人, 喘息 1 人] があった。) を対象とした韓国の後ろ向き研究では、隔離時に 193 人 (63.7%) に症状があった。110 人 (36.3%) の無症状患者のうち、21 人 (19.1%) が隔離中に発症した。発症前の患者が、SARS-CoV-2 を検出してから発症するまでの期間の中央値は 15 日 (IQR : 13-20) だった。診断から 14 日目及び 21 日目の陰性化した参加者の割合は、無症状患者で 33.7%及び 75.2%、有症状患者 (発症前患者を含む) で 29.6%及び 69.9%だった。診断から最初の陰性化までの期間の中央値 (SE) は無症状患者で 17 日 (1.07)、有症状患者で 19.5 日 (0.63) だった ($p=0.07$)。下気道検体のウイルス殻 (env) 遺伝子のサイクル閾値により、無症状患者におけるウイルス量は、有症状患者と比較して、時間相互関係傾向 (the time interaction trend) において、より緩徐に減少する ($\beta=-0.065$ [SE 0.023], $p=0.005$) ことが分かった¹⁷¹。

[無症状患者におけるサイクル閾値は、有症状患者と同程度だった。SARS-CoV-2 感染の抑制には、無症状患者の隔離が必要と考えられる。]

☆2 月 21 日にパドバ近郊のヴォ自治体の住民が SARS-CoV-2 感染症で死亡したが、それが中国湖北省武漢市で SARS-CoV-2 が出現して以来、イタリアで認められた初めての COVID-19 による死亡だった。これに対し、地区当局は 14 日間、自治体全域を封鎖したが、イタリアの研究者は、2 時点で、ヴォの住民の 85.9%, 71.5%の人口の人口統計, 臨床症状, 入院, 接触ネットワーク, 鼻腔咽頭検体での SARS-CoV-2 の有無に関する情報を収集した。封鎖開始時の最初の調査では、感染症の有病率は 2.6% (95%CI : 2.1-3.3%) で、封鎖終了時の 2 回目の調査では 1.2% (0.8-1.8) だった。2 時点の調査にわたって SARS-CoV-2 感染が確認された人の 42.5% (95%CI : 31.5-54.6%) は無症状だった (検体検査時無症状でその後も

¹⁷⁰ I. F.-N. Hung, et. al. SARS-CoV-2 shedding and seroconversion among passengers quarantined after disembarking a cruise ship: a case series. Lancet Infect Dis, June 12, 2020.

¹⁷¹ S. Lee, et. al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. JAMA Intern Med, August 6 (online), 2020.

症状無し)。発症間隔 (serial interval) は 7.2 日 (95%CI : 5.9-9.6) だった。有症状者と無症状者の間でウイルス量に有意な差を認めなかった (E 遺伝子につき $p=0.62$, RdRp 遺伝子につき $p=0.74$)¹⁷²。

[無症状者も有症状者と同様の感染力があると考えられる。]

☆☆4 月 8 日～5 月 18 日にベルギーの 2074 の長期看護施設 (long-term care facility : LTCF) で、1 施設当たり中央値 181 の検査 (IQR : 124-266) の行った SARS-CoV-2 感染のスクリーニング検査 (鼻腔咽頭検体及び口腔咽頭検体の RT-PCR 検査) では、280,427 人が検査を受け、そのうち、142,100 [51%] は居住者、138,327 人 [49%] は従業員で、年齢の中央値は従業員が 42 歳 (IQR: 31-52), 居住者が 85 歳 (72-90) だった。8343 人 (3.0%) が陽性で、従業員では 2953 人 (2.1%)、居住者では 5390 人 (3.8%) だった。従業員/居住者の別と年齢で補正すると、陽性のリスクは女性で男性より高く (オッズ比 1.2 [95%CI : 1.1-1.2])、有症状で無症状者より高かった (8.5 [8.0-9.0])。8343 人の陽性者のうち 6244 人 (74.8% [95%CI : 73.9-75.8]) は無症状で、従業員では 2185 人 (74% [72.4-75.6])、居住者では 4059 人 (75.3% [74.1-76.5]) だった¹⁷³。

○オランダでは、2 月 27 日に最初の SARS-CoV-2 の第 1 例が確認され、流行はイタリア、オーストリア、ドイツ、フランスからの幾つかの異なる導入で開始し、次いでオランダ南部の局地的増大から、遅れてそれ以外の地域で拡大した。リアルタイムに近い全ゲノム解析と疫学の組み合わせは、社会における SARS-CoV-2 感染の程度の信頼できる評価につながり、オランダの SARS-CoV-2 の局地的な感染を抑制するための早期の政策決定を促した¹⁷⁴。

☆香港大の研究者らは、中国本土の感染における感染ペアの結び付きの情報を集めてデータベースを作成し、1 月 9 日～2 月 13 日の 1 ヶ月の間に、COVID-19 の発症時期の間隔 (serial interval) が実質的に短縮し、7.8 日から 2.6 日になったことを示した。この変化は、強化された非薬物的介入、特に症例の隔離によってもたらされていた。また、経時的に変化する発症時期の間隔をリアルタイムに推計することで、既存の固定した発症時期の感覚の分布を用いた場合よりも、より正確に再生産数を推計することが出来ることが示された¹⁷⁵。

¹⁷² E. Lavezzo, et. al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature, June 30 (online), 2020.

¹⁷³ A. Hoxha, et. al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Belgian long-term care facilities. Lancet Infect Dis, July 3 (online), 2020.

¹⁷⁴ B. B. Oude Munnink, et. al. Rapid SARS-CoV-2 whole-genome sequencing and analysis for informed public health decision-making in the Netherlands. Nature Med, July 16 (online), 2020.

¹⁷⁵ S. Taslim Ali, et. al. Serial interval of SARS-CoV-2 was shortened over time by nonpharmaceutical interventions. Science, July 21 (first release), 2020.

◎米中の研究者は、武漢から出発する時に無症状で、症状が出るまで経過観察した前症状の個人を同定することにより、COVID-19 の潜伏期の分布の安価で正確な新推計方法に関する領域横断的な前向き観察試験を行った。COVID-19 の更新過程は、潜伏期を更新と、出発から発症までの期間を前方時間と考えることによって受け入れられた。このような方法は、回想バイアスを減少させ、豊富で直ぐに利用できるデータを活用することで、推計の正確さが増強した。推計された潜伏期の中央値は 7.76 日で (95%CI : 7.02-8.53)、90%は 14-28 日だった (13.64-14.90)。患者の少数は武漢からの途上で病気かかった可能性を考慮すると、潜伏期が 14 日を超えている確率の推計は 5%~10%だった¹⁷⁶。

◎5 月 2 日~19 日に行われたコネチカット州における 33 (州全体 [215] の 15%) の療養施設 (nursing homes : NH) における入居者の鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 PCR 検査による感染率調査では、2117 人の入居者が検査を受け (NH 当たりの中央値 51 人 [範囲 14-242])、601 人 (28.3%) が陽性だった。601 の陽性入居者のうち、530 人 (88.2%) は検体採取時に無症状で、そのうちの 11.7% (62/530) が 14 日以内に発症した (前症候性)。45.5% の NH で、SARS-CoV-2 陽性入居者の全員が無症状または前症候性だった。最初の COVID-19 症例の発生から調査までの期間の中央値は 37 日 (6-54) だった。19 の施設で検査した入居者の少なくとも 50%が陽性で (50%-94%)、最初の COVID-19 患者の発生からの期間の中央値は 37 日 (7-54) だった¹⁷⁷。

[少なくとも 1 例の COVID-19 患者が出た NH を対象としている。対象の NH とコネチカット州の他の NH の質の評価 (quality rating) は 3.58 対 3.93 ($p=0.24$)、病床数は 135 床対 127 床 ($p=0.23$)、所在都市の COVID-19 発生率は 617 症例/100,000 対 1267 症例/100,000 ($p<0.01$) だった。]

☆ワシントン大学では、或る漁船内での SARS-CoV-2 感染の流行を調査した。122 人の乗組員は、出港日 (Day 2) の前 (Day 0 及び Day 1) に RT-PCR 検査と SARS-CoV-2 抗体検査のスクリーニング検査を受け、データが利用可能だった (経過観察期間の中央値 32.5 日 [18.8-50.5]) 120 人では RT-PCR 陽性者は無く、6 人では抗体陽性だった。抗体陽性だった 6 人の血清では、3 人だけに SARS-CoV-2 に対する中和能と Spike タンパクに対する反応性が認められた。船内で流行が発生し、122 人中 104 人が RT-PCR 検査陽性 (サイクル閾値 < 35) か抗体陽性となり、感染率は 85.2% (104/122) だった。39 のウイルスゲノムのメタゲノム解析により、流行は、1 つのウイルス系統群から大きく発生していることが示唆された。出航前の検査検体で中和抗体陽性だった 3 人では、本物の (bona fide) ウイル

¹⁷⁶ J. Qin, et. al. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: a novel cross-sectional and forward follow-up study. Science Advances, August 7 (online), 2020.

¹⁷⁷ S. Parikh, et. al. Point prevalence testing for residents for SARS-CoV-2 in a subset of Connecticut nursing homes. JAMA, August 10 (online), 2020.

ス感染が起らず、ウイルス流行中、症状も無かった。中和抗体の存在は、再感染に対する防御と有意に関連した（フィッシャー検定, $p=0.002$ ）¹⁷⁸。

[本論文は査読前の **preprint**。出発時の抗体検査で陽性で、血清に中和能が認められなかった 3 人では、抗体検査が偽陽性だったと考えられた。]

☆☆シンガポールでの SARS-CoV-2 の ORF8 領域にある 382 番目のヌクレオチドの欠損 ($\Delta 382$) の変異の研究では、1 月 22 日～3 月 21 日に 278 人の PCR 検査で確定した SARS-CoV-2 感染患者をスクリーニングし、131 人が研究に登録され、そのうち 92 人 (70%) は野生型ウイルス、10 人 (8%) は野生型と $\Delta 382$ の混合、29 人 (22%) が $\Delta 382$ だけに感染していた。酸素投与が必要な低酸素症となる患者は、野生型ウイルス群 (28% [26/92]) よりも $\Delta 382$ 群 (0% [0/29]) では低かった (絶対差 28% [95%CI : 14-28])。年齢と併存疾患で補正後、 $\Delta 382$ だけの感染は、野生型だけの感染と比較して、酸素投与が必要な低酸素症の低いリスクと関連した (補正オッズ比 0.07 [95%CI : 0.00-0.048])¹⁷⁹。

☆中国浙江省で、2020 年 1 月 19 日に、150 分の軍艦イベントに出席するための 100 分の往復で、128 人 (15 人 [11.7%] が男性、113 人 [88.3%] が女性、平均年齢 58.6 歳) が 2 台のバスに乗った (60 人 [46.9%] がバス 1、68 人 [53.1%] がバス 2)。感染源となった患者はバス 2 に乗っていた。バス 2 では、68 人中 24 人 (35.3%, 感染源患者を含む) がイベント後に COVID-19 と診断された。この間、バス 1 の 60 人では 1 人も感染していなかった。軍艦イベントに居た他の 172 人では、7 人 (4.1%) がその後 COVID-19 の診断を受けた。バス 2 の人は、バス 1 の人に比べて、COVID-19 となる 34.3% (95%CI : 24.1-46.3) 高いリスクがあり、軍艦イベントに出席していた他の全員と比較して 11.4 倍 COVID-19 となり易かった。バス 2 の中では、高リスク帯の人は、低リスク帯の人と比較して、中等度の、しかし有意では無い高さの COVID-19 のリスクだった (2 つのクラス分けで、 $p=0.17$ 及び $p=0.09$)。感染源患者に近い部分での有意なリスクの上昇が無かったことは、空気感染が、少なくとも高い感染率の一部の原因となっていることを示唆していた¹⁸⁰。

☆☆スーパー・スプレディング事件 (superspreading events : SSE) は以前の SARS-CoV や MERS-CoV 感染症の特徴であったが、SSEs が COVID-19 の特徴であるという報告が多くなってきている。香港における 2020 年 1 月 23 日～4 月 28 日に確認された 1038 例の

¹⁷⁸ A. Addetia, et. al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in human during a fishery vessel outbreak with high attack rate. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.13.20173161>

¹⁷⁹ B. E. Young, et. al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: a observational cohort study. Lancet, August 18 (online), 2020.

¹⁸⁰ Y. Shen, et. al. Community outbreak investigation of SARS-CoV-2 transmission among bus riders in eastern China. JAMA Intern Med, September 1 (online), 2020.

SARS-CoV-2 症例の接触者追跡のデータを用いて、全ての局所の感染クラスターを同定した。**51 のクラスター (309 例) にわたって 4-7 の SSEs が同定され、19% (95%CI: 15-24%) の症例が全局所感染の 80%を起こしていた。**年齢について補正後、**社会的な設定における感染は、家庭よりもより多くの 2 次感染に相関していた (p=0.002)。**発症と症例確定の間の遅延の減少は、**少ない 2 次感染につながっていなかったが (p=0.98)、**隔離された個人が感染を中断させた接触者となる確率は **14.4 倍となった (95%CI : 1.9-107.2)。**公衆衛生の当局は、SSEs のリスクを減らし、SARS-CoV-2 感染を抑制するために、社会的な設定を標的として制限を実施するとともに、接触者を迅速に追跡し、隔離することに注力すべきである¹⁸¹。

☆☆香港の免疫に問題無いと考えられる患者で、1 回目の症候性の COVID-19 の 142 日後に、2 回目の無症状感染が起こった。2 回目の感染の間に、CRP の上昇と SARS-CoV-2 IgG 抗体陽転が認められた。**1 回目と 2 回目の感染のウイルスゲノムは別系統に属していた。**GISAID のウイルスゲノムと比較すると、1 回目のウイルスゲノムは orf8 の 64 の部位にストップ・コドンがあり、58 個のアミノ酸が切り詰められており、系統発生的には 2020 年 3 月/4 月に集められた系統に密接に関連していたが、2 回目のウイルスゲノムは 2020 年 7 月/8 月に集められた系統に密接に関連していた。B 細胞と T 細胞の抗原決定基の部位を含む、他の 9 個の異なるタンパクに位置する 23 の核酸と 13 のアミノ酸の違いが、1 回目と 2 回目の感染のウイルスの間に認められた¹⁸²。

[SARS-CoV-2 は自然感染やワクチンによる集団感染が出来ても、市中で循環すると考えられる。]

(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**

¹⁸¹ D. C. Adam, et. al. Clustering and superspreading potential potential of SARS-CoV-2 infection in Hong Kong. Nature Med, September 17 (online), 2020.

¹⁸² K. K.-W. To, et. al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis, August 25 (online), 2020.

～81,000 人が感染していたことを示し、報告例の 5085 倍だった¹⁸³。

[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¹⁸⁴。

☆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%（222/756）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、症状のある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¹⁸⁵。

☆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 抗体の陽性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¹⁸⁶。

¹⁸³ 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>

¹⁸⁴ 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.

¹⁸⁵ K. H. Campbell, et. al. Prevelence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in southern Connecticut. JAMA, May 26 (online), 2020.

¹⁸⁶ X. Xu, et. al. Seroprevelance of immnogloblin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. Nature Med, June 5 (online), 2020.

◎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・ヌクレオカプシド・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・ヌクレオカプシド・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の帰還者では、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¹⁸⁷。

[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。]

☆☆☆ジュネーヴでの市販のELISAを用いた無作為抽出による5歳以上の住民の抗SARS-CoV-2 IgG抗体陽性率の検査では、4月6日～5月9日に、ジュネーヴ州の人口動態に類似した人動態構成での1339の家庭から2766人が参加した。第1週の推定陽性率は4.8% (95%CI: 1.2-8.0, n=341), 第2週は8.5% (5.9-11.4, n=469) に上がり、第3週は10.9% (7.9-14.4, n=577), 第4週は6.6% (4.3-9.4, n=604), 第5週は10.8% (8.2-13.9, n=775) だった。第1週の後は、2-5週の推定抗体陽性率は相互に有意差が無かった。5-9歳 (比較リスク [RR] 0.32 [95%CI: 0.11-0.63], p=0.0008) と65歳以上 (RR 0.50 [0.28-0.78], p=0.0020) では、20-49歳に比較して、有意に抗体陽性となるリスクが低かった。抗体陽性となる時間を考慮すると、各確定例につき、市中では11.6例の感染があると推計された¹⁸⁸。

[抗体陽性率は、検査の性能と年齢、性による補正を考慮したベイズ・ロジスティック回帰法により推定した。ジュネーヴでの感染は多かったが (50万人の人口で、2.5ヶ月以内に5000例の報告例)、ジュネーヴの人口の大部分は未感染であり、IgG抗体の存在が免疫に相関すると仮定すると、集団免疫獲得による感染の収束は遙かに遠いと考えられる。]

☆☆☆スペインにおける抗体陽性率の研究では、州と市の大きさに階層化された2段階での無作為サンプリングで選ばれた35,883の世帯から、3月27日～5月11日に61,075人 (選択された世帯内の、全ての接触した個人の75.1%) が診療現場での検査と、同意が得ら

¹⁸⁷ 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.

¹⁸⁸ S. Stringhini, et. al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. Lancet, June 11 (online), 2020.

れた場合には、追加的な化学発光微粒子免疫検査を受けた。抗体陽性率は、診療現場での検査では 5.0% (95%CI : 4.7-5.4), 免疫検査では 4.6% (4.3-5.0) で、特異性－感受性の範囲は 3.7% (3.3-4.0 ; 両検査で陽性) ～6.2% (5.8-6.6 ; どちらかの検査で陽性) で、性差は無く、10 歳未満の小児では陽性率が低かった (診療現場での検査で<3.1%)。実質的な地理的な変動があり、マドリッドでは陽性率が高く (>10%), 沿岸地方では低かった (<3%)。研究参加の 14 日以上前に PCR 検査陽性だった 195 人の参加者の抗体陽性率は 87.6% (81.1-92.1 ; 両方の検査で陽性) ～91.8% (86.3-95.3 ; どちらかの検査で陽性) だった。嗅覚障害または 3 つ以上の症状のある 7273 人の抗体陽性率は 15.3% (13.8-16.8) ～19.3% (17.7-21.0) だった。抗体陽性者の約 3 分の 1 が無症状で、21.9% (19.1-24.9) ～35.8% (33.1～38.5) だった。診療現場の検査と免疫検査の両方で抗体陽性だった有症状者の 19.5% (16.3-23.2) だけが以前 PCR 検査を受けていた¹⁸⁹。

[感染が流行した地域であっても、スペインの人口の大半は抗体を持っていない。PCR 検査で感染が確認された人のほとんどで抗体が検出されたが、COVID-19 と一致する有症状者の相当数の人達が PCR 検査を受けておらず、抗体陽性で確認された感染の少なくとも 3 分の 1 は、無症状だった。新たな流行を回避するには公衆衛生学的手段を維持する必要がある。]

☆ブラジルのリオ・グランデ・ド・スル州の 9 つの大規模市において、サンプリングされた世帯を対象に、診療現場でのワンドロー・ラテラル・フロー法を用いた SARS-CoV-2 に対する IgM と IgG 抗体のスクリーニング検査が 3 ラウンドで行われた。検査前の検証試験では、この抗体検査法の感受性は 84.8% (95%CI : 97.8-99.7), 特異性は 99.0% (97.8-99.7) と推定された。4 月 11-13 日の抗体陽性率は 0.048% (2/4151 [95%CI : 0.006-0.174]), 4 月 25-27 日は 0.135% (6/4460 [0.049-0.293]), 5 月 9-11 日は 0.222% (10/4500 [0.107-0.408]) で、調査の経過中、有意な上向きの傾向は認められた。抗体陽性の個人の 37 人の家族のうち、17 人 (35%) が抗体陽性だった。流行はこの州では早期の段階で、ブラジルの他の地域と違い、social distancing が良く守られていた¹⁹⁰。

[周期的な調査は、少なくとも 9 月末までトレンドをモニターするために続けられる。この住民検査を基にしたデータは、感染防止政策や州レベルでの医療体制の準備の判断に情報提供できる。]

◎全米の 10 ヶ所において (サンフランシスコ湾岸部, コネチカット, 南フロリダ, ルイジアナ, ミネアポリス都市部, ミズーリ, ニューヨーク都市部, フィラデルフィア都市部, ユ

¹⁸⁹ M. Pollán, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet, July 6 (online), 2020.

¹⁹⁰ M. F. Silverira, et. al. Population-based sueveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil. Nature Med, July 8 (online), 2020.

タ、西部ワシントン州)、3月23日～5月12日に2つの民間検査会社から得た一般的なスクリーニング検査で残った血清を用いて、SARS-CoV-2 Spike タンパクに対する抗体を酵素結合免疫吸着検査 (ELISA) で調べた研究では、16025 人からの血清が調べられ、8853 人 (55.2%) が女性、1205 人 (7.5%) が 18 歳以下で、5845 人 (36.2%) が 65 歳以上だった。各サイトからの殆どの検体は、SARS-CoV-2 抗体陰性だった。SARS-CoV-2 Spike タンパクに対する抗体を持っている人の補正した割合を推計すると、サンフランシスコ湾岸部 (3月23日～4月1日に収集) の 1.0%から、ニューヨーク都市部 (3月23日～4月1日に収集) の 6.9%まで広がっていた。SARS-CoV-2 感染者数を計算すると報告例の 6～24 倍で、7ヶ所 (コネチカット、フロリダ、ルイジアナ、ミズーリ、ニューヨーク都市部、ユタ、西部ワシントン州) で推計数は報告例の 10 倍を超えていた¹⁹¹。

☆4月14日～5月5日にバルセロナの3つの大学病院で行われた 874 人の妊婦 (372 人が妊娠第1期 [10-16 週], 502 人は分娩時) を対象とした SARS-CoV-2 に対する抗体検査 (血清抗 SARS-CoV-2 IgG, IgM, IgA) では、125 人 (14%) が陽性だった (妊娠第1期の 372 人のうち 54 人 [15%], 妊娠第3期の 502 人のうち 71 人 [14%])。抗体陽性だった 125 人のうち 75 人 (60%) は以前に症状は無く、50 人 (40%) は 1 症状以上を報告していた。31 人 (25%) は少なくとも 3 つの症状か無嗅症があり、8 人 (6%) は呼吸困難があった。7 人 (6%) は持続性の熱 (>38°C) と呼吸困難で入院していた。この 7 人の妊婦のうち 3 人は重症に分類される肺炎で (両側胸部陰影, 30/分を超える呼吸数, 白血球減少)、酸素投与を必要としが集中治療は要せず、軽快退院した。症候性の感染 ($p=0.012$), 入院 ($p=0.019$), 呼吸困難 ($p=0.010$) は妊娠第1期と比較して、妊娠第3期に有意に多かった¹⁹²。

☆ペンシルバニア大学の研究者は、834 の流行前の検体と、31 の COVID-19 回復者の検体を用いて SARS-CoV-2 のスパイク蛋白の受容体結合領域に対する抗体検査の性能を検証し、その後、2020 年 4 月 4 日～6 月 3 日にフィラデルフィアの 2 つの病院で 1293 人の妊婦の抗体検査を行った。6.2% (80/1,293) の妊婦が SARS-CoV-2 に特異的な IgG か IgM を持っていることが分かった。人種/民族で抗体陽性率に違いを認め、黒人/非ヒスパニックとヒスパニック/ラテンで高かった。72 人の抗体陽性の女性は妊娠中に鼻腔咽頭検体の PCR 検査を受け、46 人 (64%) が陽性だった¹⁹³。

☆米国赤十字社では全供血の抗 SARS-CoV-2 S1 抗体検査を 2020 年 6 月 15 日に開始した

¹⁹¹ F. P. Havers, et. al. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States, March 23-May 12, JAMA Int Med, July 21 (online), 2020.

¹⁹² F. Crovetto, et. al. Seroprevalence and presentation of SARS-CoV-2 in pregnancy. Lancet, August 6 (online), 2020.

¹⁹³ D. D. Flannery, et. al. SARS-CoV-2 seroprevalence among parturient women in Philadelphia. Science Immunol, July 29 (first release), 2020.

が、その前の2週間（6月1日～14日）の初回の供血者と開始後の（6月15日～8月23日）繰り返しの供血者での変化を検討した。研究期間（6月15日～8月23日）を通じての全体と米国の人口調査の地域の抗体陽性率の一時的な変化は線形回帰法で評価された。935,926 供血が検査され、17,336（1.8% [95%CI: 1.79-1.84]）が反応性で、そのうち 4796（28%）は初回の供血者、12,550（72%）は繰り返しの供血者からのもので、抗 SARS-CoV-2 率は初回の供血者で 2.99%（95%CI: 2.90-3.07）、繰り返しの供血者で 1.58%（1.55-1.61）だった（ $p<0.001$ ）。検査開始に先立つ2週間で、11%の供血者は最初の供血者で、その後は17%だった（ $p<0.001$ ）。多変量解析で、18歳～24歳の供血者は55歳以上と比較して反応性のオッズが高く（オッズ比 [OR] 2.43 [95%CI: 1.94-3.04]）、アフリカ系米国人（2.58 [1.71-3.88], $p<0.001$ ）とヒスパニック系（2.31 [1.77-3.00], $p<0.001$ ）は白人の供血者と比較して、北西部の供血者は西部と比較して（1.83 [1.57-2.12]）オッズが高かった。反応率は研究期間を通じて 1.18%（95%CI: 1.11-1.25）から 2.58%（2.48-2.69）に上昇した（ $p<0.001$ ）。反応率は北西部を除く全人口調査地域で有意に上昇し（1.46% [95%CI: 1.3-1.64] から 2.06% [1.86-2.28], $p=0.09$ ）、最も大きな上昇は南部（1.09% [0.97-1.23] から 2.96 [2.75-3.19], $p<0.001$ ）と西部（0.88% [0.75-1.03] から 2.42% [2.19-2.67], $p<0.001$ ）だった¹⁹⁴。

[以前に暴露されていて、抗体検査結果を得るために供血している人の割合が、特に初回の供血者で高いことや、また、一般人口における暴露の増加や回復期血清の必要性についての認識の増加を反映していると考えられる。また、初回の供血者と繰り返しの供血者の違いは、大きくは、繰り返しの供血者は、既に輸血により伝染する感染症や他の健康状態のスクリーニングを受けていたためである。]

IV. 免疫

（1）液性免疫（抗体陽性化 seroconversion の時期、中和活性、抗体と予後との関連、抗体の持続期間）

☆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	低 NLR 低 IgG	
重症化率	72.3%	48.5%	33.3%	15.6%	$p<0.0001$

¹⁹⁴ R.Y. Dodd, et. al. Changes in donor characteristics and antibodies to SARS-CoV-2 in donated blood in the US, June-August 2020. JAMA, September 14 (online), 2020.

	(34/47)	(16/33)	(12/36)	(5/32)	
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¹⁹⁵。

☆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 に対する中和抗体 (NAb) と S タンパクに対する抗体の抗体価を調べた。退院時の SARS-CoV-2 に対する特異的 NAb は、様々なレベルだった (50%阻止容量 [ID50] 1076 [IQR : 448-2048])。10 人の患者では NAb の抗体価は検出限界以下 (ID50<40) であったが、2 人の患者では非常に高い抗体価で 15,989 と 21,567 だった。NAb は 4~6 日目からの患者で検出され、発症後 10~15 日でピーク・レベルとなった。NAb は SARS-CoV 関連ウイルスとは交差反応せず、NAb の抗体価は、S1 ($r=0.451$ [95%CI : 0.320-0.564], $p<0.01$), 受容体結合領域 ($r=0.484$ [95%CI : 0.358-0.592], $p<0.01$), S2 ($r=0.364$ [95%CI : 0.240-0.473], $p<0.01$) を標的とする Spike タンパク結合抗体の抗体価と相関していた。退院時の NAb の抗体価は、82 人の男性 (1417 [IQR : 541-2253]) で、93 人の女性 (905 [371-1687]) より (差の中央値 512 [95%CI : 82-688], $p=0.01$)、経過観察時には、56 人の男性 (1049 [552-2454]) で、61 人の女性 (751 [216-1301]) より有意に高かった (298 [86-732], $p=0.09$)。血漿 NAb 抗体価は、56 人の高齢患者 (1537 [IQR : 877-2427]) と 63 人の中年患者 (1291 [504-2126]) では、56 人の若年患者 (459 [225-998]) と比較して、有意に高かった (高齢 vs 若年 : 差の中央値 1078 [95%CI : 548-1287], $p<0.01$; 中年 vs 若年 : 832 [284-1013], $p<0.01$)。NAb の抗体価は、入院時の CRP 値と相関したが ($r=0.508$ [95%CI : 0.386-0.614], $p<0.01$)、リンパ球値とは逆相関していた (-0.427 [-0.544--0.293], $p<0.01$)¹⁹⁶。

[175 人の対象患者のうち 93 人 (53%) は女性、年齢の中央値は 50 歳 (IQR : 37-63), 入院期間の中央値 16 日 (IQR : 13-21), 疾患期間の中央値 22 日 (IQR : 18-26) だった。]

☆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

¹⁹⁵ B. Zheng, et. al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *Frontier Molecul Biosci*, 7, 157, July 3, 2020.

¹⁹⁶ F. Wu, et. al. Evaluating the association of clinical characteristics with neutralizing antibody levels in patients who have recovered from mild COVID-19 in Shanghai, China. *JAMA Intern Med*, August 18 (online), 2020.

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ヌクレオカプシド・タンパク抗体は、IgMの陽性率は28日目に57.1%(20/35)でピークとなり、その後減少して42日後には約33.3%(5/15)だった。IgGの陽性率は28日目で74.3%(26/35)、42日目で86.7%(13/15)で、その後も維持された。患者を強応答者(ピーク抗体価>カットオフの2倍)、弱応答者(ピーク抗体価がカットオフの1~2倍)、無応答者(ピーク抗体価がカットオフ以下)に分けると、IgMとIgGの無応答者は、それぞれ51.7%(30/58)と16.7%(9/54)、弱応答者は17.2%(10/58)と61.1%(33/54)、強応答者は31.1%(18/58)と22.2%(12/54)だった。強応答者の重症者における割合は、非重症者における割合より有意に高く、弱応答者の重症者における割合は、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%, $p=0.011$)¹⁹⁷。

[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関連した($p=0.006$)¹⁹⁸。

◎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

¹⁹⁷ 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>

¹⁹⁸ J. Zhao, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis, March 28, 2020.

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¹⁹⁹。

☆COVID-19 の 23 人の咽頭拭い液等の唾液検体の解析では、患者検体のウイルス濃度は、患者が症状を自覚し出してから短期間でピークとなり、1 週間後から減少していた。高齢者では有意に高いウイルス量であった。発症後 14 日以降の 16 人の血清調査では、ウイルス内部核タンパクに対する IgG 抗体が 94% (15)、IgM 抗体が 88% (14) に認められ、ウイルス表面 S タンパク受容体結合領域に対する IgG 抗体が 100% (16)、IgM 抗体が 94% (15) で認められた。両 IgG 抗体、IgM 抗体ともウイルス中和活性と関連したが、IgG の方が高い相関が認められた²⁰⁰。

◎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²⁰¹。

◎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²⁰²。

¹⁹⁹ 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）

²⁰⁰ 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.

²⁰¹ L. Ni, et. al. Detection of SARS-CoV-2 specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. Immunity, 52, 971-977, June 16, 2020.

²⁰² Q.-X. Long, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nature Med, April 29 (online), 2020.

○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²⁰³。

☆☆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²⁰⁴。

〔回復した患者の大部分は、低いレベルの中和抗体しか持っていない。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。〕

☆ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 の中和抗体を同定するために、診断後 8 日目～69 日目の 12 人の COVID-19 感染患者の抗体応答を解析した。4313 の SARS-CoV-2 S タンパクに反応する記憶 B 細胞をスクリーニングし、診断 8 日目（発症後 16 日目）からの異なる時点で、255 の抗体を同定した。5 人では、診断後 8 日目～69 日目の SARS-CoV-2 に対する抗体産生の動態を調べた。これらのうち、12 人中 9 人からの 28 の抗体が正規の SARS-CoV-2 を中和することができ（IC₁₀₀ : 100～0.04 μ g/ml）、28 の中和抗体のうち、27 は RBD に結合した。また、B 細胞における V 遺伝子の幅広いスペクトラムが認められ、結合抗体・中和抗体の体細胞変異は低いレベルだった。興味深いことに、48 人の健常人から COVID-19 流行前に集められた未感染の B 細胞のレパートリーの中にも、抗体・中和抗体の前駆体（全 48 人に、少なくとも 1 つの κ 鎖と 1 つの λ 鎖）が認められ、重鎖と軽鎖のペアは 14 人の健常人からの 9 抗体で認められ、そのうち 3 つは中和抗体だった。重鎖・軽鎖を適合させたシーケンスでは、1 人当たり 9500 の重鎖、2000～3500 の軽鎖のクローンタイプが認められ、SARS-CoV-2 の中和抗体は、前駆体の幅広いプールから直ちに生産されている

²⁰³ 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.

²⁰⁴ D. F. Robbiani, et. al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 infection in convalescent individual. Nature, June 18 (online), 2020.

と考えられ、ワクチン接種による迅速な防御性免疫の誘導が期待し得る²⁰⁵。

☆☆万州地区（重慶市）の RT-PCR 検査で確定された SARS-CoV-2 感染者で、入院前 14 日間と入院中無症状であった 37 人（隔離のために市民病院に入院した）を対象とした研究では、ウイルス排出の期間の中央値は 19 日だった（IQR : 16-26 日）。無症状者では、有症状者に比べて有意に長い期間のウイルス排出が認められた（log-rank, $p=0.028$ ）。急性期における無症状者のウイルス特異的 IgG 抗体のレベルは、有症状者に比べて有意に低かった（S/CO の中央値 3.4 [IQR : 1.6-10.7] 対 20.5 [5.8-38.2], $p=0.005$ ）。無症状者のうち、93.3% (28/30), 81.1% (30/37) が回復期に IgG 抗体と中和抗体の低下を認めたが、有症状者では、96.8% (30/31), 62.2% (23/37) だった。無症状者の 40% (12/30), 有症状者の 12.9% (4/31) が回復期早期に抗体陰性になった。さらに、無症状者では 18 の前炎症性・抗炎症性サイトカインのレベルが低かった²⁰⁶。

[無症状者では、SARS-CoV-2 感染に対して弱い免疫応答しか起こっていない。]

☆☆UCLA の 34 人の軽症 COVID-19 患者の抗 SARS-CoV-2 抗体の研究では、34 人のうち 31 人が 2 回 IgG レベルを測定し、3 人は 3 回測定した。最初の測定は発症後平均 37 日目（18-65）に行われ、最後の測定は発症後平均 86 日目（44-119）に行われた。初回の測定における平均 IgG レベルは $3.48 \log_{10} \text{ng/ml}$ (2.52-4.41) だった。参加者の年齢、性、発症後初回測定までの日数、初回の $\log_{10}$ 抗体レベルを含めた線形回帰モデルに基づくと、平均変化（勾配）は $-0.0083 \log_{10} \text{ng/ml/日}$ (-0.00352-0.0062) で、観察期間中約 73 日の半減期と対応した。勾配の 95%信頼区間は -0.00115 - $-0.0050 \log_{10} \text{ng/ml/日}$ （半減期 52-120 日）だった²⁰⁷。

[34 人の対象患者のうち、30 人は RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性、4 人は陽性者の同居人で COVID-19 の症状があったが検査を受けていなかった。ほとんどが軽症で、2 人が低流量酸素投与とレロンリマブ（CCR5 拮抗薬）の投与を受けていたが、レムデシビルの投与は受けていなかった。20 人が女性、14 人が男性。平均年齢は 43 歳（21-68）。COVID-19 の軽症者では SARS-CoV-2 に対する液性免疫は長く続かない懸念がある。]

☆☆アイスランドでは、定量的 PCR（qPCR）検査での COVID-19 の診断後 4 ヶ月までの 1237 人から集めた 2102 検体、SARS-CoV-2 への暴露歴のある 4222 人の隔離された人、暴露歴の不明な 23,452 人の SARS-CoV-2 に対する抗体を調べた。SARS-CoV-2 から回復した

²⁰⁵ C. Kreer, et. al. Longitudinal isolation of potent near-bermline SARS-CoV-2 neutralizing antibodies from COVID-19 patients. Cell, July 7 (online), 2020.

²⁰⁶ Q.-X. Long, et. al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nature Med, June 18 (online), 2020.

²⁰⁷ F. Jzvier Ibarrondo, et. al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in person with mild Covid-19. N Engl J Med, July 21 (online), 2020.

1797 人の中では、検査を行った 1215 人中 1107 人（91.1%）で抗体陽性だった。qPCR による診断後 2 ヶ月の間、2 つの汎 Ig 検査での抗ウイルス抗体の抗体価は上昇し、研究終了まで維持された。隔離された人では、2.3%が、暴露歴不明な人では 0.3%が抗体陽性だった。アイスランドでは、SARS-CoV-2 に 0.9%が感染していて、感染の致死率は 0.3%と推計された。また、全 SARS-CoV-2 感染の 56%が qPCR で診断されており、14%は qPCR 検査を受けていない（または検査を受けていても陽性にならなかった）隔離された人で起こっており、30%は隔離されておらず、qPCR でも診断されていない人で起こっていると推計された²⁰⁸。

[SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス抗体は診断後 4 ヶ月減衰しなかった。SARS-CoV-2 感染者の 44%は qPCR で診断されていない。30,576 人の血清検体における抗体検査を 6 つの検査方法で行い、抗体陽性率の適切な測定は 2 つの汎 Ig 検査であると決定している。]

☆☆バンダービルト大学病院（テネシー州，ナッシュヴィル）で成人 COVID-19 患者に直接接触している医療従事者について、2020 年 4 月 3 日～4 月 13 日（ベースライン受診）と 6 月 2 日～6 月 27 日（60 日後受診）に抗体検査のための採血を行った研究では、ベースライン採血で 249 人の参加者（64.5%が女性，91.6%が白人，年齢の中央値 33 歳 [範囲 21-70 歳]）検体を得られ、230 人（92%）が 2 回目の採血のために戻ってきた。42.2%が看護師，34.5%が医師，16.5%が他の医療従事者だった。ベースラインにおいて 19 人（7.6%）で抗 SARS-CoV-2 抗体が検出された。これらのうち、8 人（42%）は 60 日目にも閾値を超える抗体を維持していたが、11 人（58%）では抗体陰性となった。したがって、抗体陽性率はベースラインの 7.6%（19/249）から 3.2%（8/249）へ変化した。抗体陽性のままでいた 8 人のうち 6 人（75%）はベースライン受診前に症状があったが、2 人（25%）は無症状だった。抗体が閾値以下に減少した 11 人のうち 5 人（45%）はベースライン受診前に症状があったが、6 人（55%）は無症状だった。ベースラインで抗体陽性だった 19 人全員で 60 日目には抗体が低下していた。60 日目にも抗体陽性だった参加者は、60 日目に閾値以下となった参加者と比較して、ベースラインにおいて閾値に対するシグナルの割合が高かった（平均 [範囲] 4.8 [1.9-6.2] 対 1.4 [1.1-2.3]）。抗体陽性のままでいた参加者の閾値に対するシグナルの割合の平均はベースラインの 4.8 から 60 日目の 2.3 へ、抗体レベルが閾値以下となった参加者でベースラインの 1.4 から 60 日目の 0.6 に低下した²⁰⁹。

[用いた検査法は SARS-CoV-2 spike タンパクに対する ELISA 法で、1 : 100 の希釈で、背景補正の後の閾値に対するシグナルが 1.0 以上の場合に陽性と判定していて、この閾値において、この検査法の感受性は 96%、特異性は 99%だった。]

²⁰⁸ D. F. Gudbjartsson, et. al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. N Engl J Med, September 1 (online), 2020.

²⁰⁹ M. M. Patel, et. al. Change in Antibodies to SARS-CoV-2 over 60 days among health care personnel in Nashville, Tennessee. JAMA, September 17 (online), 2020.

☆欧州の研究者は、35 年以上健常成人をモニターし、同じ季節性コロナウイルスへの感染が、感染後 12 ヶ月で頻繁に起こることを見出した²¹⁰。

[COVID-19 に関する未解決の重要な問題は獲得免疫の期間であるが、4 つの季節性コロナウイルスへの感染からの洞察は、全ヒト・コロナウイルスに適用可能な共通の性質が分かると考えられる。]

◎フランス東部における RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が陽性となり軽症（非入院）COVID-19 から回復した医療従事者 160 人を対象として行った抗体検査の解析では、発症から血液検体採取までの期間の中央値は 24 日（IQR : 21-28, 範囲 13-39）だった。迅速免疫診断検査では 153 人（95.6%）に、S フロー検査では 159 人（99.4%）に抗体を認め、発症 18 日後の 1 検体だけ両検査で抗体を検出しなかった。中和抗体は発症後 13-20 日の検体で 79%, 21-27 日の検体で 92%, 28-41 日の検体で 98%認められた（ $p=0.02$ ）²¹¹。

[迅速免疫診断検査法の特異度は 99.4%, S フロー検査の特異度は~99%]

☆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²¹²。

[本論文は査読前の preprint。]

◎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

²¹⁰ A. W. D. Edridge, et. al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. Nature Med, September 14 (online), 2020.

²¹¹ S. Fafi-Kremer, et. al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. EBioMed, July 30 (online), 2020.

²¹² 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>

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 RBD 特異抗体が確認された²¹³。

○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。抗体可変部のシーケンスでは、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²¹⁴。

[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。]

○ハーバード大学と MIT の研究者らは、22 人の入院患者で、SARS-CoV-2 に特異的な液性応答の特徴を調べた。個人間の不均一性にもかかわらず、抗体応答のシグネチャーの違いが、個人間の異なる臨床的帰結を分けた。SARS-CoV-2 に特異的な IgG レベルに違いはなかったが、回復した個人には spike に特異的な液性応答が多く、死亡した個人ではヌクレオカプシドに対する機能的抗体応答が上昇していた。さらに、回復した個人における Spike に特異的な抗体の優位は、より大きい患者数での検証でも確認された²¹⁵。

☆米国の研究者は、急性 SARS-CoV-2 感染症の患者の死後の胸部リンパ節と脾臓を調べ、胚中心の欠如、Bcl-6+胚中心 B 細胞の顕著な減少と、AID+B 細胞の保存を認めた。胚中心の欠如は、T-bet+T_{H1} 細胞の増加と異常な濾胞外 TNF- α の蓄積を伴う Bcl-6+T_{FH} 細胞の分化の早期の特異的な阻害と相関した。並行した末梢血の調査では、重症での移行性・濾胞性 B 細胞の欠乏と SARS-CoV-2 に特異的な“疾患関連 (disease-related)” B 細胞数の蓄積を認めた²¹⁶。

²¹³ M. S. Suthar, et. al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. Cell Rep Med, June 5 (online), 2020.

²¹⁴ 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.

²¹⁵ C. Atyeo, et. al. Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survival. Immunity, July 30 (online), 2020.

²¹⁶ N. Kaneko, et. al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. Cell, August 18 (online), 2020.

[COVID-19 では早期に Bcl-6+TFH 細胞の生成が欠落し、液性免疫誘導の制御異常が起こっており、回復者の抗体応答の限られた持続の機序を説明するとともに、自然感染を通じた集団免疫の獲得が難しいことを示唆している。]

◎スタンフォード大学の研究では、COVID-19 に罹患した SARS-CoV-2 感染患者が、早期に IGHV 遺伝子の限定されたサブセットを発現する B 細胞を集めるが、感染の最初の数週間に、より広い IGHV 遺伝子を用いた B 細胞の高度にポリクローナルな応答と、限定された体細胞変異を伴う IgG と IgA サブクラスへの広範なクラス転換へと進展することがわかった。SARS-CoV-2 感染患者の間に抗体シークエンスの集束を認め、未感染の場合の型通りのウイルスへの応答を強調していた。注意すべきは、COVID-19 患者におけるシークエンスを基にして検出された集束する B 細胞クローン型には、SARS-CoV-2 感染で以前報告されていたものがあり、SARS-CoV/SARS-CoV-2 に交差反応する受容体結合領域 (RBD) に対する特異的な抗体価が存在することが分かった²¹⁷。

☆スイスと米国の研究では、647 人の SARS-CoV-2 感染被験者のコホートの中で、SARS-CoV-2 の spike タンパクと核タンパクへの抗体応答の大きさと中和抗体の抗体価が、臨床スコアと相関していた (重症ほど高い)。受容体結合領域 (RBD) は免疫優性であり、SARS-CoV-2 の免疫血清における中和活性の 90%が標的としていた。全体として、RBD 特異的血清 IgG 抗体価は半減期 49 日で減衰したが、一部の個人では中和抗体の抗体価と親和性は時間と共に増加し、親和性の成熟と一致していた。RBD の抗原のマッピングを構造化し、RBD の異なる抗原決定基に特異的な血清抗体を血清学的に定量することで、2 つの主要な受容体結合モチーフの抗原部位を同定した²¹⁸。

[この研究は、受容体結合モチーフの免疫優性を示し、COVID-19 のワクチン・治療法の設計に役立つ。]

(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

²¹⁷ S. C. A. Nielsen, et. al. Human B cell expansion and convergent antibody responses to SARS-CoV-2. Cell Host Microbe, September 3 (online), 2020.

²¹⁸ L. Piccoli, et. al. Mapping neutralization and immunodominance sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. Cell, September 16 (online), 2020.

(TNF, IL-6, IL-8, IL-10 等) が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 ($p<0.04$) ²¹⁹。

◎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 ²²⁰。

[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 ²²¹。

[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 ²²²。

²¹⁹ 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>

²²⁰ 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>

²²¹ 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>

²²² M. Zheng, et. al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol, March 19, 2020.

○シンガポールでの 3 人の COVID-19 患者の毎日の転写産物のプロファイルを調べた研究では、COVID-19 患者における早期の免疫応答は、高度に動的だった。患者の喉の検体は毎日 SARS-CoV-2 が調べられ、3 人全員で 3~4 週間ウイルスが認められた。全血のサイトカインの解析では、最も重症だった 1 例でサイトカインが増加していた。しかし、**IL-1 経路**以外の多くの炎症性遺伝子の発現は、呼吸機能が底を打った後にピークとなり、**CD4 と CD8** の発現の並行解析では、前炎症性応答は、疾患を悪化させて感染を助長する可能性のある **T 細胞の活性化と絡み合っている**と考えられた²²³。

[IL-1 と関連する前炎症性経路は予後因子であり、治療標的となり得ると考えられた。]

◎単一細胞 RNA シーケンスによる、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 BALFs 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 BALFs 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**。BALFs 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²²⁴。

☆☆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²²⁵。

²²³ E. Z. Ong, et. al. A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. Cell Host Microbe, 27, June 10, 2020.

²²⁴ M. Liao, Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. Nature Med, May 11 (online), 2020.

²²⁵ 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.

☆☆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て、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**²²⁶。
[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。]

◎スタンフォード大の研究者らは、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 シーケンスを行った。**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 の抑制性調節を認めた。** γ δ T 細胞と形質細胞様樹状細胞は **COVID-19 の全患者で枯渇していたが、通常の樹状細胞（CD16+モノサイト）と NK 細胞は、4 人の ARDS 患者だけで顕著に減少していた。**また、**人工呼吸を要する ARDS の患者では、FCGR3B や CXCR2 などの正規のマーカーを欠いていて、通常は好中球の前駆細胞と関連する遺伝子を発現している、形質芽細胞と密接に関連した非定型的な好中球の発達を認めた。**特に、**抹消の単核球やリンパ球は、前炎症性サイトカインをほとんど発現していなかった**²²⁷。

☆☆エール大学の研究者は、COVID-19 患者におけるウイルス量、SARS-CoV-2 特異抗体

²²⁶ X. Zhang, et. al. Viral host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature, May 20 (online), 2020.

²²⁷ 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.

の抗体価、血清サイトカイン、血球の表現型の性差を検討した。免疫調節薬剤の投与を受けていない軽症～中等症の患者の解析において、**男性患者では、IL-8, IL-18, CCL5**を含む内因性免疫のサイトカインやケモカインの血清レベルがより高く、非古典的なモノサイトの強い誘導が認められた。これに対し、女性患者では、**SARS-CoV-2** 感染の間、男性患者と比較して、有意に強い **T 細胞**の活性化が起こっており、このことは高齢患者でも維持されていた。重要なことに、**男性患者では T 細胞の応答は患者の年齢が上がると低下していて、悪い予後の推定因子となっていたが、女性患者では、そうでは無かった。逆に、女性患者での高い内因性免疫のサイトカインは、悪い予後と関連したが、男性患者ではそうでは無かった** ²²⁸。

[本論文は査読前の preprint。]

◎アメリカとオランダの研究では、ICU 入室を要した 10 人の COVID-19 患者の研究で、SARS-CoV-2 に特異的な CD4+T 細胞 (10 人中 10 人) と CD8+T 細胞を (10 人中 8 人) を検出した。**SARS-CoV-2 に暴露されていない健康人対照者の 10 人中 2 人で、低いレベルの T 細胞に反応する T 細胞を認め、“風邪コロナウイルス”の過去の感染による交差反応と考えられた。**最も強い T 細胞の応答は Spike 表面糖タンパクに向かっている、SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞は主としてエフェクターと Th1 サイトカインを産出していたが、Th2 と Th17 のサイトカインも検出された。T 細胞の動態を検討すると、**SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞は、比較的早期から存在し、時間とともに増加していた** ²²⁹。

◎ドイツの研究者は、20 人の感染活動期と 19 人の回復後の COVID-19 患者の獲得免疫のプロファイルを調べ、これらの患者から 1400 万を超える B 細胞と T 細胞の受容体 (BCR, TCR) のシーケンスの情報源 (repository) を作製した。**B 細胞の応答は、SARS-CoV-2 抗体と緊密に関連する、IGHV3 により誘導された集中する BCR のクラスターを示した。TCR の情報源のクローン性と歪みは、I 型と III 型インターフェロンの応答、早期の CD4+ と CD8+ T 細胞の活性化、共受容体である BTLA (B and T lymphocytes attenuator), Tim-3, PD-1, TIGIT1, CD73 の拮抗制御と関連していた。Tfh1, Th17 様、非従来型 (nonconventional) Th1 細胞 (しかし古典的抗ウイルス Th1 ではない) の分極が誘導されていた。SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞応答は、患者間で共有された TCR のクラスターによって引き起こされており、クローンタイプの特徴的な軌跡と疾患の過程にわたって追跡**

²²⁸ T. Takahashi, et. al. Sex differences in immune responses to SARS-CoV-2 that underline disease outcomes. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.06.20123414>

²²⁹ D. Weiskopf, et. al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. Science Immunol, June 26 (first release), 2020.

が可能だった²³⁰。

○オーストラリアの研究者は、COVID-19 から回復した患者の Spike タンパクに対する液性免疫と循環している濾胞性ヘルパーT細胞（circulating follicular helper T cell : cTFH）の免疫を研究した。S 特異抗体、記憶 B 細胞、cTFH は SARS-CoV-2 感染後に一貫して誘導されていて、強い液性免疫が顕れ、血漿の中和活性と正相関した。Spike の受容体結合領域に特異的な B 細胞や cTFH は、比較的には低頻度で誘導された。特に、Spike 特異的 cTFH の表現型は、中和応答能を持つ主体へと分化し、臨床使用可能な Spike に基づくワクチンに有効なバイオマーカーとなる可能性がある²³¹。

[COVID-19 から回復した患者は Spike タンパクの有効な免疫学的認識の多くの特性を示すが、中和活性の広い範囲が認められるため、ワクチン開発には最も有効な中和抗原決定基を標的とする戦略が必要である。]

○ブラジルの研究者は、軽症・重症 COVID-19 患者の、公開されていて利用可能な単細胞 RNA シークエンスのデータを利用して、SARS-CoV-2 感染の分子生物学的機序と COVID-19 患者に認められるサイトカイン・ストームの要因を研究した。単球及びマクロファージは、COVID-19 患者の肺に認められる最も豊富な免疫細胞タイプで、疾患の病原性の中心的な役割を果たしていると考えられる。これらの細胞は、感染時に代謝を順応させ、高度に解糖的となり、SARS-CoV-2 の複製を促進する。感染は、ミトコンドリアの活性酸素種（reactive oxygen species : ROS）の産生を引き起こし、低酸素誘導性因子 1α（hypoxia-inducible factor-1α : HIF-1α）を安定させ、結果的に解糖を促進する。SARS-CoV-2 感染による単球代謝における HIF-1α が誘導する変化は、T 細胞応答を直接阻害し、上皮の生存を減少させる²³²。

[HIF-1α を標的にした COVID-19 治療の新たな医薬品開発の可能性が考えられる。]

☆☆シンガポールの研究者は、36 人の COVID-19 回復者における SARS-CoV-2 の構造的部位（ヌクレオカプシド・タンパク : NP）と非構造的部位（ORF1 の NSP 7 と NSP 13）への T 細胞の応答を研究した。全員において、NP の複数の部位を認識する CD4 と CD8 陽性の T 細胞の存在を認めた。また、23 人の SARS から回復した患者が、SARS-NP に反応

²³⁰ C. Schultheiß, et. al. Next generation sequencing of T and B cell receptor repertoires from COVID-19 patients showed signatures associated with severity of disease. Immunity, June 30 (online), 2020.

²³¹ J. A. Jino, et. al. Humoral and circulationg follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. Nature Med, July 13 (online), 2020.

²³² A. C. Codo, et. al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocytes responses through a HIF-1α/glycolysis dependent axis. Cell Metabolism, July 17 (online), 2020.

する長期間の記憶 T 細胞を 2003 年の 17 年後でもまだ持っており、これらは SARS-CoV-2 の NP とも強い交差反応性を示した。驚くべきことに、SARS や COVID-19 の既往が無く、患者との接触の無い 37 人の個人に、頻繁に SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞を検出した。未感染の提供者の SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞は、異なる免疫優越性のパターンを示し、頻繁に ORF-1 のコードするタンパクである NSP 7 と 13 及び NP 構造タンパクを標的としていた。NSP 7 に特異的な T 細胞の抗原決定基の特徴は、“風邪” ヒト・コロナウイルスとの同一性は低い、動物のベータ・コロナウイルスの間で保存されているタンパク断片の認識だった²³³。

[ベータ・コロナウイルスへの感染への感染は、構造タンパクである NP への多特異的な長期に持続する T 細胞免疫を誘導する。一般人口で認められる事前に存在する NP や ORF-1 に特異的な T 細胞の存在が、SARS-CoV-2 感染の易感染性や病原性にどのように影響するかを理解することは、現行の COVID-19 流行への対応に非常に重要である。]

☆☆ドイツの研究者は、COVID-19 患者と SARS-CoV-2 に暴露されていない健常供血者 (HD) の末梢血を調べ、COVID-19 患者の 83% 及び HD の 35% に、SARS-CoV-2 Spike 糖タンパク (S) に反応する CD4+T 細胞検出した。HD の S に反応する CD4+T 細胞は、主として C 末端の S の抗原決定基に反応していて、それらは、N 末端の抗原決定基に比べて地域的なヒト・コロナウイルスとの同一性が高かった。SARS-CoV-2 に暴露されていない HD から産生された S に反応する T 細胞株は、地域性ヒト・コロナウイルスである 229E と OC43 と SARS-CoV-2 の C 末端に同様に反応し、恐らく地域性コロナウイルスに遭遇した間に産生されたと考えられる、S に交差活性を持つ T 細胞の存在が認められた²³⁴。

☆ペンシルバニア大学の研究者は、125 人の COVID-19 患者を解析し、高次元サイトメトリリーを用いて、46 人の回復者を 70 人の健常者と比較した。200 までの免疫学的特徴と 50 までの臨床的特徴の統合解析によって、部分的な患者における T 細胞と B 細胞の活性化が認められた。ある患者のサブグループでは、急性ウイルス感染症の T 細胞活性化の特徴があり、30% を超える循環 B 細胞の芽球化応答が認められた。しかし、他のサブグループでは、未感染者と同程度のリンパ球の活性化だった。安定的なタイプと動的なタイプの免疫学的シグネチャーが同定され、疾患重症度の変化の軌跡に関連していた。これらの解析によって、健康回復したり、悪い臨床的軌跡に関連したりする、3 つの免疫タイプが同定された。

(1) CD4 T 細胞の強い活性化と分化を認め、相対的に循環濾胞性ヘルパー T 細胞 (circulating follicular helper T cell : cTfh) が不足していて、TEMRA 様細胞

²³³ N. Le Bert, et.al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. Nature, July 15 (online), 2020.

²³⁴ J. Braun, et. al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. Nature, July 29 (online), 2020.

(CD45RA+effector memory T) の中等度の活性化と CD8 T 細胞と Tbet+PB (plasma blast) の高度活性化または消耗 ; (2) Tbet^{bright} エフェクター様 CD8 T 細胞の応答があり、CD4 T 細胞や Ki67+PB とメモリーB 細胞の応答はやや弱い ; (3) 免疫活性化の失敗を示唆する検出可能な感染に対するリンパ球の応答を概ね欠くタイプ。(1) は疾患の重症と関連し、(2) はより良好で、(3) は COVID-19 患者の 20%程度までで、T 細胞と B 細胞の抗ウイルス応答に失敗する患者への考慮が必要である²³⁵。

☆ペンシルバニア大学の研究者は、7 人の中等症の、28 人の重症の SARS-CoV-2 患者と 7 人の回復患者及び 12 人の健常者の血液検体を集め、COVID-19 患者の免疫学的な混乱を包括的に調べた。重症 COVID-19 患者では、健常者 ($p<0.0001$) と中等度の重症度の COVID-19 患者 ($p=0.0046$) と比較して有意に好中球の割合が増大していた。様々な免疫系統の幅広い誘導と活性化が同定され、T 細胞の活性化、形質芽細胞の少数クローンの増殖、内因性のリンパ球や顆粒球における Fc や細胞輸送受容体の修飾などがあり、それらは重症 COVID-19 症例と、健常人や SARS-CoV-2 回復者や中等度の重症度の患者との間で異なっていた。リンパ球に対する好中球の割合が疾患重症度と臓器不全の予後的バイオマーカーだった。重症 COVID-19 患者の好中球 : T 細胞比 (NTR) の中央値は 15 だったが、他の群では 2.6 以下だった²³⁶。

[重症 COVID-19 患者では健常者と比較して好中球における CD15 の発現が減少していた ($p=0.0095$)。更に、重症 COVID-19 患者では、中等症の COVID-19 患者 ($p=0.003$) や健常者 ($p=0.00374$) に比較して、樹状細胞の頻度が少なかった。また、重症 COVID-19 患者では T 細胞の割合が減少しており ($p<0.0001$)、CD4+T 細胞も CD8+T 細胞も、総量が減少していた。CD8+MAIT (mucosal associated invariant T) 細胞、内因性リンパ系細胞、NK (natural killer) 細胞も、健常者に対して減少していたが ($p<0.0001$)、これらの細胞は中等症と回復した COVID-19 患者と健常者の間では有意な差は認められなかった。多型核白血球 (polymorphonuclear leukocytes) : リンパ球比 (NLR) は NTR と強度に相関し ($r=0.64$, $p<0.0001$)、両者は COVID-19 患者において、年齢と独立に APACHEⅢスコアと正相関した。NLT と重症 COVID-19 は年齢と血管合併症とは独立して有意に相関した ($p=0.042$)。NTR は疾患重症度と相関したが ($p=0.036$)、年齢と血管合併症とは独立ではなかった ($p=0.07$)。]

◎上海の研究者は、ゲノム・ワイド・スクリーニング (genome wide screening) でウイルス内のタンパク相互及びウイルスと宿主のタンパクの相互作用を解析し、29 の SARS-CoV-

²³⁵ D. Mathew, et. al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. Science, July 15 (online), 2020.

²³⁶ L. Kuri-Cervantes, et. al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. Science Immunol, July 15(first release), 2020.

2 のタンパク間で 58 の両方向の相互作用を認め、また、SARS-CoV-2 の標的とされる 286 の宿主タンパクを認めた。また、35 人の SARS-CoV-2 感染確定患者（13 人が重症、22 人が軽症）と 6 人の健常者からの末梢血単核細胞（peripheral blood mononuclear cells : PBMC）のプロテオーム解析で、COVID-19 で有意な混乱を生じている 350 以上の宿主タンパクを認めた。重症 COVID-19 患者の PBMCs のシグネチャー解析では、好中球の活性化と血液凝固に関係する細胞タンパクの有意な上昇と、T 細胞受容体のシグナリングを仲介するタンパクの有意な抑制が認められた。さらに、タンパクの相互作用解析では、非構造タンパク 10 (nsp 10) が NF κ B 抑制因子 (NFRF) と相互作用して IL-8 の誘導を促進しており、好中球の IL-8 で仲介された足化性 (chemotaxis) と COVID-19 患者に認められる加熱した宿主の炎症応答に役立っていると考えられた²³⁷。

☆C5a アナフィラトキシンとその受容体である C5aR1 (CD88) は、肺において好中球と単球を集めて活性化することにより、重症炎症性反応の開始と維持において鍵となる役割を果たす。フランスの研究者は、多発性症候性、肺炎、ARDS などの、様々な重症度の COVID-19 患者の血液や気管支肺洗浄液 (BALF) における、免疫細胞の表現型分析や可溶性因子の評価を含む、免疫反応の経時的な分析を行った。可溶性 C5a のレベルは、COVID-19 の重症度に比例して上昇しておち、血液と肺の骨髓細胞で C5a-C5aR1 の高いレベルの発現を認め、ARDS の病態生理に C5a-C5aR1 基軸が役割を果たしていると考えられた。抗 C5aR1 治療モノクローナル抗体は、ヒト C5aR1 をノックインしたマウスで、C5a が媒介して骨髓細胞を集めて活性化するのを防ぎ、急性肺傷害を阻止した²³⁸。

[C5a-C5aR1 基軸の阻止を、COVID-19 患者において、損傷臓器における骨髓細胞の浸潤を抑制し、ARDSに関係する肺の過剰な炎症と内皮炎を防ぐために用い得ると考えられる。]

◎香港大学の研究では、17 人の急性の、24 人の回復期の COVID-19 患者を調べたところ、T 細胞、NK 細胞、単球、樹状細胞 (DC) を含む幅広い免疫細胞の減少を認めた。DCs は有意に減少するとともに、機能的障害を起こしていて、cDC (conventional DC) : pDC (plasmacytoid DC) 比が重症患者で上昇していた。リンパ球減少症に加えて、中和抗体は患者で迅速に豊富に産生されていたが、発症後 3 週間、受容体結合領域 (RBD) とヌクレオカプシド (NP) に特異的な T 細胞応答は遅延していた。更に、急性の RBD や NP に特異的な T 細胞応答は、比較的に CD8 T 細胞より CD4 T 細胞で多く起こっていた²³⁹。

²³⁷ J. Li, et. al. Virus-host interactome and proteomic survey of PBMCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. Med, July 22 (online), 2020.

²³⁸ J. Carvelli, et. al. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. Nature, July 29 (online), 2020.

²³⁹ R. Zhou, et. al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. Immunity, August 3 (online), 2020.

[機能障害を起こした DCs と、適時に反転する強い抗体応答にもかかわらず、弱い CD 8 T 細胞応答が、急性 COVID-19 の病原性の原因となっており、ワクチン開発において考慮を要する。]

☆SARS-CoV-2 に未暴露の個人にも、SARS-CoV-2 に反応する CD4+T 細胞が存在することが報告されており、20-50%の人に事前に存在する T 細胞の交差反応記憶が在るものと考えられている。2019 年に SARS-CoV-2 が発見される前に得られたヒト血液検体を用いて、SARS-CoV-2 に特異的な CD4+T 細胞のレパートリーを正確な調査を促進するため、SARS-CoV-2 のゲノムにわたって 142 の T 細胞の抗原決定基をマッピングした。“風邪” コロナウイルスである HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 と SARS-CoV-2 とに匹敵する親和性をもって交差活性を示す、事前に存在する記憶性 CD4+T 細胞の領域を認めた ²⁴⁰。

[風邪コロナウイルスへの T 細胞の記憶が、少なくとも、COVID-19 に認められる幅広い不均一性の何らかの基礎になっていると考えられる。]

☆ドイツの 2 つの医療センターにおける 2 つのコホート研究では、軽症と重症の COVID-19 (109 人の患者からの 242 検体) における免疫細胞の構成と活性化の変化を明らかにするため、全血と末梢血単核細胞の単一細胞 RNA シークエンス及び単一細胞プロテオミクスを組み合わせて、経時的に実施した。軽症 COVID-19 では、或るインターフェロン刺激遺伝子シグネチャーを伴う HLA-DR^{hi}CD11c^{hi} 炎症性単球が上昇していた。重症 COVID-19 では、緊急骨髓造血、成熟好中球の機能障害、HLA-DR^{lo} 単球を反映する、好中球の前駆体の顕著な出現が認められた ²⁴¹。

☆フランスの研究者は、COVID-19 患者の末梢血細胞の高次元フロー・サイトメトリーと単一細胞 RNA シークエンスを行い、重症例において、非古典的 CD14^{low}CD16^{high} 単球の消失と古典的 HLA-DR^{low} 単球の蓄積、カルプロテクチン (calprotectin, S100A8/S100A9) の大量の放出を認めた。内因性 CD10^{low}CD101⁺CXCR4⁺ 好中球と免疫抑制性プロファイルも血液と肺で蓄積していて、緊急骨髓造血が考えられた。カルプロテクチンの血漿レベルと通常のフロー・サイトメトリーにより非古典的単球の減少を検出することで、重症化 COVID-19 の病態へ進展する患者を識別できると考えられた ²⁴²。

²⁴⁰ J. Mateus, et. al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. Science, August 4 (online), 2020.

²⁴¹ J. Schulte-Schrepping, et. al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. Cell, August 5 (online), 2020.

²⁴² A. Silvin, et. al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. Cell, August 5 (online), 2020.

☆スウェーデンとフィンランドの研究者は、37 の COVID-19 成人患者のシステム・レベルの血液の免疫モニタリングを行い、急性期から回復期まで 14 までの血液検体について経過を追った。IFN- γ —好酸球の基軸が肺の過剰炎症に先立って活性化しており、細胞—細胞間の共調節も疾患の異なる時期の間で変化していた。好塩基球は急性期には枯渇しているが、回復期には回復し、好塩基球のレベルは B 細胞によって産生される SARS-CoV-2 に対する IgG の抗体価と有意に相関していた。一方、IL-6 や IFN- γ は液性応答と逆相関した。回復期の免疫系の軌跡は、重症 COVID-19 患者で共有されていた²⁴³。

☆スタンフォード大学と香港大学では、香港とトランタの 76 人の COVID-19 患者と 69 人の健常人の免疫応答を解析した。COVID-19 患者の末梢血単核細胞では、骨髄細胞による HLA-DR と前炎症性サイトカインの発現が低下していて、形質細胞様樹状細胞による mTOR シグナリングと IFN- α 産生が障害されていた。反対に、EN-RAGE (肺損傷のバイオマーカーで敗血症性 ARDS の病体に関係)、TNFSF14 (肺線維症で高発現し、肺組織の線維化と再構築と炎症に関係)、オンコスタチン M (IL-6 の調節因子) などの炎症性メディエータの血漿レベルが増加していて、それらは疾患重症度やヒト血漿中の増加した細菌性産物と相関していた。単一細胞トランスクリプトーム解析では、重症患者の骨髄細胞における I 型インターフェロンの欠損と HLA-DR の低下、IFN 刺激遺伝子の一時的な発現を認めた²⁴⁴。

☆☆カロリンスカ研究所では、SARS-CoV-2 に暴露されていない人、暴露された家族、急性及び回復期の COVID-19 患者の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の機能的な、表現型に関する状況を体系的にマッピングした。急性期の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞では、高度に活性化された細胞傷害性の表現型を示し、疾患重症度の様々な臨床マーカーと相関した。一方、回復期の SARS-CoV-2 特異 T 細胞は多機能性で、幹細胞様の記憶表現型を示していた。重要なことに、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞は、抗体陰性の暴露された家族や無症状や軽症 COVID-19 の回復期患者にも検出可能だった²⁴⁵。

[SARS-CoV-2 は強くて広範な高度に機能を持つ記憶 T 細胞応答を誘導しており、自然暴露や感染が、重症 COVID-19 の再発性発症を防ぐことを示唆する。Spike タンパクと膜タンパクのどちらかに対する交差反応性の可能性を持つ T 細胞応答は、SARS-CoV-2 流行前の健常供血者の 28%で認められたが、ヌクレオカプシド・タンパクに対する反応性は認められなかった。これら 3 つのタンパクのどれかに対する最高応答頻度は、重症 COVID-19

²⁴³ L. Rodriguez, et. al. A systems-level immunomonitoring from acute to recovery phase of severe COVID-19. Cell Report Med, August 5 (online), 2020.

²⁴⁴ P. S. Arunachalam, et. al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. Science, August 11 (first release), 2020.

²⁴⁵ T. Sekine, et. al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. Cell, August 14 (online), 2020.

を経験した人で 100%, 軽症 CIVID-19 の既往のある人で 87%, 暴露された家族で 67%, SARS-CoV-2 流行中の健常供血者で 46%だった。]

☆ロンドン大学では、63 人の入院 COVID-19 患者（それ以外は高度に不均一）の中核的な末梢血免疫シグネチャーを同定した。シグネチャーには、B 細胞と骨髄単核細胞の構成の不連続的变化、T 細胞発現型の重大な変化、サイトカイン／ケモカインの選択的上方制御、SARS-CoV-2 特異的抗体などが含まれていた。幾つかのシグネチャーの特性には、他の免疫防御や免疫病理の場合との繋がりがああり、好塩基球や形質細胞様樹状細胞の枯渇などの他のシグネチャーの特性は、病態重症度と強く相関した。また、IP-10, IL-10, IL-6 の 3 つの組み合わせを含む 3 番目のシグナチャーの特性は、その後の臨床的進行を予測した²⁴⁶。

◎UCSF の研究では、9 人の軽症 COVID-19 回復患者からの経時的な SARS-CoV-2 特異的 CD4+ と CD8+T 細胞の検体の発現型分析を 38 パラメーターのマスサイトメーター (CyTOF) を用いて行った。SARS-CoV-2 に特異的な CD4+T 細胞は排他的に Th1 細胞だけで、主に、強いヘルパー機能の発現型の特徴を持った Tcm (central memory T) 細胞だった。SARS-CoV-2 特異的 CD8+細胞は、主に、多くの Terma 細胞より最終分化を起こしていない状態の Terma 細胞だった。SARS-CoV-2 特異的 T 細胞のサブセットは CD127 を発現しており、恒常的に分化することができ、2 ヶ月にわたり持続した²⁴⁷。

◎NK (natural killer) 細胞は急性ウイルス性感染に応答するエフェクター・リンパ球であるが、また、免疫病理にも関与する。カロリンスカ大学では、28 色のフロー・サイトメトリーを用いて、COVID-19 の患者の末梢血サブセットの異なるサブセットから強い NK 細胞活性化を認めた。このパターンは、COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液中の NK 細胞の単一細胞 RNA シークエンスのシグネチャーにも反映されていた。末梢血 NK 細胞の教師無し高次元解析では、疾患重症度と繋がる NK 細胞の明らかな免疫型を同定した。これらの免疫型の特徴は、重症疾患の患者の循環における獲得された NK 細胞の増加した存在を反映している、パーフォリン、NKG2C, Ksp37 の高発現だった。最後に、COVID-19 の様々な疾患状態で CD56^{bright}NK 細胞の備えを認め、それは炎症性可溶性因子の明白なタンパクとタンパクの相互作用網によって起こされていた²⁴⁸。

²⁴⁶ A. G. Laing, et. al. A dynamic COVID-19 immune signature includes association with poor prognosis. Nature Med, August 17 (online), 2020.

²⁴⁷ J. Neidleman, et. al. SARS-CoV-2-specific T cells exhibit phenotypic features of helper function, lack of terminal differentiation, and high proliferative potential. Cell Reports Med, August 19 (online), 2020.

²⁴⁸ C. Mancourant, et. al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. Science Immunol. August 21 (first release) , 2020.

☆☆エール大学では、COVID-19 患者のウイルス量、SARS-CoV-2 特異抗体の抗体価、血漿サイトカイン、血液細胞における発現型の性差を調査した。免疫修飾薬剤を投与されていない中等症患者に分析を集中させることにより、**男性患者は IL-8 や IL-18 などの内因性免疫サイトカインの血漿レベルがより高く、非古典的単球のより強く誘導されていることが明らかになった。**反対に、**女性患者では、SARS-CoV-2 感染の間、男性患者より強い T 細胞活性化が起こり、それは、高齢でも維持されていた。**重要なのは、**男性では、乏しい T 細胞の応答は患者の年齢と逆相関していて、より悪い疾患の臨床結果と相関していたが、女性患者では、そうではなかった。**反対に、**女性では、高い内因性サイトカインは悪い臨床進行と相関したが、男性患者では、そうではなかった** ²⁴⁹。

◎ドイツの研究では、7 人の中等症、9 人の重症、12 人の危篤状態の COVID-19 患者と 10 人の未暴露供血者における、SARS-CoV-2 spike タンパク (S)、膜タンパク (M)、ヌクレオカプシド・タンパク (N) に対する T 細胞の応答を研究した。3 タンパクの重複したペプチド・プールは CD8+ を超えて CD4+ が優位の SARS-CoV-2 反応性 T 細胞応答を引き出し、3 つのタンパクに対する個体間の免疫を示した。M タンパクは CD4+T 細胞を最も高頻度に誘導し、その診断とワクチンへの適切性を示唆した。重要なのは、**危篤 COVID-19 患者の T 細胞応答は、非重篤患者と匹敵し得るか、それを上回るほど強かった。**ウイルスの排除と COVID-19 での生存は、SARS-CoV-2 の T 細胞動態とも T 細胞応答の強さとも相関しなかった ²⁵⁰。

[危篤 COVID-19 患者の SARS-CoV-2 反応性免疫が不十分だという仮説を覆す結果で、逆に、分化した記憶エフェクター T 細胞の活性化が、危篤患者における過剰反応や免疫病原性を起こしている可能性がある。]

☆米国の研究者は、急性期及び回復期の検体で、SARS-CoV-2 に特異的な CD4+ 及び CD8+T 細胞と中和抗体応答のレベルで、獲得免疫の 3 部門全ての研究の組み合わせを完了した。**SARS-CoV-2 に特異的な CD4+ 及び CD8+T 細胞は、それぞれ、より軽症の病態と相関していた。**整合された SARS-CoV-2 に特異的な獲得免疫応答は、より軽症の病態と相関しており、**CD4+ と CD8+ の両方の T 細胞が COVID-19 における防御免疫に役割を持っていると考えられた。**特に、**SARS-CoV-2 抗原に特異的な応答の整合は、65 歳以上では混乱していた。**CXCL10 は急性 COVID-19 における障害された T 細胞応答のバイオマーカーであると考えられた。**自然な T 細胞の欠乏もまた、加齢と悪い疾患の帰結と相関していた。**儉約的な説明としては、CD4+T 細胞、CD8+T 細胞、抗体の応答は防御的であるが、整合されてい

²⁴⁹ T. Takahashi, et. al. Sex differences in immune responses that underline COVID-19 disease outcomes. Nature, August 26 (online), 2020.

²⁵⁰ C. J. Thieme, et. al. Robust T cell response towards spike, membrane, and nucleocapsid SARS-CoV-2 proteins is not associated with recovery in critical COVID-19 patients. Cell Reports Med, August 29 (online), 2020.

ない応答は病態を抑制することが出来ず、年齢と SARS-Cov-2 に対する障害された免疫応答との間で関係がある²⁵¹。

◎英国の COVID-19 流行のピークの間に入院した患者の全血と末梢血単核細胞 (PBMCs) の両方の経時的免疫プロファイリングを行った研究では、入院後早期に鍵となる免疫シグネチャーが存在し、それが COVID-19 の重症度と相関していた。免疫シグネチャーは、好中球/T 細胞比の変化、血清 IL-6, MCP-1, IP-10 の上昇、最も際立っていたのは、CD14+ 単球の発現型と機能の変化だった。CD14+ 単球の変化した徴候には、プロスタグランディン産生酵素である COX-2 の乏しい誘導と細胞周期マーカーである Ki-67 の増強した発現が含まれていた。経時的な解析では、良好な経過を辿った患者では、幾つかの免疫徴候が健全な中央値のレベルまで回復していた²⁵²。

[これらの結果は、以前に正しく評価されていない COVID-19 患者の内因性免疫分画における変化を同定し、骨髓からの骨髓細胞の放出を標的とした治療法をこの病気で考慮する発想の助けとなる。さらに、誇張された免疫応答の徴候は入院早期に存在していることから、免疫調節的治療は早期に行うのが最も利益があることを示唆している。]

(3) サイトカイン

[インターフェロンは、I 型 : $\text{INF}\alpha$, $\text{INF}\beta$, $\text{INF}\epsilon$, $\text{INF}\kappa$, $\text{INF}\omega$, $\text{INF}\nu$ 、II 型 : $\text{INF}\gamma$ 、III 型 : $\text{INF}\lambda$ 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 III 型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、I 型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

²⁵¹ C. R. Ramirez, et. al. Antigen-specific immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and association with age and disease severity. Cell, September 16 (online), 2020.

²⁵² E. R. Mann, et. al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. Science Immunol, September 17 (first release), 2020.

められた²⁵³。

[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・シーケンス解析を行ったところ、COVID-19 患者では、市中感染症の肺炎患者や健常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²⁵⁴。

☆英国の研究者は、IFN のシグナルはインフルエンザの回復期における肺の修復を妨げるが、IFN-λ が最も大きい効果を持つことを示した。IFN で誘導された p53 は直接的に上皮の増殖と分化を減少させ、疾患の重症度を増し、細菌への易感染性を増すと考えられた²⁵⁵。

[延長したタイプ I インターフェロン (IFN-α/β) の応答は、傷害性の前炎症性効果につながり、Ⅲ型インターフェロン (IFN-λ) は、主として上皮における局所性の抗ウイルス免疫を誘導する。過剰で延長した IFN 産生は肺上皮の再生を阻害しウイルス感染を悪化させるため、内因性の IFN の動きの時間と持続は重要な指標であり、インフルエンザや COVID-19 などのウイルス感染に対する IFN 治療戦略において慎重に考慮される必要がある。]

☆米国の研究者は、Ⅲ型インターフェロン (IFN-λ) が RNA ウイルスによる病原性にどのように関与するかを評価した。IFN-λ は COVID-19 患者の下部気道に存在しており、上部気道には認められなかった。マウスにおいて、合成ウイルス RNA へ応答して肺樹状細胞によって産生された IFN-λ は、肺の保護を傷害し、致死性の細菌の重複感染への易感染性を起こした²⁵⁶。

[インフルエンザや SARS-CoV-2 などのウイルス感染症における IFN-λ の病態生理学的役割や抗ウイルス療法での使用について、再考が必要である。]

²⁵³ 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>

²⁵⁴ Z. Zhou, et. al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. Cell Hosts Microbe, May 4 (online), 2020.

²⁵⁵ J. Major, et. al. Type I and Ⅲ interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. Science, June 11 (first release), 2020.

²⁵⁶ A. Broggi, et. al. Type Ⅲ interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. Science, June 11 (first release), 2020.

○ギリシャにおける 28 人の呼吸不全患者を含む 54 人の COVID-19 患者の免疫応答を調べた研究では、全ての呼吸不全の患者は、マクロファージ活性化症候群または CD4 リンパ球、CD19 リンパ球、NK 細胞の深い枯渇を伴う非常に低い HLA-DR 発現を呈した。循環している単球の TNF- α と IL-6 の産生は維持されていて、細菌性敗血症やインフルエンザとは異なるパターンであった。SARS-CoV-2 の患者の血漿は HLA-DR 発現を阻止したが、これは部分的には IL-6 阻害剤のトシリズマブによって回復した。トシリズマブのオフ・ラベル投与による患者の治療により、循環するリンパ球が増加した²⁵⁷。

[重症 COVID-19 における免疫異常の独特のパターンは、IL-6 を介する HLA-DR の低発現とリンパ球減少で、持続するサイトカイン産生と過剰炎症を伴っていた。]

◎韓国の研究者は、重症の COVID-19 を引き起こす因子を同定するため、健常人、軽症と重症の COVID-19 患者、重症インフルエンザから得られた末梢血単核細胞 (PBMCs) を用いて、単一細胞 RNA シークエンスを行った。COVID-19 の患者は PBMCs の中の全ての種類の細胞にわたって過剰炎症性のシグネチャーが認められ、特に、重症インフルエンザと比較して、TNF/IL-1 β が引き起こす炎症性応答がアップレギュレートされていた。重症 COVID-19 患者の古典的モノサイトでは、I 型 IFN の応答は TNF/IL-1 β による炎症と共存しており、このことは軽症 COVID-19 患者では認められなかった。興味深いことに、I 型 IFN の引き起こす炎症の特徴は、重症のインフルエンザの患者でも認められた²⁵⁸。

[I 型 IFN は、重症 COVID-19 の炎症の悪化に極めて重要な役割を果たすと考えられる。]

☆パリ大学の研究者は、様々な重症度の 50 人の COVID-19 患者の統合的な免疫解析を行った。重症・危篤の患者で、或る独特の表現型が認められ、I 型 IFN の応答が高度に障害されていて (IFN- β の産生・活性が無く、IFN- α の産生・活性が低い)、血液中のウイルス量が持続し、炎症性応答が悪化していた。炎症は特に転写因子の NF- κ B によって引き起こされ、TNF- α と IL-6 の産生とシグナリングの上昇という特徴があった²⁵⁹。

[血液における I 型 IFN の欠乏は重症 COVID-19 の証明となりえ、組み合わせ治療の理論的根拠となる。]

◎中国の研究者は、COVID-19 患者とインフルエンザ A ウイルス (IAV) に感染した患者の両方で末梢血単核細胞 (peripheral blood mononuclear cells : PBMCs) を経時的に集め、単

²⁵⁷ E. J. Giamarellos-Bourboulis, et. al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host Microbe, 27, June 10, 2020.

²⁵⁸ J. S. Lee, et. al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. Sci Immunol, July 10 (online), 2020.

²⁵⁹ J. Hadjadj, et. al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science, July 13 (first release), 2020.

細胞の転写産物の状況を報告した。COVID-19 患者と IAV 患者の両方で形質細胞が増加しており、また、COVID-19 患者で XAF1, TNF, FAS が誘導した T 細胞のアポトーシスが認められた。更に、COVID-19 患者では STAT1 と IRF3、これに対して IAV 患者では STAT3 と NFκB という異なるシグナリング経路が活性化されており、また、鍵となる因子の発現も実質的に異なっていた。これらの因子には、COVID-19 患者での相対的に増加した IL6R と IL6ST の発現や、一方で、IAV 患者に比較して、同様に増加した IL-6 濃度などが含まれ、COVID-19 患者での前炎症性サイトカインの増加という臨床的所見を支持していた²⁶⁰。

☆エール大学では、113 人の中等症（非 ICU）と重症（ICU）COVID-19 患者の免疫反応を連続的に解析し、内因性細胞の系統の全体的な増加と、附随する T 細胞数の増加を認めた。初期のサイトカインの増加と病態の悪化とが相関していた。中等症の COVID-19 患者では、初期のサイトカインの増加に続き、1 型（抗ウイルス）と 3 型（抗真菌）応答の進行的な減少を認めたが、これに対し、重症患者では、これらの応答は、疾患の全過程を通じて高い応答を保っていた。さらに、重症患者では、IL-5, IL-13, IgE, 好塩基球を含む様々な 2 型（抗寄生虫）因子を伴っていた。教師無し（unsupervised）クラスタリング解析では、(A) 成長因子、(B) 2/3 型サイトカイン、(C) 混合型 1/2/3 型サイトカイン、(D) ケモカインを表している 4 つの免疫シグネチャーを認め、それらは患者の 3 つの異なる臨床経過と相関していた。中等症で回復した患者の免疫プロファイルは組織修復成長因子のシグネチャー (A) に富んでいたが、悪化していく臨床経過をとった患者では 4 つのシグネチャーの全てが上昇していた²⁶¹。

◎パパリン様プロテアーゼである PLpro は、処理中のウイルス・ポリプロテインが、機能するレプリカーゼ複合体を産生し、ウイルスの拡散を可能とするために必須のコロナウイルス酵素である。PLpro は、また、宿主の抗ウイルス免疫応答に対する逃避メカニズムとしての、宿主タンパク上のタンパク性翻訳後修飾を付けることに関係している。ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 PLpro の生化学的、構造的、機能的特徴と、宿主の IFN と NK-κ B 経路調節における SARS-CoV PLpro との違いの概略明らかにした。SARS-CoV-2 PLpro と SARS-CoV PLpro は 83% のシーケンス同一性があるが、異なる宿主の基質を選好した。特に、SARS-CoV-2 PLpro はユビキチン様タンパクである ISG15 に付くことを選好したが、SARS-CoV PLpro は主としてユビキチン鎖を標的とした。ISG15 と SARS-CoV-2 PLpro の複合体の結晶構造の解析により、ISG15 のアミノ末端ユビキチン様領域（ubiquitin-like domain）との特有の相互作用が明らかになり、この強い親和性と特異性を強調した。更に、

²⁶⁰ L. Zhu, et. al. Single-cell sequencing of peripheral blood mononuclear cells reveals distinct immune response landscape of COVID-19 and influenza patients. Immunity, July 19 (online), 2020.

²⁶¹ C. Lucas, et. al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. Nature, July 27 (online), 2020.

感染時には、SARS-CoV-2 PLpro は、ISG15 とインターフェロン応答性因子 3 を開くことに貢献し、I 型インターフェロン応答を減弱させた。重要なのは、GRL-0617 による SARS-CoV-2 PLpro の阻止は、ウイルスが誘導する細胞病理効果を弱め、抗ウイルス・インターフェロン経路を助長し、感染細胞でのウイルス複製を減少させた²⁶²。

[SARS-CoV-2 PLpro を標的とすると、SARS-CoV-2 の感染を抑制し、抗ウイルス免疫を促進するという両面の治療効果がある。]

○テキサス大学では、I 型インターフェロン (IFN- I) 応答に拮抗する SARS-CoV-2 タンパクを同定するため、バイアスの無いスクリーニングを行った。3 つのタンパクが、異なる機序によって IFN- I の産生に拮抗することが分かった。nsp6 は TBK1 に結合して IRF3 のリン酸化を抑制し、nsp13 は TBK1 に結合してリン酸化を阻害し、ORF6 はインポーティン KPNA2 に結合して IRF3 の核転座を阻害した。ウイルス・タンパクの 2 つのセットが STAT1/STAT2 リン酸化または核転座の阻害を通じて IFN- I シグナリングに拮抗していた。特に、SARS-CoV-2 の nsp1 と nsp6 は SARS-CoV や MERS-CoV よりも効率的に IFN- I のシグナリングを抑制した。したがって、IFN- I で処理すると、SARS-CoV-2 のレプリコンは、SARS-CoV や MERS-CoV の nsp1 または nsp6 を含むキメラ・レプリコンよりも高いレベルまで複製された²⁶³。

[SARS-CoV-2 が IFN- I 応答を免れることや、そのウイルス感染性や病原性へ影響を与えることを示唆する。]

V. 病態

(1) 臨床像：中国，アジア

☆2019 年 12 月～2020 年 1 月 29 日に中国の 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。野生動物との直接の接触があったのは 1.9%だけだった。武漢の住民出でない患者の間では、72.3%は武漢の住民と接触があり、31.3%は武漢を訪れていた。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。平均潜伏期間は 4 日 (IQR : 2-7) 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

²⁶² D. Shin, et. al. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. Nature, July 29 (online), 2020.

²⁶³ H. Xia, et. al. Evasion of type-I interferon by SARS-CoV-2. Cell Reports, September 19 (online), 2020.

83.2%に認められた²⁶⁴。

☆中国疾患管理予防センターの COVID-19 の 72,314 例の集計では、62% (44,672) が確定例 (核酸検査に基づく診断)、22% (16,186) が疑診例 (症状やウイルス暴露歴のみに基づく診断)、15% (10,567) 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% (38,680) は 30~79 歳、9 歳以下 (416) は 1%、10~19 歳 (549) も 1%、80 歳 (1408) が 3% だった。81% (36,160) 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% (1,023/44,672) で、9 歳以下に死亡は無く、70~79 歳では 8.0% (312/3,918)、80 歳以上で 14.8% (312/3,918) だった。危篤例での死亡率は 49% (1,023/2,087) 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²⁶⁵。

◎武漢大学病院の入院患者 138 人の後向きケースシリーズ研究では、年齢の中央値 56 歳 (22-92、IQR42-68) で、54% (75) が男性だった。98.6% (136) に発熱、69.6% (96) に疲労感、59.4% (82) に乾性咳を認めた。70.3% (97) にリンパ球減少 (中央値 800/ μ l、IQR600-1100)、58% に PT 延長 (中央値 13.0 秒、IQR12.3-13.7)、39.3% (55) に LDH 上昇 (中央値 261U/L、IQR182-403) を認め、全症例に胸部 CT 上で両肺の斑状陰影や肺野のスリガラス状陰影を認めた。89.9% (124) がタミフル (オセルタミビル)、44.9% (62) がステロイドの投与を受けていた。26.1% (36) が、ARDS (22)、不整脈 (16)、ショック (11) のため ICU に入った。初発症状から呼吸困難までの期間 (中央値) は中央値で 5.0 日、入院まで 7.0 日、ARDS まで 8.0 日だった。ICU 症例 (36) は非 ICU 症例 (102) と比較し、有意に、高齢で、基礎疾患があり、呼吸困難が多く、食欲不振だった。ICU 症例 36 例の中で、4 例が高流量酸素投与、15 例が非侵襲的換気療法、17 例が人工呼吸器装着 (4 例が ECMO に移行) だった。生存して退院した患者 47 人では、入院期間の中央値は 10 日 (IQR : 7.0-14.0) だった²⁶⁶。

²⁶⁴ W. Guan, et. al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med, February 28 (online), 2020.

²⁶⁵ 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、 $\text{SaO}_2 \leq 93\%$ (室内気)、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ 、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。]

²⁶⁶ 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.

◎中国国内の24例の死亡例と、世界37ヵ国165人の回復例の検討から、発症から死亡までの平均期間は17.8日(95%CI:16.9-19.2)、退院までの平均期間は24.7日(22.9-28.1)だった。中国国内の確定診断例と臨床診断例70,117例の検討では、生データの死亡率(観察打ち切りの補正後)は3.67%(95%CI:3.56-3.80)と推計されたが、年齢構成と未確認例で補正した推定死亡率は1.38%(1.23-1.53)で、60歳以上が60歳未満より高く(0.32%対6.4%)、80歳以上では13.4%(11.2-15.9)だった。年齢補正した国外例1334例の死亡率は国内例と同様だった(60歳未満1.4%, 60歳以上4.5%)。中国全体での感染者の推定死亡率は0.66%(0.39-1.33)で、年齢とともに高くなった。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²⁶⁷。

◎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2,196/症例数48,557)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)²⁶⁸。

☆上海の16地区の25病院の発熱外来に1月17日～2月16日に受診した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²⁶⁹。

<ダイヤモンド・プリンセス号>

◎世界を旅していたダイヤモンド・プリンセス号でCOVID-19の流行が起こり、横浜港で

²⁶⁷ R. Verity, et.al. Estimates of severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis, March 30 (online), 2020.

²⁶⁸ 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.

²⁶⁹ 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.

隔離された。COVID-19 疑い例とは、熱や呼吸器症状を呈した乗客や乗員で、COVID-19 確定例とは、SARS-CoV-2 感染が検査で確定した症例である。2020 年 2 月 3 日～9 日に 490 人が SARS-CoV-2 検査を受け、172 人が陽性だった（152 人の乗客 [年齢の中央値 70 歳, IQR : 64-75, 男性 45%] と 20 人の乗員 [40 歳, 35-48.5, 80%]）。香港関係の最初の感染症例以外は、最も早い確定例の発症日は 1 月 22 日で、クルーズ船が港を出た 2 日後だった。乗客の感染率は階にわたって同様だったが、飲料のサービス (3.3%, 2/61) や食事のサービス (5.7%, 14/245) のスタッフが最も感染していた。感染率は年齢とともに上昇した。包括的な流行対策が開始され、調査, 必須の医療の提供, 食事と医薬品の分配, 隔離, 感染防止と抑制, 検体採取, 下船などが行われた²⁷⁰。

○ダイヤモンド・プリンセス号で感染し、2020 年 2 月 5 日～19 日に横浜市民病院に入院した有症状の PCR 検査で確定した SARS-CoV-2 陽性患者 17 人（平均年齢 69 歳 ; 10 人はアジア系, 7 人はコーカサス系）についての単一施設後ろ向き観察研究では、11 人に 1 つ以上の慢性疾患があった。主たる症状は熱と咳だった。胸部 CT では、主に両側の末梢性のスリガラス状陰性が認められ、中国からの報告と同様だった。CRP レベルは、重症・危篤例では、軽症・中等症例よりも高かった。中等症から重症の症例では、症状が寛解した。3 人の危篤例の 1 例は多臓器不全で死亡した。SARS-CoV-2 は、症状寛解後平均 7 日目まで PCR で検出された²⁷¹。

○横浜港に停泊したクルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号上で起こった SARS-CoV-2 の流行は、ウイルス自体や疫学的特徴の全体像が解明されつつある時期の、世界的流行の初期において症例数が多かったため、注目された。2020 年 1 月 22 日～2 月 22 日に 37.5℃以上の発熱を起こした全部で 403 人に注目し、流行の疫学的観察研究を行った。隔離方法も記述的方法で議論した。全部で 57 カ国からの 3711 人(2031 人が男性)のうち、2666 人(71.8% [平均年齢 66.0 歳 ; 範囲 2-98]) は乗客, 1045 人 (28.2% [36.6 ; 19-64]) は乗員だった。403 人の発熱者のうち、165 人の乗客と 58 人の乗員が COVID-19 症例と確定した。2 月 6 日まで確定例の数は 1 日 3 例以下だったが、2 月 7 日の体温測定装置の導入で 43 例の確定例が出て、以後減少した。流行は、乗客階から始まって乗員へ拡大した。乗客・乗員全員の下船から 14 日経過した 5 月 17 日の時点で、日本で彼等からの感染クラスターが起こったという報告はなかった。隔離開始時、流行は既に乗客の階からほぼ全ての階に広がっていた。結果からは、前例の無い感染抑制作業の中での隔離方法のセットが奏功したと考えられた

²⁷⁰ T. Yamagishi, et. al. Descriptive study of COVID-19 outbreak among passengers and crew on Diamond Princess cruise ship, Yokohama Port, Japan, 20 January to 9 February 2020, Euro Surveill, June 11 (online), 2020.

²⁷¹ Y. Yoshimura, et. al. Clinical characteristics of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on a cruise ship. J. Infect. Chemother, June 12 (online), 2020.

272。

☆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%），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²⁷³。

[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。]

☆クルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号の乗客で RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となったために自衛隊病院に 2 月 11～2 月 25 日に入院した 104 人の患者（年齢の中央値 68 歳 [IQR : 47-75]，54 [52%] が男性）の単施設後ろ向き研究では、入院時には、43 人（41%）が無症状，41 人（39%）が軽症，20（19%）が重症に分けられた。観察期間終了時（2 月 26 日）までに 33 人（32%）が無症状と確認され、43 人（41%）が軽症，28 人（27%）が重症とされた。入院時に無症状だったが、その後 COVID-19 を発症した 10 人では、観察期間を通じて無症状のままだった 33 人と比較して LDH 高値が有意に多かった（5 人 [50%] 対 4 人 [12%]，オッズ比 7.25 [95%CI : 1.43-36.70]， $p=0.02$ ）。観察期間終了時に軽症だった患者に比較し、重症者は、より高齢で（年齢の中央値 73 歳 [IQR : 55-77] 対 60 歳 [40-71]， $p=0.028$ ）、より入院時の胸部 CT 上浸潤影が多く（46% [13/28] 対 21% [9/43]， $p=0.035$ ）、リンパ球減少が多かった（57% [16 人] 対 23% [10 人]， $p=0.0055$ ）²⁷⁴。

[重症は肺炎症状（呼吸困難，頻呼吸，末梢 $\text{SaO}_2 < 93\%$ ，酸素投与の必要）がある場合、無症状と重症以外が軽症。]

²⁷² M. Tsuboi, et. al. Epidemiology and quarantine measures during COVID-19 outbreak on the cruise ship Diamond Princess docked at Yokohama, Japan in 2020: a descriptive analysis. *Global Health Med*, 2(2), 102-106, 2020.

²⁷³ 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.

²⁷⁴ S. Tabata, et. al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis*, June 12 (online), 2020.

(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～3月27日)では、平均年齢62.6歳、男性60.6%で、35.8%が肥満だった。多い症状は、咳(79.4%)、発熱(77.1%)、呼吸困難(56.5%)、筋肉痛(23.8%)、下痢(23.7%)、悪心・嘔吐(19.1%)だった。90.0%にリンパ球減少、27%に血小板減少、多くに肝酵素上昇と炎症マーカーの上昇を認めた。130人(33.1%)が挿管され、そのうち、43人(33.1%)しか抜管されていない。40人(10.2%)が死亡し、260人(66.2%)が退院した。人工呼吸を受けている患者は、男性、肥満、肝酵素・炎症マーカーの上昇(フェリチン、Dダイマー、CRP、プロカルシトニン)がより多く認められ、また、循環器作動薬投与(94.5%対1.5%)、心房性不整脈(17.7%対1.9%)を含む合併症、新たな腎置換療法(13.3%対0.4%)が多かった。中国の報告と比較して、消化器症状がより多く、人工呼吸を受ける割合が10倍高かった²⁷⁵。

[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。]

☆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²⁷⁶。

☆☆☆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

²⁷⁵ P. Goyal, et. al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

²⁷⁶ 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.

で入院した、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）が独立に在院死と関連した²⁷⁷。

[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 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²⁷⁸。

☆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²⁷⁹。

SARS-CoV-2 陽性率	補正オッズ比	p 値
----------------	--------	-----

²⁷⁷ 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, 395, 1763-1770, June 6, 2020.

²⁷⁸ 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.

²⁷⁹ 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.

		(95%CI)	
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）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²⁸⁰。

◎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**

²⁸⁰ T. Schaller, et. al. Postmortem examination of patients with COVID-19. JAMA, May 21 (online), 2020.

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²⁸¹。

☆英国とイタリアにおける脆弱さ (frailty) の COVID-19 患者の生存への影響に関する施設観察コホート研究では、2 月 27 日～4 月 28 日に 1564 人の COVID-19 患者が登録され、年齢の中央値は 74 歳 (IQR : 61-83), 907 人 (57.7%) が男性・661 人 (42.3%) が女性で、4 月 28 日の観察期間終了時まで 425 人 (27.2%) が死亡した。777 人 (49.4%) が脆弱に分類され (臨床脆弱性スコア [clinical frailty score : CFS] 5-8)、27 人 (1.7%) が末期状態 (terminally ill, CFS9) に分類された。CSF 1-2 に比較し、入院から死亡までの期間の補正ハザード比は CFS 3-4 で 1.55 (95%CI : 1.00-2.41), CFS 5-6 で 1.83 (1.15-2.91), CFS 7-9 で 2.39 (1.50-3.81) で、入院 7 日目の死亡率の補正ハザード比は CFS 3-4 で 1.22 (95%CI : 0.63-2.38), CFS 5-6 で 1.62 (0.83-3.26), CFS 7-9 で 3.12 (1.56-6.24) だった²⁸²。

[COVID-19 患者の予後は、年齢や併存疾患よりも脆弱さでより良く予測出来た。CFS は、1-2 : 健康, 3-4 : 弱い (vulnerable) が脆弱ではない, 5-6 : 脆弱の初期の徴候があるが、まだ一定の独立性がある, 7-9 : 重度のまたは非常に重度の脆弱と分類された。]

☆☆4 月 21 日～5 月 29 日に登録された 143 人の COVID-19 の急性期後の患者を対象としたローマの大学の研究では、患者は最初の COVID-19 の症状の後平均 60.3 日 (SD 13.6) 調査され、評価時において、COVID-19 関連の症状が全く無かったのは 18 人 (12.6%) だけで、32%が 1 つか 2 つの、55%が 3 つ以上の症状があった。熱や急性疾患の兆候・症状は、どの患者にも無かった。44.1%の患者で、生活の質の悪化が認められた。高い割合の患者が、疲労 (53.1%), 呼吸困難 (43.4%), 関節痛 (27.3%), 胸痛 (21.7%) を報告した²⁸³。

[研究対象となった患者 (19-84 歳) の平均年齢 (SD) は 56.5 歳 (14.6), 53 人 (37%) が女性。入院中、72.7%の患者が間質性肺炎の所見があり、平均入院期間 (SD) は 13.5 日 (9.7) で、21 人 (15%) が非侵襲的換気療法を、7 人 (5%) が侵襲的人工呼吸を受けた。患者は WHO の隔離中止のクライテリアを満たし、登録時に RT-PCR 検査陰性を確認。]

²⁸¹ 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.

²⁸² J. Hewitt, et. al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicenter, European, observational cohort study. Lancet Public Health, June 30 (online), 2020.

²⁸³ A. Carfi, et. al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA, July 9 (online), 2020.

☆ワシントン州における 14 人（年齢の中央値 73.5 歳 [42-84 ; IQR 67.5-77.25] ; 全員が臨床的に顕かな基礎疾患があり、最も多いのが高血圧, 慢性腎疾患, 閉塞性睡眠時無呼吸, 糖尿病や肥満などの代謝性疾患）の COVID-19 患者の剖検による組織病理学的・超構造的検討では、主要な所見は急性及び器質化期のびまん性の肺胞傷害で、5 人に局所的な肺の微小血栓が認められ（内皮炎は認められず）、コロナウイルス様の粒子が呼吸器系, 腎臓, 消化管で認められた。リンパ球性心筋炎が 1 人で認められ、ウイルス RNA が組織で検出された²⁸⁴。

◎ジュネーヴ州における年齢特異的な感染死亡リスク（infection fatality risk : IFR）を、毎日の年齢階層別の患者数と死亡数の報告と 5 週間連続で行った抗体保有率の住民サーベイランス検査結果とを組み合わせで見積もったスイスと米国の研究では、2 月 24 日～6 月 2 日にジュネーヴ（人口 506,765）で 5039 人の COVID-19 の確認症例と 286 人の死亡が報告されたが、年齢階層別（5-9 歳, 10-19 歳, 20-49 歳, 50-64 歳, 65 歳以上）IFRs を認められた死亡数を各抗体保有率検査から見積もられる感染者数に結び付けて推計した。感染から抗体陽性までの期間と感染から死亡（解析時に未だ認められていない死亡を含む）までの期間を考慮し、抗体保有率の見積もりの不確定さを取り入れたベイズ枠組みで推計した。SARS-CoV-2 によって 286 人の死亡が報告され、最も若かった死亡者は 31 歳だった。20-49 歳の感染者の IFR は 0.0092%（95%CI : 0.0042-0.016 ; 10,870 分の 1 の死亡リスク）で、50-64 歳では 0.14%（0.096-0.19）、65 歳以上では 5.6%（4.3-7.4）だった。人口統計的と年齢特異的な抗体陽性率を考慮し、人口全体の IFR は 0.64%（0.38-0.98）と推計された²⁸⁵。

☆英国の研究者は、194,349,591 人の男性と 201,715,364 人の女性から成るイングランド, ウェールズ, フランス, ドイツ, イタリア, オランダ, ポルトガル, 韓国, スペインの COVID-19 流行の開始から 2020 年 6 月 21 日までの人口統計学的データを用い、COVID-19 死亡率の性差の年齢による違いを調べた。77,652 人の男性と 59,591 人の女性が死亡した。全体の女性に対する男性の 100,000 人当たり死亡率の割合は 1.4（粗割合 1.3）で、全年齢で同様ではなかった。例えば、0-9 歳では、この比率は 0.81 で、40-49 歳では 1.9、50-59 歳では 2.3、60-69 歳では 2.6、80 歳以上では 1.65 だった。国々で多少の違いはあったが、大きなパターンは同じで、明確な解釈をするには、数が少な過ぎた²⁸⁶。

²⁸⁴ B. T. Bradley, et. al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. Lancet, July 16 (online), 2020.

²⁸⁵ J. Perez-Saez, et. al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. Lancet Infect Dis, July 14 (online), 2020.

²⁸⁶ S. Bhopal, et. al. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. Lancet, August 13 (online), 2020.

☆ロンドン大学では、成人の COVID-19 確定患者における COVID-19 関連過剰炎症 (COVID-19-associated hyperinflammation : COV-HI ; CRP>150 mg/L または>50 mg/L から 24 時間以内に 2 倍 ; またはフェリチン>1500 µg/L) の特異的な発現型と呼吸補助の段階的な上昇 (酸素投与のみ、非侵襲的換気療法、人工呼吸のカテゴリー) と死亡との関係を調べる後ろ向き研究を行った。2020 年 3 月 1 日～31 日に研究参加病院の 1 つに入院した 269 人の患者が対象となり、90 人 (33%) が入院時に COV-HI のクライテリアを満たした。入院時に COV-HI の患者では、そうでなかった患者より、年齢の中央値が若く、チャールソン併存疾患インデックス・スコアが低かったにもかかわらず、高い割合が死亡した (40% [36/90] 対 26% [46/179])。呼吸補助の評価に適合していた 178 人では 65 人 (37%) が入院時に COV-HI で、呼吸補助の段階的な上昇が認められた 90 人の患者のうちの 67 人 (74%) が、段階的な上昇の日までに COV-HI となった。年齢、性、併存疾患で補正後、COV-HI のクライテリアへの適合は、翌日の呼吸補助の段階的な上昇または死亡リスクと有意に相関した (ハザード比 2.24 [95%CI : 1.62-2.87])²⁸⁷。

☆ロンドンにおける 2020 年 3 月 1～4 月 13 日に剖検が行われた 18 歳以上の COVID-19 死亡患者 10 例 (平均年齢 73 歳 [IQR : 52-79] ; 9 例では全剖検, 1 例は部分剖検) の検討では、全剖検の全患者で、血栓性の症候が主要臓器の少なくとも 1 つに認められ、主に肺 (89% [8/9]), 心臓 (56% [5/9]), 腎臓 (44% [4/9]) に認められた。びまん性の肺胞傷害が、肺の所見の中で最も一貫していた (全 10 例) が、器質化は長い経過の患者で認められた。血液臓器におけるリンパ球 (特に CD8+T 細胞) の枯渇と血球貪食現象を認めた。急性尿細管傷害の根拠が、調べた 9 人の患者全員で認められた。主要な予期しなかった所見としては急性膵炎 (22% [2/9]), 副腎微小梗塞 (33% [3/9]), 心外膜炎 (22% [2/9]), 播種性ムコール症 (10% [1/10]), 大動脈解離 (11% [1/9]), 衰弱性心内膜炎 (11% [1/9]) であった。ウイルスゲノムは、5 人の患者のうち 4 人で、呼吸器以外で検出された。ウイルス RNA 転写物のサブゲノムの存在により、5 人の患者のうち 3 人で、呼吸器外でウイルスの活発な複製が行われていたことが分かった²⁸⁸。

☆2020 年 3 月 9 日～5 月 22 日にイタリアの 7 病院の ICU に入室した ARDS の診断基準に合う COVID-19 確定例で、人工呼吸器を装着している連続した 301 人の患者に関する多施設前向き観察研究では、静的コンプライアンスは 41 mL/cm H₂O (33-52) で、COVID-19 に関連の無い ARDS の患者コホート (32 mL/cm H₂O [25-43], p<0.0001) と比較して 28%高かった。297 人の患者のうち 17 人 (6%) の COVID-19 関連 ARDS 患者のコンプラ

²⁸⁷ J. Manson, et. al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*, August 21 (online), 2020.

²⁸⁸ B. Hanley, et. al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*, August 20 (online), 2020.

イアンスは、古典的 ARDS コホートの 95 パーセンタイルより大きかった。総肺重量は両コホート間で差は無かった。COVID-19 関連 ARDS 患者の 23 人 (8%) で行われた CT 肺血管造影では、D ダイマー濃度が中央値を超える 16 人のうち 15 人 (94%) に血栓塞栓症に一致する両側の低還流領域が認められた。D ダイマー濃度が中央値以下の患者では、D ダイマー濃度が中央値より大きい患者より換気率が低かった (1.66 [1.32-1.95] 対 1.90 [1.50-2.33], $p=0.0001$)。静的コンプライアンスが中央値以下で D ダイマー濃度が中央値より大きい患者では、他のサブグループと比較して、28 日死亡率が顕著に高かった (高 D ダイマー低コンプライアンス 56% [40/71] vs 低 D ダイマー高コンプライアンス 27% [18/67] vs 低 D ダイマー低コンプライアンス 22% [13/60], 高 D ダイマー高コンプライアンス 35% [22/63], 全て $p=0.0001$)²⁸⁹。

[静的コンプライアンスは 1 回換気量 / (終末吸気プラトー圧 - 全 PEEP) で、正常平均は 67 mL/cm H₂O。肺重量は、標準非造影胸部 CT から計算された。換気率が 1 より大きいということは、死腔の増大を示唆する。]

☆COVID-19 に関連しない ARDS では、全身性の炎症の重症度に基づいて、過剰炎症型と低炎症型の 2 つの表現型が知られている。イギリスにおける 2 つの ICU における COVID-19 の ARDS 患者の前向き観察研究では、2020 年 3 月 17 日～4 月 25 日に 39 人の患者が研究に参加し、PaO₂/FiO₂ の中央値は 18 kpa (IQR : 15-21) で、急性生理・慢性健康評価 II スコアは 12 (10-16) だった。39 人のうち 17 人 (44%) が 28 日までに死亡した。生存した患者と比較して、死亡した患者ではより高齢で、より PaO₂/FiO₂ が低かった。過剰炎症型の表現型の可能性の中央値は 0.03 (IQR : 0.01-0.2) だった。階層割り付けで用いられる可能性カットオフによると、過剰炎症型の有病率は 39 人中 4 人 (10%) ～8 人 (21%) で、HARP-2 における過剰炎症型の表現型の患者の割合 (539 人中 186 人 [35%]) より低かった。表現型を階層化する Youden index カットオフ (0.274) を用いると、8 人の過剰炎症型の表現型のうち 5 人 (63%) が、31 人の低炎症型の表現型のうち 12 人 (39%) が死亡した。HARP-2 での適合させた患者と比較した場合、IL-6 レベルは同様に、可溶性 TNFR1 は COVID-19 関連 ARDS の患者で有意に低かった。²⁹⁰

[HARP-2 は COVID-19 以外の ARDS の患者について、以前行われたシンバスタチンの英国における多施設無作為比較試験。]

◎米国の研究では、2020 年 4 月 1 日～6 月 30 日に退院した 780,696 人の患者のうち、

²⁸⁹ G. Grasselli, et. al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicenter prospective observational study. Lancet Respir Med, August 27 (online), 2020.

²⁹⁰ P. Sinha, et. al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. Lancet Respir Med, August 27 (online), 2020.

COVID-19 の患者は 63,103 人 (8.1%) で、そのうち 3222 人 (5%) が、419 の病院に入院した妊娠していない **18 歳～34 歳の若年成人**だった。平均年齢 (SD) 28.3 歳 (4.4) で、1849 人 (57.6%) が男性、1838 人 (57.0%) は黒人かヒスパニック系だった。全体で、**1187 人 (36.8%) が肥満、789 人 (24.5%) が病的肥満で、588 人 (18.2%) が糖尿病、519 人 (16.1%) が高血圧**だった。**入院中に 684 人 (21%) が集中治療の必要、331 人 (10%) が人工呼吸の必要があり、88 人 (2.7%) が死亡**した。血管作動薬や変圧薬が 217 人 (7%) で用いられ、中心静脈カテーテルが 283 人 (9%) で挿入され、192 人 (6%) で動脈カテーテルが挿入された。入院期間の中央値は 4 日 (IQR : 2-7 日) だった。入院中生存していた患者は、99%が急性期後の医療施設へ移った。**病的肥満 (非肥満に対して補正オッズ 2.30 [95%CI : 1.77-2.98], $p<0.001$), 高血圧 (2.36 [1.79-3.12], $p<0.001$) は多く、また男性 (1.53 [1.20-1.95], $p=0.001$) とともに死亡と人工呼吸のより大きなリスクと相関した。**死亡と人工呼吸のリスクは、人種と民族では有意な違いは無かった。病的肥満は死亡または人工呼吸を要した患者のうち 140 人 (41%) に認められた。糖尿病は、単変量解析では死亡または人工呼吸の臨床的結果の増加したリスクと相関したが (オッズ比 1.82 [95%CI], $p<0.001$)、補正後は統計学的有意差は認められなかった (1.31 [0.99-1.73], $p=0.06$)。**様々なリスク因子のある患者 (病的肥満, 高血圧, 肥満) のリスクは、8862 人のこれらの状態が無い中年の (35-64 歳) の患者と同程度**だった ²⁹¹。

◎インディアナ州の入院していない (市中に居住している) 12 歳以上の住民の症例致死率 (case fatality ratio : IFR) を推計するため、2020 年 4 月 25 日～29 日に州全体の住民無作為サンプル調査でウイルス感染と SARS-CoV-2 抗体の検査を行った研究では、2020 年 4 月 29 日までにインディアナ州では 1099 の COVID-19 による死亡が起こっており、そのうち 495 は入院していない人だった。住民サンプル検査により、研究期間における 180 の入院例を加えて 187,802 の感染例があると計算された。死亡者の平均年齢は 76.9 歳 (SD 13.1) だった。**全非入院者の IFR は 0.26%**だった。人口統計学的に階層化された IFR は年齢、人種、民族、性で異なっていた。**40 歳未満の IFR は 0.01%, 60 歳以上では 1.17%**だった。白人の IFR は 0.18%, 非白人では 0.59%だった ²⁹²。

[IFR は、無症状感染者を加えて計算しないと過剰評価される。介護施設の住民は全ての計算から除外されている。]

²⁹¹ J. W. Cunningham, et. al. Clinical outcomes in young US adults hospitalized with COVID-19. JAMA Intern Med, September 9 (online), 2020.

²⁹² J. Blackburn, et. al. Infection fatality ratios for COVID-19 among noninstitutionalized persons 12 and older: Results of a randomized-sample prevalence study. Ann Int Med, September 2 (online), 2020.

(3) 循環器障害

☆ニューヨークにおける COVID-19 の患者 18 人（年齢の中央値 63 歳、男性 83%）に ST 上昇が認められ（初診時 10 人（56%）、入院中 8 人）、6 人（33%）に、その際の胸痛が認められた。部分的な ST 上昇の 14 人（78%）のうち、5 人（36%）は正常な左室駆出率で、そのうちの 1 人に部分的な壁運動異常が認められ、また、駆出率が低下していた 8 人（57%）のうち、5 人（62%）に部分的な壁運動異常が認められた（1 人は心エコー未検査）。びまん性の ST 上昇が認められた 4 人（全体の 22%）のうち、3 人（75%）は正常な左室駆出率と壁運動であったが、1 人は駆出率 10%で、全体的な壁運動の低下が認められた。9 人（50%）が冠動脈造影を行い、6 人（67%）に閉塞性疾患が認められ、5 人（56%）に経皮的冠動脈療法が行われた。心筋梗塞と診断された 8 人（44%）は、他の 10 人の冠動脈性心筋障害の無い患者に比べて、トロポニンと D ダイマーの値の中央値が高かった。13 人（72%）が在院死した（4 人の心筋梗塞患者と 9 人の冠動脈性心障害の無い患者²⁹³）。

[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²⁹⁴。]

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

	心臓障害がある患者	心臓障害が無い患者	
年齢（中央値）[範囲]	74 [34-95]	60 [21-90]	p < 0.01
併存疾患（高血圧） （中央値）[IQR]	59.8% (49/82)	23.4% (78/334)	p < 0.01
白血球（中央値 μL ）[IQR]	9400 [6900-13800]	5500 [4200-7400]	p < 0.01
CRP（中央値 mg/dL ） [IQR]	10.2 [6.4-17.0]	3.7[1.0-7.3]	p < 0.01
プロカルシトニン（中央値 ng/dL [IQR]	0.27 [0.10-1.22]	0.06[0.03-0.10]	p < 0.01
CPK の心筋分画（中央値	3.2 [1.8-6.2]	0.9[0.6-1.3]	p < 0.01

²⁹³ S. Bangalore, et. al. ST-segment elevation in patients with Covid-19—A case series. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

²⁹⁴ R. M. Inciardi, et. al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, March 27, 2020.

ng/dL [IQR])			
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 pg/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²⁹⁵。

☆武漢の COVID-19 の患者 187 人の 35.7% (66) の患者に心血管系疾患 (CVD) (高血圧, 冠動脈疾患, 心筋症など) があり、27.8% (52) にトロポニン T 値 (TnT) の上昇で示される心筋障害があった。

在院死亡率

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

CVD の有る患者では、無い患者に比較し、TnT 値上昇の割合が多かった (54.5% (36/66) 対 13.2% (16/121))。TnT 値は、高感度 CRP 値 ($\beta=0.530$, $P<0.01$) 及び NT-

²⁹⁵ S. Shi, et. al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol, March 25, 2020.

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²⁹⁶。

○原因として COVID-19 感染が疑われる心筋炎の報告もある²⁹⁷。

[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²⁹⁸。

[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。]

²⁹⁶ T. Gao, Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, March 27, 2020.

²⁹⁷ D. Doyen, et. al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. Lancet, April 23 (online), 2020.

²⁹⁸ Z. Varga, et. al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, April 17, 2020.

◎イタリア北部の 15 病院の後ろ向き研究では、COVID-19 患者が最初に認められた 2020 年 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²⁹⁹。

☆ロンバルディア州の 2020 年 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（ $p<0.001$ ）³⁰⁰。

☆ニューヨークにおける 2020 年 3 月 1 日～4 月 25 日の院外心停止患者を 2019 年 3 月 1 日～4 月 25 日と比較した住民横断調査では、解析対象となった 5325 人（2935 人が男性 [56.2%]、平均年齢 [SD] 71 歳 [18]）のうち、3989 人は COVID-19 流行期、1336 人が比較対照だった。非外傷性の院外心停止で 2020 年に救急蘇生を行った率は、2019 年の 3 倍だった（47.5/100,000 対 15.9/100,000）。2020 年に院外心停止となった患者は、より高齢で（平均年齢 [SD] 72 歳 [18] 対 68 歳 [19]）、白人が少なく（20.4% [622/2992] 対 32.9% [382/1161]）、より高血圧が多く（53.5% [2134/3989] 対 45.7% [611/1336]）、より糖尿病が多く（35.7% [1424/3989] 対 26.0% [348/1336]）、身体制限のある割合がより多かった（56.6% [2259/3989] 対 47.5% [634/1336]）。2019 年と比較し、COVID-19 流行期では、心静止（asystole）の可能性が高く（オッズ比 3.50 [95%CI : 2.53-4.84], $p<0.001$ ）、無脈性電気活動の可能性も高かった（オッズ比 1.99 [95%CI : 1.31-3.02], $p=0.001$ ）。2019 年に比べて、COVID-19 流行期は、自発循環への復帰（ROSC）（18.2% [727/3989] 対 34.7% [463/1336]）と、ROSC の維持（10.6% [423/3989] 対 25.2% [337/1336]）が実質的に減少しており、死亡率は 90%を超えてい

²⁹⁹ 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.

³⁰⁰ E. Baldi, et. al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.

た。これらの相関は、可能性のある交絡因子の補正後も変わらなかった（ROSC のオッズ比 0.59 [95%CI : 0.50-0.70], $p<0.001$; ROSC の維持のオッズ比 0.53 [95%CI : 0.43-0.64], $p<0.001$)³⁰¹。

◎パリにおける COVID-19 流行期（2020 年 3 月 16 日～4 月 26 日）の 521 例の非外傷性院外心停止（out-of hospital cardiac arrest : OHCA）521 例を非流行期（2012 年～2019 年の第 12～17 週）の全 3052 例の平均と比較した住民ベースの観察研究では、週当たりの最大の OHCA は 100 万人当たり 13.42 (95%CI : 12.77-14.07) から 26.64 (25.72-27.53) に増加していた ($p<0.0001$)。流行期の最終週に正常に回復した。流行期と非流行期で患者は人口統計学的には実質的に変化していなかったが（平均年齢 69.7 歳 [SD 17] 対 68.5 [18] ; 334 人 [64.4%] 対 1826 人 [59.9%] の男性）、家における OHCA の割合が高く（460 [90.2%] 対 2336 [76.8%], $p<0.0001$ ）、側に居た人の心肺蘇生（239 [47.8%] 対 1165[63.9%], $p<0.0001$ ）と除細動（46 [9.2%] 対 472 [19.1%], $p<0.0001$ ）が少なく、介入までの時間が長かった（中央値 10.4 分 [IQR : 8.4-13.8] 対 9.4 [7.9-12.6], $p<0.0001$ ）。OHCA となって生きて入院した患者の割合は流行期には 22.8%から 12.8%に低下した ($p<0.0001$)。可能性のある交絡因子を補正後、流行期は入院時における低い生存率と有意に相関した（オッズ比 0.36 [95%CI : 0.24-0.52], $p<0.0001$ ）。確認された、または疑われた COVID-19 感染は、流行期の OHCA 増加の約 3 分の 1 を説明した³⁰²。

[封鎖や流行への医療ケア・サービスの調整と関連した間接的な影響もあると考えられる。これらの要因も、死亡率や公衆衛生戦略を考える場合には考慮に入れる必要がある。]

◎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、2020 年 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

³⁰¹ P. H. Lai, et. al. Characteristics associated with out-of-hospital cardiac arrests and resuscitations during the novel coronavirus disease 2019 pandemic in New York City. JAMA Cardiology, June 19 (online), 2020.

³⁰² E. Marijon, et. al. Out-of hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. Lancet Public Health, May 27 (online), 2020.

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³⁰³。

○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³⁰⁴。

☆英国の研究者は、イングランドにおける2019年1月1日～2020年5月24日の急性冠動脈症候群による入院データを調査し、ST上昇を伴う心筋梗塞（ST-elevation myocardial infarction：STEMI）、ST上昇を伴わない心筋梗塞（non-STENI：NSTEMI）、不知のタイプの心筋梗塞、他の冠動脈疾患（非定型狭心症を含む）に分類し、入院中の血管再開通方策（冠動脈造影、経皮的冠動脈形成術〔PCI〕、冠動脈バイパス手術など）を同定した。急性冠動脈症候群は2020年2月中旬から減少し、ベースラインの割合である週3017入院から、2020年3月末には週1813入院となり、40%（95%CI：37-43）減少した。この減少は、部分的に2020年の4月～5月は反転し、例えば、2020年5月の最終週は週2522入院で、ベースラインから16%（13-20）の減少だった。入院が減少している間、STEMIとNSTEMIの両者を含む全タイプの急性冠動脈症候群の入院数が減少したが、相対的・絶対的減少は、NSTEMIの方が大きく、2019年は週1267入院だったが、2020年3月末は週733入院で、42%（38-46）の減少だった。平行して、STEMIとNSTEMIの両者においてPCI数も減少し、STEMIで、2019年の週438PCIから2020年3月末の週346PCIへ21%（12-29）の減少、NSTEMIで2019年の週383PCIから2020年3月末の週240PCIへ37%（29-45）の減少だった。急性冠動脈症候群の患者の入院期間の中央値は、2019年の4日（IQR：2-9）から2020年3月末の3日（1-5）に短縮した³⁰⁵。

〔入院数の低下は院外死と心筋梗塞の長期の合併症を増加させ、急性冠動脈症候群の患者の2次予防療法を提供する機会を喪失したと考えられる。急性冠動脈症候群の患者管理に

³⁰³ M. D. Solomon, et. al. The Covid-19 pandemic and incidence of acute myocardial infarction. N Engl J Med, 383, 7, 691-693, August 13, 2020.

³⁰⁴ J. L. Holmes, et. al. Emergency ambulance service for heart attack and stroke during UK's COVID-19 lockdown. Lancet, May 14 (online), 2020.

³⁰⁵ M. M. Mafham, et. al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndrome in England, Lancet, July 14 (online), 2020.

対する COVID-19 の影響の全体を、これらの解析をアップデートすることにより、審査する必要がある。]

☆米国の 6 州の 49 病院における 2018 年 12 月 30 日～2020 年 5 月 6 日の急性心筋梗塞 (AMI) のための入院を分析した多領域後ろ向きコホート研究では、18 歳以上の主たる退院時診断が AMI (ST 上昇を伴う心筋梗塞 [STEMI] 及び ST 上昇を伴わない心筋梗塞 [NSTEMI]) であった患者を対象として、週ごと症例数の変化を期間に分けて回帰分析した。コホートには、14724 人の患者 (平均年齢 68 歳 [SD 13], 10019 人 [66%] が男性) の 15244 の AMI (4955 [33%] の STEMI と 10289 [66%] の NSTEMI) による入院が含まれた。2020 年 2 月 23 日に始まり、AMI 関連の入院は、週-19.0 例 (95%CI : -29.0--9.0) の割合で、5 週間 (3 月 28 日まで : COVID-19 早期) 減少した。その後、AMI 関連の入院は、週 10.5 例 (4.6-16.5) の割合で増加した (COVID-19 後期)。患者の人口統計、心血管系合併症、治療方法に期間にわたって大きな違いは無かった。AMI の観察/期待 (observed to expected : O/E) 死亡率比は前期には上昇していて (1.27 [95%CI : 1.07-1.48])、STEMI の患者では、不均衡に相関していた (1.96 [1.22-2.70])。後期では AMI の O/E 死亡率比に統計学的な差は認められなかったが (1.23 [0.98-1.47])、STEMI の O/E 死亡率比の上昇が顕著で (2.40 [1.65-3.16])、リスク補正後も同様だった (1.52 [1.02-2.26])³⁰⁶。

[COVID-19 早期と後期では、AMI の入院割合に重要な変化が認められ、結果も悪くなっていた。]

◎フランスにおいて、発症後 48 時間以内に ST 上昇を伴う心筋梗塞 (STEMI) と ST 上昇を伴わない心筋梗塞 (NSTEMI) の全患者のデータを収集する登録研究に参加している 21 施設のデータを用いた研究では、封鎖開始前の 4 週間と封鎖後の 4 週間の、8 週間にわたって週当たりの入院数を解析した。2020 年 2 月 17 日～4 月 12 日に、1167 人の患者が急性心筋梗塞 (583 人が STEMI, 584 人が NSTEMI) で 48 時間以内に連続して入院した。急性心筋梗塞による入院数は封鎖が行われた前と後の期間の間で減少し、封鎖前の 686 から封鎖後の 481 となった (30%の減少 ; 発生率 0.69 [95%CI : 0.51-0.70])。封鎖実施後に、STEMI のための入院は 331 から 252 に減少し (24% ; 0.72 [0.62-0.85])、NSTEMI は 335 から 229 に減少した (35% ; 0.64 [0.55-0.76])。性、リスク因子、COVID-19 のための入院の地域的な発生率にかかわらず、同様の傾向だった³⁰⁷。

³⁰⁶ T. j. Gluckman, et. al. Case rates, treatment approaches, and outcomes in acute myocardial infarction during the coronavirus disease 2019 pandemic. JAMA Cardiol, August 7 (online), 2020.

³⁰⁷ J. Mesnier, et. al. Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after lockdown according to regional prevalence of COVID-19 and patient profile in France: a registry study. Lancet Public Health, September 17 (online), 2020.

☆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 ($p<0.001$)³⁰⁸。

〔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繁に第 XII 因子の低下を伴っていたが、それらは出血傾向と関連する所見ではないため、aPTT 延長があっても血栓症防止のための抗凝固療法を控えるべきではない。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である。]

◎ニューヨークの第 3 次医療機関における COVID-19 患者におけるループス・アンチコアグラント (LA) の陽性率 (diluted Russell viper venom time : DRVVT による) の研究では、3 月 1 日～4 月 30 日に 187 人の患者に LA の検査オーダーが出され、119 人においては、COVID-19 の RT-PCR 検査が行われなかったか、陰性だった。DRVVT による LA 陽性率は、COVID-19 陰性患者で 22% (27/119)、COVID-19 陽性患者で 44% (30/68) だった ($p=0.002$)。DRVVT 法で LA 陽性だった COVID-19 患者 30 人のうち、17 人

(59%) は、六員環リン脂質中和 STACLOT-LA 検査でも陽性だった。11 人 (16%) は STACLOT-LA 検査だけで陽性で、これらの患者では、CRP レベルが有意に高かった。プロトロンビン時間と PTT の平均時間は、LA 陰性患者と比較して、LA 陽性患者でより延長していた。重要なのは、30 人の LA 陽性患者のうち、19 人で血栓症が認められ (動脈性及び静脈性)、イベント発症率 63%で、LA 陰性患者の 34%と比較して、有意に高かった ($p=0.03$)。LA 陽性患者と陰性患者の間で、性、人種、民族、換気、死亡率、血栓症時の抗凝固療法に有意な差は認められなかった。DRVVT による LA が陽性だった患者では

³⁰⁸ L. Bowles, et. al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. N Engl J Med, May 5 (online), 2020.

陰性だった患者より平均 CRP レベルが高かったが (14.4 対 7.5 mg/dL, $p<0.01$)、血栓症を起こした患者では、起こさなかった患者と比較して、CRP レベルは有意に高くなかった。CRP で補正後、LA は、血栓症と独立して相関した (オッズ比 4.39 [95%CI : 1.45-14.57], $p=0.01$)。入院時の D ダイマーは LA 陽性患者と陰性患者で違いは無かったにもかかわらず、最初の D ダイマーは血栓イベントを起こした患者において、起こさなかった患者と比較して、有意に高かった (9.14 対 4.98 $\mu\text{g/ml}$, $p=0.04$)。DRVVT による LA が陽性だった 1 人の患者だけで、 $\beta 2$ -糖タンパク-1 とカルジオピリンに対する IgM 抗体が陽性だった。残りの患者は、 $\beta 2$ -糖タンパク-1 とカルジオピリンの両方に対する IgM も IgG も陰性だった³⁰⁹。

☆3月23日から4月4日までにICUに入院したCOVID-19確定例患者の中で、5人の患者に著しい循環動態の不安定が認められ、そのうち4人に急性右室不全に基づく心停止が認められた。1例は喘息の既往のあるBMI34の42歳男性で、低酸素血症を伴う呼吸不全で人工呼吸のためにICUに入院した。臨床検査で注目すべきなのは、Bタイプのナトリウム利尿ペプチド、トロポニン、Dダイマーが正常レベルだったことだった。血液凝固亢進の既往・家族歴もなく、静脈血栓予防にエノキサパリンの投与を受けていた。以前の外来での心エコーでは、両心室の大きさと機能は正常であった。ICU入院後8日目に、この患者は急に低血圧となり急速に無脈性電気活動を伴う心停止へと至った。心肺蘇生、エピネフリンと血栓溶解剤の静注を受け、自発的な循環は回復した。心エコーでは、急性の右室拡張と収縮期の機能障害が認められ、続くCTで左肺動脈を閉塞する血栓塞栓が認められた。5人の患者は、急性の心性肺を起こしたため、著しい循環動態の不安定性が認められた。4人の患者で、無脈性電気活動を伴う心停止が起こり、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³¹⁰。

[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

³⁰⁹ M. R. Gil, et. al. Assessment of lupus anticoagulant positivity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Network Open, 2020;3(8):e2017539, August 12, 2020.

³¹⁰ C. Creel-Bulos, et. al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med, May 6, 2020.

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³¹¹。

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

☆12 例の COVID-19 確定例（年齢の中央値 73 歳 [52-87]，男性 9 例，院内死 10 例）における剖検・死後 CT・組織病理・ウイルス解析の前向き研究では、冠血管性心臓疾患（50%），喘息または慢性閉塞性肺疾患（25%）が最も多い併存症だった。剖検で、58%（5/12）に深部静脈血栓を認めたが、これらの患者では死亡前に静脈血栓塞栓症を疑われていなかった。肺塞栓が 4 人の患者死亡の直接原因だった。死後 CT では、両側の濃い浸潤影を伴う網様陰性が認められ、組織病理では、8 人の患者に組織形態学的なびまん性の肺胞傷害が認められた。全患者で、肺に SARS-CoV-2 RNA が高濃度で認められた。ウイルス血症は 10 人の患者のうち 6 人に認められ、12 人の患者のうち 5 人に肝臓，腎臓，心臓の高いウイルス RNA 力価を認めた³¹²。

☆☆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）³¹³。

³¹¹ P. Perini, et. al. Acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. Lancet, May 5, 2020.

³¹² D. Wichmann, et. al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. Ann Internal Med, May6 (online), 2020.

³¹³ M. Ackermann, et. al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med, 383; 2, 120-128, July 9, 2020.

◎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 ($r=0.841$, $R^2=0.7072$, $p<0.001$)³¹⁴。

[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 ($256 \times 10^3/\mu\text{l}$ [107]) は正常域だった³¹⁵。

[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。]

☆湖北省における 1,219 人のスタチン投与を受けた患者を含む 13,981 人の COVID-19 患者を対象とした後ろ向き研究では、暴露期間が変化するコックス・モデルと傾向スコア (propensity score) を一致させた混合効果コックス・モデルに基づく解析では、28 日全死因死亡率は、ステイン使用群が 5.2%、非ステイン群が 9.4% で、ハザード比は 0.58 (95%CI : 0.43-0.80, $p=0.001$) だった。スタチンにアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) またはアンギオテンシン受容体阻害剤 (ARB) を追加した場合でも、結果は変わらなかった (暴露期間が変化するコックス・モデルに基づくスタチン+ACEI/ARB 対スタチン+非 ACEI/ARB ; ハザード比 0.48 [95%CI : 0.21-1.07], $p=0.074$)³¹⁶。

[スタチンは抗炎症効果があり、COVID-19 に対する付加的治療法に提案されてきたが、ACE2 の発現の誘導によって SARS-CoV-2 の侵入を増強させる恐れがあった。スタチン使用群では CRP の低下がより大きく、IL-6 値がより低く、好中球の低下がより大きかった

³¹⁴ C. L. Maier, et. al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? Lancet, 395, 1758-1759, June 6, 2020.

³¹⁵ J. Nahum, et. al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Network Open, May 29, 2020.

³¹⁶ In hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. Cell Metabolism, June 24 (online), 2020.

ことから、スタチン使用群における死亡率低下効果は免疫調節による可能性が考えられた。]

☆エール大学病院において行われた COVID-19 に関連した凝固障害における内皮障害に関する単一施設部門横断研究では、4 月 13 日～4 月 24 日に 68 人の COVID-19 が確定した成人患者が参加し、そのうち 48 人が ICU 入室患者で、20 人の非 ICU 入室患者だった。フォン・ヴィレブランド因子 (VWF) 抗原 (ICU 患者で平均 [SD] 565% [199] 対非 ICU 患者で 278% [133], $p<0.0001$) と P セクレチン (15.9 ng/mL [4.8] 対 11.2 [3.1], $p=0.0014$) など、内皮細胞と血小板の活性化は非 ICU 患者に比較して ICU 患者で有意に上昇していた。VWF 抗原濃度は、20 人の非 ICU 患者のうち 16 人 (80%) で正常範囲を超えて上昇していた。全患者の間で、VWF 抗原 ($r=0.38$; $p=0.0022$) と可溶性トロンボモデュリン ($r=0.38$; $p=0.0078$) が死亡率と有意に相関していた。全患者において、3.26 ng/mL 以上の可溶性トロンボモデュリン濃度は、低い退院率 (低濃度で 25 人のうち 22 [88%] 対高濃度で 25 人のうち 13 人 [52%], $p<0.0050$) と Kaplan-Meier 分析における低い生存可能性 (ハザード比 5.9 [95%CI : 1.9-18.4], $p=0.0087$) と有意に相関した³¹⁷。

☆☆3 月 1 日～4 月 17 日にニューヨーク大学の関連病院で行われた、鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった 18 歳以上の連続した入院患者 3334 人 (年齢の中央値 64 歳 [IQR : 51-75] ; 39.6%が女性) を対象とする研究では、1 つ以上の血栓性イベントの発生は 533 人 (16.0%) の患者で認められ、そのうち 207 人 (6.2%) は静脈血栓 (3.2%の肺塞栓と 3.9%の深部静脈血栓) で、365 人 (11.1%) は動脈血栓 (1.6%の脳梗塞, 8.9%の心筋梗塞, 1.0%の系統的血栓塞栓) だった。多変量補正後、55 歳以上, 男性, ヒスパニック系, 冠動脈疾患, 心筋梗塞の既往, 入院時の高 D ダイマーレベルが、血栓イベントと相関していた。全死因死亡率は 24.5%で、血栓イベントが起こった患者で高かった (43.2%対 21.0%, $p<0.001$)。多変量補正後、血栓イベントは独立して死亡率と相関していた (補正ハザード比 1.82 [95%CI : 1.54-2.15] ; $p<0.001$)。静脈血栓 (補正ハザード比 1.37 [95%CI : 1.02-1.86] ; $p=0.04$) と動脈血栓 (補正ハザード比 1.99 [95%CI : 1.65-2.40] ; $p<0.001$) の両方が死亡率と相関した (相互作用は $p=0.25$)。829 人の ICU 患者の中では、29.4%に血栓イベントが起こり (13.6%の静脈血栓と 18.6%の動脈血栓)、2505 人の非 ICU 患者の中では 11.5%に血栓イベントが起こった (3.6%の静脈血栓と 8.4%の動脈血栓)³¹⁸。

³¹⁷ G. Goshua, et. al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*, June 30 (online), 2020.

³¹⁸ S. Bilaloglu, et. al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA*, July 20 (online), 2020.

○2020年6月～8月にRT-PCR検査でCOVID-19陽性だった競争アスリート26人（平均年齢[SD] 19.5歳[1.5]；男性15人[57.7%]；フットボール，サッカー，バスケットボール，トラック選手）の心臓MRI（CMR）を調べた研究では、全員入院や抗ウイルス薬投与の必要は無く、12人（26.9%，女性7人）が短い期間の感染で軽い症状（喉の痛み，息切れ，筋肉痛，熱）を報告したが、他は無症状だった。全員、心電図では診断すべきST/T変化は無く、経胸エコー・CMRでは心室容量・機能は正常範囲内だった。全員でトロポニンIの血清レベルは上昇していなかった。4人（15%，全員男性）で、CMRは、新しいLake Louiseクライテリアの2つの主要な特徴（T2信号の上昇による心筋浮腫と非虚血性遅延造影の存在による心嚢液貯留）に基づき、心筋炎と一致した。心嚢液貯留は心筋炎のCMR所見のあった2人で認められた。心筋炎の所見のあった4人のうち2人で軽い症状（息切れ）があり、2人は無症状だった。12人（46%）で遅延造影（平均で米国心臓学会の2区分）が認められ、そのうち8人（30.8%）は付随するT2上昇を伴わない遅延造影だった。心筋炎疑いの人の平均（SD）T2は59（3）ミリ秒だったが、CMRで心筋炎所見の無い人は51（2）ミリ秒だった³¹⁹。

（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

[SARS-CoV-2の受容体である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、当初、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ていた。]

☆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4,357名（34.6%）で、そのうちの59.1%（2,573/4,357）がPCR陽性で、その24.6%（634/2,573）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³²⁰。

³¹⁹ S. Rajapal, et. al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. JAMA Cardiol, September 11 (online), 2020.

³²⁰ H. R. Reynolds, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitors and risk of Covid-19, N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

☆ロンバルディア州の 6,272 人の COVID-19 による急性呼吸器症例と、対照として地域健康サービスの受益者 30,659 人のデータを用いた人口調査に基づく症例対照研究では〔両群とも、平均年齢 68 歳 (SD13), 37%が女性〕、ACE 阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害剤 (ARBs) の服用は、対照群よりも患者群で頻度が高かったが、このことは他の降圧剤や降圧剤以外の医薬品の使用についても同様で、患者の方が臨床データが悪かった。降圧剤の使用と COVID-19 患者の関係に相関は認められず、**ARBs と ACE の使用も、患者との関係で、全体として相関は認められなかった** (ARBs について補正オッズ比 0.95 [95%CI : 0.86-1.05], ACE について 0.96[95%CI : 0.87-1.07])。また、**重症化や死亡した患者の経過との相関も認められなかった** (ARBs について 0.83 [95%CI : 0.63-1.10], ACE について 0.91[95%CI : 0.69-1.21])³²¹。

〔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。〕

☆マドリッドの 7 つの病院に入院した 1,139 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 11,390 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のデータを使用)、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³²²。

☆デンマークにおける 4480 人の COVID-19 患者 (年齢の中央値 54.7 歳 [IQR: 40.9-72.0], 49.7%が男性) のうち、895 人 (20.0%) がアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEIs) /ア

³²¹ G. Mancina, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

³²² 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.

ンギオテンシン受容体阻害剤（ARBs）使用者で、3585 人（80.0%）が非使用者だった。ACEI/ARB 使用群では 30 日以内に 18.1%が死亡したのに対し、非使用群では 7.3%であったが、年齢、性、病歴で補正後は有意な差は無かった（補正ハザード比 0.83 [95%CI : 0.67-1.03]）。30 日目までに死亡または重症 COVID-19 は ACEI/ARB 使用群では 31.9%に起こったのに対し、非使用群では 14.2%だった（補正ハザード比 1.04 [95%CI : 0.89-1.23]）。COVID-19 への被感染性を、年齢と性を一致させたネスト化された症例対照解析（高血圧の既往のある COVID-19 患者 571 人と、高血圧既往のある非 COVID-19 患者 5710 人の対照群）で解析したところ、COVID-19 群では 86.5%が ACEI/ARB を使用しており、対照群では 85.4%だった。ACEI/ARB 使用者と他の降圧剤使用者の比較では、COVID-19 の感染率に有意な差は無かった（補正ハザード比 1.05 [95%CI : 0.80-1.36]）³²³。

[ACEI/ARB の使用は、高血圧患者における COVID-19 の感染率や COVID-19 患者における死亡や重症度と有意な相関は無かった。]

☆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%； $P=0.645$ ）、死亡者と生還者の間で（27.3%対 33.0%； $P=0.34$ ）、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³²⁴。

☆118 人の ACEI/ARB 使用者（年齢の中央値 64 歳 [IQR 55-68；男性 53.2%]）と 940 人の不使用者（年齢の中央値 64 歳 [IQR 57-69]；男性 53.5%）を含む高血圧と診断された 1128 人の COVID-19 患者を対象とした湖北省の病院での多施設後向き研究では、補正前死亡率は ACEI/ARB 使用群が非使用群より有意に低かった（3.7%対 9.8%， $p=0.01$ ）。年齢、性、合併症、入院中の治療内容等で補正した総原因死亡率は、ACEI/ARB 使用群で有意に低かった（補正後ハザード比 0.42 [95%信頼区間 0.19-0.92]； $p=0.03$ ）。サブグループ解析では、他の降圧剤に比較して、ACEI/ARB は低い死亡率と有意に相関していた（補正後ハザード比 0.30 [95%信頼区間 0.12-0.70]； $p=0.01$ ）³²⁵。

³²³ E. L. Fosbøl, et. al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. JAMA, June 19 (online), 2020.

³²⁴ 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.

³²⁵ 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.

◎3月8日～4月12日にCOVID-19検査を受けた18,472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% (1,735/18,472) で、そのうち、24.3% (421/1,735) が入院し、9.3% (161/1,735) がICUに入り、6.4% (111/1,735) 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]）³²⁶。

○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TMPRSS2（ $p=0.031$ ）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, TMPRSS2, ADAM17の何れとも相関しなかった³²⁷。

〔**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, TMPRSS2, ADAM17, ACEの増加を認めており、COVID-19の重症化を示唆している。〕

（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、嗅神経を経由しての侵入、血管内皮への感染、血液脳関門を超える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**³²⁸。

◎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、

³²⁶ 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.

³²⁷ S. Milne, et. al. SARS-CoV-2 receptor Ace2 gene expression and RAAS inhibitors. Lancet Respir Med, May 13 (online), 2020.

³²⁸ A. S. Zubair, et. al. Neuropathogenesis and neurologic manifestation of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. JAMA Neurol, May29 (online), 2020.

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³²⁹。

☆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³³⁰。

☆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³³¹。

◎イタリア北部の 3 つの病院での、1 月 28 日～3 月 21 日までに診療した SARS-CoV-2 陽性のギラン・バレー症候群患者 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・バレー症候群の最初の症状は下肢の筋力低下と知覚障害で、1 例は顔面の麻痺と、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・バレー症候群の症状が最初に出るまでの期間は 5-10 日だった。脳脊髄液のタンパク質レベルは 2 例で正常で、全例で白血球は 5/ml 以下だった。抗ガングリオン抗体は検査した 3 例全例で陰性だった。全例で PCR 検査は陰性だった。電気生理学的検査では、複合筋活動電位は弱いのが確認出来た。2 例では遠位運動神経の反応時間が遅延していた。筋電図では、3 例で最初は細動電位が認められたが、1 例では最初は無かった。

³²⁹ J. Helms, et. al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.

³³⁰ L. Mao, et. al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology, April 10 (online), 2020.

³³¹ T. J. Oxley, et. al Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. N Engl J Med, April 28 (online), 2020.

12 日目に認められた。所見は、3 例ではギラン・バレーの軸索変異型に、2 例は脱ミエリン過程と整合的だった。MRI では、2 例で尾神経の神経根の増強、1 例で顔面神経の増強を認め、2 例では信号変化は無かった。全例免疫グロブリン静脈療法 (IVIG) を行い、2 例では 2 回目の IVIG を行い、1 例では血漿交換療法を行った。治療後 4 週間で、2 例は ICU で人工呼吸を受けており、2 例は弛緩性対麻痺で理学療法を受けていて上肢の僅かな運動ができ、1 例は退院して単独歩行が可能になった³³²。

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

○2019 年 7 月 1 日～2020 年 4 月 27 日に、米国の 856 の病院において、脳の虚血性疾患の鑑別診断や治療法選択に用いる或る脳画像データベースを使用した 23,157 人の患者データを解析した研究では、2020 年 3 月 26 日～4 月 8 日の COVID-19 前期流行期 14 日間におけるデータベースの使用頻度は、2020 年 2 月 1 日～2 月 29 日の流行前の 29 日と比較し、39%減少した (1.18 対 0.72 患者/日/病院)。この減少は全ての年齢、性、脳虚血の重症度に関わらず生じていて、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³³³。

☆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。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³³⁴。

[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、中秋神経出血が致死合併症となる。]

³³² G. Toscano, et. al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

³³³ A. P. Kansagra, et. al. Collateral effect of COVID-19 on stroke evaluation in the United States. N Engl J Med, 343, 4, 400-401, July 23, 2020.

³³⁴ C. H. von Weyhern, et. al. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. Lancet, June 4 (online), 2020.

☆教育病院である単施設において COVID-19 で死亡した連続した 18 人の患者 18 人の剖検例での神経病理学的検討では、1 人から 10 ヶ所の脳の検体を採取した。視診では 14 の脳の検体でアテローム性硬化を認めたが、脳卒中、ヘルニア、嗅球傷害などの所見は認めなかった。顕微所見では、全例において、大脳皮質、海馬、小脳のプルキンエ細胞層における神経細胞の減少を伴う大脳と小脳の低酸素傷害を認めたが、血栓や血管炎は認めなかった。2 検体で傍血管リンパ球の稀な病巣を認め、1 検体で局所的な軟膜の炎症を認めた。嗅球や伝導路では顕微的異常を認めなかった。SARS-CoV-2 殻タンパクの PT-PCR 検査を、2 人では 10 検体の全てで、16 人では、2 検体ずつ（1 つは前頭葉と嗅球から、1 つは髄質から）で検査した。1 人の患者の 5/10 の検体で、もう 1 人の 4/10 の検体で検査は判定不能だった（ウイルス量 < 0.5 copies/ml）。これらの 2 人からの残りの 11 検体は陰性だった。残りの 16 人からの 32 検体では、髄質からの 3 検体と前頭葉と嗅神経の 3 検体（5 人からの検体）で陽性だった（5.0-59.4 copies/ml）。20 検体では判定不能、6 検体では陰性だった。検査結果と発症から死亡までの期間に一貫性は無かった。18 人の PCR 検査を行ったのと同じ検体で免疫組織学的解析を行ったが、神経、グリア細胞、内皮、免疫細胞は染色されなかった³³⁵。

[患者の死は発症後 0-32 日（中央値 8 日，平均 10 日）。年齢の中央値は 62 歳（IQR : 53-75），14 人 [78%] が男性。神経学的症状としては、筋痛（3 人），頭痛（2 人），味覚減少（1 人）。併存症は、糖尿病（12 人），高血圧（11 人），心血管系疾患（5 人），高脂血症（5 人），慢性腎疾患（4 人），脳卒中の既往（4 人），認知症（4 人），治療後の退形成性星細胞腫 1 人。発症から診察までの期間の中央値 2 日（IQR : 0-5）で、入院から死亡までの期間の中央値 6 日（2-9）。11 人が人工呼吸を受けた。後ろ向きの検討で、全例で意識障害か呼吸のための鎮静剤による意識低下が認められた。脳 MRI，脳波，脳脊髄液の検査は行われておらず、3 人で行われた非造影 CT では急性障害は認められなかった。]

◎4 月に 3 つの学術団体のネットワークを用いて英国全体の主要な脳神経研究機関から情報収収集を行った 153 例の COVID-19 症例の検討では、登録された患者数の指数関数的増加は、英国政府の全 COVID-19 患者数の増加と類似していた。患者の年齢の中央値は 71 歳（23-94，IQR : 58-79）で、完全なデータセットが得られたのは 125 人（82%）だった。そのうち 77 人（62%）が脳血管障害で、57 人（74%）は虚血性脳卒中、9 人（12%）が脳内出血、1 人（1%）が中枢神経の血管炎だった。125 人のうち 39 人（31%）は精神状態の変化があり、9 人（23%）は非特異的全脳症、7 人（18%）は全脳炎だった。残りの 23 人（59%）は精神科医・神経精神科医への通知によって分類された精神疾患の症例に該当していて、21 人（92%）は新診断だった。23 人のうち 10 人（43%）の神経性神学的疾患患者は新発症の精神異常で、6 人（26%）は神経認識（認知症様）症状で、4 人（17%）は情動障害だった。

³³⁵ I. H. Solomon, et. al. Neropathological features of Covid-19. N Engl J Med, June 12 (online), 2020.

精神状態の変化の認められた 37 人のうち 18 人 (49%) は 60 歳未満で、19 人 (51%) は 60 歳を超えていたが、脳血管障害の 74 人の患者のうち 60 歳未満は 13 人 (18%) で、61 人 (82%) は 60 歳を超えていた³³⁶。

◎ロンドンの小児病院の COVID-19 患児の神経学的症候の研究では、COVID-19 小児多系統炎症症候群の 27 人の患者のうち、4 人 (14.8%) が従来健康だったが新たに神経学的症状があった。症状は、全脳症、頭痛、脳幹・小脳徴候、筋力低下、反射減弱などだった。4 人全員が COVID-19 小児多系統炎症症候群の治療のために ICU 入室を要した。脳 MRI において、脳梁膨大部の信号変化が 4 人の患者全員で認められた。脳脊髄液検査を行った 2 人の患者では、細胞成分は認められず、SARS-CoV-2 の PCR 検査を含む PCR 検査と培養の検査で感染の所見は認められず、また、オリゴクローナル・バンド検査も陰性だった。脳波を検査した 3 人の患者では、緩徐な活動の軽度で過剰となっていた。N-メチル-D-アスパラ酸受容体、ミエリン希突起膠細胞の糖タンパク、アクアポリン-4 自己抗体の検査では、全患者で陰性だった。神経伝導検査と筋電図を行った 3 人の患者では、軽度の筋・神経の異常が認められた。全患者で神経学的徴候は改善し、2 人では、研究終了時まで完全寛解した³³⁷。

☆多発性硬化症 (MS) の COVID-19 患者に関する多施設後ろ向き観察研究では、対象となった 347 人 (平均年齢 [SD] 44.6 歳 [12.8], 249 人が女性 ; 平均疾患期間 [SD] 13.5 年 [10.0]) の患者のうち、73 (21.0%) 人の患者が重症度 3 (入院が必要だが酸素投与は不要) 以上で、12 人 (3.5%) の患者が COVID-19 で死亡した。拡張された障害重度スケール・スコア (Expanded Disability Severity Scale score : EDSS) の中央値は 2.0 (0-9.5) で、284 人 (81.8%) の患者が疾患修正療法 (Disease-modifying therapy : DMT) を受けていた。DMT を受けていない患者では、受けている患者と比較して、COVID-19 の重症度が 3 以上の患者の割合が多かった (46.0%対 15.5%, $p<0.01$)。多因子解析モデルでは、年齢 (オッズ比/10 年 1.9 [95%CI : 1.4-2.5]), EDSS ≥ 6 (6.3 [2.8-14.4]), 肥満 (3.0 [1.0-8.7]) が COVID-19 の重症度 3 以上 (入院の必要かそれ以上) の独立した危険因子だった。EDSS は、COVID-19 の悪い結果 ($R^2 = 0.2$) の最も高く相関し、次いで年齢 ($R^2 = 0.06$), 肥満 ($R^2 = 0.01$) だった³³⁸。

[MS 患者では年齢, EDSS, 肥満が COVID-19 重症度の独立した危険因子だった。DMT

³³⁶ A. Varatharai, et. al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Lancet Psychiatry, June 25 (online), 2020.

³³⁷ O. Abdel-Mannan, et. al. Neurologic and radiographic findings associated with infection in children. JAMA Neurology, July 1 (online), 2020.

³³⁸ C. Louapre, et. al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. JAMA Neurology, June 26 (online), 2020.

の使用と COVID-19 重症度の間には相関は無かった。]

◎ニューヨークでの 2 つの研究病院での 2020 年 3 月 4 日～5 月 2 日の COVID-19 患者と 2016 年 1 月 1 日～2018 年 5 月 31 日のインフルエンザ A/B の患者での脳梗塞のリスクを比較した後ろ向きコホート研究では、救急受診したか入院した COVID-19 の 1916 人の患者のうち 31 人 (1.6% [95%CI : 1.1-2.3]) に急性脳梗塞が起こった。それらの患者の年齢の中央値は 69 歳 (IQR : 66-78) で、18 人 (58%) が男性だった。脳梗塞が受診の理由だったのは 8 人 (26%) だった。これに対し、インフルエンザの患者では 1486 人のうち 3 人 (0.2% [95%CI : 0.0-0.6]) に急性脳梗塞が起こった。年齢、性、人種で補正後の脳梗塞の確率は COVID-19 感染の方がインフルエンザ感染よりも高かった (オッズ比 7.6 [95%CI : 2.3-25.2])。血管系のリスク因子、ウイルス症候、ICU 入室で補正した感受性分析にわたって、この相関は維持された³³⁹。

(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 シークエンス・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³⁴⁰。

☆SARS-CoV-2 呼吸器感染症の 63 人の患者の腎臓の死後検体の解析により、SARS-CoV-2 の腎への指向性の臨床的帰結と腎傷害との関係を調べたドイツの研究では、63 人のうち、38 人 (60%) の腎に SARS-CoV-2 RNA が認められた。SARS-CoV-2 RNA の存在は、高齢

³³⁹ A. E. Merkler, et. al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. JAMA Neurology, July 2 (online), 2020.

³⁴⁰ V. G. Puelles, et. al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med, 383, 6, 590-592, August 6, 2020.

と併存疾患数の増加と相関した。また、**SARS-CoV-2 RNA は患者の生存期間（COVID-19 診断時から死亡時）の減少と相関**した。疾患進行過程での患者の臨床的な腎の状態は、39 人（62%）で分かっていた。**SARS-CoV-2 RNA は、32 人の急性腎傷害の患者のうち、23%（72%）で検出**された。反対に、急性腎傷害の無い患者では、SARS-CoV-2 の腎指向性は弱く、7 人のうち 3 人（43%）で認められただけだった。或る剖検腎から SARS-CoV-2 を分離でき、その *in vitro* での 48 時間の細胞感染後、ウイルス RNA が 1000 倍となっていた。このことから、**死後状態でさえ、腎に感染性ウイルスが存在していることが確認**された。さらに、SARS-CoV-2 の非構造タンパク 3 の関節免疫蛍光イメージングにより、患者由来の SARS-CoV-2 が非ヒト霊長類の腎尿細管上皮細胞（急性腎傷害の主要な細胞標的）で複製するのを認めた³⁴¹。

○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³⁴²。

[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。**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³⁴³。

◎3 月 25 日以降ロンドンの病院に入院した、**RT-PCR 検査か抗体検査で確定した COVID-19 の 52 人の小児患者（0-16 歳）の腎障害に関する研究では、24 人（46%）が血清クレアチニン値が参照範囲の年齢特異的上限（age-specific upper limit of reference interval : ULRI）を超えていて、15 人（29%）が英国小児腎臓病学会の急性腎傷害の診断基準に合致**

³⁴¹ M. Aepfelbacher, et. al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. Lancet, August 17 (online), 2020.

³⁴² 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.

³⁴³ G. Pei, et. al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol, April 28 (online), 2020.

していた。急性腎傷害の患者の多くは、ICUに入室した患者で（14人 [93%]）、SARS-CoV-2に一時的に関連した小児炎症性多系統症候群（pediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 : PIMS-TS）の患者（11人 [73%]）だった。受診時、患者の多くは下痢と嘔吐の症状が多く、腎前性の関与も考えられた。急性腎傷害の患者のうち5人（33%）に、両極の長さが年齢の95パーセンタイルより大きいという腎拡大の超音波所見が認められた。腎皮質・髄質の分化の減少やエコー強度の上昇は認めなかった。腎生検や腎代替療法を必要とした患者は無く、1例だけが入院中に血清クレアチニン値がULRI以下にならなかったが、この患者は、基礎的な代謝疾患のために以前から再発性の急性腎傷害が起こっていた³⁴⁴。

[英国においては、中国よりも、過剰炎症性症候群の頻度が高く、小児入院患者の急性腎傷害の割合も高い。小児のCOVID-19患者で急性腎傷害を起こす患者は、基礎疾患がある患者や免疫不全の患者は少ない。急性腎傷害患者の入院時の血清クレアチニン値の中央値（133 μ mol/L）は、入院4日目には半減した（63 μ mol/L）。小児のCOVID-19入院患者には、腎機能のサーベイランスを行うことが重要である。]

（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³⁴⁵。

◎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

³⁴⁴ D. J. Stewart, et. al. Renal dysfunction in hospitalized children with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health, June 15 (online), 2020.

³⁴⁵ 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]

人に発熱があり、その他咳（4人）、筋肉痛（3人）、喉の痛み（2例）、違和感（2名）等の症状があった。2人で胎児切迫仮死がモニタリングされた。5人にリンパ球減少(<1000/ μ l)、3人に肝酵素の上昇を認めた。重症化例は無かった。9人の新生児はに胎児仮死は無く、1分後のアプガースコアは8-9、5分後は9-10だった。6人で羊水、臍帯血、新生児の喉頭拭い液、母乳の検体が採取され、SARS-CoV-2のPCR検査は全て陰性だった³⁴⁶。

◎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）³⁴⁷。

[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。]

☆2020年3月27日～5月6日に登録した18人のSARS-CoV-2陽性妊産婦（77.7%が非ヒスパニックの白人、平均年齢34.4歳[SD 5.2年]、子供は新生児～19ヶ月）を対象とした母乳中のSARS-CoV-2の研究では、各女性はSARS-CoV-2に対するRT-PCR検査が陽性となる前後の幅広い時点で1～12の母乳検体を提供し、合計64検体だった。1人を除き、全員で症状が認められた。1つの母乳検体でSARS-CoV-2 RNAが陽性だった。陽性検体は、発症日に採取されていた。しかし、発症日2日前の1検体と12日及び41日後の検体では、ウイルスRNAは陰性だった。母乳で育てられた子供は検査されなかった。複製可能なウイルスは、ウイルスRNAが陽性だった検体を含め、どの検体でも検出されなかった。ホルダー低温殺菌後は、複製可能なSARS-CoV-2を混ぜておいた2検体でも、ウイルスRNAはRT-PCR検査で検出されず、培養可能なウイルスも認められなかった。しかし、殺菌していないウイルスを混ぜた母乳検体では、培養でウイルスが検出された³⁴⁸。

◎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

³⁴⁶ 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.

³⁴⁷ R. Groß, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. Lancet, 395, 1757-1758, June 6, 2020.

³⁴⁸ C. Chambers, et. al. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women. JAMA, August 19 (online), 2020.

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³⁴⁹。

☆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のは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、**帝王切開は出産後の臨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³⁵⁰。

[重症は、高流量鼻カヌー、非侵襲的換気、人工呼吸器の使用を要する場合。]

☆ロンドンの病院における2019年12月1日～2020年1月31日（英国でのCOVID-19の初例の報告前）と2020年2月1日～6月14日の死産、早産、帝王切開、新生児ユニットへの入室を比較した研究では、流行前期には1681人の出生（1631の単胎、22の双胎、2の三胎）があり、流行期には1718人の出生（1666の単胎、26の双胎）があった。流行期には、流行前期と比較した、未経産婦が少なく（45.6%対52.2%, $p<0.01$ ）、高血圧の妊婦が少なかった（3.7%対5.7%, $p=0.005$ ）が、他の妊婦の特徴に差は無かった。**死産率は、流行期において（16 [9.31/1000 出生]；全てCOVID-19との関連無し）、流行前期と比較して（4 [2.38/1000 出生]）、有意に高かった（差6.93/1000 出生 [95%CI : 1.83-12.0], $p=0.01$ ）。**37週前の出生、34週前の出生、新生児ユニットへの入室、帝王切開に有意な差

³⁴⁹ 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.

³⁵⁰ 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.

は無かった。流行期には、19人のCOVID-19患者が研究サイトに入院した。死産を経験した妊婦は、1人もCOVID-19を示唆する症状は無く、出産後や胎盤の検査にSARS-CoV-2感染を示唆する所見は無かった。5月28日に始まったSARS-CoV-2の全例検査では、子が生誕した1人の妊婦だけが陽性だった³⁵¹。

☆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³⁵²。

[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ス粒子が確認された³⁵³。

[本論文は査読前のpreprint。]

³⁵¹ A. Khalil, et. al. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. JAMA, July 10 (online), 2020.

³⁵² D. Baud, et. al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. JAMA, April 30 (online), 2020.

³⁵³ 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>

(8) 小児

☆1月28日～2月26日に武漢小児病院で、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**³⁵⁴。

☆1月16日～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³⁵⁵。

☆4月1日～24日にヨーロッパ25ヶ国の82の医療機関でRT-PCR検査でCOVID-19と診断された18歳以下の患者582人に関する多施設コホート研究では、年齢の中央値は5.0歳(IQR:0.5-12.0), 男性/女性は1.15, 145人(25%)が疾患の既往があった。**363人(62%)が入院し、48人(8%)がICU入室を必要とし、25人(4%)が人工呼吸器装着を必要とし**(期間の中央値7日[IQR:2-11], 1-34)、**19人(3%)が心血管系作動薬を必要とし、1人(<1%)がECMOを必要とした**。多変量解析においてICU入室の必要と有意な相関を、認めたのは1歳未満(オッズ比5.06[95%CI:1.72-14.87], p=0.0035), 男性(2.12[1.06-4.21], p=0.033), 疾患の既往(3.27[1.67-6.42], p=0.0015), 診療時の下部呼吸器系の感染の兆候・症状(10.46[5.16-21.23], p<0.0001)だった。最も良く使われた抗ウイルス薬はヒドロキシクロロキン(40人[7%]), レムデシビル(17人[3%]), ロピナビル・リトナビル(6人[1%]), オセルタミビル(3人[1%])だった。免疫調節性の医薬品で用いられたのは副腎皮質ステロイド(22人[4%]), 免疫グロブリンの静注(7人[1%]), トシリツマブ(4人[1%]), アナキンラ(3人[1%]), シルツキシマブ(1人[<1%])だった。**4人の患者が死亡した(症例死亡率0.69% [95%CI: 0.20-1.82])**。研究終了時、残りの578人は生存していて、25人(4%)だけが症状があるか、酸素投与を必要としていた³⁵⁶。

³⁵⁴ X. Lu, et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med, 382, 17, April 23, 2020.

³⁵⁵ Y. Dong, et. al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics, 145(6), June 2020:e20200702.

³⁵⁶ F. Götzinger, et. al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a

◎中国で12月8日～2月6日にCOVID-19と診断されて入院した全患儿の中で、1歳未満の患儿は9例（1ヶ月～11ヶ月）で、女儿が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なかった。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、患儿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、重篤な合併症もなかった³⁵⁷。

◎イタリアにおいて、3月3日～3月27日に検査された鼻腔咽頭検体陽性のCOVID-19確定例100人の小児（18歳未満）の研究では、年齢の中央値は3.3歳、家族以外からの感染か感染源不明のケースが55%だった。12%が病的に見え、54%が少なくとも37.6℃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%の患儿が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、合併症のある患儿だった。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³⁵⁸。

○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³⁵⁹。

○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³⁶⁰。

○小児と青年のCOVID-19患者に関する1,065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

multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health, June 25 (online), 2020.

³⁵⁷ M. Wei, et. al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA, 323, 1313-1314, April 7, 2020.

³⁵⁸ N. Parri, et. al. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med, 383; 2, 187-190, July 9, 2020.

³⁵⁹ A. C. Munoz, et.al. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. N Engl J Med, April 22 (online), 2020.

³⁶⁰ 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.

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**³⁶¹。

○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・嘔吐、うめき声などの神経学的徴候があったが、脳脊髄液は全て正常でPCR検査も陰性だった。全患児は解熱剤だけで急速に軽快し、1-3日後には退院した³⁶²。

○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³⁶³。

○2020年3月1日～4月30日にミラノの病院に非感染症で入院した患者を対象に、症状にかかわらずSARS-CoV-2検査を行った(陰性だった場合には12~48時間に再検査)、**無症状でSARS-CoV-2に感染している成人と小児の頻度の研究**では、83人の小児(34人の女児、49人の男児、年齢の中央値[IQR]5.3歳[1.1-11.0])と131人の成人(51人の女性と80人の男性、年齢の中央値[IQR]77歳[57-84])が対象となった。**小児では成人よりも陽性である頻度が少なく(1/83[1.2%]対12/131[9.2%], p=0.02)**、成人と比較したオッズ比は0.12(95%CI: 0.02-0.95)だった³⁶⁴。

[SARS-CoV-2と関係する可能性のある兆候や症状のある患者や、SARS-CoV-2陽性者や21日以内にCOVID-19と一致する兆候や症状のあった人との濃厚・長時間接触者は研究対象から除外された。]

³⁶¹ R. Castagnoli, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. JAMA April 22 (online), 2020.

³⁶² N. Nathan, et. al. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet, April 27, 2020.

³⁶³ A. Tagarro, et. al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatrics, April 8 (online), 2020.

³⁶⁴ G. P. Milani, et. al. Frequency of children vs adults carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 asymptomatically. JAMA Pediatr, September 14 (online), 2020.

◎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³⁶⁵。

☆☆ニューヨークの長老派病院で、3月22日～5月17日に、分娩時にSARS-CoV-2陽性だった母親から出生した全新生児を同定して行われた観察コホート研究では、1481の分娩のうち、116（8%）の母親がSARS-CoV-2陽性で、120人の新生児が同定された。全新生児は出生後24時間で検査を受け、全例がSARS-CoV-2陰性だった。82人（68%）が出生後5-7日目までの経過観察を完了した。これら82人の新生児のうち、68人（83%）が母親と同室だった。全母親が、母乳育児を許可された。出生後5-7日で、64人（78%）がまだ母乳育児だった。82人の新生児のうち79人（96%）が出生後5-7日で再度PCR検査を受け、全例で陰性だった。72人（88%）の新生児は、出生後14日目にも検査を受けたが、全例で陰性だった。COVID-19の症状を呈した新生児は居なかった³⁶⁶。

◎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、化学療法の予定などで入院した。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

³⁶⁵ H. Zeng, Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia, JAMA, March 26 (online), 2020.

³⁶⁶ C. M. Salvatore, et. al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health, July 23 (online), 2020.

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³⁶⁷。

[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)³⁶⁸。

◎ロンドンの医療センターにおいて、3月1日～5月15日に受診した小児で、COVID-19 陽性患者 (臨床症状と本人または家族が SARS-CoV-2 検査陽性) は 65 人 (年齢の中央値 9 歳 [IQR : 0.9-14]) で、そのうち 31 人 (48%) は NHS のデータ処理上「弱い」(vulnerable) に分類された。これらの患者の最も多い仮診断は敗血症, 熱, 肺炎で、SARS-CoV-2 が検査で陽性だった 1 人のみが基礎病態と SARS-CoV-2 に関係無い他の感染によって死亡した。29 人 (45%) が ICU への入院を要し、そのうち 14 人 (48%) は「弱い」に分類された。全患者の ICU 入室期間は 4 日 (2.4-10.6) だった。「弱い」に分類されない患者と比較して、「弱い」に分類される患者は有意に長く、11 日間入室していた (3.7-15.1, p<0.001)。29 人の ICU 入室患者のうち 18 人 (62%) が人工呼吸を要したが、そのうちの 10 人は「弱い」に分類される患者だった (p=0.53)。全体の入院期間も非「弱い」患者 (3.9 日 [2.5-15.7]) の方が、「弱い」患者 (16.2 日 [3.8-20.8]) と比較して有意に短かった (p<0.001)。2020 年 5 月 15 日の時点で、9 人 (14 人) の患者が在院していて、そのうち 3 人 (33%) は「弱い」に分類される患者だった (p=0.35)。研究期間中、1 日に平均 326 人の入院があり、そのうち平均 10 人 (約 3%) が SARS-CoV-2 陽性で、ロンドン成人での 25% の COVID-19 陽性人口の推計より、ずっと低かった³⁶⁹。

³⁶⁷ F. Boulad, et. al. COVID-19 in children with cancer in New York City. JAMA Oncol, May 13 (online), 2020.

³⁶⁸ S. Bunyavanich, et. al. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. JAMA, May 20, 2020.

³⁶⁹ R. W. Issitt, et. al. Children with COVID-19 at a specialist centre: initial experience and outcome. Lancet Child Adolesc Health, June 22, 2020.

☆☆ドイツで幼稚園や学校が閉鎖された 2020 年 3 月 13 日～5 月 13 日の小児・青年の 1 型糖尿病患者を、経過観察登録データベース（217 の糖尿病センターが参加し、全国の 90% 以上の 1 型糖尿病患者のデータが含まれる）を用いて、2018 年以後のデータと比較した研究では、2020 年 3 月 13 日～5 月 13 日に 217 の糖尿病センターのうちの 216 施設から新たに診断された 532 人の小児・青年の 1 型糖尿病患者（年齢の中央値 9.9 歳 [IQR : 5.8-12.9] ; 61.5%が男性）のうち、糖尿病性ケトアシドーシスが 234 人（44.7%）、重症ケトアシドーシスは 103 人（19.4%）に認められた。2020 年の COVID-19 期の間は、糖尿病性ケトアシドーシスの頻度は、有意に前 2 年と比較して高かった（2020 年の 44.7%対 2019 年の 24.5% ; 補正相対リスク [aRR] 1.84 [95%CI : 1.54-2.21] ; $p<0.001$; 対 2018 年の 24.1% ; aRR 1.85 [1.54-2.24] ; $p<0.001$ ）。重症糖尿病性ケトアシドーシスの頻度も、同様に有意に前 2 年よりも高かった（2020 年の 19.4%対 2019 年の 13.9% ; aRR 1.37 [95%CI : 1.04-1.81] ; $p=0.03$; 対 2018 年の 12.3% ; aRR 1.55 [1.15-2.10] ; $p=0.004$ ）。COVID-19 の流行中、6 歳未満の小児が最も糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが高く（2020 年の 51.9%対 2019 年の 18.4% ; aRR 2.75 [95%CI : 1.88-4.02] ; $p<0.001$; 対 2018 年の 24.2% ; aRR 2.12 [1.48-3.02] ; $p<0.001$ ）、重症糖尿病性ケトアシドーシスのリスクも高かった（2020 年の 24.4%対 2019 年の 12.2% ; aRR 1.90 [95%CI : 1.12-3.23] ; $p=0.02$; 対 2018 年の 11.7% ; aRR 2.06 [1.16-3.65] ; $p=0.01$)³⁷⁰。

☆3 月 30 日～4 月 27 日に鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査で陽性となった、発症後 1 週間以内の軽症または中等症の 145 人の COVID-19 患者では、年長の子供（5-17 歳, 51 人）と成人（18-65 歳, 48 人）では RT-PCR のサイクル閾値の中央値（IQR）は同様だった（年長の子供 11.1 [6.3-15.7] vs 成人 11.0 [6.9-17.5]）。しかし、若年の子供（5 歳未満, 46 人）では有意に低いサイクル閾値の中央値（IQR）で（6.5 [4.8-12.0]）、若年の子供の上気道の SARS-CoV-2 量は、成人のおよそ 10～100 倍大きいと考えられた。症状持続の長さが分からない患者を加えた場合の感受性分析でも、各群間の統計学的違いは同様だった。全群で、症状の持続期間とサイクル閾値の関係は弱い相関しかなかった³⁷¹。

◎韓国における 2020 年 2 月 18 日～3 月 31 日の 20 病院と 2 つの隔離施設 19 歳未満の COVID-19 患者に関する研究では、91 人の COVID-19 の小児が対象となった（年齢の中央

³⁷⁰ C. Kamrath, et. al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. JAMA, July 20 (online), 2020.

³⁷¹ T. Herald-Sargent, et. al. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Pediatrics, July 30 (online), 2020.

値 11 [範囲 0-18], 53 人 [58%] が男児)。20 人 (22%) は全経過中無症状だった。71 人の有症状症例では、47 人 (66%) で診断前に認識されない症状があり、18 人 (25%) で診断後に症状が出て、6 人 (9%) だけが発症時の診断だった。22 人 (24%) が下気道の感染だった。上気道検体における SARS-CoV-2 RNA の存在の平均持続期間 (SD) は、17.6 日 (6.7) だった。ウイルス RNA は無症状者で平均 (SD) 14.1 日間 (7.7) 検出された。上気道感染の患児と下気道感染の患児との間でウイルス RNA の検出期間に差は無かった (平均 [SD] 18.7 日 [5.8] 対 19.9 日 [5.6], $p=0.54$)。14 人 (15%) の患児がロピナビル／リトナビルと (または) ヒドロキシクロロキンを投与された。死亡例は無く、全員が回復した³⁷²。

©2020 年 5 月 29 日までにおこなわれた全米の 28 の小児病院での無症状の小児における SARS-CoV-2 への感染率の研究では、全体で 33041 人の無症状の小児 (0-18 歳) が検査を受け、250 人が陽性だった。これらの小児病院によって表された 25 の CSAs (combined statistical area) にわたって、陽性率は 0%~2.2%に広がっていて、プール陽性率は 0.65% [95%CI : 0.47-0.83, 有意な不均一性を伴う] だった。無症状の小児の陽性率は、ほとんどの検査が行われた 6 週間にわたって、一般人口の COVID-19 発生率と有意に相関していた (非標準化係数 $B=1.07$ [95%CI : 0.60-1.54], $p<0.01$)。他のどの要因も (CSA の人口, 検査数, 地域, 検査の適応, 検体収集場所) 無症状な小児の陽性率と有意な相関は無かった。その後の 11CSAs の 15,612 人の小児からのデータと、この相関から得られた最も適合する方程式を用いて同時期の週当たり発生率から計算した無症状小児人口の陽性率を比較したところ、相関は、その後の期間で維持されていることが分かった (非標準化係数 $B=0.86$ [95%CI : 0.60-1.54], $p=0.001$)³⁷³。

(9) 川崎病, 小児多系統炎症性症候群

☆☆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

³⁷² M. S. Han, et. al. Clinical characteristics and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea. JAMA Pediatr, August 28 (online), 2020.

³⁷³ A. M. Sola, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in children without symptoms of coronavirus disease 2019. JAMA Pediatr, August 25 (online), 2020.

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 $p<0.01$ ）³⁷⁴。

☆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³⁷⁵。

[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・ショックを起こし、輸液による蘇生に反応し難く、循環動態を支えるためにノルアドレナリンやミルリノンの投与を要した。多くの患児は目立った呼吸器症状は無かったが、7人の患児は循環動態の安定のために人工呼吸を要した。他の注目すべき所見としては、少量の胸水、心嚢液貯留、腹水などで、びまん性の炎症が示唆された。臨床検査では、CRP、プロカルシトニン、フェリチン、中性脂肪、Dダイマー等の上昇等の感染・炎症の所見が認められたが、1児でアデノウイルスとエンテロウイルスが同定されただけだった。心電図は非特異的だったが、心エコーではエコー・ブライトな冠血管を認め、1児では大きな冠動脈瘤となった。1児は難治性ショックとなり、ECMOを装着したが、大きな脳血管の梗塞のために死亡した。全患児は最初の24時間に免疫グロブリンの静注と抗生物質が投与され、続いて6人の患児でアス

³⁷⁴ 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*, 395, 1771-1778, June 6, 2020.

³⁷⁵ 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>

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³⁷⁶。
[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症候群 (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 μ g/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])**³⁷⁷。

○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に健康) 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

³⁷⁶ S. Riphagen, et. al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet, May 6 (online) 2020.

³⁷⁷ 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.

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 ($540/\mu\text{l}$) と、pro-BNP (44677 pg/mL)、フェリチン (1195.0 pg/mL)、D ダイマー ($1.39 \mu\text{g/mL}$ [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 ($105 \times 10^3/\mu\text{L}$)。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³⁷⁸。

☆5 月 15 日～5 月 15 日に行った全米の小児医療センターにおける小児多系統炎症性症候群 (Multisystem inflammatory syndrome in children : MIS-C) の調査では、26 州で 186 人の患者が認められた。年齢の中央値は 8.3 歳、115 人 (62%) は男性、135 人 (73%) は従来健康、131 人 (70%) は RT-PCR か抗体検査で SARS-CoV-2 陽性、164 人 (88%) は 4 月 16 日以降に入院していた。障害臓器の系統は、消化器系 171 人 (92%)、心血管系 149 人 (80%)、血液系 142 人 (76%)、粘膜皮膚系 137 人 (74%)、呼吸器系 131 人 (70%) だった。入院期間の中央値は 7 日 (IQR : 4-10) で、148 人 (80%) は集中治療を受け、37 人 (20%) は人工呼吸を受け、90 人 (48%) は血管作動薬の投与を受け、4 人 (2%) は死亡した。冠動脈瘤 (z スコア ≥ 2.5) が 15 人 (8%) で記載され、川崎病様の所見は 74 人 (40%)

³⁷⁸ 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.

で記載されていた。171 人 (92%) の患者が炎症を示す少なくとも 4 つのバイオマーカーが上昇していた。免疫調整薬を用いた治療は一般的で、免疫グロブリンの静脈内投与が 144 人 (77%)、副腎皮質ステロイドが 91 人 (49%)、IL-6 や IL-1 の受容体阻害剤が 38 人 (20%) で用いられていた³⁷⁹。

[MIS-C のクライテリアは以下 6 つのを含む。入院を要する重症病態, 21 歳未満, 少なくとも 24 時間続く発熱, 炎症の臨床検査所見, 多系統臓器の障害, RT-PCR, 抗体検査, COVID-19 患者への暴露に基づく SARS-CoV-2 感染の根拠]

☆5 月 10 日において、ニューヨーク州で、95 例の小児多系統炎症性症候群 (Multisystem inflammatory syndrome in children : MIS-C, 検査で確定された急性または最近の SARS-CoV-2 感染症) と 4 例の MIS-C 疑い例 (臨床的・疫学的クライテリアに適合) が報告された。53 人 (54%) は男性, 78 人中 31 人 (40%) は黒人, 85 人中 31 人 (36%) はヒスパニック系だった。31 人 (31%) が 0-5 歳、6-12 歳が 42 人 (42%)、13-20 歳が 26 人 (26%) だった。全患者に主観的な熱と悪寒を認めた。97%が頻脈, 80%が消化器系の症状, 60%が発疹, 56%が結膜充血, 27%が粘膜変化を認めた。CRP, D ダイマー, トロポニンの上昇は、それぞれ 100%, 91%, 71%で認められた。62%の患者が血管作動薬の投与を受け、53%に心筋炎の所見を認め、80%が ICU に入室し、2 人が死亡した。入院期間の中央値は 6 日だった³⁸⁰。

◎パリの第 3 次小児医療センターに 2005 年 12 月 1 日～2020 年 5 月 20 日に川崎病で入院した患者は 230 人で、擬似ポワッソン・モデルでは、川崎病による入院数の中央値は、1 ヶ月に 1.2 (IQR : 1.1-1.3) と推定された。2020 年 4 月には、SARS-CoV-2 に関連した川崎病の急激な増加を認め (1 ヶ月 6 例 ; 497%の増加 [95%CI : 72-1082] ; p=0.0011)、それは SARS-CoV-2 流行のピークから 2 週間後に始まった。SARS-CoV-2 は、この時期に強く流行していた唯一のウイルスであり、4 月 15 日からの 10 人の川崎病の患者のうち 8 人 (80%) が PCR 検査か抗体検査で SARS-CoV-2 陽性だった。川崎病による入院の 2 番目のピークは 2009 年 12 月で (365%の増加 [31-719], p=0.0053)、H1N1 インフルエンザ A ウイルスの流行に伴っていた³⁸¹。

[SARS-CoV-2 を含むウイルスの呼吸器感染が川崎病の契機となっていて、COVID-19 の流行において川崎病が増加した可能性がある。特に COVID-19 の流行が最近ピークとなっ

³⁷⁹ L. R. Feldstein, et. al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. N Engl J Med, 383, 4, 334-346, July 23, 2020.

³⁸⁰ E. M. Dufort, et. al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. N Engl J Med, 383, 4, 347-358, July 23, 2020.

³⁸¹ N. Ouldali, et. al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. Lancet Child Adolesc Health, June 2 (online), 2020.

た国では、医療従事者は、重症の川崎病の患者の入院に対応する準備をすべきである。]

◎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³⁸²。(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。)

◎4月1日～5月10日に英国の小児集中治療室 (PICU) に入室した、SARS-CoV-2 に一時的に関連した小児炎症性多系統症候群 (paediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 : PIMS-TS) の定義に該当する18歳未満の小児の多施設観察研究では、英国の23のPICUのうち21から、78例のPIMS-TSが報告された。過去のデータでは、同様の炎症状態での入院は週に平均1例 (95%CI : 0.85-1.22) だったが、研究期間では、週に平均14例のPIMS-TSの入院があり、ピーク時には週に32例の入院があった。患者の年齢の中央値は11歳 (IQR : 8-11) だった。男性患者 (67% [52/78]) と少数民族の背景を持つ患者 (78% [61/78]) が多かった。熱 (78 [100%])、ショック (68 [87%])、腹痛 (48 [62%])、嘔吐 (49 [63%])、下痢 (50 [64%]) が多くみられる症状だった。入院後最初の4日間の経時的なデータはCRP (1日目の中央値264 mg/L から4日目の96 mg/L)、Dダイマー (4030 μ g/L から1659 μ g/L)、フェリチン (1042 μ g/L から757 μ g/L) で連続して低下していった一方、リンパ球数は3日目までに 1.0×10^9 個/Lに増加し、トロポニン α は4日にわたって中央値157 ng/mL から358 ng/mLに増加した。36 (46%) の患者が人工呼吸器を装着され、65人 (83%) が血管作動薬の投与を要し、57人 (73%) がステロイドの投与を受け、59人 (76%) が免疫グロブリン静注を受け、17人 (22%) が分子標的薬の投与を受けた。28人 (36%) が冠動脈異常の所見があった (18人で動脈瘤、10人でエコー原性)。3人でECMOを要し、2人が死亡した³⁸³。

[過去の同様の炎症状態での入院には、川崎病、毒素性ショック症候群、血球貪食性リンパ組織球症、マクロファージ活性化症候群が含まれる。研究期間では、PIMS-TMでのPICUへの入室が過去のデータより11倍高かった。臨床症状と治療は様々で、冠動脈瘤は重要な合併症と考えられた。生存率は高いが、PIMS-TSの患児の長期予後は明かではない。]

☆ニューヨークの病院は、SARS-CoV-2 感染者における川崎病に類似した多系統炎症性症候群を呈した成人男性例を報告した。患者は45歳の既往歴の無い (BMI 26.6 kg/m²) ヒスパニック系の男性で、2週間前に SARS-CoV-2 に感染した妻をケアした後の、6日間続く熱、喉の痛み、下痢、両下肢痛、結膜炎、びまん性発疹で救急受診した。受診時に呼吸器症

³⁸² C. Dallant, et. al. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health, May 19 (online). 2020.

³⁸³ P. Davies, et. al. Intensive care admissions of children with pediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicenter observational study. Lancet Child Adolesc Health, July 9 (online), 2020.

状は無かったが、呼吸数が多く（12-33/分）、発症まで何の薬も飲んでいなかった。SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査は陽性で、胸部 CT では COVID-19 に典型的なびまん性間質性陰影が認められた。入院を通じて、解熱剤投与にもかかわらず続く発熱（最高 39.4℃）、迅速な心室性応答を伴う心房細動のエピソードのある頻脈、最低限の酸素の必要（1-2 L/分鼻カヌー）が認められた。診察で両側の非滲出性結膜充血、触知可能なリンパ節腫大を伴う左頸の軽度の腫脹、紅斑が重畳する眼窩周囲浮腫、口唇炎、円心状の紅斑性丘疹、背部・手掌・頸・頭皮・前体幹・大腿上部に広がる中心部が薄暗くなった斑を認めた。血液検査では、白血球増多（11600-16500/ μ L）、リンパ球減少（0-700/ μ L）、好中球増多（10100-15000/ μ L）、異型リンパ球症（2%異型リンパ球）、桿状好中球増加（2-16%桿状細胞）を認め、臨床化学検査では低ナトリウム血症（血清ナトリウム 124-135 nmol/L）、肝酵素上昇（AST 96-198 U/L ; ALT 78-133 U/L）が認められた。血小板数は正常範囲だった。炎症性マーカーは上昇していて、血沈 120 mm/時、フェリチン 21196 ng/mL、CRP 546.7 mg/L、D ダイマー 2977 ng/mL、プロカルシトニン 31.79 ng/mL、IL-6 117 pg/mL だった。トロポニン β は上昇していて（ピーク 8.05 g/mL）、B タイプ・ナトリウム利尿ペプチドも上昇していた（170 pg/mL）。HIV-1・HIV-2 抗体、血液培養は陰性だった。頸部のコントラスト増強 CT では、両側の下部眼瞼と前隔間隙に及ぶ炎症と浮腫、後頭下の反応性のリンパ節腫大（最大のリンパ節は 1.8 cm）が認められた。心電図では、前外側リードの ST 上昇が認められ、左心のカテーテル検査が行われたが、血管造影では動脈は正常だった。続いて行った心エコーでは、左室壁全体の低機能を認め、駆出率は軽度から中等度減少していた。両眼の細隙灯検査では、ぶどう膜炎を示唆する前房の炎症性細胞の存在とともに、浮腫を伴うびまん性の結膜炎を認めた。背部の丘疹の 4 mm の生検では、壊疽性の角化細胞を伴う稀な好中球の上皮内集積と、空胞性のインターフェイスの変化を伴う疎な間質性・混合細胞の皮膚内浸潤が認められた。患者は米国心臓病学会の川崎病に診断基準を満たしており、COVID-19 に関連した川崎病様多系統炎症性症候群と診断された。治療量の低分子ヘパリン、2 日間にかけて免疫グロブリン（2 g/kg）静注、IL-6 阻害剤トシリツマブ（400 mg）の単回投与が行われたが、血管作動薬の投与や ICU レベルのケアは要せず、最低限の酸素投与で維持された。免疫グロブリンとトシリツマブ投与後、解熱、頻脈・頻呼吸の解消、発疹・口唇炎・結膜炎の改善、炎症性マーカーの低下傾向などの臨床的改善が認められた。入院後 9 日目で退院し、外来での診察では、びまん性の皮疹と結膜炎が完全寛解し、心エコーも正常化した³⁸⁴。

☆2020 年 1 月 1 日～7 月 25 日の小児多系統炎症性症候群（MIS-C）についての 39 の観察研究のレビュー（622 人の患者）では、71%（470 人）が ICU に入院したが、死亡は 11 例（1.7%）だけだった。平均入院期間は 7.9 $\pm$ 0.6 日だった。熱（100%）、腹痛または下痢（73.7%、488 人）、嘔吐（68.3%、452 人）が最も頻繁な症状だった。血清の炎症性、凝固系、心臓系

³⁸⁴ S. Shaigany, et. al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. Lancet, July 10 (online), 2020.

のマーカーは、相当に異常だった。人工呼吸機と ECMO は、それぞれ 22.2% (147 人) 及び 4.4% (29 人) の患者で必要だった。心エコー異常は 581 人中 314 人 (54.0%) で認められ、低下した駆出率 (45.1%, 262/581) が最も多かった³⁸⁵。

[小児多系統炎症性症候群は、COVID-19 に関連した新しい小児疾患で、危険で致死的となり得る。適切な認識と医療上の注意により、多くの小児が生存するが、この病態の長期的な結果は現在のところ分かっていない。]

☆ロンドン大学では、25 人の小児多系統炎症性症候群 (Multisystem inflammatory syndrome in children : MIS-C) の末梢血白血球の発現型を、急性期 (n=23, 入院後 72 時間以内の最も重症期), 寛解期 (n=14, 臨床的改善), 回復期 (n=10, 最初の外来受診時) で調べ、また、7 人の年齢を適合させた健常対照者の検体を比較に用いた。MIS-C 群では、17 人の小児 (68%) が SARS-CoV-2 抗体陽性で、SARS-CoV-2 感染の既往を示唆しており、これらの小児では、より病態が重かった。急性期の MIC-S では、高レベルの IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, インターフェロン γ と、区別のある T 細胞と B 細胞のリンパ球減少を認めた。急性期には、好中球と単球における CD64 の高発現と、 $\gamma\delta$ と CD4+CCR7+T 細胞における高 HLA-DR 発現が認められ、これらの免疫細胞が活性化されていると考えられた。抗原提示細胞は HLA-DR と CD86 の発現が低く、抗原提示が障害されている可能性が考えられた。これらの特徴は、寛解期、回復期にかけて正常化していた。全体として、MIC-S は免疫病理的疾患であり、川崎病とは異なると考えられた³⁸⁶。

☆スウェーデンとイタリアの研究では、健常児、COVID-19 以前に組み入れられた川崎病の患児、SARS-CoV-2 に感染した患児、小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) の患児の血中免疫細胞、サイトカイン、自己抗体の系統的な解析を行った。MIS-C の炎症性応答は重症急性 COVID-19 のサイトカイン・ストームとは異なっており、川崎病と幾つの特徴が共通しているが、T 細胞サブセット、IL-17A, 動脈損傷に関連したバイオマーカーが異なっていた。自己抗体のプロファイリングでは、MIS-C の病原性に関与していると考えられる様々な自己抗体が示唆された³⁸⁷。

☆マウント・サイナイの研究者は、9 人の小児多系統炎症性症候群 (MIS-C) の患児 (3~19 歳, 8 人に消化器症状, 全員で心臓異常有り, 全員で炎症性マーカー上昇) の免疫プロフ

³⁸⁵ M. Ahmed, et. al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. EClinMed, September 4 (online), 2020.

³⁸⁶ M. J. Carter, et. al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. Nature Med, August 18 (online), 2020.

³⁸⁷ C. R. Consiglio, et. al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. Cell, September 6 (online), 2020.

アイルを報告した。全 MIS-C 患児は SARS-CoV-2 に暴露されており、中和活性を持つ抗体応答があった。サイトカインのプロファイルでは、炎症シグネチャー (IL-18 と IL-6) の上昇、リンパ球と骨髄細胞の化学走性と活性化 (CCL3, CCL4, CD133), 粘膜の免疫調節不全 (IL-17A, CCL20, CCL28) が認められた。末梢血の免疫発現タイピングでは、非古典的単球, NK と T リンパ球のサブセットの減少を認め、感染した組織への血管外溢出が示唆された。最後に、MIS-C の血漿の自己抗体活性を調べたところ、既知の疾患関連自己抗体 (anti-La) と、内皮, 消化管, 免疫細胞の抗原を認識する新しい候補が認められた。全患者は抗 IL6R 抗体及び (または) 免疫グロブリン静注 (IVIG) で治療され、速やかに寛解した³⁸⁸。

○ソマリ民族由来の 21 歳の男性がロンドン大学病院に 6 日間の発熱, 便秘と腹痛, 食欲不振, 頭痛で入院した。発症にかけて 4 日間、一時的な手掌の班丘状疹を訴えていた。非滲出性結膜炎, 頸部リンパ節腫大, ひび割れた口唇, 顕著な舌乳頭を認めた。CT では、腸間膜リンパ節腫大と回腸炎を認めた。好中球増多, 好塩基球増多, リンパ球減少, 炎症性マーカーの上昇, トロポニン T の上昇を認めたが、心電図, 胸部エコー, CT 冠動脈造影は正常だった。患者には、今まで COVID-19 の症状は無く、COVID-19 患者との接触も無かった。鼻腔咽頭検体と便検体では PCR 検査で SARS-CoV-2 は陰性だった。他の感染症や炎症性病態は除外され、専門医の協議で PIMS-TS の範囲の川崎病様疾患が最も考えられる診断とされた。患者は免疫グロブリン静注とメチルプレドニゾロンで治療され、症状は迅速に解消し血液検査所見も正常化した。低用量アスピリンの投与を受けて入院 8 日後に退院した。治療前に検査した患者の SARS-CoV-2 抗体は強陽性で、最近の SARS-CoV-2 への暴露が疑われた³⁸⁹。

(10) 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 1 µg/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

³⁸⁸ C. Gruber, et. al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Cell, September 14 (online), 2020.

³⁸⁹ I. Jones, et. al. An adult presentation consistent with PIMS-TS. Lancet Rheumatol, July 10 (online), 2020.

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³⁹⁰。

◎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), 咯血 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、MCPT1A、TNTα) 上昇が、有意に認められた³⁹¹。

◎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³⁹²。

◎武漢における入院患者 323 人の検討では、標準治療は患者の帰結に改善を示さなかった。多変数解析では、65 歳を超える年齢 ($p<0.001$)、喫煙 ($p=0.001$)、疾患の危機的状態 ($P=0.002$)、糖尿病 ($p=0.025$)、高感度トロポニン I 高値 (>0.04 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³⁹³。

³⁹⁰ 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.

³⁹¹ C. Huang, et. al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395, 497-506, February 15, 2020.

³⁹² N. Tang, et. al. Abnormal coagulation paramaters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 18, 844-847, 2020.

³⁹³ 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.

◎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³⁹⁴。

[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³⁹⁵。]

☆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、糖尿病の無い患者と比較して、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], $P=0.008$)³⁹⁶。

◎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 の重症度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³⁹⁷。

☆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

³⁹⁴ Y. Lui, et. al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis, March 19 (online), 2020.

³⁹⁵ L. Zoiu, et. al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med, 382;12, March 19, 2020.

³⁹⁶ 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.

³⁹⁷ 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.

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]）、喀血（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³⁹⁸。

◎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³⁹⁹。

◎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⁴⁰⁰。

◎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

³⁹⁸ 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.

³⁹⁹ 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.

⁴⁰⁰ 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)

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⁴⁰¹。

◎北京の研究者は、標的を定めた、または定めない縦列質量分析法の組み合わせによって軽症、中等症、重症の COVID-19 患者と健常人対照者の血清脂質と代謝産物を網羅的に解析した。10 の血清代謝産物のパネルによって、COVID-19 患者と健常人対象者を区別することが出来た (AUC=0.975)。COVID-19 患者の脂質は、スフィンゴミリン (SMs) と GM3 (monosialodihexosyl gangliosides) のレベルの上昇とジアセルグリセロールの低下を伴う GM3 が豊富なエクソソームの脂質に類似していた。COVID-19 における代謝調節障害の系統評価が、多重目盛の埋め込まれた識別相関網分析 (differential correlation network analyses) を用いて行われた。重症度の増した COVID-19 患者のエクソソームでは、GM3 が一層豊富だった⁴⁰²。

[GM3 が豊富なエクソソームは COVID-19 の病原性に関連した病理過程に関与していて、COVID-19 で明らかである血清脂質や代謝産物の最も大きな貯蔵であると考えられた。]

☆☆NHS では、主要なプライマリ・ケアの電子健康記録の既存データ中の患者データを用い、イングランドの全患者のうち 40%をカバーする安全な健康データの解析プラットフォーム (OpenSAFELY) を作製した。17,278,392 人の成人のプライマリ・ケア記録が、匿名で 10,926 人の COVID-19 関連死に結び付けられた。COVID-19 関連死は、男性 (ハザード比 1.59 [95%CI : 1.53-1.65])、高齢・貧困、糖尿病、重篤な喘息、他の様々な病態と関連していた。白人と比較して、他の因子を補正した後も、黒人 (1.48 [1.30-1.69]) と南アジア人 (1.44 [1.32-1.58]) は高いリスクだった⁴⁰³。

[OpenSAFETY は、今日までで最大のコホートでの COVID-19 関連死の危険因子の定量化である。]

◎コロンビア大学では、補体と凝固系の調節障害が病態に影響を与えているかを決定するため、後ろ向き観察研究を行い、黄斑変性 (補体活性化障害の代わり) と凝固障害の既往 (血小板減少症、血栓、出血) が、年齢、性、喫煙の既往とは独立した、SARS-CoV-2 が関連した罹患率と死亡率のリスク因子であることを認めた。鼻腔咽頭検体の転写産物のプロファイルでは、I 型インターフェロンと IL-6 に依存した炎症性応答に加え、感染が、補体と凝固系の強い関与を引き起こしていることが分かった。更に、重症 SARS-CoV-2 の候補主導

⁴⁰¹ B. Shen, et. al. Proteomic and metabolomics characterization of COVID-19 patient sera. Cell, 182, 59-72, July 9, 2020.

⁴⁰² J.-W. Song, et. al. Omics-driven systems interrogation of metabolic dysregulation in COVID-19 pathogenesis. Cell Metabolism, June 24 (online), 2020.

⁴⁰³ E. J. Williamson, et. al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. Nature, July 8 (online), 2020.

型の遺伝的相関の研究により、**必須の補体と凝固系調節因子のミスセンス、eQTL と sQTL 変異を含む補体と凝固に関連した推定的ローカスを同定した**⁴⁰⁴。

[補体機能が SARS-CoV-2 感染の帰結を調節することを示しただけでなく、被感染性の転写的遺伝的マーカーを推定した。]

○中国の研究者は、COVID-19 の重症度を効率的に審査して、入院の優先順位を正確に決めるため、リンパ球、LDH、CRP、好中球の4変数の審査モデルを作製し、XGBoost アルゴリズムを用いて検証した。このモデルは、入院時に、84.6%の感受性、84.6%の特異性で COVID-19 の重症例を同定することができ、急速な悪化をする病態進行を 100%の正確性で予測できた⁴⁰⁵。

[臨床指標のコンピュータによる定式化は、医療行政において、感染症の流行において、入院に関する資源を最も必要な人に配分するのに、実践的に利用可能である。]

☆ニューヨークの大学病院では、SARS-CoV-2 陽性の入院患者の鼻腔咽頭検体のウイルス量を 3 月 13 日～5 月 4 日に集められた検体の RT-PCR 検査で測定し、生存に関するデータ（退院または死亡）がある患者（1145 人）のみを対象として解析した。全体の平均 $\log_{10}$ ウイルス量は 5.6 copies/ml (SD 3.0) で、 $\log_{10}$ ウイルス量の中央値は、6.2 copies/ml (IQR : 3.0-8.0) だった。**平均 $\log_{10}$ ウイルス量は、研究期間終了までに生存した患者（807 人；平均 $\log_{10}$ ウイルス量 5.2 copies/ml [SD 3]）死亡した患者（338 人；6.4 [2.7]）で、有意な違いが認められた。**年齢、性、喘息、心房細動、冠動脈疾患、慢性腎疾患、閉塞性肺疾患、糖尿病、心不全、高血圧、脳卒中、人種で補正したコックス比例ハザード・モデルでは、**ウイルス量と死亡率の間の独立した有意な相関が認められた（ハザード比 1.07 [95%CI: 1.03-1.11], $p=0.0014$ ；毎 log 変換 copy/ml につき 7%のハザード上昇に相当）。**単変量生存解析では、**高ウイルス量の（全体の平均 $\log_{10}$ ウイルス量が 5.6 copies/ml を超える）患者と低ウイルス量の患者との間で、平均観察期間 13 日（SD 11）、最大 67 日の観察期間で、生存率に有意な違いが認められた（ $p=0.0003$ ）**⁴⁰⁶。

[研究対象の 1145 人の入院患者の平均年齢は 64.6 歳 (SD 17.5)、651 人 (56.9%) は男性で、自己報告の人種分布は、357 人 (31.2%) がアフリカ・アメリカ人、335 人 (29.3%) が白人、42 人 (3.7%) がアジア人、375 人 (32.8%) が他人種、36 (3.1%) は不明だった。]

☆2019 年 12 月～2020 年 2 月の湖北省における 21,392 例の COVID-19 の検討(3 月 18 日

⁴⁰⁴ V. Ramlall, et. al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. Nature Med, August 3 (online), 2020.

⁴⁰⁵ Y. Zheng, et. al. A learning-based model to evaluate hospitalization priority in COVID-19 pandemics. Patterns, August 3 (online), 2020.

⁴⁰⁶ E. Pujadas, et. al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. Lancet Respir Med, August 6 (online), 2020.

までの経過観察)では、1,020例(4.77%)がCOVID-19で死亡した。多変量解析では、**年齢**(≥ 60 歳対 <45 歳, ハザード比 7.32 [95%CI: 5.29-9.98]), **性**(男性対女性, 1.31 [1.15-1.50]), **疾患重症度**(危篤対軽症, 39.98 [29.52-48.86]), **併存疾患**(1.40 [1.23-1.60]), **高体温**($>39^{\circ}\text{C}$ 対 $\leq 39^{\circ}\text{C}$, 1.28 [1.09-1.49]), **白血球数**($>10 \times 10^9/\text{L}$ 対 $(4-10) \times 10^9/\text{L}$, 1.69 [1.35-2.13]), **リンパ球数**($<0.8 \times 10^9/\text{L}$ 対 $(0.8-4) \times 10^9/\text{L}$, 1.26 [1.06-1.50])は**COVID-19症例の症例致死率と相関した**。高齢, 男性, 併存疾患有, 危篤病態は最も高い死亡率で、発症後1-4週間以内の死亡率は、それぞれ**21%, 36%, 46%, 54%**だった⁴⁰⁷。

☆☆ニューヨークのマウント・サイナイ病院では、入院時にCOVID-19患者の血清IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β を迅速に測定する検査を開始した。1484人の患者が入院後41日まで(中央値8日)経過観察され、臨床情報, 臨床検査結果, 患者の帰結の情報が集められた。入院時の血清高IL-6 ($p<0.0001$), IL-8 ($p=0.0205$), TNF- α ($p=0.014$)は、強い独立した患者生存率の予測因子だった。特に、疾患重症度, 一般的な炎症性マーカーの検査結果, 低酸素症や他のバイタル・サイン, 人口統計学的因子, 併存疾患の程度で補正しても、**IL-6とTNF- α の血清レベルは独立した有意な疾患重症度と死亡の予測因子だった**。これらの所見を第2次コホート(231人)で検証した⁴⁰⁸。

(11) 消化器症状

☆☆1月1日~4月4日に公刊されたCOVID-19の消化器症状に関するレビューでは、35研究における6686人の患者が解析対象となった。29研究(患者数6064人)が診断時にCOVID-19患者の消化器症状を報告していて、消化器系の併存疾患の有病率は4%だった(0-15; 95%CI: 2-5; $I^2=74\%$)。消化器症状の有病率は**15%**で(10-21; 95%CI: 2-57; $I^2=96\%$)、嘔気・嘔吐, 下痢, 食欲不振が**3つの最も多い症状**だった。肝機能障害(12研究, 患者数1267人)は19%の有病率だった(9-32; 95%CI: 1-53; $I^2=96\%$)。サブグループ解析では、**重症COVID-19では、非重症例と比較して、腹痛の割合が高く**(オッズ比[OR] 7.10 [95%CI: 1.93-26.07], $p=0.003$, $I^2=74\%$)、ALT上昇(1.89 [95%CI: 1.30-2.76], $p=0.0009$, $I^2=10\%$)、AST上昇(3.08 [95%CI: 2.14-4.42], $p<0.00001$, $I^2=0\%$)と、**肝機能障害の割合が高かった**。COVID-19の最初の流行が起こった湖北省の患者は、湖北省外の患者と比較して、より肝機能障害となり易かった($P<0.0001$)。**COVID-19の小児患者も成人患者と同様の消化器症状の有病率だった**。**10%**(3-23; 95%CI: 4-19; $I^2=97\%$)の患者では呼吸器症状無く、消化器症状だけが認められた。消化器系の症状のある患者は診断が

⁴⁰⁷ R. Wu, et.al. Predictive model and risk factors for case fatality of COVID-19: a cohort of 21,392 cases in Hubei, China. Innovation, August, 3 (online), 2020.

⁴⁰⁸ D. M. Del Valle, et. al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nature Med, August 24 (online), 2020.

遅かった（標準化平均差異 2.85 [95%CI : 0.22-5.48], $p=0.030$, $I^2=73\%$ ）。**消化器系の症状のある患者は予後が悪い傾向があった**（例として ARDS のオッズ比 2.96 [95%CI : 1.17-7.48], $p=0.02$, $I^2=0\%$)⁴⁰⁹。

◎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/ μ 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%, $P=0.018$)⁴¹⁰。

◎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%, $p=0.033$)⁴¹¹。

☆23 の掲載された研究と 6 つの掲載前の研究における合計 4805 人の COVID-19 患者（平均 [SD] 年齢 52.2 歳 [14.8], 1598 [33.2%] が女性）を解析したレビューでは、**7.4%**

⁴⁰⁹ 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.

⁴¹⁰ 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.

⁴¹¹ 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.

(95%CI: 4.3-12.2) の患者が下痢を、4.6% (2.6-8.0) の患者が嘔気・嘔吐を報告していた。20% (15.3-25.6) の患者に AST 異常値, 14.6% (12.8-16.6) の患者に ALT 異常値が認められた。8 つの報告で便の SARS-CoV-2 検査が行われており、40.5% (27.4-55.1) の患者で便中のウイルス RNA の排出が陽性だった⁴¹²。

[高レベルの不均一性があったが ($P=94\%$)、有意なバイアスではなかった。COVID-19 の患者の 12%に消化器症状が認められると考えられた。]

○埼玉医科大学における 35 人の COVID-19 患者の研究では、35 人は、入院時には軽症～中等症だったが、その後 8 人 (22.9%) が病院で重症化した。血清 AST または ALT の ULN の 3 倍以上と定義した肝細胞タイプの肝傷害は 2 人 (5.7%) に、ALP, γ -GDP または総ビリルビン値が UNL の 2 倍以上と定義した胆汁鬱滞性肝傷害が 4 人 (11.4%) に認められた。全部で 9 人の患者 (25.7%) が肝傷害のクライテリアを充たした。肝傷害のある患者の割合は、重症 COVID-19 において、非重症患者における割合より有意に高かった ($p=0.001$)。入院時の CT の減衰値 (attenuation value) と肝脾減衰比 (L/S) は、重症者で非重症者よりも低かった ($p<0.001$)。ROC (Receiver operating characteristics : 受信者操作特性) 曲線の解析では、重症患者と非重症患者の鑑別の L/S の至適カットオフ値は 1.3 だった。寛解時の肝 CT 減衰値は、入院時に比較して増加した ($p=0.012$)⁴¹³。

◎イランの或る高次肝臓病・移植センターにおける 2020 年 2 月 19 日 (イランで最初の COVID-19 患者が確認された日) ～4 月 30 日の肝臓関連疾患で入院した患者 (入院の必要な急性肝炎; 肝臓移植レシピエントの合併症; 消化管出血, 原発性腹膜炎, 肝腎症候群, 肝性脳症, 利尿剤抵抗性の腹水などの硬変の合併症) を解析し、入院率を 2019 年 2 月 19 日～4 月 30 日と比較した。2020 年 2 月 19 日～4 月 30 日に肝臓関連疾患で 124 の入院が記録され、患者の平均年齢 (SD) は 51.3 歳 (14.9), 68 人 (55%) が女性で 56 人 (45%) が男性だった。2019 年の対照期間には肝臓関連疾患で 230 の入院が記録された。研究期間における平均在院日数 (SD) は 7.44 日 (5.42) であったのに対し、対照期間では 5.32 日 (3.37) だった ($p<0.001$)。COVID-19 流行中に肝硬変で入院した患者の末期肝疾患モデルスコア (Model For End-Stage Liver Disease [MELD] score) は 17.07 (SD 4.05) で、対照期間では 15.18 (3.45) だった ($p<0.001$)。研究期間における肝臓関連疾患での平均入院率 (SD) は 1 日当たり 1.74 入院 (0.95) だったが、対照期間では 1 日当たり 3.23 入院 (1.33) だった (発生率比 [IRR] 1.85 [95%CI : 1.49-2.30], $p<0.001$)。COVID-19 流行期の入院率は、消化管出血 (IRR 2.50 [95%CI : 1.34-4.64]), 原発性腹膜炎 (1.78 [1.02-3.13]), 肝性脳

⁴¹² S. Parasa, et. al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019. JAMA Network Open, June 11, 2020.

⁴¹³ Y. Uchida, et. al. Significance of liver dysfunction associated with decreased hepatic CT attenuation values in Japanese patients with severe COVID-19. J. Gastroenterol, August 9 (online), 2020.

症 (1.94 [1.12-3.38]), 肝腎症候群 (1.95 [1.18-3.23]) に関して、前年の対照期間よりも有意に低かった⁴¹⁴。

[患者は入院が避けられない重症の場合だけ入院していたと考えられる。]

(12) 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%)⁴¹⁵。

[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～29 日に、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⁴¹⁶。

☆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-

⁴¹⁴ A. Eshraghian, et. al. Reduced rate of hospital admissions for liver-related morbidities during the initial COVID-19 outbreak. Lancet Gastroenterol Hepatol, June 29 (online), 2020.

⁴¹⁵ G. Spinato, et. al. Alternations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV infection. JAMA, April 22 (online), 2020.

⁴¹⁶ 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>

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。⁴¹⁷

[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], $p=0.035$)⁴¹⁸。

◎3 月 5 日～3 月 23 日に COVID-19 と診断され、イタリアの 1 病院に入院した 204 人 (110 [53.9%] が男性、平均年齢 [SD] 52.6 歳 [14.4]) の患者を対象とした後ろ向き電話調査では、イタリア副鼻腔結果検査 22 (I-SNOT-22) の中央値は 21 (0-73) だった。I-SNOT-22 では、116 人の患者 (56.9%) が味覚・嗅覚の低下を、113 人の患者 (55.4%) が味覚の低下を (スコア中央値 5 [2-5])、85 人の患者 (41.7%) が嗅覚の低下を認めた (スコア中央値 5 [1-5])。82 人の患者 (41.7%) は、両方を報告した。味覚の重度の低下は 81 人の患者で (39.7%)、嗅覚の重度の低下は 72 人の患者 (35.3%) の患者で認めた。重度の味覚低下のうち 12 人 (14.8%)、重度の嗅覚低下のうち 12 人 (16.7%) だけが重度の鼻閉塞を報告した。重度の味覚と嗅覚の低下は、女性の方が男性より多く (オッズ比 3.16 [95%CI : 1.76-5.67] 対 2.58 [1.43-4.65])、若い患者の方が中年患者より多かった (影響サイズ 0.85 [0.55-1.15] 対 0.50 [0.21-0.78])。喫煙習慣と重度の味覚消失 (オッズ比 0.95 [0.53-1.71])

⁴¹⁷ C. Menni, et. al. Quantifying additional COVID-19 symptoms will save lives. Lancet, June 4 (online), 2020.

⁴¹⁸ 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.

及び重度の嗅覚消失 (0.65 [0.35-1.21]) との間で有意な相関は認められなかった⁴¹⁹。

[味覚・嗅覚のスコアは 0-5 で、0 が問題無し、5 は最悪。]

☆スイスでは、**SARS-CoV-2 感染による重症急性呼吸器症候群の患者の剖検で認められた 2 例の嗅神経症が報告された** (1 人は嗅覚障害があり、他方は不明)。1 例目は 70 歳男性で、冠動脈疾患と動脈性高血圧のある腎移植レシピエントで、COVID-19 肺炎による呼吸不全となり人工呼吸器を要した。ヒドロキシクロロキン (総量 1600 mg) で治療されたが入院後 8 日目に死亡した。2 例目は重症肺高血圧と診断されていた患者で、熱、咳、呼吸困難の増悪、味覚・嗅覚障害で受診した (SARS-CoV-2 検査陽性)。同様に、ヒドロキシクロロキン (総量 1600 mg) で治療されたが、侵襲的治療を拒み、入院後 6 日目に死亡した。**両患者の死後の嗅上皮の組織学的解析では、粘膜固有層における顕著な白血球の浸潤と粘膜の部分的な萎縮が認められた。CD20 陽性の B リンパ球より、CD3 陽性の T 細胞の方が僅かに多かった。粘膜固有層の嗅神経繊維はミエリンの基本タンパクが陰性であったが、免疫組織化学では CD68 が陽性に染まる、いわゆる消化槽 (digestion chambers) となっており、軸索の損傷が示唆された。**散在する CD45 陽性白血球は炎症性神経症と合致していて、浸潤は CD4 陽性と CD8 陽性の両方の T リンパ球から成っていた。両患者で、嗅索に孤立した CD45 陽性の浸潤は少なく、嗅条は目立たなかった。両患者の脳は、主として基底神経節の傍血管白血球浸潤と血管内微小血栓が認められた⁴²⁰。

◎ロンドンの 4 つの病院の 262 人の医療従事者 (59%が女性、58%が 40 歳未満、6%が 60 歳を超える) から 4 月 17 日～23 日に嗅覚消失について報告を受けた研究では、73 人 (28%) が SARS-CoV-2 の PCR 検査を受けたことがあり、そのうち 56 人が陽性だった。262 人のうち 168 人 (64%) が最近 2 ヶ月の嗅覚・味覚の消失を報告し、94 人 (48%) が軽症、93 人 (48%) が中等症、7 人 (4%) が重症の症状を報告した。嗅覚・味覚の消失と COVID-19 は強く相関した。嗅覚・味覚を消失した参加者は、そうでなかった参加者より、有意に SARS-CoV-2 陽性となる可能性が高かった (オッズ比 4.9 [95%CI : 1.4-17.1], $p=0.01$)。97 人の参加者は 5 月 22 日～27 日の経過観察調査を受け、45 人 (46%) は完全に嗅覚・味覚は回復したと、41 人 (42%) は部分的に回復したと、7 人 (7%) は回復していないと (4 人は不明) 報告した。97 人のうち 71 人 (73%) は通常通りに働き続けていた⁴²¹。

[医療従事者の参加者の約 3 分の 2 が最近 2 ヶ月に SARS-CoV-2 を強く示唆する嗅覚・味

⁴¹⁹ G. Mercante, et. al. Prevalence of taste and smell dysfunction in coronavirus disease 2019. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, June 18 (online), 2020.

⁴²⁰ D. Kirschenbaum, et. al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. Lancet July 10 (online), 2020.

⁴²¹ M. Lechner, et. al. Anosmia and hyposmia in health-care workers with undiagnosed SARS-CoV-2 infection. Lancet Microbe, 1, 4, e150, August 2020.

覚の消失を報告したが、一般的な嗅覚・味覚の消失の発生率は 1.4～15.3%と報告されている。]

○慶應義塾大学の 57 人の無症状及び軽症 COVID-19 患者についての研究では、嗅覚・味覚障害 (OTDs) のあった患者は、OTDs の無かった患者と比較して、PCR 検査で低いサイクル閾値で、PCR 検査が陰性化するまで長い時間を要していて、OTDs と高ウイルス負荷の関係が示唆された⁴²²。

(13) 眼症状, 眼科診療

◎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⁴²³。

○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⁴²⁴。

◎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⁴²⁵。

⁴²² K. Nakagawara, et. al. Acute onset olfactory/taste disorders are associated with a high viral burden in mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Int J Infect Dis*, July 26 (online), 2020.

⁴²³ 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.

⁴²⁴ L. Chen, et. al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol*, April 7 (online), 2020.

⁴²⁵ P. M. Marinho, et. al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*, May 12

[患者は発症後 11～33 日目で、重症例は無かった。]

◎眼科の診療室の環境中の表面のウイルスを調べる 2020 年 3 月 20 日（公式に COVID-19 症例が最初に確認された 1 週間後）にトルコの教育研究病院で行われた研究では、無症状で COVID-19 のリスクが低いと考えられた 31 人が眼科診察室に入室し、22 人が眼科検査を受け、9 人は付き添いだった。検査時間の平均 (SD) は 9 分 (4) だった (5-13 分)。患者の入室前に 7 検体が、退室後に 7 検体が採取された。退室後の 2 つの検体が SARS-CoV-2 陽性と認められ、1 つは細隙灯検査の飛沫予防シールド、1 つはフォロプターからだった⁴²⁶。

[患者が座った場所から直径 1 m の範囲にはウイルスの物質が存在していた。しかし、RT-PCR はウイルスの物質を検出するだけで、これらの検体の感染性を検出するわけではない。]

○2020 年 4 月 29 日～30 日に米国の 4 地域から無作為に選択された 40 の私的診療所と 20 の大学センターについて行われた眼科診療に関する電話による研究では、40 の私的診療所のうち 2 (5%) は閉院していて、24 (60%) は緊急患者だけを診療し、残りの 14 (35%) は全ての患者を受け入れていた。20 の大学センターでは、2 (10%) は閉じていて、17 (85%) は緊急患者だけを診療し、1 (5%) が全ての患者を受け入れていた。遠隔診療には違いは無かった。大学センターでは、私的診療所と比較して COVID-19 感染の抑制のための準備に言及する頻度が高かった (85% [17/20] 対 35% [14/40] ; 平均差異 0.41 [95%CI : 0.26-0.65], $p<0.001$)。私的診療所では、大学と比較して、次の白内障評価の診察可能日が早く、診察日までの平均期間 (SD) は 22.1 日 (27.0) 対 75.5 日 (46.1) だった (平均差異 53.4 [95%CI : 23.1-83.7, $p<0.001$])。私的診療所では、大学センターと比較して、光視症と飛蚊症の患者を頻繁に診療していた (75% [30/40] 対 40% [8/20] ; 平均差異 0.42 [95%CI : 0.22-0.79], $p=0.01$)⁴²⁷。

◎武漢の 2020 年 1 月 26 日～3 月 18 日の COVID-19 確定例の 216 人小児の眼症状の研究では、134 人 (62%) が男児で、年齢の中央値は 7.25 歳 (2.6-11.6 [IQR : 2.6-11.6]) だった。暴露履歴では、193 人 (89.4%) の小児は COVID-19 の確定例 (173 [80.1%]) または疑い例 (20 [9.3%]) の家族が居た。有症状の患児で最も頻繁な症状は熱 (81 [37.5%]) と咳 (79 [36.6%]) だった。216 人のうち、93 人 (43.1%) は全身性または呼吸器の症状

(online), 2020.

⁴²⁶ H. Aytoğan, et. al. Detection of coronavirus disease 2019 viral material on environmental surfaces of ophthalmology examination room. JAMA Ophthalmol, August 3 (online), 2020.

⁴²⁷ M. R. Starr, et. al. Practice patterns and responsiveness to simulated common ocular complains among US ophthalmology centers during the COVID-19 pandemic. JAMA Ophthalmol, August 5 (online), 2020.

が無かった。軽症（101 [46.8%]）と中等症（115 [53.2%]）の全患児で死亡は無かった。49 人（22.7%）で様々な眼症状があり、そのうち 9 人では眼症状が COVID-19 の最初の症状だった。多い症状は結膜分泌（27 [55.1%]）、目の痒み（eye rubbing）（19 [38.8%]）、結膜充血（5 [10.2%]）だった。全身症状（29.3%対 14.0%；差 15.3% [95%CI：9.8-20.7]； $p=0.008$ ）または咳（31.6%対 17.5%；14.1% [8.0-20.3]； $P=0.02$ ）のある患児では眼症状が出る蓋然性が高かった。眼症状は典型的には軽症で、回復・改善した⁴²⁸。

（14）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⁴²⁹。

○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⁴³⁰。

◎4 月 9 日～17 日に SARS-CoV-2 感染の疑いでニース大学病院を受診した霜焼け様の皮膚病変のある 40 人（21 人 [53%] が女性）を対象とした後ろ向きコホート研究では、多くの患者は若く、年齢の中央値は 22 歳（12-67；IQR 15-28）だった。26 人（65%）は SARS-CoV-2 RNA の RT-PCR 検査を行い、全員に SARS-CoV-2 特異的 IgA, IgM, IgG 抗体検査を行った。25 人（63%）は診察時無症状で、残りの患者は COVID-19 の軽度の症状があった。24 人（60%）は COVID-19 患者か疑い例に接触があった。しかし、受診時には PCR 検査は全て陰性で、過去 3 日間の熱や上下気道の症状を報告していなかった。COVID-19 の抗体検査は 12 人（30%）で陽性で、7 人は IgA 抗体だけ、3 人は IgG 抗体だけ、1 人は IgM 抗体と IgG 抗体、1 人は IgA 抗体と IgG 抗体が有った。この数値は、当該地域の一般的な抗体保有率（3.4%）よりも実質的に高かった⁴³¹。

⁴²⁸ N. Ma, et. al. Ocular manifestations and clinical characteristics of children with laboratory-confirmed COVID-19 in Wuhan, China. August 26 (online), 2020.

⁴²⁹ S. Recalcati, et. al. Cutaneous manifestations in COVID-19 : a first perspective. J Eur Acad Dermol Venereol, 34, 5, e212-e213, May 2020.

⁴³⁰ C. Guarneri, et. al. Silent COVID-19: what your skin can reveal. Lancet Infect Dis, May 18 (online), 2020.

⁴³¹ T. Hubiche, et. al. Negative SARS-CoV-2 PCR in patients with chilblain-like

[霜焼け様の皮膚病変は若い患者の軽症・中等症の COVID-19 に関連しているが、受診時には PCR 検査が陰性になることが多い。]

☆4月3日～4月16日にスペイン中の皮膚科医に、COVID-19 確定または疑い患者で、2週間以内に発症した発疹のある全患者を登録するよう依頼し、全国規模での前向き研究が行われ、集められた 429 例から、非 COVID-19 症例等を除外して、375 人の患者が解析対象となった。コンセンサスによって、5つの臨床的パターンを見出し、後にこれらのパターンと患者の人口統計、疾患の症状とのタイミング、重症度、予後との関係を解析した。病変は、水疱・膿疱を伴う肢端部の発赤（霜焼け様病変）19%、他の水疱性発疹 9%、蕁麻疹様病変 19%、丘疹性発疹 47%、網状皮斑または壊死 6%に分けることが出来た。水疱性発疹は、疾患経過の早期に顕れた（15%は他の症状の前）。霜焼け様病変は、頻繁に COVID-19 の進行の後期に顕れたが（59%が他の症状の後）、他の病変は COVID-19 の他の症状と共に顕れる傾向があった。COVID-19 の重症度は、霜焼け様病変で最も軽症で、後ろの分類になるにしたがって重症度が増した。確定した COVID-19 症例と疑い症例では、臨床症状や疫学的所見においては、類似した結果だった。別の診断も検討したが、最も特異的なパターン（霜焼け様パターンと水疱性発疹）は、別の診断とは考え難かった⁴³²。

◎3月5日～4月15日にスペインで皮膚症状のために診療所を受診した 132 人の外来患者を対象とした後ろ向き研究では、平均年齢は 19.9 歳（1-56 歳）で、54 人（40.9%）が COVID-19 患者への近密な接触者、28 人（21.1%）が医療従事者との近密な接触者、19 人（14.4%）が臨床的に COVID-19 と診断されていた。どの患者も COVID-19 肺炎の所見は無く、投薬も受けていなかった。COVID-19 の症状は、皮膚病変より前に 16 人の患者で始まり、発症からの平均期間は 9.2 日（3-30 日）で、3 人の皮膚病変は同時に始まっていた。皮膚病変の平均持続期間は 8.7 日（2-24 日）だった。11 人の患者で、皮膚病変出現後に鼻腔咽頭検体で SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査が行われ、2 人（18.1%）が陽性だった。抗体検査は行われなかった。皮膚病変には 2 つの異なるパターンがあり、重複する場合もあった。霜焼け様パターンは、95 人（72.0%）の患者で顕れ、赤色から紫色の斑、プラーク、結節の特徴があり、通常、足趾や指の遠位部にあった。多形紅斑様パターンは 37 人（28.0%）の患者で顕れ、丸い紅斑様の癒合し易い斑や水疱の特徴があった。古典的な多形紅斑と比べると、個々の病変は小さく（直径<1 cm）、通常、典型的な標的様部位には顕れず、拡がらない傾向があった。37 人のうち 2 人（5.4%）だけが、腕や膝や耳などの身体他の部位に顕れた⁴³³。

lesions. Lancet Infect Dis, June 18 (online), 2020.

⁴³² C. Galván Cases, et. al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol, April 29 (online), 2020.

⁴³³ D. Fernandez-Nieto, et. al. Characteristics of acute acral skin lesions in

[COVID-19の症状と皮膚症状の間の潜在期間と鼻腔咽頭検体の低い陽性率を考慮すると、皮膚病変は SARS-CoV-2 感染症の遅い症状である可能性がある。]

☆COVID-19 流行時に、イタリアにおいて、数百の皮膚科や小児科医から SNS や e-mail で霜焼け様病変に関する情報を集めているが、5 日間で 63 人の患者の情報が集まった。性差は無く（57.4%が女性，47.6%が男性）、年齢の中央値は 14 歳（IQR：12-16）で、多くは肢だけの病変で（85.7%）、肢と手の両方が 7%、手だけが 6%だった。54 例で写真がアップロードされたが、31/54 は、紅斑性の浮腫状病変で、23/54 は水膨れ病変だった。痛みと痒みは等しく認められ（27%対 27%）、痛みと痒みの両方が 20.6%の患者で認められた。無症状の病変は 25.4%だった。発症から臨床診断までの期間の中央値は 10 日（IQR：6-15）だった。診断時、ほとんどの患者は活動中の病変を顕していて、病変の全体の持続期間を確立することが出来なかった。多くの病変（79.4%）は経過観察中に安定していて、14.3%が再興性で、6.3%だけが一時的で直ぐに消失した。ほとんどの患者では、他の皮膚病変は無かった。皮膚病変以外では、消化器症状が最も多く（11.1%；持続期間の中央値 7 日 [IQR：1-9]）、次いで呼吸器症状（7.9%；持続期間の中央値 7 日 [IQR：3-10]）、咳（4.8%；持続期間の中央値 4 日 [IQR：3-8]）だった。多くの場合、全身性の症状が皮膚病変に先行した。実施の困難性から、COVID-19 の状態に関する情報は限られ、口腔呼吸器検体の検査は 11 例（17.5%）で行われ、2 例（3.2%）で陽性だった。抗体検査は 6 例（9.5%）で実施可能で、口腔呼吸器検体の検査で陽性だった 2 例で陽性だった。COVID-19 確定例との同居者は 2 人で、非確定例とでは 8 人だった。他の感染症の検査は 10 例（15.9%）だけで行われ、マイコプラズマ肺炎が 1 例で陽性だった。6 人で自己免疫疾患の既往があり（1 人では抗核抗体陽性）、家族性または孤発性の凝固障害は 4 人で認められた。他の併存症の情報は 3 例（ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群，末梢性神経障害，薬剤アレルギー）を除いて無関係だった⁴³⁴。

[患者の典型例は、他は健康な青年で、皮膚病変に先立つ一般的症状があった。痛み或いは痒みを伴う長期間の安定した病変が、多くの場合足趾や足底に現れ、(i) 紅斑性の浮腫状のパターンと、(ii) 水泡性のパターンの 2 つのパターンがある。これらの病変は、霜焼けにとっても良く似ているが、寒冷への暴露や、同様の症状の既往が無いので、霜焼け様病変と定義される。霜焼けは、1 次的には低温に暴露されて起こるが、2 次的には自己免疫疾患，血液疾患，稀にウイルス感染症などの重症疾患に随伴する。本研究では自己免疫疾患の関与は無く、他の病原体の感染症も考え難い。鼻腔咽頭検体での COVID-19 陽性患者は少なかったものの、霜焼け様病変が COVID-19 に関連していると考えるのは論理的である。]

nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during COVID-19 outbreak. J Am Acad Dermatol, e61-e63, July 2020.

⁴³⁴ V. Piccolo, et. al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol, May 15 (online), 2020.

◎4月10日～17日にブリュッセルの第3次医療機関で行われた、最近発生した霜焼け症状の患者31名の研究では、31名の患者は概ね健康で、ほとんどが10代か青年で、19人が女性だった。皮膚生検検体の組織病理では(22人)、霜焼けの診断が確定され、場合によってリンパ球性或いは微少血栓性の現象が認められた。免疫蛍光法による解析では7人の患者で微小長径の血管の血管炎が認められた。全患者で、鼻腔咽頭検体と皮膚病変の生検検体で、SARS-CoV-2 RNAは陰性のままだった。IgMとIgG抗体の力価もSARS-CoV-2に対しては全患者で陰性だった(<1.0 unit/mL)。血液検査所見で全身性疾患が想定されるような異常は無かった。抗核抗体の力価は7人の患者で低く、1人で高かった⁴³⁵。

[霜焼けは、COVID-19に直接関連しているとは考えられず、感染抑制政策や都市封鎖に伴う生活様式の変化が、これらの病変の原因かもしれない。]

◎4月9日～15日にスペインの第3次医療機関で行われた、急性・炎症性の未診断の肢端皮膚病変を持つ小児・青年患者の前向き研究では、20人の患者が登録され、女性7人、男性13人、1-18歳だった。臨床所見は、肢端の紅斑(6人)、趾炎(dactylitis: 4人)、紫斑性丘疹(purpuric maculopapules: 7人)、混合パターン(3人)のパターンに分けることができた。全患者で、SARS-CoV-2抗体陰性で、特に血液学的・血清学的異常は認められなかった。6人の患者で行われた生検では、凍傷の組織学的特徴が認められた⁴³⁶。

[臨床、組織、臨床検査での結果は凍傷の診断と矛盾せず、SARS-CoV-2感染と考えるべき根拠が無かった。]

☆スイスのバーゼル大学の症例報告では、81歳の女性で、39℃の発熱と、全身の斑状疹、部分的な血管炎様のパターン、手掌の皺の強調(palmoplantar accentuation)といった皮膚症状で受診した。血液検査では、CRPの上昇(248 mg/L)、リンパ球減少(7.7%)、梅毒とレポネーマ抗体陰性だった。SARS-CoV-2感染が疑われたが、鼻腔咽頭検体のPCR検査は陰性だった。2日後に左側腹部の亜急性の苔癬様界面の皮膚炎の部位から4 mmのパンチ生検が行われ、その所見で、基底表皮の角化細胞の血管新生と真皮上層における僅かなリンパ組織球の傍血管性浸潤を伴っていた。白血球破砕性血管炎(leukocytoclastic vasculitis)や微小血栓は認められなかった。その後の2週間で、患者の発疹は徐々に改善した。6週間後のSARS-CoV-2抗体検査では陰性だったが、皮膚のPCR検査でSARS-CoV-2が、低コピー数で(ヒトRPPH1 1×10^6 当たり37)陽性だった⁴³⁷。

⁴³⁵ A. Herman, et. al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol, June 25 (online), 2020.

⁴³⁶ J. Roca-Ginés, et. al. Assessment of acute acral lesions in a case series of children and adolescents during the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol, June 25 (online), 2020.

⁴³⁷ D. Jamiolkowski, et. al. SARS-CoV-2 PCR testing of skin for COVID-19 diagnostic:

(15) 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 患者に認められる興奮, 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) で研究の質は低かった⁴³⁸。

☆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

a case report. Lancet, August 13 (online), 2020.

⁴³⁸ 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.

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⁴³⁹。

[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。]

☆英国 Waves 8 及び 9 世帯経時研究に参加した 16 歳以上の世帯員に対して 4 月 23-30 日に行ったウェブ調査で、評価可能だった 17452 人の中で、臨床的に顕かなレベルの精神的苦痛の有病率は、2018-19 年は 18.9% (95%CI : 17.8-20.0) だったが、英国で都市封鎖に入ってから 1 ヶ月の 2020 年 4 月には 27.3% (26.3-28.2) へと上昇していた。平均 GHQ-12 スコアも、2018-19 年の 11.5% (11.3-11.6) から 2020 年 4 月の 12.6% (12.5-12.8) へ上昇していた。これは、2014 年と 2018 年との間の以前からの上昇傾向を考慮したとしても、期待される割合よりも 0.48 ポイント (0.07-0.90) 高かった。時間的な傾向と変化の有意な予測因子で補正して個人内での GHQ-12 を比較すると、上昇は 18-24 歳で最も高く (2.69 ポイント [95%CI : 1.89-3.48])、25-34 歳 (1.57 [0.96-2.18])、女性 (0.92 [0.50-1.35])、若年層との同居 (1.45 [0.79-2.12]) で高かった。感染症流行前に雇用されていた人では、平均して顕著な GHQ-12 スコアの上昇が認められた (0.63 [0.20-1.06])⁴⁴⁰。

○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

⁴³⁹ E. E. McGinty, et. al. Psychological distress and loneliness reported by US adults in 2018 and April 2020. JAMA, June 3 (online), 2020.

⁴⁴⁰ M. Pierce, et. al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sampling survey of the UK population. Lancet Psychiat, July 21 (online), 2020.

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⁴⁴¹。

◎スイスの研究者による、3月23日～4月26日のスイス、ドイツ、オーストリアにおける COVID-19 による封鎖措置が、社会的・生物学的な睡眠・覚醒時間の不適合と睡眠の質に与えた影響の研究では、封鎖措置により、平日と休日の睡眠中期の差 (SJL) が 13 分 (IQR : -31-17) 短縮し、平日と休日の睡眠時間の差が 25 分 (-51-5) 短縮した。平日と休日の適合性の改善は、約 13 分 (-12-51) の睡眠時間の中央値の増加と相関していた。SJL の短縮は、封鎖期間中の平日の睡眠中期の遅れによって起こっていた。平日と休日の適合性の改善に一貫して関連していたのは家庭で出来る仕事の割合の増加で、労働時間の弾力性を高めていた。一方、睡眠の質は僅かに低下した (0-25 のスケールで 0.25 [IQR : -1.6-2.8])。感染流行という例外的な状況が、睡眠の質や睡眠の持続の低下と関連し、SJL の短縮や睡眠の質に対する良い効果を打ち消したと考えられた。陽光への暴露と運動は、封鎖の悪い影響を改善し、睡眠の質の悪化を抑え、睡眠の持続を増すと考えられた⁴⁴²。

[封鎖措置は、全体として、個人の睡眠・覚醒時間の時期を改善し、睡眠時間を増やす。しかし、感染状況下では、多くの人の睡眠の質が低下する。封鎖の睡眠の質への有害事象を減じるには、陽光への暴露と運動が有効と考えられる。]

◎コロラド大学とワシントン大学の研究者は、139 人の大学生 (年齢 [SD] 22.2 歳 [1.7]) に、同じクラスで "Stay-at-Home" 指令前と指令中の睡眠状態を調査した。Stay-at-Home 指令中に、睡眠に向けられた寝床における夜の時間 (nightly time in bed : TIB) は平日で～30 分、週末で～24 分増加し、睡眠のタイミングの規則性も～12 分改善した。睡眠のタイミングは平日で～50 分、週末で～25 分遅くなり、それによって平日と週末の差が縮小した (したがって、社会的ジェットラグが減少した)。さらに、睡眠に向けられた TIB の変化にも個人差があることが分かり、最初の地域での COVID-19 症例が顕れる前のベースラインでの TIB が短い学生ほど、Stay-at-Home 指令中の平日と週末の TIB の増加が大きかった。7 時間以上の睡眠を報告した学生の割合は、Stay-at-Home 指令中はベースラインに対して、84%から 92%に増加した⁴⁴³。

[TIB は公衆衛生学的に推薦された睡眠時間の尺度である。7 時間は、免疫を含む成人の健

⁴⁴¹ 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.

⁴⁴² C. Blume, et. al. Effects of the COVID-19 lockdown on human sleep and rest-activity rhythm. Curr Biol, June 10 (online), 2020.

⁴⁴³ K. P. Wright Jr, et. al. Sleep in university students prior to and during COVID-19 Stay-at-Home orders. Curr Biol, June 10 (online), 2020.

康を維持するための睡眠時間として最低限である。]

◎COVID-19 流行期（2020 年 3 月 31 日～4 月 13 日）と COVID-19 以前（2017 年～2018 年）で米国成人の精神状態について行った調査では、最終的に COVID-19 流行期のサンプルとなったのは 1441 人の参加者（619 人 [43.0%] が 18-39 歳，723 人 [50.2%] が男性，933 人 [64.7%] が非ヒスパニック系白人）だった。COVID-19 以前のサンプルとなったのは、5065 人の参加者（1704 人 [37.8%] が 18-39 歳，2588 人 [51.4%] が男性，1790 人 [35.3%] が非ヒスパニック系白人）だった。抑うつ症状の罹患率は、どのカテゴリーにおいても、COVID-19 以前に比較し、COVID-19 流行期の方が高かった（軽症 24.6% [95%CI: 21.8-27.7] 対 16.2% [15.1-17.4]；中等症 14.8% [12.6-17.4] 対 5.7% [4.8-6.9]；やや重症 7.9% [6.3-9.8] 対 2.1% [1.6-2.8]；重症 5.1% [3.8-6.9] 対 0.7% [0.5-0.9]）。COVID-19 流行期の高い抑うつ症状のリスクは、低所得（オッズ比 2.37 [95%CI: 1.26-4.43], $p<0.001$ ），5000 ドル未満の貯蓄（1.52 [1.02-2.26], $p<0.001$ ），より多くのストレス要因への暴露（3.05 [1.95-4.77], $p<0.001$ ）と関連した⁴⁴⁴。

◎韓国の研究では、2020 年 1 月 1 日～5 月 15 日に 216,418 人が SARS-CoV-2 の検査を受け、7160 人（3.3%）が陽性だった。傾向スコアを適合させた全体のコホートでは、精神疾患の無い 47,058 人のうち 1391 人（3.0%）が検査陽性だったのに対し、精神疾患のある 48,058 人のうち 1383 人（2.9%）が検査陽性だった（補正オッズ比 [OR] 1.00 [95%CI: 0.93-1.08]）。SARS-CoV-2 陽性だった人の中で、傾向スコアを適合させた後、精神疾患の無い 1320 人の患者のうち 109 人（8.3%）が臨床的に重症であったのに対し、精神疾患のある患者では 1320 人中 128 人（9.7%）が重症で、僅かにリスクが上昇していた（補正 OR 1.27 [1.01-1.66], $p<0.05$ ）⁴⁴⁵。

○カリフォルニア大学アーヴァイン校では、米国で COVID-19 の疾患と死亡が段階的に拡大していった期間である 2020 年 3 月 18 日～4 月 18 日に、全米のパネル（the U.S. probability-based nationally representative NORC AmeriSpeak panel）における 3 つの連続した代表的サンプルにおける急性ストレス、抑うつ症状、直接の、共同体の、メディアを介しての COVID-19 への暴露を、3 つの 10 日の期間にわたって（全部で N=6,514）調査した。急性ストレスと抑うつ症状は、COVID-19 による死亡が全米にわたって増えるにつれて、経過中、有意に上昇した。既存の心理・精神の健康に関する診断、COVID-19 関連の

⁴⁴⁴ C. K. Ettman, et. al. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2019686, September 2, 2020.

⁴⁴⁵ S. W. Lee, et. al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a national cohort study. Lancet Psychiatry, September 17 (online), 2020.

メディアへの暴露時間、メディアにおける相反した COVID-19 の情報への暴露、2 次的ストレス因子が、全て急性ストレスと抑うつ症状と関連した⁴⁴⁶。

(16) 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])⁴⁴⁷。

◎マカオ大学では、4,154 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) のと同等だった。AI システムでの加重過誤は 9.29%だったが、専門医では 7.14%~19.15%で、平均 13.55%だった。若手医師を AI を用いた診断で補助したところ、若手医師の 2 週間後の加重過誤でみた成績は、年長医と同等となった。さらに、AI を用いて肺の陰影と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 ($p<0.001$)⁴⁴⁸。

⁴⁴⁶ E. A. Holman, et. al. The unfolding COVID-19 pandemic: A probability-based, nationally representative of mental health in the U.S. Science Advances, September 18 (first release), 2020.

⁴⁴⁷ 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.

⁴⁴⁸ 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>

◎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⁴⁴⁹。

○COVID19 の 3 人の確定患者 (喫煙、喘息、閉塞性肺疾患、他の肺異常の既往無し) が、D ダイマーの上昇 (>1000 ng/mL) と臨床的な肺塞栓疑いのためにデュアル・エナジー (dual-energy) CT を撮影した。これら 3 人に肺塞栓は認められなかったが、過去に報告例の無い明らかな灌流異常が認められた。振り返ってみると、少なくとも 9 人の COVID19 患者で、同様の所見があった。典型的な COVID-19 の CT 所見に加えて、主として肺の不透明な領域の中や周辺での、かなりの近位・遠位の肺血管の拡張と屈曲を認めた。デュアル・エナジー CT での主要な 3 所見は、肺血管灌流像に認められた。肺の不透明な領域の近位の肺の増加した灌流、末梢肺の不透明性に対応する末梢灌流の低下領域、末梢の肺浸潤の領域を取り囲む灌流増加の輪であった。肺血管の拡張は、機能障害を起こした、びまん性の炎症過程における領域的な血管拡張の過剰活性化の状況の中で、正常で生理的な低酸素性肺血管収縮の相対的な不全によるものと考えられた。さらに、モザイク状の灌流パターンは、気管支の肥厚や分泌の所見に対応するものではなく、気道の疾患が主たる低酸素血症の主要な潜在的要因と考えられた。肺灌流異常は、肺血管の拡張と相俟って、ガス交換が障害された領域に向かったの肺内のシャントの存在を示唆しており、悪化する呼吸と灌流とのミスマッチと臨床的な低酸素血症を引き起こしていると考えられた⁴⁵⁰。

[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。

⁴⁴⁹ X. Mei, et. al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. Nature Med, May 19 (online), 2020.

⁴⁵⁰ M. Lang, et. al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. Lancet Infect Dis, April 30(online), 2020.

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, $p=0.03$)⁴⁵¹。

(17) 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 (1.62 [1.05-2.51], $p=.0029$), 血液がん (2.49 [1.35-4.67]), 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 (2.84 [1.24-6.72], $p=0.013$) 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 1.67 [95%CI 1.07-2.60], $p=0.024$), 90 日以内の免疫チェックポイント阻害剤 (2.74 [1.37-5.46], $p=0.004$) だった。30 日以内の化学療法や 30 日以内の大手術は、どちらの予測因子でもなかった⁴⁵²。

☆☆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

⁴⁵¹ 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).

⁴⁵² E. V. Robilotti, et. al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. Nature Med, June 24 (online), 2020.

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なかった (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、有意な影響はなかった⁴⁵³。

☆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⁴⁵⁴。

[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

⁴⁵³ 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.

⁴⁵⁴ N. M. Kuderer, et. al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet, May 28 (online), 2020.

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⁴⁵⁵。

[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⁴⁵⁶。

◎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(1,431 [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], $p<0.01$)⁴⁵⁷。

⁴⁵⁵ 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.

⁴⁵⁶ 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.

⁴⁵⁷ J. M. Unger, et. al. Association of the coronavirus disease 2019 (COVID-19)

☆TERAVOLT (The Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration) 登録は、区域横断的部分と経時的コホートの部分から成る多施設観察研究であるが、胸部の何らかのがん(肺非小細胞がん、肺小細胞がん、中皮腫、甲状腺上皮腫瘍、その他の肺の神経内分泌腫瘍)があり、COVID-19の診断(RT-PCR検査と臨床所見での診断を含む)があれば、治療中や経過観察中の患者であっても登録される。3月26日～4月12日にTERAVOLTに登録された8ヵ国からの200人のCOVID-19かつ胸部がん患者を解析したコホート研究では、年齢の中央値は68.0歳[61.8-75.0]、大部分(72%[142/196])はEastern Cooperative Oncology GroupのPS 0-1、現在又は過去の喫煙者が81%(159/196)、肺非小細胞がんが76%(151/200)、COVID-19の診断時に治療中なのが74%(147/199)、第1次治療を受けているのが57%(112/197)だった。152人(76%)が入院し、66人(33%)が死亡した。ICU入室の基準に適合した中で10%(13/134)がICUに入室し、残りの121人は、入院したがICUには入室しなかった。単変量解析では、65歳以上(オッズ比1.88[95%CI: 1.00-3.62])、現在又は過去の喫煙者(4.24[1.70-12.95])、化学療法のためのみの治療(2.54[1.09-6.11])、併存疾患の存在(2.65[1.09-7.46])が死亡リスクの上昇と相関していたが、多変量解析では、喫煙の既往だけが死亡リスクの上昇と相関した(3.18[1.11-9.06])⁴⁵⁸。

[胸部がんのCOVID-19患者の死亡率は高く、ICUに入室率が低かった。ICUでの治療が死亡率を下げられるかを検討する必要がある。]

○3月13日～4月4日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⁴⁵⁹。

outbreak with enrollment in cancer clinical trials. JAMA Network Open, June 1, 2020.

⁴⁵⁸ M. C. Garassino, et. al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. Lancet Oncol, June 12 (online), 2020.

⁴⁵⁹ 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),

☆イングランドでは、COVID-19 による都市封鎖の間、がん疑い患者の 2 週間待ちの緊急紹介経路を通じての紹介が 84%までも減少したと報告された。英国の研究者は、2008-17 年のイングランドでの 18 歳以上の 20 の多い腫瘍タイプの年齢階層別・ステージ階層別 10 年がん生存率の推計値と 2013-16 年の 2 週間待ち紹介経路を通じてのがん診断のデータを活用してモデリングし、がん疑い患者の受診、診断、治療や、その組みあわせが遅れることによる影響を研究した。イングランド全域で、2013-2016 年に、月平均で 6281 人のステージ I～III のがん患者が、2 週間の待機紹介経路を通じて診断され、そのうち 1691 人 (27%) は 10 年以内に死亡すると考えられた。3 ヶ月の都市封鎖の期間にわたる 2 週間の待機紹介経路を通じての受診の遅れ (患者 1 人当たりの平均受診遅延 2 ヶ月) は、25%の紹介遅滞で付加的な 181 の生命と 3316 の生存年が失われ、50%の紹介遅滞で付加的な 361 の生命と 6632 の生存年が失われ、75%の紹介遅滞で付加的な 542 の生命と 9948 の生存年が失われたと計算された。遅滞分の全診断が都市封鎖後の 1 ヶ月目で行われた場合と比較して、1-3 ヶ月目にわたる付加的な容量は、25%遅滞の場合で付加的な 90 の生命と 1662 の生存年、50%遅滞の場合で付加的な 183 の生命と 3362 の生存年、75%遅滞の場合で付加的な 276 の生命と 5075 年の生存年が失われたと計算された。しかし、3-8 ヶ月目にわたっての供給を伴う付加的な診断容量の遅れは、25%遅滞の場合で付加的な 401 の生命と 7332 年の生存年、50%遅滞の場合で付加的な 811 の生命と 14873 の生存年、75%遅滞の場合で付加的な 1231 の生命と 22635 の生存年が失われたと計算された。2 週間の待機検査紹介の 2 ヶ月の遅れは、年齢と腫瘍のタイプにより、紹介患者 1 人当たり 0.0~0.7 の生存年が失われたと計算された⁴⁶⁰。

[診断遅滞に対処するための適切な付加的容量は、受診の遅れで予測される死亡に加わる診断の遅れの結果として生じる死亡を最小化する。遅れが大きな生存年の損失につながる患者グループの優先は、がん患者の死亡数の集積を緩和するための方策として正当化される。]

☆ロンドン大学では、15-84 歳で、2010 年 1 月 1 日~2010 年 12 月 31 日に乳がん、大腸直腸がん、食道がんと診断された患者 (2014 年 12 月 31 日まで経過観察) と 2012 年 1 月 1 日~2012 年 12 月 31 日に肺がんと診断された患者 (2015 年 12 月 31 日まで経過観察) のデータを用いて全国的な人口ベースのモデル化を行い、診断への経路 (route-to-diagnosis) 枠組みを用いて、物理的距離政策 (physical distancing measures) が開始された 2010 年 3 月 16 日から 12 ヶ月にわたっての診断の遅れの、診断後 1, 3, 5 年での影響を推計した。

2020.

⁴⁶⁰ A. Sud, et. al. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. Lancet Oncol, July 20 (online), 2020.

32583 人の乳がん、24975 人の大腸直腸がん、6744 人の食道がん、29305 人の肺がんの患者のデータを集めて、最善から最悪までの 3 つのシナリオにわたって COVID-19 流行前と比較した。乳がんでは、281 人 (95%CI : 266-295) ~344 人 (329-358) の付加的な死亡に対応する診断後 5 年間で 7.9-9.6%の死亡数の増加が、大腸直腸がんでは、1445 人 (1392-1591) ~1563 人 (1534-1592) の付加的な死亡及び 15.3-16.6%の死亡数の増加が、肺がんでは、1235 人 (1220-1254) ~1372 人 (1343-1401) の付加的な死亡及び 4.8-5.3%の死亡数の増加が、食道がんでは、330 人 (324-335) ~342 人 (336-348) の付加的な死亡及び 5.8-6.0%の死亡数の増加が推計された。これらのがんでの総生存年の損失 (total years of life lost) は 59,204-63,229 年と推計された⁴⁶¹。

[英国では、COVID-19 の流行による診断の遅れの結果、相当数の回避可能ながん死亡の増加が予測される。COVID-19 のがん患者への影響を緩和するため、日常診断の遅滞を管理する緊急の政策的対応が必要である。]

◎全米の 2018 年 1 月 1 日~2020 年 4 月 18 日の 6 種類のがん (乳がん、大腸直腸がん、肺がん、膵がん、胃がん、食道がん) と診断された週毎の症例数に関して、COVID-19 期の変化を調べた研究では、研究対象となった 278,778 人の患者のうち、258,598 人はベースライン期 (2019 年 1 月 6 日~2020 年 2 月 29 日)、20180 人 (7.8%) は COVID-19 期 (2020 年 3 月 1 日~2020 年 4 月 18 日) だった。全患者の 209,478 人 (75.1%) は女性、平均年齢 (SD) は 66.1 歳 (12.7) だった。ベースライン期には、週毎に新たに同定されるがん患者数の平均 (SD) は、乳癌 2208 (335)、大腸直腸がん 964 (134)、肺がん 695 (88)、膵がん 271 (39)、胃がん 96 (14)、食道がん 94 (14) だった。流行期には、6 種類のがんを合わせると、週毎の症例数は 46.4%減少し (4310 から 2310)、全ての種類のがんについて有意な減少で、膵がんの 24.7%減少 (271 から 204, $p<0.01$) から、乳がんの 51.8%減少 (2208 から 1064, $p<0.001$) までになっていた。COVID-19 期のがん患者の平均年齢は、ベースライン期の患者の 1 年以内だった。COVID-19 期に食道がんと診断された患者は、僅かにベースライン期よりも高齢だった (平均年齢 [SD] 69.5 歳 [11.0] 対 68.4 歳 [11.4], $P<0.04$)。しかし、他の全てがんでは、より若かった (例えば乳癌では、平均年齢 [SD] 63.0 歳 [13.0] 対 64.3 歳 [12.7], $P<0.001$)。統計学的には、両時期の性分布は膵がん以外の全がんでは同様だったが、膵がんでは、ベースライン期において COVID-19 期よりも女性が少なかった (49.8% [8083/16268] 対 53.0% [820/1547], $p<0.01$)。減少は、全体として、3 月 29 日からの週の始まりにおいて維持されていた⁴⁶²。

⁴⁶¹ C. Maringe, et. al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*, July 20 (online), 2020.

⁴⁶² H. W. Kaufman, et. al. Changes in the number of US patients with newly identified cancer before and during coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *JAMA Network Open*, 2020;3(8):e2017267, August 4, 2020.

◎2020年2月25日～5月18日にイタリアの66の病院に入院した血液がんを持つ確定した COVID-19 の患者に関する多施設後ろ向きコホート研究（6月22日まで）では、536人が登録され、経過観察の中央値は20日だった（IQR：10-34）。85人（16%）は外来患者だった。451人の入院患者のうち、440人（98%）が病院での診療を終了した（生存退院または死亡）。536人中198人（37%）が死亡した。イタリアの一般的な COVID-19 患者と比較した場合、研究対象の全コホートの標準死亡率比は2.04（95%CI：1.77-2.34）、70歳未満では3.72（2.86-4.64）だった。血液がんの非 COVID-19 患者と比較した場合、標準死亡率比は41.3（38.1-44.9）だった。高齢（ハザード比1.03 [95%CI：1.01-1.05]）、進行した疾患状態（2.10 [1.41-3.12]）、急性骨髄性白血病の診断（3.49 [1.56-7.81]）、緩慢性非ホジキンリンパ腫（2.19 [1.07-4.48]）、進行性非ホジキンリンパ腫（2.56 [1.34-4.89]）、形質細胞がん（2.48 [1.31-4.69]）、重症または危篤 COVID-19（4.08 [2.73-6.09]）が悪い全体の生存率と相関した⁴⁶³。

☆英国では、2020年3月8日～5月8日の間に登録された成人がん患者を、対応する2017年の非 COVID-19 がん患者を比較する前向きコホート研究を行った。研究コホートの1044人の患者中、319人（30.6%）が死亡した。SARS-CoV-2 流行後のがん患者の全死因症例致死率は年齢の上昇と相関し、40-49歳の患者の0.10から80歳以上の患者の0.48まで上昇した。血液がん患者（白血病、リンパ腫、骨髄腫）の患者は、固形がん患者と比較して、より重篤な COVID-19 の経過だった（オッズ比1.57 [1.15-2.15], $p<0.0043$ ）。研究コホートの他の患者と比較して、白血病の患者は有意に高い症例致死率だった（2.25 [1.13-4.57], $p=0.023$ ）。性、年齢で補正後、最近（COVID-19 の発症の4週間以内）化学療法を行った血液がん患者は、COVID-19 関連での入院中により高い死亡リスクが認められた（2.09 [1.09-4.08], $p=0.028$ ）⁴⁶⁴。

◎ニューヨークの3病院で、100人の COVID-19 がん入院患者と2914人の COVID-19 非がん入院患者の鼻腔咽頭検体について、RT-PCR 検査におけるサイクル閾値（C_T）を用いてウイルス量を測定した。全体で、高ウイルス量の患者の在院死亡率は38.8%、中等度のウイルス量の患者では24.1%、低ウイルス量の患者では15.3%だった（ $p<0.001$ ）。同様の所見はがん患者でも認められた（高度45.2%、中等度28.0%、低度12.1%； $p=0.008$ ）。血液がんの患者では（C_T=25.0）、非がん患者（C_T=29.2）より C_Tの中央値が高かった（ $p=0.0039$ ）

⁴⁶³ F. Passamonti, et. al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*, August 13 (online), 2020.

⁴⁶⁴ L. Y. W. Lee, et. al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumor subtypes and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*, August 24 (online), 2020.

(18) 外科手術

☆☆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）1,128 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⁴⁶⁵。

[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。]

☆1 月 23 日～4 月 1 日に外科手術（小手術と婦人科手術を除く）を受けた COVID-19 患者（術前又は術後 1 週間以内に検査陽性）を、性、年齢、米国麻酔科学会スコア、併存症を適合させた非 COVID-19 外科手術患者のデータと比較した（1 対 2）単施設研究では、333 人の外科手術患者のうち、41 人が COVID-19 陽性で、多くは緊急手術患者で、術前に陽性だったのは 33 人（80.5%）、8 人（19.5%）は術後 5 日以内に陽性になった。123 人の組み合わせコホートの中で（78 人 [63.4%] が女性、年齢 [SD] 76.6 歳 [14.4]）、術後 30 日以内の死亡が、COVID-19 患者で対照群に比べ、有意に多かった（オッズ比 9.5 [95%CI : 1.77-96.53], $p=0.001$ ）。合併症も同様に有意に多く（4.98 [1.81-16.07], $p<0.001$ ）、肺合併症が最も多かったが（35.62 [9.34-205.55], $p<0.001$ ）、血栓性合併症もまた、有意に COVID-19 に相関していた（13.2 [1.48-∞], $p=0.004$ ）。異なるモデル（累積リンクモデルと階層ツリー）では、COVID-19 が合併症と相関する主たる変数であると認められた⁴⁶⁷。

⁴⁶⁵ L. F. Westblade, et. al. SARS-CoV-2 viral load predicts mortality in patients with and without cancer who are hospitalized with COVID-19. Cancer Cell, September 15 (online), 2020.

⁴⁶⁶ 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。]

⁴⁶⁷ F. Doglietto, et. al. Factors associated with surgical mortality and complications

(19) 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、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%] はプレドニゾンを、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。⁴⁶⁸

[腎臓レシピエントの COVID-19 での死亡率は非常に高い。]

☆COVID-19 の確定診断のある心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、

among patients with and without coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA Surg, June 12 (online), 2020.

⁴⁶⁸ E. Akalin, et. al. Covid-19 and kidney transplantation. N Engl J Med, April 24 (online), 2020.

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 人の中では、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 (32%) が死亡した⁴⁶⁹。

☆SARS-CoV-2 感染が確定した成人肝移植レシピエントについての国際登録研究では、2020 年 3 月 25 日～6 月 26 日に 18 カ国から 151 人の成人肝レシピエントのデータが集められた (年齢の中央値 60 歳 [IQR : 47-66], 102 人 [68%] が男, 49 人 [32%] が女)。比較のために、同時期の肝移植を受けていない 627 人の SARS-CoV-2 患者のデータが用いられた (年齢の中央値 73 歳 [IQR : 44-84], 329 人 [52%] が男, 298 人 [48%] が女)。両群は、入院した患者の割合 (肝レシピエント群で 124 人 [82%] 対比較群で 474 人 [76%], $p=0.106$)、集中治療を要した割合 (47 [31%] 対 185 [30%], $p=0.837$) に違いはなかった。しかし、**ICU への入室 (43 [28%] 対 52 [8%], $p<0.0001$)、人工呼吸 (30 [20%] 対 32 [5%], $p<0.0001$) は肝レシピエント群でより頻度が高かった**。肝レシピエント群で 28 人 (19%) が、比較群で 167 人 (27%) が死亡した ($p=0.046$)。傾向スコアを適合させた解析 (年齢, 性, クレアチニン濃度, 肥満, 高血圧, 糖尿病, 民族で補正) では、**肝レシピエントは SARS-CoV-2 感染患者で有意に死亡リスクを上げなかった** (絶対リスク差 1.4% [95%CI : -7.7-10.4])。多変量ロジスティック回帰解析では**年齢 (1 年増す毎にオッズ比 1.06 [95% : 1.01-1.11])、血清クレアチニン濃度 (1 mg/dL 増す毎に 1.57 [1.05-2.36])、肝以外のがん (18.30 [1.96-170.75]) が肝レシピエントの死亡と相関していた**⁴⁷⁰。

○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

⁴⁶⁹ F. Latif, et. al. Characteristics and outcome of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, May 13 (online), 2020.

⁴⁷⁰ G. J. Webb, et. al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. Lancet Gastroenterol Hepatol, August 28 (online), 2020.

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⁴⁷¹。

○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⁴⁷²。

◎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⁴⁷³。

◎COVID-19 が米国の心臓移植の移植希望待機者リスト (waiting list) に及ぼした影響を調べた研究では、COVID-19 の流行期 (3 月 15 日～5 月 9 日) には待機者リストの不活性化が 600 件あったのに対し、COVID-19 流行期前 (1 月 19 日～3 月 15 日) は 343 件だった (75%増加)。これらの変化は、COVID-19 の発生率が高かった北東部と五大湖地域で最も大きかった。死亡した提供者の回収 (deceased donor recovery) は、1878 から 1395 に 26%減少しており、最も多かったのは、COVID-19 の発生率が低かったにもかかわらず北中西部だった。心臓移植数は、北西部を除き、全地域にわたって有意に減少していた。最も大きな減少は、COVID-19 の症例割合が最も多かった北東部だった。COVID-19 流行前から COVID-19 流行期への変化で、待機者リストへの付加 (北東部では 69%の減少 vs 南中西部では 8.5%の減少, $p<0.01$) や死亡提供者の回収 (北中西部では 41%の減少 vs 南中西部では 16%の減少, $p=0.02$) において、地域によって有意な違いが認められた⁴⁷⁴。

⁴⁷¹ 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.

⁴⁷² G. J Webb, et. al. Determining risk factors for mortality in liver transplants with COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, April 24, 2020.

⁴⁷³ A. Loupy, et. al. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet*, May 11 (online), 2020.

⁴⁷⁴ E. M. DeFilippis, et. al. Trends in US heart transplant waitlist activity and volume during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *JAMA Cardiol*, July 22

◎英国の2020年3月23日～5月10日の封鎖期間の臓器提供者と移植活動と、2019の同期を比較した研究では、2019年と比較し、死亡提供者数は66%減少し、死亡提供者の移植は68%減少していた。提供者となる可能性のある人の照会数も39%減少していた。これらの減少はICUの医師が新たな提供者のクライテリアに合致しない人については照会しなかったからと考えられるが、また、外傷や他の救急部門の入院が封鎖の間50%以上減少していて、提供者となる可能性のある人が減少したことを反映していると考えられる。家族は病院訪問の制限があったにもかかわらず、74%の同意率で臓器提供を支えていた。2019年の同期と比較して、腹部臓器の移植、特に腎移植は英国の封鎖の間、実質的に減少した。心臓移植は減少したが、それ程までには影響されず、2019年は全移植の5%であったのに、2020年は9%だった。2019年は脳死後提供が59%だったが、2020年は79%だった。しかし、心臓死後提供も貢献を続けていて、2例の心臓移植も成功した⁴⁷⁵。

◎輸血の供給と使用に対するCOVID-19の影響を調べたレビューでは、供血者の減少は、大きくは輸血の需要の減少と合致していた。緊急時の対応計画には、予見される不足の事態の下での患者の優先方針も含まれる。様々な方策が、流行下での現行の公平な輸血用血液へのアクセスに加え、回復期血清治療の供給を支えていた⁴⁷⁶。

(20) 遺伝学的関連、人種・民族差

☆☆オランダにおける健康若年男性のCOVID-19と原発性免疫不全の関連性を調査する研究で、特に既往歴の無い35歳未満の兄弟で3月23日～4月12日にオランダの4病院のICUに入院した、関連の無い2つの家族からの4人の男性COVID-19患者が対象となった。4人の患者の平均年齢は26歳(21-32)で、主要な慢性疾患の既往はなかった。COVID-19で人工呼吸器装着を要する呼吸不全を発症するまでは元気だった。呼吸補助の平均期間は10日(9-11)で、ICU入室の平均期間は13日(10-16)だった。1人が死亡した。患者の全エクソーム解析と可能な家族成員の遺伝学的分離により、X染色体TLR7の機能喪失変異が同定された。家族1の構成員では、母系遺伝の4ヌクレオチド削除が同定された(c.2129_2123del; p.[Gln710Argfs*18])。家族2の構成員では、ミスセンス変異を持つ者があつた(c.2383G>T; p.[Val795Phe])。患者からの末梢血単核細胞では、I型インターフェロンのダウストリーム・シグナリングが転写産物で下方制御されており、家族の構成員

(online), 2020.

⁴⁷⁵ A. R. Manara, et. al. Donation and transplantation activity in the UK during the COVID-19 lockdown. *Lancet*, 396, 10249, 465-466, August 15, 2020.

⁴⁷⁶ S. J. Stanworth, et. al. Effect of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol*, July 3 (online), 2020.

や健常対照者と比較して、TLR7 作動薬であるイミキモドで刺激した際の *IRF7*, *IFNB1*, *ISG15* の mRNA 発現が有意に減少していた。患者では、イミキモドの刺激への応答において、II 型インターフェロンである IFN- γ の産生も減少していた⁴⁷⁷。

[若年男性 COVID-19 患者の 4 人では、稀な X 染色体 *TLR7* の推定的機能喪失変異が同定され、I 型・II 型インターフェロン応答の障害と相関していた。患者では、イミキモドで刺激した際の TLR7 の mRNA 発現も健常対照者に比較して有意に減少していた。]

<血液型>

☆☆イタリアとスペインの 7 病院で行われた呼吸不全の COVID-19 患者の GWAS 研究では、イタリアで 835 人の患者と 1255 人の対照者、スペインで 775 人の患者と 950 人の対照者が解析対象となり、8,582,968 の SNP が解析され、これら 2 つの症例対照パネルでメタ分析が行われた。ローカスの 3p21.31 の rs11385942 の間とローカス 9q34.2 の rs657152 の間で、GWAS のレベルで有意に ($p < 5 \times 10^{-8}$)、2 つの症例対照メタ解析において交差複製相関を認めた (オッズ比 1.77 [95%CI: 1.48-2.11], $p = 1.15 \times 10^{-10}$; 1.32 [1.20-1.47], $p = 4.95 \times 10^{-8}$)。ローカスの 3p21.31 では、相関シグナルは、SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1 に及んだ。ローカス 9q34.2 の相関シグナルは、ABO 血液型のローカスと一致し、血液型に特異的な解析では、A 型で他の血液型に対してリスクが高く (オッズ比 1.45 [95%CI: 1.20-1.75], $p = 1.48 \times 10^{-4}$)、O 型で他の血液型に対して防御的だった (0.65 [0.53-0.79], $p = 1.06 \times 10^{-5}$)⁴⁷⁸。

☆2020 年 3 月 6 日～4 月 16 日にボストンの 5 つの病院で COVID-19 と診断された全成人患者を対象とした多施設研究で、入院、挿管、死亡と血液型の相関が調べられた。単変量解析が標準手法で行われ、ロジスティック回帰法が血液型の挿管及び (または) 死亡、及び検査陽性への影響の決定に用いられた。研究期間中に、7648 人の患者が COVID-19 検査を受け、1289 人が陽性で血液型が分かっていた。484 人 (37.5%) が入院し、123 人 (9.5%) が ICU に入室し、108 人 (8.4%) が挿管され、3 人 (0.2%) が ECMO を装着され、89 人 (6.9%) が死亡した。検査陽性であった 1289 人のうち、440 (34.2%) が血液型 A 型、201 人 (15.6%) が血液型 B 型、61 人 (4.7%) が血液型 AB 型、584 人 (45.5%) が血液型 O 型だった。単変量解析では、血液型とどの炎症性マーカーのピークも相関しておらず (ピーク WBC, $p = 0.25$; ピーク LDH, $p = 0.40$; ピーク ESR, $p = 0.16$; ピーク CRP, $p = 0.14$)、血液型とどの重症度の臨床的帰結とも相関していなかった (入院 $p = 0.20$, ICU 入室 $p = 0.16$,

⁴⁷⁷ C. I. van der Made, et. al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. JAMA, July 24 (online), 2020.

⁴⁷⁸ The Severe COVID-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. N Engl J Med June 17 (online), 2020.

挿管 p=0.93, 挿管中のうつ伏せ p=0.58, ECMO p=0.09, 死亡 p=0.49)。多変量解析では、血液型は、挿管または死亡のリスクと独立に相関していなかった (A 型に対して B 型では補正オッズ比 [AOR] 0.72 [95%CI : 0.42-1.26], AB 型では 0.78 [0.33-1.87], O 型では 0.77[0.51-1.16]; Rh+は 1.03[0.93-1.86])。血液型 A 型は検査陽性と相関しておらず (1.00 [0.88-1.13])、血液型 B 型 (1.28 [1.08-1.52]) と血液型 AB 型 (1.37 [1.02-1.83]) は検査陽性のより高いオッズと相関しており、血液型 O 型は検査陽性のより低いオッズと相関していた (0.84[0.75-0.95])。Rh+は検査陽性のより高いオッズと相関していた (1.23[1.003-1.50])⁴⁷⁹。

◎ニューヨーク長老派病院のシステムの SARS-CoV-2 検査を行っていて血液型が判明している 14,112 人のデータ解析では、非 O 型で僅かに感染率が上昇していた。挿管のリスクは、O 型に対して、A 型では低下していて、AB 型と B 型では上昇していたが、一方、死亡のリスクは AB 型で上昇していたが、A 型と B 型では低下していた。Rh 陰性は感染、挿管、死亡の全てについて防御的だった⁴⁸⁰。

[本論文は査読前の preprint。]

◎中国の 3 病院で、COVID-19 確定例の 2173 人の患者の ABO 血液型の分布を調べた研究では、血液型 A 型は、A 型以外に対して COVID-19 になる高いリスクがあり、血液型 O 型は、O 型以外に比べて感染リスクが低かった⁴⁸¹。

[本論文は査読前の preprint。3 病院の合わせたデータで、A 型の COVID-19 のリスクは、非 A 型に対して有意に高く (オッズ比 1.21 [95%CI : 1.02-1.43, p=0.027])、O 型は、非 O 型に対して有意に低かった (0.67 [0.60-0.75], p<0.001)。]

<人種・民族差>

☆☆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

⁴⁷⁹ C. A. Latz, Blood type and outcomes in patients with COVID-19. Ann Hematol, 99, 2113-2118, 2020.

⁴⁸⁰ M. Zietz, et. al. Testing the association between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058073>

⁴⁸¹ J. Zhao, et. al. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.20031096>

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、高い在院死と関連していた。しかし、黒人は単独では、高い死亡率と関連していなかった (白人に対するハザード比 0.89 [95%CI : 0.68-1.17])⁴⁸²。

◎ボルチモア・ワシントン DC 地区の 3 月 11 日～5 月 25 日に 5 病院と 30 の外来患者の診療所から集められた 37,727 の鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査では、6162 検体 (16.3%) が SARS-CoV-2 陽性だった。ラテン系患者の陽性率は 42.6% (95%CI : 41.4-44.1) で、白人患者 (8.8% [8.4-9.2])、黒人患者 (17.6% [16.6-18.3])、他の人種・民族 (17.2% [16.2-18.3]) よりも有意に高かった (それぞれについて $p < 0.001$)。毎日の陽性率は、ラテン系患者で他の人種・民族に比べて有意に高かった (それぞれについて $p < 0.001$)。7 日毎の陽性率の移動平均は、ラテン系患者では遅れて 5 月 10 日に 53.4% (95%CI : 49.6-57.3) でピークとなったが、白人患者では 4 月 16 日に 16.1% (14.1-18.3)、黒人患者では 4 月 19 日に 29.6% (26.9-32.6) だった。全人種・民族について、検査数が増えると、陽性率は低下した。陽性者のうち、2212 人 (39.5% [95%CI : 34.7-37.1]) がジョン・ホプキンス・ヘルス・システムの病院に入院した。入院率は、ラテン系患者で 29.1% (95%CI : 27.0-31.2) で、白人患者の 40.1% (37.6-42.5) や黒人患者の 41.7% (39.5-43.8) よりも低かった (それぞれについて $p < 0.001$)。入院したラテン系患者は、白人患者や黒人患者と比べ、より若く (多くが 18-44 歳)、より男性が多く、より高血圧、うっ血性心不全、肺疾患、慢性閉塞性肺疾患の率が低かった (それぞれについて $p < 0.001$)⁴⁸³。

[SARS-CoV-2 検査は、最初は大リスクの個人に限られていたが、その後有症状患者に拡げられた。]

☆米国の 12 州における 66,796,666 人中、2020 年 4 月 30 日～6 月 24 日の COVID-19 の 48788 人の入院患者の分析では、白人の入院患者の割合は、全 12 州で、その州人口に占める割合よりも少なかった。例えば、ミネソタ州では、白人の入院患者に占める割合は 52.9% だったが、州人口に占める割合は 84.1% だった。反対に、黒人が入院患者に占める割合は、全 12 州において、州人口に占める割合よりも多かった。入院患者の累積割合と州人口にお

⁴⁸² E. G. Prince-Haywood, et. al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with COVID-19. N Engl J Med, 382, 26, June 25, 2534-2543, 2020.

⁴⁸³ D. A. Martinez, et.al. SARS-CoV-2 positivity rate for Latinos in Baltimore-Washington, DC region. JAMA, June 18 (online), 2020.

ける黒人の割合の差は、オハイオ州 (31.8%対 13.0%), ミネソタ州 (24.9%対 6.8%), インディアナ州 (28.1%対 9.8%), カンサス州 (22.0%対 6.1%) で最も大きかった。11 州でヒスパニックの COVID-19 入院患者数が報告され、10 の州ではヒスパニック系の入院患者数が、州人口に占める割合より高かった。ヒスパニック系での不均衡は、ヴァージニア州 (入院で 36.2%対人口で 9.6%), ユタ州 (35.3%対 14.2%), ロード・アイランド (33.0%対 15.9%) で明らかだった。このパターンは、大きくは、アジア系については反対だった。このサブグループについて報告している 10 州のうち 6 つでは、入院数の割合は、人口割合より少なかった。マサチューセッツでは、アジア系は人口の 7.0%を占めたが、COVID-19 入院の 4.0%だけだった。アメリカ・インディアンとアラスカ人については、8 州だけで報告されていた。しかし、選択された州では、実質的な不均衡があった。アリゾナ州ではアメリカ・インディアンとアラスカ人の入院患者における割合は 15.7%だったが、州人口に占める割合は 4.0%だった。同様に、ユタ州では、このサブグループ入院患者の 5.0%だったが、州人口は 0.9%だった⁴⁸⁴。

◎米国 12 州の 92 病院の 2 月 19 日～5 月 31 日の SARS-CoV-2 感染確定例の入院成人患者 11210 人の調査では、4180 人 (37.3%) が黒人で、5583 人 (49.8%) が男性、年齢の中央値は 61 歳 (IQR : 46-74) だった。白人と比較して、黒人患者は若く (年齢の中央値 [IQR] 66 歳 [50-80] 対 61 歳 [46-72])、女性が多く (2259 [49.0%] 対 2293 [54.9%])、医療保険加入率が高く (611 [13.3%] 対 1031 [24.7%])、近隣貧困インデックスのスコア (-0.11 [-0.70-0.56] 対 0.82 [0.08-1.76]) と Elixhauser 合併症インデックス (21 [0-44] 対 22 [0-46]) の中央値 (IQR) がより高かった。入院した白人と黒人の全死因在院死亡率は、それぞれ 23.1% (724/3218), 19.2% (540/2812) だった。年齢、性、保険、合併症、近隣貧困、受療部位で補正後、黒人と白人では死亡リスクに統計学的な有意差は無かった (ハザード比 0.93 [95%CI : 0.80-1.09])⁴⁸⁵。

☆鼻の TMPRSS2 の発現を人種間で比較した研究では、対象となった 305 人中、アジア系 8.2%, 黒人 15.4%, ラテン系 26.6%, 人種/民族の混合 9.5%, 白人 40.3%だった。48.9%が男性で、49.8%は喘息患者だった。TMPRSS2 の発現は黒人 (n=47, 平均 8.64 [95%CI : 8.41-8.86] log₂ counts/10⁶) で、アジア系 (25, 8.07 [7.74-8.40]), ラテン系 (81, 8.02 [7.90-8.14]), 人種/民族の混合 (29, 7.97 [7.77-8.16]), 白人 (123, 8.04 [7.94-8.15]) と比べ、最も高かった。線形回帰では、TMPRSS2 の発現は、黒人で、アジア系、ラテン系、人種/民族の混合、白人よりも有意に高かった (全て p<0.01)。TMPRSS2 の発現と性、年

⁴⁸⁴ P. Karaca-Mandic, et. al. Assessment of COVID-19 hospitalization by race/ethnicity in 12 States. JAMA Int Med, August 17 (online), 2020.

⁴⁸⁵ B. R. Yehia, et. al. Association of race with mortality among patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at 92 US hospitals. JAMA Network Open, August 18, 2020.

齢，喘息との間に相関は無かった⁴⁸⁶。

(21) その他

A. 混合感染

◎呼吸器症状のある 1,206 人の 1,217 検体について SARS-CoV-2 と他の病原体を調べたところ、9.5% (116/1,217) が SARS-CoV-2 陽性で、26.1% (318/1,217) 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% (294/1,101) 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⁴⁸⁷。

○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⁴⁸⁸。

[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⁴⁸⁹。

☆☆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], $p=0.99$)⁴⁹⁰。

⁴⁸⁶ S. Bunyavanich, et. al. Racial/Ethnic variation in nasal gene expression of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). JAMA, September 10 (online), 2020.

⁴⁸⁷ D. Kim, et. al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. JAMA April 15 (online), 2020.

⁴⁸⁸ H. Adlert, et. al. Low rate of bacterial co-infection in patients with COVID-19. Lancet Microbe, June, 2020.

⁴⁸⁹ E. Cuadrado-Payán, SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. Lancet, May 5 (online), 2020.

⁴⁹⁰ A. Alanio, et. al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in

[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。]

◎ドイツの或る大学病院の ICU に入院した中等度～重症の ARDS の連続した COVID-19 患者 19 人の患者のうち 5 人に侵襲的肺アスペルギルス症が認められた⁴⁹¹。

[COVID-19 による ARDS の患者では侵襲的肺アスペルギルス症を考慮し、混合感染の検出のために呼吸器検体を検査すべきである。]

◎ロンドンの第 3 次紹介病院で 4 月 12 日～5 月 26 日で、62 人の COVID-19 患者が肺アスペルギルス症のスクリーニング検査を受けた。この期間に、62 人のうち 24 人 (39%) が死亡し、7 人 (11%) が 1 つ以上の真菌バイオマーカーが陽性だった。全例で血清ガラクトマンナン検査は陰性だった (GMI<0.5)。1-3-β-D-グルカンは 3 人 (5%) で陽性 (>80 pg/ml) で、1 人はカンジダ血症で、1 人はカンジダ症疑いで、1 人は浸潤性真菌感染症の診断はなかった。85 の気管内吸引液のガラクトマンナンが検査され、62 人中 6 人 (10%) が陽性で、そのうち 5 人 (83%) の検体はアスペルギルスの PCR 検査が陽性で、2 人 (33%) の検体では培養でアスペルギルス真菌の増殖が認められた⁴⁹²。

[COVID-19 関連アスペルギルス症の診断は、①重症 COVID-19 患者は全例肺浸潤を持つため、放射線学的な診断基準が役立たない、②気管支肺洗浄液が使えず、気管内吸引液のガラクトマンナン検査が代替になり得るか否かが明らかではない (気管内吸引液は、疾患より、上気道のコロニーを反映する可能性がある) ため、困難である。]

◎オーストラリアにおける小児病院の研究では、2020 年の呼吸器 RS ウイルス感染症のピークの時期 (4 月～6 月) の呼吸器の RS ウイルス (A 及び B) の検出、気管支炎での入院、急性呼吸器病での救急部受診は、2015 年～2019 年の同時期と比較して、同時に頻度が減少していた。2020 年 4 月～6 月の呼吸器 RS ウイルスの検出は、2015 年～2019 年のデータの基礎傾向に基づく予測より 94.3% (SE 22.8) 低かった (感染期 1 ヶ月当たりの絶対頻度減少 [ARF] [SE] 99 [24], p=0.026)。気管支炎での入院の平均頻度は予測より 85.9% (15.2) 低く (ARF 130 [23], p=0.011)、救急部受診は予測より 70.8% (16.3) 低かった (ARF 915 [211], p=0.023)。また、ICU への気管支炎での入院も 81.9% (32.7) 減少していた (ARF 16 [6], p=0.074)。2020 年に行われた検査数は過年度の倍だったので、呼吸器 RS ウイルスの検出の低下は、検査の減少のためではなかった⁴⁹³。

critically ill patients with COVID-19. Lancet Respir Med, May 20 (online), 2020.

⁴⁹¹ P. Koehler, et. al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. Mycoses, 63, 528-534, 2020.

⁴⁹² L.A. K. Brown, Surveillance for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. Lancet Microbe, 1, 4, e152, August 2020.

⁴⁹³ P. N. Btitton, et. al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial

B. 肥満

☆☆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/m^2 で、26 未満は 25% だけで、25% は 34.7 を超えていた ⁴⁹⁴。

◎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** ($p=0.017$) ⁴⁹⁵。

C. 糖尿病

◎糖尿病と COVID-19 死亡率の相関を調べた英国の研究では、2020 年 2 月 16 日に生存していて一般診療に登録されている 61,414,470 人のうち、263,830 人 (0.4%) が 1 型糖尿病、2,864,670 人 (4.7%) が 2 型糖尿病の診断で登録され、41,750 人 (0.1%) が他の型の糖尿病で、58,244,220 (94.8%) は糖尿病でなかった。3 月 1 日～5 月 11 日の研究期間に、23,698 人の COVID-19 関連在院死が起こった。3 分の 1 は糖尿病の患者で、7334 人 (31.4%) は 2 型糖尿病、364 人 (1.5%) が 1 型糖尿病、69 (0.3%) が他の型の糖尿病の患者だった。72 日間の未補正の 100,000 人当たり死亡率は、糖尿病の無い人で 27 (95%CI : 27-28)、1 型糖尿病で 138 (124-153)、2 型糖尿病で 260 (254-265) だった。**年齢、性、貧困、民族、地理的地域で補正後、糖尿病で無い人に比較して、1 型糖尿病の人の COVID-19 関連在院**

virus. Lancet Child Adolesc, September 18 (online), 2020.

⁴⁹⁴ D. A. Kass, Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. Lancet, April 30 (online), 2020.

⁴⁹⁵ C. Caussy, et. al. Prevalence of obesity among adults inpatients with COVID-19 in France. Lancet Diabetes Endocrinol 2020. May 18 (online), 2020.

死のリスク（オッズ比：OR）は 3.51（95%CI：3.16-3.90）、2 型糖尿病の人で 2.03（1.97-2.09）だった。さらに、冠動脈性心疾患、脳血管障害、心不全での入院の既往で補正した場合、1 型糖尿病の OR は 2.86（2.58-3.18）、2 型糖尿病で 1.80（1.75-1.86）で、これらの効果は弱まった⁴⁹⁶。

◎糖尿病患者の COVID-19 関連死の危険因子を調べた英国の研究では、2020 年の最初の 19 週の週当たり死亡の、2017-19 の対応する 3 年間の週当たり死亡の平均に対する超過は、1 型糖尿病で 672（50.9%）、2 型糖尿病で 16,071（64.3%）だった。2020 年 2 月 16 日～5 月 11 日に、1 月糖尿病患者 264,390 人、2 型糖尿病患者 2,874,020 人のうち、全死因死亡は 1 型糖尿病で 1604 人、2 型糖尿病で 36,291 人だった。これら全ての死亡の中で、1 型糖尿病の 464 人と 2 型糖尿病の 10,525 人が COVID-19 関連と定義され、そのうち、それぞれ 289 人（62.3%）と 5833 人（55.4%）が、心血管系疾患か腎障害（ 1.73 m^2 当たり $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/分}$ ）の既往のある人だった。男性、高齢、腎障害、非白人、社会経済的貧困、脳卒中と心不全の既往は、1 型糖尿病と 2 型糖尿病の両方で COVID-19 関連死のリスクの増加と相關した。HbA1c が 48-53 nmol/mol（6.5-7.0%）の人に比較して、HbA1c が 86 nmol/mol（10.0%）以上の人は、COVID-19 関連の死亡率が増加した（1 型糖尿病でハザード比[HR] 2.23 [95%CI：1.50-3.30]， $p < 0.0001$ ；2 型糖尿病で 1.61 [1.47-1.77]， $p < 0.0001$ ）。更に、2 型糖尿病の人では、HbA1c が 59 nmol/mol（7.6%）以上の人の COVID-19 関連の死亡率は、HbA1c が 48-53 nmol/mol（6.5-7.0%）の人より有意に高かった（59-74 nmol/mol [7.6-8.9%] で 1.22 [1.15-1.30]， $p < 0.0001$ ；75-85 nmol/mol [9.0-9.9%]， $p < 0.0001$ ）。BMI と COVID-19 死亡率の相関は U 型で、1 型糖尿病では、BMI が $25.0\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ の人と比較して、BMI が 20.0 kg/m^2 未満の人の HR は 2.45 ([1.60-3.75]， $p < 0.0001$)、BMI が 40.0 kg/m^2 以上の人では 2.33 ([1.53-3.56]， $p < 0.0001$) で、それぞれ対応する 2 型糖尿病での HRs は、2.33 ([2.11-2.56]， $p < 0.0001$) 及び 1.60 ([1.47-1.75]， $p < 0.0001$)⁴⁹⁷。

◎武漢大学では、2 型糖尿病に最も頻繁に処方される第 1 線の医薬品であるメトフォルミンが COVID-19 と糖尿病の患者の結果に与える影響を調べた。1213 人の 2 型糖尿病を基礎に持つ COVID-19 入院患者の後ろ向きコホート研究では、メトフォルミンの使用は、特に COVID-19 症例で、アシドーシスの有意に高率な発生と相關したが、28 日 COVID-19 関連死亡率とは相關しなかった。さらに、メトフォルミンは、心不全と炎症の低減と有意に相關

⁴⁹⁶ E. Barron, et. al. Association of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, August 13 (online), 2020.

⁴⁹⁷ N. Holman, et. al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, August 13 (online), 2020.

した⁴⁹⁸。

[2 型糖尿病を基礎に持つ COVID-19 患者へのメトホルミンの投与の持続は支持されるが、アシドーシスと腎機能を慎重にモニターする必要がある。]

D. 自己免疫疾患

☆武漢における 3 月 20 日～3 月 30 日に行われた多施設後ろ向き観察研究では、6228 人の自己免疫リウマチ疾患の患者のうち 0.43% (27/6228) が COVID-19 だった。2019 年 12 月 20 日～2020 年 3 月 20 日に、リウマチ患者か、同じ住所に住む家族が COVID-19 と診断された 42 の家庭を同定した。これら 42 の家庭の中で、COVID-19 は 43 人のリウマチ疾患患者のうち 27 人 (63%) で診断されていたが、リウマチ疾患の無い他の家族では、COVID-19 と診断されたのは 83 人のうち 28 人 (34%) だった (補正オッズ比 [OR] 2.68 [95%CI: 1.14-6.27], p=0.023)。ヒドロキシクロロキンを使っていたリウマチ患者では、他の抗リウマチ薬を使っていた患者と比べ、COVID-19 感染のリスクが低かった (OR 0.09 [95%CI: 0.01-0.94], p=0.044)。COVID-19 のリスクは年齢とともに上昇した (補正 OR 1.04 [95%CI: 1.01-1.06], p=0.0081)⁴⁹⁹。

[自己免疫性リウマチ疾患患者は、一般人と比較して、COVID-19 に感染し易いと考えられる。]

◎イタリアにおけるリウマチ性疾患を持つ COVID-19 患者に関する単施設研究では、2 月 24 日～5 月 1 日のリウマチ・筋骨格系疾患患者 1,525 人のうち 117 人 (8%) が COVID-19 に合致する症状を呈していた。65 人は検体検査で SARS-CoV-2 感染が確認されたが、52 人は COVID-19 の諸症状は有ったが検体検査は陰性だった。確定した COVID-19 の患者は COVID-19 疑い患者より高齢で (年齢の中央値 68 歳 [IQR: 55-76] 対 57 歳 [49-67], p=0.0010)、高血圧がより多く (33 [51%] 対 14 [27%]; オッズ比 2.8 [95%CI: 1.3-6.1]; P=0.031)、肥満がより多かった (11 [17%] 対 1 [2%]; 11.0 [1.3-83.4]; p=0.0059)。COVID-19 確定患者と疑い患者の間で、リウマチ性疾患や背景治療に違いは認められなかった。65 人の COVID-19 確定患者のうち 47 人 (72%) が入院を要する肺炎を発症した。117 人の患者のうち 12 人 (10%) が死亡した (COVID-19 確定患者で 10 人、疑い患者で 2 人)。死亡した COVID-19 確定患者は、生き残った患者より高齢だった (年齢の中央値 78.8 歳 [IQR: 75.3-81.3] 対 65.5 歳 [53.3-74.0], p=0.0002)。死亡した患者と生き残った患者との間で、

⁴⁹⁸ X. Cheng, et. al. Metformin use is associated with increased incidence of acidosis but not mortality in individuals with COVID-19 and pre-existing Type 2 diabetes. Cell Metabolism, August 20 (online), 2020.

⁴⁹⁹ J. Zhong, et. al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicenter retrospective observational study. Lancet Rheumatol, July 3 (online), 2020.

性、併存疾患、治療に違いは認めなかった。**26人のリウマチ・筋骨格系疾患を有する COVID-19 患者と 62 人の性、年齢、入院月を合わせた対照 COVID-19 肺炎患者との比較研究では、入院前の COVID-19 症状の長さ、入院期間、胸部 X 線写真のスコアに有意な違いは認められなかった。**26 人のうち 17 人 (65%) の患者で、肺病変による重症呼吸器症状に対して副腎皮質ステロイドが用いられ、26 人のうち 6 人 (23%) でトシリツマブが用いられていた。血栓症は 26 人中 4 人 (15%) で起こった。26 人のうち 4 人 (15%)、対照群 62 人のうち 6 人 (10%) が研究期間に死亡した⁵⁰⁰。

[COVID-19 の予後は、リウマチ疾患のタイプや薬剤性免疫抑制よりも、年齢や併存疾患が関係していると考えられた。]

◎ニューヨークでの、自己免疫疾患の基礎疾患のある COVID-19 患者 86 例 (PCR 検査確定例 59 例、強い疑い例 27 例) の前向き研究では、72% (62/86) が生物由来製剤やヤー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の分布は類似していたが、入院患者ではリウマチ性関節炎が多かった。抗サイトカイン剤の投与を受けていた患者の割合は外来群の方が入院群よりも高かった (76%[55/72] 対 50% [7/14])。抗サイトカイン投与を受けていた患者のうち、入院を要したのは 11% (7/62) だった。しかし、多因子解析後も、経口グルココルチコイド (入院群 29% [4/14] 対外来群 6% [4/72])、ヒドロキシクロロキン (入院群 21% [3/14] 対外来群 7% [5/72])、メトトレキサート (入院群 43% [6/14] 対外来群 15% [11/72]) の投与を受けていた患者は、入院群で多かった。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⁵⁰¹。

[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。]

E. うつ伏せ (Prone Position)

☆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

⁵⁰⁰ M. Fredi, et. al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol*, June 18 (online), 2020.

⁵⁰¹ R. Haberman, et. al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory disease – Case series from New York. *N Engl J Med*, April 29 (online), 2020.

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 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 21.3 mmHg [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⁵⁰²。

◎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⁵⁰³。

[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]

◎コロンビア大学病院の中等度治療病棟での Prone Position に関する研究では、29 人の対

⁵⁰² X. Elharrar, et. al. Use of prone position in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. JAMA, May 15, 2020.

⁵⁰³ 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.

象患者（呼吸数 30/分以上かつ酸素 6 L/分鼻カヌラまたは 15 L/分フェイス・マスク下で $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ の呼吸不全の COVID-19 患者）うち、25 人が 1 時間以上持続する PP を少なくとも 1 回行い、PP を拒否した 4 人の患者は直ちに挿管された。PP の 1 時間後、 SpO_2 は 1% ~ 34%（中央値 [SE] 7% [95%CI : 4.6%-9.4%]）ベースラインより上昇した。全患者で、PP の最初の 1 時間は酸素投与量は変わらなかった。PP 開始後 1 時間で 19 人の患者が SpO_2 が 95% 以上だったが、その後 7 人（37%）が挿管した。PP 開始後 1 時間で SpO_2 が 95% 未満だった 6 人の患者では、5 人（83%）が挿管した。PP 開始後 1 時間での SpO_2 95% 以上の患者と SpO_2 95% 未満の患者の挿管率の平均差異は、46%（95%CI : 10%-88%）だった。挿管が必要だった患者の 12 人のうち、3 人がその後 ICU で死亡した。観察期間終了時、挿管を要しなかった 13 人の患者のうち 9 人は回復して退院し、2 人は一般病床へ移送され、2 人は中等度治療病棟に残っていた⁵⁰⁴。

[自発呼吸の COVID-19 の呼吸不全患者は、PP で酸素化が改善した。PP 開始後 1 時間で SpO_2 95% 以上は低い挿管率と相関した。]

☆イタリアの 1 病院で行われた 18-75 歳の COVID-19 確定患者の肺炎で酸素投与か非侵襲的持続的気道陽圧を受けている患者を対象として、最低 3 時間の持続続くうつ伏せ（prone position）を行った前向きコホート研究では、3 月 20 日～4 月 9 日に 56 人の患者が登録され（44 人（79%）が男性、平均年齢 [SD] 57.4 歳 [7.4]、平均 BMI 27.5 kg/m² [3.7]）、47 人で PP が可能（最低 3 時間持続）だった（83.9% [95%CI : 71.7-92.4]）。仰向けから PP に替わると、酸素化は実質的に改善した（ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比 180.5 mmHg [SD 76.6] 対 285.5 [112.9], $p < 0.0001$ ）。再度仰向けとなると、改善した酸素化は 23 人で維持されたが（50.0% [95%CI : 34.9-65.1] ; 反応者）、この改善は平均すると、PP に替える前と比較して有意ではなかった（再仰向け後 1 時間で $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比 192.2 mmHg [SD 100.9], $p = 0.29$ ）。改善された酸素化を維持していた患者（反応者）は、維持しなかった患者（非反応者）と比較し、炎症性マーカーが上昇しており（CRP : 反応者 12.7 mg/L [SD 6.9] 対非反応者 8.4 [6.2] ; 血小板 : 241.1 $\times 10^3/\mu\text{L}$ [101.9] 対 319.8 $\times 10^3/\mu\text{L}$ [120.6]）、入院から PP までの期間が短かった（2.7 日 [SD 2.1] 対 4.6 日 [3.7]）。46 人中 13 人（28%）の患者がその後挿管されたが、23 人の反応者のうちの 7 人（30%）、非反応者のうちの 6 人（26%）だった。5 人の患者が基礎的な疾患のために死亡したが、研究方法とは関係がなかった⁵⁰⁵。

F. 過年度との比較, 超過死亡

⁵⁰⁴ A. E. Thompson, et. al. Prone Position in awake, nonintubated patients with COVID-19 hypoxemic respiratory failure. JAMA Internal Med, June 17 (online), 2020.

⁵⁰⁵ A. Coppo, et. al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. Lancet Respir Med, June 19 (online), 2020.

◎医薬品の処方データを用い、2020年1月16日～4月25日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2,208から45,858に増え（1977.0%増）、28～60錠の処方が70,472から196,606に増え（179%増）、60錠を超える処方が44,245から124,833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（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、483,425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]）⁵⁰⁶。

☆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

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⁵⁰⁷。

⁵⁰⁶ 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.

⁵⁰⁷ A. Baum, et. al. Admissions to veterans affairs hospitals for emergency conditions during the COVID-19 pandemic. JAMA, June 5 (online), 2020.

◎オハイオ州クリーヴランド、ミシガン州デトロイト、ニューヨーク州ニューヨークの3都市での高度看護施設（skilled nursing facility : SNF）に関する調査（一部のSNFからのサンプリングと3都市の全SNF）では、サンプルは189のSNFから集められた。サンプルを取得したSNFは、その地域の他のSNFとは違っており、クリーヴランドでは、サンプルを取得したSNFは、そのエリアの全SNFと比較して高いメディケアの格付けだった（平均3.8対3.3）。サンプルを取得した施設における2020年3月～5月の全死因施設内死亡は3853人だったのに対し、2019年3月～5月は1,765人で、超過死亡率は各地域におけるCOVID-19の全死亡数と同様のパターンとなっていた。

	クリーヴランド	デトロイト	ニューヨーク
2020年のSNFsでの死亡 /居住者1000人	6.3	7.9	13.8
2019年のSNFsでの死亡 /居住者1000人	4.9	3.5	4.1
補正発生率比（95%CI）	1.02（0.94-1.11）*	2.18（2.01-2.37）	4.13（3.95-4.33）

（*クリーヴランドは統計学的には有意な差ではない。）

2020年4月のピークはデトロイトでは17.4/1000人だったが、2019年は4.0だった（補正発生率比 [IRR] 6.47 [95%CI : 5.57-8.15]）。ニューヨークでは2020年は36.3、2019年は3.7だった（8.97 [7.75-9.98]）。サンプルを取得したSNFsの2020年3月-5月の入居者数は、2019年に対し、クリーヴランド（補正IRR 0.59 [95%CI : 0.51-0.68]）、デトロイト（0.63 [0.62-0.74]）、ニューヨーク（0.75 [0.74-0.76]）で、何れも減少していた。サンプルを取得したSNFsにおける患者調査も2020年3月-5月は、2019年と比較して、クリーヴランド（平均90.6対104.5）、デトロイト（102.7対129.7）、ニューヨーク（235.2対283.6）で、何れも低かった⁵⁰⁸。

☆2013年12月29日～2020年2月29日の全米の死亡データを用い、州毎の季節や時期による傾向を含めた死亡数推計モデルを作成し、2020年3月～4月の超過死亡を計算した研究では、3月1日～4月25日に全米で505,059例の死亡が報告され、87,001人（95%CI : 86,578-87,423）が超過死亡で、そのうち、56,246人（65%）がCOVID-19によるものと考えられた。14州では、超過死亡の50%以上がCOVID-19以外の基礎的原因によると判断され、これらの州にはカリフォルニア（55%の超過死亡）とテキサス州（64%の超過死亡）が含まれていた。最もCOVID-19による死亡が多かった5週では、基礎的な非呼吸器系の原因による大きな比例的な死亡増加があり、これらには、糖尿病（96%）、心疾患（35%）、ア

⁵⁰⁸ M. L. Barnett, et al. Mortality, admissions, and patient census at SNFs in 3 US cities during the COVID-19 pandemic. JAMA, June 24 (online), 2020.

ルツハイマー病（64%）、脳血管障害（35%）が含まれていた。ニューヨーク市は、最も大きな非呼吸器系の死亡の増加があり、特に心疾患（398%）、糖尿病（356%）が多かった⁵⁰⁹。

〔COVID-19による死亡は、超過死亡の3分の2だけだった。COVID-19の報告が遅れている、COVID-19による死亡を他の呼吸器系疾患やCOVID-19の合併症を反映した非呼吸器系の原因のためとしている、等の説明も可能かもしれない。COVID-19の非呼吸器系の症候や、社会の混乱による医療へのアクセスの減少・遅延、社会的な健康決定因子（仕事、収入、食の安全など）による2次的死亡に関する研究が必要である。〕

☆オックスフォード大学では、2020年の第2週～第20週に、1,573,648人一年の経過観察（4400万人を0.36年観察）を行い、17,130の死亡があった。2019年の同じ時期の背景死亡率に基づくと、COVID-19の流行と封鎖が無ければ、6069の死亡が予測された。残余の絶対超過リスク（観察された死亡と予測された死亡の間の差異をリスクに晒された人一年で除した値）は10万人一年当たり702.9だった（686.8-719.3）。比較のために、国家统计局（Office of National Statistics）の英国国民の2018年全体の死亡率の推計は10万人一年当たり902だった。オックスフォード・ロイヤル・カレッジのデータにより計算すると、超過死亡は第13週から着実に上昇し、第15～16週でピークとなり、その後着実に減少した。第20～22週で、死亡率は背景死亡率または予測死亡率と同様となった⁵¹⁰。

〔1年の約3分の1の期間に、超過リスクは、前年の全死亡において予測していた死亡の4分の3に上った。〕

☆英国の検視官システムは、COVID-19流行期も機能し続けていたが、オックスフォードの或る病院では封鎖期間の最初の2ヵ月に67の検視官剖検が行われた。この数は、2018年の同時期より有意に少なく、突然自然死後の検視官剖検の要求が減っているためだった。剖検報告を再整理すると、未診断COVID-19と封鎖制限の死亡に対する相対的な寄与が明らかになる。67の剖検のうち、2つだけで未診断のCOVID-19が判明した。より頻繁には、封鎖に関連する医療体制へのアクセスの減少が、推定的な死因（6例）または可能性のある死因（8例）だった。これらの原因には、急性心筋梗塞や糖尿病ケトアシドーシスなどの防げる可能性のある院外死が含まれ、それらでは、患者は電話で医療サービスに接触しながら、病院に来るより家で自己隔離しているように助言されていた。COVID-19による財産または仕事の圧迫が、10の自殺例のうち3つで直接言及されていた。薬物やアルコールの乱用が、2018の同時期と比較して、封鎖期には有意に増加したが、個別の事例がCOVID-19による移動制限によって影響されていたか否かは同定できなかった⁵¹¹。

⁵⁰⁹ S. H. Woolf, et. al. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March-April 2020. JAMA, July 1 (online), 2020.

⁵¹⁰ M. Joy, et. al. Excess mortality from COVID-19 in an English sentinel network population. Lancet Infect Dis, August 4 (online), 2020.

⁵¹¹ R. Pell, et. al. Coronal autopsies identify the indirect effects of COVID-19. Lancet

〔剖検の病理医と公衆衛生の臨床医の直接の協力が、国家レベルでの COVID-19 に間接的に起因する死亡の評価を改善する。〕

◎イタリアでは、SARS-CoV-2 感染 ARDS による最初の死者は 2020 年 2 月 21 日に認められ、3 月半ばに死亡者数は急速に増え、2020 年 3 月の全死因死亡はほぼ 50%超過となった。5 月の最初の 2 週の超過死亡は 3%に減少し、5 月の最後の 2 週の死亡数は前年より少なかった (-7%)。最も広く感染を受けたロンバルディ州では遅れ、5 月の最初の 2 週は超過死亡がまだ 20%で、700 以上の超過死亡に相当したが、5 月の最後の 2 週には、同様に、ロンバルディ州における前年の死亡数より少なかった。3 月と 4 月は、全死亡は、COVID-19 関連として保健省によって登録された数より顕著に超えていて、未検査や未治療患者で死亡した大きな人数のために、感染の全体の影響が相当に低く見積もられていた。これは特に 3 月に顕著で差異はおおよそ 15000 死亡だったが、4 月になると 2500 死亡未満の差異に狭まっており、明らかに検査能力の拡大のためだった。しかし、保健省は、5 月の最初の 2 週では 1805 の、5 月全体では 5500 の死亡を SARS-CoV-2 によるとしたが、全死亡は 5 月に見込まれていた全死亡数より少なかった⁵¹²。

〔この不一致の尤もらしい説明は、主として高齢者や基礎慢性病態のある人に影響した感染第 1 波の後の短期間における死亡率の低下で、弱者刈り取り効果 (harvesting effect) として知られる現象である。実際に、SARS-CoV-2 陽性で死亡した患者の死亡時の年齢の中央値は 82 歳で、感染前に 95%は少なくとも 1 つの合併症があり、60%は少なくとも 3 つの合併症があった。この現象は、5 月後半には顕著に減少したものの、無視出来ない程度に症例数が続いていたロンバルディでは、それほど顕かではなかった。より重要なのは、検査で SARS-CoV-2 陽性とされていた大きな数の患者が、5 月に他の死因で死亡し、それらが COVID-19 関連とされたことである。3 月には COVID-19 の死亡が相当低く登録されていて、4 月には低さは小さくなり、5 月には恐らく過剰登録された。〕

G. 社会的因子

○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⁵¹³。

Public Health, August 10 (online), 2020.

⁵¹² G. Alicandro, et. al. Italy's first wave of the COVID-19 pandemic has ended: no excess mortality in May, 2020.

⁵¹³ R. K. Wadhera, Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York City boroughs. JAMA April 29 (online), 2020.

	Bronx	Brooklyn	Manhattan	Queens	Staten Island
人口／平方マイル	33,721	37,163	71,434	21,081	8,112
年齢（中央値）	34.4	35.4	37.6	39.2	40.1
65 歳以上人口 （%）	12.8	13.9	16.5	15.7	16.2
黒人・アフリカ系 （%）	38.3	33.5	16.9	19.9	11.5
世帯収入（中央 値, USD）	38,476	61,220	85,066	69,320	82,166
貧困率（%）	27.4	19.0	15.5	11.5	11.4
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)

◎ニューヨークの 2 つの病院で 3 月 22 日～4 月 21 日に入院した妊婦の鼻咽頭検体の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査結果と、患者の人口統計学的データと社会経済的データや住居のデータを結び付けた研究では、SARS-CoV-2 の検査を行った 434 人のうち、396 人（91%）を住居のビルや近傍の情報と結び付けたが、そのうち 71 人（17.9%）が SARS-CoV-2 に感染していた。SARS-CoV-2 の可能性は、住居の環境や近傍の社会経済的状況の測定値に広く渡っていた。感染の可能性が最も低かったのは、非常に高い評価値のビルに居住している女性で（8.2 [95%CI : 1.2%-15.2%]）、最も高かったのは、世帯員数の高い地域に住んでいる女性だった（23.9% [18.4-29.4]）。感染の可能性は、より住居数の多く（十分位オッズ比 0.34 [95%CI : 0.16-0.72]）、より評価値の高い（0.29 [0.10-0.89]）ビルに住んでいる女性や、収入の中央値のより高い地区（0.32 [0.12-0.83]）に住んでいる女性で低かった。感染の可能性は、失業率の高い地区や（2.13 [1.18-3.83]）、世帯員数の大きい地区（3.16 [1.58-6.37]）、世帯の密集程度の大きい地区（2.27 [1.12-4.61]）で高かった。SARS-CoV-2 の感染と人口密度（0.70 [0.32-1.15]）、貧困率（2.03 [0.97-

4.25]) との間には統計学的に有意な相関は認められなかった。居住地区レベルの変数が中等度或いは高度に相関した⁵¹⁴。

[妊婦の SARS-CoV-2 の感染は、居住地区や居住ビルの大きな世帯員数や世帯の密集、低い社会経済的状況と相関していた。]

☆6月6日までに1,295,285人の囚人の中で41,207のCOVID-19症例と510人の死亡が認められ、100,000囚人当たりの感染者は3,251人だった。COVID-19症例の割合は、米国民の症例割合100,000人当たり587人より5.5倍高かった。刑務所における生のCOVID-19死亡率は100,000囚人当たり39人で、米国民の死亡率100,000人当たり29人より高かった。しかし、65歳以上の人口は、囚人では米国民より割合が低く(3%対16%)、米国民の死亡の81%を占めていた。年齢と性を補正すると、囚人における死亡率は米国民より3.0倍高いと計算された。COVID-19症例の割合は刑務所では初めは米国民より低かったが、4月14日に追い抜き、毎日の平均症例増加率は、刑務所では8.3%、米国民では3.4%だった⁵¹⁵。

H. 体外式膜型人工肺 (ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation)

◎シカゴの2つの第3次医療機関で3月17日～7月17日に行われたCOVID-19による重症呼吸不全のためECMOを装着した連続した40人の患者(平均年齢[SE]48.4歳[1.5], 30人[75%]が男性, 16人[40%]がアフリカ系アメリカ人, 14人[35%]がヒスパニック系)の研究では、BMIの平均[SE]は34.2(1.1)で、肥満が最も多い基礎病態だった(28人[70%])。全患者で最大の酸素補助が行われ、ECMO前に90%にうつ伏せ(29人[73%])、呼吸筋弛緩(31人[78%])またはその両方が行われた。11人では血行動態の不安定性の増加や(and/or)うつ伏せによる酸素化・換気の悪化のため、うつ伏せがとれなかった。全患者で、ECMO装着前にDダイマー、フェリチンなどの炎症性マーカーの相当の上昇を認めた。挿管からECMO装着までの平均期間(SE)は4.0日(0.5)だった。6月17日までに、全患者で換気補助の中止に成功し、ECMO開始から抜管までの平均期間(SE)は13.0日(2.6)で、32人(80%)はECMOを必要としなくなった。29人(73%)は、酸素投与の必要なく退院した。合併症は小さく、阻血性脳卒中や医原性補助、気管切開は無かった。10人で再挿管を要したが、その後抜管された。15%(6人)が死亡した。全患者で全身性抗凝固療法が行われた⁵¹⁶。

⁵¹⁴ U. N. Emeruwa, et. al. Association between built environment, neighbourhood socioeconomic status, and SARS-CoV-2 infection among pregnant women in New York City. JAMA, June 18 (online), 2020.

⁵¹⁵ B. Saloner, et. al. COVID-19 cases and deaths in federal and state prisons. JAMA, July 8 (online), 2020.

⁵¹⁶ A. K. Mustafa, et. al. Extracorporeal membrane oxygenation for patients with

◎パリのソルボンヌ大学における ECMO 装着 COVID-19 患者に関する後ろ向きコホート研究では、3 月 8 日～5 月 2 日に 492 人の COVID-19 患者を ICU で治療したが、ECMO を装着し、60 日の経過観察が可能だった COVID-19 患者は 83 人（年齢の中央値 49 歳 [IQR : 41-56], 61 人 [73%] が男性）だった。ECMO 装着前は、78 人 (94%) がうつ伏せの体位をとり、それらの運用圧の中央値は 18 (IQR : 16-21) cmH₂O で、PaO₂/FiO₂ の中央値は 60 (54-68) mmHg だった。ECMO 開始後 60 日目に、各ステージの患者の占有率の推計値は、ECMO 装着中が 6% (95%CI : 3-14), ECMO を脱し ICU 在室が 18% (11-28), 生存し ICU を退室が 45% (35-56), 死亡が 31% (22-42) だった。35 人 (42%) の患者で大きな出血が認められ、4 人 (5%) で脳出血が起こった。30 人が死亡した⁵¹⁷。

I. 第2波

☆ヒューストンの都市部の 8 つの病院で COVID-19 入院患者を第 1 波 (3 月 13 日～5 月 15 日) と第 2 波 (5 月 16 日～7 月 7 日) で比較した研究では、7 月 7 日の時点で、2904 人の COVID-19 患者が入院していて、774 人が第 1 波の、2130 人が第 2 波の患者だった。第 2 波の患者では第 1 波の患者より若く (平均年齢 57.3 歳対 59.9 歳 ; 差-2.62 年 [95%CI : -4.04--1.20])、ヒスパニック系が多く (43.3%対 25.7% ; 差 17.64% [13.89-28.79])、ジップコードに基づく収入の中央値はより少なかった (\$60,765 対\$65,805 ; 差\$-5040 [-\$7641--\$2939])。第 2 波の患者は、糖尿病、高血圧、肥満などの併存症が、全体でも、また、特異的にも、有意に少なかった。第 2 波の患者では、より多くの割合がレムデシビルとエノキサパリンの投与をうけた。第 2 波では、ICU 入室した患者の割合はより少なかった (20.1%対 38.1% ; 差-18.07% [95%CI : -21.89%--14.25%])。入院期間も短かった (4.8 日対 7.1 日 ; 差-2.31 日 [-2.78--1.84])。死亡または退院した患者 (全体で 2252 人 [75.5%] ; 第 1 波で 774 人、第 2 波で 1478 人) の中で、第 2 波の在院死亡率は第 1 波と比較して有意に低かった (5.1%対 12.1% ; 差-7.07% [95%CI : -9.63--4.51])。第 2 波の間に ICU で治療して退院した患者と死亡した患者の死亡率は、第 1 波の間と比較して有意に低くはなかった (49/214 [22.9%] 対 81/295 [27.5%] ; 差-4.56% [95%CI : -12.15-3.03])。第 1 波の間の 1 日の RT-PCR 陽性結果の平均割合は 13%で、一方、第 2 波の間では 25%だった⁵¹⁸。

COVID-19 in severe respiratory failure. JAMA Surgery, August 11 (online), 2020.

⁵¹⁷ M. Schmidt, et. al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med, August 13 (online), 2020.

⁵¹⁸ F. S. Vahidy, et. al. Characteristics and outcomes COVID-19 patients during initial peak and resurgence in the Houston metropolitan area. JAMA, August 13 (online), 2020.

☆北京における 2020 年 6 月～7 月の COVID-19 第 2 波の経過に関する報告では、北京における 56 日間連続の局所感染の無かった日の後、6 月 11 日に、頭痛、発熱、胸部 CT での浸潤影があり、感染者接触も旅行歴も無い 50 代男性で最初の新たな COVID-19 が診断された。同日、流行発生の警告が発せられた。最初の 2 例の確定例は、北京新発地青果市場に疫学的繋がりがあり、前半の 14 日間は他の場所、人、事例は多くはなかった。その市場は 6 月 12 日に閉鎖された。全市場労働者、最近の訪問者、症例の濃厚接触者、近隣の共同体の住民が RT-PCR 検査を活発に受けた。335 例の確定例が診断され、他の無症状感染者の 33 人も同定された。全員が隔離され、北京病院で治療を受けた。最初の発症（6 月 4 日）から最初の確定例の診断と流行発生の警告までの期間は 7 日で、共同体封じ込め方策は 24 時間以内に開始された。93 人（27.8%）は診断時に発症前だった。隔離され治療された 368 人の中で、272 人（73.9%）は市場への疫学的繋がりがあった。169 人（46%）は市場労働者、103 人（28%）は訪問者だった。残りの 96 人（26%）は他の症例の濃厚接触者だった。169 人の市場労働者の中で、79 人（47%）は海産物の商人、33 人（20%）は乾燥果物／野菜の商人、30 人（18%）は肉の商人、14 人（8%）は豆製品の商人、13 人が清掃業者か運転手だった。7 月 5 日以後、症例は認められていない⁵¹⁹。

J. その他

◎温州市の 2 病院の COVID-19 入院患者を対象に 1 月 11 日～2 月 15 日に行われた低カリウム血症に関するコホート研究では、175 人の患者（87 [50%] が女性、平均 [SD] 年齢 45 (14)）が対象となった。

	重症低カリウム血症 ($<3\text{nmol/L}$) ($n=31$, 18%)	低カリウム血症 ($3\text{--}3.5\text{nmol/L}$) ($n=64$, 37%)	カリウム正常 ($>3.5\text{nmol/L}$) ($n=80$, 46%)
体温 (平均 [SD])		37.2°C [0.7]	37.1°C [0.8]
重症低カリウム血症群との差 (95%CI)	37.6°C [0.9]	0.4°C (0.2-0.6) $p=0.02$	0.5°C (0.3-0.7) $p=0.005$
クレアチニン・キナーゼ (平均 [SD])	200 [257] U/L	97 [85] U/L	82 [57] U/L
クレアチニン・キナーゼ MB 分画 (平均 [SD])	32 [39] U/L	18 [15] U/L	15 [8] U/L
LDH (平均 [SD])	256 [88] U/L	212 [59] U/L	199 [6] U/L
CRP (平均 [SD])	29 [23] mg/L	18 [20] mg/L	15 [18] mg/L

⁵¹⁹ Z. Wu, et. al. Time course of a second outbreak of COVID-19 in Beijing, China, June-July 2020. JAMA, August 24 (online), 2020.

40 人の危篤状態の患者のうち、34 人（85%）で低カリウム血症が認められた。重症低カリウム血症の患者は、40 mEq/日のカリウムを投与され、合計では、平均（SD）453（53）mEq の塩化カリウムを入院中に投与された。患者は回復時にカリウム補充に良好に応答にした⁵²⁰。

〔ACE2 の崩壊によって持続的にカリウムの損失が生じるため、カリウムの是正は難しい。COVID-19 患者での高率な低カリウム血症患者の存在は、ACE2 による抑制の減少によるレニン・アンギオテンシン系の活性上昇という障害の存在を示唆する。〕

☆3 月 9 日～4 月 22 日（5 月 8 日までの経過観察）に英国の 3 つの教育病院に SARS-CoV-2 感染疑いで入院した患者で、入院後 48 時間以内にベースラインの血清総コルチゾール値を測定した解析対象の患者 535 人のうち、403 人は鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査（356 人 [88%]）または強い臨床上・画像上の疑いで（47 人 [12%]）COVID-19 と診断され、132 人（25%）は COVID-19 とは診断されなかった。COVID-19 患者の平均年齢 [SD] は 66.3 歳 [15.7] で、240（59.6%）が男性だった。COVID-19 患者の最も多い併存疾患は高血圧（191 人 [47.4%]）、糖尿病（160 [39.7%]）、心血管疾患（94 人 [23.3%]）、慢性腎疾患（50 [12.4%]）、既診断のがん（38 [9.4%]）だった。112 人（27.8%）の COVID-19 患者が研究期間中に死亡したのに対し、非 COVID-19 患者では 9 人（6.8%）だった（ $p < 0.0001$ ）。COVID-19 患者のコルチゾールの中央値は 619 nmol/L（IQR : 456-833）で、非 COVID-19 患者では 519 nmol/L（IQR : 378-684）だった（ $p < 0.0001$ ）。比例ハザード回帰法による COVID-19 患者の単変量解析では、75 歳以上の年齢は急性期死亡のリスクが最も高く、75 歳未満の年齢は急性期死亡の相対リスクの低下と相関した。糖尿病、高血圧、既診断のがん、慢性腎疾患、心血管疾患の存在は、急性期死亡と有意に相関した。コルチゾール、CRP、好中球/リンパ球比、クレアチニンの上昇は、急性期死亡の予測因子だった。多変量解析では、年齢、併存疾患、検査値で補正後に、コルチゾール濃度が 2 倍になると、死亡の危険が 42% 増加した。至適カットオフ値を選んだ場合、ベースラインのコルチゾール濃度が 744 nmol/L 以下（268 人 [67%]）の COVID-19 患者では、生存期間の中央値が 36 日（95%CI : 24-無決定）だったのに対し、744 nmol/L を超える COVID-19 患者（135 人 [33%]）では 15 日（10-36）だった（ $p < 0.0001$, log-rank test）⁵²¹。

〔低アドレナリン、全身性ステロイド療法中、診断用検査の一部でコルチゾールを測定した患者は解析対象から除外された。〕

©2020 年 3 月 3 日～4 月 10 日に COVID-19 の検査を受け、その前の 1 年間にビタミン D

⁵²⁰ D. Chen. et. al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. JAMA Open Network, June 11, 2020.

⁵²¹ T. Tan, et. al. Association between high serum total cortisol concentration and mortality from COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol, June 18 (online), 2020.

(25-ヒドロキシコレカルシフェロールまたは 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール)を測定した 489 人の患者 (平均 [SD] 42.9 歳 [18.4], 366 人 [75%] が女性, 331 人 [68%] が白人以外の人種) を対象に、ビタミン D レベルと COVID-19 の関連を調べたシカゴ大学における単施設後ろ向きコホート研究では、COVID-19 検査前のビタミン D の状態は、124 人 (25%) が「不足と考えられる」に、287 人 (59%) が「十分と考えられる」に、78 人 (16%) が「不明」に分類された。全体で、71 人 (15%) が COVID-19 陽性だった。多変量解析では、50 歳までの年齢の上昇 (相対リスク 1.06 [95%CI : 1.01-1.09, $p=0.02$]), 非白人 (2.54 [1.26-5.12], $p=0.009$), **ビタミン D が「不足していると考えられる」が「十分と考えられる」と比較して (1.77 [1.12-2.81], $p=0.02$)、COVID-19 検査陽性が相関した。**不足群での COVID-19 の予測率は 26.1% (95%CI : 14.0-29.2) だったのに対し、十分群では 12.2% (8.9-15.4) だった⁵²²。

[ビタミン D の「不足」は、COVID-19 検査前の直近の測定で、25-ヒドロキシコレカルシフェロール 20 ng/ml 未満または 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール 18 pg/ml 未満と定義された。ビタミン D が「不足と考えられる」は、直近レベルが不足で治療が増量されていない場合、「十分と考えられる」は、直近レベルが不足でなく治療が減量されていない場合、「不明」は、直近レベルが不足で治療が増量されていた場合及び直近レベルが不足でなく治療が減量されていた場合、に分類された。]

◎3 月 27 日にフランスの病院の ICU に、RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性の 15 人の COVID-19 確定患者が入室し、そのうち 9 人が人工呼吸器を装着し、1 人は ECMO を装着し、2 人は高用量の酸素投与を受けていた。9 人で CT が行われ、全員で典型的なスリガラス様陰影、網状陰影、浸潤影などが認められた。発症から CT 撮影までの期間の中央値は 7 日 (IQR : 6-8)。短軸 10 mm のリンパ節腫大は 9 人のうち 6 人 (66%) に認められた。特に、数人の患者で、**気管分岐部に短軸 30 mm に達する大きなリンパ節腫脹を認めた。**細菌・真菌の検査も陰性で、全患者で血液疾患、がん、全身疾患は無かった⁵²³。

◎2 月 21 日～3 月 18 日にロンバルディア州の 3 病院の救急部で CT を撮影した COVID-19 患者 410 人 (288 人が男性, 122 人が女性 ; 年齢の中央値 68 歳 [IQR : 57-78]) を後ろ向きに検討したところ、76 人 (19%) の患者に縦郭リンパ節腫脹 (短軸 > 1 cm) を認めた。リンパ節腫大の有無は、性、年齢、がんの既往、入院中の挿管や ICU 入室、入院期間、臨床化学所見、肺実質病変等の CT 所見、疾患進行とは相関を認めなかったが、**入院時のリンパ節腫脹は、CT 上のメロンの皮様陰影 (crazy paving pattern) を認める患者で、認めな**

⁵²² D. O. Meltzer, et. al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2019722, September 3, 2020.

⁵²³ X. Valette, et. al. Mediastinal lymphadenopathy in patients with severe COVID-19. Lancet Infect Dis, April 21 (online), 2020.

い患者に対して有意に多く (31% [33/106] 対 14% [43/304], $p<0.001$)、また、死亡した患者で、退院した患者に対して有意に多かった (27% [37/136] 対 14% [39/274], $P=0.001$)

⁵²⁴。

[リンパ節腫大の有病率は、文献的推定値の 3 倍で、COVID-19 の“非典型的でない”特徴と考えられる。]

☆2020 年に高強度ケア病室 (HICU) に入院した COVID-19 患者 93 人 (HICU-20) と 2019 年の HICU に入院した非 COVID-19 患者 101 人 (HICU-19)、及び低強度ケア病室 (LICU) に入院した COVID-19 患者 52 人 (LICU-20) の甲状腺機能を比較したイタリアの研究では、HICU-20 群では 85 人の患者の中で 13 人 (15%) が甲状腺中毒症だったが、HICU-19 群では 78 人中 1 人 (1%) で ($P=0.002$)、LICU 群では 41 人中 1 人 (2%) だった ($p=0.025$)。COVID-19 で甲状腺中毒症のあった 14 人では、男が多かった (男 9 人 [64%], 女 5 人 [36%]; $p=0.017$)。HICU-20 群では、HICU-19 群と LICU-20 群に比較し TSH (thyroid stimulating hormone) 濃度が低かった ($p=0.018$)。血清非結合・サイロキシン (free T_4) 濃度は HICU-20 群で LICU-20 群より高かったが ($p=0.016$)、HICU-20 群との間では有意差は無かった ($p=0.38$)。性、年齢は結果に影響していなかった。CRP の中央値は HICU-20 群で HICU-19 群と LICU-20 群に比較して有意に高かった ($p=0.0038$)。COVID-19 の患者では、血清 CRP の中央値が (血清 TSH や血清 free T_4 の濃度の中央値では無い)、死亡した患者で、生き残った患者より、有意に高かった ($p=0.0052$)。この違いは HICU-19 では認められず、高い血清 CRP 濃度の患者は全身的 COVID-19 感染を起こしていて、甲状腺も影響を受けたと考えられた ⁵²⁵。

[非甲状腺疾患症候群 (non-thyroidal illness syndrome) の主要な指標である非結合トリヨードサイロニン (TIT) 濃度は全群で差は認めなかった。COVID-19 の相当の割合が、HICU での治療が必要であり、TSH が低いのに甲状腺中毒症を呈しており、SARS-CoV-2 による亜急性甲状腺炎のためだと考えられる。HICU-20 群は HICU-19 群と比較して自己免疫性と非自己免疫性甲状腺疾患の両方について事前の罹患が少なく、これらの病態は COVID-19 の罹患や重症度のリスク因子とは考えられなかった。HICU を要する COVID-19 で亜急性甲状腺炎を起こしている患者では、旧来の亜急性甲状腺炎との比較において、血清 free T_4 は上昇しておらず、血清 TSH 濃度は抑制されていなかった。また、頸の痛みもなく、白血球増多も無かったが、COVID-19 感染症で認められているリンパ球減少が認められた。事前の甲状腺疾患の罹患が認められていた HICU-19 群の 23 人、LICU-20 群の 11 人、HICU 群の 8 人は解析から除かれている。]

⁵²⁴ F. Sardanelli, et. al. Association of mediastinal lymphadenopathy with COVID-19 prognosis. *Lancet Infect Dis*, June 19 (online), 2020.

⁵²⁵ L. Muller, et. al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, June 30 (online), 2020.

○2つの公的データベースより、諸臓器における RNA シークエンス・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⁵²⁶。

☆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⁵²⁷。

[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。]

◎米国の 8 州 (カリフォルニア, コネチカット, フロリダ, イリノイ, メリーランド, マサチューセッツ, ニュー・ジャージー, ペンシルバニア) の 4254 の療養施設 (nursing homes : NHs) について 2020 年 1 月 1 日～6 月 30 日に施設内で発生した COVID-19 症例と評価 (rating) との関係調べた研究では、4254 (100%) 全てが健康査察 (health inspection) の、4241 (99.7%) が品質測定 (quality measures) の、4225 (99.3%) が介護スタッフ配置 (nurse staffing) の領域で星評価 (star rating) だった。それぞれの領域で、1451 (34.1%) が健康査察について、974 (70.1%) が品質測定について、1517 (35.9%) が介護スタッフ配置について高業績と考えられた。高業績の NHs は、それぞれの領域において、低業績の施設と比較して、30 例以上の COVID-19 症例が発生する割合が少なかった (健康査察 348 [24.0%] 対 948 [33.8%] ; 品質測定 897 [30.2%] 対 397 [31.3%] ; 介護スタッフ配置 382 [25.2%] 対 907 [33.5%])。好業績の NHs は、認証病床数の中央値が少なかった。補正

⁵²⁶ 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)

⁵²⁷ 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.

後、介護スタッフ配置で高い評価の NHs は、低業績 NHs と比較して、11-30 例、10 例以下に対する、30 例以上の COVID-19 症例が発生する割合が少なかった（オッズ比 0.82 [95%CI : 0.70-0.95], $p=0.01$ ）。高業績の NHs と低業績の NHs の間で、健康査察または品質測定領域では、COVID-19 症例に関する有意な相関は認められなかった⁵²⁸。

○2020 年 4 月 19 日～6 月 27 日にボストンの 4 つの病院で分娩を行った 2968 人の妊婦（入院時に全例で鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を実施。5 人は SARS-CoV-2 の検査を行って除外）に関して、SARS-CoV-2 感染率と本人の受診（in-person visit）回数との相関を調べた研究では、111 人（3.7% [95%CI : 3.15%-4.5%]）が陽性だった。これら 111 人のうち、45 人は出産前に SARS-CoV-2 陽性となり、66 人は陣痛と出産のための入院時に陽性だった。マサチューセッツ州外の居住者（2.2%）とマッチングに必要なデータを失った人（0.8%）を除く、その上で、93 人の SARS-CoV-2 陽性症例と 372 人の対照者を比較した。本人の受診回数の平均は、症例で 3.1 (SD 2.2 ; 範囲 0-10)、対照者で 3.3 (2.3 ; 0-16) だった。本人の受診回数と SARS-CoV-2 感染の相関は、受診毎にオッズ比 0.93 (95%CI : 0.80-1.08) だった。感度分析でも同様の結果だった⁵²⁹。

○2020 年 3 月 7 日～5 月 30 日にボストンの或る大規模教育医療センター（包括的な感染抑制策を講じていた）に入院した患者（2020 年 6 月 17 日まで経過観察）について、入院後 3 日目以降または退院後 14 日以内に RT-PCR 検査で初めて SARS-CoV-2 陽性となった患者の医療記録を調べた研究では、12 週間にわたって 9149 人の患者（平均年齢 [SD] 46.1 歳 [26.4] ; 年齢の中央値 51 歳 [IQR : 30-67] ; 5243 [57.3%] が女性）が病院に入院し、7394 人に対して SARS-CoV-2 の検査がおこなわれ、697 例の COVID-19 が確認され、それによって 8656 日の COVID-19 関連医療が行われた。697 人の入院患者のうち 12 人（1.7%）は入院後 3 日目以後（中央値 4 日 [範囲 3-15 日]）に最初に陽性となった。これらのうち、1 例だけが院内で感染したと考えられたが、それは、訪問者制限とマスクの実施前に毎日訪問し、COVID-19 と診断された前症候性だった配偶者から感染したらしいと考えられた。6 月 17 日までに COVID-19 非関連の入院から退院した 8370 人の患者のうち、11 人（0.1%）が退院後 14 日以内（診断までの期間の中央値 6 日 [範囲 1-14 日]）に陽性となった。1 例だけが、暴露は明かでなかったが、院内で感染したと考えられた⁵³⁰。

⁵²⁸ J. F. Figueroa, et. al. Association of nursing home ratings on health inspections, quality of care, and nursing staffing with COVID-19 cases. JAMA, August 10 (online), 2020.

⁵²⁹ S. C. Reale, et. al. Association between number of in-person health care visits and SARS-CoV-2 infection in obstetrical patients. JAMA, August 14 (online), 2020.

⁵³⁰ C. Rhee, et. al. Incidence of nosocomial COVID-19 on patients hospitalized at a large US academic medical center. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2020498,

[厳格な感染抑制が行われていた大規模教育医療センターでは、地域での流行が高い期間も、院内感染は稀だった。]

○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⁵³¹。

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 42,600 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⁵³²。

☆1月29日～2月3日の、中国の 34 病院の 1257 人の医療従事者 (64.7% [813] が 26～40 歳 ; 76.7% [964] が女性 ; 60.8% [764] が看護師・39.2% [493] が内科医 ; 60.5% [760] が武漢の病院の医療従事者 ; 41.5% [522] が最前線の医療従事者) の調査で、抑うつ (50.4% [634])、不安 (44.6% [560])、不眠 (34.0% [427]) が認められた。これら全ての症状について、看護師、女性、最前線、武漢が、それぞれ、他の医療従事者より有意に高く認められた⁵³³。

◎1月28日～3月13日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

September 9, 2020.

⁵³¹ 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).

⁵³² M. Zhan, et. al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.

⁵³³ J Lai, et. al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA, March 23, 2020.

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⁵³⁴。

☆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なかった。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で差はなかった⁵³⁵。

[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⁵³⁶。

⁵³⁴ 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.

⁵³⁵ E. Hunter, et. al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. Lancet, April 22, 2020.

⁵³⁶ T. A. Treibel, et. al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. Lancet, May 7 (online), 2020.

☆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⁵³⁷。

[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⁵³⁸。

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

⁵³⁷ D. S. Hains, et. al. Asymptomatic seroconversion of immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a pediatric dialysis unit. JAMA, May 14 (online), 2020.

⁵³⁸ A. Khalil, et. al. COVID-19 screening of health-care workers in a London maternity hospital. Lancet Infect Dis, May 188(online), 2020.

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⁵³⁹。

☆ベルギーの 3 次医療機関の医療従事者 3956 人 (306 人の医師, 1266 人の看護師, 292 人の診療関連職種, 555 人の技術助手, 445 人の管理従業員, その他 192 人、学生やボランティアを含む) に対する抗 SARS-CoV-2 スクロオカプシド・タンパク IgG 抗体のスクリーニング検査では、全体で 197 人 (6.4% [95%CI : 5.5-7.3]) が SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体を保有していた。抗体の有無に関して、年齢や性で有意な違いは認められなかった (平均年齢 [SD] 39.5 歳 [13.1] 対 41.3 歳 [12.4] ; 男性 38/197 [19%] 対 614/2859 [21%])。臨床に従事 (114/1864 [6.1%] 対 67/1000 [6.7%]), 封鎖期間中の労働 (188/2902 [6.5%] 対 8/142), COVID-19 の患者の医療に従事 (73/1092 [6.7%] 対 120/1921 [6.2%]), COVID-19 陽性の同僚への暴露 (95/1434 [6.6%] 対 100/1548 [6.5%]) は、抗体保有の有無に有意に関連していなかった。これに対し、COVID-19 確定または疑い患者との家庭内接触は、抗体陽性と有意に相関していた (家庭内接触有りでは 81/593 [13.7%] 対家庭内接触無しでは 116/2435 [4.8%], $p<0.001$; オッズ比 3.15 [95%CI : 2.33-4.25])。医療スタッフの高い割合 (2294/3052 [75%]) が、少なくとも 1 つの過去の症状を報告した。抗体保有医療従事者のうち、15% (30/197) は症状を報告していなかった。過去の無嗅症 (オッズ比 7.78 [95%CI : 5.22-11.53]) は、熱 (2.23 [1.49-3.31]) ・咳 (1.44 [1.00-2.07]) とともに、抗体保有と相関していた⁵⁴⁰。

[使用した SARS-CoV-2 のスクロオカプシド・タンパクを標的とするラテラルフロー検査法を、90 の PCR 検査確定症例と 101 の保存検体を用いて内部検証したところ、IgG 抗体の感受性は 92.2%, 特異性は 97.0%だった。IgM 抗体に関する感受性, 特異性は低かったため、検討から除外した。]

⁵³⁹ 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.

⁵⁴⁰ D. Steensels, et. al. Hospital-wide SARS-CoV-2 antibody screening in 3056 staff in a tertiary center in Belgium. JAMA, June 15 (online), 2020.

☆ロンドンにおいて、3月26日～4月8日に、患者に直面する第1線の医療従事者

(HCWs) 200人の感染状況を、週2回の鼻腔咽頭検体のRT-PCR検査、臨床データ、月毎の高感度抗体検査で調べた研究では、**44% (87/200) の HCWs が何れかの時点で、RT-PCR検査か抗体検査による SARS-CoV-2 感染の根拠があった。**181人で2時点の血液検体が得られたが、**45% (82/181) の HCWs が1ヶ月後に抗体陽性となった。**20%

(36/181) は研究期間中に抗体が陽性化し、25% (46/181) は研究参加時に既に抗体陽性だった。21% (42/200) の HCWs は少なくとも1回の検体検査が RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった。研究参加者の年齢の中央値は34歳 (IQR : 29-44) で、30歳未満の参加者 (55% [31/56]) で、50歳以上の参加者 (33% [10/33]) に比較して高い感染率に向かう傾向があった (感染率のログオッズの減少 0.035/年, $p=0.0199$)。SARS-CoV-2 RNA の RT-PCR 検査による検出の平均期間は12.9日 (最初の陽性から最後の陽性まで

[95%CI : 9.4-17.3]) だった。最も長い SARS-CoV-2 の検出期間は29日だった。SARS-CoV-2 の RT-PCR で少なくとも1回陽性だった42人の HCWs のうち20人 (48%) は7日以内に COVID-19 に合致する症状を報告したが、16人 (38%) は症状を報告しなかった (6人は最初の陽性 PCR 検査から7日以内に返答せず)。23人における最初の RT-PCR 検査陽性から最初の症状までの期間の中央値は4日だった。どの参加者も入院を要しなかった。ベースラインで抗体検査も RT-PCR 検査も陰性だった HCWs (181人中122人) と抗体陽性だが RT-PCR 検査陰性だった HCWs (181人中3人) の SARS-CoV-2 感染リスクを、RT-PCR 検査により1ヶ月の経過観察で比較した。抗体検査も RT-PCR 検査も陰性だった HCWs 122人中10人は、経過観察中検体検査が RT-PCR 検査陽性とはならず抗体陽転したため除外し、残りの112人の HCWs のうち、98人は RT-PCR 検査が陰性のままで、13人は RT-PCR 検査陽性で抗体陽転し、1人は RT-PCR 検査で陽性だったが、2回目 (17日後の血液検体) の検体採取時まで抗体陽転しなかった。これは、**登録時に抗体もウイルス排出も無かった参加者の1ヶ月の経過観察中における13%の感染 (14/112)**を表していた。一方、登録時に抗体陽性で RT-PCR 検査陰性だった33人の HCWs では、**32人は RT-PCR 検査陰性のままで、1人だけが登録後8日目と13日目に RT-PCR 陽性だった**⁵⁴¹。

[短い観察期間にもかかわらず、Spike タンパクに特異的な抗体の存在との関連で、1ヶ月のハイリスクの環境におけるその後の感染に対する防御効果を示唆している。登録時に RT-PCR 検査で陽性だった26人の HCWs のうち13人はベースラインで抗体陽性で、抗ウイルス免疫を示しているが、残りの13人の HCWs も1ヶ月の経過観察期間で抗体陽転した。登録時に抗体陽性だった46人の HCWs は、約1ヶ月後の経過観察において陽性のままだった。研究期間中に抗体陽転した36人の HCWs では19人は登録時か登録7日目に SARS-CoV-2 RNA が検出された。抗体陽転した残りの17人の HCWs では、10人は経

⁵⁴¹ C. F. Houlihan, et. al. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. Lancet, July 9 (online), 2020.

過観察中 RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 が検出されなかった。両時点で抗体陰性だった 99 人の HCWs では 1 人だけが RT-PCR 検査陽性だった (2 回目の抗体検査の 17 日前の 1 つの検体)。本 HCWs のコホートでは、多くの感染は、ロンドンで最も新規症例数の多かった 3 月 30 日～4 月 5 日の間に起こっていた。本研究では 25% の HCWs は登録時に既に抗体陽性で、更に 20% の HCWs が経過観察の最初の 1 ヶ月で抗体陽性となった。44% の最前線の HCWs が RT-PCR 検査か抗体検査で SARS-CoV-2 感染の証拠があったが、英国や世界の他の報告より高かった。ロンドン中心での HCWs の感染の根拠は、ロンドン人口での 2 倍だった。]

☆英国と米国で行われた COVID-19 の自己報告アプリのデータを用いた第 1 線の医療従事者を含む一般社会における前向き観察コホート研究では、2,035,395 人の一般社会人と 99,795 人の第 1 線の医療従事者の中から (34,435,272 人・日)、5,545 の COVID-19 検査陽性の報告を受けた。一般社会人と比較して、第 1 線の医療従事者は COVID-19 検査陽性を報告する上昇リスクがあった (補正ハザード比 11.61 [95%CI : 10.93-12.33])。第 1 線の医療従事者と一般社会人の間の検査を受ける頻度と可能性ある選択バイアスを考慮するため、逆確率重み付けモデル (inverse probability-weighted model) を用いて COVID-19 検査を受ける割合を補正した (補正ハザード比 3.40 [3.37-3.43])。副次的な事後解析では、PPE が足りているかと、臨床の状況、民族的背景も、重要な因子だった⁵⁴²。

☆☆4 月 20 日～6 月 23 日に行った、ニューヨークの医療従事者 (HCW) に対する抗体スクリーニング検査 (症状の有無に関わらず希望すれば受けられた ; SARS-CoV-2 に対する IgG 定量または全免疫反応性検査) では、評価対象となった 40,329 人の HCW のうち、5523 人 (13.7% [95%CI : 13.4-14.0]) が抗体陽性だった。3 月 7 日から開始された HCW に対する SARS-CoV-2 の PCR 検査は、COVID-19 様症状が有るか、暴露が疑われる場合に受けられたが、検査した 6078 人のうち、2186 人 (34.8%) が陽性だった。これら PCR 検査が陽性だった HCP では、2044 人 (93.5%) が抗体陽性で、142 人 (6.5%) は抗体陰性だった。3892 人の PCR 検査陰性だった HCW では、3490 人 (89.7%) が抗体陰性だった。PCR 検査を行っていない 34251 人のうち、3077 人 (9.0%) が抗体陽性だった。COVID-19 の病棟で働いているか、ICU で働いているかは、それぞれ 2 変量解析では、抗体陽性と相関していたが、多変量解析では相関していなかった。全補正モデルでは、以前の PCR 検査陽性の結果 (相対リスク 1.52 [95%CI : 1.44-1.60], $p<0.001$) 及び自分が感染している疑いが高いと考えていること (1.23 [1.18-1.28], $p<0.001$) が抗体陽性と相関していた⁵⁴³。

⁵⁴² L. H. Nguyen, et. al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. Lancet Public Health, July 31 (online), 2020.

⁵⁴³ J. Moscola, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in health care personnel in New York City Area. JAMA, August 6 (online), 2020.

〔抗体検査を受けた HCW は「貴方は COVID-19 に感染していると考えるか？」という質問に、1-9 のレンジ（1=していない，9=間違えない，7-9=疑いが高い）で答えた。抗体検査を受けた HCW の年齢の中央値は 42 歳（IQR: 31.5-54.5），73.7%が女性，16.0%が黒人，0.8%が多人種，14.0%がヒスパニックだった。〕

◎ニューヨークの或る大規模な第 3 次病院の医療従事者を対象とした 2020 年 3 月 1 日～4 月 30 日の RT-PCR 検査と抗体検査では、抗体検査は無症状または以前症状があったが、少なくとも 14 日間症状の無い医療従事者に対して、RT-PCR 検査は COVID-19 の症状のある医療従事者で行われた。3046 人の医療従事者について、1699 人（56%）は抗体検査，617 人（20%）は RT-PCR 検査，359 人（12%）は両方を行った。全医療従事者の平均年齢（SD）は 42.8 歳（13.8）で、2137 人（70%）は女性だった。どちらかの検査を受けた医療従事者と、どちらも受けなかった医療従事者との間では、年齢，職種，労働場所に意味ある差は無かった。167 人（9.8%）の医療従事者は抗体陽性だった。職種と労働場所によって抗体陽性率に差は無かった。医療従事者の抗体陽性率を、ニューヨーク州によって報告されているロング・アイランドの一般市民の陽性率と比較すると、医療従事者では有意に低い陽性率だった（9.9%対 16.7%， $p<0.001$ ）。抗体検査が陽性だった医療従事者は年齢（41.5 歳 [SD 13.5] 対 43.4 歳 [13.7]， $p=0.09$ ），性（女性 9.4%，男性 11.1%， $p=0.31$ ）で同様だった。全体で人種間では差は無かった。暴露の高い労働場所と低い労働場所との間で、有意な感染率の違いは無かった⁵⁴⁴。

◎3 月 11 日～4 月 19 日にヒューストンで、2787 人の医療従事者（HCW）と 85 人の住民（合計 2872 人）に鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を行い、3.9%（95%CI : 3.2-4.7）が SARS-CoV-2 陽性だった。臨床の HCW では、COVID-19 病棟の 5.4%（4.5-6.5）、非 COVID-19 病棟の 0.6%（0.2-1.7）が SARS-CoV-2 陽性だった（補正オッズ比 [aOR] 9.10 [95%CI : 3.33-24.82]）。非臨床系 HCW と住民では、陽性者は居なかった（傾向に関する $p<0.001$ ）。COVID-19 の患者をケアしている病棟の 1992 人の HCW では、SARS-CoV-2 陽性率は、補助スタッフの 3.6%（1.3-9.1）から医療関連職（allied health）の 6.5%（3.9-10.7）と事務スタッフの 6.5%（3.6-11.3）の間に広がっていた。しかし、SARS-CoV-2 陽性の研究参加者の割合は、COVID-19 患者に直面している HCWs の 5 つの職業カテゴリー（Nursing, Clinicians, Allied health, Support, Administration or research）の間で有意な違いは無かった（傾向に関する $p<0.67$ ）。年齢，性，職業カテゴリーで補正後、2 つの病院では、医療研究センターと比較して COVID-19 に直面している HCWs の間の SARS-CoV-2 陽性率は有意に高かったが（病院 3 : aOR 2.78 [1.76-4.39] ; 病院 5 : aOR 0.34 [1.23-5.02]）、他の病院では有意に低かった（病院 2 : aOR 0.34

⁵⁴⁴ A. Jeremias, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection among health care workers in a tertiary community hospital. JAMA Internal Med, August 11 (online), 2020.

[0.12-0.95])⁵⁴⁵。

○2020年4月6日～19日のCOVID-19流行期、全国で最もCOVID-19患者の多い中の第3次医療機関である聖路加病院における医療従事者(HCWs)の燃え尽き(burnout)に関する研究(ウェブ調査)では、312人の応答したHCWsの年齢の中央値(IQR)は30.5歳(26-40), 223人(71.5%)が女性, 経験の中央値(IQR)は7.0年(3-15)だった。全体の燃え尽き率は31.4%(98/312)だった。看護師の中の46.8%(59/126), 放射線技師の36.4%(8/22), 薬剤師の36.8%(7/19)が燃え尽きを経験していた。燃え尽き群では、非燃え尽き群と比較して、女性の割合が有意に多く(79 [80.6%] 対 144 [67%], $p=0.02$)、1ヶ月当たりの休暇の中央値(IQR)が有意に少なく(8 [6-9.3] 対 9 [8-10], $p=0.03$)、止めようという意思を持つ応答者が有意に多く(73 [74.5%] 対 52 [24.3%], $p=0.01$)、有意に若く(年齢の中央値 [IQR]: 28 [25-34] 対 32 [27-34], $p=0.001$)、経験年数が有意に少なかった(5 [2-8] 対 8 [3-18], $p=0.001$)。可能性のある共変数で補正すると、臨床医に対し、看護師(オッズ比 4.9 [95%CI: 2.2-11.2], $p=0.001$)、臨床検査技師(6.1 [2.0-18.5], $p=0.002$)、放射線技師(16.4 [4.3-61.6], $p=0.001$)、薬剤師(4.9 [1.3-19.2], $p=0.02$)では燃え尽きの割合が有意に高かった。また、燃え尽きは経験年数の少ない応答者で(0.93 [0.89-0.97], $p=0.001$)、PPEに慣れないため不安が強い応答者で(2.8 [1.4-5.5], $p=0.002$)、流行前に比較して睡眠時間が減少している応答者で(2.0 [1.1-3.6], $p=0.03$)、労働負荷を減らしたいと願っている応答者で(3.6 [1.6-8.0], $p=0.002$)、賞賛や尊敬の期待する願望のある応答者で(2.2 [1.1-4.6], $p=0.03$)、より割合が多かった⁵⁴⁶。

[488人のHCWsのうち369人(75.6%)調査に応答し、57人(15.4%)はデータ不足で研究から除かれた。「燃え尽き」3つの主要領域と考えられる精神的消耗, 冷笑的態度, 専門的効率性の3つのサブスケールでの16事項の質問を用いて測定している。]

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、

⁵⁴⁵ F. S. Vahidy, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection among asymptomatic health care workers in the Greater Houston, Texas, Area. JAMA Network Open, 2020;3(7):e2016451, July 27, 2020.

⁵⁴⁶ T. Matsuo, et. al. Prevalence of health care worker burnout during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Japan. JAMA Network Open, 2020;3(8):e2017271, August 4, 2020.

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 2024 年までであるため、SARS-CoV-2 の surveillance は続ける必要がある⁵⁴⁷。

[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 social distancing 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

⁵⁴⁷ S. M. Kissler, et. al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science, April 14, 2020.

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ると考えられるが、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⁵⁴⁸。

☆☆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）⁵⁴⁹。

[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。]

☆スウェーデンと英国の研究者は、人口を6つの年齢階層に分けて、それぞれにおける感染率と各階層の間の接触率の違いを考慮し、また、人口の社会的活動性(接触率)を標準(50%の人口)、高度(25%の人口)、低(25%の人口)と仮定して、人口の不均一性を考慮した SARS-CoV-2 感染の数理モデルを作製した。接触率の高い人口における感染者の割合は、接触率の低い人口よりも高いため、人口の不均一性は、疾患により誘導される免疫に大きく影響した。様々な率の混じった年齢で階層化された共同体で、仮に社会活動での基本生産数を 2.5 とすると、疾患が誘導する集団

⁵⁴⁸ R. E. Baker, et. al. Susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic. Science, 361, 6501, 315-319, July 17, 2020.

⁵⁴⁹ 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.

免疫のレベルは約 43%となり、人口の均一な免疫を通じて獲得される場合の古典的な集団免疫レベルである 60%より、かなり小さくなった。人口の不均一性は、正確な値や最良の推定よりも、集団免疫に影響することを明らかにした⁵⁵⁰。

☆フランスの研究者は、フランスにおける COVID-19 感染症を、確率論的なエージェント・ベースの微小シミュレーション・モデルを用いて検討した。physical distancing, マスクの着用, 重症 COVID-19 感染症に最も弱い個人の保護などの封鎖後の手段の、累積的症例数と死亡率, ICU の病床占拠率に対する影響を研究した。封鎖はウイルス感染を封じ込めるために有効だが、一度解除されると、期間にかかわらず、反動を防ぐことは難しい。physical distancing もマスク着用も流行を遅らせて死亡率を下げるには有効だが、最終的に ICU を溢れさせるのを防ぐことは出来ず、続く 2 回目の封鎖を防ぐことは出来なかった。しかし、これらの方法と弱者の保護との組み合わせは、より低い死亡率や 2 回目の封鎖を防ぐ適切な ICU 容量の維持など、より良い結果と相関した。こうした利益は、しかしながら、人々がこれらの方法を遵守しなかったり、十分な期間続けなかったりすると、顕著に減少した⁵⁵¹。

☆英米の研究者は、移動と症例のデータを用いて、調和した出口戦略が大陸的な COVID-19 の再興を遅らせ、社会感染を制限するかを研究した。厳格な現行の介入を行っている良好に結合した国家が時期尚早に介入を終了すると、再興した大陸の流行が 5 週間早く起こると計算された。更に、適切な調和がヨーロッパを通じての社会の流行を除去する可能性を大きく改善すると考えられた。特に、ヨーロッパを通じての同時的な間欠的な封鎖は、大陸全体での社会感染を終息させるために必要な封鎖期間の回数を半数にすると考えられた⁵⁵²。

☆プリンストン大学では、SARS-CoV-2 への獲得免疫応答の様々な防御効率と持続と、そのワクチンや非薬理学的介入との相互作用を前提として、簡易な疫学モデルを用いて、将来の COVID-19 症例数の大きさと時期を見積もった。SARS-CoV-2 の初感染やワクチンへの免疫応答の違いによって、感染の維持からほぼ消滅まで、劇的に異なる免疫の様相や危篤症例数の負担となることが分かった。将来の COVID-19 動態は複雑であり、SARS-CoV-2 感染によって生じる免疫の様相を適切に予測するには、活動性の感染を測定する以上に免疫学的な特徴を調べることが重要である⁵⁵³。

⁵⁵⁰ T. Britton, et. al. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. Science, June 23 (first release), 2020.

⁵⁵¹ N. Hoertel, et. al. A stochastic agent-based model of the SARS-CoV-2 epidemic in France. Nature Med, July 14 (online), 2020.

⁵⁵² N. W. Ruktanonchai, et. al. Assessing the impact of coordinated COVID-19 exit strategies across Europe. Science, July 17 (first release), 2020.

⁵⁵³ C. M. Saad-Roy, et. al. Immune life history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV-2 over the next 5 years. Science, September 21 (first release), 2020.

(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**⁵⁵⁴。

☆☆北京、上海、深圳、温州、その他 COVID-19 確定者の多かった 10 の中国の地域では、瞬間再生産数は、感染抑制政策が執られた 1 月 23 日以来低下し、1 以下のままだった。31 の湖北省外の地域の死亡率は 0.98% (95%CI:0.82-1.16) で、湖北省の 5.91% (95%CI : 5.73-6.09) の約 5 倍低かった。感受性者—感染者—回復者のモデルを用いた推計では、**感染規模が小さい間の介入の緩和は (瞬時再生産数 > 1)、たとえ積極的な再介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**⁵⁵⁵。

◎武漢の感染を、①何の介入も無かった時期 (12 月 8 日〜1 月 9 日)、②春節で多くの人の移動のあった時期 (1 月 10 日〜22 日)、③交通制限と自宅での隔離 (1 月 23 日〜2 月 1 日)、④中央での隔離と治療 (2 月 2 日〜16 日)、⑤広範な症状調査 (2 月 17 日〜3 月 8 日) の 5 期について分析した研究では、毎日確認される確定症例数は、第 3 期をピークに地理的な場所・性別・年齢の違いに関わりなく減少したが、子供と青年では増加した。全期にわたる**毎日の確定例の割合は、医療従事者において、一般人より高かった** (130.5/100 万 [95%CI : 123.9-137.2] 対 41.5/100 万 [95%CI : 41.0-41.9])。重症・危篤例の割合は、5 期にかけて、53.1%から 10.3%に減少した。**重症の危険性は年齢とともに上昇**した。20-39 歳の重症・危篤例は 12.1%であったが、80 歳以上の高齢者では 41.3%で (リスク比 3.16 [95%CI : 3.31-3.95])、20 歳未満では 4.1% (リスク比 0.47 [95%CI : 0.31-0.70])。1 月 26 日以前の実効再生産数は 3.0 以上で変動していたが、2 月 6 日以後は 1.0 以下となり、3 月 1 日以後は 0.3 以下になった⁵⁵⁶。

☆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

⁵⁵⁴ M. Chinazzi, et. al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Science, March 6, 2020.

⁵⁵⁵ 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.

⁵⁵⁶ A. Pan, et. al. Association of public health interventions with epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. JAMA, April 10 (online) , 2020.

ろ、COVID-19による social distancing の期間中は、毎日の人の接触は、1/7～1/8 に減少し、ほとんどの人の接触は家庭内に限定された。0～14 歳の子供は、15～64 歳の大人よりも感染しにくく（オッズ比 0.34 [95%CI : 0.24-0.49]）、65 歳以上の高齢者は、より感染し易かった（オッズ比 1.47 [95%CI : 1.12-1.92]）。これらのデータから social distancing と学校閉鎖が感染に与えた影響を検討するための感染モデルを作成したところ、中国で流行時に実施された social distancing は、それだけで COVID-19 を抑制するのに十分だった。予防的な学校閉鎖は、それだけで感染を阻止することは出来ないが、ピーク時の症例数を 40～60%減少させ、感染を遅らせた⁵⁵⁷。

○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⁵⁵⁸。

◎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⁵⁵⁹。

☆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、女性より入院し易く、ICU に入り易く、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

⁵⁵⁷ J. Zhang, et. al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. Science, April 29 (first release), 2020.

⁵⁵⁸ 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.

⁵⁵⁹ 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.

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派を避けるのには不十分であった⁵⁶⁰。

◎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⁵⁶¹。

[政策的介入が無ければ、中国では465倍、イタリアでは17倍、米国では14倍の感染があったと推計された。]

◎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。ベルギーが最も感染率が高く、SARS-CoV-2の推定感染率は8%で、介入によって310万人の死亡が避けられたと推計された。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⁵⁶²。

[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

⁵⁶⁰ H. Salje, et. al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science, May 13 (first release), 2020.

⁵⁶¹ S. Hsiang, et. al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. Nature, June 8 (online), 2020.

⁵⁶² S. Flaxman, et. al. Estimating the effect of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature, June 8 (online), 2020.

系的なバイアスがあり、将来の修正が必要である。]

☆政府の生活様式の変化への協力要請に対し、日本人が何時どの程度、予防行動を執ったかを、オンライン調査で、日本の人口を代表するような割り当てでサンプリングを行った研究では、3月末までに20-64歳までの11342人の回答者が集められた。**85%は政府の推奨した social distancing を行っていると報告したが、女性では男性より高く、高齢者では若年者より高かった。頻繁な手洗いは86%の参加者が行っていたが、女性では92%で、40歳を超えた参加者では87.9%だった。**これらの予防行動に影響を与えた最も重要な出来事は2月上旬に起こったダイヤモンド・プリンセス号での感染だった(23%)。中央・地方の政府の情報は60%の参加者が受け取っていて、50%が信頼に値すると考えていた。しかし、**約20%の参加者は、適切な予防策を執るのを嫌がっていた。統計学的な解析では、これらの人々の典型的な特徴は、男性で、若く(30歳未満)、独身で、低所得の世帯に属していて、飲酒か喫煙の習慣があり、高い外向性のスコアを持っていた**⁵⁶³。

[日本での感染を防ぐには、これらの人々に働きかけ、彼らに届いて影響を与える様々な方法を使って生活を変化させるようにすることが肝要である。]

☆☆武漢での1月1日～3月8日の出来事や介入政策によって区切られた5期にわたって、COVID-19の感染動態の全経過を、32,583人の検査確認例に基づいてモデリングした研究では、発症前の感染性、感染確認率の時間的バラつき、感染率、人口の移動を考慮すると、**流行には、未確認例と感染率という、鍵となる2つの特性が認められた。3月8日以前には、87%(下限53%)の感染(無症状者と軽症者を含む可能性)が確認されておらず、流行初期の基本再生産数は3.54(95%CI: 3.40-3.67)で、SARSやMERSよりずっと高かったと推計された。**複数の延長された介入政策が流行の抑制に有効で、基本再生産数を0.28(0.23-0.33)まで下げ、3月8日の武漢の全感染の96%を減少させたと推計された。全介入政策を解除後、14日間の確認感染が認められないのに感染が再興する確率を計算すると、**未感染者が87%で0.32、未感染者が53%で0.06**となり、介入政策を変える場合の未確認感染によるリスクが強調された⁵⁶⁴。

[COVID-19の抑制には、今後もサーベイランスと介入を続けることが重要である。]

☆ブラジルの研究では、移動による感染モデルを用い、**非薬物的介入がサンパウロとリオデジャネイロでSARS-CoV-2の再生産数を>3から1-1.6まで下げたことを示した。427の新たなゲノム・シーケンスと地理的に代表的なゲノム・データの解析により、ブラ**

⁵⁶³ K. Muto, et. al. Japanese citizens' behavioral change and preparedness against COVID-19: An online survey during the early phase of the pandemic. Plos One, June 11 (online), 2020.

⁵⁶⁴ X. Hao, et. al. Reconstruction of the full transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan. Nature, July 16 (online), 2020.

ジルにおける>100 の国際的ウイルス導入が同定された。ブラジルの SARS-CoV-2 の系統の 76%は 2 月 22 日～3 月 11 日にヨーロッパから導入された 3 つの系統群に分類されると推定された。流行初期には SARS-CoV-2 の感染の多くが局地的で、州の境界内に留まっていた。この時期の後、航空機での旅行が急に減少したにもかかわらず、平均 25%の増加に一致する大都市からの様々な移出が、国内便で遠距離を移動したと推定された⁵⁶⁵。

[この研究は、ブラジルにおける感染症の拡がり と SARS-CoV-2 系統の進化の軌跡を明らかにし、現在の介入がウイルス感染を抑制するのに不十分であることの根拠を示した。]

◎2 月 25 日～4 月 23 日の、米国の少なくとも 46 州とコロンビア地区を含む、人口 10 万人以上の都市に相当する 211 カウンティの 178,892,208 人（米国住民 326,289,971 人の 54.8%）を対象としたコホート研究では、人口密度の中央値（IQR）は 1022.7（471.2-1846.0）/mile² で、カウンティの保護政策の実施による 4 月 6 日～4 月 19 日における非必須業務のための移動（visits to nonessential busoness）の減少のピークの平均値（SD）は 68.7%（7.9%）だった。一日の湿球温度の中央値（IQR）は 7.5°C（3.8-12.8）だった。10 万人当たりの症例発生率と死亡率の中央値 [IQR] は、人口密度の最も高い 10 分位（1185.2 [313.2-1891.2] 症例；43.7 [10.4-106.7] 死亡）で、最も低い 4 分位（121.4 [87.8-175.4] 症例；4.2 [1.9-8.0] 死亡）より約 10 倍高かった。最初の 2 週間の平均（SD）の即時再生産数は（instantenous reproduction number）は人口密度の最も高い 10 分位で 5.7（2.5）だったのに対し、最も低い 4 分位では 3.1（1.2）だった。多変量解析では、非必須業務のための移動の 50%の減少は、即時再生産数の 45%（95%CI：1.42-1.84）の減少と相関した。相対的即時再生産数は、0°Cにおける 2.13（95%CI：1.89-2.40）から 11°Cへ温かくなるに際して減少し最低となったが、11～20°Cで上昇し（1.61 [95%CI：1.42-1.84]）、20°C以上で再度減少した。非必須業務のための移動の 70%の減少で、最も高い人口密度の 10 分位の 81.0%（17/21）、最も低い 4 分位の 98.1%（52/53）を含む 202（95.7%）のカウンティで 1.0 以下となった⁵⁶⁶。

[米国全体のカウンティで、SARS-CoV-2 の即時再生産数の減少は、social distancing, 低い人口密度、温暖な気候と相関していた。]

◎2020 年 3 月 9 日～5 月 7 日の学校閉鎖と COVID-19 罹患率・死亡率の相関を調べるため、政策関係変化の効果が現れる遅延期間を組み込んだ間欠的な時間系列分析を行い、

⁵⁶⁵ D. S. Candido, et. al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. Science, 23 July (first release), 2020.

⁵⁶⁶ D. Rubin, et. al. Association of social distancing, population density, and temperature with the instantaneous reproduction number of SARS-CoV-2 in counties across the United States. JAMA Network Open, 2020;3(7): e2016099, July 23, 2020.

学校閉鎖と結果の相関を分離するため、州レベルの非薬理的介入や属性を負の二項回帰モデルに包含した。学校閉鎖時の COVID-19 の累積罹患数は人口 10 万人当たり 0～14.75 で、学校閉鎖は罹患率（補正週当たり変化-62% [95%CI：-71--49]）及び死亡率（-58% [-68%--46%]）の有意な低下と相関した。両方の相関は、学校閉鎖時に低い累積罹患数だった州で最も大きかった。例えば、最も低い罹患数だった州では-72%（95%CI：-79--62）の罹患率の比較変化があったが、最も多い罹患数だった州では、-49%（-62--33）だった。この分析から由来するモデルでは、最も低い 4 分位の COVID-19 累積罹患数だった時の学校閉鎖は、最も高い 4 分位の場合に比べ、26 日間にわたる人口 10 万人当たり 128.7 人の少ない症例と、16 日にわたる人口 10 万人あたり 1.5 の少ない死亡と相関した⁵⁶⁷。

[罹患数や死亡の減少の 1 部は、同時に行われた他の非薬学的介入が関係している可能性がある。]

☆1 月 25 日～4 月 10 日にニュー・サウス・ウェールズ州（NSW）の学校や早期小児教育ケア（early childhood education and care：ECEC）の場で、感染が疑われるにもかかわらず出席した小児（18 歳以下）と成人の確定 COVID-19 患者を、それ以降の感染について調査したオーストラリアの前向きコホート研究では、濃厚接触者は 14 日間の隔離を求められ、モニターされ、症状があれば、SARS-CoV-2 の核酸検査を受けた。また、一定の学校と ECEC では、症状のある、または無症状の濃厚接触者は、SARS-CoV-2 の核酸検査と抗体検査を受けた。15 の学校と ECEC の場で、12 人の小児と 15 人の成人が、感染しているのに出席しており、1448 人の濃厚接触者がモニターされた。これら 1448 人中 633 人（43.7%）が核酸検査か抗体検査（または両方）を受け、18 人の 2 次感染が同定された（感染率 1.2%）。3 つの学校で、5 つの 2 次感染（3 人の小児と 2 人の成人）が同定された（感染率 0.5% [56/914]）。10 の ECEC の場における 9 つでは（497 人の濃厚接触者）、2 次感染は認められなかった。しかし、ECEC の場における 1 つの流行では、6 人の成人と 7 人の小児への感染が認められた（感染率 35.1%；13/37）。全ての場を通じて、28.0%（5/18）の 2 次感染は無症状だった（1 歳児 3 人と 15 歳の青年 1 人と成人 1 人）。⁵⁶⁸

[COVID-19 流行期における SARS-CoV-2 の感染率は NSW の教育現場では低く、1800 万人の小児人口での軽症の低頻度の疾病と一貫していた。効果的な感染者と接触者の検査と感染管理戦略と、感染しているのに出席するのが少数であることと関連して、子供と教師が教育現場に出ることは、COVID-19 の感染に有意な影響を与えていなかった。]

⁵⁶⁷ K. A. Auger, et. al. Association between statewide school closure and COVID-19 incidence and mortality in the US. JAMA, July 29 (online), 2020.

⁵⁶⁸ K. Macartney, et. al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australia educational setting: a prospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health, August 3 (online), 2020.

◎英国における感染症に向けて調整された SARS-CoV-2 感染の個人を基にした確率論的なモデルである Covasim を用いてモデリングを行ったロンドン大学の研究では、家庭、学校、職場、社会の階層における個人の接触網を記述し、英国の人口統計学的・疫学的データを用いた。開校の 2 つのシナリオ（フルタイムと 50%の学生が週交代で出席するパートタイム体制）と 3 つ検査シナリオ（68%の接触者追跡と検査の拡大無し、68%の接触者追跡と COVID-19 の第 2 波を防ぐために十分な検査、40%の接触者追跡と COVID-19 の第 2 波を防ぐために十分な検査）の組み合わせによる 6 つの異なるシナリオをシミュレートした。検査のレベルを上げて（シナリオにより活動的な SARS-CoV-2 感染の間、どこかの時点で有症状の 59%~87%が検査を受ける）、効果的な接触者追跡と隔離を行うことで、流行の再興は防ぐことが出来ると考えられた。仮に 68%の接触者が追跡出来たとすると、9 月に学校がフルタイムに復帰すると、75%の有症状感染者が検査されて陽性者が隔離される必要があり、パートタイム体制であれば、65%が必要だった。仮に 40%の接触者だけしか追跡出来ないとすると、これらの数字は、それぞれ 87%, 75%となった。しかし、このレベルの検査や接触者追跡無しは、開校と都市封鎖の段階的緩和は、仮に 9 月のフルタイムでの開校の場合には 2020 年 12 月をピークとして、パートタイム開校の場合には 2021 年 2 月をピークとして、第 2 波を招来すると考えられた。どちらの場合でも、第 2 波は 1 を超える再生産数となり、COVID-19 の最初の波の 2.0-2.3 倍の感染の第 2 波となると考えられた。仮に子供や青年の感染性が高齢者の 50%~100%に広がっているとしても、COVID-19 の第 2 波を避けるためには、包括的で効果的な検査－追跡－隔離戦略が必要と認められた⁵⁶⁹。

☆オックスフォード大学では、市民科学実験の過程で集められた高解像度 GPS データから作成された実社会での社会ネットワークの中で SARS-CoV-2 感染を抑制する戦略をシミュレートした。接触者の接触者を追跡することは、単なる接触者追跡よりもシミュレートした流行の規模を減少させたが、この戦略では、或る 1 時点で、地域人口の約半数を隔離することにもなった。検査し、感染していない個人を隔離から開放することは、流行の規模を増加させることになり（偽陰性の存在）、接触率が高い場合には、接触者追跡と隔離が、地域封鎖と同様に最も有効と考えられた。physical distancing と接触者追跡の組み合わせが、隔離される個人を減少させながら感染を抑制できると計算された。目標を定めた追跡と隔離の戦略が、social distancing などの他の抑制方法と組み合わせられた場合に、最も効果的であると考えられた⁵⁷⁰。

⁵⁶⁹ J. Panovska-Griffiths, et. al. Determining the optimal strategy for reopening schools, the impact of test and trace interventions, and the risk of occurrence of a second COVID-19 epidemic wave in the UK: a modelling study. *Lancet Child Adolesc Health*, August 3 (online), 2020.

⁵⁷⁰ J. A. Firth, et. al. Using a real-world network to model localized COVID-19 control

☆ロンドン大学の研究では、有症状者の検査と隔離、症状にかかわらないハイリスク・グループのスクリーニング、検査と追跡から同定された検査確定例の濃厚接触者の隔離によって達成される、実効再生産数 (R) の減少を推計した。COVID-19 に合致する症状の全個人が自己隔離し、自己隔離が以後の感染防止に 100%有効とすると、有症状者の自己隔離は R を 47% (95 uncertainty interval [UI] : 32-55) 減少させた。発症直後の PCR 検査による SARS-CoV-2 感染の同定は、自己隔離する必要のある人数を減少させるが、自己隔離の有効性も減少させると考えられた (約 10%は偽陰性)。仮に 80%の症例と接触者が同定され、発症後直ちに検査が出来て、24 時間以内に接触者が隔離されるならば、PCR 検査による、症状の有無にかかわらない医療従事者と他の高リスク群の週毎のスクリーニングは、有症状者の自己隔離による減少の上に、それらの関わる SARS-CoV-2 感染を 23% (95%UI : 16-40) 減少させた。現在利用可能な抗体検査では性能は非常にバラバラで、迅速検査の特異性は 90%以下で、ELISA や化学蛍光検査では 95-99%だった⁵⁷¹。

[現在の人口免疫では、単一の戦略で R を 1 以下にするのは難しい。]

◎米国における接触者追跡の効果を検証したモデリング研究では、社会における有症状感染者の検出割合を 10%~90%、追跡出来る接触者の割合を 10%~90%、追跡した接触者を隔離できる割合を 30%~90%、また、検査を接触者全員に行うか、有症状者だけに行うかで、様々な計算を行った。有症状症例の検出と接触者追跡が 50%以下では、接触者追跡プログラムは実効再生産数 (R_t) を 10%以上抑制しなかった。検出と追跡が 50%以上の場合、無症状接触者の検査は、プログラムの利益を中央値 1.28 (1.04-2.07) で増加させたが、隔離の効率が低い場合の方が相対的に大きな増加だった。最も大きな利益での接触者追跡では R_t を 46%減少させた。感受性分析では、無症状感染の割合が低い場合 (基本ケース 40%に対して 20%)、接触者追跡の利益は大きくなった (中央値 1.22 [1.04-1.41])。症例検出の改善と接触者追跡の組み合わせを合わせた全利益を、20%の有症状感染者しか検出できず、接触者追跡を行わない架空の場合に対して計算すると、追跡と高い検出率を合わせた最大の利益は、 R_t の 57%の低下だった。新たな感染を衰退させるために必要な重要な閾値である、接触者追跡の努力が physical distancing の緩和を代償し、 R_t を 1.0 未満に維持する程度を計算した。例えば、仮に厳格な physical distancing が R_t を 2.5 から 0.9 に低下させ、接触者追跡が R_t を 40%減少させることが出来るとすると、physical distancing 方策は厳格な場合の 52%だけの効果で行えば、封じ込めは可能だった⁵⁷²。

strategies. Nature Med, August 7 (online), 2020.

⁵⁷¹ N. C. Grassly, et. al. Comparison of molecular testing strategies for COVID-19 control: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis, August 18 (online), 2020.

⁵⁷² A. Blinski, et. al. Modeling contact tracing strategies for COVID-19 in the context of relaxed physical distancing measures. JAMA Network Open, August 21 (online), 2020.

◎ジョン・ホプキンス大学の研究では、携帯電話の移動パターンは、米国の最も感染の影響を受けたカウンティにおいて、COVID-19 症例の増加率の減少と強い相関を認め、評価した 25 カウンティのうち 20 においてパーソン相関係数は 0.7 以上だった。また、移動パターンは通常状態に比較して 35-63%減少していたが、この変化の COVID-19 感染への効果は 9-12 日間ではなく、COVID-19 の潜伏期と報告に要する付加的期間を加えた 3 週間まで認められた。さらに、態様の変化は、州レベルで或いは局地的に stay-at-home 政策が開始される数週前に多くの米国のカウンティで既に進行中であり、個人が、様々な政策的メッセージの中で social distancing が採用されるという公衆衛生上の指令を予期していたことを意味していた⁵⁷³。

☆携帯電話の移動距離と COVID-19 症例数に関する米国の研究では、携帯電話での毎日の距離の違いを尺度に用いた場合、2020 年 3 月 27 日～4 月 20 日では移動の減少と COVID-19 症例数の増加の減少との間に強い相関が認められた。必須でない場所の訪問と遭遇密度という他の 2 つの尺度も、同様に強く相関した。しかし、分析をその後の時期（2020 年 4 月 21 日～5 月 24 日及び 2020 年 5 月 25 日～7 月 22 日）に延ばした場合、毎日の距離の違いと COVID-19 の症例数の増加は 1 週だけの相関だった。それぞれの尺度が減少している最初の時期には全カウンティに渡っての相関は 0.6 だったが、social distancing の減少と一致して尺度が増加してきたその後の時期には、3 つの尺度の全てで相関は 0.11 以下に減少した⁵⁷⁴。

[携帯電話の移動データは、流行初期に SARS-CoV-2 感染を減少させた social distancing と関連する態様の小部分しか捉えていないと考えられる。その後の携帯電話の移動と症例数の増加に強い相関が無いことは、マスクをしていることや、個人が合う場合でさえ距離を保っていることなどの他の個人レベルの因子が、移動だけよりも、より重要であることを示している。さらに、感染の分布に認められる過剰分散は、少数の個人が大きな人口の感染を起こしていることを示唆する。したがって、人が集まることの制限が、いわゆるスーパースプレッディングを減らすことによって新感染数の減少に寄与していると考えられるが、それは携帯電話のデータでは十分に捉えることは出来ない。特に、感染の減少は、多くの呼吸器病原体の感染の減少に一貫している季節性変動と強く相関していた。]

⁵⁷³ H. S. Badr, et. al. Association between mobility patterns and COVID-19 transmission in the USA: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*, July 1 (online), 2020.

⁵⁷⁴ O. Gatalo, et. al. Association between phone mobility data and COVID-19 cases. *Lancet Infect Dis*, September 15 (online), 2020.

（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⁵⁷⁵。

○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**⁵⁷⁶。

☆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⁵⁷⁷。

[感染者と接触者を自宅ではなく、施設で隔離することが重要である。]

☆香港大では、1 月 1 日から 24 日までの間に、武漢から出て行くか、武漢を経由して、全

⁵⁷⁵ G. Giordano, et. al. Modelling of the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. Nature Med, April 22 (online), 2020.

⁵⁷⁶ 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.

⁵⁷⁷ A. Wilder-Smith, et. al. Institutional, not home-based, isolation could contain the COVID-19 outbreak. Lancet, April 29 (online), 2020.

中国の 296 の県へ移動した 1147 万 8484 人の人々の携帯電話のデータを基にした計算を行った。第 1 に、隔離政策が移動を止めた有効性を認めた。第 2 に、武漢からの人口の流出の分布を用い、全中国の 2 月 19 日までの COVID-19 感染症の相対的頻度と地理的分布を正確に予測できた。第 3 に、確定症例の予測だけでなく、初期に高い感染リスクがある地域を同定するため、感染の中心地域から発生するリスクを操作可能とする、人口移動データを用いた時空的な“リスク源”モデルを開発した。第 4 に、このリスク源モデルを用いて、武漢からの人口流出を基に、COVID-19 の地理的な拡散と拡大状況を統計的に導出した。モデルは、異なる地域での時間経過に伴う COVID-19 の市中感染リスクを見積もるための基準となる傾向と指標を産生した⁵⁷⁸。

☆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⁵⁷⁹。

☆☆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

⁵⁷⁸ 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>

⁵⁷⁹ S. Lai, et. al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. Nature, May 4, 2020.

的に機能することが出来ると推計された。「シールド免疫」は、**感染の可能性を下げながら、必須の物流やサービスを機能させるために必要な人的接触を維持すること**を目的とする。抗体検査は、良く知られた感染率を見積もる役割とともに、介入戦略にも、将来的な血漿に基づく治療の開発にも、重要である⁵⁸⁰。

☆英国の研究者は、40,162 人の英国の参加者からの BBC の流行データに基づき、家庭、職場、学校その他の設定によって階層化した個人レベルの感染の数理モデルを作製し、様々な検査、隔離、追跡調査、physical distancing のシナリオの効果をシミュレートした。**隔離と追跡調査が大量検査や自己隔離のみより感染を抑制した**。感染の減少は、毎週人口の 5% ずつの集団抽出検査では平均 2%，有症状者の家庭内自己隔離のみでは 29%，家庭外での自己隔離のみでは 35%，感染者の自己隔離と家族の隔離では 37%，感染者の自己隔離と家族の隔離に全接触者の追跡調査を加えると 64%，知人の追跡調査だけを加えると 57%，アプリベースの追跡調査だけを加えると 47% だった。家庭、学校、職場外での集合が制限されていれば、知人の追跡調査だけでも詳細な追跡調査と類似の感染減少効果を持ち得た。1 日に、追跡調査を開始すべき 1000 の新たな有症状例が発生するというシナリオでは、最も追跡調査を行う場合、1 日に 15,000-41,000 の接触者が新たに隔離されると推計された⁵⁸¹。

[再生産数を 1 以下にするには、感染者の高率な自己隔離と接触者の高率な追跡調査が必要である。**適切な physical distancing と組み合わせられる場合、自己隔離と追跡調査が COVID-19 の感染を抑制するのに有効**であると考えられた。]

☆オーストラリアの研究者は、オーストラリアにおける COVID-19 封じ込めの最初の 10 週間における感染者の部分母集団のリアルタイムに近い SARS-CoV-2 シークエンスの価値を調べ、遺伝学的な監視からの所見を数理化されたエージェント・ベース・モデル

(computational agent-based model : ABM) と比較した。オーストラリアの国勢調査のデータを用い、ABM はオーストラリアの人口を表し、それぞれが無名の個人の人口統計学的な属性を持つ 2400 万のソフトウェア・エージェントを生み出した。その後、様々な社会環境における個人の接触率を用いて、特定の感染源から拡大していく時間経過による疾患の感染をシミュレートした。**SARS-CoV-2 の前向きシークエンスは、疫学的な結び付きが決定出来ない事例での可能性ある感染源を明らかにし、結び付きに議論の有る COVID-19 の症例数の割合を顕著に減少させ、幾つかの施設での同時的な感染に係る遺伝学的に類似した症例を記録し、以前は疑われなかった結び付きを同定した**。シークエ

⁵⁸⁰ J. S. Weitz, et. al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread. Nature Med, May 7 (online), 2020.

⁵⁸¹ A. J. Kucharski, et. al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis, June 16 (online), 2020.

ンスされた症例の 4 分の 1 だけが地域的に把握され、ABM の予測と適合していた⁵⁸²。

（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を呼び集めて COPE (Coronavirus Pandemic Epidemiology) コンソーシアムを立ち上げ、COVID-19 の症状を追跡するモバイル・アプリを開発し、英国では 3 月 24 日に、米国では 3 月 29 日に開始され、5 月 2 日までに 280 万人以上の利用者を集めた。利用者は、居場所、年齢、ハイリスク因子、症状、医療機関への受診、COVID-19 テスト結果、治療、結果等を経時的に自己報告する。無症状者の利用も奨励されている。ソフトウェアは頻繁にアップデートされ、COVID-19 に関する知見に応じて利用者への質問を変更していく。様々な研究の対象者に対し、このアプリ利用が紹介される。最初の英国の 5 日間で、利用者は 160 万人（平均年齢 41 歳、19-90 歳、75%が女性）となった。3 月 27 日までに症状を報告した 265,851 人の中で、最も多かった症状は疲労感と咳で、次いで、下痢、熱、無嗅覚で、息切れは稀だった。COVID-19 が疑われる症状のあった人の中で PCR 検査を受けたと報告したのは 0.4% (1,176) だけだった。一般には咳と疲労感の一方又は両方により検査を受けた人が多かったが、それらは、陽性結果の感受性が特に高いわけではなかった。同様に、下痢だけが症状で、他の症状が無い人に陽性者は居なかった。咳と疲労感と少なくとももう 1 つの症状がある人が、陽性者の中で、陰性者に比べ多かった。特に、無嗅覚は、熱よりも陽性の感受性が高い症状だった。熱だけでは特に鑑別性あるわけではなかったが、他の症状もあると、陽性の頻度が高くなった。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⁵⁸³。

☆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

⁵⁸² R. J. Rockett, et. al. Revealing COVID-19 transmission in Australia by SARS-CoV-2 genome sequencing and agent-based modeling. Nature Med, July 9 (online), 2020.

⁵⁸³ D. A. Drew, et. al. Rapid implementation of mobile technology for real-time epidemiology of COVID-19. Science, My 5 (first release), 2020.

(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⁵⁸⁴。

○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⁵⁸⁵。

(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、母集団が大きいと、報告されていない感染は、報告例の 79%の感染源であった⁵⁸⁶。

[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 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

⁵⁸⁴ Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nature Med, May 11, 2020.

⁵⁸⁵ J. Dehning, et. al. Inferring change points in the spread of COVID-19 reveals the effectiveness of interventions. Science, May 15 (first release), 2020.

⁵⁸⁶ R. Li, et. al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). Science, March 16, 2020.

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⁵⁸⁷。

○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⁵⁸⁸。

[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⁵⁸⁹。

[本論文は査読前の preprint。]

○3 月 1 日～4 月 16 日のワシントン州の 127 の診療所からの 17,232 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 1,932 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⁵⁹⁰。

⁵⁸⁷ 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.

⁵⁸⁸ 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>

⁵⁸⁹ 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。]

⁵⁹⁰ 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.

[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～4月28日の米国の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 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⁵⁹¹。

☆☆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⁵⁹²。

[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。]

☆英国の研究者は、COVID-19 流行の影響を理解し、抑制策の情報を提供するため、人口動態、接触パターン、疾患重症度、医療の容量と質のデータを組み合わせて分析した。低所得国の若年人口は全体のリスクを減少させるかもしれないが、限られた医療の容量と世

⁵⁹¹ S. Sen, et. al. Association of stay-at-home orders with COVID-19 hospitalization in 4 states. JAMA, May 27 (online), 2020.

⁵⁹² N. Krieger, et. al. Excess mortality in men and women in Massachusetts during the COVID-19 pandemic. Lancet, May 27 (online), 2020.

代間の近い接触が、この利点の大部分を打ち消してしまう。感染軽減策は、感染を遅らせるが妨げることは無く、COVID-19 の流行が急速に医療体制を圧倒し、より貧困な国では利用可能な医療がより少ないために、多くの過剰死亡が生じる。今日までに感染抑制に着手した国の中では、低所得国は早めに行動した。しかし、感染を利用可能な医療以下に保つには、抑制策は続けるか、頻繁に行う必要があり、それは、これらの国々での、より広い健康と福祉と経済の損失をもたらすと考えられた⁵⁹³。

☆プリンストン大学では、年齢特異的死亡率のパターンを人口動態データと共に用いて、COVID-19 の累積的症例負荷と医療資源の負荷の予測をマッピングした。解析は、各カウンティの 20%の人口が感染すると仮定して、全米に渡るカウンティ・レベルで行われた。基本再生産数、接触パターン、隔離の有効性などの感染パターンに関する様々な仮定に渡り、国の他の地域に比べて、持続的に重度に影響されると考えられるカウンティを同定した。1人当たりの疾患負荷と相対的な医療システムの需要は、大都市から離れた所で最大になるという一般的なパターンを認めた⁵⁹⁴。

[大都市地域の外部のコミュニティにおける医療と公衆衛生の資源を公平に適切に確保することが重要である。]

☆ロンドン衛生・熱帯医学研究所では、子供の低い COVID-19 感染率が、低い被感染性と、低い発症性のどちら（或いは両方）によるものかを、中国、イタリア、日本、シンガポール、カナダ、韓国のデータから年齢階層に適合させた数理モデルを用いて検討した。

20 歳未満の被感染性は 20 歳以上の約半分で、臨床症状は 10-19 歳での感染者の 21%

(95%CI : 12-31) から、70 歳以上での 69% (57-82) まで上昇した。したがって、子供に対する政策介入は、特に無症状感染者の感染性が低い場合には、SARS-CoV-2 の感染抑制には相対的に小さな効果しか持たないと考えられた。ミラノ（イタリア）、バーミンガム（英国）、ブラワヨ（ジンバブエ）の SARS-CoV-2 感染拡大に対する学校休校の効果をシミュレートし、ピークの感染者数を 10-19%低下させると推計した。年齢特異的な発症性と被感染性の評価を用いて、様々な状況に渡り、人口統計的差異の結果として予測される世界的な負荷を検討した。低所得国などの若年者人口の多い国では、高齢者人口の多い国より、人口当たり患者数は低いと考えられるが、低所得国の併存疾患が疾患重症度に影響すると考えられた。有効な抑制策が行われない場合、比較的高齢の地域では、特に流行後期に、非比例的に、より多くの症例が生じると考えられた⁵⁹⁵。

⁵⁹³ P. G. T. Walker, et. al. The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income countries. June 12 (online), 2020.

⁵⁹⁴ I. F. Miller, et. al. Disease and healthcare burden of COVID-19 in the United States. Nature Med, June 16 (online), 2020.

⁵⁹⁵ N. G. Davies, et. al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. Nature Med, June 16 (online), 2020.

©2020 年 1 月 22 日～5 月 11 日のカウンティ・レベルの毎日の COVID-19 症例データとカウンティ・レベルの毎日の携帯電話の位置データをベースライン（2020 年 1 月 3 日～3 月 6 日の 5 週間の中央値）と比較した研究では、949～2740 カウンティと 22124～83745 の 1 日の観察が研究対象となった。携帯電話の活動の顕著な変化は、様々な州で “Stay-at-home” 指令が出た時当たり起こった。人口当たり高い症例数のカウンティでは、携帯電話での活動性が、仕事場（ β -0.002 [95%CI: -0.003--0.001], $p<0.001$ ）、小売りエリア（-0.008 [-0.011--0.005], $p<0.001$ ）、食料品店（-0.006 [-0.007--0.004], $p<0.001$ ）、乗り換え駅（-0.003 [-0.005--0.002], $p<0.001$ ）では大きく減少し、住居での活動性が大きく増加した（0.002 [0.001-0.002], $p<0.001$ ）。カウンティ・レベル及び州レベルでの特徴を補正後、仕事場、乗り換え駅、小売りでの活動性の最も大きな低下と住居で過ごす時間の最も大きな増加を認めたカウンティでは、5 日目、10 日目、15 日目で低い症例数の増加率だった。例えば、小売りの活動性で最小の 4 分の 1 のカウンティでは、最高の 4 分の 1 と比較して 45.5%低い症例の増加だった（SD37.4%-53.3%, $p<0.001$ ）⁵⁹⁶。

[仕事場と小売場所での携帯電話の活動のより大きい減少と、居宅でのより大きい増加が、より少ない COVID-19 症例の伸びと相関するという仮説が支持された。]

⁵⁹⁶ S.T. Sahra, et. al. Cell phone activity in categories of place and associations with growth in cases of COVID-19 in US. JAMA Intern Med, August 31 (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・感染症の病態

★★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⁵⁹⁷。

★★★ある武漢の海鮮市場の労働者の患者から得られた新型コロナウイルスのゲノム塩基配列（29,891塩基対）は、SARS-CoV と 79.6%一致し、あるコウモリのコロナウイルス（RaTG13）と 96.2%が一致していた。対象とした7人の患者血清では、全てコロナウイルスに対する IgM、IgG 抗体価の上昇が認められ、**患者の気管支洗浄液から分離された SARS-CoV-2 は、用いた（5人）全ての患者血清によって中和された**。また、SARS-CoV-2 が SARS-CoV と同様に、アンギオテンシン変換酵素 II（ACE2）を細胞内侵入の際の受容体として利用することが確認された⁵⁹⁸。

★★2つの相補的シーケンス技術を用い、**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・シーケンスでは、転写産物は、**無数の**

⁵⁹⁷ 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)

⁵⁹⁸ 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。]

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。ナノポール直接 RNA シークエンスより、ウイルスの転写産物に少なくとも 41 の修飾部位を認め、最も頻繁なのは、AAGAA の基調だった。修飾された RNA は修飾されていない RNA より短いポリ A 末尾となっていて、修飾と 3' 末尾の関係が考えられた⁵⁹⁹。

★中国の研究者は、クライオ電顕断層撮影(cryo-EM)と平均サブトモグラム (STA) を用いて、正規の SARS-CoV-2 ウイルスの分子集合体を報告した。融合前及び融合後の立体配座での S タンパクの自然な構造が、平均解像度 8.7-11 Å で決定された。自然なスパイクの N に結合したグリカンの構成を質量分析で解析したところ、自然なグリカンの全処理状態は組み替え糖タンパク・グリカンと高度に類似していた。核酸タンパク (RNP) の自然な立体配座とより高次の集合体 (4 つの RNP がピラミッド型になり、RNP ヘクソンタンパクは、卵が巣に入っているような構造をとる) が明らかにされた。

[SARS-CoV-2 ウイルスの構造は細部まで明らかにされ、30kb の一本鎖 RNA が直径 80nm の内腔にどのように収まっているかが分かった。]

○中国南部の密輸市場におけるマレーセンザンコウ (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・シーケ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⁶⁰⁰。

[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⁶⁰¹。

⁵⁹⁹ D. Kim, et. al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. Cell, 181, May 14, 2020.

⁶⁰⁰ T. T.-Y. Lam, et. al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature, March 26, 2020.

⁶⁰¹ K. Xiao, et. al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan

[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⁶⁰²。

[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⁶⁰³。

○ドイツの研究は、大腸の培養細胞と初代非転換大腸オルガノイドを用い、SARS-CoV-2 のヒト腸上皮細胞（human intestinal epithelial cells : hIECs）における生態を解析した。ヒト腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 の感染、複製、感染性ウイルス粒子の産生の全てを支えていた。特に、腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 を伝搬するのに、最も良い培養モデルとなっていた。ウイルス感染はとても強い内因性の免疫応答を誘導したが、そこではインターフェロン（特にⅢ型インターフェロン）を介する応答が、SARS-CoV-2 の複製と拡散の抑制に効果的だった。hIECs は SARS-CoV-2 複製と増殖の部位であり、SARS-CoV-2 の腸の段階は、患者のウイルス血症を増加させたり、悪化したサイトカインの反応を刺激したりすることによっ

pangolins. Nature, May 7 (online), 2020.

⁶⁰² 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>

⁶⁰³ M. M. Lamers, et.al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science, May 1 (first release), 2020.

て COVID-19 患者の病理に関与している⁶⁰⁴。

○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⁶⁰⁵。

○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⁶⁰⁶。

★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⁶⁰⁷。

[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。]

☆米国と欧州の研究者は、定量的質量分析法による Vero E6 細胞に感染した SARS-CoV-2 のリン酸化プロテオミクスを行い、宿主とウイルスのタンパクに劇的なリン酸化の書き換えが起こっていることを認めた。SARS-CoV-2 の感染は、カゼイン・キナーゼ II (CK2) と

⁶⁰⁴ M. L. Stanifer, et. al. Critical role of type III interferon in controlling SARS-CoV-2 infection in human intestinal epithelial cells. Cell Reports, June 19 (online), 2020.

⁶⁰⁵ J. Zhou, et. al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. Nature Med, May 13, 2020.

⁶⁰⁶ L. Bao, The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. Nature, May 7 (online), 2020.

⁶⁰⁷ Y. J. Hou, et. al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. Cell, May 26 (online), 2020.

p38 MAP キナーゼの活性化、広範囲なサイトカインの産生、細胞周期の停止を引き起こす有糸分裂キナーゼの停止を促進した。また、感染は、ウイルス粒子の発芽を有する CK2 を含む細胞突起の突出を顕著な誘導を刺激した。包括的なリン酸化のプロファイルを、調節不全を起こしたキナーゼや反応経路にマッピングすることで、87 の薬剤と化合物が同定された。P38, CK2, CDKs, AXL, PIKFYVE キナーゼの薬理的な阻害が抗ウイルス効果を持ち、COVID-19 の治療法としての候補となることを認めた⁶⁰⁸。

○スタンフォード大学の研究者は、8 つの近接する細胞内区域にわたって、SARS-CoV-2 のウイルス RNA の細胞内における局在をコンピュータを用いてモデル化し、SARS-CoV-2 のゲノムをヒトのトランスクリプトームや他のコロナウイルスと比較した。SARS-CoV-2 のゲノムとサブゲノム RNA は、宿主のミトコンドリア・マトリックスと核小体に向かって豊富となり、5' と 3' のウイルスの非転写部位が最も高い明らかな局在信号を持っていた。ミトコンドリアの局在信号は、コロナウイルスのライフサイクルにおいて必須の段階である二重膜小胞に関する細胞内 RNA 交換の指標と解釈した⁶⁰⁹。

○米国の研究者は、ヒト多能性幹細胞 (human pluripotent stem cells : hPSCs) に由来する細胞とオルガノイドから成る実験プラットフォームを作製した。Spike の機能を持った擬似侵入ウイルスは、膵内分泌細胞、肝オルガノイド、心筋細胞、ドーパミン作動性神経に感染した。最近の臨床研究で糖尿病と COVID-19 の強い相関が報告されているが、ヒト膵 β 細胞と肝オルガノイドは SARS-CoV-2 の感染を高度に許容していることを認め、更にプライマリー・ヒト成人の膵島細胞や肝細胞、胆管細胞オルガノイドを用いて検証した。SARS-CoV-2 感染は、ケモカインの顕著な発現を引き起こし、これはプライマリー・ヒト COVID-19 の肺剖検検体でもでも認められた⁶¹⁰。

[hPSC 由来の細胞/オルガノイドは、SARS-CoV-2 感染に対するヒト組織の細胞応答の理解のためのモデルと、COVID-19 の病態モデルとして役立つ。]

○ロサンゼルス研究者は、SARS-CoV-2 の心筋に特異的な感染のメカニズムを研究するモデルとして、ヒト iPS 細胞由来の心筋 (hiPSC-CMs) を用いた。顕微鏡での観察と RNA シークエンスでは、SARS-CoV-2 は ACE2 を介して hiPSC-CMs に感染することが明らかになった。ウイルスの複製と細胞変性効果は、感染後 72 時間での hiPSC-CMs のアポトー

⁶⁰⁸ M. Bouhaddou, et. al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection. Cell, June 28 (online), 2020.

⁶⁰⁹ K. E. Wu, et. al. RNA-GPS predicts SARS-CoV-2 RNA residency to host mitochondria and nucleolus. Cell System, June 20 (online), 2020.

⁶¹⁰ L. Yang, et. al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cell and organoids. Cell Stem Cell, 27, 1-12, July 2, 2020.

シスと拍動停止を引き起こした。SARS-CoV-2 感染は内因性の免疫応答と抗ウイルス排除遺伝子経路 (antiviral clearance gene pathways) を活性化したが、代謝経路を阻害し ACE2 発現を抑制した⁶¹¹。

○重症 COVID-19 肺炎の特徴は、肺胞の通性前駆細胞である 2 型肺上皮細胞 (AT2) への SARS-CoV-2 の感染であるが、特に疾患早期に患者から、これらの細胞を得るのは難しい。ボストンの研究者らは、空気と液体の境界面に順応した iPS 細胞由来の AT2s を用いて、最初の尖部の肺胞上皮への SARS-CoV-2 感染をシミュレートする *in vitro* ヒト・モデルを開発した。感染細胞での迅速な転写産物の変化を認め、その特徴は、NF- κ B の上方制御シグナリングと成熟肺胞プログラムの欠失を伴う炎症性発現型への移行だった。薬剤検査ではレムデシビルと TMPRSS2 プロテアーゼ阻害の効果が確認され、肺胞細胞へのウイルスの侵入に用いられる仮定的機序が検証された⁶¹²。

[このモデルは SARS-CoV-2 感染の鍵となる肺標的細胞の内因性応答を明らかにし、薬剤開発を促進する。]

○ペンシルバニア大学では、ヒト iPS 細胞 (hiPSC) 由来の単層脳細胞と領域特異的脳オルガノイドの SARS-CoV-2 への被感染性を研究した。神経細胞や星状細胞は僅かしか感染しないが、脈絡叢上皮細胞は強く感染することが分かった。hiPSC から生成した脈絡叢オルガノイドでは、産出性の SARS-CoV-2 感染が起こり、それは細胞死の増加や炎症性応答と細胞機能の欠乏を示唆する転写産物の調節不全と相関していた⁶¹³。

○リヨン大学では、ヒト気道上皮 (HAE) を再構成して分離し、ウイルス感染動態、細胞超微細構造の組織レベルでの再モデル化、生理学的に妥当なモデルでの SARS-CoV-2 によって誘導される転写早期免疫シグネチャーの特徴を明らかにした。動態と強度についての鼻腔と気管の HAE の間での転写免疫シグネチャーの違いが明らかで、SARS-CoV-2 感染への初期応答の内因性の差異が推測された。重要なのは、ヒト由来の組織において、レムデシビル単独での抗ウイルス効果の根拠を示し、また、COVID-19 の治療としての更に試す価値のある方法としてレムデシビルとジルチアゼム (diltiazem) の組み合わせの可能性を探った⁶¹⁴。

⁶¹¹ A. Sharma, et. al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. Cell Report Med, June 29 (online), 2020.

⁶¹² J. Huang, et. al. SARS-CoV-2 infection of pluripotent stem cell-derived human lung alveolar type 2 cells elicits a rapid epithelial-intrinsic inflammatory response. Cell Stem Cell, September 18 (online), 2020.

⁶¹³ F. Jacob, et. al. Human pluripotent stem cell-derived neural cells and brain organoids reveal SARS-CoV-2 neurotropism predominates in choroid plexus epithelium. Cell Stem Cell, September 21 (online), 2020.

⁶¹⁴ A. Pizzomo, et. al. Characterization and treatment of SARS-CoV-2 in nasal and

★★コロナウイルスのゲノムの複製は、ウイルスが誘導する細胞質基質の二重膜小胞に係っていて、その小胞は、感染した細胞でウイルス RNA を合成するのに適合した微小環境を提供していると考えられる。しかし、新たに合成されたゲノムや mRNA が、それらの翻訳や産物であるウイルス粒子の組立を確保するために、これらの密閉された複製区画から細胞質基質へ移動できるかは分かっていない。オランダ、ドイツ、米国の研究者は、二重膜小胞の両方の膜に渡っていて、RNA の細胞質への移出を可能としている分子的細孔の複合体を、細胞クライオ電顕を用いて可視化した。六量体に組み立てられたウイルスの大きな膜貫通タンパクが、王冠状複合体の中核となっていることが分かった。このコロナウイルスに特異的な構造がコロナウイルスの複製に必須であり、医薬品の標的となり得ると考えられる⁶¹⁵。

○米独の研究者は、ヒト・コロナウイルスの指向性を予測するため、様々なヒト健常組織にわたる単一細胞トランスクリプトミクスを用いて、28 の SARS-CoV-2 とコロナウイルス関連の受容体と因子 (SCARFs) をプロファイルした。SCARFs はウイルスの侵入を促進するものと抑制するものの両方の細胞因子を含んでいる。腸の胚細胞、腸管細胞と腎近位尿細管細胞は SARS-CoV-2 に高度に許容性で、臨床データと一致していた。また、肺や脳の感染の非正規な侵入経路も予測された。精原細胞と前立腺内分泌細胞も同様に SARS-CoV-2 感染に許容性で、男性に特異的な脆弱性を示唆した。鼻粘膜にはプロウイルス、抗ウイルスの両方の因子が高度に発現していて、年齢による違いの可能性もあり、コロナウイルス感染の重要な攻防場所であると考えられた。また、早期の胎児と胎盤の発達も感染の中等度のリスクがあった。SCARF 発現は調べた霊長類の臓器のサブセットで広く保存されていた⁶¹⁶。

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⁶¹⁷。

brochial human airway epithelia. Cell Rep Med, July 21 (online), 2020.

⁶¹⁵ G. Wolff, et. al. A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle. Science, August 6 (first release), 2020.

⁶¹⁶ M. Singh, et. al. A single-cell RNA expression map of human coronavirus entry factors. Cell Reports, September 3 (online), 2020.

⁶¹⁷ 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.

[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/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）の開裂（cleavage）部位があり、他の SARS 関連コロナウイルスとの違いとなっている⁶¹⁸。

★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⁶¹⁹。

★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⁶²⁰。

[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。]

⁶¹⁸ 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]

⁶¹⁹ D. Wrapp, et. al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 367, 1260-1263, 2020.

[SARS-CoV-2 の Spike タンパク（S）と SARS-CoV の S の構造は良く似ているが、SARS-CoV では down conformation をとった場合に、N 末端領域の近傍の protomer に対して強く圧縮するのに対し、SARS-CoV-2 では三量体の中心部へ向けて近づく方向性となる。SARS-CoV-2 は RaTG13 と 98% の塩基配列が同じであるが、S1/S2 境界部のフーリンの認識部位のアミノ酸残基の挿入（‘RRAR’（SARS-CoV-2）対‘R’（SARS-CoV））の他、29 のアミノ酸残基の違いがあり、その内、17 は受容体結合領域にある。

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

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

⁶²⁰ R. Yan, et. al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length

[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 ⁶²¹。

★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 ⁶²²。

★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 ⁶²³。

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。]

⁶²¹ 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.

⁶²² 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。]

⁶²³ J. Shang, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature

★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⁶²⁴。

★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⁶²⁵。

[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

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。]

⁶²⁴ 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。]

⁶²⁵ Y. Watanabe, et. al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science, May 4 (first release), 2020.

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⁶²⁶。

[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Ⅱ型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Ⅱ型肺胞細胞では、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 ACE を高発現させた。インフルエンザ A 及び B の患者と健康な対照者の鼻腔からの検体のデータを ACE2 と TMPRESS が共に発現している細胞で調査したところ、ACE2 は、インフルエンザの患者で、ウイルスに感染している細胞そのものよりも、近傍の杯細胞や扁平上皮細胞で最も高発現していた。また、これらの細胞では、標準的なインターフェロンで刺激される諸遺伝子 (ISGs) と共に ACE2 が高発現しており、ACE2 は ISGs の 1 つではないかと考えられた⁶²⁷。

⁶²⁶ 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.

⁶²⁷ 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。]

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクは、宿主細胞への SARS-CoV-2 の侵入を仲介し、数個のアルギニン残基を含む多塩基性の S1/S2 開裂部位を包含しているが、それは近い関係のある他の動物のコロナウイルスには認められない。しかし、この多塩基性の開裂部位の SARS-CoV-2 感染における役割は明らかではない。ドイツの研究者は、宿主の細胞のプロテアーゼであるフーリンが Spike タンパクを S1/S2 部位で開裂し、この開裂は、Spike タンパクが仲介する細胞－細胞融合とヒト肺細胞への侵入に必須であることを示した。S1/S2 部位を至適化することで、細胞－細胞（ウイルス－細胞ではない）融合が増強したが、それに対応するようなウイルス変異は、増強した細胞－細胞拡散を起こし、毒性を変える可能性があると考えられる⁶²⁸。

[S1/S2 の多塩基性開裂の獲得は SARS-CoV-2 がヒトに感染するのに必須であり、フーリンは治療の標的になり得る。]

◎アメリカの研究者は、SARS-CoV-2 Spike タンパクの S1/S2 部位は、フーリンを含む多くのプロテアーゼ（PC1, トリプシン, TTSP マトリプターゼ, カテプシン B）に効率良く開裂され、タンパク質分解過程が進行する直接の生化学的根拠を示した⁶²⁹。

★ドイツの研究者は、既知のフーリンの開裂に結合する基質である細胞受容体ニューロピリン 1（NRP1）が顕著に SARS-CoV-2 の感染性を高めているが、NRP1 の細胞外 b1b2 領域に対するモノクローナル抗体で阻害されることを示した。NRP1 は、呼吸器や嗅上皮に豊富に発現していて、鼻腔の内皮細胞と上皮細胞で最も高く発現していた。COVID-19 患者の剖検例での神経病理学的解析では、SARS-CoV-2 は、嗅上皮と嗅球の NRP1 陽性細胞に感染していた。嗅球では、特に小さい毛細血管と中等サイズの血管の NRP1 陽性の内皮細胞で感染が検出された。マウスを用いた研究では、経鼻的に投与すると、NRP1 は、ウイルスの大きさの粒子を中枢神経系に運搬するのを仲介した⁶³⁰。

[本論文は査読前の preprint。]

◎英国の研究者らは、免疫沈澱法、部位特異的変異誘発、構造モデリング、抗体による阻害を用いて、既知の ACE2 受容体との作用に加え、S1 は正規の C 末端規則（C-end rule）の

⁶²⁸ M. Hoffmann, et. al. A multibasic cleavage site in the Spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Molecular Cell*, 78, 779-784, May 21, 2020.

⁶²⁹ J. A. Jaimes, et. al. Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. *iScience*, 26, 6, June 26, 2020.

⁶³⁰ L. Cantuti-Castelvetri, et. al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and provides a possible pathway into the central nervous system. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.07.137802>

機序を通じてニューロピリン 1 (NRP1) に結合することが出来ることを示した。この相互作用は、細胞培養での SARS-CoV-2 感染を増強した⁶³¹。

[S 糖タンパクは、感染した細胞での前駆体として合成され、活性化されるには、S1 と S2 の 2 つの関連ペプチドに割れなければならない。SARS-CoV-2 では、この S1S2 の開裂は宿主細胞のプロテアーゼであるフーリンで触媒されていて、多塩基の Arg-Arg-Ala-Arg の S1 の C 末端シークエンスを産生する特異的なシークエンス部位 (sequence motif) で S タンパクの前駆体が分かっていた。このシークエンス部位は C 末端規則に準拠していて、これによって S タンパクが細胞表面の NRP1 と NRP2 受容体と作用することが出来る。]

[本論文は査読前の preprint。]

★シアトルの研究者は、酵母による表示基盤を用い、SARS-CoV-2 S タンパクの受容体結合領域 (RBD) の全アミノ酸の変異が、折り込まれた S タンパクの表出と ACE2 への親和性に、どのような影響を与えるかを実験的に測定した。多くの変異は、RBD の表出と ACE2 との結合に有害と認められ、ワクチンや抗体療法の標的として望ましいと考えられる RBD 表面上の拘束された領域を同定した。一方、相当数の変異が ACE2 への結合を維持し、または結合を強めており、その中には SARS 関連コロナウイルスの間で異なる ACE2 への作用面 (interface) のアミノ酸の変異も含まれていた。しかし、公開されている 31,570 の SARS-CoV-2 S タンパクのシークエンスは、ACE2 への結合に中立か減少させるもので、自然に発生している変異には、RBD の ACE2 への親和性を強めるものは認められなかった⁶³²。

☆SARS-CoV-2 ウイルスの Spike タンパク 3 量体は、感染を開始させるウイルスと標的細胞の膜融合を触媒するが、ハーバード大学の研究者は、Spike タンパクの全長の調合から得られた、融合前 (2.9 Å 解像度) と融合後 (3.0 Å 解像度) の立体配座のクライオ電顕構造を報告した。融合後の状態への自然な移行は、標的細胞とは独立していた。融合前の 3 量体には 3 つの受容体結合領域があり、融合ペプチドに隣接する部位 (fusion peptide proximal region : FPPR) によって下方の立体配座に固定されることが分かった。融合後の構造は、戦略的に N 結合グリカンに装飾されていて、宿主の免疫応答や厳しい外界の状態に対して防御的役割を果たしていると考えられた⁶³³。

[FPPR は、CTD1 (C-terminal domain 1) の RBD から反対側に隣接しており、CTD1 を

⁶³¹ J. L. Daly, et. al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.134114>

⁶³² T. N. Starr, et. al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.157982>

⁶³³ Y. Cai, et. al. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. Science, July 21 (first release), 2020.

固定化することで、RBD を下向きの立体配座に固定化するのを補助しており、Spike タンパク 3 量体の閉じた立体配座を安定化させている。RBD と FPPR は CTD1 を介して対話しているように見え、FPPR が RBD を下向きの立体配座に固定化するのに対し、RBD が上向きの立体配座を採る場合には、FPPR は外れる関係にある。FPPR は S1/S2 の境界と S2'開裂部位近くにあり、Spike タンパクの立体配座の変化に関する活動の中心であると考えられる。]

◎SARS-CoV-2 の Spike タンパクは準安定的で組み換えにより作製するのが難しいが、テキサス大学では、100 の構造に基づく Spike の設計を行い、タンパク産生と安定性を高める 26 の独立した代替を同定した。有利な代替の組み合わせを試すことで、6 つの有利なプロリンの代替を行った変異である HexaPro を同定したが、母体となった構築物より 10 倍高い発現で、熱ストレス、室温での保存、3 回の凍結融解サイクルに耐えることが出来た。HexaPro の 3.2 Å 解像度でのクライオ電顕構造解析で、融合前の spike の立体配座を保持していることが確認された⁶³⁴。

[安定した融合前 Spike タンパクの高産出生産は、ワクチンの開発と SARS-CoV-2 の抗体検査を推進する。]

★★ワシントン大学では、SARS-CoV-2 Spike 糖タンパクの受容体結合領域 (RBD) の全てのアミノ酸変異が、どのように包含されたタンパクの発現とその ACE2 への親和性に影響するかを実験的に測定した。ほとんどの変異は RBD の発現と ACE2 への結合に有害で、ワクチンと抗体に基づく治療の望ましい標的となる RBD 表面の制約された部位が同定された。しかし、相当数の変異は良好な耐性で、ACE2 結合を強めており、その中には、SARS 関連コロナウイルスにわたって広がる ACE2 作用部位の残基が含まれていた。しかしながら、これら ACE2 との結合を強める変異が、現行の SARS-CoV-2 流行で分離された変異の中に選択されているという根拠は認めなかった⁶³⁵。

★英独の研究者は、クライオ電顕と断層法により完全な形での SARS-CoV-2 ウイルスを示し、ウイルス表面の本来の場にある (in situ) Spike タンパク 3 量体の高解像度構造、立体構造の柔軟性、分布を決定した⁶³⁶。

[感染とワクチン接種による中和抗体と Spike タンパクの相互作用を理解する基礎となる。]

⁶³⁴ C.-L. Hsieh, et. al. Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spike. Science, July 23 (online), 2020.

⁶³⁵ T. N. Starr, et. al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. Cell, August 11 (online), 2020.

⁶³⁶ Z. Ke, et. al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. Nature, August 17 (online), 2020.

★ドイツの研究者は、クライオ電顕断層映像・平均サブトモグラム (subtomogram averaging), 分子動態シミュレーションを用いて、Spike タンパクを、本来の場所 (in situ) で構造解析した。組み換え Spike タンパクと比較して、ウイルスの Spike タンパクはより強くグリコシル化されていて、多くの場合、閉じた融合前の立体構造をとっていた。Spike タンパクの柄の領域は、3つの蝶番になっていて、頭部に予期されない方向性の自由を与えていた。蝶番により、S タンパクは宿主細胞表面を精査することができ、広範なグリカンの覆いによって抗体から防御されるようになっていると考えられた⁶³⁷。

[自然の Spike タンパクの構造は、SARS-CoV-2 の感染の理解と安全なワクチン開発に役立つ。]

◎米国の研究者は、グリコミクスを用いたグリコプロテオミクスにより、組み換え Spike タンパク 3 量体の模倣した抗原とヒト ACE2 の可溶型におけるグリコシル化の部位特異的な微小不均一性を調べた。この情報を自然変異の生体情報分析と既存の両糖タンパクの 3 次元構造と組み合わせて、各糖タンパク単独で、または相互に作用している状態での分子動態シミュレーションを行った。これによって、グリカンが立体的にポリペプチドの抗原を覆い、直接に Spike と ACE2 の相互作用を調節することが分かった。さらに、ウイルスの進化と Spike のグリコシル化の拡がりの効果と、自然変異が ACE2 受容体のグリコシル化に及ぼす影響も明らかになった⁶³⁸。

○インターフェロンは肺細胞における ACE2 発現を活性化しており、SARS-CoV-2 の標的細胞におけるサイトカインの非常に重要な役割を示唆している。ウイルス RNA は、少なくとも 7 つの研究で母乳中に検出されており、授乳期間中、ACE2 が乳腺組織中で発現する可能性がある。NIH の研究では、マウスの乳腺組織での ACE2 発現が妊娠と授乳期間中に誘導され、それはイントロンのエンハンサーの活性化と一致していた。これらのエンハンサーは、プロラクチンで活性化された転写因子である STAT5 とポリメラーゼ II を含む付加的な調節因子で占められていた。Stat5a を削除すると、エンハンサーの廃止と Ace2 mRNA の 83% の減少が認められた。また、Ace2 発現が授乳中に肺で増加するが、腎と腸では増加しなかった。JAK/STAT 成分は SARS-CoV-2 の標的細胞に広く存在しており、サイトカインがウイルス量と肺外の病態生理に関与している可能性を示していた⁶³⁹。

⁶³⁷ In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. Science, August 18 (first release), 2020.

⁶³⁸ P. Zhao, et. al. Virus-receptor interactions of glycosylated SARS-CoV-2 spike protein and human ACE2 receptor. Cell Host Microbe, August 19 (online), 2020.

⁶³⁹ L. Hennighausen, et. al. Activation of the SARS-CoV-2 receptor Ace2 through JAK/STAT-dependent enhancers during pregnancy. Cell Reports, September 6 (online), 2020.

◎ワシントン大学の研究者は、2つの初めての (de novo) 設計法で、SARS-CoV-2 の Spike タンパクとヒト ACE2 受容体の相互作用の拮抗薬を設計した。コンピュータで作製された足場が、Spike タンパクの受容体結合領域 (RBD) と相互作用する ACE2 螺旋の周りに構築されるか、RBD に対してドッキングされ、新たな結合モードと、標的結合性、折りたたみ、安定性を最適化するために設計されたそれらのアミノ酸シーケンスが同定された。10 の設計が、RBD に 100 pM~10 nM の親和性で結合し、24 pM~35 nM の IC₅₀ 値で SARS-CoV-2 の Vero E6 細胞への感染を阻止した。新しい結合モードの最も効果的な設計は、56 及び 64 のアミノ酸残基のタンパクだった (IC₅₀~0.16 ng/ml)。これらのミニ結合体と SARS-CoV-2 spike タンパクの 3 つの全 RBD を伴う外部ドメインの 3 量体との複合体のクライオ電顕構造は、コンピュータでのモードと殆ど同一だった⁶⁴⁰。

★UCSD とコペンハーゲン大学は、受容体結合領域 (RBD) を通じて、SARS-CoV-2 が細胞のヘパラン硫酸と ACE2 の両方と相互作用することを明らかにした。結合研究では、ヘパリン/ヘパラン硫酸の結合部位は ACE2 結合部位に隣接していると考えられた。in vivo では ACE2 とヘパリンは独立に spike タンパクに結合することができ、3 者の複合体はヘパリンを足場として形成することが出来た。Spike タンパクの電顕写真では、ACE2 に結合する RBD の開放した立体配座をヘパリンが促進することが示唆された。細胞上では、spike タンパクの結合は、ヘパラン硫酸と ACE2 の両者に依存していた。分画化されていないヘパリン、非抗凝固ヘパリン、ヘパリン・リアーゼ、肺ヘパラン硫酸は、spike タンパクの結合、及び (または) 擬似ウイルスと正規の SARS-CoV-2 ウイルスによる感染を阻止することが出来た⁶⁴¹。

[ウイルスの接着と感染に、ACE2 への結合がヘパラン硫酸依存性に増強される過程が含まれるモデルを提唱している。]

★SARS-CoV-2 感染はウイルスが細胞表面の受容体である ACE2 に結合することによって開始され、その後ウイルスと細胞膜が融合して細胞中にウイルスゲノムを放出する。受容体への結合と膜の融合は Spike 糖タンパク (S) によって仲介される。他のクラス I 膜融合タンパクと同様に、この場合はフーリンによって、S タンパクは翻訳後に S1 と S2 の部分に開裂されるが、それらは開裂後も関係を持つ。受容体結合後の融合活動には 2 番目のタンパク分解部位 (S2') の暴露が含まれ、その開裂が融合ペプチドの放出に必要である。ロンドンの研究者は、クライオ電顕で、ACE2 が SARS-CoV-2 S のフーリンが開裂した形態へ

⁶⁴⁰ L. Cao, et. al. De novo design of picomolar SARS-CoV-2 miniprotein inhibitors. Science, September 9 (first release), 2020.

⁶⁴¹ T. M. Clausen, et. al. SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparin sulfate and ACE2. Cell, September 14 (online), 2020.

の結合を研究した。非結合、閉じた spike 3 量体、完全に開いて ACE2 に結合した 3 量体、ACE2 にする結合解離して単量体となった S1 などを含む異なる 10 の分子の種類を分類した。10 の構造は、個々の S1 成分を進行性に関き、外に出し、スパイク 3 量体を不安定化する ACE2 の結合イベントを記述していた。開く過程は S1 の接触を減少し、3 量体の中核の S2 の覆いを除去し、融合活性化と ACE2 に結合した S1 単量体の解離を起こした。ACE2 結合後、S1 サブドメインが再度折り畳まれて、特に Asp614 が含まれている場合 S2 との相互作用が乱され、2 次的な (S2') 開裂部位の近位の S2 構造が不安定化を起こすことが分かった⁶⁴²。

◎ブリストル大学の研究では、SARS-CoV-2 spike 糖タンパクの 2.85 Å のクライオ電顕での構造解析で、受容体結合領域 (RBDs) が必須遊離脂肪酸 (FFA) であるリノレン酸 (LA) と 3 つの複合した結合ポケットにおいて強固に結合していることが明らかになった。このポケットは、病原性が高度な SARS-CoV と MERS-CoV でも存在していた。LA の結合は閉じた S の立体配座を安定化し、in vitro において ACE2 の相互作用を低下させた。ヒトの細胞では、LA の添加は COVID-19 の治療薬であるレムデシビルと相乗効果を示し、SARS-CoV-2 に複製を抑制した⁶⁴³。

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⁶⁴⁴。

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

★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

⁶⁴² D. J. Benton, et. al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. Nature, September 17 (online), 2020.

⁶⁴³ C. Toelzer, et. al. Free fatty acid binding pocket in the locked structure of SARS-CoV-2 spike protein. Science, September 21 (online), 2020.

⁶⁴⁴ Y. Gao, et. al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science, April 10 (first release), 2020.

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⁶⁴⁵。

★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⁶⁴⁶。

[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。]

◎北京の研究者は、nsp12 の酵素サブユニットと nsp7-nsp8 補因子から成る SARS-CoV-2 ポリメラーゼの原子に近い解像度で構造解析を行った。**この構造は、SARS-CoV のポリメラーゼと高度に類似していて、ウイルス RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの全ての部位 (motifs) を保存しており、補因子による活性化機序を示唆していた。**生化学的研究により、**SARS-CoV と比較して、SARS-CoV-2 の中核となるポリメラーゼ複合体の活性と各サブユニットの熱安定性の低下**を認めた⁶⁴⁷。

[**野生のコウモリより相対的に低い体温のヒトへの良好な順応を示している。**]

⁶⁴⁵ 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。nsp8 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。]

⁶⁴⁶ Q. Wang, et. al. Structural basis for RNA replication by the SARS-CoV-2 polymerase. Cell, May 22 (online), 2020.

⁶⁴⁷ Q. Peng, et. al. Structural and biochemical characterization of nsp12-nsp7-nsp8 core polymerase complex from SARS-CoV-2. Cell Reports, May 30 (online), 2020.

◎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⁶⁴⁸。

◎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⁶⁴⁹。

◎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⁶⁵⁰。

★SARS-CoVs の主要な感染性因子の 1 つは非構造タンパク 1 (nonstructural protein 1 : Nsp1) で、リボゾームに関連して宿主の遺伝子発現を抑制する。**ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 の Nsp1 がリボゾームの 40S サブユニットに結合して、試験管内と細胞で mRNA の翻訳が封鎖されていることを示した**。試験管内で再構成された Nsp1-40S と様々な自然の Nsp1-40S や Nsp1-80S 複合体のクライオ電顕を用いた構造解析では、**Nsp1 の C 末端が mRNA の入口となるトンネルに結合して阻害することが明らかになった**。このようにして、**Nsp1 は効果的に RIG-I に依存的な内因性免疫応答 (本来は感染排除を促進) を阻害している**⁶⁵¹。

★SARS-CoV-2 ゲノムは、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ・ホロ酵素 (サブユニット ns7/ns8₂/nsp12) (RdRp) と付帯的な因子により複製され、転写されるが、これらの付帯因子の 1 つが **nsp13 ヘルパーゼ**である。RdRp ホロ酵素と nsp13 の両方がウイルスの複製には必須で、COVID-19 治療の標的となる。**ロックフェラー大学では、RNA 鋳型産物と**

⁶⁴⁸ Z. Jin, et. al. Structure of M pro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. Nature, April 9 (online), 2020.

⁶⁴⁹ 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.

⁶⁵⁰ W. Dai, et. al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. Science, April 22 (first release), 2020.

⁶⁵¹ M. Thomas, et. al. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. Science, July 17 (first release), 2020.

SARS-CoV-2 の RdRp ホロ酵素が、2 つの nsp13 ヘリカーゼと複合体となったクライオ電顕構造を明らかにした。各 nsp13 のニドウイルス目に特異的な N 末端ドメインが nsp8 の各コピーの N 末端の延長部と作用した。1 つの nsp13 は、また、nsp-12 の親指該当部と接触していた。この構造では、ヘリカーゼの核酸結合 ATPase ドメインを、複製して転写している RdRp ホロ酵素の直接前に置いており、nsp13 の機能を拘束するモデルである。また、ADP-Mg²⁺が nsp12 N 末端ニドウイルス RdRp 関連ヌクレオチド転移酵素ドメインに結合し、新たな抗ウイルス治療法開発の新たなポケットを詳細に示していることを認めた⁶⁵²。

◎SARS-CoV-2 が、より病原性の強い相対型である SARS-CoV と異なっているのは、*ORF3b* 遺伝子にある未成熟停止コドンの存在である。日本、ドイツ、イギリスの研究者は、SARS-CoV-2 の *ORF3b* がインターフェロンに拮抗することができ、SARS-CoV におけるよりも、より有効に I 型インターフェロンの誘導を抑制できることを示した。系統発生的分析と機能検査から、コウモリやセンザンコウからの SARS-CoV-2 関連ウイルスも、強い抗インターフェロン活性を持つ短い *ORF3b* 遺伝子産物をコードしていることが分かった。更に、約 17,000 の SARS-CoV-2 シークエンスから、より長い *ORF3b* リーディング・フレームが再構成されている自然変異型が同定された。この変異型は重症の 2 人の患者から分離され、*ORF3b* のインターフェロン誘導抑制効果が増強されていた⁶⁵³。

★イスラエルと米国の研究者は、一揃いのリボゾーム・プロファイリング技術を用いて、SARS-CoV-2 のコード領域の高解像度マップを作製し、正規のウイルスの ORFs の発現の正確な定量と 23 の機能が明らかにされていないウイルス ORFs の同定を行った。これらの ORFs には、調整性の役割を有すると考えられる上流 ORF (uORF)、N 末端を切り縮みられた産物となっている既存の ORF 内に在る幾つかの構造内の内因性 ORF、新しいペプチドを作っている内因性の構造外 ORFs などであった。また、ウイルス mRNA は、宿主 mRNA ほどには効率的に翻訳されていなかった。むしろ、高レベルのウイルス転写産物のために、ウイルスの翻訳は、宿主の翻訳より優勢だった⁶⁵⁴。

⁶⁵² J. Chen, et. al. Structural basis for helicase-polymerase coupling in the SARS-CoV-2 replication-transcription complex. Cell, July 28 (online), 2020.

⁶⁵³ Y. Konno, et. al. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant. Cell Reports, September 4 (online), 2020.

⁶⁵⁴ Y. Finkel, et. al. The coding capacity of SARS-CoV-2. Nature, September 9 (online), 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⁶⁵⁵。

○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⁶⁵⁶。

[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

⁶⁵⁵ 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。]

⁶⁵⁶ 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⁶⁵⁷。

◎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⁶⁵⁸。

◎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⁶⁵⁹。

⁶⁵⁷ 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.

⁶⁵⁸ D. Pinto, et. al. Cros-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature, May 18 (online), 2020.

⁶⁵⁹ 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

☆BD-368-2 と Spike タンパク 3 量体の複合体の 3.5 Å クライオ電顕構造から、BD-368-2 が 3 つの受容体結合領域 (RBD) の全てを同時に占拠することで、立体配座が上向きか下向きかにかかわらず、ACE2 の認識を完全に阻害することが分かった。また、BD-368-2 は、感染した成熟ハムスターを、様々な投与方法において小用量で治療し、一方、偽薬を投与したハムスターでは重症間質性肺炎が認められた。さらに、BD-368-2 の抗原決定基は、VH3-53/VH3-66 再発性中和抗体の共通の結合部位を完全に回避していることが、3 者が加わった RBD との共通の結晶構造の解析により明らかになった。BD-368-2 と再発性中和抗体のペアは、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを pM のレベルで中和し、変異誘導性の中和逃避を救済した⁶⁶⁰。

◎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 との競合力と関連していた。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⁶⁶¹。

[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⁶⁶²。

○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

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

⁶⁶⁰ S. Du, et. al. Structurally resolved SARS-CoV-2 antibody shows high efficacy in severe infected hamsters and provides a potent cocktail pairing strategy. Cell, September 14 (online), 2020.

⁶⁶¹ B. Ju, Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Nature, May 26 (online), 2020.

⁶⁶² R. Shi, et. al. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. Nature, May 26 (online), 2020.

ー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⁶⁶³。

◎アムステルダム大学の研究者は、SARS-CoV-2 の滅菌された 3 人の COVID-19 の回復者から Spike タンパクの安定灌流法を用いて、モノクローナル抗体を分離した。これらのモノクローナル抗体の体性の過剰変異のレベルは低く、VH1-69, VH3-33-3, VH1-24 遺伝子の使用がとても多かった。抗体のサブセットは、正規の SARS-CoV-2 の感染を 0.007 μ g/ml の濃度で阻止することが出来た。競合と電顕での研究から、SARS-CoV-2 の S タンパクには、数個の受容体結合領域（RBD）の抗原決定基と、非 RBD 抗原決定基を含む、異なる多数の抗原性部位があることが明らかになった⁶⁶⁴。

[これらの抗体は、ワクチンの設計のガイドとなるだけでなく、COVID-19 の治療法と予防法の候補として期待される。]

◎カリフォルニアの研究者は、SARS-CoV-2 の回復者を集め、抗体応答を調べる中和検査を開発し、高速抗体生成パイプラインを 1800 の抗体を迅速に審査するよう適応させ、防御を試験するための動物モデルを確立した。そして、Spike タンパクの受容体結合領域（RBD）上と、異なる非 RBD の抗原決定基に対する 2 つの中和モノクローナル抗体を分離した。これらのモノクローナル抗体の投与により、シリアン・ハムスターへの高用量の SARS-CoV-2 の暴露において、治療群における体重の維持と肺の低いウイルス力価で示される疾病防御が認められた⁶⁶⁵。

[これらのモノクローナル抗体は、COVID-19 の予防・治療に用いることができ、ワクチン設計において防御効果をもたらす抗原決定基を示している。]

○アディマブ社は、コロナウイルス（HCoV_s）の交差中和抗体応答を調べるため、SARS の回復者の記憶 B 細胞のレパートリーを掘り起こし、Spike（S）タンパクの多くの保存された部位を標的とする 200 の SARS-CoV-2 に結合する抗体を同定した。多くの非中和抗体が体性の高レベルの過剰変異を示して循環している HCoV_s に交差反応し、以前の HCoV 感染によって引き出された既存の記憶 B 細胞の再認識が示唆された。幾つかの抗体は、SARS-

⁶⁶³ Y. Wu, et. al. Identification of human single-domain antibodies against SARS-CoV-2. Cell Host & Microbe, 27, June 10, 2020.

⁶⁶⁴ P. J. M. Brouwer, et. al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. Science, June 15 (first release), 2020.

⁶⁶⁵ T. F. Rogers, et. al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. Science, June 15 (first release), 2020.

CoV, SARS-CoV-2, コウモリの SARS 様ウイルスである W1V1 を受容体に結合し、S1 排出を誘導することによって交差中和することが出来た⁶⁶⁶。

[これらの抗体は、治療法の候補であり、汎サルベコウイルス・ワクチンの合理的設計の標的となる。]

☆リジェネロン社は、SARS-CoV-2 を中和可能な Spike タンパクに対する 4 つの抗体に対する耐性の発生を、各抗体単独で、また、混合物として検討した。これらの抗体は、ヒトから発生している Spike の変異に対しても効果を持っていた。しかし、各抗体の存在の下での *in vitro* での継大では、新たな Spike の変異が急速に出現し、中和活性が無くなった。このような免疫逃避は、spike タンパクの広いが重複する領域に結合する抗体の組み合わせでは、発生した。しかし、競合しない抗体の混合物による治療では免疫逃避は起こらなかった⁶⁶⁷。

[完全な競合の起こる抗体の組み合わせでは、1 つのアミノ酸の置換によってでも中和能は阻害されたが、Spike タンパク受容体結合領域の異なる非競合部位に対する抗体の混合物では、免疫逃避変異の出現は認められなかった。2 つの異なる部位の変異が同時に発生することはほとんど無いからと考えられる。たとえ 2 つの抗体の組み合わせのどちらか一方に免疫逃避変異が生じていても、混合物の中和能は維持された。]

◎リジェネロン社は、ヒト化マウスを用いる方法と、回復者から得る方法の両方で、SARS-CoV-2 Spike タンパクに対する抗体を進め、結合と中和と三次元構造の特徴を持つ多くの完全ヒト抗体を作製した。これらの基準により、S タンパクの受容体結合領域に同時に結合する高い効果を持つ個別抗体のペアを選択し、1 つの抗体治療では選択圧力への応答として生じ得る、ウイルスの免疫逃避変異の可能性を減少させた⁶⁶⁸。

○オックスフォードの研究者は、モノクローナル抗体 CR3022 が SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合領域 (RBD) に強固に結合し、SARS-CoV-2 を中和することを示し、Fab/RBD 複合体の 2.4 Å 結晶構造を報告した。幾つかの結晶は、ウイルスの侵入阻害薬のスクリーニングに適していた。高度に保存された構造の安定した CR3022 の抗原決定基は、融合前の Spike タンパクでは接触することが出来ず、CR3022 の結合は、融合不能な融合後の状態への変換を促進すると考えられた。クライオ電顕での解析でも、Spike タンパクと

⁶⁶⁶ A. Z. Wee, et. al. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. Science, June 15 (first release), 2020.

⁶⁶⁷ A. Baum, et. al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. Science, June 15 (first release), 2020.

⁶⁶⁸ J. Hanse, et. al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. Science, June 15 (first release), 2020.

CR3022 の Fab を培養すると、融合前の 3 量体が破壊されることを確認した⁶⁶⁹。

[CR3022 の抗原決定基に対するワクチンは、免疫誘導に有利と考えられる。CR3022 は単独での治療効果、或いは受容体阻害剤との相乗効果が期待できる。]

◎中国の研究者は、10 人の回復期の COVID-19 患者からモノクローナル抗体を分離し、そのうち 3 つに正規の SARS-CoV-2 に対する中和能を認めた。中でも、4A8 というモノクローナル抗体は、正規の SARS-CoV-2 と擬似ウイルスに対して高い中和能を発揮したが、SARS-CoV-2 Spike (S) タンパクの受容体結合領域 (RBD) に結合するものではなかった。クライオ電顕による 4A8 と S タンパクの複合体の構造解析により、4A8 の抗原決定基が S タンパクの N 末端領域 (NTD) にあることを、4A8-NTD 結合部位局所については 3.3 Å、全体については 3.1 Å の解像度で解明した⁶⁷⁰。

◎カリフォルニア工科大学の研究者は 10 人の COVID-19 の回復期の患者からのポリクローナルな IgG と Fab を精製し、コロナウイルスの Spike タンパクへの結合能と SARS-CoV-2 擬似ウイルスへの中和能を解析した。血清 IgG は、受容体結合領域 (RBD) の抗原決定基、 α と β コロナウイルスの認識、IgG の親和性が Fab に比較して結合能/中和能増強に果たす役割で様々だった。ポリクローナルな血清 Fab の特異性に関する電顕を用いた検討では、SARS-CoV-2 Spike の S1A と RBD の抗原決定基を認識している抗体があることが判明した。更に、中和活性を持つモノクローナルな Fab と Spike 複合体の 3.4 Å のクライオ電顕による構造解析で、抗体が上向きの ("up") の状態にある RBD の抗原決定基を標的としており、ACE2 受容体との結合を立体的に阻害することが明らかになった。これらの構造を基にモデル化を行ったところ、ウイルスに対して Spike の間に交差結合し (隣接する Spike の同じ抗原決定基に結合する)、既知の SARS-CoV-2 の変異の影響を受けない IgG の特性が示唆された。これら抗体は、特定の VH 遺伝子領域 (VH3-53/VH-3-66) に由来するクラスにあり、これらの再発性の抗体クラスが抗 SARS-CoV-2 中和抗体に多く認められ、SARS-CoV VJ3-30 抗体に類似しており、ワクチンや感染によって引き出される抗体の評価のための基準になると考えられた⁶⁷¹。

○中国の研究者は、SARS-CoV-2 の S1 または RBD (受容体結合領域) に特異的な 1000 個以上の記憶性 B 細胞を精製し、729 のペアになった重鎖・軽鎖の断片を得た。それらのう

⁶⁶⁹ J. Huo, et. al. Neutralizing of SARS-CoV-2 by destruction of the prefusion Spike. Cell Host Microbe, June 19 (online), 2020.

⁶⁷⁰ X. Chi, et. al. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2. Science, June 22 (first release), 2020.

⁶⁷¹ C. O. Barnes, et. al. Structures of human antibodies bound to SARS-CoV-2 spike reveal common epitopes and recurrent features of antibodies. Cell, June 23 (online), 2020.

ち、178 の抗体は抗原への結合性が認められ、EC₅₀ が 1 nM 未満の 17 の抗体の大部分は RBD への結合抗体だった。さらに、11 の中和抗体を同定し、そのうち 8 つは IC₅₀ が 10 nM 以下で、最も良い 414-1 は、1.75 nM の IC₅₀ だった。抗原決定基の位置付けにより、これらの抗体に認識される RBD の 3 つの主要な抗原決定基を認め、抗原決定基 B に対する 553-15 抗体は、他の抗体の多くの中和能を実質的に増強することができた。また、515-5 は、SARS-CoV の擬似ウイルスを交差中和できた⁶⁷²。

○米国の研究者は、高度緑色蛍光タンパク (eGFP) を発現する水泡性口内炎ウイルス (vesicular stomatitis virus : VSV) の糖タンパク遺伝子を SARS-CoV-2 の Spike タンパクに置換して (VSV-eGFP-SARS-CoV-2)、BSL (biosafety level) 2 での高速画像処理に基づく中和試験を開発した。また、SARS-CoV-2 の臨床分離ウイルスを用いた BSL3 のフォーカスリダクション中和検査も開発した。様々な抗体と ACE2-Fc の水溶性おとり (decoy) タンパクの中和活性を比較することで、両者に高度の一致が認められた⁶⁷³。

[これらの検査は、SARS-CoV-2 に対する抗体療法やワクチンの防御能の相関を定義するための助けとなり、複製可能な VSV-eGFP-SARS-CoV-2 は低い BSL で SARS-CoV-2 を介する細胞侵入の阻害を検査する方法となる。]

○ニューヨークの研究者は、SARS-CoV-2 の Spike 糖タンパク (S) を唯一の侵入糖タンパクとして持つ高度感染性の組み換え水泡性口内炎ウイルス (VSV) を作製し、この組み換えウイルス (rVSV-SARS-CoV-2 S) の細胞侵入に関連した性質が、SARS-CoV-2 に高度に類似していることを示した。COVID-19 回復期血清の大規模パネルの中和活性は、rVSV-SARS-CoV-2 S を用いた高速蛍光レポーター検査で評価することができ、また、これらの血清中の spike 特異抗体による rVSV-SARS-CoV-2 S と正規の SARS-CoV-2 の中和能は、高度に相関した⁶⁷⁴。

○米国の研究者は、SARS-CoV-2 の Spike (S) タンパクに対する非常に多くのモノクローナル抗体 (mAbs) を同定する迅速抗体発見プラットフォームを作製した。これらの mAbs を S タンパクのサブドメインへの反応性と SARS-CoV への交差反応性に基づいて 5 つの主要なクラスへ階層化した。これらの mAbs の多くが正規の SARS-CoV-2 の感染を阻止し、

⁶⁷² J. Wan, et. al. Human IgG neutralizing monoclonal antibodies block SARS-CoV-2 infection. Cell Reports, July 1 (online), 2020.

⁶⁷³ J. B. Case, et. al. Neutralization antibodies and soluble ACE2 inhibition of a replication-competent VSN-SARS-CoV-2 and clinical isolate of SARS-CoV-2. Cell Host Microbe, July 1 (online), 2020.

⁶⁷⁴ A replication-competent vesicular stomatitis virus for studies of SARS-CoV-2 spike mediated cell entry and its inhibition. Cell Host Microbe, July 1 (online), 2020.

ほとんどの中和抗体は S タンパクの受容体結合領域を認識していた⁶⁷⁵。

○カリフォルニアの研究では、SARS-CoV-2 に対する 294 の抗体が解析され、IGHV3-53 が Spike タンパクの受容体結合体領域 (RBD) を標的とする最も頻繁に用いられている IGHV 遺伝子だった。2.33~3.20 Å の解像度での Fab CR3022 の有無による 2 つの IGHV3-53 中和抗体と RBD の共結晶構造解析により、ACE2 結合部の認識では生殖細胞系列にコードされた残基が優位であることが明らかになった。この結合モデルは IGHV3-53 抗体を短い CDR H3 ループに限定したが、軽鎖の多様性に適応していた。IGHV3-53 抗体は親和性の飽和が僅かで、高い有効性を示し、ワクチンの設計において有望である⁶⁷⁶。

★米国の研究者は、Spike (S) 糖タンパクを標的とするモノクローナル抗体の大規模なパネルから、中和活性を持ち、ヒト ACE2 と相互作用する S タンパクの受容体結合領域 (SRBD) を完全に阻害する幾つかのモノクローナル抗体 (mABs) を同定した。結合競合、構造、機能の研究で、SRBD の異なる抗原決定基の認識と異なる S 三量体の立体配座により分類することが出来た。重ならない部位を認識する中和活性を持つ抗体である COV2-2196 と COV2-2130 は、同時に S タンパクに結合し、正規の SARS-CoV-2 ウイルスを相乗的に中和した。SARS-CoV-2 感染の 2 つのマウスのモデルで、COV2-2196 と COV2-2130 のどちらか一方、または両 mABs の組み合わせの受動的投与は、マウスを体重減少から防御し、ウイルス量と肺の炎症を減少させた。更に、最も有効に ACE2 を阻害する 2 つの mABs (COV2-2196 及び COV2-2381) の単独での受動的投与は、マカク猿を SARS-CoV-2 感染から防御した⁶⁷⁷。

★コロンビア大学では、5 人の重症 SARS-CoV-2 感染入院患者からの 61 の SARS-CoV-2 中和モノクローナル抗体を分離したが、それらのうち 19 の抗体が *in vitro* で正規の SARS-CoV-2 を中和することができ、そのうち 9 つは、50%ウイルス阻止濃度 0.7-9 ng/ml という良好な効果を発揮した。抗原決定基のマッピングでは、これら 19 の抗体は、受容体結合領域 (RBD) に向かうものと、N 末端領域 (NTD) に向かうものと、ほぼ半分半分に分けられ、これらウイルス Spike タンパクの頂上にあるこれらの部位の両方が免疫原性を持つことが分かった。さらに、他の 2 つの強い中和抗体は、Spike タンパクの頂上の領域と重なる 4 基から成る抗原決定基を認識していた。RBD を標的とする 1 つの抗体と NTD を標的と

⁶⁷⁵ S. J. Zost, et. al. Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. *Nature Med*, July 10 (online), 2020.

⁶⁷⁶ M. Yuan, et. al. Structural basis of a shared antibody response to SARS-CoV-2. *Science*, July 13 (first release), 2020.

⁶⁷⁷ S. J. Zost, et. al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature*, July 15 (online), 2020.

する 2 番目の抗体と 3 番目の 2 つの分かれた RBDs を橋渡しする抗体のクライオ電顕での再構築は、Spike タンパクの“全て下向きの RBD”の閉鎖した立体配座を認識していることが明らかになった⁶⁷⁸。

★北京の研究者(及びシノ・バイオロジカル社)の開発したヒトモノクローナル抗体 HO14 は、Spike タンパクの受容体結合領域 (RBD) に作用することで、nM レベルで SARS-CoV-2 と SARS-CoV の擬似ウイルス及び正規の SARS-CoV-2 を中和する効果を持つ。更に、HO14 は、hACE2 マウスモデルで、肺感染における SARS-CoV-2 のウイルス力価を減少させ、肺の病理を防いだ。SARS-CoV-2 の Spike タンパク 3 量体と HO14Fab の複合体のクライオ電顕解析で、RBD が開放した立体配座をとる場合にのみアクセス可能な、新しい立体配座の抗原決定基が明らかになった。生化学的・細胞学的・ウイルス学的・構造的研究により、HO14 は、SARS-CoV-2 が宿主受容体に結合するのを阻止することが分かった。SARS-CoV と SARS-CoV-2 に対する入手可能な中和抗体の抗原決定基の解析で、広範な交差防御的抗原決定基が認められた⁶⁷⁹。

★米国とカナダの研究者は、ファージにより提示される人ヒト抗体 V_H のライブラリーを作製し、その中から高親和性 V_H 結合を持つ ab8 を見出した。2 価の V_H である V_H-Fc ab8 は強い膜関連 S タンパクと患者における変異に強く結合した。また、野生型マウスに順応した SARS-CoV-2 を 2 mg/kg で中和することができ、SARS-CoV-2 感染のハムスター・モデルで、高い予防的・治療的效果を示したが、その比較的小さなサイズによって増強された可能性がある。変異源性の検査を伴う電顕解析では、ab8 と 3 つの S の単量体の全ての相互作用を認め、ab8 が ACE2 結合に直接阻害してウイルスを中和することが分かった。V_H-Fc ab8 は凝集せず、5300 のヒト膜関連タンパクには結合しなかった⁶⁸⁰。

○名古屋大学では、SARS-CoV-2 spike タンパクを含む様々な標的に対する多くの高親和性抗体様タンパクを高速度で in vitro で選択する方法を開発した。SARS-CoV-2 spike タンパクに対する単体のシーケンスは 4 日だけで得ることに成功した。さらに、得られた単体は患者の鼻腔検体由来の SARS-CoV-2 粒子を効率的に捉え、SARS-CoV-2 感染に対して高い中和活性を発揮した (IC₅₀=0.5 nM)⁶⁸¹。

⁶⁷⁸ L. Liu, et. al. Potent neutralizing antibodies directed to multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature*, July 22 (online), 2020.

⁶⁷⁹ Z. Lv, et. al. Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody. *Science*, July 23 (online), 2020.

⁶⁸⁰ W. Li, et. al. High potency of a bivalent human V_H domain in SARS-CoV-2 animal model. *Cell*, September 4 (online), 2020.

⁶⁸¹ T. Kondo, et. al. Antibody-like proteins that capture and neutralize SARS-CoV-2. *Science Advances*, September 18 (online), 2020.

[高速の抗体様タンパクの *in vitro* 選択法は、検出方法と、現行及び将来の感染症流行の原因ウイルスに対する中和タンパクを迅速に開発するのに有用である。]

(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⁶⁸²。
[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。]

★SARS-CoV-2 の Spike タンパク (S) は侵入を開始するのに宿主細胞上の ACE2 に結合するが、水溶性 ACE2 は、おとり (decoy) として動き、感染を中和する治療法候補である。深い変異誘発性を用いることで、S への結合を増強した ACE2 変異が、作用面にわたって、N90-グリコシル化部位 (motif) と埋め込まれた部位 (buried site) に認められた。変異の状態は、親和性の高い decoy 受容体を作製するために、ACE2 と S の間の相互作用の特異性を理解するための青写真となった。変異を組み合わせることで、ACE2 変異はモノクローナル抗体に匹敵する親和性を持った。安定した 2 量体の変異は、生体外 (*in vitro*) で SARS-CoV-2 及び SARS-CoV-1 を中和することが出来た。作製された受容体は触媒活性を持ち、自然の受容体に近似しているため、ウイルスの逃避を抑制することが出来ると考えられた⁶⁸³。

★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⁶⁸⁴。

◎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

⁶⁸² V. Monteil, et. al. Inhibition of SARS-CoV2 infection in engineered human tissue using clinical-grade soluble human ACE2. Cell, 181, 4, May 14, 2020, 905-913.e7.

⁶⁸³ K. K. Chan, et. al. Engineering human ACE2 to optimize binding to the spike protein of SARS coronavirus 2. Science, August 4 (first release), 2020.

⁶⁸⁴ 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>

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⁶⁸⁵。

○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、致死性変異の機序が支持された⁶⁸⁶。

[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。]

◎インフルエンザウイルスのヘマグルチニン (HA) とコロナウイルスの Spike (S) タンパクはウイルスの侵入を仲介するが、[HA と S タンパクは高度にグリコシル化されており、レクチンなどの炭水化物結合物質の標的候補となる](#)。[台湾の研究者は、ヒアシンスの種 \(*Lablab Purpureus*\) から分離された Flt3 Receptor Interacting Lectin \(FRIL\) が抗インフルエンザウイルス及び抗 SARS-CoV-2 活性を持つことを示した](#)。FRIL は 11 の代表的なヒト及び鳥のインフルエンザ系統を低ナノモルの濃度で中和することができ、FRIL の鼻腔内投与は、マウスにおいて、H1N1 の致死的な感染を防ぐことが出来た。FRIL は複合型 N グリカンに良好に結合し、ウイルス殻に複合型 N グリカンを持つウイルスを中和した。ホモ 4 量体として、FRIL は多価の結合を通じてインフルエンザ粒子を凝集させ、インフルエンザ粒子を細胞質の後期エンドソームに追い込むことで、インフルエンザ核酸の侵入を防止することが出来た。特に、[FRIL は同様に SARS-CoV-2 を中和する効果を持ち、宿主細胞でのウイルス・タンパクの産生と細胞病理効果を防いだ](#)⁶⁸⁷。

⁶⁸⁵ 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>

⁶⁸⁶ 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>

⁶⁸⁷ Y.-M. Liu, et. al. A carbohydrate-binding protein from the edible Lablab beans effectively blocks the infections of influenza viruses and SARS-CoV-2. Cell Reports, July 24 (online), 2020.

(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 $1.76\ \mu\text{M}$ で、実験動物の生体内で到達する濃度と同様だった。また、クロロキンは SARS-CoV-2 の細胞内侵入時と侵入後に機能し、ヒト Vero E6 細胞に感染した SARS-CoV-2 の 90% 阻止は $6.90\ \mu\text{M}$ で、臨床上で到達している濃度だった⁶⁸⁸。

○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⁶⁸⁹。

[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れると考えられる。]

◎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⁶⁹⁰。

○米国の研究では、レムデシビル (RDV) は、ヒト肺細胞とヒト呼吸器上皮の初代培養で SARS-CoV-2 の複製を阻害した ($\text{EC}_{50}=0.01\ \mu\text{M}$)。Vero E6 細胞では RDV 代謝能が低いため、より弱い活性だった ($\text{EC}_{50}=1.65\ \mu\text{M}$)。 *in vivo* での効果を迅速に評価するため、RDV のウイルス標的である SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼをコードしたキメラ SARS-CoV を作製した。キメラ・ウイルスを感染させたマウスでは、RDV の治療投与は、基剤だけを投与した場合と比較して、肺のウイルス量が減少し、肺機能が改善した⁶⁹¹。

⁶⁸⁸ M. Wang, et. al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. Cell Res, February 4 (online), 2020.

⁶⁸⁹ 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。]

⁶⁹⁰ 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.

⁶⁹¹ A. J. Pruijssers, et. al. Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. Cell

★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。この変異を持っ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⁶⁹²。

[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⁶⁹³。

○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⁶⁹⁴。

[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。]

★パリの研究者は、ヒドロキシクロロキン (HCQ) の抗ウイルス活性を in vitro 及び SARS-CoV-2 が感染したマカク猿で評価した。HCQ は、アフリカミドリ猿の腎細胞 (VeroE6) では抗ウイルス活性を示したが、ヒト呼吸器上皮を再構成したモデルでは抗ウイルス活性を示さなかった。マカク猿では、偽薬を対照として、異なる治療戦略を試験し、治療前と治療後のピークのウイルス量と、HCQ 単独の場合とアジスロマイシン (AZTH) との併用の場合を調べた。HCQ も HCQ+AZTH も、全試験で、ウイルス量のレベルに有意な効果を示さ

Reports, 32;(3), 107940, July 21, 2020.

⁶⁹² 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>

⁶⁹³ L. Caly, et. al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res, April 3 (online), 2020.

⁶⁹⁴ R. W. Malone, et. al. COVID-19: famotidine, histamine, mast cell and mechanism.

<https://www.researchsquare.com/article/rs-30934/v1>

なかった。暴露前の予防に用いた場合でも、HCQ は感染の防御にならなかった⁶⁹⁵。

[HCQ 単独や AZTH との併用をヒトにおける COVID-19 の抗ウイルス療法として用いるべき根拠は認められなかった。]

◎ドイツの研究では、TMPRESS2 を発現させた Vero 細胞 (腎臓由来の細胞株) では、SARS-CoV-2 はクロロキンに耐性だった。さらに、クロロキンは、TMPRESS2 陽性の肺細胞株である Calu-3 への SARS-CoV-2 の感染を阻止しなかった⁶⁹⁶。

[クロロキンは、肺細胞では使われていないウイルス活性化の経路を標的としており、SARS-CoV-2 の人への、人間の感染を防ぐことは無いと考えられる。]

★スタンフォード大学では、約 12,000 に渡る臨床開発段階にある、或いは FDA の承認した小分子の既存薬のライブラリーを作成し、ウイルス増殖を抑制する 100 の分子を同定したが、そのうち 21 個の既存薬は用量応答関係が認められた。これらの中で、PIKfyve キナーゼ阻害剤であるアピリモド、システイン・プロテアーゼ阻害剤である MDL-28170, ZLVG CHN2, VBY-825, ONO5334 を含む 13 個が、患者での治療用量を達成するのに相応の濃度で効果を認めた。特に、MDL-28170, ONO5334, アピリモドがヒト IPS 細胞由来肺細胞様細胞でのウイルス複製を阻害することを認め、また、PIKfyve キナーゼ阻害剤も一次的ヒト肺移植モデルで抗ウイルス効果を示した⁶⁹⁷。

○実験的コンピュータ・スクリーニングで、ウイルス遺伝子の発現と複製に関係するウイルスの主要なプロテアーゼである M タンパク (M^{pro}) に効果的な拮抗薬として働く幾つかの既存薬が同定されており、これらの中で、エブセレン (2-Phenyl-1,2-benzoselenazol-3-one) は特に有望と考えられる。シカゴ大学では、エブセレンが M^{pro} 活性を低下させる可能性を分子レベルで調べた。エブセレンは、酵素領域に対する明かな親和性が認められた。さらに、タンパクの II と III 領域の間にある未知の部位の高い親和性を認めた。詳細な系統分析により、そのような部位で、エブセレンは、表面ループの相互作用を通じて触媒部位への接近を制御する明白なアリステリックな効果を発揮し、それによって水の関与部位の再構成を誘導していることが明らかになった⁶⁹⁸。

⁶⁹⁵ P. Maisonnasse, et. al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. Nature, July 22 (online), 2020.

⁶⁹⁶ M. Hoffmann, et. al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. Nature, July 22 (online), 2020.

⁶⁹⁷ L. Riva, et. al. Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. Nature, July 24 (online), 2020.

⁶⁹⁸ C. A. Menéndez, et. al. Molecular characterization of Ebselen binding activity to SARS-CoV-2 main protease. Science Advances, August 14 (first release), 2020.

(4) ワクチン

★★モデルナ社の開発する mRNA-1273 ワクチンの非ヒト霊長類（マカク猿）に対する投与では、mRNA-1273 は、回復期のヒト血清を上回る抗体レベルを誘導し、生ウイルス相互 50%阻止希釈 (ID_{50}) の幾何平均力価は、10- μ g 用量群で 501, 100- μ g 用量群で 3831 だった。ワクチンは、1 型ヘルパーT 細胞 (Th1) に偏った CD4 T 細胞応答と低い検出不能な Th2 または CD8 T 細胞応答を誘導した。両ワクチン接種群の 8 匹のうち 7 匹では SARS-CoV-2 暴露後 2 日までに気管支肺洗浄液におけるウイルス複製は検出されなくなった。100- μ g 用量群の 8 匹全てで SARS-CoV-2 暴露後 2 日目までに鼻腔のウイルス複製が検出されなくなった。両ワクチン群で、動物の肺における限定的な炎症または検出可能なウイルスゲノムや抗原が認められた⁶⁹⁹。

★★オックスフォード大学とアストロゼネカ社が開発する、SARS-CoV-2 Spike タンパクをコードするアデノウイルスベクター・ワクチンである ChAdOx1 nCoV-19 は、強い液性・細胞性免疫応答を引き出した。この応答は、IgG のクラスとサイトカイン発現のプロファイルから、Th1 優位と認められた。ChAdOx1 nCoV-19 (初回単独投与及び初回+ブースター投与) によるワクチン接種は、マカク猿で Th1 と Th2 の均衡した液性・細胞性免疫応答を誘導した。SARS-CoV-2 暴露を受けた、ワクチン接種を行ったマカク猿の気管支肺胞洗浄液と下方呼吸器組織のウイルス量は、対照群に比べ、有意に減少しており、ワクチン接種群では肺炎を認めなかった。しかし、ワクチン群と対照群の間で、鼻からの排出に違いは認められなかった。重要なのは、ワクチン接種群における免疫増強性疾患が認められなかった⁷⁰⁰。

★北京のシノベック・バイオテック社は、SARS-CoV-2 に特異的な中和抗体をマウス、ラット、ヒト以外の霊長類で誘導する SARS-CoV-2 の不活性化ワクチンを探索的に開発した。産生された抗体は、10 の代表的な SARS-CoV-2 の系統を中和できた。3 μ g と 6 μ g の 2 つの異なる用量で、抗体依存性感染増強を起こすことなく、マカク猿を SARS-CoV-2 から、それぞれ部分的に、完全に守った。マカク猿の症状や血液・生化学データ、組織学的分析による評価からは安全性が示された⁷⁰¹。

[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。]

⁶⁹⁹ K. S. Corbett, et. al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in non-human primates. N Engl J Med, July 28 (online), 2020.

⁷⁰⁰ N. van Doremalen, et. al. ChAdOx1nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Nature, July 30 (online), 2020.

⁷⁰¹ 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 ($p=0.1006$).]

◎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) ⁷⁰²。

[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は、患者由来の SARS-CoV-2 を Vero 細胞で培養し、SARS-CoV-2 の不活性化ワクチンの候補 (BBIBP-CorV) を探索的に作製した。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、 $8 \mu\text{g}$ /投与量 $\times$ 2 回の BBIBP-CorV による免疫では、感染を通じて喉と肛門の検体でのウイルス量の低下を認めた。2 μg $\times$ 2 回の投与量では、5 日目における喉のウイルス量は対照群と同程度で 7 日目に有意に減少したが、肛門検体ではウイルス量の減少は認めなかった。両方の投与量で、7 日目の肺では SARS-CoV-2 の存在は完全に無くなっていた。中和抗体の平均抗体価は、対照群で 1/16, 高投与量群で 1/860, 低投与量群で 1/512 だった。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 ⁷⁰³。

★中国の研究者は、SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合領域 (RBD) の 319-545 のアミノ酸残基から成る組み替えワクチンが、単回投与後 7~14 日で、接種されたマウス、ウサギ、非ヒト霊長類 (アカゲ猿) において有効な機能を有する抗体反応を誘導することを示した。免疫された動物の血清は、生体外 (in vitro) で、RBD が細胞表面に発現した ACE2 に結合するのを阻止し、SARS-CoV-2 擬似ウイルスと生 SARS-CoV-2 の感染を中和した。

⁷⁰² J. Yu, et. al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Science, May 20 (first release), 2020.

⁷⁰³ H. Wang, et. al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. Cell, June 6 (online), 2020.

重要なことに、ワクチン接種により、生体において (in vivo)、SARS-CoV-2 の暴露から非ヒト霊長類を保護する効果が認められた。COVID-19 患者の血清でも、組み替え RBD に特異的な抗体の上昇を認めた。幾つかの免疫系経路と CD4 T 細胞がワクチンによる抗体応答に関係していた ⁷⁰⁴。

★米国とオランダの研究者は、SARS-CoV-2 Spike タンパク (S) を発現する血清タイプ 26 のアデノウイルス (Ad26) をベクターとするワクチンの単回投与が、非ヒト霊長類において免疫原性と防御効果を持つことを示した。52 匹のマカク猿が S 変異をコードする Ad26 か擬似対照 (sham control) で免疫され、鼻腔内及び気管内経路によって SARS-CoV-2 の暴露を受けた。至適な Ad26 は、強い中和抗体応答を誘導し、SARS-CoV-2 暴露後の完全な、またはほぼ完全な気管支肺胞洗浄液と鼻腔検体における防御を与えた。ワクチンが引き出した中和抗体の抗体価は、防御効果と相関し、免疫が関係した防御と考えられた ⁷⁰⁵。
[Ad26.COV2.S は現在、治験中である。]

★米国とオランダの研究者は、ハムスターの高用量の鼻腔内での SARS-CoV-2 の感染は、組織内での高レベルのウイルス複製、広範な肺炎、体重減少、死亡などの重篤な症状を起こすことを示し、安定化した SARS-CoV-2 Spike タンパクを発現するアデノウイルス血清タイプ 26 ベクターを基礎とするワクチンの単回投与が、結合する中和抗体応答を引き出し、SARS-CoV-2 による体重減少、肺炎、死亡を防御することを示した ⁷⁰⁶。

○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改変部の同定し、SARS-CoV-2 に対するワクチン開発手法を考案した。また、ヒトのプロテオノームから、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 ⁷⁰⁷。

⁷⁰⁴ J. Yang, et. al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. Nature, July 29 (online), 2020.

⁷⁰⁵ N. B. Mercado, et. al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature, July 30 (online), 2020.

⁷⁰⁶ L. H. Tostanoski, et. al. Ad 26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. Nature Med, September 3 (online), 2020.

⁷⁰⁷ 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.

○MIT では、機械学習の組み合わせにより、SARS-CoV-2 に対するペプチド・ワクチンの製法を評価し至適化する方法を考案した。標的とするヒト HLA ハプロタイプの分布と予測される抗原決定基の動きを条件として、広範なワクチン・ペプチドのセットの出現可能性を至適化する方法である。SARS-CoV-2 の MHC クラス I ワクチンの製法は、平均で 1 人当たり少なくとも 5 つのワクチン・ペプチドと HLA の組み合わせ (1 以上のペプチド, 99.91%) で 93.21% の人口をカバーすると予測され、全ワクチン・ペプチドは、4,690 の地理的に検体採取された SARS-CoV-2 遺伝子を完全に保存していた。MHC クラス II ワクチンの製法は、平均で 1 人当たり少なくとも 5 つのワクチン・ペプチドと HLA の組み合わせで 97.21% の人口をカバーすると予測され、全ペプチドが観察された変異可能性が 0.001 以下だった。これらのデザイン方法とワクチン評価法及びデータは公開されている⁷⁰⁸。

★コロナウイルスの Spike タンパクの受容体結合領域 (RBD) は、魅力的なワクチンの標的であるが、免疫原性が限られている。中国の研究者は、この限界を克服する **MERS-CoV RBD の 2 量体形態** を明らかにした。この RBD の 2 量体は、従来の単量体に比較して有意に中和抗体の抗体価増加し、MERS-CoV に対してマウスを防御した。結晶構造解析では、RBD の 2 量体は双方の受容体結合部位である中和抗体の主要な標的を表出していた。**構造** による設計により、ワクチンの能力を保持する**縦列型反復単鎖 (RBD 単鎖 2 量体)** として、**安定した RBD の 2 量体** を作製した。この方法を一般化することにより、**COVID-19 と SARS に対するワクチン** を設計し、**10 倍～100 倍に中和抗体の抗体価が増強**した。探索的規模の RBD 単鎖 2 量体は高い産出性があり、更なる臨床応用のための規模拡大が可能と考えられた⁷⁰⁹。

★中国の研究者 (及び Suzhou Abogen Biosciences 社) は、**ARS-CoV-2 に対するワクチン候補 (ARCoV)** として受容体結合領域 (RBD) をコードする脂質ナノ粒子でカプセル化した **mRNA (mRNA-LNP)** を開発した。ARCoV mRNA-LNP の筋注はマウスと非ヒト霊長類において、強い **SARS-CoV-2 に対する中和抗体と Th-1 に基づく細胞性応答**を引き起こした。マウスにおける **2 回の ARCoV の投与による免疫で、SARS-CoV-2 の暴露に対する完全な防御**が備わった。更に、**ARCoV は脂質製法で製造され、最低でも 1 週間は室温で保存**できる⁷¹⁰。

⁷⁰⁸ G. Liu, et. al. Computationally optimized SARS-CoV-2 MHC class I and II vaccine formulations predicted to target human haplotype distributions. Cell Systems, 11, August 26, 2020.

⁷⁰⁹ L. Dai, et. al. A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS and SARS. Cell, June 29 (online), 2020.

⁷¹⁰ N-N. Zhang, et. al. A thermostable mRNA vaccine against COVID-19. Cell, July 23 (online), 2020.

[**ARCoV は現在フェーズ 1 治験実施中**]

◎ワシントン大学とハーバー大学の研究では、糖タンパク遺伝子を SARS-CoV-2 の Spike タンパクに置換した複製能力を持つ水泡性口内炎ウイルス (vesicular stomatitis virus : VSV) を開発した (VSV-eGFP-SARS-CoV-2) が、VSV-eGFP-SARS-CoV-2 によるワクチン接種が、中和効果を持つ免疫応答を産生し、SARS-CoV-2 からマウスを防御することを示した。マウスを VSV-eGFP-SARS-CoV-2 で免疫すると、高い抗体価を引き出し、これらの抗体は SARS-CoV-2 を中和し、ACE2 と作用する受容体結合領域を標的としていた。ヒトから分離された SARS-CoV-2 に暴露すると、ヒト ACE2 を発現する VSV-eGFP-SARS-CoV-2 で免疫されたマウスは、肺でのとても低いウイルス感染と炎症を呈し (SARS-CoV-2 は検出せず)、肺炎の防御を示した。VSV-eGFP-SARS-CoV-2 で免疫したマウスの血清の受動的投与は、未感染マウスを SARS-CoV-2 暴露から防御した ⁷¹¹。

◎ペンシルバニア大学の研究では、SARS-CoV-2 Spike タンパクまたは Spike タンパクの受容体結合領域の全長をコードする脂質ナノ粒子に包含された核酸修飾 mRNA (mRNA-LNP) ワクチンのマウスにおける免疫原性の詳細を調べた。これらのワクチンの単回投与で、強いタイプの CD4+ 及び CD8+T 細胞の応答が起こり、また、長く生存する血漿及び記憶 B 細胞の応答も認められた。更に、強く維持される中和抗体応答を認め、核酸修飾 mRNA ワクチンは生体外 (in vitro) では抗体依存性感染増強を起こさなかった ⁷¹²。

☆米国モダナ社の開発する mRNA ワクチン (mRNA-1273) は、野生タイプ (D614) と D614G 変異の両方の SARS-CoV-2 に中和抗体応答と CD8 T 細胞応答を誘導し、マウスの肺と鼻腔において、免疫病理原性無く SARS-CoV-2 の感染に対する防御を果たした ⁷¹³。

★ワシントン大学の研究者らは、融合前の安定化した Spike タンパクをコードするチンパンジー・アデノウイルス・ベクター・ワクチン (ChAd-SARS-CoV-2-S) の防御能を、ヒト ACE2 を発現するマウスと SARS-CoV-2 の暴露研究で評価した。ChAd-SARS-CoV-2-S の筋注は、強い全身的な液性・細胞仲介性免疫応答を誘導し、肺の感染、炎症、病理を防御したが、SARS-CoV-2 暴露後のウイルス RNA の検出や抗ヌクレオタンパク抗体の誘導に示さ

⁷¹¹ J. B. Case, et. al. Replication-competent vesicular stomatitis virus vaccine vector protects against SARS-CoV-2-mediated pathogenesis in mice. Cell Host Microbe, July 31 (online), 2020.

⁷¹² D. Laczko, et. al. A single immunization with nucleoside-modified mRNA vaccines elicits strong cellular and humoral immune responses against SARS-CoV-2 in mice. Immunity, July 31 (online), 2020.

⁷¹³ K. S. Corbett, et. al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness, Nature, August 5 (online), 2020.

れるように、感染を無くす免疫は出来なかった。一方、ChAd-SARS-CoV-2-S の単回の鼻腔内投与は、高レベルの中和抗体を誘導し、全身的な、また粘膜の IgA と T 細胞応答を促進し、上気道と下気道の SARS-CoV-2 感染を事実上完全に防御した⁷¹⁴。

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、I 型と III 型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⁷¹⁵。

★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⁷¹⁶。

◎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⁷¹⁷。

[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考えられる。]

★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、

⁷¹⁴ A. O. Hassan, et. al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. Cell, August 19 (online), 2020.

⁷¹⁵ 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>

⁷¹⁶ 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>

⁷¹⁷ X. Wang, et. al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol, April 7 (online), 2020.

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⁷¹⁸。

◎北京の研究者は、間質性肺炎と主として呼吸器系と消化管系の全身性ウイルス播種を特徴とするマカク猿の SARS-CoV-2 感染モデルを作製した。SARS-CoV-2 初感染の回復期早期において同一系統の SARS-CoV-2 を再感染させたマカク猿では、ウイルス播種、ウイルス性疾患の臨床症状、組織病理学的変化が検出されなかった。初感染時と再感染時の液性・細胞性免疫を比較すると、中和抗体と免疫反応の顕著な強化を認めた⁷¹⁹。

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⁷²⁰。

★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

⁷¹⁸ A. Chandrashekar, et. al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Science, May 20 (first release), 2020.

⁷¹⁹ W. Deng, et. al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. Science, July 2 (first release), 2020.

⁷²⁰ V. J. Munster, et. al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Nature, May 12 (online), 2020.

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⁷²¹。

[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。]

◎香港大学では、シリアン・ハムスター・モデルを用いて、SARS-CoV-2 の鼻腔内吸入によって誘導される肺炎の重症度は、ウイルス接種量に応じて増加することを示した。SARS-CoV-2 は、摂食時の胃液及び断食時の腸液を *in vitro* でシミュレートした中で 2 時間後も感染性を維持していた。鼻腔内への最高ウイルス接種量 (10^5 PFU) の口腔内接種は、67% (4/6) の動物で体重減少を伴わない軽症の肺炎を起こした。肺の組織病理スコアとウイルス量は鼻腔内への最小接種量 (100PFU) による感染と比較して有意に低かった。しかし、口腔内から感染させたハムスターの 83% (10/12) では、口腔懈怠と糞便から、鼻腔内感染と同様のレベルのウイルスの排出が検出された⁷²²。

★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・シークエンズで 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⁷²³。

⁷²¹ S. F. Sia, et. al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*, May 14 (online), 2020.

⁷²² A. Chak-Yiu Lee, et. al. Oral SARS-CoV-2 inoculation establishes subclinical respiratory infection with virus shedding in golden Syrian hamsters. *Cell Reports Med*, September 21 (online), 2020.

⁷²³ R.-D. Jiang, et. al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing

○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⁷²⁴。

[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⁷²⁵。

◎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⁷²⁶。

◎北京の研究者は、臨床的に分離された SARS-CoV-2 を加齢 BALB/c マウスの呼吸器系で連続的に継代することにより、順応させた。6代の継代で結果として生じたマウスに順応した系統 (MASCp6) は、マウス肺における感染性を増し、鼻腔内接種後、若齢・加齢の両方のマウスで間質性肺炎と炎症性応答を導いた。深いシーケンシングにより、増強した毒性に係る可能性のある順応性変異のパネルが明らかになった。特に、N501Y 変異は、spike タンパクの受容体結合領域 (RBD) に在った。組み換え RBD ワクチン候補の防御効果を、こ

human angiotensin-converting enzyme 2. Cell, May 21 (online), 2020.

⁷²⁴ 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>

⁷²⁵ A. O. Hassan, et. al. A SARS-CoV-2 infection model in mice demonstrates protection by neutralizing antibodies. Cell, June 10 (online), 2020.

⁷²⁶ J. Sun, et. al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment. Cell, June 10 (online), 2020.

のモデルで評価した⁷²⁷。

★SARS-CoV-2 は、ウイルスの Spike (S) タンパクと、ヒト受容体 ACE2 のマウス・オルソログとの間の相互作用が効果的で無いために野生型の実験室マウスには感染しない。ノース・カロライナ大学では、リバーズ・ジェネティクスを用いて S とマウス ACE2 の間の相互作用を再設計し、マウス ACE2 を侵入に用いる組み換えウイルス (SARS-CoV-2 MA) を作製した。SARS-CoV-2 MA は、若年青年及び高齢 BALB/c マウスの両方で、上下気道の両方で複製した。重要なのは、病態は高齢マウスでより重篤で、*HFH4-hACE2* トランスジェニック・マウスより臨床的に適切な表現型だった。また、このモデルは、マウス ACE2 を自然表現している免疫あるマウスにおけるワクチン研究に有用だった。更に、臨床治療薬候補である IFN-λ-1a はヒト気道上皮の初代培養において *in vitro* で SARS-CoV-2 の複製を阻害したが、マウスにおいて、予防的・治療的投与が複製を減衰させた⁷²⁸。

[このマウスに順応した SARS-CoV-2 のモデルは、年齢に関連した疾患病理を表現し、ヒト COVID-19 感染症のペグ化 IFN-λ-1a 治療の臨床使用を支持した。]

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⁷²⁹。

★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

⁷²⁷ H. Gu, et. al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. Science, July 30 (first release), 2020.

⁷²⁸ K. H. Dinno III, et. al. A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. Nature, August 27 (online), 2020.

⁷²⁹ T. T. N. Thao, et. al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature, May 4 (online), 2020.

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⁷³⁰。

[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]

◎ドイツの研究者は、感染可能なヒト細胞に SARS-CoV-2 が感染するシステムを用い、リン酸化プロテオミクスによりシグナル変化を研究した。ウイルスのタンパクのリン酸化を認め、また、感染におけるリン酸化によって引き起こされる宿主細胞のシグナル変化を分析した。感染により、成長因子受容体 (growth factor receptor : GFR) シグナルと下方経路が活性化されていた。薬剤とタンパクの間のネットワーク分析により、GFR シグナルは既存薬の標的可能な重要な経路であることが分かった。5 つの化合物による GFR の下方経路シグナルの阻止は、SARS-CoV-2 の複製を防ぐことが、細胞病理効果、ウイルス 2 本鎖 RNA 産生、ウイルス RNA の上澄みへの放出の評価で分かった⁷³¹。

○ドイツの研究者は、骨髄、羊水、脂肪組織由来の間葉系幹細胞 (MSC) に、通常状態と炎症性状態で、ACE2 と膜貫通プロテアーゼであるセリン・サブタイプ 2 が、低いレベルで細胞表面に在ることを認めた。SARS-CoV-2 感染や複製が、通常状態、炎症状態、SARS-CoV-2 に感染された Caco-2 細胞との直接接触時の MSC では起こらなかった。更に、MSC におけるインドールアミン 2,3-ジオシアーゼ 1 産生は SARS-CoV-2 が存在していても障害されなかった。MSC は SARS-CoV-2 感染に耐性であり、COVID-19 治療に適用する可能性を支える免疫調整の可能性を持っていた⁷³²。

⁷³⁰ D. Bojkova, et. al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. Nature, May 14 (online), 2020.

⁷³¹ K. Klann, et. al. Growth factor receptor signaling inhibition prevents SARS-CoV-2 replication. Molecular Cell, August 10 (online), 2020.

⁷³² R. Schafer, et. al. Human mesenchymal stromal cells are resistant to SARS-CoV-2 infection under steady state, inflammatory conditions and in the presence of SARS-CoV-2 infected cells. Stem Cell Reports, September 11 (online), 2020.