Toshiharu Furukawa, M.D., M.B.A., Ph.D.

Significant Scientific Evidences about COVID-19

［2022 年 9 月 8 日版］

［１］臨床的・疫学的意義において重要な情報 5
Ⅰ．予防、検査等 5
（１）ウイルスの安定性・所在，感染予防 5
（２）PCR 検査の精度 29
（３）検体・他の検査法 32
（４）動物 54
Ⅱ．治療薬 59
（１）概論 59
（２）抗ウイルス薬 61
（３）抗炎症剤 121
（４）抗凝固療法 163
（５）血漿療法 175
（６）モノクローナル抗体及びその他の抗体療法 183
Ⅲ．ワクチン 203
（１）総論 203
（２）ChAdOx1 nCoV-19（オックスフォード／アストラゼネカ） 219
（３）ワクチン誘発性血栓性血小板減少症（ChAdOx1 nCoV-19 関連） 234
（４）mRNA-1273（モデルナ） 250
（５）BNT162b2（コミナティ）及び BNT162b1（ビオンテック／ファイザー） 260
（６）mRNA ワクチン接種後の有害事象 266
（７）リアル・ワールドでのワクチンの効果 299
（８）リアル・ワールドでのワクチンの効果　その２（ワクチン間／接種間隔の比較） 324
（９）リアル・ワールドでのワクチンの効果　その３（6 ヶ月以上の効果） 335
（10）ワクチン接種後の免疫応答／感染との比較 341
（11）１回接種の早期効果／２回目接種を遅らせる方法の評価等 352
（12）感染の既往のある人におけるワクチン接種の効果 363
（13）変異株（B.1.1.7，B.1.351 及び in vitro）に対するワクチン（ChAdOx1 nCoV-19,

mRNA-1273，BNT162b2）の効果 381
（14）妊婦／授乳中の女性 396
（15）がん患者 409
（16）臓器移植レシピエント 426
（17）その他の基礎疾患のある患者 438
（18）ブースター・ワクチン接種（3 回目の接種または追加接種） 455
（19）B.1.1.529（オミクロン）変異株に対する 4 回目の接種 469
（18）打ち抜き感染／ハイブリッド免疫 476
（21）非相同ワクチン接種（交差接種） 495
（22）NVX-CoV2373 507
（23）Ad26.COV2.S 511
（24）その他の COVID-19 ワクチン 522
（25）ＢＣＧ（Bacillus Calmette-Guérin）ワクチン 572
Ⅳ．感染状況，変異株等 578
（１）感染状況，ウイルス検査 578
（２）２次感染及び持続的 RT-PCR 検査陽性 602
（３）変異株及び変異の出現 615
（４）B.1.1.7 変異株（アルファ） 623
（５）501Y.V2（B.1.351）変異株（ベータ） 634
（６）P.1（501Y.V3）変異株（ガンマ） 642
（７）B.1.617.2 変異株（デルタ）及び B.1.617.1（カッパ） 645
（８）B.1.1.529 変異株（オミクロン） 665
（９）B.1.1.529 BA.2 変異株（オミクロン BA.2） 735
（10）BA.1.1.529（オミクロン）BA.2.12.1，BA.3，BA.4/BA.5 亜変異株 746
（11）B.1.427/B.1.429（CAL.20C）変異株（イプシロン） 764
（12）抗体による感染防御，再感染 767
（13）抗体スクリーニング検査 779
Ⅴ．免疫 794
（１）液性免疫（抗体陽性化 seroconversion の時期，中和活性，抗体と予後との関連，抗体の持続期間） 794
（２）抗体の持続性 807
（３）記憶Ｂ細胞 818
（４）風邪コロナウイルスとの交差免疫 824
（５）細胞性免疫 833
（６）自然免疫 850
（７）サイトカイン 859

Ⅵ. 病態 872
（１）臨床像：中国，アジア 872
（２）臨床像：米国・欧州 877
（３）後遺症 897
（４）循環器障害 925
（５）アルデステロンーレニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係 942
（６）神経学的症候 950
（７）腎障害 958
（８）妊婦 960
（９）小児 980
（10）学校及び小児からの感染 997
（11）川崎病，小児多系統炎症性症候群 1007
（12）重症度・予後因子 1024
（13）消化器症状 1035
（14）嗅覚・味覚 1039
（15）眼症状，眼科診療 1045
（16）皮膚症状 1047
（17）精神症状，精神疾患患者 1052
（18）画像診断 1066
（19）がん患者 1068
（20）外科手術 1078
（21）臓器移植 1081
（22）遺伝学的関連，血液型，人種・民族差 1088
（23）呼吸循環管理 1102
（24）その他 1114
Ⅶ. COVID-19 流行期の受療抑制，過年度との比較，超過死亡等 1151
（１）循環器疾患 1151
（２）がん診療 1156
（３）超過死亡 1159
（４）その他 1168
Ⅷ. 医療従事者 1184
Ⅸ. 数理疫学・介入効果検証 1192
（１）今後の流行の予測 1192
（２）介入効果の検証, 感染状況の解明 1197
（３）流行予測のモデリング 1213
（４）感染者探索システム 1216

（５）ワクチン接種と感染防御策 1218
（６）その他 1220

［２］研究的意義において重要な情報 1227
Ⅰ．ウイルスの生態・感染症の病態 1227
Ⅱ．Spike タンパクと ACE2 1247
Ⅲ．他のタンパク 1271
Ⅳ．医薬品開発 1281
（１）抗体医薬 1281
（２）新医薬品 1303
（３）既存薬 1311
（４）ワクチン 1320
Ⅴ．免疫応答 1340
Ⅵ．動物モデル 1350
Ⅶ．その他 1353

［ ］内は論文内の議論のまとめや、作成者の私的なコメントです。なお、特に記憶しておくべきと考えた所見を順に赤、青で色を付けてあります。

［1］臨床的・疫学的意義において重要な情報

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

☆☆☆信頼性の高い重要な情報、または非常に重要な情報
☆☆重要な情報
☆知っておくべき情報
◎とても参考になる情報
〇参考になる情報

Ⅰ．予防、検査等

（1）ウイルスの安定性・所在，感染予防

A．ウイルスの安定性，消毒

☆☆米国の研究者は、エアロゾルや様々な表面の上での SARS-CoV-2 と SARS-CoV-1 の安定性と減衰をベイズ回帰モデルで評価した。SARS-CoV-2（$10^{5.25}$ 50%組織培養感染用量［$TCID_{50}$］/ml）または SATR-CoV-1（$10^{6.75\text{-}7.00}$ $TCID_{50}$/ml）を含むエアロゾル（<5 μm）は、3 ジェトのコリソン・ネブライザーを用いて作製し、ゴールドベルク・ドラムの中に入れてエアロゾル環境を作った。この材料でサイクル閾値は 20～22 となり、ヒトの上下気道から得られた検体に認められるのと同程度だった。2 つのウイルス（SARS-CoV-2 と SARS-CoV-1）と 5 つの環境状態（エアロゾル，プラスチック，ステンレス，銅，ボ―ル紙）から成る 10 の実験条件で行い、1 つの実験測定は、3 回繰り返した平均を報告した。SARS-CoV-2 はエアロゾル中では実験の間（3 時間）を通じて活性を保っていたが、感染力価は 1 L 空気当たり $10^{3.5}$ から $10^{2.7}$ $TCID_{50}$ に減少した。この低下は SARS-CoV-1 でも同様で、1 ml 当たり $10^{4.3}$ から $10^{3.5}$ $TCID_{50}$ に減少した。SARS-CoV-2 はプラスチックやステンレスの上では、銅やボール紙の上よりも安定していて、これらの表面上に適用された後 72 時間まで生きたウイルスが検出されたが、ウイルスの力価は大きく下がった（プラスチックでは、72 間後に、溶媒 1 ml 当たり $10^{3.7}$ から $10^{0.6}$ $TCID_{50}$，ステンレスでは、48 時間後に、1 ml 当たり $10^{3.7}$ から $10^{0.6}$ $TCID_{50}$）。SARS-CoV-2 の安定性動態も同様だった（プラスチックでは、72 間後に、1 ml 当たり $10^{3.4}$ から $10^{0.7}$ $TCID_{50}$，ステンレスでは、48 時間後に、1 ml 当たり $10^{3.6}$ から $10^{0.6}$ $TCID_{50}$）。銅の上では、生きた SARS-CoV-2 は 4 時間後に、生きた SARS-CoV-1 は 8 時間後に測定されなかった。ボール紙の上では、生きた SARS-CoV-2 は 24 時間

後に、生きた SARS-CoV-1 は 8 時間後に測定されなかった。両ウイルスとも、全実験条件で、ウイルス力価は、時間とともに空気 L 当たりまたは溶媒 ml 当たりの $\log_{10}$ $TCID_{50}$ の線状の減衰に示されるように、指数関数的に減衰した。SARS-CoV-2 と SARS-CoV-1 の半減期はエアロゾルでは同様で、中央値の推計値は 1.1～1.2 時間で、95%信頼区間は SARS-CoV-2 では 0.64～2.64，SARS-CoV-1 では 0.78～2.43 だった。2 つのウイルス半減期は銅の上でも同様だった。ボール紙の上では、SARS-CoV-2 の半減期は SARS-CoV-1 より長かった。両ウイルスの最も長い活動性はステンレスの上とプラスチックの上だった。SARS-CoV-2 の半減期の中央値の推計値はステンレス上では 5.6 時間，プラスチック上では 6.8 時間だった。両ウイルスの半減期の差の推定値はボール紙の上の場合を除いて小さかった [1]。［個々の繰り返しデータのノイズ（実験における差異が大きく、標準誤差が大きいこと）は、他の表面と比較してボール紙で顕著で、結果の解釈には注意が必要と考えられる。］

〇SARS-CoV-2 を培養すると、感染性ウイルスは 4℃での 2 週間ほぼ安定、22℃での減少は限られていたが、37℃では 2 日目、56℃では 30 分、70℃では 5 分以内に検出出来なくなった。様々な環境でのウイルスの安定性を調べると、紙やティッシュでは 3 時間、木や布では 2 日目に感染性ウイルスは認められなくなったが、ガラスや紙幣では 4 日目（2 日目は検出有り）、ステンレスやプラスチックでは 7 日目（4 日目は検出有り）までかかった。マスクの外側では、7 日目でも感染性ウイルスが認められた。漂白剤や消毒剤を加えると速やかに消失したが（石鹸は 5 分では認められ、15 分までに消失）、pH の変化（pH 3-10 下 60 分）には安定だった [2]。

☆米国の研究では、ポビドン・ヨード（Povidone-iodine）の 0.5%，1.25%，2.5%の鼻腔消毒剤は、細胞培養における感染性ウイルス量 50%値の 3 $\log_{10}$ 以上の減少が認められ、15 秒以内の接触で SARS-CoV-2 を完全に不活性化した（平均室温［SD］22℃［2］での培養）。陽性対照である 70%エタノールは 15 秒の接触では SARS-CoV-2 を完全に不活性化することは出来なかった。検査された鼻腔消毒剤は、15 秒の接触で、抗 SARS-CoV-2 薬剤の in vitro 評価にルチーンに用いられる標準的陽性対照よりも良好な効果だった。何れの濃度の鼻腔消毒剤への 15 秒及び 30 秒接触でも、細胞毒性は認められなかった [3]。

◎呼吸器のエアロゾルや飛沫が SARS-CoV-2 ヒトーヒト感染の主な経路だと考えられるが、

---

[1] Doremalen, N. V., et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020; 382: 1564-1567. https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973
[2] Chin, A. W. H., et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environment conditions. Lancet Microbe 2020; 1: E10. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30003-3
[3] Frank, S., et al. In vitro efficacy of a povidone-iodine nasal antiseptic for rapid inactivation of SARS-CoV-2. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 146: 1054-1058. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.3053

感染した個人から吐き出された分泌物は表面や物を汚染し、媒介物を基にした伝播のリスクとなる可能性がある。その結果、紙幣や硬貨などの頻繁に触られる物は、感染の媒体の可能性があると疑われる。紙幣や硬貨による SARS-CoV-2 伝播のリスクを調べるため、ドイツとオランダの研究者は、SARS-CoV-2 及び牛のコロナウイルス（低いバイオセイフティ規制の代理）の、これらの支払い手段の上での安定性を調べ、汚染された表面から指先への移行効率を調べるための接触移行モデルを開発した。延長したウイルスの安定性を認めたものの（高い SARS-CoV-2 力価が数日間感染性を維持）、汚染された硬貨や紙幣，及びクレジット／デビッド・カードを介する SARS-CoV-2 の伝播は起こりそうでなく、高いウイルス量と特異的事象が適時の順序で起こる必要があると考えられた [4]。

○ダイヤモンド・プリンセス号で COVID-19 の流行が発生し、乗客・乗員が船室から退去した後の環境中の表面の検体採取を行った。SARS-CoV-2 RNA は退出後 1-17 日の感染者の船室の検体 601 のうち 58（10%）で検出されたが、非感染者の船室からは検出されなかった。有症状症例（15%，28/189，定量サイクル［Cq］29.79-38.86）と無症状症例（21%，28/131, Cq 26.21-38.99）の船室の間には、検出割合に差は無かった。どの検体からも SARS-CoV-2 ウイルスは分離されなかった [5]。
［有症状感染者と無症状感染者からの感染のリスクは同様であり、環境中の表面はウイルス感染源になり得る。］

２．エアロゾル

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

---

[4] Todt, D., et al. A realistic transfer method reveals low risk of SARS-CoV-2 transmission via contaminated euro coins and banknotes. iScience 2021; 24: 102908. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102908

[5] Yamagishi, T., et al. Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during COVID-19 outbreak in the Diamond Princess cruise ship. J Infect Dis 2020; 222: 1098-1102. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa437

SARS-CoV-2 RNA を抑制すると考えられた[6]。

☆病院内での SARS-CoV-2 による空気汚染についてのレビューでは、各種データベースから 2020 年 1 月 1 日～10 月 27 日の 2284 の記録が同定され、24 の領域横断観察研究がレビューの対象になった。患者に近い環境の全体で 471 の空気検体のうち 82（17.4%）で SARS-CoV-2 RNA が陽性で、ICU では有意に高率だった（25.2%［27/107］vs 非 ICU 10.7%［39/364］, p<0.01）。患者からの距離で違いは無かった（≦1m 2.5%［3/118］vs >1-5m 5.5%［13/236］, p=0.22）。トイレでは 23.8%（5/21），臨床エリアでは 8.3%（20/242），職員エリアでは 12.3%（15/122），公共エリアでは 33.3%（14/42）だった。5 つの研究で全部で 81 の培養が行われ、2 つの研究での 7 つ（8.6%）が陽性で、全て患者から近い環境からの検体だった。SARS-CoV-2 RNA 濃度の中央値（IQR）は臨床エリアでの 1.0×10^3 copies/m^3（0.4-3.1）からトイレまたは浴室の 9.7×10^3（5.1-14.3）に広がっていた。防御装備脱却と患者の部屋は SARS-CoV-2 の力価当たり濃度が高く（0.9×10^3～40×10^3 copies/m^3 及び 3.8×10^3～7.2×10^3 TCID/m^3 広がっていた）、エアロゾルのサイズの分布は、粒の大きさが 1 μm 未満の領域にピークがあった。職員のオフィスでは、4 μm を超える大きさの粒の大きさの領域にピークがあった[7]。
［COVID-19 の患者から近いまたは離れた空気は頻繁に SARS-CoV-2 で汚染されていたが、これらの検体はほとんどは生きたウイルスを含んでいなかった。高いウイルス量は、トイレと浴室，職員エリア，公共ホールで認められ、これらのエリアは慎重に考慮されるべきである。］

☆スイスの研究者は、無症状及び軽症の COVID-19 患者の息や咳におけるエアロゾル中のウイルス量を数理モデルに基づき推計した。通常の息をしている間に個人から排出される微小水滴のウイルス量の平均は、4.9×10^{-6} copies/cm^3 と推計され、4.9×10^{-9}～0.637 copies/cm^3 の範囲に広がっていた。咳をしている個人の場合は、咳毎に平均 0.277 copies/cm^3 で、2.77×10^{-4}～36030 copies/cm^3 の範囲に広がっていた。頻繁に咳をしている個人の居る部屋（約 50 m^3 の小事務所か診察室）の濃度はとても高く、高排出者では、最高 7.44×10^6 copies/m^3 となった。しかし、高排出者が通常の息をしている場合は、1248 copies/m^3 のより低い室内濃度と計算された[8]。
［換気や微小水滴形成過程によって、高ウイルス量の COVID-19 患者の居る部屋には、1 立

---

[6] Liu, Y., et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature 2020; 582: 557-560. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2271-3
[7] Birgand, G., et al. Assessment of air contamination by SARS-CoV-2 in hospital settings. JAMA Netw Open 2020; 3: e2033232. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.33232
[8] Riediker, M., et al. Estimation of viral aerosol emission from simulated individuals with asymptomatic to moderate coronavirus disease 2019. JAMA Netw Open 2020; 3: e2013807. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13807

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

◎NIH とペンシルバニア大学の研究者は、高感度レーザーでの観察で大声が 1 秒間に数千の唾液飛沫を発することを認めた。閉鎖された澱んだ空気環境では、それらは覗き窓から 8～14 分の時間定数の幅で消失したが、それは直径約 4 μm 滴核、或いは脱水前は 12～21 μm に相当した [9]。
［閉鎖環境では、通常の会話がウイルスの空気感染を起こす実質的可能性があることが確認された。]

◎広州市の高層アパートメントで、9 人の SARS-CoV-2 感染患者，193 人の他の住民，24 人のビル管理従業者の喉検体，ビルの 83 室のうち 11 室，公共エリア，ビルの廃液システム，便所などの 273 の表面と空気検体の RT-PCR 検査を行った。3 家族からの 9 人の感染者が同定され、最初の家族は COVID-19 の流行地であった武漢への旅行歴があり、他の 2 家族に旅行歴は無く、発症も遅かった。エレベーターや他の場所での感染の根拠は無かった。感染者が出た家族は、便所の廃管によって繋がれた 3 つの垂直に並んだ部屋に居住していて、確認された感染と陽性環境検体の場所は、これらの煙突と排気口を通じてのウイルスの存在するエアロゾルが垂直の広がりと一致した [10]。

◎SARS-CoV-2 を含む高度に感染性の呼吸器疾患の伝搬は、呼出された飛沫と延長された時間空間に残存することが出来るエアロゾルによって運搬が促進される。乗客の車両は、病原体伝搬のリスクの上昇したそのような状況の 1 つの典型である。米国の研究者は、多数のシミュレーションを行い、窓を開けたり閉めたりする様々な環境設定で、車両内の微気候が乗客間に病原体をどのように広げるかを評価した。相互作用しない受動的な計量（scaler）を感染性粒子の代わりに用い、車両内の乱流によって、それが運ばれたり拡散したりする比較的濃度と滞在時間を評価した。乗客から最も遠い場所での車両を横切る空気の流れは伝播の危険を下げる可能性があった [11]。

---

[9] Stadnytskyi, V., et al. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. Proc Natl Acad Sci USA 2020; 117: 11875-11877. https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117
[10] Kang, M., et al. Probable evidence of fecal aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a high-rise building. Ann Intern Med 2020; 173: 974-980 https://doi.org/10.7326/M20-0928
[11] Mathai, V., et al. Airflow inside passenger cars and implications for airborne disease transmission. Sci Adv 2021; 7: eabe0166. https://doi.org/10.1126/sciadv.abe0166

［毎日の通勤の複雑な流動態と、窓の開放が空気伝搬を増加または減少させることを非直感的に明らかにする。］

☆室内環境での SARS-CoV-2 の長距離空気伝播の可能性を評価し、伝播に影響すると考えられる因子を調べた迅速な体系的レビューと記述的統合では、2020 年 7 月 27 日～2022 年 1 月 19 日にデータベースに公刊された研究，2020 年 1 月 1 日～2020 年 7 月 27 日に公刊された研究についての事前に存在する関連する迅速な体系的レビュー，データベースの引用分析をデータ源とした。SARS-CoV-2 の長距離空気伝播が最も可能性が高いルートと考えられる室内環境（非医療）での伝播事象を報告している観察研究を対象とした。主たる伝播ルートが近密な接触または媒介伝播であると考えられる世帯内感染の研究のような研究を除外した。データ抽出は 1 人の審査員によって行われ、独立な 2 番目の審査員が検査した。主要評価項目は長距離空気伝播（>2m）による SARS-CoV-2 感染と全ての修飾因子だった。対象となった研究の方法論的質が質の基準チェックリストを用いて評価され、主要評価項目の確からしさは GRADE 枠組みで判定された。叙述的統合は状況に合わせて行われた。18 の研究に関連した 22 の報告が同定された（方法論的質は 3 つで高く、5 つで中等，10 で低かった）。全研究が感染勃発（outbreak）の調査だった。長距離空気伝播は 16 の研究の幾つかまたは全てで起こったと考えられ、2 つの研究では不明だった（GRADE：非常に低い確からしさ）。16 の研究では、1 つ以上の因子が、長距離空気伝播の起こり易さを増加させたと考えられ、特に、不十分な換気（非常に低い確からしさ），空気の流れの方向（非常に低い確からしさ），歌を歌う，大声で話すなどのエアロゾルの増加した排出（非常に低い確からしさ）などだった。13 の研究では、1 次症例は伝播時、症候性，前症候性，発症前後だった。対象となった研究の一部は感染勃発の調査を良く行っていたが、研究設計のためにバイアスのリスクがあり、伝播ルートを完全に調べるために必要な詳細なレベルを必ずしも常に提供していなかった [12]。
［SARS-CoV-2 の長距離空気感染は、レストラン，作業場，合唱会場などの室内環境で起こると考えられ、不十分な換気などの因子が伝播に貢献すると考えられる。］

３．マスク等

☆NIH とペンシルバニア大学の研究者は、532 nm の緑色レーザー光の出力を 1 mm の厚さ，150 mm の高さの軽いシートに転換し、内腔を黒に塗った箱に入れた実験装置を作製した。人がその箱の穴を通じて話すと、話の間に出る唾液飛沫は、光のシートに来るまでに 50～75 mm 横走した。箱の反対側からビデオカメラで光が飛び散る様子を 1 秒間に 60 フレームで撮影した。人が“stay healthy”と言った時、20～500 μm の無数の唾液飛沫が生成し

[12] Duval, D., et al. Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review. BMJ 2022; 377: e068743. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068743

た。閃光の明るさは飛沫の粒の大きさと、それらがビデオカメランの 16.7-msec の単一フレームに存在する時間を反映していた。ビデオの単一フレームにおける閃光の数は、“healthy”の語の“th”の音が発語される時が最も多かった。フレーズ間で小休止しながら、同じフレーズを 3 回繰り返すと、同様のパターンで飛沫の粒が生成され、閃光の数のピークは最も大きな話の時 347 個、3 回の間に少し大きさが下がると 227 個だった。同じフレーズを 3 回、話し手の口に着用した僅かに湿った布マスク（a slightly damp washcloth）を通じて発語すると、閃光の数は背景と近似のレベル（平均 0.1 個）となった [13]。

☆☆physical distancing，マスク，眼の防御が、SARS-CoV-2 と COVID-19 の人から人への感染を防ぐかに関する、6 大陸の 16 ヵ国から集めた 172 の観察研究（臨床・非臨床の両方の場面についてで、無作為化比較試験は無く、44 の相対的な比較研究を含む；対象者数は 25697 人）のレビューでは、1 メートル以上の physical distancing は、1 メートル以下よりもウイルス感染が低く（対象者数 10736 人，プール補正オッズ比［aOR］0.18［95%CI：0.09-0.38］；リスク差異［RD］-10.2%［95%CI：-11.5—7.5］；中等度の確からしさ]），距離が長い方が感染防御が増した（比較リスクの変化 2.02/m；$p_{interactioon}$=0.041；中等度の確からしさ）。マスクは、感染のリスクを大きく下げることができた（対象者 2647 人，aOR 0.15［0.07-0.34］，RD -14.3%［-15.9--10.7］；低い確からしさ）。N95 マスクや同等品は、使い捨てマスクや同等品（再使用可能な 12-16 層の綿マスク）と比較して感染リスクの大きな低下に強く相関していた（$p_{interaction}$=0.090；事後確率＞95%，低い確からしさ）。眼の防御は、同様に低い感染と相関していた（対象者 3713 人，aOR 0.22［0.12-0.39］，RD -10.6［-12.5--7.7］；低い確からしさ）。補正無しの研究でも、サブグループ解析や感受性解析でも同様の所見だった [14]。

☆N95 マスク，サージカル・マスク，布マスクの市中及び医療現場での SARS-CoV-2 を含む呼吸器ウイルス感染を防御する効果と、N95 マスクの再利用と延長した使用の効果を調べた迅速レビューでは、情報源は WHO の COVID-19 データベースや medRxiv（2003 年～2020 年 4 月 14 日；調査は 2020 年 6 月 2 日まで）と参照文献リストだった。マスクと SARS-CoV-2 を含む呼吸器ウイルス感染のリスクの無作為化試験、及びマスクの使用とコロナウイルスの感染リスクの観察研究を選択した。1 人の審査員はデータを抽出と方法学的限界をし、2 番目の審査員が検証した。39 の研究（18 の無作為化対照試験と 21 の観察研究，33,867 人の参加者）がデータ統合の対象となった。N95 マスクの再利用や延長した使用を評価した研究は無かった。SARS-CoV-2 の科学的根拠は重大な限界のある 2 つの観察

[13] Anfinrud, P., et al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. N Engl J Med 2020; 382: 2061-2063. https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800

[14] Chu, D. K., et al. Physical distancing, face mask, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2020; 395: 1973-1987. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9

研究に限られていた。市中でのマスクの使用は、観察研究で SATS-CoV-1 感染の減少したリスクと関連している可能性があった。高い、または中等度のリスクの医療現場では、観察研究において、SARS-CoV-1 と MERS コロナウイルスの感染リスクは、恐らく、マスクを使用した方がマスク無しより低下し、また、恐らく、サージカル・マスクより N95 マスクの使用で低下すると考えられた。市中での無作為化試験では、95N マスクの使用は、サージカル・マスクに対して差が無い可能性があり、また、恐らく、サージカル・マスクの使用は、マスク無しに対して、インフルエンザやインフルエンザ様疾患のリスクに差が無いと考えられたが、コンプライアンスは低かった。医療現場では、N95 マスクとサージカル・マスクは、恐らく、インフルエンザ様疾患と確認したウイルス感染について同様のリスクと相関していると考えられたが、臨床的呼吸器疾患については一貫していなかった。煩わしい症状は多かった[15]。

［呼吸器感染症の防御についてのマスクの効果は、市中より医療現場で強かった。医療現場において、N95 レスピレータはサージカル・マスクに対して、SARS-CoV-1 のリスクを低下させると考えられるが、SARS-CoV-2 への適用性は不確実である。

2021 年 6 月までのアップデートでは、市中での SARS-CoV-2 感染の防止についての、マスク無しに対するマスク使用の科学的根拠は、1 つの以前の無作為化対照比較試験と 3 つの観察研究に基づき、低いと審査されていた。1 つの無作為化対照比較試験は 6024 人デンマークの市中居住成人についての良好な質の非盲検試験で、市中におけるマスク装着が勧められておらず、また、普通でも無かった時期に、屋外でのサージカル・マスクの使用の効果を評価した。参加者における SARS-CoV-2 感染（IgM または IgG 抗体陽性，PCR 検査結果陽性，臨床現場での診断）の発生率は 2.0%だった。マスク無しに対するマスクの使用は小さな、統計額的に有意でない SARS-CoV-2 の減少と相関していた（オッズ比［OR］0.82［0.54-1.23］）。結果は人口統計学的サブグループにおいて、また、至適でないマスク遵守で補正した場合も、一貫していた。試験は、抑制源としてのマスクの使用を評価するよう設計されておらず、更に、他の感染抑制策（physical disstancing や手洗いなど）の高い遵守が可能性のある便益を減衰させた可能性があった。新たな無作為化対照比較試験は、バングラデシュ（ベースラインのマスクが低い国）におけるマスクの促進と配布の介入を調べるように設計された大規模クラスター無作為化試験（>340,000 人）で、更に、様々な他のマスク促進介入とともに、サージカル・マスクまたは布マスクへの更なる無作為化が行われた。マスク促進の介入を行った村は、減少した症候性 SARS-CoV-2 抗体陽性（補正陽性比 0.90［95%CI：0.82-0.995］）及び WHO 基準による COVID-19 症状の発生（補正発生比 0.88［0.83-0.93］）と相関していた。マスクの種類で階層化した解析では、マスク促進の介入はサージカル・マスクを用いた村では減少した症候性 SARS-CoV-2 抗体陽性と相関していた

[15] Chuo, R., et al. Masks for prevention of respiratory virus infections, including SARS-CoV-2, in health care and community settings. A living rapid review. Ann Intern Med 2020; 173: 542-555. https://doi.org/10.7326/M20-3213

が（補正陽性比 0.89［0.78-0.997］）、布マスクを用いた村では差が無かった（0.94［0.78-1.10］）。サブグループの差に統計学的試験は報告されていないが、推計値の信頼区間は高度に重なっていて、統計学的に有意なサブグループの差が無いことを示唆していた。参加者の年齢で階層化した場合、サージカル・マスクを用いた村のマスクの使用は 60 歳以上の人で最も利益があると考えられたが、布マスクを用いた村では高齢とマスクの効果の間には相関は認められなかった。試験は、非盲検設計，60%の症候性の参加者において抗体検査が行われていないこと（割合は介入村と対照村で同様であるが）、異なる募集（マスク促進の介入を行う村で、介入を行わない村より僅かに高い）のために、良い（fair）質と考えられた。また、所見の、より高いマスクの使用の状況への適応については、確かではない。5 つの新たな観察研究が、市中でのマスク使用と SARS-CoV-2 感染についての科学的根拠を提供したが、選択と思い出しのバイアス，可能性のある交絡因子の補正の限られた能力など、全てに方法論的限界があった。新たな研究では一貫してマスクの使用は SARS-CoV-2 感染の減少したリスクと相関していて、補正リスクの推計値は 0.04-0.60 だった。新たな科学的根拠はマスク無しに対してマスクの使用に有利な従前の所見と一貫していて、主として新たな無作為化対照比較試験に基づき、科学的根拠は、低いから低い～中等度に、僅かに強化された。新たな観察研究でマスクの種類を比較したものは無かった。医療現場に関しては、以前のアップデートは、サージカル・マスクに対する N95（または同等の）レスピレータの効果を決めるには不十分な科学的根拠である 4 つの観察研究を含んでいて、それらは全てデルタ変異株の出現前に行われていた。1 つの新たなコホート研究では、主として FFP2（N95 と同等）マスクを使っていた医療従事者は、サージカル・マスクを使っていた医療従事者より、減少した SARS-CoV-2 感染（補正ハザード比 0.80［95%CI：0.64-1.00］）または抗体陽性（0.73［0.53-1.00］）のリスクと相関していた。階層化された解析では、主として FFP2 を使用した人におけるリスクの低下は、頻繁に（>20）COVID-19 患者と接触する医療従事者において統計学的に有意だった（SARS-CoV-2 PCR 陽性について補正ハザード比 0.66［95%CI：0.54-0.81］，抗体陽性について 0.64［0.42-0.97］）。この新たな研究には、思い出しバイアスの可能性などの方法論的な限界があり、査読を経ていない。更に、ほとんどのデータはデルタ変異株出現前に取得されている。したがって、医療従事者について、N95 レスピレータとサージカル・マスクを比較している科学的根拠の強さは、方法論的限界，不正確さ，研究横断的な矛盾のために不十分なままである[16]。

2022 年 6 月までのアップデートでは、市中でのマスクと SARS-CoV-2 感染との間の相関を評価している、全て米国で行われた、3 つの観察研究があった。2 つの新たな観察研究は、マスクの使用は、SARS-CoV-2 感染の低下したリスクと相関しているという以前の科学的根拠と合致していた。1 研究で、公的な室内環境でのマスクの使用の補正オッズ比（OR）

[16] Chuo, R., et al. Update Alert 7: Masks for prevention of respiratory virus infections, including SARS-CoV-2, in health care and community settings. Ann Intern Med 2022; 175: W58-W59. https://doi.org/10.7326/L21-0783

は、マスク無しに対して、0.51（95%CI：0.29-0.93）だった。2 つ目の査読されていない研究は、6 フィート以内の距離の全ての接触について、マスクの使用を評価していた。先立つ 10 日以内のそのような接触についての、少なくとも 1 日間のマスクの着用は、マスク無しに対して、低下した SARS-CoV-2 のリスクと相関していた。リスクの低下は、デルタ前（2020 年 8 月～2021 年 6 月；補正 OR 0.60［0.52-0.70］）とデルタが支配的な期間（2021 年 7 月～2021 年 11 月；補正 OR 0.65［0.53-0.81］）は同様だったが、オミクロンが支配的な期間では減衰した（2021 年 12 月～2022 年 2 月；補正 OR 0.86［0.76-0.97］）。新たな研究は観察研究で方法論的限界があったため、マスクの使用の、マスク無しに対する、市中での SARS-CoV-2 感染の防止についての利益は、低い～中等度のままだった。新たな良い質の研究の 1 つは、サージカル・マスク（補正 OR 0.34［0.13-0.90］）及び N95 または KN95 レスピレータ（0.17［0.05-0.64］）は、それぞれ、マスク使用無しに対して、SARS-CoV-2 感染の低下したリスクと相関していた。布のマスクの使用も、マスク無しに対して、感染の低下したリスクと相関していたが、推計は正確ではなかった（0.44［0.17-1.17］）。この研究は、マスクの種類を比較したリスク推計を報告していなかった。この研究で提供されたマスク無しに対してのマスクの補正した推計に基づくと、N95 と KN95 レスピレータの補正 ORs は、サージカル・マスクに対して（補正 OR 0.50［0.10-2.48］）、及びサージカル・マスクの布マスクに対して（0.77［0.20-3.03］）は、正確でなかった。補正 ORs の間の相関は報告されていなかった。相関がゼロと仮定したが、相関があったとした場合よりも、信頼区間は大きくなった。新たな良い質の研究が N95 のサージカル・マスクに対する不十分な科学的根拠を提供し（以前の研究無し）、市中でのサージカル・マスクのマスク無しに対しての低い強さの科学的根拠，サージカル・マスクと布マスクの間に差が無いという低い強さの科学的根拠，布マスクのマスク無しに対する、及び N95 レスピレータのマスク無しに対する不十分な科学的根拠という従前の評価は変わらなかった。医療現場については、2 つの新たなコホート研究が医療現場でのマスクの使用と SARS-CoV-2 感染を調べていた。1 つの研究では、単変量解析では N95 レスピレータの使用はマスク無しに対して SARS-CoV-2 感染の上昇したリスクと相関していたが、多変量解析では N95 マスクの使用との間の相関は統計学的に有意ではなかった。したがって、観察された単変量解析での相関は、増加した暴露や N95 マスクを用いている医療従事者における他の因子による交絡と関連していると考えられた。新たな研究は N95 のマスク無しに対する科学的根拠が不十分であるという従前の評価を変えなかった。他の 1 つの新たな研究はマスク使用の一貫性と SARS-CoV-2 感染リスクの間の相関を評価していたが、推計は非常に不正確だった（常時またはほぼ常時のマスクの使用 vs ほぼ常時の使用未満の補正 OR 4.0［95%CI：0.7-19.5］）。したがって、マスクの使用の一貫性について科学的根拠は不十分なままだった。[17]］

[17] Chuo, R., et al. Update Alert 8: Masks for prevention of respiratory virus infections, including SARS-CoV-2, in health care and community settings. Ann Intern Med, Jul 26 (online), 2022. https://doi.org/10.7326/L22-0272

☆飛沫とエアロゾルによる空気伝播はウイルスの拡散において重要である。マスクは確立された防御手段であるが、SARS-CoV-2 伝播を緩和する効果については未だ議論されている。ドイツ，中国，アメリカの研究では、マスクの効果の違いは、ウイルス量の異なる型によって説明でき、人口の平均感染確率と再生産数に関係していた。SARS-CoV-2 については、感染性のある人のウイルス量は、異なるオーダーの強度で異なっていた。多くの環境や接触は、サージカル・マスクがウイルスの拡散を防止するのに有効な、低いウイルス量（ウイルスが限られた）状況下であった。より進んだマスクや他の防御的用具は、医療センターや病院などのウイルス量が多い可能性のある室内環境で要求された。マスクは、換気や distancing のような他の防御手段と組み合わせると、特に効果があった [18]。

☆米国とバングラデシュの研究者は、2020 年 11 月～2021 年 4 月にバングラデシュの田舎（N=600 村，N=342,183 人）で、共同体レベルのマスクの配布と促進の症候性 SARS-CoV-2 への効果を測定するクラスター無作為化試験を行った。マスクの種類（布またはサージカル）と促進戦略を村と世帯のレベルで交差無作為化した。適切なマスク着用は対照群の 13.3%から介入群の 42.3%まで増加した（補正パーセンテージ・ポイント差 0.29［0.26-0.31］）。介入は症候性抗体陽性を減少させ（補正陽性率比 0.91［0.82-1.00］）、特にサージカル・マスクが配布された村の 60 歳以上の成人で減少した（補正陽性率比 0.65［0.45-0.85］）[19]。［マスクの配布と促進は規模拡大可能で、症候性 SARS-CoV-2 感染を減少させる効果的な方法である。］

☆N95 レスピレータの効果と異なる過程に関する 2021 年 1 月 31 日までの体系的レビューでは、全部で 65 種のマスクについての 42 の研究が対象となった。全て実験室での研究で（臨床研究は無い）、2 つは呼吸性能と N95 レスピレータの実際の臨床での使用における適合を評価していた。27 は UV 殺菌照射，19 は蒸気化過酸化水素，9 は湿熱殺菌，10 はマイクロウェーブ産生スチーム，7 はエチレン・オキシドを評価していた。43 種類の N95 レスピレータが UV 照射を受けていた。1～2 J/cm^2 の照射量で、レスピレータの構成部分を劣化させることなく、N95 レスピレータ上のほとんどの病原体を効果的に滅菌した（インフルエンザウイルス［4 研究］，MS2 バクテリオ・ファージ［3 研究］，バシルス菌の胞子［2 研究］，大腸ファージ MS2［1 研究］，水泡性口内炎ウイルス［1 研究］，MERS-CoV/SARS-CoV-1［1 研究］について>10^3 減少）。SARS-CoV-2 の 10^3 を超える減少が認められた 2 つの研究では、1.5～2 J/cm^2 の照射が必要と考えられた。蒸気化過酸化水素水は、全 7 つの研

[18] Cheng, Y., et al. Face masks effectively limit the probability of SARS-CoV-2 transmission. Science 2021; 372: 1439-1443. https://doi.org/10.1126/science.abg6296
[19] Abaluck, J., et al. Impact of community masking on COVID-19: A cluster-randomised trial in Bangladesh. Science 2022; 375: eabi9069. https://doi.org/10.1126/science.abi9069

究で病原体を根絶した（SARS-CoV-2 で>10^4 の減少［3 研究］，バシルス菌やゲオバシルス・ステアロサーモフィルスで>106 の減少［4 研究］）。高濃度の過酸化水素水の加圧システムはマスクを損傷したが（6 研究）、開放室内のシステムではマスクの構成部位を劣化させなかった。湿熱は、60℃～85℃で事前に加熱した容器を用いた場合、SARS-CoV-2（2 研究）、インフルエンザ・ウイルスを>10^4（2 研究），水疱性口内炎ウイルス（1 研究），大腸菌（1 研究）を効果的に減少させ、11 の N95 マスクのフィルター効果と顔面への適合を保持したが（5 研究）、カロン機器を用いた場合、フィルター性能が減衰した。マイクロウェーブ産生スチーム（1100-W～1800-W 機器，40 秒～3 分）は 10^3 を超えて病原体を効果的に減少させ（インフルエンザ・ウイルス［2 研究］，MS2 バクテリオ・ファージ［3 研究］，黄色ブドウ球菌［1 研究］）、10 の N95 マスクのフィルター性能を維持したが、4 研究で、1 つの種類のマスクだけで損傷が目立った。6 研究では、エチレン・オキシドは 16 の N95 マスクで構成部位を保持したが、製品による発がん性残存物質があった（1 研究）[20]。
［紫外線滅菌照射，蒸気化過酸化水素水，湿熱，マイクロウェーブ産生スチームは、N95 マスクを効果的に滅菌し、フィルター機能を維持した。紫外線照射と蒸気化過酸化水素水が、マスクを最も損傷しなかった。］

◎2020 年 6 月～8 月に米国で行われた 7 つの消費者グレードのマスクと、医療向けマスクを 5 つの修正を加えて場合の比較研究では、1 人の成人ボランティアに各マスクを装着させ、装着濾過（捕集）効率（FFE）を、米国職業安全衛生管理定量装着検査プロトコルに従った、胴体, 頭, 顔筋の一連の繰り返した動きの間に測定した。消費者グレードのマスクは、（1）2 層折りナイロン・マスク，（2）綿のバンダナ，（3）長方形に折られたバンダナ，（4）1 層折りポリエステル／ナイロン・マスク，（5）不織ポリプロピレン・マスク，（6）1 層織りゲートル／首を覆うバラクラバ・バンダナ，（7）3 層織り綿マスク，医療用向けマスクの修正としては（1）耳ループを交差させ、マスクのヒダを折り畳んだ場合，（2）3 次元プリンターで作製した耳ガードに耳ループを掛けた場合，（3）耳ループを後頭部の爪型クリップで留めた場合，（4）マスクの上からゴムバンドを着けてマスクと顔の密着を強化した場合，（5）マスクの上からナイロンの布バンドで覆ってマスクと顔の密着を強化した場合を試した。消費者グレード・マスクの 1 人の髭の無い成人男性での FFE の平均（SD）は 79.0%（4.3）～26.5%（10.5）で、2 層折りナイロン・マスクが最高だった。耳ループ付きの医療向けマスクは修正しない場合、FFE の平均（SD）は 38.5%（11.2）だった。修正は全て医療用マスクの FFE を向上させ（幅［SD］60.3%［11.1］～80.2［3.1%］）、医療用マスクの上からナイロンの布バンドで覆った修正が最も大きく改善した [21]。

---

[20] Schumm, M. A., et al. Filtering facepiece respirator (N95 Respirator) reprocessing. A systemic review. JAMA 2021; 325: 1296-1317. https://doi.org/10.1001/jama.2021.2531
[21] Clapp, P. W., et al. Evaluation of cloth mask and modified procedure masks as personal protective equipment for the public during the COVID-19 pandemic. JAMA Intern Med 2021; 181: 463-469. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.8168

［医療向けマスクの密着を改善する修正は捕獲効率を強化し、エアロゾル粒子の吸入を低下させたが、公共の場で用いられる消費者グレードのマスクの FFEs は、多くの場合、非 N95 医療向けマスクと同等か、それより良好である。］

○COVID-19 の間、公共の場ではマスク装着が指示されているが、商品供給の世界的不足のために、自家製マスクや代替物が広く用いられるようになった。そのようなマスクを装着すると、感染者が疾患を広める可能性を減少させると考えられているが、実際には、それらのマスクの設計の多くは検査されていない。デューク大学では、通常スピーチの間に呼吸飛沫の伝播を減少させるためのマスクの効果を評価する簡素な光学的測定器を開発した。検証研究において、様々な一般に利用されている様々なマスクのタイプを比較し、幾つかのマスクは通常のサージカル・マスクに近いが、ネック・ゲートルやバンダナなどのマスクの代替物は非常に少ない保護にしかならないことが分かった [22]。

◎香港の研究者は、季節性ヒト・コロナウイルス，インフルエンザ・ウイルス，リノウイルスを、急性呼吸器疾患の小児と成人の呼出する息に同定した。サージカル・マスクは、インフルエンザ・ウイルスの呼吸時の滴とコロナウイルスのエアロゾル中の検出を有意に減少させ、呼吸時の滴の中のコロナウイルスの検出を減らす傾向が認められた（P=0.09）[23]。
［サージカル・マスクは、症候性の人からのコロナウイルスやインフルエンザ・ウイルスの伝播を防ぐ可能性がある。］

☆テキサスの大学の研究者は、空気感染が感染力が強く、COVID-19 の主要な感染ルートであることを示した。1 月 23 日～5 月 9 日に武漢，中国，イタリア，ニューヨークにおける感染の傾向と感染抑制策を分析により、感染抑制策の効果を流行の傾向から識別することができた。義務的な顔の覆いの有無の違いが、3 つの都市での流行形式の決定因子だった。顔の覆いだけで、感染者数を顕著に減少させることができ、イタリアでは 4 月 6 日～5 月 9 日に 78,000 以上、ニューヨークでは 4 月 17 日～5 月 9 日に 66,000 以上の感染を抑制した。他の感染抑制策、米国で開始された social distancing などは単独で公衆を保護するには不十分だった。公的場でマスクを着けることは、人間の間の感染を防ぐのに最も有効な方法であり、この安価な方法と同時に social distancing, 隔離, 接触者追跡調査を行うことが、COVID-19 の流行を止める可能性の最も高い方法と考えられた [24]。

---

[22] Fischer, E. P., et al. Low-cost measurement of face mask efficiency for filtering expelled droplets during speech. Sci Adv 2020; 6: eqbd3083. https://doi.org/10.1126/sciadv.abd3083
[23] Leung, N. H. L., et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nat Med 2020; 26: 676-680. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2
[24] Zhang, R., et al. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. Proc Natl Acad Sci USA 2020; 117: 14857-14863. https://doi.org/10.1073/pnas.2009637117

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

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

☆☆観察されるエビデンスでは、マスクの装着は SARS-CoV-2 の伝播を緩和していると考えられる。これが、非感染者を守ること（防御的効果）によるのか、感染したマスク装着者からの伝播が減少すること（伝播源抑制）によるのか、その両方によるのかは、明らかになっていない。マスクが一般的でなく、勧奨される公衆衛生学的手段ではない状況で、屋外でのマスク装着の勧奨が、装着者の SARS-CoV-2 感染のリスクを減少させるか否かを調べたデンマークの 2020 年 4 月及び 5 月の無作為化比較試験では、職業的なマスク使用が無く、1 日屋外で 3 時間以上過ごす成人が対象となり、COVID-19 のための social distancing に従うよう勧奨が行われるとともに、屋外に居る場合のマスクの勧奨をするか（他の人も一緒で 50 のマスクと適切な使用の案内も供給）、マスクの勧奨をしないか、に割り付けられた。主要評価項目は、1 ヶ月目の抗体検査，PCR 検査，病院の診断でのマスク装着者における SARS-CoV-2 感染だった。副次的評価項目は、他の呼吸器ウイルスの PCR 陽性率だった。全部で 3030 人の参加者が無作為にマスク装着の勧奨に割り付けられ、2994 人は対照に割り付けられた。4862 人が試験を完了した。SARS-CoV-2 感染は、マスク装着を勧奨された 42 人（1.8%）の参加者と 53 人（2.1%）の対照群の参加者で起こった。両群間の絶対差は -0.3 パーセンテージ・ポイント（95%CI：-1.2-0.4，p=0.38）（オッズ比 0.82［0.54-1.23］，p=0.33）だった。経過観察の欠損を補正した多重代入法（multiple imputation）でも同様の結果だった。観察された差異は統計学的に有意ではなかったが、95%信頼区間は、感染の

[25] Wang, X., et al. Association between universal masking in a health care system and SARS-CoV-2 positivity among health care workers. JAMA 2020; 324: 703-704. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12897

46%の減少～23%の増加に匹敵していた[26]。
［マスク装着の自己防衛の程度は高くない。］

☆2020 年 7 月 27 日～8 月 10 日に 25 人（平均年齢［SD］76.5 歳［6.1］，12 人［48%］が女性，9 人［36%］が 1 つ以上の併存疾患）が参加して行われた、65 歳以上の人（安息時に呼吸困難や低酸素症を起こすような心呼吸器の併存疾患は無い）の非医療用マスク装着前，装着中，装着後の自己測定末梢血酸素飽和度（SaO_2）を調べた研究では、プール平均 SaO_2 は装着前は 96.1%，装着中は 96.5%，装着後は 96.3%だった。マスクを装着中に SaO_2 が 92%より低くなった参加者は居なかった。マスク装着中の SaO_2 の平均対差は、マスク装着前（0.46%［95%CI：0.06-0.87］）とマスク装着後（0.21［-0.07-0.50］）と比較した場合、僅かで、両方の 95%CI に SaO_2 の 2%以上の低下は含まれていなかった[27]。
［マスク装着前，装着中，装着後の 1 時間に 20 分間隔で 3 回 SaO_2 を記録した。］

◎N95 マスクの再使用と延長使用における装着試験の研究では、68 人の参加者（66.2%が女性；48.5%が看護師）のうち、75.0%（51/68）はドーム型の N95 マスクを、25.0%（17/68）はカモノハシ型の N95 マスクを使っていた。全体で、38.2%の参加者が、装着試験に失敗し、カモノハシ型で 70.6%（12/17）、ドーム型で 27.5%（14/51）だった。ドーム型マスクを使っている参加者の中では、装着試験の失敗は、マスクを使用したシフト数の増加（4 シフト［IQR：3-5］対 2 シフト［1-3］，p<0.01），脱着の回数（中央値 15［13-18］対 8［4-12］，p<0.01），装着時間（14［10-30］対 12［6-16］，p=0.048）と相関していた[28]。

☆デューク大学では、マスクが通常の会話の間の呼吸器系の唾液の雫の伝搬を減少させる効果を評価する簡単な視覚的測定方法を開発した。概念実証研究では、様々な一般的に利用されているマスクのタイプを比較し、幾つかのマスクのタイプは標準的サージカル・マスクの機能に近づいているが、ネック・ゲイターやバンダナなどの幾つかのマスクの代替物は、ほとんど防御になっていなかった[29]。
［標準的サージカル・マスクでの伝搬を 1 とすると、N95 では 10 分の 1 以下、コットンのマスクでは 10～20、ニットでは 30 程度、バンダナでは 50、マスク無しとネック・ゲイターでは 100 程度だった。］

---

[26] Bundgaard, H., et al. Effectiveness of adding a mask recommendation to other public health measures to prevent SARS-CoV-2 infection in Danish mask wearers. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 2021; 174: 335-343. https://doi.org/10.7326/m20-6817
[27] Chan, N. C., et al. Peripheral oxygen saturation in older persons wearing nonmedical face masks in community settings. JAMA 2020; 324: 2323-2324. https://doi.org/10.1001/jama.2020.21905
[28] Degesys, N. F., et al. Correlation between N95 extended use and reuse and fit failure in an emergency department. JAMA 2020; 324: 94-96. https://doi.org/10.1001/jama.2020.9843
[29] Fischer, E. P., et al. Low-cost measurement of face mask efficacy for filtering expelled droplets during speech. Sci Adv 2020; 6: eabd3083. https://doi.org/10.1126/sciadv.abd3083

☆☆インドでは、SARS-CoV-2 陽性者の無症状の家族の接触者に、彼等の住居で助言するよう選任された地域医療従事者について、250-μm の厚さのポリエレン製フェースシールドを導入する前後の感染率を調べた研究では、フェースシールド導入前は、62 人（40 人が女性，5 月 1 日の RT-PCR 検査で全員 SARS-CoV-2 陰性）の医療従事者が 31,164 人の住む 5880 の住居を訪問した。5880 の訪問した住居から、5 月 4 日～13 日に、222 人が SARS-CoV-2 陽性と判定された。12 人（19%）の医療従事者が、この期間に感染した。5 月 16 日に 2 人の医療従事者に症状が出た。残りの 60 人の医療従事者はモニターされ、5 月 16 日～19 日に全員が SARS-CoV-2 検査を受け、この間住居訪問は中断された。8 人で症状が出て（熱，咳，喉の痛み，筋肉痛，無嗅覚）、4 人では無症状だった。12 人の感染した医療従事者は、ケア・センターに移動した。4 人は酸素飽和度不足と軽度の呼吸困難となり、経口ヒドロキシクロロキンと酸素で治療され、全員が回復した。SARS-CoV-2 陽性だった医療従事者の接触者追跡では、14 人の運転手が同定され、モニターされた。全員が無症状で、医療従事者との接触後 7 日～10 日に SARS-CoV-2 陰性だった。5 月 20 日のフェースシールド導入後は、50 人の医療従事者（過去未感染）が助言を続け、18,228 の住居を訪問した。助言を受けた 118,428 人のうち、2682 人がその後 SARS-CoV-2 陽性と判定された。無症状・有症状感染を起こした医療従事者は居なかった [30]。

◎中国湖北省の随州市の病院に 2020 年 1 月 27 日～3 月 13 日に入院した地域住民の COVID-19 患者 276 人（155 人［56.2%］が男性，年齢の中央値 51 歳［IQR：41-58］）を対象にしたメガネ着用（1 日 8 時間以上）と COVID-19 感染についての研究では、1 日 8 時間以上メガネを着用していた全員が近視で、276 人の患者中 16 人（5.8%［95%CI：3.04-8.55］）だった。湖北省の近視の人口割合は、以前の研究では 31.5%で、この研究対象での近視の COVID-19 患者の割合よりずっと高かった [31]。
［メガネの着用者は COVID-19 に罹りにくいと考えられる。］

◎高いプロファイルの国民的スポーツ・イベントでの観客のマスク装着を定量化した米国の研究では、2021 年 3 月 10～4 月 5 日にインディアナ州インディアナ・ポリスで行われた、である 2021 年 NCAA（national College Athletic Association）Division I 男子バスケットボール・トーナメント（マーチマドネス）での公共の場でのフェイス・マスクを繰り返し領域横断的に集計した。観客のマスク装着行動が、22%の容量までに制限されたインドア・スタジアムでの 5 試合で観察された。会場，カウンティ，州はマスクを要求していた。

---

[30] Bhaskar, M. E., et al. SARS-CoV-2 infection among community health workers in India before and after use of face shields. JAMA 2020; 324: 1348-1349. https://doi.org/10.1001/jama.2020.15586
[31] Zeng, W., et al. Association of daily wear of eyeglass with susceptibility to Coronavirus disease 2019 infection. JAMA Ophthalmol 2020; 138: 1196-1199. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.3906

文字看板やスピーカーでのアナウンスでは、マスク装着，physical distancing，グループ間の空席を奨励していた。案内係はコンプライアンスを強化していた。各試合の多数の時点で、6 人の訓練された観察者が入口ゲート，売店，アリーナの客席，上部デッキの客席，出口ゲートでマスク装着の数を集計した。観察者は、2 歳以上の全観客を数え、性で階層化した（観察者の年齢と性の最高の視覚的見積もり）。観察時には、観客は、CDC と防止ガイドラインに従っている場合（即ち、布の顔の被蓋か、使い捨てのサージカル・マスクで、鼻孔を含む鼻と口を覆っていて、顎の下まで延びている）には正しくマスクしていると分類された。集計は、局所で立ち上げたウェブに基づくアプリであるマスクカウントを通じて記録した。公共の場でのマスク装着行動のイメージを用いた事前の検査では、高い観察者間の一致（κ=0.93）だった。21,355 人の観客が観察対象となった。正しくマスクを装着している人の割合は 73.9%（95%CI：71.2-76.7）だった。女性の観客については、81.3%が装着していたが、男性では 69.8%だった（差異 11.5 パーセント・ポイント［95%CI：9.3-13.7］）。正しいマスク装着は、アリーナの客席（66.7%［95%CI：61.9-71.5］）と上部デッキの客席（34.5%［21.7-47.3］）で最も低かった。マスクの装着率が最も高かったのは、売店（83.3%［81.6-83.5］）と入口ゲート（80.3%［60.8-99.8］）だった [32]。

４．ウイルスの所在・排出

☆☆☆咽頭部からのウイルス排出は、症状が出た最初の 1 週間が最も多かった（咽頭では発症時点近く、肺胞では 4 日目頃がピーク）。ウイルスは、喉と肺の検体からは分離されたが、便からは、高いウイルス RNA 濃度にもかかわらず分離されず、血液や尿からもウイルスは認められなかった。喉の検体においてウイルス複製過程の中間産物である mRNA の検出により、喉でのウイルスの活発な増殖が確認された。喉と肺の検体から異なるシークエンスのウイルス群が持続的に検出され、喉と肺での独立した増殖が確認された。ウイルス RNA の排出は、症状の消失まで続いた。9 人の患者のうち 4 人に、味覚・聴覚異常が認められた。抗 Spike タンパク IgM と IgG、及び SARS-CoV-2 中和活性は、7 日で約 50%（14 日で全例）に認められたが、中和抗体価と臨床症状に高い相関は無く、また、抗体陽性の時点からのウイルス排出量は緩やかに減少していった [33]。

［被験者は、全て軽症の患者。ウイルスの分離は発症後 8 日目までの検体で可能だった。ただし、ウイルスの分離には検体中に 10^6 copies/ml 以上が必要。］

---

[32] Vest, J. R., et al. Mask-wearing behavior at the 2021 NCAA men's basketball tournament. JAMA 2021; 326: 1324-1325. https://doi.org/10.1001/jama.2021.14057

[33] Wölfel, R., et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature 2020; 581: 465-469. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

☆☆☆ソウルの中央大学病院に 2020 年 2 月～4 月に入院した 21 人の患者で、鼻腔咽頭及び口腔咽頭検体の RT-PCR 検査とウイルス培養を検討した研究では、SARS-CoV-2 は 89 の検体のうち 29 で培養された。発症から培養でのウイルスの消失までの期間の中央値は 7 日（95%CI : 5-10）で、発症から RT-PCR でのウイルスの消失までの期間の中央値は 34 日だった（95%CI : 下限は 24 日，上限は計算不能）。最も遅い陽性のウイルス培養は発症後 12 日だった。生きたウイルスは熱の解消後 3 日まで同定された。ウイルスの培養は、サイクル閾値が 28.4 以下の検体だけで陽性だった。培養の陽性率は、発症後の時間の増加とサイクル閾値の増加にともなって減少した [34]。
［患者の年齢の中央値は 62 歳，76%が男性。71%に肺炎があり、38%が補助酸素療法を受けていた。SOFA（Sequential Organ Failure Assessment）スコアの中央値は 0（0－24 の範囲で、高いスコアはより重篤な臓器不全と高い死のリスクを意味）で、APACHE（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation）II スコアの中央値は 5（0－71 の範囲で、高いスコアはより重篤な臓器不全と高い死のリスクを意味）で、軽症から中等症の患者だった。］

☆ニューヨークの研究者は、2020 年 3 月 10 日～4 月 20 日に COVID-19 と診断された 20 人の免疫不全患者（18 人が造血幹細胞輸血のレシピエントまたは CAR-T 療法を受けた患者，2 人がリンパ腫）から連続して集めた呼吸器検体（鼻腔咽頭及び痰の検体）で活動性のあるウイルスを検出するために培養を行った。生ウイルスは Vero 細胞に分離され、遺伝子変異は全ゲノム解析で同定した。20 人の患者中 15 人は治療か化学療法を受けていた。11 人は重症 COVID-19 だった。20 人の患者から 78 検体が得られた。ウイルス RNA は発症後 78 日目（IQR : 24-64）まで検出された。生きたウイルスは検査初日の 14 の鼻腔咽頭検体のうち 10 で検出された。5 人の患者の経過観察中の検体では、発症後 8，17，25，26，61 日目に培養でウイルスが成長した。20 日を超えて生きたウイルスが認められた 3 人の患者は、6 か月以内に他家の造血幹細胞輸血（2 人）か CAR-T 療法（1 人）を受けていて、ウイルスの核酸タンパクへの抗体が陰性だった。これらの患者のうち 2 人が重症 COVID-19 で研究開発中の治療を受けていた。全ゲノム解析では全検体でウイルスの遺伝子が認められ、17 人の患者から得られた 57 の鼻腔咽頭検体のうちの 37 と、全 18 培養検体で 95%を超える完全な SARS-CoV-2 ゲノムが検出された。連続的な検体のゲノムは 11 人の患者で発症後 63 日目まで得られた。各患者は異なるウイルスに感染しており、元の連続的な検体または培養で分離された検体の一致したシークエンスで大きな変化は無かった。これらの所見は、持続する感染と一致していた [35]。

---

[34] Kim, M.-C., et al. Duration of culturable SARS-CoV-2 in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 671-673. https://doi.org/10.1056/NEJMc2027040
[35] Shah, G., et al. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. N

［造血幹細胞移植や細胞療法を受けている重度の免疫不全患者では、少なくとも 2 ヶ月の生きたウイルスの排出が認められる。］

☆或る慢性白血病と後天性の低ガンマグロブリン血症で免疫不全状態の無症状の女性患者の上気道から長期間の SARS-CoV-2 の排出が認められた。感染性の SARS-CoV-2 の排出は、最初の診断後の 70 日目まで、ゲノム・サブゲノムの RNA の排出は 105 日目まで認められた。感染は最初の回復期血清での治療後消失せず、この患者の上気道の SARS-CoV-2 には限られた効果しか無かったと考えられた。2 回目の回復期血清の投与後数週間で、SARS-CoV-2 RNA はそれ以上検出されなかった。顕著な宿主内での SARS-CoV-2 のゲノムの進化を認め、持続的に優勢なウイルスの変異体が変化していた。しかし、Vero E6 細胞とヒトの初代肺胞上皮組織での複製動態は影響されなかった [36]。
［一定の免疫不全状態にある患者は、感染性ウイルスを、以前に認識されたよりも長い期間排出する。SARS-CoV-2 陽性が持続する患者では、感染性ウイルスの排出の代わりとして、サブゲノム RNA の検出が勧められる。］

☆抗凝固療法，糖質コルチコイド，シクロフォスファミド，間歇的なリツキシマブとエクリズマブの投与を受けていた、広範な肺胞出血が合併した重症抗リン脂質症候群の 45 歳男性が発熱で入院し、鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査で COVID-19 が確定され、5 日間のレムデシビル投与を受けた。広範な肺胞出血の疑いで糖質コルチコイドが増量され、酸素補助の必要なく 5 日目に退院した。6 日目～68 日目に患者は 1 人で家で隔離されたが、この間、腹痛と 1 度は疲労感と呼吸困難のために 3 度入院した。入院時には低酸素症で広範な肺胞出血が疑われ、糖質コルチコイドが増量された。39 日目には SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査のサイクル閾値（Ct 値）は 37.8 まで増加し、感染の寛解が示唆された。72 日目（他の低酸素症での入院 4 日目）に鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査は陽性で、Ct 値は 27.6 で、COVID-19 再燃が懸念された。患者はレムデシビルの 10 日間投与を受け、続く RT-PCR 検査は陰性だった。105 日目に、患者は蜂窩織炎で入院し、111 日目に低酸素症が悪化し、結局、高流量酸素が必要になった。広範な肺胞出血の懸念のため、免疫抑制が増強された。128 日目に RT-PCR 検査の Ct 値は 32.7 となり、2 度目の COVID-19 再燃が懸念され、5 日間レミデシビルが投与された。続く RT-PCR 検査は陰性だった。呼吸機能が低下と広範な肺胞出血の懸念が続いていたため、患者は免疫グロブリン静注，シクロフォスファミド静注，連日のリツキシマブ，糖質コルチコイドで治療された。143 日目に RT-PCR 検査の Ct 値は 15.6 となり、COVID-19 の 3 度目の再燃が懸念された。患者は SARS-CoV-2 の Spike

---

Engl J Med 2020; 383: 2586-2588. https://doi.org/10.1056/nejmc2031670
[36] Avanzato, V. A., et al. Case Study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised canser patient. Cell 2020; 183: 1901-1912.e9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.049

タンパクに対する SARS-CoV-2 抗体の混合物（リジェネロン社）の投与を受け、150 日目には低酸素症のために気管内挿管が行われた。151 日目の気管支肺胞洗浄液の検体で Ct 値は 15.8 で、アスペルギルス症の所見が認められ、レミデシビルと抗真菌薬が投与された。154 日目に、患者はショックと呼吸不全で死亡した。呼吸器検体（鼻腔・喀痰）と血漿検体の定量的 SARS-CoV-2 ウイルス量検査は、RT-PCR 検査の Ct 値と整合し、ピークは 1 ml に 8.9 log10 コピーだった。組織を調べると、肺と脾臓で SARS-CoV-2 RNA レベルが最も高かった。遺伝子系統の解析は、持続的な感染と加速されたウイルスの進化と一致した。アミノ酸の変化は主として spike タンパクと受容体結合ドメインで、それぞれウイルスゲノムの 13%及び 2%を占めていたが、認められた変化の 57%及び 38%を含んでいた。ウイルスの感染性を調べると、75 日目と 143 日目の鼻腔咽頭検体で感染性ウイルスが確認された[37]。

［ほとんどの免疫不全患者は SARS-CoV-2 感染を排除するが、この症例は、免疫不全状態で感染が持続し、ウイルス進化が加速する可能性を示している。］

☆武漢在住で、台湾に旅行中の 50 歳の女性が 4 時間前からの発熱で台湾の医療センターの救急部を受診し、COVID-19 疑いで入院となった。入院時の喉の検体と発症後 18 日目までの全ての喀痰の培養で、SARS-CoV-2 が分離され、RT-PCR 検査は発症後 63 日目まで陽性だった。SARS-CoV-2 に対する抗体は 10 日目に初めて検出され、その頃には 37.5℃を超える発熱は認められず、CRP も減少し始めた[38]。

［感染性のあるウイルスの排出は、抗体が出現し、臨床症状が回復した後も続く可能性がある。］

☆SARS-CoV-2，SARS-CoV，MERS-CoV についての 2003 年 1 月 1 日～2020 年 6 月 6 日に公表された研究論文の系統的レビューとメタ解析では、SARS-CoV-2 について 79 研究（5340 人），SARS-CoV につて 8 研究（1858 人），MERS-CoV について 11 研究（799 人）が対象となった。SARS-CoV-2 RNA 排出は上気道検体で 17.0 日（95%CI：15.5-18.6；43 研究，3229 人）、下気道検体で 14.6 日（9.3-20.0；7 研究，260 人）、便検体で 17.2 日（14.4-20.1；13 研究，586 人）血清検体で 16.6 日（3.6-29.7；2 研究，108 人）だった。最も長い排出期間は上気道で 83 日，下気道で 59 日，便で 126 日，血清で 60 日だった。SARS-CoV-2 排出期間のプール平均は、年齢と正相関した（傾斜 0.304［95%CI：0.115-0.493］，p=0.0016）。サイクル閾値から推知されるウイルス量が持続的に高いにもかかわらず、活きたウイルスを発症後 9 日を超えて検出した研究は無かった。SARS-CoV-2 の上気道でのウイルス量は

---

[37] Choi, B., et al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. N Engl J Med 2020; 383: 2291-2293. https://doi.org/10.1056/nejmc2031364

[38] Lui, W.-D., et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. J Infect 2020; 81: 318-356. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.063

病気の 1 週目にピークとなるが、SARS-CoV-では 10-14 日目、MERS-CoV では 7-10 日だった [39]。
［早期の症例発見と隔離，病気のスペクトラムと感染性についての公的教育が SARS-CoV-2 の効果的な封じ込めの鍵である。］

☆205 人の患者から採取した 1070 の検体による検体でのウイルス RNA 検出率を検討した研究では、気管支肺胞洗浄液 93%（14/15）、喀痰 72%（72/104）、鼻腔拭い液 63%（5/8）、気管支鏡擦過検体 46%（6/13）、咽頭拭い液 32%（126/398）、便 29%（44/153）、血液 1%（3/307）で、尿検体は無かった。20 人の患者で 2-6 の検体が集められたが、6 人では 1 検体（呼吸器、便、血液）でのみ陽性で、7 人では呼吸器と、便（5）または血液（2）で陽性だった。2 人の患者で、生きたウイルスが便で認められた [40]。

☆中国の浙江省における病院での検査で確認された連続した 96 人の入院患者（22 人は軽症，74 人は重症）についての 2020 年 1 月 19 日～3 月 20 日の研究では、入院後 3497 の呼吸器，便，血清，尿検体が患者から集められ、SARS-CoV-2 RNA 量が測定された。全患者で痰と唾液の検体の検査で感染は確認された。RNA は 55 人（59%）の便と 39 人（41%）の血清で検出された。1 人の患者の尿検体では SARS-CoV-2 陽性だった。便中のウイルスの持続の長さの中央値（22 日［IQR：17-31］）は、呼吸器検体（18 日［13-29］，p=0.02）や血清検体（16 日［11-21］，p<0.001）よりも有意に長かった。重症患者の呼吸器検体のウイルスの持続の中央値（21 日［14-30］）は軽症患者（14 日［10-21］）より有意に長かった（p=0.04）。軽症者では、呼吸器検体のウイルス量は発症後 2 週目にピークとなったが、重症者では、3 週目でも高いままだった。ウイルスの持続期間は、60 歳を超える患者と男性患者で長かった [41]。

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

---

[39] Cevik, M., et al. SARS-CoV-2, SARS-Cov, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. Lancet Microbe 2021; 2: e13-22. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30172-5
[40] Wang, W., et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA 2020; 323: 1843-1844. https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786
[41] Zheng, S., et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ, 369, m1443, Apr 21, 2020. https://doi.org/10.1136/bmj.m1443

後の期間，入院後の期間，回復後の期間等に有意な違いは無かった[42]。

☆ジョン・ホプキンス大学における 3 人の COVID-19 死亡患者の剖検時の研究で、乳様突起（骨と粘膜）と中耳の検体の SARS-CoV-2 の N1，N2，内部対照遺伝子の PT-PCR 検査が行われた。全検体で 24-36 のサイクル閾値で陽性結果が認められた。3 人の死亡患者のうち 2 人で乳様突起か中耳の検体で SARS-CoV-2 が陽性で、6 つの乳様突起検体のうち 2 つで、6 つの中耳検体のうち 3 つで陽性だった[43]。
［中耳の手術の際には、医療従事者は SARS-CoV-2 感染に注意が必要である。］

☆2 月 1 日～5 月 11 日にリヨン大学病院で受領した 578 の CSF 検体（555 人の 1-90 歳の患者，25%［144/578］の検体は 15 歳以下の小児から）の後ろ向きスクリーニング解析では、COVID-19 の流行中に CSF 採取のピークは認められず、神経学的疾患が増えなかったことを示唆した。555 人の患者では、37 人の小児を含む 171 人で CSF 採取の 3 週間前～4 週間後に呼吸器検体の採取も行われた。呼吸器検体では 5 人の小児を含む 23 人で SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性だった。578 の CSF 検体のうち、2 検体だけが僅かに陽性だった（サイクル閾値［Ct］32 と 35，COVID-19 確定例［呼吸器検体の Ct 24 と 22］の 2 人の成人患者の剖検例での検体）。この結果は、新たな核酸抽出法でも確認された。1 人では血液検体も SARS-CoV-2 陽性だったが（Ct 25）、2 人の脳検体では陰性で、血液による CSF 汚染が示唆された。特に、残りの 21 人の COVID-19 確定例（1 例が剖検検体）の CSF では陰性だった[44]。
［COVID-19 流行時の CSF での SARS-CoV-2 の検出は、非常に低かった。］

５．その他

☆フランスの療養施設（nursing home）で、従業者の居住者との自己封じ込めについて、2020 年 3 月 1 日～5 月 11 日に行われた後ろ向きコホート研究では、17 の療養施設の 794 人の従業者が 1250 人の居住者と共に自己封じ込めを行った。全国調査では、9513 施設の 385290 人の従業者と 695060 人の居住者が含まれていた。自己封じ込めを行った施設では、1 施設（5.8%）だけで居住者に COVID-19 感染例が出たが、全国調査では 4599 施設（48.3%）であった（p<0.001）。自己封じ込めを行った施設では 5 人（0.4%）が COVID-19 と診断さ

[42] Li, D., et al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. JAMA Netw Open 2020; 3: e208292. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
[43] Frazier, K. M., et al. SARS-CoV-2 virus isolated from the Mastoid and middle ear: implications for COVID-19 precautions during ear surgery. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 146: 964-966. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1922
[44] Destras, G., et al. Systematic SARS-CoV-2 screening in cerebrospinal fluid during the COVID-19 pandemic. Lancet Microbe 2020; 1: e149. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30066-5

れたのに対し、全国調査では 30569 人（4.4%）だった（p<0.001）。自己封じ込めを行った施設では COVID-19 疑い例は無かったが、全国調査では 31799 人（4.6%）だった（p<0.001）。自己封じ込めを行った施設では 5 人（0.4%）が COVID-19 で死亡したが、全国調査では 12516 人（1.8%）だった（オッズ比 0.22［95%CI：0.09-0.53］，p<0.001）。自己封じ込めを行った施設では 12 人（1.6%）の従業者が確定または疑い例の COVID-19 だったが、全国調査では 29463 人（7.6%）だった（p<0.001）[45]。

☆モンタナ州大学では、74 日間にわたって、下水中の SARS-CoV-2 RNA をモニターした。SARS-CoV-2 RNA 濃度の変化は、患者の後ろ向きインタビューで判明した発症時から 5-8 日後に上昇し、PCR 検査による診断よりも 2-4 日早く反映した。さらに、下水からほぼ完全な（98.5%）の SARS-CoV-2 遺伝子シークエンスを決定し、ウイルスの祖先を推測するための系統発生解析を行うことが出来た [46]。

☆☆エール大学の研究では、米国北西部（ニュー・ヘヴン，コネチカット）の都市部での、春の COVID-19 流行期の下水中の SARS-CoV-2 RNA の濃度を経時的に調査した。SARS-CoV-2 RNA は 10 週の研究期間を通じて検出され、時間的ラグで補正すると、COVID-19 の臨床的検査結果や地区の入院患者数の増減をとらえていた。下水中の SARS-CoV-2 RNA 濃度は、SARS-CoV-2 陽性の検体採取の 0-2 日前、地区の入院数の 1-4 日前、SARS-CoV-2 陽性の検査結果が報告される 6-8 日前に知る指標だった [47]。
［広い人口レベルでの都市の下水のウイルス RNA のモニタリングが、SARS-CoV-2 感染症の調査に利用できることを示唆している。検体採取から結果報告までの遅延に直面している共同体では、即時の下水の結果で感染動態の検知が相当に進歩する。］

☆SARS-CoV-2 は拡散し進化し続けるため、新興変異株を早期に検出することは公衆衛生介入に非常に重要である。臨床的検査によって系統の流行を推測することは、特に資源，参加者，検査／シークエンス能力が限られた領域では、大規模には不可能で、それらは、また、バイアスをもたらす。下水の SARS-CoV-2 RNA 濃度は地域的な感染動態の追跡を成功させ、臨床的検査よりもバイアスの少ない量の推計を提供する。下水のウイルス・ゲノム・シークエンスを追跡することは市中流行の推計を改善し、新興変異株を検出すると考えられる。しかし、2 つの因子が下水を基にしたゲノム・サーベイランスを限界付けている。それ

---

[45] Belmin, J., et al. Coronavirus disease 2019 outcomes in French nursing homes that implemented staff confinement with residents. JAMA Netw Open 2020; 3: e2017533. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17533
[46] Nemudryi, A., et al. Temporal detection and phylogenetic assessment of SARS-CoV-2 in municipal wastewater. Cell Rep Med 2020; 6: 100098. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100098
[47] Peccia, J. et al. Measurement of SARS-CoV-2 RNA in wastewater tracks community infection dynamics. Nat Biotechnol 2020; 38: 1164-1167. https://doi.org/10.1038/s41587-020-0684-z

らは、低い品質のシークエンス・データと混合検体中で相対的系統の量を推計することが出来ないことである。UCSD の研究者らは、これらの非常に重要な問題を解決し、高分析度の 295 日の下水と臨床的シークエンスを、大規模な大学のキャンパスと周囲のカウンティの境界状況の調整された環境で実施した。水からの多くのウイルス系統を完全に解明する改善されたウイルス濃度プロトコールと逆畳み込み（deconvolution）ソフロウェアを開発して配備した。新興の懸念される変異株を下水中で 14 日前までに検出し、臨床的ゲノム・サーベイランスによっては把握出来ないウイルス拡散の多くの実例を同定した [48]。
［SARS-CoV-2 変異株の早期同定と隠れた伝播を同定することが出来る、下水ゲノム・シークエンスの規模拡大可能な解決法を提供する。］

☆米国における、2020 年 4 月 1 日～11 月 24 日の非薬学的介入措置（NPIs）の遵守に関するウェッブ回答調査では、16 の根拠に基づく防御行動から成る 0～100 の NPIs 遵守の指標を作成し、参加者に対して 14 日毎に、回答前の 1 週間における NPIs 遵守状況に関する回答を求め、指標を算出した。研究用システムの参加者の 92%が調査に同意し、その 97%が最初の調査で完了し、80%が最後の調査で完了した。解析は 7705 人の参加者で行った。国の NPI 遵守指標は 4 月の初めの 70.0 から相当に低下し、6 月には 50 代後半で平坦となった。11 月の終わりには、最後の調査の週で 60.1 まで増加したが、4 月初めの開始レベルから優位に下落したままだった（p<0.001）。全ての調査地域で 4 月初め～11 月終わりにかけて NPI 遵守指標の下落を認め、南部では 70.0 から 60.5，西部では 71.5 から 62.2，北東部では 70.8 から 62.4，中西部では 70.3 から 54.4 となった（全て p<0.001）。最終週の NPI 遵守指標は中西部で南部（p=0.003），西部（p<0.001），北東部（p=0.001）より有意に低かった。2020 年 4 月初めから 11 月終わりまで加重・補正した遵守の下落が最も大きかった防御行動は、必須の活動や運動以外は住居内に残る（79.6%［95%CI：77.2-81.9］から 41.1%［38.2-44.0］），家族以外と濃厚接触しない（63.5%［60.7-66.3］から 37.8%［35.1-40.5］），来客を受けないこと（80.3%［77.9-82.7］から 57.6%［54.6-60.5］），飲食店で食べないようにする（87.3%［85.4-89.3］から 65.8%［63.0-68.6］）だった（全て p<0.001）。マスクまたは他の顔面覆いの着用は有意に上昇した（39.2%［36.3-42.1］から 88.6%［86.6-90.6］，p<0.001）[49]。

---

[48] Karthikeyan, S., et al. Wastewater sequencing reveals early cryptic SARS-CoV-2 variant transmission. Nature, Jul 7 (online), 2022. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05049-6
[49] Crane, M. A., et al. Change in reported adherence to nonpharmaceutical interventions during the COVID-19 panemic, April-November 2020. JAMA 2021; 325: 883-885. https://doi.org/10.1001/jama.2021.0286

（2）PCR 検査の精度

☆1 月 1 日から 2 月 15 日までに武漢大学病院で治療を受けた軽症から中等症の医療従事者 4 人（30-36 歳、男性 2 名・女性 2 名）は、PCR 検査陽性で、CT 上の異常所見があった。タミフル投与で、症状は消失し、CT 上の異常も 1 人で僅かなスリガラス陰影の分布がみられるだけとなり、PCR 検査は 2 回連続で陰性となった。発症から回復までの期間は、12-32 日だった。退院後、自宅で 5 日隔離された。5 日～13 日後に行った PCR 検査は全員陽性だった。その 4 日～5 日後にかけて、追加の PCR 検査が 3 回行われたが、全て陽性だった。異なる製造者の PCR 検査キットを用いて追加検査が行われたが、全て陽性だった。患者に症状は無く、CT 上も変化が無かった [50]。

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

☆中国における 2020 年 2 月 27 日までに退院した COVID-19 患者 60 人（年齢の中央値 46.5 歳［IQR：33.5-58.5］，26 人（43.3%）が女性）の研究では、10 人（16.7%）［患者 1～患者 10］が、退院後 2 週間の自宅隔離中に再度 PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった。5 人（8.3%）は鼻腔咽頭拭い液検体が陽性で、6 人（10.0%）では肛門検体が陽性だった（1 人では、両検体陽性）。全患者が再入院し、入院後は無症状だったが、70 歳を超えていて複数の基礎疾患のあった患者 1 と患者 2 で、時々咳を認めた。患者 2 は退院後 5 日目に咳と痰の症状が出て、その後 1 ヶ月先まで PCR 検査が陽性だったため、最初の発症から 56 日間ウイルス排出が続いていると考えられた。患者 4 は、退院後 3 週間目の鼻腔咽頭拭い液検体が陽性になったが、その前に血清を提供しており、その際の IgG の力価は 80 だった。不十分な防備で血清採取に関わった 9 人の医療従事者が隔離されたが、PCR 検査は陰性で、その後 2 ヶ月無症状だった [51]。

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

☆COVID-19 から回復し、急性期後の退院患者（3 日連続で発熱無く、症状が改善し、24 時間間隔で SARS-CoV-2 RNA の RT-PCR 検査が 2 回陰性）の施設に 2020 年 4 月 21 日～6 月 18 日に入所した 176 人について、経過観察時の鼻腔咽頭検体（NOS）の RT-PCR 検査結果を調べたイタリアの研究では、176 の NOS のうち、32（18.2%）が SARS-CoV-2 RNA 陽性で、ウイルス量は 1 ml 当たり 1.6×10^{1}～1.3×10^{4} SARS-CoV-2 RNA copies だった。

---

[50] Lan, L., et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA 2020; 323: 1502-1503. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783

[51] Wu, J., et al. Coronavirus disease 2019 test results after clinical recovery and hospital discharge among patients in China. JAMA Netw Open 2020; 3: e209759. https://doi.org/10.1001%2Fjamanetworkopen.2020.9759

32 検体のうち 1 つ（3.1%）で複製可能な SARS-CoV-2 RNA が認められた。32 人の患者の COVID-19 診断時の検体も検査され、予期された通り、複製可能な RNA が認められた。経過観察時に、32 人のうち 1 人を除く全員が SARS-CoV-2 抗体陽性で、残りの 144 人のうちの 139 人も抗体陽性だった。抗体陰性だった患者は、複製可能な SARS-CoV-2 RNA が陽性だった患者ではなかった。COVID-19 の診断から経過観察時までの期間の平均（SD）は、32 人では 48.6 日（13.1）で、144 人では 57.7 日（16.9）だった [52]。
［複製可能な SARS-CoV-2 RNA を認めた 32 人中の 1 人が再発か再感染かは、全ゲノム・シークエンスや系統解析を行っていないので不明である。この患者は、COVID-19 の回復後 16 日目で（COVID-19 の診断後 39 日目）、症状があった。この患者は高齢成人で高血圧，糖尿病，心血管疾患があったが、SARS-CoV-2 感染患者や RT-PCR 陽性となった人との濃厚接触は無かった。残りの 31 人（無症状）では、陽性結果は感染の再発か寛解の両方を顕していると考えられたが、何れにせよ、感染性があるとは考えられなかった。］

☆GISAID（The Global Initiative on Sharing All Influenza Data）には、3 月 30 日までに行われた 1825 の SARS-CoV-2 ウイルスのゲノム・シークエンス結果が蓄積されているが、ポルトガルの研究者は、その結果から、ヒトの検体から SARS-CoV-2 を RT-qPCR で検出するために用いるために各地で開発された 33 の少数塩基から成る結合部位の塩基列に注釈を付けた。RT-qPCR に用いられるプライマー結合部位の 79%（26/33）には、少なくとも 1 ゲノムの変異が認められた。中国国立ウイルス病対策予防研究所で、ウイルス・ヌクレオカプシド・リンタンパクに遺伝子コードの中に開発された前向きプライマーの開始部位の 3 つの塩基の入れ替わり（GGG → AAC）が関連している。AAC の変異は、24 ヵ国で分離されシークエンスされたゲノムの 14%（258/1825）に認められている [53]。
［シークエンス・エラーの可能性にもかかわらず、幾つかの変異が、独立した研究所での異なるシークエンス解析において一貫して認められていることから、これらの変異が真実であると考えられる。以前に設計された少なくとも 1 つのプライマーは、14%のウイルス変異の検出には無効と考えられ、開発中の検査で用いる少数塩基の最適化を継続する必要がある。］

☆☆SARS-CoV-2 に暴露されたり、発症してからの日数によって、RT-PCR 検査での偽陰性率がベイズ階層モデルでどのように見積もられるかを、7 つの既刊研究の呼吸器感染検体のデータ（n=1330）から検討したジョン・ホプキンス大学のレビューでは、典型的な発症日

---

[52] Liotti, F. M., et al. Assessment of SARS-CoV-2 RNA test results among patients who recovered from COVID-19 with prior negative results. JAMA Intern Med 2021; 181: 702-704. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7570
[53] Osorio, N. S., et al. Implication of SARS-CoV-2 evolution in the sensitivity of RT-qPCR diagnostic assays. Lancet Infect Dis 2021; 21: 166-167. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30435-7

（5 日目）の前の 4 日間の感染では、偽陰性結果の確率は 1 日目の 100%（95%CI：100-100）から 4 日目の 67%（27-94）と見積もられた。発症日では偽陰性率の中央値は 38%（18-65）だった。これは 8 日目（発症後 3 日目）には 20%（12-30）に減少し、再び増加し始め、9 日目の 21%（13-31）から 21 日目の 66%（54-77）となった [54]。
［特に感染初期には、SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査の結果を感染予防策の解除等の根拠として用いることには留意が必要である。臨床的疑いが高い場合、RT-PCR 検査結果のみによって感染は除外されるべきではなく、臨床的・疫学的状況を注意して考慮すべきである。］

☆米中の研究者は、中国の深圳州において 2020 年 1 月から検出された RT-PCR 検査で確定した SARS-CoV-2 症例の接触者追跡によって、電話で全ての RT-PCR 検査陰性だった濃厚接触者（指標なる症例と発症前 2 日以内に同じ住居に住んでいたか、共に食事，旅行，社会的に相互作用したかで定義される）を募り、コホート研究を行った。最初の RT-PCR によるウイルス検査の後 2-15 週の RT-PCR 陰性濃厚接触者の血清抗体の抗 SARS-CoV-2 を、全抗体，IgG，IgM ELISAs を用いて測定した。更に、報告症例の無い近傍と、報告症例のある近傍からの参加者の抗体調査を行った。2020 年 4 月 12 日～5 月 4 日に RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 の濃厚接触者で RT-PCR 検査陰性の 4429 人のうち 2345（53.0%）から血清検体を集めた。2345 人のうち 1175 人（50.1%）は深圳で診断された症例の接触者追跡の詳細での濃厚接触者で、これらのうち 880（74.9%）は発端症例への暴露から 2 週間以上後に集められ、解析に含まれた。880 の RT-PCR 陰性の濃厚接触者のうち 40 人（4.5%）は全抗体 ELISA で陽性だった。RT-PCR 陰性濃厚接触者の全抗体 ELISA での抗体陽性率は、検査の性能で補正すると 4.1%（95%CI：2.9-5.7）で、報告症例の無い近傍に住む人における抗体陽性率（0.0%［0.0-1.1］）よりも有意に高かった。RT-PCR 陽性の人は、RT-PCR 陰性で抗体陽性の人より 8 倍（95%CI：5.3-12.7）症状を報告し易かったが、両群とも同様の性，年齢，接触頻度，接触様式の分布だった。RT-PCR 検査は 134 人の感染した濃厚接触者のうち 48 人（36%［95%CI：28-44］）を検出せず、偽陰性率は感染のステージと相関していると考えられた [55]。
［有症状の COVID-19 患者 60 人（57 人は RT-PCR 陽性，3 人は RT-PCR 陰性だったが抗体陽性）における RT-PCR 偽陰性率の発症時との関係の最適な多項式スプラインモデルに基づく解析では、RT-PCR 検査が偽陰性となる確率は、発症日の 34%（95%CI：21-51）から発症 4 日目の 11%に減少した。発症前の日の偽陰性率の不確実性が高いが、感染早期には偽陰性率は滑らかに上昇して発症 5 日前には 100%となると推計した。標識症例への暴露

[54] Kucirka, L. M., et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. Ann Intern Med 2020; 173: 262-267. https://doi.org/10.7326/m20-1495
[55] Zhang, Z., et al. Insight into the practical performance of RT-PCR testing for SARS-CoV-2 using serological data: a cohort study. Lancet Microbe 2021; 2: e79-e87. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30200-7

の最終日より前に多様な暴露機会があったと考えられるにもかかわらず、偽陰性率は標識症例への暴露の最終日から 5～8 日後が最も低かったが、それでも 40%を上回ったままだった。]

☆中国における 301 人の COVID-19 確定入院患者（年齢の中央値 58 歳，51.2%が男性）の 1113 回の RT-PCR 検査を調べた後ろ向き研究では、症状発現日から PCR 陽性持続期間の中央値は 16 日間（IQR：10-23，n=301）で、症状発現日から PCR 陰性化までの期間の中央値は 20 日間（IQR：10-23，n=216）だった。65 歳以上の感染患者は、65 歳未満の患者に比べて、より長期間陽性が持続した（22 日対 19 日，p=0.015）。70 人で 2 回連続で PCR 陰性が確認されたが、そのうち 30%の患者で 3 回目が陽性だった。鼻腔検体では、喉の検体よりも高い陽性率だった [56]。

☆メディケアの療養施設（skilled nursing homes）における検査結果が報告されるまでの期間を調べた研究（2020 年 8 月 16 日～9 月 7 日と 9 月 13 日～9 月 27 日を比較）では、15,065 の回答の中で、2020 年 9 月 7 日までに従業者と居住者が検査結果の報告を受けるまでの期間が 1 日未満だったのは 960 人（6.2%）及び 713 人（4.8%）だった。9 月 27 日に終わる週では、2188 人（13.5%）及び 1516（9.5%）に増加した。流行しているカウンティでは、9 月 7 日までは従業者と居住者に検査結果が 1 日未満で報告されたのは 167 人（10.4%）及び 125（8.5%）だったが、9 月 27 日に終わる週では、248（16.4%）及び 196（13.2%）に増加した。全国的には、9 月 7 日までは従業者と居住者に検査結果が報告されるのに 3 日以上を要していたのは 8117（55.1%）及び 6394（45.5%）、流行しているカウンティでは 642（43.3%）及び 621（41.3%）だったが、9 月 27 日までに、5768（39.8%）及び 5145（36.6%）、流行しているカウンティでは 248（16.4%）及び 196（13.2%）に減少した。従業者と居住者の間の様々な性質にわたって、検査結果が報告されるのに 2 日以上を要した SNFs の割合には統計学的有意差があったが、多くの影響は小さいと考えられた。補正後、9 月 27 日に終わる週に、検査結果が報告されるのに 2 日以上は、カウンティ・レベルの新たな COVID-19 症例数と弱く相関していた [57]。

（3）検体・他の検査法

☆SARS-CoV-2 鼻腔咽頭検査の合併症の頻度と種類を調べたヘルシンキ大学の症例シリーズでは、2020 年 3 月 1 日～9 月 30 日にヘルシンキ大学の頭頸部外科の救急部を受診した

[56] Xiao, A. T., et al. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: A descriptive study. J Clin Virol 2020; 127: 104346. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104346

[57] McGarry, B. E., et al. COVID-19 test result turnaround time for residents and staff in US nursing homes. JAMA Internal Med 2021; 181: 556-559. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7330

全患者を、SARS-CoV-2 鼻腔咽頭スワブ検体採取の合併症についてスクリーニングした。検体採取合併症の有った患者については、医療記録をレビューした。同時期にヘルシンキ大学の誘致人口（160 万人）で行われた SARS-CoV-2 検査の数は、フィンランド健康福祉研究所から得た。7 ヵ月間の研究期間に、643,284 の SARS-CoV-2 RT-PCR 検査が行われた。2899 人の耳鼻咽喉科の救急部受診患者の中で、8 例（7 人の女性と 1 人の男性，年齢の範囲 14.0-78.6 歳，平均年齢［SD］39.5 歳［20.9］）の合併症関連受診が同定された。4 例は鼻出血，4 例は破壊されたスワブで、全例検体採取の直後に起こっていた。これら 8 例の誰も COVID-19 陽性では無かった。救急部で治療が必要な合併症の頻度は 100,000 SARS-CoV-2 検査当たり 1.24 だった。破壊されたスワブ局所麻酔下に鼻腔内視鏡で除去され、鼻出血は投薬，多数の鼻腔圧迫物，外科的・血管内措置を要し、致死的リスク，敗血症，輸血に至った。鼻出血の半分は生命を脅かした（ヘモグロビン・レベル 6.5 g/dL 以下）。大量出血では、出血部位の特定が難かしかった。感染，鼻腔内癒着，鼻中隔穿孔が、繰り返す鼻腔圧迫のために起こったと考えられた [58]。

［全ての合併症は、力の入れ過ぎまたはスワブの過度な頭蓋方向などの正しく無い検体採取技術のためと考えられた。破壊されたスワブの患者の経過は良好だったが、鼻出血の患者の回復は不安定だった。SARS-CoV-2 検体採取合併症に関する文献上では、破壊されたスワブのための鼻腔異物，食道異物，気管異物（気管切開を通じての検体採取）などがあり、1 例では、事前に存在した脳瘤のためと考えられる検査に関連した脳脊髄液漏が報告されている。］

◎2020 年 1 月 1 日～11 月 16 日に各種論文掲載サイトの文献を調べた、各種呼吸器検体の SARS-CoV-2 感染の診断における機能の臨床研究の体系的レビューとメタ解析では、5577 研究が同定され、7973 人の参加者の 16762 の呼吸器検体を検討した 23 の研究が対象となった。これらの研究で調べられた呼吸器検体は 7973 の鼻腔咽頭スワブ，1622 の鼻腔スワブ，6110 唾液検体，338 の喉頭スワブ，719 のプールされた鼻腔と喉頭のスワブだった。鼻腔咽頭スワブをゴールデン・スタンダードとして、プールされた鼻腔と喉頭スワブは最も高い 97%（95%CI : 93-100）の感受性であったが、唾液（87%［75-93］）と鼻腔スワブ（86%［77-93］）ではより低い感受性で、喉頭スワブでは、ずっと低い感受性（68%［35-94］）だった。プールされた鼻腔と喉頭のスワブ（97%［90-100］），鼻腔スワブ（96%［87-100］）では比較的に高い陽性予測値で、唾液検体では僅かに低い陽性予測値（93%［88-97］）だった。喉頭スワブは最も低い 75%（95%CI : 45-96）の陽性予測値だった。全臨床検体で、比較的に高い特異性（97%～99%）と陰性予測値（95%～99%）が認められた。プールされた鼻腔と喉頭のスワブと鼻腔スワブについて医療従事者が集めた検体と患者が集めた検体の間では、診断性能は同様だった。プールされた鼻腔と喉頭のスワブと喉頭のスワブの解析で

[58] Koskinen, A., et al. Complications of COVID-19 nasopharyngeal swab test. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2021; 147: 672-674. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0715

は有意な不均一性は認められなかったが、唾液検体と鼻腔スワブの研究では中等度から大きな不均一性（I^2≧30%）が認められた[59]。
［標準となっている鼻腔咽頭スワブと比較して、プールされた鼻腔と喉頭のスワブが、外来での SARS-CoV-2 感染の診断の他の検体採取方法として最も良い診断性能だった。唾液と鼻腔スワブは匹敵できる非常に良い診断性能で、他の検体採取方法として臨床的に受け入れ可能だった。喉頭スワブは、ずっと低い感受性と陽性予測値で勧められなかった。プールされた鼻腔と喉頭のスワブと鼻腔スワブでの自己採取は、診断の正確性の有意な低下と相関していなかった。］

◎COVID-19 は、SARS-CoV-2 と他の呼吸器ウイルス及びそれらの新興変異株を検出する高速で多重の感受性の高い検査法の必要があることを明確に示した。ハーバード大学の研究者は、CRISPER に基づく診断法と微小液を、臨床使用のために合理化された業務活動と組み合わせた、微小液 CARMEN（mCARMEN）と呼ばれる費用対効果の高いウイルスと変異株の検出プラットフォームを作製した。mCAMERON 呼吸器ウイルス・パネル（RVP）を作製して、SARS-CoV-2，他のコロナウイルス，両方のインフルエンザ系統を含む 21 までのウイルスを調べ、研究現場での 525 人の患者検体と臨床現場で 166 の検体で、その検査グレード性能を示した。更に、デルタとオミクロンを含む 6 つの SARS-CoV-2 の変異株を同定できるように mCARMEN パネルを開発し 2088 の患者検体を評価したが、シークエンスに基づく変異株の分類とほぼ完全に（全体で 97.7%）一致していた。最後に、検体における SARS-CoV-2 とインフルエンザ A のウイルス copies の定量的測定を可能とする Cas13 と Cas12 を組み合わせた方法を実施した[60]。
［mCARMEN プラットフォームは、同時に多種のウイルスと変異株の高速サーベイランスが可能で、SARS-CoV-2 変異株の迅速な検出が可能である。］

A．唾液検体

☆☆入院時に鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった 70 人の COVID-19 入院患者を対象に、同期期の患者が自己採取する唾液検体と医療従事者の採取する鼻腔咽頭検体を比較した。唾液検体で検出される SARS-CoV-2 RNA コピー（平均 log copies/ml 5.59［95%CI : 5.09-6.07］）は、鼻腔咽頭検体（4.93［4.53-5.33］）より多かった（p<0.001）。

---

[59] Tsang, N. N. Y., et al. Diagnostic performance of different sampling approachs for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis, Lancet Infect Dis 2021; 21: 1233-1245. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00146-8
[60] Welch, N. L., et al. Multiplexed CRISPR-based microfluidic platform for clinical testing of respiratory viruses and identification of SARS-CoV-2 variants. Nat Med 2022; 28: 1083-1094. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01734-1

また、COVID-19 診断後 10 日目まで唾液検体での陽性率の方が、鼻腔咽頭検体より高かった。診断後 1-5 日目では、唾液検体では 81%（95%CI：71-96）が陽性だったが、鼻腔咽頭検体では 71%（67-94）だった。発症後の SARS-CoV-2 RNA のレベルは、唾液検体（推計傾斜-0.11［-0.15--0.06］）でも鼻腔咽頭検体（-0.09［-0.13--0.05］）でも減少した。鼻腔咽頭検体では、陰性の次の採取で陽性となる場合が 3 回あったが、唾液検体では 1 回だった。臨床経過を通じて、唾液検体の SARS-CoV-2 RNA レベルのバラツキ（標準偏差 0.98 ウイルス RNA copies/ml［0.08-1.98］）は、鼻腔咽頭検体（2.01［1.29-2.70］）よりも小さかった。更に、495 人の無症状医療従事者の唾液検体と鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を行った。唾液検体では、その時まで何の症状も無い 13 人で SARS-CoV-2 RNA を検出した。これら 13 人の中で、9 人は同日に鼻腔咽頭検体も自己採取していたが、7 検体では陰性だった。唾液検体で陽性だった 13 人は、後日、別途の鼻腔咽頭検体の検査で陽性となった。適切な検体接種をモニターする内部対照（internal control）であるヒト RNase P のサイクル閾値（Ct）のバラつきを検証したところ、入院患者では、鼻腔咽頭検体（標準偏差 2.89 Ct［95%CI：26.35-27.69］）の方が唾液検体（2.49［23.35-24.35］）より大きく（p=0.15）、医療従事者でも、鼻腔咽頭検体（2.26［28.39-28.56］）の方が唾液検体（1.65［24.14-24.26］）より大きかった（p<0.001）[61]。

☆SARS-CoV-2 の検出のための唾液と核酸増幅検査（nucleic acid amplification testing：NAAT）における唾液検体と鼻腔咽頭スワブ検体を比較した体系的レビュー（2020 年 8 月 29 日）とメタ解析（2020 年 11 月 17 日）では、385 の参照文献があり、16 の固有の研究が定量的解析のために同定された。8 の査読を経た研究と 8 つの preprint がメタ解析の対象となった（5922 の固有の患者）。患者の選択，研究設計，患者が登録された病期には顕著な違いがあった。15 の研究は外来患者を含んでおり、9 の研究は軽症または無症状の外来患者だけを登録していた。主要解析（プール感受性と特異性）では、唾液 NAAT のプール感受性は 83.2%（95%CI：64.7-91.4），プール特異性は 99.2%（95%CI：98.2-99.8）。鼻腔咽頭スワブ NAAT のプール感受性は 84.8%（95%CI：76.8-92.4），特異性は 98.9%（95%CI：97.4-99.8）。副次解析（査読済の研究に限った解析及び外来患者だけに限った解析）でも同様の結果だった [62]。
［唾液 NAAT の正確性は、鼻腔咽頭スワブ NAAT と同様で、特に外来患者でも同様だった。］

☆SARS-CoV-2 検査における唾液と鼻腔咽頭スワブの感受性とコストに関する 2020 年 1 月

---

[61] Wyllie, A. L., et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020; 383: 1283-1286. https://doi.org/10.1056/nejmc2016359
[62] Butler-Laporte, G., et al. Comparison of saliva and nasophalyngeal swab nucleic acid amplification testing for detection of SARS-CoV-2. A systematic review and meta-analysis, JAMA Intern Med 2021; 181: 353-360. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.8876

1 日～11 月 1 日に発表された研究（少なくとも鼻腔咽頭スワブと唾液に 5 以上のペアで SARS-CoV-2 検出の診断正確性を報告しているもの）のレビューでは、7332 のペア検体を含む 37 の研究が対象となった。両検体の陽性対照に対して、唾液の感受性は鼻腔咽頭スワブより 3.4%（95%CI：-9.9-3.1）低かった。既に SARS-CoV-2 感染が確認されている患者では、唾液の感受性は鼻腔咽頭スワブより 1.5%（-7.3-10.3）高かった。未だ SARS-CoV-2 の診断が行われていない人では、唾液は 7.9%（-14.7-0.8）低い感受性だった。このサブグループでは、仮に SARS-CoV-2 の感染率が 1%で 100,000 人が検査した場合、鼻腔咽頭スワブは唾液より 79 人（-5-166）多く SARS-CoV-2 に感染している人を検出するが、付加的な感染検出のための増加費用は＄8093 だった [63]。
［唾液検体は、鼻腔咽頭スワブと同様な感受性で、費用は安いと考えられる。］

☆☆SARS-CoV-2 検出の唾液の感受性を最適化するための時間枠を調べるロサンゼルス小児病院と近隣の検査施設での前向き経時的研究では、2020 年 6 月 17 日～2021 年 2 月 15 日に 2 週間以内に RT-PCR で SARS-CoV-2 が確認された世帯員に暴露された人からの利用可能な検体を用い、鼻腔咽頭と唾液検体のペアが、4 週間または 2 つの鼻腔咽頭検体検査結果が陰性になるまで 3 日～7 日毎に集められた。SARS-CoV-2 の N1 及び N2 遺伝子の RT-PCRT 検査が行われ、40 未満のサイクル閾値を陽性とした。N1 サイクル閾値が 34 以下を高ウイルス量と定義した。唾液の感受性を、鼻腔咽頭検体の RT-PCR を参照標準として計算した。COVID-19 の発生は、最初の症状（毎日の質問で収集）または最初の RT-PCR 陽性の早い日と定義した。前症候性及び後症候性は、それぞれ症候性である間隔の前と後の時点と定義した。404 人の参加者からの 889 の鼻腔咽頭検体と唾液検体のペアを検査し、そのうち、SARS-CoV-2 は 524 の鼻腔咽頭検体（58.9%）と 318（35.7%）の唾液検体で検出された。SARS-CoV-2 は、258 ペア（29.0%）において、両検体で検出された。256 の鼻腔咽頭検体で SARS-CoV-2 陽性参加者（63.4%）のうち、平均年齢は 28.2 歳（範囲：3.0-84.5），108 人（42.2%）は男性だった。参加者は、中央値 3 回（IQR：2-4）訪問を繰り返した。93 人（36.3%）の参加者は感染経過を通じて無症候で、126 人（77.3%）は軽度の症状を報告した症候性の参加者だった。唾液の感受性は、感染 1 週目の間に集められた検体で最も高く 71.2%（95%CI：62.6-78.8）であったが、続く各週では減少した。感染 1 週目の検体採取の日に COVID-19 に関連する症状のあった参加者は、無症状者と比較して、有意に高い唾液の感受性だった（88.2%［95%CI：77.6-95.1］vs 58.2%［46.3-69.5］，p<0.001）。唾液の感受性は、2 週目でも症候性の感染で有意に高いままだった（83.0%［70.6-91.8］vs 52.6%［42.6-62.5］，p<0.001）。COVID-19 の発生から 2 週を超えると、差異は認められなかった。感受性は、一度も症状の無かった場合（34.7%［27.3-42.7］）と、前症候性（の時点 57.1%

[63] Bastos, M. L., et al. The sensitivity and costs of testing for SARS-CoV-2 infection with saliva versus nasopharyngeal swabs. Ann Intern Med 2021; 174: 501-510. https://doi.org/10.7326/m20-6569

［31.7-80.2］）と後症候性の時点（42.9%［36.8-49.1］）では、有意な差異は無かった（p=0.26）。COVID-19 が起こった後の各日では、前日と比較して、唾液の検出のオッズ比は 0.94（95%CI：0.91-0.96，p<0.001）だった。検体採取時に COVID-19 関連の症状のあった参加者は、無症候だった参加者と比較して、高い唾液での検査が陽性となるのが 2.8 オッズ（95%CI：1.6-5.1，p<0.001）高く、鼻腔咽頭検体の高いウイルス量の参加者は、低いウイルス量の参加者と比較して、5.2 オッズ（2.9-9.3，p<0.001）高かった[64]。
［唾液の感受性は、無症候性の SARS-CoV-2 感染者では、全ての時点で 60%未満であり、職場，学校や他の共有スペースでの検査戦略では注意が必要である。］

◎カナダの研究では、無症状の高リスクの人と COVID-19 を示唆する軽い症状のある人を連続して前向きに登録し、自己採取したスワブ（鼻腔咽頭検体または口腔咽頭検体）と唾液検体を用いた RT-PCR 検査結果を比較した研究では、1939 人のスワブと唾液検体が得られ、70 人の検体で SARS-CoV-2 の殻（E）遺伝子が検出され、スワブでは 80%，唾液検体で 68.6%が検出された。34 人（48.6%）はスワブと唾液検体の両方で SARS-CoV-2 陽性だった。一致しない結果となったのは、22 人（31.4%）ではスワブだけが陽性で、14 人（20%）では唾液検体だけが陽性だった。鼻腔咽頭スワブは、唾液検体のみで陽性だった人の 35.7%、スワブのみで陽性だった人の 9.1%だった[65]。

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

B．自己採取検体，検体比較

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

（n=501）　鼻腔咽頭検体

舌　　陽性　陰性

[64] Congrave-Wilson, Z., et al. Change in saliva RT-PCR sensitivity over the course of SARS-CoV-2 infection. JAMA 2021; 326: 1065-1067. https://doi.org/10.1001/jama.2021.13967
[65] Caullev, L., et al. Salivery detection of SARS-CoV-2. Ann Intern Med 2021; 174: 131-133. https://doi.org/10.7326/M20-4738

検体	陽性	44	2
	陰性	5	450

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

（n=498）　鼻腔咽頭検体

鼻腔検体		陽性	陰性
	陽性	47	1
	陰性	3	447

（n=498）

鼻甲介中部検体	鼻腔咽頭検体	陽性	陰性
	陽性	50	0
	陰性	2	452

鼻腔と鼻甲介中部の検体の推定感受性は 90%以上だったが、3 種の全てで信頼区間は 90%を含んでいた。

RT-PCR 検査における陽性検体のサイクル閾値の鼻腔咽頭検体と舌，鼻腔，鼻甲介中部の検体の相関は、それぞれ 0.48，0.78，0.86 でリニアな相関があった。鼻腔咽頭検体の陽性検体のサイクル閾値と比較して、患者が自己採取した舌，鼻腔，鼻甲介中部検体の陽性検体のサイクル閾値は、それぞれ、18.6%，50.0%，83.3%少なく、鼻甲介中部では鼻腔咽頭よりウイルス量が多く、鼻腔と鼻腔咽頭では同等と考えられた [66]。

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

◎スタンフォード大学での、30 人の研究参加者が自己採取した下部鼻腔検体と、医師が採取した下部鼻腔検体及び医師が採取した口腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査結果を比較した研究では、11 人（37%）の参加者では、自己採取検体も医師の採取した 2 検体も、全て SARS-CoV-2 陽性だった。18 人（60%）の参加者では、自己採取検体も医師の採取した 2 検体も、全て SARS-CoV-2 陰性だった。1 例だけで違いが生じ、参加者が自己採取した下部鼻腔検体は陽性だったが、医師が採取した下部鼻腔検体も口腔咽頭検体も陰性だった。患者の自己採取検体の感受性は 100%（95%CI : 72-100），特異性は 95%（74-100）だった [67]。

［患者の自己採取した下部鼻腔検体は利用可能であると考えられた。］

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

---

[66] Tu, Y.-P., et al, Swab collected by patients or health care workers for SARS-CoV-2 testing. N Engl J Med 2020; 383: 494-496. https://doi.org/10.1056/nejmc2016321

[67] Altamirano, J., et al. Assessment of severity and specificity of patient-collected lower nasal specimen for sudden acute respiratory syndrome coronavirus 2 testing. JAMA Netw Open 2020; 3: e2012005. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12005

41 人（22.2%）が、両方または一方で陽性となった。

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

158 人（85%）は医療従事者で、14 人（9%）が陽性だった。COVID-19 患者では、多い症状は倦怠感（33 人［80.5%］，咳（28 人［68.3%］），熱（26 人［63.4%］）などだった。医療従事者が集めた検体と比較した場合、家庭採取検体の感度と特異度は、それぞれ 80.0%（95%CI：63-91），97.9%（94-99.5）だった。家庭採取検体のサイクル閾値は、医療従事者採取検体のサイクル閾値と相関し（コーヘン κ 検定で 0.81［95%CI：0.70-0.93，$p=5.1\times10^{-6}$］で、実質的に合致していた。発症後検体採取までの時間は、真陽性と偽陰性で同様だった。28 の真陽性事例で、家庭採取検体は発症後中央値 4 日（IQR：2-7）で採取され、7 の偽陰性事例では、6 日（3-18）で採取されていた（p=0.32）。医療従事者採取検体のサイクル閾値の中央値（IQR）は、真陽性検体で偽陰性検体と比較し小さかった（24.1［18.7-26.0］対 33.7［33.5-35.1］，p=0.01）。偽陰性の 5 つの検体のうち 4 つは 33 以上の Ct 値だった。32 以下の Ct 値の全家庭採取検体の感度は 95%だった[68]。

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

◎3552 の臨床検体と 410 人の確認された COVID-19 患者を用い、異なる呼吸器検体の比較感度を後ろ向きに解析した中国の研究では、発症後最初の 14 日間は、軽症・重症を問わず、BALF を除き、痰が最も陽性率が高く（73.4%～87.5%）、次いで鼻腔検体（53.1%～85.3%）だった。ウイルス RNA は、重症患者では発症後 4 日に採取した全ての BALF で認められ、発症後 46 日まで続いたが、軽症患者の BALF では認められなかった。更に、治療中の重症患者の多くでは、ウイルス RNA は上気道の検体では陰性だったが、BALF の検体では陽性だった。何人かの COVID-19 患者では、CT スキャンでは典型的なスリガラス状陰影が認められたのにもかかわらず、最初の 3 つまたは全ての上気道検体で、ウイルス RNA は認められなかった[69]。

［一般的な検査では痰が最も感受性が高く、続いて鼻腔検体だった。BALF でのウイルス RNA 検出は重症 COVID-19 患者では診断の正確性を向上させる。CT スキャンは、分子学的検査の補助的方法となると考えられる。］

---

[68] McCulloch, D. J., et al. Comparison of unsupervised home self-collected midnasal swabs with clinician-collected nasopharyngeal swabs for detection of SARS-CoV-2 infection. JAMA Netw Open 2020; 3: e2016382. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16382

[69] Yang, Y., et al. Comparative sensitivity of different respiratory specimen types for molecular diagnosis and monitoring of SARS-C-V-2 shedding in COVID-19 patients. Innovation 2020; 1: 100061. https://doi.org/10.1016/j.xinn.2020.100061

☆学校年齢の小児が SARS-CoV-2 検査のための鼻腔スワブを自己採取する能力を、医療従事者による採取と比較して調べた、197 人の 4～14 歳の症候性の小児と青年の領域横断研究では、小児と青年は、短い教育ビデオと自己スワブ採取のための書面と視覚的な方法を記載した配布資料を渡された。参加者は最初に自己採取鼻腔スワブを提供された。医療従事者は、その後 2 つ目の検体を採取した。主要評価項目は SARS-CoV-2 の検出と、緊急使用許可を得ている RT-PCR 検査で検査した際の自己採取スワブに対する医療従事者採取スワブのサイクル閾値（Ct）による相対的定量だった。研究参加者の中で、194 人のうち 108 人（55.7%）は男性で、年齢の中央値は 9 歳（IQR：6-11）だった。196 人の参加者の中で、自己採取スワブと医療従事者採取スワブの両方によって 87 人（44.4%）は SARS-CoV-2 検査陽性で、105 人（53.6%）は検査陰性だった。2 人の小児では、自己採取スワブまたは医療従事者採取スワブだけで検査陽性で、1 人の小児では、医療従事者スワブは無効だった。医療従事者が採取したスワブと比較して、自己採取スワブは、それぞれ、97.8%（95%CI：94.7-100.0）及び 98.1%（95.6-100.0）の陽性及び陰性パーセント適合で、SARS-CoV-2 の Ct 値は両群間に有意な差異は無かった（平均［SD］Ct 自己採取 26.7［5.4］vs 医療従事者スワブ 26.3［6.0］，p=0.65）[70]。

C．抗体検査

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

[70] Waggoner, J. J., et al. Concordance of SARS-CoV-2 results in self-collected nasal swabs va swabs collected by health care workers in children and adolescents. JAMA 2022, Aug 26 (online). https://doi.org/10.1001/jama.2022.14877

していた。アボットの検査だけで反応のあった 76 検体から無作為に選ばれた 8 検体では、S1 に対する抗体は認められなかった [71]。
［2 つの説明が可能である。アボットのアッセイ検査が偽陽性反応から成っていた、または、これらの患者が、S1 への液性応答が無かった（無症状者や軽症者で起こり得る）。］

☆COVID-19 の抗体検査の診断正確性についての体系的レビューとメタ解析では、5016 の参照論文の中から 40 の研究が対象となり、49 のバイアスのリスクが審査された（1 つにつき、人口と方法のそれぞれが評価された。）。患者選択の高いリスクが 98%の審査（48/49）で認められ、抗体検査の性能か解釈の高いか不明なバイアスのリスクが 73%（36/49）で認められた。10%（4/40）の研究だけが外来患者を含んでいた。2 つの研究だけが診療現場での検査を評価していた。それぞれの検査法で、プール感受性と特異性は、測定された免疫グロブリンの階層とは相関していなかった。IgG または IgM を測定する酵素結合免疫吸着検査法（ELISAs）のプール感受性は 84.3%（95%CI：76.5-90.9），ラテラル・フロー免疫検査（LIFIAs）では 66.0%（49.3-79.3），化学発光免疫検査（CLIAs）では 97.8%（46.2-100）だった。全解析において、診療現場の方法として可能性のある LFIAs のプール感受性は低かった。プール特異性は、96.6%～99.7%の範囲だった。特異性を見積もるために使用した検体のうち、83%（10465/12547）は感染前か COVID-19 と疑われなかった人からだった。LFIAs の中で、市販キットのプール感受性（65.0%［95%CI：49.0-78.2］）は非市販検査（88.2%［83.6-91.3］）より低かった。不均一性は全解析で認められた。感受性は、発症後少なくとも 3 週間後（69.9%～98.9%）の方が第 1 週目のうち（13.4%～50.3%）よりも高かった [72]。
［現行の診療現場での抗体検査の使用を続けることを支持する根拠は無かった。］

☆オックスフォード大学では、4 種類の市販の SARS-CoV-2 抗体検査（アボット，ディアソリン，ロッシュ，シーメンス）と新しいオックスフォード大学の 384 穴 ELISA 法を、976 のパンデミック前の血液検体と 536 の SARS-CoV-2 感染が確定した患者（少なくとも発症の 20 日後）からの血液検体を用いて比較した。

（製造業者の閾値を用いた場合）	感受性（%） （95%信頼区間）	特異性（%） （95%信頼区間）
SARS-CoV-2 IgG assay（Abbott）	92.7% （90.2-94.8）	99.9% （99.4-100）
LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG assay (DiaSorin)	95.0% （92.8-96.7）	98.7% （97.7-99.3）

[71] Rosadas, C., et al. Testing for response to the wrong SARS-CoV-2 antigen? Lancet 2020; 396: E23. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31830-4
[72] Bastos, M. L., et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. BMJ 2020; 370: m2516. https://doi.org/10.1136/bmj.m2516

novel 384-well ELISA (the Oxford Immunoassay)	99.1% (97.8-99.7)	99.0% (98.1-99.5)
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 assay (Roche)	97.2% (95.4-98.4)	99.8% (99.3-100)
SARS-CoV-2 Total assay (Siemens)	98.1% (96.6-99.1)	99.9% (99.4-100)

全検査法とも、発症後 30 日以後の検体を用い、少なくとも 98%の特異性を持つように閾値を至適化すれば感受性 98%を達成した [73]。
［少なくとも 98%の感受性と特異性を持つためには、シーメンスとオックスフォード大学の検査は現行のままで良いが、他は更なる至適化が必要である。］

☆英国で 4 月 8 日～6 月 12 日に行われた、2 つの診療現場での（point-of-care）ラテラルフロー抗体検査の性能評価と、有症状の医療従事者の抗体保有率を調べた多施設前向きコホート研究では、第 1 相では、300 の有症状の医療従事者検体と 100 の前 COVID-19 対照検体を用いて、Onsite CTK Biotech COVID-19 split IgG/IgM Rapid Test（US）と Encode SARS-CoV-2 split IgM/IgG One Step Rapid Test Device（China） の性能が、臨床検査所における免疫検査と比較して評価され、第 2 相では（n=6440）、1391 の有症状医療従事者のうちの 1299 人（93.4%）と無症状の医療従事者の一部（5049 人中の 405 人［8.0%］）の抗体検査が行われた。第 1 相では、2 つのラテラルフロー検査の間には違いが認められた。Encode 検査は、PCR 検査での確証例の中で、良好な IgG 感受性（93.4%［127/136］［95%CI：87.8-96.9］）と特異性（99.0%［99/100］［94.6-100.0］）を示し、検査所での免疫検査とも良く一致（94.0%［282/300］［91.3-96.7］）した。一方、Onsite 検査の感受性（88.2%［120/136］［81.6-93.1］）と特異性（94.0%［94/100］［87.4-97.8］）と一致率（84.7%［254/300］［80.6-88.7］）は低下していた。PCR 検査陽性の 70 例中 5 例（7%）は全検査で陰性だった。ラテラルフロー検査バンドの遅延性変化が 800 カセット中 74（9.3%）に認められたが（Encode 検査の 8.8%［35/400］；Onsite 検査の 9.8%［39/400］）、これらのうち 7 つ（全て Onsite 検査）だけが検査所の免疫検査と一致した。第 2 相検査では、無症状医療従事者での抗体保有率は 10.6%（95%CI：7.6-13.6）、有症状医療従事者では 44.7%（42.0-47.4）と計算された。全医療従事者の抗体保有率は 18.0%（17.0-18.9）と計算された [74]。
［良好な性能評価には、厳格な臨床症例の定義で検査前に有病率を調整しておく必要がある。ラテラルフロー検査バンドの遅延性発生により、郵送検査戦略や家庭内検査の可能性が

[73] The National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1390-1400. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30634-4
[74] Pallett, S. J. C., et al. Point-of-care serological assays for delayed SARS-CoV-2 case definition among health-care workers in the UK: a prospective study. Lancet Respir Med, 2020; 8: 885-894. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30315-5

阻まれる。全検査にわたる偽陰性結果が同定されたことで、この段階での IgG 検査の解釈に注意を要する。現段階では、診療現場における検査は、physical distancing についての政府の助言に従いながら、行われるのが良いと考えられる。]

◎米国の研究者は、63 人の SARS-CoV-2 患者と 71 人の対照者の血清，動物性のコロナウイルスに暴露された動物の過剰免疫血清を用いて、SARS-CoV-2 特異抗体を検出するための信頼性ある抗原としての、Spike タンパク受容体結合ドメイン（RBD）の性能を評価した。発症後 9 日目までに、組み換え SARS-CoV-2 RBD 抗原は、SARS-CoVs に対する抗体への高い感受性（98%）と特異性（100%）を示した。患者における RBD 結合抗体の抗体価と、SARS-CoV-2 の中和抗体の抗体価の強い相関を認めた [75]。

◯欧米の研究者らは、SARS-CoV-2 の抗体陽転者をスクリーニングし検出する、spike タンパクの全長、または受容体結合ドメイン（RBD）のシークエンスから作製した抗原を使った 2 種の酵素結合免疫吸着法（ELISA）を開発した。全ての COVID-19 患者からの血清は spike タンパクや RBD に強く反応したが、COVID-19 の確認されていない参加者の血清では、反応は認められなかった。COVID-19 流行前の供血者血清を用いた検討では、季節性コロナウイルスに反応する血清も、この検査法における SARS-CoV-2 抗原のとの交差活性は認められなかった。この方法では、感染性ウイルスを取り扱う必要がなく、血清・血漿の異なるタイプの抗体を検出するよう調整可能で、スケーリングにも対応できる [76]。

◎COVID-19 流行以前の 2016 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 30 日に集めた自己免疫疾患患者 290 人（リウマチ性関節炎 98 人，全身性エリテマトーデス 100 人，シェーグレン症候群 92 人）の血清では、SARS-CoV-2 に対して交差反応性を持つ抗体は認められなかった [77]。
［SARS-CoV では、自己免疫疾患の患者の血清で交差反応性が認められている。キットの限界の可能性もある。この研究で使われたキットは、中国のイノヴィタ・バイオテクノロジー社の製品で、SARS-CoV-2 の N タンパクと S タンパクを抗原としており、感受性 89%，特異性 91%とされていた。]

D．核酸検査の工夫

---

[75] Premkumar, L., et al. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. Science Immunol 2020; 5: eabc8413. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abc8413
[76] Amanat, F., et al. A serological assay to detect SARS-CoV- 2 seroconversions in humans. Nat Med 2020; 26: 1033-1036. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5
[77] Teng, J., et al. Detection of IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2 in patients with autoimmune disease. Lancet Reumatol 2020; 2: e384-e385. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30128-4

◎英国での、野生型 SARS-CoV-2 と D614G Spike 変異型による COVID-19 疑いに対する診療現場での（POC）抗体検査（2 種類）と核酸検査の組み合わせの診断における正確性を、45 人の前向きに募られた COVID-19 疑い患者（24 人が COVID-19 陽性）を対象に調べた研究では、迅速核酸増幅検査（NAAT）単独による COVID-19 の全体の検出率（positive predictive agreement）は 79.2%（95%CI：57.8-92.9；発症後 1～4 日では 100%［59.0-100］，9～28 日後では 50.0%［11.8-88.2）だった。IgG/IgM の迅速検査を NAAT と組み合わせると、全体の陽性予測合致率は 100%（95%CI：85.8-100）へ上がった。21 人の COVID-19 でない患者では 1 つの POC 検査で 3 例の、他方で 1 例の擬陽性があり、2 つの POC 検査と NAAT の組み合わせで、陽性予測率は、それぞれ 88.9%と 96.0%だった。POC 抗体検査と迅速 NAAT は D614G によって影響されず、COVID-19 診断に関して、とても高い感受性と特異性だった [78]。

☆米国の研究者らは、ウイルス RNA の簡潔な抽出と、等温性増幅と CRISPER 領域を介する検出を組み合わせることにより、1 時間以内に最低限の装置で SARS-CoV-2 を検出できる STOP（SHERLOCK [specific high-sensitivity enzymatic reporter unlocking] testing in one pot）と名付けた検査法を開発した。STOPCovid.v1 ではウイルス RNA の増幅に LAMP（loop-mediated isothermal amplification）法と温度安定性の Cas 酵素である Alicyclobacillus acidiphilus 由来の Cas12（AspCas12b）を用い、様々な LAMP のプライマーと AspCas12b が標的 RNA を認識・切断するのをガイドする RNA を体系的に評価し、SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド・タンパクをコードしている N 遺伝子を標的とする最高の組み合わせを同定した。STOPCovid.v1 では標的が存在している場合だけに信号を発生したが、LAMP だけでは非特異的な信号を発生させた。STOPCovid.v1 はラテラル・フローと蛍光の読み出しに対応していて、蛍光読み出しで内因性対照を検出することが可能だった。更に、STOPCOvid.v2 では、RNA 抽出を簡略化し、感受性を上げるため、磁気ビーズ純化法を採用した。磁気ビーズは、全体の鼻腔咽頭または前鼻腔検体からの SARS-CoV-2 RNA ゲノムを濃縮して 1 つの反応液とした。溶解と磁気ビーズ結合の段階を組み合わせ、エタノール洗浄と溶出の段階を省くことによって検査を合理化し、ハンズ・オン時間を最低限として検体抽出の時間を 15 分に減らした。STOPCovid.v2 と CDC の標準的 2 段階法を比較したところ、STOPCovid.v2 における磁気ビーズによる基質濃度により、検体全体からのウイルス RNA 検出が可能となり、CDC 検査におけるウイルス RNA 量の 600 倍の投入が可能となった。その結果、検体中のウイルス量は CDC の RT-PCR 検査の 30 分の 1（検体中に 100 copies または 33 copies/ml vs 1000 copies/ml）で検出可能である。鼻腔咽頭検体の 2 つの独立した希釈シリーズでは、STOP の検出限界は RT-qPCR のサイクル閾値 40.3

[78] Micochova, P., et al. Combined point of care nucleic acid and antibody testing for SARS-CoV-2 following emergence of D614G spike variant. Cell Rep Med 2020; 1: 100099. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100099

と同様だった。患者からの 202 の SARS-CoV-2 陽性検体と 200 の SARS-CoV-2 陰性検体を用いてブラインド・テストを行ったところ、STOPCovid.v2 は 93.1%の感受性と 98.5%の特異性を示した。STOPCovid.v2 の偽陰性の検体は、RT-qPCR 検査での Ct 値が 37 以上だった。陽性検体は、15-45 分で検出できた。最後に、新鮮で乾いた鼻腔検体 d を用いて STOPCovid.v2 を検証したところ、5 つの陽性検体（Ct 値 19-36）と 10 の陰性検体を正しく同定できた [79]。

☆ロンドンとオックスフォードの 3 つの病院で、2020 年 4 月及び 5 月に個人（COVID-19 疑いを自己言及した医療従事者，COVID-19 疑いで救急部を受診した患者，COVID-19 疑いかを問わず入院した患者の 3 群）から集めた 2 つの鼻腔咽頭検体を用いて、検査所の操作の不要な（検体の事前処理も不要）、診療現場での SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査法（CovidNudge）を検証した研究では、386 の対になった検体が集まり、280（73%）は自己言及した医療従事者から，15（4%）は救急部の患者から，91 は入院患者からだった。386 の対になった検体のうち、67 は診療現場での CovidNudge 法で陽性、71 は標準的な検査所での RT-PCR 法で陽性だった。検査所での検査に対して診療現場での検査は、全体での感受性が 94%（95%CI：86-98）、特異性が 100%（99-100）だった。感受性は検体提供者の群によって違いがあった（自己言及医療従事者群 93%［84-98］；救急部受診患者 100%［48-100］，入院患者群 100%［29-100］）。特異性は検体提供者の群の間で一致していた（自己言及医療従事者群 100%［98-100］；救急部受診患者 100%［69-100］，入院患者群 100%［96-100］）。診療現場での検査の性能は、検査所での検査の背景陽性率が高くても（2020 年 4 月の 25%［20-31］）、低くても（入院患者のスクリーニングでの 3%［1-9］）、同様だった。ウイルスのヌクレオカプシド（n1，n2，n3）と殻タンパクの遺伝子（e-gene）の増幅が SARS-CoV-2 RNA を検出するのに最も感受性だった [80]。
［CovidNudge では SARS-CoV-2 の 7 つの遺伝子標的（*rdrp1*，*rdrp2*，*e-gene*，*n-gene*，n1，n2，n3）と検体適正対照としてのヒト・リボヌクレアーゼ P の複製が用いられている。この検査法は英国の病院で 2020 年 5 月から使われている。］

◯ハーバード大では、従来の試薬で互換性のあり、30 分以内に判定可能な、比色分析情報を用いた高感度 RT-Lamp 法を開発した。感度と検体の安定性を至適化するため、感染性ウイルス粒子とエンドヌクレアーゼを迅速に不活性化するプロトコルも開発した。この方法と RT-Lamp 法を組み合わせると、少なくともウイルス RNA が 50 copies/μl あれば検出可能だった。更なる感度向上のため、この不活性化法と互換性のある純化プロトコルを開発し

[79] Joung, J., et al. Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK one-pot testing. N Engl J Med 2020; 383: 1492-1494. https://doi.org/10.1056/nejmc2026172
[80] Gibani, M. M., et al. Assessing a novel, lab-free, point-of-care test for SARS-CoV-2 (CovidNudge): a diagnostic accuracy study. Lancet Microbe 2020; 1: e300-e307. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30121-X

た。これらの不活性化と純化プロトコルに、RT-Lamp 法を組み合わせると、少なくともウイルス RNA が 1 copies/μl あれば検出可能となった。この簡素は不活性化と純化の方法は低価格で、他の下流の RNA 検出プラットフォームと互換性があり、直ぐに利用可能な試薬を用いることが出来る [81]。

◎CRISPER 診断は、迅速で、持ち運び出来て、正確であるならば確立された標準である PCR に基づく検査を増強することが出来る。カリフォルニアの研究者らは、携帯電話の顕微鏡で鼻腔検体の RNA から SARS-CoV-2 を直接検出できる増幅不要の CRISPER-Cas13a 検査を開発した。この検査は 30 分以内の測定で～100 copies/μL の感受性を達成し、陽性臨床検体のセットから事前に抽出した RNA を 5 分以内に正しく検出した。感受性と特異性を改善するために SARS-CoV-2 RNA を標的とするクリスパーRNA（crRNA）を組み合わせ、酵素動態用いてウイルス量の定量を直接行った。携帯電話に基づく読み出し装置と統合し、この検査法で迅速・安価な診療現場での SARS-CoV-2 スクリーニングが可能となる可能性がある [82]。

☆RT-PCR は正確であるが、費用負担が大きく、全員を定期的に行うと高額になる。費用は、特に発展途上国においては課題である。費用減額はサブサンプルのプーリングと、それらをグループで検査することによって達成される。検体が薄められると、検査時に検体化された部分の中にウイルス量の少ない個人がいる場合の偽陰性の可能性が増すため、グループの大きさを増やすことと、感受性を維持することの間で均衡が必要である。同等に、費用削減のために検査回数を最小限にすることは、感染の格段を防止するために検査に要する時間を最小限にすることとの均衡が図られなければならない。ルワンダと欧州の研究者は、超立方体の幾何学に基づくサブサンプルのプール法のアルゴリズムを開発し、低い感染率において、少ない検査と検査ラウンドの回数で感染者を正確に同定できることを示した。至適なグループの大きさが検討され、また、疾患が高度に感染し易い性質であるため、概して並行的な検索が好ましいと考えられた。検証実験では、1 つの陽性検体が 100 の陰性検体で薄められた場合でも検出可能だった。感受性の損失は、例えば、グループの頻繁な再検査によって緩和された。これらの方法により、集団検査の費用は大きく削減され、それは感染率が下がれば、更に大きくなった [83]。
［この方法は、ルワンダと南アフリカの実臨床で検証中である。］

---

[81] Rabe, B. A., et al. SARS-Co-2 detection using an isothermal amplification reaction and a rapid, inexpensive protocol for sample inactivation and purification. PRNS 2020; 117: 24450-24458. https://doi.org/10.1073/pnas.2011221117
[82] Fozouni, P., et al. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 with CRISPER-Cas 13a and mobile phone microscopy. Cell 2021; 184: 323-333.e9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.001
[83] Mutesa, L., et al. A pooled testing strategy for identifying SARS-CoV-2 at low prevalence. Nature 2021; 589: 276-280. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2885-5

○イスラエルの研究者は、無症状感染者の検出のため、1 回の検査で大規模な検体セットの全陽性検体を同定する、プールを基づく SARS-CoV-2 の効率的検査法（P-BEST：Pooling Based-Efficient SARS-CoV-2 Testing）を開発した。最大の感染者を検出できるよう設計された圧縮された感知に基づく組み合わせプーリング戦略を用いて、各検体は、様々なプールに割り付けられた。384 の検体を 48 のプールに割り付けることで、8 倍の検査効率と 8 倍の検査費用の低減が可能だった。その後、P-BEST を用いて 1115 人の医療従事者を 144 回の検査でスクリーニングした [84]。

○CRISPER-Cas システムは CRISPER RNAs（crRNAs）を用いて外来遺伝物質を認識する。タイプⅡシステムでは、trans 活性化 crRNA（tracrRNA）が crRNA へ雑種形成し、Cas9 による処理と利用を起こす。*Campylobacter jejuni* からの Cas9-RNA 複合体を解析し、ドイツの研究者は、tracrRNA が細胞 RNAs と雑種形成し、Cas9 による DNA 標的を誘導することが出来る非規準的 crRNA を形成することを見出した。これにより、関心ある如何なる RNA の存在についても異なる Cas9 配列相同の DNA 標的へ繋げる再プログラムされた tracrRNA を作製した。この能力は、LEOPARD（Leveraging Engineered tracrRNA and On-target DNAs for PArallel RNA Detection）と命名された多重診断プラットフォームの基礎となった。LEOPARD は 1 度の検査で異なるウイルスからの RNAs を同時に検出することができ、患者の検体で SARS-CoV-2 とその D614G 変異株を 1 度の分析で識別することが出来た [85]。

E．抗原検査

◎SARS-CoV-2 の迅速抗原検査には偽陽性があり得、COVID-19 のパンデミック管理を弱体化するのではないかとの懸念がある。カナダで無症状労働者の連続したスクリーニングに迅速感染検査の大規模検体の偽陽性結果の発生率を調べた研究では、迅速抗原検査は、Creative Destruction Lab Rapid Screening Consortium (CDL RSC)によって、カナダ中の職場での伝播を抑制するための追加的な防御策として実施された。無症状の労働者は週に 2 回スクリーニングされた。職場の参加は任意だった。2021 年 1 月 11 日～10 月 13 日に検査は労働者によって行われ、一部の職場では家でのスクリーニングを、他の職場ではオン・サイトのスクリーニングを行った。この期間に、3 月～6 月及び 8 月～10 月に 2 回の顕著なデルタ範囲株による波を経験した。スクリーニングの結果は、匿名化記録の識別子，職場

[84] Shental, N., et al. Efficient high-throughput SARS-CoV-2 testing to detect asymptomatic carriers. Sci Adv 2020; 6: eabc5961. https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5961
[85] Jiao, C., et al. Noncanonical crRNA erived from host transcripts enable multiplexable RNA detection by Cas9. Science 2021; 372: 941-948. https://doi.org/10.1126/science.abe7106

の場所，検査，オプションでロット番号を含み記録された。もし検査結果が陽性ならば、患者は直ちに確認のための PCR 検査へ送られ、24 時間以内に完了された。最初のデータの検証は、収集の時点で完了した。6 月 26 日以前に集められた全てのデータと 9 月 15 日以前に報告された推定的な陽性スクリーニング結果と PCR 検査結果が、参加組織による監査プロセスを通じて外部的に検証された。偽陽性結果はロット番号と検査製造者と適合された。偽陽性結果は迅速抗原検査での陽性スクリーニング結果で、その後確認のための PCR で陰性だった場合と定義された。537 の職場で行われた 903,408 の迅速抗原検査があり、1322（0.15%）が陽性で、そのうち 1103 に PCR の情報があった。およそ 3 分の 2 のスクリーニングはロット番号が追跡可能だった。偽陽性結果の数は 462（スクリーニングの 0.05%, PCR 情報のある陽性検査結果の 42%）だった。これらのうち、278 の偽陽性結果（60%）は 2021 年 9 月 25 日～10 月 8 日の 675 km 離れた異なる会社による職場で起こった。これら 2 つの職場からの偽陰性結果の全てはアボット社の Panbio COVID-19 Ag Rapid Test Device の単一バッチから得られていた [86]。

○SARS-CoV-2 感染者の無症候性及び前症候性濃厚接触者の暴露から 5 日後の 2 つの迅速抗原検査での診断の正確性を調べた、オランダの 4 つの公衆衛生サービスの COVID-19 検査施設における前向き領域横断研究では、検査時に COVID-19 の症状の無かった 16 歳以上の連続した 4274 人の濃厚接触者（検査追跡プログラムまたは接触者追跡アプリで同定）が対象となった。RT-PCR 検査を参照とした場合の、ベクトン・ディッキンソンの Veritor 及びロッシュの Biosensor の感受性，特異性，陽性予測率，陰性予測率を調べ、RT-PCR 検査が陽性の人の 95%が培養陽性であるウイルス量のカットオフ値を感染性の代理として用いた。Veritor で検査を受けた 2678 人のうち、233（8.7%）は RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染があり、そのうち 149 人は迅速抗原研差でも検出された（感受性 63.9%［95%CI：57.4-70.1］）。Biosensor で検査された 1596 人のうち、132 人（8.3%）は RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染があり、そのうち 83 人は迅速抗原検査でも検出された（62.9%［54.0-71.1］）。検体採取時に未だ無症状だった人では、感受性は Veritor（n=2317）について 58.7%（51.1-66.0），Biosensor（n=1414）について 59.4%（49.2-69.1）で、症状が出た人では、、Veritor について 84.2%（68.7-94.0，n=219），Biosensor について 73.3%（54.1-87.7，n=158）だった。ウイルス量のカットオフ値を感染性（≧5.2 $\log_{10}$ SARS-CoV-2 E 遺伝子 copies/ml）に適用した場合には、全体の感受性は Veritor について 90.1%（84.2-94.4），Biosensor について 86.8%（78.1-93.0）で、ずっと無症状のままだった人の中では Veritor について 88.1%（80.5-93.5），Biosensor について 85.1%（74.3-92.6）だった。全解析で、両方の迅速抗原検査について特異性は 99%を超え、陽性予測率と陰性

[86] Gans, J. S., et al. False-positive results in rapid antigen tests for SARS-CoV-2. JAMA 2022; 327: 485-486. https://doi.org/10.1001/jama.2021.24355

予測率は、90%及び 95%を超えていた [87]。

◎2020 年 6 月に、化学発光酵素免疫検査（CLEIA，ルミパルス G SARS-CoV-2 抗原キット，富士レビオ社）が開発され、それは SARS-CoV-2 核タンパクを鼻腔咽頭スワブ（NPS）または唾液検体で 35 分以内で検出出来る。北海道大学では、CLEIA による SARS-CoV-2 の唾液での検出のためのマス・スクリーニング戦略を策定するため、臨床的に COVID-19 と診断された入院患者，市中の保健所で同定された濃厚接触者，2 つの空港での無症状の国際旅客（全て日本）を登録し、診断正確性研究を行った。全ての被検者は連続して登録された。CLEIA の診断正確性を、異なる抗原濃度カットオフ値（0.19 pg/mL，0.67 pg/mL，4.00 pg/mL ; 検体は抗原濃度がカットオフ値以上であれば陽性，カットオフ値未満であれば陰性と考えられる）について、一致（Kendall の一致係数，W），感受性（RT-qPCR が陽性の場合の CLEIA での陽性率），特異性（RT-qPCR が陰性の場合の CLEIA での陰性率）によって、RT-qPCR と比較した。また、事前に決定されたカットオフ値から、抗体陽性または抗体陰性のカットオフを別々の抗原カットオフ値とする方法を用いて、CLEIA を最初の検査として用いる事後の 2 段階検査戦略を評価した。2 次的な RT-qPCR を必要とする中間的な結果の割合を、全体の検査人口における RT-qPCR の陽性率を 10%, 30%, 50%と仮定して、定量化した。2020 年 6 月 12 日～8 月 6 日に、2056 人の参加者の自己採取唾液が得られた。CLEIA と RT-qPCR の結果は 2020 検体（98.2%）で一致した（Kendall's W-0.99）。検査の感受性は、カットオフ値が 0.19 pg/mL では 85.4%（76/89，90%CI［78.0-90.3］），カットオフ値が 0.67 pg/mL では 76.4%（68/89，［68.2-82.8］），カットオフ値が 4.0 pg/mL では 52.8%（47/89，［44.1-61.3］）だった。検査の特異性は、カットオフ値が 0.19 pg/mL では 91.3%（1796/1967, 90%CI［90.2-92.3］），カットオフ値が 0.67 pg/mL では 99.2%（1952/1967，［98.8-99.5］），カットオフ値が 4.0 pg/mL では 100.0%（1967/1967，［99.8-100.0］）だった。CLEIA 陰性の場合のカットオフを 0.19 pg/mL（感受性を最大化），CLEIA 陽性のカットオフを 4.0 pg/mL（特異性を最大化）とする 2 段階検査戦略を用いた場合、不確定な結果の割合（2 次的な RT-qPCR 検査が必要な割合）は、RT-qPCR 検査陽性の発生率が 10%と仮定すると 11%，RT-qPCR 検査陽性の発生率が 30%と仮定すると 16%，RT-qPCR 検査陽性の発生率が 50%と仮定すると 21%だった [88]。

［自己採取唾液検体の CLEIA 検査は簡単で迅速に結果が分かり、大規模検査に適している。正確性を改善するため、地域の背景感染率に応じて陽性または陰性のカットオフ値を変えながら、最初に CLEIA を行い、中間的な濃度について RT-qPCR で確認する 2 段階スクリ

---

[87] Schuit, E., et al. Diagnostic accuracy of rapid antigen tests in asymptomatic and presymptomatic close contacts of individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection: cross sectional study. BMJ 2021; 347: n1676. https://doi.org/10.1136/bmj.n1676

[88] Yokota, I., et al. A novel strategy for SARS-CoV-2 mass screening with quantitative antigen testing of saliva: a diagnostic accuracy study. Lancet Microbe 2021; 2: E397-E404. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00092-6

ーニング戦略を提案した。この戦略の実施は 2020 年 6 月から日本の空港で検体処理を促進していて、他の大規模スクリーニングにも適用可能と考えられる。]

☆カリフォルニア州サン・ディエゴ・カウンティとコロラド州デンバー都下で 2021 年 1 月～5 月に行われた、家庭の抗原検査の診断的性能を、疾患からの日数と利用者の利用可能性によって RT-PCR とウイルス培養と比較した前向きコホート研究では、利用した検体は、RT-PCR で確認された感染の成人と子供で、15 日間自己採取家庭抗原検査を使い、少なくとも 1 回 RT-PCR，ウイルス培養，シークエンスのための鼻腔咽頭スワブを行っていた。主要評価項目は、PCR 確認症例を検出する毎日の抗原検査の感受性だった。副次的評価項目は、陽性となった抗原検査，RT-PCR，ウイルス検査の毎日の割合、同日の RT-PCR と培養と比較した抗原検査の感受性だった。抗原検査利用の失敗と受け入れの可能性を参加者の一部で調べた。3044 の抗原検査と 642 の鼻腔咽頭スワブを完了した 225 人の RT-PCR で確認された感染者が対象となった（年齢の中央値 29 歳［範囲：1-83］；117 人［52%］が女性の参加者；10 人［4%］はアジア系，6 人［3%］は黒人またはアフリカ系アメリカ人，50 人［22%］はヒスパニック系またはラテン系，3 人［1%］はハワイ原住民または他の太平洋諸島人，145 人［64%］は白人，11 人［5%］は多人種の人）が登録された。抗原検査の感受性は感染期間の間は 50%（95%CI：49-55），同日の PCR と比較すると 64%（56-70），同日の培養と比較すると 84%（75-90）だった。抗原検査の感受性は、1～2 日後の 2 回目の抗原検査で、特に感染早期では改善した。発症後 6 日で、抗原検査の陽性率は 61%（53-68）だった。調査したほぼ全て（216 人［96%］）の人が、家庭の抗原検査が市販で入手可能であれば、より多く SARS-CoV-2 感染のための検査を受けるだろうと答えた [89]。
［家庭の抗原検査の SARS-CoV-2 のための感受性は、RT-PCR 検査と比較すると中等度で、ウイルス培養と比較すると高かった。検査の感受性は発症後数日でピークとなり、検査の繰り返しで向上するので、SARS-CoV-2 感染のための家庭の抗原検査が最初陰性の症候性の人は、1～2 日後に再度検査すべきである。]

◎スペイン（バルセロナ）における、体系的な同日の抗原検出迅速診断検査（Ag-RDT）による出席者のスクリーニング，マスク装着，適切な換気に基づく室内イベント（ライブ・コンサート）についての包括的防御的介入の効果を調べた無作為化対照非盲検比較試験では、イベント参加前直前に鼻腔咽頭スワブによる或る Ag-RDT で陰性結果だった 18 歳～59 歳の成人が、無作為に 1 対 1 で（年齢と性で階層化したブロック無作為化）、5 時間の室内イベントに参加するか、帰宅するかに割り付けられた。Ag-RDT に用いられた鼻腔咽頭検体はリアルタイム RT-PCR と細胞培養（Vero E6 細胞）で解析された。イベント後 8 日で、鼻

[89] Chu, V. T., et al. Comparison of home antigen test with RT-PCR and viral culture during the course of SARS-CoV-2 infection. JAMA Intern Med 2022; 182: 701-709. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.1827

腔咽頭スワブが集められ、Ag-RDT，Rt-PCR，転写産物仲介増幅検査（TMA）で解析された。主要評価項目は、対照群と介入群の間の 8 日目の RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 感染の発生率の差で、無作為割り付けを受け、イベントに参加し、経過観察に行われた SARS-CoV-2 検査の有効な結果がある全参加者を評価した。参加者の登録は、コンサート日である 2020 年 12 月 12 日の午前中に行われた。呼びかけに答え、参加資格ありと考えられた 1140 人のうち、1047 人が、無作為に音楽イベントに入るか（実験群）、または通常の生活を続けるか（対照群）に割り付けられた。実験群に無作為に割り付けられた 523 人の中で、465 人が主要評価項目の解析の対象となり（51 人はイベントに参加せず、8 人は経過観察調査に参加しなかった）、対照群に無作為に割り付けられた 524 人のうち、495 人（29 人は経過観察調査に参加しなかった）が最終解析の対象となった。ベースラインでは、対照群の 495 人のうち 15 人（3%）と実験群の 465 人のうち 13 人（3%）が Ag-RDT 結果陰性にもかかわらず TMA で陽性だった。RT-PCR 検査は各群 1 例ずつ陽性で、細胞培養では全例で陰性だった。イベントの 8 日後、対照アームでは 2 人（<1%）が Ag-RDT と RT-PCR で陽性結果だったが、介入アームでは、Ag-RDT でも RT-PCR でも陽性者は居なかった。実験群と対照群の間の発生率の差のベイズ推定値は、-0.15%（-0.72-0.44）だった [90]。

◎同日の現場での抗原検出迅速診断検査（Ag-RDT）による出席者のスクリーニング，マスク装着，適切な換気に基づく 5000 人の参加者の室内ライブ音楽コンサート（バルセロナにおいて 2021 年 3 月 21 日）の間の伝播事象を調べた Spain の研究では、イベントの当日（午前 8 時～午後 3 時）に全参加者で Ag-RDTs 検査が行われ、2 枚重ねのフィルターマスク（少なくともエアロゾルの 94%をフィルター可能）がイベントの間中義務化された。全参加者は全容量のスタジアムの中央階に居て、3 つの区切られたアリアに群分けされた。内部の換気が 1 時間に 6 回の完全な（100%）空気交換をするよう至適化された。イベントの時までに、バルセロナの SARS-CoV-2 感染の年齢補正 14 日累積発生率は住民 100,000 人当たり 259.5 人で、国レベルの COVID-19 ワクチン接種率（2 回接種）は 6.3%で、主として介護施設の居住者，高齢者，医療従事者に接種されていた。市内外への移動は必須の活動に制限されていた。Ag-RDT でスクリーニングされた 5000 人のうち、6 人（発生率は 100,000 人当たり 120 例）が検査陽性でコンサートへの入場を許可されず、2 の濃厚接触者も、検査は陰性だったが、入場を許可されなかった。最終解析は 4584 人の参加者が対象となった。6 人の参加者（1 人の男性と 5 人の女性，年齢の中央値 36 歳［範囲 27-46］，全員ワクチン未接種）がコンサート後 2 週間以内（中央値 8.5 日［範囲 4-12］）に COVID-19 と診断され、全員が軽症だった（14 日累積発生率 100,000 人当たり 130.9 例）。3 人はスタジアムの前右エリア，3 人は前左エリアに居た。これら 6 人のうち、3 人はコンサートに参加してい

[90] Revollo, B., et al. Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomized controlled trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1365-1372. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00268-1

ない既知の指標症例の接触者追跡で同定されており、彼等の感染はイベントで起こったとは考え難かった。1 人のイベントに参加した女性は症状が乏しく、イベント前の Ag-RDT スクリーニング検査で陰性で、イベント後 48 時間の検査でも再度陰性だったが、コンサートの 4 日後に PCR 検査で COVID-19 の診断が確認された。従って、恐らく潜伏期にイベントに参加していたと考えられた。残りの 2 例の感染源は同定出来なかった [91]。
［研究の実践的方法のため、出席者の間の発生率と背景人口の発生率の間の直接の比較を行っていない。出席者と背景人口の両方の情報源として用いられている公衆衛生記録の疫学情報は、主として接触者追跡に基づいており、COVID-19 症例の 40%までを占める無症候症例を見過している。これらの限界はあるが、コンサートの間に顕著な伝播事象は起きておらず、Ag-RDT は、感染した人を同定するよりも、検査時に伝播リスクのある人を除外するのに適していると考えられる。］

◎パリで 2021 年 5 月 29 日に Accor アリーナで開かれたライブ室内コンサートの参加者について行われた非劣勢前向き非盲検無作為化対照 SPRING 試験では、専用ウェッブで合併症，COVID-19 の症状，最近の感染者との接触の無い、検査前 3 日以内の迅速抗原検査がイオン性であった 18 歳～45 歳の参加者が募集された。参加者は、実験群（イベント出席）または対照（イベント欠席）に 2 対 1 で無作為に割り付けられた。割り付けは、階層化無く、3，6，9 の置換ブロック法により電算機で行われた。主要測定項目は、プロトコールによる集団における集会後 7 日の自己採取唾液の RT-PCR 検査による SARS-CoV-2 陽性の患者数だった（非劣勢境界<0.35%）。2021 年 5 月 11 日～25 日に 18,845 人の成人が専用ウェッブに登録され、10,953 人が無作為に参加前の施設訪問に選択された。約束を守ってスクリーニングされた 6968 人の中で、6678 人が無作為に割り付けられた（4451 人は出席者，2227 人は欠席者；年齢の中央値 28 歳，59%が女性）。88%（3017 人）の参加者と 87%（1947 人）の欠席者が経過観察の要求に従った。7 日目の RT-PCR 陽性は、は 3917 人の出席者の 8 人（認められた発生率 0.20%［95%CI：0.09-0.40］），1947 人の欠席者の 3 人（0.15%［0.03-0.45］；絶対差［95%CI：-0.26-0.28］）で、主要評価項目の非劣勢の基準に適合する所見だった [92]。

☆多くの国では SARS-CoV-2 拡散のリスクにもかかわらず、音楽祭のような多人数の集会を再開している。スペインの研究者は、SARS-CoV-2 伝播のピークの間に行われた 2 つの屋外の多人数の集会が COVID-19 の発生率に及ぼす影響について調べるため、後ろ向き人口ベースの対照適合解析を行った。研究対象集団は、カタロニア（スペイン北西部）で行わ

[91] Llibre, J. M., et al. Screening for SARS-CoV-2 antigen before a live indoor music concert: An observational study. Ann Intern Med 2021; 174: 1487-1488. https://doi.org/10.7326/m21-2278
[92] Delaugerre, C., et al. Prevention of SARS-CoV-2 transmission during a large, live, indoor gathering (SPRING): a nin-inferiority, randomized, controlled trial. Lancet Infect Dis 2022; 22: 341-348. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00673-3

れた 2 つの屋外音楽祭の参加者だった。主要な目的は、イベント後の 3～10 日以内の、参加者と人口ベースの対照群との間の、COVID-19 の発生率を比較することだった。解析の対象は、1 回目及び 2 回目の音楽祭に参加した、それぞれ 18,275 人及び 27,347 人と、対応した対照者だった。参加者と対照者における音楽祭後の 7 日の累積的 COVID-19 の発生率は、1 回目の音楽祭については 4.14%（95%CI：3.66-4.44）vs 1.69%（1.51-1.88）で（RR 2.46［95%CI：2.35-2.61］）、2 回目の音楽祭については 2.42%（2.35-2.61）vs 1.10%（0.99-1.2）だった（RR 2.19［1.92-2.51］）。ワクチン接種した人における COVID-19 の発生率も、参加者では対照者の 2 倍高かった。COVID-19 感染の既往，ワクチン接種，適切なマスク装着は、イベント後の COVID-19 の低いリスクと有意に相関していた[93]。
［Ag-RDT スクリーニング(全員で同日に行われた)，マスク装着，ワクチン接種などの防御方法の証明済みの効果にもかかわらず、高い市中の SARS-CoV-2 伝播の期間に、これらのイベントを開催することには注意が必要である。］

○無症状の一般人口における SARS-CoV-2 抗原迅速ラテラル・フロー検査（LFT）の、PCR 検査と比較した性能を調べたリバプール（英国）の探索的観察コホート研究では、2020 年 11 月 6 日～29 日に 5869 人の無症状の成人（≧18 歳）が新たな LFT と RT-qPCR を、監督された自己採取検体を用いて受けた。主要評価項目は、COVID-19 の安定した感染状態の中での疾患の古典的症状の無い成人における RT-qPCR に比較した LFT の感受性，特異性，予測性だった。5869 人の検査のうち、22（0.4%）の LFT の結果と 343（5.8%）の RT-qPCR の結果が無効だった（対照ラインが 30 分以内に現れず）。無効な結果を除外し、LFT は RT-qPCR に対して、感受性は 40.0%（95%CI：28.5-52.4；28/70），特異性 99.9%（99.8-99.99；5431/5434），陽性予測率 90.3%（74.2-98.0；28/31），陰性予測率 99.2%（99.0-99.4；5431/5473）。無効検体を陰性と仮定すると、LFT の感受性は 37.8%（26.8-49.9；28/74），特異性は 99.6%（99.4-99.8；5431/5452），陽性予測率は 84.8%（68.1-94.9；28/33），陰性予測率は 93.4%（92.7-94.0；5431/5814）だった。RT-qPCR でのサイクル閾値（Ct）が<18.3（およそウイルス量>10^6 RNA copies/mL）で 90.9%（58.7-99.8；10/11），Ct<24.4（>10^4 RNA copies/mL）で 69.4%（51.9-83.7；25/36），Ct>24.4（<10^4 RNA copies/mL）で 9.7%（1.9-23.7；3/34）だった。LFT は、高ウイルス量の RT-qPCR 検査陽性結果の 1000 人毎に、少なくも 5 分の 3，最大では 998 人を検出すると考えられた[94]。
［新たな LFT は COVID-19 の症状の無い成人における感染、特に他人に感染させ易い高ウ

---

[93] Suner, C., et al. Association between two mass-gathering outdoor events and incidence of SARS-CoV-2 infections during the fifth wave of COVID-19 in north-east Spain: A population-based control-matched analysis. Lancet Reg Health Eur 2022; 15: 100337. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100337
[94] García-Fiñana, M., et al. Performance of the Innova SARS-CoV-2 antigen rapid lateral flow test in the Liverpool asymptomatic testing pilot: population based cohort study. BMJ 2021; 374: n1637. https://doi.org/10.1136/bmj.n1637

イルス量の人を見付けるのに有用となり得る。高い感染状況で LFT を単独で用いる場合には、少数ながら、低い Ct 値（高いウイルス量を示す）の無症状の成人を見過すことを考慮する必要がある。］

☆常に新興する SARS-CoV-2 変異株における変異の影響は迅速抗原検査の性能の主要な懸念である。緊急使用許可を得ている 11 の市販されている抗原検査で用いられている 17 の抗体への変異の影響を調べるため、米国の研究者は、哺乳類の表面展示プラットフォームと深い変異スキャンを用いて、全ての可能なヌクレオカプシドの点変異についての抗体結合を測定した。その結果は抗体の抗原決定基の完全なマップとそれらの変異逃避への感受性を示した。データは懸念すべき変異株に認められる変異の検出については脆弱性は無いことを予測した。このことを、市販の検査とシークエンスで確認した COVID-19 の患者検体を用いて確認した。ここで生成された抗体逃避変異のプロファイルは、過去，現在，可能性のある未来の SARS-CoV-2 変異株に対する迅速抗原検査の性能の予測のための貴重な資源であり、このシステムの直接の臨床及び公衆衛生での利用を確立している [95]。

（4）動物

☆SARS-CoV-2 はコウモリに由来すると考えられているが、ウイルスの中間宿主は不明である。中国の研究者は、フェレットとヒトに近密に接触する動物の SARS-CoV-2 への感染し易さを調べた。SARS-CoV-2 は、イヌ，ニワトリ，カモではあまり複製しないが、フェレットとネコでは感染を起こし易かった。更に、ネコは空気伝播で感染し易かった [96]。
［SARS-CoV-2 の動物モデルと COVID-19 抑制のための動物管理に洞察を与える。］

☆☆3 匹の猫が SARS-CoV-2 の接種を受け（day 0）、1 日後（day 1）に、それぞれに対して、SARS-CoV-2 に未感染のネコを、1 匹ずつのペアで一緒に飼い始めた研究では、day 2 までに、ウイルス接種を受けた 3 匹のネコの鼻腔咽頭検体では、感染性ウイルスの排出が認められ、day 6 からは、これらの 3 匹では陰性になった。一方、一緒に飼われたネコでは、day 3 から鼻腔咽頭検体の感染性ウイルスの排出が認められ、day 6 までに、3 匹全てで認められた。直腸検体からは、全ての猫で、感染性ウイルスの排出は認められなかった。全て

[95] Frank, F., Deep mutational scanning identifies SARS-CoV-2 Nucleocapsid escape mutation of currently avairable rapid antigen tests. Cell 2022, Aug 26 (online)
https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.010
[96] Shi, J. et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Science, 368, 6494, 1016-1020, May 29, 2020.
https://doi.org/10.1126/science.abb7015

の猫で、体温の異常，体重減少，結膜炎を含む症状は何もなった。全ての猫で day 24 までに IgG 抗体が認められた [97]。

◎COVID-19 の原因である SARS-CoV-2 は、主としてヒトからヒトに伝播する人獣共通感染症だと考えられている。ペットがウイルスへ暴露されることを示唆する報告は少ない。スペインから、何人かが COVID-19 に感染患した家族と生活しているネコが呼吸器困難と血小板減少に罹ったと報告した。臨床症状から安楽死と詳細な死後調査が促され、COVID-19 様の疾患が病気を起こしているかが調べられた。剖検結果では、ネコの肥大型心筋症と重症肺浮腫と血栓症が認められた。SARS-CoV-2 RNA は鼻腔スワブ，鼻甲介，腸管膜リンパ節だけで検出され、ウイルス感染と一致する組織病理学的病巣は検出されなかった。ネコは SARS-CoV-2 に対して抗体陽性となり、更に、この動物での生産的感染を証明していた [98]。［動物は、サブクリニカルな SARS-CoV-2 感染を起こしていて、安楽死を導いた関連しない心筋症と合併したと結論付けた。］

☆☆SARS-CoV-2 感染患者の居る家庭で飼育されている 15 匹のイヌのうち、2 匹が SARS-CoV-2 に感染していた。PCR 検査，抗体検査，ウイルス・ゲノム・シークエンスで陽性で、1 匹ではウイルスも分離された。1 匹は去勢された 17 歳の雄のポメラニアンで、13 日にわたって採取された鼻腔検体のうち、5 つから SARS-CoV-2 RNA が検出された。もう 1 匹は 2.5 歳の雄のジャーマン・シェパードで、鼻腔と口腔の検体から、2 度 SARS-CoV-2 RNA が検出された。両方の犬とも、プラーク減少中和法により、抗体が認められた。ウイルス・ゲノム・シークエンスでは、両方のイヌは、それぞれの家庭の患者と同じウイルスに感染していた。両方の犬とも、症状は無かった [99]。

☆☆動物実験では、非ヒト霊長類，ネコ，フェレット，ハムスター，ウサギ，コウモリは、SARS-CoV-2 に感染することが分かっている。更に、SARS-CoV-2 RNA は実地においても、実地のミンクと犬でも検出されている。オランダの研究者は、16 のミンク農場とそこに住んでいたり働いていたりする人に発生した感染の全ゲノム・シークエンスを用いて、深い調査を行った。ウイルスはヒトから導入され、そこから進化し、検出に数週間先立つ初期の感染期にミンクの間で広く蔓延したと考えられたと結論付けた。強化された生物学的安全対策，早期の警告のための調査，感染が起こった農場の即時の措置にもかかわらず、未知の伝

---

[97] Halfmann, P. J., et al. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats. N Engl J Med, 383, 6, 592-594, Aug 6, 2020. https://doi.org/10.1056/NEJMc2013400

[98] Segalés, J., et al. Detection of SARS-CoV-2 in a cat owned by a COVID-19-affected patient in Spain. Proc Natl Acad Sci USA, 117, 40, 24790-24793, Oct 6, 2020. https://doi.org/10.1073/pnas.2010817117

[99] Sit, T. H. C., et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. Nature, 586, 776-778, 2020. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2334-5

播様式でミンク農場の間で 3 つの大きな伝播クラスターにおいて伝播が起こった。検査したミンク農場の住民，従業員や接触者の 68%は SARS-CoV-2 感染の根拠があった。全ゲノムが利用可能であった場所では、これらの人々は動物のシークエンスの特徴を持った系統に感染していて、ミンク農場内における動物からヒトへの SARS-CoV-2 伝播の根拠を提供していた [100]。

◎SARS-CoV-2 のヒトから農場のミンクへの感染が、ヨーロッパと米国で観察されている。感染した動物の中では、中和抗体の標的である spike（S）タンパクにおける変異を持つウイルスの変異株が発生し、これらの変異株はヒトに伝播して戻ってくる。このことにより、ミンクは、ヒトの健康への増強した脅威と関係した SARS-CoV-2 変異株のヒトへの感染の恒常的な供給源との懸念が起こり、ミンクの大量の間引きが行われている。ドイツの研究者は、ミンクからの SARS-CoV-2 は S タンパクに 5 つまでの変異があり、これらの頻繁に認められる変異のほとんどがヒト細胞への効率的侵入と両立しているが、水溶性 ACE2 によって阻止されることを報告した。対照的に、Y453F は、COVID-19 の治療に緊急使用許可を得ている抗体と COVID-19 の患者からの血清／血漿の中和を減少させた [101]。
［感染で誘導される抗体応答や治療に用いられる一定の抗体は、ミンクからの SARS-CoV-2 変異株には効果が不十分と考えられる。］

☆☆ヒトから、ペットを含む他の哺乳類への SARS-CoV-2 の伝播が報告されている。しかし、農場のミンクを除いて、感染した動物がヒトに感染させ、それが持続的なヒトーヒト間伝播となったという、これまでの科学的根拠は無い。ペット店の従業者の確認された SARS-CoV-2 感染に続いて、店とそこに供給している倉庫の動物が SARS-CoV-2 陽性となった。香港の研究者は、ペット店と、その対応している倉庫の動物から集めたウイルス・スワブと血液検体、及びペット店と疫学的に結ばれたヒト COVID-19 患者と、その後の SARS-CoV-2 デルタ変異株感染と確認された局地的症例から鼻腔スワブまたは唾液検体を集めた。口腔スワブは SARS-CoV-2 の定量的 RT-PCR（RT-qPCR）で検査され、血液検体は、代理ウイルス中和検査及びプラーク減少中和検査で抗体が調べられた。SARS-CoV-2 RT-qPCR 陽性検体は、次世代ウイルス全ゲノム・シークエンスで配列解析され、ウイルス・ゲノムが系統発生的に解析された。ペット店の 16 匹の独立に検査されたシリア・ハムスターのうち 8 匹（50%）と、対応する倉庫の 12 匹のシリア・ハムスターのうち 7 匹（58%）が RT-qPCR または抗体検査で SARS-CoV-2 感染陽性だった。矮小動物ハムスター（n=75），ウサギ（n=246），モルモット（n=66），チンチラ（n=116），ネズミ（n=2）では RT-qPCR 検査で

[100] Oude Munnink, B. B. et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. Science 2021; 371: 172-177. https://doi.org/10.1126/science.abe5901
[101] M. Hoffmann, et al. SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization. Cell Rep 2021; 35: 109017. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109017

SARS-CoV-2 陽性になった動物は居なかった。この事件のヒトとハムスターの症例からのSARS-CoV-2 ウイルス・ゲノムは、全て、この感染勃発（outbreak）以前には局地で循環していなかったデルタ懸念される変異株（AY.127）に属していた。ハムスターから得られたウイルス・ゲノムは、系統発生学的に幾つかのシークエンス不均一性と関係していた。系統発生学的な日付では、これらのハムスターの感染は 2021 年 10 月 14 日頃（95%CI：2021 年 9 月 15 日～11 月 9 日）に起こったと考えられた。複数の動物からヒトへの感染事象が検出され、それはその後のヒトーヒト感染につながっていた [102]。
［ペットのハムスターは SARS-CoV-2 に自然感染する。ウイルスはハムスターの間を循環し、ヒト感染を起こす。遺伝学的及び疫学的結果は、1 つを超えるハムスターからヒトへの伝播事象が起こったことを強く示唆していた。この事件は、更にその後のヒト伝播を起こした。SARS-CoV-2 に感染したハムスターの導入が感染勃発の源であったと考えられた。］

☆ヒトは、広い範囲の動物に SARS-CoV-2 ウイルスを感染させたが、新たな自然の動物の貯留物の確立は未だに観察されていない。米国の研究者は、放し飼いの白い尻尾の鹿（*Odocoileus virginianus*）は高度に SARS-CoV-2 ウイルスに感染し易く、ヒトからのウイルスの多様性の幅に晒されていて、自然において伝播を維持できることを報告した。2021 年 1 月～3 月にオハイオ州（米国）の北西部において、*Odocoileus virginianus* から得られた鼻腔スワブの 3 分の 1 以上（129/360，35.8%）で rRT-PCR によって SARS-CoV-2 ウイルスが検出された。6 ヶ所の鹿が 3 つの SARS-CoV-2 系統（B.1.2，B.1.582，B.1.596）に感染していた。B.1.2 ウイルスは、その当時オハイオでヒトにおいて支配的であったが、4 ヶ所で鹿に感染していた。B.1.2，B.1.582，B.1.596 ウイルスの、ほぼ確実な（probable）鹿ー鹿間の伝播が観察され、ウイルスが、ヒトで頻繁に認められる spike タンパク（受容体結合ドメインを含む）と ORF1 のアミノ酸の置き換えを起こしていた。ヒトへの感染は認められなかったが、SARS-CoV-2 ウイルスが米国の野生において伝播出来ることを示していて、進化の新たな経路を拓いている可能性がある。鹿，環境，他の野生の宿主を世界的に監視する包括的な“One Health”プログラムの確立が至急必要である [103]。

☆COVID-19 パンデミックは、コロナウイルスの動物から人への伝播と、新たな宿主における適応の進化を理解する必要を強調している。米国とイスラエルの研究者は、182,000 のゲノムについて選択的一掃（selective sweep）のシグネチャーを調べ、Spike の受容体結合ドメイン（RBD）内に、非同義置換（A1114G；T372A）の周囲に局在する陽性選択の明かな足跡を認め、それはグリコシル化を除き、細胞受容体であるヒト ACE2（hACE2）との

[102] Yen, H.-L., et al. Transmission of SARS-CoV-2 delta variant (AY.127) from pet hamsters to humans, leading to onward human-to-human transmission: a case study. Lancet 2022; 399: 1070-1078. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00326-9
[103] Hale, V. L. SARS-CoV-2 infection in free-ranging white-tailed deer. Nature 2022; 602: 481-486. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04353-x

結合を強めることを予測していた。この変化は、全てのヒト SARS-CoV-2 シークエンスで認められたが、コウモリやセンザンコウからのウイルスと近密に相関していなかった。予測されたように、結合検査の実験では、T372A RBD は hACE2 により高い親和性で結合した。改変した変異（A372T）を作製し、A372（WT-SARS-CoV-2）では、推定的な祖先の変異株（T372）と比較して、ヒト肺細胞における複製が増強されていて、それは良く知られた D614G 変異株よりも 20 倍大きい効果だった。この変異は、SARS-CoV-2 の動物における貯留からの出現に貢献し、持続的なヒトーヒト伝播を可能にしていると考えられた [104]。

[104] Kang, L., et al. A selective sweep in the Spike gene has driven SARS-CoV-2 human adaptation. Cell 2021; 184: 4392-4400.e4. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.007

Ⅱ．治療薬

（１）概論

☆☆2020 年 10 月 21 日時点での COVID-19 に対する薬剤治療のレビュー・メタ解析では、41,669 人を登録する 85 の臨床試験がクライテリアに合い、少なくとも 100 人の患者か 20 のイベントが含まれる 43（50.6%）の臨床試験が解析の対象となった。通常ケアと比較し、副腎皮質ステロイドは、恐らく、死亡（リスク差 患者 1000 人当たり 17 人少ない［95%CI：34 人少ない～1 人多い］，中等度の確からしさ），人工呼吸（1000 人の患者当たり 29 人少ない［54 人少ない～1 人多い］，中等度の確からしさ），人工呼吸が不要となる日（2.6 日少ない［0.2 日少ない～5.0 日少ない］，中等度の確からしさ）を低下させた。レムデシビルの死亡，人工呼吸，入院期間，症状の長さに及ぼす影響は不明であるが、恐らく、薬剤を続けられなくなるような有害事象を実質的に増加させない（患者 1000 人当たり 0 人多い［9 人少ない～40 人多い］，中等度の確からしさ）。アジスロマイシン，ヒドロキシクロロキン，ロピナビル／リトナビル，IFNβ，トシリズマブは、恐らく、死亡のリスクを低下させず、または他の患者にとって重要な帰結に効果が無い。他の全ての介入の確からしさは、低いか非常に低い [105]。

［2021 年 3 月のアップデートでは、アジスロマイシンは如何なる患者の重要な転帰にも影響を与えないと考えられる。IL-6 阻害剤は恐らく人工呼吸を減少させ（中等度の確からしさ）、入院期間を減らすかもしれない（低い確からしさ）。JAK 阻害剤は恐らく人工呼吸の期間を減らし（中等度の確からしさ）、死亡率（低い確からしさ），人工呼吸（低い確からしさ），入院期間（低い確からしさ）を下げかもしれない。コルヒチンは、重症でない外来患者で死亡率（低い確からしさ）と人工呼吸（低い確からしさ）を減らすかもしれない。イベルメクチン及びイベルメクチン＋ドキシサイクリンは、何らかの患者の重要な転帰に影響を与えるかは極めて不確かなままである [106]。

2022 年 7 月のアップデートでは、166,581 人の患者を登録している 463 試験が対象となった。通常ケアと比較して、3 剤が、多くが重症患者において、少なくとも中等度の確からしさで、死亡率を減少させた。全身性の副腎皮質ステロイド，副腎皮質ステロイドと併用した IL-6 受容体拮抗薬，JAK 阻害剤である。通常ケアと比較して、2 剤は、恐らく重症でない疾患患者の入院を減らす。ニルマトレビル／リトナビルとモルヌピラビルである。レムデシビルは入院を減少させる。モルヌピラビルだけが症状寛解までの時間の減少の、少なくとも中等度の質の科学的根拠があった。他の幾つかには利益の可能性があった。幾つかの薬剤は薬剤中止に導く有害事象のリスクを増加させた。ヒドロキシクロロキンは、恐らく、人工呼吸のリスクを上昇させる（中等度の確からしさ）[107]。］

---

[105] Siemieniuk, R. A. C., et al. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020; 370: m2980. https://doi.org/10.1136/bmj.m2980

[106] Update to living systematic review on drug treatments for COVID-19. BMJ 2021; 372: n858. https://doi.org/10.1136/bmj.n858

[107] Update to living systematic review on drug treatments for COVID-19. BMJ 2022; 378: o1717.

◎ヒドロキシクロロキン，レムデシビル，デキサメタゾンの全体及び個人，医療システム，と時期横断的な使用を調べる大規模多施設経時的コホートである国家 COVID コホート協力（N3C）を用いた、米国の 43 の医療システムにおける後ろ向きコホート研究では、2020 年 2 月 1 日～2021 年 2 月 28 日に COVID-19 で入院した 137,870 人の成人が対象となった。137,870 人の確認された、または疑われた COVID-19 で入院した人のうち、研究期間の間に、8754 人（6.3%）がヒドロキシクロロキンの、29,272 人がレムデシビルの、53,909 人（39.1%）がデキサメタゾンの投与を受けた。6 月半ばの RECOVERY 試験の結果の発表から、人工呼吸を受けていた人の約 78%～84%がデキサメタゾンまたは他の糖質コルチコイドの投与を受けた。ヒドロキシクロロキンの使用は 2020 年 5 月中は増加し、ピークは 42%となったが、2020 年 8 月までに減少を始めた。対照的に、レムデシビルとデキサメタゾンの使用は研究期間にわたって徐々に増加した。デキサメタゾンとレムデシビルの使用は、医療センター横断的には、実質的に異なっていた（クラス間相関係数はデキサメタゾンについて 14.2%，レムデシビルについて 84.6）[108]。
［COVID-19 の根拠に基づいた治療であるデキサメタゾンは、人工呼吸を行っていた患者で過少使用だった可能性がある。レムデシビルとデキサメタゾンの使用は医療システム間で異なっており、患者の症例の混合，医薬品アクセス，治療プロトコール，ケアの質が多様であることを示唆している。］

☆NIH の治療ガイドライン，BMJ で公刊された更新中のレビューとネットワーク・メタ解析，PLOS Medicine の更新中の体系的レビューとメタ解析及び臨床試験の連続的解析，Epistemonikos の“Living Overview of Evidence”（L・OVE）科学的根拠データベースを情報源とした、同じ COVID-19 の治療，比較因子，転帰を評価している個々の、またはメタ解析した観察研究と無作為化対照比較試験（RCTs）からの治療効果と研究の人口統計因子を体系的に同定，適合，比較したメタ疫学的研究では、全ての安全性と有効性転帰について、全データベース横断的に 3 つの最も頻繁に研究されている COVID-19 のための治療介入（すなわち、ヒドロキシクロロキン，ロピナビル／リトナビル，デキサメナゾン）を直接比較している BMJ の更新中のレビューにおける RCTs を選択した。BMJ の更新中のレビューで報告されている、同じ介入，比較因子，転帰を評価した観察研究も対象となった。観察研究からの安全性と有効性の転帰を同定し、2 分された（オッズ比）、または継続的な（平均差異または平均比）転帰が計算され、可能であれば、同じ介入，比較因子，転帰（つまり適合ペア）の BMJ の更新中のレビューで報告された個々の RCTs または RCTs のメタ解析

https://doi.org/10.1136/bmj.o1717
[108] Mehta, H. B., et al. Use of hydroxychloroquine, remdesivir, and dexamethasone among adults hospitalized with COVID-19 in the United States. A retrospective cohort study. Ann Intern Med 2021; 174: 1395-1403. https://doi.org/10.7326/M21-0857

からの治療効果を適合するためにメタ解析を行った。解析は、研究の人口統計学的因子の分布と適合ペアからの治療効果の間の合致を比較した。適合ペアは、仮に観察研究と RCT の治療効果の両方が有意に上昇または減少している（p<0.05）、または両方の治療効果が共に有意でなければ合致しているとした。ヒドロキシクロロキン，ロピナビル／リトナビル，デキサメタゾンを、COVID-19 治療における全ての安全性または有効性転帰について、活性の有るまたはプラセボ比較因子と比較している観察研究の、17 の新たな独立したメタ解析が行われた。これらの研究は BMJ の更新中のレビューで報告されている RCT の 17 のメタ解析と適合され、比較された。10 の付加的な適合ペアと 1 つだけの観察研究及び／または 1 つの RCT が同定された。全 27 の適合ペアでは、22 は研究対象の全員についての人口統計学的・臨床的データが適切に報告されていた。全 22 の適合ペアは性，年齢，疾患重症度の分布が重なっている研究だった。全体で、27 の適合ペアのうち 21（78%）は合致した治療効果だった。観察研究のメタ解析と RCTs のメタ解析から成る 17 の適合ペアの中で、14（82%）は合致していて、少なくとも 1 つの観察研究または 1 つの RCT から成る 10 の適合ペアのうち 7(70%)は合致していた。2 分転帰を用いる治療効果の 18 の適合ペア（n=16, 89%）は、継続的転帰を用いる治療効果の 9 の適合ペア（n=5、56%）より高い合致の比率だった [109]。

［COVID-19 の治療を評価している観察研究と RCTs のメタ解析は概して合致した治療効果の要旨だった。観察研究のメタ解析による科学的根拠は RCTs から集められた科学的根拠を置き換えることは無いが、補足することを示唆する。］

（2）抗ウイルス薬

☆☆WHO 専門家グループによる入院した COVID-19 の患者に対するレムデシビル，ヒドロキシクロロキン，ロピナビル（リトナビルとの定量での組み合わせ），IFN-β1a（主として皮下注；初期にはロピナビルと併用）の死亡率に関する臨床試験の統合研究の中間解析では、COVID-19 の入院患者は被験薬の何れかとオープン対照群（5 つまでのオプション：4 つの被験薬とその地域の通常ケア）に等分に無作為に振り分けられた。30 ヵ国の 405 の病院における 11,330 人の成人が割り付けを受け、2750 人がレムデシビルを、954 人がヒドロキシクロロキンを、1411 人がロピナビルを、2063 人が IFN（IFN 及びロピナビルの 651 人を含む）の投与を受け、4088 人では被験薬は使用されなかった。治療の途中での服薬状況は 94%～96%で、2-6%がクロスオーバーだった。1253 人の死亡が報告された（日付けの中央値 8 日［IQR：4-14］）。Kaplan-Meier 28 日死亡率は 11.8%（無作為割り付け時に換気

[109] Moneer, O., et al. Agreement of treatment effects from observational studies and randomized controlled trials evaluating hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir, or dexamethasone for covid-19: meta-epidemiological study. BMJ 2022; 377: e069400. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069400

療法が行われている場合には 39.0%，そうでない場合は 9.5%）だった。死亡は、レミデシビル投与群では 2743 人の患者のうち 301 人で、その対照群では 2708 人中 303 人（死亡率比 0.95［95%CI：0.81-1.11］，p=0.50），ヒドロキシクロロキン投与群では 947 人中 104 人で、その対照群では 906 人中 84 人（1.19［0.89-1.59］，p=0.23），ロピナビル投与群では 1399 人中 148 人で、その対照群では 1372 人中 146 人（1.00［0.79-1.25］，p=0.97），IFN 投与群では 2050 人中 243 人で、その対照群では 2050 人中 216 人（1.16［0.96-1.39］，p=0.11）だった。何れの被験薬も明確には死亡率を下げず（全体で、また他のどのようなサブグループについても）、換気療法の開始，入院期間も減少させなかった [110]。

☆☆2021 年 3 月 25 日までに WHO の COVID-19 データベース（世界の COVID-19 文献の包括的多言語情報源）と 2021 年 2 月 20 日までの中国の 6 つのデータベースを用いた SARS-CoV-2 感染及び COVID-19 への薬物の予防投与の効果を比較した体系的レビューとメタ解析では、COVID-19 のリスクのある人を予防薬有りまたは無し（通常ケアまたはプラセボ）に割り付けた無作為化比較研究を対象とした。第 1 版のメタ解析は、9 つの無作為化比較試験を対象とし、6 つがヒドロキシクロロキン（n=6059），1 つがイベルメクチンとイオタ・カラギーナン（iota-carrageenan）の組合わせ（n=234），2 つがイベルメクチン単独（n=540）で、全て通常ケアまたはプラセボと比較していた。2 つの臨床試験（1 つはラミプリルで、1 つはブロムヘキシン塩酸塩）は標本規模がメタ解析の要求規準に合わなかった。ヒドロキシクロロキンは、入院（リスク差 1000 人当たり 1 少ない［95%CI：3 少ない～4 多い］；高い信頼性）または死亡（1000 人当たり 1 少ない［2 少ない～3 多い］；高い信頼性）に些細な効果～無効果である。ヒドロキシクロロキンは、恐らく（probably）、検査で確認される SARS-CoV-2 感染のリスクを低下させず（1000 人当たり 2 の増加［18 少ない～28 多い］；中等度の信頼性）。恐らく（probably）薬剤中止に至る有害事象を増加させ（1000 人当たり 19 多い［1 少ない～70 多い］；中等度の信頼性）、SARS-CoV-2 の疑い例（suspected），恐らく例（probable）または検査で確認された SARS-CoV-2 感染に対しては些細な効果～無効果だった（1000 人当たり 15 人少ない［64 少ない～41 人多い］；低い信頼性）。バイアスと非常に重大な不正確さの重大なリスク、従って非常に低い信頼性のため、検査で確認された SARS-CoV-2 感染に対するイベルメクチンとイオタ・カラギーナンの組み合わせの効果（1000 人当たり 15 少ない［58 少ない～37 少ない］），検査で確認された感染に対するイベルメクチン単独の効果（1000 人当たり 50 少ない［59 少ない～16 少ない］）及び疑い例，恐らく例，または検査確認例に対するイベルメクチン単独の効果（1000 人当たり 159 少ない［165 少ない～144 少ない］）は非常に不確かである [111]。

---

[110] Pan, H., et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidary trial results. N Engl J Med 2021; 384: 497-511. https://doi.org/10.1056/nejmoa2023184

[111] Bartoszko, J. J., et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021; 373: n949. https://doi.org/10.1136/bmj.n949

A．レムデシビル

☆☆☆米国における、下気道の所見のある成人の COVID-19 入院患者に対するレムデシビル（初日 200 mg, 100 mg× 9 日間）とプラセボの国際無作為二重盲検比較試験の中間解析では、レムデシビル群（538 人）の回復（退院または感染制御のみの入院）までの期間の中央値は 11 日（95%CI：9-12）で、プラセボ群（521 人）の 15 日（13-19）と比較し、有意に良好だった（回復率比 1.32［95%CI：1.12-1.55，p<0.001］）。14 日までの推定死亡率は、レムデシビル群が 7.1%，プラセボ群が 11.9%で、有意な差はなかった（ハザード比 0.70［95%CI：0.47-1.04］）。重篤な副作用は、レムデシビル群で 21.2%（114/541），27.0%（141/522）だった [112]。

☆☆☆米国における、下気道の感染所見のある成人の COVID-19 入院患者に対するレムデシビル（初日 200 mg, 100 mg× 9 日間）とプラセボの国際無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験の最終解析では、レムデシビル群（541 人）の回復（退院または感染制御のみの入院）までの期間の中央値は 10 日（95%CI：9-11）だったのに対し、プラセボ群（521 人）では 15 日（13-18）だった（主要評価項目；回復率比 1.29［95%CI：1.12-1.49］，p<0.001）。8 段階の順序スケールの比例オッズモデルの解析では、レムデジビル群ではプラセボ群よりも 15 日目の臨床的改善の割合が高かった（主要な副次的項目；実際の疾患重症度で補正後のオッズ比 1.5［95%CI：1.2-1.9］）。カプラン・マイヤー法では、15 日目までの死亡率はレムデシビル群では 6.7%，プラセボ群では 11.9%で、29 日目までの死亡率はレムデシビル群では 11.4%，プラセボ群では 15.4%だった（ハザード比 0.73［95%CI：0.52-1.03］）。重篤な副作用はレムデシビル群で 24.6%（131/532），プラセボ群で 31.6%（163/516）で報告された [113]。

［下気道の所見のある成人の COVID-19 入院患者に対して、レムデシビルはプラセボに対して、回復までの期間を短くする点で優れていた。］

	ベースラインでのスコア			
全体	4（酸素補助は必要ないがケアを	5（酸素補助が必要な入院患者）	6（非侵襲性換気療法か高流量酸素	7（侵襲的人工呼吸かECMO を受

[112] Beigel, J. H., et. al. Remidesivir for the treatment of Covid-19－Preliminary report. N Engl J Med 2020; May 22 (online).
[113] Beigel, J. H., et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—Final report. N Engl J Med 2020; 383: 1813-1826. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764

		要する入院患者）		器機が必要な入院患者）	けている入院患者）
	レムデシビル／偽薬	レムデシビル／偽薬	レムデシビル／偽薬	レムデシビル／偽薬	レムデシビル／偽薬
回復					
回復までの期間日（95%CI）	10 (9-11) ／15 (13-18)	5 (4-6) ／6 (4-7)	7 (6-8) ／9 (7-10)	15 (10-27)／20 (14-26)	29 (24-NE) ／28 (24-NE)
率比（95%CI）	1.29（1.12-1,49），p<0.001	1.29（0.91-1.83）	1.45（1.18-1.79）	1.09 （0.76-1.57）	0.98 （0.70-1.36）
14 日目までの死亡率					
15 日目までのハザード比（95%CI）	0.55 (0.36-0.83)	0.42 (0.04-4.67)	0.28 (0.12-0.66)	0.82 (0.40-1.69)	0.76 (0.39-1.50)
死亡率（95%CI）	6.7 (4.8-9.2) ／11.9（9.4-15.0）	1.3 (0.2-9.1) ／ 3.2 (0.8-12.1)	3.1 (1.5-6.4) ／ 10.5 (7.0-15.7)	14.2 (8.5-23.2) ／ 17.3 (11.2-26.4)	10.9 (6.6-17.6) ／ 13.8 (9.2-20.4)
全研究期間を通じての死亡率					
ハザード比（95%CI）	0.73 (0.52-1.03)	0.82 (0.17-4.07)	0.30 (0.14-0.64)	1.02 (0.54-1.91)	1.13 (0.67-1.89)
29 日までの死亡率（95%CI）	11.4 (9.0-14.5) ／ 15.2 (12.3-18.6)	4.1 (1.3-12.1) ／ 4.8 (1.6-14.3)	4.0 (2.1-7.5) ／ 12.7 (8.8-18.3)	21.2 (14.0-31.2) ／ 20.4 (13.7-29.8)	21.9 (15.7-30.1) ／ 19.3 (13.8-26.5)
15 日目のスコアの改善					
オッズ比（95%CI）	1.5 (1.2-1.9)	1.5 (0.8-2.7)	1.6 (1.2-2.3)	1.4 (0.9-2.3)	1.2 (0.8-1.9)

他の副次的項目としては、レムデシビル群は、プラセボ群より、順序スケールの 1 つか 2 つのカテゴリーで、ベースラインから改善するまでの期間が短かった（1 カテゴリーでの改善：中央値 7 日対 9 日；回復した率比 1.23［95%CI：1.08-1.41］；2 カテゴリーでの改善：中央値 11 日対 14 日；率比 1.29［1.12-1.48）。レムデシビル群では、プラセボ群より、退院または国家早期警告スコア（National Early Warning Score）2 以下への期間が短かった（中央値 8 日対 12 日；ハザード比 1.27［95%CI：1.10-1.46］）。入院の最初の長さはレムデジビル群の方がプラセボ群より短かった（中央値 12 日対 17 日；レムデシビル群の 5%の患者は再度入院したのに対し、プラセボ群では 3%だった。）。登録時に酸素投与を受けてい

た 913 人の間では、レムデシビル群では、プラセボ群より酸素投与を続ける日数が少なかった（中央値 13 日対 21 日）。また、登録時に酸素投与を受けていなかった患者が新たに酸素を使用する割合は、レムデシビル群の方がプラセボ群よりも低かった（36%［95%CI：26-47］対 44%［33-57］）。登録時に非侵襲的換気療法か高流量酸素を受けていた 193 人の患者では、これらの介入の持続期間の中央値はレムデシビル群とプラセボ群の両方で 6 日だった。ベースラインで非侵襲的換気療法も高流量酸素も侵襲的人工呼吸も ECMO も受けていない 573 人の患者では、新たに非侵襲的換気療法や高流量酸素を使用する割合はレムデシビル群でプラセボ群より低かった（17%［95%CI：13-22］対 24%［19-30］）。登録時に人工呼吸か ECMO を受けていた 285 人の患者では、レムデシビル群でプラセボ群より、これらの介入を続ける日数が少なかった（中央値 17 日対 20 日）。また、登録時に人工呼吸も ECMO も受けていない 766 人の患者では、これらの介入を新たに使用する割合は、レムデシビル群でプラセボ群より低かった（13%［95%CI：10-17］対 23%［19-27］）。

☆☆☆2020 年 3 月 15 日～4 月 18 日に米国，ヨーロッパ，アジアの 105 病院で登録された 584 人（年齢の中央値 57 歳［IQR：46-66］，227 人［39%］が女性，56%が心血管系疾患，42%が高血圧，40%が糖尿病）の中等症 COVID-19 肺炎（肺陰影があり room air で PaO2>94%）の患者に対するレムデシビルの 10 日間（197 人）及び 5 日間投与（197 人）と標準ケア（200 人）の治療開始 11 日目の 7 段階スケールでの臨床状態を比較する無作為化非盲検対照比較第 3 相試験では、533 人（91%）が治験を終えた。治療期間の中央値は、レムデシビル 5 日間投与群で 5 日間，レムデシビル 10 日間投与群で 6 日間だった。治療開始 11 日目に、レムデシビル 5 日間投与群の患者は、標準ケア群と比較して有意に良好な臨床状態分布だった（オッズ比 1.65［95%CI：1.09-2.48］，p=0.02）。レムデシビル 10 日間投与群と標準ケア群の間の、治療開始後 11 日目の臨床状態分布には有意な差は無かった（p=0.18，Wilcoxon rank sum test）。治療開始後 28 日までに、9 人の患者が死亡した。2 人（1%）はレムデシビル 5 日間投与群，3 人はレムデシビル 10 日間投与群，4 人は標準ケア群だった。嘔気（10%対 3%），低カリウム血症（6%対 2%），頭痛（10%対 3%）は、標準ケア群と比較してレムデシビル治療群でより頻繁だった [114]。
［レムデシビル 5 日間投与群で認められた良好な臨床状態分布の臨床的意義は不明。］

☆☆湖北州で行われた 18 歳以上の中等症以上（発症から 12 日以内， SaO_2≦94%（室内気）、PaO_2/FiO_2≦300、画像上の肺炎所見）の COVID-19 確定患者に対するレムデシビルの多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（治験）では、レムデシビル投与群 158 人（初日 200 mg, 2 日-10 日目 100 mg）とプラセボ群 79 人では、主要評価項目である臨床的

[114] Spinner, C. D., et al. Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. A randomized trial. JAMA 2020; 324: 1048-1057. https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349

改善（28 日目までに 6 段階の臨床状態スケールで 2 段階の改善または軽快退院）までの期間は、有意な差は無かった（ハザード比 1.23［95%CI : 0.87-1.75］）。発症から 10 日以内の患者に限ると、レムデシビル群では、臨床的改善までの期間が、有意では無いものの、数字的には短かった（ハザード比 1.52［95%CI : 0.95-2.43］）。有害事象はレムデシビル群の 66%（102/155）で、プラセボ群の 64%（50/78）で認められた。有害事象により、レムデシビルは 12%（18）が、プラセボ群では 5%（4）で早期に中止された [115]。
［本試験では、ロピナビル／リトナビル，インターフェロン，コルティコステロイドの付随的投与は許されていた。］

☆☆☆SARS-CoV-2 感染の確定例の 397 人の入院患者（ambient air で SaO2≦94%，画像上の肺炎所見）レムデシビルの 5 日間投与と 10 日間投与（何れも初日 200 mg，その後 100 mg/日）を比較する無作為化非盲検対照比較第 3 相試験では、治療期間の中央値は、5 日投与群（200 人）では 5 日（IQR : 5-5），10 日投与群（197 人）では 9 日（5-10）だった。ベースラインで、無作為に割り付けられた 10 日投与群の方が 5 日投与群に比べ、臨床状態スコアが悪かった（p=0.02）。14 日目までに、2 段階以上の臨床状態スコアの改善を認めたのは 5 日投与群で 64%，10 日投与群で 54%で、ベースラインの臨床状態スコアを補正しても、10 日投与群における 14 日目の臨床状態スコアの分布は、5 日投与群と同様だった（p=0.14）。最も多い有害事象は、嘔気（9%），呼吸不全の悪化（8%），ALT 上昇（7%），便秘（7%）だった [116]。

☆☆☆ヨーロッパの 48 施設（フランス，ベルギー，オーストリア，ポルトガル，ルクセンブルク）で行われた、非盲検適応的多施設無作為化対照第 3 相比較試験（DisCoVeRy）では、検査で確認された SARS-CoV-2（無作為化前の 72 時間以内）の入院した成人（18 歳以上）の症状がある（持続時間は問わない）患者が、もし酸素飽和度 94%以下の低酸素性肺炎または酸素補助の必要があれば登録可能だった。除外基準は肝酵素上昇，重症の慢性腎臓病，研究での治療の何れか 1 つへの禁忌または無作為化割り付け前の 29 日間のそれらの使用，リバビリンの使用，妊娠，授乳だった。参加者は、通常ケアのみ，通常ケア＋レムデシビル，ロピナビル・リトナビル，ロピナビル・リトナビル＋IFNβ-1a，ヒドロキシクロロキンに 1 : 1 : 1 : 1 : 1 で無作為に割り付けられた。無作為化はコンピューターを用いた多様な規模のブロック無作為化に、組み入れ時の疾患重症度とヨーロッパの行政領域によって階層化された。レムデシビルは 1 日目に 200 mg を 1 回静注し、その後 9 日間 1 日 1 回 100 mg を 1 時間で点滴し、全部で 10 日の長さだった。仮に患者が退院した場合には 5 日目以降に中

[115] Wang, Y., et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet 2020; 395: 1569-1578. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9
[116] Goldman, J. D., et al. Remidesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 1827-1837. https://doi.org/10.1056/nejmoa2015301

止された。主要評価項目は、治療企図集団で評価された WHO の 7 点序数スケールによって測定された 15 日目の臨床状態だった。安全性は修正治療企図集団で評価され、副次的評価項目の 1 つだった。2020 年 3 月 22 日～2021 年 1 月 21 日に 857 人の患者が登録され、レムデシビル＋通常ケア（n=429）または通常ケアのみ（n=428）に無作為に割り付けられた。レムデシビル群の 15 人の参加者と対照群の 10 人の参加者は解析から除外された。15 日目に、WHO 序数スケールの分布は（1）入院しておらず、活動に制限無し（レムデシビル群の 414 人中 61 人［15%］vs 対照群の 418 人中 73 人［17%］）；（2）入院していないが活動制限あり（129 人［31%］vs 132 人［32%］）；（3）入院していて酸素補助の必要が無い（50 人［12%］vs 29 人［7%］）；（4）入院していて酸素補助が必要（76 人［18%］vs 67 人［16%］）；（5）入院していて非侵襲的換気療法または高流量酸素を行っている（15 人［4%］vs 14 人［3%］）；（6）入院していて人工呼吸か ECMO を装着している（62 人［15%］vs 79 人［19%］）；（7）死亡（21 人［5%］vs 24 人［6%］）だった。治療群間の差は有意ではなかった（オッズ比 0.98［95%CI；0.72-1.25］，p=0.85）。治療群間に重篤な有害事象の発生の有意な差はなかった（レムデシビル群 406 人中 135 人［33%］vs 対照群 418 人中 130 人［31%］，p=0.48）。3 人の死亡（ARDS，細菌感染，肝腎症候群）は研究者によってレムデシビルに関連ありとされたが、スポンサーの安全性チームでは 1 人だけだった（肝腎症候群）[117]。

☆☆☆DisCoVeRy 試験の最終解析では、843 人（レムデシビル群 420 人，対照群 423 人）が評価可能だった。主要評価項目に基づく臨床的改善（無作為化割付時の疾患重症度で補正）の最終オッズ比［OR］はレムデシビルに有利ではなかった（補正 OR 1.02［95%CI：0.62-1.70］，p=0.93）。この所見は、全ての事前に特定されたサブグループ解析にわたって一貫していた。未発表の副次的評価項目は、在院死亡と無作為化割付後 3 ヶ月での死亡である。レムデシビルは在院死亡率（レムデシビル群で 420 人のうち 33 人，対照群で 423 人のうち 38 人；補正 OR 0.84［0.51-1.37］，p=0.48）、3 ヶ月での死亡（420 人のうち 43 人 vs 423 人のうち 49 人；0.87［0.56-1.36］，p=0.55）に有意な影響を与えなかった。中間解析と同様に、無作為化割付を受けた時点で人工呼吸または ECMO を使っていなかった（n=692）レムデシビル群の参加者は、無作為化後 29 日間で、対照群より、新たな人工呼吸，ECMO，死亡の複合評価項目までの時間が有意に長かった（累積的発生率はレムデシビル群で 343 人の参加者のうち 58 人［17%］vs 対照群で 349 人のうち 88 人［25%］；補正 HR 0.63［0.45-0.88］，p=0.010）。事前に特定されていなかった解析では、この効果は重症の参加者で有意だったが（累積的発生率はレムデシビル群で 87 人の参加者のうち 25 人［29%］vs 対照群で 94 人のうち 47 人［50%］；非補正 HR 0.49［0.30-0.80］，p=0.0040）、中等症の

[117] Ader, F., et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis 2022; 22: 209-221. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00485-0

患者では、有意ではなかった（256 人の参加者のうち 33 人［13%］vs 255 人のうち 41 人［16%］；補正 HR 0.79［0.50-1.25］，p=0.31）。ウイルス動態にはレムデシビルの有意な影響は認められなかった（鼻腔咽頭ウイルス量の減少の傾斜へのレムデシビルの効果は 10,000 細胞当たり 1 日に-0.006 $\log_{10}$ copies［95%CI：-0.002-0.03］，p=0.66）。安全性解析の対象となった 833 人（レムデシビル群 410 人，対照群 423 人）では、グレード 3～4 の有害事象（レムデシビル群で 410 人中 143 人 vs 対照群で 423 人中 150 人；非補正 OR 0.98［0.73-1.32］，p=0.91）と重篤な有害事象（410 人中 147 人 vs 423 人中 138 人；1.17［0.87-1.57］，p=0.29）の発生に有意な差は無かった[118]。

☆☆☆COVID-19 入院患者での Solidarity 試験は、4 つの適応外抗ウイルス薬についての中間死亡率解析を報告した。ロピナビル，ヒドロキシクロロキン，IFN-β 1 a は無意味なために中止されたが、レムデシビルへの無作為割り付けは続いた。Solidarity の最終結果と全ての今日までの関係した試験における死亡率のメタ解析の報告が行われた。Solidarity は、同意した 18 歳以上の成人で、医師の観点で確定的な COVID-19 で、研究の被験薬の全てに禁忌の無い最近入院したの患者を、他の全ての患者の特徴と関係なく、登録した。参加者は無作為に、局地的に利用可能な選択肢の間で、等しい割合で、当時局地的に利用可能であった 4 つの被験薬（ロピナビル，ヒドロキシクロロキン，IFN-β 1 a，レムデシビル）の何れかまたは被験薬無し（対照）に割り付けられた。全患者は局地の通常ケアも受けた。プラセボは投与されなかった。プロトコールで特定された主要評価項目は、疾患重症度（高流量酸素と低流量酸素を区別せず、人工呼吸と非侵襲的換気療法を区別していない）によって分けられた在院死亡率だった。副次的評価項目は仮に既に換気されていなければ、換気までの進行、及び退院までの時間だった。最終的な log-rank 及び」Kaplan-Meier 解析はレムデシビルについて提示され、全 4 つの被験薬について添付された。メタ解析では、この研究と入院患者における、これらの薬剤の全ての他の無作為化比較試験における死亡率所見の加重平均を示した。2020 年 3 月 22 日～2021 年 1 月 29 日に、14,304 人の登録可能性のある患者が WHO の全 6 地域の 35 ヵ国の 454 病院から募集された。COVID-19 の診断を拒んだり暗号化された同意がデータベースに入らなかった 83 人（0.6%）の患者の除外後、Solidarity は 14,221 人を登録し、8275 人は無作為に 1 対 1 でレムデシビル（より早期に退院しなければ 10 日間の毎日の輸注）または対照（レムデシビルが局地的に利用可能だが被験薬は投与されなかった）に割り付けられた。両群で服薬状況の順守は高かった。全体で、レムデシビルに割り付けられた 4146 人の患者のうち 602 人（14.5%）が死亡したのに対し、対照群に割り付けられた 4129 人の患者では 643 人（15.6%）だった（死亡率比［RR］0.91［95%CI：0.82-1.02］，p=0.12）。既に換気されていた患者では、レムデシビルに割り付けられた 359

[118] Ader, F., et al. Final results of the DisCoVRy trial of remdesivir for patients admitted to hospital with COVID-19. Lancet Infect Dis 2022; 22: 764-765. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00295-X

人のうち 151 人（42.1%）が死亡したのに対し、対照に割り付けられた 347 人では 134 人（38.6%）だった（RR 1.13［0.89-1.42］，p=0.32）。換気されていないが酸素療法を行っていた患者ではレムデシビルに割り付けられた患者の 14.6%（426/2918）が死亡したのに対して、対照に割り付けられた患者では 16.3%（476/2921）だった（RR 0.87［0.76-0.99］，p=0.03）。最初酸素療法を行っていなかった 1730 人の患者では、レムデシビルに割り付けられた患者の 2.9%（25/869）が死亡したのに対し、対照に割り付けられた患では 3.8%（33/861）だった（RR 0.76［0.46-1.28］，p=0.30）。最初に換気されていなかった全患者を組み合わせると、レムデシビルに割り付けられた患者の 11.9%（451/3287）が死亡したのに対し、対照群に割り付けられた患者では 13.5%（509/3782）で（RR 0.86［0.76-0.98］，p=0.02）、換気に進んだのは 14.1%（535/3787）に対して 15.7%（593/3782）だった（RR 0.88［0.77-1.00］，p=0.04）。特定されていなかった死亡または換気への進行の複合評価項目は、レムデシビルに割り付けられた患者の 19.6%（744/3787）で起こったのに対し、対照に割り付けられた患者では 22.5%（851/3782）だった（RR 0.84［0.75-0.93］，p=0.001）。毎日のレムデシビルの輸注への割り付けは、対照と比較して、10 日間治療期間の間、退院を約 1 日遅らせた。レムデシビル対レムデシビル無しの全無作為化比較試験での死亡率のメタ解析では、同様の所見だった [119]。
［レムデシビルは、既に換気されている患者では効果が無かった。他の入院患者では、死亡または換気への進行（またはその両方）に対して小さな効果が認められた。］

☆☆☆疾患進行の高いリスクのある症候性非入院 COVID-19 患者におけるレムデシビルの使用が入院を予防するか否かを調べた、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、7 日以内に発症した、少なくとも 1 つの疾患進行のリスク（60 歳以上，肥満または一定の併存疾患）のある非入院患者が対象となった。患者はレムデシビル（1 日目 200 mg＋2 日目・3 日目 100 mg）またはプラセボの静注に無作為に割り付けられた。主要有効性評価項目は、28 日目までの COVID-19 関連入院または全死因死亡の複合だった。主要安全性評価項目は、全ての有害事象だった。副次的評価項目は 28 日目までの COVID-19 関連の受診または全死因死亡の複合だった無作為化割付を受け、少なくとも 1 回のレムデシビルまたはプラセボの投与を受けた全部で 562 人の患者（279 人がレムデシビル群，283 人がプラセボ群）が解析に含まれた。平均年齢は 50 歳，47.9%の患者が女性，41.8%はヒスパニックまたはラテン系だった。最も多い併存疾患は糖尿病（61.6%），肥満（55.2%），高血圧（47.7%）だった。COVID-19 関連の入院または全死因死亡は、レムデシビル群では 2 人の患者（0.7%）で、プラセボ群では 15 人（5.3%）で起こった（ハザード比 0.13［95%CI：0.03-0.59］，p<0.008）。レムデシビル群では 246 人の患者のうち全部で 4 人（1.6%）が、

[119] WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: funal results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. Lancet 2022; 399: 1941-1953. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00519-0

プラセボ群では 252 人のうち 21 人（8.3%）が 28 日までに COVI-19 関連の受診をした（ハザード比 0.19［0.07-0.56］）。28 日目までに脂肪した患者はいなかった。有害事象はレムデシビル群では 42.3%で、プラセボ群では 46.3%で起こった [120]。
［COVID-19 の進行の高いリスクのある非入院患者において、3 日間コースのレムデシビルは、受容可能な安全性プロファイルで、プラセボより入院または死亡のリスクが 87%低下した。］

☆☆レムデシビルの国際共同観察研究（61 例）では、COVID-19 の中等症以上の患者の 68%（36/53）で改善が認められ、特に、人工呼吸器を 57%（17/30）の患者で外すことができ、ECMO を 75%（3/4）の患者で外すことができた。臨床的改善の頻度は、人工呼吸器装着患者では装着患者より少なく、70 歳以上では 70 歳未満より少なかった。60%（32/53）の患者で、肝酵素上昇、下痢、発疹、腎障害、低血圧などの副作用が認められた。重篤な副作用は 23%（12/53）で認められたが、人工呼吸器装着患者で多かった [121]。

☆☆WHO のガイドラインでは、重症度にかかわらず、COVID-19 の入院患者の治療に、通常ケアにレムデシビルを加えないことが推奨されている。専門家パネルは、恐らく、低い確からしさながら、レムデシビルは死亡率，人工呼吸の必要，臨床的改善までの時間，他の患者にとって重要な帰結に何の効果も無いという根拠を重視している。特にレムデシビル投与に関連したコストとリソースの負担を考慮すれば、有効性の根拠が示される必要があるとしている。メタアナリシスのデータでは、非重症例のサブグループではレムデシビルで利益があるかもしれない。しかし、パネルはこのサブグループ解析の信頼性はサブグループで推奨するには不十分であると判断した。この判断に影響を与えた主要な要因は、臨床試験の観察者によって事前に仮定されたサブグループ効果の指示を欠いていること、サブグループでの所見を支持する事前の根拠がほとんど無いこと、対象となっているサブグループの研究に用いられた切断点が比較的恣意的であること、などである [122]。

☆☆COVID-19 患者（重症度を問わない）に対するレムデシビルの投与に関する米国内科学会の実践のための体系的レビュー及びメタ解析では、2020 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 7 日に報告された 5 つの無作為化比較試験（RCT）が対象とされた。対照群と比較して、10 日間のレムデシビル投与は、恐らく（probably）、死亡リスクの減少が僅かしか認められないか、認められない（リスク比［RR］0.93［95%CI： 0.82-1.06］; 4RCTs）が、人工呼吸

[120] Gottlieb, R. L., et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. N Engl J Med 2022; 386: 305-315. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846
[121] Grein, J. et al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 2327-2336. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016
[122] Agarwal, A. et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020; 371: m3379. https://doi.org/10.1136/bmj.m3379

を受ける患者を少し減らすかもしれない（may）（RR0.71［0.56-0.90］; 3RCTs）。レムデシビルは、恐らく回復する患者の割合を中等度に増加させ、重篤な有害事象を中等度に減少させる。また、回復するまでの時間を大きく減少させるかもしれない（may）。入院期間や在院率に対する効果は混じっていた。ベースラインで換気療法を必要としていない人に対しては、10 日間の投与に比較して、5 日間の投与は死亡率，換気療法の必要性，有害事象を減少するかもしれず（may）、また、回復または臨床的に改善する患者の割合を増やすかもしれない [123]。

COVID-19 の成人入院の治療におけるレムデシビルのレビューのアップデートでは、2020 年 1 月～2021 年 10 月 19 日のデータが検索された。1 人の査読者が抽出し、2 番目の査読者がデータを検証した。Cochrane バイアス・リスクと GRADE 法を用いた。2021 年 8 月 9 日のアップデートから、レムデシビルの 10 日コースを対照（プラセボまたは通常ケア）と比較している 1 つの新たな RCT と 1 つの新たなサブ試験が同定された。このレビューでは、累積的な 5 つの RCTs と 2 つのサブ試験を比較のために科学的根拠を要約化し、アップデートした。10 日コースのレムデシビルは、対照と比較して、多分（probably）、死亡率の低下は僅かしか無いか、全く無いと考えられる（5 つの RCTs）。また、レムデシビルは、多分（probably）、29 日目までに回復する患者の割合を中等度増加すると考えられ（4 つの RCTs）、臨床的改善までの時間（2 つの RCT）と入院期間（4 つの RCT）を減少させる可能性がある（may）ことが確認された。新たな RCTs は、科学的根拠の強さを増すことによって、レムデシビルは、多分（ptobably）、特定した経過観察時での換気や ECMO を受けている患者の割合を少し減少させる（4 つの RCT）と考えられるという、アップデートされた結論を導く。新たな RCTs は、また、被害の結論を変える。レムデシビルは対照と比較して、重篤な有害事象を少し減少させる可能性がある（may）が、有害事象を少し増加させる可能性がある（may）と考えられる [124]。

◎米国の 5 つの病院群において 2020 年 3 月 4 日～4 月 29 日に行われた後ろ向き効果比較研究では、PCR 検査で確認された 2483 人の SARS-CoV-2 感染患者のうち、レムデシビル投与を受けた患者を、レムデシビル投与を受けなかった患者と、時間的に変わらない共変量（年齢，性，人種／民族，合併症指標スコア，BMI，DNR または DNI 指示）と時間依存性共変量（PaO_2/FiO_2，血圧，脈拍，体温，呼吸数，CRP レベル，完全な WBC 数，リンパ球数，アルブミン・レベル，ALT レベル，GFR，D-ダイマー・レベル，酸素機器）を適合させた。レムデシビルで k 日治療した患者を、それ以後少なくとも k 日（最大 5 日）入院し

[123] Kara, A.S., et al. A living systematic review and meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. Major Update: Remdesivir for adults with COVID-19. Ann Intern Med 2021; 174: 663-672. https://doi.org/10.7326/M20-8148

[124] Kaka, A. S., et al. Major update 2: Remdesivir for adults with COVID-19: A livng systematic review and meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. Ann Intern Med 2022; 175: 701-709. https://doi.org/10.7326/M21-4784

ていた対照患者と適合させた。2483 の連続した入院患者について、342 人がレムデシビルの投与を受け、そのうち 184 人はレムデシビルと副腎皮質ステロイドの投与を受け、158 人はレムデシビルのみの投与を受けた。342 人の患者の年齢の中央値は 60 歳（IQR：46-69），189 人（55.3%）は男性で、276 人（80.7%）は自分を非白人人種／民族であると考えていた。レムデシビルの投与を受けた患者では、レムデシビル投与を受けなかった適合させた対照患者よりも、臨床的改善（退院または WHO 重症度スコアで 2 点以上の減少；主要評価項目）までの時間が短かった（5.0 日［IQR：4.0-8.0］対 7.0 日［IQR：4.0-10.0］；補正ハザード比 1.47［95%CI：1.22-1.79］）。レムデシビル投与群では 28 日死亡率は 7.7%（22 死亡）で、適合させた対照患者では 14.0%（40 死亡）だったが、死亡までの時間解析では、この差は統計学的に有意ではなかった（補正ハザード比 0.70［95%CI：0.38-1.28］）。副腎皮質ステロイドのレムデシビルへの併用は 28 日目の減少した死亡ハザードと相関していなかった（補正ハザード比 1.94［95%CI：0.67-5.57］）[125]。

◎米国退役軍人健康局（VHA）の病院においてレムデシビルによる治療と生存及び入院期間との間の相関を調べた後ろ向きコホート研究では、123 の VHA 病院に 2020 年 5 月 1 日～10 月 8 日に検査で確認された COVID-19 で最初に入院した成人患者のデータを用いた。レムデシビルによる治療を開始した患者と傾向スコアを適合させた、同じ入院日までにレムデシビルによる治療を開始しなかった対照患者を解析コホートとして用いた。主要評価項目は、レムデシビルによる開始から 30 日以内の死亡までの期間（または適合させた対照患者の対応する入院期間）及び死亡までの期間を競合事象とする退院までの期間だった。最初のコホートは 123 病院に入院した 5898 人の患者が対象で、そのうち 2374 人（40.3%）がレムデシビルによる治療を受け（2238 人が男性［94.3%］，平均［SD］年齢 67.8［12.8］歳）、3524 人は一度もレムデシビルによる治療を受けなかった（3302 人が男性［93.7%］，平均［SD］年齢 67.0［14.4］歳）。傾向スコアを適合させた後、解析は 1172 人のレムデシビル投与群と 1172 人の対照者を対象とし、最終の適合させたコホートは 2344 人だった。レムデシビル投与群と適合対照者は年齢（平均［SD］66.6［14.2］歳 vs 67.5［14.1］歳），性（1101 人が男性［93.9%］vs 1101 人が男性［93.9%］）、デキサメタゾンの使用（559 人［47.7%］vs 559 人［47.7%］），ICU への入院（242 人［20.7%］vs 234 人［19.1%］），人工呼吸の使用（69 人［5.9%］vs 45 人［3.8%］）で同様だった。全ての測定について標準差異は 10%未満だった。レムデシビルによる治療は 30 日死亡と相関していなかった（レムデシビル投与群で 143 人［12.2%］ vs 対照者で 124 人［10.6%］，logrank p=0.26，補正ハザード比［HR］1.06[95%CI：0.83-1.36]）。結果は、レムデシビルを開始した時にデキサメタゾンを投与していても、投与していなくても同様だった（デキサメタゾンの投与群：補正

[125] Garibaldi, B. T., et al. Comparison of time to clinical improvement with vs without remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19. JAMA Netw Open 2021; 4: e213071. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3071

HR 0.93［95%CI：0.64-1.35］；デキサメタゾン非投与群：1.19［0.84-1.69］）。レムデシビル投与群は適合対象者と比較して、退院までの期間の中央値が長かった（6 日［IQR：4-12］vs 3 日［1-7］，p<0.001）[126]。
［レムデシビルによる治療は生存率の改善と相関せず、長い入院期間と相関した。レムデシビルのルチーンな使用は、生存の改善に相関することなく、病床の増加した使用と相関していると考えられた。］

☆ノルウェーの 23 病院における、バイオバンクと 3 ヶ月の臨床的経過観察を含む WHO の臨床試験を拡張する独立した無作為化対照比較試験では、SARS-CoV-2 感染の患者で入院した成人患者を対象としてレムデシビルとヒドロキシクロロキン（HCQ）の全死因在院死亡率，呼吸不全と炎症の程度，口腔咽頭でのウイルスの消失への効果を評価した。2020 年 3 月 28 日～10 月 4 日に、全部で 185 人の患者が無作為に割り付けられ、181 人が解析対象となった。患者はレムデシビル（n=42），HCQ（n=52）または標準ケア（SoC）を受けた。3 群の在院死亡率に有意な差は認められなかった。全体では、第 1 週の間に、口腔咽頭での SARS-CoV-2 量で顕著な減少を認めたが、レムデシビル，HCQ，SoC 群で減少と 10 日目のウイルス量は同様だった。レムデシビルと HCQ は、呼吸不全または血漿・血清の炎症性変量に影響していなかった。抗ウイルス効果が無いことは、入院時の症状の持続，ウイルス量レベル，炎症の程度，SARS-CoV-2 に対する抗体の存在に関係が無かった [127]。
［COVID-19 で入院した患者に対して、レムデシビルと HCQ はウイルスの消失に効果がなった。］

＜バリシチニブ＋レムデシビル＞

☆☆☆8 ヵ国 67 ヶ所の施設における COVID-19 による成人入院患者に対するバリシチニブ（ヤヌスキナーゼ阻害剤）＋レムデシビルの無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、全患者はレムデシビル（≦10 日）と、バリシチニブ（≦14 日）またはプラセボ（対照）の何れかの投与を受けた。主要評価項目は回復までの時間，重要な副次的評価項目は 15 日目の臨床状態だった。1033 人の患者が無作為割り付けを受け、515 人が併用療法に、518 人が対照に割り付けられた。バリシチニブ群の患者は回復までの期間の中央値は 7 日（95%CI：6-8）だったが、対照群では 8 日（7-9）で（回復の比率比 1.16［95%CI:1.01-1.32］，p=0.03）、15 日目の臨床状態の改善のオッズは 30%高かった（オッズ比 1.30［95%CI：1.0-1.6］）。登録時に高流量酸素か非侵襲性換気療法を受けている患者では、回復までの期間は併用療法群では 10 日だったが、対照群では 18 日だった（回復の比率比 1.51［95%CI：1.10-2.08］）。

---

[126] Ohi, M. E., et al. Association of remdesivir treatment with survival and length of hospital stay among US veterans hospitalized with COVID-19. JAMA Netw Open 2021; 4: e2114741. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14741

[127] Barratt-Due, A., et al. Evaluation of the effect of remdesivir and hydroxychloroquine on viral clearance in COVID-19. Ann Intern Med 2021; 174: 1261-1269. https://doi.org/10.7326/m21-0653

28 日目の死亡率は併用療法群で 5.1%，対照群で 7.8%だった（死亡のハザード比 0.65［95%CI：0.39-1.09］）。重篤な有害事象は、併用療法群で、対照群よりも頻度が少なく（16.0%対 21.0%；差-0.50［95%CI：-9.8--0.3］，p=0.03）、新たな感染も少なかった（5.9%対 11.2%；-5.3［-8.7--1.9］，p=0.003）[128]。
［バリシチニブとレムデシビルの併用は、レムデシビル単独と比較して、特に高流量酸素または非侵襲的換気療法を受けている患者で、回復期間を減少させ、臨床状態の改善を促進した。］

☆☆☆COVID-19 入院患者における人工呼吸または死亡への進行の防御を、バリシチニブとレムデシビルの組み合わせを、レムデシビルとデキサメタゾンに対して調べた無作為化二重盲検二重プラセボ対照比較試験では、患者は、米国（60 施設），韓国（2 施設），メキシコ（2 施設），シンガポール（2 施設），日本（1 施設）における 67 施設で登録された。研究資格基準に適合した（検査で確認された SARS-CoV-2 感染の 18 歳以上の男性または妊娠していない女性）、低流量（≦15 L/min），高流量（>15 L/min），非侵襲的換気療法を必要としている COVID-19 の 18 歳以上の入院した成人が研究に登録された。患者は無作為に 1 対 1 でバリシチニブ，レムデシビル，プラセボ、またはデキサメタゾン，レムデシビル，プラセボの何れかに、置換ブロック設計を用いて割り付けられた。無作為化割付は研究施設及び登録時のベースラインの順序スコアで階層化された。全患者はレムデシビル（≦10 日）及びバリシチニブ（または適合した経口プラセボ）を最大 14 日、またはデキサメタゾン（または適合したプラセボ）を 10 日の何れかを投与された。主要評価項目は、治療企図解析における 2 つの治療群間の 29 日目までの人工呼吸をしていない生存の差だった。安全性解析は、被験薬の 1 回用量を投与された全参加者から成る治療集団で行われた。2020 年 12 月 1 日～2021 年 4 月 13 日に、1047 人の患者が参加資格があるか調べられた。1010 人が登録されて、無作為に 516 人（51%）がバリシチビブとレムデシビルとプラセボに、494 人（49%）がデキサメタゾンとレムデシビルとプラセボに割り付けられた。患者の年齢の平均値は 58.3 歳（SD 14.0）で、1010 人の患者の 590 人（58%）が男性だった。1010 人のうち 588 人（58%）は白人，188 人（19%）は黒人，70 人（7%）はアジア系，18 人（2%）はアメリカ系インディアンまたはアラスカ先住民だった。1010 人の参加者のうち 347 人（34%）がヒスパニックまたはラテン系だった。29 日目までの人工呼吸をしていない生存は両群間で同様だった（Kaplan-Meier 推計でバリシチビブとレムデシビルとプラセボ群で 87.0%［95%CI：83.7-89.6］及びデキサメタゾンとレムデシビルとプラセボ群で 87.6%［82.2-90.3］；リスク差 0.6［-3.6-4.8］，p=0.91）。バリシチビブとレムデシビルとプラセボ群と比較したデキサメタゾンとレムデシビルとプラセボ群の改善した状態のためのオッズ比は 1.01（95%CI：0.80-1.27）だった。少なくとも 1 つの有害事象がバリシチビブとレムデシ

[128] Kalil, A. C., et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 795-807. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994

ビルとプラセボ群の 503 人の患者のうち 149 人（30%）で起こり、デキサメタゾンとレムデシビルとプラセボ群では 482 人の患者のうち 179 人（37%）だった（リスク差 7.5%［1.6-13.3］，p=0.014）。バリシチビブとレムデシビルとプラセボ群の 503 人の患者のうち 21 人（4%）で少なくとも 1 つの治療関連有害事象が起こったのに対し、デキサメタゾンとレムデシビルとプラセボ群では 482 人の患者のうち 49 人（10%）だった（リスク差 6.0%［2.8-9.3］，p=0.00041）。重症または生命を脅かすグレード 3 または 4 の有害事象は、バリシチビブとレムデシビルとプラセボ群の 503 人の患者のうち 143 人（28%）で起こり、デキサメタゾンとレムデシビルとプラセボ群のでは 482 人の患者のうち 174 人（36%）だった（リスク差 7.7%［1.8-13.4］，p=0.012）[129]。

＜インターフェロン・ベータ 1a＋レムデシビル＞

☆☆☆COVID-19 入院患者におけるレムデシビルと IFN-β1a の併用療法とレムデシビル単独の効果を比較した、5 ヵ国（日本，メキシコ，シンガポール，韓国，米国）の 63 施設での二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験では、登録可能患者は、RT-PCR 検査陽性で確認された SARS-CoV-2 感染の成人（18 歳以上）の入院患者で、下気道感染を示唆する基準（画像診断での浸潤影の存在，室内の空気で末梢血 SaO2≦94%，酸素補助の必要）の 1 つへの合致だった。患者は、正常上限の 5 倍を超える ALT または AST 濃度，腎機能障害，被験薬へのアレルギー，妊娠または授乳，既に人工呼吸を行っている場合，登録後 72 時間以内に退院または他の病院への移送が予期されている場合には除外された。患者はレムデシビルを 1 日目に 200 mg，その後 1 日 100 mg の維持用量を 9 日間までの静注に、44 μg の IFN-β1a（IFN-β1a＋レムデシビル群）またはプラセボ（プラセボ＋レムデシビル群）の 4 回までの 1 日おきの皮下注に、1 対 1 に、無作為で割り付けられた。無作為化は研究施設と登録時の疾患重症度で階層化された。患者，研究者，施設のスタッフ IFN-β1a かプラセボかについてはマスクされ、レムデシビルは全患者にマスクされずに投与された。主要評価項目は、実際の臨床的重症度によってクラス分類された全無作為化割付患者で定義される、修正治療企図集団で評価された、28 日以内に 8 カテゴリーの序数スケールでのカテゴリー 1，2，3 を患者が最初に達成した日で定義される、回復までの期間だった。安全性は、割り付けられた治療の少なくとも 1 用量を投与された全患者で定義された治療された集団において調べられた。2020 年 8 月 5 日～11 月 11 日に、969 人の患者が登録され、IFN-β1a＋レムデシビル群（n=487）またはプラセボ＋レムデシビル群（n=482）に無作為に割り付けられた。登録前の症状の平均持続期間は、IFN-β1a＋レムデシビル群で 8.7 日（SD 4.4），プラセボ＋レムデシビル群で 8.5 日（4.3）だった。両群の患者で回復までの期間は 5 日

[129] Wolfe, C. R., et al. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2022, May 23 (online). https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00088-1

（95%CI は計算不能）（IFN-β1a＋レムデシビル群のプラセボ＋レムデシビル群に対する率比は 0.99［95%CI：0.87-1.13］，p=0.88）だった。28 日目の Kaplan-Meier 法で計算された死亡率は IFN-β1a＋レムデシビル群で 5%（95%CI：3-7），プラセボ＋レムデシビル群で 3%（2-6）だった（ハザード比 1.33［95%CI：0.69-2.55］，p=0.39）。ベースラインで高流量酸素を必要としなかった患者では、IFN-β1a＋レムデシビル群（7%［33/442］）で、プラセボ＋レムデシビル群（3%［15/435］）よりも、少なくとも 1 つの関連する有害事象が起こり易かった。ベースラインで高流量酸素を必要とした患者では、IFN-β1a＋レムデシビル群では 35 人中 24 人（69%）に有害事象が起こり、21 人（60%）が重篤な有害事象であったのに対し、プラセボ＋レムデシビル群では 33 人中 13 人（39%）に有害事象が起こり、8 人（24%）は重篤な有害事象だった [130]。

B．モルヌピラビル

☆AGILE は COVID-19 治療法を迅速に評価するための第 1b/2a プラットフォームであるが、英国の研究者は、早期の症候性感染の参加者におけるモルヌピラビルの安全性と至適用量を評価するため、漸増非盲検無作為化対照（通常ケア）ベイズ順応第 1 相試験を行った。参加者（発症後 5 日以内の PCR で確認された SARS-CoV-2 感染の成人外来患者）は、経口でモルヌピラビル 300 mg，600 mg，800 mg を 1 日 2 回 5 日間、または対照に 2 対 1 で無作為に割り付けられた。用量は、対照群に対して 30%以上の用量制限毒性が発生する確率（主要評価項目）が 25%以上の場合、安全でないと判断された。副次的評価項目は安全性，臨床的進展，薬理動態，ウイルス学的応答だった。103 人のボランティアがスクリーニングされ、2020 年 7 月 17 日～10 月 30 日に、18 人の参加者が登録された。モルヌピラビルは 300 mg，600 mg，800 mg の用量で認容性良好で、重篤または重度の有害事象は認められなかった。全体で、300 mg，600 mg，800 mg のモルヌピラビルを投与された、それぞれ 4/4（100%），4/4（100%），1/4（25%）で、また対照の 5/6（83%）で少なくとも 1 つの有害事象が認められたが、全て軽度（グレード 2 以下）だった。800 mg において対照群に対して 30%以上の超過毒性が発生する確率は 0.9%と計算された [131]。

［モルヌピラビルの認容性は良好で、800 mg の 1 日 2 回 5 日間が第 2 相評価に推薦された。］

☆☆米国で行われた二重盲検プラセボ対照無作為化多施設第 2a 相試験では、ヌクレオチ

[130] Kalil, A. C., et al. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 1365-1376. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00384-2

[131] Khoo, S. H., et al. Optimal dose and safety of molnupyravir in patients with early SARS-CoV-2: a phase 1, dose-escalating, randomized controlled study. J Antimicrob Chemother 2021; 76: 3286-3295. https://doi.org/10.1093/jac/dkab318

ド・アナログであるモルヌピラビルの安全性，認容性，抗ウイルス効果が、202 人のワクチン未接種の確認された SARS-CoV-2 感染で発症後 7 日以内の参加者で評価された。参加者は、モルヌピラビル 200 mg またはプラセボの 1 日 2 回 5 日間に 1 対 1 で、次いでモルヌピラビル（400 mg または 800 mg）またはプラセボの 1 日 2 回 5 日間に 3 対 1 で、無作為に割り付けられた。抗ウイルス効果は鼻腔咽頭スワブにおける SARS-CoV-2 RNA の RT-PCR 検査で調べられた。感染性ウイルスは、培養した Vero 細胞の鼻腔咽頭スワブからの検体の接種で調べられ、RT-PCR で検出された。ウイルス RNA の消失までの時間（主要評価項目）は、800 mg のモルヌピラビル群（中央値 14 日）で、プラセボ群（中央値 15 日）と比較して、減少していた（log ranl p=0.013）。研究終了までに（4 週間）、800 mg のモルヌピラビルの投与を受けた参加者では 92.5%がウイルス RNA 消失を達成したが、プラセボの投与を受けた参加者では 80.3%だった。感染性ウイルス（副次的評価項目）は、3 日目において、800 mg のモルヌピラビルの投与を受けた患参加者（1.9%）では、プラセボの投与を受けた参加者（16.7%）に対して、有意に低かった（p=0.016）。ウイルスの分離は、5 日目に、400 mg または 800 mg のモルヌピラビルを投与された参加者ではウイルスが誰からも分離されなかったが、プラセボを投与された人では、11.1%だった（それぞれ p=0.034 及び p=0.027）。モルヌピラビルは認容性良好で、全用量群にわたって有害事象の数は同様だった [132]。

◎β-D-N4-水酸化シチジンの経口プロドラッグであるモルヌピラビルの、無作為化前に発症後 10 日以内の入院治療を要する 18 歳以上の検査で確認された COVID-19 患者における無作為化プラセボ対照二重盲検第 2/3 相比較試験では、参加者はプラセボまたはモルヌピラビルの 200 mg，400 mg，800 mg（1 対 1 対 1）の 1 日 2 回 5 日間投与に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、安全性と 29 日までの持続する回復（生存していて、入院していないか、医学的に直ぐに退院できる状態）だった第 2 相部分では、無作為化割付を受けた 304 人のうち、218 人は、少なくとも 1 回のモルヌピラビルの、75 人はプラセボの投与を受けた。ベースラインでは、74.0%が少なくとも 1 つの重症 COVID-19 のリスク因子があった。有害事象はモルヌピラビルで治療された 218 人中の 121 人（55.5%），プラセボで治療された 75 人中 46 人（61.3%）で起こり、有害事象の発生率に明らかな用量効果は無く、事前に特異化され有害事象に基づく血液学的毒性の根拠は無かった。16 の確認された死亡のうち、多くは確認された重症 COVID-19 の患者で（75.0%）、基底的併存疾患があり（87.5%）、60 歳以上で（81.3%）、無作為化割付時に 5 日以上の症状の持続（75.0%）があった。持続する回復までの時間の中央値は全群で 9 日で、29 日目の回復率は 81.5%～85.2%

[132] Fischer, W., et al. A phase 2a clinical trial of Molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. Sci Transl Med 2022; 14: eabl7340. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl7430

で同様だった[133]。
［COVID-19 の入院患者では 1 日 2 回 800 mg までの 5 日間のモルヌピラビル投与は、用量制限的な有害事象とは相関しなかったが、臨床的利益は認められなかった。］

◎非入院患者におけるモルヌピラビルの安全性，有効性，薬剤動態を評価する現行の第 2/3 相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験の第 2 相部分では、参加者は、無作為化割付の 7 日前までに発症している検査で確認された軽症～中等症の COVID-19 患者だった。参加者は、参加者はモルヌピラビルの 200 mg，400 mg，800 mg（1 対 1 対 1）またはプラセボの 1 日 2 回 5 日間投与に無作為に割り付けられ、発症からの時間と COVID-19 の重層化の増加したリスクにより階層化された。主要効果評価項目は、29 日目までに入院及び／または死亡した患者の割合だった。第 2 相部分では、302 人の参加者を治療に割り付け、ベースラインの特徴は治療群横断的に同様だった。モルヌピラビルは明らかな用量が関連した有害事象への影響は無く、用量や治療に関連した、臨床検査における臨床的に意味のある異常は認められなかった。29 日目までに 11 人が入院または死亡した。組み合わせたモルヌピラビル群の 225 人の参加者のうち 7 人（3.1%）が入院及び／または死亡し、プラセボ群では 74 人中 4 人（5.4%）だった。サブグループ解析では、60 歳以上の参加者，重症化リスクの増加した参加者，無作為化割付前 5 日までの発症の参加者，無作為化割付前 5 日までの発症で重症化リスクの増加した参加者では、プラセボ群に対して、モルヌピラビル群で入院及び／または死亡の発生率が低いことが示唆された[134]。

☆☆☆軽症～中等症の検査で確認された COVID-19 で、少なくとも 1 つの重症 COVID-19 のリスク因子のある、ワクチンを接種していない非入院患者において、兆候または症状の発現後 5 日以内に開始されたモルヌピラビルの有効性と安全性を評価する第 3 相二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験では、参加者は、モルヌピラビル 800 mg またはプラセボを 1 日 2 回 5 日間の投与に無作為に割り付けられた、主要有効性評価項目は、29 日目の入院または死亡の発生率だった。予定された中間解析が、1550 人の参加者（登録の標的）の 50% が 29 日まで経過観察された時に行われた。全部で 1433 人の参加者が無作為化割付を受けた。716 人がモルヌピラビルの、717 人がプラセボの投与を受けた。性の不均衡を除き、ベースラインの特徴は両群で類似していた。モルヌピラビルの有効性は中間解析で示された。29 日目までの全原因の入院または死亡のリスクは、モルヌピラビル群（385 人中 28 人［7.3%］）でプラセボ群（377 人中 53 人［14.1%］）より低く（差異-6.8 パーセンテージ・ポイント［95%CI：-11.--2.4］，p=0.001）、相対リスクの低下は 48%だった。無作為化割付

[133] Arribas, J. A., et al. Randomized trial of molnupyravir or placebo in patients hospitalized with Covid-19. NEJM Evid 2021; 1 (2). https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100044
[134] Caraco, Y., et al. Phase 2/3 trial of molnupiravir for treatment of Covid-19 in nonhospitalized adults. NEJM Evid 2021; 1 (2). https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100043

を受けた全参加者の解析では、29 日目までに入院または死亡した参加者の割合は、モルヌピラビル群でプラセボ群より低く（6.8%［48/709］対 9.7%［68/699］；差異-3.0 パーセンテージ・ポイント［95%CI：-5.9--0.1］，p=0.0218）が、相対リスクの低下は 30%（相対リスク 0.70［95%CI：0.49-0.99］）だった。サブグループ解析では、概ねこれらの全体の結果と一貫していた。SARS-CoV-2 感染の既往の既往の根拠のある患者，ベースラインのウイルス量の低い患者，糖尿病患者などの幾つかのサブグループでは、ポイントの推計値はプラセボの方が良好だった。29 日目までにモルヌピラビル群で 1 例，プラセボ群で 9 例の死亡が報告された。有害事象は、モルヌピラビル群の 710 人の参加者の 216 人（30.4%）で、プラセボ群の 701 人の 231 人（33.0%）で報告された[135]。

［この第 3 相試験の参加者は、2021 年 5 月～8 月上旬に治療を受けた 762 人（第 1 群）と、8 月～10 月上旬に治療を受けた 646 人（第 2 群）から成るが、モルヌピラビルは第 1 群では、入院または死亡を約半減させたが、第 2 群では差は無かった。第 1 群はアルファ変異株の流行期で、第 2 群はデルタ変異株の流行期だった[136]。］

［この MOV-eOUT 試験において、モルヌピラビルは、軽症～中等症の COVID-19 で重症への進行のリスク因子がある成人において、臨床的に意味のある減少を示した。モルヌピラビルのプラセボに対する他の可能性のある臨床的利益を同定するため、MOV-eOUT の無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験部分の副次的解析を行った。評価項目は CRP と酸素飽和度（SpO_2）のベースラインからの変化，人工呼吸を含む呼吸介入の必要，29 日目までを通じての無作為化割付を受けた全参加者における医療サービスの必要，無作為化割付後入院した患者のサブグループにおける呼吸器介入の必要と退院までの時間だった。モルヌピラビルを投与された参加者では CRP と SpO_2 の正常化がプラセボと比較してより早く、治療 3 日目には観察された。モルヌピラビルで治療された参加者は、プラセボで治療された参加者と比較して呼吸介入の必要が減少していて（相対リスク減少［RRR］34.3%［95%CI：4.3-54.9］）、無作為化割付後に入院した患者においても同様の所見だった（RRR 21.3%［0.2-38.0］）。モルヌピラビルの投与を受けた入院した参加者は、プラセボの投与を受けた入院した参加者の、中央値 3 日前に退院した。急性期の受診（7.2%対 10.6%，RRR 32.1%［4.4-51.7］）及び COVID-19 に関連した急性期の受診（6.6%対 10.0%，RRR 33.8［5.6-53.6］）は、プラセボで治療された患者と比較して、モルヌピラビルで治療された患者で少なかった。幾つかの解析は事後解析だった。参加者はワクチン接種を受けていなかった[137]。］

---

[135] Jayk Bernal, A., et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. N Engl J Med 2022; 386: 509-520. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044

[136] Kozlov. V. Merk's COVID pills loses its lustre: what that means for the pandemic. Nature 2021, Dec 13 (online). https://www.nature.com/articles/d41586-021-03667-0

[137] Johnson, M. G., et al. Effect of Molnupiravir on biomarkers, respiratory interventions, ans medical services in COVID-19. A randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2022; 175: 1126-1134. https://doi.org/10.7326/M22-0729

☆☆☆オミクロン BA.2 亜変異株が支配的だったパンデミックの波の間に、軽症～中等症の COVID-19 入院患者におけるモルヌピラビルまたはニルマトレルビル／リトナビルと相関した臨床的及びウイルス学的結果を評価した香港の後ろ向きコホート研究では、2022 年 2 月 26 日～4 月 26 日に確認された SARS-CoV-2 感染の診断で入院した香港の患者の地域全体の後ろ向きコホートのデータを解析した。データは病院当局，保険局，香港死亡登録から抽出した。患者は、仮に入院日が COVID-19 の診断の確認の前後 3 日以内でれば、対象となる資格があった。発症後 5 日を超えての入院，18 歳未満，入院前の経口抗ウイルス薬の履歴，入院時に補助酸素の必要，ニルマトレルビル／リトナビルへの薬剤関連禁忌，重症腎または肝障害のある患者は除外された。経口抗ウイルス薬であるモルヌピラビルまたはニルマトレルビル／リトナビルの投与を受けた患者が、1：1 の割合での傾向スコア適合を用いて対照と適合された。主要評価項目は全死因死亡で、副次的評価項目は、疾患進行の複合評価項目（全死因死亡，人工呼吸［IMV］の開始，ICU への入院，酸素療法の必要）とこれらの個々の疾患進行評価項目の各々，低いウイルス負荷（RT-PCR のサイクル閾値が 30 以上）へ到達するまでの時間などだった。各評価項目について、粗の発生率を計算し、ハザード比（HRs）を Cox 回帰モデルで推計した。研究期間に SARS-CoV-2 感染で入院した 40,776 人の患者を同定し、平均の経過観察期間は 41.3 日（全部で 925,713 人日）だった。除外と傾向スコア適合後、1856 人のモルヌピラビルの服用者と 1856 人の適合された対照，及び 890 人のニルマトレルビル／リトナビルの服用者と 890 人の適合された対照を対象とした。全死因死亡の低いリスクがモルヌピラビルの服用者（10,000 人日当たりの粗発生率 19.98 事象［95%CI：16.91-23.45］）で適合された対照（38.07 事象［33.85-42.67］）に対して認められ（HR 0.48［95%CI：0.40-0.59］，p<0.0001）、また、ニルマトレルビル／リトナビルの服用者（10.28 事象［7.03-14.51］）で適合された対照（26.47［21.34-32.46］）に対して認められた（HR 0.34［0.23-0.50］，p<0.0001）。また、経口抗ウイルス薬の服用者は、対照と比較して、複合疾患進行評価項目（モルヌピラビル HR 0.60［0.52-0.69］，p<0.0001；ニルマトレルビル／リトナビル 0.57［0.45-0.72］，p<0.0001）と酸素療法（モルヌピラビル HR 0.69［0.57-0.83］，p=0.0001；ニルマトレルビル／リトナビル 0.73［0.54-0.97］，p=0.032）の必要が低いリスクだった。低いウイルス負荷を達成するまでの時間は経口抗ウイルス薬の服用者で、適合された対照より有意に短かった（モルヌピラビル HR 1.38［1.15-1.64］，p=0.0005；ニルマトレルビル／リトナビル 1.38［1.07-1.79］，p=0.013）。IMV の開始と ICU への入院には有意な差は認められなかった[138]。

［BA.2 の波の間に、入院時に酸素療法を必要としていない入院患者における新たな経口抗

[138] Wong, C. K. H., et al. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requierement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2022, Aug 24 (online). https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00507-2

ウイルス治療の開始は、実質的な臨床的利益があった。]

C．ニルマトレルビル／リトナビル

☆☆☆ニルマトレルビルは、in vitro で強い汎ヒト・コロナウイルス活性を持つ SARS-CoV-2 メイン・プロテアーゼ阻害剤である。重症 COVID-19 進展への高いリスクのある症候性ワクチン未接種の非入院成人患者を対象とした第 2/3 相二重盲検無作為化対照比較試験では、患者は 1 対 1 で、300 μg のニルマトレルビルと 100 μg のリトナビル（薬理動態的増強薬）またはプラセボの 12 時間毎 5 日間の何れかに割り付けられた。28 日までの COVID-19 に関連した入院または全死因死亡，ウイルス量と安全性が評価された。2246 人の患者が無作為化割付を受けた。1120 人の患者がニルマトレルビルとリトナビルを（ニルマトレルビル群）、1126 人がプラセボの投与（プラセボ群）を受けた。発症後 3 日以内に治療した患者の予定された中間解析では（全解析集団の 1361 患者の中の 774 人から成る修正治療企図集団）、28 日目までの COVID-19 に関連した入院と死亡の発生率は、ニルマトレルビル群でプラセボ群より 6.32 パーセンテージ・ポイント低かった（95%CI：-9.04--3.59，p<0.001；相対リスクの減少 89.1%）。発生率は、ニルマトレルビル群で 0.77%（3/389）で死亡は無く、プラセボ群では 7.01%（27/385）で 7 例の死亡が起こった。効果は、修正治療企図解析集団である 1379 人の患者（発症後 3 日以内に治療を開始）を対象とした最終解析でも保たれていて、差異は-5.81 パーセンテージ・ポイント（95%CI：-7.78--3.84，p<0.001；相対リスクの減少 88.9%）だった。発生率は、ニルマトレルビル群で 0.72%（5/697）で死亡は無く、プラセボ群では 6.45%（44/682）で 9 例の死亡が起こった。発症後 5 日以内に治療を開始した患者では、発生率はニルマトレルビル群で 0.77%（8/1039）で死亡は無く、プラセボ群では 6.31%（66/1046）で 12 例の死亡が起こった（相対リスクの減少 87.8%）。全 13 例の死亡はプラセボ群だった。ウイルス量は治療 5 日目において、ニルマトレルビル群においてプラセボ群より低く、治療が発症後 3 日以内に開始された場合には、補正平均差異は-0.868 $\log_{10}$ copies/mL だった。治療期間に出現した有害事象は 2 群で同様だった（全ての有害事象は、ニルマトレルビル群で 22.6%，プラセボ群で 23.0%；重篤な有害事象は 1.6% vs 6.6%；薬剤またはプラセボの中止に至る有害事象は 2.1% vs 4.2%）。味覚障害（5.6% vs 0.3%）と下痢（3.1% vs 1.6%）がニルマトレルビル群で、プラセボ群より頻度が高く起こった[139]。

☆☆☆オミクロン（B.1.1.529）に対するニルマトレルビルの効果を調べたイスラエルと米国の研究では、研究開始時に 40 歳以上で、オミクロン急増期の間にニルマトレルビル治療

[139] Hammond, J., et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, non-hospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2022; 386: 1397-1408. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542

を受ける資格があると評価された Clalit Health Service（テル・アビブ）の全成員からデータを得た。時間依存共変量を用いた Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて、社会人口統計学的因子，併存疾患，過去の SARS-CoV-2 免疫状態で補正して、ニルマトレルビルの治療と COVID-19 のための入院及び死亡との相関を調べた。全部で 109,254 人の患者が資格基準を充たし、そのうち 3902 人（4%）が研究期間にニルマトレルビルの投与を受けていた。65 歳以上の患者では、COVID-19 のための入院は治療を受けた患者で 100,000 人日当たり 14.7 症例だったのに比較して、治療を受けていない患者では 100,000 人日当たり 58.9 症例だった（補正ハザード比 0.27［95%CI：0.15-0.49］）。COVID-19 のための死亡についての補正ハザード比は 0.21（95%CI：0.05-0.82）だった。40～64 歳の患者では、COVID-19 のための入院は治療を受けた患者で 100,000 人日当たり 15.2 症例だったが、治療を受けていない患者では 100,000 人日当たり 15.8 症例だった（補正ハザード比 0.74［0.35-1.58］）。COVID-19 のための死亡についての補正ハザード比は 1.32（0.16-10.75）だった [140]。
［65 歳以上の患者では、COVID-19 のための入院と死亡は、ニルマトレルビルの投与を受けた患者で、投与を受けていない患者より、有意に少なかった。より若い患者では利益は認められなかった。］

☆PF-07321332（ニルマトレルビル）は、現在、重症化リスクの無い非入院患者における治療での安全性と有効性を第 3 相試験で評価されている SARS-CoV-2 のプロテアーゼ阻害剤であるが、また、SARS-CoV-2 に暴露されたと認められる患者における暴露後予防剤としても研究されている。治療期間は 5～10 日間で、PF-07321332 は新薬の血中濃度を上げ維持するために少用量のリトナビルとの併用が考慮されている。リトナビルは CYP3A4 アイソザイムの強い阻害剤で、HIV の抗レトロウイルス治療で血漿薬物濃度を増強し、CYP3A 基質の半減期を延長するために広く用いられている。HIV 感染の治療のために設計されたプロテアーゼ阻害剤として最初 1990 年代半ばに始められ、リトナビルの使用は高い薬剤の負荷，低い認容性，薬剤相互作用によって困難にされた。100 mg の 1 日 1 回または 2 回投与で、リトナビルは認容性良好で、腸や肝臓の CY3A4 と P-糖タンパク（ABCB5 P-gp）の抑制を通じて併用薬剤（プロテアーゼ阻害剤やインテグラーゼ剤）の薬剤動態プロファイルを増強するのに有効で、結果として AUC，最高濃度，半減期の増加をもたらす。この戦略は HIV 抗ウイルス療法の頻度，薬剤負荷，生体利用効率への食物の影響，全身薬剤暴露の変動性を減らし、治療効果を改善した。臨床医がリトナビルの薬剤動態の特性を認識することは必須である。薬剤の CYP3A4 アイソザイムの強い阻害に加えて、リトナビルは更に CYP2D6，CYP2C19，CYP2C8，CYP2C9 の阻害効果を示す。更に、リトナビルは ABCB5 P-gp と流出ポンプを通じた細胞輸送メカニズムを阻害するが、それは、併用薬剤の腸管，肝，腎からの細胞外への能動輸送を混乱させることで薬剤動態的増強効果を発揮する。その

[140] Arbel, R., et al. Nirmatrelvir use and severe Covid-19 outcomes during the omicron surge. N Engl J Med 2022, 387: 790-798. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204919

上、リトナビルは CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19 と UGT ファミリーを誘導することが知られている。リトナビルによって阻害される他の薬剤輸送物には、乳がん抵抗性タンパク（ABCG2），肝のオーガニック・アニオン輸送ポリペプチド（hOCT1），腎の薬剤取り扱いに重要な MATE1 などがある。リトナビルは組み合わせ HIV 抗ウイルス療法では専門的に管理されてきたが、薬剤の強い増強と誘導の効果は、処方薬，一般薬，快楽薬にわたる併用薬剤との様々な相互作用の問題を起こしてきた。幾つかの薬剤とリトナビルの併用は、生命を脅かす有害事象につながる可能性のある臨床的に顕著な相互作用の危険があるため、絶対に禁忌である。そのような薬剤には、スタチン，ステロイド，鎮静睡眠薬，抗凝固剤，抗不整脈治療薬などがあり、その多くは SARS-CoV-2 感染から合併症のリスクの最も高い 70 歳以上の高齢者で別に処方されいる。リトナビルで増強した抗ウイルス薬での COVID-19 の患者の治療がどれだけ短期間であるかにかかわらず、臨床的に顕著な薬剤間相互作用の可能性は残る。例えば、阻害効果は短いタイムフレームで顕れる。全ての処方医は参照ガイドを用いて、また、HIV 感染症の経験のある同僚と近密に連携し、可能性のある相互作用に詳しくなり、臨床的に顕著な医原性有害事象や生命を脅かす事象の可能性を低減させることが勧められる [141]。

☆ニルマトレルビル／リトナビル（パクスロビド）の高リスクな免疫不全者における科学的根拠は不足している。上海の Renji 病院で 2022 年 4 月 7 日～5 月 7 日にパクスロビド登録研究が行われた。研究の主要評価項目としては、ウイルスの消失は、2 日連続の ORF1ab と N 遺伝子の両方の陰性と定義された。PCR で確立された SARS-CoV-2 感染の診断から 10 日を超えてのウイルスの消失は遷延された消失と定義された。全体で、SARS-CoV-2 で入院した 114 人の症候性患者がパクスロビドの投与を受けたが、平均年齢は 65.87 歳，併存疾患の確率は高く（79%）、低いワクチン接種率だった（26.5%）。3 人の患者が 28 日以内に死亡したが、全員、遷延したウイルスの消失だった。1 人は SARS-CoV-2 感染のための呼吸不全で死亡し、他の 2 人の患者は併存疾患の悪化のために死亡した。次に、単変量二項ロジスティック回帰を行い、登録コホートにおける遷延したウイルス消失のリスク因子を同定した。ワクチン未接種，遅れたパクスロビド治療（診断後 5 日を超える），免疫不全状態が遷延したウイルス消失の独立した予測因子だった。コホートには 35 人の免疫不全患者がいて、3 人は実質臓器のレシピエント，7 人は自己免疫性リウマチ疾患，3 人は血液がん，22 人は悪性固形腫瘍だった。彼等のウイルス消失時間は、免疫不全でない患者よりも、ずっと長かった（17.29 日［6.35］対 14.08 日［5.92］，p=0.0050）。特に、診断から 5 日以内のパクスロビドの処方では、免疫不全患者において、ORF1ab ウイルス遺伝子の複製で測定されたウイルス量のより速い消失と、ウイルス消失までのより短い時間が認められた（13.67 日［5.84］対 19.17 日［5.87］，p=0.022）。更に、パクスロビド開始のタイミン

[141] Heskin J., et al. Caution required with use of ritonavir-boosted PF-07321332 in COVID-19 management. Lancet 2022; 399: 21-22. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02657-X

グとウイルス消失との間の相関は線形だった[142]。
［入院患者を含む、免疫不全の高リスク患者では、特にワクチン未接種者において、ウイルス消失を促進するため、早期のパクスロビド治療の実施が要請される。］

☆米国から、ニルマトレビル／リトナビルの治療後症状が再燃し、ウイルス複製が起こったことが報告された。症例 1 は喘息のある 71 歳男性で、鼻水，喉の痛み，充血，咳，疲労，筋痛，悪寒，熱（38.4℃）を報告し、SARS-CoV-2 の迅速抗原検査が陽性だった。ニルマトレルビル／リトナビルの 5 日コースが同日開始した。2 日目～8 日目は無症状だった。9 日目～12 日目に、患者は未だ隔離されていたが、増加した喘息の症状と共に、鼻水，喉の痛み，充血などの典型的な風邪の症状が戻った。SARS-CoV-2 ウイルス量は定量的 RT-PCR 検査のサイクル閾値（Ct）によって前方鼻腔スワブから測定され、非直接的に抗原検査の結果から調べた。症状とウイルス量のピークは 1 日目と 9 日目で一致していた。全ゲノムウイルスシークエンスは、1 日目～11 日目の SARS-CoV-2 B.1.1.529（オミクロン）変異株の BA.1.20 亜変異株を同定した。患者 2 は 69 歳の男性で、0 日目～3 日目に風邪症状があり、迅速抗原研差と PCR 検査で陽性結果だった。ニルマトレビル／リトナビルの 5 日コースが 1 日目に開始された。患者は 4 日目～9 日目は無症状で、迅速抗原検査と間歇的な PCR 検査で陰性結果だった。軽症の風邪症状と迅速抗原検査と PCR 検査の両方での陽性結果が 10 日目に再発し、3 日間持続した。患者 3 は患者 2 と同じ世帯の 50 歳女性で、ニルマトレビル／リトナビルの治療後、症状とウイルスの再燃の同様のパターンをとった。ウイルスシークエンスでは、両患者におけるオミクロン BA.2.9 変異株を同定した。全 3 人の患者は、治療の間に起こった SARS-CoV-2 のメイン・プロテアーゼをコードしている遺伝子の変異は無く、異なる変異株の再感染の根拠も無かった。シークエンスの上に記録された感染のこれら 3 人の患者に加えて、10 人のウイルス複製の再燃の推定的な症例を同定し（全部で 13 例で、7 人が男性，6 人が女性）、患者 1 の 2 人の家族が含まれていた。13 人の患者は年齢が 29 歳～71 歳の幅（中央値 63 歳）だった。全患者は完全なワクチン接種を受けていて、診断の半月～7 ヶ月前に mRNA ワクチンの 1 回の追加接種を受けていた。患者に何らかの既知の免疫不全状態のある人は居ず、全員が追加的な抗ウイルス治療無く回復した。迅速抗原検査での再燃結果は 9 日目～15 日目に強陽性となり、2～7 日間陽性のままで、22 日目までに陰性となった。2 人の患者は再燃期間に近密な接触者に SARS-CoV-2 を伝播したと考えられた[143]。
［再燃期間の間の高いウイルス量，容易なウイルス培養，ウイルス伝播の可能性から、患者が再燃期間に感染性であることを示唆する。］

---

[142] Sun, F., et al. Paxlovid in patients who are immunocompromised and hospitalised with SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis 2022, Jul 14 (online). https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00430-3
[143] Charness, M. E., et al. Rebound of SARS-CoV-2 infection after nirmatrelvir-ritonavir treatment. N Engl J Med 2022; Sep 7 (online). https://doi.org/10.1056/NEJMc2206449

☆ファイザー社は、重症 COVID-19 へ進展する高リスクにある発症後 5 日以内の 2246 人のワクチン未接種の外来成人患者を登録した、第 2/3 相二重盲検無作為化対照比較試験（EPIC-HR）からウイルス量再燃の発生のデータを示した。試験の募集と検体採取は 2021 年 7 月～12 月に行われた。患者はニルマトレルビル（300 mg）＋リトナビル（100 mg）またはプラセボを 5 日間 12 時間毎に投与された。平均 27 日にかけて、ニルマトレルビルーリトナビル群の患者は、全ての原因による COVID-19 関連の入院または死亡のリスクは、プラセボ群より 88%低かった。34 日までに、ニルマトレルビルーリトナビル群に死亡例は無く、プラセボ群では 13 死亡があった。鼻腔咽頭スワブ検体が登録の最初の日（ベースライン）と試験の 3 日目，5 日目，10 日目，14 日目に採取された。COVID-19 の再燃は、ウイルス量の再燃についての事前に特定された基準によって定義された。それは、1 日だけの値が得られれば、10 日目または 14 日目の、または両日の値が得られれば、10 日目及び 14 日目のウイルス量の半 log 増加だった。この定義はニルマトレルビルへの抵抗性を評価するために作られた。ベースラインとニルマトレルビルーリトナビルまたはプラセボの投与後少なくとも 1 回のウイルス量測定のある患者のデータが、ニルマトレルビルーリトナビル群の 1106 人の患者とプラセボ群の 1110 人の患者で利用可能だった。2021 年 12 月のデータ・カットオフまでに、5 日目と再燃期間の間にウイルス量測定を行った患者からのデータは、ニルマトレルビルーリトナビル群の 990 人の患者，プラセボ群の 980 人の患者で利用可能だった。ベースラインから 14 日目まで、ウイルス量の再燃はニルマトレルビルーリトナビル群の 990 人の患者のうち 23 人（2.3%）で、プラセボ群の 980 人の患者のうち 17 人（1.7%）で起こった。ウイルス量の再燃に関する結果は、併存疾患の存在，ニルマトレルビル暴露，中等度～重症 COVID-19 症状の再発，入院または死亡の発生，ベースラインの SARS-CoV-2 抗体陽性状態，ニルマトレルビル抵抗性（SARS-CoV-2 Mpro 遺伝子または開裂変異によって調べた）の解析において、ニルマトレルビルーリトナビル群とプラセボ群で同様だった。入院したニルマトレルビルーリトナビル群の 1 人の患者では、退院後にウイルス量の再燃が起こった。プラセボ群ではウイルス量が再燃した患者に入院は無く、再燃した両群の患者で死亡は認められなかった [144]。

［ウイルス量再燃の発生率はニルマトレルビルーリトナビルとプラセボ群で同様である。臨床試験はデルタ（B.1.617.2）変異株によって大部分の感染が起こっていたパンデミックの時期に行われた。］

[144] Anderson, A. S., et al. Nirmatrelvir-ritonavir and viral load rebound in Covid-19. N Engl J Med 2022; Sept 9 (online). https://doi.org/10.1056/NEJMc2205944

D．サビザブリン（Sabizablin）

☆☆☆サビザブリンは、経口の新しい微小管攪乱剤で、前臨床モデルでは抗ウイルス及び抗炎症の双方の活性を持つ。中等症～重症 COVID-19 で ARDS と死亡のリスクのある入院患者において、無作為化多施設プラセボ対照第 3 相比較試験が行われ、患者は無作為に（2 対 1）毎日 9 mg の傾向サビザブリンまたはプラセボ（21 日まで）に割り付けられた。主要評価項目は 60 日目までの全死因死亡だった。鍵となる副次的評価項目は ICU に居た日数，人工呼吸を受けていた日数，入院日数だった。全部で 204 人が無作為に治療に割り付けられ、134 人がサビザブリン，70 人がプラセボだった。ベースラインの特徴は同様だった。ザビザブリンの優越性は、最初に無作為化割付された 150 人についての予定された中間解析によって明らかにされた。サビザブリンを用いた治療では、プラセボに比較して、死亡の 24.9 パーセンテージ・ポイントの絶対減少と 55.2%の相対減少（オッズ比 3.23［95%CI：1.45-7.22］，p=0.0042）となった。死亡率はサビザブリンで 20.2%（19/94）だったのに対し、プラセボでは 45.1%（23/51）だった。鍵となる副次的評価項目については、サビザブリンを用いた治療では、プラセボに対して、ICU に居た日数の 43%の相対的減少（p=0.0013），人工呼吸を受けていた日数の 49%の相対的減少（p=0.0277）となった。有害事象と重篤な有害事象はプラセボ群と比較してサビザブリン群で低かった[145]。

［サビザブリンは経口の新しい微小管攪乱剤で、α-及びβ-チューブリン・サブユニットの両方を標的とし、結合し、交差リンクして、細胞の微小管のポリマー化を阻害し、脱ポリマー化を誘導する。微小管はコロナウイルスの細胞侵入，輸送，複製，発出に必須の細胞内移送構造であり、同時に ARDS，敗血症，頻繁に死亡の原因となる内因性炎症性応答とサイトカイン・ストームを引き起こす。］

E．ロピナビル／リトナビル（カレトラ）

☆☆☆英国の 176 病院で行われたロピナビル－リトトナビル（各 400 mg 及び 100 mg）10 日間または退院までの経口投与＋通常ケアと通常ケアのみを比較する無作為化非盲検対照比較試験では、2020 年 3 月 19 日～6 月 29 日に 1616 人の患者がロピナビル－リトナビル群に、3424 人が通常ケア群に割り付けられた。全体で、ロピナビル－リトナビル群の患者の 374 人（23%），通常ケア群の 767 人（22%）が 28 日以内に死亡した（率比率 1.03［95%CI：0.91-1.17］，p=0.60）。結果は、事前に決定された全サブグループの患者で同様だった。生存退院までの期間（両群で中央値 11 日［IQR：5->28］）と 28 日以内に生存退院した患者の割合にも有意な差は認められなかった（率比率 0.98［95%CI：0.91-1.05］，p=0.53）。ベースラインで人工呼吸を受けていない患者では、人工呼吸と死亡を合わせた結果となる割

[145] Barnette, K. G., et al. Oral sabizabulin for high-risk, hospitalized adults with Covid-19: Interim analysis. NEJM Evidence 2022, Jul 6 (online). https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200145

合に有意な差は認められなかった（率比率 1.09［95%CI：0.99-1.20］，p=0.092）[146]。

☆☆☆ロピナビル／リトナビルの COVID-19 の中等症以上（SaO_2≦94%または PaO_2/FiO_2 ≦300mgHg）の入院患者を対象とする無作為化非盲検対照比較試験（各群 100 人）において、ロピナビル／リトナビル群（400 mg と 100 mg を 1 日 2 回，14 日間）（99 例）と対照群（100 例）では、臨床的改善（7 段階評価で 2 段階以上の改善）までの期間に差は認められなかった（ハザード比 1.31［95%CI：0.95-1.80］）。28 日目の死亡率も同程度だった（19.2%対 25.0%；差-5.8%ポイント［95%CI：-17.3-5.7］）。ウイルス RNA の経時的検出率に関しても同程度だった。治療企画解析における、ロピナビル／リトナビル群の臨床症状改善までの期間の中央値の短縮は、対照群に比較して 1 日以下であった（ハザード比 1.39［95%CI：1.00-1.91］）。ロピナビル／リトナビル群の方が消化器系の副作用が多かったが、重篤な副作用は対照群の方が多かった。ロピナビル／リトナビル群の 13 人（13.8%）で副作用のために治療を早期に中止した[147]。

［日本でのロピナビル／リトナビルの臨床研究（治験）は、軽症例または発症後早期の患者を対象としたり、他剤との併用を試みるべきと考えられる。

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

☆☆☆香港の 6 つの病院における COVID-19 患者 127 人を対象としたロピナビル／リトナビル・リバビリン・インターフェロン beta-1b の併用効果を検討した第 2 相多施設無作為化非盲検対照比較試験では、併用群 86 例［（リトナビル 400 mg＋ロピナビル 100 mg）/12 時間の経口＋リバビリン 400 mg/12 時間の経口＋インターフェロン beta-1b 800 万 IU を 3 容量で隔日皮下注］は、治療開始から鼻腔咽頭検体が PCR 検査で陰性となるまでの期間の中央値が、対照群 41 例［（リトナビル 400 mg＋ロピナビル 100 mg）/12 時間の経口］よりも有意に短かった（7 日［IQR 5-11］対 12 日［8-15］；ハザード比 4.37［95% CI：1.86-10.24］，p＜0.0010）。有害事象は自己完結的な嘔気と下痢で、両群に差は無かった。対照群の 1 人が、生化学的な肝炎の所見のために治療を中止した。死亡した患者は居なかった[148]。

［127 人の患者の発症後治療開始までの期間の中央値は 5 日（IQR 3-7）。併用群におけるイ

---

[146] RECOVERY Collaboratory Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2020; 396: 1345-1352. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4

[147] Cao, B., et al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 1787-1799. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282

[148] Hung, I. F.-N., et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomized, phase 2 trial. Lancet 2020; 395: 1695-1704. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4

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

☆☆ブラジルで行われた、2020 年 6 月 2 日～9 月 31 日に SARS-CoV-2 感染による呼吸器症状と診断された最近症状の出た患者を登録したヒドロキシクロロキンとロピナビル／リトナビルによる治療の無作為化プラセボ対照比較試験では、対象患者数 1476 人の計画で、500 人が登録されたところで中間解析を行う計画であったが、中間解析の後、685 人の患者までで試験は無用であるため中止となった。患者は、ヒドロキシクロロキン（800 mg＋400 mg/日×9 日），ロピナビル／リトナビル（800 mg／200 mg 12 時間毎＋400 mg／100 mg 12 時間毎×9 日）、またはプラセボに無作為に割り付けられた。685 人の患者のうち、632 人（92.3%）は自分を混合人種だと認識していて、377 人（55.0%）が女性、年齢の中央値は 53 歳（18-94 歳）だった。214 人がヒドロキシクロロキン群に、244 人がロピナビル／リトナビル群に、227 人がプラセボ群に無作為に割り付けられた。最初の中間解析の時点で、データ安全性モニタリング委員会は、ヒドロキシクロロキン群及びロピナビル／リトナビル群の両方について、無用のため、登録を中止するよう勧告した。COVID-19 のために入院した患者の割合はヒドロキシクロロキン群で 3.7%（8 人），ロピナビル／リトナビル群で 5.7%（14 人），プラセボ群で 4.8%（11 人）だった。各群の間で、COVID-19 に関連した入院（ヒドロキシクロロキン：ハザード比［HR］0.76［95%CI：0.30-1.88］；ロピナビル／リトナビル：HR 1.16［0.53-2.56］）及び 14 日を通じたウイルスの消失（副次的評価項目）（ヒドロキシクロロキン：HR 0.91［0.82-1.02］；ロピナビル／リトナビル：HR 1.04［0.94-1.16］）に有意な差は認められなかった。研究終了時に、3 例の死亡があり、1 例はプラセボ群で 2 例はロピナビル／リトナビル群だった [149]。

☆ロピナビル／リトナビルとアルビドール（インフルエンザ薬）の軽症から中等症の COVID-19 の患者に対する探索的無作為化対照比較試験では、ロピナビル／リトナビル群（34 例）、アルビドール群（35 例）、抗ウイルス薬を用いない対照群（17 例）との間で、主要評価項目である SARS-CoV-2 陰性化までの期間と、7 日目と 14 日目における陰性化率、及び副次的評価項目である 7 日目と 14 日目における解熱、咳の緩和、または胸部 CT 上の改善の割合の、何れにおいても、各群の間に有意な差は認められなかった。7 日目において、ロピナビル／リトナビル群で 8 人（23.5%）、アルビドール群で 3 人（8.6%）、対照群で 2

[149] Reis, G., et al. Effect of early treatment with hydroxychloroquine or lopinavir and ritonavir on risk of hospitalization among patients with COVID-19. THE TOGETHER Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2021; 4: e216468. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6468

人（11.8%）が重症化した。ロピナビル／リトナビル群で 12 人（35.3%）、アルビドール群で 5 人（14.3%）に副作用を認めた [150]。

F．ヒドロキシクロロキン（プラニケル）

F－1．予防投与

☆☆☆COVID-19 確定患者に、家庭か職場で 6 フィート以内で 10 分以上の暴露を受けた成人 821 人を対象として、予防的にヒドロキシクロロキン（800 mg を 1 回，次いで 6-8 時間で 600 mg，その後　600 mg/日×4 日）かプラセボを投与して、14 日以内の COVID-19 の発症を調べた無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、COVID-19 と考えられる病態の発生率は、ヒドロキシクロロキン群（11.8%［49/414］）とプラセボ群（14.3%［58/407］）で差が無かった（絶対差-2.4%［95%CI：-7.0-2.2］，p=0.35）。有害事象は、ヒドロキシクロロキン群で、プラセボ群より多かったが（40.1%対 16.8%, p<0.001）、重篤な副作用は無かった [151]。

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

☆☆☆スペインにおける SARS-CoV-2 が RT-PCR 検査で確認された患者の無症候接触者に対するヒドロキシクロロキン（800 mg を 1 回＋400 mg/日×6 日間）と通常ケア（特に何もしない）の非盲検クラスター無作為化対照比較試験では、2020 年 3 月 17 日～4 月 28 日に同定された 672 人の COVID-19 患者の 2314 人の健常接触者が解析の対象となった。1116 人がヒドロキシクロロキン群に、1198 人が通常ケア群無作為に割り付けられた。PCR 検査で確認された症候性 COVID-19 の発生率は、ヒドロキシクロロキン群と通常ケア群で同様だった（5.7%対 6.2%；リスク比 0.86［95%CI：0.52-1.42］）。更に、ヒドロキシクロロキンは、通常ケア群より SARS-CoV-2 の低い伝播率（COVID-19 に合致する症状または症状にかかわらない PCR 検査陽性）とも相関しなかった（18.7%対 17.8%）。有害事象の発生率はヒドロキシクロロキン群で通常ケア群より高かったが（56.1%対 5.9%）、治療に関連した重篤な有害事象は報告されなかった [152]。

---

[150] Li, Y., et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbitol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19. Med 2020; 1: 105-113.e4. https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001

[151] Boulware, D. R., et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 517-525. https://doi.org/10.1056/nejmoa2016638

[152] Mitjà, O., et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 417-427. https://doi.org/10.1056/nejmoa2021801

☆☆SARS-CoV-2 感染が診断された人に 96 時間以内に暴露された濃厚接触者を対象としてヒドロキシクロロキンの SARS-CoV-2 感染に対する暴露後の予防効果を調べる、世帯の無作為化二重盲検対照比較試験では、2020 年 3 月～8 月に 671 の世帯が無作為割り付けを受け、337（407 人の参加者）がヒドロキシクロロキン群与（400 mg/日×3 日＋200 mg/日×11 日）に、334（422 人の参加者）が対照群（アスコルビン酸を 500 mg/日その後 250 mg/日）に割り付けられた。参加者は、1 日目と 14 日目に鼻甲介中部の自己採取スワブの PCR 検査を受けた。14 日目に PCR 検査を受けたのは 91%で、11,606 人のうち 10,724 人のスワブが検査された。ベースラインで SARS-CoV-2 陰性だった 689 人（89%）では、ヒドロキシクロロキン群と対照群との間に、14 日目までの SARS-CoV-2 感染に差は認められなかった（感染数 53 対 45，補正ハザード比 1.10［95%CI：0.73-1.66］，p<0.20）。有害事象を経験した参加者の割合は、ヒドロキシクロロキン群で対照群よりも高かった（66［16.2%］対 46［10.9%］，p=0.026）[153]。
［暴露からベースラインの検査及び最初の投与までの期間の中央値は 2 日だった。］

☆英国の事前に決定された人口ベースのコホート観察研究では、2019 年 7 月 1 日～2020 年 3 月 1 日に、リウマチ性関節炎か全身性エリテマトーデスの患者 194,637 人のうち、30,569 人（15.7%）が 2 またはそれ以上のヒドロキシクロロキンの処方を受けていた。2020 年 3 月 1 日～7 月 13 日に 547 人の COVID-19 死亡があり、70 人はヒドロキシクロロキンの使用者だった。標準化された累積的 COVID-19 死亡率は使用者で 0.23%（95%CI:0.18-0.29），非使用者で 0.22%（0.20-0.25），絶対差は 0.008%（-0.051-0.066）と計算された。性，年齢，民族，他の免疫抑制剤の使用，地理的領域で補正後、COVID-19 死亡率との相関は認められなかった（HR 1.03［95%CI：0.80-1.33］）。年齢や他の免疫抑制剤との相互作用の根拠も認められなかった。定量的なバイアスの解析では、観察された相関は、リウマチ性疾患の付加的な生物学的治療の情報が無いことについて強いことが分かった。非 COVID-19 死亡率についての陰性対照と同様の相関が観察された [154]。
［英国での COVID-19 の流行前に、リウマチ性疾患の治療でヒドロキシクロロキンの投与を受けていた患者では、COVID-19 死亡率に違いは認められなかった。］

☆2020 年 4 月 9 日～7 月 14 日に 2 つの第 3 次医療機関で、常勤の 132 人の医療従事者（医

---

[153] Barnabas, R. V., et al. Hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Ann Intern Med 2020; 174: 344-352. https://doi.org/10.7326/m20-6519
[154] Rentsch, C. T., et al. Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality: a population-based cohot study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform. Lancet Rheumatol 2021; 3: e13-e27. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30378-7

師，看護師，看護助手，救急救命士，呼吸器治療師；年齢の中央値 33 歳［範囲 20-66］，91 人［69%］）を対象に行われた、ヒドロキシクロロキンの COVID-19 予防投与に関する二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験では（経過観察は 8 月 4 日まで）、無症状かつ鼻腔咽頭検体で SARS-CoV-2 陰性だった 125 人（94.7%）が評価可能だった。ヒドロキシクロロキン投与を受けた参加者とプラセボ投与を受けた参加者との間で、感染率に差は認められなかった（6.3%［4/64］対 6.6%［4/61］，p>0.99）。軽症の有害事象は、ヒロドキシクロロキン群でプラセボ群と比較してより頻繁だった（45%対 26%，p=0.04）。治療の不継続は両群で同様だった（19%対 16%，p=0.81）。QTc の変化（ベースラインと 4 週目に評価）の中央値は、両群で違いは無かった（ヒドロキシクロロキン群 4 ms［95%CI：-9-17］対プラセボ群 3 ms［-5-11］，p=0.98）。SARS-CoV-2 陽性だった 8 人（6.4%）では、6 人が発症したが、誰も入院を要せず、全員回復した [155]。

Ｆ－２．ヒドロキシクロロキン単独

☆☆☆英国における Covid-19 の入院患者に対するヒドロキシクロロキン投与群（1561 人）と通常ケア群（3155 人）を比較する無作為化非盲検対照比較試験では、中間解析で効果が無いと判断した後の 2020 年 6 月 5 日にヒドロキシクロロキン群への患者登録が終了となった。28 日以内の死亡はヒドロキシクロロキン群で 421 人（27.0%）に、通常ケア群で 790 人（25.0%）だった（率比 1.09［95%CI：0.97-1.23］，p=0.15）。全ての事前に特定された患者のサブグループで結果は同じだった。ヒドロキシクロロキン群の患者は、通常ケア群と比較して、28 日目までに生存退院する割合が低かった（59.6%対 62.9%；率比 0.09［95%CI：0.83-0.98］）。ベースラインで人工呼吸を受けていない患者では、ヒドロキシクロロキン群では、人工呼吸を受けるか死亡する患者の頻度が高かった（30.7%対 26.9%；リスク比 1.14［95%CI：1.03-1.27］）。ヒドロキシクロロキン群では、僅かな数字上の心臓死の超過（0.4%ポイント）が認められたが、新たな重要な心不整脈の頻度に差は無かった [156]。

☆☆☆ニューヨークの大規模医療機関における連続的な COVID-19 患者に対するヒドロキシクロロキンの投与と、挿管・死亡との関係を調べた観察研究では、対象となった 1376 人の患者のうち、811 人（58.9%）に、22.5 日［中央値］の経過観察期間の間に、ヒドロキシクロロキン（600 ㎎×2 day1，400 ㎎/日×5 日［中央値］）が、投与された。45.8%の患者は来院 24 時間以内に、85.9%が 48 時間以内に投与を受けた。ヒドロキシクロロキン投与群では、非投与群より重症度が高かった（PaO_2/FiO_2 の中央値 223 対 360）。全体で 346 人

---

[155] Abella, B. S., et al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers. A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021; 181: 195-202. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6319

[156] The RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 2030-2040. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926

（25.1%）の患者に主要評価項目であるイベント（挿管または死亡）が認められ（180 人が挿管、そのうち 66 人が死亡；166 人が挿管せず死亡）、ヒドロキシクロロキンの投与と挿管・死亡との間には有意な相関は認められなかった（ハザード比 1.04［95%CI：0.82-1.32］）。多因子解析でも結果は同様だった[157]。

☆☆☆米国の 34 の病院で行われた成人入院 COVID-19 患者に対するヒドロキシクロロキン（400 mg×2 回/日＋8 日間 200 mg×2 回/日；n=242 ）とプラセボ（n=237）の多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、479 人の患者（年齢の中央地 57 歳；44.3%が女性；37.2%がヒスパニック/ラテン系，23.4%が黒人；20.1%が集中治療室で治療を受け、46.8%が陽性圧無しで酸素補助を受けていて、11.5%が非侵襲的換気療法または高流量酸素を受けていて、6.7%が人工呼吸器または ECMO を装着）が無作為に割り付けられ、433 人（90.4%）が 14 日目の主要帰結評価を終え、残りは臨床状態のためだった。無作為割り付け前の症状の持続期間の中央値は 5 日だった（IQR：3-7）。14 日目における序数帰結スケールでの臨床状態はヒドロキシクロロキン群とプラセボ群で変わらなかった（中央値［IQR］6［4-7］対 6［4-7］；aOR 1.02［95%CI：0.73-1.42］）。28 日目の死亡率を含む 2 次評価項目でも、2 群間で 1 つも有意な違いは認められなかった。無作為割り付け後 28 日目において、ヒドロキシクロロキン群の 241 人中 25 人の患者（10.4%）が、プラセボ群で 236 人中 25 人（10.6%）が死亡していた（絶対差-0.2%［95%CI：-5.7%-5.3%］；aOR 1.07［0.54-2.09］）[158]。

☆☆2019 年 2 月 11 日～29 日に中国の 16 施設で行われたヒドロキシクロロキン＋通常ケアと通常ケアのみを比較する多施設無作為化非盲検比較試験では、主として軽症・中等症の検査で確定した 150 人の COVID-19 入院患者（75 人がヒドロキシクロロキン＋通常ケア，75 人が通常ケアのみ）が治療企図解析の対象となった。ヒドロキシクロロキンは、3 日間 1200 mg/日、その後 800 mg/日（全治療期間：軽症では 2 週間，中等症では 3 週間）投与された。150 人のうち、148 人が軽症または中等症で、2 人が重症だった。発症から無作為割り付けまでの平均期間は 16.6 日（SD 10.5；範囲：3-41）だった。全部で 109 人（73%）の患者（56 人の通常ケア単独群，53 人の通常ケア＋ヒドロキシクロロキン群）が 28 日より前に陰性化し、残りの 41 人（27%）の患者（19 人の通常ケア単独群，22 人の通常ケア＋ヒドロキシクロロキン群）は検査でウイルスが陰性化していなかった。通常ケア＋ヒドロキシクロロキン群での 28 日までに陰性化する確率は 85.4%（95%CI：73.8-93.8）で、通常ケア単独群と変わらなかった（81.3%［71.2-89.6］）。両群間の差は 4.1%（95%CI：-10.3-

---

[157] Geleris, J., et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 2411-2418. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410

[158] Self, W. H., et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19. A randomized controlled trial. JAMA 2020; 324: 2165-2176. https://doi.org/10.1001/jama.2020.22240

18.5）だった。安全性解析では、有害事象はヒドロキシクロロキンの投与を受けていない患者の 9%（7/80）、ヒドロキシクロロキン投与を受けた患者の 30%（21/70 で記録された。ヒドロキシクロロキン投与を受けた患者における最も多い有害事象は下痢で、10%（7/70）の患者で報告された。2 人のヒドロキシクロロキン投与を受けた患者で重篤な有害事象が報告された [159]。

☆米国退役軍人保健局のデータベースを用いて、2020 年 5 月 1 日における 18 歳以上のリウマチ性関節炎，全身性エリテマトーデス，関連したリウマチ性状態の患者の情報を用い、ヒドロキシクロロキンを投与されている患者 1 人ついて、傾向スコアを適合させた 2 人のヒドロキシクロロキンを投与されていない患者を対照とした後ろ向きコホート研究では、5 月 1 日～6 月 30 日に 10703 人のヒドロキシクロロキン群，21406 人の対照群の患者が対象となった。研究期間中の活動性 SARS-CoV-2 感染の発生率はヒドロキシクロロキン群と対照群で違いは無かった（10703 人のうちの 31 人［0.3%］対 21406 人のうちの 78 人［0,4%］；オッズ比 0.79［95%CI：0.52-1.20］，p=0.27）。活動性 SARS-CoV-2 感染を起こした患者においても、副次的評価項目（SARS-CoV-2 感染に関連した入院，SARS-CoV-2 感染に関連した集中治療の必要，SARS-CoV-2 感染に関連した死亡，全ての原因での入院率と全死因死亡率）について両群に有意な差は認められなかった。この研究対象となった全患者については、全体で死亡率はヒドロキシクロロキン群で対照群よりも低かった（オッズ比 0.70［95%CI：0.55-0.89］，p=0.0031）。多変量回帰解析では、ヒドロキシクロロキンの投与は、活動性 SARS-CoV-2 感染の発生に相関していなかった（オッズ比 0.79［95%CI：0.51-1.42］）[160]。

◎2020 年 3 月 12 日～3 月 31 日にフランスの 4 つの第 3 次医療機関において行われた COVID-19 肺炎で酸素投与を要したが、集中治療は必要が無かった 18-80 歳の 181 人の COVID-19 患者に対するヒドロキシクロロキン（入院後 48 時間以内に 600 mg/日）と通常ケアを比較する観察研究では、主要解析には入院後 48 時間以内にヒドロキシクロロキン投与を受けた 84 人の患者（治療群）と受けなかった 89 人（対照群）が対象となった。更に 8 人は入院後 48 時間以後にヒドロキシクロロキンの投与を受けた。加重解析では、21 日目における ICU に移送されること無い生存率は治療群で 76%，対照群で 75%だった（加重ハザード比 0.9［95%CI：0.4-2.1］）。21 日目の全体の生存率は治療群で 89%，対照群で 91%だった（1.2［0.4-3.3］）。21 日目における ARDS の無い生存率は治療群で 69%，対照群で 74%だった（1.3［0.7-2.6］）。21 日目に、治療群の患者の 82%で酸素投与が不要になっていたのに対して、対照群の患者では 76%だった（加重リスク比 1.1［95%CI：0.9-1.3］）。治療群の

[159] Tang, W., et al. Hydroxychloroquine in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020; 369: m1849. https://doi.org/10.1136/bmj.m1849
[160] Gentry, C. A., et al. Long-term hydroxychloroquine use in patients with rheumatic conditions and development of SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2: e689-e697. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30305-2

8 人（10%）で治療中断を要する心電図変化が認められた [161]。

Ｆ－３．ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用

☆☆☆ブラジルにおける、酸素投与を受けていないか、最大 4L/分の酸素投与を受けている（軽症と中等症）Covid-19 疑い又は確定（504 人）入院患者 667 人を対象に、通常ケアと、通常ケア＋ヒドロキシクロロキン（400 mg×2 回/日×7 日）と、通常ケア＋（[ヒドロキシクロロキン（400 mg×2 回/日）＋アジスロマイシン（500 mg×1 回/日)］×7 日）を 1：1：1 で割り付けた無作為化非盲検 3 群比較対照試験では（主要評価項目は、確定 Covid-19 患者に対する 15 日目における治療企図解析での 7 段階臨床スケールの評価)、通常ケア群と比較して、15 日目の 7 段階臨床スケールでより高いスコアとなる比例的オッズは、ヒドロキシクロロキン単独群（オッズ比 1.12［95%CI：0.69-2.11］，p=1.00）及びヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用群（0.99［0.57-1.73］，p=1.00）で影響が無かった。補正 QT 間隔の延長と肝酵素上昇は、通常ケア群に比較して、ヒドロキシクロロキン単独群及びヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用群で、より頻度が高かった [162]。

☆☆☆ブラジルにおける 57 施設での入院した確定 COVID-19 患者に帯するアジスロマイシン（500 mg/日×10 日の経口，経鼻，または静注）＋通常ケア［ヒドロキシクロロキン（400 mg×2 回/日×10 日）を含む］と通常ケアのみを比較する無作為化非盲検比較試験（1 対 1 で割り付け）では、解析対象（分子又は抗体で確定した COVID-19，治療企図解析で評価可能）となった 397 人の患者のうち、214 人がアジスロマイシン群、183 人が通常ケア群だった。主要評項目（割り付け後 15 日目の 1-6［大きい数字が悪い状態］の 6 段階スケールでの臨床状態；オッズ比 1 以上は対照群が良好）では、アジスロマイシン群と通常ケア群で有意な差は認められなかった（オッズ比 1.36［95%CI：0.94-1.97］，p=0.11）。臨床的な心室性不整脈，蘇生された心停止，急性腎不全，是正された QT 間隔延長などの有害事象の割合は、両群間で有意な差は認められなかった [163]。

☆3 月 15 日から 28 日までの間にニューヨークの都市部の 25 の病院に入院した COVID-19 確定例の患者から無作為に抽出した 1438 症例（59.7%［858］が男性，年齢の中央値 63 歳）

---

[161] Mahevas, M., et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ 2020; 369: m1844. https://doi.org/10.1136/bmj.m1844

[162] Cavalcanti, A. B., et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 2041-2052. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014

[163] Furtado, R. H. M., et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomized clinical trial. Lancet 2020: 396: 959-967. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31862-6

を対象とした多施設後向きコホート研究では、ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの一方または両方の投与を受けていた患者は、両者とも非投与だった患者よりも、呼吸数＞22/min，胸部画像異常，SaO2＜90%，AST＞40 U/L である傾向があった。全患者の在院死亡率は 20.3%（95%CI：18.2-22.4）だった。死亡の確率は、ヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用群 25.7%（189/735［95%CI：22.3-28.9］、ヒドロキシクロロキン単独群 19.9%（54/271［95%CI：15.2-24.7］）、アジスロマイシン単独群 10.0%（21/211［95% CI：5.9-14.0］）、非投与群 12.7%（28/221［95%CI：8.3-17.1］）だった）。非投与群と比較して、併用群（ハザード比 1.35［95%CI：0.76-2.40］）、ヒドロキシクロロキン単独群（ハザード比 1.08［95%CI：0.63-1.85］）、アジスロマイシン単独群で（ハザード比 0.56［95%CI：0.26-1.21］）、死亡率に有意な差は無かった。非投与群と比較して、併用群で有意に心停止が多かったが(補正オッズ比 2.13［95%CI：1.12-4.05］)、ヒドロキシクロロキン単独群（補正オッズ比 1.91［95%CI：0.96-3.81］）、アジスロマイシン単独群（補正オッズ比 0.64［95%CI：0.27-1.56］）では認められなかった。補正回帰モデルでは、心電図異常の相対的傾向に差は無かった [164]。

☆3 月 9 日～4 月 29 日に米国退役軍人保健局の医療センターに入院した 807 人の SARS-CoV-2 感染確定患者に対するヒドロキシクロロキン単独（HC，198 人），ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用（HC＋AZ, 214 人），ヒドロキシクロロキンを用いない治療（no HC，395 人）を比較した後ろ向きコホート研究では、傾向スコア（propensity score）で臨床所見を補正後の全死因死亡リスクは、no HC 群と比較して、HC 群で高かったが（補正ハザード比［aHR］1.83［95%CI:1.16-2.89］，p=0.009）、HC＋AZ では変わらなかった（aHR 1.31［0.80-2.15］，p=0.28）。傾向スコア補正後の人工呼吸器装着のリスクと人工呼吸器装着後の死亡のリスクは、no HC 群と比較して、HC 群（aHR 1.19［0.78-1.82］, p=0.42；aHR 2.11［0.96-4.62］，p=0.06）も HC+AZ 群（aHR 1.09［0.72-1.66］，p=0.69；aHR 1.25［0.59-2.68］，p=0.56）も変わらなかった [165]。

☆☆2020 年 7 月 25 日までにウェッブ上に掲載された研究論文を検査したヒドロキシクロロキン（アジスロマイシン併用または非併用）の 18 歳以上の COVID-19 患者への効果に関する欧州の研究者によるレビューでは、検索で上がった 839 の論文のうち 29 がクライテリアに合致し、1 つを除き全ての研究が、入院患者を対象とし、ヒドロキシクロロキン（アジスロマイシンの併用また非併用）の効果を評価していた。29 の論文のうち、3 つが無作為化比較試験で、1 つが非無作為化比較試験で、25 は観察研究で、そのうち、11 は危機的な

---

[164] Rosenberg, E., et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. JAMA 2020; 323: 2493-2502. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630

[165] Magagnoli, J., et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. Med 2020; 1: 114-127.e3. https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001

バイアスのリスクがあり、4 つは重度または中等度のバイアスのリスクがあった。危機的なバイアス・リスクのある論文を除いたメタ解析では、ヒドロキシクロロキン群 11,932 人，ヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用群 8,081 人，対照群 12,930 人だった。ヒドロキシクロロキンは、全研究において（プール相対リスク 0.83［95%CI：0.65-1.06］，n=17 研究）、及び無作為比較試験について（1.09［0.97-1.24］，n=3 研究）、死亡率と有意に相関しなかった。ヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用は、死亡率の増加と相関した（1.22［1.04-1.57］，n＝7 研究）。ベイズ・メタ解析でも同様の結果だった [166]。

◎ブラジルにおけるクロロキンの 2 つの用量（高用量：600mg×2 /日×10 日 or 全用量 12g、低用量：低用量：450mg×1/日（初日のみ 2 回）×5 日 or 全用量 2.7g）による無作為化二重盲検第Ⅱb 相試験では、13 日目までの死亡率は高用量群で 39%（16/41）で、低用量群で 15%（6/40）だった。QT 時間＞500ms が高容量群で 18.9%（7/37）で、低用量群で 11.1%（4/36）だった。検体採取を行った 27 例では、4 日目でウイルス排除を認めたのは 22%（6 例）だけだった [167]。
［安全性の問題から高容量は勧められない。なお、全例に初日からアジスロマイシン（500mg×1/日×5 日）、また、インフルエンザが疑われる場合には、タミフル（75 mg×1/日×5 日）が併用されている。］

＜アジスロマイシン＞
☆☆☆英国における 176 病院での COVID-19 入院患者に対する標準通常ケア＋アジスロマイシン（500 mg/日経口または 10 日間または退院までの静注）と標準通常ケア単独の無作為化非盲検プラットフォーム比較試験では、2020 年 4 月 7 日～11 月 27 日に 16,442 人の患者が登録され、9433 人（57%）が参加可能で 7763 人がアジスロマイシンの評価の対象となった。研究参加者の平均（SD）年齢は 65.3 歳（15.7）で凡そ 3 分の 1 が女性だった（7763 人のうち 2944 人［38%］）。2582 人の患者が無作為にアジスロマイシン投与に、5181 人の患者が通常ケア単独に（1 対 2）割り付けられた。全体で、アジスロマイシン群の 561 人（22%）の患者，通常ケア単独群の 1162 人（22%）の患者が 28 日以内に死亡した（率比 0.97［95%CI：0.87-1.07］，p=0.50）。入院期間（中央値 10 日［IQR：5->28］対 11 日［5->28］）及び 28 日以内に生存退院した患者の割合（率比 1.04［95%CI：0.98-1.10］，p=0.19）に有意な違いは無かった。ベースラインにおいて人工呼吸を受けていない患者で

[166] Fiolet, T., et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect, 2021; 27: 19-27. https://doi.org/10.1016%2Fj.cmi.2020.08.022
[167] Borba M. G. S., et al. Effect of high vs low doses of Chloroquine Diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus2 (SARS-CoV-2) infection. A randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2020; 3: e208857. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

は、人工呼吸と死亡を組み合わせた帰結に合致する割合に有意な違いは無かった（リスク比 0.95［95%CI：0.87-1.03］，p=0.24）[168]。

☆☆☆悪い臨床的経過の増加したリスクの人を対象とした COVID-19 に対する介入についての、英国におけるプライマリ・ケアでの非盲検多方法適応プラットフォーム比較試験（PRINCIPLE）では、COVID-19 疑いで発症後 14 日以内の 65 歳以上の人と、50 歳以上で少なくとも 1 つの併存疾患のある人を、通常ケアとアジスロマイシン 500 mg/日を 3 日間，通常ケアと他の介入，通常ケア単独に無作為に割り付けた。最初の PRINCIPLE への参加者は、2020 年 8 月 2 日に募られた。アジスロマイシン群には、2020 年 5 月 22 日～11 月 30 日に登録されたが、それによって 2265 人の参加者が、540 人はアジスロマイシンと通常ケア群に、875 人が通常ケア単独群に、850 人が他の介入群に割り付けられた。2265 人の参加者のうち 2120 人（94%）が経過観察データを提供し、ベイズ主要評価項目の解析対象となったが、アジスロマイシンと通常ケア群が 500 人，通常ケア単独群が 823 人，他の介入群が 797 人だった。アジスロマイシンと通常ケア群の 500 人うち 402 人（80%）及び通常ケア単独の 823 人のうち 631 人（77%）が、28 日以内に回復したと感じたと報告した。アジスロマイシンと通常ケア群における、最初に報告された回復までの期間についての、通常ケア単独群に対する意味のある利益の根拠は僅かしか無く（主要評価項目；ハザード比 1.08［95%CI：0.95-1.23］）、最初の回復までの期間の中央値の推定利益の 0.94 日（95%CI：-0.56-2.43）と等しかった。回復までの期間で少なくとも 1.5 日という、臨床的に意味のある利益の確率は 0.23 だった。アジスロマイシンと通常ケア群の 500 人の参加者のうち 16 人（3%），通常ケア単独群の 823 人の参加者のうち 28 人（3%）が入院した（主要評価項目；絶対利益 0.3%［95%BCI：-1.7-2.2］）。両群で死亡は無かった。安全性の結果は、両群で同様だった。アジスロマイシンと通常ケア群の 455 人のうち 2 人（1%），通常ケア単独群の 668 人のうち 4 人（1%）が、COVID-19 と関連無く試験期間に入院したと報告した[169]。

［共同体における COVID-19 疑いの人に対する、回復までの期間や入院リスクの減少のためのルチーンのアジスロマイシンの使用は正当化されなかった。抗生物質の不適切な使用は、抗微生物薬の耐性の増加につながり、英国でパンデミックの間にアジスロマイシンの使用が増加しているので、この所見は、このパンデミックの期間の抗生物質の管理の意味で重要である。］

---

[168] RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021; 397: 605-612. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5

[169] PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomized, controlled, open-label, adaptive platform trial. Lancet 2021; 397: 1063-1074. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00461-X

☆軽症～中等症の COVID-19 に対するアジスロマイシンの入院減少効果を調べた、英国の 19 病院における前向き非盲検無作為化対照優越性比較試験では、病院を受診して、臨床的に診断された、高度に疑われる、または確認された COVID-19 感染の 18 歳以上の成人患者で、発症後 14 日以内で、最初に外来管理に適していると考えられた患者を対象とした。患者は、アジスロマイシン（500 mg を 1 日 1 回経口投与を 14 日間）＋通常ケアまたは通常ケア単独に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価と安全性評価は、治療企図原則で評価された。2020 年 6 月 3 日～2021 年 1 月 29 日に 298 人が登録され、3 人の参加者は同意を撤回し、全データの削除を要求し、更に 3 人の参加者が無作為化割り付け後に同意を撤回し、従って、主要評価は 292 人（アジスロマイシン群 145 人，通常ケア群 147 人）が対象となった。参加者の平均年齢は 45.9 歳（SD 14.9）だった。アジスロマイシン群の 15 人（10%）の参加者と通常ケア群の 17 人（12%）の参加者が、研究期間の間に入院し、または死亡した（補正 OR 0.91［95%CI：0.43-1.92］，p=0.80）。重篤な有害事象は認められなかった [170]。
［入院せずに管理された軽症～中等症の患者の中で、通常ケア治療へのアジスロマイシンの追加は、結果としての入院または死亡のリスクを低下させなかった。］

☆2020 年 5 月～2021 年 3 月に行われた SARS-CoV-2 に感染した外来患者に対するアジスロマイシンと適合させたプラセボの無作為化プラセボ対照比較試験では、米国の外来患者がインターネットに基づく調査で遠隔登録され、21 日間経過観察された。参加者の登録要件は、登録前 7 日以内に核酸増幅検査か抗原検査での SARS-CoV-2 陽性の検査結果があり、18 歳以上で登録時に入院していないことだった。604 人がスクリーニングされ、297 人は登録不適で、44 人は参加を断り、263 人が登録された。参加者，審査者，研究スタッフは治療の無作為化割り付けを隠された。参加者は、アジスロマイシン 1.2 g 経口投与（n=171）または適合されたプラセボ（n=92）に 2 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、14 日目における自己報告の COVID-19 が無いことだった。21 日目の全原因入院を含む、23 の臨床的な副次的評価項目があった。無作為化割り付けを受けた 263 人（年齢の中央値 43 歳，174 人［66%］が女性，57%が非ヒスパニック白人で 29%ラテン／ヒスパニック）のうち、76%が臨床試験を終えた。臨床試験は、データ及び安全性モニタリング委員会によって、中間解析後に無用であるとして中止された。14 日目に、症状の無い参加者の割合に有意な違いは認められなかった（アジスロマイシン群 50%，プラセボ群 50%；発生率の差 0%［95%CI：-14%-15%］，p>0.99）。23 の事前に特定された副次的評価項目のうち、18 は有意な差は認められなかった。21 日までに、アジスロマイシン群の 5 人の患者が入院して

[170] Hinks, T. S. C., et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomized trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 1130-1140. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00263-0

いたが、プラセボ群で入院した患者はいなかった（発生率の差 4%［95%CI：-1%-9%］, p=0.16）[171]。

Ｆ－４．QT 延長

☆☆COVID-19 肺炎に対してヒドロキシクロロキン（400 mg×2/日［初日］＋200 mg×2/日 ×４日）とアジスロマイシン（500mg/日 × 5 日）を投与した 84 人患者の連続的コホート研究では、補正 QT 時間（cQT）の延長を認め、ベースラインの 435±24 ms（Average ±SD）から治療開始後 3.6±1.6 日目に、463±32 ms（p<0.001）となった。cQT＞500 ms（悪性不整脈と突然死の指標）と重度に延長した 9 人（11%）では、ベースラインの 447±30 ms から 527±17 ms（p<0.01）に延長した。cQT 重度延長例を含め、*torsade de points* は、どの患者にも記録されなかた。4 人が多臓器不全で死亡したが、不整脈の発症は無く、cQT 重度延長例では無かった [172]。

◎2020 年 3 月 1 日～4 月 17 日に少なくとも 1 回ヒドロキシクロロキンの投与を受けた COVID-19 患者 90 人（女性 44 人［48.9%］，平均 BMI31.5［SD 6.6］）を対象とした研究では、53 人がアジスロマイシンを併用されていた。高血圧（48 人［53.3%］）と糖尿病（26 人［28.9%］）が最も頻度の高い併存疾患だった。全体でのベースラインの補正 QT 時間（cQT）は 455 ms［IQR：430-474］（ヒドロキシクロロキン群が 473［454-487］，ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシン群が 442［427-461］，p<0.01）だった。アジスロマイシン併用群では、ヒドロキシクロロキン単独群に比較して、有意に大きな QT 時間の変化があった（23［10-40］ms 対 5.5［-15.5-34.25］ms, p<0.03）。ヒドロキシクロロキン単独群の 7 人（19%）が cQT≧500 ms となり、全体の 3 人（3%）が cQT 変化≧60 ms となった。アジスロマイシン併用群の 21%（11/53）が cQT≧500 ms となり、13%（7/53）が cQT 変化≧60 ms となった。ループ系利尿剤を併用されていると、cQT 延長が増大する傾向があり（補正オッズ比 3.38［95%CI：1.03-11.08］）、またベースラインの cQT≧450 ms となる傾向があった（補正オッズ比 7.11［95%CI：1.75-28.87］）。10 例が有害事象の可能性（難治性の嘔気，低血糖、1 例でトルサード・ド・ポワント現象）のためヒドロキシクロロキンを早期に中止した [173]。

---

[171] Oldenburg, C. E., et al. Effect of oral azithromycin vs placebo on COVID-19 symptoms in outpatients with SARS-CoV-2 infection. A randomized clinical trial. JAMA 2021; 326: 490-498. https://doi.org/10.1001/jama.2021.11517

[172] Chorin, E., et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Nat Med 2020; 26: 808-809. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2

[173] Mercuro, N. I., et al. Risk of interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020; 5: 1036-1041. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834

◎3 月 15 日～3 月 29 日に ICU に入室した COVID-19 の 40 人の連続的患者（年齢の中央値 68 歳［IQR 58-74 歳］，32 人［80%］が男性，30 人［75%］が人工呼吸を、25 人［63%］が血管作動薬を受けている）に対して、ヒドロキシクロロキン（200mg/日 ×2 回/日 ×5 日）単独で 18 人（45%）に、アジスロマイシン（250 mg/日×5 日）を併用して 22 人（55%）に投与した後ろ向き研究では、20 人（50%）の患者は QT 延長を緩和する他の治療法を受けていた。ほとんどの患者（37 人［93%］）は抗ウイルス療薬の投与後、補正 QT 時間（cQT）が増加した。cQT の延長（cQT 変化≧60 ms または cQT≧500 ms）が 14 人（36%）の患者に（10 人が cQT 変化≧60 ms，7 人が cQT≧500 ms）、2 ～5 日の抗ウイルス薬投与の後に認められた。トルサード・ド・ポワントを含めた心室性不整脈は記録されなかった。アジスロマイシン併用群では、33%（6/18）が cQT≧500 ms となり、ヒドロキシクロロキン単独群の 5%（1/22）よりも有意に多かった（p＜0.03）。抗ウイルス薬は、7 人（17.5%）の患者で ECG の異常により、10 人（25%）の患者で急性腎不全により中止された [174]。

Ｆ－５．その他の有害事象

◎SARS-CoV-2 感染症の勃発初期の 2020 年 3 月～5 月にヒドロキシクロロキンの新たな処方が 80 倍になった。ヒドロキシクロロキンとクロロキンは COVID-19 の治療または予防における効果は無いと分かったが、有害薬剤反応（ADRs）についてはあまり知られていない。フランスの研究者は、2018 年 1 月 1 日～2020 年 9 月 30 日のクロロキンとヒドロキシクロロキンの 152,201 の ARDs の疑いについての 21,305 報告をデータベースから抽出した。クロロキンとヒドロキシクロロキンの ADRs 報告数は、2018 年（n=4681，25,035 の ADRs）と 2019 年（n=5131，37,559 の ADRs）の同じ月と比較して、2020 年（n=11,493，89,607 の ADRs）には倍を超えて多かった。2020 年に最も顕著だったのはカナダ（n=7276 例），米国（n=1282 例），フランス（n=511 例），スペイン（n=931 例），イタリア（n=379 例）だった。2020 年に報告された ADRs の中で、97.1%は重症（致死的，生命を脅かす，入院を要する，または結果として実質的な能力の損失や他の医学的に重要な状態となる、と定義）と考えられたが、2018 年と 2019 年では、それぞれ 73.4%及び 84.8%だった。同様に、2020 年では報告例の 5.1%が致死的事例であったが（n=589）、2018 年は 3.1%（n=147），2019 年は 1.9%（n=97）だった。ARDs のタイプは時間が経過しても同様だったが、2020 年には心疾患などの幾つかのカテゴリーの報告事象の高い割合が致死的だった。3 つの期間で ADRs を報告した患者の年齢は同様だったが、2020 年では 2018 年と 2019 年と比較し、

[174] Bessiere, F., et al. Assessment of QT intervals in case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone in combination with azithromycin in an intensive care unit. JAMA Cardiology 2020; 5: 1067-1069. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1787

報告された ADRs は男性で多かった [175]。

G．ファビピラビル（アビガン）

☆ファビピラデル（FVP）と他の薬剤の COVID-19 治療における効果についてのレビューでは、9 つの定量的研究と 4 つの定性的研究が解析対象となった。14 日目には対照群と比較して、FVP 群では有意な臨床的改善が認められた（RR 1.29［95%CI：1.08-1.54］）。臨床的な悪化の割合は、研究の終了時（7-15 日）には統計学的に有意では無いものの（OR 0.59［0.30-1.14］）、FVP 群で少なかった。メタ解析では、両群間に、ウイルスの消失（14 日目；RR 1.06［0.84-1.33］），非侵襲的換気療法または酸素の必要（OR 0.76［0.42-1.39］），及び有害事象（OR 0.69［0.13-3.57］）について有意な差は無かった。FVP の COVID-19 治療に注目した、世界の別の部分で登録された 31 の無作為比較試験があった [176]。

［FVP 治療後、通常ケアと比較して、有意な臨床的及び放射線学的改善が認められたが、ウイルス排除，酸素補助の必要，有害事象のプロファイルに有意な差は無かった。

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

[175] Perez, J., et al. Reported adverse drug reactions associated with use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic. Ann Intern Med 2021; 174: 878-880. https://doi.org/10.7326%2FM20-7918

[176] Shrestha, D. B., et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. Virol J 2020; 17: 141. https://doi.org/10.1186/s12985-020-01412-z

はいなかった[177]。
［通常投与群では遅延投与群に比べ 6 日までにウイルスの消失や解熱に至りやすい傾向が認められたものの、統計的有意差は無かった。有害事象については、検査値異常としての尿酸値上昇がファビピラビル投与中の患者の大半に認められたが、投与終了後には平常値まで回復し、その他重篤な有害事象等は認められなかった。］

◎ファビピラビル（35 例）とロピナビル／リトナビル（45 例）の非盲検比較試験（共にインターフェロンαの吸入を併用）では、ファビピラビルが、ウイルス排除までの期間（中央値：4 日対 11 日）、胸部ＣＴ所見の改善率（91.43%対 62.22%）でカレトラよりも有意に良好だった。更に、ファビピラビルは、ロピナビル／リトナビルより副作用が有意（4 対 25）に少なかった[178]。

H．インターフェロン製剤

H－1．噴霧インターフェロンβ-1a の吸入

☆☆英国の 9 ヶ所で行われた噴霧インターフェロンβ-1a 吸入（SNG001）の無作為化二重盲検プラセボ対照第 2 相探索的比較試験では、PCR 検査または（及び）診療現場の検査で SARS-CoV-2 陽性であった COVID-19 症状のある 18 歳以上の入院患者を、SNG001（6MIU）またはプラセボの毎日 14 日間マウスピースを通じた吸入投与に無作為に 1：1 に割り付けた。2020 年 3 月 30 日～5 月 30 日に、101 人の患者が SNG001（n=50）またはプラセボ（n=51）に無作為に割り付けられた。SNG001 を投与された 48 人とプラセボを投与された 50 人が治療企図解析の対象となった。66 人（67%）の患者（プラセボ群 29 人，SNG001 群 37 人）がベースラインで酸素補助が必要だった。SNG001 群の患者は、プラセボ群に対し、15 日目または 16 日目における OSCI スケールの改善の高いオッズを持ち（オッズ比 2.32［95%CI：1.07-5.04］，p=0.033）、治療期間中に OSCI が 1（活動に制限無し）に回復する確率が高かった（ハザード比 2.19［95%CI：1.03-4.69］，p=0.043）。SNG001 への認容性は良好だった。最も頻繁に報告された治療中に顕れた有害事象は頭痛だった（SNG001 群で 7 人［15%］，プラセボ群で 5 人［10%］）。プラセボ群で 3 人が死亡し、SNG001 で死亡は無かった[179]。
［OSCI は、0 が感染無し、8 が死亡に該当する 9 ポイントのスケール］

---

[177] 藤田医科大学．ファビピラビル（アビガン）特定臨床研究の最終報告について．7 月 10 日プレスリリース https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv0000006eya.html
[178] Cai, Q., et al. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study. Engineering 2020; 6: 1192-1198. https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007
[179] Monk, P. D., et al. Safety and efficacy of inhalated nebulized interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 traial. Lancet Respir Med 2021; 9: 196-206. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30511-7

Ｈ－２．インターフェロン（IFN）α2b

☆IFN は COVID-19 治療に広く使われているが、SARS-CoV-2 感染を仲介する宿主因子である ACE2 が IFN 刺激因子であるとの報告があり、安全性が懸念されている。中国の湖北州の、COVID-19 患者 446 人について、IFN-α2b と臨床帰結との関係を解析した多施設後ろ向きコホート研究では、回帰モデルでは、IFN-α2b の早期（入院後 5 日以内）の投与が IFN-α2b の投与無しの場合に比べて入院中死亡率の低下と相関したが（p=0.004）、遅い IFN-α2b の投与は死亡率の増加と相関した（p=0.035）。生存者の間では、早期の IFN-α2b の投与は退院や CT スキャンの改善と相関しなかったが、遅い IFN-α2b の投与は、CT 改善の遅れと相関した（p=0.004）。更に、IFN-α2b とウミフェノビル（umifenovir）の単独または併用での投与は、ロピナビル/リトナビル単独投与と比較して、死亡率の低下及び早期回復と相関した [180]。

［COVID-19 の早期段階での IFN-α2b の投与は、良好な臨床応答を引き出し得る。］

Ｈ－３．インターフェロン－κ＋トレフォイル因子２

◎中国で行われた中等症 COVID-19 に対する IFN-κ と TFF2（Trefoil Factor 2）のエアロゾル吸入＋標準治療（実験群）と標準治療のみ（対照群）を比較する非盲検非ランダム化探索的臨床試験では、2 月 1 日～4 月 6 日に 33 人の COVID-19 が登録され、11 人が実験群, 22 人が対照群に割り付けられた。IFN-κ と TFF2 のエアロゾル吸入で治療した群では治療関連重症有害事象は認められず、実験群と対照群の間で安全性評価に変わりは無かった。CT は全例で行われ、実験群では中央値 5.0 日（IQR：3.0-9.0）で改善したのに対し、対照群では 8.5 日（3.0-17.0）だった（p<0.05）。更に、実験群では咳が改善するまでの期間の中央値が 4.5 日（2.0-7.0）で、対照群の 10.0 日（6.0-21.0）と比較して有意に短く（p<0.005）、ウイルス RNA が陰性化するまでの期間の中央値は実験群で 6.0 日（2.0-13.0）、対照群は 9.5 日（3.0-23.0）で有意に短く（p<0.05）、入院期間の中央値は実験群で 12.0 日（7.0-20.0）、対照群は 15.0 日（10.0-25.0）で有意に短かった（p<0.001）[181]。

Ｈ－４．ペグインターフェロンλ

☆インターフェロンλ１は内因性抗ウイルス応答に関与し、呼吸器病原体に対して活性のあるⅢ型インターフェロンである。カナダにおける無作為化プラセボ対照第 2 相比較試験では、検査で COVID-19 の確認された外来患者が、発症または無症状の場合は最初の陽性

---

[180] Wang, N., et al. Retrospective multicenter cohort study show early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. Cell Host Microbe 2020; 28: 455-464.e2. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005

[181] Fu, W., et al. A clinical pilot study on the safety and efficacy of aerosol inhalation treatment of IFN-κpulus TFF2 in patients with moderate COVID-19. EClinicalMedicine 2020, 25: 100478. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100478

検査の 7 日以内に、ペグインターフェロンλ180 μg またはプラセボの単回筋注に無作為に割り付けられた(1 対 1)。2020 年 5 月 18 日～7 月 4 日に各群 30 人が参加した。SARS-CoV-2 RNA の減少は 3 日以後ペグインターフェロンλ群でプラセボ群より大きく、7 日目には差は 2.42 log copies/ml だった（p=0.0041）。7 日目までにインターフェロンλ群の 24 人（80%）はウイルスが検出できなくなったが、プラセボ群では 19 人（63%）だった（p=0.15）。ベースラインのウイルス量で調整すると、ペグインターフェロンλ群の患者は、プラセボ群よりも 7 日目までにウイルスが検出できなくなり易かった（オッズ比［OR］4.12［95%CI:1.15-16.73］，p=0.029）。ベースラインのウイルス量が 106 copies/mL を上回る参加者では、ペグインターフェロン群の 19 人のうち 15 人（79%）が 7 日目にウイルスを検出できなかったが、プラセボ群では 16 人のうち 6 人（38%）だった（OR 6.25［1.49-31.6］，p=0.012）。ペグインターフェロンλへの認容性は良好で、有害事象は両群間で同様だったが、軽度の一過性のアミノタランスフェラーゼ濃度の上昇の頻度はペグインターフェロンλ群でより多かった。2 人はグレード 3 の閾値に該当する上昇となり、1 人ずつ両群で、他のグレード 3 または 4 の有害事象は報告されなかった [182]。
［ペグインターフェロンλは COVID-19 患者でウイルスの減少を促進し、特にベースラインでウイルス量が高い患者で 7 日目までのウイルス消失する患者の割合を増加させた。］

Ⅰ．ビタミンD

☆2020 年 6 月 2 日～8 月 27 日に中等症～重症の入院 COVID-19 患者を対象として、サン・パウロの 2 施設で行われた多施設二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験では、患者はビタミン D_3 200,000 IU の 1 回経口投与（n=120）またはプラセボ（n=120）に無作為に割り付けられた。240 人の患者のうち、237 人（平均年齢［SD］56.2 歳［14.4］，104 人［43.9%］が女性，ベースラインの 25-ヒドロキシビタミン D レベルの平均［SD］は 20.9［9.2］ng/mL）が主要評価項目について解析された。無作為割り付けから退院までの期間の中央値（IQR）はビタミン D_3 群（7.0［4.0-10.0］）と対照群（7.0［5.0-13.0］）の間に有意な差は無かった（log-rank p=0.59；退院についての非補正ハザード比 1.07［95%CI：0.82-1.39］，p=0.62）。ビタミン D_3 群とプラセボ群の間の差は、在院死亡率（7.6%対 5.1%；差異 2.5［95%CI：-4.1-9.2］，p=0.43），ICU への入室（16.0%対 21.2%；差異-5.2%［-15.1-4.7］，p=0.30），人工呼吸の必要（7.6%対 14.4%；差異-6.8%［-25.1-1.2］，p=0.09）について有意ではなかった。25-ヒドロキシビタミン D の平均血清レベルは、ビタミン D3 の 1 回投与後、プラセボに対して有意に上昇した（44.4 ng/mL vs 19.8 ng/mL；差異 24.1 ng/mL［95%CI：19.5-

[182] Feld, J. J., et al. Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomized trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 498-510. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30566-x

28.7]，p<0.01)。有害事象は無かったが、嘔吐のエピソードは介入と相関していた[183]。

☆ビタミン D 追加の急性呼吸器感染症（ARIs）の予防に関する体系的レビューとメタ解析では、2020 年 5 月 1 日までの研究が探索された。ビタミン D_3，ビタミン D_2，25-水酸化ビタミン D（25［OH］D）の追加（期間を問わない）とプラセボまたは低用量ビタミン D を対照として比較する無作為化二重盲検比較試験で、ARIs の発生が前向きに集められ、効果の結果として事前に特定されているものを対象とした。最初の RCT の長期経過観察の結果を報告している研究は除外した。ベースラインの 25（OH）D 濃度と年齢で階層化された研究レベルの集計されたデータは研究の著者から入手した。1528 の研究があり、そのうち 46 の無作為比較試験（75,541 人の参加者）が対象となった。主要評価項目（1 つ以上の ARIs を起こすリスク）のためのデータは、43 研究の 49,419 人（0-95 歳）の参加者のうち 48,488 人（98.1%）から得られた。ビタミン D 追加群の参加者が 1 つ以上の ARIs を起こす割合（23, 364 人の参加者のうち 14,332 人［61.3%］）は、対照群（22,802 人の参加者のうち 14,217 人［62.3%］）よりも有意に低く、オッズ比（OR）は 0.92（[95%CI：0.86-0.99]；37 研究；I^2=35.6%，$p_{heterogeneity}$=0.018）だった。ベースラインの 25（OH）D 濃度によるどのサブグループにおいても、ビタミン D 追加は 1 つ以上の ARIs を起こすリスクに有意な効果は認められなかった。しかし、追加の防御的効果は、ビタミン D が毎日投与されるレジメン（OR 0.78［95%CI：0.65-0.94］；19 研究；I^2=53.5%，$p_{heterogeneity}$=0.003)，1 日当たり投与量が 400～1000 IU（0.70［0.55-0.89］；10 研究；I^2=31.2%，$p_{heterogeneity}$=0.16)，12 ヶ月以内の期間（0.82［0.72-0.93］；29 研究；I^2=38.1%，$p_{heterogeneity}$=0.021)，登録時 1.00 歳～15.99 歳の参加者（0.71［0.57-0.90］；15 研究；I^2=46.0%，$p_{heterogeneity}$=0.027）の臨床試験で認められた。ビタミン D 追加群とプラセボ群への割り付け，投与量、投与頻度，研究期間，年齢に有意な相互作用は無かった。更に、少なくとも 1 つの重症有害事象のある参加者の割合は、ビタミン追加群とプラセボ群の間で有意な差は無かった（0.97［95%CI：0.86-1.07］；36 研究；I^2=0.0%，$p_{heterogeneity}$=0.99)。個々の研究内におけるバイアスのリスクは 3 つの研究を除く全てについて低いと考えられた[184]。
［研究間で有意な不均一性はあるが、ビタミン D の追加は、安全で、プラセボと比較して ARI のリスクを全体で低下させていたが、リスクの低下は小さかった。］

☆ノルウェーの成人おいて、2020 年 11 月 10 日～2021 年 6 月 2 日に行われた、冬期の鱈肝油を用いた低用量のビタミン D の毎日の補充が、SARS-CoV-2 感染, 重篤な COVID-19,

---

[183] Murai, I. H., et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2021; 325: 1053-1060. https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848
[184] Jolliffe, D. A., et al. Vitamine D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systemic review and meta-analysis of aggregate data from randomosed controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 276-292. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00051-6

他の急性呼吸器感染を防ぐか否かをした評価した 4 重盲検無作為化プラセボ対照比較試験では、毎日のビタミン D 補充を行っていない 34,061 人の成人（18 歳～75 歳）が、5 mg/日の鱈肝油（10 μg のビタミン D，n=17,278）またはプラセボ（n=17,323）を 6 ヶ月間までに、割り付けられた。4 つの共主要評価項目が事前に決定され、1 つ目は RT-qPCR で決定された SARS-CoV-2 陽性の検査結果，2 つ目は、死亡重篤な COVID-19（自己報告の呼吸困難，入院，または死亡と定義）だった。他の急性呼吸器感染症は 3 つめと 4 つ目の共主要評価項目で示され、SARS-CoV-2 陰性の検査結果と自己報告の症状だった。補充に関連した副作用は自己報告された。Fallback 法を用いて多種の交絡を補正した。鱈肝油の補充は全ての共主要評価項目について、減少したリスクと相関していなかった。参加者は、補充（鱈肝油またはプラセボ）を中央値 164 日接種し、鱈肝油群の 227 人の参加者（1.31%）とプラセボ群の 228 人の参加者（1.32%）に SARS-CoV-2 陽性の検査結果があった（相対リスク 1.00［97%CI : 0.82-1.22］）。重篤な COVID-19 は、鱈肝油群の 121 人の参加者（0.70%），プラセボ群の 101 人の参加者（0.58%）で同定された（1.20［0.87-1.65］）。鱈肝群の 8546 人の参加者（49.56%）とプラセボ群の 8565 人（49.44%）の参加者に 1 回以上の SARS-CoV-2 陰線の検査結果があった（1.00［0.97-1.04］）。鱈肝群の 3964 人の参加者（22.94%）とプラセボ群の 3834 人（22.13%）の参加者が 1 つ以上の急性呼吸器感染症を報告した（1.04［0.97-1.11］）。低いグレードの副作用だけが鱈肝油群とプラセボ群で報告されただけだった [185]。

☆不十分なビタミン D 状態（25-ヒドロキシビタミン D［25(OH)D］< 75 nmol/L）を補正する検査と治療の人口レベルの開始の、全原因急性呼吸経路感染と COVID-19 のリスクへの効果を調べた英国における第 3 相非盲検無作為化対照比較試験では、ベースラインでビタミン D 補充を使っていない 16 歳以上の 6200 人が参加した。介入は、血中 25(OH)D の濃度の指のプリック検査を郵送し、血中 25(OH)D < 75 nmol/L の人に、低用量のビタミン D（800 IU/日，n=1550）または高用量のビタミン D（3200 IU/日，n=1550）の 6 ヶ月提供を、検査や補充無し（n=3100）と比較した。経過観察は 6 ヶ月だった。主要評価項目は、少なくとも 1 回の、スワブ検査または医師が確認した、全ての原因の急性呼吸経路感染症が起こった参加者の割合だった。副次的評価項目は、スワブ検査で確認した COVID-19 の参加者の割合だった。ロジスティック回帰を用いてオッズ比と信頼区間を計算した。主要解析は治療企図で行われた。ビタミン D を提供された 3100 人の参加者のうち、2958 人（95.4%）は承諾し、2674 人（86.3%）が 25(OH)D < 75 nmol/L で、ビタミン D の補充を受けた（n=1328 低用量，n=1346 高用量）。提供されなかった群の 4.6%（136/2949）の参加者と比較して、少なくとも 1 回の全ての原因の急性呼吸器経路感染症は、低用量群の 5.7%

[185] Brunvoll, S. H., et al. Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections wth cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial. BMJ 2022; 378: e071245. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071245

（87/1515；オッズ比 1.26［95%CI：0.96-1.66］），高用量群の 5.0%（76/1515；1.09［0.82-1.46］）で起こった。提供されなかった群の 2.6%（78/2949）の参加者と比較して、低用量群の 3.6%（55/1515；1.39［95%CI：0.98-1.97］），高用量群の 3.0%（45/1515；1.13［0.78-1.63］）が COVID-19 になった [186]。
［ベースラインのビタミン D 状態がの不十分な割合が高い 16 歳以上の人の中で、人口レベルのビタミン D の検査と治療の実施は、全ての原因の急性呼吸器経路感染症または COVID-19 のリスクの低下と相関していなかった。］

J．ナファモスタット

◎東大病院の ICU に 4 月 6 日～4 月 21 日に入院した RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった 11 人（8 人が人工呼吸器装着，3 人は ECMO 装着）に対し、ナファモスタット・メシレート（0.2 mg/kg/h 持続静注，中央値 14 日間［IQR：10-14］）とファビピラビル（1 日目 3600 mg＋2 日目以後 1600 mg/d，中央値 14 日間［IQR：12-14］）を投与したケースシリーズでは、1 人の患者が 9 日目にナファモスタットによる高カリウム血症が認められたが、他の患者では副反応による投与中止は無かった。5 月 22 日までに、1 人が 7 日目に死亡したが、7 人の患者で人工呼吸器が外れ（人工呼吸器装着期間の中央値 16 日［IQR：10-19］）、9 人が ICU から退室し、7 人が退院した [187]。

K．シクレソニド（オルベスコ）

☆☆☆米国の 10 施設において、2020 年 6 月 11 日～11 月 3 日にスクリーニングされた症候性 COVID-19 の非入院患者の治療において、シクレソニドの定量噴霧器（MDI）の効果と安全性を調べる第 3 相多施設二重盲検無作為化比較試験が行われた。患者は、シクレソニドの MDI（作動毎に 160 μg，全部で 2 作動を 1 日 2 回［全体の 1 日用量 640 μg］）またはプラセボの 30 日間に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、30 日目までの、全ての COVID-19 関連の症状（咳，呼吸困難，悪寒，熱感，悪寒による繰り返す震え，筋痛，頭痛，喉の痛み，味覚・嗅覚の新たな消失）の軽減までの時間だった。副次的評価項目には、COVID-19 による理由のための、その後の救急部受診または入院だった。全部で 413 人がスクリーニングされ、400 人（96.9%）が登録されて、無作為化割付を受けた。シクレソニド群 197 人（49.3%），プラセボ群 203 人（50.7%）；平均年齢（SD）43.3 歳（16.9）；

---

[186] Jolliffe, D. A., et al. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 radomised controlled trial (CORONAVIT). BMJ 2022; 378: e701230. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071230
[187] Doi, K., et. al. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. Critical Care 2020; 24: 392. https://doi.org/10.1186/s13054-020-03078-z

221 人（55.3%）が女性；2 人（0.5%）がアジア人，47（11.8%）が黒人またはアフリカ系アメリカ人，3 人（0.3%）が生来のハワイ人または太平洋諸島人，345 人（86.3%）が白人，1 人が多人種，172 人（43.0）がヒスパニックまたはラテンだった。全 COVID-19 関連の症状の軽減までの時間の中央値はシクレソニド群で 19.0 日（95%CI：14.0-21.0），プラセボ群で 19.0 日（16.0-23.0）だった。30 日までに全症状の寛解に差は認められなかった（オッズ比 1.28［95%CI：0.84-1.97］）。シクレソニドで治療された参加者は COVID-19 に関連した理由でのその後の救急部受診や入院が少なかった（オッズ比 0.18［0.04-0.85］）。研究期間に死亡した参加者は居なかった [188]。

☆☆カナダの 3 州で行われた、COVID-19 の外来成人患者において、吸入及び鼻腔内シクレソニドが、プラセボに対して優越するかどうかを調べる無作為化二重盲検プラセボ対照第 2 相比較試験では PCR で確認され、熱，咳または呼吸困難のある、18 以上の成人外来患者が、吸入シクレソニド（600 μg 1 日 2 回）及び鼻腔内シクエレソニド（200 μg 毎日）または定量噴霧式吸入器及び鼻腔生食水プラセボのどちらかの 14 日間投与に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、7 日目での症状の寛解だった。解析は、修正治療企図集団（少なくとも 1 回の被験薬の投与を受け、1 回の経過観察調査を終えた参加者）で行われ、性による階層化された無作為化について補正された。修正治療企図集団は 203 人の参加者で、105 人はシクレソニド（2 人の脱落と 1 人の経過観察の無い人を除く）に、98 人はプラセボ（3 人の脱落と 6 人の経過観察の無い人を除く）に割り付けられた。年齢の中央値は 35 歳（IQR：27-47）で、54%は女性だった。7 日目までに症状が寛解した患者の割合は、介入群（42/105，40%）と対照群（34/98，35%）の間に有意な違いは無かった（絶対差 5.5%［95%CI：-7.8-18.8］）。結果は主として合併症の無い若年成人を対象とした研究集団に限られると考えられた。臨床試験は早期に中止され（ワクチン接種の進行による症例数の減少など）、したがって、検出力不足だった [189]。

☆国内 21 施設において 90 人の患者を対象として行われた、肺炎の無い無症状・軽症患者に対するシクレソニド吸入剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検無作為化第Ⅱ相試験では、主要評価項目は胸部 CT 画像による入院 8 日目以内の肺炎増悪割合（CT 画像は、本研究からは独立した、放射線科医がブラインドで読影。）とされ、両側 10%の有意水準が設定された。肺炎増悪率は、シクレソニド吸入剤投与群 41 例中 16 例（39%）、対症療法群 48 例中 9 例（19%）であり［リスク差 0.20（90%信頼区間 0.05-0.36）、リスク比

[188] Clemency, B. M., et al. Efficacy of inhalated ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2022; 182: 42-49. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6759

[189] Ezer, N., et al. Inhalated and intranasal ciclesonide for the treatment of covid-19 in adult outpatients: COTAIN phase II randomized controlled trial. BMJ 2021; 375: e068060. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068060

2.08（90%信頼区間 1.15-3.75）， p=0.057］、対症療法群と比べてシクレソニド吸入剤投与群の方が有意に肺炎増悪が多かった[190]。

○聖マリアンナ医科大学の 30 例の COVID-19 患者（12 例が重症肺炎，14 例が非重症肺炎，4 例が非肺炎群）についての後ろ向きコホート研究では、発症後 6 日目のリンパ球数レベルの低い患者では、約 3 日後に挿管されている割合が高かった。挿管を要する重症肺炎の割合は、シクレゾニド使用群では、シクレソニド非使用群と比較して、有意に低かった（11.18%対 83.33%，p=0.0033）。非重症肺炎患者において、シクレソニド使用後のリンパ球数は、使用前と比較して有意に多かった（p=0.0156）[191]。

L．イベルメクチン

☆☆☆ブラジルの 12 の公的診療所で募集された症候性の SARS-CoV-2 陽性成人を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照順応プラットフォーム試験では、7 日までの COVID-19 の症状があり、疾患進行の少なくとも 1 つのリスク因子のある患者が、イベルメクチン（400 μg/kg 体重）1 日 1 回 3 日間またはプラセボに無作為に割り付けられた。臨床試験では、本論文で報告されていない他の介入も含んでいた。主要複合評価項目は、無作為化後 28 日以内の COVID-19 のための入院、または無作為化後 28 日以内の COVID-19 の臨床的悪化のための救急部受診（6 時間を超える観察まで残った参加者と定義）だった。全部で 3515 人の患者がイベルメクチン（n=679），プラセボ（n=679），他の介入（n=2157）の投与に割り付けられた。全体で、イベルメクチン群の 100 人の患者（14.7%）で主要評価項目の事象が起こったのに対し、プラセボ群では 111 人（16.3%）だった（相対リスク 0.90［95%ベイス信頼区間：0.70-1.16］）。211 の主要評価項目の事象のうち、171（81.0%）が入院だった。所見は、少なくとも 1 回のイベルメクチンまたはプラセボの投与を受けた患者だけを対象とした修正治療企図解析（相対リスク 0.89［95%ベイス信頼区間：0.69-1.15］）及び割付レジメンの 100%遵守を報告した患者だけを対象としたプロトコルによる解析（相対リスク 0.94［95%ベイス信頼区間：0.67-1.35］）でも同様だった。副次的評価項目や有害事象についてイベルメクチン使用の有意な効果は認められなかった[192]。

---

[190] 吸入ステロイド薬シクレソニド（販売名：オルベスコ）の COVID-19 を対象とした特定臨床研究結果速報について．国立研究開発法人国立国際医療センター，2020 年 12 月 23 日．https://www.ncgm.go.jp/pressrelease/2020/20201223_1.html

[191] Yamasaki, Y., et al. The peripheral lymphocyte count as a predictor of severe COVID-19 and the effect of treatment with ciclesonide. Virus Res 2020; 290: 198089. https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198089

[192] Reis, G., et al. Effect of early treatment with Ivermectin among patients with Covid-19. N Engl J Med 2022; 386: 1721-1731. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115869

☆☆☆コロンビアの単一施設におけるイベルメクチンの無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、2020 年 7 月 15 日～11 月 30 日に、軽症で症状が出て 7 日以内の 476 人の検査で確認された COVID-19 成人患者 476 人が登録され、2020 年 12 月 21 日まで経過観察された。患者は、イベルメクチン群（300 μg/kg 体重 5 日間，n=200）とプラセボ群（n=200）に無作為に割り付けられた。主要評価項目（21 日の経過観察期間の間の症状寛解までの期間）の解析のための無作為割り付けを受けた 400 人（年齢の中央値 37 歳［IQR：29-48］，231 人［58%］が女性）のうち、398 人（99.5%）が試験を終了した。症状寛解までの期間の中央値は、イベルメクチン群で 10 日（IQR：9-13），プラセボ群で 12 日（9-13）だった（症状寛解のハザード比 1.07［95%CI：0.87-1.32］，p=0.53［log-rank test］）。21 日までに、イベルメクチン群の 82%，プラセボ群の 79%が症状が寛解した。最も頻繁な非自発的に報告された有害事象は頭痛で、イベルメクチン群の 104 人（52%），プラセボ群の 111 人（56%）で報告された。最も頻繁な重篤な有害事象は多臓器障害で、4 人の患者で起こった（各群 2 名ずつ）[193]。

☆☆☆安価で広く用いられている抗寄生虫薬であるイベルメクチンは、COVID-19 の治療のために処方されている。COVID-19 の高リスク患者で、重症への進展を予防するイベルメクチンの効果を調べた、マレーシアの 20 の公的病院と COVID-19 隔離センターで 2021 年 5 月 31 日～10 月 25 日に行われた非盲検無作為化臨床試験（The Ivermectin Efficacy in COVID-19 High-Risk Patients：I-TECH）では、発症の最初の週の内に、50 歳以上の、確認された COVID-19 で、合併症があり、軽症～中等症の患者が登録された。患者は、1 対 1 で、経口イベルメクチン 1 日 0.4 mg/kg 体重を 5 日間＋通常ケア（n=241）または通常ケアのみ（n=249）のどちらかに、無作為に割り付けられた。通常ケアには症状の治療，臨床所見，検査結果，胸部画像に基づく早期の悪化兆候のモニタリングから成っていた。主要評価項目は、酸素飽和度 95%以上を維持するために酸素補助を必要とする低酸素状態で定義された重症へ進展した患者の割合だった。副次的評価項目は、人工呼吸，ICU への入院，28 日在院死亡率，有害事象だった。490 人が主要評価解析の対象となった（平均年齢［SD］62.5 歳［8.7］；267 人が女性［54.5%］）。イベルメクチン群の 21.6%（52/241），対照群の 17.3%（43/249）の患者が重症となった（相対リスク［RR］1.25［95%CI：0.87-1.80］，p=0.25）。全ての事前に特定された副次的評価項目について、両群間に有意な差は無かった。人工呼吸は 4 例（1.7%）vs 10 例（4.0%）（RR 0.41［95%CI：0.13-1.30］，p=0.17），ICU への入院は 6 例（2.4%）vs 8 例（3.2%）（RR0.78［0.27-2.20］，p=0.79），28 日在院死亡は 3 例（1.2%）vs 10 例（4.0%）（RR 0.31［0.09-1.11］，p=0.09）だった。報告された最も頻繁な有害事象は下痢だった（イベルメクチン群で 14 例［5.8%］，対照群で 4 例［1.6%］）[194]。

---

[193] Lopez-Medina, E., et al. Effect of Ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVIOD-19. JAMA 2021; 325: 1426-1435. https://doi.org/10.1001/jama.2021.3071
[194] Lim, S. C. L., et al. Efficacy of ivermection treatment on diseaae progression among adults with

☆☆☆メトフォルミン，イベルメクチン，フルボキサミンの 3 剤の、確認された診断後 3 日以内かつ発症後 7 日以内に登録された非入院成人における、重篤な SARS-CoV-2 感染の防御についての、適応外使用の効果を調べるため、2×3 の階乗設計を用いた第 3 相二重盲検プラセボ対照比較試験が行われた。患者は 30～85 歳で、全員が過体重または肥満だった。主要複合評価項目は低酸素症（家庭酸素計で≦93%酸素飽和度），救急部受診，入院，または死亡だった。全解析で、同時に無作為化割付を受けた対照を用い、SARS-CoV-2 ワクチン接種と他の試験薬の投与について補正した。全体で 1431 人の患者が無作為化割付を受け、これらの患者のうち、1323 人が主要解析の対象となった。患者の年齢の中央値は 46 歳、56%は女性（そのうち 6%は妊婦）で、52%がワクチン接種を受けていた。主要事象の補正オッズ比はメトフォルミンで 0.84（95%CI：0.66-1.09，p=0.19），イベルメクチンで 1.05（0.76-1.45，p=0.78），フルボキサミンで 0.94（0.66-1.36，p=0.75）だった。事前に特定された副次的解析では、救急部受診，入院，または死亡の補正オッズは、メトフォルミンが 0.58（95%CI：0.35-0.94），イベルメクチンが 1.39（0.72-2.69），フルボキサミンが 1.17（0.57-2.40）だった。入院または死亡の補正オッズ比はメトフォルミンが 0.47（95%CI：0.20-1.11），イベルメクチンが 0.73（0.19-2.77），フルボキサミンが 1.11（0.33-3.76）だった [195]。

☆イベルメクチンは、FDA に腸の糞線虫症（strongyloidiasis）と回旋糸状虫症（onchocerciasis）の経口治療、また、虱寄生症（pediculosis）と酒皶様皮膚炎（rosacea）の外用薬として承認されている。獣医師のイベルメクチンの使用が増加し、米国における人の使用のための処方数はパンデミック前の数字の 24 倍になっている。更に、2021 年 8 月のそれらの処方数は、2021 年 7 月の 4 倍になっている。オレゴン毒物センターでは、最近、COVID-19 に関連したイベルメクチンの暴露についての増加した電話相談を受けている。イベルメクチンに関する電話相談は 2020 年は月当たり 0.25 だったが、2021 年 1 月～7 月は月当たり 0.86 に上昇した。2021 年 8 月には、21 の電話相談を受けた。月毎の全毒物暴露に関する全体の電話相談量は、2020 年～2021 年を通じて一定だった。2021 年 8 月に電話相談した 21 人のうち、11 人は男性で、多くは 60 歳を超える年齢だった（年齢の中央値 64 歳［範囲：20-81］）。約半数は、COVID-19 の予防のためにイベルメクチンを使ったと報告していて、残りは COVID-19 の症状を治療するために使っていた。3 人は処方を医師または獣医師から受け、17 人は獣医師の製剤を購入していた（残り 1 名のイベルメクチンの源は不明）。多くの人で、症状は大きな単回の最初の用量後 2 時間以内に起こった。6 人で

---

mild to moderate COVID-19 ands comorbidities. The I-TECH randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2022; 182: 426-435. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0189

[195] Bramante, C. T., et al. Randomized trial of metformin, ivermectin, and fluvoxamine for Covid-19. N Engl J Med 2022; 387: 599-610. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201662

は、症状は、連日または一日おき～週 2 回の繰り返し使用の数日から数週間にかけて、徐々に起こった。1 人ではビタミン D を COVID-19 の治療または予防のために服用していた。獣医師の製品を使った人によって摂取された報告量は、1.87%ペーストの 6.8 mg～125 mg または 1%溶解液の 20～50 mg だった。人の使用錠剤は、予防のために用量毎 21 mg を週 2 回だった。21 人のうち 6 人はイベルメクチンの使用の毒性効果で入院した。全 6 人が予防のために用いていて、そのうち 3 人は薬剤を処方されていた。4 人は ICU で治療を受け、死亡した人は居なかった。症状は、4 人が消化器症状，3 人が意識障害，2 人で運動失調と弱さ，2 人が低血圧，1 人で発作だった。入院しなかった人では、多くが消化器症状，眩暈，意識障害，視覚症状，発疹などだった [196]。

◎2020 年 7 月 31 日～9 月 11 日にスペインの大学病院の救急室に入院した合併症のリスク因子の無い連続した非重症 COVID-19 患者を対象とした、発症早期のイベルメクチンの単回投与の伝播減少効果を評価するための探索的無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、熱か咳の発症の 72 時間以内に全ての患者が登録され、イベルメクチンの 400 μg/kg（n=12）のまたはプラセボ（n=12）の単回投与に 1 対 1 に割り付けられた。主要評価項目は、治療後 7 日目の鼻腔咽頭検体における PCR 検査による SARS-CoV-2 RNA の検出率だった。主要評価項目は各検体のウイルス量と感染性の決定によって支持された。全患者が臨床試験を終了した（年齢の中央値 26 歳［IQR：イベルメクチン群では 19-36，プラセボ群では 21-44］，12 人［50%］が女性，100%が参加時に症状があり、70%が頭痛，62%が熱，50%が全身倦怠感，25%が咳を報告していた）。7 日目に、PCR 検査陽性の患者の割合には差が認められなかった（RR 0.92［95%CI：0.77-1.09］，p=1.0）。イベルメクチン群では、統計学的に有意ではないが、治療後 4 日目（E 遺伝子について p=0.24，N 遺伝子について p=0.18）と 7 日目（E 遺伝子について p=0.16，N 遺伝子について p=0.18）に低いウイルス量で、治療後 21 日目の IgG 抗体価も低かった（p=0.24）。イベルメクチン群の患者は、低嗅症/無嗅症からより早く回復した（76 対 158 患者日，P<0.001）[197]。

◎広い抗寄生虫スペクトラムを持つ大環状ラクトンであるイベルメクチン（IVM）は、in vitro で強い抗 SARS-CoV-2 活性を認めた。アルゼンチンの 4 つの病院で行われた、呼吸器分泌物のウイル量への IVM の抗ウイルス効果と、その血漿薬剤濃度との関係を調べた、概念検証探索的無作為化対照比較結果評価者盲検試験では、45 人の COVID-19 で入院した患者が、通常ケア＋IVM 0.6 mg/kg/日×5 日 vs 通常ケアに無作為に 2 対 1 で割りつけられ、

---

[196] Temple, C., et al. Toxic effects from Ivermectin use associated with prevention and treatment of Covid-19. N Engl J Med 2021; 385: 2197-2198. https://doi.org/10.1056/nejmc2114907

[197] Chaccour, C., et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe covid-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. EClinicalMedicine 2021; 32: 100720. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720

高用量の IVM の抗ウイルス活性が評価された。登録可能患者は、RT-PCR で SARS-CoV-2 感染が確認され、発症から 5 日以内の成人だった。主要評価項目は、定量的 RT-PCR による、ベースラインと 5 日目の間の呼吸器分泌物でのウイルス量の違いだった。血漿中の IVM 濃度も測定された。2020 年 5 月 18 日～7 月 9 日に 45 人が募集された（30 人が IVM 群，15 人が対照群）。群間でウイルス量に違いは認められなかったが、血漿中の IVM レベルの中央値が高い患者（72%［IQR：59-77］）では、対照者（42%［31-73］）と比較して、有意な違いが認められた(p=0.004)。イベルメクチンの平均血漿濃度レベルは、ウイルスの減衰率と相関した（r：0.47，p=0.02）。有害事象は群間で同様だった。両群間に、7 日目と 30 日目で臨床的進行の違いは認められなかった [198]。
［認容性良好な用量レジメンで、高用量 IVH は濃度依存的抗ウイルス活性を示した。］

◎フロリダの 1 病院に 2020 年 3 月 15 日～5 月 11 日に入院した確認された COVID-19 を対象としたイベルメクチン治療の有無と臨床的帰結との関係に関する後ろ向きコホート研究では、イベルメクチンの投与量のガイドラインは提供されたが、治療判断は臨床医の裁量に委ねられた。主要評価項目は全死亡在院死亡率で、副次的評価項目は、重症肺疾患（FiO2 ≧50%の必要，非侵襲的換気療法，または研究参加時における人工呼吸）のある患者の死亡率，人工呼吸を受けていた患者の抜管率，在院日数などだった。280 人の患者のうち、173 人はイベルメクチンが投与され、107 人ではイベルメクチンは投与されていなかった。両群の多くの患者では、ヒドロキシクロロキン，アジスロマイシン，またはその両方も投与されていた。単変量解析では、イベルメクチン群の方が低い死亡率だった（15.0%対 25.2%，OR 0.52［95%CI：0.29-0.96］，p=0.03）。死亡率は、重症肺疾患のある患者でもイベルメクチン群で低かった（38.8%対 80.7%, OR 0.15［0.05-0.47］, p=0.001）。抜管率（36.1%対 15.4%, OR 3.11［0.88-11.00］，p=0.07）と在院日数には有意な差は無かった。交絡因子と死亡リスクでの多変量補正後も、死亡率の差は有意なままだった（OR 0.27［95%CI：0.09-0.80］，p=0.03）。196 人が傾向を合わせた（propensity-matched）コホートに含まれた。死亡率は、イベルメクチン群で有意に低く（13.3%対 24.5%，OR 0.47［95%CI：0.22-0.99］，p<0.05）、11.2%（95%CI：0.38%-22.1%）の絶対リスク減少で、それは 1 つの死亡を防ぐのに治療が必要な人数の 8.9 人（4.5-263）に該当した [199]。

M. ヒト顆粒球コロニー刺激因子（hG-CSF）

---

[198] Krolewiecki, A., et al. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A proof-of concept randomized trial. EClinicalMedicine 2021; 37: 100959. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100959

[199] Rajter, J. C., et al. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. The Ivermectin in COVID Nineteen Study. Chest 2021: 159: 85-92. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009

◎2020 年 2 月 18 日～4 月 10 日に中国の 3 つの参加施設で行われた、合併症の無いリンパ球数の低下した（800/μl 以下）SARS-CoV-2 陽性肺炎患者に対して、通常ケアと通常ケアに 3 用量の組み替えヒト顆粒球コロニー刺激因子（rhG-CSF，5 μg/kg を 0 日目～2 日目に筋注）を加えた治療を比較した非盲検多施設無作為化比較臨床試験では、200 人の参加者（112 人［56%］が男性，年齢の中央値［IQR］45 歳［40-55］）が、100 人（50%）が rhG-CSF 群に、100 人（50%）が通常ケア群に割り付けられた。主要評価項目である臨床的改善までの時間は両群で同様だった（rhG-CSF 群で中央値 12 日［IQR:10-16］vs 通常ケア群で 13 日［11-17］；ハザード比 1.28[95%CI：0.95-1.71]，p=0.06）。2 次評価項目については、急性呼吸困難症候群，敗血症，敗血症性ショックとなる患者の割合は rhG-CSF 群で低かった（rhG-CSF 群 2% vs 通常ケア群 15%；差-13%［95%CI:-21.4—-5.4］）。21 日目で、rhG-CSF 群では 2 人（2%）が死亡していたが、対照群では 10 人（10%）だった（ハザード比 0.19［95%CI：0.04-0.88］）。5 日目で、リンパ球数は rhG-CSF 群で高かった（rhG-CSF 群の中央値 1050/μl vs 通常ケア群 620/μl；中央値の差異のホッジ・レーマン見積もり 440［95%CI：380-490］）。敗血症，敗血症ショック，呼吸不全，急性呼吸困難症候群などの重篤な有害事象は rhG-CSF 群では 29 人（37.1 %）に起こったが、通常ケア群では 42 人（41.2%）に起こった[200]。

N．メシル酸カモスタット

◎2020 年 4 月 4 日～12 月 31 日に行われた確認された SARS-CoV-2 感染で入院した患者に対する研究者主導無作為化二重盲検プラセボ対照多施設比較試験では、入院後 48 時間以内に、参加者は無作為に、TMPRSS2 阻害剤であるメシル酸カモスタット 200 mg×3 回/日×5 日またはプラセボの投与に 2：1 で割り付けられた。主要評価項目は、退院するまでの時間または 7 点序数スケール上での 2 点以上の改善で測定される臨床的改善だった。他の評価項目は、30 日死亡率，安全性，口腔咽頭のウイルス量の変化だった。137 人はメシル酸カモスタット群に、68 人がプラセボ群に割り付けられた。臨床的改善までの期間の中央値はカモスタット群では 5 日（IQR：3-7）、プラセボ群では 5 日（2-10）だった（p=0.31）。プラセボ群と比較したカモスタット群の 30 日死亡率のハザード比は 0.82（95%CI：0.24-2.74，p=0.75）だった。有害事象の頻度は両群で同様だった。ベースラインから 5 日目までのウイルス量の変化の中央値は、カモスタット群で-0.22 $\log_{10}$ copies/ml（p<0.05）、プラセボ群で-0.82 $\log_{10}$ copies/ml（p<0.05）だった[201]。

---

[200] Cheng, L., et al. Effect of human granurocyte colony-stimulating factor for patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia: A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021; 181: 71-78. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5503

[201] Gunst, J. D., et al. Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19—a double blind randomized controlled trial. EClinicalMedicine 2021; 35: 100849. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100849

O．ドキシサイクリン

☆英国のプライマリー・ケア・センター横断的に行われた高齢者の COVID-19 に対する介入の非盲検多アーム順応プラットフォーム無作為化比較試験（PRINCIPLE）では、65 歳以上の患者または 50 歳以上で基礎疾患のある患者（弱められた免疫システム，心臓病，高血圧，喘息，肺疾患，糖尿病，軽度の肝障害，脳卒中または神経学的問題，自己申告の肥満または BMI が 35 以上）で、COVID-19 の疑いまたは SARS-CoV-2 感染の PCR 検査陽性で、市中において健康状態の良くない（unwell）期間が 14 日以内の患者を対象とした。参加者は無作為に通常ケアのみ、通常ケアとドキシサイクリン（1 日目に 200 mg，その後 6 日間 100 mg を 1 日 1 回）または通常ケアと他の介入に割り付けられた。主要評価項目は、最初の自己報告さらた回復（first self-reported recovery）までの期間と、COVID-19 関連の入院または死亡で、両者とも無作為化割付から 28 日にかけて測定され、解析は治療企図で行われた。臨床試験は 2020 年 4 月 2 日に開始された。ドキシサイクリンへの無作為化割付は 2020 年 7 月 24 日に始まり、2020 年 12 月 14 日に事前に特定された無益のクライテリアに合致したため中止された。2689 人の参加者が登録され、これらの日付の間に無作為化割付を受けた。これらのうち、2508 人（93.3%）の参加者は経過観察データの貢献し、主要評価項目の解析の対象となった。780 人（31.1%）が通常ケアとドキシサイクリン群に、948 人（37.8%）が通常ケア単独群に、780 人（31.1%）が通常ケアと他の介入群だった。通常ケアとドキシサイクリン群及び通常ケア単独群に無作為に割り付けられた 1792 人の中では、平均年齢 61.1 歳（SD 7.9）で、999 人（55.7%）の参加者が女性で、790 人（44.1%）が男性だった。主要評価項目のモデルでは、通常ケアとドキシサイクリン群と通常ケア単独群の間での、最初の自己報告された回復までの期間の中央値の差の根拠は僅かしか無かった（9.6 日［95%ベイズ信頼区間（BCI）: 8.3-11.0］vs 10.1［8.7-11.7］，ハザード比 1.04［95%BCI : 0.93-1.17］）。最初の自己報告された回復までの期間の中央値における利益の見積もりは 0.5 日（95%BCI : -0.99-2.04）で、臨床的に意味のある利益（1.5 日以上と定義）の確率は 0.10 だった。COVID-19 に関連した入院または死亡は通常ケアとドキシサイクリン群で 41 人に（生の割合 5.3%）、通常ケア単独群で 43 人（4.5%）に起こった（絶対的なパーセントの差の見積もり -0.5%［95%BCI : -2.6-1.4］）。通常ケアとドキシサイクリン群で 5 例（0.6%）、通常ケア単独群で 2 例（0.2%）の死亡が認められた [202]。

---

[202] Butler, C. C., et al. Doxycycline for community treatments of suspected COVID-19 in people at risk of adverse outcome in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 1010-1020. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00310-6

P．テノホビル・ジソプロキシル・フマル酸（テノゼット）とエムトリシタビン（エムトリバ）

◎B 型肝炎の薬剤であるテノホビルと HIV の薬剤であるエムトリシタビンは SARS－CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）を阻害する。フランスの 2 病院で行われたテノホビルとエムトリシタビンの COVID-19 に対する効果を調べる探索的無作為化非盲検対照第 2 相比較試験では、RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 で発症から登録まで 7 日以下の期間の連続した 18 歳以上の外来患者を対象とした。患者は、テノホビル・ジソプロキシル・フマル酸とエムトリシタビンの経口投与（1 日目に 2 錠，次いで 2～7 日目に 1 日 1 錠）または通常ケアに 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目及び副次的評価抗木は、それぞれ、4 日目及び 7 日目に集められた鼻腔咽頭スワブの RT-PCR でのサイクル閾値（Ct）で評価したベースラインからの SARS-CoV-2 ウイルスの消失だった。高い Ct 値は低い SARS-CoV-2 ウイルス量に相当した。他の疫学的評価項目は回復までの期間と有害事象の数だった。2020 年 11 月 20 日～2021 年 3 月 19 日に、60 人が登録され、無作為に割り付けられた（30 人がテノホビル・ジソプロキシル・フマル酸とエムトリシタビン群，30 人がプラセボ群）。発症から登録までの日数の中央値は両群で 4 日（IQR : 3-5）だった。テノホビル・ジソプロキシル・フマル酸とエムトリシタビン群の患者では、ベースラインからの RT-PCR の Ct 値の上昇における通常ケア群との差異は、4 日目に 2.3（95%CI : -0.6-5.2，p=0.13），7 日目に 2.9（0.1-5.2，p=0.044）だった。7 日目おいて、テノホビル・ジソプロキシル・フマル酸とエムトリシタビン群の 30 人中 6 人が、通常ケア群の 30 人中 3 人が COVID に関連する症状を訴えなくなっていた。有害事象には、11 例の消化器の副作用（グレード 2 以上）があり、そのうち 3 例で薬剤中止に至った。3 人が COVID に関連する入院となったが（テノホビル・ジソプロキシル・フマル酸とエムトリシタビン群で 2 例，8 通常ケア群で 1 例）、死亡例は無かった [203]。

［非重症 COVID-19 の外来成人患者では、テノホビル・ジソプロキシル・フマル酸とエムトリシタビンの投与は鼻腔咽頭検体での SARS-CoV-2 ウイルス量の自然消失を促進した。］

Q．ニタゾキサニド

◎抗寄生虫薬であるニタゾキサニド（NTZ）の COVID-19 に対する効果を調べたブラジルの無作為化プラセボ対照二重盲検探索的比較試験では、2020 年 5 月 20 日～9 月 21 日に PCR で SARS-CoV-2 陽性の軽症呼吸不全入院患者 50 人（各群 25 人）へ、NTZ 600 mg の 1 日 2 回またはプラセボの 7 日間投与を比較した。臨床的・ウイルス学的評価項目と炎症性バイオマーカーを評価した。疾患重症度の 5 点スケール（SSD）が用いられた。NTZ 群で

[203] Parienti, J.-J., et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine on nasopharyngeal SARS-oV-2 viral load burden amongst outpatients with COVID-19: A pilot, randomized, open-label phase 2 trial. EClinicalMedicine 2021; 38: 100933. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100993

2 人，プラセボ群で 6 人が死亡した（p=0.564）。NTZ 群は、SSD（p=0.0001），退院までの平均期間（6.6 日 vs 14 日，p=0.021），21 日目での PCR 陰性（p=0.035）の比較でプラセボに優越していて、一方、プラセボ群ではより有害事象が多かった（p=0.04）。この被験薬と関係すると考えられる有害事象の中では、14 は NTZ 群で、22 はプラセボ群で検出された（p=0.24）。関係が無いと考えられる 30 の有害事象のうち、21 はプラセボ群で起こった（p=0.04）。D ダイマー（p=0.001），US-RCP（p<0.002），TNF（p<0.038），IL-6（p<0.001），IL-8（p=0.014），CD4+T リンパ球上の HLA-DR.（p<0.05），CD4+及び CD8+T 細胞における CD38（共に p<0.05），CD4+T リンパ球上の CD38 と HLA-DR（p<0.01）のベースラインからの減少は、NTZ 群において高かった[204]。

［NTZ 群では、プラセボ群と比較して、臨床的・ウイルス学的結果と炎症性結果の改善について、優越していた。］

R．イコサペント酸エチル（EPA）

○トロント（カナダ）における 100 人の症候性 COVID-19 の外来患者を対象とした非盲検無作為化比較試験では、イコサペント酸エチル（1 日 8 g を 3 日間，次いで 1 日 4 g を 11 日間）が通常ケア群に割り付けられた患者と比較して、高感度 CRP（hs-CRP）を有意に減少させ、症状の存在率を改善した。イコサペント酸エチルで治療した患者では、通常ケアと比較して有意に FLU-PRO スコアが減少した。特に、バイオマーカーの主要評価項目である hs-CRP の変化は、イコサペント酸エチルで治療した患者では有意に 25%減少したが（治療群内で-0.5 mg/L［IQR：-6.9-0.4］，p=0.0011）、対照的に、通常群では 5.6%の減少にとどまった（-0.1 mg/mL［-3.2-1.7］，p=0.51）。非補正群間主要バイオマーカー解析では有意ではなかった（p=0.082）。イコサペント酸エチル（8 g/日×3 日間）の認容性は良好だった[205]。

［COVID-19 外来患者における、中等症の患者のイコサペント酸エチルの早期の抗炎症効果と良好な認容性を示した。］

S．免疫グロブリン

☆☆回復期提供者に由来する SARS-CoV-2 に対する過剰免疫性免疫グロブリン静注（hIVIG）を用いた受働的免疫療法は、SARS-CoV-2 のような感染症の勃発に対して迅速に利用可能な可能性のある科学的治療法である。国際的無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、

---

[204] Fontanesi, V., et al. Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19—A pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. EClinicalMedicine 2021; 37: 100981. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100981

[205] Kosmopoulos, A., et al. A randomized trial of icosapent rthyl in amburatory patients with COVID-19. iScience 2021; 24: 103040. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103040

症状が 12 日まで有り、終末期臓器不全の無い COVID-19 入院患者が、1 対 1 で hIVIG またはプラセボとしての同量の生食に、禁忌でない場合はレムデシビルと他の通常ケアに加えて、無作為に割り付けられた。無作為化は、施設の薬局で階層化され、質量加重重壺設計を用いて準備した。輸入薬剤は試験薬剤師によって準備されてマスクされた。他の全ての研究者，研究スタッフ，試験参加者は群分けにマスクされた。経過観察は 28 日だった。主要評価項目は肺の状態と肺外の合併症を考慮し、制限症状無しから死亡までの範囲の 7 カテゴリー序数スケールによる 7 日目の測定値だった。死亡と、臓器不全と重篤な感染症を含む有害事象が、7 日目と 28 日目の複合安全性評価項目として用いられた。事前に特異化されたサブグループ解析は、症状の持続，抗 spike 中和抗体の存在，他のベースラインの因子による有効性と安全性の転帰について行われた。解析は、参加資格基準に合致し、全てまたは部分的な割り付け被験薬の輸注を受けた、無作為割付を受けた全参加者を対象とした、修正治療企図（mITT）集団に対して行われた。2020 年 10 月 8 日～2021 年 2 月 10 日に、593 人の参加者（hIVIG n=301，プラセボ n=292）が 11 ヵ国の 63 施設で登録された。579 人が mITT の対象となった。プラセボと比較して、hIVIG 群では 7 日目において、より良好な転帰の、有意に大きなオッズではなかった（補正 OR 1.06［95%CI：0.77-1.45］, p=0.72）。輸注は認容性良好だったが、輸注反応は hIVIG 群でより多かった（18.6%対 9.5%, p=0.002）。7 日目における複合安全性項目の割合は hIVIG 群（24%）とプラセボ群（25%）で同様だった（OR 0.98［0.66-1.46］，p=0.91）。7 日目の普通転帰の ORs はサブグループを考慮しても変化が無かったが、7 日目の複合安全性項目には治療効果の不均一性の所見が認められ、中和抗体陽性の患者では、hIVIG についてのリスクは、プラセボと比較して大きく（OR 2.21［1.14-4.29］）、中和抗体陰性の患者では低かった（OR 0.51［0.29-0.90］，$p_{interaction}$=0.001）。不均一性は 28 日目には無くなっていた [206]。
［レムデシビルを含む通常ケアとともに投与された場合、SARS-CoV-2 hIVIG は臓器不全の無い入院 CIVID-19 患者において効果が認められなかった。hIVIG の安全性は研究参加時の内因性中和抗体の存在によって変化した。］

☆免疫グロブリンの静注（IVIG）が炎症を介した肺の損傷を減少させることで、COVID-19 による ARDS の転帰を改善する否かを調べた、フランスの 43 センターで行われた多施設二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験では、PCR で確認された COVID-19 で 72 時間まで人工呼吸を受けていて、中等症から重症の COVID-19 関連 ARDS となっている患者を、IVIG（2 g/kg を 4 日以上）またはプラセボに 1 対 1 で無作為に割り付けた。無作為化割り付けはウェブ上のシステムで行われ、参加施設と試験参加前の人工呼吸の持続期間で階層化され（<12 時間，12-24 時間，>24-72 時間）、治療は人工呼吸の最初の 96 時間以内に行

[206] The ITAC (INSIGHT 013) Study Group. Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC): a double-blind, placebo-controlled, phase 3, randomised trial. Lancet 2022; 399: 530-540. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00101-5

われた。有害事象のリスクを最小化するために、IVIG は少なくとも 8 時間かけて、4 つの各 0.5 g/kg の注入に分けられた。プラセボ群の患者は、同時期に 0.9%（10 mL/kg）生食の等量の投与を受けた。主要評価項目は、治療企図原則による 28 日までの換気の無い日数だった。2020 年 4 月 3 日～10 月 20 日に、146 人の参加者（43 人［29%］は女性）で参加資格があり、無作為に割り付けられ、69 人（47%）の患者が IVIG 群に、77 人（53%）の患者がプラセボ群だった。治療企図解析では、IVIG 群（0.0［IQR：0.0-8.0］）とプラセボ群（0.0［0.0-6.0］）の間で 28 日における換気の無い日数の中央値に、統計学的な差は無かった（差の計算値 0.0［0.0-0.0］，p=0.21）。重篤な有害事象は、有意ではないが、プラセボ群（15 人［20%］の患者で 47 事象）より IVIG 群（22 人［32%］の患者で 78 事象）で頻繁だった（p=0.089）[207]。

T．エンソビベップ（Ensovibep）

☆☆エンソビベップ（MP0420）は、新たなクラスの作製タンパクである設計されたアンキリン繰り返しタンパクで、SARS-CoV-2 感染の治療として研究されている。エンソビベップが、レムデシビルと他の通常ケアに併用して、COVID-19 入院患者の臨床転帰を通常ケアだけと比較して改善するか否かを調べた多施設二重盲検無作為化プラセボ対照臨床試験では、COVID-19 で入院した成人に対して、エンソビベップ 600 mg またはプラセボが投与された。主要評価項目は、90 日目までの持続回復で、それは退院後、自宅または平素の居住場所での連続した 14 日と定義された。複合安全性評価項目は、90 日目までの死亡，重篤な有害事象，標的臓器疾患，重篤な感染症などだった。独立したデータ及び安全性モニタリング委員会は、485 人の患者がエンソビベップ（n=247）またはプラセボ（n=238）の投与に無作為に割り付けられた後、早期の無意味性（5 日目の肺普通スコアに基づく）のために登録の終了を推奨した。5 日目のエンソビベップ群のプラセボ群に対する、より良好な肺転帰のオッズ比（OR）は 0.93（95%CI：0.67-1.30，p=0.68，OR>1 がエンソビベップが良好）だった。持続回復の 90 日累積的発生率はエンソビベップ群で 82%，プラセボ群で 80%だった（ハザード比［sHR］1.06［0.88-1.28］，sHR>1 がエンソビベップが良好）だった。90 日目の主要複合安全性評価項目はエンソビベップ群の患者の 78 人（32%）に、プラセボ群の患者の 70 人（29%）に起こった（HR 1.07［0.77-1.47］，HR<1 がエンソビベップが良好）だった [208]。

---

[207] Mazeraud, A., et al. Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome (ICAR): multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2022; 10: 158-166. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00440-9

[208] ACTIV-3/TICO Study Group. Efficacy and safety of ensovibep for adults hospitalized with COVID-19. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 2022, Aug 9 (online). https://doi.org/10.7326/M22-1503

［Ensovibep は、他のタンパクに高い親和性と特異性で結合するよう設計された designed ankyrin repeat potein (DARPins)の 1 つで、SARS-CoV-2 spike タンパクに結合するように選択された。］

U．ファモチジン

○COVID-19 患者に対するファモチジンの効果に関する単施設後ろ向きコホート研究では、1,620 人の COVID-19 入院患者のうち、84 人（5.1%）に入院後 24 時間以内にファモチジンが投与されていた。入院時の持参薬確認では、入院中にファモチジンが使われた患者の 15%で自宅でのファモチジン使用が記載されていたが、入院中にファモチジンが使われなかった患者では 1%だった（p<0.01）。全ファモチジン投与の 28%は静注で、47%が 20 mg，35%が 40 mg，17%が 10 mg だった。ファモチジン使用者は、中央値 5.8 日間投与を受け、全投与量の中央値は 136 mg（63-233 mg）だった。ファモチジン投与群と非投与群の間　には僅かな違いしかなく、傾向スコア適合後、両群間の均衡は更に改善した。全体で 142 人（8.8%）の患者が挿管され、238 人（15%）が死亡し、340 人（21%）の患者が研究の複合した帰結に合致した。生のデータの解析では、ファモチジンの投与は、死亡または挿管のリスクを減少させた（p<0.01，log-rank test）。この関係は、主としてファモチジンと死との間の関係によっており（p<0.01）、挿管前に死亡した患者を除くと、ファモチジンと挿管の間には関係は認められなかった（p=0.40）。基礎となる患者の特徴の補正後は、ファモチジンは独立して、死亡または挿管のリスクと相関しており（補正ハザード比 0.42［95%CI：0.21-0.85］）、このことは、更なる共変量の均衡のために傾向スコアを適合させた後も代わらなかった（0.43［95%CI：0.21-0.88］）[209]。

V．インターロイキン７（ＩＬ－７）

○ブルッセルの病院で、2 回連続でリンパ球数が 700/μL 未満だった厳しいリンパ球減少症の 12 人の COVID-19 の危篤患者に対し IL-7（安全性確認のため、まず 3 μg/kg，次いで 10 μg/kg 筋注を週 2 回 2 週間）が投与された。通常ケアで治療した 13 人の COVID-19 で、疾患重症度，併存疾患，その他の因子を合致させ、対照コホートとした。IL-7 群の 12 人の患者の平均年齢は 62 歳（48-76）で、11 人（92%）が男性だった。対照群の 13 人の平均年齢は 59 歳（42-83）で、9 人（69%）が男性だった。治療に関連した有害事象は認められず、IL-7 は体温，血圧，PaO_2/FiO_2 比の変化を引き起こすことなく、認容性は良好だった。IL-7 が過剰サイトカイン血症を引き起こすか否かを決定するため、IL-7 投与前と投与後 7 時

[209] Freedberg, D. E., et al. Famotidine use in associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched retrospective study. Gastroenterology 2020; 159: 1129-1131.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053

間及び 24 時間後に血漿炎症誘発性サイトカインが測定された。IL-7 投与は TNFα，IL-1β，IL-12p70 の濃度変化と相関せず、これらは全患者で全時点において検出限界以下だった。IL-7 投与と IL-6 濃度も一貫した相関は無かった。全体で、3 人（25%）の患者で IL=6 濃度が減少し、2 人の患者では、IL-7 投与後 7 時間でおよそ 1000-1500 pg/ml の IL-6 上昇を認めたが、これらの IL-6 の変化は、IL-7 のためというより、患者の基礎的生理状態の変化のためと考えられた。30 日目で、2 次感染は IL-7 群で 7 人（58%）に、対照群で 11 人（85%）に起こり、30 日死亡率は、それぞれ 42%（5 人）及び 46%（6 人）だった。IL-7 はリンパ球数の回復と相関し、IL-7 群では対照群と比較して 2 倍以上のレベルだった（平均［SE］1734/μL［227］対 885/μL［239］，p＝0.02）[210]。

（3）抗炎症剤

A．副腎皮質ステロイド

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

[210] Laterre, P. F., et al. Association of interleukin 7 immunotherapy with lymphocyte counts among patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Netw Open 2020; 3: e2016485. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16485

た[211]。

◎副腎皮質ステロイドは、重症 COVID-19 患者の治療に推奨されている。しかし、重要な問題の 1 つはその治療から利益を受ける重症患者を客観的に同定するかである。湖北州の 21 病院における 12,862 人の COVID-19 患者を等しく訓練コホートと検証コホートに分けた後ろ向き研究では、入院時の好中球／リンパ球比（NLR）＞6.11 が高い死亡リスクを鑑別した。重要なのは、それらの患者における副腎皮質ステロイドの治療は 60 日全死因死亡の低いリスクと相関した。反対に、NLR≦6.11 または 2 型糖尿病の患者では、副腎皮質ステロイドの治療は減少した死亡と相関せず、むしろ過血糖と感染のリスクを増加した[212]。［副腎皮質ステロイド治療は糖尿病では無い、NLR で定義される重症の COVID-19 患者の一部で良好な帰結と相関する。］

A－1．デキサメタゾン

☆☆☆デキサメタゾン 6 mg/日（10 日間まで）の経口又は静注投与と通常ケアを比較する非盲検無作為比較試験では、2104 人がデキサメタゾン投与を受け、4321 人が通常ケアを受けた。全体で、デキサメタゾン群の 482 人（22.9%）が、通常ケア群の 1110 人（25.7%）が 28 日以内に死亡した（年齢補正比率比 0.83［95%CI：0.75-0.93］，p<0.001）。比例的・絶対的な死亡率の両群間の差は、無作為化抽出の時点での呼吸補助のレベルによって顕著に異なっていた（χ^2 傾向検定 p<0.001）。デキサメタゾン群の死亡率は、通常ケア群と比較して、人工呼吸器装着患者で約 3 分の 1 低く（29.3%対 41.4%；比率比 0.64［95%CI：0.51-0.81］）、人工呼吸器を装着していない酸素投与の必要な患者で約 5 分の 1 低かった（23.3%対 26.2%；0.82［0.72-0.94］）が、呼吸療法の必要無かった患者では通常ケア群と変わらなかった（17.8%対 14.0%；1.19［0.91-1.55］）。症状の持続がより長い患者（特に人工呼吸を受けている患者で）が、デキサメタゾン治療の利益が大きかった。デキサメタゾンの投与は 7 日以上症状が持続している患者で 28 日死亡率の低下と相関したが、発症後 7 日以内の患者では、相関は無かった。デキサメタゾン群では、通常ケア群よりも入院期間が短く（中央値 12 日対 13 日）、28 日以内に生きて退院する確率も高かった（比率比 1.10［95%CI：1.03-1.17］）。28 日以内退院の最も大きな効果は、人工呼吸を受けている患者だった（χ^2 傾向検定で 11.7）。人工呼吸を受けていなかった患者の病態が進行し、人工呼吸を受けたり死亡し

---

[211] The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically Ill patients with COVID-19. A meta-analysis. JAMA 2020; 324: 1330-1341. https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023

[212] Cai, J., et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio determines clinical efficacy of cortisosteroid therapy in patients with COVID-19. Cell Metab 2021; 33: 258-269.e3. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.01.002

たりした患者数は、デキサメタゾン群で、通常ケア群に比較して低かった（リスク比 0.93［0.85-1.01］）。この効果は、酸素投与を受けていた患者でより大きかった（χ^2 傾向検定で 6.3）[213]。

☆2020 年 6 月に、英国で行われた Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy（RECOVERY）の初期的結果は、COVID-19 の重症入院患者におけるデキサメタゾンンの利益を示唆したが、酸素を必要としていない患者では可能性のある害を示唆した。2020 年 10 月に、NIH は軽症～中等症の患者に全身性副腎皮質ステロイドの使用しないように助言する COVID-19 治療指針を発刊した。2 つの米国の大規模請求書データベースを用いて、COVID-19 の非入院患者における全身性副腎皮質ステロイドの使用を調べた研究では、メディケア・フリー・フォー・サービスと FDA のセンチネル・システムが用いられた。メディケアは連邦の医療保険プログラムでほとんど 65 歳以上の人へのサービスを行っている。センチネル・システムは、主として、データ連携主体の分配ネットワークにおける、全年齢の商品保険に加入している患者の請求書データから成っている。解析で用いた前哨迅速 COVID-19 データ源は 2 つの国家保健請求書データ連携主体と 2 つの統合された分娩ケア・システムを含んでいる。2020 年 4 月～2021 年 8 月（センチネルについては 2021 年 7 月）の偶発的（incident）COVID-19 の非入院非施設化患者が対象となった。偶発的な外来患者の COVID-19 とは、外来患者の請求書に記録された COVID-19 の診断コードまたは SARS-CoV-2 検査陽性（センチネルのみ）で、その後の入院の無い救急部の請求書を含んでいた。先立つ 183 日の COVID-19 の患者と、先立つ 90 日の全身性副腎皮質ステロイドを使用した患者を抽出した。患者は COVID-19 の診断の日から、外来，入院，死亡，登録除外，または 14 日における新たな経口または注射可能な副腎皮質ステロイドの請求書の最も早期の発生まで経過観察された。人口統計学的因子，臨床的特徴，副腎皮質ステロイドの開始については、副腎皮質ステロイドのタイプ，時期，開始状況，処方者の専門性，併用療法が調べられた。メディケアに 576,885 人，センチネルに 766,105 人の登録可能な COVID-19 患者がいて、それぞれ平均年齢は 74.6 歳（SD 7.2）及び 48.5 歳（SD 19.9）で、男性の割合は 43.2%及び 46.7%だった。これらの中で、メディケアの 16.4%とセンチネルの 9.4%で COVID-19 の診断の 14 日以内に外来患者で全身性副腎皮質ステロイドが使用されていた。南部において副腎皮質ステロイドが開始された患者の割合は、他の全ての地域よりも高かった。使用は、約 79 歳まで年齢とともに増加した。副腎皮質ステロイドの使用は、メディケア 2020 年 4 月に 2.2%から開始して 2021 年 8 月には 21.2%に、センチネルでは 2020 年 8 月の 2.2%から 2021 年 7 月には 13.8%まで、経時的に増加した。薬局の処方の中では、最も多く用いられた副腎皮質ステロイドはメディケアではデキサメタゾン（43.8%）で、センチネルではプレドニゾロン（34.1%）だった。メディケアで最も多い処方専門医は内科医

[213] RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. N Engl J Med 2021; 384: 693-704. https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436

または家庭／一般医で（39.9%）と救急医（18.6%）だった。治療は頻繁に COVID-19 のし診断日に（メディケアでは 58.8%に対してセンチネルでは 51.3%）、多くは、医療の受診中よりも、薬局処方（70.8～80.3%）を通じて開始されていた。副腎皮質ステロイド使用が開始された日に、メディケアの 24.7%が救急部を受診していたのに対し、センチネルでは 22.9%だった。アジスロマイシンが最も多い併用療法（メディケアで 44.8%に対しセンチネルでは 48.8%）で、頻繁に副腎皮質ステロイドと同じ日に開始され、次いでモノクローナル抗体（メディケア 7.1%，センチネル 2.0%），吸入副腎皮質ステロイド（メディケア 2.4%，センチネル 6.7%），イベルメクチン（メディケア 3.9%，センチネル 3.5%），非経口抗凝固薬（メディケア 3.6%，センチネル 3.1%）だった [214]。
［2021 年 8 月までの副腎皮質ステロイドの使用の増加（高齢者に限らない），安全性の徴候の可能性，軽症～中等症患者での有効性データの欠如を前提とすると、処方者は COVID-19 の非入院患者の治療的管理において、NIH 指針を考慮することが重要である。］

☆☆☆2020 年 4 月 17 日～6 月 23 日に患者登録が行われ、最後の経過観察が 7 月 21 日に終了した、ブラジルの 41 の ICU で行われた中等症または重症の COVID-19 の ARDS 患者を対象としたデキサメタゾンの静注に関する多施設無作為化非盲検比較試験では、151 人が 1 日 20 mg のデキサメタゾンの 5 日間静注または 1 日 10 mg のデキサメタゾンの 5 日間または ICU 退出までの静注及び通常ケアに、148 人が通常ケアのみに割り付けられた。299 人の患者（平均年齢［SD］61［14］歳，37%が女性）が登録され、全員が最終経過観察を終了した。デキサメタゾン群では最初の 28 日間の平均生存人工呼吸器非装着期間（主要評価項目）が 6.6 日（95%CI：5.0-8.2），通常ケア群では 4.0 日（2.9-5.4）だった（差 2.26 日［95%CI：0.2-4.38］，p=0.04）。7 日目にデキサメタゾン群の患者の平均 SOFA スコアは 6.1（95%CI：5.5-6.7）で、通常ケア群では 7.5（6.9-8.1）だった（差-1.16［95%CI：-1.94--0.34］，p=0.04）。副次的評価項目である 28 日目の全死因死亡率，最初の 28 日間の非 ICU 日数，28 日目の人工呼吸持続期間，15 日目の 6 ポイント臨床スコアでは有意な差は認めなかった。デキサメタゾン群で 33 人（21.9%）、通常ケア群で 43 人（29.1%）が 2 次感染を経験し、47 人（31.1%）及び 42 人（28.3%）が血糖コントロールのためのインスリンを必要とし、5 人（3.3%）及び 9 人（6.1%）が他の重篤な有害事象を経験した [215]。
［SOFA スコア：Sequential Organ Failure Assessment score，0-24 の範囲で高いスコアが臓器障害を意味。］

☆☆☆重症及び危篤 COVID-19 患者では、1 日 6 mg のデキサメタゾンの 10 日までの投与

---

[214] Bradley, M. C., et al. Systemic corticosteroid use for COVID-19 in US outpatient setting from April 2020 to August 2021. JAMA 2022; 327: 2015-2018. https://doi.org/10.1001/jama.2022.4877
[215] Tomazini, B. M., et al. Effect of Dexamethasone on days alive and ventilation-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19. The CoDEX randomized clinical trial. JAMA 2020; 324: 1307-1316. https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021

が推奨されているが、より重症の患者には、より高い用量で利益があるかもしれない。2020 年 8 月～2021 年 5 月に行われた（経過観察の最終日 2021 年 8 月 19 日）、少なくとも 10 L/min の酸素か人工呼吸が必要な重症の低酸素症の確認された COVID-19 成人患者 1000 人を対象としたヨーロッパとインドの 26 病院における多施設無作為化比較試験では、患者は、10 日までの 12 mg/d 静注（n=503）と 6mg/d 静注（n=497）に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、層別化変数で補正した 28 日目の生命補助（人工呼吸，循環補助，腎代替療法）無しで生存している日数だった。8 つの事前に特定された副次的評価項目のうち、5 つが本解析の対象となった（90 日目での命補助無しで生存している日数，90 日目での病院外で生存している日数，28 日目及び 90 日目の死亡率，28 日目の 1 以上の重篤な有害事象）。1000 人の無作為化割付を受けた患者のうち、982 人（年齢の中央値 65 歳［IQR：55-73］，305 人［31%］が女性）が対象となり、主要評価項目のデータは 971 人（491 人が 12 mg デキサメタゾン群，480 人が 6 mg デキサメタゾン群）で利用可能だった。生命補助無しで生存している日数の中央値は、デキサメタゾン 12 mg 群で 22.0 日（IQR：6.0-28.0），デキサメタゾン 6 mg 群で 20.5 日（IQR：4.0-28.0）だった（補正平均差異 1.3 日［95%CI：0---2.6］，p=0.07）。28 日目の死亡率は、デキサメタゾン 12 mg 群で 27.1%，デキサメタゾン 6 mg 群で 32.2%だった（補正相対リスク 0.86［99%CI：0.68-1.08］）。90 日目の死亡率は、デキサメタゾン 12 mg 群で 32.0%，デキサメタゾン 6 mg 群で 37.7%だった（補正相対リスク 0.87［99%CI：0.70-1.07］）。敗血症性ショックと侵襲性真菌感染症などの重篤な有害反応は、デキサメタゾン 12 mg 群で 11.3%，デキサメタゾン 6 mg 群で 13.4%に起こった（補正相対リスク 0.83［99%CI：0.54-1.29］）[216]。

☆自然免疫は宿主の防御に必須であるが、ARDS の病原性の動因ともなる。他の病原体での ARDS と比較した、COVID-19 の ARDS の間の自然免疫の動態は明らかではない。更に、重症 COVID-19 の間のデキサメタゾンの効果の基礎にあるメカニズムは理解し難い。単一細胞 RNA シークエンスと血漿プロテオミクスを用いて、カナダの研究者は、COVID-19 では、細菌性の ARDS と比較して、IFN とプロスタグランディンのシグナルで特徴付けられる、明らかな好中球の状態の増殖と相関していた。重症 COVID-19 の間のデキサメタゾンは、循環好中球，IFN^{active} 好中球，下方制御された IFN 刺激因子，活性化された IL-1R2+好中球に影響を与えた。デキサメタゾンは、また、免疫抑制的な未熟な好中球を増殖させ、好中球を情報の受け手から情報の与えてに変えることによって細胞間の相互作用を再構築した。男性患者は高い割合の IFN^{active} 好中球を持ち、ステロイドで誘導された未熟な好中球の増殖を選好していて、転帰を悪化させている可能性があった[217]。

---

[216] The COVID STEROID 2 traial group. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia. The COVID STEROID 2 randomized trial. JAMA 2021; 326: 1807-1817.
https://doi.org/10.1001/jama.2021.18295

[217] Sinha, S., et al. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in

☆COVID-19 肺炎による重症急性低酸素性呼吸不全（AHRF）の患者の、通常ケアと比較した、高用量デキサメタゾンと酸素戦略の利益には議論がある。通常ケアのデキサメタゾンと比較した高用量のデキサメタゾンの利益を調べ、また、酸素補助の通常ケア（O_2SC）と比較した、高流量鼻腔酸素（$HFNO_2$）または持続陽性呼吸療法（CPAP）の利益を調べた、2020 年 4 月～2021 年 1 月にフランスの 19 の ICU で実施された多施設プラセボ対照無作為化比較試験では、対象となる資格のある患者は、連続した COVID-19 AHRF で ICU に入院した成人患者だった。無作為化はデキサメタゾンと酸素化戦略について 2×3 の片設計を用い、少なくとも 1 つの酸素化戦略の資格が無い患者及び／または既に人工呼吸（IMV）をうけていた患者だけはデキサメタゾンに無作為化割付された。全患者は 60 日経過観察された。データは 2021 年 5 月 26 日～7 月 31 日に解析された。患者は通常のデキサメタゾン（デキサメタゾンーリン酸 6 mg/日 10 日間［または RECOVERY 試験の結果の伝達される前はプラセボ］）または高用量デキサメタゾン（デキサメタゾンーリン酸 20 mg/日 1 日目～5 日目、その後 10 mg/日 6 日目～10 日目）の投与を受けた。IMW を必要としない患者は更に O_2SC，CPAP，$HFNO_2$ に無作為化割付された。主要評価項目は、デキサメタゾンの介入については、60 日目に評価された、全死因死亡までの時間だった。酸素の介入については、28 日目に評価された、IMV の必要までの時間だった。介入群間の差は、比例 Cox モデルを用いて計算し、ハザード比（HRs）で表現された。841 人のスクリーニングされた患者の中で、546 人の患者（年齢の中央値［IQR］67.4 歳［59.3-73.1］；414 人［75.8%］が男性）が通常デキサメタゾン（プラセボの投与を受けた 37 人を含む 276 人の患者）と高用量デキサメタゾン（270 人の患者）の間で無作為化割付された。これらのうち 333 人の患者は、O_2SC（109 人の患者で 56 人は通常デキサメタゾン），CPAP（109 人の患者で 57 人は通常デキサメタゾン），$HFNO_2$（115 人の患者で 56 人が通常デキサメタゾン）の間で無作為化割付を受けた。通常デキサメタゾン群と高用量デキサメタゾン群の間に 60 日死亡率に差は認められなかった（HR 0.96［95%CI：0.69-1.33］，p=0.79）。酸素補助群間に 28 日目の IMV 基準の累積的発生（O_2SC 対 CPAP：HR 1.08［95%CI：0.71-1.63］，O_2SC 対 $HFNO_2$：1.04［0.69-1.55］）または 60 日死亡率（O_2SC 対 CPAP：HR 0.97［95%CI：0.58-1.61］，O_2SC 対 $HFNO_2$：0.89［0.53-1.47］）に有意な差は認められなかった。介入間の相互作用は有意ではなかった [218]。

---

severe COVID-19. Nat Med 2022; 28: 201-211. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01576-3

[218] Bouadma, L., et al. High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure. The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2022; 182: 906-916. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.2168

Ａ－２．ヒドロコルチゾン

☆2020 年 3 月 9 日～6 月 17 日の 8 ヵ国の 121 施設での、呼吸または循環臓器サポートのための ICU 入室後の 614 人の成人 COVID-19 患者（疑い及び確定）が、抗ウイルス薬，副腎皮質ステロイド，免疫グロブリンなどの様々な治療領域のうち、少なくとも 1 つの治療領域に割り付けられた。これらのうち、副腎皮質ステロイド領域で 403 人が非盲検試験に割り付けられた。8 月 12 日まで経過観察が行われた。同意撤回した 19 人を除く 384 人が固定用量（137 人；50 mg または 100 mg のヒドロコルチゾン静注を 6 時毎、7 日間），ショック依存性（146 人：ショックが臨床的に顕かな場合に 50 mg を 6 時間毎），ヒドロキシジン無し（101 人）に無作為に割り付けられた。3 群の平均年齢は 59.5 歳と 60.4 歳の間，男性患者が多く（70.6%-71.5%の間），平均 BMI は 29.7 と 30.9 の間，人工呼吸を行っている患者は 50.0%と 60.4%の間だった。ヒドロコルチゾン固定用量群，ショック依存性群，無し群における、21 日目までの、生存していて臓器サポートの無い期間の中央値（主要評価項目，死亡は-1 日とする。）は、0 日（IQR：-1-15），0 日（-1-13），0 日（-1-11）だった（30%，26%，33%の死亡率と、生存者における 11.5，9.5，6 日の臓器サポート無し日数の中央値）。ヒドロコルチゾン無し群と比較して、固定用量群の補正オッズ比と優越性のベイズ確率は 1.43（95%CI：0.76-1.94）と 93%、ショック依存性群では 1.22（0.76-1.94）と 80%だった。重篤な有害事象は固定用量群で 4 人（3%），ショック依存性群で 5 人（3%），ヒドロコルチゾン無し群で 1 人（1%）報告された[219]。

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

☆フランスにおける SARS-CoV-2 感染による呼吸不全で危篤状態にある患者に対するヒドロコルチゾンの効果に関する多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、50 人の患者毎に暫定解析が予定された。2020 年 5 月 7 日～7 月 1 日に呼吸不全の ICU 入室患者が登録され、7 月 29 日まで経過観察された。149 人（平均年齢 62.2 歳，30.2%が女性，81.2%が人工呼吸装着）のうち、76 人が低用量ヒドロコルチゾン投与群に、73 人がプラセボ群に無作為に割り付けられた。148 人（99.3%）が研究を終了し、69 人で治療が失敗し、ヒドロコルチゾン群で 11 例，プラセボ群で 20 例が死亡した。主要評価項目である 21 日目の治療の失敗は、ヒドロコルチゾン群で 76 人中 32 人（42.1%）で、プラセボ群で 73 人中 37 人（50.7%）に発生した（割合差-8.6%［95.48%CI：-24.9%-7.7%］，p=0.29）。4 つの事前に特定された副次的評価項目（ベースラインで非挿管の患者での気管内挿管の必要；21 日までのうつ伏せの累積回数，ECMO，一酸化窒素の吸入；1 日目～7 日目、さらに 14 日

[219] The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. JAMA 2020; 324: 1317-1329. https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022

目と 21 日目の PaO_2/FiO_2 ; ICU 入室中の二次感染患者の割合）でも、有意な違いは無かった。研究に関連した重篤な有害事象は無かった [220]。
［研究は早期打ち切りとなった。主要評価項目で有意な、臨床的に重要な差異を見出すには規模が小さかったと考えられる。］

A－3．メチルプレドニゾロン

☆☆ブラジルの第 3 次医療機関において行われた 18 歳以上の臨床的，疫学的，放射線学的に COVID-19 を疑われた入院患者に対する、メチルプレドニゾロン（MP ; 0.5 mg/kg）またはプラセボの 1 日 2 回投与 5 日間の無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅱb 相比較試験では、2020 年 4 月 18 日～6 月 16 日に 647 人の患者がスクリーニングされ、416 人が無作為に割り付けられ、393 人が修正治療企図解析の対象となり、194 人が MP 群に、199 人がプラセボ群となった。81.3%で SARS-CoV-2 感染が RT-PCR で確認された。28 日目の死亡率（主要評価項目）は MP 群で 37.1%（72/194），プラセボ群で 38.2%（76/199）で、両群で差を認めなかった（ハザード比［HR］0.924［95%CI : 0.669-1.275］，p=0.629）。サブグループ解析では、60 歳を超える患者では、MP 群の方が 28 日目の死亡率が低かった（46.6%［34/73］対 61.9%［52/84］，HR 0.634［0.411-0.978］，p=0.039）。MP 群の患者の方がよりインシュリン投与の必要な傾向を認めたが（59.5%［103/173］対 49.4%［86/174］，HR 10.1 ［-0.4-20.3］，p=0.059）、7 日目までの呼吸器分泌液におけるウイルス消失に違いは認められなかった [221]。

A－4．吸入副腎皮質ステロイド

☆☆英国のオックスフォードシャーの共同体で行われた軽症 COVID-19 の症状の発症の 7 日以内の成人における吸入ブデソニド（budesonide）と通常ケアを比べる非盲検平行群第 2 相無作為比較試験（Steroid in COVID-19 : STOIC）では、参加者は年齢（≦40 歳または＞40 歳），性（男女），併存疾患の数（≦1 または≧2）で階層化されて、吸入ブデソニドと通常ケアに無作為に（1 対 1）割り付けられた。ブデソニドの乾燥粉末は 1 作動当たり 800 mg の用量でタービュヘイラー（turbuhaler）を使って投与された。参加者は、症状が寛解するまで 2 吸入を 1 日 2 回行うように求められた。主要評価項目は、プロトコール毎と治療企図（ITT）の両方で解析した COVID-19 関連の緊急受診（救急部への受診や入院を含

---

[220] Dequin, P.-F., et. al. Effect of Hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2020; 324: 1298-1306. https://doi.org/10.1001/jama.2020.16761

[221] Prado Jeronimo, C. M., et al. Methylpredonisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): A ramdomised, double-blind phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2021; 72: e373-e381. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177

む）だった。副次的評価項目は、自発報告された臨床的回復（症状寛解），Common Cold Quetionnaire (CCQ)と InFLUenza Patient Reported Outcome Questinnaire（FLUPro）を用いて測定したウイルス症状，体温，血液酸素飽和度，SARS-CoV-2 ウイルス量だった。臨床試験は、独立した統計審査が、研究結果が更なる参加者が登録しても変わらないと結論を出した後に早期に中止された。2020 年 7 月 16 日～12 月 9 日に 167 人の参加者が募集され、参加資格を評価された。21 人がクライテリアに合わず除外され、146 人が通常ケア（73 人）とブデソニド（73 人）に無作為に割り付けられた。事前のプロトコール解析の対象者（n=139）では、主要評価項目の結果は通常ケア群では 70 人の参加者のうち 10 人（14%）で発生し、ブデソニド群では 69 人の参加者のうち 1 人（1%）だった（割合の差 0.131［95%CI: 0.043-0.218］，p=0.004）。ITT 解析の対象者では、主要評価項目の結果は通常ケア群では 11 人（15%）で発生し、ブデソニド群では 2 人（3%）だった（割合の差 0.123［95%CI : 0.033-0.213］，p=0.009）。COVID-19 の悪化を減少させるために吸入ブデソニドで治療を要する数は 8 だった。臨床的回復はブデソニド群で通常ケア群に比べて 1 日短かった（中央値はブデソニド群で 7 日［95%CI : 6-9］vs 通常ケア群で 8 日［7-11］，logrank test p=0.007）。最初の 14 日間に熱（≧37.5℃）のある日の平均割合（SD）は、ブデソニド群で 2%（6），通常ケア群で 8%（18）で（Wilcoxon test p=0.051）、少なくとも 1 日熱のある参加者の割合はブデソニド群で 11%（8 人），通常ケア群で 23%（16 人）だった（割合の差 0.067［-0.678-0.242］，p=0.076）。解熱剤の必要な日の割合はブデソニド群で通常ケア群と比較して少なかった（27%［IQR : 0-50］vs 50%［15-71］，p=0.025）。14 日目における持続している症状は、無作為にブデソニドに割り付けられた参加者（7 人［10%］）で、通常ケア群に割り付けられた参加者（21 人［30%］）より少なかった（割合の差 0.204［95%CI : 0.075-0.334］，p=0.003）。14 日間の CCQ と FLUPro の合計スコアの変化の平均は、ブデソニド群で通常ケア群と比較して有意に良好だった（CCQ 平均差-0.12［95%CI : -0.21--0.02］，p=0.016 ; FLUPro 平均差-1.0［95%CI : -0.21--0.00］，p=0.044）。血液酸素飽和度とサイクル閾値で測定した SARS-CoV-2 量は両群間で差は無かった。ブデソニドは安全で、5 人（7%）だけが自己完結的な有害事象を報告した [222]。

［吸入ブデソニドの早期の投与は、緊急の医療の必要の可能性を減少させ、早期の COVID-19 後の回復までの時間を短縮する。］

☆☆☆吸入ブデソニドが市中において合併症の高リスクのある COVID-19 成人患者の回復までの期間と、COVID-19 関連の入院と死亡を減少させるかを調べるための、英国の中央試験施設とプライマリー・ケア施設で遠隔で行われた多施設非盲検多アーム無作為化対照順応プラットフォーム比較試験（PRINCIPLE）では、65 歳以上または 50 歳以上で併存症

[222] Ramakrishnan, S., et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomized controlled trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 763-772. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0

のあり、COVID-19 が疑われて健康状態が悪化してから 14 日以内であるが、入院していない人を対象とした。参加者は通常ケア，通常ケア＋吸入ブデソニド（800 μg を 1 日 2 回 14 日間）までは通常ケア＋他の介入に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、ベイズ・モデルを用いて解析した 28 日以内の最初に報告された回復までの期間と COVID-19 に関連した入院または死亡だった。主要評価項目の解析は、プラットフォーム試験の開始からブデソニド群の登録終了まで、ブデソニド群，通常ケア群，他の介入群に無作為に割り付けられた SARS-CoV-2 陽性者を対象とした。試験への登録は 2020 年 8 月 2 日に、ブデソニド群への無作為割り付けは 2020 年 11 月 27 日に開始され、2021 年 3 月 31 日に、事前に特定された回復までの期間の優越性の基準が充たされたことで終了した。4700 人の参加者がブデソニド（n=1073），通常ケア単独（n=1988）または他の介入（n=1639）に無作為に割り付けられた。主要評価項目の解析モデルでは 2530 人の SARS-CoV-2 陽性者が対象となり、その 787 人がブデソニド群，1069 人が通常ケア群，974 人が他の治療群っだった。ブデソニド群では、通常ケア群に対して推計値 2.94 日（95%ベイズ信頼区間［BCI］：1.19-5.12）の最初に報告された回復までの期間における利益があり（11.8 日［95%BCI : 10.0-14.1］対 14.7 日［12.3-18.0］; ハザード比 1.21［95%BCI : 1.08-1.36］)、優越性の確率は 0.999 を超えていて、事前に特定された優越性の閾値である 0.99 を充たしていた。入院と死亡の結果については、推定率はブデソニド群で 6.8%（95%BCI : 4.1-10.2），通常ケア群で 8.8%（5.5-12.7）で（推計絶対差異 2.0%［95%BCI : -0.2-4.5］; オッズ比 0.75［95%BCI : 0.55-1.03］)、優越性の確率は 0.963 で、事前に特定された優越性の閾値である 0.975 を下回った。ブデソニド群で 2 人，通常ケア群で 4 人に重篤な有害事象が認められた（COVID-19 と関連しない入院）[223]。

◎2020 年 3 月 1 日～5 月 6 日に、①研究開始日の 4 ヶ月以内に吸入副腎皮質ステロイド（ICS）または長時間作動性 β 作動薬と長時間作動性ムスカリン拮抗薬の併用療法（LABA-LAMA）を処方されている 35 歳以上の COPD の患者 148,557 人（現在または過去の喫煙者）及び②研究開始日の 4 ヶ月以内に ICS または短時間作動性 β 作動薬（SABA）を初違法されている 18 歳以上の喘息患者 818,490 人（研究開始日の 3 年以内に診断）について、ICS と代替処方との間で COVID-19 関連死について比較したオックスフォード大学の研究では、①COPD の患者については、ICS を処方された患者は、LABA-LAMA 併用療法を処方された患者と比較して、COVID-19 関連死のリスクが増加していた（補正 HR 1.39［95%CI : 1.10-1.76］)。②喘息患者については、SABA を処方された患者と比較して、高用量の ICS を処方された患者の死亡リスクは増加していたが（1.55［1.10-2.18］)、低用量または中用量の ICS を処方された患者では増加は認められなかった（1.14［0.85-1.54］)。

[223] Yu, L.-M., et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomized, controlled, open-label, adaptive platform trial. Lancet 2021; 398: 843-855. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01744-x

感受性解析では、一見すると害になる相関は、ICS を処方された患者と ICS を処方されなかった患者の間の、データベースに記録されていない比較的小さな健康差異（疾患重症度のちゃめの測定されていない交絡因子）で説明できると考えられた[224]。

B．ＩＬ－６受容体拮抗薬［トシリズマブ（アクテムラ）／サリルマブ］

☆☆☆英国における COVID-19 入院患者を対象とした無作為化非盲検プラットフォーム比較試験（RECOVERY）では、低酸素症（室内の空気で SaO2<92%または酸素投与の必要）で全身性の炎症の所見（CRP≧75 mg/L）の参加者が、通常ケア及びトシリズマブ 400 mg～800 mg（体重による）または通常ケアのみに無作為に（1 対 1）割り付けられた。2 回目の投与は、患者の状態が改善しない場合に 12～24 時間後に投与が認められた。主要評価項目は、治療企図解析における 28 日死亡率だった。2020 年 4 月 23 日～2021 年 1 月 24 日に RECOVERY に登録された 21,550 人の患者のうち 4116 人の成人患者がトシリズマブの評価の対象となった。562 人（14%）は侵襲的人工呼吸を受けていて、1686 人（41%）は非侵襲的呼吸補助を受けていて、1868 人（45%）は酸素以外の呼吸補助を受けていなかった。CRP の中央値は 143 mg/L（IQR：107-204）で、3385 人（82%）が無作為割り付け時に全身性の副腎皮質ステロイドの投与を受けていた。全体で、トシリズマブ群に割り付けられた 2022 人の患者のうち 621 人（31%）が、通常ケア群に割り付けられた 2094 人の患者のうち 729 人（35%）が 28 日以内に死亡した（率比 0.85［95%CI：0.76-0.94］，p=0.0028）。一貫した結果が、全ての事前に特定された患者のサブグループにおいても認められた。より明らかな死亡率の改善が全身性副腎皮質ステロイドの投与を受けている患者で認められた（死亡率は副腎皮質ステロイド投与を受けている患者ではトシリズマブ群 29%，通常ケア群 35%；副腎皮質ステロイド投与を受けていない患者では、トシリズマブ群 39%，通常ケア群 35%；interaction p=0.01）（偶然を反映している可能性がある）。トシリズマブ群に割り付けられた患者は、より 28 日以内に生存退院する可能性が高かった（57%対 50%，率比 1.22［95%CI：1.12-1.33］，p<0.0001）。ベースラインで人工呼吸を受けていない患者では、トシリツマブ群に割り付けられた患者では、人工呼吸及び死亡の組み合わせ帰結に、より至り難かった（35%対 42%，率比 0.84［0.77-0.92］，p<0.0001）[225]。

［低酸素症と全身性の炎症のある入院患者において、トシリズマブは生存率と他の臨床的帰結を改善した。これらの利益は呼吸補助のレベルに無関係に認められ、全身性副腎皮質ス

---

[224] Schultze, A., et. al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhalated corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. Lancet Respir Med 2020; 8: 1106-1120. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X

[225] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021; 397: 1637-1645. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00676-0

テロイドの利益に付加的に認められた。]

☆☆☆危篤 COVID-19 に対する IL-6 受容体拮抗薬の効果に関する国際共同治験では、ICU で酸素補助を開始した後 24 時間以内の成人 COVID-19 患者が、トシリズマブ（8 mg/kg），サリルマブ（400 mg）または通常ケア（対照）に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、21 日までの在院死（最悪の-1 とする）と臓器補助の不要な日数を組み合わせた順序スケール（早い回復が高い数）での呼吸器及び心血管系臓器補助の不要な日数だった。353 人がトシリズマブ群に、48 人がサリルマブ群に、402 人が対照群に割り付けられた。臓器補助が不要な日数はトシリズマブ群で 10 日（IQR：-1-16），サリルマブ群で 11 日（0-16），対照群で 0 日（-1-15）だった。補正累積オッズ比の中央値は、対照群と比較して、トシリズマブ群で 1.64（95%CI：1.25-2.14），サリルマブ群で 1.76（1.17-2.91）で、対照群に対する優越性の事後確率は、それぞれ 99.9%及び 99.5%だった。90 日生存率の解析では、プール IL-6 受容体拮抗薬群で良好で、対照群に対するハザード比は 1.61（95%CI:1.25-2.08）で、優越性の事後確率は 99.9%だった。副次的評価項目の全てで、これらの IL-6 受容体拮抗薬の効果が認められた [226]。
［ICU で臓器補助を受けている危篤 COVID-19 患者で、IL-6 受容体拮抗薬であるトシリズマブとサリルマブによる治療は、生存を含む臨床的帰結を改善した。
この主要評価項目では、FDA の承認試験では、最低限の非常に重要な差異は 1.5 日と考えられている。]

☆☆☆米国で行われた人工呼吸を受けていない COVID-19 肺炎入院患者に対するトシリズマブの多施設無作為化比較試験では、患者は通常ケア及びトシリズマブ（8 mg/kg 静注）またはプラセボの 2 回投与に 2 対 1 の割合で割り付けられた。389 人の患者が無作為割り付けを受け、修正治療企図解析の対象は、トシリズマブ群 249 人，プラセボ群 128 人だった。56.0%がヒスパニックかラテン系，14.9%が黒人，12.7%が米国インディアンかアラスカ人，12.7%が非ヒスパニック系白人，3.7%が他の人種・民族か不明だった。28 日目までに人工呼吸を受けたか死亡した患者の累積割合は、トシリズマブ群で 12.0%（95%CI：8.5-16.9），プラセボ群で 19.3%（13.3-27.4）だった（ハザード比 0.56［95%CI：0.33-0.93］，log-rank test で p=0.04）。イベント発症までの時間の解析で評価した臨床的失敗は、トシリズマブ群で良好だった（ハザード比 0.55［95%CI：0.33-0.93］）。28 日目までの全死因死亡率はトシリズマブ群で 10.4%，プラセボ群で 8.6%だった（加重差異 2.0%［95%CI：-5.2-7.8］）。安全性解析では、重篤な有害事象はトシリズマブ群で 15.2%（38/250），プラセボ群で 19.7%（25/127）だった [227]。

---

[226] The REMAP-CA Investigators. Inteleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 1491-1502. https://doi.org/10.1056/nejmoa2100433
[227] Salama, C., et. al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med

［人工呼吸を受けていない COVID-19 肺炎入院患者において、トシリズマブは人工呼吸か死亡へと悪化する可能性を減少させたが、生存率を改善しなかった。］

☆☆☆マサチューセッツ州で行われた確認された SARS-CoV-2 感染症で、過剰炎症状態にあり、38℃（体温）を超える発熱，肺浸潤，酸素飽和度を 92%以上に維持するために酸素補助の必要，の 3 つの徴候のうち少なくとも 2 つに該当する患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験では、患者は通常ケア及びトシリズマブ 8 mg/kg またはプラセボの 1 回投与に 2 対 1 の割合で割り付けられた。243 人の患者が登録され、141 人（58%）が男性、102 人（42%）が女性で、年齢の中央値は 59.8 歳（範囲 21.7-85.4）で、45%はヒスパニックかラテン系だった。トシリズマブ群のプラセボ群に対する挿管または死亡のハザード比は 0.83（95%CI：0.38-1.81，p=0.64）で、疾患悪化のハザード比は 1.11（95%CI：0.59-2.10，p=0.73）だった。14 日目に、トシリズマブ群の 18%，プラセボ群の 14.9%で疾患が悪化していた。酸素補助が必要で無くなるまでの期間の中央値は、トシリズマブ群で 5.0 日（95%CI：3.8-7.6），プラセボ群で 4.9 日（3.8-7.8）だった（p=0.69）。14 日目に、トシリズマブ群の 24.6%，プラセボ群の 21.2%が未だ酸素補助を受けていた。トシリズマブ群では、プラセボ群よりも、重症感染が少なかった [228]。
［トシリズマブには、中等症の COVID-19 患者の挿管や死亡を防ぐ効果が認められなかった。］

☆☆☆北米と欧州 9 ヵ国の 62 の病院で行われた重症 COVID-19 肺炎に対するトシリズマブの効果に関する無作為化プラセボ対照第 3 相比較試験では、18 歳以上の重症 COVID-19 肺炎患者（胸部 X 線か CT での両肺の浸潤影，SaO2≦93%または PaO_2/FiO_2<300mgHg 以下）を、2 対 1 でトシリズマブの 1 回静注（8 mg/kg）またはプラセボに割り付けた。参加者の 4 分の 1 は初回投与後 8～24 時間でトシリズマブまたはプラセボの 2 回目の投与を受けた。452 人の患者が無作為化割り付けを受け、438 人（294 人がトシリズマブ群，144 人が対照群）が解析対象となった。修正治療企図解析における 28 日目の順序スケール（1［退院または退院予定］～7［死亡］）（主要評価項目）の中央値はトシリズマブ群で 1.0（95%CI：1.0-1.0）、プラセボ群で 2.0（補助酸素無しで非 ICU 室に入院）（95%CI:1.0-4.0）だった（群間差-1.0［95%CI：-2.5-0］，van Elteren test で p=0.31）。安全性解析では、重篤な有害事象はトシリズマブ群の 34.9%（103/295），対照群の 38.5%（55/143）で起こった。28 日目の死亡率はトシリズマブ群で 19.7%，対照群で 19.4%だった（加重差異，0.3%［95%CI：-7.6-8.2］，p=0.94）[229]。

2021; 384: 20-30. https://doi.org/10.1056/nejmoa2030340

[228] Stone, J. H., et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 2333-2344. https://doi.org/10.1056/nejmoa2028836

[229] Rosas, I. O., et al. Tochilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2021; 384: 1503-1516. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700

［重症 COVID-19 肺炎の重症患者ではトシリズマブの投与は、28 日目の良好な臨床状態や低い死亡率につながらなかった。］

☆☆☆IL-6 拮抗薬と通常ケアまたはプラセボの投与と COVID-19 入院患者の 28 日目全死因死亡及び他の臨床的転帰の間の相関を調べたメタ解析では、2020 年 10 月～2021 年 1 月の電子的データベースを検索した。臨床試験の状態や言語で限定せず、更に専門科への接触で臨床試験を同定した。COVID-19 入院患者が、IL-6 拮抗薬が投与される群と、IL-6 も、副腎皮質ステロイド以外の他の免疫修飾薬も投与されない群に、無作為に割り付けられる臨床試験を対象とした。72 の可能性のある臨床試験の中で、27（37.5%）が研究選択基準に適合した。主要評価項目は、逆分散固定効果法によるメタ解析での、無作為化割り付け後 28 日目全死因死亡のオッズ比（ORs）だった。副次的評価項目は、28 日目までの人工呼吸または死亡への進展，2 次感染など 9 事項だった。27 の臨床試験における全部で 10,930 人の患者（年齢の中央値 61 歳［中央値の範囲：52-68］），3560 人［33%］が女性）が対象となった。28 日目までに、IL-6 拮抗薬に割り付けられた 6449 人の患者で 1407 人が死亡し、通常ケアまたはプラセボに割り付けられた 4481 人の患者のうち 1158 人が死亡した（要約 OR 0.86［95%CI：0.79-0.95］，固定効果メタ解析で p=0.003）。これは、IL-6 拮抗薬について絶対死亡リスクが 22%, 通常ケアまたはプラセボについて推定死亡率が 25%に相当した。対応する要約 ORs は、トシリズマブについて 0.83（95%CI：0.74-0.92，p<0.001），サリルマブについては 1.08（0.86-1.36，p=0.52）だった。副腎皮質ステロイドを投与している患者における要約 ORs は、、通常ケアまたはプラセボと比較して、トシリズマブについて 0.77（95%CI：0.68-0.87），サリルマブについて 0.92（0.61-1.38）だった。人工呼吸または死亡への進展についての要約 ORs は、通常ケアまたはプラセボと比較して、全 IL-6 拮抗薬について 0.77（95%CI：0.70-0.85），トシリズマブについて 0.74（0.66-0.82），サリルマブについて 1.00（0.74-1.34）だった。28 日目までの 2 次感染は IL-6 拮抗薬で治療した患者では 21.9%で起こったのに対し、通常ケアまたはプラセボで治療した患者では 17.6%だった（被験者数で補正した OR 0.99［95%CI：0.85-1.16］）[230]。

☆☆COVINTOC は、インドの 12 の公的・私的病院における非盲検多施設無作為化第 3 相比較試験である。SARS-CoV-2 PCR 検査で陽性だった中等症～重症の 18 歳以上の成人 COVID-19 入院患者が、トシリズマブ 6 mg/kg と通常ケア（トシリズマブ群）または通常ケア単独（通常ケア群）に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、少なくとも 1 つのベースライン後の評価を行った全参加者の修正治療企図解析における 14 日目までの

[230] The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Assocoation between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19. A meta-analysis. JAMA 2021; 326: 499-518. https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330

COVID-19 の進行（中等症から重症へ、または重症から死亡へ）だった。2020 年 5 月 30 日～8 月 31 日に 180 人の患者が集められ、トシリズマブ群（n=90）と通常ケア群（n=90）に無作為に割り付けられた。通常ケア群に割り付けられた 1 人の患者が不注意でベースラインでトシリズマブの投与を受け、全解析においてトシリズマブ群に加えられた。通常ケア群に割り付けられた 1 人の患者はベースラインの受診後に同意を撤回し、研究の投薬を受けず、修正治療企図解析の対象とはならなかったが、安全性解析の対象となった。トシリズマブ群の 91 人のうち 75 人（82%），通常ケア群の 89 人のうち 68 人（76%）が 28 日間の経過観察を完了した。14 日目までの COVID-19 の進行は、トシリズマブ群の 91 人の患者のうち 14 人（9%）に、通常ケア群の 88 人の患者のうちの 11 人（13%）に起こった（差-3.71［95%CI：-18.23-11.19］，p=0.42）。ベースラインで重症の患者のサブセットでは、28 日までの疾患の進展（死亡など）はトシリズマブ群の 50 人中 8 人（16%），通常ケア群で 41 人中 14 人（34%）で、差は-18.15（95%CI：-37.79-2.43）だった（p=0.044）。両群の間の比較の log-rank 検定の p は、全体で 0.25 で、重症では 0.04 だった。トシリズマブ群の 91 人の患者のうち 33 人（36%），通常ケア群の 89 人の患者のうち 22 人（25%）で有害事象が認められ、18 人（20%）及び 15 人（17%）では重篤な有害事象だった。最も多い有害事象は急性呼吸困難症候群で、両群の 7 人（８%）で報告された。グレード 3 の有害事象は、トシリズマブ群の 2 人（2%）の患者で、通常ケア群の 5 人（6%）の患者で認められた。グレード 4 の有害事象は認められなかった。トシリズマブ群の 13 人（14%）の患者と通常ケア群の 15 人（17%）の患者が研究期間内に死亡した[231]。
［中等症～重症の入院 COVID-19 患者ではトシリズマブの使用は支持されなかったが、トシリズマブは重症 COVID-19 患者に有効である可能性が示唆された。］

☆☆アルゼンチン，ブラジル，カナダ，チリ，フランス，ドイツ，イスラエル，イタリア，日本、ロシア，スペインの 45 病院で行われた 60 日間の無作為化二重盲検多施設第 3 相試験では、検査で確認された SARS-CoV-2 感染と肺炎で酸素補助か集中治療が必要だった 18 歳以上の入院患者が対象となった。患者は、サリルマブ 400 mg，サリルマブ 200 mg，プラセボの静注に 2 対 2 対 1 で無作為に割り付けられた。患者，医療従事者，結果評価者，研究者は、研究期間を通じて介入の割り付けを知らされなかった。主要評価項目は、治療企図解析における 2 点以上の臨床的改善（1［死亡］から 7［退院］までの 7 点スコア）までの期間で、重要な副次的解析は、29 日目に生存している患者の割合だった。2020 年 3 月 28 日～7 月 3 日に 431 人がスクリーニングされ、420 人が無作為に割り付けられ、416 人がプラセボ（n=80［20%］），サリルマブ 200 mg（n=153［38%］），サリルマブ 40 ㎎（n=173

[231] Soin, A. S., et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomized, controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 511-521. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00081-3

［42%］）の投与を受けた。29 日目に、2 点以上の改善までの期間の中央値はプラセボ群（12.0 日［95%CI：9.0-15.0］），サリルマブ 200 mg 群（10.0 日［9.0-12.0］；ハザード比［HR］1.03［0.75-1.40］，log-rank p=0.96），サリルマブ 400 mg 群（10.0 日［9.0-13.0］；HR 1.14［0.84-1.54］，log-rank p=0.34）で有意な差は無く、生存していた患者の割合も有意な差は無かった（プラセボ群 84 人の患者の中 77 人［92%］；サリルマブ 200 mg 群 159 人の患者の中の 143 人［90%］；差-1.7［-9.3-5.8］，プラセボに対して p=0.63；サリルマブ 400 mg 群の 173 人の患者の中の 159 人［92%］；差 0.2［-6.9-7.4］，プラセボに対して p=0.85）。29 日目に、危篤状態だった患者について、サリルマブ 400 mg 群（88%）とプラセボ群（79%）の間で、数字上の有意ではない生存率の差が認められた（差 8.9%［95%CI：-7.7-25.5］，p=0.25）。予期していない安全性の徴候は認められなかった。治療とともに現れた有害事象は、プラセボ群で 65%（55/84），サリルマブ 200 mg 群で 65%（103/159），サリルマブ 400 mg 群で 70%（121/173）、死亡に至ったのは、プラセボ群で 11%（9/84），サリルマブ 200 mg 群で 11%（17/159），サリルマブ 400 mg 群で 10%（18/173）だった [232]。

☆ブラジルの 9 病院で 2020 年 5 月 8 日～7 月 17 日に行われた重症または危篤の COVID-19 患者（補助酸素療法か人工呼吸を受けていて、CRP，D ダイマー，LDH，フェリチンのうち少なくとも 2 つの血清バイオマーカーが異常レベル）に対する、トシリズマブ（8 mg/kg の 1 回静注）及通常ケア（n=65）と通常ケアのみ（n=64）を比較する無作為化非盲検比較試験では、データ・モニタリング委員会の推奨で、15 日目でのトシリズマブ群での死亡が増えたため、129 人の患者が登録された後に、臨床試験は早期に中止された。129 人の登録患者の平均年齢は 57 歳（SD 14），68%が男性で、全員が経過観察を終了した。トシリズマブ群の全患者と通常ケア群の 2 人がトシリズマブの投与を受けた。トシリズマブ群の 65 人のうち 18 人（28%）、通常ケア群の 64 人のうち 13 人（20%）が 15 日目に人工呼吸を受けるか死亡していた（オッズ比 1.54［95%CI：0.66-3.66］，p=0.32）。15 日目の死亡はトシリズマブ群の 11 人（17%）で起こったのに対し、通常ケア群では 2 人（3%）だった（オッズ比 6.42［95%CI：1.59-43.2］）。有害事象はトシリズマブ投与を受けた 67 人の患者のうち 29 人で（43%）、トシリズマブ投与を受けなかった 62 人の患者のうち 21 人（34%）で報告された [233]。

［重症または危篤の COVID-19 患者において、トシリズマブ及び通常ケアは通常ケアのみと比較して、15 日目の臨床的帰結を改善せず、死亡率を増加させたと考えられた。］

---

[232] Lescure, F.-X., et al. Sarilmab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 522-532. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00099-0

[233] Veiga, V. C., et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or clitical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ 2021; 371: n84. https://doi.org/10.1136/bmj.n84

☆イタリアの 24 病院で行われた、2020 年 3 月 31 日～6 月 11 日に、COVID-19 肺炎で入院した患者に対するトシリズマブまたは通常ケアの前向き非盲検無作為化比較試験では、COVID-19 症例は鼻腔咽頭検体の PCR 検査によって確認され、放射線画像，PaO_2/FiO_2 が 200 mg～300 mg，熱と CRP 上昇による炎症性の表現型によって記録された COVID-19 肺炎患者が対象となった。研究群の患者には、トシリズマブ（8 mg/kg，最大 800 mg まで）を無作為化割り付け後 8 時間以内に静注し、次いで 12 時間後に 2 回目を投与した。対照群の患者には、臨床的悪化まで各医療センターのプロトコルに従って補助的ケアを行い、臨床的悪化後はトシリズマブを投与した。主要評価項目は、人工呼吸を用いる ICU への入院，全死因死亡，PaO_2/FiO_2 が 150 mmHg 未満によって記録された臨床的進展の組み合わせのうち、最も早く来る何れかだった。126 人が無作為化割り付けを受けた（60 人がトシリズマブ群，66 人が対照群）。年齢の中央値（IQR）は 60.0 歳（53.0-72.0）で、患者の多くは男性だった（61.1%［77/126］）。3 人の患者が研究参加を撤回し、残りの 123 人の患者が治療企図解析の対象となった。トシリズマブ群の 60 人の患者のうち 17 人（28.3%）及び通常ケア群の 63 人の患者のうち 17 人（27.0%）が無作為化割り付けから 14 日以内に臨床的に悪化した（率比 1.05［95%CI：0.59-1.86］）。実験群の 2 人の患者と対照群の 1 人の患者が無作為化割り付け後 30 日より前に死亡し、実験群の 6 人の患者と対照群の 5 人の患者が挿管された。試験は無駄なため、中間解析で中止された [234]。

☆フランスで 2020 年 3 月 31 日～4 月 18 日に行われた、少なくとも毎分 3 L の酸素を必要としている中等症・重症肺炎 COVID-19 であるが、挿管も ICU 入室もしていない患者を対象とした、コホート埋め込み型研究者主導多施設（9 大学病院）非盲検ベイズ・ランダム化対照比較試験（28 日目まで経過観察）では、131 人の患者が対象となり、64 人がトシリズマブ（TCZ）群（8 mg/kg 静注を 1 日目と 3 日目［臨床的に必要な場合］＋通常ケア［UC］）に、67 人が UC 群（UC のみ）に割り付けられた。TCZ 群の 1 名は同意を撤回し、解析から除外された。130 人のうち、42 人（32%）が女性で、年齢の中央値（IQR）は 64 歳（57.1-74.3）だった。TCZ 群では、12 人が 4 日目の WHO の 10 ポイント臨床進展スケール（WHO-CPS）が 5 を超えたのに対し、UC 群では 19 人で（事後絶対リスク差［ARD：absolute risk difference］の中央値-9.0%［90%CI：-21.0-3.1］）、陰性 ARD の事後確率は 89.0%であり、事前に決められた 95%効果閾値を達成しなかった。14 日目に、TCZ 群では、非侵襲的換気療法（NIV），人工呼吸（MV）または死亡の患者（主要評価項目）が、UC 群より 12%少なく（24%対 36%，事後ハザード比［HR］の中央値 0.58［90%CI：0.33-1.00］）、HR が 1 未満の事後確率が 95%で、事前に決められた効果閾値を達成した。MV または死亡の HR は 0.58（90%CI：0.30-1.09）だった。28 日目に、TCZ 群では 7 人が、UC 群では 8 人が死亡

[234] Salvarani, C., et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 peumonia. A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021; 181: 24-31. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615

した（補正 HR 0.92［95%CI : 0.33-2.53］）。重篤な有害事象は TCZ 群で 20 人（32%）に、UC 群で 29 人（43%）に起こった（p=0.21）[235]。

90 日まで経過観察を延ばした研究では、90 日目までに、死亡は TCZ 群で 63 人中 7 人（11%）に、UC 群では 67 人中 11 人（18%）に発生した（補正ハザード比［HR］0.64［95%CI : 0.25-1.65］）。結果を CRP レベルで解析してみると、CRP レベルと 14 日目の非侵襲的換気療法（NIV），人工呼吸（MV）または死亡の患者の組み合わせ帰結（主要評価項目）及び 90 日目の死亡率との間に統計学的相互作用を認め、CRP レベルが 15.0 mg/dL を超える患者では TCZ 群が良好であったが、15.0 mg/dL 以下の患者ではそうではなかった。CRP レベルが 15.0 mg/dL を超える患者では、主要評価項目（非侵襲的換気療法（NIV），人工呼吸（MV）または死亡の患者の割合）は TCZ 群では 18%，UC 群では 57%だった（HR 0.18［0.06－0.59］）。同様に、90 日目の死亡率は、TCZ 群で 9%，UC 群では 35%だった（HR 0.18［0.04-0.89］）。通常ケアは、センター間や、経時的に異なっていて、無作為化の時にステロイドを使っていた患者は少なかった（TCZ 群で 16%，UC 群で 18%）[236]。

［被験者数は少なく、信頼区間は大きい。また、この試験では、COVID-19 患者の狭い分画（WHO の CPS スコアが正確に 5 で、少なくとも 3 mL/分の酸素を必要）を対象としており、結果は他の患者人口へ一般化されるべきではない。

トシリズマブは中等度～重症 COVID-19 関連肺炎で CRP レベルが高い患者ではトシリズマブを用いた治療を考慮すべきかもしれない。］

☆高親和性抗 IL-6 受容体抗体であるのサリルマブの COVID-19 肺炎に対する効果を調べた、フランスで行われた、CORIMUNO-19 コホートの中でネスト化された多施設非盲検ベイズ無作為化順応第 2/3 相比較試験で、優越性仮説が試された。フランスの 6 センターに COVID-19 で入院し、換気補助は必要無いが少なくとも 3L/分の酸素を必要とし、WHO の臨床進展スコア（CPS）が 5 の 18 歳以上の患者が登録された。患者はウェブ・ベイズ・システムで、センターで階層化された無作為化リストと無作為に選択されたブロックで、通常ケアと 1 日目及び 3 日目（臨床的に適用があれば）の 400 mg サリルマブ静注（サリルマブ群）または通常ケア単独（通常ケア群）に、無作為に 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、4 日目の WHO-CPS スコアの 10 段階の 5 より大きい患者の割合と、14 日目の侵襲的または非侵襲的換気無しでの生存率だった。2020 年 3 月 27 日～4 月 6 日に、165 人の患者が募集され、148 人の患者が無作為化割付を受け（68 人がサリルマブ群，80 人が通常ケア群）、90 日間経過観察された。年齢の中央値はサリルマブ群で 61.7 歳（IQR : 53.0-71.1），

---

[235] Hermin, O., et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021; 181: 32-40. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820

[236] Mariette, X., et al. Effectiveness of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19: A follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2021; 181: 1241-1243. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2209

通常ケア群で 62.8 歳（56.0-71.7）だった。サリルマブ群では、68 人のうち 49 人（72%）が男性で、通常ケア群では 76 人のうち 59 人（78%）が男性だった。通常ケア群の 4 人の患者が同意を撤回し、解析されなかった。サリルマブ群の 68 人の患者のうち 18 人（26%）が 4 日目に WHO-CPS スコアが 5 を超えていたのに対して、通常ケア群では 76 人のうち 20 人（26%）で（後方絶対リスク差の中央値 0.2%［90%CI：-11.7-12.2］）、絶対リスク差の絶対リスク差が 0 より大きい後方可能性は 48.9%だった。14 日目に、サリルマブ群の 25 人（37%），通常ケア群の 26 人（34%）の患者が換気を必要とするか死亡し（後方ハザード比［HR］の中央値 1.10［90%CI：0.69-1.74］）、HR が 1 を超える後方可能性は 37.4%だった。重篤な有害事象はサリルマブ群の 27 人（40%），通常ケア群の 28 人（37%）で起こった（p=0.73）[237]。
［サリルマブによる治療は中等度～重症の COVID-19 肺炎の患者において早期の転帰を改善しなかった。］

◎イタリアの 2 都市の 3 次医療機関に 2 月 21 日～4 月 30 日に入院した成人 COVID-19 患者 544 人に対する、標準治療（酸素投与，ヒドロクロロキン，アジスロマイシン，抗レトロウイルス薬，低分子ヘパリン等）と標準量法＋トシリズマブ投与（8 mg/kg［800mg まで］の 12 時間毎の 2 分静脈内投与または 162 mg ずつの両大腿への皮下投与［計 324mg］）を比較した後ろ向き非無作為化比較研究では、標準治療群では 16%（57/365）の患者が人工呼吸を必要としたのに対し、トシリズマブ投与群では 18%（33/179）だった（p=0.41；18%［16/88］が静脈内投与，19%［17/91］が皮下投与）。標準治療群では 20%（73/365）の患者が死亡したのに対し、トシリズマブ投与群では 7%（13/179；6 人［7%］が静脈内投与，7 人［8%］が皮下投与）だった（p<0.0001）。性，年齢，施設，有症状期間，SOFA スコアで補正した後、トシリズマブの投与は、人工呼吸の必要または死亡のリスクの低下と相関していた（補正ハザード比 0.61［95%CI：0.40-0.92；p=0.020］）。トシリズマブ治療群の 13%（24/179）が新感染症と診断されたのに対し、標準治療群では 4%（14/365）だった（p<0.0001）[238]。

◎2020 年 3 月 1 日～4 月 22 日に、米国の 13 の病院の ICU 入室成人 COVID-19 患者に対するトシリツマブの効果を検討した多施設後ろ向き観察研究では、764 人の ICU 入室 COVID-19 患者のうち 210 人（27%）にトシリズマブが投与された。トシリズマブ投与と相関していた因子は、患者年齢，性，腎機能，治療部位だった。傾向スコアを合わせた（the propensity score-matched population）630 人の患者では、210 人がトシリズマブ投与を受

[237] The CORIMUNO-19 Collaborative group. Sarilumab in adults hospitalized with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomisewd controlled trial. Lancet Rheumatol 2022; 4: e24-e32. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00315-5
[238] G. Guaraldi, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Reumatol 2020; 2: e474-e484. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30173-9

け、420 人が受けなかった。630 人のうち 358 人（57%）が死亡し、トシリズマブ投与群の 102 人（49%）が、トシリズマブ非投与群の 256 人（61%）が死亡した。入院時からの全体の生存期間の中央値は、トシリズマブ投与群では未到達（95%CI：23 日-未到達）、トシリズマブ非投与群では 19 日（16-26）だった（ハザード比［HR]0.71［95%CI：0.56-0.89］, p=0.0027）。傾向スコアを合わせた主要な多変数コックス回帰解析では、トシリズマブ投与と在院死亡率の低下の相関が顕らかだった（HR 0.64［0.47-0.87］, p=0.0040）。同様の相関は、人工呼吸器管理を受けているサブグループと、CRP 15 mg/dL 以上のサブグループで顕らかだった [239]。

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

◎ミラノの病院に入院した呼吸不全（PaO_2/FiO_2≦300mgHg）で過剰炎症（CRP≧100 mg/L またはフェリチン≧900 mg/mL）のある COVID-19 患者以下に対する IL-1 と IL-6 の阻害と通常ケアを比較するコホート研究では、2020 年 2 月 25 日～5 月 20 日に 392 人が対象となり、275 人は IL 阻害剤の投与を受けず、62 人は IL-1 阻害剤であるアナキンラを、55 人は IL-6 阻害剤（29 人はトシリズマブ，26 人はサリルマブ）を投与された。多変量解析では、IL 阻害剤の投与を受けなかった患者と比較して、IL-1 阻害剤を投与された患者は有意に減少した死亡リスクだったが（ハザード比［HR］0.450［95%CI：0.204-0.990］, p=0.047）、IL-6 阻害剤ではそうではなかった（0.900［0.412-1.966］, p=0.79）。多変量解析では、IL-1 阻害剤（HR0.866［95%CI：0.482-1.553］, p=0.63）と IL-6 阻害剤（0.882［0.542-1.722］, p=0.71）で治療された患者は、IL 阻害剤投与を受けなかった患者と比較して悪い臨床的帰結（死亡と人工呼吸の組み合わせ）に差は無かった。CRP が上昇している患者では、IL-6 阻害剤で治療された患者は、IL 阻害剤を受けなかった患者と比較して、有意に低い死亡（HR 0.990［95%CI：0.981-0.999］, p=0.031）と悪い臨床的帰結（HR 0.897［0.979-0.995］, p=0.0021）のリスクだった。LDH が低下している患者では、IL-1 阻害剤で治療された患者と IL-6 で治療された患者は IL 阻害剤を投与されなかった患者と比較して死亡のリスクが低かったが、どちらかの IL 阻害剤の投与を受けている患者で LDH が上昇していることは、死亡（IL-1 阻害剤について HR 1.009［95%CI：1.003-1.014］, p=0.0011；IL-6 阻害剤について 1.006［1.001-1.011］, p=0.028）と悪い臨床的帰結（IL-1 阻害剤について 1.006［1.002-1.010］, p=0.031；IL-6 阻害剤について 1.005［1.001-1.010］, p=0.016）の増加したリスクと相関していた [240]。

---

[239] Biran, N., et al. Tochilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicenter observational study. Lancet Rheumatol 2020; 2: e603-e612. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30277-0

[240] Cavalli, G., et al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. Lancet Rheumatol 2021; 3: e253-e261. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00012-6

◎*IL6R* における或いは近傍の（pairwise r2≦0.1）7 つの遺伝子変異から成る遺伝子器材が、CRP，フィブリノーゲン，循環している IL-6，可用性 IL-6 受容体の濃度変化と相関し、IL-6 受容体阻害剤の既知の効果と一致することが明らかになっている。オックスフォード大学では、これらの *IL6R* の変異による COVID-19 のための入院と他の SARS-CoV-2 関連の転帰に及ぼす影響を調べた。*IL6R* の変異は、CRP の低い濃度と相関することが確かめられた。調整された見積もりのメタ解析では、リウマチ性関節炎の低いリスクと相関していて（0.1 SD 低い CRP 毎にオッズ比 0.93［95%CI : 0.90-0.96］，p<0.0001）、トシリズマブやサリルマブの確立した適用を支持しており、また、既に *IL6R* 遺伝子変異と結び付けられていた冠動脈性心臓病の低いリスクとも相関していた（0.96［0.95-0.98］，p<0.0001）。また、*IL6R* instrument は、COVID-19 の入院の低いリスクとも相関した（0.88［0.78-0.99］，p=0.03）。人口に基づく対照を用いた場合、一貫した相関を認めた（0.91［0.87-0.96］，p=0.0005）。さらに、*IL6R* instrument と SARS-CoV-2 感染のリスクの相関を認めたが（人口に基づく対照を用いた場合 0.92［0.89-0.95］，p<0.0001）、死亡や呼吸補助の必要との相関は認めなかった。主たる結果は、様々な感受性解析でも維持された [241]。
［IL-6 受容体阻害薬の効果を真似ている *IL6R* 変異は、COVID-19 による入院，すなわち疾患重症度と相関した表現型（入院の典型的理由は酸素補助の必要である。）の低いリスクと相関した。この結果は IL-6 受容体阻害が COVID-19 の重症度を低下させると期待されることを示唆する。また、SARS-CoV-2 感染の低いリスクとも相関することを認め、IL-6 受容体阻害が SARS-CoV-2 感染し易さを低下させることも示唆している。］

☆☆ベルギーの 16 病院で行われた COVID-19，低酸素症，サイトカイン放出症候群の兆候の 1 つがある入院患者における IL-1 阻害剤及び IL-6 阻害剤に関する前向き多施設非盲検無作為化対照比較試験では、患者の参加資格は、6 日～16 日の症状のある確認された COVID-19 患者で、室内空気で PaO_2/FiO_2<350 mmHg または酸素補助下で 280 mmHg で、血清にサイトカイン放出症候群の兆候（フェリチンの単回測定が 2000 μg/mL を超え直ちに高流量酸素か人工呼吸が必要、またはフェリチンの濃度が 1000 μg/mL を超え 24 時間にかけて上昇している、または以下の 2 つの基準を伴う 800/mL 未満のリンパ球減少： 700 μg/mL を超えるフェリチン濃度，300 国際単位/L を超える上昇している LDH，70 mg/L の上昇している CRP，1000 ng/mL を超える上昇している D ダイマー ）があることだった。COV-AID 試験は 2×2 分画設計（IL-1 阻害剤と IL-6 阻害剤の間の相互作用は無いと仮定）で、IL-1 阻害剤に対して IL-1 阻害剤無し、及び IL-6 阻害剤に対して IL-6 阻害剤無しを評価した。患者は無作為に割り付けられ、施設で階層化された。最初の無作為化割付では、患

[241] Bovijn, J., et al. Genetic variants mimicking therapeutic inhibition of IL-6 receptor signaling and risk of COVID-19. Lancet Rheumatol 2020; 2: e658-e659. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30345-3

者はアナキンラの 1 日 1 回（100 mg）の皮下注を 28 日間または退院まで、または IL-1 阻害剤無しに 1 対 2 で割り付けられた。2 回目の無作為化割付では、シルツキシマブ（11 mg/kg）の 1 回静注，トシリツマブ（8 mg/kg）の 1 回静注，または IL-6 阻害剤無しに 1 対 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、6 カテゴリー序数スケールでの少なくとも 2 ポイントの上昇または生存での退院までの無作為化から時間で定義された臨床的改善までの時間だった。主要及び補助的効果評価項目は、治療企図集団で評価された。安全性は、安全性集団で評価された。2020 年 4 月 4 日～12 月 6 日に、342 人の患者が IL-1 阻害剤（n=112）または IL-1 阻害剤無し（n=230）に割り付けられ、同時に IL-6 阻害剤（n=227；114 人がトシリツマブ，113 人がシルツキシマブ）または IL-6 阻害剤無し（n=115）に割り付けられた。多くの患者が男性で（77%［265/342］）、患者の年齢の中央値は 65 歳（IQR：54-73），無作為化割付時の SOFA スコアの中央値は 3（2-4）だった。全 342 人の患者が主要評価項目の治療企図解析の対象になった。臨床的改善までの時間の計算された中央値は IL-1 阻害剤群で 12 日（95%CI：10-16），IL-1 無し群で 12 日（10-15）だった（ハザード比［HR］0.94［95%CI：0.73-1.21］）。IL-6 阻害剤群では、臨床的改善までの時間の計算された中央値は 11 日（95%CI：10-16），IL-6 無し群で 12 日（11-16）だった（ハザード比［HR］1.00［95%CI：0.78-1.29］）。55 人が研究期間に死亡したが、治療群間で死亡率の違いの根拠は無かった。有害事象と重篤な感染の発生率は、研究群横断的に類似していた [242]。

☆IL-6 は中和抗ウイルス抗体免疫に非常に重要な役割を持っているため、ミラノの研究者は、IL-6 阻害剤を用いた生命を脅かす COVID-19 から回復した患者における SARS-CoV-2 抗体価とそれらの中和能を経時的に調べた。重症 COVID-19 肺炎で過剰炎症の 30 人の入院患者が対象となった。10 人の患者は通常ケアで、10 人は通常ケアに加えて抗 IL-6 モノクローナル抗体であるサリルマブ（5 人）またはトシリツマブ（5 人）で治療された。IL-1 受容体拮抗薬であるアナキンラで治療された 10 人も対象となった。血清検体は、治療前（0 日目），30 日目，60 日目に抗受容体結合ドメイン（RBD）抗体と、それらの in vitro の SATRS-CoV-2 に対する中和活性が調べられた。3 群の患者は、ベースラインの人口統計学的因子，臨床検査結果，呼吸指標において同様だった。抗 RBD 抗体は全群で 0 日目と 30 日目は同等だったが、IL-1 または IL-6 阻害剤のどちらかで治療された患者では、60 日目に観察された抗体価の中央値は低かったが、統計学的に有意ではなかった。0 日目の抗 RBD 抗体は、リンパ球数，PaO_2/FiO_2，LDH，CRP，フェリチン，IL-6 レベルなどの疾患重症度と相関する呼吸または検査指標と相関しなかった。重要なことは、IL-1 または IL-6 阻害剤で治療された患者からの血清の中和活性は、通常ケアと比較して有意に低下していて、30 日目に、IL-1 阻害剤で治療された患者では 33%低い中和活性の中央値で（50%，通常ケア

[242] Declercq, J., et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factoral, randomized, controlled trial. Lancet Respir Med 2021; 9; 1427-1438. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00377-5

の患者では 83%)、IL-6 阻害剤で治療された患者では 39%低い中和活性の中央値だった（44%)。同様に、60 日目では、通常ケア（72%）と比較して、IL-1 阻害剤（32%）または IL-6 阻害剤（33%）で治療した患者では、中和活性の中央値は低かった[243]。

C．アナキンラ（組み換え IL-1 受容体阻害剤）

☆☆☆可溶性ウロキナーゼ・プラスミノーゲン・アクチベータ受容体（suPAR）の血清レベルの早期の上昇は、COVID-19 が呼吸不全へ進展する増加したリスクを示唆する。ギリシャとイタリアの 37 の研究施設で行われた SAVE-MORE 二重盲検無作為化対照比較試験では、血漿 suPAR≧6 ng/ml によって同定された呼吸不全への進展のリスクのある 594 人の COVID-19 患者（そのうち 510 人［85.9%］ではデキサメタゾンを投与）において、IL-1α/β阻害薬であるアナキンラの有効性と安全性を評価した（アナキンラ群 n=412，プラセボ群 n=194)。28 日目に、アナキンラ群において悪化した臨床状態（11 点の WHO の臨床進展スケール［WHO-CPS］によって評価）であるオッズは、プラセボ群と比較して 0.36（95%CI : 0.26-0.50）だった。28 日目における WHO-CPS のベースラインからの減少の中央値は、プラセボ群では 3，アナキンラ群では 4 だった（オッズ比［OR］0.40, p<0.0001)。SOFA スコアの 7 日目におけるベースラインからの減少の中央値は、プラセボ群で 0，アナキンラ群で 1 だった（OR 0.63, p=0.004)。28 日死亡率は減少し（ハザード比 0.45, p=0.045)、入院期間は短縮した[244]。

☆☆フランスの 16 大学病院における、PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が確認された軽度～中等度の肺炎で、呼吸補助無しでマスクまたは鼻カヌラで少なくとも 3 L/分の酸素が必要で、WHO 臨床進展スケール（WHO-CPS）のスコアが 5 で、CRP 血清濃度≧25 mg/L で、入院時に ICU への入室を必要としていない患者を対象とした、アナキンラ（1 日目～3 日目に 200 mg を 1 日 2 回，4 日目に 100 mg を 2 回，5 日目に 100 mg を 1 回）及び通常ケアと通常ケア単独を比較する多施設非盲検ベイズ無作為化比較試験では、2020 年 4 月 8 日～4 月 26 日に 153 人の患者をスクリーニングした。この研究は、データ及び安全性モニタリング委員会の推薦により、116 人の患者を募った後に早期に中止された。59 人がアナキンラ群に、57 人が通常ケア群に割り付けられた。通常ケア群の 2 人の患者が同意を撤回し、解析に含まれていない。解析可能な対象者では、年齢の中央値は 66 歳（IQR : 59-76）で 80 人（70%）の参加者は男性だった。アナキンラ群では、59 人の患者のうち 21 人（36%）が

[243] Della-Torre, E., et al. IL-1 and IL-6 inhibitors affects the neutralizing activity of anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients with COVID-19. Lancet Reumatol, 2021; 3: e829-e831. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00321-0

[244] Kyriazopoulou, E., et al. Early treatmet of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nat Med 2021; 27: 1752-1760. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z

4 日目に WHO-CPS 5 以上のスコアだったのに対し、通常ケア群では 55 人中 21 人（38%）で（事後絶対リスク差［ARD］の中央値-2.5%［90%CI：-17.0-12.0］）、ARD が 0 より小さくなる事後確率は 61.2%だった。14 日目に、アナキンラ群の 28 人（47%［95%CI：33-59］），通常ケア群の 28 人（51%［36-62］）が人工呼吸を必要とするか死亡し、アナキンラの何らかの効果の事後確率は（ハザード比［HR］が 1 未満）54.5%（事後 HR の中央値 0.97［0.62-1.52］）だった。90 日目に、アナキンラ群の 16 人（27%）及び通常ケア群の 15 人（27%）が死亡した。重篤な有害事象はアナキンラ群で 27 人（46%），通常ケア群の 21 人（38%）で起こった p=0.45）[245]。

☆COVID-19 入院患者の死亡へのアナキンラの効果を調べた欧州の国際研究による体系的レビューと患者レベルでのメタ解析では、2020 年 12 月 28 日に、COVID-19 の入院患者を対象として、アナキンラの投与を通常ケアまたはプラセボ、またはその両方と比較している無作為化臨床試験，比較研究，観察研究の文献をデータベースで検索した。検索は 2021 年 1 月 22 日に繰り返された。個々の患者レベルのデータは、対象となった研究の研究者や応答著者に要請した。仮に個々の患者レベルのデータが利用出来ない場合には、公開されたデータを元の報告から抽出した。主要評価項目は、28 日後の死亡率、副次的評価項目は安全性だった。209 の論文が同定され、そのうち 178 がスクリーニング基準を充たすフルテキストの論文で、調べられた。9 研究からの 1185 人の患者の集計データが解析され、895 人の個々の患者レベルのデータはこれらの研究の 6 つから提供された。8 研究は観察研究で、1 つは無作為化比較試験だった。多くの研究は歴史的対照を用いていた。個々の患者レベルのメタ解析では、年齢，併存症，PaO_2/FiO_2，CRP 濃度，リンパ球減少で補正した後、死亡率は、アナキンラで治療した患者（342 人中 38 人［11%］）で、プラセボ有りまたは無しで通常ケアを受けた患者（553 人中 137 人［25%］）と比較して、有意に低かった（補正オッズ比［OR］0.32［95%CI：0.20-0.51］）。死亡率の利益は併存症（即ち糖尿病），フェリチン濃度，ベースラインの PaO_2/FiO_2 にかかわらず、サブグループ横断的に同様だった。サブグループ解析では、アナキンラは CRP 濃度が 100 mg/L を超える患者で、死亡率の低下に、より効果があった（OR 0.28［0.17-0.47］）。アナキンラは、デキサメタゾン無しで投与された場合に有意な生存の利益があったが（OR 0.23［0.12-0.43］）、デキサメタゾンと共に投与された場合には有意な利益は無かった（0.72［0.37-1.41］）。アナキンラは通常ケアと比較して、2 次感染の有意に上昇したリスクと相関しなかった（OR 1.35［0.59-3.10］）[246]。

---

[245] The CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mid-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomized controlled trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 295-304. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30556-7

[246] Kyriazopoulou, E., et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. Lancet Rheumatol 2021; 3: e690-e697. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00216-2

［アナキンラは、中等症～重症の COVID-19 で入院した患者の死亡リスクを低下させるために、特に、CRP 濃度が 100 mg/L を超えるなどの高度炎症の兆候がある場合には、安全な抗炎症治療の選択肢と考えられた。］

☆2020 年 3 月 18 日からのアナキンラ（100 mg×2/日×3 日＋100 mg/日×7 日及び標準治療）を投与した重症 COVID-19 患者と、同一施設の COVID-19 患者の中から同じ基準で後ろ向きに選んだヒストリカルな対照患者（標準治療のみ）を前向きに比較したパリの単施設コホート研究では、2020 年 3 月 24 日～4 月 6 日に 52 人の連続患者がアナキンラ群、44 人が対照群として選択された。人工呼吸のための ICU 入室または死亡は、アナキンラ群では 25%（13/52）、対照群では 77%（32/44）で、アナキンラ群が有意に少なかった（ハザード比 0.22［95%CI：0.11-0.41］，p<0.0001）。アナキンラの治療効果は、多変量解析においても有意だった（0.22［0.10-0.94］，p=0.0002）。肝酵素上昇がアナキンラ群で 13%（7/52）、対照群で 9%（4/44）認められた [247]。
［inclusion criteria は、胸部 X 線か CT 上の両肺の肺炎像のある COVID-19 患者、及び SARS-CoV-2 陽性確定患者または胸部 CT 上典型的な肺浸潤影のある患者で、酸素 6 L/分以上において SaO2≦93%または 24 時間以内に室内気（ambient air）で SaO2 の 3%以上の悪化のある酸素 3 L/分以上において SaO2≦93%の患者。標準治療として、経口ヒドロキシクロロキン 600 mg/日×10 日＋アジスロマイシン 250 mg/日×5 日が投与されている。］

◎COVID-19 のため、中等～高度の ARDS と炎症亢進状態（CRP≧100 mg/L，フェリチン≧900 mg の一方または両方）にあり、ICU 外で非侵襲的換気療法を受けており、標準療法としてヒドロキシクロロキン 200 mg×2/日の経口投与と（ロピナビル 400 mg＋リトナビル 100 mg）×2/日の経口投与を受けていた 18 歳以上の患者を対象に、アナキンラの効果を調べた後ろ向きコホート研究では、2020 年 3 月 17 日～3 月 27 日に非侵襲的換気療法と標準療法に加えて高容量（5 mg/kg×2/日の静注）のアナキンラ投与を受けた 29 人と、2020 年 3 月 10 日～3 月 17 日に非侵襲的換気療法と標準療法のみを受けた 16 人（標準療法群）を比較した。他に 7 人が非侵襲的換気療法と標準療法に加えて低用量（100 mg 2/日の皮下注）のアナキンラ投与を受けたが、CRP と臨床状態への僅かな効果のため、7 日間で中止された。21 日目に、高容量アナキンラ群では 72%（21/29）が CRP と呼吸状態の改善に至り、17%（5）が人工呼吸管理となり、10%（3）が死亡した。標準療法群では、50%（8/16）で呼吸状態が改善し、6%（1）が人工呼吸管理となり、44%（7）が死亡した。21 日目の生存率は、高容量アナキンラ群では 72%で、標準療法群の 56%より有意に良好だった（p=0.009）。人工呼吸管理に無い生存率は、高容量アナキンラ群では 72%で、標準療法群の 50%より良好な傾向だった（p=0.15）。菌血症は、高容量アナキンラ群は 14%（4/29）で、

[247] Huet, T., et al. Anakinra for severe from of COVID-19: a cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2: e393-e400. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30164-8

標準療法群は 13%（2/16）だった。アナキンラを中止しても炎症の再興は認められなかった[248]。

○HScore（血球貪食現象スコア：Hemophagocytosis score）陽性で、二次性の血球貪食性リンパ組織球症（sHLH）と診断された 8 人の COVID-19 患者（ギリシャの 7 人の ICU 患者と、オランダの 1 人の一般病棟患者）に対してアナキンラを投与した報告では、ICU の患者は（200 mg/8 h×7 日の静注）、昇圧剤の必要性が減少し、肺 X 線写真が改善し、有意に呼吸状態が改善され、HScore が低下した。病棟の患者は（300 mg 1 回/日静注）、酸素の必要性が減少し、顕著に HScore が減少した。ICU 患者は、その後 3 人死亡したが、敗血症の sHLH 患者の文献上の死亡率（66.7%）よりは低かった[249]。
［血球貪食性リンパ組織球症は、汎血球減少，血液凝固亢進，急性腎傷害，肝胆道系機能障害の特徴を持つ病態。組織球による赤血球，白血球，血小板の貪食が起こる。］

D．トファシチニブ

☆☆☆COVID-19 肺炎で入院した患者に対する、ヤヌス・キナーゼであるトファシチニブの効果を調べた無作為化プラセボ対照比較試験では、COVID-19 肺炎で入院した成人患者を、トファシチニブ 10 mg またはプラセボを 1 日 2 回投与に 1 対 1 で無作為に割り付け、14 日間または退院まで投与した。主要評価項目は、死亡または、8 レベルの序数スケール（高いスコアがより悪化した状態を示す 1～8 の範囲のスコア）を用いて評価した 28 日目までの呼吸不全だった。全死因死亡率と安全性も調べられた。全部で 289 人の患者がブラジルの 15 施設で無作為化割り付けを受けた。全体で、患者の 89.3%は入院中に糖質コルチコイドの投与を受けた。死亡または 28 日目までの累積的な死亡または呼吸不全はトファシチニブ群で 18.1%, プラセボ群で 29.0%だった（リスク比 0.63［95%CI：0.41-0.97］, p=0.04）。28 日までの全死因死亡はトファシチニブ群の患者の 2.8%に、プラセボ群の患者の 5.5%で起こった（ハザード比 0.49［0.15-1.63］）。トファシチニブ群で 8 レベル序数スケールで悪いスコアとなる、プラセボと比較した際の比例的オッズは、14 日目で 0.60（95%CI：0.36-1.00），28 日目で 0.54（0.27-1.06）だった。重篤な有害事象はトファシチニブ群で 20 人の患者（14.1%）に、プラセボ群で 17 人の患者（12.0%）で起こった[250]。
［COVID-19 肺炎で入院した患者において、トファシチニブは、プラセボと比較し、死亡ま

---

[248] Cavalli, G., et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2: e325-e331. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30127-2
[249] Dimopoulos, G., et al. Favorable anakinra response in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Cell Host Microbe 2020; 28: 117-123.e1. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.007
[250] Guimarães, P. O., et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2021; 385: 406-415. https://doi.org/10.1056/nejmoa2101643

たは 28 日までの呼吸夫不全のリスクを低下した。]

E．バリシチニブ

☆☆☆アジア，ヨーロッパ，北アメリカ，南アメリカの 12 ヵ国にわたる 101 のセンター施設で行われたバリシチニブ（経口選択的ヤヌス・キナーゼ 1/2 阻害薬）の COVID-19 成人入院患者に対する有効性と安全性を調べた二重盲検無作為化プラセボ対照第 3 相比較試験では、通常ケアを受けている COVID-19 の成人入院患者が、1 日 1 回のバリシチニブ（4 mg）または適合させたプラセボの 14 日間投与に無作為に 1 対 1 で割り付けられた。通常ケアには、デキサメタゾンなどの全身性副腎皮質ステロイド，レムデシビルなどの抗ウイルス薬を含んでいた。組み合わせ主要評価項目は、治療企図解析における 28 日目までの高流量酸素，非侵襲的換気療法，人工呼吸，死亡に進行した患者の割合だった。28 日目までの全死因死亡率が鍵となる副次的評価項目で、60 日目までの全死因死亡率は探索的評価項目だった。両者とも、治療企図解析で評価された。安全性の評価は、安全性評価の対象者で行われたが、その定義は、無作為に割り付けられた全参加者で、少なくとも 1 用量の被験薬を投与され、ベースライン後の最初の受診の前に経過観察出来なくならなかった人だった。2020 年 6 月 11 日～2021 年 1 月 15 日に、1525 人の参加者が無作為にバリシチニブ群（n=764 人）またはプラセボ群（n=761）に無作為に割り付けられた。データが利用可能な 1518 人の参加者のうち 1204 人（79.3%）でベースラインで副腎皮質ステロイドの投与を受けていて、そのうち 1099 人（91.3%）がデキサメタゾン，287 人（18.9%）がレムデシビルの投与を受けていた。全体で、バリシチニブ投与群の 27.8%及びプラセボ群の 30.5%が主要組み合わせ評価項目へ進展し（オッズ比 0.85［95%CI：0.67-1.08］，p=0.18）、絶対リスク差は-2.7 パーセンテージ・ポイント（95%CI：-7.3-1.9）だった。28 日全死因死亡率はバリシチニブ群で 8%（n=62），プラセボ群で 13%で（ハザード比［HR］0.57［95%CI：0.41-0.78］，名目 p=0.0018）、死亡率は 38.2%の相対低下、20 人のバリシチニブ治療患者当たり付加的な 1 人の死亡が防御されていた。60 日全死因死亡は、バリシチニブ群で 10%（n=79）及びプラセボ群で 15%（n=116）だった（HR 0.62［95%CI：0.47-0.83］，p=0.0050）。重篤な有害事象の頻度（バリシチニブ群で 15%［110/750］，プラセボ群で 18%［135/752］），重篤な感染（9%［64］vs 10%［74］），静脈血栓イベント（3%［20］vs 19［3%］）は両群の間で同様だった [251]。

☆☆☆COV-BARRIER 試験は、確認された SARS-CoV-2 感染の患者における多国における第 3 相無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。主要な第 3 相試験の対象となっていな

[251] Marconi, V. C., Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalized adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 1407-1418. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00331-3

かった、COV-BARRIER の試験設計に従った、危篤コホートの探索的試験は、アルゼンチン，ブラジル，メキシコ，米国の 18 病院で行われた。ベースラインで人工呼吸または ECMO を用いている確認された SARS-CoV-2 感染の 18 以上の入院患者が、バリシチニブ（4 mg）またはプラセボの 1 日 1 回 14 日までと通常ケアの組み合わせに 1 対 1 で無作為に割り付けられた。参加者，研究スタッフ，研究者は、研究群割り付けにマスクされた。事前に特定された評価項目は、28 日目及び 60 日目までの全死因死亡率，換気療法の無い日数，入院期間，28 日までの回復までの時間などだった。効果の解析は治療企図集団で、安全性の解析は安全性集団で行われた。2020 年 12 月 23 日～2021 年 4 月 10 日に、101 人の参加者が探索的試験に登録され、バリシチニブ（n=51）またはプラセボ（n=50）及び通常ケアに割り付けられた。通常ケアには、87 人（86%）におけるベースラインの全身性ステロイドの使用を含んでいた。バリシチニブを用いた治療は、プラセボと比較して、28 日目の全死因死亡を有意に減少させた（バリシチニブ群で 39%［20/51］vs プラセボ群で 58%［29/50］；ハザード比［HR］0.54［95%CI：0.31-0.96］，p=0.03；46%の相対減少；絶対リスク減少 19%）。有意な 60 日死亡の減少も、バリシチニブ群で、プラセボ群と比較して認められた（45%［23 事象］vs 62%［31］；HR 0.56［95%CI：0.33-0.97］，p=0.027；44%の相対減少；絶対リスク減少 17%）。バリシチニブで治療した各 6 人の患者において、28 日目と 60 日目に、プラセボと比較して、1 人の付加的な死亡が防御された。換気療法の無い日数は、両群の間で有意な差は無かった（バリシチニブ群で平均 8.1 日［SD 10.2］vs プラセボ群で 5.5 日［8.4］，p=0.21）。バリシチニブで治療された参加者における入院期間は、プラセボで治療された参加者よりも、有意に短くはなかった（23.7 日［SD 7.1］vs 26.1［3.9］，p=0.050）。感染，血栓，心血管系有害事象の割合は、両治療群の間で同様だった[252]。
［副腎皮質ステロイドを含む通常ケアとの組み合わせで、人工呼吸か ECMO で治療されている危篤 COVID-19 の入院患者において、バリシチニブを用いた治療は、プラセボと比較して、死亡率を低下させた。］

☆☆☆COVID-19 で入院した患者の治療のためのヤヌスキナーゼ（JAK）1-2 阻害剤であるバリシチニブの使用を評価した無作為化対照非盲検プラットフォーム試験（RECOVERY）は、英国における COVID-19 の入院患者において可能性のある複数の治療を調べた。参加資格のある同意を得た患者は、無作為に通常ケア単独（通常ケア群）または通常ケア＋バリチチニブ 4 mg を 1 日 1 回経口で 10 日間または退院までの早い方（バリシチニブ群）に、1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は治療企図集団で評価された 28 日死亡率だった。RECOVERY 試験と、COVID-19 入院患者におけるバリシチニブ及び他の JAK 阻害剤の以

[252] Ely, E. W., et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomized, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2022; 10: 327-336. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00006-6

前の無作為化対照試験からの結果を対象としたメタ解析を行った。2021 年 2 月 2 日～12 月 29 日に、登録された 10,852 人の患者のうち、8156 人が無作為に通常ケア＋バリシチニブまたは通常ケア単独に割り付けられた。無作為割付時に、95%の患者は副腎皮質ステロイドを、23%（次の 24 時間以内の予定された使用が更に 9%で記録されていた）の患者はトシリズマブの投与を受けていた。全体で、バリシチニブに割り付けられた 4148 人の患者のうち 514 人（12%）が 28 日以内に死亡したのに対して、通常ケアに割り付けられた 4008 人のうち 546 人（14%）が死亡した（年齢補正率比 0.87［95%CI：0.77-0.99］，p=0.028）。この 13%の死亡率の部分的低下は、JAK 阻害剤の 8 つの以前の試験のメタ解析（3732 人の患者と 425 の死亡を対象）で認められる 43%（率比 0.57［0.45-0.72］）の部分的低下より、やや小さかった。RECOVERY からの結果を含めた全 9 つの完了した試験（11,888 人の無作為化割付を受けた患者と 1485 の死亡）のアップデートされた解析では、バリシチニブ及び他の JAK 阻害剤への割付は死亡率の 20%の部分的低下と相関していた（率比 0.80［95%CI：0.72-0.89］，p<0.0001）。RECOVERY では、非 COVID-19 の原因のための死亡や感染の有意な超過は無く、血栓や他の安全性評価項目の有意な超過も無かった [253]。

☆COVID-19 で入院した患者におけるバリシチニブの役割を調べた RCTs のメタ解析では、電子的データベースを 2022 年 3 月 31 日まで、COVID-19 で入院した患者におけるバリシチニブの効果を評価している RCTs について調べた。評価項目は 28 日死亡，人工呼吸（IMV）または ECMO への進行，陽圧換気が必要な呼吸不全への進行，IMV または死亡，退院までの在院期間及び退院までの時間だった。4 つの研究（10,815 人の患者）が解析対象となった。ランダム効果モデルを用いたプール解析で 28 日死亡率（OR 0.69［95%CI：0.50-0.94］，p=0.04）と陽圧換気が必要な重症への進行，IMV または死亡の複合（OR 0.89［0.80-0.99］，p=0.03，I^2＝0%）の統計学的に有意な低下が認められた。統計学的に有意ではなかったが、バリシチニブ群では、通常の治療と比較して、IMV や ECMO への減少した進行に向かう良好な傾向（OR 0.76［0.58-1.01］，p=0.06，I^2＝49%）が認められた。固定効果モデル解析では、全ての転帰について統計学的な有意が達成された [254]。

◎AI を用いて、バリシチニブが抗ウイルス・抗サイトカイン効果を持つ可能性があると同定された。イタリアとスペインの 2 つの医療機関において 2020 年 3 月～4 月半ばに 601 人の患者が登録され、中等症～重症の 83 人（年齢の中央値 81 歳で高齢者が大分部）がバリシチニブの治療を受け、83 人の傾向スコアを合わせたコホートが対照とされた。多くの患

---

[253] RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. Lancet 2022; 400: 359-368. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01109-6

[254] Selvaraj, V., et al. Baricitinib in hospitalised patients with COVID-19: A meta-analysis o randomised controlled trial, EClinicalMedicine 2022; 49: 101489. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101489

者は同時にヒドロキシクロロキン，ロピナビル／リトナビル，抗生物質，副腎皮質ステロイド，低分子ヘパリンなどの薬剤を投与された。主要評価項目の人工呼吸または死亡の発生はバリシチニブ治療群では 14 人（16.9%）であったが、対照群では 29 人（34.9%）だった（p<0.001）。交絡因子を補正した多変量回帰解析では、バリシチニブは防御因子として単独で相関した（HR 0.29［95%CI：0.15-0.58］）。医薬品によると考えられる有害事象は僅かだった。更に 48 例の中等症～重症の肺炎が問題無く回復した。欧州とカナダの研究者は、器官型 3 次元培養を行った初代ヒト肝細胞を用い、IFNα2 が ACE2 発現を有意に増加させ、肝実質細胞における SARS-CoV-2 感染性を 5 倍を超えて増加させることを示した。RNA シークエンスでは、ゲノム応答シグネチャーは血小板活性化と相関したが、バリシチニブで完全に阻害された。ウイルス量の定量と超解像度の顕微鏡検査では、バリシチニブは宿主タンパク（Numb 関連キナーゼ）の阻止を通じて、抗ウイルス薬の中でも独自の活性を迅速に発揮していた。これは、ウイルスの侵入，複製，サイトカイン・ストームを標的とする Janus キナーゼ 1/2 阻害剤の機序を明らかにし、重症の高齢患者の予後の改善とも相関しており、更なるランダム化臨床試験が動機付けられる [255]。

［バリシチニブは関節リウマチの医薬品で、Numb 関連キナーゼの阻害を通じてウイルスの感染性を弱め、ウイルスの侵入を減少させ、また、より知られ良く記述されている Janus キナーゼ 1/2 の阻害を通じた抗炎症作用という 2 つのモードの活性が期待されている。］

F．フルボキサミン

☆☆フルボキサミン（抗うつ作用を持つ選択的セロトニン再取り込み阻害薬）は、サイトカイン産生を調節するσ-1 受容体を刺激することで、臨床的悪化を防ぐ可能性がある。発症後 7 日以内で SaO_2 が 92%以上の共同体で生活をしている非入院 COVID-19 感染症の成人に対するフルボキサミンの効果に関する無作為二重盲検比較試験では、152 人の患者（平均年齢［SD］46 歳［13］，109［72%］が女性）が無作為割り付けを受け、80 人が 100 mg のフルボキサミンを、72 人がプラセボを 1 日 3 回 15 日間投与に割り付けられ、115 人（76%）が試験を完遂した。無作為割り付け 15 日目以内の臨床的悪化（息切れまた息切れや肺炎のための入院で、室内空気で $SaO_2$92 未満または 92%以上となるための酸素補助の必要）は、フルボキサミン群の 80 人の患者のうち 0 人、プラセボ群の 72 人の患者のうち 6 人に起こった（絶対差 8.7%［95%CI：1,8-16.4］，log rank p=0.009）。フルボキサミン群で 1 例の重篤な有害事象と 11 例の他の有害事象があり、プラセボ群では 6 例の重篤な有害事象と 12 例の他の有害事象があった [256]。

---

[255] Stebbing, J., et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. Sci Adv 2021; 7: eabe4724. https://doi.org/10.1126/sciadv.abe4724

[256] Lenze, E. J., et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19. A randomized control trial. JAMA 2020; 324: 2292-2300.

☆☆重症への進展の既知のリスク因子のあるブラジルの 11 臨床施設からの確認された SARS-CoV-感染の高リスク症候性ブラジル人成人でのプラセボ対照無作為化順応性プラットフォーム試験で、フルボキサミンの、COVID-19 の緊急の場における停留（retention in a COVID-19 emergency setting）または第 3 次医療機関への移送の両方で定義された入院の防止への効果を調べられた。患者は無作為にフルボキサミン（100 mg を 1 日 2 回 10 日間）またはプラセボに 1 対 1 で割り付けられた。試験チーム，施設スタッフ，患者は治療割付にマスクされた。主要評価項目は、治療企図に基づく無作為化割付後 28 日目までの COVID-19 の緊急の場における停留または COVID-19 による第 3 次医療機関への移送のどちらかで定義された入院の組み合わせ転帰だった。修正治療企図は、主要評価項目の事象の前に少なくとも 24 時間の治療を受けている患者で調べ、プロトコールによる解析は、高いレベルの服用（80%）の患者で調べた。ベイズ解析枠組みを用い、プラセボと比較しての、介入の成功の確率と効果を調べた。9803 人の可能性のある参加者をスクリーニングした。試験は 2020 年 6 月 2 日に始まり、現在のプロトコールはフルボキサミンへの無作為化割付を 2021 年 1 月 20 日～8 月 5 日と報告していて、2021 年 8 月 5 日に試験アームは優越性のために中止された。741 人がフルボキサミンに、756 人がプラセボに割り付けられた。参加者の平均年齢は 50 歳（範囲：18-102）で、58%が女性だった。COVID-19 の緊急の場で 6 時間以上観察された、または COVID-19 のために第 3 次医療機関に移送された患者の割合は、フルボキサミン群で、プラセボ群と比較して低く（741 人のうち 79 人［11%］対 756 人のうち 119 人［16%］; 相対リスク［RR］0.68［95%BCI：0.52-0.88］)、事前に特定された 97.6%の優越性の閾値を上回る 99.8%の優越性の可能性だった（リスク差 5.0%)。組み合わせ主要評価項目の事象のうち、87%は入院だった。主要評価項目についての所見は修正治療企図解析でも同様で（RR 0.69［95%BCI：0.53-0.90］)、プロトコールによる解析ではより大きかった（RR 0.34［95%CI：0.21-0.54］)。主要治療企図解析では、フルボキサミン群では 17 例の死亡が、プラセボ群では 25 例の死亡が起こった（オッズ比［OR］0.68［95%CI: 0.36-1.27］)。プロトコールによる解析では、フルボキサミン群で 1 例の死亡、プラセボ群では 12 例の死亡が起こった（OR 0.09［0.01-0.47］)。フルボキサミン群とプラセボ群の患者の間で、治療で出現した有害事象の数に有意な差は認められなかった [257]。

G．抗 GM-CSF 中和モノクローナル（レンジルマブ，ナミルマブ）

☆☆☆米国とブラジルの 29 施設で募集された人工呼吸を必要としていない COVID-19 肺

---

https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760

[257] Reis, G., et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: the TOGETHER randomized, platform clinical trial. Lancet Global Health 2022; 10: e42-51. https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00448-4

炎の入院成人患者に対するレンジルマブの効果と安全性を調べる二重盲検プラセボ対照第3相比較試験では、患者はレンジルマブ（1回600 mg）またはプラセボの8時間間隔の3回静注に無作為に1対1で割り付けられた。全ての患者はレムデシビルと副腎皮質ステロイドの使用を含む通常の補助的ケアを受けた。患者は無作為化割付時に年齢と疾患重症度で階層化された。主要評価項目は、責任研究者またはサブ研究者の記録された監督の下で被験薬の少なくとも1回の投与を受けた全ての無作為割付を受けた参加者から成る修正治療企図集団における、28日までの人工呼吸器無しの生存だった。有害事象は、被験薬の少なくとも1回の投与を受けた全患者で調べられた。患者は2020年5月5日～2021年1月27日に登録された。528人の患者がスクリーニングされ、そのうち520人が無作為に割り付けられ、治療企図集団に含まれた。これらの患者のうち479人（レンジルマブ群236人，プラセボ群243人）が主要評価項目のための修正治療企図解析の対象となった。ベースラインの人口統計学的因子は群間で同様だった。311人（65%）の参加者は男性で、ベースラインでの平均年齢は61歳（SD 14），CRPの中央値は79 mg/L（IQR：41-137）だった。ステロイドは、449人（94%）に、レムデシビルは347人（72%）に投与され、331人（69%）は両方の治療を受けていた。28日までの人工呼吸無しの生存は、レンジルマブ群で198人（84%［95%CI：79-89］），プラセボ群で190人（78%［72-83］）で、生存している割合は、レンジルマブ群でプラセボ群より大きかった（ハザード比 1.54［95%CI：1.02-2.32］，p=0.040）。レンジルマブ群の225人の患者のうち68人（27%），プラセボ群の84人（33%）に、CTCAE基準を基づく少なくともグレード3の少なくとも1つの有害事象があった。最も頻繁な治療で出現したグレード3以上の有害事象は呼吸器疾患（26%）と心疾患（6%）に関係していて、死亡となったものは無かった[258]。
［レンジルマブは入院患者において、人工呼吸無しの生存を有意に改善し、安全性プロファイルはプラセボと同様だった。ステロイドと並んで他の免疫修飾薬を超えるレンジルマブの付加的価値は不明である。］

☆☆COVID-19入院患者に対するナミルマブ（顆粒球―マクロファージコロニー刺激因子阻害薬：GM-CSF阻害薬）とインフリキシマブ（腫瘍壊死因子阻害薬：TNF阻害薬）を調べた無作為化多施設多重アーム多段階並行群非盲検順応性第2相概念検証比較試験（CATALYST）では、英国の9施設で、COVID-19肺炎で入院しCRP濃度が40 mg/ml以上の16歳以上の患者が募集された。参加者は無作為に通常ケア、または通常ケア＋ナミルマブ（150 mg）またはインフリキシマブ（5 mg/kg）の1回静注に同じ確率で割り付けられた。無作為化割付は病院内の施療場所（病棟かICUか）で階層化された。患者と研究者は治療割り付けを知っていた。主要評価項目は経時的なCRP濃度で測定された炎症の改善で、

[258] Temesgen, Z., et al. Lenzilumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (LIVE-AIR): a phase 3, randoised, placebo-controlled trial. Lancet Respr Med 2022; 10: 237-246. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00494-x

ベイズ多変量モデルで解析された。2020 年 6 月 15 日～2021 年 2 月 18 日、299 人をスクリーニングし、146 人が登録され、通常ケア（n=54），ナミルマブ（n=57），インフリキシマブ（n=35）に割り付けられた。主要評価項目については、通常ケア群の 45 人の患者がナミルマブ群の 52 人の患者と、通常ケア群の 29 人の患者がインフリキシマブ群の 28 人の患者と比較された。介入が CRP 濃度の経時的な減少について通常ケア単独よりも優越している確率は、ナミルマブでは 97%，インフリキシマブでは 15%だった。治療－時間相互作用のポイント推計はナミルマブでは-0.09（95%CI：-0.19-0.00），インフリキシマブでは 0.06（-0.05-0.17）だった。ナミルマブ群の 55 人の患者のうち 30 人（55%）で 134 の、通常ケア群の 54 人の患者のうち 29 人（54%）で 145 の有害事象が起こった。インフリキシマブ群の 29 人の患者のうち 20 人（69%）で 102 の、34 人の通常ケア群の患者のうち 17 人（50%）で 112 の有害事象が起こった。死亡はナミルマブ群の 6 人（11%），通常ケア群の 10 人（19%）で起こり、また、インフリキシマブ群の 4 人（14%），通常ケア群の 5 人（15%）で起こった [259]。

［ナミルマブは COVID-19 肺炎で入院した患者の CRP 濃度で測定した炎症の減少について概念検証の科学的根拠を示したが、インフリキシマブはそうではなかった。］

H．コルヒチン

◎ギリシャにおける 4 月 3 日～4 月 27 日に登録された COVID-19 入院患者に対する標準治療（対照群）と標準治療にコルヒチン（1.5 mg＋0.5 mg 60 分後＋0.5 mg×2/日，3 週間まで）（コルヒチン群）を加えた治療を比較する非盲検前向きランダム化比較試験では、105 人（61 人［58.1%］が男性，年齢の中央値 64 歳［IQR：54-76］）が評価対象となり、50 人（47.6%）が対照群に、55 人（52.4%）がコルヒチン群に振り分けられた。高感度心トロポニン値のピークの中央値は対照群で 0.112（IQR：0.0043-0.0093）ng/mL、コルヒチン群で 0.008（0.004-0.0135）ng/mL だった（p=0.34）。CRP の最高値の中央値は 4.5（1.4－8.9）mg/dL 対 3.1（0.8-9.8）mg/dL（p=0.73）だった。臨床状態の 7 段階スケールで 2 段階以上悪化した症例の割合は、対照群で 14.0%（7/50），コルヒチン群で 1.8%（1/55）だった（オッズ比 0.11［95%CI：0.001-0.96］，p=0.02）。無イベント平均生存期間（非侵襲的換気療法，人工呼吸器装着，死亡の無い生存期間）は、対照群で 18.6 日（SD 0.83），コルヒチン群で 20.7 日（0.31）だった（-log rank p=0.03）。有害事象は両群で同様だったが、下痢は、コルヒチン群で対照群より多かった（25 人［45.5%］対 9 人［18.0%］，p=0.03）[260]。

---

[259] Fisher, B. A., et al. Namilumab or infliximab compared with standard of care in hospitalisewd patients with COVID-19 (CATSALYST): a randomized, multicentrer, multi-arm, multistage, open-label, adaptive, phase 2, proof-of-concept trial. Lancet Respir Med 2022; 10: 255-266. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00460-4

[260] Defetereos S. G., et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory

○COVID-19 入院患者に対するコルヒチンの効果に対するイタリアの単施設コホート研究では、2020 年 3 月 5 日～19 日に、イタリア北部の公的病院に、ウイルス学的及び放射線学的に確認された COVID-19 で入院した 140 人の連続した患者は、通常ケア（SoC）（ヒドロキシクロロキンおよび／またはデキサメタゾンの静注および／またはロピナビル／リトナビル）で治療された。彼等を 2020 年 3 月 19 日～8 月 5 日に入院し、コルヒチン（1 mg/日）と SoC（相互作用の可能性を考慮し、抗ウイルス剤はコルヒチン使用前に止められた）で治療された 122 人の連続した患者と比較した。コルヒチンで治療した患者は、経過観察 21 日目において SoC と比較して良好な生存率だった（84.2%［SE 3.3］対 63.6%［SE 4.1］，p=0.001）。Cox 比例ハザード回帰生存解析では、低い死亡のリスクは、コルヒチンによる治療と独立して相関していたが（HR 0.151［95%CI：0.062-0.368］，p<0.0001）、登録時の高齢，悪い PaO2/FiO2，高いフェリチンの血清レベルは高いリスクと相関していた [261]。

☆☆☆コルヒチンは、通風，心膜炎，冠血管疾患において有用な経口抗炎症薬である。コルヒチンの COVID-19 関連死亡または入院の組み合わせに対する効果を調べるための、多施設無作為化二重盲検順応性プラセボ対照第 3 相比較試験では、モントリオール心臓研究所が主導してブラジル，カナダ，ギリシャ，南アフリカ，スペイン，米国で行われた。PCR 検査または臨床クライテリアで確認された COVID-19 で、病院で治療されておらず、40 歳以上で、少なくとも 1 つの高いリスクの特徴を持つ患者が対象とされた。無作為化リストは、マスクされていない生物統計学者によって電算機で作成され、マスクされた無作為化は中央で行われ、自動双方向的ウェッブ応答システムを通じて電子的に行われた。割り当て結果は階層化されずにブロック・スキームと 6 のブロック・サイズで 1:1 で行われた。患者は、経口のコルヒチン投与（0.5 mg×［2/日×3 日＋1/日×27 日］）または適合させたプラセボの投与に無作為に割り付けられた。主要評価項目は COVID-19 のための死亡と入院の組み合わせだった。試験終了時の生死の状態は 97.9%の患者で利用可能だった。解析は、治療企図解析で行われた。試験の組み入れは 2020 年 3 月 23 日に開始され、2020 年 12 月 22 日に完了した。全体で 4488 人の患者（53.9%が女性，平均年齢 54.0 歳，IQR：47.0-61.0）が登録され、2235 人がコルヒチン群に、2253 人がプラセボ群に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、コルヒチン群で 4.7%の患者（104/2235）に、プラセボ群で 5.8%の患者（131/2253）に起こった（オッズ比［OR］0.79［95%CI：0.61-1.03］，p=0.081）。PCR で

---

biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: The GRECCO-19 randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2020; 3: e2013136. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136

[261] Scarsi, M., et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalized patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1266-1289. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217712

確認された COVID-19 の 4159 人の患者では、主要評価項目はコルヒチン群で 4.6%の患者（96/2075）に、プラセボ群で 6.0%の患者（126/2084）に起こった（OR 0.75［0.57-0.99］, p=0.0042）。重篤な有害事象はコルヒチン群で 4.9%の患者（108/2195）に、プラセボ群で 6.3%の患者（139/2217）に認められた（p=0.0051）。肺炎はコルヒチン群で 2.9%の患者（63/2195）に、プラセボ群で 4.1%の患者（92/2217）で認められた（p=0.021）。下痢はコルヒチン群で 13.7%の患者（300/2195）に、プラセボ群で 7.3%の患者（161/2217）で認められた（p<0.0001）[262]。
［義務的な診断検査を行っていない患者を含む市中治療患者では、コルヒチンの COVID-19 関連臨床イベントへの効果は、統計学的に有意ではなかった。PCR で確定した COVID-19 患者では、コルヒチンは、プラセボに対して、死亡と入院の組み合わせの低い割合につながった。市中で治療している患者の COVID-19 の合併症を防ぐ経口の治療法が無く、PCR で確認された COVID-19 患者でのコルヒチンの利益を考慮すれば、この安全で安価な抗炎症薬は合併症のリスクのある患者で使用を考慮すべきである。］

☆☆☆英国の 177 病院，インドネシアの 2 病院，ネパールの 2 病院で行われている能率化された無作為化対照非盲検比較試験では、COVID-19 で入院した患者に対して、通常ケアと幾つかの可能な治療が比較された。患者は、もし臨床的に疑われるか、検査で確認された SARS-CoV-2 感染で、臨床医の意見で、試験に参加しても重要なリスクとなる既往が無い場合に対象となった。患者は通常ケア単独（通常ケア群）または通常ケア＋コルヒチン（コルヒチン群）にウェッブに基づく単純（非階層化）無作為化を用いて、割り付けを秘匿して、無作為に 1 対 1 に割り付けられた。患者は無作為化割付後、1 mg 次いで 12 時間後に 500 μg，その後 500 μg を 1 日 2 回のコルヒチンを、経口または胃管により全部で 10 日間または退院まで投与された。用量の頻度は、中等度の CYP3A4 阻害剤（ディルチアゼムなど）を投与されている患者，計算される糸球体濾過率が 1.73 m2 当たり 30 mL/min 未満の患者，計算された体重が 70 kgf 未満の患者では半量にされた。主要評価項目は 28 日死亡率，副次的評価項目は、退院までの期間，28 日以内に退院した患者の割合，無作為化割付時に侵襲的人口呼吸を受けていなかった患者における侵襲的人口呼吸と死亡の複合転帰などだった。解析は治療企図で行われた。2020 年 11 月 27 日～2021 年 3 月 4 日に RECOVERYs 試験に登録した 19,423 人の患者のうち 11,340 人（58%）がコルヒチン投与の資格があった。5610（49%）がコルヒチン群に、5730 人（51%）が通常ケア群に、無作為に割り付けられた。全体で、コルヒチン群の 1173 人の患者（21%），通常ケア群の 1190 人（21%）の患者が 28 日以内に死亡した（率比 1.01［95%CI：0.93-1.10］，p=0.77）。全ての事前に特定された患者のサブグループで、一貫した結果だった。生存退院するまでの期間の中央値は

[262] Tardif, J.-C., et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomized, double-blineded, adaptive, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 924-932. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00222-8

両群で同じ（10 日［IQR：5->28］）で、28 日以内に生存退院した患者の割合に有意な差は認められなかった（コルヒチン群の 3901 人［70%］の患者，通常ケア群の 4032 人［70%］の患者，率比 0.98［95%CI：0.94-1.03］，p=0.44）。ベースラインで侵襲的人工呼吸を行っていなかった患者では、侵襲的人工呼吸と死亡の組み合わせ転帰に合致する患者の割合に有意な違いは認められなかった（コルヒチン群で 1344 人［25%］の患者，通常ケア群で 1343 人［25%］の患者；リスク比 1.02［95%CI：0.96-1.09］，p=0.47）[263]。

Ⅰ．カナキヌマブ（ヒト抗 IL-1βモノクローナル抗体）

☆☆☆ヨーロッパと米国の 39 病院で行われた、抗 IL-1βモノクローナル抗体であるカナキヌマブの重症 COVID-19 入院患者に対する効果を評価するための無作為化 2 重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験では、全部で 454 人の COVID-19 肺炎，低酸素症（人工呼吸［IMV］を必要としていない），CRP またはフェリチンの血液濃度の上昇で定義される全身性過剰炎症の入院患者が 2020 年 4 月 30 日～8 月 17 日に登録され、主要評価項目（3 日目～29 日目の IMV 無しの生存）の最終評価は 2020 年 9 月 22 日に行われた。副次的評価項目は COVID-19 関連死亡率，全身性過剰炎症のバイオマーカーの測定値，安全性の評価だった。患者はカナキヌマブ（体重 40-<60 kg では 450 mg，60-80kg では 600 mg，>80 kg では 750 mg，n=227）またはプラセボ（n=227）の単回静注に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。無作為化割り付けを受けた 454 人の患者（年齢の中央値 59 歳，187 人が女性［41.2%］）のうち、417 人（91.9%）が 29 日目の試験を完了した。3 日目と 29 日目の間で、カナキヌマブ群の 223 人中 198 人（88.8%），プラセボ群の 223 中 191 人（85.7%）が IMV 無しで生存し、率差は 3.1%（95%CI：-3.1-9.3）．オッズ比は 1.39（95%CI：0.76-2.54，p=0.29）だった。COVID-19 関連死亡はカナキヌマブ群で 223 人中 11 人（4.9%），プラセボ群で 222 人中 16 人（7.2%）に起こり、率差-2.3%（-6.7-2.2），オッズ比は 0.67（0.30-1.50）だった。重篤な有害事象は、カナキヌマブ群の 225 人中 36 人（16%），プラセボ群の 223 人中 46 人（20.6%）で起こった [264]。

○両側肺炎，過剰炎症（CRP≧50 mg/L），呼吸不全（人工呼吸器は装着していないが酸素投与が必要）を伴う SARS-CoV-2 感染確定例 10 例にカナキヌマブを投与（300 mg の単回皮下投与）した後ろ向き解析では、カナキヌマブの投与局所や全身性の有害事象は認めなかった。カナキヌマブ投与は、1 日目及び 3 日目の CRP の速やかで顕著な低下と相関し、治

[263] RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet Respr Med 2021; 9: 1419-1426. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00435-5

[264] Caricchio, R., et al. Effect of canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2021; 326: 230-239. https://doi.org/10.1001/jama.2021.9508

療後 3 日目と 7 日目の PaO_2/FiO_2 比もとベースラインから上昇し、酸素化が改善した。入院後 45 日目で、全患者は、COVID-19 による身体制限や酸素の必要性無く退院していた。特に、好中球減少や敗血症を起こした患者は居なかった。同様の病態を伴う SARS-CoV-2 感染確定患者の最初の 10 人と非直接的に比較としてみると、カナキヌマブを投与しなかった患者では、CRP や PaO_2/FiO_2 比の改善が遅く、入院後 45 日目には、1 人が死亡し、9 人が酸素投与の必要無く退院していた [265]。

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

Ｊ．イマチニブ（チロジンキナーゼ阻害剤）

☆COVID-19 の主要な合併症は、毛細血管の漏出と肺胞浮腫からの低酸素性呼吸不全である。実験的及び早期の臨床的データからは、チロジンキナーゼ阻害剤であるイマチニブが肺毛細血管の漏出を回復させることが示唆されている。オランダの 13 の学術及び非学術教育病院で行われた無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査で確認された 18 歳以上の入院 COVID-19 患者で、末梢血酸素飽和度が 94%を超えるために酸素補助を必要とする患者を対象とした。患者は、重篤な事前に存在する肺疾患のある場合，事前の心不全がある場合，12 ヶ月以内に血液及び非血液がんのために積極的治療を行っている場合，血球減少のある場合，イマチニブと強く相互作用することが知られている薬剤を用いた同時的な治療を行っている場合は除外された。患者はイマチニブを 0 日目に 800 mg，その後 1～9 日目に 1 日 400 mg の経口投与，またはプラセボに 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、28 日間生存していて、48 時間以上の医療的呼吸と酸素補助の中断までの時間だった。効果と安全性の解析は、研究投薬を少なくとも 1 回投与された全ての無作為化割り付けを受けた患者で行われた（修正治療企図解析）。2020 年 3 月 31 日～2021 年 1 月 4 日に、805 人の患者がスクリーニングされ、そのうち 400 人が登録され、イマチニブ群（n=204）とプラセボ群（n=196）に無作為に割り付けられた。全部で 385 人（96%）の患者（年齢の中央値 64 歳［IQR：56-73］）が少なくとも 1 回の投薬を受け、修正治療企図解析の対象となった。48 時間以上の換気と酸素補助の中断までの時間は、両群間に有意な差は認められなかった（非補正ハザード比［HR］0.95［95%CI：0.76-1.20］）。28 日目に、イマチニブ群では 197 人の患者のうち 15 人（8%）が死亡し、プラセボ群では 188 人の患者のうち 27 人（14%）が死亡した（非補正 HR 0.51［0.27-0.95］）。2 群間のベースラインの不均衡（性，肥満，糖尿病，心血管疾患）を補正後、死亡率の HR は 0.52（95%CI：0.26-1.05）だった。医療的換気の HR は、プラセボ群と比較して、イマチニブ群で 1.07（0.63-1.80，p=0.81）だった。人工呼吸の期間の中央値は、イマチニブ群で 7 日（IQR：3-13），

[265] Ucciferri, C., et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. Lancet Rheumatol 2020; 2: e457-e458. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30167-3

プラセボ群で 12 日（6-20）だった（p=0.0080）。イマチニブ群の 197 人の患者のうち 91 人（46%）及びプラセボ群の 188 人の患者のうち 82 人（44%）に、少なくとも 1 つのグレード 3 以上の有害事象が起こった。安全性評価では、イマチニブに関連した有害事象は認められなかった[266]。

［主要評価項目に差は認められなかった。認められた生存への効果（ベースラインの不均衡の補正後減衰したが）及び人工呼吸の期間への効果は、イマチニブが COVID-19 入院患者において臨床的利点を与えることを示唆する。］

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

◎COVID-19 肺炎，低酸素症，過剰炎症状態の患者に対してマブリリムマブ 6 mg/kg の単回静脈内投与（＋標準療法）を行った患者と同様のベースライン症状の対照患者（標準療法のみ）とを比較したミラノの単施設前向きコホート研究では、3 月 17 日～4 月 15 日に 13 人の非侵襲的換気療法を受けている患者（年齢の中央値 57 歳［IQR：52-58］，12［92%］が男性）がマブリリムマブ投与を受け、26 人の対照患者（年齢の中央値 60 歳［IQR：53-67］，17［65%］が男性）が標準療法を受けた。28 日の経過観察期間に、マブリリムマブ群の患者の死亡は無く、対照群では 7 人（27%）が死亡した（p=0.086）。28 日目に、マブリリムマブ群の全患者と対照群の 17 人（65%）の患者の臨床症状が改善し（p=0.030）、マブリリムマブ群の方が対照群よりも改善が早かった（改善までの平均期間 8 日[IQR:5-11]対 19 日［11->28］，p=0.0001）。28 日目までに、マブリリムマブ群の 1 人（8%）が悪化して人工呼吸管理となったのに対し、対照群の 9 人（35%）が悪化して人工呼吸管理となるか死亡した（p=0.14）。14 日目までに、11 人のマブリリムマブ群の発熱患者のうち 10 人（91%）が解熱したのに対し、対照群で解熱したのは 61%（11/18）だった（p=0.18）。解熱は、マブリリムマブ群の方が対照群よりも早かった（解熱までの期間の中央値 1 日［IQR：1-2］対 7 日［3->14］，p=0.0093）。マブリリムマブへの認容性は良好で、投与に伴う反応は無かった。対照群の 3 人（12%）の患者が感染の合併症を発症した[267]。

［マブリリムマブは、COVID-19 肺炎で全身性の過剰炎症状態の非侵襲的換気療法を受けている患者での臨床結果の改善に相関した。治療への認容性は良好だった。］

☆米国の 7 病院で行われた COVID-19 肺炎と全身性過剰炎症がある患者に対するマリリム

---

[266] Aman, J., et al. Imatinib in patients with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 957-968. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00237-x

[267] De Luca, G., et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2: e465-e473. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30170-3

マブの研究者主導多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、入院していて、COVID-19 肺炎で、CRP 濃度が 5 mg/dl を超える患者が対象となり、人工呼吸が必要な患者は除外された。患者は、中央において無作為に（1 対 1）、施設による階層化を行って、マブリリムマブの単回静注（6 mg/kg）またはプラセボの投与を受けた。参加者と全ての臨床家と研究者に治療の割り付けは伏せられた。主要評価項目は 14 日目における生存して酸素補助が不要になった患者の割合だった。主要評価項目と安全性が治療企図対象患者で解析された。2020 年 5 月 28 日～7 月 15 日に 40 人の患者が登録され、無作為にマブリリムマブ群（n=21）またはプラセボ（n=19）に割り付けられた。全部で 60 人の患者が計画されていたが、登録が遅延し、自然経過と治療効果の可能性を知らせるために研究は早期に中止された。14 日目で、マブリリムマブ群の 12 人（57%）が生存して酸素補助が不要となっていたのに対し、プラセボ群では 9 人（47%）だった（オッズ比 1.48［95%CI : 0.43-5.16］, p=0.76）。治療に関連した死亡は無く、有害事象は両群で同様だった [268]。
［14 日目で生存して酸素補助が不要となった患者の割合に有意な差は無かったが、信頼区間が広く、マブリリムマブの効果や有害性は有るかもしれない。］

L．CD24Fc

☆CD24Fc は組織損傷への過剰な炎症性応答を減少させる可能性を持つ免疫調整物質である。酸素投与を受けている COVID-19 の入院している成人患者での CD24Fc の安全性と有効性を調べた、米国の 9 つの医療センターにおける無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験では、確認された SARS-CoV-2 感染のあり、酸素投与と通常ケアを受けている 18 歳以上の入院患者が、施設階層化ブロック無作為化により、1 対 1 で、CD24Fc 480 mg またはプラセボの単回静注に無作為に割り付けられた。研究の資金供出者，研究者，患者は、治療群割付にマスクされた。主要評価項目は 28 日にかけての臨床的改善までの時間で、ベースラインの国立アレルギー感染症研究所の序数スケール・スコア 2～4 と、5 以上または退院に達する間に経過した時間と定義された。事前に特定された主要中間解析は 146 人の患者が臨床的改善までの時間の評価項目に到達した場合に行われた。有効性は、治療企図集団で解析された。安全性は、治療集団で解析された。安全生は、実際の治療集団で評価された。2020 年 4 月 24 日～9 月 22 日に、243 人の入院患者が参加資格について調べられ、234 人が登録され、CD24Fc（n=116）またはプラセボ（n=118）に無作為に割り付けられた。事前に特定された中間解析が、197 人の無作為割付を受けた参加者のうち 146 人の参加者が臨床的改善までの時間の評価項目に達した時に行われた。中間解析では、28 日臨床改善率

[268] Cremer, P. C., et al. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation (MASH-COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Lancet Rheumatol 2021; 3: e410-e418. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00070-9

は、CD24Fc については 82%（81/99）だったのに対し、プラセボでは 66%（65/98）で、臨床的改善までの期間の中央値は、CD24Fc 群で 6.0 日（95%CI：5.0-8.0）だったのに対し、プラセボ群では 10.0 日（7.0-15.0）だった（ハザード比［HR］1.61［95%CI：1.16-2.23］，log-rank p=0.0028 で、事前に特定された効果境界［α=0.0147］を交差した）。37 人の参加者が、中間解析のデータ締め切り日後に無作為化割り付けされた。234 人の無作為化割付された参加者の中で、臨床的改善までの時間の中央値は、CD24Fc 群で 6.0 日（95%CI：5.0-9.0）だったのに対し、プラセボ群では 10.5 日（7.0-15.0）だった（HR 1.40［95%CI：1.02-1.92］，log-rank p=0.037）。28 日以内に疾患進行した参加者の割合は、CD24Fc 群では 19%（22/116）だったのに対し、プラセボ群では 31%（36/118）だった（HR 0.56［0.33-0.95］，非補正 p=0.031）。有害事象と重篤な有害事象の発生率は、両群で同様だった。治療に関連した有害事象は観察されなかった[269]。

M. ブレンソカチブ（brensocatib）

☆好中球のセリン・プロテアーゼは COVID-19 の病原性に関与していて、重症及び致死的な感染における増加したセリン・プロテアーゼ活性が報告されている。英国の 14 病院にわたって行われた、ジペプチジル・ペプチダーゼ 1（DPP-1；好中球のセリン・プロテアーゼの活性化を担当する酵素）の阻害薬であるブレンソカチブの多施設二重盲検無作為化並行群プラセボ対照比較試験では、COVID-19 で入院し、少なくとも 1 つの重症のリスク因子のある 16 歳以上の患者が、中央化したウェブ・ベースの無作為化システムを通じて、無作為に、1 対 1 で、入院の 96 時間以内に、ブレンソカチブ 25 mg またはプラセボの 1 日 1 回経口投与 28 日間に割り付けられた。無作為化割付は、施設と年齢（65 歳未満または 65 歳以上）によって階層化され、各階層の中で、ブロックは 2 人，4 人，6 人の患者のランダム規模とされた。両群の参加者は病気の管理のために必要な他の治療を受け続けた。患者，研究スタッフ，研究者は研究割り付けにマスクされた。主要評価項目は、無作為割付後 29 日目の臨床状態のための 7 点 WHO 序数スケールだった。治療企図解析集団は、無作為割付を受け、登録基準に合致した全患者だった。安全性集団は被験薬を少なくとも 1 回投与された全参加者を対象とした。2020 年 6 月 5 日～2021 年 1 月 25 日に、406 人の患者が、無作為にブレンソカチブまたはプラセボに割り付けられ、192 人（47.3%）がブレンソカチブ群に、214 人（52.7%）がプラセボ群に割りつけられた。2 人の参加者はブレンソカチブ群に無作為に割り付けられた後に除外された（治療企図集団ではプラセボ群に 214 人の患者が、ブレンソカチブ群に 190 人の患者が対象となった）。主要評価項目のデータは 6 人の患者について利用出来なかった（ブレンソカチブ群の 3 人とプラセボ群の 3 人）。ブレンソカ

[269] Welker, J., et al. Efficacy and safety of CD24Fc in hospitalised patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 611-621. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00058-5

チブ群の患者は、プラセボ群の患者よりも、無作為割付後 29 日目において、より悪い臨床状態だった（補正オッズ比 0.72［95%CI：0.57-0.92］）。主要評価項目の事前に特定された亜群解析は、主要評価を支持した。185 人の患者が少なくとも 1 つの有害事象を報告し、プラセボ群で 99 人（46%），ブレンソカチブ群で 86 人（45%）だった。最も多い有害事象は胃腸疾患と感染だった。プラセボ群における 1 例の死亡は被験薬に関係している可能性があると判断された[270]。

N．ＩＦＸ－１（ヴィロベリマブ）

○オランダの 3 つの研究病院で行われた 18 歳以上の肺浸潤を伴う RT-PCR 検査で確定した重症肺炎患者で、14 日以内に重症の息切れが認められるか、非侵襲的または侵襲的な換気が必要で、PaO_2/FiO_2 が仰臥位で 100～250 mm Hg の患者に対する IFX-1（抗ヒト補体因子 C5a モノクローナル抗体）静注の探索的非盲検無作為化第 2 相比較試験では、2020 年 3 月 31 日～4 月 24 日に、30 人の患者が登録され、無作為に IFX-1 群（IFX-1 を 800 mg 静注を 7 回まで＋対症療法，15 人）と対照群（対症療法のみ，15 人）に割り付けられた。研究期間中、数人の患者が、重症低酸素血症のために仰臥位で定期的に調べることが出来なくなり、仰臥位か否かにかかわらず、全ての PaO_2/FiO_2 が調べられることになった。無作為割り付け後 5 日目で、平均 PaO_2/FiO_2 は IFX-1 群で 158 mm Hg（SD 63，範囲 84-265）だったのに対し、対照群では 189 mm Hg（89，71-329）だった。5 日目の PaO_2/FiO_2 の最小 2 乗平均の相対変化は、治療群と対照群で差が無かった（IFX-1 群で 17%の変化 vs 対照群で 41%；差-24%［95%CI：-58-9］，p=0.15）28 日までの Kaplan-Meier 法による死亡率推計は IFX-1 群で 13%（95%CI：0-31），対照群で 27%（4-19）だった（補正ハザード比 0.65［95%CI：0.10-4.14］）。重篤な有害事象の頻度は両群で同様で（IFX-1 群で 9 人［60%］対対照群で 7 人［47%］）、死亡は治療に関連したもととは認められなかった。患者の少数部分（IFX-1 群で 2 人［13%］，対照群で 6 人［40%］）が重篤と分類される肺梗塞を起こした。重症に分類される感染は、IFX-1 群で 3 人（20%），対照群で 5 人（33%）に認められた[271]。

☆☆☆COVID-19 で人工呼吸を受けている患者で抗 C5a モノクローナル抗体であるヴィロベリマブを通常ケアに加えることが生存転帰を改善するか否かを調べた、オランダ，ドイツ，

---

[270] Keir, H. R. et al. Dipeptidyl peptidase-1 inhibition in patients hospitalised with COVID-19: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controled trial. Lancet Respir Med 2022; Sept 5 (online). https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00261-2

[271] Vlaar, A. P. J., et al. Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet Reumatol 2020; 2: e764-e773. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30341-6

フランス，ベルギー，ロシア，ペルー，メキシコ，南アフリカの 46 病院で行われた無作為化二重盲検プラセボ対照多施設第 3 相比較試験では、18 歳以上で人工呼吸を受けているが、最初の輸注時には挿管後 48 時間を超えておらず、PaO_2/FiO_2 比が 60～200 mmHg で、過去 14 日間に何れかの変異株の確認された SARS-CoV-2 感染のある参加者人が研究対象の資格があった。資格のある患者は無作為に 1 対 1 で、通常ケアとヴィロベリマブの 800 mg 静注を最大 6 回（1 日目，2 日目，4 日目，8 日目，15 日目，22 日目）または通常ケアと適合プラセボに、置換ブロック無作為化を用いて割り付けられた。治療は退院後は続けられなかった。参加者，医療者，評価者は群割付にマスクされた。主要評価項目は、全ての解析セット（無作為化割付がエラーとなった患者を除く、患者が治療を開始したか否かにかかわらない全ての無作為化割付を受けた参加者と定義）における 28 日目の全死因死亡と定義され、Meier 解析を用いて測定された。安全性解析は、ヴィロベリマブまたはプラセボの何れかの少なくとも 1 回の輸注を受けた全患者を対象とした。2020 年 10 月 1 日～2021 年 10 月 4 日に、治療企図解析における 368 人（全ての解析セット；177 人がヴィロベリマブ群，191 人がプラセボ群）を対象とした。ヴィロベリマブの 1 人が治療無く、無作為化割付がえエラーとなったために主要解析から除外された。少なくとも 1 回の研究の治療が 364 人（99%）の患者に投与された（安全性解析セット）。ヴィロベリマブ群の 177 人のうち 54 人（31%）の患者とプラセボ群の 191 人のうちの 77 人（40%）が最初の 28 日に死亡した。28 日目の全死因死亡率はヴィロベリマブで 32%（95%CI：25-39），プラセボ群で 42%（35-49）だった（ハザード比 0.73［95%CI：0.50-1.06］，p=0.094）。施設の階層化を伴わない事前に低後された解析では、ヴィロベリマブは 28 日目の全死因死亡を有意に減少させた（0.67［95%CI：0.48-0.96］，p=0.027）。最も多い治療下で発現した有害事象（TEAEs）は急性腎傷害（ヴィロベリマブ群の 175 人のうち 35 人［20%］ vs プラセボ群の 189 人のうち 40 人［20%］），肺炎（38 人［22%］vs 26 人［14%］），敗血症性ショック（24 人［14%］vs 31 人［16%］）だった。重篤な治療に関連した有害事象はヴィロベリマブ群の 175 人の患者のうち 103 人（59%）で報告されたに対し、プラセボ群の 189 人では 120 人（63%）だった[272]。

［通常ケアに加えて、ヴィロベリマブは COVID-19 で人工呼吸を受けている患者の生存を改善し、死亡率の有意な低下を導いた。］

O．アカラブルチニブ

◎ブルトン・チロジン・キナーゼ（BTK）阻害剤であるアカラチニブを、19 人の COVID-19 患者（11 人が酸素投与，8 人が人工呼吸；18 人がベースラインで酸素必要量が増加して

[272] Vlaar, A. P., et al. Anti-C5a antibody (vilobelimab) therapy for critically ill, invasively mechanically ventilated patiennts with COVID-19 (PANAMO): a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2020; Sept 7 (online). https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00297-1

いた。）に対して適用外使用した NIH の臨床研究では、10-14 日の治療で、アカラブルチニブは、大部分の患者の酸素化を改善し（しばしば 1-3 日以内に）、認識される毒性は認められなかった。酸素化の改善に伴い、CRP や IL-6 などの炎症の指標は大部分の患者で正常化し、リンパ球減少も改善した。アカラブルチニブ投与の終了時に、酸素投与患者の 72.2%（8/11）は酸素無しで退院し、人工呼吸患者の 50%（4/8）は抜管し、25%（2/8）は酸素無しで退院した。生体外の解析では、COVID-19 患者の血液の単球では、健常人の血液の単球と比較して、自己リン酸化で示される顕著に上昇した BTK 活性と IL-6 産生の上昇が認められた [273]。

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

P．イカチバント（フィラジル，選択的ブラジキニン B2 受容体拮抗薬）

○オランダにおける COVID-19 患者に対するイカチバントの症例対照研究では、9 例のイカチバント投与（30 mg を 6 時間ごとに 3 回筋注）を受けた COVID-19 患者が、18 例の性．年齢，BMI，疾病の時期を合わせた対照 COVID-19 患者（イカチバン投与例 1 例に対し 2 例の対照）と比較された。イカチバン投与群の平均年齢（SD）は 55 歳（12.8）、対照群は 58 歳（10.5）だった。イカチバン投与群（8/9）及び対照群（16/18）の 89%が男性だった。9 例全例でイカチバンの 3 回投与後顕著な酸素補助の減少があり、4 人の患者（44%）は 10～35 時間以内に酸素が必要無くなった。5 人（56%）の患者では、インカチバント投与後酸素補助の実質的に減少した。イカチバントで治療した 9 人のうち 8 人（89%）で、24 時間以内に、3 L/min 以上の酸素補助の減少が認められた。18 人の対照者では、3 人（17%）だけが、自然に、24 時間以内に、3 L/min 以上の酸素補助の減少が認められた。イカチバント治療群の 3 人では、再度、酸素補助が必要になった。イカチバンは、全患者で良く耐えられた。重篤な有害事象は無かった。D ダイマー濃度や熱との有意な相関は無かった [274]。

（4）抗凝固療法

☆☆☆ブラジルの 31 ヶ所の施設で行われた COVID-19 の患者における治療的な抗凝固療法と予防的な抗凝固療法を比較する非盲検（判定者盲検）無作為化対照比較試験では、18 歳

[273] Roschewski, M., et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. Sci Immunol 2020; 5: eabd0110. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd0110

[274] van de Veerdonk, F. L., et al. Outcome associated with use of a kinin B2 receptor antagonist among patients with COVID-19. JAMA Netw Open 2020; 3: e2017708. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17708

以上の COVID-19 の入院患者で、D ダイマー値が上昇していて、無作為化割付前に 14 日間まで COVID-19 の症状があった患者が、対象となった。治療的な抗凝固療法と予防的な抗凝固療法に無作為に割り付けられた（1 対 1）。治療的抗凝固療法は、安定している患者には入院中の経口リバロキサバン（1 日 20 mg または 15 mg）、臨床的に不安定な患者には最初にエノキサパリン（1 mg/kg を 1 日 2 回）の皮下注または分画化ヘパリンの静注（0.3-0.7 IU/mL 抗Ｘa 濃度を達成するまで）後に 30 日目までリバロキサバンを投与した。予防的な抗凝固療法は、標準的な入院でのエノキサパリンまたは分画化ヘパリンだった。主要効果評価項目は、治療企図解析における、死亡までの時間，入院期間，30 日目までの酸素補助の期間の勝率法（1 を超える率は治療的抗凝固療法群での良好な転帰を反映）での階層的な解析だった。2020 年 6 月 24 日～2021 年 2 月 26 日に 3331 人の患者がスクリーニングされ、615 人が無作為化割り付けを受けた（311 人［50%］が治療的抗凝固療法群，304 人［50%］が予防的抗凝固療法群）。576 人（94%）は臨床的に安定していて、39 人（6%）は臨床的に不安定だった。治療的抗凝固療法群の 1 人の患者では、同意が撤回され、経過観察されず、主要評価解析に含まれなかった。主要効果転帰は治療的抗凝固療法と予防的抗凝固療法とに割り付けられた患者の間で有意な違いは認められず、治療的抗凝固療法群では 28,899（38.4%）勝，予防的抗凝固療法群では 34,288（41.3%）勝だった（勝率 0.86［95%CI：0.59-1.22］，p=0.40）。一貫した結果が、臨床的に安定した患者でも、臨床的に不安定な患者でも認められた。主要安全性転帰では、大きな出血または臨床的に関連のある大きくない出血は、治療的抗凝固療法群に割り付けられた患者では 26 人（8%）に、予防的抗凝固療法群に割り付けられた患者では 7 人（2%）に起こった（相対リスク 3.64［95%CI：1.61-8.27］，p=0.0010）。研究で用いた医薬品に対するアレルギー反応が治療的抗凝固療法群で 2 人（1%）に、予防的抗凝固療法群で 3 人（1%）に起こった[275]。

［COVID-19 で入院し、D ダイマーが上昇している患者において、リバロキサバンまたはエノキサパリンの投与後に 30 日目までリバロキサバンを投与する治療的抗凝固療法は、予防的抗凝固療法と比較して、臨床的転帰を改善せず、出血を増加した。］

☆☆☆米国の 12 の研究センターで、2020 年 5 月 8 日～2021 年 5 月 14 日に、高リスクな COVID-19 入院患者（D ダイマー・レベルが正常上限の 4 倍を超える，または敗血症誘発性凝固症スコア 4 以上）において、血栓予防のための、治療用量の低分子量ヘパリン（LMWH）と、施設の標準的な予防的または中間的用量のヘパリンを比較した多施設無作為化比較試験（HEP-COVID）では、患者は施設の標準的な予防的または中間量の LMWH または未分画ヘパリン、または治療的用量のエクソパリン（クレアチニン・クリアランスが 30

[275] Lopes, R. D., et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentere, randomized, controlled trial. Lancet 2021; 397: 2253-2263. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01203-4

ml/min/1.73m² 以上であれば 1 mg/kg 皮下注を 1 日 2 回；クレアチニン・クリアランスが 15～29 ml/min/1.73m² 以上であれば 0.5 mg/kg 皮下注を 1 日 2 回）の、入院を通じての実施に、無作為に割り付けられた。患者は ICU か非 ICU かに基づき無作為化割付時に階層化された。主要効果評価項目は、静脈性血栓塞栓（VTE），動脈性血栓塞栓（ATE），全死因死亡で、主要安全性評価項目は、30 日±2 日における大きな出血だった。データは画像，検査，診療記録データを通じて集められ、目隠しされた研究者によって局所で裁定された。257 人が無作為化割り付けを受け、253 人（平均年齢［SD］66.7 歳［14.0］，136 人［53.8%］が男性，117 人［46.2%］が女性）が解析の対象になった。249 人（98.4%）の患者は D ダイマー上昇に基づいて対象基準に合致し、83 人（32.8%）の患者は ICU レベルのケアに階層化された。124 人（49%）の患者が標準用量、129 人（51%）の患者が治療的用量だった。主要効果評価項目には、標準用量ヘパリンでは 124 人の患者のうち 52 人（41.9%）が合致し（VTE 28.2%，ATE 3.2%，死亡 25.0%）、治療的用量の LMWH では 129 人の患者のうち 37 人（28.7%）が合致した（VTE 11.7%，ATE 3.2%，死亡 19.4%）（相対リスク［RR］0.68［95%CI：0.49-0.96］，p=0.03）。血栓塞栓症も減少していた（29.0%対 10.9%，RR 0.37［95%CI：0.21-0.66］，p<0.001）。大きな出血の発生率は標準用量で 1.6%，治療的用量のヘパリンでは 4.7%だった（RR 2.88［95%CI：0.59-14.02］，p=0.17）。主要効果評価項目は非 ICU 患者では減少したが（36.1%対 16.7%，RR 0.46［95%CI：0.27-0.8］，p=0.004）、ICU 患者では減少しなかった（55.3%対 51.1%，RR 0.92［0.62-1.39］，p=0.71）[276]。

☆☆☆イランの 10 の教育施設で、2020 年 7 月 29 日～11 月 29 日に募集された成人の ICU 入院 COVID-19 患者を対象として行われた、予防的抗凝固剤の中間量投与（エノクサパリン 1 日 1 mg/kg，n=276）と通常投与（エノクサパリン 1 日 40 mg，n=286）を比較する多施設無作為化比較試験では、治療は 30 日の経過観察が完了するまで続けられた。600 人の無作為割り付けを受けた患者の中で、562 人（93.7%）が主要評価解析（少なくとも 1 回の治療を受けた患者における静脈または動脈血栓，ECMO を用いた治療，30 日以内の死亡の組み合わせ）に含まれた（年齢の中央値［IQR］62 歳［50-71］，237 人［42.2%］が女性）。主要効果判定帰結は中間量投与群で 126 人の患者（45.7%）に、通常量投与群で 126 人（44.1%）で起こった（絶対リスク差 1.5%［95%CI：-6.6-9.8］，オッズ比 1.06［95%CI：0.76-1.48］，p=0.70）。大きな出血は中間量投与群で 7 人（2.5%）の患者に、通常量投与群で 4 人（1.4%）の患者に起こり（リスク差 1.1%［片側 97.5%CI：-∞-3.4］，オッズ比 1.83［片側 97.5%CI：0.00-5.93］）、非劣性クライテリアに適合しなかった（非劣性 p>0.99）。重症血小板減少は中間量投与群に割り付けられた患者だけで起こっていた（6 対 0，リスク

[276] Spyropoulos, A. C., et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparin for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19. THE HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2021; 181: 1612-1620. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6203

差 2.2%［95%CI：0.4-3.8］，p=0.01）[277]。
［COVID-19 で ICU に入院した患者で、中間量の予防的抗凝固剤投与は、通常量の予防的抗凝固剤投与と比較して、主要評価項目である 30 日以内の静脈または動脈血栓，ECMO による治療，死亡の組み合わせにおいて有意な差は認められなかった。COVID-19 で ICU に入院した無選択な患者への中間量の予防的抗凝固剤のルチーンな経験的使用は推奨されない。］

☆☆☆危機的 COVID19 患者（高流量酸素，非侵襲的換気療法，人工呼吸，昇圧剤，強心剤を使う臓器補助が必要）を対象とした治療的抗凝固療法の効果を調べる非盲検順応型マルチプラットフォーム無作為化比較試験では、患者はヘパリンを用いた治療的抗凝固療法（高用量ヘパリン）、またはその場所の通常ケアに従った薬学的血栓予防（通常の低用量血栓予防剤の投与など）のどちらかの実際的に定義されたレジメンに無作為に割り付けられた。主要評価項目は、在院死（-1 の値とする）と、退院まで生存した患者における 21 日までの心血管または呼吸器の補助の不要な日数を組み合わせた序数スケールで評価した臓器補助を必要としない日数だった。この臨床試験は、治療的抗凝固療法が無意味である事前に特異化されたクライテリアに合致したため、中止された。主要評価項目のデータは、1,098 人の患者（534 人が治療的抗凝固療法に、564 人が通常ケアの血栓予防に割り付け）で利用可能だった。臓器補助を必要としない日の中央値は治療的抗凝固療法群で 1 日（IQR：-1-16），通常ケアの薬学的血栓予防群で 4 日（IQR：-1-16）だった（補正オッズ比 0.83［95%CI：0.67-1.03］，無益性の後方確率［オッズ比<1.2］99.9%）。退院まで生存した患者の割合は、2 群間で同様だった（それぞれ 62.7%及び 64.5%，補正オッズ比 0.84［95%CI：0.64-1.11］）。大きな出血は治療的抗凝固療法群の患者の 3.8%で、通常ケアの薬学的血栓予防群の患者の 2.3%で起こった [278]。

☆☆☆危機的でない COVID19 患者（登録時に危機的ケアレベルの臓器補助が無い）を対象とした治療的抗凝固療法の効果を調べる非盲検順応型マルチプラットフォーム無作為化比較試験では、患者はヘパリンを用いた治療的抗凝固療法（高用量ヘパリン）、またはその場所の通常ケアに従った薬学的血栓予防（通常の低用量血栓予防剤の投与など）のどちらかの実際的に定義されたレジメンに無作為に割り付けられた。主要評価項目は、在院死（-1 の値とする）と、退院まで生存した患者における 21 日までの心血管または呼吸器の補助を必要

[277] INSPIRATION Investigators. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. The INSPIRATION randomized clinical trial. JAMA 2021; 325: 1620-1630. https://doi.org/10.1001/jama.2021.4152
[278] The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 385: 777-789. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417

としない日数を組み合わせた序数スケールで評価した臓器補助の不要な日数だった。この評価項目は、全患者についてのベイズ統計モデルを用い、また、ベースラインの D ダイマー・レベルによって評価された。この臨床試験は、治療的抗凝固療法の優越性の事前に特異化されたクライテリアに合致したため、中止された。最終解析での 2219 人の患者の中で、治療的抗凝固療法は、通常ケアの薬学的血栓予防と比較して、臓器補助を必要としない日数を増加させる確率は 98.6%（補正オッズ比 1.27［95%CI：1.03-1.58］）だった。臓器補助無く退院まで生存する群間の補正絶対差は治療的抗凝固療法が 4.0%良好だった（95%CI：0.5-7.2）。治療的抗凝固療法が通常ケアの薬学的血栓予防に優越する最終的な確率は、高 D ダイマー・コホートで 97.3%，低 D ダイマー・コホートで 92.9%，D ダイマーが不明なコホートで 97.3%だった。大きな出血は治療的抗凝固療法群の患者の 1.9%で、通常ケアの薬学的血栓予防群の患者の 0.9%で起こった [279]。

☆☆☆中等症の COVID-19 入院患者における、治療的ヘパリンと予防的ヘパリンの効果を比較する、ブラジル，カナダ，アイルランド，サウジ・アラビア，アラブ首長国連邦，米国の 28 病院における無作為化対照順応非盲検比較試験では、2020 年 5 月 29 日～2021 年 4 月 12 日に募集された、D ダイマー・レベルの上昇した、COVID-19 で入院した 465 人の成人患者が、無作為に、治療用量のヘパリン（n=228）と予防用量のヘパリン（n=237）に割り付けられた。治療用量または予防用量のヘパリン（低分子または非分画化ヘパリン）が、退院，28 日目，死亡まで続けられた。主要評価項目は、28 日までで評価された、死亡と人工呼吸，ICU への入院の組み合わせだった。副次的評価項目は、全死因死亡，全死因死亡または全ての人工呼吸の組み合わせ，静脈血栓塞栓症などだった。安全性評価項目は、重症出血などだった。評価項目は、盲目的に裁定された。参加者の平均年齢は 60 歳だった。264 人（56.8%）は男性で、平均 BMI は 30.3 kg/m^2 だった。28 日目に、主要評価項目は、治療的ヘパリンに割り付けられた 228 人の患者のうち 37 人（16.2%）に、予防的ヘパリンに割り付けられた 237 人の患者のうち 52 人（21.9%）に起こった（オッズ比 0.69［95%CI：0.43-1.10］，p=0.12）。死亡は治療的ヘパリンに割り付けられた 4 人（1.8%）の患者で、予防的ヘパリンに割り付けられた 18 人（7.6%）の患者で起こった（0.22［0.07-0.65］，p=0.006）。全死因死亡または全ての人工呼吸の組み合わせは、治療的ヘパリンに割り付けらえた 23 人（10.1%）の患者で、予防的ヘパリンに割り付けられた 38 人の患者で起こった（0.59［0.34-1.02］，p=0.06）。静脈血栓塞栓は、治療的ヘパリンに割り付けられた 2 人（0.9%）の患者で、予防的ヘパリンに割り付けられた 6 人（2.5%）の患者で起こった（0.34［0.07-1.71］，p=0.19）。重症出血は治療的ヘパリンに割り付けられた 2 人（0.9%）で、予防的ヘパリンに

[279] The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation in noncritically ill patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 385: 790-802. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911

割り付けられた 4 人（1.7%）で起こった（0.52［0.09-2.85］，p=0.69）[280]。
［D ダイマー・レベルが上昇し、入院した中等症の COVID-19 患者では、治療的ヘパリンは、主要評価項目の低下と有意な相関が認められなかったが、28 日目の死亡のオッズは低下した。重症出血のリスクは、この試験では低いようだった。］

☆☆☆退院後の COVID-19 患者における延長された凝固予防療法の役割をしらべた、ブラジルの 14 施設で行われた非盲検多施設無作為化比較試験で、COVID-19 で入院し静脈性血栓塞栓症の増加したリスクのある患者（静脈性血栓塞栓症の国際医療予防登録［IMPROVE］静脈性血栓塞栓症［VTE］スコアが 4 以上または 2～3 で D-ダイマーが 500 ng/mL）が 1 対 1 で、退院時に、35 日間のリバロキサバン 10 mg/日または抗凝固薬無しに割り付けられた。治療企図解析における主要有効性評価項目は、症候性または致死的静脈性血栓塞栓症の組み合わせ、両側の下肢の静脈超音波と CT 肺動脈造影での無症候性の静脈性血栓塞栓症，症候性の動脈性血栓塞栓症及び 35 日目での心血管性の死亡だった。裁定は伏せられた。主要安全性評価項目は、重症出血だった。主要安全性解析は、治療企図集団で行われた。2020 年 10 月 8 日～6 月 29 日に、997 人の患者がスクリーニングを受け、そのうち 677 人は資格基準に適合しなかった。残る 320 人の患者が登録され、リバロキサバン（n=160［50%］）または抗凝固薬無し（n=160［50%］）に無作為に割ち付けられた。全患者は入院中、通常量のヘパリンの凝固予防療法を受けた。165 人（52%）の患者が入院中に ICU に居た。197 人（62%）の患者が 2～3 の IMPROVE スコアで D-ダイマーレベルが上昇していて、121 人（38%）が 4 以上のスコアだった。2 人の患者（各群 1 人ずつ）は同意を撤回し、経過観察されず、治療企図主要解析の対象とならなかった。主要有効性評価項目はリバロキサバンに割り付けられた 159 人のうち 5 人（3%）で、抗凝固療法無しに割り付けられた 159 人のうち 15 人（9%）で起こった（相対リスク 0.33［95%CI：0.12-0.90］，p=0.0293）。両群で重症出血は起こらなかった。リバロキサバン群の 2 人の患者（1%）でアルレギー反応が起こった [281]。
［COVID-19 での入院後に退院した高リスクの患者において、リバロキサバン 10 mg/日の 35 日間による凝固予防療法は、延長した凝固予防療法が無い場合と比較して、臨床的帰結を改善した。］

☆全米の 67 病院で行われた、3239 人の危篤 COVID-19 成人患者における静脈血栓症（VTE）

---

[280] Sholzberg, M., et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomized clinical trial. BMJ 2021; 375: n2400. https://doi.org/10.1136/bmj.n2400
[281] Ramacciotti, E., et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalization for COVID-19 (MICHELL): an open-label, multicenter, randomized, controlled trial. Lancet 2022; 399: 50-59. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02392-8

と大きな（major）出血の発生率を評価し、早期の治療的抗凝固療法の生存率に対する観察効果を調べるための多施設コホート研究では、ICU 入室後 14 日以内の VTE と大きな出血の発生率が評価された。患者を ICU 入院後最初の 2 日治療的抗凝固療法を受けたか受けなかったかでカテゴリー分けした target trial emulation（観察研究データでランダム化比較試験を模倣する方法）を行い、生存に及ぼす治療的抗凝固療法の観察効果を調べた。3239 人の患者は平均年齢 61 歳（IQR : 53-71），2088 人（64.5%）が女性だった。204 人（6.3%）の患者が VTE を起こし、90 人（2.8%）の患者が大きな出血イベントを起こした。VTE の独立した予測因子は男性及び ICU 入院時の高い D ダイマー・レベルだった。2809 人の患者を対象とした target trial emulation では、384 人（11.9%）が早期の治療的抗凝固療法の介入を受けた。主要評価項目（退院時または最終経過観察日に調べられた死亡までの時間）の解析では、中央値 27 日間の経過観察期間に、早期の治療的抗凝固療法を受けた患者では、受けなかった患者と同様の死亡リスクだった（ハザード比 1.12［95%CI : 0.92-1.35］）[282]。

☆2020 年 3 月 1 日～7 月 31 日に米国の退役軍人病院に入院した、抗凝固療法の既往の無い SARS-CoV-2 感染が確認された 4297 人の患者に対する抗凝固療法の観察コホート研究では、3627 人（84.4%）が入院後 24 時間以内に予防的な抗凝固療法を受けていた。治療を受けた患者の 99%以上（n=3600）が皮下へのヘパリンまたはエノキサパリンの投与を受けた。入院後 30 日以内に 622 人の患者が死亡し、513 人は予防的抗凝固療法を受けた患者だった。大半の死亡（510/622，82%）は入院中に起こった。治療加重解析における逆可能性では、30 日目における死亡の累積的発生率は予防的抗凝固療法を受けた患者で 14.3%（95%CI : 13.1-15.5）で、受けなかった患者で 18.7%（15.1-22.9）だった。予防的抗凝固療法を受けなかった患者と比較して、受けた患者のでは 30 日目の死亡リスクが 27%減少した（ハザード比 0.73［95%CI : 0.66-0.81］）。在院死亡率と治療的抗凝固療法の開始についても、同様の相関が認められた。予防的抗凝固療法を受けることは輸血を必要とする出血の増加したリスクと相関しなかった（ハザード比 0.87［0.71-1.05］）。定量的バイアス解析では、結果は測定されていない交絡について強かった（30 目の死亡について 95%CI より低い e-value は 1.77）。結果は幾つかの感受性解析でも同様だった [283]。

☆☆英国 177 病院，インドネシアの 2 病院，ネパールの 2 病院で行われた、COVID-19 入院患者ついて幾つかの可能性のある治療を通常ケアと比較する無作為化対照非盲検プラットフォーム比較試験では、成人患者は、割り付けを隠したまま、ウェブに基づく無作為化に

---

[282] Al-Samkari, H., et al. Thrombosis, bleeding, and the observational effect of early therapeutic anticoagulation on survival in critically ill patients with COVID-19. Ann Inern Med 2021; 174: 622-632. https://doi.org/10.7326/m20-6739

[283] Rentsch, C. T., et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. BMJ 2021; 372: n311. https://doi.org/10.1136/bmj.n311

より、通常の標準ケア＋退院までの 1 日 1 回 150 mg のアスピリンまたは通常の標準ケアに 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は 28 日死亡率だった。全ての解析は治療企図で行われた。2020 年 11 月 1 日～2021 年 3 月 21 日に RECOVERY 試験に登録した 22,560 人の患者のうち 14,892 人（66%）がアスピリンへの無作為割り付けの対象となった。7351 人の患者は無作為に 1 対 1 でアスピリンに、7541 人は通常ケアのみに割り付けられた。全体で、アスピリンに割り付けられた 7351 人の患者のうち 1222 人（17%）が，通常ケアに割り付けられた 7541 人の患者のうち 1299 人（17%）が 28 日以内に死亡した（率比 0.96［95%CI：0.89-1.04］，p=0.35）。一貫した結果が患者の事前に特定した全てのサブグループで認められた。アスピリンに割り付けられた患者は、僅かに入院期間が短かく（中央値 8 日［IQR：5->28］対 9 日［IQR 5>28］）、僅かに高い割合が 28 日以内に生存退院した（75%対 74%，率比 1.06［95%CI：1.02-1.10］，p=0.0062）。ベースラインで人工呼吸を行っていなかった患者では、人工呼吸または死亡の組み合わせ評価項目に合致する割合に有意な差は認められなかった（21%対 22%，リスク比 0.96［95%CI：0.90-1.03］，p=0.23）。アスピリンの使用は、血栓事象の減少（4.6%対 5.3%，絶対低下 0.6%［SE 0.4%］）及び重症出血事象の上昇（1.6%対 1.0%，絶対上昇 0.6%［SE 0.2%］）と相関していた[284]。

☆COVID-19 成人危篤患者において抗血小板療法が転帰を改善するかを調べた、多種の治療ドメインの中で多種の介入を調べる現行の順応プラットフォーム試験（REMAP-CAP）では、1557 人の COVID-19 の危篤成人患者が 8 ヵ国の 105 施設で 2020 年 10 月 30 日～2021 年 6 月 23 日に登録し、90 日まで経過観察された（最終経過観察日 2021 年 7 月 26 日）。患者は非盲検でアスピリン（n=565），P2Y12 阻害剤（n=455）、抗血小板療法無し（対照 n=529 の何れかに無作為に割り付けられた。介入は最高で 14 日間院内で続けられ、抗凝固血栓予防に加えられた。主要評価項目は 21 日以内の臓器補助の不要な日数（生存していて ICU に基づく呼吸または心血管臓器補助が不要）で、全死因在院死亡（90 日目に打ち切り）ついての－1 から臓器補助無しの生存者の 22 までの範囲だった。退院までの生存や 14 日までの重症出血などの 13 の副次的評価項目があった。主要解析はベイズ累積ロジスティック・モデルだった。1 を超えるオッズ比（OR）は改善された生存率，より多くの臓器補助が不要な日数または両者を表した。有効性は、OR が 1 を超える後方確率が 99%を超えると定義された。無意味は OR が対照に対して 1.2 未満である後方確率が 95%を超えると定義された。介入の等価性は 2 つの非対照介入について、相互に比較した OR が 1/1.2～1.2 の間である確率が 90%を超えると定義された。アスピリン群と P2Y12 阻害剤群は順応解析で事前に特定された等価性の基準に適合し、更なる解析のために統計学的にプールされた。登録は、プール抗血小板群が対照群と比較して事前に特定された無意味の基準に適

[284] RECOVERY Collaborative Group. Aspirin patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2022; 399: 143-151. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01825-0

合した後中止された。無作為化割付された 1557 人の危篤患者の中で、8 人の患者は同意を撤回し、1549 人は試験を終了した（年齢の中央値 57 歳，521 人［33.6%］が女性）。臓器補助の必要のない日の中央値は抗血小板群と対照群の両方で 7 日（IQR：-1-16）だった（中央値の補正 OR 1.02［95%CI：0.86-1.23］，無意味の後方確率 95.7%）。退院まで生存していた患者の割合は、抗血小板群及び対照群で、それぞれ 71.5%（723/1011）及び 67.9%（354/521）だった（中央値の補正 OR 1.27［95%CI：0.99-1.62］，補正絶対差異 5%［95%CI：-0.2-9.5］，有効性の後方確率 97%）。生存者の中で、臓器補助の必要の無い日の中央値は両群で 14 日だった。重症出血は抗血小板群と対照群で、それぞれ 2.1%及び 0.4%の患者で起こった（補正 OR 2.97［95%CI：1.23-8.28］，補正絶対リスク上昇 0.8%［95%CI：0.1-2.7］，傷害の可能性 99.4%）[285]。

☆スロデキシド（sulodexide）は、慢性疾患で失われる動静脈の血管内皮におけるグリコカリクス（glycocalyx）の完全性を回復するのを助け、それによって炎症性分子への応答を下方制御したり制限したりすることが出来る。スロデキシドは、血栓塞栓症の合併症の発生率を低下させることが出来る抗凝固効果を持ち、これらの慢性疾患患者に有益と考えられる。メキシコと米国の研究者は、COVID-19 の早期の臨床段階でのスロデキシドの効果を評価した。外来患者について、平行群設計による無作為比較試験を行った。慢性の基礎疾患のために重篤な臨床的進展のリスクが高い、発症後 3 日以内の患者を対象（40 歳～80 歳）とした。慢性的なステロイドまたは抗凝固剤を投与されている患者は除外された。参加者はスロデキシド（500 LRU を 1 日 2 回）またはプラセボの 21 日間投与に無作為に割り付けられた。主要評価項目は入院の必要期間と酸素補助の必要期間だった。2020 年 6 月 5 日～8 月 30 日に 243 人の患者がプロトコルによる解析の対象となった。それらのうち 124 人がスロデキシドの、119 人がプラセボの投与を受けた。21 日の経過観察で、スロデキシド群で 17.7%の患者が入院を必要としていたが、プラセボ群では 29.4%だった（p=0.032）。スロデキシド群では 29.8%が酸素補助を必要としていたが、プラセボ群では 42%で（p=0.047）、スロデキシド群の方が期間も短かった（スロデキシド群で平均 9 日（SD 7.2 日）vs プラセボ群では平均 11.5 日（9.6）［p=0.02］）。入院期間に差は認められなかった[286]。
［スロデキシドを用いた早期の介入は入院と酸素補助の必要を減少させた。これは患者にとって有益な意味があり、スロデキシドはワクチンや治療薬が利用可能になるまでの良好な薬剤である。］

---

[285] REMAP-CAP Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of antiplatelet therapy on survival and organ support-free days in critically ill patients with COVID-19. A Randomized Clinical Trial. JAMA 2022; 327: 1247-1259. https://doi.org/10.1001/jama.2022.2910
[286] Gonzalez Ochoa, A. J., et al. Sulodexide in the treatment of partients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. Thromb Haemost 2021; 121: 944-954. https://doi.org/10.1055/a-1414-5216

◎ACTIV-4B 外来患者血栓予防試験は、2020 年 9 月～2021 年 6 月に米国の 52 施設で行われた（最終経過観察 2021 年 8 月 5 日）7000 人の症状はあるが、臨床的に安定した COVID-19 の外来患者において、抗凝固療法と抗血小板療法を比較する最小接触順応無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験である。治療開始に先立って、参加者は血小板数が 100,000/mm2 を超えていて、GFR が 30 mL/分/1.73 m² を超えていることを要した。アスピリン（81 mg の 1 日 1 回経口，n=164），予防用量のアピキサバン（2.5 mg の 1 日 2 回経口，n=165），治療用量のアピキサバン（5 mg を 1 日 2 回，n=164），プラセボ（n=164）の 45 日間に 1：1：1：1 に無作為に割り付けた。主要評価項目は、全死因死亡，症候性静脈または動脈性血栓塞栓，心筋梗塞，脳卒中，心血管系または肺の原因による入院の組み合わせだった。効果と出血イベントの主要評価解析は、被験薬を少なくとも 1 用量服用した患者を対象とした。2021 年 6 月 18 日の時点で、試験データ及び安全性委員会は、期待されたイベント率より低いため早期中止を勧告した。その時点で、COVID-19 の 657 人の症候性外来患者（年齢の中央値 54 歳［IQR：46-59］，59%が女性）が無作為化割り付けされていた。診断から無作為化割付までと無作為化割付から治療開始までの時間の中央値は、それぞれ 7 日及び 3 日だった。無作為化割付を受けた 22 人の患者（3.3%）が治療開始前に COVID-19 で入院した。治療を開始した 558 人の患者のうち、補正した主要組み合わせ評価項目はアスピリン群の 1 人（0.7%），2.5 mg アピキサバン群の 1 人（0.7%），5 mg アピキサバン群の 2 人（1.4%），対照群の 1 人（0.7%）の患者で起こった。プラセボと比較した補正主要評価項目についてのリスク差はアスピリン群で 0.0%（95%CI：計算不能），アピキサバン 2.5 mg 群で 0.7%（-2.1-4.1），5 mg アピクキバンで 1.4%（-1.5-5.0）だった。プラセボと比較した出血イベントについてのリスク差は、アスピリン群で 2.0%（95%CI：-2.7-6.8），アピキサバン 2.5 mg 群で 4.5%（-0.7-10.2），5 mg アピクキバンで 6.9%（1.4-12.9）だったが、大きなイベントは無かった。無作為化割付を受けた全ての参加者を包括する所見は同様だった[287]。

◎予防的用量の低分子ヘパリンは COVID-19 の非重篤な入院患者で用いられている。COVID-19 のリスクのある外来患者において、予防的な低分子ヘパリン（エノキサパリン）の、通常ケア（エノキサパリン無し）に対する効果と安全性を調べた国際的な非盲検多施設無作為化対照第 3b 相比較試験（ETHIC）は、6 ヵ国（ベルギー，ブラジル，インド，南アフリカ，スペイン，英国）の 15 施設で行われた。COVID-19 ワクチン接種を受けていない、症候性の確認された COVID-19 外来患者で、少なくとも 1 つの重症のリスク因子のある、少なくとも 30 歳の参加者を連続して登録した。発症後 9 日以内に、ウェッブを基にした無作為ブロック設計（ブロック規模 2 または 4）を用いて、資格のある参加者は、無作為に 1

[287] Connors, J. M., et al. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19. The ACTIV-4B randomised clinical trial. JAMA 2021; 326: 1703-1712. https://doi.org/10.1001/jama.2021.17272

対 1 で、エノキサパリン皮下注を 21 日間（100 kg 未満ならば 40 mg を 1 日 1 回，100 kg 以上なら 40 mg を 1 日 2 回）または通常ケア（エノクサパリン無し）に割り付けられた。主要評価項目は、無作為化割付後 21 日での全原因入院と全死因死亡の複合で、主要解析は、無作為化割付を受けた全参加者から成る治療企図集団で解析された。安全性も、主要解析の治療企図集団で解析された。データ及び安全性モニタリング委員会の助言に従い、試験は登録の遅れと期待以下の事象率のために早期に打ち切られた。2020 年 10 月 27 日～2021 年 11 月 8 日に、230 人の COVID-19 患者が有資格性ついて調べられ、219 人が登録されて、通常ケア（n=114）またはエノクサパリン（n=105）に無作為に割り付けられた。96 人（44%）の参加者が女性で、122 人（56%）が男性、1 人の患者は性別データを欠いていた。人種と民族についてのデータのある 218 人の参加者中 141 人（65%）は白人で、60 人（28%）がアジア人で、16 人（7%）が黒人，混合人種，アラブ，中東系だった。両群の経過観察の中央値は 21 日（IQR : 21-21）だった。21 日目における、全原因入院と全死因死亡の複合に、エノキサパリン群（105 人の患者のうち 12 人［11%］）と通常ケア群（114 人の患者中 12 人［11%］）で差は認められなかった（非補正ハザード比 1.09［95%CI : 0.49-2.43］，log-rank p=0.83）。21 日目に、105 人のエノキサパリン群の 105 人の患者のうち 2 人（2%）（1 つの小出血と 1 つの重症度不明の出血），通常ケア群の 114 人の患者のうち 1 人（1%）（重要な不正子宮出血）で出血が起こった。エノキサパリン群の 22 人（21%）の患者，通常ケア群の 13 人（11%）の患者で有害事象が起こった。両群の最も多い有害事象は COVID-19 関連肺炎だった（エノキサパリン群で 6 人［6%］の患者，通常ケア群で 5 人［4%］の患者）。エノキサパリン群の 1 人の患者が死亡し、死因は不明だった [288]。

◎ヘパリンは、抗血栓性及び抗炎症性に作用し、抗ウイルス性を持つ可能性がある。スイスとドイツの研究者は、症候性であるが臨床的に安定している COVID-19 患者において、エノキサパリンを用いた血栓予防が有害な入院と死亡を防御するか否かを調べるため、無作為化非盲検並行群研究者主導第 3 相試験（OVID）を、スイスとドイツの 8 ヶ所の施設で行った。急性 COVID-19 の 50 歳以上の患者が、呼吸器症状があるか 37.5℃以上の体温であれば資格があった。資格のある患者でブロック無作為化（年齢群 50～70 歳 vs >70 歳，及び研究施設による）が行われ、エノキサパリン 1 日 1 回 40 mg 皮下注を 14 日間または通常ケア（エノキサパリン無し）に 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、無作為化割付後 30 日以内の全ての有害な入院と全死因死亡の複合だった。有効性評価項目の解析は治療企図集団で行われた。主要安全性評価項目は重大な出血だった。有効性の事前に定義された公式の中間解析で、独立したデータ及び安全性委員会は、最初の研究設計の仮定に基づく主

[288] Cools, F., et al. Thromboprophylactic low-molecular-weight heparin versus standard of care in unvaccinated, at-risk outpatients with COVID-19 (ETHICS): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Haematol 2022; 9: e594-e604. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00173-9

要評価項目について、エノキサパリンを用いた血栓予防が優越性を示す可能性が非常に低いことを考慮した、事前に定義された統計学的基準に基づいて、試験の早期打ち切りを推奨した。2020 年 8 月 15 日～2022 年 1 月 14 日に、事前にスクリーニングされた 3319 人の参加者のうち、471 人が治療企図集団の対象となり、エキサノパリン（n=234）または通常ケア（n=238）に無作為に割り付けられた。年齢の中央値は 57 歳（IQR：53-62）で 217 人（46%）が女性だった。主要評価項目の 30 日リスクはエノキサパリンの投与に割り付られた参加者と対照群で同様だった（234 人中 8 人［3%］対 238 人中 8 人［3%］，補正相対リスク 0.98［95%CI：0.37-2.56］，p=0.96）。全ての入院は、COVID-19 に関連していた。研究期間中に死亡は報告されなかった。重大な出血事象は記録されなかった。8 つの重篤な有害事象がエノキサパリン群で記録されたにに対し、対照群では 9 つだった [289]。
［最初の研究設計仮定の下での治療の無意味は、高齢患者の過少代表と結果としての低い事象率のために結論的に審査されなかった。］

◎562 人の COVID-19 で入院した危篤でない患者において、血小板 ADP 受容体 P2Y12 阻害剤を抗凝固療法に加えることの利益とリスクを評価した非盲検ベイズ順応無作為化臨床試験が、2021 年 2 月～6 月に、ブラジル，イタリア，米国の 60 病院で行われた。最後の 90 日経過観察の日付は 2021 年 9 月 15 日だった。患者は無作為に治療的用量のヘパリン＋P2Y12 阻害剤（n=293）または治療的用量のヘパリンのみ（通常ケア）（n=269）の 14 日間または退院までのどちらか早い方に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。チカグレロルが好まれた P2Y12 阻害剤だった。複合主要評価項目は在院死（-1 の値を割付）と組み合わせた序数スケールで評価された臓器補助無し日数で、退院まで生きていた人では、指標入院の 21 日目までに呼吸または心血管臓器補助の無かった日数（範囲-1 から 21 日；高いスコアは少ない臓器補助と良好な転帰を示す）だった。主要安全性評価項目は国際血栓止血学会によって定義された 28 日までの重症出血だった。危篤でない患者の登録は事前の特定された無意味の基準に合致した時点で中止された。患者が無作為化割付を受けた全 562 人の患者（平均年齢 52.7 歳［SD 13.5］，41.5%が女性）が試験を終了し、87%が研究第 1 日の終わりまでに治療的用量のヘパリンの投与を受けた。P2Y12 阻害剤群では、チカグレロルが 63%の患者で、クロピドグレルが 37%の患者で用いられた。臓器補助の無い日の日数の中央値は P2Y12 阻害剤群の患者で 21 日（IQR：20-21），通常ケア群で 21 日（21-21）だった（補正オッズ比 0.83［95%CI：0.55-1.25］；無意味の後方確率［オッズ比＜1.2 と定義］96%）。重症出血は P2Y12 阻害剤群の 6 人の患者（2.0%），通常ケア群の 2 人の患者（0.7%）で起こった（補正オッズ比 3.31［95%CI：0.64-17.2］，p=0.15）[290]。

---

[289] Barco, S., et al. Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in symptomatic outpatients with COVID-19 (OVID): a randomised, open-label, parallel-group, multicenter, phase 3 trial. Lancet Haematol 2022; 9: e585-e593. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(22)00175-2
[290] Berger, J. S., et al. Effect of P2Y12 inhibitors on survival free of organ support among non-critically Ill hospitalized oatients with COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2022; 327:

［COVID-19 で入院した非危篤患者では、治療的用量のヘパリンへの P2Y12 阻害剤の付加は、治療的用量のヘパリンのみと比較し、入院中の 21 日以内の臓器補助の無い日数の改善の増加したオッズには結び付かなかった。］

◎抗凝固療法と COVID-19 関連の入院と死亡のリスクの関係を調べた米国とスイスの研究では、米国の医療システムの 12 の病院と 60 の診療所で、2020 年 3 月 4 日～8 月 27 日に COVID-19 と診断された 18 歳以上の全患者を前向きコホート研究で評価した。(1) 外来患者における COVID-19 の診断前の 90 日抗凝固療法と入院及び死亡のリスクの間の関係，(2) 入院患者と抗凝固療法と死亡リスクの関係を調べた。6195 人の患者のうち、598 人は直ちに入院し、5597 人は外来で治療を受けた。全体の症例致死率は 2.8%（n=175 死亡）だった。入院した患者の中では、在院死は 13%だった。5597 人の最初に外来で治療された COVID-19 患者のうち、160 人（2.9%）は抗凝固療法を受けていて、331 人（5.9%）は最終的には入院した。多変量解析では、外来患者の抗凝固療法の使用は、入院リスクの 43%（HR 0.57［95%CI：0.38-0.86］，p=0.007）の減少と相関したが、死亡とは相関しなかった（HR 0.88［0.50-1.52］，p=0.64）。入院前後で抗凝固療法を行っていなかった入院患者は、死亡リスクが上昇していた（HR 2.26［1.17-4.37］，p=0.015）[291]。
［診断時に抗凝固療法を受けていた COVID-19 の外来患者では入院のリスクが低下した。入院時に抗凝固療法を始めないか、入院 COVID-19 患者で外来の抗凝固療法を維持しないと、死亡リスクが上昇した。］

（５）血漿療法

☆☆2021 年 1 月 29 日までに掲載されたデータに基づく COVID-19 に対する血漿療法のレビューでは、4 つの査読された無作為化比較試験（RCTs）の 1060 人の患者と、RCTs 他の公的に入手可能な 6 つの RCTs の 10,722 人の患者が対象となった。4 つの査読された無作為化比較試験における血漿療法の全死因死亡率の要約した率比（RR）は 0.93（95%CI：0.63-1.38），絶対リスク差-1.21%（-5.29-2.88）で、不正確さのため、根拠の確からしさは低かった。全ての 10 の RCTs 無作為化比較試験で、要約した RR は 1.02（95%CI：0.92-1.12）で、公開されていないデータを含むために、根拠の確からしさは中等度だった。査読された

227-236. https://doi.org/10.1001/jama.2021.23605

[291] Hozayen, S. M., et al. Outpatient anticoagulation therapy and the risk for hospital admission and death among COVID-19 patients. EClinicalMedicine 2021; 41: 101139. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101139

RCTs で、要約したハザード比は在院期間の長さについて 1.17（95%CI：0.07-20.34），人工呼吸の使用についての要約した RR は 0.76（人工呼吸の使用についての絶対リスク差-2.56%［95%CI：-13.16-8.05］）で、両方の帰結について不正確さのために根拠の確からしさは低かった。臨床的改善，臨床的増悪，重篤な有害事象についての限られたデータでは、有意な差は認められなかった[292]。
［回復期血漿療法は、プラセボまたは通常ケアを比較して、全死因死亡率の低下や他の何らかの臨床的利益と有意な相関は認められなかった。全死因死亡率についての根拠の確からしさは弱い～中等度で、他の臨床的帰結については弱かった。］

☆☆☆COVID-19 で入院した患者に対する回復期血清療法の安全性と効果を評価した無作為化対照非盲検プラットフォーム比較試験（RECOVERY）では、英国中の 177 の NHS 施設で COVID-19 で入院した患者の幾つかの可能性ある治療を評価した。患者は通常ケア単独（通常ケア群）または通常ケア及び高抗体価回復期血漿（回復期血漿群）に無作為に 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は治療企図解析で評価された 28 日死亡率だった。2020 年 5 月 28 日～2021 年 1 月 15 日に RECOVERY に登録された 16,287 人の患者のうち 11,558（71%）が対象となり、回復期血漿群または通常ケア群の何れかに割り付けられた。両群間で、28 日死亡率に有意な差は認められなかった（回復期血漿群の 24%［1399/5795］，通常ケア群の 24%［1408/5763］の患者が 28 日以内で死亡；率比 1.00［95%CI：0.93-1.07］，p=0.95）。無作為化割り付け時に検出可能な SARS-CoV-2 抗体が認められなかった患者を含む、事前に特定された患者のサブグループにおける 28 日死亡率の率比も同様だった。回復期血漿群への割り付けは、28 以内に退院する患者の割合に有意な影響は無かった（回復期血漿群で 66%［3832/5795］の患者 vs 通常ケア群で 66%［3822/5763］の患者；率比 0.99［95%CI：0.94-1.03］，p=0.57）。無作為化割り付け時に人工呼吸を受けていなかった患者でも、人工呼吸または死亡への進展の複合帰結に合致する患者の割合に有意な差は認められなかった（回復期血漿群で 29%［1568/5493］の患者，通常ケア群で 29%［1568/5448］の患者；率比 0.99［95%CI：0.93-1.05］，p=0.79）[293]。

☆☆☆アルゼンチンで、高齢成人患者（75 歳以上または少なくとも 1 つの併存疾患のある 65～74 歳の患者）の軽症 COVID-19 の発症後 72 時間以内に IgG 抗体価の高い（1:1000 を超える）回復期血漿を投与する無作為二重盲検比較試験が行われた。主要評価項目は、呼吸数毎分 30 回以上，室内空気で SaO2<93%、または両方で定義される重症 COVID-19 だっ

---

[292] Janiaud, P., et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19. A systemic review and meta-analysis. JAMA 2021; 325: 1185-1195. https://doi.org/10.1001/jama.2021.2747
[293] RECOVERY collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021; 397: 2049-2059. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00897-7

た。臨床試験は、試験が行われた地域の COVID-19 症例が相当に減少し、参加する患者の安定的な登録が事実上不可能となったために、予定された標本規模の 76%で早期に中止された。全体で 160 人の患者が無作為割り付けを受けた。治療企図解析では、重症化は回復期血漿の投与を受けた 80 人の患者のうち 13 人（16%），プラセボ投与を受けた 80 人の患者のうち 25 人（31%）で起こり（相対リスク 0.52［95%CI：0.29-0.94］，p=0.03）、相対リスクは 48%減少した。回復期血漿かプラセボを投与する前に主要評価項目に該当した 6 人の患者を除外した修正治療企図解析では、効果はより高かった（相対リスク 0.40［95%CI：0.20-0.81］）。非自発的に報告される有害事象は認められなかった[294]。
［対象患者は、少なくとも 37.5℃の発熱，説明出来ない発汗，悪寒のうちの少なくとも 1 つと、乾性咳，呼吸苦，疲労、筋痛，食欲不振，咽頭痛，味覚障害，無嗅覚，鼻漏のうちの少なくとも 1 つの両方を充たす患者だった。］

☆☆☆アルゼンチンで行われた重症 COVID-19 肺炎の成人入院患者（室内空気で安静時 SaO2<93%，PaO2：FiO2<300 mmHg，SOFA または mSOFA スコアのベースラインから 2 以上の低下，の少なくとも 1 つ）に対する回復期血漿とプラセボの無作為化比較試験（2：1）では、228 人が回復期血清を、105 人がプラセボを投与された。発症から登録までの期間の中央値は 8 日（IQR：5-10）、低酸素症が登録の最も頻繁な重症クライテリアだった。輸注された回復期血漿は中央値で 1：3200 の全 SARS-CoV-2 抗体の抗体価（IQR：1：800-1：3200）だった。全ての患者が経過観察された。30 日目に、序数スケールによる臨床帰結の分布に、回復期血漿群とプラセボ群で差は無かった（オッズ比 0.83［95%CI：0.52-1.35］，p=0.46）。全死亡率は回復期血漿群で 10.96%，プラセボ群で 11.43%で、リスク差は-0.46 パーセントだった（95%CI：-7.6-6.8）。全 SARS-CoV-2 抗体価は、介入 2 日後に、回復期血漿群で高い傾向にあった。有害事象と重篤な有害事象は両群で同様だった[295]。

☆☆☆COVID-19 に対する高抗体価の回復期血漿の早期投与の効果を調べた米国の無作為化多施設単盲検プラセボ対照比較試験では、COVID-19 の症状で救急部で治療した患者を、SARS-CoV-2 に対する高抗体価の回復期血漿 1 単位またはプラセボ投与に割り付けた。全患者は 50 歳以上で、1 つ以上の疾患進行のリスク因子があった。更に、全患者は発症後 7 日以内に救急部を受診していて、外来管理のための安定した状態だった。主要評価項目は、無作為化割り付け後 15 日以内の疾患進行で、それは、全ての理由による入院，救急または緊急ケアへの受診，院外死亡の組み合わせだった。副次的評価項目は、8 カテゴリー序数スケールでの最も悪い疾患重症度，無作為化割り付け後 30 日以内の入院が不要だった日数，

---

[294] Libster, R., et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. N Engl J Med 2021; 384: 610-618. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700
[295] Simonovich, V. A., et. al. A randomized trial of convalescent plasma in covid-19 severe pneumonia. N Engl J Med 2021; 384: 619-629. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304

全死因死亡だった。全部で 511 人が試験に参加した（257 人が回復期血漿群，254 人がプラセボ群）。患者の年齢の中央値は 54 歳で、症状の持続の中央値は 4 日だった。供血者の血漿検体では、SARS-CoV-2 中和抗体の抗体価の中央値は 1：641 だった。疾患進行は回復期血漿群の 77 人の患者（30.0%）で起こり、プラセボ群では 81 人（31.9%）だった（リスク差 1.9 パーセント・ポイント［95%CI：-6.0-9.8］；回復期血漿の優越性の後方確率 0.68）。回復期血漿群で 5 人の患者が、プラセボ群で 1 人の患者が死亡した。最も悪い疾患重症度や入院が不要だった日数は、両群で同様だった [296]。
［COVID-19 発症後 1 週間以内の高リスク外来患者への高抗体価 COVID-19 回復期血漿の投与は、疾患進行を防がなかった。］

☆☆☆米国，カナダ，ブラジルの 72 病院で行われた、呼吸器症状の発症後 12 時間以内の酸素投与を受けている COVID-19 成人患者に対する回復期血漿療法の非盲検無作為対照比較試験では、患者は 500 ml の回復期血漿と通常ケアに 2 対 1 で割り付けられた。組み合わせ主要評価項目は、30 日目までの挿管または死亡だった。主要評価項目への回復期血漿の抗体の影響の探索的解析を、ロジスティック回帰法で評価した。この試験は、無意味の中止基準に適合した結果、予定された患者組み入れの 78%で終了した。全部で 940 人の患者が無作為割り付けを受け、921 人が治療企図解析の対象となった。挿管または死亡は、回復期血漿群の 32.4%（199/614）の患者で、通常ケア群の 28.0%（86/307）で起こり、相対リスク（RR）は 1.16（95%CI：0.94-1.43，p=0.18）だった。回復期血漿群の患者では、より重篤な有害事象が認められた（33.4% vs 26.4%；RR 1.27［95%CI：1.02-1.57］，p=0.034）。抗体の濃度は有意に回復期血漿の治療効果を修飾した。多変量解析では、中和または抗体依存性細胞性細胞傷害の標準化された各 log 増加は、独立に血漿の有害効果の可能性を減少させたが（それぞれオッズ比［OR］0.74［95%CI：0.57-0.95］及び OR 0.66［0.50-0.87］）、膜貫通 spike タンパク全体に対する IgG はそれを増加させた（OR 1.53［95%CI：1.14-2.05］）[297]。
［血漿療法は COVID-19 入院患者の 30 日目の挿管と死亡のリスクを減少しなかった。好ましくない抗体プロファイルの回復期血漿の輸注は、通常ケアと比較して、悪い臨床的転帰と相関している可能性がある。］

☆☆☆疾患進行のリスク因子やワクチン接種状態にかかわらない、SARS-CoV-2 に検査陽性の症候性の成人（18 歳以上）における、COVID-19 回復者血漿（250 ml，一定以上の抗 SARS-CoV-2 IgG 濃度を確認）の効果と安全性を、対照血漿と比較して評価した、米国の 23

[296] Korley, F. K., et al. Early convalescent plasma for high-risk outpatients with COVID-19. N Engl J Med 2021; 385: 1951-1960. https://doi.org/10.1056/nejmoa2103784
[297] Bégin, P., et al. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. Nat Med 2021; 27: 2012-2024. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01488-2

施設で行われた多施設二重盲検無作為化対照比較試験では、患者は発症後 8 日以内に登録され、無作為化後 1 日以内に輸注を受けた。主要評価項目は輸注後 28 日以内の COVID-19 に関連した入院だった。参加者は 2021 年 6 月 3 日～10 月 1 日に登録された。全部で 1225 人の参加者が無作為化割付を受け、1181 人が輸注を受けた。輸注を受けた参加者だけを対象とした事前に特定された修正治療企図解析では、主要評価項目は、回復期血漿を投与された 592 人の参加者の 17 人（2.9%）で、対照血漿を投与された 589 人の参加者の 37 人（6.3%）で起こり（絶対リスク低下 3.4 パーセント・ポイント［95%CI：1.0-5.8］，p=0.005）、それは相対リスクの 54%の低下に相当した。入院した COVID-19 の 54 人の参加者中 53 人はワクチン未接種で 1 人は部分的なワクチン接種だったため、ワクチン接種を受けた参加者における効果の科学的根拠は、これらのデータからは推測できなかった。全部で 16 のグレード 3 または 4 の有害事象が、入院しなかった人で起こった（回復期血漿群で 7，対照血漿群で 9）[298]。

☆☆米国での入院 COVID-19 患者の治療に使われた回復期血漿の抗 SARS-CoV-2 IgG レベルに関する後ろ向き研究では、解析対象となった 3082 人では、血漿輸注後 30 日以内の死亡は、高抗体価群で 22.3%（115/515），中程度抗体価群で 27.4%（549/2006），低抗体価群で 29.6%（166/561）だった。抗 SARS-CoV-2 抗体レベルと COVID-19 による死亡の相関は、人工呼吸の状態によって違っていた。血漿輸注前に人工呼吸を受けていなかった患者では、高抗体価群で低抗体価群よりも 30 日以内の死亡のリスクは低かった（相対リスク 0.66［95%CI：0.48-0.91］）。人工呼吸を受けていた患者では、死亡リスクに差を認めなかった（1.02［0.78-1.32］）[299]。
［カットオフに対する SARS-CoV-2 IgG のシグナルが 4.62 未満が低抗体価群，4.62-18.45 が中抗体価群，18.45 を超えると高抗体価群と分けられている。人工呼吸を受けていない COVID-19 入院患者では、高レベルの抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体の血漿の輸注は、低レベルの抗体の血漿の輸注よりも低い死亡のリスクと相関した。］

☆☆武漢での COVID-19 重症・危篤状態の COVID-19 確定患者に対する回復期血漿の多施設無作為化非盲検比較試験では、回復期血漿群（標準治療と回復期血漿，52 人）における 28 日以内の臨床状態の 2 段階以上の改善（主要評価項目）は 51.9%（27/52）で、対照群（標準治療のみ，51 人）では 43.1%（22/51）で差は無かった（差 8.8%［95%CI：-19.4-28.0］；ハザード比［HR］1.40[95%CI：0.79-2.49]，p=0.26）。重症例では、回復期血漿群の主要評価項目の達成は 91.3%（21/23）で、対照群では 68.2%（15/22）だった（HR 2.15[1.07-

[298] Sullivan, D. J., et al. Early outpatient treatment for Covid-19 with convalescent plasma. N Engl J Med 2022; 386: 1700-1711. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119657
[299] Joyner, M. J., et al. Convalescent plasma antibody levels and risk of death from Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 1015-1027. https://doi.org/10.1056/nejmoa2031893

4.32]，p=0.03）。危篤状態の患者では、回復期血漿群で 20.7%（6/29），対照群では 24.1%（7/29）だった（HR 0.88［0.30-2.63］，p=0.83）（$p_{interaction}$=0.17）。28 日以内の死亡率（15.7%対 24.0%；オッズ比 0.95［95%CI：0.29-1.46］，p=0.03），無作為振り分けから退院までの期間（28 日以内の退院 51．0%対 36.0%；HR 1.61［0.88-2.93］，p=0.12）にも有意な差は無かった。回復期血漿群では、72 時間以内のウイルス RNA の消失が 87.2%で、対照群（37.5%）より有意に良好だった（オッズ比 11.39［3.91-33.18］，p<0.001）。回復期血漿群の 2 人の患者で投与後数時間に有害事象が認められたが、対症療法で改善した [300]。

☆☆インドにおける 39 の病院における成人 COVID-19 に対する回復期血漿の多施設無作為化非盲検比較第 2 相試験では、2020 年 4 月 22 日～7 月 14 日にスクリーニングされた確定された中等症の COVID-19（PaO_2/FiO_2 200～300 mmHg または室内空気で SaO_2≦93%で 24/分を超える呼吸数）の成人患者（≧18 歳）464 人が対象となり、235 人が標準ケアと回復期血漿に（00 ml を 24 時間間隔で 2 回投与；介入群）、229 人が標準ケアのみ（対照群）に割り付けられた。登録後の重症化または 28 日目の全死因死亡は介入群で 44 人（19%）、対照群で 41 人（18%）だった（リスク差 0.008［95%CI：-0.062-0.078］；リスク比 1.04［95%CI：0.71-1.54］）。回復期血漿は、COVID-19 の重症化や全死因死亡の減少と相関しなかった [301]。
［この試験は普遍性が高く、研究容量が限られた現実の生活の場合での回復期血漿の使用を近似する。供血者と被験者の中和抗体を予め測定しておくと、COVID-19 の治療における回復期血漿の役割がより明らかになると考えられる。］

☆回復期血漿が危機的な COVID-19 成人患者の転帰を改善するかどうかを調べた、共同体で獲得した肺炎に関する現行の国際的無作為化嵌め込み型多因子順応プラットフォーム試験（REMAP-CAP）では、2020 年 3 月 9 日～2021 年 1 月 18 日に疑いまたは確認された COVID-19 の 4763 人を、少なくも 1 つのドメイン内に登録して無作為化した。2011 人の危篤患者が、4 国の 129 病院において、無作為に、免疫グロブリン・ドメインの非盲検の介入に割り付けられた。免疫グロブリン・ドメインでは、高抗体価 ABO 適合回復期血清（総容量 550 ml±150 ml）2 単位を無作為化割り付け後 48 時間以内（n=1084）または回復期血漿無し（n=916）に割り付けられた。主要普通評価項目は、21 日まで（範囲-1～21 日，死亡した患者は-1 日とした）の臓器補助の不要な日数（生存していて ICU での臓器補助が無い）だった。主要解析は補正ベイズ累積ロジスティック・モデルで行われた。優越性は、後

[300] Li, L., et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatning COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2020; 324: 460-470. https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044
[301] Agarwai, A., et al. Convalescent plasma in the treatment of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). BM 2020; 371: m3939 https://doi.org/10.1136/bmj.m3939

方確率のオッズ比（OR）が 1 を超えると定義された（優越性の試験の結論のための閾値>99%）。無意味は、後方確率または OR が 1.2 未満（無意の試験の結論のための閾値>95%）と定義された。事前に特定された副次的評価項目は、在院生存率，28 日生存率，90 日生存率，呼吸補助の不要な日数，心血管補助の不要な日数，人工呼吸，ECMO，死亡への進展，ICU の入院期間，入院期間，14 日目の WHO 序数スケールのスコア，90 日目の血栓塞栓イベント，重篤な有害事象だった。無作為化割り付けされた 2011 人の参加者（年齢の中央値 61 歳［IQR：52-70］，645/1998［32.3%］は女性）のうち、1990 人（99%）は試験を完了した。回復期血漿の介入は、無意味の基準が充たされたため中止された。臓器補助が不要な日数の中央値は、回復期血漿群で 0 日（IQR：-1-16），回復期血漿の無い群で 3 日（-1-16）だった。在院死亡率は、回復期血漿群で 37.3%（401/1075）、回復期血漿の無い群で 38.4%（347/904）で、生存していて臓器補助の無い日の中央値は、それぞれ 14 日（IQR：3-18）及び 14 日（7-18）だった。補正 OR の中央値は 0.97（95%CI:0.83-1.15）で、回復期血漿群の、回復期血漿の無い群と比較した無意味の後方確率（OR<1.2）は 99.4%だった。治療結果は主要評価項目と 11 の副次的評価項目に横断的に一致していた。重篤な有害事象は回復期血漿群で 3.0%（32/1075）、回復期血漿の無い群で 1.3（12/905）だった [302]。

☆2021 年 4 月 17 日～2021 年 3 月 15 日に、米国の 21 病院で行われた非侵襲的酸素療法を必要とする入院後 3 日以内または発症後 7 日以内に受診した COVID-19 入院患者（n=941）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、約 250 ml の回復期血漿（CCP）または等量の生食が投与された。主要評価項目は、11 点 WHO 通常臨床改善スケールの無作為化割付後 14 日目の参加者のスコアだった。副次的評価項目は、28 日目の WHO スコアだった。サブグループでは、年齢，ベースラインの WHO スコア，併用薬剤，症状の持続，CCP の SARS-CoV-2 抗体価，ベースラインの SARS-CoV-2 抗体状態，登録の 4 分位に関して解析された。結果はベイズ比例累積的オッズ・モデルを用いて解析された。CCP の効果を認めるのは 1 未満の累積的補正オッズ比（cOR）で、臨床的に意味のある cOR は 0.8 未満と定義された。無作為化割付を受けた 941 人の参加者（473 人がプラセボ，468 人が CCP）のうち、556 人（59.1%）が男性，年齢の中央値 63 歳（IQR：52-73），373 人（39.6%）はヒスパニックで 132 人（14.0%）は非ヒスパニック黒人だった。主要評価項目の施設，ベースライン・リスク，WHO スコア，年齢，性，症状の持続で補正した cOR は 0.94（95%信頼区間:0.75-1.18；後方可能性［p（cOR<1）=72%］），補正した副次的評価項目の cOR は 0.92（95%CI:0.74-1.16；p［cOR<1］=76%）だった。探索的サブグループ解析では、治療効果の不均一性が示唆された。28 日目で、2020 年 4 月～6 月に登録された参加者の cOR は 0.72（95%CI：0.46-1.13；p［cOR<1］=93%）で、無作為化割付時にレムデシビルと副

[302] Writing Committee for REMAP-CAP Investigators. Effect of convalescent plasma on organ support-free days in critically ill patients with COVID-19. JAMA 2021: 326: 1690-1702. https://doi.org/10.1001/jama.2021.18178

腎皮質ステロイドの投与を受けていない患者では 0.65（95%CI：0.41-1.02；p［cOR<1］=97%）だった。2020 年 4 月～6 月に用いられた CCP の SARS-CoV-2 中和抗体価の中央値は 1：175（IQR：76-379）だった。報告された全ての有害事象（輸液反応を除く）は、プラセボの投与を受けた 39 人（8.2%），CCP の投与を受けた 44 人（9.4%）で認められた（p=0.57）。輸液応答はプラセボの投与を受けた 2 人（0.4%），CCP の投与を受けた 8 人（1.7%）で認められた（p=0.06）[303]。
［CCP は事前に特定された CCP の有効性の主要評価項目及び副次的評価項目を充たさなかった。しかし、レムデシビルと副腎皮質ステロイドを投与していないパンデミック初期の高い抗体価の CCP は参加者に有益だった可能性がある。］

☆ニューヨーク市のマウント・サイナイ病院で行われた後ろ向きの傾向スコアを適合させた症例対照研究で、重篤または危篤 COVID-19 患者 39 人における回復者血漿療法が評価された。輸注後 14 日目の酸素の必要は、血漿レシピエントでは 17.8%で悪化したのに対して、COVID-19 で入院した傾向スコアを適合させた対照者では 28.2%だった（補正オッズ比［aHR］0.86［95%CI：0.75-0.98］，χ^2 検定で p=0.025）。生存率も同様に血漿レシピエントで改善した（aHR 0.34［0.13-0.89］，p=0.027）[304]。

◎COVID-19 患者に対する回復期血漿の臨床的利益については未だに議論がある。イタリアの研究者による体系的レビューとメタ解析では、回復期血漿の 10 の無作為化臨床試験（RCTs）と 15 の非無作為化研究（全患者数 n=22,591）を選択し、2 つの異なるシナリオを評価した。1 つは血漿レシピエントの病期で、2 つ目は血漿の抗体価で、最新の経過観察での全死因死亡率を考慮した。疾患の早期に提供された場合には、回復期血漿は有意に死亡率を低下させたが（RR 0.72，p<0.00001）、重症または危篤状態で提供されても効果は認められなかった（RR 0.94，p=0.22）。他方、選択されていない血漿と比較して、高い抗体価の血漿の使用によって死亡への利益は上昇しなかった[305]。
［更なる RCTs では早期の COVID-19 の患者で回復期血漿を用いることを促し、死亡率を低下させる利益を最大化させる。］

◎後天性の免疫不全患者 14 例の COVID-19 患者（7 人［50%］が女性，年齢の中央値 65 歳差異［IQR：58-70］；実質臓器の移植［8 人］，他家幹細胞移植［4 人］，活動性血液悪性

---

[303] Ortigoza, M. B. Efficacy and safety of COVID-19 convalescent plasma in hospitalized patients. A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2022; 182: 115-126. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6850
[304] Liu, S. T. H., et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. Nat Med 2020; 26: 1708-1713. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1088-9
[305] de Candia, P., et al. Effect of time and titer in convalescent plasma therapy for COVID-19. iScience 2021; 24: 102898. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102898

疾患［2 人］）に回復期血漿を用いた欧州の報告では、全患者において輸注時に検出可能な抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体は無かった。SARS-CoV-2 PCR 検査陽性の結果から輸注までの平均期間は 5.14 日（SD 5.14）だった。10 点の WHO 臨床進展スケール（Clinical Progression Scale）での当初の疾患重症度の中央値は 5（範囲 4～6）だった。回復期血漿は病原体不活性化が行われた。全ての血漿の調剤薬で、PRNT50（plaque reduction neutralisation test 50）の値は 40 以上だった。11 人の患者は 3 回、2 人は 2 回、1 人は 1 回のの輸注を受け、各回 200 ml だった。回復期血漿の認容性は良好だった。13 人の患者は最終輸注後 24～48 時で抗 SARS-CoV-2 IgG が検出可能となった。14 人中 8 人（57%）で最終輸注後 5 日目で WHO 臨床進展スケールで 1 点以上の臨床的改善が認められた。12 人（86%）は退院した。2 人（14%）は 2 次感染のために死亡した。興味深いことに、最終輸注後の抗 SARS-CoV-2 抗体の血清レベルと 5 日目の臨床的改善の程度に有意な相関が認められた（R^2=0.54, p=0.003）。重症免疫不全患者における SARS-CoV-2 感染に対する早期の内因性抗体応答は起こり難いと考えられるため、IgG 抗体価は輸注された回復期血漿からの抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体を反映していると考えられた。より重要なのは、20 IU/ml より大きい抗 SARS-CoV-2 IgG 血清抗体価は、WHO 臨床進展スケールで 2 点以上の改善をもたらすことが示唆された [306]。

［免疫不全患者で SARS-CoV-2 感染早期にある検出可能な IgG 抗体が無いの患者は、回復期血漿療法の候補であり、輸注後の IgG 抗体価が治療の奏効の予測パラメータとして用い得る。］

◎復期患者からの血清において、病原体不活性化処置が中和抗体の力価と中和能に与える影響を調べた研究では、ソラレンと紫外線による病原体不活性化は、不活性化処置を行っていない対照と比較して、SARS-CoV-2 特異抗体の安定性と中和能に影響しなかった。SARS-CoV-2 の安定性と中和能は、病原体不活性化処置後-30℃で凍結したり、9 日まで液体状の血清のままで貯蔵された場合でも変わらなかった [307]。

［SARS-CoV-2 IgG 抗体の抗体価と中和能は相関していたが、幾つかの患者では、SARS-CoV-2 IgG の抗体価は高いのに、中和能は中等度だった。］

（6）モノクローナル抗体及びその他の抗体療法

☆2021 年 7 月 22 日までの WHO の COVID-19 データベース，世界の COVID-19 文献の

[306] R. N. Rodionov, et al. Potential benefit of convalescent plasma in immunocompromised patients with COVID-19. Lancet Microbe 2021; 2: e138. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00030-6

[307] Tonn, T., et al. Stability and neutralizing capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in convalescent plasma. Lancet Microbe 2020; 1: e63. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30037-9

包括的な多言語情報源，6 つの中国のデータベースを、抗ウイルス抗体療法，血液製品，通常ケアまたはプラセボへの疑い，恐らく，確認された COVID-19 の無作為化人口の臨床試験について、検索し、体系的レビューとネットワーク・メタ解析を行い、不十分なデータについては対メタ解析を行った。対の査読者が独立して臨床試験の登録資格を決定し、二重で行った。二重のデータ抽出後、十分なデータでの結果のネットワーク・メタ解析を含む変量効果ベイズ・メタ解析を行った。バイアスのリスクは修正 Cochrane バイアス・リスク 2.0 を用いて評価し、科学的根拠の確からしさは推薦審査，開発，評価（GRADE）法を用いて審査した。100 人以上が無作為化された、または治療群で 20 事象以上が起こった介入をメタ解析した。2021 年 7 月 21 日の時点で、COVID-19 治療のための回復期血清（21 試験），免疫グロブリン静注（IVIG），臍帯間葉幹細胞（5 試験），バムラニビマブ（4 試験），カシリビマブーイミデビマブ（4 試験），バムラニビマブーエテセビマブ（2 試験），　対照血漿（2 試験），末梢血非造血性の増加させた幹細胞（2 試験），ソトロビマブ（1 試験），抗 SARS-CoV-2 IVIg（1 試験），治療的血漿交換（1 試験），XAV-19 ポリクローン抗体（1 試験），CT-P59 モノクローナル抗体（1 試験），INM005 ポリクローナル抗体（1 試験）を評価した 47 試験を同定した。非重症患者で抗ウイルス・モノクローナル抗体に無作為化割付された患者は、プラセボを投与された患者より入院リスクが低かった。カシリビマブーイミデビマブ（オッズ比［OR］0.29［95%CI：0.17-0.47］；リスク差［RD］-4.2%；中等度の確からしさ），バムラニビマブ（OR 0.24［0.06-0.86］；RD -4.1%；低い確からしさ），バムラニビマブーエテセビマブ（OR 0.31［0.11-0.81］；RD -3.8%;低い確からしさ），ソトロビマブ（OR 0.17［0.04-0.57］；RD -4.8%；低い確からしさ）。他の結果に重要な効果は認められなかった。モノクローナル抗体の間で目立った違いは無かった。他の介入は、非重症 COVID-19 の患者の結果に重要な影響を及ぼさなかった。抗ウイルス抗体を含むどの治療についても、重症または危機的 COVID-19 患者の如何なる結果にも重要な影響は認められなかったが、例外はカシリビマブーイミデビマブで、抗体陰性の患者で死亡率を減少させるかもしれない[308]。

［非重症の COVID-19 で、カシリビマブーイミデビマブは恐らく、入院を低下させる。バムラニビマブーエテセビマブ，バムラニビマブ，ソトロビマブは入院を低下させるかもしれない。回復期血漿，IVIg 及び他の抗体と細胞療法は意味のある利益が無いだろう。］

◎モノクローナル抗体（mAb）療法の限られた供給が、どのように重症疾患の高リスク患者に割り当てられているかを調べた研究では、100%が、2020 年 11 月～2021 年 8 月にメディケア free-for-service の受益者で、確認された新たな COVID-19 と診断された、または確認された暴露を受けた、救急部を受診した外来患者だった。COVID-19 診断後 7 日以内に

[308] Siemieniuk, R. A. C., et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021; 374: n2231. https://doi.org/10.1136/bmj.n2231

入院した、または死亡した、軽症～中等症疾患ではない可能性が高い、mAb 療法に登録可能な患者は除外した。mAb 療法を同定し、COVID-19 診断を階層化した。COVID-19 と診断された外来患者の中で、年齢，性，人種及び民族，メディケイドの資格，地域，慢性合併症の数, メディケアの資格の理由, 重症 COVID-19 と関連した選択された合併症による mAb の受療率を比較した。多変量ロジステック回帰法でオッズ非比を計算した。2020 年 11 月～2021 年 8 月に、1,902,914 人のメディケア free-for-service 受益者が COVID-19 と診断され、診断後 7 日以内に入院も死亡もしなかった。これらのうち、7.2%が mAb 療法を受けていた。mAb 療法を受ける可能性は少ない慢性合併症の患者で高かった（慢性合併症 0 の患者で 23.2% vs 慢性合併症 1～3，4～5，6≧の患者で、それぞれ、6.3%，6.0%，4.7%；補正オッズ比 7.43［95%CI：7.21-7.66］［慢性合併症 0 vs ≧6］）。治療を受けている患者は、黒人（6.2% vs 非ヒスパニック系白人では 7.4%；補正オッズ比 0.77［0.75-0.79］），メディケイドに 2 重に登録している人（4.6% vs 8.1%；補正オッズ比 0.74［0.72-0.75］）である可能性が低かった。補正していない mAb 療法の割合は高齢の受益者で低かったが（85 歳上の受益者 6.7% vs 65～74 歳の受益者 7.8%）、補正後は、85 歳以上は mAb 療法の高いオッズと相関していた（補正オッズ比 1.42［1.39-1.45］）。ロードアイランドとルイジアナで投与された mAb 療法は、COVID-19 の非入院患者の最も高い確率で投与されたが（24.9%及び 21.2%）、アラスカとワシントンでは最も低い割合だった（1.1%及び 0.7%）。南部の州は mAb 療法の割合が最も高く（受益者の 10.6%）、西部の州が最も低い割合だった（2.9%）[309]。

［軽症～中等症 COVID-19 のための mAb 療法は、州内及び州横断的に、最も高リスクの患者に届いていない。幾つかの説明が可能である。高リスクの患者は、適時の COVID-19 診断を受けることから、10 日以内に受診して輸入を計画するまでの、mAb 療法を受けるための多段階を通り抜けるのが難しい。更に、国の幾つかの地域では、mAb の供給が少なく、または臨床医が余り使っていないと考えられる。］

A．REGN-COV（REGN-COV2）（カシリビマブとイムデミマブ）

☆☆COVID-19 の外来患者を対象とする進行中の二重盲検第 1～3 相試験の中で、SARS-CoV-2 spike タンパクに対する 2 つの完全なヒト型の中和モノクローナル抗体（REGN-COV2）を、治療抵抗性の変異ウイルスの出現のリスクを下げるために、組み合わせ混合物として使用し、試している。患者は無作為にプラセボ，REGN-COV2 2.4 g，REGN-COV2 8.0 g に 1：1：1 で割り付けられ、前向きにベースラインおいて、SARS-CoV-2 に対する内因性免疫応答（血清抗体陽性または陰性）が調べられた。主要評価項目は、1 日目～7 日目までのウイルス量のベースラインからの変化の時間加重平均と、29 日目までの少なくとも

[309] Behr, C. L., et al. Anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody distribution to high-risk Medicare Beneficiaries, 2020-2021. JAMA 2022; 327: 980-983. https://doi.org/10.1001/jama.2022.1243

1 回の COVID-19 関連受診だった。安全性は、全患者で調べられた。275 人の患者からのデータが報告された。1 日目～7 日目のウイルス量の時間加重変化における最小二乗平均差異（REGN-COV2 投与群の組み合わせ vs プラセボ群）は、ベースラインで血清抗体が陰性の患者では-0.56 $\log_{10}$ copies/ml（95%CI：-1.02--0.11）で、全患者で-0.41 $\log_{10}$ copies/ml（95%CI：-0.71--0.10）だった。全患者で、プラセボ群の 6%の患者と REGN-COV2 群の 3%の患者で少なくとも 1 回の受診を報告した。ベースラインで血清抗体陰性の患者では、15%と 6%だった（差異-9%［95%CI：-29-11］）。過感受性反応，輸注関連反応，その他の有害事象の患者は組み合わせ REG-COV2 投与群とプラセボ群で同様だった [310]。
［この中間解析では、REGN-COV2 抗体混合物はウイルス量を減少させたが、ベースラインで免疫応答が始まっていない患者、またはウイルス量の多い患者で効果がより高かった。安全性は組み合わせ REG-COV2 投与群とプラセボ群で同様だった］

☆☆☆REGN-COV 抗体カクテル（カシリビマブとイムデミマブ）の順応無作為化マスター・プロトコール臨床試験の第 3 相部分では、COVID-19 で重症のリスク因子のある外来患者 4.057 人を、異なる用量の REGN-CoV またはプラセボの静注に無作為に割り付けた。患者は 29 日目まで経過観察された。患者は中央値 45 日間経過観察され、96.6%以上が 28 日以上の経過観察を行った。患者は無作為化割り付け時に中央値 3 日 IQR：2-5）の COVID-19 の症状だった。事前に特定された階層解析で、入院または死亡と症状の回復までの時間を評価した。安全性もまた評価された。COVID-19 関連入院または全死因死亡は、REGN-COV 2400 mg 群で 1355 人の患者のうち 18 人（1.8%），並行して無作為化が行われたプラセボ群で 1341 人の患者のうち 62 人（4.6%）だった（相対リスクの減少［1-RR］71.3%, p<0.001）。これらの結果は、REGN-COV 1200 mg では 736 人の患者のうち 7 人（1.0%），並行して無作為化が行われたプラセボ群では 748 人の患者のうち 24 人（3.2%）に起こった（相対リスクの減少 70.4%，p=0.0024）。COVID-19 の症状の寛解までの期間は、プラセボに対して、両 REGN-COV 用量群において 4 日短かった（10 日 vs 14 日，両群について p<0.0001）。REGN-COV の効果は、ベースラインで SARS-CoV-2 血清抗体陽性の患者を含む、サブグループ横断的に一貫していた。REGN-COV は、プラセボに比較して、より速やかにウイルス量を減少させ、ベースラインから 7 日目までのウイルス量の最小平方平均差異は 1200 mg 群で-0.71 $\log_{10}$ copies/ml（95%CI：-0.90--0.53），2400 mg 群で-0.86 $\log_{10}$ copies/ml（95%CI：-1.00--0.72）だった。重篤な有害事象は、プラセボ群（4.0%）で、1200 mg 群（1.1%）及び 2400 mg 群（1.3%）より頻繁に起こった。グレード 2 以上の静注関連反応は全群で 0.3%以内の患者に起こっただけだった [311]。

---

[310] Weinreich, D. M., et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. N Engl J Med 2021; 384: 238-251. https://doi.org/10.1056/nejmoa2035002
[311] Weinreich, D. M., et al. REGN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 385: e81. https://doi.org/10.1056/nejmoa2108163

☆☆☆SARS-CoV-2 感染者へ世帯内で暴露されたために高い感染リスクのある人でのSARS-CoV-2 感染とその後の COVID-19 を REGN-COV の皮下注が防ぐか否かを調べる無作為化プラセボ対照比較試験では、SARS-CoV-2 感染と診断された人との世帯内接触後 96 時間以内の 12 歳以上の参加者を、1 対 1 で、REGN-COV 1200 mg または適合させたプラセボを皮下注で投与した。無作為化割り付け時、参加者は SARS-CoV-2 の局所の診断検査の結果により、また年齢により階層化された。主要評価項目は、SARS-CoV-2 感染してないか（RT-PCR 検査）、または既存の免疫の無い（抗体陰性）参加者における 28 日までの症候性 COVID-19 の発症だった。症候性 CARS-CoV-2 感染は、REGN-CoV 群の 753 人の参加者のうち 11 人（1.5%），プラセボ群の 752 人の参加者のうち 59 人（7.8%）に起こった（相対リスクの減少［1-相対リスク］81.4%，p<0.0001）。第 2 週～第 4 週で REGN-COV 群の 753 人のうち全部で 2 人（0.3%），プラセボ群の 752 人のうち 27 人（3.6%）が症候性の COVID-19 感染を起こした（相対リスクの減少 92.6%）。REGN-COV は全体で症候性及び無症候性感染も防いだ（相対リスクの減少 66.4%）。症候性感染者の中で、症状寛解までの期間の中央値は REGN-CoV 群で、プラセボ群より 2 週間短かく（それぞれ 1.2 週及び 3.2 週）、高いウイルス量の持続（>104 copies/ml）も短かった（それぞれ 0.4 週及び 1.3 週）。REGN-COV の用量規定毒性効果は認められなかった [312]。

［この研究の 7 ヶ月経過観察期間（2 ヶ月目～8 ヶ月目）を含む追加の結果では、事前に特定された評価項目は、感染の既往が無く、ベースラインで抗体陰性の参加者（抗体陰性で修正した完全解析セット）で、経過観察期間に RT-PCR で確認された COVID-19 を起こし、抗体陽性化した（すなわち、SARS-CoV-2 感染［症候性または無症候性］の代理と考えられている、抗体陽性となった；事前に特定されていたのは 57 日目まで、事後に、その後の全時間）割合などだった。治療が緊急な有害事象の発生率も調べた。2020 年 7 月 13 日～2021 年 10 月 4 日に、SARS-CoV-2 についての RT-PCR 検査陰性だった 2317 人の参加者が無作為割付を受け、1683 人（841 人がカシリビマブとイマデビマブ［CAS＋IMD］に、842 人がプラセボに割り付けられた）がベースラインで抗体陰性だった。8 ヶ月の研究の全体の間に、CAS＋IMD は COVID-19 のリスクを、プラセボに対して 81.2%低下させた（p<0.0001；事前に特定された解析）。7 ヶ月の経過期間の間に、防御は 2～5 ヶ月の間が最も大きく、COVID-19 の 100%のリスク低下だった（p<0.0001；事後解析）。効果は 6～8 ヶ月の間に減衰した（事後解析）。抗体陽性化は、8 ヶ月の研究の間に、CAS＋IMD 群の 841 人の参加者のうち 38 人（4.5%）で、プラセボ群の 842 人のうち 181 人（21.5%）で起こった（プラセボに対して 79.0%の相対的リスク低下, p<0.0001）。プラセボ群の 6 人の参加者が COVID-19 で入院したのに対して、CAS＋IMD を投与された参加者では居なかった。重篤な治療緊急有害事象（COVID-19 を含む）は、CAS＋IMD を投与された 1439 人の参加者のうち 24

[312] O'Brien, M. P., et al. Subcutaneous REGN-COV antibody combination to prevent Covid-19. N Engl J Med 2021; 385: 1184-1195. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109682

人（1.7%）で、プラセボの投与を受けた 1428 人のうち 23 人（1.6%）で報告された。5 人の死亡が報告されたが、COVID-19 のための死亡や被験薬と関係した死亡は無かった。この研究はオミクロン系統の出現前に行われたものである[313]。]

☆☆☆カシリビマブとイムデビマブの皮下注の組み合わせの、早期の無症候 SARS-CoV-2 感染が症候性 COVID-19 に進展するのを防ぐ効果を調べた、2020 年 7 月 13 日～2021 年 1 月 28 日（経過観察は 2021 年 3 月 11 日まで）に米国，ロマニア，モルヴァの 112 施設で登録された SARS-CoV-2 感染指標症例の世帯内濃厚接触者の、無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験では、12 歳以上の無症候者が、指標患者の陽性検査収集の 96 時間以内に同定された場合、資格があった。314 人の SARS-CoV-2 RT-PCR 検査結果陽性が報告された。参加者は 1 対 1 で、カシリビマブとイムデビマブの 1200 mg（各 600 mg，n=158）の皮下注またはプラセボ（n=156）に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、28 日の有効性評価期間に症候性 COVID-19 を起こした抗体陰性の参加者の割合だった。鍵となる副次的評価項目は、症候性 SARS-CoV-2 感染の週数と高ウイルス量（> 4 $\log_{10}$ copies/mL）の週数だった。314 人の無作為化割付を受けた参加者（平均年齢 41.0 歳，51.6%が女性）の中で、310 人（99.7%）が効果評価期間を完了した。204 人がベースラインで無症候かつ抗体陰性で、主要効果評価解析の対象となった。1200 mg のカシリビマブとイムデビマブの皮下注は、症候性疾患への進展を有意に防御した（29/100［29.0%］vs プラセボでは 44/104［42.3%］，オッズ比 0.54［95%CI : 0.30-0.97］，p=0.04 ; 絶対差異-13.3%［95%CI : -26.3--0.3］）。カシリビマブとイムデビマブは、参加者 1000 人当たりの症候性週数を低下させ（895.7 週 vs プラセボでは 1637.4 週，p=0.03）、症候性参加者当たりの症候性期間を約 5.6 日低下させた。カシリビマブとイムデビマブによる治療は、また、参加者 1000 人当たりの高ウイルス量週数を低下させた（489.8 週 vs プラセボでは 811.9 週，p=0.01）。カシリビマブとイムデビマブの投与を受けた参加者で 1 つ以上の治療で顕れた有害事象のあった参加者の割合は 33.5%であったが、プラセボでは 48.1%で、COVID-19 に関連していたもの（25.8% vs 39.7%）と、関連していないもの（11.0% vs 16.0%）があった[314]。

☆☆☆COVID-19 で入院した患者で、幾つかの可能な治療法を通常ケアと比較する無作為化対照非盲検プラットフォーム試験（RECOVERY）において、COVID-19 入院患者に対するカシリビマブとイムデビマブの組み合わせ投与の評価に 127 病院が参加した。参加資格

---

[313] Herman, G. A., et al. Efficacy and safety of a single dose of casirivimab and imadevimab for the prevention of COVID-19 over an 8-month period: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. Lancet Infect Dis 2022, Jul 5 (online). https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00416-9

[314] O'Brien, M. P., et al. Effect of subcutaneous casirivimab and imdevimab antibody combination vs placebo on development of symptomatic COVID-19 in early asymptomatic SARS-CoV-2 infection. A randomized clinical trial. JAMA 2022; 327: 432-441. https://doi.org/10.1001/jama.2021.24939

のあるのは、臨床的に疑われた、または検査で確認された SARS-CoV-2 感染で入院した 12 歳以上の患者だった。参加者は、無作為に、通常ケアのみ、または通常ケアとカシリビマブ 4 g とイムデビマブ 4 g の同時単回静注投与に 1 対 1 に割り付けられた。研究者とデータ評価者は臨床試験の間、転帰データの解析は伏せられた。主要評価項目は治療企図解析における 28 日全死因死亡率で、第 1 に、無作為割付時に SARS-CoV-2 感染への検出可能な抗体の無い患者だけについて、次いで全患者について、だった。安全性は、カシリビマブとイムデビマブの投与を受けた全参加者で調べられた。2020 年 9 月 18 日～2021 年 5 月 22 日に、RECOVERY に参加した 9785 人の参加者がカシリビマブとイムデビマブの参加資格があり、そのうち 4839 人が無作為にカシリビマブとイムデビマブ及び通常ケアに、4946 人が通常ケアのみに割り付けられた。9785 人中 3153 人（32%）は抗体陰性，5272 人（54%）は抗体陽性で、1360 人（14 人）はベースラインの抗体の有無が分からなかった。812 人（8%）の患者は少なくとも 1 回の SARS-CoV-2 ワクチン接種を受けたことが分かっていた。抗体陰性の第 1 の効果評価集団では、カシリビマブとイムデビマブに割り付けられた 1633 人中 396 人（24%）が、通常ケアにみに割り付けられた 1520 人中 452 人（30%）が 28 日以内に死亡した（率比［RR］0.79［95%CI : 0.69-0.91］，p=0.0009）。全ての無作為化割付を行った患者の解析（ベースラインの抗体の有無にかかわらない）では、カシリビマブとイムデビマブに割り付けられた 4839 人中 943 人（19%）が、通常ケアにみに割り付けられた 4946 人中 1029 人（21%）が 28 日以内に死亡した（率比［RR］0.94［95%CI : 0.86-1.02］，p=0.14）。カシリビマブとイムデビマブの死亡率への割合的効果は、抗体陽性と抗体陰性の患者の間で有意に異なっていた（$p_{heterogeneity}$=0.02）。治療に起因する死亡は無く、また、事前に特異化された安全性評価項目である原因特異的死亡率，心不整脈，血栓症，重症出血事象に意味のある群間の差異は無かった。7 人（1%未満）の参加者で起こった重篤な有害事象は局所の研究者によってカシリビマブとイムデビマブの治療に関連していると判断された [315]。

［COVID-19 入院患者において、モノクローナル抗体の組み合わせであるカシリビマブとイムデビマブは、ベースラインで抗体陰性の（したがって、自己の液性免疫応答を起こしていない）患者では 28 日死亡率を改善したが、ベースラインで抗体陽性の患者では、そうでは無かった。］

B．Sotrovimab（ソトロビマブ）

[315] RECOVERY Collaborative Group. Casirovimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet, 399, 10325, 665-675, Feb 12, 2022. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00163-5

☆☆☆ソトロビマブは、汎コロナウイルス・モノクローナル抗体で、疾患経過の早期に高リスク患者を治療し、COVID-19 の進展を防ぐために設計さた。少なくとも 1 つの疾患進展のリスク因子のある症候性 COVID-19（発症後 5 日以下）の外来患者を対象としたソトロビマブの現行の多施設二重盲検第 3 相試験では、患者は無作為にソトロビマブ 500 mg またはプラセボの単回静注に 1 対 1 で割り付けられた。主要効果評価項目は、29 日目までの 24 時間を超える全ての入院または死亡だった。583 人の治療企図対象の患者（ソトロビマブ 291 人，プラセボ 292 人）の事前に予定された中間解析で、ソトロビマブ群では 3 人（1%）に対して，プラセボ群では 21 人（7%）が入院または死亡へと疾患が進展した（相対リスク低下 85%［97.24%CI：44-96］，p=0.002）。プラセボ群では、5 人の患者が ICU に入院し、そのうち 1 人は 29 日目までに死亡した。安全性は、868 人（ソトロビマブ群 430 人，プラセボ群 438 人）で調べられた。有害事象はソトロビマブを投与された患者で 17%，プラセボを投与された患者で 19%で、重篤な有害事象はソトロビマブ群（2%）でプラセボ群（6%）より少なかった[316]。
［高リスクの軽症～中等症の COVID-19 患者で、ソトロビマブは疾患進展リスクを減少させた。安全性の問題は認められなかった。］

☆☆☆軽症～中等症の COVID-19 が重症となるのを防ぐソトロビマブの効果と有害事象を評価するための、2020 年 8 月 27 日～2021 年 3 月 11 日にブラジル，カナダ，ペルー，スペイン，米国の 57 施設で行われた、症候性の軽症～中等症の COVID-19 で少なくとも 1 つの疾患進行のリスク因子のある 1057 人の非入院患者を対象とした無作為化臨床試験では、経過観察データは 2021 年 4 月 8 日まで集められた。患者は無作為にソトロビマブ 500 mg（n=528）またはプラセボ（n=529）の静注に 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、29 日目までの COVID-19 が進行した患者（急性疾患管理のための全原因の 24 時間を超える入院または死亡）の割合だった。5 つの副次的評価項目は、29 日目までの全ての原因の救急部受診，急性疾患管理のための全原因の全ての持続の入院または死亡の複合及び酸素投与または人工呼吸を要する重症または危篤呼吸器 CIOVID-19 への進展を含む階層的順序で試された。登録は事前に特定された中間解析の効果のために早期に打ち切られた。無作為化割付を受けた 1057 人（年齢の中央値 53 歳［IQR：42-62］，20%が 65 歳以上，65%以上がラテン系）の中で、経過観察期間の中央値は、ソトロビマブについて 103 日，プラセボについて 102 日だった。全原因の 24 時間を超えて続く入院または死亡はソトロビマブで有意に低下した（1%［6/528］vs プラセボ 6%［30/529］，補正相対リスク［RR］0.21［95%CI：0.09-0.50］，絶対差-4.53%［95%CI：-6.70--2.37］，p<0.001）。5 つの副次的評価項目の中の 4 つは有意にソトロビマブで良好で、救急部受診，入院または死亡の減少（ソトロビマブで 2%［13/528］vs プラセボで 7%［39/529］，補正 RR 0.34［0.189-0.63］，絶対差-4.91%［-

[316] Gupta, A., et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. N Engl J Med 2021; 385: 1941-1950. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934

7.5--2.32%]，p<0.001)，重症または危篤呼吸器 COVID-19 への進行の減少（ソトロビマブで 1%［7/528］vs プラセボで 5%［28/529］，補正 RR 0.26［0.12-0.59］，絶対差-3.97%［-6.11--1.82%］，p＝0.002）などが認められた。有害事象は頻繁ではなく治療群間で同様だった（ソトロビマブで 22% vs プラセボで 23%）。最も多い事象はソトロビマブでは下痢（n=8，2%），プラセボでは COVID-19 肺炎（n=22，4%）だった [317]。
［研究終了後に出現した SARS-CoV-2 変異株に対する効果は不明］

☆ソトロビマブと BRII-196 及び BRII-198 の 2 種の中和抗体療法の有効性と安全性を COVID-19 のために入院した成人患者について調べた多国での二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験（TICO）では、米国，デンマーク，スイス，ポーランドの 43 病院で COVID-19 で入院した 18 歳以上の成人患者を募集した。患者は検査で確認された SARS-CoV-2 感染で 12 日までの COVID-19 の症状があれば参加資格があった。ウェブに基づく割付で参加者は、試験施設の薬局で階層化され、無作為に、ソトロビマブ 500 mg，ソトロビマブに適合させたプラセボ，BRII-196 1000 mg＋BRII-198 1000 mg，BRII-196 に適合させたプラセボ＋BRII-198 に 2 対 1 対 2 対 1 で割り付けられ、通常ケアが付加された。各研究製品は 60 分かけて単回静注された。同時的なプラセボ群が解析のためにプールされた。主要評価項目は、無作為化割付後 90 日までの、自宅へ退院し 14 日間自宅に居ることと定義される持続する臨床的回復までの時間だった。中間の無意味性解析は、肺の状態と COVID-19 の肺外の合併症を測定する、5 日目の 2 つの 7 カテゴリー序数転帰スケールに基づいていた。安全性評価項目は、無作為化割付後 90 日までの死亡，重篤な有害事象，臓器不全の発生，重篤な混合感染の複合だった。有効性と安全性の評価は、無作為に治療に割り付けられて輸注を開始した全員の患者で定義される修正治療企図集団で行われた。2020 年 12 月 16 日～2021 年 3 月 1 日に 546 人の患者が登録され、無作為にソトロビマブ（n=184），BRII-196＋BRII-198（n=183），プラセボ（n=179）に割り付けられ、そのうち 536 人が、割り付けられた被験薬の一部または全ての投与を受けた（ソトロビマブ n=182，BRII-196＋BRII-198 n=176，プラセボ n=178；年齢の中央値 60 歳［IQR：50-72］，228 人［43%］の参加者が女性、308 人［57%］が男性）。この時点で、登録は中間無意味性解析に基づいて中止された。5 日目で、ソトロビマブ群も BRII-196＋BRII-198 群も、肺スケール（補正オッズ比ソトロビマブ 1.07［95%CI：0.74-1.56］，BRII-196＋BRII-198 0.98［0.67-1.43］）でも、肺及び合併症スケール（ソトロビマブ 1.08［0.74-1.58］，BRII-196＋BRII-198 1.00［0.68-1.46］）でも、プラセボ群よりも良好な帰結の有意に高いオッズでは無かった。90 日までに、持続的な臨床的回復はプラセボ群で 151 人（85%）の患者で認められたのに対し、ソトロビマブ群では 160 人（88%；補正率比 1.12［95%CI：0.91-1.37］），BRII-196＋BRII-

[317] Gupta, A., et al. Effect of sotrovimab on hospitalization or death among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. A Randomized Clinical Trial. JAMA 2022; 327: 1236-1246. https://doi.org/10.1001/jama.2022.2832

198 では 155 人（88% ; 1.08［0.88-1.32］）だった。90 日までに複合安全性転帰には、プラセボ群では 48 人（27%），ソトロビマブ群では 42 人（23%），BRII-196＋BRII-198 群では 45 人（26%）が適合した。プラセボ群の 13 人（7%），ソトロビマブ群の 14 人（8%），BRII-196＋BRII-198 群の 15 人（9%）が 90 日までに死亡した [318]。
［ソトロビマブも BRII-196＋BRII-198 も COVID-19 で入院した成人患者の臨床的転帰を改善しなかった。］

☆ソトロビマブは COVID-19 が重症へ進展するリスクのある患者の治療についての緊急使用許可の下に利用可能である。ソトロビマブは、受容体結合ドメイン内の高度に保存された抗原決定基に結合することによって、SARS-CoV-2 を含む全サルベコウイルスを中和すると考えられている。しかし、単一のウイルス抗原決定基を標的とする SARS-CoV-2 特異的モノクローナル抗体の使用は、これらの抗体への暴露後に抵抗性を付与する変異の急速な発展のリスクがあるため注意を要する。S : E340K/A/V 及び S : P337L/T の部位の変異は、ソトロビマブによる中和において 100～297 の因子での減少と相関していた。オーストラリアの研究者は、2021 年 8 月～11 月の B.1.617.2（デルタ）変異株の流行中に、ニュー・サウス・ウェールズの西シドニー地域医療地区の医療施設でソトロビマブを投与された最初の 100 人の連続した患者を調べた。RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 が持続的に陽性で、ソトロビマブの使用の前と後に得た呼吸経路の検体が利用可能であった 8 人の患者を同定した。遺伝子解析では、これら 8 人の患者のうち 4 人（患者 R001～R004）は、既に明らかにされた受容体結合ドメインの変異をソトロビマブの投与を受けた後 6～13 日で有していた。S : E340 の変異は全 4 人で起こり、他の研究での所見と一致していた。これらの患者から得られた培養はソトロビマブ投与を受けた後、23 日，24 日，12 日，15 日後に陽性のままだった。S : E340 の読解頻度は感染の経過にわたって増加した。S : E340K/A/V のあるウイルス集団の割合は患者 R002 では 7 日までに、患者 R003 では 13 日までに、患者 R004 では 37 日までに 75%を超えた。更に、患者 R002 では S : E340 の固定後、P337L の部位に小さな変異が起こった。GISAID とニュー・サウス・ウェールズからの報告の 11,841 の SARS-CoV-2 遺伝子の後ろ向きレビューでは、S : E340 のある更に 4 人の患者を同定した。1 人の患者では、SARS-CoV-2 遺伝子はソトロビマブ治療後 5 日後に検出され、他の 1 人では治療後 13 日だった [319]。
［ソトロビマブ治療後の患者における活性ある SARS-CoV-2 の持続と、in vitro で高レベルのソトロビマブへの抵抗性と相関している spike 変異の急速な進展が認められた。特に、

---

[318] ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Efficacy and safety of two neutralizing monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-196 plus BRII-198, for adults hospitalized with COVID-19 (TICO): a randomized controlled trial. Lancet Infect Dis 2022; 22: 622-635. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00751-9
[319] Rockett, R., et al. Resistance mutations in SARS-CoV-2 delta variant after sotrovimab use. N Engl J Med 2022; 386: 1477-1479. https://doi.org/10.1056/NEJMc2120219

ソトロビマブは B.1.1.529（オミクロン）変異株に効果を保持している数少ないモノクローナル抗体の 1 つなので、モノクローナル抗体の管理の重要性を強調する。SARS-CoV-2 感染の治療のためにモノクローナル抗体の投与を受けた患者の市販後ゲノム調査は、ソトロビマブ治療後 24 日まで SARS-CoV-2 が分離されることを前提にすると、治療の失敗と医療現場及び市中での抵抗性の可能性ある SARS-CoV-2 変異株の伝播の両方のリスクを最小化するために、賢明である。］

☆リヨン市立病院では、2021 年 12 月～2022 年 3 月に 18,882 のオミクロン B.1 系統のうちの 24（0.13%）と 4025 のオミクロン B.2 系統のうちの 1 つ（0.02%）に 340 と 337 の部位に spike タンパクの変異を検出した。これらの 25 検体は、P337 または E340 の変異を持つ SARS-CoV-2 変異株に感染した 18 人の患者に対応していた。臨床データは 8 人の患者で利用可能で、それらは全員が免疫不全患者で発症後 0～10 日にソトロビマブで治療されていた。経過観察した 6 人の患者については、ソトロビマブの輸注前に 337 と 340 の部位の変異は無く、ソトロビマブ輸注後 5～18 日に、相対的に低い頻度または相対的に高い頻度で（6～100%）検出された。抵抗性のウイルス逃避変異の選択は、回復期血漿後 24 日目で感染を除去した 1 人の患者を除き、43 日までの持続性の SARS-CoV-2 の分泌と関連していた。これらの結果は、ソトロビマブは、BA.1 及び BA.2 亜系統の 337 と 340 の部位の変異を迅速に選択することを示唆している（in vitro では BA.2 亜系統に対しては中和が効果的でない）。これらの変異はオミクロン変異株では稀にしか出現しない（GISAID データベース上に報告された全 10,042,757 オミクロン・シークエンスの 2756［0.03%］）。特に、これらの変異は免疫不全患者のソトロビマブ治療後に排他的に報告された [320]。
［免疫不全患者におけるモノクローナル抗体の単独治療は、ウイルス消失を損なうと考えられる逃避変異選択のリスクとして考えるべきである。モノクローナル抗体で治療される免疫不全患者では、ウイルス・シークエンスとウイルス量測定などの強化されたウイルス学的経過観察が役立つ。］

☆SARS-CoV-2 オミクロン変異株が感染した高リスクな患者において、ソトロビマブの治療後に抵抗性と関連する変異が生じるか否かを調べたオランダの研究では、研究期間（2022 年 1 月～2 月）では、ソトロビマブ 500 mg の 1 回投与が、SARS-CoV-2 に感染した高リスクの外来及び入院患者で使用が勧められていた。オランダのアムステルダム大学医療センターにおいて治療された全患者が資格があった。鼻腔咽頭検体が前向きに 0 日目，7 日目，28 日目に集められた（臨床医の裁量で、付加的な検体がソトロビマブ投与の 4 日前［0 日目の 4 日前］から 52 日目に集められた）。検体は、サイクル閾値が 34 以下であれば、全ゲ

[320] Destras, G., et al. Sotrovimab drives SARS-CoV-2 omicron variant evolution in immunocompromised patients. Lancet Microbe 2022; 3: e559. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00120-3

ノムシークエンスのために選択された。獲得された検体の系統発生的な関係が、ルチーンのゲノム調査の一部として取得されたアムステルダム地域から無作為に選択された約5000のシークエンスと比較された。主要評価項目は、治療の間にE340及びP337の部位のspikeタンパクの抵抗性相関変異の出現だった。Cox比例ハザード・モデルを用い、変異を共変量としたウイルス消失までの時間を解析した。研究期間にソトロビマブを投与された47人のうち、18人で1検体以上あり、研究対象となった（13人は拒否し、7人は接触できず、8人は経過観察を失い、1人は2回目の検体採取の前に死亡した。）。患者の平均年齢は60.9歳（SD 15.2歳）で、9人（50%）が女性で、15人（83%）は基礎疾患または免疫抑制剤の使用のために免疫不全だった。検体は18人の患者のうち14人（78%）から全3時点で集められた。患者はSARS-CoV-2のRT-PCR検査陽性結果後0～23日の間んじソトロビマブの投与を受け、投与の2日以内に研究に登録された。ゲノム解析では、全18人（100%）の患者がオミクロン変異株に感染していた。17人がBA.1で、1人がBA.2（6%）だった。10人（56%）の患者が治療後3～31日の間にspikeのE340またはP337の位置に受容体結合ドメインの変異を起こしていた。S：E340またはS：P337の変異は一般人口のシークエンスからのオミクロン変異株では認められなかった。S：E340K/A/V/D/G/Qの6つの変異、及びS：P337L/R/Sの3つの変異を同定した。変異は時間とともに増加し、5日目と28日目の間で 50%を超えた。変異を持つ患者はウイルス消失までの時間が有意に遅れた（平均32日［SD 8.1］vs 変異の無い人では19.6日［11.1］；ハザード比0.11［95%CI：0.02-0.60］）。ソトロビマブに抵抗性に関連するS：E340K変異のある4人の患者は免疫不全だった[321]。

［既報によれば、S：E340K/A/V/G及びS：337L/Rはソトロビマブへの感受性の27～279倍の低下と関連している。］

C．AZD7442（チキサゲビマブ-シルガビマブ）

☆☆☆モノクローナル抗体の組み合わせであるAZD7442は、延長された半減期を持ち、動物モデルで予防と治療の効果を持つと認められたSARS-CoV-2に対する2つの中和抗体であるチキサゲビマブとシルガビマブの合剤である。ヒトにおける薬理動態データは、AZD7442は約90日の延長された半減期を持つことを示唆した。現行の第3相試験では、COVID-19に対するワクチンへ不十分な応答の上昇したリスクのある、またはSARS-CoV-2暴露の上昇したリスクのある、またはその両方である18歳以上の成人を登録した。参加

[321] Birnie, E., et al. Development of resistance-associated mutations after sotrovimab administration in high-risk individuals infected with the SARS-CoV-2 Omicron variant. JAMA, Aug 1 (online), 2022. https://doi.org/10.1001/jama.2022.13854

者は、無作為に 2 対 1 で、300 mg の AZD7442 または生食プラセボのどちらかの 1 回投与（2 つの連続した筋注で、一方はチキサゲビマブを、他方はシルガビマブを含有している）に割り付けられ、主要解析では 183 日まで経過観察された。主要安全性評価項目は AZD7442 の 1 回投与後の有害事象の発生率だった。主要有効性評価項目は、AZD7442 またはプラセボ投与後 183 日目またはその前に起こった症候性 COVID-19（RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染）だった。全部で 5197 人の参加者が無作為化割付を受け、AZD7442 またはプラセボの 1 回投与を受けた（3460 人は AZD7442 群，1737 人はプラセボ群）。主要解析は 30%の参加者が、彼等の無作為化割付を知った後に行われた。全部で AZD7442 群の 3461 人のうち 1221 人（35.3%），プラセボ群の 1736 人のうち 593 人（34.2%）で少なくとも 1 つの有害事象を認め、それらの多くの重症度は軽症または中等症だった。症候性 COVID-19 は AZD7442 群の 3441 人の参加者のうち 8 人（0.2%），プラセボ群の 1731 人の参加者のうち 17 人（1.0%）で起こった（相対リスク減少 76.7%［95%CI：46.0-90.0］，p<0.001）。中央値 6 ヶ月の延長した経過観察では相対リスク減少は 82.8%（65.8-91.4）だった。5 例の重症または危篤 COVID-19 と 2 例の COVID-19 関連死亡が起こり、全てプラセボ群だった [322]。

［ウイルス・ゲノムのデータは AZD7442 群の 11 人の症候性の参加者のうち 7 人，プラセボ群の 31 人の症候性の参加者のうち 13 人で利用可能で、これらの参加者のうち 11 人は懸念される変異株に感染していて、それらは AZD7442 群の 1 人が B.1.351（ベータ）に、プラセボ群の 10 人のうち、5 人が B.1.1.7（アルファ），5 人が B.1.617.2（デルタ）に感染していた。6 ヶ月経過観察における主要解析からの有効性の増加は、0～3 ヶ月と比較して、3～6 ヶ月で、AZD7442 群において（0.1%［3/2003］）よりもプラセボ群において（1.2%［12/960］）症候性感染が大きな割合だったためだった。］

☆☆☆TACKLE は米国，ラテン・アメリカ，ヨーロッパ，日本における 95 施設で行われている、チキサゲビマブとシルガビマブの安全性と重症 COVID-19 または死亡への進展を防止する効果を評価するための、現行の第 3 相無作為化プラセボ対照比較試験である。資格のある参加者は、登録前の 3 日以内に何れかの呼吸器系検体から検査で確認された SARS-CoV-2 感染（RT-PCR または抗原検査で同定）のある 18 歳以上の非入院患者で、COVID-19 ワクチン未接種者だった。WHO 臨床進展スケール・スコアが 1 より大きく 4 より小さいことが対象として必要で、参加者は被験薬を、軽症～中等症の自己報告した COVID-19 症状または測定された発熱の発症から 7 日以下投与された。参加者は無作為にチキサゲビマブとシルガビマブ 600 mg（2 つの連続した 3 mL 筋注で、それぞれ一方ずるがチキサゲビマブ 300 mg とシルガビマブ 300 mg を含有している）またはプラセボに 1 対 1 で割り付けられた。無作為化は発症からの時間，重症 COVID-19 への進展の高いリスク vs 低いリ

[322] Levin, M. J., et al. Intramusculaer AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of Covid-19. N Engl J Med 2022; 386: 2188-2200. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116620

スクにより階層化（ランダムに変動するブロック規模での中央ブロック無作為化を用いた）された。参加者の治療や臨床的評価とモニタリングに従事した参加者，研究者，スポンサー従業者は治療群割り付けにマスクされた。主要評価項目は 29 日にまでの全原因の重症 COVID-19 または死亡、及び安全性だった。2021 年 1 月 28 日～7 月 22 日に、1014 人の参加者が登録され、910 人が無作為に治療群に割り付けられた（456 人がチキサゲビマブとシルガビマブの投与，454 人がプラセボの投与）。参加者の平均年齢は 46.1 歳（SD 15.2）だった。重症 COVID-19 または死亡はチキサゲビマブとシルガビマブ群では 407 人の参加者のうち 18 人（4%）で起こったのに対して、対照群では 415 人の参加者のうち 37 人（9%）で起こった（相対リスク減少 50.5%［95%CI：14.6-71.3］，p=0.0096）。絶対リスク減少は 4.5%（95%CI：1.1-8.0，p<0.0001）だった。有害事象はチキサゲビマブとシルガビマブ群では 452 人の参加者のうち 132 人（29%）で、プラセボ群では 451 人の参加者のうち 163 人（36%）で起こり、ほとんどは軽度か中等度の重症度だった。COVID-19 関連死亡はにチキサゲビマブとシルガビマブ群で 3 例，プラセボ群で 6 例だった [323]。

D．LY-CoV555（バムラニビマブ：Bamlanivimab）

☆☆軽症または中等症と診断された COVID-19 外来患者に対するイー・アイ・リリー社の開発するモノクローナル抗体 LY-CoV555 の第 2 相臨床試験において、452 人の患者が無作為に、LY-CoV555 の 3 用量（700 mg［101 人］，2800 mg［107 人］，7000 mg［101 人］）の 1 つまたはプラセボ（143 人）の単回静脈内投与を受け、定量的なウイルス学的評価と臨床転帰の評価を行った。事前に予定されていた中間解析（2020 年 7 月 5 日）では、11 日目におけるベースラインからのウイルス量の減少（主要評価項目）は、全患者では log ウイルス量での減少は-3.81 で、ウイルス RNA は 99.97%を超えて除去されていた。LY-CoV555 の 2800 mg の投与を受けた患者では、ベースラインからの低下におけるプラセボとの差は -0.53（95%CI：-0.98-0.08，p=0.02）で、ウイルス量は 3.4 因子減少していた。700 mg（-0.20［-0.66-0.25］，p=0.38）または 7000 mg（0.09［-0.37-0.55］，p=0.70）を投与された患者では、ベースラインからの減少におけるプラセボとの差はより小さかった。2 日目～6 日目において、LY-CoV555 群では、プラセボ群よりも僅かに重症度が低かった（2 日目-0.79［95%CI：-1.35--0.24］，3 日目-0.57［-1.12--0.01］，4 日目-1.04［-1.60--0.49］，5 日目-0.73［-1.28--0.17］，6 日目-0.79［-1.35--0.23］）。COVID-19 に関連した入院や救急部の受診をした患者は、LY-CoV555 群では 1.6%で（3 用量とも同程度）、プラセボ群では 6.3%だった

[323] Montgomery, H., et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med, Jun 7 (online), 2022. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00180-1

[324]。

［重症度は、8 領域で 0（症状無し）～3（重症）とする 0-24 の症状スコアを用いて評価している。ベースラインからの変化は、7 日目～11 日目においても LY-CoV555 群ではプラセボ群よりも良好なままだったが、この時期には両群の患者の多くは完全に回復するか、非常に軽い症状だけとなっていた。プラセボ群を含むほとんどの患者で、11 日目においてウイルス量はベースラインから相当に低下しており、疾患の自然経過と一致していて、11 日目におけるベースラインからのウイルス量の減少は、臨床的に意味のある評価項目とは考えられない。また、LY-CoV555 は症状を早期に改善しており、ウイルス RNA でウイルス中和の正確な測定が出来るのかも不明である。］

☆☆☆検査で SARS-CoV-2 感染陽性となり軽度～中等度の 1 つ以上の症状のある外来患者（n=613）を対象とした米国 49 医療機関における無作為化第 2/3 相比較試験では、患者はバムラニビマブ（Bamlanivimab, LY-CoV555）の単独療法群（700 mg［n=101］，2800 mg [n=107]，7000 mg［n=101］）またはプラセボ群，その後バムラニビマブとエテセビマブ（Etesevimab, LY-CoV016）の併用群（バムラニビマブ 2800 mg とエテセビマブ 2800 mg, n=112）またはプラセボ群（両方で n=156）に無作為に割り付けられた。577 人（平均年齢［SD］44.7 歳［15.7］，315 人［54.6%］が女性）の患者が無作為に割り付けられて輸注を受け、533（92.4%）が効果判定期間（29 日）を完了した。11 日目のベースラインからの log ウイルス量の変化（主要評価項目）は 700 mg 群で-3.72，2800 mg 群で-4.08，7000 mg 群で-3.49，併用療法群で-4.37，プラセボ群で-3.80 だった。プラセボ群と比較して、11 日目のベースラインからの log ウイルス量の変化は、700 mg 群では 0.09（95%CI : -0.35-0.52, p=0.69），2800 mg 群では-0.27（-0.7-0.16，p=0.21），7000 mg 群では 0.31（-0.13-0.76, p=0.16），併用群では-0.57（-1.00--0.14，p=0.01）だった。副次評価項目では、プラセボ群と各治療群との間の差は、84 のエンドポイントのうち 10 で統計学的に有意だった。COVID-19 関連の入院または外来受診の割合は、プラセボ群（9 件）で 5.8%，700 mg 群で 1.0%（1 件），2800 mg 群で 1.9%（2 件），7000 mg 群で 2.0%（2 件），併用群で 0.9%（1 件）だった。急激な過敏反応が 9 人の患者で報告された（6 例がバムラニビマブ，2 例が併用料法,1 例がプラセボ）。研究治療中に死亡例は無かった [325]。

［入院していない軽症～中等症の COVID-19 患者でバムラニビマブとエテセビマブの併用療法は、プラセボ群と比較して、11 日目の SARS-CoV-2 ウイルス量の統計学的に有意な減少と相関した。バムラニビマブの単独療法では、有意な減少は認められなかった。今後の臨床試験は主要評価項目として COVID-19 患者における抗 spike 中和抗体の臨床的利益に焦

[324] Chen, P., et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 229-237. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029849

[325] Gottlieb, R. L., et al. Effect of bamlanivimab as molnotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2021; 325: 632-644. https://doi.org/10.1001/jama.2021.0202

点を当てるだろう。]

☆☆☆介護施設（skilled nursing home 及び assisted living facilities）の居住者と従業員の間の COVID-19 発生率に対するバムラニビマブの効果を調べた無作為化二重盲検プラセボ対照単回投与第 3 相比較試験では、少なくも 1 例の確定した SARS-CoV-2 発端症例の発生した米国の 74 の介護施設の居住者と従業員を対象とした。2020 年 8 月 2 日～11 月 20 日に全部で 1175 人の参加者が研究に登録し、バムラニビマブ 4200 mg（n=588）またはプラセボ（n=587）の単回静脈内注入に無作為に割り付けられた。データベースは、全ての参加者が研究開始から 57 日目に到達した 2021 年 1 月 13 日に閉鎖された。主要評価項目は、SARS-CoV-2 の検出が RT-PCR で確認され、検出から 21 日以内に軽症以上の疾病を起こした場合と定義された、無作為割り付けから 8 週間以内 COVID-19 の発生率だった。重要な副次的評価項目は、中等度以上の COVID-19 の重症度の発生率及び SARS-CoV-2 感染の発生率などだった。防御解析の対象者は、ベースラインで SARS-CoV-2 感染及び抗体が陰性の、全部で 966 人の参加者（666 人の従業員と 300 人の居住者）だった（平均年齢 53.0 歳［範囲 18-104］，722［74.7%］が女性）。バムラニビマブは、防御解析の対象者において、プラセボと比較して有意に軽症以上の COVID-19 の発生率を低下させた（8.5%対 15.2%，オッズ比 0.43［95%CI：0.28-0.68］，p<0.001；絶対リスク差-6.6 パーセント［95%CI：-10.7--2.6］）。居住者の防御解析の対象者では、バムラニビマブ群の軽症以上の COVID-19 は、プラセボ群と比較して有意に低かったが（8.8%対 22.5%，オッズ比 0.20［0.08-0.49］，p<0.001；絶対リスク差-13.7 パーセント［-21.9--5.4］）、従業員の防御解析の対象者では、バムラニビマブ群の軽症以上の COVID-19 は、プラセボ群と比較して有意な差は認められなかった（8.4%対 12.2%，オッズ比 0.58［0.33-1.02］，p=0.06；絶対リスク差-3.8 パーセント［-8.4-0.8］）。57 日目までの中等度以上の COVID-19 の発生率は、全防御解析の対象者において、バムラニビマブ群で、プラセボ群と比較して有意に低かった（8.3%対 14.1%，オッズ比 0.46［95%CI：0.29-0.73］，p<0.001；絶対リスク差-5.8［95%CI：-9.8--1.8］）。29 日までの SARS-CoV-2 感染は、バムラニビマブ群で、プラセボ群と比較して有意に低かった（17.9%対 23.3%，オッズ比 0.66［95%CI：0.46-0.94］，p=0.02；絶対リスク差-5.4［95%CI：-10.5--0.3］）。57 日までに COVID-19 に起因する 5 例の死亡があったが、全例がプラセボ群で起こっていた。研究対象製品を投与された 1175 人の中では（安全性解析の対象者）、有害事象の発生率はバムラニビマブ群で 20.1%，プラセボ群で 18.9%だった。最も多い有害事象は尿路感染症（バムラニビマブ群で 12 人［2%］，プラセボ群で 14 人［2.4%］で報告）と高血圧（バムラニビマブ群で 7 人［1.2%］，プラセボ群で 10 人［1.7%］で報告）だった[326]。

[326] Cohen M. S., et al. Effect of Bamlanivimab vs placebo on incidence of COVOD-19 among residents and staff on skilled nursing and assisted living facilities. A randomized clinical trial. JAMA, 2021; 326: 46-55. https://doi.org/10.1001/jama.2021.8828

［介護施設の居住者と従業員の間では、2020 年 8 月～11 月のバムラニビマブ単回投与による治療は、COVID-19 感染症の発生率を低下させた。］

☆☆☆軽症～中等症の COVID-19 に対するバムラニビマブとエテセビマブの併用療法の第 3 相試験では、重症への進展の高いリスクのある軽症～中等症の外来患者のコホートが、SARS-CoV-2 感染の検査での診断後 3 日以内に、中和モノクローナル抗体の組み合わせ製剤（バムラニビマブ 2800 mg とエテセビマブ 2800 mg の同時投与）またはプラセボの 1 回静脈投与に、1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、29 日目までの全原因による COVID-19 関連の入院と死亡で定義された全体での臨床状態だった。全部で 1035 人の患者が無作為化割り付けを受け、バムラニビマブとエテセビマブまたはプラセボの投与を受けた。患者の平均年齢（SD）は 53.8 歳±16.8 で、52.0%が青年女性か女性だった。29 日目までに、バムラニビマブとエテセビマブ群の 518 人中 11 人（2.1%）が何らかの原因で COVID-19 に関連した入院または死亡となったのに対して、プラセボ群では 517 人中 36 人（7.0）だった（絶対リスク差 -4.8 パーセンテージポイント［95%CI：-7.4--2.3］，相対リスク差 70%，p<0.001）。死亡はバムラニビマブとエテセビマブ群では起こらなかった。プラセボ群では、10 人の死亡が起こり、そのうち 9 人は臨床試験審査者によって COVID-19 関連と判断された。7 日目に、ベースラインからの log ウイルス量の低下は、バムラニビマブとエテセビマブ群で、プラセボ群より約 16 倍大きかった（ベースラインからの変化のプラセボ群との差-1.20［95%CI：-1.46--0.94］，p<0.001）[327]。
［対象患者は、様々な基礎疾患のある患者。この臨床試験中の鼻腔咽頭検体のウイルス・シークエンスでは、バムラニビマブとエテセビマブの in vitro での中和力に影響することが分かっている位置では、ベースラインと治療後に、spike タンパクには限られた（<5%）の変化しか無かった。B.1.351（ベータ）と P.1（ガンマ）では、バムラニビマブとエテセビマブに対する in vitro の耐性が報告されている。］

☆☆LY-CoV555 の入院患者に対する効果を調べる臨床試験では、末期の臓器不全の無い COVID-19 入院患者が、LY-CoV555 またはプラセボの投与に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。更に、全患者は背景治療として、抗ウイルス薬であるレミデシビルと、適応があれば、酸素補助と副腎皮質ステロイドを含む、高品質な支持療法（supportive care）を受けた。LY-CoV555（7000 mg）とプラセボは、1 時間かけて単回静注された。2020 年 10 月 26 日の時点で、データ及び安全性モニタリング委員会は、314 人の患者（163 人が LY-CoV555 群，151 人がプラセボ群）が無作為割り付けと投与を受けた後で、無益なために登録中止を勧告した。発症後の期間の中央値は 7 日（IQR：5-9）だった。5 日目に、LY-CoV555 群の 81 人（50%）、プラセボ群の 80 人（54%）が肺の帰結の最も良好なカテゴリーの 2 つのうち 1 つ

[327] M. Dougan, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19. N Engl J Med 2021; 385: 1382-1392. https://doi.org/10.1056/nejmoa2102685

に該当した。7 つのカテゴリーにわたって、LY-CoV555 群で、プラセボ群より良好なカテゴリーに該当するオッズ比は 0.85（95%CI：0.56-1.29，p=0.45）だった。1 次的安全性帰結（死亡，重篤な有害事象，5 日目までの臨床グレード 3 または 4 の有害事象）は LY-CoV555 群とプラセボ群で同様だった（19%対 14%；オッズ比 1.56［95%CI：0.78-3.10］，p=0.20）。持続的な」回復の率比は 1.06（95%CI：0.77-1.47）だった [328]。
［モノクローナル抗体 LY-CoV555 は、レムデシビルとの併用で、末期の臓器不全の無い COVID-19 入院患者に対して効果が無かった。］

☆☆SARS-CoV-2 中和モノクローナル抗体であるバムラニビマブのレムデシビルとの併用投与の無作為化プラセボ対照臨床試験では、早期無意味評価に基づき、COVID-19 患者の予後を改善しなかった。バムラニビマブは、研究参加時に検出可能なレベルの内因性中和抗体（nAb）の無い患者において、検出可能なレベルの抗体がある患者よりも、特にウイルス量が高い場合、より大きな効果を持つとの仮説を検証するための、終末期臓器不全の無い COVID-19 入院患者に対する多施設無作為化プラセボ対照試験では、抗体，抗原，ウイルス RNA レベルは、ベースラインにおいて集められた保存検体で一元的に測定された。患者は持続する回復（自宅へ退院し、連続 14 日在宅のままと定義）と複合安全性転帰（死亡，重篤な有害事象，臓器不全，）のために 90 日間経過観察された。314 人の患者（163 人はバムラニブマブ 700 mg，151 人はプラセボ）の中で、持続する回復までの中央値は 19 日で、バムラニビマブ群とプラセボ群の間で違いはなかった（サブハザード比［sHR］0.99［95%CI：0.79-1.22］，sHR>1 がバムラニビマブが良好）。研究参加時に、50%は抗 spike nAb の産生が認められ、50%は SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗原レベルが少なくとも 1000 ng/ml だった。研究参加時に nAbs のある人と無い人では、sHR はそれぞれ 1.24（0.90-1.74）及び 0.74（0.54-1.00）だった（nominal p for interaction=0.018）。sHR は（バムラニビマム対プラセボ）は、また、血漿抗原や鼻腔 RNA レベルが研究参加時の中央値を上回っている患者で 1 を超えていて、抗体が無く、抗原（sHR 1.48［95%CI：0.99-2.23］）やウイルス RNA（sHR 1.89［1.23-2.91］）のレベルが高い患者でより大きかった。複合安全性転帰のハザード比（<1 がバムラニビマブが良好）も研究参加時の抗体の状態で違っていた（抗体無しでは 0.67［0.37-1.20］，nAbs 有りでは 1.79［0.92-3.48］）。研究のサブグループ解析は、無意味，小さいサンプル規模，解析された多くのサブグループのため早期に中止された [329]。
［バムラニビマブの効果と安全性は、内因性 nAbs 応答が起こっているかに依って違っていた。研究の限られたサンプル規模のため、これらの所見に基づく確固たる結論を出すことが

[328] ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 905-914. https://doi.org/10.1056/nejmoa2033130
[329] ACTIV-3/TICO Bamlanivimab Study Group. Response to a neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19 according to baseline antibody and antigen levels. Ann Intern Med 2022; 175: 234-243. https://doi.org/10.7326/M21-3507

出来なかった。]

☆デュッセルドルフの大学病院で、バムラニビマブで治療中にウイルスの再興を起こした免疫不全患者を同定し、全ゲノム・シークエンスで SARS-CoV-2 の分離株を調べた。ウイルス量の測定とシークエンス解析が、バムラニビマブの治療前後で連続的に行われた。初期にはウイルス量は減少したが、ウイルスの排除はバムラニビマブで治療していた 6 人の免疫不全患者のうち 5 人で達成されず、ウイルスの複製は続く 1～2 週の経過にかけて再び増加した。これら 5 人の患者では、免疫逃避を起こすことで知られている E484K 置換がウイルスの再興時には検出されたが、バムラニビマブによる治療の前ではそうではなかった[330]。［バムラニビマブを用いた免疫不全患者の治療では、多くの割合の症例で、免疫逃避変異株が急速に発達した。E484K 変異は自然免疫，ワクチンの効果，抗体に基づく治療を妨げることが分かっており、個人の治療判断に重要な意味があるだけでなく、全体の予防と治療の戦略のリスクでもある。]

E．その他

INM005［ポリクローナルな馬抗体の RBD 特異的 F (ab')$_2$ フラグメント］

☆☆受働免疫療法は COVID-19 患者の治療的選択肢である。馬のポリクローナル抗体（EpAbs）は SARS-CoV-2 に対する規模拡大の可能な中和抗体の資源になれる。アルゼンチンの 19 病院で行われた EpAbs（INM005）の有効性と安全性を調べる多施設二重盲検無作為化プラセボ対照第 2/3 相比較試験では、2020 年 8 月 1 日～10 月 26 日に軽症～重症の全部で 245 人の患者が登録された。患者は INM005（n=118）またはプラセボ（n=123）の 2 回接種に、分からないように割り付けられた。年齢の中央値は 54 歳で、65.1%は男性、61%がベースラインで中等症だった。発症から試験の治療までの期間の中央値は 6 日（IQR：5-8）だった。主要評価項目（28 日目の WHO 序数スケールにおける少なくとも 2 カテゴリーの改善または退院）に両群で統計学的に有意な差は認められなかった（リスク差 5.28%［95%CI：-3.95-14.50］，p=0.15）。少なくとも 2 カテゴリーの改善の割合は 14 日目及び 21 日目において、統計学的に有意に INM005 群で高かった。2 通常カテゴリーの改善または退院までの時間は INM005 群で 14.2（±0.7）日，プラセボ群で 16.3（±0.7）日で、ハザード比 1.31（95%CI：1.0-1.74）だった。サブグループ解析では、重症患者とベースラインで抗体陰性の患者で INM005 の有益な効果が認められた。全体の死亡率は INM005 群で 6.9%（8/118），プラセボ群で 11.4%（14/123）だった（ハザ

[330] Jensen, B., et al. Emergence of the E484K mutation in SARS-CoV-2-infected immunocompromised patients treated with bamlanivimab in Germany. Lancet Reg Health Eur 2021; 8: 100164. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100164

ード比 0.57［95%CI：0.24-1.37］）。特に関心のある有害事象は軽度～中等度で、アナフィラキシーの報告は無かった[331]。

［主要評価項目では差は無かったが、SARS-CoV-2 入院患者、特に重症者で臨床的改善を認めた。

F(ab')$_2$ フラグメントは IgG 抗体の 2 価の結合力を保持しているが、血清病と Fc が契機となる副作用を起こす不変部位（Fc）を欠いている。］

[331] Lopardo, G., et al. RBD-specific polyclonal F(ab')2 fragments of equine antibodies in patients with moderate to severe COVID-19 disease: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 2/3 clinical trial. EClinicalMedicine 2021; 34: 100843. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100843

Ⅲ．ワクチン

（１）総論

◎スペインと米国の研究者は、COVID-19 ワクチンの受容可能性のある割合と受容に影響する因子を決定するため、19 ヵ国の 13,426 人を調べた。これらのうち、71.5%の参加者は、「非常にワクチンを打ちたい」「どちらかというとワクチンを打ちたい」と答え、48.1%は、彼等の雇い主がワクチンを打つように勧めることを受け入れると答えた。受容率の違いは、中国での 90%からロシアの 55%未満までに広がっていた。政府の情報原からの情報を信じる程度が高い参加者で、ワクチンを受容し、彼等の雇い主のワクチンを打てとの助言を受け入れる傾向があった [332]。

☆全米の公衆が COVID-19 ワクチンを受けるか否かについての、2020 年 4 月 1 日～12 月 8 日のインターネット・パネルによる傾向調査では、8167 人の応答者が 2 週間毎の追跡調査に同意して参加した。同意した応答者の中で調査を完了した割合は、2 週間毎にバラついた（範囲 5259-6139，2 週間毎の調査完了率 75%～97%）。11 月 25 日～12 月 8 日に、自己報告された COVID-19 ワクチンを打つ可能性は、女性で男性より低く（51%対 62%，aRR 0.9［95%CI：0.8-0.9］）、黒人で白人より低く（38%対 59%，aRR 0.7［0.6-0.8］）、65 歳以上の成人で 18-49 歳の成人より高く（69%対 51%，aRR 1.4［1.3-1.5］）、少なくとも学士の学位のある人で高校以下の教育しか無い人より高かった（70%対 48%,aRR 1.5［1.3-1.6］）。4 月 1 日～14 日と 11 月 25 日～12 月 8 日の間で、ワクチンを恐らくまたは確実に受けると答えた割合は、74%から 56%に低下した（差 18%［95%CI：16-20］）。ワクチンを受ける可能性の経時的な有意な低下は、男女両性，全年齢層，全人種・民族，全教育グループで認められた [333]。

☆ワクチン接種の信頼とワクチン接種控えの変化に関する研究が、2020 年 10 月 14 日～2021 年 3 月 29 日に実施された確率に基づく米国成人の Understanding America Study（UAS）の 7 波の参加者について行われた。UAS は、パネルの会員が 14 日～28 日毎に質問を完答するよう招待されるインターネット・パネルで、必要な場合には、世帯にインターネットに接続されたタブレットが提供された。この研究におけるパネル会員からの応答率は 75%～79%だった。参加者は、コロナウイルスに対するワクチン接種を受けようと思うか問われ、ワクチン接種に躊躇している（分からない、または多分／強くワクチンを接種しないと思う）または積極的（多分接種／強くワクチンを接種すると思う、または既にワクチンを接種した）にクラス分けされた。参加者は、また、「COVID-19 ワクチンが公衆のため

---

[332] Lazarus, J. V., et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. Nat Med 2021; 27: 225-228. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1124-9 Autor correction. Nat Med 2021; 27: 354. https://doi.org/10.1038/s41591-020-01226-0

[333] Szilagyi, P. G., National trends in the US public's likelihood of getting a COVID-19 vaccine-April 1 to December 8, 2020. JAMA 2021; 325: 396-398. https://doi.org/10.1001/jama.2020.26419

に安全であることを確認する政府の承認プロセス」及び「公衆のために安全なワクチンを開発するプロセス一般（COVID-19 だけではない）」をどの程度信頼するかの比率を問われた（1［完全に信頼する］～4［信頼しない］）。両質問への応答は高度に相関した（r=0.84）。応答は逆にスコア化され、組み合わされて、ワクチン接種への公的な信頼の 1 つの指標へと変換された（0-6 の範囲）。全部で、7420 人の参加者が 42,154 の調査応答を提供した（平均 7 波のうち 5.7 が完答）。ワクチンの躊躇の計算値は、2020 年 10 月の 46%から 2021 年 3 月には 35.2%となり、有意に 10.8%（95%CI：8.9-12.7）下落した。躊躇の計算値の有意な下落は人口統計学群に横断的で、ヒスパニック（15.8%下落，52.3%から 36.5%）及び黒人（20.9%の下落，63.9%から 43%）の参加者の間で最も大きかった。2021 年 3 月における躊躇は 18～39 歳の成人（44.1%），学位の無い人（42.9%），世帯収入が 50,000 ドル以下（43.7%）で高かった。ワクチン接種に対する公的信頼の計算値は、2020 年 10 月には全ての人口統計学群で横断的に低かったが（0～6 のスケールで 1.7～3.1）、2021 年 3 月までに全群で有意に上昇した。最も大きな上昇は、黒人とヒスパニックの参加者（0.6 ポイント増加）と単科大学の学位の人（0.7 ポイント増加）によって報告された [334]。

☆ワクチン接種率を上げることは、公衆衛生上の鍵となる課題である。ワクチン接種控えと、ワクチン接種意図の成就の失敗を克服するには、有効な意思疎通手段が必要である。ロサンゼルスの研究者は、COVID-19 ワクチン接種率への行動介入の効果を試す 2 つの連続した無作為化対照比較試（RCTs）を行った。ワクチンを目立たせ、簡単にする文字から成る催促（reminder）を設計し、ワクチン接種の資格の知らせの後、1 日後（第 1 RCT；N=93,354）及び 8 日後（第 2 RCT；N=67,092）に健康システムの患者に配布した。最初の催促は、健康システム内で、催促後 6 日以内の予約と 4 週間以内のワクチン接種率を、それぞれ 6.07（84%の相対的上昇）及び 3.57（26%の相対的上昇）パーセント・ポイント上昇させた。2 回目の催促は、それらの結果をそれぞれ 1.65（53%）及び 1.06（17.23%）パーセント・ポイント上昇させた。1 回目の催促は、患者に、ワクチンは既に自分達の所有であると感じさせた場合に、より効果が大きかった。しかし、それをワクチン接種控えに対処する情報介入と組み合わせることが効果を高めるという根拠は認められなかった。ワクチンの意図を調べるオンラインでの研究（N=3,182）では、最初の RCT からの広がるパターンが認められ、実地での探索的試験介入が重要であることを強調していた [335]。
［健康上の選択を促進する行動の気付きを設計に情報を与え、ワクチンを容易にし、所有の感覚を誘導する価値を強調する。］

---

[334] Daly, M., et al. Public trust and willingness to vaccinated against COVID-19 in the US from October 14, 2020, to March 29, 2021. JAMA 2021; 325: 2397-2399.
https://doi.org/10.1001/jama.2021.8246
[335] Dai, H., et al. Behavioural nudge increase COVID-19 vaccination. Nature 2021; 597: 404-409.
https://doi.org/10.1038/s41586-021-03843-2

◎2020 年 9 月 24 日～10 月 16 日に UCLA の無症状の 1069 人の医療従事者について、新型コロナウイルスの受容を含むワクチンへの態度について調べた領域横断的研究では、ワクチン一般の利用価値とリスクについての質問には Liker scale で 1（強く不同意）から 5（強く同意）までの数値で答えを求め、COVID-19 ワクチンを接種する意思についても質問した。全体で 609 人（57.0%）が質問に答え、完全な分析は 540 人の調査参加者の標本解析となった。より大きな研究コホートと同様に、参加者の多くは女性（71.7%），白人（57.0%），30～49 歳（63.0%），上級学位の取得者（62.8%）だった。殆どが患者と直接接する仕事だった（85.4%）。回答者は一般的には圧倒的にワクチンの利用価値に同意していて、それらが接種者に与える防御（平均 Liker スコア 4.69［95%CI：4.64-4.73］）や共同体への正の外部性（4.69［4.65-4.74］）などに同意していたが、仕事によって明らかな違いがあり、看護師より処方医が有意に高い平均値だった。年齢で段階的な傾向が認められ、若い参加者では共同体の健康へのワクチンの重要性により大きく同意していた。新規のワクチンの確立したワクチンに対する相対的なリスクについては、一般的な意見は分かれていたが（平均 Liker スコア 3.23［3.14-3.32］）、平均して、人口統計学的変数に横断的に回答者は新たなワクチンはより大きなリスクがあることに同意していた。ワクチン一般とは異なり、半数未満の参加者（46.9%）しか新型コロナウイルス・ワクチンが、彼等を守ると感じていなかった。3 分の 1 を僅かに超える参加者が SARS-CoV-2 ワクチンの科学的な審査過程に信頼を表明していて、約半数（47.8%）はワクチンの臨床試験に参加したいと思わないと答えた。多くの参加者（65.5%）はコロナウイルス・ワクチンが流通して使用可能になったら、ワクチンを遅らせると答え（49.9%は待って、最初にワクチンが他人に与える影響を見たいと答え、16%は早期には接種しないが、将来的には接種すると答えた。）、1.30%はワクチンを接種する気はないと答えた。他の人口統計学的因子を等しくした場合、処方医（直ぐに接種 51%［95%CI：43-58］）と比較して、他の HCWs（例えば看護師では直ぐに接種 19%［13-25］）はワクチン接種を遅らせたり控える割合が 20%～30%高かった。アジア系（直ぐに接種 23.9%［17-31］）やラテン系（26.2%［15-38］）と自己報告した参加者では他の人種／民族群と比較して、利用可能になっても直ぐにはワクチンを受容しない傾向があった [336]。

☆ワクチンは、現行の SARS-CoV-2 パンデミックが世界中に及ぼしている甚大な公衆衛生的・経済的負担を緩和するための強力な手段であるが、ワクチンの分布は国家間で不公平なままである。“ワクチン・ナショナリズム”が及ぼす可能性のある疫学的・進化的影響を調べるため、カナダ，米英，オーストラリアの研究者は、2 地域の間での貯蔵の単純なシナリオを含む以前からのモデルを拡げた。一般論としては、ワクチンが広く利用可能で、それらが付与する免疫が強い場合には、ワクチン用量を分け合うことは地域横断的に全症例数を最小化する。各地域の人口と伝播率が異なる場合には、進化の仮定とワクチンの利用可能性に

[336] Gadoth, A., et al. Cross-sectional assessment of COVID-19 vaccine acceptance among health care workers in Los Angels. Ann Intern Med 2021; 174: 882-885. https://doi.org/10.7326/m20-7580

よって、多くの微妙な点が出て来た。自然免疫の減衰が進化の可能性に最も寄与する場合、低い利用可能性の地域での維持された伝播が抗原の進化の可能性を増加させ、世界的な疫学的特徴に影響する新たな変異株の出現を起こし得る[337]。
［パンデミックの世界的な抑制のためには迅速で公平なワクチン分布の重要であることを強調する。］

☆米国の研究者は、数理モデルを用い、5 つの年齢（子供とティーン・エイジャー，20 歳～49 歳，20 歳以上，60 歳以上の成人，全年齢層）で階層化したワクチン接種の優先順位付け戦略を比較した。20～49 歳を優先するワクチン接種は伝播を防御するのに高度に有効で、累積発生数を最小化するが、死亡率と生命・年の損失は、60 歳を超える成人のワクチン接種を優先する場合に、多くのシナリオで最小化した。抗体陰性の人に接種を向け直す個人レベルの抗体検査を使用すると、各接種の僅かな効果を向上させたが、COVID-19 の影響の既存の不均一性を減少させる可能性があった[338]。
［ワクチンは全人口の 1%～50%で供給され、ワクチン導入期間の基本再生産数は 1.15 または 1.5 の 2 つのシナリオで検討された。最大の効果をもつ優先順位付け戦略は、国，伝播率，ワクチンの投入速度，自然に獲得された免疫の推計値にわたって広く一貫していたが、この枠組みは、状況にわたる優先順位付け戦略の効果を比較するために利用し得る。］

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 の伝播とワクチン接種のモデルを用いて、S 遺伝子標的不全（SGTF）の新たな変異株と元の系統の拡散をシミュレートした。年齢特異的リスクと接触パターンを組み込み、CDC の薦める優先順位でワクチンの 2 回接種を開始するとした。1 日に 100 万接種の場合、元の系統より 20%～760%伝播し易い新興 SGTF 変異株は 2～9 週のうちに支配的となり、感染のピークでは 99%を占めると計算された。促進されたワクチンの配布は重篤な健康被害を大きく減少すると計算された。30%高い伝搬性を持つ SGTF 変異株では、1 日 100 万接種から 300 万接種に増加すると、300 日にわたって、152,048（95%CI：134,772-168,696）の入院と 48,448（42,042-54,285）の死亡を回避した。ワクチン接種の促進は、また、非薬学的介入の遵守が薄れていくことで起こる付加的な COVID-19 の波を予防した[339]。
［ワクチン接種の促進は、SGTF 変異株の播種性の拡大と関係する予期される COVID-19 による入院と死亡の急増を回避するための公衆衛生上の最優先事項である。］

---

[337] Wagner, C. E., et al. Vaccine nationalism and the dynamics and control of SARS-CoV-2. Science 2021; 373: eabj7364. https://doi.org/10.1126/science.abj7364
[338] Bubar, K. M., et al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. Science 2021; 371: 916-921. https://doi.org/10.1126/science.abe6959
[339] Sah, P., et al. Accelerated vaccine rolleout is imperative to mitigate highly transmissible COVID-19 variants. EClinicalMedicine 2021; 35: 100865. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100865

◎米国の研究者は、SEIR（susceptible-exposed-infectious-recovered）モデルを用い、ワクチンの効果，接種率，実施の増加率を仮定して、入院と死亡への影響の可能性を調べた。また、ワクチンが感染性を防ぐ非確定性と、配布のタイミングと免疫の減弱の効果の可能性に基づく結果への影響を評価した。疾患に対するワクチンの増加した有効性は、COVID-19 による入院と死亡を減少させたが、伝播防御の相対的利益はワクチン配布のタイミングに依存して異なっていた。感染勃発初期には、伝播を減少させるワクチンは、感染の後期に導入されたワクチンよりも相対的により効果的だった。更に、より効果の低いワクチンの早期の促進された実施は、より効果の高いワクチンの遅れた実施よりも効果的だった。これらの所見はワクチンの持続性を考慮するとより強調された。春のワクチンは、免疫の持続性が短い場合には効果がより低かった [340]。

［Social distancing やマスク着用などの非薬学的介入の政策選択は、仮にワクチンが伝播を減少させるのに効果が低く、または緩徐に配布される場合には、より長く実施される必要がある。更に、局所の感染の段階が地域的なワクチンの全体の効果に大きく影響し、ワクチンを割り当てる際に考慮されるべきである。］

○COVID-19 ワクチン接種の展開は、多面的性質があり、その実績はワクチン接種の速度，ワクチンの性能，個人のリスクの不均一性の依存している。フランスの研究者は、年齢，基礎疾患，伝播動態による重症のリスクを考慮する数理モデルを作り、ワクチン展開の早期におけるワクチン優先戦略を比較し、フランスにおけるワクチン接種率の関数として、何れかの方策が緩和可能となる程度を定量した。リスクの高い人を優先することは、仮にワクチンが重症度だけを低減させるなら病気と死亡を最も減少させるが、仮にワクチンが伝播性や易感染性を実質的に低下させるなら、その重要性は低下した。年齢は優先接種を考える上で最も重要な因子である。更に、基礎疾患について考慮することが資源が不足している状況の中での接種の実績を上げた。2021 年秋の前に、重症度を 90%までに，易感染性を 80%までに低下させるワクチンを用いて、65 歳以上の人の 90%と 18 歳～64 歳の人の 70%のワクチン接種を行うならば、高度に伝播性の変異株（基本再生産数 R_0=4）が流行する場合に、フランスにおける入院を 1 日 1000 入院未満で維持させるには、伝播率を 15%～27%低下させる抑制策を維持すべきであると考えられた。仮に 65 歳以上の人が 90%ワクチン接種すると仮定すると、完全な抑制策の緩和は、18 歳～64 歳で 89～100%または 0 歳～64 歳で 60～69%の接種率で達成出来ると考えられた [341]。

---

[340] Haghpanah, F., et al. Analysis of the potential impact of durability, timing, and transmission blocking of COVID-19 vaccine on morbidity and mortality. EClinicalMedicine 2021; 35: 100863. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100863

[341] Kiem, C. T., et al. A modelling study investigating short and medium-term challenges for COVID-19 vaccination: From prioritisation to the relaxation of measures. EClinicalMedicine 2021; 38: 101001. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101001

［年齢と基礎疾患に基づくワクチンの優先接種戦略は疾患の負荷を減少させることが出来る。完全に抑制策を緩和するには、非常に高いワクチン接種率が必要と考えられる。可能であれば、子供のワクチン接種は、この目的を達成するのに必要な接種率の目標を低めることが可能となる。］

◎COVID-19 を防ぐワクチンの多くの候補が第 3 相プラセボ対照無作為化比較臨床試験に入り、幾つかは高い効果を示した。高い効果が示された後の何処かの時点で、プラセボ接種者は彼等の試験の効果的なワクチンを提供されるべきであるが、それは長期的な効果や安全性が分かる前となる。プラセボ群が無いことは、長期のワクチンの効果の評価を障害する。しかし、米国の研究者は、プラセボ群のワクチン接種後も経過観察を継続することにより、プラセボを対照としたワクチンの効果を、ワクチンの経時的な効果が元のワクチン接種者と元のプラセボ接種者がワクチンを接種した際に同じプロファイルとなると仮定することで、数学的に導けることを示した。この導出法はプラセボ群がワクチン接種を受けないままでいる通常の臨床試験によって得られる見積もりより正確ではないが、この方法は、ワクチンの効果の持続や、ワクチンが誰かにとって結局害になるか否かなど、長期的な効果を調べることが出来る。延期されたワクチンは、仮に明らかにして接種されれば、盲検を明らかにされた元のワクチン接種群よりリスクの高い態度を招くと考えられ、これはワクチンの長期効果の評価に交絡する。従って、盲検でのクロスオーバーによる延期されたワクチン、すなわちワクチン接種群がプラセボを接種し、プラセボ接種群がワクチンを接種することが、ワクチンの持続性と可能性のある害を調べるのに好ましいと考えられる。延期されたワクチンは、プラセボ接種者がプラセボのままでいることが、もはや適切でないと考えられる時点で、適時に彼等がワクチンを接種することを可能とし、しかし、なおも経時的に免疫学的・臨床的効果について重要な洞察を可能とする [342]。
［元のワクチン接種群とプラセボ接種群で COVID-19 症例数が 1 対 5 だった場合（例えば 1/40 対 5/40，ワクチンの効果 80%）、元のプラセボ接種群が延期されたワクチンの接種を受けた後に起こった COVID-19 症例数（例えば 2/40）の 5 倍のプラセボ群（10/40）を推定し、元のワクチン接種群（延期したプラセボを接種）の症例数と比較すれば、元のワクチン接種の長期効果が算定できる。］

☆☆ワクチンの将来の開発を支援するため、防御と相関する因子を同定するための COVID-19 からの免疫防御の予測モデルが緊急に必要とされている。そのため、オーストラリアの研究者は、7 つの現行のワクチン（mRNA-1273，NVX-CoV2373，BNT162b2，rAd26-S+rAd5-S，ChAdOx1 nCoV-19，Ad26.COV2.S，CoronaVac）及び 1 つの回復者コホート

[342] Follmann, D., et al. A deferred-vaccination design to assess durability of COVID-19 vaccine effect after the placebo group is vaccinated. Ann Intern Med 2021; 174: 1118-11125. https://doi.org/10.7326/m20-8149

の研究データを用いて、in vitro 中和レベルと SARS-CoV-2 感染からの観察された防御の間の関係を解析した。各研究で異なる検査法が用いられていたため、中和抗体価は、同じ研究での同じ検査法を用いた回復者の抗体価の平均値で正規化した。その後、各研究における、その正規化した中和レベルを、7 つの第 3 相試験で報告されている対応する防御効果に対して比較した。正規化した中和レベルと、異なるワクチンの間で報告されたワクチンの防御効果の間に、顕著に強い非線形相関を認めた（Spearman γ=0.905；p=0.0046）。更に、回復者の抗体価の平均値の 79.2%という BBV152（Covaxin）で観察された中和を用いると、新たなワクチンの予測される効果は 79.6%（95%CI：72.6-83.0）だったが、それが報告された 80.6%の効果と非常に近く適合していた。このモデルでは、検出可能な SARS-CoV-2 感染に対する 50%防御の中和レベルは、回復者レベルの平均の 20.2%（95%CI：14.4-28.4）と計算された。重症感染症からの 50%防御に必要な中和の計算値は有意に低かった（回復者レベルの平均の 3%［95%CI：0.7-13］，p=0.0004）。ワクチン接種後の最初の 250 日に渡る中和抗体の抗体価の低下のモデルは、SARS-CoV-2 感染からの防御の有意な低下を予測したが、重症からの防御は概ね維持された。SARS-CoV-2 変異株の幾つかに対しては、ワクチンを作製した系統と比較して、中和抗体価が低下したが、モデルは中和とウイルスの変異株への効果の関係を予測した。このモデルでは、懸念される変異株への中和抗体価の低下は、野生型ウイルスに対する防御効果が低いワクチンに対して、より大きく影響した。例えば、5 倍低い中和抗体価は、効果の高いワクチンでは効果を 95%から 77%に低下させたが、最初の効果の低いワクチンでは、70%から 32%に低下させた。中和レベルは免疫による防御効果を高度に予測し、パンデミックの将来の軌跡を抑制するワクチンの戦略の開発を補助する SARS-CoV-2 免疫防御のエビデンスに依拠したモデルを提供する [343]。
［例えば、インフルエンザでは、1：40 の血球凝集素阻害効果価が、インフルエンザ感染からの 50%防御を提供すると考えられている。］

◎SARS-CoV-2 の懸念される変異株に対する COVID-19 ワクチンの防御効果の適時の評価は、パンデミックの抑制計画に情報を得るために緊急に必要となっている。49 の研究からの 78 のワクチンの効果（VE）または有効性のデータと 31 地域から集められた 1,984,241 の SARS-CoV-2 シークエンスに基づき、香港の研究者は、流行しているウイルスの、ワクチンの系統に対する遺伝的距離（GD）と、症候性感染に対する VE の関係を解析した。SARS-CoV-2 の Spike タンパクの受容体結合ドメインの GD は、ワクチンの防御を高度に予測し、ワクチンのプラットフォームに基づく混合効果モデルにおける VE 変化の 86.3%（p=0.038）を、製造者に基づくモデルにおける VE 変化の 87.9%（p=0.006）を説明した。VE-GD モデルを既存のワクチンによって新たな遺伝的変異株に対して仲介される防御を予測するた

[343] Khoury, D. S., et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2021; 27: 1205-1211. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8

めに適用し、結果を公刊されたリアル・ワールドと臨床試験のデータによって検証し、予測された VE と観察された VE の高い一致を見出した。デルタ変異株に対する mRNA ワクチン・プラットフォームを用いた VE は 82.8%（95%CI：68.7-96.0）と推計し、観察研究からの報告された 83.0%と近密に適合していた。オミクロンの 4 つの亜系統の中で、mRNA ワクチン・プラットフォームを用いた予測された VE は 11.9%～33.3%に変動していて、最も高い VE は BA.1 に対して予測され、最も低い VE は BA.2 に対して予測された [344]。
［VE-GD 枠組みは、リアルタイムでのワクチンの防御の予測を可能とし、新たな変異株に対する迅速な評価方法を提供し、ワクチンの展開と公衆衛生応答に情報を与える。］

☆抗体応答は、COVID-19 ワクチン接種後の免疫を重要な部分である。しかし、2 回接種後の抗体の軌跡と関連した防御の持続は分かっていない。英国の研究者は、英国の一般人口での SARS-CoV-2 のための ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 の 2 回目接種後の抗 spike IgG 抗体応答と防御の相関因子を調べた。222,493 人において、両ワクチンの 2 回目接種による有意な抗 SARS-CoV-2 IgG の増強が、全年齢群において、BNT162b2 の 3 週間間隔を含む様々な接種間隔について認められた。2 回目接種後、BNT162b2 は、ChAdOx1 nCoV-19 よりも高いピーク・レベルを生成した。高齢者と男性は、BNT162b2 ではより低いピークだったが、ChAdOx1 ではそうではなく、一方、減衰は ChAdOx1 も BNt162b2 も年齢及び性に横断的に同様だった。以前の感染は、両ワクチンについて有意に抗体のピーク・レベルと半減期を増加した。抗 spike IgG 抗体レベルは感染からの防御と相関し、以前の感染後はより大きな程度で相関した。少なくとも 67%の防御が、感染の既往の無い ChAdOx1 の 2 回接種後は 2～3 ヶ月，BNT162b2 の 2 回接種後は 5～8 ヶ月、自然感染後のワクチン未接種の人で 1～2 年続くと考えられた。3 回目のブースター接種が必要と考えられ、ChAOx1 の接種者と臨床的により弱い人が優先されるべきだと考えられた [345]。

○多くのワクチン配分ガイドラインが、計画者に不公平を認識させ、理想的には減少させるようにさせている。米国では、CDC の 64 の自治体（50 州，コロンビア区，5 市，8 準州）の各々で割り当ての枠組みが決定されている。米国の研究者は、2020 年 11 月 8 日に公表されたワクチン割り当て計画を 2021 年 3 月 30 日まで追跡した解析した。不利益指標と関連する場所に基づく測定を用いて不公平を減少させる提案を、各自治体が採用しているか否かを調べた。2021 年 3 月 30 日までに、14 の自治体は、COVID-19 発生率などの尺度と組み合わせて特異的な郵便番号を優先し、不利益指標を用いる自治体は、2020 年 11 月は

---

[344] Cao, L. et al. Rapid evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic infection with SARS-CoV-2 variants by analysis of genetic distance. Nat Med, Jun 16 (online), 2022. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01877-1
[345] Wei, J. et al. Antibody responses and correlates of protection in the general population after two doses of the ChAdOx1 or BNT162b2 vccines. Nat Med, Feb 14 (online), 2022. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01721-6

19 自治体だったが、2021 年 3 月 30 日には 37 自治体（34 州を含む）だった。指標の採用は、不利益な共同体の割合が最も大きい自治体の中で、7 から 14 に倍増していた。5 つの適用が鑑別されたが、それらは、(1) ワクチンやワクチン接種の予約の割合の増加を通じて不利益な群を優先する；(2) 優先する群と地域を明らかにする；(3) 働き掛けと情報提供を調整する；(4) 接種施設の所在を計画する；(5) 接種をモニターする、だった[346]。
［割り当て計画の公平性を中央で確保するため、連邦，州，地域レベルの政策作製者は、不利益指標と関連する場所に基づく測定の採用を普遍化するべきである。］

☆COVID-19 ワクチンの広い受容は十分な免疫範囲の達成と世界的パンデミックを終焉させるのに重要であるが、ワクチンの大規模接種が始まったばかりである低所得の国の COVID-19 ワクチンへの態度を調べた研究は少ない。アジア，アフリカ，南アメリカの 10 の低または中所得国（LMICs）と、ロシア（上中所得国），米国（高所得）をカバーする 15 の調査標本（全 44,260 人）にわたって COVID-19 ワクチンへの受容を解析した。LMIC の調査標本の COVID-19 の接種希望は、米国（平均 64.6%）やロシア(平均 30.4%)と比較して、相当に高かった（平均 80.3%，中央値 78%，範囲 30.1%）。LMICs におけるワクチンの受容は、主として COVID-19 に対する個人の防御についての関心で説明され、副作用への懸念が最も頻繁な躊躇の理由だった。医療従事者が、最も信頼されている COVID-19 ワクチンの案内の情報源だった[347]。
［南半球へのワクチンの優先配布は、世界的な免疫範囲を進める上で、高いリターンが期待できると考えられる。ワクチン・キャンペーンは、申告された高いレベルの受容を実際の接種へと置き換えることに焦点を置くべきである。解析された LMICs では、残存する躊躇へ働きかけるには、医療従事者によって伝えられる効果と安全性を強調するメッセージが効果的と考えられる。］

◎T 細胞はウイルス感染を抑制し、ワクチンの持続性を促進するが、COVID-19 では軽症と関連する。MMR または Tdap ワクチン接種が COVID-19 を緩和する交差反応 T 細胞を誘導するか否かを検討した米国の研究では、体外で SARS-CoV-2，MMR，Tdap を付加された抗原提示細胞（APC）と COVID-19 の回復者，未感染者，COVID-19 mRNA ワクチン接種を接種した供血者からの自家 T 細胞を共培養し、T 細胞活性化と表現型を IFN-γELISpot 検査とフロー・サイトメトリーによって検出した。ELISA 検査と検証研究で、APC 由来サイトカインの T 細胞活性化の誘導を調べた。TCR クローン型と scRNA-seq で T 細胞の交差反応性とそれらの転写プロファルを調べた。COVID-19 の患者の傾向加重解析で、

---

[346] Schmidt, H., et al. Equitable allocation of COVID-19 vaccines in the United States. Nat Med 2021; 27: 1298-1307. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01379-6
[347] Solís Arce, J. S., et al. COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy in low- and middle-income countries. Nat Med 2021; 27: 1385-1394. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01454-y

COVID-19 の転帰への MMR と Tdap の効果を見積もった。COVID-19 の回復者とワクチン接種者において、SARS-CoV-2（Spike-S1 とヌクレオカプシド），MMR，Tdap タンパクへの T 細胞応答との間には高い相関が認められた。重複する T 細胞群は、防御的抗ウイルス免疫に関わるエフェクター記憶 T 細胞サブセット（Terma）を含んでいて、それらの検出には、T 細胞を過敏として活性化することが知られている APC 由来 IL-15 が必要だった。SARS-CoV-2，MMR，Tdap を認識している、抗原を経験した T 細胞は同じ TCRs を共有していて、交差反応性 TCR レパートリーは Terma の特徴を持っていた。COVID-19 患者の中で、MMR または Tdap ワクチン接種をした人において、疾患重症度の指標が、それぞれ 32～38%及び 20～23%減少していた [348]。
［SARS-CoV-2 によって再活性化された Tdap と MMR の記憶 T 細胞は重症 COVID-19 に対する防御を提供すると考えられた。］

◎COVID-19 ワクチン 2 回接種後の COVID-19 関連入院と死亡のリスクを予測するアリゴリズムを導出し検証するための、国の COVID-19 ワクチン，SARS-CoV-2 の結果，入院，全身性がん治療，放射線療法，国家死亡及びがん登録のデータ，を用いた英国の人口ベースの前向きコホート研究では、2020 年 12 月 8 日～6 月 15 日に COVID-19 ワクチンの 1 回または 2 回接種を行った 19～100 歳の成人を対象とした。主要評価項目は、COVID-19 関連死亡で、副次的評価項目は COVID-19 関連入院だった。評価項目は、各ワクチン接種後 14 日目から評価された。モデルを導出コホートに適合し、予測変数の幅を用いたリスク方程式を導出した。性能は、一般医療の別の検証コホートで評価した。導出コホートの 6,952,440 人のワクチン接種者のうち、5,150,310 人（74.1%）が 2 回接種していた。2031 の COVID-19 死亡と 1929 の COVID-19 入院のうち、81 死亡（4.0%）と 71 入院（3.7%）が 2 回目接種後 14 日以上で起こった。リスク・アルゴリズムは年齢，性，民族の由来，貧困，BMI，合併症の幅，SARS-CoV-2 感染率を含んでいた。COVID-19 死亡の発生率は、年齢と貧困，男性，パキスタンの民族の由来で上昇した。死因特異的ハザード比は、ダウン症（12.7 倍の上昇），腎移植（8.1 倍），鎌状細胞病（7.7 倍），ケアホームの居住者（4.1 倍），化学療法（4.3 倍），HIV/AIDS（3.3 倍），肝硬変（3.0 倍），神経疾患（2.6 倍），最近の骨髄移植または過去の実質臓器移植（2.5 倍），認知症（2.2 倍），パーキンソン病（2.2 倍）の患者で最も高かった。リスクの上昇した他の疾患には（1.2～2.0 倍の範囲の上昇）、慢性腎臓病，血液がん，てんかん，慢性閉塞性肺疾患，冠血管性心臓疾患，脳卒中，心房細動，心不全，血栓塞栓症，末梢血管病，2 型糖尿病があった。関連の同様のパターンが、COVID-19 入院について認められた。2 回目接種後に相関が異なることを示す根拠は無かったが、絶対リスクは低下した。リスク・アルゴリズムは、検証コホートにおける COVID-19 死亡

[348] Mysore, V., et al. Protective heterologous T cell immunity in COVID-19 induced by the trivalent Measles-Mumps-Rubella and Tetanus-Diphtheria-Pertussis vaccine antigens. Med 2021; 2: 1050-1071.e7. https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.08.004

までの時間の変化の 74.1%（95%CI：71.1-77.0）を説明した。識別は高く、D 統計が 3.46（3.19-3.73），C 統計が 92.5 だった。性能は、各ワクチン接種後について同様だった。COVID-19 死亡のリスクが最も高いと予測されたトップ 5%では、70 日以内の COVID-19 死亡を同定する感度は 78.7%だった [349]。

☆☆COVID-19 ワクチン接種率の失速は、公衆衛生への脅威である。ワクチン接種率を上げるため、世界中の政府は金銭的動機付けを考慮している。保証された支払いが COVID-19 のワクチンの受容に与える影響を調べた欧米の研究では、スェーデンで大規模な事前登録の無作為化対照比較試験（N=8,286）を行い、データを人口全体の行政的ワクチン記録と結び付けた。24 ドル（SEK200）の慎ましい金銭の支払いは、ワクチン接種率をベースラインの 71.6%から 4.2 パーセント・ポイント増加させていた（p=0.005）。対照的に、行動的な後押し（behavioral nudge）はワクチンを接種するという宣言された意図を上昇させたが、ワクチン接種率への影響は小さく、統計学的に有意でない影響しか与えなかった [350]。

◎2021 年 4 月～7 月の個人レベルのワクチンの意思と接種を調べ、ワクチンの接種の可能性または接種が増加したと報告した人の特徴を調べた、確率に基づく約 9000 人の 18 歳以上成人のインターネット・パネルでの繰り返し調査のデータを用いた研究では、対象者は、有効な統計学的干渉の考慮し、ウェッブの基づくパネルの利便性からのカバー率の問題を避けるために、住所を基にしたサンプリングで募集された。対象者の調査は 2020 年 3 月 10 日に始められ、最初は 2 週間に 1 度、2021 年 2 月 17 日からは月 1 回の COVID-19 についての調査が行われた。全体で、89%の対象者が経時的調査に同意した。各調査機会について、同意を得た対象者の 14 分の 1（2021 年 2 月 17 日から 28 分の 1）が、毎日、2 週間にわたって調査を完了するように促された。2021 年 4 月 14 日～5 月 25 日（70%の完了率）と 2021 年 6 月 9 日～7 月 20 日（完了率 67%）の 2 つの調査機会を、2021 年 4 月／5 月にワクチン接種していなかった応答者に注目して解析した。各調査機会において、対象者に、COVID-19 ワクチンを接種したかどうか質問し、もしワクチン接種していなければ、「どの程度の割合で、貴方はワクチン接種するか」（応答の選択肢は、「非常に高い」，「割合高い」，「分からない」，「割合低い」，「非常に低い」）と訊いた。4 月／5 月のワクチンの接種の意思または 6 月／7 月の意思を比較し、強い強固なポワソン回帰を用い、4 月／5 月に接種の程度は「分からない」，「割合低い」，「非常に低い」だった応答者の中で、6 月／7 月のワクチン接種の意思の人口統計学的予測因子を調べた。4 月／5 月の調査は 6052 人の応答者（2039 人がワクチン未接種）を対象とし、6 月／7 月の調査は 5839 人（5747 人がワクチン接種／

[349] Hippisley-Cox, j., et al. Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. BMJ 2021; 347: n2244. https://doi.org/10.1136/bmj.n2244

[350] P. Campos-Mercade, et al. Monetary incentives increase COVID-19 vaccinations. Science 2021; 374: 879-882. https://doi.org/10.1126/science.abm0475

可能性の応答をしていた）を対象としていて、それらの応答者の 1683 人（加重 N＝1967）は 4 月／5 月の対象基準にも適合していた（未接種と報告していた）。調査の間隔の平均期間は 56.5 日（SD 4.6）だった。解析サンプルの 55.6%は女性（平均［SD］44.9 歳［16.1］）だった。ワクチンを接種していない応答者のワクチン接種の可能性は、4 月／5 月と 6 月／7 月で、大半は、同じか、多少変わったにすぎなかった。4 月／5 月にワクチン接種の可能性が「割合高い」「非常に高い」だった 564 人のうちで、257 人（45.6%）が 6 月／7 月までにワクチン接種し、211 人（37.3%）が「割合／非常に高い」ままで、96 人（17.0%）が「分からない」,「割合／非常に低い」になった。4 月／5 月に「割合／非常に低い」,「分からない」だった 1967 人の応答者の 1403 人（71%）のうち、1199 人（85.5%）は 6 月／7 月もそのままで、102 人（7.3%）が 6 月／7 月までにワクチン接種していて、101 人（7.2%）が「割合／非常に高い」だった。ワクチン接種の可能性の上昇と有意に相関する因子は、50 歳～64 歳，都市／郊外地域，アジア人，民主党員だった [351]。

☆☆COVID-19 ワクチンとインフルエンザ・ワクチンの同時接種について調べた多施設無作為化対照第 4 相比較試験では、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 を 1 回接種した成人を英国の 12 施設で登録し、その年に適したインフルエンザ・ワクチンまたはプラセボの、COVID-19 ワクチンの 2 回目接種と並行しての接種に、1 対 1 で割り付けられた。3 週間後に、プラセボを接種した群ではインフルエンザ・ワクチンを接種し、インフルエンザ・ワクチン接種した群ではプラセボを接種した。参加者は 6 週間経過観察された。インフルエンザ・ワクチンは、3 つの季節性不活性化ワクチンだった（3 価の MF59C アジュバント、細胞性または組換え 4 価のワクチン）。参加者と研究者は割付にマスクされた。主要評価項目は、最初の試験における接種後 7 日の、参加者が報告した 1 つ以上の非自発的に報告された全身性反応で、25%未満の差は非劣性と考えた。解析は、治療企図ベースで行われた。局所と自発報告された全身性の反応と液性応答も調べられた。2021 年 4 月 1 日～6 月 26 日に、679 人の参加者が 6 コホートのうちの 1 つに募集された（129 人が ChAdOx1 nCoV-19 と細胞性 4 価インフルエンザ・ワクチン，139 人が BNT162b2 と細胞性 4 価インフルエンザ・ワクチン，146 人が ChAdOx1 nCoV-19 と MF59C アジュバント 3 価インフルエンザ・ワクチン，79 人が BNT162b2 と MF59C アジュバント 3 価インフルエンザ・ワクチン，128 人が ChAdOx1 nCoV-19 と組換え 4 価インフルエンザ・ワクチン，58 人が BNT162b2 と組換え 4 価インフルエンザ・ワクチン）。340 人はインフルエンザ・ワクチンと COVID19 ワクチンの 2 回目の同時接種を 0 日目，21 日目にプラセボを接種に割り付けられ、339 人はプラセボと COVID-19 ワクチンの同時接種を 0 日目，21 日目にインフルエンザ・ワクチン接種に割り付けられた。非劣性は 4 つのコホートで示された。ChAdOx1 nCoV-19 と細胞性 4 価インフルエンザ・ワクチン（インフルエンザ・ワクチンからプラセボを引いたリスク

[351] Szilagyi, P. G., et al. Changes in COVID-19 vaccine intent from April/May to June/July 2021. JAMA 2021; 326: 1971-1974. https://doi.org/10.1001/jama.2021.18761

差-1.29%［95%CI：-14.7-12.1］), BNT162b2 と細胞性 4 価インフルエンザ・ワクチン（6.17%［95%CI：-6.27-18.6］), BNT162b2 と MF59C アジュバント 3 価インフルエンザ・ワクチン（-12.9%［-34.2-8.37］), ChAdOx1 nCoV-19 と組換え 4 価インフルエンザ・ワクチン（2.53%［-13.3-18.3］）だった。他の 2 つのコホートでは、95%信頼区間の上限は 0.25 の非劣性境界を越えていた（ChAdOx1 nCoV-19 と MF59C アジュバント 3 価インフルエンザ・ワクチンで 10.3%［95%CI：-5.44-26.0］, BNT162b2 と組換え 4 価インフルエンザ・ワクチンで 6.75%［-11.8-25.3］)。ワクチンに対するほとんどの全身性反応は軽症または中等症だった。局所と自発報告された全身性反応は、無作為に割り付けられた両群間で同様だった。1 例の重篤な有害事象である重症の頭痛での入院は、試験の介入に関連していると考えられた。免疫応答は悪く影響されていなかった [352]。

［ChAdOx1 nCOV-19 または BNT162b2 と年齢に適したインフルエンザ・ワクチンの同時接種は、安全性に関する懸念を起こさず、両方のワクチンへの抗体応答を保っていた。

COVID-19 ワクチンとインフルエンザ・ワクチンは違う腕に筋注して接種した。］

◎指令はワクチン接種率を上げるが、その効果は誰をカバーするか, 制裁, 例外と関係する。パンデミックの始まりからの COVID-19 ワクチン指令を促進または妨害する州レベルの法的介入を調べた研究では、2020 年 1 月からの法的介入について、2021 年 8 月 9 日～9 月 15 日にデータを集めた。解析の対象には、提案された、また、施行された法案や法を含み、施行された幹部レベルの法的細目を含んだ。ワクチン指令を阻害する法的介入または促進する法的介入を群分けして、それらが規制しようとしているドメインを、雇用, 学校入学, ワクチン・パスポート, その他にサブグループ化した。その他のカテゴリーには広い、明確でない、または他のカテゴリーに合わない試みを含んだ。1 つの介入が複数のカテゴリーに適合する場合には、両方のカテゴリーに含まれた。更に、最初の法的介入が施行されたかどうかをコード化した。幹部の指令は常に施行されたと計算した。その後定性的解析を行い、（1）法的介入が政府や組織をワクチンの命令から妨害しようとするメカニズム（義務的なワクチン・プログラムからの政府の財源を制限するなど), （2）違反のための強化法を同定し、列挙した。2021 年 9 月 15 日の時点で、46 州が 148 の、ワクチン指令を妨害するか、促進する法的介入を提案するか、施行していた。これらの介入のうち、19 は行政的または幹部の行動だった。解析された各カテゴリーで、より多くの介入が、指令を促進する（11.5%［17/148］）より指令を妨害する（88.5%［131/148］）ものだった。雇用（妨害 81.4%［48/59］, 促進 18.6%［11/59］), 学校入学（妨害 80.0%［28/35］, 促進 20.0%［7/35］), ワクチン・パスポート（妨害 97.4%［38/39］, 促進 2.6%［1/39］), その他（妨害 100%［32/32］, 促進

[352] Lazarus, R., et al. Safety and immunogenicity of concomitant administraton of COVID-19 vaccine (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): multicantre, randomized, controlled, phase 4 trial. Lancet 2021; 398: 2277-2287. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02329-1

0%［0/32］）だった。指令を妨害するための介入が促進するための介入より多くても、指令を促進する介入（70.6%［12/17］）の方が、妨害する介入（32.8%［43/131］）よりも、より実施され易かった。定性的解析では、運転免許の書き換えがワクチンの状態によって影響されないことを確認する，政府の指令の財源を防ぐなど、指令妨害するのに用いられている様々なメカニズムを同定した。強化法には、指令を導入し、違反者を解雇し、罰金を科し，監獄に収容する自治体政府に対して訴訟を起こすように市民を促進することなどがあった。幾つかの州では前もって例外や全ての未来の指令を拒む権利を作ったり、ワクチンの状態に基づく差別に対する防御を確立した。13 州は、ワクチン指令を妨害する理由として、FDA の承認が無いことを挙げていた [353]。

◎世界的な COVID-19 ワクチンの不足と配布の不均衡を前提とすると、ワクチンの分別化は公衆衛生学的・経済的負荷を減少させるために、尚且つ新たな懸念される変異株の出現について、効果的な戦略と考えられる。香港と英米の研究者は、人口レベルの伝播，個人レベルのワクチン接種を組み込んだ多スケール・モデルを開発し、インドにおける分別接種による、入院とワクチンの費用と、COVID-19 の死亡を減少させる経済的利益を見積もった。モデルを組み立てるため、支払い意思の大規模調査データを、ワクチン接種と入院の費用のデータと一緒に使った。ワクチンの分別接種（dose fractionation）は、全量のワクチン接種またはワクチン未接種と比較して、経済的に実行可能なワクチン接種戦略であり得ることが分かった。接種量を分ける戦略は、高い伝播性を持つ新たな変異株が出現しても、多くの命を救うことが出来ると考えられる [354]。

☆2020 年 12 月 14 日～2021 年 12 月 18 日に報告された、米国のカウンティのレベルの症例調査とワクチン接種のデータを用い、米国おけるワクチンの規模拡大が人口レベルの COVID-19 の死亡率と発生率に与えた影響を推計した観察研究では、米国 48 州からの 2558 のカウンティの住民を対象とした。主要評価項目は、カウンティの COVID-19 の死亡率（カウンティの週の人口 100,000 人当たりの死亡）だった。副次的評価項目は COVID-19 の発生率（カウンティの週の人口 100,000 人当たりの症例）だった。発生率比を用いて、ワクチン接種率のレベル横断的に比較した。カウンティのワクチン接種率の 10%の改善（少なくとも COVID-19 ワクチンを 1 回接種した 18 歳以上の成人として定義）の影響はアルファ変異株とデルタ変異株が支配的だった時期の間に推計され、非常に低い（0～9%），低い（10~39%），中等度（40～69%），高い（≧70%）のワクチンの接種率レベルが比較された。全体で、COVID-19 の 30,643,878 症例と COVID-19 に関連した 439,682 人の死亡が 132,791

---

[353] Fernandes, B., et al. US state-level legal intervention related to COVID-19 vaccine mandates. JAMA 2022; 327: 178-179. https://doi.org/10.1001/jama.2021.22122

[354] Du, Z., et al. Modeling comparative cost-effectiveness of SARS-CoV-2 vaccine dose fractionation in India. Nat Med 2022; 28: 934-938. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01736-z

カウンティ週にかけて起こった。ワクチン接種率の 10%の改善は、死亡率の 8%（95%CI：8-9）の減少と発生率の 7%（6-8）の減少と相関した。高いワクチン接種率は、アルファ変異株とデルタ変異株が支配的だった時期の間の減少した死亡率と発生率と相関していた [355]。

☆人々がワクチンを接種したくないことは、COVID-19 などの致死的な感染症の拡散を封じ込めるのに、基礎的な課題である。ワクチンの躊躇を起こす誤った考え方の同定と、それらを克服するための効果的対話戦略の創造は、世界の公衆衛生の優先事項である。医師はワクチン接種についての信頼されている情報源であるが、メディアの報道は、広いコンセンサスが在る場合でさえ、医師の間にワクチンについての議論があるとの正しくない印象を作る。欧州の研究者は、COVID-19 ワクチンについての医師の見方について公的な誤解が拡がっているいて、それを正すことがワクチン接種率を上げることを示した。チェコ共和国の 9650 人の医師の中で調査を行い、90%の医師はワクチンを信頼していることは分かった。次に、国家的な代表的標本（n=2101）における 90%の応答者が医師の信頼を過少評価していることを示した。最も多い信じ込みは、50%の医師しかワクチンを信頼していないというものだった。最後に、医師が持っているいる真の見方についての情報の無作為な提供を、9 ヶ月にわたってのワクチン接種状態を定期的にモニターしている経時的データ収集に統合した。この処置は信じ込みを再調整し、ワクチン接種率の持続的な増加につながった [356]。［専門的医師会が、大規模に医師の個人的見方を引き出す比類の無い能力で、健康行動に持続的な良い影響をもつ安価で規模拡大が可能な介入の創造を支援できることを示している。］

◎米国内における COVID-19 に対するワクチン接種の極化した態様は、公衆衛生を脅かし、2022 年 1 月時点で、50%～80%の範囲の様々な州全体のワクチン接種率に貢献している。分割された国家景観と患者からの実例証拠を前提に、UCLA の研究者は、COVID-19 ワクチン接種の低い割合は、インフルエンザのワクチン接種率の低下と相関していると仮定した。CDC の国家的代表データを用い、COVID-19 ワクチンが広く利用可能となった後（2021 年 9 月～2022 年 1 月）のパンデミックの間の、パンデミック前（2019 年 9 月～2020 年 1 月）と比較した、州人口レベルでのインフルエンザ・ワクチン接種率の変化を計算した。インフルエンザ・ワクチンの接種率の変化に影響していると考えられる COVID-19 に関連していないパンデミック関連因子（ケアまたは雇用へのアクセスの不平等の悪化など）を補正するため、2020 年 9 月～2021 年 1 月（パンデミック中の最初のインフルエンザ・シーズ

[355] Suthar, A. B. et al. Public health impact of covid-19 vaccines in the United States: observational study. BMJ 2022; 377: e069317. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069317
[356] Bartos, et al. Communicating doctors' consensus persistently increase COVID-19 vaccinations. Nature 2022; 606: 542-549. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04805-y

ンであるが、COVID-19 ワクチンが広く拡がる前）の、パンデミック前との比較も行った。2022 年 1 月までの州レベルでの累積的 COVID-19 ワクチン接種率の 4 分位によって、インフルエンザ・ワクチンの接種率の変化を階層化した。混合効果線形回帰（差分の差異解析）を用い、パンデミックの間と比較した、パンデミック前のインフルエンザ・シーズンの間のインフルエンザ・ワクチンの接種率の変化が、COVID-19 ワクチン接種率の高い州と低い州で異なるかを調べた。インフルエンザ・ワクチンの接種率はパンデミックの最初のインフルエンザ・シーズンの間は比較的安定したままだった。対照的に、COVID-19 ワクチンが広く利用可能となった（2021～2022 シーズン）後、成人のインフルエンザ・ワクチン接種率は、COVID-19 ワクチン接種率の底の 2 つの 4 分位の州内において低下し（4 分位 1 は 43.7%［95%CI：41.8-45.6］から 39.2%［37.0-41.5］へ；4 分位 2 は 45.5%［42.8-48.2］から 43.5%［40.4-46.7］）、上位の 2 つの 4 分位の州内において上昇した（4 分位 3 は 46.9%［45.1-48.8］から 47.7%［45.1-50.4］；4 分位 4 では 49.0%［46.7-51.4］から 52.8%［50.2-55.3］）。2020～2021 シーズンを 2019～2020 シーズンと比較した感受性解析では、インフルエンザ・ワクチン接種率は COVID-19 ワクチンが広く拡がる前は安定していて、医療へのアクセスの変化などの他のパンデミックに関連した効果はインフルエンザ・ワクチン接種率に影響したとは考え難いことを示唆していた。2020～2021 と 2021～2022 のインフルエンザ・シーズンの間は、インフルエンザ・ワクチン接種率は子供では一律に低下したが、COVID-19 ワクチン接種率に関係なく、高齢成人では安定したままだった[357]。
［COVID-19 ワクチンが広く利用可能となった後、COVID-19 ワクチン接種率と相関する因子（COVID-19 ワクチンや政府の安全性懸念や不信）がインフルエンザ・ワクチン接種率に波及した可能性があることを示唆する。］

◎イングランドにおける感受性のある医療従事者において COVID-19 パンデミック第 2 波の間の最初の SARS-CoV-2 感染の発生率，リスク因子，ワクチンの影響を調べた、イングランドの国家医療サービス 2 次ケア組織で 2020 年 9 月 1 日～2021 年 4 月 30 日に行われた年多施設前向きコホート研究では、感染の既往の根拠の無い SARS-CoV-2 免疫及び再感染評価（SIREN）研究に登録した臨床，支援，管理従業員が参加した。ワクチン接種状態は、国家 COVID-19 ワクチン接種登録と自己報告から取得した。主要評価測定項目は PCR で確認された SARS-CoV-2 感染だった。混合効果ロジスティック回帰を行い、感染についての人口統計学的及び職業的リスク因子を調べ、個人ベースの数学的モデルを用いて、仮にワクチンを 2020 年 12 月 8 日から利用することが出来なかったとしたら、どれだけの大きさの負荷があったか予測した。イングランドにおける第 2 波の間に、感受性のある SIREN 参加者のうち 12.9%（2353/18,284）が SARS-CoV-2 に感染した。感染は 2020 年 12 月末にピークに達し、2021 年 1 月から減少し、コホートの急速なワクチン接種カバーと国家的

[357] Leuchter, R. K., et al. Association between Covid-19 vaccination and influenza vaccination rates. N Engl J Med 2022; 386: 2531-2532. https://doi.org/10.1056/NEJMc2204560

封鎖と同時期だった。多変量解析では、第 2 波における感染の確率を増加させている因子は 25 歳未満（20.3%［132/651］; 補正オッズ比 1.35［95%CI : 1.07-1.69］），大世帯での生活（15.8%［282/1781］; 5 人以上の世帯の参加者で 1.54［1.23-1.94］），COVID-19 患者への頻繁な暴露（19.2%［723/3762］; シフト毎に暴露のある参加者で 1.79［1.56-2.06］），救急部または入院病棟での従事（20.8%［386/1855］; 1.76［1.45-2.14］），医療助手（18.1%［267/1479］; 1.43［1.16-1.77］）だった。1 回目接種への時間が感染と強く相関する因子として出現し（p<0.001）、各付加的日は参加者の補正オッズ比を 1.02 倍とした。数学的モデルのシミュレーションでは、急速なワクチン接種カバーが無ければ、患者と対面している医療従事者全体の 9.9%が付加的に感染していたと推計された [358]。
［ワクチンが無ければ、第 2 波の感染は 69%大きくなったと考えられる。］

◎日本において、ワクチン接種者における減少したリスクにより防がれたと考えられる COVID-19 症例と死亡を推計した京大と国立感染症研究所の研究では、COVID-19 の医療センターのリアルタイム情報共通システムに登録された確認された症例（2021 年 3 月 3 日～9 月 30 日）と、公的に報告された COVID-19 関連死亡（2021 年 3 月 24 日～11 月 30 日）を解析した。年齢と性で区分けした、この経過にわたってのワクチン接種率を、ワクチン接種登録システムから抽出した。防御された症例と死亡の総数は、ワクチン未接種者とワクチン接種者の間の毎日のリスクの差異に、ワクチン接種者の人口サイズを乗じることによって計算した。症例と死亡の両方について、避けられた数は 65 歳以上の人で最も多いと推計された。全体で、564,596（95%CI : 477,020-657,525）の COVID-19 症と 18,622（6522-33,762）の SARS-CoV-2 関連死亡が、研究期間中（即ち、デルタ変異株によって起こった第 5 波）にワクチン接種によって防がれたと推計した。女性が男性より、ワクチン接種後の感染から、より防御されていたが、死亡は女性より男性が、より防がれていた [359]。
［日本のワクチン接種プログラムは COVID-19 症例と死亡の大きな低下につながった（それぞれ、33%及び 67%）。］

（2）ChAdOx1 nCoV-19（オックスフォード／アストラゼネカ）
☆☆オックスフォード大学で、Spike タンパクを発現するチンパンンジー・アデノウイルスをベクターとするワクチン（ChAdOx1 nCoV-19）と、対照として髄膜炎菌ワクチン

[358] Pople, D., et al. Burden of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers during second wave in England and impact of vaccines: prospective multicentre cohort study (SIREN) and mathematical model. BMJ 222; 378: e070379. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070379
[359] Kayano, T., et al. Number of averted COVID-19 cases and deaths attributed to reduced risk in vaccinated individuals in Japan. Lancet Reg Health West Pac 2022; 28: 100571 https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100571

（MenACWY）を比較する 5 施設共同単盲検無作為化 Phase 1/2 比較試験が行われ、4 月 23 日～5 月 21 日に登録された、過去に SARS-CoV-2 感染が検体検査で確認されておらず COVID-19 様症状も無かった 18-55 歳の参加者 1077 人が、5×10^{10} 個のウイルス粒子の用量の ChAdOx1 nCoV-19 の接種（543 人）か MenACWY の接種（534 人）かに 1：1 で無作為に割り振られた。5 つの参加施設のうちの 2 つでは、ワクチン投与前に予防的なパラセタモールが用いられた。10 人の参加者は、非無作為非盲検の ChAdOx1 nCoV-19 をプライム・ブースト法で接種する群に参加し、初回接種から 28 日目にブースター・ワクチンを接種する 2 回投与スケジュールで接種を受けた。ベースラインとワクチン後の液性免疫応答は、SARS-CoV-2 の Spike タンパク 3 量体に対する標準的な総 IgG の ELISA 検査，多重化免疫検査，3 つの生の SARS-CoV-2 中和検査（50%プラーク減少中和検査［$PRNT_{50}$］；微小中和検査［MNA_{50}, MNA_{80}, MNA_{90}］；マールブルグ・ウイルス中和検査（Marburg VN），擬似ウイルス中和検査で評価された。細胞性免疫応答は、生体外インターフェロンγ酵素結合免疫スポット検査で評価された。局所と全身の反応は ChAdOx1 nCoV-19 群でより多く認められ、疼痛，熱感，悪寒，筋痛，頭痛，不快感など、多くはパラセタモールの使用で減少した（全て $p<0.05$）。ChAdOx1 nCoV-19 に関係する重篤な有害事象は認められなかった。ChAdOx1 nCoV-19 接種群では、spike タンパクに特異的な T 細胞応答が 14 日目にピークとなった（中央値 856 スポット形成細胞/100 万末梢血単核細胞［IQR：493-1802］；n=43）。抗 Spike IgG 応答は 28 日目までに起こり（中央値 157 ELISA 単位［EU］［96-317］；n=127）、2 回目接種後に増強された（639 EU［360-792］；n=10）。SARS-CoV-2 に対する中和抗体応答は、単回接種で、MNA_{80} で測定すると 35 人の参加者中 32 人（91%）に、$PRNT_{50}$ で測定すると 35 人全員（100%）で検出された。ブースター投与後は、全参加者で中和活性が認められた（42 日目に MNA_{80} で 9 人中 9 人、56 日目に Marburg VN で 10 人中 10 人）。中和抗体応答は、ELISA で測定した抗体レベルと強く相関した（Marburg VN で R^2=0.67）[360]。

☆18～55 歳の健常成人を対象とした ChAdOx1 nCoV-19 の無作為化単盲検第 1/2 相比較試験では、プライム・ワクチン接種後 56 日目に通常量（SD/SD D56；n=20）または半量（SD/LD D56；n=32）の CHAdOx1 nCoV-19 のブースター・ワクチンが接種されたサブグループにおいて、安全性と液性・細胞性免疫が調べられた。既報の非盲検 28 日間隔でのプライム・ブースト・ワクチン接種群（SD/SD D28；n=10）での免疫原性データが比較のために用いられた。更に、対照ワクチン（MenACWY；n=10）のブースト・ワクチン接種も行われた。中間解析では、ChAdOx1 nCoV-19 のブースター接種は、プライム接種より安全で、被検者の認容性はより良好だった。抗体系の検査では、抗 spike 中和抗体価と、抗体依存性好中球

[360] Folegatti, P. M., et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomized controlled trial. Lancet 2020; 396: 467-478. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4

／単球貪食，補体活性化，NK 細胞活性化を含む Fc を介する機能性抗体応答がブースター接種の後に増強した。用量を減量した半量のブースト接種よりも通常量のブースト接種は強い抗体応答を誘導したが、T 細胞応答の大きさは、どちらのブースト用量でも増えなかった [361]。

☆18～55 歳の健常成人を対象とした ChAdOx1 nCoV-19 の無作為化単盲検第 1/2 相比較試験における ChAdOx1 nCoV-19 の単回投与群における 8 週後までの免疫応答の解析では、CD4+T 細胞による IFN-γ と TNF-α サイトカイン分泌によって特徴付けられる Th1 に偏った応答の誘導と、IgG1 と IgG3 優位の抗体産生が認められた。単機能性，多機能性，細胞傷害性の表現型の CD8+T 細胞もまた誘導された [362]。

☆☆英国の 2 つの臨床試験施設における ChAdOx1 nCoV-19 の 18 歳以上の健常成人を対象とする無作為化単盲検第 2/3 相比較試験の第 2 相部分では、18～55 歳，56～69 歳，70 以上の免疫原性サブグループに分けられた。参加者は、重症または制御されていない合併症や高い脆弱スコア（65 歳以上の場合）が無ければ適格とされた。最初に、各年齢群での低用量コホートへの募集が行われ、参加者は、ChAdOx1 nCoV-19（2.2×10^{10} ウイルス粒子）または対照ワクチンである MenACWY の筋注に無作為に割り付けられたが、ブロック・ランダム化と年齢及び用量群と研究機関による階層化により、18～55 歳群では ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回投与か MenACWY の 2 回投与への 1：1 に、56～69 歳群では ChAdOx1 nCoV-19 の単回投与, MenACWY の単回投与, ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回投与, MenACWY の 2 回投与への 3:1:3:1 に、70 歳以上群では ChAdOx1 nCoV-19 の単回投与, MenACWY の単回投与，ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回投与，MenACWY の 2 回投与への 5：1：5：1 に割り付けられた。プライム・ブースター法は 28 日間隔で行われた。次に、通常用量コホート（$3.5-6.5\times10^{10}$ ウイルス粒子）への募集が行われ、同様のランダム化法が用いられたが、18～55 歳群では nCoV-19 の 2 回投与か MenACWY の 2 回投与への 5：1 に割り付けられた。参加者と研究者にはワクチンの割り当てが明かされなかった（ワクチンを接種するスタッフには明かされた）。2020 年 5 月 30 日～8 月 8 日に 560 人の参加者が登録され、160 人が 18～55 歳（100 人は ChAdOx1 nCoV-19，60 人は MenACWY），160 人が 56～69 歳（120 人は ChAdOx1 nCoV-19，40 人は MenACWY），240 人が 70 歳以上（200 人は ChAdOx1 nCoV-19，40 人は MenACWY）だった。2 回投与に割り付けられた 7 人はブースト接種を受けず、1 人は間違ったワクチンを接種され、3 人は間違ってラベルされた検体

---

[361] Barrett, J. R., et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. Nat Med 2021; 27: 279-288. https://doi.org/10.1038/s41591-020-01179-4

[362] Ewer, K. J., et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of CHAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. Nat Med 2020; 27: 270-278. https://doi.org/10.1038/s41591-020-01194-5

のため免疫原試験から除かれた。552 人の解析可能な参加者のうち 280 人（50%）は女性だった。局所及び全身反応は、ChAdOx nCoV-19 群で対照ワクチン群よりも頻繁で、既報のものと同様な態様だったが（接種部位の疼痛，熱感，筋痛，頭痛など）、若年成人より高齢成人（56 歳以上）で頻度が低かった。ChAdOx nCoV-19 の標準用量の 2 回投与群では、プライム接種後の局所反応は、18～55 歳群で 88%（43/49），56～69 歳群で 73%（22/30），70 歳以上群で 61%（30/49）で、全身反応は、18～55 歳群で 86%（42/49），56～69 歳群で 77%（23/30），70 歳以上群で 65%（32/49）だった。2020 年 10 月 26 日の時点で、試験期間中に 13 の重篤な有害事象が起こったが、何れかのワクチンに関連すると考えられたものは無かった。2 回接種を受けた参加者では、ブースト接種後 28 日目の抗 SARS-CoV-2 spike IgG 反応の中央値は、3 つの年齢群にわたって同様だった（標準用量：18～55 歳 20,713 arbitary units［AU］/mL［IQR：13,898-33,550］，n=39；56-70 歳 16,170 AU/mL）［IQR：10,233-40,353］，n=26；70 歳以上 17,561 AU/mL［IQR：9,705-37,796］，n=39；p=0.68）。ブースト接種後の中和抗体価も、全ての年齢群にわたって同様だった（標準用量群での 42 日目の微小中和検査 80%阻止値（MNA_{80}）の中央値：18～55 歳 193［IQR：113-238］，n=39；56-69 歳 114［119-347］，n=20；70 歳以上 161［73-323］，n=47；p=0.40）。ブースト接種後の 14 日目までに 209 人のブースト接種を受けた参加者の 208 人（>99%）に中和抗体応答が認められた。T 細胞応答は、ChAdOx1 nCoV-13 の標準用量の 1 回投与後 14 日目にピークとなった（100 万末梢血単核細胞当たりスポット生成細胞［SFCs］の中央値：18-55 歳 1187［IQR：841-2428］，n=24；56～69 歳 797［383-1817］，n=29；70 歳以上 977［458-1914］，n=48）。抗 ChAdOx1 中和抗体の抗体価は、ChAdOx1 nCoV-19 のプライム接種で全年齢層で同レベルまで上昇したが、28 日目のブースト接種後の更なる上昇は無かった。ブースト接種直前の抗 ChAdOx1 中和抗体価はブースト接種後 28 日目の抗 SARS-CoV-2 spike IgG と逆相関したが（p=0.037）、ブースト接種後 14 日目の T 細胞応答とは相関していなかった [363]。

☆ChAdOx1 nCoV-19 の第 2/3 相試験（COV002）の中で行われた単アーム非盲検ワクチン接種の研究では、18~55 歳の HIV の成人が、英国の 2 つの HIV 診療所で登録された。対象となった参加者は、抗レトロウイルス療法（ART）の実施中で、血漿中の HIV 量が検出できず（<50 copies/mL）、CD4 数が 350 細胞/μL を充たした。ChAdOx1 nCoV-2 の 2 回接種は、4～6 週間間隔で接種された。主要評価項目はワクチンの安全性と反応原性で、重篤な有害事象と非自発に報告された局所と全身の反応だった。液性応答は、抗 spike IgG ELISA 及び抗体を介する生ウイルス中和で測定された。細胞を介する免疫応答は ex-vivo

[363] Ramasamy, M. N., et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomized, controlled, phase 2/3 trial. Lancet 2020; 396: 1979-1993. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1

IFN-γ酵素結合免疫スポット検査（ELISpot）と T 細胞増殖で測定された。全結果は、同年齢で同ワクチン用量の群の中で COV002 試験の HIV 非感染群と比較され、1 回目接種後 56 日まえ報告された。結果は 2 回の接種を行ない、利用可能な検体のあった全患者で解析された。2020 年 11 月 5 日～11 月 24 日に、HIV の 54 人の患者（全員男性，年齢の中央値 42.5 歳［IQR：37.2-49.8］）が登録され、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種を受けた。登録時の CD4 数の中央値は、694.0 細胞/μl（IQR：573.5-859.5）だった。重篤な有害事象は起こらなかった。1 回目の接種後 7 日間に起こった局所と全身の反応には、接種部位の疼痛（利用可能なデータで 49%［26/53］），疲労（47%［25］），頭痛（47%［25］），不快感（34%［18］），悪寒（23%［12］），筋痛（36%［19］），関節痛（9%［5］），嘔気（8%［4］）で、頻度は HIV 陰性の参加者と同様だった。ELISA で測定した抗 spike IgG 抗体は 42 日目にピークとなり（中央値 1440 ELISA 単位［EUs］［IQR：704-2728］，n=50）、56 日目まで維持された（中央値 941 EUs［531-1445］，n=49）。56 日目の抗 spike IgG 応答の大きさと CD4 数（p=0.93）または年齢（p=0.48）の間に相関は認められなかった。ELISpot と T 細胞増殖応答は 1 回目接種後 14 日目と 28 日目にピークとなり、56 日目まで維持された。HIV 非感染者と比較して、SARS-CoV-2 spike に特異的な液性及び細胞性応答の大きさと持続に差は認められなかった（全解析について p>0.05）[364]。

［HIV 感染者のコホートでも、ChAdOx1 nCoV-19 は安全で免疫原性があり、ART で良好に抑制された患者に対するワクチン接種が支持された。］

☆☆☆英国，ブラジル，南アフリカにおける 4 つの無作為二重盲検比較試験の中間解析では、18 歳以上の参加者は 1 対 1 で ChAdOx1 nCoV-19 または対照（髄膜炎菌グループ A，C，W，Y の複合ワクチンまたは生理食塩水）に無作為に割り付けられた。ChAdOx1 nCoV-19 群では、5×10^{10} ウイルス粒子（標準用量 SD/SD コホート）の 2 回接種を受けたが、UK のサブセットでは、1 回目は半量（低用量）で 2 回目は標準用量の接種を受けた（LD/SD コホート）。2020 年 4 月 23 日～11 月 4 日に 23,848 人の参加者が登録され、11,636 人（英国で 7548 人，ブラジルで 4088 人）が最初の効果の中間解析の対象となった。主要評価項目には、抗体陰性の参加者における 2 回目のワクチン投与の 14 日目以後の検体での核酸増幅検査陽性の症候性 COVID-19 が含まれ、2020 年 11 月 4 日までのデータが用いられた。2 回の通常用量の接種（SD/SD）を受けた参加者では、ワクチンの効果は 62.1%（95%CI：41.0-75.7；ChAdOx1 nCoV-19 群 0.6%［27/4440］vs 対照群 1.6%［71/4455］）で、1 回目に低用量を 2 回目に通常用量の接種（LD/SD）を受けた参加者では効果は 90.0%（64.7-97.0；ChAdOx1 nCoV-19 群 0.2%［3/1367］vs 対照群 2.2%［30/1374］，$p_{interaction}$=0.010）。両群にわたる全体ではワクチンの効果は 70.4%（95%CI：54.8-80.6；0.5%［30/5807］vs 1.7%

[364] Frater, J., et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. Lancet HIV 2021; 8: E474-E485. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00103-X

［101/5829］）だった。最初の通常量の接種後 21 日以後のワクチンの効果は 64.1%（50.5-73.9；ChAdOx1 nCoV-19 群 0.8%［51/6307］ vs 対照群 2.2%［141/6297］）だった。イングランドとウェールズでは毎週の自己スワブ検査が行われ、無症候感染と報告されない症状が 69 人（LD/SD で 24 人［ChAdOx1 nCoV19 群 7 人 vs 対照群 17 人］，SD/SD で 45 人［ChAdOx1 nCoV19 群 22 人 vs 対照群 23 人］）の参加者で検出された。無症候感染や報告されない症状についてのワクチンの効果は SD/SD 群で 3.8%（95%CI：-72.4-46.3），LD/SD 群では 58.9%（1.0-82.9）だった。最初の接種後 21 日目から COVID-19 で入院する症例が 10 例あったが、全て対照群だった。2 例は重症 COVID-19 に分類され、1 例が死亡した。74,341 人・月の安全観察が行われ（中央値 3.4 ヶ月［IQR：1.3-4.8］）、175 重症有害事象が起き、84 事例は ChAdOx1 nCoV-19 群，91 事例は対照群だった。3 事例がワクチンと関連する可能性があると分類された。1 例が ChAdOx1 nCoV-19 群で 1 例が対照群、1 例は割り付けが伏せられたままだった [365]。

☆☆☆ChAdOx1 nCoV-19 の 3 つの無作為化単盲検比較試験（英国における第 1/2 相試験［COV001］，英国における第 2/3 相試験［COV002］，ブラジルにおける第 3 相試験［COV003］）と二重盲検第 1/2 相試験では、18 歳以上の成人が ChAdOx1 nCoV-19 の通常量（5×10^{10} ウイルス粒子）の 2 回接種または対照ワクチンか生理食塩水のプラセボに 1 対 1 に割り付けられた。英国の試験では、参加者の一部は 1 回目について ChAdOx1 nCoV-19 の低用量（2×10^{10} ウイルス粒子）の接種を受けた。主要評価項目は、2 回目接種後 14 日以降のウイルス学的に確認された症候性 COVID-19（核酸増幅検査［NAAT］で陽性の検体と少なくとも 1 つの定性化された症状［37.8℃以上の発熱，咳，息切れ，嗅覚・味覚障害］の組み合わせで定義）だった。2 次効果解析には、1 回目接種後少なくとも 22 日に発生した症例が含まれた。2020 年 4 月 23 日～12 月 6 日に、24,422 人の参加者が募集され、4 試験でワクチン接種を受け、17,178 人が主要評価項目の解析対象となった（8,597 人が ChAdOx1 nCoV-19 を接種，8,581 人が対照ワクチンを接種）。2020 年 12 月 7 日までのデータが解析対象となった。2 回目接種後 14 日以降に、332 の NAAT 陽性の感染が主要評価項目の症候性感染に適合した。2 回目接種後 14 日以降の全体のワクチンの有効性は 66.7%（95%CI：57.4-74.0）で、84 例（1.0%）が 8,597 人の ChAdOx1 nCoV-19 接種群の参加者で、248 人（2.9%）が 8,581 人の対照群の参加者だった。通常量の 2 回接種では、ワクチンの有効性は 63.1%（95%CI：51.8-71.7；74/7,201［1.0%］対 197/7,179［2.7%］），低用量／通常量の接種では、80.7%（62.1-90.2；10/1,396［0.7%］対 51/1,402［3.6%］）だった。無症候感染（または症状の分からない感染）に対する全体のワクチンの効果は認められなかった（22.2%［95%CI：-9.9-45.0］，57/4,071［1.4%］対 73/4,136［1.8%］；通常量の 2 回接種

[365] Voysey, M., et. al. Safety and efficacy of the ChAOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trial in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet 2021; 397: 99-111. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1

では 2.0%（95%CI：-50.7-36.2；41/2,692［1.5%］対 42/2,751［1.5%］），低用量／通常量の接種では 49.3%（7.4-72.2；16/1,379［1.2%］対 31/1,385［2.2%］））。最初の 21 日の除外期間後、ChAdOx1 nCoV-19 接種群では入院は無く、対照群では 15 例だった（ワクチンの効果 100%［97.5%CI：72.2-100］）。ChAdOx1 nCoV-19 接種群の 12,282 人の参加者のうち 108 人（0.9%），対照群の 11,962 人の参加者のうち 127 人（1.1%）に重篤な有害事象が認められた。ワクチン接種に関係しないと考えられる 7 例の死亡があり（ChAdOx1 nCoV-19 接種群で 2 例，対照群で 5 例）、そのうちの対照群の 1 例は COVID-19 関連死だった。探索的解析では、通常量の 1 回接種の接種後 22 日～90 日の有効性は、76.0%（95%CI：59.3-85.9）だった。モデリング解析では、この最初の 3 ヶ月は防御は減衰しないと考えられた。同様に、この期間は抗体レベルは維持され、90 日までに僅かに減衰しただけだった（幾何平均比［GMR］0.66［95%CI：0.59-0.74］）。通常接種量の 2 回接種を受けた参加者では、1 回接種後、プライム・ブースト間隔の長い参加者（12 週以上ではワクチンの有効性 81.3%［95%CI：60.3-91.2］）で、短い間隔の参加者（6 週未満では 55.1%［33.0-69.9］）より有効性が高かった。これらの所見は、18～55 歳の参加者における結合抗体応答が、12 週以上の間隔の方が、6 週未満の間隔と比較して、2 倍以上高いという抗原性データによって支持された [366]。

［供給が僅かな時に、3 ヶ月間隔は、短期間の間隔のプログラムより、可及的早期に人口における最大数の個人を防御するというパンデミック・ワクチンの展開のためには有利と考えられるが、2 回接種により防御は向上する。

免疫検査と擬似ウイルス中和によって測定された抗体応答は、探索的結果だった。NAAT 陽性検体は、マスクされた独立の結果評価委員会によって解析へ入れるかが裁定された。主要評価項目では、ベースラインで SARS-CoV-2 N タンパク抗体が陰性で、2 回目接種後少なくとも 14 日経過観察されていて、NAAT による SARS-CoV-2 感染の既往の無い全参加者が対象となった。安全性は少なくも 1 回接種を受けた全参加者で評価された。

核酸増幅検査陽性となる感染についての全体のワクチンの効果は 54.1%（95%CI：44.7-61.9；161/8,597［1.9%］対 346/8581［4.0%］）で、感染の減少の可能性を示唆していた。］

☆☆☆南アフリカの HIV に感染していない人における ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン（AZD1222）の安全性と有効性を調べるための多施設二重盲検無作為化比較試験では、18 歳から 65 歳未満の参加者が 5×1010 ウイルス粒子を含むワクチンまたはプラセボ（0.9% 食塩水）の 21 日から 35 日間隔での 2 回接種に 1 対 1 で割り付けられた。2 回目接種後の 25 人の参加者から得た血清の検体が、元の D614G ウイルスと B.1.351 変異株に対する擬似ウイルスと生ウイルスの中和試験で調べられた。主要評価項目は 2 回目接種後 14 日以上

[366] Voysey, M., et al. Single-dose administration and influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomized trials. Lancet 2021; 397: 881-891. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00432-3

での検査で確認された症候性 COVID-19 に対するウイルスの安全性と有効性だった。2020 年 7 月 24 日～11 月 9 日に 2026 人の HIV 陰性成人（年齢の中央値 30 歳）が登録され、1010 人及び 1011 人の参加者が、それぞれ、少なくとも 1 回のプラセボまたはワクチンの接種を受けた。擬似ウイルスと生ウイルスの中和試験の両方で、ワクチン接種群からの血清検体で、プラセボ接種群からの検体より B.1.351 変異株への大きな抵抗性を示した。主要評価項目の解析では、軽症～中等症の COVID-19 がプラセボ接種群の 717 人中 23 人（3.2%），ワクチン接種群の 750 人中 19 人（2.5%）で認められ、有効性は 21.9%（95%CI：-49.9-59.8）だった。COVID-19 の 42 人のうち、39 症例（92.9%）は B.1.351 変異株によって起こっており、この変異株に対するワクチンの有効性（副次的評価項目として解析）は 10.4%（95%CI：-76.8-54.8）だった。2020 年 10 月 31 日までの（非 B.1.351 と考えられる）1 回目接種後 14 日以上の参加者では、軽症～中等症の COVID-19 発症に対するワクチンの効果は 75.4%（95%CI：8.9-95.5；12/938 対 3/944）だった。重篤な有害事象の割合はワクチン群とプラセボ群で均衡していた [367]。

［ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの 2 回接種レジメンでは、B.1.351 変異株による軽症～中等症の COVID-19 に対する防御は認められなかった。

この研究では、重症 COVID-19 で入院した人は参加者はいなかった。登録した参加者の人口統計的因子と臨床的特徴のために重症 COVID-19 が無かったので、この研究の所見からは ChAdOx1 nCoV-19 が B.1.1351 に変異株による重症 COVID-19 を防御するか否かは分からない。

集中的に安全性と免疫原性の研究を計画していた HIV 陰性の 70 人の参加者のうち、登録時に SARS-CoV-2 抗体陰性で、2 回目接種後 14 日の擬似ウイルス中和試験で元の D614G ウイルスに対する中和抗応答があったのは 25 人だった。これらの参加者の 2 回目接種後 14 日目の血清は、B.1.351 変異株に対する中和活性について、擬似ウイルスと生ウイルスで検査が行われた。盲検データを解除したところ、25 の血清検体のうち 6 つはプラセボ接種群から得られたもので、経過観察期間の間に元の SARS-CoV-2 に感染していたと考えられた（南アフリカにおける B.1.351 の新興より早期）。更に、ワクチン接種群でも、2 回目接種後 14 日までに 6 人が核酸増幅検査で SARS-CoV-2 に感染したことが分かった。SARS-CoV-2 感染の既往のないワクチン接種群の 13 人のうち 6 人は、RBD に 3 変異（N417K, E484K, N501Y）のある擬似ウイルスに対する中和活性が無く、13 人のうち 11 人（85%）は B.1.135 擬似ウイルスに対する中和活性が無かった。幾何平均抗体価は元のウイルスに対する 297 から RBD のみの変異株に対しては 85，B.1.351 変異株に対しては 74 へ下落した。核酸増幅検査で病気が確認された（B.1.351 出現前）ワクチン接種者での結果は、病気が確認されていないワクチン接種者と変わらなかった。SARS-CoV-2 に感染していたプラセボ接種者でも同様に低い中和活性で、RBD の 3 つの変異のあるウイルス及び B.1.351 変異株に対し

[367] Madhi, S. A., et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. N Engl J Med 2021; 384: 1885-1898. https://doi.org/10.1056/nejmoa2102214

て残っている抗体価は 100 未満（または検出不能）だった。生ウイルス検査での中和は、擬似ウイルス検査との比較において、全体で低かった。経過観察期間の前後で SARS-CoV-2 感染の既往の無い 13 人のワクチン接種者では、1 人は B.1.1（元のウイルス）と B.1.351 に対して中和活性が検出できなかった。B.1.1.に対する中和活性のあった 12 人の参加者のうち 7 人（58%）は、B.1.351 変異株に対して中和活性が検出できず、残りの 5 人では 4.1～31.5 の因子で低下した中和だった。擬似ウイルス試験と同様に、核酸増幅検査で病気が確認された 6 人のワクチン接種者では、病気が確認されていない参加者と同様の結果だった。SARS-CoV-2 に最近感染した 6 人のプラセボ接種者では、全員で B.1.1 に対する中和が検出されたが 2 人で B.1.351 に対する中和は検出できず、3 人では 6.0～9.5 の因子での低下した中和で、1 人では変わらなかった。英国で ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種した 17 人では、spike 特異的 T 細胞の増殖のための T 細胞受容体可変ベータ鎖シークエンスが評価された。ChAdOx1 nCoV-19 は spike タンパクの抗原決定基に特異的な CD4+及び CD8+T リンパ球の増殖を起こした。シークエンスで認められた 87 の spike 特異的抗原のうち、75 は B.1.351 変異により影響を受けなかった。特に、B.1.351 変異株に認められる D215G 変異は、T 細胞抗原応答の存在する部位内にあった。]

☆☆南アフリカでの HIV に感染している人と感染していない人における ChAdOx1 nCoV-19 の安全性と免疫原性を調べた進行中の二重盲検プラセボ対照第 1B/2A 相試験の中間解析では、18 歳～65 歳の HIV に感染している人と HIV 陰性の人が南アフリカで登録され、完全に割り付けを隠して、ChAdOx1 nCoV-19 またはプラセボの 28 日間隔でのプライム・ブースト接種に、無作為に 1 対 1 で割り付けられた。HIV 感染者の参加基準は、少なくとも 3 ヶ月抗レトロウイルス療法を行っていて、血漿 HIV ウイルス量が ml 当たり 1000 copies 未満だった。中間解析では、登録～2021 年 1 月 15 日に ChAdOx1 nCoV-19 の少なくとも 1 回の接種を受けた全参加者における安全性と反応原性を調べた。主要免疫原性解析は、試験の介入の 2 回接種を受け、ベースラインで SARS-CoV-2 抗体陰性の患者が対象となった。2020 年 6 月 24 日～11 月 12 日に、HIV 感染者 104 人と HIV 陰性者 70 人が登録された。HIV 感染者の 102 人（52 人がワクチン，50 人がプラセボ）と HIV 陰性者の 56 人（24 人がワクチン，22 人がプラセボ）が 1 回目の接種を受け、HIV 感染者の 100 人（51 人が）ワクチン，49 人がプラセボ）と HIV 陰性者の 46 人（24 人がワクチン，22 人がプラセボ）が 2 回目の接種も受けた。ベースラインで SARS-CoV-2 抗体陰性の参加者では、HIV 感染者で 164 の有害事象（86 がワクチン，78 がプラセボ）が、HIV 陰性者で 237 の有害事象（95 がワクチン，142 がプラセボ）が起こった。7 つの重篤な有害事象の中で、HIV 陰性者の 1 人の重度の発熱が試験の介入と確定的に関連があったが、HIV 感染者の 1 人の重度の ALT の上昇は関連が無いと考えられ、他の 5 つの重篤な有害事象は関連が無いとされた。HIV 感染者の 1 人が死亡した（関連が無いと考えられた）。HIV 感染者と HIV 陰性者は、野生型 Wuhan-1 Asp614Gly（D614G）に対する IgG 抗体応答を誘導した。ベースライン

で SARS-CoV-2 抗原に抗体陰性の人では、28 日目の全長の spike に対する抗体の幾何平均濃度（GMC）は、HIV 感染者（n=36）では 163.7 結合抗体単位（BAU）/mL（95%CI：89.9-298.1）で、HIV 陰性者（n=23）では 112.3 BAU/mL（61.7-204.4）で、42 日目の GMC は、両群でブースター応答が認められた。ベースラインで SARS-CoV-2 陽性の HIV 感染者では、ベースラインで抗体陰性の HIV の人よりも、各接種回後の抗体応答が高かった。HIV の状態に関係なく、ベータ変異株（B.1.351）の全長の spike と受容体結合ドメインへ高レベルの結合抗体交差反応性が認められた。HIV 感染者で高抗体価の応答を起こした人は、主として登録時に受容体結合ドメインへの抗体が陽性だった人であるが、ベータに対する中和活性が保持された [368]。

☆ChAdOx1 nCoV-19 の臨床試験における B.1.1.7 に対する効果についての事後解析では、英国での第 2／3 相試験に参加した 18 歳以上の参加者は、AdChOx1 nCoV-19 または対照としての髄膜炎菌ワクチン（MenACWY）に 1 対 1 で無作為に割り付けられ、上気道スワブを週毎に、及び COVID-19 の症状（咳，37.8℃以上の熱，息切れ，嗅覚障害，味覚障害）が出た場合に上気道のスワブ検体を提供した。スワブは SARS-CoV-2 の核酸増幅検査（NAAT）が行われ、陽性検体は核酸配列解析が行われた。中和抗体応答は B.1.1.7 系統と標準的な非 B.1.1.7 系統（Victoria）に対する生ウイルス微少中和試験で測定された。効果の解析は、抗体陰性の参加者における、ワクチンの 2 回目接種後 14 日目以後の NAAT 陽性の症候性 COVID-19 を対象とした。効果判定コホートの参加者は 2020 年 5 月 31 日～11 月 13 日に募られ、8 月 3 日～12 月 30 日にブースター接種を受けた。主要効果解析コホートの 8534 人の参加者のうち、6636 人（78%）は 18 歳～55 歳で、5065 人（59%）が女性だった。2020 年 10 月 1 日～2021 年 1 月 14 日に、520 人が SARS-CoV-2 を発症した。臨床試験の間に、これらの参加者の 1466 の NAAT 陽性の鼻腔または喉頭のスワブが集められた。これらのうち、311 人の参加者からの 401 のスワブで核酸配列解析に成功し、そのうち 219 例が主要効果解析コホートの参加者であり、53 例は無症候または症状不明だった。核酸配列データが利用可能な主要効果解析コホートの 147 人のうち 52 人（35%）は B.1.1.7 変異株によるもので、95 人（65%）は非 B.1.1.7 系統によるものだった。無症候感染または症状不明の感染でも同様の分布で、53 人中 19 人（36%）の感染が B.1.1.7 変異により、34 人（64%）は非 B.1.1.7 系統によって起こっていた。ワクチンが誘導した抗体によるウイルス中和活性は、Victoria 系統に対してと比較して、B.1.1.7 に対しては低かった（幾何平均抗体価比 8.9［95%CI：7.2-11.0］）。症候性の NAAT 陽性感染に対するワクチンの臨床効果は、B..1.1.7 系統に対して 70.4%（95%CI：43.6-84.5）、非 B.1.1.7 系統に対して 81.5%（67.9-

[368] Madhi, S. A., et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in people living with and without HIV in South Africa: an interim analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1B/2A trial. Lancet HIV 2021; 8: e568-e580. https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00157-0

89.4)だった。毎週のスワブで明らかになった無症候感染または症状不明の感染については、解析に含まれる人数が少なくて CI が広く重なってはいるが、ワクチンの効果は非 B.1.1.7 系統に対して（69.7%［95%CI：33.0-86.3］）の方が、B.1.1.7 変異株に対して（28.9%［-77.1-71.4］）より効果が高かった。この研究のコホートの中で、COVID-19 のために入院したり死亡したりした人はいなかった。生ウイルス中和検査（n=49）では、ChAdOx1 nCoV-19 の接種を受けた人の血清は、B.1.1.7 系統に対して、Victoria 系統に対してと比較して 9 倍低かった（幾何平均比 8.9［95%CI：7.2-11.0］）[369]。

☆☆☆米国，チリ，ペルーの成人における ChAdOx1 nCoV-19（AZD1222）の現在進行中の二重盲検無作為化プラセボ対照第 3 相比較試験では、ChAdOx1 nCoV-19（AZD1222）2 回接種の安全性，ワクチンの有効性と免疫原性を、プラセボと比較して、2 回接種後 15 日以上の COVID-19 の発症と重症 COVID-19 の予防について調べた。32,451 人の参加者が 2 対 1 で無作為に ChAdOx1 nCoV-19（21,635 人）またはプラセボ（10,816 人）に割り付けられた。ChAdOx1 nCoV-19 は安全で、重篤な有害事象は低い発生率で、受診した有害事象や、特に関心を持つ有害事象の発生率も低かった。発生率はプラセボ群と同様だった。非自発的に報告される局所と全身の反応は両群で概して軽度または中等症だった。全体での計算されたワクチンの効果は 74.0%（95%CI：63.5-80.5，p<0.001）で、18～64 歳で 72.8%（63.4-79.9），65 歳以上で 83.5%（54.2-94.1）だった。ワクチンの効果は、人口統計学的サブグループの幅に横断的に高かった。完全にワクチン接種された解析のサブグループでは、ChAdOx1 nCoV-19 群の 17,662 人の参加者の中で重篤または危篤の症候性 COVID-19 症例は認められなかったが、プラセボ群では 8550 人の参加者の中で 8 人（<0.1%）だった。ワクチンの計算された SARS-CoV-2 の感染（ヌクレオカプシド抗体が陽性）を抑制する効果は、64.3%（95%CI：56.1-71.0，p<0.001）だった。SARS-CoV-2 spike タンパク結合及び中和抗体は、1 回目接種後上昇し、2 回目接種後 28 日で測定した歳には、更に上昇していた[370]。

☆☆ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後の免疫原性の持続，1 回目と 2 回目の接種間隔を延長した場合の免疫，2 回目接種後 28～38 週で接種した 3 回目のブースターへの応答を調べたオックスフォード大学の研究では、英国における第 1/2 相対照比較試験（COV001）に登録し、5 ×10^{10} ウイルス粒子の 1 回または 2 回接種を受けた 18 歳～55 歳の参加者が、再度ワクチン接種の対象となった。本論文では、遅延した 2 回目接種（1 回目接種後 44～45 週）または 3 回目の接種（2 回目接種後 28～38 週）の反応原性と免疫原性が報告された。

---

[369] Emary, K. R. W., et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2021; 397: 1351-1362. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00628-0

[370] Falsey, A. R., et al. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 vaccie. N Engl J Med 2021; 385: 2348-2360. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105290

COVID-19 nCoV-19 の第 1/2 相（COV001）または第 2/3 相（COV002）単盲検無作為化対照比較試験に参加して、5 ×10^{10} ウイルス粒子の 1 回または 2 回接種を受けた 18 歳～55 歳の参加者のデータが、比較目的に使われた。2021 年 3 月 11 日～21 日に、90 人が 3 回目のブースト接種のサブ研究に登録され、そのうち 80 人（89%）で反応原性（副反応）が評価可能で、75 人（83%）で抗体測定が評価可能で、15 人（17%）で T 細胞応答が評価可能だった。2 回接種コホートは、反応原性のデータのある 321 人（プライム・ブースト間隔が 8～12 週が 321 人中 267 人［83%］，15～25 週が 24 人［7%］，44～45 週が 30 人［9%］）と免疫原性のデータのある 261 人（プライム・ブースト間隔が 8～12 週が 261 人中 115 人［44%］，15～25 週が 116 人［44%］，44～45 週が 30 人［11%］）から構成された。1 回接種コホートの 480 人がワクチン接種後 44～45 週まで免疫原性が評価可能だった。ワクチン 1 回接種後約 320 日後に測定された抗体はベースラインで測定された抗体価より高いままだった（幾何平均抗体価 66.00 ELISA 単位［EUs］［95%CI：47.83－91.08］vs 1.75 EUs［1.60-1.93］）。32 人が 1 回目接種後 44～45 週の遅延した 2 回目接種を受け、そのうち 30 人が免疫原性と反応原性の解析の対象となった。1 回目と 2 回目の接種間隔が長い方が、短い接種間隔より、ワクチン接種後 28 日の抗体価は高かった（総 IgG 抗体価の中央値は 8～12 週の接種間隔では 923 EUs［IQR：525-1764］，15～25 週の接種間隔では 1860 EUs［917-4934］，44～45 週の接種間隔では 3738 EUs［1824-6625］）。3 回目の接種を受けた人の中では、抗体価（検体が入手可能だった 73 人［81%］で測定された）は、3 回目接種後 28 日（総 IgG 抗体価の中央値は 3746 EUs［IQR：2047-6420］）に、2 回目接種後 28 日（1792 EUs［899-4634］）より有意に高かった（Wilcoxon 符号順位検定 p=0.0043）。T 細胞応答も 3 回目接種後に増強した（応答の中央値は、3 回目接種の直前の 100 万末梢血単核細胞［PBMCs］当たり 200 spot 形成単位［SPU］［IQR：127-389］から 3 回目接種後 28 日の 100 万 PBMCs 当たり 399 SPU［314-662］に増加；Wilcoxon 符号順位検定 p=0.012）。2 回目または 3 回目接種後の反応原性は 1 回目接種後の反応原性より少なかった [371]。

☆☆ChAdOx1 nCOV-19 の 2 回接種からの時間と重症 COVID-19 の転帰のリスクの間の相関をスコットランド（デルタが支配的）で調べ、ブラジル（デルタは多くない）での解析と比較した、スコットランドとブラジルにおける後ろ向き人口ベースのコホート研究では、スコットランドの国家データベースと、ブラジルのデータベースを、ワクチン接種，検査，臨床と死亡データと結び付けた。ChAdOx1 nCoV-2 を 2 回接種した 18 歳以上の成人のコホートを定義し、重症 COVID-19 の転帰（COVID-19 による入院または死亡）の割合を、2 回接種後 2～3 週と比較して、隔週にわたって比較した。スコットランドのコホートへの登録は 2021 年 5 月 19 日から始まり、ブラジルのコホートへの登録は 2021 年 1 月 18 日から始

[371] Flaxman, A., et al. Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomized controlled trials (COV001 and COV002). Lancet 2021; 398: 981-990. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01699-8

まった。両方のコホートについての経過観察は 2021 年 10 月 25 日までだった。ポワソン回帰法が率比（RRs）とワクチンの効果の推定に用いられた。スコットランドでは 1,972,454 人，ブラジルでは 42,558,839 人の成人が ChAdOx1 nCoV-19 接種を受け、スコットランドの方がブラジルより 2 回目接種が早かったため、スコットランドの方がブラジルより経過観察期間が長かった。スコットランドでは、重症 COVID-19 の RRs は、2 回目接種後 10～11 週には 2.01（95%CI : 1.54-2.62），14～15 週には 3.01（2.26-3.99），18～19 週には 5.43（4.00-7.38）だった。結果のパターンはブラジルでも同様で、2 回目接種後 10～11 週には 2.29（2.01-2.61），14～15 週には 3.10（2.63-3.64），18～19 週には 4.71（3.83-5.78）だった。スコットランドでは、ワクチンの有効性は 2 回接種後 2～3 週の 83.7%（95%CI : 79.7-87.0）から 14～15 週には 75.9%（72.9-78.6）へ、18～19 週には 63.7%（59.6-67.4）へ低下した。ブラジルでは、2～3 週の 86.4%（85.4-87.3）から 14～15 週には 59.7%（54.6-64.2）へ、18～19 週には 42.2%（32.4-50.6）へ低下した [372]。

［スコットランドとブラジルにおける ChAdOx1 nCoV-19 の COVID-19 の入院または死亡に対するワクチンの防御の減衰は、2 回接種後 3 ヶ月以内に明らかになってきていた。］

☆オックスフォード大学では、3 ヵ国（英国，ブラジル，南アフリカ）における ChAdOx1 nCoV-19（AZD1222）の 4 つの進行中の第 1 相，第 2 相，第 3 相治験において、妊娠を解析した。子供を産む年齢の参加者（49 歳以下）が無作為に ChAdOx1 nCoV-19 または対照ワクチン接種に割り付けられた。妊娠は、全 4 つの治験で、除外基準となっていて、全女性参加者は、ワクチン前には尿中 β-hCG 検査陰性だった。ワクチン接種後に起こった妊娠を全て記録し、出生後 3 ヶ月まで経過観察した。9755 人の参加者のうち 121 人（1%）が治験中に妊娠を報告した。妊孕性の結果の解析について 93 人の妊婦が対象となり、そのうち 50 人が ChAdOx1 nCoV-19，43 人が対照ワクチンを接種していた。妊娠の結果の解析については 107 人の女性が対象となり、そのうち 72 人が ChAdOx1 nCoV-19，35 人が対照ワクチンを接種していた。流産は、妊娠週数 23 週以前の妊娠の喪失と定義された。ベースラインの特徴はワクチン群と対照群で同様で、最も大きな差異は年齢と現在の飲酒だった。減少した妊孕性と ChAdOx1 nCoV-19 の間の相関の根拠は無かった（率比［RR］1.14［95%CI : 0.76-1.71］，p=0.53 ; 妊娠中絶や流産を除く RR 1.08［0.66-1.79］，p=0.80）。妊娠の結果の解析では、国家的ワクチン展開プログラムで ChAdOx1 nCoV-19 または mRNA ワクチンを接種した対照ワクチン群の女性（n=14）と妊娠前に mRNA ワクチンを接種した 3 人の付加的な女性を除外した。2021 年 7 月 1 日のデータ・ロック時に、妊娠の結果の解析の対象の 107 の妊娠のうち 56（52%）が進行中だった。流産の割合は、ChAdOx1 nCoV-19 群で、対照ワクチン群と比較して高くなかった（RR 0.67［0.23-1.97］，p=0.51）。可能性のある交

[372] Katikireddi, S. V., et al. Two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protection against COVID-19 hospital admissons and deaths over time: a retrospective, population-based cohort study in Scotland and Brazil. Lancet 2022; 399: 25-35. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02754-9

絡因子の効果を補正した解析では RR は低いままだったが、0.84 での統一に近くなった。解析時までに 15 の生誕があり、ChAdOx1 nCoV-19 群であった 3 つの早産は遅い段階の早産だった（妊娠週数 34～37 週）。両群で死産や新生児死亡は報告されなかった。ブラジルでは妊娠中絶は報告されなかったが、ブラジルでは妊娠中絶は違法であり、早期の妊娠喪失が全て流産だったかについては不確実性が残る。したがって、流産と妊娠中絶の組み合わせ解析が全所で行われ、ブラジルのデータを除き、別のサブグループで中絶だけと流産だけも解析した。このサブグループ解析では対照ワクチンを接種した 24 人と ChAdOx1 nCoV-19 を接種した 43 人が対象となった。妊孕性は、ChAdOx1 nCoV-19 で影響を受けなかった。更に、対照ワクチンを接種した女性と比較して、妊娠前に世界の ChAdOx1 nCoV-19 の治験でワクチンを接種した女性で流産の増加は無く、死産も起こっていなかった [373]。

☆COVID-19 感染とワクチン接種と関係した稀な神経学的合併症の報告の出現が規制上，臨床上，公衆衛生上の懸念となっている。英国の研究者は、自己対照症例シリーズを行い、ChAdOx1 nCoV-19（n=20,417,752）または BNT162b2（n=12,134,782）の 1 回目接種後、及び SARS-CoV-2 陽性検査（n=2,005,280）後の 28 日間における神経学的合併症による入院を調べた。ChAdOx1 nCoV-19 ではギラン・バレ症候群（ワクチン接種後 15～21 日目で発生率比［IRR］2.90［95%CI：2.15-3.92］）とベル麻痺（15～21 日目で IRR 1.29［1.08-1.56］）のリスクが増加していた。BNT162b2 では、出血性脳卒中のリスクが増加していた（15～21 日目で IRR 1.38［95%CI：1.12-1.71］）。独立したスコットランドのコホートでは、更に ChAdOx1 nCoV-19 とギラン・バレ症候群の間の相関を認めた（IRR 5.25［95%CI：3.00-9.18］）。全体で、ChAdOx1 nCoV-19 を接種した人で 10 万人当たり 38 人，SARS-CoV-2 陽性検査後で 10 万人当たり 145 人のギラン・バレ症候群の超過症例と見積もった [374]。［COVID-19 ワクチン接種後に神経学的合併症の増加したリスクを認めたが、これらの合併症のリスクは、SARS-CoV-2 陽性検査後の方が大きかった。］

☆☆COV006 試験は、英国の 4 つの試験施設における小児と青年における ChAdOx1 nCoV-19（AZD1222）の第 2 相単盲検無作為化対照試験である。慢性呼吸器疾患，検査で確認された COVID-19，莢膜 B 群髄膜炎菌ワクチン（対照）の接種の既往の無い 6～17 歳の健常参加者が、ChAdOx1 nCoV-19 の 5×10^{10} ウイルス粒子または対照の、28 日または 84 日間隔での 2 回筋注に、無作為に 4 群（4：1：4：1）に割り付けられた。参加者，臨床研究者，検査チームは治療の割り付けにマスクされた。研究群は年齢によって階層化され、12～17 歳の参加者は 6～11 歳の参加者より前に登録された。研究の間に導入された、30 歳未満の

[373] Hillson, K., et al. Fertility rates and birth outcomes after ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccination. Lancet 2021; 398: 1683-1684. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02282-0
[374] Patone, M., et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2021; 27: 2144-2153. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01556-7

人での ChAdOx1 nCoV-19 の使用制限のため、28 日間隔群に割り付けられた 12～17 歳の参加者だけが意図した接種間隔で接種を受けた。残りの参加者は 2 回目接種を 112 日目に受けた。主要評価項目は、被験薬の少なくとも 1 回の接種を受けた全参加者を対象とする安全性集団における安全性と認容性の評価だった。副次的評価項目は、ベースラインでヌクレオカプシド・タンパク抗体陰性でプライム及びブースターの両方の接種を受けた参加者で測定される免疫原性だった。2021 年 2 月 15 日～4 月 2 日に 262 人の参加者（150 人［57%］の参加者は 12～17 歳で、112 人［43%］は 6～11 歳；英国での政策変更のため、研究は予定された数の参加者が登録される前に若年者群の登録は打ち切られた。）が、ChAdOx1 nCoV-19（n=211［n=105 は 28 日，n=106 は 84 日］）または対照（n=51［n=26 は 28 日，n=25 は 84 日）の、どちらかの 2 回接種に無作為に割り付けられた。ChAdOx1 nCoV-19 の 28 日群の若年群の 1 人の参加者は、1 回目接種を受ける前に同意を撤回した。ChAdOx1 nCoV-19 の接種を受けた参加者では、210 人のうち 169 人（80%）が、少なくとも 1 つの非自発的に把握される局所または全身の有害事象を、1 回目接種後 7 日までに報告し、193 人のうち 146 人（76%）が 2 回目接種後に報告した。ChAdOx1 nCoV-19 接種に関連した重篤な有害事象は、2021 年 10 月 28 日のデータ・カットオフ日までに記録されなかった。ChAdOx1 nCoV-19 の少なくとも 1 回の接種を受けた参加者のうち、210 人のうち 83 人（40%）によって、128 の自発的に報告された有害事象が、ワクチン接種後 28 日までに報告された。ChAdOx1 nCoV-19 の接種を受けた 6～11 歳の 1 人の参加者が、ワクチン接種後 1 日で、40.2℃のグレード 4 の発熱を報告したが、24 時間以内に寛解した。疼痛と圧痛が、ChAdOx1 nCoV-19 と莢膜 B 群髄膜炎菌の全ての群について、両方の回の接種後に、最も多い局所の非自発的に把握された有害事象だった。抗体データの利用可能な 242 人の参加者の中で、14 人（6%）がベースラインで抗体陽性だった。抗体の状態のデータは 262 人の参加者のうち 20 人（8%）については利用出来なかった。ChAdOx1 nCoV-19 を接種した抗体陰性の参加者の中で、2 回接種後 28 日目の抗 SARS-CoV-2 IgG と擬似中和抗体価は、長い接種間隔の 12～17 歳の参加者において、より高かった（幾何平均 73,371 任意単位［AU］/mL［95%CI：58,685-91,733］及び 50%阻濃度［IC_{50}］299［230-390］に対して、28 日接種間隔の 12～17 歳では 43, 280 AU/mL［35,852-52,246］及び IC_{50} は 150［116-194）。液性応答は、同じ 112 日の接種間隔で、6～11 歳の参加者で、12～17 歳の参加者より高かった（抗 SARS-CoV-2 IgG について幾何平均比 1.48［95%CI：1.07-2.07］，疑似ウイルス抗体価について 2.96［1.89-4.62］）。細胞性応答は全ての年齢と接種間隔群にわたって ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後にピークとなり、2 回目接種後ベースラインより上のままだった[375]。

［ChAdOx1 nCoV-19 は認容性良好で、6～17 歳の小児で免疫原性で、成人における第 3 相

[375] Li, G., et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in children aged 6-17 years; a preliminary report of COV006, a phase 2 single-blind, randomised, controlled trial. Lancet 2022; 399: 2212-2225. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00770-X

試験での高い効果と相関する抗体濃度と同様の抗体濃度を誘導した。]

（３）ワクチン誘発性血栓性血小板減少症（ChAdOx1 nCoV-19 関連）

☆☆ChAdOx1 nCoV-19 接種後に血栓症と血小板減少がおこったドイツとオーストリアの 11 人の患者の臨床的・臨床化学的分析では、様々な反応条件の下で、標準化された ELISA で血小板因子 4（PF4）－ヘパリン抗体を検出し、修正された（PF4-増強）血小板活性化試験で血小板活性化抗体を検出した。ワクチンに関連する血栓症イベントの調査のために血液検体を紹介された患者の検体が含まれており、PF4－ヘパリン免疫検査のスクリーニングでは 28 検体が陽性だった。11 人の患者のうち、9 人は女性で、年齢の中央値は 36 歳（範囲 22～49）だった。ワクチン接種後 5 日～16 日後に、患者は 1 つ以上の血栓症イベントを呈したが、1 人の患者は例外で、致死的な頭蓋内出血を起こした。1 つ以上の血栓症イベントのあった患者のうち、9 人では脳静脈血栓症，3 人では内臓静脈血栓症，3 人では肺梗塞，4 人では他の血栓症がおこり、これらの患者のうち 6 人が死亡した。5 人の患者は播種性血管内凝固症候群をおこした。どの患者も発症前にヘパリンの投与を受けていなかった。PF4－ヘパリンに対する抗体が陽性の 28 人では、全員が、ヘパリンとは独立した PF4 の存在下で血小板活性化試験が陽性だった。血小板活性化は、ヘパリン，Fc 受容体阻害モノクローナル抗体，免疫グロブリン（10 mg/ml）の高いレベルで阻害された。2 人の患者における PF4 または PF4－ヘパリン親和性純化抗体の付加的研究では、PF4 依存性の血小板活性化が認められた [376]。

［ChAdOx1 nCOV-19 は、稀に PF4 に対する血小板活性化抗体によって仲介された免疫性血栓性血小板減少症をおこし、それは臨床的に自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症と類似している。]

☆ノルウェーでは、SARS-CoV-2 に対する ChAdOx1 nCoV-19 アデノ・ウイルス・ベクター・ワクチンの 1 回目接種を受けた 7～10 日後に、通常でない部位に重篤な静脈血栓症と血小板減少症が起こった 5 人の患者が報告された。患者は全員が医療従事者で 32 歳～54 歳だった。患者の 4 人は重篤な脳静脈血栓症で頭蓋内出血を伴っていて、3 人では致死的結果だった。全患者で血小板因子 4－ポリアニオン複合体への抗体が高いレベルで認められたが、ヘパリンに暴露されたことは無かった。5 症例は 130,000 人以上のワクチン接種者の人口の中で発生していて、自然に発生するヘパリン誘発性血小板減少症のワクチンが関連した稀な変異型で、ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症と呼ぶべき病態と考えられる

[376] Greinacher, A., et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med 2021; 384: 2092-2101. https://doi.org/10.1056/nejmoa2104840

[377]。

☆☆英国とオランダの研究者は、ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後 6～24 日後に血栓症と血小板減少を呈した 23 人における所見を報告した。血栓促進性の病態の既往のない中で、22 人の患者が急性血小板減少症と血栓（主として脳静脈血栓症）を呈し、1 人が血小板減少症と出血の独立した表現型を呈した。全患者は、受診時、低下または正常のフィブリノーゲン・レベルで、D ダイマ・レベルが上昇していた。どの患者でも血栓形成傾向や原因となる処方は無かった。血小板因子 4（PT4）に対する抗体が 22 人の患者で陽性（1 人では曖昧な結果）で、1 人の患者では陰性だった。これらの患者において認められた病態生理学的所見に基づくと、血栓症状の進行のリスクのために血小板輸血は避け、これらの症状が最初に起こった場合には非ヘパリン抗凝固剤の投与と免疫グロブリンの静注を考慮することが薦められる [378]。
［ヘパリン使用に関係しない病的 PF4 依存性症候群が ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に起こる。治療の意味からは、この稀な症候群の迅速な同定が重要である。］

☆ChAdOx1 nCOV-19 を接種した患者に、ヘパリンを投与していないにもかかわらず、in vitor で PF4 の存在下に強く血小板を活性化する抗 PF4－ヘパリン抗体が高い抗体価で検出されると報告されている。この病態は、ヘパリン誘発性血小板減少症に類似した、ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症（VITT）と呼ばれている。フランスの研究者は、2021 年 3 月 19 日～4 月 1 日に、ChAdOx1 nCoV-19 接種後の VITT が疑われる 9 人の患者（年齢の中央値 44 歳）の血漿検体を解析した。脳静脈血栓症（6 人の患者）及び脾静脈血栓症（5 人の患者）が最も頻繁に認められた事象だった。脳静脈血栓と脾静脈血栓の両方が認められた 1 人の女性患者以外は、全患者に重度の血小板減少症（血小板数の中央値 29,000/mm^3；範囲 9～61,000）が認められた。ヘパリン誘発性血小板減少症の診断に広く用いられている 2 つの迅速免疫検査が、血漿検体に PF4 特異的抗体を検出するために行われ、結果は全患者で陰性だった。他の 2 つの迅速検査が委託先検査所で何人かの患者について行われたが陰性で、1 人だけではっきりしない結果だった。また、3 つの異なる PF4 に特異的な酵素結合免疫吸着試験で血漿検体を検査し、異なる結果だった。PF4－ポリビニル（硫酸ビニル）（PVS）複合体を抗原標的として用いた検査だけによって、顕著な PF4 への IgG 抗体レベルが 7 人の患者で検出された。更に、吸光度も様々で、同様の検査での既報の値より低かった。VITT の診断は、PF4－PVS への IgG 抗体が認められた 7 人の患者の全員で、PF4－セロトニン放出検査によって確認されたが、2 人の患者では通常のセロトニン

[377] Schultz, N. H., et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med 2021; 384: 2124-2140. https://doi.org/10.1056/nejmoa2104882
[378] Scully, M., et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med 2021; 384: 2202-2211. https://doi.org/1056/NEJMoa2105385

放出試験は陰性だった。血小板活性化は、FcγRⅡA 受容体に結合するモノクローナル抗体である IV.3 によって抑制されたが、ヘパリン誘発性血小板減少症の IgG 抗体を不活性化する IdeS（*Steptococcus pyogenes* に由来する IgG を分解する酵素）によっても抑制された。免疫グロブリンの静注は頭蓋内高血圧を伴う重症脳静脈血栓症の患者には不適切と考えられる。IdeS（イムリィフィダーゼ）は効果的な治療と考えられ、評価が必要である[379]。
［VITT を疑う患者での PF4 特異的抗体の検出には迅速な免疫検査は避けるべきである。最近提案されたアルゴリズムでは、臨床的に顕著な抗 PF4 抗体レベルが認められた場合には、非ヘパリン抗凝固療法を行うべきだとされているため、感度が高い、定量的な、免疫学的検査が強く勧められる。］

☆☆高用量の静脈内免疫グロブリン（IVIG）と抗凝固剤の使用は、COVID-19 に対するアデノウイルス・ベクター・ワクチンの稀な副作用であるワクチン誘発性血栓性血小板減少症（VITT）の治療に推薦されている。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に VITT が起こったカナダの最初の 3 例における IVIG 治療への応答の報告では、患者は 63 歳～72 歳で、1 人が女性だった。VITT が主として若年層で起こったという報告に基づき、報告の時点では、カナダは ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの使用を 55 歳以上に制限していた。2 人の患者は四肢の動脈血栓があり、3 人目は脳静脈と動脈の血栓があった。ヘパリンや血小板因子 4（PF4）へ応答した血清により誘導された血小板活性化は多様なパターンで、血清における IVTT の症状が不均性を示唆していた。IVIG の開始後、血清における抗体誘導性血小板活性化の低下が 3 人の患者全員で認められた[380]
［血栓症への高用量 IVIG の使用は、特に出血性疾患である免疫性血小板減少紫斑病患者における IVIG の投与後の血栓イベントが良く記載されてきたため、通常とは異なる。しかし、自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症の患者の場合と本報告の VITT では、IVIG による血清誘発性血小板活性化の徴候の阻害が血小板数の増加と相関していた。］

☆ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症（VITT）は、ChAdOx1 nCoV-19 接種後 5～30 日で起こる血栓症と血小板減少症で特徴付けられ、ヘパリンとは独立した血小板因子 4（PF4）抗体と相関している。VITT による死亡率は 30～60%である。ヘパリン不在下での PF4 の ELISA が診断的と考えられるが、機能的な検査（PF4 を加えたセロトニン放出試験［PF4 SRA］）が推奨されている。最初の治療は、非ヘパリン抗凝固薬と高用量静脈内免疫グロブリン（IVIG）などであるが、最初の治療に応答しなお VITT の患者に行うべき治療は明らかでではない。ChAdOx1 nCoV-19 接種後、PF4 SRA 陽性の VITT の 3 人の患者が、

---

[379] Pharm, C. V., et. al. PF4 immunoassays in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. N Engl J Med 2021; 385: 376-378. https://doi.org/10.1056/nejmc2106383
[380] Bourguignon, A., et al. Adjunct immune globlin for vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. N Engl J Med 2021; 385: 720-728. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107051

最初の治療にもかかわらず、持続的な血小板減少症と進行性の血栓症が起こった。受診時、各患者の D ダイマー・レベルは、測定に用いられた検査の定量上限を超えていた。患者は何れも COVID-19 ではなかった。患者 1 は、従来健康な 45 歳女性で、ワクチン接種後 11 日目に、左腎梗塞，両側副腎出血，サブ分画肺梗塞，右脊骨動脈と左内頸動脈の血栓で入院した。血小板数は 53,000/mm³，aPTT は 40.1 秒，国際正規化比率（INR）は 1.3，フィブリノーゲン・レベルは 322 mg/dl，D ダイマー・レベルは 35,200 μg/L フィブリノーゲン等価単位（FEU）だった。PF4 ELISA の吸光度は 2.38 だった。患者 2 は、従来健康な 46 歳の女性で、ワクチン接種後 10 日で横静脈洞，S 状静脈洞，上矢状静脈洞などの脳静脈血栓症で受診した。血小板数は 16,000/mm³，aPTT は 31 秒，INR は 1.3，フィブリノーゲン・レベルは 120 mg/dl，D ダイマー・レベルは 44,000 μg/L FEU だった。PF4 ELISA の吸光度は 2.06 だった。患者 3 は、数年前に乳癌の既往がある 48 歳の女性で、ワクチン接種後 16 日に、左鎖骨下動脈，胸部及び腹部大動脈，右内腸骨動脈の血栓で受診した。虚血とチアノーゼを伴う動脈血栓も左肢に認められた。静脈内へヘパリンが 1 度投与された。癌の再発は認められなかった。血小板数は 37,000/mm³，aPTT は 24.5 秒，INR は 1.2，フィブリノーゲン・レベルは 100 mg/dl，D ダイマー・レベルは 9999 μg/L FEU を超えていた。PF4 ELISA の吸光度は 2.28 だった。治療的な血漿交換が開始された（患者 1 と患者 3 では完全な血漿，患者 2 では半分血漿で半分アルブミン）。アルガトロバンを用いた治療は、血漿交換の前，間，後に近密にモニターされ、最小限の aPTT の違いがあるだけで、そのための出血は認められなかった。患者 1 と患者 2 は、重症であったが、回復した。患者 1 は 5 回の治療的血漿交換の後にリツキシマブの投与を受けた。患者 2 の血小板数は、4 日目～7 日目までの治療的血漿交換後 IVIG（0.5 g/kg 体重）の併用（7 日目～10 日目まで血漿交換＋IVIG）を開始するまで改善しなかった。患者 3 はは、膝上の切断を行ったが、治療的血漿交換は、より広範な切断を防御したようだった。それ以上血栓は起こらなかった [381]。［最初の治療に応答しない難治性の VITT は、緊急の追加的介入が必要である。VITT は IgG を介するため、抗体の除去や中和は効果的と推定される。血漿を置き換え液体として用いる治療的血漿交換は、IgG を阻害レベルまで上昇させない。5 日目になっても衰え始めない血小板減少と血栓症の患者には、治療的血漿交換を考慮し、血小板が正常化するまで続けることを提案する。より早い介入も考慮できる。IVIG，糖質コルチコイド，リツキシマブによる追加的な治療は、更なる研究が必要である。VITT を治療するのに用いるべき抗凝固療法のレジメンも未だ決まっていない。急性期の反応物は aPTT を短縮すると考えられるが、これら 3 人の患者でのレベルは、血漿交換の間と後概ね保たれていて、合併症は無かった。バイオマーカーとしての血小板数は、必ずしも常に信頼できるわけではない。血小板数の上昇と D ダイマーレベルの低下の組み合わせが、結果の予測性がより高いと考えられる。連続的な PF4 ELISA の結果の有用性も評価が必要である。

[381] Patriquin, C. J., et al. Therapeutic plasma exchange in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. N Engl J Med 2021; 385: 857-859. https://doi.org/10.1056/nejmc2109465

VITT は ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後の重症合併症であり、最初の治療は抗凝固療法と IVIG である。更なる検証を要するが、難治性 VITT には、治療的血漿交換が有効と考えられる。]

☆ドイツの研究者は、抗体で VITT が確認された 35 人の参加者（27 人が女性，8 人が男性；年齢の中央値 53 歳［範囲 18～77］）を対象とする研究を行った。患者の臨床症状はワクチン接種後 5～18 日で始まった。全患者は血小板減少症で、30 人で血栓症が認められた。VITT の診断後の経過観察の中央値は 11 週（範囲 4～19）だった。経過観察中、PF-4 依存性血小板活性化検査は 35 人の患者中 20 人（66%［95%CI：49-79］）で陰性となった。12 週以上経過観察している 15 人中 14 人（93%［70-100］）で、血小板活性化試験は中央値 12 週間（95%CI：10-13）以内に陰性となった。更に、抗 PF4－ヘパリン IgG ELISA の吸光度の中央値は、最初と最後の利用可能な血液検体の間で 53%低下した（吸光度の中央値 2.98 対 1.39，signed-rank test で p<0.001）。しかし、ELISA 陰性結果への完全な抗体陰性化は 3 人の患者で認められただけだった。1 人の患者では、PF4 依存性血小板活性化抗体と 3.0 を超える ELISA 吸光度値は 12 週以上続き、血栓性血小板減少症の再発と相関していた。5 人の患者は、mRNA ワクチンである BNT162b2 を 1 回目接種後 10～18 週後に 2 回目接種として接種されたが、未だ治療用量の抗凝固剤の投与を受けていた。1 人以外は、2 回目接種前に血小板活性化検査は陰性だった。臨床的な症状を伴う新たな血栓性合併症や抗 PF4－ヘパリン IgG ELISA の 0.5 を超える吸光度はこれらの患者全員で起こらなかった[382]。

［抗 PF4 抗体は多くの VITT 患者で一時的である。これらの患者のうちの一部では、病的な血小板活性化 PF4 抗体が 12 週を超えて持続する。少数の症例シリーズであるが、VITT 抗体が陰性化した後の mRNA ワクチンによる 2 回目接種は、安全と考えられた。血小板活性化検査が出来ない場合は、抗 PF4－ヘパリン IgG ELISA の吸光度の実質的減少が決定基準として使用できると考えられる。多くの場合、抗 PF4 抗体検査が利用出来ないので、現実的には少なくとも VITT から 12 週間の後に 2 回目の接種を考慮すべきである。それまでには病的な血小板活性化抗 PF4 抗体は 90%を超える患者で消失していた。]

☆ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンに関連した血小板減少症と血管性有害事象の報告で、幾つかの国ではその使用を制限している。国家的な前向きコホートを用い、英国の研究者は、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 の 1 回目接種と血液学的及び血管性有害事象との間の相関を、ネスト化された事件適合症例対照研究と確認自己対照症例シリーズ（SCCS）解析を用いて調べた。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種と特発性血小板減少症（ITP）との間に相関が認められ（ワクチン接種後 0～27 日；補正率比［aRR］=5.77［95%CI：2.41-13.83］）、

[382] Schõnborn, L., et al. Decline in pathogenic antibodies over time in VITT. N Engl J Med 2021; 385: 1815-1816. https://doi.org/10.1056/nejmc2112760

計算された発生率は 100,000 接種当たり 1.13（95%CI：0.62-1.63）症例だった。SCCS 解析では、これはバイアスによるものではないらしい（RR=1.98［95%CI：1.29-3.02］）と確認された。また、動脈性血栓塞栓性イベントのリスクの増加もワクチン接種後 0～27 日に認められ（aRR=1.22［1.12-1.34］）、SCCS の RR は 0.95（0.93-1.02）だった。ワクチン接種後 0～27 日の出血性イベントについては、aRR 1.48（1.12-1.96）で、SCCS の RR は 0.95（0.82-1.11）だった。ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種は ITP のリスクの小さな上昇と相関していて、動脈血栓塞栓性及び出血性イベントのリスクの上昇を示唆する所見だった。SCCS 解析で認められた効果の減衰は、報告された結果の過剰評価の可能性があることを意味していて、何らかの残余の交絡または適用による交絡の存在を示していた。公的保険当局は、ChAdOx1-nCoV-19 に関連したこれらの比較的小さな上昇リスクの彼等の判断を情報提供するべきである。BNT162b2 と血小板減少性，血栓塞栓性，出血性イベントとの積極的相関は認められなかった [383]。

☆☆☆ワクチン誘発性血栓性血小板減少症（VITT）の有無で、ワクチン接種後の脳静脈血栓症の特徴を調べ、VITT が悪い帰結と相関しているか否かを調べた多施設コホート研究では、臨床医は、ワクチンの種類，ワクチン接種と脳静脈血栓の症状の発症の間隔，血液検査の結果にかかわらず、脳静脈血栓症に COVID-19 ワクチン接種が先立った全例を提出するように求められた。COVID-19 に対するワクチン接種後の脳静脈血栓の患者の入院時の臨床的特徴，検査結果（入手可能であれば抗血小板因子 4 抗体の検査結果を含む），放射線学的所見を集め、除外基準は無かった。仮に入院中の血小板数の最低値が 150×109/L を下回っていれば、また、D ダイマーが測定されていている場合には、記録された最大値が 2000 μg/L を超えていれば、脳静脈血栓症例は VITT に関係していると定義した。VITT と非 VITT 群を、死亡した患者、または入院の最終時に日常生活の活動で他人の援助に依存している人（修正 Rankin スコア 3-6）の割合を比較した（主要評価項目）。VITT 群を、脳静脈及び硬膜洞血栓症に関する国際研究における脳静脈血栓症の患者の大規模コホートとも比較した。2021 年 4 月 1 日～5 月 20 日に、英国中の 43 病院の協力で 99 人の患者のデータを受け付けた。4 人の患者は画像診断上、明確な脳静脈血栓症の所見が無く除外された。残りの 95 人中、70 人は VITT があり、25 人は無かった。VITT 群の年齢の中央値（47 歳［IQR：32-55］）は非 VITT 群（57 歳［41-62］，p=0.0045）より若かった。VITT 関連脳静脈血栓症の患者は（中央値 3［2-4］）、非 VITT 患者（2［2-3］）と比較して血栓を生じた頭蓋内の静脈が多く（p=0.041）、また、VITT の患者（70 人中 31 人［44%］）では頭蓋外血栓も、非 VITT 群（25 人中 1 人［4%］）と比較して多かった（p=0.0003）。死亡または依存の主要評価項目は、VITT 関連脳静脈血栓症の患者（70 人の患者のうち 33 人［47%］）で、非 VITT 対照群

[383] Simpson, C. R., et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccine and thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. Nat Med 2021; 27: 1290-1297. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01408-4

の患者（25 人の患者のうち 4 人［16%］）と比較して、頻繁だった（p=0.0061）。この悪い帰結は、非ヘパリン抗凝固療法を受けた患者（50 人の患者のうち 18 人［36%］）で、受けなかった患者（20 人の患者のうち 15 人［75%］）より（p=0.0031）、また、静脈内免疫グロブリンの投与を受けた患者（55 人の患者のうち 22 人［40%］）で、受けなかった患者（15 人の患者のうち 11 人［73%］）より頻度が少なかった（p=0.022）[384]。

☆☆ChAdOx1 nCoV-191 ワクチンに関連した新たな症候群であるワクチン誘発性免疫性血小板減少症と血栓症（VITT）の臨床的特徴と予後について調べた英国の前向きコホート研究では、2021 年 3 月 22 日～6 月 6 日に VITT を疑われて英国の病院を受診した患者を対象とし、データを無名化した電子的形式で集め、事前に特定された基準で、症例を確定した（definite）、または蓋然的な（probable）VITT に同定した。患者のベースラインの特徴と臨床傍理学的な徴候，リスク因子，悪い予後のマーカーが調べられた。評価された 294 人の患者の中で、170 人の確定した、及び 50 人の蓋然的な VITT が同定された。全患者が ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目の接種を受け、ワクチン接種後 5～48 日（中央値 14 日）で受診した。年齢の幅は 18 歳～79 歳（中央値 48）で、性の優越は無く、同定される医学的リスク因子も無かった。全体での死亡率は 22%だった。死亡のオッズは、脳静脈洞血栓がある患者では 2.7（95%CI : 1.4-5.2）の因子で、ベースラインの血小板数が 50%低下する毎に 1.7（1.3-2.3）の因子で、ベースラインのＤダイマー・レベルが 10,000 フィブリノーゲン等価単位上がる毎に 1.2（1.0-1.3）の因子で、ベースラインのフィブリノーゲン・レベルが 50%下がる毎に 1.7 の因子で上昇した。多変量解析では、ベースラインの血小板数と頭蓋内出血が独立に死亡と相関する因子として同定された。血小板数が 30,000/mm^3 未満で頭蓋内出血のある患者では観察された死亡率は 73%だった [385]。

☆COVID-19 ワクチン入院の国家的データを用いた自己対照症例シリーズで、英国における COVID-19 ワクチンと血小板減少症と血栓塞栓イベントの相関を調べた研究では、2020 年 12 月 1 日～2021 年 4 月 24 日に英国でワクチンを接種した約 3000 万人の人から患者レベルのデータを得た。29,121,633 人が 1 回目の接種を受け（19,608,008 人は ChAdOx1 nCoV-19，9,513,625 人は BNT162b2）、1,758,095 人が SARS-CoV-2 検査陽性だった。ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 の 1 回目を接種し、関心の何れかの結果のあった 16 歳以上の人が対象となった。主要評価項目は、3 つの暴露（ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種，BNT162b2 の 1 回目接種，SARS-CoV-2 陽性検査）の 28 日以の血小板減少，静脈血栓塞栓，動脈血栓塞栓だった。副次的評価項目は、主要評価項目のサブセットで、脳静脈洞血

---

[384] Perry, R. J., et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. Lancet 2021; 398: 1147-1156. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01608-1

[385] Pavord, S., et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med 2021; 385: 1680-1689. https://doi.org/10.1056/nejmoa2109908

栓（CVST），虚梗塞，心筋梗塞，他の稀な動脈血栓イベントだった。ChAdOx1 nCoV-19 の接種後（8～14 日に発生率比 1.33［95%CI：1.19-1.47］）と SARS-CoV-2 検査陽性後（8～14 日に 5.27［4.34-6.40］）の血小板減少症のリスクの上昇，ChAdOx1 nCoV-19 の接種後（8～14 日に発生率比 1.10［1.02-11.8］）と SARS-CoV-2 検査陽性後（8～14 日に 13.86［12.76-15.05］）の静脈血栓塞栓症のリスクの上昇，BNT162b2 の接種後（15～21 日に発生率比 1.06［1.01-1.10］）と SARS-CoV-2 検査陽性後（15～21 日に 2.02［1.82-2.24］）の動脈血小板減少症のリスクの上昇が認められた。副次的評価項目の解析では、ChAdOx1 nCoV-19 の接種後（8～14 日に発生率比 4.01［2.08-7.71］），BNT162b2 の接種後（15～21 日に 3.58［1.39-9.27］），SARS-CoV-2 検査陽性後の CVST のリスクの上昇，BNT162b2 の接種後（15～21 日に発生率比 1.12［1.04-1.20］）と SARS-CoV-2 検査陽性後の脳梗塞のリスクの上昇，ChAdOx1 nCoV-19 の接種後（8～14 日に発生率比 1.21［1.02-1.43］）と SARS-CoV-2 検査陽性後の他の稀な動脈性血栓性のリスクの上昇が認められた [386]。

◎デンマークの第 1 線の労働者において、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 接種後の血栓症と血小板減少症に関連した転帰のリスクを調べた後ろ向きコホート研究では、ワクチン接種，入院，職業，他の共変量の登録データベースを用い、2020 年 12 月 27 日～2021 年 4 月 13 日に経過観察された、ワクチン接種優先対象とされた 355,209 人のデンマークの第 1 線労働者を対象とした。研究評価項目は、脳静脈洞血栓症，脾静脈血栓症，肺塞栓，深部静脈血栓，動脈血栓，血小板減少，死亡だった。ワクチン接種後 28 日以内の研究評価項目の累積的発生とワクチン未接種のリスク期間が補正生存曲線を用いて比較され、それはワクチン接種後 28 日目のリスク差（RDs）を表した。出生コホート，性，カレンダー時期，職業，併存疾患，処方薬で補正された。ChAdOx1 nCoV-19 接種は、ワクチン未接種と比較して、28 日目の深部静脈血栓（100,000 ワクチン接種当たり RD 8.35［95%CI：0.21-16.49］）の有意な RD と相関していた。脳静脈洞血栓（100,000 ワクチン接種当たり RD 1.68［-0.64-4.00］）と血小板減少（100,000 ワクチン接種当たり RD 2.39［-1.09-5.84］）の RDs は有意ではなかった。BNT162b2 については、有害事象の関連性は認められなかった [387]。

☆ドイツの研究者は、関連する脳静脈洞血栓（CVST）または他の血栓が無く、紋章的症状として重度の頭痛のあるワクチン誘発性血小板減少症（VIT）が、ワクチン誘発性血栓性血小板減少症（VITT）に先行する（pre-VITT 症候群）と考えられることを報告した。ChAdOx1 nCoV-19 接種後 5～18 日に、CVST が無く重症の頭痛の 11 人が受診した。全患者に血小板

---

[386] Hippisley-Cox, J., et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controled case series study. BMJ 2021; 374: n1931. https://doi.org/10.1136/bmj.n1931

[387] Hviid, A., et al. Association of AZD1222 and BNT162b2 COVID-19 vaccination with thromboembolic and thrombocytopenic events in frontline personnel. A retrospective cohort study. Ann Intern Med 2022; 175: 541-546. https://doi.org/10.7326/m21-2452

減少症，高い D ダイマー・レベル，高いレベルの抗 PF4-ヘパリン IgG 抗体があった。経過観察中に、頭蓋内出血が 3 人の患者で起こり（患者 1，患者 2，患者 3）、患者 2 及び患者 3 で新たな CVST の画像診断上の根拠が認められた。2 人の患者（患者 2 及び患者 4）だけが VITT の基準に合致する状態で最初に入院した。両患者とも肺塞栓があり、患者 2 では付加的な脾静脈血栓も認められた。患者 2 では、抗凝固療法が肺塞栓の数日前に（VITT の診断無く）開始されていたが、頭痛の発症後、CVST 発生の少し前に中止された。患者 1 と患者 3 では、末梢性の血栓が最後には経過観察で認められた。血栓性合併症は 7 人の患者では起こらなかった（患者 5～患者 11）。これらの患者の 1 人を除く全員が高用量免疫グロブリン，糖質コルチコイド，治療的用量の抗凝固療法が頭痛の発症から 5 日以内に投与された。対照的に、その後血栓の起こった 4 人の患者（患者 1～4）では、治療的用量の抗凝固療法は、頭痛発症後 6～9 日まで始まらないか、CVST が起こる前に未然に中止された [388]。

［血小板減少症と重症の CVST のための頭痛の組み合わせは、VITT の典型的な症状として認識されているが、これらの 11 人の患者の経験からは、重症の頭痛，上昇した D ダイマー・レベル，抗 PF4-ヘパリン IgG ELISA 強陽性の結果のある VIT は、VITT に先だっていると考えられえた。この pre-VITT 症候群では、重症の頭痛は CVST に続発する症状としてではなく、CVST に数日先立ち、より小さな皮質静脈の微小血栓と関連していると考えられる。したがって、COVID-19 に対するアデノウイルス・ベクター・ワクチンを接種後 5～20 日の重症の頭痛患者は、直ちに血小板減少，D ダイマー・レベル，可能なら抗 PF4-ヘパリン IgG 抗体の検査をすべきである。抗体が高抗体価で存在する場合には、患者は CVST の差し迫ったリスクがあり、CVST は免疫グロブリン静注などの即時の治療によって防止できる。治療的抗凝固療法を開始する判断は難しい。個人ベースで（血小板数やフィブリノーゲン・レベル）CVST を含む新たな血栓のリスクと頭蓋内出血のリスクを均衡させなければならない。］

◎55 歳の女性が，結膜充血，眼窩後面痛，複視を訴えて来院した。入院の 10 日前に，SARS-CoV-2-ChAdOx1 nCoV-19 に対する最初のワクチンを接種していた。ワクチン接種後の夜と 7 日後に，患者は顕著なインフルエンザ様の症状と発熱を訴えていた。視覚障害，自己免疫疾患，脳卒中，血栓症，血小板減少症，神経疾患，動脈疾患の危険因子（高血圧，糖尿病，喫煙など）の病歴はなかった。診察では，上下左右の両眼視差があり，視力は両眼とも 0.85 であった。MRI では，造影効果を伴わない上眼部静脈血栓症（SOVT）が認められ，両側の上眼部静脈の T2 信号が増強されていることが確認された。入院時の臨床検査では，30×10^9/L の著明な単純性血小板減少が認められた。IgG 抗血小板抗体は陽性，IgM 抗血小板抗体は境界域であり，血小板懸濁液免疫蛍光法とモノクローナル抗体による血小板抗原の特異的固定化法は陽性であ

[388] Salih, F., et al. Vaccine-induced thrombocytopenia with severe headache. N Engl J Med 2021; 385: 2103-2105. https://doi.org/10.1056/nejmc2112974

り，2 次性免疫性血小板減少症（ITP）の診断を支持した。また，ヘパリン投与開始 4 日後にラテラルフロー免疫検査を用いて検査した血小板第 4 因子／ポリアニオン複合体に対する IgG 抗体は陰性であった。抗リン脂質症候群，血栓性微小血管症，B 型肝炎ウイルス，C 型肝炎ウイルス，HIV，サイトメガロウイルス，ハンタウイルス，ヘリコバクター・ピロリの感染など，血小板減少症の他の原因と考えられるものは除外された。ITP が疑われたため，デキサメタゾン 40 mg を 1 日 1 回，4 日間静脈内投与したところ，血小板数が増加した。治療的にヘパリンを投与していたにもかかわらず，入院後 8 日目に一過性の軽度の右半身麻痺と失語症を発症した。MRI では，左頭頂葉，中大脳動脈領域に，以前の検査では検出されなかった限定的な拡がり虚血性脳卒中が検出された。その後，患者は右側の局所発作を発症し，レベチラセタムとラコサミドで抑制され，抗凝固剤はフェンプロクモンに変更され，入院から 26 日後に帰宅を許可された。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種の 8 日後，10 日後及び 18 日後に，それまで健康であった患者が顕著なインフルエンザ様の症状，2 つの稀な疾患，すなわち両側性 SOVT と ITP，及び虚血性脳卒中が発生したことは，因果関係があると考えられる。欧州医薬品庁のレビュー（3 月 18 日） によると，ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを最近接種した人に，脳静脈洞血栓症，肺塞栓症，深部静脈血栓症などの血栓塞栓症が発生する可能性があるため，医療関係者は注意する必要がある。今回の患者に見られた両側 SOVT を含む血栓症は，血小板減少症のを背景として起こりうる[389]。

◎11 日前に ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種した 51 歳の女性が，3 日間の呼吸困難，疲労感，咳の症状を訴えて当院の救急外来を受診した。11 日前に ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種しており，発熱，末梢酸素飽和度 98%（吸気酸素分率 21%），血圧 150/90 mmHg，心拍数 98 回/分，肥満度 31 kg/m^2 であった。臨床検査では，3 日前には 178 × 10^9/L だった血小板が 37 × 10^9/L と重度の血小板減少を示した （正常値は 140～440）。血清中の D-ダイマー（34 mg/dL 以上，正常値は 0～5 未満）および C-反応性タンパク質（42 mg/L，正常値は 0～5 未満）は増加し、プロトロンビン時間，部分トロンボプラスチン時間，フィブリノーゲン，クレアチニン，電解質，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，高感度トロポニン T は正常範囲内であった。鼻咽頭ぬぐい液での SARS-CoV-2 RT-PCR は陰性であった。CT 肺血管造影では，右心室機能障害を伴わない中心性肺塞栓症が認められた。磁気共鳴静脈造影法では，総腸骨静脈を含む左内腸骨静脈に静脈血栓が形成され，下大静脈にまで進展していた。低分子ヘパリン（LMWH）を治療

[389] Bayas, A., et al. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. Lancet 2021; 395: e11. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00872-2

量の半分で開始した。患者は入院し，デキサメタゾン 40 mg を経口投与する経験的治療を受けた。血小板が急速に減少した原因は自己免疫過程にあると考えられた。血小板減少以外の原因は除外された。副腎皮質ステロイド治療の 3 日後，患者の血小板濃度は低いままで，フィブリノーゲン値は急速に低下して 50 mg/dL 以下となり，第Ⅷ因子活性も 32%（正常値は 70%以上）に低下し，プロトロンビン時間は測定不能となった。血漿中の凝固因子活性は，フォン・ウィルブランド因子を含む他のすべての外因性および内因性凝固因子については正常であった。患者の血漿を標準ヒト血漿と 1：1 の割合で混合すると，フィブリノーゲンと第Ⅷ因子の欠乏が認められ，トロンボエラストグラフィーで確認された。LMWH を治療量まで増量したところ，抗 Xa 活性は 0.5-1.0 IU/mL （治療域 0.5-1.0）となった。5 日目に，患者は左腰と左臀部に痛みを感じ，CT 静脈造影では下大静脈の血栓が増加していた。LMWH の投与量を増やし，抗 Xa 活性を高めた（1.0-1.5 U/mL）。翌日，疼痛は軽減した。その後 7 日間で血小板数と第Ⅷ因子活性は増加し，血小板数が 100 × 10^9/L に達した後，フィブリノーゲン濃度も増加し始めた。入院から 11 日後，血小板数は 173 × 10^9/L，フィブリノーゲン濃度は 228 mg/L，第 XIII 因子活性は 78%であった。抗凝固療法は LMWH から経口のダビガトラン 150 mg1 日 2 回に変更し，15 日目には回復して帰宅を許可された。この患者のように，血小板減少と低フィブリノーゲン血症を背景として血栓症を引き起こす凝固系の活性化は，ヘパリン誘発性血小板減少症や重症の COVID-19 患者に認められるものと類似している [390]。

◎ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症（VITT）は COVID-19 アデノウイルス・ベクター・ワクチンの稀な有害事象である。VITT はヘパリン誘発性血小板減少症（HIT）に類似していて、血小板因子（PF4）に対する血小板活性化抗体と関係している。しかし、VITT の患者は、ヘパリンへの暴露無く血小板減少症と血栓症を起こす。カナダの研究者は、VITT の患者からの抗体の PF4 における結合部位を調べた。alanine scanning mutagenesis を用い、VITT の抗 PF4 抗体（n=5）の結合は、8 つの表面アミノ酸に限られており、それら全てが PF4 のヘパリン結合部位内に在って、結合はヘパリンによって阻害された。対照的に、HIT の検体（n=10）は PF4 の 2 つの異なる部位に対応するアミノ酸に結合した。2 層性干渉法を用い、VITT の抗 PF4 抗体は PF4 と PF4／ヘパリン複合体に、HIT 抗体よりも強い結合応答を持つが、同様の解離率であることを示した [391]。

---

[390] Muster, V., et al. Pulmonary embolism and thrombocytopenia following ChAdOx1 vaccination. Lancet 2021; 397: 1842. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00871-0

[391] Huynh, A., et al. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Nature 2021; 596: 565-569. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03744-4

［VITT の抗体は、PF4 の同様の部位に結合することによってヘパリンを模擬することができ、PF4 の 4 量体を集積させ、免疫複合体を形成させ、それは順次、FcRIIa 依存性の血小板活性化を起こす。］

☆SARS-CoV-2 ワクチン接種と抗 PF4 抗体の形成の間の繋がりは、未だ解明されていない。提案されているメカニズムには、抗 SARS-CoV-2 抗体と抗 PF4 抗体の交差反応性が含まれている。ドイツの研究者は、ワクチン接種した医療従事者（健常対照者），臨床的に VITT が疑われるワクチン接種した患者における抗 PF4-ヘパリン抗体と SARS-CoV-2 抗体との間の相関を調べた。抗 PF4-ヘパリン抗体のレベルは ELISA 法で測定され、SARS-CoV-2 spike タンパクの様々な抗原性部位（spike 3 量体，受容体結合ドメイン［RBD］，サブユニット 1［S1］ドメイン，サブユニット 2［S2］ドメイン）及びヌクレオカプシド・タンパクに対する抗体レベルは、ビーズを基づく検査（Luminex）を用いて測定した。抗体は、101 人の健常対照者では ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後 2 週間で、臨床的に VITT が疑われた 59 人の患者では、1 回目接種後 11 日～22 日で測定された。血清が血小板を活性化する能力は、修正したヘパリン誘導血小板凝集検査を用いて検査した。VITT は、PF4 ELISA 陽性及び修正ヘパリン誘導血小板凝集検査陽性を基に、59 人の患者のうち 20 人（34%）で確認された。抗 PF4-ヘパリン抗体のレベルは、VITT と確認された患者において、健常対照者及び VITT でなかった患者よりも高かった。spike 3 量体，RBD，S1，ヌクレオカプシド・タンパクに対する抗体レベルは、3 群で同様だった。S2 ドメインに対する抗体レベルは、VITT でなかった患者で、他の 2 群の人より低かった。抗 PF4-ヘパリン抗体のレベルと抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体のレベルに、3 群のうちの何れにおいても相関は認められなかった。更に、抗 SARS-CoV-2 抗体のレベルは、ワクチン接種しても合併症の無い人（すなわち健常対照者）と、VITT の患者の間で実質的な違いは無かった [392]。

［同様に、別の既報でも VITT の患者における spike タンパクと RBD への抗体レベルは ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種者と同様の範囲であると報告されている。更に、この研究は、VITT の患者において抗 PF4-ヘパリン抗体と抗 SARS-CoV-2 抗体の間に相関が無いことを示した。この結果は SARS-CoV-2 タンパクに対する免疫応答が、VITT 患者において抗 PF4 抗体の形成に繋がるとの仮説を支持しない。］

◎EMA によれば、2021 年 3 月 10 日までに、ChAdOx1 nCoV-19 を接種した約 500 万人の中で血栓塞栓イベントが発生した 30 症例（主として静脈性）が報告されていた。ChAdOx1 nCoV-19 の安全性の議論に情報提供するために、デンマークの研究者は、デンマークにお

[392] Uzun, G., et al. No correlation between anti-PF4 and anti-SARS-CoV-2 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccinaton. N Engl J Med 2021; 385: 1334-1336. https://doi.org/10.1056/nejmc2111305

ける全国的人口ベースのデータを解析して、静脈血栓塞栓症の自然発生率を計算した。最初に、2010 年 1 月 1 日～2018 年 11 月 30 日の少なくとも 18 歳のデンマーク人を同定し、次いで、この期間における一般成人人口での静脈血栓塞栓症の初発例を同定した。静脈血栓塞栓症に焦点を当てたのは、2021 年 3 月 10 日までに ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンに関して報告された血栓塞栓イベントは、主として静脈性だったからである。全ての個人を 2020 年 1 月 1 日または彼等の 18 歳の誕生日から（先に来る方）、彼らの最初の静脈血栓塞栓症，死亡，移民，または 2018 年 11 発 30 日まで経過観察した。2020 年 1 月 1 日または 18 歳の誕生日までに静脈血栓塞栓症の診断のある人は解析対象とならなかった。静脈血栓症の発生は最初の 1 次的または 2 次的入院加療病院または外来診療所での静脈血栓症の診断と定義された。特に、結果の定義には、以下の診断が含まれた；深部静脈血栓症（ICD-10：I80.1-3），肺塞栓症（I26），門脈血栓症（I81）肝静脈血栓症（I82.0），移行性血栓性静脈炎（I82.1），下大静脈塞栓または血栓症（I82.2），腎静脈塞栓または血栓症（I82.3），腸間膜血栓症（K55.OH），非発熱性脳血栓症による脳梗塞（I63.6），頭蓋内静脈系の非発熱性血栓症（I67.6）。静脈血栓症の発生率を 18 歳以上（100 歳の誕生日で検閲された）の全デンマーク成人と 18 歳～64 歳のデンマーク人について計算した。ChAdOx1 nCoV-19 の 65 歳以上の人での効果に関する根拠が限られているという当初の認識のために、ChAdOx1 nCoV-19 は、英国を除き多くのヨーロッパ諸国で主として 18 歳～64 歳の群に使われた。深部静脈血栓症と肺塞栓の診断が全診断の 95%を超えていたため、深部静脈血栓症と肺梗塞に結果を限定した解析を繰り返し、性で階層化した。研究対象は 18 歳～99 歳の 4,915,426 人で、全経過観察期間は 38,449,703 人年だった。18 歳～64 歳の研究対象は 3,963,153 人で、全経過観察期間は 29,537,310 人年だった。男女は同等の数だった。2010 年～2018 年 11 月の静脈血栓症イベント発生率は、18 歳～99 歳のデンマーク人について 1000 人年当たり 1.76（95%CI：1.75-1.78）で、18 歳～64 歳については 0.95（0.94-0.96）だった。深部静脈血栓症と肺塞栓に限ると、18 歳～99 歳について 1000 人年当たり 1.70（95%CI：1.68-1.71）で、18 歳～64 歳については 0.91（0.89-0.92）だった。ChAdOX1 nCoV-19 を 2021 年 3 月 10 日までに接種した人は約 500 万人であるが、18 歳～99 歳のデンマーク人の発生率を基にした場合、1 週間に 169 の期待症例数，1 ヶ月に 736 の期待症例数に該当した。同様に、18 歳～64 歳のデンマーク人の発生率を基にした場合、1 週間に 91 の期待症例数，1 ヶ月に 398 の期待症例数に該当した[393]。

［幾つかの静脈血栓イベントが ChAdOx1 nCoV-19 によって起こっている可能性を除外する結果ではない。しかし、ChAdOx1 nCoV-19 の接種を受けたヨーロッパ人で起こった静脈血栓イベントの報告数は、ワクチン導入前の全デンマークの人口の発生率から推計される期待症例数と比較して増加しているようには見えないと考えられる。］

[393] Ostergaard, S. D., et al. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? Lancet 2021; 397: 1441-1443. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00762-5

☆血小板減少症と組み合わさった脳静脈洞血栓症の症例が、最近 ChAdOX1 nCoV-19 及び Ad26.COV2.S ワクチンの接種後 4 日～28 日で報告されている。血小板因子 4 と関連した免疫を介する応答が基底にある病的機序として提案されている。COVID-19 パンデミック前の脳静脈洞血栓症と診断された患者における血小板減少症，ヘパリン誘発性血小板減少症，血小板因子 4／ヘパリンへの抗体の存在を調べた研究では、フィンランド，オランダ，スイス，スウェーデン，メキシコ，イラン，コスタリカからの 7 つの病院から 1987 年 1 月～2018 年 3 月の静脈洞血栓症と診断された連続した患者を後ろ向きに記述的に解析した。952 人の患者のうち、ベースラインの血小板数データが利用可能な 865 人が対象となった。93 人の患者のサブセットでは、2009 年 9 月～2016 年 2 月の前の研究の間に集められた凍結血漿検体で、血小板因子 4／ヘパリンへの抗体の存在を調べた。865 人の患者（年齢の中央値 40 歳［IQR：29-53］，70%が女性）のうち、73 人（8.4%［95%CI：6.8-10.5］）に血小板減少症を認め、それは軽度（100-149×10^3/μL）が 52 人（6.0%），中等度（50-99×10^3/μL）が 17 人（2.0%），重度（<50×10^3/μL）が 4 人（0.5%）だった。血小板因子 4／ヘパリンへの抗体を伴うヘパリン誘発性血小板減少症は 1 人（0.1%［95%CI：<0.1-0.7］）で診断されていた。検査解析の対象となった脳静脈洞血栓症の 93 人の患者の利用可能な検体では、8 人（9%）に血小板減少症が認められ、血小板因子 4／ヘパリンへの抗体の有った患者はいなかった（95%CI：0%-4%）[394]。

［COVID-19 パンデミック前の脳静脈洞血栓症の患者では、ベースラインの血小板減少症は多くなく、ヘパリン誘発性血小板減少症と血小板因子 4／ヘパリンへの抗体は稀だった。］

☆2020 年 4 月 30 日までの 1 回目及び 2 回目の ChAdOx1 nCoV-19 の筋注の 14 日以内に起こったデータベース上の全血栓及び血小板減少症候群（TTS）を調べたアストラゼネカ社の研究では、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回目接種後 0～13 日で 13 例の TTS が認められた（14 日の期間の外の事例は無かった）。肺塞栓が 8 人で、2 人では脳静脈洞の血栓（CVST）を伴っており、1 人では CVST だけが起こっており、1 人は深部静脈血栓，1 人は脳梗塞，2 人は非特異的塞栓だった。TTS を報告している 13 人のワクチン接種者は 45 歳～85 歳で（1 人は不明）、8 人が女性（最初の TTS の報告より低い割合）だった。医療記録は 11 人で利用可能で、1 人は肺塞栓の既往があり、1 人は血小板減少症で、3 人はがん患者で、1 人は COVID-19 だった。他の医薬品の詳細は 7 人で利用可能で、がん治療薬，降圧剤，抗凝固剤，抗高脂血症薬（statins）だった。抗 PF4 検査結果は 13 例中 3 例で利用可能だったが全て陰性だった。研究終了時までで 6 人は回復しておらず、3 人は回復中で、3 人は死亡し、1 人は回復したが後遺症が残っていた。2021 年 4 月 25 日までに約 562 万人の人が EU/EEA

[394] Sánchez van Kammen, M., et al. Frequency of thrombocytopenia and platelet factor 4/heparin antibodies in patients with cerebral venous sinus thrombosis prior to the COVID-19 pandemic. JAMA 2021; 326: 332-338. https://doi.org/10.1001/jama.2021.9889

と英国（93.5%は英国で接種された）で ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回目を接種した。これに基づくと、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回目接種後の TTS の割合は 100 万ワクチン接種当たり 2.3 と計算された。一方、同じ時期で、1 回目接種後 14 日以内の TTS は 100 万人当たり 8.1 だった（4923 万回の ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後［UK で 45.2%, EU/EEA で 54.8%］399 例の TTS）。2019 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の背景の TTS 発生率を 2 つの分析方法を用いて見積もると、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回目接種後の低い報告された TTS の割合は、COVID-19 前のワクチン非接種者での背景の範囲の見積もりの範囲内だった [395]。

☆☆2021 年 3 月に、ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 の 1 回目のワクチン接種を行った人の間で、血小板減少症と相関した血栓症の増加したリスクについて懸念が生じた。ワクチン接種後 5～30 日に、重症血栓症がこれらの患者で起こったが、その多くは、それまでは健康で元気だった。血栓はしばしば非日常的または多数の場所にでき、血小板減少症，大きく上昇した D-ダイマー・レベル，減少したフィブリノーゲンのレベル，抗 PF4 抗体の存在と組み合わせていた。VITT を起こしたこれらの患者における 2 回目の COVID-19 ワクチン接種のリスクを調べるため、英国保健省は 2 回目の接種を受けた人を同定し、経過観察のために家庭医と接触した。ChAdOx1 nCoV-19 接種後の全部で 46 人の確認された（confirmed，26 人）、恐らく（probable，2 人）、可能性のある（possible，12 人）の VITT の患者が同定された。患者は 21 歳～25 歳の幅で、25 人が女性だった。5 人の患者が 2 回目の ChAdOx1 nCoV-19 を、2 人が mRNA-1273 を、33 人が BNT162b2 を接種した。40 人には、接種したワクチンの種類にかかわらず、2 回目接種後、症状の再発や重症有害事象を起こした人はいなかった [396]。
［VITT のメカニズムは不明であるが、再発が起こらなかったことは、現象が spike タンパクへの免疫応答と関係が無いことを示唆する。この結論は、VITT の患者で検出される抗 PF4 抗体は spike タンパクの抗原決定基と相互作用は無く、spike 抗体応答とは独立しているとする Greinacher らの報告とも一致している。更に、仮にあったとしても、VITT は稀にしか mRNA ワクチンなどの非アデノウイルス・ベクター・ワクチンでのワクチン接種とは関係していない。VITT の患者は防御を改善するために 2 回目の COVID-19 ワクチンを接種するよう助言されるべきである。この研究では、多くの患者は 2 回目の接種として BNT162b2 を接種し、有害事象は無かった。］

◎ChAdOx1 nCoV-19 と Ad26.COV2.S と脳静脈血栓症（CVT）及び他の血栓イベントとの間の結び付きが懸念を生じているが、それらのワクチン使用のリスク・ベネフィット解析で

---

[395] Bhuyan, P., et al. Very rare thrombosis with thrombocytopenia after second AZD1222 dose: a global safety database analysis. Lancet 2021; 398: 577-578. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01693-7
[396] Lacy, J., et al. VITT and second doses of Covid-19 vaccination. N Engl J Med 2022; 386: 95. https://doi.org/10.1056/nejmc2118507

欠けている大切な点の 1 つが COVID-19 後のそれらの重症血栓イベントのリスクである。英米の研究者は、主して米国の電子的健康記録に基づく後ろ向きコホート研究で、COVID-19 の診断（2020 年 1 月 20 日～2021 年 3 月 25 日）後 2 週間の CVT と門脈血栓（PVT）の絶対リスクを計算した。リスクを、インフルエンザ（同時期に診断）の患者及び COVID-19 に対する mRNA ワクチンの接種者（人口統計学的因子及び CVT と PVT の主要なリスク因子を適合）と比較した。COVID-19 と診断された全部で 537,913 人の患者が対象となった。COVID-19 の診断後 2 週間の CVT の発生率は 100 万人当たり 42.8（95%CI：28.5-64.2）だった。これは mRNA を接種した適合されたコホート（RR=6.33［95%CI：1.87-21.40］，p=0.00014）及びインフルエンザの患者（RR=2.67［1.04-6.81］，p=0.031）よりも有意に高かった。COVID-19 診断後の PVT の発生率は 100 万人当たり 392.3（95%CI：342.8-448.9）だった。これは mRNA を接種した適合されたコホート（RR=4.46［95%CI：3.12-6.37］，p<0.0001）及びインフルエンザの患者（RR=1.43［1.10-1.88］，p=0.0094）よりも有意に高かった [397]。

☆全ての利用可能な COVID-19 ワクチンは SARS-CoV-2 の spike タンパクに対する免疫応答を生じるので、VITT は PF4 と spike タンパクの間の交差反応性が契機となるのではないかとの懸念が起こったが、それは、一部の COVID-19 の患者で、PF4 に対する抗体が検出されたことによって強化された。抗 SARS-CoV-2 免疫応答と抗 PF4 免疫応答の間の繋がりの根拠の無いことを示す in vitro 研究の結果にもかかわらず、動物モデルが無いために、研究者は、そのような繋がりを除外する in vivo の根拠を示すことが出来なかった。しかし、仮に両者の免疫応答が本当に繋がりがあるなら、VITT の生存者で、その後 COVID-19 と接触した人は、抗 PF4 抗体が上昇し、血栓血小板減少症や血栓症の再契機となる可能性さえある。ドイツとカナダの研究者は、アデノウイルス・ベクターCOVID-19 ワクチンを接種していた VITT の病歴のある 69 人の患者コホートにおいて、VITT 抗体の周期的な評価を行った。これらの患者のうち、24 人はその後どの COVID-19 ワクチン接種も受けなかった。残りの 45 人の患者は、その後メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン接種を受けた（BNT162b2 または mRNA-1273 の両方）。これらの患者のうち、31 人が 2 回目を接種し、14 人は 3 回目を接種した。これら 69 人の患者のうち、COVID-19 が 11 人（16%）の患者で起こり、全員軽症だった。COVID-19 は、アデノウイルス・ベクター・ワクチンだけを接種した患者で、その後 1 回または 2 回の mRNA ワクチンを接種した患者よりも、頻繁に起こった（24 人の患者のうち 7 人［29%］対 45 人の患者のうち 4 人［9%］，Fisher's exact test で p=0.04）。この症候性 COVID-19 の低い頻度は、VITT の病歴のある患者に、その後 mRNA に基づくワクチンを提供する考えを支持している。COVID-19 に罹った全患者にお

[397] Taquet, M., et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study orf 537,913 cases. EClinicalMedicine 2021; 39: 101061. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101061

いて、回復後に得られた経過観察の血液検体が中央値感染発症後 2 週間で利用可能だった。COVID-19 からの回復後、PF4 抗体レベルに大きな上昇は起こらなかった。ほとんどの患者で、繰り返し吸光度測定値は COVID-19 発症前に取得された検体よりも最終検体における吸光度測定値よりも低く、それは抗 PF4 抗体の本来の自然減衰と一致した所見だった。再発性の血栓血小板減少症や新たな、または再発性の血栓が起こった、または血小板活性化試験が陽性に復帰した患者は居なかった [398]。

［COVID-19 や全ての COVID-19 ワクチンで誘導される SARS－CoV-2 の spike タンパクに対する免疫応答と、VITT に関係して誘導される PF4 に対する免疫応答は独立であるという in vitro の所見と相関する in vivo の科学的根拠である。VITT の病歴のある患者において、COVID-19 が抗 PF4 抗体を再刺激しないという所見は、この病気の病原性に更なる提供し、mRNA ワクチンでの更なる COVID-19 ワクチン接種に関する患者の助言において助けとなる。］

（4）mRNA-1273（モデルナ）

☆☆米国における 45 人の健常成人（18-55 歳）に対する mRNA-1273（Moderna）ワクチンの用量漸増非盲検第 1 相試験（25 μg，100 μg，250 μg を 28 間隔で 2 回；各用量 15 人ずつ）では、初回のワクチン接種後の抗体応答は高用量で高かった（29 日目における ELISA 法による抗 S-2P 抗体の幾何学的な平均抗体価［geometric mean titer：GMT］は 25 μg 群で 40,227，100 μg 群で 109,209，250 μg で 213,526）。2 回目の接種後、抗体価は上昇した（57 日目の GMT は 299,751，782,719，1,192,154）。2 回目の接種後、血清中和活性は評価された全参加者で 2 つの方法で検出され、その活性値は対照とした回復者血清検体の上位半分と概ね同程度だった。参加者の半数以上で起こった非自発的報告における有害事象は疲労，悪寒，頭痛，筋痛，接種部疼痛などだった。全身性の有害事象は、2 回目の接種後により多く、特に最高用量で多く、250 μg 群の 3 人（21%）で 1 つ以上の重症有害事象が報告された [399]。

☆☆米国における 40 人の健常高齢者（56-70 歳または 71 歳以上）に対する安定化した融合前の全長の spike タンパク（S-2P）をコードする脂質ナノ粒子に包含された mRNA-1273（Moderna）ワクチンの用量漸増非盲検第 1 相試験（25 μg，100 μg を 28 間隔で 2 回；2 つの年齢層及び 2 用量で各 10 人ずつ）では、非自発的報告における有害事象は、主に軽度

---

[398] Schönborn, L., et al. SARS-CoV-2 infection in patients with a history of VITT. N Engl J Med 2022; 387: 88-90. https://doi.org/10.1056/NEJMc2206601

[399] Jackson, L. A., et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2—Preliminary Report. N Engl J Med 2020; 383: 1920-1931. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483

または中等度で、多くが疲労，寒気，頭痛，筋肉痛，接種部の疼痛などだった。こうした有害事象は、用量依存性で、2 回目の接種後に一般的だった。結合抗体応答は、最初の接種後に急速に上昇した。57 日目までに、25-µg 群では、抗 S-2P 幾何平均力価（GMT）は 56～70 歳の参加者で 323,945，71 歳以上の参加者で 1,128,391 で、100 µg 接種群では、それぞれ 1,183,066，3,638,522 だった。2 回目の接種後、複数の方法で、全参加者において血清中和活性が認められた。結合抗体と中和抗体の応答は、既報の 18～55 歳のワクチン被接種者と同様で、回復期血清を供血した対照者パネルの中央値を上回っていた。ワクチンは、1 型ヘルパーT 細胞を含む強い CD4 サイトカイン応答を誘導した [400]。

☆☆mRNA-1273（Moderna）の第 1 相試験における 34 人の健常参加者（100 µg 接種群；18-55 歳，56-70 歳，71 歳以上で階層化）の初回接種後 119 日目（2 回目接種後の 90 日目）の解析では、全参加者で結合・中和抗体は経時的にやや減衰するものの、ブースター接種後 3 ヶ月の間上昇レベルを維持していた。ELISA で測定した Spike 受容体結合ドメインへの結合抗体応答の幾何平均力価（GMT）は、119 日目において、18-55 歳群で 235,228（95%CI：177,236-312,195），56-70 歳群で 151,761（88,571-260,033），71 歳以上で 157,946（94,345-264,420）だった。血清中和抗体は 119 日目において参加者で検出が続いていた。疑似ウイルス中和検査では、50%阻止希釈（ID_{50}）GMT は 18-55 歳で 182（95%CI：112-296），56-71 歳で 167（88-318），71 歳以上で 109（68-175）だった。生ウイルスに注目した減少中和テスト（mNeonGreen assay）では、ID_{50}GMT は 18-55 歳で 775（95%CI：560-1071），56-70 歳で 685（436-1077），71 歳以上で 552（321-947）だった。生ウイルス・プラーク減少中和検査では ID_{80}GMT は 18-55 歳で 430（95%CI：277-667），56-70 歳で 269（134-542），71 歳以上で 165（82-332）だった。119 日目において、結合・中和 GMTs は 41 人の COVID-19 から回復した対照者（診断後中央値 34 日目［範囲 23-54］）の GMTs の中央値を上回っていた。臨床試験では重篤な有害事象は認められず、事前に決定された試験中止ルールに該当する事態は起こらず、57 日目以後、研究者によってワクチンに関連していると考えられた新たな有害事象は無かった [401]。

☆☆mRNA-1273（Moderna）の第 1 相試験における 334 人の健常参加者（100 µg 接種群；18-55 歳，56-70 歳，71 歳以上で階層化）の 2 回目接種後の 180 日目（初回接種後 209 日目）の解析では、209 日目においても、全年齢群で参加者で抗体活性は高いままだった。ELISA で測定した Spike 受容体結合ドメインへの結合抗体応答の幾何平均力価（GMTs）は、18-55 歳群で 92,451（95%CI：57,148-149,562），56-70 歳群で 62,424（36,765-105,990），

[400] Anderson, E. J., et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. N Engl J Med 2020; 383: 2427-2438. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436
[401] Widge, A. T., et al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. N Engl J Med 2021; 384: 80-82. https://doi.org/10.1056/nejmc2032195

71 歳以上で 49,373（25,171-96,849）だった。ほぼ全ての参加者で、疑似ウイルス中和検査で検出可能な活性が認められ、50%阻止希釈（ID_{50}）GMT は 18-55 歳で 80（95%CI：40-135），56-71 歳で 57（30-106），71 歳以上で 59（29-121）だった。より感受性の高い生ウイルス焦点減少中和テスト（mNeonGreen assay）では、全参加者で検出可能な活性が認められ、ID_{50}GMT は 18-55 歳で 406（95%CI：286-578），56-70 歳で 171（95-307），71 歳以上で 131（69-251）だった。これらの GMTs は 18-55 歳の参加者と比較して、56-70 歳の参加者（p=0.02），71 歳以上の参加者（p=0.004）では低かった。経時的に一定の減衰率を仮定する指数関数的減衰モデルを用いて計算すると、43 日目における全参加者の結合抗体の推計された半減期は 52 日（95%CI：46-58）で、経時的に減衰率が低下すると仮定する冪乗則モデルを用いると、119 日目で 109 日（92-136）だった。2 つのモデルでの中和抗体の半減期は、擬似ウイルス中和検査では 69 日（95%CI：61-76）及び 173 日（144-225）と計算され、生ウイルス中和では 68 日（61-75）及び 202 日（159-272）と計算された。△AIC（少数検体規模のために補正された Akaike 情報クライテリア）による測定では、結合及び中和の最適な適合は、それぞれ指数関数的減衰モデル及び冪乗則モデルだった [402]。

☆☆☆全米の 99 ヶ所のセンターで行われた mRNA-1273 の無作為化観察者盲検プラセボ対照第 3 相比較試験では、SARS-CoV-2 の感染またはその合併症のリスクの高い人が、mRNA-1273（100 μg）またはプラセボの 28 日間隔での 2 回筋注に、無作為に 1 対 1 で割り付けられた。30,420 人の参加者が登録され、無作為にワクチンまたはプラセボに 1 対 1 に割り付けられた（15,210 人ずつ）。96%を超える人が 2 回の投与を受け、2.2%がベースラインで SARS-CoV-2 感染の根拠（抗体，ウイルスまたは両方）があった。中間解析では、症候性 COVID-19 はプラセボ群で 185 人に（1000 人年当たり 56.5［95%CI：48.7-65.3］）、mRNA-1273 群で 11 人に（3.3［1.7-6.0］）確認され、ワクチンの有効性は 94.1%だった（95%CI：89.3-96.8，p<0.001）。ワクチンの効果は、初回接種から 14 日目以後の評価（プラセボ群 222 例 vs mRNA-1273 群 11 例，ワクチンの有効性 95.2%［95%CI：91.2-97.4］），ベースラインで SARS-CoV-2 感染の所見があった参加者を含めた解析（プラセボ群 187 例 vs mRNA-1273 群 12 例，93.6%［88.6-96.5］），65 歳以上の参加者での解析（プラセボ群 29/3552 vs 4/3583，86.4%［61.4-95.2］）などの重要な 2 次解析にわたって同様だった。重症 COVID-19 は 30 人の参加者に発生し 1 人が死亡したが、30 人全員がプラセボ群だった（重症化予防効果 100%［95%CI：測定出来ない～1.0］）。接種部位の有害事象は mRNA-1273 群でプラセボ群より頻度が高かった（初回接種 84.2%対 19.8%，2 回目接種 88.6%対 18.8%）。ワクチン接種後の中等度の一過性の反応原性は mRNA-1273 群でプラセボ群より頻繁だった（自発性の全身性有害事象は初回接種 54.9%対 42.2%，2 回目接種 79.4%対

[402] Doria-Rose, N., et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 2259-2261. https://doi.org/10.1056/nejmc2103916

36.5%)。接種部位と全身性の非自発報告された有害事象は、両方とも 18 歳以上 65 未満の参加者で、65 歳以上の参加者より頻繁だった。非自発報告された有害事象は、ベースラインで SARS-CoV-2 感染陽性だった参加者で、陰性だった参加者より頻度が少なかった。重篤な有害事象は稀で、その発生率は両群で同様だった [403]。

［2 回目の接種を行う前に、mRNA-1273 群では 7 例，プラセボ群で 46 例（単純計算では 84.8%の効果）、2 回目の接種後 2 週間目までに mRNA-1273 群で 7 例，プラセボ群で 65 例が確認されている。

本研究では、2 回目接種時にベースラインで抗体陰性の参加者で、SARS-CoV-2 鼻腔咽頭スワブを集め、無症候感染の予防効果の可能性に関する早期の考え方を得た（FDA への提出データ）。1 回目と 2 回目接種の間に SARS-CoV-2 の無症候感染は、mRNA-1273 群で 0.1%（14/14,134），対照群で 0.3%（38/14,073）で、約 63.3%減少し、1 回目接種後、無症候感染が防御され始めたと考えられた。］

☆☆☆mRNA-1273 の第 3 相試験は、緊急使用許可が発令された後、プロトコールは非盲検相を含むように修正された。盲検相の有効性と安全性の最終解析では、COVID-19 の高いリスクまたは合併症のある参加者を登録し、全米の 99 の医療機関で mRNA-1273（100 μg）またはプラセボの 28 日間隔 2 回筋注に 1 対 1 で無作為に割り付けた。主要評価項目は、SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者における 2 回目接種後少なくも 14 日以降に発症した COVID-19 の防御だった。データカットオフは 2021 年 3 月 26 日だった。臨床試験には 30,415 人の参加者が登録し、15,209 人が mRNA-1273，15,206 人がプラセボの接種に割り付けられた。96%以上の参加者が 2 回の接種を受け、ベースラインでは 2.3%が SARS-CoV-2 感染の根拠があり、盲検相の経過観察期間の中央値は 5.3 ヵ月だった。症候性 COVID-19 を防御するワクチンの効果は、93.2%（95%CI：91.0-94.8）で、mRNA-1273 群では 55 例が確認され（1000 人年当たり 9.6［95%CI：7.2-12.5］）、プラセボ群では 744 人だった（1000 人年当たり 136.6［95%CI：127.0-146.8］）。重症疾患の防御効果は 98.2%（95%CI：92.8-99.6）で、mRNA-1273 群で 2 症例，プラセボ群で 106 例だった。2 回目接種後 14 日目以降で無症候感染（無症状で、参加者の判断による受診での抗体陽性または PCR 陽性）を防ぐ効果は 63.0%（95%CI：56.6-68.5）で、mRNA-1273 群で 214 例，プラセボ群で 498 例だった。ワクチンの効果は民族・人種の各群、各年齢群（18～64 歳 93.4%［95%CI：91.1-95.1］，65 歳以上 91.5%［83.2-95.7］，65～74 歳 89.7%［79.6-94.9］，75 歳以上 100.0%［NE-100.0］），合併症のある参加者に横断的に一貫していた。安全性の懸念は認められなかった [404]。

---

[403] L. R. Baden, et al. Efficacy and safety of the RNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2021; 384: 403-416. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389

[404] El Sahly, H. M., et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. N Engl J Med 2021; 385: 1774-1785. https://doi.org/10.1056/nejmoa2113017

［mRNA-1273 は 5 ヵ月以上症候性 COVID-19 と重症疾患を防御する効果を維持していて、安全性プロファイルの認容可能で、無症候感染に対する効果も認められた。
1 回目接種後 14 日目～2 回目接種 100.0%，2 回目接種～2 回目接種後 13 日目 95.9%（95%CI：74.4-99.9），2 回目接種後 14 日目～2 ヶ月以内 91.8%（86.9-95.1），2 回目接種後 2 ヵ月以上～4 ヵ月以内 94.0（91.2-96.1），2 回目接種後 4 ヵ月以上 92.4%（84.3-96.8）］

☆☆mRNA-1273 の枢要な治験は、非盲検相を含むことに修正され、参加者は群割付を知り、プラセボが接種した人では、ワクチンを接種する機会を提供された。非盲検相でも、盲検相と同様の COVID-19 の調査が行われた。米国における SARS-CoV-2 のデルタ変異株の出現は、2021 年 7 月に始まる COVID-19 の増加した発生率と関連していた。非盲検相の間に、最初に mRNA-1273 の接種に割り付けられた人（mRNA-1273e 群，2020 年 7 月～12 月にワクチン接種）と最初はプラセボに割り付けられ、非盲検相で mRNA-1273 を接種に選ばれた人（mRNA-1273p 群，2020 年 12 月～2021 年 4 月にワクチン接種）とにおいて、2021 年 7 月 1 日～8 月 27 日の COVID-19 の発生率が報告された。この解析では、無作為化割付を受けて少なくとも 1 回の mRNA-1273 かプラセボを受けた人で、盲検相の臨床試験参加時に SARS-CoV-2 陰性の人を対象とし、盲検相の間に COVID-19 または SARS-CoV-2 感染の既往のある人，非盲検相に参加しなかったり、その他の COVID-19 ワクチンを接種したりした人，盲検相後であったが、非盲検相での 1 回目接種前に COVID-19 になった人を除外した。mRNA-1273e 群は 14,676 例，mRNA-1273p 群は 11,431 例だった。2 群のベースラインの特徴は同様だったが、mRNA-1273p 群では mRNA-1273e 群より 65 歳以上の人が多く（28.1% vs 25.1%）、mRNA-1273e 群では医療従事者が多かった（25.2% vs 19.0%）。1 回目のワクチン接種からの経過観察期間の中央値は mRNA-1273e 群では 13.0 ヶ月（盲検相及び非盲検相），mRNA-1273p 群では 7.9 ヶ月（非盲検相のみ）だった。2021 年 6 月まで（非盲検相の間）に参加者の全員に起こった COVID-19 症例数は少なく、2021 年 7 月と 8 月に増加が認められた。COVID-19 の発生率は 2021 年 6 月 30 日までは 2 群で同様だった（1000 人年当たり 9.4 症例）。より早期の盲検相では、発生率は mRNA-1273 群においてプラセボ群と比較して、ずっと低かった（1000 人年当たり 11.8 症例 vs 1000 人年当たり 148.8 症例）。2021 年 7 月と 8 月の間は、2 回目接種後 14 日に始まる COVID-19 の発症は、mRNA-1273e 群では 162 例，mRNA-1273p 群では 88 例だった。分離株のシークエンスでは、mRNA-1273e 群の 149 例中の 144 例（97%），mRNA-1273p 群の 87 例中の 86 例（99%）がデルタ株だった。これら 2 ヶ月の間、COVID-19 の発生率は mRNA-1273p 群（1000 人年当たり 49.0）で mRNA-1273e 群（1000 人年当たり 77.1）より低く、観察された発生率の相対差は 36.4%（95%CI：17.1-51.5）だった。これらの所見では、2021 年 7 月～8 月は、mRNA-1273p 群では 1000 人月当たり約 4 症例，mRNA-1273e 群では 6 症例だった。年齢，医療従事者か否か，重症 COVID-19 のリスク因子で補正した Cox 比例ハザード・モデルを用いた COVID-19 症例の群間差も同様だった。群間差は、高齢層（17.4%）よ

り若年層（39.6%）で大きかった。mRNA-1273e 群では 13 例（1000 人年当たり 6.2 症例）の，mRNA-1273p 群では 6 例（1000 人年当たり 3.32 症例）のプロトコールで特定した COVID-19 重症症例が起こり、相対差は 46.0%（95%CI：-52.0-83.2）だった。3 例の COVID-19 入院例があり、全例が mRNA-1273e 群だった。入院症例のうち 2 人は 10 ヶ月以上前にワクチン接種していて、死亡した。2 人とも合併症のある 70 歳以上の男性だった [405]。
［デルタ変異株が支配的だった 2021 年 7 月～8 月は、全体で、COVID-19 の発生率は、最近ワクチン接種した mRNA-1273p 群で mRNA-1273e 群より低かった。この差は、若年層における病気でもたらされていて、ウイルスへの高い暴露に導いた、これらの参加者の行動因子が交絡している可能性を示唆している。］

☆COVID-19 への mRNA-1273 ワクチンは第 3 相（COVE）試験の盲検部分において症候性 SARS-CoV-2 感染の減少について 93.2%の効果を発揮した。mRNA-1273 は重症を含む COVID-19 の防御に高い効果を発揮したが、その SARS-CoV-2 感染におけるウイルス動態に対する効果は分かっていない。米国の研究者は、現行の COVE 試験において、mRNA-1273 ワクチン接種が SARS-CoV-2 のコピー数と排出，疾患と感染の負担，ウイルス変異株に与える影響を探索的に解析した。ウイルス変異株は全 COVID-19 でシークエンスされ、盲検相である A 部分における 2020 年 7 月から、2020 年 12 月の FDA による mRNA-1273 の緊急使用許可の後の、プラセボ群の参加者がmRNA-1273 を接種し始めた研究の B 部分における 2021 年 5 月までの、COVID-19 症例（n=832）について裁定された。mRNA-1273 ワクチン接種は、診断日の SARS-CoV-2 のウイルス・コピーを、プラセボと比較して、100 倍、有意に減少させた（4.1［95%CI：3.4-4.8］vs 6.2［6.0-6.4］$\log_{10}$ copies/ml）。ウイルス・コピーが検出できなくなるまでの時間の中央値は mRNA-1273 では 4 日，プラセボでは 7 日だった。ワクチン接種は、また、疾患と感染スコアの負担を実質的に減少させた。post hoc 解析で調べた試験期間に米国で循環していた SARS-CoV-2 変異株に対するワクチンの効果は、イプシロンとガンマについて 82.4%（95%CI：40.4-94.8），イプシロンについて 81.2%（36.1-94.5）だった。試験期間の他の非 SARS-CoV-2 呼吸器ウイルスの検出は両軍で同様だった [406]。
［SARS-CoV-2 に感染した人では、ワクチン接種は、ウイルス伝播のリスクの指標であるウイルス・コピー数とウイルス RNA の検出期間を減少させた。］

☆全米 99 ヶ所で 2020 年 7 月～2021 年 3 月に行われた第 3 相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験において、SARS-CoV-2 打ち抜き感染を起こした mRNA-1273 接種者におけ

---

[405] Baden, L. R., et al. Phase 3 trial of mRNA-1273 during the Delta-variant surge. N Engl J Med 2021; 385: 2485-2487. https://doi.org/10.1056/nejmc2115597
[406] Pajon, R., et al. Initial analysis of viral dynamics and circulating viral variants during the mRNA-1273 Phase 3 COVE trial. Nat Med, Feb 10 (online), 2022. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01679-5

る抗ヌクレオカプシド抗体（抗 N-Ab）抗体陽性率を評価した、ネスト化されたサブ研究では、参加者は 18 歳以上で、既知の SARS-CoV-2 感染の既往がなく、SARS-CoV-2 感染または重症 COVID-19 のリスクがあった。サブ研究の参加者は、試験の盲検相において SARS-CoV-2 感染と診断されていた。mRNA-1273 またはプラセボが 28 日間隔で 2 回接種された。1 日目及び 29 日目（ワクチン接種日）及び、症状に従った疾患受診時の鼻腔咽頭スワブが、PCR 検査による SARS-CoV-2 検査を受けた。1 日目，29 日目，57 日目及び参加者が決めた受診（PVD，参加者が治療割付を教えられた時，中央値 149 日目）の血清検体が、Elecsys 免疫検査で抗 N-Ab が検査された。試験の盲検相（2021 年 3 月まで）の間に PCR で確認された COVID-19 となった 700 人の参加者の中で、抗 N-Ab の抗体陽性（診断後中央値 53 日）は 52 人の mRNA-1273 接種者のうち 21 人（40%［95%CI：27-54］）で起こったのに対して、648 人のプラセボ接種者では 605 人だった（93%［92-95］）。診断時の SARS-CoV-2 ウイルス・コピーの各 1-log 増加は、抗 N-Ab 抗体陽性率の 90%高いオッズ（オッズ比 1.90［1.59-2.28］）と相関していた [407]。
［抗 N-Ab 検査だけに基づく抗体保持率や抗体陽性率データの解釈の際にはワクチン接種状態を考慮すべきである。］

☆☆☆12 歳～17 歳の青年に対する mRNA-1273 の安全性，免疫原性，効果を調べる無作為化プラセボ対照比較試験では、12 歳～17 歳の健常成人を、無作為に 2 対 1 で mRNA-1273 ワクチン（各 100 μg）またはプラセボの 28 日間隔での 2 回接種に割り付けた。主要評価項目は青年における mRNA-1273 の安全性と、第 3 相試験における若年成人（18 歳～25 歳）と比較した成人の免疫応答の非劣性だった。副次的評価項目は、COVID-19 または無症候性の SARS-CoV-2 感染を防御する mRNA-1273 の効果だった。全体で 3732 人の参加者が mRNA-1273（2489 人の参加者）またはプラセボ（1243 人の参加者）に無作為に割り付けられた。mRNA-1273 群では、1 回目または 2 回目接種後の最も頻繁な非自発的に報告される有害事象は接種部位の疼痛（それぞれ 93.1%及び 92.4%），頭痛（それぞれ 44.6%及び 70.2%），疲労（それぞれ 47.9%及び 67.8%）だった。プラセボ群では、1 回目または 2 回目接種後の最も頻繁な非自発的に報告される有害事象は接種部位の疼痛（それぞれ 34.8%及び 30.3%），頭痛（それぞれ 38.5%及び 30.2%），疲労（それぞれ 36.6%及び 28.9%）だった。mRNA-1273 及びプラセボに関連する重篤な有害事象は認められなかった。若年成人と比較した青年における擬似ウイルス中和抗体価の幾何平均抗体価比は 1.08（95%CI：0.94-1.24）で、抗体応答における絶対差異は 0.2 パーセント・ポイントで（95%CI：-1.8-2.4）、非劣性の基準に適合した。mRNA-1273 群では 2 回接種後 14 日以降の COVID-19 の発症

[407] Follmann, D., et al. Antinucleocapsid antibodies after SARS-CoV-2 infection in the blinded phase of the randomized, placebo-controlled mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. Ann Intern Med 2022, July 5 (online). https://doi.org/10.7326/M22-1300

は認められず、プラセボ群では 4 例が起こった[408]。
［mRNA-1273 ワクチンは青年において受容可能な安全性プロファイルだった。免疫応答は若年成人と同様で、ワクチンは COVID-19 の防止に有効だった。］

☆☆☆6 歳～11 歳の小児に対する mRNA-1273 の安全性，免疫原性，効果を調べる現行の第 2-3 相試験の第 1 部は用量選択のための非盲検試験で、第 2 部は、観察者盲検プラセボ対照選択用量拡張評価試験だった。第 2 部では、6～11 歳の小児を 3 対 1 の割合で mRNA-1273（各 50 μg）またはプラセボの 28 日間隔の 2 回接種に無作為に割り付けた。主要目的は、小児におけるワクチンの安全性の評価と、これらの小児における免疫応答の、関係する第 3 相試験での若年成人（18～25 歳）の免疫応答に対する非劣勢の評価だった。副次的目的は確認された COVID-19 と症状に拘らない SARS-CoV-2 感染の発生率の測定などだった。中間解析が報告された。試験の第 1 部では、751 人の小児が mRNA-1273 の 50 μg または 100 μg 接種を受け、安全性と免疫原性に基づき、50 μg が第 2 部のために選択された。試験の第 2 部では、4016 人の小児が無作為に 1273（各 50 μg）またはプラセボの 2 回接種に割り付けられ、初回接種後、中央値 82 日（IQR : 14-94）まで経過観察された。この用量レベルは主として低いグレードの、一時的な有害事象と相関し、最も多くは接種部位の疼痛，頭痛，疲労だった。データ・カットオフ日の時点で、ワクチンに関連した重篤な有害事象，小児多系統炎症性症候群，心筋炎，心膜炎は報告されなかった。2 回接種後 1 ヶ月（57 日目）で、50-μg レベルで mRNA-1273 を接種した小児の中和抗体価は 1610（95%CI : 1457-1780）で、これに比較して 100-μg レベルを接種した若年成人では 1300（1171-1443）で、抗体応答は両年齢群で少なくとも 99.0%で、事前に特定された非劣勢成功基準に合致する所見だった。推計されたワクチンの効果は、B.1.617.2（デルタ）変異株が支配的な時期に、初回接種後 14 日以上で起こった COVID-19 に対して 88.0%（95%CI : 70.0-95.8）だった[409]。

☆SARS-CoV-2 変異は、特に抗体価が経時的に減衰するにつれて、ワクチンが誘導した防御的免疫応答を減じる。米国の研究者は、SARS-CoV-2 変異株である B.1.1.7（アルファ），B.1.351（ベータ），P.1（ガンマ），B.1.429（イプシロン），B.1.526（イオタ），B.617.2（デルタ）の、7 ヵ月にかけての mRNA-1273 によって誘導された結合，中和，ACE2 競合抗体への影響を調べた。交差中和応答は 1 回目の接種後では稀だった。2 回目接種へのピークの応答においては全員が、全変異株に対する応答があった。mRNA-1273 の初回シリーズ接種後 6 ヵ月においては、低いレベルではあるが、多くの接種者で変異株に対する結合及び機

[408] Ali, K., et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in Adolescents. N Engl J Med 2021; 385: 2241-2251. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109522
[409] Creech, C. B., et al. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 vaccine in children 6 to 11 years of age. N Engl J Med 2022; 386: 2011-2023. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203315

能的抗体は持続していた。全検査横断的に、B.1.351 が最も低い抗体認識だった [410]。
［付加的なブースト接種の必要の可能性を調べる現行の研究を補完するデータである。］

☆mRNA-1273 の第 3 相試験において、ワクチン接種者は、COVID-19 のリスクの相関として、また防御の相関として、中和及び結合抗体を調べられた。これらの免疫マーカーは 2 回目の接種時と 4 週間後に測定され、値は標準化 WHO 国際単位で報告された。全マーカーは COVID-19 のリスクと逆相関していて、ワクチンの効果と直接相関していた。ワクチン接種後の 50%中和抗体価が 10，100，1000 のワクチン接種者は、それぞれワクチンの効果は 78%（95%CI：54-89），91%（87-94），96%（94-98）と見積もられた [411]。

☆統合保健システム Kaiser Permanente 南カリフォルニア（KPSC）において、mRNA-1273 の接種後の時間に関して、SARS-CoV-2 変異株に対する効果を調べ検査陰性症例対照研究では、2021 年 3 月 1 日～7 月 27 日の SARS-CoV-2 検査陽性（全ゲノムシークエンス施行）または陰性の KPSC 会員を対象とした。検体採取の 14 日以上の mRNA-1273 の 2 回または 1 回接種を、COVID-19 ワクチン未接種の場合と比較した。評価項目は、SARS-CoV-2 感染，COVID-19 による入院などだった。各変異株についての事前に特定された解析では、検査陽性の症例は、1 対 5 で、年齢，性，人種／民族，検体採取日において適合された。条件付きロジスティック回帰法で、症例におけるワクチン接種と対照のオッズを、交絡因子を補正して比較した。研究対象は 8153 症例と適合された対照だった。2 回接種の効果はデルタ変異株の感染に対して 86.7%（95%CI：84.3-88.7），アルファ変異株に対して 98.4%（96.9-99.1），ミュー変異株に対して 90.4%（73.9-96.5），他の同定された変異株に対して 96～98%，同定されない変異株（シークエンス出来なかった検体）に対して 79.9%（76.9-82.5）だった。デルタ変異株による入院に対する効果は 97.5%（92.7-99.2）だった。デルタ変異株の感染に対する効果は、ワクチン接種後 14 日～60 日の 94.1%（90.5-96.3）からワクチン接種後 151～180 日の 80.0%（70.2-86.6）に減衰した。減衰は非デルタ変異株については、より不明瞭だった。デルタの感染に対する効果は、65 歳以上の人（75.2%［95%CI：59.6-84.8］）で 18～64 歳の人（87.9%［85.5-89.9］）よりも低かった。デルタ変異株の感染に対する 1 回のワクチン接種の効果は、77.0%（60.7-86.5）だった [412]。

☆☆米国の 6 つの臨床試験施設で行われた、高齢者における高用量 4 価インフルエンザ・

---

[410] Pegu, A., et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. Science 2021; 373: 1372-1377. https://doi.org/10.1126/science.abj4176
[411] Gilbert, P. B., et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. Science 2022; 375: 43-50. https://doi.org/10.1126/science.abm3425
[412] Bruxvoort, K. J., et al. Effectiveness of mRNA-1273 against delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test-negative case-control study. BMJ 2021; 375: e06848. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068848

ワクチン（QIV-HD）と mRNA-1273 のブースターの同時接種の第 2 相多施設非盲検叙述的臨床試験の 2021 年 7 月～8 月のワクチン接種後 21 日目までの結果の中間解析では、以前 mRNA-1273 の最初の 2 回接種を受けた市中に居住する 65 歳以上の成人が対象となった。研究参加には、最初の mRNA-1273 の 2 回目の接種を少なくとも 5 ヶ月前に受けていなければならなかった。参加者は、施設と年齢群（75 歳未満か 75 歳以上か）によって階層化された並び替えブロック法を用いて、無作為に 1：1：1 で、QIV-HD と mRNA-1273 の同時接種，QIV-HID 単独，mRNA-1273 単独に割り付けられた。サノフィ・パストゥール生物統計プラットフォームによって生成された無作為化リストが、研究群割り当てのために研究者に提供された。即時に起こった自発的な有害事象，8 日目までの非自発的に集められた局所と全身の反応，22 日目までの非自発的に集められた有害事象，重篤な有害事象，特に関心のある有害事象, 医療を受診した有害事象が報告された。インフルエンザ A/H1N1，A/H3N2，B/Yamagata，B/Victoria への血球凝集素阻害抗体応答と SARS-CoV-2 結合抗体応答（SARS-CoV-2 pre-spike IgG ELISA）が 1 日目と 22 日目に調べられた。2021 年 7 月 16 日～8 月 31 日に、306 人の参加者が登録し、無作為に割り付けられ、そのうち 296 人は少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた（100 人が同時接種，92 人が QIV-HD 群，104 人が mRNA-1273 群）。反応性のプロファイルは、同時接種群と mRNA-1273 群の間で同様で、QIV-HD 群では低い反応性率だった（自発報告の接種部位の反応の頻度はそれぞれ 86.0%［95%CI：77.6-92.1］，91.3%［82.4-96.0］，61.8%［50.9-71.9］；非自発的に集められた全身性反応の頻度はそれぞれ 80.0%［70.8-87.3］，83.7%［75.1-90.2］，49.4%［38.7-60.2］）。22 日目までに、自発的に報告された有害事象は、同時接種群の参加者の 17.0%（95%CI：10.2-25.8），mRNA-1273 群の参加者の 14.4%（8.3-22.7）で報告され、QIV-HD 群の参加者では僅かに低い率（10.9%［5.3-19.1］）で報告される傾向があった。7 人の参加者で、各 1 つの医療を受診した有害事象があった（3 人は同時接種群，1 人は QIV-HD 群，3 人は mRNA-1273 群）。重篤な有害事象，関心のある有害事象または死亡は認められなかった。血球凝集素阻害抗体の幾何平均抗体価は、1 日目～22 日目に増加し、各インフルエンザ系統について同時接種群と QIV-HD 群で同レベルとなった（A/H1N1 は同意接種群 363［95%CI：276-476］ vs QIV-HD 群 366［272-491］；A/H3N2 は同意接種群 286［233-352］ vs QIV-HD 群 315 ［257-386］；B/Yamagata は同意接種群 429［350-525］vs QIV-HD 群 471 ［378-588］］；B/Victoria は同意接種群 377［325-438］vs QIV-HD 群 390 ［327-465］］）。SARS-CoV-2 結合抗体の幾何平均抗体価も、22 日目には、同時接種群と mRNA-1273 群で同様なレベルまで増加した[413]（それぞれ 7634［6445-90254］及び 7904［6883-9077］）。

[413] IZikson, R., et al. Safety and immunogecity ofd a high-dose quadrivalent influenxza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged ≧65 years: a phase 2, randomised, open-label study. Lancet Respir Med 2022; 10: 392-402. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00557-9

［65 歳以上の成人における QIV-HD と mRNA-1273 ブースターの同時接種について、安全性の懸念と免疫干渉は認められず、同時接種の推奨を支える。］

（5）BNT162b2（コミナティ）及び BNT162b1（ビオンテック／ファイザー）

☆☆米国における 45 人の健常成人（18-55 歳）に対する BNT162b1（独ビオンテック社と米ファイザーの共同開発する脂質ナノ粒子に配合された核酸修正 mRNA ワクチンで、SARS-CoV-2 の spike 糖タンパクの受容体結合ドメインをコード）の用量漸増評価者盲検第 1/2 相試験（10 μg，30 μg，100 μg を 21 日毎 2 回接種）では、局所反応と全身反応は用量依存的で、概して軽度から中等度で、一時的だった。100 μg の 2 回目の接種は、増強した反応原性と 1 回目の接種において 30 μg と比較して有意な免疫原性が無かったため、接種されなかった。RBD 結合 IgG 濃度と血清の SARS-CoV-2 中和力価は用量レベルと 2 回目の接種で増加した。幾何学的平均抗体価は、SARS-CoV-2 PCR 検査陽性後少なくとも 14 日間後の回復 COVID-19 患者のパネルの 1.9 倍～4.6 倍となった [414]。

☆☆ドイツにおける BNT162b1 の 18-55 歳の健常人 60 人を対象とした 2 つ目の非無作為化非盲検第 1/2 相試験では、1-50 μg（1，10，30，50 μg）の BNT162b1 の 2 回接種（各用量 12 人ずつ 1 日目と 22 日目の 2 回接種；12 人は 60 μg の 1 回接種）で、CD4+と CD8+T 細胞の強い応答と強い抗体応答が引き出され、RBD 結合 IgG 濃度は、38 人の COVID-19 回復者検体（HCS）パネルを明らかに上回っていた（43 日目［2 回接種後 21 日目］の幾何平均抗体価はワクチン接種者で 3,920-18,289 U/mL で、HCS パネルで 602 U/mL；60 μg の 1 回接種では 755 U/mL で、2 回接種は必要と考えられた。）。43 日目の SARS-CoV-2 血清中和幾何平均力価は、HCS パネルの 0.7 倍（1 μg）～3.5 倍（50 μg）だった。免疫血清は、広範な SARS-CoV-2 spike 変異の擬似ウイルスを中和した。多くの参加者では、RBD 特異的 CD8+及び CD4+T 細胞増殖を伴う、1 型ヘルパーT（T_H1）に偏した T 細胞免疫応答を示した。IFN-γ が RBD 特異的 CD8+及び CD4+T 細胞の高い分画で産生されていた [415]。

［43 日目の SARS-CoV-2 血清中和幾何平均力価は、21 日目（2 回接種の前日）よりも低下していた。SARS-CoV-2 血清中和幾何平均力価は、RBD 結合 IgG 抗体価と強く相関していたが、IgG 抗体価対する中和力価の比は、ワクチンでは、SARS-CoV-2 感染に比較して低かった。］

---

[414] Mulligan, M. J., et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature 2020; 586: 589-593. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4

[415] Sahin, U., et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1T-cell responses. Nature 2020; 586: 594-599. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7

☆☆中国（江蘇省）の単一施設における、144 人の健常な SARS-CoV-2 に未感染の中国人成人を対象として行われた、BNT162b1 の平行群二重盲検プラセボ対照第 1 相試験では、先行して安全性，耐用性，免疫原性を調べた。参加者は無作為に 10 μg，30 μg の BNT162b1 またはプラセボの 21 日間隔での 2 回接種に無作為に（1：1：1）に、また、それぞれの群で若年層（18～55 歳）と高齢層（65～85 歳）に均等に割り付けられた。BNT162b1 は SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）をコードし、臨床開発されている幾つかの mRNA ワクチンのうちの 1 つである。局所反応と全身性の事象は概して用量依存性で、一時的で軽症～中等症だった。発熱が唯一のグレード 3 有害事象だった。BNT162b1 は、若年層と高齢層の中国成人において、RBD を含むペプチド・プールへの強い IFN-γT 細胞応答を誘導し、幾何平均中和抗体価は、SARS-CoV-2 PCR 検査陽性後少なくとも 14 日後の COVID-19 回復者血清パネルの 2.1 倍（若年層の参加者）及び 1.3 倍（高齢層の参加者）だった [416]。
［BNT162b1 は、アジア人において受け入れ可能な安全性プロファイルで、高レベルの液性及び T 細胞応答を産出する。］

☆☆米国における、独ビオンテック社と米ファイザーの共同開発する 2 つの脂質ナノ粒子に配合された核酸修正 mRNA ワクチンである、分泌されて 3 量体となった SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインをコードする BNT162b1 または融合前の安定化され膜に固定された SARS-CoV-2 の全長の spike タンパクをコードする BNT162b2 の何れかとプラセボを、18-55 歳及び 65-85 歳の健常成人に対して、21 日間隔で 2 回接種する用量漸増評価者盲検第 1 相比較試験（10 μg，20μg，30 μg，100 μg）では（1 群では BNT162b1 100 μg の単回投与のみ）、195 人が無作為に割り付けられ、15 人から成る各 13 群において、12 人がワクチン接種を受け、3 人がプラセボを投与された。BNT162b2 は、BNT162b1 と比較して、特に高齢層において、より少ない全身性反応原性と相関した。若年層と高齢層の両方で、両ワクチンとも、同様の SARS-CoV-2 回復者血清パネルと同等か上回る SARS-CoV-2 中和幾何平均力価を、用量依存性に誘導した [417]。

☆☆19～55 歳の健常成人を対象とした BNT162b2 の 2 番目の非無作為化非盲検第 1/2 相試験において、プライム・ブースト接種後の抗体と T 細胞応答が測定された。BNT162b2 は強い抗体応答を誘導し、ブースト接種後 1 週間の SARS-CoV-2 血清 50%中和幾何平均力価は、COVID-19 回復者検体（HCS）の 3.3 倍だった。BNT162b2 の誘導する血清は、22

---

[416] Li, J., et al. Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 BNT162b1 mRNA vaccine in younger and older Chinese adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 study. Nat Med 2021; 27: 1062-1070. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01330-9
[417] Walsh, E. E., et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based COVID-19 vaccine candidates. N Engl J Med 2020; 383: 2439-2350. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906

の SARS-CoV-2 Spike 変異を持つ擬似ウイルスを中和した。多くの参加者において強いIFNγ または IL-2 陽性 CD8+T 細胞と（TH1）CD4+T 細胞（1 型ヘルパーT 細胞）応答が認められ、ブースト接種後 9 週間の期間の全長いわたって検出可能だった。ペプチド MHC 多量体技術を用いて、頻繁な MHC アレルにより提示され、変異系統において保存されている幾つかの BNT162b2 で誘導された抗原決定基を同定した。ブースト接種後 1 週間で、早期に分化したエフェクターー記憶表現型の抗原決定基特異的 CD8+T 細胞は、全ての循環 CD8+T 細胞の 0.02～2.92%を構成し、8 週間後（0.01~0.28%）にも検出可能だった [418]。
［BNT162b2 は認容性良好な用量で、獲得液性免疫応答及び広い範囲の変異株に保存された抗原決定基に対する多特異的獲得細胞性免疫応答を誘導した。］

☆☆☆現行の国際的な中軸の観察者盲検プラセボ対照比較試験では、16 歳以上の人をプラセボまたは BNT162b2（30 μg）のどちらかの 21 日間隔で 2 回投与に 1:1 で無作為に割り付けた。BNT162b2 は、脂質ナノ粒子に配合された核酸修正 mRNA ワクチンで、融合前の安定化され膜に固定された SARS-CoV-2 の全長の spike タンパクをコードしている。主要評価項目は確認された COVID-19 と安全性だった。43,548 人の参加者が無作為割り付けを受け、43,448 人が接種され、21,720 人が BNT162b2，21,728 人がプラセボだった。BNT162b2 接種群では、2 回目接種後の少なくとも 7 日目以後に 8 例の COVID-19 が起こったが、プラセボ接種群では 162 例だった。BNT162b2 は COVID-19 を 95%の有効性で予防した（95%CI：90.3-97.6）。同様のワクチンの効果（概ね 90-100%）が年齢，性，人種，民族，ベースラインの BMI，併存疾患によるサブグループでも認められた。1 回目の投与と 2 回目の投与の間に、BNT162b2 接種群で 39 例に、プラセボ群で 82 例の発症例が認められ、ワクチンの有効性は 52%（95%CI：29.5-68.4）で、1 回目の接種から 12 日以後での早期の防御効果が認められた。1 回目の接種後に発症した重症 COVID-19 の 10 症例は、9 例がプラセボ接種群で、1 例が BNT162b2 接種群だった（VE［両側 95%CI：88.9%［20.1-99.7］）。BNT162b2 の安全性プロファイルは、接種部位の短期間の軽度から中等度の疼痛，疲労，頭痛などだった。重篤な有害事象の発生率は低く，ワクチン群とプラセボ群で同様だった [419]。
［2 回目接種後 7 日目以後の未感染者の検討では、COVID-19 の重症例は BNT162b2 接種群で 1 例，プラセボ群で 3 例で、VE は 66.4%［95%CI：-124.8-96.3］）だった。真の VE が 30%を上回る事後確率は 74.29%であり、事前に規定した成功基準（98.6%）を満たさなかった（審査結果報告書）。
VE［%］＝（1－被験者の追跡期間における 1,000 人年当たりの COVID-19 発症例の

[418] Sahin, U., et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. Nature 2021; 595: 572-577. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03653-6
[419] Polack, F. P., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2020; 383: 2603-2615. https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577

BNT162b2 接種群とプラセボ群の比［IRR］）×100

また、1 回目から 24 日～42 日後に 2 回目が接種された被検者におけるワクチン有効率（SARS-CoV-2 感染の既往が無い被検者）では 73.3%（95%CI：-170-99.5）だった。

	感染者	全体	24-25 日	26-30 日	31-35 日	36-40 日	41-42 日
本剤	1	616	212	264	88	32	20
プラセボ	4	659	242	273	91	41	12

（審査報告書）］

☆☆☆進行中の BNT162b2 の枢要な多国プラセボ対照観察者盲検比較試験では、16 歳以上の 44,165 人の参加者と 2264 人の 12～15 歳の参加者を、BNT162B2 またはプラセボの 21 日間隔での 30 μg の 2 回接種に無作為に割り付けた。評価項目は、検査で確認された COVID-19 に対する効果と安全性で、両方ともワクチン接種後 6 ヶ月まで評価された。BNT162b2 は引き続き安全で、容認可能な有害事象のプロファイルだった。有害事象が臨床試験からの離脱につながった参加者は少ししかいなかった。COVID-19 に対するワクチンの効果は、評価可能な SARS-CoV-2 感染の無い参加者で 6 ヶ月の経過観察で 91.3%（95%CI：89.0-93.2）だった。ワクチンの効果徐々に減衰した（2 回目接種後 7 日～2 ヶ月 96.2%［95% CI： 93.3-98.1］, 2 ヶ月～4 ヶ月 90.1% ［95% CI：86.6-92.9］, 4 ヶ月～6 ヶ月 83.7%［95% CI：74.7-89.9］）。ワクチンの効果は、SARS-CoV-2 の感染の根拠の既往の無い参加者において、国によって、また、年齢，性，人種，民族，COVID-19 のリスク因子多様性によって 86%～100%だった。重症に対する効果は 96.7%（95%CI：80.3-99.9）だった。B.1.351（ベータ）変異株が支配的な南アフリカでは、ワクチンの効果は 100%（95%CI：53.5-100；BNT162b2 0/291 vs プラセボ 9/276）だった [420]。

［75 歳以上の効果は 96.2%（95%CI：76.9-99.9）で、16 歳～55 歳では 91.2%（88.3-93.5）だった。

1 回目接種後 11 日～2 回目接種 91.7%（95%CI：79.6-97.4），2 回目接種～6 日 91.5%（72.9-98.3），2 回目接種後 7 日～2 ヵ月以内 96.2%（93.3-98.1），2 回目接種後 2 ヵ月以上～4 ヵ月以内 90.1%（86.6-92.9），2 回目接種後 4 ヵ月以上 83.7%（74.7-89.9）］

☆☆☆16 歳未満の青年を対象とした SARS-CoV-2 ワクチンの進行中の多国籍プラセボ対照観察者盲検比較試験において、参加者は BNT162b2 30 μg またはプラセボの 21 日間隔での 2 回接種に 1：1 の比率で無作為に割り付けられた。12～15 歳の参加者の BNT162b2 接種への免疫反応が 16～25 歳での免疫応答と比較して非劣性か否かを免疫原性の目的とした。12～15 歳のコホートにおける安全性（副反応と有害事象）及び COVID-19（2 回目接種から 7 日以降に発症し確定診断された例）に対する効果が評価された。全体で，12～15 歳の

[420] Thomas, S. J., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine throughout 6 months. N Engl J Med 2021; 385: 1761-1773. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345

青少年 2260 人が接種を受けた。1131 人は BNT162b2 を、1129 人はプラセボの接種を受けた。他の年齢層での結果と同様、BNT162b2 接種の安全性及び副作用のプロファイルは良好で、主として一過性で軽度～中等度の副反応（主に注射部位疼痛［参加者の 79～86%］，疲労感［60～66%］，頭痛［55～65%］）だった。ワクチン接種に伴う重篤な有害事象はなく，全体での重篤な有害事象も稀だった。12～15 歳の参加者における、16～25 歳の参加者に対する 2 回接種後の SARS-CoV-2 50%中和抗体価の幾何平均比は 1.76（95%CI：1.47–2.10）で、両側 95%信頼区間の下限が 0.67 を超えるという非劣性基準を満たしており、12～15 歳のコホートにおける効果がより大きいことを示していた。SARS-CoV-2 既感染の徴候がない参加者において、2 回目接種 7 日以降に発症した COVID-19 の症例は、BNT162b2 群では認められず、対照群では 16 例であった。確認されたワクチンの有効性は 100%（95%CI：75.3–100）だった [421]。
［12～15 歳における BNT162b2 ワクチン接種者において、安全性のプロファイルは良好で、若年成人より免疫反応が大きく、接種は COVID-19 発症予防に極めて効果があった。］

☆☆☆6 ヶ月～11 歳の小児への BNT162b2 の 21 日間隔の 2 回接種の安全性，免疫原性，効果を調べるために第 1 相用量設定研究と現行の第 2/3 相無作為化試験が行われており、5～11 歳の結果が報告された。第 2/3 相試験では、参加者は無作為に、非盲検第 1 相試験の間に同定された用量レベルでの BNT162b2 またはプラセボの 2 回接種に 2 対 1 で割り付けられた。BNT162b2 の 2 回接種後 1 ヶ月の免疫応答は BNT162b2 の 30 μg の 2 回接種の枢要な試験での 16～25 歳での免疫応答と免疫学的に比較された。第 1 相試験では、5～11 歳の 48 人の小児が 10 μg，20 μg，30 μg の BNT162b2 を接種した（各用量 16 人の小児）。反応原性と免疫原性を基礎として、10 μg のレベルが更なる試験のために選択された。第 2/3 相試験では、2268 人の小児が無作為に BNT162b2（1517 人）またはプラセボ（751 人）に割り付けられた。データ・カットオフの時点で、経過観察の中央値は 2.3 ヶ月だった。5～11 歳では、他の年齢群と同様に、BNT162b2 は良好な安全性プロファイルだった。ワクチンに関連した重篤な有害事象は認められなかった。2 回目接種から 1 ヶ月後に、5～11 歳における SARS-CoV-2 中和抗体価の幾何平均比は、16～25 歳に対して 1.04（95%CI：0.93-1.18）で、事前に特定された免疫原性成功基準（両側 95%CI の下限＞0.67；幾何平均比≧0.8）を充たした。2 回目接種後 7 日以上で発症した COVID-19 は BNT162b2 接種者の 3 人で、プラセボ接種者の 16 人で起こった（ワクチンの効果 90.7%［95%CI：67.7-98.3］）[422]。

---

[421] Frenck Jr, R. W., et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162 Covid-19 vaccine in adolescents. N Engl J Med 2021; 385: 239-250. https://doi.org/10.1056/nejmoa2107456
[422] Walter, E. B., et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of

☆BNT162b2 接種後した医療従事者において、抗体応答と抗体動態の年齢，性，基礎疾患による違いを調べたイスラエルの単一医療センターで行われた前向き経時的コホート研究では、1 回目筋注接種前に抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体検査が陰性で、1 回目接種後少なくとも 1 回の抗体検査を受けた医療従事者が対象となった。ワクチン接種前に SARS-CoV-2 PCR 検査陽性，ワクチン接種前に抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体陽性，ワクチン接種後に COVID-19 に感染した人は、研究から除外した。参加者は、1 回目接種後毎週 5 週間経過観察され、2 回目が 3 週目に接種された。血清検体が、ベースライン，各週の経過観察日に採取され、抗体は、1 回目接種後 1～2 週目，2 回目接種時の 3 週目，2 回目接種後の 4～5 週目に検査された（2 回目接種後 1～2 週目）。基礎疾患のある参加者は、サブグループに参加し、5 週間の経過観察期間に少なくとも 2 つの中和抗体検査が行われた。IgG 検査は研究対象者全員で行われ、IgM，IgA，中和抗体検査は、基礎疾患のあるサブグループでのみ行われた。2020 年 12 月 19 日～2021 年 1 月 30 日に、2607 人のワクチン接種した参加者から 4026 の血清検体が取得された。324 人は基礎疾患サブグループの対象となった。1 回目の接種で、3 週目の IgG 及び中和抗体応答は、それぞれ 88.0%（707/803）及び 71.0%（264/372）で陽性で、4 週目（2 回目接種後 1 週目）で急速に上昇し、それぞれ 98.4%（1011/1027）及び 96.5%（357/370）となった。ワクチン接種後 4 週間にわたる経過観察で、受容体結合ドメインに対する IgG 抗体と中和抗体価の間に、高い相関（r=0.92）が検出された。1 回目接種が誘導した IgG 応答は、66 歳以上（平均の比 0.25［95%CI：0.19-0.31］）．免疫抑制者（0.21［0.14-0.31］）では、それぞれ 18 歳～45 歳，免疫抑制の無い人と比較して、有意に低かった。この格差は、2 回目接種後には無くなった。全体で、帰結回帰分析では、低い抗体濃度は、一貫して男性（平均の比 0.84［95%CI：0.80-0.89］），高齢（66 歳以上で 0.64［0.58-0.71］），免疫抑制（0.44［0.33-0.58］），他の特異的基礎疾患：糖尿病（0.88［0.79-0.98］），高血圧（0.90［0.82-0.98］），心疾患（0.86［0.75-1.00］），自己免疫疾患（0.82［0.73-0.92］）と相関していた[423]。

［IgG 濃度は検体ーカットオフ（s/co）比が 0.62 を超える場合，IgA は 1.1 s/co を超える場合，中和抗体価は 10 を超える場合を陽性とした。］

◎122 人のボランティアにおいて BNT162b2 の 2 回接種後の抗体と記憶 T 細胞応答を 6 ヶ月まで調べ、年齢と副作用との相関を調べたエストニアの研究では、2 回接種後 Spike タンパクに対する強い抗体応答を認めたが、抗体レベルはワクチン接種後 12 週目と 6 ヶ月目で減衰していて、時間とともに免疫応答が減衰することを示していた。2 回接種後 6 ヶ月目

---

age. N Engl J Med 2022; 386: 35-46. https://doi.org/10.1056/nejmoa2116298

[423] Lustig, Y., et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. Lancet Respir Med 2021; 9: 999-1009. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00220-4

で、Spike 抗体レベルは、1 回接種した人や COVID-19 から回復した人でのレベルと同様になった。1 週目では、抗体は、効果的に ACE2 受容体が 5 つの懸念される変異株の SARS-CoV-2 Spike タンパクに結合するのを阻止したが、これは 3 ヶ月目では減衰していた。87%の人が Spike 特異的記憶 T 細胞応答を起こしたが、免疫老化した CD8+ TEMRA 細胞の割合が増加している人では低かった。抗体応答は年齢と逆相関し、ワクチンの副作用の合計スコアと正相関していた [424]。

（6）mRNA ワクチン接種後の有害事象

☆☆☆BNT162b2 の広い範囲での有害事象の可能性を調べたイスラエルと米国の研究では、イスラエルの最も大きな医療組織のデータを用いて BNT162b2 の安全性を調べた。それらの事象の事前の診断の無い人における各可能性ある有害事象について、各人を、社会経済的及び臨床的変量に従い、ワクチン接種者をワクチン非接種者と適合させた。ワクチン接種後 42 日におけるリスク比及びリスク差を Kaplan-Meier 法で計算した。これらの結果を状況について適用するに際し、SARS-CoV-2 に感染した人と適合された未感染の人を含む解析を実施した。同じ有害事象をワクチン接種と SARS-CoV-2 感染で解析した。ワクチン接種における解析では、ワクチン接種者群と対照群は、それぞれ平均 884,828 人を対象としていた。ワクチン接種は、最も強く、心筋炎（リスク比 3.24［95%CI：1.55-12.44］；リスク差 100,000 人当たり 2.7 事象［95%CI：1.0-4.6］），リンパ節腫脹（2.43［2.05-2.78］； 78.4［64.1-89.3］），虫垂炎（1.40［1.02-2.01］；5.0［0.3-9.9］），帯状疱疹（1.43［1.20-1.73］；15.8［8.2-24.2］）の上昇したリスクと相関した。SARS-CoV-2 感染は、心筋炎（リスク比 18.28［95%CI：3.95-25.12］；リスク差 100,000 人当たり 11.0 事象［95%CI：5.6-15.8］）及び心膜炎，不整脈，深部静脈血栓，肺塞栓，心筋梗塞，頭蓋内出血，血小板減少症などの付加的な重篤な有害事象の、実質的に上昇したリスクと相関していた [425]。

［本報告の後、幾つかの有害事象は特定の群に集中しているため、年齢と性によって所見を階層化して欲しいとの要望があった。そのため、ワクチン接種または SARS-CoV-2 感染のどちらかに強く相関している有害事象の症例数を年齢と 10 歳単位年齢の群で階層化した。これらの症例数は未来のメタ解析に貢献する可能性がある。40 歳以上または未満の男性と女性のリスク比とリスク差を計算した。これらの大規模なサブグループにおける解析でさえ、信頼区間の多くは広いため、結果は注意して解釈されるべきである。最も重症のワクチンに関係した有害事象の可能性があると考えられている心筋炎のリスクは、ワクチン接種

[424] Naaber, P., et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. Lancet Reg Health Eur 2021; 10: 100208. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100208

[425] Barda, N., et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. N Engl J Med 2021; 385: 1078-1090. https://doi.org/10.1056/nejmoa2110475

と SARS-CoV-2 感染の両方の後に増加していた。ワクチン接種後、リスクは大部分は若い男性の青年(16～39 歳）で増加し、100,000 人当たり 8.62（95%CI：2.82-14.35）の超過事象だった。感染後、リスクは両方の年齢カテゴリー（40 歳未満と 40 歳以上）と男女両方の青年と成人で上昇していて、若い男性の青年と成人では 100,000 人当たり 11.54（2.48-22.55）超過事象だった [426]。］

☆☆☆2020 年 12 月 14 日～2021 年 6 月 26 日に、米国の 8 つの健康プランの 10,162,227 人のワクチン接種対象の会員を毎週モニターし、選択した結果についての医療情報審査で補完して、BNT162b2 または mRNA-1273 の 1 回目または 2 回目接種後の人について 21 日のリスク期間と、及び同様の人について 1 回目または 2 回目接種から 22～42 日を、23 の重篤な有害事象について比較した（中間解析）。評価項目は、急性心筋梗塞，Bell 麻痺，脳静脈洞血栓，ギラン・バレ症候群，心筋炎／心膜炎，肺梗塞，脳卒中，血小板減少を伴う血栓症症候群などだった。mRNA ワクチンの 1 回目または 2 回目のワクチン接種後 1～21 日目のワクチン接種者におけるイベントの発生率と、同じカレンダー日に、最も近い接種を 22～42 日前に受けていた人におけるイベントの発生率を比較した。率比は、年齢，性，人種及び民族，医療プラン，カレンダー日で補正した Poisson 回帰法で推定された。アナフィラキシーを含む 4 つの付加的な結果については、叙述的結果のみを導いた。全部で 11,845,128 回の mRNA ワクチン（57%が BNT162b2；6,175,813 の 1 回目及び 5,669,315 の 2 回目）が 620 万人の人（平均年齢 49 歳，54%は女性）に接種された。リスク期間の、比較期間に対する 1,000,000 人年当たりのイベント発生率は、虚血性脳卒中について 1612 対 1781（RR 0.97［95%CI：0.87-1.08］），虫垂炎について 1179 対 1345（0.82［0.73-0.93］），急性心筋梗塞について 935 対 1030（1.02［0.89-1.18］）だった。どのワクチンの結果との相関も、事前に特定された信号の要件を満たさなかった。確認されたアナフィラキシーの発生率は、BNT162b2 の 100 万接種当たり 4.8（95%CI；3.2-6.9），mRNA-1273 の 100 万接種当たり 5.1（3.3-7.6）だった [427]。
［mRNA COVID-19 ワクチンの調査の中間解析では、選択された重篤な有害事象の発生率は、ワクチン接種後 1～21 日において、ワクチン接種後 22～42 日と比較して有意に高くなかった。］

☆☆☆2020 年 12 月 14 日～2021 年 2 月 28 日に mRNA ワクチンの各接種後 0 日目～7 日目の非自発的な局所と全身の反応原性を自己報告する（7 日間の報告期間を考慮すると 2021 年 2 月 21 日までの接種者）CDC によるウェッブベースの有害事象の調査では、460

---

[426] Dagan, N., et al. Adverse effects after BNT162b2 vaccination and SARS-CoV-2 infection, according to age and sex. N Engl J Med 2021; 385: 2299. https://doi.org/10.1056/nejmc2115045
[427] Klein, N. P., et al. Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination. JAMA 2021; 326: 1390-1399. https://doi.org/10.1001/jama.2021.15072

万人が少なくとも1回のmRNAに基づくCOVID-19ワクチン接種を受け、全部で3,643,918人が調査に参加して1回目のワクチン接種後に少なくとも 1 回の健康調査を答え、1,920,872 人の参加者が 2 回目のワクチン接種後に少なくとも 1 回の健康調査を答えた。各ワクチン接種回後 0 日～7 日の非自発報告された局所と全身の反応が調べられた。多くの参加者は、ワクチン接種後 0 日～7 日に接種部位の疼痛（1 回目接種 70.0%, 2 回目接種 75.2%）または全身性反応（1 回目接種 50.0%、2 回目接種 69.4%）を報告した。1 回目接種後最も頻度が高く報告された非自発的な局所と全身の反応は、接種部位の疼痛（67.8%），疲労（30.9%），頭痛（25.9%），筋痛（19.4%）だった。反応原性は、両ワクチンについて、特に全身性反応について、実質的に 2 回目接種後の方が大きく、疲労（53.9%），頭痛（46.7%）、筋痛（44.0%）、悪寒（31.3%），熱（29.5%），関節痛（25.6%）などだった。mRNA-1273 を接種した参加者では、BNT162b2 を接種した参加者と比較して、より大きな割合が反応原性を報告し、このパターンは 2 回目接種後の方がより顕著だった。年齢で階層化（＜65 歳 vs ≧65 歳）しても、ワクチンによる反応原性の違いは、全体の所見として一貫していた。局所と全身の反応は、65 歳以上の参加者では、65 未満のより若い参加差と比較して、少ない頻度で報告されたが、2 回目接種後のより大きな反応原性は、両年齢群で観察された。両ワクチンの両接種回について、局所と全身の反応を報告した参加者の割合はワクチン接種後 1 日目が最も高く、7 日目にかけて顕著に減少した [428]。

☆ワクチン接種後の症状が効果と相関するか否かは分かっていないため、ワクチン接種後に反応の無かった人では不安が起こっている。ジョン・ホプキンス大学では、どちらかのmRNAワクチンを接種し、SARS-CoV-2への既感染の有無が分かっている病院従事者（HWs）のコホートにおいて接種後の症状と血清 spike 抗体レベルを調べ、症状と S1 spike タンパクに対する血清 IgG 抗体の違いを調べた。2021 年 3 月 10 日～4 月 8 日に研究に参加した人で、血清検体がどちらかの mRNA ワクチンの 2 回目接種後 14 日以上で集められた人を解析の対象とした。酵素結合免疫吸着検査を用いて、IgG 測定値は、検査の限界上 11 の閾値を持つ光学密度比に基づき決定した。SARS-CoV-2 感染の既往は、（1）ワクチン 2 回目接種後 14 日より前の SARS-CoV-2 PCR 検査陽性結果，（2）ワクチン接種前に S1 spike IgG 測定値が 1.23 を超える、と定義した。参加者は、ワクチン接種後、症状を、無し，軽度（接種部疼痛，軽度疲労，頭痛），臨床的に顕著（疲労，熱，悪寒）として自己報告した。ロジステック回帰モデルを用い、SARS-CoV-2 感染の既往とワクチンのタイプと、性と年齢を補正後の各接種回後の症状との相関を調べた。線形回帰モデルを用い、抗体応答の大きさ（log スケール）と、年齢，性，感染の既往，ワクチンのタイプ，症状，2 回目接種からの時間との間の相関を調べた。2 回目接種後 14 日以降に、954 人の HWs から質問への回答と血清検体が集められた。臨床的に顕著な症状は、1 回目接種後 954 人のうち 52 人（5%）

[428] Chapin-Bardales, J., et al. Reactogenicity following receipt of mRNA-based COVID-19 vaccines. JAMA 2021; 325: 2201-2202. https://doi.org/10.1001/jama.2021.5374

で、2 回目接種後 407 人（43%）で報告された。SARS-CoV-2 感染の既往，年齢，性で補正後、各接種回後の臨床的に顕著な症状のオッズは、mRNA-1273 の方が BNT162b2 より高かった（1 回目接種時：オッズ比［OR］1.83［95%CI：0.96-3.50］；2 回目接時 OR 2.43［1.73-3.40］）。SARS-CoV-2 への暴露は、ワクチンのタイプ，年齢，性を補正後、1 回目の接種については臨床的に顕著な症状の上昇したオッズと相関したが（OR 4.38［2.25-8.55］）、2 回目の接種については、そうではなかった（0.60［0.36-0.99］）。症状にかかわらず、ほとんど（953/954，>99.9%）の参加者は、2 回目接種後 14 日以上で spike IgG 抗体を産生した。参加者の 1 人は免疫抑制剤を使っていて、IgG 抗体が出来なかった。臨床的に顕著な症状の報告，60 歳未満の年齢，女性，mRNA-1273 の接種，SARS-CoV-2 暴露の既往は、2 回目接種後の期間で補正後、独立に高い IgG の測定値と相関した [429]。

◎米国の研究者は、大規模健康情報システム対して深い検索ネットワークを用いて、2020 年 12 月 1 日～2021 年 4 月 20 日の 120 万の診療録中の医師による有害事象への言及を自動的に収集・整理し、COVID-19 ワクチンの安全性についての後ろ向きコホート研究を行った。BNT162b2（51,795 人）または mRNA-1273（16,471 人）を少なくとも 1 回接種した 68,266 人の人の記録と、68,266 人の記録を、人口統計学的，臨床的，地理的特徴に基づいて傾向を適合させて比較した。BNT162b2 または mRNA-1273 の接種を受けた人は、2 回の接種の両方の後、未接種の人と比較して、診療所受診率がより高かったが、救急部への受診ではなかった。7 日以内に最も頻繁な記録された有害事象は筋痛，頭痛，疲労だったが、各副反応の医療情報システム上の記録は、臨床試験における積極的非自発報告よりも顕著に低かった。アナフィラキシー，顔面神経麻痺，脳静脈洞血栓は稀で、ワクチン接種者と非接種者で同様の頻度で発生した [430]。

☆COVID-19 ワクチンと相関のある 15 の事前に特定された特に関心のある有害事象（AESIs）の背景発生率を定量化するための多国籍ネットワークでのコホート研究では、オーストラリア，フランス，ドイツ，日本，オランダ，スペイン，英国，米国の 8 ヵ国の電子的健康情報と健康に関する請求を共通のデータモデルにマップし、13 のデータベースからの 2017 年，2018 年，2019 年 1 月 1 日から少なくとも 365 日間観察した 126,661,070 人が対象となった。関心のある事象は、15 の事前に特定された AESIs だった（非出血性または出血性脳卒中，急性心筋梗塞，深部静脈血栓，肺梗塞，アナフィラキシー，Bell 麻痺，心筋炎または心膜炎，ナルコレプシー，虫垂炎，免疫性血小板減少症，DIC，脳脊髄炎，ギラ

---

[429] Debes, A. K., et al. Association of vaccine type and prior SARS-CoV-2 infection with symptoms and antibody measurements following vaccination among health care workers. JAMA Intern Med 2021; 181: 1160-1162. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.4580

[430] McMurry, R., et al. Real-time analysis of a mass vaccination effort confirms the safety of FDA-autholized mRNA COVID-19 vaccines. Med, 2, 8, 965-978.e5. Aug 13, 2021. https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.06.006

ン・バレ症候群，横断性脊髄炎)。背景割合は、データベース間で大きな違いがあった。深部静脈血栓は、65 歳～74 歳の女性で、英国の CPRD GOLD データの 100,000 人年当たり 387 (95%CI : 370-404) ～米国の IBM MarketScan Multi-State Medicaid データの 100,000 人年当たり 1443 (1416-1470) だった。幾つかの AESIs は年齢とともに増加した。例えば、心筋梗塞は、米国の Optum 電子健康記録データで、18 歳～34 歳の 100,000 人年当たり 28（95%CI : 27-29）から 85 歳以上の 1400（1374-1427）まで増加した。他の AESIs は、若年層でより頻繁だった。例えば、Optum 電子健康記録データで、アナフィラキシーは、6 歳～17 歳の男児と男性では 100,000 人年当たり 78（95%CI : 75-80）で、85 歳以上の男性では 100,000 人年当たり 8 (6-7) だった。AESI 発生率のメタ解析は性と年齢で解析した [431]。［AESIs の発生率は、性と年齢によって大きく違い、安全性の調査において背景割合］を用いる前に、階層化と標準化が必要であることを示している。

☆米国の COVID-19 ワクチン接種プログラムの最初の 6 ヶ月間に、受動的システムであるワクチン有害事象報告システム（VAERS），新たな能動的システムである v-safe を通じて集められた米国のサーベイランス・データを記載した観察研究では、2020 年 12 月 14 日～2021 年 6 月 14 日に VAERS と v-safe へ報告されたデータを解析した。VAERS の報告は、重篤で無い，重篤，または死亡とカテゴリー化された。報告率は COVID-19 ワクチン接種数を分母として計算された。ワクチン接種後 0～7 日後の v-safe 調査報告を、反応原性，重症度（軽症，中等症，重症），健康影響（通常の毎日の活動が出来ない，働けない医療従事者からのケアを受けた等）について解析した。研究期間において、米国において 298,79,2852 回の mRNA ワクチンが接種された。VAERS は 340,522 の報告を処理した。313,499 (92.1%) は重篤でなく、22,527 (6.6%) は重篤で（死亡でない）、4496 (1.3%) は死亡だった。7,914,583 人の v-safe 参加者の半分以上は、局所及び全身の反応原性を自己報告し、2 回目接種後（局所の反応原性について 5,674,420 人の参加者の 4,068,447 人［71.7%］と全身の反応原性について 4,018,920［70.8%］）の方が、1 回目接種後（局所の反応原性について 6,775,515 人の参加者の 4,644,989［68.6%］と全身の反応原性について 3,573,429［52.7%］）よりも頻繁だった。接種部痛（1 回目接種後の 6,775,515 人の参加者の 4,488,402［66.2%］と 2 回目接種後の 5,674,420 人の参加者の 3,890,848[68.6%]), 疲労（1 回目接種後の 2,295,205 人［33.9%］の参加者と 2 回目接種後の 3,158,299 人［55.7%］の参加者），頭痛（1 回目接種後の 1,831,471 人［27.0%］の参加者と 2 回目接種後の 2,623,721 人［46.2%］の参加者）が、ワクチン接種後 0～7 日の期間で多く報告された。反応原性はワクチン接種の翌日に最も頻繁に報告された。ほとんどの反応は軽症だった。働けない，通常の活動が出来ない，医療ケアへの受診のより多くの報告が、1 回目接種後（808,963［11.9%］）より、2 回目接種

[431] Li, X., et al. Characterising the background incidence rates of adverse events of special interest for covid-19 vaccine in eight countries: multinational network cohort study. BMJ 2021; 373: n1435. https://doi.org/10.1136/bmj.n1435

後（1,821,421［32.1%］）に起こった。ワクチン接種後医療ケアを受診したと報告したのは1%未満の参加者だった（1 回目接種後の 56,647 人［0.8%］と 2 回目接種後の 53,077 人［0.9%］）[432]。
［米国のワクチン接種プログラムの最初の 6 ヶ月に接種された mRNA COVID-19 ワクチンの 2 億 9800 万回以上の接種からの安全性データでは、ほとんどの有害事象は軽症で持続が短かった。］

A．アナフィラキシー

☆☆米国では、2020 年 12 月 14 日～2021 年 1 月 18 日に、全部で 9,943,247 回のファイザ／ビオンテックのワクチン、7,581,429 回のモデルナのワクチンが接種されたと報告された。VAERS（Vaccine Adverse Effect Reporting System）はワクチン接種後の有害事象の全国的受動的サーベイランス（自発報告）システムで、ワクチン接種後のアナフィラキシーの疑い例の注意と報告を把握した。CDC の医師は、これらの報告を評価し、アナフィラキシーのための Brighton Collaboration case definition criteria で分離した。CDC は、VAERS によって受け取られた中で、Brighton クライテリアに適合する（レベル 1，2 または 3）、66 例の症例報告を同定した。47 例はファイザー／ビオンテックのワクチン接種後で、100 万回接種当たり 4.7 例の報告割合で、19 例はモデルナのワクチン接種後で、100 万回接種当たり 2.5 例の報告割合だった。症例は、様々なワクチンのロットからの接種で起こった。CDC の医師の審査員は、両方のワクチン接種後のアナフィラキシー症例の臨床的特徴は同様であると結論付けた。更に、30 分以内に発症するアナフィラキシー症例と 30 分の後に発症する症例との間に明かな臨床的違いが無かった。アナフィラキシー症例の共通した徴候と症状は、全身性の蕁麻疹，びまん性の紅斑性発疹，血管浮腫，呼吸器と気道の閉塞症状，嘔気だった。66 症例のうち 23 例（32%）は他の暴露からのアナフィラキシーの既往のエピソードがあった。既往の暴露には、ワクチン（風疹，インフルエンザ A［H1N1］，季節性インフルエンザ，非特異的），造影剤（ガドリウム剤，ヨード剤，非特異的な静注剤），非特異的な注入物，サルファ剤，ペニシリン，プロクロロペラジン，ラテックス，クルミ，非特異的な木の種実，クラゲ刺され、非特異的な暴露があった。アナフィラキシー症例の 61 人（92%）では、患者は緊急治療の一部としてエピネフリンの投与を受けた。66 人全員が医療の場で治療された。34 人（52%）は救急部で治療され、32 人（48%）は入院した（18 人は ICU で、7 人は気管内挿管を要した）。医療記録の調査と治療している医療機関と臨床医の経過観察によって、気管挿管を必要とした 7 人の患者では、発症までの時間の中央値は 6

[432] Rosenblum, H. G., et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. Lancet Infect Dis 2022; 22: 802-812. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00054-8

分（範囲 ＜1 分～45 分）で、1 人以外は 11 分以内の発症だったことが分かった。挿管された 7 人は全員がエピネフリンを、6 人が副腎皮質ステロイドを、5 人が抗ヒスタミン剤を投与された。顔面，舌，喉頭の血管浮腫がこれらの患者の 4 人で認められた。入院は 1～3 日だった。経過観察の情報が入手可能な 61 人（92%）では、VAERS に報告された時点で退院か回復していた。両方の製品でワクチン接種後のアナフィラキシーによる死亡は報告されていない [433]。

［米国における mRNA COVID-19 ワクチンの継続的な安全性モニタリングは、2021 年 1 月 18 日までの情報に基づき、ワクチン接種後のアナフィラキシーはファイザー／ビオンテックのワクチンでは 100 万接種当たり 4.7，モデルナのワクチンでは 100 万接種当たり 2.5 の稀なイベントであることを確認した。COVID-19 の病態と死亡の状況を考えれば、ワクチンの利益は、治療可能なアナフィラキシーのリスクを遙かに上回る。アナフィラキシーは急性で、生命を脅かす性質であるため、即時のエピネフリン投与は全症例に適応がある。］

	症例数（%）	
	ファイザー／ビオンテック（n=47）	モデルナ（n=19）
年齢（中央値［範囲］）	39（27-63）	41（24-63）
女性	44（94）	19（100）
発症までの時間（分）（中央値［範囲］）	10（＜1～1140［19 時間］）	10（1～45）
発症までの時間		
≦15	34（76）	16（84）
≦30	40（89）	17（89）
報告された既往		
アレルギー（含む反応）	36（77）	16（84）
アナフィラキシーの既往	16（34）	5（26）
ワクチン接種		
1 回目	37	17
2 回目	4	1
不明	6	1
Brighton 分類レベル		
1	21（45）	10（52）
2	23（49）	8（43）
3	3（6）	1（5）

[433] Shimabukuro, T. T., et al. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vacccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA 2021; 325: 1101-1102. https://doi.org/10.1001/jama.2021.1967

アナフィラキシー報告割合（症例数／100 万接種）	4.7	2.5

［Brighton 分類は、症状の組み合わせを用いた診断の確からしさの判定基準である。レベル 1 はアナフィラキシーを呈する報告例の診断の確からしさが最も高レベルであることを表す。レベル 2 と 3 は順に低いレベルの診断の確からしさを表す。］

☆☆1 回目の mRNA COVID-19 ワクチン接種（2020 年 12 月 16 日～2021 年 2 月 12 日，2021 年 2 月 28 日まで経過観察）を受けた Mass General Briham（MGB）の従業者についての前向き研究では、従業者はワクチン接種後 3 日間で症状の調査を報告した。報告が求められた急性アレルギー症状は、掻痒感，発疹，蕁麻疹，腫脹，および／または呼吸器症状などだった。アナフィラキシーを同定するために、アレルギー専門医／免疫専門医が、(1) 2 つ以上のアレルギー症状を報告している，(2) MGB 安全性報告においてアレルギー反応があると記載されている，(3) 従業者のワクチン接種を援助する、オンコールのアレルギー専門医／免疫専門医のチームによってログされている，(4) MGB アレルギー／免疫学に言及されている、従業者の電子的健康記録を調査した。エピソードは Brighton Criteria と国立アレルギー感染症研究所／食物アレルギー・ネットワーク（NIAID/FAAN）criteria で点数化された。アナフィラキシーの確認は、これらの 2 セットのクライテリアのうちの少なくとも 1 つに合致することが求められた。COVID-19 ワクチンの 1 回目接種を受けた 64,900 人の従業者のうち 25,929 人（40%）はファイザー・ビオンテックのワクチンを接種し、60% モデルナのワクチンを接種した。少なくとも、1 つの症状の調査は 52,805 人（81%）で報告された。急性アレルギー反応は全体で 1,365 人で報告され（2.10%［95%CI：1.99-2.22］）、モデルナのワクチン（2.20%［95%CI：2.06-2.35］）の方がファイザー／ビオンテックのワクチン（1.95%［1.79-2.13］，p=0.03）より頻繁だった。アナフィラキシーは 16 人の従業者で確認され（0.025%［95%CI：0.014-0.040］）、7 例がファイザー／ビオンテックのワクチンで（0.027%［0.011-0.056］）、9 例がモデルナのワクチンだった（0.023%［0.011-0.044］，p=0.76）。アナフィラキシーを起こした人は平均（SD）年齢 41 歳（13）で、15 人（94%）が女性だった。10 人（63%）がアレルギーの既往があり、5 人（31%）がアナフィラキシーの既往があった。アナフィラキシー発症までの平均時間は 17 分（SD 28；範囲 1～120）だった。1 人の患者が集中治療室に入院し、9 人（56%）はエピネフリンの筋注を受け、全員が回復した。アナフィラキシーの既往のある 3 人の従業員は、医療の必要が無かった[434]。［この医療機関の従業者の前向きコホート研究では、98%は mRNA COVID-19 ワクチン接種後アルレギー反応の如何なる症状も認められなかった。2%は何らかのアレルギー症状を報告したが、重篤な反応は 10,000 接種当たり 2.47 の割合で起こったアナフィラキシーだった。アナフィラキシーの全患者は、ショックや気管内挿管は無く回復した。一般に医療従

[434] Blumenthal, K. G., et al. Acute allergic reactions to mRNA COVID-19 vaccines. JAMA 2021; 325: 1562-1565. https://doi.org/10.1001/jama.2021.3976

事者を対象とした有害事象調査では、症状を正確に報告するため、報告が多くなることが知られている。

Mass General Briham（MGB）は、米国の主導的な研究医療機関である Briham and Women' Hospital と Massachusetts General Hospital によって設立された 16 の医療機関のネットワーク。]

☆☆SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの 1 回目接種で即時的なアレルギー反応（アナフィラキシー）を起こした人における 2 回目接種への重症即時的なアレルギー反応のリスクを調べた系統的レビューとメタ解析では、1 回目の SARS-CoV-2 ワクチン接種後に即時的なアレルギー反応（ワクチン接種後 4 時間未満）の既知または疑いのある人における 2 回目の SARS-CoV-2 ワクチン接種への全ての重症度の即時的なアレルギー反応に言及している研究を対象とした。ワクチン接種後の遅延した反応（4 時間を超える）を報告している人における 2 回目接種を記述している研究は除外した。ペアのレビューワーは独立して研究を選択し、データを抽出し、バイアスのリスクを調べた。メタ解析にはランダム効果モデルを用いた。GRADE（Grading of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation）法でエビデンスの確からしさを評価した。主要評価項目は、2 回目接種による重症即時アレルギー反応と、繰り返し重症即時アレルギー反応のリスクだった。反応の重症度は、Brighton Collaboration クライテリア，Ring and Messmer クライテリア，世界アレルギー機構クライテリア，国立アレルギー感染症研究所クライテリアを用いて、報告する研究者によって決定された。mRNA ワクチンの 22 研究の中で、1366 人（87.8%が女性，平均年齢 46.1 歳）が 1 回目接種に即時アレルギー反応を起こした。プール・ランダム効果モデルを用いた解析では、6 人の患者が 2 回目接種後に重症即時アレルギー反応を（絶対リスク 0.16%［95%CI：0.01-2.94］）、232 人が軽い症状を（13.65%［7.76-22.9］）起こし、逆に、1360 人は認容した（99.84%［97.09-99.99］）。1 回目の SARS-CoV-2 ワクチンに重症即時アレルギーを起こした 78 人のうち、4 人が 2 回目の重症即時アレルギーを（4.94%［0.93-22.28］）、15 人が重症でない症状を（9.54%［2.18-33.34］）起こした。死亡は無かった。リスクを階層化するための戦略としての、段階的なワクチン接種，皮膚テスト，事前薬剤投与は、所見を変えなかった。エビデンスの確からしさは、1 回目の接種への全てのアレルギー反応については中等度で、1 回目の接種への重症アレルギー反応については低かった[435]。

［1 回目の SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種で即時アレルギー反応を経験した人における、2 回目の接種と関連した即時アレルギー反応及び重症即時アレルギー反応またはアナフィラキシーのリスクは低かった。1 回目の SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種に即時アレルギー反応を起こした人の再接種は、重症アレルギー反応を管理するために装備した監視され

[435] Chu, D. K., et al. Risk of second allergic reaction to SARS-CoV-2 vaccines. A systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med 2022; 182: 376-385. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.8515

た状況において、安全に出来る。]

◎高度なアレルギーのリスクのある人における BNT162b2 接種後のアレルギー反応の発生率を調べたイスラエルの前向きコホート研究では、2020 年 12 月 27 日～2021 年 2 月 22 日に Sheba 医療センターで BNT162b2 を接種した 8102 人について、詳細な質問を含むアルゴリズムを用いてリスク評価し、429 人（304 人［70.9%］が女性，平均年齢［SD］52 歳［16］）の高リスク患者が「高度アレルギー性」として、医療監視下に接種を受けた。BNT162b2 の 1 回接種後、420 人（97.9%）では即時的アレルギー・イベントは無く、6 人（1.4%）が小さなアレルギー・イベントを起こし、3 人（0.7%）でアナフィラキシー反応が起こった。研究期間中に、218 人（50.8%）の高度アレルギー性患者が 2 回目の BNT162b2 を接種し、214 人（98.2%）にアレルギー反応は無く、4 人（1.8%）の患者で小さなアレルギー反応を認めた。他の即時的または遅延反応は一般人口に認められるのと同等だったが、遅延した掻痒と皮膚発疹はアレルギー患者の方が頻度が高かった [436]。

◎COVID-19 mRNA ワクチンでは、過敏反応（hypersensitivity）が報告されており（BNT162b2 で 100 回接種当たり 5.0 例，RNA-1273 で 100 万接種当たり 2.8 例）、これらの割合は他の類似したワクチン（100 万接種当たり 1.3 例）より高い。死亡は報告されていないが、CDC は 1 回目の接種で何か即時の過敏反応が起こった人では 2 回目の接種を避けるよう助言している。他のワクチンでは、皮膚試験の結果が陽性で患者にその後の接種が必要な場合には、ワクチンは観察下に段階的用量で接種される。ニューヨーク州の医師は、mRNA-1273 の 1 回目の接種で即時の過敏反応が起こった 2 人の患者で、2 回目の接種を段階的用量で行い成功した。1 例目は貝のアレルギーのある 64 歳の女性で 2020 年 12 月 23 日に 1 回目の mRNA-1273 の接種を受けた。10 分以内で全身性の掻痒感，蕁麻疹，自己申告の頻脈が起こったが、血管浮腫，呼吸器。消化器症状，低血圧は認められなかった。ワクチン接種場所の医療従事者が評価し、50 mg のジフェニルヒドラミン（ヒスタミン受容体遮断薬，抗アレルギー薬）の経口投与を行い、患者の症状は 90 分以内に寛解した。2 例目はアレルギー性鼻炎の既往のある 39 歳の女性で、mRNA-1273 を 2021 年 1 月 5 日に接種し、15 分以内に胸部と首の蕁麻疹を起こした。医療従事者がワクチン接種場所で 25 mg のジフェニルヒドラミンを経口投与したが、ワクチン接種後 30 分以内に軽度の顔面の血管浮腫を起こした。救急車で救急部に搬送され、そこでファモチジン（ヒスタミン H2 受容体拮抗薬）20 mg とメチルプレドニゾロン 125 mg の静注を受け、2 時間の観察の間それ以上の症状悪化は無かった。その後安定した状態で帰宅した。両患者とも mRNA-1273 の皮内検査が陽性だった。両患者とも COVID-19 の患者に繰り返し暴露される医療現場で働いてお

[436] Shavit, R., et al. Prevalence of allergic reactions after Pfizer-Biotech COVID-19 vaccination among adults with high allergy risk. JAMA Netw Open 2021; 4: e2122255. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.22255

り、ワクチンの 2 回目接種を行うかについて話し合いながら決定した。結局、事前の薬剤投与無く、他のワクチンについて行われている方法で段階的用量プロトコール（5 回に分けて 15 分毎に接種）でワクチン接種を行った。1 例目の患者はプロトコール中症状は無かった。2 例目の患者では 2 番目と 5 番目の用量で掻痒感を報告したが、薬剤投与の必要なく寛解した。両患者とも、その後 24 時間追加的症状を報告しなかった。2 回目接種後 3～4 週間後に、両患者で COVID-19 の spike タンパクに対する IgG 抗体が認められ、段階的用量プロトコールでもワクチン接種は効果的と考えられた [437]。

B．遅延性局所反応／皮膚反応

☆☆mRNA-1273 の第 3 相試験では、遅発性の接種部位の反応（治験では 8 日目以後の発症と定義されていた）は 1 回目の接種後 30,420 人のうち 244 人（0.8%）で、2 回目の接種後 68 人（0.2%）で認められた。これらの反応には、紅斑，硬結，圧痛などがあった。これらの反応は、典型的には 4 日～5 日で寛解した。しかし、これらの反応は、それ以上明らかにされておらず、1 回目と 2 回目の接種後の反応の間の結び付きも臨床的ケアへの情報提供が行われていない。マサチューセッツ総合病院の研究者らは、12 人の接種者で、mRNA-1273 ワクチンへの遅発性の大きな局所反応を認めたが、発症は 1 回目の接種後中央値 8 日目（範囲 4-11）だった。これらの反応は様々な外観で、ワクチン接種部位付近の環状斑，均一な浮腫性斑，的様斑などだった。数人の斑では、相当の硬結も認められた。更に、腕の局所的な発疹とともに、2 人の患者では手掌と指の丘疹や、肘の蕁麻疹斑などの付加的な皮膚所見が認められた。これらの反応は、12 人全員で、ワクチン接種に関連した最初の局所性・全身性の症状の完全な寛解後に接種部位に出現した。反応の 5 つはグレード 3（直径≧10cm）の斑だった。何人かの患者では同時に全身性の有害事象を認めた。ほとんどの患者が症状に応じた治療を受けた（氷冷却と抗ヒスタミン剤など）。何人かは副腎皮質ステロイドの投与を受け（局所，経口，または両方）、1 人は蜂窩織炎の疑いで抗生剤治療を受けた。症状は発症から中央値 6 日（範囲 2-11）後に寛解した。この 12 には含まれていない治験した大きな局所反応の患者で得られた皮膚生検の結果から、遅延型または T 細胞に仲介された過敏症が疑われた。これらの検体では、表層の血管周囲の濾胞周囲のリンパ球浸潤が認められ、好酸球は稀で肥満細胞が散在していた。接種部位の局所の反応と遅延型の過敏反応は続くワクチン接種の禁忌ではないため、12 人全員が 2 回目の接種を勧められ、mRNA-1273 の接種を完了した。参加者の半分では局所の反応は再発しなかったが、3 人の患者では、1 回目接種後と同様の反応が再発し、3 人の患者では 1 回目の場合より低い程度の反応が再発した。2 回目接種後の皮膚症状の発症までの期間の中央値（2 日［範囲 1-3］）は、1 回目接種

[437] Mustafa, S. S., et al. Administration of a second dose of the Moderna COVID-19 vaccine after an immediate hypersensitivity reaction with the first dose: Two case reports. Ann Intern Med 2021; 174: 1177-1178. https://doi.org/10.7326/l21-0104

後より早かった[438]。

☆コネチカット州ニューヘイブンの三次医療センターにおいて，2021 年 1 月 20 日～2 月 12 日に行われた、mRNA-1273 接種後の局所性皮膚注射部位反応で紹介された 16 人の患者（中央値 38 歳［範囲：25-89 歳］，女性 13 人［81%］；16 人の患者のうち 14 人が白人，2 人がアジア人と自認）を対象にした後ろ向きコホート研究では、遅延型局所性皮膚反応は，mRNA-1273 接種後中央値（範囲）7（2-12）日目に発症した。反応は注射部位またはその近傍に発生し、掻痒性，疼痛性，浮腫性のピンク色のプラークと記述されていた。BNT162b2 のワクチンを接種した被験者はいなかった。皮膚生検の結果、リンパ球と好酸球が混在して血管周囲に軽度浸潤しており、皮膚の過敏反応と一致した。1 回目のワクチン接種で反応が見られた参加者（16 人中 15 人）のうち，ほとんど（11 人）が 2 回目のワクチン接種で同様の局所的な注射部位の反応を起こし，ほとんど（10 人）が 1 回目の反応と比較して早く 2 回目の反応を起こした[439]。
［mRNA-1273 に対する局所的な注射部位反応が遅延型過敏反応であることが示唆された。これは 2 回目の接種後すぐに起こる可能性があるが、ワクチンの重篤な副作用とは関連しない。即時型過敏性反応（アナフィラキシー，蕁麻疹など）とは異なり、今回の遅延型反応（通称 COVID arm）が生じても，その後のワクチン接種は禁忌と jyuutok ならない。］

☆BNT162b2 の 1 回目接種後の 38 歳女性で、接種部位の疼痛はワクチン接種後 2 日以内に完全に解消したが、接種後 6 日に手指の痺れを伴う上腕の紅斑が出現した。これらの症状は 5 日以内に解消した。皮膚生検では、疎らで表層性で、深いリンパ組織球の浸潤を認め、CD3+T 細胞（CD8+と CD4+を含む）と抗塩基球を伴っていた。BNT162b2 ワクチンの迅速解読（30 分）及び遅延解読（2 日目，4 日目，7 日目）の皮膚検査（パッチ，プリック，真皮内検査）は陰性だった。この患者では、BNT162b2 の 2 回目の接種では、遅延性局所反応の再発は認められなかった[440]。
［病態生理学的メカニズムは分っていないが、組織学的解析では、遅延型の T 細胞を介する反応が確認された。2 回目のワクチン接種への再暴露における低い発生率の報告や皮膚検査における陰性結果からは、遅延性のアレルギー性は可能性は低いと考えられる。臨床家は、mRNA-1273 とともに、BNT162b2 ワクチンについても、これら低グレードの遅延性局所

---

[438] Blumenthal K. G., et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. N Engl J Med 2021; 384: 1273-1277. https://doi.org/10.1056/nejmc2102131
[439] Johnston, M. S., et al. Delayed localized hypersensitivity reactions to the Moderna COVID-19 vaccine: A case series. JAMA Dermatol 2021; 157: 716-720. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.1214
[440] Baeck, M., et al. Delayed large reactions to mRNA vaccines. N Engl J Med 2021; 384: e98. https://doi.org/10.1056/NEJMc2104751

反応が起こったことを認識すべきである。]

☆SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチン接種を受けた後に遅発性の大きな局所反応が起こったと報告されている患者の多くは白人である。黒人，先住民，有色人種（BIPOC：Black, Indigenous，People of Color）における SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンの遅発性の大きな局所反応の報告では、2021 年 2 月 10 日～4 月 23 日にデータベースに 1422 のワクチン接種後反応の報告が提出された。これらの反応のうち、510（36%）が患者（64%）と臨床医（36%）によって報告された遅発性の大きな局所反応だった。遅発性の大きな局所反応を起こした患者の平均（SD）年齢は 50（15，範囲 21～91）歳で、大勢は女性だった（472［93%］）。mRNA-1273 接種後の遅発性の大きな局所反応は 459 人（90%）の患者で、BNT162b2 接種後に 35 人（7%）の患者で、他のまたは不明な COVID-19 ワクチン接種後に 16 人（3%）の患者で起こった。COVID-19 ワクチン接種後の遅発性の大きな局所反応のうち、BIPOC 患者では 55 例（11%）発生していた。反応は、アジア人（27［5%］），混じった人種（米国インディアン，アラスカ人，ハワイ人，太平洋諸島人）（22 例［4%］），黒人（6［1%］）の患者で報告された。これらの患者のうち 6 人（11%）はヒスパニックだった。これらの遅発性の大きな局所反応の多くは、1 回目の接種後（53 人の患者［96%］）及び mRNA-1273 接種後（47 人の患者［85%］）に起こった。ワクチン接種から反応が発症するまでの期間の平均は、8 日（±2 日）（範囲 4～14）っだった。11 人の患者（20%）では、びまん性掻痒感，蕁麻疹または他の発疹，血管浮腫などの接種部位以外の皮膚の反応が起こった[441]。
［遅発性の大きな局所反応は、BICOP の接種者では、白人の接種者よりも頻度が低く認識され、または報告されていると考えられる。]

◎mRNA COVID-19 ワクチン（1 回目が 2020 年 12 月 16 日～2021 年 1 月 20 日，経過観察 2021 年 2 月 26 日まで）を接種した Mass Gereral Brigham の従業員における皮膚反応を前向きに調べた研究では、ワクチン接種後 3 日間、従業員は、E メイル，テキスト・メッセージ，電話，スマートフォンのアプリなどの多面的な方法で、毎日の症状を報告した。皮膚反応には、発疹，痒み（接種部位以外），蕁麻疹，および／または口唇，舌，目または顔面の腫脹などだった。COVID-19 ワクチンの 1 回目を接種した 49,197 人の従業員の中で、12,464 人（25%）は BNT162b2 を、36,733 人（75%）は mRNA-1273 を接種した。1 回目のワクチン接種後、40,640 人（83%）が、少なくとも 1 つの症状調査に応じた。皮膚反応は、1 回目接種後 776 人で報告された（1.9%［95%CI：1.8-2.1］）。発疹と痒み（接種部位以外）が最も多い皮膚反応で、559 人（1%［1.8-2.1］）で認められた。皮膚反応を報告した

[441] Samarakoon, U., et al. Delayed large local reactions to mRNA Covid-19 vaccines in black, indigenous persons, and people of color. N Engl J Med 2021; 385: 662-664. https://doi.org/10.1056/NEJMc2108620

従業員の平均年齢（SD）は 41 歳（14）だった。皮膚反応は、女性（656［85%］）で男性（120［15%］，p<0.001）より多く、人種差があった（白人 62%，黒人 7%，アジア人 12%；p<0.001）。皮膚反応を報告した従業員の 3 分の 1 以上が医師か看護師だった（285［37%］）。これらの 1 回目接種への皮膚反応を報告した従業員のうち、741（95%）が 2 回目の接種を受けた。2 回目接種後に症状調査に応じた 609 人のうち、508 人（83%）は皮膚反応の再発を報告しなかった。1 回目接種に対して皮膚反応の無かった従業員のうち、765 人（2.3%）が 2 回目接種後に皮膚反応を報告した。発疹と痒み（接種部位以外）が最も多かった（546［1.6%、95%CI：1.5-1.8］）[442]。

◎COVID-19 に対する mRNA ワクチンを接種した少数の人で 1 回目の接種後平均 8 日で紅斑性の硬化した皮膚反応が報告されている。そのような過剰感受性は、様々な系統を調べている研究者による長年の研究の焦点である。mRNA ワクチンのそれらの反応は、外来タンパクを接種された人で、45 年前に報告された、最初の 1 回目の接種の突発と、2 次的な皮膚検査応答と強く似通っている。当時、研究された反応はウサギの血清タンパクに対する Jones-More 反応（JMR）として記載された反応に類似していることに気付いた。我々の 1976 年の症例報告では、使用された抗原は銅を運ぶ（そのため青い）タンパクで、スカシガイ由来ヘモシアニン（Keyhole limpet hemocyanin：KLM）と呼ばれ、太平洋の海の腹足類の動物から見つかった。我々は KLH に対する皮膚の JMR を、皮膚の好塩基過剰感受性（CBH）の強い事例と同定した。この遅延した反応は、強い外来抗原の皮内皮膚検査接種の残滓に対する、好塩基球に富んだ T 細胞応答によって起こされた。これらの JMR や CBH 反応を起こした我々の研究対象者は 20 人の白人のエール大学医学部の学生だった。我々の観察した反応が本当に JMR に分類されることを Jone More 氏が確認した。mRNA ワクチン接種者で起こる稀な皮膚過剰感受性反応は、翻訳された SARS-CoV-2 spike タンパクへの応答と考えられる。我々の皮膚に免疫された対象者における KLH タンパクへの JMR 及び CBH 反応は、最初の接種から局所に残った残存抗原への、高度に抗原特異的な in vivo の T 細胞依存性応答で、それに対して宿主が最初の T 細胞 JMR を起こしていた。その後、同様の反応が 2 次的な皮膚検査の暴露で誘導された。それらの反応は異なる動態の抗原特異的 T 細胞増殖、現在では、より近代的な分子解析が熟した反応を含んでいた。mRNA ワクチンへの応答が JMR と CBH 反応に類似しているという認識は、患者での皮膚検査と SARS-CoV-2 感染のより良い理解のための他の関連した研究を導くと考えられる。多分、いわゆる「長期 COVID」は同様の病原性があり、JMR や CBH 反応に適した治療に応答するかもしれない。1 例は、抗ヒスタミン剤の組み合わせで治療された長期 COVID-19 の患者で認められた改善であり、ヒスタミンの源は好塩基球と考えられる[443]。

---

[442] Robinson, L. B., et al. Incidence of cutaneous reactions after messenger RNA COVID-19 vaccines. JAMA Dermatol 2021; 157: 1000-1002. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.2114
[443] Askenase, P. W., et al. Rare skin reactions after mRNA vaccination, similar to Jones-Mote

C．末梢性顔面神経麻痺（Bell 麻痺）

◎mRNA COVID-19 ワクチンの第 3 相試験では、ワクチン接種群で 35,654 人中 7 人で顔面神経麻痺が認められたが、対照群では 35,611 人中 1 人だった。臨床試験では因果関係は分らなかったが、FDA はワクチン接種者で顔面神経麻痺をモニターするよう薦めた。フランスの研究者は、WHO の医薬品安全管理データベースを用い、2 つの対照群（全ての他のウイルスに対するワクチン及びインフルエンザに限定したワクチン）と 2 つの顔面神経麻痺の定義（広義と狭義）により 4 つの解析を行った。2021 年 3 月 9 日の時点で、WHO 医薬品安全管理データベースに報告された mRNA COVID-19 ワクチンの 133,883 の有害事象の中で、844（0.6%）の顔面神経麻痺に関連した事象があり、683 例は顔面神経麻痺，168 例は顔面神経不全麻痺，25 例は顔面の痙攣，13 例は顔面神経障害だった（幾つかの有害事象は同一症例で共に報告された）。全部で 749 例が BNT162b2 で、95 例が mRNA-1273 で報告された。844 人の患者のうち、572 人が女性（67.8%）、年齢の中央値（IQR）は 49 歳（39-63）だった。発症までの時間の中央値（範囲）は 2 日（0-79）だった。更に、他のウイルスに対するワクチンの有害事象の中では 0.5%（5734/1,265,182）が顔面神経麻痺で、インフルエンザのワクチンでは 0.7%（2087/314,980）だった。顔面神経麻痺に関する不均衡の徴候は、広義でも狭義でも他のウイルスに対するワクチンに対しても（IC_{025}＝-0.01 及び IC_{025}＝-0.06）、インフルエンザのワクチンに対しても（IC_{025}＝-1.36 及び IC_{025}＝-0.32）認められなかった [444]。

［他のワクチンと比較して、mRNA ワクチンは顔面神経麻痺の徴候を示さなかった。仮に mRNA ワクチンと顔面神経麻痺の間に関係がるとしても、他のワクチンと同様にリスクは非常に小さい。］

◎末梢性の顔面神経麻痺（Bell 麻痺）が報告され、BNT162b2 ワクチンの有害事象の可能性があると広く示唆されている。イスラエルは人口当たり最も多くワクチン接種を行っている国で、BNT162b2 だけを使っており、国民全員が、義務的に国家のデータベースの成員となっている。イスラエル中央部の第 3 次医療センターでの救急部で 2021 年 1 月 1 日～2 月 28 日に行われた、BNT162b2 が急性発症の末梢性顔面神経麻痺のリスクを増加させているか否かを調べる症例対照研究では、顔面神経麻痺で入院した患者が、他の理由で乳井した対照患者と年齢，性，入院日を適合した。研究期間に、37 人の患者が顔面神経麻痺で

---

basophil responses. N Engl J Med 2021; 385: 1720-1721. https://doi.org/10.1056/nejmc2111452

[444] Renoud, L., et al. Association of facial paralysis with mRNA COVID-19 vaccines: a disproportionality analysis using the WORLD Health Organization Pharmacovigilance Database. JAMA Intern Med 2021; 181: 1243-1245. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2219

入院し、その 22 人（59.5%）は男性で、平均（SD）年齢は 50.9（20.2）歳だった。最近ワクチン接種した患者（21［56.7%］）の中では、ワクチン接種から麻痺の発生までの平均（SD）期間は、1 回目接種から 9.3 日（4.2［範囲：3-14］）、2 回目接種から 14.0 日（12.6［1-23］）だった。年齢，性，入院日が同様な 72 人の適合対照者（2：1 の比率）では、同様の割合が最近ワクチン接種していた（44［59.5%］）。最近の BNT162b2 ワクチン接種の補正オッズ比は 0.84 だった（95%CI：0.37-1.90，p=0.67）［主要評価項目］。2021 年 1 月～2 月の顔面神経麻痺のための入院数を、先立つ年（2015～2020 年）の同時期の間の顔面神経麻痺のための入院数を比較した解析（副次的評価項目）では、2021 年の入院数は過年度と同程度で、比較的安定した傾向が認められた（平均［SD］26.8［5.8］；中央値 27.5［範囲：17-35］）[445]。

［最近の BNT162b2 ワクチン接種と顔面神経麻痺のリスクとの間の相関は認められなかった。］

◎世界の 41 医療組織から集められた大規模データベースを用いて、COVID-19 患者及び COVID-19 ワクチン接種者における Bell 麻痺（BP）の発生率を調べたクリーヴランドの研究では、COVID-19 と診断され（2020 年 1 月 1 日～12 月 31 日）され、8 週間以内に BP 診断された、またはされなかった患者を同定するための質問を 2021 年 4 月 7 日に行った。これらの患者のうち、BP の既往のある患者を同定した。ワクチンの説明のための質問は、質問は 2021 年 1 月 1 日～3 月 31 日にお限定された。研究結果として BP を評価するため、ワクチンを接種していない 63,551 人の COVID-19 患者と、CIVID-19 ワクチン接種を行い、COVID-19 感染の既往の無い人を適合させた。全部で 348,088 人の COVID-19 患者が同定された。これらの患者の中で、最初の COVID-19 の診断の 8 週間以内に BP と診断された患者は 284 人（0.08%）だった。これらの患者のうち 153 人（53.9%）は BP の既往が無く、131 人（46.1%）は BP の既往があった。全体で、COVID-19 の診断を受ける前に 1525 人の患者（0.44%）が BP の既往があり、それは COVID-19 の診断の 8 週間以内に 8.6%の BP の再発を意味していた。COVID-19 患者をワクチン接種した人（n=63,551）と適合させると、ワクチン接種した人と比較して、COVID-19 の患者では BP の診断を受ける相対リスクが 6.8（95%CI：3.5-13,206.0，p<0.001）に上昇していた [446]。

［年間の BP の発生は 100,000 人当たり 15～30 と報告されていて、本研究での COVID-19 患者での発生率（0.08%）は 100,000 人当たり約 82 人に該当し、高い発生率だった。BP の既往のある人の再発率は 8%と見積もられていたが、本研究では COVID-19 患者では 8.6%だった。］

---

[445] Shmer, A., et al. Association of COVID-19 vaccination and facial nerve palsy. A case-control study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2021; 147: 739-743. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.1259

[446] Tamaki, A., et al. Incidence of Bell palsy in patients with COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2021; 147: 767-768. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.1266

◎香港での BNT162b2 及び CoronaVac の COVID-19 ワクチン接種後のベル麻痺を調べた症例シリーズとネスト化された症例対照研究では、BNT162b2 または CoronaVac 接種後 42 日以内のベル麻痺のリスクを、病院，医療従事者の COVID-19 ワクチンのオンライン報告システム，臨床データ解析と報告システムからの病院の領域中の電子的医療記録の、自発的な報告の調査のデータを用いて評価した。ワクチン接種者（CoronaVac については 18～110 歳，BNT162b2 については 16～110 歳）のベル麻痺の報告症例を記述し、CoronaVac と BNT162b2 を接種した人（発症 42 日前まで）での臨床的に確認された症例の推定される年齢標準化発生率と、人口における背景発生率を比較した。ネスト化された症例対照研究では、条件付きロジスティック回帰法により、ワクチン接種後のベル麻痺のオッズ比（OR）を推計した。症例と対照は 1 対 4 で、年齢，性，入院状況，入院日を適合させた。2021 年 2 月 23 日～3 月 4 日に、451,939 人が CoronaVac の 1 回目接種を、537,205 人が BNT162b2 の 1 回目接種を受けた。28 例の臨床的に確認されたベル麻痺の症例が CoronaVac 接種後に、16 例の症例が BNT162b2 の接種後に報告された。年齢で標準化した臨床的に確認されたベル麻痺の発生率は、CoronaVac 接種後は 100,000 人年当たり 66.9 例（95%CI：37.2-96.6），BNT162b2 接種後は 100,000 人年当たり 42.8 例（19.4-66.1）だった。年齢で標準化した発生率の背景人口との差異は。CoronaVac については 41.5（95%CI：11.7-71.4），BNT162b2 については 17.0（-6.6-40.6）で、CoronaVac では 100,000 人の接種者当たり付加的な 4.8 症例，BNT162b2 では 2.0 症例に相当した。ネスト化された症例対照研究では、298 人の症例が 1180 人の対照者と適合され、補正 ORs は CoronaVac について 2.385（95%CI：1.415-4.022），BNT162b2 について 1.755（0.886-3.477）だった [447]。

［CoronaVac 接種後、全体でのベル麻痺の増加したリスクがあったが、この不活性化ワクチンの利益と防御効果は、この一般的には自己限定的な有害事象のリスクを大きく超えていた。］

☆英国のプライマリー・ケア記録と、病院のデータと結び付けたスペインのプライマリー・ケア記録を用いた COVID-19 ワクチン，SARS-CoV-2 感染，免疫仲介神経学的有害事象の間の相関を調べた、人口ベースの歴史的率比較研究と自己対照症例シリーズ解析では、ワクチン接種キャンペーンの展開とデータ利用の終了（英国では 2021 年 5 月 9 日、スペインでは 2021 年 6 月 30 日）の間の ChAdOx1 nCoV-19, BNT162-b2, mRNA-1273, Ad26.COV2.S の少なくとも 1 回の接種を受けた 8,330,497 人が参加した。また、研究対象は、2020 年 9 月 1 日から最初の SARS-CoV-2 陽性の PCR 検査結果のあるワクチン未接種者 735,870 人のコホートと、一般人口からの 14,330,080 人から成っていた。評価項目はベル麻痺，全脳

[447] Wan, E. Y. F., et al. Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 64-72. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00451-5

脊髄炎，ギラン・バレ症候群，横断性脊髄炎だった。発生率は 1 回目のワクチン接種後 21 日間，SARS-CoV-2 の陽性検査結果後 90 日，背景率のための 2017 年～2019 年の一般人口コホートで推計された。間接的標準化発生率比が計算された。補正発生率比は事故対照症例シリーズから計算された。研究対象となったのは ChAdOx1 nCoV-19 を接種した 4,376,535 人, BNT162b2 を接種した 3,588,318 人, mRNA-1273 を接種した 244,913 人, Ad26.COV2.S を接種した 120,731 人，SARS-CoV-2 に感染した 735,870 人，一般人口からの 14,330,080 人だった。全体で、ワクチン接種後の率は、ベル麻痺，全脳脊髄炎，ギラン・バレ症候群については、期待（背景）率と一貫していた。自己対照症例シリーズは、限られた統計学的検出力のため、ベル麻痺だけについて実施され、ワクチン接種者について安全性の警告は無かった。しかし、SARS-CoV-2 感染後については、期待よりも高率だった。例えば、英国からのデータでは、標準化発生率比はベル麻痺について 1.33（95%CI : 1.02-1.74），全脳脊髄炎について 6.89（3.82-12.44），ギラン・バレ症候群について 3.53（1.83-6.77）だった。横断的脊髄炎は稀で（全ワクチン接種コホートで 5 未満）、評価できなかった [448]。

D．心筋炎

☆心筋炎は COVID-19 で報告されているが、COVID-19 ワクチン後の有害事象の可能性は明らかになっていない。2021 年 1 月～4 月に米国軍の健康システムの中で、COVID-19 ワクチン接種後に心筋炎となった症例シリーズを後ろ向きに解析した。COVID-19 ワクチン接種後に胸痛で受診し、その後臨床的に心筋炎と診断された患者を対象とした。全部で 23 人の男性（22 は現在軍で働いていて、1 人は引退していた；年齢の中央値 25 歳［範囲：20-51］）が mRNA COVID-19 ワクチン接種後 4 日以内の顕著な胸痛の急性発症で受診した。軍のメンバーは全員、以前は健康で、高レベルの健康状態だった。7 人は BNT162b2 を、16 人は mRNA-1273 を接種していた。全部で 20 人の患者は、適切な間隔での 2 回接種後に発症していた。全患者で心臓トロポニンのレベルが有意に上昇していた。疾患急性期に心臓 MRI を実施した 8 人では、全員で、心筋炎の臨床診断と一致した所見だった。追加的な検査では、急性 COVID-19 や他の感染症，虚血性傷害，基底的な自己免疫状態などの、他の心筋炎の病因は同定出来なかった。全患者は短い補助的ケアを受け、報告時に回復したか、回復している。この期間に軍は mRNA COVID-19 ワクチンを 280 万回以上接種していた。観察された心筋炎の症例数は少ないが、2 回目のワクチン接種後に、軍の男性メンバーの間

[448] Li, X., et al. Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis. BMJ 2022; 376: e068373. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068373

で期待されるより高い数だった[449]。
［mRNA COVID-19 ワクチン接種後に、以前は健康な軍のメンバーで心筋炎が起こり、患者の臨床的症状は類似していた。］

☆COVID-19 mRNA ワクチンが心筋炎の発生と関連しているか否かを調べたデューク大学の研究では、3 ヶ月間の 7 人の急性心筋炎の患者で、そのうち 4 人は最近 mRNA COVID-19 ワクチンを接種していた。全患者はデューク大学医療センターで MRI を撮り、前向きなレジストリーに参加するか問われた。デジストリーのデータで 2 つの研究が行われた。第 1 に、2017 年～2021 年の 2 月 1 日～4 月 30 日の 3 ヶ月間での急性心筋炎の患者の同定で、第 2 は、過去 20 年のワクチンに関連した心筋炎の可能性のある全患者の同定だった。ワクチンが関連した心筋炎の可能性のある患者が同定された場合には、レジストリーの利用可能データを、電子カルテと電話でのインタビューで更にデータを集めて補完した。2021 年 2 月 1 日～4 月 30 日の 3 ヶ月で、7 人の急性心筋炎の患者が同定され、そのうち 4 件は COVID-19 ワクチン接種後 5 日以内に起こっていた。3 人は若い男性（23 歳～36 歳）で、1 人は 70 歳の女性だった。4 人全員が mRNA ワクチンの 2 回目の接種を受けていた（2 人は mRNA-1273 を、2 人は BNT162b2 を接種していた）。全員が重度の胸痛，心筋傷害のバイオマーカーの所見があり、入院していた。同時に行われた COVID-19 と呼吸器ウイルスの検査では代替的な説明は出来なかった。心臓 MRI の所見は心筋炎に典型的で、領域的な機能障害，遅延ガドリニウム増強，上昇した陰性 T1 及び T2 などだった。全患者で入院後の経過は問題なく、2 日～4 日で退院した[450]。
［MRI の所見は 7 人の患者で心筋炎と一致していた。そのうち 4 人は先立って COVID-19 ワクチンを接種していた。］

☆ある健康システムの一部で同じ電子医療記録（EMR）を用いているワシントン，オレゴン，モンタナ，ロサンゼルス・カウンティの 40 の病院における SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎の研究では、2021 年 5 月 25 日までの任意の時に、システム内または州の登録に COVID-19 ワクチン接種が記録された全患者を対象とした。ワクチン接種後に、心筋炎，心筋心膜炎，心膜炎の診断で救急受診や入院をした人を EMRs で確認した。2019 年 1 月～2021 年 1 月（前ワクチン期）における病院での最初の診断の月毎の割合（2018 年 1 月～2019 年 1 月に事前に診断されていた患者を除く）と 2021 年 2 月～5 月（ワクチン期）と比較した。少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた 2,000,287 人の中で、58.9%が女性，年齢の中央値は 57 歳（IQR：40-70）で、76.5%は 1 回を超える回数を接種しており、52.6%

---

[449] Montgomery, J., et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of US military. JAMA Cardiol 2021; 6: 1202-1206. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2833
[450] Kim, H. W., et al. Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. JAMA Cardiol 2021; 6: 1196-1201. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.2828

は BNT162b2，44.1%は mRNA-1273，3.1%は Ad26.COV2.S を接種していた。20 人がワクチン関連の心筋炎を（1,000,000 人当たり 1.0［95%CI：0.60-1.54］）、37 人が心膜炎を起こした（1,000,000 人当たり 1.8［1.30-2.55］）。心筋炎はワクチン接種後中央値 3.5 日（IQR：3.0-10.8）で起こった（mRNA-1273 で 11 例［55%］，BNT162b2 で 9 例［45%］）。15 人（75%［95%CI：53-89］）は男性で、年齢の中央値は 36 歳（IQR：26-48）だった。4 人（20%［95%CI：8-42］）は 1 回目接種後に、16 人（80%［58-92］）は 2 回目接種後に症状が出た。19 人の患者（95%［95%CI：76-99］）は入院した。全員が中央値 2 日（IQR：2-3）後に退院した。再入院や死亡は認められなかった。2 人の患者は心筋炎発症後に 2 回目の接種を受けたが、2 人とも、症状は悪化しなかった。利用可能な最後の経過観察時に（発症後中央値 23.5 日［IQR：4.8-41.3］）、13 人で症状は寛解し（65%［95%CI：43-82］）、7 人（35%［18-57］）で改善していた。心膜炎は 1 回目接種後 15 人（40.5%［95%CI：26-57］）で、2 回目接種後 22 人（59.5%［44-74］）で起こった（mRNA-1273 で 12 例［32%］，BNT162b2 で 23 例［62%］，Ad26.COV2.S で 2 例［5%］）。症状は、最新のワクチン接種から中央値は 20 日（IQR：6.0-41.0）で起こった。27 人（73%［95%CI：57-85］）は男性で、年齢の中央値は 59 歳（IQR：46-69）だった。13 人（35%［95%CI：22-51］）が入院したが、ICU に入った人は居なかった。在院期間の中央値は 1 日（IQR：1-2）だった。心膜炎の患者の 7 人は 2 回目の接種を受けた。死亡した患者は居なかった。利用可能な最後の経過観察時に（発症後中央値 28 日［IQR：7-53］）、7 人（19%［95%CI：9-34］）で症状は寛解し、23 人（62%［46-76］）で改善していた。心筋炎と心筋心膜炎の月毎の症例数の平均は、前ワクチン期は 16.9（95%：15.3-18.6）だったのに対して、ワクチン期は 27.3（22.4-32.9）だった（p<0.001）。心膜炎の月毎の症例数の平均は前ワクチン期には 49.1（95%CI：46.4-51.9）だったのに対して、ワクチン期には 78.8（70.3-87.9）だった（p<0.001）[451]。

☆☆幾つかの受動的な調査システムでは、特に若い男性において、mRNA ワクチン接種後の心筋炎と心膜炎、または両方の増加したリスクを報告している。米国の研究者は、大規模な医療データベースからの能動的調査を用いて、mRNA-1273 と BNT162b2 のワクチン接種後の心筋炎と心膜炎、または両方のリスクの直接比較を定量化し、可能とした。米国における医療プラン請求書データベースを用い、18～64 歳の COVID-19 mRNA ワクチン接種者において評価された、ワクチン接種後 1～7 日で起こった、ICD 診断コードを用いて同定された心筋炎，心膜炎、またはその両方の主要な転帰を調べる後ろ向きコホート研究を実施した。観察された発生率（O）は各データベースの歴史的コホートから推計された期待発生率（E）と比較された。多変量ポワソン回帰を用いて、各ワクチンの商品に特異的な補正発生率と、mRNA-1273 と BNT162b2 を比較する発生率比（IRRs）を推計した。メタ解析を用いて、データベース横断的な補正発生率と IRRs をプールした。16,912,716 回の

[451] Diaz, G. A., et al. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. JAMA 2021; 326: 1210-1212. https://doi.org/10.1001/jama.2021.13443

BNT162b2 接種，10,631,554 回の mRNA-1273 接種を受けた 18～64 歳の 15,148,369 人の中で、全部で 411 例の心筋炎と心膜炎、またはその両方の事象が観察された。プールされた発生率は、18～25 歳の男性において、2 回目のワクチン接種後で最も高く、BNT162b2 について 100,000 人日当たり 1.71（95%CI : 1.31-2.23），mRNA-1273 について 100,000 人日当たり 2.17（1.55-3.04）だった。2 つの mRNA ワクチンを直接比較したプール IRR は 1.43（0.88-2.34）で、BNT162b2 の接種者と比較して、mRNA-1273 の接種者で 100 万接種当たり 27.80（-21.88-77.48）の超過リスクだった [452]。
［mRNA COVID-19 ワクチン接種後に、心筋炎と心膜炎の増加したリスクが観察され、18～25 歳の男性において 2 回目接種後で最も高かった。しかし、発生率は稀だった。mRNA-1273 と BNT162b2 の間に統計学的に有意なリスク差は示されなかったが、リスク差があり得ることを除外していない。便益リスク・プロファイルから、2 つの mRNA ワクチンの両方を用いたワクチン接種を支持する結果である。］

☆BNT162b2 は 12 歳以下の子供で 2021 年 5 月 10 日に緊急使用許可を得て、初期の報告では重篤な有害事象は無く良好な認容性が報告された。しかし、承認後、心筋炎の症例が報告されてきた。COVID-19 ワクチン後の心筋炎の子供における包括的な心画像を調べたボストン小児病院のケースシリーズでは、小児紹介病院である単一施設に 2021 年 5 月 1 日～7 月 15 日に入院した、BNT162 メセンジャーRNA ワクチン接種後 30 日以内に起こった 19 歳未満の心筋炎の患者を対象とした。全患者は心電図，心エコー，心 MRI を含む心臓の検査を行った。15 人の患者（14 人の男性患者［93%］，年齢の中央値 15 歳［範囲：12-18］）が BNT162b2 接種後の心筋炎の治療のために入院した。症状は、ワクチン接種後 1～6 日に始まり（1 例以外は全て 2 回目接種後）、15 人で胸痛（100%）10 人（67%）で発熱，8 人で筋痛（53%），6 人で頭痛（40%）などだった。入院時にトロポニン・レベルは全患者で上昇していて（中央値 0.25 hg/ml［範囲：0.08-3.15］）、入院後 0.1～2.3 日後にピークとなった。心エコーでは、左室の低下した駆出率が 3 人（20%）で認められ、異常な球の縦の、または円周の濃染が 5 人の患者で認められた（33%）。心膜液貯留の患者は居なかった。心 MRI の所見は、12 人の患者（80%）ではガドリニウム遅延造影の増強（late gadrinium enhancement），2 人（13%）の患者で T2 強調画像での領域的過剰信号強度，3 人（20%）の患者で細胞外量分画の上昇（elevated extracellular volume fraction），2 人の患者（13%）で左室全体の固有の T1（elevated LV global native T1）など、心筋炎の所見と一致していた。ICU 入室を必要とした患者は居なく、入院期間の中央値は 2 日（範囲：1-5）だった。退院後 1～13 日の経過観察では、11 人（73%）の患者で症状は消退していて、1 人の患者（7%）で心エコー上ボーダーラインの低い左室収縮機能（EF 54%）が持続していた。トロ

[452] Wong, H.-L., et al. Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. Lancet 2022; 399: 2191-2199. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00791-7

ポニン・レベルは 3 人の患者（20%）で軽度上昇したままだった。1 人の患者（7%）では携帯型モニターで非持続的な心室性頻拍が認められた [453]。

☆COVID-19 mRNA 接種後に、組織学的に確認された心筋炎を起こしたワシントン大学の 2 例の報告では、患者 1 はウイルスの前駆症状の無い 45 歳女性で、BNT162b2 の 1 回目接種後 10 日で呼吸苦と眩暈で受診した。SARS-CoV-2，インフルエンザ A 及び B，エンテロウイルス，アデノウイルスの鼻腔咽頭ウイルスパネル検査は陰性だった。血清 PCR 検査と抗体検査では、活動性のパルボウイルス，エンテロウイルス，HIV，または SARS-CoV-2 感染の所見は無かった。受診時、頻脈，外側リードで最も明らかな ECG 上の ST 低下，トロポニン I・レベル 6.14 ng/ml（参照範囲 0-0.30）だった。経胸部エコーでは、重度の左室全体の収縮機能不全（駆出率 15～20%）を認めたが、左室容量は正常だった。右室カテーテルでは右側及び左側の充満圧の上昇と Fick 法で測定した心インデックスは 1.66 L/min/m^2 体表面積だった。冠動脈造影では、閉塞性冠動脈疾患は無かった。心内膜の生検検体では、主として T 細胞とマクロファージから成る炎症性浸潤で、好塩基球，B 細胞，形質細胞が混在していた。強心補助剤，静脈内利尿剤，メチルプレドニゾロン（1g/日×3 日）が投与され、その後、ガイドラインの則った心不全の治療が行われた（リシノプリル，スピノロラクトン，メトプロロール酒石酸塩）。受診後 7 日で、駆出率 60%となり、自宅へ退院した。患者 2 は 42 歳男性で、mRNA-1273 の 2 回目の接種後 2 週間で呼吸苦と胸痛を訴え受診した。ウイルスの前駆症状を訴えず、PCR 検査では SARS-CoV-2 陰性だった。頻脈と熱があり、心電図ではびまん性の ST 上昇が認められた。経胸部エコーでは両心室全体の機能不全（駆出率 15%），正常な心室容量，左室肥大を認めた。冠動脈造影では、冠動脈疾患を認めなかった。心原性ショックとなり、受診後 3 日で死亡した。剖検では、両心室の心筋炎が明かになった。マクロファージ，T 細胞，好塩基球，B 細胞が混在した炎症性浸潤を認め、患者 1 と類似していた [454]。
［組織学的に確認されたこれら 2 成人例で、劇症心筋炎が COVID-19 ワクチン接種後 2 週間以内に起こった。組織検体でウイルスゲノムの検査や自己抗体を調べていないので直接の因果関係は確定的ではないが、他の原因は PCR 検査や抗体検査で同定されていない。］

☆☆2020 年 12 月 20 日～2021 年 5 月 31 日（約 510 万人が 2 回接種）に得たデータを BNT162b2 接種後の心筋炎の全例について後ろ向きにレビューし、Brighton Collaboration 定義を用いて情報をカテゴリー化したイスラエルの研究では、1 回目と 2 回目のワクチン接種（21 日間隔）後の発生率を比較してリスク差を計算し、診断の確実性とは独立に、1 回目

---

[453] Dionne, A., et al. Association of myocarditis with BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine in a case series of children. JAMA Cardiol 2021; 6: 1446-1450. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3471
[454] Verma, A. K., et al. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination. N Engl J Med 2021; 385: 1332-1334. https://doi.org/10.1056/NEJMc2109975

接種後 21 日及び 2 回目接種後 30 日の期待される発生率に対する観察された発生率の標準化発生比を計算し、ワクチン未接種者と比較した 2 回目接種後 30 日の率比を計算することにより、心筋炎の発生率を解析した。304 人の症候性心筋炎のうち、21 人は別の診断を受けていた。残りの 283 症例の中で、142 例は BNT162b2 接種後に起こっていた。これらのうち、136 の診断は確定的（definitive）または恐らく（probable）だった。臨床症状は 129 人（95%）では軽症と判定された。1 例の劇症事例は致死的だった。1 回目と 2 回目の間の全体のリスク差は 100,000 人中 1.76（95%CI：1.33-2.19）で、最も大きな差は 16 歳～19 歳の男性においてだった（差 100,000 人中 13.73［95%CI：8.11-19.46］）。歴史的データに基づく期待された発生率と比較すると、標準化発生比は 5.34（95%CI：4.48-6.40）で、16 歳～19 歳の間の男性の接種者の 2 回目接種後で最も高かった（13.60［9.30-19.20］）。完全にワクチン接種された人の 2 回目の接種後 30 日の率比は、ワクチン未接種の人と比較して、2.35（95%CI：1.10-5.02）だった。率比は、この場合も、16 歳～19 歳の男性の接種者で最も大きく（8.96［4.50-17.83］）、6637 人に 1 人の割合だった [455]。

☆2021 年 6 月 2 日～10 月 20 日の 12～15 歳の青年における BNT162b2 の 1 回目接種後 21 日以内及び 2 回目接種後 30 日以内の心筋炎のための入院の発生率を調べたイスラエルの報告では、第 10 版国際疾患分類コードに含まれる臨床データが心臓専門医とリウマチ専門医が審査し、疾患重症度は心筋炎の Brighton Collaboration 定義を用いて区分けされた。研究が行われた期間に、404,407 人の青年（そのうち 195,579 人が男性）が 1 回目のワクチン接種を、326,463 人の青年（そのうち 157,153 人が男性）が 2 回目の接種を受け、入院に至る心筋炎の 18 例が報告された。心筋炎の 2 例は、合理的な他の診断のために研究から除外された。残りの 16 例のうち、1 例はワクチン未接種の青年で、15 例はワクチン接種した青年で起こった。1 例は 1 回目接種後 21 日以内に（男性）、12 例は 2 回目接種後 1 週間以内（女性 1 例，男性 11 例；2 回目接種後 1 日目 1 人，2 日目 2 人，3 日目 8 人，4 日目 1 人）に、2 例はより遅く（2 回目接種後 46 日目と 70 日目）に起こった。遅い 2 例は調査者によってワクチンと関係が無いと考えられた。BNT162b2 の 1 回目接種後 21 日以内及び 2 回目接種後 30 日以内に心筋炎が起こった 13 人の青年では、全例が症例定義で恐らく（probable）または決定的（definitive）な心筋炎に分類された。全例軽症で、入院期間は平均 3.1 日（範囲 1～6 日）で、経過観察の 30 日間に再入院は認められなかった。BNT162b2 の 1 回目接種及び 2 回目接種後 21 日以内の接種者における心筋炎のリスクは、1 回目接種後 100,000 例当たり 0.56 症例，2 回目接種後 100,000 例当たり 8.09 症例と計算された。女性の接種者のリスクは、1 回目接種後 100,000 例当たり 0 症例，2 回目接種後 100,000 例当たり 0.69 症例と計算された。12～15 歳の男性青年における 2 回目のワクチン接種後の心筋炎のリスクは、12,361 例当たり 1 例と計算された。女性青年の相当するリスクは 144,439

[455] Mevorach, D., et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med 2021; 385: 2140-2149. https://doi.org/10.1056/nejmoa2109730

例当たり 1 例と計算された [456]。
［この研究における 1 人当たりの計算されたリスクは、16～24 歳の男性接種者における以前報告されたリスクより低いが、12～17 歳の男性の、2 回目接種後約 16,129 例に 1 例という CDC の推計より僅かに高い。これらの違いは、この研究対象での積極的な調査によって説明されると考えられる。BNT162b2 の第 3 相試験では、12～15 歳のワクチン接種された青年数は比較的少ない（1131 人；そのうち 567 人が男性）ことが、試験中に心筋炎の報告症例が無かったことを説明すると考えられる。入院に至った心筋炎症例の報告しか把握していない。］

☆☆BNT162b2 接種後の心筋炎の頻度と重症度を調べたイスラエルの研究では、イスラエル最大の医療サービス（HCO）のデータベースにおいて、BNT162b2 を少なくも 1 回接種した人における心筋炎の診断を探した。心筋炎の診断は、CDC による症例の定義を用いて心臓専門医によって裁定された。症状，臨床経過，転帰を患者の電子的医療記録から抽出した。1 回目接種後 42 日までの心筋炎の発生の Kaplan-Meier 解析を行った。16 歳以上のワクチン接種した HCO の 250 万人を超えるの成員の中で、54 例が心筋炎のクライテリアに合致した。少なくも 1 回ワクチン接種した 100,000 人当たりの計算された発生率は 2.13 症例（95%CI：1.56-2.70）だった。最も高い心筋炎の発生率は 16 歳～29 歳の間の男性患者で報告された（100,000 人当たり 10.69［95%CI：6.93-14.46］）。全部で 76%の心筋炎の症例は軽症と記載され、22%は中等症だった。1 例は心原性ショックと関係した。心筋炎の発生後中央値 83 日の経過観察で、1 人の患者が再入院し、1 例は退院後に不明な原因で死亡していた。入院中にエコー上左室機能不全が認められた 14 人の患者では、10 人は退院時に未だ機能不全があった。これらの患者のうち、5 人はその後に検査を行い、正常な心機能が明らかにされた [457]。

☆心筋炎と心膜炎は COVID-19 ワクチンの臨床試験では有害事象として認められていなかったにもかかわらず、一般人口でのワクチン接種後に多数の疑い事例が報告されている。オックスフォード大学では、2020 年 12 月 1 日～2021 年 8 月 24 日にイングランドで COVID-19 のためにワクチン接種した 16 歳以上の人の自己対照ケースシリーズを行い、ChAdOx1 nCoV-19（n=20,615,911），BNT162b2（n=16,993,389），mRNA-1273（n=1,006,191）の接種または SARS-CoV-2 検査陽性（n=3,028,867）後 1～28 日の心筋炎，心膜炎，不整脈による入院または死亡を調べた。ChAdOx1 nCOV-19 と BNT162b2 の 1 回目接種後と mRNA-1273 の 1 回目と 2 回目接種後 1～28 日、及び SARS-CoV-2 検査陽性後に関連した心筋炎

[456] Mevorach, D., et al. Myocarditis after BNT162b2 vaccination in Israeli adolescents. N Engl J Med 2022; 386: 998-999. https://doi.org/10.1056/nejmc2116999
[457] Witberg, G., et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. N Engl J Med 2021; 385: 2132-2139. https://doi.org/10.1056/nejmoa2110737

の増加したリスクを認めた。ChAdOx1 nCoV-19，BNT162b2，mRNA-1273 の 1 回目接種後 28 日に 100 万人当たり、それぞれ 2（95%CI：0-3），1（0-2），6（2-8）の、mRNA-1273 の 2 回目接種後 28 日に 100 万人当たり 10（7-11）の増加した心筋炎があった。一方、SARS-CoV-2 検査陽性後では 100 万人当たり 40（38-41）の心筋炎の増加だった。また、SARS-CoV-2 検査陽性後に心膜炎と不整脈の増加したリスクを認めた。同様の相関は、2 回目の mRNA-1273 接種後の不整脈の増加したリスク以外は、どの COVID-19 ワクチンについても認められなかった。年齢によるサブグループ解析では、2 つの mRNA ワクチンと相関のある心筋炎の増加したリスクは 40 歳未満で認められただけだった [458]。

☆SARS-CoV-2 ワクチン接種と心筋炎または心筋心膜炎の関係を調べたデンマークにおける人口ベースのコホート研究では、12 歳以上の 4,931,775 人が 2020 年 10 月 1 日～2021 年 10 月 5 日に経過観察された。主要評価項目である心筋炎または心筋心膜炎は、心筋炎または心筋心膜炎の病院での診断，トロポニン・レベルの上昇，24 時間以上の入院と定義された。年齢を基底的タイムスケールとするコックス比例ハザード・モデルを用いて、性，併存疾患，他の可能性のある交絡因子で補正したハザード比を計算し、ワクチン接種前の経過観察を、1 回目及び 2 回目のワクチン接種後 0～28 日の経過観察時間と比較した。経過観察期間において、269 人の参加者が心筋炎または心筋心膜炎を起こし、そのうち 108 人（40%）は 12～39 歳で 196 人（73%）は男性だった。BNT162b2 でワクチン接種された 3,482,295 人の中では、48 人がワクチン接種後 28 日以内に心筋炎または心筋心膜炎を起こし、ワクチン未接種者と比較された（補正ハザード比 1.34［95%CI：0.90-2.00］；ワクチン接種後 28 日で 100,000 接種当たり絶対率 1.4［1.0-1.8］）。女性の参加者のみまたは男性の参加者の補正ハザード比は、それぞれ 3.73（1.82-7.65）及び 0.82（0.50-1.34）で、対応する絶対率は、それぞれ、ワクチン接種後 28 日で 100,000 接種当たり 1.3（0.8-1.9）及び 1.5（1.0-2.2）だった。12～39 歳の補正ハザード比は 1.48（0.74-2.98）で、絶対率はワクチン接種後 28 日で 100,000 接種当たり 1.6（1.0-2.6）だった。mRNA-1273 でワクチン接種された 498,814 人では 21 人がワクチン接種後 28 日以内に心筋炎または心筋心膜炎を起こした（補正ハザード比 3.92［2.30-6.68］；ワクチン接種後 28 日で 100,000 接種当たり絶対率 4.2［2.6-6.4］）。女性の参加者のみまたは男性の参加者の補正ハザード比は、それぞれワクチン接種後 28 日で 100,000 接種当たり 6.33（2.11-18.96）及び 3.22（1.75-5.93）で、対応する絶対率は、それぞれ 2.0（0.7-4.8）及び 6.3 （3.6-10.2）だった。12～39 歳の補正ハザード比は 5.24（2.47-11.12）で、絶対率はワクチン接種後 28 日で 100,000 接種当たり 5.7（3.3-9.3）だった [459]。

---

[458] Patone, M., et al. Risk of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2022; 28: 410-422. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0

[459] Husby, A., et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. BMJ 2021; 375: e068665. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068665

［mRNA-1273 を用いたワクチン接種はデンマークの人口で心筋炎と心筋心膜炎の有意に上昇したリスクと相関していて、主として 12 歳～39 歳の人における上昇したリスクによっていたが、BNT162b2 のワクチン接種は女性での上昇したリスクと相関しているだけだった。しかし、SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の心筋炎と心筋心膜炎は、若年者においてさえ稀だった。］

☆☆2020 年 12 月～2021 年 8 月に、米国の 12 歳以上の 192,405,448 人における mRNA に基づく COVID-19 ワクチン（BNT162b2 及び mRNA-1273）接種後の、ワクチン有害事象報告システム（VAERS）への心筋炎の報告例と報告率を調べた記述的研究では、データは VAERS により 2021 年 9 月 30 日まで進められた。心筋炎の報告は裁定され、、全年齢群について要約された。粗の報告率は年齢と性の階層に横断的に計算された。年齢と性による心筋炎の期待率は 2017 年～2019 年の請求データを用いて計算された。30 歳未満の患者については、医療記録のレビューと臨床医のインタビューが行われ、臨床症状，診断検査結果，治療，早期の転帰が記述された。研究期間に合計 354,100,845 回の mRNA に基づく COVID-19 ワクチンを接種した 192,405,448 人の中で、VAERS に 1991 例の心筋炎の報告があり、これらの報告のうち 1626 が心筋炎の症例定義に合致した。これらの心筋炎のうち、年齢の中央値は 21 歳（IQR：16-31）で、発症までの期間の中央値は 2 日（IQR：1-3）だった。男性が、性が報告された心筋炎症例の 82%を占めた。COVID-19 ワクチン接種後 7 日以内の心筋炎症例の粗の報告率は、多数の年齢と性の階層にわたって心筋炎の期待率を超えていた。心筋炎の割合は 12 歳～15 歳の青年男性（BNT162b2 の 100 万接種当たり 70.7），16 歳～17 歳の青年男性（BNT162b2 の 100 万接種当たり 105.9），18 歳～24 歳の若年男性（BNT162b2 の 100 万接種当たり 52.4，mRNA-1273 の 100 万接種当たり 56.3）における 2 回目接種後で、最も高かった。詳細な臨床データが利用可能だった 30 歳未満の若い人の心筋炎は 826 例あった。これら症例のうち、98%（792/809）はトロポニン・レベルが上昇していて、72%（569/794）は異常な心電図結果で、72%（223/312）は異常な心 MRI 結果だった。約 96%（784/813）の人は入院し、これらのうち 87%（577/661）は退院までに症状は寛快した。最も多い治療は、非ステロイド性抗炎症薬だった（87%［589/676］）[460]。

◎香港での公衆衛生データベースを用いた地域全体についての、BNT162b2 と CoronaVac によるワクチン接種と心炎との関係を調べた症例対照研究では、12 歳以上の初めて心炎と診断された 12 歳以上の入院患者を症例患者とした。全ての他の心炎の無い入院患者を対照患者とした。対照患者は、無作為に、年齢，性，入院日によって各症例患者と適合した。全部で 160 人の症例患者と、1533 人の対照患者が研究対象となった。CoronVac と BNT162b2

[460] Oster, M. E., et al. Myocarditis cases reported after mRNA-based COVID vaccination in the US from December 2020 to August 2021. JAMA 2022; 327: 331-340. https://doi.org/10.1001/jama.2021.24110

の 100,000 接種当たり心炎の発生率は、それぞれ 0.31（95%CI：0.13-0.66）及び 0.57（0.36-0.90）だった。多変量解析では、BNT162b2 の接種者は、ワクチン未接種者よりも、心炎の高いオッズだった（補正オッズ比［OR］3.57［1.93-6.60］）。性で階層化すると、ORs は BNT162b2 を接種した男性について 4.68（2.25-9.71），女性について 2.22（0.57-8.69）だった。BNT162b2 を接種した成人と青年の ORs は、それぞれ 2.41（1.18-4.90）及び 13.79（2.86-110.38）だった。サブ解析では、OR は、BNT162b2 に相関した心筋炎について 9.29（3.94-21.91），心膜炎について 1.06（0.35-3.22）だった。リスクは、主として、1 回目より、2 回目の接種後に認められた。CoronaVac と心炎の間の相関は認められなかった [461]。

☆☆2021 年 8 月 15 日に、イスラエル防衛軍（IDF）は BNT162b2 だけを用いて、3 回目の COVID-19 ワクチン接種を開始した。イスラエルの軍の募集者において 3 回目の BNT162b2 の接種が心筋炎のリスクと相関するか否かを調べた研究では、2021 年 9 月 30 日までに 3 回目の接種を受けて 2021 年 10 月 14 日までに心筋炎と診断された全ての軍人が対象となった。IDF において心筋炎が疑われた症例は、全て病院へ紹介された。診断は、臨床検査，心電図，心エコー，心 MRI 画像所見に基づいて行われた。全報告は、独立した心臓医によって再確認された。集めたデータに基づき、ワクチン接種後の 1～2 週の心筋炎の発生率を計算した。BNT162b2 ブースター接種を展開する間に、126,029 人の IDF 隊員がワクチン接種した。男性では 79%が 18～24 歳，女性では 90%が 18～24 歳だった。ワクチン接種者の年齢と性の分布は一般的な IDF 人口と同様だった。経過観察中に、全て若い男性である 9 人が心筋炎と診断された。1 例は COVID-19 後に起こり、除外された。残りの 8 症例では診断時に SARS-CoV-2 RT-PCR 検査で陰性の結果だった。4 人はワクチン接種の週に症状が起こり、3 人はワクチン接種後 8～10 日で症状が出て、1 例はワクチン接種後 2 週間を超えて症状が起こった（そのため解析から除外した）。全例で軽症で、不整脈やうっ血性心不全の徴候は無かった。全員退院時に残余の心傷害は無かった。3 回目接種後 1 及び 2 週における心筋炎の発生率は、それぞれ 100,000 ワクチン接種当たり 3.17（95%CI：0.64-6.28）及び 5.55（1.44-9.67）だった。全ての心筋炎の症例は若い男性（18～24 歳）だったので、この特異的な集団における発生率は、3 回目接種後 1 及び 2 週において、それぞれ 100,000 ワクチン接種当たり 6.43（95%CI：0.13-12.73）及び 11.25（2.92-19.59）だった [462]。

［同様のイスラエルの軍人における 2 回目後 1 週間で認められた心筋炎の発生率は 100,000 ワクチン接種当たり 5.07 だった。］

---

[461] Lai, F. T. T., et al. Carditis after COVID-19 vaccination with a messenger RNA vaccine and an inactivated virus vaccine. Ann Intern Med 2022; 175: 362-370. https://doi.org/10.7326/M21-3700

[462] Friedensohn, L., et al. Myocarditis following a third BNT162b2 vaccination dose in milirary recruits in Israel. JAMA 2022; 327: 161-1612. https://doi.org/10.1001/jama.2022.4425

☆COVID-19 に対する mRNA ワクチン使用後の心筋炎と心膜炎の発生率とリスク因子，臨床症状，症例の短期及び長期転帰，提案されている機序についての科学的根拠を統合したレビューでは、2020 年 10 月 6 日～2022 年 1 月 10 日のデータベース，参照文献リスト，出版されていない文書（gray literature，2021 年 1 月 13 日まで）を情報源とし、1 人の審査員がスクリーニングを完了し、他方が記録を優先する機械学習プログラムを用いて、除外の 50%を検証した。2 番目の審査員が全除外を全テキストで検証し、データを抽出し、発生率とリスク因子について、修正 Joanna Briggs 研究所法を用いてバイアスのリスクを審査した。チームのコンセンサスによって、GRADE を用いた発生率とリスク因子の科学的根拠の確からしさの順位を決定した。研究選択基準は、mRNA ワクチン接種後の確認された心筋炎または心膜炎について報告している、大規模（>10,000 参加者）または人口に基づく、または多施設観察研究及びサーベイランス・データ（発生率とリスク因子）; 症例シリーズ（5 例以上，症状，短期的な臨床経過と長期的転帰）; 意見，手紙，レビュー，仮定された機序を既述または支持することに焦点を置いている初期研究だった。46 研究が対象となった（14 が発生率について，7 がリスク因子について，11 が特徴と短期経過について，3 が長期転帰について，21 が機序について）。mRNA 接種後の心筋炎の発生率は男性の青年と男性の若年成人で最も高かった（年齢 12～17 歳で 100 万人当たり 50～139 症例の範囲［低い確からしさ］; 18～29 歳で 100 万人当たり 28～147 症例の範囲［中等度の確からしさ］）。5～11 歳の少年・少女と 18～29 歳の女性については、BNT162b2 接種後の心筋炎の発生率については、100 万人当たり 20 症例未満と考えられた（低い確からしさ）。mRNA の 3 回目接種後の発生については、非常に低い確からしさの科学的根拠だった。18～29 歳の人については、心筋炎の発生率は、BNT162b2 と比較して、mRNA-1273 のワクチン接種後に、より高かった（中等度の確からしさ）。12～17 歳，18～29 歳，18～39 歳の人の中では、COVID-19 のための mRNA ワクチン 2 回接種後の心筋炎または心膜炎の発生率は、1 回接種後 31 日以上で接種した時の方が、30 日以下と比較して、より低かった（低い確からしさ）。18～29 歳の男性に特異的なデータでは、心筋炎または心膜炎の発生率を実質的に下げるためには接種間隔 56 日以上に増やす必要があると考えられた（低い確からしさ）。臨床経過と短期的転帰については、5～11 歳については小さな（n=8）症例シリーズが 1 つしか認められなかった。青年と成人では、ほとんどの（>90%）心筋炎症例は中央値 20～30 歳の男性と 2 回目接種後 2～4 日後の発症を含んでいた（71～100%）。多くの人（84%以上）は短期間（2～4 日）入院した。心膜炎については、データは限られていたが、年齢，性，発症のタイミング，入院の割合に、より多くの変動があった。長期経過観察の 3 つの症例シリーズ（3 ヶ月，n=38）では、50%を超える患者で、持続するエコーの異常とともに、症状，薬剤の必要，活動制限が続いていた。16 の仮定された機序が既述されていたが、直接に支持する、または反論する科学的根拠は僅かしかなかった [463]。

[463] Pillay J., et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesized mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccinaton: living evidence syntheses and review.

E．その他

☆mRNA COVID-19 ワクチン接種後のアレルギー反応は 2%の高さと報告されていて、そのうちアナフィラキシーは 10,000 人当たり 2.5 人まで起こっている。BNT162b2 または mRNA-1273 の 1 回目の接種後に直後のまたは可能性のあるアレルギー反応を起こした人での 2 回目接種の安全性を調べた米国の多施設後ろ向き研究では、2021 年 1 月 1 日～3 月 31 日にマサチューセッツ総合病院，Brigham and Women's 病院，バンダービルト大学医療センター，エール大学医学部，テキサス大学南西医療センターで、BNT162b2 または mRNA-1273 に対して、(1) 1 回目接種の 4 時間以内の発症，(2) 少なくとも 1 つのアレルギー症状，(3) 診療所内または電話でのアレルギー／免疫についての受診で定義される、直後のアレルギー反応を起こした患者を対象とした。アナフィラキシーは、Brighton 及び国立アレルギー・感染症研究所の診断基準でスコア化した。確認されたアナフィラキシーはこれらの 2 つの診断基準の少なくとも 1 つへの適合を要するとした。主要評価項目は、(1) 2 回目接種後に直後の症状が無い，(2) 軽症，自己完結的，かつ／または抗ヒスタミン剤だけで寛解で定義される、2 回目接種の認容性だった。189 人の患者が参加した（平均年齢［SD］43 歳［14］，163 人が女性［86%］）。1 回目の mRNA COVID-19 ワクチンへの反応が評価された人のうち、130 人（69%）は mRNA-1273，59 人（31%）は BNT162b2 へだった。最も多い 1 回目接種への反応は、またはフラッシングまたは紅斑（53［28%］），眩暈または立ち眩み（49［26%］），咽喉絞扼感（41［22%］），蕁麻疹（39［21%］）だった。アナフィラキシーの診断基準に適合するのは 32 人（17%）だった。全部で 159 人（84%）が 2 回目を接種した。2 回目接種前の抗ヒスタミン剤の事前投与が 47 人（30%）で行われた。1 回目接種でアナフィラキシーが起こった 19 人を含む全部で 159 人の患者が 2 回目接種を認容した。32 人（20%）は 2 回目接種と関連する直後のまたは可能性のあるアレルギー症状を呈したが、自己完結的，軽症，そして／または抗ヒスタミン剤だけで寛解した [464]。

☆☆mRNA ワクチンの臨床試験における高い効果と稀な有害事象にもかかわらず、米国では 56%の人しかワクチンを接種したいと考えていない。ワクチン控えの理由の 1 つは生殖力への悪い影響の可能性である。臨床試験では増殖毒性は評価されておらず、SARS-CoV-2 は精子のパラメータの減少と相関しているため、マイアミ大学では、18 歳～50 歳の健常人を対象として、mRNA ワクチン接種前後の精子のパラメータを調べる単施設前向き研究を行った。基礎的な生殖力の問題が無いことを事前に確認し、90 日以内の COVID-19 の症状

BMJ 2022; 378: e069445. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069445

[464] Krantz, M. S., et al. Safety evaluation of the second dose of messenger RNA COVID-19 vaccines in patients with immediate reactions to the first dose. JAMA Intern Med 2021; 181: 1530-1533. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.3779

や陽性検査結果がある人は除外された。参加者は、1 回目のワクチンを接種する前と、2 回目のワクチン接種後約 70 日後に、2 日～7 日の禁欲の後に精液検体を提供した。精液の解析項目は、精液量，精子の濃度，精子の運動性，全運動精子数（TMSC）などだった。精子減少症（精子濃度<1500 万/mL）は含まれた。2020 年 12 月 17 日～2021 年 1 月 12 日に 45 人の男性が任意参加し（年齢の中央値 28 歳［IQR：25-31］）、経過観察検体は、2 回目のワクチン接種後中央値 75 日（IQR：70-86）で得られた。研究は 2021 年 4 月 24 日に終了した。ベースライン検体は禁欲期間の中央値 2.8 日（IQR：2-3）後に、経過観察検体は中央値 3 日（3-4）後に得られた。45 人の男性のうち、21 人（46.7%）は BNT162b2 を、24 人（53.3%）は mRNA-1273 を接種した。ベースラインの精子濃度と TMSC は、それぞれ 2600 万/mL（IQR：1950-3400）及び 3600 万（1800-5100）だった。2 回目のワクチン接種後、精子濃度の中央値は有意に上昇して 3000 万/mL（IQR：2150-4050，p=0.02）となり、TMSC の中央値は 4400 万（2750-9800，p=0.001）となった。精液量（中央値 2.2 ml［IQR：1.5-2.8］vs 2.7 ml［1.8-3.6］，p=0.01）と精子の運動率（中央値 58%［IQR：52.2-65］vs 65%［58-70］，p=0.02）も有意に上昇した。45 人の男性のうち 8 人はワクチン接種前には精子減少症だった（濃度の中央値 850 万/mL［IQR：510-1200］）。これら 8 人のうち、7 人の男性で精子濃度が上昇し、経過観察時には精子濃度正常となり（濃度の中央値 2200 万/mL［IQR：1700-2550］）、1 人では精子減少症のままだった。ワクチン接種後、無精子となった男性はいなかった。ウォーターフォール・プロットでは、ベースラインからの TMSC における参加者内の変化（範囲-2200 万-9300 万）が、各男性について認められた[465]。
［変化の程度は正常人での違いの範囲である。増加には、結果観察検体のより長い禁欲期間のためかもしれない。］

☆75 歳以上のフランス人における BNT162b2 mRNA ワクチン接種後の短期の重篤な心血管系イベントを調べた研究では、COVID-19 のワクチン接種データベースと結び付いたフランスの国家的データ・システムを用いた人口ベースの研究では、BNT162b2 をワクチン接種しているか、または接種していない人で、75 歳以上で、急性心筋梗塞，出血性脳卒中，虚血脳卒中，肺梗塞の診断で 2020 年 12 月 15 日～2021 年 4 月 30 日に入院した患者が対象となった。心血管イベント依存性の暴露と、その後のワクチン接種または短期の死亡率の上昇を取り消したり先送りできる高いイベント関連死亡に順応した自己対照症例シリーズ法を用い、人の中での比較を行った。イベントに先立つ暴露だけが考慮された。暴露リスク間隔は、2 回のワクチン接種のそれぞれの後の 1～14 日だった。暴露リスク間隔は、更に 1～7 日と 8～14 日に分けられた。ワクチン接種日を除き、残りの期間はリスクの無い期間と見做された。ワクチン接種をしていない人を対象として、一時的な効果を考慮した。バイアスの無い見積もり方程式を用いて、イベントとワクチン接種の両方の背景率の変化を考慮

[465] Gonzalez, D. C., et al. Sperm parameters before and after COVID-19 mRNA vaccination. JAMA 2021; 326: 273-274. https://doi.org/10.1001/jama.2021.9976

するために一時性（7 日内の増加分）で補正した相対発生率（RI）を計算した。2021 年 4 月 30 日の時点で、75 歳以上の 390 万人の人が少なくとも 1 回の BNT162b2 ワクチンを接種し、320 万人が 2 回の接種をした。観察期間において、75 歳以上の 11,113 人が急性心筋梗塞で、17,014 人が虚血性脳卒中で、4804 人が出血性脳卒中で、7221 人が肺塞栓で入院し、その中で、それぞれ 58.6%，54.0%，42.7%，55.3%が少なくとも 1 回のワクチン接種をしていた。各接種後 14 日以内に、どの結果についても有意なリスクの上昇は無かった。心筋梗塞について 1 回目接種の RI は 0.97（95%CI：0.88-1.06），2 回目接種の RI は 1.04（0.93-1.16）；虚血性脳卒中について 1 回目接種の RI は 0.90（0.84-0.98），2 回目接種の RI は 0.92（0.84-1.02）；出血性脳卒中について 1 回目接種の RI は 0.90（0.78-1.04），2 回目接種の RI は 0.97（0.81-1.15）；肺塞栓について 1 回目接種の RI は 0.85（0.75-0.96），2 回目接種の RI は 1.10（0.95-1.26）だった。2 つに分けられた暴露期間（1～7 日と 8～14 日）に、どの心血管系イベントについても有意な上昇は無かった [466]。

☆フランスの 75 歳未満の 4650 万人の成人において、COVID-19 ワクチン接種後の重症心血管系イベント（心筋炎と心膜炎を除く）の短期的リスクを調べた、イベント依存暴露と高いイベント関連死亡に順応させた自己対照症例シリーズ法では、2020 年 12 月 27 日～2021 年 7 月 20 日に、肺梗塞（PE），急性心筋梗塞（MI），出血性脳卒中または虚血性脳卒中で入院した 75 歳未満の全成人が対象となった（全部で n=73,325 イベント）。フランスの国家医療データ・システムと COVID-19 ワクチン・データベースとの間の連結は、心血管事象のための入院と、BNT162b2，mRNA-1273，Ad26.COV2.S，ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目と 2 回目の接種の同定を可能とした。ワクチン接種後 3 週間における各心血管系イベントの相対発生率（RI）を、他の期間と比較して、一時性（7 日間の期間）を補正して、推計した。BNT162b2 または mRNA-1273 と重症心血管系イベントとの間に相関は認められなかった。ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種は、ワクチン接種後 2 週目に、急性 MI と PE と相関していた（それぞれ、RI 1.29［95%CI：1.11-1.51］，1.41［1.13-1.75］）。Ad26.COV2.S の単回接種後 2 週目の MI との相関が除外出来なかった（RI 1.75［1.16-2.62］）[467]。
［18～74 歳の人で、アデノウイルス・ベクター・ワクチンは、MI と PE の上昇した発生率と相関していると考えられた。mRNA ワクチンと心血管系イベントとの間の相関は観察されなかった。］

☆多くのワクチンと関連した有害事象は耳鼻咽喉科的症状と関連している。特に、インフル

---

[466] Jabagi, M. J., et al. Myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in people aged 75 years or older. JAMA 2022; 327: 80-82. https://doi.org/10.1001/jama.2021.21699

[467] Botton, J., et al. Risk of myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism following COVID-19 vaccines in adults younger than 75 years in France. Ann Intern Med 2022, Aug 23 (online). https://doi.org/10.7326/M22-0988

エンザワクチン接種後の突然の感音性難聴（SSNHL）の割合が大規模研究で調べられ、ワクチンと SSNHL の割合との相関性が無いことが分かった。SARS-CoV-2 ワクチン接種後の SSHNL も耳鼻咽喉科の中で急に出てきている。ジョン・ホプキンス大学の研究者は、COVID-19 ワクチン接種と SSNHL との相関性の有無を調べた。ワクチン後の有害事象に関する報告が登録される CDC の VAERS のデータを、2020 年 12 月 14 日～2021 年 3 月 2 日に行われたワクチン接種による 147 の報告を調査し、時間的な相関（難聴の発症がワクチン接種後 3 週間以内）があり、報告に高い信頼性がある（例えば、聴覚学的所見またはステロイド治療の記載のある臨床医からの報告）ものの全てを「最もそうと考えられる」（n=40；25 人［63%］が女性）と分類した。その後、ワクチン接種後に起こる SSNHL の年間ベースの発生率を計算し、その計算値の感受性分析を行い、より広い人口での既知の発生率と比較した。2020 年 12 月 14 日～2021 年 3 月 2 日に、米国で 86,553,330 の SARS-CoV-2 ワクチン接種が行われた。VAERS の報告は検証されておらず、過小報告のバイアスに晒されており、ワクチンを接種したコホートの中の固有の人の数は正確には分からないので、感受性分析を行って、これらの仮定を調整することによって、最小と最大の発生率を計算した（1 年間に 10,0000 人当たり 0.3 及び 4.1）。これらの発生率の計算値を既知の SSNHL の人口での発生率（11～77）と比較したところ、一般人口を超えておらず、おそらくより低かった [468]。

［早期の COVID-19 実地接種では 2 つの mRNA ワクチンが使われていた。］

◎イスラエルで 2 番目に大きい健康維持組織の（MHS，イスラエルの人口の 4 分の 1 を表す 250 万人を超える人が利用）のデータベースにおいて BNT162b2 接種者におけるギラン・バレ症候群（GBS）の再発の割合を調べた叙述的後ろ向きコホート研究では、2000 年～2020 年に 702 例の GBS の症例が同定された。347 人（48%）が女性で、平均年齢（SD）は 53 歳（18）だった。これらの患者のうち、579 人が 1 回目の接種を、539 人が 2 回目の接種を受けていた。経過観察期間の中央値は、1 回目接種後 108 日（IQR：82-122），2 回目接種後 90 日（64-100）だった。1 回だけワクチン接種した 40 人の患者のうち、38 人が COVID-19 の既往があり、イスラエル保健省のガイドラインで 1 回だけの接種だった。579 人のうち 48 人が受診していた。42 人が救急部を受診し、一時的な非神経系の懸念のために 24 時間以内に解放され、他の人は多様な症状のために入院が必要だった。5 人だけが神経学的懸念のために病院に紹介された。2 人の患者は知覚障害，1 人の患者は数ヶ月続く震えで、1 人の患者は痙攣発作が調べられた。彼等は、それ以上の医学的観察無く数時間以内に救急部から解放された。5 人目の患者は以前 GBS と診断されていて、血漿交換療法で治療

[468] Formeister E. J., et al. Preliminary analysis of association between COVID-19 vaccination and sudden hearing loss using US centers for Disease Control and Prevention Vaccine Adverse Events Reporting System deta. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2021; 147: 674-676. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0869

されて、神経学的症状の残存は無かった。患者には 1 回目接種後短期間で始まった進行性の脚の弱さと知覚障害があり、数週間持続した。2 回目接種後数日で患者は入院した。臨床像と電気診断的所見では、知覚運動神経の脱髄性多発神経炎が疑われた。患者は病院で血症交換療法で治療され、退院日までに下肢の弱さは顕著に改善し、感覚障害無く僅かな近位の弱さだけになった[469]。

［GBS と以前に診断された人への mRNA ワクチン接種は僅かなリスクだった。］

☆虫垂炎は、臨床試験データ，有害事象報告データ，観察データにおいて、mRNA に基づく COVID-19 ワクチンによる免疫後の可能性のある有害事象と報告されている。mRNA COVID-19 接種後及び SARS-CoV-2 感染の診断後の虫垂炎のリスクをワクチン未接種者と比較したデンマークのコホート研究では、デンマークの国家的登録を用いて、BNT162b2 または mRNA-1273 の接種者と、2020 年 12 月 27 日～2021 年 11 月 30 日に PCR 検査で SARS-CoV-2 が確認された 12 歳以上の全員を同定した。比較のために、2021 年 11 月 30 日までに SARS-CoV-2 感染を検査した 12 歳以上のデンマーク人のワクチン未接種参照群を、2021 年 1 月 1 日～6 月 30 日の無作為化された指標日に各人を調べることで、解析した。その後可能性のある交絡を補正するため加重が行われた。虫垂炎や虫垂切除術の既往のある人，非 mRNA COVID-19 ワクチンを接種した人，研究参加前に PCR で確認された SARS-CoV-2 感染のあった人は除外した。2 回目のワクチン接種後または SARS-CoV-2 感染後の研究転帰のリスクを評価した。主要評価項目は虫垂炎または虫垂切除術の診断コードのある最初の病院接触の複合だった。参加者は参加後 21 日（参加日を含む）経過観察され、経過観察期間の終了時に、転帰の発生，死亡，SARS-CoV-2 感染が調べられた。ワクチン未接種群及び SARS-CoV-2 感染群の参加者は、経過観察期間に COVID-19 に対して免疫が付けられたか否か更に調べられた。累積的発生曲線を作製しリスク比とリスク差（10,000 人当たり）を得た。推計値は、年齢，性，居住自治体，移民状態，炎症性腸疾患の病歴，糖尿病，過去 2 年間の抗生物質処方箋の記載数について、傾向スコア由来標準化疾患比加重を用いて、補正した。mRNA COVID-19 ワクチン接種した 4,048,883 人のうち、虫垂炎の 330 のエピソードが 1 回目接種後 21 以内に起こり、ワクチン接種者 100,000 人当たり 8.1 エピソードに対応していた。2 回目接種後の割合はワクチン接種者 100,000 人当たり 8.6 エピソードだった（3,944,408 人中 340 症例）。ワクチン未接種参照群と比較して、mRNA ワクチン接種後虫垂炎の増加したリスクは認められず、1 回目接種後の補正リスク比は 0.93（95%CI：0.79-1.11），2 回目接種後は 0.99（0.84-1.18）だった。年齢群，性，ワクチンのタイプ横断的に相関は無く安定していた。ワクチン未接種参照群に対する SARS-CoV-2 感

[469] Ben David, S. S., et al. Rate of recurrent Guillain-Barré Syndrome after mRNA COVID-19 vaccine BNT162b2. JAMA Neurology 2021; 78: 1409-1411. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3287

染後の虫垂炎のリスクの解析では、補正リスク比は 1.25（0.79-1.99）だった[470]。

（7）リアル・ワールドでのワクチンの効果

☆☆☆イスラエルで 2020 年 12 月 20 日～2021 年 2 月 1 日に新たに BNT162b2 接種を受けた全員と、人口統計学的・臨床的特徴を 1：1 で適合させたワクチンを受けていない対照者とを比較した研究では、各群 596,618 人だった。1 回目接種後 14 日～20 日，1 回目接種後 21 日～27 日及び 2 回目接種後 7 日以降の研究結果は、それぞれ、記録された感染について 46%（95%CI：40-51），60%（53-66）及び 92%（88-95）；症候性 COVID-19 について 57%（50-63），66%（57-73）及び 94%（87-98）；入院について 74%（56-86），78%(61-91)及び 87%（55-100）；重症について 62%（39-80），80%（59-94）及び 92%（75-100）だった。COVID-19 による死亡を防ぐ効果の推計値は 1 回目接種後 14 日～20 日で 72%（95%CI：19-100），1 回目接種後 21 日～27 日で 84%（44-100）だった。無症候感染に対する効果は、1 回目接種後 14 日～20 日で 29%（95%CI：17-39），1 回目接種後 21 日～27 日で 52%（41-60），2 回目接種後 7 日以降で 90%（83-97）だった。症候性感染に対する効果は 12 日目頃から認められた。特定されたサブ人口での記録された感染と症候性 COVID-19 は各年齢層にわたって一貫していてが、多くの合併症のある人で僅かに低い効果だった[471]。

［国家的な実地のワクチン接種で、BNT162b2 mRNA ワクチンは広い範囲の COVID-19 関連結果について効果的であり、臨床試験と一致した所見だった。］

☆☆☆イスラエルでのワクチンの大規模接種開始後 4 ヶ月のデータを用い、SARS-CoV-2 感染症の発生とその帰結、及び 16 歳以上のイスラエルの住民におけるワクチンの接種率を調べた全国調査では、SARS-CoV-2 感染の帰結（無症候感染，症候性感染，COVID-19 に関連した入院，重症または危篤の入院，死亡）が、完全にワクチン接種を受けた人（ワクチンの 2 回目接種後 7 日を経過した人）における発生率とワクチン接種を受けていない人（ワクチンを 1 度も接種していない人）におけるは発生率の比較を基に、年齢群（16-24，25-34，35-44，45-54，55-64，65-74，75-84，≧85 歳），性，カレンダー上の週で補正した陰性 2 項回帰モデルで計算された。全国での利用可能な SARS-CoV-2 陽性検体の PCR 検査における Spike 遺伝子標的不全を用い、B.1.1.7 変異株の感染率が計算された。2021 年 1 月 24 日～4 月 3 日の解析期間中、232,268 の SARS-CoV-2 感染，7694 の COVID-19 による

---

[470] Kildegaard, H., et al. Risk of appendicitis after mRNA COVID-19 vaccination in a Danish population. JAMA Intern Med 2022; 182: 684-686. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.1222

[471] Dagan, N., et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. N Engl J Med 2021; 384: 1412-1423. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765

入院，4481 の重症 COVID-19 による入院，1113 の COVID-19 死亡が、16 歳以上の人で起こった。2021 年 4 月 3 日までに、6,538,911 人の 16 歳以上の人口のうち 4,714,932 人（72.1%）が BNT162b2 の 2 回接種で完全なワクチン接種を受けた。2 回目接種後 7 日以上におけるワクチンの補正効果は、SARS-CoV-2 感染に対して 95.3%（95%CI：94.9-95.7；発生率 ワクチン非接種群で 100,000 人年当たり 91.5 vs 完全ワクチン接種群で 100,000 人年当たり 3.1），無症候感染に対して 91.5%（90.7-92.2；100,000 人年当たり 40.9 vs 1.8），症候性 COVID-19 に対して 97.0%（96.7-97.2；100,000 人年当たり 32.5 vs 0.8），COVID-19 に関連した入院に対して 97.2%（96.8-97.5；100,000 人年当たり 4.6 vs 0.3），重症または危篤の COVID-19 に関連した入院に対して 97.5%（97.1-97.8；100,000 人年当たり 2.7 vs 0.2），COVID-19 に関連した死亡に対して 96.7%（96.0-97.3；100,000 人年当たり 0.6 vs 0.1）だった。75 歳以上、または 85 歳以上の年齢層でみても、全ての COVID-19 の帰結に対する効果（症候性感染，COVID-19 に関連した入院，重症または危篤の入院，死亡）は 96%を超えていた。全年齢群で、ワクチンの接種率が上がると、SARS-CoV-2 感染の帰結が減少した。検査した 8472 検体のうち 8006 が spike 遺伝子標的不全で、SARS-CoV-2 感染における B.1.1.7 変異株の割合は 94.5%と計算された [472]。

［2 回目接種後 14 日以上では、補正したワクチンの全 SARS-CoV-2 帰結に対する有効性は、2 回目接種後 7 日以上に比較して、僅かに高かったが。1 回目接種後 14～21 日後では、2 回目接種後 7 日以上に比較して、やや低かった。死亡に対するワクチンの効果は、2 回目接種後 14 日以上で 98.1%（95%CI：97.6-98.5）、1 回目接種後 14 日～21 日後で 77.0%（69.7-82.6）だった。］

☆☆イングランドの公的資金を受ける医療施設で働く 18 歳以上の医療従事者について、ワクチン（BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19）の接種率と相関する因子と BNT162b2 の効果を調べる前向きコホート研究（SIREN）では、経過観察の開始時に、参加者は陽性コホート（抗体陽性または感染の既往［以前抗体か PCR の結果が陽性］）と陰性コホート（抗体陰性で過去に陽性検査結果無し）のどちらかに割り付けられた。ベースラインのリスク因子は登録時に集められ、症状の状態は 2 週間毎に集められ、ワクチンの接種状況は国家データベースから集められた。参加者は 2 週間毎に無症候性 SARS-CoV-2 PCR 検査と月毎の抗体検査を受け、SIREN 外での検査（症候性検査を含む）も全て把握された。解析のためのデータは 2021 年 2 月 5 日までが含まれた。経過観察期間は 2020 年 12 月 7 日～2021 年 2 月 5 日だった。主要評価項目は、ワクチンの接種率の解析についてはワクチン接種者（2 つのワクチンのデータ源の少なくとも 1 つによって記録された少なくとも 1 回のワクチン

[472] Haas, E. J., et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. Lancet 2021; 397: 1819-1829. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8

接種)、ワクチンの効果の解析については、PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染だった。104 の医療機関からの 23,324 人の参加者が解析のクライテリアに合致し登録された。年齢の中央値 46.1 歳（IQR：36.0-54.1），19,629 人（84%）が女性，8,203 人（35%）が解析期間の開始時に陽性コホートに、15,121 人（65%）が陰性コホートに割り付けられた。全経過観察期間は 2 ヶ月で 1,106,905 人年だった（396,318 人の接種者及び 710,587 人の非接種者)。2021 年 2 月 5 日における接種率は 89%で、そのうち 94%は BNT162b2 を接種していた。有意に低い接種率が、感染の既往，性，年齢，民族性，仕事の役割，多様な貧困スコアの指標と相関していた。経過観察の間に、非ワクチン接種コホートで 977 の新たな感染が起こっており、発生密度は 10,000 人年当たり 14 感染だった。ワクチン接種コホートでは、1 回目接種後 21 日以後に 71 の新たな感染が起こり（発生密度 10,000 人年当たり 8 感染)、2 回目接種後 7 日以後に 9 の新たな感染が起こった（10,000 人年当たり 4 感染)。1 回目接種と 2 回目接種の間隔の中央値は 23 日（IQR：21-26［範囲 19-28］）PCR 検査陽性の日またはその前の 14 日間に、非ワクチン接種コホートでは、543 人（56%）の参加者に典型的な COVID-19 の症状（熱，咳，味覚・嗅覚の変化・消失）があり（133［14%］は他の症状があり、161［16%］は質問を未完了)、無症候だったのは 140 人（14%）だったのに対して、ワクチン接種コホート（n=80）では、典型的な COVID-19 の症状は 29 人（36%）に認められ（12 人［15%］は他の症状があり、24 人［30%］は質問を未完了)、15 人（19%）が無症候だった。他のリスク因子，コホート，施設で補正後、BNT162b2 の 1 回目接種後 21 日以後の感染予防効果は 70%（95%CI：55-85）で、2 回目接種後 7 日以後の感染予防効果は 85%（74-96）だった。ワクチンを接種した人は 1 回目接種の直後（0 日目～3 日目）に感染リスクが低下し、4 日目～9 日目には有意な効果は認められず、実質的な防御は 10 日目以後に増加し 21 日目でプラトーとなった。2 回目接種についても同様のパターンが認められた [473]。

［BNT162b2 は、労働年齢の成人で、症候性及び無症候性感染の療法を防御できた。このコホートがワクチン接種を受けたのは循環している支配的な変異株が B.1.1.7 の時で、この変異株に対する効果も示された。

症状に関する期間を広げ、PCR 検査陽性の前及び後の 14 日間とした場合、非ワクチン接種コホートでは、620 人（63%）の参加者に典型的な COVID-19 の症状があり（139［14%］は他の症状があり、167［17%］は質問を未完了)、無症候だったのは 51 人（5%）だったのに対して、ワクチン接種コホート（n=80）では、典型的な COVID-19 の症状は 32 人（40%）に認められ（13 人［16%］は他の症状があり、25 人［31%］は質問を未完了)、10 人（13%）が無症候だった。

陰性コホートを分けた解析では僅かに効果が高く、他のリスク因子と施設で補正後のワ

[473] Hall, V. J., et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicenter, cohort study. Lancet 2021; 379: 1725-1735. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X

クチンの 1 回接種後 21 日以後の効果は 72%（95%CI：58-86），2 回目接種後 7 日以後の効果は 86%（76-97）だった。

ワクチン接種の直後（0 日目～3 日目）の感染リスクの低下は、ワクチンへの免疫応答では説明できず、症状の有る人や、現在 PCR が陽性の人、最近 COVID-19 症例に暴露された人などがワクチン接種を延期し、過少評価されているためと考えられる。]

☆オックスフォード大学の研究者らは、英国中の無作為に選択された私的世帯に住んでいる人の、大規模な共同体に基づく調査のデータベースを用いて、自己報告した症状，サイクル閾値（＜30 対≧30，ウイルス量の代替），遺伝子陽性パターン（B.1.1.7 か否か）によって分けて、BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 の全ての SARS-CoV-2 感染に対する効果を調べた。2020 年 12 月 1 日～2021 年 5 月 8 日に 383,812 人の参加者から採取された鼻腔と咽頭の検体の 1,945,071 の RT-PCR 検査結果を用いると、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 を用いたワクチン接種は、既に 1 回目接種の 21 日以上後に SARS-CoV-2 感染を減少させていて（それぞれ 61%［95%CI：54-68］対 66%［60-71］）、2 回目接種後に、より大きな低下が認められた（それぞれ 79%［95%CI：65-88］対 80%［73-85］）。最も大きな減少は、症候性感染及び／または高いウイルス量の感染で認められた。BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 の間で差を認めなかった [474]。

☆テキサス大学南西医療センター（UTSW）では、2020 年 12 月 15 日にワクチン接種が開始され、最初の 31 日で、23,234 人の UTSW 従業者の 59%が BNT162b2 または mRNA-1273 の何れかの 1 回目接種を受け、30%が 2 回目の接種を受けた。2020 年 12 月 15 日～2021 年 1 月 28 日に、ワクチン接種を受ける資格のある 23,234 人の従業者のうち 350 人（1.5%）が新たに SARS-CoV-2 感染したと判明した。感染した人の割合はワクチン接種状況によって異なっていて、ワクチンを接種していない 8969 人の従業者のうち 234 人（2.61%［95%CI：2.29-2.96］），部分的にワクチンを接種（1 回目だけを接種、または BNT162b2 の 2 回目の接種から 7 日以内／mRNA-1273 の 2 回目の接種から 14 日以内）した 6144 人の従業者のうち 112 人（1.82%［1.50-2.19］），完全にワクチンを接種（BNT162b2 の 2 回目の接種から少なくとも 7 日／mRNA-1273 の 2 回目の接種から少なくとも 14 日）した 8121 人の従業者のうち 4 人（0.05%［0.01-0.13］）が感染していた（全ての対の比較について $p<0.01$）。2021 年 1 月 9 日から、UTSW の全従業者における検査陽性の絶対数は、同時期に UTSW の救急部を受診して PCR 検査を受けた患者における実社会の増加している SARS-CoV-2 陽性率に基づいて計算した数よりも、一貫して低かった。医療従事者の労働力の保存へのワクチンの効果は劇的だった。隔離または待機にある医療従事者数は 90%以上減少した。UTSW での SARS-CoV-2 ワクチンのリアル・ワールドでの経験は、従業者にお

[474] Pritchard, E., et al. Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in United Kingdom. Nat Med 2021; 27: 1370-1378. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01410-w

ける感染の発生率を顕著に減少させた。この減少は、医療従事者が最も必要とされている時に、労働力を保存した。UTSW では 2 月 4 日までに 70%の従事者が、3 月 5 日までに 78%がワクチンを接種した。アクセスに障碍が無い場合にさえ、ワクチン接種への躊躇は重要な課題であることが明かだった。仮に、正常状態への道の創造において、ワクチンの完全な可能な利益を達成させるには、経験から得られた洞察を通じてこの躊躇の基底にある因子に対処することが必須である [475]。
［ワクチン開始は、北テキサスにおける新たな SARS-CoV-2 感染数の急速な上昇と同時期に開始された。］

☆6680 人の従業者がいるエルサレムの 2 つのキャンパスのある Hadassah Hebrew University Medical Center（HHUMC）において、医療従事者におけるワクチンの効果を調べた。エルサレムは、イスラエルで COVID-19 の発生率が最も高いうちの 1 つである。通常の活動に加えて、HHUMC では現在 COVID-19 患者を 8 つの専門病棟で治療している。安全な病院環境を作るため、HHUMC では全従業者についての、SARS-CoV-2 に対する率先した、周期的なスクリーニング・プログラムを確立した。感染症の始まりから 2021 年 1 月 31 日まで、6680 人の医療従事者のうち 689 人（10.3%）が感染したが、ほとんどは市中での COVID-19 への暴露のためだった。医療従事者における発生率の傾向は、エルサレムの人々と類似していた。BNT162b2 の 21 日間隔での投与は 2020 年 12 月 20 日に始まった。8 週間以内に、2020 年 12 月 20 日までに感染の既往の無かった 6252 人のうち 5297 人（84.7%）がワクチンを接種した。1 回目の接種を受け、21 日目までに感染しなかったほとんど（98.9%）の医療従事者が 2 回目の接種を受けた。医療従事者のワクチン接種状況と感染のデータを集めたところ、ワクチンを接種した従事者では、1 回目の接種以降の COVID-19 の発生率は 2 週目以後に顕著に減少し、感染の発生率は劇的に下がり続け、4 週間目以後低いままだった。2020 年 9 月以降、COVID-19 に罹患していない確率は 2 回接種のワクチン開始まで安定的に下がっていたが、それ以後は、ワクチンを接種した医療従事者の感染は、遙かに起こり難くなった。気を付けるべきなのは、COVID-19 の発生率を計算するのに用いた数字は、義務的または任意の検査の何れかで検出された感染患者の数であり、全ワクチン接種者の体系的検査は行われていない。従って、幾つかの陽性症例を見落としていると考えられる [476]。
［高い COVID-19 発生率の共同体で、活動的な病院という場で行われた研究において、BNT162b2 による医療従事者のワクチン接種は、B.1.1.7 変異株が症例の 80%までとなり、急増が顕著な時でさえ、2 回接種を受けた人における新たな COVID-19 症例の大きな減少

[475] Daniel, W., et al. Early evidence of the effect of the SARS-CoV-2 vaccine at one medical center. N Engl J Med 2021; 834: 1962-1963. https://doi.org/10.1056/nejmc2102153
[476] Benenson, S., et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine effectiveness among health care workers. N Engl J Med 2021; 384: 1775-1777. https://doi.org/10.1056/nejmc2101951

という結果となった。医療従事者における広い効果的なワクチン接種は、市中における SARS-CoV-2 感染が高率である場合でさえ、安全な環境を提供する。]

☆UCSD と UCLA では、2020 年 12 月 16 日から医療従事者におけるワクチン接種（mRNA-1273 と BNT162b2）を開始した。症状の有る人に対する検査の低い閾値の設定に加えて、12 月 2 日に、UCSD では無症状の医療従事者に、鼻腔検体の PCR 検査を毎週行うことを義務的とした。12 月 26 日に、UCLA では無症状の医療従事者に対する鼻腔検体の PCR 検査の任意のプログラムを開始し、ワクチン後の無症候 SARS-CoV-2 感染の検出を上げることが可能になった。2020 年 12 月 16 日～2021 年 2 月 9 日に、36,659 人の医療従事者がワクチンの 1 回目の接種を受け、それらのうち 28,184 人（77%）が 2 回目の接種を受けた。ワクチン接種を受けた医療従事者の中で、379 人の固有の人がワクチン接種後少なくとも 1 日後から SARS-CoV-2 陽性となったが、その多く（71%）は 1 回目接種後最初の 2 週間以内に検査陽性となっていた。2 回のワクチン接種後、37 人の医療従事者が検査陽性となったが、22 人は 2 回目接種後 1～7 日で、8 人の医療従事者だけが 2 回目のワクチン接種後 8～14 日，7 人だけが 2 回目のワクチン接種後 15 日以上で検査陽性となっていた。2021 年 2 月 9 日時点で、全部で UCSD の医療従事者 5455 人，UCLA の医療従事者 9535 人が 2 週間以上前に 2 回目のワクチン接種を受けていたが、それらの陽性率は 0.05%に該当した。ワクチン接種後、SARS-CoV-2 検査陽性となる絶対リスクは、UCSD の医療従事者で 1.19%，UCLA の医療従事者で 0.97%だった。これらの割合は、mRNA-1273 や BNT162b2 の臨床試験で報告されたリスクより高い。この上昇したリスクの可能な説明には、無症候及び症候性の人に対する定期的な検査，南カリフォルニアにおける感染の地域的な急増，臨床試験の参加者と研究対象の人口統計学的特性の違いなどが含まれる。医療従事者は、臨床試験の参加者より若いが、全体として SARS-CoV-2 暴露への高いリスクがある。更に、両方のワクチンの臨床試験における報告のカットオフ日がこの急増のかなり前であり、BNT162b2 の臨床試験では無症候者は含まれておらず、mRNA-1273 の臨床試験でも、2 回目接種の前に一度、無症候者のスクリーニングが行われていただけであった [477]。
［2 回目のワクチン接種後 14 日後の稀な陽性検査結果は、勇気付けるもので、これらのワクチンの効果は臨床試験外においても維持されていることを示唆する。これらのデータは、ワクチン接種が高い割合で行われている場合でも、全体として集団免疫に達するまで、持続した公衆衛生上の緩和策（マスク着用，physical distancing，毎日の症状のスクリーニング，定期的な検査）が非常に重要であることを強調する。]

◎BNT162b2 ワクチンの COVID-19 に対する防御効果のリアルワールドでの研究が至急で求められている。イスラエルの研究者は、2020 年 8 月 28 日～2021 年 2 月 24 日にイスラ

[477] Keehner, J., et al. SARS-CoV-2 infection after vaccination in health care workers in California. N Engl J Med 2021; 384: 1774-1775. https://doi.org/10.1056/nejmc2101927

エル健康省が集めたデータを後ろ向きに解析した。2020 年 12 月 20 日から始められたワクチン推奨後の新たな COVID-19 症例数と入院数の一時的な動態を研究した。症例数と入院数へのワクチンの効果の可能性と、2021 年 1 月 8 日に実施された 3 回目の封鎖などの他の因子とを見分けるために、(1) 最初にワクチン接種を優先的に接種した 60 歳以上の高齢者と若年層；(2) 1 月の封鎖と 9 月の封鎖；(3) ワクチン接種を早期に行った都市とワクチン接種が遅れた都市、などの幾つかの比較を行った。ワクチンの優先順位により、60 歳以上の年齢層で、若年層より大きく早い COVID-19 症例と入院の減少が認められた。このパターンは前の封鎖時には認められず、早期にワクチン接種を行った都市で、より明確だった[478]。

☆☆☆米国の研究者は、mRNA ワクチンの効果について、全米 8 ヶ所において、3975 人の医療従事者，緊急対応者（first responders），他の必須労働者や第 1 線の労働者の前向きコホート研究を行った。2020 年 12 月 14 日～2021 年 4 月 10 日に、参加者は、症状の状態に関わりなく毎週、定性的・定量的な RT-PCR 解析に中鼻甲介の鼻腔検体を提出し、更に COVID-19 関連する疾患と一致する症状の発症時に、鼻腔及び唾液検体を検査した。SARS-CoV-2 の検査を行った。ワクチンの効果は、100%×（1―ワクチン接種者 vs ワクチン非接種者の SARS-CoV-2 感染のハザード比）の公式を、ワクチン接種する傾向，研究施設，職業，局所のウイルス流行で補正した。SARS-CoV-2 は 204 人（5%）で検出され、そのうち 5 人は完全にワクチン接種していて（2 回目接種後 14 日以上）、11 人は部分的にワクチン接種していて（1 回目接種後 14 日以上で 2 回目接種後 14 日未満）、156 人はワクチン接種していなかった。補正したワクチンの効果は、完全にワクチン接種した人では 91%（95%CI：76-97），部分的にワクチン接種した人では 81%（64-90）だった。SARS-CoV-2 感染が起こった参加者の中では、平均のウイルス RNA 量は、ワクチン接種していない参加者に比較して、部分的または完全にワクチン接種した参加者では 40%低かった。更に、ウイルス RNA 検出期間は 6.2 日短く、ウイルス RNA 検出が 1 週間を超えるリスクが 66%低く（相対リスク 0.34［95%CI：0.15-0.81］）、熱性の症状のリスクは 58%低く（相対リスク 0.42［95%CI：0.18-0.98］）、病気の期間はより短く、病気で寝ている期間が 2.3 日少なかった[479]。

［mRNA ワクチンは、リアルワールドで接種された場合に、労働年齢の成人の中で、SARS-CoV-2 感染を防御するのに高度に効果的であり、ワクチン接種したにもかかわらず打ち抜き感染が起こった人の中で、ウイルス RNA 量を減少させ、熱症状のリスクを下げ、病気の期間を短くした。

接種された mRNA ワクチンの 67%は BNT162b2，33%は mRNA-1273，1%以下では特定

---

[478] Rossman, H., et al. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. Nat Med 2021; 27: 1055-1061. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01337-2

[479] Thompson, M. G., et al. Prevention and attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. N Engl J Med 2021; 385: 320-329. https://doi.org/10.1056/nejmoa2107058

出来ない mRNA ワクチンだった。全体で 3179 人が少なくとも 1 回のワクチン接種を、そのうちの 2686 人（84%）が 2 回の接種をしていた。]

☆医療従事者における BNT162b2 の症候性感染と無症候感染に対する効果を調べたテル・アビブ（イスラエル）の 1 つの 3 次医療センターにおける後ろ向きコホート研究では、2020 年 12 月 20 日～2021 年 2 月 25 日に鼻腔咽頭検体の定期的なスクリーニング検査を行っている医療従事者における RT-PCR 検査で確認された症候性及び無症候性 SARS-CoV-2 感染症のデータを集めた。完全なワクチン接種（2 回目接種後 7 日以上）を受けた人とワクチン接種を受けていない人の間の感染発生率を、人口統計学的因子と行われた RT-PCR の回数で補正して比較した発生率比（IRRs）を、ロジスティック回帰分析で計算した。主要評価項目は完全なワクチン接種を受けた医療従事者とワクチンの接種していない医療従事者を比較した症候性及び無症候感染の回帰補正した IRR だった。副次的評価項目は、部分的にワクチン接種した医療従事者（1 回目接種後 7 日～28 日）及び後期の完全にワクチン接種を受けた医療従事者（2 回目接種後 21 日を超える）の IRRs などだった。全部で 6710 人の医療従事者（年齢の中央値［SD］44.3［12.5］歳，4465 人［66.5%］が女性）が中央値 63 日経過観察された。5953 人（88.7%）の医療従事者は少なくとも 1 回の BNT162b2 ワクチンの接種を受け、5517 人（82.2%）は 2 回の接種を受け、757 人（11.3%）はワクチンを接種していなかった。ワクチン接種者は、接種者と比較して、高齢（平均年齢 44.8 歳 vs 40.7 歳）及び男性（31.4% vs 17.7%）と相関した。症候性 COVID-19 は完全なワクチン接種を受けた医療従事者の 8 人及びワクチン接種を受けていない医療従事者の 38 人で起こった（発生率 1000 人年当たり 4.7 対 149.8，補正 IRR 0.03［95%CI：0.01-0.06］）。該当する補正 IRRs は、後期の完全なワクチン接種を受けた医療従事者で 0.02（95%CI：0-0.06），部分的にワクチン接種を受けた医療従事者で 0.11（0.06-0.17）だった。無症候感染は完全なワクチン接種を受けた医療従事者の 19 人及びワクチン接種を受けていない医療従事者の 17 人で起こった（発生率 1000 人年当たり 11.3 対 67.0，補正 IRR 0.14［95%CI：0.07-0.31］）。該当する補正 IRRs は、後期の完全なワクチン接種を受けた医療従事者で 0.06（95%CI：0.02-0.22），部分的にワクチン接種を受けた医療従事者で 0.64（0.31-1.51）だった。これらの結果は傾向スコア感受性解析によっても質的に変わらなかった [480]。
［2020 年 12 月 20 日～2021 年 1 月 2 日は医療従事者は SARS-CoV-2 暴露のリスクによって 2 週間～月毎にスクリーニング検査を受けた。2021 年 1 月 3 日～14 日は全医療従事者について全病院的なスクリーニングが行われた。2021 年 1 月 15 日～現在までは、暴露のリスクが中等度から高度の医療従事者及びワクチン接種が完全ではない医療従事者が週毎～月毎のスクリーニング検査を受けた。]

[480] Angel, Y., et al. Association between vaccination with BNT162b2 and incidence of symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infections among health care workers. JAMA 2021; 325: 2457-2465. https://doi.org/10.1001/jama.2021.7152

☆メンフィス（テネシー州）の小児研究病院の従業員での BNT162b2 ワクチン接種後の無症候感染と症候性感染に関する観察研究では、2020 年 3 月に無症候医療従事者のルチーンなスクリーニング検査と症状のある人と暴露があった人に的を絞った検査を開始した。無症候従業員の鼻中隔検体の RT-PCR 検査が、少なくとも週 1 回行われた。2020 年 12 月 17 日に BNT162b2 のワクチン接種が開始され、ワクチン接種を受けた従業員は 1 回目の接種から経過観察された。ワクチンを接種していない従業員は 2020 年 12 月 17 日から、または、彼等の最初の無症候者スクリーニングの結果の日の遅い方から経過観察された。調査の終了は 2021 年 3 月 20 日，雇用の終了，陽性の検査結果，他のワクチンの接種のうち、何れか早い事象だった。両群に属する者は居なかった。COVID-19 に暴露された既往がある者は除外された。無症候感染を解析する際には、症候性感染と暴露の既往のある人は競合リスクとして扱った。症候性感染を解析する際には、無症候感染者のスクリーニングは競合リスクとして扱った。ワクチン接種群における、非ワクチン接種群と比較した場合の経過観察における人年当たり確定 COVID-19 症例の割合である発生率比（IRR）及び 95%信頼区間が、ワクチン接種と感染の間の相関を測定するために用いられた。2020 年 12 月 17 日～2021 年 3 月 20 日に 5217 人の従業員がワクチン接種のクライテリアに合致し、3052 人（58.5%）が少なくとも 1 回の BNT162b2 接種を、2776 人（53.2%）は 2 回の接種を受けた。2165 人（41.5%）は接種を受けていなかった。経過観察期間の中央値は非ワクチン接種群で 81 日間，ワクチンを接種群で 72 日間だった。ワクチン接種群では 66.0%が女性，60.3%が白人，19.4%が黒人，88.7%が 65 歳未満，47.2%が医療従事者で、非ワクチン接種群では 58.3%が女性，40.3%が白人，20.6%が黒人，84.8%が 65 歳未満，25.7%が医療従事者だった。ワクチンを接種した従業員の中では、51 人が経過観察中に SARS-CoVo-2 検査陽性となり（41 人は 2 回目接種の前、10 人は 2 回目接種の後）、29 人（56.9%）は無症候性者のスクリーニング検査で診断された。ワクチンを接種していない従業者の中では、185 人が検査陽性となり、79 人（42.7%）は無症候だった。IRR は、全ての SARS-CoV-2 感染について 0.21（95%CI：0.15-0.28）（2 回目接種後 7 日以上では 0.04［0.02-0.09］），無症候者のスクリーニングの結果では 0.28（0.18-0.42），症候性感染と暴露の既往のある人では 0.16（0.10-0.25）だった。1 回目接種後の最初の 11 日以内の IRR は 3 つの結果について 0.58～0.60 だった。1 回目接種後 12 日～2 回目接種まで（接種間隔の中央値 21 日［範囲 11～49］）の無症候感染のスクリーニング検査による陽性結果の IRR は 0.58（95%CI：0.30-1.13），2 回目接種から 7 日以内では 0.35（0.11-1.09），2 回目接種から 7 日以上では 0.10（0.04-0.22）だった。2 回目接種後 7 日以上では症候性感染や暴露の既往で検査陽性となった人はいなかった。非ワクチン接種群では、ワクチン接種群と比較して、検査陽性の高い累積的発生率で、無症候感染のスクリーニング検査でも、症候性感染や暴露の既往の検査で

も高い陽性率だった[481]。

◎英国における BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 の一般接種での安全性と有効性をアプリを用いて調べた前向き観察研究では、BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回または 2 回の接種を受けた COVID-19 症状研究アプリ使用者で、ワクチン接種後 8 日以内の自己報告された全身または局所の副反応の割合と確率を調べた。また、ワクチン接種後に SARS-CoV-2 の PCR 検査やラテラル・フロー検査を受けたワクチン接種者のサブセットにおける感染率と、ワクチンを接種していない対照者での感染率を比較した。全ての解析は、年齢（55 歳以下 vs 56 歳以上），年齢，医療従事者か否か（2 項変量），肥満（BMI＜30 kg/m² vs ≧ 30 kg/m²），基礎疾患（有無の 2 項変量）で補正した。2020 年 12 月 8 日～2021 年 3 月 10 日に 627,383 人が 655,590 回の接種を受けたと報告した。282,103 人が BNT162b2 の 1 回接種を受け、そのうち 28,207 人が 2 回目の接種を受け、また、345,280 人が ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種を受けた。全身性の副反応は、1 回目の BNT162b2 接種者の 13.5%（38,155/282,103）で、2 回目の BNT162b2 接種者の 22.0%（6216/28,207）で、1 回目 ChAdOx1 nCoV-19 の接種者の 33.7%（116,473/345,280）で報告された。局所の副反応は、1 回目の BNT162b2 接種者の 71.9%（150,023/208,767）で、2 回目の BNT162b2 接種者の 68.5%（9025/13,179）で、1 回目 ChAdOx1 nCoV-19 の接種者の 58.7%（104,282/177,655）で報告された。全身性の副反応は SARS-CoV-2 感染の既往がある人で、知られている過去の感染が無い人よりも多かった（CHAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種で 1.6 倍，BNT162b2 の 1 回目接種で 2.9 倍）。局所の副反応も同様に、SARS-CoV-2 感染の既往がある人で、知られている過去の感染が無い人よりも多かった（CHAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種で 1.4 倍，BNT162b2 の 1 回目接種で 1.2 倍）。103,622 人のワクチン接種者のうち 3106 人及び 464,356 人のワクチンを接種していない対照者の 50,340 人が検査で SARS-CoV-2 感染陽性になった。感染リスクの顕著な減少が 1 回目接種後 12 日目から認められ、21 日目～44 日目では ChAdOx1 nCoV-19 で 60%（95%CI：49-68），BNT162b2 で 69%（66-72）に、45 日目～59 日目では BNT162b2 で 72%（63-79）に達した[482]。

☆米国の大規模な長期介護施設である Genesis HealthCare 社の電子医療記録データを用いて、21 州の 280 の介護施設におけるワクチン接種を受けた入所者と受けていない入所者の SARS-CoV-2 感染の発生率を報告する。予防接種記録から、2021 年 2 月 15 日時点で mRNA ワクチンを 1 回以上接種した入所者，2021 年 2 月 15 日までに 2 回とも接種し

---

[481] Tang, L., et al. Asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection after BNT162b2 vaccination in a routinely screened workforce. JAMA 2021; 325: 2500-2502. https://doi.org/10.1001/jama.2021.6564

[482] Menni, C., et al. Vaccine side-effect and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 939-949. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00224-3

た入所者，2021 年 3 月 31 日時点で初回集団ワクチン接種の日に施設にいたがワクチンを接種していない入所者を特定した。2021 年 3 月 31 日までに発生した SARS-CoV-2 感染事例を PCR 検査と抗原検査の記録に基づいて特定した。入所者は、自分の施設で感染が確認された場合 3～7 日ごとに検査を受け、新たに症状が出現したり曝露の可能性があったりする場合に検査を受けた。調査期間前の 90 日間に感染していた入所者は除外された。ワクチン接種を受けた入所者では 2 回それぞれの接種後に、ワクチン未接種の入所者では初回集団ワクチン接種の日以降に、無症候感染を数えた。看護師は毎日入所者を評価し，新しい症状を構造化された病状変化メモに記録した。これらの記録から、陽性反応が出る 5 日前から 14 日後までの間に SARS-CoV-2 関連症状が現れた場合、有症状であると判断した。対象となったのは，少なくとも 1 回の mRNA ワクチン接種を受けた入所者 1 万 8242 人で、1 万 4669 人（80.4%）が Pfizer-BioNTech 社製ワクチンを、3573 人（19.6%）が Moderna 社製ワクチンを接種した。これら 1 万 8242 人の入所者のうち，1 万 3048 人が 2 回目のワクチンも接種した。ワクチンを受けていない入所者は合計 3990 人だった。ワクチン接種を受けた人も受けていない人も、感染率は時間の経過とともに減少した。1 回目のワクチン接種後、0～14 日目に 822 例（ワクチン接種者の 4.5%），15～28 日目に 250 例（1.4%）の感染が発生した。2 回目の接種を受けた入所者 13,048 人では、2 回目の接種後 0～14 日以内に 130 例（接種者の 1.0%），14 日以降に 38 例（0.3%）の感染が発生した（うち 19 例は 2 回目の接種後 15～21 日に発生）。未接種者では，初回集団接種後 0～14 日で 173 例（未接種者の 4.3%），接種後 42 日以上で 12 例（0.3%）と減少していた。すべての群において，ほとんどの事例は無症候感染であり，無症候感染と症候性感染の両方の発生率が減少していた。SARS-CoV-2 感染の発生率が最も高い郡にある介護施設は，最も多くの感染者が発生していたが，それでも大きな減少が見られた。職員のワクチン接種率と入所者の感染率との間には，共通した傾向が見られた[483]。

［mRNA ワクチンは，介護施設での無症候性および症候性の SARS-CoV-2 感染の発生率を低下させるという点で，現実的な効果があることがわかった。ワクチンを接種していない入所者の感染率も低下していることから、入所者や職員の多くがワクチンを接種し、マスクなどの感染対策を継続して行えば、ワクチンを接種していない少数の入所者の感染を防ぐことができると考えられる。しかし、ワクチン接種後も患者が継続して発生したことから、今後の感染拡大を鎮静化するためには、介護施設における進行中の集団ワクチン接種と検査によるサーベイランスが極めて重要であることが明らかになった。］

◎看護施設の従業員は、看護施設における SARS-CoV-2 感染の源と考えられており、B.1.617.2（デルタ）変異株の出現で、特に多くの施設の従業員のワクチン接種率が低かっ

[483] White, E. M., et al. Incident SARS-CoV-2 Infection among mRNA-vaccinated and unvaccinated nursing home residents. N Engl J Med 2021; 385: 474-476. https://doi.org/10.1056/nejmc2104849

たために、看護施設における COVID-19 関連死亡についての懸念が高まった。こうした懸念のため、連邦政府は、看護施設の従業者のワクチン接種義務化を促した。国家データを用い、12,364 の看護施設（米国の全看護施設の 81%）を、2021 年 6 月 13 日時点の従業員の COVID-19 ワクチン接種率で 4 分位に分けた。2021 年 6 月 13 日～8 月 22 日の従業員における COVID-19 症例，居住者における COVID-19 症例，居住者における COVID-19 関連死亡の数（それぞれ 100 床当たり）を調べた。研究期間のカウンティ・レベルの COVID-19 の発生率の 4 分位に従って群分けされた、従業員のワクチン接種率の低い（最低の 4 分位）と高い（最高の 4 分位）施設間で結果を比較した。多変量回帰モデルを用い、居住者のワクチン接種率，従業者と居住者の COVID-19 感染の既往の割合，施設の特性，固定化した影響としてのカウンティで補正した。COVID-19 発生率が最も高い 4 分位のカウンティでは、従業者の最も低いワクチン接種率は、同じカウンティの従業者の最も高いワクチン接種率の施設と比較して、居住者における 100 床当たり 1.56（95%CI : 1.05-2.07）の付加的 COVID-19，従業者における 100 床当たり 1.50（1.06-1.94）の付加的 COVID-19，居住者における 100 床当たり 0.19（0.08-0.30）の付加的 COVID-19 関連死亡と相関していた。これらの値は、仮に全ての施設が高い接種率だったと過程した場合の予測値より、それぞれ 132%，58%，195%高い結果だった。COVID-19 発生率が低い 4 分位のカウンティでは、従業者のより高いワクチン接種率は、COVID-19 の結果における違いは小さかった。仮に全ての施設が最も高い従業員のワクチン接種率の 4 分位（平均 82.7%）にあるとすると、居住者における 4775 症例（研究期間の全ての 29%），従業者における 7501 症例（全ての 29%），居住者における 703 の COVID-19 関連死亡（全ての 48%）が防げていた可能性があった [484]。

☆2020 年 3 月～11 月に雇用されていた 144,525 人の医療従事者の 194,362 人の世帯員のデータを評価し（世帯当たり 2～14 人の 92,470 の世帯を代表）た、スコットランドの最早期のワクチン接種者の世帯員のリスクを調べた研究では、世帯員と医療従事者の平均年齢はそれぞれ 31 歳と 44 歳で、大部分は白人だった（>96%）。全部で 113,253 人の医療従事者が少なくとも 1 回の BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種し、36,227 人が 2 回目を接種した。主要評価項目は、2020 年 12 月 8 日～2021 年 3 月 3 日に起こった全ての COVID-19 症例だった。また、COVID-19 に関連した入院の結果も報告する。比較した主要評価期間は、1 回目接種前のワクチン未接種の期間と医療従事者が 1 回目接種を受けた後 14 日目から始まる期間だった。多重性についての補正は行わなかった。世帯員の誰かがワクチン接種した後のイベントは打ち切られた。COVID-19 の症例は、1 回目接種後 14 日目から始まる期間での方が、1 回目接種前のワクチン未接種期間より少なかった（100 人年当たりイベント率は 1 回目接種前では 9.40，1 回目接種後 14 日目～では 5.93）。医療従

[484] McGarry, B. E., et al. Nursing home staff vaccination and Covid-19 outcomes. N Engl J Med 2022; 386: 397-398. https://doi.org/10.1056/NEJMc2115674

事者の 2 回接種後には、世帯員でのイベントの率はより低下した（100 人年当たりイベント率 2.98）。これらの差異は、カレンダー時，地理的領域，年齢，性，職業的・社会経済的因子，基礎疾患で補正した延長 Cox モデルを適合したにでも維持された。各医療従事者がワクチン接種を受ける前と比較して、世帯員が感染するハザード比［HR］は 1 回目接種後 14 日目から始まる期間で 0.70（95%CI：0.63-0.78），2 回目接種後 14 日目から始まる期間で 0.46（0.30-0.70）だった。世帯員の入院については、1 回目接種後 14 日目から始まる期間の HR が 0.77（0.53-1.10）だった。ワクチン接種は、ワクチン接種前とワクチン 1 回目接種後 14 日目から始まる期間の間で、医療従事者における症例数（HR 0.45［0.42-0.49］）と COVID-19 関連の入院の数（0.16［0.09-0.27］）の両方の減少と相関した [485]。
［世帯員の COVID-19 は全例が医療従事者から伝播したわけではないので、効果はより大きいと考えられた。例えば、世帯員の症例の半分が医療従事者から感染したとすれば、観察した相関を得るには、医療従事者から伝播する感染は 60%の減少が必要だった。］

☆☆COVID-19 様疾患を呈し、SARS-CoV-2 の分子学的検査を行った 50 歳以上の成人を対象とした米国の研究では、2021 年 1 月 1 日～2021 年 6 月 22 日に、多数の州の 187 の病院への 41,552 の入院と 221 の救急部または救急診療所への 21,522 の受診を調査した。患者のワクチン接種状態は、電子的健康記録や免疫登録に記録されていた。検査陰性設計を用い、ワクチン接種した人と未接種の人での SARS-CoV-2 感染の検査陽性のオッズを比較することにより、ワクチンの効果を計算した。ワクチンの効果は、ワクチン接種の傾向スコアに基づく加重と年齢，地理的場所，カレンダー時（2021 年 1 月 1 日から各医療受診の指標日までの日数），地域的なウイルスの流行で補正された。完全な mRNA ワクチンの有効性（2 回目接種後 14 日以上）は、入院に至る検査で確認された SARS-CoV-2 感染に対して 89%（95%CI：87-91），ICU への入院に至る感染に対して 90%（85-93），救急部または救急診療所への受診に至る感染に対して 91%（89-93）だった。COVID-19 に関連した入院または救急部または救急診療所への受診は、BNT162b2 と mRNA-1273 で同程度で、85 歳以上の人で 83%（95%CI：77-87），慢性疾患の人で 88%～90%（1 つ以上の呼吸器疾患の有る 50 歳以上で 90%［88-92］、1 つ以上の非呼吸器疾患の有る 50 歳以上で 88%［86-90］），黒人やヒスパニックで 86%～90%（黒人で 86%［75-92］，ヒスパニックで 90%［85-93］）だった。Ad26.COV2.S ワクチンの効果は入院に至る確認された SARS-CoV-2 感染に対して 68%（95%CI：50-79），救急部または救急診療所の受診に至る感染に対して 73%（59-82）だった [486]。

---

[485] Shah, A. S. V., et al. Effect of vaccination on transmission of SARS-CoV-2. N Engl J Med 2021; 385: 1718-1720. https://doi.org/10.1056/nejmc2106757
[486] Thompson, M. G., et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines in amburatory and inpatient care settings. N Engl J Med 2021; 385: 1355-1371. https://doi.org/10.1056/nejmoa2110362

☆☆米国において、2020 年 11 月 1 日～2021 年 4 月 10 日の 50 歳以上の人口の COVID-19 症例，救急部受診，入院，死亡の人口ベースのデータを解析して、COVID-19 ワクチン・プログラムの初期の国家レベルの影響を調べた研究では、ワクチン接種前とワクチン接種後の期間（その年齢群のワクチン接種率が参照年齢群の接種率を最初に少なくとも 1%超えた週によって定義され、免疫応答のためのタイム・ラグと転帰への時間を組み込んだ）について、高齢層と若年の参照層での発生率の相対変化を計算し、ワクチン接種前とワクチン接種後を比較した際に、これらの相対変化の比率が変わるか否かを調べた。ワクチン接種後の期間のワクチン接種前の期間に対する、COVID-19 症例の発生率の変化を比較した相対変化の比率は、50～64 歳と比較して、65～74 歳では 53%（95%CI：50-55），75 歳以上では 62%（59-64）の相対減少が認められた。救急部の受診につても同様の結果で、50～64 歳と比較して、65～74 歳では 61%（52-68），75 歳以上では 77%（71-78）の相対減少が認められた。入院は、50～59 歳と比較して、60～69 歳では 39%（29-48），70-79 歳では 60%（54-66），80 歳以上では 68%（62-73）減少した。COVID-19 死亡も、50～64 歳と比較して、65 歳～74 歳では 41%（-14-69），75 歳以上では 30%（-47-66）また減少したが、死亡へのワクチンの展開の影響の大きさは不明だった [487]。
［米国の COVID-19 ワクチン・プログラムの最初の展開は、高齢者での COVID-19 症例，救急部受診，入院の減少と相関した。］

☆☆米国 25 州にわたって医療従事者を対象として行った検査陰性症例対照研究では、症例は RT-PCR 検査または SARS-CoV-2 抗原検査の陽性結果と少なくとも 1 つの COVID-19 様症状を基に定義された。対照は、症状にかかわらず、SARS-CoV-2 の PCR 検査陰性を基に定義され、症例と検査日と場所によって適合された。年齢，人種と民族群，基礎疾患，COVID-19 の人への暴露で補正した条件付きロジスティック回帰を用い、部分的なワクチン接種（1 回目のワクチン接種後 14 日～2 回目接種後 6 日）と完全なワクチン接種（2 回目接種後 7 日以上）の効果を計算した。1482 人の症例参加者と 3449 人の対照参加者が対象となった。部分的なワクチン接種の効果は BNT162b2 について 77.6%（95%CI：70.9-94.2），mRNA-1273 について 88.9%（78.7-94.2）だった。完全なワクチン接種の効果は BNT162b2 について 88.8%（84.6-91.8），mRNA-1273 について 96.3%（91.3-98.4）だった。ワクチンの効果は、年齢（50 歳未満と 50 歳以上），人種と民族群，基礎疾患の存在，患者との接触によるサブグループで同様だった。ワクチンの効果は 2 回目接種後 9～14 週において 3～8 週よりも低かったが、信頼区間は広く重なっていた [488]。

---

[487] McNamara, L. A., et al. Estimating the early impact of the US COVID-19 vaccinaton programme on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among adults aged 65 years and older: an ecological analysis of national surveillance data. Lancet 2022; 399: 152-160. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02226-1
[488] Pilishvili, T., et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccine among U.S. health care personnel. N Engl J Med 2021; 385: e90. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106599

☆イスラエルの大規模ワクチン接種の最初の 112 日間（2020 年 12 月 20 日～2021 年 4 月 10 日）のルチーンに集められる国家データを用いた後ろ向き研究では、SARS-CoV-2 感染，COVID-19 関連入院，重症または危篤の入院，死亡の 4 つの評価項目について、避けられた負荷を計算した。16 歳以上の全員が BNT162b2 を 21 日間隔で 2 回接種する資格があった。少なくとも部分的にワクチン接種した（少なくも 1 回の接種を終え、その後少なくとも 14 日の経過観察を経た）全ての易感染性の人（検査で確認された SARS-CoV-2 感染の既往の無い人）へのワクチン接種の直接の効果を計算した。回避された SARS-CoV-2 感染に関連した評価項目の数を、ワクチン接種していない人と少なくとも部分的にワクチン接種した人を比較した、累積的な連日の、年齢特異的な率の違い，易感染性の人の年齢特異的な規模と少なくも部分的にワクチン接種した割合に基づいて計算した。イスラエルの大規模ワクチン接種は 158,665（95%CI : 144,640-172,690）の SARS-CoV-2 感染，24,597（18,942-30,252）の入院，17,432（12,770-22,094）の重症または危篤の入院，5532（3085-7982）の死亡を回避したと計算した。24,597 の入院のうち 16,213（65.9%），5532 の死亡のうち 5035（91.0%）は 65 歳以上の中で回避されたと計算された。116,000（73.1%）の SARS-CoV-2 感染，19,467（79.1%）の COVID-19 関連の入院，4351（79%）の死亡が回避されたのは、完全にワクチン接種された集団でだった [489]。
［ワクチン接種が無かったならば、イスラエルでは約 3 倍の入院と死亡があったと考えられた。］

☆☆カタールでは、2021 年 2 月 18 日～4 月 26 日に探索的プログラムを実施し、到着前少なくとも 14 日前にワクチンの 2 回目接種を受けている人について隔離の必要性を無くすことによる旅行制限を緩和した。プログラムでは、カタールの国際旅行のゲートであるハマド国際空港に到着する各乗客に PCR 検査を要求していた。2021 年 2 月 18 日～4 月 26 日のプログラムを通じて、出発国やワクチン接種状況に無関係に、国際航空便で到着する住民の PCR 検査データを解析した。カタールでは、PCR 検査の 85%にサーモフィッシャー・サイエンティフィック社のキット（100%の感受性と特異性）が用いられていた。BNT162b2 または mRNA-1273 を用いてのワクチン接種と感染の既往が、PCR 検査陽性の低いリスクと相関するか否かを調べた。年齢，性，国籍（>40 の国籍），暴露リスクと SARS-CoV-2 変異株暴露の差異の抑制のための検査日によって 1 対 1 に適合させた後、ワクチンを接種した人と記録のある感染の既往のある人における PCR の陽性率を比較した。完全にワクチン接種されたとは、空港での PCR 検査の前に、2 回目接種後少なくとも 14 日経っていたと定

[489] Haas, E. J., et al. Infection, hospitalisations, and deaths avereted via a national wide vaccination campaign using the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Israel: a retrospective surveillance study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 357-366. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00566-1

義された。再感染とは、最初の感染の後少なくとも 90 日経った後での最初の PCR 陽性検体と定義された。空港での検査前に、PCR 陽性結果から 90 日未満であった人や、1 回しかワクチンを接種していなかったり、2 回接種後 14 日経っていない場合には除外された。全部で 261,849 人の乗客(75.1%が男性)がカタール空港到着時に SARS-CoV-2 のための PCR 検査を受けた。年齢の中央値は 33 歳（IQR：27-41）だった。31,190 人の完全にワクチン接種された人（第 1 群；99.7%が BNT162b2，0.3%が mRNA-1273）と 215,901 人のワクチン接種や感染の既往の記録の無い人（第 2 群）の中で、10,092 人が適合可能で、PCR 陽性率は、それぞれ 0.82%（95%CI：0.66-1.01）及び 3.74%（3.37-4.12）だった。ワクチンを接種していないが、PCR 検査の間に少なくとも 90 日経った感染の既往があった 9180 人（第 3 群）のうち、7694 人がワクチン接種や感染の既往の記録の無い人（第 2 群）と適合可能で、PCR 陽性率は、それぞれ 1.01%（0.80-1.26）及び 3.81%（3.39-4.26）だった。PCR 陽性の相対リスクは、ワクチン接種や感染の既往の記録の無い人と比較して、ワクチンを接種した人で 0.22（95%CI：0.17-0.28）、感染の既往のある人で、0.26（0.21-0.34）だった。到着乗客の 72 の PCR 陽性検体のシークエンスでは、B.1.351（ベータ；n=32，44.4%），B.1.1.7（アルファ；n=20，27.8%），B.1.617（デルタ；n=8，11.1%）及び野生型系統（n=12，16.7%）だった [490]。

☆☆ワクチンの大規模接種は、病気に対するワクチンを接種した人を守り、また、恐らくワクチンを接種していない人への伝播し易さを低下させることによって、現在の COVID-19 パンデミックを抑制する可能性がある。広く接種されている BNT162b2 の、病気だけではなく、SARS-CoV-2 感染をも防止する高い効果は、人口レベルの効果の可能性を示唆し、それは病気の終息に必須である。しかし、この推定的な効果は、観察するのが難しく、特に時空的な感染動態が高度に変動している中では困難である。イスラエルの研究者は、177 の地理的に定義された共同体からの大規模人口における迅速なワクチンの展開の間に集められたワクチン接種記録と検査結果の記録を解析することにより、各共同体におけるワクチン接種率が、後の 16 歳未満のワクチン未接種の人のコホートにおける感染の実質的な低下と相関していることを見出した。平均で、或る人口においてワクチン接種を各 20%行うと、未接種の人口における陽性結果の割合が概ね 2 倍減少した [491]。
［ワクチン接種が、ワクチン接種を行った人を守るだけではなく、共同体における未接種の人にも交差防御を与える観察的根拠である。］

---

[490] Bertollini, R., et al. Association of vaccinated and prior infection with positive PCR test results for SARS-CoV-2 in airline passengers arriving in Qatar. JAMA 2021; 326: 185-188. https://doi.org/10.1001/jama.2021.9970

[491] Milman, O., et al. Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals. Nat Med 2021; 29: 1367-1369. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01407-5

◎イスラエルの第 3 次医療センターの 9650 人の医療従事者（HCWs）について、既知または推定される暴露後に検査された後に、無症候で SARS-CoV-2 RT-PCR 検査が陽性となる事例の発生率、及び感染者の感染性のあるサブセット（N 遺伝子 Ct 値<30）を計算した。更に、症候性の症例と感染性（Ct<30）の症例の発生率を計算した。ワクチン展開後 3 ヶ月以内のワクチンの効果は、それぞれ、1—相対リスクまたは率比で計算された。更に感染性を調べるため、ワクチン接種者と非接種者との間で、平均の Ct 値と SARS-CoV-2 抗原陽性の感染の割合を、比較した。検出前の 1 週間以内の IgG レベルと Ct レベルの間の相関を評価した。完全にワクチン接種した HCWs では、ワクチンを接種していない HCWs と比較して、(i) 暴露により検出された無症候の感染についての効果は 65.1%（95%CI：45-79），(ii) それらのうちの感染性があると推定される（Ct<30）サブセットについての効果は 69.6%（43-84），(iii) 一度も症状の出ない感染（暴露によって検出）についての効果は 72.3%（48-86%），(iv) 全体の無症候性感染について、感染性があると推定されるサブセットについての効果は 83.0%（51-94）だった。(v) 症候性感染と（vi）症候性で感染性のある症例の発生率は、完全にワクチン接種した HCWs において、ワクチン接種していない HCWs と比較して有意に低かった（v についての効果は 89.7%［84-94］，vi についての効果は 88.1%［80-95］）。平均の Ct 値は、ワクチン接種した HCWs で、ワクチンを接種していない HCWs と比較して、有意に低く（27.3±1.2 vs 22.2±1.0，p<0.001）、SARS-CoV-2 抗原検査が陽性となる PCR 陽性の HCWs の割合も、ワクチン接種した HCWs で、ワクチンを接種していない HCWs と比較して、有意に低かった（80% vs 31%，p<0.001）。低い感染性は高い IgG 濃度と相関していた（R=0.36，p=0.01）[492]。

［BNT162b2 は、感染の防止とウイルス排出の減少によって、感染性を低下させるのに中等度～高度に効果的だった。］

◎米国の研究者は、メイヨー・クリニックの医療システムの 136,532 人について、2020 年 12 月 1 日～2021 年 4 月 20 日の PCR 検査の結果を後ろ向きに解析し、少なくとも 1 回のどちらかのワクチン接種を受けた 68,266 人のワクチン接種コホート（51,795 人が BNT162b2，16,471 人が mRNA-1273）と、68,266 人の未接種コホートを、人口統計学的，臨床的，地理的特徴に基づいて傾向を適合させて、臨床的転帰を比較した。2 回目接種後 7 日目からの SARS-CoV-2 PCR 検査陽性，COVID-19 に関連した入院，ICU への入室の発生率を比較してワクチンのリアル・ワールドでの有効性を見積もった [493]。

SARS-CoV-2 感染　COVID-19 による入　COVID-19 による

[492] Regev-Yochay, G., et al. Decreased infectivity following BNT162b2 vaccination: A prospective cohort study in Israel. Lancet Reg Health Eur 2021; 7: 100150. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100150

[493] Pawlowski, C., et al. FDA-autholized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across multi-state health system. Med 2021; 2: 979-992.e8. https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.06.007

		院	ICU 入室
BNT162b2	86.1%（95%CI：82.4-89.1）	88.8%（95%CI：75.5-95.7）	100%（95%CI：51.4-100）
mRNA-1273	93.3%（95%CI：85.7.-97.4）	86.0%（95%CI：71.6-93.9）	100%（95%CI：43.3-100）

◎SARS-CoV-2 感染に対する mRNA ワクチンのリアル・ワールドの場での効果を調べた退役軍人医療システムでの条件付きロジスティック回帰法を用いた検査陰性対照研究では、2020 年 12 月 15 日～2021 年 3 月 4 日に SARS-CoV-2 検査を行い、2020 年 12 月 15 日以前に確認された感染の無い全員を対象とした。検査陽性だった 54,360 人と傾向スコアを適合させた 54,360 人の対照者の間で、年齢の中央値は 61 歳で、83.6%は男性，62%は白人だった。BMI の中央値は検査陽性者では 31 kg/m² で、検査陰性者では 30 kg/m² だった。検査陽性者の中では、9800 人（18.0%）がワクチン接種していたのに対し、検査陰性者では 17,825 人がワクチン接種していた。全体でのワクチンの効果は、2 回目接種後 7 日以上で 97.1%（95%CI：96.6-97.5）だった。BNT162b2 の効果は 96.2%（95%CI：95.5-96.9），mRNA162b2 の効果は 98.2%（97.5-98.6）だった。ワクチンの効果は、年齢，性，人種，併存疾患の存在に関わりなく、95%を超えていた [494]。

◎カナダのオンタリオ州で 2020 年 12 月 14 日～2021 年 4 月 19 日に行われた BNT162b2 及び mRNA-1273 mRNA COVID-19 ワクチンの症候性感染，重症転帰（入院または死亡）に対する効果を調べた検査陰性研究では、COVID-19 の症状があり、SARS-CoV-2 の検査をした 16 歳以上の 324,033 人の市中居住者が対象となった。主要評価項目は、RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 と SARS-CoV-2 感染に関連した入院と死亡だった。SARS-CoV-2 に関連する臨床及び個人的特徴及びワクチン接種で補正された多変量ロジスティック回帰により、症候性感染と重症転帰対する効果を計算した。症状のあった 324,033 人のうち、53,270 人（16.4%）が SARS-CoV-2 陽性で、21,272 人（6.6%）が少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた。検査陽性となった参加者のうち、2479 人（4.7%）が入院するか死亡した。1 回目のワクチン接種後 14 日以上での症候性感染に対するワクチンの効果は 60%（95%CI：57-64）で、1 回目接種後 14～20 日の 48%（41-54）から 35～41 日の 71%（63-71）に上昇した。2 回目接種後 7 日以上での効果は 91%（89-93）だった。1 回目接種後 14 日以上での入院または死亡に対する効果は 70%（60-77）で、14～20 日の 62%（44-75）から 35 日以上の 91%（73-97）まで上昇し、一方、2 回目接種後 7 日以上でのワクチンの効果は 98%（88-100）だった。70 歳以上の成人については、1 回目接種後の短期間の間隔でのワクチンの効果は若い年齢の人より低かったが、28 日目以後は、全ての間隔について、

[494] Butt, A. A., et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in a high-risk national population in a real-world setting. Ann Intern Med 2021; 174: 1404-1408. https://doi.org/10.7326/m21-1577

若い人での効果と同様だった。2 回目接種後、E484K 変異を持つ変異株に対する高いワクチンの効果（100%，0/86 vs 4,821/256,352）が認められた [495]。

◎スペインのカタルーニャ州における介護施設の居住者，従業者，医療従事者において、BNT162b2 の接種と COVID-19 による SARS-CoV-2 感染，入院，死亡との関連を調べた前向きコホート研究では、2020 年 12 月 27 日における 28,456 人の介護施設居住者，26,170 人の介護施設従業者，61,791 人の医療従事者が経過観察され、最も早い結果（確認された SARS-CoV-2 感染，COVID-19 による入院または死亡）または 2021 年 5 月 26 日まで経過観察された。ワクチンの状態を時間に応じて変化する暴露因子（time-varying exposure）として、1 回目の接種後 14 日に導入した。介護施設の居住者の中で、SARS-CoV-2 感染が 2482 人で認められ、411 人は COVID-19 で入院し、450 人が研究期間に死亡した。平行して、1828 人の介護施設スタッフと 2968 人の医療従事者が SARS-CoV-2 に感染していることが分かったが、COVID-19 で入院したり死亡したりしたのは 5 人未満だった。社会疫学的因子，併存疾患，事前の医薬品使用などの交絡を補正した、ワクチン 2 回接種後の SARS-CoV-2 感染の補正ハザード比は介護施設居住者について 0.09（95%CI : 0.08-0.11），介護施設従業者について 0.20（0.17-0.24），医療従事者について 0.13（0.11-0.16）だった。ワクチン 2 回接種後の入院及び死亡についての補正ハザード比は、介護施設の居住者について、それぞれ、0.05（0.04-0.07）及び 0.03（0.02-0.04）だった。介護施設従業者と医療従事者では、死亡の解析には不十分なイベントしか記録されなかった [496]。
［ワクチンは、5 ヶ月間で、3 のコホートの全てで 80%～91%の SARS-CoV-2 感染と相関し、介護施設居住者については、より大きな入院と死亡の減少と相関していた。］

◎ローマの研究者は、248 人の医療従事者（HCWs）において、BNT162b2 の 2 回目接種後 7 日の抗体価を調べ（主要評価項目）、年齢，性，BMI，高血圧によって変わるかを解析した（副次的評価項目）。研究には 260 人の HCWs が登録され、2 週間以内に 1 回目のワクチン接種を、その後正確に 21 日後に 2 回目の接種を行った HCWs が評価対象となった。ベースラインと 2 回目のワクチン接種後 7 日に、血液と鼻腔咽頭検体を集めた。SARS-CoV-2 の S1/S2 抗原に対する IgG 抗体の定量的測定は、市販の化学発光免疫検査で行った。鼻腔咽頭検体における SARS-CoV-2 の存在は市販の RT-PCR 検査で決定した。248 人の HCWs が解析され、158 の女性（63.7%）と 90 人の男性（36.3%）だった。BNT162b2 の 2 回目接種後に、99.5%の参加者は液性免疫応答を起こした。2 回目接種後の接種者での幾何平均

---

[495] Chung, H., et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. BMJ 2021; 374: n1943. https://doi.org/10.1136/bmj.n1943
[496] Cabezas, C., et al. Association of BNT162 vaccinaton with SARS-CoV-2 infection and hospital admission and death with COVID-19 in nursing homes and healthcare workers in Catalonia: prospective cohort study. BMJ 2021; 374: n1868. https://doi.org/10.1136/bmj.n1868

抗体価（285.9 AU/ml［95%CI：249.5-327.7］）は、回復者血清（39.4 AU/ml［33.1-46.9］）より高かった（p<0.0001）。年齢，性，BMI の多変量による AU/ml の多変量線形回帰解析が、共変量の包含によって行われた。年齢（p<0.0001）と性（p=0.038）は、ワクチン接種後の抗体応答の違いに統計学的に有意に相関していたが、BMI と高血圧に統計学的に有意な相関は認められなかった（それぞれ p=0.078 及び p=0.52）[497]。

◎刑務所や拘置所に投獄・留置された人の中の COVID-19 発生率は、幽閉されていない共同の成員と比較して約 6 倍である。CDC，NAM，AMA は刑務所と拘置所の人へのワクチンの優先接種を推奨しているが、これらの場への COVID-19 ワクチンの展開は様々で、集団居住でのワクチン接種努力の効果についての研究は少ししかない。そえらの多くは介護施設で行われ、ワクチンの効果は 63～64%と報告されている。ロードアイランドの刑務所では、幽閉された全員の囚人と従業員に COVID-19 ワクチン（BNT162b2 または mRNA-1273 の 2 回接種）を提供した。2020 年 11 月より、ロードアイランドの施設では、幽閉された囚人と従業員全員の毎週の SARS-CoV-2 の PCR 検査を行った。症状があるか、COVID-19 の検査陽性となった全員が 10 日間隔離された。検査に基づく隔離終了時の戦略は 2021 年 3 月 10 日に始まり、24 時間間隔で行われた 2 回の PCR 検査で陰性となれば、隔離は早期に終了出来た。2021 年 3 月 9 日~5 月 6 日にロードアイランドで得られた毎週の PCR 検査結果を解析した研究では、4638 人が研究期間に検査を受け、2380 人が少なくとも 1 回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種を受けていて、解析の対象となった。これらのうち、27 人（1.13%）が SARS-CoV-2 陽性だった。研究期間中に幽閉された囚人に対して 8847 回の検査が行われ、20 回（0.22%［95%CI：0.14-0.36］）で陽性となった。ワクチン接種を受けた従業員では 4140 回の検査が行われ、7 回（0.17%［0.16-0.18］）で陽性となった。検査を受けた 1 人当たりの検査陽性の発生率は、幽閉された人について 20/1539（1.3%［95%CI：0.8-2.0］），従業員について 7/841（0.8%［0.3-1.7］）だった。全 COVID-19 事例は無症候性だった。ワクチンを接種していて陽性結果となった 27 人の中では、感染の前に、5 人が 1 回だけのワクチン接種を受けていて、5 人は 2 回目のワクチン接種を受けてから 2 週間以内で、17 人が 2 回のワクチン接種を受けてから少なくとも 2 週間経っていた。8 人（30%）は、3 ヵ月以上前に SARS-CoV-2 陽性の検査結果があった。繰り返しの PCR 検査が、検査結果が陽性であった 27 人のうち 11 人（41%）で行われ、9 人は検査陰性で、2 人は検査陽性だった。最初の検体の収集と経過観察検体の収集の間隔の中央値は 2 日（範囲 2 日～7 日）だった [498]。

［ロードアイランドの幽閉された場でも、ワクチン接種後の SARS-CoV-2 の打ち抜き感染

---

[497] Pellini, R., et al. Initial observation on age, gender, BMI and hypertension in antibody responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. EClinicalMedicine 2021; 36: 100298. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100928

[498] Brinkley-Rubinstein, L., et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections in prison after vaccination. N Engl J Med 2021; 835: 1051-1052. https://doi.org/10.1056/NEJMc2108479

は、稀にしか起こっていなかった。]

○2021 年 1 月 1～3 月 31 日に、イスラエルの大学病院で、ワクチン接種した医療従事者（HCWs）と未接種の HCWs における暴露の特徴と感染リスクについて調べた症例対照研究では、2 ヶ月の間に（アルファ変異株が支配的）、ほぼ完全なカバー率の BNT162 接種が行われた。ワクチン 2 回目接種後少なくとも 14 日の HCWs で SARSCoV-2 検査陽性となった全員（ワクチン接種陽性群）と、以下の 2 つの対照群を比較した。同時期に陽性検査結果となったワクチン未接種者全員（ワクチン未接種陽性群）とワクチン接種した検査で SARS-CoV-2 検査を行ったが陰性だった人っで、データベースから無作為に 1 対 3 の割合で選択された人（ワクチン接種陰性群）だった。人口統計学的特徴，症状，暴露の特徴，疾患経過などのデータは疫学調査から抽出した。171 人の HCWs（平均年齢［SD］38［13］歳，118 人［69%］が女性，7 人［4%］が免疫不全）が登録した。2021 年 3 月 31 日の時点で、5312 人のワクチン接種した HCWs と 690 人のワクチン未接種の HCWs がいた。5312 人のワクチン接種した HCWs のうち、27 人（0.5%）に SARS-CoV-2 検査陽性結果があり、690 人のワクチン未接種の HCWs では 69 人だった（データは 69 人中 63 人で利用可能）。ワクチン接種陰性群は 81 人の HCWs から構成された。COVID-19 部で働く HCWs の割合は、3 群で同様だった。陽性群では、症状が検査の頻繁な原因だった（ワクチン未接種陽性群 63 人のうち 39 人［62%］，ワクチン接種陽性群の 27 人のうち 17 人［63%］）が、ワクチン接種陰性群では、そうではなかった（81 人の HCWs のうち 18 人［22%］，p<0.001）。陽性の世帯員（同居と定義）への暴露が、ワクチン接種陽性群の HCWs（15/27［56 %］）で、ワクチン未接種陽性群（24/63［38%］）及びワクチン接種陰性群（7/81［9%］）より有意に頻繁だった（p<0.001）。ワクチン接種陽性群における陽性の世帯員への暴露のオッズ比はワクチン未接種陽性群と比較して 2.03（95%CI : 0.74-5.26），ワクチン接種陰性群と比較して 12.5（3.70-43.23）だった。症例当たり陽性世帯員数（CD）は、ワクチン接種陽性群で 2.7（2.1），ワクチン未接種陽性群で 1.7（1.2），ワクチン接種陰性群で 1.3（0.7）だった（p=0.09）。全体で、ワクチン接種陽性群の 27 人の HCWs のうち 1 人（4%），ワクチン未接種陽性群の 63 人のうち 2 人（3%）が入院し、死亡者は無かった [499]。

◎それぞれが特定された日に BNT162b2 ワクチン接種を行った人から成る連続する 27 のコホートについてのワクチンの効果（VE）を調べたイスラエルの研究では、新たな COVID-19 症例に対する VE を、感染，症候性疾患，入院，重症／危篤疾患，死亡の 5 つの SARS-CoV-2 関連項目について評価した。打ち抜き感染症例では、入院，重症／危篤疾患，死亡の率の低下を評価した。結果はワクチン接種後事前に決定された期間で評価され、最後に

[499] Oster, Y., et al. Association between exposure characteristics and the risk for COVID-19 infection among health care workers with and without BNT162b2 vaccination. JAMA Netw Open 2021; 4: e2125394. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.25394

SARS-CoV-2 陽性になったのは 2 回目接種後 22～28 日だった。16 歳以上の人における新症例に対する最も高い VE の計算値は、全評価項目について 2 回目接種後 15 日～21 日目に到達し、死亡について 97.7%（95%CI：95.9-98.7），重症／危篤疾患について 98.6%（97.8-99.1）だった。1 回目接種後 14 日～20 日の VE の計算値は感染について 54.3%（50.6-57.8），重症／危篤疾患について 77.3%（71.2-82.1）だった。VE は 80 歳以上の人では、より緩徐に上昇した。打ち抜き感染における割合の低下は、2 回目接種後 22 日～28 日目の期間で最も高く、死亡について 47.4%（4.3-71.2），重症／危篤疾患について 66.2%（44.2-79.6）だった [500]。

◎少なくとも 1 回のワクチン接種を行った人における COVID-19 の頻度と、その人達の特徴を調べるスコットランドの前向きコホート研究研究では、スコットランドの約 99%の人口である 540 万人のワクチン接種，プライリーケア，RT-PCR 検査，入院，死亡の繋がった記録を含む COVID-19 に関する国家的調査プラットフォーム（EAVE II）を用いた。個人は、BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種から、COVID-19 による入院，死亡，または研究の終了である 2021 年 4 月 18 日まで経過観察された。時間依存 Poisson 回帰モデルを用い、ワクチンの 1 回目接種後 14 日以上での COVID-19 の入院または死亡と相関する人口統計学的・臨床的因子の率比（RRs）を、ワクチンの種類で階層化して計算した。2020 年 12 月 8 日～2021 年 4 月 18 日に、2,572,008 人（BNT162b2 が 841,090 人［32.7%］，ChAdOx1 が 1,730,918 人［67.3%］）が 1 回目のワクチンを接種した。1196 人（<0.1%）の個人が COVID-19 のために入院するか死亡した（833 人が入院し、そのうち 228 人が死亡，313 人が入院することなく COVID-19 のために死亡）。これらの重症 COVID-19 の結果は、高齢（≧80 vs 18-64，補正 RR 4.75［95%CI：3.85-5.87］），合併症（5 つ以上のリスク群 vs 5 未満群 4.24［3.34-5.39］），過去 4 週間の入院（3.00［2.47-3.65］），高リスクの職業（10 以上の COVID-19 検査 vs 10 未満 2.14［1.62-2.18］），ケアホームの住民（1.63［1.32-2.02］），社会経済的貧困（最も貧困な 5 分位 vs 最も貧困でない 5 分位 1.57［1.30-1.90］），男性（1.27［1.13-1.43］），過去の喫煙（過去の喫煙者 vs 非喫煙者 1.18［1.01-1.38］）と相関していた。ワクチン接種前の COVID-19 の既往は防御的だった（0.40［0.29-0.54］）[501]。

［高い SARS-CoV-2 の背景感染率と広範な social distancing が行われている状況の中では、ワクチン 1 回目接種後の COVID-19 入院と死亡は多くは無かった。ワクチン未接種の人で

---

[500] Glatman-Freedman, A., et al. The BNT162b2 vaccine effectiveness against new COVID-19 cases and complications of breakthrough cases: A nation-wide retrospective longitudinal multiple cohort analysis using individualized data. EBioMedicine 2021; 72: 103574. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103574

[501] Agrawal, U., et al. COVID-19 hospital admission and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccination in 2.57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2021; 9: 1439-1449. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00380-5

重症のリスクを上げること知られている社会的人口統計学的・臨床的特徴が、ワクチン 1 回目を接種した人の重症の結果とも相関していた。]

☆スコットランドの国家的調査プラットフォーム（EAVE II）を用いて、完全にワクチン接種した人における COVID-19 関連死亡（BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後 14 日以上の全期間での SARS-CoV-2 PCR 検査陽性となり、その後、死亡確認において COVID-19 が根底的または寄与した死亡原因として挙げられている人の死亡）を調べた研究では、スコットランドにおけるワクチン・プログラムの開始からの完全にワクチン接種した人に COVID-19 関連死亡の頻度を計算し、また、完全にワクチン接種した人における COVID-19 関連死亡の臨床的・人口統計学的特徴を調べた。SARS-CoV-2 検査陽性になった完全にワクチン接種した人における死亡の予測因子を知るために、生存率解析を行った。2021 年 8 月 18 日までにスコットランドにおいて完全にワクチン接種した 3,273,336 人（人口の 73.6%）のうち、1,205,642 人が BNT162b2 の 2 回接種を、2,026,198 人が ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種を受けた。研究期間内に mRNA-1273 の接種を受けた 41,496 人に死亡は認められなかったため、この解析では考慮しなかった。完全にワクチン接種した人で 236 人（0.007%）の死亡が起こり、47 人（0.004%）は BNT162b2 を接種した人で（年齢の中央値 74.0 歳［IQR：69.0-89.0］）、188 人（0.009%）は ChAdOx1 nCoV-19 を接種した人だった（年齢の中央値 80.0 歳［IQR：73.0-86.0］）。ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後 BNT162b2 の 2 回目接種を受けた人で 1 人が死亡した。195 人（82.6%）が COVID-19 を死亡の根底原因としていて、41 人（17.4%）が COVID-19 を死亡の寄与原因としていた。各ワクチン接種群において 10,000 人年当たり年齢階層化死亡率を計算し、ワクチン未接種者と完全にワクチン接種した人の間の死亡率の違いを 18～64 歳，65～79 歳，80 歳以上の年齢群で調べた。65～79 歳のスコットランドのワクチン接種対象人口では、10,000 人年当たり死亡率はワクチン未接種者で 64.8，ワクチンを完全に接種した人で 4.2 だった。死亡率の差は 80 歳以上で最も顕著で（ワクチン接種した人では 10,000 人年当たり 14.0 死亡，ワクチン未接種者では 420.1 死亡）、18～64 歳では減衰した（ワクチン接種した人では 10,000 人年当たり 0.8 死亡，ワクチン未接種者では 3.1 死亡）。完全にワクチン接種した人で、その後検査陽性となった人では、検査陽性と死亡の間の期間の中央値は 8.0 日（IQR：5-13）だった。死亡時の年齢の中央値は 79.5 歳（IQR：72.0-87.0）で、146 人（61.8%）の死亡が男性だった。184 人（78.0%）が死亡前に入院していて、63 人（34.2%）が入院前に検査陽性となった。101 人（54.9%）は入院時または在院時に検査陽性となっていて、入院前に COVID-19 治療を求め、または受けていないことを示唆していた。41 人は、死亡前 SARS-CoV-2 検査陽性後で死亡前に ICU または高度独立ユニットに入院していた。230 人（97%）が COVID-19 と共に挙げられた少なくとも 1 つ（中央値 2.9）の死亡原因があり、最も頻繁な非 COVID-19 死亡原因は慢性心疾患，慢性腎疾患，糖尿病，心房細動だった。106 人の死亡についてウイルス・シークエンス・データが利用できた。5 人がアルファ懸念

される変異株（VOC）で、101 人がデルタ VOC だった。Cox 比例ハザード・モデルを用いて、検査陽性となった完全にワクチン接種した人における死亡の予測因子が調べられ、COVID-19 関連死亡リスクは合併症の数とともに増加していた。5 以上の合併症のある人では、合併症の無い人より、実質的に高い COVID-19 死亡のリスクがあったが、信頼区間は広かった（補正ハザード比 10.01［95%CI：3.15-31.79］）。男性は女性よりリスクが高かった（2.74［1.49-5.01］）。病院で同定された人では、市中で同定された人より、ずっと高い死亡リスクだった（10.20［7.17-14.51］）[502]。

☆☆mRNA COVID-19 ワクチンと入院や，入院患者における危篤疾患への相関を調べた進展米国の 21 の施設で行われた 2021 年 3 月 11 日～8 月 15 日に入院した 4513 人の成人の症例対照解析では、死亡と人工呼吸についての 28 日転帰は 2021 年 7 月 14 日までに登録した患者について利用可能で、最終経過観察は 2021 年 8 月 8 日だった。主要評価項目は、ワクチン接種の既往と（1）COVID-19 での入院（症例患者は COVID-19 で入院し、対照患者は他の診断で入院），（2）COVID-19 で入院した患者における疾患新進行（症例患者は COVID-19 患者で死亡または人工呼吸に進展した患者，対照患者は進展しなかった患者）との相関だった。相関は、多変量回帰で測定された。4513 人の患者（年齢の中央値 59 歳［IQR：45-69］，2202 人［48.8%］が女性，23.0%が非ヒスパニック黒人，15.9%がヒスパニック，20.1%が免疫抑制状態）のうち、1983 人が COVID-19 の症例患者で、2530 人が COVID-19 でない対照者だった。ワクチン未接種の患者は COVID-19 入院患者の 84.2%（1669/1983）を占めた。COVID-19 のための入院は、ワクチン接種者では有意に少なく（症例では 15.8%，対照では 54.8%，補正 OR 0.15［95%CI：0.13-0.18］）、このことは配列解析された SARS-CoV-2 アルファ変異株（8.7%対 51.7%，aOR 0.10［0.06-0.16］）及びデルタ変異株（21.9%対 61.8%，aOR 0.14［0.10-0.21］）でも同様だった。この相関は、免疫が正常な患者（11.2%対 53.5%，aOR 0.10［0.09-0.13］）で、免疫不全の患者（40.1%対 58.8%，aOR 0.49［0.35-0.69］）よりも強く（p<0.001）、接種後 120 日において、BNT162b2（5.8%対 11.5%，aOR 0.36［0.27-0.49］）の方が、mRNA-1273（1.9%対 8.3%、aOR 0.15［0.09-0.23］）より弱かった（p<0.001）。COVID-19 で入院した患者では、28 日目までの死亡または人工呼吸は、ワクチン接種で少なかった（12.0%対 24.7%，aOR 0.33［0.19-0.58］）[503]。

☆症例対照検査陰性設計を用いて、12 歳～18 歳の青年における、入院，ICU への入院，生命補助介入（人工呼吸器，血管収縮剤，ECMO）の使用，死亡についての COVID-19 に対するワクチンの効果を調べた研究では、2021 年 7 月 1 日～10 月 25 日に 23 州の 31 病院に

---

[502] Grange, Z., et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland, Lancet 2021; 398: 1799-1800. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02316-3
[503] Tenforde, M. W., et al. Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity. JAMA 2021; 326: 2043-2054. https://doi.org/10.1001/jama.2021.19499

おいて検査で確認された COVID-19 の、資格のある症例患者の入院ログを調べた。症例患者における先行する完全な接種（BNT162b2 の 2 回接種）のオッズを、と 2 つの病院ベースの対照群（COVID-19 様の症状はあるが SARS-CoV-2 の検査結果では陰性の患者［検査陰性］と、COVID-19 様症状の無い患者［症状陰性］）と比較することによって、ワクチンの効果を計算した。全部で 445 人の症例患者と 777 人の対照患者が登録された。全体で、17 人（4%）の症例患者と 282 人（36%）の対照者が完全にワクチン接種されていた。これらの患者のうち、180 人（40%）が ICU に入院し、127 人（29%）は生命補助が必要だった。ICU に入院した患者の 2 人だけが完全にワクチン接種していた。COVID-19 のための入院に対する BNT162b2 の効果は 94%（95%CI：90-96）で、検査陰性対照の間では 95%（91-97），症状陰性対照との間では 94%（89-96）だった。効果は ICU への入院に対して 98%（93-99），生命補助を受けることとなる COVID-19 に対して 98%（92-100）だった。7 人の死亡は、全てワクチン未接種の患者で起こった [504]。
［入院していた青年患者では、BNT162b2 の 2 回接種は COVID-19 関連の入院，ICU へ入の院，生命補助を受けることに対して、高度に効果的だった。］

☆ワクチン接種者での COVID-19 と関連した入院の特徴とワクチン未接種者における比較した入院率を調べた米国の研究では、2021 年 1 月 1 日～2022 年 4 月 30 日に、検査で確認された SARS-CoV-2 感染の 18 歳以上の患者が、人口ベースの COVID-19 関連入院調査ネットワークの 250 を超える病院で同定された。州の免疫情報システムのデータが症例とリンクされ、定義された病院の対象（catchment）人口のワクチン接種率データが、ワクチン未接種者と接種者における入院率を比較するために用いられた。ワクチン接種患者と未接種患者の特徴が詳細な医療記録審査を行った代表的標本において比較され、非加重症例数と加重割合が計算された。主要測定及び評価項目として、ワクチン接種者と未接種者における COVID-19 関連入院率とワクチン接種者における COVID-19 関連入院（入院前の 14 日以内または入院中の SARS-CoV-2 検査陽性と定義）と相関する因子を調べた。192,509 の入院からの代表的データを用いると、毎月の COVID-19 関連入院率は、追加接種の状態にかかわらず、ワクチン未接種者において、ワクチン接種者より 3.5 倍～17.7 倍高かった。オミクロン変異株が支配的だった 2022 年 1 月～4 月には、ワクチンの追加接種を受けた人と比較して、入院率は、ワクチン未接種では 10.5 倍，追加接種を受けていないワクチン接種者では 2.5 倍高かった。標本症例では、ワクチン接種を受けて COVID-19 で入院した患者は、ワクチン未接種の入院患者より高齢で（それぞれ、年齢の中央値［IQR］70［58-80］対 58［46-70］，p<0.001）、3 つ以上の基礎疾患のある割合が高く（それぞれ、1926［77.8%］対 4124［51.6%］，p<0.001）、長期介護施設の居住者である割合が高かった（それぞれ、351

[504] Olson, S. M., et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against critical Covid-19 in adolescents. N Engl J Med 2022; 386: 713-723. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117995

［13.8%］対 253［4.5%］，p<0.001）[505]。
［ICU に入院したワクチン接種患者の割合はワクチン未接種者と同様で（505［19.5%］対 1961［21.7%］，p=0.13）、在院死亡の割合も同様だった（216［10.1%］対 802［9.9%］，p=0.89）。］

（８）リアル・ワールドでのワクチンの効果　その２（ワクチン間／接種間隔の比較）
☆☆ベルギーの 3 次医療センターで、mRNA-1273 及び BNT162b2 の 2 回接種を予定した医療従事者を募集して行った BNT162b2 と mRNA-1273 の接種による液性免疫応答を直接比較した前向きコホート研究では、抗体検査をワクチン接種前と 2 回接種後 6～10 週（2021 年 4 月 27 日～5 月 20 日）に行った。SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインに対する全免疫グロブリンのレベルが抗 SARS-CoV-2 ELISA 検査（Roche）で測定された。ワクチン接種後、SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド・タンパクに対する抗体が測定された。既感染は、全ての時点での抗ヌクレオカプシド・タンパク抗体陽性，ワクチン接種前の抗 spike 抗体陽性，鼻腔咽頭スワブでの RT-PCR 検査陽性結果の既往と定義された。各ワクチンの 2 回接種後の抗体レベルが、全コホートについて比較され、感染の既往のある人と未感染の人，既感染者での年齢群（<35，35-55，>55）によって比較された（$\log_{10}$ 変換後に *t* 検定）。年齢と $\log_{10}$ 変換後抗体レベルの間の相関を Pearson 相関で調べた。交絡補正のため、年齢，性，感染の既往，ワクチン接種から抗体検査までの期間などで多重線形回帰分析を適合した。SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの 2 回接種を受けた 2499 人の医療従事者のうち、1647 人が研究に参加した。全部で 688 人が mRNA-1273 を（平均年齢 43.2 歳，76.6%が女性，21.8%が SARS-CoV-2 に既感染）、959 人が BNT162b2 を接種していた（平均年齢 44.7 歳，84.9%が女性，13.2%が SARS-CoV-2 に既感染）。mRNA-1273 を 2 回接種した参加者において、BNT162b2 を 2 回接種した参加者と比較して、より高い抗体価が認められた（幾何平均抗体価［GMT］3836 U/mL［95%CI：3586-4104］vs 1444 U/mL［1350-1544］，p<0.001）。感染の既往のある人では、未感染の人より抗体価が高かった（GMT 9461 U/mL［95%CI：8494-10,539］vs 1613 U/mL［1539-1690］，p<0.001）。両群において、mRNA-1273 を接種した人では、BNT162b2 を接種した人より抗体価が高かった（未感染者 GMT 2881 U/mL［95%CI：2721-3051］vs 1108 U/mL［1049-1170］，p<0.001；既感染者 GMT 10,708 U/mL［9133-12,315］vs 8174 U/mL［6923-9649］，p<0.01）。感染の既往による抗体レベルの差は、2 つの mRNA ワクチンの間の差より高かった。既感染者では、抗体レベルは年齢と逆相関していて（相関係数-0.22，p<0.001）、35 未満で最も高かった。全年齢群横断的に、mRNA-1273 を接種した未感染者は、BNT162b2 を接種した未感染者より、抗

[505] Havers, F. P. et al. COVID-19-associtaed hospitalizations among vaccinated and unvaccinated adults 18 years or older in 13 US states, January 2021 to April 2022. JAMA Intern Med 2022; Sept 8 (online). https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4299

体価が高かった（全年齢群で p<0.001）。mRNA のタイプは、多重線形回帰でも、log 転換した抗体レベルと独立に相関した（p<0.00）[506]。
［mRNA-1273 の BNT162b2 より高い抗原量と長い接種間隔がこの差を説明すると考えられる。］

☆☆SARS-CoV-2 B.1.1.7 変異株（アルファ）による支配が顕著だった 2021 年 1 月 4 日～5 月 14 日に、BNT162b2 または mRNA-1273 の 1 回目の接種を行った米国退役軍人の電子的医療記録を用いて BNT162b2 と mRNA-1273 の効果を比較した試験は、各ワクチンの接種者を、リスク因子従って 1 対 1 で適合させた。評価項目は記録された SARS-CoV-2 感染，症候性 COVID-19，COVID-19 のための入院，COVID-19 のための ICU 入院，COVID-19 のための死亡だった。Kaplan-Meier 法を用いてリスクを計算した。B.1.617.2（デルタ）変異株の影響を調べるため、2021 年 7 月 1 日～9 月 20 日にワクチン接種した退役軍人について 2 つ目の試験を行った。各ワクチン群は、219,842 人だった。アルファ変異株による支配が顕著だった 24 週間の経過観察にわたって、記録された感染のリスクは BNT162b2 群では 1000 人当たり 5.75 事象（95%CI：5.39-6.23）で mRNA-1273 群では 4.52 事象（4.17-4.84）だった。BNT162b2 の mRNA-1273 と比較した 1000 人当たり過剰事象数は、記録された感染について 1.23（0.72-1.81），症候性 COVID-19 について 0.44（0.25-0.70），COVID-19 のための入院について 0.55（0.36-0.83），COVID-19 のための ICU 入院について 0.10（0.00-0.26），COVID-19 のための死亡について 0.02（-0.06-0.12）だった。対応する記録された感染についての過剰リスク（BNT162b2 vs mRNA-1273）は、デルタ変異株による支配が顕著だった 12 週間の経過観察において 1000 人当たり 6.54 事象（-2.58-11.82）だった [507]。
［BNT162b2 または mRNA-1273 の接種後 COVID-19 の結果の 24 週リスクは低かったが、mRNA-1273 の方が BNT162b2 より低かった。このパターンは、アルファまたはデルタ変異株の支配が顕著だった時期にわたって一貫していた。］

☆☆COVID-19 ワクチンは、SARS-CoV-2 感染や重症 COVID-19 に対する効果が異なるとの研究結果が多くなっているが、これらのワクチンによって誘導される免疫の直接の比較を含む対照試験のデータは欠けている。カタールにおいて、mRNA-1273 による防御と BNT162b2 による防御を比較するために行われた研究では、mRNA-1273 と BNT162b2 の 1 回目と 2 回目の接種後の、記録された SARS-CoV-2 感染の発生率を調べる無作為化対照試験を模倣するために、国家 COVID-19 電子健康データベースを用い、2 つの適合された

---

[506] D. Steensels, et al. Comparing of SARS-CoV-2 antibody responses following vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273. JAMA 2021; 326: 1533-1535. https://doi.org/10.1001/jama.2021.15125
[507] Dickerman, B. A., et al. Comparative effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines in U.S. Veterans. N Engl J Med 2022; 386: 105-115. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115463

後ろ向きコホート研究を設計した。両研究とも、2020 年 12 月 21 日～2021 年 10 月 20 日に mRNA-1273 と BNT162b2 の接種を受けた人の、同じ人口を対象としていた。人はワクチン接種の週と他の変量によって 1 対 1 で適合され、適合されたコホートは、ワクチン接種前に確認された SARS-CoV-2 感染のあった人は除外した。全部で 192,123 人の mRNA-1273 の 2 回接種を受けた人が同数の BNT162b2 の 2 回接種を受けた人と適合された。mRNA-1273 を接種した人では、2 回目接種後に 878 の打ち抜き感染が、中央値 89 日の経過観察で記録された。これらの感染のうち、3 例は重症 COVID-19（急性ケア入院）となったが、危篤（ICU への入院）となった人はいなかった。BNT162b2 を接種した人では、2 回目接種後に 1262 の打ち抜き感染が、中央値 86 日の経過観察で記録された。これらの感染のうち、7 例は重症 COVID-19 となったが、危篤となった人はいず、1 例が死亡した。両方のワクチン接種コホートで、打ち抜き感染は、ワクチン接種から長い時間間隔の人に起こり易かった。両ワクチン接種コホートの間の記録された感染の発生率の差異は、1 回目接種後 3 週間で始まった。1 回だけの接種後の SARS-CoV-2 感染と重症 COVID-19 の発生率は mRNA-1273 を接種した人で、BNT162b2 を接種した人より低かった。2 回目接種後 6 ヶ月の経過観察の時点で、打ち抜き感染の累積的発生率は mRNA-1273 を接種した人では 0.59%（95%CI : 0.55-0.64）、BNT162b2 を接種した人では 0.84%（0.79-0.89）だった。カタールで感染発生率の低かった 2 回目接種後約 90 日の時点で、両方の発生率曲線は上方へ曲がり始め、ワクチンの防御の進行的な減衰を示唆していた。mRNA-1273 の 2 回目接種後の、BNT162b2 の 2 回目接種後と比較した、感染の全体の補正ハザード比は 0.69（95%CI : 0.63-0.75）と計算された。補正ハザード比は、2 回目接種後、ほぼこの値で、経時的に概して安定していた。2 回接種後の重症，危篤，致死的 COVID-19 の全体の補正ハザード比は 0.37（0.10-1.41）だった [508]。

［mRNA-1273 の接種は BNT162b2 の接種よりも SARS-CoV-2 打ち抜き感染の低い発生と相関していた。しかし、両ワクチンは COVID-19 関連入院や死亡に対する強い防御を誘導していた。両ワクチンは 1 回目接種からの顕著に類似した防御構築のパターンを示し、2 回目接種後数ヶ月で減衰した。ワクチン接種後に構築されるワクチン免疫の性質と経時的な減衰は、両ワクチンで類似していると考えられた。］

☆☆臨床試験では、BNT162b2 と mRNA-1273 を接種した参加者について、有害事象のリスクは低かった。しかし、より長い経過観察にわたって、また、より大規模な、より多様な人口における、より広い範囲の可能性のある有害事象について、それらの直接比較は行われていない。米国における最大の統合医療システムである米国退役軍人部の国家医療データベースにおいて、BNT162b2 と mRNA-1273 の有害事象のリスクについて、直接比較をしたコホート研究では、2021 年 1 月 4 日～9 月 20 日に BNT162b2 または mRNA-1273 の 1

[508] Abu-Raddad, L. J., et al. Effectiveness of mRNA-1273 and BNT162b2 vaccine in Qatar. N Engl J Med 2022; 386: 799-800. https://doi.org/10.1056/NEJMc2117933

回目接種を受けた米国退役軍人の電子的医療記録が用いられた。各ワクチン接種者は、リスク因子によって、1 対 1 の比率で適合された。BNT162b2 の 2 回目は 21 日後に、mRNA-1273 の 2 回目は 28 日後に接種された。可能性のある有害事象の大規模なパネルが評価された。パネルには神経学的事象，血液学的事象，出血性脳卒中，虚血性脳卒中，心筋梗塞，他の血栓塞栓性事象，心筋炎または心膜炎，不整脈，腎損傷，虫垂炎，自己免疫事象，帯状疱疹または単純性ヘルペス，関節炎または関節症，肺炎などがあった。Kaplan-Meier 推計を用いて 38 週にわたってのリスクを推計した。適合ワクチン群の対象となった 433,672 人の中で、年齢の中央値は 69 歳（IQR：60-74）で、93%は男性，20%は黒人だった。推計された有害事象の 38 週リスクは、BNT162b2 または mRNA-1273 の何れかの接種後一般に低かった。mRNA-1273 群と比較して、BNT162b2 群では、10,000 人当たり 10.9 事象（95%CI：1.9-17.4）の虚血性脳卒中，14.8 事象（7.9-21.8）の心筋梗塞，11.3 事象（3.4-17.7）の他の血栓塞栓性事象，17.1 事象（8.8-30.2）の腎損傷の超過があった。推計値は、概して年齢（<40，40-69，≧70）や人種（黒人，白人）のサブグループの間で同様だったが、高齢者と白人での虚血性脳卒中，高齢者での腎損傷，黒人での他の血栓塞栓事象のリスク差が高い強度だった。2 つのワクチンの間の小さい強度の差が、1 回目の接種の 42 日以内に認められ、1 回目の接種後 14 日以内に認められた差は、僅かしかなかった[509]。
［38 週の有害事象のリスクは、mRNA-1273 の接種者の方が BNT162b2 の接種者よりも低かった。主要解析は、SARS-CoV-2 感染に関連していない安全性事象を検出ように設計されていたが、これらの差異が部分的には、BNT162b2 の SARS-CoV-2 感染の後遺症を防ぐ効果が mRNA-1273 と比較して低いことによって説明されると考えられることを排除することが出来ない。］

☆☆ニューヨーク州の 8,690,825 人のデータを用いて、BNT162b2，mRNA-1273，Ad26.COV2.S の、検査で確認された COVID-19 と COVID-19 のための入院（入院時または後に COVID-19 と診断）に対する効果を調べた研究では、接種したワクチン製品，年齢，完全にワクチン接種した月に従って定義したコホートを、年齢特異的なワクチン未接種のコホートと、州全体の検査，入院，ワクチン登録データベースを繋げることによって比較した。2021 年 5 月 1 日～9 月 3 日の COVID-19 に対するワクチンの効果と 2021 年 5 月 1 日～8 月 31 日の COVID-19 のための入院に対するワクチンの効果を調べた。150,865 症例の COVID-19 と 14,477 の COVID-19 のための入院があった。デルタ変異株が流行している変異株の 1.8%だった 2021 年 5 月 1 日の週に、COVID-19 に対するワクチンの効果の中央値は BNT162b2 について 91.3%（範囲 84.1-97.0），mRNA-1273 について 96.9%（93.7-98.0），Ad26.COV2.S について 86.6%（77.8-89.7）だった。その後、効果は全コホートで

[509] Dickerman, B. A., et al. Comparative safety of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines in a nationwide cohort of US veterans. JAMA Intern Med 2022; 182: 739-746. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.2109

同時的に低下し、5 月 1 日の週の中央値 93.4%（範囲 77.8-98.0）から、デルタ変異株が 85.3%を占めていた 7 月 10 日くらいの 73.5%（13.8-90.0）まで低下して底となった（BNT162b2 について 63.7%［95%CI：59.7-67.6］，mRNA-1273 について 76.0%［72.5-79.5］，Ad26.COV2.S について 48.7%［40.3-57.1］）。デルタ変異株が 99.6%となった 8 月 28 日の週までに、効果は 74.2%だった（範囲 63.4-86.8）（BNT162b2 について 66.8%［65.0-68.5］，mRNA-1273 について 77.0%［75.4-78.5］，Ad26.COV2.S について 68.7%［65.7-71.7］）。18 歳～64 歳の成人における COVID-19 のための入院に対する効果はほぼ完全に 86%を超えたままで、明かな傾向は無かった。効果は、BNT162b2（94.8%から 88.6%）または mRNA-1273（97.1%から 93.7%）を接種した 65 歳以上の人における効果は 5 月から 8 月にかけて低下した。Ad26.COV2.S の効果は他のワクチンより低く、時間経過で認められる傾向はなかった（範囲 80.0～90.6%）[510]。

☆☆☆BNT162b2 の 2 回接種（n=31），mRNA-1273 の 2 回接種（n=22），Ad26.COV2.S の 1 回接種（n=8）によって誘導される液性・細胞性免疫応答を比較したイスラエルと米国の研究では、mRNA ワクチンでは 2 回目接種後、Ad26COV2.S では 1 回目接種後 2～4 週のピークの免疫から 8 ヶ月までの抗体と T 細胞応答を評価した。ピークの免疫において、BNT162b2 は高い生ウイルス中和抗体価の中央値（1789），高い擬似ウイルス中和抗体価の中央値（700），高い受容体結合ドメイン（RBD）に対する結合抗体価の中央値（21,564）を誘導した。しかし、これらの抗体価はワクチン接種後 6 ヶ月までに既報のように急速に減衰し、更に、8 ヶ月まで減衰した。BNT162b2 接種後 8 ヶ月までに、生ウイルス中和抗体価の中央値（53），擬似ウイルス中和抗体価の中央値（160），RBD 特異的結合抗体価の中央値（755）は、それぞれ、ピークの抗体価の 34，4，29 の因子で低下していた。ピークの免疫において、mRNA-1273 は高い生ウイルス中和抗体価の中央値（5848），高い擬似ウイルス中和抗体価の中央値（1569），高い受容体結合ドメイン（RBD）に対する結合抗体価の中央値（25,677）を誘導した。mRNA-1273 接種後 8 ヶ月までに、生ウイルス中和抗体価の中央値（133），擬似ウイルス中和抗体価の中央値（273），RBD 特異的結合抗体価の中央値（1546）は、それぞれ、ピークの抗体価の 44，6，17 の因子で低下していた。Ad26.COV2.S はピーク免疫時に、mRNA ワクチンより実質的に低い抗体価の中央値だった。Ad26.COV2.S の 1 回接種後 4 週目において、生ウイルス中和抗体価の中央値は 146，擬似ウイルス中和抗体価の中央値は 391，RBD 特異的結合抗体価の中央値は 1361 だった。しかし、これらの抗体価は 8 ヶ月間相対的に安定したままだった。8 ヶ月目において、生ウイルス中和抗体価の中央値は 629，擬似ウイルス中和抗体価の中央値は 185，RBD 特異的結合抗体価の中央値は 843 で、これらの抗体価は、4 週目の抗体価と同様だった。これら 3 つのワクチンの全てで、一般に安定した抗体依存性細胞貪食と抗体依存性補体沈殿応答が認

[510] Rosenberg, E. S., et al. Covid-19 vaccine effectiveness in New York State. N Engl J Med 2022; 386: 116-127. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116063

められた。BNT162b2 と mRNA-1273 の接種者では、SARS-CoV-2 変異株に対する生ウイルス中和抗体，擬似ウイルス中和抗体，spike タンパク（S）特異的結合抗体の抗体価はピークの免疫から 8 ヶ月へと減少したが、Ad26.COV2.S ワクチン接種後では、これらは安定しているか、または、何例かでは変異株に対する抗体価が上昇していた。8 ヶ月目において、SARS-CoV-2 B.1.617.2（デルタ）変異株に対する擬似ウイルス中和抗体価の中央値は、BNT162b2（67），mRNA-1273（76），Ad26.COV2.S（107）で同様だった。T 細胞応答は、刺激のためにプールした S ペプチドを用いた CD4+及び CD8+細胞内サイトカイン染色検査で評価した。8 ヶ月目において、CD8+T 細胞応答の中央値は、BNT162b2 について 0.016%，mRNA-1273 について 0.017%，Ad26.COV2.S について 0.12%だった。これら 3 つのワクチンの全てで、T 細胞応答は SARS-CoV-2 変異株に対する広い交差反応性を示した[511]。［BNT162b2 と mRNA-1273 はピークの高い抗体応答の特徴を持つが、6 ヶ月までに急速に減衰し、8 ヶ月まで更に減衰した。mRNA-1273 の接種者の抗体価は、一般に BNT162b2 の接種者より高かった。Ad26.COV2.S は最初の抗体応答は低いが、8 ヶ月の経過観察にかけて、相対的に安定していて、減衰は僅かか、認められなかった。これらの所見はワクチンの免疫の減衰について重要な意義があるが、SARS-CoV-2 からの防御と相関するかは分かっていない。］

☆BNT162b2 及び ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後の SARS-CoV-2 spike タンパクに対する抗体レベルの減衰を調べたロンドン大学の研究では、イングランドとウェールズの経時的共同体コホート研究に、毛細血管検体を提出した 2 回のワクチン接種を受けた 18 歳以上の成人を領域横断的に解析した。血清検体は抗 SARS-CoV-2 S（spike タンパクの S1 サブユニットに対する全体の抗体を標的とする［範囲 0.4-25,000 U/mL］）及び N（ヌクレオカプシド・タンパクの全長に対する全体の抗体を標的とし、SARS-CoV-2 感染の既往の代替として用いる［特異性 99.8%（95%CI：99.3-100）］）の電気化学発光免疫検査を行った。抗体検査結果を、登録時に収集された人口統計学的・臨床的情報及び週毎のワクチン接種状況の自己報告と結び付けた。2021 年 6 月 14 日～15 日に 605 人（321 人［53%］が女性，年齢の中央値 63 歳［IQR：58-67］）の成人が有効な検体を提出した。605 人の参加者のうち、186 人（53%）は臨床的に脆弱（clinically vulnerble），117 人は臨床的に特に脆弱（clinically extremely vulnerble），302 人（50%）は臨床的に脆弱でない、と類型化された（基礎疾患で分類されている）。参加者は 2 回目のワクチン接種後 14 日～154 日（中央値 42 日［IQR：30-53］）での、単回検体を提供した。605 検体のうち 197 検体（33%）は BNT162b2 の接種者から、405 検体（67%）は ChAdOx1 nCoV-19 の接種者からだった。ワクチンのタイプは 3 人（<1%）で不明だった。1 回目接種と 2 回目接種の間隔の中央値は 77 日（IQR：70-78）だった。感染の既往のある参加者（N 陽性，n=47）は S 抗体のレベルの中央値 9091

[511] Collier, A.-R. Y., et al. Differential kinetics of immune responses elicited by Covid-19 vaccines. N Engl J Med 2021; 385: 2010-2012. https://doi.org/10.1056/nejmc2115596

U/ml（IQR：3143-16,135）で、ChAdOx1 についての中央値（5179［IQR：2432.5-9513.5］）は BNT162b2 についての中央値（13,025［9091-≧25,000］）より 2.5 倍小さかった。N 抗体陰性の人（中央値 1257 U/ml［616-3526］）では、N 陽性の人と比較して平均（average）S 抗体レベルは 7 倍低く、未感染の人の中で、ChAdOx1 接種後の人では（中央値 864［IQR：481-1395］）、BNT162b2 接種後の人（中央値 5311［3133-8829］）と比較して中央値のレベルは 6 倍低かった。確認された N 陰性の検体についての S 抗体のレベルの分布を 2 回目接種後 14～20 日，21～41 日，42～55 日，55～69 日，70 日以上で調べ、抗体レベルの経時的な一般傾向を推測した。接種間隔が 21～28 日と短かった 2 人を除き、552 人について解析した。S 抗体の経時的な有意な減衰傾向は ChAdOx1（p<0.001）及び BNT162b2（p<0.001）の両方について認められ、2 回目接種後 21 日～41 日と 70 日以上の間で、ChAdOx1 で約 5 倍（0～20 日では中央値 1201 U/mL［IQR：609-1865］，70 日以上では 190［67-644］），BNT162b2 で約 2 倍（21～41 日では 7506［4925-11,950］，70 日以上では 3320［1566-4433］）の減衰だった。この傾向は、結果を性，年齢，臨床的脆弱性で階層化しても変わらなかった。両方のワクチンに横断的に、2 回接種後 21～41 日の最初の抗 S 抗体レベルは、男性より女性で高く、70 日以上の終わりの時点でも高いレベルだった。同様に、18～64 歳の人では、65 歳以上の人よりも 21～41 日及び 70 日以上の S 抗体レベルは高かった。BNT162 b2 では、臨床的脆弱性の状態により 21～41 日のレベルのピークに不均衡が目立ったが、ChAdOx1 では認められなかった。70 日以上では、BNT162b2 の脆弱群の抗体が高くなり、ChAdOx1 では逆で、不均衡のパターンは変化した。ChAOx1 接種者の脆弱群の 70 日以上の低い抗体レベルには注意が必要である[512]。

☆☆BNT162b2 と mRNA-1273 の標準的接種間隔は 21 日と 28 日であるが、データでは、接種間隔を延ばすと、ChAdOx1 nCoV-19 や他の非複製ワクチンの効果が改善することが示唆されているが、mRNA ワクチンについては分かっていない。ブリティッシュ・コロンビア大学の医療従事者のコホート研究では、参加者は、登録時または 1 回目接種後 170～190 日目に血液検体を提供し、2 回の mRNA ワクチンを接種した人が対象となった。記録された SARS-CoV-2 感染のある人は除外された。ワクチン接種間隔の観察された変動とワクチン接種への相対的な登録のタイミングを信頼して、異なるワクチン接種間隔の参加者を選択し、血液検体のタイミングに異なるアプローチを用い、2 つの区別した研究を行った。第 1 の研究は、2 回接種後の匹敵する時間間隔での抗体レベルを比較した。短い接種間隔（28 日以下）と中程度の接種間隔（42 日～49 日）の比較のために、各群から 30 の検体（登録時に収集）が、同様の 2 回目接種から検体採取までの間隔に基づいて選択され、ワクチンのタイプ，年齢，性，合併症で適合された。第 2 の研究では、1 回目接種からの標準的間隔（170～190 日）で検体採取された抗体レベルを比較した。短い接種間隔（36 日未満）と長

[512] Shrotri, M., et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. Lancet 2021; 398: 385-387. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01642-1

接種間隔（100～120 日）の比較のために、各群から 30 検体が選択され、同じ性質で適合された。主要評価項目は生の Wuhan 系統に対する中和抗体価の逆数だった。副次的評価項目は、spike タンパクと受容体結合ドメインへの IgG 抗体（多重検査），spike タンパクへの抗体（単検査），Wuhan，アルファ，ベータ，ガンマ，デルタの RBD への ACE2 の結合阻害などだった。第 1 の研究については、短い接種間隔群（18～28 日）の平均年齢は 39 歳（43%が女性）で、70%が BNT162b2 を 30%が mRNA-1273 を接種していて、中等度の接種間隔群（42～49 日）では、平均年齢は 41 歳（47%が女性）で、60%が BNT162b2 を 40%が mRNA-1273 を接種していた。2 回目接種後の時間に基づいて免疫原性を比較すると（平均を 56 日［SD 26 日］で適合）、ウイルス中和幾何平均は短い接種間隔群で 54.6（GSD 3.0）で、中等度の接種間隔群で 230.8（GSD 2.0）だった（p<0.001）。単検査で測定した spike 抗体濃度は短い接種間隔群で 1697 U/mL（GSD 1.7 U/mL）で、中等度の接種間隔群では 2476 U/mL（GSD 1.0 U/mL）だった（p<0.001）。多重検査で測定した RBD 抗体濃度についても、短い接種間隔群よりも中等度の接種間隔群の方が大きかった（p=0.02）ベータ変異株についての ACE2 阻害は、短い接種間隔群で 11.2 U/mL（GSD 1.6 U/mL）で、中等度の接種間隔群で 14.7 U/mL（GSD 1.8 U/mL）だった（p=0.04）。デルタ変異株についての ACE2 阻害でも、短い接種間隔群よりも中等度の接種間隔群の方が大きかった（p<0.001）。Wuhan，アルファ，ガンマ変異株の比較では、統計額的に有意ではなかった。第 2 の研究については、短い接種間隔群（21～36 日）と長い接種間隔群（102～118 日）の両方で、平均年齢 41 歳（60%が女性），87%が BNT162b2 を 13%が mRNA-1273 を接種していた。1 回目接種後の時間（短い接種間隔群で 179 日［SD 4.0］，長い接種間隔群で 180 日［SD 5.7］）に基づいて免疫原性を比較すると、短い接種間隔群ではウイルス中和幾何平均は 41.8（GSD 2.8）で、長い接種間隔群では 302.3（GSD 2.4）だった（p<0.001）。単検査 spike IgG では短い接種間隔群では 928.4 U/mL（GSD 2.1 U/mL）で、長い接種間隔群では 1154 U/mL（GSD 5.0 U/mL）だった（p=0.002）。多重検査では spike IgG，RBD IgG とも短い接種間隔群より長い接種間隔群の方が高かった（両方とも p<0.001）。アルファ変異株についての ACE2 阻害の幾何平均は 7.7 U/mL（GSD 1.7 U/mL）対 22.8（GSD 2.3 U/mL）（p<0.001），ベータ変異株については、5.4 U/mL（GSD 3.1 U/mL）対 15.5（GSD 2.0 U/mL）（p<0.001），ガンマ変異株については 4.9 U/mL（GSD 1.5 U/mL）対 14.3（GSD 2.1 U/mL）（p<0.001）だった。Wuhan 型，デルタ型についても同様の結果だった（両方 p<0.001）[513]。

☆☆英国では、接種間隔を 12 週まで延長することによって、BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目の配布を優先した。50～89 歳の 750 人の参加者で BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 接種後の抗体応答を異なる接種間隔で比較し、それらをイングランドのリアル・ワールド・ワクチン効果推計に対して評価した研究では、2 回目接種後 14～35 日目の抗体

[513] Grunau, B., et al. Immunogenicity of extended mRNA SARS-CoV-2 vaccine dosing intervals. JAMA 2022; 327: 279-281. https://doi.org/10.1001/jama.2021.21921

レベルは、延長した接種間隔（65～84 日）の BNT162b2 接種者（6703［5887-7633］）では、通常の接種間隔（19～29 日）の接種者（694［540-893］）と比較して、10 倍高かった。延長した接種間隔後、BNT162b2 の 2 回接種後 14～35 日目の抗体レベルは ChAdOx1 nCoV-19（1093［806-1483］）の 6 倍高かった。両ワクチンについて、14 日目からのワクチンの効果は全年齢群において、1 回目接種に比較して 2 回目接種後で高かったが、その大きさは接種間隔によって異なっていた。BNT162b2 の 6 週間を超える接種間隔での 2 回目接種のワクチンの効果は、通常スケジュールより全年齢群で一貫して高かった [514]。
［延長したワクチン接種間隔を用いると、感染に対する効果はより高いと考えられる。］

☆BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, CoronaVac の接種を受けた北キプロスの住民において、2 回目接種後 1 ヶ月及び 3 ヶ月で集めた血液検体の検査によって調べた SARS-CoV-2 抗 spike 受容体結合ドメイン（RBD）IgG 抗体濃度を測定する経時的な人口ベースの前向き研究では、参加者は、ワクチン後、非自発的な健康アクセス機関や、一般人口から、自発的に検査に来た際に募集された。また、初回 CoronaVac レジメン後の、BNT162b2 または CoronaVac のブースター接種後 1 ヶ月の抗体応答も調べた。人口統計学的因子，ベースラインの特徴，ワクチン接種の反応，抗体応答の割合は、電話インタビューや直接検査所から、ワクチンと年齢群によって要約されて集められた。抗体レベルを、媒介変数を用いて、或るいわ用いずに、群間で経時的に比較した。募集と経過観察とデータ収集は 2021 年 3 月 1 日～9 月 30 日に行われた。BNT162b2 は最も高い抗体陽性率と抗 spike RBD IgG 抗体価を誘導し、続いて ChAdOx1, その後に CoronaVac の順だった。更に、抗体の減衰も CoronaVac が早く、次いで ChAdOx1、次いで BNT162b2 の順だった。高齢者群では、2 回接種後 3 ヶ月目の抗体陽性率は、BNT162b2 では 100%，ChAdOx1 では 90%，CoronaVac では 60% だった。多変量繰り返し測定モデルでは、低い抗体価は、男性，高齢，ワクチン接種からの期間に有意に相関していた。CoronaVac の 2 回接種レジメンの 6 ヶ月目の BNT162b2 の 1 回ブースター接種は、CoronaVac でのブースターと比較して、有意に増加した IgG 抗体価を生成した。60 歳以上の年齢群では、2 回接種後 1 ヶ月と比較した抗体価における幾何平均増加は、BNT162b2 ブースター群では 7.9（95%CI：5.8-10.8），CoronaVac ブースター群では 2.8（1.6-5.0）だった [515]。

☆症候性感染と BNT162b2，mRNA-1273，Ad26.COV2.S の接種との間の相関を、デルタ

---

[514] Amirthalingam, G., et al. Serological responses and vaccine effectiveness for extended COVID-19 vaccine schedules in England. Nat Commun 2021; 12: 7217. https://doi.org/10.1038/s41467-021-27410-5

[515] Barin, B., et al. Comparison of SARS-CoV-2 anti-spike receptor binding domain IgG antibody responses after CoronaVac, BNT162b2, ChAdOx1 COVID-19 vaccines, and a single booster dose: a prospective, longitudinal population-based study. Lancet Microbe 2022; 3: e274-e283. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00305-0

変異株が支配的となる前となった間のワクチン接種からの日数によって計算することを目的とした、薬局ベースの検査プラットフォームの米国の 6884 の COVID-19 検査施設からのデータを用いた検査陰性症例対照設計の研究では、2021 年 3 月 13 日～10 月 17 日の COVID-19 様疾患の 20 歳以上の成人からの 1,634,271 の SARS-CoV-2 核酸増幅検査（NAAT）と 12 歳～19 歳の青年からの 180,122 の NAAT が対象となった。主要評価項目は、スプライン曲線に基づく多変量ロジスティック回帰からのオッズ比（OR）を用いて測定された症候性感染と過去のワクチン接種の相関だった。解析の対象は、390,762 人の検査陽性症例（21.5%）と 1,423,621 人の検査陰性対照（78.5%）だった（59.9%が 22～44 歳；9.9%が 12～19 歳；58.9%が女性，71.8%が白人）。20 歳以上の成人では、2 回接種後 14 日～60 日の BNT162b2 の平均 OR（最初の OR）は、デルタ変異株出現前の期間（0.10［95%CI：0.09-0.11］）で、デルタ期間（0.16［0.16-0.17］）よりも低く、接種からの時間に伴って増加した（月当たり OR の変化はデルタ変異株出現前 0.04［95%CI：0.02－0.05］，デルタ期 0.03［0.02-0.03］）。mRNA-1273 の最初の OR はデルタ変異株出現前の期間で 0.05（95%CI：0.04-0.05）で、デルタ期間で 0.10（0.10-0.11）で、時間経過に伴って増加した（月当たり OR の変化はデルタ変異株出現前 0.02［95%CI：0.005－0.03］，デルタ期 0.03［0.03-0.04］）。Ad26.COV2.S の最初の OR はデルタ変異株出現前の期間で 0.42（95%CI：0.37-0.47）で、デルタ期間で 0.62（0.58-0.65）で、時間経過で有意な上昇は認められなかった。青年では、デルタ期間の BNT162b2 の最初の OR は、12～15 歳で 0.06（95%CI：0.05-0.06）で、月当たり 0.02（0.01-0.03）増加し、16～19 歳では 0.10（0.09-0.11）で、月当り 0.04（0.03-0.06）増加した [516]。

［成人では、症候性 SARS-CoV-2 感染とワクチン接種の相関の OR（ワクチンの効果の見積もり）はデルタ変異株が支配的な時期に高く、低い防御を示していた。mRNA ワクチン接種からは、ワクチン接種からの月毎の OR の持続的な上昇は、経時的なワクチンの効果の計算値の減衰と整合していた。時間に関係した減衰は変異株に関連した減衰より大きかった。］

◎医療従事者において感染と COVID-19 に対する BNT162b2 と ChAdOx1 の効果を比較した、NHS イングランドを代表して、比較効果研究を模倣したコホート研究では、SARS-CoV-2 アルファ変異株が支配的だった期間をカバーする OpenSAFELY-TPP 研究プラットフォーム内の繋がれたプライマリー・ケア，病院，COVID-19 調査記録が利用可能だった。2021 年 1 月 4 日～2 月 28 日にワクチン接種した 317,341 人の医療社会ケア従事者が、イングランドにおいて TPP SystemOne 臨床情報システムを用いて一般医で登録されたが、臨床的に極端に脆弱な人は参加しなかった。主要評価項目は 1 回目のワクチン接種の 20 週

[516] Britton, A., et al. Association of COVID-19 vaccination with symptomatic SARS-CoV-2 infection by time since vaccination and delta variant predominance. JAMA 2022; 327: 1032-1041. https://doi.org/10.1001/jama.2022.2068

以内に起こった SARS-CoV-2 陽性検査記録，COVID-19 に関連した事故・救急部（A&E）への受診または入院だった。118,771 人年の経過観察の間にかけて、6962 の SARS-CoV-2 陽性検査，282 の COVID-19 関連 A&E 受診，166 の COVID-19 関連入院が起こった。ワクチン接種後最初の 20 週の間の各転帰の累積的発生率は、両ワクチンについて同様だった。最初のワクチン接種後 20 週の記録された SARS-CoV-2 感染の累積的発生率は BNT162b2 で 1000 人当たり 21.7 人（95%CI : 20.9-22.4），ChAdOx1 で 23.7 人（21.8-25.6）で、1000 人当たり 2.04 人（0.04-4.04）の差だった。20 週目の COVID-19 関連 A&E 受診の 1000 人当たりの累積的発生の差は 1000 人当たり 0.06（-0.31-0.43）だった。COVID-19 関連入院については、差は 1000 人当たり 0.11 人（-0.22-0.44）だった [517]。
［ワクチンの種類が健康状態に関連するとは考えていなかった医療従事者のコホートでは、ワクチン接種後 20 週まで SARS-CoV-2 感染や COVID-19 の発生に実質的な差を認めなかった。発生率はワクチン接種後 3～4 週間で鋭く低下し、この期の後には COVID-19 関連病院受診や入院はほとんど起こらなかった。このことは、期待されたワクチンが誘導する免疫の開始と一致し、医療従事者の、この比較的若く健康な集団において、両ワクチンのアルファ変異株による COVID-19 に対する強い防御を示唆する。］

◎2 回目接種後 6 ヶ月にかけての COVID-19 ワクチンの効果の減衰を推計した NHS により承認されたコホート研究では、OpenSAFETY データベースの中の繋がれたプライマリー・ケア，病院，COVID-19 記録を用い、介護施設の居住者と医療従事者を除く SATRS-CoV-2 感染の既往の無い成人が参加資格があった。BNT162b2 または ChAdOx1 の 2 回接種を国家的ワクチン展開の間に受けた人が、ワクチン未接種者と、各 4 週間ずつの、6 つの連続した比較期間の間に比較された。主要測定項目は、ワクチン未接種者と比較した、COVID-19 関連入院，COVID-19 関連死亡，陽性 SARS-CoV-2 検査，非 COVID-19 関連死亡についての補正ハザード比だった。減衰するワクチンの効果は、4 週間の期間当たりの補正ハザード比の比として 65 歳以上，18～64 歳と、臨床的な脆弱者，40～64 歳，18～39 歳のサブグループで別個に定量化された。1,951,866 人及び 3,219,349 人の資格のある成人が、それぞれ BNT162b2 及び ChAdOx1 の 2 回接種を受け、2,422,980 人がワクチン未接種のままだった。ワクチンの効果の減衰は、転帰及びワクチンの種類横断的に同様だった。65 歳以上のサブグループでは、COVID-19 関連の入院，COVID-19 関連死亡，SARS-CoV-2 検査陽性の補正ハザード比の比は、4 週間当たり 1.19（95%CI : 1.14-1.24）～1.34（1.09-1.64）の幅だった。ワクチンの効果の減衰にもかかわらず、COVID-19 関連の入院と死亡は、2 回目接種後 26 週までワクチン接種成人において、ワクチン未接種成人より実質的に低く、推計されたワクチンの効果は BNT162b2 で 80%以上，ChAdOx1 で 75%以上だった。23～26

[517] Hulme, W. J., et al. Comparative effectiveness of ChAdOx1 versus BNT162b2 covid-19 vaccines in health and social care workers in England: cohort study using OpenSAFELY. BMJ 2022; 378: e068946. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068946

週までに、ワクチン接種者における SARS-CoV-2 検査陽性率はワクチン接種者において、ワクチン未接種者と同様または高くなった（BNT162b2 について補正ハザード比は 1.72［1.11-2.68］まで，ChAdOx1 について 1.86［1.79-1.93］まで）[518]。

（9）リアル・ワールドでのワクチンの効果　その３（6 ヶ月以上の効果）

☆☆COVID-19 ワクチンの効果の持続を調べた系統的レビューとメタ回帰分析では、2021 年 6 月 17 日～12 月 2 日にデータベースに公表されたプレプリントと査読された出版論文の系統的レビューを行った。COVID-19 ワクチンの効果の無作為化対照試験と COVID-19 ワクチンの効果の観察研究が対象となった。完全にワクチン接種した人の個別の時間間隔でのワクチンの効果を見積もった研究と、事前に定義したスクリーニング基準に適合した研究の全テキストをレビューした。ランダム効果メタ回帰を用いて、完全なワクチン接種から 1～6 ヶ月のワクチンの効果の平均の変化を見積もった。13,744 の研究がスクリーニングされ、310 の全テキストをレビューし、18 研究が対象となった（全研究は、オミクロン変異株が広く循環し始める前に行われた）。バイアスのリスクは、3 研究については低く、8 研究については中等度で、7 研究については重度だった。78 のワクチンに特異的なワクチンの効果の見積もりを対象とした（BNT162b2 n=38；mRNA-1273 n=23；Ad26.COV2.S n=9；ChAdOx1 nCoV-19 n=8）。平均で、SARS-CoV-2 の感染に対する効果は、完全なワクチン接種後 1 ヶ月から 6 ヶ月で、全年齢群について 21.0 パーセンテージ・ポイント（95%CI：13.9-29.8）低下し、高齢者（各研究において少なくとも 50 歳と定義）で 20.7 パーセンテージ・ポイント（10.2-36.6）低下した。症候性 COVID-19 については、全年齢群について 24.9 パーセンテージ・ポイント（95%CI：13.9-29.8）低下し、高齢者で 32.0 パーセンテージ・ポイント（11.6-69.0）低下した。重症 COVID-19 については、全年齢群について 10.0 パーセンテージ・ポイント（95%CI：6.1-15.4）低下し、高齢者で 9.5 パーセンテージ・ポイント（5.7-14.6）低下した。重症に対する多くの（81%）のワクチンの効果の見積もりは、時間が経過しても 70%より大きいままだった[519]。

［COVID-19 のワクチンの効果は重症に対しては高いままだったが、完全なワクチンの接種後 6 ヶ月までには僅かに低下した。対照的に、感染や症候性疾患に対する効果は、6 ヶ月までに 20～30 パーセンテージ・ポイント低下した。ワクチンの効果の低下は、少なくとも一部は、免疫の減衰によると考えられたが、バイアスは除外出来なかった。］

---

[518] Horne, E. M. F., et al. Waning effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 covid-19 vaccines over six months since second dose: OpenSAFELY cohort study using linked electronic health records. BMJ 2022; 377: e071249. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071249

[519] Felkin, D. R., et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of systematic review and meta-regression. Lancet 2022; 399: 924-944. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00152-0

☆☆☆ワクチンの研究は、SARS-CoV-2 感染に対する観察された効果の低下において、デルタ変異株（B.1.617.2）の影響と減衰する免疫の可能性を鑑別していない。米国の大規模医療システムの 12 歳以上の成員（1 年以上の成員）において、ワクチン接種からの時間による（6 ヶ月まで）SARS-CoV-2 感染と COVID-19 関連入院に対する BNT162b2 のワクチン特異的効果を調べた後ろ向きコホート研究では、評価項目は、SARS-CoV-2 PCR 陽性検査と COVID-19 関連入院だった。効果の計算は、補正 Cox モデルからのハザード比に基づいた。2020 年 12 月 14 日～2021 年 8 月 8 日に、登録可能性が調べられた 4,920,549 人のうち 3,436,957 人（年齢の中央値 45 歳［IQR：29-61］, 1,799,395 人［52.4%］は女性, 1,637,394 人［47.6%］は男性）を対象とした。完全にワクチン接種された人では、SARS-CoV-2 感染に対する効果は 73%（95%CI：72-74）で、COVID-19 関連入院に対する効果は 90%（89-92）だった。感染に対する効果は、完全なワクチン接種後 1 ヶ月の 88%（95%CI：86-89）から 5 ヶ月後の 47%（43-51）に低下した。シークエンスを行った感染では、デルタ変異株への防御は完全なワクチン接種後最初の月では高かったが（93%［95%CI：85-97］）、4 ヶ月後には 53%（39-65）に低下した。他の（非デルタ）変異株に対する効果も、完全なワクチン接種後最初の月では 97%（95%CI：95-99）と高かったが、4～5 ヶ月では 67%（45-80）に低下した。全年齢におけるデルタ株の感染のための入院に対するワクチンの効果は、6 ヶ月まで高かった（93%［95%CI：84-96］）[520]。

☆☆イスラエルにおける SARS-CoV-2 症候性感染の増加が BNT162b2 の 2 回接種後の免疫の減衰によるのか否かを調べるため、イスラエルでは、医療従事者を対象として、毎月抗 spike IgG 抗体と中和抗体の存在を調べる 6 ヶ月の経時的前向き研究を行った。線形混合モデルを用い、抗体レベルの動態を調べ、6 ヶ月目の抗体レベルの予測因子を決定した。4868 人が研究対象となり、3808 人が線形混合モデル解析の対象となった。IgG 抗体は一定の割合で減衰したが、中和抗体は最初の 3 ヶ月に急速に低下し、その後比較的緩徐に減衰した。IgG 抗体レベルは中和抗体価と高度に相関したが（Spearman's rank 相関 0.68-0.75）、IgG と中和抗体の回帰関係は 2 回目の接種を受けてからの期間に依存していた。2 回目接種後 6 ヶ月で、中和抗体価は男性で女性よりも（平均比［ratio of means］0.64［95%CI：0.55-0.75］）、65 歳以上で 18 歳から 45 歳未満よりも（0.58［0.48-0.70］）、免疫抑制剤を用いている参加者で免疫抑制剤を用いていないよりも（0.30［0.20-0.46］）、実質的に低かった[521]。

☆☆☆イスラエルでは 2020 年 12 月から BNT162b2 による COVID-19 に対する大規模ワ

---

[520] Tartof, S. Y., et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. Lancet 2021; 398: 1407-1416. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8

[521] Levin, E. G., et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months. N Engl J Med 2021; 385: e84. https://doi.org/10.1056/nejmoa2114583

クチン接種が始まり、感染を鋭く抑制した。ほぼ SARS-CoV-2 感染が無くなった時期の後、COVID-19 感染の再興が 2021 年 6 月半ばから始まった。再興の主要な原因はデルタ変異株（B.1.617.2）に対するワクチンの低下した効果と免疫の減衰だった。デルタ変異株に対するワクチンの免疫の減衰の程度を調べたイスラエルの研究では、2021 年 6 月以前に完全にワクチン接種されたイスラエルの住民全員について、2021 年 7 月 11 日～31 日にイスラエルのデータ・ベースから集めた確認された感染と重症のデータを用いた。ポワソン回帰モデルを用い、異なる時期の間にワクチン接種した人の中で、確認された SARS-CoV-2 感染と重症 COVID-19 の割合を比較し、年齢群で階層化し、可能性ある交絡因子で補正した。60 歳以上の人では、2021 年 7 月 11 日～31 日の感染の割合は、2021 年 1 月に完全にワクチン接種した人（最初に接種資格があった）では、2 ヶ月後の 3 月に完全にワクチン接種した人よりも高かった（率比 1.6［95%CI：1.3-2.0］）。40 歳～59 歳の人では、2 月に完全にワクチン接種した人（最初に接種資格があった）における感染の率比は、2 ヶ月後の 4 月に完全にワクチン接種した人と比較して 1.7（1.4-2.1）だった。16～39 歳の人では、3 月に完全にワクチン接種した人（最初に接種資格があった）における感染の率比は、2 ヶ月後の 5 月にワクチン接種した人と比較して、1.6（1.31-2.0）だった。最初に接種資格があった月に完全にワクチン接種した人における重症の率比は、3 月に完全にワクチンした人と比較して、60 歳以上では 1.8（95%CI：1.1-2.9），40～59 歳の人では 2.2（0.6-7.7）だった。16～39 歳の人では、少数のため、率比は計算出来なかった [522]。
［SARS-CoV-2 のデルタ変異株に対する免疫は、全年齢層で、2 回目のワクチン接種後数ヶ月で減衰する。］

☆☆B.1.351（ベータ）変異株と B.1.617.2（デルタ）変異株が優勢となり、大規模 PCR 検査が行われているカタールにおいて、2021 年 1 月 1 日～9 月 5 日の SARS-CoV-2 感染と重症，危篤，致死的 COVID-19 に対する BNT162b2 の効果を調べた適合検査陰性症例対照研究では、SARS-CoV-2 感染に対する BNT162b2 の効果は、1 回目接種後最初の 2 週間は無視出来る程度だったが、1 回目接種後 3 週目で 36.8%（95%CI：33.2-40.2）となり、2 回目接種後の最初の月に 77.5%（95%CI：76.4-78.6）でピークとなった。その後効果は徐々に減衰し、2 回接種後 4 ヶ月目から減衰が促進され、5 ヶ月～7 ヶ月目には約 20%となった。症候性感染に対するワクチンの効果は無症候性感染に対する効果よりも高かったが、同様に減衰した。変異株特異的効果も同様のパターンで減衰した。重症，危機的または致死的 COVID-19 症例に対するワクチンの効果は 1 回目接種後 3 週までに急速に上昇して 66.1%（95%CI：56.8-73.5），2 回目接種後最初の 2 ヶ月に 96%またはそれ以上となり、効果は、このレベルを概ね 6 ヶ月間維持していた [523]。

---

[522] Goldberg, Y., et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. N Engl J Med 2021; 385: e85. https://doi.org/10.1056/nejmoa2114228
[523] Chemaitelly, H., et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection

［2 回接種後 7 ヶ月以上では、重症，危機的，致死的な疾患に対する効果にも低下の徴候が認められたが、症例数が少なく、解析が不十分だった。］

☆検査陰性症例対照設計を用いて mRNA-1273 のワクチンの効果を調べたカタールの研究では、症例参加者（PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった人）と対照者（PCR で陰性）を性，10 年年齢群，民族性，PCR 検査を受けた理由，PCR 検査のカレンダー週によって 1 対 1 で適合した。効果は記録された感染（症状の有無に関わらない、PCR 陽性スワブ）に対してと、重症 COVID-19（急性病院への入院），危篤 COVID-19（ICU への入院），致死的 COVID-19（COVID-19 関連死）に対して計算された。2021 年 1 月 1 日～12 月 5 日に 893,779 人が少なくとも 1 回の mRNA-1273 を接種し、887,726 人が 2 回接種レジメンを完了した。1 回目接種の中央日は 2021 年 5 月 27 日，2 回目接種の中央日は 2021 年 6 月 27 日だった。1 回目と 2 回目の接種間隔の中央値は 28 日（IQR : 28-30）だった。2021 年」12 月 5 日までに、2 回接種者の間で 2962 の打ち抜き感染が記録された。これらの感染のうち、19 例が重症に、4 例が危篤になり、死亡例は無かった。症例の 35%だけが症状のために診断された。残りの症例は、接触者追跡のための PCR 検査，調査または無作為化検査キャンペーン，個人の要求，ルチーンの医療現場での検査で診断された。mRNA-1273 の感染に対する効果は、1 回目接種後最初の 2 週間は無視できる程度だったが、1 回目接種後 14 日以上では 65.5%（95%CI : 62.7-68.0）となり、2 回目接種後最初の 3 ヶ月で約 90%でピークに達した。効果は 2 回接種後 4 ヶ月から徐々に減衰し始め、2 回接種後 7 ヶ月でまでには 50%未満となった。重症，危篤，致死的 COVID-19 に対する効果は 2 回目接種直後に、本質的に 100%となり、経時的に効果が減衰する所見は認められなかった。感染の既往と医療従事者の地位で補正した感受性解析でも、同様の結果だった。50 歳未満の参加者における効果と 50 歳以上の参加者における効果は絶対値において同様で、減衰のパターンも同様だった。無症候感染と比較した症候性感染に対する効果は、同様の減衰パターンだったが、症候性感染に対する効果は常に無症候感染に対する効果より高く、より緩徐に減衰した。これらの測定は、主として研究期間に発生率が支配的だった B.1.351（ベータ）及び B.1.617.2（デルタ）変異株に対する効果を反映していた [524]。

☆米国の人口の 2.7%を占める退役保健局におけるワクチンのタイプ（n=780,255）による感染（VE-I）及び死亡（VE-D）に対する SARS-CoV-2 ワクチンの効果の報告では、2021 年 2 月～10 月に、VE-I は 87.9%から 48.1%に低下し（全ワクチンにおいて時間依存性について p<0.01）、低下は Ad26.COV2.S で最も大きく、VE-I は 13.1%になった（3 月には、Ad26.COV2.S では 86.4% ［95% CI: 85.2-87.6］，mRNA-1273 では 89.2% ［88.8-89.6］，

---

in Qatar. N Engl J Med 2021; 385: e83. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114114

[524] Abu-Raddad, L. J., et al. Waning mRNA-1273 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection in Qatar. N Engl J Med 2022; 386: 1091-1093. https://doi.org/10.1056/nejmc2119432

BNT162b2 はで 86.9% ［86.5-87.3］; 9 月までに Ad26.COV2.S では 13.1% ［9.2-16.8］, mRNA-1273 では 58.0% ［56.9-59.1］, BNT162b2 では 43.3% ［41.9-44.6 ］に低下)。打ち抜き感染が死亡のリスクを増加させたが、デルタの急増の間に感染した人での死亡に対して、ワクチン接種は効果を維持していた。2021 年 7 月～10 月に、65 歳未満に対する VE-D は Ad26.COV2.S で 73.0%（52.0-84.8）, mRNA-1273 で 81.5%（70.7-88.4）, BNT162b2 で 84.3%（76.3-89.7）だった。65 歳以上に対する VE-D は、Ad26.COV2.S で 52.2%（37.2-63.6）, mRNA-1273 で 75.5%（71.8-78.7）, BNT162b2 で 70.1%（66.1-73.6）だった [525]。

☆ノース・カロライナ州の約 1060 万人の住民についてノース・カロライナ COVID-19 調査システムと COVID-19 ワクチン管理システムのデータを繋げることにより、9 ヶ月間（2020 年 12 月 11 日～2021 年 9 月 8 日）の COVID-19 関連ワクチン接種と転帰に関するデータを抽出した。Cox 回帰モデルを用い、BNT162b2, mRNA-1273, Ad26.COV2.S の COVID-19, 入院, 死亡の現在のリスクを低下させるワクチンの効果を、ワクチン接種からの経過時間の関数として計算した。mRNA ワクチンである BNT162b2（接種量 30 μg）と mRNA-1273（接種量 100 μg）の 2 回接種レジメンについては、COVID-19 に対するワクチンの効果は、1 回目接種後 2 ヶ月目において、それぞれ 94.5%（95%CI：94.1-94.9）及び 95.9%（95.5-96.2）であったが、7 ヶ月目には、それぞれ 66.6%（65.2-67.8）及び 80.3%（73.9-81.2）に低下した。BNT162b2 及び mRNA-1273 の早期接種者の中では、効果はデルタ変異株が支配的となっていた 6 月半ば～7 月半には、効果は約 10～15 パーセンテージ・ポイント低下した。Ad26.COV2.S（5×10^{10} ウイルス粒子）の 1 回接種レジメンについては、COVID-19 に対する効果は 1 ヶ月目では 74.8%（72.5-76.9）であったが、5 ヶ月目には 59.4%（57.2-61.5）に低下した。全 3 つのワクチンの入院と死亡を防止する効果は、経時的に、感染に対する効果より、高い効果を維持していたが、mRNA ワクチンの 2 回接種は Ad26.COV2.S よりも高いレベルの防御を提供していた [526]。

☆検査陰性症例対照を用い、イングランドにおける症候性 COVID-19, 関連する入院と死亡に対するワクチンの効果を計算した研究では、参加者の年齢と併存疾患に関する状態, 2 回目接種からの経過時間による ChAdOx1 nCoV-19 と BNT162b の効果を調べ、B.1.1.7（アルファ）と B.1.617.2（デルタ）変異株について別々に効果の減衰を調べた。デルタ変異株症候性 COVID-19 に対するワクチンの効果は 2 回接種後早い週でピークとなり、その後 20 週までに ChAdOx1 nCoV-19 では 44.3%（95%CI：43.2-45.4）に、BNT162b2 では 66.3%（65.7-66.9）に減少した。ワクチンの効果の減衰は 65 歳以上の人において、40～64 歳の

[525] Cohn. B. A., et al. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. Science 2022; 375: 331-336. https://doi.org/10.1126/science.abm0620
[526] Lin, D.-Y., et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines over a 9-month period in North Carolina. N Engl J Med 2022: 386: 933-941. https://10.1056/NEJMoa2117128

人より大きかった。ワクチン接種後 20 週以上では、ワクチンの効果の低下は、入院と死亡の両方についてはより少なく、入院については、ChAdOx1 nCoV-19 については 80.0%（76.8-82.7）に、BNT162b2 については 91.7%（90.2-93.0）となり、死亡については、ChAdOx1 nCoV-19 については 84.8%（76.2-90.3）に、BNT162b2 については 91.9%（88.5-94.3）となった。健常者と比較して、入院に対するワクチンの効果より大きな減衰が 65 歳以上の人で臨床的に際立って弱い脆弱な群と、40 歳～64 歳の基礎疾患のある人で認められた [527]。

☆☆スウェーデンの全人口の国家登録データを用いて、ワクチン接種後最初の 9 ヶ月間の感染，入院，死亡に対する COVID-19 ワクチンの効果を調べた後ろ向き全人口コホート研究では、コホートは、ワクチン接種と感染のデータが 2021 年 10 月 4 日までにアップデータされた ChAdOx1 nCoV-19，mRNA-1273，BNT162b2 を 2 回接種した全員と、適合した未接種者から成っていた。2 つの評価項目があった。1 つは 2021 年 1 月 12 日～10 月 4 日の全ての重症度の SARS-CoV-2 感染症だった。2 つ目は、2021 年 3 月 15 日～9 月 28 日の COVID-19 のための入院，感染確認後 30 日以内の全死亡で定義された重症 COVID-19 だった。2020 年 12 月 28 日～2021 年 10 月 4 日に 842974 人の人が完全なワクチン接種（2 回）を受け、1 対 1 で、未接種者と適合された（全研究コホート 1,685,948 人）。全ての重症度の SARS-CoV-2 感染の評価項目については、BNT162b2 の効果は時間経過とともに進行性に減衰し、15 日～30 日で 92%（95%CI：92-93, p<0.001），121～180 日で 47%（39-55，p<0.001），211 日以後では 23%（-2-41，p=0.07）となった。mRNA-1273 については、減衰は僅かに低く、15 日～30 日で 96%（94-97, p<0.001），181 日以後では 59%（18-79, p=0.012）となった。減衰は、ChAdOx1 nCoV-19 及び mRNA ワクチンの非相同接種についても僅かに低く、15 日～30 日で 89%（79-94, p<0.001），121 日以後では 66%（41-80, p<0.001）となった。対照的に、相同 ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの効果は 15 日～30 日で 68%（79-94, p<0.001），121 日以後ではワクチンの効果は検出されなかった（-19%［95%CI：-98-28］，p=0.49）。重症の効果については、全ワクチンについて、15 日～30 日での 89%（82-93, p<0.001）から 121 日以後での 64%（44-77，p<0.001）に減衰した。全体として、女性より男性の方が、若い人より高齢者の方が効果が低いというエビデンスがあった [528]。［重症 COVID-19 については、ワクチンの効果はより良好に維持されていたが、4 ヶ月後から減衰が明らかになった。3 回目をブースターとして接種することのエビデンスに基づく戦略を強化する結果である。］

☆SARS-CoV-2 感染と重症 COVID-19 に対する mRNA ワクチンの効果を、ワクチン接種

---

[527] N. Andrews, et al. Duration of protection against mild and severe disease by Covid-19 vaccines. N Engl J Med 2022; 386: 340-350. https://10.1056/NEJMoa2115481

[528] Nordstrom, P., et al. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. Lancet 2022; 399: 814-823. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00089-7

後の異なる時間で見積もる、イタリアの 2020 年 12 月 27 日～2021 年 11 月 7 日の後ろ向きコホート研究では、SARS-CoV-2 感染の既往の無い BNT162b2 または mRNA-1273 の 1 回目接種を受けた 16 歳以上の成人 33,250,344 人が対象となった。主要評価項目は、SARS-CoV-2 感染と重症 COVID-19（入院または死亡）だった。データは、ワクチン接種後に週毎の時間間隔で分けられた。異なる時間間隔での発生率比を、強い分散の推定値を用いた多レベルの負の 2 項モデルで計算した。性，年齢群，ワクチンの銘柄，優先リスク・カテゴリー，一般人口における地域的な週毎の発生率が共変量に含まれた。地理的な地域がランダム効果として含まれた。デルタ変異株が SARS-CoV-2 ウイルスの支配的な系統となった流行期には、SARS-CoV-2 感染に対するワクチンの効果は 2 回目の接種後 3～4 週での 82%（95%CI : 80-84）から 2 回接種後 27～30 週での 33%（27-39）まで低下した（p<0.001）。同様の時間間隔で、重症 COVID-19 に対する効果も減少したが、より小さい程度で、96%（95-97）から 80%（76-83）への低下だった（p<0.001）。高いリスクの集団（ワクチンの効果-6%［-28-12］），80 歳以上（11%［-15-30］），60～79 歳（2%［-11-14］）は 2 回目接種後 27～30 週の感染に対して防御は認められなかった [529]。

［6 ヶ月より早期の、より広い資格ある人口へのブースター接種を示唆する。］

（10）ワクチン接種後の免疫応答／感染との比較

A．アデノウイルスベクター・ワクチン

☆世界的な COVID-19 ワクチンの供給は限られており、防御を予測する免疫応答の理解は、新しいワクチンの迅速な許可を促進する。或る英国における ChAdOx1 nCoV-19（AZD-1222）ワクチンの無作為化比較試験からのデータを解析して、SARS-CoV-2 に対する防御と関連した抗体レベルを決定した。2 回目接種後 28 日目の結合及び中和抗体が、感染したまたは感染していないワクチン接種者で測定された。全ての免疫マーカーの高いレベルが、症候性感染の減少したリスクと相関した。SARS-CoV-2 のアルファ（B.1.1.7）変異株の多くの症候性感染に対する 80%のワクチンの効果は、抗 spike 抗体について 264（95%CI : 108-806）結合抗体単位（BAU）/ml，抗 RBD 抗体について 506（135-NC）BAU/ml，擬似ウイルス中和について 26（NC-NC）国際単位（IU），生ウイルス中和について 247（101-NC）標準化中和力価（NF_{50}）で達成された。免疫マーカーは 5%有意レベルでは、無症候性感染とは相関しなかった [530]。

---

[529] Fabiani, M., et al. Effectiveness of mRNA vaccine and waning of protection against SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 during predominant circulation of the delta variant in Italy: retrospective cohort study. BMJ 2022; 376: e069052. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069052

[530] Feng, S., et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2021; 27: 2032-2040. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01540-1

◎複製欠損チンパンジー・アデノウイルス・ベクター・ワクチンである AZD1222（ChAdOx1 nCoV-19）は臨床試験と実世界での研究で、COVID-19 に対する安全性，有効性，免疫原性を示した。米英の研究者は、COV002 第 2/3 相試験に登録した 18 歳～85 歳の 296 人の個別のワクチン接種者からの末梢血単核細胞（PBMCs）における AZD1222 によって誘導された CD4+及び CD8+T 細胞応答の特徴を調べた。全ての spike タンパク特異的 CD4+T 細胞ヘルパー1 型（Th1）及び CD8+T 細胞応答が、AZD1222 の 2 回接種後、全年齢の AZD1222 を接種成人で上昇した。AZD1222 接種後の CD4+Th2 応答は検出されなかった。更に、AZD-1222 特異的 Th1 及び CD8+T 細胞の両方が、全ての成人年齢群において、高い程度の多機能性を示した。ワクチン接種した人からの T 細胞受容体（TCR）β シークエンスを、SARS-CoV-2 へ反応することが分かっている TCR シークエンスに対してマップすると、AZD1222 が誘導した CD4+及び CD8+T 細胞応答の両方について、SARS-CoV-2 spike タンパク横断的な実質的な広さと深さが明らかになった [531]。
［AZD1222 は、SARS-CoV-2 spike タンパクに横断的な広い CD4+及び CD8+T 細胞のカバーをもつ、多機能性の Th1 優位の T 細胞応答を誘導する。］

B．mRNA ワクチン

☆米国の研究者は、多くの年齢層の群で、第 1 相試験の参加者における 25 μg の mRNA-1273 接種後のワクチン特異的 CD4+T 細胞，CD8+T 細胞，結合抗体，中和抗体の応答を、特に事前の存在する交差反応 T 細胞の記憶がワクチンの生成する免疫に影響するかを調べることに関心をもってワクチン接種後 7 ヶ月調べた。ワクチン 2 回目接種後 6 ヶ月のワクチンが起こした spike 特異的記憶 CD4+T 細胞は、COVID-19 症例と匹敵する量と質で、濾胞性ヘルパーT 細胞と IFNγ 発現細胞も存在していた。Spike 特異的 CD8+細胞は 88%の人で生成され、ワクチン接種後 6 ヶ月で COVID-19 症例と匹敵する記憶だった。最後に、事前に存在する交差反応性 CD4+T 細胞の記憶は、ワクチンへの CD4+T 細胞と抗体の応答を増加させていて、SARS-CoV-2 交差反応性 CD4+T 細胞の生物学的関連を示していた [532]。

☆☆SARS-CoV-2 の出現から 1 年以内の 2 つの mRNA ワクチンの緊急使用許可はワクチン学上の画期親的な出来事であるが、mRNA ワクチンが、防御免疫応答を誘導するために、どのように免疫系を刺激するのかは明らかではない。スタンフォード大学の研究者らは、ワ

---

[531] Swanson 2nd, P. A., et al. AZD1222/ChAdOx1 nCoV-19 vaccination induce a polyfunctional spike protein-specific Th1 response with a diverse TCR repertoire. Sci Transl Med 2021; 13: eabj7211. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj7211
[532] Mateus, J., et al. Low-dose mRNA-1273 COVID-19 vaccine generates durable memory enhanced by cross-reactive T cells. Science 2021; 374: eabj9853. https://doi.org/10.1126/science.abj9853

クチン学の体系的な方法で、BNT162b2 を接種した 56 人の健常者における内因性及び獲得性免疫の包括的な特徴を調べた。ワクチン接種は、親の Wuhan 系統と、より低い程度ではあるが B.1.351 系統に対する中和抗体（nAbs）の強い産生を起こし、2 回目接種後、抗原特異的 CD4 及び CD8 T 細胞を有意に増加させた。2 回目のブースター・ワクチン接種は、1 回目のワクチン接種と比較して、顕著に増強された内因性免疫応答を刺激し、そのことは（i）CD14+CD16+炎症性単核球の頻度，（ii）血漿 IFN-g の濃度，（iii）内因性抗ウイルス免疫の転写シグネチャーから根拠付けられた。これらの所見と一致して、単一細胞の転写産物の解析では、2 回目のワクチン接種後、骨髄細胞クラスターの 100 倍の頻度増加，インターフェロン応答転写因子（TFs）の増加，AP-1 TFs の減少が認められた。最後に、CD8 T 細胞と nAb 応答に関係した明らかな内因性の経路を同定し、単球が関連したシグネチャーが B.1.351 に対する nAb 応答と相関することを示した [533]。
［mRNA ワクチン接種によって誘導される免疫応答に洞察を与え、2 回目接種後より強い応答を起こすために内因性免疫系を誘導する能力を示す。］

☆☆SARS-CoV-2 spike mRNA ワクチンは、抗体がほとんど検出されない 1 回目接種後 10 日の早期から重症への防御を仲介する。したがって、ワクチンが誘導する CD8+T 細胞は、この早期の防御の主要な仲介者であると考えられる。それらの誘導，自然感染との比較，ワクチンが誘導する免疫の他の部門との関係の詳細は十分に分っていない。フライブルグ大学の研究者は、BNT162b2 のプライム・ワクチン接種後 1 週間で、安定していて完全に機能的な CD8+T 細胞応答が強力に誘導されることを単一抗原決定基レベルで示したが、その時には、循環 CD4+T 細胞と中和抗体は未だ弱くか、検出されていなかった。ブースト・ワクチン接種は高度に分化したエフェクターCD8+T 細胞を生成する強い増殖を誘導したが、機能的能力と記憶前駆 T 細胞プールは影響されなかった。自然感染と比較して、ワクチンが誘導した早期の記憶 T 細胞では同様の機能的能力を認めたが、サブセット分布は異なっていた [534]。
［CD8+T 細胞は重要なエフェクターT 細胞で、プライム・ワクチン接種後の早期の防御期間に増殖し、ワクチンが誘導する免疫の他のエフェクター部門の成熟に先立ち、ブースト・ワクチン接種後に安定して維持される。］

☆SARS-CoV-2 の mRNA に基づくワクチンは、COVID-19 を約 95%の効果で防いでいるが、ヒトにおいて、これらのワクチンによって誘導される分泌性形質細胞（PBs）と胚中心（GC）B 細胞は分っていない。米国の研究者は、SARS-CoV-2 の全長の spike（S）タンパ

---

[533] Arunachalam, P. S., et al. Systems vaccinology of the BNT162b2 mRNA vaccine in humans. Nature 2021; 596: 410-416. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03791-x
[534] Oberhardt, V., et al. Rapid and stable mobilization of CD8+ T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine. Nature 2021; 597: 268-273. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03841-4

クをコードしている mRNA に基づくワクチンである BNT162b2 を 2 回接種した 41 人の末梢血と、14 人のリンパ節（LNs）におけるにおける抗原特異的 B 細胞応答を調べた。S タンパクを標的とする循環している IgG 及び IgA 分泌 PBs は、2 回目の免疫後 1 週間でピークアウトし、その後減衰し、3 週間後には検出出来なくなった。これら PB 応答は、早期の循環 SARS-CoV-2 系統及び出現している変異株に対する血清抗 S 及び中和抗体の最高レベルに先立っていて、特に SARS-CoV-2 に感染した既往のある人では、最も強い抗体応答を産出した。腋窩リンパ節の針生検により、最初の免疫後、全員の参加者の検体で、S タンパクに結合する GCB 細胞を同定した。特記すべきことに、S 結合 GCB 細胞と PBs の高い頻度は、2 回目の免疫後、少なくとも 12 週これらの LNs で維持されていた。S 結合 GCB 細胞由来のモノクローナル抗体は、主として S タンパクの受容体結合ドメインを標的としていて、より少ないクローンが N 末端ドメインやヒト・ベータコロナウイルスである OC43 と HKU1 の S タンパクと共通した抗原決定基に結合していた。後者の交差反応する B 細胞クローンは、SARS-CoV-2 の S タンパクだけを認識する B 細胞クローンと比較して体細胞過剰変異のレベルが高く、記憶 B 細胞の起源を示唆していた [535]。
［SARS-CoV-2 の mRNA に基づくヒトのワクチンは、持続的な GCB 細胞応答を誘導し、強い液性免疫を生成する。］

☆☆SARS-CoV-2 感染は少なくとも 1 年間進化を続ける B 細胞応答を生成する。その間、記憶 B 細胞は増加的に広く強い抗体を発現し、それらは懸念される変異株に認められる変異に抵抗性である。結果として、COVID-19 回復者に対する現在入手可能な mRNA ワクチン接種は、調べられた全変異株に対する高レベルの血漿中和を生成する。ロックフェラー大学の研究者は、mRNA-1273 または BNT162b2 の何れかを接種した 5 ヶ月後の記憶 B 細胞の進化を、SARS-CoV-2 に未感染の人で調べた。プライム接種とブースター接種の間に、記憶 B 細胞は増加する中和抗体において進化する抗体を産生したが、その後、それ以上の強さや広さの増加は認められなかった。その代わり、未感染者のワクチン接種後 5 ヶ月後に現われた記憶 B 細胞は、最初の応答で優勢だったのと同様の抗体を発現した。自然感染によって経時的に選択された個々の記憶抗体は、ワクチン接種によって誘導された抗体より大きな強さと広さであったが、血漿の全体の中和力はワクチン接種の方が大きかった [536]。
［現在入手可能な mRNA ワクチンでブースト接種された個人は、血漿中和力を増やすが、ワクチン接種した回復者で得られるのと同様な広さを持つ抗体を産生するわけではないことを示唆している。］

---

[535] Turner, J. S., et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre response. Nature 2021; 596: 109-113. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03738-2
[536] Cho, A., et al. Anti-SARS-CoV-2 receptor binding domain antibody evolution after mRNA vaccination. Nature 2021; 600: 517-522. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04060-7

☆エール大学では、mRNA ワクチンを接種した、感染の既往のある人（回復者）と未感染者における抗 SARS-CoV-2 抗体と T 細胞応答を解析した。ワクチン接種した感染の既往のある人では、ワクチン接種後の未感染の人より高い抗体価を維持したが、後者は 2 回接種後には、祖先の系統に対する匹敵するレベルの中和応答に到達した。Spike やヌクレオカオウシド・ペプチドの in vitro での刺激において測定した T 細胞活性化マーカーは、ワクチン接種後に進行性に増加した。異なる地域的に流行している SARS-CoV-2 変異株の 16 の正規の分離株の血漿中和の包括的解析で、spike 遺伝子の特異的な変異と関連した中和力の低下の範囲が明らかになった。E484K と N501Y（すなわち B.1.351 と P.1）で最も低下が大きく、次いで L452R（すなわち B.1.617.2）だった。両群とも全ての変異株に対する中和力を維持していたが、感染の既往のあるワクチン接種者の血漿は、2 回のワクチン接種した未感染の人の血漿と比較すると、全体として良好な中和力で、新興変異株の抗体の中和活性への影響を軽減するための関連する未来の戦略として、ブースター・ワクチン接種を示唆していた [537]。

☆SARS-CoV-2 変異株の出現は、現在のワクチンの効果を危機に晒し、COVID-19 に対するモノクローナル抗体治療の適応を制限する。イタリアの研究者は、BNT162b2 mRNA ワクチンを接種した 5 人の未感染者と 5 人の回復者で、単一細胞レベルで記憶 B 細胞を解析し、B 細胞と抗体応答の態様を詳しく調べた。ほぼ 6000 の細胞をソートし、それらの 3000 を超える細胞が spike タンパクに対するモノクローナル抗体を産生していて、400 を超える細胞が元の武漢 SARS-CoV-2 を中和した。B.1.351（ベータ）及び B.1.1.248（ガンマ）変異株はこれらの抗体のほぼ 70%を逃避したが、B.1.1.7（アルファ）及び B.1.617.2（デルタ）変異株で影響を受けた割合は、ずっと小さかった。全体の中和の欠損は、常に未感染の人からの抗体で有意に高かった。部分的には、これは IGHV2-5; IGHJ4-1 生殖細胞系列のためで、それは回復者だけで認められ、強く、広い中和抗体を産生していた [538]。
［感染または最初のワクチン接種後に抗体陽性の人は増加した強さと広さの抗体を産出し、SARS-CoV-2 の新興変異株をより良く制御出来る。］

☆mRNA ワクチン接種者での免疫記憶の持続を調べるため、ペンシルバニア大学の研究者らは、mRNA ワクチンを接種した 61 人においてベースラインからワクチン接種後 6 ヶ月、まで抗原特異的抗体，記憶 B 細胞，記憶 T 細胞の応答を経時的にプロファイリングした。16 人のサブグループは SARS-CoV-2 感染の既往から回復した人で、mRNA での既存免疫の増大化を調べた。mRNA ワクチン接種は強い抗 spike，抗 RBD，中和抗体を誘導し、そ

---

[537] Lucas, C., et al. Impact of circulating SARS-CoV-2 variants on mRNA vaccine-induced immunity. Nature 2021; 600: 523-529. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04085-y
[538] Andreano, E., et al. Hybrid immunity improves B cells and antibodies against SARS-CoV-2 variants. Nature 2021; 600: 530-535. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04117-7

れらは 6 ヶ月後も多くの人でワクチン接種前のベースライン・レベルを超えて残っていたが、抗体は経時的に減衰していた。mRNA ワクチンは spike 及び RBD 特異的記憶 B 細胞を生成し、それらはアルファ，ベータ，デルタ変異株の RBDs に交差結合する記憶 B 細胞を含んでいて、刺激後迅速に機能的抗体を産生することが出来た。特に、SARS-CoV-2 特異的 B 細胞の頻度はワクチン接種後 3 ヶ月から 6 ヶ月で増加していた。また、mRNA ワクチン接種は SARS-CoV-2 感染のみよりも、変異株と交差結合する記憶 B 細胞をより高い頻度で生成し、6 ヶ月の時点で、50%を超える RBD 特異的記憶 B 細胞は 3 つの VOCs の全てと交差結合した。これらの変異株結合記憶 B 細胞は野生型だけに結合する細胞よりもより過剰変異していた。SARS-CoV-2 CD4+及び CD8+T 細胞応答は 2 回目接種後ピーク・レベルから収縮したが、SARS-CoV-2 特異的 CD4+T 細胞は 3 ヶ月から 6 ヶ月では相対的に安定していた。1 回目接種後の T 濾胞性ヘルパー細胞応答は、6 ヶ月時点の抗体と相関し、早期の CD4+T 細胞の重要な役割を強調していた。最後に、既存免疫のある人における mRNA ワクチン接種の呼び戻し応答は、既存の記憶 B 細胞の頻度と相関する循環抗体価の増加を起こした。しかし、記憶 B 細胞や記憶 T 細胞の長期の持続を実質的に増加させなかった。また、SARS-CoV-2 未感染の人と回復後の人ではワクチン接種後の抗体の減衰率に有意な差は無く、mRNA ワクチン接種の呼び戻し応答の主たる利益は、循環抗体の強いが一時的な増加であることが示唆された [539]。

☆最初の SARS-CoV-2 感染性系統の、不相同な懸念される変異株（VOC）への下流免疫に与える影響は分かっていない。医療従事者の経時的なコホートで、ロンドンの研究者は、3 回の抗原への暴露（感染と 2 回のワクチン接種）の後、S1 抗体，記憶 B 細胞，B.1.351，P.1，B.1.617.2 の不相同中和はプラトーとなったが、B.1.1.7 の中和と spike の T 細胞応答は増加した。Wuhan Hu-1 の spike 受容体結合ドメインを用いた血清検査は、VOCs に対する中和免疫をほとんど予測出来なかった。VOCs に対する中和能は、不相同なウイルスへの遭遇と抗原暴露の数で変化した。中和能はワクチン 2 回目接種後 5 ヶ月にかけて、標的とした VOCs に依存して異なった低下だった。感染の間に遭遇した spike とワクチン接種の不相同な組み合わせが、その後の VOC に対する交差防御を形作っていて、今後の次世代ワクチンの検証に意味がある [540]。

☆SARS-CoV-2 mRNA ワクチンは、強い抗 spike (S) 抗体と CD4+T 細胞応答を誘導する。しかし、ワクチンで誘導された濾胞性ヘルパーCD4+T（T_{FH}）細胞の応答が際立った免疫原性に寄与しているかどうかは分かっていない。BNT162b2 を接種した人のドレイン腋窩リ

---

[539] Goel, R. R., et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. Science 2021; 374: eabm0829. https://doi.org/10.1126/science.abm0829
[540] Reynolds, C. J., et al. Heterologous infection and vaccination shapes immunity against SARS-CoV-2 variants. Science 2022; 375: 183-192. https://doi.org/10.1126/science.abm0811

ンパ節の細針生検を用いて、ワシントン大学の研究者は、T 細胞受容体のシークエンスとリンパ節の T_{FH} の表現型を評価した。応答している T_{FH} T 細胞受容体のレパートリーの掘削は、顕著に免疫優性な HLA-DPB1*04 拘束性の $S_{167-180}$ 抗原決定基への応答を、このアレルの人で明らかにし、それはヒトの HLA アレルの中で最も多いものの 1 つだった。$S_{167-180}$ は公的なアルファ鎖モチーフを伴う T 細胞受容体によって認識された。血液とリンパ節検体のペアは、2 回目接種後 1 週で循環中の S 特異的 T_{FH} 細胞がピークとなる間に、S 特異的 T_{FH} は少なくとも 6 ヶ月間ほぼ一定の頻度を維持していた [541]。
［この効果的なヒト・ワクチンによる長期免疫を確立することにおける、強い T_{FH} 細胞応答が果たす、鍵となる役割を強調する。］

☆胚中心（GC）は B 細胞が親和性を上げる体細胞過剰変異（SHM）を獲得するリンパ様構造であり、生き残っているクローンが記憶 B 細胞（MBCs）と長期に生存する骨髄形質細胞（BMPCs）に分化する。SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種は、ヒトにおいて、少なくとも 6 ヶ月持続する GC 応答を誘導した。しかし、GC の B 細胞の運命と、そのような持続の機能的な結果は、分かっていない。ワシントン大学の研究者は、SARS-CoV-2 mRNA ワクチンである BNT162b2 の 2 回接種を 6 ヶ月前に受けた 42 人における SARS-CoV-2 spike（S）特異的 MBCs を検出した。S 特異的 IgG 分泌 BMPCs は 11 人中 9 人で検出された。8 人からの応答している血液形質芽細胞と MBCs の B 細胞受容体，リンパ節 GC と形質細胞と BMPCs のシークエンスと、対応するモノクローナル抗体（mAb）の発現を組み合わせることで、1540 の S 特異的 B 細胞クローンの進化を追跡した。早期の血液の S 特異的形質芽細胞は、平均して、最も低い SHM 頻度を展示していた。対照的に、S 特異的 GC の B 細胞の SHM の頻度は、ワクチン接種後 6 ヶ月以内に 3.5 倍増加した。S 特異的 MBCs と BMPCs は SHM を高いレベルで蓄積し、それは血液における高い増強した抗 S 抗体親和性と BMPC 由来 mAbs の中和力に対応していた [542]。
［SARS-CoV-2 ワクチンが誘導した GC 応答のヒトにおける顕著な持続が、どのように、ウイルスを強く中和する親和性の成熟した長期の抗体応答を高めるかを記録する。］

☆ワクチンが仲介する免疫は、しばしば防御的抗体と記憶 B 細胞の生成に依存し、それらは一般に胚中心（GC）反応から起こる。mRNA ワクチンによって誘導された GC 応答の健常者と免疫不全の人における深い比較は、直接ヒト・リンパ節生検を行うことが困難であるため行われていない。ペンシルバニア大学の研究者らは、細針吸引に基づく方法により、健常者と腎移植レシピエント（KTXs）のリンパ節における SARS-CoV-2 mRNA ワクチンへ

---

[541] Mudd, P. A., et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper helper cell response in humans. Cell 2022; 185: 603-613. e15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.026
[542] Kim, W., et al. Germinal centre-driven maturation of B cell response to mRNA vaccination. Nature 2022; 604: 141-145. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04527-1

の免疫応答を調べた。SARS-CoV-2 ワクチンへのヒト GC 応答は接種側の流出リンパ節に限定されていた。健常者と異なり、KTXs では深く鈍化した SARS-CoV-2 特異的 GC B 細胞応答で、重度に抑制された濾胞性ヘルパーT 細胞，SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン特異的記憶 B 細胞，中和抗体応答を伴っていた。KTXs は、また低下した SARS-CoV-2 特異的 CD4 及び CD8 T 細胞の頻度だった。ワクチンは健常者と KTXs で RBD 外の S に特異的な記憶 B 細胞を増加させた[543]。
［免疫不全者における障害された GC 由来免疫を示し、mRNA ワクチン後の確かな液性及び記憶 B 細胞応答の GC 由来を示唆する。］

◎米国とギリシャの研究者は、抗原に暴露されたことの無い人と COVID-19 に感染した既往のある人における BNT162b2 ワクチンの 1 回目と 2 回目の接種におけるサイトカインとケモカイン応答を調べた。ブースト接種後早期の IL-15 と IFNγのレベルの一時的な増加は Spike 抗体レベルと相関し、それらをワクチン接種への応答における効果的な液性免疫の開発のバイオマーカーとして使用することを支持した。1 回目接種後に IL-15，IFNγ，IP-10/CXCL 10 の増加などの体系的なシグネチャーを認め、それらは 2 回目接種後に TNFα と IL-6 によって満たされた。COVID-19 の感染の既往のある人では、1 回の接種で、抗原への暴露の無い人におけるブースター接種によって認められるのと同様の、強いサイトカインの誘導と抗体価を認めた[544]。

◎米国とスペインの研究者は、SARS-CoV-2 spike 特異的な液性及び細胞性免疫を、未感染の人と感染の既往のある人で、BNT162b2 の 2 回接種の間と後で調べた。SARS-CoV-2 抗原特異的 CD4+CD154+Th1 細胞が IL-2 と IFNγを分泌していた。T 細胞が仲介する IL-2 と IFNγは SARS-CoV-2 IgG 液性免疫と相関していた。2 回目の接種は未感染の人では液性免疫と細胞性免疫の両方を増加させるが、COVID-19 から回復した人では 1 回目接種後にそれらのピークに達していた[545]。
［現在のワクチン接種の標準的なレジメンによれば、2 回目の接種は SARS-CoV-2 に感染の既往のある人では不要だと考えられる。］

◎ペンシルバニア大学の研究では、33 人の SARS-CoV-2 に未感染の人と 11 人の SARS-

---

[543] Lederer, G., et al. Germinal center responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in healthy and immunocompromised individuals. Cell 2022; 185: 1008-1024.e15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.027
[544] Bergamaschi, C., et al. Systemic IL-15, IFN-γ and IP-10/CXCL 10 signature associated with effective immune response to SARS-CoV-2 in BNT162b2 mRNA vaccine recipients. Cell Rep 2021; 36: 109504. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109504
[545] Lozano-Ojalvo, D., et al. Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naïve and COVID-19 recovered individuals. Cell Rep 2021; 36: 109570. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109570

CoV-2 から回復した人で、経時的な抗体と抗原特異的記憶 B 細胞を調べた。SARS-CoV-2 未感染の人では、至適な抗体の上昇、特に B.1.351 に対する中和抗体価の上昇のためには 2 回のワクチン接種が必要だった。全長の spike タンパクと spike 受容体結合ドメイン（RBD）に特異的な記憶 B 細胞も、mRNA ワクチンによって誘導され、SARS-CoV-2 に未感染な人全員で 2 回目の接種の後検出可能だったが、記憶 B 細胞応答は年齢と共に僅かに減少していた。SARSCoV-2 から回復した人では、抗体と記憶 B 細胞応答は 1 回目接種後に顕著に押し上げられたが、2 回目接種の後には循環抗体，中和抗体価，抗原特異的記憶 B 細胞の上昇は認められなかった。この 1 回目接種後の強い押し上げ効果は、回復した人に事前に存在する記憶 B 細胞のレベルと強く相関し、SARS-CoV-2 抗原への応答を呼び戻すための記憶 B 細胞が鍵となる役割を示唆していた [546]。
［mRNA ワクチンによって抗体と細胞性免疫が強く誘導され、SARS-CoV-2 への暴露の既往に基づく明らかな応答が認められ、COVID-19 回復者は、ピークの抗体と記憶 B 細胞応答に達するために 1 回のワクチン接種だけが必要と考えられた。］

◎血清免疫グロブリンに加え、SARS-CoV-2 に対する記憶 B 細胞（MBC）生成は、免疫防御のもう一つの層であるが、未感染の人や COVID-19 回復者におけるワクチン接種後の MBC 応答の質は良く分かっていない。フランスの研究者は、未感染の人と疾患から回復した人のコホートを SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後 2 ヵ月まで経時的に調べた。2452 の MBCs のバイアスの無い培養を用いて、VDJ レパートリー，親和性、懸念される変異株（VOCs）に対する中和を解析することにより記憶応答の質を調べた。ブースト接種すると、回復した患者の MBC プールは選択的に増大し、更に成熟して VOCs に対する中和効果を持った。未感染の人では血清応答は弱かったが、彼等の RBD 特異的 MBCs の半分デルタ（B.1.617.2）を含むは多数の VOCs に対して高い親和性を示し、3 分の 1 はベータ（B.1.351）に対する中和効果を持っていた [547]。
［未感染のワクチン接種者における付加的な暴露は、親和性の成熟した MBCs を呼び出し、VOCs に効率的に応答することが出来ると考えられる。］

◎感染もワクチン接種も 2 次免疫応答に加わる記憶 B 細胞（MBC）集団を誘導するが、それぞれで生成される MBC は異なっている。ミネソタ大学では、感染または 1 回の mRNA ワクチン接種への応答で形成された SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（S1-RBD）特異的な 1 次 MBC を比較した。両者の 1 次 MBC は血液中で同様の頻度で、S1-RBD の 2 回目の暴

---

[546] Goel, R. R., et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. Sci Immunol 2021; 6: eabi6950. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi6950
[547] Sokal, A., et al. mRNA vaccination of naïve and COVID-19-recovered individulas elicits potent memory B cell that recognize SARS-CoV-2 variants. Immunity 2021; 54: 2893-2907.e5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.011

露に対して応答し、豊富な IgA+サブセットを持つ形質芽細胞と、主として IgG+で B.1.351 に交差反応する 2 次 MBCs を迅速に生成した。しかし、感染が誘導した 1 次 MBC は、ワクチン接種が誘導した 1 次 MBC より、良い抗原結合能があり、より多くの形質芽細胞と古典的及び異型サブセットの 2 次 MBCs を生成した。既感染者の 2 次 MBCs は、2 回目のワクチン接種後に、弱い 3 次応答だった [548]。
［感染で誘導された 1 次 MBCs は、ワクチンが誘導した 1 次 MBCs より親和性が成熟していて、より強い 2 次応答を生むと考えられる。］

◎鍵となる抗体の抗原決定基に変異のある SARS-CoV-2 変異株の出現は、抗原性の進化が、感染の既往やワクチン接種によって誘導された獲得免疫を損な可能性があると懸念を生じている。免疫のウイルス進化への弱さは、部分的には、ワクチン接種や自然感染によって誘導される、抗体によって標的とされる抗原決定基の広さによって形創られる。ヒトのワクチンへの抗体応答が、どのようにウイルスの変異によって影響されるかを調べるために、米国の研究者は、Deep mutational scanning 用い、mRNA-1273 COVID-19 ワクチンの 2 回接種または SARS-CoV-2 の自然感染の各々によって誘導されるポリクローナル抗体の特異性を比較した。ワクチンが誘導した中和抗体活性は、自然感染によって誘導される抗体と比較して、SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）をより標的としていた。しかし、RBD の内部では、ワクチンが誘導した抗体は、自然感染が誘導した抗体と比較して、より広く、抗原決定基横断的に分布していた。このより大きな結合の広さは、1 つの RBD 変異が、回復期血清に比較して、ワクチン血清による中和により小さな影響しか与えないことを意味していた [549]。
［自然感染による、または、ワクチン接種の異なるモードにより獲得された抗体免疫は、SARS-CoV-2 の進化による損傷への弱さが異なる。
　Deep mutational scanning は、網羅的な変異誘発実験に基づく遺伝型と表現型の相関解析に基づくタンパク質機能解析の手法］

☆SARS-CoV-2 オミクロン変異株は多くのワクチン接種者及び回復者に感染した。感染からの低下した防御にかかわらず、mRNA ワクチンを 3 回接種した人では、感染のより重篤な転帰から高度に防御された。ロックフェラー大学の研究者は、3 回の mRNA ワクチン接種を受けた経時的コホートにおける B 細胞レパートリーを調べた。3 回目の接種は、抗受容体結合ドメイン（RBD）特異的記憶 B 細胞の増加と進化を伴っていた。この増加は、2 回

[548] Pape, K. A., et al. High affinity memory B cells induced by SARS-CoV-2 infection produce more plasmablasts and atypical memory B cells than those primed by mRNA vaccines. Cell Rep 2021; 37: 109823. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109823
[549] Greaney, A. J., et al. Antibodies elicited by mRNA-1273 vaccination bind more broadly to the receptor binding domain than do those from SARS-CoV-2 infection. Sci Transl Med 2021; 13: eabi9915. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abi9915

目接種後に出現した記憶 B 細胞クローンの増殖と新しいクローンの出現によっていた。これらの細胞によってコードされた抗体は、2 回目接種後に得られた抗体と比較した場合、有意に増加した強さと広さだった。特に、強さの増加は、RBD のより保存された領域を標的とする持続するクローンから分化した記憶細胞の新たに起こってきたクローンで顕著だった。全体で、3 回目接種後の記憶分画における 50%を超える解析した中和抗体がオミクロンを中和した。mRNA ワクチンを 3 回接種した人は、迅速に応答し、オミクロンのような多様化した変異株でさえ除去することが出来る抗体を産生する多様な記憶 B 細胞レパートリーを持つ [550]。

［変異株に対して防御するために特異的に設計されたものではないワクチンの 3 回接種が、何故、変異株が起こす重篤な疾患に対して効果があるのかを説明する。］

C．その他

☆☆SARS-CoV-2 パンデミックの間、新たな、及び伝統的なワクチン戦略が世界的に展開された。スタンフォード大学の研究者らは、3 回目のブースター接種を含む mRNA ワクチン（BNT162b2）によって生成された抗体が、感染、またはアデノウイルス・ベクター・ワクチン（ChAdOx1 nCoV-19 及び Gam-COVID-Vac）または不活性化ワクチン（BBIBP-CorV）ワクチンによって生成される抗体と異なるか否かを調べた。感染または mRNA ワクチン接種後のヒトリンパ節を、液性差異の相関因子について解析した。ウイルス変異株に対する抗体の広さは、評価された全ワクチンと比較して、感染後は少なかったが、7 ヶ月の経過で改善した。ウイルス変異株の感染は、変異株に特異的な抗体を誘導したが、以前の mRNA ワクチン接種が、変異株の抗原より、Wuman-Hu-1 へ向かう液性応答を銘記させていた。感染の間のリンパ節における混乱した胚中心（GCs）とは対照的に、mRNA ワクチンは、一部の症例において、ワクチン接種後 8 週間まで、ワクチンの mRNA と spike の抗原を含む強い GCs を刺激した [551]。

［SARS-CoV-2 抗体の特異性，広さ，成熟は、暴露履歴からの銘記によって影響を受け、ワクチン接種と比較して、感染では、組織学的・抗原的状況が異なっていた。］

☆広範なワクチンのプラットフォームを代表する多くの COVID-19 ワクチンが症候性 COVID-19 症例と死亡に対して防御に成功した。ヒトにおける広範なワクチンへの T 細胞,

---

[550] Muecksch, F., et al. Increased memory B cell potency and breadth aftrer a SARS-CoV-2 mRNA boost. Nature 2022; 607: 128-134. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04778-y

[551] Röltgen, K., et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. Cell 2022; 185: 1025-1040.e14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018

B 細胞，抗体応答を突き合わせて比較することは、COVID-19 に対する防御の理解に情報を与え、特に免疫記憶に興味をもたらす。カリフォルニアの研究者は、mRNA-1273，BNT162b2，Ad26.COV2.S，NVX-CoV2373 への SARS-CoV-2 特異的免疫応答を 6 ヶ月経時的に調べた。100%の人で記憶 CD4+T 細胞ができ、mRNA または NVX-2373 のワクチン接種後には cTfh と CD4-CTL が高度に現れていた。mRNA ワクチンと Ad26.COV2.S は匹敵する CD8+T 細胞の頻度を誘導したが、6 ヶ月では 60～67%で検出可能なだけだった。Ad26.COV2.S 免疫の差別化した特徴は、CXCR3+記憶 B 細胞の高い頻度だった。mRNA ワクチン接種者は抗体が実質的に低下するが、記憶 T 細胞と B 細胞は比較的に安定していた [552]。

（11） 1 回接種の早期効果／2 回目接種を遅らせる方法の評価等

A．シミュレーション

☆ワクチンの用量が限られていて、流通が困難なために、SARS-CoV-2 への免疫レベルを上げるために、様々な展開戦略が提案されている。2 つの重要な問題がある。2 回目の接種の分配の時期が、部分的に免疫された人を作ることを通じて、感染動態とウイルスの免疫逃避の進化の予測の両方に影響することである。両者は、自然感染や 2 回の接種による免疫と比較した、1 回の接種によって誘導される免疫応答の強さにかかっている。既存の免疫疫学的モデルを用いて、米英豪の研究者は、短期間では、1 回の接種に焦点を置くことが概して感染を減少させるが、長期間での結果はこの比較的な免疫の強さに依存することを見出した。そして、3 つの選択のシナリオを調べたところ、1 回接種の政策は、部分的な人口の免疫の或る状態の下で、抗原の進化の可能性を増加すると考えられた。1 回接種の後にウイルス量を調べ、免疫応答を定量化することと、世界中のワクチン接種の努力を強めることが極めて必要であると考えられる [553]。

☆トロント大学とスタンフォード大学の研究者は、決定のための分析的コホートモデルを開発し、用量配分の異なる戦略下での COVID-19 に対するワクチン接種の直接の利益を推計した。固定化戦略は、現在の米国の政策に従ったモデルで、各ワクチンの 50%分を 3 週間後に接種される 2 回目接種のために取り置くものである。弾力化戦略は（多くの可能な代替の代表的な例）、10%を最初の 3 週間の、90%は次の 3 週間の 2 回目接種ために供給を取り置いておき、その後は 50%を取り置くとするものである。ワクチン接種の期待効果を、

[552] Zhang, Z., et al. Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. Cell 2022; 185: 2434-2451.e17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.05.022

[553] Saad-Roy, C. M., et al. Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimens. Science 2021; 372: 363-370. https://doi.org/10.1126/science.abg8663

ワクチン接種無しの場合と比較した、8 週間にわたって避けられた COVID-19 の累積症例数として計算した（ファイザーとビオンテック社のワクチンを想定）。効果は、1 回目接種では部分的（52.4%）で、2 回目接種で完全な防御（94.8%）と見積もった。1 回目接種後 3 週間以内に 2 回目接種を受けないと効果が減衰する（1 回接種の効果は 3 週間後から各週 0.9 の因子で減少する）と仮定した。固定化戦略との比較における、回避した COVID-19 症例の相対的増加としての、弾力化戦略の増加利益を計算した。週当たり 600 万用量という安定したワクチン供給の下では、弾力化戦略が固定化戦略と比較して、23%～29%の COVID-19 症例を付加的に回避した。両シナリオで、2400 万人の人が 8 週間までに少なくとも 1 回の接種を受ける一方、弾力化戦略では数百万人が最初の 3 週間に 1 回目接種を受けるため、240 万人の人が付加的に 2 回目の接種を受けた。両戦略において、全ての 2 回目の接種は 1 回目接種の 3 週間以内に終了した。第 4 週目で、ワクチン供給が週当たり 300 万用量に落ちた場合には、両戦略で全体の利益は減少し、8 週までに少なくとも 1 回接種，8 週までに 2 回接種，8 週までにスケジュール通りの 2 回接種を受けた人数は、それぞれ、固定化戦略で 1650 万人，1200 万人，1200 万人だったが、弾力化戦略では、2010 万人，1290 万人，630 万人だった。全体で、弾力化戦略では、この中等度の供給減少の状況では、固定化戦略と比較して、27%～30% の COVID-19 症例を付加的に回避した [554]。
［ワクチン供給の実質的に大きな減少と 2 回目の遅れた接種でより大きな防御の減衰が起こると仮定することで、弾力化戦略を不利益にする付加的なシナリオを分析した。これらの変更により、完全にワクチンを受けられる人の人数は減少するが、弾力化戦略は、仮に 2 回目接種を 1 回目接種の 6 週間後までに接種しないと防御がゼロまで低下すると仮定した場合でも、固定化戦略を上回る全体の利益を生み出した。更なる感受性分析では、1 回目接種低い効果と供給の崩壊が組み合わさった場合のみ、固定化戦略が良好だった。］

☆米国の研究者による SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの通常接種と 2 回目を遅延させた接種の人口での結果を、米国のカウンティのリアルワールドに基づいて推計したシミュレーション研究では、人口統計学的因子と職業の分布を代表させた 100,000 人を対象とし、接触のネットワークを確立し、職業，家庭，無作為接触を通じた感染性の可能性のある相互作用をシミュレートした。標準的な COVID-19 ワクチン接種と 1 回目を優先し 2 回目を遅らせる方法をシミュレーションを 10 回繰り返して比較し、COVID-19 の累積死亡，SARS-CoV-2 の累積感染，180 日間の累積入院を評価した。感受性解析では、1 回目のワクチン接種の有効性をワクチン接種後 12 日目から 50%，60%，70%，80%，90%とする；1 日当たりワクチン接種率を人口の 0.1%，0.3%，1%とする；ワクチンは症状だけを防御して無症候伝播を防御しない（非殺ウイルス・ワクチン）；65 歳未満の人に 2 回目接種を遅らせるが、この年齢以上の人全員が接種し終わるまではそうしない、という代替的なワクチン接種戦略、な

[554] Tuite, A. R., et al. Alternative dose allocation strategies to increase benefits from constrained COVID-19 vaccine supply. Ann Intern Med 2021; 174: 570-572. https://doi.org/10.7326/m20-8137

どが行われた。全てのシミュレーションの繰り返しで、標準ワクチン接種 vs 遅延した 2 回目接種の 100,000 人の累積死の中央値は、1 回目の接種の有効性が 90%，80%，70%の場合、それぞれ 226 対 179，233 対 207，235 対 236 だった。2 回目接種を遅らせる戦略は、1 回目のワクチン接種の有効性が 80%以上で、1 日当たりワクチン接種率が 0.3%以下の場合、殺ウイルス・ワクチン及び非殺ウイルス・ワクチンの両方の仮定で適していて、100,000 人当たり 26～47 の絶対累積死亡の減少となった。65 歳未満の人で 2 回目接種を遅らせる戦略でも、試した全てのワクチン接種率で、一貫していた [555]。

［少なくとも 65 歳未満の人で 2 回目接種を遅らせる戦略は、一定の条件において累積死亡を減少させる。］

B．リアルワールド

☆☆スコットランドの 940 の家庭医において登録された 540 万人（スコットランドの約 99%の人口）についてのワクチン接種，プライマリー・ケア，RT-PCR 検査結果，入院患者のリンクから成るデータベースを用いた、BNT162b2 及び ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの 1 回目接種の大規模展開と入院との関係を調べた前向きコホート研究では、以前検査陽性であった人は解析から除外された。2020 年 12 月 8 日～2021 年 2 月 22 日に、全部で 1,331,993 人がワクチンを接種した。ワクチン接種者の平均年齢は 65.0 歳（SD 16.2）だった。BNT162b2 の 1 回目接種ワクチン接種後 28-34 日において、COVID-19 による入院の 91%（95%CI：85-94）の減少と相関した。同じ時期の ChAdOx1 nCoV-19 の効果は 88%（75-94）だった。COVID-19 による入院に対する組み合わせたワクチンの効果の結果は、80 歳以上の高齢者の解析に限った場合っでも同様だった（ワクチン接種後 28-34 日において 83%［95%CI：72-89］）[556]。

［BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 の大規模接種は、スコットランドにおいて COVID-19 による入院のリスクの大きな低下と相関した。

英国では、2 回目接種を遅らせて広く 1 回目を接種する方針を採っていた。］

☆☆高齢者における確認された COVID-19 による症状（英国の懸念変異株である B.1.1.7 を含む），入院，死亡に対する BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 のリアルワールドでの効果を調べたイングランドにおける陰性症例対照研究では、2020 年 12 月 8 日～2021 年 2 月

---

[555] Romero-Brufau, S., et al. Public health impact of delayed second dose of BNT162b2 or mRNA-1273 covid-19 vaccine: simulation agent based modeling study. BMJ 2021; 373: n1087. https://doi.org/10.1136/bmj.n1087

[556] Vasileiou, E., et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admission in Scotland: a national prospective cohort study. Lancet 2021; 397: 1646-1657. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00677-2

19 日に COVID-19 の症状を報告し、国家システムでワクチン接種に関するデータを繋ぐことが出来た 70 歳以上の成人を対象とした。2021 年 1 月 4 日以前に BNT162b2 を接種した 80 歳以上の参加者では、接種後最初の 9 日間は COVID-19 検査陽性となる高いオッズで（オッズ比 1.48［95%CI : 1.23-1.77］まで）、最初に標的とした人は基礎的に高い感染リスクがあった。そのため、ワクチン接種の効果はベースラインのワクチン接種後の期間と比較した。BNT162b2 の 1 回接種の効果は、接種後 10 日～13 日から顕れ、1 回接種後 28 日～34 日 70%のワクチンの効果に達し、その後プラトーとなった。80 歳以上の参加者に対する BNT162b2 の 2 回目接種の 14 日後から、ワクチンの効果は、ベースラインの上昇したリスクと比較して 89%だった。2021 年 1 月 4 日（ChAdOx1 nCoV-19 の配布が開始された）以後に BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 を接種された 70 歳以上の人では、ワクチン接種していない人と同様な COVID-19 の基礎的なリスクがあった。BNT162b2 では、1 回接種後 28 日～34 日に 61%（51-69）に達し、その後プラトーとなった。ChAdOx1 nCoV-19 では、1 回接種後 14 日～20 日から効果が認められ、35 日以後は 73%（27-90）に上昇した。症候性疾患に対する効果の上に、BNT162b2 を 1 回接種した人では緊急入院のリスクが更に 43%（33-52）減少し、死亡のリスクが更に 51%（37-62%）減少した。ChAdOx1 nCoV-19 を 1 回接種した人では、緊急入院のリスクが更に 37%（3-59）減少した。症候性疾患に対する効果と合わせて、何れかのワクチンの 1 回接種は COVID-19 での入院を約 80%防ぐ効果があり、BNT162b2 の 1 回接種は COVID-19 による死亡を 85%防ぐ効果があった [557]。

［BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の何れかの 1 回接種は高齢者において症候性 COVID-19 の有意な減少と相関しており、重症に対して更なる効果があった。両ワクチンとも同様の効果だった。防御は経過観察の間（>6 週）維持されていた。BNT162b2 の 2 回目接種は症状性疾患の更なる防御と相関していた。］

☆イスラエルの最も大きな医療センターの医療従事者（HCW）における BNT162b2 接種後早期の効果を後ろ向きに解析した研究では、2021 年 1 月 24 日までに 9,109 人の評価可能な HCW のうち、7,214 人（79%）が 1 回目接種を受け、6,037 人（66%）が 2 回目接種を受けた。全体で、2020 年 12 月 19 日（接種開始日）～2021 年 1 月 24 日に 170 人の SARS-CoV-2 感染が起こり、そのうち 99 人（58%）の HCW は症状を報告して COVID-19 症例とされた。感染した 170 人のうち、89 人（52%）はワクチン接種を受けておらず、78 人（46%）は 1 回目接種後に陽性となり、3 人（2%）は 2 回目接種後に陽性となった。追跡可能だった 125 の感染では、87（70%）は市中で起こったもので、院内感染は無かった。ワクチンを接種していない HCW における SARS-CoV-2 感染率が 10,000 人日当たり 7.4 であるのに

[557] Bernal, J. L., et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccine on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. BMJ 2020; 373: n1088. https://doi.org/10.1136/bmj.n1088

対して、ワクチン 1 回目接種後 1-14 日後及び 15-28 日後の感染率は、それぞれ 10,000 人日当たり 5.5 及び 3.0 だった。補正した SARS-CoV-2 感染の減少率は、ワクチン 1 回目接種後 1-14 日で 30%（95%CI：2-50），15-28 日で 75%（72-84）だった。ワクチンを接種していない HCW における症候性 COVID-19 の割合が 10,000 人日当たり 5.0 であるのに対して、ワクチン 1 回目接種後 1-14 日後及び 15-28 日後の疾患率は、それぞれ 10,000 人日当たり 2.8 及び 1.2 だった。補正した SARS-CoV-2 感染の減少率は、ワクチン 1 回目接種後 1-14 日で 47%（95%CI：17-66），15-28 日で 85%（71-92）だった [558]。
［5501 人（91%）の完全にワクチンを接種された HCW は 1 回目接種後 21 日または 22 日目に 2 回目接種を受けた。6818 人（95%）は医療センターで接種を受け、市中でワクチンを受けた従業員（396 人）は全員 1 回目と 2 回目接種の日付を医療センターへ報告する必要がった。積極的な毎日の症状の報告と迅速な 24 時間以内の検査により、暴露された、または症候性の HCW の検出と調査が可能になった。］

◎イスラエルにおける 2020 年 12 月 19 日～2021 年 1 月 15 日に BNT162b2 の 1 回接種を受けた 16 歳以上の全員についてのデータを用いて、リアルワールドでの BNT162b2 ワクチン 1 回目接種の SRS-CoV-2 に対する接種後 13 日～24 日の早期効果を調べた比較効果研究では、接種後 1 日目から 2021 年 1 月 17 日の PCR 検査陽性と COVID-19 の症状に関する情報が集められ、1 回目接種後 13 日目～24 日目までの連日の累積的感染率が、1 日目～12 日目と比較された。503,875 人（平均［SD］59.7 歳［14.7］，263,228 人が女性［52.4%］）のデータが解析され、そのうち 351,897 人が 13 日目～24 日目の経過観察データが有った。SARS-CoV-2 感染の累積的発生率は 1 日目～12 日目に 2484 人（0.57%），13 日目～24 日目に 614 人（0.27%）だった。1 日目～12 日目の 1 日当たり SARS-CoV-2 感染の加重された平均（SE）は、人口 100,000 人当たり 43.41 感染（12.07），13 日目～24 日目は人口 100,000 人当たり 21.08 感染（12.07）で、相対リスク減少（RRR）は 51.4%（95%CI：16.3-71.8）だった。感染の減少は 1 回目接種後 18 日目から顕著だった。同様の RRRs が、60 歳以上（44.5%［95%CI：4.1-67.9］），60 歳未満（50.2%［14.1-71.2］），女性（50.0%［13.5-71.0］），男性（52.1%［17.3-72.2］）で計算された。所見は、サブポピュレーション（例えば、超正統ユダヤ人では RRR 53.5%［19.2-73.2］），多様な併存疾患のある人（例えば、心血管疾患では RRR 47.2%［7.8-69.8］）でも同様だった。症候性 COVID-19 に対するワクチンの効果は 54.5%（95%CI：21.4-73.6）だった [559]。

☆ワクチンを接種した人の実質的な防御を超えて、COVID-19 ワクチンは打ち抜き感染

---

[558] Amit, S., et al. Early rate reduction of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. Lancet 2021; 397: 875-877. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00448-7
[559] Chodick, G., et al. Assessment of effectiveness of 1 dose of BNT162b2 vaccine for SARS-CoV-2 infection 13 to 24 days after immunization. JAMA Netw Open 2021; 4: e2115985. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.15985

（breakthrough infection）におけるウイルス量を低下させて、その後の伝播を抑制すると考えられる。イスラエルにおいて、BNT162b2 メッセンジャーRNA ワクチンの接種後、2020 年 12 月 21 日～2021 年 2 月 11 日に、SARS-CoV-2 陽性となった患者（n=4,938）のリアル・ワールド・データを解析した後ろ向き研究では、、1 回目のワクチン接種から 12～37 日後に起こった感染（2 回目のワクチンは 21 目に接種）では、1 回目のワクチン接種から 1～11 日後に起こった感染と比較して、定量的 PCR 検査で測定されるウイルス量が実質的に減少していた（RdRp，E，N の 3 つの遺伝子について $p<10^{-19}$。これら 2 期間における Ct 値の平均の差異は、RdRp 遺伝子について 1.7±0.2，E 遺伝子について 1.6±0.2，N 遺伝子について 1.4±0.2）。このようなウイルス量の減少は、低い感染性の可能性を示唆し更にはウイルスの拡散へのワクチンの効果に貢献している可能性がある [560]。

◎ボストンの mRNA-1273 を接種した医療従事者（HCWs）と未接種の HCWs における SARS-CoV-2 感染を後ろ向きに解析して比較したコホート研究では、研究期間はワクチン接種が開始された 2020 年 12 月 22 日から 42 日間だった。2 回目の接種は 1 回目の接種の 28 日後（その前後の 4 日以内）に行われた。主要評価項目は SARS-CoV-2 に RT-PCR 検査陽性だった。検査は HCWs の症状や暴露によって行われるか、各施設における義務的サーベイランスで行われた。コホートは全部で 4028 人の HCWs から成り（平均［SD］年齢 48.1 歳［12.1］，2473 人［61.4%］が女性，2682 人［66.6%］が白人で 810 人［20.1%］が黒人）、そのうち 3367 人（83.6%）が研究期間中にワクチン接種した。SARS-CoV-2 感染は RT-PCR で 107 人の HCWs で同定され。39 人はワクチン接種者，68 が未接種者だった。感染の多くが（75 感染［73.5%］）が無症候性で、7 感染（6.5%）はルーチーンなサーベイランスで同定された。ワクチン接種及び未接種の RT-PCR 検査陽性の HCWs では、年齢，性，人種，看護師の割合，受診に有意な違いは認められなかった。39 人の SARS-CoV-2 陽性のワクチンを接種した HCWs の中では、26 人（66.7%）は 2020 年 12 月 29 日より前に 1 回目の接種を受けた。ワクチンの臨床効果は、42 日間の経過観察期間の全体について 50.3%（95%CI：23.0-67.9），8 日目～42 日目について 77.5%（61.2-87.0），15 日目～42 日目について 95.0%（86.0-98.2）だった。解析を最初の 28 日の研究に限定し、それによって 2 回目の接種の効果を除外しても、臨床効果は、同様だった [561]。

◎英国では、2020 年 12 月 8 日に BNT162b2 の接種が、2021 年 1 月 4 日に ChAdOx1 nCoV-19 の接種が始まった。高齢者において、これら 2 つのワクチンの 1 回接種による

---

[560] Levine-Tiefenbrun, M., et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. Nat Med 2021; 27: 790-792. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01316-7

[561] Gupta, K., et al. Incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers after a single dose of mRNA-1273 vaccine. JAMA Netw Open 2021; 4: e2116416. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.16416

COVID-19 関連の入院を低下させる効果を調べた英国の前向き検査陰性症例対照研究では、ブリストルの 2 つの NHS 病院に入院した呼吸器疾患の徴候や症状のある、少なくとも 80 歳の成人が対象となった。ワクチンを接種する前に症状が出た人，入院後にワクチンを接種した人，入院の 10 日以上前から症状が始まった人は除外した。2020 年 12 月 18 日～2021 年 2 月 26 日に、466 人の成人が登録された（144 人が検査陽性，322 人が検査陰性）。SARS-CoV-2 に感染した 135 人のうち 18 人（13%）及び 269 人の対照者のうち 90 人（34%）が BNT162b2 の 1 回接種を受けていた。補正したワクチンの効果は、71.4%（95%CI：46.5-90.6）だった。COVID-19 に感染した 36 人のうち 9 人（25%）及び対照者の 90 人のうち 53 人（59%）が ChAdOx1 nCOV-19 の 1 回接種を受けていた。補正したワクチンの効果は 80.4%（95%CI：36.4-94.5）だった。BNT162b2 の効果の解析を、ChAdOx1 nCoV-19 が開始された時期に限ると、効果は 79.3%（95%CI：47.0-92.5）だった [562]。

［BNT162b2 及び ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種は、80 歳以上の人において、COVID-19 関連入院のリスクを大きく下げた。

時期（週），性，多様な貧困指標，ケア住居の状態で補正したロジスティック回帰分析を行い、感受性分析も行っている。］

◎VIVALDI 研究は、2020 年 6 月 11 日に募集を開始した前向きコホート研究で、65 歳以上の成人に住居と看護ケアを提供している英国の長期介護施設（LTCFs）の居住者におえる SARS-CoV-2 感染，感染の結果，免疫を調べている。国家データベースを用いて、2020 年 12 月 8 日（LTCFs で最初にワクチン接種が始まった日）～2021 年 3 月 15 日に、ルチーンの無症候 SARS-CoV-2 検査を行っている LTCFs の居住者を対象として、ワクチンの 1 回目接種の効果を調べた。コックス比例ハザード回帰法を用い、ワクチン接種後 0-6 日，7-13 日，14-20 日，21-27 日，28-34 日，35-48 日，49 日以降の PCR 陽性感染の相対ハザードを、同じ居住者コホートのワクチン接種を受けていない人と受けた人と時を比較して、年齢，性，既感染，局所の SARS-CoV-2 発生率，LTCFs のベッドの容量，LTCFs によるクラスターで補正して見積もった。また、ワクチン接種の前後で得られた陽性検体の PCR のサイクル閾値（Ct 値）の平均を比較した。310 の LYCFs からの 10,412 人の 65 歳以上の居住者が解析の対象となった。参加者の年齢の中央値は 86 歳（IQR：80-91）で、10,412 人の居住者のうち 7247 人（69.6%）は女性で、1155 人（11.1%）は SARS-CoV-2 感染の既往の根拠があった。9160 人（88.0%）の住民は少なくとも 1 回のワクチンを接種し、そのうち 6138 人（67.0%）は ChAdOx1 nCoV-19 を、3022 人（33.0%）は BNT162b2 を接種した。2020 年 12 月 8 日～2021 年 3 月 15 日に、670,628 人・日の中で 36,352 の PCR の結果があり、1335 の PCR 陽性感染（713 がワクチンを接種していない居住者で、612 がワク

[562] Hyams, C., et al. Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccinaton at preventing hospitalization in people aged at least 80 years: a test-negative, case-control study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1539-1548. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00330-3

チンを接種した居住者）があった。ワクチンを接種していない居住者と比較した PCR 陽性感染の補正ハザード比（aHR）は、1 回目のワクチン接種後の 28 日から低下し、28-34 日では 0.44（95%CI：0.24-0.81），35-48 日では 0.38（0.19-0.77）となった。35-48 日目で、ChAdOx1 nCoV-19（aHR 0.32［95%CI：0.15-0.66］）と BNT162b2（0.35［0.17-0.71］）の効果規模は同様だった。PCR の Ct 値の平均は、ワクチン接種後少なくとも 28 日で起こった感染において、ワクチン接種前よりも高かった（107 の PCR 陽性検査において 31.3［SD 8.7］vs 552 の PCR 陽性検査において 26.6［6.6］，p<0.0001）[563]。
［BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 による 1 回のワクチン接種は、高齢成人において、ワクチン接種の 4～7 週から実質的な防御をもたらし、SARS-CoV-2 伝播を減少させると考えられた。しかし、感染は排除されないため、現行の長期介護施設での伝播を防ぐには非薬学的介入も必要である。］

◎住居型施設やケア・ホームに入居していない、生活支援を必要としていない 80 歳以上の人で、BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種を受けた人の抗体及び細胞性応答を調べた英国の研究では、参加者は地域のプライマリー・ケア・ネットワークを通じて募集され、ワクチン接種後 5～6 週で血液検体と乾燥した血液スポットが採取され、電気化発色免疫検査で獲得免疫応答を調べ、ELISpot で細胞性免疫を調べた。主要評価項目は獲得免疫のパーセンテージ応答と定量化だった。2020 年 12 月 29 日～2021 年 2 月 28 日に、165 人の参加者が募集され、解析の対象となった。76 人の参加者が BNT162b2（年齢の中央値 84 歳［IQR：82-89，範囲：80-98］）を、89 人が ChAdOx1 nCoV-19（年齢の中央値 84 歳［IQR：81-87，範囲：80-99］）を接種した。Spike タンパクに対する抗体応答は BNT162b2 の接種者 74 人のうち 69 人（93%）で、ChAdOx1 nCoV-19 接種者 89 人のうち 77 人（87%）で認められた。BNT162b2 接種者における抗体価の中央値は 19.3 U/ml（IQR：7.4-79.4）で、ChAdOx1 nCoV-19 接種者では 19.6 U/ml（6.1-60.0）だった（p=0.41）。Spike タンパク特異的 T 細胞応答は 73 人の BNT162b2 接種者のうち 9 人（12%）で、88 人の ChAdOx1 nCoV-19 接種者のうち 27 人（31%）で観察され、応答の中央値は ChAdOx1 n CoV-19（24 spots／1×10^6 末梢血単核細胞）の方が、BNT162b2（8 spots／1×10^6 末梢血単核細胞）よりも 3 倍高かった（p<0.0001）。spike タンパクに対する液性及び細胞性免疫は両コホートで相関していた。SARS-CoV-2 感染の既往は 8 人の参加者で認められ（BNT162b2 接種者で 5 人，ChAdOx1 nCoV-19 接種者で 3 人）、コホート全体で、液性及び細胞性免疫応答が、それぞれ 691 倍及び 4 倍増加していた [564]。

---

[563] Shrotri, M., et al. Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1529-1538. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00289-9
[564] Parry H., et al. Immunogenicity of single vaccination with BNT162b2 or ChAdOx1 nCoV-19 at 5-6 weeks post vaccine in participants aged 80 years or older: an exploratory analysis. Lancet

［高齢者における BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種はほとんどの参加者で液性免疫を誘導し、感染の既往によって顕著に増強された。細胞性応答はより弱かったが、5～6 週の時点において、ChAdOx1 nCoV-19 接種後に増加していた。］

◎COVID-19 ワクチン 1 回接種への長期ケア施設（LTCFs）の居住者と従業者にける獲得免疫応答の強さを調べた英国の研究では、進行中の VIVALDI 研究の LTCFs の参加者で、COVID-19 ワクチン（BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19）ワクチン接種前とワクチン接種後の血液検体（2020 年 12 月 11 日～2021 年 2 月 16 日に集められた）があり、COVID-19 のデータソースと繋げる人が対象となった。SARS-CoV-2 感染の既往は、半定量的免疫検査で検出されたヌクレオカプシド特異的 IgG 抗体を基に定義され、ワクチン接種後にこの検査で陽性となったが、接種前には陽性でなかった人は、研究から除外された。処理された血液検体では spike 特異的免疫応答が調べられ、それらは spike 特異的 IgG 抗体価, spike タンパクのペプチド混合に対する T 細胞応答, 4 種の SARS-CoV-2 変異株（野生型, B.1.1.7, B.1.351，P.1）からの spike による ACE 結合の阻害などだった。ワクチン接種前後の応答を、年齢，感染の既往の有無，役割（居住者か従業者か），ワクチン接種からの時間に基づいて比較した。コホートは 14 の LTCFs からの 124 人の参加者から成った。89 人（72%）が従業者（年齢の中央値 48 歳［IQR：35.5-56］）で、35 人（28%）が居住者（87 歳［77-90］）だった。血液検体は、ワクチン接種後中央値 40 日（IQR：25-47，範囲 6-52）で集められた。30 人（24%）の参加者は（18 人［20%］の従業者，12 人［34%］の居住者）、SRS-CoV-2 の感染の既往の抗体学的根拠があった。感染の既往のある全参加者では、年齢と独立して（r_s=0.076，p=0.70）、ワクチン接種後に高い抗体価となった。感染の既往の無い人では、抗体価は年齢と逆相関し（r_s=0.434，p<0.0001）、居住者では、従業者より 8.2 倍低かった。この効果は、高齢の未感染者での遅延した抗体産生動態の結果と考えられ、年齢との逆相関は、ワクチン接種後 42 日以上で採取された検体のみで無くなっていて（r_s=-0.207, p=0.20, n=40）、対照的に、0～21 日（r_s=-0.774, p=0.0043, n=12），22～42 日（r_s=-0.437, p=0.0034，n=43）で採取された検体では認められた。Spike 特異的細胞性免疫は、高齢者と若年者で、同様だった。未感染の参加者では、野生型 SARS-CoV-2 系統からの spike タンパクによる ACE2 結合の抗体による阻害は年齢と逆相関し（r_s=-0.439，p<0.0001）、B.1.351 変異株（阻害の中央値 31%［IQR：14-100］，p=0.010）及び P.1 変異株（23%［14-97］，p<0.0001）からの spike タンパクに対して、野生型系統（58%［27-100］）と比較して、有意に低かった。対照的に、感染の既往のある人では、1 回の接種で、全変異株に対して、spike－ACE2 の相互作用を、ほぼ 100%阻害した[565]。

Healthy Longev 2021; 2: e554-e560. https://doi.org/10.1016/s2666-7568(21)00169-0

[565] Tut, G., et al. Profile of humoral and cellular immune responses to single doses of BNT162b2 or ChAdOx1 nCoV-19 vaccines in residents and staff within residential care homes (VIVALDI): an observational study. Lancet Healthy Longev 2021; 2: e544-e553. https://doi.org/10.1016/s2666-7568(21)00168-9

［感染の既往は、LTCF の居住者において、COVID-19 ワクチン 1 回目接種後の抗体応答の大きさと質に影響を与えた。未感染の居住者はワクチンの 1 回目接種に抗体応答が遅れていて、可能であれば、早期の 2 回目接種を考慮すべきである。］

〇mRNA ワクチンは第 3 相試験で約 95%の効果を発揮した。完全なワクチン接種は 2 回の接種であるが、両方の承認されている mRNA ワクチンの防御の始まりは 1 回接種後 12 日目には認められている。シンガポールの研究者は、BNT162b2 の 1 回目接種を受けた 20 人の医療従事者のコホートで、接種後 7 日目と 10 日目の抗体と T 細胞を解析した。Spike に特異的な T 細胞（100%の接種者）と結合抗体（80%の接種者）はワクチンの 1 回接種後 10 日目で検出可能だったが、一方、受容体を阻害する SARS-CoV-2 中和抗体は、この早期の時点では多くが検出不能だった。COVID-19 に対する早期の防御は、受容体阻害やウイルス中和活性ではなく、むしろ早期の T 細胞や結合抗体の応答が引き出したと考えられた[566]。

〇BNT162b2 の標準的接種法は 3 週間間隔での 2 回接種であるが、幾つかの保健当局では間隔を開けていて、効果に関する懸念が出ている。しかし、データを見ると、ワクチン接種後 14 日では、単回接種でも 90%までの効果があると考えられる。BNT162b2 の防御のメカニズムを調べるため、カナダと米国の研究者は、BNT162b2 の 1 回目接種後 3 週間での液性及び T 細胞応答を解析した。SARS-CoV-2 未感者では弱い中和活性だったが、Fc を介するエフェクター機能と細胞性 CD4+T 細胞応答を伴う抗受容体結合ドメイン及び Spike 抗体は強かった。感染の既往のある人では、1 回の接種で、全ての液性及び T 細胞応答が押し上げられ、ヘルパーT 細胞と抗体免疫との間に強い相関が認められた[567]。
［ワクチンの効果における Fc を介するエフェクター機能と T 細胞応答の役割の可能性が強調された。ワクチン不足の中で、ワクチンをより多くの人に接種するためにワクチンの接種間隔を開けることを支持する。］

☆☆☆英国では、BNT162b2 mRNA ワクチンの接種間隔の延長が、1 回目の接種の人口カバー率を上げるために導入された。その時点ではデータは欠如していたが、英国の研究者は、これを英国の医療従事者の研究で行った。1 回目の接種は、数週間にわたり、流行していたアルファ（B.1.1.7）変異株の感染からの防御を誘導した。589 人の研究では、1 回の接種は SARS-CoV-2 中和抗体（NAb）応答を誘導し、spike タンパクへの B 細胞と T 細胞の応答を、抗体レベルが減衰しても維持していた。NAb レベルは、延長した接種間隔（6～14 週）後の方が通常の 3～4 週のレジメンよりも高く、IL2 を発現している CD4+T 細胞も豊富だ

[566] Kalimuddin, S., et al. Early T cell and biding antibody responses are associated with Covid-19 RNA vaccine efficacy onset. Med 2021; 2: 682-688.e4. https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.04.003
[567] Tauzin, A., et al. A single dose of the SARS-CoV-2 vaccine BNT162b elicits Fc-mediated antibody effector functions and T cell responses. Cell Host Microbe 2021; 29: 1137-1150.e6. https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.06.001

った。SARS-CoV-2 感染の既往は、応答を増幅した[568]。
［接種間隔を拡げることは、効果的な免疫原性のプロトコールである。］

☆mRNA ワクチンの脆弱な高齢者におけるリアル・ワールドでの免疫原性を、1 回目と 2 回目の接種間隔を 16 週にする配給で調べるため、カナダのケベック州モントリオールの 12 の長期介護施設における前向きコホート研究が行われた。省政府の義務的な配給戦略の下で、記録された SARS-CoV-2 の感染の既往のある、または無い、ケベック州の長期介護施設に居住する 65 歳以上の成人が、延長された 16 週の接種間隔で相同または非相同 mRNA ワクチン接種を受けた。2 回のワクチン接種を受けた、参加している長期介護施設の全高齢居住者が研究対象となった。参加者は 2020 年 12 月 31 日～2021 年 2 月 16 日に登録され、データは 2021 年 7 月 9 日まで集められた。臨床データと血液検体は、以下の時点で連続して集められた。ベースライン；1 回目接種前；1 回目接種後 4 週；1 回目接種後 6～10 週；1 回目接種後 16 週で、2 回目接種の 2 日前まで；2 回目接種後 4 週。血清は、spike 3 量体，spike タンパクの受容体結合ドメイン［RBD］，ヌクレオカプシド・タンパクに対する SARS-CoV-2 特異的 IgG 抗体が自動化学蛍光 ELISA によって検査された。研究では、2 つのコホートが用いられた。発見コホートでは、血液検体は 1 回目接種前と経時的にその後に集められた。確認コホートでは、血液検体は 1 回目接種後 4 週から集められただけだった。解析は、発見コホートで行われ、利用可能であれば、確認コホートで検証した。全体の研究参加者は 185 人だった。65 人の参加者は mRNA-1273 の 2 回接種を、36 人は BNT162b2 の 2 回接種を、84 人は mRNA-1273 の 1 回目接種後に BNT162b2 の 2 回目接種を受けた。発見コホートでは、1 回目接種後 4 週間で抗 RBD 及び抗 spike IgG 濃度に有意な増加（抗 RBD IgG について 4.86 log 結合抗体単位［BAU］/mL から 8.53 log BAU/mL へ，抗 spike IgG について 5.21 log BAU/mL から 8.05 log BAU/mL へ）があった後、抗 RBD 及び抗 spike IgG 濃度にブースト接種まで有意な減衰があり（抗 RBD IgG について 7.10 log BAU/mL，抗 spike IgG について 7.60 log BAU/mL）、その後 2 回接種後 4 週間で増加した（抗 RBD IgG について 9.58 log BAU/mL，抗 spike IgG について 9.23 log BAU/mL）。SARS-CoV-2 未感染者では、最初の接種後 16 週までは、検査した全時点で感染の既往のある人よりも低い抗体応答だったが、2 回接種後 4 週までには感染の既往のある人と同様の抗体応答を獲得した。BNT162b2 で 1 回目接種を行った人（抗 RBD IgG 応答について 8.12 log BAU/mL から 4.25 log BAU/mL へ，抗 spike IgG 応答について 8.18 log BAU/mL から 6.66 log BAU/mL）では、mRNA-1273 で 1 回目接種を行った人（mRNA-1273 の 2 回接種：抗 RBD IgG 応答について 8.06 log BAU/mL から 7.49 log BAU/mL へ，抗 spike IgG 応答について 6.82 log BAU/mL から 7.56 log BAU/mL；mRNA-1273 後の BNT162b2 接種：抗 RBD IgG 応答について 8.83 log BAU/mL から 7.95 log BAU/mL へ，抗 spike IgG

[568] Payne, R. P., et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. Cell 2021; 184: 5699-5714.e11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.011

応答について 8.50 log BAU/mL から 7.97 log BAU/mL）よりも、16 週の接種間隔の中で、抗 RBD IgG と抗 spike IgG が、より大きく減少した。2 回目接種後 4 週では 2 つのワクチンの間に、相同接種でも、非相同接種でも、抗体応答に差は認められなかった [569]。
［脆弱な高齢者における現行の経時的研究の中間解析結果では、SARS-CoV-2 の感染の既往と mRBA ワクチンのタイプが、16 週間隔で用いられた場合に、抗体応答に影響した。mRNA ワクチンの相同使用と非相同使用は 2 回目接種後 4 週間の抗体応答の有意な差と相関せず、それらの相互交換性を支持していた。］

（12）感染の既往のある人におけるワクチン接種の効果
☆☆☆自然感染による免疫やハイブリッド免疫の時間的経過を調べたイスラエルの研究では、イスラエル保健省のデータベースを用い、B.1.617.2（デルタ）変異株が支配的だった 2021 年 8 月と 9 月について、SARS-CoV-2 に感染した既往のある人または COVID-19 ワクチン接種を受けていた全員についてのデータを抽出し、交絡因子を補正したポワソン回帰を用いて、最後の免疫付与事象からの時間を関数として感染率を比較した。リスクのある 100,000 人日当たり SARS-CoV-2 感染数（補正率）は BNT162b2 のワクチン接種から、または以前の感染から経過した時間とともに上昇した。感染から回復したワクチン未接種者では、この率は 4～6 ヶ月前に感染した人における 10.5 から、1 年以上前に感染した人における 30.2 に上昇した。以前の感染後に 1 回のワクチン接種をした人では、補正率は 2 ヶ月前までに接種していた人においては低かった（3.7）が、少なくとも 6 ヶ月前にワクチン接種していた人では 11.6 へ上昇した。感染の既往が無く 2 回のワクチン接種を受けていた人では、補正率は 2 ヶ月前までに接種していた人においては 21.1 だったが、少なくとも 6 ヶ月前にワクチン接種していた人では 88.9 へ上昇した [570]。
［SARS-CoV-2 感染の既往があった人では（ワクチン接種を受けていたか、感染の前後で 1 回のワクチン接種を受けていたかに関係なく）、再感染に対する防御は、最後の免疫付与事象からの時間が増えるにつれて減少した。しかし、この防御は未感染の人が 2 回目のワクチン接種後に同じ時間経過したの際に付与される防御よりも高かった。感染後の 1 回接種は、再感染に対する防御を強化した。］

☆☆☆ワクチン接種者における SARS-CoV-2 感染の既往の効果を調べたカタールの研究で

---

[569] Vinh, D. C., Real-world serological responses to extended-interval and heterologous COVID-19 mRNA vaccination in frail, older people (UNCoVER): an interim report from a prospective obserbvational srudy. Lancet Healthy Longev 2022; 3: e166-e175. https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00012-5
[570] Goldberg, Y., et al. Protection and waning of natural and hybrid immunity to SARS-CoV-2. N Engl J Med 2022; 386: 2201-2212. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118946

は、SARS-CoV-2 感染の既往の有無で、mRNA ワクチン接種後の打ち抜き感染に対する防御を調べた。2020 年 12 月 21 日～2021 年 9 月 19 日に、BNT162b2 または mRNA-1273 ワクチンのどちらかを接種した全部で 1,531,736 人を、2021 年 9 月 19 日まで 2 回接種後 14 日から経過観察する適合コホート研究を行った。主要評価項目は、PCR 検査を行った理由や症状の有無を問わない、鼻腔咽頭スワブの PCR 検査陽性で定義された SARS-CoV-2 感染の発生率だった。累積的発生率を Kaplan-Meier 法で計算した。BNT162b2 接種コホートは 99,226 人の PCR で確認された感染の既往のある人と、290,432 人の既往の無い適合された人から構成された（年齢の中央値 37 歳，68%が男性）。mRNA-1273 接種コホートは、58,096 人の PCR で確認された感染の既往のある人と、169,514 人の既往の無い適合された人から構成された（年齢の中央値 36 歳，73%が男性）。BNT162b2 接種者では、2 回目接種から 14 日以上で、感染の既往のある人で 159，感染の既往の無い人で 2509 の再感染が起こった。mRNA-1273 接種者では、感染の既往のある人で 43，感染の既往の無い人で 368 の再感染が起こった。BNT162b2 接種者では、累積的感染発生率は、120 日目の経過観察で、感染の既往がある人で 0.15%（95%CI：0.12-0.18），既往の無い人で 0.83%（0.79-0.87）だった（感染の既往のある人での打ち抜き感染の補正ハザード比 0.18［95%CI：0.15-0.21］，p<0.001）。mRNA-1273 接種者では、累積的感染発生率は、120 日目の経過観察で、感染の既往がある人で 0.11%（95%CI：0.08-0.15），既往の無い人で 0.35%（0.32-0.40）だった（補正ハザード比 0.35［95%CI：0.25-0.48］，p<0.001）。1 回目の接種の 6 ヶ月以上前に感染していた人では、1 回目接種前の 6 ヶ月以内に感染した人より、打ち抜き感染のリスクが統計学的に有意に低かった（BNT162b2 について補正ハザード比 0.62［0.42-0.92］，p=0.02；mRNA-1273 について 0.40［0.18-0.91］，p=0.03）[571]。

［カタールにおいて 2020 年 12 月 21 日～2021 年 9 月 19 日に BNT162b2 または mRNA-1273 を接種した人では、SARS-CoV-2 感染の既往は、統計学的に有意に低い打ち抜き感染のリスクと相関した。観察研究の設計では、2 つのワクチンの間の感染リスクを直接比較することはしなかった。］

☆☆ルチーンの PCR 検査を受けている英国の無症候医療従事者の前向きコホートで、免疫の効果の持続を調べた研究では、1 回目接種後 10 ヶ月以内のワクチンの効果と感染で獲得された免疫が、PCR で確認された感染までの時間をワクチン接種者と未接種者において、感染の既往の状態で階層化して比較することによって調べた。SARS-CoV-2 感染の既往の状態，ワクチンの種類，接種間隔，人口統計学的特徴，職場での SARS-CoV-2 暴露で補正した Cox 回帰モデルを用いた。35,768 人の参加者のうち、27%（9488 人）に SARS-CoV-2 感染の既往があった。ワクチンのカバー率は高かった。97%の参加者は 2 回接種を受けた

[571] Abu-Raddad, L. J., et al. Association of prior SARS-CoV-2 infection with risk of breakthrough infection following mRNA vaccination in Qatar. JAMA 2021; 326: 1930-1939. https://doi.org/10.1001/jama.2021.19623

（78%は長期の接種間隔［2 回目接種が 1 回目接種後の 6 週間以上］での BNT162b2 を、9%は短い接種間隔［2 回目接種が 1 回目接種後の 6 週間未満］での BNT162b2 を、8%は ChAdOx1 nCoV-19 を接種）。2020 年 12 月 7 日～9 月 21 日に、2747 例の初回感染，210 例の再感染が認められた。長い接種間隔の BNT162b2 接種を受けた未感染者では、補正後のワクチンの効果は 2 回接種後 14 日～73 日の 85%（95%CI：72-92）から 2 回接種後中央値 201 日（IQR：197-205）で 51%（22-69）に低下した。この効果は、長い接種間隔の BNT162b2 接種者と短い接種間隔の BNT162b2 接種者で有意な差は無かった（長い接種間隔の、短い接種間隔に対する、2 回接種後 14 日～73 日の感染のハザード比 1.34［95%CI：0.58-3.10］）。2 回接種後 14 日～73 日において、ChAdOx1 nCoV-19 接種者におけるワクチンの効果は 58%（23-77）で、BNT162b2 の接種よりも相当に低かった。感染で獲得された免疫は、ワクチン未接種者では 1 年後に減衰したが、その後ワクチン接種した人では、18 ヶ月前に感染した人においてでさえ、90%を超える効果を持続的に維持していた[572]。
［BNT162b2 の 2 回接種は SARS-CoV-2 感染に対する高い短期の防御と相関していた。この防御は 6 ヶ月後には、相当に低下した。ワクチン接種で増強された感染で獲得された免疫は感染後 1 年以上高いままで維持された。

感染の既往のある全部で 6169 人の参加者が最初の感染後 1 年までワクチン未接種で経過観察された。これらの参加者は、主として 2020 年春に感染し、デルタ（B.1.617.2）変異株の出現前の期間に経過観察されていた。これらの参加者における再感染のリスクは、感染の既往の無いコホートにおけるワクチン未接種者の初感染のリスクより 86%（95%CI：81-89）低かった。感染後 1 年以上では防御が相当に減衰する根拠があり、69%（38-84）まで低下した。感染後最初の 1 年の防御は、1 年を超えて後よりも、54%（3-78）高かった。］

☆☆☆COVID-19 から回復した人における SARS-CoV-2 感染リスクは実質的に低下するが、免疫の持続する長さは分かっていない。現行ガイドラインは回復者にワクチン接種を勧めているが、それらの事例でのワクチンの効果についてのデータは限られている。イスラエルの大規模医療組織の電子医療情報を用いて COVID-19 に対するワクチン接種前に SARS-CoV-2 感染から回復した患者における再感染を調べた後ろ向きコホート研究では、2021 年 3 月 1 日～11 月 26 日に、その後 BNT162b2 を接種した人と、接種しなかった人における再感染率を比較した。時間依存性共変量を用いた Cox 比例ハザードモデルを用いて、人口統計学的因子と同時に存在する疾患で補正したワクチン接種と再感染の間の相関を見積もった。副次的解析では、ワクチン 1 回接種の効果を 2 回接種と比較した。SARS-CoV-2 感染から回復した全部で 149,032 人の患者が資格基準に合致した。これらの患者のうち、83,356 人（56%）は 270 日の研究期間の間に、その後のワクチン接種を受けていた。再感染は、ワクチン接種者の 354 人で（100,000 人日当たり 2.46 症例）、65,676 人のワクチン

[572] Hall, V., et al. Protection against SARS-CoV-2 after Covid-19 vaccination and previous infection. N Engl J Med 2022; 386: 1207-1220. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118691

を受けなかった患者の 2168 人で（100,000 人日当たり 10.21 症例）起こった。ワクチンの効果は 16～64 歳の患者では 82%（95%CI：80-84）、65 歳以上の患者では 60%（36-76）と計算された。1 回接種のワクチンの効果は、2 回接種と比較して、有意な差異は無かった（1 回接種者の 2 回接種者と比較した再感染の補正ハザード比は 0.98 ［95% CI：0.64-1.50］）[573]。

☆感染の既往のある人における SARS-CoV-2 再感染の発生率を、感染後に BNT162b2 を 1 回接種した人と比較した、ネスト化した試験のシリーズを通じて無作為化対照標的試験を模倣した、イスラエルの Maccabi 医療データベースにおける後ろ向きコホート研究では、記録された SARS-CoV-2 感染があり、その後 SARS-CoV-2 ワクチン接種を受けていない人が、記録された SARS-CoV-2 感染があり、感染後少なくとも 3 ヶ月で BNT162b2 の 1 回接種を受けた人と比較された。少なくとも 1 つの試験について資格のある 16 歳以上の 107,413 人の Maccabi 医療サービスの会員における 41 の無作為化対照試験が模倣された。評価項目は、2021 年 3 月 2 日～12 月 13 日の SARS-CoV-2 に関連した帰結である感染，症候性疾患，入院，死亡だった。感染の既往があり、その後ワクチン接種した人では、感染の既往があるが、ワクチン未接種のままでいる人と比較して、統計学的に有意な再感染のリスクの低下（ハザード比 0.18［95%CI:0.15-0.20］）が認められた。更に、感染の既往がありワクチン接種した人では、感染後ワクチン接種しなかった人と比較して、症候性疾患のリスクが低下していた（ハザード比 0.24［0.20-0.29］）。COVID-19 に関連した死亡例は認められなかった [574]。
［その後ワクチン接種を受けなくても、再感染は稀にしか起こらなかった。］

☆SARS-CoV-2 の感染の既往の長期の防御と自然感染に加えたワクチン接種（ハイブリッド免疫）が付加的な防御と相関しているかを調べたスウェーデンの後ろ向きコホート研究では、スェーデンの 3 つの国家機関（Public Health Agency of Sweden，National Board of Health and Welfaere，Statistics Sweden）によって管理されている 3 つのスェーデンの国家全体の登録を用いて 3 つのコホートを作成した。コホート 1 は自然免疫を持つワクチン未接種者を対象とし、ベースラインで自然免疫の無いワクチン接種者と、生まれ年と性でペアにして適合された。コホート 2 とコホート 3 は、以前の感染の後に、それぞれ 1 回（1 回接種ハイブリッド免疫）または 2 回（2 回接種ハイブリッド免疫）の COVID-19 を受けていて、ベースラインで自然免疫のある人と、生まれ年と性でペアにして適合された。評価項目は 2020 年 3 月 20 日～2021 年 10 月 4 日の記録された SARS-CoV-2 感染と、2020 年

[573] Hammerman, A., et al. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine after recovery from Covid-19. N Engl J Med 2022; 386: 1221-1229. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119497
[574] Gazit, S., et al. The incidence of SARS-CoV-2 reinfection in persons with naturally acquired immunity with and without subseqBinauent receipt of a single dose of BNT162b2 vaccine. A retrospective cohort study. Ann Intern Med 2022; 175: 674-681. https://doi.org/10.7326/M21-4130

3 月 20 日～2021 年 9 月 5 日の COVID-19 を主たる診断とする入院だった。コホート 1 は 2,039,106 人から、コホート 2 は 962,318 人から、コホート 2 とコホート 3 は 567,810 人から成っていた。平均経過観察の 164 日（SD 100）の間に、コホート 1 における自然免疫を持つ 34,090 人が SARS-CoV-2 に再感染したと登録されたのに対し、免疫の無い人では 99,168 人が感染した。入院数は、それぞれ 3195 及び 1976 だった。最初の 3 ヶ月後、自然免疫は SARS-CoV-2 の感染の 95%低いリスクと（補正ハザード比［aHR］0.05［95%CI：0.05-0.05］，p<0.001）相関し、20 ヶ月まで低下しなかった。また、経過観察の 20 ヶ月まで COVID-19 の入院の 87%（0.13［0.11-0.16］，p<0.001）低いリスクと相関していた（経過観察の最初の 3 ヶ月間は、自然免疫は入院の上昇したリスクと相関していた）。コホート 2 における平均経過観察の 52 日（SD 38）の間に、1 回接種ハイブリッド免疫の 639 人が SARS-CoV-2 の再感染で登録されたのに対し、自然免疫の人では 1662 人だった（入院数は、それぞれ 8 及び 113）。最初の 2 ヶ月まで、1 回接種ハイブリッド免疫は自然免疫より、SARS-CoV-2 の再感染の 58%低いリスクと相関していたが（aHR 0.42［95%CI：0.38-0.47］，p<0.001）、その後経過観察の 9 ヶ月までに減衰の科学的根拠があった（p<0.001）。コホート 3 における平均経過観察の 66 日の間に、2 回接種ハイブリッド免疫の 438 人が SARS-CoV-2 の再感染で登録されたのに対し、自然免疫の人では 808 人だった（入院数は、それぞれ 6 及び 40）。2 回接種ハイブリッド免疫は自然免疫より、SARS-CoV-2 の再感染の 66%低いリスクと相関していて（aHR 0.34［95%CI：0.31-0.39］，p<0.001）、9 ヶ月まで有意な減衰は認められなかった（p=0.07）。経過観察中の自然免疫コホートにおける 1 つの再感染を防ぐのに、767 人が 2 回接種を受ける必要があった。1 回（年齢とベースライン日付で補正した HR 0.06［95%CI：0.03-0.12］，p<0.001）及び 2 回（年齢とベースライン日付で補正した HR 0.10［0.04-0.22］，p<0.001）のハイブリッド免疫は、両方とも、自然免疫より COVID-19 の入院の低いリスクと相関していた[575]。

☆☆検査で確認された SARS-CoV-2 感染の既往のある人の症候性感染，入院，死亡に対する 4 つの COVID-19 ワクチン（CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, Ad26.COV2.S, BNT162b2）の効果を推定した、ブラジルの国家 COVID-19 通知，入院，ワクチン接種のデータベースを用いた検査陰性症例対照研究では、RT-PCR 陽性の症候性感染の症例を、症候性病気を呈した RT-PCR 検査陰性の 10 人の対照者と適合したが、両群で最初の感染後少なくとも 90 日に行われた検査に限定した。多変量条件付きロジステック回帰を用い、ワクチン接種とワクチンの 1 回目または 2 回目接種からの時間による、検査陽性のオッズ及び COVID-19 のための入院または死亡のオッズを比較した。2020 年 2 月 24 日～2021 年 11 月 11 日に、最初の SARS-CoV-2 感染から少なくも 90 日で、ワクチン接種プログラム開始後に、RT-PCR

[575] Nordström, P., et al. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individual with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. Lancet Infect Dis 2022; 22: 781-790. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00143-8

検査を受けた、その後の症候性の疾患を起こした 213,457 人を同定した。これらの中で、30,910 人（14.5%）が再検査と一致した RT-PCR 検査陽性で、これらの症例の 22,566 人を対照者としての 68,426 人からの RT-PCR 検査陰性の 145,055 人を適合した。SARS-CoV-2 の感染の既往のある人では、ワクチンのシリーズ完了から 14 日以上の症候性感染に対するワクチンの効果は CoronVac について 39.4%（95%CI：36.1-42.6），ChAdOx1 nCoV-19 について 56.0%（51.4-60.2），Ad26.COV2.S について 44.0%（31.5-54.2），BNT162b2 について 64.8%（54.9-72.4）だった。2 回接種シリーズのワクチン（CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19，BNT162b2）では、2 回目接種後 14 日以上での症候性感染に対する効果は、1 回目接種後 14 日以上での効果よりも有意に大きかった。ワクチンのシリーズ完了から 14 日以上の入院または死亡に対するワクチンの効果は CoronVac について 81.3%（95%CI：75.3-85.8），ChAdOx1 nCoV-19 について 89.9%（83.5-93.8），Ad26.COV2.S について 57.7%（-2.6-82.5），BNT162b2 について 89.7%（54.3-97.7）だった[576]。
［全 4 つのワクチンは、SARS-CoV-2 感染の既往のある人において、症候性感染と重症転帰に対して付加的な防御を与えた。COVID-19 からの回復者への完全なワクチン接種シリーズが病気と死亡を減少させると考えられた。］

☆ジョン・ホプキンス大学では、3500 人の医療従事者からの検体を 2020 年 6 月～2021 年 9 月 3 日まで登録している。参加者は、経時的に、少なくとも 90 日開けて血液検体を提供した。対象としたのは、mRNA-1273 の 2 回目接種を受けた後少なくとも 14 日で集められた血清検体がある人で、SARS-CoV-2 感染の既往は、最初のワクチン接種の前に SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の結果の日と定義された。IgG 抗体の測定は ELISA 法で行い、下の閾値は 1.23 の計算された吸光度比、上の閾値は検査の飽和に基づき 11.00 だった。log 変換したワクチン接種後抗体測定値について線形回帰モデルを用い、SARS-CoV-2 の感染の既往のある、または既往の無い医療従事者における、1，3，6 ヶ月での、及び、PCR で確認された SARS-CoV-2 感染が、ワクチン接種の前の 90 日以下か、または 90 日を超えていたかで、医療従事者における 1，3 ヶ月での抗体測定値の中央値の絶対的及び相対的違いを、ワクチンのタイプ，年齢，性で補正後、比較した。2 回目のワクチン接種後少なくとも 14 日で血清検体を提供した 1960 人の医療従事者のうち、73 人（3.7%）が感染の既往の根拠があった（ワクチン接種前 90 日以下での PCR 陽性結果が 41 人，ワクチン接種前 90 日を超える PCR 陽性結果が 32 人）。これら 1960 人の参加者のうち、80%が女性，95%が非ヒスパニック／ラテン，80%が白人だった。参加者の年齢の中央値は 40.4 歳（IQR：32.6-52.1）だった。SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者の中では、補正した抗体測定値の中央値は、

[576] Cerqueira-Silva, T., et al. Effectiveness of CoronaVac, ChAdOx1 nCoV-19, BJT162b2, and Ad26.COV2.S among individuals with previous SARS-CoV-2 infection in Brazil: a test-negative, case-control study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 791-801. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00140-2

ワクチン接種後 1 ヶ月で 8.69（95%CI：8.56-8.80），3 ヶ月で 7.28（7.15-7.40），6 ヶ月で 4.55（4.16-4.91）だった。SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者と比較して、感染の既往のある参加者は、高いワクチン接種後の補正抗体測定値の中央値を保っていて、絶対差は 1 ヶ月で 1.25（0.86-1.62）（相対差 14%［95%CI：10-19］），3 ヶ月で 1.42（1.66-4.08）（相対差 19%［13-26］），6 ヶ月で 2.56（1.66-4.08）（相対差 56%［35-94］）だった。PCR で確認された感染がワクチン接種の 90 日を超えていた人では、PCR で確認された感染がワクチン接種の 90 日以下っだった人よりも、高いワクチン後補正抗体測定値で、1 ヶ月で 10.52（95%CI：10.13-11.00）（絶対差 0.86［95%CI：0.28-1.48］；相対差 9%［3-16］），3 ヶ月で 13%（絶対差 1.09［0.17-1.92］；相対差 13%［2-24］）だった [577]。

☆BNT162b2 の 1 回接種の免疫応答に関するデータが限られ、また、自然感染の既往のある人でのワクチン応答が臨床試験では評価されていない。ロンドンの研究者は、BNT162b2 1 回接種への免疫応答を、抗体検査，生ウイルス中和検査，T 細胞の酵素結合免疫スポット（ELISpot）検査を組み合わせて調べた。2020 年 12 月 23 日～12 月 31 日にワクチン接種を受けたインペリアル・カレッジの 72 人の医療従事者が BNT162b2 接種時とワクチン接種後 21～25 日に血液検体を提供した。ベースラインの検体は、アボット社の製品で SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド･タンパクと spike タンパクに対する抗体を調べた。21 人（29%）の参加者が SARS-CoV-2 感染の既往の所見があった。16 人はベースラインの抗体陽性で、更に 5 人にワクチン接種後非スパイク抗原に対する強い T 細胞応答が認められた（106 末梢血単核細胞［PBMC］当たり>100 SFU）。これら 5 人の参加者についてベースラインの ELISpot データが利用出来なかったが、30 人のワクチンを接種していない未感染の参加者では、これらのペプチド・プールに対する反応性は無かった。51 人の参加者ではベースラインの抗体は陰性で、ワクチン接種後の細胞性応答は spike 抗原に限られた。この群は未感染と定義した。抗 S 抗体価は、自然感染の既往のある人で、未感染の人と比較して有意に高かった（16,353 AU/ml［IQR：4741-28,581］対 615.1 AU/ml［286.4-1491］，p<0.0001）。5 人の自然感染の既往があるがベースラインで抗体陰性だった 5 人では抗 S 抗体価は未感染の人と感染の既往がある人の中間だった。未感染者ではワクチン接種後の抗 S 抗体価と年齢との間に逆相関が認められ、50 歳を超える人では、50 歳未満の人より有意に弱い抗体応答だった（中央値 230.1 AU/mL 対 888.9 AU/mL，p<0.0001）。この相関は、自然感染の既往のある人では認められなかった。Vero 細胞における生 SARS-CoV-2 ウイルス中和検査を、8 つのペア血清（未感染者群と感染既往者群とで 4 人ずつ）と更に 15 のワクチン接種後検体（未感染者群 12 人と感染既往者群 3 人）で行った。感染既往群では、ベースラインで検出できない、または非常に低いウイルス中和力価（NT）の人でもワクチンは非常に強

[577] Zhong, D., et al. Durability of antibody levels after vaccination with RNA SARS-CoV-2 vaccine in individuals with or without prior infection. JAMA 2021; 326: 2524-2526. https://doi.org/10.1001/jama.2021.19996

い中和抗体価を誘導した（50%中和を達成する NT［NT_{50}］の中央値 1/1635［範囲 1/1123.1～1/2560 の上限以上］）。未感染者では、ワクチン接種は 16 人中 15 人の血清で検出可能な中和抗体を誘導したが、中和力価は全員で感染既往者より低かった（NT_{50} の中央値 1/29.50［検出可能な下限～1/68］）。次いで、5 つの SARS-CoV-2 ペプチド・プールを持つオックスフォード・イミュノテック社の製品を使ってＴ細胞応答を調べた。ワクチン接種後、ベースラインで SARS-CoV-2 感染の既往のある参加者（21 人）は非常に強い spike ペプチドに対する T 細胞応答を起こした（中央値 400 SFU/10^6 PBMC［IQR：287-544］）。未感染者群では、spike ペプチドに対するワクチン接種後 T 細胞応答は感染既往者よりも有意に弱く（38 SFU/10^6 PBMC［IQR：26-110］，$p<0.0001$）、48 人の参加者中 24 人（50%）では陰性と考え得る T 細胞応答だった（<40 SFU/10^6 PBMC）。抗体応答とは異なり、年齢と T 細胞応答に相関は認められなかった [578]。

［感染既往者では、BNT162b2 の 1 回接種は強い液性・細胞性応答を起こし、生ウイルス中和力価も高かったが、反対に、未感染者では、T 細胞応答は弱く、中和抗体価も低かった。未感染者群におけるワクチン 1 回接種後の抗 S 抗体の中央値は自然感染後の 2～8 週より低く、この違いは特に 50 歳以上で明らかだった。未感染者の中の 1 人でワクチン 1 回接種後 5 週間で PCR 検査で確認された感染が起こったが、そのワクチン接種後の抗 S 抗体価は 61.8 AU/ml だった。］

☆ロンドンの研究者は、感染の既往は免疫プライミングに類似していると推論し、1 回目の接種が効果的にブーストとしての役割を果たし、2 回目の接種は不要であると考えた。これを試すため、51 人の医療従事者（24 人は、SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドまたは Spike タンパク S1 サブユニットの受容体結合ドメインに対する抗体陽性によって確認された軽症または無症候の SARS-CoV-2 感染の既往があり、27 人は抗体陰性）で症例対照分析を行った。全参加者で BNT162b2 の 1 回目の接種が行われ、19～29 日後に調べられた（中央値 22 日）。未感染の抗体陰性の人では、1 回目ワクチン接種後の抗 S 抗体価は、自然感染の既往があるが、まだワクチンを接種していない人のピーク抗体価と同程度だった。SARS-CoV-2 感染の既往がある人では、ワクチン接種によって、抗 S 抗体価は、ワクチン接種前のレベルの 140 倍以上に増加した。この増加は、未感染者において通常のプライム・ブースター・ワクチン接種後に報告されているよりも少なくとも 1 オーダー強かった [579]。

［BNT162b2 を接種する人では、感染の既往の無い人でブースターの使用を優先するために、1 回目の接種の時か前に抗体検査を行うことが考えられる。これは、ワクチンの展開を促進する可能性がある。ウイルス変異が増加する中で、ワクチンが誘導する免疫を弱めるこ

---

[578] Prendecki, M., et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. Lancet 2021; 397: 1178-1181. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00502-x

[579] Manisty, C., et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. Lancet 2021; 397: 1057-1058. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00501-8

となく、より広いカバーを行うことが、ウイルス変異の出現を抑制する。更に、不必要なブースト接種後の副反応は、回避出来ない、歓迎しないワクチンへの躊躇を起こすリスクがある。]

☆メリーランド大学病院で、2020 年 7 月～8 月に行った病院中の抗体検査に参加した医療従事者に対して無作為に接触し、SARS-CoV-2 IgG 抗体陰性（Ab 陰性）群，IgG 陽性無症候性 COVID-19（無症候）群，IgG 陽性症候性 COVID-19（症候性）群の 3 群に分けた。参加者は、ファイザー／ビオンテックまたはモデルナのワクチンを、個人的な選好と利用可能性に応じて接種し、2020 年 12 月～2021 年 1 月に、接種後 0 日目（ベースライン），7 日目，14 日目に採血を行った。3816 人が抗体検査を受けていて、151 人に無作為に接触し、59 人が参加した。17 人（年齢の中央値 38 歳，女性 71%）が Ab 陰性群，16 人（40 歳，75%）が無症候性群，26 人（38 歳，88%）が症候性群だった。0，7，14 日目に、相互 50% 最大結合力価の中央値は、無症候群（208, 29,364, 35,033）と症候群（302, 32,301, 35,460）で、Ab 陰性群（<50，<50，924）より高かった（各々p<0.01）。0 日目と 14 日目に、無症候性群（80 及び 40,960）と症候性群（320 及び 40,960）の相互 ID_{99} ウイルス中和力価の中央値は、Ab 陰性群（<20，80）より高かった（各々<0.01）[580]。
［抗体陽性検査結果のある COVID-19 感染の既往のある医療従事者では、mRNA ワクチンの単回接種で感染の既往の無い医療従事者より、高い抗体価だった。抗体価は接種後 7 日目にはピークになり、14 日間、抗体陰性群と比較して高い抗体価と中和力価だった。]

☆マウント・サイナイの医学部では、2020 年において spike mRNA ワクチンの 1 回目の接種を受けた、記録された SARS-CoV-2 に対する免疫があるか、無い 110 人の研究参加者（全体の平均年齢 40.0 歳［範囲 24－68，≧60 は 8%］; 67 人は抗体陰性で平均年齢 41.3 歳［64%が女性］，43 人は抗体陽性で平均年齢 41.4 歳［59%が女性］）について抗体応答を調べた。SARS-CoV-2 spike IgG は 2 段階 ELISA で測定し AUC で表現された。1 回目の接種から検体が繰り返し取られたが、それは、抗体陰性の参加者の多くがワクチン接種後 9 日～12 日の間の SARS-CoV-2 IgG 応答がバラバラで比較的低いからだった（ワクチン接種前の AUC の中央値は、1［67 人］; 0-4 日 1［12 人］; 5-8 日 1［22 人］; 9-12 日 439［13 人］; 13-16 日 1016［18 人］; 17-20 日 1037［21 人］; 21-27 日 1293［19 人］; 2 回目接種後 3,316［36 人］)。反対に、1 回目接種前のベースラインで SARS-CoV-2 抗体のある参加者では、ワクチン接種後数日以内に、迅速に、単一型の高い抗体価を産生した（ワクチン接種前の AUC の中央値 90［43 人］; 0-4 日 133［7 人］; 5-8 日 14,208［15 人］; 9-12 日 20,783［8 人］; 13-16 日 25,927［20 人］; 17-20 日 11,755［4 人］; 21-27 日 19,534［14

[580] Saadat, S., et al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2. JAMA 2021; 325: 1467-1469. https://doi.org/10.1001/jama.2021.3341

人］; 2 回目接種後 22,509［19 人］)。事前の免疫のあった人のワクチン接種による抗体価は、1 回目後の同期期で、事前の免疫の無かった人のワクチン接種の場合の 10～45 倍高かく（例えば 13-16 日では 25 倍)、また、事前の免疫の無かった人の 2 回目のワクチン接種後の抗体価の中央値を 6 因子以上で上回っていた。事前の免疫の無かったワクチン接種者では、抗体価は 2 回目接種後 3 因子増加したが、2 回目接種を受けた Covid-19 回復者では抗体価の上昇は認められなかった。ファイザーとモデルナのワクチンで 1 回目接種後の誘導された抗体応答の動態は、実質的な差は認められなかった。更に、1 回目接種後の局所的な、接種部位に関連した反応と全身性反応の頻度を 230 人の参加者で比較した（平均年齢 39.2 歳［範囲 22～70，≧60 歳が 8%］; 148 人が抗体陰性［70%が女性］; 82 人が抗体陽性［64%が女性］)。全体で、両方のワクチン（156 人はファイザーのワクチンを接種し、74 人はモデルナのワクチンを接種した。）で、入院となる重篤な副作用は無かった。調査で報告した 230 人の参加者のうち 159 人（69%）は 1 回目接種後に何らかの副作用があったと報告した（抗体陰性の調査報告者の 46%，抗体陽性の調査報告者の 89%)。最も一般的だったのは局所的な接種部位の症状で（疼痛、腫脹，紅斑)、ワクチン接種時の抗体の状況に関係なく同様の頻度で起こり、接種後数日で自然に寛解した。事前の免疫のあったワクチン接種者では、事前の免疫の無いワクチン接種者より高い頻度で全身性の副作用があった（頻度が高い順で、疲労感，頭痛，悪寒，筋痛，発熱，関節痛）[581]。

☆カンサス州の医療機関では、ワクチン接種前の 30～60 日前に検査で確認された SARS-CoV-2 感染のあった 36 人の医療従事者と SARS-CoV-2 感染の既往の無い 152 人の医療従事者において、ベースラインと BNT162b2 の 1 回目接種後 3 週間の抗体価を測定した。抗 SARS-CoV-2 spike タンパクの S1 及び S2 サブユニット, spike 受容体結合ドメイン(RBD)，ヌクレオカプシド・タンパク IgG のレベルを測定できる多重ビーズ結合検査を用いた。1 回目のワクチン接種後、両群の参加者の抗体価は全ての spike タンパクのサブユニットに対しては増強したが、ワクチンの抗原ではないヌクレオカプシド・タンパクに対してはそうではなかった。ベースラインにおいて、SARS-CoV-2 感染の既往の無い 6 人の参加者で、最近感染した参加者に匹敵する抗体レベル（S1 サブユニットでの蛍光強度単位の中央値が≧1000) が認められ、これら 6 人の参加者では診断されていない感染があったと考えられた。これらの参加者は解析のために異なる群に分離したが（“未診断”)、それらの 3 週間目の抗体検査結果は最近感染した参加者に類似していた。1 回目のワクチン接種後、最近感染群では、感染の既往の無い群と比較して、高い抗 S1，S2，RBD 抗体の抗体価だった。ウイルス中和抗体の代替として、血液中の SARS-CoV-2 中和が出来る抗体を、SARS-CoV-2 RBD のヒト ACE2 受容体への結合を阻害する抗体の測定を通じて、間接的に検出する FDA の承認した in vitro 検査を用いた。予期された通り、ベースラインでは、SARS-CoV-2 感染の既往

[581] Krammer, F., et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccines. N Engl J Med 2021; 384: 1372-1374. https://doi.org/10.1056/nejmc2101667

の無い群では、阻害抗体は検出されず、最近感染群と未診断群では様々なレベルで検出可能だった。1 回目の接種後、阻害抗体のレベルは、抗体陽性の参加者（最近感染群と未診断群）において、抗体陰性の参加者（感染の既往無し群）よりも高かった（阻害した結合の割合の 95%CI：感染の既往無し群 49.6%-66.2%，最近感染群 96.0%-97.0%）[582]。
［1 回目接種後 3 週において、最近感染した人や抗体陽性者では、感染の既往の無い人よりも、4 つの SARS-CoV-2 抗原に対する抗体のレベルと中和特性のある抗体のレベルが高かった。しかし、抗体応答の持続性や防御免疫の他の可能な測定は更に研究が必要である。SARS-CoV-2 ワクチンの人における防御の免疫相関因子が無ければ、ワクチン接種後の防御免疫は正確に測定することが出来ず、効果的な免疫プログラムの変更を確信して薦めることは出来ない。］

☆ロサンゼルスの大規模研究医療センターにおける医療従事者を対象とした研究で、BNT162b2 mRNA ワクチン接種者（n=1,090；平均年齢 41.9 歳［SD 12.2］，60.7%が女性，53.3%が非白人）の中で、抗体レベルが 1 回目接種前～接種後 3 日，1 回目接種後 7～21 日，2 回目接種後 7～21 日の 3 時点で測定された。78 人の感染の既往のある人（抗ヌクレオカプシド・タンパク［N］抗体レベルで判定）を含む 981 人のワクチン接種者がベースラインの、525 人（35 人が感染の既往り）が 1 回目の接種後の、239 人（11 人が感染の既往有り）が 2 回目の接種後の検体を提供した。SARS-CoV-2 感染の既往がある人（n=78）では、spike RBD 特異抗体（S-RBD）レベルは、感染の既往の無い 1 回目のワクチン接種者（n=490）と比較して、僅かに低いだけだった（log-AU/ml の中央値［IQR］6.0［4.6-6.9］対 7.0［6.3-7.6］，p<0.001）。更に、SARS-CoV-2 感染の既往のあった人（n=35）における、ワクチンの 1 回目接種によって誘導された spike RBD 特異抗体（S-RBD）レベルは、感染の既往の無い人（n=228）におけるワクチンの 2 回接種者と比較して、有意な差は無かった（10.0［9.2-10.4］対 9.9［9.4-10.3］，p=0.92）。感染の既往のある人では、1 回目接種後の spike RBD 特異抗体（S-RBD）のレベルは、2 回目接種後のレベルと差は無かった（10.2［8.4-10.5］対 9.9［9.4-10.3］，p=0.58）。ACE2 結合阻害は、感染の既往がある人で、感染の既往の無い 1 回目のワクチン接種者より有意に高く（94.3%対 37.3%，p<0.001）、感染の既往のある 1 回目のワクチン接種者と感染の既往の無いワクチン 2 回接種者との間では差が無かった（94.3%対 97.8%，p=0.52）。1 回目接種後のワクチン接種後の症状（反応性 reactogenicity）は、感染の既往のある人において、既往の無い人と比較してより頻繁だったが（36.8%対 25.0%，p=0.03）、2 回目接種後では症状は両群間で同様だった（51.3%対 58.7%，p=0.26）。感染の既往の無い人の 2 回接種後では、感染の既往のある人の 1 回目接種後よりも、反応原性の頻度は高かった（58.7%対 36.8%，p<0.001）[583]。

---

[582] Bradley, T., et al. Antibody responses after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. N Engl J Med 2021; 384: 1959-1961. https://doi.org/10.1056/nejmc2102051
[583] Ebinger, J. E., et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals

☆武漢で最初に同定された元のウイルスに加え、英国（B.1.1.7），南アフリカ（B.1.351），ブラジル（P.1）で最初に同定された SARS-CoV-2 の変異株が、最近数ヶ月で検出されている。イスラエルの研究者は、SARS-CoV-2 感染の既往のある人において、BNT162b2 の 1 回接種が B.1.1.7，B.1.351，P.1 変異株に対する中和活性を上げるか否か調べた。元の武漢ウイルス（B.1 サブ系統），B.1.1.7，B.1.351，P.1 変異株の分離ウイルスを用いた微少中和検査で、以前 SARS-CoV-2 に感染した 6 人の健常供血者の 3 時点（自然感染後 1～12 週，ワクチン接種の直前，ワクチン接種後 1～2 週）における 18 血清検体を調べた。全 6 人の医療従事者は女性で（32～67 歳）、元のウイルス（B.1）に感染していたことが、診断時に行われた SARS-CoV-2 の核酸配列解析で確認されていた。最初の時点で得られた検体では、元のウイルス，B.1.1.7，P.1 変異株に対する中和活性が、それぞれ 456，256，71 の幾何平均抗体価で認められたが、B.1.351 変異株に対しては中和活性は無いか僅かで、幾何平均力価で 8 だった。2 回目の時点では、元のウイルス，B.1.1.7，P.1，B.1.351 変異株に対する幾何平均抗体価は、それぞれ 81，40，36，7 だった。重要なことに、3 回目の時点では、元のウイルス, B.1.1.7, P.1, B.1.351 変異株に対する幾何平均抗体価は、それぞれ 9195, 8192, 2896，1625 で、ワクチン接種後の抗体価は、ワクチン接種直前の 114，203，81，228 倍の高さだった [584]。

［1 回のワクチン接種は、全ての変異株に対する中和活性を実質的に増加し、各変異株に対する抗体価は、患者間で同様に検出された。変異株に対する増強した抗体応答という付加的利益があるので、既感染の患者でもワクチン接種は重要である。］

☆英国の研究者は、感染の既往が有る場合と無い場合で、1 回のワクチン接種が懸念されている変異株に対する交差防御免疫を与えるか否かを調べた。医療従事者（HCW）において BNT162b2 の 1 回接種後の T 細胞と B 細胞を解析し、Wuhan-Hu-1 SARS-CoV-2 への感染の既往の有無によって、経時的に経過観察した。1 回目接種後、感染の既往のある HCW では、T 細胞免疫，spike に対する B 細胞応答，B.1.1.7 及び B.1.351 に対して効果のある中和抗体が増強された。反対に、以前の感染の無い 1 回目接種を受けた HCW では B.1.1.7 と B.1.351 の spike 変異に対する低下した免疫で、HLA の多型性によって増加，抑制，または変わらない T 細胞応答だった [585]。

［非相同の変異株への感染の既往がある場合の BNT162b2 の 1 回接種は、変異株に対する中和抗体応答を実質的に増強した。］

---

previously infected with SARS-CoV-2. Nat Med 2021; 27: 981-984. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01325-6

[584] Lustig, Y., et al. Neutralizing response against variants after SARS-CoV-2 infecion and one dose of BNT162b2. N Engl J Med 2021; 384: 2453-2454. https://doi.org/10.1056/nejmc2104036

[585] Reynolds, C. J., et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first dose. Science 2021; 372: 1418-1423. https://doi.org/10.1126/science.abh1282

☆イタリアの大学病院で、100 人の医療従事者を対象とした観察コホート研究では、38 人（9 人の男性と 29 人の女性）は、の記録された SARS-CoV-2 感染の既往（感染からワクチン接種までの平均期間 111 日）があった。感染の既往の有る参加者の 35.1 歳（95%CI：31.7-38.6）だった。研究対象には、感染の既往の無い 62 人（25 人の男性と 37 人の女性）が含まれ、それらの参加者の平均年齢は 44.7 歳（95%CI：41.0-47.6）だった。両群の参加者は BNT162b2 の接種を受けた。感染の既往の有る参加者では 1 回目のワクチン接種の 10 日後に、感染の既往の無い参加者では 2 回目のワクチン接種の 10 日後に血清検体が採取された。全参加者は、SARS-CoV-2 spike に特異的な IgG 抗体の存在を化学発光微小粒子免疫検査でスクリーニングされた。感染の既往の有る参加者（平均レベル 20,120 任意単位/ml［95%CI：16,400-23,800］）と感染の既往の無い参加者（22,639［19,400-25,900］）の間で、循環抗 spike IgG 抗体の抗体価には有意な差は認められなかった。循環抗 spike IgG 抗体は感染の既往のある 1 人の参加者だけで検出されなかった。この参加者は、SARS-CoV-2 の自然感染への抗体応答が無かった。同様の血清で、特異的抗 SARS-CoV-2 中和抗体の存在が解析された。感染の既往の有る参加者（幾何平均抗体価 569［95%CI：467-670］）と感染の既往の無い参加者（118［85-152］）の間で、中和抗体レベルに有意な差が認められた（p<0.001）。感染の既往の有る参加者の抗体価と感染の既往の無い参加者の抗体価の間で、年齢による違いは認められなかった。感染の既往のある参加者は、感染からワクチン接種までに経過していた期間によって 3 群に分けられた［1～2 ヶ月（8 人），2～3 ヶ月（17 人），3 ヶ月以上（12 人）］。循環抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体が検出出来なかった既感染者は、この分類には含まれなかった。循環 IgG 平均抗体価は、自然感染後 1～2 ヶ月でワクチン接種を受けた群と 2～3 ヶ月後にワクチン接種を受けた群の間で違っていた（平均レベル 15,837 任意単位/ml［95%CI：11,265-20,410］対 21,450［15,377-27,523］）。しかし、参加者数が限られていたので。本当の鑑別は出来なかった。感染後 2～3 ヶ月でワクチン接種を受けた群と 3 ヶ月以上後にワクチン接種を受けた群（平均レベル 21,090 任意単位/ml［95%CI：14,702-27,477］）の間では更なる有意な違いは認められなかった。3 群の違いは、中和抗体についてはより明らかで、感染後 1～2 ヶ月後にワクチン接種を受けた参加者の幾何平均抗体価は 437（95%CI：231-643），感染後 2～3 ヶ月後にワクチン接種を受けた参加者では 559（389-730），感染後 3 ヶ月以上後にワクチン接種を受けた参加者では 694（565-823）だった。これらの所見から感染後 3 ヶ月以上後にワクチン接種を受けた方がブースター応答はより効果的であることを示唆していたが、明確な結論を得るまでには情報が不足していた[586]。

［最も顕著な所見は、感染の既往の無い人におけるワクチン 2 回接種後の中和抗体価が、感染の既往の有る人におけるワクチン 1 回接種後の中和抗体価よりも有意に低いことであ

[586] Anichini, G., et al. SARS-CoV-2 antibody response in persons with past natural infection. N Engl J Med 2021; 385: 90-92. https://doi.org/10.1056/nejmc2103825

る。]

◎最近の研究は、抗体陽性の免疫が強い成人では、mRNA ワクチンの 2 回接種よりも、むしろ 1 回接種のみで免疫が出来ることを示唆している。しかし、高齢者では、若いより健康な成人とは、ワクチンへの応答は異なると考えられる。フランスとドイツの研究者は、介護施設の入居者について、COVID-19 の既往の有る無しで、BNT162b2 の 1 回接種後の IgG 抗体レベルを比較した。2020 年 3 月～6 月に、COVID-19 感染が起こったモンペリエの介護施設の入居者を研究した。1 人の入居者が COVID-19 を起こしたら直ちに、新たに症例が診断されることが無くなるまで、全入居者は繰り返し鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を受けた。感染発生後 6 週間で、全入居者の SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド（N）タンパクに対する IgG 抗体レベルの血液検査が行われた。6 つの介護施設の全入居者が 2021 年 1 月に最初のワクチンを提供された。3 週後に、全入居者について SARS-CoV-2 spike（S）タンパクと N タンパクに対する IgG 抗体レベルを定量的に調べるために血液検査が行われた。102 人の居住者の中で、60 人は SARS-CoV-2 感染の既往はなく、36 人は 2020 年 6 月に RT-PCR 検査結果が陽性で SARS-CoV-2 N タンパク IgG 陽性、6 人は RT-PCR 検査結果陽性または SARS-CoV-2 N タンパク IgG 陽性だった。2020 年 6 月に RT-PCR 検査結果陽性で SARS-CoV-2 N タンパク IgG 陽性だった 36 人のうち 26 人（72.2%）は 2021 年 1 月～2 月に抗体陽性のままだった。COVID-19 の既往のある居住者では 36 人全員で 1 回のワクチン接種後に SARS-CoV-2 S タンパク IgG 抗体が陽性となったが、COVID-19 の既往の無い 60 人の居住者では 29 人（49.2%）だった。COVID-19 の既往のある居住者では S タンパク IgG 抗体レベルの中央値は 40,000 AU/ml 以上（IQR：22,801-≧40,000）だったのに対し、COVID-19 の既往の無い居住者では 48.0 AU/ml（14.0-278.0）だった（p<0.001）。2020 年 4 月に RT-PCR 結果が陽性だった 1 人の居住者は 2020 年 6 月と 2021 年 1 月に N タンパク抗体が陰性だった。この居住者では強い S タンパク IgG レベルだった（≧40,000 AU/ml）。5 人では 2020 年 6 月に N タンパク抗体陽性と認められたが、2020 年 4 月の PCR 検査では繰り返し陰性だった。これら 5 人の居住者全員で高いレベルの S タンパク IgG 抗体が認められた（中央値≧40,000 AU/ml［IQR：≧40,000-≧40,000］）。RT-PCR 検査結果陽性または N タンパク IgG 抗体陽性の 6 人では、S タンパク IgG 抗体のレベルは COVID-19 の既往の無い 60 人においてよりも有意に高く（p<0.001）、RT-PCR 検査結果陽性で N タンパク IgG 抗体陽性だった 36 にとは統計学的に有意な違いは無かった（p=0.26）[587]。

☆ミラノの 2 つの大規模 3 次医療病院において 2021 年 1 月 4 日～2 月 9 日に BNT162b2 ワクチン接種を受けた全医療従事者（HCWs）にオンラインで質問をした。SARS-CoV-2 感

[587] Blain, H., et al. Spike antibody levels of nursing home residents with or without prior COVID-19 3 weeks after a single dose of BNT162b2 vaccine dose. JAMA 2021; 325: 1898-1899. https://doi.org/10.1001/jama.2021.6042

染／COVID-19 の既往が記録された。2 回の接種の各回後の局所性及び全身性症状が記録され、中等度の全身性症状（MSS）は毎日の活動の障害または仕事を休む症状とされた。3,078 人の HCWs が対象となり、以前の SARS-CoV-2 感染／COVID-19 は 396 人（12.9%）で認められた。59.6%が 1 回目接種後に、73.4%が 2 回目接種後に、1 以上の局所性または全身性症状を呈した。MSS は 1 回目接種後に症例の 6.3%（COVID-19 の既往があると 14.4%，既往が無いと 5.1%；p<0.001），2 回目接種後に 28.5%（COVID-19 の既往があると 24.7%，既往が無いと 29.1%；p=0.075）に起こった。既に COVID-19 を経験していた人では、1 回目接種後は MSS のリスクが 3 倍高かったが、2 回目接種後は 30%低いリスクだった。重篤な有害事象は報告されなかった [588]。
［1 回目のワクチン接種後の有害事象のリスクは、女性と若年層で多かった。また、リスクは症候性感染を経験した患者では、症状の無かった患者と比べてリスクは 2 倍だった。］

◎SARS-CoV-2 への感染の既往の有無による BNT162b2 接種後の抗体応答を調べたラッシュ大学（シカゴ）の研究では、ベースラインで SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性及び／または抗体検査陽性の既往の無い第 1 群（n=30）と既往のある第 2 群（n=29）の、ベースライン，BNT162b2 の 1 回接種後 3 週間及び 2 回接種後 4 週間の血漿 SARS-CoV-2 IgG 抗体（抗 spike-RBD IgG 抗体）レベルを測定した。使用した市販検査では、50 AU/ml 以上が陽性だった。59 人の参加者のうち、29 人（49%）は白人，43 人（73%）は女性だった。平均年齢は 42 歳（SD 12）だった。未感染の参加者では（n=30）、ベースラインの平均 SARS-CoV-2 spike-RBD IgG 抗体レベルは 4.03 AU/ml（95%CI：1.92-6.13）であったが、1 回接種後に 1822 AU/ml（1266-2377）に、2 回接種後に 15,005 AU/ml（12,533-17,476）に上昇した。感染の既往のある人（n=29）では、平均 IgG レベルは、ベースラインで 621.3 AU/ml（388.90-853.70）であったが、1 回接種後に 30,173 AU/ml（15,571-44,775）に上昇し、2 回接種後は 36,600 AU/ml（19,563-53,637）だった。未感染の参加者での 2 回目接種と 1 回目接種の間の平均（標準誤差［SEM］）差異は、13,183（1218）AU/ml（p<0.001）だった。感染の既往のある人における 2 回目接種と 1 回目接種の間の平均（SEM）IgG 差異は 6427（10,876）AU/ml（p=0.56）だった。4 人の感染の既往のある参加者は、PCR 検査陽性の既往を報告したが、抗体を産生していなかった。これら 4 人におけるワクチン応答は、未感染の人に類似していた。未感染の人の 2 回接種後と、感染の既往のある人での 1 回及び 2 回接種後の平均（SEM）抗体差異は、それぞれ 15,168（6963）AU/mL（p=0.03）及び 21,595（7927）AU/ml（p=0.009）だった [589]。

---

[588] d'Armino Monforte, A., et. al. Association between previous infection with SARS-CoV-2 and the risk of self-reported symptoms after mRNA BNT162b2 vaccination: Data from 3,078 health care workers. EClinicalMedicine 2021; 36: 100914. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100914
[589] Anderson, M., et al. SARS-coV-2 antibody responses in infection-naïve or previously infected individuals after 1 and 2 doses of the BNT162b2 vaccine. JAMA Netw Open 2021; 4: e2119741. https://doi.org:10.1001/jamanetworkopen.2021.19741

☆ノースウェスタン大学では、抗体の状態と急性 SARS-CoV-2 感染症の診断の病歴によって、外来参加者のワクチン接種後の抗 SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）IgG 抗体濃度と *in vitro* の spike と ACE2 受容体の結合の抗体を介する中和を比較した。参加者は mRNA ワクチン（BNT162b2 または mRNA-1273）の接種を受ける前後に、シカゴで共同体ベースの家庭採血による経時的抗体検査を受けた。誰も COVID-19 での入院を報告しなかった。検体は 2021 の 1 月と 2 月に集められた。ワクチン接種前に、何人かは以前の急性 SARS-CoV-2 診断検査陽性を報告し、抗体陽性だった（COVID-19+）。他の急性 SARS-CoV-2 診断検査を報告しない参加者は、抗 spike RBD IgG 抗体検査結果に基づいて抗体陽性または抗体陰性に分類された。307 人の固有のワクチン接種者の中で、46 人は COVID-19 診断の既往を報告していて抗体陽性だった（COVID-19+）。261 人の急性 SARS-CoV-2 感染の診断検査が無い参加者の中で、ワクチン接種前に 117 人は抗体陽性で 144 人は抗体陰性だった。年齢の中央値は 38 歳（範囲 21-83），67%が女性で 33%が男性だった。40%は非白人だった。応答は BNT162b2 または mRNA-1273 の 1 回（n=142）または 2 回（n=191）接種後に評価された。1 回接種後、ワクチン接種後 IgG 濃度の中央値と中和の代理のパーセントは、それぞれ、COVID-19+（中央値 48.2 μg/ml IgG，＞99.9%中和）で抗体陽性（3.6 μg/ml IgG，56.5%中和）及び抗体陰性（2.6 μg/ml IgG，38.3%中和）と比較して有意の高かった。後 2 者の群では 2 回目のワクチン接種後 95%を超える中和に達した[590]。
［mRNA ワクチンの 1 回接種後、COVID-19 の診断の既往のある人では、高レベルの抗 RBD IgG 及び spike と ACE2 の相互作用の中和の代理で応答した。mRNA ワクチンの 1 回接種は、臨床的 COVID-19 の診断無く SARS-CoV-2 に感染していた人の多くや、抗体陰性の人では、同等に高い応答を起こすには十分ではなかった。］

◎COVID-19 パンデミックに応答するために、ワクチン接種への SARS-CoV-2 への感染の既往の影響を理解することは優先事項である。特に、感染の既往にワクチン接種を行った場合に、懸念される変異株への免疫応答を、どのように修飾するかを理解することが必要である。これを調べるため、英国の研究者は、2020 年 4 月から抗体学的に経過観察している医療従事者の大規模コホートから、確認された SARS-CoV-2 感染の既往のある 20 人と、無い 25 人から検体を採取した。45 人全員が、10 週目における遅延したブースター接種で BNT162b2 の 2 回接種を受けた。野生型 SARS-CoV-2 と変異株に対する絶対及び中和抗体価を、酵素免疫検査及び擬似ウイルス中和検査で測定した。ワクチン接種と自然感染のいずれを通じても、増加した抗原暴露とともに、A 系統，B.1.351，P.1 の変異株に対する抗体の反応性を観察した。この改善は血清検体の固定希釈中和検査で更に確認された。抗原暴露の

[590] Demonbreun, A. R., et al. Comparison of IgG and neutralizing antibody responses after one or two doses of COVID-19 mRNA vaccine in previously infected and uninfected individuals. EClinicalMedicine 2021; 38: 101018. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101018

影響は、SARS-CoV-2 spike タンパク特異的 IgG 抗体濃度を測定する酵素免疫検査でより明確だった[591]。
［遅延したブースター接種の状況下での複数の SARS-CoV-2 spike タンパクへの暴露は、中和抵抗性の SARS-CoV-2 変異株への抗体応答の中和の広さを拡大することを示し、将来の SARS-CoV-2 の懸念される変異株に対する免疫応答を改善するために追加ワクチン接種が有利であることを示唆している。］

◎既感染者におけるワクチン接種後の免疫応答を調べたオランダの研究では、110 人の医療従事者において、BNT162b2 mRNA ワクチン接種の前後で SARS-CoV-2 spike タンパクに結合する血清 IgG と中和能を調べた。より最近の感染（n=18，中央値 2 ヶ月［IQR：2－3］）と感染とワクチン接種の間隔が 6 ヶ月以上の人（n=19，中央値 9 ヶ月［9-10］）と未感染の人（n＝73）を比較した。最近及びより早期に感染していた参加者では、1 回の mRNA ワクチン接種後匹敵する液性免疫応答で、未感染の人の 2 回接種後を、結合抗体レベルで、それぞれ 2.5 倍（p=0.003），3.4 倍（p<0.001）超え、中和抗体価で、それぞれ 6.4 倍及び 7.2 倍超えていた（共に p<0.001）。2 回目のワクチン接種は、既感染者では、液性応答をそれ以上改善しなかったが（0.97 倍，p=0.92）、未感染者と比較して、結合抗体レベルで 4 倍，中和抗体価で 18 倍の上昇と相関していた。性，年齢の可能性のある交絡の補正後も、これらの結果は変わらなかった[592]。
［10 ヶ月前までの既感染者では、2 回目接種を延ばすのが、制限のあるワクチン供給のより効率的な使い方である。］

☆18 歳以上の医療従事者において、SARS-CoV-2 感染の既往の有無で BNT162b2 の 1 回目接種後の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞と抗体の応答を比較した英国（オックスフォード，リバプール，ニューキャッスル，シェフィールド）の多施設前向きコホート研究では、BNT162b2 の接種前と、1 回目または 2 回目接種（3～4 週間間隔で接種）後 28 日（±7 日）で血液検体を集めた。感染の既往は、記録された SARS-CoV-2 陽性 RT-PCR 結果または抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体陽性の存在で決定した。解析時に検体が利用可能だった全参加者における Spike 特異的 IgG 抗体を測定して、インターフェロンγ酵素結合免疫スポット検査によって T 細胞応答を定量化し、SARS-CoV-2 未感染の人と感染の既往のある人を比較した。2020 年 12 月 9 日～2021 年 2 月 9 日に、119 人の SARS-CoV-2 未感染者と 145 人の既感染の医療従事者が BNT162b2 の 1 回目を接種し、25 人の SARS-CoV-2 未

---

[591] Urbanowicz, R. A., et al. Two doses of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine enhances antibody responses to variants in individuals with prior SARS-CoV-2 infection. Sci Transl Med 2021; 13: eabj0847. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj0847
[592] Appelman, B., et al. Time since SARS-CoV-2 infection and humoral immune response following BNT162b2 mRNA vaccination. EClinicalMedicine 2021; 72: 103589. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103589

感染の医療従事者が 2 回目を接種した。感染の既往のある医療従事者では、以前の感染からワクチン接種までの 268 日（IQR：232-285）だった。1 回目接種後 28 日目（IQR：27-33）に、新鮮末梢血単核細胞（PBMC）で測定された spike 特異的 T 細胞応答は、未感染の医療従事者よりも、感染の既往のある医療従事者で高かった（中央値 10^6PBMC 当たり 284［IQR：150-461］スポット形成単位［SFUs］vs 55［24-132］SFUs，p<0.0001）。凍結保存した PBMCs では、1 回目接種後の感染の既往のある人（n=52）の T 細胞応答は、2 回接種後の未感染の人（n=19）の T 細胞応答と同等だった（中央値 10^6PBMC 当たり 152［119-275］SFUs vs 162［104-258］SFCs，p=1.00）。抗 spike IgG 応答は、1 回目の接種後の 142 人の感染の既往のある医療従事者（中央値 270,373［IQR：203,461-535,188］抗体単位［AU］/mL）では、1 回目の接種後の 111 人の未感染者（35,001［17,099-55,341］AU/mL，p<0.0001）より高く、2 回目の接種後の 25 人の未感染者（180,904［108,221-242,467］AU/mL，p<0.0001）より高かった [593]。

☆SARS-CoV-1 に感染した既往のある人における ChAdOx1 nCoV-19 接種後の抗体レベルを未感染の ChAdOx1 nCoV-19 接種者と比較した高雄 Chang Gung 記念病院（KCGMH）の研究では、ChAdOx1 nCoV-19 でワクチン接種（2021 年 3 月～7 月）した KCGMH の医療従事者（HCW）が研究に参加した。血液検体は、2021 年 6 月～7 月に ChAdOx1 接種後 4 週間以上で集められた。SARS-CoV-1 に感染した既往のある HCWs は KCGMH の義務的な感染症報告システムで同定された。KCGMH の第 1 線の患者と対面する HCWs は、ルチーンに毎週、唾液検体を用いた PCR で SARS-CoV-2 のスクリーニングを受けていた。全体の抗 SARS-CoV-2 spike タンパク受容体結合ドメイン（RBD）抗体レベルが測定された。SSARS-CoV-1 感染の既往のある参加者では、抗ヌクレオカプシド抗体レベルが確認された（非反応検体ではカットオフ指標<1.0）。全体で、340 人の参加者が対象となった。SARS-CoV-1 感染の既往のある 8 人の参加者（6 人［75%］が女性）では、7 人が 1 回の、1 人（12.5%）が 2 回の ChAdOx1 接種を受けていた。感染の無い 332 人（244 人［73.5%］が女性）のうち、295 人（88.9%）が 1 回の、37 人（11.1%）が 2 回の ChAdOx1 接種を受けていた。研究の間に、利用可能な結果のある 327 人（96.2%）では SARS-CoV-2 の PCR 検査は陰性だった。現在まで、KCGMH の HCWs で SARS-CoV-2 感染を起こした人はいない。ChAdOx1 の 1 回接種を受けた人では、SARS-CoV-1 感染の既往のある人（年齢の中央値［IQR］45.8 歳［43.9-52.6］）は、感染の既往の無い人（36.3 歳［30.7-43.9］）より有意に高齢だった（p=0.003）。SARS-CoV-1 感染の既往のある人（59 日［IQR：56-68］）での、ワクチン接種から抗体測定までの期間の中央値は、感染の既往の無い人（46［42-50］）よりも、有意に長かった（p<0.001）。ChAdOx1 の 1 回接種後、抗 SARS-CoV-2 spike RBD 抗

[593] Angyal, A., et al. T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2 naïve UK health-care workers: a multicenter prospective cohort study. Lancet Microbe 2022; 3: e21-e31. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00275-5

体レベルの幾何平均は、SARS-CoV-1 感染の既往のある人（4441.2 U/mL［95%CI : 2337.8-8437.3］）において、既往の無い人（65.0［59.0-71.7］）及び ChAdOx1 の 2 回接種を受けた未感染の人（517.4［383.0-699.0］）よりも、有意に高かった（共に p<0.001）。SARS-CoV-1 感染の既往のある 8 人の参加者における抗ヌクレオカプシド抗体の幾何平均は 7.1 のカットオフ指標だった [594]。

（13）変異株（B.1.1.7，B.1.351 及び in vitro）に対するワクチン（ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273，BNT162b2）の効果

☆☆カタールでは、2020 年 12 月 21 日に BNT162b2 の大規模接種が開始された。2021 年 3 月 31 日の時点で、385,853 人が少なくも 1 回目のワクチンを接種し、265,410 人が 2 回の接種を完了した。B.1.1.7 変異株（2021 年 1 月中旬より開始）及び B.1.351 変異株（2021 年 2 月中旬より開始）の拡大によって起こった SARS-CoV-2 感染症の第 2 波及び第 3 波を経験する中で、ワクチン接種の規模拡大が行われた。B.1.1.7 は 3 月第 1 週の間にピークとなり、B.1.351 は 3 月中旬より開始して現在まで続いている。2 月 23 日～3 月 18 日に行われたゲノム解析では、カタールの COVID-19 の 50%はは B.1.351、44.5%は B.1.1.7 によって起こっていると考えられた。3 月 7 日以後にウイルスの核酸配列解析が行われたほぼ全症例は B.1.351 または B.1.1.7 起こっていた。ワクチン接種，PCR 検査，臨床症状のデータベースから情報を抽出し、ワクチンの効果を検査陰性症例－対照設計で見積もった。この設計の重要な強みは、ワクチン接種者と非接種者の間の医療を求める態度の差異から生じるバイアスを制御することが出来ることである。B.1.1.7 変異株の全ての記録された感染に対するワクチンの効果は、2 回目接種後 14 日以上で 89.5%（95%CI : 85.9-92.3）で、B.1.351 変異株の全ての記録された感染に対するワクチンの効果は 75.0%（70.5-78.9）だった。何れかの SARS-CoV-2（B..1.1.7 と B.1.351 がカタールでは支配的である）の重症，危篤，致死的な疾患に対するワクチンの効果は非常に高く、97.4%（95%CI : 92.2-99.5）だった。感受性分析でも、これらの結果が確認あれた。また、ワクチンの効果は、ワクチンを接種した人における発生率と抗体陰性の人の国家コホートにおける発生率を比較することによるコホート研究の設計でも調べられた。効果は、B.1.1.7 変異株に対しては 87.0%（95%CI : 81.8-90.7）、B.1.351 変異株に対しては 72.1%（66.4-76.8）だった [595]。

［B.1.351 変異株に対する BNT162b2 の効果は、臨床試験やイスラエル，米国のリアル・ワールド・データでの効果よりも 20%程度低い。カタールでは、2021 年 3 月 31 日の時点

[594] Chen, Y.-C., et al. SARS-CoV-2 antibody response after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination in persons with previous SARS-CoV-2 infection. JAMA Intern Med 2022; 182: 347-349. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.7679

[595] Abu-Raddad, L. J., et al. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. N Engl J Med 2021; 385: 187-189. https://doi.org/10.1056/nejmc2104974

で、打ち抜き感染が、1 回のワクチンを接種した 6689 人に、2 回のワクチンを接種した 1616 人で報告されている。また、ワクチンを接種した人で 7 人の COVID-19 による死亡が報告されている。しかし、B.1.351 変異株に対する減少した防御は、感染の最も重症な型（例えば入院や死亡する症例）への防御が乏しいことを意味せず、それは強く、90%を超えている（2 回目接種後 14 日以上では 100%だった）。

検査陰性症例－対照設計の症例対照研究は、インフルエンザ・ワクチンのワクチンの効果を調べる際に、広く受容され、選好されている方法である。症例と対照は 1 対 1 で年齢，性、国籍，PCR 検査を受けた理由を適合される。ワクチンの効果は、

ワクチンの効果＝1－症例の中のワクチン接種者×対照の中のワクチン非接種者／対照の中のワクチン接種者×症例の中のワクチン非接種者

で計算される。]

☆☆カタールにおける、適合検査陰性症例対照研究設計（matched test-negative, case-control study）を用い、主として労働世代の成人から成る対象者について、SARS-CoV-2 の懸念される変異株、特に B.1.1.7（アルファ）及び B.1.351（ベータ）に対する mRNA-1273 のリアルワールドの効果を調べた研究では、ワクチンの効果は 1 回目の接種後 2 週間は無視できる程度だったが、2 回目接種の直前の 3 週間目及び 4 週間目で急速に増加した。B.1.1.7 の感染に対する効果は、1 回目接種後 14 日以上で 2 回目接種前で 88.1%（95%CI：83.1-91.5）、2 回目接種後 14 日以上で 100%（95%CI：91.8-100）だった。B.1.351 の感染に対する相同の効果は、1 回目接種後 14 日以上で 2 回目接種前で 61.3%（95%CI：83.1-91.5）、2 回目接種後 14 日以上で 96.4%（95%CI：91.9-98.7）だった。SARS-CoV-2 感染による全ての重症, 危篤, 致死的 COVID-19 に対する効果（主として B.1.1.7 及び B.1.351）は、1 回目接種後 14 日以上で 2 回目接種前で 81.6%（95%CI：71.0-88.8），2 回目接種後 14 日以上で 95.7%（73.4-99.9）だった [596]。

☆BNT162b2 mRNA ワクチンは SARS-CoV-2 に対して高度に有効であるが、研究室での検査でワクチン血清が B.1.1.7 や B.1.351 の懸念される変異株（VOCs）に対する中和が低下していたため、VOCs がワクチンの防御を損なうのではないかとの不安がある。イスラエルの研究者は、適合させたコホート研究を行って、ウイルスゲノム・シークエンスを用い、BNT162b2 mRNA ワクチンを接種した人の感染の中の VOCs の分布を調べた。仮に VOC に対するワクチンの効果が低下するのであれば、打ち抜き感染におけるその割合は、ワクチン非接種の対照者におけるよりも高いという仮説を立てた。鼻腔咽頭検体からの 813 のウイルスゲノム・シークエンスを解析し、ワクチン 2 回目接種後少なくも 7 日の人での感染

[596] Chemaitelly, H., et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine egffectivemess against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. Nat Med 2021; 27: 1614-1621. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01446-y

陽性者は、対照者と比較して、非比例的に B.1.351 に感染していた。ワクチン 1 回目接種後 2 週～2 回目接種後 6 日の検査陽性者は、非比例的に B.1.1.7 に感染していた [597]。
［ワクチンの両 VOCs に対する効果は、特異的な時期に低下すると考えられた。VOCs の拡がりを阻止するには、ウイルス変異株の厳しい追跡とワクチン接種の増加が重要である。］

◎フランスで流行している元のウイルスと他の系統による COVID-19 に対する mRNA COVID-19 ワクチンの効果を調べた国家全体の症例対照研究では、2021 年 2 月 14 日～5 月 3 日に発症した SARS-CoV-2 に感染した成人を症例とした。対照は、症例と性，年齢，地域，人口密度，週を適合させた国家を代表するパネルからの非感染成人だった。参加者は、最近の活動に関連した暴露とワクチン接種についてのオンラインの質問に答えた。感染したウイルスについての情報は B.1.1.7 または B.1.351/P.1 変異株のどちらかについてのスクリーニングの RT-PCR に基づいた。解析対象となったのは、元の SARS-CoV-2 ウイルスに感染した 7,288 人，B.1.1.7 系統に感染した 31,313 人の成人，B.1.351/P.1 に感染した 2,550 人，3,644 人の対照の成人だった。多変量解析では、mRNA ワクチンの 2 回目接種後 7 日でのワクチンの効果（95%信頼区間）は、元のウイルスによる COVID-19 に対して 88%（81-92），B.1.1.7 に対して 86%（81-90），B.1..351/P.1 に対して 77%（63-86）だった。最近（2 ヶ月～6 ヶ月）のウイルス学的に確定された SARS-CoV-2 感染は、元のウイルスによる COVID-19 に対して 83%（76-88），B.1.1.7 に対して 88%（85-91），B.1.351/P.1 に対して 83%（71-90）防御的だった。より離れた（>6 ヶ月）感染は、元のウイルスに対して 76%（54-87），B.1.1.7 に対して 84%（75-90），B.1.351/P.1 に対して 74%（41-89）防御的だった [598]。

☆最近、他の系統より効率的・迅速に拡散すると報告されている B.1.1.7（2020 年 12 月 1 日 variant of concern）と呼ばれる SARS-CoV-2 の新たな系統が英国で出現した。この変異株は、非日常的に大きな数の変異があって、spike タンパクに 10 のアミノ酸変化があり、中和抗体による認識が影響されると懸念されている。ビオンテックとファイザーの研究者らは、既報の mRNA に基づく COVID-19 vaccine である BNT162b2 の臨床試験でワクチン接種を受けた 40 人の参加者の血清で、武漢の参照系統または B.1.1.7 系統の何れかの spike タンパクを持つ SARS-CoV-2 S 擬似ウイルスを試した。免疫された血清は、B.1.1.7 系統擬似ウイルスに対して、僅かに減少した（p<0.01）、しかし全体としては概して保たれ

[597] Kustin, T., et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals. Nat Med 2021; 27: 1379-1384. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01413-7
[598] Charmet, T., et al. Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: Results from a nationwide case-control study in France. Lancet Reg Health Eur 2021; 8: 100171. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100171

た中和力価だった[599]。
［B.1.1.7 系統は BNT162b2 に仲介された防御を逃避しないと考えられる。］

◎COVID-19 の現在のワクチンは、全て祖先の SARS-CoV-2 の Spike を防御的中和抗体の産生の目標として使っている。最近の Spike に変異のある SARS-CoV-2 変異株の出現と急速な拡大は、免疫逃避の可能性について懸念を起こしている。最初で英国で同定された変異株の 1 つである B.1.1.7（501Y.V1 または 20I）は、Spike に 8 つの変異があり、抗体治療，ワクチンの有効性，再感染のリスクに影響する可能性がある。米国の研究者は、B.1.1.7 は、やや減少したレベルではあるが（～2 倍）、回復者や mRNA-1273 または NVX-CoV-2373 の接種を受けた人の血清検体によって中和されることを示した。Spike の受容体結合ドメインに対するモノクローナル抗体のサブセットは、変異株に対してやや効果が弱いが、概ね影響は受けていなかった。B.1.1.7 は、現在のワクチンや再感染のリスクの増加に関して大きな懸念にはならないと考えられる[600]。

◎テキサス大学では、英国（UK）と南アフリカ（SA）から新たに出現した鍵となる spike 変異を持つ 3 つの SARS-CoV-2 ウイルスを作製した。それらは UK と SA からの N501Y，UK からの 67/70 の欠失 ＋N501Y＋D614G, SA からの E484 K+ N501Y +D614G である。20 人の BNT162b2 ワクチンで誘導されたヒト血清の 3 つの変異株に対する中和幾何平均力価（GMTs）は、親ウイルスに対する GMTs の 0.81-1.46 倍で、BNT162b2 の 2 回接種によって誘導された血清による中和への、これらの変異の影響は小さいと考えられた[601]。

◎エモリー大学とテキサス大学の研究者は、spike タンパクの変異とウイルス中和の関係を判定するため、感染した人とワクチンを接種した人における 4 つの SARS-CoV-2 への中和抗体応答を調べた。血清検体は、3 群の人から得た。エモリー大学で、SARS-CoV-2 感染した（PCR 検査で確認）成人入院患者を、発症後 5～19 日（2020 年 7 月）に登録した。感染回復者（PCR 検査か抗原検査で確認）を、発症後 32～94 日（2020 年 3 月～8 月）に登録した。mRNA-1273 の第 1 相試験における被験者から 2 回目接種（100 μg コホート）の 14 日以後に採血した血清検体は NIH から得た。元の SARS-CoV-2 系統と spike タンパクに変異のある新興変異株を表すように選ばれた 4 つの変異株が調べられた。1 つ目の変異株は nCoV/USA_WA1/2020（A.1 系統）で、元の武漢系統に良く似ていて、mRNA-1273 に用い

---

[599] Muik, A., et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 psudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. Science 2021; 371: 1152-1153. https://doi.org/10.1126/science.abg6105
[600] Chen, X., et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines. Cell Host Microbe 2021; 29: 529-539.E3. https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.03.002
[601] Xie, X., et al. Neutralization of SARS-CoV-2 69/70 deletion, E484K sand N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. Nat Med 2021; 27: 620-621. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01270-4

られている spike で、感染性 SARS-CoV-2 クローンから増殖された。2 つ目の変異株は EHC-083E（B.1 系統）で、spike に D614G 変異があり、研究時の支配的な感染系統で、2020 年 5 月にジョージア州アトランタの患者の鼻腔咽頭スワブから分離された。3 つ目の変異株は B.1.1.7 系統で、英国で初めて同定され、増強した伝播性のために懸念されている。幾つかの spike の変異があり、2020 年 12 月にカリフォリニア州サンディエゴの患者の鼻腔咽頭スワブから分離された。4 つ目の変異株は、N501Y SARS-CoV2 ウイルスで、この研究における B.1.1.7 変異株を含む多数の新興変異株に横断的に存在している spike の受容体結合ドメインの非常に重要な変異があるが、感染性クローンから生成されたもので、自然では認められない。20 人の急性感染の COVID-19 患者（平均年齢 56.6 歳，50%が男性）が血液検体を提供した。A.1 変異株の $FRNT_{50}$（焦点減少中和検査で 50%のウイルスを中和する血清希釈）の幾何平均抗体価（GMT）は 186（95%CI：90-383）；B.1 については 110（57-209）；B.1.1.7 については 116（62-215）；N501Y については 141（74-269）だった。変異株の $FRNT_{50}$ GMT の比較は統計学的に有意な差は無かった。20 人の回復した患者（平均年齢 45 歳，55%が男性）が血清検体を提供した。$FRNT_{50}$ GMT は A.1 について 168（95%CI：113-249）；B.1 について 91（60-138）；B.1.1.7 について 145（96-220）；N501Y について 145（76-172）だった。変異株の $FRNT_{50}$ GMT の比較は統計学的に有意な差は無かった。14 人の mRNA-1273 接種者の血清検体が利用できた（年齢 18-55 歳，43%が男性）。$FRNT_{50}$ GMT は A.1 について 1709（95%CI：1412-2069）；B.1 について 804（632-1023）；B.1.1.7 について 965（695-1341）；N501Y について 994（777-1272）だった。B.1 と B.1.1.7 と N501Y 変異株の $FRNT_{50}$ GMT の比較は統計学的に有意な差はなかった。B.1（$p<0.001$），B.1.1.7（$p=0.02$），N501Y（$p=0.02$）変異株の $FRNT_{50}$ GMT は A.1 変異株よりも統計学的に有意に低かった [602]。

☆☆mRNA-1273 または BNT162b2 の接種を受けた 20 人の抗体と記憶 B 細胞の応答を調べた米国の研究では、2 回目接種後 8 週の SARS-CoV-2 spike タンパクと受容体結合ドメイン（RBD）に対して結合する IgM と IgG の抗体価は高いレベルだった。さらに血清の中和能と RBD 特異的記憶 B 細胞の比較的な数は自然感染から回復した人と同様だった。しかし、E484K または N501Y または K417N：E484K：N501Y の組み合わせに対する活性は小さいが（1～3 倍）有意に低下していた。ワクチンが誘導したモノクローナル抗体（mAb）は SARS-CoV-2 を中和でき、感染した人から分離された mAb と同じように RBD の数多くの異なる抗原決定基を標的としていた。しかし、検査した 17 の最も強い mAb のうち 14 の中和能は、K417N または E484K または N501Y 変異によって減少したり無くなったりした（5～10 倍以上の減弱）。特に、ワクチンが誘導した mAbs と共に培養された SARS-CoV-2 Spike を持つ組み換え水泡性口内炎ウイルス（rVSV）では、同じ変異（E484K，N501Y，

[602] Edara, V. V., et al. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants after infection and vaccination. JAMA 2021; 325: 1896-1898. https://doi.org/10.1001/jama.2021.4388

K417N）が選択された[603]。
［臨床で用いられる mAb は新たに出現した変異に対して試されるべきであり、mRNA ワクチンは、臨床的効果が失われる可能性を避けるため、定期的に更新される必要があると考えられる。］

☆☆テキサス大学とファイザー社・ビオンテック社は、英国型（B.1.1.7 系統），南アフリカ型（B.1.351 系統），ブラジル型（P.1 系統）の Spike 糖タンパク（S）の変異を比較的早期のウイルス分離株（2020 年 1 月）である USA-WA1/2020 に導入し、BNT162b2 が誘導した血清の中和に対する影響を調べた。これらら 3 つの系統のそれぞれを反映する 3 つの組み換えウイルスと、B.1.351 系統の変異の一部を導入した 2 つの組み替えウイルスを作製した。1 つ目は B.1.1.7 系統の S 遺伝子で認められる全ての変異のある組み替えウイルスであり（B.1.1.7-spike）、2 つ目は P.1 系統の S 遺伝子で認められる全ての変異があり（P.1-spike）、3 つ目は B.1.351 系統の S 遺伝子で認められる全ての変異を持っており（B.1.351-spike）、4 つ目は、N 末端ドメインの欠失と世界的に優勢な D614G の置換（B.1.351-△242-244＋D614G），5 つ目は受容体結合部位にある 3 つのアミノ酸に影響している変異（K417N，E484K，N501Y）と D614G（B.1.351-RBD+D614G）があるウイルスである。B.1.351-RBD+D614G 組み替えウイルスにおいて変異したアミノ酸残基は P.1 系統ウイルスにもあるが、K417 はアスパラギンではなくて、スレオニンに変異している。全ての変異ウイルスは 1 ml 当たり 10^7 プラーク形成単位を超える感染性力価だった。B.1.1.7-spike と B.1.351-spike は、他のウイルスと比較して、より小さいプラークを形成した。パイロット試験の 15 人の参加者から得た BNT162b2 30μg のブースト接種（初回接種後 3 週間後）の後 2 週から 4 週の 20 の血清検体を用いて、50%プラーク減少中和検査（$PRNT_{50}$）を行った。全ての血清検体は USA-WA1/2020 と全ての変異ウイルスを 1：40 以上の中和力価で中和した。USA-WA1/2020，B.1.1.7-spike，P.1-spike，B.1.351-spike，B.1.351-△242-244＋D614G，B.1.351-RBD+D614G ウイルスに対する幾何平均中和力価は、ぞれぞれ 532，663（USA-WA1/2020 に対して p=0.02），437（p=0.06），194（p<0.001），485（p=0.99），331（p=0.005）だった。したがって、USA-WA1/2020 の中和と比較して、B.1.1.7-spike と P.1-spike ウイルスに対する中和はほぼ同等で、B.1.351-spike の中和は強かったが、低かった。B.1.351 spike の全ての変異の組み合わせを持つウイルスに対する中和力価は、いずれの一部の変異を持つウイルスに対するよりも低く、また、受容体結合部位に変異残基（K417N，E484K，N501Y）を持つウイルスは、N 末端ドメインにある△242-244 を持つウイルスより中和され難いことを示していた[604]。

---

[603] Wang, Z., et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Nature 2021; 592: 616-622. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03324-6
[604] Liu, Y., et al. Neutralizing activity of BNT162b2-elicited serum. N Engl J Med 2021; 384: 1466-1468. https://doi.org/10.1056/nejmc2102017

［B.1.351 系統に対する中和活性は、臨床試験で既に強い有効性が認められた際の BNT162b2 の 1 回接種後に得られた幾何平均力価より、ずっと高い力価だった。T 細胞免疫も防御に関わっていると考えられ、BNT162b2 による免疫は、多くの変異を認識する CD8+T 細胞応答も誘導する。最終的には、中和力と T 細胞 4 つの VOC データから外挿されるワクチンが仲介する防御の結論は、SARS-CoV-2 変異株が流行している地域で収集されるリアル・ワールド・データで検証される必要がある。］

☆☆モデルナ社と米国国立アレルギー感染症研究所は、mRNA-1273 ワクチンの第 1 相試験の 8 人参加者から得た（36 日目：2 回目接種後 7 日後）検体で、SARS-CoV-2 を基にした組み換え水泡性口内炎ウイルス（rVSV）（疑似ウイルスに基づくモデル）の血清中和活性を調べた。元の Wuhan-Hu-1 分離株, D614G 変異株, B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.427/B.1.429, B.1.1.7+E484K 及び他の変異株（20E［EU1］，20A.EU2，N439K-D614G とデンマークで最初に同定されたミンク・クラスター5 変異株）の spike タンパクを持つ疑似ウイルスを検査した。B.1.1.7 変異株の S の全ての変異（p=0.64，1.2 の因子で減少）と受容体結合ドメイン（RBD）部位に影響する変異のサブセットの両方では、第 1 相試験で mRNA-1273 の接種を受けた参加者から得た血清による中和に有意な影響は無かった。一方、P.1 変異株, B.1.427/B.1.429 変異株（version1 及び 2），B.1.1.7＋E484K 変異株，B.1.351 変異株（全て p=0.008）と、その RBD に影響する変異のサブセットに対する中和抗体の力価は減少していた。2 回目のワクチン接種後 1 週間で得た血清検体では、この変異のパネルに対する中和抗体価は 2.7～6.4 の因子で減少していた。最も大きな中和への影響は 6.4 の因子での減少が測定された B.1.351 変異株に対してだった。しかし、B.1.351 に対する幾何平均中和力価は 1：290 で、やや低い希釈化ではあるものの、全ての血清検体が rVSV 疑似ウイルスを中和した。E484K 変異の影響を B.1.1.7 変異株に対する中和活性と B.1.1.7＋E484K 変異株に対する中和活性を比較することで検討し、E484K 変異が存在すると、中和抗体価は有意に減少していた。rVSV に基づく疑似ウイルス中和検査で、第 1 相試験の参加者から得られた血清検体について、2020 年の優勢系統（D614G），20E（EU1），20A.EU2，N439K-D614G，ミンク・クラスター5 の全長の spike タンパクに対する中和活性を調べた。これらの変異株に対する中和のレベルは、Wuhan-Hu-1 分離株（D614）に対する中和と同様だった [605]。
［rVSV とレンチウイルス中和検査の両方で、マカク猿から得られた血清検体で同様の傾向が認められた。］

☆パンデミックの規模とウイルス複製において過誤が起こり易いことは、変異ウイルスが発生して、抗体応答からの逃避が起こることに繋がる。英国で現在優勢になっている B.1.1.7

[605] Wu, K., et al. Serum neutralization activity elicited by mRNA-1273 vaccine. N Engl J Med 2021; 384: 1468-1470. https://doi.org/10.1056/nejmc2102179

は、伝播性が増していて、spike に、ACE2 と相互作用する表面にある N501Y を含む 9 のアミノ酸変化がある。オックスフォード大学の研究者らは、B.1.1.7 の、自然の SARS-CoV-2 の感染やワクチンで誘導された抗体応答から逃れる能力を調べた。N501Y は、受容体結合ドメイン（RBD）と ACE2 の結合を 7 倍強くしていた。良く特徴が分かっているモノクローナル抗体の大規模なパネル（2020 年 6 月以前に集められた検体を用いて UK の感染第 1 波の間に感染した SARS-CoV-2 症例から作製された 377 のモノクローナル抗体［そのうち 80 は RBD に対するもの］）の構造・機能解析によって、N501Y の影響を調べた。B.1.1.7 は親ウイルスよりも中和しにくく、501 残基との軽鎖の接触を通じて（それらでは軽鎖のアスパラギンとの相互作用が強度に良好）、公的な抗体の主要なクラスの幾つかによる中和を減弱させた（公的 V 領域である IGHV3-53 を持つ多くの抗体について 3 倍程度の中和の減弱が認められた）。感染後 4～9 週後の 34 人の回復期血清では、B.1.1.7 に対しては Victoria 系統より幾何平均で 2.9 倍低い希釈値（$FRNT_{50}$）だった（p<0.0001）。また、アストラゼネカの ChAdOx1 nCoV-19 を 2 回接種後の 14 日目と 28 日目の血清では、B.1.1.7 に対しては Victoria 系統と比較して、それぞれ幾何平均で 2.5 倍（n=15, p≦0.0001）, 2.1 倍（n=10, p<0.002）中和力価が低下していた。ファイザー社の BNT162b2 を接種した 2 回目接種後 7～17 日目の血清では、幾何平均で 3.3 倍の低下だった（n=25，p<0.0001）。しかし、モノクローナル抗体や自然感染やワクチンで生成された抗体応答からの広い逃避は認められなかった [606]。

☆SARS-CoV-2 の独立した系統である英国の B.1.1.7，南アフリカの B.1.135，ブラジルの P.1 は、最近報告された。これらの変異株は、免疫優勢な spike タンパクに多くの変化があり、ACE2 受容体を介するウイルスの細胞への侵入を促進する。Spike の受容体認識部位の変異は、それらの免疫逃避の可能性が大きな懸念となっている。34 人の回復者の検体では、B.1.351 に対する中和抗体価は相当に低下していて、そのうち 18 人では、50%中和に 1:20 の希釈で達せず、ほとんど中和力が認められなかった。全 34 の血漿検体の中和抗体価は、Victoria 株と B.1.351 の間で 13.3 倍（幾何平均）低下していた（p<0.0001）。また、13 人の B.1.1.7 に感染した回復者の血漿検体を用いた検討では、中和抗体価は、Victoria 株と B.1.351 の間で 3.1 倍（幾何平均）低下していた。BNT162b2 を接種した（2 回目接種後 4-17 日）医療従事者 25 人の血清及び ChAdOx1 nCoV-19 を接種した（2 回目接種後 14-28 日）25 人の検体を用いた検討では、BNT162b2 の接種を受けた血清の B.1.351 に対する幾何平均抗体価は、Victoria 株と比較して 7.6 倍低下していて（p≦0.001）、ChAdOx1 nCoV-19 では 9 倍低下していた（p<0.0001）。回復者検体から得た spike タンパクに対する 20 の強い中和モノクローナル抗体（mAbs）を用いた検討では、B.1.351 に対して 14 の mAbs は 10 倍を超えて中和抗体価が低下していて、多くは完全に活性が消失していた。これは、主

[606] Supasa, P., et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. Cell 2021; 184: 2201-2211.E7. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.033

として E484K，N417N，N501Y が一緒に働くことによって起こっており、特に ACE2 との相互作用部位（interface）の抗体認識における E484K のためだった。興味深いことに、この解析に含まれていた唯一の強い N 末端結合抗体である mAb 159 も、N 末端に 242-244 のアミノ酸（mAb 159 の抗原決定基の一部）の欠損がある B.1.351 に対する活性を完全に喪失した。更に、臨床開発中の mAbs を用いた検討では、REGN109871 の中和は B.1.315 によって影響を受けなかったが、REGN10933 は重度に（773 倍）影響を受けた。AZD106 と AZD8895 のペアは、若干の影響を受けたに留まった。B.1.351 の受容体結合ドメイン（RBD）と ACE2 の結合の解析では、B.1.351 の RBD の ACE2 への親和性は高く、Victoria 株の RBD の 19 倍，B.1.1.7 の RBD に比べて 2.7 倍高かった。強い RBD への mAbs は全て Victoria 株や B.1.1.7 の RBD との間よりも ACE2 との親和性が高かったが、19 のうち 5 つは、ACE2 と B.1.351 との間の親和性より低いか同等だった [607]。

☆急速に拡がっている SARS-CoV-2 の変異株は、新たに導入された抗体やワクチンの対策を危機に晒す可能性がある。ワシントン大学とテキサス大学の研究者は、モノクローナル抗体（mAbs），免疫した動物の血清，ヒトの回復期血清，BNT162b2 mRNA ワクチンの接種者からの血清を用いて、B.1.1.7 分離株，南アフリカやブラジル型の spike 遺伝子のキメラ系統を含む正規の SARS-CoV-2 の変異株と遺伝子的に相同な組み替えウイルス変異株のパネルの、抗体中和への影響を調べた。受容体結合ドメイン（RBD）や N 末端ドメイン（NTD）に作用する最も強い中和 mAbs，多くの回復期血清と mRNA ワクチンが誘導した血清は、E484K spike 変異を含むウイルスに対する活性が減少していた [608]。
［Spike RBD 及び NTD に結合する抗体の中和力は、幾つかの新興変異株に対して in vitro で減衰しているので、高度に保存された部位を標的とする mAbs 混合物の刷新や、mAb の強化またはワクチンの spike シークエンスの補正が、in vivo での防御の欠損を防ぐために必要と考えられる。］

☆SARS-CoV-2 の伝播は世界の多くで抑制が出来ておらず、高い伝播可能性のある B.1.1.7 変異による混合が現在 94 ヵ国で認められている。プロトタイプ系統に基づく SARS-CoV-2 ワクチンへの応答が、B.1.1.7 に認められる変異により、どのような影響を受けるかは不明である。英国の研究者らは、mRNA ワクチンである BNT162b2 接種後の免疫応答を調べた。ワクチンの 1 回目及び 2 回目の接種を受けた人の血清について、野生型の Spike タンパクまたは B.1.1.7 Spike タンパクに存在する 8 つの変異を発現する擬似ウイルスに対する中和抗体応答を調べた。ワクチン 1 回接種後の 29 人中 20 人の血清は、B.1.1.7 変異株に対

[607] Zhou, D., et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. Cell 2021; 189: 2348-2361.E6. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037
[608] Chen, R. E., et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. Nature Med 2021; 27: 717-726. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01294-w

しては減少していて、野生型に対してと比較して平均 3.2 倍（SD 5.7）の低下だった。2 回目接種を行うと、抗体価は顕著に上昇し、低下は 1.9 倍（SD 0.9）に減少した。この低下は、27 人の回復した患者の血清でも明かで、野生型に対してと比較して 4.5 倍の低下だった。低下した B.1.1.7 中和力は、N 末端ドメイン（10 のうち 9）と受容体結合モチーフ（RBM, 31 のうち 5）を標的とするモノクローナル抗体（mAbs）でも認められたが、RBM の外に結合する mAbs ではそうではなかった。B.1.1.7 の背景に E484K 変異を導入して最近英国で顕れたウイルス（VOC202102/02）を反映させると、B.1.1.7 変異単独に対する場合よりも、ワクチン 2 回接種が誘導した血清と mAbs（31 のうち 19）による中和活性が、更に実質的に低下した（野生型の場合と比較して B.1.1.7 では 1.9 倍の低下であるが、E484K が加わると 6.7 倍の低下，回復期血清でも野生型に対して 11.4 倍まで更に低下した。）[609]。

☆ワクチンは SARS-CoV-2 を中和することの出来る免疫応答を誘導するが、現行のサーベイランスでは、中和抗体の主たる標的である spike に変異を持つ変異株の出現が明らかになっている。米独南アフリカの研究者は、変異の影響を調べるために、BNT162b2 または mRNA-1273 の何れかを 1 回または 2 回接種した 99 人の、世界的に流行している 10 の SARS-CoV-2 の系統を表象する擬似ウイルスに対する中和能を調べた。K417N/T, E484K, N501Y などの受容体結合ドメインの変異を持つ 10 の擬似ウイルスのうちの 5 つは、高度に（野生型に対してと比較して 19.2 倍～42.4 倍）中和に抵抗性だった。B.1.351 変異株の交差中和は SARS-CoV やコウモリ由来の WIV1-CoV に対する中和に匹敵していて、比較的少数の変異がワクチン応答からの逃避を仲介していることが示唆された。中和抵抗性の臨床的影響は不明であるが、変異株が液性中和免疫から逃避する可能性があり、進化するパンデミックに対して広い防御的介入策を開発する必要の重要性が分かった [610]。

☆☆出現した SARS-CoV-2 の変異株は、既往の感染やワクチン接種によって誘導された中和抗体への抵抗性について、懸念を起こしている。ワシントン大学とモントリオール大学の研究者は、既存の mRNA ワクチン（BNT162b2 または mRNA-1273）による免疫の前と後集めた回復した供血者（previously infected donors : PID，15 人）と未感染の供血者（naïve donor : ND，13 人）の血清が、Wuhan-Hu-1 変異株と B.1.351 変異株を中和できるか否かを、擬似ウイルス調べた。15 人の PID のうち 12 人の血清は Wuhan-Hu-1 を中和したが、3 人の PIDs の既往は無症候感染で、抗受容体結合ドメイン（RBD）に対する IgG 抗体価が低い（1 人）か検出できず（2 人）、これら 3 人の PIDs の血清は、NDs の血清ともに、武漢型変異株を中和出来なかった。免疫前に RBD 特異的 IgG が既にある PIDs では、1 回

---

[609] Collier, D. A., et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. Nature 2021; 593: 136-141. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03412-7

[610] Garcia-Beltran, W. F., et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. Cell 2021; 184: 2372-2383.E9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013

の免疫で、ID_{50} 中和抗体価の中央値で、約 1000 倍に増強されたが、2 回目の免疫では効果は無かった。免疫前に RBD 特異的 IgG の無い 2 人の PIDs では 1 回目の免疫は低い抗体価の中和抗体を誘導した。NDs では、2 回のワクチン接種が誘導した ID_{50} 中和抗体価は、PIDs において 1 回または 2 回の接種で誘導されたよりも、10 倍～5 倍低かった。ワクチン接種前は 15 人の PID のうち 5 人の血清が B.1.351 を中和したが、100 を超える ID_{50} 抗体価だったのは 3 人の血清だけで、15 人のうち 7 人の血清が B.1.351-Δ242-243 を中和したが、100 を超える ID_{50} 抗体価だったのは 1 人の血清だけだった。免疫前の 2 人の血清だけが B.1.351 の 80%中和を達成し、1 人の血清だけが B.1.351-Δ242-243 の 80%中和を達成した。SARS-CoV-1 に対しては、免疫前の 1 人の PID の血清だけが非常に弱い中和活性を示した。1 回の免疫は、15 人中 13 人で、3 つの SARS-CoV-2 変異株の全てと SARS-CoV-1 に対する中和抗体価を増強したが、Wuhan-Hu-1 に対してと比較して、ID_{50} 抗体価の中央値は B.1.351 に対しては約 3 倍，B.1.351Δ232-233 に対しては約 10 倍、SARS-CoV-1 に対しては約 100 倍低かった。RBD 特異的 IgG 記憶の無かった 2 人の無症候供血者では、1 回の免疫は 2 つの B.1.351 変異株と SARS-CoV-1 に対する中和抗体を誘導しなかった。PIDs において 1 回の免疫によって誘導された中和抗体価は、NDs で 2 回の免疫で誘導され中和抗体価より、調べた全ての擬似ウイルス対して有意に高く、Wuhan-Hu-1 に対しては 10 倍，B.1.351 に対しては 20 倍，B.1.351-Δ232-233 に対しては 30 倍，SARS-CoV-1 に対しては 7 倍高かった。ワクチン接種した NDs の 8 人だけが B.1.351-Δ232-233 の 80%中和を達成することができ、SARS-CoV-1 に対しては皆無だった [611]。

［未感染と既感染の人の両方で、変異株への交差中和抗体を誘導するにはワクチンが重要である。

SARS-CoV-1 は、ワクチンにとって、より差異のある変異の代表として研究に含まれた。

PIDs では、RBD-と S-に特異的な IgG+記憶 B 細胞の頻度の附随的な上昇が、ワクチン接種後に認められた。免疫前に RBD に特異的な IgG 抗体価の無かった 2 人の PIDs では、RBD-特異的 IgG+記憶 B 細胞も無く、ワクチン接種後の S-特異的 IgG+記憶 B 細胞の頻度も低かった。ワクチンは、S-特異的 CD4+T 細胞応答も誘導した。］

☆SARS-CoV-2 は迅速なペースで進化し続けており、懸念を起こす新たな変異株が生じている、カリフォルニアで最初に検出された B.1.429 系統やニューヨークで最初に検出された B.1.526 系統は、米国で懸念を起こしている。英国で最初に検出された B.1.1.7 系統は、世界に拡がり、現在では一定のモノクローナル抗体に抵抗性を与える E484K 置換を獲得している。テキサス大学とファイザーの研究者は、より最近出現した SARS-CoV-2 変異株が、BNT162b2 の誘導する中和力で中和されるか否かを調べた。USA-WA1/2020（2020 年 1 月下旬の分離株）へ変異株の完全な 3 つの S 遺伝子を導入、B.1.429 S 遺伝子（B.1.429-spike-

[611] Stamatatos, L., et al. mRNA vaccinaton boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Science 2021; 372: 1413-1418. https://doi.org/10.1126/science.abg9175

S13I，W152C，L452R，D614G），B.1.526 S 遺伝子（B.1.526-spike-L5F，T95I，D253G，E484K，D614G，A701V），B.1.1.7 S 遺伝子及び E484K（B.1.1.7-spike+E484K–Δ69-70，Δ145，E484K-N501Y-A570D，D614G，P618H，T716I，S982A，D1118H）の 3 つの組換え変異株を作製した。全ての組換え変異株はミリリットル当たり 10^7 プラーク生成単位（PFU）の感染性ウイルス力価があった。B.1.1.7-spike+E484K ウイルスは他のウイルスより小さなプラークを生成した。全変異株は PFU に対する同様のウイルス・ゲノムの比率で、ウイルス・ストックにおける同様の特異的感染性を示唆していた。全ての組換えウイルスは、1 回目接種から 3 週間後に 2 回目の BNT162b2 30 μg の接種を受け 2～4 週間後の 15 人の人から集められた 20 の血清検体により、50%プラーク減少中和検査を用いて解析された。全血清検体は、USA-WA1/2020 と変異ウイルスを 1：80 以上の力価で中和した。USA-WA1/2020，B.1.429-spike，B.1.526-spike，B.1.1.7-spike+E484K ウイルスに対する幾何平均中和抗体価は、それぞれ、520, 394, 469, 597 だった。したがって、USA-WA1/2020 の中和と比較して、B.1.1.7-spike+E484K，B.1.526-spike の中和はほぼ同様で、B.1.429-spike の中和は僅かに低く、恐らく正の選択圧力の下で出現した L452R 変異の影響を反映していた[612]。

［既報の B.1.1.7-spike 中和と比較して、B.1.351 や B.1.526 系統にも認められている E484K 変異の付加は、中和をほとんど低下させなかった。］

◎Spike（S）タンパクに変異を持つ SARS-CoV-2 変異株の出現は、免疫逃避の可能性に関して懸念を起こしている。オランダの研究者は、野生型 SARS-CoV-2 と懸念される変異株である B.1.1.7 及び B.1.351 への液性及び細胞性免疫応答を 121 人の BNT162b2 mRNA ワクチンを接種した医療従事者（HCW）のコホートで研究した。23 人の軽症 COVID-19 から回復した HCW は、単回のワクチン接種後に、高いレベルの SARS-CoV-2 特異的機能的抗体とウイルス特異的な T 細胞の応答を呼び戻した。抗体陰性の HCW でもワクチンの単回接種後に特異的免疫応答が検出されたが、全個人で、機能的な抗体と細胞性免疫応答の高いレベルに達するには 2 回目の接種が必要だった。ワクチンが誘導した抗体は B.1.1.7 及び B.1.351 変異株を交差中和したが、中和力と Fc を介した機能は、B.1.351 に対しては一貫して 2 倍～4 倍相同ウイルスよりも低かった。更に、末梢血単核細胞を B.1.1.7 と B.1.351 の変異した S 領域に渡るペプチド・プールで刺激して、変異株への SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の交差反応性を検出した。重要なのは、変異株の抗原に対する応答においては CD4+T 細胞活性化に違いが認められず、B.1.1.7 及び B.1.351 の S タンパクは、野生型 S タンパクによって誘導された T 細胞仲介免疫から逃避しないことを示していた[613]。

---

[612] Lui, Y., et al. BNT162b2-elicited neutralization against new SARS-CoV-2 variants. N Engl J Med 2021; 385: 472-474. https://doi.org/10.1056/nejmc2106083

[613] Greers, D., et al. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. Sci Immunol 2021; 6: eabj1750. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1750

［幾つかの変異株は SARS-CoV-2 感染や BNT162b2 ワクチン接種によって誘導された液性免疫を部分的に逃避出来るが、S 特異的 CD4+T 細胞活性化は B.1.1.7 及び B.1.351 変異株の変異によって影響を受けない。］

◎抗体から逃避する SARS-CoV-2 変異株の出現で、全体の CD4+及び CD8+T 細胞の認識が同様に影響されるか否かを調べる重要性が明らかになった。UCSD の研究者は、COVID-19 の回復者と mRNA-1273 及び BNT162b2 の COVID-19 ワクチン接種者の、B.1.1.7, B.1.351, P.1, CAL.20C 系統に対する SARS-CoV-2 特異的 CD4+及び CD8+T 細胞を比較した。SARS-CoV-2 変異株に対する全体の反応性は、応答の大きさと頻度の点で同様だったが、幾つかの検査／VOC の組み合わせで、10%～22%の範囲での減少が認められた。全体で既に同定されていた CD4+細胞の抗原決定基の 7%, CD8+T 細胞の抗原決定基の 3%が様々な VOCs における変異によって影響されていた [614]。
［SARS-CoV-2 変異株は全体の T 細胞の反応性を大きく混乱させてはいないが、減少が観察されていて、SARS-CoV-2 の進化の中での T 細胞反応性の積極的モニタリングが重要である。］

○コロンビア大学の研究者は、ブラジルから現れた P.1 が多くの中和モノクローナル抗体（緊急使用許可を得ている 4 つのうちの 3 つを含む）に抵抗性なだけでなく、回復者血清やワクチン接種者の血清による中和にも抵抗性であることを報告した。抵抗性の程度は、ワクチン血清よりモノクローナル抗体に対して大きく、疑似ウイルスと正規の P.1 ウイルスの両方で明らかだった。クライオ電顕による可溶性融合前安定化 spike の構造解析では、P.1 の 3 量体は 1 つの受容体結合ドメインが上向きの位置となった立体配座だけを採り、それは侵入受容体である ACE2 との結合を促進することが分かっている。P.1 の変異の機能的影響は、全体の立体配座の転換ではなく、局所の変化から起こっていると考えられた [615]。
［P.1 変異株は現在の抗体治療には脅威であるが、ワクチンの防御的効果にはそれほど脅威ではない。］

☆米国の研究者は、SARS-CoV-2 spike mRNA ワクチンを接種した 6 人の成人からのポリクローナル抗体と形質細胞に由来するモノクローナル抗体（mAbs）のプロファイルを調べた。ワクチン接種者におけるポリクローナル抗体応答は、強く、自然感染後の抗体応答に匹敵するか、超えるかだった。しかし、ワクチン接種後の中和抗体に対する結合抗体の割合は、自然感染後より大きく、モノクローナル抗体のレベルでは、ワクチンが誘導した抗体の多く

---

[614] Tarke, A., et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. Cell Rep Med 2021; 2: 100355. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100355
[615] Wang, P., et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. Cell Host Microbe 2021; 29: 747-751.e4. https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.04.007

は中和活性が無かった。ワクチン接種者では、ウイルス spike タンパクにおける NTD と RBD を標的とする mAbs が両方とも優性で、NTD も重要と考えられた。また、ワクチンによって誘導された応答は、既存のヒトβコロナウイルスへの免疫で影響を受けた。4 人のワクチン接種者でのαコロナウイルス 229E と NL63 の spike タンパクに対する抗体価はワクチン接種前に検出可能だったが、ワクチン接種後も実質的に増加しなかった。しかし、これら 4 人の季節性ヒトβコロナウイルス OC43 と HKU1 の spike タンパクに対する抗体価は SARS-CoV-2 spike mRNA ワクチン接種により上昇し、自然感染で報告されている免疫応答を連想させる抗原原罪様の反応が認められた。N501Y 変異株はヒト ACE2 との親和性を増強したが、E484K は減少させた。E484K 及び NTD の広範な変化を持つ臨床ウイルス分離株に対しては、NTD mAbs の中和活性は無くなったが、RBD mAbs はそうではなく、ワクチンが誘導した RBD 結合抗体の一部は、単一の E484K RBD 変異を持つウイルス変異株に対する実質的防御に役立っていると考えられた [616]。

☆mRNA ワクチンの 2 回接種は SARS-CoV-2 に対して優れた防御を与えるが、80 歳以上の人での VOC に対するワクチンの効果についてのデータはほとんど無い。英国とメキシコの研究者は、高齢の参加者と若い医療従事者において mRNA ワクチンである BNT162b2 接種後の免疫応答を解析した。1 回目のワクチン接種後の血清中和・結合 IgG／IgA は、年齢の上昇とともに減衰し、80 歳以上では特に減衰した。80 歳を超える参加者からの血清は、野生型と比較して、懸念される変異株である B.1.1.7，B.1.351，P.1 に対しては有意に低い中和力で、1 回目の接種後に VOC に対する中和を欠き易かった。しかし、2 回目接種後、VOC に対する中和は、年齢に関係無く検出可能だった。SARS-CoV-2 の Spike に特異的な記憶 B 細胞の頻度は、1 回目接種後、高齢の応答者において、非応答者よりも高かった。高齢の参加者では、クラスの切り替わった細胞の体細胞過剰変異が明らかに低下していた。SARS-CoV-2 spike に特異的な T 細胞の IFNγ及び IL-2 応答は、年齢と共に低下していて、両方のサイトカインとも主として CD4 T 細胞によって分泌されていた [617]。
［高齢者は、特に、変異株が流行している場所では、ワクチン応答を押し上げる特異的な方策を正当化するハイリスクな人々である。］

☆in vitro の中和抗体価が SARS-CoV-2 変異株へのワクチンの効果を予測するか否かを調べたメタ解析では、in vitro の中和と臨床的防御についての 24 の研究の研究からデータを解析し、既存の SARS-CoV-2 変異株への中和の損失を調べた。この解析結果を既に作成した in vitro 中和を防御に換算する統計モデル（祖先のウイルス感染からのデータでパラメー

[616] Amanat, F., et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination induces functionally diverse antibodies to NTD, RBD, S2. Cell 2021; 184: 3936-3948.e10. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.005
[617] Collier, D. A., et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. Nature 2021; 596: 417-422. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03739-1

タ化）に統合し、SARS-CoV-2 変異株に対するワクチンの効果を見積もった。またワクチンのブースター接種の応答のデータを解析し、モデルを用いて SARS-CoV-2 変異株に対する防御におけるブースターワクチンの影響を予測した。祖先の SARS-CoV-2 に対する中和活性は、懸念される変異株の中和を高度に予測した。アルファ（1.6 倍），ベータ（8 倍），ガンマ（3.5 倍），デルタ（3.9 倍）変異株（祖先のウイルスと比較した場合）への中和抗体価の低下は、異なるワクチンの間で有意な差はなかった。中和は SARS-CoV-2 変異株の症候性感染からの防御と強く相関したままで（rs=0.81，p=0.0005）、既存のモデルは、一度懸念される変異株への中和の低下を組み込むと、懸念される変異株に対するワクチンの効果を予測するままだった。経時的な変異株に対する予測されるワクチンの効果のモデル化では、症候性感染に対する防御は、幾つかのワクチンについては接種後 1 年以内に 50%未満に低下すると示唆された。既存のワクチンによる感染の既往のある人へのブースター接種（祖先の系統を標的としたワクチン）は、初回ワクチン接種だけの場合よりも、変異株感染からの高い程度の防御を与えると予測された[618]。
［in vitro の中和抗体価は、SARS-CoV-2 変異株からの防御に相関したままで、免疫の減衰の効果のモデル化はワクチン接種後の変異株への効果の損失を予測した。しかし、現行ワクチンのブースター接種は 1 回目の接種より高い SARS-CoV-2 変異株の中和を可能とし、少なくとも中期的には、現在の SARS-CoV-2 の懸念される変異株の重症の感染結果の強い防御を予測した。］

☆最近の研究では、デルタ変異株の感染での、他の系統より高いピークのウイルス量の特徴があり、SARS-CoV-2 に感染したワクチン接種者では、ワクチン未接種者より早く感染を除去することが示唆されている。しかし、SARS-CoV-2 のウイルス動態の記述は、主として、発症が契機となった検査が行われた領域横断的研究に基づいている。そのような研究設計は感染初期のウイルス動態を見過ごし、パンデミックの異なる時期のウイルス量の測定にバイアスを導入する。これらの限界を克服するため、2020 年 11 月 28 日～2021 年 8 月 11 日の National Basketball Association の職業的健康プログラムの一部として、173 人の参加者から、前向きな経時的な 19,941 の SARS-CoV-2 ウイルス検体を集めて解析した。ベイズ階層統計モデルを用い、B.1.1.7（アルファ）変異株に感染した 36 人，B.1.167.2（デルタ）変異株に感染した 36 人，現在関心または懸念でない他の変異株に感染した 41 人の参加者において、及び 37 人のワクチン接種者と 136 人の未接種者の参加者において、SARS-CoV-2 ウイルス動態を比較した。平均のピークのウイルス量（低いサイクル閾値［Ct］は高いウイルス量を示す），増殖期間，消失期間，急性感染の期間に、アルファまたはデルタで、関心または懸念でない変異株と比較して、意味のある違いは無く、このことは 95%信頼区

[618] Cromer, D., et al. Neutralising antibody titers as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. Lancet Microbe 2022; 3 e52-e61. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00267-6

間が重複していることで明らかにされた。ワクチン接種した参加者と未接種の参加者との間でも、平均のピークのウイルス量と増殖期間に、意味のある差は認めなかった。低い Ct 値は、デルタ変異株の感染で、アルファ変異株や、関心または懸念でない変異株よりも、僅かに、より頻繁だった。Ct 値が 15 未満（9.6 $\log_{10}$RNA copies/ml）なのは、後方デルタ軌跡で 13%で、アルファでは 6.9%，関心または懸念でない変異株では 10.2%だった。この所見がデルタ変異株の生物学的特徴，限られた症例数，ワクチン接種者におけるデルタの高い割合，他の因子を反映しているのかは分からなかった。ワクチン接種者における打ち抜き感染は、ワクチン未接種者における打ち抜き感染より、早いウイルスの消失時間の特徴があり、それぞれ、平均 5.5 日（95%CI：4.6-6.5）及び 7.5 日（6.8-8.2）だった。短い消失時間は、ワクチン接種者における短い全体の感染期間につながった[619]。

［この研究には、研究対象者の間の高い程度の個人間の変動や、変異株やワクチン接種状態による集団のサブカテゴリー化を阻んだ小さい標本規模などの限界がある。参加者は主として健常な若い男性で、一般人口を代表していない。症状は系統的に追跡しておらず、感染性ウイルスの存在も調べていない。］

（14）妊婦／授乳中の女性

☆☆☆2020 年 12 月 14 日～2021 年 2 月 28 日に、CDC と FDA の研究者は、ワクチン接種後の安全性健康調査システム（v-safe）とワクチン有害事象報告システム（VAERS）のデータを用い、妊婦における mRNA COVID-19 ワクチンの最初の安全性を調べた。16 歳～54 歳の、全部で 35,691 の参加者が妊娠していた（19,252 人［53.9%］は BNT162b2，16,439 人［46.1%］は mRNA-1273）。接種部位の疼痛は非妊娠妊婦よりも妊婦においてより頻繁に報告されていたが、頭痛，筋痛，悪寒，発熱はより少なかった。V-safe 妊婦登録システムに登録された 3958 人の参加者のうち 827 人が妊娠を完了し、115 人（13.9%）は妊娠を喪失し、712 人（86.1%）は生誕となった（多くは妊娠第 3 期にワクチンを接種した参加者）。有害な新生児の帰結は早産（9.4%），在胎月数に比し小さい（3.2%）で、新生児死亡は報告されなかった。直接比較は出来ないが、COVID-19 に対するワクチンを接種し、妊娠を完了した人における有害な妊娠及び新生児の帰結の計算された割合は、COVID-19 パンデミック前に行われた妊娠女性を対象とした研究における発生率と同様だった。VAERS 報告された 221 の妊娠に関連した有害事象の中で、最も頻繁に報告された事象は自然流産だった（46 例）[620]。

---

[619] Kissler, S. M., et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 variants in vaccinated and unvaccinated persons. N Engl J Med 2021; 385: 2489-2491. https://doi.org/10.1056/nejmc2102507

[620] Shimabukuro, T. T., et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. N Engl J Med 2021; 384: 2273-2282. https://doi.org/10.1056/nejmoa2104983

［最初の所見としては、mRNA COVID-19 ワクチンを接種した妊婦の間で、明らかな安全性の所見は認められなかった。しかし、母親、妊娠，乳幼児の帰結を知るために、妊娠初期にワクチン接種を行った大規模な数の妊婦の経過観察を含む、より経時的な経過観察が必要である。

本論文に対しては、自然流産のリスクは、20 週以前にワクチン接種を受け、20 週を超えて経過観察されるか、より早く妊娠を喪失した参加者群を基礎に評価されるべきであるが、本論文では、妊娠を完了した 827 人の参加者のうち、700 人は妊娠第第 3 期に 1 回目のワクチン接種をしていた。彼等は 20 週を過ぎてからワクチン接種しているので、計算から除外されるべきだ、とする批判がなされた [621]。Shimabuuro, et al.はこれを認めた上で、初期には十分な経過観察に基づくデータが無かったとして、次の解析を発表して回答に代えた。］

☆妊婦は COVID-19 のリスクがあり、妊娠中の SARS-CoV-2 感染は、早産と他の有害な母体と子供の転帰の上昇したリスクと相関している。自然流産（月齢週数 20 週未満の妊娠の喪失）は、認識されている妊娠の 11%～22%に影響している頻繁な妊娠の転帰であるが、受胎前（最終月経の 1 日目の 30 日前から 14 日後まで）または妊娠中の mRNA COVID-19 ワクチン接種後の自然流産を見積もるデータは限られている。CDC では、COVID-19 ワクチン妊娠登録のデータを解析して、妊娠週数 6 週から 20 週未満の自然流産のリスクを計算した。受胎前または妊娠週数 20 週以前に少なくとも 1 回の mRNA COVID-19 ワクチン接種を受け、妊娠週数 6 週以前に妊娠喪失を起こさなかった単胎の妊婦が対象となった。妊娠週数 6 週で妊婦を対象とするのは、一般人口で自然流産のリスクを見積もっている諸文献と一致している。生命表が、妊娠週数による自然流産の累積リスクを計算するために用いられ、適切な打ち切りを伴い（つまり参加時の妊娠週数で補正）、妊娠週数 20 週にまたはそれ以降接に接触しなかった現在妊娠している参加者については最も近い接触の時点、及び妊娠週数 20 週以前に自然流産以外の妊娠の転帰（誘発流産，子宮外妊娠または胞状奇胎）を報告した参加者については転帰の時点で正しく打ち切った。自然流産の累積リスクは、母体の年齢群による自然流産のリスクのデータを用いて年齢で標準化した。最も近い接触が第 1 三半期（妊娠週数 14 週未満）で第 2 三半期に接触出来なかった全参加者が、最も近い接触後直ちに自然流産したという極端な仮定を用いて、自然流産の最大の可能性あるリスクを推計するための感受性解析を行った。CDC の COVID-19 ワクチン妊娠登録に登録されている全部で 2456 人が研究対象基準に合致した。2022 人の参加者が妊娠週数 20 週目の現行の妊娠を報告し、165 人の参加者が自然流産を報告し（154 人は妊娠週数 14 週以前）、第 1 三半期に最も近い接触がある 65 人の参加者が第 2 三半期の経過観察で接触出来ず、188 人の参加者は妊娠週数 20 週以前に第 2 三半期の経過観察を完了していて、16 人の参加者が妊娠週数 20 以内に他の妊娠転帰（誘発流産，子宮外妊娠または胞状奇胎）を報告した。多く

[621] Sun H. On preliminary fidings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant person. N Engl J Med 2021; 385: 1535-1536. https://doi.org/10.1056/NEJMc2113516

の参加者は 30 歳以上で（77.3%）、非ヒスパニック白人で（78.3%）、医療従事者だった（88.8%）。半数を僅かに上回る参加者（52.7%）が BNT162b2 を接種した。妊娠週数 6 週から 20 週未満の自然流産の累積リスクは主要解析で 14.1%（95%CI：12.1-16.1），参照人口への母体の直接の年齢標準化を用いた解析では 12.8%だった。自然流産の累積リスクは母体の年齢とともに上昇した。自然流産のリスクの下限と上限を表すコホートでの感受性解析では、この研究の主要解析及び感受性解析での自然流産の累積リスクは、予測されたリスクの範囲内だった [622]。
［受胎前または妊娠中の mRNA COVID-19 ワクチン後の自然流産のリスクは、自然流産の予期されたリスクと一致していた。］

☆米国の妊娠中の COVID-19 ワクチン接種と自然流産の症例対照研究では、米国の約 3%の人口を表す、9 医療システムとワクチン安全性データを連携させた。診断と手段のコードと電子的医療記録（EHR）データを組み入れた検証された妊娠アルゴリズムを適用し、自然流産と継続中の妊娠の妊娠週数を同定し、割り付けた。2020 年 12 月 15 日～2021 年 6 月 28 日の 7 回の 4 週調査期間を超える 8 つの医療システムからのデータを対象とした。妊娠週数 6～19 週の継続中の妊娠を各 4 週調査期間の最終日（指標日）に同定し、データを 1 以上の調査期間に寄与させた。自然流産は、転帰日に基づいて 4 週調査期間に割り付けられた。これらの自然流産は、前期には継続中の妊娠のカテゴリーに含まれていたと考えられた。ワクチンのデータは HERs，医療薬剤請求書，地域または州の免疫情報システムから用いた。自然流産に先立つ 28 日間の COVID-19 ワクチン接種を、継続中の妊娠に先立つ 28 日間の COVID-19 ワクチン接種と比較したオッズを解析した。自然流産と継続中の妊娠の両方が妊娠週数群（6～8，9～13，14～19 週），調査期間，施設，母体の年齢群（16～24，25～34，35～49 歳），胎児受診数（≦1 または≧2），人種及び民族に割り付けられた。二項分布とロジスティック関数を用いた普遍化推計方程式を用い、調査期間にわたる繰り返す継続中の妊娠を補正した。製造業者と妊娠週数群による解析も行った。105,446 の単胎の妊娠のうち、13,160 の自然流産と 92,286 の継続中の妊娠が同定された。全体で、妊娠中で妊娠数数 20 週以前に、7.8%の女性が BNT162b2 の 1 回以上の接種を、6.0%が 1 回以上の mRNA-1273 の接種を、0.5%が 1 回の Ad26.COV.2.S を接種していた。35 歳～49 歳の女性の割合は、自然流産（38.7%）で、継続中の妊娠（22.3%）より多かった。COVID-19 ワクチンは、継続中の妊娠の期間の 8.0%で指標日に先立つ 28 日間で接種されていたのに対し、自然流産では 8.6%だった。自然流産は、継続中の妊娠と比較して、先立つ 28 日間の COVID-19 ワクチンへの暴露の上昇したオッズは認められなかった（補正オッズ比 1.02［95%CI：0.96-1.08］）。結果は mRNA-1273 及び BNT162b2 について、妊娠週数群で一貫

[622] Zauche, L. H., et al. Receipt of mRNA Covid-19 vacccine and risk of spontaneous abortion. N Engl J Med 2021; 385: 1533-1535. https://doi.org/10.1056/nejmc2113891

していた[623]。

☆妊娠第 1 期，COVID-19 ワクチン接種，背景因子，基礎疾患についてのノルウェーの登録データを用いた症例対照研究では、2021 年 2 月 15 日～8 月 15 日に登録した全女性について、妊娠週数 14 週以前に流産した女性（症例）と、プライマリー・ケアに基づき確認した、妊娠第 1 期の妊娠の持続した女性（対照）を同定した。ノルウェーでは、妊娠第 1 期のワクチン接種はリスクのある基礎疾患のある女性を除いて推奨されていないが、妊娠していることを未だ知らなかった女性は第 1 期にワクチン接種していたと考えられる。流産または妊娠継続の前の 5 週間または 3 週間のタイム・ウィンドウで、COVID-19 ワクチン接種のオッズ比（95%信頼区間）を、女性の年齢，出産国，母親の状態，教育レベル，世帯収入，子供の数，医療専門家での雇用，COVID-19 のリスクのある基礎疾患，SARS-CoV-2 の検査陽性の既往，カレンダー月で補正して計算した。13,956 人の継続中の妊婦 5.5%がワクチン接種）のうち 4521 人の女性が流産していて（そのうち 5.1%がワクチン接種）、ワクチン接種から流産または妊娠の継続の確認の間の日数の中央値は 19 日だった。流産した女性では、COVID-19 ワクチンの補正オッズ比はその前の 3 週間で 0.91（95%CI：0.75-1.10）で、5 週間で 0.81（0.69-0.95）だった。結果は、全ての利用可能なワクチンの種類を含めた解析でも、ワクチン接種の回数で階層化した解析でも、医療従事者（妊娠第 1 期でない場合にはワクチン接種がルチーンに勧められた）または妊娠確認後の経過観察が少なくとも 8 週間以上の女性に限っただけ感受性解析でも、同様だった[624]。
［登録データは妊娠早期の登録時の妊娠週数の情報が欠けているため、症例と対照を妊娠週数によって合わせることが出来なかった。しかし、多くの流産は 6 週～10 週で起こることが知られており、それは、ノルウェーの女性が妊娠を確認するために医師を受診する時期だった。また、ノルウェーの約 40%の女性だけが、妊娠を確かめるためにプライマリー・ケアを予約するが、これらの女性の特性は、登録された妊娠の確認の無い女性の特性と同様であった。臨床的に明かになっていない流産とワクチンの間の関係は分からない。可能性のある交絡因子の補正は結果に最低限の影響を与えただけだったが、登録は、所見に交絡するかもしれないライフスタイルや他の因子を含んでいない。結果では、COVID-19 ワクチン接種後に早期の流産の増加したリスクのエビデンスは認められなかった。］

☆妊娠中の SARS-CoV-2 に対するワクチン接種後の悪い妊娠転帰のリスクを調べた登録に基づく後ろ向きコホート研究では、2021 年 1 月 1 日～2022 年 1 月 12 日（スウェーデン）または 2022 年 1 月 15 日（ノルウェー）に 22 妊娠週数後に終わる 157,521 の単胎妊娠を

---

[623] Kharbanda, E. O., et al. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. JAMA 2021; 326: 1629-1631. https://doi.org/10.1001/jama.2021.15494
[624] Magnus, M. C., Covid-19 vaccination during pregnancy and first-trimester miscarriage. N Engl J Med 2021; 385: 2008-2010. https://doi.org/10.1056/nejmc2114466

対象とした。スウェーデンの妊娠登録とノルウェーの医療誕生登録を、接種したワクチン（BNT162b2，mRNA-1273，ChAdOx1 nCoV-19）の背景の特徴の同定のためにワクチン接種や他の登録と結び付けた。早産と流産のリスクは Cox 回帰モデルを用いて評価され、妊娠日数を時間基準とし、ワクチンを時間依存要因変量とした。胎児発育不全（small for gestational age），低いアプガースコア，新生児ケア入院のリスクを、ロジスティック回帰を用いて評価した。ランダム効果メタ解析を両国間の結果を合わせるために用いた。研究対象となった 157,521 単胎（103,409 がスウェーデン，54,112 がノルウェー）では、分娩時の平均の母親の年齢は 31 歳で、28,506 人（18%）が妊娠中に SARS-CoV-2 に対してワクチン接種していた（BNT162b2 が 12.9%，mRNA-1273 が 4.8%，ChAdOx1 nCoV-19 が 0.3%）。全体で、分娩した 0.7%，8.3%，9.1%の人が、それぞれ妊娠第 1 期，第 2 期，第 3 期の間にワクチン接種していた。SARS-CoV-2 に対するワクチン接種は早産（10,000 妊娠日当たり 6.2 対 4.9，補正ハザード比［aHR］0.98［95%CI：0.91-1.05］；I^2=0%；不均一性についての p=0.60），死産（100,000 妊娠日当たり 2.1 対 2.4，補正ハザード比［aHR］0.86［95%CI：0.63-1.17］），在胎週数不当過小（7.8%対 8.5%，差異-0.6%［95%CI：-1.3%-0.2%］，補正オッズ比［aOR］0.97［95%CI：0.90-1.04］），低いアプガースコア（1.5%対 1.6%，差異-0.05%［95%CI：-0.3%-0.1%］，aOR 0.97［95%CI：0.90-1.04］），新生児ケア入院（8.5%対 8.5%，差異 0.003%［95%CI：-0.9%-0.9%］，aOR 0.97［95%CI：0.86-1.10］）の上昇したリスクと有意に相関していなかった[625]。
［多くのワクチン接種は妊娠第 2 期及び第 3 期の mRNA ワクチンだった。］

☆妊娠中の COVID-19 ワクチン接種後の周産期の転帰を評価した、州の COVID-19 ワクチン接種データベースと結び付けた出産登録を用いた、カナダのオンタリオ州における人口ベースの後ろ向きコホート研究では、2020 年 12 月 14 日～2021 年 9 月 30 日の全生誕が対象となった。主要評価項目は、産後出血，絨毛膜羊膜炎，帝王切開（全体と緊急帝王切開），新生児集中治療室（NICU）への入院，低い新生児 5 分アプガースコア（7 未満）だった。線形及び強いポワソン回帰を、それぞれ、補正したリスク差（aRDs）及びリスク比（aRRs）を生成するのに用い、妊娠中に COVID-19 ワクチンを接種した人における転帰の累積的発生率を、妊娠後にワクチン接種した人と、どの時点においても COVID-19 ワクチン接種の記録が無い人と比較した。逆確率処理重み付けを用いて交絡を補正した。97,590 人（平均［SD］年齢 31.9 歳［4.9］）の中で、22,660 人（23%）は妊娠中に少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた（63.6%が 1 回目接種を妊娠第 3 期に受け、99.8%が mRNA ワクチンを接種された）。妊娠中にワクチン接種した人と妊娠後に接種した人（n=44,815）を比べると、産後出血（発生率 3.0%対 3.0%，aRD 100 人当たり-0.28［95%CI：-0.59-0.03］，aRR 0.91［95%CI：0.82-1.02］），絨毛膜羊膜炎（0.5%対 0.5%，aRD 100 人当たり-0.04［-0.17-0.09］，

[625] Magnus, M. C., et al. Association of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy with pregnancy outcomes. JAMA 2022; 327: 1469-1477. https://doi.org/10.1001/jama.2022.3271

aRR 0.92［0.70-1.21），帝王切開（30.8%対 32.2%，aRD 100 人当たり-2.73［-3.59--1.88］，aRR 0.92［0.89-0.95），NICU 入院（11.0%対 13.3%，aRD 100 人当たり-1.89［-2.49--1.30］，aRR 0.85［0.80-0.90］），低いアプガースコア（1.8%対 2.0%，aRD 100 人当たり-0.31［-0.56--0.06］，aRR 0.84［0.73-0.97］）の有意に上昇したリスクは認められなかった。所見はどの時点でも COVID-19 ワクチン接種を受けていなかった人と比較した場合も質的に同様だった[626]。

［妊娠中のワクチン接種は、多くが mRNA ワクチンで、妊娠第 2 期及び第 3 期に接種された。帝王切開，NICU 入院，低いアプガースコアのリスクは、妊娠中に COVID-19 ワクチン接種を受けた人の方が低かった。］

☆妊娠中の COVID-19 ワクチン接種後の早期産，出生時の在胎不当過小，死産のリスクを調べた、カナダのオンタリオ州で 2021 年 5 月～11 月に行われた人口ベースの後ろ向きコホート研究では、研究期間終了時の少なくとも 42 週間前と考えられる妊娠から誕生または流産した、在胎週数 20 週以上または出生時体重 500 g 以上の全新生児を対象とした。主要測定項目は Cox 回帰を用いた、37 週以前の早期産（全体と自然早産），非常に早期な出産（32 週未満），出生時の在胎週数不当過小（10 番目のセンタイル未満）及び死産のハザード比（95%信頼区間）だった。COVID-19 に対するワクチン接種を、測定項目の特異的なリスク枠における時間によって変動する因子として扱い、傾向スコア加重を可能性のある交絡のハザード比を補正するために用いた。85,162 生誕のうち、43,099（50.6%）は妊娠の間に 1 回以上の COVID-19 ワクチンを接種した人で起こっていて、42,979（99.7%）は mRNA ワクチンを接種していた。妊娠中のワクチン接種は、全体の早期産（ワクチン接種者で 6.5%に対してワクチン接種者で 6.9%，補正ハザード比 1.02［95%CI：0.96-1.08］），自然早産（3.7%対 4.4%，0.96［0.90-1.03］），非常に早期の出産（0.59%対 0.89%，0.80［0.67-0.95］）の全ての増加したリスクと相関していなかった。出生時の在胎週数不当過小（9.1%対 9.2%，0.98［0.93-1.03］）または死産（0.25%対 0.44%，0.65［0.51-0.84］）のリスクに上昇は認められなかった。所見はワクチン接種の妊娠期，mRNA 製品，妊娠中に接種した回数によっては同様だった[627]。

☆妊娠中の COVID-19 ワクチン接種後の急性有害事象を評価するため、米国の研究者は、2020 年 12 月 15 日～2021 年 7 月 1 日の 8 つのワクチン安全性データリンク施設における 16 歳～49 歳の妊婦を対象とした後ろ向き観察適合コホート研究を行った。妊婦が受けた FDA が承認した COVID-19 ワクチンの各接種を、研究施設と妊娠開始日に従ってワクチン

---

[626] Fell, D. B., et al. Association of COVID-19 vaccination in pregnancy with adverse peripartum outcomes. JAMA 2022; 327: 1478-1487. https://doi.org/10.1001/jama.2022.4255

[627] Fell, D, B., et al. Risk of preterm birth, small for gestational age at birth, and stillbirth after covid-29 vaccination during pregnancy: population based retrospective cohort study. BMJ 2022; 387: e71416. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071416

未接種の妊婦と適合させた。ワクチン接種後 28 日以内に、その後妊娠していると判明した女性も妊婦コホートの対象となった。ワクチン接種は電子的健康記録，請求書データ，州と地域的免疫登録との双方向のリンクを通じて把握された。25 の医療受診に至った急性有害事象（反応原性有害事象で臨床的に重篤な転帰として知られている）を、ワクチン接種女性において、ワクチン未接種の適合した女性と比較して評価した。主要解析では、全てのワクチン接種後の 21 日以内に起こった事象に焦点を当てた。副次的解析では、mRNA ワクチン（BNT162b2 または mRNA-1273）の 2 回目の接種後 42 日以内に起こった事象を対象とした。ワクチンを接種する傾向について安定化逆確率重み付けを適用後、ポワソン回帰を用いて補正率比を推計した。妊娠の直前か妊娠中に 1 回目または 2 回目の COVID-19 接種を受けた 45,232 人の妊婦を同定した。これらの女性のうち、32,794（72.5%）は 2 回の mRNA ワクチンを接種し、5652 人（12.5%）は mRNA ワクチンの 1 回目だけを接種し、4912 人（10.9%）は mRNA ワクチンの 2 回目だけを接種し（1 回目接種は妊娠する 29 日以上前に受けていた）、1874 人（4.1%）は Ad26.COV2.S ワクチンの 1 回接種を受けた。ワクチン未接種の女性と比較して、ワクチン接種した女性では、30～49 歳，非ヒスパニック白人または非ヒスパニック・アジア人の割合が高かった。全ての医療受診に至った急性有害事象の頻度は 1%未満だった。ワクチン接種者の中では、最も多い事象は発熱（ワクチン未接種対照者と比較した補正率比は 2.85［95%CI：1.76-4.61］），筋痛または疲労（2.24［1.71-2.93］），局所反応（1.89［1.33-2.68］），リンパ節腫脹またはリンパ節炎（2.16［1.42-3.28］）だった。評価された重篤な急性有害事象（脳静脈洞血栓，全脳炎または脊髄炎，ギラン・バレ症状群，心筋炎または心膜炎，肺塞栓など）では、各ワクチン接種後にワクチン接種した女性において、適合したワクチン未接種女性よりも頻繁に起こったものは無かった。ワクチンの接種回と mRNA ワクチンの製造者に従って階層化した 2 群における転帰の発生率を比較したサブ群解析でも、全体の相関は同様だった [628]。

◎妊婦における COVID-19 ワクチン接種後の顕著な健康事象の頻度と態様を、ワクチン未接種の妊婦とワクチン接種した妊娠していない女性と比べる目的で、カナダの 7 つの州と地方（オンタリオ，ケベック，ブリティッシュ・コロンビア，アルベルタ，ノバ・スコティア，ユコン，プリンス・エドワード島）で観察研究が行われた。ワクチン接種を受けた人の参加資格基準は最近 7 日間以内の 1 回目の COVID-19 ワクチン接種，有効な e-mail アドレスと電話番号，英語またはフランス語で会話する能力，上記の省または地方の居住者だった。研究参加者は 15～49 歳の妊婦または妊娠していない女性だった。ワクチン接種しておらず、他の基準を充たしていれば、対照者として参加することが出来た。データは主として両方のワクチン接種後の自己報告調査で集められ、受診を要した事象を報告した人については、電話で経過観察した。参加者は、ワクチン接種後 7 日以内に、ワクチン未接種者については、

[628] DeSilva, M., et al. Evaluation of acute adverse events after Covid-19 vaccination during pregnancy. N Engl J Med 2022; 387: 187-189. https://doi.org/10.1056/NEJMc2205276

過去 7 日以内に起こった顕著な健康事象（仕事や学校を休むこと，受診を起こす、または毎日の活動を妨げるのに十分な健康事象、または増悪する健康事象）を報告した。多変量ロジスティック・モデルを用いて、mRNA ワクチンと相関する有意な健康事象を、年齢群, SARS-CoV-2 感染の既往，妊娠期を適切に補正して調べた。2021 年 11 月 4 日の時点で、既知の妊娠状態の 15～49 歳の 191,360 人の女性が 1 回目のワクチン接種調査を完了し、94,937 人が 2 回目の接種の調査を完了した。180,388 人が mRNA ワクチンの 1 回目の接種を、94,262 人が 2 回目の接種を受け、174,765 人の妊娠していない参加者が 1 回目の接種を、91,131 人が 2 回目の接種を受けた。ワクチン未接種の対照者に含まれる 6179 人のうち、339 人は妊娠していて、5840 人は妊娠していなかった。全体で、5597 人のワクチン接種した妊婦のうち 226 人（4.0%）が 1 回目の mRNA ワクチン接種後顕著な健康事象を報告し、2 回目接種後 3108 人のうち 227 人（7.3%）が報告したのに比較して、339 人のワクチン未接種の妊婦のうち 11 人（3.2%）だった。ワクチン接種した妊婦は、mRNA-1273 の 2 回目の接種後の 7 日以内の顕著な健康事象のオッズが、ワクチン未接種の妊婦の過去 7 日間と比較して増加していたが（補正オッズ比［aOR］4.4［95%CI：2.4-8.3］）、mRNA-1273 の 1 回目や BNT162b2 の全ての接種ではそうではなかった。ワクチン接種した妊婦では、ワクチン接種した妊娠していない女性と比較して、全ての mRNA ワクチンの 1 回目（aOR 0.63［95%CI：1 0.55-0.72］）と 2 回目（0.62［0.54-0.71］）の両方の接種後の顕著な健康事象のオッズが低下していた。受診に至った事象に限った解析でも有意な差異は無かった[629]。

☆☆6 ヶ月以内の乳児の COVID-19 のための入院に対する、妊娠中の母親のワクチン接種の効果を調べた米国の検査陰性症例対照研究では、2021 年 7 月 1 日～2022 年 3 月 8 日に、22 州の 30 病院において、COVID-19 で入院した乳児（症例乳児）と COVID-19 が無くて入院した乳児（対照乳児）を登録した。ワクチンの効果を、症例乳児と対照乳児における、完全な母親の接種（mRNA ワクチンの 2 回接種から 2 週間；3 回接種の場合は除外）のオッズを、B.1.617.2（デルタ）変異株（2021 年 7 月 1 日～2021 年 12 月 18 日）及び B.1.1.529（オミクロン）変異株（2021 年 12 月 19 日～2022 年 3 月 8 日）が流行していた間において、比較した。全部で 537 人の症例乳児（デルタ期の間に入院した 181 人とオミクロン期の間に入院した 356 人；年齢の中央値 2 ヶ月）と 512 人の対照乳児が登録されて解析対象となった。症例乳児の 16%と対照乳児の 29%が、妊娠中に COVID-19 に対して完全にワクチン接種された母親から生まれていた。症例乳児のうちで、113 人（21%）は集中治療を受けた（64［12%］は人工呼吸または血管作動薬投与を受けた）。2 人の症例乳児は COVID-19 のために死亡した。両方とも、母親は妊娠中にワクチン接種していなかった。乳児にお

[629] Sadarangani, M., et al. Safety of COVID-19 vaccine in pregnancy: a Canadian National Vaccine Safety (CANVAS) network cohort study. Lancet Infect Dis, Aug 11 (online), 2022. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00426-1

ける COVID-19 のための入院に対する母親のワクチン接種の効果は、全体で 52%（95%CI：33-65）［ICU の入院に対する効果は 70%（42-58）で、非 ICU 入院に対する効果は 47%（25－62）］で、デルタ期では 80%（60-90），オミクロン期では 38%（8-58）だった。効果は、母親のワクチン接種が妊娠 20 週以後ならば 69%（50-80）、妊娠の最初の 20 週の間ならば 38%（3-60）だった [630]。

☆☆妊婦における BNT162b2 の効果を調べるために行われた、2020 年 12 月 20 日～2021 年 6 月 3 日にワクチン接種した 16 歳以上の SARS-CoV-2 感染の既往の無いイスラエルの妊婦を対象とした観察研究では、全部で 10,861 人のワクチン接種した妊婦を、10,861 人のワクチン未接種の対照妊婦と、人口統計学的及び臨床的特性で適合した。評価項目は、SARS-CoV-2 の記録された感染，症候性 COVID-19，COVID-19 関連の入院，重症及び死亡だった。2 回目接種後 7 日～56 日の推計されたワクチンの効果は、全ての記録された感染について 96%（95%CI：89-100），記録された症状のある感染について 97%（91-100），COVID-19 関連の入院について 89%（43-100）だった。重症が 1 例だけ未接種群で認められ、両群とも死亡は無かった [631]。
［BNT162b2 は妊婦でも高い効果を持つと計算され、それは一般人口において計算される効果と同様だった。］

☆☆妊婦における BNT162b2 の接種と SARS-CoV-2 感染のリスクの間の相関を調べたイスラエルにおける大規模な州委託の医療組織の妊娠登録内の後ろ向きコホート研究では、2020 年 12 月 19 日～2021 年 2 月 28 日に 1 回目の接種を受けた妊婦を、ワクチン接種していない妊婦と年齢，妊娠月齢，居住地域，人口サブグループ，出産歴，インフルエンザ・ワクチンの状態によって 1 対 1 で適合させて、2021 年 4 月 11 日まで経過観察した。主要評価項目は、1 回目接種後 28 日以上での PCR で検証された SARS-CoV-2 感染だった。コホートは、7530 人のワクチン接種した妊婦と 7530 人のワクチン接種していない妊婦で、46%が妊娠第 2 期（14 週～26 週）及び 33%が妊娠第 3 期（27 週以後）で、平均年齢は 31.1 歳だった。主要評価項目のための経過観察期間の中央値は 37 日（IQR：21-54，範囲 0-70）だった。ワクチン接種群では 118 の SARS-CoV-2 感染が起こり、ワクチン未接種群では 202 だった。感染した妊婦では、ワクチン接種群では 105 人のうち 88 人（83.8%）が症候性で、ワクチン未接種群では 179 人のうち 149 人（83.2%）だった（p≧0.99）。28 日～70 日の経過観察の間に、ワクチン接種群では 10 の感染が、ワクチン未接種群では 46 の感染が起こった。感染のハザードは、ワクチン接種群で 0.33%、ワクチン非接種群で 1.64%で、絶対差

---

[630] Halasa, N. B., et al. Maternal vaccination and risk of hospitalization for covid-19 among infants. N Engl J Med 2022; 387: 109-119. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204399
[631] Dagan, N., et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. Nat Med 2021; 27: 1693-1695. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01490-8

は 1.31%（95%CI：0.89-1.74）、補正ハザード比は 0.22（95%CI：0.11-0.43）だった。ワクチンに関連した有害事象は、68 人の患者で報告されたが、重篤な有害事象は無かった。最も多く報告された症状は頭痛（n=10, 0.1%），全身の弱さ（n=8, 0.1%），非特異的疼痛（n=6, <0.1%）だった [632]。
［21 日以上経過観察した妊婦では、研究終了までに 99%が 2 回目の接種を受けていて、接種間隔の中央値は 21 日だった。］

☆妊娠中の COVID-19 ワクチンの接種率と SARS-CoV-2 感染結果に関する人口ベースのデータは欠けている。国家的前向きコホートからの全人口データを用いて、スコットランドにおける妊婦の SARS-CoV-2 ワクチン接種と SARS-CoV-2 感染を調べた研究では、スコットランドにおける COVID-19 ワクチン接種プログラムが開始した 2020 年 12 月 8 日～2021 年 10 月 31 日に、25,917 回の COVID-19 ワクチン接種が 18,457 人の妊婦に行われた。ワクチン接種率は妊婦は、18 歳～44 歳の一般女性人口よりも実質的に低かった。2021 年 10 月に出産した女性の 32.3%が 2 回接種していたのに対し、全女性では 77.4%だった。COVID-19 の診断の 28 日以内に出産した女性についての拡張周産期死亡率（extended perinatal mortality rate）は 1,000 出産当たり 22.6（95%CI：12.9-38.5；パンデミックでの背景率は 1,000 出産当たり 5.6［452/80,456］［95%CI：5.1-6.2］）だった。全体で、SARS-CoV-2 感染の 77.4%（3833/4950）（95%CI：76.2-78.6），入院と関連した SARS-CoV-2 の 90.9%（748/823）（88.7-92.7），危機的ケアへの入院と関連した SARS-CoV-2 の 98%（102/104）（92.5-99.7），及び全ての児の死亡は、COVID-19 の診断時にワクチン接種していない妊婦で起こった。妊婦における低いワクチン接種率に対応することは、現下のパンデミックで女性と児の健康を守るために必須である [633]。

☆妊娠中のワクチン接種が、デルタ変異株とオミクロン変異株が支配的だった COVID-19 パンデミックの間に、4 ヶ月までの小児において、COVID-19 の減少したリスクと相関するか否かを調べた、ノルウェーの全国的な登録ベースのコホート研究では、2021 年 9 月 1 日～2022 年 2 月 28 日のノルウェーで誕生した全小児が対象となった。妊娠第 2 期または第 3 期に母親がメッセンジャーRNA COVID-19 ワクチン接種を行った場合を、妊娠前または妊娠中にワクチン未接種の場合を比較した。主要評価項目は、母親が 2 回または 3 回のワクチン接種を妊娠中に受けたことによる、小児が生後の 4 ヶ月の間に SARS-CoV-2 についての PCR 検査が陽性になるリスクの測定で、デルタ変異株（2021 年 9 月 1 日～2021 年 12 月 31 日）またはオミクロン変異株（2022 年 1 月 1 日～2022 年 4 月 4 日の研究期間終了

[632] Goldshtein, I., et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence SARS-CoV-2 infection in pregnant women. JAMA 2021; 326: 728-735. https://doi.org/10.1001/jama.2021.11035
[633] Stock, S. J., et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland. Nat Med 2022; 28: 504-512. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01666-2

時）が支配的であった期間によって階層化された。Cox 比例ハザード・モデルを用い、母親の年齢，出産順位，教育，母親の出生国，居住カウンティで補正した。21,643 人の生誕した小児のうち、9739 人（45.0%）は妊娠中に 2 回目または 3 回目のワクチン接種を受けた母親から生まれていた。生後の 4 ヶ月の SARS-CoV-2 検査陽性の発生率は 10,000 経過観察日当たり 5.8 だった。妊娠中にワクチン接種された母親の子供は、ワクチン未接種の母親の子供より検査陽性のリスクが低く、また、デルタ変異株が支配的だった期間（10,000 経過観察日当たりの発生率 1.2 対 3.0，補正ハザード比 0.29［95%CI：0.19-0.46］）の方が、オミクロン変異株が支配的な期間（10,000 経過観察日当たりの発生率 7.0 対 10.9，補正ハザード比 0.67［0.57-0.79］）と比較して低かった[634]。

☆☆妊娠中の女性は COVID-19 罹患や死亡のリスクが高いが、COVID-19 ワクチンの第 3 相試験対象者からは除外されており、安全性と免疫原性に関するデータが不足している。米国の研究者は、妊娠中および授乳中の女性における COVID-19 メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチンの免疫原性を、懸念される新たな SARS-CoV-2 変異株に対するものも含めて評価するための探索的・記述的・前向きコホート研究を行った。2020 年 12 月～2021 年 3 月に mRNA-1273（Moderna）または BNT162b2（Pfizer-BioNTech）いずれかの COVID-19 ワクチンを接種した女性 103 人（妊娠中の女性 30 人，授乳中の女性 16 人，妊娠も授乳もしていない女性 57 人）と、2020 年 4 月から 2021 年 3 月までに SARS-CoV-2 の感染が確認されたワクチンを接種していない女性 28 人（妊娠中の女性 22 人，非妊娠中の女性 6 人）を対象とした（最終追跡日は 2021 年 3 月 26 日）。妊娠中、授乳中、非妊娠中の女性の SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン結合（RBD） 抗体反応，中和抗体反応，および機能的非中和抗体反応をワクチン接種後に評価した。スパイク特異的 T 細胞反応は、IFN-γ ELISpot 法とマルチパラメータ細胞内サイトカイン染色法を用いて評価した。SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 株，および B.1.1.7 と B.1.351 の変異株に対する液性および細胞性免疫応答を測定した。COVID-19 mRNA ワクチンを接種した 18～45 歳の女性 103 人（非ヒスパニック系白人 66%）のうち 2 回目のワクチン接種後、発熱（38℃以上）が報告されたのは、妊娠中の女性 4 人（14%），授乳中の女性 7 人（44%），非妊娠中の女性 27 人（52%）だった。ワクチン接種後の妊娠中，授乳中，非妊娠中の女性に、結合抗体，中和抗体，機能的非中和抗体，$CD4^+$T 細胞および $CD8^+$T 細胞応答が認められた。また、臍帯血や母乳にも結合抗体や中和抗体が認められた。懸念されている SARS-CoV-2 の B.1.1.7 および B.1.351 変異株に対する結合抗体価および中和抗体価は低下したが，変異株に対する T 細胞応答は維持されていた[635]。

---

[634] Carlsen, E. Ø., et al. Association of COVID-19 vaccination during pregnancy with incidence of SARS-CoV-2 infection in infants. JAMA Intern Med 2022; 182: 825-831. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.2442

[635] Collier, Ai-Ris Y et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. JAMA 2022; 325: 2370-2380. https://doi.org/10.1001/jama.2021.7563

［COVID-19 mRNA ワクチンの接種は妊婦に免疫原性を示し、ワクチンによって誘導された抗体は乳児の臍帯血および母乳に移行した。ワクチンを接種した妊娠中および非妊娠中の女性は，懸念される SARS-CoV-2 の変異株に対して交差反応性の抗体反応と T 細胞反応を示した。］

◎妊婦の多くは、ワクチン接種によって母乳に影響があるのではないかという懸念から、ワクチン接種を控えたり、母乳育児を中止したりしている。UCSF の研究者は、2020 年 12 月～2021 年 2 月に行われた妊婦と授乳に対する COVID-19 ワクチンのコホート研究で、ワクチン接種後の母乳においてワクチンに関連した mRNA が認められるか否かを調べた。自己採取した母乳検体は、検査室に到着するまで、氷の上で保存するか、直ちに冷凍（家庭）された。検体はワクチン前とワクチン接種後 48 時間までの多様な時点で採取された。市販のキットで母乳の成分から全 RNA を分離し、mRNA を基にした COVID-19 で用いられている mRNA を標的とした RT-PCR 検査を行った。BNT162b2 と mRNA-1273 ワクチンを別々にワクチン接種前の母乳に入れて、同じプロトコールで処理し、陽性対照として用いた。標準化曲線により、検出の下限は、BNT162b2 で 0.195 pg，mRNA-1273 で 1.5 pg であることが分かった。ワクチンの取り込みと mRNA の含有は、母乳の分画によって異なるかもしれないと考えられたため、前母乳検体の上澄みと脂肪を別に解析した。ワクチンを入れた母乳検体の 1 回の凍結／解凍のサイクルは、新鮮検体と比較して、mRNA 検出に悪影響を与えなかった。陽性対照では、母乳の上澄みより脂肪層で mRNA-1273 のレベルが高かった。全部で 7 人の授乳中の母親（年齢の中央値 37.8 歳［SD 5.8］）が研究に任意参加した。子供は 1 ヵ月～3 歳だった。ワクチン接種後の母乳検体は BNT162b2（n=5）または mRNA-1273（n=2）ワクチン接種後、4～48 時間で採取された。ワクチン接種後 24 時間で集められた 13 の母乳検体と、1 人の参加者からの多様な時点（4～48 時間）での検体では、どの検体でも、検出可能なレベルのワクチンの mRNA が、母乳のどの成分でも認められなかった[636]。

◎mRNA ワクチンを接種した女性の、時間横断的な母乳における SARS-CoV-2 特異的抗体のレベルと血清抗体との相関を調べたスペインの前向きコホート研究では、BNT162b2 を接種した 18 歳以上の授乳中の女性が対象となった。血清と母乳の検体は、各参加者から同時に 1 回目のワクチン接種後 2 週間（第 1 時点），2 回目のワクチン接種後 2 週間（第 2 時点），2 回目のワクチン接種後 4 週間（第 3 時点）、の 3 時点で採取された。全参加者は、鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の迅速抗原検査（Ag-RDT）を受けた。SARS-CoV-2 の Spike タンパク S1 ユニットとヌクレオカプシド（NC）に対する IgG 抗体レベルを、各検体につい

[636] Golan, Y., et al. Evaluation of messenger RNA from COVID-19 BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines in human milk. JAMA Pediatr 2021; 175: 1069-1071. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1929

て測定した。ワクチン接種はヌクレオカプシドに対する抗体応答を誘導しないため、IgG-NC 陽性の結果は感染の既往と考えられた。33 人の参加者が対象となった。平均年齢は 37.4 歳［SD 3.3］，平均産後期間は 17.5 ヵ月（10.1）だった。ワクチン接種前に確認された SARS-CoV-2 感染が確認された参加者は無く、研究期間中にも無かった（つまり IgG-NC と Ag-RDT は全て陰性）。33 人から 93 の血清と母乳の検体を集めて解析した。第 1 時点の検体は、1 回目接種後中央値 14 日（範囲：12-17）で、第 2 時点及び第 3 時点の検体は、それぞれ 2 回目接種後中央値 14 日（14-15）及び 28 日（28-30）で採取された。各時点の血清と母乳のペアの IgG（S1）レベルの中央値（IQR）は、第 1 時点について 519 AU/mL（234-937）と 1 AU/mL（0-2.9），第 2 時点について 18,644（9923-29,264）と 78（33.7-128），第 3 時点について 12,478（6870-20,801）と 50.4（24.3-104）だった。母乳と血清の IgG（S1）の間のピアソン相関係数は 0.7 だった [637]。

◎妊娠を通じて実質的な免疫学的変化が起こり、母親を胎児に免疫学的に認容にし、胎児の成長を許容するようにする。しかし、付加的な局所と全身の免疫学的獲得も起こり、母親の免疫を、妊娠の間と出生後の授乳を通じての両方で、母子を病原体に対して防御することを許容する。この認容と免疫の微妙な均衡は、身体学的及びホルモンの変化と並んで、妊娠中に COVID-19 を含む特有の感染症への増加した易感染性に寄与する。これらの変化が妊婦をワクチンに応答しにくくするか、ワクチンに対して変化した免疫応答を誘導するかは、十分に分かっていない。ハーバード大学の研究者らは、妊娠と授乳中のワクチン応答の変化の可能性を調べるために、妊婦と授乳中の女性群と妊娠していない年齢を合わせた対照群で、液性ワクチン応答の深いシークエンスを行った。ワクチン特異的抗体価は、妊婦，授乳中の女性，年齢を合わせた対照者で同等だった。しかし、Fc 受容体（FcR）結合と抗体のエフェクター機能は、1 回目のワクチン接種後、妊娠していない女性と比較して、妊婦と授乳中の女性の両方では、遅延した動態で誘導され、それは 2 回目の接種後に正常化された。ブースト・ワクチン接種は、母乳中の高い FcR 結合抗体価を起こした [638]。
［妊娠は炎症促進性抗体の生成への抵抗性を促がすことを示唆し、妊婦と授乳中の女性では、プライム・ブーストのタイムラインを経過観察し、完全な免疫が獲得されたことを確認することが、非常に必要である。］

☆米国 CDC の免疫安全部署と 9 つの統合された医療組織（そのうち 8 つはデータを提供し、1 つは課題の専門性を提供）の間で協力したワクチン安全データリンク（VSD）で妊婦

---

[637] Esteve-Palau, E., et al. Quantification of specific antibodies against SARS-CoV-2 in breast milk of lactating women vaccinated with an mRNA vaccine. JAMA Netw Open 2021; 4: e2120575. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20575
[638] Atyeo, C., et al. COVID-19 mRNA vaccines drive differential antibody Fc-functional profiles in pregnant, lacting, and non-pregnant women. Sci Transl Med 2021; 13: eabi8631. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abi8631

におけるワクチン追加接種を受けたかを調べた解析では、毎週の妊娠を同定して推計するVSD の検証された動態的な妊娠アルゴリズムを用い、2022 年 2 月 26 日に終了する週の間に妊娠していた人を対象とした。更に、2021 年 8 月 13 日（追加接種が最初に承認された日）からの各特定週の間に妊娠していた人の間での経時的な傾向を調べた。ワクチン接種データは、電子的医療記録，医療と薬局の請求書，及び情報源にかかわらずワクチン接種を把握する地域または州のワクチン接種情報システムから得た。追加接種または付加的な初回接種の何れかを受けた妊婦を対象としたが、それらは個別に解析できなかった。18～49 歳の完全にワクチン接種（BNT162b2 または mRNA-1273 では 2 回接種，Ad26.COV2.S では 1 回接種）した人の間で、追加接種を受けたかどうか、全体で、人種と民族によって、また妊娠の前か後のどちらで受けたかによって調べた。人種と民族は自由形式の質問を用いて自己報告され、ワクチン接種の不均衡を強調するために用いられた。2022 年 2 月 26 日に終了する週の間に妊娠していた VSD における 71,745 人のうち、49,072 人（68.4%）が完全にワクチン接種していた。完全にワクチン接種した人では、24,321 人（49.6%）が追加接種を受けた。追加接種を受けたのは、35 歳～49 歳の妊婦（60.4%），アジア人（63.7%），非ヒスパニック白人（57.9%）で最も高かった。追加接種を受けたのは、18 歳～24 歳の妊婦（22.3%），非ヒスパニック黒人（30.8%），ヒスパニック人（37.6%）で最も低かった。追加接種を受けた妊婦では、10.9%が妊娠前に接種し、89.1%が妊娠中に受けていた。更に、追加接種は、2021 年 8 月から、非ヒスパニック黒人とヒスパニック人の妊婦で最も低かった [639]。

（15）がん患者

☆イスラエルのテル・アビブ Sourasky 医療センター（TLVMC）と Bnei-Zion 医療センターでは、SARS-CoV-2 の感染の既往があるか、急性期状態（急性感染症か活動性の抑制出来ない免疫関連副作用）にある場合を除き、がんで治療中の患者全員に、治療の種類にかかわらず、BNT162b2 mRNA ワクチン接種を勧奨した。安全性の懸念から、免疫チェックポイント阻害剤で治療されている患者は、1 回目接種後 17 日目～21 日目及び 2 回目接種後中央値 19 日目（IQR : 12-23）に詳細な電話での質問を受けてモニターされた。TLVMC のボランティアを含む全職員は、BNT162b2 mRNA ワクチンを接種するよう勧奨を受け、2241 人のワクチン接種した従業員も、安全性調査の対象となった。2 回のワクチン接種を受けた各がん患者は、性と誕生年を TLVMS コホートの健常者と適合された。2021 年 1 月 11 日～2 月 25 日に、170 人の免疫チェックポイント阻害剤で治療されている患者がワクチン接種機

[639] Razzaghi, H., et al. Receipt of COVID-19 booster dose among fully vaccinated pregnant individuals aged 18 to 49 years by key demographics. JAMA 2022; 327: 2351-2353. https://doi.org/10.1001/jama.2022.6834

会を提供され、調査された。33 人（19%）がワクチン接種を拒否したが、主として副反応の虞のためだった。137 人（81%）が 1 回目のワクチン接種を受け、そのうち 134 人（98%）が 2 回目が 2 回目の接種を受けた。1 回目接種後 3 人が死亡したが、1 人は COVID-19 のためで、2 人はがんの増悪のためだった。1 回目接種後の最も多い副反応は局所的で、134 人中 28 人（21%）が接種部位の疼痛を報告した。全身性の副作用には疲労（5 人［4%］），頭痛（3 人［2%］），筋肉痛（3 人［2%］），悪寒（1%［1%］）などだった。2 回目接種後の経過観察期間に、4 人（3%）ががん関連の合併症のために、1 人が熱のために入院したが、全員治療後に退院した。既報の如く、2 回目のワクチン接種後には 1 回目接種後よりも多くの全身・局所の副反応が観察された。最も多い局所の副反応は接種部位の疼痛（134 人中 85 人［63%］），局所の発疹（3［2%］），局所の腫脹（12［9%］）で、最も多い全身性の副反応は疼痛（46［34%］），疲労（45［34%］），頭痛（22［16%］），熱（14［10%］），悪寒（14［10%］），消化管障害（14［10%］），インフルエンザ様症状（3［2%］）だった。報告された副反応は、何れも入院や他の特別の措置は必要無かった。多くの患者（116［87%］）は免疫チェックポイント阻害剤単独で、18 人（13%）は免疫チェックポイント阻害剤と化学療法の組み合わせで治療されていた。全身性の副反応は、両群で同様の割合で報告された（32%［37/116］対 44［8/18］，χ^2 検定 p=0.29）。新たな免疫関連副反応や、既存の免疫関連副反応の増悪は認められなかった。健常対象者とがん患者において、筋痛がん患者に多いことを除き、副反応のプロファイルは同様だった。しかし、患者と対照者の両方で、ワクチン接種後に免疫関連筋炎と診断された例は無かった。134 人の患者のうち 72 人（54%）はワクチン接種を受ける前に、グレード 2 以上の免疫チェックポイント関連の副作用を起こしていた。免疫関連の副作用の既往を報告していた患者と、そうでない患者との間で、ワクチン 2 回目接種後の全身性副反応を報告した患者の数に有意な差は無かった（33%［24/72］対 34%［21/62］，p=0.94）。免疫関連副作用の既往がある患者でも、ワクチン接種に関連した副反応は軽度で、入院やがん治療の中断とはならなかった[640]。

☆がん患者は、世界中で、mRNA ワクチンを含む COVID-19 ワクチン接種において優先されている。サイトカイン放出症候群（CRS）は mRNA ワクチンでは報告されていないが、免疫チェックポイント阻害剤の非常に稀な免疫関連有害事象である。英国において、長期の抗 PD-1 単独療法を実施していた大腸直腸がん患者で、BNT162b2 を接種して 5 日後に CRS が発生した。CRS は上昇した炎症性マーカー，血小板減少症，上昇したサイトカイン・レベル（IFN-γ/IL-2R/IL-18/IL-16/IL-10）及びステロイド応答性によって根拠付けられた。この症例におけるワクチン接種と CRS の診断の時間的に近密な相関は、CRS がワクチンに関連した有害事象であることを示唆していて、抗 PD-1 阻害剤が寄与している可能性が考え

[640] Waissengrin, B., et al. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. Lancet Oncol 2021; 22: 581-583. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00155-8

られた[641]。
［がん患者では、更なる前向きの医薬品安全性データが必要であるが、利益－リスクのプロファイルでは、がん患者においても、COVID-19 ワクチン接種は強く推奨されるままである。］

☆BNT162b2 のがん患者における安全性と免疫原性を調べた前向き観察研究が、2020 年 12 月 8 日～2021 年 2 月 18 日にロンドンの 3 つの病院においてがん患者と健常対照者（主として医療従事者）を募って行われた。2020 年 12 月 8 日～29 日にワクチン接種を受けた参加者は BNT162b2 30 μg の 2 回筋注接種を 21 日間隔で受け、この日より後にワクチンを接種した参加者は 30 μg の 1 回接種だけを受け、12 週後に 2 回目を受ける予定だった。血液検体はワクチン接種前、1 回目接種の 3 週間後及び 5 週間後に採取された。可能であれば、経時的な鼻腔咽頭検体の rRT-PCR 検査が 10 日毎に、また COVID-19 の症状があった場合に行われた。主要評価項目は、BNT162b2 の 1 回目接種後のがん患者における SARS-CoV-2 spike（S）タンパクへの抗体陽性化と 21 日後の 2 回目接種の抗体陽性化に対する効果だった。データ利用の可能な全ての参加者が安全性及び免疫原性の解析の対象となった。12 週後の 2 回目接種後の血液検体採取のための経過観察中である。151 人のがん患者（95 人の固形がん患者と 56 人の血液がん患者）及び 54 人の健常対照者が登録された。ワクチンを接種したがん患者における安全性と免疫原性を調べるこの中間データ解析では、2021 年 3 月 19 日までに得られた検体とデータが解析された。SARS-CoV-2 に暴露された 17 人の患者（抗体陽性化または rRT-PCR 検査を何れも用いて検出）を免疫原性の解析から除いた後、1 回目接種後約 21 日目の抗 S IgG 抗体陽性率は健常対照者で 94%（32/34）（95%CI：81-98），固形がん患者で 38%（21/56）（26-51），血液がん患者で 18%（8/44）（10-32）だった。16 人の健常対照者，25 人の固形がん患者，6 人の血液がん患者が 21 日目に 2 回目接種を受けた。21 目の 2 回目接種後 2 週間での血液検体が得られた患者では、以前の SARS-CoV-2 への自然暴露の所見のある 17 人を除くと、固形がん患者の 95%（18/19）（95%CI：75-99），健常対照者の 100%（12/12）（76-100），血液がん患者の 60%（3/5）（23-88）が抗体陽性だったが、2 回目接種を受けなかった患者では、それぞれ 30%（10/33）（17-47），86%（18/21）（65-95），11%（4/36）（4-25）だった。ワクチンの認容性は良好で、BNT162b2 の 1 回目接種後 54%（75/140）及び 2 回目接種後 71%（22/31）のがん患者で毒性は報告されなかった。同様に、健常対照者では、1 回目接種後 38%（15/40）及び 2 回目接種後 31%（5/16）で毒性は報告されなかった。1 回目接種後 7 日以内の接種部疼痛が最も多く報告された局所反応だった（がん患者で 35%［23/65］；健常対照者で 48%［12/25］）。ワクチンに関連した死亡は報告されなかった[642]。

---

641 Au, L., et al. Cytokine release syndrome in a patient with colorectal cancer after vaccination with BNT162b2. Nat Med 2021; 27: 1362-1366. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01387-6
642 Monin, L., et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine

［がん患者では、1 回の BNT162b2 ワクチン接種では効果は弱かった。固形がん患者では 1 回目接種後 21 日目の 2 回目接種の 2 週間以内に免疫原性は顕著に増加した。がん患者では早期（21 日目）の BNT162b2 の 2 回目接種を優先すべきと考えられる。

◎イスラエルでは、2021 年 1 月から、がん患者を含む SARS-CoV-2 感染の高リスク人口の大規模ワクチン接種が始まった。イスラエル北部の第 3 次医療センターで、がん治療を行っている患者における BNT162b2 の使用と安全性を調べた前向きコホート研究では、2021 年 1 月 15 日～3 月 14 日にがん患者と健常者の参加者を登録して経過観察した。参加者は、BNT162b2 の 1 回目及び 2 回目接種後に治療を受けている 232 人のがん患者と、対照とした 261 人の健康で年齢を適合させた医療従事者だった。血清検体は各ワクチン接種後と抗体陰性の場合に集められた。社会人口統計学的特徴と有害事象についての質問が、血清採取の際に行われた。全時点で IgG を評価するために規制当局の承認した検査を用いた。患者の電子的診療記録で、COVID-19 感染の記載，血液細胞数，肝酵素レベル，画像診断の結果を調べた。がん治療を行っている 232 人の患者で、132 人（57%）は男性，平均年齢（SD）は 66 歳（12.09）だった。BNT162b2 ワクチン後、患者の 29%（n=25）が抗体陽性であったが、対照者では 84%（n=220）だった（p<0.001）。2 回目のワクチン接種後、抗体陽性率は患者で 86%（n=187）に到達した。1 回目接種後の 1000 人日当たりの検査陽性率比は患者では 12.5（95%CI：3.4-45.7，p<0.001），対照者では 48.5（37.2-63.2，p<0.001）だった。化学療法を行っている患者では免疫原性が低下していた（オッズ比 0.41［95%CI：0.17-0.98］）。抗体陰性の患者では、記載された絶対的白血球減少症は 39%に達した。研究期間を通じて、COVID-19 症例は記載されなかったが、患者コホートで 2 症例が 1 回目接種後直ちに認められた。報告された有害事象は、概ね健康な人から成る前の臨床試験のデータと同様だった [643]。
［SARS-CoV-2 BNT162b2 ワクチンは、がん患者において安全で、満足すべき抗体状態を達成していた。非がん対照者での割合と比較して、抗体産生の遅れが明らかだったが、2 回目接種後、大部分の患者で抗体陽性となった。］

○ニューヨークの医療センターでは、SARS-CoV-2 spike タンパクに対する検証済みの抗体検査法を用い、ニューヨーク市の 200 人のがん患者におけるワクチン接種後の抗体陽性率を調べ、FDA が承認した COVID-19 ワクチンの 1 つの全量接種によって、がん患者における高い抗体陽性率（94%）が分かった。固形がんの患者（98%）と比較して、血液がんの患者（85%）では抗体陽性率は有意に低く、特に抗 CD20 療法（70%）及び幹細胞移植（73%）

BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. Lancet Oncol 2021; 22: 765-778. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8

[643] Goshen-Lago, T., et al. Serologic status and toxic effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients undergoing treatment for cancer. JAMA Oncol 2021; 7: 1507-1503. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2675

などの高度に免疫抑制的な治療を受けた患者では低かった。免疫チェックポイント拮抗剤（97%）またはホルモン療法（100%）を受けている患者のワクチン接種後の抗体陽性率は高かった。COVID-19 の既往のある患者では、ワクチン接種後、高い抗 sipke IgG 抗体価だった。アデノウイルス・ベクター・ワクチンの接種後の IgG 抗体価は、mRNA ワクチンより、相対的に低かった [644]。
［一般的には COVID-19 ワクチンの免疫原性はがん患者でも高く、新たなワクチン接種または受動的免疫戦略が必要な免疫抑制コホートが同定された。］

〇多発性骨髄腫は、形質細胞の悪性腫瘍であり、免疫抑制と強く関係している。多発性骨髄腫の患者では、COVID-19 感染において、一般人口よりも高い重症の頻度が報告されている。英国では、BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 の両方のワクチンが 1 回目と 2 回目の接種間隔を 12 週開けて接種されている。英国の研究者は、多発性骨髄腫の患者における SARS-CoV-2 ワクチンの 1 回目接種後の抗体応答を後ろ向きに調べた。多発性骨髄腫と診断されていてワクチン接種後 21 日以上後に抗 SARS-CoV-2 spike タンパク S1 IgG 抗体の結果のある 93 人の患者を対象とした。患者は過去に中央値 1 つ（IQR：1-2）の治療を受けていて、66 人（71%）の患者がワクチン接種時に治療中だった。ワクチン接種時、48 人（52%）の患者は完全寛解または非常に良好な部分寛解で、16 人（17%）の患者は部分寛解，27 人（29%）の患者は疾患不変か増悪だった。免疫不全麻痺は 43 人の患者（46%）で認められた。抗体検査はワクチン接種後、中央値 33 日（IQR：28-38；範囲：21-61）に行われた。93 人の患者のうち、52 人（56%［95%CI：46-66］）で、ワクチン接種後 21 日以上後の血液検査で、SARS-CoV-2 IgG が陽性だった。BNT162b2 を接種した患者と ChAdOx1 nCoV-19 を接種した患者との間で陽性結果の患者の割合に差は認められなかった。サブグループ解析では、年齢，性，病的抗体のアイソタイプ，白血球減少症，ワクチン接種から抗体検査までの期間に基づく抗体陽性率に差は認められなかった。しかし、抗体陽性率は、良好な応答（完全寛解または非常に良好な部分寛解，63%［30/48］）または部分寛解（75%［12/16］）の患者と、疾患不変または増悪（30%［8/27］）の患者との間で差が認められた（p<0.0046）。有意な差があったのは、ワクチン接種時の免疫不全麻痺（有り 44%［19/43］vs 無し 66%［33/50］；p=0.039）とより以前の治療数（抗体陽性者で中央値 1［範囲：0-3］vs 抗体陰性者で中央値 1［範囲 0-8］；p=0.0059）だった。ワクチン接種時に何らかの治療を受けていることは、低い抗体陽性率と相関したが（治療中 48%［32/66］vs 治療後 74%［20/27］；p=0.037）、特に何れの治療も他の治療と比較し低い抗体陽性率と相関していなかった。8 人の患者でワクチン接種前 12 ヵ月以内に自己造血幹細胞移植（HSCT）を受けており、そのうち 6 人（75%）は抗体陽性だった。全 6 人の患者は少なくとも部分寛解だった。IgG 陰性だった 41 人の患者検体の中の 40 検体の更なる解析を行い、抗 SARS-CoV-2 IgG，IgM，

[644] Thakkar, A., et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccinartion amongst patients with cancer. Cancer Cell 2021; 39: 1081-1090.e2. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.06.002

IgA の全抗体レベルを測定した。これらの患者の 33%（13/40）が陽性だった。1 回目のワクチン接種後、IgG または全抗体の何れかまたは両方は、93 人の患者中 65 人（70%［95%CI: 61-79］）で認められた。ワクチン接種前の IgG 陽性結果が 7 人の患者（これらの患者のうち 6 人では PCR で証明された、または臨床的に強く疑われた COVID-19 感染があった）で認められたが、全患者でワクチン接種前の抗体検査を行っていたわけではなかった。分かっているワクチンによる抗体陽性化率（接種前に抗体陰性者が接種後に抗体陽性になる割合）を考慮し、ワクチン接種前に IgG 陰性の記録のある 40 人の患者サブセットを調べた。これらの患者では、19（48%）の患者が IgG 抗体陽性となり、全抗体応答を考慮すると 28 人（70%）の患者が抗体陽性だった [645]。
［医療従事者 177 人に対する同様のワクチン接種後の抗体検査では 99%［175/177］人に SARS-CoV-2 IgG 抗体を認めており、多発性骨髄腫の患者では抗体陽性率が低下していた。］

○COVID-19 ワクチン接種（69.1%が BNT162b2，27.2%が mRNA-1273，3.8%は不明）を受けた 320 人の多発性骨髄腫（MM）の患者における SARS-CoV-2 spike 結合 IgG を調べたマウント・サイナイの研究では、18.8%（60/320）は免疫前に COVID-19 の既往があった。320 人の MM 患者で、260 人（81.3%）は 2 回目接種後少なくとも 10 日（中央値 51 日［範囲 11～118 日］）で測定された SARS-CoV-2 spike 結合 IgG 抗体が認められた。完全に免疫された MM 患者の中で、84.2%（219/260）は測定可能な SARS-CoV-2 IgG 抗体を有していたが、3 オーダーの幅で多様で（中央値 149 AU/mL［範囲：5-7,882］）、41 人（15.8%）は検出レベル未満だった。MM 患者と適合させた 67 人の医療従事者から成る対照群では、より均一で（中央値 300 AU/mL［範囲：21-3,335］）で、検出レベル未満の人はいなかった. 特に、COVID-19 感染の既往のある完全にワクチン接種を受けた 38 人の MM 患者では、ワクチン接種時未感染だった MM 患者の 10 倍高かった（COVID-19 生存者の中央値 801 AU/mL［0-7,882］vs 未感染の MM 患者の中央値 68.5 AU/mL［0-3,174］，p<0.001）。MM 治療を受けている患者（抗体の中央値 70 AU/mL）では、2 回接種後の SARS-CoV-2 IgG 抗体レベルが、治療を受けていない人（183 AU/mL）と比べ、有意に低かった（p=0.004）。治療のカテゴリーでは、抗 CD38 を含むレジメン（p<0.001）と BCMA 標的治療（p=0.003）で治療を受けている患者の抗体レベルは、活動性の抗 MM 治療を受けていない患者と比較して有意に低かったが、他の治療ではそうではなかった（p=0.55）。特に、15.8%（41/260）の MM の患者は、mRNA ワクチンの 2 回接種を受けても SARS-CoV-2 spike 結合 IgG を産生しなかった。これら非応答者の 58.5%（24/41）はワクチン接種時抗 CD38 抗体を含む治療を受けていて、31.7%（13/41）は抗 BCMA 両特異的抗体療法を受けていて、9.8%（4/41）は抗 BCMA CAR-T 療法を 3 ヶ月以内に受けていた。多変量解析では、性，ワクチンのタイプ，治療のライン，MM の診断からの期間，応答状態，リンパ球減少で補正後、抗 CD38 抗

[645] Bird, S., et al. Response to first vaccination against SARS-CoV-2 in patients with multiple myeloma. Lancet Haematol 2021; 8: e389-e392. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(21)00110-1

体を含む治療（p=0.005，オッズ比［OR］4.258）と BCMA 標的療法（P<0.001，OR 10.269）が、ワクチン後の抗体欠損と有意に相関した[646]。

◎イスラエルの医療センターで、全身性の治療を行っている固形がん患者と健常対照者の BNT162b2 ワクチンに対する抗 spike（抗 S）抗体応答を評価した前向きコホート研究では、静脈内抗がん治療を実施中の 102 人の固形がん患者と 78 人の対照者が登録の少なくとも 12 日前までに BNT162b2 の 2 回の接種を受けていた。対照者は、患者に付き添っている家族／看護者の利用可能な検体を取得した。解析は 180 人の参加者を対象とし、102 人のがん患者（年齢の中央値 66 歳［IQR：56-72］，58 人［57%］が男性）で 78 人が健常対照者（年齢の中央値 62 歳［49-70］，25 人［32%］が男性）だった。最も多い腫瘍型は胃腸だった（29［28%］）。患者群では、92 人（90%）が 2 回のワクチン接種後 SARS-CoV-2 抗 IgG 抗体が陽性で（50 AU/ml 以上を陽性と定義）、対照群では全員が抗体陽性だった。患者群での IgG 抗体価の中央値は対照群より有意に低かった（1931 AU/ml［IQR：509-4386］対 7160 AU/ml［3129-11,241］，p<0.001）。多変量解析では、低い IgG 抗体価と有意に相関したのは化学療法と免疫療法の組み合わせ療法だけだった（β-3.5［95%CI：-5.6--1.5］）[647]。

2 回接種後 4 ヵ月でのがん患者の健常対照者と比較した抗 S 応答では、102 人の患者（5 人は死亡し、2 人は撤回した）のうち 95 人と、78 人の対照者（12 人が撤回）のうち 66 人が対象となった。2 回目のワクチン接種から中央値 123 日後（IQR：116-129）に、83 人の患者（87%）と全対照者（100%）は抗 S IgG 抗体陽性だった。がん患者での抗体価のレベルの中央値は、対照群と比較して有意に低かった（417 AU/mL［IQR：136-895］vs 1220 AU/mL［588-1987］，p<0.001）。腫瘍のタイプと抗がん治療による IgG 抗体価の評価では、腫瘍のタイプ横断的には抗体価の中央値は 3.6 倍の範囲で、治療のタイプ横断的には、より広い範囲（8.8 倍）だった。最も低い抗体価は免疫療法＋化学療法（中央値［IQR］94,.4 AU/mL［149.4-191］）／生物学的製剤療法（147 AU/mL［62.8-339］）だった。探索的な多変量解析では、低い IgG 抗体価と有意に相関する唯一の変量は、化学療法＋免疫療法及び免疫療法＋生物学的製剤療法だった。12 人の抗体陰性の患者のうち、8 人の患者は前回の解析でも抗体陰性だった。前回の解析で抗体陰性だった乳がん患者の 1 人では現行の解析では積極的治療を行っていなかったが、抗体陽性となった。2 回目接種と各患者から血液検体を採取した間の期間を関数として IgG 抗体価を評価すると、有意に陰性の直線的相関が、患者（R=-0.34，p<0.001）及び対照者（R=-0.70，p<0.001）で認められた[648]。

---

[646] Oekelen, O. V., et al. Highly variable SARS-CoV-2 spike antibody responses to two doses of COVID-19 RNA vaccination in patients with multiple myeloma. Cancer Cell 2021; 39: 1028-1030. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.06.014

[647] Massarweh, A., et al. Evaluation of seropositivity following BNT162b2 messenger RNA vaccination for SARS-CoV-2 in patients undergoing treatment for cancer. JAMA Oncol 2021; 7: 1133-1140. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2155

[648] Eliakim-Raz, N., et al. Durability of responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccination in patients on acute anticancer treatment. JAMA Oncol 2021; 7: 1716-1718.

◎がん患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの免疫原性を調べたスイスと米国の後ろ向きコホート研究では、2021 年 1 月～4 月に米国とヨーロッパのがん患者における BNT162b2 及び mRNA-1273 SARS-CoV-2 ワクチンの 1 回目と 2 回目の接種後の、抗体陽性率と抗 SARS-CoV-2 spike タンパク抗体価を調べた。131 人の患者のうち、ほとんど（94%）は 2 回のワクチン接種で抗体陽性となった。1 回目の接種後の抗体陽性率は有意に低く（p<0.001）、抗体レベルを高くするために 2 回目の接種が重要だった。2 回目血液がんの患者における抗体陽性率と抗体価は、固形がんの患者と比較して、有意に低かった（77% vs 98%, p=0.002；中央値［IQR］832 U/mL［24-2500］vs >2500 U/mL［514-2500］, p=0.029）。ワクチン接種前 6 ヶ月に抗 CD20 抗体であるリツキシマブを投与された既往のある患者では、全員が抗体応答を欠いていた。抗体価は、臨床調査（治療無し）（中央値［IQR］2500［934 -2500］）と内分泌療法の群で最も高く（98%～100%, >2500 U/mL）、毒性化学療法（611［160-1956］, p=0.019）またはモノクローナル抗体療法（152［2-2500］, p=0.029）の群で最も低かった [649]。

☆リトアニアで行われた健常医療従事者と血液がん患者における 1 回目及び 2 回目の BNT162b2 接種への抗体応答を調べた前向きコホート研究では、18 歳以上の成人で、2 回のワクチン接種を受け、ワクチン接種前と 2 回目接種後に利用可能な血液検体がある参加者を対象とした。IgG の化学発光微粒子検査で、血清抗 SARS-CoV-2-S1 IgG 抗体（抗 S1 IgG 抗体）を、1 回目の BNT162b2 接種の 0～10 日前，2 回目接種時（凡そ 21 日目），2 回目接種後 7～21 日で定量検査した。有害事象は、標準化された質問で評価した。打ち抜き感染は臨床的または可能な場合は SARS-CoV-2 ゲノム検査で評価された。2021 年 1 月 8 日～4 月 21 日に、885 人の血液がん患者が研究に登録し、0 時の時点で 857 人が抗 S1 IgG 抗体陰性で、主要コホートを構成した。年齢を適合させた比較は、18 歳～60 歳の血液がん患者の 315 人の患者と、同年齢群の 67 人の医療従事者の間で行われた。血液がんのある 18 歳～64 歳のある患者では、同じ年齢群の医療従事者より、BNT162b2 の 2 回接種後の抗 S1 IgG 抗体応答の中央値が低かった（中央値 6961 AU/mL［IQR：1292-20,672］vs 21,395［14,831-33,553］, p<0.0001）。血液がんの治療していない患者（n=53, 中央値 5761 AU/mL［IQR：629-16,141］）と比較して、ブルトン・キナーゼ阻害剤（BTKIs，n=44，0 AU/mL［0-7］，p<0.0001），ルキソリチニブ（n=16，10 AU/mL［0-45］，p<0.0001），ベネトクラクス（n=10，4 AU/mL［0-1218］，p=0.0005），抗 CD20 抗体（n=87，17 AU/mL［1-2319］，p<0.0001）で治療を行っている最中の患者は、BNT162b2 の 2 回接種後の抗 S1 IgG 抗体応答が特に乏しかった。チロジン・キナーゼ阻害剤で治療されている患者（n=41，10,537

---

https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4390

[649] Addeo, A., et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. Cancer Cell 2021; 39: 1091-1098.E2. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.06.009

AU/mL［IQR：2335-19,388］）または自家造血幹細胞移植（HSCT，n=192，6203 AU/mL［1451-16,834］）または他家 HSCT を受けた患者（n=122，6304 AU/mL［1120-16,913］）では、最も高い数字的応答のサブグループの中にいた。9 例の SARS-CoV-2 感染と 3 例の COVID-19 による死亡が、完全にワクチン接種された血液がんの患者で認められた[650]。［血液がんの患者は、BNT162b2 の完全なワクチン接種に対して、鈍い不相同な抗体応答をした。BTKI，ルキソリチニブ，ベネトクラクス，抗 CD20 抗体を用いて治療を行っている最中の患者は、最も陰性の影響を受け、SARS-CoV-2 感染から守られないままになると考えられた。完全にワクチン接種した血液がん患者における打ち抜き重症 SARS-CoV-2 感染は、SARS-CoV-2 の市中の流行中は、現在の厳格な非薬学的介入の遵守と世帯ワクチン接種が重要である。］

◎リンパ性がん患者の COVID-19 ワクチンの免疫応答を調べる多施設前向き観察研究（UK PROSECO 研究）の中間解析では、ワクチン接種前，1 回目接種後 2 週または 2 回目接種後 2～4 週，または両方を、英国の 5 ヶ所の総合病院で募集したリンパ腫の患者における抗体レベルを調べた。患者は、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 を 10～12 週間隔で接種された。SARS-CoV-2 Spike（S），受容体結合ドメイン（RBD），ヌクレオカプシド（N）抗原に対する IgG 抗体が電気化学発光検査で測定された。抗 N IgG 濃度が 6.60 BAU/mL を超える参加者は、SARS-CoV-2 に接触した既往があると考え、主要解析から除外された。抗体価を、ワクチン接種した英国とラトビアで募集された健常ボランティア者と比較した。2021 年 1 月 11 日～3 月 7 日に、129 人のリンパ種の患者が募集され、そのうち 48 人（37%）が女性で年齢の中央値は 69 歳（IQR：57-74）だった。129 人の参加者のうち 12 人（9%）はホジキン・リンパ腫，34 人（26%）は進行性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫（34 人のうち 26 人［76%］はび漫性大 B 細胞リンパ腫），79 人（61%）は緩慢性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫（79 人のうち 34 人［43%］は濾胞性リンパ腫で 17 人［22%］は慢性リンパ性白血病），4 人は末梢性 NK/T 細胞リンパ腫だった。150 人の健常ボランティアが募集され、そのうち 100 人（67%）が女性で、年齢の中央値は 45 歳（IQR：34-47）だった。10 人の参加者は抗 N IgG 抗体の上昇によって COVID-19 に既感染と判断されて除外され、119 人の参加者が解析対象となった。119 人のリンパ腫の参加者のうち 52 人（44%）は治療中（1 回目のワクチン接種時に全身性の抗リンパ腫治療を受けている，治療の終了から 1 回目のワクチン接種時まで 6 ヶ月以下，1 回目のワクチン接種から 1 ヶ月未満での治療の開始）だった。1 回目のワクチン接種を受けた 31 人の参加者のうちの 22 人（72%），2 回目のワクチン接種を受けた 33 人の参加者のうち 20 人（61%）では検出可能な抗 S1 IgG 抗体が認められなかった。また、抗体価は治療中の参加者では、治療中でない参加者（治療を受けていな

[650] Maneikis, K., et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. Lancet Haematol 2021; 8: e583-e592. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00169-1

いか、治療の終了から 1 回目のワクチン接種まで 6 ヶ月間を超えている）と比較して、有意に低下していた。2 回目の接種後、両方のワクチンの幾何平均抗体価（GMT）は、治療中の参加者では 2.5 BAU/mL（95%CI：1.1-5.8），治療中でない参加者では 141.8 BAU/mL（75.6-266.0）だった。抗体レベルを、ワクチン接種時の疾患の寛解の状態に基づいて比較した場合には、相関は認められなかった。150 人の健常ボランティアでは全員で抗体が検出された。BNT162b2 を接種された人では、1 回目と 2 回目のワクチン接種後の両方で、より高い抗体レベルだった（1 回目接種後 GMT 172 BAU/mL［95%CI：109-272］，2 回目接種後 2339 BAU/mL［1923-2844］vs ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後 67 BAU/mL［40-111］，2 回目接種後 199 BAU/mL［140-282］; p<0.0001）。健常ボランティアの年齢の中央値は CHAdOx1 nCoV-19 が 57 歳（IQR：47-61），BNT162b2 が 44 歳（33-54）だった。BNT162b2 では抗 S1 IgG 濃度と年齢の相関は認められなかったので、BNT162b2 によるより良好な応答は、ワクチン接種者間の年齢による違いのためとは考えられなかった。リンパ腫のコホートの中では、2 つのワクチン間で抗体濃度に差を認めなかったが、それはサンプル規模が小さいためと考えられた。治療中でないリンパ腫の参加者では、6 人のホジキン・リンパ腫の参加者のうち 6 人（100%），16 人の進行性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫の参加者のうち 13 人（81%）は強い抗体応答を起こした（つまり 1 回目及び 2 回目接種後健常ボランティアと同等で、2 回目接種後の GMT は、ホジキン・リンパ腫の参加者で 652.2 BAU/mL［95%CI：604.7-703.4］，進行性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫の参加者で 244.6［31.12-1923］）。進行性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫の参加者での例外は、キメラ抗原受容体（CAR）T 細胞を受けている人だった。これらの参加者の中では、3 人のうち 3 人（100%）で 1 回目接種後に抗体が検出されなかった。これらの患者の 1 人で 2 回目接種後に抗体が産生されたが、他の 2 人では検査されていない。4 番目の患者は 2 回目接種後だけで検査され、抗体は検出されなかった。これらの結果は、患者はワクチン接種の 11～23 ヶ月前までに CART 療法を終了していたにもかかわらず認められた。治療中でない緩慢性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫の 36 人の患者のうち 32 人（89%）ではワクチン 2 回接種後に抗体が検出されたが、彼らの GMT は、治療を行っていないか 3 年以上前に治療を終了したホジキン・リンパ腫と進行性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫の参加者と比較して低下していた。ワクチン接種前に治療を終了していた患者では、抗 CD20 を伴うか伴わない化学療法または抗 CD20 単独療法を 6 ヶ月以上前に終了していた参加者，ブルトン・チロジン・キナーゼ阻害剤の単独療法後 2 ヶ月以下の患者では抗体が検出されなかった[651]。

☆米国の血液がん患者を募集した前向きコホート研究では、人口統計学的因子（年齢，性，がんの診断），治療，COVID-19 の感染の既往，ワクチンの種類，接種日，ワクチンの副作用が自己報告された。検体は 2021 年 3 月 12 日～5 月 5 日に集められた。mRNA ワクチン

[651] Lim, S. H., et al. Antibody responses after SARS-CoV-2 vaccination in patients with lymphoma. Lancet Haematol 2021; 8: e542-e544. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00199-X

の 2 回目接種後 14 日の抗体応答が 1,495 人の参加者で測定された。ヌクレオカプシド抗体が陽性の患者は SARS-CoV-2 への暴露の既往を示しており、除外され、1,445 人の参加者がデータ解析の対象となった。抗体解析は、広い範囲の血液がんにわたって行われた。患者の年齢の中央値は 68 歳（範囲 16-110），女性の方が多く（898 人，60.2%），多くの患者はコーカサス系だった（1,375 人の患者，95.2%）。mRNA-1273 と BNT162b2 は、それぞれ 652 人及び 793 人に接種された。2 回目接種後の期間の中央値は、mRNA-1273 で 41 日，BNT162b2 で 42 日だった。B 細胞がんの中では、研究されたほぼ全ての非ホジキン・リンパ種では抗体陰性が認められたが、ホジキン・リンパ種の患者では 1 人を除いて全員で抗体陽性だった。抗体陰性はマントル細胞リンパ腫（MCL ; 56%），辺縁帯リンパ腫（MZL ; 38%），慢性リンパ性白血病（CLL ; 36%），ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症（WM ; 26%），濾胞性リンパ腫（FL ; 22%），びまん性大 B 細胞リンパ腫（DLBCL ; 21%）だった。抗体陰性は、過去 2 年間治療を受けていない患者でも、また、抗 CD20 mAbs，ブルトン・チロジン・キナーゼ阻害剤（BTKi），CD19 CAR T 療法などの様々な B 細胞抑制療法を受けていた患者でも認められた。 対照的に、急性骨髄性白血病（AML），急性リンパ性白血病（ALL），慢性骨髄性白血病（CLL）の患者における抗体陰性の割合は、それぞれ、9%，12%，2.9%だった。多発性骨髄腫（MM）の患者の 5.3%だけが抗体陰性で、くすぶり型多発性骨髄腫の患者では抗体陰性は居なかった。11 人の患者は CAR T 療法を受けていた。CD19 CAR T 療法を CLL，DLBCL，FL のために受けた 7 人のうち 6 人は抗体陰性だった。MM の 5 人の患者は BCMA または CD138 CAR T 療法を受けた。1 人以外の全員が 200 U/mL を超える強い抗体応答を起こした。2 つの mRNA ワクチンの間で応答に違いがあるかを調べるため、解析を大きな検体規模（MCL，FL，WM，n=845）の抗体陰性の腫瘍に限定した。強い検査での応答のある患者では、違いの可能性が検出出来ないと考えられたためだった。非補正ロジスティック回帰解析では、患者は、BNT162b2 と比較して、mRNA-1273 に対して有意により免疫応答を起こし易かった（オッズ比［OR］1.50［95%CI：1.12-2.00］，p=0.007）。この所見は、2 つの異なるモデルを用いた、年齢，がんの種類，性，ワクチンのタイプ，がん群で補正した回帰モデルでも支持された（OR 1.48［1.06-2.06］，p=0.021 ; OR 1.73［1.24-2.42］，p=0.001）[652]。

［血液がんの全患者の約 75%が SARS-CoV-2 mRNA ワクチンに対して抗体を産生した。最も多い B 細胞がんの患者で最も低い抗体陽性率だった（範囲 44%～79%）。］

◎固形がん及び血液がん患者での mRNA ワクチン接種後の抗 SARS-CoV-2 spike（抗 S）IgG 抗体と SARS-CoV-2 特異的 CD8+及び CD4+T 細胞応答の両者を調べたデンマークの研究では、全部で 524 人のがん患者からワクチン接種後中央値 36 日（IQR：29-43）で血

[652] Greenberger, L. M., et al. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. Cancer Cell 2021; 39: 1031-1033. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.012

液検体を採取して抗 S IgG 抗体と CD4+/CD8+T 細胞応答を調べ、247 人（47%）では、ワクチン 2 回目接種後 3 ヶ月（中央値 81 日［IQR：75-87］）で 2 回目の血液検体採取を行い抗 S IgG 抗体を調べた。対象患者は最初にがんの診断に基づいて群分けされていて、201 人（38%）は固形がん，323 人（62%）は血液がん患者だった。血液がん患者は、主として慢性リンパ性白血病（CLL）または小リンパ球性リンパ腫（SLL）（37%）及び多発性骨髄腫（32%）だった。固形がん患者の多くは、1 回目のワクチン接種時に活動性のがん（即ち非根治または緩和療法）があって、そのうち 29%は疾患進行、41%は寛解（完全または部分寛解）だった。血液がん患者では、3%だけが疾患進行で、51%は寛解していた。固形がんの全患者は抗がん治療中だった。血液がん患者では、39%ががん治療中で、化学療法が最も多く、次いで抗 CD20 または抗 CD38 抗体療法で、17%は幹細胞移植を受けていた。ワクチン接種と 1 回目の採血前にプレドニゾロン（10 mg）の治療が固形がん患者の 15%，血液がん患者の 13%で行われていた。固形がん患者におけるワクチン接種後 36 日の抗 S IgG 抗体価の抗体陽性率は高く（n=187，93%）、抗体が検出されなかったのは 2%（n=4）だけで、5%（n=10）はボーダーライン・レベルだった。血液がんの患者については、215 人（66%）が抗体陽性で、75 人（23%）では抗体は検出されず、33 人（10%）ではボーダーライン・レベルで、抗体陽性率は有意に低かった（p=0.004，χ^2 検定）。全コホートでは、36 日目と 3 ヵ月目の検体の間で抗体は有意に減少し、中央値 429 BAU/ml（IQR：68-1,147）から中央値 139 BAU/ml（15-439）（p=0.03，Student's t 検定）となった。固形がん患者では、抗体陽性率は 93%から 86%に、血液がん患者では 66%から 53%に低下した。全部で最初は抗体陽性だった 24 人（10%）の患者（5 人は固形がん，19 人は血液がん）は抗体陰性になった。更に、最初はボーダーライン・レベルだった 8 人（24%）の患者は 3 ヵ月後の検体では抗体が検出されなくなった。36 日目に抗体が認められていなかったが、3 ヵ月目に測定可能なレベルになったのは 1 人だけだった。2 回のワクチン接種後 36 日目の抗 S IgG 抗体の抗体応答が無かったり、ボーダーラインだった（抗体陰性）14 人のうち 4 人は 3 ヵ月目の検体でも調べられたが、抗体レベルに変化は無かった。4 人以外の全員の抗体陰性の固形患者が化学療法か分子標的療法を受けていた。抗 PDL1/PD1 または抗 CTLA4 の標準免疫療法の患者の中では、24 人中 1 人だけが抗体陰性で、放射線療法の患者では、29 人中 1 人だけが抗体陰性だった。血液がんの患者では全部で 108 人が抗体陰性で、マントル細胞リンパ腫の 11%（1/9），CLL/SLL の 55%（66/121），濾胞性リンパ腫の 62%（24/39）が抗体陽性だった（p<0.001，χ^2 検定）。抗体陽性率は、辺縁帯リンパ腫では 72%（13/18），多発性骨髄腫では 80%（82/103），びまん性大 B 細胞リンパ腫では 85%（29/34）でやや高かった。重要なのは、より多くの抗体陰性の患者が、抗体陽性の患者と比較して疾患進行で、抗体陽性の患者はがんが寛解していることが多かった（p=0.005，χ^2 検定）。抗体陰性率と免疫抑制療法（抗 CD20，ブルトン・チロジン・キナーゼ阻害剤［BTNi］，抗 CD38 療法，ステロイド，幹細胞移植）の相関を解析すると、免疫抑制療法に横断的に、有意な相関を認めた（p<0.008，χ^2 検定）。より多くの抗体陰性の患者が、抗体陽性の患者と比較して、抗 CD20

療法（28%, p<0.008, Fisher の正確検定），BTKi（11%, p=0.002），化学療法（25%, p=0.02）で治療されていて、より少ない患者が幹細胞移植（p=0.03）で治療されていた。抗 CD38 療法は、抗 S IgG の状態とは有意な相関は無かった（14%，p=0.07）。コホートには、ワクチン接種時及び／または採血時にプレドニゾロン（>10 mg，連日または時に）を使っていた 43 人の血液がん患者が居たが、これらのうち 23 人が抗体陰性で、ステロイドの使用と抗体陰性率に有意な相関が認められた（p=0.005，Fisher の正確検定）。SARS-CoV-2 特異的 T 細胞反応については、固形がん患者のうち 92 人（46%）が応答を示し、それらのうち 70 人（76%）が CD4+と CD8+の両方の T 細胞応答を起こし、21 人（23%）は CD8+T 細胞応答だけを誘導した。血液がん患者では、144 人（45%）が T 細胞応答を示し、そのうちの 81%が CD4+及び CD8+の両方の T 細胞応答が陽性で、26 人（18%）は CD8+T 細胞応答だけを誘導した。重要なのは、多くの抗体陰性の患者（76%）が T 細胞応答を誘導しなかったことである。固形がん患者では、14 人の抗体陰性患者のうち 1 人だけが T 細胞応答を誘導し、血液患者では、108 人の抗体陰性患者のうち 80 人（74%）で T 細胞応答が無かった。抗体の状態と T 細胞応答のデータを用いてがんのタイプと治療との相関を調べると、T 細胞応答を欠く血液がんの患者とステロイド使用の間に有意な相関が認められたが、他の治療，診断，疾患の進展とは相関が無かった[653]。

◎2020 年 2 月～4 月に米国の FDA から緊急使用許可を得た 3 つのワクチンのうちの 1 つの接種を受けたロードアイランドの病院の成人血液がん患者の後ろ向き研究では、電子的健康情報を検索することで患者を同定し、抗 COVID-19 抗体が、SARS-CoV-2 全抗体の定量検査（受容体結合ドメイン［RBD］に対する IgG または IgM），SARS-CoV-2 IgG（ヌクレオカプシド・タンパクに対する IgG），半定量的 IgG（RBD に対する IgG）及び IgM（spike タンパクに対する IgM）検査で調べられた。160 人の血液がんの患者におけるワクチン接種への応答を調べた。年齢の中央値（IQR）は 72 歳（65-79），86 人（54%）は男性だった。105 人（66%）の患者は B 細胞枯渇モノクローナル抗体を受けていて、最も多いのはリツキシマブ（n=85），ダラツムマブ（n=9），オビヌツズマブ（n=7），両特異的 CD3／CD20 抗体（n=12）だった。63 人の患者（39%［2 項正確 95%信頼区間：32-47］）は SARS-CoV-2 全抗体検査陽性を根拠とする抗体陽性だった。定量的 IgG 検査（n=47）では、質的検査陰性の患者では、抗 COVID-19 IgG の中央値は 8 AU/mL（IQR：0.1-50.0 AU/mL）で、質的検査陽性の患者では 4289 AU/mL（IQR：2661-12,586）だった。質的検査による COVID-19 ワクチンへの応答は、B 細胞／形質細胞枯渇モノクローナル抗体に暴露された既往のある患者では（既往が無いと 60%［33/55］）、有意に頻度が落ちていた（105 人中 30 人［29%］，リスク差［RD］31%［95%CI：16-47］，p<0.001）。また、活動性悪性疾患の患者（88 人中 22 人［27%］）では、治療後寛解状態にある患者（63 人中 31 人［49%］，RD 22%［95%CI：

[653] Ehmsen, S., et al. Antibody and T cell responses following mRNA COVID-19 vaccination in patients with cancer. Cancer Cell 2021; 39: 1034-1036. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.016

7-38]，p=0.009）または抗がん療法を受けること無く注意深く観察している患者（67%，RD 40%［14-66]，p=0.006）と比較して、有意に頻度が低かった。最後の化学療法の施行からワクチン接種までのより長い期間は、抗体陽性の増加した割合と相関していた（中央値 8.4 vs 0 月，p=0.005)。ワクチン接種の 12 ヵ月以上前に化学療法を完了していた患者（n=32）では 69%が抗体陽性だったが、最後の治療から 12 ヵ月以内にワクチン接種を行った患者（n=97）では 24%だった。COVID-19 ワクチンへの定量的抗体応答も、B 細胞／形質細胞枯渇抗体への暴露のある患者で低く（抗体への暴露がある患者で IgG の中央値 20.7 AU/mL, 無い患者で 489 AU/mL；IgM S/C インデックスは、それぞれ 0.055 及び 0.16)、また、活動性の悪性疾患のある患者で低かった（IgG の中央値は、活動性の悪性疾患のある患者で 28 AU/mL, 治療後寛解状態にある患者で 1911 AU/mL. 注意深い観察下にある患者で 1950 AU/mL で、IgM S/C 比インデックスの中央値は、それぞれ、0.03，0.12，0.16)。3 人の患者がワクチン接種後に COVID-19 感染を起こし（ワクチン接種後に抗体は検出されていなかった)、1 人が死亡した [654]。

◎オーストリアとドイツの研究者は、新たにワクチン接種を受けた 87 人の血液がんと固形がんの患者（T 群）の SARS-CoV-2 spike タンパク特異的（抗 S）IgG 抗体と、活性化された CD4+/CD8+T 細胞状態を調べた。そのうち 70 人は、現在または 3 ヶ月前以内（抗 CD20 抗体療法については 6 ヶ月）に抗がん療法を受けていて（サブグループ T_{tx})、17 人は治療を受けていなかった（サブグループ T_{ut})。39 人の患者が固形がんと診断されていて、消化管がん（n=14)，乳がん（n=11)，卵巣がん（n=6）が最も多かった。血液がんは 48 人の患者で診断されていて、ホジキンまたは非ホジキン・リンパ腫（n=23)，慢性骨髄増殖性新生物（n=7)，多発性骨髄腫（n=6）が最も多かった。全身性の治療は、従来の化学療法が 40 例で、抗 CD20 抗体が 11 例で、小分子阻害剤が 20 例などだった。44 人の患者と事実上の全 29 人の非がん対照患者が BNT162b2 を、他の 43 人の患者が mRNA-1273 の接種を受けた。応答は 2 回目接種後 3 週間で調べられ、ベースライン及び全部で 44 人の対照者（C 群）（ワクチン接種者［サブグループ C_{vax}，n=23]，非ワクチン接種 COVID-19 回復者［サブグループ C_{con}，n=15]，確認された COVID-19 の後にワクチン接種した回復者［サブグループ C_{cox}，n=6]）と比較された。ワクチンが誘導した液性免疫を 83 人の評価可能ながん患者（T）（4 人ではデータ不完全）と 44 人の対照者（C）で全体でまたはサブグループ横断的に比較すると、spike 特異的 IgG 濃度は数オーダーの大きさに分散していて、T 群ではより大きな割合の参加者が液性応答を欠いていた。T 群と C 群の間で細胞性免疫に統計学的に有意な差は認められず、T 群では、抗体応答は弱まっているが、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞免疫は保たれていることが示唆された。固形がんの 38 人の評価可能な患者では、34 人（89.5%）が液性の、34 人（89.5%）が少なくも CD4+または CD8+T 細胞応答を起こした。

[654] Ollila, T. A., et al. Antibody response to COVID-19 vaccination in adults with hematologic malignant disease. JAMA Oncol 2021; 7: 1714-1716. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4381

血液がんの評価可能な 45 人の患者では、26 人（57.8%）が抗体陽性で、34 人（75.6%）が CD4+または CD8+T 細胞応答を起こした。Spike 特異的 IgG，活性化された CD4+及び CD8+の参加者の 3 種の測定値については、ワクチンに 3 種の何れもが応答しない人は T_{tx} 群だけに居て、ほぼ抗 CD20 抗体治療に関するだけで、C 群には居なかった。全部で、ワクチン接種した、治療中の固形がん患者の 36 人の患者の 12 人（BNT162b2 の 8/18，mRNA-1273 の 4/18）が完全な 3 種の全てで応答したが、治療中の血液がん患者では 30 人中 6 人だけで（BNT162b2 の 3/16，mRNA-1273 の 3/14）、抗 CD20 抗体を用いている患者では居なかった。全部で、評価可能な 83 人のがん患者の 60 人（72.3%）が液性の、68 人（81.9%）が細胞性の応答を示したが、ワクチン接種した対照者では、それぞれ 29 人中 29 人（100%），29 人中 28 人（96.6%）だった。重要なのは、液性及び細胞性応答は、頻繁にがん患者では、不一致であることである。特に、T_{tx} 患者では IgG 応答を欠くが、CD4+または CD8+T 細胞性応答は認められ、反対に、34 人の BNT162b2 を接種した患者の 12 人，mRNA-1273 を接種した患者の 32 人のうち 7 人では CD4+T も CD8+T 細胞性応答も欠いていたが、液性応答は認められた。液性応答の無い細胞性応答はがんの患者だけで認められ、治療を積極的に行っている患者でより頻度が高かった（T_{tx} の 66 人中 13 人，T_{ut} の 17 人中 2 人）。更に、BNT162b2 を接種した T_{ut} の 8 人のうち 3 人，mRNA-1273 を接種した T_{ut} の 9 人のうち 0 人が不一致の応答で、mRNA-1273 の、液性及び細胞性応答の両方を一致して起こす、より高い能力の可能性を示唆していた。特異的 CD4+または CD8+T 細胞応答は、mRNA-1273 を接種したがん患者の 73.2%（30/41）で認められたが、BNT162b2（23/42）では 54.8%だった。血液がん患者では、不一致の応答を起こすリスクがあったが（特に抗 CD 抗体，小分子阻害剤，高齢）、特に mRNA-1273 では不一致な応答と統計学的に有意な相関は無いが、BNT162b2 では有り、特に血液がんの患者における mRNA-1273 の強い一致した応答を誘導する能力が示された [655]。

◎RituxiVac 研究は、ベルン大学で行われた研究者主導の単施設非盲検試験である。抗 CD20 枯渇療法剤（リツキシマブまたはオクレリズマブ）の治療歴があり、SARS-CoV-2 感染の既往が無い患者が 2021 年 4 月 26 日～2021 年 6 月 30 日に登録され、SARS-CoV-2 に対するワクチン接種が完了してから少なくとも 4 週での液性及び細胞仲介性免疫応答（IFNγ放出検査）を解析した。SARS-CoV-2 の感染の既往の無い健常対照者が SARS-CoV-2 に対するワクチン接種完了後少なくとも 4 週間で同様に登録された。全参加者は、BNT162b2 または mRNA-1273 のどちらかの 2 回接種を受けた。主要評価項目は、SARS-CoV-2 spike タンパクに対する液性免疫応答を起こした抗 CD-20 療法の既往のある患者の割合で、免疫正常者と比較した。事前に特定された副次的評価項目は、SARS-CoV-2 ワクチン接種への液性

[655] Mairhofer, M., et al. Humoral and cellular immune responses in SARS-CoV-2 mRNA-vaccinated patients with cancer. Cancer Cell 2021; 39: 1171-1172. https://doi.org/10.1016%2Fj.ccell.2021.08.001

または細胞仲介性免疫応答と免疫のバイオマーカーに及ぼす抗 CD20 療法の影響（最後の治療からの時間と累積投与量を含む）だった。最終的な対象者は、96 人の患者と 29 人の免疫正常の対照者だった。患者の年齢の中央値は 67 歳（IQR：57-72）で女性が 51 人（53%）、対照者は 51 歳（45-62）で女性が 19 人（66%）だった。最後の抗 CD20 療法からの期間の中央値は 1.07 年で（IQR：0.48-2.55）、抗 CD20 枯渇療法剤の累積投与量の中央値は 2.80 g（1.50-5.00）だった。抗 spike IgG 抗体は、96 人の患者中 47 人（47%）においてワクチン 2 回目接種後 1.79 月（IQR：1.16-2.48）で認められたが、対照者では 29 人中 29 人（100%）においてワクチン接種後 1.81 月（IQR：1.17-2.48）で認められた（p<0.001）。SARS-CoV-2 特異的 IFN γ 放出は 66 人の患者中 13 人（20%）で、28 人の健常対照者中 21 人（75%）で認められた（p<0.001）。抗 SARS-CoV-2 spike IgG と細胞仲介性応答の両方が陽性だったのは 66 人の患者中 9 人だけだったが、健常対照者では 28 人中 21 人（75%）だった。最後の抗 CD20 療法からの期間（>7.6 月；陽性予測率 0.78），末梢血 CD19+細胞数（>27 細胞／μL；陽性予測率 0.70），CD4+リンパ球数（>635 細胞／μL；陽性予測率 0.71）が液性ワクチン応答の予測因子だった（最後の抗 CD20 療法からの期間について AUC 67%［95%CI：56-78］，末梢血 CD19+細胞数について 67%［55-80］，CD4+細胞数について 66%［54-79］だった）[656]。

☆細胞障害性抗がん療法を実施の固形がん患者（n=53）と非がん対照者（n=50）における BNT162b2 への免疫応答を比較したアリゾナ大学の研究では、中和抗体は、1 回目の接種後がん患者の 67%で検出され、2 回目接種後に抗体価の中央値は 3 倍となった。同様のパターンは、spike タンパク特異的血清抗体と T 細胞について認められたが、これらの応答のそれぞれの大きさは、対照者と比較して、減少していた。多くのがん患者で、spike 受容体結合ドメインと他の S1 特異的記憶 B 細胞のサブセットを、付加的接種の既往応答の予測因子として検出した。そのため、20 人のがん患者を BNT162b2 の 3 回目接種の第 1 相試験へ招いた。主要評価項目は免疫応答で、副次的評価項目は安全性だった。3 回目接種後 1 週目で、16 人の参加者で中和抗体応答における中央値 3 倍の増加を認めたが、T 細胞応答では改善は認められなかった。有害事象は軽度だった [657]。

◎血液疾患とがんの患者の SARS-CoV-2 ワクチン接種後の液性免疫応答を調べた欧州の後ろ向き研究では、2020 年 10 月～2021 年 5 月に血液がんや固形がんで治療された 2 つの独

---

[656] Moor, M. B., et al. Humoral and cellular responses to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with a history of DC20 B-cell-depleting therapy (RituxiVac): an investigator-initiated, single centre, open-label study. Lancet Rheumatol 2021; 3: e789-e797. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00251-4

[657] Shroff, R. T., et al. Immune responses to two and three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in adults with solid tumors. Nat Med 2021; 27: 2002-2011. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01542-z

立したコホートの患者を対象としていて、595 人の患者と 58 人の医療従事者（HCWs）からの 901 の検体から成る。血清検体が或る郊外の地域の或る学術センターと或る市中病院で治療された患者と HCWs から集められ、全員がワクチン接種していた。全抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体（抗 NC）と抗 spike（抗 S）抗体が後ろ向き測定された。全体で、595 人の患者（320 人［53.8%］が女性，275 人［46.2%］が男性；年齢の中央値［範囲］67 歳［19-96］）と 58 人の HCWs（40 人［69.0%］が女性，18 人［31.0%］が男性，年齢［範囲］の中央値 42 歳［24-60］）が対象となった。SARS-CoV-2 感染の既往は、595 人中 43 人（7.2%）で記録されていたが、感染の既往を示唆する抗 NC 抗体は 573 人の評価可能な患者の 49 人（8.6%）で認められた。両コホートで、抗 S 抗体レベルは、1 回接種した患者より、2 回接種した患者で高かった。1 回目接種後、B 細胞標的療法を受けていた血液がん患者（中央値 1.6 AU/mL［範囲：0-17,244］）では、他の治療を受けていた患者（191.6［0-40,000］，p<0.001）や固形がんの患者（246.4［0-40,000］，p<0.001）より、抗 S 抗体レベルが低かった。1 回目のワクチン接種後の抗 S 抗体レベルは、実施中の抗新生物治療モダリティーによって異なっており、化学療法単独（157.7 AU/mL［範囲：0-40,000］）または免疫療法との組み合わせ（118.7［14.1-38,727］）の治療を受けている患者では最低の中央値で、抗新生物治療を受けていない患者（634.3［0-40,000］，p=0.01）で最も高いレベルだった。2 回接種後の抗体レベルは、HCWs（中央値 2500 U/mL［範囲］：485-2500］）の方ががん患者（117.0［0-2500］，p<0.001）より高かった[658]。

◎固形がんで免疫療法，化学療法，化学免疫療法を受けていれる患者における mRNA-1273 の免疫原性と安全性を調べたオランダにおける前向き多施設非劣性試験では、12 ヶ月以上の平均余命の 18 歳以上の参加者が、非がん者（コホート A［対照コホート］），免疫療法（コホート B），化学療法（コホート C），化学免疫療法（コホート D）で治療されている病期と組織型を問わない固形がん患者の、4 つのコホートに登録された。参加者は 0.5 ml 中の 100 μg の mRNA-1273 の筋注 2 回接種を 28 日間隔で受けた。プロトコールによる解析（SARS-CoV-2 の感染の既往を示すベースラインの陽性検体［>10 結合抗体単位（BAU）/mL］の患者を除く）を行う主要評価項目は 2 回目接種後 28 日の SARS-CoV-2 spike S1 特異的 IgG 血清抗体応答（SARS-CoV-2 結合抗体濃度＞10 BAU/mL）だった。主要評価項目の解析については、10%の辺縁の非劣性デザインが用いられた。少なくとも 1 回のワクチン接種をした全患者での有害事象も調べ、既にベースラインで抗体陽性（>10 BAU/mL）だった人を除いて、少なくとも 1 回のワクチン接種をした人で非自発報告された有害事象を記録した。2021 年 2 月 17 日～3 月 12 日に、791 人の参加者が登録され、中央値 122 日（IQR：118-128）の間、経過観察された。SARS-CoV-2 結合抗体応答は、ホート A の 240 人の評価可能

[658] Mair, M. J., et al. Humoral immune response in hematooncological patients and health care workers who received SARS-CoV-2 vaccinations. JAMA Oncol 2022; 8: 106-113. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5437

な参加者の 240 人（100%［95%CI：98-100］）に、コホート B の 131 人の評価可能な参加者の 130 人（99%［96->99］）に、コホート C の 229 人の評価可能な参加者の中の 223 人（97%［94-99］）に、コホート D の 143 人の評価可能な参加者の中で 143 人（100%［97-100］）に認められた。各患者コホートにおける SARS-CoV-2 結合抗体応答は、コホート A と比較して非劣性だった。新たな安全性のシグナルは認められなかった。コホート A ではグレード 3 以上の重篤な有害事象は起こらず、コホート B の 137 人中 3 人（2%），コホート C の 244 人中 6 人（2%），コホート D の 163 人中 1 人（1%）に起こり、4 事象（2 例の熱，下痢と熱のある好中球減少症が 1 例ずつ）がワクチンと関連している可能性があった。ワクチン関連死亡は無かった[659]。

（16）臓器移植レシピエント

☆実質臓器の移植を受けたレシピエントにおける mRNA の 1 回接種後の抗体応答を調べたジョン・ホプキンス大学の前向きコホート研究では、レシピエントが米国中から集められ、2020 年 12 月 16 日～2021 年 2 月 5 日に SARS-CoV-2 ワクチンを受けた人が対象となった。PCR 検査で確認された COVID-19 の既往の無い 436 人の移植臓器レシピエント（年齢の中央値 55.9 歳［IQR：41.3-64.7］，61%が女性，89%が白人）が対象となり、52%が BNT162b2 ワクチン（ファイザー／ビオンテック）を、48%が mRNA-1273 ワクチン（モデルナ）を接種していた。移植からの期間の中央値は 6.2 年（IQR：2.7-12.7）だった。免疫抑制を維持するレジメンは、タクロリムス（83%），副腎皮質ステロイド（54%），ミコフェノール酸（66%），アザチオプリン（9%），シロリムス（4%），エベロリマス（2%）などだった。ワクチンの 1 回目接種の中央値 20 日目で、抗体（抗 S1 または抗受容体結合ドメイン）は 436 人の参加者中 76 人（17%［95%CI：14-21］）で検出可能だった。抗代謝維持免疫抑制療法を受けている移植臓器のレシピエントは、そのような免疫療法を治療を受けていない人より抗体応答が生じ難かった（37%対 63%，補正発生率比［IRR］0.22［95%CI：0.15-0.34］，p<0.01）。高齢の移植臓器レシピエントは、抗体応答を生じ難かった（補正 IRR 10 歳当たり 0.83［95%CI：0.73-0.93］，p<0.002）。mRNA-1273 を接種したレシピエントは、BNT162b2 を接種したレシピエントより抗体応答を生じ易かった（69%対 31%，補正 IRR 2.15［95%CI：1.29-3.57］，p=0.003）。この相関は、ワクチン接種後 14 日～21 日後に検査したレシピエントに限った感受性分析でも同様だった（n=245，補正 IRR 2.29［95%CI：1.32-3.94］，p=0.03）[660]。

---

[659] Oosting, S. F., et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccination in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy for solid tumours: a prospective, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2021; 22: 1681-1691. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00574-X

[660] Boyarsky, B. J., et al. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine

［この実質臓器の移植を受けたレシピエントでの mRNA SARS-CoV-2 ワクチンの 1 回目接種の免疫原性研究では、参加者の大半で評価可能な抗 spike 抗体応答が生じなかった。しかし、若い参加者，抗代謝疫抑制療法を受けていない参加者，mRNA-1273 を接種した参加者では、より抗体応答が生じ易かった。

参加者は自宅で TAPII 採血器で採血するか通常の静脈穿刺で血液検体が集められた。TAPII 検体は SARS-CoV-2 spike タンパクの S1 領域に対する抗体についての酵素免疫法（EUROIMMUN）で、静脈穿刺検体は、SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインに対する抗体についての抗 SARS-CoV-2 酵素免疫法（Roche Elecsys）で検査された。EUROIMMUN は感受性 87.1%，特異性 98.9%で、Roche Elecsys は感受性 84.0%，特異性 100%で、mRNA ワクチンの臨床試験で免疫原性の評価に用いられた抗 spike 抗体検査と同等だった。］

☆実質臓器の移植を受けた PCR 検査で確認された COVID-19 の既往の無いレシピエントにおける mRNA の 2 回接種後の抗体応答を調べたジョン・ホプキンス大学の前向きコホート研究では、658 人の移植臓器レシピエントが米国中から集められ、2020 年 12 月 16 日～2021 年 3 月 13 日に SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種を受けた人が対象となり、2021 年 4 月 13 日まで経過観察された。1 回目の接種後中央値（IQR）21 日（18-25）で、抗体は 98 人の参加者（15%［95%CI : 12-18］）で検出可能だった。2 回目接種後中央値（IQR）29 日（28-31）で、抗体は 357 人の参加者（54%［95%CI : 50-58］）で検出可能だった。全体で、658 人の参加者のうち、98 人（15%）は 1 回目接種後も 2 回目接種後も測定可能な抗体応答が認められ、301 人（46%）では 1 回目接種後も 2 回目接種後も抗体応答が認められず、259 人（39%）は 1 回目接種後に抗体応答は認められなかったが、2 回目接種後に抗体応答が認められた。全 658 人の参加者の中で、2 回目接種後の抗体レベルの中央値（IQR）は 2.14 U/ml（<0.4-245.8）（Roche 社）及び 1.23 任意単位（AU）（0.13-6.38）（EUROIMMUN 社）だった。2 回目接種後に抗体が検出出来た 357 人では、抗体レベルの中央値（IQR）は 142.1 U/ml（9.44->250）（Roche）及び 6.48 任意 AU（3.75-8.72）（EUROIMMUN）だった。そのうち、1 回目の接種後抗体応答が認められなかった 259 人では、34.7U/ml（5.38->250）（Roche）及び 5.05 AU（2.33-7.02）（EUROIMMUN）で、1 回目接種後抗体応答が認められた 98 人では>250 IU/ml（>250->250）（Roche）及び 9.23 AU（8.62-9.73）（EUROIMMUN）だった。抗代謝薬を投与されている 473 人の患者では、38 人（8%）の患者が 1 回目接種後も 2 回目接種後も抗体陽性となり、268 人（57%）は 1 回目接種後も 2 回目接種後も抗体応答が認められず、167 人（35%）は 1 回目接種後に抗体応答は認められなかったが、2 回目接種後に抗体応答が認められた。抗代謝薬を投与されていない 185 人の患者では、60 人（32%）の患者が 1 回目接種後も 2 回目接種後も抗体陽性となり、33 人

---

in solid organ transplant recipients. JAMA 2021; 325: 1784-1786.
https://doi.org/10.1001/jama.2021.4385

（18%）は 1 回目接種後も 2 回目接種後も抗体応答が認められず、92 人（50%）は 1 回目接種後に抗体応答は認められなかったが、2 回目接種後に抗体応答が認められた [661]。
［固形がん患者での mRNA SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種後の液性応答は、多数では 2 回接種後に検出可能な抗体応答が認められたが、1 回目接種に応答の無かった患者では概して低い抗体レベルだった。低い抗体応答は、抗代謝免疫抑制療法の使用と持続的に相関していた。］

◎肺移植を受けた患者は，免疫抑制療法を受けているため，BNT162b2 ワクチンに対する十分な免疫反応が得られない可能性がある。イスラエルのペタッチ・ティクバにあるラビン・メディカル・センターで 2020 年 12 月 20 日から 2021 年 2 月 8 日の間に行われた BNT162b2 ワクチンを接種した肺移植レシピエントについての前向き観察コホート研究では、肺または心肺移植を受け、移植後 30 日以上経過しており、SARS-CoV-2 の感染歴 （鼻腔検体 RT-PCR 検査陽性） がなく、BNT162b2 ワクチンを 2 回接種した 18 歳以上の患者を対象とした。SARS-CoV-2 スパイクタンパクに対する IgG 抗体 （S-IgG） の抗体価は，2 回目のワクチン接種後 1～7 日目と 14～21 日目の 2 回の診察時に評価した。イムノアッセイ法での S-IgG 力価が 50 AU/mL 以上の場合，血清陽性と判定した。主要評価項目は、2 回目のワクチン接種後 14～21 日目に S-IgG 抗体が血清陽性であった参加者の割合、副次評価項目は、ワクチン接種後の重篤な有害事象と症候性の参加者における SARS-CoV-2 感染の発生率であった。2021 年 1 月 11 日から 2 月 10 日の間に，180 人の参加者が登録され，そのうち 168 名が 2 回目のフォローアップでクリニックを受診し，最終解析に含まれた。2 回目のワクチン接種から 2 回目の診察までの経過時間の中央値は 16 日（IQR：15-18，範囲 11-21）であった。分析可能な 168 のうち 31 人（18%）に血清陽性域となる S-IgG 抗体価が検出され、6 人（4%）には 1 回目のワクチン接種後に血清陽性となる抗体価が検出された。S-IgG 抗体の幾何平均抗体価（GMT）は、血清陽性群で 424.89（SD 3.99），血清陰性群で 3.91（3.48，$p < 0.0001$）であった。血清陽性群の参加者の年齢の中央値は 57.0 歳 （IQR：36.0 - 63.0），血清陰性群は 61.0 歳（51.0-68.5，$p = 0.0040$）であった。血清陽性群は、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）阻害剤と代謝拮抗剤による治療を受けている割合が低かった。試験参加者の間で、ワクチン接種後に報告された重篤な有害事象はなかった。軽度の有害事象は一般的で、倦怠感（血清陽性群 4 人，血清陰性群 28 人），注射部位の局所的な圧痛（血清陽性群 21 人，血清陰性群 87 人）などであった。試験期間中に急性移植拒絶反応が記録された被験者はいなかった。試験の追跡期間（中央値 68 日 [IQR 65-73]）中、168 人中 12 人（7%），うち血清陽性群 31 名中 3 名（10%） が，COVID-19 を疑う症状のため，2 回目のワクチン接種後に SARS-CoV-2 感染の検査を受けたが，い

[661] Boyarsky, B. J., et al. Antibody responses to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. JAMA 2021; 325: 2204-2206. https://doi.org/10.1001/jama.2021.7489

ずれも感染は陰性であった[662]。
［2 回のワクチン接種後の肺移植者の液性免疫応答は大幅に低下していて、2 回目のワクチン接種後 3 週間以内に S-IgG 抗体が陽性となったのはわずか 18%であった。2 回目のワクチン接種後、本研究では血清陽性率が 18%に上昇したことから，肺移植を受けた患者の抗体生成に対する 2 回目のワクチン接種の効果は、中程度ではあるものの増加していることが示唆された。注目すべきは、肺移植を受けた人の年齢が低いほど抗体価が陽性になりやすかったことである。また、免疫抑制剤の一部として代謝拮抗剤や mTOR 阻害剤を投与されていた参加者は，血清陽性の抗体価を獲得する可能性が低かった。］

◎実質臓器移植（SOT）レシピエントにおける mRNA ワクチンへの液性応答を調べた南フランスの単施設研究では、心臓，腎臓，肝臓，すい臓の移植を受けた患者が 2021 年 1 月 7 日からワクチン接種を受けたが、ワクチン接種前と接種後に抗 SARS-CoV-2 spike タンパク抗体がモニターされた。2021 年 4 月 16 日までに、施設で経過観察している 2666 人の SOT レシピエントのうち 950 人が少なくとも 1 回の mRNA ワクチンを接種し（BNT162b2, n=942 ; mRNA-1273，n=8）、抗体をモニターされた。50 人の患者はモニター無くワクチン接種し、80 人の患者は翌月にワクチン接種を予定していて、257 人はワクチン接種を断った。残りの 1329 人の患者から連絡が無かった。950 人の患者のうち 895 人で 1 回目接種の直前の抗体スクリーニングが利用可能だった。抗 SARS-CoV-2 抗体の陽性率は 2.1%（19/895）（95%CI : 1.3-3.3）だった。既に抗体陽性だった 19 人のうち 5 人だけが、症候性 COVID-19 だった。全部で 576 人の患者が 28 日目に 2 回目の接種を行った。2 回目の接種前の抗 SARS-CoV-2 抗体の陽性率は 6.4%（37/576）（95%CI : 4.6-8.8）だった。2 回目接種後 4 週間の経過観察をした 367 人の患者では、抗 SARS-CoV-2 抗体陽性率はベースラインの 1.4%（5/365，95%CI : 0.4-3.2）から、28 日目の 6.3%（23/367，4.0-9.3）、2 回目接種の 1 ヶ月後の 33.8%（124/367，29.0-38.9）へ上昇した。mRNA ワクチンへの認容性は良好で、下肢の不全麻痺が起こった肝臓レシピエントの 1 人を除いて、重篤な有害事象は無かった。腎レシピエントと肝レシピエントの腎機能と肝酵素は 1 回目接種前と 1 回目接種の 28 日後で安定して維持されていた。腎レシピエントの 1 例で 1 回目接種後 3 週間で受診し、薬剤誘発脱水と関係したクレアチニン・レベルの 50%上昇が認められた。患者は水分補給と利尿剤の減少で回復した。モニター無しでワクチン接種し、研究対象となっていない 1 例で、急性細胞性拒絶が起こった[663]。

---

[662] Shostak. Y, et al. Early humoral response among lung transplant recipients vaccinated with BNT162b2 vaccine. Lancet Respir Med 2021; 9: e52-e53. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00184-3
[663] Marion, O., et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in recipients of solid organ transplants. Ann Intern Med 2021; 174: 1336-1338. https://doi.org/10.7326/m21-1341

☆実質臓器のレシピエントでは、SARS-CoV-2 に対するワクチンの 2 回接種に対する弱い免疫応答が観察されている。また、2 回のワクチン接種を行った移植レシピエントにおいて COVID-19 の重症例が報告されている。これらの報告から、フランス健康省は免疫不全患者に対して 3 回目のワクチン接種を奨励した。mRNA ワクチンである BNT162b2 の 3 回目の接種を行った 101 人の連続した実質臓器移植のレシピエントの群の液性応答（平均年齢［SD］58 歳［2］，69%が男性）に関するトゥールーズ大学病院の報告では、対象は 78 人の腎移植レシピエント，12 人の肝移植レシピエント，8 人の肺移植または心臓移植レシピエント，3 人の膵移植レシピエントだった。初めの 2 回の接種は 1 ヶ月間隔で接種され、3 回目の接種は 2 回目の接種後 61±1 日で接種された。移植から最初のワクチン接種までの期間は 97±8 ヶ月だった。免疫抑制は、糖質コルチコイド（87%の患者），カルシニューリン阻害剤（79%の患者），ミコフェノール産（63%の患者）ラパマイシン阻害剤の哺乳類標的（30%の患者），ベラタセプト（12%の患者）が用いられていた。SARS-CoV-2 spike タンパクに対する抗体レベルの測定には、Wantai 社の酵素結合免疫吸着検査を用いた。抗体価は、キャリビュブレーターが選んだカットオフ信号に対する検体の信号の比（信号ーカットオフ比）で表した。抗 SARS-CoV-2 抗体は、1 回目接種前は 0%（0/101）（95%CI：0-4），2 回目接種前 4%（4/101）（1-10），3 回目接種前 40%（40/99）（31-51），3 回目接種後 4 週間で 68%（67/99）（58-77）だった。3 回目接種前に抗体陰性だった 59 人の患者のうち、3 回目接種後 4 週間で 26 人（44%）が抗体陽性だった（平均［±SD］信号ーカットオフ比 690±293）。3 回目の接種前に抗体陽性だった 40 人の患者全員が、4 週間後に抗体陽性で、抗体価は、3 回目接種前の 36±12 から 3 回目接種後の 2676±350 へ増加した（p<0.001）。抗体応答の無かった患者は、抗体応答のあった患者より、高齢で、免疫抑制の程度が高く、GFR が低い計算値だった。報告の時点では、3 回目のワクチン接種後に COVID-19 が起こった患者はいない。3 回目接種後に重篤な有害事象は報告されず、急性拒絶のエピソードも無かった [664]。

［実質臓器移植のレシピエントに対する BNT162b2 の 3 回目の接種は有意にワクチンの免疫原性を向上させ、どの患者においても COVID-19 は起こらなかった。］

☆mRNA SARS-CoV-2 ワクチンの接種を受けた実質臓器のレシピエントでは低い抗体陽性化率（2 回目接種後 58%）が報告されており、フランス政府では、2021 年 4 月に、2 回の接種で応答しなかった免疫抑制患者で 3 回目の接種を薦めることにした。mRNA-1273 の 2 回接種後に応答が無く 3 回目（100 μg）を受けた腎移植レシピエントでの抗体応答を調べたストラスブルグ大学病院の研究では、全腎移植レシピエントは 2021 年 1 月 20 日～6 月 3 日に外来で経過観察され、COVID-19 の既往が無く、SARS-CoV-2 抗 spike 抗体レベルが、1 回目接種の日と 2 回目接種後 1 ヶ月 50 任意単位（AU：arbitary units）/mL 未満で

[664] Kamar, N., et al. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med 2021; 385: 661-662. https://doi.org/10.1056/nejmc2108861

あった患者が対象となった。全患者は 2021 年 4 月 9 日～5 月 12 日に 3 回目のワクチンを接種した。3 回目接種後の抗受容体結合ドメイン IgG 応答は Abbott 社の検査を使って調べられたが、製造元によれば、50 AU/mL を超える抗体価が陽性と考えられる（検出範囲：6.8～80,000 AU/mL；陽性一致率 99.4%，陰性一致率 99.6%）。この検査の結果は in vitro での SARS-CoV-2 の中和と相関することが明らかになっている。2 回目接種後 1 ヶ月で、159 人の腎移植レシピエントが 50 AU/mL 未満の IgG レベルだった。年齢の中央値は 57.6 歳（IQR：49.6-66.1），61.6%は男性，移植からの期間の中央値は 5.3 年（IQR：1.9-11.1）だった。95 人の患者（59.7%）は 2 回接種後抗体応答が認められず（抗体価<6.8 AU/mL）、64 人の患者（40.3%）では陽性限界未満の抗体価だった（抗体価 6.8～49.9 AU/mL）。3 回目のワクチン接種は、2 回目接種後中央値 51 日（IQR：48-59）で行われた。抗体応答は 3 回目接種後中央値 28 日（IQR：27-33）で測定され、78 人の患者（49%）は 50 AU/mL を超える抗体レベルだった（応答者の抗体価の中央値 586 AU/mL［IQR：197.2-1920.1］）。2 回目接種後に弱い応答を認めていた患者では、抗体応答を認めていなかった患者と比較して、3 回目の接種で抗体応答を起こし易かった（それぞれ 81.3%対 27.4%；抗体価の平均補正差異 894.89 AU/mL［95%CI：377.41-1410.37］，p=0.001）。タクロリムス，ミコフェノール酸，ステロイドを使っている患者では、他のレジメンで治療されている患者と比較して抗 SARS-CoV-2 抗体が出来にくかった（それぞれ 35%対 63%；抗体価の平均補正差異-697.28 AU/mL［95%CI：-1193.00--201.56］，p=0.006）。3 回目の接種で重篤な有害事象は認めなかった [665]。

◎mRNA ワクチンの標準接種後の応答が不十分な実質臓器の移植レシピエントへの 3 回目のワクチン接種に関するジョン・ホプキンス大学のケース・シリーズでは、2021 年 3 月 20 日～5 月 10 日に 30 人（年齢の中央値 57 歳［IQR：44-62］，17 人が女性，1 人が非白人）が 3 回目の接種を行った。患者にワクチン接種前に COVID-19 と一致する疾患や、PCR 検査での陽性を報告した患者は居なかった。25 人の患者で、タクロリムスまたはシクロスポリンとミコフェノール酸などの免疫抑制剤が維持されていた。更に、副腎皮質ステロイドが 24 人の患者に、シロリムスが 1 人に、ベラタセプトが 1 人に用いられていた。移植から最初のワクチン接種までの期間の中央値は 4.5 年（IQR：2.3-10.5）だった。最初のワクチン接種の間に、30 人の患者のうち 57%が BNT162b2 の 2 回接種を、43%が mRNA-1273 の 2 回接種を受けた。3 回目の接種を受ける中央値 9 日（IQR：2-33）に全患者で spike タンパクに対する抗体を調べた。24 人の患者では抗体価は陰性で、6 人の患者では低い陽性抗体価（抗 S1 IgG が 1.1～4 AU または抗 RBD 汎 Ig が 0.8～50 AU/ml）だった。患者は、彼等の最初のワクチン接種の 2 回目のワクチン接種の後、中央値 67 日（IQR：54-81）で 3

[665] Benotmane, I, et al. Antibody response after a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients with minimal serologic responses to 2 dose. JAMA 2021; 326: 1063-1065. https://doi.org/10.1001/jama.2021.12339

回目のワクチンを接種した。15 人は Ad26.COV2.S を接種し、9 人が mRNA-1273 を、6 人が BNT162b2 を接種した。3 回目接種後、中央値 14 日（IQR：14-17）で抗体検査を行った。3 回目接種前に低い陽性抗体価の 6 人の患者では、3 回目接種後は全員が高い抗体価（抗 S1 IgG が>4 AU または抗 RBD 汎 Ig が>50 AU/ml）だった。反対に、3 回目接種前に抗体価陰性だった 24 人の患者では、6 人（25%）だけが 3 回目接種後高い陽性抗体価となり、2 人（8%）は低い陽性抗体価で、16 人（67%）は陰性のままだった。23 人の患者が 3 回目接種後 7 日の質問を答えた。15 人は軽度～中等度の局所反応を報告し、1 人が強い腕の痛みを報告した。最も多い全身反応は軽度～中等度の疲労で 14 人で認められた。1 人が強い頭痛を、1 人が強い筋痛を報告した。熱を報告した患者は無く、アナフィキシー様反応や神経系合併症も無かった。1 人の心臓レシピエントで、生検で証明された抗体仲介拒絶が急性容量過負荷の状況で 3 回目のワクチン接種後 7 日で起こったが、spike タンパクに対する抗体価の上昇は認められず、心機能は正常で、免疫抑制剤の強化は開始されなかった。付加的経過観察の間、PCR で確定した COVID-19 はどの患者も報告しなかった [666]。

☆☆☆臓器移植レシピエントでは、標準的な SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種の戦略では、免疫原性は不十分だった。カナダで行われた mRNA-1273 の 3 回目の接種とプラセボを比較する無作為化プラセボ対照比較試験では、mRNA-1273 の 2 回接種を受けた臓器移植レシピエントが無作為に、1 対 1 で、mRNA-1273 の 2 回目接種の 2 ヵ月後のスケジュールで（接種スケジュール：0，1，3 ヵ月）mRNA-1273 の 3 回目の接種またはプラセボ接種に割り付けられた。主要評価項目は、4 ヵ月目の少なくとも 100 U/ml（市販品の免疫検査で測定）の抗受容体結合ドメイン（RBD）抗体レベルで特徴付けられる抗体応答だった。この評価項目は事前に特定され、非ヒト霊長類を含む暴露試験における防御的な抗 RBD 抗体価に基づいており、更に、大規模臨床コホートで 50%防御中和を与えるために求められる推計レベルの上の境界として裏付けられていた。副次的評価項目は、検証された代理ウイルス中和検査で測定されたパーセント中和及び多機能 T 細胞応答などだった。120 人の臓器移植レシピエントを登録した。どの患者にも COVID-19 の診断の既往は無かった。ベースラインの特徴は 2 群で同様で、介入前の抗 RBD 抗体レベルと中和抗体レベルも同様だった。参加者の年齢の中央値は 66.6 歳（IQR：63.3-71.4）で、移植から 3 回目の接種までの期間の中央値は 3.16 年（IQR：1.71-6.12）だった。移植からの期間は、僅かにプラセボ群で mRNA-1273 群より短かったが、両群間での免疫抑制剤のタイプ，用量，レベルは非常に類似していて、リンパ球数も類似していた。COVID-19 は 1 人の患者で起こり（プラセボ群，感染前の抗 RBD 抗体レベルは 75 U/ml）、2 人の患者では経過観察の血液検体が提供されなかった。4 ヵ月目で、少なくとも 100 U/ml の抗 RBD 抗体レベルは mRNA-12731 群の 60 人

[666] Werbel, W. A., et al. Safety and immunogenicity of a third dose SARS-CoV-2 vaccine in solid organ transplant recipients: A case series. Ann Intern Med 2021; 174: 1330-1332. https://doi.org/10.7326/l21-0282

中 33 人（55%），プラセボ群の 57 人中 10 人（18%）だった（相対リスク 3.1［95%CI：1.7-5.8，p<0.0001］）。3 回目接種後、mRNA-1273 群でのウイルス中和のパーセントの中央値は 71%，プラセボ群では 13%で（群間差の 95%CI：11~76）、中和抗体陽性の 30%閾値を超える患者のパーセンテージは、それぞれ 60%及び 25%だった（相対リスク 2.4［95%CI：1.5-4.0］）。SARS-CoV-2 に特異的 T 細胞数の中央値は、mRNA-1273 群の 3 回目接種後で、プラセボ群よりも大きかった（432 vs 67 細胞／10^6 CD4+T 細胞，群間差の 95%CI：46-986）。両群の多機能 CD8+T 細胞応答は少なかった。安全性評価では、局所と全身の有害事象は mRNA-1273 の 3 回目接種の方がプラセボより僅かに多かったが、グレード 3 または 4 の有害事象は無く、急性拒絶反応を起こした症例も無かった [667]。
［臓器移植レシピエントにおける 3 回目の mRNA ワクチン接種は、実質的にプラセボより高い免疫原性を持ち、リスクと利益を考慮すれば安全である。プラセボを接種した患者の一部では抗体レベルがほとんど上がっていなかった。このことは、現下の mRNA ワクチンが誘導した B 細胞刺激を反映しており、対照群を評価する重要性を強調する。2 回の mRNA-1273 を接種した臓器移植レシピエントには、3 回目のブースターCOVID-19 ワクチン接種を考慮すべきである。］

◎臓器移植レシピエントにおける mRNA-1273 の 3 回目接種の無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験の副次的評価項目である、臓器移植レシピエントにおける SARS-CoV-2 変異株に対する mRNA-1273 の 2 回目及び 3 回目接種の中和抗体応答を調べた単施設研究では、野生型，アルファ変異株，ベータ変異株，デルタ変異株に対する血清の中和を、代理のウイルス中和検査と spike 擬似型レンチウイルス検査を用いて調べた。全部で 117 人の移植レシピエントが解析された（60 人が mRNA-1273 群，57 人がプラセボ群）。血清は 3 回目接種の 4～6 週前に得られた。2 回接種後、3 つの変異株の全てについて中和能のある患者の割合は、野生型に比べて小さかった。mRNA-1273 の 3 回目接種後、中和応答のある割合は、プラセボに対して、両検査による 3 つの変異株全てについて改善した。デルタ変異株に対する擬似ウイルス中和検査では、mRNA-1273 群では 60 人中 33 人（55%）の患者が陽性だったが、プラセボ群では 57 人中 10 人（18%）だった（差 37 パーセンテージ・ポイント［95%CI：19-53］）。アルファ変異株については 36 パーセンテージ・ポイント（17-51），ベータ変異株については 31 パーセンテージ・ポイント（15-46）だった。mRNA-1273 群では、野生型ウイルスと比較して、変異株については、特にベータ変異株において、低い中和価だった [668]。

---

[667] Hall, V. G., et al. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients. N Engl J Med 2021; 385: 1244-1246. https://doi.org/10.1056/nejmc2111462
[668] Kumar, D., et al. Neutralization of SARS-CoV-2 variants in transplant recipient after two and three doses of mRNA-1273 vaccine. Ann Intern Med 2022; 175: 226-233. https://doi.org/10.7326/m21-3480

☆造血幹細胞移植（HSCT）のレシピエントにおける COVID-19 感染の予後は悪く、318 人の HSCT（184 人の他家 HSCT エレシピエントと 134 人の自家 HSCT レシピエント）の大規模多施設シリーズでは、COVID-19 診断後の全体の 30 日生存率は特に悲惨で、他家 HSCT レシピエントで 68%（95%CI：58-77），自家 HSCT レシピエントで 67%（55-78）だった。フランスの研究者は、他家 HSCT 後中央値 23 ヶ月（範囲：3-213［IQR：9-30］）で 2 回の BNT162b2 mRNA ワクチンの連続接種（4 週間隔）を終えた 88 人のレシピエントについて、2 回目接種後中央値 28 日（IQR：26-31）に spike 糖タンパク受容体結合ドメイン特異的 IgG（IgG［S-RBD］）を定量した。IgG（S-RBD）は 69 人（78%）で定量できたが、3 人では検出されたものの定量化できず（抗 S 抗体価<21 任意単位［AU］/ml）、16 人では検出できなかった（抗 S 抗体価<6.8 AU/ml）。並行して、核タンパク特異的 IgG も 88 人中 7 人で検出され、SARS-CoV-2 暴露の既往を表していた。ワクチン防御の代理測定値として、IgG（S-RBD）抗体価が 4160 AU/ml の上か下かで検体を階層化した。この閾値は、in vitro プラーク減少中和検査で 0.95 の確率に対応することが既に明らかにされている。IgG（S-RBD）抗体価が、この閾値の上（n=52）と下（n=36）の患者の特徴を比較では、HSCT とワクチン接種の間隔が 12 ヶ月より大きいことと、末梢血のリンパ球数の絶対数がワクチン接種時に 1 G/L を超えていることが、ワクチン後の IgG（S-RBD）抗体価（4160 AU/ml 以上）と相関していた（両者につき p<0.001）。対照的に、ワクチン接種の 3 ヶ月以内に全身性の免疫抑制剤を投与された患者では、防御を下回る IgG（S-RBD）抗体価だった。ワクチン接種の 3 ヶ月以内の全身性免疫抑制療法と末梢血リンパ球数 1 G/L 未満は、多変量解析で低い IgG（S-RBD）抗体価と独立して相関したが、HSCT とワクチン接種の間隔の相関は消失した。1 回目のワクチン接種から中央値 84 日（範囲 44-121［IQR：65-110］）の経過観察で、このコホートでの COVID-19 感染を認めていない[669]。
［ワクチン 2 回接種後の他家 HSCT レシピエントでは、全体として頻繁な高いレベルの液性免疫応答を認め、超長期に免疫抑制剤を投与されている実質臓器レシピエントでの最近の所見とは対照的だった。HSCT 後のワクチン接種の時期だけよりも、リンパ球数と最近の免疫抑制剤の使用が、液性免疫応答の決定因子であることが分かった。］

◎フランスの大学病院では、BNT162b2 の 2 回接種後 28 日目（SD 6）における抗 spike 糖タンパク受容体結合ドメイン（S-RBD）抗体価が 4160 AU/ml（in vitro のプラーク減少中和検査で 0.95 の確率に相当するため、ワクチン防御の代理数値として用いられている）未満の定量化された低い抗体価に基づき、3 回目の接種を行った HSCT レシピエントの液性応答を報告した。患者は、HSCT の 3 ヶ月後からワクチンを提供され、最初の 2 回の接種は 1 ヶ月間隔で、3 回目の接種は 2 回接種後 51 日（SD 22）に行われた。IgG（S-RBD）抗体は、3 回目接種後平均 26 日（SD 6）に定量化された。42 人の患者（年齢の中央値 59

[669] Redjoul, R., et al. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogenic HSCT recipients. Lancet 2021; 398: 298-299. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01594-4

歳［IQR：50-64］，27 人［65%］が男性，15 人［35%］が女性）が BNT162b2 の 3 回目接種を受けた。全患者は寛解している血液がんのために移植を受けていて、ワクチン接種は 42 人の患者のうち 22 人（52%）で HSCT 後最初の 1 年に開始された。3 回目の接種は抗 SARS-CoV-2 抗体を有意に増加し、IgG（S-RBD）抗体は 737 AU/ml（SD 1009；2.9 log［SD 3.0］から 11,099 AU/ml（SD 18,607；4.05 log［SD 4.3］）に上昇した（p=0.00069）。しかし、42 人の患者のうち 20 人（48%）しか 4160 AU/ml 以上の防御閾値に到達していなかった。多変量解析では、患者に関連した、または移植に関連した因子の中で、防御的抗体閾値に対する上昇と相関していた 2 つは、3 回目の接種時の末梢血の B 細胞数が 0.25 g/L を超えているか（液性免疫とも相関）、2 回目接種後に IgG（S-RBD）の濃度が 1000 AU/ml を超えていることだった。移植に関連した、または疾患に関連した特徴も、ドナーの年齢，性，HSCT とワクチン開始時期の間隔（12 ヶ月以内か超えるか）もブースター接種への応答を予測しなかった。3 回目接種後中央値 53 日（IQR：44.5-59.5）の経過観察で、重篤な有害事象やワクチン接種者での COVID-19 感染を認めず、GVHD の発生も悪化も認めなかった[670]。

☆腎移植レシピエントにおける BNT162b2 及び ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後の免疫応答を調べたロンドンの研究では、3 群を対象としていて、コホート 1（n=920）は、ワクチン接種後中央値 31 日（IQR：27-35）に、抗体応答を調べている患者である。コホート 2（n=106）は、ワクチン接種後中央値 31 日（29-34）に、spike タンパク（T-SPOT 検査）への細胞性応答と抗体応答をペアにして調べている患者である。コホート 3（n=65）は、ワクチン接種後中央値 28 日（IQR：21-28）で細胞及び抗体応答を調べている医療従事者である。ワクチン接種間隔は、コホート 1 が 74 日（IQR：66-77），コホート 2 が 63 日（63-77），コホート 3 が 67 日（61-70）だった。検体は SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドと spike タンパク（抗 S）に対する抗体を検査した。感染の既往は抗体学的に（任意の時における抗ヌクレオカプシド陽性またはワクチン接種前の抗 S 陽性）、または PCR で確認された過去の感染で決められた。コホート 1 とコホート 2 では、ChAdOx1 nCoV-19 を接種した患者のより大きな割合が、BNT162b2 と比較して、移植後 1 年以内にワクチン接種を受けていた。コホート 1 では、17%（152/920）の患者に感染の既往があり、未感染の患者の 55%（425/768）に検出可能な抗 S 抗体があった。BNT162b2 を接種した未感染患者では、ChAdOx1 を接種した患者よりも、より抗体陽性が多くより高い抗 S 抗体価だった。抗体陽性率は、BNT162b2 を接種した患者では 66%（269/410，抗 S 抗体価の中央値 58 BAU/mL［IQR：7.1-722］）で、ChAdOx1 を接種した患者では 44%（156/358，7.1［7.1-39］）だった。多変量解析では、タクロニムスの単剤療法（オッズ比 5.22［95%CI：3.60-7.65］, p<0.0001）と BNT162b2 によるワクチン接種（2.47［1.79-3.43］，p<0.0001）が抗体陽性の割合の上

[670] Redjoul, R., et al. Antibody response after third BNT162b2 dose in recipients of allogeneic HSCT. Lancet Haematol 2021; 8: e681-e683. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(21)00274-x

昇と相関していた。移植後 1 年以内のワクチン接種（0.28［0.15-0.55］，p=0.0002）と糖尿病の診断（0.65［0.46-0.92］，p=0.015）は抗体陽性の割合の低下と相関していた。細胞応答を調べたコホート 2 の患者のサブグループでは、75%（79/106）の患者が未感染だった。79 人の未感染患者のうち 9 人（11%）だけがワクチン接種後に検出可能な T 細胞応答があり、移植後最初 1 年以内の未感染患者に T 細胞応答を認めた患者は居なかった。ワクチンのタイプにより、検出可能な T 細胞応答に差異は無く、未感染患者では、BNT162b2 を接種した患者では 18%（7/40）で、ChAdOx1 を接種した患者では 5%（2/39）だった（p=0.15）。BNT162b2 接種後により大きな T 細胞応答が認められた。BNT162b2 では 10^6 末梢血単核球（PBMCs）当たり中央値 14 スポット形成単位（SFU）で、ChAdOx1 では 4 SFU/10^6 PBMCs だった（p=0.019）。このサブグループにおける未感染患者の抗体陽性化率と抗 S 抗体価も、BNT162b2 の接種後の方が高かった。各ワクチンのタイプについて、抗体と T 細胞応答は未感染の医療従事者よりも有意に低かった。感染の既往があった患者では、5%（8/152）の患者だけがワクチン接種後に抗体陰性だった。未感染群と同様に、抗 S 抗体は、ChAdOx1 を接種した患者（中央値 622 BAU/mL［IQR：151-1706］）で、BNT162b2 を接種した患者（2350［628-5680］）と比較して、抗 S 抗体価は低かった（p<0.0001）。細胞性応答を評価したサブグループでは、70%（19/27）の患者でワクチン接種後に T 細胞応答を認め、中央値 96 SFU//10^6 PBMCs だった。既感染の患者における T 細胞応答は、ワクチンのタイプの間で違いは無く、患者と医療従事者の間でも違いは無かった。細胞性及び抗体の両方を調べた 106 人の患者では、45 人（42%）は両方の測定で検出可能な応答が無く、未感染患者では 56%（44/79）で、既感染患者では 4%（1/27）だった。多変量解析では、タクロリムスの単剤療法は検出可能な応答と相関し（OR 16.5［95%CI：4.7-58.0，p<0.0001］）、移植後 1 年以内のワクチン接種が検出可能な応答が無いことと相関していた（0.14［0.04-0.57］，p=0.006）[671]。

◎免疫抑制剤の投与を受けている腎移植レシピントは、mRNA ワクチンへの免疫応答が障害されており、3 回目の接種が認められているが、その後の研究で 2 回目接種後に応答しなかった患者の約 50%が、3 回目接種後に抗体陽性となったことが分かり、約 65%の抗体陽性率となった。143 結合抗体単位（BAU）/mL が、野生型ウイルス，アルファ，ベータ，ガンマ変異株に対する中和抗体の存在（疾患防御の最も広く受け入れられたマーカー）と相関するが、デルタ変異株の中和はより高い抗 spike IgG 抗体価を必要とする。3 回目接種後に弱い応答の腎移植レシピエントにおいて、mRNA 抗 SARS-CoV-2 ワクチンの 4 回目接種が、抗 spike IgG 抗体価を増加させるか否かを調べた症例研究では、3 回目接種後 1 ヶ月で抗 spike IgG 抗体価が 143 BAU/mL 未満のフランスの独立した 3 つの大学病院からの 92 人の腎移植レシピエントに、4 回目の mRNA ワクチンが接種された（BNT162b2［n=34］，

[671] Prendecki, M., et al. Immunological responses to SARS-CoV-2 vaccines in kidney transplant recipients. Lancet 2021; 389: 1482-1484. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02096-1

mRNA-1273［n=58］)。全員で 2～6 週後の抗 spike IgG 抗体価の測定が行われた。4 回目のワクチンで安全性に関する懸念は無かった。中央値 29 日後に、抗 spike IgG レベルの中央値は 16.4 BAU/mL（IQR：5.9-62.3）から 145 BAU/mL（27.6-243）に上昇し、50%の患者は閾値の 143 BAU/mL に到達した。この閾値に到達した人は、移植と 4 回目接種との間隔がより長く、ステロイドで治療された頻度がより低かった。4 回目接種後 143 BAU/mL を超える抗 spike IgG 抗体価があった患者の割合は BNT162b2 では 48%，mRNA-1273 では 52%で、mRNA-1273 の方がより高い IgG 抗体価だった（中央値 150 対 122 BAU/mL)。1 人の患者だけが、その後軽症の COVID-19 と診断され、この患者は 4 回目接種後 1 ヶ月で 28 BAU/mL の抗 spike IgG レベルだった [672]。
［3 回目接種後に応答の無かった（<1 BAU/mL）患者で 4 回目接種後に 143 BAU/mL に達したのは 10%の患者だけだった。］

◎移植片の拒絶を防ぐために治療的免疫抑制剤の投与を受けている移植レシピエントは、高い COVID-19 関連死亡率とワクチンへの応答の欠失という特徴を持つ。フランスの研究者は、SARS-CoV-2 感染の既往が、腎移植レシピエントにおいて症候性 COVID-19 に対して防御を与えることを観察したが、通常の 2 回接種レジメンのワクチン接種はそうではなかった。そこで、これら 2 群の患者の細胞性及び液性免疫応答を比較した。中和抗受容体結合ドメイン（RBD）免疫グロブリン G（IgG）抗体は、移植レシピエントの防御の主たる相関因子と同定された。ウイルス特異的 B 及び T 細胞応答の解析では、中和抗 RBD IgG 抗体の生成は、制限するチェックポイントとして働いている可能性のある胚中心で起こる同種の T-B 細胞相互作用に依存していたと考えられた。免疫抑制剤である高用量のミコフェノール酸モフェチルは、ワクチン接種後のより少ない抗原特異的 B 細胞及び濾胞性ヘルパーT 細胞（T_{FH}）と相関していたが、これらは最近 SARS-CoV-2 に感染した患者では観察されなかった。最後に、2 つの独立した前向きコホートで、3 回目の mRNA ワクチン接種が、以前 2 回のワクチンには応答しなかった人の約 40%で抗 RBD IgG の中和抗体価を回復させることを観察した [673]。

◎2021 年 2 月 12 日～5 月 16 日に、チェコの臨床・実験医学研究所の腎臓部で経過観察した 2102 人の腎移植レシピエント（KTRs）における mRNA ワクチン接種と SARS-CoV-2 感染率の間の相関を調べた後ろ向き観察コホート研究では、KTRs の PCR での陽性結果とワクチン接種状態を測定した。ワクチン接種群での発生率は 1000 人日当たり 0.474（リス

---

[672] Caillard, S., et al. Antibody response to a fourth messenger RNA COVID-19 vaccine dose in kidney transplant recipients: a case series. Ann Intern Med 2022; 157: 455-456. https://doi.org/10.7326/L21-0598
[673] Charmetant, X., et al. Infection or a third dose of mRNA vaccine elicits neutralizing antibody responses against SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients. Sci Transl Med 2020; 14: eabl6141. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl6141

クのある 69,672 日当たり 33 症例）であったのに対し、ワクチン未接種群では 1000 人日当たり 1.370（リスクのある 57,658 日当たり 79 症例）であった。KTRs の未補正の発生率比は（IRR，ワクチン接種群に対する発生率／ワクチン未接種群に対する発生率）は 0.346（95%CI：0.227-0.514）だった。KTRs の多変量補正 IRR は 0.544（0.324-0.876）だった[674]。

（17）その他の基礎疾患のある患者

☆☆COVID-19 ワクチンの効果を免疫不全者と免疫正常者の間で比較した系統的レビューとメタ解析では、2020 年 12 月 1 日～2021 年 11 月 5 日に公刊された研究のデータセットを用い、2021 年 11 月に登されているが未だ公刊されていない、または進行中の研究を探索した。選択した研究は、COVID-19 ワクチンの効果を免疫不全の参加者と免疫正常の参加者の間で比較した前向き観察研究だった。頻度論的ランダム効果メタ解析を用いて、COVID-19 ワクチンの 1 回目及び 2 回目のワクチン接種後の抗体陽性率の相対的及び絶対的リスクを別々にプールした。1 回目，2 回目及び 3 回目接種後の SARS-CoV-2 抗体価レベルと 3 回目接種後の抗体陽性率のメタ解析を行わない系統的レビューが行われた。バイアスのリスクと科学的根拠の確からしさが調べられた。メタ解析には 82 研究が対象となった。これらの研究のうち、77（94%）は mRNA ワクチンを、16（20%）はウイルス・ベクター・ワクチンを、4（5%）は不活性化全ウイルス・ワクチンを用いていた。63 の研究は低いバイアスのリスクで、19 の研究は中等度のバイアスのリスクだった。1 回のワクチン接種後、抗体陽性化の起こり易さは、血液がん患者（リスク比 0.40［95%CI：0.32-0.50］，I^2=80%；絶対リスク 0.29［95%CI：0.20-0.40］，I^2=89%），免疫仲介炎症性疾患患者（0.53［0.39-0.71］，I^2=89%；0.29［0.11-0.58］，I^2=97%），固形がん患者（0.55［0.46-0.65］，I^2=78%；0.44［0.36-0.53］，I^2=84%）では、免疫正常の対照者と比較して、約半分で、臓器移植のレシピエント（0.06［0.04-0.09］，I^2=0%；0.06［0.04-0.08］，I^2=0%）は 16 倍抗体陽性になり難かった。2 回目接種後、抗体陽性化は、移植レシピエントで最も起こり難いままで、3 分の 1 が抗体陽性となっただけだった（0.39［0.32-0.46］，I^2=92%；0.35［0.26-0.46］）。抗体陽性化は、血液がん患者（リスク比 0.63［0.57-0.69］，I^2=88%；絶対リスク 0.62［0.54-0.70］，I^2=90%），免疫仲介炎症性疾患患者（0.75［0.69-0.82］，I^2=92%；0.77［0.66-0.85］，I^2=93%），固形がん患者（0.90［0.88-0.93］，I^2=51%；0.89［0.86-0.91］，I^2=49%）で上昇した起こり易さだった。HIV の患者と免疫正常の対照者の間では抗体陽性化は同様だった（1.00［0.98-1.01］，I^2=0%；0.97［0.83-1.00］，I^2=89%）。11 研究の系統的レビューでは、

[674] Zahradka, I., et al. Association between SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines and lower infection rates in kidney transplant recipients. A registry-based report. Ann Intern Med 2022; 175: 961-968. https://doi.org/10.7326/M21-2973

COVID-19 mRNA ワクチンの 3 回目の接種は固形がん，血液がん，免疫仲介炎症性疾患の非応答者における抗体陽性化と相関していたが、移植レシピエントでの応答は変動していて、HIV の患者と mRNA でないワクチン接種者では十分に研究されていなかった[675]。

A．自己免疫疾患

◎スイスの研究者は、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で治療している連続した 53 人のリウマチ性関節炎患者と 20 人の健常対照者（主として医療従事者から成る）で、抗 SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種により誘導された免疫を調べた。9 人の患者は mRNA-1273 の 2 回接種，残りの全員は BNT162b2 の 2 回接種を受けた。血清検体は、ベースライン，1 回目接種後 3 週，2 回目接種後 2 週で集められた。定量的抗体検査で、SARS-CoV-2 spike タンパク S1 と核タンパクに対する抗体が測定された（この検査は抗 S1 抗体が出来た人をワクチン接種か自然感染か見分けることが出来る）。ウイルス伝播性の中和に対応すると考えられる抗 SARS-CoV-2 S1 検査の閾値は未だ議論の最中であるが、133 U/ml のカットオフ・レベルが提案されている。より低いカットオフ・レベルとして>15 U/ml が示唆されている。1 回目と 2 回目のワクチン接種の間隔及びワクチン接種と検体採取の間隔は患者と対照者の間で同等だった。全てのリウマチ性関節炎の患者は従来型合成，生物学的製剤，分子標的型合成 DMARDs の持続的な治療を受けていた。メトトレキサートが 28 人（53%）の患者で中央値 15 mg/日（IQR：10-20）で用いられていた。53 人のうち 17 人（32%）の患者では低用量プレドニンが使われていて、平均の 1 日量は 5 mg（SD 1.9 mg）だった。患者または対照者の誰もベースライン及び観察期間に COVID-19 を示唆する症状を報告せず、誰も SARS-CoV-2 抗原や RT-PCR 検査で陽性とならなかった。2 人の患者が、ベースラインで無自覚の COVID-19 の既往と考えられる核タンパクへの抗体があり、これらの患者はその後の解析から除外された。SARS-CoV-2 S1 タンパクにワクチンが誘導した抗体価は、リウマチ性関節炎の患者では 1 回目接種後 3 週で中央値 0.4 U/ml（IQR：0.4-2.14），2 回目接種後 2 週で 657 U/ml（188-2500）で、対照者（1 回目接種後 3 週で中央値 99.2 U/ml［IQR：24.8-172］；2 回目接種後 2 週で 2500 U/ml（上限）［2500-250］，p<0.0001）よりも有意に低かった。対照者の 20 人中 18 人（90%）は 1 回目接種後に 15 U/ml に達したが、リウマチ性関節炎患者では 51 人中 5 人（10%）だけだった（p<0.001）。20 人の対照者中 9 人（45%）1 回目接種後に 133 U/ml に達したが、リウマチ性関節炎患者では 51 人中 1 人（2%）だけだった（p<0.001）。51 人のリウマチ性関節炎の患者のうち 6 人（12%）は 2 回目接種後も 15 U/ml を超える抗体価を持たず、これらの患者の 4 人は JAK 阻害剤を単独または併用で使用しており、1 人の患者はメトトレキセートとアバタセプトを使っていた。51 人の患者のうち 9 人（18%）は 2 回目接種後も 133 U/ml 未満の抗 S1 抗体価であったが、

[675] Lee, ARYB, et al. Efficacy of covid-19 vaccine in immunocompromised patients: systemic review and meta-analysis. BMJ 2022; 376: e068632. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068632

対照者では2回目接種後は全員が高い抗S1抗体価だった。従来型合成DMARD（csDMARD）を用いている16人の患者の13人（81%），抗サイトカイン生物学的製品を単独または併用で用いている18人の患者の17人（94%），アバタセプトを用いている5人の患者のうち4人（80%），JAK阻害剤を単独または併用で用いている12人の患者のうち8人（67%）では2回目接種後中和能と並ぶ（即ち>15 U/ml）抗体価の液性免疫応答が起こった。抗S1抗体価は、年齢，性，疾患の持続期間，低用量プレドニンの使用によって患者間に違いは無かった[676]。

［DMARDs を使っているリウマチ性関節炎の患者と健常者の間ではワクチンが誘導する液性免疫応答の動態は異なると考えられた。リウマチ性関節炎の患者の有意に多くが、中和と対応すると考えられる免疫応答を起こすために2回目のワクチン接種を必要とした。］

◎2020年12月7日～2021年3月11日の大規模接種で、SARS-CoV-2に対するmRNAワクチンの2回接種後1ヶ月（中央値30日［IQR：28-36］）で抗RBD抗体が検出不能だった（<0.4 U/mL）リウマチ性及び筋骨格疾患（RMDs）患者20人のケースシリーズでは、多くは女性（95%），白人（90%）で、年齢の中央値は46歳（IQR：37-51）だった。60%はBNT162b2を、40%はmRNA-1273を接種した。最も多い診断はSLE（50%），次いで筋炎（25%），血管炎（15%）だった。残りの2人は、シェーグレン症候群とサルコイドーシスだった。多くの患者は多様な免疫陽性剤を投与されていた（90%）。維持副腎皮質ステロイドは、16人患者の治療の一部で（80%）、中央値5 mg（範囲2.5～55 mg）。リツキシマブ（55%）は最も頻繁に処方されていた生物学的製剤で、ミコフェノール酸（50%）は、最も頻繁に報告された疾患修飾性抗リウマチ薬だった。1回目接種前のリツキシマブ投与の時期の中央値は14週（IQR：7-19）だった。2人（10%）の参加者だけがリツマキシブまたはミコフェノール酸を投与されず、それぞれベリムマブ及びアザチオプリンとタクロニムスの組み合わせで治療された。3人の患者では免疫グロブリンの静注が行われた。経過観察中COVOD-19の報告された診断は無かった[677]。

◎自己免疫疾患患者におけるCOVID-19ワクチン接種後の有害事象に関するアムステルダムの報告では、2つの進行中の前向きコホート研究に登録された全身性自己免疫疾患患者へ質問が送付された。2020年4月26日～2021年3月1日にアムステルダム・リウマチ・免疫センターからの全自己免疫疾患成人患者とアムステルダム・多発性硬化症センターからの全多発性硬化症成人患者が参加招請された。最初の研究に登録された患者は、同性で同様の年齢（年齢の差異5歳未満）の健常対照参加者を募集するよう求められた（義務的ではな

---

[676] Rubbert-Roth, A., et al. Anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Lancet Rheumatol 2021; 3: e470-e472. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00186-7

[677] Connolly, C. M., et al. Absence of humoral response after two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal disease: A case series. Ann Intern Med 2021; 174: 1332-1334. https://doi.org/10.7326/m21-1451

い)。人口統計学的データと医薬品使用の情報はベースラインで集められ、COVID-19 ワクチンの有害事象は、2021 年 4 月 14 日～4 月 30 日に集められた。参加者は、COVID-19 ワクチンを接種したかどうか尋ねられ、ワクチンを接種した参加者は、接種から最初 7 日以内に起こった局所または全身の有害事象があったか否か報告し、もしあれば、重症度と持続期間を報告した。軽症の有害事象は、毎日の活動を制限しない不快な反応，中等症の有害事象は、毎日の活動を制限する有害事象，重症の有害事象は、受診を必要とする有害事象と定義した。全身性有害事象には、熱，悪寒と震え，全身倦怠，嘔気，下痢，筋痛，関節痛，頭痛，疲労などだった。リウマチ性疾患の患者と健常対照者は、ワクチン接種後最初の 2 ヶ月の間に関節の訴えの数が増えたか否かを尋ねられ、自己免疫疾患の全患者は、ワクチン接種後 2 ヶ月までで自己免疫疾患に変化があったか否かを尋ねられた。患者と健常対照者への付加的質問では、ワクチンが安全の感覚、または QOL を改善したか否かが調べられた。1 回目の COVID-19 ワクチン接種後少なくとも 4 日目に質問に答えた全参加者を解析対象とした。質問は、自己免疫疾患の 2515 人と 903 人の健常対照者に送付され、そのうち 1780 人の患者と 660 人の対照者が質問に答えた。505 人の患者（204 人のリウマチ性関節炎と 81 人の多発性硬化症の患者を含む）と 203 人の健常対照者が 1 回目のワクチンを接種後少なくとも 4 日で質問に答え、解析対象となった。ワクチン接種と質問への回答の間の期間の中央値は患者については 15 日（IQR : 10-25)、健常対照者については 15 日（10-34）だっった。患者と健常対照者の両方の平均年齢（SD）は 64 歳（11）で、505 人の患者のうち 329 人（65%)、203 人の対照者のうち 133 人（66%）が女性だった。505 人の患者のうち 348 人（69%）（204 人のリウマチ性関節炎の患者のうち 189 人［93%］及び 81 人の多発性硬化症の患者のうち 59 人［73%］）は免疫抑制剤の治療を受けていた。生物学的製剤は 147 人（29%）の患者に処方され、主として、リウマチ性関節炎患者における TNF 阻害剤と多発性硬化症患者における抗 CD20 療法だった。ChAdOx1 nCoV-19 と BNT162b2 が患者と対照者で最も多いワクチンだった。505 人の患者のうち 231 人（46%），203 人の対照者のうち 104 人（51%）が ChAdOx1 nCoV-19 を接種し、209 人（41%）の患者と 90 人（44%）の対照者が BNT162b2 を接種した。65 人（13%）の患者と 9 人（4%）の対照者は mRNA-1273 を接種した。258 人（51%）の患者と 106 人（52%）の対照者に少なくとも 1 つの軽症の有害事象があり、105 人（21%）の患者と 38 人（19%）の対照者が中等度の有害事象を報告した。重症の有害事象は稀で（505 人の患者のうち 6 人［1%］，対照者では無し)、重篤な有害事象は起こらなかった。全体で、患者と対照者ともに、最も多い有害事象は接種部疼痛で（196［39%］対 82［40%］)、全ワクチン横断的に一貫していた。全身性有害事象は 505 人の患者のうち 222 人（44%)、203 人の健常対照者のうち 82 人（40%）で報告され、最も頻繁なのは疲労と頭痛だった。関節の訴えは対照者よりリウマチ性疾患患者で多かったが（49［10%］対 3［1%］)、小さな割合（26［5%］）の患者だけが、COVID-19 ワクチン接種後 2 ヶ月までの自己免疫疾患の悪化を報告した。424 人のリウマチ性疾患の患者の 26 人（6%）で、COVID-19 ワクチンのために免疫抑制療法が延期された。多変量ロジス

ティック回帰解析では、何らかの有害事象，全身性有害事象，中等症または重症の有害事象は、患者と対照者の間で同様のオッズで、これはリウマチ性関節炎または多発性硬化症の患者を健常対照者と比較した場合でも一貫していた。年齢は自己免疫状態と中等症または重症の有害事象の間の相関の有意な効果の修飾因子だったが、付加的な年齢階層化（55 歳以下と 55 歳を超える）多変量回帰解析では両方の階層で統計的有意に達しなかった。ChAdOx1 nCoV-19 の接種，女性，若い年齢（55 歳以下）は、COVID-19 ワクチン接種後の、何らかの有害事象，全身性有害事象，中等症または重症の有害事象の報告され易さと、独立して相関していた。1 回目の COVID-19 ワクチン接種後 7 日以内に質問に回答した参加者を解析から除いても、結果は同様のままだった。多くの参加者（289 人の患者のうち 217 人［75%］と 120 人の対照者のうち 91 人［76%］）は 1 回目の COVID-19 ワクチン接種後 2 週間からより安全になったと感じたと報告し、更に、288 人の患者のうち 58 人（20%）及び 120 人の対照者のうち 17 人（14%）は QOL の全体的改善を報告した [678]。
［自己免疫疾患の患者における COVID-19 ワクチンの有害事象は、ワクチンの種類にかかわらず、健常対照者と同様だった。］

☆自己免疫疾患患者における COVID-19 ワクチン後の抗体産生への異なる免疫抑制剤の効果を調べたオランダの研究では、オランダにおける 2 つの進行中の前向きコホート研究の対象となっている自己免疫疾患患者と健常対照者の血清検体を集めた。参加者は、当時高齢者のワクチン接種を優先していたオランダの国家的ワクチン・プログラムを通じた何らかの COVID-19 ワクチンを接種していた。検体は、1 回目または 2 回目の COVID-19 ワクチン接種後に集められた。連続した検体は集められなかった。SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインに対する抗体陽性率と IgG 抗体価が測定された。ワクチン接種時と少なくとも検体採取時までの薬剤使用と抗体陽性率，IgG 抗体価の間の相関をロジステック及び線形回帰分析で調べた。2020 年 4 月 26 日～2021 年 3 月 1 日に、3682 人のリウマチ性疾患，546 人の多発性硬化症，1147 人の健常対照者が 2 つの前向きコホート研究に参加した。自己免疫疾患患者（n=632）と健常対照者（n=289）の 1 回目（507 人の患者と 239 人の健常対照者）または 2 回目（125 人の患者と 50 人の健常対照者）の COVID-19 ワクチン接種後の検体が集められた。患者と対照者の両方の平均年齢は 63 歳（SD 11）で、632 人の患者のうち 423 人（67%），289 人の対照者のうち 195 人（67%）が女性だった。SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者の中で、1 回目のワクチン接種後の抗体陽性率は、患者で対照者よりも有意に低かったが（432 人の患者のうち 210 人［49%］対 210 人の対照者のうち 154 人［73%］，補正オッズ比 0.33［95%CI：0.23-0.48］，p<0.0001）、主としてメトトレキセートまたは抗 CD20 療法で治療されている患者における低い抗体陽性率のためだった。2 回目のワクチン接種後、抗 CD20 療法（7 人の患者のうち 3 人［43%］）で治療され

[678] Boekel, L., et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune disease. Lancet Rheumatol 2021; 3: E542-E545. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00181-8

ている患者を除き、抗体陽性率は全ての患者治療サブグループで 80%を超えた。SARS-CoV-2 感染の既往のある患者での 1 回接種後の抗体陽性化率（75 人の患者のうち 72 人［96%］）と IgG 抗体価（127 AU/mL［IQR：27-300］）と、SARS-CoV-2 感染の既往の無い患者における 2 回目接種後の抗体陽性率（106 人の患者のうち 97 人［92%］）と IgG 抗体価（49 AU/mL［IQR：17-134］）の間で、差は認められなかった[679]。
［特定の免疫抑制剤で治療されている高齢患者では、1 回目のワクチン接種後の抗体陽性化は遅れるが、ワクチンにせよ自然感染にせよ、2 回目または繰り返す SARS-CoV-2 への暴露は、免疫抑制剤を投与されている患者での液性免疫を改善する。］

☆免疫仲介性炎症性疾患のために治療的な免疫抑制を行っている患者は COVID-19 のワクチンの臨床試験から除外されていた。メトトレキセートと広く使用されている分子標的薬を用いている患者での COVID-19 ワクチン BNT162b2（接種間隔を拡げる政策のため 1 回接種後の所見）への液性・細胞性免疫応答を、健常対照者と比較した英国のコホート研究では、ロンドンと南東イングランドの特別な乾癬のセンターにおいて、皮膚科学的に確認された乾癬で、メトトレキセートまたは分子標的薬（TNF 阻害薬, IL-17 阻害薬, IL-23 阻害薬）の投与を受けている連続的な患者を募集した。ワクチン接種した、乾癬が無く、全身性免疫抑制療法を受けていないボランティアが健常対照者となった。登録には、全参加者は、BNT162b2 を接種する必要があった。免疫原性は、ワクチン接種の直前と接種後 28 日（±2 日）で評価した。主要評価項目は、野生型 SARS-CoV-2 への中和抗体応答で定義される SARS-CoV-2 糖タンパクへの液性免疫と、ワクチン接種後 28 日における spike 特異的 T 細胞応答（インターフェロンγ, IL-2, IL-21 など）だった。2021 年 1 月 14 日～4 月 4 日に、乾癬の 84 人の患者（17 人がメトトレキセート，27 人が TNK 阻害剤，15 人が IL-17 阻害剤，15 人が IL-23 阻害剤で治療している）と 17 人の健常対照者が対象となった。研究対象者は、年齢の中央値 43 歳（IQR：31-52），56 人（55%）が男性，45 人（45%）が女性，85 人（84%）の参加者が白人だった。抗体陽性率は、健常対照者（17 人中 17 人［100%, 95%CI：80-100］）よりも、免疫抑制剤の投与を受けている患者（77 人中 60 人［78%，67-87］）で低く、最も低い率はメトトレキセートの投与を受けている患者だった（15 人中 7 人［47%, 21-73］）。野生型 SARS-CoV-2 に対する中和活性はメトトレキセートの投与を受けている患者（50%阻止希釈 129［IQR：40-236］）で、健常対照者（317［213-487］，p=0.0032）より低かったが、分子標的薬を受けている患者（269［141-418］）では保たれていた。B.1.1.7 変異株に対する中和抗体価は、全参加者で同様に低かった。細胞性免疫は全群で誘導され、メトトレキセートまたは分子標的薬の投与を受けている患者で、対照者と比較して、減衰し

[679] Boekel, L., et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune disease in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. Lancet Rheumatol 2021; 3: 778-788. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00222-8

ていなかった[680]。
［抗体陽性率だけでは、治療的免疫抑制療法を受けている免疫仲介性炎症性疾患の患者におけるワクチンの免疫原性を適切に反映していない可能性がある。］

2 回目の接種後 14 日目については、82 人の参加者のデータが利用可能だった。研究集団は、2 回の BNT162b2 接種を受けたメトトレキセート（n=14），TNF 阻害剤（n=19），IL-17 阻害剤（n=14），IL-23 阻害剤（n=20）を投与されている乾癬患者と、15 人の健常対照者だった。研究集団の年齢の中央値は 44 歳（IQR：33-52）で、43 人（52%）が男性で、71 人（87%）が白人だった。全参加者で、2 回接種後検出可能な spike 特異的抗体が認められ、全群（メトトレキセート，分子標的薬，健常対照者）で野生型，アルファ変異株，デルタ変異株に対する中和抗体価は同等だった。対照的に、2 回のワクチン接種後、T 細胞応答が検出可能だったのは、メトトレキセート群（13 人中 8 人［62%（95%CI：32-86）］）と分子標的薬群（50 人中 37 人［74%（60-85），p=0.38］）では、対照群（14 人中 14 人［100%（77-100），p=0.022］）と比較して、低い割合の参加者だった。メトトレキセート群（10^6 細胞当たりサイトカイン分泌細胞の中央値は 160［IQR：10-625］），分子標的薬群（169［25-503］，p=0.56），対照群（185［133-328］，p=0.41）の間で、T 細胞応答の大きさに差は無かった[681]。
［BNT162b2 の 2 回目接種後 14 日において、機能的な液性免疫（中和抗体応答）はメトトレキセートや分子標的薬によって障害されなかった。免疫抑制されている患者の一部では 2 回接種後に T 細胞応答が検出されなかった。］

◎SLE 患者はワクチンの臨床試験では除外されており、COVID-19 ワクチンの安全性に関するデータは不足している。さらに、mRNA ワクチンの使用は、核酸によるトル様受容体の刺激は炎症のリスクを上げると考えられるため、SLE の患者における、これらの新たなワクチン技術の認容性についての相当な懸念が起こしている。国際的な全身性ループスにおける COVID-19 に対するワクチン接種研究（VACOLUP 研究）の主要目的は SLE の患者における、炎症の発生リスクを含む COVID-19 の認容性を患者の視点から評価することである。VACOLUP は、SLE の医学的に確認された診断を自己報告した患者を対象とする、43 の質問からなるウェッブ調査に基づく領域横断研究で、2021 年 3 月 22 日～5 月 17 日に行われた。主要評価項目は、炎症（flare）を含む副作用の発生だった。30 ヵ国からの 696 人（669 人［96%］が女性，27 人［4%］が男性；年齢の中央値は 42 歳［IQR：34-51］）を対象とし、全患者が少なくとも 1 回のワクチンを接種し、343 人（49%）の患者は 2 回目の

[680] Mahil, S. K., et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. Lancet Rheumatol 3; E627-E637. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00212-5
[681] Mahil, S. K., et al. Humoral and cellular immunogenicity to a second dose of COVID-19 vaccine BNT162b2 in people receiving methotrexate or targeted immunosuppression: a longitudinal cohort study. Lancet Rheumatol 2022; 4: e42-e52. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00333-7

接種を受けた。最も多いワクチンは BNT162b2 で（399 人［57%］の参加者），CoronaVac（156［22%］の参加者），ChAdOx1 nCoV-19（73 人［10%］の参加者），mRNA-1273（57 人［8%］）だった。副作用は 1 回目接種後 316 人の患者（45%）で、2 回目接種後の 343 人の患者のうち 181 人（53%）で報告され、性（女性 46%［308/609］vs 男性 30%［8/27］，p=0.11），年齢（副作用を報告した患者では中央値 41 歳［IQR：34-50］vs 副作用を報告しなかった患者では 43 歳［IQR：35-52］，p=0.079），ワクチンのタイプ（mRNA ワクチンを接種した患者で 45%［204/456］vs 他の様式のワクチンを接種した患者で 46%［111/239］，p=0.69；ワクチンのタイプが分からない患者を除く）によって違いを認めなかった。2 回目のワクチンを接種した患者で、1 回目の接種後に副作用を報告した患者では、しなかった患者と比較して、2 回目接種後にも副作用を報告し易かった（81%［109/135］vs 35%［72/205］，相対リスク［RR］2.30［95%CI：1.88-2.82］，p<0.0001）。SLE の患者で報告された副作用は 83%（2232/2683）が軽度または中等度の強さ（即ち、日常の仕事を行う能力に影響が無い）だった。696 人の患者のうち 21 人（3%）で医学的に確認された SLE の炎症（SLE flare）を認め、典型的には、COVID-19 ワクチン接種後中央値 3 日（IQR；0-29）での、主に筋骨格症状（19 n 人の患者［90%］）と疲労（18 人の患者［86%］）だった。これらの炎症のために 21 症例のうち 15 例（71%）で SLE の治療が変更され、4 例（19%）が入院した。ワクチン接種前の 1 年間に炎症を認めていた患者では、COVID-19 ワクチン接種後に SLE の炎症が起こるリスクが増加していた（RR 5.52［95%CI：2.17-14.03］，p<0.0001）。副作用や SLE の炎症と、SLE の治療薬または前の SLE の症状の間に有意な相関は認められなかった [682]。

［SLE の患者での COVID-19 ワクチン接種後の副作用は多いが（約 50%）、ほとんどの症例で日常機能に障害を起こさなかった。mRNA ワクチンと他の様式のワクチンでも違いは無かった。COVID-19 ワクチン接種後の医学的に確認された炎症の数は低かった。ワクチン接種から炎症の発症までの期間の中央値は短く、本当の SLE の炎症と頻繁な予期されたワクチン接種後の副作用を鑑別することは難しいと考えられ、3%の SLE の炎症は過剰評価されている可能性がある。］

◎米国の研究者は、BNT162b2 または mRNA-1273 mRNA ワクチンを接種した後の抗 CD20 モノクローナル抗体で治療中の多発性硬化症（MS）の患者（n=20）を健常対照者（n=10）と比較して、抗原特異的抗体，B 細胞及び T 細胞応答を経時的に調べた。抗 CD20 モノクローナル抗体（aCD20）での治療は、多くの患者で spike 特異的及び受容体結合ドメイン（RBD）特異的抗体と記憶 B 細胞の応答は有意に減少していたが、その効果は最後の aCD20 からの期間が長くなると改善し、B 細胞の再構成の程度も改善した。対照的に、

[682] Felten, R., et al. Tolerance of CIVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. Lancet Rheumatol 2021; 3: E613-E615. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00221-6

aCD20 で治療された MS の患者は、ワクチン接種後、抗原特異的 CD4 及び CD8 T 細胞応答を生成した。aCD20 による治療では循環濾胞性ヘルパーT（T_{FH}）応答と増強した CD8 T 細胞誘導から成る、偏した応答であったが、1 型ヘルパーT（T_{H1}）細胞のプライミングは保たれていた。抗 RBD IgG を欠く aCD20 で治療した MS 患者は、循環 T_{FH} 応答が最も重篤に欠け、CD8 T 細胞応答は強かった [683]。

◎多発性硬化症（MS）で B 細胞枯渇療法を行っている患者において、ワクチンの COVID-19 に特異的な免疫を産生する能力を調べたイスラエルの病院の単施設研究では、オクレリズマブ（ocrelizumab）で治療された MS 患者，健常対照者，未治療の MS 患者を対象とした。ワクチン接種は 2020 年 12 月～2021 年 4 月に行われた。参加者は抗体を調べるために BNT162b2 の 2 回接種後 2～4 週、T 細胞を調べるために 2～8 週で供血した。ワクチン接種後に SARS-CoV-2 特異的抗体及び T 細胞応答が有る、オクレリズマブで治療した患者の中での割合を評価した。全参加者が SARS-CoV-2 抗体検査を受け、29 人のオクレリズマブ治療患者と 15 人の健常対照者が SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答の検査を受けた。112 人の参加者のうち、49 人（43.8% ; 33 人［67.3%］が女性，平均［SD］年齢 47.9 歳［13.3］）が MS でオクレリズマブで治療され、23 人（20.5% ; 18 人［78.3%］が女性，平均［SD］年齢 49 歳［13.4］）が MS で疾患修飾療法で治療されず、40 人（35.7% ; 25 人［62.5%］が女性，平均［SD］年齢 45.3 歳［16］）は健常対照者だった。29 人のオクレリズマブで治療された患者のうち 26 人（89.7%）と 15 人の健常対照者のうち 15 人（100%）ではワクチン接種後同レベルの SARS-CoV-2 特異的 T 細胞が有った（それぞれ、平均［SD］15.4［7.6］vs 14.3［6.3］のスポット形成細胞）。平均抗体価と抗体陽性の割合はオクレリズマブで治療された患者（S1/S2 について平均［SD］抗体価 26.2 AU/mL［49.2］，抗体陽性率 40 人中 10 人［25%］; 受容体結合ドメインについて 376.5 AU/mL［907.6］，49 人中 20 人［40.8%］）で、健常対照者（S1/S2 について平均［SD］抗体価 238 AU/mL［100］，抗体陽性率 100% ; 受容体結合ドメインについて 12,712 AU/mL［9114］，100%）及び未治療患者（S1/S2 について平均［SD］抗体価 288.3 AU/mL［113.8］，抗体陽性率 100% ; 受容体結合ドメインについて 10,877 AU/mL［9476］，100%）と比較して低く、オクレリズマブ輸注からの時間と正の相関が認められた（S1/S2 について $r=0.7$，$p<0.001$，受容体結合ドメインについて $r=0.4$，$p=0.04$）[684]。

◎多発性硬化症（MS）の診断と診断され、18 歳以上の患者で、mRNA-1273 または

---

[683] Apostolidis, S. A., et al. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. Nat Med 2021; 27: 1990-2001. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01507-2

[684] Brill, L., et al. Humoral and T-cell response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. JAMA Neurology 2021; 78: 1510-1514. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3599

BNT162b2 のワクチン接種を予定している患者を対象としたスイスの単施設前向き観察コホート研究では、除外基準は、MS の疾患修飾療法（DMT）以外のワクチンへの応答に影響する治療と検査で確認された症候性 SARS-CoV-2 感染の既往だった。血清検体が t0（ワクチンの 1 回目接種の前 2 週間以内），t1（2 回目接種後 21～35 日）で集められた。SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメインに対する IgG の定量には化学発光微粒子免疫検査が用いられた（21-40,000AU/mL；抗体陽性カットオフ 50 AU/mL）。CD19+B 細胞は t0 に蛍光活性化セルソーティングで測定された。最後の抗 CD20 投与からの期間（DMTs）及び CD19+B 細胞数と、log 転換した SARS-CoV-2 IgG との間の相関を、年齢と性で補正し線形モデルで調べた。2021 年 2 月 25 日～5 月 11 日に 120 人を、以下の治療に募集した。抗 CD20（n=58, オクレリズマブが 32，リツキシマブが 25，オファツムマブが 1），スフィンゴジン-1-リン酸受容体（S1P）修飾薬（n=9, フィンゴリモドが 7, オザニモドが 2），クラドリビネ（n=15），テリフノミド（n=24），無治療（n=14）だった。全員が 2 回のワクチン接種を受けた（接間隔の中央値 28 日［IQR：28-30］）。T0 と 1 回目接種の間の中央値は 0（0-0），2 回目の接種と t1 の間中央値は 26 日（21-32）だった。T0 では 4 人が陽性結果で（クラドリビネ n=1, 抗 CD20 n=2，無治療 n=1）、その後の解析から除外された。t1 で抗体陰性のままだった患者の割合は、抗 CD20 群で 48.2%，S1P 修飾薬群で 33.3%，クラドリビネ群で 7.1%，テリフノミド群で 0%, 無治療群で 0%だった。無治療と比較して、抗 CD20（β=-2.19, p<0.001）と S1P 修飾薬（β=-1.92，p<0.001）は低い SARS-CoV-2 IgG と相関したが、テリフロミド（β=-0.01，p=0.98）とクラリドビネ（β=-0.39，p=0.44）では有意な違いは認められなかった。MS におけるリツキシマブの投与量が少なく、経過観察中に視神経脊髄炎の事例があったために、CD19+B 及び CD19+CD27+記憶 B 細胞を定期的に測定し（少なくとも 3 ヶ月毎）、CD19+CD27+細胞集団が増えている（≧1 細胞/μL）症例だけにおいて、安定している患者にオクレリズマブとリツキシマブの投与を予定した。最後の抗 CD20 投与と 1 回目のワクチン接種の間の中央値は 7.1 ヶ月（IQR：4.3-9.3）で、19 人（34.5%）は最後の抗 CD20 投与の 6～9 ヶ月で 1 回目接種を受け、15 人（27.3%）は 9 ヶ月以上で受けた。CD19+B 細胞は最後の投与後 6 ヶ月で再集団化を始めた。最後の抗 CD20 投与後の時間とともに SARS-CoV-2 IgG と CD19+B 細胞数の進歩的な増加が認められた。リツキシマブとオクレリズマブを別に解析すると、相関は同様だった。ワクチン接種を待っている間に再燃した患者は居なかった[685]。

◎リウマチ性関節炎または乾癬性関節炎のため COVID-19 ワクチン接種時に JAK 阻害剤で治療されていて、COVID-19 ワクチンの完全な接種の完了（BNT162b2，mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種；Ad26.COV2.S の 1 回接種；SARS-CoV-2 感染の既往後、

[685] Disanto, G., et al. Association of disease-modifying treatment and anti-CD20 infusion timing with humoral response to 2 SARS-CoV-2 vaccines in patients with multiple sclerosis. JAMA Neurology 2021; 78: 1529-1531. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3609

何れかのワクチンの 1 回接種）後少なくとも 2 週間で抗体検査（抗 spike IgG）を行ったコホートの患者のフランスの研究では、非応答者に関係する因子を同定するため、応答者と非応答者を比較した。13 施設からの 113 人の患者が対象となり、2021 年 3 月 16 日～7 月 22 日に抗体検査が行われた。113 人の患者のうち、98 人（87%）はリウマチ性関節炎で、15 人（13%）が乾癬性関節炎だった。平均年齢 61.8 歳（SD 12.5）で 81 人（72%）の患者は女性，32 人（28%）は男性だった。56 人（50%）はバリシチニブを、30 人（27%）はトファシチニブ，27 人（24%）はウパダシチニブを使っていた。2 人（2%）の患者を除き、JAK 阻害剤の治療はワクチン前後で中止されなかった。9 人（8%）の患者は確認された SARS-CoV-2 感染の既往があり、そのうち 4 人（44%）がフランスの推薦に従って 1 回のワクチンを、5 人（55%）は 2 回のワクチンを接種した。SARS-CoV-2 感染の既往の無い 104 人の患者では、5 人（5%）が 3 回目のワクチンを接種した。2 回の接種間隔の平均（3 回目の接種をした人では、最初の 2 回について）は BNT162b2 と mRNA-1273 では 4.5 週（SD 0.96），ChAdOx1 nCoV-19 では 11.3 週（2.0）だった。抗体検査は、ワクチンの最終接種後平均 8.7 週（SD 5.2）で行われた。全体の応答率（検査キット製造者のカットオフ値で抗 spike 抗体が検出できる患者の割合）は 88%（100/113）だった。非応答者は応答者より高齢だった（p=0.020）。非応答者は、ウパダシチニブ（26%［7/27］）でバリシチニブ（9%［5/56］）やトファシチニブ（3%［1/30］）より高かったが、ワクチン接種時の平均年齢はウパシチニブと他の JAK 阻害剤で違いはなかった（61.4 歳［SD 11.5］対 61.9 歳［12.8］，p=0.51）。ウパダシチニブを投与されている 7 人の非応答者のうちの 4 人を除いて、非応答者は全て 65 歳以上だった。抗体価は、トファシチニブまたはバリシチニブで治療されている患者において、ウパダシチニブで治療されている患者よりも高かった。最後のワクチン接種から抗体検査までの期間は、非応答者において、応答者よりも、僅かに長かった（11.3 週［SD 5.9］対 8.3［5.0］，p=0.099）。メトトレキセート，副腎皮質ステロイド，JAK 阻害剤の用量，疾患活動性，ワクチンのタイプなどの他のパラメータの何れも、非応答者と相関しなかった。リツキシマブの使用の既往（18［16%］）は非応答者と相関しなかったが、最終のリツキシマブの投与はワクチン接種の 6 ヶ月以上前だった [686]。

◎スイスでは、通常のワクチン接種レジメン後 12 週で抗 S1 応答を起こさなかった全リウマチ性関節炎の患者に 3 回目のワクチンを提供した。特に、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）は以前のワクチン接種期間に止められていなかった。血清検体が 3 回目のワクチン接種の前と 2 週間後に集められた。SARS-CoV-2 S1（範囲 0.4-2500 U/ml）と SARS-CoV-2 核タンパクを測定する定量的抗体検査を行い、無症候 SARS-CoV-2 感染を同定した。この検査の結果は、示唆された 133 U/mL のカットオフ・レベルで、SARS-CoV-2 の in vitro

[686] Seror, R., et al. Do JAK inhibitor affect immune response to COVID-19 vaccination? Data from the MAJIK-SER registry. Lancet Rheumatol 2022; 4: e8-e11. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00314-3

中和と相関を示していた。2021 年 7 月 14 日～8 月 25 日に、mRNA に基づく抗 SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種への応答が、無いか最小限であるリウマチ性関節炎の 17 人の患者が 3 回目のワクチンを受けた。これらの患者の全員に、同じ製造者のワクチンが用いられた。多くの患者は、通常の DMARD と生物製剤（5 人［29%］）またはヤヌス・キナーゼ（JAK）阻害剤（5 人［29%］）の組み合わせで治療されていた。他の患者は、単一療法（通常の DMARD n=1，生物学的 DMARD n=3，JAK 阻害剤 n=3）で治療されていた。17 人中 16 人の患者は一時的に DMARD 治療を中断することに同意した。1 人は同時的なクローン病の以前の再燃のためにレフルノミドと TNF 阻害剤を続けた。3 回目のワクチン接種直前には、抗 S1 抗体の低いかまたは認められなかった（中央値 19.5 U/mL［IQR：0.45-48］）。3 回目のワクチン接種後 2 週間で、抗 S1 抗体の有意な上昇が認められた（中央値 2500 U/mL［IQR：798-2500］，p<0.0001）。12 人（71%）の患者は最大の抗 S1 抗体価（2500 U/mL の検査上限）で、3 人は中等度の抗 S1 抗体価だった。連日の 5 mg プレドニゾロンが続けられた 2 人の患者では、DMARD 投薬（1 人はメトトレキセートとバリシチニブ，他方はレフルノミド，ヒドロキシクロロキン，アナキンラ）を中止していたが、3 回目の接種後、閾値の 133 U/mL を超える抗体価とならなかった。6 人の患者（35%）では連日中央値 5 mg（IQR：5-5）のプレドニゾロンを同時的使っていて、プレドニゾロンを用いていない患者（中央値 2500 U/mL［IQR：2500-2500］）では、用いている患者と比較して、抗 S1 抗体価（515［119-859］）は有意に高かった（p=0.001）。DMARD 中止期間に、疾患活動性の上昇が、約半分の患者で認められた [687]。

B．腎不全／透析患者

☆腎不全の患者は SARS-CoV-2 感染のリスクが高く、効果的なワクチンが強く求められる。mRNA ワクチンが、透析患者（DP）や腎移植レシピエント（KTR）において、健常対照者（HC）と比較して、B 細胞や形質細胞をどの程度誘導するかは分っていない。ドイツの研究者は、35 人の HC，44 人の DP，40 人の KTR の液性及び B 細胞応答を調べた。HC と比較して、KTR や DP では、抗 BNT162b2 応答が顕著に障害されていた。DP では、応答は遅延し（2 回目接種後 3～4 週）、抗 S1 IgG 及び IgA 陽性率は低下していて、それぞれ 70.5%及び 68.2%だった。一方、KTR では、認識されなかった感染の既往があり、抗 S1 抗体が出来た 1 人の患者を除いて、IgG 応答が認められなかった。抗原特異的 B 細胞（RBD+）の多くは HC において形質芽細胞やスイッチ後の記憶 B 細胞分画で認められたが、RBD+

[687] Schmiedeberg, K., et al. Efficacy and tolerability of a third dose of an mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatid arthritis with absent or minimal serological response to two previous doses. Lancet Rheumatol 2022; 4: e11-e13. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00328-3

B 細胞は、DP や KTR からのスイッチ前とナイーヴ B 細胞に多かった。コホートの抗原特異的循環形質芽細胞の頻度と絶対数は Ig 応答と相関していて、他のワクチンでは報告されていない特徴だった[688]。
［免疫抑制は mRNA ワクチン接種後の障害された防御免疫となっていて、Ig 誘導や対応する形質芽細胞や記憶 B 細胞の生成が障害されていた。］

☆透析患者と腎移植レシピエントは、COVID-19 関連疾患や死亡に弱い。ドイツでは、医療従事者，透析患者，腎移植のレシピエントなどの 3100 人以上の参加者において、mRNA ワクチンである BNT162b2 または mRNA-1273 のブースト・ワクチン接種に対する 8 週間の間の特異的な細胞性（IFN-γ放出試験とフロー・サイトメトリー）or／and 液性免疫応答（ELISA）を調べる多施設前向き観察研究を行った。SARS-CoV-2 ワクチン接種は、透析患者において、医療従事者と同様の抗体陽性化効果（>95%）を誘導したが、腎移植レシピエントでは顕著に障害されていた（42%）。T 細胞免疫も、概ね液性免疫と類似していた。抗体陽性化の失敗の大きなリスク因子は、免疫抑制剤の数とタイプ（ベラタセプト，MMF-MPA，カルシニュウリン阻害剤）及びワクチンのタイプ（BNT162b2）だった。mRNA-127 で誘導された抗体陽性化率は、BNT162b2 と比較して、透析患者で 97%及び 88%（p<0.001），移植レシピエントで 49%及び 26%だった（p<0.001）。Spike タンパクの新しい結合ドメイン（RBD）に対する特異的な IgG 抗体は、mRNA-1273 の接種を行った透析患者で（95%）、BNT162b2（85%）と比較して高かった（p<0.001）。ワクチンは安全で、高度に有効で、ブースト・ワクチン接種後、パンデミック第 3 期の間に透析患者における症候性 COVID-19 と死亡疾患の発生率をほぼ完全に防いだ[689]。
［mRNA-1273 と BNT162b2 の差の最も単純な説明は、mRNA-1273 の 3 倍以上の抗原量と取扱いの容易さである。免疫が十分な人では無視出来る差であるが、免疫不全患者では重要である。］

◎透析患者や腎移植レシピエントを含む、慢性腎臓疾患（CKD）の患者における SARS-CoV-2 ワクチン接種後の免疫の代理測定値を評価した研究とプレプリントについての英国レビューでは、35 の研究（28 の公刊，7 のプレプリント）を認め、標本規模は 23 人～1140 人の参加者で、ワクチン接種後の経過観察は 1 週～1 ヵ月の範囲だった。これらの研究のうち 17 では対照群を登録していた。透析患者についての 22 研究では、mRNA ワクチンの 1 回

---

[688] Rincon-Arevalo, H., et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. Sci Immnunol 2021; 6: eabj1031. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031
[689] Stumpf, J., et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. Lancet Reg Health Eur 2021; 9: 100178. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100178

接種後 18%～53%，2 回接種後 70%～96%で抗体産生が認められた。移植レシピエントについての 14 研究では、mRNA ワクチンの 2 回接種後に 3%～59%が検出可能な液性及び細胞性応答を起こした。ワクチン接種後、再発や *de novo* の糸球体腎炎及び急性移植片拒絶が報告された事例が何例かあり、調査を持続する必要性を示唆していた[690]。

☆BNT-162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の接種を受けた施設での血液透析患者における中和抗体（nAbs）の誘導を調べた英国の研究では、英国中の血液透析の患者のメタコホートを要約した。この多施設コホート研究では、ワクチン接種後の抗体応答を、関心のある事前に特定されたコホートの間で比較した。野生型，Asp614Gly 変異株（D614G），VOCs であるアルファ（B.1.1.7），ベータ（B.1.351），デルタ（B.1.617.2）と同様の spike に対する高速生ウイルス中和検査を用いた。最初の中間解析では、BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 によって誘導される中和抗体応答には差が無いという仮説を試した。178 人の患者において、ワクチン接種前，1 回目接種後中央値 28 日（IQR：26-35），2 回目接種後 33 日（26-48）に血清を採取した。ChAdOx1 nCoV-19 と BNT162b2 の接種者間で、年齢（中央値 63.2 歳 vs 63.1 歳），性（34.0%対 38.1%が女性），民族，糖尿病の存在、免疫抑制状態に有意な違いは無かった。最初に、ワクチン前に抗体陰性の人（ELISA で検出可能な抗 S IgG が無いか、野生型または D614G に対する nAbs が無く、ワクチン接種開始前に PCR 検査で陽性が無い）について、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 の 2 回接種後 33 日目の nAbs 応答を調べた。BNT162b2 は全 5 変異株にわたって nAbs 抗体価（nAbTs）を誘導した（50%阻止を達成するのに必要な nAbsTs の中央値［IC_{50}］は野生型に対して 582，D614G に対して 327，アルファに対して 174，ベータに対して 136，デルタに対して 267）。ChAdOx1 nCoV-19 への応答は BNT162b2 と比較して顕著に減少していて、アルファ（>4 倍の低下，IC_{50}>40 の検出限界以下），ベータ（>3 倍の低下， 検出限界以下），デルタ（>6 倍の低下，定量化範囲以下）に対する重症からの防御の相関より下に低下していると考えられた。nAbsT で階層化すると（低［IC_{50} <40］，中［IC_{50} 40-256］，高［IC_{50} >256］）、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後の、BNT162b2 へと比較しての、応答の異なる分布が良く分かった（順序付きロジステック回帰におけるワクチンの効果についての ANOVA で p<0.0001）。感染の既往のある患者での同様の解析では、ChAdOx1 nCoV-19 と BNT162b2 の間の差はより小さく、ChAdOx1 nCoV-19 は全ての変異株について nAbT IC_{50} の中央値は>150 で、ある状況においては、アデノウイルス・ベクター・ワクチンが有用であることを示唆していた[691]。

［健常人との比較では、BNT162b2 に対しては、透析患者も健常者（両方とも未感染）も

---

[690] Carr, E. J., et al. Review of early immune response to SARS-CoV-2 vaccination among patients with CKD. Kidney Int Rep 2021; 6: 2292-2304. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.06.027

[691] Carr, E. J., et al. Neutralising antibodies after COVID-19 vaccination in UK haemodialysis patients. Lancet 2021; 398: 1038-1041. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01854-7

同様の応答だったが、ChAdOx1 nCoV-19 へは透析患者では減衰した応答だった。透析患者の BNT162b2 への応答は高齢患者では減衰していた。]

C．COVID-19 の後遺症のある人

☆COVID-19 の後遺症のある人に、SARS-CoV-2 に対するワクチン接種を行った場合、症状を悪化させる危険があり、そのことで一般のワクチン控えを助長してしまう可能性がある。COVID-19 での持続している患者における SARS-CoV-2 ワクチン後の QOL や症状を調べた英国の研究では、英国の単一病院に入院した 163 人の患者を前向きに観察研究に募集し、入院後 8 ヶ月目（2020 年 12 月～2021 年 1 月）に経過観察を行い、8 ヶ月目で症状があって、BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 を 2021 年 1 月～2 月に接種した患者を対象とした。全参加者は、ワクチン接種後約 1 ヶ月に再度評価され、QOL や症状の調査が繰り返され、また、症状が改善したか、変わらないか、悪化したかの特異的な質問をした。8 ヶ月経過観察で受診した 78 人の参加者のうち、2 人は接触出来ず、32 人はワクチンを接種していなかった。残りの少なくとも 1 回のワクチンを接種した 44 人のうち、36 人（82%）が少なくとも 1 つの持続的症状を報告し、解析の対象になった。参加者の 8 ヶ月目の持続的症状の負荷は高く、1 患者につき中央値 4 つ（IQR：2-5）の症状があり、全部で 159 の症状があった。症状は広く多様で多くの臓器にわたっており、疲労（75%），息切れ（61%），不眠（53%）などが多かった。このワクチン接種前の時点では、QOL は人口の標準から顕著に低下していて、Mental Compornent Summary スコアの中央値は 40（IQR：29-50），Physical Component Summary スコアの中央値は 35（25-40）だった。参加者は、ワクチン接種後中央値 30 日（IQR：26-36）で電話を受け、症状と QOL の変化を調べられた。ワクチン接種前に報告された 159 の症状の中で、37（23.2%）は改善し、9（5.6%）は悪化し、113（71.1%）は変わらなかった。ワクチン接種の前後で、QOL の指標も有意な悪化は認められなかった（SEF-36 比較の全てについて p>0.1）。WEMWBS で測定された精神の健康もワクチン接種の前後で変わらなかった（それぞれ中央値 49［IQR：42-54］対 50［40-59］）。大部分（26/36［72%］）の人は、ワクチン接種後、熱（44%），筋痛（22%），頭痛（19%）などの一時的な（<72 時間の持続）全身性副反応を報告した。これは、SARS-CoV-2 感染の既往のある人でのワクチンの副反応についての他の観察研究とも一致していた。BNT162b2（n=18）と ChAdOx1 nCoV-19（n=18）の間で、測定された結果に何ら違いは無かった（全比較について p>0.1）[692]。

☆☆英国の市中居住者において、ワクチン接種前に SARS-CoV-2 に感染した成人における

[692] Arnold, D. T., et al. Symptoms after COVID-19 vaccination in patients with persistent symptoms after acute infection: a case series. Ann Intern Med 2021; 174: 1334-1336. https://doi.org/10.7326/m21-1976

長期 COVID-19 と COVID-19 ワクチン接種との間の関係を調べた観察コホート研究では、国家統計 COVID-19 感染調査オフィスの、SARS-CoV-2 感染の検査陽性後少なくとも 1 回のアデノウイルス・ベクターまたは mRNA COVID-19 ワクチンを接種した 18～69 歳の 28,356 人の参加者が対象だった。主要測定項目は、2021 年 2 月 3 日～9 月 5 日の経過観察期間にわたって、感染後少なくとも 12 週の長期 COVID の症状の存在だった。参加者の平均年齢は 46 歳で、55.6%（n=15,760）は女性，88.7%（n=25,141）は白人だった。経過観察期間の中央値は 1 回目接種から 141 日（全参加者），2 回目接種から 67 日（83.8%の参加者）だった。経過観察中、6729 人の参加者（23.7%）が少なくとも 1 つの重症度を問わない長期 COVID の症状があった。1 回目のワクチン接種は最初の 12.8%（95%CI：-18.6--6.6，p<0.001）の長期 COVID のオッズの減少と相関し、その後のデータは軌跡における増加と減少の両方と適合した（週当たり 0.3%［-0.6-1.2］，p=0.51）。2 回目のワクチン接種は最初の 8.8%（-14.3--3.1，p=0.003）の長期 COVID のオッズの減少、その後週当たり 0.8%（-1.2--0.4，p<0.001）の減少と相関した。社会経済的因子，健康状態，COVID-19 での入院，ワクチンのタイプ（アデノウイルス・ベクターか mRNA か），SARS-CoV-2 感染からワクチンまでの期間によってワクチン接種と長期 COVID の間の相関に不均一性は認められなかった[693]。

［COVID-19 の症状の頻度は COVID-19 ワクチン接種後減少し、2 回目接種後、少なくとも中央値 67 日の経過観察期間の間、持続しや改善を示唆する根拠が認められた。長期の経過観察が必要であるが、ワクチン接種は長期 COVID の人々の健康負荷を減少させるのに貢献すると考えられる。］

D．その他の疾患の患者

☆肝硬変の患者は、ワクチンの低応答性と関係する免疫不全がある。米国退役軍人医療組織において COVID-19 mRNA ワクチンを少なくとも 1 回接種した肝硬変患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、2020 年 12 月 18 日～2021 年 3 月 17 日に、少なくとも 1 回の BNT162b2 または mRNA-1273 を接種した患者（n=20,037）が、20,037 人の未接種の対照患者（COVID-19 の感染と重症化のリスクが同等）と傾向を適合させ、ワクチン接種と新たな COVID-19 感染及び COVID-19 による入院と死亡を評価した。研究コホートにおいてワクチン接種した人の年齢の中央値（IQR）は 69.1 歳（8.4）で、ワクチン接種または未接種の各群の参加者の 19,465 人（97.2%）は男性で、米国の退役軍人の人口と一致していた。mRNA-1273 は 10,236 人（51%），BNT162b2 は 9801 人（49%）だった。どちらかのワクチンの 1 回目接種を受けて 42 日以上経過観察した患者の 99.7%の患者が、2 回目の接種を

[693] Ayoubkhani, D., et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community bsed cohort study. BMJ 2022; 377: e069676. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069676

受けていた。ワクチン接種者における COVID-19 感染は、1 回目接種後 0～7 日，7～14 日，14～21 日，21～28 日では対照群と同様だった。28 日目以後、mRNA ワクチンの 1 回接種は COVID-19 感染の 64.8%の減少，COVID-19 感染による入院または死亡の 100%の防御と相関した。1 回目接種後の減少した COVID-19 感染の相関は、非対償性肝硬変の患者（50.3%）では、対償性肝硬変患者（66.8%）と比較して、低かった。2 回目の接種は、7 日目以後、COVID-19 感染の 78.6%の減少，100%の COVID-19 関連の入院または死亡の減少と相関した [694]。

［肝硬変患者では、mRNA ワクチン接種の COVID-19 感染の減少は遅れて中等度だったが、COVID-19 入院と関連死の減少は良好だった。］

◎免疫抑制剤で治療されている慢性炎症性疾患（ICD）における mRNA に基づく SARS-CoV-2 ワクチンの免疫原性を調べた米国の ICD 紹介施設における前向き研究では、早期の COVID-19 ワクチン接種の対象となった確認された CID 成人患者を対象とし全ての年齢の医療従事者と 65 歳を超える患者を含んでいた。免疫が正常な人は別に医療従事者から募集された。全参加者は 2020 年 12 月 10 日～2021 年 3 月 20 日に SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンの 2 回接種を受けた。参加者は、ワクチン接種前 2 週間以内と最終ワクチン接種後 20 日に評価された。参加者全員で抗 SARS-CoV-2 spike（S）IgG 結合抗体価及び、一部で中和抗体価と循環血液の S 特異的形質芽細胞を測定し、ワクチン接種後の液性応答を調べた。CID の 133 人の患者の多く（88.7%）と 53 人の免疫正常の人の全員で mRNA に基づく SARS-CoV-2 ワクチン接種への応答として抗体を作ったが、CID 患者の一部では抗 S IgG の抗体価は数字的に低かった。ワクチン接種後の抗 S IgG 抗体価は、糖質コルチコイドの投与を受けている CID 患者（n=17）で投与されていない患者より低く、抗 S IgG 抗体の幾何平均抗体価は、プレドニゾロンの投与を受けている患者で 357（95%CI : 96-1324），投与されていない患者で 2190（1598-3002）だった。抗 S IgG 抗体価は。B 細胞枯渇療法（BCDT）を受けている患者（n=10）でも低かった。免疫原性の測定値は、抗代謝薬（n=48），TNF 阻害薬（n=39），ヤヌスキナーゼ阻害薬（n=11）の投与を受けている患者では、投与されていない患者との間で数字的に異なっていたが、95%信頼区間は大きく、重なっていた。中和抗体の抗体価は、概ね抗 S IgG の結果と一致していた [695]。

［結果は、他の免疫抑制療法を含むベースラインの臨床的因子の違いで補正していない。］

---

[694] John, B. V., et al. Association of BNT162b2 mRNA and mRNA-1273 vaccines with COVID-19 infection and hospitalization among patients with cirrhosis. JAMA Intern Med 2021; 181: 1306-1314. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.4325

[695] Deepak, P., et al. Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA vaccine to SARS-CoV-2. Ann Intern Med 2021; 174: 1572-1585. https://doi.org/10.7326/m21-1757

（18）ブースター・ワクチン接種（3 回目の接種または追加接種）

A．mRNA-1273

☆☆中和され易さの減少した SARS-CoV-2 の懸念すべき変異株（VOCs）と関心のある変異株（VOIs）出現で、ブースター接種と変異株特異的ワクチンの評価に一般の関心が起こっている。およそ 6 ヶ月前に COVID-19 ワクチンである mRNA-1273 の最初の 2 回接種を受けた臨床試験参加者が 7 非盲検第 2a 相研究に参加し、mRNA-1273（50 μg），mRNA-1273.351（20 μg または 50 μg；B.1.351 の S タンパクをコード）多価 mRNA-1273.211（mRNA-1273［25 μg］と mRNA-1273.351［25 μg］を 1 対 1 で混合）の変異株修正 mRNA の 1 回ブースター接種の安全性と免疫原性を、主要な目的として評価した。臨床試験は現在進行中で、この探索的中間解析は 4 つのブースター接種群（各群 n=20）だけの初期的な叙述的結果である。ブースター接種の直前には野生型 D614G ウイルスに対する中和抗体は、最初の 2 回接種後 1 ヶ月で測定した野生型 D614G に対するピークの抗体価と比較して減衰していて（p<0.0001）、また、B.1.351（ベータ），P.1（ガンマ），B.1.617.2（デルタ）VOCs に対する中和抗体価は低いか検出不能だった。mRNA-1273 ブースターまたは変異株修正ブースター接種は安全で認容性良好だった。mRNA-1273 を含む全ブースター接種は、最初の 2 回接種後 1 ヶ月で測定した野生型 D614G に対するピークの抗体価と比較して、野生型 D614G に対する中和抗体価が数字的に増加していた。mRNA-1273 と mRNA-1273.211 については有意に増加していた（p<0.0001）。更に、全ブースターは B.1.351，P.1 ，B.1.671.2 を含む鍵となる VOCs 及び VOIs への中和抗体価を増加させ、最初の 2 回接種後の野生型 D614G に対するピークの抗体価と統計学的に匹敵する抗体価となり、幾つかの VOIs に対しては優越した抗体価だった[696]。

☆☆オミクロン変異株の mRNA-1273 への感受性の可能性を調べるために、ワクチン接種者から得られた血清検体によるオミクロン変異株の中和を、プロトタイプの D614G 変異株，ベータ変異株（B.1.351），デルタ変異株（B.1.617.2）の中和と比較した。パイロット研究では、mRNA-1273 の最初の 2 回接種レジメン後のオミクロン変異株の中和は、D614G 変異株とベータ変異株の中和よりも低かったが、mRNA-1273 のブースター接種後は実質的に増加した。これを確かめ、更に最初の所見を拡げるために、第 2 相及び第 3 相試験（COVE 試験）で mRNA-1273（100 μg）の最初の 2 回接種を受けて、無作為に、mRNA-1273（50 μg または 100 μg のどちらか），2 価 mRNA-1273.211（mRNA-1273 とベータ変異株 mRNAs の 1 対 1 の混合で、全用量が 50 μg または 100 μg），2 価 mRNA-1273.213（ベータ変異株 mRNA とデルタ変異株 mRNA の 1 対 1 の混合で、全用量が 100 μg）の 1 回ブースター接種に割り付けられた参加者から得られた血清検体による、オミクロンの中和を評価した。年

[696] Choi, A., et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters on healthy adults: an interim analysis. Nat Med 2021; 27: 2025-2031. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01527-y

齢，性などの参加者の特徴は、群間で概ね均衡していた。これらの血清検体は、プロトタイプの D614G 変異株に対しても調べられたが、それは mRNA-1273 の症候性 COVID-19 の防御効果が 93%だった COVE 試験の期間に、世界的にパンデミックにおける支配株だった。擬似ウイルス中和検査で測定された D614G 変異株に対する中和抗体価は、COVE 試験ではワクチンの効果に相関していた。mRNA-1273 の最初の 2 回接種レジメンは、2 回目接種後 1 ヶ月では、85%の参加者において、オミクロン変異株に対する検出可能な中和抗体を誘導したが、50%阻止希釈（IC_{50}）幾何平均抗体価は、D614G に対するよりも、35.0 倍低かった。同様の結果が独立して行われた生ウイルス焦点減少試験と擬似ウイルス中和検査で認められた。2 回目接種から 7 ヶ月後（ブースター接種前）、オミクロン変異株に対する中和は参加者の 55%だけで認められ、IC_{50} 幾何平均抗体価は D614G に対しての 8.4 倍低かった。mRNA-1273 の 50 μg ブースター接種は、2 回目接種の 1 ヶ月後に調べた抗体価よりも 20.0 倍高い、オミクロン変異株に対する IC_{50} 幾何平均抗体価と相関していた。これらの抗体価は、D614G に対する抗体価よりも 2.9 倍低かった。3 回目（ブースター）接種後 6 ヶ月のオミクロン変異株に対する中和抗体価は、ブースター接種後 1 ヶ月後のピークより 6.3 倍低かったが、抗体価は参加者全員で検出可能だった。ブースター接種後 6 ヶ月後には、オミクロン変異株に対する中和抗体価は、D614G に対する中和抗体価よりも早く減衰したが、このオミクロン変異株に対する抗体価の低下は、mRNA-1273 の 2 回接種後の D614G 変異株に対する抗体価の減衰と同様だった（1 ヶ月から 7 ヶ月で 7.8 の因子）。ブースター接種は、D614G 変異株の中和の改善された持続と相関していて、ブースター接種後 6 ヶ月で、ブースター接種後 1 ヶ月より、2.3 倍低いだけだった。mRNA-1273 100 μg, mRNA-1273.211, mRNA-1273.213 は全て、オミクロン変異株に対して、概ねほぼ同様の IC_{50} 幾何平均抗体価を生成した。これらの抗体価は、mRNA-1273 50 μg でのブースター接種後に調べた抗体価より 2.5～2.6 倍高く、COVE 試験での 2 回目接種後 1 ヶ月における D614G 変異株に対するピークの抗体価より 1.4～1.5 倍高かった。オミクロン変異株の中和の最も強いブーストは、デルタやベータの最も強いブーストと同様だった [697]。

［mRNA-1273 の最初の 2 回接種後、オミクロン変異株に対する中和抗体価は、D614G 変異株に対する中和抗体価よりも 35.0 倍低かった。これらの低い抗体価は、重症打ち抜き感染の増加したリスクとなると考えられる。しかし、mRNA-1273 のブースター接種は 2 回接種後に調べた中和抗体よりも、20.0 倍高い中和抗体価と相関していて、これらの抗体価は、打ち抜き感染のリスクを実質的に減少させると考えられる。ブースター接種後 6 ヶ月でのオミクロン変異株に対する中和の減衰は、2 回目接種後 7 ヶ月の D614G 変異株に対する中和抗体価の減衰と同様だった。］

☆以前免疫した人における SARS-CoV-2 の打ち抜き感染の増加は、減衰する抗体レベルと

[697] Pajon, R., et al. SARS-CoV-2 omicron variant neutralization after mRNA-1273 booster vaccination. N Engl J Med 2022; 386: 1088-1091. https://doi.org/10.1056/nejmc2119912

新たな変異可株と闘うために、ブースター接種の必要性についての懸念を起こした。米国の研究者は、mRNA-1273 の 50 μg または 100 μg の初回の 2 回接種を 6～8 ヶ月前に受けた 344 人の成人参加者で 50 μg の COVID-19 ワクチンのブースター接種の安全生と免疫原性を調べた第 2 相試験の非盲検非ランダム化パート B の結果を報告した。ブースター後 1 ヶ月における野生型 SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（nAb）は、初回シリーズの 2 回目接種後 28 日の nAb 抗体価より 1.7 倍（95%CI : 1.5-1.9）倍高く、事前に特定した非劣勢基準（主要抗原性評価項目）に適合していて、記憶 B 細胞応答を示していると考えられた。ブースター接種後 1 ヶ月でのデルタ変異株（B.1.617.2）に対する nAb 抗体価（探索的評価項目）は初回シリーズの 2 回目接種後 28 日目の nAb 抗体価より 2.1 倍（1.8-2.4）高かった。抗体応答率（ベースラインからの 4 倍上昇）はブースター接種後 28 日では 100%（98.7-100）だったのに対し、初回シリーズ後では 98.3%（96.0-99.4）だった。第 3 相 COVE 試験における 2 回接種後 28 日と比較した、ブースター接種後 28 日のより高い抗体価が、また、ELISA と多重検査により測定された抗 spike IgG 抗体の 2 つの検査において確認された。ブースター接種後の、報告を求められた局所と全身の有害反応の頻度は、初回の mRNA-1273（50 μg または 100 μg）の 2 回接種シリーズにおける 2 回接種後の頻度と同様だった。自発的な有害事象に新たな徴候は認められず、重篤な有害事象は 1 ヶ月の経過観察期間には報告されなかった [698]。

［初回の 2 回接種シリーズ完了後 6 ヶ月以上での mRNA-1273 のブースター接種は安全であり、初回ワクチンシリーズ後に検出されたピークの抗体価よりも統計学的に有意に高い nAb 抗体価を誘導し、mRNA-1273 のブースター接種は SARS-CoV-2 によって起こされる感染や疾患に対してワクチンの効果を上げると考えられる。］

B. BNT162b2

☆☆☆ファイザー社の進行中のプラセボ対照無作為化第 3 相試験では、少なくとも 6 ヶ月前に BNT162b2 の 30 μg の 2 回接種を受けた参加者を、3 回目の BNT162b2 またはプラセボに割り付けた。3 回目接種後 7 日目以後の Covid-19 に対するワクチンの安全性と有効性を調べた。2021 年 7 月 1 日～8 月 10 日に、枢要な臨床試験で BNT162b2 を 2 回接種した全部で 10,136 人の参加者が、米国，南アフリカ，ブラジルの 123 施設で無作為化割付を受けた。全部で 5081 人が 3 回目の BNT162b2 を、5044 人がプラセボを接種した。2 回目と 3 回目接種の間の間隔の中央値はワクチン群で 10.8 ヶ月，プラセボ群で 10.7 ヶ月だった。経過観察の中央値は 2.5 ヶ月だった。3 回目の接種からの局所と全身の反応性事象は一般に低いグレードだった。新たな安全性の警告は無く、心筋炎や心膜炎の報告は無かった。評価可能であった SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者において、3 回目接種後少なくとも 7

[698] Chu, L. et al. immune response to SARS-CoV-2 after a booster of mRNA-1273: an open-label phase 2 trial. Nat Med 2022; 28: 1042-1049. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01739-w

日で発症した COVID-19 は、ワクチン群で 6 人の参加者で、プラセボ群で 123 人で観察され、対応する相対的なワクチンの効果は 95.3%（95%CI：89.5-98.3）だった [699]。

☆☆☆2021 年 7 月 30 日に、2 回目接種から少なくとも 5 ヶ月経った 60 歳以上の人への BNT162b2 の 3 回目（ブースター）接種が、イスラエルで承認された。イスラエルの研究者は、2021 年 7 月 30 日～8 月 31 日に、少なくとも 5 ヶ月前に完全にワクチン接種をした（BNT162b2 の 2 回接種をした）60 歳以上の 1,137,804 人についてのデータをイスラエル保健省のデータベースから抽出した。主要解析では、少なくとも 12 日前にブースター接種を受けた人（ブースター群）とブースター接種を受けていない人（非ブースター群）にの間で確認された COVID-19 の割合と重症の割合を比較した。副次的解析では、ブースター接種後 4 日～6 日での感染の割合を、ブースター接種後少なくとも 12 日の割合と比較した。全解析で、可能性のある交絡因子を補正後 Poisson 回帰法を用いた。ブースト接種後少なくとも 12 日で、確認された感染の割合はブースター群において、非ブースター群より 11.3（95%CI：10.4-12.3）の因子で低かった。重症の割合は 19.5（12.9-29.5）の因子で低かった。副次的解析では、ワクチン接種後少なくも 12 日の確認された感染率は、5.4（95%CI：12.9-29.5）の因子で、4 日～6 日後の割合よりも低かった [700]。

☆☆☆イスラエルの人口の半分の義務的な医療のカバーを提供する Clalit Health Service のデータを用い、2020 年 7 月 30 日～2021 年 9 月 23 日に 3 回目のワクチン接種を受けた人が、3 回目のワクチン接種を受けていない人口統計学的及び臨床的に同様な対照者に 1 対 1 で適合された。登録可能な参加者は、募集日の少なくとも 5 ヶ月前に 2 回目のワクチン接種を受けていて、記録された SARS-CoV-2 感染が無く、募集前の 3 日間に医療ススステムへの接触が無い人だった。医療従事者，長期介護施設の居住者，医学的に家庭内に拘束される人は除外した。主要評価項目は、COVID-19 に関連した入院，重症，COVID-19 関連死亡だった。それぞれの転帰に対する 3 回目の接種の効果は、1－Kaplan-Meier を用いてのリスク比で計算された。1,158,269 人が 3 回目の接種群の対象となった。適合後、3 回目接種群と対照群は、それぞれ 728,321 人だった。参加者の年齢の中央値は 52 歳（IQR：37-68），51%が女性だった。経過観察期間の中央値は両群で 13 日（6-21）だった。ワクチンの効果は、3 回目の接種後少なくとも 7 日で評価されたが、少なくとも 5 ヶ月前に 2 回の接種だけを受けていた人と比較して、入院について 93%（95%CI：88-97）（2 回接種で 231 事象 vs 3 回接種で 29 事象），重症について 92%（82-97）（157 vs 17），COVID-19 関連死亡について 81%（59-97）（44 vs 7）だった [701]。

---

[699] Moreira, E. D., et al. Safety and efficacy of a third dose of BNT162b2 Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2022; 386: 1910-1921. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200674
[700] Bar-On, Y. M., et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against COVID-19 in Israel. N Engl J Med 2021; 385: 1393-1400. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255
[701] Barda, N., et al. Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for

☆☆SARS-CoV-2 の B.1617.2（デルタ）変異株の出現は、BNT162b2 の効果を時間が経つにつれて低下させ、早期にワクチン接種した人での COVID-19 の再興を起こした。2021 年 7 月 30 日に、イスラエルの保健省は、この再興に対処するために、BNT162b2 の 3 回目の接種を承認した。研究開始時に 50 歳以上で、少なくとも 5 ヶ月前に BNT162b2 を接種していた Clalit 健康サービスの会員の全データを取得し、研究期間の間にブースターを接種した参加者（ブースター群）をブースターにおける COVID-19 による死亡率を接種しなかった群（非ブースター群）と比較した。時間依存性共変量 Cox の比例ハザード回帰モデルを用いて、ブースター接種の状態と COVID-19 の死亡の相関を、社会経済的因子と併存疾患で補正して計算した。全部で 843,208 人の参加者がクライテリアに適合し、そのうち 758,118 人（90%）が 54 日の研究期間にブースター接種を受けた。COVID-19 による死亡はブースター群では 65 人の参加者で起こり（100,000 人年当たり 0.16）、非ブースター群では 137 人だった（100,000 人年当たり 2.98）。ブースター群での COVID-19 による死亡の補正ハザード比は、非ブースター接種群と比較して、0.10（95%CI：0.07-0.14，p<0.001）だった [702]。
［2 回目接種後少なくとも 5 ヶ月でブースター接種した参加者では、ブースター接種を受けなかった参加者より、90%低い死亡率だった。］

☆☆60 歳以上の人への BNT162b2 の 3 回目（ブースター）接種の良好な最初の結果の後、イスラエルのブースター接種は、徐々に少なくとも 5 ヶ月前に 2 回目を接種した若年層に拡げられた。少なくとも 5 ヶ月前に 2 回目接種を行った 16 歳以上の 4,696,865 人についてのイスラエル保健省のデータベースから、2021 年 7 月 30 日～10 月 10 日にデータを取得した研究では。主要評価解析では、少なくとも 12 日前にブースター接種した人（ブースター群）における確認された COVID-19，重症，死亡の割合を、ブースター接種しなかった人（非ブースター群）と比較した。副次的評価解析では、ブースター接種群における割合を、ブースターを 3～7 日前に接種した人（早期ブースター群における割合と比較した。ポワソン回帰モデルを用いて、可能性のある交絡因子を補正後の率比を計算した。確認された感染の割合は、ブースター群において、非ブースター群よりも約 10 の因子で低く（5 つの年齢群にわたる範囲 9.0～17.2）、ブースター群において早期ブースター群よりも 4.9～10.8 の因子で低かった。補正率差は、主要評価解析では 100,000 人年当たり 57.0～89.5 感染で、副次的評価解析では 34.4～38.3 だった。重症の割合は、主要評価解析では、ブースター群で 17.9 の因子（95%CI：15.1-21.2）の因子で低く、副次的評価解析では 6.5 の因子で低か

---

preventing severe outcomes in Israel: an observational study. Lancet 2021; 398: 2093-2100. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2

[702] Arbel, R., et al. BNT162b2 vaccine booster and mortality due to COVID-19. N Engl J Med 2021; 385: 2413-2420. https://doi.org/10.1056/nejmoa2115624

く（5.1-8.2）、60 歳以上では 21.7（10.6-44.2）の因子で低く、40～59 歳では 3.7（1.3-10.2）だった。主要及び副次的解析の補正率差は、重症について、60 歳以上で 100,000 人年当たり 5.4 及び 1.9，40～59 歳では 0.6 及び 0.1 だった。60 歳以上では、死亡は主要評価解析では 14.7（95%CI：10.0-21.4）の因子で低く、副次的評価解析では 4.9（3.1-7.9）の因子で低かった。主要及び副次的解析の補正率差は、100,000 人年当たり 2.1 及び 0.8 だった [703]。［年齢群にわたって、確認された COVID-19，重症は BNT162b2 のブースター接種をした人で、しなかった人より、実質的に低かった。］

☆☆完全にワクチン接種した 60 歳以上の人に対する BNT162b2 のブースター接種は SARS-CoV-2 感染と重症の低いリスクと有意に相関していた。BNT162b2 の 2 回接種を既に受けていた医療従事者における BNT162b2 のブースター接種と SARS-CoV-2 感染の相関を調べた、テル・アビブの第 3 次医療機関で行われた前向きコホート研究では、既に BNT162b2 の 2 回接種を受けていて、2021 年 8 月 8 日～19 日に登録した 1928 人の免疫正常の医療従事者が対象となり、2021 年 9 月 20 日まで経過観察された。SARS-CoV-2 感染のスクリーニングは 14 日毎に行われた。抗 spike タンパク受容体結合ドメイン IgG 抗体価がベースラインと参加後 1 ヶ月で測定された。Cox 回帰時間依存性解析を用いて、ブースターで免疫した状態と 2 回接種だけの状態の間の SARS-CoV-2 感染のハザード比を計算した。主要評価項目は RT-PCR によって確認された SARS-CoV-2 感染だった。1928 人の参加者の中で、年齢の中央値は 44 歳（IQR：36-52），1381 人（71.6%）は女性だった。参加者は 2 回のワクチン接種を研究登録の中央値 210 日（IQR：205-213）に終えていた。1650 人（85.6%）がブースター接種を受けた。中央値 39 日（35-41）の経過観察の間に、44 人の参加者で SARS-CoV-2 感染が起こり（発生率 100,000 人日当たり 60.2）、31 人（70.5%）は症候性だったブースターで免疫した参加者で 5 人の SARS-CoV-2 感染が起こり、ブースター接種していない人では 39 人だった（発生率はそれぞれ 100,000 人日当たり 12.8 vs 116）。時間依存性 Cox 回帰解析では、ブースター接種していない参加者に対するブースター接種した人の SARS-CoV-2 感染の補正ハザード比は 0.07（95%CI：0.02-0.20）だった [704]。

☆BNT162b2 の 2 回接種に対する 3 回目（ブースター）接種の最初の短期間の付加的利益を評価した予備的な後ろ向き症例対照研究では、検査陰性設計と適合症例対照設計の 2 つの補完方法を用いた。参加者は 250 万人をカバーするイスラエルの医療保守団体の国家的中央データベースから対象となった。データは 2020 年 5 月 1 日～10 月 4 日に集められ、ブースター接種が広く接種されたのは 2021 年 8 月 1 日からだったので、2021 年 8 月 1 日

---

[703] Bar-On, Y. M., et al. Protection against Covid-19 by BNT162b2 booster across age groups. N Engl J Med 2021; 385: 2421-2430. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115926

[704] Spitzer, A., et al. Association of a third dose of BNT162b2 vaccine with incidence of SARS-CoV-2 infection among health care workers in Israel. JAMA 2022; 327: 341-349. https://doi.org/10.1001/jama.2021.23641

～10 月 4 日に焦点を置いて解析された。主要評価項目はブースター接種を受けた日からの異なる時間間隔での（0～6 日，7～13 日，14～20 日，21～27 日，28～65 日）、2 回接種を受けただけの場合と比較しての、SARS-CoV-2 PCR 検査陽性のオッズの低下だった。研究対象者は、40 歳以上の（55%が女性）、BNT162b2 を 2 回または 3 回接種された、経過観察期間の開始に先立って SARS-CoV-2 の PCR 検査が陽性になったことの無い 306,710 人だった。この期間に、500,232 回の PCR 検査が行われ、2 回接種した人では 227,380 人，3 回接種した人では 272,852 回で、それぞれ 14,989（6.6%），4941（1.8%）が陽性だった。ブースター接種を受けた人と 2 回接種の人の比較では、3 回接種後 28～65 日の計算されたオッズ比は 0.14（95%CI：0.13-0.15）だった（SARS-CoV-2 検査陽性となるオッズの 86%の低下）[705]。

◎2021 年 8 月 1 日～8 月 18 日に行われたテル・アビブ医療センターの従事者における 3 回目の BNT162b2 ワクチン接種（ブースター接種）の SARS-CoV-2 IgG 抗体濃度（150.00 までの指標値で測る検査で 1.00 を超えると SARS-CoV-2 IgG 反応性［陽性］と判定）への効果に関する研究では、全部で 346 人（年齢の中央値 67 歳［IQR：64-73］，215 人が女性，131 人が男性）の医療従事者が BNT162b2 のブースター接種を受けた。1 回目のワクチン接種から 3 回目のワクチン接種までの期間の中央値は、32.0 週（IQR：31.7-32.1）だった。全従事者はベースラインでの抗体濃度の測定をし、ブースター接種後約 10 日（中央値 10 日［IQR：10-11］）で 2 回目の検体が採取された。ベースラインの SARS-CoV-2 IgG 指標の中央値は 3.67（IQR：2.0-7.10）だったが、95.7%のワクチン接種者で>150（定量化上限）まで増加した。2 人の接種者だけで、ワクチン接種後に反応が認められなかったが、理由は不明である（経過観察中）。重篤な有害事象は無かった[706]。

☆イスラエルのラビン医療センターの従業員と家族で、60 歳以上の参加者における BNT162b2 の 3 回目接種後の抗 spike（抗 S）IgG 抗体価を調べた研究では、除外基準は、SARS-CoV-2 感染の既往と活動性の悪性腫瘍だった。抗 S 抗体価は、3 回目のワクチン接種前（2021 年 8 月 4 日～12 日）と接種後 10～19 日後だった。抗体陽性は 50 任意単位（AU）/ml 以上と定義された。3 回目の接種前と 10～19 日後の IgG 値の差は Wilcoxon signed rank test で評価された。Spearman 相関は IgG 値と参加者の年齢の間の相関を調べるために用いられた。多変量解析が log IgG 値に一般化線形モデルを適合させることによって行われ、年齢と最初のワクチン接種からの日数を持続的変量に、性と合併症（脂質異常症，高血圧，肥満，糖尿病，虚血性心疾患）をカテゴリー変量として加えた。97 人の研究参加者で、

---

[705] Patalon, T., et al. Odds of testing positive for SARS-CoV-2 following receipt of 3 vs 2 doses of the BNT162b2 mRNA vaccine. JAMA Intern Med 2022; 182: 179-184. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.7382

[706] Saiag, E., et al. Immunogenicity of a BNT162b2 vaccine booster in health-care workers. Lancet Microbe 2021; 2: E650. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00272-X

年齢の中央値は 70 歳（IQR：67-74），61%が女性だった。3 回目のワクチン接種前に（1 回目のワクチン接種後中央値 221 日［IQR：218-225］）、94 人（97%）で抗体陽性だった。3 回目接種後抗体価レベルの中央値は有意に上昇し、中央値 440 AU/ml（IQR：294-923）から 25,468 AU/ml（IQR：14,203-36,618）（p<0.001）となり、全参加者が抗体陽性となった。年齢と IgG 抗体価の間に有意な相関は認められなかった（R=-0.075，p=0.47）。年齢，性，最初のワクチン接種からの日数，合併症などの、どの変量も高い IgG 抗体価と有意に相関していなかった。大きな有害事象は報告されなかった[707]。

☆2021 年 6 月～7 月に、ワクチン接種した人を含め、イスラエルでは COVID-19 が急増し、長期介護施設においても感染が増加した。急増はワクチンが誘導した免疫の減衰と B.1.617.2（デルタ）変異株の迅速な拡散のためだった。その結果、2021 年 7 月 30 日に保健省は 2 回目のワクチン接種を少なくとも 5 ヶ月以上前に受けた 60 歳以上の人において BNT162b2 のブースター（3 回目）接種を承認し、この承認は後日 60 歳未満の人にも拡大された。この承認は、直ちに、2021 年 8 月 1 日～22 日の長期介護施設の居住者への BNT162b2 のブースター接種の 3 週間キャンペーンを行うことを促した。このキャンペーンの 5 週間前と 6 週間後の間のそうした居住者における COVID-19 の発生率の変化を調べ、結果を一般人口と比較したイスラエルの研究では、調査は 60 歳以上の長期介護施設の 41,623 人，一般人口の同年齢群の 1,521,340 人，20～59 歳の 4,515,314 人，20 歳未満の 3,299,121 人のデータが含まれていた。この解析では、毎週の PCR で確認された SARS-CoV-2 感染，重症 COVID-19 のための入院，COVID-19 関連死亡を計算した。発生率の変化は、Poisson 回帰モデルを用いて解析され、各群と各時間期間（ブースター・キャンペーンの第 26 週～30 週前とブースター・キャンペーン後の第 31 週～36 週）で評価された。関心のあるカレンダー週の率と各期間の最初の週の間の率を比較した。長期介護施設の居住者の平均年は 81.8 歳だった。居住者の 70.6%は女性だった。ブースター前期間には、SARS-CoV-2 感染の発生率と重症 COVID-19 のための入院は、全ての研究群で増加した。長期介護施設における BNT162b2 ブースター・キャンペーンは、迅速な実施が特徴だった。一般人口における 60 歳以上の人におけるブースター接種の接種率は長期介護施設の居住者より低く、若年群では最低だった。ブースター期間の間に、COVID-19 の発生率の動態は群間で異なっていた。長期介護施設の居住者では、第 31 週（ブースター・プログラムの最初の週）と比較して第 34 週から始まる SARS-CoV-2 感染と重症 COVID-19 のための入院の有意に低い率が認められた。第 36 週までに、発生率比は全感染について 0.29，入院について 0.20 となり、それぞれ相対的減少率 71%及び 80%に相当した。一般人口の 60 歳以上の人では、ブースター接種後の低下は低い程度で、第 35～36 週の間のみで認められ、重症のための入

[707] Eliakin-Raz, N., et al. Antibody titers before and aftera third dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in adults aged ≧60 years. JAMA 2021; 326: 2203-2204. https://doi.org/10.1001/jama.2021.19885

院には有意なリスクの減少は認められなかった。60 歳未満の人では、研究期間内の感染または入院の両方の発生率に有意な減少は認められなかった。概して、死亡率は長期介護施設の居住者において他の群より高かった。長期介護施設の居住者におけるブースター期間の間の死亡率は大きく変動していて、第 34 週の 1000 人当たり 0.3 から第 36 週の 1000 人当たり 0.1 になった。同年齢の一般人口では死亡率は持続的に上昇し、第 31 週の 1000 人当たり 0.05 人から第 36 週の 1000 人当たり 0.1 となった[708]。

C. 非相同ブースター接種

☆☆COVID-19 関連の感染，入院，死亡を防御する非相同及び相同 COVID-19 ワクチン・レジメンの効果を、追加接種の有無について評価した香港中華大学の体系的レビューとネットワーク・メタ解析では、公刊された研究とプレプリントの 38 の情報源を含む WHO の COVID-19 データベースを用い、無作為化対照試験，コホート研究，症例対照研究を選択した。2022 年 3 月 8 日から週毎に 38 の WHO の COVID-19 データベースを検索した。非相同及び相同 COVID-19 ワクチン・レジメンの効果を、追加接種の有無について評価した研究を選択した。ワクチン接種した、または未接種の人において、記録された COVID-19，症候性 COVID-19，重症 COVID-19，COVID-19 関連の入院，COVID-19 関連の死亡の数を報告している研究を資格ありとした。主要評価項目は、1－オッズ比で計算されたワクチンの効果だった。副次的評価項目は、累積的順位曲線下面積（SUCRA）スコア，ペア比較についての相対的効果だった。バイアスのリスクを全コホート研究と症例対照研究、及び無作為化対照について評価した。最初の解析回は 53 研究から成っていた。24 の COVID-19 ワクチン接種レジメンの組み合わせが同定され、そのうち 3 回の mRNA ワクチン接種のレジメンのが、無症候性及び症候性の COVID-19 感染に対して最も効果的であることが分かった（ワクチンの効果 96%［95%CI：72-99］）。2 回のアデノウイルス・ベクター・ワクチン接種と 1 回の mRNA ワクチン接種の非相同追加接種は、満足出来るワクチンの効果で 88%（59-97）だった。mRNA の相同 2 回接種は、重症 COVID-19 の防止に 99%（79-100）の効果だった。3 回の mRNA ワクチン接種は COVID-19 関連の入院を減少させるのに最も有効だった（95%［90-97］）。3 回の mRNA ワクチン接種を受けた人は COVID-19 関連の入院を減少させるのに最も有効だった。mRNA ワクチン 3 回接種を受けた人における死亡に対するワクチンの効果は交絡のために不明だった。サブグループの解析では、3 回接種のレジメンは、全年齢群で、高齢層（65 歳以上）においても同様に効果があった。mRNA ワクチンの 3 回接種レジメンは、免疫不全患者と非免疫不全患者で、匹敵する程度に良好に働いた。相同及び非相同 3 回接種レジメンは、COVID-19 変異株（アルファ，デルタ，オミク

[708] Muhsen, K., et al. Effects of BNT162b2 Covid-19 vaccine booster in long-term care facilities in Israel. N Engl J Med 2022; 386: 399-401. https://doi.org/10.1056/nejmc2117385

ロン）による感染の防御に有効だった[709]。
［mRNA ワクチンの追加接種は、全ての初回ワクチン・コースを補足するのに勧められる。相同及び非相同 3 回接種レジメンは、異なる変異株に対してさえ、COVID-19 感染の防御に匹敵する程度に良好に働いた。COVID-19 関連の死亡に対する 3 回のワクチン接種の効果は不明だった。］

☆☆mRNA ワクチンを用いたブースター接種が、2021 年 9 月 14 日からイングランドの成人に提供された。デルタ変異株が支配的に循環していた 2021 年 7 月 13 日～9 月 5 日に、検査陰性症例対照設計を用いて BNT162b2 のブースター接種の、初回 2 回接種（2 回目接種後少なくとも 175 日後）及びワクチン未接種の人と比較した、相対的効果を計算した研究では、評価項目は症候性 COVID-19 と入院だった。ChAdOx1 nCoV-19 及び BNT162b2 を初回接種で用いた後の、BNT162b2 または mRNA-1273 の接種後 14 日～34 日の症候性疾患に対する相対的効果は 85%～95%だった。絶対ワクチン効果は 94%～97%で、全年齢群で同様だった。制限された減衰が、ブースター後 10 週後に認められた。BNT62b2 のブースター接種の入院または死亡に対する絶対効果は、初回の接種に関係無く全年齢群において 97%～99%の範囲で、10 週までに減衰の所見は無かった。2 回目の接種とブースター接種の短い接種間隔は、増加した症候性症例となる補正オッズ比の上昇と相関していた（25 週～29 週及び 30 週～34 週の接種間隔では、35 週以上の接種間隔と比較して、症候性症例となる補正オッズ比は、それぞれ 1.54［95%CI：1.35-1.76］，1.32［1.12-1.56］）[710]。

☆☆☆ChAdOx1 nCoV-19 及び BNT162b2 の 2 回接種後の 3 回目の接種として 7 つの COVID-19 ワクチンの反応原性と免疫原性を調べた第 2 相多施設無作為化対照比較試験（COV-BOOST）では、参加者は 30 歳以上で、最初の接種の ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種（ChAd/ChAd）後少なくとも 70 日、BNT162b2 の 2 回接種（BNT/BNT）後少なくとも 84 日で、検査で確認された SARS-CoV-2 感染の既往が無かった。18 の施設は 3 群（A，B，C）に分けられた。各群内で、参加者は被験ワクチンまたは対照に無作為に割り付けられた。A 群は NVX-CoV2373, 半量の NVX-CoV2373, ChAd, 4 価髄膜炎接合ワクチン（MenACWY）を接種した（1 対 1 対 1 対 1）。B 群は、BNT，VAL2001，半量の VAL2001，Ad26.CoV2.S，MenACWY を接種した（1 対 1 対 1 対 1 対 1）。C 群は、mRNA-1273，CVnCov，半量の BNT，MenACWY を接種した（1 対 1 対 1 対 1）。参加者と全ての研究スタッフは治療割付について知らされなかった。共主要評価項目は、安全性と反応原性と ELISA で測定した抗

[709] Au, W. Y., et al. Effectiveness of heterologous and homologous covid-19 vaccine regimens: living systemic review with network meta-analysis. BMJ 2022; 377: e069989. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-069989
[710] Andrews, N., et al. Effectiveness of BNT162b2 COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms and hospitalization in England. Nat Med 2022; 28: 831-837. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01699-1

spike IgG の免疫原性だった。免疫原性についての主要解析は修正治療企図ベースだった。安全性と反応原性は治療企図集団で調べられた。副次的評価項目にはウイルス中和と細胞性応答の評価が含まれた。2021 年 6 月 1 日～6 月 30 日に、3498 人がスクリーニングされ、2878 人が参加基準に適合し、COVID-19 ワクチンまたは対照を接種した。ChAd/ChAd 接種参加者の年齢の中央値は、若年群では 53 歳（IQR：44-61），高齢群では 76 歳（73-78）だった。BNT/BNT 接種参加者の年齢の中央値は、若年群では 51 歳（41-59），高齢群では 78 歳（75-82）だった。ChAd/ChAd 接種群では、676 人（46.7%）の参加者が女性で、1380 人（95.4%）が白人だった。BNT/BNT 接種群では、770 人（53.6%）が女性で、1321 人（91.9%）が白人だった。ChAd/ChAd または BNT/BNT 後の mRNA-1273, 及び BNT/BNT 後の ChAd 及び Ad26.COV2.S の 3 つのワクチンは全体として増加した反応原性だった。だった。ChAd/ChAd 接種群では、被験ワクチンと対照の spike IgG の幾何平均比（GMRs）は半量の VAL2001 の 1.8（99%CI：1.5-2.3）から mRNA-1273 の 32.3（24.8-42.0）までの範囲だった。対照と比較した野生型細胞性応答についての GMRs は、ChAd の 1.1（95%CI：0.7-1.6）から mRNA-1273 の 3.6（2.4-5.5）までの範囲だった。BNT/BNT 接種群では、pike IgG の GMRs は半量の VAL2001 の 1.3（99%CI：1.0-1.5）から mRNA-1273 の 11.5（9.4-14.1）までの範囲だった。対照と比較した野生型細胞性応答についての GMRs は、半量の VAL2001 の 1.0（95%CI：0.7-1.6）から mRNA-1273 の 4.7（3.1-7.1）までの範囲だった。結果は 30～69 歳の人と 70 歳以上の人で同様だった。疲労と疼痛が最も多い非自発的に報告された局所と全身の有害事象で、70 以上の人より 30～69 歳の人で多かった。重篤な有害事象は少なく、ワクチンと対照で同様だった。全部で 24 の重篤な有害事象があった。5 例が対照群（A 群の対照で 2 例，B 群の対照で 3 例，C 群の対照では無し）で、2 例が Ad26.COV2.S，5 例が VLA2001，1 例が半量の VLA2001，1 例が BNT，2 例が半量の BNT，2 例が ChAd，1 例が CVnCov，2 例が NVX-CoV2373，2 例が半量の NVX-CoV2373，1 例が mRNA-1273 だった[711]。

［ChAd/ChAd 接種後、全ての被験ワクチンは抗体と細胞性応答を増大させたが、BNT/BNT 接種後では 1 つを除き全てで、安全性の懸念は無かった。液性及び細胞性応答の実質的な差と、ワクチンの利用可能性が、ブースター・ワクチンの政策選択に影響する。

BNT/BNT 接種群での液性・細胞性応答（対照と比較した幾何平均比［GMRs（95%CI）］）

A 群			B 群		C 群
ChAd	NVX	NVX-half	BNT	BNT-half	mRNA-1273
(n=98)	(n=103)	(n=99)	(n=96)	(n=94)	(n=92)

[711] Munro, A. P. S., et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicenter, randomized, controlled, phase 2 trial. Lance 2021; 398: 2258-2276. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3

SARS-CoV-2 抗 spike IgG					
5.33	4.78	3.07	8.11	6.78	11.49
(4.23-6.73)	(3.80-6.02)	(2.43-3.88)	(6.59-9.99)	(5.51-8.35)	(9.36-14.12)
擬似ウイルス中和抗体（野生型）					
6.01	5.39	3.50	8.35	6.91	12.04
(4.87-7.41)	(4.35-6.67)	(2.81-4.36)	(6.88-10.14)	(5.70-8.37)	(9.95-14.58)
擬似ウイルス中和抗体（デルタ）					
6.84	4.94	3.27	6.60	7.39	12.58
(5.39-8.68)	(3.86-6.31)	(2.55-4.20)	(5.10-8.53)	(5.88-9..29)	(10.03-15.77)
標準化生ウイルス中和抗体					
5.01	2.65	2.81	5.79	5.18	9.32
(3.59-7.01)	(1.77-3.98)	(1.85-4.26)	(4.25-7.90)	(3.72-7.21)	(6.37-13.66)
細胞性応答（野生型）スポット形成細胞／10^6 末梢血単核細胞					
2.55	1.79	1.40	2.65	3.01	4.66
(1.64-3.96)	(1.15-2.77)	(0.89-2.18)	(1.78-3.95)	(1.98-4.57)	(3.07-7.08)
細胞性応答（デルタ）スポット形成細胞／10^6 末梢血単核細胞					
2.74	1.71	1.56	2.71	3.04	4.14
(1.85-4.05)	(1.16-2.53)	(1.05-2.33)	(1.78-4.13)	(2.01-4.58)	(2.75-6.23)
細胞性応答（ベータ）スポット形成細胞／10^6 末梢血単核細胞					
2.97	1.78	1.65	2.86	2.62	3.57
(1.95-4.51)	(1.18-2.71)	(1.08-2.52)	(1.92-4.28)	(1.65-4.17)	(2.25-5.67)

Ch/Ch 接種群の方が、BNT/BNT 接種群より、BNT，NVX-CoV2373，mRNA-1273 について、液性免疫の免疫原性が高い。]

☆Ad26.COV2.S は 1 回接種レジメンとして承認されて、COVID-19 に効果があるが、mRNA ワクチンより弱い SARS-CoV-2 spike 特異的抗体レベルを誘導する。1 回の Ad26.CoV2.S 接種を行った人における相同または非相同ブースター接種の免疫原性と反応原性は明らかではない。Ad26.COV2.S の 1 回接種を行った医療従事者における単盲検多施設無作為化対照比較試験では、相同または非相同ブースター接種の 28 日後の免疫原性と反応原性を調べた。参加者は、ブースター接種無し，Ad26.COV2.S のブースター，mRNA-1273 のブースター，BNT162b2 のブースターに割り付けられた。主要評価項目は、S 特異的結合抗体のレベルで、副次的評価項目は中和抗体，S 特異的 T 細胞応答，反応原性のレベルだった。事後の解析で、mRNA-1273 のブースター接種と BNT162b2 のブースター接種を比較した。434 人の参加者における相同または非相同ブースター接種は、Ad26.COV2.S の 1 回接種よりも、

高レベルの S 特異的結合抗体，中和抗体，T 細胞応答を起こした。結合抗体の増加は、相同ブースターよりも、mRNA ワクチンを含む非相同レジメンの方が有意に大きかった。mRNA-1273 のブースターは、最も免疫原性で、BNT162b2 と Ad26. COV2.S のブースターより、高い反応原性と相関していた。局所と全身の反応は、一般に、ブースター接種後最初の 2 日間で、軽度～中等度だった [712]。

☆完全にワクチン接種した人における相同及び非相同ブースター接種のデータを調べるために、米国の 10 ヶ所の施設において行われた第 1/2 相非盲検臨床試験では、少なくとも 12 週前に COVID-19 ワクチンのレジメンを完了していて、SARS-CoV-2 感染の既往の報告の無い成人が、mRNA-1273（100 μg），Ad26.COV2.S（5×10^{10} ウイルス粒子），BNT162b2（30 μg）の 3 つのワクチンのうちの 1 のブースター接種を受けた。主要評価項目は、臨床試験 15 日目及び 29 日目における安全性，反応原性，液性免疫原性だった。試験に登録した 458 人の参加者のうち、154 人が mRNA-1273 を、150 人が Ad26. COV2.S を、153 人が BNT162b2 をブースター・ワクチンとして接種された。1 人の参加者は、割り付けられたワクチンを接種しなかった。反応原性は、最初の接種の場合と同様だった。半数を超える参加者が接種部痛，倦怠感，頭痛，筋痛があったと報告した。全組み合わせで、SARS-CoV-2 D614G 疑似ウイルスに対する中和抗体価は 4～73 の因子で増加し、結合抗体価は 5～55 の因子で上昇した。相同ブースター接種は中和抗体価を 4～20 の因子で増加させ、非相同ブースター接種は 6～73 の因子で増加させた。一般に、ブースター接種後の中和抗体価は、ブースター・ワクチンの種類に関わりなく、mRNA-1273 で初回接種を行った接種者で最も高く、次いで BNT162b2 と Ad26.COV2.S の初回接種者だった。mRNA ワクチンでブースター接種した人では、Ad26.COV2.S でブースター接種した人より、4 の因子で、より高い中和応答だった。Spike 特異的 T 細胞応答は相同 Ad26.COV2.S のブースター群を除く全群で上昇した。CD8+T 細胞レベルは Ad26.CoV2.S で最初の接種を行った人でより持続していて、Ad26.COV2.S ワクチンの非相同ブースト接種は、mRNA ワクチン接種者において spike 特異的 CD8+T 細胞を実質的に増加させた [713]。
［spike 特異的 Th1 CD8+細胞は Ad26.COV2.S の初回接種者の 74～90%で検出されたが、mRNA ワクチンの初回接種者では 10～30%だった。Ad26.COV2.S の相同ブースター接種では、既に高いブースター前の応答を超える評価可能な変化は認められなかった。］

☆☆シンガポールにおいて、60 歳以上の高齢者で、最初のワクチン接種シリーズを少なくとも 6 ヶ月前に完了していた人で、BNT162b2 30 μg または mRNA-1273 50 μg のどちら

[712] Sablerolles, R. S. G., et al. Immunogenicity and reactogenicity of vaccine boosters after Ad26.COV2.S priming. N Engl J Med 2022; 386: 951-963. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116747
[713] Atmar, R. L., et al. Homologous and heterologous Covid-19 booster vaccinations. N Engl J Med 2022; 386: 1046-1057. https://doi.org/10.1056/nejmoa2116414

かの選択でブースター接種が行われた。2021 年 9 月 15 日～10 月 15 日にブースター接種を受ける資格があった人で、2021 年 9 月 15 日～10 月 31 日の SARS-CoV-2 感染と重症度を、シンガポール保健省に報告されたデータで解析する研究が行われた。評価項目は、PCR で確認された感染と重症疾患（酸素補助の必要，ICU 入院，COVID-19 のための死亡）などだった。ブースター接種後 12 日でブースター群に区分けされ、その他は、抗体レベルが上がるのに要する時間を考慮して非ブースター群に区分けされた。ポワソン回帰法を用いて、最初のワクチン接種シリーズでのワクチンのタイプ（BNT162b2 または mRNA-1273）によってブースターと非ブースターの間の確認された感染と重症の発生率比（IRR）を計算した。共変量には、性，人種（中国人，マレー人，インド人，その他），社会経済的状態の指標としての住居の状態，年齢群，免疫の減衰の可能性を考慮するための 2 回目接種の日，研究期間にわたって変動する感染力を補正するためのカレンダー日についての個々のダミー変量などがあった。IRRs は同じワクチンをブースターに用いた場合（相同ブースター接種）と異なるワクチンを用いた場合（非相同ブースター）について計算した。研究期間に 703,209 人の資格のある人の中で、576,132 人がブースター接種を受けた。研究は、非ブースター群 22,643,521 人日，ブースター群 9,339,981 人日が対象となった。人日によって、59%が 60～69 歳，29%が 70～79 歳，11%が 80 歳以上で、53%が女性だった。BNT162b2 を初回シリーズで接種した人では、確認された感染と重症の相同ブースター群での発生（1,000,000 人年当たり）は、227.9 及び 1.4 だったのに対して、非ブースター群では 600.4 及び 20.5 だった。BNT162b2 の相同ブースター接種では、IRRs は確認された感染について 0.272（95%CI：0.258-0.286），重症について 0.047（0.026-0.084）だった。非相同接種を行った人では、確認された感染と重症は、それぞれ 1,000,000 人日当たり 147.9 及び 2.3 で、IRR は 0.177（0.138-0.227）及び 0.078（0.011-0.560）だった。mRNA-1273 を初回シリーズで接種した人では、相同ブースター接種についての確認された感染の発生は 1,000,000 人日当たり 133.9 例だった（IRR 0.198［95%CI：0.144-0.271］）。非相同ブースター接種では、確認された感染の発生は 1,000,000 人日当たり 100.6 例だった（IRR 0.140［0.052-0.376］）。初回シリーズで mRNA-1273 を接種した人での重症者数は少な過ぎ、IRRs が計算出来なかった [714]。

［BNT162b2 で初回接種を行った人では、mRNA-1273 50 μg を用いた非相同接種が相同接種よりも低い SARS-CoV-2 感染の発生と相関した。］

☆2021 年 1 月 1 日～2022 年 3 月 26 日にデンマークで行われた、COVID-19 ワクチンの不相同追加接種（初回 2 回接種と追加接種；ChAdOx1 nCoV-19 の初回と mRNA ワクチン［BNT162b2 または mRNA-1273］；ChAdOx1 nCoV-19/mRNA 及び ChAdOx1 nCoV-

[714] Tan, S. H. X., et al. Association of homologous and heterologous vaccine boosters with COVID-19 incidence and severity in Singapore. JAMA 2022; 327: 1181-1182. https://doi.org/10.1001/jama.2022.1922

19/mRNA/mRNA vs mRNA/mRNA 及び mRNA/mRNA/mRNA）の有害事象のリスクを、COVID-19 mRNA ワクチンの相同 3 回接種と比較して調べた国家的コホート研究では、ChAdOx1 nCoV-19 で初回接種を受け、1 回または 2 回の mRNA ワクチンの追加接種を受けた 18～65 歳の成人が、相同 BNT162b2 またはmRNA-1273 接種を受けた成人と比較された（すなわち 2 回接種 vs 2 回接種，3 回接種 vs 3 回接種）。主要測定項目は、非相同接種を相同接種と比較した、2 回目または 3 回目のワクチン接種後 28 日以内の心血管及び止血性の有害事象の範囲のための受診の発生だった。副次的評価項目は特に関心のある付加的に優先される有害事象だった。ポワソン回帰を選択された共変量を補正して用い、発生率比を推計した。初回接種として不相同接種をした 137,495 人と相同接種をした 2,688,142 人が同定され、更に、非相同追加接種をした 129,770 人と相同追加接種をした 2,197,213 人を同定した。相同 mRNA ワクチンと比較した非相同初回接種及び追加接種後 28 日以内の心血管または止血性有害事象の補正発生率比は、それぞれ、虚血性心臓イベントについて 1.22（95%CI：0.79-1.91）及び 1.00（0.58-1.72），脳血管イベントについて 0.74（0.40-1.34）及び 0.72（0.37-1.42），動脈血栓塞栓について 1.12（0.13-1.42）及び 4.74（0.94-24.01），静脈血栓塞栓について 0.79（0.45-1.38）及び 1.09（0.60-1.98），心筋炎または心膜炎について 0.84（0.18-3.96）及び 1.04（0.60-4.55），血小板減少症及び凝固性疾患について 0.97（0.45-2.10）及び 0.89（0.21-3.77），他の出血性イベントについて 1.39（1.01-1.91）及び 1.02（0.70-1.47）だった。24 時間以上の入院と定義された重篤な有害事象に限ると、全ての結果について相関は認められなかった [715]。

［mRNA ワクチンの相同接種と比較して、ChAdOx1 nCoV-19 の初回接種後の 2 回目及び 3 回目としての mRNA ワクチンによる不相同 2 回目及び 3 回目接種は、重篤な有害事象の増加したリスクと相関していなかったが、幾つかの有害事象は稀であるため、相関は排除できない。］

（19）B.1.1.529（オミクロン）変異株に対する 4 回目の接種

☆幾つかの高所得国では COVID-19 ワクチンの 4 回目接種を行ったが、臨床的必要性，効果，時期，4 回目接種の用量は定かではない。COV-BOOST 試験は、英国の 18 施設における 3 回目の接種としての 7 つの COVID-19 ワクチンの多施設盲検第 2 相無作為化対照比較試験である。COVID-19 に対する 4 回目接種の安全性，反応原性，免疫原性を調べたサブ研究では、COV-BOOST で BNT162b2 を 3 回目接種として接種した参加者を、1 対 1 で、無作為に BNT162b2（30 μg/0.3ml 全量）または mRNA-1273（50 μg/0.25 ml 半量）のど

[715] Andersson, N. W., et al. Safety of heterologous primary and booster schedule with ChAdOx1-S and BNT162b2 or mRNA-1273 vaccines: nationwide cohort study. BMJ 2022; 378: e070483. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070483

ちらかでの 4 回目の上腕への接種に割り付けた。コンピュータが生成する無作為化リストが、2 または 4 の無作為ブロックの大きさで研究の統計学者によって作成された。参加者とワクチンを配布していない全研究スタッフは治療割付にマスクされた。共主要評価項目は安全性，反応原性，免疫原性（ELISA による抗 spike タンパク IgG 抗体価と ELISpot による細胞性免疫応答）だった。3 回目接種後 28 日に対する 4 回目接種後 14 日と、4 回目接種の 0 日目に対する 14 日目の免疫原性を比較した。安全性と反応原性はプロトコールによる集団で調べられたが、それは SARS-CoV-2 抗体の状態にかかわりなく、4 回目の追加接種を行った全参加者で成っていた。免疫原性は主として修正治療企図解析集団で解析されたが、それは 4 回目の追加接種を受けて利用可能な評価項目データがある抗体陰性の参加者で成っていた。2022 年 1 月 11 日～1 月 25 日に、166 人がスクリーニングされ、無作為に割り付けられ、4 回目接種として全量の BNT162b2（n=83）または半量の mRNA-1273（n=83）のどちらかを接種した。これらの参加者の年齢の中央値は 70.1 歳（IQR : 51.6-77.5）で 166 人中 86 人（52%）が女性、80 人（48%）が男性だった。3 回目接種と 4 回目接種との間の間隔の中央値は 208.5 日（IQR : 203.3-214.8）だった。BNT162b2 またはmRNA-1273 接種後、疼痛が最も多い局所の非自発的に集められた有害事象で疲労が最も多い全身の非自発的に集められた有害事象だった。BNT162b2 の 4 回目接種後に報告された 3 つの重篤な有害事象は、全て研究のワクチンと関連していなかった。BNT162b2 群では、3 回目接種後 28 日目の抗 spike IgG 濃度の幾何平均値は 23,325 ELISA 検査単位（ELU）/mL（95%CI : 20,030-27,162）で、それは 4 回目接種後 14 日目には 37,460 ELU/mL（31,996-43,857）となり、有意な倍変化を表していた（幾何平均 1.59［95%CI : 1.41-1.78］）。抗 spike IgG 濃度の幾何平均値では、3 回目接種後 28 日目（25,317 ELISA 検査単位（ELU）/mL［95%CI : 20,996-30,528）から mRNA-1273 の 4 回目接種後 14 日目へ（54,936 ELU/mL（46,826-64,452）、有意な増加があり、幾何平均倍変化は 2.19（1.90-2.52）だった。4 回目接種前（0 日目）から後（14 日目）への抗 spike IgG 抗体価の倍変化は、BNT162b2 群及び mRNA-1273 群で、それぞれ 12.19（95%CI : 10.37-13.32）及び 15.90（12.92-19.58）だった。4 回目接種後、T 細胞応答も、また、増強された（例えば、4 回目接種前から後への野生型変異株についての倍変化は BNT162b2 群で 7.32［95%CI : 3.24-16.54］，mRNA-1273 群で 6.22［3.90-9.92］だった。）[716]。

［COVID-19 mRNA ワクチンの 4 回目接種は認容性良好で、細胞性及び液性免疫を増強した。4 回目接種後のピークの応答は、3 回目接種後のピークと同様で、より良い可能性があった。］

---

[716] Munro, A. P. S., et al. Safety, immunogenicity, and reactogenicity of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines given as fourth-dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 ans a third dose of BNT162b2 (COV-BOOST): a multicenter, blinded, phase 2, randomised trial. Lancet Infect Dis 2022; 22: 1131-1141. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00271-7

☆☆BNT162b2 を 3 回接種したシリーズの後に、3 回目接種後 4 ヶ月で接種された 4 回目の BNT162b2 または mRNA-1273 の接種の免疫原性と安全性を調べたイスラエルの非盲検非無作為化臨床研究では、コホートに登録された 1050 人の資格のある医療従事者のうち、154 人が 4 回目の BNT162b2 を接種し、その 1 週間後に 120 人が mRNA-1273 を接種した。各参加者について、2 つの年齢を適合した対照群が、残りの資格のある参加者から選択された。4 回目接種後、両方の mRNA ワクチンは SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインに対する IgG 抗体を誘導し、中和抗体価を増加させた。各測定値は 9～10 の因子で増加し、3 回目接種後に達成した測定値よりも僅かに高く、2 つのワクチンの間に差は認められなかった。同時期に、対照群の抗体レベルは持続的に減衰した。両方のワクチンは B.1.1.529（オミクロン）変異株と他のウイルス系統の生中和の約 10 の因子での増加を誘導し、それは 3 回目接種後と同様だった。4 回目接種は、多くの接種者で軽度の全身性及び局所性の症状を起こしたが、実質的な有害事象は認められなかった。極めて高い感染率と、細心の注意をした毎週の SARS-CoV-2 PCR 検査による積極的な調査のため、ポワソン回帰モデルでワクチンの効果を調べることが出来た。全体で、対照群の 25%の参加者がオミクロン変異株に感染し、BNT162b2 群では 18.3%，mRNA-1273 群では 20.7%だった。SARS-CoV-2 感染に対するワクチンの効果は BNT162b2 について 30%（95%CI：-9-55），mRNA-1273 について 11%（-43-44）だった。対照群と介入群の両方で、多くの感染した医療従事者は症状が無いと報告した。しかし、感染した参加者の多くは感染性の可能性があった（ヌクレオカプシド遺伝子サイクル閾値 25 以下）。ワクチンの効果は症候性感染の効果についてはより高く、BNT162b2 では 43%，mRNA-1273 では 31%だった [717]。

［感染したウイルスのシークエンスは行っていないが、研究期間にオミクロンはタイプを調べた分離株の 100%を占めていた。コホートはワクチンの効果の正確な決定をするためには小さ過ぎたが、広い信頼区間の中で、症候性感染に対する効果は高くても 65%だった。4 回目の接種は免疫原性であり、安全であり、幾分の効果がある（主として症候性感染に対して）という科学的根拠を提供したが、4 回目の接種への初期応答と 3 回目の接種へのピークの応答との比較では、液性応答とオミクロン特異的中和抗体において実質的な違いは認められなかった。3 回目の接種は 2 回目の接種より優越するという以前のデータと考え併せると、mRNA ワクチンの最高の免疫原性は 3 回接種後に達成され、そのレベルは 4 回目接種では保存されることを示唆している。更に、医療従事者において感染に対する低い効果が観察され、また、比較的高いウイルス量は、感染した人の感染性を示唆している。したがって、健常な若い医療従事者の 4 回目の接種は、僅かな利益しかない。高齢や脆弱な人口は調べていない。］

☆☆2022 年 1 月 2 日にイスラエルは BNT162b2 の 4 回目接種を、3 回目の接種を少なく

[717] Regev-Yochay, G., et al. Efficacy of a fourth dose of Covid mRNA vaccine against omicron. N Engl J Med 2022; 386: 1377-1380. https://doi.org/10.1056/NEJMc2202542

とも 4 ヶ月前に接種した 60 歳以上の人とリスクのある人で開始した。イスラエル保健省のデータベースを用い、SARS-CoV-2 の B.1.1.529（オミクロン）変異株が支配的な期間（2022 年 1 月 10 日～3 月 2 日）の 60 歳以上で 4 回目接種の資格のある 1,252,331 人のデータを抽出した研究では、確認された感染と重症 COVID-19 の割合を、4 回目から 8 日目から始まる期間（4 回目接種群）の関数として、3 回接種を受けただけの人（3 回接種群）及び 3 日～7 日前に 4 回目接種を受けた人（内的対照群）の割合と比較して推計した。割合の推計のために、擬似ポワソン回帰を、年齢，性，人口統計学的群，カレンダー日を補正して用いた。100,000 人日当たりの重症 COVID-19 の症例数（非補正率）は、合わせた 4 回接種群で 1.5，3 回接種群で 3.9，内的対照群で 4.2 だった。擬似ポワソン解析では、4 回目接種後 4 週後の重症 COVID-19 の補正割合は 3 回目接種群の割合より 3.5（95%CI：2.7-4.6）の因子で低く、内的対照群の割合より 2.3（1.7-3.3）の因子で低かった。重症に対する防御は 4 回目接種後 6 週間の間減衰しなかった（6 週目で 3 回目接種群より 4.3［95%CI：2.6-7.1］の因子，内的対照群より 2.8［1.6-4.9］の因子で低かった）。100,000 人日当たりの確認された感染の症例数は（非補正率）、合わせた 4 回接種群で 177，3 回接種群で 361，内的対照群で 388 だった。擬似ポワソン解析では、4 回目接種後 4 週後の確認された感染の補正割合は 3 回目接種群の割合より 2.0（95%CI：1.9-2.1）の因子で低く、内的対照群の割合より 1.8（1.7-1.9）の因子で低かった。しかし、防御は後の週には減衰した（8 週目で 4 回接種群と対照群はほとんど同じ；3 回目接種群の 4 回目接種群と比較した率比は 1.1［95%CI：1.0-1.2］，内的対照群の 4 回目接種群と比較した率比は 1.0［0.9-1.1］；両者とも有意差無し）[718]。

［確認された SARS-CoV-2 感染と重症 COVID-19 の割合は、BNT162b2 の 4 回目接種後、3 回接種のみに比較して低かった。確認された感染に対する防御は短期間のようだったが、重症に対する防御は研究期間の間、減衰しなかった。］

☆☆BNT162b2 の 4 回目接種の COVID-19 に関連した転帰の防止のための早期効果を評価した研究では、2022 年 1 月 3 日～2 月 18 日に、イスラエルで最大の医療組織によって記録されたデータを解析した。60 歳以上の人において、4 回目接種の、少なくとも 4 ヶ月前に接種された 3 回目と比較したワクチンの相対的効果を評価した。4 回目を接種した人と、未接種の人の転帰を、多種の社会人口統計学的及び臨床的変量に関して、これら 2 群の人を個々に適合し、比較した。主要評価は 182,122 人の適合されたペアを対象とした。4 回目接種後 7 日目～30 日目の相対的なワクチンの効果は PCR で確認された SARS-CoV-2 感染に対して 45%（95%CI：44-47），症候性 CIOVID-19 に対して 55%（53-58），COVID-19 関連入院に対して 68%（59-74），重症 COVID-19 に対して 62%（50-74），COVID-19 に関連した死亡に対して 74%（50-90）だった。4 回目接種後 14 日～30 日の対応する計算値は

[718] Bar-On, Y. M., et al. Protection by a fourth dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. N Engl J Med 2022: 386: 1712-1720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201570

52%（49-54），61%（58-64），72%（63-79），64%（48-77），76%（49-91）だった。4 回目接種後 7～30 日に、絶対リスクの差（3 回目 vs 4 回目）は、COVID-19 に関連した入院について 100,000 人当たり 180.1 例（142.8-211.9），重症 COVID-19 について 100,000 人当たり 68.8 例だった。感受性解析では、記録された感染に対する相対的効果の推計値は、主要効果解析の推計値と同様だった [719]。

☆SARS-CoV-2 の B.1.1.529（オミクロン）変異株の迅速な出現は、世界的な COVID-19 の再興を導いた。イスラエルの当局は 4 ヶ月以上前に 1 回目の追加接種を受けた 60 歳以上の人のための 4 回目接種（2 回目の追加接種）を承認した。COVID-19 のための入院と死亡を防止する 2 回目の追加接種の効果に関する科学的根拠が必要である。イスラエルの後ろ向きコホート研究では、2022 年 1 月 3 日に 2 回目の追加接種の資格があった 60～100 歳の Clalit 医療サービスの全員を対象とした。2 回目の追加接種を行った参加者における COVID-19 のための入院と死亡が、1 回の追加接種を行った参加者と比較された。時間依存性共変量を用いた Cox 比例ハザード回帰モデルが、人口統計学的因子と併存疾患で補正して、2 回目の追加接種と COVID-19 のための入院と死亡との相関を推定するために用いられた。全部で 563,465 人の参加者がクライテリアに合致した。これらのうち、328,597 人（58%）が、40 日の研究期間の間に 2 回目の追加接種を受けた。COVID-19 のための入院が 2 回の追加接種を受けた人の 270 人で、1 回の追加接種を受けた人の 550 人で起こった（補正ハザード比 0.36［95%CI：0.31-0.43］）。COVID-19 のための死亡は 2 回の追加接種を受けた人の 92 人で、1 回の追加接種を受けた人の 232 人で起こった（補正ハザード比 0.22［95%CI：0.17-0.28］）[720]。
［イスラエルの 60 歳以上の成人において、2 回目の追加接種によって与えられる COVID-19 のための入院と死亡の実質的な減少を認めた。］

☆BNT162b2 の 4 回目接種の 3 回接種と比較した相対的効果を 10 週にわたって調べた後ろ向き検査陰性症例対照研究では、イスラエルの 250 万人の国家健康財源である Maccabi 医療サービスの国家的中央化データベースを用い、イスラエルでオミクロン変異株が支配的であった 2022 年 1 月 10 日（資格のある人に 4 回目接種が初めて接種された後 7 日）～3 月 13 日を対象とした。参加者は、4 回目接種の資格があった 60 歳以上の Macccabi 医療サービス会員 97,499 人で、研究期間の間に少なくとも 1 回の PCR 検査を行った人だった。主要評価項目は BNT162b2 接種後 7 日以上での PCR 陽性と定義された SARS-CoV-2 の打ち抜き感染，COVID-19 に関連した入院または死亡と定義された重症 COVID-19 に至った

[719] Magen, O., et al. Fourth dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. N Engl J Med 2022; 386: 1603-1614. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201688
[720] Arbel, R., et al. Effectiveness of a second BNT162b2 booster vaccine against hospitalization and death from COVID-19 in adults aged over 60 years. Nat Med 2022; 28: 1486-1490. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01832-0

SARS-CoV-2 打ち抜き感染だった。27,876 人が BNT162b2 の 4 回目接種を受け、69,623 人は 3 回だけを受けていた。経過観察期間に死亡した 106 人の参加者のうち、77 人は 3 回だけを接種していて、23 人が接種後最初の 3 週間に 4 回目を接種していた。最初の 3 週間に、4 回目接種は SARS-CoV-2 感染と重症に対して、3 回の接種と比較して付加的な防御を与えたが、感染に対する相対的効果は経時的に速やかに減少し、第 3 週の間がピークで 65.1%（95%CI：63.0-67.1）となり、経過観察期間の第 10 週の終わりまでに 22.0%（4.9-36.1）に低下した。SARS-CoV-2 感染に対する相対的効果とはことなり、重症 COVID-19 に対する 4 回目接種の相対的効果は経過観察期間を通じて高く（>72%）維持された。しかし、重症疾患は稀な事象で、4 回目接種を受けたり 3 回だけを接種していた人で 1%未満にしか起こらなかった [721]。

☆長期介護施設（LTCF）の居住者におけるオミクロン急増期間の SARS-CoV-2 関連の感染，入院，死亡に対する防御と BNT162b2 の 4 回目接種との相関を調べたイスラエルの前向きコホート研究は、2022 年 1 月 10 日～3 月 31 日に 60 歳以上の LTCF の住民を対象とした。BNT162b2 の 4 回目接種を、4 ヶ月以上前に接種された 3 回目と比較した。主要測定項目は、オミクロン急増期間中の SARS-CoV-2 感染，入院，死亡の累積的発生率だった。経過観察は、4 回目接種後 7 日以上で始められ、それは各施設での 3 回目接種を受けた人の経過観察開始日と適合された。多変量 Cox ハザード・モデルでハザード比（95%信頼区間）を計算した。43,775 人の居住者（平均年齢［SD］80.1 歳［9.4］，29,679 人［67.8%］が女性）のデータが解析され、そのうち 24,088（55.0%）及び 19,687 人（45.0%）が、それぞれ 4 回目及び 3 回目（4 ヶ月以上前）のワクチン接種を受けた。経過観察期間の中央値は 73 日（4 回接種群では IQR 6 日，3 回接種群では IQR 56 日）だった。4 回目接種後 7 日以上で、SARS-CoV-2 感染は 4058 人の 4 回目接種者及び 4370 人の 3 回目接種者で検出された（累積的発生率 17.6%対 24.9%）。軽症～中等症の COVID-19 のための入院，重症，死亡の対応する発生率は、それぞれ 0.9%，2.8%，0.5%及び 1.5%，0.2%，0.5%だった。補正された防御は、全体の感染，軽症～中等症のための入院，重症に対して、それぞれ 34%（30-37），64%（56-71），67%（57-75）で、関連する死亡に対して 72%（57-83）だった [722]。

☆カナダのオンタリオ州の長期介護施設で、2021 年 12 月 30 日～2022 年 8 月 27 日に行われた、オミクロン変異株による全ての感染，症候性感染，BNT162b2 及び mRNA-1273 の mRNA COVID-19 ワクチンの 3 回接種に対する 4 回目接種の辺縁効果を測定した検査陰性

---

[721] Gazit, S., et al. Short term, relative effectiveness of four doses versus three doses of BNT162b2 vaccine in people aged 60 years and older in Israel: retrospective, test negative, case-control study. BMJ 2022; 377: e071113. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071113

[722] Muhsen, K., et al. Association of receipt of the fourth BNT162b2 dose with Omicron infection and COVID-19 hospitalizations among residents of long-term care facilities. JAMA Intern Med 2022; 182: 859-867. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.2658

研究では、除外後、SATS-CoV-2 の検査を行ったオンタリオ州の 626 の長期介護施設にわたる 60 歳以上の 61,344 人の居住者が対象となった。主要評価項目は、RT-PCR によって確認されたオミクロン SARS-CoV-2 感染（全て及び症候性），入院及び死亡だった。多変量ロジスティック回帰を用いて、辺縁効果（3 回目に対する 4 回目の効果）とワクチンの効果（ワクチン未接種に対する 2 回，3 回，4 回の効果）を、個人の特性，併存疾患，検査の州，90 日以前の SARS-CoV-2 検査陽性の既往によって補正後、計算した。13,654 人のオミクロン SARS-CoV-2 感染について陽性となった居住者と 205,862 人の検査陰性となった対照者が対象となった。4 回目接種の辺縁効果（95%のワクチン接種者は mRNA-1273 を 4 回目として接種した）は、ワクチン接種後 7 日以上で、84 日以上前の 3 回目接種に対して、感染に対して 19%（95%CI：12-26），症候性感染に対して 31%（20-41），重症に対して 40%（24-52）だった。ワクチン未接種者と比較した、ワクチン接種者におけるワクチンの効果は、各接種とともに増加し、4 回目接種については、感染に対して 49%（43-54），症候性感染に対して 69%（61-76），重症に対して 86%（81-90）だった [723]。

☆最も高齢で脆弱な人における COVID-19 ワクチンの 4 回目接種の死亡リスクへの効果を調べた、スウェーデンの国家登録を用いた適合させた 2 つのコホートの研究では、第 1 コホートは 2022 年 1 月 1 日以後に（オミクロン変異株の時期）4 回目の mRNA ワクチンを接種した長期介護施設（LTCFs）の居住者が、少なくとも 3 回のワクチン接種を受けた居住者と、1 対 1 で誕生年と居住カウンティについて適合された（N=24,524）。第 2 コホートは、4 回目接種を受けた 80 歳以上の全員が 1 対 1 で、少なくとも 3 回の接種を受けた居住者と 1 対 1 で適合された（N=394,104）。Cox 回帰モデルを用いて、3 回接種者と比較して 4 回接種者の全死因死亡のハザード比を、1－ハザード比で計算される相対的なワクチン効果（VE）とともに計算した。ベースライン後 7 日以後に、中央値 77 日及び最大 126 日の経過観察の期間に、LTCF コホートで 1119 人が死亡した。7 日目～60 日目に、4 回目接種の VE は 39%（95%CI：29-48）で、61 日目～126 日目では 27%（-2-48）に低下した。80 歳以上の全員では、中央値 73 日及び最大 143 日の経過観察の期間に、5753 人が死亡した。7 日目～60 日目に、4 回目接種の VE は 71%（69-72）で、61 日目～143 日目では 54%（48-60）に低下した。4 回目接種の VE は 3 回目の接種者と比較して、ワクチン接種から少なくとも 4 ヶ月経過している方が強いようだった（interaction について p<0.001）[724]。

---

[723] Grewal, R., et al. Effectiveness of a fourth dose of covid-19 mRNA vaccine against the omicron variant among long term care residents in Ontario, Canada: test negative design study. BMJ 2022; 378: e071502. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071502

[724] Nordström, P., et al. Effectiveness of a fourth dose of mRNA COVID-19 vaccine against all-cause mortality in long-term care facility residents and in the oldest old: A nationalwide, retrospective cohort study in Sweden. Lancet Reg Health Eur 2022; 100466, July 13 (online). https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100466

（18）打ち抜き感染／ハイブリッド免疫

☆☆イスラエルの大規模医療センターにおける BNT162b2 mRNA ワクチン接種後の医療従事者（2020 年 12 月 19 日～2021 年 4 月 28 日にワクチン接種）における打ち抜き感染を調べた研究では、症状が有ったり（軽症も含む）、感染への暴露が分かっている医療従事者を広範に評価することによって打ち抜き感染を同定した。これらの評価には、疫学的調査，繰り返しの RT-PCR 検査，抗原検出迅速診断検査（Ag-RDT），抗体検査，ゲノム・シークエンスなどがあった。打ち抜き感染の相関因子が症例対照解析で同定された。SARS-CoV-2 検出の前の週（感染周辺期，peri-infection period）に得られた抗体価の有る打ち抜き感染の患者と 4 人～5 人の感染していない対照者を適合させ、一般化推定方程式を用いて、症例と対照の間で幾何平均抗体価、及び両群の抗体価間の比を予測した。また、感染について、中和抗体価と N 遺伝子サイクル閾値（Ct）の間の相関を評価した。RT-PCR データが利用可能な 1497 人の完全にワクチン接種した医療従事者の中で、39 の打ち抜き感染が記録された。感染周辺期の間の症例患者における中和抗体価は、感染していない適合対照者より低かった（症例／対照比 0.361［95%CI : 0.165-0.787］）。高い感染周辺期の中和抗体価は低い感染性（高い Ct 値）と相関していた。多くの打ち抜き感染は軽症または無症候だったが、19%に持続性（>6 週）の症状を認めた。B.1.1.7（アルファ）変異株は検査された検体の 85%で認められた。症例患者の全部で 74%は、感染の何処かの時期で高いウイルス量（Ct<30）だった。しかし、これらの患者のうち、17 人（59%）だけが同時的な Ag-RDT 検査で陽性結果だった。2 次感染は記録されなかった [725]。

☆☆ワクチン接種が世帯内での伝播を低下させるか否かを、ワクチン接種後の感染の観点で調べた英国公衆衛生庁の研究では、データベース（HOSTED）上のイングランドの検査で確認された全ての COVID-19 の症例の情報と、同じ住所の全員を結び付け、その後、イングランドの全ワクチン接種者の個人レベルのデータを結び付けた。検査で陽性となる前に少なくとも 21 日以上前に少なくとも 1 回の ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 を受けていた SARS-CoV-2 感染者の、ワクチンを接種していない世帯内接触者の 2 次感染リスク（発端症例が検査陽性となった後 2～14 日に SARS-CoV-2 検査陽性となったと定義）と、ワクチンを接種していない感染者の、ワクチンを接種していない世帯内接種者のリスクを比較した。COVID-19 の発端症例と世帯内接触者の年齢と性，地理的領域，発端症例のカレンダー上の週，貧困（経済社会的因子と他の因子の組み合わせ），世帯のタイプと規模で補正したロジスティック回帰モデルを用いた。また、発端患者がワクチンを接種した時から検査陽性となった日までの発端患者の間の効果のタイミングを考慮した。2021 年 1 月 4 日～

[725] Bergwerk, M., et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. N Engl J Med 2021; 385: 1474-1484. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109072

2 月 28 日に、ワクチンを接種していない発端患者の 960,765 人の世帯内接触者がいて、96,898 人（10.1%）の COVID-19 の 2 次感染が起こった。全体で、世帯内感染の起こり易さは、検査で陽性となる前の 21 日以上前にワクチン接種した発端患者の世帯において、ワクチンを接種していない患者の発端患者の世帯より、40～50%低かった。所見は、2 つのワクチンについて同様だった。我々のデータセットのワクチン接種された発端患者の多く（93%）は、1 回目の接種だけを受けていた。発端患者のワクチン接種のタイミングによる世帯内接触者における感染リスクの評価では、陽性検査の少なくとも 14 日前に接種していた場合に防御効果が認められた [726]。

［HOSTED には症状とサイクル閾値のデータは無く、診断された症例の情報があった。検査日に基づいて決められている発端症例と 2 次症例の分類には、間違えがあったと考えられるが、そのような分類の間違えは、ワクチン接種の防御効果の見積もりでは減衰する傾向にある。2 回のワクチン接種後のウイルスの伝播性の減少を知らせるデータは必要で、ワクチン接種の利益を情報提供するためには、これらの所見を他の新たな根拠とともに考慮することが重要である。

発端患者の中では、ワクチン接種していた患者は、ワクチン接種していない患者と比較して重症になりにくく、伝播性も低いと考えられる。接触者の積極的経過観察や抗体検査を行っている研究は、本研究より高い世帯内感染率を報告している。仮にワクチン接種した人とワクチン接種していない人の世帯内接触者の間で症例確認が異なれば、バイアスが生じる。発端症例のワクチンのタイミングに関する本研究の所見は、ワクチン接種後の人の防御のタイミングに関する既存のデータと一致しており、全体の所見を支えている。］

☆☆SARS-CoV-2 に対するワクチン接種をしていない子供は、ワクチン接種した接触者からの防御を通じて、なお利益を受けると考えられる。イスラエルと米国の研究者は、BNT162b2 でワクチン接種した親を通じて子供に与えられる防御を計算した。2 人の親とワクチン未接種の子供から成る感染の既往の無い世帯を研究し、親のワクチン接種が、ワクチン未接種の子供の感染リスクに及ぼす効果を計算した。早期（2021 年 1 月 17 日～3 月 28 日，アルファ変異株，2 回接種 vs 未接種）及び後期（2021 年 7 月 11 日～9 月 30 日，デルタ変異株，ブースター接種 vs 2 回接種）の 2 期間を別に研究した。早期と後期では、それぞれ、1 人のワクチン接種した親が居ると 26.0%（95%CI：14.0-36.2）及び 20.8%（11.4-29.1）低下したリスクと相関し、2 人のワクチン接種した親が居ると、71.7%（68.6-74.6）及び 58.1%（53.1-62.6）低下したリスクと相関していた [727]。

［親のワクチン接種は、世帯内において、ワクチン未接種の子供の実質的な防御を与えた。］

---

[726] Harris, R. J., et al. Effect of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 in England. N Engl J Med 2021; 385: 759-760. https://doi.org/10.1056/NEJMc2107717

[727] Hayek, S., et al. Indirect protection of children from SARS-CoV-2 infection through parental vaccination. Science, Jan 27 (first release), 2022. https://doi.org/10.1126/science.abm3087

☆COVID-19 に対する個人レベルの効果は良く確立されているが、伝播に対するワクチンの効果を調べた研究は少ない。米国とイスラエルの研究者は、デルタ変異株が出現する前後のイスラエルにおける SARS-CoV-2 の世帯内伝播に対する、BNT162b2 を用いた接種の効果を、連鎖型 2 項モデルを用いて計算した。2021 年 6 月 1 日（デルタ変異株の出現）の前に、ワクチン接種は感染し易さを、2 回接種後 10～90 日に 89.4%（95%CI：88.7-90.0）まで低下させたが、2 回目接種後 90 日以後では 58.3%（45.8-67.9）となった。感染性による感染に対する効果は、2 回接種後 10 日～90 日の間で 23.0%（-11.3-46.7）だったが、2 回接種後 90 日以後では 6.9%（-124.8-61.4）だった。全体のワクチンの効果（ワクチン接種者における感染のリスクと感染性による感染リスクの低下）は 2 回目接種後 10～90 日では 91.8%（88.1-94.3）で、2 回接種後 90 日以後では 61.1%（5.2-84.1）だった。デルタ変異株出現後は、感染し易さに対するワクチンの効果は、2 回接種後 10～90 日で 72.0%（65.9-77.0），2 回目接種後 90 日以後では 40.2%（37.6-42.6）となった。全体のワクチンの効果は 2 回目接種後 10～90 日で 65.6%（4.9-87.6）で、2 回接種後 90 日以後では 24.2%（9.0-36.9）だった。感染性による感染へのワクチンの効果の解析を、ワクチン未接種の 12 歳未満の子供のデータに限って解析すると、ワクチン接種した世帯員に暴露された子供で、ワクチン未接種の世帯員への暴露と比較して、大きなリスクの減少を認め、感染性による感染に対する効果は 2 回目接種後 10～90 日で 41.0%（-13.7-69.4）だったが、デルタ変異株の期間ではゼロと大きく変わらなかった [728]。

［ワクチンの効果は、免疫の減衰とデルタ変異株の出現の組み合わせ効果の結果として、経時的に減少した。］

☆☆UCSD 医療部（UCSDH）では mRNA ワクチン接種を 2020 年 12 月中旬から開始し、2021 年 3 月までに 76%, 7 月までに 83%の医療従事者が完全な接種を終えた。感染は 2021 年 2 月までに劇的に減少し、3 月～6 月は、各月 30 人未満の医療従事者が検査陽性となるだけだった。しかし、7 月 15 日のカリフォルニア州のマスク装着義務の終了と一致して、B.1.617.2（デルタ）変異株が最初に 4 月中旬に顕れ、7 月末までに UCSDH の分離株の 95%を超えるようになり、ワクチンを完全に接種した人を含め、感染が急速に増加した。UCSDH は SARS-CoV-2 検査の閾値が低く、ワクチン接種の状態に関係なく、毎日の調査で少なくとも 1 つの症状がある場合、または暴露が同定される場合には、検査が行われた。2021 年 3 月 1 日～7 月 31 日に、227 人の UCSDH 医療従事者が鼻腔スワブの RT-PCR 検査で陽性となり、227 人のうち 130 人（57.3%）は完全にワクチン接種していた。症状は完全にワクチン接種していた 130 人のうち 109 人（83.8%），ワクチン接種していなかった 90 人のうち 80 人（88.9%）で認められた（残りの 7 人は部分的なワクチン接種）。両群で死亡は無か

[728] Prunas, O., et al. Vaccination with BNT162b2 reduces transmission of SARS-CoV-2 to household contacts in Israel. Science 2022; 375: 1155-1159. https://doi.org/10.1126/science.abl4292

った。ワクチン未接種者の 1 人が SARS-CoV-2 関連症状で入院した。ワクチンの効果を 3 月～7 月の各月について計算した。症例の定義は、PCR 検査陽性及び COVID-19 の感染の既往の無い人での 1 つ以上の症状だった。ワクチンの効果は、3 月が 93.9%（95%CI : 78.2-97.9），4 月が 96.2%（88.7-98.3），5 月が 95.9%（85.3-98.9），6 月が 94.3%（83.7-98.0），7 月が 65.5%（48.9-76.9）と計算された。ワクチンを完全に接種した人における感染率は、5 月の 1000 人当たり 0.19（95%CI : 0.21-0.40）から 7 月の 1000 人当たり 5.7（5.4-6.2）に劇的に増加した [729]。

［6 月～7 月のワクチンの効果の劇的な変化は、デルタ変異株の出現, 経時的な免疫の減衰, カリフォルニアにおけるマスクの必要の終了による市中での暴露機会の増大したリスクなどの複合的な要因のためと考えられる。ワクチン接種を増加させる努力ともに、室内でのマスク装着や集中的な検査などの非薬学的介入の迅速な再開の重要性を強調する。結果が免疫の減衰が他の状況でも検証されれば、ブースター接種が適用されると考えられる。］

☆☆オレゴン保健科学大学では、ワクチンを完全に接種した後、に、PCR 検査に基づいて SARS-CoV-2 打ち抜き感染と診断された医療従事者を、2021 年 1 月 31 日～8 月 18 日に連続して募集した。ヌクレオカプシドに対する抗体陰性の感染の既往の無い人だけが対象となった。対照者は、性，年齢，ワクチン接種間の時間，検体採取と最も最近の抗原暴露（打ち抜き感染者については PCR での確認，対照者では最後にワクチン接種）の間の時間で適合した。全長のウイルスゲノム・シークエンスが SARS-CoV-2 変異株の同定のために用いられた。ELISA を用いて SARS-CoV-2 スパイク受容体結合ドメインへの特異的 IgG, IgA, IgM 抗体の 50%効果濃度（EC_{50}）を測定した。生 SARS-CoV-2 中和血清希釈抗体価は元の SARS-CoV-2 系統（WA1）と懸念される変異株（アルファ，ベータ，ガンマ，デルタ）の分離株に対する 50%焦点減少中和検査（$FRNT_{50}$）で測定された。26 人の打ち抜き感染の参加者（平均年齢 38 歳，20 人［77%］が女性 ; 24 人［92%］が BNT162b2 でワクチン接種され、PCR 検査後中央値 28 日，最後のワクチン接種後中央値 213.5 日後 ; 21［81%］が軽症）が 26 人の対照者（平均年齢 39 歳，21 人［81%］が女性 ; 26 人［100%］が BNT162b2 でワクチン接種され、最後のワクチン接種後中央値 28 日で検体採取）と適合された。全体の受容体結合ドメイン特異的免疫グロブリンは打ち抜き感染の参加者で増加していて EC_{50} は 2152（95%CI : 961-3596）だったのに対して、対照者では 668（473-892）だった（322%の上昇，p<0.001）。血清希釈の中央値は IgG と IgA の両方で増加していた。例えば、打ち抜き感染後の IgA の EC_{50} の中央値は 120（95%CI : 44-246）だったのに対し、対照者では 24（24-24）だった（502%の増加，p<0.001）。IgM のレベルは両群間で有意な違いは無かった。シークエンスで確認された打ち抜き感染では、10 例がデルタで、9 がデルタ以外の感染だった。打ち抜き感染の症例では、WA1 に対する $FRNT_{50}$ の中央値は 4646（95%CI :

[729] Keehner, J., et al. Resurgence of SARS-CoV-2 infection in a highly vaccinated health system workforce. N Engl J Med 2021; 385: 1330-1332. https://doi.org/10.1056/nejmc2112981

2283-7053）だったのに対し、対照者では 489（272-822）だった（950%の増加，p<0.001）。打ち抜き感染症例では、デルタ変異株に対する $FRNT_{50}$ の中央値は 2482（95%CI：1072-4923）だったのに対し、対照者では 243（118-336）だった（1021%の増加，p<0.001）。デルタの打ち抜き感染症例からの血清はデルタ変異株に対する効果が改善していて、各参加者についての WA1 の中和の 99%（95%CI：73-151）であったのに対して、非デルタの症例からの血清では 36%（33-52），対照者の血清では 41%（24-56）だった [730]。

☆SARS-CoV-2 変異株への打ち抜き感染は、ワクチン接種した免疫の減衰した人で頻繁に報告されている。特に、2021 年 7 月に、マサチューセツ州プロビンスタウンでは、主として完全にワクチン接種した人口で、SARS-CoV-2 デルタ変異株の 1,000 以上の或るクラスターが同定された。SARS-CoV-2 検査陽性のワクチン接種した人（n=16）は、SARS-CoV-2 検査陰性（n=23）の人よりも、SARS-CoV-2 デルタ変異株に対する結合抗体は 32 倍，中和抗体は 31 倍高いなど、実質的に高い血清抗体応答を示した。検査陽性のワクチン接種者は、また、検査陰性のワクチン接種者よりも、鼻の分泌物における高い粘膜抗体応答と、末梢血における高い Spike タンパク特異的 CD8+T 細胞応答を示した [731]。
［完全にワクチン接種した人は、SARS-CoV-2 デルタ変異株に感染後、強い既往性の抗体及び T 細胞応答を起こす。人口の免疫は、広く拡がったワクチン接種と打ち抜き感染の組み合わせによって、時間と共に増加すると考えられる。］

☆☆ワクチン接種者における感染は、ワクチン未接種者と比較して軽症の COVID-19 の症状となるが、打ち抜き感染によって誘導される抗体応答の特異的と持続性は分かっていない。ワシントン大学の研究者らは、打ち抜き感染は、ワクチンを 2 回接種しただけの人よりも、著しくより強く、持続する、変異株に認められる spike 変異に対して強靭な血清結合及び中和抗体応答を誘導することを示した。しかし、打ち抜き感染症例，感染後にワクチン接種した人，3 回ワクチン接種した人では、匹敵する強度と広さの血清中和活性があり（オミクロン変異株に対する中和を含む）、SARS-CoV-2 抗原への暴露の増加した数が、抗体応答の質を増強することを示唆していた。しかし、SARS-CoV の中和は中等度で、パンデミックに備えるために、広いサルベコウイルスの免疫を誘導するワクチンを開発することの重要性を強調している [732]。

---

[730] Bates, T. A., et al. Antibody response and vaccine cross-neutralization after SARS-CoV-2 breakthrough infection. JAMA 2022; 327: 179-181. https://doi.org/10.1001/jama.2021.22898
[731] Collier, A. Y., et al. Characterization of immune responses in fully vaccinated individuals following breakthrough infection with the SARS-CoV-2 delta variant. Sci Transl Med 2022; 14: eabn6150. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn6150
[732] Walls, A. C., et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections elicit potent, broad and durable neutralizing antibody responses. Cell 2022; 185: e872-e880.e3. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.011

☆現行の COVID-19 ワクチンは全体の病気と死亡を有意に低下させ、パンデミックの抑制に決定的に重要である。以前 COVID-19 から回復した人は、未感染の人と比較して、ワクチン接種後の免疫応答が増強される（ハイブリッド免疫）。しかし、ワクチン接種後の打ち抜き感染の液性免疫応答への影響は分かっていない。米国の研究者は、打ち抜き感染を起こした人，ハイブリッド免疫のある人，感染の既往の無い人を含む、104 人のワクチン接種者の中和抗体応答を調べた。打ち抜き感染後と、自然感染後のワクチン接種後のヒト免疫血清は、同程度まで、SARS-CoV-2 変異株を広く中和することを示した。年齢はワクチン接種だけの後には抗体応答と逆相関したが、打ち抜き感染群とハイブリッド免疫群では年齢と相関していなかった [733]。
［合わせて、自然感染からの付加的抗原暴露は、それがワクチン接種の前か後かにはかかわらず、実質的に、液性免疫応答の量，質，広さを増強する。］

☆ロックフェラー大学では、少なくとも 2 週間前までに mRNA ワクチン接種を受けた 417 人の医療従事者のコホートで、2 人の女性の打ち抜き感染を認めた（mRNA-1273 の 2 回目の接種の 19 日目及び BNT162b2 の 2 回目接種後 36 日目の発症）。ワクチンの効果の所見があるのに（1 人では発症後 4 日目の血清検体で SARS-CoV-2 擬似ウイルス中和検査で中和抗体が極めて抗体価）、COVID-19 の症状が出て、PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった。ウイルスゲノムのシークエンスでは、臨床的に重要と考えられる変異株であることが分かり、1 人の女性では E484K があり、両女性で 3 つの変異があった（T95I，del142-144，D614G）[734]。
［ワクチン接種後の変異ウイルスによる病気のリスクの可能性を示し、感染を予防し診断するとともにワクチン接種者における変異株の特徴を調べる持続的な努力を維持する。
第 1 人の女性では T95I，del144，E484K，A570D，D614G，P681H，D796H の変異が、第 2 の女性では T95I，G142V，del144，F220I，R190T，R237K，R246T，D614G の変異が検出された。
　第 1 の女性が感染した変異株は B.1.1.7 でも B.1.526 でも無かった。第 1 の女性の血清は、野生型，E484K 単独変異株，B.1.526 変異株を擬似ウイルス中和検査で有効に中和した。］

☆BNT162b2 で完全なワクチン接種を受けたマンハイム大学医療センターの 1137 人の医療従事者の中で、4 人（0.35%）が打ち抜き感染を起こした（2 回目接種後中央値 62 日）。彼等は症状は軽症だったがウイルス量が高く（サイクル閾値 25 未満）、診断後 32 日までの

[733] Bates, T. A., et al. Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants. Sci Immunol 2022; 7: eabn8014. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abn8014
[734] Hacisuleyman, E., et al. Vaccine breakthrough infections with SARS-CoV-2 variants. N Engl J Med 2021; 384: 2212-2218. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105000

遷延したウイルス排出を認めた。Spike タンパクの変異について遺伝的な特徴を調べ（delHV69/70，N501Y，A540D，D614G，P681H）、全系統が B.1.1.7（アルファ）に分類された [735]。
［この失敗の確率は、最初の第 3 相試験の結果（BNT162b2 ワクチン 2 回目接種後 7 日以上で 0.05%［8/17,411］が打ち抜き感染を起こした）より高いが、医療従事者における最近の研究より低い。］

☆抜き打ち感染のリスク因子と打ち抜き感染における症状を調べた英国の共同体ベースの前向きネスト化症例対照研究では、英国を基礎とする 18 歳以上の COVID 症候研究携帯電話アプリの使用者の自己報告データ（人口統計学的因子，地理的場所，健康リスク因子，COVID-19 検査結果，症状，ワクチン接種など）を用いた。リスク因子の解析の対象症例は、2020 年 12 月 8 日～2021 年 7 月 4 日に COVID-19 ワクチンを 1 回または 2 回接種し、1 回目接種後少なくとも 14 日で 2 回目接種前（症例群 1）、または 2 回目接種後少なくとも 7 日で（症例群 2）COVID-19 検査陽性となり、ワクチン接種前に陽性結果が無い人だった。2 つの対照群が選択され（ワクチン接種前に陽性結果無し）、1 回目接種後少なくとも 14 日で 2 回目接種前（対照群 1）、または 2 回目接種後少なくとも 7 日で（対照群 2）COVID-19 検査陰性だった人だった。対照群 1 と対照群 2 は、ワクチン接種後の検査日，医療従事者か否か，性により、それぞれ症例群 1 と症例群 2 に 1 対 1 で適合された。疾患プロファイルの解析の対象は、症例群 1 と症例群 2 から、SARS-CoV-2 検査陽性となった日のから 14 日間連続でアプリを使っていた人を更に選択した（それぞれ症例群 3 及び症例群 4）。対照群 3 と対照群 4 は、SARS-CoV-2 検査陽性となった日のから 14 日間連続でアプリを使っていたワクチン未接種の人であり、陽性検査の日，医療従事者か否か，性，BMI，年齢によって、それぞれ症例群 3 及び症例群 4 と、1 対 1 で適合された。年齢，BMI，性で補正した単変量ロジスティック回帰モデルで、リスク因子とワクチン接種後の感染の間の相関，及び個人の症状，全体の疾患の持続，重症度とワクチン接種の相関を解析した。2020 年 12 月 8 日～2021 年 7 月 4 日に、1,240,009 人の COVID-19 症状アプリ使用者が 1 回目のワクチン接種を報告し、そのうちの 6030 人（0.5%）が、その後 SARS-CoV-2 検査陽性となり（症例群 1）、971,504 人が 2 回目の接種を報告し、そのうち 2370 人（0.2%）が、その後 SARS-CoV-2 検査陽性となった（症例群 2）。リスク因子の解析では、脆弱さは、1 回目接種後の高齢者（60 歳以上）におけるワクチン接種後感染と相関していて（オッズ比［OR］1.93［95%CI：1.50-2.48］，p<0.0001）、高度に貧しい地域に住んでいる人では、1 回目接種後のワクチン接種後感染のリスクが高かった（1.11［1.01-1.23］, p=0.039）。肥満でない人（BMI<30 kg/m²）は、1 回接種後のワクチン接種後感染のリスクが低かった（0.84［0.75-0.94］，p=0.0030）。疾患プロファイルの解析では、症例群 1 の 3825 人の使用者が症例群 3 となり、症例群 2 の

[735] Lange, B., et al. Breakthrough infections in BNT162b2-vaccinated healthcare workers. N Engl J Med 2021; 385: 1145-1146. https://doi.org/10.1056/NEJMc2108076

906 人の使用者が症例群 4 になった。ワクチン接種は、ワクチン未接種と比較して、1 回目または 2 回目接種後の入院及び疾患の最初の週に 5 つ以上の症状のあるリスクの減少と相関し、2 回目接種後の長期の（≧28 日）症状のリスクの減少と相関していた。ワクチン接種していた感染者では、ワクチン未接種の感染者よりも、ほぼ全ての症状の報告される頻度が少なく、ワクチン接種していた感染者で、特に 60 歳以上の場合には、全く無症状であることが、より多かった [736]。

☆2021 年 3 月 23 日～7 月 1 日のエール大学の研究では、PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染の入院患者を調べ、ワクチンの種類を含めた SARS-CoV-2 ワクチンの接種状態と接種の日付を記録した。患者は発症または SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の少なくとも 14 日前に最終接種（BNT162b2 または mRNA-1273 では 2 回目の接種，Ad.26.COV2.S では 1 回目の接種）を行っていれば、完全に接種されたと考えられた。全部で確認された SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の 969 人の患者が入院した。そのうち 172 人（18%）が、入院時に少なくとも 1 回の COVID-19 ワクチン接種を受けていた。これらの患者のうち、103 人は部分的なワクチン接種を受けていて（BNT162b2 または mRNA-1273 の 1 回接種）、15 人はワクチン接種を完了していて（発症または SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の前 14 日以内に BNT162b2 または mRNA-1273 では 2 回目の接種を、Ad.26.COV2.S では 1 回目の接種を受けていた）、54 人は完全にワクチン接種されていた。完全にワクチン接種された 54 人の打ち抜き感染の患者について疾患重症度が評価された。このコホートのうち、25 人（46%）は無症状で（非 COVID-19 関連の診断で入院したが SARS-CoV-2 の PCR 検査が偶然陽性だった）、4 人（7%）は軽症で、11（20%）は中等症で、14 人（26%）は重症または危篤だった。重症または危篤患者では、年齢の中央値は 80.5 歳（IQR：76.5-85.0）で、14 人中 4 人が集中治療を、1 人が人工呼吸を必要とし、3 人が死亡した。重症または危篤の 14 人の患者の事前に存在した併存疾患は過体重（BMI>25, n=9），心血管疾患（n=12），肺疾患（n=7），悪性腫瘍（n=4），2 型糖尿病（n=7），免疫抑制剤の使用（n=4）だった。。完全にワクチン接種した人では、BNT162b2 を接種した人（13 人）で、mRNA-1273（1 人）または Ad.26.COV2.S 接種した人（0 人）より、重症または危篤患者数が多かった（2021 年 5 月 17 日までのコネチカット州のワクチンの総配布用量は BNT162b2 が 1,358,157，mRNA-1273 が 1,044,420，Ad.26.COV2.S が 267,000）[737]。
［完全にワクチン接種した SARS-CoV-2 感染の入院患者の 4 分の 1 を超える患者が、重症または危篤だった。これは、ワクチンの効果を低下させる SARS-CoV-2 変異株の出現，合併症の有る患者における効果的でない免疫応答などが反映していると考えられる］

---

[736] Antonelli, M., et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 43-55. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00460-6
[737] Juthani, P. V., et al. Hospitalisation among vaccine breakthrough COVID-19 infections. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1485-1486. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00558-2

☆イスラエルの大規模医療保険のデータを用いて、BNT162b2 の 2 回目接種からの時間経過が、2 回接種した人におけるワクチン接種後の COVID-19 の感染リスクと有意に相関するか否かを調べた検査陰性設計研究では、2021 年 3 月 15 日～9 月 17 日に RT-PCR 検査を受けた、2 回目の接種後少なくとも 3 週間していて、3 回目の接種を受けておらず、COVID-19 の既往の無い 18 歳以上の成人が対象となった。SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査陽性者と対照者が、検査の週，年齢カテゴリー，人口統計学的群（超正統ユダヤ人，アラブの祖先の人，一般集団）で適合された。条件付きロジスティック回帰を年齢，性，社会経済的状態合併疾患で補正した。研究期間に、83,057 人の成人が SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査を受け、9.6%が陽性の結果だった。ワクチン接種後の時間経過は、陽性者で有意に長かった（p<0.001）。ワクチン接種から 90 日を超える時間間隔での感染の補正オッズは、90 日未満の参照と比較して有意に増加していて、90～119 日では 2.37（95%CI：1.67-3.36），120～149 日では 2.66（1.94-3.66），150～179 日では 2.82（2.07-3.84），180 日以上では 2.82（2.07-3.85）だった（各 30 日間隔について p<0.001）[738]。

◎打ち抜き感染症例での臨床的転帰を調べた米国の研究では、2020 年 12 月 15 日～2021 年 3 月 30 日に、BNT162b2 または mRNA-1273 の 2 回接種後 14 日を超えて、確認された SARS-CoV-2 感染を起こした全ての退役軍人、及び年齢，人種，性，BMI，Charlson 合併症スコア，地理的場所，陽性検査の日を適合させた SARS-CoV-2 に感染したワクチン未接種の対照者を後ろ向きに同定した。主要評価項目は、両群における入院，ICU への入院，人工呼吸，死亡だった。ワクチンを 2 回接種した 258,716 人とワクチン未接種の 756,150 人の中で、2020 年 12 月 15 日～2021 年 3 月 30 日に、271 人（0.1%）のワクチン接種した打ち抜き感染患者と、48,114 人（6.4%）のワクチン未接種の感染した適合対照者を同定した。213 の適合ペアの中で、打ち抜き感染の患者の 33.3%で症状があり、対照者では 42.2%だった。79 人が重症または死亡の定義に合致した（打ち抜き感染群の 42 人，対照群の 37 人）。1,000 人年当たりの重症または死亡の割合は、打ち抜き感染者では 4.08（95%CI：2.84-5.31），対照者では 3.6（2.53-4.73）だった（p=0.58）。割合は、年齢群，人種，BMI，合併症の存在にかかわらず、両群で同様だった。主要評価解析では、打ち抜き感染の患者と適合させた感染した対照者の間では、ワクチン接種は重症または死亡の低いリスクと相関しなかったが、適合に地理的場所を含めないと低いリスクと相関した（HR 0.62［95%CI：0.43-0.91］）[739]。

［打ち抜き感染の患者では、人口統計学的または臨床的因子は、重症または死亡の低下した

---

[738] Israel, A., et al. Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risk of SARS-CoV-2 infection: case-negative design study. BMJ 2021; 375: e0678731. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067873

[739] Butt, A. A., et al. Outcomes among patients with breakthrough SARS-CoV-2 infection after vaccination in a high-risk national population. EClinicalMedicine 2021; 40: 101117. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101117

リスクと相関していなかった。]

◎ワクチン接種が打ち抜き感染における受診を減少させるかを調べたミシガン州の観察コホート研究では、8 病院のシステム内での救急受診／入院を要する SARS-CoV-2 感染を起こした、ワクチン未接種（UV），部分的なワクチン接種（PV），完全なワクチン接種（FV）をした成人患者を比較した。主要評価項目は、COVID-19 と診断された患者での救急受診／入院の割合だった。副次的評価項目は、重症の組み合わせ転帰（ICU、人工呼吸，在院死）だった。2020 年 12 月 15 日～2021 年 4 月 30 日に、11,834 人の救急受診患者が対象となった。10,880 人（91.9%）は UV，825 人（7 人）は PV，129 人（1.1%）は FV だった。平均年齢は 53.0±18.2 歳で、52.8%が女性だった。ミネソタ州の SARS-CoV-2 ワクチン接種群で補正すると、COVID-19 と関連した救急受診／入院の割合は、陰性 2 項回帰で、FV で UV に対して 96%低かった（多重効果 0.04［95%CI：0.03-0.06］，p<0.001）。COVID-19 の救急部受診率は、UV, PV, FV 群について、それぞれ 100,000 人当たり 22.61, 12.88, 1.29 でピークとなった。傾向スコア適合加重解析では、FV は UV に比較して組み合わせ疾患のリスクが低かったが、統計学的には有意ではなかった（HR 0.84［95%CI：0.52-1.38］）[740]。

［打ち抜き COVID-19 のために救急受診／入院する必要は、完全にワクチン接種した患者では非常に稀な事象だった。地域的にワクチン接種が増加すると、完全にワクチン接種した人での救急受診は少ないままで、ワクチン未接種者よりも遙かに低い頻度だった。仮に入院に基づく治療が要求されれば、顕著な合併症のある高齢の患者は、ワクチン接種状態の如何にかかわらず、重症の高いリスクがあった。]

☆ロンバルディア州の病院で、2397 人の BNT162b2 を完全接種した医療従事者（HCWs）のうち、感染の高リスクとされた 8 病棟の HCWs は 2 週間毎に SARS-CoV-2 PCR 検査の義務的な鼻腔咽頭スワブ（NPSs）を受け、中リスクとされた 8 病棟の HCWs は 4 週間毎の NPSs を受けた。仮に SARS-CoV-2 RNA が検出された場合には、HCW は 2 つの連続した NPSs が SARS-CoV-2 陰性になるまで、毎日 NPSs を受けた。サイクル閾値（Ct 値）が 25 未満の陽性検体は spike 遺伝子シークエンスを行った。Ct 値が 25～35 の検体は、L452R, E484K、N501Y を標的とした VOC 特異的多重 RT-PCR を行った。2021 年 3 月 15 日～8 月 17 日に、サーベイランス・プログラムの一環として 33 の SARS-CoV-2 感染を同定し、2 週間毎に検査された高リスク群の 789 人の HCWs のうち 17 人（2.1%），4 週間毎に検査された中リスク群の 1387 人の HCWs のうち 16 人（1.1%）だった。これらの症例患者の誰も症状が無く、誰も免疫不全や顕著な合併症は無かった。5 例では spike 遺伝子シークエ

[740] Bahl, A., et al. Vaccination reduces need for emergency care in breakthrough COVID-19 infections: A multicenter cohort study. Lancet Reg Health Am 2021; 4: 100065. https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100065

ンスが、12 例では VOC 特異的 RT-PCR が行われた。2021 年 6 月まではアルファが、それ以後はデルタが多かった。同時期に、8 人（0.4%）の HCWs が症状のある間に検査陽性となり、1 例だけでシークエンスで変異が調べられてアルファだった。全 33 人の無症候な症例患者は、最初の陽性検査の日の後に検査陰性となり、全ての陰性結果は 2 日後の 3 回目の NPSs で確認された。対照的に、症候性の症例では中央値 11 日後にウイルスが排除された。平均の IgG レベルは症候性群より無症候性群の方が 2 倍高かった[741]。
［ワクチン接種後の無症候 HCWs の系統的なサーバイランスは、症状に基づく検査よりも何倍も打ち抜き感染（VBT）の症例を明らかにする。無症候 VBT の発生率は検査の頻度に依存し、職業的リスクや市中感染率に依存しないようである。一度検査頻度で補正されると発生率は高リスクでも中リスクでも同様だった。無症候感染では速やかにウイルスが排除されるため、このサーベイランス・プログラムは、多くの VBT を見逃していると考えられる。］

◎免疫不全のある人と、無い人での COVID-19 打ち抜き感染の発生率と発生率比（IRR）を調べた後ろ向きコホート研究では、米国中の学術的医療センターからの COVID-19 の臨床データの、安全で中央化された電子医療情報に基づくリポジトリを開発した連携体制である N3C からのデータを用い、2020 年 12 月 10 日～2021 年 9 月 16 日に少なくとも 1 回の SARS-CoV-2 ワクチンを接種した人が対象となった。ワクチン接種, COVID-19 の診断, 免疫不全の診断（HIV 感染，多発性硬化症，リウマチ性関節炎，実質臓器移植，骨髄移植），他の併存疾患，人口統計学的データは N3C データを通じて調べた。打ち抜き感染は、ワクチン接種の 14 日目またはその後に起こった COVID-19 と定義され、完全または部分的なワクチン接種後のリスクを、免疫不全のある、または無い患者について、強い標準誤差のポワソン回帰を用いて調べた。ポワソン回帰モデルは研究期間（2021 年 6 月 20 日より前か後か［デルタ変異株の前か後か］），ワクチン接種前の感染，人口統計学的特徴，地理的場所，併存疾患の付加について調整された。N3C の全部で 664,722 人が対象となった。これらの患者は年齢の中央値 51 歳（IQR：34-66）で、女性が多かった（n=378,307［56.9%］）。全体で、COVID-19 打ち抜き感染の発生率は完全にワクチン接種した人では 1000 人月当たり 5.0 だったが、デルタ変異株が支配的な SARS-CoV-2 系統になった後に、より高かった（2021 年 6 月 20 日前と後の発生率：1000 人月当たり 2.2［95%CI：2.2-2.2］対 7.3［7.3-7.4］）。部分的なワクチン接種と比較して、完全なワクチン接種は打ち抜き感染の 28%低いリスクと相関していた（補正 IRR［AIRR］0.72［95%CI：0.68-0.76］）。完全にワクチン接種した後に打ち抜き感染を起こした人は、高齢者と女性が多かった。HIV 感染症（AIRR 1.33［1.18-1.49］），リウマチ性関節炎（AIRR 1.20［1.09-1.32］），実質臓器移植（AIRR 2.16［1.96-

[741] Novazzi, F., et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections in health care workers identified through routine universal surveillance testing. Ann Intern Med 2021; 174: 1770-1772. https://doi.org/10.7326/m21-3486

2.38]）の人では打ち抜き感染の率がより高かった[742]。

＜デルタ変異株による打ち抜き感染＞

☆オックスフォード大学の研究者らは、英国中の無作為に選択した世帯の大規模な共同体ベースの調査で、ワクチンの効果を調べた。全ての感染（新たな PCR 陽性），症候性感染または高いウイルス量（Ct<30）の感染に対する BNT162b2 と ChAdOx1 の効果は、B.1.1.7（アルファ）変異株と比較して、デルタ変異株で減少していた（BNT162b2 について絶対差 10～13%、ChAdOx1 について 16%）。mRNA-1273 の 1 回接種は、BNT162b2 または ChAdOx1 の 1 回接種と比較して、同等またはより大きな効果があった。2 回接種の効果は、少なくとも、自然感染による防御の大きさと同程度のままだった。2 回目接種後の免疫の動態は BNT162b2 と ChAdOx1 では有意に違っていて、BNT162b2 では新たな PCR 陽性に対する初期の効果はより大きいが（BNT162b2 では Ct<30 では 2 回接種後 14 日以上でデルタ変異株に対して 84%［95%CI：82-86］，ChAdOx1 nCoV-19 では 70%［95%CI：65-73］、高ウイルス量と症候性感染に対する防御は、より早く減衰した（両方について不均一性 p=0.003）。両ワクチンの効果は、2 回目接種後 139 日（4.6 ヶ月）の高ウイルス量に対する効果と、116 日（3.8 ヶ月）の症候性感染に対する効果は、同程度だった。接種間隔で効果が異なるという根拠は無かったが、既感染者と若い青年では防御は高かった。B.1.617.2（デルタ）変異株では、ワクチン 2 回接種後に起こった感染でも、ピークのウイルス量は、ワクチン接種していない人と同等だった（2 回接種後 14 日以上で Ct 値の中央値 25.3［IQR：19.1-31.3，n=1593］vs ワクチン未接種者で 25.7［19.1-30.8，n=326］，p=0.35）[743]。

☆2021 年 7 月に、マサチューセッツ州の Barnstable カウンティにおける多数の大規模な公的イベントの後、2021 年 7 月 3 日～17 日に、その街へ行ったマサチューセッツ州の居住者の中で 469 人の COVID-19 症例が同定され、そのうち 346 人（74%）は完全にワクチン接種した人（mRNA ワクチンまたは Ad26..COV2.S の接種後 14 日以上）だった。133 人の患者からの検体の 90%ではデルタ変異株が同定された。全体で、274 人（79%）のワクチン接種された患者は症候性だった。入院した 5 人の COVID-19 患者では、4 人が完全にワクチン接種していた。死亡例は無かった。完全にワクチン接種した打ち抜き感染の患者 127 人からの検体 RT-PCR 検査におけるサイクル閾値は、ワクチン接種していない，完全なワクチン接種となっていない，ワクチンの状況が不明な 84 人の患者の検体と同等だった（そ

[742] Sun, J. et al. Association between immune dysfunction and COVID-19 breakthrough infection after SARS-CoV-2 vaccination in the US. JAMA Intern Med 2022; 182: 153-162. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.7024

[743] Pouwels, K. B., et al. Effect of variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. Nat Med 2021; 27: 2127-2135. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01548-7

れぞれ中央値 22.77 及び 21.54）[744]。

◎ベトナムの感染症病院で ChAdOx1 nCoV-19 を接種した医療従事者における打ち抜き感染を調べた研究では、連続した PCR 検査，SARS-CoV-2 抗体の測定，ウイルスの全ゲノム・シークエンスと並んで、人口統計学的及び臨床的データを集めた。2021 年 6 月 11 日～25 日に（ワクチンの 2 回目接種から 7～8 週間後）、69 人のスタッフが SARS-CoV-2 検査陽性だった。62 人を研究対象とした。全員が無症状または軽症で、回復した。22 の完全なゲノムシークエンスが得られ、全例がデルタ変異株で、感染（outbreak）前に市中または入院患者から得られていた同時代のウイルスとは系統発生的に異なっていた。Ct 値から推定されるウイルス量は 2020 年 3 月/4 月の元の系統に感染した症例よりも 251 倍高かった。診断から PCR 陰性までの期間の中央値は 21 日（範囲 8～33）だった。ワクチンの 2 回目接種後または診断時に測定された中和抗体（阻止の割合で表現）は、症例において、感染していない、完全にワクチン接種した対照者より低かった（中央値［IQR］69.4［50.7-89.1］対 91.3［79.6-94.9］，p=0.005 及び 59.4［32.5-73.1］対 91.1［77.3-94.2］，p=0.043）。ワクチンが誘導した中和抗体レベルとウイルス量のピークまたは症状の発現との間に相関は認められなかった [745]。
［ChAdOx1 nCoV-19 接種後のデルタ株の打ち抜き感染は、無症候または軽症の疾患を起こすが、高いウイルス量，延長した PCR 陽性，ワクチンが誘導した中和抗体の低いレベルと相関した。疫学的及びシークエンスのデータから、伝播が完全にワクチン接種した人の間で起こっていると考えらた。］

☆COVID-19 ワクチンである BNT162b2 の疾患を防御し、打ち抜き感染（BTIs）におけるウイルス量を減少させる効果は、SARS-CoV-2 のデルタ変異株の出現と相まって減少している。しかし、ウイルス量を減少させるワクチンの減少した効果は、デルタ変異株に固有なのか、免疫からの時間に依存するのかは分かっていない。イスラエルの研究者は、デルタ株が支配的となっていた（93%以上）2021 年 6 月 28 日～9 月 9 日の 20 歳以上の成人の感染に注目し、16,553 の感染（3, 100 がワクチン未接種，12,934 は BNT162b2 の 2 回接種後の BTIs，519 はブースター接種後）のウイルス量を解析した。RT-qPCR 検査で SARS-CoV-2 の E, N, RdRp 遺伝子を測定し、それぞれの Ct 値の、年齢，性，カレンダー日で補正した多変量線形回帰モデルを構築した。RdRp 遺伝子に注目すると、ワクチン接種者の未接種者に対する打ち抜き感染の回帰係数は、2 回目接種後 7～30 日で 4.6（95%CI：2.2-6.9）に

[744] Brown, C. M., et al. Outbreak of SARS-CoV-2 infections, including COVID-19 vaccine breakthrough infections, associated with large public gatherings—Barnstable county, Massachusetts, July 2021. MMWR 2021; 70: 1059-1062. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7031e2
[745] Chau, N. V. V., et al. An observational study of breakthrough SARS-CoV-2 Delta variant infections among vaccibated healthcare workers in Vietnam. EClinicalMedicine 2021; 41: 101143. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101143

始まり、2 回目のワクチン接種後 2 ヶ月以内であれば、ワクチン非接種者と比較して低いウイルス量であり、デルタ株の前の BTIs で認められていたのと同程度のウイルス量の減少が認められた。しかし、この感染性の防御はワクチン接種後 2 ヶ月（0.6［0.05-1.12］;p=0.00005, 経時的な Ct 値の変化）から減衰し始め、結局、ワクチン接種後 6 ヶ月以上では消失した。勇気付けられることに、この BTIs におけるウイルス量に対する減衰するワクチンの効果は、ブースター・ワクチン接種後に回復した（Ct 値で 2.4［2.0-2.9］，ウイルス量で 5 倍を超える減少）[746]。
［BNT162b2 ワクチン接種は初期には、デルタ変異株でさえも打ち抜き感染における感染性を減少させる効果がある。この効果は時間とともに減衰するが、少なくとも一時的にはブースター・ワクチン接種で回復する。］

☆デルタ変異株が支配的な期間において、免疫減衰の代理としてワクチン接種の月による打ち抜き感染と死亡のリスクを調べた研究では、2021 年 1 月 3 日～9 月 4 日の米国の 15 の自治体からの COVID-19 の症例と死亡のデータを用い、完全にワクチン接種した人の週毎のハザードを、年齢群とワクチン製品で階層化して計算した。2021 年 8 月 1 日～9 月 4 日の症例と死亡の率は、ワクチン接種の月で定義された 4 つのコホート横断的に表された。ポワソン・モデルを用い、7 月までのコホートの率と比較した補正率比を計算した。2021 年 8 月 1 日～9 月 4 日に、1 月～2 月，3 月～4 月，5 月～6 月，7 月にワクチン接種した全ての接種者における 100,000 人週当たり症例率は、それぞれ 168.8（95%CI：167.5-170.1），123.5（122.8-124.1），83.6（82.9-84.3），63.1（61.6-64.6）だった。同様の傾向が、年齢群により、BNT162b2 と mRNA-1273 の接種者について認められた。Ad26.COV2.S の接種者ではより高かったが、傾向は一貫していなかった。65 歳以上の BNT162b2 の接種者では、年の早期に接種した人で死亡の率が高かった。死亡に対する防御は mRNA-1273 の接種者では維持されていた。年齢群とワクチンのタイプに横断的に、6 ヶ月以上前にワクチン接種を受けた人（1 月～2 月）では、2021 年 7 月に最近ワクチン接種した人と比べて、3.44 倍（3.36-3.53）感染し易く、1.70 倍（1.29-2.23）死亡し易かった [747]。

☆☆SARS-CoV-2 の B.1.617.2（デルタ）変異株が出現する前は、ワクチンは、ワクチン接種した人からの感染を低下させたが、ウイルス量を低下させたことによる可能性がある。ワクチン接種は未だ感染のリスクを低下させているが、デルタ変異株に感染した人における、ワクチン接種者と非接種者における同様のウイルス量は、ワクチンが伝播を防ぐ程度への疑問を呼び起こす。英国の接触者検査データを用いて、SARS-CoV-2 に感染した成人指標患

---

[746] Levine-Tiefenbrun, M., et al. Viral loads of Delta variant SARS-CoV-2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine. Nat Med 2021; 27: 2108-2110. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01575-4
[747] Paz-Bailey, G., et al. Covid-19 rates by time since vaccination during delta variant predominance. NEJM Evid 2022; 1. https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100057

者の成人接触者を対象とする後ろ向きコホート研究では、多変量ポワソン回帰法を用いて、伝播と指標患者と接触者のワクチン接種状態との相関を調べ、これらの相関が B.1.1.7（アルファ）とデルタで、また 2 回接種からの時間でどの様に変わるかを調べた。108,498 人の指標患者の 146,243 人の検査した接触者のうち、54,667 人（37%）は SARS-CoV-2 PCR 検査陽性だった。アルファ変異株に感染したワクチン接種していた指標患者では、BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 のどちらかでの 2 回接種は、ワクチン未接種と比較して、独立して接触者における低い PCR 検査陽性率と相関していた（補正率比 BNT162b2 について 0.32［95%CI : 0.21-0.48］，ChAdOx1 nCoV-19 について 0.48［0.30-0.78］）。デルタ変異株の伝播におけるワクチンに関連した低下はアルファ変異株の場合よりも小さく、BNT162b2 の 2 回接種後のデータ変異株の伝播の低下（ワクチン未接種と比較して補正率比 0.50［0.39-0.65］）の方が、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後（0.76［0.70-0.82］）よりも大きかった。指標患者におけるサイクル閾値（Ct 値，ウイルス量を指標）の変動は、2 つの変異株の伝播の低下の 7～23%を説明していた。デルタ変異株の伝播の低下は、2 回目接種後時間経過とともに減衰し、ChAdOx1 nCoV-19 を接種した指標患者では 12 週までにワクチン未接種者と同様のレベルとなり、BNT162b2 を接種した指標患者では大きく減衰した。接種者における防御も 2 回接種後 3 ヶ月で減衰していた [748]。

［ワクチン接種は、アルファ変異株と比較してデルタ変異株の伝播における、より小さい減少と相関し、ワクチン接種の効果は時間とともに減衰した。指標患者の診断時の PCR の Ct 値は減少した伝播の一部を説明しただけだった。

ウイルス量は時間ととに動態的で、診断時の Ct 値は不完全にしかウイルス量を反映していない。また、ワクチンは速やかに感染性ウイルス粒子を排除するが、それは損傷して無効なウイルス粒子を残しており、それが PCR で検出可能 RNA に含まれる。］

☆2021 年 7 月にマサチューセッツ州のプロビンスタウンで 1000 を超える COVID-19 症例の outbreak が起こり（米国での多くがワクチン接種者における最初の大きな outbreak）、包括的な公衆衛生応答を促し、国家的な室内マスク装着政策への変化を動機付け、ワクチン接種者における感染と伝播について疑問が起こった。この疑問に答えるため、米国の研究者は、467 人からの遺伝子的・疫学的データを組み合わせたが、その 40%は既知の outbreak に関係した症例だった。デルタ変異株はこのデータセットの outbreak 関連症例の 99%を占めていて、少なくとも 40 の源から導入されていたが、その 83%の症例は単一源に由来しており、単一事象よりも短期間の間に多数の場にわたって伝播が起こったようだった。遺伝子的・疫学的データは、ワクチン接種者からの、ワクチン接種者間のデルタの多数の伝播を支持した。しかし、その大きさにもかかわらず、その outberak はマサチューセッツと米国において、その後限られた影響しか与えなかったが、それは高いワクチン接種率と強い公衆衛

[748] Eyre, D. W., et al. Effect of Covid-19 vaccination on transmission of alpha and delta variants. N Engl J Med 2022; 386: 744-756. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116597

生応答のためだと考えられた[749]。

＜オミクロン変異株による打ち抜き感染＞

☆☆SARS-CoV-2 感染または COVID-19 ワクチン接種後の感染中和抗体応答は、抗ウイルス免疫の必須の構成部分である。抗体が仲介する防御は、急速に世界で拡がっているオミクロン（B.1.1.529）のような、免疫逃避の性質を持つ SARS-CoV-2 懸念される変異株（VOCs）の出現によって挑まれている。ドイツの研究者は、COVID-19 回復者と BNT162b2 を接種した未感染者の経時的コホートにおいて、中和抗体の動態を、抗 SARS-CoV-2 spike 抗体を定量化し、また、それらの血清における親和性と中和能を調べることにより、研究した。生ウイルス中和検査を用い、オミクロンを含む全 VOCs に対するより優れた感染中和能が、ワクチンを 2 回接種した回復者と、3 回目の接種を行った、或いは打ち抜き感染を起こした、ワクチンを 2 回接種した未感染者で出来ることが分かった。これらの 3 回の連続した spike 抗原暴露は、抗 spike 抗体単位当たり中和能を増加させ、抗体親和性の段階的増加と並行していた[750]。

［感染＋ワクチン接種が誘導したハイブリッド免疫または 3 回のワクチン接種は、オミクロンを含む VOCs に対して高い中和能を持った高質の抗体を誘導することが出来る。］

☆免疫記憶はリンパ球が活性化（ptiming）の間に感知する刺激によって個別化される。SARS-CoV-2 パンデミックは、付加的な抗原暴露を通じて発生期の記憶を追跡可能な状況を作った。SARS-CoV-2 感染とワクチン接種の両方が、多面的で機能的な免疫記憶を誘導するが、それとともに、ハイブリッド免疫と呼ばれる疾患からの改善した防御を引き出す。そこで、シアトルの研究者は、ワクチンが誘導する記憶が、感染の既往によってどのように形作られるかを示した。ワクチン接種は感染の既往の有無にかかわらず、強い SARS-CoV-2 特異的免疫記憶を誘導した。ワクチン接種後、感染の既往のある人は、それまで未感染の人よりも、より多くの SARS-CoV-2 RBD 特異的記憶 B 細胞と変異株（オミクロン）中和抗体、IFN-γ及び IL-10 発現記憶 SARS-CoV-2 spike 特異的 CD4+T 細胞（Th1）の明らかな集団を生成した。付加的な 3 回目のワクチン接種は、それまで未感染の人で液性記憶を増加することが出来たが、感染の既往のある人において認められる明らかな CD4+T 細胞サイトカインの特徴（Th1/IFNγシグネチャー）を再現しなかった[751]。

---

[749] Siddle, K. J., et al. Transmission from vaccinated individuals in a large SARS-CoV-2 Delta variant outbreak. Cell 2022; 185: 485-492.e10. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.027

[750] Wratil, P. R., et al. Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. Nat Med 2022; 28: 496-503. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01715-4

[751] Rodda, L. B., et al. Imprinted SARS-CoV-2-specific memory lymphocytes define hybrid immunity. Cell 2022; 185: 1588-1601.e14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.018

［SARS-CoV-2 特異的記憶リンパ球の刻まれた特徴がハイブリッド免疫を定義付ける。］

☆☆カリフォルニア大学では、ウイルス様粒子（VLP）と生ウイルス検査を用い、ワクチン接種した人からの 259 の検体における SARS-CoV-2 デルタ及びオミクロン変異株に対する中和免疫を調べた。デルタの打ち抜き感染後に、野生型に対する抗体価は、未感染のブースター接種していない人及びブースター接種した人と比較して、それぞれ 57 倍及び 3.1 倍上昇したが、オミクロンの打ち抜き感染については、5.8 倍の増加及び 3.1 倍の減少にすぎなかった。免疫不全のブースター接種していない患者では、デルタの打ち抜き感染は、オミクロンに比較して、野生型に対して 10.8 倍高い抗体価を誘導した（p=0.037）。オミクロンの打ち抜き感染におけるデルタと比較しての減少した抗体応答は、無症候または軽症の打ち抜き感染の高い割合（それぞれ 55.0%対 28.6%）と関係している可能性があり、それらでは中等症～重症感染と比較して野生型に対して 12.3 倍低い抗体価だった（p=0.020）。デルタまたはオミクロンの何れかの打ち抜き感染後、限られた変異株特異的交差中和免疫が認められた [752]。
［オミクロンの打ち抜き感染はデルタより免疫原性が低く、再感染や未来の変異株の感染に対して低下した防御となると考えられる。］

☆オミクロンは、今日までで、進化的に最も異なる SARS-CoV-2 の懸念される変異株である。ドイツの研究者は、BNT162b2 接種者におけるオミクロン BA.1 の打ち抜き感染が、オミクロン BA.1，BA.2，以前の SARS-CoV-2 の VOCs に対する強い中和を生じることを報告したが、オミクロン BA.4 及び BA.5 亜系統に対しては、そうではなかった。BA.1 の打ち抜き感染は強い呼び戻し応答を起こし、それは主として BA.1 に特異的な B 細胞というより、むしろ広く変異株の間で共有された抗原決定基に対する記憶 B 細胞の増殖であった。ワクチン接種で刻印された記憶 B 細胞のプールは、非相同の SARS-CoV-2 spike 糖タンパクの暴露によって再構築されるのに十分な可塑性があった。共有された抗原決定基を認識している記憶 B 細胞の選択的増幅は、以前確立していた免疫を回避するほとんどの変異株の効果的中和を可能としたが、これまで保存されていた部位に変化を獲得した変異株による回避にへの感受性は高められていると考えられる [753]。

☆ワクチンの追加接種を受けた人におけるオミクロン BA.1 の打ち抜き感染が他のオミクロン亜系統からの感染からの防御となるかは明らかではない。ジョン・ジョプキンス大学で

---

[752] Servellita, V., et al. Neutralizing immunity in vaccine breakthrough infections from the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. Cell 2022; 185; 1539-1548.e5..
https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.019

[753] Quandt, J. et al. Omicron BA.1 breakthrough infection drives cross-variant neutralization and memory B cell formation against conserved epitopes. Sci Immunol 2022; Jun 2 (first release).
https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abq2427

は、ワクチンの追加接種した人（N=36）及び追加接種後に BA.1 の急増の間に打ち抜き感染した人（N=18）からの血漿において、BA.1，BA.2，BA.3 のオミクロン亜系統に対する、加えて、ワクチンの系統に対する代理中和を比較した。追加接種を受けた未感染の参加者については、追加接種後 1～3 週間で 28 検体が取得され、追加接種後 1～3 ヶ月で 16 検体が採取された。打ち抜き感染した参加者については、感染後 1～3 週間で 18 検体が取得され、感染後 4～7 週で 14 検体が採取された。検体は代理中和で検査された。代理中和の中央値は調べた全 4 種の変異株横断的に打ち抜き感染後 4～7 週群で最も高く、次いで、追加接種後 1～3 週の未感染群だった。代理中和は、追加接種を受けた未感染コホートでは、1～3 週後群と 1～3 ヶ月後群の間で減少したが、全変異株にわたって、打ち抜き感染コホートでは、1～3 週間群と 4～7 週間群の間で上昇した。多くの比較を補正した後の、各群のペアの間の代理中和における統計学的に有意な差は、ワクチン系統についての、追加接種コホートの 1～3 週と 1～3 ヶ月の間（p=0.03）だけだった。追加接種コホートにおいて 4～7 週で全変異株について、阻止の割合の中央値は 20%（以前生ウイルスの中和と相関していたレベル）未満だったが、打ち抜き感染コホートでは、4～7 週の時点で全 3 種のオミクロン亜系統（BA.1，BA.2，BA.3）に対して中和の中央値は 20%を超えていて、BA.1 の打ち抜き感染後の他のオミクロン亜変異株の交差中和は、低いが、幾らかは認められることを示唆していた [754]。

［以前の BA.1 感染は、ワクチン接種に付加して、BA.2 感染の高い症例数を防ぐのに十分な中和抗体を提供しないことを示唆する。］

☆☆ワクチン接種者における既感染有無での、打ち抜き感染後のオミクロンが誘導した抗体及び T 細胞応答に関しては良く分かっていない。スウェーデンの 56 人の感染の既往の有る、または無いワクチンを 3 回接種した医療従事者におけるオミクロン感染後の抗体及び T 細胞応答を解析する前向きコホート研究が行われた。代理ウイルス中和試験（sVNT）で SARS-CoV-2 変異株の中和を調べた。参加者全員の免疫応答を 2020 年 4 月から定期的に調べていたが、このサブ研究のために、参加者は 4 週に 2 回 qPCR で調査され、陽性の場合には 14 日間 1 日毎に付加的な qPCR が行われた。血液検体は、最初の qPCR 検体後 1 週，2 週，3 週，5 週，7 週で集められた。全体として、オミクロンの打ち抜き感染後 2～5 週で野生型，デルタ（B.1.617.2）変異株，BA.1 変異株，BA.2 変異株に対する抗 spike IgG 抗体，sVNT の 2 倍の上昇を認めた。しかし、顕著なのは、オミクロン感染後の抗体応答は、感染の既往の無い人（3 回ワクチン接種した人で、SARS-CoV-2 感染の既往の無い人，n=40）において、感染の既往の有る人（3 回ワクチン接種した人で、初回接種前に SARS-CoV-2 野生型感染の既往の有る人，n=16）よりも有意に高かったことだった。抗体応答の大きさは

[754] Karaba, A. H., et al. Low neutralisation of the omicron BA.2 sublineage in boostedindividuals who had breakthrough infections. Lancet Microbe 2022; Jun 22 (online). https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00180-x

サイクル閾値（Ct）の最低値と相関していた。特記すべきは、Ct 値の最低値と症候は SARS-CoV-2 感染の有る、または無い参加者において同様だった。抗体応答の大きさは、感染の既往の無い、及び有る参加者の両方で、感染前の抗体価と逆相関した。オミクロンに打ち抜き感染した参加者の 7 週後の spike 特異的 T 細胞応答は、SARS-CoV-2 感染の既往の有無にかかわらず、打ち抜き感染の無い参加者との間で差は認められなかった。ヌクレオカプシド・タンパクと膜タンパクに対する特異的 T 細胞の有意な増加が、SARS-CoV-2 感染の既往の無いオミクロンに感染した人で認められ、オミクロンの打ち抜き感染は特異的 T 細胞を活性化出来ることを示していた。BA.1 と BA.2 の両方に対するより高い抗体応答と同様の T 細胞応答が、BA.1 感染者において、BA.2 感染者と比較して、認められた [755]。
［SARS-CoV-2 感染の既往と、高い感染前の抗体価は、ワクチン 3 回接種者において、オミクロンが誘導する spike 特異的抗体応答に影響を与えると考えられる。感染と追加接種を通じた繰り返す抗原暴露後の免疫応答の緊密なモニターが必要である。］

☆☆SARS-CoV-2 のオミクロン B.1.1.529 Pango 系統は、高い伝播性と部分的な中和抗体（nAb）逃避のある多くの spike の変異を持つ。ワクチン接種者は重症から防御されるが、しばしば活性化された細胞性免疫によるとされる。ロンドンの研究者は、異なる SARS-CoV-2 感染の既往のある mRNA ワクチンを 3 回接種した医療従事者（HCW）における B.1.1.529 に対する T 細胞と B 細胞の免疫を調べた。以前の懸念される変異株に対する B 細胞と T 細胞の免疫は 3 回のワクチン接種を受けた人で増強されていたが、B.1.1.529 の spike タンパクに対する T 細胞と B 細胞の応答の大きさは減少していた。早期の B.1.1.7（アルファ）変異株への感染による免疫的刻印は B.1.1.529 に対する持続的結合抗体が、より少なかった。B.1.1.529 の波の間に感染した、それ以前は未感染の HCW は、より早期の変異株に対しては増強した免疫を示したが、B.1.1.529 自身に対する nAb の強さと T 細胞応答は減少していた。以前の武漢株への感染は、B.1..1529 の感染において、T 細胞の認識と全ての増強された交差中和免疫を廃止した [756]。
［交差反応抗体の認識は B1.1.529（オミクロン）の変異によって損なわれることは知られているが、武漢株と B.1.1.7（アルファ）の何れかの感染の既往のある人における異なる刻印によって、それほど深く悪化するとは驚くべきことである。以前の SARS-CoV-2 感染の既往が。その後の防御免疫に、それ程の深い負の影響を刻印することは、COVID-19 の予期しない結果である。一般的には、感染してワクチン接種するハイブリッド活性化は免疫を増強するという考え方は広く同意を得ているが、ワクチン接種と、第 1 の祖先武漢株の波の間の後に B.1.1.529 の波の間の感染の、特異的な組み合わせのような刻印パターンは、もう 1

[755] Blom, K., et al. Immune responses after omicron infection in triple-vaccinated health-care workers with and without previous SARS-CoV-2 infection. Lancet Intect Dis 2022; 22: 943-945. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00362-0
[756] Reynolds, C. J., et al. Immune boosting by B.1.1.529 (Omicron) depends on previous SARS-CoV-2 exposure. Science 2022; 377: eabq1841. https://doi.org/10.1126/science.abq1841

つの別の用語「ハイブリッド免疫減衰」を必要とする。異なる刻印の影響は、B.1.1.529 の S1 の T 細胞認識においてのみ深く認められ、それは最初武漢株の波の間に感染し、その後 B.1.1.529 の波の間に再感染した、全ての 3 回ワクチン接種した HCW からの T 細胞では認識されなかった。重要なことは、感染の既往の無い 3 回ワのワクチン接種者における B.1.1529 感染は、他の VOC に対する抗体，T 細胞，記憶 B 細胞の応答を強く増強することが出来たが、B.1.1.529 自身への応答は減少したことである。この B.1.1.529 自身に対する比較的に乏しい免疫原性は、何故、感染間の短い時間間隔での B.1.1.529 再感染が、この波の新たな特徴であるかを説明するかもしれない。また、それは B.1.1.529 の spike のシークエンスを持つ mRNA ワクチン（祖先株のシークエンスでのプライム／ブースト接種後のオミクロンの 3 回目接種）]が防御的利益を提供しなかったという観察結果と軌を一にする。

B.1.1.529 感染と再感染の高度の世界的発生は、免疫刻印を通じての相当の異なる調節はあるが、B 及び T 細胞の両方，抗体結と nAb レベルでの免疫認識の相当の転覆を反映しているかもしれない。武漢とオミクロンの波の間の感染のような幾つかの刻印の組み合わせは、特に障害された応答を与える。]

（21）非相同ワクチン接種（交差接種）

☆☆ChAdOx1 nCOV-19（ChAd）および BNT162b2（BNT）ワクチンの 1 回目接種と 2 回目接種を異なるワクチンを用いる非相同プライム・ブースト・ワクチン接種が各国で試行されている。英国において、ChAd と BNT の 4 通りの組み合わせを 1 回目接種と 2 回目接種の間隔を 28 日及び 84 日で比較した非相同プライム・ブースト COVID-19 ワクチン接種の多施設参加者盲検無作為化試験（Com-COV）では、8 施設で集められた合併症が無いか、または軽度～中程度でコントロール良好な 50 歳以上の被検者を対象とした。2021 年 6 月に評価を予定している主要評価項目である免疫原性反応のデータに先立ち、反応原性と安全性に関する初期のデータが公表された。反応原性データは、28 日間隔でワクチンを接種するに無作為に割り付けられた被験者を対象に、1 回目接種及び 2 回目接種後 7 日間に収集された、非自発的な自己申告による局所および全身症状である。また、安全性の確認のため、免疫学的コホート（別日に来院した 100 人）において、ベースライン（1 回目接種前），28 日目（2 回目接種前）および 2 回目接種後 7 日目に、FDA の修正毒性スケールに従って評価した血液・生化学検査結果が報告された。被験者は 2021 年 2 月 11 日から 2 月 26 日に集められ，スクリーニングされた 978 人の中から 830 人が登録され、無作為割付された。463 人の被験者が接種間隔 28 日間の 4 グループ（CgAd/ChAd，ChAd/BNT，BNT/BNT，BNT/ChAd）に無作為に割り当てられ、367 人の被験者が接種間隔 84 日間の 4 グループに無作為に割り当てられた。28 日間隔接種群の 463 人（年齢の中央値

57 歳（範囲：50-69），女性 212 人（46%），少数民族 117 人（25%）で、ベースライン特性に各群間で有意差無し）の被験者全員が 1 回目接種を受け、461 人が 2 回目接種を受けた。同一のワクチンを接種するスケジュールでは、全身性反応原性は ChAd 群では 1 回目接種後，BNT 群では 2 回目接種後に大きかった。何れの非相同ワクチン接種のスケジュールでも、相同ワクチン接種スケジュールの場合に比べて、追加接種後の全身反応性が高く、発熱が報告されたのは，1 回目接種で ChAd，2 回目接種で BNT を用いた 110 人中 37 人（34%）であったのに対し，2 回とも ChAd を接種した 112 人中 11 人（10%）であった（差 24%［95%CI：13-35%）。また 2 回とも BNT の接種を受けた 112 人中 24 人（21%）で発熱が報告されたのに対し、1 回目接種で BNT，2 回目接種で ChAd を用いた 114 人中 47 人（41%）だった（差 21%［95%CI：8-33%）。また，悪寒，疲労，頭痛，関節痛，倦怠感，筋肉痛についても同様の傾向があった。報告された症状による入院はなく，これらの反応のほとんどは，接種後 48 時間以内に見られた。被験者は，アセトアミノフェンがワクチンの副作用を軽減する可能性があることを伝えられていたが，予防的に服用するよう積極的に推奨されてはいなかった。追加接種後 48 時間以内にアセトアミノフェンを使用したと報告されたのは、2 回とも ChAd を接種した 112 人中 40 人（36%），初回で ChAd，2 回目接種で BNT を用いた 110 人中 63 人（57%），2 回とも BNT を使用した 117 人中 48 人（41%），1 回目で BNT，2 回目で ChAd を用いた 114 人中 68 人（60%）であり、反応原性の傾向を反映していた。血液検査と生化学検査の結果の傾向は、非相同ワクチン接種群と相同ワクチン接種群の間で類似しており、非相同ワクチン接種を行った全ての群で検査値的有害事象がグレード 2 以下で、2 回目接種後 7 日目にはどの群でも血小板減少症は認められなかった [757]。

［全身反応による症状は、相同ワクチン接種の場合より非相同ワクチン接種で増加し、パラセタモルの使用の上昇を伴っていた。データは 50 歳以上の参加者でのものであり、若年層においては高くなると考えられるが、ドイツ，フランス，スウェーデン，ノルウェー，デンマークでは、ChAd の 1 回目接種後の血栓性血小板減少症に関する懸念のため、ChAd の 1 回目接種を受けた若年層に非相同ワクチンの接種を推奨している。しかし、全ての反応原性は短期間にとどまるものであり、血液・生化学検査結果上は懸念点がなかった。］

☆☆☆ChAdOx1 nCOV-19（ChAd）および BNT162b2（BNT）ワクチンの 1 回目接種と 2 回目接種を異なるワクチンを用いる非相同プライム・ブースト・ワクチン接種が各国で試行されている。Com-COV は、参加者盲検無作為化非劣勢臨床試験で、ワクチンの安全性，反応原性，免疫原性を調べている。合併症が無いか、またはコントロール良好な 50 歳以上の

[757] Shaw, R., et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. Lancet 2021; 397: 2043-2046. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6

確認された SARS-CoV-2 感染の無い人が対象で、英国の 8 施設で集められた。参加可能な参加者の多くは一般的なコホートに登録され（28 日または 84 日のプライム・ブースト接種間隔）、ChAd/ChAd，ChAd/BNT，BNT/BNT，BNT/ChAd の、28 日または 84 日のプライム・ブースト接種間隔に、無作為に 1：1：1：1：1：1：1：1 で割り付けられた。一部の参加者（n=100）は、免疫原性コホートに登録され、免疫応答を評価するための付加的な血液検査を受けた。これらの参加者は無作為に 4 つのスケジュール（28 日間隔のみ）に 1：1：1：1 で割り付けられた。主要評価項目は、ChAd/BNT と ChAd/ChAd を、BNT/ChAd と BNT/BNT を比較した場合の、ブースト接種後 28 日目の血清 SARS-CoV-2 抗 spike IgG 濃度（ELISA で測定）の幾何平均比（GMR）だった。非相同スケジュールは、仮にこれらの比較の GMR の片側 97.5%信頼区間の下限が 0.63 を上回る場合には、承認された相同スケジュールに劣らないと考えられた。主要評価解析は、事前にプロトコールで決められたベースラインで抗体陰性の対象者で行われた。安全性解析は、研究のワクチンを少なくとも 1 回接種した参加者を対象とした。2021 年 2 月 11 日～2 月 26 日に、830 人の参加者が登録されて無作為化割付を受け、463 人は 28 日のプライム・ブースト・ワクチン接種の間隔だった（本報の対象）。参加者の平均年齢は 57.8 歳（SD 4.7）で、212 人（46%）は女性で、117 人（25%）は少数民族だった。ブースト接種後 28 日目で、ChAd/BNT の SARS-CoV-2 抗 spike IgG の幾何平均濃度（12,906 ELU/mL）は ChAd/ChAd（1392 ELU/mL）に劣らず、GMR は 9.2（片側 97.5%CI：7.5-∞）だった。BNT でプライム接種した参加者では、非相同接種スケジュール（BNT/ChAd 7133 ELU/mL）の非劣勢は示されず、相同接種スケジュール（BNT/BNT 14,080 ELU/mL）に対して、GMR は 0.51（片側 97.5%CI：0.43-∞）だった。全群横断的に 4 つの重篤な有害事象が起こったが、何れもワクチンには関係が無いと考えられた [758]。

☆BNT162b2 及び ChAdOx1 nCoV-19 を用いた相同または非相同初回スケジュール後 6 ヶ月までの反応原性と免疫応答の持続への、初回接種の 4 週間隔の、12 週間隔に対する影響を調べた、参加者盲検無作為化免疫原性試験である Com-COV 試験の探索的解析では、50 歳以上の成人が BNT162b2 及び ChAdOx1 nCoV-19 を用いた、4 週間及び 12 週間の初回ワクチン接種間隔での、4 つの相同及び 4 つの非相同ワクチン接種スケジュールに無作為に割り付けられた（合計 8 群）試験の一般コホートを用いた。免疫原性解析はベースラインまたは試験の期間に SARS-CoV-2 感染の根拠の無い参加者から成る治療企図（ITT）集団で行われ、2 回目接種後 28 日及び 6 ヶ月の液性及び細胞性免疫応答への初回接種間隔の影響と、反応原性及び安全性への影響を調べた。2021 年 2 月 11 日～26 日に、730 人の参加者が無

[758] Liu, X., et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomized, non-inferiority trial. Lancet 2021; 398: 856-869. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01694-9

作為に一般コホートにおいて割り付けられ、ITT 解析では群当たり 77～89 人だった。2 回目接種後 28 日及び 6 ヶ月の時点で、抗 SARS-CoV-2 spike IgG の幾何平均濃度は、相同スケジュールについては、12 週間隔群において、4 週間隔群より有意に高かった。非相同接種スケジュール群では､接種間隔間の有意な違いを 28 日目に BNT162b2－ChAdOx1 nCoV-19 群だけに認めた。疑似ウイルス中和抗体価は、全ての 12 週間隔群で 4 週間群に対して有意に高く､2 回目接種後 28 日で､幾何平均比は相同 BNT162b2 群について 1.4（95%CI：1.1-1.8），ChAdOx1 nCoV-19－BNT162b2 について 1.5（1.2-1.9），BNT162b2－ChAdOx1 nCoV-19 について 1.6（1.3-2.1），相同 ChAdOx1 nCoV-19 について 2.4（1.7-3.2）だった。2 回目接種後 6 ヶ月では、抗 spike IgG 幾何平均濃度は全 8 研究群に横断的に 2 回目接種後 28 日の価の 0.17-0.24 へ低下し、相同 BNT162b2 だけが補正した解析で、12 週間解析が 4 週間間隔に対して、僅かに遅い減衰を示しただけだった。液性免疫によるスケジュールの順位は間隔によって影響されず、相同 BNT162b2 が抗体応答によって最も免疫原性だった。T 細胞応答は全ての 12 週初回間隔において 4 週対応群と比較して低下していた。相同 BNT162b2 及び ChAdOx1 nCoV-19 －BNT162b2 の 12 週スケジュールは、4 週スケジュールより 80%低い反応原性だった [759]。

［長い接種間隔は BNT162b2 を 2 回目接種に用いるスケジュールで低い反応原性で、相同スケジュールで高い免疫原性となるが、全体としての T 細胞応答はスケジュール横断的に低下すると考えられる。］

☆☆スペインにおける ChAdOx1 nCoV-19（ChAdOx1-S）のプライム・ワクチン接種後 BNT162b2 をブースト･ワクチン接種する第 2 相多施設非盲検無作為化対照比較試験では、ChAdOx1-S をスクリーニングの前 8～12 週に接種した、SARS-CoV-2 感染の既往無い 18 歳～60 歳の成人が対象となった。参加者は、無作為に BNT162b2（0.3 ml）1 回筋注（介入群）または観察継続（対照群）に 2 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、14 日目の免疫原性で、SARS-CoV-2 の 3 量体 spike タンパクと受容体結合ドメイン（RBD）への免疫検査で測定された。抗体の機能性は擬似ウイルス中和検査で、細胞性免疫応答はインターフェロン･γ免疫検査で調べられた。安全性の結果は 7 日目の反応原性で、非自発的に報告された局所性及び全身性の有害事象で測定された。主要評価項目の解析は、BNT162b2 を少なくとも 1 回接種し、ベースライン後、少なくとも 1 回の効果の評価を行った全参加者を対象とした。安全性解析は、BNT162b2 を接種した全員を対象とした。2021 年 4 月 24 日～30 日に、676 人が登録され、スペインの 5 つの大学病院で、介入群（n=450）と対照群（n=226）に無作為に割り付けられた（平均年齢 44 歳［SD 9］; 382 人［57%］が女性,

[759] Shaw, R. H., et al. Effect of priming interval on reactogenicity, peak immunological response, and waning after homologous and heterologous COVID-19 vaccine schedules: exploratory analyses of Com-COV, a randomised control trial. Lancet Respir Med 2022, Jun 8 (online). https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00163-1

294 人［43%］が男性)。663 人（98%）の参加者（介入群 n=441，対照群 n=222）が 14 日目までに研究を完了した。介入群では、RBD 抗体の幾何平均抗体価は、ベースラインの 71.46 BAU/mL（95%CI：59.84-85.33）から 14 日目の 7756.68 BAU/mL（7371.53-8161.96）へ上昇した（p<0.0001)。3 量体 spike タンパクに対する IgG は 98.40 BAU/mL（95%CI：85.69-112.99）から 14 日目の 3684.87 BAU/mL（3429.87-3958.83）へ上昇した。介入：対照比は、RBD 抗体について 77.69（95%CI：59.57-101.32)、3 量体 spike タンパク IgG について 36.41（29.31-45.23）だった。反応性は、軽度（n=1210［68%］）または中等度（n=530［30%］）で、接種部痛（n=395［88%］)，硬結（n=159［35%］)，頭痛（n=199［44%］)，中等度の筋痛（n=194［43%］）が最も多く報告された有害事象だった。重篤な有害事象は認められなかった [760]。

［ChAdOx1-S の 1 回目接種を行った人への BNT162b2 の 2 回目接種は、強い免疫原性を誘導し、受容可能で管理可能な反応原性だった。］

◎CombiVacS 研究の副次的解析では 180 日までの液性及び細胞性応答の進化を調べた。2021 年 4 月 24 日～30 日に、676 人の ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種接種を行ったスペインの 5 つの病院で登録され、BNT162b2 を 2 回目として接種する群（介入群［IG］）またはワクチン無し（対照群［CG］）に無作為に割り付けられた。14 日目の良好な結果に基づき計画されたように、CG の参加者も BNT162b2 を 2 回目に 28 日目に接種した。SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）についての免疫試験で測定された液性免疫，参照株（G614)，アルファ，ベータ，デルタ，オミクロン変異株についての疑似ウイルス中和試験を用いた抗体機能，インターフェロンγ及び IL-2 免疫試験を用いた細胞性免疫応答が、両群において BNT162b2 接種後 28 日目，90 日目（IG のみで計画)，180 日目（検査データ・カットオフ日 2021 年 11 月 19 日）に評価された。この副次的解析では、664 人の参加者（IG からの 441 人と CG からの 223 人）が対象となった。ワクチン接種後 28 日目に、RBD 抗体の幾何平均抗体価（GMT）は、IG で 5616.91 BAU/mL（95%CI：5296.49-5956.71)，CG で 7298.22 BAU/mL（6739.41-7903.37）だった（p<0.0001)。RBD 抗体価は 180 日目に低下していた（IG では 1142.0 BAU/mL［1048.69-1243.62］及び CG では 1836.4 BAU/mL［1621.62-2079.62］，p<0.0001)。中和抗体もまた 28 日目から 180 日まで IG（1429.01［1120.37-1673.33］から 198.72［161.54-244.47］）及び CG（1503.28［1210.71-1866.54］から 295.57［209.84-416.33］）の両群で低下した。最も低い変異株特異的応答はオミクロン変異株とベータ変異株に対して観察され、180 日目に 1：100 を超える特異的中和抗体価（NT_{50}）を示している参加者の割合は低かった（それぞれ 19%及び 22%）[761]。

---

[760] Borobia, A. M., et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet 2021; 398: 121-130. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01420-3

[761] Garcia-Perez, J., et al. immunogenic dynamics and SARS-CoV-2 variant neutralisation of the heterologous ChAdOx-S/BNT162b2 vaccination: Secondary analysis of the randomised CombiVacS

［RBD 抗体価は経時的に減衰し、相同レジメンと同様だった。2 回目接種の遅延はワクチン後の悪い結果を起こさず、獲得される応答を改善すると考えられた。180 日目のオミクロン変異株とベータ変異株に対する低い中和が観察された。］

☆☆ChAdOx1 nCoV-19 の接種後の血栓性イベントに関する懸念のため、幾つかの欧州諸国は 60 歳または 65 歳より若い人で ChAdOx1 nCoV-19 を 1 回接種した人に、mRNA ワクチンによる不相同ブースト戦略を勧めた。COVID-19 ワクチンの経時的な免疫原性を調べる臨床研究を通じて、スウェーデンの研究者は、9～12 週前に ChAdOx1 nCoV-19 を 1 回接種した 88 人の医療従事者を調べた。これらの参加者うち、37 人は ChAdOx1 nCoV-19 による相同ブースト接種を選び、51 人は mRNA-1273 による非相同ブースト接種を選んだ。参加者の年齢の中央値は、それぞれ 46 歳（範囲 28-62）及び 40 歳（23-59）だった。血液検体はブースト接種時，ブースト接種後 7 日～10 日，ブースト接種後 30 日に取得した。SARS-CoV-2 spike (S) 特異的 IgG と受容体結合ドメイン (RBD) 特異的 IgG 抗体を ELISA で測定し、AUC で表した。スウェーデンの元の SARS-CoV-2 分離株（SARS-CoV-2/01/human/2020/SWE）に対する血清中和は、免疫蛍光法で測定され、結果は 50%阻止希釈 (ID_{50}) の逆数で表現した。スウェーデンの元の SARS-CoV-2 分離株と B.1.351 (ベータ) 変異株の両方に対する血清中和も細胞病原性検査で測定した。研究参加者によってブースター接種前後の反応原性の情報が報告された。ブースト接種日に、両群の SARS-CoV-2 S 特異的及び RBD 特異的 IgG と中和抗体は同様のレベルだった。ChAdOx1 nCoV-19 ブースト接種後 7 日～10 日の S 特異的及び RBD 特異的 IgG は、ブースト接種日の 5 倍高かった（$p<0.001$）。mRNA-1273 ブースト後の S 特異的 IgG はブースト接種日の 115 倍高く、RBD 特異的 IgG は 125 倍高かった（$p<0.001$）。30 日後では、S 特異的 IgG のレベルは、両群で、7 日～10 日後の時点でのレベルと同等に維持されていた。mRNA-1273 での不相同ブースト後の強い SARS-CoV-2 S 特異的抗体の誘導は、in vitro の逆数血清中和抗体価の増加にも反映されていて、ブースト接種後 7 日～10 日の逆数 ID_{50} はブースト接種日の 20 倍高かった（$p<0.001$）。対照的に、ChAdOx1 nCoV-19 による相同ブースト接種では、7 日～10 日で約 2 倍の逆数 ID_{50} となった（$p=0.09$）。ブースト接種後 1 ヶ月で、両群で、中和抗体の付加的な増加（7 日～10 日のレベルの 1.6～1.7 倍）が認められたが、増加は有意ではなかった。スウェーデンからの元の SARS-CoV-2 分離株の中和結果を他の検査所で検証した。更に、mRNA-1273 のブーストは SARS-CoV-2 B.1.351 変異株を中和出来る抗体を誘導したが、ChAdOx1 nCoV-19 のブーストは、この変異株に対する強い中和抗体を誘導しなかった。比較的小さなこのコホートで、mRNA-1273 によるブーストは、ChAdOx1 nCoV-19 によるブーストと比較して、より頻繁な熱，頭痛，悪寒，筋痛の報告を起こした。しかし、イベントを強度によってグレード化すると両群に有意な差は認められなかった。報告さ

---

study. EClinicalMedicine 2022; 50: 101529. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101529

れた有害事象は相同の ChAdOx1 nCOV-19 または mRNA-1273 のワクチン接種で既に報告されたものと同様だった[762]。
［mRNA-1273 は、9～12 週前に ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種により生成された SARS-CoV-2 特異的 B 細胞記憶を効果的に刺激することが出来、ChAdOx1 nCoV-19 のブーストより、B.1.351 変異株に対して良い防御を与えると考えられた。mRNA ワクチンは、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回の接種を受けた人への 3 回目の接種における戦略でも有用だと考えられる。］

☆☆血栓塞栓イベントの報告の後、幾つかの欧州諸国では、ChAdOx1 nCoV-19 の使用を 60 歳を超える人だけに使うこととし、既に ChAdOx1 nCoV-19 で 1 回目の接種を終えている人では、2 回目も ChAdOx1 nCoV-19 を接種するか、mRNA ワクチンによる非相同ブーストのどちらにするか判断することになった。ハノーバー医科大学の医療従事者の研究コホートにおいて、ChAdOx1 nCoV-19 で 1 回目接種を行った後に、ChAdOx1 nCoV-19（n=32）または BNT162b2（n=55）でブースター接種を行う前と 3 週間後の免疫応答を調べた。両ワクチンとも、1 回目接種で誘導し免疫を有意に増大したが（BNT162b2 では抗 S IgG は 11.5 倍，ChAdOx1 nCoV-19 では 2.9 倍）、BNT162b2 は、spike 特異的 CD4+及び CD8+T 細胞の頻度を有意に高く誘導し、特に、SARS-CoV-2 の懸念される変異株である B.1.1.7, B.1.351，P.1 に対する中和抗体の抗体価が高かった（ChAd/ChAd では何人かで B.1.1.7 に対する中和は増加したが、B.1.351, P.1 には効果が無かった。ChAd/BNT では全員で B.1.1.7 と P.1 に対する中和抗体を認め、B.1.351 に対しても 2 人以外では中和抗体が認められた）[763]。
［ChAd/BNT では、BNT/BNT と同程度の抗 S IgG が誘導された。］

☆☆ドイツでは、現在、ChAdOx1 nCoV-19 ベクター・ワクチンの 1 回目接種後に mRNA ワクチン（BNT162b2 または mRNA-1273）で 2 回目を行う非相同ワクチンが推奨されているが、免疫原性や反応原性のデータは利用可能となっていない。ドイツで行われた健常成人（n=96）における観察研究では、非相同ワクチンのレジメンは、抗 spike 特異的 IgG，中和抗体，spike 特異的 CD4 T 細胞を誘導し、そのレベルは相同ベクターワクチンによる 2 回目接種（n=55）より有意に高く、相同 mRNA ワクチンのレジメン（n=62）より高いか匹敵する強度だった。さらに、非相同ワクチン接種後の spike 特異的 CD8 T 細胞のレベルは、両方の相同ワクチンのレジメンより有意に高かった。Spik に特異的 T 細胞は多機能性が優勢で、全 3 つのレジメンで概ね重複したサイトカイン放出の表現型だった。相同ベク

[762] Normark, J., et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 vaccination. N Engl J Med 2021; 385: 1049-1051. https://doi.org/10.1056/nejmc2110716
[763] Barros-Martins, J., et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. Nat Med 2021; 27: 1525-1529. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01449-9

ター・レジメンと非相同ベクター／mRNA の組み合わせの両方の接種者で、1 回目の接種の後、より大きな反応原性を報告したが、非相同ブーストは認容性良好で、相同 mRNA ブーストと匹敵していた。非相同ベクター／mRNA ブーストは強い液性・細胞性免疫応答を誘導し、反応原性プロファイルは受容可能だった [764]。

☆☆10～12 週間隔での ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種または ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種，3 週間間隔での BNT162b2 の相同接種を受けたベルリンの医療従事者の前向き観察研究の中間解析では、1回目及び2回目接種後の副反応（reactogenicity）を 1，3，5，7 日目に電子質問で調べた。免疫原性は、RBD-ACE2 結合阻害検査（SARS-CoV-2 ウイルス中和検査の代理），2 つの懸念される変異株（アルファ［B.1.1.7］及びベータ［B.1.351］）に対する擬似ウイルス中和検査，抗 S1-IgG 親和性による、SARS-CoV-2 特異的抗体（全 spike-IgG，S1-IgG，RBD-IgG）の存在によって測定した。T 細胞反応性は、IFN-γ放出検査で測定した。2020 年 12 月 27 日～2021 年 6 月 14 日に、380 人の参加者が研究に参加し、174 人が BNT162b2 の相同接種を、38 人が ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を、104 人が ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を受けた。全身症状は、ブースター接種後、BNT162b2 の相同接種を受けた 159 人のうちの 103 人（65%［95%CI：57.1-71.8］），ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を受けた 36 人のうち 14 人（39%［24.8-55.1］），ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を受けた 104 人のうち 51 人（49%［39.6-58.5］）で報告された。ブースター接種後 3 週間での抗 RBD IgG レベルの中央値は、BNT162b2 の相同接種を受けた人で 5.4 信号／カットオフ（S/co, IQR：4.8-5.9），ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を受けた人で 4.9 S/co（4.3-5.6），ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を受けた人で 5.6 S/co（5.1-6.1）だった。アルファ及びベータ変異株に対する 50%阻止用量の幾何平均は、ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を受けた人（アルファに対し 212.5［95%CI：131.2-344.4］，ベータに対し 48.5［28.4-82.8］，両者とも p<0.0001）及び BNT162b2 の相同接種を受けた人（アルファに対し 369.2［310.7-438.6］，ベータに対し 72.4［60.5-86.5］，両者に対して p<0.0001）と比較して、ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を受けた人で最も高かった（アルファに対し 956.6［95%CI：835.6-1095］，ベータに対し 417.1［349.3-498.2］）。ブースター接種 3 週間後の SARS-CoV-2 S1 T 細胞反応性は、ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を受けた人（IFN-γ濃度の中央値 1061 mIU/ml［IQR：599-2274］，p<0.0001）及び BNT162b2 の相同接種を受けた人（2026［1459-4621］，p=0.0008）と比較して、ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を受けた人で最も高かった（4762［2723-8403］）[765]。

---

[764] Schmidt, T., et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. Nat Med 2021; 27: 1530-1535. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01464-w

[765] Hillus, D., et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunization with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2021; 9: 1255-1265. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00357-X

［10～12 週の接種間隔での ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 非相同ワクチン接種は、認容性良好で、10～12 週の接種間隔での ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種及び 3 週間の接種間隔での BNT162b2 の相同接種を比較して、免疫原性を改善した。］

☆☆ChAdOx1 nCoV-19 のプライム・ブーストの相同接種（第 1 群，n=12，7 人が女性）または ChAdOx1 nCoV-19 のプライムと BNT162b2 のブーストの非相同接種（第 2 群, n=11, 8 人が女性）の後 16.3 日（範囲：14-22）での接種者の血漿を解析し、デルタ変異株を含む SARS-CoV-2 VOCs に対する中和活性を比較したドイツの研究では、プライム接種とブースト接種の間の間隔は 73.5 日（範囲：71-85）で、両群間で変わらなかった。ウイルスに基づく擬似ウイルス検査で中和を解析した。抗 spike IgG は、第 1 群では 171.9 相対単位（RU）/mL（SD 121.8 RU/mL），第 2 群では 611.0 RU/mL（SD 1045.5 RU/mL）だった（p<0.0001）。第 1 群の患者からの血漿は野生型とアルファ変異株に対しては中等度の 50%中和抗体価（NT_{50}）であったが、この活性は、ベータ，ガンマ，デルタ変異株に対しては更に減衰した。対照的に、全ての ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を行った人では、デルタ変異株を含む全変異株に対して少なくとも NT_{25} を達成し、デルタ変異株では 85%の接種者で NT_{50} は 100 以上だった。抗 spike IgG の平均は、両群にわたって、デルタ変異株に対する NT_{50} と高度に有意に相関していた（r=0.901, Pearson 相関 p<0.0001）[766]。

☆☆☆AstraZeneca 社製の ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンへの重篤な有害藩王の後、欧州の保健当局は、ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種を受けた 55 歳未満の人には、ブースターとして Pfizer 社製の BNT162b2 の 2 回目の接種を受けるよう推奨した。しかし、このワクチン接種レジメンの効果と免疫原性は、正式には検査されていない。リヨン大学では、リアル・ワールドの医療従事者（n=13121）の観察において、非相同の ChAdOx1 nCoV-2／BNT162b2 の組み合わせが、SARS-CoV-2 感染に対して、相同の BNT162b2／BNT162b2 の組み合わせより、より優れた効果を付与することを示した。［2 回目接種後少なくとも 2 週間での SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査陽性は、非相同接種群の 2512 人中 10 人，相同接種群の 10,609 人中 81 人だった（0.40%対 0.76%）。感染する確率のモデルでは、ワクチンのレジメンはワクチン接種後の感染する確率と有意に相関していて（p=0.0384）、BNT／BNT のワクチン接種者は、ChAd/BNT のワクチン接種者と比較して、2 倍感染し易かった（相対リスク 2.03）。］基底的なメカニズムを理解するために、各ワクチンの組み合わせによって付与される抗 spike 免疫の経時的調査を行った。両方の組み合わせは強い抗 spike 抗体（Ab）応答を誘導したが、非相同接種の人からの血清は、SARS-CoV-2 変異株にかかわらず、より強い中和活性を示した。この増強された中和力は、SARS-CoV-2 受容体結合ドメイ

[766] Behrens, G. M. N., et al. SARS-CoV-2 delta variant neutralisation after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination. Lancet 2021; 398: 1041-1042. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01891-2

ン（RBD）を認識する転換された、活性化された記憶 B 細胞の増加した頻度と相関していた。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンは、1 回目接種後、BNT162b2 と比較して、弱い IgG 応答を誘導したが、強い T 細胞応答を誘導していて、組み合わせて用いた場合の両ワクチンの補完を説明し得た [767]。
［非相同接種は、特に、免疫不全者に適している。］

☆ChAdOx1 nCoV-19 のプライム・ワクチン接種と BNT162b2 のブースト・ワクチン接種のスキームを用いた COVID-19 の非相同ワクチン接種を受けたドイツの人のワクチンが誘導する抗体応答を定量化した研究では、結果は BNT162b2 の相同接種を受けた医療従事者または ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を受けたボランティアのコホートにおける結果と比較された。防御的抗体応答を調べるため、血清抗体と組換え ACE2 の、SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメインへの結合についての競合に基づく、代理中和検査が、2 つの認証された大学ベースの診断検査所で用いられた。代理中和活性は、細胞培養系での SARS-CoV-2 感染阻止検査と近密に相関する。ChAdOx1 nCoV-19 のプライム・ワクチン接種後 9～12 週で BNT162b2 のブースト・ワクチン接種を受けた 232 人中 229 人で、ワクチンが誘導する SARS-CoV-2 代理中和活性の顕著な上昇が認められた。血清は BNT162b2 のブースト・ワクチン接種の日及び 2 週間後に解析された。1 人の無応答者は、慢性リンパ性白血病だった。ChAdOx1 nCoV-19 のプライム・ワクチン接種後に高い抗体応答が求められた 2 人は、恐らく、検出されなかった SARS-CoV-2 感染の既往を反映していると考えられた。ChAdOx1 nCoV-19 プライム・ワクチン接種後、BNT162b2 ブースト・ワクチン接種の非相同接種レジメンは、ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種及び BNT162b2 の相同接種よりも、有意に高い代理中和活性を誘導した（共に $p<0.0001$）[768]。
［ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種レジメンが、BNT162b2 の相同接種よりも高い免疫原性だったのは、BNT162b2 の短い接種間隔のためかもしれない。］

☆☆Com-COV2 は単盲検無作為化非劣勢で、市中で既に ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 の単回接種を受けた 50 歳以上の成人を、これらのコホートの中で無作為に 1 対 1 対 1 で、相同ワクチン，mRNA-1273，NVX-CoV2373 の 2 回目筋注接種（1 回目接種後 8～12 週）に割り付けられた。主要評価項目は、非相同接種の相同接種に対する、ELISA で測定した 2 回目接種後 28 日目の血清 SARS-CoV-2 抗 spike IgG 抗体濃度の幾何平均比（GMR）で、片側 98.75%信頼区間の 0.63 を超える GMR が非劣勢基準だった。主要評価解析は、ベースラインで抗体陰性の、プロトコールによる集団が対象だった。安全性解析は

[767] Pozzetto, B., et al. Immunogenicity and efficacy of heterologous ChAdOx1/BNT162b2 vaccination. Nature 2021; 600: 701-706. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04120-y
[768] Tenbusch, M., et al. Heterologous prime-boost vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1212-1213. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00420-5

被験ワクチンを 1 回接種した全参加者について行われた。2021 年 4 月 19 日～5 月 14 日に、1072 人の参加者が ChAdOx1 nCoV-19（n=540, 47%が女性）または BNT162b2（n=532, 40%が女性）が 1 回目接種後中央値 9.4 週で登録された。ChAdOx1 nCoV-19 で 1 回目接種を行った参加者では、2 回目接種の 28 日の SARS-CoV-2 抗 spike IgG 幾何平均濃度（GMC）は、ChAdOx1 nCoV-19／mRNA-1273（20,114 ELISA 研究室単位［ELU］/ml［95%CI：18,160-22,279］）と ChAdOx1 nCoV-19／NVX-CoV2373（5597 ELU/ml［4756-6586］）の接種者で、ChAdOx1 nCoV-19／ChAdOx1 nCoV-19（1971 ELU/ml［1718-2262］）の接種者と比較して非劣勢で、ChAdOx1 nCoV-19／ChAdOx1 nCoV-19 と比較して、ChAdOx1 nCoV-19／mRNA-1273 では 10.2（片側 98.75%CI：8.4-∞），ChAdOx1 nCoV-19／NVX-CoV2373 では 2.8（2.2-∞）の GMR だった。BNT162b2 で 1 回目接種を行った参加者では、BNT162b2／mRNA-1273（GMC 22,978 ELU/mL［95%CI：20,579-25,636］）では BNT162b2／BNT162b2（16,929 ELU/mL［15,025-19,075］）と比較して非劣勢だったが、BNT162b2／NVX-CoV2373（8874 ELU/mL［7391-10,654］）では非劣勢ではなく、BNT162b2／BNT162b2 と比較して、GMR は BNT162b2／mRNA-1273 では 1.3（片側 98.75%CI：1.1-∞），BNT162b2／NVX-CoV2373 では 0.5（0.4-∞）の GMR だった。しかし、NVX-CoV2373 は、なおワクチン接種後 GMC で 18 倍の上昇を誘導していた。15 の重篤な有害事象があったが、ワクチン接種と関連していると考えられるものは無かった [769]。

☆非相同プライムーブースト・ワクチン接種は、COVID-19 ワクチンの効果を増強する可能性のある戦略である。欧米の研究者は、SARS-CoV-2 spike（S）特異的抗体及び記憶 B 細胞（MBC）応答を ChAdOx／ChAdOx の相同接種または ChAdOx1／mRNA-1273 の非相同接種を行った人で、経時的に調べた。非相同 mRNA ブースター接種は、SARS-CoV-2 懸念される変異株（VOCs）に対して、相同 ChAdOx1 ブースト接種と比較して、高い血清中和抗体と MBC 応答を誘導した。循環 B 細胞の特異性マッピングでは、mRNA-1273 は、最初の ChAdOx1 接種での融合前に安定化された S に発現している抗原決定基への焦点化した免疫応答を増強した。mRNA-1273 でブーストされた参加者から分離されたモノクローナル抗体は、ChAdOx1 でブーストされた人と比較して、VOCs に対する全体として高い結合親和性と、増加した反応の広さを示した [770]。
［非相同 mRNA ブースト接種後の B 細胞応答の増強した質への分子的洞察を与える。］

---

[769] Stuart, A. S. V., et al. Immunogebnicity, safety, and reactogenicity of hetelogenous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomized, phase 2, non-inferiority trial. Lancet 2022; 399: 36-49. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02718-5

[770] Kaku, C. I., et al. Broad ant-SARS-CoV-2 antibody immunity induced by heterologous ChAdOx1/mRNA-1273 vaccination. Sciece 2022; 375: 1041-1047. https://doi.org/10.1126/science.abn2688

☆相同または非相同の COVID-19 ブースター接種の効果を調べた 4,806,026 人の退役軍人を対象とした研究では、彼の情報を、COVID-19 への対応で作成され、全ての確認された SARS-CoV-2 感染の全退役軍人の情報を含むデータベースと繋いだ。各退役軍人が接種した最初のワクチン（アデノウイルス・ベクターまたは mRNA）に基づいて、2 つの解析コホートを作り、非相同または相同ブースターの効果を比較した。非相同接種を受けた各参加者については、相同接種を受けた適合させた対照者を同定した。適合は、性，年齢，人種，Charlson 合併症指標，地理的な場所，最初のワクチンのタイプ，ブースター接種の週に基づいて行われた。主要評価項目は、ブースター接種後の記録された SARS-CoV-2 感染の発生率だった。副次的評価項目には、中等度の疾患（記録された感染後 14 日以内の COVID-19 に関連した入院と定義）及び重症または危篤疾患（記録された感染後 28 日以内の ICU 入院または死亡）などだった。ワクチン接種前に少なくとも 2 回のプライマリー・ケア受診のあった退役軍人の中で、43,394 人が Ad26.COV2.S の接種後にブースター接種を受けた。同様に、965,036 人が BNT162b2 または mRNA-1273 での接種後にブースター接種を受けた。適合させた解析のコホートは、Ad26.COV2.S で最初に接種を行ってブースター接種を受けた 25,972 人の退役軍人（Ad26.COV2.S コホート；12,986 人は相同，12,986 人は非相同ブースター）と mRNA で最初にワクチン接種を行ってブースター接種を受けた 35,850 人の退役軍人（mRNA コホート；17,925 人は相同，17925 人は非相同ブースター）が含まれた。Ad26.COV2.S を最初に接種したコホートでは、415 人の記録された感染が認められ、そのうち 34 人は中等症の疾患で、12 人は重症または危篤疾患だった。これらの感染のうち、278 人は相同ブースター接種を受けた参加者で、137 人は非相同接種を受けた参加者で起こっていた。非相同接種後の感染の発生率は、相同接種接種後と比較して約 50%低かった（補正率比 0.49［95%CI：0.40-0.60］）。同様に、中等症及び重症または危篤疾患についての補正率比は非相同接種後で低かった。mRNA を最初に接種したコホート（BNT162b2 または mRNA-1273 のどちらかの接種者を含む）では、326 人の記録された感染が認められ、そのうち 23 人は中等症の疾患で、8 人は重症または危篤疾患だった。mRNA で 1 回目接種後の相同または非相同接種を受けた参加者では、中等症及び重症または危篤疾患を含む SARS-CoV-2 感染の発生率に重要な違いは認められなかった（補正率比 1.10［95%CI：0.90-1.36］）。個々の mRNA ワクチンについての結果は、合わせた mRNA カテゴリーの結果と同様だった [771]。

［最近の健常成人における SARS-CoV-2 ブースター接種の安全性と免疫原性を調べた臨床試験では、非相同接種後で、相同接種後よりも大きな抗体価の上昇を認めている。特に、Ad26.COV2.S の相同ブースター接種後は中和 IgG 抗体が低く、症候性 COVID-19 を防御する予測された効果の閾値未満だった。本研究の所見では、相同 Ad26.COV2.S の相同接種後の参加者で記録された打ち抜き感染の数が最も多かったので、これらの臨床試験の結果

[771] Mayr, F. B., et al. Effectiveness of homologous and heterologous Covid-19 boosters in veterans. N Engl J Med 2022; 386: 1375-1377. https://doi.org/10.1056/NEJMc2200415

を支持する。本研究の解析は、非相同 mRNA ワクチン接種でブースター接種した人でより低い感染率であるという更なる科学的根拠を提供する。全体として、中等症及び重症または危篤疾患を含む記録された感染は、相同または非相同ブースター接種を受けた退役軍人では多くはなかった。非相同 mRNA ブースター接種は、最初にアデノウイルベクター・ワクチンの接種を受けた人で、感染に対してより良好な防御をすると考えられた。]

（22）NVX-CoV2373

☆☆オーストラリアにおける 3 量体の全長の Spike 糖タンパクとマトリックス M1 アジュバントから成る組換えナノ粒子ワクチン（NVX-CoV2373，米ノババックス社）の 131 人の健常成人に対する無作為化単盲検プラセボ対照第 1-2 相試験（用量 5-μg 及び 25-μg，アジュバント有りと無し，観察者は試験群の割り付けを知らない）では、21 日間隔の 2 回の筋注でワクチン接種が行われた。83 人がアジュバント有りのワクチン接種を、25 人がアジュバント無しのワクチン接種を、25 人がプラセボ接種を受けた。重篤な有害事象は認められなかった。ほとんどの参加者で反応源性は無いか軽度で、短期間（平均 2 日以下）だった。1 人で 1 日続いた発熱が認められた。自発報告で集められた（unsolicited）有害事象はほとんどの参加者で軽度だった。重篤な副作用は無かった。アジュバントの付加は、免疫応答を増強し、抗原用量を節約し、ヘルパー1T 細胞（Th1）応答を誘導した。アジュバントを付加した 5-μg の 2 回接種で、幾何学的平均抗 Spike IgG 抗体（63,160）と中和（3906）応答は、多くが症候性の COVID-19 患者からの回復期血清における幾何学的平均応答（8344 及び 983）の 4 ～6 倍大きかった [772]。

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

☆☆南アフリカにおける NVX-CoV2373 組換えナノ粒子ワクチンの第 2a-b 相試験では、HIV 陰性の 18 歳～84 歳の成人または医学的に安定している HIV 陽性の 18 歳～64 歳の参加者を NVX-CoV2327（5-μg の組換え spike タンパクと 50 μg の Matrix-M1 アジュバント）またはプラセボの 2 回接種に無作為に 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、安全性と、SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者における 2 回目接種後 7 日以後の検査で確認された症候性 COVID-19 に対するワクチンの効果だった。スクリーニングされた 6324

[772] Keech, C., et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. N Engl J Med 2020; 383: 2320-2332. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920

人のうち、4387 人がワクチンかプラセボの少なくも 1 回の接種を受けた。約 30%の参加者はベースラインで SARS-CoV-2 に対する抗体陽性だった。2684 人のベースラインで抗体陰性の参加者（94%は HIV 陰性，6%は HIV 陽性）の中で、主として軽症～中等症の COVID-19 がワクチン群で 15 人に、プラセボ群で 29 人に起こった（ワクチンの効果 49.4%［95%CI: 6.1-72.8］）。HIV 陰性の参加者におけるワクチンの効果は 60.1%（95%CI：19.9-80.1）だった。核酸配列解析を行った 41 の分離ウイルスのうち、38（92.7%）が B.1.351 変異株だった。B.1.351 に対する事後解析でのワクチンの効果は、HIV 陰性の参加者で 51.0%（95%CI：-0.6-76.2）だった。先行した局所及び全身の副反応事象はワクチン群でより多かった。入院を要する有害事象（13 対 6）と重篤な有害事象（2 対 1）は稀だったが、ワクチン群でプラセボ群より多かったが、試験の検査者の評価では、どの重篤な有害事象もワクチンと関係があるとはされていない [773]。
［特記すべきことは、プラセボ群の最初の 60 日の経過観察では、ベースラインで抗体陰性だった参加者で認められた COVID-19 の発生率（5.3%［95%CI：4.3-6.6］；1516 人の中で 33 人の軽症と 47 人の中等症の症例）は、抗体陽性だった参加者での発生率（5.2%［95%CI：3.6-7.2；674 人の中で 14 人の軽症と 21 人の中等症の症例］）と同等だった。］

☆☆☆プロトタイプ系統の全長の spike 糖タンパクと Matrix アジュバントを含む SARS-CoV-2 に対する組換えナノ粒子ワクチンである NVX-CoV2373 の第 3 相無作為化観察者盲検プラセボ対照比較試験は、英国の 33 の施設で行われ、18 歳～84 歳の成人が、5 μg の NVX-CoV2373 またはプラセボの 21 日間隔での 2 回筋注に、1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、ベースラインで抗体陰性の参加者における 2 回目接種後少なくとも 7 日の、ウイルス学的に確認された軽症，中等症，重症の SARS-CoV-2 だった。15,187 に無作為化割り付けが行われ、14,039 人がプロトコールによる効果判定対象者となった。参加者の中で、27.9%は 65 歳以上で、44.6%は併存疾患があった。感染はワクチン群で 10 例，プラセボ群で 96 例が報告され、ワクチンの効果は 89.7%（95%CI：80.2-94.6）だった。ワクチン群の 10 例では入院や死亡の事例は無かった。5 例の重症例があったが、全てプラセボ群だった。アドホックな解析では、B.1.1.7 変異株（またはアルファ）に対して 86.3%（95%CI：71.3-93.5），非 B.1.1.7 変異株に対しては 96.4%（73.8-93.5）だった。反応原性は概して軽症で一時的だった。重篤な有害事象の発生率は低く、両群で同等だった [774]。

☆☆☆米国とメキシコで 2021 年前半に行われた NVX-CoV2373 の第 3 相無作為化観察者盲検プラセボ対照比較試験では、SARS-CoV-2 に感染したことのない 18 歳以上の成人にお

---

[773] Shinde, V., et al. Efficacy of NVX-CoV2327 Covid-19 vaccine against B.1.351 variant. N Engl J Med 2021; 384: 1899-1909. https://doi.org/10.1056/nejmoa2103055
[774] Heath, P. T., et al. Safety and efficacy of NXV-CoV2373 Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2021; 385: 1172-1183. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107659

いて、NVX-CoV2373 の有効性と安全性が評価された。参加者は、無作為に 2 対 1 で NVX-CoV2373 またはプラセボの 21 日間隔 2 回接種に割り付けられた。主要な目的は、2 回目接種後少なくとも 7 日で起こる PCR 検査で確認された COVID-19 に対するワクチンの効果を評価することだった。中等症～重症に対する効果と異なる変異株に対する効果も調べられた。2020 年 12 月 27 日～2021 年 2 月 18 日に無作為化割付を受けた 29,949 人の参加者のうち、全部で 29,582 人（年齢の中央値 47 歳，12.6%が 65 歳以上）が少なくとも 1 回の接種を受けた。19,714 人がワクチンを接種し、9868 人がプラセボを接種した。3 ヶ月にかけて、COVID-19 の 77 例が認められ、14 人がワクチンの接種者で、63 人がプラセボの接種者だった（ワクチンの効果 90.4%［95%CI:82.9-94.6，p<0.001］）。10 の中等症と 4 の重症が発生し、全てプラセボ群で、中等症～重症に対する効果は 100%（95%CI：87.0-100）だった。シークエンスされたウイルス・ゲノムの多く（48/61，79%）は懸念される、または興味のある変異株で、主として B.1.1.7（アルファ）（懸念される変異株の 35 のゲノムのうち 31，89%）だった。全ての懸念される、または興味のある変異株に対するワクチンの効果は 92.6%（83.6-96.7）だった。反応原性は多くが軽症～中等症で一時的であったが、プラセボ接種者より NVX-CoV2373 接種者でより頻繁で、1 回目接種後より、2 回目接種後でより頻繁だった [775]。

☆英国における NVX-CoV2327 の無作為化観察者盲検プラセボ対照第 3 相比較試験の一部で行われた、承認されている季節性インフルエンザ・ワクチンと共に接種された時の NVX-CoV2327 の安全性，免疫原性，有効性を調べた探索的サブ研究が、英国の 4 研究病院で行われた。主要研究の登録基準に合致した約 400 人の最初の参加者（インフルエンザ・ワクチンへの禁忌の無い人）が探索的サブ研究に招かれた。主要研究の参加者は、1 対 1 で無作為の NVX-CoV2373（5 μg）またはプラセボ（通常の生食）の 21 日間隔の 2 回筋注接種に割り付けられ、サブ研究に登録された参加者は、年齢に適した許可済みのインフルエンザ・ワクチン（18～64 歳には 4 価の細胞ベースのワクチン，65 歳以上にはアジュバントをふかした 3 価ワクチン）を、最初のワクチンまたはプラセボ接種とは反対側の三角筋に 1 回筋注の共接種（0.5 ml）を行った。インフルエンザ・ワクチンは非盲検で接種され、最初の研究接種と同時に行われた。反応原性は、自発的有害事象，医療を受診した有害事象，重症有害事象のモニタリングに付加して、接種後 7 日の毎日の電子日記を通じて評価された。免疫原性は、インフルエンザ血球凝集素阻止と SARS-CoV-2 抗 spike タンパク IgG 検査で調べられた。PCR で確認された症候性 COVID-19 に対するワクチンの効果は、ベースラインで抗体陰性でワクチンまたはプラセボの 2 回接種を受け、主要評価項目に影響する大きなプロトコール逸脱が無く、1 回目接接種から 2 回目接種後 6 日までに症候性 COVID-19 の確認された症例の無い参加者で評価された（プロトコールによる有効性集団）。免疫原性は

[775] Dunkle, L. M., et al. Efficacy and safety of NVX-2373 in adults in the United States and Mexico. N Engl J Med 2022; 386: 531-543. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116185

予定されたワクチンの 2 回接種を受け、ベースラインの検体と少なくとも 1 つのワクチン接種後検体があり、非マスキングまでに大きなプロトコール違反の無い参加者で評価された（プロトコールによる免疫原性集団）。反応原性は、少なくとも 1 回の NVX-CoV2373 またはプラセボを接種した全参加者で解析された。比較は、サブ研究と主研究（インフルエンザの共ワクチン接種を行っていない）の参加者の間で行われた。2020 年 9 月 28 日～11 月 28 日に、15,187 人の参加者が主要な第 3 相試験に無作為化割付され、そのうち 15,139 人が治療を受けた（7569 人が NVX-CoV2327 の 1 回目接種を、7570 人がプラセボの 1 回目接種を受けた）。431 人の参加者は、サブ研究で季節性インフルエンザ・ワクチンを共接種された（217 人は NVX-CoV2327 とインフルエンザ・ワクチン，214 人はプラセボとインフルエンザ・ワクチンを接種された）。概して、サブ研究の参加者は、主要研究の参加者よりも、より若く、より人種的に多様で、合併症が少なかった。反応原性事象は NVX-CoV2327 単独群よりも共接種群で多かった。接種部位の圧痛（64.9%［113/174］対 53.3%［592/1111］）または疼痛（39.7%［69］対 29.3%［325］），疲労（27.7%［48］対 19.4%［215］），筋痛（28.3%［49］対 21.4%［237］）だった。自発的有害事象，治療関連医療受診有害事象，重篤な有害事象の発生率は低く、共接種群と NVX-CoV2327 単独群の間で均衡していた。アナフィラキシーや死亡のエピソードはサブ研究の中で報告されなかった。共接種はインフルエンザ・ワクチンの免疫応答に変化をもたらさなかったが、NVX-CoV2327 への抗体応答の低下が認められた。NVX-CoV2327 の有効性は、サブ研究（参加者 18 歳～65 歳未満）で 87.5%（95%CI：-0.2-98.4），主要研究で 89.8%（79.7-95.5）だった [776]。
［同時接種は実行可能な免疫戦略だと考えられた。］

☆☆米国とオーストラリアの 17 の臨床施設で募集した 18～84 歳の健常成人におけるマトリックスMアジュバントを付加した SARS-CoV-2 組換え spike タンパクワクチン（NXV-CoV2373）の単回追加接種の第 2 相無作為化比較試験の 2 次解析では、資格のある参加者は BMI が 17～35 kg/m2 で、女性では異性愛的に非活動的または避妊薬を使用者だった。SARS-CoV または SARS-CoV-2 の既往，COVID-19 の確認された診断，重篤な慢性疾患のある人や、妊娠中または授乳中の人は除外された。初回 2 回接種（0 日目及び 21 日目に接種）後約 6 ヵ月で、初回ワクチン接種シリーズでプラセボを接種した人はプラセボの追加接種を受け（A 群）、初回ワクチン接種シリーズで NVX-CoV2373 を接種した人（B 群）は、プラセボ（B1 群）または NVX-CoV2373（5 μg の SARS-CoV-2 rS と 50 μg のマトリックス M アジュバント）の単回筋注接種（B2 群）に 1 対 1 で、無作為に割り付けられた。無作為化割付は年齢と試験施設で階層化された。ワクチン接種は治療割り付けにマスクされた

[776] Toback, S., et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccine: an exploratory substudy of a randomized, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 traial. Lancet Respir Med 2022; 10: 167-179. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00409-4

計画された施設の人員によって接種され、参加者と他の施設のスタッフもマスクされた。接種人員が結果を調べもした。主要評価項目は、初回接種シリーズ後 14 日（35 日目）及び追加接種後 28 日目（217 日目）の安全性（自発的に報告された有害事象）と反応原性事象（非自発的に収集さえれた有害事象）及び免疫原性（SARS-CoV-2 rS タンパク抗原に対する血清 IgG 抗体濃度）だった。安全性は、受けた治療によって A 群，B1 群，B2 群の全参加者で解析された。免疫原性はプロトコールによる集団（即ち、割り付けられた治療によって A 群，B1 群，B2 群の参加者で、全ての割り付けられた接種を受け、SARS-CoV-2 検査陽性でも承認されたワクチン接種を受けたことも無い、検査が無い）で解析された。2020 年 8 月 24 日～9 月 25 日に、1610 人の参加者がスクリーニングされた。1282 人が登録され、そのうち 173 人は再度プラセボに割り付けられ（A 群）、106 人は NXX-CoV2373－プラセボ（B1 群）に、104 人は NVX-CoV2373－NVX-CoV2373 に（B2 群）再割り付けされた。除外と不正確な接種を補正すると、A 群の 172 人，B1 群の 102 人，B2 群の 105 人が安全性について解析された。追加接種後、局所（97 人の参加者のうち 80 人［82%］に何らかの有害事象があった。13 人［13%］はグレード 3 以上の事象）及び全身（98 人の参加者中 75 人［77%］に何らかの有害事象があった。15 人［15%］はグレード 3 以上の事象）の反応を報告した、データの利用可能な参加者の割合は、最初のワクチン接種接種後（250 人の参加者のうち 175 人［70%］で何らかの有害事象があり、13 人［5%］はグレード 3 以上の事象；250 人の参加者のうち 132 人［53%］で何らかの有害事象があり、14 人［6%］はグレード 3 以上の事象）よりも高かった。局所と全身の事象は実際は一時的だった（持続の中央値 1.0～2.5 日）。217 日目のプロトコールによる免疫原性集団（A群の 167 人，B1 群の 101 人，B2 群の 101 人の参加者）では、IgG 幾何平均抗体価（GMT）は 4.7 倍上昇し、35 日目の抗体価と比較して、祖先 SARS-CoV-2 についての MN_{50}GMT は 4.1 倍上昇した [777]。［プロトタイプ系統と評価した全ての変異株について、追加接種後の免疫応答は、ワクチンの第 3 相試験の高いレベルの有効性と相関した抗体価と同等か、それより高かった。］

（23）Ad26.COV2.S

☆☆SARS-CoV-2 に対するワクチン候補である、安定化した全長の SARS-CoV-2 spike タンパクをコードする組み替え型の複製不可能な 26 型アデノウイルスベクター・ワクチンである Ad26.COV2.S の多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第 1/2a 相比較試験では、18 歳～55 歳（コホート 1）または 65 歳以上（コホート 3）の健常成人が、Ad26.COV2.S を 1

[777] Mallory, R. M., et al. Safety and immunogenicity following a homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2327): a secondary analysis of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Infect Dis 2022; Aug 10 (online). https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00420-0

ml 当たり 5×10^{10} ウイルス粒子（低用量）か 1×10^{11} ウイルス粒子（高用量）またはプラセボに、1 回接種または 2 回接種のスケジュールで無作為に割り付けられた。中間解析では、コホート 1 とコホート 3 における 805 人の参加者への 1 回目の接種後とコホート 1 での 2 回接種後に、最も頻繁に認められる非自発報告された有害事象は疲労，頭痛，筋痛，接種部位の疼痛だった。最も頻繁な全身性の有害事象は熱だった。全身性の有害事象は、コホート 3 においてコホート 1 よりも少なく、低用量を接種された人で高用量を接種された人よりも少なかった。反応原性は、2 回目の接種後では、より低かった。野生型ウイルスに対する中和抗体の抗体価は、ワクチンの用量や年齢に関係無く、1 回目接種の 29 日後において全参加者の 90%以上で検出され（幾何平均力価［GMT］212-354）、57 日目にはコホート 1 では、より高い力価（GMT：288-488）で 96%に達した。抗体価は、少なくとも 71 日目まで安定していた。2 回目の接種で 2.6-2.9 の因子で抗体価が上昇した（GMT：827-1266）。Spike 結合抗体応答は、中和抗体応答と同様だった。14 日目に、コホート 1 の参加者の 76-83%の参加者及びコホート 3 の 60-67%の参加者で、明らかに 1 型ヘルパーT 細胞に偏した CD4+T 細胞応答が検出された。全体として CD8+T 細胞応答は強かったが、コホート 3 では低かった [778]。

［コホート 2 では、1 回接種と 2 回接種のレジメンを比較する長期データが集められた（本論文では未報告）。］

☆Ad26.COV2.S の第 1 相試験の 1 部として単施設で行われた無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、2020 年 7 月 29 日～8 月 7 日に 25 人が登録され、10 月 3 日に行われた 71 日目の中間解析まで経過観察された。持続性評価のための経過観察は 2 年間続けられる。25 人（年齢の中央値 42 歳［範囲 22-52］；52%が）女性，44%が男性，4%は鑑別されていない）の参加者は無作為割り付けを受け、全員が 71 日目の中間解析までの試験を完了した。結合及び中和抗体は、初回接種後 8 日目までにワクチン接種者の 90%及び 25%で出現した。57 日までに、結合及び中和抗体は、単回接種後の 100%のワクチン接種者で検出された。71 日目において、ワクチン接種者における spike に特異的な結合抗体の幾何平均抗体価は 2432～5729 で、中和抗体の幾何平均抗体価は、242～449 だった。多様な抗体のサブクラス，Fc 受容体結合の特性，抗ウイルス機能が誘導された。CD4+及び CD8+T 細胞応答が誘導された [779]。

［第 1 相試験において、Ad26.COV2.S の単回接種は迅速な結合及び中和抗体応答と細胞性応答を誘導した。Ad26.COV2.S の有効性を評価するために第 3 相試験が行われている。］

---

[778] Sadoff, J., et al. Interin results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2021; 384: 1824-1835. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034201

[779] Stephenson, K. E., et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S vaccine for VOVID-19. JAMA 2021; 325: 1535-1544. https://doi.org/10.1001/jama.2021.3645

☆☆Ad26.COV2.S は、部分的に中和抗体に抵抗性である B.1.351 変異株を含む症候性 COVID-19 に対する臨床的効果を発揮している。しかし、このワクチンの SARS-CoV-2 の懸念される変異株に対するヒトにおける免疫原性は分っていない。米国とヤンセンの研究者は、第 1/2 相試験において Ad26.COV2.S を接種した 20 人からの、元の SARS-CoV-2 系統である WA1/2020，B.1.1.7，CAL.20C，P.1，B.1.351 の懸念される変異株に対する液性及び細胞性免疫応答を報告した。Ad26.COV2.S が誘導した擬似ウイルス中和抗体価の中央値は、ワクチン接種後 71 日目において、WA1/2020 と比べて、B.1.351 及び P.1 に対して、それぞれ 5.0 倍及び 3.3 倍低かった。結合抗体の中央値は、WA1/2020 と比較して、B.1.351 及び P.1 に対して、それぞれ 2.9 及び 2.7 倍低かった。抗体依存性細胞性貪食，補体蓄積，NK 細胞活性化応答は、B.1.351 に対して概ね保たれていた。中央及びエフェクター記憶応答を含む CD8 及び CD4 T 細胞応答は、WA1/2020，B.1.1.7，B.1.351，P.1，CAL.20C 変異株の間で同等だった [780]。

［Ad26.COV2.S で誘導される中和抗体応答は、B.1.351 及び P.1 変異株に対しては減少するが、機能的非中和抗体応答と T 細胞応答は SARS-CoV-2 変異株に対して概ね保たれていた。］

☆☆☆Ad26.COV2.S は、安定化した融合前の立体配座をとる全長の SARS-CoV-2 spike タンパクをコードする組み替え型の複製不可能な 26 型アデノウイルスベクター・ワクチンである。国際的無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験では、成人参加者を Ad26.COV2.S（5×10^{10} ウイルス粒子）またはプラセボの 1 回接種に 1 対 1 で無作為に割り付けた。主要評価項目は、プロトコール前に SARS-CoV-2 検査で陰性だった参加者における接種後少なくとも 14 日または少なくとも 28 日後に発症した中等症～重症･危篤 COVID-19 に対するワクチンの効果だった。安全性も評価された。プロトコール前の対象者は Ad26.COV2.S 接種を受けた SARS-CoV-2 陰性の 19,630 人とプラセボ接種を受けた 19,691 人の参加者だった。Ad26.COV2.S は、接種後少なくも 14 日後に発症した（ワクチン群 116 症例 vs プラセボ群 348 症例；効果 66.9%［補正 95%CI：59.0-73.4］）、また、接種後少なくも 28 日後に発症した（66 症例 vs 193 症例；効果 66.1%［95%CI：55.0-74.8］）中等症～重症・危篤 COVID-19 を防御した。ワクチンの効果は重症・危篤 COVID-19 に対する方が高かった（接種後少なくとも 14 日で 76.6%［補正 95%CI：54.6-89.1］及び接種後少なくとも 28 日で 85.4%［54.2-96.9］）。無症候感染に対するワクチンの効果の解析は、71 日目に新たに N 免疫試験が陽性になった（例えば、29 日目に抗体陰性や結果の分からない人で 71 日目に抗体陽性）2650 人の参加者だけで 71 日目の N 免疫試験の結果が利用可能で、先行解析だけが可能だった。ワクチン群では 18 人の無症候感染、プラセボ群では 50 人で、ワクチンの効果は 65.5%（95%CI：39.9-81.1）。南アフリカでの 91 症例のうち 86 症例

[780] Alter, G., et al. Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. Nature 2021; 596: 268-272. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03681-2

（94.5%）は 20H/501Y.V2 変異株だったが、ワクチンの効果は、接種後少なくとも 14 日後の、及び接種後少なくとも 28 日後の中等症～重症・危篤 COVID-19 に対して、それぞれ 52%及び 64.0%で、重症・危篤 COVID-19 に対しては、それぞれ 73.1%及び 81.7%だった。副反応は Ad26.COV2.S でプラセボより多かったが、概して軽症～中等症で一時的だった。重篤な有害事象は両群で均衡していた。3 例の死亡がワクチン群で起こり（全て COVID-19 関連ではない）、プラセボ群では 16 例（5 例が COVID-19 関連）だった[781]。
［Ad26.COV2.S の 1 回投与は症候性 COVID-19 及び無症候性 SARS-CoV-2 感染を防御し、入院及び死亡を含む重症・危篤 COVID-19 に対して有効だった。

中等症は、熱，悪寒，咳，心拍≧90/分，筋痛，頭痛，味覚・嗅覚障害，喉の痛み，赤い、または打撲したように見える脚または爪先，悪心，嘔吐，下痢のうち 2 つ以上の症状；または息切れ，呼吸数>20/分，臨床的・放射線学的肺炎所見，深部静脈血栓，SaO2 の異常（但し 93%を超える）のうち 1 つ以上の症候と定義された。

重症・危篤は、呼吸不全，ショック（収縮期血圧<90 mmHg，拡張期血圧<60 mmHg または昇圧剤の必要），呼吸数≧30/分，心拍≧125/分，SaO2≦93%，PaO_2/FiO_2≦300mgHg，ICU への入院，顕著な急性腎または肝または神経学的不全，死亡のうちの 1 つと定義された。］

☆☆☆成人参加者を Ad26.COV2.S（5×10^{10} ウイルス粒子）またはプラセボの 1 回接種に 1 対 1 で無作為に割り付けた国際的無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験の最終解析では、主要評価項目は、プロトコールによる集団における接種後少なくとも 14 日または少なくとも 28 日後に発症した中等症～重症・危篤 COVID-19 に対するワクチンの効果だった。安全性と鍵となる副次的探索的評価項目も調べられた。本解析での経過観察の中央値は 4 ヶ月だった。8940 人の参加者が少なくとも 6 ヶ月の経過観察を終えた。プロトコールによる集団（39,185 人の参加者）では、ワクチン接種後少なくとも 14 日の中等症～重症・危篤 COVID-19 に対する効果は 56.3%（95%CI：51.3-60.8；ワクチン接種群で 484 例，プラセボ群で 1067 例）だった。ワクチン接種後少なくとも 28 日の効果は 52.9%（95%CI：47.1-58.1；ワクチン接種群で 433 例，プラセボ群で 883 例）だった。米国での、主として参照系統（D614G）及び B.1.1.7（アルファ）変異株に対する効果は 69.7%（60.7-76.9）で、ワクチンの効果は、他の場所では、P1（ガンマ），C.37（ラムダ），B.1.621（ミュー）に対しては減少した。重症～危篤 CIVID-19 に対するワクチンの効果は 74.6%（64.7-82.1）（B.1.617.2［デルタ］変異株による 4 例の重症～危篤 CIVID-19 のみ），COVID-19 で起こった医療介入（入院を含む）に対する効果は 75.6%（54.3-88.0），COVID-19 関連の死亡に対する効果は 82.8%（40.5-96.8）で、防御は 6 ヶ月またはそれ以上続いた。全ての SARS-CoV-2 感染に対する効果は 2 回接種後少なくとも 28 日で 41.7%（36.3-46.7）だった。無症候感染に対

[781] Sadoff, J., et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 2187-2201. https://doi.org/10.1056/nejmoa2101544

する効果は 28.9%（20.0-36.8）だった。Ad26.COV2.S は主として軽症～中等症の有害事象と相関したが、新たな安全性に関する懸念は認めなかった [782]。
［VITT は 21,898 の Ad26.COV2.S 接種者中で 1 例］

☆☆☆南アフリカの 2 つの COVID-19 感染の波の期間に南アフリカの医療従事者において Ad26.COV2.S の単回接種の効果を調べた、単アーム非盲検第 3B 相実装 Sisonke 研究では、18 歳以上の医療従事者が、全国 122 ヶ所のワクチン接種場所の 1 つにおいてワクチン接種に招かれた。参加者は Ad26.COV2.S の 5×10^{10} ウイルス粒子の単回接種を受けた。ワクチン接種された参加者は、2 つの国家医療保険スキーム（スキーム A 及びスキーム B）のうち 1 つの個人レベルのデータと結び付けられ、一般人口のワクチン未接種者と COVID-19 のリスクについて適合された。主要評価項目は重症 COVID-19 に対するワクチンの効果で、それはワクチン接種または適合後 28 日以上からデータのカットオフまでで確認された、一般人口と比較した医療従事者における、COVID-19 に関連した入院，危機的または集約的治療を必要とする入院, または死亡で定義された。2021 年 2 月 17 日～5 月 17 日に、477,102 人の医療従事者が登録されてワクチン接種を受け、そのうち 357,401（74.9%）が女性，119,701 人（25.1%）が男性で、年齢の中央値は 42.0 歳（33.0～51.0）だった。215,813 人のワクチン接種者が 215,813 人のワクチン未接種者と適合された。データ・カットオフ（2021 年 7 月 17 日）時点で、全適合コホートからのワクチンの効果は、COVID-19 に関連する死亡を防ぐために 83%（95%CI：75-89），COVID-19 に関連する危機的または集約的治療を必要とする入院を防ぐために 75%，COVID-19 に関連した入院を防ぐために 67%（62-71）だった。全 3 つの評価項目についてのワクチンの効果はスキーム A とスキーム B にわたって一貫していた。ワクチンの効果はより高齢の医療従事者や HIV 感染を含む合併症のある医療従事者においても維持されていた。研究の経過中、ベータ（B..351）及びデルタ（B.1.617.2）SARS-CoV 懸念される変異株が支配的だったが、ワクチンの効果は一定に保たれていた（ベータ波の間の COVID-19 に関連した入院に対するスキーム A 及び B のワクチンの効果は 62%［95%CI：42-76］でデルタ波の間では 67%［62-71］で、ベータ波の間の COVID-19 に関連した死亡に対するワクチンの効果は 86%［57-100］でデルタ波の間では 82%［74-89］）[783]。

☆☆Ad26.COV2.S の 1 回接種レジメン後の 8 ヶ月（10 人）、または 2 回接種レジメン後の 6 ヶ月（10 人）である 239 日目の抗体と T 細胞応答を調べた研究では（研究には 2 つのレジメンを比較するだけの力は無かった）、SARS-CoV-2 の親の WA1/2020 系統と、SARS-

[782] Sadoff, J., et al. Final analysis of efficacy and safety of single-dose Ad26.COV2.S. N Engl J Med 2022; 386: 847-860. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117608
[783] Bekker, L.-G., et al. Effectiveness of Ad26.COV2.S vaccine in health-care workers in South Africa (the Sisonke study): results from a single-arm, open-label, phase 3B, implementation study. Lancet 2022; 399: 1141-1153. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00007-1

CoV-2 の D614G，B.1.1.7（アルファ），B.1.617.1（カッパ），B.1.617.2（デルタ），P.1（ガンマ），B.1.429（イプシロン），B.1.351（ベータ）変異株に対する中和抗体応答も調べた。239 日目には、全てのワクチン接種者で抗体応答が検出された。WA1/2020 の受容体結合ドメインに対する結合抗体の中央値は 29 日目に 645，57 日目に 1772，71 日目に 1962，239 日目に 1306 だった。WA1/2020 擬似ウイルス中和抗体価の中央値は、29 日目に 272，57 日目に 169，71 日目に 340，239 日目に 192 だった。抗体価は、解析を 1 回接種レジメンの参加者だけに限定した場合でも同様だった。3 人のワクチン接種ではこの期間に抗体応答の顕著な増加が認められた。1 人の接種者では僅かに症候性の SARS-CoV-2 の打ち抜き感染が起こり、2 人の接種者はメッセンジャーRNA ワクチンを接種した。これら 3 人の参加者を除いた後には、抗体応答は 8 ヶ月間比較的安定していて、中和抗体価の中央値が、71 日目と持続性評価の時点の 239 日目のピーク応答が 1.8 の因子で低下していた。29 日目に、B.1.351 に対する中和抗体の中央値は親の WA1/2020 系統に対する応答より 13 の因子で低かった。しかし、239 日目には、差の因子は 3 まで減少した。前述の 3 人の参加者を除いた後、1 回接種のレジメンのワクチン接種者は、239 日目に、WA1/2020 系統に対して 184，D614G 変異株に対して 158, B.1.1.7 変異株に対して 147, B.1.617.1 変異株に対して 171，B.1.617.2 変異株に対して 107，P.1 変異株に対して 129，B.1.429 変異株に対して 87，B.1.351 変異株に対して 62 だった。これらの結果は、中和抗体の広さが増大していて、時間とともに SARS-CoV-2 変異株への有効範囲が改善していることを示唆していた。Spike 特異的インターフェロン γCD8+及び CD4+T 細胞応答が、細胞内サイトカイン染色で評価され、これらも、この時点までの持続性と安定性が認められた。CD8+T 細胞応答は 57 日目に 0.0545%，85 日目に 0.0554%，239 日目に 0.0734%だった。CD4+T 細胞応答の中央値は、それぞれ 0.0435%，0.0322%，0.0176%だった [784]。

［Ad26.COV2.S は持続的な液性及び細胞性免疫応答を誘導し、少なくとも免疫後 8 ヶ月の間、僅かな減少だけだった。更に、この期間に、より伝播性の B.1.617.2 変異株や部分的に中和抵抗性の B.1.351 変異株や P.1 変異株を含む SARS-CoV-2 変異株に対する中和抗体の広さが拡大していて、ブースト無しでさえ B 細胞応答が成熟することを示唆していた。］

◎資源の限られた国では、Ad26.COV2.S の 1 回接種は COVID-19 ワクチンの魅力のある選択肢である。米英と南アフリカの研究者は、Ad26.COV2.S の免疫原性への異なる SARS-CoV-2 変異株への以前の感染の影響を調べた。SARS-CoV-2 未感染の人と、祖先の D614G ウイルスまたはベータが優勢であった時期の感染第 2 波に感染した人を比較した。感染の既往は、spike 結合抗体，抗体依存性細胞性細胞障害（ADCC），及び D614G，ベータ，デルタ変異株に対する中和抗体を増加させたが、中和交差反応性は感染の波によって（感染し

[784] Barouch, D. H., et al. Durable humoral and cellular immune responses 8 months after Ad26.COV2.S vaccination. N Engl J Med 2021; 385: 951-953. https://doi.org/10.1056/nejmc2108829

ていたウイルスのシークエンスによって）変動していた。抗体の増加は、感染とワクチン接種の間の期間によって影響されなかった。強い CD4 及び CD8 T 細胞応答が、感染の既往に関係無くワクチン接種後に誘導された。変異株の T 細胞認識は概ね保存されていたが、デルタ変異株の CD8 認識はやや低下していた[785]。

［感染後の Ad26.COV2.S ワクチン接種は、COVID-19 に対する増強した防御となると考えられる。ワクチン接種後の中和の広さへの感染性変異株の影響は、懸念される変異株に基づく第 2 世代のワクチンの設計に意味がある。］

☆☆2021 年 2 月～7 月のワクチン有害事象報告システム（VAERS）に報告された Ad26.COV2.S 接種後のギラン・バレ症候群（GBS）の報告（人口統計学的因子，臨床的特徴，関連する病歴を含む）について解析した研究では、Ad26.COV2.S の接種者を、標準化された症例の定義に基づき計算され公表されているワクチン接種していない一般人口における背景の GBS の発生率と比較した。主要評価項目は、推定的 GBS の報告率を解析し、背景の発生率とワクチン接種データに基づいた観察／期待比を計算した。医療記録の制限された利用可能性のため、GBS の Brighton Collaboration 基準による評価は行わなかった。2021 年 7 月 24 日の時点で、Ad26.COV2.S 接種後、推定的 GBS の 130 の報告が VAERS で同定された（平均年齢 56 歳［IQR：45-62］，111 人［86.0%］は 65 歳未満，77 人［59.7%］が男性）。ワクチン接種から GBS の発症までの時間の中央値は、13 日（IQR：10-18）で、105 例（81.4%）は 21 日以内、123 例（93.5%）は 42 日以内だった。121 報告（93.1%）は重篤で、1 例の死亡があった。米国では成人に対して約 13,209,858 回のワクチンが接種されていて、粗の報告率は、100,000 回接種当たり GBS の 1 症例だった。計算された全体の観察／期待比は 42 日ウィンドウで 4.18（95%CI：3.47-4.98）で、18 歳以上の成人の最も悪いシナリオ解析では、100,000 人年当たり 6.36 の絶対率増加の計算値（100,000 人年当たり約 2 例の背景発生率に比較して、100,000 人年当たり約 8.36 症例［1,472,162 人年当たり 123 症例］に基づく）に該当した。両方のリスク・ウインドウについて、観察／期待比は 18 歳～29 歳の人を除き、全年齢群で上昇していた[786]。

［Ad26.COV2.S の接種後に GBS の小さいが、相当に有意な安全性の懸念を示唆する。］

＜接種後の血栓性血小板減少症＞

---

[785] Keeton, B., et al. Prior infection with SARS-CoV-2 boosts and broadens Ad26.COV2.S immunogenicity in a variant dependent manner. Cell Host Microbe 2021; 29: 1611-1619.e5. https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.10.003

[786] Jane Woo, E., et al. Associatrion of receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine with presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. JAMA 2021; 326: 1606-1613. https://doi.org/10.1001/jama.2021.16496

☆ネブラスカ大学医療センターは、Ad26.COV2.S 接種後の自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症と類似した、重症血小板減少症と播種性血管内凝固症候群が関係した広汎な血栓症の症例を報告した。特に既往歴の無い 48 歳の白人女性が、3 日間の不快感と腹痛のため救急外来を受診した。他の病院における最初の評価は軽度の貧血と重度の血小板減少症だった（血小板数 13,000/ml3［参照範囲 150,000～400,000］）。末梢血塗抹標本では、多少の分裂赤血球を伴う血小板数の顕著な減少を認めた。付加的な調査では、フィブリノーゲン・レベルの低下（89 pg/dl［参照範囲］220-397），活性化部分トロンボプラスチン時間の延長（41 秒［参照範囲 25-37］），D ダイマー・レベルの顕著な上昇（117.5 mg/L［参照値 <0.5］）が認められ、播種性血管内凝固症候群様の状態を示唆していた。腹部と骨盤の CT 画像では、広汎な脾静脈血栓が認められた。患者はネブラスカ大学医療センターへ移送された。鼻腔咽頭スワブ検体の RT-PCR 検査では SARS-CoV-2 RNA は検出されなかった。新たな頭痛の報告後に行われた頭部 CT では、右横静脈洞と直静脈洞を含む脳静脈血栓症を認めた。非分画化ヘパリンの投与が始められたが、治療にかかわらず、MRI と MRI 静脈造影で明かな血栓症の進行と出血性卒中が起こった。繰り返された CT 動脈造影では右肝静脈と脾静脈の新たな血栓症を認めた。更なる調査で、患者は発症 14 日前に Ad26.COV2.S の接種を受けていたことが分かった。ラテックス増強免疫検査による血小板因子 4（PT4）－ヘパリンに対する抗体のスクリーニング検査では陰性だったが、PF4－ポリアニオンに対する抗体の酵素結合免疫吸着検査では強陽性だった（2.550 吸光度単位［正常上限≦0.399］）。ヘパリンをアルガトバンに変えた。また、理想体重の（実際の体重［112 kg］と身長［168 cm］から計算された）キロ当たり 1 g の用量での免疫グロブリンの静注を 2 日間行った。この治療後に血小板数 5 日間で 30,000 から 145,000 に上昇した。本報告時点で、患者は危篤状態のままである。Ad26.COV2.S ワクチンの臨床評価の間に、ワクチン接種後 19 日 25 歳男性が症候性横洞静脈血栓症が起こった症例に注目する。この症例の調査で専門家の意見はワクチンとの関連性無しだったが、本症例の臨床経過が明らかになり、この所見は再評価されるべきである。mRNA ワクチンとは異なり、ChAdOx1 nCoV-19 と Ad26.COV2.S は DNA ワクチンに基づく非複製性アデノウイルス・ベクター・ワクチンである。本症例は、稀に起こるアデノウイルス・ベクター・ワクチンに関連したワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症と考えられる [787]。

［最近の研究で、ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症が認められ、PF4 を認識し Fcγ 受容体を通じて血小板を活性化する IgG 抗体が関与していた。免疫グロブリン静注による血小板活性化の抑制は、自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症と同様である。］

☆Ad26.COV2.S ワクチンの治験では約 5000 人が実薬の接種を受け、1 人の接種者に脳静脈洞血栓症（CVST）が起こっていた。この症例を審査するため最初の第 3 相試験を中断し、

[787] Muir, K. L., et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. N Engl J Med 2021; 384: 1964-1965. https://doi.org/10.1056/nejmc2105869

外部の臨床専門家に相談したが、明らかな因果関係は分らず、データ安全性モニタリング委員会は研究再開を許可した。このワクチン接種者はその後、発症時に PT4 に対する抗体があったことが分かった。使用許可後の医薬品監視業務の一部の中で、ワクチン接種後 7 日～14 日で起こる血小板減少症を伴う CVST の 6 例の報告を受け、それらの安全性調査を行っている。2021 年 4 月 13 日に、FDA と CDC は多くの注意の中で、米国における Ad26.COV2.S 接種の中断し、状況の更なる調査を行い、診断，治療，血小板低下と組み合わさった CVST の報告に関する案内を医師に提供するよう勧告した。これらの症例は、2021 年 4 月 21 日現在、Ad26.COV2.S を接種した世界で 720 万人の人の中で起こっている。報告されていない事例がある可能性はあるが、報告割合は 1,000,000 接種に 1 回以下である。現時点では、これらのイベントと Ad26.COV2.S ワクチンの因果関係を確立するには不十分である。CVST は非常に稀な病態で、Ad26.COV2.S ワクチンの接種者で報告されているイベントは、公表さらている背景発生率の範囲である（100,000 人年当たり 0.2～1.57）。血小板減少を伴う CVST の発症率は不明であり、FDA と CDC により非常に低いと考えられていることに注意すべきである。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンと Ad26.COV2.S ワクチンに使われているベクターと挿入されている spike タンパクは大きく違う。Ad26.COV2.S はヒト Ad26 ベースのベクターだが、ChAdOx1 nCoV-19 はチンパンジー・アデノウイルス・ベクターを使っている。Ad26 は Ad 種 D 由来で CD46 を細胞受容体として用いることが出来るが、ChAdOx1 nCoV-19 は Ad 種 E 由来でコクサッキー及びアデノウイルス受容体と恐らく他の分子を細胞受容体として使う。これら 2 つのベクターは異なる宿主細胞の受容体を使い、異なる系統発生的・生物学的性質であると考えられる。更に、Ad26.COV2.S の組み換え遺伝子は、細胞膜に結合した SARS-CoV-2 S タンパク（2 つのプロリン置換により安定化した融合前の立体配座）で、恐らくフーリン結合部位をノックアウトした結果として S1 を格納していないものをコードしていて、ChAdOx1 nCoV-19 によってコードされている修飾の無い S タンパクとは異なっている。したがって、これら 2 つのアデノウイルス・ベクターCOVID-19 ワクチンは全く異なる生物学的効果を持つものと考えられる。COVID-19 に対するワクチン接種を受けた人における血栓性血小板減少症の所見を明らかにするには、より多くの根拠が必要である [788]。

☆☆血小板減少症を伴う脳静脈洞血栓症（CVST）は稀な重篤な病態で、チンパンジー・アデノウイルス・ベクターを使っている ChAdOx1 nCoV-19 の接種後にヨーロッパにおいて記述されている。自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症（HIT）と類似したメカニズムが提案されている。米国では、ヒト・アデノウイルス・ベクターを用いた Ad26.COV2.S COVID-19 ワクチンが、2021 年 2 月 27 日に緊急使用許可（EUA）を取得した。2021 年 4 月 12 日までに、約 700 万の Ad26.COV2.S ワクチンが米国で接種され、接種者において 6 例の j 血

[788] Sadoff, J., et. al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination.—Response from the manufacturer. N Engl J Med 2021; 384: 1965-1966. https://doi.org/10.1056/nejmc2106075

小板減少症を伴う CVST が同定されており、2021 年 4 月 13 日にこの製品を用いたワクチン接種の一時的な国家的中断となった。2021 年 3 月 2 日～4 月 21 日に報告された EUA 下における Ad26.COV2.S の使用後の血小板減少症を伴う CVST の米国の 12 人の患者のケース・シリーズでは（経過観察は 2021 年 4 月 21 日まで）、患者は 18 歳から 60 歳未満までの範囲で、全員が白人女性で、11 州から報告された。7 人の患者は少なくとも 1 つの CVST のリスク因子があり、それは肥満（6 人），甲状腺機能亢進症（1 人），経口避妊薬（1 人）などで、ヘパリンに暴露された既往のある人はいなかった。Ad26.COVS.2 ワクチン接種からは発症までの期間は、6 日～15 日だった。11 人の患者は最初頭痛で受診し、1 人の患者は最初背部痛で受診し、後に頭痛を起こした。CVST の 12 の患者のうち、7 人は脳内出血を伴い、8 人は非 CVST 血栓症を伴っていた。CVST の診断後、6 人は最初ヘパリン治療を受けていた。血小板最低値は $9\times10^3/\mu L$～$127\times10^3/\mu L$ だった。ELISA スクリーニングによるヘパリン－血小板因子 4 の HIT 抗体検査を受けた 11 人の患者の全員で、陽性の結果だった。全患者が入院した（10 人は ICU）。2021 年 4 月 21 日の時点で、死亡が 3 例，ICU での治療の持続が 3 例，非 ICU での治療の持続が 2 例，退院して帰宅が 4 例の転帰だった[789]。

☆南アフリカにおける 500,000 人の医療従事者の間の Ad26.COV2.S ワクチンの 1 回接種の効果を観察する非盲検単群第 3b 相実施試験において、最初の Ad26.COV2.S の接種を受けた 288,368 人の参加者における安全性の中間データでは、2021 年 2 月 17 日に研究登録が開始され、2021 年 4 月 12 日時点で、全部で 288,368 人の医療従事者が Ad26.COV2.S ワクチンの 1 回接種を受け、そのうち 5898 人（2%）が有害事象を報告した。報告された有害事象の多くは予期された軽症～中等症の副反応だった。50 人の医療従事者では重症または特別な関心のクライテリアに合致する有害事象を認めた。これら 50 人の医療従事者のうち、12 人（24%）はワクチン接種後 28 日以内の COVID-19 だった。12 人（24%）はアレルギー反応で、1 例がアナフィラキシーのクライテリアに合致した。6 例（12%）は神経学的病態で、ギラン・バレ症候群の診断の 40 歳男性，ベル麻痺の 53 歳女性などだった。既知の血栓塞栓症のリスク因子のある 5 人の医療従事者で 5 つの動脈性，静脈性の血栓または塞栓が報告された（100,000 参加者当たり 1.7 イベント）。1 例の肺塞栓症は、過体重，高血圧，糖尿病，静脈血栓症の既往のある 63 歳女性で、ワクチン接種後 23 日目で起こり、致命的だった。2 例目はワクチン接種後 17 日目に肺性心の診断を受けた 64 歳女性で、慢性・再発性の肺梗塞と一致する徴候があった。2 例の脳血管事象（梗塞または画像）が報告され、1 例はリウマチ性心疾患の基礎疾患と HIV への感染，脳血管アクシデント，大動脈置換の既往のある 45 歳の女性で、ワクチン接種後に左側の脆弱性が起こり、もう 1 例はワ

[789] See, I., et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA 2021; 325: 2448-2456. https://doi.org/10.1001/jama.2021.7517

クチン接種の 9 ヶ月前に双子を産んだ 38 歳女性で、ワクチン接種後 8 日目に一過性虚血性障害の徴候で受診した。慢性糖尿病の 65 歳女性はワクチン接種後 8 日目に視覚の悪化とぼやけが生じ、網膜静脈閉塞と黄斑出血の診断を受けた。今日まで、ワクチン誘発性免疫血栓性血小板減少症は報告されていない[790]。
［ワクチンの有害事象の頻度は低く、血栓塞栓ベントは、主として血栓塞栓症のリスク因子のある人で起こった。］

☆Ad26.COV2.S 接種後の脳静脈洞血栓（CVST）年齢及び性特異的な割合とパンデミック前の人口における CVST の割合を比較したメイヨー・クリニックの人口ベースのコホート研究では、Ad26.COV2.S 接種後の CVST のリスクを計算するため、最初に、ミネソタ州オルムステッド・カウンティにおける 2001 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 31 日の CVST の全症例を同定した。性及び年齢で補正した発生率は 2010 年の米国の国勢調査で補正した。2021 年 1 月 28 日～5 月 7 日までのワクチン接種記録のデータを用い、Ad26.COV2.S 接種後の CVST の発生率を計算したが、CVST のリスクがあると考えられるワクチン接種後の 3 期間（15 日間，30 日間，92 日間）を想定した。その後、Ad26.COV2.S 接種後の CVST の発生率とパンデミック前の発生率を比較して、ワクチン接種後の CVST リスクを計算した。2001 年～2015 年に、39 人のオルムステッド・カウンティの住民が急性の CVST を起こしていた。全部で 29 人（74.4%）に、事象の 92 日以内に素因となる静脈血栓塞栓症のリスク因子があった（感染，活動性のがん，経口避妊薬［女性］）。診断時の年齢の中央値は 41 歳（幅 22-84）で、CVST の 22 人（56.4%）の住民は女性だった。全体の年齢及び性で補正した CVST の発生率は 100,000 人年（PY）当たり 2.34（95%CI：1.60-3.08）だった。年齢補正 CVST 発生率は女性で 100,000 PY 当たり 2.46（1.43-3.49），男性で 100,000 PY 当たり 2.34（1.22-3.46）だった。65 歳以上の男性が最も高い CVST の発生率で（100,000 PY 当たり 6.22［95%CI：2.50-12.82］）、次が 18 歳～29 歳の女性だった（100,000 PY 当たり 4.71［95%CI：2.26-8.66］）。2021 年 5 月 7 日の時点で、8,727,851 回の Ad26.COV2.S が米国で接種され、46 例の Ad26.COV2.S 接種後 92 日以内に起こった CVST 事象が報告された。8 事象は重複した報告である可能性があるか、客観的に診断されていない可能性があるため除外された。Ad26.COV2.S 接種後の客観的に診断された 38 例の CVST のうち 27 例（71.7%）は女性で起こった。患者の年齢の中央値は 45 歳（範囲：19-75）だった。ワクチン接種から CVST までの期間の中央値は 9 日（IQR：6-13，範囲：1-51）だった。38 例の CVST 中 31 例（81.6%）はワクチン接種後 15 日以内に起こり、36 例は 30 日以内に起こった。Ad26.COV2.S 接種後の全体の CVST の発生率は 15 日目で 100,000 PY 当たり 8.65（95%CI：5.88-12.28），30 日目で 100,000 PY 当たり 5.02（3.52-6.95），92 日目で 100,000 PY 当たり 1.73（1.22-2.37）だった。ワクチン接種後 15 日の CVST の発生率は女

[790] Takuva, S., et al. Thromboembolic events in the South African Ad26.COV2.S vaccine study. N Engl J Med 2021; 385: 570-571. https://doi.org/10.1056/nejmc2107920

性について 100,000 PY 当たり 13.01（95%CI：8.24-19.52），男性について 100,000 PY 当たり 4.41（1.90-8.68）だった。女性におけるワクチン接種後の CVST の発生率は COVID-19 パンデミック前と比較して 5.1 倍高かった（100,000 PY 当たり 13.01 vs 2.53, p<0.001）。このリスクは、40～49 歳の女性で最も高く（100,000 PY 当たり 29.50［95%CI：13.50-55.95］）、次いで 30～39 歳の女性だった（100,000 PY 当たり 26.50［10 65-54.93］）[791]。

☆☆米国における COVID-19 ワクチン接種後に報告された全ての血小板減少を伴う血栓症症候群（TTS）の症例のサーベイランス・データと報告率を調べたケース・シリーズでは、症例患者は、2020 年 12 月 14 日～2021 年 8 月 31 日に COVID-19 ワクチンを接種し、血栓と血小板減少のあるワクチン有害事象報告システムへの報告例だった。仮に血栓が手脚の静脈や肺塞栓だけである場合は、抗血小板因子 4 抗体の ELISA 検査または機能的ヘパリン誘導性血小板減少の血小板検査結果が必要とされた。Ad26.COV2.S（n=54）または mRNA に基づく COVID-19 ワクチン（n=3）接種後に、全体で 57 例の確認された TTS 症例が認められた。TTS の報告率は Ad26.COV2.S については 1,000,000 ワクチン接種当たり 3.83、mRNA COVID-19 ワクチンについては 1,000,000 ワクチン接種当たり 0.00855 だった。Ad26.COV2.S 接種後の TTS 患者の平均年齢は 44.5 歳（範囲：18-70），69%の患者は女性だった。mRNA　COVID-19 ワクチン接種後の TTS 症例は、2 例は 50 歳以上の男性で、1 例は 50～59 歳の女性で起こった。Ad26.COV2.S 接種後の全例が入院し、36（67%）例は ICU に入院した。Ad26.COV2.S 接種後の入院の転帰は死亡（15%），急性期後のケアへの退院（17%），家庭への退院（68%）だった [792]。
［血小板減少を伴う血栓症候群は、Ad26.COV2.S 接種に関連した、稀であるが、重篤な有害事象である。mRNA COVID-19 ワクチン接種後に報告された 3 例は人口統計学的特徴も違っていて、ずっと低い報告率であり、背景率を表しているものと考えられる。］

（24）その他の COVID-19 ワクチン

A．Gam-COVID-19-Vac（Sputnik V）

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

[791] Ashrani, A. A., et al. Age-and sex-specific incidence of cerebral venous sinus thrombosis associated with Ad26.COV2.S COVID-19 vaccination. JAMA Intern Med 2022; 182: 80-83. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6352

[792] See, I., et al. Case series of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after COVID-19 vaccination—United States, December 2020 to August 2021. Ann Intern Med 2022; 175: 513-522. https://doi.org/10.7326/M21-4502

つの病院で行われた。両方の研究の第 1 層試験では、0 日目に rAd26-S（9 人）または rAd5-S（9 人）の単回筋注接種が行われ、28 日間、両構成要素の安全性を調べた。第 2 相試験は、第 1 相試験のワクチン接種の 5 日目以後に開始され、20 人に対し、0 日目に rAd26-S，21 日目に rAd5-S のプライムーブースト法 2 回筋注接種が行われた。両製剤法のワクチンは安全で認容性は良好だった。最も多い有害事象は接種部位の疼痛（44［58%］），高体温（38［50%］），頭痛（32［42%］），無力症（21［28%］），関節痛（18［24%］）だった。ほとんどの有害事象は軽症で重篤な有害事象は検出されなかった。全参加者で SARS-CoV-2 Spike 糖タンパクに対する抗体産生が認められた。42 日目に、受容体結合ドメインに特異的な IgG の抗体価は凍結製剤法で作製されたワクチンで 14,703，凍結乾燥製剤法で作製されたワクチンで 11,143、中和抗体は凍結製剤法で作製されたワクチンで 49.25，凍結乾燥製剤法で作製されたワクチンで 45.95、抗体陽性率は 100%だった。細胞仲介性応答は 28 日目に全参加者で検出され、細胞増殖割合の中央値は、凍結製剤法で作製されたワクチンでは CD4+で 2.5%，CD8+で 1.3%で、凍結乾燥製剤法で作製されたワクチンでは CD4+で 1.3%，CD8+で 1.1%だった [793]。

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

☆☆☆モスクワの 25 の病院と診療所で行われた非相同組み替えアデノウイルスに基づくワクチンである Gam-COVID-Vac（Sputnik V）の無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験（中間解析）では、SARS-CoV-2 PCR と IgG 及び IgM が陰性で、14 日以内に感染症が無く、30 日以内に他のワクチン接種を行っていない 18 歳以上の成人が対象となった。参加者は無作為にワクチンとプラセボに割り付けられ（3：1）、年齢群で階層化された。研究者，参加者，全研究スタッフに割り付けは明かかにされなかった。ワクチンは 1 回量 0.5 ml のプライム・ブースター法で筋注接種され、共に全長の SARS-CoV-2 S 糖タンパクの遺伝子を運ぶベクターが 1 回目（rAd26）及び 2 回目（rAd5）に 21 日間隔で接種された。主要評価項目は、1 回目の投与から 21 日目からの PCR 検査で確認された COVID-19 となった参加者の割合だった。全ての解析では、プロトコルを破った参加者は除外された。主要評価項目はワクチンまたはプラセボの 2 回接種を受けた参加者で評価され、重篤な有害事象は少なくとも 1 回接種を受けた全参加者で、稀な有害事象は、2 回接種を受けた全参加者で評

[793] Longunov, D. Y., et. al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet 2020; 396: 887-897. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3

価された。2020 年 9 月 7 日～11 月 24 日に 21,977 人の成人がワクチン群（n=16,501）またはプラセボ群（n=5,476）に無作為に割り付けられた。ワクチンまたはプラセボの 2 回接種を受けた 19,866 人が主要評価項目の解析対象となった。1 回目の投与後 21 日目（2 回目接種の日）からワクチン群の 14,964 人のうち 16 人（0.1%）が、プラセボ群の 4,902 人うち 62 人（1.3%）が COVID-19 と確認され、ワクチンの有効性は 91.6%（95%CI：85.6-95.2）だった。報告された有害事象の多くはグレード 1 だった（全部で 7,966 事象のうち 7,485［94.0%］）。ワクチン群の 16,427 人の参加者のうち 45 人（0.3%）、プラセボ群の 5235 人のうち 23 人（0.4%）に重篤な有害事象が起こったが、全てがワクチンとの関連は無いと考えられ、それは独立したデータ・モニタリング委員会で確認された。研究期間中 4 人の死亡が報告されたが（16,427 人のワクチン群の参加者のうち 3 人［<0.1%］，プラセボ群の 5,435 人の参加者のうち 1 人［<0.1%］）、ワクチンに関連すると考えられたものは無かった [794]。

☆2020 年 8 月に、Sputnik V は Gam-COVID-Vac としてロシアの健康省に登録され、2020 年 12 月から世界中の 61 ヵ国に配布された。2021 年 2 月 25 日において、サンマリノ共和国は Sputnik V を含むワクチン接種を開始した。2021 年 3 月 4 日～2021 年 4 月 8 日に、Sputnik V を 1 回または 2 回接種したサンマリノの 18 歳～89 歳の人口について、国家的研究を行った。ワクチンの 1 回目または 2 回目のワクチン接種の約 7 日後に、e-メールや QR コード，または生／電話のインタビューで質問が行われた。両方の場合のワクチン接種後の有害事象（AEFIs）を定量化するため記述的分析を行い、症状の型と重症度で結果を階層化した。2558 人のワクチン接種者の平均年齢は 66±14 歳だった。1 回目接種の AEFI 発生率は 53.3%（全身性反応が 42.2%）で、2 回目接種の AEFI 発生率は 66.8%（全身性反応が 50.4%）（n=1288）だった。全体として、2 回のワクチン接種を受けた人の 76.0%が、どちらかのワクチン接種後に何らかの AESIs を報告していて、2.1%で重篤な反応が起こった。60 歳～89 歳の人（n=1021）では、AEFI の発生率は 70.0%で、53.0%の人が全身性反応を報告し、0.8%が重篤な症状を報告した。最も頻繁な症状は局所痛，無力症，頭痛，関節痛だった [795]。
［初期の報告だが、Sputnik V は、短期の AEIFs の点では、60 歳以上の人口において、高度の認容性プロファイルだった。］

☆アルゼンチンにおける、医療従事者への Sputnik V 接種後の SARS-CoV-2 特異抗体応答を、未感染または既感染の人における 1 回目及び 2 回目接種後の抗 spike IgG 抗体価と中

[794] Logunov, D. Y., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vectored-based heterologous pime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia. Lancet 2021; 397: 671-681. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00234-8
[795] Montalti, M., et al. ROCCA observational study: Early results on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino using active surveillance. EClinicalMedicine 2021; 38: 101027. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101027

和能を調べた研究では、1 回目接種後 21 日までに、未感染の人の 94%が spike 特異的 IgG 抗体を産生した（GMT 244［95%CI：180-328］，GMNT 12［10-14］）。2 回目の接種により、抗体価（GMT 2148［1742-2649］）と中和能（GMNT 42［33-53］，既感染者のベースラインの 28［23-40］より高い）が大きく増加した。既感染者における Sputnik V の 1 回接種は、2 回接種を受けた未感染者よりも、高い抗体レベル（GMT 9850［8460-11480］）とウイルス中和能（GMNT 500［341-732］）を誘導した。既感染者では、2 回目のワクチン接種を行う利益が認められなかった（GMT 9590［7410-12408］）。未感染の人における 1 回接種後の高い抗体陽性化率は、ワクチン接種する人の数を増やすために 2 回目の接種を遅らせることの利益を示唆した [796]。

☆アルゼンチンの研究者は、ブエノス・アイレス州（アルゼンチン）のオンライン・ワクチン・システムに、2020 年 12 月 29 日～2021 年 3 月 21 日に自己登録した 60 歳～79 歳の人を解析し、組み替えアデノウイルス・ベクター・ワクチンである Gam-COVID-Vac（Sputnik V）のリアルワールドの効果を調べる後ろ向きコホート研究を行った。除外基準は、SARS-CoV-2 の RT-PCR または抗原検査で陽性の既往，他のワクチンを接種していたこと、または、全てのワクチンの 2 回の接種だった。ワクチン接種者と非接種者の間で、新たな検査で確認された SARS-CoV-2 感染，入院，死亡をワクチン接種の 83 日までで比較した。ワクチンの効果は（1-OR）×100 で計算した。Kaplan-Meier 累積発生曲線を作成した。研究期間の間に、415995 人の登録した人が Gam-COVID-Vac の最初の接種を受け、接種者の 40387 人が 60～79 歳で、非接種者では 38978 人だった。検査で確認された感染に対するワクチンの効果は 78.6%（95%CI：74.8-81.2），入院及び死亡に対する効果は、それぞれ 87.6%（80.3-92.2），84.8%（75.0-90.7）だった。効果は全サブグループで高かった [797]。

☆☆アルゼンチンでは、2021 年 1 月に rAD26-rAd5，ChAdOx1 nCoV-19，BBIBP-CorV を用いた COVID-19 に対するワクチン接種キャンペーンが開始した。60 歳以上の人口における SARS-CoV-2 感染と COVID-19 死亡のリスクを減少させるワクチンの効果を調べた、アルゼンチンで行われた検査陰性症例対照後ろ向き経時的研究では、国家サーベイランス・システム（SNVS 2.0）のデータを用い、RT-PCR で確認された COVID-19 の人における SARS-CoV-2 感染と死亡のリスクに対する 3 つのワクチン（rAD26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19，BBIBP-CorV）の効果を評価した。60 歳以上で SNVS 2.0 に COVID-19 が疑われると報告し RT-PCR で疾患の状態を確認した全員を対象とした。ワクチン未接種者は解析の全

---

[796] Rossi, A. H., et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after single dose. Cell Rep Med 2021; 2: 100359. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100359
[797] Gonzalalez, S., et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospisalizations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. EClinicalMedicine 2021; 40: 101126. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101126

てで参加可能だった。COVID-19 が疑われ、その年齢群または地域のワクチン接種プログラムの実施前に症状が出た人は、研究から除外された。SARS-CoV-2 感染のオッズ比はロジスティック回帰で評価され、RT-PCR で確認された COVID-19 の人の死亡リスクは比例ハザード回帰モデルで評価され、可能性のある交絡因子（発症日時点の年齢，性，居住地区，発症日に対応した感染週，COVID-19 の病歴）で補正された。更に、経時的にウイルスベクター・ワクチンの 1 回目接種の効果を評価した。2021 年 1 月 31 日～9 月 14 日に、1,282,928 人が対象となり、そのうち 687,167 人（53.6%）は rAD26-rAd5 の解析，358,431 人（27.6%）は ChAdOx1 nCoV-19 の解析，237,330 人（18.5%）は BBIBP-CorV の解析の対象となった。全てのワクチンについて 2 回接種後のワクチンの効果は高く、補正オッズ比は rAD26-rAd5 について 0.36（95%CI：0.35-0.37），ChAdOx1 nCoV-19 について 0.32（0.31-0.33），BBIBP-CorV について 0.56（0.55-0.58）だった。2 回接種後、死亡に対する効果は感染のリスクに対する効果より高く、補正ハザード比は rAD26-rAd5 について 0.19（95%CI：0.18-0.21），ChAdOx1 nCoV-19 について 0.20（0.18-0.22），BBIBP-CorV について 0.27（0.25-0.29）だった。間接的に推計した死亡に対する効果は、2 回接種後 rAD26-rAd5 について 93.1%（95%CI：92.6-93.5），ChAdOx1 nCoV-19 について 93.7%（93.2-94.3），BBIBP-CorV について 85.0%（84.0-86.0）だった。ウイルスベクター・ワクチンの 1 回目接種の効果は、0 日目～42 日目に進行的に増加し、98 日目まで維持され、そこで推計値の正確性が失われた [798]。

B．Ad5-nCoV（カンシノバイオロジクス社製 5 型アデノウイルス・ベクター・ワクチン）(Convidesia)

☆☆中国（北京のカンシノバイオロジクス社）で開発された 5 型アデノウイルスをベクターとする組み換え型 COVID-19 ワクチン（Spike タンパクを発現）の用量段階型の単一施設非盲検非無作為化 Phase 1 比較試験では、18-60 歳の健常人に、低用量（5×10^{10}），中用量（1×10^{11}），高用量（1.5×10^{11}）のウイルス粒子を筋注した。3 月 16 日～3 月 27 日までにリクルートされた 108 人（51%男性，49%女性；平均年齢 36.3 歳）に、36 人ずつ、低用量，中用量，高用量のワクチンを投与した。ワクチン投与後、7 日以内に少なくとも 1 つの有害反応が報告されたのは低用量で 30 人（83%），中用量で 30 人（83%），高用量で 27 人（75%）だった。最も多いワクチン接種部位の有害反応は疼痛で、ワクチン接種者の 58 人（54%）が報告した。最も多い全身性の有害反応は、発熱 50 人（46%），疲労 47 人（44%），

[798] Rearted, A., et al. Effectiveness of rAd26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19, and BBIBP-CorV vaccines for risk of infection with SARS-CoV-2 and death due to COVID-19 in people older than 60 years in Argentina: a test-negative, case-control, and retrospective longitudinal study. Lancet 2022; 399: 1254-1264. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00011-3

頭痛 42 人（39%），筋痛 18 人（17%）だった。全用量において、報告された有害反応のほとんどは軽症か中等症だった。ワクチン接種後 28 日間の間に重篤な有害事象は認めなかった。SARS－CoV-2 に特異的な抗体と中和抗体はワクチン接種 14 日目に顕著に上昇し（28 日目にかけて上昇）、SARS－CoV-2 に特異的な T 細胞の反応も 14 日目にピークとなった[799]。

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

☆☆カンシノバイオロジクス社の開発する 5 型アデノウイルスをベクターとする組み換え型 COVID-19 ワクチンの用量段階型の単一施設二重盲検無作為化プラセボ対照 Phase 2 比較試験では、4 月 11 日～4 月 16 日の間にリクルートされた、HIV 陰性で既往の SARS-CoV-2 感染が無い 18 歳以上の 508 人の健常成人参加者（50%が男性，平均年齢［SD］39.7［12.5］歳）が、1×10^{11} ウイルス粒子/mL，5×10^{10} ウイルス粒子/mL，プラセボ（ワクチン粒子の無いワクチン添加物）の接種に無作為に 2：1：1 で割り振られ（253 人：129 人：126 人）、腕への単回筋注で接種が行われた。1×10^{11} 及び 5×10^{10} ウイルス粒子群では、酵素結合免疫吸着検査法（ELISA）で測定される Spike タンパク受容体結合ドメインに特異的な抗体が、それぞれピークの幾何平均力価（geometric mean titers：GMTs）で 656.5（95%CI：575.2-749.2）及び 571.0（467.6-697.3）認められ、28 日目の抗体陽性率は、それぞれ 96%（93-98）及び 97%（92-99）だった。生の SARS-CoV-2 に対する中和抗体は、1×10^{11} 及び 5×10^{10} ウイルス粒子を接種された参加者で、それぞれ GMTs 19.5（16.8-22.7）及び 18.3（14.4-23.3）と有意な誘導が認められた。ワクチン後の特異的インターフェロンγ酵素結合免疫スポット検査法での応答は、1×10^{11} 及び 5×10^{10} ウイルス粒子を接種された参加者で、それぞれ 253 人中 227 人（90%［95%CI：85-93］）及び 129 人中 113 人（88%［81-92］）に認められた。非自発的な有害事象は、1×10^{11} 及び 5×10^{10} ウイルス粒子を接種された参加者で、それぞれ 253 人中 182 人（72%）及び 129 人中 96 人（74%）に認められた。重い（severe）有害事象（グレード 3）は、1×10^{11} ウイルス粒子群で 24 人（9%）及び 5×10^{10} ウイルス粒子群で 1 人（1%）から報告があった（p=0.0011）。重篤な（serious）有害事象は認められなかった[800]。

［グレード 3 の有害事象で最も多かったのは、熱で、1×10^{11} ウイルス粒子群の 253 人中 20

---

[799] Zhu, F.-C., et al. Safety, torelability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet 2020; 395: 1845-1854. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3

[800] Zhu, F.-C., et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet 2020; 396: 479-488. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6

人（8%）で、及び 5×10^{10} ウイルス粒子群で 129 人中 1 人（1%）に認められた。グレード 3 の有害事象は自己完結的で、投薬無く 72-96 時間で消失した。5 型アデノウイルスをベクターとする COVID-19 ワクチンの 5×10^{10} ウイルス粒子の用量は、安全で、単回投与後に大部分の参加者で顕著な免疫応答を誘導する。]

☆☆☆Ad5-nCoV ワクチンは SARS-CoV-2 spike タンパクを発現する単回接種のアデノウイルス 5 型（Ad5）ベクターによるワクチンであり、第 1 相及び第 2 相試験で認容性良好で免疫原性だった。アルゼンチン，チリ，メキシコ，パキスタン，ロシアの研究施設における 18 歳以上の成人を登録した二重盲検無作為化国際的プラセボ対照評価項目主導の（endpoint-driven）第 3 相比較試験では、参加者は、不安定または重篤な基礎疾患が無く、検査で確認された SARS-CoV-2 感染の既往が無く、妊娠も授乳もしておらず、以前にアデノウイルス・ベクター，コロナウイルス，SARS-CoV-2 ワクチン接種を受けたことの無いことが参加資格だった。全参加者から 25 ml の血液が採血され、0.5 ml のプラセボまたは 0.5 ml の 5×10^{10} ウイルス粒子（vp）/ml の Ad5-nCoV ワクチンの単回筋注に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。研究スタッフと参加者は、治療割り付けを知らなかった。全参加者は e メール，電話，テキスト・メッセージで毎週接触されて COVID-19 の全ての症状を自己報告し、症状がある全員の参加者について SARS-CoV-2 の検査が行われた。主要有効性評価項目は、2021 年 1 月 15 日にワクチン接種後少なくとも 28 日経過していた全参加者における、ワクチン接種後少なくとも 28 日で起こる症候性の検査で確認された SARS-CoV-2 感染を防止する Ad5-nCoV の効果だった。主要安全性評価項目は、研究の接種を受けた全参加者におけるワクチン接種後の重篤な有害事象または受診を要した有害事象だった。研究登録はパキスタンで 2020 年 7 月 22 日，メキシコで 11 月 6 日，ロシアとチリで 12 月 2 日，アルゼンチンで 12 月 17 日に開始され、2021 年 1 月 15 日に 150 の評価症例に到達し、最終的な主要有効性解析が行われた。Ad5-nCoV の単回接種はワクチン接種後 28 日以上で症候性の PCR 検査で確認された COVID-19 の感染に対して 57.5%（95%CI：39.7-70.0, p=0.0026）の有効性だった（21,250 人の参加者，経過観察の中央値 45 日［IQR：36-58］）。有効性解析時に行われた主要安全性評価解析では（36,717 人の参加者）、Ad5-nCoV 群とプラセボ群の間で、重篤な有害事象（Ad5-nCoV 接種者 18,363 人のうち 14 人［0.1%］，プラセボ接種者 18,354 人のうち 10 人［0.1%］；p=0.54）と受診を要した有害事象（Ad5-nCoV 接種者 18,363 人のうち 442 人［2.4%］，プラセボ接種者 18,354 人のうち 411 人［2.2%］；p=0.30）の発生率に有意な違いは無く、研究の製品に関連していると考えられた重篤な有害事象は無かった（Ad5-nCoV 接種者にもプラセボ接種者にも無し）。拡張された安全性コホートでは、1582 人の Ad5-nCoV 接種者の 1004 人（63.5%）と 1572 人のプラセボ接種者の 729 人（46.4%）が非自発的な有害事象を報告し（p<0.0001）、頭痛が最も頻繁だった（Ad5-nCoV 接種者の 699 人［44%］，プラセボ接種者の 481 人［30.6%］；p<0.0001）。Ad5-nCoV 接種者 1584 人のうち 971 人［61.3%］，プラセボ接種者 1563 人のうち 314 人［20.0%］が

接種部位の有害事象を報告し（p<0.0001）、接種部位の疼痛が最も多く、Ad5-nCoV 接種者の 939 人［59%］，プラセボ接種者の 303 人［19%］で報告された[801]。

☆武漢の病院におけるエアロゾル化した 5 型アデノウイルス・ベクターに基づく COVID-19 ワクチン（Ad5-nCoV）の無作為化単施設非盲検第 1 相試験では、18 歳以上の SARS-CoV-2 抗体陰性の成人におけるエアロゾル吸入による Ad5-CoV ワクチンの安全性と免疫原性が評価された。授乳中や妊娠中の女性と主要な慢性疾患の有る人とアルレギーのある人は除外した。参加者は登録され、無作為に 5 群（1：1：1：1：1）に割り付けられ、筋注，エアロゾル吸入，またはその両方でワクチン接種された。無作為化割り付けは、コンピューターで生成された無作為化結果を用いて性と年齢（18-55 歳，56 歳以上）で階層化された（5 つのブロック規模）。研究所のスタッフだけが群分けにマスクされた。2 つのエアロゾル群の参加者は 0 日目に初回の高用量（2×10^{10} ウイルス粒子；HDmu 群）または低用量（1×10^{10} ウイルス粒子；LDmu 群）の Ad5-nCoV ワクチンを接種され、28 日目に追加接種を受けた。混合ワクチン群は 0 日目に初回の筋注接種（5×10^{10} ウイルス粒子）を受け、28 日目にエアロゾルの追加接種（2×10^{10} ウイルス粒子）を受けた（MIX 群）。筋注群では 0 日目に Ad5-nCoV の 1 用量（5×10^{10} ウイルス粒子；1Dim 群）または 2 用量（10×10^{10} ウイルス粒子；2Dim 群）を接種された。主要安全性評価項目は各接種後の 7 日の有害事象で、主要免疫原性評価項目は、最後のワクチン接種後 28 日目の抗 SARS-CoV-2 spike 受容体 IgG 抗体と SARS-CoV-2 中和抗体の幾何平均抗体価だった。2020 年 7 月 28 日～7 月 30 日に 230 人の人がスクリーニングを受け、130 人の参加者（56%）が試験に登録され、5 群のうちの 1 つに割り付けられた（1 群 26 人）。ワクチン接種後 7 日以内に、有害事象は HDmu 群の 18 人（69%），LDmu 群の 19 人（73%），MIX 群の 19 人（73%），1Dim 群の 19 人（73%），2Dim 群の 15 人（58%）で起こった。初回または追加接種後 7 日で報告された最も多い有害事象は、熱（130 人の参加者中 62 人［48%］），疲労（40 人［31%］），頭痛（46 人［35%］）だった。有害事象は、1 回目接種後、MIX 群を含む筋注ワクチン接種を受けた参加者（78 人の参加者中 49 人［63%］）で、エアロゾルのワクチン接種を受けた参加者（52 人の参加者中 13 人［25%］）と比較して多かった。1 回目のワクチン接種後 56 日間に、重篤な有害事象は認められなかった。最後のワクチン接種後 28 日目に、SARS-CoV-2 中和抗体の幾何平均抗体価は、HDmu 群で 107（95%CI：47-245），LDmu 群で 105（47-232），MIX 群で 396（207-758），1Dim 群で 95（61-147），2Dim 群で 180（113-288）だった。受容体結合ドメイン結合 IgG の幾何平均濃度は、HDmu 群で 261 EU/mL（95%CI：121-563），LDmu 群で 289 EU/mL（138-606），MIX 群で 2013 EU/mL（1180-3435），

[801] Halperin, S. A., et al. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. Lanet 2022; 399: 237-248. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02753-7

1Dim 群で 915 EU/mL（588-1423），2Dim 群で 1190 EU/mL（776-1824）だった[802]。［エアロゾル化した Ad5-nCoV は認容性良好で、エアロゾル化した Ad5-nCoV の 2 回接種は筋注の 1 回接種と同様の中和抗体応答を誘導した。初回の筋注接種後の 28 日目のエアロゾル化追加接種は強い IgG と中和抗体応答を誘導した。］

C．BBIBP-CorV（シノファーム社不活性化ワクチン；HBO2 株から開発された不活性化ワクチン）

☆☆中国における SARS-CoV-2 不活性化ワクチン BBIBP-CorV（Sinopharm：シノファーム社）の無作為化二重盲検プラセボ対照第 1/2 相比較試験では、第 1 相試験では、スクリーニング時に SARS-CoV-2 に対する IgM/IgG 抗体の無かった 18-80 歳の健常人を 2 つの年齢群（18-59 歳と 60 歳以上）に分け、0 日目と 28 日目に 2 μg，4μg，8 μg の 2 回投与またはプラセボに無作為に割り付けられ、第 2 相試験では、18-59 歳の健常人が 0 日目に 8 μg の単回投与；0 日目と 14 日目，0 日目と 21 日目，0 日目と 28 日目に 4 μg の 2 回投与；プラセボに、1 群 84 人ずつ 1：1：1：1 で無作為に割り付けられた（各スケジュールで 3:1 でワクチンかプラセボに割り付け）。第 1 相試験では、192 人の参加者（平均年齢［SD］53.7 歳［15.6］）が登録され、ワクチンを受けるか（両年齢群で 2 μg，4μg，8 μg に各 24 人ずつ）またはプラセボ（24 人）に無作為に割り付けられた。144 人のワクチン接種者のうち、42 人（29%）で接種後の最初の 7 日間以内に少なくとも 1 つの有害反応が報告された。最も多い全身性有害反応は熱だった（18-59 歳では 2 μg 群で 1 人［4%］，4μg 群で 1 人［4%］，8 μg 群で 2 人［8%］；60 歳以上では 8 μg 群で 1 人［4%］のみ）。全ての有害事象は軽度または中等度だった。ワクチン接種後 28 日以内に重篤な有害事象は報告されなかった。42 日目の中和抗体の幾何平均力価は、18-59 歳（2 μg 群で 87.7［95%CI：64.9-118.6］；4μg 群で 211.2［158.9-28.6］；8 μg 群で 228.7［186.1-281.1］）及び 60 歳以上（2 μg 群で 80.7［65.4-99.6］；4μg 群で 131.5［108.2-159.7］；8 μg 群で 170.87［133.0-219.5］）で、プラセボ群より高かった。第 2 相試験では、448 人の参加者（平均年齢［SD］41.7 歳［9.9］）が登録され、ワクチン（8 μg を 0 日目単回投与，4 μg を 0 日目と 14 日目，0 日目と 21 日目，0 日目と 28 日目の 2 回投与に各 84 人ずつ）と同じスケジュールでプラセボ（112 人）に割り付けられた。336 人のワクチン接種者のうち、76 人（23%）で接種後の最初の 7 日間以内に少なくとも 1 つの有害反応が報告された（8 μg を 0 日目単回投与群で 33 人［39%］，4 μg を 0 日目と 14 日目の 2 回投与群で 18 人［21%］，4 μg を 0 日目と 21 日目群の 2 回投与で 15 人［18%］，4 μg を 0 日目と 28 日目の 2 回投与群で 10 人［12%］）。プラセボを 0

[802] Wu, S., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolized adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: preliminary report of an open-label and randomized phase 1 clinical trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1654-1664. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00396-0

日目と 28 日目の 2 回投与群の 1 人でグレード 3 の熱が報告されたが、自己完結的で回復した。全ての他の有害事象は軽度または中等度だった。最も多い全身性有害反応は熱だった（8 μg を 0 日目単回投与群で 1 人［1%］，4 μg を 0 日目と 14 日目の 2 回投与群で 1 人［1%］，4 μg を 0 日目と 21 日目群の 2 回投与で 3 人［4%］，4 μg を 0 日目と 28 日目の 2 回投与群で 2 人［2%］）。ワクチンによって引き出された 28 日目の中和抗体の抗体価は、4 μg を 0 日目と 14 日目の 2 回投与群（169.5［95%CI：132.2-217.1］，4 μg を 0 日目と 21 日目の 2 回投与群（282.7［221.2-361.4］，4 μg を 0 日目と 28 日目の 2 回投与群（218.0［181.8-261.3］）で、8 μg を 0 日目単回投与群（14.7［11.6-18.8］）よりも高かった（全て p<0.001）[803]。

☆☆中国における 3 歳～17 歳の参加者における BBIBP-CorV の安全性と免疫原性を調べた無作為化二重盲検対照第 1/2 相比較試験では、健常な参加者が年齢（3～5 歳，6～12 歳，13～17 歳）と接種量によって階層化された。SARS-CoV-2 または SARS-CoV 感染の既往のある人は除外された。全参加者は階層化ブロック無作為化（各ブロック規模 8）を用いてワクチンの 2 μg，4 μg，8 μg または対照の 28 日間隔 3 回接種に、無作為に 1：1：1：1 で割り付けられた。主要評価項目は、無作為化に割り付けられた後に少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた参加者から成る安全性セットで評価された安全性だった。副次的評価項目は、感染性 SARS-CoV-2 に対する中和抗体の幾何平均抗体価（GMTs）で、完全解析セットで解析された。2020 年 8 月 4 日～9 月 24 日に、第 1 相試験では、445 人の参加者がスクリーニングされ、288 人の適格参加者が無作為にワクチン（n=216、各用量レベル［2 μg，4 μg，8 μg］各年齢コホート［3～5 歳，6～12 歳，13～17 歳］に 24 人）または対照（n=72，各年齢コホートに 24 人）に割り付けられた。第 2 相試験では、810 人の参加者がスクリーニングされ、720 人の適格参加者が、無作為にワクチン（n=540、各用量レベル［2 μg，4 μg，8 μg］各年齢コホート［3～5 歳，6～12 歳，13～17 歳］に 60 人）または対照（n=180，各年齢コホートに 60 人）に割り付けられた。最も多い接種部位の有害反応は疼痛（3～5 歳コホートの全ワクチン接種群で 4%［10/251］；6～12 歳コホートの全ワクチン接種群で 9.1%［23/252］，対照群で 1.2%［1/84］；13～17 歳コホートの全ワクチン接種群で 7.9%［20/252］）だった。最も多い全身性有害反応は熱（3～5 歳コホートの全ワクチン接種群で 12.7%［32/251］，対照群で 7.1%［6/84］；6～12 歳コホートの全ワクチン接種群で 5.2%［13/252］，対照群で 1.2%［1/84］；13～17 歳コホートの全ワクチン接種群で 10.3%［26/252］，対照群で 9.5%［8/84］）だった。有害反応は多くが軽度～中等度の重症度だった。SARS-CoV-2 ウイルスに対する中和抗体の GMT は 2 回接種後 28 日目で 3～5 歳コホートでは 105.3～180.2 の範囲，6～12 歳コホートでは 84.1～168.6 の範囲，13～17 歳コホートでは 88.0～

[803] Xia, S., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 39-51. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8

155.7 の範囲、3 回目接種後 28 日目で 3～5 歳コホートでは 143.5～224.4 の範囲，6～12 歳コホートでは 127～184.8 の範囲, 13～17 歳コホートでは 150.7～199 の範囲だった[804]。［不活性化ワクチンである BBIBP-CorV は 3～17 歳の参加者において全被験用量で安全で認容性良好だった。BBIBP-CorV は、2 回接種後に SARS-CoV-2 感染に対して強い液性応答も誘導した。18 歳未満の人口に対する第 3 相試験では、4 μg の 2 回接種レジメンが選択された。］

☆☆☆アラブ首長国連邦とバーレーンで実施中の、中国で開発された 2 種類の不活化 COVID-19 ワクチンの有効性と有害事象を評価する、COVID-19 の既往のない 18 歳以上の成人を対象とした無作為化二重盲検対象比較第 3 相試験の中間解析では、試験の参加登録は 2020 年 7 月 16 日に開始され、有効性および有害事象の中間解析に使用したデータセットは，それぞれ 2020 年 12 月 20 日および 2020 年 12 月 31 日までのものとされた。参加者は，SARS-CoV-2 の WIV-04 株 （1 接種当たり 5 μg，13,459 人）および HBO2 株 （BBIBP-CorV；1 接種当たり 4 μg，13,465 人）から開発された 2 種類の不活化ワクチンのうち 1 種類の接種を受ける群，もしくは対照群として水酸化アルミニウム （ミョウバン） のみの接種を受ける群 （13,458 人） に無作為に割り付けられ、21 日間隔で 2 回筋肉注射を受けた。主要評価項目は、無作為化された時点でウイルス量的に SARS-CoV-2 に感染した徴候のない参加者のうち、2 回目のワクチン接種から 14 日後に臨床検査値から確定される COVID-19 の発症に対する有効性であった。副次的評価項目は、COVID-19 の重症化に対する有効性であった。1 回以上接種を受けた参加者について、副作用および副反応の発生率が収集された。無作為に割り付けられた 40382 人（年齢中央値 36.1 歳，男性 32261 人［84.4%］）のうち、2 回接種を受け、2 回目の接種から 14 日後以降に 1 回以上の追跡調査に応じ、参加登録時点で RT-PCR 検査にて陰性であった 38,206 人（94.6%） が主要評価項目の対象となった。追跡期間の中央値は 77 日間（範囲：1-121）で、その間に COVID-19 の発症は WIV04 群で 26 人（1000 人年当たり 12.1［95%CI：8.3–17.8］），HBO2 群で 21 人 （9.8［6.4–15.0］），対照群で 95 人 （44.7［34.6–54.6］）に見られ，ワクチンの効果は WIV04 で 72.8%（95%CI：58.1–82.4），HBO2 で 78.1%（64.8–86.3）だった（いずれも $P < 0.001$）。重症化は対照群で 2 例あったが、ワクチン接種群では無かった。それぞれのワクチン接種 7 日後の副反応は、3 群の参加者の 41.7–46.5%に生じた。重症の有害事象は 3 群いずれでも同様に稀だった（WIV04 群 64 人［0.4%］，HBO2 群 59 人［0.4%］，対照群 78 人［0.6%］）[805]。

---

[804] Xia, S., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randiomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis 2022; 22: 196-208. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00462-X

[805] Al Kaabi, N., et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults: A randomized clinical trial. JAMA 2021; 326: 35-45.

［事前に設定した中間解析において，2 種類の SARS-CoV-2 不活化ワクチンを成人に接種することで COVID-19 の発症は有意に減少しており，重症の有害事象は稀であった。］

☆中国の研究者は、Wuhan-1 参照系統（野生型），D614G 変異，B.1.1.7 及び B.1.351 変異株の spike タンパクを持つ水泡性口内炎ウイルスを基にした擬似ウイルスを用いて、COVID-19 感染後 5 ヶ月の 34 人の患者の回復期血清と不活性化ワクチン（シノファーム社の BBIBP-CorV 及びシノヴァック社の CoronaVac）の 2 回目接種後 2～3 週の 50 人の参加者の血清による中和への抵抗性を調べた。まず、野生型擬似ウイルスに対する血清中和抗体を測定し、回復した患者とワクチン接種者の血清における幾何平均抗体価（GMTs）が同等であることが分かったが、それは、BBIBP-CorV 及び CoronaVac の 2 回接種で誘導された抗体応答が低いことを示していた。特に、34 人の回復期血清検体のうちの 4 人、25 人の BBIBP-CorV 接種者血清検体のうち 6 人、25 人の CoronaVac 接種者血清検体のうちの 4 人で中和抗体価は検出できなかった。次に、D614G，B.1.1.7，B.1.351 変異株に対する回復期血清とワクチン接種者血清の中和活性を、野生型と比較して調べた。回復期血清は D614G 擬似ウイルスを有意により効果的に中和し（2.4［95%CI：1.9-3.0］の因子，p<0.001）、B.1.1.7 変異株を野生型と同様の効果（0.9［0.7-1.3］）で中和し、B.1.351 を有意に低い効果（0.5［0.4-0.7］の因子，p=0.02）で中和した。更に、30 人の回復期血清検体のうち 9 人では B.1.351 に対する中和活性は完全に失われていた。BBIBP-CorV 接種者の血清検体では、変異株に対する幾何平均中和抗体価（GMTs）は野生型に対する GMTs と差は無かったが（D614G について 1.7［95%CI：1.2-2.3］；B.1.1.7 について 1.4［0.9-2.2］；B.1.351 について 0.4［0.3-0.8］）、B.1.351 に対する中和活性は、20 人の血清検体で完全または部分的に失われていた。CoronaVac 接種者の血清検体では、D614G に対しては野生型と同等であったが（0.8［95%CI：0.6-1.2］の因子）、B.1.1.7（0.5［0.3-0.7］，p=0.004）及び B.1.351（0.3［0.2-0.4］，p<0.001）の血清中和 GMTs は顕著に低下していた。更に、B.1.351 に対する中和活性は、ほとんどの血清検体で完全または部分的に失われていた[806]。
［B.1.1.7 の回復期血清やワクチン接種者血清に対する抵抗性は限られているが、B.1.351 は回復期血清（2 の因子）とワクチン接種者血清（2.5～3 の因子）の両方による中和に、野生型と比較して、より抵抗性だった。］

◎BBIBP-CorV と ZF2001 ワクチンの 501Y.V2 に対する効果を調べた中国の研究では、臨床試験において BBIBP-CorV を接種した参加者 12 人及び ZF2001 を接種した参加者 12 人（異なる中和抗体の抗体価をカバーするように無作為に選択）の合計 24 人の血清検体の

https://doi.org/10.1001/jama.2021.8565
[806] Wang, G.-L., et al. Susceptibility of circulating SARS-CoV-2 variants to neutralization. N Engl J Med 2021; 384: 2354-2356. https://doi.org/10.1056/nejmc2103022

501Y.V2 SARS-CoV-2 生ウイルスに対する中和活性を、野生型及び D614G ウイルスを対照として調べた。BBIBP-CorV 及び ZF2001 のどちらかを接種した 24 人全員で、501Y.V2 変異株に対する中和は概ね保たれていたが、野生型や D614G に対してと比較して、僅かに幾何平均抗体価（GMTs）は減少していた。BBIBP-CorV については、GMT は 110.9（95%CI：76.7-160.2）から 71.5（51.1-100.1）に減少した。ZF2001 については、GMT は 106.1（75.0-150.1）から 66.6（51.0-86.9）に減少した [807]。
［501Y.V2 変異株は、全ウイルス（BBIBP-CorV）及び S タンパク 2 量体 RBD（ZF2001）を標的としたワクチンで誘導された免疫から逃避していなかった。これらのワクチンの臨床的効果については、中和 GMTs での 1.5～1.6 倍の低下の可能性を考慮に入れるべきである。両ワクチンについて、免疫した血清検体は、501Y.V2 と世界で循環している変異株である D614G を有意差なく中和した。ZF2001 については、501Y.V2 と野生型との間に少し有意差があったが（p=0.04）、検体選択と規模のためと考えられる。］

◎ブエノス・アイレスの研究者は、不活性化ウイルス・ワクチン BBIBP-CorV の初回の 2 回接種スケジュールの 2 回目接種後 21 日，100 日，160 日，220 日及び、ChAdOx1 nCoV-19，Sputnik V，BNT162b2 を追加接種として適用した後 21 日と 90 日の、高齢ボランティアからの血清検体の経時的解析を行った。BBIBP-CorV 初回接種後の低い抗体陽性化率のため、相同追加接種は、本研究では対象としていない。IgG 抗 spike 抗体の血清濃度と、元の B.1 系統及び懸念される変異株であるオミクロンに対する中和能を評価した。IgG 抗体濃度と抗体陽性化率の両方とも、BBIBP-CorV の 2 回接種後経時的に大きく減衰した。220 日後には、抗体陽性率は 81%から 54%に減少した。ChAdOx1 nCoV-19，Sputnik V，BNT162b2 の追加接種としての適用は、21 日目の IgG 抗 spike 抗体の濃度を 350 倍を超えて引き上げ（ChAdOx1 nCoV-19 については 11.8 結合抗体単位［BAU］/mL から 4397 BAU/mL へ，Sputnik V については 4285 BAU/mL へ，BNT162b2 については 9391 BAU/mL へ）、抗体は 98 人（100%）の参加者で検出され陽性だった。この応答は追加接種後 90 日でも維持されていた。B.1 とオミクロンに対する中和抗体は、共に初回免疫から経時的に減衰した。B.1 ウイルスに対する中和活性は、BBIBP-CorV の 2 回接種後 220 日では、26 人中 6 人（23%）で検出した。ChAdOx1 nCoV-19，Sputnik V，BNT162b2 の不相同追加接種の適用は、B.1 に対する中和活性を大きく増加し、活性は、追加接種を受けた人の 97～100%で検出された。26 人の参加者のうち 2 人（8%）だけが、初回 BBIBP-CorV スキームの適用後 220 日で、オミクロンに対する検出可能な濃度の中和抗体を示した。この割合は ChAdOx1 nCoV-19, Sputnik V, BNT162b2 の追加接種後 74～91%に増加した [808]。

---

[807] Huang, B., et al. Serum sample neutralisaton of BBIBP-CorV and ZF2001 vaccines to SARS-CoV-2 501Y.V2. Lancet Microbe 2021; 2: e285. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00082-3
[808] Rouco, S. O,, et al. Heterologous booster response after inactivated virus BBIBP-CorV vaccination in older people. Lancet Infect Dis 2022; 22: 1118-1119. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00427-3

D．WIV-04 株から開発された不活性化ワクチン

☆☆中国における不活性化全 SARS-CoV-2 ウイルスワクチンの健常成人（18-59 歳）に対する無作為化二重盲検比較試験は、第 1 相試験は、96 人を 1 回 2.5 μg（低用量），5 μg（中用量），10 μg（高用量）のワクチン及び水酸化アルミニウムのアジュヴァンド（alum）だけの 4 群に割り振り（各群 24 人ずつ）、0，28，56 日目の 3 回筋注投与で行われ、第 2 相試験は、224 人に対し、2 つの投与スケジュールで行われ、1 回 5 μg のワクチン（84 人）及び alum だけ（28 人）の 0，14 日目の投与、または 1 回 5 μg のワクチン（84 人）及び alum だけ（28 人）0，21 日目の投与で行われた。320 人の参加者（平均年齢 42.8 歳，200 人［62.5%］が女性）は、全員が全ワクチン接種過程後 28 日の治験を終了した。接種後 7 日の有害反応は、第 1 相試験では、alum だけ群 3 人（12.5%），低用量群 5 人（20.8%），中用量群 4 人（16.7%），高用量群 6 人（25.0%）で、第 2 相試験では、0，14 日目投与では、ワクチン群 5 人（6.0%），alum だけ群 4 人（14.3%）、0，21 日目投与では、ワクチン群 16 人（19.0%），alim だけ群 5 人（17.9%）だった。最も頻繁な有害事象は接種部の疼痛で、次いで発熱であったが、熱は軽度で自然に治癒した。重篤な有害反応は認められなかった。中和抗体の幾何学的平均抗体価は、第 1 相試験では、3 回投与後の 14 日目で、低用量 316（95%CI：218-457），中用量 206（123-343），高用量 297（208-424）で、第 2 相試験では、ワクチン 2 回接種の 14 日後で、0，14 日目では 121（95-154），0，21 日目では 247（176-345）だった。全ての alum だけ群では、抗体反応は検出されなかった[809]。

☆中国における COVID-19 に対する不活性化ワクチンの 18 歳以上の成人に対する無作為化二重盲検プラセボ対照第 1/2 相比較試験では、2020 年 4 月 12 日～2020 年 5 月 17 日に、18 歳～59 歳の 336 人の参加者及び 60 歳以上の 336 人が登録され、ワクチン（2.5 μg，5 μg，10 μg）またはプラセボ（水酸化アルミニウムのみ）の 3 回接種（0 日目，28 日目，56 日目）に 1 対 1 で無作為に割り付けた。18～59 歳の別の 448 人の成人は等しく 4 群に割り付けられ（10 μg の 1 回接種と、5 μg 接種の 2 回接種の 0 日目と 14 日目/21 日目/28 日目）、ワクチンからプラセボ（各群内で 3 対 1）で接種された。主要評価項目は、接種後 7 日の有害事象とワクチンの全コース終了後の 28 日目及び 90 日目の中和抗体価だった。7 日の有害事象は多様な群の参加者の 4.8%～32.1%で起こったが、多くの有害事象は軽度，一時的，自己限定的だった。20 人の参加者が 68 の重篤な有害事象を報告したが、ワクチンに無関係と判定された。接種後 90 日の幾何平均中和抗体価は、若年成人と高齢成人において、3 回

[809] Xia, S., et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes. Interim analysis of 2 randomized clinical trials. JAMA 2020; 324: 951-960. https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543

接種スケジュールでは 87（95%CI：61-125）～129（99-169）で、5 μg の 0 日目と 14 日目/21 日目/28 日目の 2 回接種では、それぞれ 20（14-27），53（38-75），44（32-61）で、10 μg の 1 回接種では 7（6-9）だった。全プラセボ群で検出可能な抗体応答は認められなかった[810]。

［5 μg の 0 日目と 21 日目/28 日目の 2 回接種、及び 0 日目，28 日目，56 日目の 3 回接種が、第 3 相試験で、長期安全性と効果を評価されることになった。］

E．CoronaVac（シノヴァック社製不活性化ワクチン）

☆☆不活性化 SARS-CoV-2 を含む COVID-19 に対する不活性化ワクチンである、中国のシノヴァック（Sinovac）社の開発する CoronaVac ワクチンの第 1/2 相試験では、江蘇省の蘇寧地区の共同体で 18-59 歳の健常成人を募集した。SARS-CoV-2 に暴露や感染の既往，37.0℃を超える腋窩温, 何らかのワクチン組成物へのアルレギー反応のある成人は除外された。第 1 相試験のための試験用ワクチンは、細胞工場過程を用いて作製され、第 2 相試験のワクチンは、生反応過程を通じて生産された。第 1 相試験は、用量漸増で行われた。スクリーニングでは、初めに参加者は特異的な無作為化無しに 0 日目と 14 日目の接種群と 0 日目と 28 日目の接種群の 2 つのワクチン接種計画に 1 対 1 に分けられ、両群で最初の 36 人はブロック 1（低用量 CoronaVac［3 μg/0.5 ml アルミニウム水酸化物の希釈剤］）に割り付けられ、次いで 36 人がブロック 2（高用量 CoronaVac［6 μg/0.5 ml アルミニウム水酸化物の希釈剤］）に割り付けられた。各ブロック内で、ブロック規模 6 のブロック・ランダム化法を用いて、参加者は無作為に CoronaVac の 2 回投与またはプラセボの 2 回投与のどちらかに 2：1 で割り付けられた。第 2 相試験では、スクリーニングでは、初めに参加者は特異的な無作為化無しに 0 日目と 14 日目の接種群と 0 日目と 28 日目の接種群の 2 つのワクチン接種スケジュールに 1 対 1 に分けられ、また、参加者はブロック規模 5 のブロック・ランダム化法を用いて、参加者は無作為に低用量か高用量かのどちらかの CoronaVac の 2 回投与またはプラセボの 2 回投与に 2：2：1 で割り付けられた。参加者，観察者，研究室スタッフには治療の割り当てはマスクされた。2020 年 4 月 16 日～4 月 25 日に 144 人の参加者が第 1 相試験に登録され、2020 年 5 月 3 日～5 月 5 日に 600 人の参加者が第 2 相試験に登録された。743 人の参加者が少なくとも 1 用量の研究製品の投与を受けた（第 1 相試験 n=143，第 2 相試験 600 人；安全性試験の対象）。第 1 相試験では、0 日目と 14 日目の接種群の有害事象の発生率は、3 μg 群では 29%（7/24），6 μg 群では 38%（9/24），プラセボ群では 8%（2/24）で、0 日目と 28 日目接種群では、3 μg 群で 13%（3/24），6 μg 群で 17%（4/24），プラセボ群で 13%（3/23）だった。0 日目と 14 日野目の接種スケジュールで

[810] Guo, W., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: A randomized, double-blind, placebo-controlled, ohase 1/2 trial. EClinicalMedicine 2021; 38: 101010. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101010

の 14 日目の中和抗体の陽性率は 3 μg 群で 46%（11/24），6 μg 群で 50%（12/24），プラセボ群で 0%（0/24）で、0 日目と 28 日目の接種スケジュールでの 28 日目の中和抗体の陽性率は 3 μg 群で 83%（20/24），6 μg 群で 79%（19/24），プラセボ群で 4%（1/24）だった。第 2 相試験では、0 日目と 14 日目の接種群の有害事象の発生率は、3 μg 群では 33%（40/120），6 μg 群では 35%（42/120），プラセボ群では 22%（13/60）で、0 日目と 28 日目接種群では、3 μg 群で 19%（23/120），6 μg 群で 19%（23/120），プラセボ群で 18%（11/60）だった。0 日目と 14 日目の接種スケジュールでの 14 日目の中和抗体の陽性率は 3 μg 群で 92%（109/118；GMT 27.6［95%CI：22.7-33.5］），6 μg 群で 98%（117/119；34.5［28.5-41.8］），プラセボ群で 3%（2/60；2.3［2.0-2.5］）で、0 日目と 28 日目の接種スケジュールでの 28 日目の中和抗体の陽性率は 3 μg 群で 97%（114/117；44.1［37.2-52.2］），6 μg 群で 100%（100/100；65.4［56.4-75.9］），プラセボ群で 0%（0/59；2.0［2.0-2.1］）だった[811]。
［事後解析では、ワクチン接種を受けた全患者で、ワクチン 2 回投与後の中和抗体の抗体価は、COVID-19 に罹患して回復して無症候となった患者 117 人（GMT 163.7［95%CI ：128.5-208.6］）よりも低かった。
安全性，免疫原性，生産容量を考慮し、CoronaVac の 3 μg が第 3 相試験における効果評価用量であると考えられた。］

☆☆中国の河北省の任丘で行われた不活性化 SARS-CoV-2 を含む COVID-19 に対する不活性化ワクチンである、中国のシノヴァック社の開発する CorobnaVac ワクチンの 60 歳以上の健常成人を対象とした第 1/2 相試験では、ワクチンとプラセボが 2 回筋注接種された（0 日目と 28 日目）。第 1 相試験は、用量漸増で行われ、参加者は、ブロック 1（1 接種当たり［3 μg の不活性化ウイルス/0.5 ml アルミニウム水酸化物の溶解液］）またはブロック 2（1 接種当たり 6 μg 不活性化ウイルス無作為に割り付けられた。各ブロック内で、参加者はブロック・ランダム化法を用いて、無作為に CoronaVac またはプラセボ（アルミニウム水酸化物の溶解液のみ）の接種に 2：1 で割り付けられた。第 2 相試験では、参加者は、ブロック・ランダム化法を用いて、1 接種当たり CoronaVac 1.5 μg，3 μg，6 μg またはプラセボに 2：2：2：1 で無作為に割り付けられた。全ての参加者，調査者，研究室スタッフには治療の割り当てはマスクされた。2020 年 5 月 22 日～6 月 1 日に 72 人の参加者（各ワクチン群 24 人，プラセボ 24 人；平均年齢［SD］65.8 歳［4.8］）が第 1 相試験に登録され、2020 年 6 月 12 日～6 月 15 日に 350 人の参加者（各ワクチン群に 100 人，プラセボ群 50 人；349 人の参加者で平均年齢［SD］66.6 歳［4.7］）が第 2 相試験に登録された。両相の安全性試験の対象では、少なくも 1 回の投与を受けた参加者の各接種後 28 日以内の何らかの有

[811] Zhang, Y., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 181-192. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4

害事象は 1.5 μg 群で 20%（20/100），3 μg 群で 20%（25/125），6 μg 群で 22%（27/123）．プラセボで 21%（15/73）に認められた。全ての有害事象は軽度または中等度の重症度で、接種部位の痛み（9%［39/421］）が最も頻繁に報告される事象だった。2020 年 8 月 28 日の時点で、8 つの重篤な有害事象が 7 人（2%）の参加者によって報告されたが、ワクチンとは関連が無いと考えられた。第 1 相試験では、2 回接種後の抗体陽性化は 3 μg 群で 24 人中 24 人に（100.0%［95%CI : 85.8-100.0］）、6 μg 群で 23 人中 22 人に（95.7%［78.1-99.9］）認められた。第 2 相試験では、抗体陽性化は 1.5 μg 群で 97 人中 88 人に（90.7%［83.1-95.7］），3 μg 群で 98 人中 96 人に（98.0%［92.8-99.8］）、6 μg 群で 98 人中 97 人に（99.0%［94.5-100.0］）認められた（1.5 μg vs 3 μg で p =0.029 ; 1.5 μg vs 6 μg で p =0.010）。3 μg 群と 6 μg 群の 2 回目接種後 28 日目の抗体陽性化率は 60-64 歳，65-69 歳，70 歳以上において 94.0%以上で、GMTs は 36.4～55.2 だった。プラセボ群では検出可能な抗体応答は認められなかった [812]。

［CoronaVac は高齢層でも安全で認容性は良好だった。3 μg によって誘導される中和抗体価は、6 μg と同様で、1.5 μg よりも高く、3 μg を COVID-19 に対する防御を評価する第 3 相試験で用いることを支持していた。

抗体陽性化は、生きた SARS-CoV-2 ウイルスへの中和抗体がベースラインの抗体陰性から抗体陽性に変わるか（陽性カットオフ抗体価は 1/8）、または参加者がベースラインで抗体陽性の場合には 4 倍の抗体価が上がることと定義された。］

☆☆賛皇鎮にある河北省疾患抑制予防センターで行われた Corona Vac の 3～17 歳の健常小児と成人に対する 2 重盲検無作為化対照第 1/2 相比較試験では、SARS-CoV-2 への暴露や感染の既往のある人は除外され、ワクチン（0.5 ml アルミニウム水酸化物のアジュバントに溶解）またはアルミニウム水酸化物のみ（alum のみ，対照）が 2 回（0 日目及び）28 日目）筋注接種された。第 1 相試験は、72 人の参加者に対して、3 群において年齢漸減で、また、2 ブロックにおいて用量漸増で行った。各ブロックで、参加者は無作為に、ブロック無作為化法により、Corona Vac または alum のみに 3 対 1 で割り付けられた。第 2 相試験では、参加者は無作為に、ブロック無作為化法により、Corona Vac 1.5 μg，3 μg または alum のみに 2 対 2 対 1 で割り付けられた。全参加者，研究者，研究所スタッフに対して群分けは隠された。主要安全性評価項目は、少なくも 1 回の接種を受けた全員における各接種後 28 日以内の有害事象だった。プロトコールで対象となった主要免疫原性評価項目は、2 回目接種後 28 日における生 SARS-CoV-2 に対する中和抗体の抗体陽性率だった。2020 年 10 月 30 日～12 月 2 日に、72 人の参加者が第 1 相試験に登録され、2020 年 12 月 12 日～12

[812] Wu, Z., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 803-812. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30987-7

月 30 日に、第 2 相試験に 480 人が登録された。550 人が少なくとも 1 回のワクチンまたは alum のみを接種した（第 1 相試験の 71 人，第 2 相試験の 479 人；安全性対象者）。第 1 相試験と第 2 相試験の組み合わせた安全性のプロファイルは、接種後 28 日以内の何らかの有害事象は、1.5 μg 群で 26%（56/219），3 μg 群で 29%（63/217），alum 単独群で 24%（27/114）で、有意な差は認められなかった（p=0.55）。多くの有害事象は、軽度～中等度の重症度だった。接種部疼痛が最も頻繁に報告された事象で（13%［73/550］）、1.5 μg 群で 16%（36/219），3 μg 群で 16%（35/217），alum 単独群で 2%（2/114）だった。2021 年 6 月 12 日時点で、唯一の重篤な有害事象が alum 単独群で報告され、ワクチン接種に無関係と考えられた。第 1 相試験では、2 回目接種後の中和抗体陽性率は 1.5 μg 群で 100%（95%CI：87.2-100.0）（27/27），3.0 μg 群で 100%（86.8-100.0）（26/26）で、幾何平均抗体価は、それぞれ 55.0（95%CI：38.9-77.9），117.4（87.8-157.0）だった。第 2 相試験では、2 回目接種後の中和抗体陽性率は 1.5 μg 群で 96.8%（95%CI：93.1-98.8）（180/186），3.0 μg 群で 100%（98.0-100.0）（180/180）で、幾何平均抗体価は、それぞれ 86.4（95%CI：73.9-101.0），142.2（124.7-162.1）だった。Alum 単独群では、抗体応答は認められなかった[813]。
［Ciorona Vac は 3～17 歳の子供と青年でも安全で液性応答を誘導した。3.0 μg によって誘導される中和抗体価は 1.5 μg より高く、子供と青年における 3.0 μg の使用が支持された。］

☆☆☆SARS-CoV-2 の全ウイルス粒子の不活性化ワクチンである CononaVac のトルコで行われた 2 重盲検無作為化プラセボ対照第 3 相比較試験の中間解析では、SARS-CoV-2 に対する PCR 検査と抗体検査が陰性で、18 歳～59 歳の参加者がトルコの 24 の施設で登録された。除外基準は、過去 6 ヶ月以内の免疫抑制療法（ステロイドを含む），出血性疾患，無脾症，過去 3 ヶ月以内の全ての血液製剤や免疫グロブリンの投与などだった。K1 コホートは医療従事者から成り（1 対 1 で無作為化割り付け）、医療従事者でない個人は K2 コホートへ募集された（2 対 1 で無作為化割り付け）。被験ワクチンは 0.5 ml の水溶性懸濁液中の水酸化アルミニウムに吸着させた 3 μg の不活性化 SARS-CoV-2 ウイルス粒子だった。参加者は、ワクチンまたはプラセボ（不活性化ウイルス以外の全てのワクチン成分から成る）を 0 日目と 14 日目に筋注された。主要評価項目は、プロトコールによる対象者での 2 回接種後少なくとも 14 日 PCR で確認された症候性 COVID-19 の予防だった。2020 年 9 月 14 日～2021 年 1 月 5 日に 11,303 人の参加者がスクリーニングされ、10,218 人が無作為に割り付けられた。プロトコールの逸脱のためワクチン群から 4 人の参加者が除外された後、治療企図解析の対象者（無作為化割り付け直後から組み入れ，安全性解析対象）は 10,214 人

[813] Han, B., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Corona Vac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomized, controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1645-1653. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00319-4

（6646 人［65.1%］がワクチン群，3568 人［34.9%］がプラセボ群）で、プロトコールによる解析の対象者は、ワクチンまたはプラセボの 2 回接種を受けた 10,029 人（6559 人［65.4%］がワクチン群，3470 人［34.6%］がプラセボ群）だった。中央値 43 日（IQR：36-48）の経過観察で、2 回目接種後 14 日以上で、ワクチン群では 9 例の PCR で確認された症候性 COVID-19 が報告され（1000 人年当たり 31.7 例［95%CI：14.6-59.3］）、プラセボ群では 32 例（1000 人年当たり 192.3 例［135.7-261.1］）が報告された。ワクチンの有効性は 83.5%（95%CI：65.4-92.1，p<0.0001）だった。入院は、ワクチン群では記録されなかったが、プラセボ群では 6 例だった（1000 人年当たり 36.4 入院［95%CI：13.5-77.5］）で、入院を予防するワクチンの有効性は 100%（20.4-100.0）だった。ワクチンの 1 回目接種後 14 日目～27 日目に、PCR で確認された症候性 COVID-19 は両群で 20 例ずつ起こった（有効性 46.4%［0.4-71.2］，p=0.0486）。全ての有害事象の頻度はワクチン群では 1259 人（18.9%），プラセボ群で 603 人（16.9%）で（p=0.00108）、致命的またはグレード 4 の有害事象は認められなかった。最も多く認められた全身性の有害事象は疲労だった（ワクチン群で 546 人［8.2%］でプラセボ群で 248 人［7.0%］，p=0.0228）。接種部疼痛が最も頻繁な局所的有害事象だった（ワクチン群で 157 人［2.4%］でプラセボ群で 40 人［1.1%］，p=0.0001）[814]。

［1413 人の参加者（ワクチン群で 981 人，プラセボ群で 432 人）における免疫原性解析では、880 人（89.7%）のワクチン接種者と 19（4.4%）のプラセボ接種者が RBD 特異的抗体陽性だった（p<0.0001）。抗体陽性率は女性（P_{trend}=0.0003）及び男性（P_{trend}=0.0084）で年齢が上昇するとともに低下した。ワクチン群での抗体陽性者からの選択した検体（n=387）では、調べた検体の 356（92.0%）が少なくとも 1/15 の SN_{50}s（少なくも 50%のウイルスの感染性を抑制する抗体価）だった。］

☆☆☆ブラジルの 16 のセンター施設の健常医療従事者を対象として行われた CoronaVac ワクチンの無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験では、参加者は 0 日目と 14 日目にワクチン（3 μg/0.5 mL）またはプラセボの 2 回接種を受けた。主要評価項目は、2 回目接種後 14 日以上での RT-PCR で確認された症候性 COVID-19 症例数だった。疾患重症化の防止は主要な副次的評価項目で、ワクチン接種後 7 日以内の有害事象の発生は主要安全性評価項目だった。2020 年 7 月 21 日～12 月 16 日に 12,396 人の参加者が登録し、少なくとも 1 回のワクチンまたはプラセボの投与を受けた。9,823 人の参加者が 2 回接種後少なくとも 14 日経過観察され、したがって、最終効果解析に到達した。コホートには 253 例の確認された COVID-19 症例が起こり、85 症例（11.0/100 人年）はワクチン接種群（n=4,953），168 症例（22.3/100 人年）は対照群（n=4,870）だった。主要評価項目である症候性 COVID-

[814] Tanriover, M. D., et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. Lancet 2021; 398: 213-222. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01429-X

19 に対する効果は 50.7%（95%CI：36.0-62.0）だった。副次的評価項目である看護を必要とする症例（スコア 3 以上）及び中等症及と重症症例（スコア 4 以上）に対する効果は、それぞれ 83.7%（95%CI：58.0-93.7）及び 100%（56.4-100.0）だった。重症 COVID-19 の全 6 症例はプラセボ群で起こった。副反応の発生率は、主として接種部位の疼痛であったが、ワクチン接種群（77.1%）で対照群（66.4%）よりも高かった。64 人の参加者によって報告された 67 の重篤な有害事象が起こったが、2 例の死亡例を含む全てのワクチン接種とは無関係と決定された。参加者の一部で測定された中和抗体については、B.1.128，P.1，P.2 変異株に対する抗体陽性率と幾何平均抗体価は、同等だった [815]。
［本論文は査読前の preprint。］

☆☆☆SARS-CoV-2 不活性化ワクチンである CoronaVac を用いた、チリにおける全国的大規模接種は、2021 年 2 月 2 日に開始された。公的国家医療データベースに登録されている 16 歳以上の参加者について、COVID-19 及び関連した入院，ICU への入院，死亡についての不活性化 SARS-CoV-2 ワクチンの効果を調べるため、前向き国家コホート研究が行われた。Cox 比例ハザードモデルを拡張して用い、ワクチンの状態の時間的違いを補正して、ハザード比を見積もった。部分的なワクチン接種（1 回目接種後 14 日以上で、2 回目接種の前）及び完全なワクチン接種（2 回目接種後 14 日以上）に関連するハザード比の変化を計算した。ワクチンの効果は、個人の人口統計学因子と臨床的特徴で補正して計算した。研究は、2021 年 2 月 2 日～5 月 1 日に行われ、コホートは約 1020 万人の人で構成された。部分的にワクチン接種された人の間では、補正したワクチンの効果は COVID-19 の予防について 15.5%（95%CI：14.2-16.8），入院の予防について 37.4%（34.9-39.9），ICU への入院の予防について 44.7%（40.8-48.3），COVID-19 関連死亡の予防について 45.7%（40.9-50.2）だった。完全にワクチン接種された人の間では、補正したワクチンの効果は COVID-19 の予防について 65.9%（95%CI：65.2-66.6），入院の予防について 87.5%（86.7-88.2），ICU への入院の予防について 90.3%（89.1-91.4），COVID-19 関連死亡の予防について 86.3%（84.5-87.9）だった [816]。
［完全にワクチン接種した 60 歳以上のサブグループでは、補正したワクチンの効果は COVID-19 の予防について 66.6%（95%CI：65.4-67.8），入院の予防について 85.3%（84.3-86.3），ICU への入院の予防について 89.2%（87.6-90.6），COVID-19 関連死亡の予防について 86.5%（84.6-88.1）だった。］

☆☆☆ガンマ変異株が広く流行するサンパウロ（ブラジル）における、不活性化全ウイルス・

[815] Palacios, et al. Efficacy and safety of a COVID-19 inactivated vaccine in healthcare professionals in Brazil: The PROFISCOV study. SSRN, preprint. https://doi.org/10.2139/ssrn.3822780
[816] Jara, A., et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. N Engl J Med 2021; 385: 875-884. https://doi.org/10.1056/nejmoa2107715

ワクチンである CoronaVac の高齢者における症候性 COVID-19 に対する効果を評価するための陰性症例対照研究では、サンパウロの住民で、2021 年 1 月 17 日～4 月 29 日に SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査を行った 70 歳以上の 43,774 人を対象とした。症候性 COVID-19 の 26,433 例の症例と COVID-19 の症状のある検査陰性の対照者 17,622 人を、1 例の症例に 5 人までの対照者を、年齢，性，自己報告の人種，居住地の行政区，COVID-19 の既往の状態，PCR 検査の日（±3 日）で適合させた 13,283 の組み合わせとした。主要評価項目は、確認された症候性 COVID-19 と関連する入院と死亡だった。症候性 COVID-19 に対する補正したワクチンの効果は、2 回目ワクチン接種後 0～13 日で 24.7%（95%CI : 14.7-33.4），14 日以上で 46.8%（38.7-53.8）だった。入院に対する補正したワクチンの効果は、2 回目接種後 14 日以上で、55.5%（46.5-70.5），死亡に対する効果は 61.2%（48.9-70.5）だった。2 回目接種後 14 日以上でのワクチンの効果は、若い年齢群（70～74 歳）で最も高く（症候性 CIVID-19 に対して 59.0%［43.7-70.2］，入院に対して 77.6%［62.5-86.7］，死亡に対して 83.9%［59.2-93.7］）、年齢上昇とともに減衰した [817]。
［6223 人は 1 回を越えて対照者として寄与し、18 人は対照者と症例の両方として寄与している。］

☆不活性化 SARS-CoV-2 ワクチンである CoronaVac は、幾つかの国で緊急使用許可が認められているが、その免疫不全者における免疫原性は良く分かっていない。ブラジルでは、CoronaVac の 2 回接種を行った 910 人の自己免疫リウマチ性疾患（ARD）の成人患者と 182 人の年齢と性の頻度を適合させた対照成人（対照群）における、前向き第 4 相対照比較試験が行われた。主要評価項目は、2 回目接種後 6 週間（69 日目）での、ARD 群における抗 SARS-CoV-2 IgG の抗体陽性化率と中和抗体陽性率の両方における、対照群と比較した場合の、15%以上の低下だった。副次的評価項目は、28 日目での IgG 抗体陽性化率と中和抗体陽性率，28 日目と 69 日目の IgG 抗体価と中和活性，ワクチンの安全性だった。事前に特異化された評価項目は適合し、ARD 群では、対照群と比較して、69 日目の SARS-CoV-2 IgG の抗体陽性化率（70.4%対 95.5%，p<0.001）及び中和抗体陽性率（56.3%対 79.3%，p<0.001）は低かった。更に、ARD の患者では、69 日目の IgG 幾何平均抗体価（12.1 対 29.7，p<0.001）と中和活性の中央値（58.7%対 64.5%，p=0.013）も、より低かった。28 日目に、ARD の患者は、対照群と比較して、IgG の頻度（18.7%対 36.4%，p<0.001）及び中和抗体陽性率（20.6%対 36.3%，p<0.001）が低かった。中等度／重症の有害事象は認められなかった [818]。

---

[817] Ranzani, O. T., et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazzil: test-negative case-control study. BMJ 2021; 374: n2015. https://doi.org/10.1136/bmj.n2015
[818] Medeiros-Ribeiro, A. C., et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic disease: a phase 4 trial. Nat Med 2021; 27: 1744-1751. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01469-5

［ARD 患者での CoronaVac の使用は、減少しているが許容できる短期間の免疫原性が示唆され、支持される。臨床試験は、長期の効果と免疫原性を調べるために続いている。］

◎CoronaVac で誘導される中和への新規変異株の抵抗性の可能性を調べるため、南京の 3 次医療機関の、CoronaVac の 2 回接種を受けた 93 人の健常な医療従事者からの血清が、1 回目接種前と 2 回目接種後 14 日後に取得された。それらの中和活性を、Wuhan-1 参照株（野生型）及び 6 種の循環している変異株である D614G, B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.429, B.1.526（ニューヨークで最初に同定された変異株）の spike タンパクを持つレンチウイルスを基にした擬似ウイルスに対して調べた。全てのワクチン接種前の血清は試験した 7 種の SARS-CoV-2 変異株に対する中和は検出不能のレベルだった。2 回接種後、76 人（82%；幾何平均抗体価［GMT］51.3）の血清検体が野生型の擬似ウイルスを中和出来た。野生型に対する活性と比較して、ワクチン接種後の血清は、D614G，B.1.1.7，B.1.429 変異株の中和では同等に効果があったが、血清中和効果は、B.1.526（4.03［95%CI：3,26-4.80］の因子で），P.1（3.29［3.18-4.65］の因子で），B.1.351（5.27［4.19-6.34］の因子で）については有意に減少した。更に、ワクチン接種後血清の小さい割合しか B.1.526（24［26%］; GMT 29.0），P.1（32［34%］; GMT 26.1），B.1.351（5［5%］; GMT 69.2）を中和することが出来なかった。同様に、ワクチン接種後の血清は、E484K を持つ受容体結合ドメイン（RBD）に特異的な IgG が、野生型の RBD に特異的な IgG に比較して、減少した抗体価で、それが E484K を持つ懸念される変異株（VOCs）による免疫逃避の原因であると考えられた[819]。

◎自然感染とワクチン（CoronaVac）によるポリクローンの免疫応答による中和抗体から、野生型の P.1 系統 SARS-CoV-2 が逃避出来るかどうかを調べたブラジルの研究では、感染の既往のある患者と CoranaVac ワクチンの接種を行った人からの血漿検体を用いて、SARS-CoV-2 の P.1 系統と B 系統の分離株への抗体の中和効果を評価する免疫学的研究を行った。SARS-CoV-2 P.1 系統（ウイルスゲノム・シークエンスで確認）を含む 2 つの検体（P.1/28 及び P.1/30）はマナウスの患者の鼻腔咽頭検体と気管支肺胞洗浄液から得て、2020 年 2 月のブラジルの患者から分離した SARS-CoV-2 系統 B（SARS.CoV2/SP02.2020）と比較した。分離株を、COVID-19 の既往のある 21 人の供血者と化学的に不活性化した SARS-CoV-2 ワクチンである CoronaVac の接種者 53 人の血漿検体とともに培養した。53 人のワクチン接種者は、1 回接種を受けた 18 人と 2 回接種を受けた 20 人（全 38 人；最も近い接種から 17 日～38 日で採取），及びワクチンの第 3 相試験で 2 回接種を受けた 15 人（2 回目接種から 134 日～230 日）だった。血漿検体による P.1/28．P.1/30，B 分離株の抗体中和は、ウイルス中和抗体価（VNT_{50}，細胞病理効果に対して 50%防御を示す検体希釈の逆数

[819] Chen, Y., et al. Serum neutralising activity against SARS-CoV-2 variants elicited by CoronaVac. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1071-1072. https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00287-5/fulltext

値）の中央値で比較した。以前 SARS-CoV-2 に感染した既往のある人からの血漿は、P.1 分離株に対して（VNT_{50} の中央値は P.1./28 について 30［IQR：<20-45］，P.1/30 について 30［<20-40］）、B 分離株に対して（260［160-400］）と比較して、VNT_{50} として 8.6 倍低い中和能力で、2 項分布モデルで、B 系統分離株と比較して P.1 系統分離株で有意に減少していた（p≦0.0001）。P.1 分離株の有効な中和は、CoronaVac の 1 回目の接種を 20 日～23 日前に受けた人（ほとんどの血漿検体で VNT_{50}s 検出限界以下［<20］），17 日～38 日前に 2 回目の接種を受けた人（P.1/28 について VNT_{50} の中央値 24［IQR：<20-25］，P.1./30 について 28［<20-25］），2 回目接種を 134 日～260 日前に受けた人（全 VNT_{50} は検出限界以下）では、認められなかった。B 系統分離株に対する VNT_{50}s の中央値は、CoronaVac の 1 回目の接種を 20 日～23 日前に受けた人では 20（IQR：20-30），17 日～38 日前に 2 回目の接種を受けた人では 75（<20-263），2 回目接種を 134 日～260 日前に受けた人で 20（<20-30）だった。CoronaVac ワクチンの 2 回目接種から 17 日～38 日後に収集した血漿では、P.1 分離株に対する中和能力は（P.1/28 について p=0.0051，P.1/30 について p=0.0336）、B 系統分離株に対する中和能力と比較して、有意に減少していた。全てのデータは、プラーク減少中和試験を通じて得られた結果によって確証された[820]。

［SARS-CoV-2 の P.1 系統は、以前市中で流行していた SARS-CoV-2 に対するポリクローナルな刺激に応答して生成された抗体による中和から逃避すると考えられる。］

◎BNT162b2 または CoronaVac の何れかの接種を受けた香港の医療従事者の比較研究では、ワクチン接種前，2 回目接種前，2 回目接種後 21 日～35 日で血液検体を採取した。SARS-CoV-2 spike の受容体結合ドメインに結合する抗体を検出する ELISA を用いて SARS-CoV-2 への抗体を検査し、ELISA 陽性の検体をウイルス中和の代替検査（sVNT），その後生 SARS-CoV-2 ウイルスを用いたプラーク減少中和試験（PRNT）で検査した。香港の公的・私的病院と診療所からの 1442 人の医療従事者を登録し、経時的に採血した。ワクチン接種前と 1 回目接種後及び 2 回目接種後の抗体濃度の完全なデータのある 93 人の参加者の検査結果の中間解析では、BNT162b2 の 2 回接種を受けた 63 人の参加者（55.6%が男性，年齢の中央値 37 歳［範囲 26-60］）と、CoronaVac の接種を受けた 30 人（23.36%が男性，年齢の中央値 47 歳［範囲 31-65］）が対象となった。BNT162b2 を接種した医療従事者では、ELISA と sVNT で測定した抗体濃度は 1 回目接種後実質的に上昇し、2 回目接種後再び上昇した。PRNT 検査結果のある 12 人の参加者のサブセットでは、2 回目接種後、$PRNT_{50}$ の幾何平均抗体価は 269，$PRNT_{90}$ の幾何平均抗体価は 113 だった。対照的に、CoronaVac を接種した医療従事者では、1 回目接種後は ELISA と sVNT による抗体濃度は

[820] Souza, W. M, et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P.1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: an immunological study. Lancet Microbe 2021; 2: E527-E535. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00129-4

低く、2 回目接種後中等度の濃度に上昇した。12 の参加者のサブセットでは、2 回目接種後、$PRNT_{50}$ の幾何平均抗体価は 27，$PRNT_{90}$ の幾何平均抗体価は 8.4 だった [821]。

☆2021 年 7 月 14 日までに、チリの 81.3%の成人が 1 回目の SARS-CoV-2 ワクチン接種を受け、72.3%が 2 回目を受けた。多くは CononaVac（接種されたワクチンの 75.3%）または BNT162b2（接種されたワクチンの 20.9%）を接種した。2021 年 3 月 12 日から、28 の SARS-CoV-2 IgG 検出のための検査所が、チリの最も人口の多い都市の中で携帯電話の移動追跡に基づき、ホットスポットに設置された。任意に自分で検査所に来た人が、フィンガー・プリックによるラテラル・フロー検査を行い、社会経済的因子，ワクチン接種状態（接種していればワクチンの種類），SARS-CoV-2 暴露に関連した変数，基礎疾患についての質問に答えるよう勧められた。CoronaVac と BNT162b2 の間で、ワクチン接種からの週により場所横断的に抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体陽性の人の割合を比較した。ワクチン接種していない人を対照群として、検査所に来た日付，性，年齢群に基づき、ワクチン接種した人と適合させた。18 歳未満，性が不明，有効でない IgG 検査結果，以前の PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が陽性，ワクチン接種状態を思い出せない，CoronaVac または BNT162b2 以外のワクチンで COVID-19 に対して免疫した参加者は解析から除外された。2021 年 7 月 2 日までに収集されたデータが報告された。登録された 64,813 人のうち、56,261 人が最終解析の対象となり、そのうち 33,533 人（59.6%）が少なくとも 1 回の CoronaVac の接種を受けていて、8947 人（15.9%）が少なくとも 1 回の BNT162b2 の接種を受けていて、13,781 人（24.5%）がワクチンを接種していなかった。SARS-CoV-2 IgG の陽性率は、CoronaVac の 1 回目接種後第 4 週で 28.1%（95%CI：25.0-31.2；220/783），2 回目接種後 3 週でピークの 77.4%（75.5-79.3；1473/1902）となり、2 回目接種後 16 週では 47.3%（44.9-49.7；793/1677）に低下した。BNT162b2 では、1 回目接種後第 4 週で SARS-CoV-2 IgG の陽性率は 79.4%（75.7-83.1；367/462），2 回目接種後 3 週で 96.5%（94.9-98.1；497/515）に上昇し、研究終了時まで 92%を超えたままだった。ワクチンを接種していない人では、IgG 抗体陽性率は、5 ヶ月の期間で 6.0%（4.4-7.6；49/810）から 18.7%（12.5-24.9；28/150）の範囲だった。回帰分析では、IgG 抗体陽性率は、2 回目接種後 3～16 週で、CononaVac 接種者では男性で女性より、また糖尿病または慢性疾患の人で、有意に低く（p<0.0001）、両方のワクチンについて、60 歳以上の人では、18 歳～39 歳の人と比較して、有意に低かった（p<0.0001）[822]。

［IgG 抗体陽性率は、CoronaVac 接種後に、BNT162b2 接種後よりも低く、CoronaVac 接種者から経時的に減衰したが、BNT162b2 では減衰を認めなかった。］

---

[821] Lim, W. W., et al. Comparative immunogenicity of mRNA and inactivated vaccines against COVID-19. Lancet Microbe 2021; 2: e423. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00177-4

[822] Saure, D., et al. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccine in Chile: a sentinel surveillance study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 56-63. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00479-5

◎CoronaVac の 2 回接種を受けた医療従事者の血清と、2020 年 3 月～5 月（自然感染 2020 年コホート），2021 年 4 月～5 月（自然感染 2021 コホート）のワクチン接種していない、自然感染の入院患者の血清を、SARS-CoV-2 のプロトタイプ（野生型［WT］）と VOCs に対する SARS-CoV-2 S1 受容体結合ドメイン（RBD）結合 IgG 及び中和抗体（NAb）抗体価（生ウイルス微小中和試験で測定）について比較したタイの研究では、全コホートの 100%の参加者がウイルス特異的 IgG 抗体陽性だった。全体では、定量化可能な NAb 抗体価（≧20 units）は WT に対して最も高く、次いで、アルファ，ベータ，デルタに対しては、ずっと低かった。このパターンは、全コホートで一貫して認められ、特に、CoronaVac 接種者における検出可能な NAb 抗体価のある人の割合は、自然感染コホートよりも低かった。補正した解析では、全コホートにおいて、NAb 抗体の幾何平均抗体価は、WT に対してより、全 VOCs に対して有意に低かった。アルファとベータ変異株に対する NAb 抗体価は、互いの間で有意な差は無かったが、デルタ変異株に対する NAb 抗体価は、最も低く、残りから有意な差があった。WT は自然感染 2020 コホートで、アルファは自然感染 2021 コホートで最も良好に中和され、それぞれの検体採取時期にタイで流行していた主要な系統と一致していた。ベータ変異株は、自然感染 2020 及び 2021 の血清で等しく良好に中和され、NAb 抗体価は、CoronaVac で誘導される抗体価より高かった。同様に、デルタ変異株は、自然感染 2020 及び 2021 の血清で等しく良好に中和されたが、NAb 抗体価は、ベータ変異株で得られた抗体価より顕著に低かった。CoronaVac 接種者でのデルタ変異株に対する抗体価はなお低く、ほぼ検出限界だった [823]。

＜3 回目接種＞

☆☆COVID-19 に対する大規模ワクチン接種が、多くの国で不活性化ワクチンである CoronaVac を用いて行われている。CoronaVac の 2 回接種の免疫持続と、3 回目接種の免疫原性と安全性を 18 歳以上の成人で調べた研究では、最初の 2 つの単施設二重盲検無作為化プラセボ対照第 2 相比較試験では、中国の江蘇省の 18 歳～59 歳の成人が最初に 1 対 1 で、0 日目と 14 日目のワクチン接種コホート（コホート 1）と 0 日目と 28 日目のワクチン接種コホート（コホート 2）の、2 つのワクチン・スケジュール・コホートに割り付けられ、各コホートでは、無作為に 2 対 2 対 1 で、CoronaVac 3 μg または 6 μg の何れか、またはプラセボに割り付けられた。2020 年 12 月 25 日のプロトコール改正後に、各コホートの半分の参加者は 2 回目接種後 28 日（window period 30 日）の付加的接種に、他の半分は 2 回目接種後 6 ヶ月（window period 60 日）の 3 回目の接種に、割り付けられた。他の第 2 相試験では、中国の河北省において、60 歳以上の参加者が連続的に 1.5 μg，3 μg，6 μg のワ

[823] Vacharathirt, V., et al. CoronaVac induces lower neutralizing activity against variants of concern than natural infection. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1352-1354. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00568-5

クチンまたはプラセボの 3 回接種に割り付けられ、1 回目と 2 回目の接種間隔は 28 日，2 回目と 3 回目の接種間隔は 6 ヶ月（window period 90 日）だった。研究の主要評価項目は、プロトコールによる集団（3 回目の接種が完了した全員）での、幾何平均抗体価（GMTs），幾何平均増加（GMIs），SARS-CoV-2 への中和抗体の陽性率だった。本報告は承認製剤である 3 μg 群に焦点を置いている。18 歳～59 歳の 600 人の参加者のうち 540 人（90%）が 3 回目接種を受ける資格があり、269 人（50%）が 2 回接種後 2 ヶ月で初回コースの 3 回目接種を受け（コホート 1a-14d-2m 及び 2a-28d-2m）、271 人（50%）が 2 回目接種後 8 ヶ月でブースター接種を受けた（コホート 1b-14d-8m 及び 2b-28d-8m）。3 μg 群では、最初の 2 回接種で誘導された中和抗体価は 6 ヶ月後には、コホート 1b-14d-8m（n=53 ; GMT 3.9［95%CI : 3.1-5.0］）及びコホート 2b-28d-8m（n=49 ; 6.8［5.2-8.8］）では抗体陽性カットオフ値（GMT 8）付近または未満に減衰していた。ブースター接種が 2 回目接種後 8 ヶ月で行われると、14 日後に評価した GMTs はコホート 1b-14d-8m では 137.9（95%CI : 99.9-190.4）へ，28 日後のコホート 2b-28d-8m では 143.1（110.8-184.7）へ上昇した。初回コースの 3 回目接種後には GMTs は中等度に上昇し、コホート 1a-14d-2m（n=54）では 2 回目接種後 28 日の 21.8（95%CI : 17.3-27.6）から 3 回目接種後 28 日に 45.8（35.7-58.9）へ、コホート 2a-28d-2m（n=53）では、38.1（28.4-51.1）から 49.7（39.9-61.9）に上昇した。3 回目接種後 6 ヶ月までには GMTs は抗体陽性カットオフ値近くに減衰し、コホート 1a-14d-2m では 9.2（95%CI : 7.1-12.0）に、コホート 2a-28d-2m では 10.0（7.3-13.7）となった。同様に、ブースター接種を受けた 60 歳以上の成人では（350 人の参加者のうち 303 人［87%］が 3 回目接種を受ける資格があった）、中和抗体価は初回の 2 回接種後 6 ヶ月までには抗体陽性閾値付近か未満に減衰していた。2 回目接種後 8 ヶ月での 3 回目接種は、中和抗体濃度を有意に上昇させ、GMTs は 2 回接種後 28 日目の 42.9（95%CI : 31.0-59.4）から 3 回目接種後（n=29）28 日目には 158.5（96.6-259.2）に上昇した。3 回目接種後 28 日以内に報告された全有害反応は、全てのワクチン・コホートでグレード 1 または 2 だった。コホート 1a-14d-2m の 150 人の参加者によって 3 つの（2%）、コホート 1b-14d-8m の 150 人によって 4 つの（3%）、コホート 2a-28d-2m 及び 2b-28d-8m の 150 人よって 1 つの（1%），コホート 3-28d-8m の 349 人の参加者によって 24（7%）の重篤な有害事象が報告された [824]。

［2 回接種後 8 ヶ月で成人に接種した 3 回目の CoronaVac は、効果的に SARS-CoV-2 への特異的免疫応答を呼び戻し、2 回目接種後 6 ヶ月には大きく減衰していたが、抗体濃度が顕著に上昇し、2 回接種は良好な免疫記憶を生成したことを示していた。2 回目接種後 2 ヶ月で接種した初回コースの 3 回目接種は、初回の 2 回接種より、僅かに高い抗体価を誘導し

[824] Zeng, G., et al. Immunogenicity and safety of a third dose of CoronaVac, and immune persistence of a two-dose schedule, in healthy adults: interim results from two single centre, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trials. Lancet Infect Dis 2022; 22: 483-495. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00681-2

た。]

☆☆☆不活性化全ウイルス SARS-CoV-2 ワクチンである CoronaVac は 2 回接種スケジュールで全世界で用いられているが、ブラジルでは 3 回目の相同接種または異なるワクチン接種が免疫応答を増強するかを調べた。RHH-001 は CoronaVac の 2 回接種を 6 ヶ月以上前に受けたサンパウロとサルバドールの 18 歳以上のブラジル人成人を対象として安全性とた、参加者盲検 2 施設第 4 相試験である。3 回目の非相同接種は、組換えアデノウイルス・ベクター・ワクチン Ad26.CoV2.S，mRNA ワクチン BNT162b2，組換えアデノウイルス・ベクター・ワクチン ChAdOx1 nCoV-19 の何れかで、CoronaVac の 3 回目相同接種と比較された。参加者は、無作為にコンピューター無作為化システムで、42 のブロック・サイズで、施設，年齢群（18～60 歳または 61 歳以上），無作為化の日付で階層化されて、5：6：5：5 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、相同接種レジメンと比較した、非相同接種群のブースター接種後 28 日の抗 spike IgG 抗体の非劣勢で、非劣勢の境界は幾何平均比（非相同 vs 相同）0.67 を用いた。副次的評価項目には、28 日目の中和抗体価，局所と全身の反応原性のプロファイル，有害事象，重篤な有害事象だった。2021 年 8 月 16 日～9 月 1 日に、1240 人の参加者が無作為に 4 群の 1 つに割り付けられ、そのうち 1239 人がワクチン接種し、1205 人が主要解析の対象となる資格があった。抗体濃度は、ブースター接種前は低く、検出可能な中和抗体は 18 歳～60 歳では 20.4%（95%CI：12.8-30.1），61 歳以上では 8.9%（4.2-16.2）に認められた。ベースラインからブースター接種後 28 日までに、全群で IgG 抗体濃度の実質的な上昇が認められた。幾何平均抗体価の増加は Ad26.COV2.S で 77 倍（95%CI：67-88），BNT162b2 で 152 倍（134-173），ChAdOx1 nCoV-19 で 90 倍（77-104），CoronaVac で 12 倍（11-14）だった。全非相同レジメンは、相同ブースター応答を上回る 28 日目の抗 spike IgG 応答で、幾何平均比（非相同 vs 相同）は Ad26.COV2.S で 6.7（95%CI：5.8-7.7），BNT162b2 で 13.4（11.6-15.3），ChAdOx1 nCoV-19 で 7.0（6.1-8.1）だった。全非相同ブースター・レジメンが高濃度の疑似ウイルス中和抗体を誘導した。28 日目に、高齢成人での相同ブースターを除く全群で抗体陽性率は 100%となった。幾何平均比（非相同 vs 相同）は Ad26.COV2.S で 8.7（95%CI：5.9-12.9），BNT162b2 で 21.5（14.5-31.9），ChAdOx1 nCoV-19 で 10.6（7.2-15.6）だった。生ウイルス中和抗体も、デルタ（B.1.617.2）及びオミクロン（B.1.1.529）に対してブーストされた。5 つの重篤な有害事象があり、そのうち 3 つはワクチン接種に関係がある可能性があると考えられた。1 つは BNT162b2 群で、2 つは Ad26.COV2.S 群だった。全参加者は回復し、家に退院した [825]。［CoronaVac の 2 回接種による過去の免疫後 6 ヶ月では、抗体濃度は低かった。しかし、

[825] Costa Clemens, S. A., et al. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. Lancet 2022; 399: 521-529. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00094-0

3 回目接種として投与された全 4 種ワクチンは、結合及び中和抗体の有意な上昇を誘導し、それは、感染に対する防御を改善すると考えられる。非相同ブースト接種は、相同ブースト接種より強い免疫応答を起こし、防御を増強すると考えられた。]

☆☆SARS-CoV-2 変異株の出現とワクチンが誘導した中和抗体の減衰は、最初に CoronaVac を接種した人で付加的な COVID-19 ワクチン接種の必要を示唆している。中国では、現行の無作為化観察者盲検並行対照第 4 相比較試験において、以前 CoronaVac を接種した成人において、組換えアデノウイルス 5 型・ベクター・ワクチンである Convidesia での非相同ブースターを、CoronaVac での相同ブースターと比較して安全性と免疫原性を調べた。過去 3～6 ヶ月に CoronaVac の 2 回接種を受けた成人が、Convidesia（n=96）または CoronaVac（n=102）の接種を受けた。過去 1～3 ヶ月に CoronaVac の 1 回接種を受けた成人も、Convidesia（n=50）または CoronaVac（n=51）の接種を受けた。共主要評価項目はワクチン接種後 28 日以内の有害事象とブースター接種後 14 日目の生野生型 SARS-CoV-2 ウイルスに対する中和抗体の幾何平均抗体価（GMTs）だった。ワクチン接種後の有害事象は Convidesia の接種者で有意に多かったが、全治療群で概ね軽度～中等度だった。Convidesia での非相同ブースター接種は、以前 1 回または 2 回の CoronaVac の接種を接種した人で、CoronaVac での相同ブースター接種よりも、SARS-CoV-2 に対する中和抗体の有意に増加した GMTs を誘導した [826]。
［最初の CoronaVac でのワクチン接種後の Convidesia での非相同ブースター接種は、安全で、相同ブースター接種よりも免疫原性だった。]

☆☆COVID-19 ワクチンの効果（VE）の減衰とブースター接種の効果については、大きな関心がある。ブラジルと英国の研究者は、ブラジルの結び付けられた国家データベースを用い、約 1400 万人（約 1600 万の検査）を対象とした検査陰性設計の研究を行い、経時的な CoronaVac の、RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染と重症 COVID-19 の転帰（入院または死亡）に対する VE と BNT162b2 の VE を計算した。ワクチン未接種の人と比較して、CoronaVac の VE は、2 回接種後 14～30 日で、確認された感染に対しては 55.0%（95%CI : 54.3-55.7），重症の転帰に対しては 82.1%（81.4-82.8）だった。VE は 2 回接種後 180 日以上では感染に対して 34.7%（33.1-36.2），重症の転帰に対しては 72.5%（70.9-74.0）だった。CoronaVac 接種後 6 ヶ月後の BNT162b2 ブースター接種は、ブースター接種後 14～30 日の VE を、確認された感染に対しては 92.7%（95%CI : 91.0-94.0），重症の転帰に対しては 97.3%（96.1-98.2）に改善した。若年層と比較して、80 歳以上の人は、2

[826] Li, J., et al. Heterologous AD5-nCOV plus CoronaVac versus homologous CoronaVac vaccination: a randomized phase 4 trial. Nat Med 2022; 28: 401-409. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01677-z

回接種後低い防御だったが、ブースター接種後は同様となった[827]。

◎CoronaVac の最初のシリーズ終了後の経時的な COVID-19 のオッズの変化を、、サンパウロにおける COVID-19 の市中検査で推計したブラジルの検査陰性症例対照研究で、サンパウロの住民である 18 歳以上の成人で、CoronaVac の 2 回接種を受けていて、ワクチン接種前に検査で確認された SARS-CoV-2 感染が無く、2021 年 1 月 17 日～12 月 14 日に PCR 検査を受けた人を対象とした。症例は、年齢（5 歳帯），居住自治体，医療従事者か否か，RT-PCR 検査の疫学週によって、検査陰性の対照と適合した。主要評価項目は、RT-PCR で確認した症候性 COVID-19 と相関する入院と死亡だった。条件付きロジステック回帰を性，COVID-19 に関連する併存疾患の数，人種，急性呼吸器疾患の既往で補正した。202,741 人の資格のある人のうち、52,170 人の症候性 COVID-19 の症例と COVID-19 の症状のある 69,115 人の検査陰性対照者が、43,257 の適合セットを形成した。症候性 COVID-19 の補正オッズ比はワクチン接種シリーズの完了からの時間と共に上昇した。80 歳以上の人では、検査の 126～153 日前にワクチン接種をしていた人では、14～41 日前だった人と比較して、COVID-19 のオッズが高く（オッズ比 1.58［95%CI：1.04-2.42］）、オッズ比はその後も同様だった。全体で、65～79 歳においては、ワクチン接種からの時間と相関した COVID-19 のオッズ比はより低い大きさで、最大オッズ比は 1.40（95%CI：1.05-1.86）で、40～64 歳の非医療従事者ではオッズの上昇を認めなかった。18～39 歳の非医療従事者では、COVID-19 感染の有意に増加したオッズは 42～69 日で始まり（オッズ比 1.38［1.24-1.54］）、154～181 日では 1.92（1.43-2.58）に達した。18～39 歳及び 40 歳～64 歳の両年齢群で、経時的な COVID-19 の増加したオッズは、医療従事者において、非医療従事者より大きかった。オッズの増加は、若年者と医療従事者で大きかったが、感受性解析では、これは部分的にはバイアスのためと示唆された。更に、COVID-19 関連の入院と死亡の補正オッズ比は、シリーズ終了後 14～41 日目のオッズと比較して、時間とともに有意に上昇し、70～97 日後の 1.25（95%CI：1.04-1.51）から 182 日以後の 1.94（1.41-2.67）となった[828]。
［不活性化ワクチン接種者における追加接種の実施を支持する科学的根拠である。］

Ｆ．ZF2001（Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd.）

☆☆SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）の縦列反復 2 量体を抗原として用いた組み換えタンパク・ワクチンである ZF2001 について、2 つの無作為化二重盲検プラセボ対照第 1 相及び第 2 相試験比較試験が行われた。第 1 相試験は、重慶と北京の

[827] Cerqueira-Silva, T., et al. Vaccine effectiveness of heterologous CoronaVac pus BNT162b2 in Brazil. Nat Med 2022; 28: 838-843. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01701-w
[828] Hitchings, M. D., et al. Change in covid-19 risk over time following vaccination with CoronaVac: test negative case-control study. BMJ 2022; 377: e070102. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070102

2 つの大学病院で、第 2 相試験は、湘潭の州の疾患抑制予防センターで行われた。SARS-CoV または SARS-CoV-2 の感染の既往，SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性結果，COVID-19 の確定または疑い症例との接触の既往が無く、ワクチンのどの成分にも重篤なアレルギーの無い 18 歳～59 歳の健常成人が登録の対象となった。第 1 相試験では、参加者は、ワクチン（25 μg または 50 μg）またはプラセボの 30 日間隔での 3 回筋注接種に無作為に割り付けられ（2 : 2 : 1）、第 2 相試験では、ワクチン（25 μg または 50 μg）またはプラセボを 30 日間隔で、それぞれ 2 回または 3 回の接種に無作為に割り付けられた（1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1）。研究者，参加者，検査チームは、群割り付けについて知らされなかった。第 1 相試験では、主要評価項目は有害事象と重篤な有害事象の発生で測定される安全性だった。第 2 相試験では、主要評価項目は有害事象と免疫原性（抗体陽性率及び SARS-CoV-2 中和抗体の幾何平均力価［GMTs］で表される強さ）だった。解析は治療企図及び事前プロトコールに基づいて行われた。2020 年 6 月 22 日～7 月 3 日に、50 人が第 1 相試験に登録され、プラセボ（n=10），25 μg ワクチン（n=20），50 μg ワクチン（n=20）の 3 回接種に無作為に割り付けられた。参加者の平均年齢は 32.6 歳（SD 9.4）だった。2020 年 7 月 16 日～7 月 17 日に 900 人が第 2 相試験に登録され、プラセボ（n=150），25 μg ワクチン（n=150），50 μg ワクチン（n=150）の 2 回接種、またはプラセボ（n=150），25 μg ワクチン（n=150），50 μg ワクチン（n=150）の 3 回接種に無作為に割り付けられた。参加者の平均年齢は 43.5 歳（SD 9.2）だった。第 1 相試験及び第 2 相試験の両方において、ワクチン接種後 30 日以内に報告された有害事象は、ほとんどの症例（第 1 相：プラセボ群で 60%［6/10］，25 μg 群で 70%［14/20］, 50 μg 群で 90%［18/20］; 第 2 相: プラセボの 2 回接種群で 25%［37/150］，25 μg の 2 回接種群で 29%［43/150］，50 μg の 2 回接種群で 33%［50/150］，プラセボの 3 回接種群で 31%［47/150］，25 μg の 3 回接種群で 48%［72/150］，50 μg の 2 回接種群で 43%［65/150］）で軽度または中等度（グレード 1 または 2）だった。第 1 相試験では、50 μg 群で 2 例（10%）のグレード 3 以上の有害事象が報告された。第 2 相試験では、グレード 3 以上の有害事象は 18 人で報告され（25 μg の 2 回接種群で 3%［4/150］，50 μg の 2 回接種群で 1%［2/150］，プラセボの 3 回接種群で 1%［2/150］，25 μg の 3 回接種群で 3%［4/150］，50 μg の 2 回接種群で 4%［6/150］）、11 人はワクチンと関係があると考えられた（25 μg の 2 回接種群で 1%［2/150］，50 μg の 2 回接種群で 1%［1/150］，プラセボの 3 回接種群で 1%［1/150］，25 μg の 3 回接種群で 1%［2/150］，50 μg の 2 回接種群で 3%［5/150］）。7 人は重篤な有害事象を報告したが（25 μg の 2 回接種群で 1%［2/150］，50 μg の 2 回接種群で 1%［1/150］，プラセボの 3 回接種群で 1%［2/150］，25 μg の 3 回接種群で 1%［1/150］，50 μg の 2 回接種群で 1%［2/150］）、ワクチンと関係があると考えられたものは無かった。第 2 相試験では、2 回接種のスケジュールで、2 回目接種後 14 日目の中和抗体の抗体陽性率は 25 μg 群で 76%（114/150），50 μg 群で 72%（108/150）だった。3 回接種のスケジュールでは、3 回目接種後 14 日目の中和抗体の抗体陽性率は 25 μg 群で 97%（143/148），50 μg 群で 93%（138/148）だった。第 2 相試験の 2 回接種群では 2 回目

接種後 14 日目の SARS-CoV-2 中和抗体の幾何平均抗体価（GMTs）は 25 μg 群で 17.7（95%CI：13.6-23.1），50 μg 群で 14.1 q（10.8-18.3）だった。第 2 相試験の 3 回接種群では、3 回目接種後 14 日目の SARS-CoV-2 中和抗体の GMTs は 25 μg 群で 102.5（95%CI：81.8-128.5），50 μg 群で 69.1（53.0-90.0）だった [829]。
［ZF2001 タンパク・サブユニット・ワクチンは認容性・免疫原性とも良好と考えられた。第 3 相試験のためには 25 μg の 3 回接種が支持された。］

☆ZF2001 は、SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）の tandem-repeat の 2 量体を抗原として用いたタンパク・サブユニット・ワクチンで、現在、第 3 相試験が行われている。2021 年 3 月から中国とウズベキスタンで緊急使用許可を得て、3 回接種プログラムが展開されている。ZF2001 の 4 つの SARS-CoV-2 の 4 つの懸念される変異株（アルファ［B.1.1.7］，ベータ［B.1.351］，ガンマ［P.1］，デルタ［B.1.617.2］）及び他の 3 つの変異株（イプシロン［B.1.427］，イータ［B.1.525］，カッパ［B.1.617.1］）に対する中和活性を、擬似ウイルスを用いて調べた中国の研究では、28 の血清検体は、野生型の spike を発現している擬似ウイルスを効果的に中和し、50%擬似ウイルス中和抗体価は 1:20 以上だった。RBD における Leu452Arg（イプシロン［B.1.429］spike），または Leu452Arg と Thr478Lys の両方の二重変異（デルタ spike）は、ZF2001 が誘導した抗血清に、野生型 spike を発現している擬似ウイルスと比較して、概ね同様の感受性だった（イプシロン／野生型 -1.1 倍，デルタ／野生型 -1.2 倍；p>0.05）。従って、ZF2001 は新たに興ったデルタ変異株に対して中和活性を保持している。対照的に、Glu483Lys または Glu484Gln の置き換えはより明確な感受性の低下となった（ベータ spike -1.8 倍，p=0.0071；ガンマ spike -1.5 倍；p=0.0505；イータ spike -2.0 倍，p=0.0021；カッパ spike -2.1 倍，p<0.0001）。更に、2 回目と 3 回目の接種の間隔を延ばすと（0，1，4-6 ヶ月目）、短い接種間隔の場合（0，1，2 ヶ月目）より、変異株に対する高い中和活性と強靭性が認められた [830]。
［延長された接種間隔レジメンの改善されたパーフォーマンスは、恐らく、短い接種間隔レジメンに比較して、接種者における長い抗体成熟のためだと考えられる。0，1，6 ヶ月目のレジメンは、B 型肝炎ウイルスに対するワクチンなど、サブユニット・ワクチンの一般的な実践である。］

☆不活性化ワクチン（CoronaVac or BBIBP-CorV）またはタンパク・サブユニット・ワクチンである ZF2001 の 3 回接種（2 回の最初の接種と 1 回のブースター接種）によって誘導

---

[829] Yang, S., et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1107-1119. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4
[830] Zhao, X., et al. Neutralisation of ZF2001-elicited antisera to SARS-CoV-2 variants. Lancet Microbe 2021; 2: e494. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00217-2

される結合及び中和抗体を、COVID-19 からの回復者（回復群）と共に解析した中国の研究では、ZF2001 の接種者からの血清検体 2 回接種と 3 回目接種の間隔によって群分けされた。短間隔 ZF2001 群は、2 回目の接種を 1 回目接種後 1 ヶ月後に、その後 3 回目の接種を 2 回目の接種の 1 ヶ月後に受け、長間隔 ZF2001 群は、2 回目の接種を 1 回目接種後 1 ヶ月後に、その後 3 回目の接種を 2 回目の接種の 4 ヶ月後に受けた。オミクロン変異株に結合する抗体価の減少は、両方の ZF2001 群において、不活性化ワクチン群や回復群より大きかった。疑似ウイルスを用いて、SARS-CoV-2 の原型系統とオミクロン変異株を含む懸念される変異株に対する中和抗体について血清検体を調べた。回復群では、16 の検体のうち 15 はオミクロン変異株に対する中和抗体は認められず、この変異株の免疫逃避可能性が高いことを示していた。しかし、不活性化ワクチン群と ZF2001 群からの検体では、オミクロン変異株の中和の効果が残っていて、比較的高い抗体陽性率だった。両ワクチンの 3 回目接種を受けた人において、不活性化ワクチン群の 16 検体のうち 10（62%），短間隔 ZF2001 群の 16 検体のうち 9（56%），長間隔 ZF2001 群の 16 検体のうち 16（100%）で、オミクロン変異株に対する中和抗体が認められた。ZF2001 の 2 回目と 3 回目接種の間隔が同じく長い 4 ヶ月だったが、血清検体の採取が 3 回目接種後 4～6 ヶ月だった 5 番目の群では、オミクロン変異株に対する中和抗体は 13 血清検体中 9（69%）で認められた。オミクロン変異株に対する中和抗体価は、回復群では SARS-CoV-2 の原型系統に対する中和抗体価の 17.4 倍の因子で，不活性化ワクチン群では 5.1 倍の因子で，短間隔 ZF2001 群では 10.6 倍の因子で，長間隔 ZF2001 群では 3.1 倍の因子で低かった。更に、2 回目の接種と 3 回目の接種のより長い間隔は、全変異株に対して、より高い中和抗体価となるようであった[831]。
［ワクチンの最初の 2 回接種を受けた人や SARS-CoV-2 感染から回復した既往のある人において、オミクロンのような高度に変異した変異株に対して防御するために、多数回のブースト・ワクチン接種と、延長したワクチン接種間隔を用いることを支持する所見である。］

☆☆☆SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインの 2 量体とアジュバントとしての水酸化アルミニウムを含む ZF2001 は、成人における第 1 相及び第 2 相臨床試験で、安全で許容可能な副作用プロファイルで免疫原性であることが分かった。ZF2001 の有効性を調べ、安全性を確認するための無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験が行われた。臨床試験はウズベキスタン，インドネシア，パキスタン，エクアドルにわたる 31 の臨床施設で行われ、付加的な中国の 1 施設は安全性解析だけの対象となった。18 歳以上の成人の参加者が 1 対 1 で全部で 3 回の 25 μg の ZF2001（30 日間隔）またはプラセボに無作為に割り付けられた。主要評価項目は 3 回目接種後少なくとも 7 日での PCR で確認された症候性 COVID-19 の発生だった。鍵となる副次的評価項目は、3 回目接種後少なくとも 7 日での重症～危篤 COVID-19（COVID-19 に関連した死亡を含む）の発生だった。2020 年 12 月 12 日～2021

[831] Zhao, X., et al. Effects of a prolonged booster interval on neutralization of omicron variant. N Engl J Med 2022; 386: 894-896. https://doi.org/10.1056/nejmc2119426

年 12 月 15 日に全部で 28,873 人の参加者が少なくとも 1 回の ZF2001 またはプラセボの接種を受け、安全性解析の対象となった。3 回接種のレジメンが終了した 25,193 人の参加者で、約 6 ヶ月の経過観察データがある人が、2021 年 12 月 15 日の 2 回目のデータ・カットオフ日において、更新された主要有効性解析の対象となった。更新された解析では、主要評価項目症例は ZF2001 群の 12,625 人のうち 158 人，プラセボ群の 12,568 人のうち 580 人で報告され、ワクチの有効性は 75.7%（95%CI : 71.0-79.8）だった。重症～危篤 COVID-19 は ZF2001 群で 6 人の参加者で、プラセボ群で 43 人に起こり、ワクチンの有効性は 87.6%（70.6-95.7）だった。COVID-19 に関連した死亡はそれぞれ、2 人及び 12 人の参加者で起こり、ワクチンの有効性は 86.5%（38.9-98.5）だった。有害事象と重篤な有害事象は両群で均衡していて、ワクチンに関連する死亡は認められなかった。ほとんど（98.5%）の有害事象はグレード 1 または 2 だった [832]。

［成人の大規模コホートで、ZF2001 は症候性及び重症～危篤 COVID-19 に対して、完全なワクチン接種後少なくとも 6 ヶ月間安全で有効であることが示された。

2021 年 6 月 30 日の 1 回目のデータ・カットオフ日での解析（中央値約 50 日の経過観察）では、ZF2001 群では 7359 人の参加者のうち全部で 36 症例が、プラセボ群では 7322 人の参加者のうち 188 症例が起こり、ワクチンの有効性は 81.4%（95%CI : 73.3-87.3）だった。重症～危篤 COVID-19 は ZF2001 群で 1 例，プラセボ群で 13 例起こり、ワクチンの有効性は 92.9%（52.4-99.8）だった。5 例の COVID-19 に関連した死亡は全てプラセボ群で起こった。］

G．BBV152（Covaxin）（バーラト・バイオテック社製不活性化ワクチン）

☆インドの 11 病院で行われたバーラト・バイオテック（Bharat Botech）社が開発する、ミョウバン（Algel-IMDG または Algel）に吸着させたトル様受容体 7/8 の作動薬分子と共に製剤化した全ウイルス不活性化 SARS-CoV-2 ワクチンである BBV152（Covaxin）の多施設無作為化二重盲検第 1 層比較試験では、18-55 歳の健常成人が 3 つのワクチン製剤（3 μg と Algel-MIDG，6 μg と Algel-IMDG または 6 μg と Algel）または Algel 単独（対照）にブロック・ランダム化により無作為に割り付けられた。2 回の筋注接種が 0 日目と 14 日目に行われた。2020 年 7 月 13 日～30 日に 827 人がスクリーニングされ、375 人が登録された。登録された参加者のうち、100 人ずつが 3 つのワクチン群に、75 人が対照群に無作為に割り付けられた。2 回の接種後、非自発的に報告され局所と全身の有害事象は、3 μg と Algel-MIDG 群で 17 人（17%［95%CI : 10.5-26.1］），6 μg と Algel-IMDG 群で 21 人（21%［13.8-30.5］），6 μg と Algel 群で 14 人（14%［8.1-22.7］），Algel 単独群で 10 人（10%

[832] Dai, L., et al. Efficacy and safety of the RBD-dimer-based Covid-19 vaccine ZF2001 in adults. N Engl J Med 2022; 386: 2097-2111. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202261

［6.9-23.6］）だった。最も多い非自発的に報告された有害事象は接種部位痛（15%［17/375］），頭痛（3%［13］），疲労（3%［11］），熱（2%［9］），嘔気・嘔吐（2%［7］）だった。全ての非自発的に報告された有害事象は軽度（69%［43/62］）または中等度（31%［19］）で、1 回目接種時の方が多かった。6 μg と Algel-IMDG 群でウイルス性肺炎の重篤な有害事象が報告されたが、ワクチンとの関連性は無かった。抗体陽性化率は 3 μg と Algel-IMDG 群で 87.9%，6 μg と Algel 群 IMDG 群で 91.9%，6 μg と Algel 群で 82.8%だった。CD4+及び CD8+ T 細胞応答が両方の Algel-IMDG 群の 16 人で検出された [833]。
［第 2 相試験には、両 Algel-IMDG 製剤が選択された。］

☆健常成人と青年（12～65 歳）を対象とした BBV152 の免疫原性と安全性を評価する多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第 2 相試験は、インドの 9 病院で行われた。SARS-CoV-2 の核酸検査と抗体検査が陽性の場合には除外された。参加者は、3 μg と Algel-MIDG，6 μg と Algel-IMDG に無作為に 1 対 1 で割り付けられた。ワクチンは、0 日目と 28 日目に筋注された。主要評価項目は、プラーク減少中和試験（$PRNT_{50}$）と微小中和試験（MNT_{50}）で評価された 2 回目接種後 4 週間（56 日目）の野生型 SARS-CoV-2 の中和抗体価と抗体陽性率（ワクチン接種後、ベースライン力価の少なくとも 4 倍高い力価と定義）だった。主要評価項目は、ワクチンの両用量の接種を受けた全員の参加者で評価された。細胞仲介応答は副次的評価項目であり、2 回目接種の 2 週間後（42 日目）の T ヘルパー1（Th1）/Th2 プロファイルによって評価された。安全性は、少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた全員で評価された。更に、第 1 相試験の参加者の 2 回目接種から 3 ヶ月後（104 日目）の経過観察における血液での免疫原性を調べた。2020 年 7 月 5 日～12 日に、921 人がスクリーニングされ、380 人が登録されて、3 μg と Algel-IMDG 群（n=190）または 6 μg と Algel-IMDG 群（n=190）に無作為に割り付けられた。56 日目の幾何平均力価（GMTs ; $PRNT_{50}$）は 6 μg と Algel-IMDG 群（197.0［95%CI : 155.6-249.4］）で、3 μg と Algel-IMDG 群（100.9［74.1-137.4］）より、有意に高かった（p=0.0041）。56 日目の $PRNT_{50}$ に基づく抗体陽性率は、3 μg と Algel-IMDG 群で 184 人の参加者のうち 171 人（92.9%［95%CI : 88.2-96.2］）に、6 μg と Algel-IMDG 群で 177 人の参加者のうち 174 人（98.3%［95.1-99.6］）で報告された。56 日目の GMTs（MNT_{50}）は 3 μg と Algel-IMDG 群で 92.5（95%CI : 77.7-110.2），6 μg と Algel-IMDG 群で 160.1（135.8-188.8）だった。56 日目の MNT_{50} に基づく抗体陽性率は、3 μg と Algel-IMDG 群で 184 人の参加者のうち 162 人（88.0%［95%CI : 82.4-92.3］）に、6 μg と Algel-IMDG 群で 177 人の参加者のうち 171 人（96.6%［92.8-98.8］）で報告された。3 μg と Algel-IMDG と 6 μg と Algel-IMDG の製剤は、42 日目に Th1 表現型に偏した T 細胞応答を誘導した。0～7 日目と 28-35 日目に観察された局所と全

[833] Ella, R., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomized, phase 1 trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 637-646. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30942-7

身の非自発的有害事象の参加者における割合は、3 μg と Algel-IMDG 群 20.0%（38/190［95%CI：14.7-26.5］）と 6 μg と Algel-IMDG 群 21.1%（40/190［15.5-27.5］）で有意な差は無かった。研究では、重篤な有害事象は報告されなかった。第 1 相試験では、2 回目接種後 3 ヶ月での GMTs（MNT_{50}）は、3 μg と Algel-IMDG 群で 39.9（95%CI：32.0-49.9），6 μg と Algel-IMDG 群で 69.5（53.7-89.9），6 μg と Algel 群で 53.3（40.1-71.0），Algel 単独群で 20.7（14.5-29.5）だった [834]。
［第 1 相試験では、BBV152 は高い中和抗体応答を誘導し、それは 2 回目接種後 3 ヶ月の時点で、全員で高いままだった。第 2 相試験では、BBV152 は、第 1 相試験と比較して、より良い免疫原性と安全性を示し、液性・細胞性免疫を増強した。6 μg と Algel-IMDG 群が第 3 相試験に選択された。］

☆☆☆BBV152 の有効性，安全性，ロットの免疫的一貫性を評価する、インドの 25 の病院と診療所で行われた無作為化二重盲検プラセボ対照多施設第 3 相比較試験の中間解析（データ・カットオフ 2021 年 5 月 17 日における、0 日目と 56 日目の免疫原性と安全性についての、中央値 99 日の有効性についての効果）では、健常または安定した慢性病態（免疫不全状態や免疫抑制療法の治療が必要ではない）の 18 歳以上の成人を 1 対 1 で、ワクチンまたはプラセボの 4 週間間隔での 2 回筋注に無作為に割り付けた（慢性病態の有無で階層化）。参加者，研究者，研究コーディネーター，研究関連者，出資者，ワクチンを接種した看護師は、治療群の割り付けをマスクされた。マスクされない CRO とマスクされた専門家裁定パネルが結果を審査した。主要評価項目はプロトコールによる集団における 2 回目接種後少なくとも 14 日で起こる検査で確認された（RT-PCR 陽性の）症候性 COVID-19（全ての重症度）の最初の発生を防ぐ BBV152 の有効性だった。ワクチンまたはプラセボを最低 1 回接種した全参加者における研究期間を通じての安全性と反応原性も調べた。2020 年 11 月 16 日～2021 年 1 月 7 日に、25,798 人を募集し、BBV152 またはプラセボに無作為に割り付け、24,419 人が BBV152（n=12,221）またはプラセボ（n=12,198）の 2 回接種に無作為に割り付けられた。有効性の解析は、当初は抗体陰性であった 16,973 人が 2 回接種後少なくとも 14 日の経過観察を受けた時に起こった 130 例の症候性 COVID-19 に依った。症例は 8571 人のワクチン接種者のうち 24 人（0.3%）に、8502 人のプラセボ接種者のうち 106 人（1.2%）に起こり、全体での計算されたワクチンの有効性は 77.8%（95%CI：65.2-86.4）だった。安全性解析の集団（n=25,753）では、3194 人の参加者に 5959 の有害事象が起こった。BBV152 の認容性は良好で、ワクチン接種群（12.4%［1597/12,879］）とプラセボ群（12.4%［1597/12,874］）で、同じ割合の参加者で有害事象が起こり、両群間に非自発的,

[834] Ella, R., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV-152: interim results from a double-blind, randomized, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomized phase 1 trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 950-961. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00070-0

自発的，重篤な有害事象の臨床的に有意な差異は無く、アナフィラキシーやワクチン関連死亡の事例は無かった[835]。

☆2021 年 4 月 15 日～5 月 15 日に（B.1.617.2 が支配的だったと考えられる）、インドにおける第 2 波のピークの間に、COVID-19 を疑わせる症状があり、SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査をおこなっているニューデリーの第 3 次医療機関の従業者で行われた、BBV152 の検査陰性症例対照研究では、症例（検査陽性）と対照（検査陰性）を年齢と性に基づき 1 対 1 で適合させた。BBV152 のワクチン接種のオッズは、条件付きロジスティック回帰法を用いて、COVID-19 への職業的な暴露のレベル，SARS-CoV-2 感染の既往，カレンダー時で補正して、症例と対照の間で比較した。主要評価項目は、（1－オッズ比）×100%で表現された RT-PCR で確認された症候性 SARS-CoV-2 感染のオッズを下げる BBV152 の 2 回接種の効果だった（検査前の少なくとも 14 日に 2 回目を接種）。2021 年 4 月 15 日～5 月 15 日に 3732 人が RT-PCR 検査を受けた。このうち、2714 人の症候性の従業者がワクチン接種状態についてのデータがあり、解析に 1068 の適合された症例対照ペアが利用出来た。検査の前少なくも 14 日に 2 回目を接種した後の症候性 COVID-19 に対する BBV152 の補正効果は 50%（95%CI：33-62，p<0.0001）だった。検査の前少なくとも 28 日に 2 回目を接種した補正効果は 46%（22-62），検査の前少なくとも 42 日に 2 回目を接種した補正効果は 57%（21-76）だった。感染の既往のある参加者を除くと、検査の前少なくも 14 日に 2 回目を接種した補正効果は 47%（29-61）だった[836]。

☆☆インドの 6 病院で行われた、2～18 歳の小児に対する BBV152 の第 2/3 相非盲検非無作為化多施設研究は、2～18 歳の健康な小児（男性または女性）が研究対象だった。ベースラインで SARS-CoV-2 陽性の核酸及び抗体検査がある，SARS-CoV-2 感染の既往がある，既知の免疫不全状態がある場合は、除外された。小児は順次 3 群のうちの 1 つに登録され（第 1 群：12 を超え 18 歳以下；第 2 群：6 歳を超え 12 歳以下；第 3 群：2 歳以上 6 歳まで）、0 日目と 28 日目に BBV152 の成人製剤 0.5 ml の 2 回筋注接種を受けた。共主要評価項目はワクチン接種後 7 日間の計画的に集められた（solicited）有害事象と、2 回目接種後 56 日目と 28 日目における中和抗体価だった。免疫原性の評価は Biodefence and Emerging Infections, Research Resource Repository（BEI）参照血清検体や既報の第 2 相試験の同様のスケジュールで BBV152 を 2 回接種した成人の血清と比較した。2021 年 5 月 27 日～6 月 10 日に、526 人の小児を順次、第 1 群（n=176），第 2 群（n=175），第 3 群（n=175）

---

[835] Ella, R., et al. Efficacy, safety, and lot-to-lot immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152): interim results of a randomized, double-blind, controlled, phase 3 trial. Lancet 2021; 398: 2173-2184. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02000-6

[836] Desai, D., et al. Effectiveness of an inactivated virus-based SARS-CoV-2 vaccine, BBV152, in India: a test-negative, case-control study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 349-356. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00674-5

に登録した。ワクチンは認容性良好で、3 つの年齢群間に反応原性の差異は無く、重篤な有害事象，死亡，有害事象のための撤回は無かった。局所的反応は主として軽度の接種部位疼痛から成り、1 回目接種後には第 1 群で 26%（46/176），第 2 群で 35%（61/175），第 3 群で 22%（39/175）で、2 回目接種後には第 1 群で 22%（39/176），第 2 群で 25%（43/175），第 3 群で 8%（14/175）だった。重症疼痛の症例は無く、他の局所反応の報告は僅かしかなかった。1 回目接種後、最も頻繁な solicited 全身性有害事象は軽度～中等度の発熱で、第 1 群の 5%（8/176），第 2 群の 10%（17/175），第 3 群の 13%（22/175）で報告された。重症の発熱は報告されず、2 回目接種後の全発熱の割合は全て 4%以下だった。第 1 群（138.8［95%CI：111.0-173.6］），第 2 群（137.4［99.1-167.5］），第 3 群（197.6［176.4-221.4］）の 56 日目の微小中和抗体価の幾何平均抗体価（GMTs）は、ワクチン接種を受けた成人の抗体価（160.1［135.8-188.8］）や BEI 参照血清検体の抗体価（103.3［50.3-202.1］）と同様だった。同様の結果が、プラーク減少中和試験（PRNT）を持ちいても得られ、そこでは第 1 群の 95%（166/175），第 2 群の 98%（165/168），第 3 群の 98%（169/172）が 56 日目に抗体陽性化した。小児と成人の PRNT 抗体価の GMT 比は 1.76（95%CI：1.32-2.33）で、成人と比較して小児における優越する応答を示唆していた [837]。

H．その他

☆SARS-CoV-2 の Spike 抗原の全長を標的とする DNA ワクチン（INO-480）の非盲検第 1 相試験では、20 人の参加者の 2 群が、0 及び 4 週目に 1.0 mg または 2.0 mg のワクチンを皮内に接種し、その後 CELLECTRA を用いた電気穿孔法が実施された。39 人の参加者が両方の用量を受けた。2.0 mg の参加者の 1 人が 2 回目の接種を受ける前に試験を中止した。年齢の中央値は 34.5 歳で、55%（22/40）は男性で 82.5%（33/40）は白人だった。第 8 週までで、5 人の参加者で 6 つの関連するグレード 1 の有害事象が認められただけだった。2 回目の接種で、頻度が増えたものは無かった。重篤な有害事象は報告されなかった。免疫原性が評価可能だった全 38 人の参加者で INO-4800 の 2 回目の接種後に細胞性及び液性の免疫応答が認められた。6 週目までに 95%（36/38）の参加者は結合抗体（ELISA）及び／または中和抗体（PRNT IC50）による応答に基づき抗体陽性化していて、1.0 mg 群及び 2.0 mg 群の応答者の幾何平均抗体価は、それぞれ 655.5（95%CI：255.6-1681.0）及び 994.2（95%CI：395.3-2500.3）だった。中和抗体については、それぞれの用量で 78%（14/18）及び 84%（16/19）が、幾何平均抗体価で 102.3（95%CI：37.4-280.3）及び 63.5（95%CI：

[837] Vadrevu, K. M., et al. Immunogenicity and reactogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152) in children aged 2-18 years: interim data from an open-label, non-randomised, age de-escalation phase 2/3 study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 1303-1312. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00307-3

39.6-101.8）の応答を産生した。8 週目までに、1.0 mg 群と 2.0 mg 群の 74%（14/19）と 100%（19/19）の参加者が IFN-γ ELISpot 検査による T 細胞応答を産生していて、10^6 PBMC 当たりの SFC の中央値は、それぞれ 46（95%CI : 21.1-142.2）と 71（32.2-194.4）だった。フロー・サイトメトリーでは、T 細胞応答は IFN-γ と TNF-α を共産生していて IL-4 の上昇を伴わない CD8+T 細胞が優勢だった [838]。

☆☆2 つの異なるアジュバントと組み合わせた spike（S）タンパクの安定化した 3 量体型を含んでいるタンパク・サブユニット・ワクチンである SCB-2019 の、オーストラリアの臨床試験に特化したセンター施設における無作為二重盲検第 1 相比較試験では、若年群（18-54 歳）及び高齢群（55-75 歳）2 つの年齢群の健常人が登録された。参加者は、研究の財源を支援者によって準備されたリストを用いてワクチンまたはプラセボに 1 対 1 に無作為に割り付けられた。参加者は、SCB-2019（3 μg，9 μg，30 μg の何れか）またはプラセボ（0.9%NaCl）を 21 日間隔で 2 回接種を受けた。SCB-2019 にはアジュバント無し（S-3 量体タンパクのみ）または AS03 または CpG/Alum のアジュバント付加だった。2020 年 7 月 19 日～7 月 23 日に 151 人の参加者が登録され、3 人が撤回した（2 人は個人的な理由，1 人は無関係な重篤な有害事象［下垂体腺腫］）。148 人の参加者は 2 回接種後少なくとも 4 週間経過観察され、解析に含まれた（2020 年 10 月 23 日にデータベース確定）。ワクチンの認容性は良好で 2 つの自発的なグレード 3 の有害事象があった（9 μg AS03-アジュバント群及び 9 μg CpG/Alum-アジュバント群における疼痛）。ほとんどの局所の有害事象は軽度の接種部位の疼痛で、局所の有害事象は AS03-アジュバントを含む SCB-2019 製剤（44-69%）で、CpG/Alum-アジュバントを含む製剤（6-44%）またはアジュバント無し（3-13%）。全身性の有害事象は 1 回目接種後若年成人（38%）で高齢成人（17%）より頻度が高く、2 回目接種後に両年齢群で同レベルに増加した（高齢成人で 30%，若年成年で 34%）。アジュバント無しの SCB-2019 は最小限の免疫応答を誘導したが（50 日までに 3 人の抗体陽性）、固定量の AS03 または CpG/Alum アジュバントを付加した SCB-2019 は、若年群と高齢群の両方において結合抗体と中和抗体の高い抗体価と抗体陽性率を誘導した（36 日目の抗 SCB-2019 IgG 抗体の幾何平均力価は AS03 で 1567-4452, CpG/Alum で 174-2440）。AS03 の全用量群と CpG/Alum の 30 μg 群は COVID-19 の力価は、患者の回復期血清検体のパネルで記録された力価よりも高かった。両方のアジュバントを付加した SCB-2019 製剤は T ヘルパー1 に偏した CD4+ T 細胞応答を誘導した [839]。

---

[838] Tebas, P., et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. EClinicalMedicine 2021; 31: 100689. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100689

[839] Richmond, P., et al. Safety and immunogenicity of S-trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomizsed, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2021; 397: 682-694. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00241-5

☆☆☆アジュバントを付加したタンパク・サブユニット・ワクチンである SCB-2019 の安全性と効果を調べた、現行の第 2 相及び第 3 相二重盲検プラセボ対照比較試験は、5 ヵ国（ベルギー，ブラジル，コロンビア，フィリピン，南アフリカ）31 施設で、健常または安定した慢性疾患のある 18 歳以上の成人において行われた。参加者は、中央化したインターネット無作為化システムを用い、SCB-2019（30 μg，1.50 mg の CpG-1018 及び 0.75 mg のミョウバンでアジュバント）またはプラセボ（10 ml アンプルで提供される 0.9%塩化ナトリウム）の 0.5 ml の 21 日間隔 2 回筋注に 1 対 1 で割り付けられた。全研究スタッフと参加者はマスクされたが、ワクチン提供者は違っていた。主要評価項目は、ベースラインで SARS-CoV-2 抗体陰性の参加者（プロトコールによる）の 2 回目接種後 14 日からの PCR で確認された全ての重症度の COVID-19 で測定されたワクチンの効果、及び、第 2 相サブセットにおける安全性と非自発的な局所と全身の有害事象だった。2021 年 3 月 24 日から 2021 年 8 月 10 日のカットオフ日までに 30,174 人の参加者が参加し、そのうち 30,128 人が 1 回目のワクチン（n=15,064）またはプラセボ（n=15,064）の接種を受けた。プロトコールによる対象集団はベースラインで SARS-CoV-2 未感染の 12,355 人の参加者だった（6251 人がワクチン接種者，6104 人はプラセボの接種者）。多くの除外（13,389［44.4%］）は、ベースラインにおける抗体陽性のためだった。2 回接種後 14 日で 207 例の確認されたプロトコールによる COVID-19 が起こり、52 例はワクチン接種者だったのに対し、155 人がプラセボ接種者で、全ての重症度の COVID-19 に対する全体のワクチンの効果は 67.2%（95.72%CI：54.3-76.8）で、中等症～重症の COVID-19 に対しては 83.7%（97.86%CI：55.9-95.4），重症 COVID-19 に対しては 100%（97.86%CI：25.3-100.0）だった。全 COVID-19 症例は、ウイルス変異株のためだった。3 つの主要な変異株による全ての重症度の COVID-19 に対するワクチンの効果は、デルタについて 78.7%（95%CI：57.3-90.4），ガンマに対して 91.8%（44.9-99.8），ミューに対して 58.6%（13.3-81.5）だった。効果解析の経過観察期間（中央値 82 日［IQR：63-103］）に安全性の問題は認められなかった。ワクチンは、プラセボより高率に、1 回目接種後（35.7%［287/803］vs 10.3%［81/786］）及び 2 回接種後（26.9%［189/702］vs 7.4%［52/699］）の、主として軽症～中等症の接種部位痛を起こしたが、他の非自発的な局所と全身の有害事象は両群で同様だった[840]。

☆☆CoV2 preS dTM（サノフィ社組み替えタンパクワクチン）はバキュロウイルス発現系において生産された安定化した融合前組換え spike タンパクで、SARS-CoV-2 に対して開発中である。米国の 10 の臨床研究センターで行われた SARS-CoV-2 抗体陰性の健常成人に対する第 1-2 相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、参加者は年齢（18～49 歳及び 50 歳以上）で階層化され、プラセボまたはワクチンの 1 回（1 日目）または 2 回（1 日

[840] Bravo, L., et al. Efficacy of the adjuvanted subunit protein COVID-19 vaccine, SCB-2019: a phase 2 and 3 multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2022; 399: 461-472. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00055-1

目と 22 日目）の接種を受け、ワクチンには低用量（1.3 μg）または高用量（2.6 μg）の抗原及び AF03（サノフィ）または AS03（GSK）のアジュバント付加またはアジュバント無しの高用量抗原（18～49 歳のみ）が含まれていた。主要評価項目は、43 日目まで評価された安全性と、1 日目，22 日目，36 日目の血清検体における SARS-CoV-2 中和抗体（幾何平均抗体価）で測定された抗原性だった。安全性の解析は、少なくとも 1 回の接種を受けた全ての無作為に割り付けを受けた参加者を対象とした。抗原性の解析は、少なくとも 1 回の接種を受け、全ての対象及び除外クライテリアを満たし、プロトコールからの逸脱が無く、ベースラインでの中和検査が陰性の結果で、少なくとも 1 つの有効な接種後抗体検体がある参加者を対象とした。この中間解析は、1 回目接種後 43 日目までのデータを報告するもので、臨床試験の参加者は最後の研究接種の後 12 ヶ月経過観察される。2020 年 7 月 3 日～9 月 29 日に、441 人（299 人が 18～49 歳，142 人が 50 歳以上）が無作為に 11 処置群のどれかに割り付けられた。中間安全性解析は 441 人の無作為割り付けを受けた参加者のうち 439 人（>99%）が対象となった（299 人が 18～49 歳，140 人が 50 歳以上）。中和抗体は 441 人の参加者のうち 326 人（74%）で測定された（18～49 歳の 299 人のうちの 235 人［79%］と 50 歳以上の 142 人のうちの 91 人［64%］）。ワクチンに関連した非自発即時有害事象，重篤な有害事象，重症と分離される入院を要する有害事象，特に注意すべき有害事象は無かった。全研究参加者で、2 回接種後の全グレードの自発的な局所及び全身の有害事象は低用量と AF03 群で 81%（95%CI : 61-93，21/26），低用量に AS03 群で 93%（84-97，74/80），高用量と AF03 群で 89%（70-98，23/26），高用量と AS03 群で 95%（88-99，81/85），アジュバント無しの高用量群で 29%（10-56，5/17），プラセボ群で 21%（8-40，6/29）だった。1 回目の接種は、どの群においても 22 日目及び 36 日目にプラセボを上回る中和抗体の抗体価を産まなかった。18～49 歳の参加者では、2 回目接種後の中和抗体の抗体価は、低用量と AF03 群で 13.1（95%CI : 6.40-26.9），低用量に AS03 群で 20.5（13.1-32.1），高用量と AF03 群で 43.2（20.6-90.4），高用量と AS03 群で 75.1（50.5-112.0），アジュバント無しの高用量群で 5.00（計算せず），プラセボ群で 5.00（計算せず）だった。50 歳以上の参加者では、2 回目接種後の中和抗体の抗体価は、低用量と AF03 群で 8.62（95%CI : 1.90-39.0），低用量に AS03 群で 12.9（7.09-23.4），高用量と AF03 群で 12.3（4.35-35.0），高用量と AS03 群で 52.3（25.3-108.0），プラセボ群で 5.00（計算せず）だった [841]。

［特に高齢層での期待よりも低い免疫応答と 2 回接種後の高い副反応は、期待されたよりも高い宿主－細胞タンパク内容と試験に用いた製剤の計画より低い抗原量のためと考えられ、それは最後の多量の薬剤基質の性質研究で明らかになっていた。更なる AS03 アジュバ

[841] Goepfert, P. P. A., et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine formulations in healthy adults: interim results of a randomised, placebo-controlled, phase1-2, dose-ranging study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1257-1270. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00147-X

ントを付加したワクチン候補の開発は、至適な抗原製剤化と用量の同定に焦点を当てると考えられる。]

☆☆SARS-CoV-2 の融合前の spike タンパクの組み換えタンパクワクチン（CoV2 preS dTM）の第 1-2 相試験の中間解析結果に基づき、更なる臨床開発に 2 回接種スケジュールと AS03 アジュバントを選択した。しかし、特に高齢成人で期待されたよりも低い抗体応答と、2 回目接種後に期待されたより高い反応原性が観察された。第 3 相試験へ進むための AS03 アジュバントを伴う CoV preS dTM の至適な製剤の安全性と免疫原性を評価した第 2 相無作為化並行群用量変動試験は、事前に存在する併存疾患のある人，免疫不全の人（最近臓器移植または化学療法を受けた人を除く），重症 COVID-19 の増加したリスクのある人を含む 18 歳以上の成人において、米国とホンジュラスの 20 の臨床試験施設で行われた。妊婦と授乳中の女性，妊娠している可能性のある人では、避妊や禁欲の効果的方法を用いていない人，COVID-19 ワクチン接種者は除外した。参加者は無作為に 1：1：1 で、相互作用応答技術システムを用いて、年齢（18～59 歳と 60 歳以上），迅速抗体診断検査結果（陽性または陰性），高リスクな医療状態（はい、またはいいえ）によって階層化された上で、固定された AS03 の内容を伴う 5 μg（低用量），10 μg（中用量），15 μg（高用量）の COV preS dTM の 2 回接種（1 日目及び 22 日目）に割り付けられた。全参加者と結果の評価者は群割り付けにマスクされた。ワクチンの準備に従事したマスクされていない研究スタッフは、安全性評価解析には参加しなかった。検査を行った全検査スタッフは治療にマスクされた。主要安全性評価の目的は、各ワクチン製剤候補について、全参加者における安全性プロファイルを調べることだった。安全性評価項目は、被験ワクチンを少なくとも 1 回接種された全ての無作為割付を受けた参加者について評価され（安全性評価セット）、本報告では中間研究期間（43 日目まで）を報告する。主要免疫原性評価の目的は、SARS-CoV-2 未感染で、2 回接種を受け、1 日目と 36 日目に検体を提供し、プロトコールからの逸脱が無く、36 日目より前に承認された COVID-19 ワクチンを受けていない参加者における 2 回接種後 14 日（36 日目）の D614G 変異株への中和抗体価を調べることだった。中和抗体価は、疑似ウイルス中和試験を用いて測定し、本報告では 2 回接種後 14 日目までを報告する。副次的免疫原性評価の目的として、未感染ではない参加者における中和抗体を調べた。2021 年 2 月 24 日～3 月 8 日に登録され、無作為に割り付けられた 722 人の参加者のうち、721 人は少なくとも 1 回の接種を受けた（低用量=240，中用量=239，高用量=242）。全てのワクチン接種の後の最初の 7 日に少なくとも 1 つの非自発的に収集した有害反応（接種部位または全身）は、治療群間で同様だった（低用量群の 238 人のうち 217 人［91%］，中用量群の 237 人のうち 213 人［90%］，高用量群の 239 人のうち 218 人［91%］）。これらの有害反応は一時的で、ほとんどが軽度～中等度の強さで、2 回目接種後に、より高い頻度と強度で起こった。4 人の参加者で即時の自発的な有害事象が起こった。2 人（低用量群と中用量群で各 1 人）は治験責任医師によってワクチンに関係していると考えられ、2 人（低用量群と高用量群で

各 1 人）は関係していないと考えられた。5 人の参加者が 7 つのワクチンに関係した受診を要した有害事象を報告した（2 つが低用量，1 つが中用量，4 つが高用量）。ワクチンに関係した重篤な有害事象と特別な関心のある有害事象は報告されなかった。36 日目に SARS-CoV-2 に未感染の参加者では、低用量群の 162 人のうち 158 人（98%），中用量群の 168 人のうち 166 人（99%），高用量群の 166 人のうち 163 人（98%）が、ベースラインから少なくとも 2 倍の D614G 変異株に対する中和抗体価の増加が認められた。未感染の参加者の 36 日目の中和抗体の幾何平均抗体価（GMT）は低用量群で 2189（95%CI：1744-2746），中用量群で 2269（1792-2873），高用量群で 2895（2294-3654）だった。GMT 比（36 日目：1 日目）は低用量群で 107（95%CI：85-135），中用量群で 110（87-140），高用量群で 141（111-179）だった。未感染でない成人の 1 回目接種後 21 日目の中和抗体価は、未感染の成人の 2 回接種後の抗体価より高い傾向があり、未感染でない参加者の 1 回接種後 21 日の GMTs は低用量群で 3134（836-11,815），中用量群で 2338（539-9926），高用量群で 7069（1361-36,725）だった [842]。

［第 3 相試験は 1 回目接種を 10 μg 抗原で、2 回目接種を 5 μg 抗原で行うことになった。］

☆☆追加接種において SARS-CoV-2 に対して、より高く、より広い免疫応答を誘導できる変異株順応ワクチンの価値が調べられている。フランスの研究者は、2 つのアジュバントを付加した組み換えワクチンと mRNA ワクチンである BNT162b2 を追加接種とした場合の免疫原性と安全性を調べる多施設無作為化単盲検を行った。BNT162b2 の 2 回接種（2 回目接種を 3～7 ヶ月前に受けた）COVID-19 と診断された既往の無い成人を、無作為に、BNT162b2 の 3 回目接種，サノフィーGSK SARS-CoV-2 アジュバント付加組み換えタンパク MVD614 ワクチン（元の系統に基づく単価製剤）の 1 回接種，SARS-CoV-2 アジュバント付加組み換えタンパク MVB.1.351 ワクチン（単価ベータ製剤；ベータ・アジュバント付加ワクチン）の 1 回接種の、何れか 1 つでの追加接種に割り付けた。主要評価項目は SARS－CoV-2 の元の D614（野生型）系統または B.1.351（ベータ）変異株に対する微小中和によって測定された、追加接種後 0 日～15 日の間に、中和抗体価が、少なくとも 10 の因子で上昇した参加者の割合だった。主要評価項目は、プロトコールによる集団で調べられ、それは無作為化割付を受けて除外基準に適合しなかった全参加者を対象としていた。他の事前に特定された主要な免疫原性評価項目は、元の D614 系統，ベータ変異株，B.1.617.2（デルタ）変異株，B.1.1.529（オミクロン）BA.1 変異株に対する中和抗体価の 0 日～15 日の上昇割合，抗 spike（S1）IgG レベルの幾何平均，各群における元の系統とオミクロン変異株に対する IFN-γ及び IL-2 分泌 CD4+T 細胞応答だった。2021 年 12 月 8 日～2022 年 1

[842] Sridhar, S., et al. Safety and immunogenicity of an AS03-adjuvanted SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine (CoV2 preS dTM) in healthy adults: interim findings from a phase 2, randomised, dose-finding, multicenter study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 636-648. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00764-7

月 14 日に無作為化割付を受けた 247 人のうち、主として SARS-CoV-2 に対する事前に存在する免疫のために、全部で 24 人が除外された。プロトコールによる集団は 223 人の参加者で、76 人が MVD614 群，71 人が MVB.1.351 群，76 人が B.1.351 群だった。参加者の平均年齢は 40.6 歳で、40%は女性だった。参加者のベースラインの特性に群間で差異は無かった。0 日～15 日の間に中和抗体価が少なくとも 10 の因子で上昇した参加者の割合は、元の系統について、MVD614 群で 55%（95%CI：43-67），MVB.1.351 群で 76%（64-85），BNT162b2 群で 63%（51-74）だった。ベータ変異株については、対応する割合は、45%（95%CI：33-57），85%（74-92），51%（40-63）だった。MVB.1.351 ワクチンは他のワクチンより、元の系統，ベータ変異株，デルタ変異株，オミクロン BA.1 変異株に対して高い中和抗体価を誘導した。抗 S1 の幾何平均抗体価は MVD614 群で 0 日目に 277.1 結合抗体ユニット（BAU）/mL から 15 日目に 1875.1 BAU/mL に、MVB.1.351 群で 206.8 BAU/mL から 2240.8 BAU/mL に、BNT162b2 群で 253.6 BAU/mL から 2405.4 BAU/mL に上昇した。MVB.1.351 ワクチンは高レベルの特異的多機能性 CD4+ 1 型ヘルパーT 細胞応答も誘導した。3 つの追加接種ワクチンの反応原性プロファイルは試験群間で違いは無かった[843]。［短期間の間、ベータ・アジュバント付加 MVB.1.351 ワクチンを用いた非相同追加接種は、mRNA BNT162b2 や MVD614 製剤よりも、ベータ変異株に対して、また、元の系統，デルタ変異株，オミクロン BA.1 変異株に対して、より高い中和抗体応答をもたらした。］

☆☆ブリスベン（オーストラリア）の 1 つの臨床試験施設で行われた新たな分子的留め金［spike glycoprotein-clamp：sclamp］で安定化した融合前立体配座の SARS-CoV2 spike 糖タンパクに基づく MF-59 アジュバント付加組換えタンパク・サブユニット・ワクチンは、無作為化二重盲検プラセボ対照第 1 相試験では、SARS-CoV-2 検査陰性の活動性または以前の SARS-CoV-2 感染の誰とも近密な接触が無く、事前に存在する SARS-CoV-2 の免疫の検査陰性の 18 歳～55 歳の健常成人が対象となった。参加者は、5 つの処置群のうちの 1 つに無作為に割り付けられ、プラセボ，5 µg，15 µg，45 µg の sclamp ワクチンの 28 日間隔 2 回筋注接種，または 45 µg の後にプラセボの接種のどれか 1 つを受けた。主要評価項目は各接種後 7 日以内の自発的局所及び全身性の有害事象と接種後 12 ヶ月までの非自発的有害事象で、57 日目までのデータが報告された。免疫原性は各接種後 28 日目に評価された抗原特異的 IgG ELISA と SARS-CoV-2 微少中和検査で測定された。2020 年 6 月 23 日～8 月 17 日に 314 人の健常人がスクリーニングされ、120 人が無作為に割り付けられ（各群 n=24）、114 人（95%）が 57 日目まで研究を完遂した（平均年齢）325 歳［SD 10.4］，65 人［54%］は男性，55 人［46 人］は女性）。重篤な自発的有害事象は多くなく、プラセボ（8%，2/24）と SARS-CoV-2 sclamp ワクチンの何れかの用量（3%，3/96）の接種を受けた参加者について、同様の割合で起こった。自発的な反応と非自発的な有害事象の両方とも、プラセボと

[843] Launay, O., et al. Immunogenicity and safety of beta-adjuvanted recombinant booster vaccine. N Engl J Med 2022; 387: 374-376. https://doi.org/10.1056/NEJMc2206711

sclamp ワクチンの接種を受けた参加者で同様の割合で起こった。自発的な反応はプラセボ接種者の 79%（19/24）で、SARS-CoV-2 sclamp ワクチンの何れかの用量の接種者の 90%（86/96）で起こった。非自発的な有害事象はプラセボ接種者の 29%（7/24）で、SARS-CoV-2 sclamp ワクチンの何れかの用量の接種者の 36%（35/96）で起こった。SARS-CoV-2 sclamp ワクチンによる免疫は用量に依らず同様の抗原特異的応答を誘導した。5 μg の 1 回目接種の 4 週間後（29 日目）の幾何平均抗体価（GMT）は 6400（95%CI：3683-11,122），15 μg で 7492（4959-11,319），45 μg の 2 回接種群で 8770（5526-13,920），45 μg の 1 回接種群で 8793（5570-13,881）だった。5 μg の 2 回目接種の 4 週間後（57 日目）の幾何平均抗体価は 102,400（95%CI：64,857-161,676），15 μg で 74,725（51,300-108,874），45 μg の 2 回接種群で 79,586（55,430-114,268），45 μg の 1 回接種群で 4795（2858-8043）だった。57 日目に、何れかの用量の sclamp ワクチンの 2 回接種を受けた 68 人の参加者の 67 人（99%）で中和免疫応答が認められたが、45 μg の 1 回接種では 24 人中 6 人（25%），プラセボ接種者 22 人では誰にも認められなかった。sclamp ワクチンの 2 回接種を受けた参加者では用量に依らず同様の中和抗体価が誘導され、5 μg の 2 回接種では GMT 228（95%CI：146-356），15 μg の 2 回接種では 230（170-312），45 μg の 2 回接種では 239（187-307）だった [844]。

［哺乳類の細胞培養由来の MF59 アジュバント付加分子学的留め金で安定化した組換え spike タンパクは強い免疫応答を誘導し、良好な安全性プロファイルだった。しかし、留め金に存在する糖タンパクの 41 のはペプチドは HIV 診断検査の干渉を起こし、広く使うには障碍となると考えられ、ワクチン開発の間の非 spike 向け免疫原性の可能性の重要性を示していた。この反応を改善するために代替的な分子的留め金 3 量体ドメインの研究中である。］

☆☆カナダの研究者は、SARS-CoV-2 spike 糖タンパクを展示する植物で作製したウイルス様粒子ワクチン候補（CoVLP；Medicago 社）の、観察者盲検用量漸増無作為化対照比較第 1 相試験の 42 日目の安全性と免疫原性の中間データを報告した。主要評価項目は短期の認容性／安全性と、中和抗体（NAb）と細胞応答によって評価された CoVLP 製剤の免疫原性だった。この実施中の試験の副次的評価項目はワクチン接種後 12 ヶ月までの安全性と免疫原性の評価だった。成人（18 歳～55 歳，n=180）がケベック州（カナダ）の 2 ヶ所の施設において無作為化が行われ、21 日間隔での CoLVP（3.75 μg，7.5 μg，15 μg）の 2 回筋注の単独、または、AS03 または CpG1018 のアジュバントを付加した接種に割り付けられた（9 群各 20 人ずつ）。全製剤への認容性は良好で、ワクチン接種後の有害事象は概して軽度～中等度で、一時的で、アジュバントを付加した群で最も高かった。血清 NAb に CoVLP

[844] Chappell, K., et al. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted spike glycoprotein-clamp vaccine for SARS-CoV-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1383-1394. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00200-0

の用量効果は認められなかったが、抗体価は両アジュバント付加で有意に上昇した。2 回目接種後、CoVLP+AS03 群での NAb は COVID-19 回復者 35 人（16 人の軽症，8 人の中等症，11 人の重症／危篤感染者の RT-PCR 後 14 日目）の血清の幾何平均抗体価の 10 倍以上高かった。Spike タンパク特異的 IFNγとインターロイキン 4 の両方の細胞性応答も誘導された [845]。

［この事前に特異化された中間解析では CoVLP ワクチン候補の更なる評価を支持する。Medicago 社の CoVLP は *Nicotiana benthamiana* というオーストラリアの普通の植物の一時的な形質移入，植物の細胞核に外来のエピソーム DNA を導入するための安全化した *Agrobacterium tumefaciens* ベクターを用いている。安定化した融合前立体配座の S 糖タンパクの全長を *N. benthamiana* に発現させ、植物の表面から遊離した自然集合したウイルス様粒子（VLPs）は形質膜と細胞膜の事実上の腔に集積する。電顕では、CoVLP は SARS-CoV-2 ウイルスと類似した大きさ（80～120 nM）と形態で、植物細胞の形質膜由来の脂質殻から成り、その中では高密度で S タンパク三量体が固定されていた。CoVLP は 2～8℃保管できる。］

☆☆☆植物中に産生され、SARS-CoV-2 の原系統の融合前の spike タンパクを発現しているコロナウイルス様粒子（CoVLP）をアジュバント（アジュバント・システム 03［AS03］）と組み合わせてワクチンの候補が作られた。85 施設で行われた多国における第 3 相無作為化プラセボ対照比較試験では、18 歳以上の成人を 1：1 で CoVLP+AS03 ワクチンまたはプラセボの 21 日間隔 2 回筋注に割り付けた。主要評価項目は 2 回目接種後少なくとも 7 日に始まる症候性 COVID-19 を防御する CoVLP＋AS03 の有効性で、解析は少なくとも 160 症例の検出後に行われた。臨床試験には全部で 24,141 人が参加し、参加者の年齢の平均値は 29 歳だった。COVID-19 は PCR 検査により、治療企図集団の参加者の 165 人で確認された。シークエンス出来た全ウイルス検体は原系統の変異株を含んでいた。ワクチンの効果は、シークエンスで同定された 5 つの変異株によって起された全ての症候性 COVID-19 に対して 69.5%（95%CI：56.7-78.8）だった。ポスト・ホック解析では、ワクチンの効果は中等度～重症に対して 78.8%（55.8-90.8），ベースラインで抗体陰性だった人では 74.0%（62.1-82.5）だった。COVID-19 の重症例は重症例はワクチン接種群では無かったが、打ち抜き感染症例のウイルス量の中央値は、プラセボ群より 100 以上の因子で低かった。事前に報告すべきとされた有害事象は概ね軽症～中等症で一過性であり、ワクチン群においてプラセボ群より頻度が高かった。局所の有害事象はそれぞれ 92.3%及び 45.5%で起こり、全身性の有害事象は 87.3%及び 65.0%で起こった。自発報告された有害事象の頻度は各接種後 21 まで、及び 43 日目から 201 日目まで両群で同様だった [846]。

---

[845] Ward, B. J., et. al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. Nat Med 2021; 27: 1071-1078. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01370-1

[846] Hager, K. J., et al. Eficacy and safety of a recombinant plant-based adjyuvanted Covid-19

☆水酸化アルミニウムと CpG 1018 でアジュバントされた SARS-CoV-2 S-2P タンパク・ワクチンである MVC-COV1901（メディジェン社，台湾）の安全性と免疫原性を評価するための第 1 相用量漸増非盲検試験では、2020 年 9 月 28 日～11 月 13 日に、77 人の参加者がスクリーニングを受け、そのうち 20 歳～49 歳の 45 人の健常成人に、28 日間隔の 2 回接種で、MVC-COV1901 が 5 µg，15 µg，25 µg の spike タンパクの用量で接種された。各群 15 人ずつだった。中間解析では、全員が 2 回目接種から 28 日間経過観察された。有害事象と検査データが安全性評価のために記録された。血液検体が、異なる時点での液性・細胞性免疫応答を調べるために集められた。自発的有害事象は、ほとんどが軽症で同様だった。熱を出した人は居なかった。2 回目接種後、SARS-CoV-2 spike 特異的免疫グロブリン G の幾何平均抗体価（GMTs）は、5 µg，15 µg，25 µg の各用量群において、それぞれ 7178.2，7746.1，11,220.6 だった。中和活性は 2 つの方法で検出された（43 日目の GMTs 擬似ウイルスについて 538.5，993.1，1905.8；野生型ウイルスについて 33.3，76.3，167.4）。NVC-1901 で誘導された細胞性免疫応答は、IFN-γ 産生細胞数が実質的に高い数で、Th1 に偏した免疫応答が示唆された [847]。

☆台湾の 10 の医療センターと 1 つの地域病院で行われた水酸化アルミニウムと CpG 1018 でアジュバントされた SARS-CoV-2 S-2P 組換えタンパク・ワクチンである MVC-COV1901 の台湾における大規模二重盲検無作為化プラセボ対照第 2 相比較試験では、概して健康または安定した事前に存在する疾患の 20 歳以上の人が登録可能だった。除外基準は、スクリーニングの 14 日以内に海外への旅行，スクリーニング受診の 6 ヵ月以内に海外旅行の意思，免疫抑制疾患，自己免疫疾患の既往，再発の可能性のある悪性腫瘍，出血疾患，抑制されていない HIV 感染，抑制されていない B 型及び C 型肝炎ウイルス感染，SARS-CoV-1 または SARS-CoV-2 感染，何らかのワクチンへのアレルギー，研究の障害とり得る重篤な病態を含む事前に特定された病態などだった（それらに限定されない）。研究参加者は、6 対 1 で MCV-COV1901 またはプラセボの 2 回筋注接種（1 日目及び 29 日目）に無作為に割り付けられた。MCV-COV1901 は、0.5 ml の水溶液に 750 µg b の CpG 1018 と 375 µg の水酸化アルミニウムでアジュバントされた S-2P タンパク 15 µg を含んでいて、プラセボは s 同量の生理食塩水を含んでいた。無作為化は、相互作用的ウェッブ応答系を用いて中心的に行われ、年齢で階層化された（≧20～<65，≧65）。参加者と研究者は、群割り付けにマスクされた。主要評価項目は 1 日目（1 回目のワクチン接種日）から 57 日目（2 回目接種後 28 日目）の安全性，認容性，免疫原性だった。安全性は、少なくとも 1 回の接種を受けた

---

vaccine. N Engl J Med 2022; 386: 2084-2096. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201300

[847] Hsieh, S.-M., et al. Safety and immunogenicity of a recombinant stabikized prefusion SARS-CoV-2 spike protein vaccine (MCV-COV1901) adjuvanted with CpG 1018 and aluminium hydroxide in healthy adults: A phase 1, dose-escalation study. EClinicalMedicine 2021; 38: 100989. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100989

全員で調べた。免疫原性は、プロトコール群での中和抗体と抗 spike 特異的 IgG の幾何平均抗体価（GMTs）と抗体陽性率を測定することで調べた。2020 年 12 月 30 日～2021 年 4 月 2 日に 4173 人の参加者がスクリーニングされ、3854 人が登録され、無作為に割り付けられた。3304 人が MVC-COV1901 群，550 人がプラセボ群だった。全部で 3844 人の参加者（3295 人が MCV-COV1901 群，549 人がプラセボ群）が安全性解析の対象となり、1053 人の参加者（903 人と 150 人）が 2 回の接種を受け、プロトコールによる免疫原性解析の対象となった。第 2 相試験の開始から中間解析時までに、ワクチンに関連した重篤な有害事象は記録されなかった。全研究参加者で最も多い自発的有害事象は接種部位の疼痛（MCV-COV1901 群の 71.2%［2346/3295］，プラセボ群の 23.3%［128/549］）と不快感ないし疲労（MCV-COV1901 群の 36.0%［1186/3295］，プラセボ群の 29.7%［163/549］）だった。熱はほとんど報告されなかった（MCV-COV1901 群の 0.7%［23/3295］，プラセボ群の 0.4%［2/549］）。MCV-COV1901 の 2 回目接種後 28 日目に、野生型 SARS-CoV-2 中和抗体 GMT は 662.3（95%CI：628.7-697.8；408.5 IU/mL）で、GMT 比（ベースラインと比較した抗体価の幾何平均増加倍数）は 163.2（155.0-171.9）で、抗体陽性率は 99.8%（99.2-100.0）だった [848]。

☆☆☆ヨーロッパとラテン・アメリカの 10 ヵ国の 47 センターで行われた CVnCOV SARS-CoV-2 mRNA ワクチン候補の無作為化観察者盲検プラセボ対照第 2/3 相比較試験では、双方向ウェッブ応答システムと国と年齢群（18～60 歳と 61 歳以上）での階層化により、ウイルス学的に確認された COVID-19 の既往の無い成人が 12 μg の mRNA を含む CVnCoV の 0.6 ml の 2 回接種（1 日目と 29 日目）または 0.9%NaCl の 0.6 ml の 2 回接種に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、2 回目接種後 15 日からの全ての重症度及び全ての起因系統についてのウイルス学的に確認された症候性 COVID-19 の最初のエピソードの発生だった。主要評価項目については、信頼区間の下限が 30%を上回っていれば成功と考えられた。鍵となる副次的評価項目は、ウイルス学的に確認された中等度から重症の COVID-19，重症 COVID-19，年齢群による全ての重症度の COVID-19 の最初のエピソードの発生だった。主要安全性評価項目は、第 2b 相の参加者における、各接種後 7 日以内の自発的な局所と全身の有害事象と各接種後 28 日以内の非自発的有害事象、及び第 2b 相と第 3 相の参加者における 2 回接種後 1 年までの重篤な有害事象と特に関心のある有害事象だった。2020 年 12 月 11 日～2021 年 4 月 12 日に 39,680 人が登録され、CVnCoV（n=19,846）またはプラセボ（n=19,834）に無作為に割り付けられ、そのうち 19,783 人は少なくとも 1 回の CVnCoV を、19,746 人は少なくとも 1 回のプラセボを接種した。2021 年 6 月 18 日

[848] Hsieh, S.-M., et al. Safety and immunogenicity of CpG 1018 and aluminium hydroxide-adjuvanted SARS-CoV-2 S-2P protein vaccine MVC-COV1901: interim results of a large-scale, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial in Taiwan. Lancet Respir Med 2021; 9: 1396-1406. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00402-1

までのデータでは、48.2 日（SE 0.2）の平均観察期間後、CVnCoV 群（n=12,851）では 1735.29 人年中 83 症例の COVID-19 が起こり、プラセボ群（n=12,211）では 1569.87 人年中 145 症例が起こり、全体での症候性 COVID-19 に対するワクチンの効果は 48.2%（95.826%CI : 31.0-61.4，p=0.016）だった。中等度～重症の COVID-19 に対する効果は、70.7%（95%CI : 42.5-86.1 ；CVnCoV 群で 1735.29 人年中 12 症例，プラセボ群で 1569.87 人年中 37 症例）だった。18 歳～60 歳の参加者では、症候性疾患に対する効果は 52.5%（95%CI：36.2-64.8；CVnCoV 群で 1591.47 人年中 12 症例，プラセボ群で 1449.23 人年中 136 症例）だった。61 歳以上では、ワクチンの効果の意味のある評価には症例が少な過ぎた（CVnCoV 群で 12 症例，プラセボ群で 9 症例）。多くが全身性の自発的有害事象は、プラセボ群（1978 人中 1344 人［67.9%］）より CVnCoV 群（2003 人中 1933 人［96.5%］）で多く、CVnCoV 群の 542 人（27.1%），プラセボ群の 61 人（3.1%）がグレード 3 の自発的有害事象を報告した。CVnCoV 群の全ての接種後に最も頻繁に報告された局所の反応は接種部位の疼痛（2007 人中 1678 人［83.6%］）で、22 人がグレード 3 の反応だった。最も頻繁に報告された全身性の反応は疲労（2003 人中 1603 人［80.0%］）と頭痛（2003 人中 1541 人［76.9%］）だった。19,783 人の CVnCoV 接種者の 82 人（0.4%）が 100 の重篤な有害事象を報告し、19,746 人のプラセボ接種者の 66 人（0.3%）が 76 の重篤な有害事象を報告した。5 人の CVnCoV 接種者の 8 つの重篤な有害事象と 2 人のプラセボ接種者の 2 t の有害事象が接種関連と考えられた。報告された致死的な有害事象（CVnCoV で 8，プラセボ群で 6）で研究の接種に関連していると考えられたものは無かった。特に関心の有る有害事象は CVnCoV 群の 38 人（0.2%）の参加者とプラセボ群の 31 人（0.2%）の参加者で報告された。これらの事象は CVnCoV 群の 14 人（<0.1%）の参加者とプラセボ群の 5 人（<0.1%）の参加者がワクチン関連と考えられた[849]。

［CVnCoV は全ての重症度の COVID-19 の防止に効果が認められ、許容出来る安全性プロファイルだった。SARS-CoV-2 変異株の出現を含む環境変化と更なる開発のタイムラインを考慮して、CVnCoV 候補の活動を止め、次世代のワクチン候補の開発の努力に焦点を当てるという判断がなされた。］

☆T 細胞の免疫はウイルス感染の抑制で中心的である。CoVac-1 はペプチド・ベースのワクチン候補で、様々なウイルス・タンパクに由来する SARS-CoV-2 T 細胞抗原決定基から成り、Montanide ISA51VG に懸濁化されたトル様受容体 1/2 作動薬である XS15 と組み合わせ、COVID-19 と闘うための深い SARS-CoV-2 T 細胞免疫を誘導することを狙っている。チュービンゲン大学では、18 歳～80 歳の 36 人の参加者を募集して、第 1 相非盲検試験を

[849] Kremsner, P. G., et al. Efficacy and safety of the CVnCoV SARS-CoV-2 mRNA vaccine candidate in ten countries in Europe and Latin America (HERALD): a randomized, observer-blinded, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. Lancet Infect Dis 2022; 22: 329-340. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00677-0

行い、CoVac-1 の 1 回皮下接種を行った。主要評価項目は、56 日目までに解析された安全性だった。CoVac-1 が誘導した T 細胞応答での免疫原性は 28 日目までと 3 ヶ月までの経過観察における主要な副次的評価項目だった。重篤な有害事象やグレード 4 の有害事象は認められなかった。期待された局所の肉芽腫形成は全例で認められたが、全身性の反応原性は無いか軽度だった。多数のワクチン・ペプチドを標的とする SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答は全参加者で誘導され、多機能的な T ヘルパー1 CD4+及び CD8+ T 細胞で仲介されていた。CoVac-1 に誘導されたインターフェロン γ T 細胞応答は経過観察の解析でも持続していて、SARS-CoV-2 感染や既承認のワクチン接種後に検出される応答を超えていた。更に、ワクチンが誘導した T 細胞応答は現下の SARS-CoV-2 の懸念される変異株に影響されなかった [850]。

［B 細胞／抗体の欠損した患者での第 2 相試験中である。］

◎ZyCoV-D は、SARS-CoV-2 の spike の S 遺伝子とシングル・ペプチド（single peptide）の遺伝子を運ぶプラスミド DNA から成る DNA ワクチンの候補である。Spike（S）領域はヒト ACE2 受容体と結合し、ウイルスの細胞内への侵入を仲介する受容体結合ドメイン（RBD）を含んでいる。2020 年 7 月～10 月にインドで行われた単施設非盲検非無作為化第 1 相試験では、18 歳～55 歳の成人が連続的に登録され、用量漸増的な 4 つの治療アームの 1 つに割り付けられた。3 回のワクチン接種は 28 日間隔で行われ、各人は 3 回目接種後 28 日まで経過観察され、安全性と免疫原性が評価された。126 人が登録のためにスクリーニングされた。第 1 相試験全体として 48 人（年齢の中央値 34.9 歳）が登録され、ワクチン接種を受け、48 人中 12 人（25%）が少なくも 1 つの有害事象（自発的な有害事象と非自発的な有害事象の組み合わせ）を研究中に報告した。第 1 相試験では、死亡や重篤な有害事象は認められなかった。84 日目の IgG 抗体価に基づく抗体陽性化した人の割合は、治療アーム 1（1mg ; Needle）では 11 人中 4 人（36.6%），治療アーム 2（1 mg ; Needle-Free Injection System［NFIS］）では 12 人中 4 人（33.33%），治療アーム 3（2 mg ; Needle）では 10 人中 10 人（100.00%），治療アーム 4（2 mg ; NFIS）では 10 人中 8 人（80.00%）だった [851]。

［第 1 相試験では、ZyCoV-D は安全で認容性が良好で抗原性のあるワクチンと考えられた。］

☆☆☆インドの 49 施設で行われた ZyCoV-D（DNA SARS-CoV-2 ワクチン）の多施設二重盲検無作為化プラセボ対照第 3 相比較試験の中間解析では、12 歳以上の健常参加者は、1

---

[850] Heitmann, J. S., et al. A COVID-19 peptide vaccine for the induction of SARS-CoV-2 T cell immunity. Nature 2022; 601: 617-622. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04232-5

[851] Momin, T., et al. Safety and immunogenicity of a DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZYCoV-D): Results of an open-label, non-randomized phase I part of phase I/II clinical study by intradermal route in healthy subjects in India. EClinicalMedicine 2021; 38: 101020. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101020

対 1 で、ZyCoV-D ワクチン（接種当たり 2 mg）またはプラセボに割り付けられた。双方向のウェッブ応答システムが参加者の無作為化割付（4 ブロック），合併症の有るまたは無い 60 歳以上の人及び 12～17 歳の人の登録のために用いられた。それは、同様に、免疫原性のための 600 人の参加者（6 ブロック）の同定のためにも用いられた。参加者，研究者，転帰審査者は治療の割付を知らされなかった。ワクチンまたはプラセボが筋注または針の無い接種システムで 28 日間隔で 3 回接種された。主要評価項目は、標的とする症例数（中間解析 n=79, 完全解析 n=158）が達成されるまでの 3 回目接種後 28 日での最初の症候性 RT-PCR 陽性の COVID-19 の症例数だった。解析はプロトコールによる集団で行われ、それは、ワクチンまたはプラセボの 3 回接種を受けたベースランの SARS-CoV-2 状態が陰性の全参加者から成っていた。安全性と認容性の審査は安全性集団に基づいて行われ、それは、被験ワクチンまたはプラセボを少なくとも 1 回接種したことが分かっている全登録参加者から成っていた。2021 年 1 月 23 日～6 月 23 日（データ・カットオフ）に、33,194 人がスクリーニングされ、そのうち 5241 人がスクリーニング基準に適合せず、27,703 人が登録され、無作為に ZyCoV-D（n=13,851）またはプラセボ（n=13,852）に割り付けられた。プロトコールにより、81 症例が登録され、効果解析の対象となった（ZyCoV-D 群の 20/12,350 及びプラセボ群の 61/12,320）。ZyCoV-D ワクチンの効果は 66.6%（95%CI：47.6-80.7）だった。非自発的に報告された有害事象の発生率は、両群で同様だった（Zy-CoV-D 群で 623［4.49］］，プラセボ群で 620［4.47%］）。データ・カットオフにおいて報告された 2 例の死亡があったが、何れも被験療法に関連しているとは考えられなかった[852]。
［本治験はインドにおける感染第 2 波のピークで進行中で、それは主としてデルタ（B.1.617.2）変異株によっていた。］

☆☆☆Valneva 社（オーストリア）の COVID-19 ワクチン（VLA2001）はアジュバントを付加した不活性化全ウイルス SARS-CoV-2 ワクチンである。VLA2001 の初回接種の安全性と免疫原性を ChAdOx1 nCoV-19 と比較した免疫架橋第 3 相試験（COV-COMPARE）では、医学的に安定している（研究者によって決められた）18 歳以上の参加者が英国の 26 施設で登録された。試験の二重盲検無作為化対照アームにおいて、30 歳以上の参加者が無作為に VLA2001（0.5 ml；1 用量当たり 33 抗原単位［AU］）または ChAdOx1 nCoV-19（0.5 ml；1 用量当たり 2.5×10^8 感染単位）の 2 回接種（1 日目及び 29 日目）に 2 対 1 で割り付けられた。もう 1 方のアームでは、18～29 歳の参加者が VLA2001（同量）の 2 回接種を非盲検で 1 日目と 29 日目に受けた。主要免疫原性評価項目は、30 歳以上の成人における、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種に対する VLA の 2 回接種種スケジュールの 43 日目の免疫応答で、中和抗体の幾何平均抗体価（GMTs）の優越性（両側有意レベル 5%で GMT 比>1）

[852] Khobragade, A., et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZyCoV-D): the interim efficacy results of a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study in India. Lancet 2022; 399: 1313-1321. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00151-9

及び抗体陽性化率の非劣勢（群間の差異の 95%信頼区間の下限が-10%の非劣勢境界）で測定した。主要安全性評価項目は 43 日目までの全参加者における全ての有害事象の頻度と重症度だった。安全性は、少なくともワクチンを 1 回接種した全参加者で解析された。GMTs はベースラインで抗体陰性で、ワクチン接種後少なくとも 1 回の評価可能な抗体価測定があり、研究中に確認された COVID-19 が無い 30 歳以上の参加者の一部で解析された。また、抗体陽性率は免疫原性集団から大きなプロトコール逸脱をした参加者を除いた人から成るプロトコールによる集団で解析された。各時点について、データが利用可能な参加者だけが解析の対象となった。2021 年 4 月 28 日～6 月 3 日に、4181 人の個人がスクリーニングされ、4017 人が登録され、そのうち 2975 人（74%）は 30 歳以上で、無作為に VAL2001（n=1978）または ChAdOx-1 nCoV-19（n=997）接種に割り付けられ、1042 人（26%）は 18～29 歳だった（全員が非盲検で VAL2001 を接種された）。4012 人が、少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた（1040 人は非盲検 VAL2001 群，1977 人は無作為化割付を受けた VAL2001 群，995 人は ChAdOx1 nCoV-19 群）。免疫原性集団は無作為化割付を受けた VAL2001 群の 492 人と ChAdOx1 nCoV19 群の 498 人から構成され、VAL2001 群の 3 人の参加者がプロトコールによる集団から除外された。VAL2001 は ChAdOx1 nCoV-19 より高い中和 GMTs を誘導し（803.5［95%CI：748.5-862.6］対 576.6［543.6-611.7］; GMT 比 1.39［95%CI：1.25-1.56］, p<0.0001）、非劣勢の抗体陽性化率だった（456 人中 444［97.4%］vs 449 人中 444 人［98.9%］; 差異-1.5%［95%CI：-3.3-0.2］）。何らかの有害事象が非盲検 VAL2001 群の 963 人（92.6%）で、無作為化割付を受けた VAL2001 群の 1755 人（88.8%）で、ChAdOx1 nCoV-19 群の 976 人（98.1%）で報告された。報告されたほとんどの有害事象の重症度は軽度または中等度だった [853]。

［VAL2001 は Vero 細胞で作製された全ウイルス SARS-CoV-2 ワクチンで、β プロピオラクトンで不活性化されていて、ウイルスの Spike タンパクの生来の表面構造を保存している。用いられている系統はローマで診断された武漢からの中国人旅行者から由来していて、祖先武漢参照シークエンスと 99%以上のシークエンス同一性がある。VAL2001 は cytosine phsphoguanine（CpG）1080 と水酸化アルミニウムでアジュバントされている。VAL2001 は EU で承認されている。］

（25）ＢＣＧ（Bacillus Calmette-Guérin）ワクチン

Ａ．COVID-19 抑制効果に肯定的なもの

[853] Lazarus, R., et al. Immunogenicity and safety of an inactivated whole-virus COVID-19 vaccine (VAL2001) compared with the adenoviral vector vaccine ChAdOx1-S in adults in the UK (COV-COMPARE): interim analysis of a randomised, controlled, phase 3, immunogebridging trial. Lancet Infect Dis 2022; 22: Sept 5 (online). https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00502-3

☆☆☆ギリシャ（6 歳時に全員に BCG 接種が）における高齢者における BCG ワクチン接種の効果を調べる無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験では、198 人の 65 歳以上の高齢患者が BCG またはプラセボのワクチン接種を受け、12 ヶ月間新規感染について経過観察された。中間解析では、BCG ワクチンは、最初の感染までの期間を有意に延長した（中央値 16 週対 11 週［プラセボ］）。新規感染の発生率はプラセボ群で 42.3%（95%CI：31.9-53.4），BCG 群で 25.0%（16.4-36.16）で、ほとんどの防御は恐らくウイルスが原因と考えられる呼吸器感染症に対してだった（ハザード比［HR］0.21［95%CI：0.06-0.72］，p=0.013）。BCG ワクチンは、12 ヶ月まで新規感染症の発生率の独立した防御因子だった（0.56［0.32-0.99］，p=0.048）。主要な副次的評価項目である 1 年当たり患者ー感染数は、プラセボ群で 100 人当たり 57.7，BCG 群で 100 人当たり 33.3 だった（p=0.003）。57 人のサブグループ（プラセボ群の 31 人と BCG 群の 26 人）で、末梢血単核球（PBMCs）のワクチン接種前及び 3 ヶ月後の 2 時点での内因性免疫応答の産生を調べたところ、刺激後 PBMCs による TNFα，IL-1β，IL-10（自然免疫記憶 trained immunity）が BCG 群ではプラセボ群と比較して増強していた。また、*IL-6* 及び *TNFα* の領域にあるリジン 27 におけるヒストン H3 アセチル化（H3K27ac）のレベルは BCG 群ではプラセボ群に対して増加しており、BCG ワクチン接種によるエピジェネティックなリプログラミングが示唆された。有害事象に違いは認めなかった [854]。

☆米国の研究者は、重症 COVID-19 からの BCG の交差防御に関する可能性のある生物学的基礎についての根拠をレビューし、可能性のある交絡因子（COVID-19 感染のステージ，開発，地方性，人口密度，年齢構成など）の影響を緩和するための疫学的分析を改良した。異なる社会的に類似した国々での国内での BCG ワクチンの普遍的展開の程度の評価である BCG インデックスと COVID-19 の死亡率の強い相関が認められ（r^2=0.88, p=8×10^{-7}）、10%の BCG インデックスの上昇は、10.4%の COVID-19 死亡率低下と相関した。BCG ワクチンと死亡率との間に相関が無いという帰無仮説は成り立たない結果となり、BCG は防御的効果を持つと考えられた [855]。
［分析は粗いスケールでの分析に限られているので、注意が必要である。］

◎ミシガン大学の研究では、少なくとも 2000 年まで BCG ワクチンの義務的接種を行っていた国と、していなかった国の COVID-19 の状況を比較した。報告のバイアスの体系的影響を最小限とするため、全国的な流行の最初の 30 日の間の確定例（135 ヵ国）と死亡（134 ヵ国）の両方の 1 日 1 日の増加率を解析した。30 日間の期間は、全国的な流行の開始時に

---

[854] Giamarellos-Bourboulis, E. J., et al. ACTIVATE: Randomized clinical trial of BCG vaccination against infection in the elderly. Cell 2020; 183: 315-323.e9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.051

[855] Escobar, L. E., et al. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). PRNS 2020; 117: 17720-17726. https://doi.org/10.1073/pnas.2008410117

始まるように調整された。線形混合モデルでは、年齢の中央値，1 人当たり GDP，人口密度，人口サイズ，総移住率，様々な文化的次元（個人主義等）で補正した後に、COVID-19 症例数及び死亡数の両方の増加率に対する、義務的 BCG 政策の有意な影響が認められた[856]。

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

☆オランダの研究者は、BCG ワクチンの安全性を調べるため、BCG 接種を 5 年以内に受けた人（266 人）と受けていない人（164 人）の健常人の 3 つのコホートにおいて、COVID-19 と関連する症状を後ろ向きに調査した。COVID-19 と診断された症例の割合は、BCG 接種群と対照群で違いは無く（1.5%対 1.2%, p=1）、両群とも入院例は無かった。オランダでは、BCG ワクチンは、COVID-19 の流行中、症状（熱，咳，息切れ，頭痛，鼻漏，その他）の頻度の上昇とは関連していなかった。BCG ワクチンは、COVID-19 の流行中の病気（sickness）報告した人の頻度の減少（補正オッズ比 ［AOR］0.58，p<0.05），少なくとも 1 つの症状の出る頻度の低下（AOR 0.65，p<0.05），強い疲労の頻度の減少（AOR 0.37，p<0.01）と有意に相関していた。自然免疫の BCG への応答性は、COVID-19 流行期の病気や症状の頻度と相関していなかった[857]。

◎イスラエルの研究者は、一定以上の人口の大きさと 100 万人当たり死亡数（death per million : DPM）のある 55 ヵ国の解析で、COVID-19 の流行が進につれて、BCG 接種の年数と低い DPM の強い逆相関を認めた。各国の 23 の経済学的，人口統計的，健康に関連した，流行の抑制政策に関連した定量的データを用いた多変量回帰解析では、COVID-19 の結果に、BCG 接種の年数が優位に貢献していることが実証された。年齢のグループで区切った国々の解析では、若年層（0-24 歳）の BCG 接種の実施で強い相関が認められた。さらに、最近 15 年間の接種で強い相関と統計学的優位性が認められたが、麻疹や風疹の広く用いられているワクチンのプロトコルとの相関は認められなかった[858]。

B．COVID-19 抑制効果に否定的なもの

☆☆☆南アフリカの医療従事者における COVID-19 による疾患と死亡を減少させるための

---

[856] Berg, M. K., et al. Mandated Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination predicts flattened curve for the spread of COVID-19. Sci Adv 2020; 6: eabc1463. https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1463

[857] Moorlag, S. J. C. F. M., et al. Safety and COVID-19 symptoms in individuals recently vaccinated with BCG: a retrospective cohort study. Cell Rep Med 2020; 1: 100073. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100073

[858] Klinger, D., et al. Significantly improved outcomes in countries with higher BCG vaccination coverage: a multivariable analysis. Vaccines 2020; 8: 378. https://doi.org/10.3390/vaccines8030378

BCG を評価した無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、南アフリカのケープタウンの 3 ヶ所の施設で、病気，妊娠，授乳，免疫不全，BCG に対する過敏症，行っている研究的 COVID-19 治療の無い医療従事者が募集された。参加者は、BCG または生食（1 対 1）を皮下に接種を受け、1 年間 4 週間毎に 1 回接触された。COVID-19 検査は症状があれば行われた。入院，COVID-19，呼吸器系感染症が Cox の比例ハザードモデルと事象までの時間解析で調べられ、事象の重症度は事後のマルコフ解析で調べられた。2020 年 5 月 4 日～10 月 23 日に、1000 人の医療従事者を登録し、年齢の中央値 39 歳（IQR：30-49），70.4%が女性，16.5%が看護師，14.4%が医師，48.5%が潜在的結核があり、15.3%は SARS-CoV-2 暴露の根拠があった。COVID-19 のための入院は 15 人（1.5%）で起こり、10 人（66.7%）は BCG 群，5 人はプラセボ群（33.3%）で、ハザード比（HR）は 2.0（95%CI：0.69-5.9，p=0.20）で、統計学的に有意な防御が無いことを示していた。同様に、BCG は、COVID-19 にも、統計学的に有意な効果は無かった（p=0.63，HR＝1.08［95%CI：0.82-1.42］）。2 人の参加者（0.2%）が COVID-19 で、2 人（0.2%）が他の理由で死亡したが、全員プラセボ群だった [859]。

☆イスラエルで、3 月 1 日～4 月 5 日に、COVID-19 と同様の咳・呼吸困難・発熱の症状のある患者の鼻腔咽頭検体での PCR 検査の SARS-CoV-2 陽性率は、1979-1981 年生まれの BCG 接種を受けた世代と、1983-1985 年生まれの BCG 接種を受けていない世代の間で、有意な差は無かった［11.7%（361/3,064）対 10.4%（299/2,869）；差 1.3%［95%CI：-0.3%-2.9%、p=0.09］。また、人口 10 万人当たりの陽性率でも有意差は無かった（接種有り群で 121 人，接種無し群で 100 人;差 10 万人当たり 21 人［95%CI：10 万人当たり-10-50、p=0.15］）。両者で 1 例ずつ重症例があり（人工呼吸 or ICU）、死亡例は無かった [860]。

◎イタリアの医師は、BCG ワクチンの対象となっており、それと並んで、現在の状況では、最も COVID-19 への感染に暴露されている医師である。イタリアの医師を対象として、BCG ワクチン接種の有無と COVD-19 への感染の関係を調査した研究では、BCG ワクチン接種群と非接種群で COVID-19 の感染率に差を認めなかった [861]。

	参加者	平均年齢	BCG ワクチン接種有り	BCG ワクチン接種無し
女性	838（43.97%）	45.9	480（45.20%）	358（42.42%）

[859] Upton, C. M., et al. Safety and efficacy of BCG re-vaccination in relation to COVID-19 morbidity in healthcare workers: a double-blind, randomized, controlled, phase 3 trial. eClinincalMedicine 2022; 48: 101414. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101414
[860] Hamiel, U., et al. SARS-CoV-2 rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults. JAMA 2020; 323: 2340-2341. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8189
[861] Patella, V., et al. The bacillus Calmette-Guérin vaccination allows the innate immune system to provide protection from severe COVID-19. PRNS 2020; 117: 25205-25206. https://doi.org/10.1073/pnas.2015234117

男性	1,068（56.03%）	54.4	582（54.80%）	486（57.58%）
合計	1,906	50.7	1,062（55.72%）	844（44.28%）
COVID-19 への感染			23（2.17%）	14（1.66%）
有意差			NS（p=0.505）	

○テキサスの研究者は、BCG ワクチンが SARS-CoV-2 の病態や死亡に対する防御となっているという所見を、人口 100 万人当たりの COVID-19 死亡率または日々の COVID-19 の症例死亡率（つまり症例当たり死亡／感染の日数［dpc/d］）と 1980 年以前の普遍的な BCG ワクチンの存在または普遍的ワクチンの確立の年との国ベースの相関を調べることで検証した。これらの相関を、2020 年 4 月 3 日と 5 月 15 日の両方において公的に利用できるデータベースに基づき多変量回帰モデルで分析した。5 月 15 日のデータに基づくと、人口 100 万人当たりの COVID-19 死亡は 1980 年以前の普遍的な BCG ワクチンと逆相関したが、このことは COVID-19 dpc/d とは両日ともに認められなかった。また、そのような解析における可能性のある恣意的選択のバイアスも示した。結果として、COVID-19 に関する発表が急に増える中で注意が必要である。政治的・経済的な，恣意的選択による，恐怖や不安の関連したバイアスは、科学的正確さを不明確にしてしまうからである [862]。
［世界の COVID-19 疫学的データは信頼できず、仮設による科学的発見の核として使われる前に批判的に検査されるべきである。］

○多数の疫学的解析が COVID-19 の発生率と BCG ワクチン政策の相関を示しているが、これらの研究では、交絡因子の体系的な補正が行われていない。テキサス大学の研究者は、交絡因子（人口密度，年齢の中央値，結核の発生率，都市部の人口など）、最も顕著なのは検査率で補正すると、BCG ワクチン政策と COVID-19 感染率や死亡率との間に相関は認められなかった。SARS-CoV-2 検査率の高い国（住民 100 万人当たり 2500 検査以上）に限った場合、住民 100 万人当たり COVID-19 症例数と BCG ワクチン政策の間には、もはや有意な相関は認められなかった。更に、心血管病による死亡率や喫煙率などの合併疾患に関する変量が、それぞれ、COVID-19 の感染率と死亡率に有意に相関していた [863]。
［報告バイアスが我々の観察を間違えさせるが、我々の疫学的所見は全体として BCG ワクチン政策が COVID-19 の可燃と関連する死亡とに相関するという所見を提供しない。］

○南アフリカ，オーストラリア，英国の研究者は、感染への国の特異的な応答，人口統計学

[862] Szigeti, R., et al. BCG protects against COVID-19? A word of caution. PLoS ONE 2020; 15: e0240203. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240203
[863] Hensel, J., et al. Protection against SARS-CoV-2 by BCG vaccination is not supported by epidemiological analyses. Sci Rep 202; 10: 18377. https://doi.org/10.1038/s41598-020-75491-x

と健康で補正した BCG ワクチンの SARS-CoV-2 の病態と死亡率に対する相関を調べた。2020 年 5 月 31 日時点の WHO の状況報告による SARS-CoV-2 症例と死亡が用いられた。最初の 100 例以後の少なくとも 28 日で、BCG に関する情報が入手可能な国が対象となった。各国における症例及び死亡と BCG ワクチン政策との関係を調べるためにログ線形回帰モデルを用い、人口の大きさ，国内総生産，65 歳以上人口の割合，厳格なレベルの施策，検査レベル，喫煙割合，100 例目が報告された日から 2020 年 5 月 31 日までの時間の違いで補正した。更に、解析がより早い時点で行われていたならば認められたと考えられる関係を調べた。この研究では 97 ヵ国が対象で、そのうち 73 ヵ国は現在 BCG 政策を採っており、13 ヵ国は以前 BCG 政策を採ったことがあり、11 ヵ国は一度も BCG 政策を採ったことは無かった。ログ線形回帰モデルでは、国家レベルの BCG の状況は、SARS-CoV-2 の症例や死亡に対して効果を持たなかった。単変量ログ線形回帰モデルでは、時間経過とともに相関が弱くなる傾向があった。BCG ワクチン政策と SARS-CoV-2 症例及び死亡の両方との間の相関について、統計学的な根拠は認められなかった [864]。

[864] Chimoyi, L., et al. An ecological study to evaluate the association of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination on cases of SARS-CoV-2 infection and mortality from COVID-19. PLoS ONE 2020; 15: e0243707. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243707

Ⅳ．感染状況，変異株等

（１）感染状況，ウイルス検査

☆☆☆アイスランドの COVID-19 高リスク者（有症状、最近の高リスク国への旅行、感染者との接触）9199 人に対する検査（1 月 31 日～3 月 16 日）では、陽性者の 43%は無症状で、10 歳未満（6.7%）の方が 10 歳以上（13.7%）より陽性率が低かった。研究の早期に陽性となった人では、研究の後期に比較して、最近海外を旅行した人が多かった。一方、PCR 検査による COVID-19 の無症候住民のスクリーニング検査（3 月 16 日～4 月 4 日に約 13,000 人［人口の 6%］の検体採取）では、0.6%～0.8%が陽性だった。10 歳未満の約 600 人の検査では陽性者は無かったが、10 歳以上では 0.8%だった。高リスク者の検査でも（11.0%対 16.7%）、住民スクリーニング検査でも（0.6%対 0.9%）、女性は男性より陽性率が低かった。SARS-CoV-2 のシークエンスのハプロタイプは広く、経時的に変化していた。住民スクリーニング検査での感染住民の割合は、20 日間のスクリーニング期間変わらなかった [865]。

☆☆無症状者からの伝播は、COVID-19 の起因病原体である SARS-CoV-2 の特記すべき特徴であるが、感染率は明らかではない。発症しない SARS-CoV-2 感染者の割合を見積もったカリフォルニアの研究者のレビューでは、2020 年 11 月 7 日までに報告された 61 の研究結果が対象となり、そのうち 43 は現在の SARS-CoV-2 感染を検出するために鼻腔咽頭検体の PCR 検査を行い、18 は現在または過去の感染を検出するために抗体検査を行っていた。症状の状態の進展についての情報を報告していた経時的データのある 14 の研究では、検査陽性で検査時に無症状だった人の 4 分の 3 近くの人が無症状のままだった。最も質の高いエビデンスは、イングランド（n=365,104）とスペイン（n=61,075）の国家的な代表標本の抗体検査で、それらでは、少なくとも 3 分の 1 の SARS-CoV-2 感染は無症状だった [866]。

◎妊婦は医療システムと多様な接触があり、結局多くが出産のために入院するため、このパンデミックにおいて、固有の問題である。コロンビア大学医療センターでは、2020 年 3 月 13 日に妊婦において最初の COVID-19 を診断し、その後出産のために入院する妊婦に SARS-CoV-2 感染を検出するために鼻腔咽頭検体と定量的 PCR 検査によれる全例検査を開始した。2020 年 3 月 22 日～4 月 4 日に、215 人の妊婦がニューヨーク長老派アレン病院とコロンビア大学アーヴィング医療センターで出産した。全員が入院時に COVID-19 の症状のスクリーニングを受けた。4 人（1.9%）が入院時の熱や他の COVID-19 の症状があり、4 人全員が SARS-CoV-2 陽性だった。211 人の無症状の女性では、全員が入院時に熱は無か

---

[865] Gudbjartsson, D. F., et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl J Med 2020; 382: 2302-2315. https://doi.org/10.1056/nejmoa2006100

[866] Oran, D. P., et al. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic. Ann Intern Med 2021; 174: 655-662. https://doi.org/10.7326/m20-6976

った。鼻腔咽頭検体は COVID-19 の症状の無い 211 人の女性のうちの 210 人（99.5%）から得られ、そのうち 29 人（13.5%）が SARS-CoV0-2 陽性だった。すなわち、入院時に SARS-CoV-2 陽性だった 33 人のうち 29 人（87.9%）は無症状だった。入院時に無症状だったが SARS-CoV-2 陽性だった 29 人の女性のうち、3 人（10%）が出産後の退院の前に熱を出した（入院期間の中央値 2 日）。これらの患者のうち 2 人は子宮内膜炎を推定して抗生物質の投与を受け（ただし 1 人は局在的症状は無かった）、1 人では COVID-19 のための発熱と推定して補助的ケアを受けた。入院時に鼻腔咽頭検体検査が陰性だった 1 人の患者に、出産後に症状が出た。最初の検査から 3 日後の再度の SARS-CoV-2 検査で陽性だった [867]。［分娩時に SARS-CoV-2 陽性のほとんどの患者は無症状で、陣痛分娩室に入院した無症状の患者の 8 人に 1 人以上が SARS-CoV-2 陽性だった。高い無症状陽性率は、流行地域であることを反映していると考えられるが、無症状の分娩患者における COVID-19 のリスクを強調する。更に、偽陰性が在ることを考慮すると、実際の流行地域の無症状感染率は非常に高いと考えられる。］

☆広州市の 94 人の COVID-19 患者の検討では、他人への感染性は発症の 12.3 日前（95%CI: 5.9-17）からから始まり、発症時（-0.9 日-0.9 日）にピークとなると考えられた。他人への感染の約 44%（30-57）は、無症状の期間に起こっていると計算された。更に、発症前 7 日前までには 0.1%の感染しか起こっておらず、発症 5 日前までに 1%の感染が起こり、9%の感染が 3 日前までに起こると考えられた [868]。

◎SARS-CoV-2 の無症状感染に関する研究結果の叙述的レビューでは、無症状者は、SARS-CoV-2 患者の約 40%～45%を占めていて、恐らく 14 日を超える長い期間にわたって、他人へウイルスを感染させることが出来る。無症状感染は、CT 上で検出される無症状肺炎と相関していると考えられる。無症状者によって密かに感染が拡がる危険が高いため、検査対象には、無症状者を含めることが肝要である。現行の検査法は、検査数やコストの問題，1 回限りであることなどの制約があるため、クラウド化されたデジタル・ウェアラブル・データや、下水の汚泥のモニタリングなどの公衆衛生サーベイランスのための新たな戦略が必要である [869]。

☆武漢の COVID-19 のために特別に創られた 3 つの医療センターにおける、COVID-19 の

---

[867] Sutton, D., et al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med 2020; 382: 2163-2164. https://doi.org/10.1056/nejmc2009316

[868] He, X., et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med, 2020; 26: 672-675. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5; He, X., et. al. Author correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med 2020; 26: 1491-1493. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1016-z

[869] Oran, e, D. P., et al. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Ann Intern Med 2020; 173: 362-367. https://doi.org/10.7326/m20-3012

経過中のウイルスの陽性率と抗体陽性化に関する後ろ向き研究では、3192 人の SARS-CoV-2 感染患者が対象となった。SARS-CoV-2 の RT—PCR 検査は 12,780 回行われ、24.0%が陽性となった。検査で確認された 2142 人の患者では、ウイルスの検査陽性率は最初の 3 日以内にピークとなった。ウイルス検査陽性の持続期間の中央値は、危篤患者で 24.0 日（95%CI：18.9-29.1）、非危篤患者で 18.0 日（16.8-19.1）だった。危篤になることは、ウイルス検査陽性が長引く独立したリスク因子だった（ハザード比 0.700［95%CI：0.595-0.824］，p<0.001）。検査で COVID-19 が確認された患者では、IgM の陽性率は第 1 週に 19.3%で、第 5 週目でピークとなり（81.5%）、その後、第 9～10 週以内に約 55%へ安定的に減少した。IgG 陽性率は第 1 週は 44.6%で、第 4 週に 93.3%に達し、高いままだった。同様な抗体応答が臨床的に診断された症例でも認められた。血清の炎症性マーカーは危篤患者では高いままだった。非危篤患者では、ウイルス検査陽性が短い人と比較して、持続的なウイルス検査陽性の人では、高い割合で、全経過にわたって IgM 抗体価が低かった（<100 AU/mL）[870]。

◎シアトルの全共同体の多施設サーベイランス研究では、呼吸器症状のある人のインフルエンザや他の病原体に対する検査を行っている（患者はオンラインで登録し、キットが迅速配達サービスで届けられ、鼻腔中央の検体を家庭採取し、返送する。）。ワシントン州における最初の COVID-19 症例の同定後、検体は SARS-CoV-2 も調べるようになった。2020 年 1 月 1 日～3 月 9 日に 3524 人の参加者オンライン参加の後に検体を提供し、そのうち 2353 人（66.8%）が必要手続を終了した。SARS-CoV-2 は、2 人の子供を含む 25 人（1.1%）に検出された。登録は 2 月下旬に顕著に増加し、多くは COVID-19 についての公的な心配によって動機付けられたようだった。収集キットの一部（2353 のうち 1316［55.9%］）は、参加者への同日配達となっていて、配達時間の中央値は 2.3 時間（IQR：1.7-3.1）だった。検体収集から検査所が検体を受け取るまでの日数の中央値は 2 日（IQR：2-4）だった。家庭採取した鼻腔中央検体の半定量的なウイルス量は、SARS-CoV-2，他の呼吸器ウイルス，ヒト細胞マーカーである R Nase P について、経時的に安定していた。パンデミック早期におうて、25 人の COVID-19 感染者のうち、臨床的ケアを求めていたのは 7 人（28%）だけだった。最も多い臨床症状は疲労，筋肉痛，熱、咳，悪寒だった。検体採取前の症状の持続の中央値は 4 日だった。9 人の参加者（36%）が検体採取時に症状が出て 2 日以内だった。他の呼吸器ウイルスとの共感染は 4 例（16%）で認められた [871]。

［COVID-19 パンデミックが拡大する中で、スケールを増すことが可能で、臨床的ケアを求めないと考えられる人からの検体収集に最低限の接触だけが必要な、簡単な方法の広範

[870] Fu, Y., et al. Dynamics and correlation among viral positivity, seroconversion, and disease seveiry in COVID-19. Ann Intern Med 2021; 174: 453-461. https://doi.org/10.7326/m20-3337
[871] Chu, H. Y., et al. Early detection of Covid-19 through a citywide pandemic surveillance platform. N Engl J Med 2020; 382: 185-187. https://doi.org/10.1056/nejmc2008646

な開始が、市中症例の早期検出に非常に重要である。]

◎長期療養施設（lomg-term care facility）は、居住者の高齢と頻繁な慢性の基礎健康状態の問題及び医療従事者の地域内の施設間の移動のために、COVID-19 の流行から深刻な結果となる高リスクの場である。2020 年 2 月 28 日の、キング・カウンティのある介護施設において COVID-19 症例が認められた後、シアトルとキング・カウンティの当局は CDC の援助を得て、症例調査，接触者追跡，暴露された人の待機，症例と疑い例の隔離，オン・サイトの感染防止と抑制の増強を開始した。2020 年 3 月 18 日時点で、101 人の居住者，50 人の医療従事者，16 人の訪問者に影響している全部で 167 の COVID-19 確認症例が、疫学的に、この施設と結び付きががあった。居住者の症例の多くは COVID-19 と一致する呼吸器症状があった。しかし、7 人の居住者では症状が記録されなかった。居住者，訪問者，従業者の入院率はそれぞれ 54.5%, 50.0%, 6.0%だった。居住者の症例致死率は 33.7%（34/101）だった。3 月 18 日時点で、キング・カウンティでは、少なくとも 1 例の COVID-19 症例が確認された長期療養施設は全部で 30 だった [872]。
［長期療養施設では、COVID-19 の導入を防ぐために、感染した可能性のある従業者や訪問者の同定と除外，感染した可能性のある患者の積極的モニタリング，適切な感染予防と抑制策を開始するための率先した方策が必要である。]

◎高度看護施設（skilled nursing facility）の中では、SARS-CoV-2 感染は速やかに拡がることが出来る。或る高度看護施設で COSVID-19 症例が確認された後、伝播を評価し、居住者の感染を同定するための症状に基づくスクリーニングの適切さを評価した。1 週間間隔で、2 つの連続した発生率の点調査を行い、施設の居住者は鼻腔咽頭検体と口腔咽頭検体の、RT-PCR 検査，ウイルス培養，シークエンスを含む SARS-CoV-2 検査を行った。14 日前からの症状が記録された。検査陽性の無症候の居住者は 7 日後に再評価された。SARS-CoV-2 に感染した居住者は、典型的な症状（咳，熱，息切れ）のある症候性，非典型的症状だけの症候性，前症候性，無症候性に分けられた。この高度看護施設の 1 人の居住者に最初の検査陽性結果が出た 23 日後に、89 人の居住者のうち 57 人（64%）が SARS-CoV-2 検査陽性となった。発生率の点調査に参加した 76 人の居住者の中で、48 人（63%）が陽性だった。これら 48 人の中で、27 人（56%）は検査時に無症状だったが、24 人ではその後症状が出た（発症までの期間の中央値 4 日）。これら 24 人の前症候性の居住者は、中央値 23.1 の rt-PCR サイクル閾値で、活性のあるウイルスは 17 人の居住者から得られた。4 月 3 日の時点で、SARS-CoV-2 に感染した 57 人の居住者のうち 11 人は入院しており（3 人は ICU）、15 人が死亡していた（死亡率 26%）。検体のシークエンスを行った 34 人の居住者のうち 27 人（79%）では、1 ヌクレオチドの違いのある 2 つのクラスターに適合するシークエンスがあ

[872] McMichael, T. M., et al. Epidemiology of Covid-19 in a long-term care facility in King county, Washington. N Engl J Med 2020; 382: 2005-2011. https://doi.org/10.1056/nejmoa2005412

った[873]。
［検査で陽性となった居住者は半数以上が検査時に無症状で、伝播に寄与したと考えられた。症状のある居住者だけに焦点を当てた感染抑制策では、施設に SARS-CoV-2 が導入された後には伝播抑制には不十分である。］

☆3 月 26 日～4 月 22 日の米国の 3 つの小児外科病院（フィラデルフィア，ヒューストン，シアトル）で、COVID-19 に感染が確認されていない 19 歳以下の全術前患者を RT-PCR 法で検査した研究では、全体で 1295 人の小児外科患者（平均年齢 7.35 歳［SD 5.99］）のうち、12 人が COVID-19 陽性だった（0.93%）。しかし、病院間では、0.22%（1/456）～2.65%（12/1295）までの範囲で、陽性率に有意な差があった。特に、フィラデルフィアの病院では 1 つの町からの 9 人の患者のうち 5 人で陽性で（55.65%）、他の患者での陽性率 1.51%（5/330）と有意な差があった（リスク比 36.67，p<0.001）。12 人の COVID-19 陽性患者のうち 6 人（50%）に術前症状があり、COVID-19 陰性患者の 12.24%（157/1283）よりも多かった（p<0.001）。発熱（25%［3/12］対 6.7%［72/1077］，p=0.04），鼻漏（16.7%［2/12］対 2.8%［34/1204］，p=0.047），COVID-19 への暴露の既往（20.0%［2/10］対 1.7%［12/715］，p<0.001）は COVID-19 陽性患者に多かった。多変量回帰解析では、年齢（オッズ比 1.10［95%CI：1.00-1.23］，p=0.48）と米国麻酔医学会の緊急該当例（オッズ比 5.66［95%CI：1.70-17.80］，p=0.001）が COVID-19 陽性と相関した[874]。

◎1 月 4 日～2 月 24 日に武漢外の中国で確認され、ウイルス暴露と発症が同定可能な 181 の検討で、COVID-19 の潜伏期の中央値は 5.1 日と推定され、症状を呈する 97.5%は、11.5 日以内に発症していた。このことから、保守的に見積もっても、10,000 例の中で 101 例は、14 日間の積極的モニタリングや隔離の後に発症すると推計された[875]。

☆エール大学で、米国での SARS-CoV-2 流行の伝来の解明と感染拡大のパターンを調べるため、コネチカット州で初期の COVID-19 からの 9 つのウイルスのゲノムをシークエンスし、また、系統解析では、これらの遺伝子の大部分を、ワシントン州でシークエンスされたウイルスと検討した。ゲノム・データと国内・国際旅行のパターンを組み合わせると、初期のコネチカット州での感染は、国内から伝来したものであると考えられた。さらに、コネチカットへの国内からの輸入リスクは、政府の旅行制限の効果に関係なく、3 月半ばまでに国

---

[873] Arons, M. M., et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. N Engl J Med 2020; 382: 2081-2090. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008457
[874] Lin, E. E., et al. Incidence of COVID-19 in pediatric surgical patients among 3 US children's hospital. JAMA Surg 2020; 155: 775-777. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.2588
[875] Lauer, S. A., et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and Application. Ann Internal Med 2020; 172: 577-582. https://doi.org/10.7326/m20-0504

際的な輸入リスクを超えていた。この所見は、米国内での SARS-CoV-2 の広範で持続的な感染を裏付け、地域のサーベイランスが極めて重要であることを示している [876]。

☆シアトルの研究者は、2020 年 2 月 20 日～3 月 15 日にワシントン州で感染した患者から集めた 453 の SARS-CoV-2 のゲノムを解析した。この時期に検体採取された多くの SARS-CoV-2 感染は、2020 年 1 月後期～2 月早期に起こり、その後、積極的な調査が開始される前に広まった、1 つの導入に由来していた [877]。

◎最初の維持された SARS-CoV-2 の感染ネットワークが何時，何処で，どのように欧州と北米で確立したかを調べた米国の研究では、迅速な早期の介入によって、ドイツと米国への早期のウイルス導入は、維持されることなく、防御に成功していた。他のより遅い中国からのイタリアとワシントン州の両方へのウイルスの導入が、欧州と北米での最も早期の維持された感染ネットワークだった [878]。
［公衆衛生上の手段がその後の感染を防ぐことに有効であり、集中的な検査と接触者追跡］が SARS-CoV-2 が確立することを防御することが出来たことが分かった。］

☆広東省の研究では、SARS-CoV-2 の中国での疫学と遺伝的多様性を調べるため、メタゲノム・シークエンスとアンプリコンのタイル状貼り付けの方法により、広東省の SARS-CoV-2 に感染した個人から 53 のゲノムを作製した。疫学的解析と系統解析により広東省への独立した複数の伝来が認められたが、系統解析でのクラスターは、流行初期の低いウイルスゲノムの遺伝子多様性のためか否かは明らかではなかった。これらの結果は、国による旅行制限や、州の大規模で集中的なサーベイランスや介入が、如何に地域の感染のタイミグや規模や長さを抑制しているかを示した。これらの介入の成功にもかかわらず、外国からの輸入例が増加しているため、COVID-19 の広東省におけるサーベイランスは、なお必要である [879]。

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

---

[876] Fauver, J. R., et al. Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 during the early epidemic in the United States. Cell 2020; 181: 990-996.E5. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.021
[877] Bedford, T., et al. Cryptic transmission of SARS-CoV-2 in Washington states. Science 2020; 370: 571-575. https://doi.org/10.1126/science.abc0523
[878] Worobey, M., et al. The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America. Science 2020; 370: 564-570. https://doi.org/10.1126/science.abc8169
[879] Lu, J., et al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Provinces, China. Cell 2020; 181: 997-1003.e9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.023

ルスのクラスターによって、SARS-CoV-2 の市中感染の根拠が認められた [880]。

◎カリフォルニア州の研究者は、9 つのカウンティとグランド・プリンセス号の 36 人の患者の検体を用いて、1 月下旬～5 月中旬のカリフォルニア北部における SARS-CoV-2 のゲノム疫学を調査した。系統発生解析により、ワシントン州に関連する WA1 系統を含む、少なくとも 7 つの異なる SARS-CoV-2 の系統がカリフォルニアへ不可解に導入されており、優越する系統が無く、カウンティの間の感染は限られていた。2 つのカウンティでのクラスター感染に関連する系統では、ウイルスゲノムの 1 塩基置換が認められた [881]。
［カリフォルニアや他州での SARS-CoV-2 の広がりを抑制するために、接触者追跡，social distance，旅行制限を行うことが支持される。］

☆ダイヤモンド・プリンセス号では、3711 人の乗客・乗員のうち 711 人が SARS-CoV-2 に感染し、これら感染者のうち 410 人（58%）が検査時には無症状だった。2 月 19 日～2 月 26 日に日本中部の病院に入院した、検査時に無症状だった SARS-CoV-2 に感染したダイヤモンド・プリンセス号の乗客・乗員 96 人と、船内の検査では陰性だった 32 人の同室者の追跡調査では、その後、96 人中の 11 人で、最初の PCR 検査陽性から中央値 4 日（IQR：3-5）で COVID-19 の症状が認められ、これらは無症状というより発症前だった。発症前であるリスクは、年齢の上昇とともに上昇した（オッズ比 1.08/年［95%CI：1.01-1.16］）。32 人の船内では PCR 検査で陰性だった同室者のうち、8 人で 72 時間以内に PCR 検査陽性となったが、無症状のままだった。PCR 検査陽性時に無症状で、その後、PCR 検査が 2 回連続で陰性になる（寛解する）まで無症状のままだったのは合計 90 人で、58 人の乗客と 32 人の船員、年齢の中央値 59.5 歳（9-77［IQR：36-68］）だった。これらのうち、24 人（27%）は、高血圧（20%），糖尿病（9%）などの併存疾患があった。病院内での最初の PCR 検査は、船内での PCR 検査の平均 6 日後に行われた。最初の PCR 検査陽性（船内，病院内を問わない）から初めて 2 回連続で陰性になるまでの期間の中央値は 9 日（3-21［IQR：6-11］）で、最初の PCR 検査陽性から 8 日目で 48%が、15 日目で 90%が寛解した。寛解が遅れるリスクは、年齢が上昇するとともに上昇した（36 歳～68 歳の範囲での平均遅延 4.4 日/年［95%CI：2.28-6.53］）[882]。
［無症状だった感染者の多くは感染期間を通じて無症状のままだった。寛解までの時間は年齢とともに上昇した。］

---

[880] Gonzalez-Reiche, A. S., et al. Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in the New York City area. Science 2020; 369: 297-301. https://doi.org/10.1126/science.abc1917
[881] Deng, X., et al. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. Science 2020; 369: 582-587. https://doi.org/10.1126/science.abb9263
[882] A. Sakurai, et al. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020; 383: 885-886. https://doi.org/10.1056/nejmc2013020

◎ダイヤモンド・プリンセス号から下船する 4 日前の RT-PCR 検査で陰性で香港で更に隔離された 18 歳以上の参加者 215 人を対象に、前向きに鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査，血清の抗 SARS-CoV-2 殻タンパク及び抗 Spike タンパク受容体結合ドメイン（RBD）IgG，IgM 抗体を隔離開始時，隔離 4 日目，8 日目，12 日目に調べた研究では、9 人（4%［95%CI：2-8］）が RT-PCR か抗体検査で陽性で入院となった。この 9 人では、8 人（89%［57-99］）が隔離開始時の RT-PCR 検査で陽性だった。9 人全員が、8 日目までに抗 RBD IgG 抗体が陽性だった。8 人（89%［57-99］）は、RT-PCR 検査と抗 RBD IgG 抗体が同時に陽性だった。抗 RBD IgG 抗体が陽性でウイルス量は陰性だった 1 人では、高解像度胸部 CT 上で COVID-19 に典型的な多発性末梢性スリガラス様変化を認めた。高解像度胸部 CT 上でスリガラス様変化のあった 5 人（56%［27-81］）では、スリガラス様変化の無かった患者と比較し、隔離 8 日目と 12 日目の抗殻タンパク IgG 抗体，12 日目の抗 RBD 抗体の吸光度が高かった。6 人（67%［35-88］）は 14 日の隔離期間無症状のままだった [883]。
［COVID-19 患者は、ウイルス排出を伴う無症状感染を起こし、画像上肺炎像のある患者では抗体応答が高くなる傾向があった。IgG，IgM 抗体は、有症状・無症状の COVID-19 感染を確認するもので、症例の発見，接触者追跡，適切な隔離のためには、RT-PCR と抗体検査を併用すべきである。］

☆米国海軍新兵について、2 週間の自宅での隔離後に、マスク装着，social distancing，毎日の体温と症状のモニタリングを伴う閉鎖した大学のキャンパスでの監視下での隔離を行い、定量的 PCR 検査で SARS-CoV-2 の感染を調べた研究では、全部で 1848 人が参加し、キャンパスに到着後 2 日以内に 16 人（0.9%）が SARS-CoV-2 陽性となり、そのうち 15 人は無症状だった。他に 35 人（1.9%）の参加者が 7 日目及び 14 日目に陽性となった。何れかの時点で陽性であった 51 人の参加者のうち 5 人（9.8%）は PCR 検査で陽性となる前の週に症状があった。研究に参加を希望しなかった新兵のうち、PCR 検査結果が利用出来た 1554 人のうち 26 人（1.7%）が 14 日目に陽性だった。毎日の症状のモニタリングの結果として行われた臨床的 PCR 検査では SARS-CoV-2 感染は 1 例も同定されなかった。32 人の参加者から得られた 36 の SARS-CoV-2 ゲノムの解析により、18 人の参加者の間での 6 つの伝播クラスターが明らかになった。疫学的分析では、同室者や同じ小隊内の新兵の間での多数の局所的な伝播が分かった [884]。

◎3 月 6 日～26 日に SARS-CoV-2 感染のために市民治療センターに隔離された 303 人の患者（年齢の中央値 25 歳［IQR：22-36］，201 人［66.3%］が女性，12 人［3.9%］だけが併

---

[883] Hung, I. F.-N., et al. SARS-CoV-2 shedding and seroconversion among passengers quarantined after disembarking a cruise ship: a case series. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1051-1060. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30364-9
[884] Letizia, A. G., et al. SARS-CoV-2 transmission among marine recruits during quarantine. N Engl J Med 2020; 383: 2407-2416. https://doi.org/10.1056/nejmoa2029717

存疾患［高血圧 10 人，がん 1 人，喘息 1 人］があった。）を対象とした韓国の後ろ向き研究では、隔離時に 193 人（63.7%）に症状があった。110 人（36.3%）の無症状患者のうち、21 人（19.1%）が隔離中に発症した。発症前の患者が、SARS-CoV-2 を検出してから発症するまでの期間の中央値は 15 日（IQR：13-20）だった。診断から 14 日目及び 21 日目の陰性化した参加者の割合は、無症状患者で 33.7%及び 75.2%、有症状患者（発症前患者を含む）で 29.6%及び 69.9%だった。診断から最初の陰性化までの期間の中央値（SE）は無症状者で 17 日（1.07）、有症状者で 19.5 日（0.63）だった（p=0.07）。下気道検体のウイルス殻（env）遺伝子のサイクル閾値により、無症状患者におけるウイルス量は、有症状患者と比較して、時間相互関係傾向（the time interaction trend）において、より緩徐に減少する（β=-0.065［SE 0.023］，p=0.005）ことが分かった[885]。
［無症状患者におけるサイクル閾値は、有症状患者と同程度だった。SARS-CoV-2 感染の抑制には、無症状患者の隔離が必要と考えられる。］

☆2 月 21 日にパドバ近郊のヴォ自治体の住民が SARS-CoV-2 感染症で死亡したが、それが中国湖北省武漢市で SARS-CoV-2 が出現して以来、イタリアで認められた初めての COVID-19 による死亡だった。これに対し、地区当局は 14 日間、自治体全域を封鎖したが、イタリアの研究者は、2 時点で、ヴォの住民の 85.9%，71.5%の人口の人口統計，臨床症状，入院，接触ネットワーク，鼻腔咽頭検体での SARS-CoV-2 の有無に関する情報を収集した。封鎖開始時の最初の調査では、感染症の有病率は 2.6%（95%CI：2.1-3.3%）で、封鎖終了時の 2 回目の調査では 1.2%（0.8-1.8）だった。2 時点の調査にわたって SARS-CoV-2 感染が確認された人の 42.5%（95%CI：31.5-54.6%）は無症状だった（検体検査時無症状でその後も症状無し）。発症間隔（serial interval）は 7.2 日（95%CI：5.9-9.6）だった。有症状者と無症状者の間でウイルス量に有意な差を認めなかった（E 遺伝子につき p=0.62，RdRp 遺伝子につき p=0.74）[886]。
［無症状者も有症状者と同様の感染力があると考えられる。］

☆☆4 月 8 日～5 月 18 日にベルギーの 2074 の長期看護施設（long-term care facility：LTCF）で、1 施設当たり中央値 181 の検査（IQR：124-266）の行った SARS-CoV-2 感染のスクリーニング検査（鼻腔咽頭検体及び口腔咽頭検体の RT-PCR 検査）では、280,427 人が検査を受け、そのうち、142,100［51%］は居住者，138,327 人［49%］は従業員で、年齢の中央値は従業員が 42 歳（IQR：31-52），居住者が 85 歳（72-90）だった。8343 人（3.0%）

---

[885] Lee, S., et al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. JAMA Intern Med 2020; 180: 1447-1452. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3862
[886] Lavezzo, E., et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature 2020; 584: 425-429. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2488-1

が陽性で、従業員では 2953 人（2.1%）、居住者では 5390 人（3.8%）だった。従業員/居住者の別と年齢で補正すると、陽性のリスクは女性で男性より高く（オッズ比 1.2［95%CI：1.1-1.2］）、有症状で無症状者より高かった（8.5［8.0-9.0］）。8343 人の陽性者のうち 6244 人（74.8%［95%CI：73.9-75.8］）は無症状で、従業員では 2185 人（74%［72.4-75.6］），居住者では 4059 人（75.3%［74.1-76.5］）だった [887]。

○オランダでは、2 月 27 日に最初の SARS-CoV-2 の第 1 例が確認され、流行はイタリア，オーストリア，ドイツ，フランスからの幾つかの異なる導入で開始し、次いでオランダ南部の局地的増大から、遅れてそれ以外の地域で拡大した。リアルタイムに近い全ゲノム解析と疫学の組み合わせは、社会における SARS-CoV-2 感染の程度の信頼できる評価につながり、オランダの SARS-CoV-2 の局地的な感染を抑制するための早期の政策決定を促した [888]。

◎早期のボストン地区の感染における 772 の完全な SARS-CoV-2 のゲノム解析により、ウイルスの数多くの導入が明らかになったが、その少数が多くの感染を引き起こした。データから、2 つのスーパー・スプレッディング事件が明らかになった。1 つは、看護施設の中の事件で、迅速に伝播し、弱い人々に顕著な死亡率となったが、ほとんど広く拡がらなかった。一方、この施設への他の導入は小さな影響しか無かった。もう 1 つは、国際ビジネス会議での事件で、相当の共同体感染を起こし、輸出され、広範な地域的，国家的，国際的拡散に至った。2 つの事件は、それらが作製した遺伝的変化において顕著に違っており、スーパー・スプレッディング事件における伝播動態の違いを示唆した [889]。
［遺伝的疫学は、それぞれのクラスターと広い共同体拡散の結び付きの理解に役立つ。］

☆香港大の研究者らは、中国本土の感染おける感染ペアの結び付きの情報を集めてデータベースを作成し、1 月 9 日～2 月 13 日の 1 ヶ月の間に、COVID-19 の発症時期の間隔（serial interval）が実質的に短縮し、7.8 日から 2.6 日になったことを示した。この変化は、強化された非薬物的介入、特に症例の隔離によってもたらされていた。また、経時的に変化する発症時期の間隔をリアルタイムに推計することで、既存の固定した発症時期の感覚の分布を用いた場合よりも、より正確に再生産数を推計することが出来ることが示された [890]。

---

[887] Hoxha, A. et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Belgian long-term care facilities. Lancet Infect Dis 2021; 21: e67. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30560-0
[888] Oude Munnink, B. B., et al. Rapid SARS-CoV-2 whole-genome sequencing and analysis for informed public health decision-making in the Netherlands. Nature Med 2020; 26: 1405-1410. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0997-y
[889] Lemieux, J. E., et al. Phylogenic analysis of SARS-CoV-2 in Boston highlights the impact of superspreading events. Science 2021; 371: eabe2361. https://doi.org/10.1126/science.abe3261
[890] Taslim Ali, S., et al. Serial interval of SARS-CoV-2 was shortened over time by nonpharmaceutical interventions. Science 2020; 369: 1106-1109. https://doi.org/10.1126/science.abc9004

◎米中の研究者は、武漢から出発する時に無症状で、症状が出るまで経過観察した前症状の個人を同定することにより、COVID-19 の潜伏期の分布の安価で正確な新推計方法に関する領域横断的な前向き観察試験を行った。COVID-19 の更新過程は、潜伏期を更新と、出発から発症までの期間を前方時間と考えることによって受け入れられた。このような方法は、回想バイアスを減少させ、豊富で直ぐに利用できるデータを活用することで、推計の正確さが増強した。推計された潜伏期の中央値は 7.76 日で（95%CI : 7.02-8.53）、90%は 14-28 日だった（13.64-14.90）。患者の少数は武漢からの途上で病気かかった可能性を考慮すると、潜伏期が 14 日を超えている確率の推計は 5%～10%だった [891]。

◎5 月 2 日～19 日に行われたコネチカット州における 33（州全体［215］の 15%）の療養施設（nursing homes : NH）における入居者の鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 PCR 検査による感染率調査では、2117 人の入居者が検査を受け（NH 当たりの中央値 51 人［範囲 14-242］）、601 人（28.3%）が陽性だった。601 の陽性入居者のうち、530 人（88.2%）は検体採取時に無症状で、そのうちの 11.7%（62/530）が 14 日以内に発症した（前症候性）。45.5%の NH で、SARS-CoV-2 陽性入居者の全員が無症状または前症候性だった。最初の COVID-19 症例の発生から調査までの期間の中央値は 37 日（6-54）だった。19 の施設で検査した入居者の少なくとも 50%が陽性で（50%-94%）、最初の COVID-19 患者の発生からの期間の中央値は 37 日（7-54）だった [892]。
［少なくとも 1 例の COVID-19 患者が出た NH を対象としている。対象の NH とコネチカット州の他の NH の質の評価（quality rating）は 3.58 対 3.93（p=0.24）、病床数は 135 床対 127 床（p=0.23）、所在都市の COVID-19 発生率は 617 症例/100,000 対 1267 症例/100,000（p<0.01）だった。］

☆中国浙江省で、2020 年 1 月 19 日に、150 分の軍艦イベントに出席するための 100 分の往復で、128 人（15 人［11.7%］が男性，113 人［88.3%］が女性，平均年齢 58.6 歳）が 2 台のバスに乗った（60 人［46.9%］がバス 1，68 人［53.1%］がバス 2）。感染源となった患者はバス 2 に乗っていた。バス 2 では、68 人中 24 人（35.3%，感染源患者を含む）がイベント後に COVID-19 と診断された。この間、バス 1 の 60 人では 1 人も感染していなかった。軍艦イベントに居た他の 172 人では、7 人（4.1%）がその後 COVID-19 の診断を受けた。バス 2 の人は、バス 1 の人に比べて、COVID-19 となる 34.3%（95%CI : 24.1-46.3）高いリスクがあり、軍艦イベントに出席していた他の全員と比較して 11.4 倍 COVID-19 と

[891] Qin, J., et al. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using desease onset forward time: a novel cross-sectional and forward follow-up study. Sci Adv 2020; 6: eabc1202. https://doi.org/10.1126/sciadv.abc1202
[892] Parikh, S., et al. Point prevalence testing for residents for SARS-CoV-2 in a subset of Connecticut nursing homes. JAMA 2020; 224: 1101-1103. https://doi.org/10.1001/jama.2020.14984

なり易かった。バス 2 の中では、高リスク帯の人は、低リスク帯の人と比較して、中等度の、しかし有意では無い高さの COVID-19 のリスクだった（2 つのクラス分けで、p=0.17 及び p=0.09）。感染源患者に近い部分での有意なリスクの上昇が無かったことは、空気感染が、少なくとも高い感染率の一部の原因となっていることを示唆していた [893]。

◎インドのタミル・ナードゥ州とアーンドラ・プラデーシュ州のデータから、SARS-CoV-2 感染経路と高発生率地域での死亡率を調べた研究では、報告症例と死亡は、高収入国での所見から予測されるよりも、より若い人口に集中しており、人口統計学的差異を補正しても同様だった。575,071 人が暴露されて 84,965 人の感染が確認され、感染確率は、高リスクの接触タイプ（防御無しで、社会的状況での濃厚接触または直接の身体接触）で 10.7%、低リスクの接触タイプ（近くに居たが、「高リスク」の範疇に入らない）で 4.7%だった。同年齢の接触が、最も高い感染リスクと相関していた。症例致死率は、5-17 歳の 0.05%から 85 歳以上の 16.6%まで広がっていた [894]。

◎2020 年 4 月 16 日～10 月 12 日までに中国の入管において、PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が確認された全国際来訪者（入院隔離された）を対象とした後ろ向きコホート研究では、対象者は、確認された COVID-19 症例（SARS-CoV-2 陽性の検査結果と有症状または発症前）と無症候 SARS-CoV-2 感染症例（SARS-CoV-2 陽性の検査結果だが 14 日間の隔離中を通じて発症しなかった）に分けられた。研究期間中に中国に入国した旅行者 19,398,384 人のうち、3103 人が SARS-CoV-2 に感染していた。男性が多く（75.5%）、20～49 歳だった（80.8%）。SARS-CoV-2 陽性の来訪者の中で、1354 人（43.6%）が入国時に症状があり（43.6%；有症状）、137 人（4.4%）にその後症状が出て（発症前，発症までの期間の中央値 1 日［IQR：0-5］，95%では 10 日）、確認された COVID-19 症例と分類された。1612 人（51.9%）は 13 日間を通じて発症せず、無症候性 SARS-CoV-2 症例と考えられた。全国際的来訪者の中での SARS-CoV-2 陽性者の割合は 0.01%～0.03%のままだったが、有症状，発症前，無症候性 SARS-CoV-2 感染の割合は安定したままではなかった。全 SARS-CoV-2 陽性来訪者の中で、無症候感染の割合は 4 月 16 日～4 月 30 日の 27.8%から 9 月 28 日～10 月 12 日までの 59.4%へ有意に増加した（p<0.001）。症状の存在と性の間に関連は無かった（p=0.61）。症状の存在と年齢の間には有意な相関が認められた（p<0.001）。年齢の中央値は、4 月 16 日～30 日の期間が最も高く 38 歳（IQR：23-45）だったが、5 月 1 日～15 日の期間には 24 歳（20-33）へ減少し、その後有意に上昇して 9 月 28 日～10 月 12 日の期間には 35 歳（29-46）になった。SARS-CoV-2 陽性来訪者のうち、43.7%は 86 ヵ国のうち 4

---

[893] Shen, Y., et al. Community outbreak investigation of SARS-CoV-2 transmission among bus riders in eastern China. JAMA Intern Med 2020; 180: 1665-1671. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5225

[894] Laxminarayan, R., et al. Epidemiology and transmission dynamics of COVID-19 in two Indian states. Science 2020; 370: 691-697. https://doi.org/10.1126/science.abd7672

ヵ国だけ（フィリピン，ロシア，シンガポール，米国）から来訪していた。確認された COVID-19 症例のうち、発症前（中央値 4.6%［範囲 1.3-5.6］）に対する有症状であった割合［95.4%［93.0-98.7］］は、経時的に有意に変化しなかった（p=0.27）[895]。

○ロサンゼルスの医療センターで 2020 年 3 月 22 日～4 月 15 日に RT-PCR 検査を受けて SARS-CoV-2 陽性であった連続する 192 人（平均年齢 59.5 歳［IQR：43-75］，110 人［57.3% が男性］）のケースシリーズでは、ロサンゼルスの住民で分離された SARS-CoV-2 の遺伝子の特徴から、1 つのクラスターで、半径 3.81 km2 の範囲の中の 13 人の患者（全員が同じ宗教グループ）が感染したことが正確に分かった。また、或る療養施設における 5 人の住民，近傍の療養施設における 1 人の住民，3 人の医療従事者，別の療養施設の住民の家族から成る 10 人の患者のクラスターも明らかになった。人から人への感染は、同じ SARS-CoV-2 の単一核酸変異のあった 5 人のクラスターで検出された。ウイルスゲノムの高度な多様性が認められた。20 のロサンゼルスの単離株は（15%）、アジアからのゲノムに類似しており、一方、109 のロサンゼルスにおける単離株は（82.0%）、ヨーロッパ由来の単離株に類似していた。他の一般的な呼吸器ウイルス病原体の解析では、混合感染は認めなかった [896]。

○欧米の研究者は、症状のある症例の高密度アンプリコン・シークエンスにより、アメリカ南部の郊外における SARS-CoV-2 の進化が続いていることを示した。ウイルスの系統の 57%は spike タンパクの D614G 変異を伴っており、それは高いウイルス・コピー数と相関しており、その感染率は時間経過に伴って増大した。4 つの系統は、3'非翻訳領域の予測された幹ループに欠損があった。データは、局地の人口内と大きなアメリカ大陸での共同体の感染と一致していた。データは現行の検査の感受性の信頼を植え付け、特に非標準的な COVID-19 の臨床所見の場合に、症例を見付けるための方法としてのシークエンスによる検査を検証した [897]。
［非都市部における広範な遺伝子のセットを通じて COVID-19 の理解に役立ち、D614G を米国における支配的で顕性的な SARS-CoV-2 の分離株と定義付けることによってワクチンの設計に情報を提供する。］

☆米国移民・関税執行局（ICE）で拘留された個人の COVID-19 検査と結果を調べた研究

---

[895] Ren, R., et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infections among persons entering China from April 16 to October 12, 2020. JAMA 2021; 325: 489-492. https://doi.org/10.1001/jama.2020.23942
[896] Zhang, W., et al. Analysis of genomic characteristics and transmission rputes of patients with confirmed SARS-CoV-2 in southern Carifornia during the early stage of the US COVID-19 pandemic. JAMA Netw Open 2020; 3: e2024191. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.24191
[897] McNamara, R. P., et al. High-density amplicon sequencing community spread and ongoing evolution of SARS-CoV-2 in the Southern United States. Cell Rep 2020; 33: 108352. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108352

では、2020 年 8 月までに ICE の 1 日当たりの拘留者の人数は 21,591 人で、2 月の 39,319 人から 45%減少した。8 月 31 日に、ICE は、拘留者の中で、累積 5379 人の COVID-19 症例と関連する 6 死亡を報告した。症例は、135 の施設のうち 92 で報告され、20 施設が症例の 71%を占めた。拘留者 100,000 人当たりの月毎の症例の割合は、4 月の 1527 例から 8 月の 6683 人まで増加した。拘留者 100,000 人当たりの検査数は、4 月の 3224 から 7 月の 46,874 に増加したが、8 月には 36,140 に減少した。拘留者における検査陽性率は、4 月の 47%から 7 月の 11%に低下したが、8 月には 18%に増加した。拘留者の検査の割合は、7 月においては 4 月から 1354%増加し、症例の割合も 247%に増加した。8 月には、検査の割合は 7 月から 23%減少したが、症例の割合と検査陽性の割合は、それぞれ、26%及び 64%増加した。2020 年 4 月から 8 月に、米国の人口と比較した場合、拘留者の月毎の症例の割合の比の平均は 13.4（95%CI：8.0-18.9）で、月当たり 5.7～21.8 に広がっていた。米国の人口と比較した場合、拘留者の月毎の検査の割合の比の平均は 4.6（95%CI：2.5-6.7）で、月当たり 2.0～6.9 に広がっていた [898]。

［ICE での拘留者における検査の増加は、症例の増加の一部しか説明していない。米国人口に比べて一貫して高い症例と検査陽性の割合は、拘置所内では、米国人口に比べて、より早く COVID-19 が流行していうことを示唆している。］

◎欧州における最初のウイルス感染で主要な役割を果たした国であるオーストラリアにおいて、感染第 1 波の間の SARS-CoV-2 スーパー・スプレッディングの全国規模の解析を行った。オーストラリアにおける良く確立した疫学的サーベイランス体制を用いて、感染第 1 波の間の主要な SARS-CoV-2 クラスターを同定し、500 を超える検体の深い全ゲノム・シークエンスを実施した。系統発生的疫学的解析によりスーパー・スプレッデング事件の再構築と、2020 年春におけるオーストリアに由来する旅行関連のウイルス拡散のマップを描くことが可能となった。さらに、疫学的に良く定義されらクラスターを用い、SARS-CoV-2 の変異動態を定量化したが、感染の連鎖に定着した頻度の低い変異の所見も含まれていた。時間分解されたウイルス・シークエンスでは、COVID-19 の個人の中におけるウイルス変異動態が明らかになり、疫学的に検証された感染元と感染先の人の組み合わせで、感染ボトルネックの平均サイズは 10^3 SARS-CoV-2 粒子であると決めることが出来た [899]。

［疫学的解析と深いゲノム・シークエンスの組み合わせが、SARS-CoV-2 の拡散を明らかにするために役立つことが分かり、変異動態と感染の性質に基本的な洞察が得られた。］

◎英国の 2020 年春における CVID-19 感染は世界で最も大きな 1 つで、ウイルスゲノム検

---

[898] Erfani, P., et al. COVID-19 testing and cases in immigration detection centers, April-August, 2020. JAMA 2021; 352: 182-184. https://doi.org/10.1001/jama.2020.21473

[899] Popa, A., et al. Genomic epidemiology of superspreading events in Austria reveals mutational dynamics and transmission properties of SARS-CoV-2. Sci Trans Med 2020; 12: eabe2555. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe2555

体の検査で非常に良く判っている。英国の研究者は、50,887 の SARS-CoV-2 ゲノム解析を通じた感染の微細な系統構造を明らかにしたが、そのうちの 26,281 は、感染第 1 波を通じての英国における検体だった。大規模な系統発生学的解析と疫学的及び旅行のデータを組み合わせ、遺伝学的に明らかな英国における感染系統の規模，時空的由来，持続を定量化した。ウイルス輸入率の急速な変動により 1000 を超える系統となったが、国家封鎖の前の導入はより大きく、より分散する傾向があった。系統の輸入と地域的な系統の多様性は封鎖後に低下する傾向があったが、系統の消失は規模に依存していた [900]。

☆☆シンガポールでは、移民労働者について、2020 年 5 月 23 日から、SARS-CoV-2 感染例が多かった集合住宅では抗体検査を、感染例が少ない集合住宅では PCR 検査を、感染の既往が無い全員を対象として行った。発症して医療機関を受診した場合には、PCR 検査と、一部の症例では抗体検査が行われた。2020 年 3 月 25 日～7 月 25 日に集合住宅に住むシンガポールの移民労働者を対象とした研究では、198,320 人の移民労働者が住んでいる 43 の集合住宅があり、1 住宅の人数の中央値は 3578 人（IQR：1458-6120）だった。住民の 99.8%は男性で、年齢の中央値は 33 歳（IQR：28-39）だった。2020 年 7 月 25 日の時点で、95.1%の居住者は少なくとも 1 回の SARS-CoV-2 検査を受けていて、63.6%は PCR，68.4%は抗体検査だった。111,280 人の PCR 検査または抗体検査で陽性となった居住者が居て、全体での感染率は 56.1%（95%CI：55.9-56.3）だった（集合住宅ごとの範囲 0%-74%，中央値 52.9%）。受診例は 42 の集合住宅からの 24,197 例（全居住者の 12.2%，感染者の 21.7%）で、87,083 の受診に至らない感染例があった（全居住者の 43.9%，全感染者の 78.3%）。全受診例の中で、20 例は ICU 入院が必要で（0.08%［95%CI：0.05-0.13］）、1 例の COVID-19 が原因と考えられる死亡があった（症例死亡率 0.004%［95%CI：0.0002~0.027］；感染死亡率 0.0009%［0.00005～0.0058］）[901]。

☆SARS-CoV-2 感染症の調査は主として症例報告に依拠しているが、それは医療サービスの成績，検査の利用可能性と検査の求索行動によってバイアスが生じる。英国の研究者は、2020 年 5 月～9 月誌初旬に症状にかかわらず SARS-CoV-2 検査を受けた 594,000 人の自己採取検体を対象とした、イングランドにおける共同体全体の国家的代表調査プログラムを報告した。感染症は 2020 年 5 月から 7 月の間に減少し、その後 8 月中旬から徐々に増加し、第 2 波の開始である 2020 年 9 月初旬に入って促進された。通常の調査で検出された症例と比較して、減少のより長い期間とより若い年齢層の分布が分かった [902]。

---

[900] du Plessis, L., et al. Establishment and lineage dynamics of the SARS-CoV-2 epidemic in the UK. Science 2021; 371: 708-712. https://doi.org/10.1126/science.abf2946
[901] Tan, I. B., et al. Prevalence and outcomes of SARS-CoV-2 infection among migrant workers in Singapore. JAMA 2020; 325: 584-585. https://doi.org/10.1001/jama.2020.24071
[902] Riley, S., et al. Resurgence of SARS-CoV-2: detection by community viral surveillance. Science 2021; 372: 990-995. https://doi.org/10.1126/science.abf0874

［共同体での代表的な検体採取は、実質的に状況認識を改善し、低い感染率の時でさえ公衆衛生に役立つ。

2020 年 6 月 19 日～8 月 11 日のデータでは、感染率は、主として発症症例に基づく通常の調査では再生産数約 1.05 で増加していたが、症状にかかわらない共同体全体での調査では減少していた。通常の検査では高齢層を過剰評価し、若年層を過少評価してしまう。］

☆☆2019 年末に出現してから、SARS-CoV-2 の拡散は、祖先の無い詳細におけるウイルスゲノム・シークエンスの発生系統学的解析を通じて追跡されてきた。ウイルスは国境閉鎖前の 2020 年早期に世界的に拡がったが、それから大陸間旅行は大きく減少した。しかし、2020 年夏にヨーロッパ内の旅行は再開した。欧米の研究者は、スペインで 2020 年の夏の早期にスペインで出現し、その後ヨーロッパ中に拡がった新たな SARS-CoV-2 変異株である 20E（EU1）について報告した。上昇した伝播性の根拠は無かったが、その代わり、スペインでの発生率の上昇，旅行の再開，効果的なスクリーニングと抑制策の欠如によって、ウイルスの成功を説明出来ると考えられた。旅行制限にもかかわらず、20E（EU1）は夏の旅行者によってヨーロッパ諸国に何百回も導入され、SARS-CoV-2 症例を低く抑えるための地域的な努力を弱体化させていたようだった。疫学的な状況が有利であれば（感染率の低い状況で、多くの導入が行われる場合など）、実質的な伝播有利性が無くても、変異株は急速に優性となれることが分かった[903]。

［ゲノム・サーベイランスは、旅行が、どのように SARS-CoV-2 伝播に影響するか理解するために必須であり、旅行再開に関して将来の感染抑制戦略に情報提供する。

逆に、高い感染率の状況であれば、旅行単独では発生頻度の急速な上昇を説明出来ず、動態は真正な伝播性の利益を指摘する。］

☆☆世界的に、SARS-CoV-2 の局所の伝播の導入と発祥のタイムラインは、相当に不確実である。2020 年 1 月～2 月には SARS-CoV-2 の導入は限られた数しか報告されなかったが、初期の検査基準の狭さ，検査容量の緩徐な増加と多孔性の旅行スクリーニングのため、多くの国では緩和されない不可解な感染に弱くなった。欧米の研究者は、世界的なメタ人口感染モデルを用いて、早期の感染の分散と、欧州と米国における SARS-CoV-2 の局所の伝播の導入と発祥の一時的ウィンドウの、機械的な理解を提供した。SARS-CoV-2 の市中伝播は 2020 年 1 月までに欧州と米国の幾つかの地域で有ったと考えられ、2020 年 3 月早期までに、100 の SARS-CoV-2 感染の 1～3 だけが調査システムで検出されていたと計算された。モデリングの結果では、SARS-CoV-2 の導入の鍵となる動因として国際旅行の重要性を示し、2019 年 12 月～2020 年 1 月に導入と伝播事象が起こったと考えられた。2020 年 7 月 4 日までに累積的感染率の不均一な地理的分布を認め、米国横断的には 0.78%～15.2%，欧

[903] Hodcroft, E. B., et al. Spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. Nature 2021; 595: 707-712. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03677-y

州諸国では 0.19%～13.2%だった [904]。
［系統発生学的解析や他の調査方法を補完し、増強した検査と応答の戦略を導く、革新的なモデルによる調査系の設計に用いることのできる洞察を提供する。］

○スロヴァキアでは、2020 年終期に、複数回の人口全体の SARS-CoV-2 に対する抗原検査を付加的な接触者の制限の期間と組み合わせて行った。2 回の検査を行った 45 カウンティにおいて 1 週間以内に 58%（95%CI：57-58%）発生率の減少が認められ、多くの可能性のある交絡因子で補正しても、推計は余り変わらなかった。大量検査に先立っての感染症の成長率が 1 日当たり 4.4%（1.1-6.9）であったことで補正すると、緩和されていない成長のシナリオとの比較における感染率の低下の推計は 70%だった（67-73）。モデリングでは、この減少は感染抑制策だけでは説明できず、検査陽性者の世帯員の隔離と待機の付加的な効果が必要だった [905]。

◎COVID-19 エンデミックの米国における出現は、不十分な検査のために大概は検出されずに進行し、大きな地域的流行を起こした。ニューオーリンズは最も早期の最も速い流行を経験したが、マルディ・グラと同時期に起こっている。米国の研究者らは、米国における SARS-CoV-2 の出現と大規模なイベントがどのように伝播を促進したか、への洞察を得るため、ルイジアナにおける COVID-19 エンデミック第 1 波の間の SARS-CoV-2 ゲノムをシークエンスした。ルイジアナにおける SARS-CoV-2 は他の米国の州と比較して多様性は限られていて、SARS-CoV-2 の 1 つの導入がルイジアナの早期の伝播のほぼ全てを起こしていた。移動とゲノムのデータを解析することにより、SARS-CoV-2 はマルディ・グラの前に既にニューオーリンズに存在していて、このフェスティバルが劇的に伝播を促進していた [906]。
［大規模イベントの間のスーパースプレッディングが、米国での早期の流行の間に重要な役割を果たし、エピデミックを大きく促進したことの理解を提供する。］

☆COVID-19 パンデミックは 2020 年の間、世界中で医療体制と経済を混乱させたが、特に米国においては壊滅的で、2020 年の間、最も多い報告症例と死亡を経験した。多くの疫学的特徴が、病気と死亡の観察された割合の原因であると報告されてきたが、米国における全体としての負荷と特徴は包括的に定量化されていない。コロンビア大学では、データ駆動型モデル干渉法を用い、2020 年の間のカウンティの規模でのパンデミックをシミュレートし、

---

[904] Davis, J. T., et al. Cryptic transmission of SARS-CoV-2 and the first COVID-19 wave. Nature 2021; 600: 127-132. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04130-w
[905] Pavelka, M., et al. The impact of population-wide rapid antigen testing on SARS-CoV-2 prevalence in Slovakia. Science 2021; 372: 635-641. https://doi.org/10.1126/science.abf9648
[906] Zeller, M., et al. Emergence of an early SARS-CoV-2 epidemic in the United States. Cell 2021; 184: 4939-4952.e15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.030

ウイルス動態を支えている必須の時間で変化する疫学的特性を見積もった。2020 年の間の米国におけるパンデミックは、国家的確認率（診断によって確認できる感染の割合）で特徴付けられ、それは 3 月の 11.3%（95%CI：8.3-15.9）から 12 月の 24.5%（18.6-32.3）へ上昇した。年末における人口の易感染性は 69.0%（63.6-75.4）で、およそ米国人口の 3 分の 1 が感染したことを示していた。伝染性の感染を抱いている人口の割合である市中感染率は、年末前に 0.8%（0.6-1.0）を超えて上昇し、幾つかの大都市地域では 2.4%の高さだった。対照的に、年末までに感染致死率は 0.3%に低下した [907]。

○今日までの SARS-CoV-2 パンデミックの驚くべき特徴は、他の世界の地域と比較して、サハラ以南のアフリカ（sub-Saharan Africa：SSA）の報告されている負荷が低いことである。暖かい気候や若い人口などの可能性のある説明は、未だ包括的解析の中で案出されていない。米国とアフリカの研究者は、2020 年 2 月 25 日～12 月 20 日の SSA におけるパンデミックのペースと負担を動かしていると考えられる因子を、人口統計，合併症，気候，医療の容量，介入の努力，人の移動の次元にわたって統合した。可能性のある因子の広い多様性は低い及び中等の所得国家において集められたデータの解析を解釈するのに注意が必要であることを示唆した。SSA の人口中心の間の気候的違いは初期の感染の軌道には僅かな影響だったが、接触性の不均一性が、稀にしか考慮されないにもかかわらず、SSA にわたってウイルスが広がるペースの違いについての重要な寄与因子であると考えられた。現行のパンデミックの間の状況特異的順応監視体制の利点の可能性が認められた。特に、病期の負荷が高く、医療へのアクセスが悪い場合には、年齢にわたる重症度のパターンを調べることが優先された。感染の空間的な程度の理解は、低い接触性が延長した非同時的な感染を生じさせて、医療体制に延長したストレスとなる状況の重要性を保証する [908]。

○エチオピア，モロッコ，ナイジェリア，南アフリカ，米国の研究者は、アフリカ連合の加盟国（55 ヵ国）によって報告されている COVID-19 の疫学，検査，緩和策のデータを用いて、2020 年 2 月 14 日～12 月 31 日の領域横断的解析を行い、傾向を評価し、国，地域．大陸レベルでの応答と緩和努力を調べた。累積的及び週当たりの発生率，症例致死率（CFRs），症例当たりの検査の比率，増加率，行われた公衆衛生的・社会的対策を含む関心事項を記述的に分析した。2020 年 12 月 31 日の時点で、アフリカ諸国は 2,763,421 の COVID-19 症例と 65,602 の死亡を報告し、これらは、世界で報告された 82,312,150 の症例の 3.4%，1,798,994 の死亡の 3.6%に該当した。55 ヵ国のうちの 9 ヵ国で、報告された症例の 82.6%（2,283,613）を超える症例が発生していた。18 ヵ国が世界の CFR（2.2%）

---

[907] Pei, S., et al. Burden and characteristics of COVID-19 in the United States during 2020. Nature 2021; 598: 338-341. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03914-4
[908] Rice, B. L., et al. Variation in SARS-CoV-2 outbreaks across sub-Saharan Africa. Nat Med 2021; 27: 447-453. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01234-8

を超える CFRs を報告した。17 ヵ国で、薦められている症例当たり 10～30 検査の比率の範囲より、少ない症例に当たりの検査の比率だった。2020 年 7 月のアフリカにおける感染第 1 波のピークでは、日毎の新たな症例数の平均は 18,273 だった。2020 年 12 月 31 日の時点で、40 ヵ国（73%）が症例の第 2 波を経験したか、経験していて、大陸の日毎の新たに報告された症例数の平均は 23,790 だった。2020 年 4 月 15 日までに 50 加盟国のうち 48（96%）で 5 つ以上の厳格な公衆衛生的・社会的対策が執られていたが、2020 年 12 月 31 日の時点では、前月の症例数が増加しているにもかかわらず、この数は 36（72%）に減少していた [909]。

［アフリカ大陸は、第 1 波より厳しい COVID-19 パンデミックの第 2 波を経験していて、経時的に地域，国レベルに降ろして多数の疫学的変数を調べることが重要である。］

☆ザンビアと米国の研究者は、ザンビアのルサカにある最も大きな 3 次医療病院である大学の教育病院の死体安置所において、死後 48 時間以内に全年齢の死者が登録された。死後の鼻腔咽頭スワブを定量的 PCR で SARS-CoV-2 を検査した。死亡は COVID-19 の状態，年齢，性，基礎のリスク因子で階層化された。2020 年 6 月～9 月に 372 人の参加者が登録され、PCR 検査の結果は 364 人（97.8%）で可能だった。SARS-CoV-2 は<40 の推薦されたサイクル閾値によると 15.9%（58/364）で、PCR の全レベルでは 19.2%（70/364）だった。SARS-CoV-2 検査陽性の人が死亡した年齢の中央値は 48 歳（IQR：36-72）で、69%（n=48）は男性だった。COVID-19 での死亡の多くは（73%，51/70）市中で起こっており、誰も死の前に SARS-CoV-2 の検査を受けていなかった。70 人中 19 人の病院で死亡した人では、6 人が死亡前に検査を受けていた。70 人中 52 人の症状のデータのある人では、52 人中 44 人が COVID-19 に典型的な症状（咳，熱，息切れ）があり、そのうち 5 人だけが死亡前に検査を受けていた。COVID-19 は 7 人の子供で同定され、1 人だけが死亡前に検査を受けていた。COVID-19 での死亡割合は年齢とともに増加したが、死亡した人の 76%（n=53）は 60 歳未満だった。COVID-19 の死亡者で 5 つの最も多い併存疾患は、結核症（22，31%）、高血圧（19，27%），HIV/AIDS（16，23%），アルコール摂取障害（12，17%），糖尿病（9，13%）だった [910]。

［期待に反して、ルサカでの COVID-19 による死亡は一般的だった。多くが、検査容量が不足している市中で起こった。しかし、典型的な COVID-19 の症状を呈しているにもかかわらず、施設で死亡した少数の人だけしか検査を受けていなかった。COVID-19 は、稀にしか起こらないからではなく、検査が稀にしか行われていないが故に COVID-19 の症例数は低く報告されている。アフリカでの COVID-19 の影響は、遙かに低く推計されている。］

---

[909] Salyer, S. J., et al. The first and second waves of the COVID-19 pandemic in Africa: a cross-sectional study. Lancet, 2021; 397: 1265-1275. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00632-2

[910] Mwananyanda, L., et al. Covid-19 deaths in Africa: prospective systematic postmortem surveillance study. BMJ 2021; 372: n334. https://doi.org/10.1136/bmj.n334

◎WHO のアフリカ地域の国は、広い範囲の COVID-19 を経験した。英国とアフリカ諸国の研究者は、パンデミック第 1 波及び第 2 波の間の WHO アフリカ諸国における最初の COVID-19 症例のタイミングと、人口当たり死亡率の予測因子を同定し、健康システムと政府のパンデミック応答の対応の準備との相関を調べる研究を行った。領域全体の、国ベースの観察研究では、最初の症例は、より都市人口の多い，国際的接続性が高い，COVID-19 の検査能力が高い国で早期に見付ったが、島国では遅かった。第 1 波での高い人口当たり死亡率の予測因子は、より多い都市人口，より高いパンデミック前の国際的接続性，HIV の高い発生率だった。準備がより良好で、より強靭な健康ススステムと順位付けされた国では、疾患，制限の賦課，またはその両方によって最も悪い影響を受けていて、より厳格な介入の利益を検出困難にしていた。第 2 波における予測因子は、第 1 波と同様だった。第 2 波での人口当たり死亡率は、第 1 波から予測可能だった [911]。
［COVID-19 パンデミックは、アフリカ諸国における感染症に対する予期していない脆弱性を明らかにし、それは将来のパンデミックへの備えに考慮されるべきである。］

◎アフリカの研究者らは、33 のアフリカ諸国と 2 つの海外の地域からの 8746 のゲノムのデータセットを用いて、SARS-CoV-2 パンデミックの遺伝子的な疫学研究を行った。多くの国の感染症は、主としてヨーロッパからの輸入によって始まり、国際的旅行の規制の早期の導入によって消失した。パンデミックが進展すると、継続中の多くの国での伝播と移動の増加が、B.1.351、B.1.525，A.23.1，C.1.1 などの多くの懸念される変異株と関心のある変異株の大陸内の出現と拡散をきたした [912]。
［少ない検体数と場所の不明さはあるが、アフリカが世界的パンデミックの応答から取り残されてはならないことを強調しており、そうでなければ新たな変異株の源になる可能性がある。］

◎SARS-CoV-2 懸念すべき変異株であるガンマは、2020 年末期からブラジル中に急速に拡散し、実質的な感染と死亡の波を起こした。英国とブラジルの研究者らは、2020 年 1 月 20 日～7 月 26 日の COVID-19 疑いまたは確認例での入院後の個々の患者レベルの記録を用い、一次的な在院死亡率のショックの払拭を既述したが、その後 14 州都横断的なガンマの拡散が続き、その間には、典型的には 70 歳以上の入院患者の半分以上が死亡した。そのような COVID-19 在院死亡率の広範なショックは、ガンマの検出の前から存在していた。ベイズ死亡率モデルを用い、ブラジルの COVID-19 在院死亡率における地理的・時間的な変

[911] Zhang, F., et al. Predictors of COVID-19 epidemics in countries of the WORLd Health Organization African Region. Nat Med 2021; 27: 2041-2047. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01491-7
[912] Wilkinson, E., et al. A year of genomic surveillance reveals how the SARS-CoV-2 pandemic unfolded in Africa. Science 2021; 374: 423-431. https://doi.org/10.1126/science.abj4336

動は、主として、医療容量の不均衡と不足と相関していることが分かった。14 都市における COVID-19 在院死の約半数は、パンデミック前の地理的不均衡とパンデミックにおける医療圧迫が無ければ防ぐことができたと推計した[913]。
［医療資源，医療の最適化，パンデミックの準備への投資は、特に低・中所得国では、SARS-CoV-2 のような高度に伝播性で死に至る病原体による人口全体の死亡と病気を最小化するために必須である。］

☆2021 年 7 月 28 日の時点で、米国では 60%の成人が完全にワクチン接種していて、3400 万以上の症例が報告されている。記録されていない感染は不明なので、米国における COVID-19 に対する人口レベルの免疫は分かっていない。米国における、ワクチン接種または感染によって SARS-CoV-2 感染に対して防御される人口の割合で定義される、人口の免疫を計算した研究では、米国の人口統計学的特徴を代表する年齢階層化人口をシミュレートした。米国における真の SARS-CoV-2 感染数は、年齢特異的感染致死率（IFRs）を用いて報告された死亡数に基づき推計した。ワクチンの効果と再感染に対する防御を考慮し、全体の人口の免疫を、ワクチン接種した人と、感染の既往があるがワクチン接種していない人の防御レベルの合計として決定した。CDC の年齢特異的 IFRs を用いると、2021 年 7 月 15 日時点で、1 億 1490 万人（95%CI：1 億 320 万人～1 億 2740 万人）の人が米国で SARS-CoV-2 に感染したと計算された。全体の人口免疫の平均は 62.0%（58.4-66.4）だった。65 歳以上の成人が最も免疫レベルが高く（77.2%［76.2-78.6］）、12 歳未満の子供が最も低い免疫レベルだった（17.9%［14.4-21.9］）[914]。
［2021 年 7 月 15 日の時点で、COVID-19 に対する米国の人口の免疫は、未だ感染を抑制し、安全にパンデミック前の社会行動に戻るには不十分だった。］

☆スウェーデンの国家的データを用いて、COVID-19 感染の既往または完全な 2 回のワクチン接種で獲得された既知の免疫を持つ家族の数と、免疫の無い人の COVID-19 のリスクの間の相関を調べたコホート研究では、2021 年 5 月 26 日までに COVID-19 感染の既往または完全なワクチン接種の何れかで免疫を獲得した全員を対象として想定した。免疫のある各人は、1 対 1 で、2～5 人から成る家庭の人の同一のコホートからの免疫の無い人と適合された。2021 年 4 月 14 日（指標日）の時点での、COVID-19 の感染の既往または完全なワクチン接種（mRNA-1273，BNT162b2，ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種）で獲得された、各家庭の免疫のある家族の数と、2021 年 4 月 15 日～5 月 26 日の，免疫の無い家族における COVID-19 の発生率の間の相関を調べた。814,806 の家庭からの全部で 1,789,728

[913] Brizzi, A., et al. Spatial and temporal fluctuations in COVID-19 fatality rates in Brazilian hospital. Nat Med 2022; 28: 1476-1485. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01807-1
[914] Moghadas, S. M., et al. Population immunity against COVID-19 against COVID-19 in the United States. Ann Intern Med 2021; 174: 1586-1591. https://doi.org/10.7326/m21-2721

人が解析の対象となった。各家庭は 2～5 人の成員から成り、そのベースラインでの平均年齢（SD）は 51.3 歳（19.5）だった。平均（範囲）26.3 日（1-40）の経過観察の間に、1,549,989 人の免疫の無い家族のうち 88,797 人（5.7%）（平均［SD］年齢 51.6 歳［17.7］，790,276 人［51.0%］が男性）が COVID-19 と診断された。各家庭の免疫のある家族の数と免疫の無い家族の CIOVID-19 感染の発生率の間には逆の用量効果相関が認められた。1 人の免疫のある家族の居る免疫の無い家庭では、COVID-19 となるリスクは 45%～61%低かった（ハザード比［HR］0.39-0.55［95%CI：0.37-0.61］，p<0.001）。リスクの低下は、2 人の免疫のある家族の居る家庭では 75%～86%に（HR 0.14-0.25［0.11-0.27］，p<0.001）、3 人の免疫のある家族の居る家庭では 91%～94%に（HR 0.006-0.009［0.004-0.10］，p<0.001）、4 人の免疫のある家族の居る家庭では 97%に（HR 0.003［0.02-0.05］，p<0.001）増加した。結果は入院を要するほど重症の COVID-19 感染の結果についても同様だった[915]。

☆COVID-19 感染と死亡の割合は、パンデミック開始から劇的に変動している。国家間の違いの理解は将来のパンデミックへのより効果的な準備と応答における投資を指導するために必須である。177 の国家と領域及び 181 のサブ国家地域の毎日の SARS-CoV-2 感染と COVID-19 死亡をデータベースから抽出した。累積的感染率と感染致死率（IFR）が計算され、環境的，人口統計学的，生物学的，経済的因子について標準化された。感染については、環境的季節性（肺炎の相対リスクとして測定された），人口密度，1 人当たり GDP，100 m 未満で生活している人口の割合，他のベータ・コロナウイルスへの暴露の既往の代理と関連する因子を含めた。IFR については、因子は人口の年齢分布，BMI，大気汚染への暴露，喫煙率，他のベータ・コロナウイルスへの暴露の既往の代理，人口密度，慢性閉塞性肺疾患とがんの年齢標準化発生率，1 人当たり GDP だった。これらは、間接的年齢標準化と多変量線形モデルを用いて標準化された。標準化された国家の累積的感染率と IFRs が、12 のパンデミック準備指標，7 つ医療容量指標，10 の他の人口統計学的，社会的，政治的状態との関連をについて、線形回帰を用いて調べられた。重要な因子が SARS-CoV-2 感染に影響する経路を調べるため、個人間と政府の信頼と腐敗，移動のパターンの変化，COVID-19 ワクチン接種率との間の関係を調べた。2020 年 1 月 1 日～2021 年 9 月 30 日の SARS-CoV-2 感染の累積率の大きな変動を説明する因子は、100 m 未満で生活している人口の割合（5.4%［95%UI：4.0-7.9］の変動），1 人当たり GDP（4.2%［1.8-6.6］の変動），季節性に起因する感染の割合（2.1%［1.7-2.7］の変動）だった。累積的感染率の国家間の変動の多くは説明できなかった。同時期の COVID-19 IFR の大きな変動を説明する因子は、国家の年齢プロファイル（46.7%［18.4-67.6］の変動），1 人当たり GDP（3.1%［0.3-8.6］の変動），国家平均 BMI（1.1%［0.2-2.6］の変動）だった。IFR の国家間変動の 44.4%（29.2-61.7）は

[915] Nordstrom, P., et al. Association between risk of COVID-19 infection in nonimmune individuals and COVID-19 immunity in their family members. JAMA Intern Med 2021; 181: 1589-1595. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5814

説明出来なかった。健康安全容量を測定するパデミック準備指標は、IFRs または標準化感染率と意味のある相関は無かった。政府の信頼と個人間の信頼の測定及び少ない政府の腐敗は、低い標準化された感染率とのより大きな統計学的に有意な相関が認められた。高いレベルの政府と個人間の信頼及び少ない政府の腐敗は、ワクチン利用可能性が広まった中等所得及び高所得国における高い COVID-19 ワクチン接種率と相関し、低い腐敗は移動のより大きな減少と相関した。仮にこれらのモデル化された相関に因果関係があるとすれば、全ての国が、少なくとも、これらのスペクトラムで 75 パーセンタイルにあるデンマークのような国で測定された政府または個人間の信頼における信頼の量を得た社会を持つならば、政府の信頼については 12.9%（5.7-17.8），個人間の信頼については 40.3%（24.3-51.4）世界的な感染を減少させると考えられた。同様に、仮に全ての国が 25 パーセンタイルの国家 BMI 以下の国家 BMI であるとすれば、世界の標準化 IFR は 11.1%低下したと考えられた[916]。

［個人が持つ公衆衛生指令への信頼を高めるためにリスク・コミュニケーションや共同体関与戦略に、より大きな投資をすることで、次のパンデミックへの準備や応答への努力は利益を受けると考えられる。鍵となる修飾可能なリスクについての健康促進策の増加が、それらのシナリオでの死亡減少と相関することを示唆する。］

☆☆SARS-CoV-2 の毎日の感染率，累積的感染，少なくとも 1 回感染した人口の割合，実効再生産数（$R_{effective}$）の、適時の正確で包括的な見積もりは、過去の感染の決定因子，現在の伝播パターン，同じ変異株への将来の感染への人口の感受性の理解に必須である。幾つかの研究は選択された場所において特定の時点で SARS-CoV-2 の累積的感染を推計しているが、これらの解析は全て、適切に選択されていないバイアスのかかった入力に依拠している。国際協力研究では、パンデミックの開始から 2021 年 11 月 14 日までの 190 の国と地域における、過去の毎日の感染，累積的感染，少なくとも 1 回感染した人口の割合を推計する新たな方法を提供することを目的とした。この方法は、報告された症例，報告された死亡，COVID-19 に帰する超過死亡，入院，抗体陽性率調査からのデータを組み合わせ、構成物のバイアスを最小化するより確かな推計値を産生する方法である。主としてジョン・ホプキンス大学と国家データベースからの、報告された症例，入院，報告された死亡，及び以前のレビュー，SeroTracker，政府の組織を通じて同定された抗体陽性率調査についてのデータを用い、2021 年 11 月 14 日までの毎日と累積的 SARS-CoV-2 感染の世界と場所特異的な推計値の包括的セットを産生した。これらのデータを、報告におけるラグなどの既知のバイアスについて校正し、SARS-CoV-2 に帰する超過死亡の割合の統計学的モデルを用いて、死亡

[916] COVID-19 National Preparedness Collaborators. Pandemic preparedness and COVID-19: an exploratory analysis of infection and fatality rates, and contextual factors associated with preparedness in 177 countries, from Jan 1, 2020, to Sept 30, 2021. Lancet 2022; 399: 1489-1512. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00172-6

の過少報告について考慮し、減衰する抗体の感受性，ワクチン接種，SARS-CoV-2 逃避変異からの再感染について、抗体陽性検査を補正した。その後、感染検出比（IDRs），感染入院比（IHRs），感染死亡比（IFRs）の経験的なデータベースを創造した。各地の完全な時系列の推計のため、場所と日による IDR，IHR，IFR を予測するための統計学的モデルを開発し、公刊された体系的レビューを通じて正当化された予測値のセットを検査した。次いで、毎日の感染の推計値の 3 つのシリーズ（IDR で除した症例，IHR で除した入院，IFR で除した死亡）を、毎日の感染のより確かな推計値へと組み合わせた。その後、毎日の感染を、累積的感染と 1 回以上の感染のある累積的な人口の割合の推計に用い、その後、累積的な IDR，IHR，IFR の後方推計値を累積的感染を用いて計算し、報告された症例，入院，死亡のデータを校正した。最後に、毎日の感染を、感染から感染性への期間と個人が感染性を持って過ごす時間の仮定に基づいて、場所と日による $R_{effective}$ の歴史的時系列へと変換した。これらの各量について、データ源，モデル設計，パラメータの仮定の不確実性を把握した全体で調和した枠組みに基づいて、分布を推計した。世界的な毎日の感染は、2020 年 4 月～2021 年 10 月の間、1 日当たり 300 万～1700 万の新たな感染の間で変動し、主としてインドにおける急増の結果として、2021 年の 4 月中旬にピークを形成した。パンデミックの開始から 2021 年 11 月 14 日の間に、全部で 38.0 億（95%CI : 34.4-40.8）の SARS-CoV-2 感染と再感染を合わせた推計となり、33.9 億人（30.8-3.63）または全人口の 43.9%（39.9-46.9）が 1 回以上感染したと推計された。これらの感染のうち 13.4 億（1.20-1.49）は南アジアで起こり、7 つの超地域の中で最も高かったが、サブ・サハラ・アフリカ超地域が最も高い感染率（100 人の人口当たり 79.3［69.0-86.4］）だった。高収入の超地域が最も少ない感染（2.39 億人［2.26-2.52］）で、東南アジア，東アジア，オセアニアが最も低い感染率だった（100 人の人口当たり 13.0 ［8.4-17.7］）。感染したことのある人口の累積的な割合は、国と地域の間で大きく変動し、40 ヵ国では 70%を超える割合で、39 ヵ国では 20%より少ない割合だった。$R_{effective}$ と全体の免疫の間には識別可能な関係は無く、80%の全体の免疫レベルにおいてさえ、$R_{effective}$ の急な低下は示されず、データでは明かな集団免疫の閾値は認められなかった [917]。

［COVID-19 はオミクロン（B.1.1.529）の波の開始までに既に世界に圧倒的な影響を与えていて、2021 年 11 月 14 日までに世界の人口の 40%を超えて、少なくとも 1 回感染していた。場所横断的な感染した人口の累積的割合の大きな違いは、最も有効だった伝播防止戦略と、将来の感染の最も大きなリスクのある人口を、政策立案者が同定する助けになる。この情報は、また、ワクチンの優先などの、標的を絞った伝播防止介入にも有用と考えられる。］

☆☆2019 年の出現以来、SARS-CoV-2 は数億人の症例を起こし、世界的な循環が持続して

[917] COVID-19 Cumulative infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2 through Nov 14, 2021: a statistical analysis. Lancet 2022; 399: 2351-2380. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00484-6

いる。病原性，防御の相関因子，今後の介入の効果の検査の制御された研究を可能とする新たな SARS-CoV-2 ヒト暴露モデルを確立するため、18～29 歳の感染の既往またはワクチン接種の科学的根拠の無い 36 人のボランティアが、非盲検非無作為化研究において、10 $TCID_{50}$ の野生型ウイルス（SARS-CoV-2/human/GBR/484861/2020）鼻腔に接種された。接種後、参加者は高度に封じ込められた隔離ユニットに住まわされ、24 時間の近密な医療モニタリングと高レベルの臨床ケアに完全なアクセスが確保された。研究の主要な目的は 50%の参加者で認容性良好な感染を誘導する接種用量で、副次的な目的は感染の間のウイルスと症状の動態だった。全ての事前に特定された主要及び副次的な目的は達成した。2 人の参加者は、事後に同定されたスクリーニングと接種までの間の抗体陽性化のために、プロトコールによる解析から除外された。18 人（～53%）の参加者が感染して、ウイルス量（VL）は急激に上昇し接種後約 5 日でピークとなった。ウイルスは最初は喉で検出されたが、鼻で有意に高いレベルに上昇し、ml 当たり約 8.87 log10 copies（95%CI：8.41-9.53）でピークとなった。生きたウイルスは平均して接種後約 10 日まで回収可能だった。重篤な有害事象は無かった。軽症～中等症の症状が、接種後 2～4 日で 16 人（89%）の感染した参加者で報告されたが、2 人（11%）の参加者では無症候のままだった（報告可能な症状が無かった）。無嗅症または嗅覚障害が 15 人（83%）の参加者で起こった。VL と症状の間に定量的な相関は認められず、高い VLs は無症候感染においても認められた。全ての感染した人では血清 spike 特異的 IgG と中和抗体が出来た。ラテラル・フロー検査の結果は、生ウイルスと強く相関し、モデルでは週 2 回の迅速抗原検査は 70～80%の生ウイルスが生成さえる前に感染を診断することが出来ると考えられた [918]。

［若年成人における、この最初の SARS-CoV-2 ヒト暴露研究の詳細な特徴と安全性の解析で、SARS-CoV-2 の最初の感染の経過にわたってのウイルス動態が確立し、公衆衛生推奨の含意と SARS-CoV-2 伝播に影響する戦略を示した。今後の研究は、感染や症状を起こさなかった参加者における防御と相関した免疫因子を同定し、過去の免疫やウイルスの変動の臨床転帰への影響を明らかにすると考えられる。］

（２） ２次感染及び持続的 RT-PCR 検査陽性

☆1 月 15 日～4 月 18 日の検査で確定した COVID-19 患者とその接触者を追跡した台湾の研究では、対象となった 100 人の確定患者の年齢の中央値は 44 歳（11-88）で、56 人が男性，44 人が女性だった。その 2761 人の濃厚接触者の中で、22 の対になった 2 次感染が認められた。全体の臨床的 2 次感染率は 0.7%（95%CI：0.4-1.0%）だった。感染率は、発症から 5 日目までの患者に暴露された 1818 人の接触者の方が（1.0%［95%CI：0.6-1.6］）、

[918] Killingley, B., et al. Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. Nat Med 2022; 28: 1031-1041. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01780-9

それ以後の患者に接触した場合（0/852［95%CI：0%-0.4%］）よりも高かった。発症前の患者に暴露された 299 人の接触者も危険があった（0.7%［95%CI：0.2-2.4］）。2 次感染率は家庭内（4.6%［95%CI：2.3-9.3］）または家庭外の家族の接触者（5.3［2.1-12.8］）の方が、医療機関内や他の場合の接触者よりも高かった。2 次感染率は、40-59 歳（1.1%［95%CI：0.6-2.1］）と 60 歳以上（0.9［0.3-2.6］）で高かった [919]。

☆深圳の 1 月 14 日～2 月 12 日の 391 人の COVID-19 患者と 1286 人の濃厚接触者を調査した研究では、感染者が隔離されたのは、発症から平均 4.6 日（95%CI：4.1-5.0）だった。濃厚接触者の追跡調査は、1.9 日（95%CI：1.1-2.7）分短縮した。家庭内接触者と旅行同行者は、他の濃厚接触者よりも高い感染リスクがあった（オッズ比 6.27［95%CI：1.49-26.33］；7.06［1.43-34.91］）。家庭内の 2 次感染率は 11.2%（95%CI：9.1-13.8）で、子供も大人と同様に感染していた（10 歳以下の子供：7.4%，全体 6.6%）。観察された再生産数は 0.4（95CI：0.3-0.5）で、平均の発症間隔（serial interval）は 6.3 日（95CI：5.2-7.6）だった [920]。

☆☆米国と中国の研究者は、湖南省の患者と接触者の詳細なデータに基づき、SARS-CoV-2 の 2 次感染の 80%が 15%の 1 次感染者から起こっており、大きな感染の不均一性があることを示した。感染のリスクは、暴露の時間と社会的接触の近密さ共に増加し、人口統計学的・臨床的因子によって調節された。封鎖期間は家族と世帯における感染リスクを増加し、感染者の隔離（isolation）と疑い例の隔離（quarantine）は、接触者の全てのタイプのリスクを減少した。典型的な SARS-CoV-2 患者の再建された感染性のプロファイルは、発症の直前がピークだった。SARS-CoV-2 の抑制には、このウイルスの特異的な感染動態に応じ、症例の隔離，接触者の隔離，人口レベルでの介入の相乗効果が必要である [921]。

☆☆万州（中国）での COVID-19 を封じ込めるための抑制策の効果を評価した研究では、183 例の COVID-19 確定症例と、その 5 世代の SARS-CoV-2 の 2 次感染からの濃厚接触者についての疫学的データを万州での全感染過程を通じて解析した。症例のうち、およそ 67.2%が症候性で、32.8%が無症候性だった。無症候性或いは前症候性の感染は、記録された全感染の 75.9%を占めた。再生産数は第 1 世代から第 2 世代への感染で 1.64（95%CI：1.16-2.40）で、その後の世代では、精力的な感染抑制策の開始と相俟って、0.31-0.39 へ減

---

[919] Cheng, H.-Y., et al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. JAMA Intern Med 2020; 180: 1156-1163. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020

[920] Bi, Q., et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2020; 20: 911-919. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5

[921] Sun, K., et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. Science 2021; 371: eabe2424. https://doi.org/10.1126/science.abe2424

少した。感染者が感染後 5 日以内に接触した場合，頻繁な接触，8 時間以上の接触が実質的に高い感染のリスクと相関した。COVID-19 の拡散は、万州では、social distancing，広範な接触者追跡，大規模検査，厳格な隔離を通じて感染の輪を破壊することで有効に抑制された [922]。

☆2020 年 1 月 23 日～4 月 3 日にシンガポールで同定された確定した COVID-19 症例の濃厚接触者全員に関する後ろ向き研究では、1114 人の PCR 検査で確認された症例の 7770 人の濃厚接触者（1863 人は家庭内接触，2319 人は職場接触，3588 人は社会接触）が同定された。症状に基づく PCR 検査では、188 人の COVID-19 症例と、SARS-CoV-2 検査陽性でなく隔離を終えた 7582 人の濃厚接触者を検出した。データの完全な 7770 人の濃厚接触者のうち 7518 人（96.8%）で、二次感染率は 1779 人の家庭内接触者で 5.9%（95%CI：4.9-7.1），2231 人の職場接触者で 1.3%（0.9-1.9），3508 人の社会接触者で 1.3%（1.0-1.7）だった。1150 人の濃厚接触者（524 人の家庭内接触，207 人の職場接触，419 人の社会接触）から得た抗体と症状のデータのベイズ解析では、症状に基づく PCR 検査は COVID-19 診断の 62%（95%CI：55-69）を失い、SARS-CoV-2 が感染した個人の 36%（27-45）は無症状と見積もられた。家庭内接触者では、寝室の同室（多変数オッズ比 5.38［95%CI：1.82-15.84], p=0.0023), 症例から 30 分以上話しかけられること (7.86[3.86-16.02], p<0.0001）が SARS-CoV-2 感染と相関していた。非家庭接触者では、1 例を超える暴露（多変量オッズ比 3.92［95%CI：2.07-7.40]，p<0.0001)，症例から 30 分以上話しかけられること（2.67［1.21-5.88]，p=0.015)，症例との同じ乗り物に乗った（3.07［1.55-6.08]，p=0.0013）が SARS-CoV-2 感染と相関していた。家庭内接触及び非家庭内接触の両方で、間接的接触，食事を分けること、同じ便所を使うことは SARS-CoV-2 感染と独立して相関していなかった [923]。

☆☆COVID-19 の指標患者の濃厚接触者における暴露のタイミングと疾患の進行を調べ、指標患者の疾患重症度が COVID-19 を起こした濃厚接触者の臨床症状と相関するかを評価した中国の研究では、2020 年 1 月 8 日～7 月 30 日に、浙江省で COVID-19 の診断を受けた 730 人の患者（指標症例）の大規模人口ベースのコホートを、接触者追跡調査とともに用いた。現場作業員が指標患者の 8852 人の濃厚接触者を訪問し、2020 年 8 月まで彼等を CIOVID0-19 について評価した。指標患者とその接触者の間の異なる暴露期間の特徴を調べるため、時系列が構築された。主要評価項目は COVID-19 の感染率で、指標患者の接触者のうち新たに COVID-19 症例と診断された合計数を、暴露された接触者の合計数で割っ

---

[922] Shi, Q., et al. Effective control of SARS-CoV-2 transmission in Wanzhou, China. Nat Med 2021; 27: 86-93. https://doi.org/10.1038/s41591-020-01178-5

[923] Ng, O. T., et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 333-343. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30833-1

た数と定義された。副次的評価項目は、感染した接触者における無症候の臨床症状だった。接触者の中の COVID-19 と、感染した接触者の中の無症状の臨床症状のリスク因子を調べるために相対リスクが計算された。730 人の指標患者（374 人の男性患者［51.2%］，年齢の中央値 46 歳［IQR：36-56］）の 8852 人の濃厚接触者（4679 人の男性患者［52.9%］，年齢の中央値 41 歳［IQR：28-54］）の中で、指標患者の発症前 2 日～発症後 3 日に暴露された場合に、接触者は最も COVID-19 のリスクが高く、ピークは発症日（補正相対リスク［ARR］1.3［95%CI：1.2-1.5］）だった。接触者は、長い期間の暴露で COVID-19 のリスクが高かった。輸送車両が同じだったり、直接接触無しに閉鎖空間に居たり、会話したなどの「その他」のカテゴリーと比較して、世帯員の ARR は 8.1（95%CI：5.9-11.4），同じ指標患者に多様な場面で暴露された接触者の ARR は 6.0（1.7-21.0）だった。医療現場で暴露された接触者のリスクは低かったが、統計学的に有意ではなかった（ARR 0.4［0.1-1.7］）。COVID-19 の 1 人の指標患者に暴露された場合と比較して、2 人（ARR 1.8［1.1-3.2］）及び 3 人（10.2［1.4-72.6］）の COVID-19 の指標患者に暴露された方がリスクが高かった。無症状の指標症例に暴露さらされた場合と比較して、軽症（ARR 4.0［1.8-9.1］）及び中等症（4.3［1.9-9.7］）の COVID-19 指標症例に暴露された方が、接触者の COVID-19 のリスクは高かった。無症状の指標症例に暴露された場合と比較して、軽症の COVID-19 の患者に暴露された場合（ARR　0.3［95%CI：0.1-0.9］）及び中等症の COVID-19 の患者に暴露された場合（0.3［0.1-0.8］）には、感染した接触者は無症状でいることが少なかった[924]。

☆☆スーパー・スプレッディング事件（superspreading events：SSE）は以前の SARS-CoV や MERS-CoV 感染症の特徴であったが、SSEs が COVID-19 の特徴であるという報告が多くなってきている。香港における 2020 年 1 月 23 日～4 月 28 日に確認された 1038 例の SARS-CoV-2 症例の接触者追跡のデータを用いて、全ての局所の感染クラスターを同定した。51 のクラスター（309 例）にわたって 4-7 の SSEs が同定され、19%（95%CI：15-24%）の症例が全局所感染の 80%を起こしていた。年齢について補正後、社会的な設定における感染は、家庭よりもより多くの 2 次感染に相関していた（p=0.002）。発症と症例確定の間の遅延の減少は、少ない 2 次感染につながっていなかったが（p=0.98）、隔離された個人が感染を中断させた接触者となる確率は 14.4 倍となった（95%CI：1.9-107.2）。公衆衛生の当局は、SSEs のリスクを減らし、SARS-CoV-2 感染を抑制するために、社会的な設定を標的として制限を実施するとともに、接触者を迅速に追跡し、隔離することに注力すべきである[925]。

---

[924] Ge, Y., et al. COVID-19 transmission dynamics among close contacts of index patients with COVID-19. A population-based cohort study in Zhejiang province, China. JAMA Intern Med 2021; 181: 1343-1350. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.4686

[925] Adam, D. C., et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infection in Hong Kong. Nature Med 2020; 26: 1714-1719. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1092-0

☆1 人の感染者からの感染の拡大状況を調査するため、接触例の面接追跡調査を重ねた上、感染のリンクを全ゲノム解析によって確認していったドイツの研究では、1 人の中国からの業務上の旅行者から、4 代の感染によって 16 人が感染し（多くは無症状か軽症）、2 代目の基本にウイルスゲノムに変異が生じ、また、4 代目の 1 例でも変異が認められた。潜伏期の中央値は 4.0 日（IQR：2.3-4.3）で、発症時期の間隔（serial interval）の中央値は 4.0 日（3.0-5.0）だった。感染は 1 例（恐らく 5 例以上）で発症前に起こっていて、発症日に 4 例（恐らく 5 例以上）で起こっていた。残りは発症後か不明だった。2 次感染率は 75.0%（3/4, 95%CI：19.0-99.0）で一般的な隔離が行われていた家庭内感染だった。隔離までだけ一緒だった家庭内接触では 10.0%（2/20, 1.2-32.0）だった。非家庭内の濃厚接触では 5.1%（11/217, 2.6-8.9）だった [926]。
［ハイリスク群（感染者との 15 分以上の接触，感染患者から PPE 無しに 2 メートル以内で働いた医療従事者）は、14 日間の家庭内隔離（stay at home in quarantine）を命じられた。］

◎1 月 7 日～2 月 18 日に広州市で行われた後ろ向きコホート研究では、195 の関連の無い密接接触者グループ（215 の 1 次感染者,134 の 2 次及び 3 次感染者，1964 人の非感染密接接触者）を追跡調査した。これらのグループの家庭を同定することにより、潜伏期間を 5 日，最大の感染期間を 13 日，隔離を行わないという仮定において、家庭内接触者を近親者と定義した場合の家庭内接触者の推定 2 次感染率は 12.4%（95%CI：9.8-15.4）、家庭内接触者を同じ住所の者と定義した場合には 17.1%（13.3-21.8）だった。60 歳以上と比較して、20 歳未満の若者（オッズ比 0.23［95%CI：0.11-0.46］）と 20-59 歳の成人（0.64［0.43-0.97］）は家庭内感染のリスクが低かった。潜伏期の感染性は有症状期よりも大きいと考えられたが、有意な差では無かった（オッズ比 0.61［95%CI：0.27-1.38］）。観察された 1 次感染者の接触頻度に基づく推定地域再生産数は広州市では 0.5（95%CI：0.41-0.62）だった。感染者隔離を隔離（isolation）せず、その接触者を隔離（quarantine）しなかった場合に予測される地域再生産数は、家庭を近親者と定義した場合 0.6（0.49-0.74）だった [927]。

◎SARS-CoV-2 の家庭内感染に関する米国の研究者による系統的レビューとメタ解析では、77,758 人の参加者を対象とした全部で 54 の関連する研究が、家庭内 2 次感染を報告していた。推計された家庭内 2 次感染率は 16.6%（95%CI：14.0-19.3）で、SARS-CoV（7.5%［95%CI：4.8-10.7］）や MERS-CoV（4.7%［0.9-10.7］）より高かった。家庭内 2 次感染率

[926] Böhmer, M. M., et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. Lancet Infect Dis 2020; 20: 920-928. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30314-5
[927] Jing, Q.-L., et al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guanzhou, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1141-1150. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30471-0

は、症状のある感染者から（18.0%［95%CI：14.2-22.1］）の感染の方が無症状感染者からの感染よりも高く（0.7%［0-4.9］）、成人接触者への感染（28.3%［20.2-37.1］）の方が子供への感染（16.8［12.3-21.7］）よりも高く、配偶者への感染（37.8［25.8-50.5］）の方が他の家族への感染（17.8［11.7-24.8］）よりも高く、1 人の接触者しかいない家庭での感染（41.5［31.7-51.7］）の方が 3 人以上の接触者のいる家庭（22.8［13.6-33.5］）での感染よりも高かった[928]。
［感染確定または疑いの個人が家庭で隔離されている状況では、家庭は SARS-CoV-2 伝播の顕著な場所である。］

☆武漢で 2019 年 12 月 2 日～2020 年 4 月 18 日に同定された SARS-CoV-2 の検査または臨床的確認例と検査で確認された無症候 SARS-CoV-2 感染例について、家庭内感染のリスク因子と罹患性・感染性を調べた後ろ向き観察研究では、27,101 の家庭において、29,578 例の 1 次感染者と 57,581 人の家庭内接触者が同定された。潜伏期間の中央値を 5 日，最大感染性期間を 22 日と仮定した場合、伝播モデルで推計された 2 次感染率は 15.6%（95%CI：15.2-16.0）だった。60 歳以上の人は、他の全ての年齢群よりも SARS-CoV-2 の感染リスクが高かった。0～1 歳の幼児は 2～5 歳（オッズ比［OR］2.20［1.40-3.44］）及び 6～12 歳（1.53［1.10-2.34］）の小児より有意に感染し易かった。同じ暴露時間の場合、20 歳未満の小児と青年は、60 歳以上の成人より、他人を感染させ易かった（OR 1.58［1.28-1.95］）。無症状の人は、症状のある患者と比較して、ずっと他人を感染させ難かった（OR 0.21［0.14-0.31］）。症候性の患者は、発症前の方が、発症後よりも他人を感染させ易かった（1.42［1.30-1.55］）。症例の集団での隔離，家庭内接触者の隔離，移動制限策の開始後、家庭内の再生産数は 1 次感染者について 52%（0.52［95%CI：0.24-0.26］から 0.12［0.10-0.13］），2 次感染者について 63%（0.17［0.16-0.18］から 0.063［0.057-0.070］）減少した[929]。

☆家庭内感染の研究は、伝播抑制のための限られた予防策しか無い免疫学的に未感染の人口での SARS-CoV-2 の自然拡散を反映する。ノルウェーの研究者は、RT-PCR よりも抗体検査の方がより正しい感染率を提供すると仮定し、家庭内伝播における年齢の重要性を調べた。2020 年 2 月 28 日～4 月 4 日のノルウェーのベルゲンでの 112 世帯（291 人の参加者）を対象とした症例確認研究では、SARS-CoV-2 に特異的な抗体が発端患者の鼻腔咽頭検査後 6 週～8 週後の血清で測定され、家庭内感染率を調べた。全体での感染率は抗体検査では 45%（95%CI：38-53），抗体陰性だが RT-PCR 陽性を加えると 47%だった。抗体検査は

[928] Madewell, Z. J., et al. Household transmission of SARS-CoV-2. A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open, 2020; 3: e2031756.
https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.31756
[929] Li, F., et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factor for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 617-628.
https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30981-6

RT-PCR より感染した世帯員の高い人数を同定した。感染率は子供（0-10 歳，48%）や若年成人（21-30 歳，42%）でも同様に高かった。感染率は無症状の世帯員では 16%で、RT-PCR 陰性の接触者では 42%だった。高齢成人（>60 歳）は若年成人（21-30 歳）より中和抗体価が高かった。家庭内伝播のリスクは、発端患者に急性期に熱（aRR　3.31［95%CI：1.52-7.24］，p=0.003）や呼吸困難（2.25［1.80-4.62］，p=0.027）がある場合には高かった[930]。

☆SARS-CoV-2 について、2021 年 6 月 17 日までの全体の家庭内 2 次感染率（SAR）は、以前 18.9%（95%CI：16.2-22.0）と報告された。懸念される変異株の出現と増加したワクチン接種は伝播率に影響した。報告された家庭内 SARs が経時的にどのように変化したかとウイルスの変異株と指標症例と接触者のワクチン接種状態によって変わるかを評価したシステマチック・レビューとメタ解析では、家庭内接種者の感染した人数と全体の人数を報告している固有のデータのある論文を選択した。メタ解析には一般化線形混合モデルを用い、SAR の推計値と 95%信頼区間を得た。主要評価項目は、変異株，指標症例，接触者のワクチン接種状態，指標症例同定期間による共変量によって階層化された SAR だった。SARs を用いて、感染への感受性（VEs.p），感染性が与えた感染（VEi.p）の伝播確率を基礎にしたワクチンの効果、及び全体のワクチンの効果（Vet.p）を計算した。家庭内 SARs は 2021 年から 2022 年に中間がある 33 研究（37.3%［95%CI：32.7-42.1］）の方が、2020 年 4 月までに中間がある 63 研究（15.5%［13.2-18.2］）と比較して高かった。家庭内 SARSs はオミクロン（7 研究）について 42.7%（95%CI：35.4-50.4），アルファ（11 研究）について 36.4%（33.4-39.5），デルタ（16 研究）について 29.7%（23.0-37.3），ベータ（3 研究）について 22.5%（18.6-26.8）だった。完全なワクチン接種について、VEs.p（感受性についてのワクチンの効果）はアルファについて 78.6%（76.0-80.9），デルタについて 56.4%（54.6-58.1），オミクロンについて 18.1%（-18.3-43.3）だった。VEi.p（感染性についてのワクチンの効果）はアルファについて 75.3%（69.9-79.8），デルタについて 21.9%（11.0-31.5），オミクロンについて 18.2%（0.6-32.6）だった。VEt.p（直接のワクチンの防御と間接的ワクチンの効果の組み合わせ）はアルファについて 94.7%（93.3-95.8），デルタについて 64.4%（58.0-69.8），オミクロンについて 35.8%（13.0-52.6）だった[931]。

☆☆COVID-19 の患者の比較的な感染性を、症状と抗体の状況を基に明らかにするため、シンガポールの研究者は、感染者で COVID-19 の状況の検査の一環として抗体検査を終え

---

[930] Kuwelker, K., et al. Attack rates amongst household members of outpatients with confirmed COVID-19 in Bergen, Norway: A case-ascertained study. Lancet Reg Health Eur 2021; 3: 100014. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2020.100014

[931] Madewell, Z. J., et al. Household secondary attack rates of SARS-CoV-2 by variant and vaccination status. An updated systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2022; 5: e229317. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.9317

た人の密な共同体接触者であるための隔離を、2020 年 8 月 1 日～10 月 11 日に終えた全員を研究した。移住労働者の宿舎に居住している密な接触者は、居住環境や共同体の密な接触者とは異なり、症例や宿舎内の密な接触者を同定するのに別な困難があるため、解析から除いた。COVID-19 の 628 人が解析の対象となり、発端症例の 3790 人の密な接触者が隔離された。平均で、1 発端症例当たり 6.0 人が共同体から隔離された。全体で、3790 人のうち 89 人（2%）が隔離中に COVID-19 を発症した。これらのうち、89 人の接触者のうち 50 人（56%）は無症状の発端症例のために隔離され、39 人（44%）は症状の有る発端症例のために隔離されていた。43 人（48%）は抗体陰性の発端症例のために隔離され、46 人（52%）は抗体陽性の発端症例のために隔離されていた。性，年齢，発端症例の抗体状況で補正した負の 2 項回帰解析では、症状の有る発端症例の密な接触者の COVID-19 の発生率は、無症状の発端症例の密な接触者より 3.85 倍高かった（95%CI：2.06-7.19，p<0.0001）[932]。［感染する密な接触者の割合は、発端症例の抗体状況に関係が無かった（密な接触者は、一緒に生活していたり働いていたりし、発端症例が抗体陽性となる前から日常的に接触していることも、この理由の一つと考えられる。）。］

☆スペインのカタロニアにおける 282 の COVID-19 クラスターの欧州の研究者によるコホート研究では、COVID-19 の患者は 18 歳以上で、入院しておらず、ベースラインで利用可能な定量的 PCR 検査の結果があり、登録前の 5 日以内に軽い症状の発症があり、登録前 14 日間に住居や職場で SARS-CoV-2 感染の症状の報告が無い患者が対象となった。その接触者は電子データベースで同定され、最近の暴露の既往があり、登録前の 7 日以内に COVID-19 様の症状の無い成人が対象となった。接触者のウイルス量は鼻腔咽頭検体の定量的 PCR 検査で登録時，14 日目及び参加者が COVID-19 様の症状を報告した場合には何時でも測定された。314 人の COVID-19 患者が同定され、282 人（90%）に少なくとも 1 人の接触者があり（全部で 735 人の接触者）、282 のクラスターがあった。282 のクラスターのうち 90%（32%）は少なくとも 1 つの伝播事象があった。2 次感染率は 17%で（735 の接触者のうち 125 人）、発端症例のウイルス量が 1×10^{6} copies/ml より低い場合の 12%から 1×10^{10} copies/ml 以上の場合の 24%まで違いがあった（ウイルス量 $\log_{10}$ 増加当たりの補正オッズ比 1.3［95%CI：1.1-1.5］）。また、伝播の増加したリスクは家庭内接触者（3.0［1.59-5.65］）や接触者の年齢（1 年当たり 1.02［1.01-1.04］）と相関していた。449 人の接触者（それらの発端症例のウイルス量が利用可能な 125 人と利用できない 324 人）はベースラインで PCR 検査陽性だった。449 人の接触者のうち 26 人（6%）は初回受診時に症状があった。初回受診時に無症状だった 421 人の接触者のうち 181 人（43%）は症候性 COVID-19 を起こし、最初のウイルス量が 1×10^{7} copies/ml より低い場合の 38%から 1×10^{10} copies/ml 以上の場合の 66%まで違いがあった（ウイルス量 $\log_{10}$ 増加当たりのハザード比 1.12［95%CI:

[932] Sayampanathan, A. A., et al. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. Lancet 2021; 397: 93-94. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32651-9

1.05-1.20]，p=0.0006)。症候性疾患までの期間は、最初のウイルス量が 1×10^7 copies/ml より低い場合の中央値 7 日（IQR：5-10）から 1×10^7 と 1×10^9 copies/ml の間の 6 日（4-9），1×10^9 copies/ml より高い場合の 5 日（3-8）へ減少した [933]。
［発端症例のウイルス量が SARS-CoV-2 感染の 1 番の原因だった。症候性 COVID-19 のリスクはベースラインの接触者のウイルス量と強く相関し、用量依存的に COVID-19 の潜伏期が短くなった。］

☆南アフリカのムプマランガ州のアジンコート（田舎）と北西州のクラークスドープ（都市部）において、2020 年 7 月～2021 年 8 月に世帯の前向きコホート研究を行った。医療及び社会人口統計学的調査システムから田舎の世帯を、GPS の座標から都市部の世帯を無作為に選択した。2 人以上で、成員の少なくとも 75% が参加に同意している世帯に資格があった。中鼻甲介のスワブが症状にかかわらず世帯から週 2 回集められ、RT-PCR を用いて SARS-CoV-2 が検査された。血清は 2 ヶ月毎に集められ、抗 SARS-CoV-2 抗体が調べられた。主要評価項目は、SARS-CoV-2 感染，再感染の頻度，症候性の割合（1 つ以上の症状の有る感染者の割合），ウイルス RNA 排出の持続（SARS-CoV-2 RT-rtPCR 陽性の日数），世帯の累積的感染リスク（household cumulative infection risk［HCIR］：感染した世帯接触者数／感受性の世帯員数）だった。222 世帯（田舎の 114 世帯と都市部の 108 世帯）と 1200 人の世帯員（田舎の 643 人と都市部の 557 人）が解析の対象となった。1200 の世帯員（経過観察 92.5%）からの 115,759 の鼻腔検体では、1976（1.7%）が RT-rtPCR で SARS-CoV-2 陽性だった。RT-rtPCR と抗体検査を組み合わせると、1200 人のうちの 749 人（62.4%［95%CI：58.1-66.4］）が少なくとも 1 回の SARS-CoV-2 感染のエピソードがあり、749 人のうち 87 人（11.6%［9.4-14.2］）が再感染していた。平均の感染エピソードの持続は 11.6 日（SD 9.0；範囲：4-137）だった。利用可能なデータのある 662 の RT-rtPCR で確認されたエピソード（経過観察の開始から 14 日を超える）のうち、97 人（14.7%［11.9-17.9］）は少なくとも 1 つの症状があり症候性だった（19 歳未満では 373 のエピソードのうち 28［7.5%］が症候性，19 歳以上では 289 人の 289 のエピソードのうち 69［23.9%］が症候性）。222 の世帯では、200 世帯で、RT-rtPCR または抗体検査で SARS-CoV-2 陽性者が少なくとも 1 人いた。HCIR は、全体で、症候性の指標症例について 23.9%（817 人中 195 人の感受性の世帯員が感染した［95%CI：19.8-28.4］）だった。HCIR は症候性指標症例について 23.9%（20/86），無症候性指標症例について 23.9%（175/731）だった（単変量オッズ比［OR］1.0［95%CI：0.5-2.0］）。多変量解析では、性と年齢を補正すると、指標症例の低い最低限のサイクル閾値（30 以下か 30 を超えるか；OR 5.3［2.3-12.4］）及びベータまたはデルタ変異株の感染（対 Wuhan-Hu-1 で、それぞれ OR 3.3［1.4-8.2］及び 10.4［4.1-26.7］）は上昇した HCIR と相関していた。ウイルス的に抑制されていない（400 ウイルス

[933] Marks, M., et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 629-636. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30985-3

量 copies/mL 以上）HIV に感染した人では、HIV に感染していない人と比較して、SARS-CoV-2 に感染すると症状が出易く（OR 3.3［1.3-8.4］）、SARS-CoV-2 をより長く排出した（ハザード比 0.4［0.3-0.6］）[934]。
［85.3%の SARS-CoV-2 感染は無症候で、指標症例の症状の状態は HCIR に影響せず、症候性の人を標的とした抑制政策の制限された役割を示唆していた。ベータ及びデルタ変異株の増加した世帯内感染は、SARS-CoV-2 感染の連続した波に寄与したと考えられ、60%を超える人が経過観察の終了までに感染していた。］

☆☆CDC は、COVID-19 と診断された人の濃厚接触者は、検査無く 14 日間の隔離を推奨している。しかし、各種データでは、SARS-CoV-2 の潜伏期は、大人では暴露後 4～5 日，小児では暴露後 6～7 日としている。フロリダのアラチュア・カウンティでは COVID-19 確認例の学生接触者を 9 日目に検査し、10 日目に学校に返すことを開始した。アラチュア・カウンティには 26,456 人の幼稚園から 12 年目の学生までが通う 49 の学校がある。アラチュア保険部は、症候性の学生（疑い例）には鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を行い、COVID-19 陽性確認症例の接触者追跡を行った。RT-PCR 検査と診療所での抗原検査が症例確認に含まれた。確認 COVID-19 症例の学生接触者は隔離され、RT-PCR 検査を 3 日目（確認例と同時に感染していたかもしれない学生を除外するため）と 9 日目に提供された。検査は時々10 日目～14 日目に遅れた。9 日目～14 日目に検査陰性だった無症状の学生は、陰性検査の翌日に学校に戻ることが出来た。仮に検査を行わない場合には、14 日間の隔離が必要だった。2020 年 8 月 1 日～11 月 30 日に、アラチュア・カウンティでは SARS-CoV-2 の検査陽性率は 4.9%であったが、495 人の疑い例の学生が検査を受け、257 人（51.9%）が SARS-CoV-2 感染陽性だった。これら 257 人の SARS-CoV-2 感染確認例の 2189 人の接触者が隔離され、134 人（6.1%）が 3 日目に検査を受け、839 人（38.3%）は 9 日目～14 日目に検査を受けた。3 日目に検査を受けた 134 人の学生接触者のうち、14 人（10.4%）が SARS-CoV-2 感染陽性だった。9 日目～14 日目に検査を受けた 839 人の学生接触者のうち、40 人（4.8%）は SARS-CoV-2 感染陽性だった。検査を受けた 388 人の高校生の学校接触者のうち 32 人（8.2%）が 9 日目～14 日目に SARS-CoV-2 感染陽性だったのに対し、451 人の小学校と中学校の学生接触者では 8 人（1.8%）だった（p<0.001）。COVID-19 確認例の学生接触者で、9 日目～14 日目に検査陰性だった 799 人のうち、1 人だけが学校に戻った後に症候性となり、最初の 9 日目の陰性検査結果後、14 日目に SARS-CoV-2 陽性となった。この学生からのウイルスは、学生が暴露された COVID-19 確認例から分離されたウイルスとは遺伝学的に異なっていた。9 日目に検査を行うようになったことで（8,097 日の逸失）、14 日間検査無しに隔離を行った場合（11,746 日の逸失）と比較して、逸失が 3,649 日減少し

[934] Cohen, C., et al. SARS-CoV-2 incidence, transmission, and reinfection in a rural and an urban setting: results of the PHIRST-C cohort study, South Africa, 2020-21. Lancet Infect Dis, 2022; 22: 821-834. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00069-x

た[935]。

◎オランダで 2020 年 4 月 3 日～7 月 9 日に、症状消退後少なくとも 14 日間経過した COVID-19 回復患者を集めて行ったコホート研究では、以前に RT-PCR で検証された SARS-CoV-2 感染のある 203 人の症候後患者を登録した。回復後 23 日（中央値［範囲 15～44 日］）の第 1 時点では、26 人の患者（12.8%）が PCR 検査陽性だった。回復後 90 日（中央値［範囲 85-10］）の第 2 時点では 5 人の患者（5.3%）が陽性だった。PCR 検査が陰性の患者群と陽性の患者群で SARS-CoV-2 抗体レベルに差は認められなかった。しかし、持続的に PCR が陽性の患者群では、CD8 T 細胞に特異的な応答が、有意に広さと大きさが増加した。持続的に PCR が陽性の患者の接触者追跡では、757 人の濃厚接触者に新たに COVID-19 陽性となった人は居なかった[936]。
［症候後の患者における持続的な咽頭の PCR 陽性は細胞性免疫の上昇した細胞性免疫応答と相関しており、ウイルス RNA は複製するウイルスを表しているものと考えられる。しかし、濃厚接触者への感染は認められず、感染の症候後の病期では持続的な PCR 陽性の患者は感染性が無いと考えられる。］

☆RT-PCR 検査で陽性となった人からのウイルスの伝播リスクに関する臨床データは不足している。オーランド（フロリダ）における閉鎖キャンパス職業健康プログラムの一部として 2020 年 6 月 11 日～10 月 19 日に米国バスケットボール協会（NBA）でデータ収集された後ろ向きコホート研究では、毎日の RT-PCR 検査と時に SARS-CoV-2 IgG 抗体の検査を求めた。4000 人近い NBA 選手，スタッフ，ベンダーがオーランドにおける NBA の通常及びシーズン後職業健康プログラムに参加した。持続的陽性ケースとは、記録された SARS-CoV-2 感染から回復し、CDC の隔離措置の中止のクライテリアを満たしており、少なくとも 1 回の感染後 RT-PCR 陽性結果がある人を意味した。3648 人の参加者のうち、36 人（1%）が持続的陽性者で、その多く（67%［24/36］）は 30 歳未満で、男性（94%［34/36］）だった。抗体は 33 人（91.7%）で検出された。全員が、指標となる持続的 RT-PCR 検査陽性の後は無症状だった。持続的な陽性 RT-PCR 検査でのサイクル閾値は典型的にはロッシュの検出限界を上回っていた。症例は 100 日（平均［SD］51 日［23.9］）までモニターされ、その間に少なくとも 1480 人日の直接暴露活動が行われたが、SARS-CoV-2 の 2 次感染の伝播事例は無かった[937]。

---

[935] Nelson, E. J., et al. SARS-CoV-2 positivity on or after 9 days among quarantined student contacts of confirmed cases. JAMA 2021; 325: 1561-1562. https://doi.org/10.1001/jama.2021.2392
[936] Vibholm, L. K., et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. EbioMedicine 2021; 64: 103230. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103230
[937] Mack, C. D., et al. SARS-CoV-2 transmission risk among National Basketball Association plyers, staff, vendors expisosed to induviduals with positive test results after COVID-19 recovery during the 2020 regular and postseason. JAMA Intern Med 2021; 181: 960-966. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2114

［この 2020NBA 閉鎖キャンパス職業健康プログラムの後ろ向きコホート研究では、隔離の中止後に SARS-CoV-2 検査陽性が続いた回復者に、他人への感染性は認められなかった。］

☆ウイルスの感染性と排出を定量化する 2 つの基本的パラメータは、ウイルス量と検体が細胞培養において複製するウイルスの分離株を産生するか否かである。欧州の研究者は、25,381 のドイツの SARS-CoV-2 症例を調べたが、そのうち 6110 は前症候性，無症候性，軽症（PAMS）の患者が参加した検査センターからで、9561 は入院患者で、1533 は B.1.1.7 系統の感染だった。最も若い患者では平均 $\log_{10}$ ウイルス量が高齢患者より 0.5（または未満）低く、ピークの細胞培養複製確率の約 78%であったが、部分的には少ない検体規模のためで、臨床的に意味があるとは考え難かった。検体当たり 10^9 コピーが 8%の患者で認められ、PAMS は 3 分の 1 で、37.6 歳の平均年齢だった。排出開始からピークのウイルス量（平均のピークウイルス量は 8.1［8.0-8.3］）まで 4.31 日（95%CI：4.04-4.60）で、平均のピーク細胞培養複製確率は 0.74（0.61-0.85）と計算された。B.1.1.7 の患者は非 B.1.1.7 より平均 $\log_{10}$ ウイルス量が 1.05 高く、計算された細胞培養複製確率が 2.6 倍高かった [938]。

☆東京オリンピック・パラリンピックの選手村での感染確認者の濃厚接種者における SARS-CoV-2 感染を調べた研究では、全参加者（アスリート，コーチ，医療スタッフ，身体療法技術者，パラリンピックの同伴者）は渡来国において出国前に SARS-CoV-2 陰性であることを要した。COVID-19 ワクチン接種は勧められていたが、義務ではなかった。全参加者は日本での空港到着時に SARS-CoV-2 唾液抗原検査を行い、結果が陰性なら直ちに選手村へ移動した。選手村ではマスク着用などの行動介入を含む SARS-CoV-2 伝播抑制策が行われた。ほぼ全員の参加者は、訓練と競技の間以外は選手村での滞在を要求された。全参加者は毎朝研究室ベースの唾液抗原検査を行った。陽性結果の参加者は確認の鼻腔咽頭 PCR 検査を行った。PCR 検査陽性の人は、隔離のために選手村外のホテルへ移動し、他人との接触は認められなかった。検査陽性の参加者の濃厚接触者のデータが選手村の濃厚接触者検査エリアで、オリンピックでは 2021 年 7 月 13 日～8 月 11 日に、パラリンピックでは 8 月 17 日～9 月 8 日に集められた。濃厚接触者は選手村内の指定された宿舎に滞在を求められ、鼻腔咽頭スワブが毎日の SARS-CoV-2 検査のために 14 日間集められた。日本の研究者は、濃厚接種者における検査と陽性症例の発生率を報告した。空港では到着参加者のための 54,250 回の SARS-CoV-2 検査が行われ、55 人（0.1%）が鼻腔咽頭 PCR 検査で陽性検査結果が確認され、隔離施設へ移動させられた。オリンピックとパラリンピックの間に行われた 1,014,170 回のスクリーニング検査の中で、299（0.03%）が検査陽性と確認された。オリンピックの間に選手村に滞在した約 1,1000 人の参加者とパラリンピックの間に滞在した 4400 人の中で、3426 回の濃厚接触者の SARS-CoV-2 PCR 検査が行われ（行われたスクリ

[938] Jones, T. C., et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. Science 2021; 373: eabi5273. https://doi.org/10.1126/science.abi5273

ーニング検査の 0.34%)、15 の結果が陽性と確認された（オリンピックの間の 1508 検査の中の 7［0.44%］, パラリンピックの間の 1918 検査の中の 8［0.42%］)。濃厚接触者の SARS-CoV-2 検査数はオリンピックとパラリンピックの両方の開会後に増加した。オリンピックについては、SARS-CoV-2 PCR 検査数は開会日（1 日目）の 70 から増加して 5 日目の 142 でピークとなり、その後減少した。パラリンピックについては、SARS-CoV-2 PCR 検査数は 1 日目の 122 から増加して 5 日目の 166 でピークとなり、最終日の 33 まで低下した。15 の陽性症例は、大きなクラスターは無く、オリンピックとパラリンピックの間にわたって分布していた [939]。

［SARS-CoV-2 PCR 検査数の増加は、渡来飛行機内の陽性症例の濃厚接触者と同定された新たな海外から選手村への到着者や、日本中の様々な訓練キャンプから選手村に帰ってきた陽性症例の濃厚接触者のためと考えられた。パラリンピックの間により多くの濃厚接触者が検査されたのは、参加者が近密な集団で一緒に移動しなかればならないからだった。当時、東京では新規の COVID-19 症例の増加が記録的となっていたが、東京オリンピック・パラリンピックにおける公衆衛生的抑制策は良好に機能し、選手村での COVID-19 クラスターを防いだ。］

☆英国の ATACCC 研究（The Assessment of Transmission and Contagious of COVID-19 in Contacts）は、新たに診断された PCR で確認された SARS-CoV-2 指標症例の接触者の前向き経時的市中コホートである。5 歳以上の世帯内または非世帯内で暴露された接触者は、もし説明に同意し、上気道の自己スワブに同意すれば、募集の資格があった。主要目的は、SARS-CoV-2 の感染性の時間枠と、その発症との一時的相関を明らかにすることだった。感染の経過にわたって毎日、RT-PCR により RNA 量を、培養可能なウイルスの数え上げにより感染性ウイルスの排出を定量化した。参加者は、毎日の日記を完了させ、症状の出現を追跡した。結果は経験的データと現象学的ベイズ階層モデルで評価された。2020 年 9 月 13 日～2021 年 3 月 31 日に、327 の世帯からの 393 人の接触者（SARS-CoV-2 のアルファ前とアルファ変異株の波）を登録した。2021 年 5 月 24 日～2021 年 10 月 28 日に、217 の世帯から 345 人の接触者（デルタ変異株の波）を登録した。これら 738 人の接触者の 173 人が 1 時点以上で PCR 陽性で、そのうち 57 人が感染の開始時に陽性で、最終研究集団を構築した。感染性ウイルス排出の開始と終了は 42 症例で把握され、感染性の持続の中央値は 5 日（IQR：3-7）だった。38 症例のうち 24 例（63%）は発症前に PCR で検出可能なウイルスがいたが、35 例のうち 7 例（20%）だけが前症候性に感染性ウイルスを排出していた。発症はウイルス RNA のピーク及び感染性ウイルス量のピークの両方の中央値 3 日前だった（ウイルス RNA IQR：3-5，n=38；プラーク形成単位 IQR：3-6，n=35)。特に、34 症例

[939] Akashi, H., et al. SARS-CoV-2 infection in close contacts of positive cases in Olympic and Parralympic Village at the 2021 Tokyo Olympic and Paralympic Games. JAMA, 327: 978-980. https://doi.org/10.1001/jama.2022.0818

のうち 22 例（65%）及び 34 症例のうち 8 例（24%）が、それぞれ発症後 5 日及び 7 日感染性ウイルスを排出し続けた（生存可能性 67%及び 35%）。感染性ウイルスの排出とラテラル・フロー機器（LFD）の結果の相関は、ウイルス成長期（感受性 67%［95%CI：59-75］）の間は乏しかったが、ウイルス減少期の間（92%［86-96］）は高かった。感染性ウイルス動態のモデリングでは、ウイルス複製の最初の率が感染と感染性の経過を決めると考えられた[940]。

［発症前に感染性ウイルスを排出しているのは 4 分の 1 未満の症例だった。発症後大体 5 日の自己隔離期間の下では、市中に解放される症例の 3 分の 2 は未だ感染性であると考えられるが、低下したウイルス排出だと考えられる。LFDs の隔離中止を安全に促進する役割を支持するが、早期の診断や毎日使う以外については、そうではない。］

（３）変異株及び変異の出現

☆SARS-CoV-2 変異株は様々な程度の伝播性を呈し、何例かは獲得免疫から逃避する。これらの現象を測定するために多くの努力が行われてきたが、パンデミックの経過へのそれらの影響の理解、特に免疫逃避については、困難なままである。ハーバード大学では、数理モデルを用い、ワクチンの展開と非薬学的介入の文脈において SARS-CoV-2 の野生型と変異株の動態をシミュレートした。伝播性が増強した変異株は頻繁に伝染病の重症度を増し、抑制の幅を狭めるが、部分的に免疫を逃避する変異株は広く拡散せず、主として再感染や打ち抜き感染を起こしたが、ワクチンの効果を抑制しなかった。しかし、これらの現象が合わさると、変異株は人口において免疫が構築されても拡散を続け、ワクチンの効果を抑制し、伝染病を悪化させた[941]。

☆SARS-CoV-2 の広範な世界的な検体取得とシークエンス解析は、研究者が、その拡大をモニターし、懸念される新たな変異株を同定することを可能としている。変異株の拡大の 2 つの重要な決定因子は、それらが、どれだけの頻度で個人内で発生するかと、それらが、それくらい伝播するかである。宿主内での多様性と伝播性を明らかにするため、英国の研究者は、英国からの 1313 の臨床検体の深いシークエンス解析を行った。宿主内単一核酸変異（iSNV）部位は、同じ部位における一致した変異の変化とも相関する場合には、強い系統発生的クラスター・パターンを示すが、しかし、多くの検体は少数の宿主内変異しかなく、推計された

---

[940] Hakki, S., et al. Onset and window of SARS-CoV-2 infectiousness and temporal correlation with symptomatic onset: a prospective, longitudinal, community cohort study. Lancet Respir Med 2022, Aug 18 (online). https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00226-0

[941] Bushman, M., et al. Population impact of SARS-CoV-2 variants with enhanced transmissibility and/or partial immune escape. Cell 2021; 184: 6229-6242.e18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.026

伝播ボトルネックは非常に小さく、家庭内の伝播ペアで 1～8 の間で、仮に変異が起こっても、伝播の際に消失し易いことを意味していた。1 人の個人で生じた変異は、仮に伝播すれば、続いて伝播した個人において一致と固定を起こすと考えられた。SARS-CoV-2 の感染は、ウイルス負荷が高い場合の低いレベルの宿主内多様性と伝播の狭いボトルネックで特徴付けられた。多くの変異株は、伝播において、喪失したり、場合によっては固定化したりしたが、共通した多様性のパターンは最低限の持続で、それは系統発生樹で直ちに認めることが出来た [942]。
［伝播性が増強したり、免疫逃避を起こす変異は頻繁には起こらないと考えられるが、仮に伝播に成功する場合には、迅速に拡がり得ると考えられる。］

☆2020 年後期の SARS-CoV-2 B.1.1.7，B.1.351，P.1 系統の独立した出現は、このウイルスの公衆衛生の介入と上昇する人口の免疫を克服して進化する能力に関する新たな懸念を促した。欧米の研究者は、パンデミック開始から SARS-CoV-2 遺伝子に蓄積した同義的及び非同義的変異のパターンを調べ、これら 3 つの“501Y 系統”のウイルスの出現が、様々な SARS-CoV-2 遺伝子に働いている選択的な力の大きな世界的な移行と一致していることを見出した。出現後、501Y 系統のウイルスの順応性進化は、繰り返し選択的に 35 の遺伝子部位に収束する変異（501Y メタ・シグネチャー）を好んでいた。このメタ・シグネチャーへの多くの他の系統の現行のウイルスの収束は、それが起こってくる宿主の免疫認識に直面して、多様な SARS-CoV-2 系統の持続を促進することの出来る幾つかの遺伝子の組み合わせを含んでいることを示唆している [943]。

◎英国政府によって、海外からの来客には 2 日目と 8 日目の PCR 検査と変異株のシークエンスが義務付けられた。英国の研究者は、2021 年 3 月 11 日～4 月 14 日の検査開始から、検査の傾向のデータの後ろ向き解析を行った。この期間に、203,065 回の SARS-CoV-2 PCR 検査が行われ、3,855 検体は検査陽性で、陽性率は 1.9%だった。Ct 値 30 未満の陽性例からの全部で 1913 の SARS-CoV-2 ゲノムがシークエンスされ、1,635（85.5%）が系統解析のための質の基準を充たした。49 の異なる SARS-CoV-2 変異株の高度な多様性が同定され、VOCs である B.1.1.7（ケント，80.6%），B.1.351（南アフリカ，4.2%），B.1.617.2（インド，1.7%），P.1（ブラジル，0.4%），E484K のある B.1.1.7（ブリストル，0.2%）などだった。ワクチンの効果は年齢と相関し、用量依存性で、60 歳を超えて 1 回接種では 5%から 2 回接種で 60 歳未満では 83%まで広がっていた。ウイルス量は変異株に依存性で、B.1.617.2 は他の変異株と比較してウイルスのコピー数が 21 倍だった [944]。

---

[942] Lythgoe, K. A., et al. SARS-CoV-2 within-host diversity and transmission. Science 2021; 372: eabg0821. https://doi.org/10.1126/science.abg0821
[943] Martin, D. P., et al. The emergence and ongoing convergent evolution of the SARS-CoV-2 N501Y lineage. Cell 2021; 184: 5189-5200.E7. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.003
[944] Williams, G. H., et al. SARS-CoV-2 testing and sequencing for international arrivals reveals

［英国への来客における予期しない高いCOVID-19感染の陽性率は、VOCであるB.1.617.2を含む豊富な多様性を持つ SARS-CoV-2 の高リスク変異株の英国への侵入と相関していた。ワクチン接種は感染を阻止せず、効果は有意に年齢に依存していて、変異株の種類に影響されていた。迅速な高速検査とシークエンスのワークフローは、特に境界を横断する伝播のモニタリングに適していて、即時の公衆衛生学的介入を可能とする。］

○最初の南アフリカでの SARS-CoV-2 感染症は 2020 年 3 月 5 日に同定され、3 月 26 日までに国は完全な封鎖（オックスフォード厳格インデックス 90）にあった。早期の応答にもかかわらず、2020 年 11 月までに南アフリカで 785,000 人を超える人々が感染し、それは全ての分かっているアフリカの感染の約 50%を占める。南アフリカの研究者らは、1,365 の全ゲノム解析に近い解析を行い、2020 年 3 月 6 日～8 月 26 日に 16 の新たな SARS-CoV-2 の系統を同定した。これらの系統の多くは、他の場所では認められていない固有の変異があった。3 つの系統（B.1.1.54, B.1.1.56 及び C.1）は第 1 波の間に南アフリカに広く広がり、その時の国の全感染の～42%を占めていた。新たに同定された SARS-CoV-2 の C 系統である C.1 は、武漢の元々のシークエンスと比較して 16 の核酸変異があるが、spike タンパク上の 1 つのアミノ酸変化である D614G を含み、2020 年 8 月の末までに南アフリカで最も地理的に広がった系統だった。早期の南アフリカに特異的な系統である B.1.106 は 2020 年 4 月に同定されたが、クワズール・ナタール州での院内感染が抑制された後は絶滅した[945]。［ゲノムの監視は新たな系統を同定し SARS-CoV-2 の拡散を抑制するための方法を知らせることが分った。このようなゲノムの監視は 2020 年 12 月の南アフリカにおける 501Y.V2 変異の同定においても非常に重要であることが分った。］

☆中和抗体からの逃避を起こす SARS-CoV-2 の spike タンパク上の変異は遷延した感染の免疫不全患者で起こり得る。そうしたウイルスの逃避は世界的な懸念される変異株の出現に貢献しているのではないかと仮説が出されている。効果的な免疫応答が無い中で、モノクローナル抗体治療などからの選択的圧力が免疫学的に重要な変異を起こすと考えられる。宿主内での SARS-CoV-2 進化を動かしている選択的圧力を理解するために、エモリー大学の研究者らは、そのような進化と内因性の免疫応答と外因性の抗体治療との関係を、B 細胞欠乏の 5 人の患者から取得した検体で調べた。全患者は最初の検査陽性（0 日目）後 32～302 日持続する SARS-CoV-2 感染を起こしていた。患者 1 は抗体治療を受けておらず、37 日目に中和抗体は陰性だった。患者 2 と 3 はモノクローナル抗体であるバムラニビマブで、それぞれ 4 日目と 8 日目に治療されていた。彼等の血清は、それぞれ 33 日目（患者 2）と

---

significant cross border transmission of high risk variants into United Kingdom. EClinicalMedicine 2021; 38: 101021. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101021

[945] Tegally, H., et. al. Sixteen novel lineages of SARS-CoV-2 in South Africa. Nat Med 2021; 27: 440-446. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01255-3

55 日目（患者 3）に参照疑似ウイルス（Wuhan-Hu-1）を中和することができ、それぞれ 77 日目と 83 日目まで上昇した中和抗体価を維持していた。患者 4 は、0 日目にと 104 日目に回復期血漿の投与を受け、82 日目と 101 日目に中和抗体は検出されなかった。患者 5 は 200 日目に回復期血漿の投与を受け、204 日目に低い中和抗体価が認められていた。Spike タンパクに対する結合 IgG 抗体価は、血清中和抗体価を反映していた。患者 2 を除いて、4 人の患者は最終的には回復した。患者 2，4，5 は免疫表現型判定のために末梢血検体を提供した。これら 3 人の患者は、健常対照者や COVID-19 の年齢適合入院患者と比較して、低いリンパ球数で、低い～検出出来ない B 細胞頻度だった（患者 2 では 0.19%，患者 4 では 0.01%，患者 5 では 0.01%）。患者 3 では T 及び B 細胞は臨床的な低いレベルだった。したがって、患者 2，3，5 における参照 SARS-CoV-2 に対する抗体応答は恐らく外因性の治療によると考えられた。SARS-CoV-2 に特異的なエフェクターT 細胞応答は患者 4 及び 5 でも検出され、CD8+T 細胞は抗ウイルス IFN-γと TNF を分泌していたが、患者 2 では背景レベルでのみ検出された。SARS-CoV-2 シークエンスで、患者 2 と 3 で spike タンパクの進化が明らかになった。これらのバムラニビバブで治療されていた患者は両方とも T 及び B 細胞を欠いていた。コンセンサス・レベルの変異と検体内 SNP 変異株が spike 受容体結合ドメイン（RBD）と N 末端ドメイン（NTD）という免疫逃避と関係した領域で認められた。対照的に、RBD と NTD の変異は、抗体の投与を受けなかった患者 1 や、回復期血漿の投与を受け、SARS-CoV-2 に対する T 細胞応答が損なわれていない患者 4 及び 5 では RBD や NTD の変異は無かった。患者 1，2，3 から得られたウイルスが自家血清で中和されるか否かを調べるため、変異株を発現している感染性疑似ウイルスを作製した。患者 2 及び 3 からの血清は参照疑似ウイルスを中和したにもかかわらず、患者 1，2，3 からの血清は変異株の spike を持つ疑似ウイルスを中和しなかった。したがって、患者 2 及び 3 の spike 変異はバムラニビマブへの中和抵抗性を与えた [946]。

［効果的な内因性の免疫応答の欠如が組み合わさった、モノクローナル抗体の使用のような選択的圧力の、SARS-CoV-2 逃避変異の出現の促進における重要性の可能性を強調する。免疫不全患者での異なる治療の予期せぬ結果のより良い理解の必要を強調する。B 細胞欠乏患者でエッフェクターT 細胞を誘導するという、感染抑制における T 細胞の重要な役割を示すと考えられる、以前の研究の所見とも相関している。］

A．D614G

☆☆☆米英の研究者は、SARS-CoV-2 の変異をリアルタイムに追跡する分析法を開発し SARS-CoV-2 の変異を同定しているが、SARS-CoV-2 の全体の進化率は非常に低く、Spike タンパクでは、武漢の参照シークエンスから 0.3%のシークエンスが違っているだけだった。

[946] Scherer, E. M., et al. SARS-CoV-2 evolution and immune escape in immunocompromised patients. N Engl J Med 2022; 386: 2436-2438. https://doi.org/10.1056/NEJMc2202861

その中で、D614G の Spike タンパクのアミノ酸変化のある SARS-CoV-2 の変異種は、世界的な流行において最も多い感染率となっている。変異頻度の動的な追跡で、G614 の増加が国・地域・都市の多様な地理的レベルで再発していることが認められた。G614 への移行は、G614 変異が導入される前に元の D614 の形態が十分に確立していた地域的感染さえ認められた。この傾向の一貫性は高度に統計的に有意で、G614 変異が適合性で有利であると考えられた。D614 変異と G614 変異を持つ擬似ウイルスでは、G614 変異ウイルスは、D614 に比較して、有意に（2.6-9.3 倍）高い感染性力価まで生育した。G614 が感染した個人は、低い PCR 検査のサイクル閾値と相関しており、上気道の高いウイルス量が示唆されたが、疾患の重症度の上昇とは相関していなかった [947]。

［D614G 変異は、23,403 の位置の A から G への塩基変化で、ほとんど常に他の 3 つの変異を伴っている。5'UTR の C から T への変異（武漢の参照シークエンスの 241 の部位），アミノ酸に変化を生じない nsp3 遺伝子中の 3,037 の部位の C から T への変異、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼのアミノ酸変化を起こす（RdRp P323L）14,409 の部位の C から T への変異である。早期には D614 が優位だったが、その後、各地で G614 が優位となっていて、G614 に正の選択の利益があったと考えられる。D614G 変異が Spike タンパクの感染性を強めていると考えられる。

シェフィールドの NHS 財団信託の教育病院では、999 人の SARS-CoV-2 のシークエンスを行い、臨床データと比較検討している。D614G の状態と PCR 検査におけるサイクル閾値との相関が認められ（P=0.037）、G614 の感染ではサイクル閾値は低かった。一方、D614G の状態と入院の結果から見た疾患重症度の相関関係は無かった。D614G の状態と入院との間には有意な関係は無かったが、ICU への入室患者を他の患者（外来患者及 ICU 以外の入院患者）と比較すると、境界領域の有意性だった（p=0.047）。

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

☆☆☆SARS-CoV-2 spike タンパクの D614G 変異の世界的な飛散と増加頻度は、選択の利益を示唆するが、無作為の創始者効果によるとも考えられる。英国の研究者は、25000 以上の SARS-CoV-2 全ゲノム・シークエンスを用いて、英国における Spike D614G の正の選択の仮設を検証した。両方の Spike 変異によって良好に表わされる大規模なデータセットが利用可能であったが、全てのアプローチが正の選択の決定的な合図となったわけではなか

[947] Korber, B., et al. Tracking mutations in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. Cell 2020; 182: 812-827.E19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043

った。系統動態的な解析では、D614G のクラスターの成長に有意な違いは無かった。人口の遺伝子解析では、614G の頻度は、614D と比較して、正の選択と一致する態様で増加した。Spike 614G 変異に感染した患者では COVID-19 死亡率や重症度が高いという所見は認められなかったが、614G は、高いウイルス量と患者の若い年齢と相関していた[948]。
［614G の系統発生的クラスターには成長と規模において顕著な違いがあり、この変異の研究を続ける必要がある。］

B．△３８２

☆☆シンガポールでの SARS-CoV-2 の ORF8 領域にある 382 のヌクレオチド欠損（△382）の変異の研究では、1 月 22 日～3 月 21 日に 278 人の PCR 検査で確定した SARS-CoV-2 感染患者をスクリーニングし、131 人が研究に登録され、そのうち 92 人（70%）は野生型ウイルス，10 人（8%）は野生型と△382 の混合，29 人（22%）が△382 だけに感染していた。酸素投与が必要な低酸素症となる患者は、野生型ウイルス群（28%［26/92］）よりも△382 群（0%［0/29］）では低かった（絶対差 28%［95%CI：14-28］）。年齢と併存疾患で補正後、△382 だけの感染は、野生型だけの感染と比較して、酸素投与が必要な低酸素症の低いリスクと相関した（補正オッズ比 0.07［95%CI：0.00-.048］）[949]。

C．N439K

欧米の研究者は、免疫優勢な SARS-CoV-2 spike（S）の受容体結合モチーフ（RBM）は S の高度に多様な領域であり、34 ヵ国で認められ、流行している歩哨 RBM 変異である N439K の疫学的，臨床的，分子学的特徴を調べた。N439K S タンパクは hACE2 受容体に強化された結合親和性があり、N439K ウイルスは野生型と同様の in vitro の複製の適合性があり、野生型と同様の臨床的帰結の感染を起こした。N439K 変異は FDA によって緊急使用の承認を得ている 1 つを含む幾つかの中和モノクローナル抗体（REGN10933，REGN10987，LY-CoV555，S309［VIR-7831 の親］）に抵抗性で、感染から回復した人からのポリクローナルな血清の活性を低下させた[950]。
［SARS-CoV-2 S には N439K のような感染性と適合性を保持した免疫逃避変異が起こるので、ワクチンと治療法の開発と使用を案内する分子学的監視の必要性を明らかにする。］

---

[948] Volz, E., et al. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. Cell 2021; 184: 64-75.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.020
[949] Young, B. E., et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: a observational cohort study. Lancet 2020; 369: 603-611. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31757-8
[950] Thomson, E. C., et al. Circulating SARS-CoV-2 spike N439K variants maintain fitness while evading antibody-mediated immunity. Cell 2021; 184: 1171-1187.E20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.037

D．B.1.526 変異株（イオタ）

☆最近数ヶ月、世界中でかなりのウイルスの進化を伴う SARS-CoV-2 感染の急増が認められる。Spike タンパクの広範な変異はワクチンや治療モノクローナル抗体の効果を脅かす。2 つの懸念される特徴的変異は、抗体の中和活性の消失に鍵となる役割を持つ E484K と、B.1.1.7 系統の迅速な世界的伝播を起こしている N501Y である。コロンビア大学の研究者らは、E484K を含む変異系統である B.1.526 の出現を報告し、2021 年早期のニューヨークにおいて支配的となった勃興を警告した。この変異株は臨床使用されている 2 つの治療的モノクローナル抗体（REGN10933 and LY-CoV555）に部分的または完全に抵抗性で、回復期血漿やワクチン血清の中和が起きにくく、中等度の抗原的課題を投げかけている。B.1.526 系統は、現在では米国の 50 州の全てと多数の他国で報告されている。B.1.526 は出現すると、ニューヨークにおいて迅速に前の系統を置き換え、伝播優位性は 35%と計算された。このような伝播動態が、その E484K サブ系統の相対的抗体抵抗性と相俟って、恐らく、B.1.526 の急な勃興と迅速な拡散に寄与したと考えられる。SARS-CoV-2 B.1.526 は起源においては B.1.1.7 を上回る増え方であったが、その増殖は、B.1.1.7 と続発する変異株の勃興と共に実質的に遅くなった [951]。

E．B.1.621（ミュー）

☆ミューは、最も最近認識された関心のある変異株である。2021 年 8 月 30 日の時点で、ミュー変異株は 39 ヶ国で検出されている。、ミューの伝播の感染源はコロンビアで、そこではこの変異株は 2021 年 1 月 11 日に分離された。コロンビアでは 2021 年 3 月～7 月に巨大な COVID-19 症例の急増があった。急増の最初の相ではガンマ変異株が支配的だったが、5 月にはミュー変異株が他の全ての変異株の数を凌ぎ、その時からコロンビアで流行をもたらしてきた。ミュー変異株の多くは、N 末端ドメインに T951 と YY144-145TSN 変異、受容体結合ドメインの R346K, E484K, N501Y 変異, spike タンパクの他の部位に D614G, P681H，D950N 変異がある。これらの変異の幾つかは、懸念される変異株に共通して認められる。これらの変異のうち、E484K（ベータ変異株とガンマ変異株にも共通）は SARS-CoV-2 の自然感染とワクチン接種で誘導された抗体への感受性の、最も大きな低下を示している。ミュー変異株の SARS-CoV-2 感染やワクチン接種によって誘導された抗体への感受性を調べるために、日本の研究者は、ミュー変異株の spike タンパクや他の懸念される変異株や関心のある変異株の spike タンパクを持つ擬似ウイルスを作成した。パンデミック早期（2020 年 4 月～9 月）に感染して COVID-19 から回復した 13 人からの血清検体を用いたウイルス中和検査では、ミュー変異株は D614G のある B.1 系統ウイルス（親ウイルス）の 10.6 倍中和に抵抗性だった。BNT162b2 を接種した 14 人の血清検体を用いた検査

[951] Annavajhala, M. K., et al. Emergence and expansion of SARS-CoV-2 B.1.526 after identification in New York. Nature 2021; 597: 703-708. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03908-2

では、ミュー変異株は、親ウイルスの 9.1 倍抵抗性だった。これまでベータ変異株が最も抵抗性の変異と考えられてきたが、ミュー変異株は、回復者血清による中和にベータ変異株の 2 倍，ワクチン接種者の血清による中和に 1.5 倍抵抗性だった [952]。

Ｆ．治療中の逃避変異

◎英国の研究者は、回復期血清で治療された或る免疫が抑制された患者で、101 日間にわたって 23 回の全ゲノム超深度シークエンスを行って、中和抗体への感受性が低下した慢性的 SARS-CoV-2 を報告した。最初の 57 日間は、2 回のレムデシビル治療を経ても全体のウイルス群の構成は僅かしか変わらなかった。しかし、回復期血清の治療を行うと、大規模な動態的なウイルス群の移動があり、soike タンパクの S2 の D796H と S1 の N 末端ドメインの Δ69/Δ70 のある優勢なウイルス系統が出現した。受動的な輸注した血清抗体が減少するにつれて、戻る前に、回復期血清の最後の不成功な治療経過の間に、逃避遺伝子型を持つウイルスの頻度が減った。In vitoro では、spike の 2 つの逃避変異である ΔH69/Δ70 と D769H は回復期血清に対して中等度に低下した感受性であったが、野生型に類似した感染性を維持していた。D769H は感染性低下の主たる寄与因子と考えられた。ΔH69/Δ70 の単一変異は野生型に比べて 2 倍高い感染性を持ち、D796H の感染性の低下を代償していると考えられた [953]。

［回復期血清治療中の SARS-CoV-2 への強い選択は、中和抗体への感受性の低下の所見のあるウイルス変異の出現と相関していた。］

◎多くの個人は、SARS-CoV-2 に対してほとんど同様の抗体応答を起こす。ウイルスの spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）が共通の抗体応答への応答においてどのように進化するかを調べるために、ボストンの研究者は、B 細胞枯渇療法を受けていて持続的に感染している免疫不全患者におけるウイルスの進化の間に起こる変異を研究した（E484K/A, Y489H，Q493K，N501Y 等が起こった）。予測のために抗体の Fab と RBD の構造を、確認のために擬似ウイルスを用い、後期の進化した S 変異株のおける変異は、或る COVID-19 から回復した健常供血者から分離された SARS-CoV-2 中和抗体の共通のクラスに抵抗性を与えることが分かった。検査した健常供血者の 4 人のうち 4 人のポリクローナルな血清免疫グロブリンや臨床で用いられている REGN-COV2 等のモノクローナル抗体に対しても抵抗性だった。更に、親和性の成熟は野生型ウイルスの中和には重要ではないが、中和の広さのためには必須であることが分かった [954]。

---

[952] Uriu, K., et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu variant by convalescent and vaccine serum. N Engl J Med 2021; 385: 2397-2399. https://doi.org/10.1056/nejmc2114706
[953] Kemp, S. A., et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature 2021; 592: 277-282. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03291-y
[954] Clark, S. A., et al. SARS-CoV-2 evoluton in an immunocompromised host reveals shared

［研究対象となった変異は現在世界で流行している新興変異株の予兆となり、S に向けた介入の長期的な効果への意味を持つ。］

◎慢性 SARS-CoV-2 感染の一部の免疫不全患者では、相当の順応性進化が起こる。慢性感染で認められる一部の置き換えは、懸念される変異株（VOCs）における系統定義変異であり、それは VOCs が慢性感染から出現したという仮説を導く。テル・アビブの研究者は、27 の慢性感染のセットからの統合されたシークエンス結果によって、VOC 様出現の動因を調査した。このセットのほとんどの置き換えは系統を定義する VOC の変異を反映していたが、世界的な伝播の成功と関連する変異のサブセットは慢性炎症には無かった。更に、抗体逃避変異を患者特異的及びウイルス特異的特徴と関連付ける能力を調べ、ウイルスの回復が、強く抗体逃避の出現と相関していることを見出した。多くの患者において動的な多型のウイルス集団についての科学的根拠を認め、免疫不全の免疫系は、患者の身体の特異的な適所における抗体逃避を選択することを示唆していた[955]。
［抗体逃避と伝播性にはトレードオフがあり、慢性炎症の広範なモニタリングが VOC の出現の更なる理解に必要であることを示唆する。］

（4）B.1.1.7 変異株（アルファ）

（Δ69/70，Δ144，N501Y，A570D，D614G，P681H，T716I，S982A，D1118H）

☆アルファ変異株の英国における増大を調べるために、代表的な経時的世帯検体である国家 COVID-19 感染調査を用いた研究を行った。2020 年 9 月 28 日～2021 年 1 月 10 日に得られた質問のデータ鼻と喉のスワブの PCR 検査の結果を解析した。アルファ変異株の同定の代理としては S 遺伝子標的不全を用いた。全部で 189,766 世帯からの 381,773 参加者が、中央値 4 つ（IQR：3-6；単純範囲 1-12）の鼻と喉のスワブがあった。1,690,793 の検体のうち、17,963（10,506 世帯からの 14,195 人の参加者）が SARS-CoV-2 陽性だった（陽性率 1.06%；95%CI：1.05-1.08）。これらの陽性結果のうち、9032（50.3%）は 3 遺伝子（ORF1ab，N，S）が陽性で、5258（29.3%）が S 遺伝子標的不全で、3673（20.4%）は他の検出遺伝子の組み合わせだった。2020 年 11 月下旬から始まり、S 遺伝子標的不全の検体は多くの地域で陽性結果の割合が上昇した。陽性率の最も顕著な上昇は、ロンドンで 2 ヶ月間に 15%から 76%になった。S 遺伝子標的不全の検体におけるサイクル閾値（Ct）の約 30 から 20 への対応する低下は、少なくとも部分的には人口でのアルファ変異株の増大を反映してい

---

neutralization escape mechanisms. Cell 2021; 184: 2605-2617.E18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.027

[955] Harai, S. Drivers of adaptive evolution during chronic SARS-CoV-2 infections. Nat Med 2022; 28: 1501-1508. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01882-4

た。最もウイルス量の多いサブ集団は、S 遺伝子標的不全の検体の中では平均 16.1 の Ct だったのに対して、3 遺伝子陽性の検体では 17.4 だった。人口レベルの感染率は、アルファ変異株の増大と伝播性の両方と一貫していて、それは 3 遺伝子陽性の割合が安定しているか減少していた国家的封鎖の期間を含んでいた。S 遺伝子標的不全の増加の時期は、地理的地域にわたって変動していたが、S 遺伝子標的不全の成長率は一般に 3 遺伝子陽性の感染の成長率を上回っていて、付加と置き換えを示唆していた。人口レベルでは、S 遺伝子標的不全の感染の成長率は、その感染率が上昇すると加速していて、最初の顕著な増加は感染率が中央値 0.21%（単純幅 0.12-0.31）で起こっていた。何故 0.21%の陽性率を超えると成長率の増加が顕著になるのかの説明の 1 つは、特に高いウイルス量の無症候者が関与した拡散とスーパー・スプレッディング事象の不均一性、及び機会の変動と考えられる。S 遺伝子標的不全の感染は、症候性感染において 3 遺伝子陽性の感染を、より速く置き換えていたが、陽性率の絶対増加は、人に症状が有るか否かにかかわらず、比較的同様で、無症候感染感染も、実質的にアルファ変異株の拡散に寄与したことを示唆している。S 遺伝子標的不全の成長率は子供から高校生まででは 3 遺伝子陽性感染より 5%高かったが、より高齢の人では 6%で、子供が比比例的に影響を受けたわけではないと考えられた [956]。

☆英国の研究者は、英国で 2020 年末期～2021 年早期に採取された組換え SARS-CoV-2 ウイルスの多数の独立した起源の根拠を明らかにした。それらのゲノムは懸念される変異株である B.1.1.7 の特徴である SNTs と欠失があるが、系統を定義する変異の全てが揃ってはいなかった。その代わりに、それらのゲノムの残余部分には、組換えウイルスと同期に同じ地理的領域で流行していた非 B.1.1.7 ウイルスと隣接する遺伝子変化を共有していた。8 つの明らかな組換えの事例を認め、そのうち 4 つの事例では、組換えに起源を持つウイルスの、その先への伝播の根拠があり、1 つは 2 ヶ月の経過にかけて 45 のシークエンスされた症例を起こした伝播クラスターだった。組換え分断点の推測される遺伝学的部位からは、市中で伝播している各組換えウイルスは spike 部分を親の B.1.1.7 ウイルスから受け継いでいると考えられ、B.1.1.7 の変異のセットの伝播優位性と一致していた [957]。

☆☆2020 年 11 月に南東イングランドに顕れた新たな SARS-CoV-2 変異株である VOC202012/01（B.1.1.7 系統）は、固定化に向かって急速に拡大している。様々な統計学的・動態的方法を用いて、欧米の研究者は、この変異株は既存の変異株より 43%～90%（95%CI：38-130）高い再生産数を持つと推計した。適合させた 2 系統の動態的伝播モデルでは、VOC202012/01 は COVID-19 症例の大規模な再興を起こすと推計された。教育機

[956] Walker, A. S., et al. Tracking the emergence of SARS-CoV-2 Alpha variant in the United Kingdom. N Engl J Med 2021; 385: 2582-2585. https://doi.org/10.1056/nejmc2103227
[957] Jackson, B., et al. Generation and transmission of inter-lineage recombinants in the SARS-CoV-2 pandemic. Cell 2021; 184: 5179-5188.E8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.014

関の限定的な閉鎖やワクチン展開の大幅な促進などの厳格な抑制策無しには、2021 年のイングランド全体の COVID-19 入院や死亡は、2020 年の数を上回る。VOC202012/01 は世界に拡がっており、デンマーク，スウェーデン，米国で同様の（59%～74%）伝播増加を起こしている [958]。

☆英国保健省から 2020 年 12 月 1 日に憂慮すべき変異（VOC）に指定された B.1.1.7 系統は、2020 年夏の終わりから秋の初期に英国で発生した。市中ベースの診断検査から集めた全ゲノム・シークエンスのデータから、B.1.1.7 系統は 2020 年秋の間に前例の無い速さで増大していて、選択的優位性が示唆された。遺伝的データから推測される VOC 頻度の変化は、市中ベースの診断 PCR 検査における S 遺伝子の標的不全（S gene target failure : SGTF）により推測される変化と近接に対応していた。イングランド中の局地レベルでの SGTF と非 SGTF の症例数の増加傾向を調査して、たとえこの VOC が異なる潜伏期や生成時間を持つとしても、この VOC は非 VOC 系統より高い伝染性があると認められた。SGTF のデータからは、報告症例の年齢構成の移動が示唆され、報告された VOC 症例では非 VOC 症例より 20 際未満の割合が大きかった。VOC の頻度と全 SARS-CoV-2 の時によって異なる再生産数を SGTF と遺伝的データを用いて推計した。最も支持されたモデルでは、異なる年齢層での VOC の伝播性の実質的な違いを示唆しなかった。全解析を通じて、この VOC には実質的な伝播優位性があるという一致が在り、再生産数は 50%～100%高かった [959]。
［SGTF は spike タンパクの Δ69-70 のために起こる。Δ69-70 のある他の変異株も英国で循環していたが、B.1.1.7 は急速に拡大していて、SGTF は B.1.1.7 の高度に特異的な指標だった。］

☆2020 年 11 月～12 月に封鎖にもかかわらず、SARS-CoV-2 への感染と COVID-19 のための入院がイングランド南東部で急に増加した。これらの感染の半分以上は、既存の変異株より 40%～70%伝播し易いと推計され、イングランド全体で感染の増加を起こしている異なる系統発生クラスターと関係していた。パンデミックの間、長期療養施設における超過死亡が認められているため、B.1.1.7 の名で知られるこの変異株の長期療養施設へのこれ以上の拡散を防止することが公衆衛生の優先事項である。ロンドン大学の研究者は、2020 年 10 月 5 日～12 月 17 日にイングランドの長期療養施設で従業者と入居者に起こった変異株によって起こされた SARS-CoV-2 の割合を調べた。参加者は、鼻腔咽頭検体を従業員は毎週，居住者は毎月集められ、RT-PCR 検査が行われた。ウイルス量を示す PCR のサイクル閾値

[958] Davies, N. G., et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science 2021; 372: eabg3055. https://doi.org/10.1126/science.abg3055
[959] Volz, E., et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Nature 2021; 593: 266-269. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03470-x

（Ct 値）は S,N,ORF1ab の 3 つの遺伝子について測定された。B.1.1.7 変異株は S 遺伝子が PCR で認められない（ORF1ab と N だけが検出される）検体で同定された。PCR 検査結果は人口統計学的データと結び付け、1 つ，2 つ，3 つの遺伝子に陽性の検体の割合を、対応する Ct 値の中央値とともに、週，地理的部位，年齢群にしたがってプロットした。全イングランドで従業者と居住者から 143,994 検体が集められ、4442（3.1%）で少なくとも PCR 検査で標的とする少なくとも 1 つの遺伝子が陽性だった。全体で、S 遺伝子が検出されない陽性検体の総数と割合は、11 月 16 日～12 月 13 日に 12.0%（70/582）から 60.4%（491/813）に増加した。この増加は Ct 値の中央値の低下と相関していた。同じ時期に、S 遺伝子が検出されない陽性検体の割合は、南東部と東部のイングランド及びロンドンで増加した。例えば、南東部では、11 月 16 日の 25.9%から 12 月 13 日の 79.8%へ増加した。12 月 7 日までに、65 歳未満の成人から得られた全部で 656 検体のうち 372（56.7%）と 65 歳以上の 157 検体のうち 119（75.8%）が S 遺伝子が検出されない陽性検体だった。シークエンスのデータは、長期療養施設から 2 つの検体からしか入手できなかったが、両方とも B.1.1.7 だった。この期間のイングランドでは、S 遺伝子が検出されない陽性検体の 90%～100%は B.1.1.7 だった [960]。

☆高度な伝播性の SARS-CoV-2 変異株である B.1.1.7 は、最初に英国で同定され、世界中に足掛かりを得ている。S 遺伝子標的不全と SARS-CoV-2 の遺伝子シークエンスを用い、米国の研究者は、米国における B.1.1.7 の変異株の発生率と動態を、その出現早期まで遡って追跡して調査した。B.1.1.7 は部分的に州によって違いがあるが、概ね週当たり倍増する割合（1 日当たり概ね 7.5%）で指数割合で増加しており、伝播性が他の循環系統より 40～50%上昇していた。2020 年 11 月下旬には、米国における B.1.1.7 の幾つかの独立した導入を認め、数ヶ月以内にほとんどの州に市中感染して拡がった。2021 年 3 月下旬には、多くの米国の州で市は支配的となると計算された。米国も、B.1.1.7 が支配的となった他国と同様の軌跡にあり、COVID-19 の疾患と死亡を最小化する迅速で断固とした行動が必要である [961]。

◎最初に英国で検出された SARS-CoV-2 B.1.1.7 系統の出現と拡散は、増大した感染性のために世界的な公衆衛生上の懸念を起こしている。米国では 2020 年 12 月から 2500 を超えるこの変異株と関連した COVID-19 症例が検出されていているが、変異株の確立の程度については明らかになっていない。旅行，ゲノム，診断データを用い、米国の研究者は、米国における B.1.1.7 の最初の導入場所はニューヨーク，カリフォルニア，フロリダであることを明らかにした。更に、2020 年 12 月上旬に多くの独立した B.1.1.7 の確立始まっていて、

---

[960] Krutikov, M., et al. Spread of a variant SARS-CoV-2 in long-term care facilities in England. N Engl J Med 2021; 384: 1671-1673. https://doi.org/10.1056/nejmc2035906
[961] Washington, N. L., et al. Emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States. Cell 2021; 184: 2587-2594.e7. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.052

その後同月内に州間に広がったという根拠を認めた。最後に、B.1.1.7 は 2021 年 3 月中旬～下旬には多くの州で支配的な系統となると予測した[962]。

◎カナダの大トロント地区での研究では、B.1.1.7 の拡がりを定量化するため、2020 年 12 月 15 日～2021 年 3 月 31 日の SGTF（S-gene targeting failure：N 遺伝子と *ORF1ab* の両方が陽性［サイクル閾値<37］だが S 遺伝子が検出できない［69/70 のアミノ酸欠損のため］）の頻度を追跡した。COVID-19 陽性の 20,051 の検体のうち、4692（23.4%）に SGTF があった。2020 年 12 月中旬のベースラインの SGTF 発生率は 2%だったが、2021 年 3 月 31 日には 75%（213/284）になった。最終週（3 月 25 日～3 月 31 日）では、モデルに基づく推計では、1 日当たりのい SGTF 陽性の検体数は 1 日当たり 176 から 1 日当たり 254 へと増加したが（週当たり増加率 1.45［95%CI：1.18-1.75］）、非 SGTF の検体は 1 日当たり 81 から 1 日当たり 79 に減少した（週当たり増加率 0.97［0.80-1.18］）。SGTF 検体の週当たり増加率は非 SGTF 検体の増加率より 1.49 倍（95%CI：1.43-1.54）大きく、1 つの SGTF 当たりの平均 2 次伝播数は 1.34 倍（1.31-1.38）高いことを意味していた（世代間隔を 5.2 日として計算）。確認検査のクライテリア（N 遺伝子または *ORF1ab* を標的とするサイクル閾値が 30 以下）を充たした 69 検体のうち 59 で検証結果が得られた。B.1.1.7 は 2020 年 12 月下旬の全ゲノム・シークエンスにより 33%（2/6）で認められたが、2021 年 1 月には、B.1.1.7 だと考えられるものが 96%だった（調べた 53 のうち 51 で N501Y の RT-PCR 検査が陽性で、そのうち全ゲノム・シークエンスを行った 25 は B.1.1.7 であると確認された。）[963]。
［英国と同様に、B.1.1.7 の感染率は州全体の封鎖期間（2020 年 12 月 26 日～2021 年 2 月 9 日）に増加していて、その間非 B.1.1.7 は効果的に抑制されていた。］

☆☆英国では、COVID-19 ゲノム UK コンソーシアムによって生成された密なゲノム調査を用いて、2020 年 9 月～2021 年 6 月の 315 のイングランドの各地方自治体における 71 の異なる系統の動態を再構築した。この解析で、2020 年の早秋にピークを迎えた一連のサブ風土病が明らかになり、次いで、B.1.1.7／アルファ系統の伝播性へ跳躍した。アルファは、20202 年 11 月～12 月に、2 回目の封鎖と地域的な段階的制限の間に他の系統が減衰した時に成長した。3 回目のより厳格な国家的封鎖はアルファを抑制し、2020 年早期に、ほぼ全ての他の系統を根絶した。しかし、一連の変異株（多くは spike の E484K 変異を持つ）がこれらの傾向に逆らい、中等度に増加する性質で持続した。持続した導入を考えると、これらの伝播性はアルファを超えることは無いようだった。最後に、B.1.617.2/デルタがイング

[962] Alpert, T., et al. Early introduction and transmission of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in the United States. Cell 2021; 184: 2595-2604.E13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.061
[963] Brown, K. A., et al. S-gene target failure as a marker of variant B.1.1.7 among SARS-CoV-2 isolates in Greater Toronto Area, December 2020 to March 2021. JAMA 2021; 325: 2115-2116. https://doi.org/10.1001/jama.2021.5607

ランドに繰り返し導入され、2020 年の早夏に急速に成長して、6 月 26 日には採取された SARS-CoV-2 検体の約 98%を占めた [964]。

○イスラエルでは、大規模な RT-PCR 検査，介護施設に焦点を絞った調査，BNT162b2 のワクチンの強い優先の 3 つの国家プログラムを確立した。2020 年 12 月 6 日～2021 年 2 月 10 日に集めた約 300,000 の PCR 検体のデータを解析し、これらプログラムの効果を調べた。B.1.1.7 は野生型系統より 45%（95%CI：20-60）より伝播し易く、3.5 週間の間に支配的となった。積極的な調査が、介護施設での B.1.1.7 の伝播を顕著に減少させた。ウイルスの拡散の迅速な増加にかかわらず、焦点を絞った RT-PCR 検査とワクチンプログラムの優先は高齢者における B.1.1.7 変異株の拡散を防ぐことが出来た [965]。

◎SARS-CoV-2 の懸念される変異株の出現の原因と結果を理解することは、パンデミックの抑制に重要であるが、それらは様々な人間の活動や免疫の状況から起こってくるため、未だ出来ていない。英国の研究者は、英国の人口の移動，ウイルス・ゲノム，市中の PCR データを組み合わせて解析し、B.1.1.7 系統の空間的な浸潤動態を調べた。多段階の空間的な浸潤を認め、そこでは早期の B.1.1.7 の増加率は移動と、優勢な資源の場所からの系統の非対称的な移出と相関していて、B.1.1.7 の増加した内因的伝播性の影響を増強していた。さらに、B.1.1.7 が拡がりが、非薬学的な介入と以前の感染率の空間的な違いによって、どのように形作られたかを調べた [966]。
［懸念される変異株の出現する行動と疫学的な状況の注意深い説明は、それらの相対的な増加率を正しく翻訳するのに必要である。］

☆2020 年の夏の初めに COVID-19 の原因である SARS-CoV-2 の変異株が英国で現れた。アルファで知られるこの B.1.1.7 変異株は、発生率を迅速に高め、感染及び／または伝播の効率性を高めることに寄与した。アルファ変異株は、細胞受容体と相互作用して感染と指向性を仲介する spike タンパクにおける 8 つの置き換えまたは欠失を含む、19 の非同義的変異がウイルス・ゲノムにある。リバース・ジェネティクスを用いて、テキサス大学では、8 つの個々の spike タンパクの置き換えの中で N501Y だけが、ハムスターの上気道と初代培養のヒト気道上皮細胞において、複製のための一貫した適合性の増加を発揮していることを示した。N501Y の置き換えは、組み合わさった 8 つのアルファの spike 変異で認められ

---

[964] Vöhringer, H. S., et al. Genomic reconstruction of the SARS-CoV-2 epidemic in England. Nature 2021; 600: 506-511. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04069-y
[965] Munitz, A., et al. BNT162b2 vaccination effectively prevents the rapid rise of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in high risk populations in Israel. Cell Rep Med 2021; 2: 100264. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100264
[966] Kraemer, M. U. G., et al. Spatiotemporal invasion dynamics of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 emergence. Science 2021; 373: 889-895. https://doi.org/10.1126/science.abj0113

る増強したウイルス伝播の表現型を要約していて、それがこの変異株の増加した伝搬性の主要な決定因子であることを示唆していた。機械的には、N501Y の置き換えはウイルスの spike タンパクと細胞受容体の親和性を改善した。ブラジル，南アフリカ，その他の場所における進化の収束によって示唆されるように、N501Y の置き換えは、主要な懸念のある主要な適応的 spike 変異であることが示された[967]。

☆☆B.1.1.7 の感染者の死亡リスクに関する適合コホート研究では、2020 年 10 月 1 日～2021 年 1 月 29 日の第 2 波における SARS-CoV-2 陽性者の 54,906 の適合ペアが 2021 年 2 月 12 日まで経過観察された。参加者は、年齢，性，民族性，多様な貧困の指標，地方政府の低い段階の領域，陽性検体の採取時期について適合させ、spike タンパク遺伝子の検出性だけが違っていた。主要評価項目は最初の SARS-CoV-2 陽性検査結果から 28 日以内の死亡だった。市中において COVID-19 の検査が陽性だった患者の中で、B.1.1.7 への感染の死亡ハザード比は、従来の流行株への感染と比較して 1.64（95%CI：1.32-2.04）だった。この比較的リスクの低い群の中では、これは 1000 検出症例当たり 2.5 死亡から 4.1 死亡への上昇に該当していた[968]。
［B.1.1.7 の感染により死亡リスクが上昇する可能性が高い。この所見が他の人口に一般化できるとすれば、B.1.1.7 への感染は、従来型の流行変異株と比較して、実質的な付加的死亡を起こす可能性がある。B.1.1.7 のゲノム配列解析結果と、PCR での Spike 遺伝子陰性，N 遺伝子及び ORF1sb の結果に強い相関があり、S 遺伝子陰性結果は B.1.1.7 の proxy として利用されている。］

☆☆☆ロンドン衛生熱帯医学研究所の研究者は、2021 年 9 月 1 日～2021 年 2 月 14 日のイングランドにおける 2,245,263 の SARS-CoV-2 陽性市中検査と 17,452 人の COVID-19 による死亡を結び付けたデータセットを解析した。B.1.1.7 の変異はスパイク遺伝子標的の PCR 増幅を妨げる（S gene target failure：SGTF）ので、これらの検査の中の 1,146,534（51%）は B.1.1.7 の存在または不存在が判明した。SGTF の状態が分かっている 4,945 死亡に基づき、SGTF と関係する死亡のハザードは、年齢，性，民族性，貧困，介護施設への居住，居住の地域当局，検査日で補正後、55%（95%CI：39-72）高いと推計された。これは、55～69 歳の男性で、市中での陽性検査後 28 日以内の絶対死亡リスクの 0.56%から 0.86%（95%CI：0.77-0.95）への増加に該当した。SGTF の階層化や STGF 状態が分からないことで補正すると、B.1.1.7 は 61%（42-82%）高い死亡ハザードと相関した[969]。

---

[967] Liu, Y., et al. The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 infection and transmission. Nature 2022; 602: 294-299. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04245-0
[968] Challen, R., et al. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. BMJ 2021; 372; n579. https://doi.org/10.1136/bmj.n579
[969] Davies, N. G., et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. Nature 2021; 593: 270-274. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1

	女性		男性	
	ベースライン	SGTF	ベースライン	SGTF
0～34 歳	0.00069%	0.0011%（0.00096-0.0012）	0.0031%	0.0047%（0.0042-0.0052
35～54 歳	0.0033%	0.050%（0.045-0.056）	0.064%	0.099（0.089-0.11）
55～69 歳	0.18%	0.28%（0.25-0.31）	0.56%	0.86%（0.77-0.95）
70～84 歳	2.9%	4.4%（4.0-4.9）	4.7%	7.2%（6.4-7.9）
85 歳以上	13%	19%（17-21）	17%	25%（23-27）

［B.1.1.7 は既存の SARS-CoV-2 変異株よりも伝播し易いだけでなく、より重症化すると考えられた。SGTF は、B.1.1.7 spike 遺伝子の 69/70 の欠損による。］

◎国家のデータベースを用いて行われた、2021 年 1 月 1 日～3 月 24 日に検体採取された、デンマークで RT-PCR 検査で確認された全 SARS-CoV-2 陽性症例について、COVID-19 による入院について 14 日間経過観察する観察コホート研究では、全症例において、COVID-19 による入院は、RT-PCR の陽性検査結果の検体の 14 日以内に 12 時間以上続く最初の入院と定義された。研究対象人口と主たる解析は、ウイルス・ゲノム・データのある症例の割合に限定された。事前に存在した性，年齢，カレンダー時，領域，併存疾患で補正した強い SEs のポワソン回帰モデルで、B.1.1.7 対他の共存している系統による感染のための入院のリスク比［RR］を計算した。2021 年 1 月 1 日～3 月 24 日に、入院のために少なくとも 14 日間経過観察された SARS-CoV-2 検査陽性の 50,958 人が同定された。30,572 人（60.0%）がゲノム・データがあり、そのうち 10,544 人（34.5%）は B.1.1.7 に感染していた。1944 人（6.4%）は COVID-19 で入院し、そのうち 571 人（29.4%）が B.1.1.7 の感染で、1373（70.6%）は他の SARS-CoV-2 系統の感染だった。入院の全体の数は研究期間に減少したにもかかわらず、B.1.1.7 に感染した人の割合は、1 週間当たり 3.5%から 92.1%に増えた。B.1.1.7 は生の入院の RR は 0.79（95%CI：0.72-0.87，p<0.0001）で、補正 RR は 1.42（1.25-1.60，p<0.0001）だった。補正 RR は、年齢とカレンダー期間という、生の RR の最も大きな交絡に寄与している 2 つの共変数の全相に関して上昇していた [970]。

［SARS-CoV-2 の B.1.1.7 系統の感染は、共変数を補正しての解析において、他の系統の感染と比較して、入院の増加したリスクと相関した。］

[970] Bager, P., et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1507-1517. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00290-5

◎プライマリー・ケア，危機的ケア，COVID-19 検査のデータベースを用いて、B.1.1.7 系統と非 B.1.1.7 系統に関係する CCU への入院，死亡，他の臨床的転帰を比較した英国の研究では、B.1.1.7 系統の存在の代用として S 遺伝分子標的検査不全（SGTF）の SARS-CoV-2 陽性検体を用いた。2020 年 11 月 1 日～2021 年 1 月 26 日の市中での COVID-19 検査が陽性と報告されていて、SGTF の状態が分っているプライマリー・ケアにおける患者から成るプライマリー・ケア・コホートと、2020 年 11 月 1 日～2021 年 1 月 27 日の市中での COVID-19 検査が陽性と報告されていて、SGTF の状態が分っている CCU に入院した患者から成る危機的ケア・コホートである。B.1.1.7 系統であるか無いかの間で、SARS-CoV-2 感染，CCU への入院，28 日死亡率，CCU 入院後の 28 日死亡率を調べた。プライマリー・ケア・コホートには、198,420 人の SARS-CoV-2 感染患者が含まれた。これらのうち、117,926 人（59.4%）が B.1.1.7 で、836 人（0.4%）が CCU へ入院し、899 人（0.4%）が 28 日以内に死亡した。、危機的ケア・コホートは 4272 人の CCU に入院した患者が含まれ、そのうち 2685 人（62.8%）が B.1.1.7 系統で、662 人（15.5%）が危機的ケアの終わりに死亡した。プライマリ・ケア・コホートの中で、B.1.1.7 系統の患者では、非 B.1.1.7 系統の患者と比較して、CCU 入院の補正ハザード比（aHRs）は 2.15（95%CI：1.75-2.65），28 日死亡率の aHRs は 1.65（1.36-2.01）だった。危機的ケア・コホートで見積もった、危機的ケアにおける B.1.1.7 系統の患者の死亡の補正 HR は、非 B.1.1.7 系統の患者と比較して、0.91（0.76-1.09）だった [971]。

［B.1.1.7 系統の患者は、非 B.1.1.7 系統の患者と比較して、CCU 入院と 28 日死亡率の増加したリスクがあった。危機的ケアを受けている患者については、死亡率はウイルス系統とは独立しているようだった。

年齢，性，地理的領域，他の社会経済的因子（プライマリー・ケア・コホートについては貧困指標，民族，世帯の住居形態；危機的ケア・コホートについては、民族，BMI，貧困指標，急性病院に入院する前の依存），合併症（プライマリー・ケア・コホートについては、喘息，慢性閉塞性肺疾患，1 型及び 2 型糖尿病，高血圧；危機的ケア・コホートについては、心血管疾患，呼吸器疾患，転移性疾患，免疫不全状態）で補正した Royston-Parmar モデルを用いている。］

☆SARS-CoV-2 B.1.1.7 変異株の COVID-19 の診断と、野生型の SARS-CoV-2 変異株の診断と比較した場合の入院のリスクとの相関を調べた英国の後ろ向きコホート研究では、2020 年 11 月 23 日～2021 年 1 月 31 日に検査され、B.1.1.7 の代用である S 遺伝子標的不全（SGTF）を利用可能な検査で解析した、確認された COVID-19 の 839,278 人の患者のうち、36,233 人が 14 日以内に病院へ入院した。患者のデータは、年齢，性，民族，貧困，

[971] Patone, M., et al. Mortality and critical care unit admission associated with the SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1518-1528. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00318-2

居住領域，陽性検査の日付けで階層化された。主要評価項目は、最初の SARS-CoV-2 検査陽性後 1 日目～14 日目の入院だった。SGTF 変異株の 592,409 人の患者のうちの 27,710 人（4.7%）と非 SGTF 変異株の 246,869 人の患者のうち 8523 人（3.5%）が、1 日目～14 日目に入院していた。SGTF 変異株に感染した COVID-19 患者についての入院の階層補正ハザード比は、非 SGTF 変異株に感染した患者と比較して、1.52（95%CI：1.47-1.57）だった。効果は年齢で修飾され（p<0.001）、20 歳未満の患者では非 SGTF 変異株に対するハザード比は 0.93-1.21 で、20 歳～29 歳の患者では 1.29 で、30 歳以上の患者では 1.45～1.65 だった。14 日以内の入院の補正絶対リスクは SGTF 変異株の患者では 4.7%（95%CI：4.6-4.7），非 SGTF 変異株の患者では 3.5%（3.4-3.5）だった [972]。
［B.1.1.7 変異株に感染した人では、野生型 SARS-CoV-2 と比較して入院のリスクが高いことが示唆され、より重症であることを反映していると考えられた。高い重症度は、30 歳以上の年齢の成人に特異的だった。］

☆B.1.1.7 のウイルス学的特徴と臨床的重症度を調べたコホート研究では、2020 年 11 月 9 日～12 月 20 日のロンドンの 2 病院に急性入院した患者の SARS-CoV-2 陽性の PCR 検体を集めてシークエンスを調べ、B.1.1.7 を定義する変異の有無を解析した。PCR で SARS-CoV-2 陽性の 496 人の患者の検体のうち、341 でシークエンスが可能だった。58%（198/341）が B..1.1.7 の感染で、42%（143/341）は非 B.1.1.7 の感染だった。重症疾患（発症または陽性検査から 14 日以内で WHO 序数スケールで 6 点以上）と死亡（陽性検査から 28 日以内）について、系統間で（B.1.1.7 vs 非 B.1.1.7）、非補正解析（発生率［PR］0.97［95%CI：0.72-1.31］）でも、病院，性，年齢，基礎疾患，民族で補正した解析（補正 PR 1.02［0.76-1.38］）でも相関を認めなかった。123 人の慢性的にウイルスを排出している免疫不全患者と 32 人のレムデシビルで治療された患者でも B.1.1.7 を認めなかった。PCR のサイクル閾値（平均 28.8［SD 4.7］対 32.0［4.8］，p=0.0085）とシークエンス・リードの深度（1280［1004］対 831［682］，p=0.0011）を代理として用いたウイルス量は B.1.1.7 の検体で非 B.1.1.7 の検体より高かった [973]。

☆B.1.1.7 変異の地域的な感染割合と報告された症状，疾患経過，再感染率，伝播性との間の関係を調べた英米の研究者による生態学的研究では、症状の種類と持続に関するは、2020 年 9 月 28 日～12 月 27 日（英国の一部で B.1.1.7 の感染率が最も顕著に上昇した時期）に COVID-19 陽性を報告したアプリ使用者の経時的な報告を用いた。このデータセットから可能性のある再感染（2 回目の陽性検査の前に症状を報告していない 7 日以上の期間のある

[972] Nyberg, T., et al. Risk of hospital admission for patients with SARS-coV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis. BMJ 2021; 373: n1412. https://doi.org/10.1136/bmj.n1412
[973] Frampton, D., et al. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1246-1256. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00170-5

90 日以上離れた陽性検査の報告と定義）の頻度の計算した。英国中の B.1.1.7 変異株の SARS-CoV-2 感染の割合は公的なゲノム・データから計算した。2020 年 9 月 28 日～12 月 27 日に、地域が判っていてアプリ参加時には健常だった 36,920 人のアプリ使用者が COVID-19 陽性を報告した。B.1.1.7 と相関する症状や疾患持続性の変化は認めなかった。同時期に、2020 年 10 月 1 日以前に陽性検査を報告した 36,509 人のうち 249 人（0.7%［95%CI：0.6-0.8］）で可能性のある再感染を認めたが、再感染の頻度が B.1.1.7 変異株で既存の変異株より高いという所見は認められなかった。再感染の発生は、B.1.1.7 変異の感染の割合（南東部，ロンドン，イングランド東部について Spearman 相関 0.38-0.56）よりも、全体での地域的な症例の増加と（同じ地域について Spearman 相関 0.56-0.69）正に相関していて、B.1.1.7 は再感染のリスクを実質的に変えていないことを示唆していた。既存の変位株と比較して、1.35 の因子（95%CI：1.02-1.69）での B.1.1.7 の実効再生産数 Rt の乗数的増加を認めたが、B.1.1.7 変異株の感染の割合が高い地域でさえも地域的・国家的封鎖の間は Rt は 1 未満に低下した [974]。

◎SARS-CoV-2 Spike の受容体結合ドメイン（RBD）と宿主細胞の ACE2 受容体の相互作用はウイルスの侵入に必須である。RBD は中和抗体の優勢な標的であり、RBD 上の幾つかの中和抗原決定基が分子学的に明らかにされている。流行している SARS-CoV-2 変異株の解析で、Spike の RBD，N 末端ドメイン（NTD），S2 サブユニットで起こっている変異が認められている。これらの変異が Spike の抗原性に与えている影響を知るために、英国とオランダの研究者は、SARS-CoV-2 に感染した 3 人（ICU 入院患者，症候性非入院患者，無症候感染者）からの RBD，NTD，S2 の抗原決定基を標的としている 100 以上のモノクローナル抗体（mAbs）を分離して特徴を調べた。血漿中和の低い無症候感染の供血者からも強い中和抗体が分離された。43.9%（43/107）が中和活性を示し、RBD 特異的 mAbs の 34/37（91.9%），NTD 特異的抗体の 10/35（28.6%），非 S1 結合抗体の 3/34（8.8%）に中和活性があった。RBD に特異的な中和抗体の標的抗原決定基は既知の RBD 抗体クラスで重複していた。NTD 特異的抗体は 2 つの異なる群に分かれ、1 つは感染性ウイルスに高度に強力であったが、他方はより弱く、糖類に依存した中和活性を示した。B.1.1.7 の Spike にある変異は NTD 特異的抗体に対する中和抵抗性を与えていた。多くの RBD に特異的な中和抗体は B.1.1.7 変異株の中和能を維持していた [975]。
［変異株における抗原変化を調べる際には、支配的でない抗原決定基を標的とする中和抗体も考慮に入れるべきである。］

---

[974] Graham, M. S., et al. Change in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. Lancet Public Health 2021; 6: e335-e345. https://doi.org/10.1016/s2468-2667(21)00055-4

[975] Graham, C., et al. Neutralization potency of monoclonal antibodies recognizing dominant and subdominant epitopes on SARS-CoV-2 Spike is impacted by the B.1.1.7 variant. Immunity 2021; 54: 1276-1289.E6. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.03.023

◎多くの独立した系統の SARS-CoV-2 spike の Δ H69/V70 は、ACE2 受容体への結合親和性性を増加し、抗体逃避を起こすことで知られる N439K と Y453F などの重要対結合モチーフ（RBM）の置換を獲得した後に起こる。英国の研究では、in vitro では、Δ H69/V70 自体は抗体逃避メカニズムではないが、切断された S2 を増加し、ウイルスへの切断された spike の組み入れの増強と相関する感染性を増強した。Δ H69/V70 は、増加した spike の組み入れによって N439K と Y452F の逃避変異を持つ S タンパクの感染性を部分的に救済した。更に、B.1.1.7 spike（Δ H69/V70 が自然に起こっている）の H69 と V70 残基の置き換えは、spike の取り込みと B.1.1.7 spike 擬似ウイルスの侵入効率性を悪化させた。B.1.1.7 は、Δ H69/V70 に依存して、野生型 Wuhan-1 D614G よりも細胞－細胞融合（合胞体形成）の速い動態を仲介した [976]。

［Δ H69/V70 は、感染性を損なう逃避変異を代償するため、機能的効果を持つ欠失の持続的調査が正当化される。］

（５）501Y.V2（B.1.351）変異株（ベータ）

（RBD［K417N，E484K，N501Y，D614G］，NTD［L18F，D80A，D215G，Δ 242-244］，loop 2［A701V］）

◎世界の多くの部分での SARS-CoV-2 の持続的で抑制出来ていない伝播は、顕著なウイルスの進化の条件を創っている。南アフリカとブラジルと欧米の研究者は、系統を定義する 8 つの spike タンパクにおける変異（そのうち 3 つは受容体結合ドメインの 3 つの重要なアミノ酸である K417N，E484K，N501Y）によって特徴付けられる新たな SARS-CoV-2 系統（501Y.V2）が機能的な重要性があることを見出した。この系統は、南アフリカで第 1 波の後、東ケープ州にある強く感染の影響を受けた都市地域であるネルソン・マンデラ・ベイで現われた。この系統は急速に拡がっており、東ケープ州，西ケープ州，クワズール・ナタール州で数週間の間に優勢となった。変異株の重要性の全容は未だ明らかになっていないが、ゲノムデータからは、多数の地域での急速な拡大と他の系統の置換が認められ、この系統が選択の利益と関連しており、恐らく、増加した伝播性や免疫逃避の欠陥と考えられる [977]。

○spike タンパクの増加した密度，フリン切断部位の利用可能性の上昇，ACE2 受容体への

---

[976] Meng, B., et al. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the variant of concern lineage B.1.1.7. Cell Rep 2021; 35: 109292. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109292

[977] Tegally, H., et al. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein. Nature 2021; 592: 438-443. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9

spike タンパク結合親和性の増強など、幾つかのメカニズムが変異株の伝播性の増加を説明すると考えられる。スタンフォード大学では、B.1.351 と B.1.1.7 変異株が ACE2 と増加した親和性で結合するか否かを調べるために、純化した組換え B.1.351 及び B.1.1.7 の RBD の結合を、武漢で元々同定された Hu-1（SCoV2）の RBD の結合と、マイクロスケール熱泳動を用いて比較した。B.1.1,.7 の RBD は ACE2 に SCOV2 の RBD と比較して 1.98 倍大きい親和性で結合した（平均均衡解離定数［Kd］203.7 nM［SD 57.1］対 402.5 nM［112.1］, p=0.0521）。B.1.351 RBD は ACE2 に SCOV2 の RBD と比較して 4.62 倍大きい親和性で結合した（平均 Kd 87.6 nM［SD 25.5］対 402.5 nM［112.1］, p=0.0009）[978]。

☆SARS-CoV-2 の 501Y.V2 変異株は Spike に多くの変異があり、現在南アフリカで優勢で他国に急速に拡がっている。中国の研究者は、18 の擬似ウイルスを用いた研究で、501Y.V2 変異株の感染性は多くの細胞種において上昇していないが、マウスの ACE2 を過剰発現している細胞ではかなりの感染性の上昇が認められた。特に、17 の中和モノクローナル抗体のうち 12 は 501Y.V2 に対する効果は実質的に減少していて、回復した患者と免疫を付与されたマウスからの血清の中和活性も、これらの変異株に対して減少していた。中和への抵抗性は、主として Spike の受容体結合ドメインの E484K 及び N501Y 変異によって起こっていた。ACE2 を過剰発現しているマウスの細胞における増強された感染性は、501Y.V2 変異のマウスへの波及の可能性を示唆していた。更に、501Y.V2 変異について検出された中和抵抗性は、モノクローナル抗体とワクチンの減弱した効果の可能性を示唆していた [979]。

☆南アフリカの研究者は、501Y.V2 の spike タンパクを発現している擬似ウイルスは、クラス 1 とクラス 2 の代表的な抗体及び NTD に対する抗体から完全に逃避することを示した。さらに、南アフリカの重症 COVID-19 入院患者を含む PCR で確認された SARS-CoV-2 感染患者からのポリクローナルな血清について調べた。検体は、元の SARS-CoV-2 D614G 系統への高中和抗体群（22/44, ID_{50}＞400）と低中和抗体群（22/44, 400＞ID_{50}＞25）の 2 群に分けられた。軽症～中等症の患者の血清（平均 ID_{50} 力価 488, n=30）は、重症の入院患者（平均 ID_{50} 力価 4,212, n=14）と比較して、実質的に低い中和抗体価だった。これらの検体を 501Y.V2 擬似ウイルスに対して試してみると、半分近く（21/44, 48%）は検出可能な中和力価が認められなかった（71%は ID_{50}＜100）。3 つの検体（7%）だけが ID_{50}＞400 を維持していたが、これら 3 つの検体は、重症で元のウイルスに対して最も高い中和力価の患者の中から得られた検体だった。RBD の 3 つの変異（K417N, E484K, N501Y）だけを持つ擬似ウイルスに対する中和力価も実質的に低下していて、検体の 27%は全ての中和

[978] Ramanathan, M., et. al. SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 spike variants bind human ACE2 with increased affinity. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1070. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00262-0
[979] Li, Q., et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 lack higher infectivity but do have immune escape. Cell 2021; 184: 2362-2371.E9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.042

力を失い（63%は ID_{50}＜100）、23%だけが ID_{50}≧400 の高い中和力価を維持していた。RBD だけの変異と 501Y.V2 の間の中和の差は、501Y.V2 の NTD の置換（L18F, D80A, D215G, △242-244）の中和逃避への寄与を明らかにした。このことは、特に、RBD の変異だけに対する平均 ID_{50} で 680 を維持している、高い力価の検体で明らかだった。SARS-CoV-2 感染によって非中和抗体も誘導された。501Y.V2 の RBD とサブドメイイン 1 に対するポリクローナルな血清で実質的な影響を受けたのは一部だけで（5 倍以上の低下は 14/44，32%）、多くの回復期血清は、全結合力で 4 倍未満の低下が認められただけであり、非中和抗体のかなりの部分は未だ 501Y.V2 spike へ結合することが出来た [980]。

☆SARS-CoV-2 パンデミックの収束は、有効な介入策の開発にかかっている。単体または組み合わせでのモノクローナル抗体（mAb）治療法は、緊急使用許可を得ていて、多くの開発中の製品もある。更に、様々なワクチンの候補が COVID-19 に対して期待の大きな防御効果を示していて、2 つでは 95%近くの効果をあげている。しかし、これらの介入策は 2019 年に出現した当初の SARS-CoV-2 に向けられている。最近の英国における B.1.1.7 と南アフリカにおける B.1.351 の新たな SARS-CoV-2 変異株の出現は、伝播し易いと言われていて、spike タンパクに広範な変異があり懸念されている。米国の研究者は、B.1.1.7 は、N 末端ドメイン（NTD）に対する多くの mAbs に中和され難く、受容体結合ドメイン（RBD）に対する相当の mAbs に対して比較的に抵抗性であることを報告した。回復者血清やワクチンが誘導した血清に対して、より抵抗性ではなかった。B.1.351 についての所見はより困惑が大きく、この変異株は多くの NTD への mAbs だけでなく、RBD 上の受容体結合部位に対する多くの個々の mAbs に対しても中和され難かったが、これは概して E484K 変異のためだった。さらに、B.1.351 は回復者血清（n=20，9.4 倍）やワクチンが誘導した血清（mRNA-1273 の接種者 12 人，10.3-12.4 倍）に対しても、顕著に、より抵抗性だった。B.1.351 と同様の spike の変異を持つ新たな変異株は、mAb 治療の新たな課題であり、現在のワクチンの防御効果を脅かす [981]。

☆組み換え型及びワクチン誘導中和抗体が COVID-19 パンデミックと闘うために使われている。しかし、最近出現した SARS-CoV-2 変異株である B.1.1.7（英国），B.1.351（南アフリカ），P.1（ブラジル）はウイルスの spike タンパクに変異があり、ウイルスと宿主細胞の相互作用を変え、拮抗薬や抗体への抵抗性を持つ可能性がある。ドイツの研究者は、擬似ウイルス粒子を用いて、これらの変異株は、D614G 変異株に匹敵するヒト細胞への強い侵入力があり、全ての変異株のヒト細胞への侵入は、侵入阻害剤である可溶性 ACE2，カモスタ

---

[980] Wibmer, C. K., et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. Nature Med 2021; 27: 622-625. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01285-x
[981] Wang, P., et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature 2021; 539: 130-135. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2

ット，EK-1，EK-1-C4 に阻止されることを示した。反対に、B.1.351 変異株と P.1 変異株は部分的（カシリビマブ）または完全（バムラニビマブ，REGN10989）に COVID-19 治療に用いられている抗体に抵抗性だったが、B.1.1.7 は効果的に阻害された。REGN-COV2 は、全ての変異株の侵入を効果的に阻止した。更に、回復した COVID-19 患者の血漿と BNT162b2 ワクチン接種者の血清による阻害効果は、B.1.1.7 に対しては僅かに、B.1.351 と P.1 に対しては顕著に低下していた（ただし、ワクチン接種者 15 人全員の血清は、最低限の希釈検査では、B.1.351 と P.1 を完全に阻害した）[982]。

◎SARS-CoV-2 の B.1.1.7 及び B.1.351 変異株は、spike タンパクをコードする遺伝子上に多様な変異があり、免疫逃避の可能性に関して深刻な懸念が起きている。フランスの研究者は、感染性の B.1.1.7 及び B.1.351 系統を急性の感染患者から分離した。これらの 2 つの変異株を以前流行していた系統に感染した人や、最近ワクチン接種をした人からの血清や鼻腔スワブの SARS-CoV-2 抗体への感受性を、D614G を参照ウイルスとして比較して調べた。一晩の感染後 GFP（緑色蛍光タンパク）陽性となったレポーター細胞に基づき、新たな迅速中和試験を用いた。症候後 9 ヶ月までの 58 人の回復患者から集めた血清は、B.1.1.7 と D614G を同じ様に中和した。反対に、9 ヶ月後、B.1.351 に対しては、回復者の血清は平均で 6 倍中和抗体価が低く、40%の検体は活性を欠いていた。ファイザーのコミナティで 2 回のワクチン接種を受けた 19 人の人の血清は、ワクチン接種後 6 週間まで検査され、D614G と比較した場合、B.1.1.7 に対しては同様に強かったが、B.1.351 に対しては効果が弱かった。2 回目接種後に中和抗体価は上昇したが、B.1.351 に対しては 14 倍低いままだった。一方で、回復者やワクチンを接種した人からの血清は、フロー・サイトメトリーに基づく抗体検査では、3 つの spike タンパクに同様に結合した。ワクチン接種者の鼻腔スワブからは中和抗体はほとんど検出されなかった [983]。
［急速に拡大している SARS-CoV-2 変異株は自然感染やワクチンで生成される中和抗体に部分的に抵抗性であり、これは特に、抗体レベルの低い人でとても頻繁に認められた。B.1.1.7 ではなく、B.1.351 が免疫された人における感染のリスクを上昇させると考えられた。］

◎米国の研究者は、USA-WA1/2020 ウイルスと spike RBD に E484K 変異を導入した以外は USA-WA1/2020 と同じ組み替え SARS-CoV-2 ウイルス（rSARS-CoV-2）を作製し、SARS-CoV-2 S ELISA 抗体価に基づいて選ばれた 34 人の回復者血清（陰性 4 人，弱陽性 8 人，中等度 陽性 11 人，強度陽性 11 人）と 5 人の BNT162b2 接種者の血清で in vitiro 微小中

[982] Hoffmann, M., et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. Cell 2021; 184: 2384-2393.E12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.036
[983] Planas, D., et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. Nat Med 2021; 27: 917-924. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01318-5

和検査を行なった。血清の中和効果（幾何平均 ID_{50}）は、E484K rSARS-CoV-2 において、USA-WA1/2020 と比較して、ワクチン接種者で 3.4 倍, 低 IgG 回復者で 2.4 倍（p=0.0289），中等度 IgG 回復者で 4.2 倍（p=0.0052），高 IgG 回復者で 2.6 倍（p=0.0019）低かった [984]。

☆☆SARS-CoV-2 の懸念される変異株（VOC）は独立に多様な場所で発生しており、spike タンパクを標的とする現行のワクチンの効果を減少せると考えられる。南アフリカと米国の研究者は、生ウイルス中和検査法を用い、南アフリカにおける感染の 2 つの波における COVID-19 のための成人入院患者（第 1 波 14 人，第 2 波 6 人）の血漿（発症後 1 ヶ月）を集め（第 2 波では 501Y.V2 感染が支配的だった）、非 VOC 変異株と 501Y.V2 変異株の中和を比較した。シークエンスにより、第 1 波における血漿の供血者は、受容体結合ドメインにある E484K のある 1 例（他の 501Y.V2 の変異は無い）以外は、501Y.V2 を定義付ける変異の無いウイルスの感染であることが分かった。501Y.V2 変異株は感染第 2 波の供血者の血漿により、感染第 1 波のウイルスは感染第 1 波の供血者の血漿により効果的に中和された。交差中和については、501Y.V2 は、第 1 波の供血者の血漿によってほとんど中和されず（血漿 $PRNT_{50}$ 41.1［95%CI：32.7-55.5］）、感染第 2 波の供血者の血漿による 501Y.V2 の中和（619.7［517.8-771.5］）と比較して 15.1 倍低下していた。一方で、感染第 2 波の供血者の血漿による感染第 1 波のウイルスの中和（149.7［132.1-172.8］）はより効果的で、感染第 1 波の供血者の血漿による感染第 1 波のウイルスの中和（344.0［275.4-458.0］）と比較して 2.3 倍低下しただけだった。E484K 変異だけによって誘導された血漿は 1 例だけであったが、両方の変異株を有効に中和できた [985]。
［501Y.V2 感染が誘導した血漿による感染第 1 波のウイルスの効果的な中和は、VOC シークエンスに基づくワクチンが他の循環している SARS-CoV-2 系統に対する効果を維持できるという準備的根拠となる。］

☆501Y.V2 への免疫応答は分かっていない。また、501Y.V2 への感染で誘導される抗体の他の変異株と交差反応する能力は分かっていないが、その交差反応性は、501Y.V2 の spike タンパクに基づく第 2 世代のワクチンの元の系統や新興 SARS-CoV-2 系統の感染を防御する能力の意味を持つと考えられる。南アフリカの研究者は、501Y.V2 が南アフリカに出現して支配的となった後にケープ・タウンの Groote Schuur 病院に COVID-19 で入院した患者のコホートにおける SARS-CoV-2 感染の特徴を調べた。2020 年 12 月 31 日～2021 年 1 月 15 日の間に 89 人の患者から検体を取得し、これらの患者のうち 28 人（31%）を無作為に選んで SARS-CoV-2 の核酸配列を調べ、系統発生分析で全てが 501Y.V2 の感染であること

---

[984] Jangra, S., et al. SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralization. Lancet Microbe 2021; 2: e283-e284. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00068-9
[985] Cele, S., et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. Nature 2021; 539: 142-146. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03471-w

が分かった。更に、この時期のケープ・タウンと南アフリカ全体の感染は、501Y.V2 が支配的で、感染の 90%を超える割合だった。研究対象の患者に、以前 SARS-CoV-2 に感染した患者は無かった。始めに、これらの患者の 501Y.V2 spike タンパクへの結合及び中和抗体応答を調べた。元の変異株（D614G）と同様に、501Y.V2 は高い抗体価の結合及び中和抗体を誘導した。更に、元の変異株の受容体結合ドメイン（サブドメイン 1 の全てを含む）と spike タンパクの全長への結合抗体の抗体価は、501Y.V2 変異株の対応するタンパクへの結合抗体の抗体価と高度に相関していた。また、46 の検体サブセットの力価を調べると、血漿検体の 501Y.V2 の spike タンパクへの力価は、元の変異株の spike タンパクへよりも、高かったが（平均で 1.7 倍）、元の変異株に対する高いレベルを維持していた。更に、501Y.V2 に感染した Groote Schuur 病院の患者コホートにおける、元の変異株と最初にブラジルで記述された 501Y.V3（P.1）変異に対する血漿中和応答の交差反応性を調べた。最初に、Groote Schuur 病院の患者の 57 人の血漿検体の 501Y.V2 と元の変異株に対する効果を調べ、57 人の検体のうち 53 は元のウイルスに対する中和活性を維持していて、幾何平均抗体価は 203（95%CI：141-292）で、501Y.V2 変異株に対する抗体価の約 3 分の 1 だった。501Y.V2 の感染であると核酸配列解析で確定し、結合抗体が陽性の 22 人の供血者に限った解析でも、同様のパターンだった。最後に、501Y.V3（P.1）変異株に対して 10 人の血漿検体のサブセットを検査し、この変異株に対する高いレベルの中和を認め、幾つかの検体では 501Y.V2 に対するよりも 501Y.V3 に対して高い効果があり、それは、これらの変異株における非常に異なる N 末端ドメインのためと考えられた[986]。

［全体として、501Y.V2 は、元の変異株と 501Y.V3（P.1）の両方に対する強い中和抗体応答を誘導し、高いレベルの交差反応性が考えられた。501Y.V2 の spike タンパクで作製されたワクチンは、SARS-CoV2 への中和抗体応答の誘導への期待される候補と考えられる。］

☆SARS-CoV-2 ベータ（B.1.351）懸念される変異株には免疫逃避を仲介する変異があり、免疫された人から得られた血清検体中の抗体に、アルファ（B.1.1.7）変異株または野生型より感受性が低い。このため、自然感染は、アルファ変異株か野生型と比較して、ベータ変異株の再感染に対してより低い免疫応答を誘導するのではないか、との疑問が生じた。カタールは 2021 年 1 月～2021 年 4 月に SARS-CoV-2 感染の 2 つの波を経験し、それらではベータ及びアルファ変異株が支配的だった。カタールの国家データベースを用いて、後ろ向きの適合コホート研究を行い、ベータ変異株とアルファ変異株の SARS-CoV-2 の再感染の発生率を調べた。2021 年 1 月 1 日以前に PCR で確認された感染の既往のある人の SARS-CoV-2 再感染と、研究開始前に感染の既往の証拠の無い抗体陰性者の国家コホートにおける SARS-CoV-2 の感染率を比較して、自然感染によって誘導された免疫の再感染に対する防御の効果を推計した。暴露リスクの違いを抑制するため、ワクチン接種した人を除外した

[986] Moyo-Gwete, T., et al. Cross-reactive neutralizing antibody responses elicited by SARS-CoV2 501Y.V2 (B.1.351). N Engl J Med 2021; 384: 2161-2163. https://doi.org/10.1056/nejmc2104192

後、年齢，性，民族を基に、人を 1 対 1 に適合させた。PCR で確認された感染の既往の中央値は、2021 年 6 月 21 日（IQR：2020 年 5 月 24 日～8 月 20 日）だった。Kaplan-Meier 曲線で、PCR で確認された感染の既往がある人（感染既往コホート）の再感染の累積的発生率は、抗体陰性の人（抗体陰性コホート）の感染の発生率を比較した。経過観察の 42 日目で、累積的発生率はベータ変異株については、感染既往コホートでは 0.27%（95%CI：0.22-0.32），抗体陰性コホートでは 3.44%（3.27-3.61）で、アルファ変異株については、それぞれ 0.03%（0.02-0.06）及び 1.35%（1.25-1.46）だった。ベータ変異株への感染の発生率は、感染既往コホートでは 10,000 人週当たり 4.34 症例（95%CI：3.64-5.19）で、抗体陰性コホートでは 10,000 人週当たり 56.25 症例（53.50-59.14）だった。アルファ変異株については、対応する発生率は 10,000 人週当たり 0.53 症例（0.32-0.89）と 10,000 人週当たり 22.44 症例（20.73-24.30）だった。両コホートにおける発生率を比較することから得られる再感染に対する自然感染の効果は、ベータ変異株について 92.3%（90.3-93.8），アルファ変異株について 97.6%だった。抗体陽性の人における再感染の発生率と抗体陰性の人における感染の発生率の比較，コホート横断的な検査の頻度の補正、パンデミックの変化する相についての補正，変異株の感染と死亡の競合リスクの補正を行った付加的解析でも、主たる研究結果と一貫していた。しかし、全体として、効果は僅かに低かった[987]。
［ベータ変異株による再感染に対する SARS-CoV-2 感染の既往による防御は、最初の感染の 1 年後であっても認められたが、防御は、アルファ変異株や野生型に対してと比較して僅かに低下していた。］

☆南アフリカにおける最初の COVID-19 の波は 2020 年 7 月にピークとなり、大きな 2 回目の波は 2021 年 1 月にピークとなり、この際には SARS-CoV-2 の 501Y.V2（ベータ）が支配的であった。1 回目と 2 回目の波における在院死亡率と他の患者の臨床的特徴を比較した前向きコホート研究では、2020 年 3 月 5 日～2021 年 3 月 27 日の COVID-19 入院の国家調査システムのデータを解析した。このシステムでは、COVID-19 で入院した患者の南アフリカの全病院からのデータが含まれていた。入院の発生リスクを用い、カットオフの日付けを決めて、波についての 5 期を定義した（第 1 波前，第 1 波，第 1 波後，第 2 波，第 2 波後）。第 1 波と第 2 波における入院した COVID-19 患者の特徴、及び波の期間についての在院死のリスク因子を変量効果多変量ロジスティック回帰法を用いて比較した。第 2 波における COVID-19 の症例，入院，在院死のピークの割合は、第 1 波におけるピークの割合を超えていた。COVID-19 の症例は、100,000 人当たり 240.4 vs 100,000 人当たり 136.0；入院は、100,000 人当たり 27.9 vs 100,000 人当たり 16.1；死亡は、100,000 人当たり 8.3 vs 100,000 人当たり 3.6 だった。入院の週当たり平均増加率は、第 1 波では 20%，第 2 波では 43%だった（第 1 波と比較しての第 2 波における増加率 1.19［95%CI：1.18-

[987] Chemaitelly, H., et al. Efficacy of natural immunity against SARS-CoV-2 reinfection with Beta variant. N Engl J Med 2021; 385: 2585-2586. https://doi.org/10.1056/nejmc2110300

1.20]）。第 1 波と比較して、第 2 波で入院した患者は、40 歳未満と比較して、より 40 歳～64 歳（補正オッズ比［aOR］1.22［95%CI：1.14-1.31］）及び 65 歳以上（aOR 1.38［1.25-1.52］）が多かった；白人と比較して、混合人種（aOR 1.21［1.06-1.38］）が多かった；公共機関（aOR 1.65［1.41-1.92］）への入院がが多かった；白人と比較して、黒人（aOR 0.53［0.47-0.60］），インド人（aOR 0.77［0.66-0.91］）であることが少なかった；基礎疾患（aOR 0.60［0.55-0.67］）があることが少なかった。多変量解析では、毎週の COVID-19 による入院で補正した後、第 2 波では 31%上昇した在院死亡率（aOR 1.31［95%CI：1.28-1.35］）だった。在院症例致死率は、低い入院の週（<3500 入院）の 17.7%から非常に高い入院の週（>8000 入院）の 26.9%へ上昇した（aOR 1.24［95%CI：1.17-1.32］）[988]。
［南アフリカにおいては、感染第 2 波は高い COVID-19 n 発生率，入院のより迅速な増加，増加した在院死亡率と相関していた。増加した死亡率は、第 2 波における入院が、より高齢者で起こり易く、より公共機関に入院し易く、医療体制への圧迫が増加していたことで説明できるが、入院した患者の死亡率の残りの増加は、新たなベータ系統に関連している可能性がある。］

◎SARS-CoV-2 変異株は世界的なパンデミックの間に出現を続け、現行の抗体治療やワクチンの防御からの逃避を促進する。中国の研究者は、南アフリカ型変異株 B.1.351 が現行のモノクローナル抗体と COVID-19 に感染した人からの回復期血清に対して最も抵抗性で、次いでブラジル型変異株 P.1 と英国型変異株 B.1.1.7 だった。この抵抗性の階層は、N 末端ドメインの Y144del 及び 242-244del 変異、及び SARS-CoV-2 の受容体結合ドメイン（RBD）の K417N/T，E484K に対応していた。モノクローナル抗体 P2C-1F11 と複合体形成した B.1.351 の 3 つの変異（417N-484K-501Y）RBD の血漿構造解析により、抗体中和と逃避の分子学的基礎を明らかにした。B.1.351 と P.1 はマウスとミンクの ACE2 受容体を侵入に使う能力も獲得していた [989]。
［B.1.351 と P.1 の大きな抗原性移動と宿主範囲の拡大の可能性を示し、現行の抗体治療とワクチン防御への深刻な課題となる。］

[988] Jassat, W., et al. Difference in mortality among individuals admitted to hospital with COVID-19 during the first and second waves in South Africa: a cohort study. Lancet Glob Health 20321; 9: e1216-e1225. https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00289-8
[989] Wang, R., et al. Analysis of SARS-CoV-2 variant mutations reveals neutralization escape mechanisms and the ability to use ACE2 receptors from additional species. Immunity 2021; 54: 1611-1621.E5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.003

（6）P.1（501Y.V3）変異株（ガンマ）

［L18F，T20N， P26S，D138Y，R190S，K417T，E484K，N501Y，D614G，H655Y，T1027I，V1176F］

☆英国とブラジルの研究者は、既に非常に高い感染率が推計されているブラジル北部のアマゾン州のマナウスで、2020 年末期に新たな SARS-CoV-2 感染者数の再興を認めた。2020 年 11 月～2021 年 1 月のマナウスにおいて採取された検体のゲノム・シークエンスで、新たな懸念される SARS-CoV-2 変異株の出現と循環を認めた。P.1 系統は 17 の変異があり、その中にヒト ACE2 受容体への増強した結合と相関した spike タンパク（K417T, E484K, N501Y）の 3 つの変異があった。分子時計の解析では、2020 年 11 月中旬頃の P.1 の出現し、速い分子進化の期間が先行していたことが分かった。ゲノムと死亡のデータを統合した 2 つのカテゴリーの動態モデルを使い、P.1 は以前の非 P.1 系統よ 1.7～2.4 倍より伝播性が高く、非 P.1 系統の感染による防御は、非 P.1 系統に対するのと比較して、P.1 系統には 54%～79%となると計算した [990]。

［増加した伝播性及び（または）免疫逃避を示すと考えられる、懸念される変異株の増強した世界的な遺伝子のサーベイランスは、パンデミックへの応答性を促進するために必須である。］

◎アマゾンの北州はブラジルで COVID-19 に最も酷く影響を受けた地域で、2020 年の早期と後期に 2 つの指数関数的に成長する波を経験した。2020 年 3 月～2021 年 1 月にアマゾンの異なる自治体から検体採取された 250 の SARS-CoV-2 ゲノムに基づく遺伝学的疫学的研究を通じて、ブラジルの研究者は、最初の指数関数的成長相はほとんどが B.1.195 系統の播種によって起こったが、それは 2020 年 5 月～6 月に B.1.1.28 系統によって次第に置き換えられたことを明らかにした。第 2 波は懸念される変異株（VOC）である P.1 の出現と一致し、それは局所の B.1.1.28 クレードから 2020 年 11 月後期に進化したもので、2 ヶ月以内で親系統を置き換えた [991]。

［アマゾンにおける連続的な系統の置き換えが、様々なレベルの social distancing 方策とより伝播性の高い VOC P.1 ウイルスの出現の複雑な組み合わせによって起こったと考えられる。COVID-19 感染症の波の基礎にあるメカニズムを理解と、ブラジルにおける、そして世界的な可能性のある SARS-CoV-2 VOC P.1 の播種のリスクへの洞察を提供する。］

☆SARS-CoV-2 パンデミックの収束には、汎世界的なワクチン接種にかかっている。現在のワクチンは初期の分離株に由来するウイルスの spike への中和抗体応答を誘導する。しか

---

[990] Faria, N. R., et al. Genomic and epidemiology of P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. Science 2021; 372: 815-821. https://doi.org/10.1126/science.abh2644

[991] Naveca, F. G., et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1. emergence. Nat Med 2021; 27: 1230-1238. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01378-7

し、新たな系統には様々な変異があり、ブラジルからの P.1，南アフリカからの B.1.351，英国からの B.1.1.7 は、それぞれ、spike に 12，10，9 の変化がある。全ての変異株は ACE2 結合部位に変異があり、P.1 と B.1.351 は事実上同様の 3 つがあり（E484K，K417N/T，N501Y）、それらは同様に増強した ACE2 との親和性を付与している（N501Y は武漢株と比較して 7 倍、K417K，E484K，N501Y は 19 倍、RBD と ACE2 の親和性が高い）。オックスフォード大学とブラジルの研究者は、P.1 は自然感染やワクチンによって誘導された抗体応答に対して、B.1.351 と比較して弱い抵抗性しかなく、RBD 外の変化が中和に影響しているものと考えられた。P.1 の中和を 34 人の回復者の検体で、B.1.1.7 と B.1.351 とともに FRNT（focus reduction neutralization test）で調べたところ、Victoria 株（武漢株に 1 つの変異 S247R の入った初期の分離株）に対して 3.1 倍幾何中和抗体価が低下していた（p<0.0001）が、この低下は B.1.1.7（2.9 倍）と同程度で、B.1.351（13.3 倍）よちも実質的に小さかった。B.1.1.7 に感染した患者の血漿を用いた場合、P.1 は Victoria 株と比較して僅かな（1.8 倍，p=0.0039）の低下でしかなかった。また、25 人の BNT162b2 接種者（2 回接種後 4～14 日後）と ChAdOx1 nCoV-10 接種者（2 回接種後 14～28 日後）から集めた血清で中和検査を行ったところ、P.1 は Victoria 株に対して、BNT162b2 の接種者の血清では 2.6 倍（p<0.0001）、AdChOx1 nCoV-19 接種者の血清では 2.9 倍（p<0.0001）、低下した幾何平均抗体価であった。P.1 に対する中和は B.1.1.7 に対してと同様で、1：20 の血清希釈で、一部の検体が 100%中和を達成しなかっただけで、B.1.351 に対する中和（BNT162b2 について 7.6 倍，AdChOx1 nCoV-19 について 9 倍）よりも実質的に良好だった。P.1，B.1.351，B.1.1.7 は多くの VH3-53 抗体から部分的または完全に逃避した。モノクローナル抗体 222（VH3-53）は、ACE2 の結合部位の 2 つの変異と相互作用があるが、全変異株を中和した。これを構造的解析を通じて説明し、222 の軽鎖を公的（public）抗体の主要なクラスへ大きく中和を復元するために使用した（キメラ抗体）[992]。

◎ブラジルの感染第 1 波と第 2 波について、疾病負荷，重症度（低酸素症の患者数），医療資源の使用，COVID-19 で入院した患者の在院死亡率を比較した研究では、ブラジルの国家調査データベースから 2020 年 2 月 16 日～2021 年 5 月 24 日（2020 年疫学的 8 週～2021 年疫学的 21 週）の 1,217,332 の COVID-19 による入院を抽出し、2021 年 5 月 24 日の前の 4 週は、通知がデータベースに反映される遅延の可能性を考慮して除外し、1,187,840 入院となった。入院動態では、2020 年の疫学的 43 週（週当たり入院症例が最も低い値）の後に 2 回目の急増が認められた。第 1 波と第 2 波を比べると（2020 年 8 週～43 週 vs 2020 年 44 週～2021 年 21 週）、週毎の平均数は入院について 59%（14,220 対 22,703），低酸素症の患者について 72%（8606 対 14,845），非侵襲的換気療法について 74%（6746 対 11,773），人工呼吸について 53%（2452 対 3747）増加した。特に、進行した呼吸補助（非侵襲的換気

[992] Dejnirattisai, W., et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. Cell 2021; 184: 2939-2354.E9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.055

療法または人工呼吸、または両方）を必要とする週毎の入院患者数の最大値は、第 1 波での 13,985 人（2020 年 28 週）から第 2 波での 40,797 人（2021 年 10 週）へ 192%増加した。第 2 波では、第 1 波より、より多くの低酸素症の患者が呼吸補助を受けていたのにもかかわらず、ICU へ入室した患者の割合に増加は認められず（37.6%対 37.5%）、危機的治療の利用の制限の可能性を示唆していた。興味深いことに、第 1 波と比較して、第 2 波では州都からの入院は少なかった（48.2%対 37.5%）。第 2 波の間、疫学的 53 週の 2021 年 5 月 26 日に、ブラジルの SARS-CoV-2 変異株の中の E484K 変異がウイルスゲノムの 50%を超えたと報告され、VoC が支配的となった前後での入院の特異的な比較に動機付けられた。患者の年齢の中央値は減少し（63 歳 vs 59 歳）、60 未満の患者の割合が 18%増加した。在院死亡率（相当数が入院中のため、死亡数の割合は注意が必要）は人口全体で 33.1%から 40.6%に増加し、非侵襲的換気療法を受けている患者で 24.8%から 28.6%へ、人工呼吸を受けている患者で 78.8%から 84.1%へ増加した [993]。

◎ブラジルにおける COVID-19 ワクチン接種は 2021 年 1 月に始まり、医療従事者と高齢者が優先された。SARS-CoV-2 ガンマ変異株（P.1）が広く流行する中で、ワクチン接種が高齢者の死亡率への効果があるか否かを調べたブラジルと米国の研究では、2021 年 5 月 15 日までに、238,414 の COVID-19 死亡がブラジルの死亡情報システムに報告され、死亡率のための分母は、2020 年に報告された全死因死亡率のために補正した人口の推計によって計算した。全年齢における死亡に比較した 70 歳～79 歳及び 80 歳以上の割合的な死亡率を COVID-19 及び他の原因による死亡について計算し、また、0 歳～69 歳の人に比較した COCVID-19 による死亡率比を計算した。ワクチン接種のデータは健康省より得た。全結果は 2021 年疫学的第 1 週～第 19 週によって作表された。80 歳以上の年齢における全 COVID-19 死亡の割合は、第 1 週～第 6 週は 25%を超えていたが、急速に減少し、第 19 週には 12.4%となった。一方、70 歳～79 歳の人の割合的な COVID-19 死亡は第 15 週から減少を始めた。他の原因による割合的な死亡の傾向は安定したままだった。80 歳以上の群での死亡率は、0 歳～69 歳の群と比較して、第 6 週までは 13 倍高かったが、第 19 週には 5.0 倍へ減少した。90%のワクチン接種率（1 回目接種）は 80 歳以上について第 9 週までに、70 歳～79 歳について第 13 週までに達成された。第 1 週～第 4 週は CoronVac が 65.4%, ChAdOx1 nCoV-19 が 29.8%だったが、第 15 週～第 19 週は、それぞれ 36.5%，53.3%だった [994]。

［ブラジルの高齢者における急速なワクチン接種率の向上は、ガンマ変異株が優勢となる中で、若年層と比較した相対的死亡率の重要な低下と相関していた。高齢層における死亡率

---

[993] Bastos, L. S. L., et al. COVID-19 hospital admissions: Brazil's first and second waves compared. Lancet Respir Med 2021; 9: e82-e83. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00287-3

[994] Victora, P. C., et al. Estimating the early impact of vaccination against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: Analyses of routinely-collected data on vaccine coverage and mortality. EClinicalMedicine 2021; 38: 101036. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101036

が第 6 週までと同じ割合のままだったとしたら、第 19 週までに付加的な 43,802 人の COVID-19 関連死亡が予期されたと計算された。]

（7）B.1.617.2 変異株（デルタ）及び B.1.617.1（カッパ）

☆☆インドの首都であるデリーは 2020 年に多数の SARS-CoV-2 感染を経験し、2021 年までに人口の抗体保有率は 50%を超えていた。2021 年 4 月中に、B.1.617.2（デルタ）変異株が B.1.1.7（アルファ）変異株を置き換えるにつれて、この都市は COVID-19 症例と死亡に圧倒された。ベイズ・モデルでは、増加した伝播性と、より早期の変異株に対して生成された免疫応答への減少した感受性の組み合わせを通じて（予測の中央値 1.5 倍, 20%の減少）、デルタ株の成長の優位性を説明した。従業員と家族のコホートの抗体陽性率は、2021 年 3 月～7 月に 42%から 87.5%に増加し、過去の減衰後の抗体濃度の上昇で判定される再感染が 27%だった [995]。

◎英国の研究者は、2021 年 1 月 31 日～2021 年 5 月 15 日に、受動的症例検出の PCR データ，領域横断的市中感染調査，ゲノム・サーベイランス，下水モニタリングを用い、ロンドンと他のイングランドの領域における非 B.1.1.7 系統の発生の傾向を調べた。データ・ソース横断的に、非 B.1.1.7 変異株の割合は 2021 年 3 月後期から増加していた。この増加は、最初は免疫逃避を起こす様々な系統によって起こっていたが、4 月中旬から B.1.617.2（デルタ）が急速に拡大し、5 月には支配的変異株となった [996]。

［変異株間の競争の結果は内因性の伝播性，以前の免疫からの逃避，人口統計学的特異的因子，非薬学的介入との相互作用などの広い領域の因子に依存している。非 B.1.1.7 変異株の間で競争があり、そこで B.1.617.2 が 4 月と 5 月に、かなりの市中伝播を起こして支配的となった。新たな変異株の早期の検出は、市中調査の多様なデータソースが必要である。異なる SARS-CoV-2 系統の高度に動態的な構成と軌跡の、持続的なリアルタイムの情報が未来の感染抑制に必須である。]

☆SARS-CoV-2 のデルタ変異株は、以前流行していた変異株を打ち負かし、世界的に支配的な系統となった。米国の研究者は、デルタ変異株，ガンマ及びカッパ変異株の全長の spike（S）3 量体の構造，機能，抗原性を報告し、それらの性質を G614，アルファ変異株，ベータ変異株と比較した。デルタの S は低いレベルの細胞受容体の ACE2 で、より効率的に膜

[995] Dhar, M. S., et al. Genomic characterization and epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India. Science 2021; 374: 995-999. https://doi.org/10.1126/science.abj9932
[996] Mishra, S., et al. Changing composition of SARS-CoV-2 lineages and rise of Delta variant in England. EClinicalMedicine 2021; 39: 101064. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101064

を融合することができ、その擬似タイプのウイルスは、多の 5 つの変異株と比較して、実質的に、より早く標的とする細胞に感染し、高まった感染性を説明していると考えられた。各変異株は、S タンパクの N 末端ドメインの抗原性表面の異なる再構成を示していたが、受容体結合ドメイン（RBD）では局所の変化を起こしているだけで、RBD を治療的抗体のより良い標的としていると考えられた [997]。

☆米国の研究者は、B.1.617.2（デルタ）を含む変異株はワクチンが誘導した抗体の in vitro の中和力を削ぐことを示し（BNT162b について G614 と比較して、B.1.617.1 で 3 倍，B.1.617.2 で 2.4 倍，B.1.617.2+で 4.1 倍の中和幾何平均抗体価の低下）、クライオ電顕で、それらの免疫逃避の構造的枠組みを明らかにした。B.1.617.1（カッパ）と B.1.617.2（デルタ）の spike 糖タンパクの変異は、B.1.167.2（デルタ）の N 末端ドメインの再構成などの鍵となる抗原性部位の変化を通じて、幾つかのモノクローナル抗体による認識を出来なくした。B.1.617.1（カッパ）と B.1.617.2（デルタ）の受容体結合ドメインの ACE2 結合親和性は、Whhan-Hu-1 分離株と同等であったが、B.1.617.2+（デルタ+：B.1.617.2+K417N）は顕著に低下した親和性だった [998]。
［B.1.617.2 の迅速な伝播は、ACE2 への親和性以外の因子のためと考えられる。］

☆封鎖政策からの英国の COVID-19 ロードマップは、ワクチンの展開が持続する中で非薬学的介入（NPIs）の段階的解除のタイムラインと条件を打ち出し、ステップ 1 は 2021 年 3 月 8 日に開始された。英国政府の封鎖制限を緩和していく 4 段階の過程を、イングランドにおいて評価した数理モデル研究では、SARS-CoV-2 感染にワクチン接種と多系統動態導入するモデルを拡大し、デルタ変異株の出現を明示的に把握した。モデルを、ベイズ・エビデンス統合枠組みを用いて、入院，病床占有率，抗体陽性率データ，人口レベルの PCR 検査データを含むイングランドの調査データで調整し、そして、NPIs を緩和する異なるスケジュールの範囲について感染の可能性のある軌跡をモデル化した。毎日の感染と入院，毎日と累積死亡の、結果として起こる数を計算した。ワクチンの効果，自然免疫の減衰，過去の感染からの交差防御の楽観的及び悲観的な範囲に広がる 3 つのシナリオを調べた。また、抑制解除後の 3 つのレベルの混合を考慮した。ロードマップ政策は、ワクチンを通じての人口の免疫を増加させながら、2021 年 3 月 8 日から始まった NPIs の解除からの伝播の増加を打ち消すことに成功した。しかし、アルファ変異株を超えて 76%（95%CI：69-83）の見積もられた伝播の利益のあるデルタ変異株の出現のために、元々予定されていた 2021 年 6 月 21 日に完全な NPIs の解除は、中心的なシナリオでは、ピークの毎日の入院を 3900

[997] Zhang, J., et al. Membrane fusion and immune evasion by the spike protein of SARS-CoV-2 delta variant. Science 2021; 374: 1353-1360. https://doi.org/10.1126/science.abl9463
[998] McCallum, M., et al. Molecular basis of immune evasion by the Delta and Kappa SARS-CoV-2 variants. Science 2021; 374: 1621-1626. https://doi.org/10.1126/science.abl8506

（95CI：1500-5700）としたと考えられた。2021 年 7 月 19 日まで遅くしたことは、ピークの入院数を 3 倍減少させ、1 日当たり 1400（700-1700）とした。感染の軌跡には実質的な不確実性があり、デルタ変異株の伝播性，混合のレベル，ワクチンの効果の見積もりに特に感受性があった [999]。

［NPIs の解除からの大規模な COVID-19 入院の波のリスクは、NPIs の緩和のタイミングを慎重にワクチン接種と均衡させれば実質的に軽減することが出来る。しかし、デルタ変異株では、仮にワクチン接種率が高くても、3 回目の入院と死亡の波無しに完全な NPIs の解除は不可能と考えられた。各国がパンデミック抑制策を緩和する際には、懸念される変異株，それらの伝搬性，ワクチン接種率，ワクチンの効果を慎重にモニターする必要がある。］

☆☆デルタ変異株として知られている SARS-CoV-2 B.1.617.2 系統は、他の流行している変異株に比べて速く拡大していることを示唆する予備的な根拠よって WHO によって懸念される変異株とされた。しかし、この差異に寄与している疫学的因子は分かっていない。特に、COVID-19 症例の観察される増加率の上昇は、より短い世代間隔（即ち、1 つの感染から次の感染への遅れ）または実効再生産数 R（即ち、1 人の感染者によって起こされる 2 次感染症例の平均数）または両者の結果である可能性がある。短い世代間隔は速度を増加させるが、個人レベルの伝播数を増加させるわけではないが、より大きい R では，感染を抑えるためにはワクチン接種や physical distancing などのより早い、より広い感染予防方法のカバーが必要となる。シンガポールでは、30 未満のサイクル閾値の PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性とされた人からの呼吸器検体に全ゲノムシークエンスを行っている。B.1.617.2 変異株は最初に 2021 年 4 月 27 日にシンガポールの症例が見付かった。マスク装着と physical distancing が高レベルで順守されているにもかかわらず、クラスターが迅速な感染の増加を起こした。英国とシンガポールの研究者は、世帯員の間での最初の症例と 2 次症例のペアの間で、発症間隔（serial interval，つまり発症から発症までの遅れ，世代間隔の代理）を研究することで、B.1.617.2 の可能性のある原因を調べた。B.1.617.2 変異株に感染し、2021 年 4 月 21 日～5 月 22 日に通知された人を対象とし、暴露の履歴を全世帯内伝播のペアについて調べた。B.1.617.2 変異株はこの時期に同定されたシンガポールの COVID-19 症例のシークエンスされた検体の 97%を占めていた。世帯内で 1 人の 1 次感染者より多くや、または世帯外の他の症例への暴露の可能性があった 2 次症例は解析から除外した。異なる発症日の 2 次感染のある世帯も、多数の世代の伝播を除外できないため、解析から除外した。比較のために、2020 年 4 月 7 日のシンガポールにおける部分的封鎖の前の世帯伝播ペアを同定し、同様の除外基準を適用した。この期間は、主要な世界の SARS-CoV-2 変異株の発生に先立っていて、在宅勤務が標準ではなかった 2021 年 4 月における社会活動と仕事

[999] Sonabend, R., et al. Non-pharmaceutical interventions, vacinations, and the SARS-CoV-2 delta variant in England: a mathematical modelling study. Lancet 2021; 398: 1825-1835. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02276-5

の調整と最も近密に適合していた。32 の B.1.617.2 の変異株の世帯内伝播ペアと 63 の 2020 年 4 月 7 日以前に同定された世帯内伝播ペアがあった。B.1.617.2 変異株症例の発症間隔の中央値は 3 日で、2020 年 4 月 7 日以前に同定された症例では発症間隔の中央値は 3 日（95%CI：2-4）だった。発症間隔の mode は B.1.617.2 については 2 日で、封鎖前に検出された症例では 2.7 日（95%CI：-1-4）だった。B.1.617.2 の症例と封鎖前に検体採取された症例の発症間隔の分布の平均，中央値，mode は統計学的に差が無かった[1000]。
［最近の急速な B.1.617.2 変異株症例の増加は、B.1.617.2 変異株に感染した 1 症例によって起こされる 2 次感染の平均数（実効再生産数）の増加によって起こっている可能性があるとの仮説を支持する。］

☆デルタ変異株の世代時間（感染させる人と感染させられる人の感染の間隔）がアルファ変異株より短いのかを調べた英国の疫学解析研究では、現行の英国健康安全機構の前向き世帯研究の伝播データを解析した。世帯は、指標症例が PCR 検査陽性となり、起因変異株を判定するためにゲノム・シークエンスが行われた後に募集された。データに数理的伝播モデルを適合させることにより、内因性の世代時間（感染を通じて恒常的な感受性のある人の供給を仮定している）と世帯世代時間（感受性の枯渇を考慮した、研究世帯における実際の伝播を反映）を、アルファ変異株とデルタ変異株について計算した。2021 年 2 月～8 月に、559 人の参加者から成る 227 世帯が研究に募集された。アルファ変異株は、2 月～5 月に募集された 131 世帯（334 人の参加者における 243 感染）で、デルタ変異株は、5 月～8 月に募集された 96 世帯（225 人の参加者における 174 感染）で、検出または起因していると推定された。内因性世代時間の中央値は、デルタ変異株（4.7 日［95%CI：4.1-5.6］）の方が、アルファ変異株（5.5 日［4.7-6.5］）よりも 92%の後方確率で短かった。平均の世帯世代時間は、デルタ変異株（3.2 日［2.5-4.2］）の方が、アルファ変異株（4.5 日［3.7-5.4］）よりも、97.5%の後方確率で 28%（0-48）短かった[1001]。
［デルタ変異株は、世帯内で、アルファ変異株よりも、より早く伝播し、世帯内における感受性のある人の迅速な枯渇をもたらし、内因性世代時間の減少を引き起こしたと考えられる。
　各変異株について、実際の世帯世代時間は、平均で、内因性世代時間より短かったが、それは世帯世代時間が世帯内の感受性のある人の枯渇（長い世代時間の伝播は発生しにくい）を考慮するからである。変異株間の平均の世帯世代時間の違いの方が、内因性世代時間の計算された差異だけから期待されるよるも大きかった。このことは、デルタ変異株の世帯内における増加した伝播性のためで、早期に感受性のある人に感染し、後に感染出来なくした

[1000] Pung, R., et al. Serial intervals in SARS-CoV-2 B.1.617.2 variant cases. Lancet 2021; 398: 837-838. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01697-4
[1001] Hart, W. S., Generation time of the alpha and delta SARS-CoV-2 variants: an epidemiological analysis. Lancet Infect Dis 2022; 22: 603-610. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00001-9

（したがって、実際の伝播間の平均期間を短くした）からである。］

☆SARS-CoV-2 感染は、デルタ変異株と相関して、多くの国において 2021 年早夏の間に増加した。イングランドにおいて RT-PCR スワブ陽性を調べた研究では、25 日（2021 年 6 月～7 月）の平均倍加時間での持続的な指数関数的な成長は、デルタ変異株によるアルファ変異株への置き換えによって起こっていて、若いワクチン未接種の年齢層で陽性率が高かった。ワクチン未接種の人では、ワクチン 2 回接種した人と比較して、検査陽性に 3 倍なり易かった。しかし、年齢と他の変数で補正すると、ワクチン 2 回接種した人でのワクチンの効果は、この時期のイングランドで 50%～60%と計算された [1002]。
［ワクチン接種率が高くても、デルタ株の出現における増加した社会混合は、持続した感染の成長を起こす可能性がある。］

☆☆☆BNT162b2 と ChAdOx1 の B.1.617.2（デルタ）変異株に対する効果を調べた英国の報告では、検査陰性症例対照の設計が用い、デルタ変異株が循環を始めた時期にかけて、デルタ変異株と優性系統（B.1.1.7，アルファ変異株）によって起こる症候性 COVID-19 に対する効果を調べた。変異株はシークエンス検査と S 遺伝子標的の状態に基づいて同定された。イングランドにおける COVID-19 のシークエンスされた全症候性症例のデータを用い、ワクチンの状態による両方の症例の割合を計算した。効果は、両ワクチンについて、1 回接種後の B.1.617.2 症例については 30.7%（95%CI：25.2-35.7）で、B.1.1.7 についての 48.7%（45.5-51.7）と比較して、明らかに低かった。結果は両ワクチンについて同様だった。BNT162b2 の 2 回接種の効果は、アルファ変異株について 93.7%（95%CI：91.6-95.3），デルタ変異株についての 88.0%（85.3-90.1）だった。ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種の効果は、アルファ変異株についての 74.5%（95%CI：68.4-79.4），デルタ変異株についての 67.0%（61.3-71.8）だった [1003]。
［ワクチン 2 回接種後のデルタ変異株に対するワクチンの効果は、アルファ変異株と比較して、小さな差しかなかった。ワクチン 1 回目接種後の方がワクチンの効果の絶対差が明らかだった。弱い人への 2 回の接種を最大化することが支持される。］

☆☆☆スコットランドでは、COVID-19 に関する検体は、SARS-CoV-2 の 3 つの標的遺伝子の存在を検査する PCR 検査で解析されている。S 遺伝子陰性検体は B.1.1.7（アルファ VOC）の 69-70 部位の S 遺伝子欠失があり、かつ OR 及び N 遺伝子のうち少なくとも 1 つのサイクル閾値（Ct 値）が 30 未満だった。S 遺伝子陽性検体は、S 遺伝子について Ct 値

[1002] Elliott, P., et al. Exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2, and vaccine effectiveness associated with the Delta variant. Science 2021; 374: eabl9551. https://doi.org/10.1126/science.abl9551
[1003] Bernal, J. L., et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. N Engl J Med 2021; 385: 585-594. https://doi.org/10.1056/nejmoa2108891

30 未満で、他の 2 つの遺伝子について有効な Ct 値だった。一方、弱い S 陽性検体は、Ct 値は 30 以下だった。シークエンス・データでは、2021 年 4 月 1 日～5 月 28 日にスコットランドでシークエンスされた S 陽性症例の 97%はインド型 B.1.617.2（デルタ VOC）であり、デルタ変異株の 99%は S 遺伝子陽性だった。スコットランドでは、COVID-19 調査システム（スコットランドの人口の 99%に該当する 540 万人のデータから成る）を用いてコホート分析を行い、COVID-19 患者の人口統計学的プロファイルを調べ、COVID-19 による入院リスクを調査し、ワクチンの、S 遺伝子陽性症例での COVID-19 による入院を防ぐ効果を計算した。また、SARS-CoV-2 感染のリスクに対するワクチンの効果を見積もるため、検査陰性デザインを実施した。COVID-19 による入院を、14 日以内の SARS-CoV-2 検査陽性と定義した。また、入院後 2 日以内に検査陽性となった患者も含まれた。入院中の 3 日目以降に検査された患者は除外された。院内で感染した COVID-19 も除外された。症例の人口統計学的分布の解析は 2021 年 4 月 1 日～6 月 6 日を対象とした。2021 年 4 月 1 日までにスコットランドの人口の 44.7%が 1 回目の COVID-19 ワクチンを接種し、7.6%は 2 回の接種を受けていた。65 歳以上の人では、それぞれ 91.2%及び 15.9%だった。研究の終了（2021 年 6 月 6 日）までに 59.4%が 1 回目の接種を、39.4%が 2 回の接種を受けていた。65 歳以上の人では、それぞれ 91.7%及び 88.8%だった。関心となっている期間に 19,543 の確認された感染が起こり、そのうち 377 人が COVID-19 で入院した。これらの症例のうち 7723 例（39.5%）及び 134 入院例（35.5%）は S 遺伝子陽性だった。S 遺伝子陽性症例は、全年齢で起こっていたが、5～9 歳では S 遺伝子陰性症例と比較して S 遺伝子陽性症例の割合が大きかった。S 遺伝症例は最も社会経済的に裕福な 5 分の 1 で非比例的に認められ、僅かな逆貧困勾配が認められた。多くの症例（70%）は関連する併存基礎疾患が無かった。S 陽性症例の 70%は COVID-19 ワクチンを接種しておらず、一方、S 遺伝子陰性症例では 75%だった。年齢，性，貧困，一時的傾向，基礎疾患で補正後、入院までの時間についての Cox 回帰分析では、S 遺伝子陽性症例は、S 遺伝子陰性症例と比較して、COVID-19 による入院リスクの増加と相関していた（ハザード比［HR］1.85［95%CI : 1.39-2.47］）。全体で、強いワクチンの効果は、1 回目の接種後の少なくとも 28 日目まで明らかではなかった（HR 0.32［95%CI : 0.22-0.46］）。S 陰性症例では、ワクチンの効果（1 回目または 2 回目の接種の少なくとも 28 日後）は、非接種者と比較して、入院のリスクを低下させた（HR 0.28［0.18-0.43］）。S 遺伝子陽性症例の対応するハザード比は 0.38（0.24-0.58）で（相互作用 p=0.19）、初めて検査陽性となった人での入院へのワクチンの効果の違いは認められないと考えられた。入院症例だけでなく、人口全体のコホートを考慮すると、RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 感染を防ぐワクチンの効果を見積もるための検査陰性分析では、非接種者と比較して、2 回目接種後少なくとも 14 日では、BNT162b2 は非常に良好な防御を提供していた（S 遺伝子陰性では 92%［95%CI : 90-93］, S 遺伝子陽性では 79%［75-82］）。しかし、ChAdOx1 nCoV-19 と関連する防御は実質的だったが、低下していた（S 遺伝子陰性では 73%［95%CI:

66-78]，S 遺伝子陽性では 60%［53-66］）[1004]。
［スコットランドでは、デルタ VOC は主としてより若く、より裕福な群で主として認められた。COVID-19 による入院のリスクはアルファ VOC と比較して、デルタ VOC に感染した人では約 2 倍で、入院のリスクは、5 つ以上の関連する併存疾患のある人で特に上昇していた。ChAdOx1 nCoV-19 と BNT162b2 は共に、SARS-CoV-2 感染とデルタ VOC に感染した人での COVID-19 による入院を減少させるために有効であるが、これらの感染への効果はアルファ VOC に対する効果と比較すると、減衰していると考えられた。入院については、この点をワクチン間で比較する入院数が無かった。］

☆☆スコットランドでは、540 万人（スコットランドの人口の約 99%）の個人レベルのワクチン接種，検査，ウイルス・シークエンス，プライマリー・ケア，入院，死亡の繋がったデータを含む COVID-19 調査プラットフォームを用いてコホート分析を行い、Cox 回帰法で 18 歳以上の成人における 2021 年 4 月 1 日～4 月 16 日のデルタ変異株への感染からの死亡（2021 年 9 月 27 日まで経過観察）に対するワクチンの効果を計算した。スワブ検査日に、ワクチン未接種，または 1 回または 2 回のワクチン接種が定義された。SARS-CoV-2 感染症例は、RT-PCR 検査陽性結果で定義された。真正な S 遺伝子の脱落（dropout）（デルタ株には認められない S 遺伝子変異を示す）は、S 遺伝子陰性結果で、OR 及び N 遺伝子のサイクル閾値（Ct 値）が 30 未満と定義された。S 遺伝子陽性は、S 遺伝子の Ct 値が 30 未満で OR 及び N 遺伝子の有効な Ct 値と定義された。COVID-19 からの死亡は、COVID-19 が死亡診断書に記録されたか、または RT-PCR 検査陽性後 28 日以内の死亡と定義された。ハザード比は年齢，性，社会経済的地位，関連する併存疾患の数で補正された。ワクチンの効果は、1－ハザード比で計算した。市中において 1,563.818 人が検査を行った。死亡の解析は、SARS-CoV-2 検査陽性だった 114,706 人の成人に基づいて行われた。シークエンス・データでは、S 陽性感染の 99.5%はデルタ変異株によって起きていて、98.8%のデルタ変異株感染は S 陽性だった。検査陽性となった成人の中で、ワクチン接種していない人は、ワクチン接種した人と比較して、ずっと若く、併存疾患が少なく、低い社会経済的地位で、男性が多かった。これらの差異は、ChAdOx1 nCoV-19 の接種者との比較で、特に顕著だった。全体で、201 の COVID-19 からの死亡が、検査されて S 陽性または S 陰性が分かった SARS-CoV-2 に起因していた。感染について S 遺伝子の状態のデータが利用可能な 16～39 歳の人では、完全にワクチン接種した人に死亡は無かったが、ワクチン未接種者では 17 死亡が起こった。40～59 歳の人では、COVID-19 からの死亡に対するワクチンの効果は ChAdOx1 nCoV-19 について 88%（95%CI：76-93），BNT162b2 について 95%（79-99）だった。60 歳以上の人では、ワクチンの効果は、それぞれ 90%（84-94）及び 87%（77-93）だった。

[1004] Sheikh, A., et al. SARS-CoV-2 delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admissions, and vaccine effectiveness. Lancet 2021; 397: 2461-2462. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01358-1

全体で、2 回目接種後 14 日以上でのデルタ変異株からの死亡に対するワクチンの効果は、BNT162b2 について 90%（83-94），ChAdOx1 nCoV-19 について 91%（86-94）だった [1005]。

☆☆アルファ変異株と比較したデルタ変異株の重症度を、病院受診の結果の相対リスクを調べることによって評価した英国のコホート研究では、全ゲノム・シークエンスを通じて、アルファ株またはデルタ株に感染していると分かった 2021 年 3 月 29 日～5 月 23 日のイングランドにおける全 COVID-19 患者を対象とした。これらの患者の個人ベースのデータがワクチン，救急部受診，入院、死亡に関するルチーンな医療データベースと結び付けられた。入院と救急部受診のリスクが、シークエンスで確認されたデルタ変異株とアルファ変異株の患者の間で、全コホートについてとワクチン接種状態によるサブグループで比較された。階層化 Cox 回帰法が、年齢，性，民族，貧困，最近の海外への旅行，居住中期，カレンダー上の週，ワクチン接種状態について補正するために用いられた。43,338 人の COVID-19 陽性患者（デルタ変異株の 34,656 人とアルファ変異株の 34,656 人，年齢の中央値 31 歳［IQR：17-43］）が解析対象となった。検体採取後 14 日以内にデルタ変異株の 196 人（2.3%），アルファ変異株の 764 人（2.2%）が入院した（補正ハザード比［HR］2.26［95%CI：1.32-3.89］）。デルタ変異株の 498 人（5.7%）の患者が、14 日以内に入院または救急部を受診したのに対して、アルファ変異株の患者では 1448 人（4.2%）だった（HR 1.45［1.08-1.95］）。多くの患者がワクチン接種していなかった（両群で 32,078 人［74.0%］）。ワクチン接種した患者におけるデルタ変異株のアルファ変異株に対する HRs（入院について 1.94［95%CI：0.47-8.05］，救急部受診について 1.58［0.63-3.61］）は、ワクチン接種していない人における HR（2.32［1.29-4.16］及び 1.43［1.04-1.97］）と同等だったが（両方について p=0.82）、ワクチン接種サブグループでの正確性は低かった [1006]。
［デルタ変異株に感染した COVID-19 患者の入院と救急受診は、アルファ変異株と比較して高かった。］

☆2021 年 6 月 27 日までにデルタ変異株に感染した患者の入院のリスクを調べたデンマークの研究では、アルファ変異株に感染した患者と比較して、リスクは上昇していた（リスク比 2.83［95%CI：2.02-3.98］）。44 人の患者がデルタ株に感染して入院したが、そのうち 4 人（9%）だけが 1 回目のワクチン接種から 14 日以上で入院していた。入院のリスクが有意に上昇していたのは、ワクチン未接種者と（リスク比 3.01［95%CI：2.01-4.50］）、ワクチンの 1 回目接種から 14 日以内に検査陽性となった人（3.98［2.27-6.99］）だけだった [1007]。

[1005] Sheikh, A., et al. BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccine effectiveness against death from delta variant. N Engl J Med 2021; 385: 2195-2197. https://doi.org/10.1056/nejmc2113864
[1006] Twohig, K. A., et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 35-42. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8
[1007] Bager, P., et al. Hospitalisation associated with SARS-CoV-2 delta variant in Denmark. Lancet

［ワクチン 1 回目接種後 14 日以上（2 回目接種後 14 日未満まで）（リスク比 1.29［95%CI：0.30-5.48］）または 2 回目接種後 14 日以上（1.25［0.34-4.59］）ではリスクの有意な上昇は認められなかった。］

☆カタールにおける PCR 検査を用いて SARS-CoV-2 の検査を行った全員と、SARS-CoV-2 ワクチンを接種した全員の情報を含む国家データを用いて、SARS-CoV-2 デルタ変異株に感染した人における臨床的転帰を、ベータ変異株に感染した人と比較した後ろ向きコホート研究では、2021 年 3 月 22 日～7 月 7 日に確認された SARS-CoV-2 感染者のうち、デルタ変異株に感染した人を同定し、ベータに感染した対照者と傾向スコアを適合した。変異株は陽性検体の変異株遺伝子タイピングで確認された。主要評価項目は、デルタ変異株またはベータ変異株に感染した人における、全体またはワクチンの状態で階層化した、病院への入院，ICU への入院，補助的酸素の利用，高流量酸素の使用，人工呼吸，死亡だった。デルタ変異株に感染した 1427 人（252 人［55.9%］が男性，年齢の中央値 34 歳［IQR：17-43］）とベータ変異株に感染した 5353 人（233 人［51.7%］が男性，年齢の中央値 34 歳［IQR：17-45］）のうち、451 の傾向スコアを適合させたペアが同定された。デルタ変異株に感染した人は、ベータ変異株に感染した人に比べて、より入院し易く（27.3%［95%CI：23.2-31.6］対 20.0%［16.4-24.0］，p<0.01）、軽症～中等症または重症～危篤の転帰になり易かった（27.9%［23.8-32.3］対 20.2%［16.6-24.2］，p<0.01）。デルタ変異株への感染は、独立して全ての悪い転帰を経験するより高いオッズと相関していた（補正オッズ比［aOR］2.53［95%CI：1.72-3.72］）。ワクチン未接種の場合と比較して、感染の 3 ヶ月以上前のワクチン接種は、デルタ変異株に感染した人（aOR 0.11［0.04-0.26］）及びベータ変異株に感染した人（aOR 0.22［0.05-0.98］）における全ての悪い転帰のより低いオッズと相関した。感染の前 3 ヶ月以内に 2 回目のワクチン接種を受けていた人における防御も同様だったが、1 回の接種を受けているだけでは、デルタ変異株に感染した人（aOR 1.12［0.41-3.06］）及びベータ変異株に感染した人（aOR 0.74［0.20-2.72］）における全ての悪い転帰のより低いオッズと相関していなかった [1008]。

☆ワクチン接種した、または接種していない市中の軽症のデルタ変異株（B.1.167.2）に感染した人における伝播とウイルス量の動態を調べた英国の研究では、2020 年 7 月 13 日～2021 年 7 月 15 日に、471 人の英国の指標症例の 602 人の市中接触者（接触者追跡システムで同定）をコホート研究に募集し、20 日までの毎日の検体採取からの 8145 の上気道検体が集められた。研究参加と検体採取に同意した 5 歳以上の暴露された世帯または非世帯

Infect Dis 2021; 21: 1351. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00580-6

[1008] Butt, A. A., et al. Severity of illness in patients infected with the SARS-CoV-2 delta variant vs beta variant in Qatar. JAMA Intern Med 2022; 182: 197-205. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.7949

接触者が、募集の対象だった。162 人の疫学的につながったデルタ変異株に感染した指標症例に暴露された 231 人の接触者についてワクチンの状態による伝播リスクを解析した。デルタに感染した完全にワクチン接種した人（n=29）を、ワクチン接種していない、デルタ（n=16），アルファ（B.1.1.7，n=39），アルファ前（n=49）に感染した人からのウイルス量の軌跡を比較した。疫学的解析の主要評価項目は、接触者のワクチンの状態と指標症例のワクチンの状態で階層化した 2 次感染率（SAR）を評価することだった。ワクチン量解析の主要評価項目は、SARS-CoV-2 変異株とワクチン接種の状態による参加者間のウイルスのピークのウイルス量，ウイルスの成長率，ウイルスの減衰率の差異を評価することだった。デルタ変異株に暴露された世帯接触者の SAR は、完全にワクチン接種した人で 25%（95%CI：18-33）であったのに対し、ワクチン接種していない人では 38%（24-53）だった。完全にワクチン接種した接触者における 2 回目のワクチン接種と研究への募集の間の時間の中央値は、感染した人（中央値 101 日［IQR：74-120］）で、感染していない人（64［IQR：32-97］，p=0.001）より長かった。完全にワクチン接種した指標症例に暴露された世帯接触者の間の SAR（25%［15-35］）は、ワクチン接種していない指標症例に暴露された世帯接触者（23%［15-31］）と同等だった。完全にワクチン接種した世帯接触者における 31 の感染のうち 12（39%）は、完全にワクチン接種した、疫学的に結び付いた指標症例から起こっていることが、更に 3 つの症例－接触者ペアの遺伝学的及びウイルス学的解析で確認された。ピークのウイルス量はワクチン接種の状態や変異株の種類で異なっていなかったが、年齢と共に僅かに上昇した（10 歳と 50 歳の人の間でピークの mL 当たり $\log_{10}$ ウイルス量の差 0.39［95%CI：-0.03-0.79］）。デルタ変異株に感染した完全にワクチン接種した人（1 日当たり mL 当たり 0.95 $\log_{10}$ copie）では、アルファ前（0.69），アルファ（0.82），デルタ（0.79）に感染したワクチン接種していないしていない人より、早い平均のウイルス量減衰率だった。個人の中では、早いウイルス量の増加は、より高いピークのウイルス量（相関 0.42［95%CI：0.13-0.65］）と緩徐な減衰（-0.44［-0.67--0.18］）と相関していた[1009]。［ワクチン接種はデルタ変異株の感染のリスクを低下させ、ウイルスの排除を促進する。それでも、完全にワクチン接種した打ち抜き感染した人では、ワクチン接種していない症例とピークのウイルス量は同様で、ワクチン接種した接触者へを含め、世帯内で効率的に感染を伝播する。感染早期における宿主とウイルスの相互作用が全体のウイルスの軌跡を形作ると考えられる。］

☆2021 年 6 月 8 日～9 月 14 日にワクチン接種を行った、過去の SARS-CoV-2 感染の記録が無い 12～18 歳の青年における BNT162b2 のデルタ変異株に対する効果を、イスラエル

[1009] Singanayagam, A., et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-coV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 183-195. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00648-4

の最も大きい医療システムのデータを用いて、ワクチン接種者と未接種者を適合させて調べた観察コホート研究が行われた。この時期にイスラエル保健省によって行われた感染者の検体のシークエンスによれば、デルタ変異株がイスラエルの一般人口の新たな感染の95%の原因だった。ワクチンの効果は1—リスク比で定義され、幾つかの経過観察期間について、記録された SARS-CoV-2 感染と症候性 COVID-19 について計算した。この年齢群では、COVID-19 に関連した、より重症の転帰は稀だった。184,905 人のワクチン接種した青年の中で、130,464 人が対象基準に適合し、これらのワクチン接種者の 94,354 人が、94,354 人のワクチン未接種の対照者と適合された。対象集団は、適合集団と、幾つかの人口統計学的・臨床的特徴について同様だった。SARS-CoV-2 の PCR 検査の頻度はワクチン接種者とワクチン未接種者で同様だった（それぞれ 100 人当たり週当たり 9.4 回及び 9.9 回）。経過観察の中央値はベースライン（ワクチン接種者の 1 回目の接種で定義）後 27 日だった。ワクチン接種群と未接種群の両群の SARS-CoV-2 感染の Kaplan-Meier 曲線は、最初の日々の間同様で、その後、発生数は、ワクチン接種者で、より緩徐に上昇し出した。記録された SARS-CoV-2 感染に対するワクチンの効果の計算値は、1 回目接種後 14 日目～20 日目が 59%（95%CI : 52-65），1 回目接種後 21 日目～27 日目が 66%（59-72），2 回目接種後 7 日目～21 日目が 90%（88-92）だった。症候性 COVID-19 に対するワクチンの効果の計算値は、1 回目接種後 14 日目～20 日目が 57%（95%CI : 39-71），1 回目接種後 21 日目～27 日目が 82%（73-91），2 回目接種後 7 日目～21 日目が 93%（88-97）だった[1010]。

☆デルタ変異株の伝播が優勢な COVID-19 の感染の期間に、囚人に対する mRNA-1273 の効果を評価したカルフォルニアの男性の刑務所（SCC）（安全性は低～中）における研究では、2021 年 4 月 23 日～7 月 15 日に居住者で SARS-CoV-2 感染は検出されなかった。実質的な感染は 7 月 16 日に始まり、それは 2021 年 8 月 15 日までに暴露された人口の 15%が感染することになった。デルタ変異株は、2021 年 7 月 16 日～7 月 21 日の SCC 居住者か得られた 13 の連続したシークエンスされた陽性検体の全てで同定された。デルタ変異株は同時期に SCC 職員から得られた 6 つの検査が成功した陽性検体の全てでも同定されていた。30 日の期間（2021 年 7 月 16 日～8 月 15 日）にわたって、この期間に近密な暴露があった SCC 居住者における感染を追跡した。近密な暴露は、少なくとも 1 例の症例が検出されている住居単位の居住者だった。目的は SARS-CoV-2 感染（PCR または抗原検査によって確認された感染）と症候性感染（検査陽性となった検体の収集日の 3 日前～10 日後の間に、刑務所の医療スタッフによって確認された症状または発熱［≧37.8℃の温度］または低酸素症［酸素飽和度<94%］の客観的な兆候のある症例と定義）に対するワクチンの計算だった。2021 年 7 月 16 日時点で、mRNA-1273 が、SCC 居住者に接種された全ワクチンの 75%を占めていた。mRNA-1273 で完全にワクチン接種された（少なくとも 14 日前に 2 回

[1010] Reis, B. Y., et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against Delta variant in adolescents. N Engl J Med 2021; 385: 2101-2103. https://doi.org/10.1056/nejmc2114290

目を接種した）居住者は、傾向スコアを用いて、ワクチン未接種の対照者と適合された。ワクチンの効果は、1－リスク比（完全にワクチン接種した人の未接種の人に対する）で計算した。6 月～7 月の SCC 居住男性の 4 分の 1（827/3221）が資格基準に合致し、研究コホートの対象となった。468 人が完全に接種され、359 人がワクチン未接種だった。研究コホートの居住者は研究期間を通じて頻繁に検査を受け（中央値 3 回［IQR：2-5］）、95%は少なくとも 1 回検査を受けた。27 の症候性感染と 1 例の入院（ワクチン未接種者）を含む、122 の確認された感染が起こった。計算されたワクチンの効果は、感染に対して 56.6%（95%CI：42.0-67.5），症候性感染に対して 84.2%（56.4-94.3）だった。全部で 36%のコホートの成員が研究開始日の少なくとも 90 日前に確認された感染の既往があったが（確認された感染からの中央値は 210 日）、これらの居住者の中では、その後の感染に対するワクチンの効果は 80.5%（52.8-92.0）だった [1011]。

☆高度に伝播性の SARS-CoV-2 デルタ変異株（B.1.617.2）が世界的に拡大している中で、カタールの人口におけるデルタ変異株の感染に対する COVID-19 メッセンジャーRNA ワクチンのリアル・ワールドの効果を調べる適合した検査陰性症例対照研究が行われた。症候性または無症候感染を問わない全ての感染に対する BNT162b2 の効果は、ワクチン 1 回目接種後 14 日以上で 45.3%（95%CI：22.0-61.6）だったが、2 回目接種後 14 日以上では 51.9%（47.0-56.4）にすぎず、2021 年 5 月 11 日より前に 2 回目の接種を受けた人では 50%だった。対応する mRNA-1273 の接種後 14 日以上での効果は、1 回目で 73.7%（58.1-83.5），2 回目で 73.1%（67.5-77.8）だった。注目すべきは、デルタ株によって起こされる重症，危機的，致死性の疾患に対する効果で、2 回接種後 14 日以上で、BNT162b2 では 93.4%（85.4-97.0），mRNA-1273 では 96.1（71.6-99.5）だった [1012]。
［特に BNT162b2 については感染を防ぐ効果は低いが、デルタによる入院，死亡を防ぐ BNT162b2 及び mRNA-1273 の効果は強い。］

☆☆インドで最初に同定された懸念される変異株（VOC）である B.1.617.2 は、2020 年後半に英国の COVID-19 第 2 波で出現した B.1.1.7 系統を急速に置き換えていて、今や優性となっている。BNT162b2 の B.1.617.2 に対する効果は不明である。武漢で 2019 年 12 月に検出された野生型と比較して 12 の変異があるが、B.1.617.2 の ACE2 結合ドメインには、VOCs に共通し中和抗体（NAbs）からの逃避に関係している 501 や 484 の変異は無い。B.1.617.2 によるワクチン誘導 NAbs からの逃避を調べ、既存の人口ベースのワクチンの効果予測を使って他の系統と比較するため、ロンドン大学とクリック研究所では、2021 年 1

[1011] Chin, E. T., et al. Effectiveness of the mRNA-1273 vaccine during a SARS-CoV-2 Delta Outbreak in a prison. N Engl J Med 2021; 385: 2300-2301. https://doi.org/10.1056/nejmc2114089
[1012] Tang, P., et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. Nat Med 2921; 27: 2136-2143. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01583-4

月に創設された、ワクチン接種に対する抗体応答を前向きに調べる研究を実施した。高速度生ウイルス SARS-CoV-2 中和検査を用い、250 人の参加者（年齢の中央値 42 歳［IQR：33-52］）において、BNT162b2 の 1 回目接種後（n=149；1 回目接種後中央値 30 日［IQR：21-38］）及び 2 回目接種後（n=159；2 回目接種後中央値 28 日［IQR：21-37］）のそれぞれの 5 つの SARS-CoV-2 系統（元の spike シークエンス［野生型］，英国で 2020 年の第 1 波に分離された Asp614Gly 変異［D614G］，VOCs である B.1.617.2，B.1.351［2020 年末に南アフリカで最初に検出］，B.1.1.7）に対する NAbs 抗体価を調べた。BNT162 の 2 回接種は全参加者において ELISA で検出される抗野生型 spike 抗体を誘導し、また、159 人の参加者のうち B.1.617.2 については 6 人（3%），B.1.351 については 9 人（5%）を除いて、検査した 3 つの VOCs を含む全系統に対する NAbs を誘導した。血清の NAbs 抗体価は、野生型と変異株の間で（R_s>0.82，p<2×10^{-16}）、また、VOCs の間で（R_s＝0.85，p<2×10^{-16}）良好に相関した。しかし、NAbs 抗体価は、B.1.617.2 に対しては、野生型と比較して、5.8 倍（95%CI：5.0-6.9）低下していて、B.1.1.7 に対しても有意に低下していて（野生型と比較して 2.6 倍［95%CI：2.2-3.1］）、B.1.351 に対しても同程度低下していた（野生型と比較して 4.9 倍［95%CI：4.2-5.7］）。特に、全ての変異株に横断的に、年齢の増加は、低下した NAbs 抗体価と有意に相関していたが（-0.33< R_s <-0.27，　2.2×10^{-5} <p< 5.6×10^{-4}）、性や BMI とは相関は認められなかった。NAbs 抗体価は、BNT162b2 接種後、時間経過とともに減少した。BNT162b2 の 2 回目接種後 8～16 週での研究に参加した 14 人の参加者では、全ての変異株に対して NAbs 抗体価は有意に減少していた（0.0002<p<0.0134）。野生型，D614G，B.1.1.7 に対する最後の NAbs 抗体価は、用いた検査法の定量的範囲に入っていたが（IC_{50}>40）、2 人の参加者において、VOCs である B.1.617.2 及び B.1.351 に対する NAbs 抗体価は、BNT162b2 の 2 回目接種後 3 ヶ月では 40 未満に低下していた。BNT162b2 の 1 回接種後では、VOCs の中和は顕著に異なっていた。186 人の参加者中 177 人（95%）で ELISA で抗 spike 抗体が陽性で、野生型（中央値 IC_{50}=68［IQR：42-140］）及び D614G（IC_{50}=71［IQR：46-111］）に対して検出可能な NAbs 応答が認められたが、全ての VOCs に対する NAbs 抗体価の中央値は検出の定量的限界以下だった。NAbs 抗体価を 3 群に分類すると（低 IC_{50}［<40］，中等度［40-256］，高［>256］）、順序ロジスティック回帰法で、野生型と比較した分布の移動の大きさを評価すると、より良く分かった。野生型に対する低 NAbs 抗体価は、186 の検体のうち 39（29%）だけだったが、B.1.1.7 に対しては 50%（p<1.7×10^{-6}），B.1.351 に対しては 75%（p<3×10^{-16}），B.1.617.2 に対しては 68%（p<5×10^{-16}）だった。特に、抗体価の下方への移動は、B.1.1.7 と比較しても、B.1.351（p<3.7×10^{-4}）及び B.1.617.2（p<1.2×10^{-5}）で認められ、BNT162b2 の 1 回目接種後に現在の B.1.1.7 に比較して B.1.617.2 には NAbs 活性は低下していることが確認された。特に、低 NAbs 抗体価の参加者は中等度または高応答の人より高齢で、ロジスティック回帰解析では BNT162b2 の 1 回目接種後、年齢は、ウイルス系統とは独立した、低下した NAbs

の有意な要因であると考えられた[1013]。

☆SARS-CoV-2 の B.1.617.2 デルタ型変異株は英国において COVID-19 症例の急激な増加を起こし続けており、現在の倍加時間は 3.5 日～16 日で、再生産数は 1.2～1.4 と報告されている。ワクチンの広い展開にもかかわらず、毎日の入院患者と人工呼吸が必要な患者数はイングランドとスコットランドの両方で増えている。国家の COVID-19 ワクチン接種プログラムにおける抗体応答を調べるロンドン大学の研究では、高速生ウイルス SARS-CoV-2 中和検査を用いて、5 種の SARS-CoV-2 系統に対する 106 人の参加者（年齢の中央値 34 歳［IQR : 29-42］）の中和抗体価（NAbTs）を、ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後（n=50, 1 回目接種後からの期間の中央値 41 日［IQR : 30-51］）及び 2 回目接種後（n＝63，2 回目接種後からの期間の中央値 31 日［19.5-46.0］）に調べた。接種間隔の中央値は 63 日（IQR : 62.0-69.5）だった。元の spike のシークエンス（野生型）, D614G 変異株, B.1.1.7, B.1.351, B.1.617.2 について調べた。ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種で、ワクチンによってコードされているのと同じ spike を持つ野生型に対しては、全参加者で Nabs が生成されたが（NabT IC_{50} の中央値 419）、BNT162b2 の 2 回接種と比べると、2.1 倍（95%CI : 2.0-2.2）低下していた。更に、全 SARS-CoV-2 変異株に対する NAbTs の中央値は、BNT162b2 と比較して、一層低下した。D614G に対しては 2.4 倍（95%CI : 2.3-2.6），B.1.1.7 に対しては 2.4 倍（2.2-2.5），B.1.351 に対しては 2.5 倍（1.3-2.8），B.1.617.2 に対しては 2.5 倍（1.4-2.7）だった。B.1.351 と B.1.617.2 に対する低い応答について、NAbT を 3 群（IC_{50} 低［<40］，中［40-256］，高［<256］）に分けると、分かり易かった。D614G と B.1.1.7 に対しては、ほぼ全員が ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後定量化可能な NAbT を持ったが（63 人中 55 人［87%，95%CI : 76-94］）、B.1.351（63 人中 38 人［60%，95%CI : 47-72］）と B.1.617.2（63 人中 39 人［62%，95%CI : 49-74］）に対して定量化可能な Nabs を持つ人は、有意に少なかった（χ^2 検定で p<0.0011）。このことは、BNT162b2 の 2 回接種後に 95%を超える人が B.1.351（195 人中 189 人［97%］）と B.1.617.2（195 人中 186 人［95%］）に対して定量化可能な抗体を持ったのと、強く対照的だった。順序付きロジステック回帰分析では、ワクチンを 2 回接種した人の中で、ワクチンの種類は、SARS-CoV-2 の系統と独立して、低下した NAbTs と相関が認められた。ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種は、野生型 SARS-CoV-2 に対しては広い範囲の NAb 活性を産生した。SARS-CoV-2 感染の既往のある人における mRNA ワクチンの 1 回接種後の B.1.1.7 及び B.1,351 に対する強い NAb が報告されているため、感染の既往の具体的な根拠が無い場合に、参加者が COVID-19 の症状を以前報告しているか否かで NAbTs を階層化し、顕著な応答の差異が認められた。ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後、COVID-19 の症状の既往がある参加者では、COVID-19 の症状の既往の

[1013] Wall, E. C. et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. Lancet 2021; 397: 2331-2333. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01290-3

無い参加者と比較して、全系統に対して、有意に高い NAbTs だった（$5.1\times10^{-5}\leqq p\leqq3.1\times10^{-4}$）。COVID-19 の症状の既往の無い参加者では、野生型に対しては多くは定量化可能な NAbTs だったが（34 人中 31 人［91%，95%CI : 75-98］）、有意に多い変異株に対する Nab 応答が検出限界以下で、B.1.1.7 に対しては 34 人中 22 人（65%［95%CI : 46-80］），B.1.351 に対しては 34 人中 30 人（88%［72-96］），B.1.617.2 に対しては 34 人中 29 人（85%［68-94］）だった（$2.8\times10^{-10}\leqq p\leqq6.0\times10^{-6}$）。順序付きロジスティック回帰分析では、COVID-19 の症状の既往は、ChAdOx1 nCoV-19 を 1 回接種した人の中で、SARS-CoV-2 系統とは独立に、増加した NAbTs と相関した（p=0.0016）[1014]。
［ChAdOx1 nCoV-19 を接種した人では、BNT162b2 を接種した人と比較して、SARS-CoV-2 変異株に対する NAbTs が低い。］

☆☆SARS-CoV-2 は世界中で進化し、それらの変化した伝播性，病原性，ワンチンと治療法の効果の変化に基づいて新たな懸念される変異株を産み出している。テキサス大学，ファイザー，ビオンテックの研究者は、BNT162b2 の 2 回接種後 2～4 週に採血された 20 人のヒト血清が、USA-WA1/2020（2020 年 1 月の分離株）の遺伝的背景，新たに出現した B.1.617.1，B.1.617.2，B.1.618（全て最初にインドで同定）または B.1.525（ナイジェリアで最初に同定）系統の spike 糖タンパクを持つ作製 SARS-CoV-2 を中和することを示した。変異株に対する幾何平均プラーク減少中和抗体価は、USA-WA1/2020 より低かったが、検査した全血清は、少なくも 40 の力価で変異株ウイルスを中和した [1015]。
［これら新興変異株が BNT162b2 ワクチンが誘導した血清で中和され易いことは、大規模接種が地理横断的に COVID-19 パンデミックを終息させるための中心的戦略であることを支持する。］

☆ウイルスに感染した人とワクチンを接種した人からの血清検体を用い、SARS-CoV-2 B.1.617.1（カッパ）及び B.1.617.2（デルタ）に対する中和活性を生ウイルス検査で調べた研究では、B.1.617.1 は 2021 年 3 月にカリフォルニア州スタンフォードの患者の中鼻甲介の検体から分離されたウイルスを、B.1.617.2 は 2021 年 5 月に患者の鼻腔検体から分離されたウイルスを用いた。WA1/2020 変異株（D614G）と比較して、B.1.617.1 及び B.1.617.2 変異株は、N 末端ドメイン，受容体結合ドメイン，多塩基性フリン切断部位などの spike 内の鍵となる領域に変異がある。In vitro の Vero E6 細胞株を用いた生ウイルス焦点減少中和検査（$FRNT_{50}$［投入したウイルスの 50%を中和する血清希釈の逆数］）で、COVID-19 から回復した 24 人（発症後 31 日～91 日に採取）と、mRNA-1273 を接種した 15 人（2 回目

[1014] Wall, E. C., et al. AZD1222-induced neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 delta VOC. Lancet 2021; 398: 207-209. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01462-8
[1015] Liu, J., et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. Nature 2021; 596: 273-275. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03693-y

接種後 35 日～51 日），BNT162b2 を接種した 10 人（2 回目接種後 7 日～27 日）からの血清検体を用いて、WA1/2020 に対する中和抗体応答と比較した。感染した、またはワクチン接種した人からの全検体は、B.1.617.1 及び B.1.617.2 の両方に対して、WA1/2020 に対してと比較して、弱い中和活性だった。回復者の血清検体では、B.1.617.1 に対する $FRNT_{50}$ 幾何平均抗体価（GMT）は 79（95%CI：49-128）だったが、WA1/2020 に対しては 514（358-740）だった（5 つの検体では B.1.617.1 変異株に対して活性は検出不能だった）。B.1.617.2 に対する GMT は 207（135-319）だったが、WA1/2020 に対しては 504（358-709）だった（1 つの検体では B.1.617.2 変異株に対して活性は検出不能だった）。mRNA-1273 の検体では、B.1.617.1 に対する GMT は 190（95%CI：131-274）だったが、WA1/2020 に対しては 1332（905-1958）だった。B.1.617.2 に対する GMT は 350（229-535）だったが、WA1/2020 に対しては 1062（773-1460）だった。BNT162b2 のワクチン血清検体では、B.1.617.1 に対する GMT は 164（95%CI：104-258）だったが、WA1/2020 に対しては 1176（759-1824）だった。B.1.617.2 に対する GMT は 235（164-38）だったが、WA1/2020 に対しては 776（571-1056）だった。3 つの検体群の中で、B.1.617.1 及び B.1.617.2 変異株に対する抗体価は、WA1/2020 系統に対してより、有意に低かった [1016]。

［B.1.167.1 変異株と B.1.617.2 変異株は、COVID-19 回復者またはワクチン接種者からの血清によって、それぞれ、WA1/2020 と比較して、6.8 倍及び 2.9 倍中和され難かった。しかし、回復者血清検体のほとんど（B.1.617.1 に対して 79%［19/24］，B.1.617.2 に対して 96%［23/24］）及びワクチン接種者からの血清検体の全ては、感染後またはワクチン 2 回目接種後 3 ヵ月間、両変異株に対して、検出閾値以上の検出可能な中和活性が認められた。mRNA ワクチンによる免疫は、B.1.617.1 及び B.1.617.2 に対して概ね維持されていると考えられた。］

☆SARS-CoV-2 は進歩的に進化し、B.1.617 などの利益を持つ変異株は急速に優勢な系統となってきている。明らかに伝播性が増加した変異株である B.1.617.2 は、インド亜大陸に大きな被害を与えている現在の感染の波に貢献しており、英国においても懸念される変異株に指定されている。英国の研究者らは、モノクローナル抗体，回復者血清，ワクチン接種者の血清が B.1.617.1 及び B.1.617.2 を中和する能力を調べ、それを Fab/RBD 複合体の構造解析で補完し、現在の変異株の抗原性空間をマッピングした。B.1.351，P.1，B.1.617.2 は抗原的に異なっていた。B.1.1.7 を基にしたワクチンは、現在の変異株に対して広く防御すると考えられた。両方の変異株の中和は、祖先の Wuhan 関連系統と比較した際には低下していたが、B.1.351 で認められるような広範な抗体逃避の所見は無かった。しかし、B.1.351 と P.1 への感染者の血清は、B.1.617.2 の中和が顕著により低下していて、これらの変異株

[1016] Edara, V.-V., et al. Infection and vaccine-induced neutralizing-antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 variants. N Engl J Med 2021; 385: 664-666. https://doi.org/10.1056/NEJMc2107799

への感染の既往のある人では、B.1.617.2 による再感染に罹り易いと考えられた [1017]。

☆SARS-CoV-2 B.1.617 系統は、2020 年 10 月にインドで同定された。その後、幾つかのインドの地域と英国で支配的となり、多くの国に拡がっている。この系統は、3 つの主たるサブタイプがあり（B.617.1，B.617.2，B.617.3）、N 末端ドメイン（NTD）と受容体結合ドメイン（RBD）に Spike の広範な変異があって、それらは免疫逃避の可能性を増加させている。デルタ変異株とも呼ばれる B.1.617.2 は、他の変異株より早く拡がると考えられている。フランスの研究者は、インドから戻ってきた旅行者から感染性のデルタ系統を分離した。デルタ系統の、モノクローナル抗体（mAbs）と、COVID-19 回復者またはワクチン接種者からの血清に存在する抗体への感受性を、他のウイルス系統と比較した。デルタ変異株はバムラニビマブを含む幾つかの抗 NTD 及び抗 RBD 抗体による中和に抵抗性で、バムラニビマブでは spike への結合が障害されていた。感染後 12 月までの回復患者から集めた血清は、デルタ変異株に対して、アルファ変異株（B.1.1.7）と比較して、4 倍弱かった。BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種を受けた人の血清は、ほとんどデルタ変異株を阻止しなかった。2 回のワクチン接種では、95%の人で中和応答が生成されたが、デルタ株に対しては、アルファ株より 3～5 倍低い抗体価だった [1018]。
［デルタ変異株の拡散は、非 RBD 及び RBD spike 抗原決定基を標的とする抗体からの逃避と関連している。］

◎インドにおける COVID-19 症例数と死者数は最近数週間で急激に上昇し、これらの多くを新たな SARS-CoV-2 変異株である B.1.617 が占めていると考えられている。B.1.617 の spike タンパクには、受容体結合ドメイン（RBD）に 2 つの変異があるが、RBD は ACE2 と相互作用し、中和抗体の主要な標的を構成する。ドイツの研究者は、B.1.617 が細胞への侵入により適しているか、そして／または抗体応答から逃避するかを解析した。B.1.617 は試した 8 つの細胞株のうち 2 つ（Calu-3 と Caco-2）に、大体 50%増加した効率性で侵入し、侵入阻害剤（可溶性 ACE2 とカモスタット）で阻害された。対照的に、B.1.617 は COVID-19 の治療に用いられている抗体であるバムラニビマブに対して抵抗性だった。B.1.617 は感染（15 人の ICU 患者血清）やワクチン接種により誘導された抗体（BNT162b2 の 2 回目接種後 3 週間の 15 人の血清）を、B.1.351 ほどではないが、回避した（感染者血清については、B.1.351 の S は野生型に比べて細胞侵入阻害を 6 倍低下したが、B.1.617 の S では 2 倍；ワクチン接種者血清では、B.1.351 の S は野生型に比べて細胞侵入阻害を 11 倍低下したが、B.1.617 の S では 3 倍）[1019]。

[1017] Liu, C., et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617.2 by vaccine and convalescent serum. Cell 2021; 184: 4220-4236.E13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.020
[1018] Planas, D., et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature 2021; 596: 276-280. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03777-9
[1019] Hoffmann, M., et al. SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to Bamlanivimab and evades

［B.1.617 の抗体回避はこの変異株の急速な拡大に寄与していると考えられる。］

◎インドの研究者は、2021 年 1 月～3 月に、B.1.617 系統の流行地域であるマハーラシュトラ州の 146 人の症例から 12 のウイルスを分離した。それらのシークエンスに全部で 23 の非同義置換が共通して認められているが、そのうち、7 つの保存された非同義置換（武漢系統スークエンスに対して）が spike タンパクに認められ（G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G，P681R，Q1071H）、特に L452R と E484Q の組み合わせが多くのシークエンスで認められた。第Ⅱ相臨床試験の間に集められた BBV152 ワクチンを接種された 28 人の血清を用いて、B.1.617 変異株の中和力と、プロトタイプである B1（D614G）及び B.1.1.7 変異株の中和力を比較した。D614G の B.1.617 に対する GMT 比は 1.95（95%CI：1.60-2.38, p<0.0001）で、B.1.1.7 の B.1.617 に対する GMT 比は 1.84（1.50-2.27，p<0.0001）だった。D614 と B.1.1.7 の比較では GMT 比 1.06（95%CI：1.02-1.10）だった。COVID-19 から回復した 17 人の患者（B.1.1.7 系統が 2 人，B.1.351 系統が 2 人，B.1.1.28.2 系統が 2 人，B.1 系統が 11 人）の血清検体を集めて B.1.617 変異株に対する PRNT50 を調べ、ワクチン接種者の血清検体を用いた結果と比較した。ワクチン接種者の GMT 値は 88.48（95%CI：62.02-126.2），回復患者では 86.85（52.04-144.9）で、B.1.617 に対する中和効果はワクチン接種者の血清でも回復患者の血清でも同定度と考えられた。

［B.1.617 に対する中和の低下が認められたが、低下は 2 倍までに留まっていた。

E484Q と L452R のアミノ酸置換は両方とも spike タンパクの RBD に有る。L452R 置換は spike タンパクとヒト ACE2 受容体の間の相互作用を改善することができ、B.1.429 変異株では上昇した感染性が認められている。E484Q に関する研究でも ACE2 への結合親和性を軽度に上昇させることが確認されている [1020]。

インドでは S:V382L の置換が入る変異株（三重変異；頻度は低い）及び B.1.168 変異株（ベンガル型変異株；E484K，D614G，Δ145/146）も認められている。］

◎インドの 2 つの医療センターで行われた検査陰性症例対照研究では、2021 年 4 月 1 日～5 月 31 日に SARS-CoV-2 感染（デルタ変異株が支配的）についての RT-PCR 検査が陽性だった全員を症例とし、カレンダー週を適合させた後、RT-PCR 検査陰性だった人を対照とした。主要評価項目は、ChAdOx1 nCoV-19 の完全な接種の検査で確認された SARS-CoV-2 感染に対する効果だった。副次的評価項目は、SARS-CoV-2 感染に対する 1 回接種の効果、及び感染者における中等症～重症疾患に対する 1 回接種と 2 回接種の効果だった。更に、ChAdOx1 nCoV-19 を接種した健常人（抗ヌクレオカプシド抗体陰性）で野生型 SARS-CoV-

---

antibodies induced by infection and vaccination. Cell Rep 2021; 36: 109415. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109415

[1020] Yadav, P. D., et al. Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees. Clin Infect Dis 2022; 74: 366-368. https://doi.org/10.1093/cid/ciab411

2 と懸念される変異株（VOCs）の spike タンパクへの生ウイルス中和応答と T 細胞免疫応答を調べた。確認された SARS-CoV-2 感染の 2379 症例のうち 85 症例（3.6%）が完全にワクチン接種されていたのに対して、1981 人の対照者では 168 人（8.5%）で（補正 OR［aOR］0.37［95%CI：0.28-0.48］）、SARS-CoV-2 感染に対するワクチンの有効性は 63.1%（95%CI：51.5-72.1）だった。2451 人の症例のうち 157 症例（6.4%）が 1 回の接種を受けていたのに対して、1994 人の対照者では 181 人（9.1%）で（aOR 0.54［0.42-0.68］）、SARS-CoV-2 感染に対するワクチンの 1 回接種の効果は 46.2%（31.6-57.7）だった。中等症～重症 COVID-19 の 84 症例のうち 1 例が完全にワクチン接種されていたのに対して、軽症 COVI-19 では 2295 症例中 84 例で（aOR 0.19［0.01-0.90］）、中等症～重症の疾患に対する完全なワクチン接種の効果は 81.5%（9.9-99.0）だった。中等症～重症 COVID-19 の 87 症例のうち 4 例が 1 回接種していたのに対し、軽症 COVID-19 では 2364 人中 153 人で（aOR 0.20［0.06-0.54］）、中等症～重症の疾患に対する 1 回接種の効果は 79.2%（46.1-94.0）だった。49 人の完全にワクチン接種された健常者では、野生型 SARS-CoV-2（幾何平均抗体価 599.4［95%CI：376.9-953.2］）に対するよりも、アルファ（B.1.1.7；244.7［151.8-394.4］），ベータ（B.1.351；97.6［61.2-155.8］），カッパ（B.1.617.1；112.8［72.7-175.0］），デルタ（B.1.617.2；88.4［61.2-127.8］）変異株に対する中和抗体応答は低かった。しかし、抗原特異的 CD4 及び CD8 T 細胞応答はデルタ変異株と野生型 SARS-CoV-2 の両方に対して保たれていた [1021]。

［細胞性免疫防御が液性免疫の低下を代償していると考えられた。］

◎2021 年 5 月～6 月の広東省において発見され、追跡された B.1.617.2 変異株の中国本土での最初の流行において、B.1.617.2 に対する不活性化ワクチン（HB02, WIV04, CoronaVac, BICY）の効果（VE）を計算した中国のコホート研究では、10,805 人の確認された成人感染者と濃厚接種者が対象となった。参加者は、ワクチン未接種者，部分的接種（1 回接種），完全接種（2 回接種）に分けられた。主要評価項目として肺炎に対する VE，副次的評価項目として感染，症候性感染，B.1.617.2 に関連した重症または危篤疾患に対する VE を計算した。10,805 人のうち、1.3%が感染し、1.2%が症候性感染を起こし、1.1%に肺炎が認められ、0.2%が重症または危篤だった。完全接種の補正 VEs は、感染に対して 51.8%（95%CI：20.3-83.2），症候性感染に対して 60.4%（31.8-88.9），肺炎に対して 78.4%（56.9-99.9）だった。また、完全なワクチン接種は重症または危篤に対して 100%（98.4-100）効果があった。対照的に、部分的な接種の感染，症候性感染，肺炎に対する効果は、それぞれ、10.7%（-41.2-62.6），6.8%（-47.4-61.0），11.6%（-42.6-65.8）だった [1022]。

[1021] Thiruvengadam, R., et al. Effectiveness of ChAdOx1 nCOV-19 vaccine against SARS-CoV-2 infection during the delta (B.1.617.2) variant surge in India: a test-negative, case-control study and a mechanistic study of post-vaccination immune response. Lancet Infect Dis 2022; 22: 473-482. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00680-0

[1022] Kang, M., et al. Effectiveness of inactivated COVID-19 vaccines against illness caused by the

☆SARS-CoV-2 B.1.61.2 変異株（デルタ）は 2020 年末にインドのマハラシュトラ州で出現し、インド全体に拡がって、B.1.617.1（カッパ）と B.1.1.7（アルファ）などの既存の系統を駆逐した。英国とインド等の研究者では、in vitro では、B.1.617.2 は、D614G を伴う Wuhan-1 野生型と比較して、回復者の血清中和抗体に 6 倍，ワクチン誘導抗体に 8 倍、低感受性だった。B.1.617.2 に対する血清中和抗体価は ChAdOx1 では BNT162b2 に対して低かった。B.1.617.2 の spike の擬似ウイルスでは、受容体結合ドメイン（RBD）と N 末端ドメイン（NTD）に対するモノクローナル抗体に対して、低下した感受性だった。B.1.617.2 は呼吸器オルガノイドとヒト呼吸上皮システムで B.1.1.7 と比較して高い複製効率性で、それは B.1.617.2 の spike が、B.1.1.7 と比較して、主として開裂した状態にあることと関係していた。更に、B.1.617.2 は、B.1.617.1 と比較して、高い複製と spike を介する侵入を起こし、それは B.1.617.2 の優位性の説明する可能性があった。混合した系統が流行していた時期のインドの 3 つのセンターにわたっての 130 人の SARS-CoV-2 に感染した医療従事者の解析では、非 B.1.617.2 と比較して、交絡の残存の可能性について注意を要するものの、B.1.617.2 に対する低い ChAdOx1 ワクチンの効果を認めた [1023]。

◎広州市（中国）の研究者は、2021 年 5 月 21 日～6 月 18 日にデルタ変異株に感染した 159 症例に関する疫学及び臨床情報を、7 伝播にわたって抽出し、デルタ変異株の伝播の全ての鎖（chain）を明らかにした。ウイルス量動態と臨床的特徴を、2020 年に広州第 8 市民病院に入院した野生型に感染したコホートと比較した。最初の 10 日間に 4 代の伝播が認められた。デルタ変異株は、野生型と比較して、有意に潜伏期が短く（4.0 日対 6.0 日），ウイルス量が多く（サイクル閾値 20.6 対 34.0）、咽頭検体のウイルス排出が長い期間続いた（14.0 日対 8.0 日）。症状の有った症例では、60 歳以上の患者の割合が、デルタ変異株の方が、野生型よりも多かった（100%対 69.2%，p=0.03）。デルタ変異株は、野生型の感染に比較して危篤状態へと悪化するリスクが高かった（ハザード比 2.98［95%CI : 1.29-6.86］，p=0.01）[1024]。

○BNT162b2 を 2 回接種した後中央値 71 日目の 50 人（22～69 歳）のアジア人の血漿検体の変異株の中和活性を調べたシンガポールの研究では、B.1.1.7，P.1，B.1.429 に対する抗体の中和活性は、全体で、武漢系統（WT）と比較して、やや低下していたが、減少は統

B.1.617.2 (Delta) variant during an outbreak in Guangdong, China. A cohort study. Ann Intern Med 2022; 175: 533-540. https://doi.org/10.7326/m21-3509

[1023] Mlcochova, P., et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 delta variant replication, sensitivity to meutralising antibodies and vaccine breakthrough. Nature 2021; 559: 114-119. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03944-y

[1024] Wang, Y., et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 delta VOC in Guangzou, China. EClinicalMedicine 2021; 40: 101129. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101129

計学的に有意ではなかった。B.1.351 に対しては抗体応答に有意な低下が認められたが（平均 57.1%の中和 vs WT では平均 76%の中和）、最も顕著な低下は B.1.617.2 に対して検出され（平均 37.4%の中和）、B.1.617.1 ではそうではなかった（平均 58%の中和）。B.1.617.2 に対しては、74%（35/50）の検体が 20 倍希釈血清で擬似ウイルスを 50%以上中和出来ず、「弱い中和」または「非中和」に分類された。7 人の高応答者（1：20 希釈で B.1.617.2 擬似ウイルスに対して 70～80%中和）と 8 人の低応答者（1：20 希釈で B.1.617.2 擬似ウイルスに対して 0～32%中和）を中和曲線分析で調べると、EC50 は高応答者で平均 9.9（5.1-16.7）倍，低応答者で 14.7 倍（9.2-113.9）の低下で、15 人の平均で 10.9 倍の低下だった[1025]。

（8）B.1.1.529 変異株（オミクロン）

☆☆オミクロン変異株の最も早い既知の症例は 2021 年 11 月 9 日に COVID-19 と診断された患者であるが、それまでに世界中の幾つかの国で未同定の症例があると考えられる。南アフリカでは、1 日の平均 COVID-19 症例は、オミクロン検出前の週の 280 例から次週には 800 症例に増加した（部分的には増加した検査による）。オミクロンは、幾つかの欠失と 30 以上の変異があり、そのうち幾つか(69–70del, T95I, G142D/143–145del, K417N, T478K, N501Y, N655Y, N679K, and P681H など）は他の VoCs と重複している。倍加時間は、感染第 1 波（D614G）では 1.3 日，第 2 波（ベータ）では 1.7 日，第 3 波（デルタ）では 1.5 日であったが、第 4 波（オミクロン）では 1.2 日と計算されている[1026]。

☆南アフリカにおける SARS-CoV-2 は 3 つの異なる感染の波によって特徴付けられてきた。第 1 波は SARS-CoV-2 系統の混合と関連していたが、第 2 波と第 3 波は、それぞれベータとデルタと関連していた。2021 年 11 月に、南アフリカとボツナワにおける遺伝子調査班は、南アフリカのハウテン州における急速な感染の再増加と関連する新たな SATR-CoV-2 変異株を検出した。最初のゲノムがアップロードされて 3 日以内に、WHO によって懸念される変異株（オミクロン）に指定され、3 週間の間に、87 ヵ国で同定されている。オミクロン変異株は spike 糖タンパクに 30 を超える変異を持つ点で例外的で、それらは抗体の中和と spike 機能に影響すると予測されている。南アフリカの研究者は、オミクロンのゲノム・プロファイリングと早期の伝播動態を明らかにしたが、人口の免疫が高レベルな地域での迅速な拡散を強調していた。オミクロンはデルタよりも 1 日当たり 0.24（95%CI：0.16-0.33）

[1025] Wang, B., et al. Resistance of SARS-CoV-2 delta variants to neutralization by BNT162b2-elicited antibodies in Asians. Lancet Reg Health West Pac 2021; 15: 100276. https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100276

[1026] Abdool Karim, S. S., et al. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. Lancet 2021; 398: 2126-2128. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02758-6

の成長優位性があると見積もられ、これはデルタに比較して、週当たり 5.4 倍（95%CI：3.1-10.1）の症例数の増加に相当した[1027]。

［オミクロンの成長優位性は、(i) 他の変異株と比較した内因的伝搬性の増加，（ⅱ）他の変異株と比較した、以前感染した、及びワクチン接種した人に感染し、また、彼らから伝播する能力の増加，（ⅲ）またはその両方によって仲介されていると考えられる。デルタに対する人口免疫レベルを低い中等度（moderate）とすると（Ω=0.4）、免疫逃避だけではオミクロンの成長優位性を説明できない。デルタに対する高い中等度（medium）の免疫では（Ω=0.6）、非常に高いレベルの免疫逃避であれば、伝播性に付加的な増加が無くても観察された成長優位性を説明できる。デルタに対する高い免疫では（Ω=0.8）、中等度レベルの免疫逃避（～25-50%）で、伝播性に付加的な増加が無くても観察された成長優位性を説明できる。抗体検査の結果と南アフリカの人口のワクチン接種率（～40%）は、デルタとそれ以前の変異株に対する可能性のある免疫のある人は 60%を超えている。したがって、第 3 波の間に獲得されたデルタに対する人口の防御免疫は高く、南アフリカにおける観察されたオミクロンの動態の主たる動因は、部分的な免疫逃避だと考えられた。］

◎SARS-CoV-2 B.1.1.529（オミクロン）変異株の出現は、南アフリカでの迅速な拡散のために国際的懸念を起こした。この変異株が、イングランドへの導入において、それまで支配的だったデルタ変異株を置き換えたのか、または共存したのか（一次的または長期の何れか）は分かっていない。イングランドの医療安全機構では、階層性のロジスティック成長モデルのセットを開発し、オミクロンの代理である S 遺伝子標的不全（SGTF）PCR 検査の頻度の変化を描いた。SGTF 症例の倍加時間は 12 月 5 日に 1.56 日（95%CI：1.49-1.63）でピークとなったが、3 つが陽性の症例は 2021 年のクリスマスまで 5.82 日（5.11-6.67）毎に半減した。オミクロンによるデルタの置き換えを 1 つの割合で特徴付けることは出来なかった。置き換え率は 12 月 14 日と 15 日の間で 53.56%（95%Crl：45.38-61.01）減少し、オミクロンの競争的優位性が半減したことを意味していた。変化点に先立って、オミクロンはデルタを 2 回以上ワクチン接種している人において 16.24%（9.72-23.41）速く置き換えていて、ワクチンの逃避が競争的優位性の実質的構成部分であることを示唆していた。遅くなったにもかかわらず、デルタはイングランドにおいて、最初にシークエンスされた国内症例の 1 ヶ月以内に完全に置き換えられた。オミクロンの感染の様々な段階の領域横断的な変化点の共時性は、成長率の優位性が系統の競争に関連した生物学的機序のために弱まっていないことを示していた[1028]。

［置き換えの段階的変化は、行動変容の結果起こった可能性があり、それは異なる態様でオ

[1027] Viana, R., et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 omicron variant in southern Africa. Nature 2022; 603: 679-686. https://doi.org/10.1038/d41586-021-03832-5

[1028] Paton, R. S., et al. The rapid replacememt of the SARS-CoV-2 Delta variant by Omicron (B.1.1.529) in England. Sci Trasl Med 2022; 14: eabo5395. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo5395

ミクロンに影響した公衆衛生メッセージまたは政策によって誘導された可能性がある。]

☆☆ノルウェーの世帯において SARS-CoV-2 B.1.1.529 オミクロン変異株と B.1.617.2 デルタ変異株の 2 次感染率を調べた研究では、ノルウェーの緊急登録データから個人レベルの登録データを用いた。全てのノルウェーの住民は、2021 年 12 月 1 日～2022 年 1 月 8 日に経過観察され、その間に、ノルウェーにおいて、オミクロン変異株の全ての階層化された分離変異株の 5%未満から 85%を超えるまでに増加した。単身世帯と、同時的な指標症例及び 12 月の 3 ヶ月前に症例があるの世帯を除いた。登録には、ノルウェーで実施された全 PCR 検査が含まれていた。2 次的症例は、SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性によって同定された。PCR やシークエンスによる変異株の解析が、ほとんどの指標症例の分離株について行われた。2 次感染率は、指標症例の検体採取日の後 7 日以内に検査陽性となった指標症例でない世帯員数を、指標症例でない全世帯員数で除した結果と定義された。指標症例がオミクロン，デルタ，非分類変異株である世帯について、別々に計算された。7 日以内に検査された世帯員の割合が同様の方法で計算された。ロジスティック回帰モデルを用いて、指標症例がオミクロン（デルタを参照とする）である世帯における、指標症例でない世帯員の 2 次感染または検査のオッズ比（ORs）を見積もり、指標症例の年齢，性，ワクチン接種の状態，検体採取の週で補正した。強化のため、指標症例でない世帯員の特徴についての付加的補正を加えたモデルも計算した。1 人の指標症例（平均年齢 30 歳，51%が男性）の 31,220 世帯があり、80,957 の指標症例でない世帯員（平均年齢 31 歳，50%が男性）から成り、そのうち、11643 人，41,015 人，28,299 人が、指標症例が、それぞれオミクロン，デルタ，非分類変異株である世帯に属していた。指標症例がオミクロン変異株である世帯の指標症例でない世帯員の平均年齢は 33 歳で、49%は男性だったのに対し、デルタについては、31 歳，50%だった。2 次感染率は指標症例の変異株がオミクロンの場合は 25.1%（95%CI：24.4-25.9），デルタの場合は 19.4%（19.0-19.8），非分類変異株の場合は 17.9%（17.5-18.4）だった。補正ロジスチィック・モデルでは、指標症例でない世帯員が検査陽性となる OR は、指標症例の変異株がオミクロンの場合、デルタである場合と比較して 1.52（95%CI：1.41-1.64）で、非分類変異株である場合は、デルタである場合と比較して 0.93（0.88-0.98）だった。オッズ比は男性，ワクチン未接種者，30 歳以上の人，第 52 週で高かった。指標症例でない世帯員の特徴でも補正しても、同様の ORs だった（デルタと比較して、オミクロンについて OR 1.55［1.44-1.68］，非分類変異株について 0.93［0.89-0.98］）。指標症例でない世帯員の検査は、指標症例がオミクロンの場合（48.6%［95%CI：47.7-49.5］）はデルタの場合（55.6%［55.1-56.1］）より低かったが、補正モデルでは高かった（OR 1.09［95%CI：1.02-1.16］）[1029]。

[1029] Jørgensen, S. B., et al. Secondary attack rares for Omicron and Delta variants of SARS-CoV-2 in Norwegian households. JAMA 2022; 327: 1610-1611. https://doi.org/10.1001/jama.2022.3780

☆☆SARS-CoV-2 の B.1.1.529（オミクロン）変異株は、以前の変異株より、短い潜伏期間と高い感染率である。最近、CDC は、医療以外の場での、感染した人の厳格な隔離の、発症または最初の陽性検査後 10 日から 5 日への短期化とその後 5 日のマスク装着を推奨した。しかし、オミクロン変異株のウイルス減衰動態と培養可能なウイルスの排出の持続時間は調べられていない。ハーバード大学の研究者は、新たに COVID-19 と診断された外来患者ウイルス量測定，シークエンス，ウイルス培養を調べるために鼻腔スワブの経時的検体採取を用いた。2021 年 1 月～2022 年 1 月に 66 人を登録し、32 人はシークエンスされて B.1.617.2（デルタ）と同定された検体で、34 人はシークエンスされて亜系統を含めてオミクロン亜系統 BA.1 と同定された検体だった。COVID-19 特異的治療を受けた患者は除外された。1 人を除いて全員の参加者は症候性感染を起こしていた。オミクロンに感染したより参加者が、デルタに感染した参加者より、ワクチン追加接種を受けていた（35% vs 3%）ことを除いて、参加者の特徴は両変異株群で同様だった。年齢，性，ワクチンの状態を補正した Cox 比例ハザード・モデルを用いた解析で、最初の陽性 PCR 検査から陰性 PCR 検査までの日数（補正ハザード比 0.61［95%CI：0.33-1.15］）と最初の陽性 PCR 検査から培養陰性（補正ハザード比 0.77［0.44-1.37］）は 2 つの変異株群で同様だった。最初の陽性 PCR 検査から培養陰性までのまでの時間の中央値はデルタ群で 4 日（IQR：3-5），オミクロン群で 5 日（3-9）だった。発症または最初の陽性 PCR 結果の、どちらか早い方から培養陰性までの時間の中央値は、それぞれ 6 日（IQR：4-7）及び 8 日（5-10）だった。サンプル規模が小さ過ぎて不正確な推計であるが、ワクチンの状態により、PCR 陰性化または培養陰性化までの時間に評価可能な群間差は無かった[1030]。

［この経時的な参加者のコホートでは、多くは症候性の非重症 COVID-19 感染の人だったが、ウイルス減衰動態は、オミクロン感染とデルタ感染で同様だった。ワクチン接種は感染と重症の発生率を減少させることが示されているが、ワクチン未接種者，ワクチン接種者で追加接種を受けていない人，ワクチンの追加接種を受けた人の間で、ウイルス排出の持続期間の中央値に大きな差異を認めなかった。オミクロン及びデルタ SARS-CoV-2 変異株に感染した一部の人では、発症または最初の検査陽性後 5 日を超えて培養可能なウイルスを排出することを示唆する。］

☆南アフリカの研究者は、ルチーンの調査データにおいて、再感染の傾向をモニターして再感染リスクの変化の痕跡を同定する方法を提供し、これらの方法を今日までの SARS-CoV-2 の南アフリカの SARS-CoV-2 感染のデータに適用した。ベータ（B.1.351）とデルタ（B.1.617.2）変異株の流行と再感染のリスクの増加との相関の科学的根拠は認められなかったが、南アフリカにおいて以前感染した人におけるオミクロン（B.1.1.529）変異株による免疫逃避を示唆する明らかな、人口レベルの科学的根拠を認めた。2021 年 11 月 1 日～

[1030] Baucau, J., et al. Duration of shedding of cultural virus in SARS-CoV-2 omicron (BA.1) infection. N Engl J Med 2022; 387: 275-277. https://doi.org/10.1056/NEJMc2202092

2022 年 1 月 31 日に起こった再感染は、3 つの以前の波の全てにおいて感染した人において検出され、2021 年 11 月半ばから 3 回目の感染を起こすリスクが上昇していた [1031]。

☆☆南アフリカのハウテン州において 2021 年 10 月 22 日～12 月 9 日に行われた抗体疫学調査で、SARS-CoV-2 IgG の抗体陽性率が調べられた。以前の抗体疫学調査（2020 年 11 月～2021 年 1 月）の対象となった世帯に接触した。調査人口の変化を考慮して、同じサンプリング枠組みを用いて、接触する世帯を 10%増やした。乾燥血液スポット検体の SARS-CoV-2 spike タンパクとヌクレオカプシド・タンパクに対する IgG を、定量的検査を用いて調べた。また、ハウテン州における、パンデミックの開始から 2022 年 1 月 12 日までの症例，入院，記録された死亡，超過死亡などの Covid-19 の疫学的傾向を評価した。検体は、7010 人の参加者から取得され、そのうち 1319 人（18.8%）は Covid-19 ワクチンを接種していた。SARS-CoV-2 IgG 陽性率は、12 歳未満の小児における 56.2%（95%CI：52.6-59.7）から 50 歳を超えた成人における 79.8%（77.6-81.5）までの範囲だった。ワクチン接種した人では、ワクチン未接種者よりも SARS-CoV-2 抗体陽性である可能性が大きかった（93.1%対 68.4%）。疫学データでは、第 4 波の期間では、SARS-CoV-2 感染は、以前の 3 回の波よりも、より迅速に、増加し、その後減少していた。第 4 波の期間では、以前の波の期間に認められた割合と比較して、感染の発生率は、入院，記録された死亡，超過死亡と連動していなかった [1032]。
［オミクロンが支配的となった COVID-19 の波の前に、ハウテン州では広く拡がった基礎的な SARS-CoV-2 抗体陽性率が観察されていた。疫学的データでは、オミクロン変異株の流行中は、入院と死亡の感染との非連動が認められた。］

◎SARS-CoV-2 の市中感染のおける幼稚園の小児の役割は不明であり、特に高度に伝播性であるオミクロン（B.1.1.529）変異株では、免疫逃避の可能性が高く、ワクチン接種した世帯員に感染や再感染を起こす可能性が増加していて、このことはが当て嵌まる。スイスの研究者は、ジュウネーヴの幼稚園における SATRS-CoV-2 の感染（outbreak）を経時的な前向きの学校クラスに基づくサーベイランス研究（SEROCoV-Schools）の一部として調べた。幼稚園の 4 つのクラス（A-D 組）からの小児（3～7 歳），教員，学校従業者がサーベイランス研究に参加するよう招かれ、参加者が検査陽性となった場合、前向きに学校と世帯における SARS-CoV-2 伝播を調べた。オミクロン変異株の SARS-CoV-2 感染の最初の症例（C 組）は 2022 年 1 月 11 日に検知され、それは冬期休暇後に学校チームが開始した翌日で、0 日目とした。小児と従業者は症状にかかわらず、3 日目と 7 日目に、2 回口腔咽頭スワブの RT-

[1031] Paulliam, J. R. C., et al. Increases risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. Science 2022; 376: eabn4947. https://doi.org/10.1126/science.abn4947
[1032] Madhi, S. A., et al. Population immunity and Covid-19 severity with omicron variant in South Africa. N Engl J Med 2022; 386: 1314-1326. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119658

PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が検査された。付加的な検査は、7 日目以後に症状が出た参加者で行われた。最初の症例の同定の 3 日以内に、調べられた全 4 クラスで症例を同定した。累積的率は A 組では 33%（4/12）（恐らく［probable］症例を加えると 42%［5/12］），B 組では 15%（2/13），C 組では 56%（9/16），D 組では 61%（11/18）だった。研究の時点では、2 人の小児が COVID-19 に対して 1 回のワクチン接種を受けていただけだったが、両者とも SARS-CoV-2 検査陽性だった。この感染の調査は 2021 年 10 月 5 日に開始されたサーベイランスの 1 部だったため、2022 年 1 月 17 日のオミクロンの感染（outbreak）の開始前に、66 人の小児のうち 19 人（29%）（各組の 4～6 人の小児）が抗 SARS-CoV-2 IgG があるか、PCR で確認された感染、または両方があった。感染の既往またはワクチン接種の兆候が無い検査を受けた小児では、40 人中 20 人（50%）が感染した。10 人の教員のうち 5 人（50%）と 5 人の非教員従業者のうち 1 人（20%）がオミクロン感染（outbreak）の間に検査陽性になった。15 人の従業者のうち 2 人（13%）は COVID-19 に対するワクチン接種を受けておらず、検査陽性となった。また、検査陽性となった子供の 24 の世帯の SARS-CoV-2 感染の導入を調べた。52 人の世帯員が、彼らの小児や子孫が検査陽性となった次の週に 1 回または 2 回検査を受けた。SARS-CoV-2 オミクロン変異株の感染は 24 の世帯の 15（63%）で、52 人の調査された世帯員のうち 25 人（48%）（恐らく症例を含めると 50%［27/54］に増加）で認められた。46 人の親のうち 42 人（91%）はワクチン接種していて、32 人（76%）がブースター接種を受けていた。感染（outbreak）の直前に検査陽性になった人と検査しなかった人を除くと、ブースター接種を受けた人の累積的感染率は 43%（13/30）で、1 回または 2 回接種を受けた人のうちでは 33%（2/6）で、ワクチン未接種者では 67%（2/3）で、完全にワクチン接種した人でさえ、この変異株は高度伝播性であるという考えを支えていた。感染の多くは症候性で 31 人の小児と子孫のうち 25 人（81%），22 人の成人のうち 19 人（親，教員，非教員従業員を合わせて）は症状を報告していた。ワクチン未接種の 4 人のうち 4 人（100%），1 回または 2 回のワクチン接種を受けた 4 人のうち 3 人（75%），2 回または 3 回接種を受けた 13 人のうち 12 人（92%）が症状を報告した。入院は報告されなかった[1033]。

［学校のクラスに基づく前向きコホート研究では、以前の変異株で報告されたよりも高い学校の状況でのオミクロン変異株の感染の伝播の科学的根拠が明らかになった。小児は付加的な世帯感染の重要な源であり、市中伝播で重要な役割を持つ。］

◎イタリアの研究者は、ベイズ・アプローチを用い、2022 年 1 月までにレッジオ・エミリアでの接触者追跡の実施から決定された 8903 の世帯においてクラスター化した、23,122 人の SARS-CoV-2 オミクロン感染者を解析した。内因性世代時間（完全に感受性の人口にお

[1033] Lorthe, E., et al. A SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant outbreak in a primary school in Geneva, Switzerland. Lancet Infect Dis 2022; 22: 767-768. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00267-5

ける、或る感染とその 2 次症例の日付の間の時間)，現実化した世帯の世代時間，現実化した感染間隔（serial interval）（或る感染の発症とその 2 次症例の間の時間)，前症候性伝播の貢献の分布を推計した。平均の内因性世代時間は 6.84 日（95%CI：5.72-8.60）で、平均現実化世帯世代時間は 3.59 日（3.55-3.60）だった。世帯の感染間隔は 2.38 日（2.30-2.47）で、症候性の人によって起された感染の 51%（45-56）は発症前に起こされた [1034]。
［SARS-CoV-2 オミクロン変異株の内因性世代時間は、祖先系統，アルファ，デルタについての、同じ地理的場所での以前の推計と比較して短くなっていなかった。以前の系統と同様に、前症候性伝播はオミクロンの伝播の鍵となる役割を担っていた。］

☆オミクロン変異株と、以前の変異株について病院内感染の発生率を調べた研究では、マサチューセッツ総合病院と Brigham 小児病院の医療システム内の 12 病院において 2020 年 7 月 1 日～2022 年 2 月 28 日に同定された全 SARS-CoV-2 症例を後ろ向きに同定した。全患者は入院時に PCR 検査で検査され、2020 年 11 月からは、入院時にウイルスが潜伏していた症例を同定するため、入院後 72 時間で再検査された。再検査は、また、新たな症状，可能性のある暴露，エアロゾルを生成する手技の前に、退院後の施設により要求されれば退院前に、要求された。入院後 5 日以後，8 日以後，15 日以後に最初に同定される、1000 非 COVID-19 患者日当たりの SARS-CoV-2 感染の月毎の発生率を推計した。これらの期間を、SARS-CoV-2 の潜伏期（野生型は中央値 5 日，デルタは 4 日，オミクロンは 3 日）を前提に、院内感染を同定する確率が増加すると考えられることから、選択した。COVID-19 とされたのが 72 時間以内の患者は、PCR の擬陽性や寛快した感染での残余の RNA と見做し除外した（入院後 72 時間以内に死亡したか退院した患者は、彼らが COVID-19 とされている限りは対象とした)。非 COVID-19 患者日は、COVID-19 のために隔離中の患者を除き、全患者を対象とした。オミクロン変異株が支配的となった 2021 年 12 月 15 日～2022 年 2 月 28 日との院内発症症例の発生率を、野生型が支配的だった 2020 年 12 月 15 日～2021 年 2 月 28 日の発生率と比較した。普遍的なマスク着用，毎日の従業者の健康調査，入院時と入院後 72 時間の検査，訪問者制限，接触者追跡，従業者へのオンデマンドの検査などの感染抑制方策は同様だった。従業者へのワクチン接種は 2020 年 12 月中旬に始まり，全従業者は 2021 年 10 月までにワクチン接種することを要求された。295,771 人の患者が入院し、1,825,610 入院日となった（平均 6.2 日)。13,392 の入院は SARS-CoV-2 感染の診断を含み（53.3%が男性，平均年齢 61.3 歳)、434 例（3.2%）は入院 5 日目またはそれ以後に診断された。これらのうち、178/3820（4.7%）は 2021 年～2022 年のオミクロンの冬の急増の間に診断され、111/3218（3.4%）は 2020 年～2021 年の冬の急増の間に診断された。院内発症の感染は、2021 年～2022 年の冬のオミクロンの急増の間において、その前の冬の急増の

[1034] Manica, M., et al. Intrinsic generation time of the SARS-CoV-2 Omicron variant: An observational study of household transmission. Lancet Reg Health Eur 2022; 19: 100446. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100446

間よりも有意に高く、入院 5 日目以後の診断について 1000 患者日当たり 0.87 対 0.56 症例（相対リスク［RR］1.54［95%CI：1.22-1.95］），入院 8 日目以後の診断について 1000 患者日当たり 0.57 対 0.35 症例（RR 1.62［1.21-2.18］），入院 15 日目以後の診断について 1000 患者日当たり 0.37 対 0.16 症例（RR 2.31［1.53-3.49］）だった。オミクロンの波の間の、その前の冬の波の間に対する院内発症の感染の増加は、これらの同時期の市中と医療従事者の症例数の同様の増加を反映していた [1035]。

◎2021 年 8 月から高度伝播性の SARS-CoV-2 変異株に応答するために動的なゼロ COVID 戦略を採用してきたが、中国は現在、この方針が続けられるかどうか、何時まで続けられるか考えている。議論は、国家的感染症の場合に医療システムの破壊を最小限にするための緩和政策の同定に移っている。このために、中国と米国の研究者は、上海における 2022 年のオミクロン勃発（outbreak）の初期の成長期で較正された、年齢で構成された SARS-CoV-2 伝播の階層化区分 SLIRS（susceptible-latent-infectious-removed-susceptibel）モデルを開発し、COVID-19 の負担（症例，入院や集中治療が必要な患者，死亡の数）を仮説的な緩和シナリオの下に予測した。モデルでは、また、年齢特異的ワクチンの接種率のデータ，異なる臨床的転帰に対するワクチンの効果，免疫の減衰，異なる抗ウイルス療法，非薬学的介入を考慮した。2022 年 3 月のワクチン接種キャンペーンによって誘導された免疫のレベルはオミクロンの波を防ぐには不十分で、それは ICU のピークの需要を既存容量の 15.6 倍の予測で ICU の容量を超えることにつながり、約 155 万人の死亡を起こすと計算された。しかし、ワクチンと抗ウイルス療法への利用可能性を確保することによって脆弱な人えお防御し、非薬学的介入の実施を維持することは、医療システムの崩壊を防ぐに十分で、これらの因子が未来の緩和政策において強調すべき点と考えられる [1036]。

☆COVID-19 は多くの変異株、特に懸念される変異株を生じながら世界で持続している。Soike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に多数の変異のある最近の VOC であるオミクロン（B.1.1.529）は、強い科学的・公的関心を起こしている。中国の研究者は、ヒト ACE2 受容体（hACE2）と VOC の RBD の間の結合の性質を調べ、オミクロンの RBD と hACE2 複合体の結晶構造とクライオ電顕構造、及びデルタの RBD と hACE2 複合体の結晶構造とを解析した。アルファ，ベータ，ガンマと異なり、オミクロンは hACE2 にプロトタイプの RBD と比較して同様の親和性で結合し、それは免疫逃避と伝播性の両方のための多数の変異の代償のためだった。オミクロン-hACE2 とデルタ-hACE2 の複雑な構造は RBD 特異的

[1035] Klompas, M. et al. Association of Omicron vs wild-type SARS-CoV-2 variants with hospital-onset SARS-CoV-2 infection in a US regional hospital system. JAMA 2022; 328: 296-298. https://doi.org/10.1001/jama.2022.9609

[1036] Cai, J., et al. Modeling transmission of SARS-CoV-2 Omicron in China. Nat Med 2022; 28: 1468-1475. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01855-7

な変異が、どのように ACE2 に結合するかの構造的基礎を明らかにした [1037]。

☆新たに報告されたオミクロン変異株は、世界中で最も流行している SARS-CoV-2 変異株としてデルタを置き換える態勢にある。ヒト ACE2 と複合体となったオミクロンの spike タンパクのクライオ電顕構造解析は、RBD の変異した R493，S496，R498 残基よって形成される ACE2 との新たな塩基ブリッジと水素結合を明らかにした。これらの相互作用は ACE2 結合親和性を低下させると知られている K417N のような他のオミクロン変異を代償していて、デルタとオミクロン変異株について、同様の生化学的 ACE2 結合親和性となっていると考えられた。中和検査では、オミクロンの spike タンパクを展示している疑似ウイルスでは増加した抗体逃避が認められた [1038]。
［増加した抗体逃避は、ACE2 interface での強い相互作用の保持と共に、オミクロン変異株の急速な拡散に貢献していると考えられる重要な分子的特徴を示している。］

☆増加した適合性のある SARS-CoV-2 オミクロンは世界的に急激に拡散している。中国の研究者によるオミクロンの Spike（S）のクライオ電顕構造解析では、受容体認識のための活性化した立体配座を安定的に維持する相互作用を作っていることが分かった。相対的によりコンパクトなドメインの組織は、改善した安定性と増強した付着を与えていたが、ウイルス融合段階の効率を損なっていた。局所の立体配座，電荷，疎水性微小環境の変化が、多くの NTD や RBD 抗体で認識されないような抗原決定基の修飾を支持し、ウイルス免疫逃避を促進していた [1039]。
［ヒト ACE2 と結合したオミクロンの S の構造は、25 のサルベコウイルス・メンバーの ACE2 結合領域の配列保存の解析，免疫原性部位とそれらの対応する変異頻度のヒートマップとともに、幅広いスペクトラムのワクチンと治療の開発のために用いることが出来る保存され、構造的に制限された部位に光を当てる。］

☆SARS-CoV-2 のオミクロン懸念される変異株は、多くの spike 変異の集積のため、ワクチン接種または早期の変異株の感染からの抗体仲介免疫を逃避する。オミクロンの抗原移動を理解するために、欧米の研究者は、spike タンパクと、広い中和サルベコウイルス・モノクローナル抗体 S309（ソトロビマブの親 mAb）及びヒト ACE2 受容体と結合した受容体結合ドメインのクライオ電顕及び X 線結晶構造を決定した。中和活性を削ぐこととなる、

[1037] Han, P., et al. Receptor binding and complex structures of human ACE2 to spike RBD from Omicon and Delta SARS-CoV-2. Cell 2022; 185: 630-640.E10. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.001
[1038] Mannar, D., et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex. Science 2022; 375: 760-764. https://doi.org/10.1126/science.abn7760
[1039] Cui, Z., Structural and functional characterization of infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 Omicron. Cell 2022; 185: 860-871.E13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.019

他の治療 mAbs の結合の顕著な減少を理解するための青写真を提供した[1040]。
［オミクロンの受容体結合ドメインとヒト ACE2 の間の相互作用の再モデル化は、祖先ウイルスと比較する宿主受容体への増強した親和性を説明すると考えられる。］

☆SARS-CoV-2 の B.1.1.529（オミクロン）変異株の急速な拡散とそのワクチン接種者や回復者の血清による中和への抵抗性は、強い中和力を持つモノクローナル抗体の探索を起こしている。効果的な中和への洞察を提供するため、米国の研究者は、クライオ電顕構造を決定し、受容体結合ドメイン（RBD）抗体を B.1.1.529 に結合し、中和する能力について評価した。変異は B.1.1.529 の表面の 16%を変え、ACE2 結合表面に重複する RBD の頂上部に集積し、多くの抗体の結合を減少させていた。顕著な阻害活性が A19-58.1, B1-182.1, COV2-2196，S2E12，A19-46.1，S309，LY-CoV1404 を含む選択したモノクローナル抗体で維持されていて、それらはこれらの変化を受け容れ、B.1.1.529 を中和した。相乗的中和力のある抗体の組み合わせを同定した[1041]。
［解析により、新興変異株に対する強い中和の維持の構造的メカニズムが明らかになった。］

☆現在までで最も高度に変異した SARS-CoV-2 変異株であるオミクロンは、中和抗体に高度に抵抗性で、抗体治療とワクチンの効果に懸念を起こしている。中国の研究者は、不活性化ワクチン（CoronaVac）の 2 回または 3 回の接種を受けた人からの血清が正規のオミクロンを中和するかを調べた。中和抗体の陽性率は 2 回及び 3 回接種者で、それぞれ 3.3%（2/60），95%（57/60）だった。3 回接種者では、オミクロンの幾何平均抗体価（GMTs）は祖先株の価（254）の 16.5 倍低かった。3 回接種者の記憶 B 細胞から 323 のヒト・モノクローナル抗体（mAbs）を分離したが、その半分は受容体結合ドメイン（RBD）を認識していて、一部（24/163）はオミクロンを含む全 SARS-CoV-2 の懸念される変異株（VOCs）を強く中和した。代表的な広い中和抗体を用いた治療は、マウスにおいて、ベータとオミクロンの感染に高度に防御的だった。オミクロンの spike が全 5 種の VOC に反応する 3 つのタイプの抗体と複合した分子構造解析で、結合と中和の決定因子を調べ、鍵となる抗体逃避部位である G446S が、結合部位（interface）の局所の立体配座を変化させることを通じて、RBD の右肩に結合する 1 つの主要クラスの抗体に大きな抵抗性を与えていることが分かった[1042]。
［3 回接種レジメンを用いることを合理化し、これらの広い超強力な抗体によって明らかにされた基本的な抗原決定基が普遍的サルベコウイルス・ワクチンの合理的標的であること

[1040] McCallum, M., et al. Structural basis of SARS-CoV-2 Omicron immune evasion and receptor engagement. Science 2022; 375: 864-868. https://doi.org/10.1126/science.abn8652
[1041] Zhou, T., et al. Structural basis for potent antibody neutralization of SARS-CoV-2 variants including B.1.1.529. Science 2022; 376: eabn8897. https://doi.org/10.1126/science.abn8897
[1042] Wang, K., et al. Memory B cell repertoire from triple vaccinees against diverse SARS-CoV-2 variants. Nature 2022; 603: 919-925. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04466-x

を示唆する。]

◎新興 SARS-CoV-2 変異株、特に懸念される変異株は、ウイルスの伝播性と病原性や、診断機器の性能やワクチンの効果への影響が考えられる。インドの感染第 2 波で出現した SARS-CoV-2 デル変異株 (B.1.617.2)は世界的に支配的となり、未だに進化している。2021 年 11 月 26 日に、WHO は B.1.1.529 を懸念すべき変異株と同定しオミクロンと命名したが、オミクロンは、その態様に影響すると考えられる数多くの変異を持っているという所見に基づいている。しかし、オミクロン変異株の伝播のモードと重症度は分かっていない。マレーシアとオックスフォード大学の研究者は、コンピュータを用いた研究で、デルタとオミクロン変異株を調べ、オミクロン変異株は SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）の多くの変異のためデルタ変異株よりヒト ACE2 受容体との親和性が高く、伝播性が高い可能性があることを認めた。ドッキング研究に基づくと、Q493R, N501Y, S371L, S373P, S375F, Q498R, T478K 変異はヒト ACE2 との高い結合親和性に有意に寄与していていた。デルタ変異株と比較して、オミクロンの全体の spike と RBD はロイシンやフェニルアラニンなどの疎水性のアミノ酸の割合が高い。これらのアミノ酸がタンパクの中心に位置していて、構造的安定性のために必要となっている。オミクロンは、全 spike タンパクと RBD においてデルタ変異株よりもアルファ・ヘリックス構造の割合が高く、より安定な構造であることを示唆している。オミクロン変異株の Spike タンパク RBD の 468～473 の領域に無秩序秩序転換（disorder-prder transition）を認め、それが無秩序残基／領域の spike タンパクの安定性と ACE2 への結合への影響に重要と考えらえる [1043]。

☆SARS-CoV-2 オミクロン変異株は支配的な感染性系統となった。中国の研究者は、自然な、また、ACE2 や抗オミクロン抗体と複合体となったオミクロンの spike 3 量体の構造を報告した。多くのオミクロンの変異は spike タンパクの表面に局在していて、それは多くの現行の抗体に結合する抗原決定基を変えていた。ACE2 結合部位では、代償的な変異が RBD の ACE2 への結合を強めていた。オミクロンの spike 3 量体からの RBD と apo 型の両方が熱動態的に不安定だった。ACE2-spike 複合体での通常でない RBD-RBD 相互作用が開いた立体配座を支えていて、更に spike 3 量体への ACE2 の結合を強化していた。広いスペクトラムの治療用抗体である JBM2002 は、既に第 1 相試験を完了しているが、オミクロンに対して中和活性を維持していた。JBM2002 は他の特徴が知られた抗体とは異なるように RBD と結合し、ACE2 結合を阻害した [1044]。

[1043] Kumar, S., et al. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. J Med Viol 2022; 94: 1641-1649. https://doi.org/10.1002/jmv.27526
[1044] Yin, W., et al. Structure of the Omicron Spike trimer with ACE2 and an anti-Omicron antibody. Science 2022; 375: 1048-1053. https://doi.org/10.1126/science.abn8863

☆SARS-CoV-2 オミクロンは、顕著な免疫逃避を呈し、世界に拡がっている。高度伝播性と増強した免疫逃避の構造的基礎の理解は高い重要性を持つ。中国の研究者は、クライオ電顕解析を通じて、オミクロン spike の閉じた、及び開いた両方の状態を示したが、それは D614G 系統の対応部分よりコンパクトで、オミクロンの残基の置換が誘導した増強した単量体間の、及び S1-S2 の相互作用と関連している可能性がある。閉じた状態が示す優性な集団は、オミクロンの免疫逃避の立体配座的マスク・メカニズムを誘導していると考えられた。更に、S-ACE2 複合体の 3 つの状態を捉え、オミクロンの RBM 上の置換は、新たな塩基橋と水素結合，より望ましい静電気的表面の性質，全体の S-ACE2 の相互作用の強化，G614G と比較しての、オミクロンの S の ACE2 への高い親和性を起こしていることを明らかにした。更に、オミクロンの S の構造が、オミクロンを含む主要な変異株を交差中和することの出来る抗体である、S3H3 の Fab と複合体となった構造を決定し、S3H3 が仲介する広いスペクトラムの中和の構造的基礎を明らかにした [1045]。
［オミクロンの受容体との関与と抗体中和と逃避に光を当て、また、広く効果的な SARS-CoV-2 ワクチンの設計に情報を与える。］

☆オミクロン変異株の導入は、デンマークの人口の高いワクチン接種率にかかわらず SARS-CoV-2 感染の急な増加を起こした。供血者の抗体陽性率を調べて、既知の併存疾患の無い同様の年齢背景の最近感染した住民の割合を調べた研究では、ワクチン接種ではなくて最近の感染のために誘導された SARS-CoV-2 抗体を検出するため、供血者検体の抗ヌクレオカプシド（抗 N）IgG を調べた。SARS-CoV-2 RT-PCR の結果とワクチン接種状態の、個人レベルのデータが利用可能だった。抗 N IgG は 2022 年 1 月 18 日～4 月 3 日に 2 週間毎に測定された。2021 年 11 月からの検体が解析され、デンマークにおけるオミクロン変異株導入前の抗体陽性率が解析された。17～72 歳のデンマーク人供血者 35,309 人からの全部で 43,088 の検体がスクリーニングされた。2021 年 11 月には、供血者の 1.2%（103/8,701）に検出可能な抗 N IgG 抗体があった。検査の感受性（推計値 74%～81%の幅）と 11 月の抗体陽性率で補正すると、66%（95%CI : 63-70）の健康な同様の年齢のデンマーク人が 2021 年 11 月 1 日～2022 年 3 月 15 日の間に感染したと推計された。感染の 3 分の 1 は SARS-CoV-2 RT-PCR 検査では把握されていなかった。感染致死率（IFR）は 100,000 感染当たり 6.2（5.1-7.5）だった [1046]。
［IFR は以前の波の間より低かった。］

☆☆南アフリカの 49 の急性期病院（10,000 病床以上）から成る Netcare 保健グループの

[1045] Hong Q., Molecular basis of receptor binding and antibody neutralization of Omicron. Nature 2022; 604: 546-552. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04581-9
[1046] Erikstrup, C., et al. Seroprevalence and infection fatality rate of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Denmark: A nationalwide serosurveillance study. Lancet Reg Health Eur 2022; 21: 100479 https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100479

データを用い、感染第 4 波の間に SARS-CoV-2 陽性で入院した人を、それ以前の波（2020 年 6 月～8 月［祖先系統］，2020 年 11 月～2021 年 1 月［ベータ］，2021 年 5 月～9 月［デルタ］）と比較した研究では、症例数は 2021 年 11 月 15 日から再度増え始め、オミクロンの同定と一致した。12 月 7 日の時点で、市中陽性率 26%に達した。以前の波で市中陽性率が 26%に達した時期を同定し（第 1 波：2020 年 6 月 14 日～7 月 6 日，第 2 波：2020 年 12 月 1 日～23，第 3 波：2021 年 6 月 1 日～23 日）、第 4 波と比較した（2021 年 11 月 15 日～12 月 7 日）。トリアージ目的に、Netcare では全入院患者に、鼻腔咽頭スワブの COVID-19 の RT-PCR 検査、または第 2 波以後は、迅速抗原検査を行う方針だった。COVID-19 検査陽性の全員を対象とした。患者の特徴，酸素供給と人工呼吸の必要，ICU への入院，入院期間（length of stay：LOS），死亡率は電子システムから抽出された。2021 年 12 月 20 日まで経過観察された。各波において同様の早期に入院治療を受けた患者数は異なっていた（第 4 波では 2351 に対して、最大は第 3 波の 6342）。しかし、第 1 波～第 3 波では COVID-19 検査陽性で救急部を受診した人の 68%～69%が入院していたが、第 4 波では 41.3%だった（p<0.001）。第 4 波で入院した患者はより若く（年齢の中央値 36 歳 vs 最大は第 3 波の 59 歳，p<0.001）、より女性が多かった（p<0.001）。第 4 波では併存疾患が有意に少ない患者が入院していて（p<0.001）、急性呼吸器疾患を呈している患者も少なかった（第 1 波～第 3 波では 72.6%～91.2%，第 4 波では 31.6%；p<0.001）。第 4 波で入院した 971 人のうち、24.2%がワクチン接種していて、66.4%が未接種で、9.4%はワクチンの状態が不明だった。酸素が必要な患者（第 1 波～第 3 波では 74.0%～82.0%, 第 4 波では 17.6%；p<0.001）、及び人工呼吸を行っている患者（第 1 波～第 3 波では 8.0%～16.4%，第 4 波では 1.6%；p<0.001）は有意に減少していた。ICU に入院した患者は第 4 波では 18.5%であるが、第 1 波～第 3 波では 29.9%～42%だった（p<0.001）。LOS の中央値は、以前の波では 7 日～8 日だったが、第 4 波では 3 日に減少した（p<0.001）。死亡率は第 1 波の 19.7%から第 3 波の 29.1%の間だったが、第 4 波では 2.7%に減少した（p<0.001）[1047]。

［この研究ではウイルスのゲノム検査は行っていない。11 月に分離された変異株の 81%，12 月までに 95%になっていた。2021 年 12 月 20 日時点でまだ 7%の患者は入院している。波間で患者の入院時の態様とプロファイルも違っていて、異なる国家の規制が行われていた。第 4 波の呼吸器疾患と診断された患者の少ない割合によって示唆されるように、他の診断で入院した無症候 COVID-19 患者も含まれている。］

☆南アフリカの感染第 4 波（B.1.1.259 オミクロン変異株）における SARS-CoV-2 感染での入院患者の臨床的疾患重症度を、感染第 1 波（Adp614Gly 変異株），感染第 2 波（B.1.351 ベータ変異株），感染第 3 波（B.1.1.617.2 変異株）と比較した研究では、各パンデミックの

[1047] Maslo, C., et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 Omicron wave compared with previous waves. JAMA 2022; 327: 583-584. https://doi.org/10.1001/jama.2021.24868

波の開始と終わりを、確認された SARS-CoV-2 感染の週毎の発生率が 100,000 人当たり 30 の閾値を交差する時と定義した。入院データは活動的国家 COVID-19 特異的調査プログラムを通じて集められた。代入後ランダム効果多変量ロジスティック回帰モデルにより波間の疾患重症度を比較した。重症は、急性呼吸困難，酸素補助または人工呼吸器の使用，ICU への入院，死亡のうちの 1 つ以上と定義した。転帰の判明している 335,219 例の検査で確認された SARS-CoV-2 入院を解析したが、それは 4 つの波の間に記録された 3,216,179 症例の 10.4%から成っていた。オミクロンの波の間に、629,617 症例のうちの 52,038（8.3%）が入院したのに対し、Asp614Gly の波では 12.9%（71,411/555,530），ベータの波では 12.6%（91,843/726,772），デルタの波では 10.0%（131,083/1,306,260）だった（p<0.0001）。オミクロンの波の間、入院した 45,927 人の患者のうち 15,4214 人（33.6%）が重症だったのに対し、Asp614Gly の波では 52.3%（36,837/70,424），ベータの波では 63.4%（57,247/90,310），デルタの波では 63.0%（81,040/128,558）だった（p<0.0001）。在院症例死亡比はオミクロンの波では 10.7%であったのに対し、Asp614Gly の波では 21.5%，ベータの波では 28.8%，デルタの波では 26.4%だった（p<0.0001）。オミクロンの波の間に入院した人と比較して、他の 3 つの波の間に入院した患者は、より重症の臨床症状だった（Asp614Gly の波では補正オッズ比 2.07［95%CI：2.01-2.13］，ベータの波では 3.59［3.49-3.70］，デルタの波では 3.47［3.38-3.57］）[1048]。

☆☆代理として S 遺伝子標的不全（SGTF；サーモフィッシャーTaqPath COVID-19 PCR 検査）を用いてオミクロン変異株の感染の臨床的重症度を調べた南アフリカの研究では、国家 COVID-19 症例データ，SARS-CoV-2 検査データ，SARS-CoV-2 ゲノム・データ，COVID-19 入院データを繋げた。TaqPath PCR 検査で COVID-19 と診断された人については、感染は SGTF または非 SGTF に指定された。デルタ変異株はゲノム・シークエンスで同定された。多変量ロジスティック回帰モデルを用い、2021 年 10 月 1 日～11 月 30 日に診断された SGTF と非 SGTF の人を比較することにより、疾患重症度と入院を調べ、更に、2021 年 10 月 1 日～11 月 30 日に SGTF に感染した人と、2021 年 4 月 1 日～11 月 9 日に診断されたデルタ変異株に感染した人を比較することにより、疾患重症度を調べた。2021 年 10 月 1 日（第 39 週）～12 月 6 日（第 49 週）に、南アフリカで 161,328 例の COVID-19 が報告された。38,282 人が TaqPath PCR 検査で診断され、29,721 の SGTF 感染と 1412 の非 SGTF 感染が同定された。SGTF 感染の割合は第 39 週の 3.2%（2/63）から第 48 週の 97.9%（21,978/22,455）に増加した。入院と相関する因子を補正後、SGTF 感染の人は非 SGTF の人と比較して、有意に低い入院のオッズだった（2.4%［256/10,547］対 12.8%［121/948］，補正オッズ比［aOR］0.2［95%CI：0.1-0.3］）。疾患重症度に相関する因子を補正後、重症

[1048] Jassat, W., et al. Clinical severity of COVID-19 in patients admitted to hospital during the omicron wave in South Africa: a retrospective observational study. Lancet Glob Health 2022; 10: e961-e969. https://doi.org/10.1016/s2214-109x(22)00114-0

のオッズは SGTF 感染と非 SGTF 感染の入院患者の間では同様だった（21%［42/204］対 40%［45/113］，aOR 0.7［0.3-1.4］，恐らく解析対象人数の過少のため）。入院患者において、早期のデルタ変異株の感染の人と比較して、SGTF に感染した人では、疾患重症度と相関する因子を補正後、重症の有意に低いオッズだった（62.5%［496/793］対 23.4%［57/244］，aOR 0.3［0.2-0.5］）[1049]。

［同じ時期の間に診断された SGTF に感染した人では、非 SGTF と比較して、有意に減少した入院のオッズだった。SGTF に感染した入院患者では、早期のデルタ変異株に感染した入院患者と比較して、有意に低下した重症のオッズだった。この低下した重症度の一部は、恐らく感染の既往の結果だと考えられた。

重症は、ICU への入院，全てのレベルの酸素治療，換気療法，ECMO，呼吸困難症候群，死亡の、少なくとも 1 つに合致する入院患者と定義された。］

☆☆オンタリオ州（カナダ）中のデータ・セットを用いて、オミクロン変異株と関連した入院と死亡を、デルタに感染した患者と比較して調べた、オミクロン変異株とデルタ変異株に感染した患者の、人口規模の（population-wide）後ろ向き適合コホート研究では、症例は、仮に 2021 年 11 月 22 日（オンタリオ州における最初のオミクロン BA.1 サブ系統症例）～12 月 24 日に発症していれば対象となった。この研究の期間は、オミクロン BA.2 サブ系統が出現した 2022 年 1 月の前までだった。症例の発症は、症状の発現か、無症候性の症例については、検体採取とした。症例は、仮に発症日，年齢，性のデータが欠けていたり、病院内で感染していれば除外された。サイクル閾値が 30 以下の症例検体の代表的部分（2021 年 12 月 20 日に 50%から 10%に減らした）は、全ゲノム・シークエンス（WGS）が行われた。2021 年 12 月 6 日～24 日に、S 遺伝子標的不全（SGTF）はオンタリオ州の全症例について行われた。オミクロン症例は、WGS で同定された症例，SGTF で 12 月 13 日（オミクロンの流行が 50%というデータ）以前のサイクル閾値が 30 以下の症例，12 月 13 日以後の全 SGTF と定義された。デルタ症例は、WGS で検出された症例，S 遺伝子が増幅された症例，12 月 3 日（オミクロンの流行が 5%というデータ）より前でオミクロンと同定されなかった症例と定義された。オミクロン症例は、デルタ症例と、性，年齢，ワクチン接種の状態，最も最近のワクチン接種からの時期，地域，発症日（±3 日）で適合された。適合セットの集積を補正した Cox 比例ハザード・モデルが、デルタ症例と比較したオミクロンの入院，ICU への入院，死亡のハザード比（HRs）を調べるために用いられた。階層化解析が、性，年齢群，ワクチン接種の状態によるリスクの違いを評価するために行われた。感受性解析では、偶発的な可能性のある症例（入院日または入院前日の最初の陽性検体収集）を除外した。資格クライテリアに当て嵌まる 37,296 例のオミクロン症例を同定し、そのうち 9087 例

[1049] Wolter, N., et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data lonkage study. Lancet 2022; 399: 437-446. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00017-4

（24.4%）が 1 対 1 でデルタ症例と適合された。経過観察の中央値は 24 日（IQR：21.0-28.0）だった。適合されたオミクロン症例では 53 例（0.6%）の入院と 3 例（0.03%）の死亡があり、適合されたデルタ症例では、129 例（1.4%）の入院と 26 例（0.3%）の死亡だった。デルタ症例と比較した、オミクロン症例の入院または死亡の HR は、0.41（95%CI：0.30-0.55；感受性解析では 0.33［95%CI：0.19-0.56］）で、ICU への入院または死亡の HR は 0.19（0.09-0.39）、死亡の HR は 0.12（0.04-0.37）だった。年齢，性，ワクチン接種状態で階層化したオミクロンの重症度の計算値は、全て減少したオミクロンの重症度を示していた[1050]。

☆☆☆イングランドの国家大規模コホートで、病院への受診，入院，または死亡の相対的リスクを調べることによって、SARS-CoV-2 のオミクロン（B.1.1529）変異株の、デルタ（B.1.617.2）変異株と比較した重症度を調べた研究では、2021 年 11 月 29 日～2022 年 1 月 9 日のイングランドに住む検査で確認された COVID-19 症例の個人レベルのデータを、ワクチンの状態，病院への受診と入院，死亡についてのルチーンのデータセットに結び付けた。確認された感染後、14 日以内の病院への受診または入院または 28 日以内の死亡の相対的リスクを、比例ハザード回帰を用いて計算した。解析は、検査日，10 年の年齢帯，民族性，居住地域及びワクチンの状態で階層化され、更に性，多種の貧困の十分位数の指標，感染の既往の科学的根拠及び各年齢帯の中の年齢で補正された。副次的解析では、変異株特異的及びワクチン特異的なワクチンの効果と、デルタと比較した、オミクロンの感染の内的な比較的重症度（すなわち、ワクチン未接種の症例における相対リスク）だった。デルタと比較したオミクロンの病院の受診（必ずし入院には繋がらない）の補正ハザード比（HR）は 0.56（95%CI：0.54-0.58）、入院と死亡についての HR は、それぞれ 0.41（0.39-0.43）及び 0.31（0.26-0.37）と推計された。デルタに対するオミクロンの HR の推計値は、調べた全ての結果について年齢で変動していた。入院の補正 HR は、10 歳未満では 1.10（0.85-1.42）で、60～69 歳における 0.25（0.21-0.30）へと減少し、その後少なくとも 80 歳における 0.47（0.40-0.56）へ増加した。両方の変異株について、感染の既往は、ワクチンを接種した症例（HR 0.47［95%CI：0.32-0.68］）及びワクチン未接種の症例（0.18［0.06-0.57］）の両方において、死亡に対する防御となっていた。ワクチンを接種した症例では、感染の既往は、ワクチン接種による防御を超えて、入院に対する付加的防御となっていなかったが（HR 0.96［0.88-1.04］）、ワクチン未接種の症例では、感染の既往は中等度の防御となっていた（HR 0.55［0.48-0.63］）。デルタに対するオミクロンの入院についての HR の推計値（0.30［0.28-0.32］）は、ワクチン未接種の症例において、主要解析における全症例の対応する HR よりも低かった。mRNA ワクチンを用いたブースター接種は、オミクロンの症例において、入院や死亡に対して高度に防御的で（ブースター後 8～11 週での入院についてのワクチン未

[1050] Ulloa, A. C., et al. Estimates of SARS-CoV-2 omikuron variant severity in Ontario, Canada. JAMA 2022; 327: 1286-1288. https://doi.org/10.1001/jama.2022.2274

接種に対する HR は 0.22［0.20-0.24］)、ブースターによる防御は 1 回目及び 2 回目接種で用いられたワクチンによって影響を受けなかった [1051]。
［SARS-CoV-2 感染後の重症転帰のリスクは、オミクロンではデルタより実質的に低く、より重症の評価項目でより高い減少で、年齢で実質的に変動していた。観察されたリスクの根拠は、内因的重症度（ワクチン未接種者における）の減少の方が、ワクチン接種効果による減少より大きかった。記録された SARS-CoV-2 感染の既往は、ワクチン未接種者では、入院に対する防御と死亡に対する高い防御となっていたが、ワクチン接種者では、死亡の評価項目に対して付加的な防御となっているだけだった。mRNA ワクチンを用いたブースター接種は、確認されたオミクロンの打ち抜き感染における入院と死亡に対して 70%以上の効果を維持していた。］

☆パリの研究病院の 13 の成人救急部において 2021 年 11 月 29 日～2022 年 1 月 10 日に、デルタ変異株とオミクロン変異株に感染した SARS-CoV-2 感染患者のベースラインの特徴と在院転帰を比較した後ろ向き研究（診療録審査）では、SARS-CoV-2 RT-PCR 検査の陽性結果があり変異株が同定された患者を対象とした。主要評価項目は、救急部受診の際のベースラインの臨床的・生物学的特徴，ICU 入院，人工呼吸，在院死亡だった。研究期間に、全部で 3728 人の患者が SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性で、変異株が決定された 716 人の患者（818 人がデルタ，898 人がオミクロン）が対象となった。年齢の中央値は 58 歳で 49%は女性だった。オミクロンに感染した人は、より若く（54 歳 vs 62 歳，差 8.0 歳［95%CI：4.6-11.4］)、より肥満の割合が低く（8.0%対 12.5%，差 4.5 パーセンテージ・ポイント［1.5-7.5］)，よりワクチン接種を受けていて（1 回目について 65%対 39%，3 回目について 22%対 11%)、より呼吸困難の割合が低く（26%対 50%, 差 23.6 パーセンテージ・ポイント［19.0-28.2］)、救急部から家に退院する割合がより高かった（59%対 37%，差 21.9 パーセンテージ・ポイント［17.1-26.5］)。デルタに比較して、オミクロンの感染は、独立して ICU 入院（補正差 11.4 パーセンテージ・ポイント［8.4-14.4］)，人工呼吸（補正差 3.6 パーセンテージ・ポイント［1.7-5.6］)，在院死亡（補正差 4.2 パーセンテージ・ポイント［2.0-6.5］）の低いリスクと相関していた [1052]。

◎SARS-CoV-2 症候性感染後の重症入院事象（ICU への入院または死亡）のリスクがオミクロンとデルタの間で異なるかどうかを調べた、症候性症例のウイルス学的診断の週と年齢を適合させたフランスの後ろ向きコホート研究では、解析は Cox 比例ハザードモデルを

[1051] Nyberg, T., et al. Comparative analysis of the risk of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. Lancet 2022; 399: 1303-1312. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00462-7
[1052] Bouzid, D., et al. Comparison of patients infected with Delta versus Omicron COVID-19 variants presenting to Paris emergency departments. A retrospective study. Ann Intern Med 2022; 175: 831-837. https://doi.org/10.7326/M22-0308

用い、年齢，性，ワクチン接種状態，併存疾患の存在，居住地域で補正した。2021 年 12 月 6 日～2022 年 1 月 28 日に 184,364 症例が対象となり、そのうち 931 人で重症入院事象が起こった（822 がデルタ，109 がオミクロン）。重症事象のリスクはオミクロンの症例において、デルタの症例に対して低かった。2 つの変異株の間の重症の差は、年齢と共に低下した（補正ハザード比［aHR］は 40～64 歳では 0.13［95%CI：0.08-0.20］，80 歳以上では 0.50［0.26-0.98］）。重症事象のリスクは併存疾患の存在と共に（非常に高リスクの併存疾患では 40～64 歳で aHR は 4.15［2.86-6.01］）、また男性では上昇し（40～64 歳で aHR 2.28［1.82-2.85］）、事前にワクチン接種していた人と比べて、ワクチン未接種者で高かった（40～64 歳で aHR 7.29［5.58-9.54］）。追加接種はオミクロンの 80 歳以上の感染における重症入院事象のリスクを低下させた（aHR 0.29［0.12-0.69］）[1053]。
［デルタと比較してオミクロンが軽症であることを確認したが、重症度の差は高齢者では、より明らかではなかった。］

☆妊娠中は、デルタ（B.1.617.2）変異株は COVID-19 の重症度の上昇したリスクと相関していたが、オミクロン（B.1.1.529）変異株の間では、感染や重症度は調べられていない。米国の研究者は、デルタ前，デルタ，オミクロンの時期の間の産科患者における感染，疾患重症度，ワクチン接種，早期の新生児の感染を調べた。テキサス州ダラスの周辺の中心化された急性ケア病院と 10 の市中の産科診療所にわたる都市の産科システムにおいて、SARS-CoV-2 感染の診断を受けた妊婦を対象とした前向き研究を行った。感染は、全入院患者について実施される RT-PCR 検査での SARS-CoV-2 陽性の結果，外来患者または救急部での症状に基づく RT-PCR または抗原検査，患者の報告した、他の場所で行われた PCR または抗原検査での陽性結果と定義された。陽性結果は、診断の週によって群分けされた。重症または危篤疾患は、酸素補助，高流量鼻カヌラ，人工呼吸，ECMO の必要と定義された。COVID-19 ワクチンは 2020 年 12 月初旬に提供された。分娩後、2021 年遅くまで、新生児の鼻腔 PCR 検査が母親の診断から 4 週間以内に生まれた、または臨床的に指示された場合に、新生児の 24 時間及び 48 時間で行われ、その後は 1 回検査が許容された。局地の SARS-CoV-2 変異株調査は 2021 年早期に開始され、全ゲノム・シークエンスと、検証された多重非シークエンスでの毛細管電気泳動検査を用いていた。各週の新規症例をモデル化するためポワソン回帰を用いた。共変量には支配的変異株，週（3 期の長さの違いを補正するため），完全なワクチン接種の状態などだった。支配的な変異株は調査検体の 50%以上がデルタまたはオミクロンの支配であるかに基づいて割り当てられた（デルタ前の時期 2020 年 5 月 17 日～2021 年 6 月 26 日，デルタの時期 2021 年 6 月 27 日～12 月 11 日，オミクロンの時

[1053] Auvigne, V., et al. Severe hospital events following symptomatic infection with SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants in Frace, December 2021-January 2022: A retrospective, population-based, matched cohort study. EClinicalMedicine 2022; 48: 101455. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101455

期 2021 年 12 月 12 日～2022 年 1 月 29 日)。完全なワクチン接種は完全な初回接種のシリーズの完了から少なくとも 2 週間の経過と定義された。推計値は発生率比で表された。ロジスティック回帰で、症例の重症度を、支配的な変異株，週，完全なワクチン接種の状態を共変量としてモデル化した。週当たり分娩数の中央値は 3 期で同様だった（デルタ前期間 216，デルタ期間 239，オミクロン期間 222)。2641 の妊娠中に診断された SARS-CoV-2 感染が認められ、デルタ前期間が 1298（週当たりの中央値 17 症例)，デルタ期間が 431（週当たりの中央値 14 症例)，オミクロン期間が 912（週当たりの中央値 138 症例）だった。感染者で完全にワクチン接種していたのは、デルタ前期間で 2 人（0.15%)，デルタ期間で 49 人 (11.4%)，オミクロン期間で 256 人 (28.1%) だった。2641 症例のうち、112 例 (4.2%) が重症または危篤だった。これらには、デルタ前期間の重症または危篤症例が 53 例 (4.1%)（0 人がワクチン接種)，デルタ期間が 51 人（11.8%）（2 人がワクチン接種)，オミクロン期間が 8 人（0.9%）（2 人がワクチン接種）だった。デルタ前期間と比較して、デルタとオミクロンが支配的だった期間は、増加した感染と相関していた（それぞれ発生率比 3.07［95%CI：2.46-3.82］及び 10.09［7.42-13.69］)。ワクチン接種で補正後、デルタ前期間と比較して、デルタの支配性は上昇した（オッズ比 2.93［95%CI：1.18-7.69］)、オミクロンは低下した（オッズ比 0.20［0.05-0.83］）妊娠期の重症または危篤疾患と相関していた。研究期間に娩出された 1919 人の新生児のうち、1015 人が検査され、32 人（3.1%）が SARS-CoV-2 陽性だった（13 人がデルタ前期間，8 人がデルタ期間，11 人がオミクロン期間)。有意な疾患だった新生児はいなかった。デルタ前期間，デルタ期間，オミクロン期間で早期の新生児陽性率に差は無かった（p=0.39)。29 人（90.6%）の新生児は重篤でない疾患の母親から生まれ、20 人の感染した新生児の 18 人（90%）は、ワクチン接種の資格があるのにワクチン未接種の人から 2020 年 12 月以後に生まれた [1054]。

☆南アフリカで、デルタ変異株とオミクロン変異株が流行していた時期に行われた Sinonke 第 3b Ad26.COV2.S ワクチン試験（南アフリカの 9 州の 360 のワクチン施設における医療従事者を登録）での打ち抜き感染を調べた研究は、477,234 人の医療従事者が Ad26.COV2.S の単回接種を 2021 年 2 月 17 日～5 月 17 日に受け、230,488 人の医療従事者が Ad26.COV2.S の 2 回目接種を 2021 年 11 月 9 日～12 月 16 日に自発的に受けた。3 つの SARS-CoV-2 が支配的に流行していた時期を感染期間と定義するのに、代理の日付を用いた。2021 年 2 月 17 日（Sisonke 研究の開始）～5 月 17 日をベータ期間，2021 年 5 月 18 日～11 月 14 日をデルタ期間，2021 年 11 月 15 日～2022 年 1 月 31 日をオミクロン期間とした。2021 年 2 月 17 日～5 月 17 日は、ベータ期間の終わりの尾部だったため、この期間の詳しい解析は発表しない。2021 年 2 月 17 日～2022 年 1 月 31 日の打ち抜き感染，COVID-19 に関連し

[1054] Adhikari, E. H., et al. COVID-19 cases and disease severity in pregnancy and neonatal positivity associated with Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) variant predominance. JAMA 2022; 327: 1500-1502. https://doi.org/10.1001/jama.2022.4356

た入院（COVID-19 陽性となった参加者の入院），COVID-19 に関連した死亡を、参加者が Ad26.COV2.S の 1 回目及び 2 回目接種を何時受けたかを含めて解析した。また、参加者が Ad26.COV2.S の単回接種後、主としてデルタ変異株とオミクロン変異株に暴露された最初の 78 日間の打ち抜き感染の頻度と重症度を評価した。人口統計額的特徴と併存疾患は自己報告され、ワクチン接種者は電子的ワクチン・データ・システムにワクチンの詳細を記録した。COVID-19 について研究中の人の定義が研究期間中一定のままだった。SARS-CoV-2 PCR 検査は診断の一番の標準だったが、国家的に認められた抗原検査が 2021 年 10 月に PCR の代替として導入された。SARS-CoV-2 検査の基準も研究期間中一定のままだった。打ち抜き感染は能動的及び受動的サーベイランスを用いてモニターされた。Sisonke 試験のデータと各種国家データベースを繋ぐことで、SARS-CoV-2 感染と再感染，COVID-19 関連入院，COVID-19 関連死亡の参加者を同定した。更に、参加者は、ワクチン接種後、電話かオンラインで打ち抜き感染を報告するよう奨励するテキスト・メッセージを受け取った。プロトコール安全性チームが全入院患者と接種し、疾患重症度を確認し、結果を確かめた。打ち抜き感染に関連した全死亡が調べられた。再感染した医療従事者は全ての関係した研究期間で含まれた。2 つの陽性検査が互いに 90 日以内であれば、同じ感染と考えた。年齢は入院データを用いて 3 分位にカテゴリー化した。デルタ変異株に対する、オミクロン変異株による感染への年齢と性の影響を調べた補正オッズ比が、州を変量とするロジスティック回帰を用いて、繰り返す事象の患者内のクラスターを補正して計算された。同様の解析が入院についても行われた。オミクロン期間のピーク時（2021 年 12 月 14 日）に、1 日の感染はデルタ期間のピーク時（2021 年 7 月 6 日）の 3 倍以上だった。しかし、デルタ期間と異なり、オミクロン期間には、入院の、症例からの明確で早期の分離を認めた。デルタ期間の最初の 78 日と比較して、オミクロン期間の最初の 78 日間の打ち抜き感染のオッズは、男性（11%低いオッズ）と高齢者群（31～54 歳の年齢群で 28%低いオッズ，55 歳以上の年齢群で 53%低いオッズ）で有意に減少した。打ち抜き感染を起こした参加者の年齢の中央値はデルタ期間では 43 歳（IQR : 35-51）で、オミクロン期間では 40 歳（32-49）だった。打ち抜き感染が報告された時の最初のワクチン接種後の日数の中央値は、デルタ期間では 98 日（IQR : 67-120），オミクロン期間では 259 日（224-280）だった。入院のオッズは、男性と高齢群では、デルタ期間よりオミクロン期間で有意に低かった（31 歳～54 歳の年齢群では 56%低いオッズ，55 歳以上の年齢群で 76%低いオッズ）。オミクロン期間に打ち抜き感染で入院した患者は、デルタ期間に入院した患者と比較して、1.54 倍より HIV に感染していた。対照的に、オミクロン期間では高血圧（オミクロン期間では 21%に対してデルタ期間では 35%），糖尿病（オミクロン期間では 10%に対してデルタ期間では 23%）が有意に低いオッズだった。オミクロン期間には、打ち抜き感染を起こした入院患者のより低い割合が集中治療（デルタ期間では 7%に対してオミクロン期間では 3%，p<0.001），換気（7%対 2%），酸素（42%対 16%）を必要とした。オミクロン期間とデルタ期間の間で、打ち抜き感染を起こした入院患者におけるがん（0.8～1.5%），結核（0.1%），慢性肺疾患（0.6～

1.2%）の有病率に有意な差は無かった。併存疾患を補正すると、必要とされた医療のレベル（酸素の必要や患者が換気を受けたかで測定）はデルタ期間よりも、オミクロン期間の方が有意に低かった。更に、オミクロン期間では、集中治療から高治療への移行が認められた。各期間の最初の 78 日間に入院し、退院データが利用可能だった医療従事者（n=1926）の中で、入院期間の中央値はベータ期間では 5 日（IQR：2-11，n=47），デルタ期間では 5 日（3-10，n=1416），オミクロン期間では 3 日（2-6，n=882）だった（p<0.0001）。オミクロン期間に感染した 17,650 人の医療従事者のうち、28 人（0.16%）及び 786 人（4.5%）がそれぞれ、ベータ及びデルタ期間に感染した既往があって、ベータ変異株の感染の既往からの交差防御、または、隣接する期間のためにデルタ感染の再活性化の可能性を示唆していた。最初ベータやデルタ期間に感染していて再感染した医療従事者のベースラインの性質（年齢，性，併存疾患）を比べた際に有意な違いは無かった[1055]。

［南アフリカでオミクロンによって起こされた COVID-19 の経過は、2021 年 3 月までに一部の人口で 68%に達していた、高い人口抗体陽性率によって緩和された。そのため、所見は世界に一般化はされない。オミクロン期間にはデルタ期間より多くの打ち抜き感染があたが、オミクロン感染と関連した COVID-19 は、より低い重症度であることを確認した。この低下した重症度は、SARS-CoV-2 の高い人口抗体陽性率によって起こされたと考えられる。再感染と初感染の両方を含むオミクロン期間の打ち抜き感染の急な増加は、経時的なワクチンの効果の減衰，オミクロン変異株の増加した感染性，オミクロン変異株の増加した感染性，オミクロン変異株の免疫逃避，または、これらの因子の組み合わせによって起こったと考えられる。］

☆☆米国の 21 病院に入院した患者において、SARS-CoV-2 アルファ，デルタ，オミクロン変異株と相関した COVID-19 の臨床的重症度と、各変異株と関係した入院を防止する mRNA ワクチンの効果を比較した前向き症例対照研究では、入院した 11,690 人の成人（18 歳以上）のうち、5728 人は COVID-19（症例）があり、5962 人は COVID-19 が無かった（対照）。患者はウイルス全ゲノム・シークエンスに基づいて SARS-CoV-2 変異株群に分類され、シークエンスで系統が分からなければ、入院時に支配的に流行している変異株とした（アルファ［2021 年 3 月 11 日～6 月 3 日］，デルタ［2021 年 6 月 4 日～12 月 25 日］，オミクロン［2021 年 12 月 26 日～2022 年 1 月 14 日］）。mRNA ワクチンの、各変異株（アルファ，デルタ，オミクロン）による入院を防止する効果は、検査陰性設計を用いて計算した。COVID-19 で入院した患者の中で、WHO の臨床進行スケール上の疾患重症度が、比例オッズ回帰を用いて変異株間で比較された。COVID-19 に関連した入院を防止する mRNA ワクチンの効果は、アルファ変異株に対して 2 回接種では 85%（95%CI：82-88），デルタ

[1055] Gora, A., et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections during periods of delta and omicron predominance, South Africa. Lancet 2022; 400: 269-271. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01190-4

変異株に対して 2 回接種では 85%（83-87），デルタ変異株について 3 回接種では 94%（92-95），オミクロン変異株に対して 2 回接種では 65%（51-75），オミクロン変異株に対して 3 回接種では 86%（77-91）だった。在院死亡率はアルファについて 7.6%（81/1060），デルタについて 12.2%（461/3788），オミクロンについて 7.1%（40/565）だった。COVID-19 で入院したワクチン未接種の患者では、WHO 疾患進行スケール上の重症度はデルタ変異株についてアルファ変異株よりも高く（補正比例オッズ比 1.28［95%CI：1.11-1.46］）、オミクロン変異株についてデルタ変異株よりも低かった（0.61［0.49-0.77］）。ワクチン未接種者と比較して、アルファ（補正比例オッズ比 0.33［0.23-0.49］），デルタ（0.44［0.37-0.51］），オミクロン（0.61［0.44-0.85］）の各変異株についてワクチン接種者では重症度は低かった[1056]。

［mRNA ワクチンは、アルファ，デルタ，オミクロン変異株と関連した CIVID-19 に相関した入院を防止するのに高度に有効であったが、デルタ変異株とアルファ変異株に対して 2 回接種が与えた防御と同様の、オミクロンに対する防御を達成するには 3 回目接種が必要だった。COVID-19 で入院した成人では、オミクロン変異株はデルタ変異株より低い疾患重症度と相関していたが、なお、実質的な疾患率と死亡率だった。COVID-19 で入院したワクチン接種患者では、全変異株について、ワクチン未接種患者よりも低い疾患重症度だった。］

☆オミクロン BA.1 感染後の COVID-19 死亡の、デルタ（B.1.617.2）と比較したリスクを調べた、2021 年 12 月 1 日～30 日の英国イングランドにおける後ろ向きコホート研究では、国家サーベイランスで SARS-CoV-2 検査陽性で、オミクロン BA.1 またはデルタの感染だった 18～100 歳の 1,035,149 人が対象となった。主要評価項目は死亡確認記録で同定された COVID-19 死亡だった。原因特異的 Cox 比例ハザード回帰モデル（非 COVID-19 死亡を検閲している）を性，年齢，ワクチン接種状態，感染の既往，カレンダー時，民族，多種貧困順位の指標，世帯貧困，大学の学位，不可欠な労働者（keyworker），生誕カウンティ，主たる言語，地域，障害，併存疾患で補正した。変異株と性，年齢，ワクチン接種状態，併存疾患との間の相互作用も調べられた。COVID-19 死亡のリスクは、広い範囲の可能性のある交絡を補正後、オミクロン BA.1 について、デルタと比較して、66%（95%CI：54-75；ハザード比 0.34［95%CI：0.25-0.46］）低かった。オミクロンについてのデルタと比較した COVID-19 死亡リスクの低下は、、18～59 歳の人（死亡数：デルタ 46，オミクロン 11；ハザード比 0.14［95%：0.07-0.21］）において、70 歳以上の人（死亡数：デルタ 113，オミクロン 135；ハザード比 0.44［95%：0.32-0.61］，p<0.0001）と比較して、より顕著だった。

[1056] Lauring, S. A., et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccine against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. BMJ 2022; 376: e069761. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069761

変異株と併存疾患の数との間で、リスクの違いは認められなかった[1057]。

☆SARS-CoV-2 の懸念される変異株であるオミクロンは、デルタよりも軽症であるようである。ワクチン接種者における症状の発生率，入院リスク，症状の持続を定量した英国の前向き経時的な観察研究では、ZOE COVID app（以前 COVID Sympton Study App として知られていた）での自己報告テスト結果と症状からデータを集めた。資格ある参加者は、16～99 歳で、英国にベースがあり、BMI が 15～55 kg/m2 で、SARS-CoV-2 ワクチンを少なくとも 2 回接種していて、症状があり、研究期間に、SARS-CoV-2 の症候性の PCR またはラテラル・フロー検査で陽性となった人だった。主要評価項目は、デルタが流行した期間の参加者と比較した、オミクロンが流行した期間の参加者での、陽性検査の前後 7 日以内の、決まった症状（そのうち 32 を app でモニターした）を起こすか、入院の確率だった。2021 年 6 月 1 日～2022 年 1 月 17 日に、SARS-CoV-2 検査陽性となり、ZOE app で症状を報告した 63,002 人の参加者を同定した。これらの参加者を、2 つの期間（2021 年 6 月 1 日～11 月 27 日，デルタの発生割合>70%，n=4990；2021 年 12 月 20 日～2022 年 1 月 17 日，オミクロンの発生割合>70%，n=4990）で、1 対 1 で、年齢，性，ワクチン接種回数で適合した。嗅覚の消失は、オミクロンが流行した期間で、デルタが流行した期間よりも少なかった（16.7% vs 52.7%，オッズ比［OR］0.17［95%CI：0.16-0.19］，p<0.001）。喉の痛みはオミクロンの流行した期間で、デルタが流行した期間よりも少なかった（70.5% vs 60.8%，0.55［1.43-1.69］，p<0.001）。入院率は、オミクロンの流行した期間で、デルタが流行した期間よりも低かった（1.9% vs 2.6%，OR 0.75［0.57-0.98］，p=0.03）[1058]。

☆スコットランド全体の早期パンデミック評価と増強した COVID-19 調査のプラットフォーム（EAVE II）を用いた研究において、2021 年 11 月 1 日～12 月 19 日の期間をカバーするネスト化された検査陰性設計の発生症例対照研究を用いたコホート解析を行い、オミクロンの重症度と 2 回接種後 25 週以上との比較での症候性疾患に対するワクチンの追加接種の効果の初期的な推計を行った。スコットランド中の 940 の一般医から得たプライマリー・ケアのデータが検査データと入院データに結び付けられた。懸念すべき変異株（VOC）であるデルタ（S 遺伝子陽性と定義）とオミクロン VOC（S 遺伝子陰性と定義）の感染の間の転帰を比較した。症候性 SARS-CoV-2 感染に対する効果を、RT-PCR 陽性で確認された感染で調べた。2021 年 12 月 19 日までにスコットランドで 23,840 の S 遺伝子陰性症例が

[1057] Ward, I. L., et al. Risk of covid-19 related deaths for SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) compared with delta (B.1.617.2): retrospective cohort study. BMJ 2022; 378:e070695 https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070695

[1058] Menni, C. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. Lancet 2022; 399: 1618-1624. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00327-0

あり、それは 20～39 歳（11,732［49.2%］）が多かった。再感染である可能性のある S 遺伝子陰性症例の割合は S 遺伝子陽性症例より 10 倍多かった（7.6%対 0.7%，p<0.0001）。S 遺伝子陰性では 15 の入院があり、補正した期待に対する観察された入院比（adjusted observed to expected admission ratio）は 0.32（95%CI：0.19-0.52）だった。追加ワクチン接種は 2 回目接種後 25 週以上で陽性となった人と比較して症候性 S 遺伝子陰性感染の 57%（54-60）の減少と相関していた [1059]。
［オミクロンはデルタと比較して 3 分の 2 の入院リスクの低下と相関していた。ワクチンの追加接種は、2 回目接種後 25 週以上と比較して、オミクロンのための症候性 COVID-19 に対する実質的な付加的低下を起こした。］

☆mRNA ワクチン接種率が高く、広範な無料の PCR 検査容量のある国家である、デンマークにおいてオミクロン変異株（B.1.1.529）への感染をデルタ変異株（B.1.617.2）の感染と比較した、感染後の SARS-CoV-2 関連入院のリスクを見積もった観察コホート研究では、2021 年 11 月 21 日（最初のオミクロン陽性検体の日）～12 月 19 日に取得された検体でデンマークにおける RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 感染の全症例を対象とした。個人は国家 COVID-19 調査システムのデータベースで同定され、それはオミクロン症例を検出した変異株特異的 RT-PCR の結果と SARS-CoV-2 関連入院（研究の主要評価項目）のデータを含んでいた。オミクロンの感染後の入院のリスク比（RR）をデルタと比較して、全体とワクチンの状態で階層化し、再感染の状態，性，年齢，合併症，時間で補正した、堅い SEs のポワソン回帰モデルで計算した。2021 年 12 月 21 日～12 月 19 日に、SARS-CoV-2 に感染した 188,980 人の個人の中で、38,669 人（20.5%）がオミクロン変異株の感染だった。SARS-CoV-2 に関連した入院とオミクロン症例は研究期間の間に増加した。全体で、188,980 人のうちの 124,313 人（65.8%）の個人がワクチン接種し、ワクチン接種は、ワクチン未接種や 1 回だけの接種の症例と比較して低い入院リスク（補正 RR 0.24［95%CI：0.22-0.26］）だった。デルタ感染症と比較して、オミクロンの感染は 0.64（95%CI：0.56-0.75；オミクロン症例の 0.6%［222/38,669］が入院したのに対し、デルタ症例の 1.5%［2213/150,331］）の補正した入院の RR と相関していた。ワクチン接種状態による同様の比較では、入院の RR はワクチン未接種や 1 回の接種だけの症例では 0.57（0.44-0.75），2 回接種者では 0.71（0.60-0.86），3 回接種者では 0.50（0.32-0.76）だった [1060]。
［オミクロン感染ではデルタ感染と比較して、ワクチン接種者と未接種者の両方で、入院の有意に低いリスクが認められ、オミクロンの生得の重症度の低下を示唆していた。］

[1059] Sheikh, A., et al. Severity of omicron variant of concern and effectiveness of vaccine boosters against symptomatic disease in Scotland (EAVE II): a national cohort study with nested test-negative design. Lancet Infect Dis 2022; 22: 959-966. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00141-4
[1060] Bager, P., et al. Risk of hospitalization associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 967-976. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00154-2

◎大規模で多様な統合された医療システムにおいて SARS-CoV-2 診断後 21 以内の重症臨床転帰のリスクを調べた後ろ向きコホート研究では、SARS-CoV-2 に感染した 118,078 人の中で、48,101 人（41%）はオミクロン（B.1.1.529）期間の間，69,977 人（59%）はデルタ（B.1.617.2）期間の間だった。全ての入院（2.4%対 7.8%．補正ハザード比［aHR］0.55［95%CI：0.51-0.59］），低流量酸素補助（1.6%対 6.4%，aHR 0.46［0.43-0.50］），高流量酸素補助（0.6%対 2.8%，aHR 0.47［0.41-0.54］），侵襲的人工呼吸（0.1%対 0.7%，aHR 0.43［0.33-0.56］），死亡（0.2%対 0.7%，aHR 0.54［0.42-0.70］）の累積的発生率は、オミクロン期間において、デルタ期間よりも低かった。入院のリスクはワクチン未接種の人（aHR 8.34［7.25-9.60］）と初回の COVID-19 ワクチン接種シリーズを完了した人（aHR 1.72［95%CI：1.49-1.97］）で、初回のワクチン接種シリーズと追加接種を完了した人と比較して高かった。重症臨床転帰の強いリスク因子は、高齢，高い BMI，選択した併存疾患だった [1061]。

◎ツワネ母子 COVID-19 研究は、南アフリカにおける COVID-19 感染第 4 波の最初の 6 週間に、ツワネ地区において、SARS-CoV-2 に陽性となり、全ての理由で入院した小児患者（19 歳以下）の臨床症状と転帰を調べた多施設観察研究である。(1) COVID-19 のライン・リスト，（2）照合された SARS-CoV-2 の検査データ，（3）SARS-CoV-2 のゲノム・シークエンス・データ，（4）COVID-19 の入院調査，（5）13 歳以下の小児における公的セクターの COVID-19 関連入院の臨床データ、の 5 つのデータ源を用いた。2021 年 10 月 31 日～12 月 11 日に、ツワネ地区の 6287 人の小児と青年が COVID-19 であると記録された。この期間に、2550 人の COVID-19 患者が入院し、そのうち 462 人（18%）が 19 歳以下だった。小児症例の数は、以前の 3 つの SARS-CoV-2 の波より多く、成人の入院に先立って、何時になく増加していた。この地区において 75 の成人と小児のウイルス検体がシークエンスされ、そのうち 74（99%）がオミクロン変異株だった。詳細な臨床的記録は、入院した 13 歳以下の COVID-19 の 183 人の小児のうち 138 人（75%）利用可能だった。138 人の小児のうち 87 人（63%）は 0～4 歳だった。138 例のうち 61 例（44%）で COVID-19 は最初の診断で、その症状は、熱（61%［37/61］），咳（57%［35］），息切れ（31%［19］），痙攣（31%［19］），嘔吐（26%［16］），下痢（25%［15］）などだった。入院期間の中央値は 2 日（IQR：1-3）だった。データが利用可能だった 138 人の小児のうち 122 人（88%）は通常の病棟ケアを、27 人（20%）は酸素療法が必要だった。研究期間に、138 人の小児のうち 7 人（5%）が換気され、4 人（3%）が死亡したが、全員が複雑な基礎合併疾患と関係し

[1061] Skabinski, J. et al. Risk of severe clinical outcomes among persons with SARS-CoV-2 infection with differing levels of vaccination during widespread Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variant circulation in Northern California: A retrospective cohort study. Lancet Reg Health Am 2022; 12: 100297. https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100297

ていた。全小児と、データが利用可能な 84 人の親と監護者のうちの 77 人（92%）は COVID-19 のワクチン接種を行っていなかった [1062]。

◎ワクチン接種対象ではない 5 歳未満の小児の米国におけるオミクロン（B.1.1.529）変異株が支配的となる前と後でのオミクロン感染の発生率と臨床帰結を調べたコホート研究（2021 年 9 月 1 日～2022 年 1 月 31 日）では、TriNetX Analytics Platform を用い、66 の医療組織からの 9000 万人の電子的医療記録を集めて非同定化した。TriNetX に構築された解析機能は、患者レベルの解析を行い、人口レベルのデータだけを報告することが出来た。患者は 50 州からの米国人口の 28%を代表していて、多様な地理，年齢，人種，収入，保険群をカバーしていた。自己同定の人種と民族も、その SARS-CoV-2 感染リスクと転帰との相関のために含まれた。研究集団は SARS-CoV-2 の感染の既往の無い 5 歳未満の小児の 3 つのコホートで、それらは（1）オミクロンコホート：2021 年 12 月 26 日～2022 年 1 月 25 日の SARS-CoV-2 感染者，（2）デルタ（B.1.167.2）コホート：2021 年 9 月 1 日～2021 年 11 月 15 日の SARS-CoV-2 感染者，（3）デルタ 2 コホート：2021 年 11 月 16 日～11 月 30 日 SARS-CoV-2 感染者、だった。デルタ 2 コホートは、遅い時期と短い感染期間を補正するために作られた。2021 年 9 月 1 日～2022 年 1 月 31 日の SARS-CoV-2 感染の既往の無い小児における月毎の SARS-CoV-2 感染の発生率（1000 人当たり 1 日当たり新症例）を、2 つの年齢群に階層化（0～2 歳と 3～4 歳）して調べた。重症臨床転帰がオミクロンとデルタ・コホートの間で、及びデルタ 2 とデルタ・コホートの間で異なるか否かを調べた。コホートは、人口統計学的因子について傾向スコアで適合された。死亡，救急部受診，入院，ICU 入院，SARS-CoV-2 感染後 14 日以内の人工呼吸の必要のリスクが、適合したコホートの間で比較された。5 歳未満の 651,640 人の小児が対象となった。（1）オミクロン・コホート：22,772 人の小児，（2）デルタ・コホート：66,692 人の小児，（3）デルタ 2・コホート：10,496 人の小児、だった。SARS-CoV-2 感染の月毎の発生率は、2021 年 9 月～11 月（デルタが支配的な期間）は概ね安定（1000 人当たり 1 日当たり 1.0～1.5 症例）していたが、オミクロン変異株の出現に一致して、2021 年 12 月に 1000 人当たり 1 日当たり 2.4～5.6 症例に急増した。SARS-CoV-2 の月毎の発生率は 2022 年 1 月の前半（オミクロンが支配的な期間）に 1000 人当たり 1 日当たり 8.6 症例でピークとなり、2022 年 1 月後半に 8.2 になった。オミクロンの感染の発生率は、3～4 歳の小児より、0～2 歳の小児で高かった。オミクロン・コホートはデルタ・コホートより若くて合併症が少なかったが、差異は適合後は排除された。オミクロンに感染した小児の重症臨床転帰のリスクは、有意に適合したデルタに感染した小児より低かったが、デルタ 2・コホートの重症臨床転帰のリスクは、デルタ・コホートと

[1062] Cloete J., et al. Paediatric hospitalisations due to COVID-19 during the first SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant in South Africa: multicentre observational study. Lancet Child Adolesc Health 2022; 6: 294-302. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(22)00027-x

変わらなかった。全コホートで 10 未満の死亡だった [1063]。
［5 歳未満の小児で、オミクロン変異株の SARS-CoV-2 感染の発生率はデルタ変異の 6～8 倍だったが、重症臨床転帰はデルタ変異株より少なかった。］

☆☆イスラエルにおける最大の医療機構のデータを用いて、2021 年 11 月 23 日またはそれ以後にワクチン接種した 5～11 歳の小児のコホートを同定し、彼等をワクチン未接種の対照者と適合して、オミクロン波の間に新たにワクチン接種した小児における BNT162b2 の効果を推計した。記録された SARS-CoV-2 感染と症候性 COVID-19 に対するワクチンの効果を 1 回目及び 2 回目接種後に推計した。2022 年 1 月 7 日までの 2 つの研究群における各転帰の累積的発生率は Kaplan-Meier 推計法を用いて推計し、ワクチンの効果は 1 からリスク比を差し引いて計算した。また、ワクチンの効果を年齢のサブ群で推計した。136,127 の研究期間にワクチン接種して資格ある小児のうち、94,728 人がワクチン未接種の対照者と適合された。記録された感染に対する推計されたワクチンの効果は、1 回目接種後 14～27 日で 17%（95%CI：7-25），2 回目接種後 7～21 日目で 51%（39-61）だった。2 回目接種後 7～21 日の研究群間の絶対リスク差は、記録された感染について 100,000 人当たり 1905 事象（95%CI：1294-2440），症候性 COVID-19 について 100,000 人当たり 599 事象（296-897）だった。症候性 COVID-19 に対する推計されたワクチンの効果は、1 回目接種後 14～27 日で 18%（95%CI：-2-34），2 回目接種後 7～21 日目で 48%（29-63）だった。最も若い年齢群（5～6 歳）で、最も年長の群（10～11 歳）より、高いワクチンの効果へ向かっての傾向が観察された [1064]。

年齢群別のワクチンの効果

年齢群	記録された SARS-CoV-2 感染に対して（95%信頼区間）	症候性 COVID-19 に対して（95%信頼区間）
5～6 歳	68%（43-84）	69%（30-91）
7～9 歳	56%（41-68）	49%（6-76）
10～11 歳	38（18-53）	36%（0-61）

☆☆オミクロン（B.1.1.529）変異株が支配的な疫学的状況における 5～11 歳における BNT162b2 の効果を調べたイタリアの後ろ向き人口解析では、国家 COVID-19 調査システムと国家ワクチン登録を繋げることによって SARS-CoV-2 感染と、入院または死亡に至る感染と定義された重症 COVID-19 に対するワクチンの効果を調べた。感染の診断の既往の無い 5～11 歳の全イタリアの小児が対象資格があり、2022 年 1 月 17 日～4 月 13 日に経過

[1063] Wang, L. et al. Incidence rates and clinical outcomes of SARS-CoV-2 infection with the Omicron and Delta variants in childen younger than 5 years in the US. JAMA Pediatr 2022; 176: 811-813. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.0945
[1064] Cohen-Stavi, C. J., et al. BNT162b2 vaccine effectiveness against omicron in children 5 to 11 years of age. N Engl J Med 2022; 387: 227-236. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2205011

観察された。一貫しないワクチン・データの小児，研究開始日前に SARS-CoV-2 感染と診断された小児，居住自治体情報が無い小児は、全て除外された。ワクチン未接種の小児を参照群として、部分的にワクチン接種された（1 回接種）及び完全にワクチン接種された（2 回接種）小児におけるワクチンの効果を推定した。2022 年 4 月 13 日までに、研究対象となった 5～11 歳の 2,965,918 人の小児のうちの 1,063,035 人（35.8%）が 2 回のワクチン接種を受け、134,386 人（4.5%）の小児が 1 回だけの接種を受け、1,768,497 人（59.6%）はワクチン未接種だった。研究期間の間に、766,756 例の SARS-CoV-2 感染と 644 例の重症 COVID-19（627 例の入院，15 例の ICU 入院，2 例の死亡）が明らかになった。全体で、完全ワクチン接種群でのワクチンの効果は SARS-CoV-2 感染に対して 29.4%（95%CI：28.5-30.2），重症 COVID-19 に対して 41.1%（22.2-55.4）で、部分ワクチン接種群でのワクチンの効果は SARS-CoV-2 感染に対して 27.4%（26.4-28.4），重症 COVID-19 に対して 38.1%（20.9-51.5）だった。感染に対するワクチンの効果は完全なワクチン接種後 0～14 日で 38.7%（37.7-39.7）でピークとなり、完全なワクチン接種後 43～84 日には 21.2%（19.7-22.7）に低下した [1065]。

［イタリアにおける SARS-CoV-2 感染と重症 COVID-19 を防ぐための 5～11 歳の小児における COVID-19 に対するワクチン接種は、12 歳以上の人においてよりも、効果が低かった。］

☆☆カタールにおいて、以前の感染が、オミクロン及び他の SARS-CoV-2 感染によって起こされる新たな症候性症例を防御する効果を調べた研究では、COVID-19 検査，ワクチン接種，臨床感染データ，関連する人口統計学的詳細を、パンデミック開始からのカタールにおける PCR 検査，ワクチン接種，COVID-19 のための入院と死亡の全てのデータを含む国家 SARS-CoV-2 データベースから抽出した。再感染を防ぐ以前の感染の効果は、感染から回復した人における、未感染の人と比較した、感染への感受性の低下割合と定義された。以前の感染は新たな PCR 検査陽性所見の前の少なくとも 90 日での PCR 検査での陽性結果と定義された。検査陰性症例対照設計が用いられた。更に、ワクチン接種の状態を補正した、及びワクチン接種者を除いた解析感受性解析を行った。症例患者（PCR 検査陽性の人と定義）と対照者（PCR 検査陰性の人と定義）が性，10 年年齢群，国籍，PCR 検査のカレンダー週によって適合させ、カタールにおける SARS-CoV-2 暴露のリスクの既知の違いを調整した。疫学的に関連性のある再感染が解析において考慮されることを確保するため、PCR のサイクル閾値（Ct）が 30 以下の記録された感染を研究対象とした。（再感染は、しばしば無視できる症状で高い Ct で起こるが、それらは減少した疫学的意義を示している。）また、以前の感染が再感染による入院や死亡を防ぐ効果を計算した。全体の研究対象集団はカ

[1065] Sacco, C., et al. Effectiveess of BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 in children aged 5-11 years in Italy: a retrospective analysis of January-April, 2022. Lancet 2022; 400: 97-103. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01185-0

タールの全人口を代表していて、様々な解析の研究対象横断的に年齢の中央値は 31 歳～35 歳だった。以前の感染と、症例及び対照者の PCR 検査の間隔の中央値は、アルファ変異株の解析については 279 日（IQR：194-313），ベータ変異株の解析については 285 日（213-314），デルタ変異株の解析については 254 日（159-376），オミクロン変異株の解析については 314 日（268-487）だった。以前の感染が再感染を防ぐ効果は、アルファ変異株に対して 90.2%（95%CI：60.2-97.6），ベータ変異株に対して 87.5%（75.8-91.7），デルタ変異株に対して 92.0%（87.9-94.7），オミクロン変異株に対して 56.0%（95%CI：50.6-60.9）だった。感受性解析では、研究設計から期待された通り、研究結果が確認され、ワクチンが誘導した免疫を調整するために用いられた方法にかかわらず、堅固な結果だった。以前の感染からの期間を補正した付加的解析でも、研究結果が確認された。再感染した患者では、重症 COVID-19 への進展はアルファ変異株で 1 人，ベータ変異株で 2 人，デルタ変異株では居なく、オミクロン変異株では 2 人だった。再感染で危篤または致死的 COVID-19 となった事例は無かった。重症，危篤，致死的 COVID-19 についての効果は、アルファ変異株について 69.4%（95%CI：-143.6-96.2），ベータ変異株について 88.0%（50.7-97.1），デルタ変異株について 100%（95%CI：43.3-100），オミクロン変異株について 87.8%（47.5-97.1）だった [1066]。

［以前の感染が再感染を防ぐ効果は、オミクロン変異株に対しては他の変異株より低かったが、なお相当に高かった。更に、入院や死亡を防ぐ効果は、変異株のタイプにかかわらず、強かった。］

☆RT-PCR 検査結果を含む、国家全体の、個人参照可能な、デンマークの登録データを解析し、Cox 回帰を用いたコホート研究を行い、ワクチン未接種者において初回感染前後の SARS-CoV-2 感染率を、性，年齢，併存疾患，居住地域で補正して比較した。再感染に対する防御は、1－ハザード比で計算された。症候性感染及び入院に至る感染に対する防御も計算された。症候性と無症候性で区分けされた感染の有病率は、初感染と再感染について比較された。経過観察期間を、各変異株が支配的だった、異なる互いに排他的な期間に限ることによって、より早期の変異株の最初の感染後の主たるウイルス変異株の各々に対する防御も調べた。2021 年 7 月まで、再感染に対する推計された防御は 83.4%（95%CI：82.2-84.6）だったが、65 歳以上では低かった（72.2%［53.2-81.0］）。やや高い推計が症候性感染については認められ、全体で 88.3%（85.9-90.3）だった。症状を報告しない最回の症例は再感染を経験し易かった（オッズ比 1.48［95%CI：1.35-1.62］）。2021 年秋までに、感染はデルタ変異株によってほぼ排他的に起こるようになっていて、最近の最初の感染後の推計された防御は 91.3%（89.7-92.7）だったに比較して、前年 1 年にかけての最初の感染後の防御は 71.4%（66.9-75.3）だった。オミクロンについては、過去 3～6 ヶ月のより早期の変異株

[1066] Altarawneh, H. N., et al. Protection against the omicron variant from previous SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2022; 386: 1288-1290. https://doi.org/10.1056/NEJMc2200133

の最初の感染は、51.0%（50.1-52.0）の推計される防御をもたらしたが、12 ヶ月以上前の最初の感染では、19.0%（17.2-20.5）の防御にすぎなかった。より早期の感染による、新たな感染のための入院に対する防御は、アルファ変異株について 86.6%（46.3-96.7），デルタ変異株について 97.2%（89.0-99.3%），オミクロン変異株について 69.7%（51.5-81.2）だった [1067]。

☆オミクロン変異株の感染から回復した人における中和プロファイルについては良く分かっていない。オーストリアの研究者は、後ろ向き研究において、事前に存在する SARS-CoV-2 免疫を持つまたは持たない、オミクロン BA.1 変異株の感染から回復した人から得た血清検体における、6 つの SARS-CoV-2 変異株に対する中和プロファイルの解析結果を報告した。オミクロン BA.1 変異株の感染の間の最初の PCR 陽性後 5 日～42 日に血清検体を得た。オミクロン BA.1 変異株に感染する前に、SARS-CoV-2 免疫の 4 つうちの 1 つを持つ人を対象としたが、それらは、事前の SARS-CoV-2 感染の無いワクチン接種者（15 人）; 事前の SARS-CoV-2 感染の無いワクチン未接種者（18 人）; D614G（野生型），アルファ，デルタ変異株への感染の既往のあるワクチン接種者（11 人）; D614G（野生型），アルファ，デルタ変異株への感染の既往のあるワクチン未接種者（15 人）だった。野生型，アルファ，ベータ，P1（ガンマ），デルタ，オミクロン BA.1 の複製可能な SARS-CoV-2 変異株に対する中和抗体を解析した。全変異株に対する中和抗体価はオミクロン BA.1 打ち抜き感染後のワクチン接種者及びオミクロン BA.1 変異株に感染する前に野生型，アルファ，ベータ変異株に感染していたワクチン接種者またはワクチン未接種者で高かった。オミクロン BA.1 変異株に対する平均中和抗体価は、ワクチン接種者の中では他の変異株に対する平均中和抗体価より低かったが、BA.1 変異株に感染する前に野生型，アルファ，デルタ変異株に感染していたワクチン未接種者の中での、他の変異株に対する平均中和抗体価と同様だった。対照的に、BA.1 変異株に感染する前にワクチン未接種だった人から得た検体には、主としてオミクロン BA.1 に対する中和抗体が在って、他の変異株に対する中和抗体は時に在るだけだった。驚くべきことに、再感染したと考えられる 2 人のワクチン未接種者はオミクロン BA.1 変異株だけに対する中和抗体を持ち、1 人のワクチン未接種者は全ての変異株に対する中和抗体が無かったが、これら 3 人は再感染の 2 ヶ月前にデルタ変異株についての 1 回の以前の PCR 陽性の報告があった。これらの人から得られた血清検体はデルタ変異株もオミクロン BA.1 以外の他の変異株の何れもを中和しなかったので、以前の PCR 検査は擬陽性の結果だった可能性があった [1068]。

[1067] Michlmayr, D., et al. Observed protection against SARS-CoV-2 reinfection following a primary infection: A Danish cohort study among unvaccinated using two year of nationalwide PCR-test data. Lancet Reg Health Eur 2022; 20: 100452. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100452

[1068] Rössler, A., et al. Neutralization profile after recovery from SARS-CoV-2 omicron infection. N Engl J Med 2022; 386: 1764-1766. https://doi.org/10.1056/NEJMc2201607

［データは、オミクロン BA.1 変異株は極端に強い免疫逃避変異株で、より早期の変異株と交差反応性がほとんど無いという仮説を支持する。BA.1 変異株に感染しただけ（以前の SARS-CoV-2 感染が無い）のワクチン未接種者は、オミクロン BA.1 以外の SARS-CoV-2 変異株の感染に対して十分には防御しないと考えられる。完全な防御にはワクチンが必要である。］

☆2021 年 12 月の SARS-CoV-2 感染の前例の無い増加は、イングランドと世界中のオミクロン変異株の迅速な拡散と同時に起こっている。英国の研究者は、SARS-CoV-2 の流行と 2021 年 11 月～12 月中旬の動態を REACT-1 研究の約 100,000 人の参加者で解析した。2021 年 12 月に、流行は高く、全国で、特にロンドンで迅速に成長していて、オミクロンのための感染の割合が増加していた。スワブの陽性率の大きな低下が、ワクチン未接種の若年の小児（5～11 歳）と比較して、ほとんどがワクチン接種した年長の小児（12～17 歳）の間で、また、ワクチン 2 回接種の成人と比較して、3 回目（ブースター）接種した成人の間で観察された [1069]。
［ワクチン接種とブースター接種の重要性を強化するが、オミクロン変異株の迅速な成長を抑制するには付加的な方策が必要である。］

☆現在デルタ変異株は世界の感染の 99%以上を起こしていると計算されるが、新たな懸念される変異株であるオミクロン（B.1.1.529）は最初に南アフリカで 2021 年 11 月 24 日に報告され、以来、多くの国で報告されている。南アフリカからの早期の報告では、既に 60～80%が感染の既往の抗体学的根拠のある人口において、オミクロンは高度伝搬性で、オミクロンは自然感染やワクチン誘導性の免疫を打ち抜くことが示唆されているが、早期の報告では、より重症ではない。オミクロンには従来の懸念される変異株と比較して多くの変異があり、多くは受容体結合モチーフの周囲に集中していて、30 のアミノ酸の置き換え、6 残基の欠失，3 残基の挿入がある。変異は他の部位にも認められ（受容体結合ドメインと N 末端ドメイン）、中和抗体に影響すると考えられる。オミクロンは元の Spike のシークエンスに基づく抗原を用いているワクチンを接種した人に感染する傾向が増加するのではないかと懸念されている。オックスフォード大学からの報告では、登録時に抗体陰性（抗ヌクレオカプシド抗体）だった Com-COV2 研究のコホートからの免疫血清で中和検査を行った。CHAdOx1 nCoV-19（ChAd；n=22）及び BNT162b2（BNT；n=21）の 2 回接種者で、接種間は 8～11 週（中央値 9）だった。検体は 2 回目接種後 28 日に採取した。オミクロンに対する生ウイルス中和効果価を早期のパンデミック SARS-CoV-2 系統である Victoria と比較し、ベータとデルタに対する抗体価とも比較した。相同 ChAd 接種を行った人の血清の中和抗体価は、1 人を除き全員で検出限界未満だった。相同 BNT 接種を受けた人の血清中

[1069] Elliott, P., et al. Rapid increase in Omicron infections in England during December 2021: REACT-1 study. Science 2022; 375: 1406-1411. https://doi.org/10.1126/science.abn8347

和抗体価の中央値は、Victoria 系統に対する 1609 からオミクロン変異株に対する 54 へ、29.8 倍の低下が認められ、1 人では検出限界未満だった。多くの場合、$FRNT_{50}$<1/20 で中和出来なかった検体でも、幾らかの残余中和活性は認められた [1070]。
［これらの中和抗体価の低下は、後の時点でより明確になると考えられる。既感染またはワクチン 2 回接種後の人での打ち抜き感染が増え、感染の波を起こす可能性があるが、重症，入院，死亡を起こすかについては根拠が無い。］

☆2021 年 11 月 24 日に新たな SARS-CoV-2 ウイルス分離株であるオミクロン B.1.1.529 のシークエンスが発表され、以前報告された変異株より Spike（S）に遙かに多くの変異を持っている。ワクチン接種者と、早期のパンデミックや、アルファ、ベータ，ガンマ，デルタなどで感染した人からの血清によるオミクロンの中和抗体価は大きく減少、または中和出来なかった。オミクロンに対する抗体価は 3 回目のワクチン接種で増強され、ワクチン接種され、デルタにも感染した人では高かった。オミクロンの変異は、強いモノクローナル抗体と商品開発中の抗体の大きなパネルのほとんどによる中和を完全に無くするか、大きく減少させた。オミクロンの S タンパクは以前のウイルスとは構造的に変化していて、選択の圧力により、変異を組み合わせて ACE2 により強い親和性で結合しているが、それは免疫逃避を促進する ACE2 受容体結合モチーフの多数の変異によって相殺されていて、複雑な変異のパターンが ACE との結合と抗体からの逃避を調整している [1071]。

☆最近の調査は、中和抗体の標的である spike タンパクに 36 までの変異を持つ SARS-CoV-2 オミクロン変異株（BA.1/B.1.1.529）の出現を明らかにした。ワクチンで誘導された液性免疫の逃避の可能性があるため、米独の研究者らは、mRNA-1273（88 人），BNT162b2（111 人），Ad26.COV2.S（40 人）の接種者からの血清の中和能を、野生型，デルタ，オミクロンの疑似ウイルスに対して測定した。初回シリーズの接種を最近（<3 ヶ月），以前に（6～12 ヶ月）受けた人や追加のブースター接種を受けた人を対象とし、SARS-CoV-2 感染の既往を考慮した。驚くべきことに、オミクロンの中和は、多くのワクチン接種者で検出されなかった。しかし、mRNA ワクチンでブースター接種を行った人では、オミクロンを中和することができ、野生型より 4～6 倍低下しているだけで、増強した中和抗体応答の交差反応性を示唆していた。更に、オミクロンの疑似ウイルスは、調べた他の変異株より効果的に感染していた [1072]。

[1070] Dejnirattisai, W., et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 omicron-B.1.1.529 variant by post-immunisation serum. Lancet 2022; 399: 234-236. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02844-0
[1071] Dejnirattisai, W., et al. SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 leads to widespread escape from neutralizing antibody responses. Cell 2022; 185: 467-484.E15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.046
[1072] Garcia-Beltran, W., et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. Cell 2022; 185: 457-466.E4.

［ブースター接種により、2 回接種と比較して、野生型に対しては 1～3 倍，デルタ変異株に対しては 3～9 倍，オミクロン変異株に対しては 19～27 倍の中和抗体価の上昇が認められた。］

☆SARS-CoV-2 オミクロン変異株の迅速な拡散は、このウイルスが世界的に支配的になることを示唆している。更に、spike タンパクにおける多数の変異は、このウイルスが感染やワクチン接種によって誘導された抗体を逃避するとの懸念を起こしている。ドイツの研究者は、オミクロンはヒトと動物の ACE2 を宿主細胞への侵入のために用いていて、オミクロンの spike タンパクは多くの治療的抗体に抵抗性であるが（バムラニビマブ，エステビマブ，イムデミマブは無効；カシリビマブは強く抑制）、ソトロズマブによる阻害には弱いままであることを報告した。同様に、オミクロンの spike は回復者や BNT162b2 でワクチン接種した人からの抗体による中和を、デルタ変異株の spike よりも 10～44 倍高い効率で逃避した。非相同 ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 ワクチン接種や BNT162b2 の 3 回目接種で誘導された抗体によるオミクロンの spike の中和は、より効率的だったが、オミクロンの spike は、なおデルタの spike より効率的に中和を逃避した [1073]。
［多くの治療用中和抗体はオミクロン変異株に効果が無く、BNT162b2 の 2 回接種は、この変異株によって起こされる重症に対して、適切な防御にならないと考えられる。］

☆SARS-CoV-2 B.1.1.529 変異株（オミクロン）は受容体結合ドメイン（RBD）に 15 の変異がある。オミクロンが、どの程度 RBD 中和抗体（NAbs）を逃避するかは直ちに調べる必要がある。中国の研究者は、高速酵母展示スクリーニングも用い、247 のヒト抗 RND NAbs の RBD 逃避変異のプロファイルを調べ、NAbs は未監修の 6 つの抗原決定基群（A～F）にクラスター化されることを示したが、それは既知の構造分類と一致していた。驚くべきことに、オミクロンの様々な単一変異は異なる抗原決定基群の NAbs を障害することが出来た。特に、抗原決定基が ACE2 結合モチーフと重なる A～D 群の NAbs は概して K417 K，G446S，E484A，Q493R によって逃避されていた。しばしば広いサルベコウイルスの中和活性を示す E 群（S309 部位）と F 群（CR3022 部位）の NAbs は、オミクロンによって影響を受けにくかったが、しかし、それでも NAbs のサブセットが G339D, N440K, S371L によって逃避されていた。更に、オミクロンの疑似ウイルスの中和は、1 つの変異では NAbs 耐性でも、抗原決定基の多数の相乗的変異のために逃避できることを示した。全体で、調べた NAbs の 85%以上がオミクロンによって逃避された。NAb 医薬品に関しては、LY-CoV016/LY-CoV555，REGN10933/REGN10987，AZD1061/AZD8895，BRII-196 の中

---

https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.033
[1073] Hoffmann, M., et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization-implications for control of the COVID-19 pandemic. Cell 2022; 185: 447-456.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.032

和能はオミクロンによって大きく減少していたが、VIR-7831 と DXP-604 は低下した有効性で、まだ機能があった[1074]。
［これらのデータはオミクロンが顕著な液性免疫逃避を起こすが、サルベコウイルスに保存された領域を標的とする NAbs は最も有効なままであることを示唆する。］

☆☆国立感染症研究所と東京大学医科学研究所の研究者らは、FDA が承認した、及び研究中の治療モノクローナル抗体（各個別または組み合わせ）のオミクロン変異株と他の変異株に対する中和能を調べた。生ウイルス焦点減少中和検査（FRNT）を用いて、ナミビアから日本に到着した旅行者から分離されたオミクロン変異株（NC928），2020 年 2 月の早期 SARS-CoV-2 系統である NC002，アルファ（HP127），ベータ（HP01542），ガンマ（TY7-503），デルタ（UW5250）に対するモノクローナル抗体の中和活性を調べた。NC928 オミクロン・ウイルスの全ゲノム・シークエンス解析では、S タンパクの受容体結合ドメインに、オミクロンの特徴である、武漢型参照系統と比較した 15 の置き換えがあった。7 つのモノクローナル抗体の反応性を早期の武漢参照系統及びアルファ，ベータ，ガンマ，デルタ変異株の代表からの組み換え S タンパクでコートした酵素結合免疫吸着試験（ELISA）によって検証した。これらのモノクローナル抗体は、早期系統（NC002），アルファ（HP127），デルタ（UW5250）を低い $FRNT_{50}$ 値（1.34～150.38 ng/ml）で中和したが、LY-CoV555（バムラニビマブ）は例外で、デルタ変異株に対して、早期系統とアルファ変異株に対してと比較して、顕著に高い $FRNT_{50}$ 値だった。LY-CoV016（エテセビマブ）は調べた最も高い $FRNT_{50}$ 値（>50,000 ng/ml）においてさえ、オミクロン（NC928），ベータ（HP01542），ガンマ（TY7-503）を中和しなかった。バムラニビマブはベータとガンマには低下した中和活性で、オミクロンを中和しなかった。REGN10987（イムデビマブ）はベータとガンマには高い中和活性だったが、オミクロンに対しては活性を失った。REGN10933（カシリビマブ）はベータ，ガンマ，オミクロンを高い $FRNT_{50}$ 値（187.69～14,110.70 ng/ml）で中和したが、オミクロンに対する $FRNT_{50}$ 値はベータに対する値より 18.6 の因子で高く、ガンマに対する値より 75.2 の因子で高かった。COV2-2196（チクサゲビマブ），COV2-2130（シルガビマブ），S309（ソトロビマブの前駆体）もベータ，ガンマ，オミクロンに対する中和効果を保っていたが、これらのモノクローナル抗体の $FRNT_{50}$ 値はオミクロンに対して、ベータやガンマに対する値よりも、3.7～198.2 倍高かった。検査した全てのモノクローナル抗体の組み合わせ（エテセビマブとバムラニビマブ，イムデビマブとカシリビマブ，チクサゲビマブとシルガビマブ）は初期系統，アルファ，デルタ変異株を中和した。エテセビマブとバムラニビマブの組み合わせはガンマに対して顕著に低下した中和活性で、ベータとオミクロンに対して活性を失った。イムデビマブとカシリビマブの組み合わせはベータとガンマに対しては活性を保持したが、オミクロンに対する阻止力を失なった。チクサゲビマブ

[1074] Cao, Y., et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. Nature 2022; 602: 657-663. https://doi.org/10.1038/d41586-021-03796-6

とシルガビマブの組み合わせはベータ，ガンマ，オミクロンを阻止したが、この組み合わせの FRNT$_{50}$ 値はオミクロンに対して、ベータやガンマに対する値よりも、それぞれ 24.8 及び 142.9 倍高かった。オミクロン変異株は SARS-CoV-2 の mRNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）及びメイン・プロテアーゼの両方にも変異があるが、それらは RdRp 阻害剤（レムデシビルまたはモルヌピラビル）及びメイン・プロテアーゼ阻害剤 PF-07304814 などの抗ウイルス薬の標的であり、これらの薬剤のオミクロン変異株に対する減少した効果に関する懸念が起こっている。そのため、これら 3 つの異なる抗ウイルス化合物のオミクロン変異株に対する効果を調べた。各化合物の in vitro 50%阻止濃度（IC$_{50}$）の値を、NC928，NC002，HP127，HP01542，TY7-503，UW5250 に対して調べた。オミクロン変異株の、これら 3 つの化合物への脆弱性は早期系統と同様で（レムデシビル，モルヌピラビル，PF-07304814 の IC$_{50}$ 値はそれぞれ、1.2，0.8，0.7 の因子で異なっていた）、3 つの薬剤は全てオミクロン変異株に感染した患者の治療に効果があると考えられた [1075]。

☆ボツナワと南アフリカで最初に同定されたオミクロン（Pango 系統 B.1.1.529）の出現はワクチンの有効性を低下させ、再感染を主導する。南アフリカの研究者らは、BNT162b2 でワクチン接種した南アフリカ人において抗体中和から逃避するかを調べた。オミクロンが細胞に感染するのに ACE2 を必要とするかも調べた。南アフリカの感染者から生きたオミクロン・ウイルスを分離してシークエンスで確認し、オミクロンの血漿中和を祖先の SARS-CoV-2 と比較して、オミクロンは、なお感染に ACE2 を必要とすることが分かった。中和については、血液検体が、ワクチン接種した感染の既往のある参加者と、感染の既往の根拠の無いワクチン接種した参加者から、ワクチン接種後 1～5 週後に採取された。祖先のウイルスの中和は感染してワクチン接種した参加者で、ワクチン接種だけの参加者よりずっと高かったが、両群ともオミクロン変異株によってワクチンが誘導した中和からの 22 倍の逃避（焦点減少中和検査で 50%の幾何平均抗体価の減少）が認められた。しかし、感染の既往のあるワクチン接種した群では、オミクロンの残存した中和のレベルは、ワクチンだけの群で認められた祖先のウイルスの中和のレベルと同程度だった [1076]。
［ワクチン／ブースター法によって誘導される高い中和であれば、オミクロンに対する良好な効果は維持されると考えられる。］

☆SARS-CoV-2 オミクロン変異株は 2021 年 11 月にボツナワと南アフリカで同定された。その後多くの国に広がり、急速に世界的に支配的になると予測されている。この系統は spike タンパクの約 32 の変異の存在が特徴で、多くが N 末端ドメイン（NTD）と受容体結

[1075] Takashita, E., et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Covid-19 omicron variant. N Engl J Med 2022; 386: 995-998. https://doi.org/10.1056/NEJMc2119407
[1076] Cele, S. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. Nature 2022; 602: 654-656. https://doi.org/10.1038/d41586-021-03824-5

合ドメイン（RBD）に局在し、ウイルスの結合性と抗体の逃避を増強すると考えられる。フランスとベルギーの研究者は、エジプトから戻った旅行者からベルギーで感染性オミクロン・ウイルスを分離した。臨床的に承認されているか開発中の 9 つのモノクローナル抗体（mAbs）と COVID-19 ワクチン接種者または回復者からの 115 人の血清中の抗体への感受性を調べた。オミクロンは完全に、または部分的に、調べた全ての mAbs による中和に抵抗性だった（バムラニビマブ，エテセビマブ，カシリビマブ，イマデビマブ，レグダンビマブは効果無し。他の 4 つは 50%阻止濃度［IC50］で 2.8 倍～453 倍の低下。ソトロズマブはデルタとオミクロンの両方に同様の効果を示す唯一の抗体で、IC50 はデルタに対して 325 ng/ml，オミクロンに対して 917 ng/ml だった。）。BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 接種者からの血清では、完全なワクチン接種後 5 ヶ月の検体では、ほとんどオミクロンを阻止しなかった。発症後 6～12 ヶ月で採取された COVID-19 回復者からの血清は、オミクロンに対しては低い中和活性か、中和活性が無かった。BNT162b2 のブースター接種と既感染者のワクチン接種は抗オミクロン中和応答を生成したが、抗体価はオミクロンに対しては、デルタに対してよりも、6～23 倍低かった [1077]。
［オミクロンは殆どの治療用モノクローナル抗体を逃避し、ワクチンが誘導した抗体を大きく逃避する。しかし、オミクロンはブースター・ワクチン接種によって生成される抗体によって中和されるままである。］

☆最近出現した SARS-CoV-2 オミクロン変異株は Spike タンパクに 37 のアミノ酸の置き換えがあり、そのうち 15 は受容体結合ドメイン（RBD）にあって、そのため、入手可能なワクチンと抗体療法の効果についての懸念を起こしている。スイスと米国の研究者らは、オミクロンの RBD が Wuhan-Hu-1 RBD と比較してヒト ACE2 と増強した親和性で結合し、マウスの ACE2 とも結合することを示した。オミクロン変異株に対しては、祖先の疑似ウイルスと比較して、回復期及びワクチン接種者の血漿中和活性は顕著に低下していて、この欠失は 3 回目の接種後は、より目立たなくなった。多くの受容体結合モチーフ（RBM）に向けたモノクローナル抗体（mAbs）はオミクロンに対して in vitro の中和活性を失い、29 の mAbs の中で 3 つだけが変わらない強さで、それは ACE を模倣する S2K146mAb を含んでいた。更に、ソトロズマブ，S2X259，S2H97 などの広くサルベコウイルスを中和する mAbs の一部は、RBM 外の抗原性部位の認識を通じて、オミクロンを中和した。オミクロンによる免疫逃避の大きさは、主要な SARS-CoV-2 抗原の移行を示している [1078]。
［SARS-CoV-2 変異株と他のサルベコウイルスの間で保存されている RBD の抗原決定基を認識する広い中和 mAbs は、現行のパンデミックと将来の人獣共通感染症の抑制に鍵と

[1077] Planas, D., et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature 2022; 602: 671-675. https://doi.org/10.1038/d41586-021-03827-2
[1078] Cameroni, E., et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. Nature 2022; 602: 664-670. https://doi.org/10.1038/d41586-021-03825-4

なると考えられる。]

◎SARS-CoV-2 のオミクロン変異株は、世界中で、感染の急激な増加を起こしている。この新たな懸念される変異株は、ウイルスの spike 糖タンパクの中和抗体の鍵となる抗原決定基に例外的に多数の変異があり、免疫逃避の可能性を示唆している。ドイツの研究者は、疑似ウイルス中和検査用いて、オミクロンに対する、ワクチン接種者と回復者の経時的なコホートで血清中和能を調べ、また、モノクローナル抗体の活性を調べた。BNT162b2 を 2 回接種した人や回復者のポリクローナルな血清の、オミクロンに対する完全に近い中和活性の喪失を認め、また、臨床使用されている異なるモノクローナル抗体（バムラニビマブ，エテセビマブ，カシリビマブ，イムデビマブ）への抵抗性を認めた（ソトロビマブには感受性）。しかし、ワクチン接種者や回復者での mRNA ワクチンのブースター接種は、オミクロンに対する血清中和活性の有意な上昇を起こした [1079]。

◎高度伝播性 SARS-CoV-2 B.1.1529 オミクロン変異株の出現は、spike タンパクの多数の変異のため、抗体対策の効果に関与している。米国の研究者らは、臨床使用しているモノクローナル抗体（mAbs）である Vir Biotechnology の S309（ソトロズマブの親 mAb），AstraZeneca の COV2-2196 と COV2-2130（AZD8895 と AZD1061 の親 mAbs），Regeneron の REGN10933 と REGN10987，Ei Lilly の LY-CoV555 と LY-CoV016，Celltrion の CT-P59 に、対応する抗受容体結合ドメイン mAbs のパネルを、感染性 B.1.1.529 オミクロン分離株の中和能について検査した。幾つかの mAbs（LY-CoV555, LY-CoV016, REGN10933, REGN10987，CT-P59）は、Vero-TMPRESS2 及び Vero-hACE2-TMPRESS 細胞の両方において B.1.1.529 に対して完全に中和を失っていて、他は減少していたり（COV2-2196 と COV2-2130 の組み合わせ，～12 倍の減少）、僅かに影響を受けたり（S309）していた [1080]。

☆SARS-CoV-2 オミクロン（B.1.1.529）変異株は、南アフリカで最近検出されたばかりだが、その後の拡散は局所的にも世界的にも広範である。恐らく増強された伝搬性のため、今後数週間で支配的となると考えられている。この変異株の著しい特徴は多数の spike タンパクの変異で、現行のワクチンと抗体療法の効果に脅威となっている。米中の研究者は、B.1.1529 が、回復者だけでなく、6 つの広く用いられている COVID-19 ワクチン（mRNA-1273, BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, Ad26.COV2.S, Sputonik V, BBIBP-CorV）の何れか 1 つを接種した人についても、血清による中和に顕著に抵抗性であることを認めた。

[1079] Gruell, H., et al. mRNA booster immunization elicits potent neutralizing serum activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. Nat Med 2022; 28: 477-480. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01676-0

[1080] VanBlargan, L. A., et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escape neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. Nat Med 2022; 28: 490-495. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01678-y

mRNA に基づくワクチンでワクチン接種し、更に追加接種した人の血清でさえ、B.1.1.529 に対しては大きく低下した中和活性だった。Spike タンパクの良く知られた抗原決定基のクラスターに対するモノクローナル抗体のパネルを評価することによって、調べた 19 の抗体のうち 17 の活性は全く無いか障害されていて、それらの中には患者における使用を許可されているか承認されている抗体も含まれている。更に、B.1.1.529 に大きな抗体への抵抗性を付与する 4 つの新たな spike タンパクの変異（S371L，N440K，G446S，Q439R）を同定した [1081]。
［オミクロン変異株は多くの既存のワクチンや治療への重大な脅威であり、SARS-CoV-2 の進化の軌跡を予期した新たな介入の開発が必要である。］

☆SARS-CoV-2 のオミクロン（B.1.1.529）変異株は、南アフリカとボツナワで、また、香港で南アフリカからの旅行者からの検体で 2021 年 11 月の最初に同定された。その後 B.1.1.529 は世界で検出されている。この変異株は少なくとも B.1.617.2（デルタ）変異株と同等に感染性で、既にスーパー・スプレッダー事象を起こしていて、幾つかの国と都市部でデルタを追い越している。B.1.1.529 は spike 遺伝子に前例の無い程の数の変異を持ち、早期の報告は、広範な免疫逃避と低下したワクチンの効果を示している。マウント・サイナイとワシントン大学の研究者は、回復者，mRNA ワクチンの 2 回接種者，mRNA ワクチンのブースター接種者，回復者でワクチンの 2 回接種者，回復者でブースター接種者からの血清の、SARS-CoV-2 野生型，B.1.351，B.1.1.529 分離株に対する中和及び結合活性を調べた。回復者と 2 回接種者からの血清の B.1.1.529 に対する中和活性は、検出出来ないか、非常に低く、一方、spike に 3 回か 4 回暴露された人からの血清は、有意に低下したレベルではあったが、中和が維持されていた。B.1.1.529 の受容体結合領域（RBD）と N 末端領域への結合はワクチン接種されていない回復者では低下していたが、ワクチン接種者では概ね残っていた [1082]。

☆少なくとも 2 回の mRNA ワクチンを含む SARS-CoV-2 ワクチンの 3 回接種を受けたドイツ人旅行者のグループ（4 人は医療従事者）が、南アフリカのケープタウンで、2021 年 11 月末～12 月早期にオミクロン変異株の打ち抜き感染を経験した。5 人の白人女性と 2 人の白人男性で、平均年齢は 27.7 歳（範囲：25-39），平均 BMI は 22.2 kg/m2（範囲：17.9-29.4）で、関連する既往症は無かった。2 つのつながっていない社会的グループの成員で、適用可能な COVID-19 プロトコールを守って、ケープタウンで普通に生活していた。2021 年 11 月前半の到着時に、各人は PCR で SARS-CoV-2 陰性と検査され、相同（n=5）また

[1081] Liu, L., et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. Nature 2022; 602: 676-681. https://doi.org/10.1038/d41586-021-03826-3
[1082] Carreño, J. M., et al. Activity of convalescent and vaccine serum against SARS-CoV-2 omicron. Nature 2022; 602: 682-688. https://doi.org/10.1038/d41586-021-03846-z

は非相同（n=2）ワクチンを用いた筋注により 3 回目のブースター接種を含むワクチン完了記録を備えていた。6 人は BNT162b2 で完全にワクチン接種され、そのうち 5 人は 2021 年 10 月または 11 月早期に BNT162b2 の 3 回目接種を受け、1 人は mRNA-1273 100 µg でブースター接種していた。7 人目は、1 回目を ChAdOx1 nCoV-19, 2 回目と 3 回目を BNT162b2 で接種していた。西ケープ省での SARS-CoV-2 感染発生率の顕著な増加の間に、これらの人に、2021 年 11 月 30 日～12 月 2 日に呼吸器症状の発症が観察され、SARS-CoV-2 感染が分子検査で診断された。発症後 2～4 日でスワブと血清の検体を取得した。全患者は室内隔離され、21 日の観察期間の間、毎日の症状の日記を用いて経過を記録した。症状は軽症（n=4）または中等度（n=3，息切れ）に分類された。2 人は 21 日までに無症状になった。血液酸素レベル（SPO_2）は例外なく正常（>94%）のままで、入院を要した患者はいなかった。7 人全員はオミクロンに感染していた。スワブの溶出液のウイルス量は 4.07～8.22 log_{10} ウイルス RNA copies/mL（平均 6.38）だった。抗 spike 抗体レベルは 15,000 ～>40,000 AU/mL（平均約 22,000）だった。発症後少なくとも 2 週間で、検査された 6 人において、SARS-CoV-2 spike，ヌクレオカプシド，膜タンパクへの強い CD4 及び CD8 T 細胞応答が検出され、CD4+T 細胞については 0.011～0.192%, CD8+T 細胞については 0.004～0.079% の頻度だった [1083]。

［これらの患者のウイルス量が、ワクチン接種していない患者や異なるワクチン接種の患者と異なるのかどうかは分からない。新たなワクチンの必要を支持する所見である。］

☆☆南アフリカの健康保健組織のデータを用いて、オミクロン変異株による COVID-19 のための入院に対する BNT162b2 の 2 回接種（完全な接種）の効果を計算した研究では、PCR 検査の結果，公的確認前の入院データ，会員の全医療記録，慢性疾患に関する登録，BMI に関するデータを解析して、患者当たりの COVID-19 のリスク因子を得た。完全にワクチン接種された会員の中で、南アフリカの 2021 年 11 月 15 日～12 月 7 日（オミクロン変異株の支配の代理と命名［代理オミクロン期間］）のオミクロン変異株と関連した COVID-19 のための入院に対するワクチンの効果を、デルタ変異株が支配的だった 2021 年 9 月 1 日～10 月 30 日（比較期間）と比較した。検査陰性設計とデータ除外規則を用い、1－ワクチン接種した人の COVID-19 のための入院オッズ比の公式を用いて、ワクチンの効果を計算した。オッズ比は、年齢，性，COVID-19 感染の既往，調査の週，地理的場所，CDC リスク因子の数で補正後ロジスティック回帰法を用いて計算した。この解析では、COVID-19 のための入院は依存性の変数で、ワクチンの状態は独立変数だった。その後、オミクロン代理期間の異なるサブセットのデーについて、3 つの感受性解析を行った。第 1 は S 遺伝子標的不全を示す PCR 検査を行い、オミクロンの指標とした。第 2 に、研究期間のオミクロン変異株の地理的な濃度を考慮し、ハウテン州の患者から得られた PCR 検査結果だけを対象

[1083] Kuhlmann, C., et al. Breakthrough infections with SARS-CoV-2 omicron despite mRNA vaccine booster dose. Lancet 2022; 399: 625-626. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00090-3

とした。第 3 に、PCR 検査の結果を入院患者（呼吸疾患のための入院）から得られた結果だけに限定し、それを症候性の患者における検査を同定する代理として用いた。比較期間において得られていた 133,437 の PCR の結果を解析し、そのうち 38,155（28.6%）が患者がワクチンの 2 回接種後少なくとも 14 日で得られていた。代理オミクロン期間では、78,173 の PCR 検査の結果を解析し、そのうち 32,325（41.4%）は 2 回接種後少なくとも 14 日で得られていた。全体の陽性率は比較期間では 6.4%，代理オミクロン期間では 24.4%で、一方、COVID-19 入院率は、PCR 検査陽性の割合では、それぞれ 10.8%，2.2%だった。検査陽性の患者は、代理オミクロン期間では比較期間よりも若かった。代理オミクロン期間では、ワクチンの効果は 70%で（95%CI：62-76）、この結果は全ての感受性検査の結果でも支持された。このワクチンの効果は比較期間の 93%（90-94）とは有意に異なっていた [1084]。［代理オミクロン期間において、BNT162b2 のオミクロン変異株によって起こされたと推定される COVID-19 のための入院に対する効果は維持されていたが、デルタ変異株に関する率よりは低かった。］

☆☆急激に拡散する SARS-CoV-2 オミクロン変異株に対する COVID-19 ワクチンの性能を調べることは、公衆衛生についての案内を知らせるために必須である。国家的な薬局ベースの検査プログラム（米国の 49 州にわたる 4666 の COVID-19 検査施設）によって 2021 年 12 月 10 日～2022 年 1 月 1 日に検査された COVID-19 様疾患の 18 歳以上の成人において、BNT162b2 または mRNA-1273 の 3 回目接種と症候性 SARS-CoV-2 感染の相関を、変異株（オミクロンとデルタ）で階層化して計算した検査陰性症例対照解析では、主要評価測定項目は、症候性 SARS-CoV-2 感染（S 遺伝子標的不全を用いてオミクロンとデルタによって階層化）とワクチン接種（3 回接種［検査の前 14 日以上で 3 回目を接種していて、2 回目接種後 6 ヶ月以上］，ワクチン未接種，2 回接種［検査の前 6 ヶ月以上］）の相関だった。相関は多変量多項回帰を用いて計算された。症例の間では、副次的評価項目は変異株とワクチン接種状態で階層化された、3 ウイルス遺伝子についてのサイクル閾値（存在する標的核酸量と反比例）の中央値だった。全部で、23.391 症例（13,098 がオミクロン，10,293 がデルタ）と 46,764 人の対照者が対象となった（平均年齢 40.3 歳［SD 15.6］，42,050 人［60.1%］が女性）。事前の 3 回の mRNA ワクチン接種はオミクロン症例の 18.6%（n=2441），デルタ症例の 6.6%（n=679），対照者の 39.7%（n=18,587）だった。事前の 2 回の mRNA ワクチン接種はそれぞれ、55.3%（n=7245），44.4%（n=4570），41.6%（n=19,456）で、ワクチン未接種は、それぞれ 26.0%（n=3412），49.0%（n=5044），18.6%（n=8721）だった。3 回接種の未接種に対する補正オッズ比はオミクロンに対して 0.33（95%CI：0.31-0.35），デルタに対して 0.065（0.059-0.071）だった。3 回目接種の 2 回接種に対する補正オッズ比はオミクロンに対して 0.34（0.32-0.36），デルタに対して 0.16（0.14-0.17）だった。サイ

[1084] Collie, S. C., et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against omicron variant in South Africa. N Engl J Med 2022; 386: 494-496. https://doi.org/10.1056/NEJMc2119270

クル閾値の中央値は、3 回接種の症例において、オミクロン及びデルタの両方について、2 回接種より有意に高かった（オミクロン N 遺伝子 19.35 vs 18.52，オミクロン ORF1ab 遺伝子 19.25 vs 18.40；デルタ N 遺伝子 19.07 vs 17.52，デルタ ORF1ab 遺伝子 18.70 vs 17.28，デルタ S 遺伝子 23.62 vs 20.24）[1085]。

☆☆高度にワクチン接種された人口における SARS-CoV-2 オミクロン変異株による COVID-19 の急速な増加は、現行のワクチンの効果に懸念を起こしている。英国の研究者は、検査陰性症例対照設計を用い、イングランドにおけるオミクロン変異株とデルタ変異株による症候性感染に対するワクチンの効果を見積もった。ワクチンの効果は、BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273 の 2 回接種による初回免疫後、及び BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273 のブースター接種後に計算した。2021 年 11 月 27 日～2022 年 1 月 12 日に、全部で 886,774 人の資格のある人がオミクロンに感染し、204,154 人の資格のある人がデルタ変異株に感染し、1,572,621 人の検査陰性の対照者が同定された。調べられた全時点と、初回の接種コースとブースター・ワクチンの全ての組み合わせについて、症候性疾患に対するワクチンの効果はデルタ変異株について、オミクロン変異株についてよりも高かった。ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後 20 週からは、オミクロン変異株に対して効果は無かったが、BNT162b2 の 2 回接種後のオミクロン変異株に対する効果は、2～4 週では 65.5%（95%CI：63.9-67.0）で、25 週以上では 8.8%（7.0-10.5）に低下した。ChAdOx1 nCoV-19 を初回コースで接種した人では、BNT162b2 のブースター後のワクチンの効果は 2～4 週では 62.4%（61.8-63.0）に上昇したが、10 週以上では 39.6%（38.0-41.1）に低下した。BNT162b2 を初回コースで接種した人では、BNT162b2 のブースター後のワクチンの効果は 2～4 週では 67.2%（66.5-67.8）に上昇したが、10 週以上では 45.7%（44.7-46.7）に低下した。ChAdOx1 nCoV-19 の初回コース後のワクチンの効果は、mRNA-1273 のブースター後のワクチンの効果は 2～4 週では 70.1%（69.5-70.7）に上昇したが、5～9 週では 60.9%（59.5-62.1）に低下した。BNT162b2 の初回コース後、mRNA-1273 のブースター後のワクチンの効果は 2～4 週では 73.9%（73.1-74.6）に上昇したが、5～9 週では 64.4%（62.6-66.1）に低下した[1086]。

［ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 の 2 回接種による初回免疫は、オミクロン変異株による症候性疾患に対して限定した効果を与えた。ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 の初回コース後の BNT162b2 または mRNA-1273 でのブースター接種は実質的に防御を増加させたが、防御は時間とともに低下した。］

[1085] Accorsi, E. K., et al. Association between 3 doses of mRNA COVID-19 vaccine and symptomatic infection caused by the SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. JAMA 2022; 327: 639-651. https://doi.org/10.1001/jama.2022.0470

[1086] Andrews, N., et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the omicron (B.1.1.529) variant. N Engl J Med 2022; 386: 1532-1546. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119451

☆☆カタールでは、、2020 年 12 月～2021 年 1 月 26 日のオミクロン感染症の大きな波の間に、BNT162b2 及びmRNA-1273 のブースター接種による、ワクチンの初回の 2 回接種の場合と比較した、オミクロン変異株（B.1.1.529）による症候性 SARS-CoV-2 感染，COVID-19 に関連した入院，死亡に対する防御を調べた、2 つの適合させた後ろ向きコホート研究が行われた。ブースターの接種状態と感染との相関は Cox 比例ハザード回帰モデルで見積もられた。少なくとも 2 回の BNT162b2 または mRNA-1273 を接種した 2,239,193 人の人口の中で、ブースターも接種した人が、ブースターを接種していない人と適合された。BNT162b2 を接種した人では、35 日の経過観察後、症候性オミクロン感染症の累積的発生率はブースター接種コホートでは 2.4%（95%CI：2.3-2.5）で、ブースター未接種コホートでは 4.5%（4.3-4.6）だった。初回 2 回接種と比較しての、ブースター接種の症候性感染に対する効果は、49.4%（95%CI：47.1-51.6）だった。オミクロン感染による COVID-19 関連入院及び死亡に対する効果は、初回の 2 回接種と比較して、76.5%（55.9-87.5）だった。デルタ（B.1.617.2）感染による症候性感染に対する BNT162b2 ブースター接種の効果は、初回 2 回接種と比較して、86.1%（67.3-94.1）だった。mRNA-1273 を接種した人では、35 日の経過観察後、症候性オミクロン感染症の累積的発生率はブースター接種コホートでは 1.0%（0.9-1.2）で、ブースター未接種コホートでは 1.9%（1.8-2.1）だった。初回 2 回接種と比較しての、ブースター接種の症候性感染に対する効果は、47.3%（40.7-53.3）だった。mRNA-1273 を接種したコホートでは重症 COVID-19 は僅かだった [1087]。

☆SARS-CoV-2 オミクロン（B.1.1.529）変異株は高度に伝播性で、免疫逃避の可能性がある。米国の研究者は、オミクロンとデルタの感染と入院に対する感染と入院に対する mRNA-1273 の効果を評価する検査陰性症例対照研究を行った。大規模で広範な研究対象集団は、S 遺伝子標的不全の状態（16%がオミクロン，84%がデルタ）によって決定した変異株の SARS-CoV-2 検査陽性の 26,683 人だった。オミクロン変異株の感染に対する 2 回接種のワクチンの効果は、14 日～90 日は 44.0%（95%CI：35.1-51.6）だったが、速やかに減衰した。3 回接種のワクチンの効果は、デルタ変異株に対しては 14 日～60 日では 93.7%（92.2-94.9），60 日を超えると 86.0%（78.1-91.1）で、オミクロン変異株に対しては、14 日～60 日では 71.67%（69.7-73.4），60 日を超えると 47.4%（40.5-53.5）だった。免疫不全患者では、3 回目の接種のオミクロンの感染に対する効果は、29.4%（0.3-50.0）だった。デルタまたはオミクロンの入院に対する 3 回接種の効果は、全対象者において、99%を超えていた [1088]。

［デルタ変異株の感染に対する 3 回目の接種の効果は高くて持続するが、オミクロンの感

[1087] Abu-Raddad, L. J., et al. Effect of mRNA vaccine boosters against SARS-CoV-2 omicron infection in Qatar. N Engl J Med 2022; 386: 1804-1816. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200797
[1088] Fu, H., et al. Effectiveness of mRNA-1273 against SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. Nat Med 2022; 28: 1063-1071. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01753-y

染に対する効果は、特に免疫不全者で低い。しかし、3 回の mRNA-1273 ワクチン接種のデルタとオミクロン変異株の入院に対する効果は高い。]

☆米国中の 6 州の 8 ヶ所の施設で HEROES-RECOVER コホートで評価されている医療従事者，第 1 応答者，他の必須及び第 1 線の労働者は、1 週間毎に COVID-19 の症状の有無にかかわらず RT-PCR 検査を受けている。B.1.1.529（オミクロン）及び B.1.617.2（デルタ）変異株によって起こる感染に対する mRNA ワクチンの 2 回及び 3 回接種の効果を報告した HEROES-RECOVER 研究では、ワクチン接種は、ワクチン・カードや医療記録、または州のワクチン接種情報システムを通じて、労働者によって記録された。コホートの参加者は、BNT162b2（74%で接種），mRNA-1273（24%で接種）、または両者の組み合わせの 3 回接種を受けられたはずだった。Ad26.COV2.S の接種者は解析から除外した。研究期間は 2021 年 8 月 26 日からで、FDA が最初の 2 回の mRNA ワクチン接種者に 3 回目（ブースター）接種を勧奨した直ぐ後だった。時間で変動するワクチン接種状態を考慮した Anderson-Gill 延長を用いてハザード比を推計した。ワクチンの効果の推計値は逆傾向重み付けを用いて補正した。公開されたプロトコールで SARS-CoV-2 全ゲノム・シークエンスを行った。研究開始から 2022 年 1 月 22 日までに、3241 人の参加者から得られた検体において、202 例のデルタ変異株及び 419 例のオミクロン変異株の感染を検出した。ワクチン未接種者では、無症候感染（症状を報告しない）の割合は、オミクロン変異株の感染では、デルタの感染より高く（それぞれ 21%対 8%）、オッズ比は 3.10（95%CI：0.96-9.70）だった。COVID-19 にかかった参加者が受診しようとしたのは、オミクロン変異株の感染では、デルタ変異株の感染よりも低い頻度で（21%対 41%）、オッズ比は 0.40（0.17-0.94）だった。デルタ変異株に対する補正したワクチンの効果は、2 回接種後では 65%（95%CI：49-76），3 回目接種後では 91%（84-95）だった。2 回接種と比較した、デルタ株に対する相対的な 3 回のワクチン接種の効果は 86%（69-94）だった。補正後、オミクロン変異株に対するワクチンの効果は 2 回接種後では 46%（25-61），3 回接種後では 60%（42-72）で、3 回接種の 2 回接種と比較した相対的効果は 60%だった（40-73）[1089]。

☆デルタ（B.1.617.2）変に株とオミクロン（B.1.1.529）変異株による入院と救急部受診の対する BNT162b2 の 2 回接種と 3 回接種の効果と持続を計算するための検査陰性設計での症例対照研究では、2021 年 12 月 1 日～2022 年 2 月 6 日の、カリフォルニアの大規模統合医療システムである Kaiser Permanente 南カリフォルニア（KPSC）の会員の電子的健康記録を解析した。ワクチンの効果は、急性呼吸器感染症の診断で入院または救急部を受診した（その後の入院は無し）、18 歳以上で PCR での SARS-CoV-2 検査のある KPSC 患者で計算した。補正したワクチンの効果は補正したロジスティック回帰モデルからのオッズ比

[1089] Yoon, S. K., et al. Protection with a third dose of mRNA vaccine against SARS-CoV-2 variants in frontline workers. N Engl J Med 2022; 386: 1855-1857. https://doi.org/10.1056/NEJMc2201821

で推計された。解析は 11,123 の入院または救急部受診について行われた。補正した解析では、BNT162b2 の 2 回接種のオミクロン変異株に対する効果は、2 回目接種後 9 ヶ月以上で入院に対して 41%（95%CI : 21-55）で、救急部受診に対して 31%（16-43）だった。3 回接種後、BNT162b2 のオミクロン変異株のための入院に対する効果は 3 ヶ月未満では 85%（95%CI : 80-89）だったが、3 ヶ月以上では信頼区間が大きいものの 55%（28-71）に低下した（ワクチン未接種者と比較）。救急部受診に対しては、オミクロン変異株に対する 3 回接種の効果は 3 ヶ月未満では 77%（72-81）だったが、3 ヶ月以上では 53%（36-66）に低下した。デルタ変異株による SARS-CoV-2 の転帰に対する減衰の傾向は同様だったが、オミクロン変異株よりも、各時点での効果の推計値は、より高かった[1090]。
［BNT162b2 の 3 回目接種は、デルタ変異株とオミクロン変異株の両方による入院と救急部受診に対する高い防御を与えた。しかし、3 回目接種後 3 ヶ月で、入院などのオミクロン変異株のための SARS-CoV-2 転帰に対する減衰が明らかになった。］

☆National Bascketball Association（NBA）の選手とスタッフにおいて、追加接種を受けた人と受けていない人の SARS-CoV-2 感染率を比較した研究では、2021 年 12 月 1 日～2022 年 1 月 15 日に 1 回以上の検査を受けた選手とスタッフが対象となった。各人は、症状が出た時，既知の暴露があった時，または 1 チームに複数の症例が出た場合に行われる毎日の増強された調査の間に、核酸増幅検査で検査された。選手のワクチン接種は義務ではなかった。スタッフは、接種資格を得るためには、2021 年 10 月までに完全にワクチン接種し、2022 年 1 月 5 日までに追加接種を受けることを要した。マスク装着は選手とスタッフの間で同様に要求されたが、例外として、選手はコート上で、ヘッドコーチは試合の間、マスクをしなかった。ゲノム・シークエンスが SARS-CoV-2 変異株を同定するために全感染について行われたが、幾つかのシークエンスは、不十分な検体の量，ウイルス量，ゲノムのカバーのために失敗した。ワクチン接種状態は時間変動暴露として考慮され、各人は研究期間の間、複数のカテゴリーを動的に動き、それによって人日に貢献することができた。完全なワクチン接種は 2 回接種コース（BNT162b2，mRNA-1273）の 2 回接種または 1 回接種コース（Ad26.COV2.S）の 1 回接種と定義され、完全な追加接種は全ての追加接種後 14 日と定義された。Andersen-Gill Cox 比例ハザード・モデルからのハザード比（HRs）で、完全にワクチン接種した人に対して、完全に追加接種した人について、感染までの時間を比較した。ワクチン接種後に起こった感染であるが、ワクチン接種後 14 日の前に起こったものは、打ち切られた。評価項目は、確認された SARS-CoV-2 感染，症候性感染，COVID-19 の入院，COVID-19 の死亡などだった。モデルは年齢と SARS-CoV-2 感染の既往で補正され

[1090] Tartof, S. Y., et al. Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: a test-negative case-control study. Lancet Respir Med 2022; 10: 689-699. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00101-1

た。2613 人の選手とスタッフのうち、67%が全 45 日の研究期間に経過観察され、完全に追加接種した人によって 74,165 人日の貢献があり、完全にワクチン接種しているが、追加接種の資格があるが追加接種を受けていない人によって 10,890 人日の貢献があった。研究期間の開始から終了まで、完全にワクチン接種していて追加接種の資格のある人の割合は、26%(n=682)から 8%(n=205)に低下し、完全にワクチン接種した人の割合は 49%(n=1282)から 85%（n=2215）に増えた。残りは、完全にワクチン接種したがまだ追加接種の資格が無いとか、追加接種後 14 日以内などの、他のカテゴリーだった。全体のコホートで、88%が男性で、年齢の中央値 33.7 歳（IQR：27.3-45.2）だった。完全に追加接種した人は、608 の確認された SARS-CoV-2 感染を経験し、完全にワクチン接種しているが、追加接種の資格があるが追加接種を受けていない人（127 の確認された感染）よりも、有意に感染し難かった（補正 HR 0.43［95%CI：0.35-0.53］，p<0.01）。症候性感染を評価している副次的解析では、同様の相関だった（補正 HR 0.39［0.30-0.50］，p<0.01）。入院と死亡は起こらなかった。オミクロン変異株は 339 のシークエンスされた症例のうち 93%で認められた [1091]。［SARS-CoV-2 について頻回にモニターされた若い健康な高いワクチン接種率のコホートでは、追加接種は、オミクロンの波の間の感染発生率の有意な低下と相関した。］

◎スペインにおける 3 つの宣告的人口登録からのデータと、経過観察前の少なくとも 3 ヶ月に初回ワクチン接種スケジュールを完了していて、パンデミックの開始から SARS-CoV-2 に検査で陽性となったことのない選択された 40 歳以上の市中居住者を結び付けた、全国的コホート研究では、2022 年 1 月 3 日～2 月 6 日に、mRNA ワクチンの追加接種を受けた人と、同じ性，年齢群，郵便番号，ワクチンのタイプ，初回接種からの時間，以前の検査回数の対照者を適合させた。Kaplan-Meier 法を用いて検査で確認された SARS-CoV-2 感染のリスクを推計し、群間をリスク比（RR）とリスク差を用いて比較した。ワクチンの効果は 1－RR で計算した。2022 年 1 月 3 日～2 月 6 日に、3,111,159 人の適合ペアが研究対象となった。全体として、追加接種後 7 日目～34 日目の効果は 51.3%（95%CI：50.2-52.4）と推計された。推計された効果は mRNA-1273 の追加接種では 52.5%（51.3-53.7），BNT162b2 の追加接種では 46.2%(43.5-48.7)だった。効果は最初の接種が、仮に ChAdOx1 nCoV-19 を用いていたとすれば 58.6%（55.5-61.6），mRNA-1273 を使っていたとすれば 55.3%（52.3-58.2），BNT162b2 を使っていたとすれば 49.7%（48.3-51.1），Ad26COV2.S を使っていたとすれば 48.0%（42.5-53.7）だった。効果は、追加接種が初回の完全なワクチン接種後 151 日～180 日で行われていれば 43.6%（40.0-47.1），初回のワクチン接種完了後 180 日を超えると 52.2%（51.0-53.3）だった [1092]。

[1091] Tai, C. G, et al. Association between COVID-19 booster vaccination and Omicron infection in a highly vaccinated cohort of players and staff in the National Bascketball Association. JAMA 2022; 328: 209-211. https://doi.org/10.1001/jama.2022.9479

[1092] Monge, S., et al. Effectiveness of mRNA vaccine boosters against infection with SARS-CoV-2 omicon (B.1.1.529) variant in Spain: nationalwide cohort study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 1313-

［推計された追加接種の効果は mRNA-1273 について BNT162b2 より高く、最初のワクチン接種完了と追加接種の時間間隔と共に上昇した。］

☆ブラジルのオミクロン変異株の流行中に、感染と重症転帰を防ぐハイブリッド免疫の効果を解析した、国家データベースを用いた検査陰性症例対照研究では、症例はブラジルでオミクロンが支配的な変異株であった期間である 2022 年 1 月 1 日～3 月 22 日に RT-PCR またはラテラル・フロー検査陽性の人、対照は陰性の人と定義された。重症転帰は、入院の 14 日前～3 日後の陽性検査、または陽性検査後 28 日以内に起こる死亡だった。2 つの参照群（ワクチン未接種または感染の既往が無い）を用いて、以前感染したことのあるにおけるワクチンの有効性を解析した。1 回以上の検査を受けることが出来た人を解析対象とし、各検査は個別に症例または対照として数えられた。研究期間の間に、8,471,561 人からの 9,266,235 回の検査がデータベースに登録され、899,050 人からの 918,219 回の検査が解析対象となる資格があった。899,050 人のうちの 468,804 人（52.1%）からの 918,219 回の検査のうち 476,901 回（51.9%）が陽性で症例と定義され、430,246 人（47.9%）からの 441,3218 回（48.1%）の検査は陰性で、対照と定義された。323,704 回（35.2%）の検査はワクチン未接種の人からだった（22,935 回［2.4%］は感染の既往有り，300,769［32.8%］は感染の既往無し）。感染の既往の無いワクチン未接種者と比較して、オミクロンの波の間の再感染を防御する過去の感染の効果は低かったが（28.9%［95%CI：26.9-30.9］）、どのワクチン（Ad26.COV2.S，BNT162b2，ChAdOx1 nCoV-19，Coronavac）であってもワクチン接種後は増加し、特に追加接種後は増加したが、時間とともに減衰した。過去の感染の後の重症に対する防御は相対的に高く（85.6%［82.7-88.0］）、ワクチン接種と共に増加した（ワクチンの効果の範囲は 88.0%-100%）。感染の既往の無いワクチン未接種者と比較して、感染の既往とワクチン接種は症候性感染に対する防御は、7.3%（95%CI：4.0-10.4）から 62.7%（61.0-64.3）までの範囲の中等度の上昇を示し、同様に時間と共に減衰し、追加接種後に重症転帰に対する効果は高かった。検査の日付け（10 日以内），年齢（5 年帯），住居の自治体，性による 1 対 2 での適合解析を用いても、同様の結果だった [1093]。

［ブラジルでオミクロンが支配的な SARS-CoV-2 変異株だった時期に、重症に対する強い防御が過去の感染によってもたらされ、これはハイブリッド免疫で増加した。しかし、症候性感染に対しては、追加接種を受けたハイブリッド免疫の人であってさえ、低いレベルの防御で時間と共に減衰した。感染の既往のある人における追加接種は、症候性感染に対して、中等度の、しかし一時的な防御の増加を、重症の転帰に対する僅かな増加をもたらした。］

1320. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00292-4

[1093] Cerqueira-Silva, T., et al. Vaccination plus previous infection: protection during the omicron wave in Brazil. Lancet Infect Dis 2022; 22: 945-946. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00288-2

☆Ad26.COV2.S の 1 回接種を受けた人については、初回接種後少なくとも 2 ヶ月で mRNA ワクチンのブースター接種が勧奨された。初回または追加接種の両方について Ad26.COV2.S を接種した人は、最初の Ad26.COV2.S の追加接種後少なくとも 4 ヶ月で mRNA COVID-19 ワクチンの 2 回目のワクチン接種を受けると考えられる。B.1.1.529 とオミクロン BA 亜系統が出現する前に行われた第 1～2 相試験では、非相同追加接種での結合及び中和抗体の抗体価の上昇は、相同追加接種での上昇は同じかそれを上回るものだった。米国退役軍人を対象とした研究では、オミクロンが支配的な流行している期間に得られたデータは、Ad26.COV2.S の接種者では、オミクロン変異株に対するワクチンの効果は、非相同追加接種において、相同追加接種よりも高かった。しかし、一般成人でのデータや経時的なワクチンの効果のデータは不足している。米国だけでも Ad26.COV2.S の 1800 万回を超えるワクチン接種が行われており、経時的に有効な追加接種戦略のデータが必要である。CDC では、検査陰性症例対照解析を行い、オミクロンが支配的な流行株であった期間に SARS-CoV-2 の症候性感染に対する 4 つのワクチン・レジメンの効果を調べた。それらは、Ad26.COV2.S の 1 接種，Ad26.COV2.S の 1 回接種と AD26.COV2.S の追加接種（Ad26.COV2.S/ Ad26.COV2.S），Ad26.COV2.S の 1 回接種と mRNA ワクチンの追加接種（Ad26.COV2.S/mRNA），mRNA の初回の 2 回接種と mRNA の追加接種（mRNA/mRNA/mRNA）である。mRNA ワクチンを含むレジメンでは、BNT162b2 または mRNA-1273 のどちらかが用いられた。研究では、全部で 512,928 の迅速及び検査所における拡散増幅検査（NAATs）が用いられた。検査は 2022 年 1 月 2 日～3 月 23 日に、無償の薬局でのドライブ・スルー検査を促進する市中の検査利用を増やすプラットフォーム 8（ICATT）から得られた。解析においては、18 歳以上の成人で、ワクチン接種状態を報告していて、少なくとも 1 回の、軽症を反映している可能性が高い COVID-19 様症状を報告している人の検査を対象とした。対象となった検査は 49 州とワシントン D.C.及びプエル・トリコにわたる 7036 の検査場所からのものだった。全検査場所は、1 つの薬局チェーンに属していて、追加接種の情報を期間内に取得した。このチェーンは、広く拡がって国をカバーしていた。研究が行われた期間に、ICATTs プラットフォームで提供される成人での検査の 93.5%、この 1 つのチェーンで行われていて、その中には、我々の基準に合わないものもあった。スワブはオンサイトで参加者によって集められ、結果は薬局でオンサイトで解析（迅速 PCR 検査）されるか、契約検査所での解析（検査所での NAATs）のために送られた。この期間に国で検出された感染の 90%はオミクロン変異株によって起こっていたので、全陽性検体はオミクロン変異株を含むと考えられた。SARS-CoV-2 感染の既往を報告した人の検査は除外された。SARS-CoV-2 感染の既往に関係ない検査を対象として、感受性解析が行われた。［1-オッズ比］×100 で計算されるワクチンの効果は、ワクチン未接種と比較して、4 つのワクチン接種レジメンの各々の、最終ワクチン接種から 14 日～1 ヶ月及び 2 ヶ月～4 ヶ月の症候性感染に対して、ロジスィック回帰によって推計した。最終ワクチン接種からの月数は、検査を行った月と最終ワクチン接種の月との間の差で計算した。検査の登

録した月または前の月に行った接種については、参加者に、最終接種が、検査日の前少なくとも 2 週間で受けたかどうかを尋ね、最終接種と検査日の間が 2 週間未満の人の検査は除外した。モデルは、検査のカレンダーの日付，年齢群，性，人種，民族，検査所の場所，検査所を含む米国国勢調査区域の社会的脆弱性指標，基礎にある慢性合併症数で補正された。Ad26.COV2.S レジメンのワクチンの効果は、ワクチン未接種と比較して、症候性感染に対して、最終接種から 14 日～1 ヶ月の期間では 17.8%（95%CI：4.3-29.5），最終接種から 2 ヶ月～4 ヶ月の期間では 8.4%（1.5-14.8）だった。Ad26.COV2.S/ Ad26.COV2.S レジメンの対応する値は 27.9%（18.3-36.5）及び 29.2%（23.1-34.8）で、Ad26.COV2.S/mRNA レジメンでは 61.3%（58.4-64.0）及び 54.3%（52.2-56.3）だった。mRNA/mRNA/mRNA レジメンについては、68.9%（68.3-69.5）及び 62.8%（62.2-63.4）だった [1094]。

☆オミクロン変異株に対する初回ワクチン接種シリーズと 1 回目の追加接種の防御の持続に関する体系的レビューとメタ回帰分析では、オミクロンが支配的となった期間に経時的に絶対的なワクチンの効果を調べている、2021 年 12 月 3 日～2022 年 4 月 21 日の公刊された文献と preprint を体系的にレビューした。ランダム効果メタ回帰を用いて、初回ワクチン接種シリーズ完了後 1 ヶ月～6 ヶ月、及び追加接種後 1 ヶ月～4 ヶ月のワクチンの効果の変化の平均を推計した。15,887 の研究がスクリーニングされ、409 が全テキストがレビューされ、そのうち 18 が対象基準に合致した。7 つのワクチンの効果の研究は初回シリーズのワクチン接種だけを、1 つは追加接種だけを、10 は両方を調べていて、合わせて 99 の最終接種からの経時的なワクチン特異的評価があった（48 の初回シリーズ，51 の追加接種）。初回ワクチン接種シリーズ完了後 1 ヶ月で、重症 COVID-19 に対する効果は、オミクロンについては、オミクロン前の変異株についてよりも低かったが、初回ワクチン接種シリーズ後 1 ヶ月～6 ヶ月のワクチンの効果の減少の平均は無視できる程度だった（オミクロン期間の 1.0 パーセンテージ・ポイント［95%CI：-3.9-6.6］に対して、オミクロン前の期間では 10.0 パーセンテージ・ポイント［6.1-15.4］）。症候性感染に対する初回ワクチン接種シリーズの効果も、オミクロンについては、オミクロン前の変異株についてよりも低かったが、重症と異なり、初回ワクチン接種シリーズ完了後 1 ヶ月～6 ヶ月で、オミクロンに対するワクチンの効果は、より急速に減少した（オミクロン期間の 47.6 パーセンテージ・ポイント［95%CI：36.6-60.2］に対して、オミクロン前の期間では 24.9 パーセンテージ・ポイント［13.4-41.6］）。初回ワクチン接種終了後 6 ヶ月までに、症候性感染に対しては、僅かな効果しか無くなった。5 つの研究だけしか初回ワクチン接種シリーズ後の全てのオミクロン感染を評価していなかったが、それでは、1 ヶ月から 6 ヶ月への減少の平均は 26.8 パーセンテージ・ポイント（16.5-38.6）だった。追加接種後 1 ヶ月で、オミクロンに対するワクチンの効果は、全項目について、初回ワクチン接種シリーズ後よりも、概して高かった。初回

[1094] Accorsi, E. K. Effectiveness of homologous and heterologous Covid-19 boosters against omicron. N Engl J Med 2022; 386: 2433-2435. https://doi.org/10.1056/NEJMc2203165

ワクチン接種シリーズ後と同様に、追加接種後のワクチンの効果の減少は重症については小さかった（追加接種後 1 ヶ月から 4 ヶ月で 5.3 パーセンテージ・ポイント［95%CI：2.4-8.7］，追加接種後 6 ヶ月への予測で 8.2 パーセンテージ・ポイント［3.7-14.3］）。追加接種後 1 ヶ月から 4 ヶ月への症候性感染に対するワクチンの効果の減少の平均は、24.3 パーセンテージ・ポイント（19.9-29.1）で、初回ワクチン接種シリーズの減少の平均より小さく、塚接種後 6 ヶ月への予測で 28.5%（18.3-40.5）だった。追加接種後の全てのオミクロン感染に対する効果のワクチン特異的な評価については 5 つの研究だけしか利用可能ではなかったが、それでは、1 ヶ月から 4 ヶ月への減少は 15.8 パーセンテージ・ポイント（-0.3-38.2）だった [1095]。

☆英国では、BNT162b2 または mRNA-1273 を用いた 16～17 歳の青年に対するワクチン接種を 2021 年 8 月 4 日に、12～15 歳の青年に対するワクチン接種を 2021 年 9 月 13 日から開始した。1 回目の接種による高い防御と、遅れた 2 回目接種へのより高い抗体応答のために、英国政府は、1 回目と 2 回目の接種間隔を、承認されている 3 週間ではなく、8～12 週を推奨した。英国政府の戦略は、高度伝播性のデルタ（B.1.617.2）変異株と、その後のより伝播性の現在支配的なオミクロン（B.1.1.529）変異株が高度の市中感染を起こしていた期間に、青年における 1 回の mRNA ワクチン接種の効果を調べる固有の機会を作った。イングランドにおいて、SARS-CoV-2 のデルタ変異株とオミクロン変異株に対する PCR で確認された症候性感染に対する BNT162b2 の 1 回接種後の効果を調べた検査陰性症例対照研究では、PCR で確認されたした 12～15 歳及び 16～17 歳の症候性 SARS-CoV-2 感染におけるワクチン接種の状態を、SARS-CoV-2 検査陰性の同年齢の症候性の青年における枠クチン接種の状態と比較した。2021 年 9 月 13 日以降、国家免疫管理システムに結び付けられる発症後 10 日以内の 12～15 歳についての 617,259 の資格ある検査，16～17 歳についての 225,670 の検査があった（適合率 92.5%）。12～15 歳での 1 回目接種後、デルタ変異株に対する症候性感染に対する効果はワクチン接種後 14～20 日でピークとなり（74.5%［95%CI：73.2-75.6］）、その後徐々に低下し、70～83 日目に 45.9%（41.2-50.1）となった。オミクロン変異株については、ワクチンの効果はこれらの時点で有意に低く、1 回目接種後 46.9%（43.9-54.8）でピークとなり、その後 70～83 日目に 16.1%（12.1-20.0）に低下した。2 回接種後、ワクチン効果は、7～13 日目に、デルタ変異株に対して 93.2%（81.5-97.5），オミクロン変異株に対して 83.1%（78.2-86.9）でピークとなった。16～17 歳については、1 回目接種後のワクチンの効果は、デルタ変異株の症候性感染に対して 14～20 日目にピークとなり（75.9%［74.3-77.3］）、徐々に低下して 84～104 日目に 29.3%（25.9-32.6）となった。オミクロン変異株については、ワクチンの効果のピークは有意に低く、21～27 日目

[1095] Higdon, M. H., et al. Duration of effectiveness of vaccination against COVID-19 caused by the omicron variant. Lancet Infect Dis 2022; 22: 1114-1116. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00409-1

の間に 52.7%（43.3-60.5）で、84～104 日目で 20.5%（13.0-27.3），105 日目以後は 12.5%（6.9-17.8）まで低下した。2 回接種後、ワクチンの効果はデルタ変異株については 14～34 日目にピークとなり（96.1%［95.2-96.8］）、オミクロン変異株については 7～13 日目にピークとなった（76.1%［73.4-78.6］）。オミクロンについては 34 日目以後急速に低下し、2 回目接種後 70 日で 22.6%となったのに対し、デルタ変異株については 83.7%（72.0-90.5）だった。デルタ変異株については、1 回目接種後の 28 日目の入院に対するワクチンの効果は 12～15 歳では 83.4%（54.0-94.0），16～17 歳では 76.3%（61.1-85.6）だった[1096]。
［オミクロン変異株についての両年齢群における 2 回接種の入院に対する効果を評価するには経過観察期間が不十分だった。］

☆☆症例対照検査陰性設計を用い、小児と青年における、検査で確認された入院に至る COVID-19 及び危篤 COVID-19（生命補助を受けるか死亡）に対するワクチンの効果を調べた米国の研究では、2021 年 7 月 1 日～2022 年 2 月 17 日に、23 州の 31 病院において COVID-19 の症例患者と COVID-19 でない対照者を登録した。ワクチンの効果は、症例患者と対照者における疾患前少なくとも 14 日の先立つ完全なワクチン接種（BNT162b2 の 2 回接種）のオッズを、12～18 歳の患者ではワクチンからの時間によって、及び 5～11 歳と 12～18 歳の患者における B.1.617.2（デルタ）及び B.1.1.529（オミクロン）の流行と一致した期間において、比較することで推計した。1185 人の症例患者（1043［88%］はワクチン未接種で 291 人［25%］が生命補助を受け、14 人が死亡）と 1627 人の対照者を登録した。デルタが支配的な期間では、12 歳～18 歳の青年における COVID-19 のための入院に対するワクチンの効果は、ワクチン接種後 2～22 週で 93%（95%CI：89-95），23～44 週で 92%（80-97）だった。オミクロンが支配的な時期には、12～18 歳の青年では（ワクチン接種からの間隔の中央値 162 日）、COVID-19 のための入院に対するワクチンの効果は 40%（95%CI：9-60），危篤 COVID-19 に対して 79%（51-91），非危篤 COVID-19 に対して 20%（-25-49）だった。オミクロンの期間では、5～11 歳の小児における入院に対するワクチンの効果は 68%（42-82；ワクチン接種からの間隔の中央値 34 日）だった[1097]。

☆☆SARS-CoV-2 オミクロン変異株が支配的な時期の小児と青年におけるワクチンの効果を推計するため、検査プラットフォームへの増加市中利用における単一の薬局チェーンからの米国中の 6897 の薬局に基づくドライブスルーの SARS-CoV-2 検査場所からのデータを用いた、BNT162b2 でのワクチン接種の既往と症候性感染の間の相関を評価した検査陰性症例対照解析が行われた。2021 年 12 月 26 日～2022 年 2 月 21 日に SARS-CoV-2 核酸

[1096] Powell, A. A., et al. Effectiveness of BNT162b2 against COVID-19 in adolescents. Lancet Infect Dis 2022; 22: 581-583. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00177-3
[1097] Price, A. M., et al. BNT162b2 protection against the omicron variant in children and adolescents. N Engl J Med 2022; 386: 1899-1909. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202826

増幅検査を行った COVID-19 様疾患の 5～11 歳の小児からの 74,208 回の検査と 12～15 歳の青年からの 47,744 回の検査が解析対象となった。小児では、SARS-CoV-2 検査の 2 週間以上前の BNT162b2 の 2 回接種とワクチン未接種を、青年では検査の 2 週間以上前の 2 回または 3 回接種とワクチン未接種を比較し、主要評価項目は症候性感染で、ワクチン接種の既往と症候性 SARS-CoV-2 感染の相関の補正オッズ比（OR）を用い、ワクチンの効果（VE=［1-OR］×100%）を推計した。5～11 歳の小児では、全部で 30,999 回の検査陽性症例と 43,209 回の検査陰性対照が、12～15 歳の青年では、22,273 回の検査陽性症例と 25,471 回の検査陰性対照が対象となった。対象となった検査の人の年齢の中央値は 10 歳（IQR：7－-13），61,189 回（50.2%）は女性，75,758 回（70.1%）は白人で 29,034 回（25.7%）はヒスパニック／ラテン民族だった。2 回接種後 2～4 週で、小児の間では、補正 OR は 0.40（95%CI：0.35-0.45；推計 VE 60.1%［54.7-64.8］）で、青年の間では、OR は 0.40（0.29-0.56；推計 VE 59.5%［44.3-70.6］）だった。2 回接種後第 2 月の間は、小児の間では OR は 0.71（0.67-0.76；推計 VE 28.9%［24.5-33.1］）で、青年の間では OR は 0.83（0.76-0.92；推計 VE 16.6%［8.1-24.3］）だった。青年の間では、接種後 2～6.5 週のブースター接種の OR は 0.29（0.24-0.35；VE 71.1%［65.5-75.7］）だった[1098]。
［小児と青年の間では BNT162b2 の 2 回接種の症候性感染に対する推計 VE は控え目で迅速に減衰した。青年では、推計された効果は追加接種後に増加した。］

☆COVID-19 ワクチン接種，症例，入院についてのニューヨークの 4 つのデータベースを繋いで、オミクロン変異株の出現後の 5～11 歳（BNT162b2 10 μg）と 12～17 歳（BNT162b2 30 μg）の 2 つの年齢群において、完全にワクチン接種された若年者（最初のシリーズ完了から 14 日以上）対ワクチン未接種の若年者の間で 2 つの転帰（核酸増幅検査または抗原検査での陽性結果で定義される症例と入院）について比較する解析を行った。症例と入院は、2021 年 11 月 29 日～2022 年 1 月 30 日の各年齢群からの完全にワクチン接種した及びワクチン未接種の人の週毎のコホートのために数えられた。各年齢群内で発生率比（IRRs）が計算され、ワクチン未接種の割合に対して、 ワクチン接種の割合を比較した。2021 年 12 月 13 日～2022 年 1 月 2 日に完全なワクチン接種の状態に達した若者についての症例率は、2022 年 1 月～30 日までの期間にわたってワクチン接種からの時間によって推計し、各期間の間の IRR で、各年齢群について別々に、ワクチン未接種者と比較した。追加接種をした青年は週毎のコホートに含まれたが、ワクチン接種からの時間の解析には含まれなかった。2022 年 1 月 30 日の時点で、5～11 歳の 365,502 人の小児（平均［SD］年齢 8.3 歳［2.0］，51%が男児）が完全にワクチン接種していて、997,554 人（平均［SD］年齢 7.8 歳［2.0］，51%が男児）はワクチン未接種だった。12～17 歳の青年では、852,384 人（平均［SD］年

[1098] Fleming-Dutra, K. E., et al. Association of prior BNT162b2 COVID-19 vaccination with symptomatic SARS-CoV-2 infection in children and adolescents during Omicron predominance. JAMA 2022; 327: 2210-2219. https://doi.org/10.1001/jama.2022.7493

齢 14.6 歳［1.6］，50%が男児）が完全にワクチン接種していて、208,145 人（平均［SD］年齢 14.6 歳［1.7］，53%が男児）はワクチン未接種だった。観察中に、5～11 歳の小児で 140,680 の症例と 414 の入院が観察され、12～17 歳の青年では 154,555 の症例と 671 の入院だった。12～17 歳の青年では、ワクチン未接種に対するワクチン接種の IRR は、症例に対して、2021 年 11 月 29 日の週の 6.9（95%CI：6.2-7.2）から 12 月 13 日（オミクロンが 19%のシークエンス）の週の 2.9（2.8-3.0）に、更に 1 月 24 日（オミクロンが>99%のシークエンス）までに 2.0（1.9-2.2）に低下した。5～11 歳の小児では、ワクチン未接種に対するワクチン接種の IRR は、12 月 13 日（オミクロンが 19%のシークエンス）の週の 3.1（2.7-3.6）に 1 月 24 日（オミクロンが>99%のシークエンス）までに 1.1（1.1-1.2）に低下した。入院は 1 月 24 日の週までワクチン未接種者で完全なワクチン接種者より高く、IRR は 5～11 歳の小児では 1.9（0.9-4.8）だったのに対し、12～17 歳の青年では 3.7（2.1-6.5）だった。完全なワクチン接種後 13 日以下では、ワクチン未接種者に対する完全にワクチン接種した 12～17 歳の、症例に対する IRR は、4.3（3.4-5.3）だったが、28～34 日までに 2.3（1.9-2.7）となった。2～11 歳の小児では、13 日以下では 2.9（2.7-3.1）で、28～34 日では 1.1（1.1-1.2）だった [1099]。

☆☆オミクロン変異株が急速に拡散していた 2022 年 1 月 21 日～4 月 8 日に行われた研究で、シンガポールの 5～11 歳の小児のデータが解析された。全ての報告された SARS-CoV-2 感染（PCR，迅速抗原検査，または両方で確認），PCR で確認された SARS-CoV-2 感染，COVID-19 に関連した入院の発生を、ワクチン（10 μg の BNT162b2）未接種の小児，部分的にワクチン接種（1 回目接種後 1 日以上 2 回目接種後 6 日まで）した小児，完全にワクチン接種（2 回目接種後 7 日以上）した小児において調べた。ポワソン回帰を用い、結果の発生率比からワクチンの効果を推計した。全部で 255,936 人の小児が解析の対象となった。ワクチン未接種者では、全ての報告された SARS-CoV-2 感染，PCR で確認された SARS-CoV-2 感染，COVID-19 に関連した入院の生の発生率は、それぞれ、100 万人日当たり 3303.5，473.8，30.0 だった。部分的にワクチン接種した小児では、ワクチンの効果は、全ての SARS-CoV-2 感染に対して 13.6%（95%CI：11.7-15.5），PCR で確認された SARS-CoV-2 感染に対して 24.3%（19.5-28.9），COVID-19 に関連した入院に対して 42.3%（24.9-55.7）だった。完全にワクチン接種した小児では、ワクチンの効果は、それぞれ、36.8%（35.3-38.2），65.3%（62.0-68.3），82.7%（74.8-88.2）だった [1100]。

☆ノースカロライナ大学では、オミクロン変異株が支配的だった 6 ヶ月にわたって大規模

[1099] Dorabawila, V., et al. Risk of infection and hospitalization among vaccinated and unvaccinated children and adolescents in New York after the emergence of the Omicron variant. JAMA 2022; 327: 2242-2244. https://doi.org/10.1001/jama.2022.7319

[1100] Tan, S. H. X., et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against omicron in children 5 to 11 years of age. N Engl J Med 2022; 387: 525-532. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203209

なコホート研究を行い、5～11 歳の小児における、BTT162b2 ワクチンによる、及び SARS-CoV-2 感染の既往による、感染と COVID-19 関連入院及び死亡に対する防御を報告した。この研究における 5～11 歳の 887,193 人の小児の中で、193,346 回の SARS-CoV-2 感染が 2020 年 3 月 11 日～2022 年 6 月 3 日に起こった。全部で 309 人の感染した小児が入院したことが分かっていて、7 人が死亡したことが分かっている。全部で 273,157 人の小児が、2021 年 11 月 1 日～2022 年 6 月 3 日に、少なくとも 1 回の BNT162b2 を接種していた。Cox モデルの計数過程を延長し、SARS-CoV-2 感染率への BNT162b2 ワクチンと SARS-CoV-2 感染の既往の時間変動効果を、人口統計学的変数を補正して計算した。BNT162b2 の 2 回接種は SARS-CoV-2 に有効であったが、ワクチンの効果は時間が経過するにつれて減衰した。1 回目接種後の同様の日数において、効果は、2021 年 11 月にワクチン接種した小児では、より後の月にワクチン接種した小児でよりも高く、ワクチン接種はオミクロン変異株に対して、B.1.617.2（デルタ）に対してよりも効果が低いことを示す所見だった。ワクチン接種だけの効果は、感染の既往のある小児において、未感染の小児においてよりも高かった。未感染の小児では、ワクチンの効果は 1 回目接種後 4 週に 63.2%（95%CI：61.0-65.2）に達し、16 週目に 15.5%（8.1-22.8）へと減少した。感染の既往のある小児では、ワクチンの効果は 1 回目接種後 4 週に 69.6%（57.4-78.3）に達し、16 週目に 22.4%（13.0-30.8）へと減少した。SARS-CoV-2 感染から獲得された免疫は高かったが、時間経過するにつれて減衰した。ワクチン未接種の小児では、オミクロン感染のオミクロン再感染に対する効果は 2 ヶ月目で 90.7%（89.2-92.0），4 ヶ月目で 62.9%（58.8-66.6）だった。ワクチン接種した小児では、オミクロン感染だけのオミクロン再感染に対する効果は 2 ヶ月目で 94.3%（91.6-96.1），4 ヶ月目で 79.4%（73.8-83.8）だった。273,157 人のワクチン接種した小児において、全部で 15 人の入院が認められたが、死亡例は無かった。BNT162b2 の 2 回接種と SARS-CoV-2 感染の既往の COVID-19 関連入院に対する効果の推計値は、感染に対する効果の推定値より高かったが、事象数が少ないために、不確実性が大きかった [1101]。

☆☆ロックフェラー大学では、以前、約 20 の変異を挿入した合成 spike タンパクの PMS20 が COVID-19 の回復者や mRNA ワクチンの 2 回接種を受けた人で誘導される多クローン中和抗体を実質的に逃避するのに十分であることを示した。特記すべきは、PMS20 の spike タンパクの幾つかの変化はオミクロン変異株の変化に同じか似ていることである。感染，ワクチン接種，またはその両方などの様々な SARS-CoV-2 抗原への暴露のある 47 人の 169 の血漿検体を Wuhan-hu-1，PMS20，オミクロンの spike の疑似ウイルスに対する中和抗体価を測定した。COVID-19 から回復した人から感染後 1 ヶ月後及び 6 ヶ月で得た血漿検体では、50%中和抗体価（NT_{50}）は PMS20 に対しては、Wuhan-hu-1 より、それぞれ 60±47（平均±SD），37±27 倍低く、オミクロンに対しては、Wuhan-hu-1 より、それぞれ

[1101] Lin, D.-Y., et al. Effects of vaccination and previous infection on omicron infection in children. N Engl J Med 2022, Sep 7 (online). https://doi.org/10.1056/NEJMc2209371

58±51，32±23 倍低かった。同様に、同じコホートの異なる人から感染後 1 年で得た検体では、PMS に対しては、Wuhan-hu-1 より 32±24 倍低く、オミクロンに対しては、Wuhan-hu-1 より 43±23 倍低かった。検体採取前 1.3 ヶ月に mRNA ワクチン（BNT162b2 または mRNA-1273）の 2 回接種を受けていた人の血漿検体では、Wuhan-hu-1 より PMS20 では 187±24 倍低く、オミクロンでは 127±66 倍低かった。ワクチン接種後 5 ヶ月では、中和力は PMS20 では 58±23 倍低く、オミクロンでは 27±17 倍低かった。Ad26.COV2.S の単回接種を受けた人からの多くの検体（ワクチン接種後 1～5 ヶ月）では PMS20 またはオミクロンに対する検出可能な中和を欠いていて、変異株に特異的な差異の意味のある定量が出来なかった。しかし、特記すべきは、COVID-19 回復者をワクチン接種したり、2 回の mRNA ワクチン接種後少なくとも 6 ヶ月で 3 回目の mRNA ワクチン接種を行った人では、PMS20 とオミクロンに対する実質的な中和が獲得されていた。特異的には、SARS-CoV-2 に感染の既往のある人へのワクチン接種後には、NT_{50} 値は、同じ人のワクチン接種前の回復期よりも、Wuhan-hu-1，PMS20，オミクロンに対して、それぞれ 238 倍，214 倍，154 倍高かった。2 回の mRNA ワクチン接種を約 6 ヶ月前に受けていて、その後 3 回目の接種を検体採取の 1 ヶ月前に受けた人については、ブースター接種後の NT_{50} 値は、Wuhan-hu-1 に対して 26 倍，PMS20 に対して 35 倍，オミクロンに対して 38 倍高かった。オミクロンに対する中和抗体価は、COVID-19 を経験してワクチン接種した人と mRNA ワクチンの 3 回目接種を受けた人の全員で実質的だったが（1411～56,537 の範囲）、COVID-19 を経験してワクチン接種していない人や mRNA ワクチンの 2 回接種だけの人では低かった [1102]。

☆BNT162b2 がオミクロン変異株の感染を有効に中和するかは分かっていない。イスラエルの研究者は、ワクチンを 2 回接種した人から得た血清と、3 回接種した人から得た血清におけるオミクロンが感染した細胞の中和を、比較した。野生型, B.1.351（ベータ）, B.1.617.2（デルタ），オミクロン変異株の分離株を用いた微小中和検査を用い、20 人の健康な医療従事者の 2 群から得た血清を用いた。1 群は BNT162b2 を 2 回接種した参加者（2 回目接種後平均 165.6 日）から成り、第 2 群は、3 回目の接種を受けた参加者（3 回目接種後平均 25 日）から成っていた。3 回目のワクチン接種は 2 回の接種よりも、野生型の 3 つの変異株に対する中和は良好だった。野生型，ベータ変異株，デルタ変異株，オミクロン変異株に対する幾何平均抗体価は、2 回接種者では、それぞれ、16.56，1.27，8.00，1.11 であったが、3 回目接種後ではそれぞれ 891.4，152.2，430.5，107.6 だった。野生型と比較した、検査した全ての懸念される変異株に対する中和効果の有意な低下は、2 回接種の参加者から得られた検体において、3 回接種の参加者から得られた検体よりも、大きかった。ベータ変異株とオミクロン変異株に対する野生型と比較した中和効果の低下は、2 回接種後の検体から得られた検体と 3 回接種後に得られた検体で同様だった。BNT162b の 3 回目接種はオミクロン

[1102] Schumidt, F., et al. Plasma neutralization of the SARS-CoV-2 omicron variant. N Engl J Med 2022; 386: 599-601. https://doi.org/10.1056/NEJMc2119641

変異株の感染を有効に中和した（幾何平均抗体価は 2 回接種後 1.11 に対し、3 回接種後は 107.6）[1103]。
［2 回目接種後 5 ヵ月以上では、野生型とデルタ変異株に対する中和は低下していて、オミクロン変異株に対しては認められなかった。3 回目接種の重要性は明らかで、2 回目接種よりも 3 回目接種後ではオミクロン変異株に対して 100 の因子で高い中和効果になった。しかし、それでもデルタ変異株より 4 倍低かった。］

☆オミクロン変異株は多くの変異を持つという特徴があり、spike タンパクに 26～32 の変化がある。これらの変異に多くが免疫逃避に関わる部位にあるため、インスブルック医科大学（オーストリア）では、SARS-CoV-2 に対するワクチン接種した人や SARS-CoV-2 感染から回復した人からの血清検体が、オミクロン変異株を中和出来るかどうかを比較した。オミクロン変異株は、以前の変異株よりも再感染を起こし易いことが観察されており、免疫逃避レベルを示唆している。SARS-CoV-2 の B.1.1.7（アルファ），B.1.351（ベータ），B.1.617.2（デルタ）変異株に感染した人と、mRNA-1273，ChAdOx1 nCoV-19，BNT162b2 の 2 回接種または ChAdOx1 nCoV-19 と BNT162b2 の非相同接種を受けた人からの血清検体を得て、全検体について、複製可能 SARS-CoV-2 ウイルスを用いた焦点形成検査でアルファ，ベータ，デルタ，オミクロン変異株に対する中和抗体の抗体価を測定した。また、感染した後にワクチン接種した人（回復－ワクチン接種）と、ワクチン接種した後に打ち抜き感染した人（ワクチン接種－回復）からの血清検体も得た。これらの検体では、デルタとオミクロン変異株に対する中和抗体価を調べた。全部で 10 人の参加者はアルファ変異株に、8 人はベータ変異株に、7 人はデルタ変異株に感染していた。10 人の参加者は mRNA-1273 の 2 回接種を受け、10 人は ChAdOx1 nCoV-19 の接種を受け、20 人は BNT162b2 の接種を受けていた。20 人の参加者は ChAdOx1 nCoV-19 と BNT162b2 の非相同接種を受けていた。更に、5 人の参加者が感染後に BNT162b2 の 1 回または 2 回のワクチン接種を受け、5 人の参加者が mRNA-1273，ChAdOx1 nCoV-19，BNT162b2 の 2 回接種後打ち抜き感染していた。ワクチン接種した人からの血清検体（2 回接種後 1 ヶ月）は、解析した他のどの変異株（アルファ，ベータ，デルタ）よりも、ずっと低い程度でオミクロン変異株を中和した。相同 BNT162b2 接種や、非相同 ChAdOx1 nCoV-19－BNT162b2 接種のどちらかを受けた人から得た検体では、オミクロン変異株のある程度の中和も認められたが、相同 ChAdOx1 nCoV-19 接種を受けた人からの検体では認められなかった。mRNA-1273 の 2 回目接種から 4～6 ヶ月後に得た血清検体にオミクロン変異株に対する中和抗体は認められなかった。しかし、この群では、2 回目接種から検体採取までの間隔が、2 回目接種後 1 ヶ月で採取していた他のワクチン・レジメン群より長かった。3 回目の接種を受けた人からの検体は解析しなかった。回復者からの血清は概ねオミクロン変異株を中和しなかったが、他の変異株に

[1103] Nemet, I., et al. Third BNT162b2 vaccination neutralization of SARS-CoV-2 omicron infection. N Engl J Med 2022; 386: 492-494. https://doi.org/10.1056/NEJMc2119358

対しては交差中和が認められた。しかし、回復－ワクチン接種者とワクチン接種－回復者からの 10 血清検体のうち 9 では、デルタ変異株よりも低い程度ではあるが、オミクロン変異株を中和することが出来た [1104]。

◎2020 年 5 月～2022 年 3 月に、コロナウイルスと闘うための活動（Ab-C）で、カナダの国家を代表するオンライン投票プラットフォームである Angus Reid フォーラムを用いて、各 5000～9000 人の成人を対象とした、SARS-CoV-2 抗体陽性率の 4 回の連続した評価を行った。参加者によって獲得された乾燥血液スポット検体が、spike タンパク，受容体結合ドメイン，ヌクレオカプシド（N）タンパクを標的とする、高い感受性の特異的な化学発光に基づく酵素連結免疫吸着法で調べられた。Ab-C 研究の第 4 相で調べられ、2022 年 1 月 24 日～3 月 15 日に乾燥血液スポット検体を受領した 5031 人の成人は、カナダ成人を広く代表していた。研究集団は、一般的なカナダの政治人口と同様の肥満，喫煙，糖尿病，SARS-CoV-2 に対するワクチン接種の割合だったが、研究集団では低い教育の成人が低い割合だった。研究の第 4 相では、男性より女性が、ワクチン未接種者よりワクチン接種した人が、乾燥血液スポット検体を提供した。研究の第 3 相（2021 年 8 月～10 月）で N タンパクの検査が陰性だった 3468 人の成人では、第 4 相では 1040 人が N タンパク陽性の結果だった（教育加重相間発生率 30%［95%CI：26-33］）。研究の第 3 相における 91 人のワクチン未接種で未感染の参加者では、第 4 相で 36 人が陽性結果だった（教育加重相間発生率 40%［95%CI：25-54］）。乾燥血液スポット検体が得られる前の 1 ヶ月以内にワクチン接種した参加者を除くと、未感またはワクチン未接種者の参加者の間の spike タンパクの力価は無視できた。Spike タンパクの力価は 1 回のワクチン接種しか受けていない参加者の間で、多数回のワクチン接種を受けた参加者より低かった。Spike タンパクの力価は、3 回のワクチン接種を受け、感染した参加者で最も高かった。第 3 相と第 4 相を別々に調べた際に、オミクロン BA1/1.1 変異株の波の前の累積的 N タンパク陽性率 11%（95%CI：10-12, 571/5155）だったが、オミクロン BA.1/1.1 の波の間に、教育加重累積的陽性率は 37%（35-39, 1869/5031）に上昇した。ワクチン接種した、またはワクチン未接種の参加者の相間の発生率をカナダの 2970 万人の成人に適用すると、900 万人（790-1020）の成人がオミクロン BA./1.1 の波の間に新たに感染したと推計され、それは、230 万人のワクチン未接種成人の中の 90 万人（60-120）を含むと推計された。オミクロン BA.1/1.1 変異株の感染の発生率は、若年成人より高齢成人で、より低い程度で増加した [1105]。

［軽症のワクチン接種者では抗体応答が無かったり、参加者が検体採取期間に抗体陽性化していなかったりするために、N タンパク陽性の利用は、オミクロン BA.1/1.1 変異株の感

[1104] Rössler, A., et al. SARS-CoV-2 omicron variant neutralization in serum from vaccinated and convalescent persons. N Engl J Med 2022; 386: 698-700. https://doi.org/10.1056/NEJMc2119236
[1105] Brown, P. E., et al. omicron BA.1/1.1 SARS-CoV-2 infection among vaccinated Canadian adults. N Engl J Med 2022; 386: 2337-2339. https://doi.org/10.1056/NEJMc2202879

染の実際の発生率を過小評価することになる。広く拡散した感染の所見にもかかわらず、年齢特異的パターンは、オミクロン BA.1/1.1 変異株が皆を免疫するだろうという考え方に対して警告を発している。若年成人とは対照的に、60 歳以上の人は最も高率な入院や死亡に直面しているが、感染とワクチン接種の組み合わせの割合は最も低い。免疫の壁を作るという戦略は、特に何らワクチン接種していない人における、感染から回復した人を含む、高レベルのワクチン接種率に依存し続けている。]

☆世界的に流行している SARS-CoV-2 の懸念される変異株であるオミクロン（B.1.1.529）は特に Spike タンパクに多くの変異があり、中和抗体による認識が損なわれていると考えられる。BioNTech と Pfizar の研究者らは、mRNA を基にした COVID-19 ワクチンである BNT162b2 の 2 回または 3 回の接種を受けた 51 人の参加者からの血清で武漢，ベータ，デルタ，オミクロン疑似ウイルスを検査した。2 回接種後、血清は武漢型疑似ウイルスと比較して、オミクロンに対する中和抗体価は 22 倍を超えて低下していた。3 回目接種後 1 ヶ月で、オミクロン中和抗体価は、2 回接種と比較して 23 倍上昇し、2 回接種後の武漢型の中和と同様の抗体価となった。効果的にオミクロンを中和するための 3 回目のワクチン接種の必要は、参加者の一部で生 SARS-CoV-2 を用いて確認された [1106]。
［BNT162b2 の 3 回接種は、オミクロンを介した COVID-19 に対して防御となると考えられた。]

☆☆英国では、2021 年 9 月から BNT162b2 または mRNA-1273 のどちらかの 3 回目の接種が行われた。ワクチンが誘導した抗体のオミクロンを中和する能力を調べ、以前測定した BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 による VOC 中和と比較するため、Legacy 研究コホート（医療従事者を対象）の 3 回目の解析が行われた。高速生 SARS-CoV-2 中和検査を用い、364 人の固有の参加者からの 620 の血清検体におけるオミクロンに対する中和抗体価（NAbTs）を調べ、これらを、NAbTs とワクチンの効果が有意な相関をしていた、アルファとデルタ VOCs に対する NAbTs と比較した。BNT162b2 の 2 回接種後 2～6 週で検体採取した参加者では、多くは（83%［166/199］）オミクロンに対する定量可能な NAbT があったが（50%阻止濃度［IC_{50}］の中央値は 122［IQR：46-173］）、アルファ変異株に対する NAbTs（IC_{50} の中央値 600［384-1141］）より 7 倍低く、デルタ変異株に対する NAbTs（IC_{50} の中央値 301［171-572］）より 3 倍低かった。しかし、BNT162b2 接種後 12～16 週で検体採取された場合、オミクロンに対しては約半分の参加者しか定量可能な NAbT が無い一方、ほぼ全員に、アルファ（96%［131/136］）とデルタ（97%［132/136］）に対する定量可能な NAbT が、まだ有った。2 回接種後 10 週でのオミクロン NAbT の低下は有意だった（χ^2 $p<0.0001$）。ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後の参加者の同じ解析では、2 回接種後

[1106] Muik, A., et al. Neutralization of SARS-CoV-2 omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. Science 2022; 375: 678-680. https://doi.org/10.1126/science.abn7591

2～6 週でオミクロンに対する定量可能な NAbT は半分以下（37%［25/68］）の人しか無く、2 回目接種後 12～16 週では更に低下したが（19%［5/26］）、一方、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種 2～6 週では多くの人がアルファ（87%［59/68］）とデルタ（76%［52/68］）に対して定量可能な NabT が有った。特に、ChAdOx1 nCoV-19 接種後の NAbT は、参加者が COVID-19 の症状を報告しているかどうかで有意に異なっていた（χ^2 p<0.0001）。2 回目接種前に COVID-19 の症状を経験していなかった ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種者は、多くが（73%［29/40］）、オミクロンに対して検出可能な NAb 応答を欠いていた。対照的に、COVID-19 の症状を経験していない BNT162b2 の 2 回接種者では、少数（16%［24/147］）だけがオミクロンに対する NAb 応答が無いだけだったが、この群では、ワクチン接種前にワクチン接種前に COVID-19 の症状を経験していて BNT162b2 を 2 回接種した人よりもオミクロンに対する NAbT は有意に低かった（IC_{50} の中央値 92［IQR：42-158］対 165［112-387］，p<0.0001）。2 回接種後、26 人の参加者は 2021 年 4 月～11 月に、その後の SARS-CoV-2 打ち抜き感染を経験した。これらのうち 24（92%）は恐らくデルタ変異株で、COVID-19 検査陽性後 1～7 週で研究のための受診をした。ワクチンの種類にかかわらず、全員がオミクロンを中和することが出来た（IC_{50} の中央値 573［IQR：310-655］）。3 回目の接種時（n=80，2 回接種からの日数の中央値 192［188-202］）及び接種後（n=85，3 回接種からの日数の中央値 20［18-22］，年齢の中央値 53 歳［IQR：45-59］）に、参加者は研究受診に招かれた。全参加者は、BNT162b2 の 3 回目の接種を受けた。3 回目接種を受ける前に、80 人のうち 34 人（42%）はオミクロンに対する検出可能な NAbTs があったが、3 回目接種後はほぼ全員がオミクロンを中和することができ（96%［82/85］）、IC_{50} の中央値は 332（IQR：193-596）だった。BNT162b2 の 3 回目接種後、ワクチン接種後およそ 3 週間でのオミクロンに対する NAbTs は、アルファに対してより 4 倍（95%CI：3.3-4.5），デルタに対してより 2 倍（1.7-2.0）低いだけだった。ソトロズマブはオミクロンを中和することが出来たが（幾何平均 IC_{50} 385 ng/mL［95%CI：359-419］）、カシリビマブとイムデビマブ（ロナプリーブ，リジェネロン）は、300,000 ng/mL までの濃度でさえも、中和出来なかった。ソトロズマブは、デルタやアルファより、オミクロンの中和には 6～8 倍効果が弱かったが、500 mg 輸注後 29 日のソトロズマブの平均血清濃度は、この研究で測定された in vitro IC_{50} より 64 倍高かった [1107]。

☆既存のワクチンが、臨床的に極度に弱い群を、どの程度防御できるかは重要な問題である。英国では、デルタ波の間、全ての合併症の中で、センター内血液透析患者（IC-HD）COVID-19 死亡率が最も高かった。英国では IC-HD 患者のワクチン接種は複雑で、多くの IC-HD 患者は 2 回接種で完全にワクチン接種され、3 回目接種後にブースター接種されたと考えられているが、一部の IC-HD 患者では、付加的な免疫抑制剤（例えば失敗した腎移植）や他

[1107] Wu, M., et al. Three-dose vaccination elicits neutralising antibodies against omicron. Lancet 2022; 399: 715-717. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00092-7

の合併症の使用のため、初回の 3 回接種の資格があり、3 回目接種後 3 ヶ月で 4 回目の接種が許されている。リスクのある IC-HD 患者（n=98）において、2 回接種後中央値 158 日（IQR：146-163），3 回接種後中央値 27 日（21-35）の、オミクロンに対する中和抗体価（nAbTs）を、生ウイルス微小中和試験を用い、比較 VOC としてデルタ変異株として調べた英国の研究では、1 回目及び 2 回目のワクチンは ChAdOx1 nCoV-19（n=30）または BNT162b2（n=68）だった。全 3 回目接種は BNT162b2 だった。最初に、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 の 2 回接種後中央値 158 日でのオミクロン及びデルタに対する nAbTs を調べた。ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後、どちらの VOC に対する nAbTs の中央値は検出限界未満（<1：40）だった（オミクロン IQR：<40-<40，デルタ IQR：<40－110）。BNT162b2 の 2 回接種後 158 日目では、デルタに対する nAbTs の中央値は 112（IQR：<40-342）で、オミクロンに対する nAbTs は検出限界未満だった（IQR：<40-157）。続いて、BNT162b2 の追加接種の効果を調べた（n=50）。ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後に BNT162b2 の接種を受けた患者（ChAd-ChAd-BNT；n=21）では、デルタの nAbTs は 3 回目接種後中央値 282（IQR：<40-1250）に上昇した。3 回目の接種は、nAbTs が 40 以上の患者の割合をデルタ（p=0.023）及びオミクロン（p=0.0077）について、有意に上昇させた。しかし、オミクロンに対する nAbTs の中央値は定量範囲未満だった（<40［IQR：<40-270］）。BNT162b2 の 3 回接種を受けた患者（BNT-BNT-BNT；n=29）ではデルタに対する nAbTs は 112 から 461 に上昇し（4.1 倍の変化［IQR：171-1214］）、オミクロンに対する検出可能な nAbTs となり、3 回目接種後の nAbTs の中央値 236（IQR：<40-603）となった。3 回目の接種は、nAbTs が 40 以上の患者の割合をデルタ（p=0.0077）及びオミクロン（p=0.0094）について、有意に上昇させた。ChAd-ChAd-BNT 及び BNT-BNT-BNT の両方について、一部の IC-HD 患者では、どちらの VOC に対しても nAbTs 応答が認められなかった。ChAd-ChAd-BNT の 21 人の患者のうち、7 人（33%）がデルタに対して、11 人（52%）がオミクロンに対して、3 回接種後の 50%阻止濃度（IC_{50}）が 40 未満だった。対照的に、BNT-BNT-BNT の患者群では、29 人のうち、1 人（3%）がデルタに対して、8 人（28%）がオミクロンに対して、3 回接種後の IC_{50} が 40 未満だった。免疫抑制の患者（免疫抑制剤または免疫抑制の疾患）について調べると、免疫抑制の ChAd-ChAd-BNT 患者（n=5）ではオミクロンに対する nAbTs の中央値は検出限界未満（IQR：<40-<40）で、免疫抑制の BNT-BNT-BNT の患者（n=6）では、オミクロンに対する nAbTs の中央値は 135（残りのコホートの応答の約 50%［IQR：<40-578］）だった。免疫抑制でない患者では、3 回目接種後のオミクロン nAbTs は ChAd-ChAd-BNT では 107（n=16；IQR：<40-578），BNT-BNT-BNT では 236（n=23；IQR：67-777）だった[1108]。

［ChAd-ChAd-BNT の患者は BNT-BNT-BNT 患者より高齢（平均年齢 68.8 歳［SD 11.2］vs 60.3 歳［12.1］，p=0.001）。ワクチンが誘導する T 細胞応答も、ワクチン防御に貢献す

[1108] Carr, E. J., et al. Omicron neutralising antibodies after COVID-19 vaccination in haemodialysis patients. Lancet 2022; 399: 800-802. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00104-0

ると考えられる。]

☆SARS-CoV-2 の B.1.1.529（オミクロン）変異株は世界の全地域で COVID-19 パンデミックの懸念すべき変異株の中で急速に支配的となった。オミクロン変異株は、現在、アフリカの SARS-CoV-2 遺伝的シークエンスの 95.4%，北アフリカの 96.0%，南アメリカの 87.6%を占めている。この変異株は、南アフリカで接種された 2 つだけの COVID-19 ワクチンである BNT162b2 及び Ad26.COV2.S の両方による抗体中和から逃避することが明らかになった。南アフリカでは、オミクロン変異株が起こした第 4 波の間に BNT162b2 の 2 回接種のレジメンの早期の有効性を示した。南アフリカの国家ワクチン・プログラムは 26,262,060 接種回分の BNT162b2 及び 8,477,267 接種回分の Ad26.COV2.S を配布した。2022 年 5 月 1 日時点で、南アフリカの 44.8%の成人が BNT162b2 の 2 回接種または AD26.COV2.S の 1 回接種で完全にワクチン接種されている。ワクチンの有効性の審査は国家ワクチン・プログラムに非常に重要である。2021 年 10 月から、早期ワクチン接種プログラムの Sisonke 研究の第 3b 相に参加した医療従事者は、2 回目の Ad26.COV2.S を接種する資格があった。南アフリカのマネージド・ケア組織である Discovery Health からのデータを用いて、オミクロン変異株によって起された重症 COVID-19 に対する BNT162b2 の元の 2 回接種と Ad26.COV2.S の効果を推計した。重症 COVID-19 は、入院または ICU（HCU）への入院と定義された。SARS-CoV-2 を検出するための PCR 検査結果，事前に承認された入院時データ，成員の請求記録の全履歴，慢性疾患登録，BMI に関するデータを含むデータセットを、個人のリスク因子を評価するために解析した。ワクチンの接種状態は私的セクターでの請求データから決定した。南アフリカでオミクロン変異株による第 4 波が起こっていた 2021 年 11 月 15 日～2022 年 1 月 14 日の期間の重症 COVID-19 に対するワクチンの効果を比較した。検査陰性設計とデータ除外規則を適用してワクチンの効果を推計した。この解析では、ワクチンの有効性を推計するために共変量補正ロジスティック回帰を用いた。また、研究期間のオミクロン変異株の地理的濃度を前提に、ハウテン州（ヨハネスブルグと幾つかの他の人口の多い都市を含む）内の PCR 結果だけを用いて感受性解析を行った。ワクチンの効果は 2 回目接種後からの日数（0～13 日，14～27 日，28～87 日［1～2 ヶ月］，88～147 日［3～4 ヶ月］，148 日［5 ヶ月以上］）によって 2 つのワクチン接種群の間で比較した。研究において BNT162b2 群でのワクチン接種が早期に始まったため、経過観察は Ad26.COV2.S の方が短かった。オミクロン急増の間に、162,637 の PCR 検査の結果を解析し、そのうち 93,854（57.7%）は少なくとも 42 日間隔で BNT162b2 の 2 回接種を、または 4～6 ヶ月間隔で Ad26.COV2.S の 2 回接種を受けた参加者からだった。参加者の間では検査陽性率は 34%で、PCR 検査が陽性だった人のうち、1.6%が入院し、0.5%が ICU または HCU に入院した。Ad26.COV2.S 群では、COVID-19 のための入院に対する効果は 2 回接種後 13 日以内で 55%（95%CI : 22-74），14～27 日で 74%（57-84），1～2 ヶ月で 72%（59-81）だった。BNT162b2 群では、2 回接種後 13 日以内では 81%（41-94），14～27 日

では 88%（62-96），1～2 ヶ月では 70%（64-76），3～4 ヶ月では 71%（68-74），5 ヶ月以上では 67%（63-71）だった。Ad26.COV2.S を接種した人では、ICU または HCU への入院に対するワクチンの効果は、2 回目接種後 14～27 日で 69%（26-87），1～2 ヶ月後で 82%（57-93）だった。BNT162b2 を接種した人では、ICU または HCU への入院に対するワクチンの効果は 1～2 ヶ月で 70%（56-79），3～4 ヶ月で 73%（67-77），5 ヶ月以上で 71%（65-76）だった [1109]。
［2 回接種後、両ワクチンは等しくオミクロン変異株によって起こる重症に対して効果があった。］

◎SARS-CoV-2 オミクロン（B.1.1.529）の中和への感受性を調べるため、変異株欧州の研究者は、診断用検体からオミクロンの spike タンパクをコードするシークエンスをクローニングし、オミクロン疑似ウイルス中和試験を確立して領域横断研究を行った。オミクロンの spike タンパクに対する中和抗体 ID_{50}（50%阻害を起こす希釈の逆数）を定量化し、野生型 SARS-CoV-2（パンデミックの創始変異株）の spike との相対的な ID_{50} の倍率変化を、1 つの回復期参照血漿プール（抗 SARS-CoV-2 免疫グロブリンのための WHO 国際標準［20/136］），ワクチン接種者からの 3 つの参照血清プール，ストックホルム（スウェーデン）の 2 つのコホート（1 つは感染の既往のある病院の従業者［ワクチン展開後の 2021 年 11 月の 17 検体及びワクチン接種前の 2020 年 6 月及び 7 月の 9 検体］から成り、1 つは 2021 年第 48 週［11 月 29 日～12 月 5 日］に供血された無作為にサンプル化された 40 人の供血者からの血清で構成されていた。）について、定量化した。感染またはワクチン接種後早期に検体採取された参照検体プールにおける中和抗体応答は、オミクロン変異株に対して、野生型 SARS-CoV-2 よりも、実質的に弱かった（ID_{50} で 7 倍～42 倍の低下）。同様に、2020 年にワクチン接種前に回復した病院の従業者のコホートから得た血清では、オミクロン変異株の中和は低く、検出出来なかった（全 ID_{50} 値は 20 未満）。しかし、2021 年にストックホルムの 2 つのコホートから得られた血清検体では、実質的なオミクロン変異株の交差中和が観察された。感染後にワクチン接種した 17 人の病院従業者からの血清は、野生型 SARS-CoV-2 と比較して、強さの平均の低下は 5 倍にすぎず（ID_{50} の幾何平均 495 対 105）、2 人の供血者では強さに低下が認められなかった。同様のパターンは無作為にサンプル化された供血者（n=40）でも観察され、オミクロン変異株に対して、野生型 SARS-CoV-2 と比較して平均の強さで 8 倍の低下だった（ID_{50} の幾何平均 369 対 45）。オミクロン変異株は mAbs であるカシリビマブ（REGN-10933），イムデビマブ（REGN-10987），エテセビマブ（Ly-CoV016），バムラニビマブ（Ly-CoV555）による中和に抵抗性で（50%阻止濃度［IC_{50}］＞10 μg/mL）、それらの一部は COVID-19 の治療のために臨床で用いられている抗体の組み合わせだった。しかし、ソトロビマブの親の S309 は、その活性の多くを維持

[1109] Gray, G., et al. Effectiveness of Ad26.COV2.S and BNT162b2 vaccines against omicron variant in South Africa. N Engl J Med 2022; 386: 2243-2245. https://doi.org/10.1056/NEJMc2202061

していて、オミクロン変異株に対して、祖先の D614G SARS-CoV-2 と比較して、強さは約 2 倍の低下だけだった [1110]。

◎伝播性の増加と抗体逃避と相関した変異を持つ多数の SARS-CoV-2 変異株が、現行パンデミックの経過中に発生した。現行ワクチンは、概して、過去の変異株に有効だったが、オミクロン（B.1.1.529）の spike タンパクに認められる変異の数は、既存の免疫によって与えられる防御を消失させるようにみえる。米国の研究者は、SARS-CoV-2 変異株の spike タンパクを発現する水泡性口内炎ウイルス（VSV）を用いて、感染後の人と mRNA ワクチン接種後の人における中和抗体の強度と幅を評価した。ブースター接種は、野生型（D614G），ベータ，デルタ，オミクロン変異株への抗体応答の強度を上昇したが、オミクロン変異株は、中和に最も抵抗性だった。更に、ワクチン接種した健常成人は、強くて広い抗体応答を起こすが、応答はワクチン接種した妊婦では低減していて、妊婦で如何に mRNA ワクチン応答を最大化するかを学ぶことの重要性を強調していた [1111]。

☆感染性のウイルス量（VL）は感染した人によって飛沫とエアロゾルとして吐き出され、部分的に SARS-CoV-2 伝播を決定する。定量的 RT-PCR で測定された RNA VL は、感染性の弱い代理にすぎない。感染性 VL の動態の研究は、SARS-CoV-2 変異株の異なる伝播性のと、ワクチンの伝播に対する効果の背景にあるメカニズムを理解するために重要であり、それは公衆衛生対策を導くことを可能とする。ジュネーヴ大学では、懸念される変異株の前の（pre-VOC）SARS-CoV-2，デルタ，オミクロンに感染した、ワクチン未接種またはワクチン接種者において、症候性の最初の 5 日間の間の SARS-CoV-2 感染者の感染性 VL を、in vitro 培養可能性試験によって定量した。Pre-VOC SARS-CoV-2 に感染したワクチン未接種者は、デルタに感染したワクチン未接種者と比較して、低い感染性 VL だった。完全なワクチン接種（初回ワクチン接種シリーズの 2 回目接種後 2 週間を超えると定義）はワクチン未接種者と比較して、デルタ打ち抜き感染症例の感染性 VL を有意に減少させた。オミクロンの打ち抜き感染の症例については、減少した感染性 VL は、ワクチン未接種者と比較して、ブーストした人でのみ認め、完全にワクチン接種した人では認められなかった。更に、感染性の VL は、完全にワクチン接種したオミクロンに感染した人において、完全にワクチン接種したデルタに感染した人よりも低く、増加した感染性 VL ではない他のメカニズムがオミクロンの高い感染性に貢献していると考えられた [1112]。

[1110] Sheward, D. J., et al. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) variant: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 813-820. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00129-3

[1111] Sievers, B. L., et al. Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection or mRNA vaccine have reduced neutralizing activity against Beta and Omicron pseudoviruses. Sci Transl Med 2022; 14: eabn7842. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn7842

[1112] Puhach, O., et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated individuals infected with ancestral, Delta or Omicron SARS-CoV-2. Nat Med 2022; 28: 1491-1500.

［ワクチンは伝播リスクを下げ、個人を重症から守ることを超えて公衆衛生学的利益がある。］

◎オミクロン変異株は急速に世界を循環する支配的な SARS-CoV-2 ウイルスとなってきている。オミクロンによる感染に対する防御の喪失の可能性を理解するために、回復者やワクチン接種者の血清におけるウイルス中和活性の低下を調べることは重要である。中国の研究者は、生ウイルス検査での 25.6 以上の 50%プラーク減少中和（$PRNT_{50}$）抗体価が、野生型 SARS-CoV-2 に対する感染からの 50%防御の閾値に相当することを確立した。BNT162b2（幾何平均［GMT］218.8）または CoronaVac（GMT 32.5）の 2 回接種後 3～5 週で、野生型と比較して、オミクロン変異株に対して（GMT<10）、血清抗体価が顕著に低下していることを報告した。BNT162b2 のブースター接種は BNT162b2 の 2 回接種者の 88%（22/25）において、CoronaVac の接種者の 80%（24/30）において、25.6 以上のオミクロン $PRNT_{50}$ 抗体価を誘導した。しかし、既感染者（1/30）または CoronaVac の 3 回接種者では 3%（1/30）しかこの閾値に適合していなかった [1113]。
［主として CoronaVac を用いている国では、オミクロン変異株の拡大に応じて mRNA ワクチンによるブースターを考慮する必要がある。異なるワクチンのオミクロン変異株に対する効果の評価が緊急に必要である。］

◎最近の SARS-CoV-2 オミクロン変異株の出現は、その増加した伝播性と COVID-19 ワクチンによって誘導された中和抗を回避する可能性のある多くの spike 変異のために懸念を起こしている。ドミニカと米国の研究者は、世界的に用いられている不活性化ワクチンである CoronaVac の 2 回接種を受けた参加者の液性免疫への、BNT162b2 mRNA ワクチンの非相同ブースター接種の効果を調べた。CoronaVac の先行 2 回接種の後の BNT162b2 のブースター接種は、増加したウイルス特異的抗体レベルと、祖先ウイルス及びデルタ変異株に対する強い中和を誘導し、mRNA ワクチンの 2 回接種で得られる抗体価に近似していた。CoronVac の 2 回接種者ではオミクロンの中和は検出できなかったが、BNT162b2 のブースターはオミクロンに対する中和活性を、mRNA ワクチンの 2 回接種と比較して、1.4 倍に上げた。この上昇にもかかわらず、オミクロンについての中和抗体価は、祖先株に比較して 7.1 倍，デルタ変異株に比較して 3.6 倍低かった [1114]。
［既に CoronaVac を用いている多くの国に即時の意味を持ち、オミクロン変異株はワクチ

---

https://doi.org/10.1038/s41591-022-01816-0
[1113] Cheng, S. M. S., et al. Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Omicron variant following homologous and heterologous CoronaVac or BNT162b2 vaccination. Nat Med 2022; 28: 486-489. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01704-7
[1114] Pérez-Then, W., et al. Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants following heterologous CoronaVac plus BNT162b2 booster vaccination. Nat Med 2022; 28: 481-485. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01705-6

ンや感染が誘導した免疫からの免疫逃避と関係しているという考え方を強化し、新興変異株の影響と闘うためのブースター接種の世界的な必要を強調する。]

◎SARS-CoV-2 の B.1.1.529 系統（オミクロン）の感染勃発は、小児の入院を含む前例の無い COVID-19 症例数を起こした。政策立案者は、ワクチン・キャンペーンの負担と便益を均衡させるため、至急、小児におけるワクチンの効果の根拠が必要となっているが、それは乏しい。チリの 3～5 歳の 490,694 人の小児の人口に基づくコホートを用い、シノバック社の不活性化ワクチン（CoronaVac）の 28 日間隔 2 回接種の効果を推計した。逆確率重み付け生存率回帰モデルを用い、症候性 COVID-19，入院，小児 ICU への入院の、ワクチン未接種者に対する完全なワクチン接種者のハザード比を、時間で変動するワクチンの暴露と関係する交絡因子で補正して推計した。研究は、チリでオミクロンが流行していた期間である 2021 年 12 月 6 日～2022 年 2 月 26 日に行われた。推計されたワクチンの効果は、症候性 COVID-19 に対して 38.2%（95%CI：36.5-39.9），入院に対して 64.6%（49.6-75.2），ICU への入院に対して 69.0%（18.6-88.2）だった。症候性 COVID-19 に対する効果は僅かだった。しかし、重症に対する効果は高かった [1115]。
［重症と関連する合併症を防ぐための 3～5 歳のワクチン接種を支持する結果で、SARS-CoV-2 感染に対する階層化された防御を維持することの重症性を強調する。]

◎COVID-19 入院患者の軽症または中等症，重症または致死的，及び致死的疾患の個人レベルのデータを国勢調査の情報及び BNT162b2 と CoronaVac の接種データとともに用い、高齢者におけるオミクロン変異株に対するワクチン（BNT162b2 及び CoronaVac）の効果を調べた香港の観察研究では、年齢，性，カレンダー日を補正した負の 2 項モデルを用い、BNT162b2 と CoronaVac の 1，2，3 回接種の効果と、接種回数とワクチンのタイプによる相対的効果を調べた。2021 年 12 月 31 日～2022 年 3 月 16 日に、香港の 740 万人の人口に 1320 万回のワクチンが接種された。検査で確認された軽症及び中等症（n=5566），重症及び致死的（n=8875），致死的（n=6866）COVID-19 の症例のデータを解析した。いずれのワクチンの 2 回接種も、陽性結果後 28 日以内の重症または死亡を防御したが、60 歳以上の成人における効果は BNT162b2 が 89.3%（95%CI：86.6-91.6）で、CoronaVac（69.9［95%CI：64.4-74.6]）に比較して高かった。いずれのワクチンの 3 回接種も、重症または致死的結果に対して非常に高レベルの防御を提供した [1116]。

[1115] Jara, A., et al. Effectiveness of CoronaVac in children 3 to 5 years during the SARS-CoV-2 omicron outbreak in Chile. Nat Med 2022; 22: 1377-1380. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01874-4

[1116] McMenamin, M. E., et al. Vaccine effectiveness of one, two, and three doses of BNT162b2 and CoronaVac against COVID-19 in Hong Kong: a population-based observational study. Lancet Infect Dis 2022; 22: Jul 15 (online). https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00345-0

☆既報のように、COVID-19 ワクチンの 2 回接種後、B.1.1.7（アルファ），B.1.351（ベータ），B.1.617,2（デルタ）懸念される変異株（VOCs）に対する中和抗体（nAb）応答は野生型（WT）SARS-CoV-2 と比較して、特に血液がん患者では低下していた。3 回目接種後には、これらの VOCs に対する nAb 応答は、2 回接種後に応答が認められなかったか、減衰していた患者を含め、ほとんどのがん患者で増加した。B.1.1.529（オミクロン）変異株は部分的にワクチンが誘導した免疫を逃避するが、3 回目接種は一般人口においてはオミクロン nAb 応答を増加させる。英国の研究者は、生ウイルス中和検査を用いて、CAPTURE 研究（がん患者の前向き経時的コホート研究）の参加者で、COVID-19 ワクチンの 3 回目接種後のオミクロンに対する応答を調べた。対象とした 199 人のがん患者は 115 人（58%）の固形がん患者と 84 人（42%）の血液がん患者で、BNT162b2（33%）または ChAdOx1-nCoV-19（67%）の 2 回接種後、全員が BNT162b2 の 3 回目の接種を受けた。3 回目の接種前に 199 人の患者のうち 179 人（115 人の固形がん患者の 100 人，84 人の血液がん患者のうち 79 人）で採取された適合された検体も評価された。2 回目の接種と 3 回目の接種の間隔の中央値は 176 日（IQR：166-188）だった。199 人のうち 23 人に SARS-CoV-2 感染の既往があったが全て 2 回目の接種前で、オミクロンに感染した人はいなかった。デルタとオミクロンに対する nAb 抗体価（nAbT）は 3 回目のワクチン接種の中央値 11 日（IQR：0-78）前と 23 日（19-29）後に測定された。固形がんの 100 人の患者の中で、2 回接種後、オミクロンに対する nAbT は 37 人（37%）の患者で検出可能（>40）だったが、デルタに対する nAbT は 56 人（56%）の患者で（p=0.0002）、WT SARS-CoV-2 に対しては 97 人（97%）の患者で検出可能だった（p<0.0001）。3 回目の接種を行った 115 人の固形がん患者の中で、オミクロンに対する nAbT は 104 人（90%）の患者で検出可能だったが、デルタに対する nAbT は 112 人（97%）の患者で（p=0.013）、WT SARS-CoV-2 に対しては 114 人（99%）の患者で検出可能だった（p=0.0044）。79 人の血液がん患者の中で、2 回接種後、オミクロンに対する nAbT は 15 人（19%）の患者で検出可能だったが、デルタに対する nAbT は 31 人（39%）の患者で（p=0.0002）、WT SARS-CoV-2 に対しては 70 人（89%）の患者で検出可能だった（p<0.0001）。3 回目の接種を行った 84 人の固形がん患者の中で、オミクロンに対する nAbT は 47 人（56%）の患者で検出可能だったが、デルタに対する nAbT は 60 人（71%）の患者で（p=0.0009）、WT SARS-CoV-2 に対しては 72 人（86%）の患者で検出可能だった（p<0.0001）。2 回接種後オミクロンに対して nAbT が検出不能だった 79 人の血液がん患者の 64 人については、3 回目接種後、オミクロンに対する nAbT は 29 人（45%）で生成され、多くの患者で効果的なブースターであることを示していた。オミクロンに対する nAbT は、WT SARS-CoV-2 とデルタに対する nAbT と、それぞれに相関していたが、常により低かった。多変量ロジスティック回帰分析では、3 回目接種後、オミクロンに対する nAbT は有意にがんの種類（固形がん vs 血液がんのオッズ比［OR］7.51［95%CI：4.05-14.63］，p<0.001）と相関していたが、年齢，性，1 回目と 2 回目のワクチンの種類（BNT162b2 または ChAdOx1-nCoV-19）とは相関していなかった。別の多変量

ロジスティック回帰分析では、血液がん患者だけを考慮した。3 回目の接種のワクチン接種の 12 ヶ月以内の抗 CD20 モノクローナル抗体を用いた治療または 28 日以内のブルトン・チロジン・キナーゼ阻害剤（BTKi）を用いた治療は、オミクロンに対する検出不能な nAbT と有意に相関した（OR 0.004［95%CI：0.003-0.21］，p=0.0074）。抗 CD20 の投与を受けた 10 人では 3 回目接種後オミクロンに検出可能な nAbT だった患者は無く、BTKi では 5 人中 1 人だった。最も最近の抗がん治療後の疾患進行（PD）の存在は、完全な応答（CR）と比較して、オミクロンに対する検出不能の nAbT と有意に相関していた（OR 0.08［0.01-0.46］，p=0.027）。血液がんの種類，1 回目と 2 回目のワクチンの種類，年齢はオミクロンに対する検出不能の nAbT と有意に相関していなかった。最後に、ワクチン 2 回接種後のデルタ株の打ち抜き感染の既往のある 4 人の患者におけるオミクロン nAbT を調べた。2 回目接種から感染の時間の範囲は、112 日～176 日だった。COVID-19 の症状は 3 例では WHO の COVID-19 重症度指標で 2～3 の軽症で（熱［n=2］，鼻感冒［n=2］，咳［n=2］）、1 例は無症状だった。どの患者でも感染前にオミクロンやデルタに対する検出可能な nAbT は無かった。感染後、全患者でオミクロン（及びデルタ）に対する検出可能な nAbT が産生されていて、2 回のワクチン接種とデルタ感染を通じての 3 回目の抗原暴露は、オミクロンに対する機能的免疫応答を誘導することが示唆された [1117]。

☆オミクロンの感染が、ワクチン接種の既往の有無で、以前支配的だったデルタ（B.1.617.2）変異株に対する防御を、どの程度誘導するのかは明らかではない。南アフリカの研究者は、39 人のオミクロン亜系統である BA.1 に感染した人の、発症後中央値 6 日（IQR：3-9）に始まり最終経過観察の発症後中央値 23 日まで、継続して SARS-CoV-2 変異株中和能を測定し、BA.1 が誘導した中和免疫が起こる時間を調べた。15 人の参加者は BNT162b2 または Ad26.COV2.S でワクチン接種していて、BA.1 が打ち抜き感染し、24 人はワクチン接種していなかった。BA.1 の中和は、ワクチン接種者では、登録時の $FRNT_{50}$ が 42 の幾何平均抗体価（GMT）から経過観察時の 575 へ（13.6 倍）、ワクチン未接種者では 46 から 272 へ（6.0 倍）増加した。デルタ変異株の中和は同様に増加し、ワクチン接種者では 192 から 1091 へ（5.7 倍）、ワクチン未接種者では 28 から 91 へ（3.0 倍）増加した。最終時点では、ワクチン未接種の BA.1 に感染した人は、ワクチン接種者と比較して、2.2 倍低い BA.1 の中和，12.0 倍低いデルタの中和，9.6 倍低いベータ変異株の中和，17.9 倍低い祖先ウイルスの中和，4.8 倍低いオミクロン亜系統 BA.2 の中和で、非 BA.1 ウイルスの中和の絶対レベルも低かった [1118]。

［オミクロン BA.1 と組み合わさったワクチン接種のハイブリッド免疫がデルタと他の変

[1117] Fendler, A., et al. Omicron neutralising antibodies after third COVID-19 vaccine dose in patients with cancer. Lancet 2022; 399: 905-907. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00147-7

[1118] Khan, K., et al. Omicron infection enhances Delta antibody immunity in vaccinated persons. Nature 2022; 607: 356-359. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04830-x

異株に対して防御的であることを示す。対照的に、オミクロン BA.1 感染だけでは中等度の増強はあるが、限られた交差防御を起こすにとどまる。]

☆SARS-CoV-2 デルタとオミクロンは世界的に関係している懸念される変異株（VOCs）である。デルタに感染した人は重症肺疾患を起こすリスクがあるが、オミクロンの感染はしばしば、特にワクチン接種者において、より軽症の症状を起こす。疑問なのは、広く拡散したオミクロン感染が招来の交差変異株防御を誘導し、パンデミックの終焉を早めることができるか否かである。UCSF と UC バークレーの研究者は、ワクチン接種無しでは、オミクロン感染はマウスと人で限られた液性免疫応答を誘導することを示した。ヒト ACE2 受容体を過剰発現していて、オミクロンに感染したマウスからの血清は、オミクロンだけを中和し、他の VOCs を中和しなかったが、WA1 とデルタの感染後には、より広い交差変異株中和が認められた。WA1 とデルタと異なり、オミクロンは感染した動物の肺と脳において低いレベルで複製し、軽症を起こし、炎症促進性サイトカインの発現は低下していて、肺に存在する T 細胞の活性化も減衰していた。ワクチン接種していない、オミクロンに感染した人からの血清は、同様にオミクロン自身だけの限られた中和を示した。対照的に、オミクロンの打ち抜き感染は、全体として、全 VOCs に対して、より高い中和抗体価を誘導した [1119]。
［オミクロンの感染は、ワクチンによって誘導された事前に存在する免疫を増強するが、おれだけでは、ワクチン未接種者において、非オミクロン変異株に対する広い防御を与えない。]

☆☆ペンシルバニア大学の研究者は、SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの最初の 2 回接種後 9～10 ヶ月と、3 回目接種後 3 ヶ月の抗体と記憶 B 細胞の応答を経時的に調べた。抗体の減衰は 6～9 ヶ月で安定化し、抗体の質は、2 回接種後、少なくとも 9 ヶ月改善を続けた。Spike と RBD に特異的な記憶 B 細胞は時間が経過しても持続したままで、40～50%の RBD 特異的記憶 B 細胞は同時にアルファ，ベータ，デルタ，オミクロン変異株へ結合した。オミクロンに結合する記憶 B 細胞は、効果的に野生型ワクチンの 3 回目接種によって再活性化され、中和抗体価の対応する増加と相関していた。対照的に、3 回目接種前の抗体価は、ブーストした抗体の倍変化と逆相関していて、高いレベルの循環血液中の抗体は、短期間に繰り返されるブースト接種によって与えられる付加的防御を制限していると考えられた [1120]。
［3 回以上の抗原暴露を通じた、mRNA ワクチンが誘導した免疫の経時的な量と質に洞察を与える。]

[1119] Suyawanshi, R. K., et al. Limited cross-variant immunity from SARS-CoV-2 Omicron without vaccination. Nature 2022; 607: 351-355. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04865-0
[1120] Goel, R. R., et al. Efficient recall of Omicron-reactive B cell memory after a third dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. Cell 2022; 185: 1875-1887.E8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.009

☆SARS-CoV-2 の懸念される変異株であるオミクロン（B.1.1.529）の出現は、COVID-19 の影響を抑制する世界的な努力を不安定とした。最近のデータでは、B.1.1.529 は自然獲得やワクチンが誘導した免疫を持つ人にも直ちに感染でき、一部の症例では、祖先の SARS-CoV-2 を中和する抗体からのウイルス逃避によって促進されていることを示唆している。しかし、それらの人では、重症は相対的に多くはなく、獲得免疫の他の成分の可能性のある役割を強調している。欧米の研究者は、前の感染や BNT162b2 のワクチン接種で誘導された SARS-CoV-2 spike 特異的 CD4+及び CD8+T 細胞は、B.1.1529 に対して広範な免疫カバー（immunue coverage）を提供することを示した。感染の既往のある、または BNT162b2 を接種した人で B.1.1.529 を交差認識する SARS-CoV-2 spike 特異的 CD4+T 細胞の相対的頻度の中央値は、それぞれ 84%及び 91%で、対応する SARS-CoV-2 spike 特異的 CD8+T 細胞の相対的頻度の中央値は、それぞれ 70%及び 92%だった。更に、群間のペア比較では、SARS-CoV-2 spike 反応性 CD4+及び CD8+T 細胞は、機能的及び表現型的に、祖先 SARS-CoV-2 または B.1.1.529 への応答で同様であることが分かった [1121]。
［確立した SARS-CoV-2 spike 特異的 CD4+及び CD8+T 細胞応答は、特に BNT162b2 接種後は、概して B.1.1.529 に対して影響を受けていない。］

☆☆欧米の研究者らは、異なるワクチン・プラットフォーム（mRNA-1273，BNT162b2，Ad26.COV2.S，NVX-CoV2373）によって誘導された T 細胞応答が早期の SARS-CoV-2 変異株を交差認識するかを調べた。早期の変異株に対する T 細胞応答は、ワクチン・プラットフォーム横断的に保たれていた。対照的に、全体として有意な減少が、記憶 B 細胞や抗体について認められた。ワクチン接種後約 6 ヶ月の人では、AIM（activation-induced marker）検査では、平均で、90%の CD4+及び 87%の CD8+記憶 T 細胞応答が変異株に対して保たれ、オミクロンに対して 84%の CD4+及び 85%の CD8+が保たれていた。オミクロン RBD の記憶 B 細胞の認識は、他の変異株と比較して実質的に低下し、42%となっていた。T 細胞抗原レパートリーの解析では、CD4+及び CD8+T 細胞によって認識される中央値 11 及び 10 の spike 抗原決定基が明らかにされ、オミクロンについて、平均で 80%を超えて保たれていた [1122]。
［T 細胞応答の大勢が機能的に保たれていることは、多様な変異株に対する 2 次レベルの防御に重要な役割を果たすと考えられる。］

☆SARS-CoV-2 オミクロン変異株は、抗体の中和からの逃避と、ワクチンによる感染防御の

[1121] Gao, Y., et al. Ancestral SARS-CoV-2-specific T cell cross-recognize Omicron. Nat Med 2022; 28: 472-476. https://doi.org/10.1038/d41591-022-00017-z
[1122] Tarke, A., et al. SARS-CoV-2 vaccination induces immunological T cell memory able to cross-recognize variants from Alpha to Omicron. Cell 2022; 185: 847-859.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.015

低下に貢献する多数の Spike（S）タンパクの変異がある。T 細胞などの他の獲得免疫の構成部分が未だオミクロンを標的とし、重篤な転帰を防止する程度は分かっていない。南アフリカと英米の研究者は、Ad26.COV2.S，BNT162b2 を接種した参加者、またはワクチン未接種の回復期 COVID-19 患者（n=70）において、オミクロンの spike と反応する T 細胞の能力を調べた。研究群横断的に spike への 70～80%の CD4＋及び CD8＋T 細胞応答は保たれていた。更に、オミクロンはかなり多くの変異があるにもかかわらず、オミクロンの交差反応性 T 細胞の強度は、ベータ及びデルタへの強度と同様だった。オミクロンに感染した入院患者（n=19）では、祖先株，ベータ，デルタ変異株が支配的だった以前の感染波の入院患者（n=49）の応答に匹敵する、祖先株の spike，ヌクレオカプシド，膜タンパクへの T 細胞応答が認められた。したがって、オミクロンの広範な変異と中和抗体への低下した感受性にもかかわらず、ワクチン接種または感染によって誘導された T 細胞応答の大半はオミクロンを交差認識した [1123]。
［オミクロンへの良好に保たれた T 細胞免疫が重症 COVID-19 の防御に役立ち、南アフリカなどで認められた早期の臨床観察と繋がっているかどうかが、調べる必要がある。］

☆高度に変異した SARS-CoV-2 オミクロン（B.1.1.529）変異株は、WA1/2020 Spike をコー祖している現在のワクチンによって誘導される中和抗体応答の実質的な部分を逃避することが示されている。細胞性免疫応答、特に CD8+T 細胞応答は、SARS-CoV-2 による重症疾患に対する防御に寄与すると考えられる。マサチューセッツの研究者は、現在の SARS-CoV-2 ワクチンによって誘導された細胞性免疫は、SARS-CoV-2 オミクロン Spike に対して高度に保存されていることを示した。Ad26.COV2.S または BNT162b2 を接種した人では、デルタとオミクロン変異株の両方に対する広範な交差反応性を示す持続的な Spike 特異的 CD8+及び CD4+T 細胞応答が認められ、それは中心的及びエフェクター・サブ集団を含んでいた。オミクロン Spike 特異的 CD8+T 細胞応答の中央値は、WA1/2020 Spike 特異的 CD8+T 細胞応答の 82～84%だった [1124]。
［実質的に減少した中和抗体応答にもかかわらず、現在のワクチンは、なお SARS-CoV-2 オミクロン変異株による重症疾患に対する強い防御を示すという観察結果の免疫学的状況を示す。］

☆SARS-CoV-2 オミクロン変異株（B.1.1.529）は抗体応答からの逃避を仲介する変異を持っているが、これらの sipke や非 spike タンパクの置き換えが T 細胞認識に影響する程度は分かっていない。米国の研究者は、過去の感染，ワクチン接種，感染とワクチン接種の両

[1123] Keeton, R., et al. T cell responses to SARS-CoV-2 spike cross-recognize Omicron. Nature 2022; 603: 488-492. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04460-3
[1124] Liu, J., et al. Vaccine elicit highly conserved cellular immunity to SARS-CoV-2 omicron. Nature 2022; 603: 493-496. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04465-y

方，及びブースター・ワクチン接種した人において、T 細胞応答が、オミクロンの spike 及び非 spike タンパクに対して概ね保たれていることを示した。多くのオミクロンの抗原決定基は保存されたシークエンスを持ち、HLA-I への結合を保っていた。しかし、一部（約 21%）の人では、オミクロンの spike への T 細胞反応性は 50%を超えて減少していた。機能的 CD4+及び CD8+記憶 T 細胞応答の評価は、これらの所見を確認し、オミクロン spike への減少した認識は主として CD8+T 細胞分画内で、HLA 結合からの逃避による可能性があった。ブースター接種はオミクロン spike への T 細胞応答を増強した [1125]。
［中和抗体応答と対照的に、オミクロン変異株に対する T 細胞応答が保たれていることを示唆するが、一部の人では低下した反応性だった。

☆SARS-CoV-2 のオミクロン変異株はワクチン接種や以前の感染によって誘導される中和抗体を回避する。オミクロン変異株の劇的な国際的拡散にもかかわらず、高度にワクチン接種された人口においてさえ、死亡率は同時に増加しなかった。こららのデータから、抗体が仲介するウイルス中和を超えた免疫メカニズムが重症に対して防御していると考えられる。病原体を中和することに加えて、抗体は Fc エフェクターの機序を通じて感染の抑制と排除に貢献する。米国の研究者は、3 つの SARS-CoV-2 ワクチンの 1 つを接種した人からの検体を用いて、ワクチンが誘導した抗体が、Fc エフェクター活性を誘導する能力を調べた。BNT162b2，mRNA-1273，CoronaVac の接種を受けた人からの検体では IgM，IgA，IgG のオミクロン変異株の受容体結合ドメイン（RBD）へ結合は実質的に低下していたが、全長の spike タンパクに対しては安定した結合が維持されていた。損なわれた RBD へ結合する IgG は、CoronaVac を接種した人からの検体においては、交差 RBD 特異的抗体 Fcγ受容体（FcγR）結合の喪失を伴っていたが、RBD 特異的 FcγR2a 及び FcγR3a 結合は mRNA ワクチンの接種者では保存されていた。反対に、Spike タンパクに特異的な抗体は、3 つのワクチンの全てにわたって持続的だが減少した FcγRs への結合を発揮した。ただし、mRNA ワクチンの接種者からの検体ではより高い結合が観察された。このことは FcγR2a 及び FcγR3a 結合抗体の保存と、Spike タンパク特異的抗体依存性 NK 細胞活性化抗体の維持と関連していた [1126]。
［オミクロンの中和の低下にもかかわらず、ワクチンが誘導した Spike タンパク特異的抗体は継続して Fc エフェクター機能を起こしていて、疾患抑制に貢献する中和外抗体の能力を示唆する。］

[1125] Naranbhai, V., et al. T-cell reactivity to the SARS-CoV-2 Omicron variant is preserved in most but not all individuals. Cell 2022; 185: 1041-1051.E6. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.029
[1126] Bartsch, Y. C., et al. Omicron variant Spike-specific antibody binding and Fc activity is preserved in recipients of mRNA or inactivated COVID-19 vaccines. Sci Transl Med 2022; 14: eabn9243. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn9243

（9）B.1.1.529 BA.2 変異株（オミクロン BA.2）

☆SARS-CoV-2 オミクロン変異株の急速な伝播は、世界中で記録を破る発生率を起こしている。即時市中感染評価 1（REACT-1）研究では、2020 年 5 月～2022 年 3 月に約 1 ヶ月毎に無作為に選択された 5 歳以上の参加者から自己採取した喉と鼻のスワブからの RT-PCR を用い、イングランドにおける SARS-CoV-2 感染を追跡している。2022 年 3 月の加重発生率は、REACT-1 研究で最も記録され、オミクロン BA.2 で 6.37%（N-109,181）で、概ね BA.1 を置き換えていた。感染率は全体として上昇し、65～74 歳と 75 歳以上で最も大きな増加だった。これは増加した入院及び死亡と相関していたが、高いレベルのワクチン接種を背景に対して、以前の感染の波よりずっと低いレベルだった [1127]。

☆SARS-CoV-2 オミクロン系統である BA.1 の出現と世界的拡散の直ぐ後に、他のオミクロン系統である BA.2 が BA.1 を駆逐し始めた。統計学的解析の結果では、BA.2 の実効再生産数は BA.1 よりも 1.4 倍高かった。中和実験では、広くヒト人口に用いられている COVID ワクチンによって誘導された免疫は、BA.1 と同様に BA.2 に対しても効果は無く、また、BA.2 の抗原性は BA.1 とは顕著に異なっていて、BA.2 は BA.1 が誘導した液性免疫に抵抗性だった。細胞培養実験では、BA.2 の spike はヒトの鼻腔上皮細胞でより高い複製能を授け、BA.1 の spike よりもより効率的に融合細胞形成を仲介した。更に、ハムスターを用いた感染実験では、BA.2 の spike を持つウイルスは、BA.1 の spike を持つウイルスより、より病原性が高かった [1128]。

［この多スケール研究は、世界の健康に対する BA.2 のリスクは BA.1 より高い可能性を示唆する。］

☆感染性 SARS-CoV-2 変異株の流行と至適でないワクチンの防御は多数の系統の同時感染のための条件を作り、それは新たな先例の無い特徴のある系統間の SARS-CoV-2 組換えを生じ得る。混合感染は感染第 1 波から報告されている。オミクロンとデルタの混合感染は、異なる地理的領域の免疫正常や免疫不全の患者で認められている。これらの変異株は異なる遺伝子配列によって特徴付けられるため、それらの共存在は速やかに同定される。しかし、近密に関連した変異株の間の組換えは同定が困難であるが、また起こり得る。現在までに、全部で 637 例の、XE として知られているオミクロン BA.1 と BA.2 の組換えが、英国で確認されており、その数は増えている。これらのデータは系統内の組換えは高度に伝播性のキメラ系統を生むことを示唆している。組換えのリスクを最小化するには、全ての混合感染を

[1127] Elliott, et al. Twin peaks: The Omicron SARS-CoV-2 BA.1 and BA.2 epidemics in England. Science 2022; 376: eabq4411. https://doi.org/10.1126/science.abq4411

[1128] Yamasoba, D., et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 Omicron BA.2 spike. Cell 2022; 185: 2103-2115.E19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.035

検出する必要がある。イタリアの研究者は、2022 年 1 月 31 日に鼻腔咽頭スワブを検査した 63 歳で軽度の呼吸器症状のあるワクチン未接種の女性を報告した。その検体は E, N, RdRp その他の遺伝子が陽性だった。この検体は、68 の他の急性感染と並んで、分子的調査のために無作為に拾われたもので、偶然に見付かった。全分離株は初期的に多重 PCR で検査し、主要な流行変異株の変異シグネチャーを検出し、オミクロン変異株に属すると分かった。54 検体が無作為に選択され、そのうち 24 検体で全ゲノムシークエンスが行われ、30 検体は Sanger 法で Spike の遺伝子領域がシークエンスされた。その症例の検体は Sanger 群となり、その結果の電気泳動はでは、多様な多型とオミクロン変異株 BA.1 の 142-144 アミノ散欠失の近傍に解読不能なシークエンスが認められた。検体は、その後全ゲノム・シークエンスで調べられ、オミクロン変異株を定義している 67 の変異が認められた。これらのうち、15 は BA.1 亜系統で、20 は BA.2 亜系統だった。Nextclade 解析では、2 つの異なる分離株の存在を確認した。その女性は適時に自己隔離し、その後田他の接触者は無く、9 日以内に感染は寛解した [1129]。
［オミクロンの混合感染は、ワクチン未接種者においてさえ、軽い症状を起こし、気付かないで過ぎることもあり得ることを示唆する。新たな病原的・免疫学的性質を持つ SARS-CoV-2 組換えを生むリスクを下げるための、効果的なゲノム調査の必要性を強調する。］

☆現在流行しているオミクロン亜変異株は最も既知の変異数の多い SARS-CoV-2 系統である。中国の研究者は、4 つの早期のオミクロン亜変異株（BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3）の受容体結合ドメイン（RBD）へのヒト ACE2（hACE2）の結合親和性は、BA.1.1＞BA.2＞BA.3≒BA.1 であることを認めた。BA.1.1, BA.2, BA.3 の hACE2 と RBD の複合構造は、BA.2 の BA.1 よりも高い hACE2 親和性が BA.2 の G496S 変異の欠如に関係していることを明かにした。BA.1.1 の R346K 変異は、長い範囲の変化を通じて、主として BA.1.1 RBD/hACE2 接合部における相互作用ネットワークに影響し、BA.1.1 の BA.1 RBD より高い hACE2 親和性に貢献していた [1130]。

☆☆疫学的な調査で、SARS-CoV-2 のオミクロン（B.1.1.529）変異株出現後、症例数と COVID-19 の入院と死亡の切り離しが世界的に認められている。しかし、オミクロン変異株の相対的重症度の評価は、オミクロンと以前の変異株に対する異なる獲得免疫防御のため、また、検査と医療の実践に長期的な変化が起こっているため、課題がある。米国の研究者は、南カリフォルニアの大規模な統合された医療システムの中で、オミクロン変異株の感

[1129] Vatteroni, M. L. et al. Co-infection with SARS-CoV-2 omicron BA.1 and BA.2 subvariants in a nin-vaccinated woman. Lancet Microbe 2022; 3: e478. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00119-7
[1130] Li, L., et al. Structural basis of human ACE2 higher binding affinity to circulating Omicron SARS-CoV-2 sub-variants BA.2 and BA.1.1. Cell 2022; 185: 2952-2960.E10. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.023

染は、時間を一致させたデルタ（B.1.617.2）変異株の感染と比較して、実質的に低下した重症転帰への進展のリスクと相関していることを示した。オミクロン変異株の症例のデルタ変異株の症例に対する全ての入院，症候性の入院，ICU への入院，人工呼吸，死亡の補正ハザード比（aHR）は、それぞれ 0.59（95%CI : 0.51-0.69），0.59（0.51-0.68），0.50（0.29-0.87），0.36（0.18-0.72），0.21（0.10-0.44）だった。この減少した重症度は、オミクロン変異株またはデルタ変異株の症例における以前の感染の異なる既往によっては説明出来ず、COVID-19 に対して未だワクチン接種していない症例において最も際立っていた（全ての入院について aHR 0.40［0.33-0.49］，死亡について 0.14［0.07-0.28］）。オミクロン BA.2 亜変異株の感染は BA.1/BA.1.1 亜変異株の感染の感染と比較して重症転帰の異なるリスクと相関していなかった [1131]。

［オミクロン変異株が世界的に支配的な SARS-CoV-2 系統として確立している中で、オミクロン変異株感染症例における重症臨床転帰の低いリスクは、公衆衛生応答に情報を与える。］

☆☆南アフリカにおける BA.1 感染と比較した BA.2 感染の重症度を調べた研究では、（1）国家 COVID-19 症例データ，（2）公的セクターの検査所と大規模な私的セクター検査所の SARS-CoV-2 検査データ，（3）南アフリカにおける現行 COVID-19 入院（偶然の、及び起因性の入院の両方を含む）の調査システム（DATCOV）の、3 つの情報源からの国家データについて、個人レベルでデータを繋げた。症例と検査のデータは 2022 年 1 月 29 日に、DATCOV のデータ h が 2022 年 2 月 10 日に得た。この解析では、TapPath 検査に限って、S 遺伝子陽性及び S 遺伝子標的不全（SGTF）の感染は、それぞれオミクロン BA.2 及び BA.1 の代理と考えられた。研究期間に同定された 680,555 の COVID-19 症例の中で、見用いられた検査が分かっているのが 282,298 例（41.5%）で、そのうち 133,665（47.3%）が TapPath COVID-19 PCR 検査で診断されていた。2 つの多変量ロジスティク回帰モデルが作られ、（1）入院と（2）入院患者の中での重症のリスク因子を調べ、S 遺伝子陽性感染（BA.2 の代理）と SGTF 感染（BA.1 の代理）を比較した。入院と相関する因子（年齢，性，併存疾患の存在，省，医療セクター，SARS-CoV-2 の既往）と重症に相関する因子（年齢，併存疾患の存在，性，省，医療セクター，検体採取と入院の間の日数，SARS-CoV-2 の既往，SARS-CoV-2 ワクチン状態）を、それぞれのモデルにおける、南アフリカにおける転帰の重要な予測因子に基づいて、補正した。併存疾患と SARS-CoV-2 ワクチン状態のデータは入院した人についてのみ利用可能だった。症例は 2022 年 1 月 20 日より前に検体が集められたもので打ち切られ、少なくとも 3 週間経過観察された。重症度解析は、既に転帰が蓄積した入院に限り、未だ入院している患者は全て除外した。重症は、ICU への入院，全て

[1131] Lewnard, J. A., et al. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in southern Californa. Nat Med 2022; 28: Jun 8 (online). https://doi.org/10.1038/s41591-022-01887-z

のレベルの酸素の投与，人工呼吸，ECMO，ARDS，死亡のちの少なくとも 1 つに合致する入院患者と定義された。2021 年 12 月 1 日～2022 年 1 月 29 日に、680,555 人の SARS-CoV-2 感染が報告された。2021 年第 49 週（2021 年 12 月 5 日に始まる）から 2022 年第 4 週（2022 年 1 月 29 日に終わる）に、S 遺伝子陽性感染の割合は 3%（931/31,271）から 80%（2,425/3,031）に増えた。TapPath COVID-19 PCR 検査を用いて検査された 95,470 検体の中で、S 遺伝子陽性感染（BA.2 の代理）の人の 3.6%が入院したのに対し、SGTF 感染（BA.1 の代理）では 3.4%だった。多変量解析により、入院に関連した因子で補正後、入院するオッズは、S 遺伝子陽性（BA.2 の代理）感染の人を SGTF（BA.1 の代理）感染の人の間で比較して、変わらなかった（補正オッズ比［aOR］0.96［95%CI : 0.85-1.09］）。地理的因子に加え、入院は、女性（aOR 1.14［1.06-1.22］）と相関し、また、19～24 歳の人と比較して、若い年齢（5 歳未 aOR 7.49［6.02-9.32］）及び高い年齢（40～59 歳 aOR 1.39［1.16-1.66］，60 歳以上 aOR 4.97［4.12-5.94］）と相関していた。私的医療セクターの人は、公的セクターの人より入院する可能性が低かった（aOR 0.63［0.58-0.68］）。2021 年 12 月 1 日～2022 年 1 月 20 日に診断された人において、重症に相関する因子で補正後、重症のオッズは、S 遺伝子陽性感染の人と SGTF 感染の人との間で変わらなかった（aOR 0.91［95%CI : 0.68-1.22］）。重症のオッズは、併存疾患のある人で高く（aOR 1.52［1.25-1.84］）、また、19～24 歳の人と比較して、40～59 歳（aOR 2.09［1.33-3.31］）の人と 60 歳以上の人（aOR 4.36［2.77-6.85］）で高かった。重症のオッズは、5～12 歳の小児（19～24 歳と比較して），女性，少なくとも 1 回 SARS-CoV-2 ワクチン接種を受けた人で低かった。臨床的重症区分の分布は、S 遺伝子陽性感染の人で、SGTF 感染と比較して、変わらなかった[1132]。

［BA.2 は BA.1 よりも競争の利益があると考えられるが、臨床的プロファイルは類似したままであることを示唆する。］

◎オミクロン亜系統 BA.1 と BA.2 の感染の重症度を比較したカタール大学の研究では、カタールの国家データベースを用い、成人（18 歳以上）の 2021 年 12 月 19 日～2022 年 2 月 6 日に COVID-19 感染と診断された全例を同定した。BA.1 に感染した各患者を、年齢，性，民族性，併存疾患，ワクチン接種状態により、BA.2 に感染した患者と適合させた。付加的な解析は、記録された感染の既往がある人とワクチン接種した人を全て除いた後に行った。主要評価項目は、患者の医療記録を審査した訓練された医療者によって評価された WHO ガイドラインを用いた COVID-19 症例の重症度，危篤性，死亡率だった。国家調査データに基づき、2021 年 12 月 19 日～2022 年 2 月 6 日の感染はオミクロンの感染と区分けされた。BA.1 亜変異株は TaqPath COVID-19 キットを用いた S 遺伝子標的不全（SGTF）で代理され、一方、BA.2 は非 SGTF で代理された。BA.1 の全 24,301 例と BA.2 の 125,687 例か

[1132] Wolter, N., et al. Clinical severity of Omicron sub-lineage BA.2 compared to BA.1 in South Africa. Lancet 2022; 400: 93-96. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00981-3

ら、20,812 の適合した患者のペアを作ることが出来た（年齢の中央値［IQR］ 35.0［28.0-44.0］，47.9%が女性，85.5%が併存疾患無し）。この最終標本の中で、各群の 18.7%の患者がワクチン接種しておらず、8.8%の患者は追加接種を受けていた。重症，危篤，致死的結果は、BA.1（0.2%）の 33 人の患者で、BA.2 の 36 人（0.2%）の患者で記録された（p=0.25）。BA.1 の全患者と BA.2 の 36 人の患者のうち 35 人（97.2%）は追加接種を受けていなかった。正確な適合を補正した条件付きロジスティック回帰分析では、感染の 3 ヶ月以上前の 2 回のワクチン接種（補正オッズ比［aOR］0.22［95%CI：0.13-0.36］）または追加接種（aOR 0.22［0.00-0.14］）は、重症，危篤，致死的結果の全ての複合の有意に低いリスクと相関していた。自然感染の既往はこれらの結果の低いリスクと相関しておらず（aOR 0.29［0.04-2.14］）、亜変異株による階層化でも同様だった。記録された SARS-CoV-2 感染の既往がある人とワクチン接種者を除いた後に解析を繰り返した。結果は主要評価結果を反映していて、ワクチン接種した人，特に追加接種を受けた人において低いリスクだった [1133]。
［BA.1 または BA.2 に感染した患者の 99.8%～99.9%は症状が無いか軽症である。BA.1 と BA.2 亜系統の感染の間で疾患重症度の差は無い。］

☆SARS-CoV-2 のオミクロン BA.1 と BA.2 亜変異株は遺伝学的に分岐している。カタールにおいて BA.1 と BA.2 の感染に対する mRNA COVID-19 ワクチンの 2 回目と 3 回目のブースター接種の持続を推計するための適合検査陰性症例対照研究が行われた。BNT162b2 の 2 回目接種後の最初の 3 ヶ月では症候性 BA.1 感染に対して 46.6%（95%CI：33.4-57.2），症候性 BA.2 感染に対して 51.7%（43.2-58.9）だったが、その後-10%以下に低下した。ブースター接種後最初の月には、それぞれ 59.9%（51.2-67.0），43.7%（36.5-50.0）に再度上昇したが、その後再度低下した。COVID-19 の入院または死亡に対する効果は 2 回目接種後 70～80%、ブースター接種後 90%を超えていた。mRNA-1273 の防御は同様のパターンだった。mRNA ワクチンは BA.1 と BA.2 の症候性感染に対して、匹敵する中等度の短期間の防御を与えたが、COVID-19 の入院と死亡については強くて持続する防御だった [1134]。

☆☆カタールにおいて、2021 年 12 月 23 日～2022 年 2 月 21 日に行われた国家的適合検査陰性症例対照研究では、症候性オミクロン感染に対する、及び重症，危篤、致死的な COVID-19 に対する、BNT162b2 または mRNA-1273 を用いたワクチン接種，オミクロン以外の変異株の以前の感染のための自然免疫，ハイブリッド免疫（以前の感染とワクチン接種）の効果を調べた。症候性 BA.1 感染に対する以前の感染だけの効果は 50.2%（95%CI：38.1-59.9）

[1133] Butt, A.A., et al. COVID-19 disease severity in persons infected with Omicron BA.1 and BA.2 sublineages and association with vaccination status. JAMA Intern Med 2022; Aug 22 (online). https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.3351

[1134] Chemaitelly, H., et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. Nat Commun 2022; 13: 3082. https://doi.org/10.1038/s41467-022-30895-3

だった（以前の感染から PCR 検査までの期間の中央値 324.5 日［範囲 91～643 日；IQR：279-497］）。感染の既往を伴わない BNT162b2 の 2 回接種の効果は無視出来るものだったが（-4.9%［95%CI：-16.4-5.4］）、2 回目接種から PCR 検査までの期間の中央値は 268 日（範囲 15～394 日［IQR：211-293］）だった。感染の既往を伴わない BNT162b2 の 3 回接種の効果は 59.6%（52.9-65.3）だった（3 回目接種と PCR 検査までの期間の中央値 42 日［範囲 7～291 日；IQR：28-62］）。感染の既往と BNT162b2 の 2 回接種の効果は 51.7%（95%CI：43.5-58.7）で、以前の感染だけの効果と同様だった。感染の既往と BNT162b2 の 3 回接種の効果は 74.4%（95%CI：63.4-82.2）だった。以前の感染だけ，BNT162b2 接種だけ，ハイブリッド免疫は、全て BA.1 感染のための重症，危篤，致死的 COVID-19 に強い（>90%）効果を示したが、症例数が少なく 95%信頼区間は広かった。BA.1 感染の重症度は低く、感染の 0.3%（95%CI：0.2-0.4）だけが重症，危篤，致死的 COVID-19 に進行した。症候性 BA.2 感染に対する以前の感染だけの効果は 46.1%（95%CI：39.5-51.9）だった（以前の感染から PCR 検査までの期間の中央値 319 日［範囲 90～662 日；IQR：275-499］）。感染の既往を伴わない BNT162b2 の 2 回接種の効果は無視出来るものだったが（-1.1%［95%CI：-7.1-4.6］）、ほぼ全員が 2 回目接種を 6 ヶ月以上前に受けていた（2 回目接種から PCR 検査までの期間の中央値 270 日［範囲：14～399；IQR：213-296］）。感染の既往を伴わない BNT162b2 の 3 回接種の効果は 52.2%（95%CI：48.1-55.9）だった（3 回目接種と PCR 検査までの期間の中央値 43 日［範囲 7～322 日；IQR：26-65］）。感染の既往と BNT162b2 の 2 回接種の効果は 55.1%（95%CI：50.9-58.9）で、感染の既往と BNT162b2 の 3 回接種の効果は 77.3%（72.4-81.4）だった。以前の感染だけ，BNT162b2 接種だけ，ハイブリッド免疫は、全て BA.2 感染のための重症，危篤，致死的 COVID-19 に強い（>70%）効果を示した。BA.2 感染の重症度は低く、感染の 0.3%（95%CI：0.2-0.3）だけが重症，危篤，致死的 COVID-19 に進行した。BA.1 と BA.2 についての結果は同様で、また、mRNA-1273 を用いたワクチン接種の効果の解析においても、BNT162b2 同様の結果が観察された[1135]。

［以前の感染，ワクチン接種，ハイブリッド免疫について、症候性 BA.1 と BA.2 に対する防御効果に識別可能な差異は認められなかった。ワクチン接種は感染の既往のある人において防御を増強した。以前の感染と最近のワクチン追加接種からのハイブリッド免疫は、最も強い防御をもたらした。］

☆英国におけるワクチン接種プログラムは 2020 年 12 月 8 日から、最初の 2 回接種を BNT162b2，ChAdOx1 nCoV-19，mRNA-1273 の何れかで行われ、BNT162b2 または半量（50 μg）の mRNA-1273 を用いた追加接種が 2021 年 9 月 14 日に 50 歳以上の成人とリスクのある人で、2021 年 11 月 29 日に全成人で導入された。ロンドンの研究者は、オミクロ

[1135] Altarawneh, H. N. et al. Effects of previous infection and vaccination on symptomatic omicron infections. N Engl J Med 2022; 387: 21-34. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203965

ン（B.1.1.529）変異株の BA.1 及び BA.2 亜系統に対する BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273 の 1 回または 2 回接種後及び BNT162b2 または mRNA-1273 の追加接種後の、症候性感染及び入院に対する効果を、両者が流行している期間に推計した。検査陰性症例対照設計を用いた。英国で用いられた全ワクチンを対象として解析した。ワクチン接種状態は独立した変量として含まれ、効果は、症例におけるワクチン接種のオッズを対照者におけるオッズで除したものを、1 から引いた数と定義した。2022 年 1 月 17 日～3 月 31 日に症候性の人に対する 1,127,517 回の資格のある検査が行われ、そのうち 265,820 回は BA.1 が、246,069 回は BA.2 が陽性で、615,628 回は陰性だった（対照）。入院の解析では、15,043 回の資格のある検査が行われ、1662 回が BA.1 が陽性，623 回が BA.2 が陽性，1258 回が対照だった。BA.2 の症候性感染に対するワクチンの効果が、BA.1 に対するのと比較して低下しているとの根拠は認められなかった。2 回接種後 25 週以上で、ワクチンの効果は BA.1 に対して 14.8%（95%CI：12.9-16.7），BA.2 に対して 27.8%（25.9-29.7）だった。追加接種は 1 週間後に防御を BA.1 に対して 70.6%（68.9-72.2）、BA.2 に対して 74.0%（70.8-76.9）に上昇させたが、追加接種後 15 週以上では BA.1 に対して 37.4%（35.8-39.0），BA.2 に対して 43.7%（42.3-45.1）に減衰した。入院に対する効果は BA.2 に感染した人で、BA.1 に感染した人より、一時期低かったが、他の期間では高く、ほとんどの期間で信頼区間は重なっていた。追加接種後、入院に対するワクチンの効果は BA.1 に対して 90.8%（85.1-94.3），BA.2 に対して 89.1%（80.5-94.0）でピークとなり、減衰して 15 週以上では、それぞれ 80.4%（75.6-84.3），56.5%（38.4-69.3）となった。対象者が少なかったため、症候性感染に対する効果についてより、入院に対する効果については、より大きな不確実性があった[1136]。［オミクロン変異株が支配的となってから、入院の主たる理由ではなく、偶然に COVID-19 に感染している可能性が増加した。重症呼吸器疾患の入院を同定する特異的な定義を用いれば、広い定義を用いるよりワクチンの効果は高くなり、これらの計算値が入院に対する真のワクチンの効果を反映していると考えられる。BA.2 が支配的になった時には、追加接種後の期間で、より高い感染率ために偶然の COVID-19 での入院が増えていて、より大きな分類バイアスがかかっていた。このことが BA.2 に対する、BA.1 よりも低いワクチンの効果を説明するかもしれない。］

☆☆2021 年 11 月のボツナワでの SARS-CoV-2 のオミクロン変異株（B.1.1.529.1，BA.1）の同定は、顕著な抗体逃避を起こすと考えられる spike 糖タンパクの険しい数の変異のために、即座に警鐘が起こった。最近、そのような懸念の結果報告されている。オミクロンの進化を継続的な調査は、その後、BA.1 と R346K 変異（BA.1+R346K，BA.1.1.として知られている）及び B.1.1.529.2（BA.2）の 2 つのサブ系統の発生率の増加を明らかにしたが、BA.2 は 8 つの固有の spike 変異を持つ一方、BA.1 に認められる 13 の spike 変異を欠いて

[1136] Kirsebom, F. C. M., et al. COVID-19 vaccine effectiveness against the omicron (BA.2) variant in England. Lancet Infect Dis 2022; 22: 931-933. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00309-7

いる。コロンビア大学と香港大学の研究者は、研究を拡げ、これらの新たなサブ系統の抗原性の特徴の研究を含めた。野生型 SARS-CoV-2 に感染した人や現行の mRNA ワクチンを接種した人からのポリクローナルな血清は、BA.1+R346K と BA.2 の両方に対して中和活性を実質的に失い、BA.1 について既報の中和に匹敵する低下だった。これらの所見は、これら 3 つのオミクロンのサブ系統は野生型 SARS-CoV-2 から抗原的に同等に離れていて、同様に現行ワクチンの効果の脅威となることを示していた。BA.2 は、また、試した 19 のモノクローナル抗体の 17 に顕著に抵抗性で、それは、BA.1 と BA.1+R346K に対しては評価可能な活性を維持していた S309（ソトロビマブ）を含んでいた。この新たな所見は、最近承認された LY-CoV1404（ベブテロビマブ）以外は、承認されたモノクローナル抗体療法で、オミクロン変異株の全てのサブ系統を十分にカバーするものは無いことを意味していた [1137]。

［ソトロビマブは D614G に対してと比較して、BA.1 に対しては 6.9 倍，BA.1+R346K に対しては 4.5 倍，BA.2 に対して 27 倍中和活性を失った。ベブテロビマブ D614G に対してと比較して、BA.1 に対しては 1.4 倍，BA.1+R346K に対しては 1.5 倍，BA.2 に対して 1.1 倍中和活性を失った。］

☆☆2022 年 2 月の時点で、オミクロン変異株は 4 つの異なる亜系統である BA.1, BA.1.1, BA.2，BA.3 に分かれている。多くの流行しているオミクロン変異株は BA.1 に属しているが、デンマーク, インド, フュリピンでは BA.2 亜系統が支配的になりつつある。Wuhan/Hu-1/2019 参照系統と比較して、BA.2 亜系統は、モノクローナル抗体に基づく治療の主たる標的となる SARS-CoV-2 の spike（S）タンパクの受容体結合ドメインに 16 のアミノ酸置換がある。BA.2 変異株と BA.1 変異株は 16 の置き換えのうち 12 を共有している。しかし、BA.2 には受容体結合ドメインに BA.1 とは異なる 4 つの置き換え（S371F, T376A, D405N, R408S）がある。国立感染症研究所と東京大学の研究者らは、単独または組み合わせで FDA によって承認されている治療用モノクローナル抗体の、インドから日本に到着した旅行者からの分離株である、オミクロン BA.2 亜系統である hCoV-19/Japan/UT-NCD1288-2N/2022（オミクロン/BA.2； NCD1288）に対する中和能を調べた。NCD1288 ウイルスのストックの全ゲノムシークエンスでは、Wuhan/Hu-1/2019 参照系統と比較した、S タンパクの受容体結合ドメインにオミクロン変異株の特徴である 16 の置き換えを確認した。生ウイルス焦点減少中和検査（FRNT）では、LY-CoV0-16（エテセビマブ）と LY-CoV555（バムラニビマブ）は両方とも、単独でも組み合わせでも、オミクロン BA.2 に対する中和活性が無かった。BA.1 の亜系統である BA.1.1 は S タンパクに R346K 変異がある。しかし、オミクロン/BA.1 とオミクロン BA.1.1 に対して中和活性を失った REGN10987（イムデビマブ）は、BA.2 に対して中和活性が認められた（しかし武漢株と比較して $FRNT_{50}$ は 22.5 の

[1137] Iketani, S., et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. Nature 2022; 604: 553-556. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04594-4

因子で増加)。更に、REGN10987 と REGN10933（カシリビマブ）の組み見合わせもオミクロン BA.2 変異株を阻害したが、オミクロン BA.1 またはオミクロン BA.1.1 を阻害しなかった。しかし、オミクロン BA.2 についての $FRNT_{50}$（感染性焦点数を 50%低下させるのに必要なモノクローナル抗体価）は祖先系統（SARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo［NC002］）及び他の懸念される変異株（アルファ［B.1.1.7］，ベータ［B.1.351］，ガンマ［P.1］，デルタ［B.1.617.2］）よりも、43.0～143.6 の因子で高かった。REGN10933，COV2-2196（チクサゲマブ）と COV2-2130（シルガビマブ）はオミクロン/BA.2 を中和した。COV2-2196 と COV2-2130 の組み合わせはオミクロン/BA.2 を低い $FRNT_{50}$ 値（14.48 ng/ml）で阻害したが、この組み合わせの $FRNT_{50}$ 値は、オミクロン/BA.2 については、祖先系統や他の懸念される変異株よりも 1.4～8.1 の因子で高かった。S309（ソトロビマブの前駆体）は、オミクロン/BA.1 及びオミクロン/BA.1.1 に対しては、祖先系統や他の懸念される変異株に対してより低い中和活性であったが、オミクロン/BA.2 に対しては更に弱い中和活性だった。S309 の $FRNT_{50}$ 値は、オミクロン/BA.2 については、祖先系統や他の懸念される変異株についてより 12.2～49.7 の因子で高かった。レムデシビル，モルヌピラビル，ニルマトレビルへのオミクロン/BA.2 の感受性は、祖先系統や他の懸念される変異株と同様だった（この 3 つの薬剤についての 50%阻止濃度は、それぞれ 2.5～4.5，0.7～1.6，1.5～3.3 の因子で異なっていた）[1138]。

☆SARS-CoV-2 B.1.1.529（オミクロン）変異株には、BA.1，BA.2，BA.3 という 3 つの主要な亜系統がある。BA.1 は急速に支配的になり、またワクチンによって誘導された中和抗体から実質的に逃避した。BA.2 の症例数が最近世界の多くの地域で増加し、BA.2 は BA.1 を超える選択の利益があることを示唆している。BA.1 と BA.2 は多数の共通した変異があるが、それぞれに固有の変異もある。BA.2 がワクチンや感染によって誘導された中和抗体を逃避する能力は、分かっていない。ボストンの研究者は、BNT162b2 mRNA ワクチンを接種してブースター接種し、SARS-CoV-2 に感染したことの無い 24 人及びワクチン接種の状態にかかわらず SATR-CoV-2 感染の既往のある 8 人における、のワクチン SARS-CoV-2 の親の WA1/2020 系統，オミクロン BA.1 及び BA.2 変異株に対する中和抗体応答を評価した。BNT162b2 の最初の 2 回接種後、WA1/2020，BA.1，BA.2 に対する疑似ウイルス中和抗体価の中央値は、それぞれ 658，29，24 で、WA1/2020 に対する中和抗体価の中央値は、BA.1 及び BA.2 の、それぞれ 23 倍及び 27 倍だった。最初のワクチン接種後 6 ヶ月で、WA1/2020 に対する中和抗体価の中央値は 129 に減少し、BA.1 と BA.2 の両方については 20 未満となった。BNT162b2 の 3 回目（ブースター）接種後 2 週間で、中和抗体価の中央値は実質的に増加し、WA1/2020 について 6539，BA.1 について 1066，BA.2 について 776 となり、WA1/2020 に対する中和抗体価は、BA.1 及び BA.についての中和抗体価の、それ

[1138] Takashita, E., et al. Efficacy of antiviral agents against the SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2. E engl J Med 2022; 386: 1475-1477. https://doi.org/10.1056/NEJMc2201933

ぞれ 6.1 倍及び 8.4 倍だった。BA.2 の中和抗体価の中央値は、BA.1 の中和抗体価の中央値より 1.4 の因子で低かった。次に、SARS-CoV-2 感染の既往のある 8 人において、オミクロン BA.1 亜系統が新規感染の 99%以上を占めている期間に診断された SARS-CoV-2 感染後中央値 14 日における中和抗体価を評価した。中和抗体価の中央値は WA1/2020 について 4046，BA.1 について 3249，BA.2 について 2448 だった。BA.1 の中和抗体価の中央値は、BA.2 の中和抗体価の中央値の 1.3 倍だった。中和抗体の検出されなかった 1 人はワクチン未接種で、血清検体は SARS-CoV-2 感染の診断後 4 日で取得された [1139]。
［全体として、BA.2 に対する中和抗体価は、BA.1 に対する中和抗体価と同様で、BA.2 に対する中和抗体価の中央値は、BA.1 に対する中和抗体価より 1.3～1.4 の因子で低かった。BNT162b2 の 3 回目接種が、BA.1 及び BA.2 のどちらに対しても一貫した中和抗体価を誘導するには必要だった。更に、BA.1 に感染したと考えられるワクチン接種した人では、BA.2 に対する強い中和抗体価ができ、交差反応する自然な免疫が実質的な程度であることを示唆していた。BA.1 の急増の状況における BA.2 の頻度の増加は、増加した免疫逃避よりも増加した伝播性に関連していると考えられる。］

☆オミクロン変異株の主要な 3 つの亜変異株は BA.1，BA.2，BA.3 である。オミクロンの亜変異株は Spike（S）タンパクに関して、特に、中和抗体鍵となる抗原決定基を包含する N 末端ドメインと受容体結合ドメインに顕著な差異がある。ドイツの研究者は、疑似ウイルス・モデルを用いて、感染とワクチン接種で誘導される抗体による BA.1，BA.2，BA.3 の中和への感受性を比較した。B.1（D614G 変異以外は野生型と同一）の S タンパクを持つ粒子と BA.1，BA.2，BA.3 の S タンパクを解析した。最初にドイツの感染第 1 波（2020 年 2 月～5 月）及び第 2 波（2020 年 12 月～2021 年 2 月）の間に感染した回復患者からの抗体による中和を調べた。B.1 の S タンパクを持つ粒子（$B.1_{pp}$）の中和は強かったが、$BA.1_{pp}$ と $BA.3_{pp}$ の中和は少なくとも 32 倍 $B.1_{pp}$ より弱かった（BA.1, p=0.0020；BA.3, p=0.0020）。$BA.2_{pp}$ の中和も減衰したが、低下は他のオミクロン亜変異株について測定された低下より目立たなかった（$B.1_{pp}$ より 9.2 倍弱い，p=0.0020）。BNT162b2 の 2 回接種で誘導された抗体による中和の解析では、回復患者からの抗体での中和と同様の結果だった。BA.1 と BA.3 の S タンパクを持つ粒子は、$B.1_{pp}$ より 17 倍低い中和であったが（BA.1，p=0.0020；BA.3，p=0.0020）、$BA.2_{pp}$ の中和は 9 倍の減少だった（p=0.0020）。3 回の BNT162b2 接種は、より強い抗体応答を誘導し、オミクロンの S タンパクを持つ粒子について中和の僅かな逃避が認められるだけだった（BA.1：2.5 倍，p=0.0039；BA.2：1.9 倍，p=0.012，BA.3：2.4 倍，p=0.0039）。最後に、ドイツの感染第 4 波（2021 年 10 月～2022 年 1 月）の間に打ち抜き感染を起こした完全に（3 回）ワクチン接種した人で誘導された抗体による中和は、最も強く、オミクロン S タンパク持つ粒子の中和は $B.1_{pp}$ より 9～12 倍効率的ではなかっ

[1139] Yu, J., et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 omicron BA.1 and BA.2 variants. N Engl J Med 2022; 380: 1579-1580. https://doi.org/10.1056/NEJMc2201849

た（BA.1，p=0.0020；BA.2，p=0.039；BA.3，p=0.0039）。しかし、$BA.1_{pp}$，$BA.2_{pp}$，$BA.3_{pp}$の間には有意な差は認められなかった[1140]。
［現在流行しているオミクロン亜変異株は、ワクチンが誘導した抗体から、同程度の高い効率で逃避していて、幾つかの国での BA.2 の現在の拡大の理由は、増加した抗体逃避ではないことを示唆している。］

☆☆BA.2 の疫学的重要性が増加しており、ワクチンの効果と相関する BA.2 に対する血清中和活性を調べることが急務である。香港の研究者は、3 回目の COVID-19 ワクチン接種を受けた人（3 回接種，n=21），2020 の COVID-19 患者で回復後 BNT162b2 を 1 回接種した患者（懸念される変異株［VOC］前の回復者で 1 回接種，n=15），2020 の COVID-19 患者でワクチン未接種（懸念される変異株［VOC］前の回復者で未接種，n=9），最近オミクロン BA.2 に感染した患者（オミクロン BA.2 回復者，n=10）から血清検体を集めて、生ウイルス中和抗体（NAb）検査で血清 NAb を測定した。全体で（n=55）、BA.2 に対する幾何平均 NAb 抗体価（GMT）は BA.1 に対する GMT より 1.68 倍（95%CI：1.63-1.73）高かった（BA.2 に対して 73.2，BA.1 に対して 43.7，p<0.0001）。サブグループ解析では、VOC 前の回復者で 1 回接種群では BA.2 に対する GMT は BA.1 の 2.0 倍（95%CI：1.99-2.01）（BA.2 に対して 422.2，BA.1 に対して 211.1，p=0.0005），VOC 前の回復者で未接種群では 2.3 倍（1.12-2.56）（BA.2 に対して 29.4，BA.1 に対して 12.6，p<0.0078），オミクロン BA.2 回復者群では 2.0 倍（1.63-2.50）（BA.2 に対して 32.5, BA.1 に対して 16.3, p<0.031）高かった。しかし、3 回接種群での BA.2 と BA.1 の差は統計学的に有意ではなかった（p=0.14）[1141]。
［BA.2 からの免疫逃避は BA.1 ほど深刻ではなく、他のウイルスまたは宿主の因子が BA.2 の迅速な拡散を起こしていることを示唆している。現行のワクチンは BA.1 よりも BA.2 に対してより効果があると考えられる。］

☆SARS-CoV-2 オミクロン亜系統は、多くの国で BA.2 亜系統によって取って代わられている。BA.2 は BA.1 とは spike タンパクの 21 の変異で異なる。フランスとベルギーの研究者は、まず、BA.1 と BA.2 の 9 つの治療モノクローナル抗体（mAbs）による中和への感受性を比較した。BA.1 とは対照的に、BA.2 はシルガビマブに感受性で、イマデビマブによって部分的に阻害され、アジントレビマブとソトロビマブに抵抗性だった。その後ロナプリーブ（カシリビマブとイマデビマブ）及び／またはエブシェルド（シルガビマブとチキサゲビマブ）抗体カクテル投与後 1 ヶ月までの 29 人の免疫不全者からの血清を分析した。治療され

[1140] Arora, P. et al. Comparable neutralisation evasion of SARS-CoV-2 omicron subvariants BA.1, BA.2, and BA.3. Lancet Infect Dis 2022; 22: 766-767. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00224-9
[1141] Chen, L.-L., et al. Serum neutralisation of the SARS-CoV-2 omicron sublineage BA.2. Lancet Microbe 2022; 3: e404. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00060-X

た全員で血清中の抗体レベルは上昇していて、それは効率的にデルタ変異株を中和した。ロナプリーブの投与を受けた人からの血清は、BA.1 を中和せず、BA.2 を弱く阻害した。BA.1 と BA.2 の中和は 29 人のエブシェルドの投与を受けた人のうち、それぞれ 19 人，22 人で検出された。デルタ変異株と比較して、中和抗体価は、BA.1 に対して（344 倍）、BA.2（9 倍）よりも、より顕著に低下した。更に、29 人において 4 例のオミクロンの打ち抜き感染を報告し、抗体療法は感染を完全に阻止するわけではないことを示した [1142]。
［BA.1 と BA.2 は治療 mAbs への感受性において顕著な違いがあった。ロナプリーブと、より低い程度であるが、エブシェルドの抗オミクロン中和活性が患者血清において低下していた。］

☆高度に伝播性の SARS-CoV-2 オミクロン変異株が、現在、世界中で支配的となっている。オックスフオード大学では、オミクロン BA.1，BA.1.1，BA.2 の中和を比較した。BA.2 の RBD は、BA.1 より僅かに高い親和性があり、ワクチンによる僅かに低下した中和で、増加した伝播性と関連している可能性があった。mAbs（治療用を含む）の中和の、亜系統間での違いは、主として ACE2 結合部位に近い残基の差異から起こっていたが、より離れた変異である S371F（BA.2）と R346K（BA.1.1）は治療用抗体である Vir-S309 による中和を顕著に減少（BA.2<BA.1）させた。オミクロン BA.1 の打ち抜き感染後のワクチン接種を受けた人から分離した 27 の強い RBD に結合する mAbs の深い構造と機能の解析では、それらは RBD 内の 2 つの主たるクラスターに焦点を当てていて、強い右肩の抗体が頻度を増やしていた。選択と体細胞変異は、より変異していない抗原決定基で抗体の強さを至適化し、高度に変異した抗原決定基において強さを回復していた。全 27 の mAbs は早期のパンデミック系統を強く中和し、多くが懸念される変異株と広い反応性があった [1143]。

（10）BA.1.1.529（オミクロン）BA.2.12.1，BA.3，BA.4/BA.5 亜変異株

☆☆COVID-19 パンデミックの間、SARS-CoV-2 の B.1.1.529（オミクロン）変異株の BA.1，BA.2，BA.3 亜系統の出現は、ウイルスの持続的な進化に直面し、ワクチンや感染によって誘導された免疫の持続に関して重大な懸念を生じた。この困ったウイルスの進化は、オミクロン変異株と B.1.617.2（デルタ）変異株との組換え（"deltacron”）によって悪化した。オハイオ州立大学では、疑似ウイルス中和試験を用いて、オハイオ州立大学の Wexner 医療センターのワクチン接種した医療従事者と、オハイオのコロンブス領域でデルタとオミクロンの波の間の確認された COVID-19 の患者から得た血清検体の中和抗体価を調べた。

[1142] Bruel, T., et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineage BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. Nat Med 2022; 28: 1287-1302. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01792-5

[1143] Nutalai, R., et al. Potent cross-reactive antibodies following Omicron breakthrough in vaccinees. Cell 2022; 185: 2116-2131.E18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.05.014

D614G 変異の有る祖先 SARS-CoV-2 系統，研究下の BA.3，デルタクロン変異株に対する中和抗体価を調べ、以前報告した BA.1，BA.2，デルタ変異株についての結果と比較した。まず、2 回目の mRNA-1273（3 人）または BNT162b2（7 人）を接種後 3～4 週間の 10 人の医療従事者から得た血清検体の中和抗体価を調べた。D614G 変異株に対する応答と比較して、中和抗体価は BA.3 変異株に対しては 3.3 倍低く、デルタクロン変異株に 44.7 倍低かった（両比較とも p<0.001）。しかし、医療従事者が 2 回接種シリーズと同じワクチンで追加接種すると、BA.3 変異株に対しては、D614G に対してと比較して、2.9 倍低く、デルタクロン変異株に対しては 13.3 倍低かった（両比較とも p<0.001）。主要なオミクロンの亜系統と比較して、デルタクロン変異株は BA.1 及び BA.2 変異株の中和抗体への抵抗と同様だったが、BA.3 変異株（他のオミクロン変異株で認められるような、多くの重要な変異を受容体結合ドメインに持っていない）は、医療従事者から得た 2 回接種後または追加接種後の検体により感受性だった。次に、パンデミックのデルタ波の間に ICU に入院後 3 日の 18 日の患者から得た血清検体の中和抗体を調べた。これらの患者では、12 人はワクチン未接種，5 人は完全にワクチン接種していて、1 人はワクチン接種と追加接種をしていた。これらの患者は、D614G と BA.3 変異株に対して同様の中和抗体価だった。しかし、デルタクロン変異株に対する抗体価は、D614G 変異株に対する抗体価の 137.8 倍低く、44.4%の患者だけが、検出限界を超えるデルタクロンに対する中和抗体価があった。再度、デルタクロン変異株の中和逃避は BA.1 及び BA.2 変異株に匹敵していたが、BA.3 変異株は、概して、中和に感受性なままだった。ワクチン接種していた 6 人の患者は、ワクチン未接種の患者より、D614G と BA.3 変異株に対して実質的により高い抗体価だったが、デルタクロン変異株は概して中和を逃避した。最後に、オミクロンの波の間に入院したが、ICU に入院しなかった 31 人の患者から得た血清検体を調べた。デルタクロンと BA.3 変異株の中和は D614G 変異株の中和と同様で、それらの抗体価はデルタ波の間に得た検体の抗体価よりずっと低かった。デルタクロンと BA.3 変異株の中和は、BA.1 及び BA.2 の中和と同様だった。デルタ変異株が、オミクロン波の間に得た血清に最も抵抗した。オミクロン亜系統に対する同様の中和は、ワクチン接種状態にかかわらず起こり、8 人は 2 回，8 人は 3 回接種していた。非常に注意すべきことは、オミクロン波の間に入院した患者は、デルタ波の間に入院した患者より、全ての試したオミクロン変異株の、より広い中和があった。平均して、ワクチンを 3 回接種していた医療従事者は、オミクロン波の間に評価された患者より（ワクチン接種状態にかかわりなく）、より強くて広い免疫があり、D614G 変異株に対する中和抗体価はオミクロン波の間の患者の抗体価の 59.9 倍だった。更に、追加接種を受けた医療従事者の D614G 変異株に対する中和抗体価は、2 回のワクチン接種をした医療従事者の抗体価の 4.2 倍高く、デルタ波の間に調べた患者の抗体価の 2.8 倍高かった [1144]。

［全体として、BA.3 変異株は、大きな免疫逃避を起こす変異株ではなく、BA.1 や BA.2 変

[1144] Evans, J. P., et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 deltacron and BA.3 variants. N Engl J Med 2022; 386: 2340-2342. https://doi.org/10.1056/NEJMc2205019

異株と比較して受容体結合ドメインの変異が減少した数であるためと考えられる結果だった。しかし、デルタクロン変異株は他のオミクロン亜系統の強い抵抗性を保持していて、デルタ波の間に得た血清への感受性は増強していなかった。デルタに由来する N 末端ドメインの spike の変異の、ウイルスの複製や病原性への影響は不明であるが、これらの変異は中和抵抗性に障害を与えないようだった。]

☆☆懸念される変異株である SARS-CoV-2 オミクロンの 3 系統（BA.1，BA.2，BA.3）が、主として南アフリカの 4 つ目の COVID-19 の波を動かした。南アフリカの研究者は、新たな系統である BA.4 と BA.5 を同定したが、それは感染第 5 波を起こしている。BA.4 と BA.5 の spike タンパクは同じで、69-70 欠損（アルファ変異株と BA.1 に存在），L452R（デルタ変異株に存在），F486V，Q493 での野生型アミノ酸の追加を除いては BA.2 に匹敵している。2 つの系統は spike 領域外で違うだけである（BA.4 は ORF7b : L11F と N : P151S の付加的な変異があり、また、NSP1 : 141-143 の 3 つのアミノ酸欠損があるが、BA.5 は M : D3N 変異がある）。spike の 69-70 欠損は、この特徴の無い変異株の背景において、これらの変異株を S 遺伝子標的不全の代理マーカーによって同定出来るようにした。BA.4 と BA.5 は BA.2 を急速に置き換えており、2022 年 4 月の第 1 週までに南アフリカにおいてシークエンスされた症例の 50%超となった。多項ロジスティック回帰モデルでは、南アフリカにおいて、BA.4 及び BA.5 が、BA.2 よりも、それぞれ 1 日当たり 0.08（95%CI : 0.08-0.09）及び 0.10（0.09-0.11）の成長の優越があると推計された [1145]。
［遺伝子的に異なるオミクロン系統の持続的な発見は、人の慢性的な感染及び／または動物宿主のような不連続の貯留の仮設を示し、それはウイルスの更なる進化と分散に貢献する可能性がある。]

☆☆検査陰性症例対照設計を用いて、SARS-CoV-2 への感染の既往がオミクロン BA.4/BA.5 亜変異株の再感染を防ぐ効果を推計したカタールの研究では、症例（SARS-CoV-2 検査陽性）と対照（SARS-CoV-2 検査陰性）が性，10 年年齢群，国籍，併存疾患数，検査のカレンダー週，検査法，検査の理由によって適合された。効果は 2022 年 5 月 7 日～6 月 4 日の S 遺伝子標的不全（SGTF）を用いて推計された。研究期間の他の SGTF 変異株の無視出来る発生率を考慮し、SGTF 状態は BA.4/BA.5 感染の代理となっていた。効果は、また、BA.4/BA.5 が支配的に発生していた 2022 年 6 月 8 日～7 月 4 日の、全ての診断された感染を用いて推計された。オミクロン前の感染の既往の、症候性の BA.4/BA.5 の再感染に対する効果は 15.1%（95%CI : -47.1-50.9）で、症状に関係ない全ての BA.4/BA.5 再感染に対する効果は 28.3%（11.4-41.9）だった。オミクロンの感染の既往、症候性の BA.4/BA.5 の再感染に対する効果は 76.1%（54.9-87.3）で、症状に関係ない全ての BA.4/BA.5 再感染に対

[1145] Tegally, H., et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. Nat Med 2022; 28: Jun 27 (online). https://doi.org/10.1038/s41591-022-01911-2

する効果は 79.7%（74.3-83.9）だった。BA.4/BA.5 が支配的に発生していた時期の全ての診断された感染を用いた結果は、同じ所見を確認した。ワクチン接種状態を補正した感受性解析も、試験結果を確認した [1146]。
［本論文は査読前の preprint。BA.4/BA.5 の再感染に対する感染の既往の効果は、感染の既往がオミクロン前の変異株だった場合は軽度だったが、感染の既往がオミクロン BSA.1/BA.2 亜変異株だった場合は強かった。BA.4/BA.5 に対する感染の既往の防御は、BA.1/BA.2 に対する防御より弱く、BA.4/BA/5 の、BA.1/BA.2 より強い免疫系回避の能力と合致している。］

☆☆2021 年 11 月に最初に記載された SARS-CoV-2 のオミクロン変異株は、迅速に世界的に支配的となり、多くの亜系統に分かれた。BA.1 は最初の波では支配的だったが、多くの国で BA.2 に置き換えられた。南アフリカのハウテン地域の最近のシークエンスで、新たな 2 つの亜系統である BA.4 と BA.5 が新たな波を起こしていて、局所的に置き換わっている。BA.4 と BA.5 は同一の spike シークエンスを持ち、BA.2 に近密に関連しているにもかかわらず、spike の受容体結合ドメインに更なる変異を持つ。オックスフォード大学の研究者らは、様々のワクチンと自然な免疫血清及びモノクローナル抗体のパネルを用いて、BA.4/5 の中和を調べた。BA.4/5 は、BA.1 及び BA.2 と比較して、ChAdOx nCoV-19 または BNT162b2 で 3 回接種された血清による低下した中和を示した。更に、BA.1 のワクチン打ち抜き感染者からの血清を用いても、同様に、BA.4/5 の中和は有意に減少していて、オミクロンの感染の繰り返しの可能性がある。L452R と F486V の変異は両方 BA.4/5 の逃避に大きく貢献していた [1147]。

☆パンデミックの間に、SARS-CoV-2 は実質的に多様化した。オミクロン（B.1.1529）変異株は 2021 年 11 月末に同定され、世界中に速やかに拡がった。2022 年 5 月の時点で、オミクロン BA.2 の亜変異株は世界で最も支配的な変異株となっている。他のオミクロン亜変異株も今までに出現していて、そのうちの幾つかは複数の国で BA.2 を打ち負かしている。例えば、オミクロン BA.2.11 亜系統はフランスで拡がっており、BA.2.12.1 と BA.4/5 は、それぞれ米国と南アフリカで支配的となっている。新たに出現した SARS-CoV-2 変異株は伝播率の増加の可能性，病原性，免疫応答への抵抗性について慎重にモニターする必要がある。ワクチンと治療抗体への変異株の抵抗性はウイルス spike タンパクの様々な変異に起因することがある。新たなオミクロン亜変異株（BA.2.11，BA.2.12.1，BA.4/5）の spike タンパクは BA.2 の spike タンパクに由来するにもかかわらず、それらの多くは spike に付加的な

[1146] Altarawneh, H. N., et al. Protection of SARS-CoV-2 natural infection against reinfection with the Omicron BA.4 or BA.5 subvariants. medRxiv preprint, https://doi.org/10.1101/2022.07.11.22277448
[1147] Tuekprakhon, A., et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. Cell 2022; 185: 2422-2433.E13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.005

変異がある（BA.2.11 は L452R；BA.2.12.1 は L452Q と S704L；BA.4/5 は HV69-70del, F486V，R493Q）。特に、L452R と L452Q の置き換えは、それぞれデルタ（B.1.617.2）及びラムダ（C.37）変異株で検出されていて、L452R/Q の置き換えはワクチンが誘導する中和抗体への感受性に影響することが分かっている。日本の研究者は、これらのオミクロン亜系統と派生株の spike タンパクを持つ疑似ウイルス（レンチウイルス）を作製し、8 つの治療モノクローナル抗体を準備した。バムラニビマブ，カシリビマブ，エテセビマブ，イマデビマブ，チキサゲビマブは BA.2 に対して、親ウイルスより低機能だった。これら 5 つの抗体は新たなオミクロン亜変異株に対しても低機能だったが、R493Q の置き換えのある BA.2 の spike はカシリビマブとチキサゲビマブに部分的に感受性だった。ベブテロビマブは、親ウイルスよりも BA.2 と全てのオミクロン亜変異株に対して約 2 倍効果的だった。ソトロビマブは BA.2 に対して親ウイルスよりも約 20 倍効果が低かったが、L452R の置き換えを持つ BA.2.11，B.1.12.1，BA.4/5 などのオミクロン亜変異株は、BA.2 よりもソトロビマブに感受性（それぞれ約 4 倍，3.5 倍，1.7 倍）だった。エブシェルド（シルガビマブとチキサゲビマブ）、特にシルガビマブは BA.2 に効果があったが、L452R/Q の置き換えは 2～5 倍の抵抗性を与えた。特に、BA.4/5 は BA.2 よりもシルガビマブとエブシェルドに 20 倍より抵抗性だった [1148]。

［シルガビマブの BA.4/5 に対する中和活性は BA.2 よりも約 4 倍低いという水疱性口内炎ウイルスを用いた既報があるが、結果の差は用いた疑似ウイルスのタイプの違いによると考えられる。］

☆SARS-CoV-2 の B.1.1.529（オミクロン）変異株の新興している亜変異株は、更なる免疫逃避に関する懸念を再点火した。特に、米国で出現してきている BA.2.12.1 は、BA.2 より 2 つ多くの変異がある（L452Q と S704L）。更に、同様の spike タンパクを持つ BA.4 と BA.5（BA.4/5 と記載）は南アフリカで支配的となった。オハイオ州立大学の研究者は、2 回接種シリーズと同じワクチンで 1 回の追加接種を受け、SARS-CoV-2 の感染の既往のある人からの血清における中和抗体価を調べた。最初に疑似型レンチウイルス中和試験を用い、mRNA-1273 の 2 回接種を受けた 4 人の医療従事者と、BNT162b2 の 2 回接種を受けた 11 人の医療従事者における、これらの亜変異株に対する中和抗体抵抗性を調べた。BA.4/5 と BA.2.12.1 亜変異株は BA.1 及び BA.2 亜変異株と同等の中和抵抗性だった。しかし、mRNA-1273 の 3 回接種を受けた 4 人の医療従事者と BNT162b2 の 3 回接種を受けた 11 人の医療従事者は、全体として劇的に中和抗体価が増加した。D614G 変異のある祖先 SARS-CoV-2 系統に対する応答と比較すると、中和抗体価は BA.4/5 変異株に対して 4.1 倍低く、BA.2.12.1 変異株に対して 3.2 倍低く（両比較について $p<0.001$）、BA.1 及び BA.2

[1148] Yamasoba, D., et al. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. Lancet Infect Dis 2022; 22: 942-943. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00365-6

に対して 2.8 倍低かった。BA.2 の 452R の中和抗体抵抗性は BA.2 の S701L より強く、それぞれ、D614G 系統に対する中和抗体価よりも、3.7 倍及び 2.9 倍低かった（両比較について p<0.001）。COVID-19 パンデミックのデルタ波の間に ICU に入院した患者から得た血清検体では、デルタ変異株の中和は D614G より 66.5%高かった。BA.4/5 と BA.2.12.1 は、デルタ波の間に取得した血清検体では中和からの逃避は少なく、中和抗体価の幾何平均値値の、BA.4/5 変異株に対しては、D614G 変異株に対しての 5.0 倍低く（p<0.001）、BA.2.12.1 変異株に対しては D614G 変異株に対しての 5.5 倍低かった（p<0.001）。しかし、BA.2 の L452Q 変異株に対しては D614G 変異株に対しての 14.9 倍低く（p<0.001）、また、BA.2 の S704L 変異株に対しては D614G 変異株に対しての 13.8 倍低く（p<0.001）、BA.4.5 及び BA.2.12.1 に対する抗体価さえ下回った。デルタ波の間に、ワクチン未接種患者では、ワクチン接種した患者よりも、デルタ変異株の中和に向かってバイアスのかかった中和抗体応答だった。オミクロン変異株に感染し、入院したが ICU には入院しなかった 30 人では、BA.4/5 及び BA.2.12.1 に対する中和抗体価は、BA.2 に対する中和抗体価の、それぞれ 37.8%及び 10.2%低かった（両比較について p<0.05）。BA.2 の単変異（BA.2 の L452Q と BA.2 の S704L）は、BA.4/5 及び BA.2.12.1 亜変異株と同様の中和抗体逃避で、BA.2 に対する中和抗体価と比較して、それぞれ 14.1%及び 26.6%低かった（両比較について p<0.05）。特に、30 人の BA.1 に感染したがワクチン接種していない 2 人の患者は BA.4/5 を除く全ての変異株に対して高い中和抗体価があったが、ブースター接種を受けた患者では調べた全ての変異株に対して広い中和があった。全体として、BA.1 の波の間の感染は新たに出現した亜変異株に対して効果的な防御を与えないように見えた [1149]。
［ブースター接種は BA.4/5 及び BA.2.12.1 亜変異株に対して十分な中和抗体価を付与したが、BA.1 と BA.2 に対してよりも低い程度だった。］

☆☆SARS-CoV-2 のオミクロン亜系統である BA.2.12.1，BA.4，BA.5 は BA.2 より高い伝播性を示している。新たな変異株の受容体結合と免疫逃避の能力は、即時の研究を要求する。中国の研究者は、Spike の構造比較と共に、BA.2.12.1 と BA.4/BA.5 が BA.2 に匹敵する ACE2 結合親和性を示すことを明らかにした。重要なことに、BA.2.12.1 と BA.4/BA.5 は 3 回のワクチン接種を行った血漿に対して、より顕著には、ワクチン接種後の BA.1 感染からの血漿に対して、BA.2 よりも強い中和逃避を示した。基礎にある抗体逃避の機序を明らかにするため、BA.1 の回復者からの 614 の分離体を含む 1640 の RBD に向かう中和抗体（NAbs）の、逃避変異プロファイル，抗原決定基の分布，オミクロン中和効果を調べた。興味深いことに、ワクチン接種後の BA.1 感染は、主として野生型が誘導した液性記憶を呼び起こした。結果として誘導された抗体は野生型と BA.1 の両方を中和でき、非 ACE2 競合抗原決定基に富んでいた。しかし、これらの交差反応性 Nabs は L452Q，L452R，F486V

[1149] Qu, P., et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 omicron BA.4/5 and BA.2.12.1 subvariants. N Engl J Med 2022; 386: 2526-2528. https://doi.org/10.1056/NEJMc2206725

によって強く逃避された。BA.1 の感染は BA.1 を強く中和出来る BA.1 特異的抗体の新たなクローンを誘導することが出来た。しかし、これらの NAbs は D405N と F486V のために BA.2/BA.4/BA.5 によって概して逃避され、オミクロンの前の亜変異株と弱く反応し、乏しい中和の広さを示した。治療用 Nabs については、ベブテロビマブとシルガビマブは効果的に BA.2.12.1 と BA.4/BA.5 を中和できたが、S371F，D405N，R408S 変異は多くの広いサルベコウイルス NAbs を弱体化した [1150]。
［オミクロンは BA.1 感染によって誘導された液性免疫を逃避するように変異を進化させていて、BA.1 由来のワクチン追加接種は、新たなオミクロン変異株に対して、広いスペクトラムの防御を達成しないと考えられる。］

☆☆SARS-CoV-2 オミクロン（B.1.1.529）亜変異株 BA.1 によって付与される、BA.5 亜変異株による感染への防御は、臨床試験が行われている順応性ワクチンは BA.1 を基にしているため、非常に重要である。ポルトガルは、BA.5 が支配的となった最初の国の 1 つである。国家 Covid-19 登録（SINAVE）を用いて、BA.1 と BA.2 を含む過去の変異株の記録された感染のある人における BA.5 感染のリスクを計算した。国家的 SARS-CoV-2 遺伝子調査では、異なる変異株が分離株の 90%を超えている期間を同定した。各変異株は支配的な時期に初めて感染した全員を同定し、BA.5 が支配的な時期の間の彼等の感染リスクを計算した。人口における BA.1 と BA.2 の間の転換は遅かったので、両亜変異株はプールして扱った。最後に、BA.5 が支配的になる前に記録された感染が無い人口についての BA.5 感染のリスクを計算した。以前の SARS-CoV-2 感染は、BA.5 の感染に対して防御的効果があることを認め、この防御は、以前の BA.1 と BA.2 の感染で最も大きかった（武漢株で 51.6%［95%CI：50.6-52.6］，アルファ変異株で 54.8%［51.1-58.2］，デルタ変異株で 61.3［60.3-62.2］，BA.1/BA.2 で 75.3%［75.0-75.6］）。ポルトガルでは 2022 年より前に、98%の研究人口が初回のワクチン接種シリーズを完了していたので、これらのデータは高度にワクチン接種された人口における打ち抜き感染の状況において考えるべきである [1151]。
［交絡は排除できない。更に、研究の限界の 1 つは、ハイブリッド免疫の免疫の減衰の推定的効果である。ワクチン接種者における BA.1 または BA.2 の感染は、オミクロン前の変異株の感染よりも、BA.5 に対する高い防御を与えたが、BA.1 と BA.2 の感染は、以前の変異株の感染よりも BA.5 の支配的な期間の近くで起こった。以前 BA.1 または BA.2 に感染した人における BA.5 感染の数が多いので、以前の BA.1 または BA.2 感染によって付与される防御は非常に弱いとする見方がある。この見方は、恐らく、他の亜変異株による感染者より、BA.1 または BA.2 の感染者のより大きいプールの結果であり、データで支えられたも

[1150] Cao, Y., et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. Nature 2022; 608: 593-602. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04980-y
[1151] Malato, J., et al. Risk of BA.5 infection among persons exposed to previous SARS-CoV-2 variants. N Enng J Med 2022; 387: 953-954. https://doi.org/10.1056/NEJMc2209479

のではない。]

☆☆現在 BA.2.12.1 亜系統が米国で、BA.4 及び BA.5 亜系統が南アフリカで支配的となっている。BA.4 及び BA.5 亜系統は spike タンパクの同様のシークエスを持つ。ハーバード大学では、27 人の BNT162b2 mRNA ワクチンを接種し、追加接種した 27 人の参加者と、中央値 29 日前に BA.1 または BA.2 亜系統に感染した 27 人の参加者において、SARS-CoV-2 の参照 WA1/2020 分離株と BA.1，BA.2，BA.2.12.1，BA.4，BA.5 に対する中和抗体価を評価した。ワクチン接種コホートでは、参加者は、SARS-CoV-2 感染やヌクレオカプシド抗体解析で陽性結果があれば、また、COVID-19 に対する他のワクチンや免疫抑制剤の投与を受けていたならば、除外された。BNT162b2 の最初の 2 回接種後 6 ヶ月で、WA1/2020 に対する疑似ウイルス中和抗体価の中央値は 124 だったが、調べた全てのオミクロン亜系統に対しては 20 未満だった。追加接種の 2 週間後、中和抗体価の中央値は大きく上昇し、WA1/2020 分離株に対して 5783，BA.1 亜系統に対して 900，BA.2 亜系統に対して 829，BA.2.12.1 に対して 410，BA.4 または BA.5 亜系統に対して 275 だった。これらのデータは、WA1/2020 分離株に対する応答と比較して、中和抗体価は BA.1 に対しては 6.4 の因子で、BA.2 に対しては 7.0 の因子で、BA.1.12.1 に対して 14.1 の因子で、BA.4 または BA.5 に対しては 21.0 の因子で低いことを示していた。更に、BA.1 亜系統に対する中和抗体価の中央値と比較して、BA.2.12.1 に対しては 2.2 の因子で低く、BA.4 または BA.5 に対しては 3.3 の因子で低かった。オミクロンの BA.1 または BA.2 亜系統に感染した参加者では、1 人以外は全員 COVID-19 に対するワクチン接種を受けていた。感染の発症後の検体採取の違いのため、幾つかの検体はピークの中和抗体価を反映していないかもしれない。COVID-19 の既往のある参加者では、WA1/2020 分離株に対する中和抗体価の中央値は 11,050，BA.1 亜変異株に対しては 1740，BA.2 亜変異株に対しては 1910，BA.1.12.2 亜変異株に対しては 1150，BA.4 または BA.5 亜変異株に対しては 590 だった。これらのデータは、WA1/2020 分離株に対する応答と比較して、中和抗体価は BA.1 に対しては 6.4 の因子で、BA.2 に対しては 5.8 の因子で、BA.1.12.1 に対して 9.6 の因子で、BA.4 または BA.5 に対しては 18.7 の因子で低いことを示していた。更に、BA.1 亜系統に対する中和抗体価の中央値と比較して、BA.2.12.1 に対しては 1.5 の因子で低く、BA.4 または BA.5 に対しては 2.9 の因子で低かった [1152]。

［BA.2.12.1，BA.4，BA.5 亜系統は、ワクチン接種と感染の両方によって誘導される中和抗体を、実質的に逃避することを示している。更に、BA.4 または BA.5 亜変異株に対する中和抗体価、及びより低い程度で、B.2.12.1 亜変異株に対する中和抗体価は、BA.1 及び BA.2 亜変異株に対する抗体価より低く、SARS-CoV-2 オミクロン変異株は増加した中和逃避で進化を続けることを示唆する。高いワクチン接種と BA.1 または BA.2 感染の頻度の人口に

[1152] Hachmann, N. P., et al. Neutralization escape by SARS-CoV-2 omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. N Engl J Med 2022; 387: 86-88. https://doi.org/10.1056/NEJMc2206576

おいて、BA.2.12.1，BA.4，BA.5 が起こす現在の急増についての免疫学的状況が分かる。]

◎BBIB-CorV の初回接種を受けた人, BBIB-CorV または ZF2001 の追加接種を受けた人，オミクロン打ち抜き感染を起こした人からの血清で BA.1，BA.2，BA.2.11，BA.2.12.1，BA.2.13，BA.4，BA.5 に対する中和活性を調べた中国の研究では、25 人が BBIB-CorV の 2 回接種を受けていた。疑似中和ウイルス中和試験を用い、BBIB-CorV の 2 回接種は D614G の spike 変異に対する検出可能な中和抗体を 21 人（84%）において誘導したが、オミクロン亜変異株（BA.1，BA.2，BA.2.11，BA.2.12.1，BA.2.13，BA.4/BA.5）に対する中和活性は僅かに検出されるだけだった。BBIB-CorV の追加接種を受けた 25 人では、D614G に対する中和抗体の幾何平均抗体価（GMT）は、BBIB-CorV の 2 回接種を受けた人よりも 3.1 倍高かった。ZF2001 の追加接種を受けた 30 人では、GMT は、BBIB-CorV の 2 回接種を受けた人よりも 2.9 倍高かった。オミクロン亜変異株に対する中和活性は、BBIB-CorV の追加接種を受けた人の 24～48%で、ZF2001 の追加接種を受けた人の 30～53%で観察された。更に、オミクロン亜変異株に対する中和抗体価が検出限界（30）より高かった血清検体は、低い中和抗体価で、D614G に対する GMT より 4.6～17.1 倍低い GMT だった。BA.2.12.1 亜変異株は、BA.2 亜変異株より、BBIB-CorV 追加接種へ有意により抵抗性で、BA.2.11，BA.2.12.1，BA.2.13 亜変異株は、BA.2 亜変異株より、ZF2001 追加接種に有意により抵抗性だった。全ての調べた疑似ウイルスに対する血清中和抗体価は、BBIB-CorV の追加接種と ZF2001 の追加接種を受けた人の間で変わらなかった。18 人が BA.1 の打ち抜き感染を、15 人が BA.2.2 の打ち抜き感染を起こした。BA.1 の打ち抜き感染を起こした人では、BA.4/BA.5 を除いて、D614G に対する中和と同様のオミクロン亜変異株に対する中和抗体価だったが、BA4/BA.5 では D614 変異株と比較して 2.8 倍低かった。オミクロン亜変異株 BA.2，BA.2.11，BA.2.12.1，BA.2.13，BA.4/BA.5 に対する抗体価は、BA.1 に対する抗体価と同様だった。更に、オミクロン亜変異株に対する検出限界を超える中和抗体は、感染の 88～100%を占めていた。対照的に、BA.2.2 の打ち抜き感染は、BA.1 の打ち抜き感染と比較して、BA.1 に対する GMT の上昇は僅かで、BA.2 を除き、全てのオミクロン変異株に対する中和抗体価は、D614G に対する抗体価と比較して、有意に（3.5～7.4 倍）減少していた。BA.2.2 の打ち抜き感染で、73～87%の人に検出限界より高いオミクロン変異株に対する中和抗体が出来たが、BA.2 に対する中和抗体価は、他のオミクロン亜変異株より有意に高かった。BA.1 の打ち抜き感染を起こした人では、BA.2.2 の打ち抜き感染を起こした人よりも、BA.1 と BA.2.13 に対する中和が有意に高かった。特に、BA.1 の打ち抜き感染を起こした人と比較して、BA.2.2 の打ち抜き感染を起こした人では、3 回のワクチン接種をした人の数が実質的に高かった。

［BA.2.12.1，BA.4，BA.5 などの新たな SARS-CoV-2 亜変異株は、新たな感染の波を起こし得る。］

☆☆ドイツの研究者は、適切な代理モデルを顕す S タンパクを持つレポーター・ウイルスを用いて、モノクローナル抗体と、ワクチン接種または感染で誘導された抗体による BA.2.12.1，BA.4/BA.5 の中和を解析した。参照として、B.1（パンデミックの早期に流行していた），BA.1 または BA.2 の S タンパクを持つ粒子を用いた。全てのオミクロン変異株は、10 の抗体のうち 6 つによる中和を強く逃避するが、亜変異株特異的差異が認められた。BA.1 を効果的に中和すると報告されているソトロビマブは、BA.1 の中和と比較して、BA.2, BA.2.12.1，BA.4/BA.5 の顕著に低下した中和を示した。対照的に、シルガビマブは BA.1 を除く全てのオミクロン亜変異株に実質的な活性を示した（シルガビマブの BA.4/BA.5 の中和が BA.1 の中和と比較して低下するとの報告もある）。S2H97 は全ての亜変異株に対して同様の有効性を示したが、効率的な中和のためには高い濃度を必要とした。ベブテロビマブ（bebtelovimab, LY-CoV1404）は試した全亜変異株を同様の高い効果で中和した。次に、ドイツで BA.1，続いて BA.2 が流行していた 2022 年 3 月～5 月に軽症感染を起こした、ドイツの 10 人のワクチン未接種者（20～71 歳；男性 5 名，女性 5 名）の血漿による、BA.2.12.1，BA.4/BA.5 の中和を解析した。BA.1 は B.1 よりも 2.9 倍高い効率で中和されたが、BA.2 の中和は B.1 より 27.2 倍より効率的で、多くの供血者は BA.2 に感染していたことを示唆していた。特記すべきは、BA.2.12.1 の中和は BA.2 と同様だったが、BA.4/BA.5 の中和は、BA.2 と BA.2.12.1 の中和と比較して、顕著に低下していた。更に、ワクチンで誘導された抗体による中和を解析した。BA.1 と BA.2 は BNT162b2 の 3 回接種で誘導された抗体による中和を同様の効率性で中和を逃避し（B.1 と比較して、BA.1 については 4.3 倍，BA.2 については 4.2 倍低下した中和）、BA.2.12.1（B.1 と比較して 6.1 倍低下した中和）及び、特に BA.4/BA.5（B.1 と比較して 8.1 倍低下した中和）は、より効率的に逃避した。同様の傾向は BNT162 を 3 回接種し、その後 BA.1 または BA.2 の打ち抜き感染を起こした人から所得した検体についても認められた [1153]。

［ベブテロビマブはオミクロン亜系統にかかわらない効果的治療である。BA.2.12.1 の免疫逃避は BA.2 と比較して僅かに増加しているだけで、増加した人一人伝播性が BA.2.12.1 の増大に貢献していることを示唆している。BA.4 と BA.5 による強い中和逃避は、ワクチン接種したり回復した（または、その両方）人口の中を拡散するのに、BA.1 及び BA.2 よりも適した免疫逃避変異株が存在することを意味している。］

☆BA.2 と比較して、BA.2.12.1 亜変異株 spike タンパクに L452Q，S5704L の置き換えがあり、BA.4 と BA.5 の両方とも付加的変化がある。L452Q，L452R，F486V は、モノクローナル抗体治療の主たる標的である spike タンパクの受容体結合ドメインにあり、そのことが、これらの変異株に対して FDA による承認を得た現行モノクローナル抗体の効果に関

[1153] Arora, P., Augmented neutralisation resistance of emerging omicron subvariants BA,2,12.1, BA.4, and BA.5. Lancet Infect Dis 2022; 22: 1117-1118. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00422-4

して困惑させている。患者から分離された BA.2.12.1，BA.4，BA.5 亜変異株に対するモノクローナル抗体の効果は分かっていない。東大の研究者らは、単独または併用で FDA が承認したモノクローナル抗体の、BA.2.12.1，BA.4，BA.5 分離株に対する中和能を調べた。BA.2.12.1 分離株は、L452Q 及び S704L の置き換えがあることに加えて、682 の部位に R または W のどちらかをコードしている混合したウイルス集団から成っていた。BA.4 分離株は 69-70 欠失，L452R，F486V，Q493 の 5 つの変化に加えて、spike タンパクのシグナル・ペプチド領域に V3G 変異があった。生ウイルス焦点減少中和試験（FRNT）では、モノクローナル抗体 REGN10933（カシリビマブ）は BA.2.12.1，BA.4，BA.5 に対して中和活性を失っていた。しかし、REGN10987（イムデビマブ）はこれらの分離株に対する中和活性を維持していた。カシリビマブとイムデビマブの併用も、また、BA.2.12.1，BA.4，BA.5 を阻害した。しかし、この併用の 50%焦点減少中和試験（$FRNT_{50}$）の価は、研究で用いられた祖先系統（2020/Tokyo）に対してより、BA.2.12.1 に対して 131.6 の因子で、BA.4 に対して 133.5 の因子で、BA.5 に対して 317.8 の因子で、より高かった（減少した中和活性を意味）。COV2-2196（チキサゲビマブ）は BA.2.12.1 に対して中和活性があったが（しかし、祖先系統よりは $FRNT_{50}$ の価は 54.7 の因子で高かった。）、BA.4 と BA.5 に対しては、そうではなかった。しかし、COV2-2130（シルガビマブ）は BA.2.12.1，BA.4，BA.5 を中和した。チキサゲビマブとシルカビマブの併用は、BA.2.12.1，BA.4，BA.5 を低い $FRNT_{50}$ の値で阻害した（それぞれ 38.1 ng/mL，37.8 ng/mL，192.5 ng/mL）。しかし、祖先系統に対する $FRNT_{50}$ の価と比較して、この併用の $FRNT_{50}$ の価は BA.2.12.1 に対して 6.1 の因子で、BA.4 に対して 6.0 の因子で、BA.5 に対して 30.7 の因子で高かった。ソトロビマブの前駆体（S309）は BA.2.12.1，BA.4，BA.5 に対すて阻害能を失っていた。調べた FDA が承認したモノクローナル抗体のうちで、LYCoV1404（ベブテロビマブ）だけが祖先系統についてと同様の $FRNT_{50}$ の価で、BA.2.12.1，BA.4，BA.5 を効果的に中和した。Wuhan 参照株と比較して、BA.2.12.1，BA.4，BA.5 の分離株は全て RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに P314L の変異とメイン・プロテアーゼに P3395H の変異をコードしている。BA.2.12.1，BA.4，BA.5 のレムデシビル，モルヌピラビル，ニルマトレビルへの感受性は、祖先株と同様だった。BA.2.12.1 亜変異株については、IC_{50} は、レムデシビルについては 0.3 の因子で低く、モルヌピラビルについては 1.1 の因子で高く、ニルマトレビルについては 0.7 の因子で低かった。BA.4 亜変異株については、IC_{50} は、レムデシビルについては 0.7 の因子で低く、モルヌピラビルとニルマトレビルについては、それぞれ 1.2 と 1.1 の因子で高かった。BA.5 亜変異株については、IC_{50} は、レムデシビル，モルヌピラビル，ニルマトレビルについて、それぞれ 1.2，1.5，1.6 の因子で高かった [1154]。

☆SARS-CoV-2 オミクロン変異株 BA.2.12.1 及び BA.4/5 が劇的に急増して、それぞれ米国

[1154] Takashita, E., et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 subvariants. N Engl J Med 2022; 387: 468-470. https://doi.org/10.1056/NEJMc2207519

と南アフリカで支配的となった。これらの spike タンパクに付加的な変異のある新たな亜変異株は、中和抗体を逃避し、それによって COVID-19 ワクチンや治療モノクローナル抗体の効果を損なうのではないかとの懸念を起こしている。コロンビア大学の研究者らは、これらの急増しているオミクロン亜変異株の系統的な抗原解析からの所見を報告した。BA.2.12.1 は、ワクチンを接種し追加接種した人からの血清に、BA.2 より、僅かに（1.8 倍）より抵抗性なだけだった。しかし、BA.4/5 は実質的に（4.2 倍）より抵抗性で、したがって、よりワクチン打ち抜き感染を起こし易いと考えられた。BA.2.12.1 と BA.4/5 の両方に認められる spike L452 残基での変異は受容体結合ドメインのいわゆるクラス 2 と 3 領域に向かう一部の抗体からの逃避を促進していた。BA.4/5 に認められる F486V 変異は、或るクラス 1 と 2 の抗体からの逃避を促進するが、ウイルス受容体への spike の親和性を損なっていた。しかし、R493Q の祖先帰り変異は、受容体親和性を回復し、その結果として BA.4/5 の適合性を回復していた。臨床的使用が認められた治療抗体の中で、ベブテロビマブだけが BA.2.12.1 と BA.4/5 に対する完全な効果を維持していた [1155]。
［SARS-CoV-2 のオミクロン系統は進化を続け、より伝播性なだけではなく、より抗体から逃避する亜変異株を相次いで生み出す。］

☆中国の研究者は、疑似ウイルス試験を用いて、ワクチン接種者から得た血清検体中の、SARS-CoV-2 の原型（PT），オミクロン亜系統 BA.1，BA1.1，BA.2，BA.2.12.1，BA.3，BA.4，BA.5 に対する中和抗体価を調べた。ワクチン接種者は、中国で広く用いられている 2 つの不活性化ウイルスワクチン（CoronaVac または BBIBP-CorV）うちの 1 つの 3 回接種，ZF2001 タンパク・サブユニット・ワクチン（抗原として 2 量体の受容体結合ドメイン［RBD］を用いている）の 3 回接種，または CoronaVac の 2 回接種後に ZF2001 の追加接種を受けていた。各ワクチン群において、調べたオミクロンの全亜変異株に対する中和抗体価は、PT 分離株に対する対応する抗体価より有意に低下していて、オミクロン亜変変異株の実質的な免疫逃避を示す所見だった。中和抗体価の低下は spike タンパクの変異に関係していた。BA.1.1 と BA.2 は BA.1 と同様の中和だった（1.5 の因子の範囲内）。BA.2.12.1（BA.2 と比較して RBD に L452R が追加されている）は 1.4～1.7 の因子で低下した中和だった。各ワクチン接種群で、南アフリカで現在支配的となっていて次の世界的なパンデミック亜変異株となる可能性がある BA.4 と BA.5 に対する中和抗体価は、BA.2 亜変異株に対する抗体価より 2.1～2.6 の因子で低かった。BA.2 亜変異株における RBD と比較して、RBD における 2 つの変異（L452R と F486V）が、PT のシークエンスに基づいて設計されている現行ワクチンによって誘導される低い抗体中和効果となったことを示していた。ZF2001 ワクチン接種のより良い戦略を決めるため、3 回目接種後 1 ヶ月のワクチン接種者の検体を集めた。その後この群を、2 回目接種から間隔（1 ヶ月，2 ヶ月，4～6 ヶ月［延長

[1155] Wang, Q., et al. Antibody evasion by SARS-CoV-2 Omicron subvariants BA.2,12,1, BA.4, & BA.5. Nature 2022; 608: 603-608. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05053-w

接種間隔亜群]）によって 3 つの亜群に分けた。更に、ZF2001 接種後の延長接種間隔亜群における中和抗体価の持続を調べるため、3 回目接種後 4～7 ヶ月の血清検体を取得した。中和抗体価は、2 回目と 3 回目の接種間隔が増えると、特にオミクロン亜変異株に対して増加した。2 回目接種と 3 回目接種の間隔が 4～6 ヶ月の接種者では、中和抗体価は、接種間隔が 1 ヶ月の接種者と比較して、中和抗体価は、PT 分離株に対して約 10 の因子で、全オミクロン亜変異株に対して約 30 の因子で高かった（p<0.001）。延長接種間隔亜群の接種者では調べた全オミクロン亜変異株に対して 100%抗体陽性だった。延長接種間隔亜群において最終接種後 6 ヶ月で得た検体では、全オミクロン亜変異株に対する中和抗体価と抗体陽性率は短い接種間隔亜群における最終接種後 1 ヶ月で得た検体での中和抗体価や抗体陽性率よりも高かった。不相同追加接種群では、3 回同じ不活性化ワクチンを接種した群よりも、PT 分離株と全オミクロン亜変異株に対する高い中和抗体価が認められた。しかし、PT 分離株に対する応答と比較した、BA.2，BA.2.12.1，BA.4，BA.5 亜変異株に対する応答の低下の因子は、不相同追加接種群で、不活性化ワクチン群より大きかった。この所見は、これらの亜変異株は RBD により多くの変異があり、それが逃避となっていることを示している[1156]。

☆懸念される変異株である SARS-CoV-2 オミクロンは幾つかの亜系統から成っていて、BA.2 と BA.2.12.1 は以前支配的だった BA.1 を置き換え、また、BA.4 と BA.5 は世界中で増加している。ワシントン大学の研究者らは、オミクロン亜系統の多数の spike 変異が ACE2 結合を増強し、融合原性を低下させ、祖先ウイルスと比較して、感染や幾つかの 7 つの臨床的に使用されているワクチンによって誘導される血漿中和を大きく損なうことを示した。Wuhan-Hu-1 spike シークエンスに基づく相同または非相同追加接種は、評価した全ワクチン横断的に、BA1，BA.2，BA.2.12.1，BA.4/BA.5 に対する中和抗体価と広さを顕著に増加した[1157]。
［オミクロン亜系統は、初回ワクチン接種シリーズで誘導されたポリクローナルな中和抗体応答を逃避するにもかかわらず、ワクチンの追加接種はオミクロンが起こす重症疾患に対して十分な防御を与えると考えられる。］

☆SARS-CoV-2 の BA1.1.529（オミクロン）亜変異株 BA.2.12.1，BA.4，BA.5 の高い程度の免疫逃避の懸念に答えるため、mRNA ワクチンの相同接種と追加接種を受けたオハイオ州立大学の Wexner 医療センターの医療従事者の経時的コホートにおける主要な SARS-CoV-2 変異株に対する中和抗体価を調べた。全部で 24 人の参加者は mRNA-1273 を接種

[1156] Zhao, X., et al. Omicron SARS-CoV-2 neutralization from inactivated and ZF2001 vaccines. N Engl J Med 2022; 387: 277-280. https://doi.org/10.1056/NEJMc2206900
[1157] Bowen, J. E. Omicron spike function and neutralizing activity elicited by a comprehensive panel of vaccines. Science 2022; 377: 890-894. https://doi.org/10.1126/science.abq0203

し、22 人の参加者は BNT162b2 を接種した。参加者の検体を追加接種のタイミングによって、検体採取の 1～3 ヶ月前，4～6 ヶ月前，7～9 ヶ月前の 3 群に区分けした。追加接種の持続は打ち抜き感染が起こらなかった人で、起こった人よりもより大きく減衰し、全変異株に対する追加接種後 1～3 ヶ月における 50%中和抗体価（NT_{50}）で示される中和抗体価は、値は、追加接種後 7～9 ヶ月後に観察される NT_{50} よりも 1.7 倍（95%CI：1.4-2.2）高かった。線形モデルでは、中和抗体価における平均 30 日減衰は D614G 変異のあるウイルスに対して 17.53%（95%CI：11.87-22.97），オミクロン BA.1 亜変異株に対して 19.50%（9.82-28.10），BA.2.12.1 に対して 18.44%（9.24-26.68），BA.4/5 に対して 19.55%（10.54-27.66）だった。オミクロン変異株への感染を含む SARS-CoV-2 感染の既往のある参加者は、中和抗体の減衰の割合の傾斜が少し緩やかで、D614G 変異のあるウイルスに対して 17.07%（95%CI:2.70-29.29），オミクロン BA.1 亜変異株に対して 14.22%（-6.87-31.13），BA.2.12.1 に対して 9.97%（-11.95-27.64），BA.4/5 に対して 12.12%（-7.14-27.94）だった。調べた全時点において、全オミクロン亜変異株、特に BA.4/5 は、D614G 変異のあるウイルスよりも低い中和抗体価だった。2 人の参加者は mRNA ワクチンの 2 回目の追加接種を受けた。これらの参加者において、最初の追加接種の後約 4 ヶ月で中和抗体の大きな低下が観察された後、2 回目の追加接種は中和抗体価の回復を導いた [1158]。

［追加接種の持続性の減少は、mRNA ワクチンの 2 回接種だけについての既報の減少より緩徐だった。追加接種の中和抗体の減衰の割合は変異株において同様だったが、オミクロン亜変異株、特に BA.4/5 は実質的な中和抵抗性がある。2 人の参加者における経験は 4 回目のワクチン接種が効果的であろうと示唆する。］

＜BA.2.75 亜変異株＞

☆BA.5 の出現の数ヶ月以内に、最も最近のオミクロンの亜変異株である BA.2.75 がインドと日本で検出され、それは BA.2 に存在しない spike タンパクの付加的な 9 つの変異を持っている。これらの追加的な変異がウイルスの中和抗体から逃避する増加した能力について懸念を起こし、ＷＨＯは B.2.75 をモニターされる懸念のある変異株に分類した。シンガポールの研究者は、BNT162b2 の 2 回（n=20）または 3 回接種（n=19）を受けた人，BNT162b2 の 2 回接種後 mRNA-1273 の追加接種を受けた（n=20）人，BNT162b2 の 2 回（n=19）または 3 回（n=9）接種後にオミクロンの打ち抜き感染を受けた人，ワクチン未接種でオミクロン BA.1（n=11）または BA.2（n=8）の感染から回復した人から得た血清パネルを用い

[1158] Qu, P., et al. Durability of booster mRNA vaccine against SARS-CoV-2 BA.2.12.1, BA.4, BA.5 subvariants. N Engl J Med 2020; Sep 7 (online). https://doi.org/10.1056/NEJMc2210546

て、オミクロン亜変異株による中和抗体逃避の程度を評価した。BNT162b2 を 2 回接種した人は SARS-CoV-2 オミクロン亜変異株に対して低いレベルの中和抗体交差反応性で、疑似ウイルス 50%幾何平均中和抗体価（$pVNT_{50}S$）は BA.1 に対して 71，BA.2 に対して 95，B.2.75 に対して 88，BA.5 に対して 76 で、祖先 SARS-CoV-2 に対する抗体価（2489）より 26～35 倍低かった。mRNA 追加ワクチン接種やオミクロンの打ち抜き感染後の中和抗体価の全体としての改善にもかかわらず、祖先 SARS-CoV-2 と比較して、オミクロン亜変異株に対しては、中和抗体の効果の有意な低下が認められ、BA.5 が中和抗体の逃避では最も効果的な亜変異株だった。mRNA ワクチンを 3 回接種した人またはオミクロン打ち抜き感染から回復した人では、BA.2 に対する幾何平均 $pVNT_{50}S$ と比べて、BA.2.75 に対する抗体価は 1.1～1.4 倍低く、BA.5 に対しては 2.2～3.8 倍低かった。オミクロン BA.1 または BA.2 の感染から回復したワクチン未接種者では、祖先 SARS-CoV-2 または SARS-CoV-2 オミクロン BA.2.75 または BA.5 に対する交差反応性中和抗体は低いレベルだった。BA.1 の感染から回復した人では、BA.1 に対する幾何平均 $pVNT_{50}S$（500）と比べて、BA.2.75 に対する抗体価（52）は 10 倍，BA.5 に対する抗体価（18）は 28 倍低かった。BA.2 の感染から回復した人では、BA.2 に対する幾何平均 $pVNT_{50}S$（746）と比べて、BA.2.75 に対する抗体価（155）は 5 倍，BA.5 に対する抗体価（103）は 7 倍低かった [1159]。
［BA.2.75 は BA.5 の後に出現し、spike タンパクにより多くの変異があるにもかかわらず、BA.2.75 は BA.5 に比較して、中和抗体からの逃避の能力は低かった。］

☆オミクロン（B.1.1.529）・クレードの新興の亜変異株である B.2.75 は、インドで頻度が増していて、2022 年 7 月 19 日時点で、少なくとも 15 ヵ国で検出されている。BA.2 と比較して、BA.2.75 は spike タンパクに 9 つの付加的な変異がある。K147E, W152R, F157L, I120V，G257S，G339H，G446S，N460K、及び祖先株へ向かっての逆転である R493Q でである。G446S は未だオミクロンを中和する現行ワクチンによって誘導された抗体からの逃避の可能性のある部位であると予測されている。更に、G446S は、BA.2，BA.4，BA.5 を交差中和することが出来る第 1 世代のモノクローナル抗体の最後に残っているクラスの 1 つである LY-CoV1404（ベブテロビマブ）からの逃避の可能性のある部位として同定されている。スウェーデンの研究者らは、BA.2.75 の spike タンパクの、臨床的に使用されている、及び前臨床のモノクローナル抗体のパネルによる中和、及びストックホルムで 2021 年 11 月 8～14 日（n=20）及び 2022 年 4 月 11～17 日（n=20）に供血された血液からの血清による中和への感受性を調べた。これらの時期は、BA.1 と BA.2 が支配的だった大きな感染の波、及びワクチン追加接種の拡大の前と後の時点に当たる。シルガビマブは、その BA.5 に対する効果と並んで、祖先の B.1（D614G）と比較して、B.2.75 に約 11 倍低下した効果

[1159] Tan, C.-W., et al. Comparative neutralisation profile of SARS-CoV-2 omicron subvariants BA.2.75 and BA.5. Lancet Microbe 2022; 3: Aug 10 (online). https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00220-8

だった。BA.2 を極めて弱く中和することしか出来ないにもかかわらず、チクサゲミマブは BA.2.75 に対しては、部分的に回復した活性を示したが、それは部分的には spike の部位 493 のアミノ酸が祖先に戻っているためである可能性があると考えられる。ベブテロビマブは、恐らく G446S のために B.2.75 に対しては低下した効果だったが、低下は約 7 倍だけで、ベブテロビマブは、なお B.2.75 を強く中和した。カシビリマブ，イマデビマブ，バムラニビマブ，エテセビマブは B.2.75 を中和出来なかった。BA.2.75 の中和は、BA.1 と BA.2 の感染の波の前（2021 年 11 月 8～14 日）に検体採取された血清によって評価された全変異株の中で、最も低い幾何平均 ID_{50} 抗体価で、BA.2.75 の ID_{50}、祖先 B.1（D614G）と比較して約 8 倍低かった。感染の波の前に検体採取した血清では、BA.2.75 に対する抗体価は BA.2 に対する値より僅かに、しかし有意に低く、BA.5 に対する抗体価と同様だった。BA.1 と BA.2 感染の波の後に検体採取された血清は、祖先 B.1 に対して大きく上昇した中和を示し、また、オミクロン亜変異株に対して増強した交差中和を示した。BA.1 と BA.2 の感染の波の後の BA.2.75 に対する幾何平均抗体価は、感染の波の前い検体採取した血清よりも 7 倍を超えていたが、恐らく、BA.1 と BA.2 の感染と追加接種の展開を反映しているが、ストックホルムでは、接種率は 2021 年 11 月 8～14 日の 5%から 2022 年 4 月 11～17 日の 59%へと拡大していた。2022 年 4 月 11～17 日の間に、BA.2.75 に対する抗体価は僅かに、しかし有意に BA.2 より低く、BA.5 の抗体価と同様だった [1160]。

［この研究での BA.2.75 の相対的感受性は、他の 2 研究との概ね合致しているが、シルガビマブの効果の消失の大きさが 3 研究で大きな変動がある。これらの供血者のコホートにおける BA.2.75 の相対的感受性は、他研究での BA.1 または BA.2 の打ち抜き感染がある、または無い、ワクチン接種者における感受性と同様だった。］

☆2022 年 5 月末の検体採取における最初の同定後、ゲノム調査で BA.2.75 亜系統が 2022 年 7 月半ばまでにインドにおけるシークエンスされた SARS-CoV-2 感染の 30%を超えて急速に増加した。更に、BA.2.75 の感染症例が世界中の多数の国で報告されている。親の SARS-CoV-2 BA.2 系統と比較して、BA.2.75 の spike タンパクは N 末端ドメイン（K147E, W152R, F157L, I210V, G257S）と受容体結合ドメイン（D339H, G446S, N460K, R493Q）の 9 つのアミノ酸が異なっている。ドイツの研究者は、BA.2.75 の抗体感受性を、流行中のオミクロン亜系統と比較して調べるために、B.1（D614G），BA.2，BA.4/5，BA.2.12.1，BA.2.75 の spike タンパクを発現している疑似ウイルスを用いた中和試験を行った。最初に、30 人の医療従事者と高齢者（>70 歳）において BNT162b2 の追加接種後 4 週に採取した血清検体における 50%阻止希釈（ID_{50}）を調べた。全員が BNT162b2 の 3 回接種を受けていて、間欠的な SARS-CoV-2 感染は報告されていなかった。オミクロン亜系統に対する中和活性は B.1（6429）に対してより相当に低下していたが、個々のオミクロン亜変異株間

[1160] Sheward, D. J. et al. Evaluation of neutralising antibodies by omicron sublineage BA.2.75. Lancet Infect Dis 2022; 22: Sep 1 (online). https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00524-2

の差異はより小さかった。BA.2.75（1203）に対する血清の活性は BA.2（1725）に対する活性より有意に低かったが（p=0.0145）、BA.4/5（615）に対する活性より高かった（p=0.0329）。次に、COVID-19 に対しての使用を条件付きで許可されているか臨床研究の進んだ段階にある 17 のモノクローナル抗体の活性を、50%阻止濃度（IC_{50}）を決めることによって調べた。ほとんどの抗体は BA.2，BA.4/5，BA.2.12.1 を中和しなかった（IC_{50}>10 μg/ml）。しかし、これらの抗体は BAS.2.75 に対して多少の活性を示した。例えば、韓国で COVID-19 の予防と治療に承認されているチキサゲビマブ（IC_{50} 0.017 μg/ml）とレグダンビマブ（IC_{50} 0.04 μg/ml）は、調べた他の全てのオミクロン亜系統に活性が無いか乏しかったが（多くが IC_{50} >10 μg/ml）、BA.2.75 を強く中和した。他のオミクロン亜系統についての活性（IC_{50} 0.001 μg/ml）よりは低かったが、ベブテロビマブも BA.2.75 に対する高い中和効果を示した（IC_{50} 0.007 μg/ml）。調べた抗体の 29～35%しか BA.2，BA.4/5，BA.2.12.1 を中和しなかったが、BA.2.75 に対する活性は 59%の抗体で検出された [1161]。
［ソトロビマブの B.1, BA.2, BA.4/5, BA.2.12.1 に対する IC_{50} は、それぞれ、0.028 μg/ml, 2.118 μg/ml，4.309 μg/ml，4.671 μg/ml，0.655 μg/ml］

☆BA.5 が現在世界中で流行している支配的オミクロン（BA.1.1.529）変異株であるが、インドとネパールでは BA.2.75 亜変異株の感染が急速に増加していて、ネパールでは支配的となっている。更に、BA.2.75 は米国，シンガポール，カナダ，英国，日本，オーストラリアを含む少なくとも 25 ヶ国で検出されている。BA.2.75 は参照系統である Wuhan/Hu-1/2019 と比較して受容体結合ドメインの 16 のアミノ酸置換があり、BA.2 と BA.2.75 は、これら 16 の置き換えのうち 14 は共通である。しかし、BA.2.75 は受容体結合ドメインに BA.2 と異なる 4 つのアミノ酸変化があり（G339H，G446S，N460K，及び 493 に野生型のアミノ酸）、FDA から緊急使用許可を受けているモノクローナル抗体が BA.2.75 に対して他の SARS-CoV-2 系統と変異株に対するよりも効果が低いことを示唆している。許可を受けているモノクローナル抗体の BA.2.75 に対する効果を調べるために、国立感染研と東大の研究者らは、インドから日本へ旅行して来た人から分離された BA.2.75 に対する中和効果を調べた。この分離株の全ゲノム解析では、BA.2 の分離株と比較して、S タンパクに 9 つのアミノ酸変化（K147E，W152R，F157L，I210V，G257S，D339H，G446S，N460K，Q493［復帰］）があることが明らかになった。中和を定量するため、Vero6/TMPRSS2 細胞を用いて生ウイルス中和試験を行い、モノクローナル抗体の 50%焦点減少中和検査（$FRNT_{50}$）抗体価を調べた。研究で用いられた全てのモノクローナル抗体は公開されて利用可能なシークエンスに従って、修正無く、合成された。REGN10987（イムデビマブとして市販されている）は BA.2.75 に対する中和活性を失っていたが、REGN10933（カシリビマブとして市販されている）は幾らかの中和活性を維持していた。REGN10987 と

[1161] Gruell, H., et al. Neutralisation sensitivity of the SARS-CoV-2 omicron BA.2.75 sublineage. Lancet Infect Dis 2022; 22: Sept 6 (online). https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00580-1

REBGN10933 の組み合わせ（カシリビマブーイムデビマブ）は BA2.75 を阻止したが、BA.2.75 に対する中和活性は祖先株に対する中和活性より 812.5 の因子で低かった。COV2-2196（チキサゲビマブとして市販されている）と COV2-2130（シルガビマブとして市販されている）は BA.2.75 を中和した。COV2-2196 と COV2-2130 の組み合わせ（チキサゲビマブーシルガビマブ）は BA.2.75 を低い FRNT50 値（34.19 ng/ml）で中和したが、中和活性は祖先系統に対してより 5.3 の因子で低かった。ソトロビマブの前駆体（S309）は BA.2.75 を弱く中和したが、その中和活性は祖先系統に対してより 870.0 倍低かった。調べたモノクローナル抗体の中で、LY-CoV1404（ベブテロビマブとして市販されている）だけが B.2.75 を効果的に中和した（$FRNT_{50}$ 6.21 ng/ml）が、BA.2.75 についてのこの値は祖先系統についての値より 4.4 の因子で高かった。各化合物の BA.2.75 に対する in vitro の 50%阻止濃度（IC_{50}）を測定することによって、レムデシビル，モルヌピラビル，ニルマトレルビルが BA.2.75 に対する効果を維持しているか否か調べた。IC_{50} 値は VeroE6/TMPRSS2 細胞における焦点減少試験を用いて測定した。参照系統 Wuhan/Hu-1/2019 のアミノ酸シークエンスと異なって、BA.2.75 分離株は RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに P314L と G662S の置き換えをコードしており、また、メイン・プロテアーセに P3395H 変異があり、3531 の位置に P または L をコードする混ざったウイルス集団から成っている。3 つの化合物に対する BA.2.75 の感受性は祖先系統の感受性と同様だった。IC_{50} 値は、レムデシビル，モルヌピラビル，ニルマトレルビルについて、それぞれ、1.6，1.5，1.0 の因子で高かった [1162]。

☆B.2.75 は、緩徐だが警告すべき安定した感染率で出現し、少なくとも 35 ヶ国と米国の 20 週で検出されている。第 2 相試験において、デューク大学とモデルナの研究者は、初回ワクチン接種で 100 μg の mRNA-1273 を 2 回接種されていた 20 人の成人から、50 μg の mRNA-1273 の追加接種後 29 日で得た血清検体を用いて、BA.2.75 の中和感受性を調べた。中和試験ではレンチウイルスに基づく疑似ウイルスを用い、ACE2 を過剰発現するよう安定的に形質導入した 293T 細胞で行われた。mRNA-1273 追加接種後 1 ヶ月で得られた 20 の血清検体についての 50%希釈（ID_{50}）幾何平均抗体価（GMTs）は、BA.2.75（GMT 583）に対して、BA.5 に対する GMT（GMT 236）より 2.5 倍（95%CI:1.8-3.4）高く、より近密に、最初のオミクロンの波を起こした BA.1（GMT 850）と BA.2（GMT 475）亜系統に対する抗体価に似ていた。従って、BA.5 とは異なり、BA.2.75 オミクロン亜変異系統は、mRNA-1273 が誘導した中和抗体から、元の BA.1 と BA.2 亜系統よりも、より大きく逃避する方向へ進化していなかったが、しかし、原型の D614G 変異株より 4.2 倍（2.7-6.3）中和に非感受性だった [1163]。

[1162] Takashita, E., et al. Efficacy of antiviral agents against the omicron subvariant BA.2.75. N Engl J Med 2022; Sep 7 (online). https://doi.org/10.1056/nejmc2209952

[1163] Shen, X., et al. Neutralization of SARS-CoV-2 omicron Ba.2.75 after mRNA-1273 vaccination. N Engl J Med 2022; Sep 9 (online). https://doi.org/10.1056/NEJMc2210648

［受容体結合ドメインの変異を含む BA.2.75 の spike の変異は、最も近密に BA.2 に似ている。実際に、BA.5 に新たに現れている 2 つの受容体結合ドメインの変異（L452R, F486V）は BA.2.75 には無く、それは、mRNA-1273 追加接種を受けた人からの血清検体による中和の点で、何故 BA.2.75 が最も BA.2 に類似しているのかを説明する可能性のある所見である。また、BA.2.75 の受容体結合ドメインに起こっている N460K 変異は逃避に実質的に貢献していないようである。BA.2.75 の増加する拡散と BA.5 に対する競争的利益の可能性は、高まった中和逃避以外の因子によると考えられる。］

（11）B.1.427/B.1.429（CAL.20C）変異株（イプシロン）

◎2020 年 11 月 22 日～12 月 28 日に Cedars-Sinai 医療センター（CSMC）で、サイクル閾値 30 未満で SARS-CoV-2 陽性と判定された全ての症候性入院患者と救急患者の検体から、無作為に選択した検体のシークエンスを調べ、解析した。更に、CSMC の検体と 2021 年 1 月 11 日の世界的に代表的なゲノムについて、Nextstrain（ウイルス感染発生の拡大の背景にある遺伝子学を可視化するための公開情報・手段を集めたもの）を用いて系統発生分析を行った。代表的な世界の検体は、2019 年 12 月 21 日～2021 年 1 月 11 日に集められた GISAID の 400,000 以上の利用可能なゲノムからコンピュータ・アルゴリズムを使って無作為に選択した。カリフォルニア全体と南カリフォルニアの特異的な検体における各クレードの経時的な感染割合と、世界で発見された何らかの新たな系統の存在が、2020 年 3 月 4 日～2021 年 1 月 22 日に集められて GISAID に公開されていて利用可能なシークエンスを用いて計算された。CSMC の 2311 の検体から、192 検体が選択されて 185 検体（67 が入院患者，118 が外来患者）が、1480 の代表的なゲノムとともに、Nextstrain を用いた系統発生解析が行われた。2 つの主要なクラスターを伴う広い系統の組み合わせが認められた。20G 系統からの 2 つの小さなクラスターが認められ、検体の 22%（40/185）を占めた。より大きいクラスター（36%，67/185）は、5 つの変異（ORF1a : I4205V，ORF1b : D1183Y，S : S13I，W152C，L452R）で定義され、CAL.20C（20C/S : 452R，/B.1.429）と命名されたクラスター20C からの新たな変異の子孫から成っていた。カリフォルニアからの 10,431 検体（南カリフォルニアからの 4829 検体を含む）の解析では、CAL.20C は 2020 年 7 月に最初にロサンゼルス・カウンティからの 1247 の検体のうちの 1 つで認められ、10 月まで南カリフォルニアでは検出されなかった。その後、変異株の感染率はカリフォルニア州と南カリフォルニアで増加し、2021 年 1 月 22 日には、それぞれ、1 月に集められた検体の 35%（86/247），44%（37/85）となった。2021 年 1 月 22 日における GISAID の 405,871 の世界的な検体のシークエンス解析では、CAL.20C は 2020 年 10 月に南カリフォルニアで認め

られただけだった（4 例）。2020 年 11 月には北カリフォルニアでも 30 例が同定され、他の 5 つの州でも個々の症例が認められた。2021 年 1 月 22 日時点で、CAL.20C は 26 州と他国（オーストラリア，シンガポール，ニュージーランド，英国，デンマーク，イスラエル）でも検出されている [1164]。
［CAL.20C は、spike タンパクの 3 つの変異で特徴付けられる 20C のサブクレードで定義され、受容体結合ドメイン内にある L452R の変異は、spike タンパクのモノクローナル抗体に抵抗性であることが分かっている。］

☆カリフォルニアの研究者は、カリフォルニアの 44 のカウンティからの 2,172 の鼻腔／鼻腔咽頭検体の全ゲノムシークエンスにより新興 SARS-CoV-2 変異株を同定した。2 つの系統を指す B.1.427／B.1.429 と命名された系統は、2020 年 5 月に出現し、2020 年 9 月から 2021 年 1 月までに核酸配列を調べた症例の 0%から＞50%へと増加していて、野生型循環系統に対して 18.6～24%増加した伝播性であった。変異株は spike タンパクには L452R 置換を含む 3 つの変異があった。B.1.427／B.1.429 の感染者では野生型に対して 2 倍の B.1.427／B.1.429 ウイルスの排出を認め（検体の Ct 値より算出）、培養細胞と肺オルガノイドでは L452R 擬似ウイルス感染の増加を認めたが、B.1.1.7, B.1.351, P.1 に共通の N501Y を持つ擬似ウイルスと比較すると低かった。抗体中和試験では、回復者及びワクチン接種者の血清は、それぞれ 4.0～6.7 倍及び 2.0 倍中和抗体価が低下していた [1165]。
［カリフォルニアにおけるより伝播性の高く、抗体中和が低下する変異株の感染率が増加しており、更なる調査が必須である。］

☆カリフォルニアで最初に同定された SARS-CoV-2 の変異株である B.1.429（CAL.20C または 542R.V1 とも呼ばれる）は米国で急速に拡大していて、少なくとも 25 の他国で認められている。この変異は中和抗体の主要な標的である spike に 3 つの変異（1 つは受容体結合モチーフにある L452R と他の 1 つは N 末端ドメインの超部位にある W152C）がある。米国の研究者は、14 人の回復者と、祖先の spike を基礎にした 2 つのワクチン（mRNA である mRNA-1273 とタンパク・ナノ粒子ワクチンである NVX-CoV2373）のうち 1 つを接種した 49 人からの血清検体の中和活性を調べた。mRNA-1273 の検体は、高い，中等度，低い中和抗体価を代表する検体を選択し、NVX-CoV2373 の検体は無作為に選択し、抗体価に基づく事前選択は行わなかった。全検体の中和活性を、B.1.429 変異株と南アフリカで最初に出現した懸念される変異株（B.1.351, 20H/501Y.V2 とも呼ばれる）に対して検査した。中和活性を、プロトタイプの D614G 変異株に対する血清検体の活性と比較した。D614G と

[1164] Zhang, W., et al Emergence of a novel SARS-CoV-2 variant in Southern California. JAMA 2021; 325: 1324-1326. https://doi.org/10.1001/jama.2021.1612
[1165] Deng, X., et al. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant. Cell 2021; 184: 3426-3437.E8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.025

比較し、B.1.429 は、回復期血清とワクチン接種から得た血清検体に約 2～3 倍中和され難かったが、B.1.351 は約 9～14 倍中和され難かった。D614G 変異のみ（比較のための変異）、B.1.429（S13I，W152C，L452R）または B.1.351（L18F，D84A，D215G，Δ242-244，R246I，K417N，E484K，N501Y，A701V）で認められる変異を付加した擬似ウイルスを作製した。中和検査は、安定的に ACE2 の過剰発現を形質導入できる 293T 細胞での検定されたレンチウイルスに基づく spike 擬似ウイルス検査で行われた。B.1.429 変異株は 225～495 の 50%阻止希釈（ID_{50}）幾何平均抗体価で回復期血清とワクチン接種者から得た血清で中和された。回復期血清とワクチン接種者からの血清の B1.429 変異株に対する ID_{50} と ID_{80} 力価は D614G よりも有意に低かった（$p<0.001$）。B.1.429 に対する幾何平均 ID_{50} 力価は、回復期血清では、D614G に対してと比較して 3.1 倍（範囲：1.4～8.8），mRNA-1273 及び NVX-CoV2373 を接種した人からの血清では、D614G に対してと比較して、それぞれ 2.0 及び 2.5 倍低かった。B.1.351 に対する幾何平均 ID_{50} 力価は、回復期血清では、D614G に対してと比較して 13.1 倍（範囲：1.4～8.8），mRNA-1273 及び NVX-CoV2373 を接種した人からの血清では、D614G に対してと比較して、それぞれ 9.7 及び 14.5 倍低かった [1166]。［B.1.429 変異株に対する中和の軽度に低い値は、mRNA-1273 と NVX-CoV2373 接種者からの血清を用いて、同じ検査で B.1.1.7 変異株の中和を調べた研究と同様だった。ワクチンで誘導された中和抗体は B.1.429 変異株に対しても効果を保っていると考えられる。B.1.351 変異株の抵抗性の大きさが、現行のワクチンの観点では大きな懸念である。］

☆CAL.20C（B.1.427/B.1.429）と呼ばれる新たな懸念される変異株（VOC）は、初めてカリフォルニアで検出され、シグナル・ペプチドに S13 I, N 末端ドメイン（NTD）に W152C, 受容体結合ドメイン（RBD）に L452R の、spike の糖タンパクの変異がある。Wuhan-1 分離株に基づく mRNA ワクチンを接種した人または回復者からの血漿は中和する抗体価があったが、野生型の疑似ウイルスに比較すると、B.1.427/B.1.429 に対しては 2～3.5 倍低下していた。L452R 変異は、34 の RBD 特異的モノクローナル抗体（mAbs）のうち 14 の中和活性を低下させた。S13I と W152C 変異は、10 の NTD 特異的 mAbs のうち 10 の中和力の全欠失となったが、それは、NTD の抗原性ある超部位はシングル・ペプチドの切断部位の移動と新たなジスルフィド結合によって形が変わったためであることが、質量分析と構造解析で明らかになった [1167]。

◎自然に発生する SARS-CoV-2 の変異株の液性免疫に対する感受性は調べられているが、ヒト白血球抗原（HLA）に限定された細胞性免疫に対する変異株の感受性は、ほとんど調

[1166] Shen, X., et al. Neutralization of SARS-CoV-2 variants B.1.429 and B.1.351. N Engl J Med 2021; 384: 2352-2354. https://doi.org/10.1056/nejmc2103740

[1167] McCallum, M., et al. SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. Science 2021; 373: 648-654. https://doi.org/10.1126/science.abi7994

べられていない。日本とイスラエルの研究者は、16 人の COVID-19 回復者の末梢血単核細胞（PBMCs）を用い、SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインに存在する 2 つの最近出現した変異である L452R（B.1.427/B. 1.429 及び B.1.617）及び Y453F（B.1.298）は HLA-A24 に限定された細胞性免疫を逃避出来ることを認めた。これらの変異はウイルス受容体である ACE2 への親和性を強化し、特に L452R 変異は Spike タンパクの安定性，ウイルスの伝播性，ウイルスの膜誘導性を高めており、それによってウイルスの複製を促進していた [1168]。

［HLA に限定された細胞性免疫はウイルスの表現型の進化に影響しており、細胞性免疫からの逃避は SARS-CoV-2 パンデミックの更なる脅威となる。

中和抗体によって仲介される液性免疫に加え、もう 1 つの病原体に対する防御システムは細胞傷害性 T リンパ球（CTLs）によって仲介される細胞性免疫である。CTLs は HLA クラス I 分子を介してウイルスが感染した細胞上に提示された非自己抗原決定基を認識するため、CTLs が仲介する抗ウイルス免疫は HLA 限定的である。

HLA-A24 は東アジアや東南アジアで特に多い世界中に広く分布している I 型 HLA アレルで、ウイルス Spike タンパク受容体モチーフ（RBM，438-506 のアミノ酸残基）にある 9-mer のペプチド（448-456）を提示する。研究では、9-mer ペプチド（NF-9）は COVID-19 回復者の CD8+T 細胞によって認識される HLA-A24 に限定された免疫優性な抗原決定基であると考えられた。Y453F-NF9 による CD8+T 細胞の刺激では、IFN-γの産生が有意に低下し、L452R-NF9 による刺激では、最も高い濃度でも IFN-γの産生が認められなかった。L452R による Spike タンパクの安定性，ウイルスの伝播性，ウイルスの膜融合性の増加，ウイルス複製の促進は、in vitro での結果。日本人の HLA-A24 アレルの頻度は 0.364（n=1,550）。］

（12）抗体による感染防御，再感染

A．抗体による感染の防御

☆☆☆オックスフォード大学病院では、無症状または症候性の職員に対する検査を受けた抗体陰性及び抗体陽性の医療従事者における PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 の発生率を調査した。全部で 12,541 人の医療従事者が参加して抗 spike IgG 抗体が測定された。陰性だった 11,364 名と陽性だった 1265 名が経過観察され（31 週まで）、その間に 88 人が抗体陽転した。全部で 223 人の抗 spike 抗体陰性の医療従事者が PCR 検査で陽性で（10,000 日で 1.09 のリスク）、100 人が無症状の間の、123 人が症状の有る間のスクリーニングでの検査だった。一方、2 人の抗 spike 抗体陽性の医療従事者が PCR 検査で陽性で（10,000 日当たり 0.13 のリスク）、その 2 人とも無症状だった（補正発生率比 0.11［95%CI：0.03-

[1168] Motozono, C., et al. SARS-CoV-2 spike L452R variant evade cellular immunity and increase infectivity. Cell Host Microbe 2021; 29: 1124-1136.e11. https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.06.006

0.44]，p=0.002)。抗 spike 抗体の有る医療従事者で症候性感染は認められなかった。率比は、ベースライン状態に抗ヌクレオカプシド IgG 抗体検査が単独で用いられた場合でも、抗 spike IgG 抗体検査と組み合わせて用いられた場合でも、同様だった [1169]。
［抗 spike または抗ヌクレオカプシド抗体は、6 ヶ月間は実質的に SARS-CoV-2 再感染の低下したリスクと相関した。］

☆☆☆SARS-CoV-2 に対する抗体が症候性または無症候性の再感染のリスクの低下と関連するかどうかについての、イングランドの全領域の公的財源の病院から募集された参加者を対象とした大規模多施設前向きコホート研究では、12 ヶ月の経過観察期間に参加したままでいられる全医療従事者，補助スタッフ，病院で働いている事務スタッフが研究（The SARS-CoV-2 Immunity and Reinfection Evaluation ［SIREN］study）に参加出来た。登録後 PCR 検査を受けていないか、2020 年 12 月 31 日以後に登録したか、不十分な PCR や抗体のデータしか無い参加者はコホートへの割り付けから除外された。参加者は定期的な PCR 検査と抗体検査（2 週～4 週毎）を受け、2 週毎に症状と暴露についての質問に答えた。登録時、参加者は陽性コホート（抗体陽性，または以前 PCR 検査か抗体検査で陽性）と陰性コホート（抗体陰性で以前の OCR 検査か抗体検査での陽性結果無し）のどちらかに割り付けられた。主要評価項目は、PCR 検査で確認された陽性コホートの再感染または陰性コホートの初めての感染だった。再感染の可能性は臨床的に審査され、根拠の序列により、症例の定義（confirmed，probable，possibe）と症状の状態に従って階層化された（possible は 90 日以上の間隔での 2 つの PCR 検査の陽性、または最初の抗体陽性検査後少なくとも 4 週間後の新たな PCR 検査陽性）。陰性コホートの初めての感染は初めての PCR 検査陽性と定義され、陽性 PCR 検査と関連しない抗体陽性化（864 人）は除外された。2020 年 6 月 18 日～12 月 31 日に 30,625 人の参加者が登録され、51 人が参加を取り止め、4913 人が除外され、25,661 人（抗体と PCR 検査結果と結び付き有り）が解析対象となった。データは全て 2021 年 2 月 5 日付けで抽出され、2021 年 1 月 11 日までのデータが対象となった。ベースラインで陽性の 8278 人の参加者（全部で 2,047,113 人年の経過観察）のコホートでは 155（2 つが probable, 153 の possible）の感染が検出され、これに対し、17,383 人（2,971,436 人年の経過観察）の陰性コホートでは 1704 の新たな PCR 陽性結果だった。2020 年 6 月～2021 年 1 月の間で、発生率の密度は陽性コホートでは 100,000 人年当たり 7.6 の再感染で、陰性コホートでは 100,000 人年当たり 57.3 の初感染だった。PCR で確認された初感染に対する全再感染（最も高い感受性）の補正発生率比（adjusted incident rate ratio：aIRR）は 0.159（95%CI：0.13-0.19）だった。無症候感染に対しては最も弱い防御で、aIRR は 0.48（0.37-0.63）だった。初感染から再感染までの期間の中央値は 200 日を超えていた [1170]。

[1169] Lumley, S. F., et al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. N Engl J Med 2021; 384: 533-540. https://doi.org/10.1056/nejmoa2034545
[1170] Hall, V. J., et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-

［SARS-CoV-2 の感染の既往は感染の 84%低いリスクと相関し、防御効果の中央値は初感染から 7 ヶ月認められた。幾つかの再感染は残存した RNA を検出しているだけと考えられ、陰性コホートには抗体陽性化が含まれていないので、この時間は最小の効果と考えられる。probable の再感染に限定した場合、他のリスク因子と施設で補正後、陽性コホートは、陰性コホートと比較して新感染の 99.8%の低下したリスクで、aIRR は 0.002（95%CI：0.00-0.01）で、COVID-19 の症状のある患者に限定した場合、陽性コホートでは、陰性コホートと比較して 93%の低下した新感染の発生率で、aIRR は 0.074（95%CI：0.06-0.10）だった。恐らく SARS-CoV-2 の感染の既往は、多くの人で将来の感染に対する有効な免疫を誘導することを示している。］

☆ワシントン大学では、高率な 2 次感染率と関連した或る漁船内での SARS-CoV-2 感染の流行を調査した。122 人の乗組員は、出港日（Day 2）の前（Day 0 及び Day 1）に RT-PCR 検査と SARS-CoV-2 抗体検査のスクリーニング検査を受け、データが利用可能だった（経過観察期間の中央値 32.5 日［18.8-50.5］）120 人では RT-PCR 陽性者は無く、3 人だけに抗体陽性で中和抗体と Spike タンパクに対する反応する抗体が認められた。船内で流行が発生し、122 人中 104 人が RT-PCR 検査陽性（サイクル閾値＜35）か抗体陽性となり、感染率は 85.2%（104/122）だった。39 のウイルスゲノムのメタゲノム解析により、流行は、1 つのウイルス系統群から大きく発生していることが示唆された。出航前の検査検体で中和抗体陽性だった 3 人では、本物の（bona fide）ウイルス感染が起こらず、ウイルス流行中、症状も無かった。中和抗体の存在は、再感染に対する防御と有意に相関した（フィッシャー検定，p=0.002）[1171]。

☆☆カタールにおける SARS-CoV-2 の再感染リスクを調べた研究では、133,266 人の検査で確認された SARS-CoV-2 症例のうち、243 人（0.18%）が最初に陽性だったスワブから 45 日以上後に、少なくとも 1 回陽性となった。これらのうち、54 例（22.2%）は再感染の強いまたは良好な所見があった。最初と再感染時のスワブの間の期間の中央値は、64.5 日（45-129）だった。54 例のうち 23 例は、症状の存在を示唆する医療機関で診断され、31 例（57.4%）は無作為な検査キャンペーンか接触者追跡で偶然に見付かった。1 人だけが再感染時に入院したが、翌日退院した。死亡例は無かった。遺伝子結果が利用可能だった 12 例のうち 4 例で、ウイルス・ゲノム・シークエンスの結果、再感染であることが確認された。再感染リスクは 0.02%（95%CI：0.01-0.02），再感染の発生率は 10,000 人・週ごとに 0.36（95%CI：

---

negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). Lancet 2021; 397: 1459-1469. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00675-9

[1171] Addetia, A., et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in human during a fishery vessel outbreak with high attack rate. J Clin Muicrobiol 2020; 58: e02107-20. https://doi.org/10.1128/jcm.02107-20

0.28-0.47）と計算された[1172]。
［SARS-CoV-2 の再感染は起こるが稀な現象で、少なくとも最初の感染後数ヶ月は持続する防御免疫を示唆する。最初のスワブから 45 日以上後の PCR 検査における Ct 値未満 30 の陽性（最近の感染を示唆する）は再感染の強い所見、Ct 値が 30 以上でも、再感染の症状があるか、接触者追跡で同定されたか、前回の検査時より低い Ct 値であるか、繰り返したスワブが通常のパターンでは無くスワブ間の間隔が長い場合は、再感染の良好な所見があると分類された。］

☆データベースの情報を使い、抗体陽性または抗体陰性の患者について、その後の核酸増幅検査（NAAT）に基づく SARS-CoV-2 感染状況を 30 日毎に調査した研究では、研究対象は指標抗体検査のある 3,257,4781 人の固有の患者で、56%が女性で、年齢の中央値（SD）は 48 歳（20）だった。これらのうち、2,876,773 人（88.3%）は陰性の指標抗体検査結果で、378,606 人（11.6%）が陽性の指標抗体検査結果だった。抗体検査陰性の患者は、陽性の患者より高齢だった（48 歳 vs 44 歳）。指標陽性患者で、18.4%が経過観察中の間に抗体陰性になった。経過観察期間中に、指標検査において抗体陽性だった患者における陽性 NAAT と指標検査において抗体陰性だった患者における陽性 NAAT の比は、指標検査後 0 日～30 日で 2.85（95%CI：2.73-2.97），31 日～60 日で 0.67（0.6-0.74），61 日～90 日で 0.29（0.24-0.35），90 日以後で 0.10（0.05-0.19）だった[1173]。
［抗体陽性患者は、最初は陽性 NAAT 結果であることが多く、RNA の長引く排出と一致していたが、経時的に顕著に陽性 NAAT ではなくなり、抗体陽は感染からの防御と相関していると考えられた。防御の長さは不明で、防御は時間とともに弱くなるかもしれない。］

☆☆デンマークでは、2020 年に、400 万人（人口の 69%）が 1060 万回の PCR 検査を受けた。検査を行った患者の個人レベルのデータを集め、2020 年 7 月 1 日～12 月 31 日の COVID-19 の第 2 波の間の感染を、第 1 波（2020 年 3 月～5 月）の陽性及び陰性の PCR 検査結果の人の間の感染率によって比較した人口レベルの観察研究が行われた。主要評価のために、両方の波の間に最初に検査陽性となった人と第 2 波前に死亡した人を除外した。また、別のコホート解析として、日付けにかかわらず、少なくとも 3 ヶ月前に確認された感染の既往が有る人と無い人の間で、年を通じての感染率を比較した。また、別のコホート解析では、年齢，性、感染後の期間で差があるか否かを調べた。第 1 波の間に（2020 年 6 月以前）、533,381 人が検査を受け、11,727（2.20%）が PCR 陽性で、525,339 人が第 2 波における経過観察の対象となり、そのうち 11,068 人（2.11%）が第 1 波の間に検査陽性だっ

[1172] Abu-Raddad, L. J., et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. Clin Infect Dis 2021; 73: e1830-e1840. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1846
[1173] Harvey, R. A., et al. Association of SARS-CoV-2 seropositive antibody test with risk of futue infection. JAMA Intern Med 2021; 181: 672-679. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.0366

た。感染第 1 波で検査陰性だった 514,271 人のうち 16,819 人（3.27%［3.22-3.32］）が第 2 波で検査陽性になったのに対して、第 1 波から PCR 検査陽性だった対象者の中では 72 人（0.65%［95%CI：0.51-0.82］）が第 2 波の間に再度陽性の検査結果だった（補正率比［RR］0.195［95%CI：0.155-0.246］）。再感染に対する防御は 80.5%（95%CI：74.5-84.5）だった。別のコホート解析でも、同様の推計で（補正 RR 0.212［0.179-0.251］）、推計された防御は 78.8%（74.9-82.1）だった。別のコホート解析では、65 歳以上の人では再感染に対する認められた防御は 47.1%（95%CI：24.7-62.8）だった。再感染に対する防御の推計に性による違いは認められず（男性 78.4%［72.1-83.2］vs 女性 79.1%［73.9-83.3］）、時間とともに防御が減衰する所見は無かった（3-6 ヶ月の経過観察で 79.3%［74.4-83.3］対 7 ヶ月以上の経過観察で 77.7%［70.9-82.9］）[1174]。
［自然感染は、特に高齢者では信頼できないので、感染の既往のある人のワクチン接種を提唱する。］

☆18 歳～20 歳の海軍の若年成人を対象とした、2 週間の監督の無い家庭内での隔離後の前向き研究では、家庭での 2 週間の隔離後、海軍の監視のある 2 週間の隔離施設（大学構内かホテル）の到着時に参加者が募集され、ベースラインの SARS-CoV-2 IgG 抗体が陽性（RBD または spike タンパクの全長の ELISA における 1:150 以上の希釈）か否かを調べた。参加者は、また、人口統計学的情報，リスク因子，14 の COVID-19 に関連した症状または他の非特異的な症状の報告，病歴の要約から成る質問に答えた。SARS-CoV-2 感染は隔離の 0，1，2 週目に PCR で検査され、最後の研究訪問後の同様の COVID-19 に関連した症状の質問を含む追跡質問に答えた。隔離期間に PCR 陽性の検査結果があれば、参加者はこの段階で、除外された。隔離期間中に 3 回の PCR 陰性の検査結果で、監視隔離開始時のベースラインの抗体の結果（抗体陽性者または抗体陰性者）がある参加者は、Parris 島の施設へ基礎訓練に行った。抗体陽性群と抗体陰性群の両方に 3 回の PCR 検査が 2，4，6 週目に行われ、症状の追跡調査とその後感染した抗体陽性者全員と選択された非感染陽性者の中和抗体価が測定された（前向き研究）。2020 年 5 月 11 日～11 月 2 日に 3249 人の参加者を登録し、3168 人（98%）が 2 週間の隔離に入った。3076 人（95%）の参加者（2845 人［92%］が男性）が 6 週間の隔離期間後の前向き研究期間に経過観察された。189 人の抗体陽性者の中で、6 週間の経過観察中 19 人（10%）が少なくとも 1 回 PCR 検査が陽性となった（人年当たり 1.1 症例）。一方で、2247 人の抗体陰性の参加者の中では 1079 人（48%）が検査陽性となった（人年当たり 6.2 症例）。発生率比は 0.18（95%CI：0.11-0.28, p<0.001）だった。抗体陽性の参加者のうちでは、ベースラインの全長 spike タンパク IgG 抗体価の低い参加者で、高い参加者人と比較して、感染が起こり易かった（ハザード比 0.45［95%CI：

[1174] Hansen, C. H., et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. Lancet 2021; 397: 1204-1212. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00575-4

0.32-0.65]，p<0.001)。感染した抗体陽性の参加者では、感染した抗体陰性の参加者と比較してウイルス量が 10 倍低かった(ORF1ab 遺伝子サイクル閾値差 3.95[95%CI:1.23-6.67]，p=0.004)。抗体陽性の参加者の中では、ベースラインの中和抗体価は、感染しなかった 54 人のうち 45 人（83%）で、感染した 19 人のうち 6 人（32%）で、6 週間の観察の間に検出された（ID50 差異 p<0.0001）[1175]。

☆2020 年 10 月 1 日～2021 年 2 月 1 日に、イングランドの 100 の長期介護施設(long-term care facilities : LTCFs）において、65 歳より若い従業員と、65 歳を超える居住者について、ベースラインの SARS-CoV-2 抗体の状態とその後の感染を調べた前向きコホート研究では、血液検体は 2020 年の 6 月～11 月にベースライン，その後 2 ヶ月後，4 ヶ月後に集められ、SARS-CoV-2 のヌクレオカプシドと spike タンパクに対する IgG 抗体が検査された。SARS-CoV-2 の PCR 検査は、従業員には毎週，居住者には毎月行われた。コックス回帰モデルを用い、年齢，性で補正し、LTCF で階層化して、ベースラインの抗体の状態による PCR 検査陽性のハザード比（HRs）を計算した。86 の LTCF からの 682 人の居住者と、97 の LTCF からの 1429 の従業者が研究対象となった。ベースラインで、ヌクレオカプシドに対する 682 人の居住者のうちの 226 人（33%）で、1429 人の従業者のうちの 408 人（29%)に検出された。ベースラインで抗体陰性であった 456 人の居住者のうち 93 人(20%)が PCR 検査陽性となった（感染率 0.054／リスクのある月）のに対し、ベースラインで抗体陽性だった 226 人の居住者では 4 人（2%）だった（感染率 0.007／リスクのある月)。ベースラインで抗体陰性であった 1021 人の従業員のうち 111 人（11%）が PCR 検査陽性となった（感染率 0.042／リスクのある月）のに対し、ベースラインで抗体陽性だった 408 人の従業員では 10 人（2%）だった（感染率 0.009／リスクのある月)。PCR 検査陽性となる感染のリスクは、ベースラインで抗体陰性の居住者では、ベースラインで抗体陽性の居住者より高く（補正 HR［aHR］0.15［95%CI : 0.05-0.44]，p=0.0006)、ベースラインで抗体陰性の従業員では、ベースラインで抗体陽性の従業員より高かった（補正 HR［aHR］0.39［95%CI : 0.19-0.82]，p=0.012)。14 人の再感染者のうち 12 では症状に関するデータが利用可能で、これらの参加者の 11 人が症候性だった。ベースラインで抗体陽性であった人のうち、Spike とヌクレオカプシドに対する抗体価は、その後 PCR 陽性となった症例と PCR 陰性のままだった人で同等だった [1176]。

◎イタリアでのパンデミックの第 1 波（2020 年 2 月～7 月）の間に PCR 検査を行った人

[1175] Letizia, A. G., et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2021; 9: 712-720. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00158-2

[1176] Krutikov, M., et al. Incidence of SARS-CoV-2 infection according to baseline antibody status in staff and residents of 100 long-term care facilities (VIVALDI): a prospective cohort study. Lancet Healthy Longev 2021; 2: e362-e370. https://doi.org/10.1016/s2666-7568(21)00093-3

における SARS-CoV-2 の初感染と再感染の発生率を調べた研究では、幾つかのスクリーニングや接触者追跡のプログラムを通じて募集された年齢にかかわらない症候性及び無症候性の患者が対象となった。研究を行った検査所は 4 つの病院（1400 床）にサービスを行っていて、ロンバルディ州の最も重篤な影響を受けた衛生領域（560 kmq；470,000 の住民）にあり 122,007 の PCR 検査を行っていた。WHO のガイドラインに従って、症例（PCR で陽性だった感染の有る人）と対照（PCR で陰性だった感染の無い人）を定義した。コホートは、最初の定義の時（症例の検査陽性結果の日；対照の 2 回目の検査陰性結果の日）から、観察終了日（2021 年 2 月 28 日）または新たな陽性 PCR 結果までリスクに晒されていると考えられた。再感染は、最初の感染が完全に寛解した後 90 日を超えた、その間に少なくとも 2 回の連続した陰性検査結果を伴っている、2 回目の RT- PCR 陽性と定義された。対象患者の年齢の中央値（IQR）は 59 歳（40-78）であったが、陽性症例はより高齢で、地理的にレグナノの工業地域で多かった。経過観察中に（平均［SD］280 日［41］）、1579 人のベースラインで陽性の患者で 5 人（0.31%［95%CI：0.03-0.58］）の再感染が確認された。これらの患者のほとんどは、病院か COVID-19 の施設で評価，治療された。1 人だけが入院し、4 人の患者は医療資源と近密な関係を持っていた（2 人は病院で働き、1 人は毎日輸液を受け、1 人は引退して介護施設に居た）。初回感染と再感染の間の平均（SD）期間は 230 日（90）以上だった。ベースラインで SARS-CoV-2 に感染していなかった 13,496 人の人のうち、528 人（3.9%［95%CI：3.5-4.2］）がその後初回感染を起こした。100,000 人日当たりの発生密度は再感染が 1.0（95%CI：0.5-1.5）であるのに対して、新たな感染は 15.1（14.5-15.7）で、年齢，性，民族，衛星地区で補正した発生率比は 0.07（0.06-0.08）だった。経過観察における累積発生を分析した後、2 つのコホートは、有意に異なっていることを確認した（ハザード比 0.06［95%CI：0.05-0.08］，log-rank test p<0.01）[1177]。

☆☆SARS-CoV-2 感染後の再感染に対する防御のエビデンスを統合した研究では、既往の感染の無い人の感染リスクに対して、SARS-CoV-2 感染後の再感染リスクを比較している経時的研究を選択した。2 人の研究者は、連続して研究データを抽出し、質を評価した。18 の資格のある研究にわたって、再感染リスクは 0%～2.2%だった。最近 SARS-CoV-2 に感染した人では、ワクチン未接種の感染の既往の無い人と比較して、80%～98%の野生型かアルファ変異株の症候性感染は防御された（高い力のエビデンス）。メタ解析では、感染の既往は、再感染のリスクを 87%（95%CI：84-90）減少させ、それは、一般人口（リスク差-0.043［-0.0071--0.015］）と医療従事者（リスク差-0.043［-0.069--0.016］）の両方において 100 人当たり 4.3 少ない感染，介護施設では 100 人当たり 26.6（リスク差-0.2666［-0.449--0.083］）少ない感染と等しかった。防御は少なくとも 7 ヶ月 80%を超えて残っていたが、

[1177] Vitale, J., et al. Assessment of SARS-CoV-2 reinfection 1 year after primary infection in a population in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med 2021; 181: 1407-1408. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2959

デルタ変異価株やオミクロン変異株の出現後に患者を経過観察した研究は無かった[1178]。

☆イングランドの国家的 SARS-CoV-2 検査データの解析によって、小児における SARS-CoV-2 再感染のリスクを評価し、これを成人におけるリスクと比較した英国の前向き国家サーベイランス研究では、イングランドにおけるアルファ（B.1.1.7）及びデルタ（B.1.617.2）変異株の波を包含する 2020 年 1 月 27 日～2021 年 7 月 31 日に、初回の感染後少なくとも 90 日の再感染のリスクを計算した。再感染の基準に適合する 16 歳までの小児のデータを対象とした。疾患重症度は、再感染症例を国家入院データ，ICU 入院，死亡の登録データセットと結び付けて調べた。再感染率は市中感染率に近密に従っていて、アルファ変異株の波では小さな、デルタ変異株の波では大きなピークだった。16 歳以下の小児では、688,418 の初感染と 2343 の再感染が同定された。全体の再感染率は 100,000 人口当たり 66.88 で、成人において（100,000 当たり 72.53）、小児（100,000 当たり 21.53）より高かった。初回感染後の再感染は、全体で 0.68%で、成人では 0.73%だったのに対し、5 歳未満の小児では 0.18%，5～11 歳では 0.24%，12～16 歳では 0.49%だった。再感染で入院した 109 人の小児のうち、78 人（72%）に合併症があった。入院率は初回（2.7%［64/2343］）と 2 回目（2.4%［57/23］）のエピソードで同様で、ICU への入院は稀だった（初回で 7 人，再感染で 4 人）。初回感染後 28 以内に 44 人（0.01%）が死亡し、再感染後に死亡は無かった[1179]。
［SARS-CoV-2 の再感染は、特にデルタ変異株の波の間、市中感染率のための暴露と強く関連していた。小児は成人よりも低い再感染のリスクだったが、再感染はより重症疾患や致死的転帰とは相関していなかった。］

☆ニカラグアの 437 世帯において、新生児～94 歳までの高齢者の幅の 2353 人を SARS-CoV-2 感染について経過観察した研究では、P.1（ガンマ）と B.1.617.2（デルタ）変異株が支配的だったパンデミック感染第 2 波における免疫レベルを調べ、COVID-19 に対する以前の SARS-CoV-2 感染によって誘導された防御を評価した。共同体では 2021 年 3 月から COVID-19 に対するワクチンが入手可能となった。以前の感染だけと相関する防御を調べるため、解析では 1 回以上のワクチンを接種した人を除外した。この期間に、コホートでは PCR で確認された 378 人の参加者を同定した。ペアの血清検体（現在とベースライン）を ELISA で解析した。第 2 波の間に起こった感染の発生率を、2021 年 3 月に抗体陽性の参加者（1284 人［コホートの 62.2%］）と抗体陰性の参加者（780 人［コホートの 37.8%］）

[1178] Helfand, M. Risk for reinfection after SARS-CoV-2: A living, rapid review for American College of Physicians Practice Points on the role of the antibody response in conferring immunity following SARS-CoV-2 infection. Ann Intern Med 2022; 175: 547-555. https://doi.org/10.7326/M21-4245

[1179] Mensah, A. A., Risk of SARS-CoV-2 reinfection in children: a prospective national surveillance study between January, 2020, and July, 2021, in England. Lancet Child Adolesc Health 2022; 6: 384-392. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00059-1

の間で比較した。抗体陽性の参加者における、抗体陰性の参加者に比較した SARS-CoV-2 感染のリスク比を、1 から引いて、防御の割合を計算した。第 1 波後約 1 年の第 2 波の間に、感染が誘導した免疫は感染に対して、幾らかの防御を提供していた。重症に対する防御はより高く、中等症～重症に対する感染に対する防御は 78.9%（95%CI : 63.4-87.9）（1284 人の抗体陽性者のうち 17 人に対して、780 人の抗体陰線者のうち 49 人），症候性感染に対して 68.1%（52.9-75.1）（1284 人の抗体陽性者のうち 96 人に対して、780 人の抗体陰線者のうち 183 人），全ての検出可能な感染に対して 63.9%（55.5-70.7）（1284 人の抗体陽性者のうち 141 人に対して、780 人の抗体陰線者のうち 237 人）だった。年齢群によると、症候性感染に対する防御は 9 歳以下の参加者では 51.0%（17.4-70.9）（276 人の抗体陽性者のうち 21 人に対して、277 人の抗体陰線者のうち 43 人），10～49 歳の参加者では 73.3%（63.7-80.4）（880 人の抗体陽性者のうち 63 人に対して、429 人の抗体陰線者のうち 115 人），50 歳以上の参加者では 72.3%（44.8-86.1）（128 人の抗体陽性者のうち 12 人に対して、74 人の抗体陰線者のうち 25 人）だった。全ての検出可能な感染に対する効果は 9 歳以下の参加者では 56.6%（34.3-71.3）（276 人の抗体陽性者のうち 32 人に対して、277 人の抗体陰線者のうち 74 人），10～49 歳の参加者では 65.6%（55.1-73.5）（880 人の抗体陽性者のうち 94 人に対して、429 人の抗体陰線者のうち 133 人），50 歳以上の参加者では 71.7%（46.3-84.4）（128 人の抗体陽性者のうち 15 人に対して、74 人の抗体陰線者のうち 30 人）だった [1180]。

B．再感染

☆☆カタールでは 2020 年 3 月～6 月に SARS-CoV-2 の第 1 波が起こり、その後約 40%の人口で SARS-CoV-2 に対する検出可能な抗体が出来た。その後 2021 年 1 月～5 月に、B.1.1.7（アルファ）と B.1.351（ベータ）変異株の導入が契機となって 2 つの連続した波が起こった。パンデミックの始まりからの全 SARS-CoV-2 関連データを把握している国家データベースを用い、2020 年 2 月 28 日～2021 年 4 月 28 日の PCR で確認された感染の 353,326 人のコホートにおいて（87,547 人のワクチン接種記録のある人を除外後）、再感染による重症（急性期病院への入院に），危篤（ICU への入院），致死的疾患を最初の感染と比較した。最初の感染は、1 回目の PCR 陽性スワブと定義された。再感染は、最初の感染後少なくとも 90 日で得られた最初の PCR 陽性スワブと定義された。再感染した人は、最初に感染した人と 1 対 5 の割合で性，5 年の年齢群，民族性，PCR 検査日のカレンダー週によって適合された。重症，危篤，致死的 COVID-19 のクラス分けは WHO のガイドラインに従い、評価は訓練された医療従事者が個々の診療録を調べて行った。1304 人の再感染が

[1180] Maier, H. E., et al. Protection associated with previous SARS-CoV-2 infection in Nicaragua. N Engl J Med 2022; 387: 568-570. https://doi.org/10.1056/NEJMc2203985

同定され、413 人（31.7%）は B.1.351 変異株によって、57 人（4.4%）は B.1.1.7 変異株によって、213 人（16.3%）は野生型によって起こされ、621 人（47.6%）は分からなかった。再感染した人では最初の感染と再感染の間の期間の中央値は 277 日（IQR：179-315）だった。再感染時の重症疾患のオッズは、最初の感染時のオッズの 0.12 倍（95%CI：0.03-0.31）だった。再感染時に危篤疾患は無かったが、最初の感染時は 28 症例で、オッズ比は 0.00（0.00-0.64）だった。再感染時の死亡は無く、最初の感染では 7 症例で、オッズ比は 0.00（0.00-2.57）だった。再感染時の重症，危篤，死亡を組み合わせた結果は、最初の感染の 0.10 倍（0.03-0.25）だった。感受性解析でも、これらの結果と一貫していた。再感染は入院または死亡のオッズが最初の感染の 90%低かった。4 人の再感染での重症の咳は、急性期病院への入院に至った。ICU への入院は無く、死亡した人は居なかった。再感染は、最初の感染後の免疫のために稀で概して軽症だった [1181]。

［以前の研究で、SARS-CoV-2 の自然感染の既往の再感染に対する防御は 85%以上であると評価した。したがって、既に感染した人では重篤な再感染を起こすリスクは、最初の感染者が重症となるリスクの約 1%にすぎない。再感染時の重症に対するそのような効果が長期に持続するのか、他の季節性風邪コロナウイルスに対して起こる免疫は軽症の再感染に対しては短い免疫であるが、より重症の再感染に対しては長期の免疫であるのと同じなのかが、明らかにされなければならない。もし SARS-CoV-2 でも同じなら、ウイルス（または少なくとも現在までに研究されている変異株）は、それが風土病になる際には、より良性のパターンで順応すると考えられる。］

◎香港の免疫に問題無いと考えられる 33 歳男性で、1 回目の症候性の COVID-19 の 142 日後に、2 回目の無症状感染が起こった。2 回目の感染の間に、CRP の上昇と SARS-CoV-2 IgG 抗体陽転が認められた。1 回目と 2 回目の感染のウイルスゲノムは別系統に属していた。GISAID のウイルスゲノムと比較すると、1 回目のウイルスゲノムは orf8 の 64 の部位にストップ・コドンがあり、58 個のアミノ酸が切り詰められており、系統発生学的には 2020 年 3 月/4 月に集められた系統に密接に関連していたが、2 回目のウイルスゲノムは 2020 年 7 月/8 月に集められた系統に密接に関連していた。B 細胞と T 細胞の抗原決定基の部位を含む、他の 9 個の異なるタンパクに位置する 23 の核酸と 13 のアミノ酸の違いが、1 回目と 2 回目の感染のウイルスの間に認められた [1182]。

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

[1181] Abu-Raddad, L. J., et al. Severity of SARS-CoV-2 reinfection as compared with primary infections. N Engl J Med 2021; 385: 2487-2489. https://doi.org/10.1056/nejmc2108120

[1182] To, K. K.-W., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) re-infection by a phylogenetically distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis 2021; 73: e2946-e2951. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275

◎ネバタ州の 25 歳のウイルス感染症状の有る機会が 2 度あった男性が、2020 年 4 月 18 日と 6 月 5 日の 2 回、SARS-CoV-2 の PCR 検査が陽性となり、その間の 5 月の経過観察期間においては 2 回は陰性で区切られていた。SARS-CoV-2 の遺伝子解析で、それぞれの感染機会に関連した各変異株の間で、遺伝子学的に顕著な差異が認められた。2 度目の感染は、症状としては、1 回目より、より重かった [1183]。
［2 つの SARS-CoV-2 検体の遺伝学的差異は、短期間の生体内での進化では説明出来ない程大きく、患者は 2 度の異なる機会に、遺伝子の異なるウイルスによって SARS-CoV-2 に感染したと考えられた。］

◎ベルギーで 2020 年 3 月に 51 歳女性が SARS-CoV-2 感染が PCR 検査で確認された。患者は喘息のために毎日吸入副腎皮質ステロイドを使っていたが、免疫不全者ではなかった。頭痛，熱，咳，胸痛，呼吸困難，嗅覚・味覚異常などの症状があり、末梢血酸素飽和度は 94%で、2 週間の自宅隔離後も症状が改善せず、仕事復帰まで 5 週間を要した。3 ヶ月後（初回の発症から 93 日後）、頭痛，熱，疲労感の症状が再発したが、3 月の時より軽症だった。旅行はしていなかった。検査で SARS-CoV-2 が陽性であったが、症状は 1 週間で改善した。その時点で、抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体は陽性だった。全ゲノムシークエンスで、初回の感染と 2 回目の感染では、SARS-CoV-2 ウイルスの系統が異なることが明らかとなり、再感染であったことが判明した [1184]。

◎オランダのワルデンストレーム・マクログロブリン血症で B 細胞枯渇療法を受けていた 89 歳の女性が、熱，咳，リンパ球減少（400/μl）で救急受診し、RT-PCR で SARS-CoV-2 陽性（Cq 26.2）で入院した。症状は軽快し、5 日後に退院した。初回発症から 59 日目、新たな化学療法から 2 日後に、患者は熱，咳，呼吸困難を発症した。入院時に酸素飽和度 90%，呼吸数 40/分で、RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性（Cq 25.2）だった。4 日目と 6 日目の SARS-CoV-2 の全抗体検査と IgM 検査は両方とも陰性だった。8 日目に容態が悪化し、2 週間後に死亡した。初回発症時と 2 回目の発症時の SARS-CoV-2 ウイルスのゲノム・シークエンスで、系統が異なっていることが明らかとなり、再感染と考えられた [1185]。

◎エクアドルの 46 歳男性が、2020 年 5 月 12 日に 3 日間続く強い頭痛と眠気で受診し、5 月 16 日の抗体検査では抗 SARS-CoV-2 IgG は陰性であったが IgM が陽性で、5 月 20 日に

[1183] Tillett, R. L., et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 52-58. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30764-7
[1184] Elslande, J. V., et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. Clin Infect Dis 2021; 73: 354-356. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1330
[1185] Mulder, M., et al. Reinfection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in an immunocompromised patient: a case report. Clin Infect Dis 2021; 73: e2841-e2842. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1538

は RT-PCR 陽性だった（ORF3a 遺伝子；Cq=36.85）。その後、患者の症状は改善し、6 月 3 日には RT-PCR は陰性化した。7 月 20 日に患者は再度 COVID-19 を示唆する症状を呈した。この時は症状はより重く、嚥下痛，鼻閉，38.5℃の発熱，背部痛，湿性咳，呼吸困難などの症状があった。7 月 22 日の RT-PCR 検査で陽性だった（N 遺伝子 1 ；Cq=30.82）。中等度の症状があったが、入院せずに数日後に改善した。8 月 4 日の RT-PCR 検査では陰性だった。8 月 18 日の抗体検査では抗 SARS-CoV-2 IgG が陽性だった。SARS-CoV-2 ゲノム・シークエンスが行われ、最初の感染の変異はクレード 20A と系統 B1.p9 に属しているが、2 番目の感染の変異はクレード 19 と系統 A.1.1 に属していることが分かった。2 つのシークエンス間には共通する変異が無く、両方の変異は異なる進化の軌跡から生じていると考えられた [1186]。

［風邪コロナウイルスの再感染は報告されているが、再感染時の症状は通常初回感染時より軽い。この患者では 2 回目の感染の方が 1 回目より重い症状であったことは驚くことである。最初の感染時に抗 SARS-CoV-2 IgM が認められたのも興味深い。］

○ガンビアでは、31 歳と 36 歳の健常人において、5 ヶ月及び 6 ヶ月の間隔で起こった発生系統学的に確認した 2 例の再感染を認めた。両人とも、2 回目の感染時の症状は軽症で 1 週間以内で治った。初回感染時は、1 人では軽症で、他方は無症候（陽性例の接触者として検査を受けた）だった。各患者の 2 つのウイルスのゲノム・ワイド・シークエンスを参照と比較することで、ウイルスの Spike タンパクをコードする S 遺伝子に変異が認められた。両患者において、2 回目の感染での変異株における S 遺伝子において、初回感染の変異株よりも、多くの変異を認めた（初回感染では 2 つのアミノ酸変化の変異株，2 回目感染では 4 つのアミノ酸変化の変異株）。4 つの感染の全てで D614G による増強された伝播性が関係していた。1 例の 2 回目感染には、Spike タンパク受容体結合ドメインに変異が認められた（N440K）。他の変異としては、ウイルスのオリゴマー・インターフェースにある A1025S, B.1.1.7 などの異なる変異株で 2020 年の最終四半期に検出された G946V などが認められた [1187]。

☆欧州の研究者は、35 年以上健常成人をモニターし、同じ季節性コロナウイルスへの感染が、感染後 12 ヶ月で頻繁に起こることを見出した [1188]。

［COVID-19 に関する未解決の重要な問題は獲得免疫の期間であるが、4 つの季節性コロナ

[1186] Prado-Vivar, B., et al. A case of SARS-CoV-2 reinfection in Ecuador. Lancet Infect Dis 2021; 21: e142. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30910-5

[1187] Sanyang, B., et al. COVID-19 reinfections in Gambia by phylogenetically distinct SARS-CoV-2 variants—first two confirmed events in west Africa. Lancet Glob Health 2021; 9: e905-e907. https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00213-8

[1188] Edridge, A. W. D., et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. Nat Med 2020; 26: 1691-1693. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1

ウイルスへの感染からの洞察は、全ヒト・コロナウイルスに適用可能な共通の性質が分かると考えられる。]

◎SARS-CoV-2 の長期の免疫応答と、再感染に関するデータは限られている。米国の研究者は、*S*, *M*, *ORF1b* 遺伝子の系統発生学的解析を行い、ヒトに感染するコロナウイルスの最もあり得る分子発生系統を再構築した。この系統発生により、ピークで標準化したヌクレオカプシド・タンパク，spike タンパク，全ウイルス溶解物 IgG 抗体の吸光度レベルを、風土病ヒト感染コロナウイルスについての再感染データと一緒に解析することが出来るようになった。祖先と子孫の状態の解析を行い、経時的な抗体レベルの減衰，抗体レベルに基づく感染の確率，SARS-CoV-2 と他のヒト感染コロナウイルスの風土病感染の状況の中での回復後再感染までの期待される期間を計算した。1984 年～2020 年の感染後 128 日～28 年にわたる 6 つのヒト感染コロナウイルスの抗体の吸光度データを取得した。これらのデータで、風土病状態下での典型的な抗体の減衰と再感染の確率の経時的なプロファイルを計算することが出来た。風土病状態下での SARS-CoV-2 による再感染は、ピークの抗体応答の後 3 ヶ月～5.1 年（中央値 16 ヶ月）で起こると考えられた。この防御はヒトの間で流行している風土病コロナウイルスについて明らかになった期間の半分未満だった（5～95%位は、HCoV-OC43 について 15 ヶ月～10 年，HCoV-NL63 について 31 ヶ月～12 年，HCoV-229E について 16 ヶ月～12 年）。SARS-CoV については、5～95%位は 4 ヶ月～6 年で、MERS-CoV についての 95%位はデータによって一貫していなかった [1189]。

（13）抗体スクリーニング検査

☆SARS-CoV-2 の抗体検査に関する体系的レビューとメタ解析では、2019 年 12 月 1 日～2020 年 12 月 22 日に発刊された論文を検索した。最初の検索で 16,506 の研究が同定され、複製や不適当な表題や要旨を除外した後、2523 が適格性のために審査され、404 の抗体の研究（5,168,360 人の検査を示す）がメタ解析の対象となった。質の高い 82 研究では、濃厚接触者（18.0%［95%CI：15.7-20.3］）とリスクの高い医療従事者（17.1%［9.9-24.4］）がリスクの低い医療従事者（4.2%［1.5-6.9］）や一般人口（8.0%［6.8-9.2］）より高い抗体陽性率だった。対象となった研究の不均一性は大きかった（全体の I^2 は 99.9%［p<0.0001］）。抗体陽性率は WHO の地域間で大きく違っていて、西太平洋地域（1.7%［95%CI：0.0-5.0］）の一般人口で最も低かった。プール感染症例比は、米国（6.9［95%CI：2.7-17.3］）と欧州地域（8.4［6.5-10.7］）では同様だったが、東南アジアでデータの有った唯一の国であるイ

[1189] Townsend, J. P., et al. The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study. Lancet Microbe 2021; 2: e666-e675. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00219-6

ンド（56.5［28.5-112.0］）では高かった[1190]。
［抗体による集団免疫は多くの場所で到達は遙かに遠い。WHO 地域間でのウイルス学的に確認された症例と抗体で検出された感染の比率の推計値は、ルチーンに確認されたデータから感染した人口の真の割合への洞察が可能とする。］

☆4 月 10 日・11 日（一部の自宅採血では 13 日・14 日）にロサンゼルス地区で、年齢，人口，人種等で割り当てて無作為に検体を集めて行った抗体検査（感受性 82.7%［95%CI:76.0-88.4］，特異性 99.5%［99.2-99.7］）によるスクリーニングでは、1952 人の招待者のうち、1702 人（87.2%）が同意し、865 人（50.9%）が検査を実施した（2 例はキットの不備で除外）。研究対象となった 863 成人の 60%が女性，55%が 35-54 歳，58%が白人，43%が年間世帯収入＄100,000 超だった。13%が熱と咳があり、9%が熱と息切れがあり、6%が嗅覚・味覚消失の症状があった。35 人，4.06%（2 項分布 CI：2.84-5.60）が陽性だった。陽性率は人種，性，収入でバラつきがあった。人口統計や世帯収入により加重補正した陽性率は 4.31%（bootstrap CI:2.59-6.24）だった。検査の感受性と特異性で補正した、非加重及び加重陽性率は、それぞれ、4.34%（2.76-6.07），4.65%（2.52-7.07）だった[1191]。

☆4 月 2 日から 4 月 29 日にコネチカット州南部で行った妊婦のスクリーニング検査では、対象となった 782 人のうち、12（1.5%）は既に COVID-19 と診断されていて、残る 770 人が PCR 検査の対象となった。3.9%（30/770）が SARS-CoV-2 陽性で、そのうち、22 人（73.3%）は無症状だった。無症状患者の中での感染率は 2.9%（222/756）で、前半の 2 週間（4 月 2 日～15 日）の 0.6%（2/355）から後半の 2 週間（4 月 16 日～29 日）の 5%（20/401）に増加した。一方、症状のある陽性の患者の全患者における比率は、1.4%（5/365）から 0.7%（3/405）に減少した。症状のあった患者の 47%（8/14）が陽性だった。陰性だった患者が症状を呈することはなかった[1192]。

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

[1190] Chen, X., et al. Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health 2021; 9: e598-e609. https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00026-7
[1191] Sood, N., et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2-specific antibodies among adults in Los Angels county, Calfornia, on April 10-11, 2020. JAMA 2020; 323: 2425-2427. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8279
[1192] Campbell, K. H., et al. Prevelence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in southern Connecticut. JAMA 2020; 323: 2520-2522. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8904

［95%CI：2.5-4.3］）、医療従事者では 1.8%（81/4,384［1.5-2.3］）だった[1193]。

◎2 月 26 日～3 月 18 日に COVID-19 から回復した 45 人患者の検体を用いて、免疫抗体検査と微小中和検査の感受性を調べた。また、特異性を調べるため、保存されている血清を戻して使用した。感受性は、微小中和法は 91.1%（41/45［95%CI：78.8-97.5］），抗ウイルス・ヌクレオカプシド・タンパク IgG は 57.8%（26/45［42.2-72.3］），抗 Spike タンパク受容体結合ドメイン（RBD）IgG は 66.7%（30/45［51.1-80.0］），免疫抗体検査（抗ウイルス・ヌクレオカプシド・タンパク IgG と抗 Spike タンパク RBD IgG のどちらか）は 73.3%（33/45［58.1-85.4］）だった。特異性は、免疫抗体検査も微小中和検査も 100%（152/152［97.6-100.0］）だった。香港の住民では、2.7%（53/1938）が免疫抗体検査で陽性だったが、陽性者 53 人全員で微小中和検査は陰性で、2018 年 4 月 12 日と 2020 年 2 月 13 日の血清の間で、抗体陽性率に有意な差を認めなかった。無症状の湖北省からの帰還者では、免疫抗体検査と微小中和検査の何れかで 4%（17/452）が陽性だったが、陽性の 17 人では、88%（15/17）が微小中和検査で陽性だった。2 つの家族内クラスターが同定された[1194]。
［2018 年の血清にも、SARS-CoV-2 に交差反応を示す SARS-CoV に対する抗体が存在していると考えられる。］

☆☆☆ジュネーヴでの市販の ELISA を用いた無作為抽出による 5 歳以上の住民の抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体陽性率の検査では、4 月 6 日～5 月 9 日に、ジュネーヴ州の人口動態に類似した人動態構成での 1339 の家庭から 2766 人が参加した。第 1 週の推定陽性率は 4.8%（95%CI：1.2-8.0，n=341），第 2 週は 8.5%（5.9-11.4，n=469）に上がり、第 3 週は 10.9%（7.9-14.4，n=577），第 4 週は 6.6%（4.3-9.4，n=604），第 5 週は 10.8%（8.2-13.9，n=775）だった。第 1 週の後は、2-5 週の推定抗体陽性率は相互に有意差が無かった。5-9 歳（比較リスク［RR］0.32［95%CI：0.11-0.63］，p=0.0008）と 65 歳以上（RR 0.50［0.28-0.78］，p=0.0020）では、20-49 歳に比較して、有意に抗体陽性となるリスクが低かった。抗体陽性となる時間を考慮すると、各確定例につき、市中では 11.6 例の感染があると推計された[1195]。
［抗体陽性率は、検査の性能と年齢，性による補正を考慮したベイズ・ロジスティック回帰法により推定した。ジュネーヴでの感染は多かったが（50 万人の人口で、2.5 ヶ月以内に 5000 例の報告例）、ジュネーヴの人口の大部分は未感染であり、IgG 抗体の存在が免疫に相関すると仮定すると、集団免疫獲得による感染の収束は遙かに遠いと考えられる。］

[1193] Xu, X., et al. Seroprevelance of immnogloblin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. Nat Med 2020; 26: 1193-1195. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0949-6
[1194] To, K. K.-W., et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 in Hong Kong and in residents evacuated from Hubei province, China: a multicohort study. Lancet Microbe 2020; 1: E111-E118. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30053-7
[1195] Stringhini, S., et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. Lancet 2020; 369: 313-319. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31304-0

☆ジュネーヴにおける感染第 2 波を通じての抗体陽性率検査では、住民の無作為サンプリングを行い、ロッシュの spike タンパクを標的とした抗 SARS-CoV-2 全免疫グロブリンを、製造者の推薦に従って使用した（≧0.8 U/ml は抗体陽性）。2020 年 11 月 23 日～12 月 23 日に 0-96 歳の 4000 人の参加者を集め（53.4%が女性，25.4%が 18 歳未満）、820 人が抗体陽性で、抗体陽性率は 21.1%（95%CI：19.2-23.1）だった。男性と女性で同様の抗体陽性率だったが、年齢群にわたってで大きな差があった。25-34 歳の成人と比較して、6 歳以上の子供と青年は同様の抗体陽性率だったが、0-5 歳では抗体陽性率が 43%少なく、65-74 歳と 75 歳以上では、それぞれ 42%，64%抗体陽性率が少なかった。1 つのウイルス学的に確認された SARS-CoV-2 感染は共同体の 2.7（95%CI：2.3-3.1）の感染を示すと計算され、第 1 波の時（11.6）より大分低かったが、検査実施の変化のためと考えられた。第 1 波の終わりから抗体陽性率は 2 倍になったが、多くの人は未暴露のままで、とても高い死亡リスクのある 75 歳以上の成人の 90%も未暴露だった。6 歳以上の子供は成人と同様の感染リスクがあったが、より若い子供は低い感染リスクだった [1196]。
［人々は疲れているが、SARS-CoV-2 抑制策を続ける必要がある。］

☆☆☆スペインにおける抗体陽性率の研究では、州と市の大きさで階層化された 2 段階での無作為サンプリングで選ばれた 35,883 の世帯から、3 月 27 日～5 月 11 日に 61,075 人（選択された世帯内の、全ての接触した個人の 75.1%）が診療現場での検査と、同意が得られた場合には、追加的な化学発光微粒子免疫検査を受けた。抗体陽性率は、診療現場での検査では 5.0%（95%CI：4.7-5.4），免疫検査では 4.6%（4.3-5.0）で、特異性－感受性の範囲は 3.7%（3.3-4.0；両検査で陽性）～6.2%（5.8-6.6；どちらかの検査で陽性）で、性差は無く、10 歳未満の小児では陽性率が低かった（診療現場での検査で<3.1%）。実質的な地理的な変動があり、マドリッドでは陽性率が高く（>10%），沿岸地方では低かった（<3%）。研究参加の 14 日以上前に PCR 検査陽性だった 195 人の参加者の抗体陽性率は 87.6%（81.1-92.1；両方の検査で陽性）～91.8%（86.3-95.3；どちらかの検査で陽性）だった。嗅覚障害または 3 つ以上の症状のある 7273 人の抗体陽性率は 15.3%（13.8-16.8）～19.3%（17.7-21.0）だった。抗体陽性者の約 3 分の 1 が無症状で、21.9%（19.1-24.9）～35.8%（33.1～38.5）だった。診療現場の検査と免疫検査の両方で抗体陽性だった有症状者の 19.5%（16.3-23.2）だけが以前 PCR 検査を受けていた [1197]。
［感染が流行した地域であっても、スペインの人口の大半は抗体を持っていない。PCR 検

[1196] Stringhini, S., et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies after the second pandemic peak. Lancet Infect Dis 2021; 21: 600-601. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00054-2

[1197] Pollán, M., et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationalwide, population-based seroepidemiological study. Lancet 2020; 396: 535-544. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31483-5

査で感染が確認された人のほとんどで抗体が検出されたが、COVID-19 と一致する有症状者の相当数の人達が PCR 検査を受けておらず、抗体陽性で確認された感染の少なくとも 3 分の 1 は、無症状だった。新たな流行を回避するには公衆衛生学的手段を維持する必要がある。]

☆ブラジルのリオ・グランデ・ド・スル州の 9 つの大規模市において、サンプリングされた世帯を対象に、診療現場でのワンドロー・ラテラル・フロー法を用いた SARS-CoV-2 に対する IgM と IgG 抗体のスクリーニング検査が 3 ラウンドで行われた。検査前の検証試験では、この抗体検査法の感受性は 84.8%（95%CI : 97.8-99.7），特異性は 99.0%（97.8-99.7）と推定された。4 月 11-13 日の抗体陽性率は 0.048%（2/4151［95%CI : 0.006-0.174］），4 月 25-27 日は 0.135%（6/4460［0.049-0.293 ］），5 月 9-11 日は 0.222%（10/4500［0.107-0.408］）で、調査の経過中、有意な上向きの傾向は認められた。抗体陽性の個人の 37 人の家族のうち、17 人（35%）が抗体陽性だった。流行はこの州では早期の段階で、ブラジルの他の地域と違い、social distancing が良く守られていた [1198]。
［周期的な調査は、少なくとも 9 月末までトレンドをモニターするために続けられる。この住民検査を基にしたデータは、感染防止政策や州レベルでの医療体制の準備の判断に情報提供できる。]

◎ブラジルの全州における 133 の歩哨都市において、無作為に世帯を選択して無作為に世帯のうち 1 人を選んで（1 歳未満は除く）2 回の抗体調査が行われたが、抗 SARS-CoV-2 抗体を診療現場でのラテラルフロー検査法（SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインに特異的な IgG と IgM を検出）が用いられた。第 1 回調査（2020 年 5 月 14-21 日）には 25,025 人、第 2 回調査（2020 年 6 月 4-7 日）には 31,165 人が参加した。両方の調査で参加者 200 人以上の 83（62%）の都市では、プール抗体陽性率は、1.9%（95%CI : 1.7-2.1）から 3.1%（2.8-3.4）に上昇した。両調査で、都市レベルの陽性率は 0%～25.4%に広がっていた。第 1 回調査で陽性率が 2.0%を超えていた 16 都市のうち 11（69%）は北部のアマゾン川添った 2000 km の流域にあった。第 2 回調査では、陽性率が 2.0%を超えていた 34 都市には、同じアマゾンの 11 都市と、陽性率が急増していた北東部の 14 都市が含まれていた。陽性率は南部と南東部の中西及び中間では低く、そこではリオデジャネイロ（7.5%［4.2-12.2］）が最も高いレベルだった。第 2 回調査では陽性率は男女とも同程度だったが、20-59 歳の参加者と混雑した状況の参加者（6 人以上の世帯では 4.4%［3.5-5.6］）の陽性率が上がっていた。先住民族の人々の陽性率は 6.4%（4.1-9.4）だったのに対し白人では 1.4%（1.2-1.7）だった。社会経済的に最も貧しい 5 分の 1 の陽性率は 3.7%だったのに対し、最も裕福

[1198] Silverira, M. F., et al. Population-based sueveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil. Nat Med 2020; 26: 1196-1199. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0992-3

な 5 分の 1 では 1.7%（1.4-2.2）だった [1199]。

◎全米の 10 ヶ所において（サンフランシスコ湾岸部，コネチカット，南フロリダ，ルイジアナ，ミネアポリス都市部，ミズーリ，ニューヨーク都市部，フィラデルフィア都市部，ユタ，西部ワシントン州）、3 月 23 日～5 月 12 日に 2 つの民間検査会社から得た一般的なスクリーニング検査で残った血清を用いて、SARS-CoV-2 Spike タンパクに対する抗体を酵素結合免疫吸着検査（ELISA）で調べた研究では、16025 人からの血清が調べられ、8853 人（55.2%）が女性，1205 人（7.5%）が 18 歳以下で、5845 人（36.2%）が 65 歳以上だった。各サイトからの殆どの検体は、SARS-CoV-2 抗体陰性だった。SARS-CoV-2 Spike タンパクに対する抗体を持っている人の補正した割合を推計すると、サンフランシスコ湾岸部（3 月 23 日～4 月 1 日に収集）の 1.0%から、ニューヨーク都市部（3 月 23 日～4 月 1 日に収集）の 6.9%まで広がっていた。SARS-CoV-2 感染者数を計算すると報告例の 6～24 倍で、7 ヶ所（コネチカット，フロリダ，ルイジアナ，ミズーリ，ニューヨーク都市部，ユタ，西部ワシントン州）で推計数は報告例の 10 倍を超えていた [1200]。

☆4 月 14 日～5 月 5 日にバルセロナの 3 つの大学病院で行われた 874 人の妊婦（372 人が妊娠第 1 期［10-16 週］，502 人は分娩時）を対象とした SARS-CoV-2 に対する抗体検査（血清抗 SARS-CoV-2 IgG，IgM，IgA）では、125 人（14%）が陽性だった（妊娠第 1 期の 372 人のうち 54 人［15%］，妊娠第 3 期の 502 人のうち 71 人［14%］）。抗体陽性だった 125 人のうち 75 人（60%）は以前に症状は無く、50 人（40%）は 1 症状以上を報告していた。31 人（25%）は少なくとも 3 つの症状か無嗅症があり、8 人（6%）は呼吸困難があった。7 人（6%）は持続性の熱（>38℃）と呼吸困難で入院していた。この 7 人の妊婦のうち 3 人は重症に分類される肺炎で（両側胸部陰影， 30/分を超える呼吸数，白血球減少）、酸素投与を必要としが集中治療は要せず、軽快退院した。症候性の感染（p=0.012），入院（p=0.019），呼吸困難（p=0.010）は妊娠第 1 期と比較して、妊娠第 3 期に有意に多かった [1201]。

☆ペンシルバニア大学の研究者は、834 の流行前の検体と、31 の COVID-19 回復者の検体を用いて SARS-CoV-2 のスパイク蛋白の受容体結合ドメインに対する抗体検査の性能を検証し、その後、2020 年 4 月 4 日～6 月 3 日にフィラデルフィアの 2 つの病院で 1293 人の妊婦の抗体検査を行った。6.2%（80/1,293）の妊婦が SARS-CoV-2 に特異的な IgG か IgM

[1199] Hallal, P. C., et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive national wide serological household surveys. Lancet Glob Health 2020; 8: E1390-E1398. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30387-9

[1200] Havers, F. P., et al. Seroprevelence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States, March 23-May 12, 2020. JAMA Intern Med 2020; 180: 1576-1586. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4130

[1201] Crovetto, F., et al. Seroprevalence and presentation of SARS-CoV-2 in pregnancy. Lancet 2020; 396: 530-531. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31714-1

を持っていることが分かった。人種/民族で抗体陽性率に違いを認め、黒人/非ヒスパニックとヒスパニック/ラテンで高かった。72 人の抗体陽性の女性は妊娠中に鼻腔咽頭検体の PCR 検査を受け、46 人（64%）が陽性だった [1202]。

☆米国赤十字社では全供血の抗 SARS-CoV-2 S1 抗体検査を 2020 年 6 月 15 日に開始したが、その前の 2 週間（6 月 1 日～14 日）の初回の供血者と開始後の（6 月 15 日～8 月 23 日）繰り返しの供血者での変化を検討した。研究期間（6 月 15 日～8 月 23 日）を通じての全体と米国の人口調査の地域の抗体陽性率の一時的な変化は線形回帰法で評価された。935,926 供血が検査され、17,336（1.8%［95%CI：1.79-1.84］）が反応性で、そのうち 4796（28%）は初回の供血者、12,550（72%）は繰り返しの供血者からのもので、抗 SARS-CoV-2 率は初回の供血者で 2.99%（95%CI：2.90-3.07），繰り返しの供血者で 1.58%（1.55-1.61）だった（p<0.001）。検査開始に先立つ 2 週間で、11%の供血者は最初の供血者で、その後は 17%だった（p<0.001）。多変量解析で、18 歳～24 歳の供血者は 55 歳以上と比較して反応性のオッズが高く（オッズ比［OR］2.43［95%CI：1.94-3.04］）、アフリカ系米国人（2.58［1.71-3.88］，p<0.001）とヒスパニック系（2.31［1.77-3.00］，p<0.001）は白人の供血者と比較して、北西部の供血者は西部と比較して（1.83［1.57-2.12］）オッズが高かった。反応率は研究期間を通じて 1.18%（95%CI：1.11-1.25）から 2.58%（2.48-2.69）に上昇した（p<0.001）。反応率は北西部を除く全人口調査地域で有意に上昇し（1.46%［95%CI：1.3-1.64］から 2.06%［1.86-2.28］，p=0.09）、最も大きな上昇は南部（1.09%［0.97-1.23］から 2.96［2.75-3.19］，p<0.001）と西部（0.88%［0.75-1.03］から 2.42%［2.19-2.67］，p<0.001）だった [1203]。
［以前に暴露されていて、抗体検査結果を得るために供血している人の割合が、特に初回の供血者で高いことや、また、一般人口におえる暴露の増加や回復期血清の必要性についての認識の増加を反映していると考えられる。また、初回の供血者と繰り返しの供血者の違いは、大きくは、繰り返しの供血者は、既に輸血により伝播する感染症や他の健康状態のスクリーニングを受けていたためである。］

☆全米 1300 の透析施設で 2020 年 7 月に透析を受けた成人患者の中から無作為に抽出した 28503 例の患者の残存血漿を用い、spike タンパク受容体領域の全抗体検査（感受性 100%，特異性 99.8%）を行った研究では、検査を受けた患者は、全米で透析を受けている患者と同様の性，年齢，人種・民族の分布で、全米の成人人口よりは、より高齢者，男性，多くが黒人やヒスパニック系が居住している地域に住んでいる人の割合が高かった。検査した患者

[1202] Flannery, D. D., et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among parturient women in Philadelphia. Sci Immunol 2020; 5: eabd5709. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd5709
[1203] Dodd, R. Y., et al. Changes in donor characteristics and antibodies to SARS-CoV-2 in donated blood in the US, June-August 2020. JAMA 2020; 324: 1677-1679. https://doi.org/10.1001/jama.2020.18598

での SARS-CoV-2 の抗体陽性率は 8.0%（95%CI：7.7-8.4）で、全米の透析人口に標準化した場合には 8.3%（8.0-8.6），全米の成人人口に標準化した場合には 9.3%だった（8.8-9.9）。全米の透析人口に標準化した場合、西部での 3.5%（3.1-3.9）から北東部の 27.2%（25.9-28.5）まで広がっていた。人口 10 万人当たりの抗体陽性者と症例数と比較した場合、抗体陽性者の 9.2%（8.7-9.8）が診断されていると認められた。他の SARS-CoV-2 感染の指標と比較した場合、抗体陽性率は人口 10 万人当たりの死亡数と最も良く相関した（Spearmanm's p=0.77）。非ヒスパニック系黒人及びヒスパニック系の居住地域の住民では、主として非ヒスパニック系白人の居住地域と比較して抗体陽性の割合が高かった（オッズ比 3.9［95%CI：3.4-4.6］及び 2.3［1.9-2.6］）。人口密度が最も高い 5 分の 1 の地域の住民では、最も低い 5 分の 1 の地域の住民と比べて、抗体陽性の割合が増加していた（10.3［8.7-12.2］）。3 月上旬に職場への移動を少なくとも 5%減少したカウンティの移動制限は、5%未満の減少の場合と比較して、7 月の抗体陽性率の低い割合と相関した（0.4［0.3-0.5］）[1204]。

◎ドイツで行われた小児の抗体スクリーニング検査では、2019 年の 3887 検体の全てで SARS-CoV-2 抗体は認められず（特異性 100%）、75 人の SARS-CoV-2 陽性の個人のうち 73 人の検体で抗体陽性だった（感受性 97.3%）。2020 年の小児の抗体スクリーニング検査では、陽性率は 1 月～3 月は 0.08%，4 月は 0.61%，5 月は 0.74%，6 月は 1.13%，7 月は 0.91%だった。2020 年 4 月からの抗体陽性率は、公的に発表される症例数（小児 100,000 人当たり 156 人）の 6 倍高く、7 つのバイエルン領域の間で顕著な広がりがあり（p<0.0001）、年齢や性とは相関していなかった。ウイルス陽性の家族の居る小児の感染は 35%で、陽性の小児の 47%は無症状だった。1 型糖尿病との相関は認められなかった。新生児の抗体陽性率は 0.47%だった [1205]。

☆マウント・サイナイでは、抗体陽性率の動態を理解するために、10,000 を超える血漿検体を用いて、2020 年 2 月初め～7 月に 1 週間毎に抗 SARS-CoV-2 spike 抗体の繰り返し解析研究を行った。流行の間 COVID-19 症例が多かった緊急ケア（UC）群（緊急ケアを求めて救急外来を受診した患者）と、一般人口を密接に表象する通常ケア（RU）群（分娩のために参加を受診した患者，がん関連の受診患者，待機的外科手術や臓器移植のための入院、術前評価などの外来患者の受診，心臓病外来への受診，他の提起的な受診）の抗体陽性率の動態を示した。抗体陽性率は、両群で異なる割合で増加し、2 月中旬には抗体陽性の検体が

[1204] Anand, S., et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study. Lancet 2020; 396: 1335-1344. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32009-2

[1205] Hippich, M., et al. Public health antibody screening indicates a six-fold higher SARS-CoV-2 exposure rate than reported cases in children. Med 2021; 2: 149-163.E4. https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.10.003

あり（最初の症例の公式な確認は 3 月 1 日）、5 月末に流行が鎮まった後、両群で 20%を僅かに上回る率で一定となった。5 月～7 月の抗体陽性率は安定していて、人口での抗体レベルは持続していると考えられた。両群で検出された抗体の抗体価は初めは低かったが、徐々に増加した。全体では、UC 群の抗体価は、RC 群より有意に高かった [1206]。
［既報のニューヨーク市への SARS-CoV-2 導入よりも早い導入が示唆され、大都市での第 1 波の全過程の抗体陽性率の動態を記述している。UC 群では、2 月 23 日～3 月 15 に終わる週で認められ（1.4%～3.2%）、3 月 22 日に終わる週で急に 6.2%まで増加し（確認された SARS-CoV-2 感染と入院の増加と一致）、増加は 3 月 29 日（17.4%），4 月 5 日（46.7%），4 月 12 日（56.7%）に終わる週まで続いた。4 月 19 日に終わる週で 61.7%でピークとなり、減少が始まって 5 月 24 日に終わる週に 21.9%になり、その後一定だった（新規 COVID-19 診断の減少と合致）。RU 群では、抗体陽性率は 2 月 9 日～3 月 29 日に終わる週ではとても低く（0%～2%）、3 月 29 日に終わる週に 1.6%から 2.2%に上昇し、その後の週では、10.1%，11.7%となり、4 月 19 日に終わる週では 19.1%となった。4 月 19 日～7 月 5 日は、NYC の確認された SARS-CoV-2 症例数は急に減少したが、抗体陽性率は 20%のレベルで安定していた。RC 群では、4 月 19 日以後は抗体陽性率が増加せず、記録される症例数が減少していたにもかかわらず、RC 群の SARS-CoV-2 spike 抗体の抗体価は 4 月 5 日以後は安定していて、この期間では共同体における SARS-CoV-2 S 特異的 IgG の漸減は認められなかった。］

☆ケニアにおける SARS-CoV-2 の最初の症例は 2020 年 5 月 12 日に報告され、圧倒的に多数の症例と死亡が予測されたが、2020 年 7 月 31 日までに 20,636 例の症例と 341 の死亡しか起こっていない。共同体における SARS-CoV-2 暴露の程度は不明なままである。ケニアと英国の研究者は、ケニアにおける 2020 年 4 月～7 月の供血者の間の抗 SARS-CoV-2 IgG の陽性率を調べた。生の抗体陽性率は 5.6%だった（174/3098）。人口加重した、テストの性能で補正した全国の抗体陽性率は 4.3%（95%CI：2.9-5.8）で都市部で最も高く、モンバサで 8.0%，ナイロビで 7.3%，キスムで 5.5%だった。SARS-CoV-2 の暴露は、症例に基づく調査によって示されたよりも、より広範だった [1207]。

○ケニアにおける 2020 年 4 月～9 月の供血者における抗体陽性率を調べた研究では、ケニア中からの 9,922 の血液検体中の SARS-CoV-2 IgG が ELISA で測定され、検体採取のバイアスと検査精度で補正された。2020 年 9 月 1 日までに、国全体で 577 人の COVID-19 死亡が認められ、抗体陽性率は 9.1%（95%CI：7.6-10.8）だった。ナイロビの抗体陽性率は 22.7%（18.0-27.7）だった。多くの人口は易感染性のままであるが、表面的には関連死亡は

[1206] Standlbauer, D., et al. Repeated cross-sectional sero-monitoring of SARS-CoV-2 in New York City. Nature 2020; 590; 146-150. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2912-6
[1207] Uyoga, S. et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Kenyan blood donors. Science 2021: 371: 78-82. https://doi.org/10.1126/science.abe1916

少ないものの、SARS-CoV-2 は広くケニアに拡がっていた[1208]。
［2020 年 4 月 31 日～6 月 19 日では 5.2%（95%CI：3.7-6.7）だったが，6 月 20 日～8 月 19 日では 9.1%（7.2-11.3）に上昇し、8 月 20 日～9 月 30 日では 9.1%（7.6-10.8）のままだった。］

◎ケニアの供血者における 2021 年 1 月～3 月の抗体陽性率を調べた研究では、供血者（16～64 歳）の人口統計学的データが完全で十分な量のある血漿検体が 6 つの地域輸血センターの全てから集められて、抗 spike IgG を酵素結合免疫吸着検査法（特異性 99.0%，感受性 92.7%）で測定した。抗体陽性率の結果は、年齢，性，居住地域により一覧化した。供血者は居住場所により 8 地域（6 つの輸血センターとは無関係）に階層化された。2021 年 1 月～3 月 15 日に、全部で 3062 検体（検体採取日の中央値 2021 年 2 月 14 日）が集められた。ナイロビの輸血センターから 1145 検体（37.4%），モンバサから 879 検体（28.7%），キスムから 431 検体（14.1%），エンブから 250 検体（8.2%），ナクルから 200 検体（6.5%），エルドレットから 157 検体（5.1%）だった。44 検体は、情報の不備，年齢が資格外，2021 年以前の採取日のために除外され、残りは 3018 検体だった。1333 検体が抗体陽性で、粗の抗体陽性率は 44.2%（95%CI：42.4-46.0）だった。供血者の検体は、16 歳～64 歳の一般人口（n=25,954,858）とは異なっていて、それは、年齢（供血者の 8.0%が 45～64 歳だったが、一般人口では 19.5%），性（供血者の 78.1%が男性だったが、一般人口では 49.2%）及び地域についてだった。階層化後ベイズ多変量回帰法では、ケニアの 16 歳～64 歳の人における補正された抗体陽性率の推計値は 48.5%（95%CI：45.2-52.1）だった。この推定値は年齢と性での違いは小さかったが、首都であるナイロビでは高く（61.8%［95%CI：53.2-70.6］）、ウガンダに隣接する 2 つの田舎の地域であるニャンザと西部では低かった[1209]。
［ケニアでの供血者の抗体陽性率は、1 年間で 4.3%から 48.5%に増加した。ケニアでは、大規模な第 3 波が 2021 年 3 月に始まったが、2 月までに SARS-CoV-2 は急速に広がっていたことを示す。ケニアでのワクチン接種は 2021 年 3 月に始まり、7 月までに人口の 2%に達している。］

☆SARS-CoV-2 はブラジルのアマゾンで急速に広まり、感染率は概して緩和されていない感染の最終的な規模の見積もりとなる。ブラジルと英米の研究では、入手した供血者検体を用い、アマゾン州の首都であるマナウスにおいて、感染のピークから 1 ヶ月後の 7 月までに 44%の人口が検出可能な IgG 抗体を持っていた。検出出来る抗体応答の無い症例や抗体

[1208] Adetifa, I. M. O., et al. Temporal trends of SARS-CoV-2 seroprevalence during the first wave of the COVID-19 epidemic in Kenya. Nat Commun 2021; 12: 3966. https://doi.org/10.1038/s41467-021-24062-3
[1209] Uyoga, S., et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibody from a national serosurveillance of Kenyan blood donors, January-March 2021. JAMA 2021; 326: 1436-1438. https://doi.org/10.1001/jama.2021.15265

の減衰で補正し、7 月の感染率は 66%、10 月には 76%に上がると計算された。これは、10 月の感染率が 29%と計算された南ブラジルのサンパウロより高かった。これらの結果は、感染は抑制が不十分であると、COVID-19 は高率の人口に感染し、高い死亡率を起こすことを確認した [1210]。

○2 つの民間検査会社が実施した全米 50 州，ワシントン特別区，プエルトリコにわたる 4 時期（2020 年 7 月 27 日～8 月 13 日，8 月 10 日～8 月 27 日，8 月 24 日～9 月 10 日，9 月 7 日～9 月 24 日）の繰り返し抗体スクリーニング検査では、177919 血清検体が検査され、その 103711（58.3%）が女性からで、26716（15.0%）は 17 歳以下の人から、47513（26.7%）が 65 歳以上の人からで、26290（14.8%）が非都市部に住んでいる人からだった。4 つの収集時期にわたる管轄区域レベルでの抗体陽性率は 1%未満～23%の範囲だった。全時期間の抗体陽性率を見積もるのに十分な検体のあった 49 の管轄区域のうち 42 では、検出可能な SARS-CoV-2 抗体の有る人は 10%未満だった。抗体陽性率は性，年齢，都市部か非都市部かで違っていた。収集時期 1 から 4 への変化は全管轄区域において 7%未満で、場所間で変化していた [1211]。

☆インドのカルナタカ州（人口 6750 万人）の都市地域と郊外地域での人口を代表する世帯での SARS-CoV-2 感染率を調べた研究では、データベース上の 9717 世帯から州の 5 つの地域の都市と郊外を代表する 2912 世帯を無作為に選んだ。2020 年 6 月 15 日～8 月 29 日に 12 歳以上の同意を得た世帯構成員を調査し、世帯から 1 人に 5 ml の血液と鼻腔咽頭検体を要請した。2912 の標本世帯のうち 1907 世帯（65.5%）から調査の同意を得て、血液検体は 1386 人（標本世帯の 47.6%，調査世帯の 72.7%）から、鼻腔咽頭検体は 1397 人（標本世帯の 48.0%，調査世帯の 73.3%）から受領し、1197 の血液検体と 1341 の鼻腔咽頭検体の結果を得た。結果が得られない主たる理由は、不十分な血液と悪いウイルス輸送媒体だった。40 歳～59 歳の人が、調査との比較において、検体に貢献している参加者で多かった。補正した IgG 陽性検査結果の割合は郊外地域で 22.8%～53.1%，都市地域で 30.9%～76.8%だった。全体で、郊外，都市，州全体の補正割合は、それぞれ、37.4%（95%CI：32.9-41.8），45.6%（38.1-53.1），39.6%（35.7-43.4）だった。検査の感受性で補正した郊外，都市，州全体の抗体陽性率は、それぞれ 44.1%（95%CI：40.0-48.2），53.8%（48.4-59.2），46.7%（43.3-50.0）だった。補正した陽性 PCR 検査結果の割合は、郊外地域で 1.5%～7.7%，都市地域で 4.0%～10.5%だった。全体で、郊外，都市，州全体

[1210] Buss, L. F., et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. Science 2021; 371: 288-292. https://doi.org/10.1126/science.abe9728
[1211] Bajema, K. L., et al. Estimated SARS-CoV-2 seroprevalence in the US as of September 2020. JAMA Intern Med 2021; 181: 450-460. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7976

の補正割合は、それぞれ 3.6%（95%CI：2.2-4.9），6.8%（3.5-10.1），4.3%（3.1-5.7）だった [1212]。
［カルナタカ州全体の補正した SARS-CoV-2 抗体保有率は 46.7%で、約 3150 万人の住民が感染したと示唆され、2020 年 8 月 29 日までに報告された 327,076 症例より遙かに大きかった。この矛盾は、低い検査率と大きな割合が無症候のためと考えられる。
SARS-CoV-2 受容体結合ドメインに対する IgG 抗体は 84.7%の感受性，100%の特異性の ELISA を用いて検査された。N 遺伝子を標的とする PCR 検査は Ct 値 34 未満を要請とし、感受性・特異性とも 100%だった。］

○NIH の研究者らは、COVID-19 と診断されたことの無い 9,089 人の成人において、抗体陽性率を調べた。米国の人口を反映する特徴をもった人（n=27,716）が 462,949 人の中からクオータ・サンプリング（quata sampling）による選択し、登録した参加者（n=11,382）は医療的，地理的，人口統計的，社会経済的情報と乾いた血液検体を提供した。大規模な確率に基づく国家調査である Behavioral Risk Factor Surveillance System 調査と同時に質問調査を行い、選択バイアスを補正するために用いられた。血液検体の大多数（88.7%）は 2020 年 5 月 10 日～7 月 31 日に集められ、ELISA で抗体陽性（SARS-CoV-2 spike タンパクと spike タンパク受容体結合ドメインに対する IgG と IgM）かが測定された。全体での加重非診断抗体陽性率は 4.6%（95%CI：2.6-6.5）と計算され、人種，性，民族，都市／田舎のサブグループの推計は 1.1%～14.2%の幅だった。最も高い抗体陽性率の見積もりはアフリカ系アメリカ人，若年者，女性，ヒスパニック，都市中心部の住民においてだった。これらのことは、COVID-19 の各診断された症例について 4.8 の未診断 SARS-CoV-2 感染があることを示していて、米国では 2020 年 7 月中旬までに 1680 万の感染が診断されていないと計算された [1213]。

☆☆米国の人口における感染及びワクチン接種に関連する SARS-CoV-2 抗体陽性率の動向を推計した研究では、2020 年 7 月～2021 年 5 月に、米国の全 50 週とワシントン特別区，プエルトリコからの供血者の血液を収集する 17 の組織が、全米の人口の 74%の集積を表す 66 の研究特異的地域に組織された。各研究地域では、中央値約 2000 の供血者の検体が選択され、各月に検査された。全部で 1,594,363 の検体が最初に選択されて検査された。供血収集の最終日は 2021 年 5 月 31 日だった。評価項目は、検出可能な SARS-CoV-2 spike とヌクレオカプシド抗体を持つ人の割合だった。抗体陽性率は、供血者検体と一般人口の間の人口統計学的違いについて加重された。感染誘導抗体陽性は spike とヌクレオ

[1212] Mohanan, M., et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Karnataka, India. JAMA 2021; 325: 1001-1003. https://doi.org/10.1001/jama.2021.0332
[1213] Kakish, H., et al. Undiagnosed SARS-CoV-2 seropositivity during the first six months of the COVID-19 pandemic in the United States. Sci Transl Med 2021; 13: eabh3826. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abh3826

カプシド抗体が両方ある人の割合と定義された。感染及びワクチン接種による誘導を組み合わせた抗体陽性は、spike 抗体のある人と定義された。抗体陽性率の計算値は、累積的 COVID-19 症例報告の発生率と比較された。1,443,519 人の検体が対象となり、733,052（50.8%）は女性から、174,842（12.1%）は 16～29 歳の人，292,268（20.2%）は 65 以上の人から、36,654（2.5%）は非ヒスパニック黒人，88,773（6.1%）はヒスパニックからだった。全体の感染誘導 SARS-CoV-2 抗体陽性率の計算値は、2020 年 7 月の 3.5%（95%CI：3.2-3.8）から 2021 年 5 月の 20.2%（19.9-20.6）へと増加した。感染とワクチン接種による誘導を組み合わせた 2021 年 5 月の抗体陽性率の計算値は、83.3%（95%CI：82.9-83.7）だった。2021 年 5 月までに、報告されている COVID-19 症例当たり 2.1 の SARS-CoV-2 感染が起こったと計算された [1214]。

☆☆上の SARS-CoV-2 抗体陽性率の動向を調べた領域横断研究の 2021 年 12 月までの推計では、2021 年 12 月の抗体陽性率と 2021 年 5 月～12 月の変化が、年齢，性，人種，民族，国勢調査地域によって推計された。2021 年 1 月～12 月の感染誘導抗体陽性率の増加をワクチン接種率と比較した。完全なワクチン接種は、CDC からのデータによる、mRNA COVID-19 ワクチンの少なくとも 2 回接種、または Ad26COV2.S の少なくとも 1 回接種と定義された。完全なワクチン接種率は 2021 年 12 月 31 日の時点で、各研究地域に対応するカウンティに居住する 18 歳以上の成人で測定された。ワクチン接種率と抗体陽性率の増加の間の相関は、線形回帰で調べた。2020 年 7 月～2021 年 12 月に、対象となった 2,408,093 の検体のうち、1,210,270（50.3%）は女性により、2,034,035（84.5%）は非ヒスパニック白人により、293,234（12.2%）は 16～29 歳の人により、512,600（21.3%）は 65 歳以上の人により、2,102,626（87.3%）は以前献血したことのある人によって献血された。2021 年 5 月～12 月に、感染によって誘導された抗体陽性率は 20.2%（95%CI：19.9-20.6）から 28.8%（28.4-29.2）へ、合わせた抗体陽性率は 83.3%（82.9-83.7）から 94.7%（94.5-94.9）へ上昇した。2021 年 12 月に、感染が誘導した抗体陽性率は 16～29 歳（40.0%［38.9-41.0］），非ヒスパニック黒人（32.5%［30.4-34.6］）とヒスパニックの人（40.2%［38.6-41.9］），南部（33.5%［32.8-34.1］）と中西部（31.7［30.8-32.6］）の住民で、最も高かった。全ての人口統計学的群は 92.9%以上の合わせた抗体陽性率だった。より高いワクチン接種率は、より低い感染誘導抗体陽性率の増加と相関した（回帰線形傾斜-0.32，p<0.001）。2021 年の間、感染誘導抗体陽性率は、80%を超える完全なワクチン接種人口の研究地域では 10.64%（10.62-10.66）増加したが、60%未満の研究地域では 19.84%（19.82-19.86）増加した [1215]。

[1214] Jones, J. M., et al. Estimated US infection-and vaccine-induced SARS-CoV-2 seroprevalence based on blood donations, July 2020-May 2021. JAMA 2021; 326: 1400-1409. https://doi.org/10.1001/jama.2021.15161

[1215] Jones, J. M., et al. Updated US infection- and vaccine-induced SARS-CoV-2 seroprevalence estimates based on blood donations. July 2020-December 2021. JAMA 2022; 328: 298-301.

［米国の献血の研究では、感染とワクチン接種からの合わせた抗体陽性率は 2021 年 12 月までに 94.7%に達していた。それにも拘らず、記録的レベルの感染と再感染が、2022 年早期にオミクロン変異株が支配的となる時に報告された。高い抗体陽性率の状況においても SARS-CoV-2 が広く拡がる伝播を起こす能力は、防御を最大化するためのワクチンの効果の価値を、推薦されているブースター接種を含めて、描写する。］

☆2021 年 12 月 28 日までに、約 27%の米国人人口が SARS-CoV-2 に対してワクチン未接種であるが、自然免疫の存在の割合は分かっていない。献血者の研究は選択バイアスがあり、臨床情報が欠如している。以前の COVID-19 の感染は自然免疫の代理であるが、或る研究では、COVID-19 回復者の 36%は抗体非反応者である示唆している。抗体産生する人の中でも、6 ヶ月を超えての応答の持続性は不明である。米国の研究者は、ワクチン未接種者において、SARS-CoV-2 に対する第 1 線の防御である抗 spike 抗体を用いて、自然免疫と長期の持続性を調べた。2021 年 9 月 11 日～10 月 8 日に、SARS-CoV-2 ワクチン未接種と報告している健常成人を Twitter と Facebook の広告で募集した。参加者は、オンラインで、人口統計学的因子，COVID-19 の状態，マスク使用についての質問を完了した。加重無作為化サンプリング（年齢，人種と民族，教育による計算された米国のワクチン未接種人口に基づく相対的加重）を用いて、検査で確認された COVID-19 を報告した人の群（COVID 確認），COVID-19 に罹ったと信じるが検査を受けていない人の群（COVID-19 未確認），COVID-19 に罹っていないと信じ、検査陽性になったことがない人の群（非 COVID）の、3 つの同じ規模の被検者群を作った。これらの群は全国の検査所で抗体検査を受けた。SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド（N）・タンパクに対する抗体の定量検出（陽性カットオフ指標≧1.0）と SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体の半定量検出（陽性カットオフ指標≧0.8 U/mL）が行われた。中和との報告された相関に基づいて、様々なカットオフが報告されている（≧250 U/mL，≧500 U/mL，≧1000 U/mL）。感染後の時間と log 抗体価の間の相関の解析には線形回帰を用いた。抗体検査に招かれた 1580 人のうち、816 人が 2021 年 9 月 24 日～11 月 5 日に検査を行なった。参加者は平均年齢 48.0 歳，421 人（52%）が女性，669 人（82%）が白人だった。14%が公共でのマスクの通常使用を報告した。抗 RBD 抗体と抗 N 抗体の存在／非存在は相関していた（95%；Cohen κ=0.908）。295 人の COVID 確認群の参加者では、293 人（99%）が抗 RBD 抗体陽性だった（≧250 U/mL 44%，≧500 U/mL 27%，≧1000 U/mL 15%）。報告された COVID-19 の診断から中央値 8.7 月（IQR：1.9-12.9［範囲：0-20］）が経過していた。検査陽性となった人での抗 RBD 抗体の中央値は 205（IQR：61-535）だった。感染からの時間と抗体価の間に相関は認められなかった（月毎に 0.8%増加［95%CI：-2.4-4.2］，p=0.62）。275 人の COVID-19 未確認群の参加者では、152 人

https://doi.org/10.1001/jama.2022.9745

（55%）が抗 RBD 抗体検査陽性だった（≧250 U/mL 18%，≧500 U/mL 12%，≧1000 U/mL 6%）。検査陽性となった人での抗 RBD 抗体の中央値は 131（IQR：35-402）だった。246 人の非 COVID-19 群の参加者では、26 人（11%）が抗 RBD 抗体検査陽性だった（≧250 U/mL 2%，≧500 U/mL 2%，≧1000 U/mL 2%）。検査陽性となった人での抗 RBD 抗体の中央値は 82（IQR：19-172）だった [1216]。
［抗 RBD レベルは、COVID-19 検査陽性の 20 ヶ月後まで観察された。］

[1216] Alejo, J. L., et al. Prevalence and durabikity of SARS-CoV-2 antibodies among unvaccinated US adults by history of COVID-19. JAMA 2022; 327: 1085-1087. https://doi.org/10.1001/jama.2022.1393

Ⅴ．免疫

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

☆上海の研究者らは、COVID-19 から回復した軽症者 175 人の退院時血清を用い、SARS-CoV-2 に対する中和抗体（NAb）と S タンパクに対する抗体の抗体価を調べた。退院時の SARS-CoV-2 に対する特異的 NAb は、様々なレベルだった（50%阻止容量［ID50］1076［IQR：448-2048］）。10 人の患者では NAb の抗体価は検出限界以下（ID50<40）であったが、2 人の患者では非常に高い抗体価で 15,989 と 21,567 だった。NAb は 4～6 日目からの患者で検出され、発症後 10～15 日でピーク・レベルとなった。NAb は SARS-CoV 関連ウイルスとは交差反応せず、NAb の抗体価は、S1（r=0.451［95%CI：0.320-0.564］，p<0.01），受容体結合ドメイン（r=0.484［95%CI：0.358-0.592］，p<0.01），S2（r=0.364［95%CI：0.240-0.473］，p<0.01）を標的とする Spike タンパク結合抗体の抗体価と相関していた。退院時の Nab の抗体価は、82 人の男性（1417［IQR：541-2253］）で、93 人の女性（905［371-1687］）より（差の中央値 512［95%CI：82-688］，p=0.01）、経過観察時には、56 人の男性（1049［552-2454］）で、61 人の女性（751［216-1301］）より有意に高かった（298［86-732］，p=0.09）。血漿 NAb 抗体価は、56 人の高齢患者（1537［IQR：877-2427］）と 63 人の中年患者（1291［504-2126］）では、56 人の若年患者（459［225-998］）と比較して、有意に高かった（高齢 vs 若年：差の中央値 1078［95%CI：548-1287］，p<0.01；中年 vs 若年：832［284-1013］，p<0.01）。NAb の抗体価は、入院時の CRP 値と相関したが（r=0.508［95%CI：0.386-0.614］，p<0.01）、リンパ球値とは逆相関していた（-0.427［-0.544--0.293］，p<0.01）[1217]。

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

☆中国の SARS-CoV-2 陽性患者 173 人を対象とした研究では、抗体陽転率は、全抗体, IgM, IgG の各々について、93.1%，82.7%，64.7%だった。抗体陰性の 12 人は、発症後十分な期間を経た検体が無いからと考えられた。全抗体, IgM, IgG の各々の抗体陽性までの期間は、11 日，12 日，14 日だった。最初の 1 週間の抗体出現率は 40%以下だったが、急速に上昇し、15 日目には全抗体 100%，IgM 94.3%，IgG 79.8%だった。これに対し、RNA 検出率は、7 日目より前の検体では 66.7%（58/87）だったが、15-39 日目の検体では、45.5%（25/55）だった。RNA と抗体検出の両方を用いると、発症後 1 週間以内（p=0.007）を含め、診断率が向上した（p<0.001）。全抗体の高い抗体価は、単独で重篤な臨床経過と相関した（p=0.006）[1218]。

[1217] Wu, F., et al. Evaluating the association of clinical characteristics with neutralizing antibody levels in patients who have recovered from mild COVID-19 in Shanghai, China. JAMA Intern Med 2020; 180: 1356-1362. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4616

[1218] Zhao, J., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease

◎様々な時期の 106 人の SARS-CoV-2 感染患者について SARS-CoV-2 Spike に対する液性応答を評価したカナダの研究では、ほとんどの感染者で、発症後 2 週間以内に抗 Spike 抗体が引き出されていた。抗 Spike 抗体レベルは COVID-19 の重症度と相関した。受容体結合ドイメン（RBD）に特異的な IgG のレベルは経過中維持され、RBD 特異的 IgM や IgA は症状寛解後（発症後 16 日目以後）は減少した。多くの人で感染後 2 週間以内に中和抗体が出来たが、中和抗体のレベルは時間と共に有意に減少した。回復期感染者の全体では、4 割の人で中和活性が認められなかった [1219]。

◎マウント・サイナイ病院では 2020 年 3 月 26 日～4 月 10 日に 1343 人の抗体検査を実施し、SARS-CoV-2 感染が確認されている 624 人の参加者で 4 週間後に行った抗体検査では、3 人を除き全員で SARS-CoV-2 spike タンパクに対する抗体が認められ、719 人の SARS-CoV-2 感染疑いの患者では、269 人（37%）が抗体陽性だった。PCR 検査では症状消失後 28 日まで陽性検出が認められた [1220]。
［軽症 COVID-19 患者のほとんどが発症後 4 週間で抗体陽性となっており、PCR 検査を感染陽性者を明確にするために使うことには疑問がある。］

◎285 人の COVID-19 患者の検討では、発症後 19 日目までに 100%の患者で抗ウイルス IgG 抗体が認められた。陽性化過程を観察できた 26 例では、陽性化時期の中央値は IgG も IgM も発症後 13 日で、IgG と IgM が同時に陽性化する場合（9/26）、IgM が先行する場合（7/26）、IgG が先行する場合（10/26）に分かれた。IgG も IgM とも抗体価は陽性化後 6 日以内にプラトーとなった。臨床症状と画像で COVID-19 を強く疑われながら PCR 検査では 2 回連続で陰性だった 52 人の患者で抗体を調べると、4 人が陽性だった。164 人の濃厚接触者のクラスターのスクリーニングでは、16 人が PCR 検査で陽性で、残りの 148 人は PCR 検査で陰性で無症状だった。30 日後までに行われた抗体検査では、16 人の PCR 陽性者の全員と 148 人の PCR 陰性者のうち 7 人が抗体陽性で、PCR 検査だけでは 4.3%（7/164）の濃厚接触者の感染が見過ごされていた。抗体陽性者のうち 10 人は無症状だった [1221]。

☆☆149 人の回復した COVID-19 患者の血清（入院は 11 例。発症後期間の平均が 39 日で集められた）の中和抗体の研究では、50%中和力価（NT_{50}）は様々で、33%（49 人）では

2019. Clin Infest Dis 2020; 71: 2027-2034. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344
[1219] Prévost, J., et al. Cross-sectional evaluation of humoral responses against SARS-CoV-2 spike. Cell Rep Med 2020; 1: 100126. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100126
[1220] Wajnberg, A., et al. Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: an observational study. Lancet Microbe 2020; 1: e283-e289. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30120-8
[1221] Long, Q.-X., et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med 2020; 26: 845-848. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1

検出不能，79%（118 人）が 1:1000 以下で、1%（2 人）だけが＞1:5000 の力価だった。抗受容体結合ドメイン（RBD）・S タンパク IgG 抗体のレベルと NT_{50} は強く相関した。また、中和活性は、年齢，症状の長さ，症状の重症度と相関した。より長い症状のあった入院例では、非入院例に比べて高い平均中和活性であった（p=0.0495）。抗体のクローニングでは、受容体結合ドメインに特異的な記憶を持つ B 細胞の増殖したクローンが認められたが、異なる個人の間で近似した抗体（2 種の B 細胞で 99%と 92%のアミノ酸シークエンスが同一）を発現していた。血清力価が低いにもかかわらず、RBD の 3 つの異なる抗原決定基を認識する抗体は、数 ng/mL の 50%阻止濃度（IC_{50}）で、中和活性を示した [1222]。
［回復した患者の大部分は、低いレベルの中和抗体しか持っていない。しかし、検査した全患者で、抗ウイルス活性を持った、稀な、循環する、受容体結合ドメインに特異的な抗体が認められた。このような抗体を産生させるよう設定されたワクチンは広く有効であると考えられる。］

☆☆COVID-19 の帰結を制御する抗体応答の正確な特徴は分っていない。エール大学とトロント大学の研究者は、無症候，軽症，中等症，重症の 229 人の COVID-19 患者せで経時的に液性免疫応答を解析し、重症疾患と死亡における抗体応答の態様を調べた。抗 Spike（S）IgG レベル，入院期間，臨床的増悪の臨床的パラメータの間に相関を認めた。高い抗 S IgG レベルはより重症の疾患と相関したが、入院患者の中では、死亡した患者では、生きて退院した患者より、ウイルス特異的 IgG 及び IgM は高いレベルではなかった。抗 S IgG 応答の開発は患者の臨床的改善と相関せず、重症度と相関していて、疾患の軌跡を修飾する能力は限られていると考えられた。経時的な解析では、生きて退院した患者では、死亡した患者と比較して、早期に抗 S 及び抗受容体結合ドメイン（RBD） IgG 抗体がピークとなったが、死亡した患者では、生存した患者と比較して、抗 S，抗 RBD IgG 及び中和抗体（NAb）のレベルで測定される応答が、より強いが、しかし遅延していた。遅延した抗体陽性化動態は死亡した患者における障害されたウイルス抑制と相関していた。また、85%の患者では、疾患経過中に何らかの中和能が認められたが、発症 14 日前の Nab の産生が回復への重要な因子であることが分かった [1223]。
［COVID-19 の死亡は領域横断的な抗ウイルス抗体レベル自体と相関するのではなく、むしろ、Nab 産生の遅延した動態と相関する。］

☆☆万州地区（重慶市）の RT-PCR 検査で確定された SAR-CoV-2 感染者で、入院前 14 日間と入院中無症状であった 37 人（隔離のために市民病院に入院した）を対象とした研究で

[1222] Robbiani, D. F., et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 infection in convalescent individual. Nature 2020; 584: 437-442. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9
[1223] Lucas, C., et al. Delayed production of neutralizing antibodies corelates with fatal COVID-19. Nat Med 2021; 27: 1178-1186. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01355-0

は、ウイルス排出の期間の中央値は 19 日だった（IQR：16-26 日）。無症状者では、有症状者に比べて有意に長い期間のウイルス排出が認められた（log-rank，p=0.028）。急性期における無症状者のウイルス特異的 IgG 抗体のレベルは、有症状者に比べて有意に低かった（S/CO の中央値 3.4［IQR：1.6-10.7］対 20.5［5.8-38.2］，p=0.005）。無症状者のうち、93.3%（28/30），81.1%（30/37）が回復期に IgG 抗体と中和抗体の低下を認めたが、有症状者では、96.8%（30/31），62.2%（23/37）だった。無症状者の 40%（12/30），有症状者の 12.9%（4/31）が回復期早期に抗体陰性になった。さらに、無症状者では 18 の炎症誘発性・抗炎症性サイトカインのレベルが低かった [1224]。
［無症状者では、SARS-CoV-2 感染に対して弱い免疫応答しか起こっていない。］

◎SARS-CoV-2 感染者のかなりの割合が無症状のままであり、その抗ウイルス液性応答の程度と質は知られていない。フランスの研究では、52 人の無症候感染者，119 人の軽症 COVID-19 患者，21 人の入院 COVID-19 患者の抗体機能を解析した。S-フロー試験で抗 Spike IgG，IgA，IgM レベルを測定し、Luminex で IgG の標的抗原決定基を調べた。更に、複製可能な SARS-CoV-2 またはレポーター細胞システムを用いて中和，補体の堆積，ADCC を評価した。COVID-19 患者の血清は補体の堆積を仲介し、ADCC で感染した細胞を殺した。無症候の人の血清はウイルスを中和し、ADCC を活性化し、補体の堆積の契機となった。抗体レベルと機能は無症候感染者では症候性の症例よりも低かった。抗体機能は疾患重症度に関わり無く相関した。経時的なサンプル調査では、抗体機能は誘導及び収束と類似した動態だった [1225]。
［無症候性の SARS-CoV-2 感染は、ウイルスを中和し、感染した細胞を標的とする多機能抗体を誘導する。］

○サウス・カロライナ大学では、米国南東部の 60,000 人以上の無症状の人を SARS-CoV-2 spike タンパクに対する IgG 抗体をスクリーニングし、約 3%が陽性だった。こちらの 3%の人の中で、最も高い抗 S または抗 RBD IgG レベルの人は、ACE2 結合阻害及び非 SARS-CoV-2 コロナウイルスの S タンパクに対する交差反応性と強く相関した。また、94 人の SARS-CoV-2 患者の検体を解析し、それらを無症候者と比較した。症状の有る SARS-CoV-2 患者では抗体応答，ACE2 結合阻害，抗体の交差反応性が減少していた [1226]。
［健常人は無症状でも SARS-CoV-2 に対する強い免疫応答を備えることが出来る。SARS-CoV-2 の感染やワクチンのために検査された人では、S や RBD に対する IgG 抗体応答は、

[1224] Long, Q.-X., et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med 2020; 26: 1200-1204. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6
[1225] Dufloo, J., et al. Asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infections elicit polyfunctional antibodies. Cell Reps Med 2021; 2: 100275. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100275
[1226] Dwyer, C. J., et al. Comparative analysis of antibodies to SARS-CoV-2 between asymptomatic and convalescent patients. iScience 2021; 24: 102489. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102489

ACE2 の結合への高度な阻害と相関すると考えられる。]

◎フランス東部における RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が陽性となり軽症（非入院）COVID-19 から回復した医療従事者 160 人を対象として行った抗体検査の解析では、発症から血液検体採取までの期間の中央値は 24 日（IQR：21-28，範囲 13-39）だった。迅速免疫診断検査では 153 人（95.6%）に、S フロー検査では 159 人（99.4%）に抗体を認め、発症 18 日後の 1 検体だけ両検査で抗体を検出しなかった。中和抗体は発症後 13-20 日の検体で 79%，21-27 日の検体で 92%，28-41 日の検体で 98%認められた（p=0.02）[1227]。
［迅速免疫診断検査法の特異度は 99.4%，S フロー検査の特異度は~99%］

◎44 人の入院患者における Spike タンパク受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体の反応とウイルス中和活性を調べた多施設研究では、全患者で PCR 検査での確定後 6 日以内に抗 RBD 抗体が検出された。IgG へのアイソタイプの切り替えは、主として IgG1 と IgG3 へ速やかに生じた。臨床的に分離された SARS-CoV-2 を用いた中和検査では、全患者で PCR 検査での確定後 6 日以内に中和抗体が検出され、中和抗体の力価は、RBD 特異抗体の IgG 力価と相関した。更に、231 人の COVID-19 確定患者の検体を用いて RBD 特異抗体を検証したところ、PCR 検査での確定後 7 日目以降の検体では、ほぼ確実に RBD 特異抗体が確認された [1228]。

◎長期ケア施設の居住者で SARS-CoV-2 に感染するか、暴露された超高齢者と 100 歳以上の人を、2020 年 4 月～6 月に SARS-CoV-2 への抗体の産出を調べたカナダの研究では、元の SARS-CoV-2 感染の診断から 30 日～60 日後の陽性者または傍人から血液検体が集められた。血漿を用いて、IgG, IgA, IgM のアイソタイプを定量化し、続いて SARS-CoV-2 spike タンパクに特異的な抗体のサブクラスを定量化した。抗 spike の機能は、元の SARS-CoV-2 ウイルスに対するウイルス中和検査で調べられた。15 人の長期ケア施設の居住者が SARS-CoV-2 感染を調べられた。全員が臨床脆弱性スケール・スコアが 5 以上で、超高齢者か 100 歳以上だった。6 人の女性（年齢の中央値 98.8 歳）が SARS-CoV-2 検査陽性だった。抗 spike IgG 抗体価は、このコホート研究で観察された最も高い抗体価で、IgG 陽性者は全員ウイルス中和能があった。更に、6 人の陽性者のうち 5 人では、強い IgA 抗 SARS-CoV-2 spike 応答が認められた。全 5 人で、抗体は、最初の診断後 60 日でも検出された [1229]。

[1227] Fafi-Kremer, S., et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. EBioMedicine 2020; 59: 102915. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102915
[1228] Suthar, M. S., et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. Cell Rep Med 2020; 1: 100040. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100040
[1229] Foley, M. K., et al. Centenarians and extremely old people living with frailty can elicit durable SARS-CoV-2 spike specific IgG antibodies with virus neutralization function following virus infection determined by serological study. EClinicalMedicine, 2021; 31: 100975.

☆SARS-CoV-2 感染後の血漿中に循環する IgG 抗体の結合抗原決定基の分子構成は分っていない。米国の研究者は、4 人の軽症 COVID-19 の回復者における spike タンパクへの IgG レパートリーのプロテオミクス逆畳み込み（proteomic deconvolution）により、応答は主として（>80%）受容体結合ドメイン（RBD）外の抗原決定基に対して向けられていることが分かった。1 人の回復者では、4 つの IgG 系統だけが応答の 93.5%を占めていて、致死的なウイルスの暴露に対して防御的な N 末端ドメイン（NTD）に向けた強い中和抗体を含んでいた。抗 NTD 抗体の防御への貢献の程度は、血漿における相対的なレベルに相関していた。多数の供血者群の“公的（public）”な抗体の遺伝子的，構造的，機能的な特徴を調べ、新興の懸念される SARS-CoV-2 変異株の中で繰り返し変異している NTD 抗原決定基が含まれていることが分かった。SARS-CoV-2 変異株が公的な抗 NTD 抗体の結合や中和を障害し、または除去できることは、一部の人でのウイルスの逃避の機序となっていると考えられる [1230]。
［公的な NTD に向けた及び他の非 RBD 血漿抗体が存在していて、SARS-CoV-2 の防御と抗体逃避に意味があることを示している。］

〇発症後 21 日目の COVID-19 患者から SARS-CoV-2 殻の糖タンパクである Spike（S）タンパクに特異的な B 細胞を分離した研究では、45 の S 特異的モノクローナル抗体が産生された。抗体可変部のシークエンスでは、それらは、ほとんど体性変異を起こしておらず、クローン増殖も限られていたが、3 つが受容体結合ドメイン（RBD）に結合した。2 つが SARS-CoV-2 を中和した。最も強力な抗体は RBD に結合して ACE2 との結合を阻害したが、他方は RBD の外に結合した [1231]。
［COVID-19 感染後最初の 1 週に産生される抗 S 抗体の多くは中和抗体ではなく、RBD の外の抗原決定基を標的にしていると考えられた。SARS-CoV-2 S と ACE2 の相互作用を断つ抗体は、ウイルスの広範な発育無しにウイルスを中和出来る。］

〇ハーバード大学と MIT の研究者らは、22 人の入院患者で、SARS-CoV-2 に特異的な液性応答の特徴を調べた。個人間の不均一性にもかかわらず、抗体応答のシグネチャーの違いが、個人間の異なる臨床的帰結を分けた。SARS-CoV-2 に特異的な IgG レベルに違いは無かったが、回復した個人には spike に特異的な液性応答が多く、死亡した個人ではヌクレオカプ

---

https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100975
[1230] Voss, W. N., et al. Prevalent, protective, and convergent IgG recognition of SARS-CoV-2 non-RBD spike epitopes. Science 2021; 372: 1108-1112. https://doi.org/10.1126/science.abg5268
[1231] Seydoux, E., et al. Analysis of a SARS-CoV-2 infected individual reveals development of potent neutralizing antibodies to distinct epitopes with limited somatic-mutation. Immunity 2020; 53: 98-105.E5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.001

シドに対する機能的抗体応答が上昇していた。さらに、回復した個人における Spike に特異的な抗体の優位は、より大きい患者数での検証でも確認された [1232]。

☆米国の研究者は、急性 SARS-CoV-2 感染症の患者の死後の胸部リンパ節と脾臓を調べ、胚中心の欠如，Bcl-6+胚中心 B 細胞の顕著な減少と、AID+B 細胞の保存を認めた。胚中心の欠如は、T-bet+T_{H1} 細胞の増加と異常な濾胞外 TNF-α の蓄積を伴う Bcl-6+T_{FH} 細胞の分化の早期の特異的な阻害と相関した。並行した末梢血の調査では、重症での移行性・濾胞性 B 細胞の欠乏と SARS-CoV-2 に特異的な“疾患関連（disease-related）”B 細胞数の蓄積を認めた [1233]。
［COVID-19 では早期に Bcl-6+TFH 細胞の生成が欠落し、液性免疫誘導の制御異常が起こっており、回復者の抗体応答の限られた持続の機序を説明するとともに、自然感染を通じた集団免疫の獲得が難しいことを示唆している。］

☆有効な SARS-CoV-2 ワクチンの緊急の必要は、良好に定義された免疫の相関値が無い中で、開発を強いられている。中和は、他の病原体に対する防御に結び付いているが、中和だけで、広範な人口において SARS-CoV-2 に対する防御を行うのに十分か否かは不明なままである。米独の研究者は、防御的液性免疫を完全に明らかにするために、中等度から重症の 193 人の入院患者（ICU に入る必要が無かった中等症の患者 82 人，ICU に入ったが生存した重症患者 76 人，COVID-19 で死亡した重症患者 35 人）における早期の液性免疫応答の進展を詳細に調べた。重症患者では、生存者，死亡者の両方で強い IgM と IgA の応答が認められたが、死亡者では IgG 応答が減弱していて、Fcγ 受容体結合と Fc エフェクター活性に欠陥があり、疾患を悪化させる液性免疫ではなく、液性免疫の発展の不備であることが分かった。早期の風邪コロナウイルスとの S2 交差反応性は重症疾患の生存に繋がっていた。一方、中等症の患者では、液性免疫応答は遅延していたが、最終的には成熟していた [1234]。
［SARS-CoV-2 感染の寛解と相関した液性免疫の異なる軌跡と早期の機能的液性免疫の必要性を明らかにしている。］

◎イスラエルの国のタスク・フォースでは、抗体検査の SARS-CoV-2 診断における有用性と限界を決定するため、7 つの抗体検査（ロッシュ，アボット，ディアソリン，ビオメリュー，ベックマン・コールター，シーメンス，マウント・サイナイ）の多施設での臨床的解析的検証を行った。イスラエル住民を代表する 2391 の陰性検体と 2020 年 3 月～5 月に集め

[1232] Atyeo, C., et al. Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survical. Immunity 2020; 53: 524-532.E4. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.020
[1233] Kaneko, N., et al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. Cell 2020; 183: 143-157.E13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.025
[1234] Zohar, T., et al. Compromised humoral functional evolution tracks with SARS-CoV-2 mortality. Cell 2020; 183: 1508-1519.E12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.052

られた 698 人の SARS-CoV-2 PCR 陽性患者の検体が解析された。免疫検査の感受性は 81.5%～89.4%で特異性は 97.7%～100%で、低い（<15%）陽感染率シナリオでの期待陽性予測率に強い影響を与えた。成人と比較して子供での偽陽性率の有意な上昇は認められなかった。疾患重症度と抗体価の間には正の相関が認められ、PCR 陽性後は最初の 8 週間での抗体価の減少は認められなかった。症候性の SARS-CoV-2 陽性患者の一部（～5%の患者）では、広い範囲の抗原，アイソタイプ，技術にわたって抗体陰性のままだった [1235]。
［商品として購入可能な自動的免疫検査は、低い感染率シナリオにおいて性能と期待陽性予測率に有意な違いがあった。20 代未満での偽陽性率は低く、既往のコロナウイルス系統からの交差免疫は、子供における疾患の軽症性の原因では無いと考えられた。最初の 8 週間は抗体価が減少しないという所見は、SARS-CoV-2 抗体の短い半減期についての幾つかの報告とは違っていた。広く人口を対象とした多数の検査を用いての 5%までの抗体陰性の無応答者は、再感染のリスクのある患者を象徴していると考えられた。］

◎液性免疫応答は、典型的には、最初に IgM 抗体応答、続いて免疫記憶に関連して IgG，IgA，IgE から成る 2 次免疫応答が起こる。フランスの研究者は、159 人の COVID-19 患者の血清, 唾液, 気管支肺胞液で抗体分泌細胞の頻度と SARS-CoV-2 特異抗体の存在を含む、SARS-CoV-2 への急性液性応答を測定した。早期の SARS-CoV-2 特異的液性応答は、IgA 抗体が優位だった。粘膜帰巣性のある IgA 形質芽細胞の末梢性の増殖が発症早期に検出され、疾患 3 週目にピークとなった。ウイルス特異的抗体応答には IgG，IgM，IgA があったが、IgA は IgG と比較してウイルス中和のより大きく貢献していた。特異的 IgA 血清抗体濃度は発症後 1 ヶ月で顕著に減少したが、中和能を持つ IgA は唾液でより長期に（発症後 49 日～73 日）検出された [1236]。
［再感染に対する至適防御と相関する抗体のタイプに関する新たな情報において、ワクチン治療法が強いが短い可能性のある IgA 応答を考慮すべきかに関する重要所見である。］

☆マサチューセッツ総合病院では、113 人の COVID-19 患者の抗体応答を調べ、挿管か死亡に至った重症例では、増加した炎症性マーカー，リンパ球減少，炎症促進性サイトカイン，高い抗 RBD 抗体レベルが認められた。抗 RBD IgG レベルは一般的には中和抗体価と相関したが、中和能の定量では、高い中和能は生存の予測因子だった。野生型 SARS-CoV-2 の中和に加え、患者の血清は最近出現した SARS-CoV-2 の D614 変異も中和することができ、両ウイルス系統よる再感染への交差防御が示唆された。しかし、SARS-CoV-2 血清は一般的に高度に相同の出現前のコウモリのコロナウイルスである WIV1-CoV との交差中和能を欠

[1235] Oved, K., et al. Multi-center nationalwide comparison of seven serology assays reveals a SARS-CoV-2 non-responding seronegative population. EClinicalMedicine 2020; 29: 100651. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100651
[1236] Sterlin, D., et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. Sci Transl Med 2021; 13: eabd2223. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd2223

き、未だ種の壁を渡っていなかった[1237]。
［中和液性免疫は疾患の進展に重要であり、また、未来のコロナウイルスによるパンデミックを防止するために広い防御的介入を開発する必要がある。］

☆IgG-Fc 末尾にある高度に保存された N 結合グリカンは、IgG の機能に必須であるが、ヒトで様々な構成をとる。低フコース化 IgG は、Fc 受容体（FcγRIIIa）の高い活動性のために、既に抗がん抗体治療に用いられている。アムステルダムの研究者は、低フコース化 IgG（ヒトの全 IgG の～6%）が殻を持つウイルスに特異的に生成されるが、一般的には他の抗原に対しては生成されないことを報告した。これは強い FcγRIIIa 応答を仲介するが、起こっているサイトカイン・ストームと免疫を介した病態を増幅する。危篤 COVID-19 患者では高いレベルの SARS-CoV-2 に対する低フコース化 IgG が認められ、炎症促進性サイトカインの放出と急性期応答を増幅していたが、軽症患者では、そうではなかった[1238]。
［抗体のグリコシル化は、COVID-19 を含む殻を持つウイルスへの免疫応答において重要な役割を持つ。］

☆SARS-CoV-2 感染後の抗体応答（陽性率，レベル，持続性）と SARS-CoV-2 抗体が免疫を付与するか否かについてのレビューでは、2020 年 1 月 1 日～12 月 15 日に報告された査読文献を検索し、66 の観察研究（n=16,525）が対象となった。主要評価項目は、RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 感染した成人における抗体陽性率，レベル，持続；再感染率，その他の抗体検査の予期しない結果だった。多くの成人では SARS-CoV-2 感染後に検出可能な IgM と IgG 抗体が出来、IgG レベルは発症後約 25 日がピークで、少なくとも 120 日検出可能なままと考えられる（中等度の確からしさ）。IgM レベルは約 20 日がピークでその後減衰する（中等度の確からしさ）。多くの成人が中和抗体を産生し、それは IgG のように数ヶ月持続すると考えられる（低い確からしさ）。高齢，疾患が重症，有症状は高い抗体レベルと相関していると考えられる（低い確からしさ）。成人の一部は SARS-CoV-2 感染後抗体が出来ないが、理由は不明である[1239]。
［再感染については、抗体陽性者に関する研究はあるが、SARS-CoV-2 感染の既往が確認される研究は無かった。］

◎常同的な抗体クローン型は健常人に存在し、中和によってウイルス感染に対する防御的免疫を提供すると考えられる。韓国の研究者は、17 人の COVID-19 患者の 13 人に、SARS-

---

[1237] Garcia-Beltran, W. F., et al. COVID-19 neutralization antibodies predict disease severity and survival. Cell 2021; 184: 476-488.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.015
[1238] Larsen, M. D., et al. Afucosylated IgG characterizes enveloped viral responses and correlates with COVID-19 severity. Science 2021; 371: eabc8378. https://doi.org/10.1126/science.abc8378
[1239] Arkhipova-Jekins, I., et al. Antibody response after SARS-CoV-2 infection and implications for immunity. Ann Intern Med 2021; 174: 811-821. https://doi.org/10.7326/m20-7547

CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に対する可変重鎖（V_H）抗体の常同的クローン型を認めた。これらの抗体クローン型は、免疫グロブリン重鎖（IGHV）3-53 または IGHV3-66、及び免疫グロブリン重鎖結合（IGHJ）6 遺伝子から成っていた。これらのクローン型は IgM，IgG_3，IgG_1，IgA_1，IgG_2，IgA_2 サブタイプを含み、最小限の体細胞変異で、SARS-CoV-2 感染後の迅速なクラス転換を示唆していた。異なる免疫グロブリン可変重鎖は広範な軽鎖と組み合わさっていて、その結果、SARS-CoV-2 spike タンパクの RBD と結合した。RBD に特異的なヒト抗体は宿主細胞への侵入を阻止することによって SARS-CoV-2 を中和することが出来た。これらの常同的中和抗体の 1 つは、in vitro において SARS-CoV-2 の臨床的分離株を用いたウイルス複製を阻害した。また、これらの V_H クローン型は、10 人の健常者の 6 人に存在していて、IgM のアイソタイプが優勢だった [1240]。
［常同的クローン型は生来の B 細胞から自然に生ずるもので、同様のウイルスへの暴露から確立される記憶 B 細胞から生ずるのではないと考えられる。これらのクローン型の迅速で常同的な増大は、それらは既に存在している故に、SARS-CoV-2 に感染した患者で起こると考えられる。］

◎スタンフォード大学の研究では、COVID-19 に罹患した SARS-CoV-2 感染患者が、早期に IGHV 遺伝子の限定されたサブセットを発現する B 細胞を集めるが、感染の最初の数週間に、より広い IGHV 遺伝子を用いた B 細胞の高度にポリクローナルな応答と、限定された体細胞変異を伴う IgG と IgA サブクラスへの広範なクラス転換へと進展することがわかった。SARS-CoV-2 感染患者の間で抗体シークエンスの集束を認め、未感染の場合の型通りのウイルスへの応答を強調していた。注意すべきは、COVID-19 患者におけるシークエンスを基にして検出された集束する B 細胞クローン型には、SARS-CoV-感染で以前報告されていたものがあり、SARS-CoV/SARS-CoV-2 に交差反応する受容体結合ドメイン（RBD）に対する特異的な抗体価が存在することが分かった [1241]。

☆ワクチンと感染は、液性免疫記憶をコードする B 細胞の形成，組織分布，クローンの進化を促進する。米国の研究者は、小児（12 の臍帯血検体と 51 人からの 93 検体）と成人（114 人）の血液及び死体の臓器提供者の組織（n=8）における個人間で共有された、収束する抗原特異的抗体遺伝子の類似のシークエンスを調べた。B 細胞記憶は異なる病原体間で異なっていた。多糖類抗原に特異的なクローンは脾臓に限られてはいなかった。成人では血液よりリンパ組織でクローンのより高い頻度とより大きなクラス転換が認められたが、小児の血液では豊富なクラス転換した収束するクローンが認められた。抗体の既報と同様

[1240] Kim, S. I., et al. Stereotypic neutralizing VH antibodies against SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain in COVID-19 patients and healthy individuals. Sci Transl Med 2021; 13: eabd6990. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd6990
[1241] Nielsen, S. C. A., et al. Human B cell expansion and convergent antibody responses to SARS-CoV-2. Cell Host Microbe 2020; 28: 516-525.E5. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.09.002

に、パンデミック前の小児には、他のコロナウイルスと交差反応する SARS-CoV-2 に対するクラス転換した収束するクローンを認めたが、成人では、そのようなクローンは稀だった[1242]。
［早期の小児期の B 細胞クローンの増殖と新たな病原体への将来の応答に対する交差反応性を示している。］

☆SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体は SARS-CoV-2 感染を防御する。しかし、他の spike タンパクのドメインに対する抗体の効果は概して分かっていない。大阪大学の研究者らは、COVID-19 患者から一連の抗 spike モノクローナル抗体をスクリーニングし、N 末端ドメイン（NTD）に対する抗体の一部が RBD の配座を開放し、それによって spike タンパクの ACE2 への結合力と SARS-CoV-2 の感染性を増強することを見出した。この感染性の増強は Fc 受容体とは独立だった。RBD を上向きの状態とするには、spike の 2 価の橋渡しが必要だった。変異解析では、感染性増強抗体は、NTD の特異的な部位を認識していた。構造解析では、全ての感染増強抗体は、NTD に同様の態様で結合していた。この感染性増強部位への抗体は、重症患者では高レベルで検出された。更に、低い頻度ながら、感染性増強部位への抗体を未感染供血者でも認めた[1243]。
［SARS-CoV-2 感染の間に、中和抗体だけでなく、増強抗体も産出される。］

◎英米の研究者は、危篤 COVID-19 患者において高率に（93%，51/55）広範に自己反応性の IgM が認め、自己反応性 IgG や IgA の頻度はより少なく、一方、健常対照者では、認められないことを示した。これら自己 IgM は in vitro では主として、肺内皮細胞や上皮細胞などの初代肺細胞を選好して認識した。IgM と補体分画 C4d が COVID-19 の死亡者の肺で豊富に認められた。COVID-19 関係自己 IgM は補体を固定化して in vitro で細胞死を誘導した。フロー・サイトメトリー，分析的プロテオノーム・マイクロアレー法，LDH 放出細胞毒性検査を組み合わせて用い、肺，血管，消化管，腎組織の細胞膜上に先行的に発現する多数の分子を含む、260 の自己抗原候補に向けた、高度な親和性の、補体を固定化する、自己反応性 IgM を同定した[1244]。
［広範な IgM を介した自己免疫反応性が重症 COVID-19 の病原性に関与していると考えられ、治療的介入の新たな標的となる可能性がある。］

[1242] Yang, F., et al. Shared B cell memory to coronaviruses and other pathogens varies in human group and tissues. Science 2021; 372: 738-741. https://doi.org/10.1126/science.abf6648
[1243] Liu, Y., et al. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. Cell 2021; 184: 3452-3466.E18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.032
[1244] Ho Wong, A. K., et al. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill patients including those with COVID-19. Cell Rep Med 2021; 2: 100321. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100321

◎感染によって誘導される抗体は、胚中心における体細胞変異を蓄積するが、そこでは同種の抗原への親和性を向上させることが出来る。米国の研究者は、感染後早期で後に回復した 5 人の患者から SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）に特異的な抗体のクローン的に関連した 6 つの独立した群を解析し、数ヶ月にわかって成熟の影響を調べた。親和性と中和力の向上に加えて、抗体の進化は、ウイルスが抵抗性を獲得する変異経路を変え、中和逃避の選択を制限していた。幾つかの抗体では、成熟は、逃避を可能とする様々な置き換えの必要性を課していた。一定の抗体では、成熟は流行している SARS-CoV-2 の懸念される変異株と非相同サルベコウイルスの中和を可能とした。抗体と抗原の構造解析では、これらの特徴は、RBD との接合部位（interface）における付加的な変動を可能とする置き換えの結果だった [1245]。
［延長した、または繰り返しの抗原暴露を通じた増加した抗体の多様性が、多様化している SARS-CoV-2 個体群や、恐らくパンデミックの脅威となる他のコロナウイルスへの防御を改善する。］

◎COVID-19 の患者は様々な疾患重症度で、無症状から集中治療の必要まで範囲が広がっている。SARS-CopV-2 特異的モノクローナル抗体は同定されているが、COVID-19 の患者の B 細胞受容体（BCR）レパートリーの全体の様相（landscape）は分かっていない。米中独の研究者は、感染期間の多様な時点にわたってバルクと血漿の B 細胞を集めて高速度シークエンスを行い、19 人の患者で、SARS-CoV-2 への B 細胞応答のシグネチャーの特徴を調べた。原則化された統計学的方法により、BCRs の異なる特徴を、異なる疾患重症度と関連付けた。患者間で共有されている 38 の有意に拡大したクローン系統を同定し、SARS-CoV-2 に特異的な応答の候補とした。単一細胞シークエンスを用い、患者間で共有されている BCRs の SARS-CoV-2 抗原決定基への反応性を検証した。更に、何人かの患者では、SARS-CoV-1 と SARS-CoV-2 に交差反応する或る BCR の自然の出現を同定した [1246]。

◎関連性の無い人が遺伝的に同様の抗体のクローンを産生し、public なクローン型として知られているが、それは健常者においても、異なる感染症への応答において認められる。米国の研究者は、SARS-CoV-2 の感染から回復した人の記憶 B 細胞、または mRNA にコードされた spike タンパクでワクチン接種した人の形質芽細胞における、37 の public なクローン型を同定した。Spike タンパクの S1 サブユニットの受容体結合ドメイン（RBD）を認識しているクローン（in vivo で防御する中和 ACE2 阻害クローンを含む）を含む 29 の public

[1245] Muecksch, F., et al. Affinity maturation of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies confers potency, breadth, and resilience to viral escape mutation. Immunity 2021; 54: 1853-1868.E7. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.07.008
[1246] Montague, Z., et al. Dynamics of B-cell repertoires and emergence of cross-reactive responses in patients with differential severities of COVID-19. Cell Rep 2021; 35: 109173. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109173

なクローンと、S2 サブユニットに結合する非 RBD 抗原決定基を認識する他のクローンを同定した。RBD を認識する抗体の一部は CR3022 と同じ結合部位だったが、変異株を中和した。一部の public クローン型の生殖細胞系列の復帰変異型は spike タンパクに効率的に結合し、これらの共通に生殖細胞系列にコードされた抗体は、積極的な認識のために事前構成されていることを示唆していた [1247]。
［大規模な数の public クローン型の同定は、SARS-CoV-2 ワクチンの効果の分子学的基礎に洞察を与え、共通したウイルスの逃避変異の選択を起こしている免疫上の圧力に光を当てる。］

◎中和抗体（NAbs）は COVID-19 の治療に有効であるが、免疫防御のメカニズムは十分に解明されていない。欧米の研究者は、生きた生体発光イメージ（BLI）を用い、ナノルシフェラーゼ（発光物質が光を放つ化学反応を触媒する酵素）で標識した SARS-CoV-2 に鼻腔から感染させた K18-hACE マウスの予防と治療において、Nab 治療のリアル・タイムでの効果をモニターした。リアルタイムのイメージでは、ウイルスは順次、マウスの鼻腔から肺に拡がり、その後全身性に脳を含む様々な臓器へ拡がり、死亡に至った。COVID-19 回復者からの高度に強力な NAbs は、3 日以内に投与された場合には、確立した感染を防御し、また、効果的に解消した。直接の中和に加えて、枯渇研究では、単球，好中球，NK 細胞との Nabs の Fc エフェクター（Fcγ R）の相互作用が、効果的に炎症応答を減退させ、免疫病理性を制限するのに必要だった [1248]。
［NAbs の Fab と Fc エフェクター機能の両方が SARS-CoV-2 に対する至適な *in vivo* 効果に必須であることを強調する。］

◎病原体への最初の暴露は、脅威を抑制し消滅させる獲得免疫応答を誘導する。未感染 B 細胞の豊富さと特異性の研究は、どのように防御的応答が起こるかの理解を推進する。米国の研究者は、8 人の抗体陰性の提供者からの、SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）を標的とする未感染 B 細胞を分離した。単一細胞 B 細胞受容体シークエンスでは、多様な遺伝子の利用と、相補性決定領域の長さに制限が無いことが分かった。未感染 B 細胞によって産生される組換え抗体のサブセットは、SARS-CoV-2 RBD に結合し、B.1.1.7，B.1.351，B.1.617.2 を含む流行している変異株や出現前のコウモリ由来のコロナウイルスである RaTG13，SHC104，WIV1 に関与していた。SARS-CoV-2 spike と複合体を形成している未感染の抗体の構造解析により、感染によって誘導される抗体に共有されている保存され

[1247] Chen, E. C., et al. Convergent antibody responses to the SARS-CoV-2 spike protein in convalescent and vaccinated individuals. Cell Rep 2021; 36: 109604. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109604
[1248] Ullah, I., et al. Live imaging of SARS-CoV-2 infection in mice reveals that neutralizing antibodies require Fc function for optimal efficacy. Immunity 2021; 54: 2143-2158.E15. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.015

た認識モードを同定した。代表的な未感染の抗体は、B 細胞活性化試験で信号を発生することが出来ることを見し、指向性進化を利用して、単一アミノ酸変化によって付与された、高い親和性の RBD との相互作用を選択することが出来た。更に、最小限に変異した、親和性の成熟した抗体は、SARS-CoV-2 を強く中和することが出来た [1249]。
［SARS-CoV-2 RBD 特異的未感染レパートリーの理解は、未来の SARS-CoV-2 変異株や出現しているコロナウイルスを認識することが出来る可能性のある応答を情報提供し、関与している防御的生殖細胞系列の応答を標的とする汎コロナウイルス・ワクチンの開発を可能にする。］

☆SARS-CoV-2 ベータ懸念される変異株（VOC）は COVID-19 患者やワクチン接種者からの主要な抗体クラスによる中和に抵抗性である。ドイツの研究者は、ベータに感染した患者の血清は、野生型ウイルスの減少した交差中和であることを示した。これらの患者からベータ特異的で交差活性を持つ受容体結合ドメイン（RBD）抗体を分離した。ベータ特異性は、VOC 特異的クローン型の募集と、ベータとオミクロンに存在する変異の適応が、通常は、これらの変異に感受性の主要抗体クラスへ起こった結果だった。ベータが誘導した交差反応抗体は、野生型が誘導した抗体と、共通した遺伝学的・構造的特徴があり、RBD の尾根を標的とした公的な VH1-58 クローン型を含んでいた [1250]。
［抗原の移行によって形成される SARS-CoV-2 への抗体応答の理解を進め、次世代ワクチンと治療の設計に意義を持つ。］

（２）抗体の持続性

☆シンガポールの研究者は、既に検証した代替的ウイルス中和検査を用いて中和抗体のレベルをモニターすることによって、COVID-19 から回復した患者を発症後 180 日まで経時的に研究した。異なる回復期における抗体の親和性と他の免疫マーカーが調べられ、臨床的特徴との関係を調べた。機械学習のアルゴリズムを用いて、中和抗体レベルの一時的な変化を 5 群に分け、中和抗体の寿命を予測するために用いた。517 人の患者に接触し、そのうち 288 人が外来での経過観察と連続した血液検体採取に同意した。164 人の患者が経過観察され解析のために適した血液検体が採取され、全部で 546 の血清検体が収集された（発症後 14 日に 64 検体，発症後 21 日に 39 検体，発症後 28 日に 127 検体，発症後 60 日に 30 検体，発症後 90 日に 158 検体，発症後 180 日に 128 の検体）。5 つの異なる中和抗体のパタ

[1249] Feldman, J., et al. Naïve human B cells engage the receptor binding domain of SARS-CoV-2, variants of concern, and related sarbecoviruses. Sci Immunol 2021; 6: eabl4852. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl5842
[1250] Reincke, S. M., et al. SARS-CoV-2 Beta variant infection elicits potent lineage-specific and cross-reactive antibodies. Science 2022; 375: 782-787. https://doi.org/10.1126/science.abm5835

ーンが同定された。陰性，この検体の間隔では 30%阻止レベルの中和抗体が出来ない人（164 人中 19 人［12%］）；迅速な減衰，発症後約 20 日から様々なレベルの中和抗体が出来るが、180 日以内に抗体陰性となる人（164 人中 44 人［27%］）；緩徐な減衰，発症後 180 日で中和抗体陽性のままの人（164 人中 52 人［29%］）；持続，ピークの中和抗体レベルに違いはあるが、中和抗体がほとんど減衰しない人（164 人中 52 人［32%］）；遅延応答，回復後期（発症後 90 または 180 日）に予期しない中和抗体の増加が認められる少数の人（164 人中 3 人［2%］）である。中和抗体の持続は重症度と炎症促進性サイトカイン，ケモカイン，成長因子の持続したレベルと相関していた。一方、T 細胞応答は、異なる中和抗体の動態群の間で類似していた。異なる減衰動態を基礎に、40 日～数十年という、中和抗体の寿命の広い範囲を明らかにする予測アルゴリズムを確立した [1251]。
［COVID-19 から回復した患者の中和抗体応答の動態は大きく異なっていて、免疫の寿命の予測は個人のレベルでのみ正しく決定できる。］

◎ドイツの研究者は、主として軽症 COVID-19 を経験した 963 人で、10 ヶ月にわたり SARS-CoV-2 抗体の動態を評価した。2,146 検体を調べ、最初に SARS-CoV-2 抗体を 94.4%の人で検出し、82%及び 79%は、それぞれ血清及び IgG 中和能があった。回復者の中和抗体には広い違いがあった。約 3%の人が例外的な SARS-CoV-2 中和を示し、これらの「エリート中和者」は SARS-CoV-1 交差中和 IgG も持っていた。多変量統計モデルでは、年齢，症候性感染，疾患重症及び性が SARS-CoV-2 中和活性を予測する鍵となる因子だった。ウイルス spike タンパクに対する反応性の消失が感染 10 ヶ月後に 13%の人で認められた。中和活性は血清では 14.7 週，純化 IgG では 31.4 週の半減期で、安定した長期の IgG 抗体応答を示していた [1252]。
［初期の SARS-CoV-2 中和抗体応答における広いスペクトラムを認め、軽症 COVID-19 の後、多くの人で 10 ヶ月間抗体が維持されていた。］

◎2020 年 6 月に開始された、ジョン・ホプキンス健康システムの 5 つの地域病院の 3015 人の医療従事者（HWs）のコホートにおいて、自然感染によって獲得された SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体の持続性を調べた研究では、参加者は血清検体を提供し、登録後 3～4 週間毎に調査（人口統計学因子と暴露など）を受けた。SARS-CoV-2 PCR 検査結果とワクチン接種データは電子的健康記録から収集し、SARS-CoV-2 の検査陽性となった HWs の利用可能な検体で、ワクチン接種前に少なくとも 1 回の抗 SARS-CoV-2 IgG 検査陽性結果があ

[1251] Chia, W. N., et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. Lancet Microbe 2021; 2: e240-e249. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00025-2
[1252] Vanshylla, K., et al. Kinetics and correlates of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans. Cell Host Microbe 2021; 29: 917-929.E4. https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.04.015

る場合に、解析対象となった。血清検体は、SARS-CoV-2 の spike タンパクの S1 サブユニットを標的とした ELISA で吸光度比を測定した。感受性と特異性の観点から内的由来の IgG のカットオフ比（>1.23）を採用し、上限は検査飽和により 11 だった。3015 人の HWs（2359 人［78.3%］の女性, 年齢の中央値 38.4 歳［IQR：31.6-50.0］）のうち、170 人（5.6%）の HWs が SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の結果があり、そのうち 94 人（3.1%）が感染後にワクチン接種前に spike 抗体検査を受けていた（PCR 検査陽性後 57 人の HWs は 1 回, 37 人が 2 回，1 人が 3 回）。94 人の HWs のうち、90 人（95%）は非ヒスパニック／ラテン，70 人（74%）は白人で、PCR 検査陽性結果の HWs の年齢の中央値は 37.5 歳（IQR：31.1-46.7）だった。PCR 検査陽性の日から 100 日以内，100～200 日，200 日を超える、それぞれ 59 人中 42 人（88%），40 人中 30 人（75%），33 人中 25 人（76%）の HWs が IgG 陽性だった。IgG 抗体は、感染後 250 日を超えて検査を受けた 72%（8/11）で陽性だった。IgG 減衰率の推計では月に 7%（95%CI：3-10）だった。感染後、複数回検査を受けた人では、参加者内の減衰率は月に 7%（3-11）だった [1253]。

A．早期の減衰

☆☆UCLA の 34 人の軽症 COVID-19 患者の抗 SARS-CoV-2 抗体の研究では、34 人のうち 31 人が 2 回 IgG レベルを測定し、3 人は 3 回測定した。最初の測定は発症後平均 37 日目（18-65）に行われ、最後の測定は発症後平均 86 日目（44-119）に行われた。初回の測定における平均 IgG レベルは 3.48 $\log_{10}$ ng/ml（2.52-4.41）だった。参加者の年齢，性，発症後初回測定までの日数，初回の $\log_{10}$ 抗体レベルを含めた線形回帰モデルに基づくと、平均変化（勾配）は-0.0083 $\log_{10}$ ng/ml/日（-0.00352-0.0062）で、観察期間中約 36 日の半減期と対応した。勾配の 95%信頼区間は-0.00115--0.0050 $\log_{10}$ ng/ml/日（半減期 26-60 日）だった [1254]。

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

☆☆バンダービルト大学病院（テネシー州，ナッシュヴィル）で成人 COVID-19 患者に直接接触している医療従事者について、2020 年 4 月 3 日～4 月 13 日（ベースライン受診）

[1253] Egbert, E. R., et al. Durability of spike immunogloblin G antibodies to SARS-CoV-2 among health care workers with prior infection. JAMA Netw Open 2021; 4: e2123256. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23256

[1254] Jzvier Ibarrondo, F., et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in person with mild Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 1085-1087. https://doi.org/10.1056/nejmc2025179

と 6 月 2 日～6 月 27 日（60 日後受診）に抗体検査のための採血を行った研究では、ベースライン採血で 249 人の参加者（64.5%が女性，91.6%が白人，年齢の中央値 33 歳［範囲 21-70 歳］）検体を得られ、230 人（92%）が 2 回目の採血のために戻ってきた。42.2%が看護師，34.5%が医師，16.5%が他の医療従事者だった。ベースラインにおいて 19 人（7.6%）で抗 SARS-CoV-2 抗体が検出された。これらのうち、8 人（42%）は 60 日目にも閾値を超える抗体を維持していたが、11 人（58%）では抗体陰性となった。したがって、抗体陽性率はベースラインの 7.6%（19/249）から 3.2%（8/249）へ変化した。抗体陽性のままでいた 8 人のうち 6 人（75%）はベースライン受診前に症状があったが、2 人（25%）は無症状だった。抗体が閾値以下に減少した 11 人のうち 5 人（45%）はベースライン受診前に症状があったが、6 人（55%）は無症状だった。ベースラインで抗体陽性だった 19 人全員で 60 日目には抗体が低下していた。60 日目にも抗体陽性だった参加者は、60 日目に閾値以下となった参加者と比較して、ベースラインにおいて閾値に対するシグナルの割合が高かった（平均［範囲］4.8［1.9-6.2］対 1.4［1.1-2.3］）。抗体陽性のままでいた参加者の閾値に対するシグナルの割合の平均はベースラインの 4.8 から 60 日目の 2.3 へ、抗体レベルが閾値以下となった参加者でベースラインの 1.4 から 60 日目の 0.6 に低下した [1255]。
［用いた検査法は SARS-CoV-2 spike タンパクに対する ELISA 法で、1：100 の希釈で、背景補正の後の閾値に対するシグナルが 1.0 以上の場合に陽性と判定していて、この閾値において、この検査法の感受性は 96%、特異性は 99%だった。］

◎アテネにおける回復期血清の役割を調べる第 2 相試験に参加した 259 人の供血者について、スクリーニング時と血漿交換時に、抗 SARS-CoV-2 (S1 領域) IgG と IgA の検出検査が行われた。初発症状または RT-PCR 検査陽性（無症状患者）の日からスクリーニング日までの期間の中央値は 62 日だった。IgG 抗体は 229 人（88%）の供血者で検出された。今日までに 229 人の供血者のうち最初の 74 人で血漿交換が行われ、スクリーニング日から血漿交換日までの期間の中央値は 12 日（範囲 8-19 日）だった。スクリーニング時と血漿交換時の間で、IgG と IgA の抗体価の有意な減少が認められた（6.67［IQR：4.29-10.45］対 6.09［3.95-9.10］，p<0.001）[1256]。
［COVID-19 から回復した患者での抗 SARS-CoV-2 抗体レベルは速やかに減少し、回復期血清の研究では血漿交換時の新たな抗体価測定が必要である。］

☆国際医療センターでは、81 人の Covid-19 患者（46 人は軽症，19 人は酸素吸入を受けている中等症，16 人は挿管されている重症）で抗 SARS-CoV-2 spike タンパク抗体の抗体価

[1255] Patel, M. M., et al. Change in Antibodies to SARS-CoV-2 over 60 days among health care personnel in Nashville, Tennessee. JAMA 2020; 324: 1781-1782. https://doi.org/10.1001/jama.2020.18796
[1256] Terpos, E., et al. Loss of anti-SARS-2 antibodies in mild Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 1695. https://doi.org/10.1056/nejmc2027051

を ELISA 法で測定した。各検体は 3 回検査され、全測定値は陽性対照検体の平均値によって標準化された。抗体価は、軽症または中等症の患者より重症例で高い傾向にあった。しかし、軽症例だけでなく、中等症や重症の患者でも、発症 60 日後には抗体価は減少するようだった。重症例では抗体価はより高いが、それらは次第に減衰すると考えられた [1257]。

◎スタンフォード大学では、COVID-19 の 79 人の入院患者と 175 人の SARS-CoV-2 に感染した外来患者と無症状者からの 983 の経時的な血漿検体を解析した。このコホートでは、25 人が病態によって死亡した。軽症の外来患者では重症患者に対して、ヌクレオカプシド抗体に比較して Spike タンパクの S1 や受容体結合ドメイン（RBD）を標的とする IgG の割合が高かった。血漿抗体の増加はウイルス RNA 血症の減少と相関したが、急性疾患の抗体応答は入院患者の予後を予測するには不十分だった。偽ウイルス中和検査と RBD と ACE2 の相互作用を阻止する抗体の計測可能 ELISA 測定は、患者の RBD に対する IgG 抗体価と良く相関した。外来患者と無症状者の IgG を含む SARS-CoV-2 抗体は、感染後 5 ヶ月のまでの観察で進行性に減少した [1258]。

☆スイスと米国の研究では、647 人の SARS-CoV-2 感染被験者のコホートの中で、SARS-CoV-2 の spike タンパクと核タンパクへの抗体応答の大きさと中和抗体の抗体価が、臨床スコアと相関していた（重症ほど高い）。受容体結合ドメイン（RBD）は免疫優勢であり、SARS-CoV-2 の免疫血清における中和活性の 90%が標的としていた。全体として、RBD 特異的血清 IgG 抗体価は半減期 49 日で減衰したが、一部の個人では中和抗体の抗体価と親和性は時間と共に増加し、親和性の成熟と一致していた。RBD の抗原のマップを構造化し、RBD の異なる抗原決定基に特異的な血清抗体を血清学的に定量することで、2 つの主要な受容体結合モチーフの抗原部位を同定した [1259]。
［この研究は、受容体結合モチーフの免疫優勢を示し、COVID-19 のワクチン・治療法の設計に役立つ。］

◎確認された SARS-CoV-2 感染の 210 人（106 人は軽症か無症候，104 人は入院）を対象とした解析では、軽症か無症候の患者では中和活性が低下したが有意ではなく、それが発症または診断から 6 ヶ月続いた。入院患者ではより高い中和力価であったが、2 相性に減少し、初期には急速に減少したが、80 日目からは有意に緩徐な減少となった。初期の減衰に

[1257] S. Kutsuna, et al. Loss of anti-SARS-2 antibodies in mild Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 1695-1696. https://doi.org/10.1056/nejmc2027051
[1258] Röltgen, K., et al. Definition of features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. Sci Immunol 2020; 5: abe0240. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe0240
[1259] Piccoli, L., et al. Mapping neutralization and immunodominance sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. Cell 2020; 183: 1024-1042.E21. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.037

もかかわらず、入院患者の 6 ヶ月後の中和活性は軽症患者よりも高かった。中和活性の中期の緩徐な減衰は、抗 RBD，S2，NP 抗体力価の急な傾斜と対照的で、それらは経過観察期間にわたって減衰が持続していた [1260]。

B．一定期間の維持

☆☆アイスランドでは、定量的 PCR（qPCR）検査での COVID-19 の診断後 4 ヶ月までの 1237 人から集めた 2102 検体，SARS-CoV-2 への暴露歴のある 4222 人の隔離された人，暴露歴の不明な 23,452 人の SARS-CoV-2 に対する抗体を調べた。SARS-CoV-2 から回復した 1797 人の中では、検査を行った 1215 人中 1107 人（91.1%）で抗体陽性だった。qPCR による診断後 2 ヶ月の間、2 つの汎 Ig 検査での抗ウイルス抗体の抗体価は上昇し、研究終了まで維持された。隔離された人では、2.3%が、暴露歴不明な人では 0.3%が抗体陽性だった。アイスランドでは、SARS-CoV-2 に 0.9%が感染していて、感染の致死率は 0.3%と推計された。また、全 SARS-CoV-2 感染の 56%が qPCR で診断されており、14%は qPCR 検査を受けていない（または検査を受けていても陽性にならなかった）隔離された人で起こっており、30%は隔離されておらず、qPCR でも診断されていない人で起こっていると推計された [1261]。
［SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス抗体は診断後 4 ヶ月減衰しなかった。SARS-CoV-2 感染者の 44%は qPCR で診断されていない。30,576 人の血清検体における抗体検査を 6 つの検査方法で行い、抗体陽性率の適切な測定は 2 つの汎 Ig 検査であると決定している。］

☆☆マウント・サイナイ病院の研究では、30,082 人のスクリーニング・データを基に、軽症～中等症の COVID-19 患者の大部分はウイルスの spike タンパクに対する強い IgG 抗体応答を起こしていることが分かった。抗体価は約 5 ヶ月間、相対的に安定しており、抗 spike 結合力価は、正規の SARS-CoV-2 の中和と有意に相関していた。抗体陽性となった人の 90%を超えて、中和抗体応答が検出された。これらの力価は感染後数ヶ月間、相対的に安定を維持した [1262]。
［マウント・サイナイ病院の ELISA は、高い感受性（92.5%），特異性（100%），陽性的中率（100%），陰性的中率（99.6%）を持つことが検証されている。］

☆トロント大学では、COVID-19 確定患者の発症後 3-115 日にわたる急性期と回復期の患者の血清と唾液の SARS-CoV-2 spike タンパク（全長の 3 量体）と受容体結合ドメイン（RBD）

[1260] Pradenas, E., et al. Stable neutralizing antibody levels six months after mild and severe COVID-19 episode. Med 2021; 2: 313-320.E4. https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.01.005
[1261] Gudbjartsson, D. F., et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. N Engl J Med 2020; 383: 1724-1734. https://doi.org/10.1056/nejmoa2026116
[1262] Wajnberg, A., et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. Science 2020; 370: 1227-1230. https://doi.org/10.1126/science.abd7728

への IgG，IgA，IgM 応答を ELISA 法で測定し、陰性対照と比較した。抗 SARS-CoV-2 抗体応答は血清と唾液で迅速に検出され、IgG レベルのピークは発症後 16-30 日だった。経時的な分析では、抗 SARS-CoV-2 IgA と IgM 抗体は急速に減衰するが、IgG は発症後 105 日まで両方の体液で比較的安定したままだった。spike と RBD への血清の IgG，IgM 及び弱い程度ながら IgA 抗体応答は、それぞれの唾液検体での抗体応答と正相関した [1263]。
［血清と唾液の SARS-CoV-2 への IgG 抗体は COVID-19 患者の多くで少なくとも 3 ヶ月維持される。血清 IgG 応答との相関に基づけば、唾液の IgG 応答も全身性の SARS-CoV-2 への免疫の代替手段となると考えられる。］

☆ハーバード大学では、SARS-CoV-2 に感染した 343 人（そのうち 93%は入院患者）の北米人の SARS-CoV-2 spike（S）タンパク受容体結合ドメイン（RBD）への血漿 and/or 血清抗体応答を発症後 122 日まで測定し、パンデミック前に得た 1548 人の血液検体と比較した。抗体陽性の閾値を 100%の特異性となるようにすると、発症後 15～18 日後の患者における検出の感受性は IgG について 95%，IgA について 90%，IgM について 81%だった。全 3 種の抗体の種類で抗体陽転までの期間の中央値はほぼ 12 日だったが、RBD に対する IgA と IgM 抗体の持続期間は短く、再度抗体陰性化までの期間の中央値は発症後 71 日及び 49 日だった。反対に、抗 RBD IgG 応答の減衰は 90 日に渡って緩徐で、この間に 3 人の抗体陽性者が再陰性化しただけだった。SARS-CoV-2 RBD に対する IgG 抗体は抗 S 中和抗体の抗体価と強く相関し、抗 S 中和抗体は発症後 75 日にわたってほとんど減少しなかった。SARS-CoV-2 RBD を標的とする抗体と、他の広く循環しているコロナウイルス（HKU1，229E，OC43，NL63）とに交差反応性を認めなかった [1264]。
［RBD を標的とした抗体は以前と最近の感染の良いマーカーであり、3 種の抗体の鑑別測定は以前と最近の感染を見分ける助けになる。IgG 応答は感染後の最初の数ヶ月は持続し、中和抗体と高度に相関する。］

◎ドイツの研究における 151 人の供血者から得た回復期血漿検体における抗 SARS-CoV-2 IgA 及び IgG 抗体の経時的なプロファイルでは、発症後 50-60 日までは IgA は高レベルを維持し、IgG も上昇したままで、発症後 120 日目でも僅かに下がる程度だった [1265]。

◎ツーソン大学では、SARS-CoV-2 に対する免疫と関係する因子を明らかにするため、75

[1263] Isho, B., et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigen in COVID-19 patients. Sci Immunol 2020; 5: eabe5511. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe5511
[1264] Iyer, A. S., et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. Sci Immunol 2020; 5: eabe0367. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe0367
[1265] Bölke, E., et al. Loss of anti-SARS-CoV-2 antibodies in mild Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 1694-1695. https://doi.org/10.1056/nejmc2027051

人の様々な病期の PCR 検査で確定した COVID-19 患者の血清検体，54 の回復期の検体，24 の健常人の検体を用いて SARS-CoV-2 抗体検査を行った。軽症の COVID-19 症例と比較して、重症患者では、ウイルス中和抗体価とヌクレオカプシド（N）・タンパクと spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体が上昇していた。年齢と性は余り関係が無かった。無症状症例を含む全例で、PCR 検査で確認されてから 2 週間までに抗体陽転が認められた。Spike の RBD と S2 の抗体と中和抗体は、発症後 5-7 ヶ月の間検出できたままだったが、α-N の抗体の力価は減退した。地域共同体の 5882 人の検査では、RBD と S2 に抗体が反応するが、中和抗体を欠くのは 1 検体だけだった。この迫真性は、RBD と S2 の一方だけでは達成されなかった。幾つかの独立した検査を包含することは、低い抗体陽性率の共同体での抗体検査の正確性を向上させ、抗原による抗体動態の違いを明らかにした。中和抗体は、SARS-CoV-2 感染の後、少なくとも 5～7 ヶ月は安定して産出されると考えられる [1266]。

☆☆武漢における抗 SARS-CoV-2 抗体の維持に関する人口ベースの経時的領域横断的研究では、多段階人口階層化クラスター無作為サンプリング法で、武漢の 13 地域から 100 の共同体を体系的に選択した。世帯が各共同体から体系的に選択され、世帯全員が共同体の健康施設へ招集された。2019 年 12 月 1 日から少なくとも 14 日間武漢に住んでいたことが参加条件だった。全参加者は、人口統計的・臨床的質問の標準的電子的調査と COVID-19 関連の症状または COVID-19 の診断の自己報告を完了した。免疫学的検査のための採血は 2020 年 4 月 14 日～15 日と、6 月 11 日～13 日，10 月 9 日～12 月 5 日の 2 回の経過観察訪問時に行われた。4600 世帯が無作為に選択され、3599 世帯（78.2%）の 9702 人がベースライン訪問し、解析に十分だった。9542 人の参加者のうち 532 人（5.6%）が SARS-CoV-2 に対する汎免疫グロブリン検査が陽性で、ベースラインの補正された人口の抗体陽性率は 6.92%だった（95%CI：6.41-7.43）。汎免疫グロブリン検査で陽性だった 532 人のうち 437 人（82.1%）は無症状だった。ベースラインにおいて、532 人のうち 69 人（13.0%）は IgM 抗体，84 人（15.8%）は IgA 抗体，532 人（100%）が IgG 抗体，212 人（39.8%）が中和抗体が陽性だった。4 月における中和抗体の有る汎免疫グロブリン陽性者の割合は、2 回の経過観察訪問においても安定したままだった（6 月は 44.6%［162/363］，10 月～12 月が 41.2%［187/454］）。3 回の訪問に全出席し汎免疫グロブリン陽性だった 335 人のデータでは、中和抗体レベルは、研究期間中有意に減少しなかった（ベースラインで中央値 1/5.6［IQR：1/2.0-1/14.0］vs 1 回目の経過観察時で 1/5.6［1/4.0-1/11.2］，p=1.0；2 回目の経過観察時で 1/6.3［1/2.0-1/12.6］，p=0.29）。しかし、中和抗体の抗体価は無症候者において、確認された症例や有症候者よりも低かった。IgG 抗体の抗体価は経時的に減少したが、IgG

[1266] Ripperger, T. J., et al. Orthogonal SARS-CoV-2 serological asays enable surveillance of low prevalence communities and reveal durable humoral immunity. Immunity 2020; 53: 925-933.E4. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.004

抗体の有る人の割合は、実質的に減少しなかった（確認された症例においてはベースラインで 100%［30/30］から 2 回目の経過観察時で 89.7%［26/29］，有症状者においてはベースラインで 100%［65/65］から 2 回目の経過観察時で 92.1%［58/63］，無症候者で 100%［437/437］から 2 回目の経過観察時で 90.9%［329/362］）[1267]。

☆長期に生存する骨髄形質細胞（BMPCs）は防御抗体の持続的で必須の源泉である。SARS-CoV-2 から回復した人は、再感染の顕著に低下したリスクである。しかし、抗 SARS-CoV-2 血清抗体は感染後数ヶ月で急速に低下すると報告されており、長期に生存する BMPCs が生成されておらず、ウイルスに対する液性免疫は短期的ではないかという懸念を起こしている。ワシントン大学の研究者らは、軽症の感染を経験した患者（n=77）で、血清抗 SARS-CoV-2 spike（S）抗体は感染後最初の 4 ヶ月で急速に低下するが、次の 7 ヶ月にわたってより緩徐に減少し、少なくとも 11 ヶ月検出できることを示した。抗 SARS-CoV-2 S 抗体の抗体価は、感染後 7～8 ヶ月において、18 人の SARS-CoV-2 回復患者の骨髄吸引で得られた S 特異的 BMPCs の頻度と相関していた。S 特異的 BMPCs は SARS-CoV-2 感染の既往の無い 11 人の健常者の吸引では認められなかった。S に結合する BMPCs は活動を休止していて、それらが長期生存分画の一部であることを示唆していた。それと一貫して、S タンパクに対する循環中の休止記憶 B 細胞が回復者で検出された [1268]。
［SARS-CoV-2 感染は、ヒトで強い抗原特異的な長期に生存する液性免疫応答を誘導する。］

◎SARS-CoV-2 に対する抗体価は、時間とともに緩徐に減衰するが、日本（国立感染症研究所等）の研究者は、時間が、どのように抗体の強さに影響するかを調べた。抗体の成熟が、持続可能な中和活性や元の SARS-CoV-2 や新興の懸念される異株（VOCs）に対する防御に及ぼす影響を調べるため、SARS-CoV-2 感染後 1～10 ヶ月の回復者血漿中の受容体結合ドメイン（RBD）特異的 IgG 抗体を解析した。全体の RBD IgG と中和抗体の経時的評価で、全体の IgG 抗体価は減衰するが、元の SARS-CoV-2 への抗体当たりの中和力が改善していて、抗体応答の成熟を示唆していた。親和性が成熟したウイルスの保存された部位への抗体は、維持されて誘導されていた。正規のウイルスを用いた中和検査では、元の SARS-CoV-2 を中和出来る早期の抗体は、B.1.351（501Y.V2）と B.1.1.28.1（501Y.V3）変異株に対しては限られた反応性だった。後期の回復者からの抗体は、VOCs に対する増加した中和能力があり、血漿中の交差中和抗体の持続を示唆していた [1269]。

[1267] He, Z., et al. Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. Lancet 2021; 397: 1075-1084. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00238-5
[1268] Turner, J. S., et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. Nature 2021; 595: 421-425. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03647-4
[1269] Moriyama, S., et al. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. Immunity 2021; 54: 1841-1852.E4. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.015

［SARS-CoV-2 への抗体応答の成熟は、流行している変異株への交差中和能を強めていて、抗体価の減衰は、防御の低下の指標とはならないかもしれないことを示唆していた。］

◎抗体が Fc 領域を介して免疫細胞と関与する能力は多くの感染症を防ぎ、抑制するのに重要である。COVID-19 からの回復期間のそのような抗体の進化は良く分かっていない。オーストラリアの研究者は、SARS-CoV-2 spike（S）発現細胞に対する Fc 依存性抗体機能を測定する検査を開発し、主として軽症～中等症の COVID-19 の患者からの感染後 149 日まで、連続した検体を検査した。Fcγ受容体と関与することの出来る S 特異的抗体は、経時的に減衰し、S 特異的 ADCC（antibody-dependent cellular cytotoxicity）及び抗体依存性貪食（ADP：antibody dependent phagocytosis）活性は、それに伴って感染後 4 ヵ月の間に減衰していた。ADCC と ADP 活性には有意な減衰が認められたが、調べられた最終時点までほぼ全員（94%）の患者で検出可能なままで、中和活性（70%）とは対照的だった。ヒト・コロナウイルスの spike に対して交差反応する抗体は感染後に増加していた [1270]。
［SARS-CoV-2 の再感染に対する防御に Fc のエフェクター機能が寄与する程度は分からないが、Fc エフェクター機能を持つ抗体は、中和抗体より長期に持続することを示している。］

○現行の抗体検査は spike（S）の全長，受容体結合領域（RBD），核タンパク（NP）を基質として用いている。米国の研究者は、医療従事者（HCWs）からの検体を用い、研究グレードの RBD と spike に基づく酵素結合免疫吸着検査（ELISA），RBD と spike に基づく ELISA の市販品，NP に基づく化学発光微粒子免疫検査の市販品を用いた抗体応答の経時的分析を実施した。パンデミック早期の HCWs での抗体陽性率は約 28%で、RBD と spike に基づく ELISAs では、良好な相関が認められた。NP に基づく検査と、RBD と spike の両方に基づく検査の間の相関は控えめだった。HCWs での抗体レベルは経時的に減衰したが、RBD と spike に基づく検査で測定された全体の抗体陽性率は変化は無く、一方、NP に反応する抗体陽性率は有意に減少した。更に、RBD と spike に基づく検査は効果的にワクチン接種者における抗体陽性化を検出した [1271]。
［SARS-CoV-2 への抗体の大きさと持続を調べるための異なる抗体検査の力を強化する。］

◎中和抗体応答は、再感染に対する防御の最も良い利用可能な相関因子である。香港の研究者は、RT-PCR で確認された 124 人のコホートから発症後 386 日までの期間の血清を集め、中和検査の代理である 50%ウイルス・プラーク減少中和検査（$PRNT_{50}$）を用いた SARS-CoV-2 への抗体と spike 受容体結合ドメイン（RBD）結合抗体を調べた。患者は 2020 年 1

[1270] Lee, W. S., et al. Decay of Fc-dependent antibody function after mild to moderate COVID-19. Cell Reps Med 2-21; 2: 100296. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100296
[1271] Carreño, J. M., et al. Longitudinal analysis of SARS-CoV-2 seroprevalence using multiple serology platforms. iScience 2021; 24: 102937. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102937

月 21 日～2021 年 2 月 16 日に募集され、経過観察検体は 2021 年 3 月 9 日まで集められた。経時的な抗体減衰の割合は低かったため、発症後 90 日を超える 62 人の患者から集めた 115 の血清の減衰を線形に適合させ、症候性患者では、$PRNT_{50}$ 抗体が発症後約 1,717 日検出可能なままであり、50%防御を与えるレベルが約 990 日維持されると見積もった。これは新興ウイルス変異株で影響される可能性があった。PRNT 抗体価は子供でより早く減衰した。$PRNT_{50}$ 抗体価と代理ウイルス中和検査の阻止%の間に高レベルの相関が認められた [1272]。
［症候性 COVID-19 では、抗原的に類似したウイルスの再感染からのを比較的長く生きる防御が起こる。］

◎最も早期の感染源である武漢における感染後約 1 年の 248 人の COVID-19 回復者からの血清を調べた研究では、SARS-CoV-2 IgG は多くの患者で良好に維持されていて、元の系統と B.1.1.7 変異株の感染を中和することが出来た。しかし、患者特異的な態様で、他の調べた変異株については様々な程度の免疫逃避が認められ（特に B.1.351 と B.1.617.2）、その中には、顕著に広い中和能を示す患者もいた。免疫逃避は、大きく幾つかの重要な spike 変異（L452R，K417N，E484K，L452R/E484Q）によっていた [1273]。

☆感染後 12 ヶ月の回復患者における元の SARS-CoV-2 系統と変異株への液性及び T 細胞応答の持続と機能を調べた中国の経時的コホート研究では、COVID-19 から回復し、2020 年 1 月 7 日～5 月 29 日に武漢の中国医科学院の武漢伝染病診断治療研究所から退院した患者を募集した。患者は 2020 年 12 月 16 日～2021 年 1 月 27 日に経過観察受診をした。最初の感染から 12 ヶ月後の SARS-CoV-2 ヌクレオ・タンパク，Spiek タンパク，受容体結合ドメイン（RBD）に対する IgM，IgA，IgG 抗体の存在を、ELISA を用いて評価した。元の SARS-CoV-2 系統，D614G，ベータ（B.1.351），デルタ（B.1.617.2）変異株に対する中和抗体は、血漿検体の一部で微小中和検査を用いて解析した。SARS-CoV-2 特異的記憶 T 細胞応答の強さと幅は IFNγ酵素結合免疫吸着スポット検査（ELISpot）と細胞内サイトカイン染色（ICS）検査を用いて解析した。抗体応答と T 細胞応答（IFNγ，IL-2，TNFα）は年齢と疾患重症度で解析した。抗体価はまた、後遺症の症状によっても解析した。1096 人の患者を登録し、289 人（26.4%）は中等症の最初の疾患，734 人（67.0%）は重症の最初の疾患，73 人（6.7%）は危篤の最初の疾患だった。ペアになった血漿は微小中和検査のために経過観察受診の間に 141 人の患者から集めた。PBMCs は 12 ヶ月経過観察受診において 141 人中 92 人から集め、そのうち 80 を ELISpot で、92 を ICS で解析し、SARS-CoV-

[1272] Lau, E. H. Y., et al. Long-term persistence of SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses after infection and estimates of the duration of protection. EClinicalMedicine 2021; 41: 101174. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101174
[1273] Li, Q., et al. Antibody neutralization to SARS-CoV-2 and variants after one year in Wuhan, China. Innovation 2022; 3: 100181. https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100181

2 特異的記憶 T 細胞応答を検出した。N-IgG（899［82.0%］），S-IgG（1043［95.2%］），RBD-IgG（1032［94.2%］）及び中和抗体（81.6%［115/141］）は、最初の感染から 12 ヶ月後に、ほとんどの人で検出された。中和抗体は 60 歳未満の多くの人で最初の感染から 6 ヶ月及び 12 ヶ月後に安定したままだった。多機能的な T 細胞応答が調べた全ての SARS-CoV-2 ウイルス・タンパクについて検出された。異なる症状の重症度で人の T 細胞応答の強さとサイトカインのプロファイルに違いはなかった。更に、D614G，ベータ，デルタのウイルス系統への抗体と T 細胞応答の両方を調べた。D614G とデルタ変異株への低下した in-vitro 中和抗体応答の程度は、SARS-CoV-2 感染後の中和抗体価と相関していたが、ベータ変異株ではそうではなかった。ベータ変異株への乏しい中和抗体応答を認め、115 人の患者のうち 83 人（72.2%）では全く応答が認められなかった。更に、デルタ変異株に対する回復患者血漿の中和抗体価の低下は、D614G 変異株に対する低下と同様で、ベータ変異株に対する低下より低かった。対照的に、多くの人で、T 細胞応答はベータ変異株に対しても交差応答していた。重要なことに、T 細胞応答は、最初の感染から 12 ヶ月後に、SARS-CoV-2 への中和抗体応答が無くなった全員で検出できた [1274]。

（３）記憶Ｂ細胞

◎回復期に血清抗体が減衰するため、SARS-CoV-2 感染後に持続的免疫に疑問が呈されている。しかし、機能的免疫は長期間生きる記憶 T 細胞と記憶 B 細胞（Bmem）によって仲介される。メルボルンの研究者は、蛍光ラベルされた spike 受容体結合ドメイン（RBD）とヌクレオカプシド・タンパク（NCP）の 4 量体を作製し、COVID-19 患者における SARS-CoV-2 に特異的 Bmem 細胞の生存期間と免疫表現型を調べた。発症後 4 日～242 日目の 25 人の COVID-19 患者から 36 の血液検体を採取した（11 はペア検体）。RBD と NCP に対する血清 IgG は全患者で同定されたが、抗体レベルは発症後 20 日目には減衰し始めた。RBD と NCP に特異的 Bmem 細胞は主として IgM+または IgG1+を発現し、150 日目まで上昇を続けた。RBD 特異的 IgG+ Bmem 細胞は主として CD27+で細胞数は循環している濾胞性ヘルパーT 細胞数と有意に相関していた。したがって、SARS-CoV-2 抗体応答は RBD または NCP 特異的 Bmem 細胞が持続している中で回復期に縮小していた [1275]。

☆米国の研究者は、感染後 6 ヶ月以上の 43 検体を含む 188 人の COVID-19 症例からの 254

[1274] Guo, L., et al. SARS-CoV-2-specific antibody and T-cell responses 1 year after infection in people recovered from COVID-19: a longitudinal cohort study. Lancet Microbe 2022; 3: E348-E356. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00036-2

[1275] Hartley, G. E., et al. Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence. Sci Immunol 2020; 5: abf8891. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf8891

の検体で SARS-CoV-2 への循環中の免疫記憶の様々な分画を解析した。Spike タンパクに対する IgG は 6 ヶ月以上、比較的安定だった。Spike 特異的記憶 B 細胞は発症後 6 ヶ月の時点で、発症後 1 ヶ月の時点よりも多かった。SARS-CoV-2 特異的 CD4+T 細胞と CD8+T 細胞は、3〜5 ヶ月の半減期で減衰した [1276]。
［抗体，記憶 B 細胞，SARS-CoV-2 を記憶している CD4+T 細胞と CD8+T 細胞を統合的態様で研究することにより、SARS-CoV-2 の免疫記憶の各分画が異なる動態を示していることが分った。］

☆ハーバード大学と MIT では、有症状 COVID-19 患者 92 人における SARS-CoV-2 への経時的な抗体応答を調べた。SARS-CoV-2 に対する抗体応答は広い幅で単峰性に分布していて、症状の重症度はウイルス特異的抗体の大きさと直接に相関していた。軽症患者の SARS-CoV-2 抗体応答は無視出来る程度から強いものまで幅広かった。100 日まで経時的に経過観察された 69 人では抗体持続動態において顕著な不均一性を示した。ウイルス特異的 IgG は、ほとんどの患者で実質的に低下したが、或る異なる一部では、最初の抗体の大きさが同程度であったのにかかわらず、同じ時期に抗体レベルは安定しているか増加していた。これらの増加する応答の患者は有症状の COVID-19 から迅速に回復し、ウイルス特異的記憶 B 細胞の抗体遺伝子の体細胞性変異が増加しており、事前に活性化された CD4+細胞の高い頻度が持続していた [1277]。
［迅速な症状の消失を異なる抗体持続動態と結び付ける優れたな免疫表現型を明らかにした。］

☆多くの患者は軽症の症候性 COVID-19 を経験するが、これが免疫に役立つ持続的免疫記憶を誘導は不明である。米国の研究者は、軽症 COVID-19 から回復した患者の経時的検査を行い、多面的な SARS-CoV-2 に特異的な免疫学的記憶を維持するか否かを決定した。回復した患者では、少なくとも 3 ヶ月持続する SARS-CoV-2 に特異的な IgG 抗体, 中和血漿, 記憶 B 細胞，記憶 T 細胞が生じていた。更に、SARS-CoV-2 に特異的な IgG 記憶 B 細胞は時間の経過とともに増加していた。また、SARS-CoV-2 に特異的な記憶リンパ球は抗ウイルス機能を持つ特徴を発揮していて、記憶 T 細胞はサイトカインを分泌して抗原との再遭遇で拡大し、記憶 B 細胞はモノクローナル抗体として発現した際にはウイルスを中和することの出来る受容体を発現していた [1278]。
［軽症 COVID-19 は抗ウイルス免疫の機能的特徴を維持し発揮する記憶リンパ球を誘導す

[1276] Dan, J. M., et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science 2021; 371: eabf4063. https://doi.org/10.1126/science.abf4063
[1277] Chen, Y., et al. Quick COVID-19 healers sustain anti-SARS-CoV-2 antibody production. Cell 2020; 183: 1496-1507.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.051
[1278] Rodda, L. B., et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. Cell 2021; 184: 169-183.E17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.029

る。]

☆☆抗体のレベルは時間とともに低下するが、再感染時に呼応して抗体を産生する記憶 B 細胞の性格と質は分っていない。米国とスイスの研究者は、感染後 1.3 ヶ月及び 6.2 ヶ月の 87 人の個人で液性記憶応答を調べた。Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に対する IgM，IgG 抗体の抗体価は有意に減少するが、IgA はより影響が少なかった。同時に、血漿の中和活性は擬似ウイルス検査で 5 倍減少した。反対に、RBD 特異的記憶 B 細胞は不変だった。記憶 B 細胞は 6.2 ヶ月後にはクローンの回転が起こっていて、発現する抗体は、より大きな体性過剰変異があり、RBD の変異に対して増加した強さと抵抗性があり、液性応答の持続的な進化を示していた。免疫蛍光法や PCR を用いた COVID-19 発症 4 ヶ月後の無症状の個人の小腸の生検の解析では、14 人の参加者のうち 7 人で小腸における SARS-CoV-2 核酸と免疫反応性の持続が明らかになった [1279]。
［感染 1.3 ヶ月と 6.2 ヶ月の間に、記憶 B 細胞の SARS-CoV-2 に対する応答は、抗原の持続と一致する態様で進化していた。]

☆☆パンデミックの抑制策の進歩は、より伝播性で抗体に抵抗性であると考えられる変異株の出現によって遅延させられている。米国の研究者は、感染後 1.3，6.2，12 ヶ月後に調べられた 63 人の COVID-19 回復者のコホート（そのうち 41%は mRNA ワクチンも接種）について調べた。ワクチン接種無しに、SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）に反応する抗体，中和活性，RBD 特異的記憶 B 細胞数は、6 ヶ月～12 ヶ月に比較的安定していた。ワクチン接種は液性免疫の全ての成分を増加させ、また予期されたように、懸念される変異株に対する血清中和活性を起こし、それは、未感染の人のワクチン接種によって獲得される元の Wuhan Hu-1 株に対する中和活性に匹敵するか上回る強さだった。これら広い基底の応答の基礎にあるメカニズムは、続いている抗体体細胞変異，記憶 B 細胞クローンの回転，懸念される変異株で認められる変異を含む SARS-CoV-2 RBD 変異に例外的な抵抗性を持つモノクローナル抗体の産生などだった。更に、広範な強い抗体を発現している B 細胞クローンは経時的にレパートリーの中で選択的に保持されていて、ワクチン接種後劇的に増大した [1280]。
［COVID-19 回復者の免疫は非常に長く続いていて、利用可能な mRNA ワクチンを接種した回復者は、循環している SARS-CoV-2 変異株に対して防御的な抗体と記憶 B 細胞を産生する。]

[1279] Gaebler, C., et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature 2021; 591: 639-644. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w
[1280] Wang, Z., et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. Nature 2021; 595: 426-431. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9

☆フランスの研究者は、軽症～重症 COVID-19 患者（重症者 21 人と軽症者 18 人）の 6 ヶ月までの B 細胞の単一細胞とレパートリーのプロファイリングを経時的に行った。SARS-CoV-2 に特異的な活性化された B 細胞のクローンは、早期の抗体分泌細胞の増殖と持続的な同時的な胚中心応答を刺激した。事前に存在する交差活性を持つ季節性ベータ・コロナウイルス特異的クローンを含む高度に変異した記憶 B 細胞が応答の早期に集められたが、SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインに特異的な中和活性を持ったクローンは時間とともに蓄積し、後期の顕著に安定な記憶 B 細胞のプールに寄与した。これらの細胞では、可変領域の遺伝子の体細胞変異の明かな蓄積が経時的に認められ、胚中心の成熟を強調した [1281]。
［抗原による活性化は持続し、SARS-CoV-2 感染後 6 ヶ月まで成熟し、長期の防御に役立つと考えられた。］

☆記憶 B 細胞の蓄えは、繰り返す SARS-CoV-2 の感染に対して防御抗体を産生するが、抗原が変動した変異株への、元の感染からの到達は分っていない。米国の研究者は、SARS-CoV-2 spike（S）に対する 19 人の COVID-19 回復者からの記憶 B 細胞受容体をコードする抗体を図式化し、患者間に横断的に、再発性に標的とされている抗原決定基に対する 7 つの主要な抗体の競合群を認めた。既報及び新たに決定された抗体と S の複合体の構造を包含し、対応する抗原決定基の部位を明らかにした。群への割り付けは、交差 CoV 反応性の広さ，中和効果，収束する抗体のシグネチャーと相関していた。出現している SARS-CoV-2 の懸念される変異株は、最も強い中和活性と相関する群の多くの成員による結合を逃避するが、これらの群のそれぞれの幾つかの抗体は親和性を維持していて、主要免疫応答の、そうでなければ余分な構成員が新興病原体からの防御の維持には重要であることが分かった [1282]。
［S 特異的な記憶 B 細胞レパートリーの全体の地図を示し、ウイルス逃避を起こす特徴を明らかにし、出現している変異株に対する強さを与える。］

◎軽症～重症の SARS-CoV-2 感染回復者 88 人（軽症 15 人，中等症 16 人，重症 52 人，危篤 5 人）からの 119 の検体について抗 SARS-CoV-2 spike タンパク及び抗受容体結合ドメイン抗体を 8 ヶ月にわたって解析し、併せて特異的 B 細胞と T 細胞の応答を解析した欧州と中国の研究では、抗 SARS-CoV-2 抗体は、COVID-19 患者の発症後 4 週間以内に集められた検体の 85%に認められた。特異的 IgM/IgA 抗体は 1 ヶ月後に減衰したが、特異的 IgG 抗体と血漿中和活性は診断後 6 ヶ月まで比較的に安定したままだった。発症後 6-8 ヶ月後に集めた検体の 80%で抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体はまだ認められたが、有意に減少したレベ

[1281] Sokal, A., et al. Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response. Cell 2021; 184: 1201-1213.E14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.050
[1282] Tong, P., et al. Memory B cell repertoire for recognition of evolving SARS-CoV-2 spike. Cell 2021; 184: 4969-4980.E15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.025

ルだった。SARS-CoV-2 特異的記憶 B 細胞と T 細胞応答は時間と共に進展し、6～8 ヶ月まで経過観察した全ての患者で認められた [1283]。

◎SARS-CoV-2 感染へのヒト B 細胞応答の動態と進化の包括的な理解は、次世代のワクチンと治療の開発を促進する。米国の研究者は、5 ヶ月にわたって、軽症と重症の COVID-19 患者における経時的な B 細胞応答を調べた。血清中和抗体（nAb）応答は迅速に減衰したが、spike（S）特異的 IgG+記憶 B 細胞（MBCs）は安定しているか経時的に増加していた。S 特異的 MBCs から分離した 1,213 のモノクローナル抗体（mAbs）の解析では、経時的に体細胞の過剰変異，結合親和性，中和力が増加する主として de novo の応答が明らかになり、延長した抗体親和性成熟の所見を示していた。B 細胞の免疫優勢の階層（hierarchies）は提供者のレパートリー横断的に同様で、免疫応答が進行する際に比較的安定したままだった。恐らく既往の風土病ベータ・コロナウイルスへの暴露から呼び戻された交差反応する B 細胞の population は、小さな、しかし安定したレパートリーの部分から成っていて、中和応答には貢献していなかった。中和抗体応答は公共のクローン型が優勢で、S タンパクの 501，484，417 の部位に変異のあるブラジルや南アフリカで出現している SARS-CoV-2 変異株に対する活性は有意に低下していた [1284]。
［SARS-CoV-2 感染への B 細胞応答の動態，持続，機能的特製に対する洞察を与え、防御的 B 細胞応答を良好に刺激する免疫原の設計に意味がある。］

◎SARS-CoV-2 に対する防御的免疫の持続について、抗体価が早期に減衰する研究結果や再感染の報告があり、相当の懸念がある。オーストラリアの研究者は、81 人の SARS-CoV-2 感染者（核酸増幅検査で陽性）において、発症後 1～3 ヶ月及び 4～6 ヶ月の 2 時期で経時的な抗体応答を調べ、SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体応答を感染後 6 ヶ月までモニターした。抗体価は維持されていたが、13%のコホートの中和応答は検出限界以下だった。しかし、励まされることには、13 人の選択されたサブセットでは、12 人に検出可能な RBD に特異的な記憶 B 細胞があり、これらは概して 6 ヶ月まで増加していた。さらに、これらの記憶 B 細胞から SARS-CoV-2 中和能を持ったモノクローナル抗体を作製することが出来た [1285]。
［血漿の中和抗体の消失は記憶 B 細胞のレパートリーにおける中和能の維持によって対抗されると考えたれた。］

[1283] Sherina, N., et al. Persistence of SARS-CoV-2 specific B- and T-cell responses in convalescent COVID-19 patients 6-8 months after the infection. Med 2021; 2: 281-295.E4. https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.02.001
[1284] Sakharkar, M., et al. Prolonged evolution of the human B cell response to SARS-CoV-2 infection. Sci Immunol 2021; 6: eabg6916. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg6916
[1285] Abayasingam, A., et al. Long-term persistence of RBD-positive memory B cells encoding neutralizing antibodies in SARS-CoV-2 infection. Cell Rep Med 2021; 2: 100228. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100228

◎高度に効果的な COVID-19 ワクチンが最近承認されたが、回復期の血漿中の抗体レベルは減衰することが分かっているため、SARS-CoV-2 に対する機能的で持続する免疫が現在調べられている。抗体が無いことは免疫記憶が無いことを意味しないため、カナダと米国の研究者は、回復患者における SARS-CoV-2 特異的記憶 B 細胞の存在を評価した。32 人の供血者における液性免疫を、発症後 8 ヶ月まで経時的に調べた。血漿中の抗 Spike 及び抗 RBD IgM は迅速に減衰するが、IgG の減少はそれほど明かではなかった。中和活性も迅速に減衰したが、Fc エフェクター機能（ADCC）は比較的安定して保たれていた。附随して、RBD 特異的 IgG+ B 細胞は安定したままであったが、RBD 特異的 IgM+ B 細胞の頻度は、特異的 IgG+ B 細胞と比較して、有意に減衰した [1286]。

◎SARS-CoV-2 に対する記憶 B 細胞（MBCs）の進化を解析することは、2 次的な暴露における抗体の呼び戻しの理解に不可欠である。米日の研究者は、38 人の COVID-19 患者において、単一細胞シークエンスを用いて SARS-CoV-2 に反応する B 細胞の特徴を調べた。オリゴ・タグ抗原（oligo-tagged antigen bait）を用い、SARS-CoV-2 Spike，ヌクレオカプシド・タンパク（NP），ORF8，風邪コロナウイルス（HCoV）に特異的な B 細胞を分離した。SARS-CoV-2 に特異的な細胞は感染した急性期の患者と発症後数ヶ月の回復患者の記憶区画で豊富だった。重症の急性感染では、風邪 HCoV 反応抗体分泌細胞の多くの集団が認められ、高度に変異した可変遺伝子を有しており、事前に存在する免疫を意味していた。MBCs は経時的に、特に高齢者において、NP や ORF8 への明らかな成熟が認められた。これらの標的へのモノクローナル抗体は *in vivo*（ハムスター・モデル）において中和能がなく、防御に役立たなかった [1287]。
［感染の間に非中和細胞内抗原への抗体順応が起こっており、ワクチンによって中和力のある spike に特異的な MBCs を誘導することが重要である。］

◎米国の研究者は、254 人の COVID-19 患者を経時的に 8 ヶ月まで評価し、持続的な広い基底の免疫応答を認めた。SARS-CoV-2 spike 結合及び中和抗体は 2 相性の減衰を示し、半減期は延長して 200 日を超えていて、長く生存する形質細胞を示唆していた。SARS-CoV-2 感染は、SARS-CoV-1 と普通のベータ・コロナウイルスへの抗体価を引き上げた。更に、spike 特異的 IgG+記憶 B 細胞は持続し、ウイルスへの再暴露やワクチン接種での迅速な抗体応答の好い前兆となった。ウイルス特異的 CD4+または CD8+T 細胞は多機能性で、見積

[1286] Anand, S. P., et al. Longitudinal analysis of humoral immunity against SARS-CoV-2 Spike in convalescent individuals up to eight months post-symptom onset. Cell Rep Med 2021; 2: 100290. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100290
[1287] Dugan, H. L., et al. Profiling B cell immunodominance after SARS-CoV-2 infection reveals antibody evolution to non-neutralizing viral targets. Immunity 2021; 54: 1290-1303.E7. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.001

もられた半減期は 200 日で維持されていた。興味深いことに、CD4+T 細胞応答は幾つかの SARS-CoV-2 タンパクを等しく標的としており、一方、CD8+T 細胞応答は核タンパクを選好的に標的としていて、未来のワクチンで核タンパクの含有が重要である可能性を強調していた [1288]。
［回復した SARS-CoV-2 患者では広く効果的な免疫が長期間持続していると考えられる。］

☆重症 SARS-CoV-2 感染は、COVID-19 の最初期から、高度炎症性免疫活性化と相関している。更に最近では、これらの応答は病原性の可能性のある自己反応抗体の出現と関連しているが、それらの由来と解消は不明である。これまでに、エモリー大学の研究者らは、重症／危篤 COVID-19 の主要な特徴としての、慢性的自己免疫における新たな自己反応自己抗体の作成と関係した経路である、濾胞外 B 細胞の活性化を同定した。今回の研究では、軽症と重症の疾患の単一細胞 B 細胞レパートリー解析を用いて、未感染由来の、低い選択圧の特徴を反映している、抗体分泌細胞（ASCs）の低い変異の IgG1 集団の増大を同定した。これらの特徴は進行性の、広い、臨床的に関連した自己反応性と相関していて、特に、発症後 10～15 日で出現する核抗原やカルバミル化タンパクに対して向かっていた。低い選択の区画の詳細な解析では、糸球体基底膜に対する病原性自己抗体などの、SARS-CoV と自己抗原の両方に特異的なクローン・タイプが高頻度に認められた。更に、回復におけるこの経路の収縮，耐用性標準の再構築，抗原特異性に拘わらない急性期に由来した ASCs の附随する消失を同定した。しかし、抗体の自己反応性は急性後後遺症の患者の一部では持続していて、自己反応性の出現の、回復時に続いている症状への寄与に関する重要な疑義を起こした [1289]。
［全体として、重症 COVID-19 における自己反応性の由来，広さ，解消を明らかにしていて、COVID 後の後遺症の患者への早期の介入と治療に意味がある。］

（4）風邪コロナウイルスとの交差免疫

☆4 つの異なる風土病コロナウイルス（eCoVs）は季節性の風邪の病原体であるが、これらの eCoVs はヒト SARS-CoV-2 と広範な核酸配列の相同性がある。1812 人を対象としたボストン大学の研究では、最近 eCoVs に感染した記録のある人（eCoV+群）（15.2%）は、感染した記録の無い人（eCoV-群）（11.2%）と比較して有意に SARS-CoV-2 検査を受けている頻度が高く（補正 OR 1.4［95%CI：1.2-1.7］）、また、先だって包括的呼吸器パネル PCR

[1288] Cohen, K. M., et al. Longitudinal analysis show durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. Cell Rep Med 2021; 2: 100354. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100354
[1289] Woodruff. M. C., et al. Dysregulated naïve B cells and novo autoreactivity in severe COVID-19. Nature 2022; Aug 31 (online). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05273-0

検査を受けている頻度が高い（p<0.0001）ことから症状の頻度も高いと考えられたが、eCoV+群と eCoV-群との間で、記録のある SARS-CoV-2 感染，及び感染者の中での入院の頻度に違いは無かった。eCoV+群では eCoV-群と比較して、有意に ICU への入院のオッズが低かった（補正 OR 0.1［0.1-0.9］）。最終的に死亡した入院患者の割合は eCoV+群では 4.8%だったのに対し、eCoV-群では 17.7%だった。生存可能性は、eCoV+群で eCoV-群と比較して、有意に高かった（補正前 HR 0.3（0.1-0.71）；補正後 HR 0.3［0.0-2.0］）[1290]。
［風土病コロナウイルスに対する事前に存在する免疫は、SARS-CoV-2 感染の症状を緩和することを示唆する。］

A．液性免疫

☆ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 の中和抗体を同定するために、診断後 8 日目～69 日目の 12 人の COVID-19 感染患者の抗体応答を解析した。4313 の SARS-CoV-2 S タンパクに反応する記憶 B 細胞をスクリーニングし、診断 8 日目（発症後 16 日目）からの異なる時点で、255 の抗体を同定した。5 人では、診断後 8 日目～69 日目の SARS-CoV-2 に対する抗体産生の動態を調べた。これらのうち、12 人中 9 人からの 28 の抗体が正規の SARS-CoV-2 を中和することができ（IC_{100}：100～0.04 μg/ml）、28 の中和抗体のうち、27 は RBD に結合した。また、B 細胞における V 遺伝子の幅広いスペクトラムが認められ、結合抗体・中和抗体の体細胞変異は低いレベルだった。興味深いことに、48 人の健常人から COVID-19 流行前に集められた未感染の B 細胞のレパートリーの中にも、抗体・中和抗体の前駆体（全 48 人に、少なくとも 1 つの κ 鎖と 1 つの λ 鎖）が認められ、重鎖と軽鎖のペアは 14 人の健常人からの 9 抗体で認められ、そのうち 3 つは中和抗体だった。重鎖・軽鎖を適合させたシークエンスでは、1 人当たり 9500 の重鎖，2000～3500 の軽鎖のクローンタイプが認められ、SARS-CoV-2 の中和抗体は、前駆体の幅広いプールから直ちに生産されていると考えられ、ワクチン接種による迅速な防御性免疫の誘導が期待し得る [1291]。

☆SARS-CoV-2 は新しいコロナウイルスであるが、多くのヒトは、COVID-19 流行以前に、抗原的に異なる他のヒト季節性風邪コロナウイルス（hCoVs）に暴露されている。ペンシルバニア大学の研究者は、COVID-19 流行前の 431 のヒトから集めた血清検体での SARS-CoV-2 反応抗体と hCoVs 反応抗体のレベルを定量した。その後、PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が確定した 251 人の患者の別のコホートからの血清で、流行前の抗体レベルを定量した。最後に、COVID-19 で入院した患者の血清中の hCoVs 抗体と SARS-CoV-2 抗体を経時的に測定した。多くの人には COVID-19 流行前に hCoV に反応する抗体があり、それら

[1290] Sagar, M., et al. Recent endemic coronavirus infection is associated with less-severe COVID-19. J Clin Invest 2021; 131: e143380. https://doi.org/10.1172/JCI143380
[1291] Kreer, C., et al. Longitudinal isolation of potent near-bermline SARS-CoV-2 neutralizing antibodies from COVID-19 patients. Cell 2020; 182: 843-854.e12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.044

の人のうち 20%程度に SARS-CoV-2 の spike タンパクとヌクレオカプシド・タンパクに交差反応する抗体があった。これらの抗体は、SARS-CoV-2 感染や入院に対する防御と相関していなかったが、SARS-CoV-2 感染で増加した [1292]。

☆英国の研究では、SARS-CoV-2 Spike (S) 糖タンパクと反応する抗体を検出する幅広い検査で、新型ウイルスに未感染・未暴露の人に、このウイルスに対する事前の免疫が認められた。SARS-CoV-2 の S タンパクに反応する抗体は、SARS-CoV-2 には未感染であるが最近ヒト・コロナウイルス（HCoV）に感染した人の血清において、高感度フロー・サイトメトリーで検出され、特に子供と青年で保有率が高かった。それらは主として IgG クラスで、S2 サブユニットを標的としていた。一方、SARS-CoV-2 への感染では、発症後 6 週間の観察期間を通じて、IgM 抗体，IgA 抗体とともに、より高い抗体価で、SARS-CoV-2 の S タンパクと反応し、S1 と S2 に両方を標的とする IgG 抗体を認めた。HCoV 患者の血清も、様々に SARS-CoV-2 の S タンパクやウイルス殻と反応したが、通常の酵素免疫検査法（ELISA）の S1 サブユニットや S タンパクの受容体結合ドメインとは反応しなかった。特に、SARS-CoV-2 に未感染の供血者の血清では、SARS-CoV-2 S タンパクに結合する IgG レベルに応じて、また、COVID-19 患者の血清に匹敵する効果で、SARS-CoV-2 及び SARS-CoV-2 S の擬似ウイルスに対する特異的中和活性が認められた [1293]。

◎米国の研究者は、126 人の COVID-19 回復期血漿（CCP）において、SARS-CoV-2 と 4 つの風土病コロナウイルス (HCoV) ゲノムに横断的なペプチドへの抗体の機能性を調べた。血漿の機能性と SARS-CoV-2 spike タンパクのペプチドを標的とするポリクローナルな抗体との間に、強い相関を認めた。多くの HCoV spike ペプチドへの抗体反応性も血漿機能性と強く相関し、それには fusin peptide の保存された領域に在る汎コロナウイルス交差反応抗原決定基を含んでいた。抗体の交差反応性で補正後、より大きなアルファコロナウイルス NL63 抗体応答と SARS-CoV-2 に対する高度な中和抗体の産生との間に相関が認められた。また、SARS-CoV-2 の受容体結合ドメイン（RBD）へ、ベータコロナウイルス HKU1 RBD へと比較して、選好的に反応する血漿は高い中和抗体価だった。最後に、抗 spike 抗体価は高いが中和活性の低い提供血漿の 2 つの抗体シグネチャーを開発した [1294]。
［コロナウイルス抗体の詳細な特異性の解析は、望ましい治療法の選択と SARS-CoV-2 感染によって誘導される複雑な免疫応答の理解に有用である。］

[1292] Anderson, E. M., et al. Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection. Cell 2021; 184: 1859-1864.E10. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.010
[1293] Ng, K. W., et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. Science 2020; 370: 1339-1343. https://doi.org/10.1126/science.abe1107
[1294] Morgenlander, W. R., et al. Antibody responses to endemic coronaviruses modulate COVID-19 convalescent plasma functionality. J Clin Invest 2021; 131: e146927. https://doi.org/10.1172/jci146927

☆エジンバラの PCR 検査で確認された季節性コロナウイルス感染の 37 人の患者からのパンデミック前の血清において（HCoV-OC47 が 20 人，HCoV-NL63 が 10 人，HCoV-229E が 7 人）、SARS-CoV-2 に対する中和活性を測定した米英の研究では、ほぼ全てに近い血清で季節性コロナウイルスに対する中和活性は検出されたが、SARS-CoV-2 に対する交差中和活性は検出されなかった [1295]。
［10 人の最近 SARS-CoV-2 に感染した人から集めた血清は、SARS-CoV-2 を 96～5400 の NT_{50} で中和できた。事前に存在する季節性コロナウイルスに対する液性免疫は多様な SARS-CoV-2 感染の結果の主要な因子ではないと考えられる。］

◎抗体が、SARS-CoV-2 に対する免疫の最も強い相関因子であるため、ボストンの研究者は、現実に病気だった 217 人の COVID-19 患者（118 人の中等症，62 人の重症，37 人の死亡者）と軽症（40 人）または無症候患者（18 人）の大規模コホートで、最も早期の液性シグネチャーを調べた。SARS-CoV-2 特異的免疫応答は COVID-19 生存者では迅速に進化したが、非生存者では鈍化して遅延した液性免疫の進化で、特に S2 特異的抗体についてそうだった。β コロナウイルス横断的な S2 の保存を考慮し、SARS-CoV-2 に特異的な免疫の早期の発展は、生存者では事前に存在する風邪 β コロナウイルス OC43 の液性免疫と連携して起こり、それは僅かな症状の感染しか起こさない人で選択的に増大していた [1296]。
［COVID-19 に対する防御の相関として交差コロナウイルス免疫の重要性を示す。］

☆SARS-CoV-2 感染は無症候感染から呼吸困難や死亡までの範囲の多様な転帰を起こす。主要な未解決の問題は、伝染性ヒト風邪コロナウイルス（hCCCoVs）への既往の免疫が SARS-CoV-2 感染への罹患し易さや、感染やワクチン接種後の免疫に影響するか否かである。米国の研究者は、SARS-CoV-2 感染またはワクチン接種前後の同じ人からの検体を解析した。hCCCoV 抗体レベルは SARS-CoV-2 への暴露後に増加していて、交差活性を示していた。しかし、症例対照研究では、ベースラインの hCCCoV 抗体レベルは SARS-CoV-2 感染に対する防御と相関していなかった。むしろ、高い事前に存在するベータサルベコウイルス抗体の大きさは、大きな重症度の指標である、感染後のより高い SARS-CoV-2 抗体と相関していた。更に、マウスにおいて、SARS-CoV-2 免疫前の hCCCoV spike タンパクでの免疫は、SARS-CoV-2 中和抗体の産生を阻害した [1297]。

[1295] Poston, D., et al. Absence of severe acute respiratory sundrome coronavirus 2 neutralizing activity in prepandemic sera from individuals with recent seasonal coronavirus infection. Clin Infect Dis 2021; 73: e1208-e1211. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1803
[1296] Kaplonek, P., et al. Early cross-coronavirus reactive signatures of humoral immunity against COVID-19. Sci Immunol 2021; 6: eabj2901. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj2901
[1297] Lin, C.-Y., Pre-existing humoral immunity to human common cold coronaviruses negatively impacts the protective SARS-CoV-2 antibody response. Cell Host Microbe 2022; 30: 83-96. https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.12.005

［事前に存在する hCCCoV 抗体は感染後の SARS-CoV-2 抗体に基づく免疫を抑制していることを示唆し、事前に存在するコロナウイルス免疫が SARS-CoV-2 感染にどのように影響しているかの洞察を提供し、それは出現している変異株を考えると非常に重要である。］

B．細胞性免疫

☆☆20 人の COVID-19 回復期患者の血清を用いた HLA クラス I とクラスⅡの抗原決定基のプールを用いた研究では、SARS-CoV-2 に特異的な CD8+と CD4+T 細胞が、それぞれ 70%（14/20）、100%（20/20）同定された。多くのワクチン開発の主要な標的である Spike タンパクに対する CD4+T 細胞の応答は強く、抗 SARS-coV-2 IgG 及び IgA 抗体の抗体価の程度と相関していた。CD4+T 細胞は、11-27%で、M タンパク，Spike，N タンパクにも応答しており、また、その他では nsp3，nsp4，ORF3a，ORF8 などに応答していた。CD8+T 細胞の場合、Spike と M 、また、少なくとも 8 つの SARS-CoV-2 の ORFs は認識されていた。重要なのは、SARS-CoV-2 に反応する CD4+T 細胞は、ウイルス未感染の健常人の 40-60%に認められ、市中の風邪コロナウイルスと SARS-CoV-2 の間で交差反応する T 細胞の認識が示された [1298]。

◎アメリカとオランダの研究では、ICU 入室を要した 10 人の COVID-19 患者の研究で、SARS-CoV-2 に特異的な CD4+T 細胞（10 人中 10 人）と CD8+T 細胞を（10 人中 8 人）を検出した。SARA-CoV-2 に暴露されていない健常人対照者の 10 人中 2 人で、低いレベルの T 細胞に反応する T 細胞を認め、“風邪コロナウイルス”の過去の感染による交差反応と考えられた。最も強い T 細胞の応答は Spike 表面糖タンパクに向かっていて、SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞は主としてエフェクターと Th1 サイトカインを産出していたが、Th2 と Th17 のサイトカインも検出された。T 細胞の動態を検討すると、SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞は、比較的早期から存在し、時間とともに増加していた [1299]。

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

[1298] Grifoni, A., et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell 2020; 181: 1489-1501.e15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015

[1299] Weiskopf, D., et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. Science Immunol 2020; 5: eabd2071. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd2071

する長期間の記憶 T 細胞を 2003 年の 17 年後でもまだ持っており、これらは SARS-CoV-2 の NP とも強い交差反応性を示した。驚くべきことに、SARS や COVID-19 の既往が無く、患者との接触の無い 37 人の個人に、頻繁に SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞を検出した。未感染の提供者の SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞は、異なる免疫優越性のパターンを示し、頻繁に ORF-1 のコードするタンパクである NSP 7 と 13 及び NP 構造タンパクを標的としていた。NSP 7 に特異的な T 細胞の抗原決定基の特徴は、“風邪”ヒト・コロナウイルスとの同一性は低いが、動物のベータ・コロナウイルスの間で保存されているタンパク断片の認識だった [1300]。

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

☆☆ドイツの研究者は、COVID-19 患者と SARS-CoV-2 に暴露されていない健常供血者（HD）の末梢血を調べ、COVID-19 患者の 83%及び HD の 35%に、SARS-CoV-2 Spike 糖タンパク（S）に反応する CD4+T 細胞検出した。HD の S に反応する CD4+T 細胞は、主として C 末端の S の抗原決定基に反応していて、それらは、N 末端の抗原決定基に比べて地域的なヒト・コロナウイルスとの同一性が高かった。SARS-CoV-2 に暴露されていない HD から産生された S に反応する T 細胞株は、地域性ヒト・コロナウイルスである 229E と OC43 と SARS-CoV-2 の C 末端に同様に反応し、恐らく地域性コロナウイルスに遭遇した間に産生されたと考えられる、S に交差活性を持つ T 細胞の存在が認められた [1301]。

☆CD4+T 細胞の抗原を同定することは、コロナウイルスに対する広い防御のためのサブユニット・ワクチンの設計に役立つ。スイスとイタリアの研究者は、COVID-19 の回復者に自然に調べられた SARS-CoV-2 spike（S）と核タンパク（N）への、エフェクター，ヘルパー，記憶 T 細胞を含む強い CD4+T 細胞応答があることを示した。34 人からの 2943 の S 反応性 T 細胞クローンの特徴を調べたところ、34%のクローンと 93%の人は、ネスト化された HLA-DR 及び HLA-DP 拘束性の抗原決定基から成る、RBD 内の保存された免疫優性な S346～365 領域を認識していた。COVID-19 前と後の検体及び風土病コロナウイルスからの S タンパクを用い、多くの S タンパク部位を標的とする交差反応性 T 細胞を同定した [1302]。

[1300] Le Bert, N., et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. Nature 2020; 584: 457-462. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z
[1301] Braun, J., et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. Nature 2020; 587: 270-274. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2598-9
[1302] Low, J. S. et al. Clonal analysis of immunodominance and cross-reactivity of the CD4 T cell responses to SARS-CoV-2. Science 2021; 372: 1336-1341. https://doi.org/10.1126/science.abg8985

☆SARS-CoV-2 に未暴露の個人にも、SARS-CoV-2 に反応する CD4+T 細胞が存在することが報告されており、20-50%の人に事前に存在する T 細胞の交差反応記憶が在るものと考えられている。2019 年に SARS-CoV-2 が発見される前に得られたヒト血液検体を用いて、SARS-CoV-2 に特異的な CD4+T 細胞のレパートリーを正確な調査を促進するため、SARS-CoV-2 のゲノムにわたって 142 の T 細胞の抗原決定基をマッピングした。“風邪”コロナウイルスである HCoV-OC43，HCoV-229E，HCoV-NL63，HCoV-HKU1 と SARS-CoV-2 とに匹敵する親和性をもって交差活性を示す、事前に存在する記憶性 CD4+T 細胞の領域を認めた [1303]。

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

☆SARS-CoV-2 に反応する CD4+T 細胞は未暴露の個人にも認めることができ、風邪コロナウイルス（CCCoVs）感染に反応して生じることが示唆されている。ドイツの研究者は、55 人の健常供血者と 56 人の COVID-19 患者で、SARS-CoV-2 に反応する豊富な CD4+細胞を用い、これらの細胞の抗原親和性とクローン性、及び CCCoV 交差免疫への比較的な貢献を調べた。SARS-CoV-2 に反応する CD4+記憶 T 細胞は事実上、機能的親和性は弱いが調査した全ての個人に認められ、高度に広がった交差免疫は CCCoVs に限られていなかった。解析した全供血者で CCCoVs に対する強い記憶 T 細胞応答が認められたにもかかわらず、SARS-CoV-2 に反応する COVID-19 患者からの CD4+T 細胞は CCCoVs に対する T 細胞応答を欠いていた。重症 COVID-19 患者では、SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞は、頻度が増えているにもかかわらず低い機能的親和性とクローン性だったが、軽症 COVID-19 患者ではそうではなかった [1304]。

［低い親和性の CD4+T 細胞応答は重症 COVID-19 の指標になり、SARS-CoV-2 感染における CCCoV に反応する T 細胞の防御的役割に対する議論が生じる。］

☆SARS-CoV-2 の事前に存在する SARS-CoV-2 に対する交差免疫の機能的相関は集中した議論の課題である。ドイツの科学者は、ヒト風土病コロナウイルス（HCoV）に反応し、SARS-CoV-2 に交差反応する CD4+T 細胞が遍在しているが、年齢とともに減少することを示した。普遍的免疫優性のコロナウイルス特異的 spike ペプチド（S816-830）を同定し、事前に存在する spike 及び S816-830 反応性 T 細胞が集められて SARS-CoV-2 感染への免疫応答につながり、それらの頻度は抗 SARS-CoV-2-S1-IgG 抗体と相関することを示した。Spike

---

[1303] Mateus, J., et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. Science 2020; 370: 88-94. https://doi.org/10.1126/science.abd3871

[1304] Bacher, P., et al. Low avidity CD4+ T cell responses to SARS-CoV-2 in unexposed individual and humans with severe COVID-19. Immunity 2020; 53: 1258-1271.E5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.016

に交差反応する T 細胞は 1 回目の BNT162b2 COVID-19 mRNA ワクチン接種後も活性化され、2 次的な免疫応答と同様の動態を示した [1305]。
［事前に存在する spike に交差反応する T 細胞の SARS-CoV-2 感染とワクチン接種における機能的寄与を強調する。交差反応性免疫は、1 回目の SARS-CoV-2 ワクチン接種後の予期しない程迅速な免疫誘導や、高率な無症候／軽症 COVID-19 の経過を説明すると考えられる。］

◎ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞免疫の役割，その抗体との関係，防御的だと仮定されている風土病コロナウイルス（huCoV）に対する事前に存在する免疫を、82 人の健常供血者（HDs），204 人の回復者（RCs），92 人の活動性 COVID-19 患者（ACs）を調べた。ACs では、リンパ球減少にもかかわらず高い抗 SARS-CoV-2 ヌクレオチド・タンパク及び spike IgG が認められたが、炎症環境のため全体の抗ウイルス T 細胞応答は減少しており、T 細胞におけるエフェクター・カスパーゼ 3，7，8 の活性とともに抑制性の分子（PD-1，Tim-3）が発現していた。多機能性な、主としてインターフェロンγを分泌している CD4+T 細胞によって付与される SARS-CoV-2 特異的 T 細胞免疫は回復期を通じて安定したままであったが、液性免疫は減衰した。軽症者で強い細胞性 SARS-CoV-2 T 細胞反応性（広くて強い T 細胞応答）のある RCs における huCoV に対する免疫応答は、huCoV に対する事前に存在する免疫の防御的役割を示すと考えられた [1306]。

◎COVID-19 パンデミックの起因ウイルスである SARS-CoV-2 への免疫応答を理解するために世界中で努力が重ねられており、それには T 細胞の影響や季節性コロナウイルスとの交差認識も含まれている。オーストラリアの研究では、SARS-CoV-2 のペプチド・プールのスクリーニングで、ヌクレオカプシド（N）タンパクが HLA-B7+COVID-19 回復患者において免疫優性な CD8+T 細胞応答を誘導していることが分かり、それは未暴露の供血者でも検出可能だった。循環しているコロナウイルスに横断的に高度に保存されている 1 つの N にコードされた抗原決定基は、免疫優性な応答を起こした。*In vitro* でのペプチド刺激と結晶構造解析では、OC43 及び HKU-1 ベータコロナウイルスに対する CD8+T 細胞を介した交差反応性を認めたが、ペプチド-HLA の構造が異なるため、229E または NL63 アルファコロナウイルスには認められなかった。TCR シークエンスでは、TRBV27 と長い CDR3β ループに偏した私的な T 細胞レパートリーによって起こされる交差反応性が示唆された [1307]。

[1305] Loyal, L., et al. Cross-reactive CD4+ T cells enhance SARS-CoV-2 immune responses upon infection and vaccination. Science 2021; 374: eabh1823. https://doi.org/10.1126/science.abh1823
[1306] Bonifacius, A., et al. COVID-19 immune signatures reveal stable antiviral T cell function despite declining humoral responses. Immunity 2021; 54: 340-354.E6. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.008
[1307] Lineburg, K. E., et al. CD8+ T cells specific for an immunodominant SARS-CoV-2

［免疫優性な SARS-CoV-2 抗原決定基と、その季節性コロナウイルスの相同部位に対する選択的な T 細胞の交差反応性の基礎を示し、長期に生きる防御免疫を示唆している。］

◎SARS-CoV-2 を認識する交差反応性 CD4+T 細胞は、SARS-CoV-2 反応 CD8+T 細胞と比較して、未暴露の人の末梢血でより頻繁に検出される。しかし、大規模な数の記憶 CD8+T 細胞は組織に存在し、局所の SARS-CoV-2 特異的免疫応答を働かせられるように保持していた。この考え方を試すために、COVID-19 の出現の間の小児と成人から、扁桃，上気道の主要なリンパ組織，適合させた血液検体におけるウイルス特異的 T 細胞包括的な機能的及び表現型の解析を行った。SARS-CoV-2 特異的記憶 CD4+細胞は未暴露の人で扁桃と末梢血で同様の頻度で見付かるが、機能的な SARS-CoV-2 特異的記憶 CD8+細胞は濾胞に巣付いた（folicular homing）及び組織に存在する記憶表現型を呈し、扁桃の Epstein-Barr ウイルス特異的記憶 CD8+T 細胞と類似していたが、機能的には他のウイルス特異的記憶 CD8+T 細胞応答より弱かった。未暴露の人における事前に存在する組織に存在する記憶 CD8+T 細胞の存在は迅速な SARS-CoV-2 に対する前哨的免疫応答を起こし得ると考えられた [1308]。

◎最近の研究は、非感染者の相当数で SARS-CoV-2 に反応する T 細胞の根拠を示しており、それは季節性コロナウイルスへの暴露の既往からの交差反応性 CD4 記憶 T 細胞のためとされている。交差反応性記憶 CD8 T 細胞の根拠は少ない。データベースから SARS-CoV-2 のプロテオームに由来する 27 の HLA-A*02:01 抗原決定基のシリーズを選択し、それらの結合力を、HLA-A*02:01 安定化試験と 4 量体の生成のための、それらの HLA-A*02:01 単量体への結合の定量化によって調べた。SARS-CoV-2 反応性 CD8 T 細胞の増殖を刺激し誘導する、それらの能力は、フロー・サイトメトリーで測定された。COVID 回復者と健常非暴露者の TCR レパートリーはデータベースで解析した。調べた HLA-A*02:01 抗原決定基は、健常非暴露者の HLA 分子を安定化させ、CD8 T 細胞の活性化を誘導出来た。特異的な 4 量体結合に基づくこの結果は、非暴露者における SARS-CoV-2 抗原への交差反応性 CD8 T 細胞の頻度の高い存在を支持する根拠だった。興味深いことに、反応性細胞は、未感染，記憶，エフェクターのサブセットに分配されていた [1309]。

［反応性 CD8 T 細胞クローンの相当の割合が公的に共有されたレパートリーに属し、近密に関連したコロナウイルスとの接触の既往無しに、直ちに利用可能であることと一致して

---

nucleocapsid epitope cross-react with selective seasonal coronaviruses. Immunity 2021; 54: 1055-1065.E5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.006

[1308] Niessl, J., et al. Identification of resident memory CD8+ T cells with functional specificity for SARS-CoV-2 in unexposed oropharyngeal lymphoid tissue. Sci Immunol 2021; 6: eabk0894. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abk0894

[1309] Quiros-Fernandez, I., et al. Immunogenic T cell epitopes of SARS-CoV-2 are recognized by circulating memory and naïve CD8 T cells of unexposed individuals. EClinicalMedicine 2021; 72: 103610. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103610

いた。更に、長いペプチドを運んでいる T 細胞レパートリーの免疫原性力を示し、それは健常な非暴露者の十分なレパートリーの中でウイルス特異的 T 細胞受容体を分離することができ、COVID-19 の免疫療法に適用できるかもしれない。]

（５）細胞性免疫

☆452 人の COVID-19 患者を解析した武漢の研究では、重症例（286）は、非重症例（166）と比較し、リンパ球数が低い、白血球数が多い、白血球／リンパ球比が高い、単球・好酸球・好塩基球の割合が低い、等の所見が顕著だった（全て p<0.001）。最も重篤な症例では、感染性のバイオマーカー（プロカルシトニン，フェリチン、CRP 等）と炎症性サイトカイン（TNF, IL-6, IL-8, IL-10 等）が顕著に上昇していた（全て p<0.001）。リンパ球分画を解析した 44 例では、T 細胞（CD3+CD19-）と NK 細胞（CD3-/CD16+CD56+）数が低下していて、重症例（27）では、非重症例（17）に比較して低下が著しかった。ヘルパーT（Th）細胞（CD3+CD4+）数と抑制性 T（Ts）細胞（CD3+CD8+）数の両方が減少していて、特にヘルパーT 細胞数は、重症例において非重症例に比較し、顕著に減少していた（p<0.027）。Th/TS 比は正常範囲内だった。重症例では、非重症例に比較し、ナイーヴ・ヘルパーT 細胞（CD3+CD4+CD45RA+）の割合が有意に上昇しており（p<0.035）、記憶ヘルパーT 細胞（CD3+CD4+CD45RO+）の割合が有意に減少していた（p<0.035）。また、COVID-19 の患者では、調節性 T 細胞（CD3+CD4+CD25+CD127low-）数が低下しており、重症例では非重症例に比較し有意に低下していた（p<0.04）[1310]。

◎広州医科大学（中国）では、COVID-19 患者 56 人（軽症及び中等症 31 人，重症 25 人）を対象として、様々なタイプの免疫細胞数と、免疫反応と炎症に重要なサイトカインの両方を解析した。重症 COVID-19 の患者では CD4+及び CD8+ T 細胞，B 細胞，NK 細胞を含むリンパ球全体が低下していた。免疫抑制性調節性 T 細胞（CD3+CD4+CD25+CD127low-）数は軽症例では軽症例ではやや上昇していた。IL-6，IL-10，CRP は重症例で顕著に上昇していた [1311]。

［リンパ球の包括的な低下と IL-6，IL-10，CRP の上昇は重症 COVID-19 の信頼できる指標である。]

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

[1310] Qin, C., et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020; 71: 762-768. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248

[1311] Tan, M., et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. Immunology 2020; 160: 261-268. https://doi.org/10.1111/imm.13223

と CD8+細胞の数は回復し、機能も回復した [1312]。

◎単一細胞 RNA シークエンスによる、健常人と様々な重症度の COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液中（BALFs）の免疫細胞の研究では、重症患者の BALFs では、中等症患者に比べて、マクロファージと好中球の割合が多く、骨髄性樹状細胞，血漿樹状細胞，T 細胞の割合が低かった。重症患者の BALFs には、炎症誘発性の単球由来マクロファージが豊富に存在していた。一方、重症患者の BALFs では CD8+T 細胞は余り増加しておらず、より分化していて、より表現型が不均一だったが、中等症患者では、より大きな割合の組織存在性の高度にクローン性に増加した CD8+T 細胞を認めた。BALFs 中のサイトカインとケモカインの検討では、重症患者の肺のマクロファージは、CCR1 と CXCR2 を通じて炎症性の単球と好中球を集めることで、炎症を促進しているが、中等症患者では、CXCR3 と CXCR6 を介して T 細胞を引きつけるケモカインを産生していると考えられた [1313]。

☆☆上海の 326 人の COVID-19 確定例の患者の臨床的，分子生物学的，免疫学的データを用いた研究では、112 の検体と GISAID のシークエンス・データから組み立てられた SARS-CoV-2 のゲノム・シークエンスは、安定した進化を示していて、武漢での流行の初期に、異なる暴露機会のあった 2 つ主要な系統があると考えられた。しかし、2 系統のウイルスの毒性と臨床での帰結は同様だった。COVID-19 の極だった特徴は進行性のリンパ球減少で、特に重症・重篤な患者で顕著だった（入院後初回検査，p=0.000001）。CD3+T 細胞が最も影響を受けており（p=0.000001），CD4+T 細胞（p=0.000001）や CD8+細胞（p=0.00001）も同様であった。特に、T 細胞の有意の減少は、重篤な症例だけでなく、無症状，軽症，中等症の患者でも認められた（CD3+T 細胞，p=0.013；CD8+T 細胞，p=0.004）。CD3+T 細胞は、発症後、病状の増悪とともに減少していき（p<0.05）、CD4+T 細胞でも CD8+T 細胞でも同様の傾向が認められた。多変量解析では、年齢（p=0.002）と入院時リンパ球数（p=0.002）が独立した重症化因子であり、併存疾患は有意な因子ではなかった。サイトカインでは、IL-6（p<0.000001）と IL-8（p<0.00001）の上昇が顕著で、特に、これらの値とリンパ球数は逆相関した。発症後 6-10 日目の IL-6 値（p=0.001）と 16-20 日後の IL-8 値（p=0.006）は、重篤症例で非重篤症例より有意に高かった [1314]。
［COVID-19 の重症度は、リンパ球減少やサイトカイン・ストームなどの主として宿主側の因子によって決まっており、ウイルスゲノムの違いは、臨床的帰結に大きな影響を与えていなかった。］

[1312] Zheng, M., et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol 2020; 17: 533-535. https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2
[1313] Liao, M., et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. Nat Med 2020; 26: 842-844. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9
[1314] Zhang, X., et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature 2020; 583: 437-440. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2355-0

◎ドイツの研究者は、20 人の感染活動期と 19 人の回復後の COVID-19 患者の獲得免疫のプロファイルを調べ、これらの患者から 1400 万を超える B 細胞と T 細胞の受容体（BCR, TCR）のシークエンスの情報源（repository）を作製した。B 細胞の応答は、SARS-CoV-2 抗体と緊密に相関する、IGHV3 により誘導された集中する BCR のクラスターを示した。TCR の情報源のクローン性と歪みは、Ⅰ型とⅢ型インターフェロンの応答，早期の CD4+ と CD8+ T 細胞の活性化，共受容体である BTLA（B and T lymphocytes attenuator），Tim-3，PD-1，TIGIT1，CD73 の拮抗制御と相関していた。Tfh1，Th17 様，非従来型（nonconventional）Th1 細胞（しかし古典的抗ウイルス Th1 ではない）の分極が誘導されていた。SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞応答は、患者間で共有された TCR のクラスターによって引き起こされており、クローンタイプの特徴的な軌跡と疾患の過程にわたって追跡が可能だった [1315]。

○オーストラリアの研究者は、COVID-19 から回復した患者の Spike タンパクに対する液性免疫と循環している濾胞性ヘルパーT 細胞（circulating follicular helper T cell：cTFH）の免疫を研究した。S 特異抗体，記憶 B 細胞，cTFH は SARS-CoV-2 感染後に一貫して誘導されていて、強い液性免疫が顕れ、血漿の中和活性と正相関した。Spike の受容体結合ドメインに特異的な B 細胞や cTFH は、比較的には低頻度で誘導された。特に、Spike 特異的 cTFH の表現型は、中和応答能を持つ主体へと分化し、臨床使用可能な Spike に基づくワクチンに有効なバイオマーカーとなる可能性がある [1316]。
［COVID-19 から回復した患者は Spike タンパクの有効な免疫学的認識の多くの特性を示すが、中和活性の広い範囲が認められるため、ワクチン開発には最も有効な中和抗原決定基を標的とする戦略が必要である。］

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

[1315] Schultheiß, C., et al. Next generation sequencing of T and B cell receptor repertories from COVID-19 patients showed signatures associated with severity of disease. Immunity 2020; 53: 442-445.E4. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.024
[1316] Jino, J. A., et al. Humoral and circulationg follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. Nat Med 2020; 26: 1428-1434. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0995-0

（1）CD4 T 細胞の強い活性化と分化を認め、相対的に循環濾胞性ヘルパーT 細胞（circulating follicular helper T cell：cTfh）が不足していて、TEMRA 様細胞（CD45RA+effector memory T）の中等度の活性化と CD8 T 細胞と T-bet+PB（plasma blast）の高度活性化または消耗；(2) Tbet^{bright} エフェクター様 CD8 T 細胞の応答があり、CD4 T 細胞や Ki67+PB とメモリーB 細胞の応答はやや弱い；(3) 免疫活性化の失敗を示唆する検出可能な感染に対するリンパ球の応答を概ね欠くタイプ。(1) は疾患の重症と関連し、(2) はより良好で、(3) は COVID-19 患者の 20%程度までで、T 細胞と B 細胞の抗ウイルス応答に失敗する患者への考慮が必要である [1317]。

◎香港大学の研究では、17 人の急性の、24 人の回復期の COVID-19 患者を調べたところ、T 細胞，NK 細胞，単球，樹状細胞（DC）を含む幅広い免疫細胞の減少を認めた。DCs は有意に減少するとともに、機能的障害を起こしていて、cDC（conventional DC）：pDC（plasmacytoid DC）比が重症患者で上昇していた。リンパ球減少症に加えて、中和抗体は患者で迅速に豊富に産生されていたが、発症後 3 週間、受容体結合ドメイン（RBD）とヌクレオカプチド（NP）に特異的な T 細胞応答は遅延していた。更に、急性の RBD や NP に特異的な T 細胞応答は、比較的に CD8 T 細胞より CD4 T 細胞で多く起こっていた [1318]。
［機能障害を起こした DCs と、適時に反転する強い抗体応答にもかかわらず、弱い CD 8 T 細胞応答が、急性 COVID-19 の病原性の原因となっており、ワクチン開発において考慮を要する。］

◎ドイツの研究では、7 人の中等症，9 人の重症，12 人の危篤状態の COVID-19 患者と 10 人の未暴露供血者における、SARS-CoV-2 spike タンパク（S），膜タンパク（M），ヌクレオカプシド・タンパク（N）に対する T 細胞の応答を研究した。3 タンパクの重複したペプチド・プールは CD8+を超えて CD4+が優位の SARS-CoV-2 反応性 T 細胞応答を引き出し、3 つのタンパクに対する個体間の免疫を示した。M タンパクは CD4+T 細胞を最も高頻度に誘導し、その診断とワクチンへの適切性を示唆した。重要なのは、危篤 COVID-19 患者の T 細胞応答は、非重篤患者と匹敵し得るか、それを上回るほど強かった。ウイルスの排除と COVID-19 での生存は、SARS-CoV-2 の T 細胞動態とも T 細胞応答の強さとも相関しなかった [1319]。
［危篤 COVID-19 患者の SARS-CoV-2 反応性免疫が不十分だという仮説を覆す結果で、逆

[1317] Mathew, D., et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. Science 2020; 369: eabc8511. https://doi.org/10.1126/science.abc8511
[1318] Zhou, R., et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. Immunity 2020; 53: 864-877.E5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.026

[1319] Thieme, C. J., et al. Robust T cell response towards spike, membrane, and nucleocapsid SARS-CoV-2 proteins is not associated with recovery in critical COVID-19 patients. Cell Rep Med 2020; 1: 100092. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100092

に、分化した記憶エフェクターT 細胞の活性化が、危篤患者における過剰反応や免疫病原性を起こしている可能性がある。]

☆米国の研究者は、急性期及び回復期の検体で、SARS-CoV-2 に特異的な CD4+及び CD8+T 細胞と中和抗体応答のレベルで、獲得免疫の 3 部門全ての研究の組み合わせを完了した。SARS-CoV-2 に特異的な CD4+及び CD8+T 細胞は、それぞれ、より軽症の病態と相関していた。整合された SARS-CoV-2 に特異的な獲得免疫応答は、より軽症の病態と相関しており、CD4+と CD8+の両方の T 細胞が COVID-19 における防御免疫に役割を持っていると考えられた。特に、SARS-CoV-2 抗原に特異的な応答の整合は、65 歳以上では混乱していた。CXCL10 は急性 COVID-19 における障害された T 細胞応答のバイオマーカーであると考えられた。自然な T 細胞の欠乏もまた、加齢と悪い疾患の帰結と相関していた。倹約的な説明としては、調和した CD4+T 細胞，CD8+T 細胞，抗体の応答は防御的であるが、整合されていない応答は病態を抑制することが出来ず、年齢と SARS-Cov-2 に対する障害された免疫応答との間で関係がある [1320]。

☆ラ・ホヤ免疫研究所では、40 人の COVID-19 患者から 100,000 を超えるウイルス抗原反応性 CD4+T 細胞の単細胞転写産物の解析を行った。入院患者（22 人）では非入院患者（18 人）と比較して、SARS-CoV-2 に応答する細胞傷害性濾胞性ヘルパーT 細胞（T_{FH}）と細胞傷害 T ヘルパー細胞（CD4-CTLs）の割合が増加しており、SARS-CoV-2 反応性の調節性 T 細胞（T_{REG}）の割合が減少していた。重要なのは、入院 COVID-19 患者では、疾患早期に強い T_{FH} 応答が認められ、それは SARS-CoV-2 spike タンパクに対する抗体レベルと逆相関していた。多機能 T ヘルパー（T_H）1 と T_H17 細胞サブセットは、インフルエンザ反応性 CD4+T 細胞と比較し、SARS-CoV-2 反応性 CD4+T 細胞のレパートリーでは発現が少なかった [1321]。

◎MAIT 細胞（mucosa-associated invariant T cells）は細菌の代謝物を認識する抗微生物性 T 細胞であり、抗ウイルス応答の内因性様の感知と仲介の機能を持つ。カロリンスカ大学では、中等症と重症の COVID-19 患者、及び回復患者の MAIT 細胞分画を調べた。活動性疾患の患者の循環中では、深い選好性の MAIT 細胞の低下が、強い活性化と組み合わされて認められた。更に、転写産物の解析では、気道における顕著な MAIT 細胞の増殖と炎症誘発性 IL-17A の偏重が同定された。目的変数無しの解析（unsupervised analysis）では、MAIT 細胞 $CD69^{high}$ 及び $CXCR3^{low}$ の免疫タイプが、悪い臨床的帰結と相関していた。

[1320] Rydyznski Moderbacher, C., et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and association with age and disease severity. Cell 2020; 183: 996-1012.E19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.038

[1321] Meckiff, B. J., et al. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4+T cells in COVID-19. Cell 2020; 183: 1340-1353.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.001

MAIT 細胞レベルは回復期には正常化し、組織へ動態的に集まり、その後疾患が寛解すると循環に戻った [1322]。
［MAIT 細胞は SARS-CoV-2 に対する免疫応答に関与しており、COVID-19 の免疫病原性に関与している可能性が示唆される。］

◎免疫系の機能不全は、COVID-19 の重症度と死亡率に最も重要である。MAIT（mucosal-associated invariant T）細胞は、粘膜の免疫とウイルス感染に対する防御に関与している内因様 T 細胞である。フランスの研究者は、疾患の多様な病期の全部で 208 人の患者のコホートにおいて、MAIT 細胞を重視して、免疫細胞の状況を調べた。MAIT 細胞の頻度は血液では強く減少していた。それらは強い、活性化され、細胞傷害性の表現型で、肺で明らかだった。血液の MAIT 細胞の変化は、他の内因性細胞，炎症促進性サイトカイン、特に IL-18 の活性化と、また、SARS-CoV-2 感染の重症度や死亡率と正に相関していた。また、単球／マクロファージにおける IFN-α-IL-18 サイトカイン均衡の移行が認められ（IL-18 の上昇と IFN-α の低下）、感染したマクロファージが、MR-1 依存性に MAIT 細胞の細胞傷害性を誘導する能力を持つことが分かった [1323]。
［IFN-α-IL-18 不均衡による MAIT 細胞機能の変化は疾患重症度に寄与しており、それらの治療的操作は、COVID-19 進展における炎症増悪を防ぐと考えられる。］

☆米国の研究者は、診断後の感染の最初の 1 週間に採取された血液を用いて、全レベルの疾患重症度の 139 人の患者の臨床測定値，免疫細胞と血漿のマルチ・オミックスの統合された解析を行った。軽症と中等症の間で大きな変化があり、そこでは点で上昇した炎症性シグナルが、特異的クラスの代謝産物や代謝過程の消失を伴っていた。中等度や重度の重症度のストレスのかかった血漿環境では（炎症性サイトカインが上昇）、様々な非日常的な免疫細胞の表現型が現れ（増殖性の疲弊 CD4 T 細胞，増殖性の疲弊 CD8 T 細胞，細胞傷害性 CD4 T 細胞，高 S100 低 HLA-DR 単球）、疾患重症度が増すと増幅し、血液中の栄養代謝物の低下が認められた。120,000 を超える免疫徴候を単軸に凝縮し、SARS-CoV-2 に対する応答における免疫細胞クラスの協調がどのように異なるか調べた。この免疫応答軸は、独立して大きな血漿組成の変化と提携し、血液凝固の臨床的利点があり、軽症と中等症の間で鋭く変化していた。中等症の疾患が、治療による介入の最も効果的な状況と考えられた [1324]。

◎モスクワの研究者は、COVID-19 から回復した患者と、パンデミック前とパンデミック

[1322] Parrot, T., et al. MAIT cell activation and dynamics associated with COVID-19 disease severity. Sci Immunol 2020; 5: eabe1670. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe1670
[1323] Flament, H. et al. Outcome SARS-CoV-2 infection is linked to MAIT cell activation and cytotoxicity. Nat Immunol 2021; 22: 322-335. https://doi.org/10.1038/s41590-021-00870-z
[1324] Su, Y., et al. Multi-omics resolves a sharp disease-state shift between mild and moderate COVID-19. Cell 2020; 183: 1479-1495.E20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.037

中の健常供血者の検体における T 細胞の反応を調べた。パンデミック中の健常者では、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の数が増加していたが、液性免疫反応は認められなかった。恐らく、ウイルスに暴露された結果、抗体分泌を伴わない無症状感染か事前に存在していた免疫の活性化が起こったものと考えられた。回復期の患者では、SARS-CoV-2 抗原決定基への公知の広い T 細胞応答が認められ、生殖細胞系列にコードされた特徴を伴う T 細胞受容体（TCR）モチーフが明らかになった。Spike 糖タンパクへの CD4+及び CD8+T 細胞応答の大部分は相同な TCRs の群で仲介されていて、そのうち幾つかは、多くの供血者の間で共有されていた（2 つの抗原決定基は、大部分の HLA-A2+ COVID-19 回復患者で認識されていた。）[1325]。

◎軽症・無症候 SARS-CoV-2 感染に続く免疫の態様を理解することは、感染の制御に必須である。ロンドンの研究者は、英国封鎖後 16～18 週の 136 人の医療従事者（HCW）における T 細胞と中和抗体応答を解析したが、その中の 76 人は軽症・無症候の SARS-CoV-2 感染であることが連続サンプリングで明らかになった。感染の既往のある 89%の HCW で中和抗体（nAb）は陽性だった。無症候感染者における T 細胞応答は、COVID-19 の症例定義症状を報告している患者よりも低い傾向があったが、nAb 応答は症状にかかわらず維持されていた。T 細胞と抗体の応答は、しばしば不一致だった。11%は nAb と spike タンパクに対する T 細胞応答が検出不能だったが、他の SARS-CoV-2 抗原に反応する T 細胞があった [1326]。
［軽症または無症候の SARS-CoV-2 感染を起こした個人の多くは、感染後 16～18 週において多特異的 T 細胞応答で補完された nAb を持っていた。］

◎SARS-CoV-2 感染に応答する CD8+T 細胞の分子特性は十分に分かっていない。米英の研究者は、改良した抗原反応性 T 細胞定量（ARTE：Antigen-Reactive T cell Enrichment）検査を用いて、39 人の COVID-19 患者と 10 人の健常供血者から得た 80,000 を超えるウイルス反応性 CD8+T 細胞の単一細胞転写産物を調べた。COVID-19 患者は、優勢な CD8+T 細胞の SARS-CoV-2 に対する応答が消耗しているか否かに基づき 2 群に分けた。消耗した群の SARS-CoV-2 反応性細胞は、重症者と比較して軽症の COVID-19 患者で頻度が高く、弱い細胞障害性と炎症性の特徴を示していた。反対に、重症 COVID-19 患者からの消耗していない群で優勢な SARS-CoV-2 に反応する細胞では、共刺激、生存促進性 NF-κB、抗アポトーシスの経路と繋がった転写産物が豊富で、重症 COVID-19 患者の強い CD8+T 細

[1325] Shmuradova, A. S., et al. SARS-CoV-2 epitopes are recognized by a public and diverse repertorie of human T cell receptors. Immunity 2020; 53: 1245-1257.E5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.004
[1326] Reynolds, C. J., et al. Discordant neutralizing antibody and T cell responses in asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infection. Sci Immunol 2020; 5: eabf3698. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf3698

胞記憶応答の生成を示唆していた。健常者からのインフルエンザや RS ウイルスと反応する CD8+T 細胞は多機能性の特徴と促進された解糖作用を示していた。それらの特徴を持つ細胞は、両方の COVID-19 患者と SARS-CoV-2 に暴露されていない健常者からの SARS-CoV-2 と反応する細胞では欠如していた [1327]。
［SARS-CoV-2 に応答する CD8+T 細胞の生態には相当に幅広い違いがある。］

○COVID-19 の間の初回及び呼び戻しの T 細胞応答をより良く理解するためには、操作を加えられていない SARS-CoV-2 特異的 T 細胞を調べることが重要である。オーストラリアと米国の研究者は、直接の ex vivo での解析のためにペプチド-HLA 4 量体を用い、COVID-19 患者と未暴露の人における SARS-CoV-2 抗原決定基に特異的な CD8+細胞の特徴を調べた。非優性な抗原決定基（B7/N_{257}，A2/S_{269}，A24/S_{1208}）へ向かう CD8+T 細胞と異なり、免疫優性な B7/N_{105} 抗原決定基に特異的な CD8+T 細胞がパンデミック前の検体で高頻度に検出され、急性 COVID-19 と回復期の間に頻度が増加していた。小児，成人，高齢者のパンデミック前の SARS-CpoV-2 特異的 CD8+T 細胞は主としてナイーブな表現型を示していて、以前の交差反応暴露が無いことを示唆していた。T 細胞受容体（TCR）の解析では、多様な TCR α β レパートリーと B7/N_{105}+CD8+T 細胞の中での無秩序な α β-TCR ペアが認められた [1328]。
［免疫優性な B7/N_{105}+CD8+T 細胞の中でのナイーブな前駆体の高い頻度と TCR α β の多様性が示され、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の由来とその後の応答に洞察を与える。］
［同定された免疫優性で交差反応性の抗原決定基は、出現している SARS-CoV-2 変異株へ対応するためのワクチン戦略を情報提供する。］

○過剰炎症は肺損傷とその後の ARDS に寄与し、COVID-19 の患者における高い死亡率となっている。肺病理の基底にある機序を理解するために、ドイツの研究者は、肺に特異的な免疫応答の役割を調べた。COVID-19 の重症患者とウイルス感染に関係が無い細菌性肺炎の患者の気管支肺胞洗浄液と血液の免疫細胞を調べた。組織にわたって T 細胞クローンを追跡することで、クローンとして増殖した組織に存在する記憶様 Th17 細胞（Trm17 細胞）を、ウイルス消失後でさえも同定した。これら Trm17 細胞は、*IL17A* と *CSF2*（GM-CSF）の病原的サイトカインの発現の可能性にという特徴があった。インターアクトームの解析では、Trm17 細胞は肺のマクロファージと細胞傷害性 CD8+T 細胞と相互作用することができ、それは疾患重症度と肺損傷と相関していた。COVID-19 患者の血清中の高い IL-17A

[1327] Kusnadi, A., et al. Severely ill COVID-19 patients display impaired exhaustion features in SARSA-CoV-2-reactive CD8+ T cells. Sci Immunol 2021; 6: eabe4782. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe4782
[1328] Nguyen, T. H., O., et al. CD8+ T cells specific for an immunodominant SARS-CoV-2 nucleocapsid epitope display high naïve precursor frequency and T cell receptor promiscuity. Immunity 2021; 54: 1066-1082.E5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.009

と GM-CSF タンパクのレベルは、より重症の臨床経過と相関していた [1329]。
［肺 Trm17 細胞は重症 COVID-19 の 1 つの可能性のある関与因子である。］

◎回復患者における T 細胞によって標的とされる SARS-CoV-2 の抗原決定基の知識は、COVID-19 に対する T 細胞免疫を理解するのに重要である。この情報は、COVID-19 ワクチンの開発と評価を補助し、新たな診断技術を知らせる。香港の研究者は、COVID-19 回復患者のコホートに関する 18 の研究（全部で 852 人の患者）を集めた T 細胞抗原決定基の統一化した説明とメタ解析を行った。SARS-CoV-2 について記録された広い多様性の T 細胞抗原決定基が明らかになった。大多数は現在の懸念される変異株によって影響されないようだった。多くのコホートと検査された患者の大部分において T 細胞応答を誘導している 20 の免疫発生率の高い抗原決定基を同定した [1330]。
［SARS-CoV-2 の T 細胞抗原決定基の状況は、ワクチンや診断にかんけいする研究を含む免疫学的研究の手引きとなる。これらの努力を補完するウェッブに基づくプラットフォームが開発された。］

◎SARS-CoV-2 パンデミックの中心的な特徴は、何人かは重症となったり死亡したりするのに、他の人は軽度な疾患経過だけだったり無症候だったりすることである。スタンフォード大学の研究者は、各マキシフェリチンの“スフェロマー”が 12 のペプチドーMHC 複合体を展示している、改善した多量体αβT 細胞染色試薬の枠組みを開発した。スフェロマー染色特異的 T 細胞はペプチドーMHC4 量体よりも効率的で、既知のペプチドーMHC のシークエンス・レパートリーのより広い部分を捕獲した。未暴露の人の応答を解析すると、コロナウイルスの間で保存されたペプチドを認識している T 細胞は、SARS-CoV-2 に独特な T 細胞と比較すると、より豊富で、記憶表現型を持つ傾向だった。重要なのは、これらの保存された特異性のある CD8+T 細胞は、より重症疾患の患者と比較して、軽症の COVID-19 患者でより豊富で、防御的役割を示唆していた [1331]。

◎重症度横断的な COVID-19 における免疫変化の動態は十分に明らかになっていない。免疫表現型，RNA シークエンス，血清サイトカイン解析を用いて、欧州の研究者は、発症後 12 週にかけての様々な疾患重症度の 207 人の SARS-CoV-2 感染者からの連続した検体を

[1329] Zhao, Y., et al. Clonal expansion and activation of tissue-resident memory-like Th17 cells expressing GM-CSF in the lung of severe COVID-19 patients. Sci Immunol 2021; 6: eabf6692. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf6692
[1330] Quadeer, A. A., et al. Landscape of epitopes targeted by T cells in 852 convalecent COVOD-19 patients: Meta-analysis, immunoprevalennce and web platform. Cell Rep Med 2021; 2: 100312. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100312
[1331] Mallajosyula, Y., et al. CD8+ T cell specific for conserved coronavirus epitopes correlate with milder disease in COVID-19 patients. Sci Immunol 2021; 6: eabg5669. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg5669

解析した。全身性炎症を伴わない早期の強いバイスタンダーCD8+T 細胞と形質芽細胞の免疫応答は、無症候性または軽症の特徴だった。入院した人では、発症の近くで既に明らかな、遅延したバイスタンダー応答と全身性炎症があり、何人かでは免疫病理が不可避であると考えられた。免疫／炎症の異常は、重症例では発症後 60 日まで持続していた。ウイルス量は早期の病理学的応答とは相関せず、続いて起こる疾患重症度と相関した。免疫の回復は複雑で、重症における深く持続した細胞性異常が変化した炎症性応答と相関していて、TNF と IL-6 のサイトカインによって起こされるシグネチャーを置き換えている、増加した酸化的リン酸化と相関するシグネチャーを伴っていた [1332]。

◎米国の研究者は、軽症（外来）から危篤で死亡までの範囲の重症度の 34 人の COVID-19 患者からの T 細胞を解析した。死亡した患者と比較して、重症 COVID-19 から回復した患者は、Spike 特異的 CD127+Th1 細胞が増加していて、恒常的に増殖の可能な SARS-CoV-2 特異的 T 細胞数が上昇していて増加していた。対照的に、致死的な COVID-19 では SARS-CoV-2 Spike 特異的調節性 T 細胞数と IL6+CD8+T 細胞が上昇していて、経時的な検体採取で調べられた、活性化されたバイスタンダーCXCR4+T 細胞の時間依存性の段階的拡大が認められた [1333]。
［重症 COVID-19 患者の肺における炎症性 CXCR4+T 細胞の増加した割合とともに、これらの結果は、バイスタンダー効果で活性化された肺に存在する T 細胞が免疫病理に寄与するが、一方で、強い非抑制性の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答が病原性を抑え、重症 COVID-19 からの回復を促進しているというモデルを支持する。］

◎UCSF の研究者らは、PCR で確認された 70 人の確認された SARS-CoV-2 感染者で、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答，炎症の可溶性マーカー，抗体レベルと中和能を経時的に調べた。参加者は疾患と回復に幅があり、何人かは唾液に持続するウイルス排出があり、多くは SARS-CoV-2 感染の急性後後遺症（post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection：PASC）を経験していた。T 細胞応答は 9 ヵ月まで安定したままだった。早期の CD4+T 細胞免疫応答の大きさは、初回感染の重症度と相関していたが、事前に存在する肺疾患は独立に、より高い長期の SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞応答と相関していた。COVID-19 発症後 4 ヵ月の PASC の患者の中では、ヌクレオカプシド（N）ペプチド・プール刺激への応答において、CD8+T 細胞のより低い割合が脱顆粒のマーカーである CD107a を発現していて、N 特異的 IFNγ 産生 CD8+T 細胞がより迅速に減衰していた。中和抗体レベルは SARS-

[1332] Bergamaschi, L., et al. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8+ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. Immunity 2021; 54: 1257-1275.E8. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.010
[1333] Neidleman, J., et al. Distinctive features of SARS-CoV-2-specific T cells predict recovery from severe COVID-19. Cell Rep 2021; 36: 109414. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109414

CoV-2 特異的 CD4+T 細胞応答と強く相関していた [1334]。

◎COVID-19 患者の免疫プロファイルは、内因性及び獲得性免疫の両方で無数の変化を明らかにしている。しかし、それらの変化は SARS-CoV-2 に特異的なのか、重症肺炎患者横断的に共通した一般的な炎症性応答によって起こるのかは分かっていない。独仏の研究者は、重症 COVID-19 の患者（n=121）と非 SARS-CoV-2 肺炎で ICU に入院した患者（n=25）及び健常者（n=21）の免疫プロファイルを、経時的な高次元単一細胞スペクトラル・サイトメトリーとアルゴリズムに従った解析を用いて比較した。COVID-19 と非 COVID-19 肺炎は、両方とも増加した緊急の骨髄造血を起こしていて、獲得免疫の麻痺の特徴を示していた。GM-CSF+T 細胞は、病原体から独立した重症呼吸器症候群の特徴だった。しかし、T 細胞の消耗と早期の障害された抗ウイルス応答を示唆する病理学的免疫シグネチャーは COVID-19 に限られていた。単一細胞のプロファイリングと、予測された SARS-CoV-2 ペプチドが患者の HLA に結合する能力のプロファイルを統合することにより、更に、COVID-19 の免疫病理を障害されたウイルスの認識に結び付けた。臨床的な解釈へ向かっては、循環している NKT 細胞の頻度が（重症では頻度が低下）、患者の転帰を予測するバイオマーカーとなった [1335]。

◎重症 COVID-19 の基底にあるメカニズムは良く分かっていないままである。ハーバード大学の研究者らは、306 人の COVID-19 の患者と 78 人の症候性の対照者において、数千の血漿タンパクを経時的に調べ、COVID-19 に結び付く免疫及び非免疫タンパクを明らかにした。血漿プロテオームのデータを公開されている scRNAseq のデータセットを用いて解析することで、循環している免疫細胞と組織細胞の寄与が明らかになった。患者の 16%では非典型的で炎症は減少していたが、匹敵する悪い転帰だった。重症 COVID-19 は不均一な血漿プロテオミック応答と相関していた。死亡した患者を重症から生存した患者と比較すると、外分泌膵プロテアーゼなどの生存と相関した動態的な免疫細胞由来及び組織関連タンパクが同定された。ウイルスが感染した肺上皮細胞の死は、重症の鍵となる特徴だった。肺の単球／マクロファージが T 細胞活性化を起こし、一緒になって上皮障害を起こしていた。由来する組織特異的及び細胞タイプに特異的な細胞内死亡シグネチャー，ACE2 発現，これらのデータを用い、臓器の損傷は感染の直接の、または間接の効果によるか否かを推測した。骨髄細胞，上皮細胞，T 細胞の相互作用が組織損傷を起こすモデルを提唱した [1336]。

[1334] Peluso, M. J., et al. Long-term SARS-CoV-2-specific immune and inflammatory responses in individuals recovering from COVID-19 with and without post-acute symptoms. Cell Rep 2021; 36: 109518. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109518

[1335] Kreutmair, S., et al. Distinctive immunological signatures discriminate severe COVID-19 from non-SARS-CoV-2-driven critical pneumonia. Immunity 2021; 54: 1578-1593.E5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.05.002

[1336] Filbin, M. R., et al. Longitudinal proteomic analysis of plasma from patients with severe COVID-19 reveal patient survival-associated signatures, tissue-specific cell death, and cell-cell

◎ウイルスに特異的な液性及び細胞性免疫は、宿主をウイルス感染から守るために相乗的に働く。シンガポールの研究者は、12 人の症候性の急性 SARS-CoV-2 感染の患者を発症から回復または死亡までウイルス学的・免疫学的パラメータの動的な変化を経時的に調べた。呼吸器系の SARS-CoV-2 のウイルス RNA を、ウイルスの構造タンパク（核タンパク［NP］, 膜タンパク［M］, ORF3a, spike）及び非構造タンパク（ORF7/8, NSP7, NSP13）に特異的な抗体と循環 T 細胞と並行して、定量化した。液性応答の迅速な誘導と量は疾患重症度の上昇と相関していたが、早期の IFN-γ分泌 SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の誘導は軽症で、ウイルスの消失が促進している患者に認められた [1337]。
［早期の機能的 SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の予後への重要性を支持する。］

◎英国の研究者らは、130 人の様々な重症度の COVID-19 患者の領域横断的コホートにおける 780,000 の抹消血単核細胞の単一細胞転写産物，表面プロテオノーム，T 及び B 細胞リンパ球抗原受容体解析を行った。補体転写因子（*CD16+C1QA/B/C+*）を発現する非古典的単球の増殖を認め、血小板を隔離し、COVID-19 において肺胞マクロファージのプールを補充していた。早期に、関与していない CD34+造血幹／前駆細胞は巨核球造成へと誘導され、それは巨核球が関与した前駆細胞の造成と血小板活性化の増加を伴っていた。CD8+T 細胞のクローン状の増殖とエフェクター記憶 T 細胞に対する CD8+エフェクターT 細胞の割合の増加は重症を特徴付けており、循環する濾胞性ヘルパーT 細胞は軽症を伴っていた。症候性の疾患においては、形質芽細胞と形質細胞の全体としての増殖にもかかわらず、IgA2 の比較的な欠損を認めた [1338]。
［COVID-19 の病原性に寄与する協調した免疫応答の明らかにし、治療標的となり得る細胞成分を識別する。］

☆☆重症 COVID-19 は免疫応答の機能不全と抑制されない免疫病理の両方に結び付いていて、T 細胞が疾患の病態に寄与しているのか否かは未だに明らかではない。ドイツの研究者は、単一細胞転写産物解析と単一細胞タンパク解析を機械学習と組み合わせ、病原性 T 細胞の機能と誘導しているシグナルを調べた。高度に活性化された、CD16+T 細胞が重症 COVID-19 で細胞障害性機能が増加していることを同定した。CD16 の発現は免疫複合が仲介する、他の病気では見られない T 細胞受容体から独立した脱顆粒化と細胞障害性を可能とした。COVID-19 患者からの CD16+T 細胞は微小血管の上皮細胞損傷を促進し、好中

---

interactions. Cell Rep Med 2021; 2: 100287. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100287
[1337] Tan, A. T., et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19. Cell Rep 2021; 34: 108728. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108728
[1338] Stephenson, E., et al. Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19. Nat Med 2021; 27: 904-916. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01329-2

球と単球の化学誘因物質（CXCL8，CCL2）を放出した。CD16+T 細胞のクローンは急性期を超えて持続し、その細胞障害性表現型を維持していた。重症 COVID-19 における C3a の増加した生成は活性化した CD16+細胞障害性 T 細胞を誘導した。活性化した CD16+T 細胞の割合と C3a の上流の補体タンパクの血漿レベルは、COVID-19 の致死的転帰と相関していて、COVID-19 における悪化した細胞障害性と補体活性化の病原的役割を支持している [1339]。

＜記憶Ｔ細胞／Ｔ細胞応答の持続性＞

☆☆カロリンスカ研究所では、SARS-CoV-2 に暴露されていない人，暴露された家族，急性及び回復期の COVID-19 患者の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の機能的な、表現型に関する状況を体系的にマッピングした。急性期の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞では、高度に活性化された細胞傷害性の表現型を示し、疾患重症度の様々な臨床マーカーと相関した。一方、回復期の SARS-CoV-2 特異 T 細胞は多機能性で、幹細胞様の記憶表現型を示していた。重要なことに、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞は、抗体陰性の暴露された家族や無症状や軽症 COVID-19 の回復期患者にも検出可能だった [1340]。

［SARS-CoV-2 は強くて広範な高度に機能を持つ記憶 T 細胞応答を誘導しており、自然暴露や感染が、重症 COVID-19 の再発性発症を防ぐことを示唆する。Spike タンパクと膜タンパクのどちらかに対する交差反応性の可能性を持つ T 細胞応答は、SARS-CoV-2 流行前の健常供血者の 28%で認められたが、ヌクレオカプシド・タンパクに対する反応性は認められなかった。これら 3 つのタンパクのどれかに対する最高応答頻度は、重症 COVID-19 を経験した人で 100%，軽症 CIVID-19 の既往のある人で 87%，暴露された家族で 67%，SARS-CoV-2 流行中の健常供血者で 46%だった。］

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

[1339] Georg, P., et al. Complement activation induces excessive T cell cytotoxicity in severe COVID-19. Cell 2020; 185: 493-512.E25. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.040

[1340] Sekine, T., et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. Cell 2020; 183: 158-168.E14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017

り持続した[1341]。

◎米国の研究者は、偏りの無い広範な遺伝子のスクリーニング技術を用い、COVID-19 患者の CD8+ T 細胞の記憶によって認識される SARS-CoV-2 の正確なペオプチド・シークエンスを決定した。全部で、6 つの最も多い HLA タイプのそれぞれについて、3-8 個の抗原決定基を同定した。これらの抗原決定基は、広く患者間で共通しており、変異による変化が起き難いウイルスの領域に局在していた。特に、29 の共通した抗原決定基のうち、3 つだけが spike タンパクに在り、多くは ORF1ab やヌクレオカプシド・タンパクに在った。また、CD8+ T 細胞は、概して、風邪を起こす 4 つの季節性コロナウイルスの抗原決定基とは交差反応しなかった[1342]。

☆異なるウイルス・タンパクを標的とする SARS-CoV-2 に特異的な CD8+T 細胞が、回復した患者の 70%までで検出されることが分かってきた。しかし、SARS-CoV-2 感染の自然経過において、事前に存在する、また誘導された SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞の量，発現系，機能，運命については、ほとんど分かっていない。独英の研究者は、至適で優勢な SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞の抗原を決定した。また、ペプチド負荷主要組織適合複合体クラス I（pMHCI）4 量体技術を用いて、事前存在する、また、誘導された SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞の ex vivo での高解像度解析を行った。軽症患者の SARS-CoV-2 感染後の領域横断的分析では、不均一で強い機能の交差反応性を持つ誘導された記憶 CD8+T 細胞の急速な誘導と延長した収縮と出現を認め、3 人で SARS-CoV-2 感染前と感染後の T 細胞を経時的に調べた。SARS-CoV-2 特異的記憶 CD8+T 細胞はインフルエンザ特異的 CD8+T 細胞に匹敵する機能的特性を持ち、Spike タンパクやヌクレオカプシド・タンパクに対する抗体が陰性の SARS-CoV-2 から回復した患者で検出可能だった[1343]。
［交差活性を持つ、また、誘導された SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞の応答は、軽症 SARS-CoV-2 の免疫防御で重要な決定因子である。］

○SARS-CoV-2 に対する長期の免疫記憶は人口レベルでの免疫を開発するために必須であり、それはワクチンの目的でもある。早期に減衰する抗体価の報告は、液性免疫だけの効果に疑問を生じさせる。COVID-19 後の T 細胞記憶の関連性については明かではない。ドイツのテュービンゲン大学では、軽症～中等症の COVID-19 回復者 51 人のでの、SARS-CoV-

---

[1341] Neidleman, J., et al. SARS-CoV-2-specific T cells exhibit phenotypic features of helper function, lack of terminal diffentiation, and high proliferative potential. Cell Rep Med 2020; 1: 100081. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100081
[1342] Ferretti, A. P., et al. Unbiased screens show CD8+ T cells of COVID-19 patients recognize shared epitopes in SARS-CoV-2, most of which are not located in the Spike protein. Immunity 2020; 53: 1095-1107.E3. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.10.006
[1343] Shulien, I., et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+T cells. Nat Med 2020; 26: 78-85. https://doi.org/10.1038/s41591-020-01143-2

2 陽性 PCR 検査後 35～56 日（中央値 40 日）と 141～183 日（中央値 159 日）の検体で、SARS-CoV-2 抗体と T 細胞応答を感染後 6 ヶ月まで調べた。経時的な解析では、spike に特異的な抗体応答は減衰したが、ヌクレオカプシドに特異的な抗体応答は安定していた。一方、機能的 T 細胞応答は、頻度と強度において、強く残り、増強さえしていた。時間経過における T 細胞の多様性の単ペプチドを調べると、ORF から独立の、優勢な T 細胞の抗原決定基が長期の SARS-CoV-2 T 細胞応答を仲介しているのが分かった [1344]。
［これらの抗原決定基の同定は、COVID-19 ワクチンの設計にとって基本的と考えられる。］

◎SARS-CoV-2 に対する免疫は疾患抑制に非常に重要であるが、減衰する免疫が再感染を起こし易くするかもしれないとの懸念がある。英国の研究者は、感染後 6 ヶ月における 100 人の供血者における SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答の大きさと表現型を解析した。T 細胞応答は、ELISPOT 及び／または細胞内サイトカイン染色で全供血者で存在しており、強い IL-2 サイトカイン発現を伴う CD4+優位の T 細胞応答の特徴だった。症候性感染を経験した供血者では T 細胞応答の中央値は 50%高く、最初の感染の重症度が細胞性免疫の「セット・ポイント」を確立することを示唆していた。Spike タンパクと核タンパク／膜タンパクへの T 細胞応答はピークの抗体レベルと相関していた。更に、核タンパク特異的 T 細胞のより高いレベルは、核タンパク特異的抗体レベルの保存と相関していたが、そのような相関は、spike タンパクに特異的な応答では認められなかった [1345]。
［機能的な SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞応答は感染後 6 ヶ月維持される。］

◎SARS-CoV-2 に対する防御的免疫応答が経時的に、どのように進展するかを理解するために、イタリアの研究者は、感染中と感染後の軽症と重症の COVID-19 患者の PBMCs についての表現型，転写産物，レパートリーの解析を統合し、健常供血者と比較した。或る 1 型 IFN 応答シグナチャーは、感染中の重症患者の全免疫細胞を特徴付けた。液性免疫主として RBD と N タンパクに対する IgG の産生によって支配されていて、中和抗体価は感染後に疾患重症度と共に増加していた。非典型的な FCRL5+T-BET+記憶サブセットを含む記憶 B 細胞は感染中に、特に軽症患者で増加していた。エフェクター記憶 CD8+細胞の頻度の有意な低下は、重症疾患の特徴だった。それらの障害にもかかわらず、CD8+T 細胞の強いクローン性増大が確認され、一方、CD4+T 細胞の増大はより小さく T_{cm} 及び T_H2 様表現型へ向かって偏していた。MAIT 細胞もまた増大していたが、軽症の患者でだけだった。最終的に分化した CD8+GZMB+エフェクター細胞は感染中及び感染後の両方でクローン性に

[1344] Bilich, T., et al. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. Sci Transl Med 2021; 13: abf7517. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf7517
[1345] Zuo, J., et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. Nat Immunol 2021; 22: 620-626. https://doi.org/10.1038/s41590-021-00902-8

増大したが、CD8+GZMK+リンパ球は感染後により増大し、真正な（*bona fide*）記憶前駆エフェクター細胞を表現していた。TCR のレパートリー解析では、SARS-CoV-2 特異的細胞を含む、高度に増殖している T 細胞クローン型だけが感染後に維持されていて、CD8+GZMB+及び GZMK+サブセットとの間で共有されていた[1346]。

◎回復した供血者からの SARS-CoV-2 特異的記憶 T 細胞を、受動的細胞免疫療法としての使用するスペインの研究では、2020 年 9 月～11 月に第 1 相用量漸増単施設試験が行われ、中等症／重症 COVID-19 症例に対する養子細胞療法として SARS-CoV-2 特異的 T 細胞を含む CD45RA-記憶 T 細胞の注入の安全性と実施可能性を評価した。肺炎及び／またはリンパ球減少のある患者で、少なくとも 1 つの HLA 抗原が供血者と一致する 9 人の患者が注入を受けた。最初の 3 人は最も低い用量（1×10^5 細胞/kg）の CD45-記憶 T 細胞を投与され、続く 3 人は中等量（5×10^5 細胞/kg）を投与され、最後の 3 人は最も高い用量（1×10^6 細胞/kg）を投与された。国家早期警告スコアと 7 カテゴリー・ポイント序数スケールで測定した全患者の臨床状態は、注入後 6 日で改善した。重篤な有害事象は報告されなかった。炎症性パラメータは注入後安定していて、参加者はこの治療後 2 週間でリンパ球が回復した[1347]。

［回復者の CD45-記憶 T 細胞を用いた中等症／重症の COVID-19 の治療は実施可能で安全だった。］

☆☆SARS-CoV-2 へ暴露された可能性のある人は必ずしも PCR や抗体検査で陽性となるわけではなく、何人かは抗体陽性となる前に臨床に至らない感染を排除していると考えられる。T 細胞は SARS-CoV-2 や他のコロナウイルスの感染の迅速な排除に寄与出来る。英国の研究者は、SARS-CoV-2 に対して交差防御的である可能性のある事前に存在する記憶 T 細胞の応答が、in vivo で速やかなウイルスの抑制を支持し、感染を失敗させると仮定した。繰り返し PCR，抗体結合，中和が陰性のままでいる集中的にモニターされた医療従事者（HCW）（抗体陰性 HCW：SN-HCW）において、早期に転写された複製転写産物複合体（RTC）に対する T 細胞を含む、SARS-CoV-2 反応性 T 細胞を測定した。SN-HCW は、未暴露のパンデミック前のコホートと比較して、より強い、より多重特異的な記憶 T 細胞を有し、また、検出可能な感染後の人（適合同時期コホート）に認められた構造的タンパク優位な応答に比べ、より頻繁に RTC に向かっていた。最も強い RTC に特異的な T 細胞を持つ SN-HCW では SARS-CoV-2 の強い早期の内因性のシグネチャーである IFI27 が上昇し

[1346] Notarbartolo, S., et al. Integrated longitudinal immunophenotypic, transcriptional and repertoire analyses delineate immune responses in COVID-19 patients. Sci Immunol 2021; 6: eabg5021. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg5021

[1347] Pérez-Martínez, A., et al. Phase I dose-escalation single centre clinical trial to evaluate the safety of infusion of memory T cells as adoptive therapy in COVID-19 (RELEASE). EClinicalMedicine 2021; 39: 101086. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101086

ていて、失敗した感染を示唆していた。RTC 内の RNA ポリメラーゼは、人季節性コロナウイルス（HCoV）と SARS-CoV-2 のクレードに横断的なシークエンス保存の高い最大の領域だった。RNA ポリメラーゼは、調べた領域の中では、パンデミック前のコホートと SN-HCW からの T 細胞によって選好的に標的とされていた。HCoV 変異株を交差認識する RTC 抗原決定基特異的な T 細胞が、SN-HCW で同定された。豊富な事前に存在する RNA ポリメラーゼ特異的 T 細胞は in vivo で増殖し、明らかな SARS-CoV-2 感染と比較して、推定的な失敗した感染の後に、記憶応答において選好的に蓄積していた [1348]。

☆免疫記憶は獲得免疫の特徴であり、同じ病原体の再感染時に加速された、増強された免疫応答を促進する。現下 COVID-19 パンデミックの勃発から、急性感染期にどの SARS-CoV-2 特異的 T 細胞が長期の記憶 T 細胞を生じさせるのかが、重要な疑問の焦点となっている。転写産物の細胞インデックス作成と T 細胞受容体のシークエンスを組み合わせたスペクロル・フロー・サイトメトリーを用いて、スイスの研究者は、COVID-19 患者の個々の SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞を、急性感染期から回復後 1 年まで経時的に調べ、長期生存記憶 CD8+T 細胞を同定する明らかなシグネチャーを認めた。急性感染期から 1 年持続する SARS-CoV-2 特異的記憶 CD8+T 細胞は CD45RA, インターロイキン 7 受容体 α（CD127），T 細胞因子 1（TCF1）を発現しているが、低い CCR7 を維持していて、したがって CD45RA+ エフェクター記憶 T（T_{EMRA}）細胞に類似していた。SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞の個々のクローンを追跡すると、インターフェロンのシグネチャーが長期に生存する細胞を生じさせるクローンに印を付けるが、延長した増殖とラパマイシン・シグナリング（mTOR）の哺乳類の標的が血液からのクローンの消失と相関していた [1349]。

◎危篤 COVID-19 患者では、SARS-CoV-2 感染への最初の応答は重大な免疫不全によって特徴付けられる。危篤 COVID-19 患者が、ICU 入院中の重篤な免疫変化があるにもかかわらず、強くて持続的な T 細胞応答を起こす能力を調べた研究では、危篤 COVID-19 患者が ICU 入院中に 5 回とその後 9 ヶ月及び 13 ヶ月で検体採取された。免疫モニタリングは、リンパ球サブ集団の数，単球の HLA-DR 発現，血漿 IL-6 及び IL-10 濃度，抗 SARS-CoV-2 IgG レベル，3 つの SARS-CoV-2 抗原への T 細胞増殖応答だった。ICU 入院中の重症リンパ球減少と減少した単球の HLA-DR 発現の存在にもかかわらず、回復した危篤 COVID-19 患者は一貫して、退院後 1 年以上持続する SARS-CoV-2 に対する獲得性及び液性免疫応答を産生していた。入院期間が長い患者はより強い抗 SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答を示していたが、抗 SARS-CoV-2 IgG レベルに差異は認められなかった [1350]。

[1348] Swadling, L., et al. Pere-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2. Nature 2022; 601: 110-117. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04186-8
[1349] Adamo, S., et al. Signature of long-lived memory CD8+T cells in acute SARS-CoV-2 infection. Nature 2022; 602: 148-155. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04280-x
[1350] Venet, F., et al. T cell response against SARS-CoV-2 persists after one year in patients surviving

［回復した危篤 COVID-19 患者は、退院後 1 年以上持続する SARS-CoV-2 に対する記憶免疫応答を一貫して生成していた。回復した患者では、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答の強度は、入院の長さに依存していた。］

☆英国の研究者は、世界中で最も頻度が高い HLA クラス I である HLA A*02 を通じて、SARS-CoV-2 spike 糖タンパクの 269-277 の抗原決定基（シークエンスは YLQPRTFLL）に対して起こった細胞障害性 CD8 T 細胞応答の広がりを調べた。現在までに、懸念される変異株を含む少なくとも 112 の異なる SARS-CoV-2 系統において起こった Spike P272L 変異は、頻繁に標的となる優性な細胞障害性 T 細胞の抗原決定基の中心に存在していた。しかし、P272L 変異は、HLA A*02+回復患者のコホートや SARS-CoV-2 に対するワクチン接種者に横断的に認められる多くの CD8 T 細胞応答によって認識されなかった。これらの応答は 175 を超える異なる個々の T 細胞受容体から構成されていたが、P272L は、これらから逃避していた。高頻度 HLAs に拘束されている頻度の高い T 細胞抗原決定基におけるウイルス逃避は、ワクチン免疫が SARS-CoV-2 Spike のような単一タンパクに焦点を当てている時に特に問題が大きく、次世代ワクチンに多くのウイルス・タンパクを含めることの強い議論を起こし、新たな SARS-CoV-2 変異株において T 細胞逃避をモニターすることの重要性を強調する [1351]。

（6）自然免疫

◎スタンフォード大の研究者らは、重症 COVID-19 の免疫病理と防御性免疫につながる末梢性の免疫細胞の経路を明らかにするため、7 人の COVID-19 入院患者（4 人は ARDS）と 6 人の対照健常人で、末梢血単核細胞の単一細胞 RNA シークエンスを行った。COVID-19 患者では、不均一なインターフェロンで刺激される遺伝子，class II HLA の抑制性調節を認めた。γσ T 細胞と形質細胞様樹状細胞は COVID-19 の全患者で枯渇していたが、通常の樹状細胞（CD16+モノサイト）と NK 細胞は、4 人の ARDS 患者だけで顕著に減少していた。また、人工呼吸を要する ARDS の患者では、FCGR3B や CXCR2 などの正規のマーカーを欠いていて、通常は好中球の前駆細胞と関連する遺伝子を発現している、形質芽細胞と密接に関連した非定型的な好中球の発達を認めた。特に、抹消の単核球やリンパ球は、炎症誘発性サイトカインをほとんど発現していなかった [1352]。

---

severe COVID-19. EBioMedicine 2022; 78: 103967. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103967

[1351] Dolton, G., et al. Emergence of immune escape at dominant SARS-CoV-2 killer T-cell epitope. Cell 2022; 185: 2936-2951.E19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.002

[1352] Wilk, A. J., et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. Nat Med 2020; 26: 1070-1076. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y

☆☆エール大学では、CODVID-19 患者のウイルス量，SARS-CoV-2 特異抗体の抗体価，血漿サイトカイン，血液細胞における表現型の性差を調査した。免疫修飾薬剤を投与されていない中等症患者に分析を集中させることにより、男性患者は IL-8 や IL-18 などの内因性免疫サイトカインの血漿レベルがより高く、非古典的単球のより強く誘導されていることが明らかになった。反対に、女性患者では、SARS-CoV-2 感染の間、男性患者より強い T 細胞活性化が起こり、それは、高齢でも維持されていた。重要なのは、男性では、乏しい T 細胞の応答は患者の年齢と逆相関していて、より悪い疾患の臨床結果と相関していたが、女性患者では、そうではなかった。反対に、女性では、高い内因性サイトカインは悪い臨床進行と相関したが、男性患者では、そうではなかった [1353]。

☆ペンシルバニア大学の研究者は、7 人の中等症の、28 人の重症の SARS-CoV-2 患者と 7 人の回復患者及び 12 人の健常者の血液検体を集め、COVID-19 患者の免疫学的な混乱を包括的に調べた。重症 COVID-19 患者では、健常者（p<0.0001）と中等度の重症度の COVID-19 患者（p=0.0046）と比較して有意に好中球の割合が増大していた。様々な免疫系統の幅広い誘導と活性化が同定され、T 細胞の活性化，形質芽細胞の少数クローンの増殖，内因性のリンパ球や顆粒球における Fc や細胞輸送受容体の修飾などがあり、それらは重症 COVID-19 症例と、健常人や SARS-CoV-2 回復者や中等度の重症度の患者との間で異なっていた。リンパ球に対する好中球の割合が疾患重症度と臓器不全の予後的バイオナーカーだった。重症 COVID-19 患者の好中球：T 細胞比（NTR）の中央値は 15 だったが、他の群では 2.6 以下だった [1354]。

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

[1353] Takahashi, T., et al. Sex differences in immune responses that underline COVID-19 disease outcomes. Nature 2020; 581: 315-320. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3

[1354] Kuri-Cervantes, L., et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. Sci Immunol 2020; 5: eabd7114. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd7114

◎上海の研究者は、ゲノム・ワイド・スクリーニング（genome wide screening）でウイルス内のタンパク相互及びウイルスと宿主のタンパクの相互作用を解析し、29 の SARS-CoV-2 のタンパク間で 58 の両方向の相互作用を認め、また、SARS-CoV-2 の標的とされる 286 の宿主タンパクを認めた。また、35 人の SARS-CoV-2 感染確定患者（13 人が重症状，22 人が軽症状）と 6 人の健常者からの末梢血単核細胞（periheral blood mononuclear cells：PBMC）のプロテオノーム解析で、COVID-19 で有意な混乱を生じている 350 以上の宿主タンパクを認めた。重症 COVID-19 患者の PBMCs のシグネチャー解析では、好中球の活性化と血液凝固に関係する細胞タンパクの有意な上昇と、T 細胞受容体のシグナリングを仲介するタンパクの有意な抑制が認められた。さらに、タンパクの相互作用解析では、非構造タンパク 10（nsp 10）が NF κ B 抑圧因子（NFRF）と相互作用して IL-8 の誘導を促進しており、好中球の IL-8 で仲介された足化性（chemotaxis）と COVID-19 患者に認められる加熱した宿主の炎症応答に役立っていると考えられた [1355]。

☆ドイツの 2 つの医療センターにおける 2 つのコホート研究では、軽症と重症の COVID-19（109 人の患者からの 242 検体）における免疫細胞の構成と活性化の変化を明らかにするため、全血と末梢血単核細胞の単一細胞 RNA シークエンス及び単一細胞プロテオミクスを組み合わせて、経時的に実施した。軽症 COVID-19 では、或るインターフェロン刺激遺伝子シグネチャーを伴う HLA-DR^{hi}CD11c^{hi} 炎症性単球が上昇していた。重症 COVID-19 では、緊急骨髄造血，成熟好中球の機能障害，*HLA-DR^{lo}* 単球を反映する、好中球の前駆体の顕著な出現が認められた [1356]。

☆フランスの研究者は、COVID-19 患者の末梢血細胞の高次元フロー・サイトメトリーと単一細胞 RNA シークエンスを行い、重症例において、非古典的 CD14^{low}CD16^{high} 単球の消失と古典的 HLA-DR^{low} 単球の蓄積，カルプロテクチン（calprotectin，S100A8/S100A9）の大量の放出を認めた。内因性 CD10^{low}CD^{101-}CXCR4$^{+/-}$好中球と免疫抑制性プロファイルも血液と肺で蓄積していて、緊急骨髄造血が考えられた。カルプロテクチンの血漿レベルと通常のフロー・サイトメトリーにより非古典的単球の減少を検出することで、重症化 COVID-19 の病態へ進展する患者を識別できると考えられた [1357]。

[1355] Li, J., et al. Virus-host interactome and proteomic survey of PBMCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. Med 2021; 2: 99-112.E7. https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.07.002

[1356] Schulte-Schrepping, J., et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. Cell 2020; 182: 1419-1440.E23. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.001

[1357] Silvin, A., et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. Cell 2020; 182: 1401-1418.E18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.002

☆スウェーデンとフィンランドの研究者は、37 の COVID-19 成人患者のシステム・レベルの血液の免疫モニタリングを行い、急性期から回復期まで 14 までの血液検体について経過を追った。IFN-γ－好酸球の基軸が肺の過剰炎症に先立って活性化しており、細胞－細胞間の共調節も疾患の異なる時期の間で変化していた。好塩基球は急性期には枯渇しているが、回復期には回復し、好塩基球のレベルは B 細胞によって産生される SARS-CoV-2 に対する IgG の抗体価と有意に相関していた。一方、IL-6 や IFN-γ は液性応答と逆相関した。回復期の免疫系の軌跡は、重症 COVID-19 患者で共有されていた [1358]。

☆スタンフォード大学と香港大学では、香港とトランタの 76 人の COVID-19 患者と 69 人の健常人の免疫応答を解析した。COVID-19 患者の末梢血単核細胞では、骨髄細胞による HLA-DR と炎症誘発性サイトカインの発現が低下していて、形質細胞様樹状細胞による mTOR シグナリングと IFN-α産生が障害されていた。反対に、EN-RAGE（肺損傷のバイオマーカーで敗血症性 ARDS の病体に関係），TNFSF14（肺線維症で高発現し、肺組織の線維化と再構築と炎症に関係），オンコスタチン M（IL-6 の調節因子）などの炎症性メディエータの血漿レベルが増加していて、それらは疾患重症度やヒト血漿中の増加した細菌性産物と相関していた。単一細胞トランスクリプトーム解析では、重症患者の骨髄細胞における I 型インターフェロンの欠損と HLA-DR の低下、IFN 刺激遺伝子の一時的な発現を認めた [1359]。

☆ロンドン大学では、63 人の入院 COVID-19 患者（それ以外は高度に不均一）の中核的な末梢血免疫シグネチャーを同定した。シグネチャーには、B 細胞と骨髄単核細胞の構成の不連続的変化，T 細胞表現型の重大な変化，サイトカイン／ケモカインの選択的上方制御，SARS-CoV-2 特異的抗体などが含まれていた。幾つかのシグネチャーの特性には、他の免疫防御や免疫病理の場合との繋がりがあり、好塩基球や形質細胞様樹状細胞の枯渇などの他のシグネチャーの特性は、病態重症度と強く相関した。また、IP-10，IL-10，IL-6 の 3 つの組み合わせを含む 3 番目のシグナチャーの特性は、その後の臨床的進行を予測した [1360]。

◎NK（natural killer）細胞は急性ウイルス性感染に応答するエフェクター・リンパ球であるが、また、免疫病理にも関与する。カロリンスカ大学では、28 色のフロー・サイトメトリーを用いて、COVID-19 の患者の末梢血サブセットの異なるサブセットから強い NK 細

[1358] Rodriguez, L., et al. Systems-level immnomonitoring from acute to recovery phase of severe COVID-19. Cell Rep Med 2020; 1: 100078. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100078

[1359] Arunachalam, P. S., et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. Science 2020; 369: 1210-1220. https://doi.org/10.1126/science.abc6261

[1360] Laing, A. G., et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes association with poor prognosis. Nat Med 2020; 26: 1623-1635. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1038-6

胞活性化を認めた。このパターンは、COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液中の NK 細胞の単一細胞 RNA シークエンスのシグネチャーにも反映されていた。末梢血 NK 細胞の教師無し高次元解析では、疾患重症度と繋がる NK 細胞の明らかな免疫型を同定した。これらの免疫型の特徴は、重症疾患の患者の循環における獲得された NK 細胞の増加した存在を反映している、パーフォリン，NKG2C，Ksp37 の高発現だった。最後に、COVID-19 の様々な疾患状態で CD56^{bright}NK 細胞の備えを認め、それは炎症性可溶性因子の明白なタンパクとタンパクの相互作用網によって起こされていた [1361]。

☆COVID-19 は遷延した呼吸器不全と高い死亡率と相関した ARDS を引き起こすが、肺損傷の機械的基礎は十分に分かっていない。ドイツの研究者は、機能的単一細胞ゲノミクス，免疫組織，電子顕微鏡を用いて、COVID-19 の ARDS の患者の 2 つのコホートで、肺の免疫応答と肺病理を解析した。COVID-19 の ARDS の間に、線維化促進性の転写表現型を獲得した CD163 発現単球由来マクロファージの蓄積が認められた。豊富な遺伝子セットと電算機データの統合により、COVID-19 に関係したマクロファージと特発性肺繊維症で同定される線維化促進性マクロファージの間の有意な類似性が明らかになった。COVID-19 の ARDS は肺繊維症の臨床的，画像的，組織病理的，超構造的特徴と相関していた。ヒト単球の SARS-CoV-2 への暴露は、*in vitro* において同様の線維化促進性表現型（転写差物及びタンパク）を誘導するのに十分であったが、インフルエンザ A やウイルス・アナログへの暴露ではそうではなかった [1362]。
［SARS-CoV-2 は線維化促進性のマクロファージの応答と明かな繊維増殖性の ARDS を起こす。］

◎英国の COVID-19 流行のピークの間に入院した患者の全血と末梢血単核細胞（PBMCs）の両方の経時的免疫プロファイリングを行った研究では、入院後早期に鍵となる免疫シグネチャーが存在し、それが COVID-19 の重症度と相関していた。免疫シグネチャーは、好中球/T 細胞比の変化，血清 IL-6，MCP-1，IP-10 の上昇，最も際立っていたのは、CD14+単球の表現型と機能の変化だった。CD14+単球の変化した徴候には、プロスタグランディン産生酵素である COX-2 の乏しい誘導と細胞周期マーカーである Ki-67 の増強した発現が含まれていた。経時的な解析では、良好な経過を辿った患者では、幾つかの免疫徴候が健常な中央値のレベルまで回復していた [1363]。
［これらの結果は、以前に正しく評価されていない COVID-19 患者の内因性免疫分画にお

[1361] Mancourant, C., et al. Natural killer cell immunetypes related to COVID-19 disease severity. Sci Immunol 2020; 5: eabd6832. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd6832
[1362] Wendisch, D., et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. Cell 2021; 184: 6243-6261.E27. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.033
[1363] Mann, E. R., et al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. Sci Immunol 2020; 5: eabd6197. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd6197

ける変化を同定し、骨髄からの骨髄細胞の放出を標的とした治療法をこの病気で考慮する発想の助けとなる。さらに、誇張された免疫応答の徴候は入院早期に存在していることから、免疫調節的治療は早期に行うのが最も利益があることを示唆している。]

○重症 COVID-19 の病態の軌跡と相関する細胞の徴候の時間的解析は、歪んだ免疫応答の理解と予後因子を見付けるのに必要である。ドイツの研究者は、14 人の患者から成る 2 つのセンターのコホートを用い、経時的なマルチ・オミクス研究を実施し、5 つまでの時点で集められた末梢血検体のバルク・トランスクリプトーム，バルク DNA メチローム，単一細胞トランスクリプトーム（>358,000 細胞，BCR［B cell receptor］プロファイルを含む）を行った。2 つの独立した COVID-19 患者のコホート（18 人及び 39 人）で検証が行われた。重症 COVID-19 は、増殖している代謝的に過活動性の形質芽細胞の増加によって特徴付けられた。重症病態に一致して、IFN で活性化された循環している巨核球の拡大や低酸素的シグナルの特徴を伴う増加した赤血球生成が同定された。巨核球や赤芽細胞由来の共発現モジュールは、致死的疾患予後の予測因子だった [1364]。
［古典的な免疫細胞を超えた SARS-CoV-2 感染の広い細胞効果を示し、COVID-19 の患者のバイオマーカーと標的治療を開発する導入点となる。]

◎COVID-19 患者の免疫応答の機能不全は症状と死亡に影響している、繰り返されているテーマであるが、関連する免疫細胞の詳細は完全には理解されていない。中国の研究者は、196 人の COVID-19 患者と健常人からの 286 検体に単一細胞 RNA シークエンスを行い、146 万個の細胞の包括的な免疫状況を作製した。大規模なデータセットで、異なる末梢血免疫細胞サブタイプの変化が、年齢，性，重症度，COVID-19 の病期などの臨床的特徴の違いと相関していることが分かった。SARS-CoV-2 RNAs は広範な上皮と免疫細胞のタイプで認められ、ウイルス陽性細胞では転写産物に劇的な変化が認められた。主として末梢血中の巨核球と単球による全身性の S100A8/A9 の上方調節は、頻繁に重症患者に認められるサイトカイン・ストームに寄与していると考えられた [1365]。

☆COVID-19 は患者間で広汎な不均一性がある。免疫応答の違いと疾患重症度及び結果を経時的に結び付けるため、欧米の研究者は、COVID-19 患者の循環タンパクと単一末梢免疫細胞における 188 の表面タンパク・マーカー，転写産物，T 細胞受容体シークエンスを同時に経時的に調べた。条件付き独立性ネットワーク解析では、形質細胞様樹状細胞におけるアポトーシスの遺伝子発現シグネチャーと、減弱した炎症、しかし $CD56^{dim}CD16^{hi}$ NK 細

[1364] Bernardes, J. P., et al. Longitudinal multi-omics analyses identify fresponses of megakaryocytes, erythroid cells and plasmablasts as hallmarks of severe COVID-19 trajectories. Immunity 2020; 53: 1296-1314.E9. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.017
[1365] Ren, X., et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single cell transcriptome atlas. Cell 2021; 184: 1895-1913.E19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.053

胞の脂肪酸代謝の上昇などの疾患重症度の主要な関連因子が、循環 IL-15 と正に結び付いていた。CD8+T 細胞の活性化は消耗の徴候なく認められた。重症患者では入院後早期には細胞性炎症は抑制されていたが、発症後 17-23 日までに上昇し、炎症応答の遅い波を示していた。更に、この時の循環タンパクの軌跡は、回復する患者と死亡する患者の間で異なっていて、回復か死亡かを予測することが出来た[1366]。

○ARDS は COVID-19 の主要な合併症であり、ICU への入院を必要とする。COVID-19 患者の免疫の特徴が広範に調べられているが、COVID-19 に関連した ARDS が他の原因による ARDS と、どの程度異なるのかは明らかではない。フランスの研究者は、非 COVID-19 の ARDS 患者，COVID-19 の ARDS 患者，COVID-19 の非 ARDS 患者の 3 つの患者コホートを作り、末梢血の高次元マス・サイトメトリーによって解析した免疫状況を比較した。COVID-19 の ARDS 患者では、非 COVID-19 の ARDS 患者と異なり、S100A9+/カルプロテクチン産生 CD169+単球，形質芽細胞，Th1 細胞と相関する細胞シグネチャーが認められた。更に、このシグネチャーは本質的に COVID-19 の非 ARDS 患者でも共有されおり、重症 COVID-19 患者は、ARDS を経験するか否かにかかわらず、同様の免疫の特徴を示すと考えられた。CD14+低 HLA-DR 及び低 CD14CD16+単球の増加が ICU 在室中の有害事象の発生と相関していた[1367]。
［COVID-19 に関連した ARDS は特異的な免疫の特徴を示し、通常の ARDS 管理に加えた個別化治療に有益かもしれない。］

☆ノースウェスタン大学では、88 人の SARS-CoV-2 による呼吸不全患者と 211 人の他の病原体によると判明しているか疑われている肺炎患者の気管支肺胞洗浄液を集め、フロー・サイトメトリーと大容量での転写産物のプロファイリングにより解析した。挿管後 48 時間以内の重症 COVID-19 患者から 10 の気管支肺胞洗浄液を集め、単一細胞 RNA シークエンスを行った。SARS-CoV-2 感染の患者の多くでは、肺胞空間は持続的に T 細胞と単球に富んでいた。大容量及び単一細胞の転写産物のプロファイリングでは、SARS-CoV-2 は肺胞マクロファージに感染し、それによって T 細胞の化学誘因物質を産生する応答が生じていると考えられた。これらの T 細胞は IFN-γ を産生して肺胞マクロファージからの炎症性サイトカインの放出を誘導し、更なる T 細胞の活性化を促進した[1368]。
［SARS-CoV-2 は徐々に展開される空間的に限られた肺胞炎を起こし、そこでは SARS-

[1366] Liu, C., et al. Time-resolved system immunology reveals a late juncture linked to fatal COVID-19. Cell 2021; 184: 1836-1857.E22. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.018
[1367] Roussel, M., et al. Comparative profiling of acute respiratory distress syndrome patients with or without SARS-CoV-2 infection. Cell Rep Med 2021; 2: 100291. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100291
[1368] Grant, R. A., et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. Nature 2021; 590: 635-641. https://doi.org/10.1038/s41586-020-03148-w

CoV-2 と T 細胞を抱えているマクロファージが、持続的な肺胞の炎症を起こすポジティブ・フィードバックの環を形成している。]

◎最早期の時点を含む内因性免疫系の経時的解析は、COVID-19 の免疫病原性及び臨床的経過を理解するために必須である。欧米の研究者は、単一細胞トランスクリプトームとプロテオノームを機能性研究と共に用い、4 つの独立したコホートからの 205 人（403 検体，発症後 2～41 日）の NK 細胞の特徴を詳細に調べた（コホート 1 で主要解析，コホート 2～4 で検証）。早期の重症 COVID-19 では、IFN-α の血漿レベルが上昇するとともに、INK 細胞の ISGs と IFN-α シグナリングに関与する他の遺伝子の発現が上昇していたが、中等症では、TNF が誘導する遺伝子の上方制御が認められた。NK 細胞は抗 SARS-CoV-2 活性を発揮するが、機能的に重症 COVID-19 を悪化させた。更に、NK 細胞は障害された抗線維活性を示すため、NK 細胞の機能障害は重症 COVID-19 における線維性肺疾患の進展に関与していると考えられた [1369]。
［重症及び中等症の COVID-19 における、それぞれ選好的な IFN-α 及び TNF の応答を認め、IFN-α が誘導した NK 細胞応答が悪い疾患の転帰と相関していた。]

☆軌を外れたサイトカインと免疫細胞のネットワークは、臓器損傷と COVID-19 の重症度の原因である。欧米の研究者は、SARS-CoV-2 が、他のウイルスと同様、感染した細胞において主要なストレスへの応答としての細胞老化を起こすことを示した。ウイルスが誘導した老化（VIS）は他の細胞老化の形式と鑑別が難しく、炎症促進性サイトカイン，細胞外マトリックス活性因子、凝固促進性仲介物から成る老化関連分泌表現型（SASP）を伴っていた。COVID-19 の患者は気道上皮の場で（in situ）老化のマーカーを表示していて、血清の SASP 因子のレベルが上昇していた。感染を起こした肺組織でのマクロファージや好中球の浸潤，上皮損傷，広範な血栓症などの COVID-19 の特徴を反映して、in vitro 検査では、SASP を連想させる分泌を伴うマクロファージの活性化，補体溶解と SASP を増幅する上皮の 2 次的老化，好中球細胞外トラップ（NET）の形成，VIC 細胞の上澄に応答した血小板と凝固カスケードの活性化が認められ、SARS-CoV-2 が誘導した老化を示していた。ハムスターとマウスの SARS-CoV-2 モデルでは、ノビクラックス（Novitocrax）やダサチニブ／クエルセチン（Dasatinib/Quercetin）のような老化細胞除去薬（Senolytics）は、選択的に VIS 細胞を除去し、COVID-19 を連想させる肺疾患を緩和し、炎症を減少させた [1370]。
［VIS を COVID-19 関連サイトカインの漸増化と臓器損傷の病的トリガーとして示し、ウイルスが感染した細胞の老化細胞除去的標的化を、SARS-CoV-2 と恐らく他のウイルス感

[1369] Kramer, B., et al. Early IFN-α signatures and persistent dysfunction are distinguishing feature of NK cells in severe COVID-19. Immunity 2021; 54: 2650-2669.E14. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.002
[1370] Lee, S., et al. Virus-induced senescence is driver and therapeutic target in COVID-19. Nature 2021; 599: 283-289. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03995-1

染に対する新たな治療法として示唆する。]

☆SARS-CoV-2 は COVID-19 を起こす一本鎖 RNA ウイルスである。急性で頻繁な自己完結的な経過を考慮すると、自然免疫系の構成要素がウイルス複製を抑制する中心で、臨床的転帰を決定していると考えられる。NK 細胞は、RNA ウイルスを含む幅広い範囲のウイルスに対して顕著な活性を持つ内因性リンパ球である。活性化された「獲得」表現型の NK 細胞の表出が増加していたが、NK 細胞の機能は COVID-19 の間に変化したと考えられる。ドイツの研究者らは、COVID-19 におけるウイルス量の減衰は NK 細胞の状態と相関し、NK 細胞は感染した標的細胞を認識することによって SARS-CoV-2 の複製を抑制していることを示した。重症 COVID-19 では、細胞障害性エフェクター分子の発現が高いにもかかわらず、NK 細胞はウイルス抑制，サイトカイン産生，細胞仲介性細胞障害が顕著に欠損していた。全体の COVID-19 の疾患スペクトラムの時間経過に沿った NK 細胞の単一細胞 RNA シークエンス（scRNA-seq）では、独特の遺伝子発現シグネチャーが明らかになった。インターフェロンで動かされた NK 細胞の活性化の転写ネットワークは、優位な TGF β の応答によって重ね合わされ、細胞－細胞接着，顆粒エクソサイトーシス，細胞仲介性細胞障害に関連する遺伝子の減少した発現を伴っていた。重症 COVID-19 では、TGF β の血清レベルは感染の最初の 2 週間の間のピークとなり、これらの患者から得た血清は、TGF β 依存性に深く NK 細胞の機能を阻害した [1371]。
［適時でない TGF β の産生が重症 COVID-19 の指標であり、NK 細胞の機能とウイルスの抑制を阻害すると考えられる。]

☆重症 COVID-19 の治療は、現在、臨床的不均一性と特異的免疫バイオマーカーの不完全な記述によって限られている。COMBAT コンソーシアムの研究者は、様々な COVID-19 重症度の患者の包括的なマルチ・オミクス血液アトラスを、健常者に対するインフルエンザと敗血症の患者との統合された比較において、示した。免疫シグネチャーと宿主応答の相関因子を同定した。疾患重症度の特徴には、細胞，それらの炎症性仲介物質とネットワークがあり、前駆細胞と特異的な骨髄とリンパ球のサブセット，免疫レパートリーの特徴，急性期応答，代謝，凝固を含んでいた。COVID-19 における内因性及及び獲得性免疫の調整不全が示された。AP-1/p38MAPK が関与した持続的免疫活性化が COVID-19 の特異的特徴だった。血漿プロテオームでは、患者のクラスターへのサブ表現型分類（sub-phenotyping）が可能で、重症度と転帰を予測していた。全モダリティーのテンソル及びマトリックスへの分解を含む、システムに基づく統合的解析では、インフルエンザ及び敗血症と比較した、重症度と特異性と繋がった特徴による群分けを明らかになった [1372]。

[1371] Witkowski, M., et al. Untimely TGFβ responses in COVID-19 limit antiviral functions of NK cells. Nature 2021; 600: 295-301. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04142-6
[1372] COvid-19 Multi-omics Blood ATlas (COMBAT) Consortium. A blood atlas of COVID-19

［この方法とアトラスは、COVID-19 についての将来の薬剤開発，臨床試験設計，個別化医療方法を支持する。］

☆SARS-CoV-2 は一部の患者で急性呼吸困難と死亡を引き起こす。重症 COVID-19 は盛んな炎症と結び付いているが、どのように SARS-CoV-2 が炎症の誘因となるかは分かっていない。単球とマクロファージは侵襲的感染を感知する前哨細胞で、カスパーゼ 1 とガスダーミン D（GSDMD）を活性化するインフラマソームを形成するが、それは炎症性の死（ピロトーシス pyroptosis）と強い炎症性仲介物質の放出を導く。米英の研究者は、COVID-19 の患者の血液の単球の約 6%が SARS-CoV-2 に感染していることを示した。単球の感染は、抗体でオプソニン化されたウイルスの Fcγ 受容体取り込みに依存していた。ワクチン接種者の血漿は抗体依存性の単球感染を促進しなかった。SARS-CoV-2 は単球で複製を開始したが、感染は失敗し、感染性ウイルスは感染した単球の培養の上清からは検出されなかった。その代わりに、NLRP3 と AIM2 インフラマソーム，カスパーゼ 1，GSDMD の活性化によって仲介された感染した細胞は炎症性細胞死（pyroptosis）を起こした。更に、COVID-19 の肺の剖検からの、感染した上皮や内皮細胞ではなく、組織に居在するマクロファージが、インフラマソームを活性化していた [1373]。
［単球／マクロファージによる抗体仲介性の SARS-CoV-2 の取り込みが炎症性細胞死の誘因となり、それは感染性ウイルスの産生は中止するが、COVID-19 の病原性に貢献する全身性炎症を起こす。］

（7）サイトカイン

☆2019 年 11 月 1 日～2020 年 4 月 14 日に公刊されるかプレプリントとして挙げられた、重症または危篤 COVID-19 症例で IL-6 濃度が記録されている報告のレビューでは、25 の COVID-19 研究が最終的に含まれた（1245 人の患者）。比較のための症例群は、敗血症（5320 人），サイトカイン放出症候群（72 人），COVID-19 に関係が無い ARDS（2767 人）で各 4 臨床試験ずつが含まれていた。重症または危篤 COVID-19 患者では、IL-6 のプール平均血清濃度は 36.7 pg/ml（95%CI：21.6-62.3 pg/ml；I^2=57.7%）だった。平均 IL-6 濃度はサイトカイン放出症候群の患者（3110.5 pg/ml［95%CI：632.3-15,302.9 pg/ml］；p<0.0001）で約 100 倍、敗血症の患者（983.6 pg/ml［550.1-1758.4 pg/ml］；p<0.0001）で約 27 倍、COVID-19 に関係が無い ARDS 患者（460 pg/ml［216.3-978.7 pg/ml］；p<0.0001）で約 12

---

defines hallmarks of disease severity and specificity. Cell 2022; 185: 916-938.E58. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.012

[1373] Junqueria, C., et al. FCγR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. Nature 2022; 606: 576-584. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04702-4

倍高かった[1374]。
［COVID-19が引き起こす臓器障害におけるサイトカイン・ストームの役割が疑問となる。］

☆英国の研究者は、IFN のシグナルはインフルエンザの回復期における肺の修復を妨げるが、IFN-λが最も大きい効果を持つことを示した。IFN で誘導された p53 は直接的に上皮の増殖と分化を減少させ、疾患の重症度を増し、細菌への易感染性を増すと考えられた[1375]。
［延長したタイプⅠインターフェロン（IFN-α/β）の応答は、傷害性の炎症誘発性効果につながり、Ⅲ型インターフェロン（IFN-λ）は、主として上皮における局所性の抗ウイルス免疫を誘導する。過剰で延長した IFN 産生は肺上皮の再生を阻害しウイルス感染を悪化させるため、内因性の IFN の動きの時間と持続は重要な指標であり、インフルエンザや COVID-19 などのウイルス感染に対する IFN 治療戦略において慎重に考慮される必要がある。］

☆米国の研究者は、Ⅲ型インターフェロン（IFN-λ）が RNA ウイルスによる病原性にどのように関与するかを評価した。IFN-λは COVID-19 患者の下部気道に存在しており、上部気道には認められなかった。マウスにおいて、合成ウイルス RNA へ応答して肺樹状細胞によって産生された IFN-λは、肺の保護を傷害し、致死的細菌の重複感染への易感染性を起こした[1376]。
［インフルエンザや SARS-CoV-2 などのウイルス感染症における IFN-λの病態生理学的役割や抗ウイルス療法での使用について、再考が必要である。］

☆パリ大学の研究者は、発症後 8～12 日目の抗炎症治療を受けていない、様々な重症度の 50 人の COVID-19 患者の免疫細胞の表現型のプロファイリングや、全血の転写産物やサイトカインの定量を含む統合的な免疫解析を行った。重症・危篤の患者で、或る独特の表現型が認められ、Ⅰ型 IFN の応答が高度に障害されていて（IFN-βの産生・活性が無く、IFN-αの産生・活性が低い）、血液中のウイルス量が持続し、炎症性応答が悪化していた。炎症は特に転写因子の NF-κB によって引き起こされ、TNF-α と IL-6 の産生とシグナリングの上昇という特徴があった[1377]。
［血液におけるⅠ型 IFN の欠乏は重症 COVID-19 の証明となりえ、組み合わせ治療の理

[1374] Leisman, D. E., et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med 2020; 8: 1233-1244. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30404-5
[1375] Major, J., et al. TypeIand III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. Science 2020; 369: 712-717. https://doi.org/10.1126/science.abc2061
[1376] Broggi, A., et al. Type III interferons disrupt the lung epitherial barrier upon viral recognition. Science 2020; 369: 706-712. https://doi.org/10.1126/science.abc3545
[1377] Hadjadj, J., et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patinets. Science 2020; 369: 718-724. https://doi.org/10.1126/science.abc6027

論的根拠となる。]

☆☆UCSF の研究者は、COVID-19 病態の軽症・重症を区別の総体的な理解と、その原因を調べた。全血を保持した単細胞解析を行い、好中球，単球，血小板，リンパ球，血清の内容を含む全ての主要な細胞種に由来する寄与物質を統合した。軽症 COVID-19 の患者は、全ての細胞種にわたってインターフェロン刺激遺伝子（ISG）の協調したパターンを示したが、重症 COVID-19 の患者では、これらの細胞は全身性に欠如していた。重症 COVID-19 の患者は逆説的に高い抗体価の SARS-CoV-2 抗体を産生していて、軽症例と比較して低いウイルス量だった。重症患者からの血清では、インターフェロンへの細胞応答を悪化させる保存されたシグナリング回路を使って、軽症例に関連した ISG 発現細胞を機能的に阻止する抗体を固有に産生していた。過剰な抗体応答は、多くの COVID-19 患者及び恐らくは他のウイルス感染症の重症患者で、免疫システムを自分自身に対して戦わせており、重症者における抗ウイルス防御を再調整する免疫療法の標的が明かになった [1378]。

◎8 人の COVID-19 患者の気管支肺灌流液中の免疫遺伝子のメタトランスクリプトーム・シークエンス解析を行ったところ、COVID-19 患者では、市中感染症の肺炎患者や健常な対照者と比較して、前炎症遺伝子、特にケモカインが著しく上昇しており、SARS-CoV-2 感染が高サイトカイン血症を起こしたと考えられた。インターフェロンの不十分な反応を引き起こす SARS-CoV に比べ、SARS-CoV-2 は無数のインターフェロン刺激遺伝子（ISGs）の発現を強く引き起こした。これらの ISGs は免疫病原的な可能性を示し、炎症に含まれる遺伝子の過剰発現も認められた。トランスクリプトーム解析のデータを用いた免疫細胞分画の推定で、活性化された樹状細胞と好中球の増加が認められた [1379]。

☆☆欧米の研究者は、危篤 COVID-19 肺炎患者 987 人のうち少なくとも 101 人の患者が、重症疾患の発症時に IFN-ω（13 人），13 タイプの IFN-α（36 人），または両方（52 人）に対する中和 IgG 自己抗体を持っており、何人かは、他の 3 つの I 型 IFNs に対する自己抗体を持っていることを報告した。in vitro では、自己抗体は、対応する I 型 IFN が SARS-CoV-2 感染を防御する能力を中和した。これらの自己抗体は、無症状または軽症の SARS-CoV-2 感染の 663 人では認められず、1,227 人の健常人の 4 人だけで認められた。自己抗体のある患者は 25 歳から 87 歳で、95 人が女性だった。I 型 IFN 免疫の先天性過誤の或る B 細胞自己免疫における表現型模写が、危篤 COVID-19 肺炎患者の、少なくとも 2.6%の女性と 12.5%の男性で、根底にあった [1380]。

[1378] Combes, A. J., et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. Nature 2021; 591: 124-130. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03234-7
[1379] Zhou, Z., et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. Cell Hosts Microbe 2020; 27: 883-890.E2. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.017
[1380] Bastard, P., et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-

☆高濃度（1/10 に希釈された血漿で 10 ng/mL）の IFN-α及び／または IFN-ωを中和する循環している自己抗体（auto-Abs）が危機的な COVID-19 肺炎の 10%の患者で見付かっているが、無症候感染の人では認められていない。国際研究において、危機的 COVID-19 の 3,595 人の患者の 13.6%で、100 倍低い、より生理学的濃度（1/10 に希釈された血漿で 100 pg/mL）の IFN-α及び／または IFN-ωを中和する auto-Abs を検出し、そのうち 80 歳を超える 374 人の患者では 21%で、重症 COVID-19 の 522 の患者では 6.5%だった。これらの抗体は 1124 人の死亡した患者（年齢 20 日～99 歳，平均 70 歳）の 18%でも検出された。更に、別の危機的 COVID-19 の患者の 1.3%と死亡した患者の 0.9%で、高濃度の IFN-βを中和する auto-Abs が認められた。また、一般人口の未感染者の 34,159 人の中で、高濃度の IFN-α及び／または IFN-ωを中和する auto-Abs が 18 歳～69 歳の 0.18%，70 歳～79 歳の 1.1%，80 歳超の 3.4%で認められることを示した。その上、10,778 人の未感染の人で低い濃度を中和する auto-Abs を持つ人の割合は、より大きく、70 歳未満の人の 1%，70 歳～80 歳の 2.3%，80 歳超の 6.3%だった。対照的に、IFN-βを中和する auto-Abs は年齢とともに頻度が上がることは無かった [1381]。

［I 型 IFNs を中和する auto-Abs は SARS-CoV-2 の感染に先立ち、70 歳以上では急に存在率が高まる。それらは 80 歳を超える危機的 COVID-19 症例と全死亡 COVID-19 症例の両方で約 20%を占める。］

☆危機的 COVID-19 の生命を脅かす打ち抜き症例は、既にリスクのある人における SARS-CoV-2 ワクチンへの乏しい、または減衰した応答のためである。事前に存在する I 型 IFN を中和する自己抗体（auto-Abs）は、ワクチン未接種者の危篤 COVID-19 肺炎の少なくとも 15%の背景にあるが、それらのワクチン接種者における低酸素性打ち抜き症例への寄与は分かっていない。フランスの研究者らは、mRNA ワクチンの 2 回接種を受け、その 2～4 ヶ月後に低酸素性 COVID-19 肺炎を伴う打ち抜き感染を起こした 48 人（20～86 歳）のコホートを研究した。血清におけるワクチンへの抗体レベル，ウイルスの中和，I 型 IFN への auto-Abs を測定した。42 人は既知の B 細胞免疫の欠乏は無く、ワクチンへの応答は正常だった。彼らのうち、10 人（24%）は I 型 IFN を中和する auto-Abs があった（43～86 歳）。これら 10 人の患者のうち 8 人では IFN-α2 と IFN-ωの両方を中和する auto-Abs があったが、2 人では IFN-ωを中和するだけだった。どの患者も IFN-β を中和しなかった。7 人では 10 ng/mL の I 型 IFN-を中和したが、3 人では 100 pg/mL だけだった。7 人の患者は SARS-CoV-2 D614G とデルタ変異株（B.1.1617.2）を効率的に中和したが、1 人の患

19. Science 2020; 370: eabd4585. https://doi.org/10.1126/science.abd4585

[1381] Bastard, P., et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ～4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ～20% of COVID-19 deaths. Sci Immunol 2021; 6: eabl4340. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4340

者ではデルタの中和は僅かに効率が低かった。100 pg/mL の I 型 IFN だけを中和した 3 人のうち 2 人は D614G とデルタを、より低い効率で中和した [1382]。
［2 回の mRNA ワクチン接種と SARS-CoV-2 を中和することの出来る循環中の抗体があるにもかかわらず、I 型 IFN を中和する auto-Abs は低酸素性 COVID-19 肺炎症例の相当の割合の背景にあると考えられ、この特に脆弱な集団の重要性を強調する。］

☆☆COVID-19 では、過剰な方向性を誤った宿主免疫応答によって特徴付けられる広範囲の臨床表現型を示す。重症疾患における病理学的な内因性免疫活性化は良く分っているが、自己抗体の疾患進行に及ぼす影響は良く分っていない。エール大学では、Rapid Extracellular Antigen Profiling（REAP）と呼ばれる自己抗体（AAb）の高速発見技術を用いて、194 人の SARS-CoV-2 に感染した COVID-19 患者と医療従事者について 2770 の細胞外及び分泌タンパクのスクリーニング（“エクスプロテノーム”）を行った。COVID-19 患者では、感染していない対照者と比較して自己抗体の反応性が劇的に増加していて、サイトカイン，ケモカイン，補体成分，細胞表面タンパクなどの免疫調節性タンパクに対する自己抗体が高率に存在していた。これらの自己抗体は、免疫受容体シグナリングを阻害し、末梢の免疫細胞構成を変えることによって、免疫機能と混乱させ、ウイルス抑制を障害していて、これらの自己抗体のマウスの代理では、SARS-CoV-2 感染のマウスモデルで疾患重症度を悪化させた。組織関連抗原に対する自己抗体の解析では、特異な臨床的特徴と疾患重症度との相関を認めた [1383]。
［免疫機能に多様な影響を持ち、臨床的結果に相関する、COVID-19 におけるエクスプトテノーム指向性の自己抗体の病理学的な役割が明らかになった。］

☆SARS-CoV-2 感染は多くの人で良性であるが、約 10%の症例で、低酸素性 COVID-19 肺炎を引き起こし、約 3%の症例では危篤となる。死亡のリスク（約 1%）は、子供から進んで各 5 歳毎に 2 倍となり、女性より男性で 1.5 倍である。危篤 COVID-19 肺炎の分子学的及び細胞性の決定因子は何なのか？常染色体性 TLR3 や X 連鎖 TLR7 欠乏などの I 型 IFNs の生来のエラーが 60 歳未満の危篤肺炎の患者の 1～5%程度で、より高齢の患者ではより低い割合で、認められた。IFN-α, -β 及び／または-ω を中和する事前に存在する自己抗体は、男性で女性より多く認められ、70 歳を超える危篤肺炎患者の 15～20%程度で、より若い患者ではより低い割合で、認められた。したがって、危篤 COVID-19 肺炎の少なくとも 15%は明らかに説明可能である。それぞれ、呼吸器上皮細胞及び形質細胞様樹状細胞による TLR3-及び TLR7-依存性の I 型 IFNs の産生は、SARS-CoV-2 に対する宿主防御に必須で

[1382] Bastard, P., et al. Vaccine breakthrough hypoxemic COVID-19 pneumonia in patients with auto-Abs neutralizing type I IFNs. Sci Immunol, Jun 14 (online), 2022. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abp8966
[1383] E. Y. Wang, E. Y., et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. Nature 2021; 595: 283-288. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y

ある[1384]。
［年齢や性に依存する態様で、感染初期の数日の間の呼吸器経路における不十分なⅠ型 IFN 免疫は、肺炎と全身性炎症を起こすウイルスの拡散を説明すると考えられる。］

◎I 型 IFNs に対する中和自己抗体が危機的な COVID-19 の患者の一部で認められている。しかし、それらの自己抗体の保有率，疾患重症度スケール横断的な経時的な動態，循環血液中の白血球への機能的影響は明かではない。UCSF の研究者らは、COVID-19 の 284 人の患者で、危機的患者の 19%及び重症患者の 6%の末梢血検体におけるⅠ型 IFN 特異的自己抗体を認めた。中等症の患者ではⅠ型 IFN 自己抗体は認められなかった。COVID-19 の 54 人の患者と 26 人の対照者からの 600,000 を越える末梢血単核細胞の、多重単一細胞抗原決定基と転写産物のシークエンスを用いた経時的プロファイリングでは、危機的患者の骨髄細胞におけるⅠ型 IFN 刺激遺伝子（ISG-I）の欠損が明らかになった。このことは、特に、Ⅰ型 IFN に特異的な自己抗体を産生している危機的患者から分離された樹状細胞集団において明らかだった。更に、危機的患者から分離された単球の表面上において、抑制性受容体である白血球関連免疫グロブリン様受容体 1（LAIR1）の発現が疾患経過の早い段階で上昇していた。LAIR1 の発現は COVID-19 の患者では ISG-I 発現応答と逆相関していたが、健常対照者では発現していなかった。危機的 COVID-19 患者において認められる、Ⅰ型 IFN 特異的自己抗体を伴う、または伴わない ISG-I 応答の欠失は、収束のメカニズムを通じての ISG-I 抑制が関わる疾患病原性のモデルの統合を支持する[1385]。

☆欧米の研究者は、659 人の危篤 COVID-19 肺炎患者で、無症状または良好な感染の 534 人に比較して、インフルエンザ・ウイルスに対する TLR3 及び IRF7 依存性Ⅰ型 IFN 免疫を制御することが知られている少なくとも 13 のヒトの遺伝子座で、機能喪失となると予測される稀な変異が多いことを認めた。これらの 13 遺伝子座におけるこれらと他の稀な変異の検査で、17-77 歳の 23 人の患者（3.5%）で、常染色体劣勢または優勢の欠損症の根底にある機能喪失変異を実験的に定義した。この経路に影響する変異を持つ線維芽細胞は SARS-CoV-2 に感染し易かった[1386]。
［TLR3-及び IRF7-依存性Ⅰ型 IFN 免疫の先天性過誤は、重症感染症の既往の無い危篤 COVID-19 肺炎患者の根底にある可能性がある。］

[1384] Zhang, Q., et al. Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. Nature 2022; 603: 587-589. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04447-0
[1385] van der Wijst, M. G. P., et al. Type I interferon autoantibodies are associated with systemic immune alterations in patients with COVID-19. Sci Transl Med 2021; 13: eabh2624. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abh2624
[1386] Zhang, Q., et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science 2020; 370: eabd4570. https://doi.org/10.1126/science.abd4570

◎I 型 IFN 免疫の常染色体による先天的な過誤と、これらのサイトカインに対する自己抗体は、危機的 COVID-19 肺炎症例の少なくとも 10%の基底にある。国際研究では、説明されていない危機的 COVID-19 肺炎の 0.5～99 歳（平均 52.9 歳）の 12,02 人の男性患者のコホートからの、7～71 歳（平均 36.7 歳）の 16 人の無関係な男性において、非常に稀な、生化学的な有害な X 連鎖 *TLR7* の変異を報告した。1.3～102 歳（平均 38.7 歳）の無症候または軽症の 331 人の男性では、1 人も、そのような *TLR7*変異を持っていなかった（$p=3.5\times10^{-5}$）。SARS-CoV-2 に感染した指標患者の半接合体の 5 人の親類の表現型は、無症候または軽症の感染（n=2，5 歳と 38 歳），中等症肺炎（n=1，5 歳），重症肺炎（n=1，27 歳），危機的肺炎（n=1，29 歳）だった。重症 COVID-19 肺炎の 262 人の男性コホート（平均 51.0 歳）の 2 人の少年（7 歳と 12 歳）が有害な TLR7 の変異だった。一般男性人口における有害な *TRL7* の変異の半接合体の累積的アレル頻度は、6.5×10^{-4} 未満だった。また、患者からの血液の B 細胞系と骨髄細胞サブセットは TLR7 の刺激に応答せず、これは野生型 *TLR7* によって救済された表現型だった。患者の血液の形質細胞様樹状細胞（pDCs）は、SARS-CoV-2 へ応答して低レベルの I 型 IFNs を産生した [1387]。

［X 連鎖伴性 TLR7 欠損は、危機的 COVID-19 の高度に浸透した遺伝的原因で、60 歳以下の患者の 1.8%に認められる。ヒト TLR7 と pDCs は、呼吸器系における SARS-CoV-2 に対する防御的な I 型 IFN の免疫に必須である。］

◎内因性免疫応答は、サイトカインやケモカインの放出を通じて、感染の認識や制御に非常に重要である。しかし、SARS-CoV-2 などの幾つかの感染の重症病理は、過剰活動性のサイトカインの放出，またはサイトカイン・ストームによって起こされる。COVID-19 の間に炎症促進性サイトカインやケモカインの産生を活性化する内因性感知機構（sensor）は、良く分かっていない。米国の研究者は、*TLR2* と *MYD88* の両方の発現が COVID-19 の疾患重症度と相関していることを報告した。機械的には、TLR2 と Myd88 はβ-コロナウイルスが起こす炎症性応答に必要で、TLR2 に依存するシグナリングが、ウイルスの侵入とは独立に、コロナウイルス感染の間、炎症促進性サイトカインの産生を誘導した。TLR2 は、そのリガンドとして、SARS-CoV-2 エンベロープ・タンパクを感知した。更に、in vivo で TLR2 シグナリングを阻止すると、SARS-CoV-2 感染の病原性に対して防御を提供した [1388]。

［β-コロナウイルスの感知と炎症性サイトカインの産生の分子的メカニズムの理解を提供する。］

[1387] Asano, T., et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ～1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. Sci Immunol 2021; 6: eabl4348. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl4348

[1388] Zheng, M., et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. Nat Immunol 2021; 22: 829-838. https://doi.org/10.1038/s41590-021-00937-x

○ギリシャにおける 28 人の呼吸不全患者を含む 54 人の COVID-19 患者の免疫応答を調べた研究では、全ての呼吸不全の患者は、マクロファージ活性化症候群または CD4 リンパ球，CD19 リンパ球，NK 細胞の深い枯渇を伴う非常に低い HLA-DR 発現を呈した。循環している単球の TNF-α と IL-6 の産生は維持されていて、細菌性敗血症やインフルエンザとは異なるパターンであった。SARS-CoV-2 の患者の血漿は HLA-DR 発現を阻止したが、これは部分的には IL-6 阻害剤のトシリズマブによって回復した。トシリズマブのオフ・ラベル投与による患者の治療により、循環するリンパ球が増加した [1389]。
［重症 COVID-19 における免疫異常の独特のパターンは、IL-6 を介する HLA-DR の低発現とリンパ球減少で、持続するサイトカイン産生と過剰炎症を伴っていた。］

◎韓国の研究者は、重症の COVID-19 を引き起こす因子を同定するため、健常人，軽症と重症の COVID-19 患者，重症インフルエンザから得られた末梢血単核細胞（PBMCs）を用いて、単一細胞 RNA シークエンスを行った。COVID-19 の患者は PBMCs の中の全ての種類の細胞にわたって過剰炎症性のシグネチャーが認められ、特に、重症インフルエンザと比較して、TNF/IL-1β が引き起こす炎症性応答がアップレギュレートされていた。重症 COVID-19 患者の古典的モノサイトでは、Ⅰ型 IFN の応答は TNF/IL-1β による炎症と共存しており、このことは軽症 COVID-19 患者では認められなかった。興味深いことに、Ⅰ型 IFN の引き起こす炎症の特徴は、重症のインフルエンザの患者でも認められた [1390]。
［Ⅰ型 IFN は、重症 COVID-19 の炎症の悪化に極めて重要な役割を果たすと考えられる。］

◎中国の研究者は、COVID-19 患者とインフルエンザ A ウイルス（IAV）に感染した患者の両方で末梢血単核細胞（peripheral blood monoculear cells：PBMCs）を経時的に集め、単細胞の転写産物の状況を報告した。COVID-19 患者と IAV 患者の両者で形質細胞が増加しており、また、COVID-19 患者で XAF1，TNF，FAS が誘導した T 細胞のアポトーシスが認められた。更に、COVID-19 患者では STAT1 と IRF3、これに対して IAV 患者では STAT3 と NFκB という異なるシグナリング経路が活性化されており、また、鍵となる因子の発現も実質的に異なっていた。これらの因子には、COVID-19 患者での相対的に増加した IL6R と IL6ST の発現や、一方で、IAV 患者に比較して、同様に増加した IL-6 濃度などが含まれ、COVID-19 患者での炎症誘発性サイトカインの増加という臨床的所見を支持していた [1391]。

[1389] Giamarellos-Bourboulis, E. J., et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host Microbe 2020; 27: 992-1000.E3. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009
[1390] Lee, J. S., et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in deveropment of severe COVID-19. Sci Immunol 2020; 5: eabd1554. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd1554
[1391] Zhu, et al. L., Single-cell sequencing of peripheral blood mononuclear cells reveals distinct immune response landscape of COVID-19 and influenza patients. Immunity 2020; 53: 685-696.E3.

☆エール大学では、113 人の中等症（非 ICU）と重症（ICU）COVID-19 患者の免疫反応を連続的に解析し、内因性細胞の系統の全体的な増加と、附随する T 細胞数の増加を認めた。初期のサイトカインの増加と病態の悪化とが相関していた。中等症の COVID-19 患者では、初期のサイトカインの増加に続き、1 型（抗ウイルス）と 3 型（抗真菌）応答の進行的な減少を認めたが、これに対し、重症患者では、これらの応答は、疾患の全過程を通じて高い応答を保っていた。さらに、重症患者では、IL-5，IL-13，IgE，好塩基球を含む様々な 2 型（抗寄生虫）因子を伴っていた。教師無し（unsupervised）クラスタリング解析では、(A) 成長因子，(B) 2/3 型サイトカイン，(C) 混合型 1/2/3 型サイトカイン，(D) ケモカインを表している 4 つの免疫シグネチャーを認め、それらは患者の 3 つの異なる臨床経過と相関していた。中等症で回復した患者の免疫プロファイルは組織修復成長因子のシグネチャー（A）に富んでいたが、悪化していく臨床経過をとった患者では 4 つのシグネチャーの全てが上昇していた [1392]。

◎パパリン様プロテアーゼである PLpro は、処理中のウイルス・ポリプロテインが、機能するレプリカ―ゼ複合体を産生し、ウイルスの拡散を可能とするために必須のコロナウイルス酵素である。PLpro は、また、宿主の抗ウイルス免疫応答に対する逃避メカニズムとしての、宿主タンパク上のタンパク性翻訳後修飾を付けることに関係している。ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 PLpro の生化学的，構造的，機能的特徴と、宿主の IFN と NK-κB 経路調節における SARS-CoV PLpro との違いの概略明らかにした。SARS-CoV-2 PLpro と SARS-CoV PLpro は 83%のシークエンス同一性があるが、異なる宿主の基質を選好した。特に、SARS-CoV-2 PLpro はユビキチン様タンパクである ISG15 に付くことを選好したが、SARS-CoV PLpro は主としてユビキチン鎖を標的とした。ISG15 と SARS-CoV-2 PLpro の複合体の結晶構造の解析により、ISG15 のアミノ末端ユビキチン様領域（ubiquitin-like domain）との特有の相互作用が明らかになり、この強い親和性と特異性を強調した。更に、感染時においては、SARS-CoV-2 PLpro は、ISG15 とインターフェロン応答性因子 3 を開くことに貢献し、I 型インターフェロン応答を減弱させた。重要なのは、GRL-0617 による SARS-CoV-2 PLpro の阻止は、ウイルスが誘導する細胞病理効果を弱め、抗ウイルス・インターフェロン経路を助長し、感染細胞でのウイルス複製を減少させた [1393]。
［SARS-CoV-2 PLpro を標的とすると、SARS-CoV-2 の感染を抑制し、抗ウイルス免疫を促進するという両面の治療効果がある。］

---

https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.009
[1392] Lucas, C., et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. Nature 2020; 584: 463-469. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y
[1393] Shin, D., et al. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. Nature 2020; 587: 657-662. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2601-5

◎免疫の中央パラダイムは、IFN を介する抗ウイルス応答は、炎症促進性応答に先行し、宿主の防御を至適化して副損傷を最小化する。アテネの研究者は、COVID-19 では、このパラダイムが当て嵌まらないことを報告した。肺炎で入院した軽症～中等症の 32 人の COVID-19 患者における一時的な IFN と炎症性サイトカインのパターンを調べ、経時的に呼吸不全と死亡への展開を経過観察した。IFN-λとⅠ型 IFN の産生は共に減衰するか遅延しており、危篤病態となる一部の患者においてのみ誘導されていた。反対に、TNF，IL-6．IL-8 などの炎症促進性サイトカインは、全患者で IFN に先立って誘導され、長期間持続していた。この状態は血液の転写産物解析でも反映されていて、明らかな IFN シグネチャーは、増強された炎症を示す危篤患者のみ認められた。対照的に、COVID-19 患者と同様の臨床病理学的特徴の 16 人のインフルエンザ（flu）肺炎入院患者と 24 人の軽症 flu 外来患者では、IFN-λとⅠ型 IFN は、より高いレベルで重症度とは独立に早期に強く誘導されており、一方、炎症性サイトカインは急性に産生されるだけだった。特に COVID-19 患者での高い IFN-λ濃度は気管支検体における低いウイルス量と早期のウイルス排除と相関し、高い IFN-λのⅠ型 IFN に対する比は、危篤患者の良好な帰結と相関した。更に、COVID-19 患者における変化したサイトカインのパターンは、flu と比較して、長い入院期間と高い危篤病態と死亡の発生率と相関した [1394]。
［COVID-19 患者では抗ウイルス応答が転覆しており、それが持続するウイルスの存在，過剰炎症，呼吸不全に寄与している。］

○宿主の炎症性応答が肺損傷に貢献することは広く受け入れられているが、重症を起こし、COVID-19 を他のウイルス性肺疾患と識別する経路は良く判っていない。英国の研究者は、前向き多施設 ISARIC 4 C 研究を通じて募集した 471 人の入院患者と 39 人の軽症の外来患者の血漿検体を解析して、COVID-19 の重症度の全 spectrum に横断的な応答の広汎な特徴付けが可能とした。多数の炎症性サイトカイン及びケモカイン（IL-6，CXCL10，GM-CSF を含む）のレベルの進展は、重症度と相関し、内皮損傷と血栓症の上昇したマーカーを伴っていた。主たる成分とネットワーク解析では、COVID-19 の病原性における IL-6 と GM-CSF の中心的役割が明らかになった。これらの特徴を致死的インフルエンザの患者の保存記録の標本と比較すると、両状態で IL-6 は同様に上昇していて、GM-CSF は COVID-19 のみで顕著だった [1395]。

☆重症 COVID-19 は免疫介在物質の過剰産生の特徴を持つが、Ⅰ型（IFN-I）及びⅢ型イン

[1394] Galani, I.-E., et al. Unturned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. Nat Immunol 2021; 22: 32-40. https://doi.org/10.1038/s41590-020-00840-x
[1395] Thwaites, R. S., et al. Inflammatory profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19. Sci Immunol 2021; 6: eabg9873. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg9873

ターフェロン（IFN-Ⅲ）ファミリーの役割については議論がある。欧米の研究者は、COVID-19 の患者の呼吸器経路に沿って IFNs の産生を調べ、高レベルの IFN-Ⅲ，より低い程度で IFN-I が、高いウイルス量の患者の上部気道の特徴で、疾患のリスクや重症度を低下させていることが分かった。IFN-αβ／λは 70 未満ではウイルス量とともに増加したが、70 歳以上では変わらなかった。上皮細胞は効果的に防御的直久 IFN-λ1 を産生したが、一方、古典的樹状細胞は IFN-λ2, 3 を産生した。IFN-I ではなく、特定の IFN-Ⅲのメンバー（IFN-λ1 とλ3）の産生が、軽症の病態の患者を示し、SARS-CoV-2 に対して防御する遺伝子（ISGs）の転写産物を効果的に駆動した。対照的に、他の感染症や非感染性の肺病理の患者と比較して、重症 COVID-19 の患者では、下気道における IFNs（IFN-αβとλ2）が過剰発現していて、アポトーシスの増加と増殖の減少と相関する遺伝子経路を示していた（低い ISGs と高い p53 の発現）[1396]。
［SARS-CoV-2 感染患者における IFNs の産生動態を示し、IFNs が異なる解剖学的部位で反対の役割を持つことを示す。］

☆SARS-CoV-2 の感染によって起こされる COVID-19 は、顕著な肺病理と肺外合併症という特徴がある。I 型インターフェロン（IFNs）は、COVID-19 の病原性において必須の役割を果たす。I 型 IFNs の早期の誘導はウイルスの増殖を制限するが、感染後期の I 型 IFNs の維持された上昇は異常な炎症と悪い臨床転帰と相関する。スイスの研究者らは、細胞質の DNA への免疫を抑制するサイクリック GMP-AMP Synthetase （cGAS）－Stimulator of interferon genes （STING）経路を、COVID-19 における異常な I 型インターフェロン応答の非常に重要な動因として同定した。COVID-19 の皮膚の病変をプロファイリングし、主として上皮細胞障害の領域に隣接するマクロファージによって仲介される、STING 依存性シグナチャーを明らかにした。更に、cGAS-STING 活性は、顕著な組織破壊を伴う COVID-19 患者の肺検体で検出され、I 型 IFN 応答と相関していた。チップ上の肺モデルでは、マクロファージに加えて、SARS-CoV-2 感染が、ミトコンドリアの DNA 放出を通じて上皮細胞における cGAS-STING シグナリングを活性化させ、細胞死と I 型 IFN 産生を起こしていた。マウスでは、STING の薬学的阻害は SARS-CoV-2 によって起こされる重症肺炎症を減少させ、疾患の転帰を改善した [1397]。
［COVID-19 における病原性 I 型 IFN 応答の機械的基礎を確立し、宿主指向性の治療の開発の新たな原理を解明した。］

[1396] Sposito, B., et al. The interferon landscape along the respiratory tract impacts the severity of COVID-19. Cell 2021; 184: 4953-4968.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.016
[1397] Di Domizio, J., et al. The cGAS-STING pathway drives type I IFN immunopathology in COVID-19. Nature 2022; 603: 145-151. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04421-w

（８）局所の免疫

☆SARS-CoV-2 感染への獲得免疫応答は血液で広範に調べられてきた。しかし、防御的免疫の多くの機能は組織で達成されていなければならない。米国の研究者は、10 歳～74 歳の SARS-CoV-2 抗体陽性の臓器提供者を調べることにより、感染への応答で生成された CD4+T, CD8+T, B 細胞記憶が、感染後 6 ヶ月まで骨髄, 脾臓, 肺, 多くのリンパ節（LNs）に存在することを報告した。肺と肺に関係する LNs は SARS-CoV-2 特異的記憶 T 及び B 細胞が最も存在する部位で、循環中及び全部位の組織に存在する記憶 T 及び B 細胞の間と有意に相関していた。更に、感染後 6 ヶ月まで肺関係 LNs に SARS-CoV-2 特異的胚中心を同定した。SARS-CoV-2 特異的濾胞性ヘルパーT 細胞は、肺関係 LNs と肺に豊富だった [1398]。
［未来の感染に対する部位特異的防御のための SARS-CoV-2 に対する細胞性・液性免疫記憶の組織における協調を示す。］

☆SARS-CoV-2 ワクチン接種は循環血液中で強い液性及び細胞性免疫を誘導する。しかし、それが呼吸器系において効果的な免疫応答を誘導するか、特にオミクロンを含む懸念される変異株（VOCs）に対してどうかは、現在分かっていない。米国の研究者は、SARS-CoV-2 特異的全及び中和抗体応答，B 及び T 細胞免疫を、COVID-19 ワクチン接種者と入院患者の気管支肺胞洗浄液（BAL）と血液において比較した。ワクチン接種者では、BAL において、COVID-19 回復者と比較して、D614G，デルタ（B.1.617.2），オミクロン B.1.1 に対する中和抗体が有意に低いレベルだったが、血液では強い S 特異的抗体応答が認められた。更に、mRNA ワクチン接種は循環血液中の S 特異的 B 及び T 細胞免疫を誘導したが、COVID-19 回復者と対照的に、これらの応答はワクチン接種者の BAL においては認められなかった。マウスの免疫モデルを用い、全身性の mRNA ワクチン接種だけでは、マウスにおいて、特に SARS-CoV-2 オミクロン BA.1.1 に対しては、弱い呼吸器粘膜の中和抗体応答しか誘導しなかった。しかし、全身性の mRNA ワクチン接種と粘膜のアデノウイルス S の免疫は、祖先ウイルスだけでなく、オミクロン BA.1.1 変異株に対しても、強い中和抗体応答を誘導した [1399]。
［現行の COVID-19 ワクチンは、恐らくは再感染の間に循環血液中の B 及び T 細胞を募ることを通じて重症に対して高度に効果的であるが、特にオミクロン亜系統に対する打ち抜き感に対しては限られた防御しか提供しないという主張を支持する研究結果である。したがって、オミクロン亜変異株や将来の VOCs による感染を含む SARS-CoV-2 に対する呼吸器系における強い殺ウイルス的免疫を確立するためには粘膜の追加接種が必要である。］

[1398] Poon, M. M. L., et al. SARS-CoV-2 infection generates tissue-localized immunological memory in humans. Sci Immunol 2021; 6: eabl9105. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abl9105
[1399] Tang, J., Respiratory mucosal immunity against SARS-CoV-2 following mRNA vaccination. Sci Immunol 2022; Jul 22 (first release). https://doi.org/10.1126/sciimmunol.add4853

Ⅵ. 病態

（1）臨床像：中国，アジア

☆2019 年 12 月～2020 年 1 月 29 日に中国の 552 病院に入院した 1099 人の患者の解析では、平均年齢 47 歳（IQR：35～58 歳）、41.9%が女性。患者の 5.0%が ICU に入り、2.3%が人工呼吸を受け、1.4%が死亡した。野生動物との直接の接触があったのは 1.9%だけだった。武漢の住民でない患者の間では、72.3%は武漢の住民と接触があり、31.3%は武漢を訪れていた。最も多い症状は発熱（入院時で 43.8%、入院中には 88.7%）と咳（67.8%）で、下痢（3.8%）は多くは無かった。平均潜伏期間は 4 日（IQR：2-7）だった。入院時の最も多い CT 上の所見はスリガラス状陰影で（56.4%）、中等症までの患者の 17.9%（157/877）、重症患者の 2.9%（5/173）に CT 上の所見が無かった。リンパ球減少が患者の 83.2%に認められた [1400]。

☆中国疾患管理予防センターの COVID-19 の 72,314 例の集計では、62%（44,672）が確定例（核酸検査に基づく診断）、22%（16,186）が疑診例（症状やウイルス暴露歴のみに基づく診断）、15%（10,567）が診断例（症状やウイルス暴露歴、画像における COVID-19 肺炎像に基づく診断）、1%（889）が無症状例（核酸検査陽性だが無症状）だった。患者の 87%（38,680）は 30～79 歳、9 歳以下（416）は 1%、10～19 歳（549）も 1%、80 歳以上（1408）が 3%だった。81%（36,160）が軽症（肺炎が無いか軽症）だったが、14%（6168）が重症だった。確定例での死亡率は 2.3%（1,023/44,672）で、9 歳以下に死亡は無く、70～79 歳では 8.0%（312/3,918）、80 歳以上で 14.8%（312/3,918）だった。危篤例での死亡率は 49%（1,023/2,087）だった。死亡率は基礎疾患の在る患者で高く、心血管系疾患で 10.5%、糖尿病で 7.3%、慢性呼吸器疾患で 6.3%、高血圧で 6.0%、がんで 5.6%だった [1401]。
［重症例は、「呼吸困難、頻呼吸≧30/分、SaO_2≦93%（室内気）、PaO_2/FiO_2＜300、24～48 時間以内の肺浸潤＞50%）で、5%（2087）が危篤（呼吸不全、敗血症、他臓器障害・不全等）」と定義されている。］

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

[1400] Guan, W., et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 832: 1708-1720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032

[1401] Wu, Z., et al. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72314 cases from Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020; 323: 1239-1242. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648

陰影や肺野のスリガラス状陰影を認めた。89.9%（124）がタミフル（オセルタミヴィル）、44.9%（62）がステロイドの投与を受けていた。26.1%（36）が、ARDS（22）、不整脈（16）、ショック（11）のため ICU に入った。初発症状から呼吸困難までの期間（中央値）は中央値で 5.0 日、入院まで 7.0 日、ARDS まで 8.0 日だった。ICU 症例（36）は非 ICU 症例（102）と比較し、有意に、高齢で、基礎疾患があり、呼吸困難が多く、食欲不振だった。ICU 症例 36 例の中で、4 例が高流量酸素投与、15 例が非侵襲的換気療法、17 例が人工呼吸器装着（4 例が ECMO に移行）だった。生存して退院した患者 47 人では、入院期間の中央値は 10 日（IQR：7.0-14.0）だった [1402]。

◎中国国内の 24 例の死亡例と、世界 37 ヵ国 165 人の回復例の検討から、発症から死亡までの平均期間は 17.8 日（95%CI:16.9-19.2）、退院までの平均期間は 24.7 日（22.9-28.1）だった。中国国内の確定診断例と臨床診断例 70,117 例の検討では、生データの死亡率（観察打ち切りの補正後）は 3.67%（95%CI：3.56-3.80）と推計されたが、年齢構成と未確認例で補正した推定死亡率は 1.38%（1.23-1.53）で、60 歳以上が 60 歳未満より高く（0.32%対 6.4%）、80 歳以上では 13.4%（11.2-15.9）だった。年齢補正した国外例 1334 例の死亡率は国内例と同様だった（60 歳未満 1.4%，60 歳以上 4.5%）。中国全体での感染者の推定死亡率は 0.66%（0.39-1.33）で、年齢ともに高くなった。入院例の推定割合も年齢とともに上がり、80 歳以上で 18.4%（11.0-37.6）だった [1403]。

◎武漢の COVID-19 の致命リスク（case fatality risk，発症後に死亡する確率）は 1.4%（95%CI：0.9-2.1%）と計算され、2020 年 2 月 29 日における生の致命リスク 2.9%（死亡者数 2,196／症例数 48,557）や近似値 11%（死亡数 2196／死亡数 2196＋回復者数 17572）よりも実質的に低かった。30-59 歳の患者と比較して、30 歳未満や 59 歳超の患者は、発症後、0.6 倍（95%CI：0.3-1.1）及び 5.1 倍（95%CI：4.2-6.1）死亡し易かった。有症状の感染のリスクは、年齢とともに上昇した（30-60 歳では、4%／歳）[1404]。

☆上海の 16 地区の 25 病院の発熱外来に 1 月 17 日～2 月 16 日に受診した 53,617 人を対象とする多施設観察コホート研究では、1,004 例（1.9%）が COVID-19 疑い例とされ、その後 188 例（全例の 0.4%，疑い例の 18.7%）が確定例と診断された。ウイルス暴露の既往（オッズ比 4.16［95%CI：2.17-6.33，p<0.0001］），疲労感（オッズ比 1.56［1.01-2.41］，

[1402] Wang, D., et. al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323: 1061-1069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585

[1403] Verity, R., et.al. Estimates of severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis 2020; 20: 669-677. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30243-7

[1404] Wu, J. T., et. al. Estimation clinical severity of CPVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. Nat Med 2020; 26: 506-510. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7

p=0.043)，白血球数＜4,000/μl（オッズ比 2.44［1.28-4.64］，p=0.0066），リンパ球数＜800/μl（オッズ比 1.82［1.00-3.31］，p=0.049），スリガラス様陰影（オッズ比 1.95［1.32-2.89］，p=0.0009），両肺の異常（オッズ比 1.54［1.04-2.28］，p=0.032）が COVID-19 確定例の独立したリスク因子だった[1405]。

◎慶應義塾大学と関連施設に 2020 年 2 月 1 日～6 月 19 日に入院した 345 人の患者に関する多施設後ろ向き研究では、患者の年齢の中央値は 54 歳，198 人（57.4%）が男性で、327 人（94.8%）が日本人だった。167 人（48%）に少なくとも 1 つの併存疾患があり、17 人（6.1%）が肥満（BMI≧30 kg/m2）だった。多様な併存疾患の中で、高血圧が最も多く（26.1%）、続いて糖尿病（13.9%），高尿酸血症（8.1%）だった。発症から診断までの期間の中央値は 5 日だった。観察期間（～6 月 19 日）中に報告された最も多い症状は熱（73.0%）、次いで咳（48.3%）だった。続いて重症例（酸素補助が必要な症例）と非重症例，生存例と死亡例を比較した。酸素補助を必要とした COVID-19 患者は 112 人（32.5%）で、在院死した患者は 23 人（6.7%）だった。酸素補助の必要のリスクを上げた要因は、高齢，男性，喫煙歴，様々な併存症（高血圧，糖尿病，心血管疾患，慢性閉塞性肺疾患，高尿酸血症，慢性腎疾患）と特異的な症状（意識障害，熱，息切れ，嘔気/嘔吐，全身倦怠感）だった。多変量解析では、COPD（オッズ比［OR］19.13），意識障害（OR 9.23），息切れ（OR 4.74），全身倦怠感（OR 3.47）が、COVID-19 患者で酸素補助の必要と独立に相関した。また、多変量解析で COVID-19 による死亡と独立に相関していた因子は、腎疾患（OR 5.47），高齢（OR 5.43），高尿酸血症（OR 3.60）だった[1406]。

☆中国の 19 人の COVID-19 患者において 7 臓器からの 144 の剖検検体のプロテオーム解析を行った研究では、11,394 のタンパクを定量化し、そのうち 5336 が、COVID-19 患者では、対照者と比較して混乱していた。ACE2 よりカテプシン 1 が COVID-19 患者の肺で有意に上方制御されていた。多臓器において系統的な過剰炎症とブドウ糖と脂肪酸代謝の制御不全が検出された。更に、COVID-19 患者の多臓器において、低酸素，血管新生，血液凝固，線維化に関係する鍵となる因子の制御不全を認めた。精巣傷害の所見としては Leydig 細胞の減少，コレステロール生合成と精子の運動性の抑制が認められた[1407]。

☆日本の大規模多施設入院患者の請求書データを用い、2020 年に COVID-19 で入院した人

[1405] Mao, B., et. al. Assessing risk factors for SARS-CoV-2 infection in patients presenting with symptoms in Shanghai, China: a multicentre, observational cohort study. Lancet Digit Health 2020; 2: e323-e330. https://doi.org/10.1016/s2589-7500(20)30109-6

[1406] Ishii, M., et. al. Clinical characteristics of 345 patients with coronavirus disease 2019 in Japan: a multicenter retrospective study. J Infect 2020; 82: e45. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.030

[1407] Nie, X., et. al. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. Cell 2021; 184: 775-791.E14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.004

と 2017 年～2020 年にインフルエンザで入院した人を同定し、患者の特性，補助的ケア，在院死亡率を比較し、全体，年齢群，人工呼吸を装着している患者における在院死亡率の多変量ロジスティック回帰分析を行った研究では、16,790 人の COVID-19 患者と 27,870 人のインフルエンザ患者が同定され、年齢分布が異なっていた（COVID-19 では 70～89 歳がピーク，インフルエンザでは 0～9 歳と 80～89 歳の 2 相性のピーク）。入院時に、人工呼吸の使用は両群で同様だったが（1.4%対 1.4%）、全体の入院では COVID-19 群で高かった（3.3%対 2.5%，p<0.0001）。粗の在院死亡率は COVID-19 では 5.1%（856/16,790），インフルエンザでは 2.8%（791/27,870）だった。可能性のある交絡因子を補正すると、在院死亡率は COVID-19 でインフルエンザより高かった（補正オッズ比［aHR］1.83［95%CI：1.64-2.04］）。年齢補正した解析では、aOR（95%CI）は 20～69 歳の患者で 0.78（0.56-1.08），70 歳以上の患者で 2.05（1.83-2.30）だった（p-for-interaction<0.0001）。人工呼吸器を装着している患者の中では、aOR は 0.79（0.59-1.05）だった [1408]。

＜ダイヤモンド・プリンセス号＞

◎世界を旅していたダイヤモンド・プリンセス号で COVID-19 の流行が起こり、横浜港で隔離された。COVID-19 疑い例とは、熱や呼吸器症状を呈した乗客や乗員で、COVID-19 確定例とは、SARS-CoV-2 感染が検査で確定した症例である。2020 年 2 月 3 日～9 日に 490 人が SARS-CoV-2 検査を受け、172 人が陽性だった（152 人の乗客［年齢の中央値 70 歳，IQR：64-75，男性 45%］と 20 人の乗員［40 歳，35-48.5，80%］）。香港関係の最初の感染症例以外は、最も早い確定例の発症日は 1 月 22 日で、クルーズ船が港を出た 2 日後だった。乗客の感染率は階にわたって同様だったが、飲料のサービス（3.3%，2/61）や食事のサービス（5.7%，14/245）のスタッフが最も感染していた。感染率は年齢とともに上昇した。包括的な流行対策が開始され、調査，必須の医療の提供，食事と医薬品の分配，隔離，感染防止と抑制，検体採取，下船などが行われた [1409]。

○ダイヤモンド・プリンセス号で感染し、2020 年 2 月 5 日～19 日に横浜市民病院に入院した有症状の PCR 検査で確定した SARS-CoV-2 陽性患者 17 人（平均年齢 69 歳；10 人はアジア系，7 人はコーカサス系）についての単一施設後ろ向き観察研究では、11 人に 1 つ以上の慢性疾患があった。主たる症状は熱と咳だった。胸部 CT では、主に両側の末梢性のス

[1408] Taniguchi, Y., et al. Comparison of patient characteristics and in-hospital mortality between patients with COVID-19 in 2020 and those with influenza in 2017-2020: a multicenter, retrospective cohort study in Japan. Lancet Reg Health West Pac 2022: 20: 100365. https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100365

[1409] Yamagishi, T. et. al. Descriptive study of COVID-19 outbreak among passengers and crew on Diamond Princess cruise ship, Yokohama Port, Japan, 20 January to 9 February 2020. Euro Surveill 25; 2000272. https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.23.2000272

リガラス状陰性が認められ、中国からの報告と同様だった。CRP レベルは、重症・危篤例では、軽症・中等症例よりも高かった。中等症から重症の症例では、症状が寛解した。3 人の危篤例の 1 例は多臓器不全で死亡した。SARS-CoV-2 は、症状寛解後平均 7 日目まで PCR で検出された [1410]。

○横浜港に停泊したクルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号上で起こった SARS-CoV-2 の流行は、ウイルス自体や疫学的特徴の全体像が解明されつつある時期の、世界的流行の初期において症例数が多かったため、注目された。2020 年 1 月 22 日～2 月 22 日に 37.5℃以上の発熱を起こした全部で 403 人に注目し、流行の疫学的観察研究を行った。隔離方法も記述的方法で議論した。全部で 57 ヵ国からの 3711 人(2031 人が男性)のうち、2666 人（71.8%［平均年齢 66.0 歳 ; 範囲 2-98］）は乗客，1045 人（28.2%［36.6 ; 19-64］）は乗員だった。403 人の発熱者のうち、165 人の乗客と 58 人の乗員が COVID-19 症例と確定した。2 月 6 日まで確定例の数は 1 日 3 例以下だったが、2 月 7 日の体温測定装置の導入で 43 例の確定例が出て、以後減少した。流行は、乗客階から始まって乗員へ拡大した。乗客・乗員全員の下船から 14 日経過した 5 月 17 日の時点で、日本で彼等からの感染クラスターが起こったという報告は無かった。隔離開始時、流行は既に乗客の階からほぼ全ての階に広がっていた。結果からは、前例の無い感染抑制作業の中での隔離方法のセットが奏功したと考えられた [1411]。

☆ダイヤモンド・プリンセス号から 12 の地域の病院に搬送された 70 人（年齢の中央値 67 歳）の COVID-19 患者の検討では、主な症状は熱（64.7%），咳（54.3%），疲労感（24.3%）だった。43 人（61.4%）に肺炎が認められた。高体温，高心拍数，高呼吸数，高 LDH，高 AST，高 CRP，低アルブミン，低リンパ球が肺炎の存在と相関していた。スリガラス状陰影が肺炎患者の 97.7%で認められた。患者は、ニューラミニダーゼ阻害剤（20%），ロピナビル／リトナビル（32.%），シクレソニド吸入剤（11.4%）の投与を受けた。人工呼吸と ECMO は、それぞれ 14 人（20%），2 人（2.9%）で行われ、2 人が死亡した。挿管期間の中央値は 12 日だった [1412]。
［COVID-19 流行時に地域の病院に搬送された患者は重症で、密接なモニタリングが必要だった。COVID-19 の重症度は肺炎の有無によっていて、高 LDH，高 AST，高 CRP，低ア

[1410] Yoshimura, Y., et al. Clinical characteristics of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on a cruise ship. J Infec Chemother 2020; 26: 1177-1180. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.06.010
[1411] Tsuboi, M., et. al. Epidermiology and quarantine measures during COVID-19 outbreak on the cruise ship Diamond Princess docked at Yokohama, Japan in 2020: a descriptive analysis. Glob Health Med 2020; 2: 102-106. https://doi.org/10.35772/ghm.2020.01037
[1412] Kato, H., et. al. Clinical course of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in individuals present during the outbreak on the Diamond Princess cruise ship. J Infect Chemother 2020; 26: 865-869. https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.05.005

ルブミン，低リンパ球数は、肺炎の予測因子と考えられた。COVID-19 流行時に、地域の病院が、これらの患者を受け入れ、治療するのは難しく、多数の患者を管理するには重症度の評価が重要である。]

☆クルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号の乗客で RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となったために自衛隊病院に 2 月 11～2 月 25 日に入院した 104 人の患者（年齢の中央値 68 歳［IQR : 47-75］，54［52%］が男性）の単施設後ろ向き研究では、入院時には、43 人（41%）が無症状，41 人（39%）が軽症，20（19%）が重症に分けられた。観察期間終了時（2 月 26 日）までに 33 人（32%）が無症状と確認され、43 人（41%）が軽症，28 人（27%）が重症とされた。入院時に無症状だったが、その後 COVID-19 を発症した 10 人では、観察期間を通じて無症状のままだった 33 人と比較して LDH 高値が有意に多かった（5 人［50%］］対 4 人［12%］，オッズ比 7.25［95%CI : 1.43-36.70］，p=0.02）。観察期間終了時に軽症だった患者に比較し、重症者は、より高齢で（年齢の中央値 73 歳［IQR : 55-77］対 60 歳［40-71］，p=0.028）、より入院時の胸部 CT 上浸潤影が多く（46%［13/28］対 21%［9/43］，p=0.035）、リンパ球減少が多かった（57%［16 人］対 23%［10 人］，p=0.0055）[1413]。
［重症は肺炎症状（呼吸困難，頻呼吸，末梢 SaO_2＜93%，酸素投与の必要）がある場合、無症状と重症以外が軽症。]

（2）臨床像：米国・欧州

☆ニューヨークでの 18 歳以上の PCR 検査で COVID-19 が確定した最初の 393 例の患者のケースシリーズ（3 月 5 日～3 月 27 日）では、平均年齢 62.6 歳、男性 60.6%で、35.8%が肥満だった。多い症状は、咳（79.4%）、発熱（77.1%）、呼吸困難（56.5%）、筋肉痛（23.8%）、下痢（23.7%）、悪心・嘔吐（19.1%）でった。90.0%にリンパ球減少、27%に血小板減少、多くに肝酵素上昇と炎症マーカーの上昇を認めた。130 人（33.1%）が挿管され、そのうち、43 人（33.1%）しか抜管されていない。40 人（10.2%）が死亡し、260 人（66.2%）が退院した。人工呼吸を受けている患者は、男性、肥満、肝酵素・炎症マーカーの上昇（フェリチン、D ダイマー、CRP、プロカルシトニン）がより多く認められ、また、循環器作動薬投与（94.5%対 1.5%）、心房性不整脈（17.7%対 1.9%）を含む合併症、新たな腎置換療法（13.3%対 0.4%）が多かった。中国の報告と比較して、消化器症状がより多く、人工呼吸を受ける割合が 10 倍高かった[1414]。
［論文では、中国との人工呼吸器装着率の違いについて、肥満が多いこと、この病院の早期挿管

[1413] Tabata, S., et. al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1043-1050. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30482-5
[1414] Goyal, P., et. al. Clinical characteristics of COVOD-19 in New York City. N Engl J Med 2020; 382: 2372-2374. https://doi.org/10.1056/nejmc2010419

の方針、米国の入院医療が比較的重い症例だけに限られる制度、等を挙げている。]

☆2020 年 3 月 1 日～4 月 5 日にニューヨーク長老派・コロンビア大学病院の救急部を受診するか、入院した SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査陽性の最初の連続した 1000 人についての後ろ向きケースシリーズでは、最初の 1000 人のうち、150 人は救急部を受診し、614 人は ICU 以外に入院し、236 人は ICU に入院するか移送された。受診時の最も多い症状は咳（732/1000），熱（631/1000），呼吸困難（631/1000）だった。入院患者、特に ICU で治療されている患者は、しばしば高血圧，糖尿病，肥満などのベースラインの基礎疾患があった。ICU に入室した患者は高齢で、主として男性（158/236，66.9%）で、在院期間が長かった（中央値 23 日［IQR：12-32］）。ICU 入室患者の 78.0%（184/236）が急性腎損傷を発症し、35.2%（83/236）は透析が必要だった。人工呼吸が必要だった患者の 4.4%（6/136）だけが発症後 14 日を過ぎて最初に挿管された。発症後挿管までの期間は 2 相性の分布で、3-4 日目と 9 日目が最頻だった。4 月 30 日時点で、90 人が入院のままで、211 人が在院死した [1415]。

☆ニューヨークで、3 月 1 日から 4 月 4 日までに入院した SARS-CoV-2 陽性の 5700 人のケースシリーズ（年齢の中央値 63 歳（0-107，IQR：52-7、女性 37.9%）では、最も多い併存症は高血圧 56.6%（3026）、肥満 41.7%（1737）、糖尿病 33.8%（1808）だった。トリアージの時点で、30.7%に発熱、17.3%に頻呼吸（≧24/分）を認め、27.8%が酸素吸入を受けた。呼吸器系のウイルス感染の合併が 2.1%に認められた。観察期間終了までに退院、または死亡した 2634 人の検討では、14.2%（373）（年齢の中央値 68 歳、IQR：56-78、女性 33.5%）が ICU で治療を受け、12.2%（320）が人工呼吸を受け、3.2%（81）が腎機能代替療法を受け、21%（553）が死亡した。人工呼吸を要した患者の死亡率は 88.1%だった。退院後の経過観察期間の中央値は 4.4 日（IQR：2.2-9.3）だった。2.2%（45）が観察期間中に再入院した。再入院までの期間の中央値は 3 日（IQR：1.0-4.5）だった [1416]。

☆アイスランドにおける、①疑い例への標的を絞った検査，②自己照会に基づく開かれた招待での住民スクリーニング検査，③無作為人口スクリーニングの 3 つの戦略において、2020 年 3 月 17 日～4 月 30 日に RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった 1564 人の全個人を対象とした研究では、最も頻繁な症状は筋肉痛（55%），頭痛（51%），非生産性咳

[1415] Argenziano, M. G., et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. BMJ 2020; 369: e1996. https://doi.org/10.1136/bmj.m1996

[1416] Richardson, S., et. al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA 2020; 323: 2052-2059. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775

（49%）だった。診断時に、83 人（5.3%）の個人は症状を報告しておらず、そのうち 49 人（59%）は回復までの経過期間中、無症状のままだった。診断時に、それぞれ、216 人（14%）及び 349 人（22%）は CDC と WHO のクライテリアに適合していなかった。SARS-CoV-2 陽性患者の多くは（67%）病気を通じて軽度の症状だった [1417]。
［発熱と呼吸困難は報じられている程頻繁ではなかった。］

☆☆☆コロンビア大学に関連するニューヨークの 2 つの病院での、3 月 2 日～4 月 1 日までに入院した、重篤な状態（critically ill）にある COVID-19 確定患者を対象とする前向きコホート研究では、同期間に入院した COVID-19 確定患者 1150 人（年齢の中央値 62 歳［IQR：51-72］，171［67%］が男性）のうち、257 例（22%）が重篤な状態だった。82%（212/257）が少なくも 1 つの慢性基礎疾患があり、最も多いのが高血圧 63%（162/257）と糖尿病 36%（92/257）だった。46%（119/257）は肥満だった。4 月 28 日までに、39%（101/257）が死亡し、37%（94/257）が在院していた。79%（203/257）が中央値 18 日（IQR：9-28）の人工呼吸器管理を受け、66%（170/257）が昇圧剤の投与を受け、31%（79/257）が腎代替療法を受けた。在院中に悪化するまでの期間の中央値は 3 日（IQR：1-6）/10 年増）だった。多変量解析では、高齢（補正ハザード比 1.31［95%CI：1.09-1.57］），慢性心疾患（1.76［1.08-2.86］），慢性肺疾患（2.94［1.48-5.84］）．IL-6 高値（1.11［1.02-1.20］/1 分位数増），D ダイマー高値（1.10［1.01-1.19］/1 分位数増）が独立に在院死と相関した [1418]。
［重篤な状態（critically ill）とは、侵襲的・非侵襲的人工呼吸器管理，または 15 L/min 以上の酸素投与を受けた患者。］

☆☆ニューヨーク大学病院で 2020 年 3 月 1 日～4 月 8 日に SARS-CoV-2 感染が確認された 5279 人を対象とした前向きコホート研究（5 月 5 日まで経過観察）では、11544 人が SARS-CoV-2 の検査を受け、5566 人（48.2%）が陽性だった。除外の後、5279 人が解析対象となった。5279 人中 2741 人（51.9%）が入院し、そのうち 1904 人（69.5%）がホスピス・ケア無しで生存退院し、665 人（24.3%）がホスピス・ケアへ移るか死亡した。人工呼吸が必要だった 647 人（23.6%）の患者のうち、391 人（60.4%）が死亡し、170 人（26.2%）が抜官または退院した。入院の強いリスクは年齢で、44 歳を超える全年齢層でオッズ比は 2 を超え、75 歳以上では 37.9（95%CI：26.1-56.0）だった。他のリスクは心不全（オッズ比 4.4［95%CI：2.6-8.0］），男性（2.8［2.4-3.2］），慢性腎臓病（2.6［1.9-3.6］），全ての BMI 増加（例えば BMI>40 の場合 2.5［1.8-3.4］）だった。年齢と並んで

[1417] Eythorsson, E., et. al. Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: population based cohort study. BMJ 2020; 371: m4529. https://doi.org/10.1136/bmj.m4529
[1418] M. J. Cummings, et. al. Epidemiology, clinical course, and outcome of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1763-1770. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2

危篤病態の強いリスクは、心不全（1.9［1.4-2.5］），BMI>40（1.5［1.0-2.2］），男性（1.5［1.3-1.8］）だった。しかし、入院時の SaO2<88%（3.7［2.8-4.8］），トロポニン・レベル>1（4.8［2.1-10.9］），CRP>200（5.1［2.8-9.2］），D ダイマー・レベル>2500（3.9［2.6-6.0］）は年齢や併存疾患より危篤病態とより強く相関した。危篤病態のリスクは研究期間の経過とともに有意に減少した。同様の相関が死亡率単独にも認められた [1419]。
［年齢と併存疾患は COVID-19 による入院の強い予測因子であり、危篤病態や死亡については、より弱い程度の強さの予測因子である。一方、入院時の酸素障害と炎症マーカーは危篤病態や死亡と最も強く相関した。帰結は時間とともに改善していくように見え、ケアの改善を示唆していると考えられた。］

☆1 月 20 日から 3 月 16 日までにロンバルディア地域（イタリア）の ICU に入院した 1591 人の SARS-CoV-2 感染患者では、平均年齢 63 歳（IQR：56～70 歳）、82%（1304 人）が男性だった。68%（709/1043）が少なくとも 1 つの合併症を持ち、49%（509）に高血圧があった。99%（1287/1300）が呼吸補助を受け、88%（1150）に人工呼吸器が装着された。3 月 25 日の時点で 58%（920/1591）が未だ ICU に入っており、16%（256）が ICU から退室し、26%（405）が死亡した。64 歳以上（786）の患者の死亡率（36%）は、63 以下（795）の患者の死亡率（21%）より有意に高かった [1420]。

◎ペンシルバニア大学の医療システムの中の 5 つの教育病院で行われた、感染第 1 波の間に急性呼吸不全またはショックで ICU に入院した COVID-19 関連危篤成人患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、COVID-19 関連した危篤病態にある 468 人の患者のうち、319 人（68.2%）が人工呼吸で、121 人（25.9%）が昇圧剤で治療された。結果は著しく、28 日全死因在院死亡率は 29.9%で、ICU 入院の期間の中央値は 8 日（IQR：3-17），入院期間の中央値は 13 日（IQR：7-25），全原因 30 日再入院率（非ホスピス生存者）は 10.8%だった。死亡率は経時的に低下し、中心補正モデル（core adjusted model）では最初の 15 日と最後の 15 日の間で 43.5%（95%CI：31.3-53.8）から 19.2%（11.6-26.7）に低下したが、患者重症度や他の因子は変わっていなかった [1421]。

☆米国退役軍人病院における COVID-19 と季節性インフルエンザの入院患者のリスク差に

[1419] Petrilli, C. M., et. al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ 2020; 369: m1966. https://doi.org/10.1136/bmj.m1966
[1420] Grasselli, G., et. al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA 2020; 323: 1574-1581. https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394
[1421] Anesi, G. L., et. al. Characteristics, outcomes, and trends of patients with COVID-19-related critical illness at a learning health system in the United States. Ann Intern Med 2021; 174: 613-621. https://doi.org/10.7326/m20-5327

関するコホート研究では、2020 年 2 月 1 日～6 月 17 日の COVID-19 入院患者（n=3641）と 2017 年～2019 年の季節性インフルエンザ入院患者（n=12,676）の臨床症状，医療資源の使用，死亡のリスクを、補正のために共変量とともに傾向スコアを用いて推計した。、季節性インフルエンザと比較して、COVID-19 は、腎傷害（オッズ比 1.52［95%CI：1.37-1.69］），腎代替療法の実施（4.11［3.13-5.40］），インスリンの使用（1.86［1.62-2.14］），重症感染性ショック（4.04［3.38-4.83］），昇圧剤の使用（3.95［3.46-4.51］），肺梗塞（1.50［1.18-1.90］），」深部静脈血栓（1.50［1.20-1.88］），脳卒中（1.62［1.17-2.24］），急性心筋梗塞（7.82［3.53-17.36］），不整脈と突然の心停止（1.76［1.40-2.20］），トロポニンの上昇（1.75［1.50-2.05］），AST の上昇（3.16［2.91-3.43］），ALT の上昇（2.65［2.43-2.88］），横紋筋融解症（1.84［1.54-2.18］）の高いリスクと相関していた。季節性インフルエンザと比較して、COVID-19 は、また、死亡（ハザード比 4.97［95%CI：4.42-5.58］），人工呼吸の使用（4.01［3.53-4.54］），ICU への入院（2.41［2.25-2.59］），入院期間の付加的な日数（3.00［2.20-3.80］）の高いリスクと相関していた。COVID-19 と季節性インフルエンザの 100 人の患者当たりの死亡率の差は、75 歳以上の慢性腎疾患と認知症がある患者、及び黒人で肥満，糖尿病，または慢性腎疾患のある患者で最も顕著だった [1422]。

［入院患者の中で、季節性インフルエンザと比較して、COVID-19 は肺外の臓器の機能不全，死亡，医療資源の使用増加の上昇したリスクと相関していた。］

☆英国のプライマリ・データを用いた研究では、1 月 28 日～4 月 4 日までに SARS-CoV-2 検査を受けた 3802 例中、587 例で陽性だった。多変量解析では、性，年齢，人種，居住地域，社会経済状況，肥満，慢性腎疾患（他の基礎疾患は有意な相関無し）に、SARS-CoV-2 陽性率との間で有意な相関を認めた。特に、喫煙者では、非喫煙者と比較し、陽性率が有意に低かった [1423]。

SARS-CoV-2 陽性率		補正オッズ比（95%CI）	p 値
男性 18.4%（296/1612）	女性 13.3%（291/2190）	1.55（1.27-1.89）	p<0.0001
40-64 歳 18.5%（243/1316）	18 歳未満 4.6%（23/499）	5.36（3.28-8.76）	p<0.0001
黒人 62.1%　（36/58）	白人 15.5%（388/2497）	4.75（2.65-8.51）	p<0.0001
都市部 26.2%（476/1816）	田舎 5.6%（111/1986）	4.59（3.57-5.90）	p<0.0001
貧困 29.5%（197/668）	裕福 7.7%（143/1855）	2.03（1.51-2.71）	p<0.0001

[1422] Xie, Y., et. al. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. BMJ 2020; 371: m4677. https://doi.org/10.1136/bmj.m4677

[1423] de Lusignan, S., et. al. Risk factors for SAES-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1034-1042. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30371-6

肥満 20.9%（142/680）	正常体重 13.2%（171/1296）	1.41（1.04-1.91）	P-0.0090
慢性腎疾患 32.9%（68/207）	慢性腎疾患無し 14.4%（519/3595）	1.91（1.31-2.78）	p<0.0001
喫煙者 11.4%（47/413）	非喫煙者 17.9%（201/1125）	0.49（0.34-0.71）	p=0.0010

◎ドイツにおける 10 人の COVID-19 患者（年齢の平均値 79 歳［64-90］，男性 7 人）の剖検例の検討では、主要な組織学的所見として、全例（人工呼吸を行っていない 6 例を含む）で、様々な段階の（ARDS と相関した）広範な肺胞損傷が認められた。広範な肺胞損傷は、全葉で認められたが、明らかに不均一で、中肺野と下肺野に強かった。膜状のヒアリン形成，肺胞内浮腫，肺胞中隔の肥厚，血管近傍のリンパ球・形質細胞浸潤など、滲出性の急性前期の広範な肺胞損傷の所見が一貫して認められた。明らかな線維芽細胞の増殖を伴う器質化期の広範な肺胞損傷，間質の肥厚と肺胞の崩壊へと進展する肺細胞の過形成，点状のリンパ球浸潤が主要な所見だった。器質化している広範な肺胞損傷の領域では、反応性の骨性や扁平上皮性の異形成が認められた。1 人の患者では完全な線維化が広がっていて、肺実質の完全破壊へと向かっていた。他の患者では、2 次感染か誤飲を示唆する少量の好中球浸潤が認められた。軽症のリンパ球性心筋炎と、心外膜炎の所見が、それぞれ、4 人と 2 人に認められた。肝組織では、若干の門脈近傍のリンパ形質細胞性浸潤と線維化所見が認められた。他の臓器に形態学的病理所見は無かった。特に、脳炎や中枢神経系の血管炎の所見は認められなかった。剖検時、SARS-CoV-2 は、全患者の呼吸器で検出可能だった。PCR 検査は胸水で陽性だったが、脳脊髄液では陰性だった [1424]。

◎2 月 29 日～3 月 24 日に死亡した 38 人の COVID-19 患者のイタリアの 2 つの病院における剖検例の研究では、全症例で滲出性・増殖性の段階の広範な肺胞損傷が認められ、毛細血管のうっ血（全例），肺細胞の壊死（全例），ヒアリン膜形成（33 例），間質性及び肺胞内の浮腫（37 例），2 型肺細胞の過形成（全例），異形成を伴う扁平上皮化生（21 例），血小板・フィブリン血栓（33 例）が認められた。全例で炎症性細胞性浸潤が認められ、肺胞腔の主として単球の浸潤（24 例），間質へのリンパ球の浸潤（31 例）が認められた。電子顕微鏡での観察では、ウイルス粒子を主として肺細胞内に存在していた [1425]。

◎COVID-19 の感染部位における感染細胞と免疫系の相互作用は完全に解明されていない。

[1424] Schaller, T., et. al. Postmortem examination of patients with COVID-19. JAMA 2020; 323: 2518-2520. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8907

[1425] Carsana, L., et. al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1135-1140. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30434-5

ニューヨークのワイル・コーネル医科大学を中心ろする研究者は、36 のタンパクの発現を標的とする高度媒介変数（parameter）イメージング質量分析を用いて、SARS-CoV-2 を含むヒト急性肺傷害の細胞組成と空間的構成を単一細胞の解像度で調べた。この空間的に解明された単一細胞のデータから、広範な免疫性浸潤の分布と並んで感染し損傷した肺の障害された構造が明らかになった。好中球とマクロファージの浸潤は、それぞれ細菌感染と COVID-19 の指標だった。SARS-CoV-2 は主として肺胞上皮細胞に感染し、肺損傷と相関する局所の過剰炎症細胞状態を誘導していることが分かった。COVID-19 の重症致死疾患の一時的な範囲を発症時との関係で利用することにより、増加したマクロファージの血管外漏出，間葉性細胞，及び疾患が進行するにつれての、これらの細胞の種類の間の増加した近接性に付随する線維芽細胞の増加を認め、損傷した肺組織の修復の試みと考えられた [1426]。
［この空間的な単一細胞データで、構造的，免疫学的，臨床的観点から肺病理の生物学的に解釈可能な背景を構成することが出来る。この単一細胞背景は、ヒト肺を巨視的発現から単一細胞まで病態生理学的に特徴付け、COVID-19 と一般的な肺病理の理解の重要な基礎を提供する。］

☆英国とイタリアにおける脆弱さ（frailty）の COVID-19 患者の生存への影響に関する多施設観察コホート研究では、2 月 27 日～4 月 28 日に 1564 人の COVID-19 患者が登録され、年齢の中央値は 74 歳（IQR：61-83），907 人（57.7%）が男性・661 人（42.3%）が女性で、4 月 28 日の観察期間終了時までに 425 人（27.2%）が死亡した。777 人（49.4%）が脆弱に分類され（臨床脆弱性スコア［clinical frailty score：CFS］5-8）、27 人（1.7%）が末期状態（terminally ill，CFS9）に分類された。CSF 1-2 に比較し、入院から死亡までの期間の補正ハザード比は CFS 3-4 で 1.55（95%CI：1.00-2.41），CFS 5-6 で 1.83（1.15-2.91），CFS 7-9 で 2.39（1.50-3.81）で、入院 7 日目の死亡率の補正ハザード比は CFS 3-4 で 1.22（95%CI：0.63-2.38），CFS 5-6 で 1.62（0.83-3.26），CFS 7-9 で 3.12（1.56-6.24）だった [1427]。
［COVID-19 患者の予後は、年齢や併存疾患よりも脆弱さでより良く予測出来た。CFS は、1-2：健康，3-4：弱い（vulnerable）が脆弱ではない，5-6：脆弱の初期の徴候があるが、まだ一定の独立性がある，7-9：重度のまたは非常に重度の脆弱と分類された。］

☆ワシントン州における 14 人（年齢の中央値 73.5 歳［42-84；IQR 67.5-77.25］；全員が臨床的に顕かな基礎疾患があり、最も多いのが高血圧，慢性腎疾患，閉塞性睡眠時無呼吸，糖尿病や肥満などの代謝性疾患）の COVID-19 患者の剖検による組織病理学的・超構造的検

[1426] Rendeiro, A. F., et. al. The spatial landscape of lung pathology during COVID-19 progression. Nature 2021; 593: 564-569. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03475-6
[1427] Hewitt, J., et. al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicenter, European, observational cohort study. Lancet Public Health 2020; 5: e441-e445. https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30146-8

討では、主要な所見は急性及び器質化期のびまん性の肺胞傷害で、5 人に局所的な肺の微少血栓が認められ（内皮炎は認められず）、コロナウイスルス様の粒子が呼吸器系，腎臓，消化管で認められた。リンパ球性心筋炎が 1 人で認められ、ウイルス RNA が組織で検出された [1428]。

◎ジュネーヴ州における年齢特異的な感染死亡リスク（infection fatality risk：IFR）を、毎日の年齢階層別の患者数と死亡数の報告と 5 週間連続で行った抗体保有率の住民サーベイランス検査結果とを組み合わせて見積もったスイスと米国の研究では、2 月 24 日～6 月 2 日にジュネーヴ（人口 506,765）で 5039 人の COVID-19 の確認症例と 286 人の死亡が報告されたが、年齢階層別（5-9 歳，10-19 歳，20-49 歳，50-64 歳，65 歳以上）IFRs を認められた死亡数を各抗体保有率検査から見積もられる感染者数に結び付けて推計した。感染から抗体陽性までの期間と感染から死亡（解析時に未だ認められていない死亡を含む）までの期間を考慮し、抗体保有率の見積もりの不確定さを取り入れたベイズ枠組みで推計した。SARS-CoV-2 によって 286 人の死亡が報告され、最も若かった死亡者は 31 歳だった。20-49 歳の感染者の IFR は 0.0092%（95%CI：0.0042-0.016；10,870 分の 1 の死亡リスク）で、50-64 歳では 0.14%（0.096-0.19）、65 歳以上では 5.6%（4.3-7.4）だった。人口統計的と年齢特異的抗体陽性率を考慮し、人口全体の IFR は 0.64%（0.38-0.98）と推計された [1429]。

☆米国の研究者」らは、年齢特異的及び全年齢感染致死率（infection fatality ratio：IFR）を、抗体検査結果を、人口における全 COVID-19 死亡に適合させることによって計算した。全 COVID-19 死亡は、COVID-19 に直接に起因する全死亡数の見積もりを意味する。5131 の抗体検査調査に除外基準を適合させ、IFR の解析は、2073 の全年齢調査、及び 718 の年齢特異的調査（3012 の年齢特異的観察）から情報を得た。抗体陽性率が年齢群によって報告されている場合には、COVID-19 の死亡をベイズ階層モデルで対応する年齢群に分割して、或る地域における報告されている死亡の非線形年齢パターンを調べた。IFR 年齢パターンからワクチンの効果を除くため、ワクチンが局所で導入された後に起こった抗体陽性率と死亡の年齢特異的観察を除外した。年齢特異的 IFR を非線形メタ回帰で計算し、結果としての年齢パターンを、全年齢 IFR 観察を世界的な年齢分布に標準化するために用いた。全 IFR 観察は、ベースラインと抗体検査の感受性の減衰で補正された。その後年齢標準化 IFR を時間，地理，最も活用される共変量セットの 100 の集合体の関数でモデル化した。共変量には、7 つの臨床的予測因子（年齢特異的肥満率など）と健康システムの性能の 2 つ

[1428] Bradley, B. T., et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. Lancet 2020; 396: 320-332. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31305-2

[1429] Perez-Saez, J., et. al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. Lancet Infect Dis 2021; 21: 9-70. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30584-3

の測定値が含まれていた。190 の国と地域及び 11 ヶ国と地域の場所についての最終的な計算値は、年齢標準化 IFR を共変量で予測すること、及び年齢標準化を覆すことで得られた。IFR は、ワクチンが導入され、変異株の進化が広く拡がる前の期間である、2020 年 4 月 15 日～2021 年 1 月 1 日の見積もりを計算した。年齢，場所，時期によって実質的な不均一性を認めた。年齢特異的 IFR は J 曲線を形成していて、最も低い IFR は 7 歳（0.0023%［95%CI：0.0015-0.0039］）で、30 歳（0.0573%［0.0418-0.0870］），60 歳（1.0035%［0.7002-1.5727］），90 歳（20.3292%［14.6888-28.9754］）を通じて指数関数的に増加した。2020 年 7 月 15 日に最も高い IFR だったのは、ポルトガル（2.085%［0.946-4.395］），モナコ（1.778%［1.265-2.915］），日本（1.750%［1.302-2.690］），スペイン（1.710%［0.991-2.718］），ギリシャ（1.637%［1.155-2.678］）だった。全年齢 IFR は、190 の国と地域で 30 の因子を超えて変動していた。年齢標準化後、2020 年 7 月 15 日に最も高い IFR だったのはペルー（0.911%［0.636-1.538］），ポルトガル（0.850%［0.386-1.793］），オーマン（0.762%［0.381-1.399］），スペイン（0.751%［0.435-1.193］），メキシコ（0.717%［0.426-1.404］）だった。高い IFRs の場所には、英国や米国南部と東部の州のホットスポットが含まれていた。サブサハラ・アフリカの国々とアジアの国々は、一般に、最も低い全年齢及び年齢標準化 IFRs だった。人口年齢構造は、2020 年 7 月 15 日における 39 のサンプル内諸国の IFRs のロジット・スケールの変動の 74%を説明していた。ポスト・ホック解析では、介護施設の集団における高い伝播率が、幾つかの場所における高い IFRs を説明していると考えられた。全ての国と地域で、IFR の中央値は、2020 年 4 月 15 日から 2021 年 1 月 21 日の間で、0.466%（IQR：0.223-0.840）から 0.314%（0.143-0.551）に低下した [1430]。

☆英国の研究者は、194,349,591 人の男性と 201,715,364 人の女性から成るイングランド，ウェールズ，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，ポルトガル，韓国，スペインの COVID-19 流行の開始から 2020 年 6 月 21 日までの人口統計学的データを用い、COVID-19 死亡率の性差の年齢による違いを調べた。77,652 人の男性と 59,591 人の女性が死亡した。全体の女性に対する男性の 100,000 人当たり死亡率の割合は 1.4（粗割合 1.3）で、全年齢で同様ではなかった。例えば、0-9 歳では、この比率は 0.81 で、40-49 歳では 1.9、50-59 歳では 2.3，60-69 では 2.6，80 歳以上では 1.65 だった。国々で多少の違いはあったが、大きなパターンは同じで、明確な解釈をするには、数が少な過ぎた [1431]。

☆ロンドン大学では、成人の COVID-19 確定患者における COVID-19 関連過剰炎症（COVID-19-associated hyperinflammation：COV-HI；CRP>150 mg/L または>50 mg/L

[1430] COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. Lancet 2022; 399: 1469-1488 https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02867-1

[1431] Bhopal, S., et. al. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. Lancet 2020; 396: 532-533. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31748-7

から 24 時間以内で 2 倍；またはフェリチン>1500 μg/L）の特異的な表現型と呼吸補助の段階的な上昇（酸素投与のみ、非侵襲的換気療法，人工呼吸のカテゴリー）と死亡との関係を調べる後ろ向き研究を行った。2020 年 3 月 1 日～31 日に研究参加病院の 1 つに入院した 269 人の患者が対象となり、90 人（33%）が入院時に COV-HI のクライテリアを充たした。入院時に COV-HI の患者では、そうでなかった患者より、年齢の中央値が若く、チャールソン併存疾患インデックス・スコアが低かったにもかかわらず、高い割合が死亡した（40%［36/90］対 26%［46/179］）。呼吸補助の評価に適合していた 178 人では 65 人（37%）が入院時に COV-HI で、呼吸補助の段階的上昇が認められた 90 人の患者のうちの 67 人（74%）が、段階的上昇の日までに COV-HI となった。年齢，性，併存疾患で補正後、COV-HI のクライテリアへの適合は、翌日の呼吸補助の段階的上昇または死亡リスクと有意に相関した（ハザード比 2.24［95%CI：1.62-2.87］）[1432]。

☆ロンドンにおける 2020 年 3 月 1～4 月 13 日に剖検が行われた 18 歳以上の COVID-19 死亡患者 10 例（平均年齢 73 歳［IQR：52-79］；9 例では全剖検，1 例は部分剖検）の検討では、全剖検の全患者で、血栓性の症候が主要臓器の少なくとも 1 つに認められ、主に肺（89%［8/9］），心臓（56%［5/9］），腎臓（44%［4/9］）に認められた。びまん性の肺胞傷害が、肺の所見の中で最も一貫していた（全 10 例）が、器質化は長い経過の患者で認められた。血液臓器におけるリンパ球（特に CD8+T 細胞）の枯渇と血球貪食現象を認めた。急性尿細管傷害の根拠が、調べた 9 人の患者全員で認められた。主要な予期しなかった所見としては急性膵炎（22%［2/9］），副腎微小梗塞（33%［3/9］），心外膜炎（22%［2/9］），播種性ムコール症（10%［1/10］），大動脈解離（11%［1/9］），衰弱性心内膜炎（11%［1/9］）であった。ウイルスゲノムは、5 人の患者のうち 4 人で、呼吸器以外で検出された。ウイルス RNA 転写物のサブゲノムの存在により、5 人の患者のうち 3 人で、呼吸器外でウイルスの活発な複製が行われていたことが分かった [1433]。

☆2020 年 3 月 9 日～5 月 22 日にイタリアの 7 病院の ICU に入室した ARDS の診断基準に合う COVID-19 確定例で、人工呼吸器を装着している連続した 301 人の患者に関する多施設前向き観察研究では、静的コンプライアンスは 41 mL/cm H_2O（33-52）で、COVID-19 に関連の無い ARDS の患者コホート（32 mL/cm H_2O［25-43］，p<0.0001）と比較して 28%高かった。297 人の患者のうち 17 人（6%）の COVID-19 関連 ARDS 患者のコンプライアンスは、古典的 ARDS コホートの 95 パーセンタイルより大きかった。総肺重量は両コ

[1432] Manson, J., et. al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. Lancet Rheumatol 2020; 2: e594-e602. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30275-7

[1433] Hanley, B., et. al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe 2020; 1: E245-E253. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30115-4

ホート間で差は無かった。COVID-19 関連 ARDS 患者の 23 人（8%）で行われた CT 肺血管造影では、D ダイマー濃度が中央値を超える 16 人のうち 15 人（94%）に血栓塞栓症に一致する両側の低還流領域が認められた。D ダイマー濃度が中央値以下の患者では、D ダイマー濃度が中央値より大きい患者より換気率が低かった（1.66［1.32-1.95］対 1.90［1.50-2.33］，p=0.0001）。静的コンプライアンスが中央値以下で D ダイマー濃度が中央値より大きい患者では、他のサブグループと比較して、28 日死亡率が顕著に高かった（高 D ダイマー低コンプライアンス 56%［40/71］vs 低 D ダイマー高コンプライアンス 27%［18/67］vs 低 D ダイマー低コンプライアンス 22%［13/60］，高 D ダイマー高コンプライアンス 35%［22/63］，全て p=0.0001）[1434]。
［静的コンプライアンスは 1 回換気量／（終末吸気プラトー圧－全 PEEP）で、正常平均は 67 mL/cm H_2O。肺重量は、標準非造影胸部 CT から計算された。換気率が 1 より大きいということは、死腔の増大を示唆する。］

☆COVID-19 に関連しない ARDS では、全身性の炎症の重症度に基づいて、過剰炎症型と低炎症型の 2 つの表現型が知られている。イギリスにおける 2 つの ICU における COVID-19 の ARDS 患者の前向き観察研究では、2020 年 3 月 17 日～4 月 25 日に 39 人の患者が研究に参加し、PaO_2/FiO_2 の中央値は 18 kpa（IQR：15-21）で、急性生理・慢性健康評価 II スコアは 12（10－16）だった。39 人のうち 17 人（44%）が 28 日までに死亡した。生存した患者と比較して、死亡した患者ではより高齢で、より PaO_2/FiO_2 が低かった。過剰炎症型の表現型の可能性の中央値は 0.03（IQR：0.01-0.2）だった。階層割り付けで用いられる可能性カットオフによると、過剰炎症型の有病率は 39 人中 4 人（10%）～8 人（21%）で、HARP-2 における過剰炎症型の表現型の患者の割合（539 人中 186 人［35%］）より低かった。表現型を階層化する Youden index カットオフ（0.274）を用いると、8 人の過剰炎症型の表現型のうち 5 人（63%）が、31 人の低炎症型の表現型のうち 12 人（39%）が死亡した。HARP-2 での適合させた患者と比較した場合、IL-6 レベルは同様で、可溶性 TNFR1 は COVID-19 関連 ARDS の患者で有意に低かった。[1435]
［HARP-2 は COVID-19 以外の ARDS の患者について、以前行われたシンバスタチンの英国における多施設無作為比較試験。］

◎米国の研究では、2020 年 4 月 1 日～6 月 30 日に退院した 780,696 人の患者のうち、COVID-19 の患者は 63,103 人（8.1%）で、そのうち 3222 人（5%）が、419 の病院に入院

[1434] Grasselli, G., et. al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicenter prospective observational study. Lancet Respir Med 2020; 8: 1201-1208. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30370-2
[1435] Sinha, P., et. al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. Lancet Respir Med 2020; 8: 1209-1218. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30366-0

した妊娠していない 18 歳～34 歳の若年成人だった。平均年齢（SD）28.3 歳（4.4）で、1849 人（57.6%）が男性，1838 人（57.0%）は黒人かヒスパニック系だった。全体で、1187 人（36.8%）が肥満，789 人（24.5%）が病的肥満で、588 人（18.2%）が糖尿病，519 人（16.1%）が高血圧だった。入院中に 684 人（21%）が集中治療の必要，331 人（10%）が人工呼吸の必要があり、88 人（2.7%）が死亡した。血管作動薬や変圧薬が 217 人（7%）で用いられ、中心静脈カテーテルが 283 人（9%）で挿入され、192 人（6%）で動脈カテーテルが挿入された。入院期間の中央値は 4 日（IQR：2-7 日）だった。入院中生存していた患者は、99%が急性期後の医療施設へ移った。病的肥満（非肥満に対して補正オッズ 2.30［95%CI：1.77-2.98］，p<0.001），高血圧（2.36［1.79-3.12］，p<0.001）は多く、また男性（1.53［1.20-1.95］，p=0.001）とともに死亡と人工呼吸のより大きなリスクと相関した。死亡と人工呼吸のリスクは、人種と民族では有意な違いは無かった。病的肥満は死亡または人工呼吸を要した患者のうち 140 人（41%）に認められた。糖尿病は、単変量解析では死亡または人工呼吸の臨床的結果の増加したリスクと相関したが（オッズ比 1.82［95%CI］，p<0.001）、補正後は統計学的有意差は認められなかった（1.31［0.99-1.73］，p-0.06）。様々なリスク因子のある患者（病的肥満，高血圧，肥満）のリスクは、8862 人のこれらの状態が無い中年の（35-64 歳）の患者と同程度だった [1436]。

◎インディアナ州の入院していない（市中に居住している）12 歳以上の住民の症例致死率（case fatality ratio：IFR）を推計するため、2020 年 4 月 25 日～29 日に州全体の住民無作為サンプル調査でウイルス感染と SARS-CoV-2 抗体の検査を行った研究では、2020 年 4 月 29 日までにインディアナ州では 1099 の COVID-19 による死亡が起こっており、そのうち 495 は入院していない人だった。住民サンプル検査により、研究期間における 180 の入院例を加えて 187,802 の感染例があると計算された。死亡者の平均年齢は 76.9 歳（SD 13.1）だった。全非入院者の IFR は 0.26%だった。人口統計学的に階層化された IFR は年齢，人種，民族，性で異なっていた。40 歳未満の IFR は 0.01%，60 歳以上では 1.17%だった。白人の IFR は 0.18%，非白人では 0.59%だった [1437]。
［IFR は、無症状感染者を加えて計算しないと過剰評価される。介護施設の住民は全ての計算から除外されている。］

☆アムステルダム大学で 2020 年 3 月 9 日～5 月 18 日に行われた COVID-19 患者 21（16 人が男性，年齢の中央値 68 歳［範囲 41-78］）の剖検の前向きコホート研究では、11 人の患者で SARS-CoV-2 指向性の検査が行われ、SARS-CoV-2 が感染した細胞は様々な臓器に

[1436] Cunningham, J. W., et. al. Clinical outcomes in young US adults hospitalized with COVID-19. JAMA Intern Med 2020; 181: 379-381. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5313
[1437] Blackburn, J. et. al. Infection fatality ratios for COVID-19 among noninstitutionalized persons 12 and older: Results of a randomized-sanple prevalence study. Ann Intern Med 2021; 174: 135-136. https://doi.org/10.7326/m20-5352

認められ、最も肺で多かったが、疾患経過が長くなるにつれて存在は散発的になった。他の SARS-CoV-2 陽性の臓器は、上気道，心臓，腎臓，消化管などだった。臓器の組織学的解析では（1 臓器につき 9～21 人の患者の検体）、広範な炎症性応答が、肺，心臓，肝臓，腎臓，脳に認められた。脳では、広範な炎症が嗅球と延髄に認められた。血栓と好中球栓が肺，心臓，腎臓，腎臓，肝臓，脾臓，脳で認められ、疾患経過が遅い場合に最も多かった（血栓を認めた 15 人の患者で疾患経過の中央値 22 日［5-44］; 好中球栓を認めた 10 人の患者で 21 日［5-44］]）。好中球栓は単独で好中球細胞外トラップ（neutrophil extracellular traps : NETs）から成る場合と、NETs と血小板の集合体となっている場合の 2 つの形態で認められた [1438]。

☆呼吸不全は重症 SARS-CoV-2 感染症の最大死因であるが、肺組織レベルでの宿主応答は良く分っていない。米国の研究者は、迅速剖検を行った 19 人の COVID-19 の死亡者の肺と 7 人の対照者の肺からの約 116,000 の核の単一核 RNA シークエンスを行った。統合された解析では、細胞組成，転写的な細胞の状態，細胞間の相互作用の顕著な変化が認められ、致死的 COVID-19 の病態を明らかにした。COVID-19 の肺は、異所性に活性化された単球由来のマクロファージと肺胞マクロファージの強い浸潤を伴う高度な炎症が起こっていたが、T 細胞応答は障害されていた。単球／マクロファージ由来の IL-1β と上皮細胞由来の IL-6 は、他のウイルスや細菌に起因する肺炎と比較して、SARS-CoV-2 感染の固有の特徴だった。肺胞 2 型細胞は炎症に関連した移行型の先駆細胞の状態で、肺胞 1 型細胞への完全な移行が出来ず、肺の再生が障害されていた。更に、最近見つかった *CTHRC1*+病的線維芽細胞が増殖し、直ぐ後に続いて起こる COVID-19 の肺線維症に寄与していた。タンパク活性とリガンドと受容体の相互作用の分析で、有害循環を断ち切る推定的薬剤標的が明らかになった [1439]。
［致死的 COVID-19 精緻な理解が可能となり、COVID-19 回復者の長期後遺症の理解を助け、治療法開発の重要な資料となる。］

☆SARS-CoV-2 による COVID-19 は ARDS と多臓器不全を起こすが、その病態生理は良く分っていない。米国の研究者は、23 の肺，16 の腎臓，19 の心臓の剖検提供者組織標本の単一細胞アトラスと 14 の肺提供者の空間的アトラスを作製した。統合された電算機解析で、肺上皮，免疫及び間質区画の実質的な改変が認められ、肺胞 2 型分化の欠失や線維芽細胞や推定的な TP63+肺内基底細胞様先駆細胞の増殖などの、組織再生障害の多くの経路の所見が認められた。ウイルス RNA は単核貪食細胞と肺上皮細胞で豊富で、そこでは特異的な

[1438] Schurink, B., et. al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. Lancet Microbe 2020; 1: E290-E299. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30144-0
[1439] Melms, J. C., et. al. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19. Nature 2021; 595: 114-119. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03569-1

宿主のプログラムを誘導していた。肺での空間的な解析では、ウイルス RNA の有無での肺の炎症性宿主応答を識別した。他の組織のアトラスの分析では、COVID-19 の心臓組織提供者において多様な細胞型で転写産物の変化が認められ、COVID-19 の GWAS に基づき、疾患重症度が関係する細胞型や遺伝子を明らかにした [1440]。
［全身にわたる重症 SARS-CoV-2 感染の生物学的影響を明らかにし、新たな治療法への重要な情報である。］

☆2020 年 3 月 1 日～6 月 6 日に、ニューヨーク市の住民では、205,639 人の SARS-CoV-2 感染が検査で確認され、21,447 人の COVID-19 関連が確認されるか疑われた死亡が発生した。コロンビア大学の研究では、ニューヨーク市の全体の感染死亡リスクは 1.39%（95%CI：1.04-1.77）と計算された。最も高齢の 2 つの群（65-74 歳と 75 歳以上）の全体の感染死亡リスクの計算値は、若い群より高く、累積感染死亡リスクの計算値は、25-44 歳で 0.116%（0.0729-0.148），45-64 歳で 0.939%（0.729-1.19），65-74 歳で 4.87%（3.37-6.89），75 歳以上で 14.2%（10.2-18.1）だった。特に、週当たり感染死亡リスクの計算値は、65-74 歳で 6.72%（5.52-8.01），75 歳以上で 19.1%（14.7-21.9）まで高くなった [1441]。

◎2020 年 3 月 16 日～7 月 15 日に全米の療養施設（SNFs：skilled nursing facilities）における PCR 検査で SARS-CoV-2 が確認された居住者について調査した研究では、20 州の 182 の SNFs で少なくとも 1 例の SARS-CoV-2 症例があり、何らかの感染調査が行われ、累積して全部で 5403 人の居住者の症例が認められた。全体で、2194 人（40.6%）は無症状で、1033 人（19.1%）は発症前、2176 人（40.3%）は症状が有った。少なくとも 1 回の施設全体の調査を行った SNFs（N=173）では、ユニットベースの調査に限定した SNFs（N=9）よりも、無症状と発症前の感染の累積割合が僅かに高かった（p=0.02）。施設全体の検査を行った SNFs 施設で同定された 5011 症例のうち、2049 例（40.9%）は無症状，969 例（19.3%）は発症前，1993 例（39.8%）は症状が有った。ユニットベースの検査を行った SNFs で同定された 392 症例のうち、145 例（37.0%）は無症状，64 例（16.3%）は発症前，183 例（46.7%）は症状が有った。施設全体の調査を行った SNFs の中では、一般に、SARS-CoV-2 の感染率が高いカウンティの施設の方が、低い感染率のカウンティの施設よりも、無症状と発症前の症例を組み合わせた数が多かった [1442]。

[1440] Delorey, T. M., et. al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. Nature 2021; 595: 107-113. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03570-8
[1441] Yang, W., et. al. Estimating the infection-fatality risk of SARS-CoV-2 in New York City during the spring 2020 pandemic wave: a model-based analysis. Lancet Infect Dis 2021; 21: 203-212. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30769-6
[1442] White, E. M., et. al. Asymptomatic and presymptomatic severe acujte respiratory syndrome coronavirus 2 infection rates in a multistate sample of skilled nursing facilities. JAMA Internal Med 2020; 180: 1709-1711. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5664

◎ストックホルムにおける 2020 年 3 月 12 日～5 月 8 日の 70 歳以上の個人の COVID-19 死亡率と他の原因による死亡率に関する人口ベースの観察研究では、274,712 人が対象となった。3 月 12 日～5 月 8 日に 3386 人が死亡し、1301 人が COVID-19 関連とされた。完全に補正されたモデルでは、家庭と近傍の特性が独立して高齢者の COVID-19 死亡率と相関した。66 歳以上の個人と居住している家庭と比較して、働いている年齢（<66 歳）の誰かと居住している家庭では、COVID-19 死亡率の上昇と相関した（ハザード比 1.6［95%CI：1.3-2.0］）。ケアホームでの居住は、独立した家での居住と比較し、COVID-19 死亡率の上昇と相関した（4.1［3.5-4.9］）。人口密度の最も高い近傍（≧5000 人/km²）での居住は、最も低い人口密度の近傍（0～<150 人/ km²）での居住と比較して、COVID-19 死亡率の上昇と相関した（1.7［1.1-2.4］）[1443]。

☆ワシントン大学では、COVID-19 とインフルエンザのコホートで免疫応答を調べた。インフルエンザの患者と比較すると、COVID-19 の患者は概して同程度のリンパ球数で、単球が少なく、選択された単球における表面の HLA クラスⅡの発現が低かった。更に、中間型単球上の減少した HLA-DR は、COVID-19 の重症度の有意な予測因子だった。指摘されている COVID-19 の免疫病原性についての仮設に反して、サイトカイン・ストーム症候群を示唆するサイトカイン・プロファイルを示した COVID-19 患者は非常に少なかった（7/168）。年齢や検体採取時期などの重要な交絡因子を調整後、COVID-19 の患者では、インフルエンザの患者と比較してサイトカイン・レベルは低かった。COVID-19 の患者では、IL-6, GCSF, IL-1RA, MCP1 の上方調節は急性呼吸不全による死亡の予測因子だったが、インフルエンザの患者よりも統計学的に高くはなかった。単一細胞転写因子プロファイルは、COVID-19 患者におけるインターフェロン信号の強い抑制と一致していた。末梢血の免疫プロファイルをスペクトラム横断的に考慮すると、COVID-19 の患者ではインフルエンザの患者より、炎症は弱かった [1444]。

☆☆COVID-19 による入院患者の退院後の再入院や死亡を調べたミシガン大学の研究では、132 の退役軍人病院に 2020 年 3 月 1 日～6 月 1 日に入院；2020 年 3 月 1 日～7 月 1 日に退院）の CPOVID-19 による入院を同定した。同時期の非 COVID 肺炎と心不全による入院を比較コホートとした。2179 人の COVID-19 のための入院があり、678 人（31.1%）の患者が ICU で治療され、279 人（12.8%）が人工呼吸を受け、307 人（14.1%）が昇圧剤の投与を受け、1775 人（81.5%）が生存退院した。退院後 60 日以内に 354 人（19.9%）の COVID-

[1443] Branden, M., et. al. Residential context and COVID-19 mortality among adults aged 70 years and older in Stockholm: a population-based, observational study using individual-level data. Lancet Healthy Longev 2020; 1: E80-E88. https://doi.org/10.1016/S2666-7568(20)30016-7
[1444] Mudd, P. A., et al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. Sci Adv 2020; 6: eabe3024. https://doi.org/10.1126/sciadv.abe3024

19 のための入院から生存退院した患者が再入院し、162 人（9.1%）が死亡し、479 人（27.0%）が再入院するか死亡した。60 日以内に再入院または死亡した生存退院者は、再入院または死亡しなかった生存退院者と比較してより高齢だったが、他は同様だった。これらの再入院した患者の中で、最も多い再入院の診断は COVID-19（30.2%），敗血症（8.5%），肺炎（3.1%），心不全（3.1%）だった。再入院中に 22.6%が集中治療を受け、7.1%が人工呼吸を受け、7.9%が昇圧剤を投与された。初回入院は全部で 27,496 入院日だったが、COVID-19 後再入院では 3,728 入院日が付加された。比較コホートでは、初回入院患者の 2156 人の患者に肺炎が、4269 人の患者に心不全があり、それぞれ 97.8%，98.3%が生存退院した。入院中に死亡したり、適合しなかった患者を除くと、1799 人の肺炎患者と 3505 人の心不全患者が COVID-19 の患者との加重比較の対象となった。COVID-19 の生存退院者は、適合させた肺炎患者（26.1% vs 31.7%，p=0.006）や心不全患者（27.0% vs 37.0%，p<0.001）より低い 60 日再入院またはと死亡の割合だった。しかし、COVID-19 の生存退院者は、退院後の最初の 10 日間の間は、適合させた肺炎患者（13.4% vs 9.7%，p=0.01）や心不全患者（13.9% vs 8.8%，p<0.001）より高い再入院またはと死亡の割合だった [1445]。
［対象患者の定義は、入院中に診断された COVID-19 の確定した入院患者と、入院前 14 日間または入院後 7 日間の間に診断された COVID-19 の疑い入院患者だった。］

☆スペインの 2020 年 4 月 27 日～7 月 22 日の全国的抗体調査（61,098 人が参加）から計算した COVID-19 感染数と報告された COVID-19 死亡数から感染第 1 波における感染致死リスクと超過死亡を推計した研究では、全体での感染致死リスクは確認された COVID-19 について 0.8%（2300 万人の感染者のうち 19228 人［95%CI：0.8-0.9］）で、全死因超過死亡について 1.1%（2300 万人の感染者のうち 24778 人［1.0-1.2］）だった。感染致死リスクは男性で 1.1%（95%CI：1.0-1.2）～1.4%（1.3-1.5），女性で 0.6%（0.5-0.6）～0.8%（0.7-0.8）だった。感染死亡リスクは 50 歳を超えると急に上昇し、80 歳以上の男性で 11.6%（8.1-16.5%）～16.4%（11.4-23.2），80 歳以上の女性で 4.6%（3.4-63）～6.5%（4.7-8.8）だった [1446]。

○COVID-19 に続発する ARDS は、臨床的，生化学的，および生理学的特性においてかなりばらつきがある。2020 年 3 月 13 日～8 月 2 日に COVID-19 関連 ARDS でマサチューセッツ総合病院の集中治療室に入院した患者 263 例から収集した臨床データおよび生化学データから、多変量混合モデルによる潜在クラスモデルを用いて表現型を同定した

[1445] Donnelly, J. P., Readmission and death after initial hospital discharge among patients with COVUD-19 in a large multihospital system. JAMA 2021; 325: 304-306. https://doi.org/10.1001/jama.2020.21465
[1446] Pastor-Barriuso, R., et al. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. BMJ 2020; 371: m4509. https://doi.org/10.1136/bmj.m4509

研究では、COVID-19 関連 ARDS には 2 つの異なる表現型があり、呼吸動態の違いはわずかであるにもかかわらず生化学的特徴には大きな違いがあることがわかった。少数である表現型（クラス 2，n＝70，26.6%）では，軽度の相対的な炎症亢進を伴う凝固障害のマーカーが増加し、末梢器官の機能障害のマーカー（クレアチニン，トロポニンなど）が劇的に増加した。クラス 2 の表現型における 28 日死亡率は，クラス 1 の表現型の 2 倍以上であった（クラス 1：23.3%，クラス 2：40.0%，オッズ比 2.2［95%信頼区間 1.2-3.9］）[1447]。［COVID-19 関連 ARDS では，表現型が異なることが確認され，呼吸生理学的にはほとんど差異がないが、全身および肺外のマーカーについては重要な差異が見られた。表現型は短期死亡率と強く関連していた。クラス 2 の表現型では凝固障害の特徴が顕著に表れており、血管機能障害は COVID-19 関連の重症疾患が臨床的に進行すること重要な役割を果たしている可能性が示唆された。］

☆アフリカ COVID-19 危篤ケア結果研究（ACCCOS）はこのパンデミックにおける死亡率と、どのような資源，基礎疾患，危篤ケア介入が相関するのかを調べることを目的とした、アフリカ（エジプト，エチオピア，ガーナ，ケニア，リビア，マラウイ，モザンビーク，ニジェール，ナイジェリア，南アフリカなど）の 64 の ICU または HCU に紹介された COVID-19 の確定または疑い成人患者についての多施設前向き観察コホート研究である。主要評価項目は、30 日目に調べられた在院死亡率だった。これらの成人患者の死亡率と相関する因子（人的・施設資源，患者の基礎疾患，危篤ケア介入など）を研究した。2020 年 5 月～12 月に、6779 人の患者が危篤ケアに紹介された。そのうち、3752 人（55.3%）の患者が入院し、10 ヵ国 64 病院からの 3140 人（83.7%）が参加した（平均年齢 55.6 歳；1890 人［60.6%］が男性）。病院には、中央値 2 人（IQR：1-4）の集中治療専門医が居て、57 施設のうちの 49（86%）で全患者に酸素測定器が利用可能だった。入院後 30 日以内の全死因在院死亡率は、48.2%（1483/3077）（95%CI：46.4-50.0）だった。死亡率と独立に相関した因子は、年齢の増加（1 歳当たりオッズ比 1.03［95%CI：1.02-1.04］），HIV/AIDS（1.91［1.13-2.79］），糖尿病（1.25［1.01-1.56］），慢性肝疾患（3.48［1.48-8.18］），慢性腎疾患（1.89［1.28-2.78］），資源不足のための入院遅延（2.14［1.42-3.22］），入院時の迅速連続臓器不全審査スコア （1 因子 1.44［1.01-2.04］；2 因子 2.0［1.33-2.99］；3 因子 3.66［2.12-6.33］），呼吸補助（高流量酸素 2.72［1.46-5.08］；CPAP 3.93［2.13-7.26］；人工呼吸 15.27［8.51-27.37］），入院後 24 時間以内の心肺停止（4.43［2.25-8.73］），昇圧剤の必要（3.67［2.77-4.86］）だった。ステロイドの治療は、生存と相関した（0.55［0.37-0.81］）。女性（0.86［0.69-1.06］）に結果の違いに相関しなかった [1448]。

[1447] Sylvia R., et al. Identifying clinical and biochemical phenotypes in acute respiratory distress syndrome secondary to coronavirus disease-2019. EClinicalMedicine 2021; 34: 100829. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100829

[1448] The African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) investigators. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or

☆英国の 302 の医療施設で行われた前向き多施設コホート研究では、COVID-19 なった確認された、または高度に疑われた SARS-CoV-2 感染の 19 歳以上の成人患者が対象となった。主要評価項目は、単独または COVID-19 の徴候に付随した臓器特異的診断と定義された、在院合併症の発生率だった。2020 年 1 月 17 日～8 月 4 日に、80,388 人の患者が研究対象となった。COVID-19 の管理のために入院した患者のうち、49.7%（36,367/73,197）は少なくとも 1 つの合併症があった。コホートの平均年齢は 71.1 歳（SD 18.7）で、56.0%が男性（41,025/73,197）で、81.0%（59,289/73,197）が少なくとも 1 つの基礎疾患があった。男性と 60 歳以上では合併症が起こり易かった（60 歳以上では、男性で 54.5%［16,579/30,416］，女性で 48.2%［11,707/24,288］；60 歳未満では、男性で 48.8%［5179/10,609］，女性で 36.6%［2814/7689］）。腎（23.4%［17,752/73,197］），複合呼吸器（18.4%［13,486/73,197］），全身性（16.3%［11,895/73,197］）の合併症が最も頻繁だった。心血管（12.3%［8973/73,197］），神経（4.3%［3115/73,197］），消化器または肝（0.8%［7901/73,197］）の合併症も認められた[1449]。
［COVID-19 で入院した患者での合併症と悪化した機能的な結果は高率で、以前は健康だった若年層でも認められた。急性合併症は退院時の自己管理能力の減少と相関していて、神経学的合併症が最も悪い機能的結果と相関していた。］

☆一部の米国の病院では COVID-19 症例の負荷が急増したが、その COVID-19 死亡率に与えた影響は、特に、生存率の一時的な変化から独立しての影響は分かっていない。2020 年 3 月～8 月に米国の 558 病院に入院した成人 COVID-19 とコード化された患者の退院の性質を 2020 年 10 月の時点で調べた研究では、各病院月は、急増指標（COVID-19 前の病床容量と比較しての COVID-19 症例負荷の重症度で加重した測定値）のパーセンタイル順によって階層化された。急増指標が在院死またはホスピスへの退院のリスク補正オッズ比（aOR）に与える影響を、階層モデルで計算し、また、急増の属性の相互作用を調べた。米国 558 病院の COVID-19 の 144,166 人の入院患者のうち、78,144 人（54.2%）が急増指標の上位 10%の病院に入院していた。全体で、25,344 人（17.6%）が死亡した。COVID-19 の生の死亡率は全ての急増指標の階層にわたって経時的に減少していた。しかし、急増していない（<50 急増指標パーセンタイル）病院月と比較して、50～75，75～90，90～95，95～99，99 以上のパーセンタイルの aORs は、それぞれ 1.11（95%CI : 1.01-1.23），1.24（1.12-1.38），1.42（1.27-1.60），1.59（1.41-1.80），2.00（1.69-2.38）だった。急増指標は、病棟，ICU，挿管した患者に横断的に、死亡率と相関していた。急増と死亡率の間の関係は、6 月

---

intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. Lancet 2021; 397: 1885-1894. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00441-4

[1449] Drake, T. M., et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. Lancet 2021; 398: 223-237. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00799-6

～8 月の方が 3 月～5 月よりも強かった（傾斜の差 0.10［95%CI：0.0033-0.16］）が、後期の高い急増の月で、副腎皮質ステロイドの使用はより大きく、より判断力の確かな挿管が行われていた。およそ 4 の COVID-19 死亡のうちの 1 つ（5868［95%CI：3584-8171］, 23.2%）は、急増した症例負荷で逼迫した病院のためだった可能性があった [1450]。
［2020 年 3 月～8 月の COVID-19 の生存率の改善にもかかわらず、COVID-19 症例の負荷の急増は生存率に有害で、新たに出現した治療により得られた利益を浸食した可能性がある。］

◎COVID-19 の第 1 波以来、従来の入院を代替する、異なるケアレベルの供給が、隔離中の避難所や病院レベルの医療センターまで、提案されてきた。56 万人に医療を提供しているバルセロナの都市部の 750 床の公的な第 3 次教育病院（HCB）で、2020 年 3 月に自宅病院チーム（hospital-at-home team）がバルセロナの下町のホテルを医療化しろ（health hotel：HH）と指令を受けた。この指令の目的は、CDC のガイドラインに従い、低い依存度の患者（バルセロナ・インデックス・スコア＞60）と軽症～重症の COVID-19 の患者を救急部または COVID-19 病棟から入院させることで、その地域の病院の混雑を解消することだった。HCB から 2 キロ離れた 500 床の 4 つ星ホテルであるカタロニア・プラザ・ホテルが医療化ホテルに転換され、2020 年 3 月 25 日～5 月 25 日に患者のケアのために開放された。8 つの医療チームが各 10～14 人の患者を担当した。日中のチームは 1 人の立ち会い医師，2 人の付加的医師，2 人～4 人の卒後早期の医師から構成された。日中チームは午前 9 時～午後 5 時に働き、2 人の医師を午後 5 時～午前 9 時に勤務中とした。看護師のチームは 8 時間シフトで働き、2 人の看護師と、24 人の患者毎に 1 人の援助看護師から成っていた。更に、薬剤師，理学療養師，ソーシャル・ワーカーのチームが週末に施設で組み立てられた。物流，インフラ，看護，臨床連携の専門家から成る協調専門チームも作られた。家族の訪問は安全上の理由で許されなかったので、医療ラウンド後に毎日、医療スタッフが電話して家族に情報提供した。HCB のプロトコールにより、COVID-19 の患者のケアに当たる第 1 線の医療従事者は、PCR 検査で週毎スクリーニングされていた。研究期間に、COVID-19 の 2410 人が HCB に入院し、516 人（21.4%）が HH に移された。304 人（58.9%）は病棟から移され、196 人（38%）は救急部から直接入院した。滞在期間（HCB+HH）の累積的中央値は 15 日（IQR：10-21）で、HH での滞在の中央値は 9 日（IQR：6-13）だった。全部で 28 人の患者（5.4%）が、臨床的悪化または他の医学的合併症のために病院に送り返された。2 人の患者が HCB に送り返された後に死亡した [1451]。
［医療化されたホテルは、危篤でない COVID-19 患者の、従来の入院の代替となる安全な

[1450] Kadri, S. S., et al. Association between caseload surge and COVID-19 survival in 558 U.S. hospitals, March to August 2020. Ann Intern Med 2021; 174: 1240-1251. https://doi.org/10.7326/m21-1213
[1451] Torrallard-Murphy, O., et al. Medical hotel as an alternative to hospital care for management of noncritical COVID-19. Ann Intern Med 2021; 174: 1338-1340. https://doi.org/10.7326/m21-1873

選択肢である。]

◎年齢群による異なる検査が年齢における発生率の差を説明するか否かを調べたオンタリオ州（カナダ）の人口ベースのコホート研究では、検査数，検査で確認された SARS-CoV-2 症例数，人口が、それぞれ電子データから取得し、発生率の人口統計学的及び一時的パターン，検査率，検査陽性率を陰性 2 項回帰モデルと標準化によって調べた。標準化比率における違いの発生源を同定し、メタ回帰によって検査補正標準化感染比率（SIRs）を計算した。観察された疾患発生率と検査率は最も高齢の年齢群で最も高く、20 歳未満の年齢群では顕著に減少した。性による発生率の違いは無かった。検査頻度を補正後、SIRs は小児と 70 歳以上の成人で最も低く、全体の人口と比較して、青年と 20 歳～49 歳の男性で顕著に高かった。検査で補正した SIRs は標準化陽性率比と高度に相関していて（Pearson 相関係数 0.87［95%CI : 0.68-0.95］，p<0.001）、抗体検査で見積もられたのと同様の症例同定率だった（26.7% vs 17.2%）[1452]。
［若い男性が SARS-CoV-2 感染のリスクが高い認識されていない集団である。］

＜セオドア・ルーズベルト号＞
☆☆SARS-CoV-2 の流行が勃発した米海軍原子力空母セオドア・ルーズベルト号の 4779 人の乗組員全員を最低 10 週間経過観察し、全員の rRT-PCR 検査結果を含む臨床的，人口統計学的データを使った研究では、乗組員は米国海軍の海上勤務の標準に合致して、概して若く（平均年齢 27 歳）、健康だった。流行勃発を通じて、1,271 人の乗組員（乗組員の 26.6%）が rRT-PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が陽性と判定され、1,000 を超える感染が最初の感染が確認されてから 5 週間以内に同定された。他の 60 人の乗組員で COVID-19 が疑われた（陽性の検査結果は無いが、州および準州疫学者会議の COVID-19 のクライテリアに合致する病態など）。検査で確定された感染乗組員では、76.9%（978/1,271）が陽性結果の出た時点では無症状で、55.0%が臨床経過の何処かの時点で症状が出た。疑いまたは確定 COVID-19 の 1,331 人の乗組員のうち、23 人（1.7%）が入院し、4（0.3%）が集中治療を受け、1 人が死亡した。限られたスペースで働いていた乗組員では、より感染するように見えた [1453]。

○米海軍空母セオドア・ルーズベルト号（USS TR）の感染では、下船した 4085 人の船員のうち、736 人（年齢の中央値 25 歳［IQR : 22-31］; 572 人［77.7%］が男性）が SARS-

[1452] Fisman, D. N., et al. COVID-19 case age distribution: Correlation for differential testing by age. Ann Intern Med 2021; 174: 1430-1438. https://doi.org/10.7326/m20-7003
[1453] Kasper, M. R., et al. An outbreak of Covid-19 on an aircraft carrier. N Engl J Med 2020; 383: 2417-2426. https://doi.org/10.1056/nejmoa2019375

CoV-2 と診断され、隔離された（2020 年 3 月 31 日～4 月 15 日）。590 人（80.2%）は無症状と診断され、症状の持続期間の中央値は 7 日（IQR：5-11）だった。146 人の船員（19.8%）は研究期間を通じて無症状のままだった。咳は 677 人・日（13.6%），風邪様症状は 483 人・日（9.7%），不眠は 463 人・日（9.3%），頭痛は 438 人・日（8.8%），味覚消失は 393 人・日（7.9%），熱（口腔内が華氏 100 度以上）65 人・日（1.3%）だった。臨床的転帰については、研究期間内に、729 人の船員が院外で隔離のままで、6 人が入院し、1 人が死亡した。感染は 3 月 11 日に最初の症例が確認され、3 月 23 日から連日（3 月 25 日は 7 人）10 人以上の新症例が確認され、ピークの 3 月 30 日には 30 の新症例が確認されていた [1454]。

（３）後遺症

☆☆☆COVID-19 の急性期後の帰結については包括的に明らかにされていない。セント・ルイスの研究者は、米国退役軍人部の国家的健康データベースを用い、COVID-19 の 30 日生存者における診断（379 の診断カテゴリー），投薬（380 の投薬クラス），検査（62 の臨床検査）での異常を含む結果について 6 ヶ月目の発生率を調べた。初めに、診断後少なくとも 30 日生存した入院していない COVID-19 患者 73,435 人と、入院していない COVID-19 でない 4,990,835 人を解析した。最初の 30 日の疾患を超えて、COVID-19 患者は死亡（ハザード比［HR］1.59［95%CI：1.46-1.73］）と医療資源の利用（外来受診 HR 1.20［1.19-1.21］）の高いリスクがあった。高次元の解析により、COVID-19 患者に呼吸器系と神経系，神経認知疾患，精神疾患，代謝疾患，心血管疾患，消化管疾患，不快感，疲労，筋骨格痛，貧血などの発生を認めた。また、鎮痛剤（オピオイドと非オピオイド），抗うつ剤，抗不安薬，降圧剤，経口血糖降下薬などの幾つかの医薬品の使用頻度や、多臓器の系統での検査の異常所見の増加を認めた。また、入院後少なくとも 30 日生存した COVID-19 入院患者 13,654 人とインフルエンザ入院患者 13,997 人の解析においても、最初の 30 日の疾患を超えて、COVID-19 入院患者は死亡（ハザード比［HR］1.51［95%CI：1.30-1.76］）と医療資源の利用（外来受診 HR 1.12［1.08-1.17］）の高いリスクがあり、また、呼吸器系と神経系，神経認知疾患，精神疾患，代謝疾患，心血管疾患，消化管疾患，不快感，疲労，貧血などの発生がより多かった。事前に特定した列挙された結果の解析では、リスクの勾配は急性 COVID-19 の重症度（非入院，入院，ICU への入院）によって上昇していた [1455]。

［急性疾患を超えて、COVID-19 生存者では、肺から肺外臓器形容に渡る相当の健康損失の負荷が認められた。］

[1454] G. R. Alvarado, et. al. Symptom characterization and outcomes of sailors in isolation after a COVID-19 outbreak on a US aircraft carrier. JAMA Netw Open 2020; 3: e2020981. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20981

[1455] Al-Aly, Z., et al. High-dimensional characterization of post-acute sequalae of COVID-19. Nature 2021; 594: 259-264. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9

☆☆武漢の或る病院を 2020 年 1 月 7 日～5 月 29 日に退院した確定された COVID-19 患者についての前向き・後ろ向き両方向のコホート研究では、COVID-19 で退院した 2469 人の患者から 736 人が除外された後、1733 人が対象となった。患者の年齢の中央値は 57.0 歳（IQR：47.0-65.0）で、897 人（52%）は男性だった。経過観察研究は 2020 年 6 月 16 日～9 月 3 日に行われ、発症後の経過観察期間の中央値は 186.0 日（175.0-199.0）だった。疲労や筋肉の弱さ（63%，1038/1655），不眠（26%，437/1655），脱毛（22%，359/1655）が最も多い症状だった。不安や抑うつは 23%（367/1617）の患者で報告された。6 分歩行距離の中央値が正常域の下限を下回る割合は重症度スケール 3 の患者では 24%，重症度スケール 4 の患者では 22%，重症度スケール 5-6 の患者では 29%だった。肺機能検査で拡散障害のある患者の対応する割合は、重症度スケール 3 で 22%，スケール 4 で 29%，スケール 5-6 で 56%で、CT スコアの中央値は重症度スケール 3 で 3.0（IQR：1.0-5.0），スケール 4 で 4.0（3.0-5.0），スケール 5-6 で 5.0（4.0-6.0）だった。多変量補正の後、拡散障害については、スケール 4 ではスケール 3 に対して患者のオッズ比（OR）は 1.61（95%CI：0.80-3.25）、スケール 5-6 ではスケール 3 に対して 4.60（1.85-11.48）；不安と抑うつについては、スケール 4 ではスケール 3 に対して OR 0.88（0.66-1.17），スケール 5-6 ではスケール 3 に対して 1.77（1.05-2.97）；疲労または筋肉の弱さについては、スケール 4 ではスケール 3 に対して 0.74（0.58-0.96），スケール 5-6 ではスケール 3 に対して 2.69（1.46-4.96）だった。経過観察で血液の抗体を調べた 94 人では、陽性率（96.2%対 58.5%）と中和抗体の抗体価の中央値（19.0 対 10.0）は急性期と比較して有意に低下していた。急性期に急性腎傷害の無く、GFR 予測値（eGFR）が 1.73 m2 当たり 90 mL/min 以上だった 822 人の患者のうち 107 人では、経過観察では eGFR が 90 mL/min 未満だった [1456]。
［経過観察磨に死亡した患者，精神病・認知症・再入院のために経過観察が困難な患者，併存する変形性関節症で自由に動けない人や脳卒中や肺梗塞のために退院前後から動けない人，研究に参加したくない人，接触出来なかった人，武漢外の住民や介護施設の入居者は全て研究対象から除外された。］

☆☆イングランドの NHS の病院に COVID-19 で入院し 2020 年 8 月 31 日までに退院した 47,780 人の患者（平均年齢 65 歳，55%が男性）を、イングランドの約 50 万人の中から 10 年間の電子医療情報の個人的・臨床的特徴について厳格に対照として適合させた後ろ向きコホート研究では、平均して 140 日を超える経過観察で、急性 COVID-19 後に退院した患者の 3 分の 1 が再入院していて（14,060/47,780）、10 人に 1 人以上（5,875）が退院後に死亡していて、それらは、適合させた対照群と比較して、それぞれ、4 倍及び 8 倍大きい割合だった。呼吸器疾患（p<0.001），糖尿病（p<0.001），心血管疾患（p<0.001）の割合も COVID-

[1456] Huang, C., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet 2021; 397: 220-232. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8

19 患者で有意に高く、それぞれ 1000 人年当たり 770（95%CI：785-783），127（122-133），126（121-131）診断だった。率比は 70 歳以上より 70 歳未満で、白人より少数民族で大きく、最も大きな差異が認められたのは呼吸器疾患で、70 歳未満での 10.5（95%CI：9.7-11.4）に対し 70 歳以上では 4.6（4.3-4.8）、非白人の 11.4（9.8-13.3）に対し白人では 5.2（5.0-5.5）だった [1457]。

［COVID-19 後に退院した患者では、一般人口において期待されるリスクと比較して、他臓器障害が高い割合だった。リスクの上昇は高齢者だけではなく、民族間で同様ではなかった。COVID 後症候群の診断，治療，予防は、臓器や疾患特異的ではなく、統合的な把握が必要であり、リスク因子を確立するため至急研究が必要である。］

☆☆2020 年 1 月 7 日～5 月 29 日に武漢の或る病院から退院した COVID-19 生存者について、COVID-19 で入院した患者の発症後 6 ヶ月後と 12 ヶ月後の結果を包括的に比較した中国の両方向の（前向き及び後ろ向きの ambidirectional）コホート研究では、6 ヶ月と 12 ヶ月の経過観察受診時に、生存者は症状と健康関連 QOL（HRQoL）に関する質問を受け、身体検査，6 分間歩行，臨床検査を受けた。彼等は 12 ヶ月後の受診時に、退院後の医療の使用仕事の状態について報告を求められた。6 ヶ月時点で肺機能検査を完了しているか、または肺の放射線画像異常のある生存者は、12 ヶ月後に対応する検査を行った。年齢，性，併存症で適合させた非 COVID-19 患者（対照）が質問を受け、症状の有病率と HRQoL を評価するために回答した。主要評価項目は、症状，修正英国医学研究カウンシル（mMRC）スコア，HRQoL，6 分間歩行距離（6MWD）だった。多変量補正ロジスティック回帰モデルを用い、12 ヶ月の結果のリスク因子を評価した。1276 人の COVID-19 生存者が両方の受診を終えた。患者の年齢の中央値は 59.0 歳（IQR：49.0-67.0）で、681 人（53%）は男性だった。経過観察期間の中央値は発症後 6 ヶ月目の受診が 185.0 日（IQR：175.0-198.0），発症後 12 ヶ月目の受診が 349.0 日（337.0-361.0）だった。少なくとも 1 つの後遺症のある患者の割合は、6 ヶ月での 68%（831/1227）から 12 ヶ月での 49%（620/1272）に減少した（p<0.0001）。mMRC スコア 1 以上の呼吸困難の患者の割合は 6 ヶ月受診時の 26%（313/1185）から 12 ヶ月受診時の 30%（380/1271）に僅かに増加した（p=0.014）。更に、より多くの患者が 12 ヶ月受診時に不安や抑うつを訴えた（12 ヶ月受診時は 26%［331/1271］vs 6 ヶ月受診時は 23%［274/1187］，p=0.015）。6 ヶ月と 12 ヶ月の間で 6MWD に有意な違いは無かった。COVID-19 前に雇用されていた患者の 88%（422/479）が 12 ヶ月時点で元の仕事に戻っていた。男性と比較して、女性で疲労と筋力低下（1.43［95%CI：1.04-1.96］），不安と抑うつ（2.00［1.48-2.69］），拡散障害（2.97［1.50-5.88］）のオッズが上昇していた。適合させた COVID-19 生存者では、対照者と比較して、12 ヶ月時点での移動，疼痛と不快，

[1457] Ayoubkhani, D., et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. BMJ 2021; 372: n693. https://doi.org/10.1136/bmj.n693

不安または抑うつ，より多くの症状の数があった[1458]。
［COVID-19 生存者の多くは、1 年目の経過観察の間に、良好な身体的・機能的回復をしており、元の仕事と生活に戻っていた。COVID-19 の生存者の健康状態では、12 ヶ月時点では、対照者と比較すると、未だに低かった。］

☆2020 年 4 月 21 日～5 月 29 日に登録された 143 人の COVID-19 の急性期後の患者を対象としたローマの大学の研究では、患者は最初の COVID-19 の症状の後平均 60.3 日（SD 13.6）調査され、評価時において、COVID-19 関連の症状が全く無かったのは 18 人（12.6%）だけで、32%が 1 つか 2 つの、55%が 3 つ以上の症状があった。熱や急性疾患の兆候・症状は、どの患者にも無かった。44.1%の患者で、生活の質の悪化が認められた。高い割合の患者が、疲労（53.1%），呼吸困難（43.4%），関節痛（27.3%），胸痛（21.7%）を報告した[1459]。
［研究対象となった患者（19-84 歳）の平均年齢（SD）は 56.5 歳（14.6），53 人（37%）が女性。入院中、72.7%の患者が間質性肺炎の所見があり、平均入院期間（SD）は 13.5 日（9.7）で、21 人（15%）が非侵襲的換気療法を、7 人（5%）が侵襲的人工呼吸を受けた。患者は WHO の隔離中止のクライテリアを満たし、登録時に RT-PCR 検査陰性を確認。］

☆2020 年 3 月 1 日～5 月 29 日にフランスの大学病院に入院した COVID-19 生存者についての前向き非比較コホート研究では、2020 年 7 月 15 日～9 月 18 日に退院後 4 ヶ月の電話での評価が行われた。関係する症状のある患者と ICU に入院した全患者は外来受診での更なる評価のために招集された。電話では、Q3PC 認知スクリーニング質問と症状のチェックリストが評価された。外来受診では、患者肺機能検査，肺 CT スキャン，心理測定や認知検査（36 事項 Short Form Health Survey と 20 事項 Multidimensional Fatigue Inventory を含む），ICU に入院していた患者や現在の症状を報告する患者ではエコーを行った。834 人の対象患者のうち、478 人が電話で評価を受けた（年齢の中央値［SD］61 歳［16］; 201 人の男性と 277 人の女性）。電話調査の間に、244 人（51%）の患者が COVID-19 前には無かった少なくとも 1 つの症状を訴えた。31%で疲労，21%で認知症状，16%で新たに発生した呼吸困難だった。更に、ICU に入った 142 人患者のうちの 97 人を含む 177 人（37 人）の患者が評価を受けた。20 項目の多次元疲労目録スコア（n=130）の中央値は動機の減少について 4.5（IQR : 3.0-5.0）、精神的疲労（可能な範囲 1［最も良い］から 5［最も悪い］）について 3.7（IQR : 3.0-4.5）だった。36 項目の短い形式の健康調査（n=145）の中央値は、身体的問題のために限られた役割のサブスケールについて 25（IQR : 25.0-75.0）だった（可能な範囲 0［最も良い］から 100［最も悪い］）。36 事項 Short Form Health Survey のスコ

[1458] Huang, L., et tal. 1-year outcomes in hospital surviors with COVID-19: a longitudinal cohort study. Lancet 2021; 398: 747-758. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01755-4
[1459] Carfi, A., et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA 2020; 324: 603-605. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603

ア（n=145）は「身体的問題のために役割が制限される」（可能な範囲 0［最も良い］から 100［最も悪い］）のサブスケールが 25（IQR：25.0-75.0） だった。CT による肺の異常は 171 人の患者のうち 108 人（63%）で認められ、主として微かなスリガラス状陰性だった。繊維化病巣は 171 人の患者の 33 人（19%）に認められ、1 人の患者以外の全員では肺実質の 25%未満だった。繊維化病巣は ARDS の生存者 49 人のうち 19 人（39%）に認められた。94 人の ICU に入院していた患者のうち、不安，抑うつ，心的外傷後症状がそれぞれ 23%，18%，7%に認められた。左室駆出率は 83 人の ICU 患者のうち 8 人（10%）で 50%未満だった。新規発症の腎疾患が 2 人の ICU 患者に認められた。抗体は 177 人の外来患者のうち 172 人（97%）に認められた[1460]。
［COVID-19 による入院後 4 ヶ月での患者コホートでは、以前無かった症状が頻繁に報告され、肺 CT での異常は検査を受けた人で一般的だった。］

☆米国の大規模ヘルスプランの 3 つの統合されたデータソース（大規模な全国行政請求データベース、外来検査データベース、入院患者データベース）を用いた、18～65 歳の成人における SARS-CoV-2 感染の急性期後の臨床的後遺症の超過リスクと相対的ハザードを評価するための後ろ向きコホート研究では、2019 年 1 月から SARS-CoV-2 感染の診断となるまでの間に持続的にヘルスプランに登録していた 18～65 歳の者を対象とし、SARS-CoV-2 に感染した個人に傾向スコアを適合させた 3 つの比較群（2020 年の比較群，過去の 2019 年の比較群，ウイルス性の下気道疾患を有する過去の比較群）を用いて解析した。ICD-10（国際疾病分類第 10 版）のコードを用い、SARS-CoV-2 感染の急性期以降の臨床的後遺症が 50 以上特定された。感染の急性期から 4 ヶ月後の超過リスクと Bonferroni 補正 95%信頼区間を伴うハザード比が計算された。SARS-CoV-2 に感染した 65 歳以下の者のうち 14%（27,074/193,113）に、疾患の急性期以降において医学的加療を要する臨床的後遺症が新規に 1 つ以上出現しており、これは 2020 年の比較群と比べて 4.95%高かった。急性期以降に見られた SARS-CoV-2 感染に起因すると考えられる特異的な新規の後遺症（慢性呼吸不全，心筋梗塞，凝固能亢進，脳症，末梢神経障害，健忘［記憶障害］，糖尿病，肝機能異常，心筋炎，不安，倦怠感など）のリスクは、3 つの比較群より有意に高かった（すべて p<0.001）。SARS-CoV-2 感染による有意なリスク差は 100 人当たり 0.02～2.26（全て p<0.001）で、ハザード比は 2020 年の比較群と比較して 1.24～25.65 だった[1461]。

[1460] The Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. JAMA 2021; 325: 1525-1534. https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331

[1461] Daugherty, S. E., et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. BMJ; 373: n1098. https://doi.org/10.1136/bmj.n1098

［SARS-CoV-2 感染の急性期以降に、他のウイルス性疾患ではあまり認められない特異的タイプの後遺症を含む、新しい臨床的後遺症の超過リスクが示された。高齢で、持病があり、COVID-19 のために入院した人ではリスクが最も高かったが、若年者（50 歳以下）で、持病がなく、COVID-19 で入院していない人でも臨床的後遺症を新規に発症するリスクの増加が認められた。］

☆長く続く COVID-19 の症状（いわゆる「長引く COVID」）の報告が出て来たが、発生率やリスク因子や病気の早い段階で長引く経過を予測できるかどうかは、明らかではない。欧米の研究者は、COVID-19 症候研究アプリで前向きに症状を自己報告する、COVID-19 に罹患した 4,182 症例のデータを解析した。全部で 558 人（13.3%）の参加者が≧28 日持続する症状を報告していて、189 人（4.5%）は≧8 週で、95 人（2.3%）は≧12 週だった。長引く COVID の特徴は、疲労，頭痛，呼吸困難，無嗅症の症状で、年齢や BMI が上がるほど多く、女性で多かった。病気の最初の 1 週間に 5 つ以上の症状があることは、長引く COVID と相関した（オッズ比 3.53［95%CI : 2.76-4.50］）。短い COVID と長引く COVID を 7 日目に鑑別する簡素なモデル（全標本数 n=2,149）は、SARS-CoV-2 陽性の 2,472 人の独立した標本で複製において受信者操作特性曲線の AUC は 76%だった。このモデルは、予防や治療の臨床試験において、また、教育やリハビリテーション・サービスを計画するために、長引く COVID のリスクがある人を同定するのに活用できると考えられる [1462]。

☆データベースに貢献しているイングランドの 1392 人の一般医（general ptractitioner : GP）において、COVID-19 で入院した患者及び市中で管理された患者の、または急性 COVID-19 後の後遺症のための GP の受診率と、その経時的及びワクチン接種後の変化を調べた人口ベースの研究では、2020 年 8 月 1 日～2021 年 2 月 14 日に COVID-19 の診断のある 456,002 人の参加者が診断の 2 週間以内に病院に入院するか、市中で管理され、最大 9.2 ヶ月まで経過観察された。陰性対照者は COVID-19 でない人（n=38,511）とパンデミック前のインフルエンザの患者（n=21,803）だった。主要評価項目は、コックス回帰とヘルスケアの利用についての負の 2 項回帰を用いた、COVID-19 感染の前後の、入院患者と市中で管理された患者で別々の、新たな症状，疾患，ヘルスケアの使用についての GP の受診率の比較だった。解析は、陰性対照者とインフルエンザ・コホートについて繰り返された。市中の患者については、結果は COVID-19 の診断後経時的にも調べられ、負の 2 項回帰を用いて、COVID-19 感染後に症状のあった患者については、ワクチン接種の前後を比較した。陰性対照者とインフルエンザ・コホートと比較して、市中の患者（n=437,943）は多数の後遺症について有意に高い GP 受診率で、最も多いのは、嗅覚・味覚の消失または両方（補正ハザード比 5.29［95%CI : 3.89-7.17］, p<0.001）, 静脈血栓塞栓症（3.35［2.87-3.91］,

[1462] Sudre, C. H., et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med 2021; 27: 626-631. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y

p<0.001)，肺線維症（2.41［1.37-4.25］，p=0.002)，筋痛（1.89［1.63-2.20］，p<0.001）で、また、感染前の 12 ヶ月と比較して COVID-19 診断後はヘルスケアの利用も多かった。絶対的割合については、市中患者の COVID-19 後 4 週間以上で最も多い転帰は関節痛（2.5%)，不安（1.2%)，非ステロイド抗炎症剤の処方（1.2%）だった。入院患者（n=18,059）も多数の後遺症のため、GP の受診率が有意に高く、最も多いのは、静脈血栓塞栓症（16.21［11.28-23.31］，p<0.001)，嘔気（4.64［2.24-9.21］，p<0.001)，パラセタモルの処方（3.42［2.67-4.38］，p<0.001)，腎不全（3.42［2.67-4.38］，p<0.01）で、また、感染前の 12 ヶ月と比較して COVID-19 診断後はヘルスケアの利用も多かった。絶対的割合については、入院患者の COVID-19 後 4 週間以上で最も多い転帰は静脈血栓塞栓症（3.5%)，関節痛（2.7%)，息切れ（2.8%）だった。市中患者では、不安と抑うつ，腹痛，下痢，全身の痛み，嘔気，胸部圧迫感，耳鳴りは、経過観察を通じて持続していた。市中患者では、COVID-19 のための 1 回目のワクチン接種後は、ワクチン接種前と比較して、全症状，処方，ヘルスケアの使用，についての GP 受診率は低下したが、神経病理学的疼痛，認知障害，強い鎮静剤，パラセタモルの使用は、そうではなかった。GP の受診率は、虚血性心疾患，喘息，胃食道疾患についても低下した [1463]。

［急性 COVID-19 後に後遺症のための GP 受診率は、COVID-19 で入院していた患者と市中で管理された患者では異なっていた。市中の患者では、幾つかの後遺症のための率は経時的に低下したが、不安や抑うつなどの他の症状は持続した。この群では、ワクチン接種後、幾つかの転帰の率は低下した。］

☆COVID-19 の診断の 6 ヶ月後の患者における神経学的・精神医学的診断の発生率と相対リスクを調べるため、英米の研究者は、8100 万人の医療情報データを用い、後ろ向きコホート研究とイベントまでの時間の解析を行った。主要解析のコホートは COVID-19 と診断された患者で、1 つの適合対照コホートはインフルエンザと診断された患者で、もう 1 つの適合コホートは、同じ時期にインフルエンザを含む何らかの呼吸器感染症と診断された患者だった。COVID-19 と診断された患者や SARS-CoV-2 が検査陽性の患者は対照コホートから除外された。全コホートは、10 歳以上で、2020 年 1 月 20 日またはそれ以後に指標イベントがあり、2020 年 12 月 13 日に生存している患者を対象としていた。COVID-19 診断確定後 6 ヶ月での 14 の神経学的・精神医学的結果（脳内出血；脳梗塞；パーキソン病；ギラン・バレ症候群；神経，神経根，神経叢の疾患；神経筋接合部と筋肉の疾患；全脳症；認知症；精神，ムード，不安の障害［群と個別］；薬物使用疾患；無嗅症）の発生率を推計した。Cox モデルで、これらの発生率をインフルエンザと他の呼吸器感染症の患者の傾向スコアを適合させたコホートと比較した。これらの推計値が、入院や集中治療室（ITU）入室で

[1463] Whittaker, H. R., et al. GP consultation rates for sequelae after acute covid-19 in patients managed in the community or hospital in the UK: population based study. BMJ 2021; 375: e065834. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065834

代理される COVID-19 の重症度と全脳症（せん妄と関連と関連疾患）により、どのように影響されるかを調べた。コホート間の結果の違いの強さを、異なるシナリオにおける解析を繰り返して調べた。神経学的・精神学的結果のベンチマークとして、主要コホートを、同時期に付加的な指標イベントと診断された患者の 4 つのコホート（皮膚感染，尿路結石，大きな骨の骨折，肺塞栓）と比較した。COVID-19 と診断された 236,379 人の患者の中で、6 ヶ月後の神経学的・精神医学的診断の推計発生率は 33.62%（95%CI：33.17-34.07）で、12.84%（12.36-13.33）は初めてそれらの診断を受けた。ITU に入院した患者では、診断の推計発生率は 46.42%（44.78-48.09）で、最初の診断だったのは 25.79%（23.50-28.25）だった。個々の診断についての研究結果は、全 COVID-19 コホートでの推計発生率は頭蓋内出血 0.56%（0.50-0.63），脳梗塞 2.10%（1.97-2.23），パーキンソン病 0.11%（0.08-0.14），認知症 0.67%（0.50-0.75），不安症 17.39%（17.04-17.74），精神障害 1.40%（1.30-1.51）だった。ITU に入室した群では、推計発生率は頭蓋内出血 2.66%（2.24-3.16），脳梗塞 6.29%（6.17-7.76），パーキンソン病 0.26%（0.15-0.45），認知症 1.74%（1.31-2.30），不安症 19.15%（17.90-20.48），精神障害 2.77%（2.31-3.33）だった。多くの診断カテゴリーで、インフルエンザの患者（全ての診断についてハザード比［HR］1.44［95%CI：1.40-1.47］；最初の診断について 1.78［1.68-1.89］）や他の呼吸器感染症（全ての診断について 1.16［1.14-1.17］：最初の診断について 1.32［1.27-1.36］）の患者より、CIVID-19 の患者でより多かった。発生率と同様に、HRs はより重症の COVID-19 の患者の方が高かった（例えば、ITU 入室患者とそうでない患者を比較すると、全診断について 1.58［1.50-1.67］；最初の診断について 2.87［2.45-3.35］）。結果は様々な感受性解析や 4 つの付加的な健康イベントに対するベンチマークについて堅固だった [1464]。

［COVID-19 感染後 6 ヶ月の実質的な神経学的・精神医学的病態の根拠を提供した。リスクは重症 COVID-19 の患者で最大だったが、重症者だけではなかった。］

◎2020 年 1 月 1 日～2021 年 3 月 11 日に公刊された COVID-19 感染後の持続的な症状（診断，発症，入院後少なくとも 60 日、または急性疾患からの回復や退院後少なくとも 30 日持続する患者の症状）について調べた研究の体系的レビューでは、全部で 1974 の記録が同定され、そのうち 1274 の論文のタイトルと要約をスクリーニングした。重複や除外を除いた後、92 の論文の全文を登録可能かどうか審査した。47 の研究が登録可能と判断され、84 の臨床徴候や症状を報告している 45 の研究が体系的レビューの対象となった。全部で 9751 人の参加者のうち、5266 人（54.0%）が男性で、45 研究のうち 30 は、年齢の平均または中央値は 60 歳未満だった。16 の研究では、多くが以前入院していた患者から成る研究であるが、少なくとも 1 つの持続的な症状を経験する人の割合の中央値は 72.5%（IQR：55.0-

[1464] Taquet, M., et al. 6-month neurological and psychiatiric outcomes in 236,379 surviviors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry 2021: 8; 416-427. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5

80.0）だった。最も頻繁に起こっている症状は息切れまたは呼吸困難（26 研究；頻度の中央値 36.0%［IQR：27.6-50.0］），疲労感または消耗（25 研究；40.0%［IQR：31.0-57.0］），睡眠障害または不眠症（8 研究；29.4%［IQR：24.4-33.0］）だった。研究の設計と質には広い違いがあり、解釈の含意があって、頻繁に直接の比較や組み合わせの限界があった。主要な設計の違いには、患者の人口，0 時の定義（例えば、経過観察期間の開始），経過観察の長さ，疾患の重症度を含む帰転の定義などがあった[1465]。

◎英国の国立医療技術評価機構（NICE）は急性 COVID-19 感染後の持続的な諸症状を COVID-19 後症候群と命名した。これは更に、感染後 3 週間を超えて症状の持続している急性 COVID-19 後症候群と、12 週を超えて持続している慢性 COVID-19 後症候群に分類される。急性及び慢性の COVID-19 後症候群の臨床的特徴の発生を詳しく調べ、可能性のある予測因子を同定することを目的とした体系的レビューとメタ解析では、最終検索日は 2021 年 3 月 6 日で、全ての前の日付の公刊された論文が対象とされた。部分的なメタ解析の方法が行われ、急性及び慢性 COVID-19 後症候群の特徴を定量化した。研究の質は、特異的なバイアスのリスクの評価方法で審査された。全部で 43 の研究がクライテリアに適合し、そのうち、38 をメタ解析に用いた。疲労感（0.37），呼吸困難（0.35），不安（0.29）が急性 COVID 後症候群で最も多い症状で、疲労感（0.48），睡眠障害（0.44），呼吸困難（0.39）が慢性 COVID-19 後症候群で最も多い症状だった。COVID-19 後症候群の予測因子に関する研究は 5 つだけで、結果は一貫していなかった。利用可能なエビデンスは一般に低い質で、相当なバイアスのリスクがあり、観察研究のデザインだった[1466]。

◎2020 年 3 月 18 日～5 月 15 日にジュネーヴ大病院で SARS-CoV-2 検査陽性だった症候性の患者を、診断後 30 日～45 日及び 7 ヶ月～9 ヶ月で、自己報告調査と電話インタビューで外来で経過観察した研究では、ベースラインのインタビューに答えた 629 人の参加者のうち、410 人が SARS-CoV-2 診断後 7 ヶ月～9 ヶ月の経過観察を完了した。39.0%が症状の残存を報告していた。疲労（20.7%）が最も多い症状で、次いで味覚または嗅覚の消失（16.8%），呼吸困難（11.7%），頭痛（10.0%）だった[1467]。
［SARS-CoV-2 感染後の症状の残存は、外来で経過観察された、そうでなければ若くて健康な人でも多かった。］

[1465] Nasserie, T., et al. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19. A systematic review. JAMA Newtwork Open 2021; 4: e211417. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11417
[1466] Iqbal, F. M., et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2021; 36: 100899. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100899
[1467] Nehme, M., et al. Prevalence of symptoms more than seven months after diagnosis of symptomatic COVID-19 in an outpatient setting. Ann Intern Med 2021; 174: 1252-1260. https://doi.org/10.7326/m21-0878

◎オンラインでの質問により COVID-19 感染 8 ヵ月後の自己報告の記憶問題（memory problem）を調べたオスロ大学の研究では、①ノルウェーの 4 つの大規模認証検査所で SARS-CoV-2 の臨床検体検査を受けたか、②ノルウェーの人口から無作為に選択された（検査は受けていない）13,001 人のコホートを 8 ヵ月追跡した。平均年齢（SD）は 47 歳（14.3）で、8642 人（66%）は女性だった。ベースラインから平均 257 日（SD 32）の経過観察で、13,001 人中 9705 人（75%）が応答し、SARS-CoV-2 陽性群の 651 人の参加者のうち 72 人（11%）が記憶問題を報告した。対照的に、SARS-CoV-2 陰性群の 5712 人中 254 人（4%）または検査されていない 3342 人の参加者のうち 80 人（2%）が記憶問題を報告した。多変量ロジスティク回帰モデルでは、ベースラインでの SARS-CoV-2 陽性は、検査されていない無作為に選択された群と比較して、8 ヵ月経過観察における記憶問題の報告と強く相関していた（オッズ比［OR］4.66［95%CI：3.25-6.66］）。経過観察において、SARS-CoV-2 陽性群の 649 人の参加者のうち 267 人（41%）が 1 年前と比較して明らかな健康状態の悪化を報告していたが、SARS-CoV-2 陰性群の 651 人中 81 人（12%）も集中力の問題を報告していた。更に、記憶問題を報告した SARS-CoV-2 陽性群の 72 人中 59 人（82%）は、健康状態の悪化を報告していた。抑うつ感覚，意欲減退，疼痛は、2 群間で相対的に同等だった[1468]。

◎COVID-19 の成人患者の退院後の長期症状を調べた英国の前向き多施設コホート研究では、SARS-CoV-2 感染の 327 人の入院患者を退院後少なくとも 3 ヵ月の時点で前向き多施設コホート研究に募集した。主要評価項目は、新たな症状，障害（Washington group の short scale），息切れ（MRC Dyspnea scale），QOL（EQ5D-5L）だった。参加者の 55%は完全に回復していないと感じると報告した。93%は持続する症状を報告し、疲労が最も多く（83%），次いで息切れ（54%）だった。47%は MRC dyspnea scale の少なくとも 1 グレードの増加を報告した。新たなまたは悪化した障害は 24%の参加者によって報告された。EQ5D-5L 要約インデックスは急性期の疾患後に有意に悪化していた（0～1 のスケール上で中央値 0.1 ポイントの差異［IQR：-0.2-0.0］）。50 歳以下の女性は、同年齢の男性と比較して、回復したと報告する割合が 5 倍少なく（補正 OR 5.09［95%CI：1.64-15.74］），4 倍大きな障害を起こし易く（4.22［1.12-15.94］），7 倍息切れを起こし易かった（7.15［2.24-22.83］）[1469]。

［後遺症は若く、以前は健康だった労働世代の成人、特に若い女性で多く認められた。］

[1468] Søraas, A., et al. Self-reported memory problems 8 months after COVID-19 infection. JAMA Netw Open 2021; 4: e2118717. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.18717

[1469] Sigfrid, L., et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. Lancet Reg Health Eur 2021; 8: 100186. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100186

◎最近の研究では、一部の COVID-19 患者は息切れ慢性的な疲労などの持続的な症状に苦しむことが分かっているが、これらの患者における長期的な免疫応答は良く分かっていない。英国の研究者は、急性期（入院後 7 日以内の採血，n=58）と 3～6 ヶ月の回復期（回復期の 53 日目～180 日目，n=83；2 回採血の場合 67 日目～180 日目、その後 20 日目～113 日目［最も遅い 2 回目の採血は 201 日目］）の間の COVID-19 入院患者の B 細胞と T 細胞の表現型と特徴を調べた。重症 COVID-19 の急性期における B 細胞の割合の重要な変化を同定し、B 細胞区画の中の不均衡が COVID-19 の重症度に貢献すると考えられた。特に、重症 COVID-19 患者では、移行期 B 細胞が消失し、2 重陰性（CD27-IgD-）の記憶 B 細胞が増殖していた。更に、B 細胞では急性期の IL-6 産生増加を伴う機能変化が認められたが、回復期の患者では臨床的帰結にかかわらす IL-6+B 細胞の頻度は戻っていた。急性 COVID-19 の患者の B 細胞は、トル様受容体の活性化に応答した IL-6／IL-10 サイトカイン不均衡を呈し、それは炎症促進性の表現型へ向かって偏していた。興味あることに、B 細胞の IL-10 産生は、悪い臨床的帰結の患者と比較して、良好な帰結の患者で高く、IL-10+B 細胞の回復は肺病理の寛解と関係していた。これと並んで、急性 COVID-19 患者の CD4+T 細胞区画の変化も認め、特に、濾胞性ヘルパーT 細胞（Tfh）の増加は回復期には回復していた。対照的に、回復期の患者からの T 細胞では、CD8+T 細胞で明らかな細胞傷害性プログラムの持続と 1 型サイトカインと IL-17 の上昇を伴う変化が続いていた。入院の既往のある COVID-19 患者の退院後 6 ヶ月までの経過観察においてリンパ球の変化を詳細に調べ、異なるリンパ球表現型に基づき、i）細胞傷害性 T 細胞と 1 型サイトカイン産生の増加，ii）IgA+及び IgG+記憶 B 細胞の高い割合，iii）輸送分子（trafficking molecules）の高い発現とナイーヴな B 細胞と T 細胞の割合の増加、という 3 つの回復期患者のサブグループを同定したが、細胞傷害性 T 細胞と 1 型サイトカイン産生の増加のみられる回復者群では、経過観察において、肺 X 線検査での異常所見で定義される悪い臨床的帰結の患者が多かった[1470]。

［COVID-19 による入院に続く B 細胞と T 細胞の機能の変化は、長期間の免疫に影響し、回復期の COVID-19 患者で認められる持続する症状の原因となっていると考えられる。］

◎メイヨー・クリニックでは、高齢 COVID-19 回復者の病態生理学的・免疫的特性を高次元で調べ、局所的・全身的免疫プロファイルと、肺機能及び肺イメージとの相関を調べた。慢性的な肺の障害には持続的な呼吸器免疫変化が伴っていた。機能的な SARS-CoV-2 特異的記憶 T 及び B 細胞は、血液と比較して、感染部位で多かった。肺の免疫分画の詳細な評価では、調節不全となった呼吸器 CD8+T 細胞応答が、急性 COVID-19 後の障害された肺機能と相関していた。単一細胞転写産物解析では、呼吸器 CD8+細胞の病原的な可能性のあ

[1470] Shuwa, H. A., et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. Med 2021; 2: 720-735.E4. https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.03.013

るサブセットが、COIVID-19 後の持続的な組織病態に寄与していることが分かった[1471]。

☆COVID-19 の急性期後の後遺症（PASC：post-acute sequelae of COVID-19）は新たに出現した世界の危機である。しかし、PASC の定量的リスク因子と、それらの生物学的関係は良く分かっていない。米国の研究者は、309 人の COVID-19 患者の、最初の診断から回復期（2～3 ヶ月後）の、深いマルチ・オミクスの経時的な調査を、臨床データと患者の報告した症状と統合して行った。最初の COVID-19 診断時の 4 つの PASC 予測リスク因子を解明した。2 型糖尿病，SARS-CoV-2 RNA 血症，Epstein-Barr ウイルス血症，特異的自己抗体だった。初期の感染の間の潜在的 EB ウイルスや SARS-CoV-2 の再活性化が PASC に貢献していると考えられた。自己抗体は、抗 SARS-CoV-2 抗体と逆相関していた。消化管 PASC の患者では、SARS-CoV-2 特異的 CMV（サイトメガロウイルス）特異的 CD8+T 細胞が、COVID-19 からの回復期間に固有の動態を示した。症状と相関した免疫シグネチャーの解析では、異なる急性期重症度と PASC を展示する 4 つの疾病型への協調した免疫の極性化が明らかになった。PACS 因子間の免疫学的相関は経時的に減衰し、異なる回復期の免疫状態となることが分かった[1472]。
［COVID-19 診断における多くの PACS 因子の検出可能性は、新たに出現している慢性病態を理解するための早期の疾患測定の重要性を強調し、PACS 治療戦略を示唆する。］

☆SARS-CoV-2 感染の急性期後の 65 歳以上の成人における持続的及び新たな後遺症のリスクを調べた、匿名化された行政請求書と外来検査結果のデータベースを用いた米国の後ろ向きコホート研究では、2019 年 1 月から SARS-CoV-2 感染メディケア・アドバンスト・プランに継続的に加入していて処方薬がカバーされている人が、傾向スコアで COVID-19 出ない 3 群（2020 年の比較群［n=87,337］，2019 年の歴史的比較群［n=88,070］，下気道感染症の歴史的比較群［n=73,490］）と適合された。主要評価項目は、COVID-19 の診断後 21 日以上における、ICD-10 コードで決められた持続的及び新たな後遺症の存在だった。SARS-CoV-2 感染に起因する後遺症の超過リスクは、急性期後 120 日にリスク差とハザード比で計算された。急性期後の後遺症の発生率は、年齢，人種，性，患者が COVID-19 で入院したかどうかで解析された。SARS-CoV-2 と診断された人の中で、32%（276,698/87,337）が 1 つ以上の新たな、または持続的な臨床的後遺症のために受診していて、それは 2020 年比較群より 11%高かった。呼吸不全（患者 100 人当たりリスク差 7.55［95%CI：7.18-8.01］），疲労（5.66［5.03-6.27］），高血圧（4.43［2.27-6.37］），記憶障害（2.63［2.23-3.13］），腎傷害（2.59［2.03-3.12］），精神疾患の診断（2.50［2.04-3.04］），過剰凝固性（1.47［1.2-1.73］），

[1471] Cheon, I. S., et al. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae. Sci Immunol 2021; 6: eabk1741. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abk1741
[1472] Su, Y., et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. Cell 2022; 185: 881-895.E20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014

不整脈（2.19［1.76-2.57］）が、2020 年比較群と比較して最も大きいリスク差で、2019 年比較群との比較でも、同様の所見だった。しかし、ウイルス性下気道疾患群との比較では、呼吸不全，認知症，ウイルス後疲労だけでリスク差が上昇していて、それぞれ、患者 100 人当たり 2.39（95%CI：1.79-2.94），0.71（0.3-1.08），0.18（0.11-0.26）だった。入院を要した重症 COVID-19 の人は、全てではないが、ほとんどの臨床的後遺症の顕著な上昇したリスクがあった [1473]。
［SARS-CoV-2 感染の急性期後に 65 歳以上の成人で持続的及び新たな後遺症の過剰リスクが確認された。呼吸不全，認知症，ウイルス後疲労以外は、後遺症は、高齢者におけるウイルス性下気道疾患と類似していた。］

☆オランダの 11 の病院の ICU で治療を受けた COVID-19 患者の 1 年後の臨床転帰（身体的，精神的、認知的症状）を調べた探索的前向き多施設コホート研究では、COVID-19 の最初の急増期（2020 年 3 月 1 日～7 月 1 日）に 11 の ICU の 1 つに入院した後の、16 歳以上で退院後に生存している COVID-19 患者（N=452）が対象となった。患者は 1 年間経過観察され、最終経過観察の日は 2021 年 6 月 16 日だった。主要評価項目は自己報告の身体的症状（フレイル［臨床フレイル・スコア≧5］，疲労［疲労サブスケール・スコア≧27］，身体的問題），精神的症状（不安［病院不安抑うつ｛HADS｝サブスコア≧8］，抑うつ［HADS サブスコア≧8］，心傷性ストイレス症候群［11 スケール・インパクトの平均スコア≧1.75］），認知的症状（認知失敗質問－14 スコア≧43）の ICU 治療後 1 年の、検証された質問で測定された発生だった。452 人の資格ある患者のうち、301 人（66.8%）が対象とでき、246 人（81.5%）の患者（平均年齢［SD］61.2 歳［9.3］，176 人［71.5%］が男性，ICU 入院期間の中央値 18 日［IQR：11-32］）が 1 年経過観察質問を完了した。COVID-19 のための ICU での治療の 1 年目に、身体的症状は 245 人の患者のうち 182 人（74.3%［95%CI：68.3-79.6］）によって報告され、精神的症状は 244 人の患者うち 64 人（26.2%［20.8-32.2］）によって報告され、認知的症状は 241 人の患者のうち 39 人（16.2%［11.8-21.5］）によって報告された。最も頻繁に報告された新たな身体的問題は弱くなった状態（weakened condition）（95/244［38.9%］），関節の硬さ（64/243［26.3%］），関節痛（62/243［25.5%］），筋肉の弱さ（60/242［24.8%］），筋痛（52/244［21.3%］）だった [1474]。

☆☆急性 COVID-19 の心血管合併症はよく解明されているが、COVID-19 の急性期後の心血管系の症状は未だ包括的には理解されていない。セントルイスの研究者は、米国退役軍人

[1473] Cohen, K., et al. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the post-acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. BMJ 2022; 376: e068414. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068414
[1474] Heesakkers, H., et al. Clinical outcomes among patients with 1-year survival following intensive care unit treatment for COVID-19. JAMA 2022; 327: 559-565. https://doi.org/10.1001/jama.2022.0040

省の国家健康データベースを用いて、COVID-19 の 153,760 人のコホート及び 5,637,647 人（現代コホート）と 5,859,411 人（歴史的コホート）の対照コホートの 2 つのセットを構築し、事前に特定された心血管系の転帰の発生率のセットのリスクと 1 年目の負荷を計算した。感染後最初の 30 日を超えて、COVID-19 の人は、脳血管疾患，不整脈，虚血性及び緋虚血性心疾患，心膜炎，心筋炎，心不全，血栓塞栓症などの幾つかのカテゴリーにわたる心血管疾患のリスクが増加していた。これらのリスクと負担は感染の急性期に入院していなかった人の間でさえも明かで、急性期における症例の状況（非入院，入院，ICU への入院）に従った段階的な様相で増加した [1475]。
［急性 COVID-19 の生存回復者の心血管疾患のリスクと 1 年目の負荷は大きかった。COVID-19 の急性期の症状を生き延びた人へのケアは、心血管系の健康と疾患への注意を含むべきである。］

☆COVID-19 感染後 2 年を通じての異なる最初の疾患重症度の入院生存者の健康転帰を経時的に評価し、彼等の回復状況を調べることを目的として、COVID-19 の入院生存者で 2020 年 1 月 7 日～5 月 29 日に武漢の Jin Yin-tan 病院から退院した人の前向き・後ろ向き両方向の経時的コホート研究が行われた。発症後 6 ヶ月（2020 年 6 月 16 日～7 月 3 日），12 ヶ月（2020 年 12 月 16 日～2021 年 2 月 7 日），2 年（2021 年 11 月 16 日～2022 年 1 月 10 日）の健康転帰を 6 分歩行距離（6MWD）検査，臨床検査，及び症状，精神の健康，健康に関連した生活の質（HRQoL），職場復帰，退院後の医療受診についての一連の質問で測定した。COVID-19 生存者の一部は、各受診において肺機能検査と胸部画像検査を受けた。COVID-19 感染の無い年齢適合，性適合，合併症適合の参加者（対照者）が 2 年目の COVID-19 生存者の回復状態を調べるために導入された。主要評価項目は症状，修正した英国医学研究審議会（mMRC）呼吸困難スコア，HRQoL，6MWD，職場復帰などで、全 3 回の経過観察受診の全てに出席した全 COVID-19 生存者において評価した。症状，mMRC 呼吸困難スコア，HRQoL は対照者でも調べられた。2020 年 1 月 7 日～5 月 29 日に、Jin Yin-tan 病院から 2469 人の COVID-19 の患者が退院した。1192 人の COVID-19 生存者が 3 回の経過観察受診での評価を完了し最終解析の対象となり、そのうち 1119 人（94%）が感染後 2 年の対面面接に出席した。退院時の年齢の中央値は 57.0 歳（48.0-65.0）で 551 人（46%）が女性だった。発症後の経過観察期間の中央値は 6 ヶ月目の受診では 185.0 日（IQR：175.0-197.0），12 ヶ月目の受診では 349.0 日（337.0-360.0），2 年目の受診では 685.0 日（675.0-698.0）だった。少なくとも 1 つの後遺症の症状のある COVID-19 生存者の割合は、6 ヶ月目の 68%（777/1149）から 2 年目の 55%（650/1190）に有意に低下し（p<0.0001）、疲労と筋力低下が常に最も頻繁だった。少なくとも 1 の mMRC スコアの COVID-19 生存者は、2 年目では 14%（168/1191）で、6 ヶ月目の 26%（288/1104）より有意に低かった（p<0.0001）。

[1475] Xie, Y., et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med 2022; 28: 583-590. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3

ほぼ全領域で HRQoL は改善を続け、特に不安または抑うつについて改善し、不安または抑うつのある人の割合は 6 ヶ月後の 23%（256/1105）から 2 年後に 12%（143/1191）まで低下した（p<0.0001）。6MWD が正常範囲の下限未満の人の割合は、COVID-19 生存者全体と 3 つの異なる最初の疾患重症度のサブ群で持続的に減衰した。2 年目には 89%（438/494）の COVID-19 の生存者が元の仕事に復帰していた。2 年目において長期 COVID の症状のある生存者は、長期 COVID の症状の無い生存者より、HRQoL がより低く、より悪い運動能力で、より精神の健康の異常があり、退院後の医療受診が増加していた。COVID-19 の生存者は、対照者より、2 年目に、なお、より症状の頻度が高く、痛みや不快、また不安や抑うつの問題が多かった。さらに、入院中に高レベルの呼吸補助を受けた生存者の有意に高い割合が、対照者と比較して、拡散障害（65%［43/66］対 36%［24/66］，p=0.0009），減少した残気量（62%［41/66］対 20%［13/66］，p<0.0001）と肺活量（39%［26/66］対 6%［4/66］，p<0.0001）だった [1476]。

［最初の疾患重症度に拘らず、COVID-19 生存者は身体的・精神的健康において経時的に改善し、多くは 2 年以内に元の仕事に復帰した。しかし、症候性の後遺症の負担は相当高く残っていた。2 年目において、COVID-19 生存者は、一般人口より顕著に低い健康状態だった。］

☆COVID-19 後症候群の病態生理と軌跡は明らかではない。多様な臓器が障害されることを明らかにするため、COVID-19 で入院した人を対象とした前向きコホート研究を実施した。連続した血液のバイオマーカー，デジタル心電図，患者の報告した転帰測定が在院中と退院後 28～60 日で取得され、その時には肺動脈と冠状動脈の血管造影を伴う胸部 CT と心腎 MRI も取得された。長期の臨床転帰は電子的健康記録を用いて調べられた。対照者（n=29；同様の年齢，性，民族性，心血管系リスク因子を持つ人で同様の研究手続きが行われた。）と比較して、退院後 28～60 日では、COVID-19 の人（n=159，平均年齢 55 歳，43%が女性）は心腎系の障害と止血経路活性化の持続的な根拠があった。心筋炎である可能性は 21 人（13%）の患者で「非常にそうであると考えられる（very likely）」，65 人（41%）の患者で「多分（probable）」，56 人（35%）の患者で「そうではないと考えられる（unlikely）」，17 人（11%）の患者で「現在は無い（not present）」だった。退院後 28～60 日目において、COVID-19 は、より悪い健康関連の生活の質（EQ-5D-5L スコア 0.77［SD 0.23］対 0.87［0.20］），不安と抑うつ（PHQ-4 全スコア 3.59［3.71］対 1.28［2.67］），予測された最大酸素利用によって反映された有酸素性運動能力（20.0［7.6］対 29.5［8.0］ml/kg/min）だった（全て p<0.01）。経過観察の間（平均 450 日）に、24 人（15%）の患者と 2 人（7%）の対照者が死亡または再入院し、108 人（68%）の患者と 7 人（26%）の対照者が外来の二

[1476] Huang, L., et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. Lancet Respir Med 2022; 10: 863-876. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6

次的ケアを受けた（p=0.017）。COVID-19 での入院後の患者の疾患の軌跡は、持続する多系統の異常や健康障害で、それは将来に医療サービスの実質的需要を起こすと考えられた[1477]。

☆SARS-CoV-2 感染の急性期後後遺症は、長期 COVID とも呼ばれているが、既に記載されているが、ワクチン接種者における SARS-CoV-2 打ち抜き感染（BTI）が急性期後後遺症を起こすかは分かっていない。ワシントン大学では、米国退役軍人国家医療データベースを用いて、BTI の 33,940 人のコホートと、幾つかの（同期期［n=4,983,491］，歴史的［n=5,785,273］，ワクチン接種者［n=2,566,369］など）SARS-CoV-2 感染の根拠の無い人の対照者を作った。感染後 6 ヶ月で、疾患の最初の 30 日を超えて、同期期の対照者と比較して、BTI の人は高い死亡リスク（ハザード比［HR］1.75［95%CI：1.59-1.93］）と、心血管，凝固と出血，消化器，腎，精神衛生，代謝，筋骨格，神経疾患などの急性期後後遺症の発生（HR 1.50［1.46-1.54］）を示した。結果は歴史的及びワクチン接種者の対照者との比較でも、一貫していた。ワクチン接種していない SARS-CoV-2 感染者（n=113,474）と比較して、BTI の人は低い死亡リスク（HR 0.66［0.58-0.74］）と急性期後後遺症の発生（HR 0.85［0.82-0.89］）だった[1478]。
［感染前のワクチン接種は、疾患の急性期後に僅かな防御しかもたらさない。それを単一の緩和戦略として依存することは、SARS-CoV-2 感染の長期の健康転帰を至適に減少しない。BTI の初期の防御のための戦略の持続した至適化の必要を強調し、BTI の人のための急性期後ケア経路の開発を導く。］

☆9 つのイタリアの医療施設で働く人において 2020 年 3 月～2022 年 4 月に行われた観察研究では、SARS-CoV-2 のための PCR 検査が医療従事者のために毎週（COVID-19 病棟）または隔週（他の病棟）、または症状が出たり、症例に暴露されたりした場合に行われた。全医療従事者は 3 回の BNT162b2 接種を要求され、1 回目と 2 回目の接種は 2021 年 1 月～2 月に、追加接種は 2021 年 11 月～12 月に接種された。2022 年 2 月～4 月に、各患者は人口統計学的因子，併存疾患，感染時の SARS-CoV-2 関連症状のリスト及びその持続，ワクチン接種状態などの質問を完了した。長期 COVID を 1 つ以上の SARS-CoV-2 に関連した症状の 4 週間以上の持続と定義した。重症に関連したバイアスを避けるため、入院しや人と調査前の 28 日以内に感染した人を除いた。長期 COVID の有病率の過大評価を避けるため、急性感染群（定義上長期 COVID ではない）における無症候感染を含めた。解析は、完全な人口統計学的データのある毎週または隔週で検査を受けた、2020 年 3 月～2022 年 3

[1477] Morrow, A. J., et al. A multisystem, cardio-renal investigation of post-COVID-19 illness. Nat Med 2022; 28: 1303-1313. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01837-9
[1478] Al-Aly, Z., et al. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2022; 28: 1461-1467. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0

月に SARS-CoV-2 陽性の記録された結果のある医療従事者に限定された。感染の日付によって、患者をデータのピークとイタリアにおける懸念される変異株の流行に対応した 3 群に分けた（第 1 波は 2020 年 2 月～7 月［野生型］，第 2 波は 2020 年 10 月～2021 年 7 月［アルファ］，第 3 波は 2021 年 8 月～2022 年 3 月［デルタとオミクロン］）。多変量ロジスティック回帰モデルを用い、長期 COVID と、参加者の性，年齢，SARS-CoV-2 感染の波，感染前 14 日のワクチン接種状態などの特徴との間の関係を調べた。2560 人の参加者のうち、739 人（29%）に COVID-19 が起こり（89 人は無症候）、そのうち 229 人（31.0%［95%CI：27.7-34.5］）が長期 COVID だった。長期 COVID の有病率はパンデミックの波に横断的に変動していて、第 1 波での 48.1%（95%CI：39.9-56.2）から、第 2 波では 35.9%（30.5-41.6），第 3 波では 16.5%（12.4-21.4）となった。ワクチン接種の数は低い長期 COVID の有病率と相関していて、ワクチン未接種者で 41.8%（37.0-46.7），1 回接種の患者で 30.0%（6.7-65.2），2 回接種の患者で 17.4%（7.8-31.4），3 回接種の患者で 16.0%（11.8-21.0）だった。高年齢，高い BMI，アレルギー，閉塞性肺疾患は長期 COVID と相関していた。第 1 波でのアレルギーと併存疾患の無いワクチン未接種の女性を参照群とした多変量ロジスティック回帰分析では、男性（オッズ比［OR］0.65［95%CI：0.44-0.98］，p=0.04），2 回のワクチン接種（OR 025［0.07-0.87］，p=0.03），3 回のワクチン接種 OR 0.16［0.03-0.84］，p=0.03）は長期 COCVID の低い確率と相関していた。高年齢（OR 1.23［1.01-1.49］，p=0.04），アレルギー（OR 1.50［1.06-2.11］，p=0.02），併存疾患数の増加（OR 1.32［1.04-1.68］，p=0.03）は高い確率と相関していた。感染の波との統計学的に有意な相関は認められなかった。ワクチン接種者（n=265）では、2 回目の接種と感染の間の時間は長期 COVID と相関していなかった[1479]。

◎SARS-CoV-2 感染後の急性期後後遺症（PASC）について、COVID-19 回復者と対照者のコホートにおいて医学的後遺症と持続的な症状を調べたメリーランド州ベセダの国家健康臨床研究所のコホート研究では、PASC の有無に関係なく、発症後少なくとも 6 週間の検査で記載された SARS-CoV-2 感染を自己言及した成人が登録された。対照群は、COVID-19 の既往または SARS-CoV-2 感染の抗体的根拠が無い人から成り、彼らの現在の健康状態とは無関係に募集された。両群は同時期の間、同じ地理的地域で登録された。全参加者は、症状の有無とは無関係に、身体検査，臨床検査と質問，認知機能検査，心肺評価の同じ測定を受けた。参加者の一部では、探索的な免疫学的・ウイルス学的評価を行った。検査で確認された COVID-19 のある 189 人（そのうち 12%は急性期の間に入院）と、抗体陰性の対照者 120 人が登録された。登録時に、PASC と合致する症状は COVID-19 コホートの 55%，対照群の 13%で報告された。PASC の上昇したリスクは、女性と不安疾患の既往のある人で

[1479] Azzoloni, E., et al. Association between BNT162b2 vaccination and long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers. JAMA 2022; 328: 676-678. https://doi.org/10.1001/jama.2022.11691

顕著だった。PASC の定義に合致する所見のある参加者は、標準化された検査で、より低い生活の質を報告した。身体検査と診断検査での異常所見は多くはなかった。Spike タンパクに対する中和抗体のレベルは、ワクチン未接種の COVID-19 コホートの 27%で陰性だったが、ワクチンを接種した CIVID-19 コホートでは陰性者はいなかった。探索的研究では、PASC の参加者に、持続的なウイルス感染，自己免疫，異常な免疫活性化は認められなかった [1480]。

［COVID-19 後の持続的症状の高い負荷が認められた。広範な診断評価では、多くの症例で、報告された症状の特異的な原因は明らかにならなかった。COVID-19 後の抗体レベルは高度に変動していた。

限界 : COVID-19 の多くの参加者は軽症～中等症の急性期疾患で、入院を要さなかった。PASC のある人は登録により動機付けられるので、報告された PASC の発生率はコホートにおいて過剰推計されたと考えられる。研究は登録前に寛快した PASC を把握していない。］

☆英国における、デルタ期間と比較した、オミクロン期間の長期 COVID（急性 COVID-19 の発症後 4 週間以上の新たな、または持続する症状）の相対的オッズを同定するための、COVID 症状研究アプリからの自己報告データを用いた症例対照観察研究では、両期間の対象者の基準は、ワクチン接種後の SARS-CoV-2 のための RT-PCR 検査またはラテラル・フロー抗原検査での陽性で、検査陽性から少なくも 28 日間アプリに週 1 回のログがあり、ワクチン接種前に SARS-CoV-2 感染が無いことだった。2021 年 12 月 20 日～2022 年 3 月 9 日に初めて検査陽性になり、対象基準を充たす 56,003 人の英国成人を同定した。この期間には英国の 70%以上の症例がオミクロン変異株のためと考えられていたため、これらの症例は、オミクリン症例と呼ぶ。同様の選択基準を用い、2021 年 6 月 1 日～11 月 27 日に最初に検査陽性となった 41,361 人の英国成人を同定し、70%以上がデルタ変異株によると考えられていたため、デルタ症例と呼ぶ。症候性及び無症候性の両方の感染が考慮され、また、検査陽性後の症状の報告のために少なくとも 28 日を全参加者に確保するため、オミクロン期間については、2022 年 2 月 10 日以前に検査陽性となった参加者だけを対象とした。両期間において、女性の参加が男性よりも高かった（オミクロンについて 55%，デルタについて 59%）。デルタとオミクロンの症例は同様の年齢（平均年齢 53 歳）と基礎疾患の有病率（約 19%）だった。長期 COVID-19 と感染期間の間の相関を調べるために、単変量ロジスティック回帰モデルを適用し、長期 COVID のリスクと関連している性，多貧困指標（IMD），年齢，併存疾患の存在，ワクチンの状態（1 回，2 回，3 回接種），BMI で補正した。解析を、感染と最も最近のワクチン接種の間の経過時間によって、3 ヶ月，3～6 ヶ月，6 ヶ月以上の 3 群を階層化し、ワクチンからの免疫の減衰の可能性を考慮した。オミクロン症例では、56,003 人のうち 2501 人（4.5%）が長期 COVID を経験し、デルタ症例では、

[1480] Sneller, M. C., et al. A longitudinal study of COVID-19 sequelae and immunity: baseline findings. Ann Intern Med 2022; 175: 969-979. https://doi.org/10.7326/M21-4905

41,361 人のうち 4469 人（10.8%）が長期 COVID を経験した。オミクロン症例は、全てのワクチンのタイミングについて、より長期 COVID を経験し難く、オッズ比は 0.24（0.20-0.32）～0.50（0.43-0.59）の幅だった。これらの結果は、解析を年齢群によって階層化した場合でも確認された [1481]。

［局所の IMD は、1（最も貧困）から 10（最も貧困でない）までの、相対的な局所的な貧困を評価するスコアであるが、オミクロン症例ではデルタ症例より僅かに低い貧困の領域に分布していた（IMD 1-3 が 16.7%対 17.5%）。

スマートフォン・アプリを用いた健康調査は迅速な洞察を生むことが可能である。オミクロン変異株について、デルタ変異株に対して、長期 COVID のオッズの低下を認め、年齢とワクチン接種からの時間により 0.24～0.5 だった。しかし、長期 COVID を経験する人の絶対数はパンデミック曲線の形と大きさに依存する。例えば、2021 年 12 月～2022 年 2 月に英国でオミクロンに感染した高い人数を前提とすれば、長期 COVID を経験する人は実際に 2022 年 1 月の 130 万人から 2022 年 3 月の 170 万人に増加したという英国統計局の推計と一致している。ZOE アプリ・モデルによって 2022 年 3 月 26 日に推計された、英国のオミクロンのピークの 1 日当たり 350,000 以上の新規症候性 COVID-19 症例と長期 COVID となる 4%を考慮すると、将来の長期 COVID の数は不可避的に増加する。］

◎長期 COVID からの症状の負担のための新たな患者が報告した帰結の測定法である、長期 COVID-19 のための症状の負担の質問（SBQ-LC）の開発と検証を記述した多相前向き混合方策研究では、2021 年 8 月 14 日～8 月 1 日の英国における遠隔データ収集とソーシャル・メディア・チャネルを用い、自己報告している長期 COVID の 13 人の 18 歳以上の成人と 10 人の臨床医が内容を検証し、274 人の長期 COVID の成人が質問案をフィールドで試した。公開された体系的レビューから SBQ-LC の概念枠組みと最初の事項プールの開発の情報を得た。認知記述インタビューとオンラインの臨床調査からの転写物のテーマ別の解析で内容の検証を確立した。患者とのコンセンサス相談と、症状，患者の報告した帰結，標的治療（TLC 研究）のための免疫からの、入院していない人における長期 COVID-19 のための治療の公衆関与群が表面的検証を確認した。フィールド検査データの Rasch 解析で事項と規模の改良を行い、SBQ-LC の測定の性質の最初の科学的根拠を提供した。SBQ-LC（第 1.0 版）は患者が報告する転帰を測定する組み合わせ式の道具で、有望な心理軽量的特性の 17 の独立したスケールから成っていた。応答者は、2 分された応答または 4 点の等級スケールを用いて過去 7 日間の間の彼らの症状の負担を評価した。各スケールは異なる症状ドメインをカバーしていて、0～100 の線形スコアに変換され得る要約された生スコアを返した。高いスコアは高い症状の負担を表わしていた。等級スケールの改良し事項を減らした後、全てのスケールは 1 次元性（残余の主たる成分解析：最初の残余コントラスト値は<2.00 固

[1481] Antonelli, M., et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. Lancet 2022; 389: 2263-2264. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00946-1

有値単位）と事項適合（0.5～1.5 ロジットの集合体の平均平方値）の Rasch モデルの必要事項を充たした。等級スケールのカテゴリーは受容可能なカテゴリーの適合統計で順序付けられた（集合体の平均平方値<2.0 ロジット）。14 の事項ペアが局地依存の根拠があった（残余相関値>0.4）。17 のスケール横断的に、人の信頼性は 0.34～0.87，人の分離は 0.71～2.56 の範囲，事項の分離は 1.34～13.86 の範囲，内的一貫性信頼性（Cronbach のアルファ）は 0.56～0.91 の範囲だった [1482]。

［SBQ-LC（第 1 版）は現代的な心理計量学的方法を用いて開発された包括的な患者の報告する転帰の道具である。長期 COVID の生きた経験を持つ人にとって重要な長期 COVID の症状を測定し、介入の効果を評価したり、臨床的管理の最良の実践を知るために用いられるだろう。］

＜軽症者の後遺症＞

☆COVID-19 の入院患者の約 80%で感染後数ヶ月間症状が続くが、軽症の COVID-19 患者の長期の結果についての知識はほとんど無く、現在あるデータは選択バイアスと至適でない対照群で妨げられている。スウェーデンの研究者は、2020 年 4 月 15 日～5 月 8 日にストックホルムの Danderyd 病院でを約 2000 名を上限に募集した医療従事者のコホートについて、軽症 COVID-19 の長期の症状を調べた。参加者から 4 ヶ月毎に血液検体を採取した。ベースラインで、人口統計学的因子，症状，重症度（軽症または重症），慢性病が質問で取得された。ベースラインで抗 SARS-CoV-2 spike IgG 抗体が陽性の参加者と重症の症状を訴えた参加者は除外され、また、最初は抗体陰性であったが、その後経過観察中に抗体陽性となった参加者も除外された。8 ヶ月の経過観察の時点で（2021 年 1 月 11 日～29 日）、参加者は 23 の事前に決められた症状の持続（<2 ヶ月，≧2 ヶ月，≧4 ヶ月，≧8 ヶ月），重症度（軽症，中等症，重症）をスマートフォン・アプリを通じて報告した。少なくとも 1 つ以上の症状をなくとも 2 ヶ月の間報告している参加者については、3 つの相互関連ドメイン（仕事，社会生活，家庭生活）における現在の、または以前に在った長期の症状の機能的な障害をスコア化するため Seehan Disability Scale が用いられた（0，全く無い；1~3，軽度；4～6，中等度；7～10 顕著）。参加者登録は 4375 人の医療従事者のうち 2149 人（49%）が登録した後に終了した。393 人は抗体陽性だった。重症症状の 50 人の抗体陽性者と 404 人の抗体陽性化した抗体陰性者が除外された。20 人の抗体陽性者と 280 人の抗体陰性者は 8 ヶ月の経過観察を終了せず、323 人（94%）の抗体陽性及び 1072 人（84%）の抗体陰性の参加者が残った。無症状または軽症の抗体陽性の参加者の年齢の中央値（IQR）は 43 歳（33-52）で、268 人（83%）は女性だった。持続的に抗体陰性だった参加者の年齢の中央

[1482] Hughes, S. E., et al. Development and validation of the symptom burden questionnaire for long covid (SBQ-LC): Rasch analysis. BMJ 2022; 377: e070230. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070230

値（IQR）は 47 歳（36-56）で、925 人（86%）は女性だった。基礎にある慢性病態は抗体陽性の参加者の 71 人（22%），抗体陰性の参加者の 254 人（24%）で報告された。抗体陽性の参加者と抗体陰性の参加者を比べると、26% vs 9%に、少なくとも 2 ヶ月続く少なくとも 1 つの中等症～重症の症状があり（RR 2.9［95%CI：2.2-3.8］）、15% vs 3%に、少なくとも 8 ヶ月続く中等症～重症の症状があった（4.4［2.9-6.7］）。抗体陽性群で最も多い少なくとも 2 ヶ月続く中等症～重症の症状は嗅覚障害，疲労，味覚障害，呼吸困難だった。抗体陽性の参加者のうち、8%は長期症状が仕事を中等度～顕著に混乱させたと報告したのに対し、抗体陰性の参加者では 4%だった（RR 1.8［95%CI：1.2-2.9］）。抗体陽性の参加者のうち、15%は、長期症状が社会生活を中等度～顕著に混乱させたと報告したのに対し、抗体陰性の参加者では 6%だった（2.5［1.8-3.6］）。抗体陽性の参加者のうち、12%は、長期症状が家庭生活を中等度～顕著に混乱させたと報告したのに対し、抗体陰性の参加者では 5%だった（2.3［1.6-3.4］）。更に、抗体陽性の参加者の 11%が、Seehan Disability Scale のカテゴリーの何れかでの中等度～顕著な混乱及び少なくとも 8 ヶ月続く少なくとも 1 つの中等症～重症の症状を報告したのに対し、抗体陰性の参加者では 2%だった（RR 4.5［95%CI：2.7-7.3］）[1483]。

［軽症 COVID-19 のリスクの低い人の相当の割合が、様々な長期症状を報告し、それらの症状は仕事，社会生活，家庭生活を混乱させていた。］

☆COVID-19 後の長期の合併症は、入院患者では頻繁であるが、軽症患者の症状のスペクトラムについては、更なる調査が必要である。ノルウェイの研究者は、ノルウェイのパンデミック第 1 波の間のベルゲンの全症例の 82%から成る 312 人の患者（247 人の家庭内隔離及び 65 人の入院患者）の長期経過観察を前向きコホート研究で行った。6 ヶ月目で、全患者の 61%（189/312）は持続する症状があって、それらは最初の疾患の重症度，若い年齢，増加した回復期の抗体価，事前に存在する慢性肺疾患と独立に相関していた。家庭で隔離された 16 歳～30 歳の若年成人の 52%（32/61）が 6 ヶ月目で症状があり、それには味覚／嗅覚の消失（28%，17/61），疲労（21%，13/61），呼吸困難（13%，8/61）集中力障害（13%，8/61），記憶に問題（11%，7/61）などがあった[1484]。

［若い家庭で隔離された軽症 COVID-19 成人患者も長く続く呼吸困難や認知症状のリスクがあり、ワクチン接種などの感染抑制策の重要性を強調する。］

◎武漢大学病院で、人工呼吸を必要としない重症 COVID-19 で入院した患者を退院後 3 ヶ月，6 ヶ月，9 ヶ月，12 ヶ月前向きに経過観察した前向き経時的コホート研究では、入院時

[1483] Havervall, S., et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. JAMA 2021; 325: 2015-2016. https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612

[1484] Blomberg, B., et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. Nat Med 2021; 27: 1607-1613. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3

に記録のある高血圧，糖尿病，心血管疾患，癌，喘息や慢性閉塞性肺疾患を含む慢性呼吸器疾患の既往，または喫煙歴のある患者は、電子的症例記録レビュー時に除外された。挿管と人工呼吸が必要となった患者は、人工呼吸の結果それ自体が調べている因子に影響する可能性があるために除外された。経過観察受診の間に、患者はインタビューを受け、身体検査，通常の血液検査，肺機能検査（例えば、一酸化炭素肺拡散能力検査［DLCO］，努力肺活量［FVC］の 25%と 75%の間の努力呼気流量，機能的残気量，FEC，1 秒量，残気量，全肺容量，肺活量），肺高解像度 CT（HRCT），6 分間歩行距離検査，修正した医学研究審議会の呼吸困難スコア（mMRC）を用いた評価が行われた。2020 年 2 月 1 日～3 月 31 日に、135 人の参加可能な患者のうち、83 人の患者が研究に参加した。患者の年齢の中央値は 60 歳（IQR : 52-66）だった。肺機能と運動能力の一時的な改善は多くの患者で認められたが、COVID-19 の一部の患者では、持続的な機能的及び画像上の異常が退院後 12 ヶ月後も残っていた。研究期間にわたって DLCO の有意な減少を認め、3 ヶ月目の中央値は予測値の 77%（IQR : 67-87），6 ヶ月目で予測値の 76%（68-90），12 ヶ月目で予測値の 88%（78-101）だった。退院後 12 ヶ月目で、画像上の変化は 20 人（24%）の患者で持続していた。多変量ロンジスティック回帰解析では、障害された DLCO の確率の増加が女性と相関しており（オッズ比 8.61［95%CI : 2.83-26.2］，p=0.0002）、画像上の異常は入院中の HRCT 肺炎スコアのピーク値と相関していた（1.36［1.13-1.62］，p=0.0009）[1485]。

◎入院不要であった SARS-CoV-2 感染例について、処方，患者，および健康保険登録を用いて、その後の処方薬および医療サービスの利用を調査したデンマークの集団ベースのコホート研究では、2020 年 2 月 27 日から 5 月 31 日の間にデンマークで SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が陽性または陰性であったすべての人を対象とした。調査対象とした評価項目は、遅発性の急性合併症，慢性疾患，症状の持続による病院受診，処方薬の使用であった。入院しなかった SARS-CoV-2 陽性者と、それらの陽性者に対し生年・性別・検査週が一致する SARS-CoV-2 陰性者について、SARS-CoV-2 検査の 2 週間後から 6 ヶ月後までのデータを用いて、薬剤 14 種類の使用開始と急性期後の影響を示しうる病院での 27 の症候・診断項目について、傾向スコアで重み付けしたリスク差（RD）とリスク比（RR）を求めた。また医療機関の受診について PERR（prior event rate ratio，先行事象発生率比）を調整した率比を算出した。2020 年 2 月 27 日～5 月 31 日にデンマークで SARS-CoV-2 陽性となった 10,498 人のうち 8983 人（85.6%）は陽性確認 2 週間後に生存しており、入院していなかった。それに対応する病院に入院していない SARS-CoV-2 陰性の対照集団は 80,894 人だった。SARS-CoV-2 陽性群は，SARS-CoV-2 陰性群と比較して，気管支拡張薬以外については新たに薬の使用を開始するリスクは高くなかった（RD < 0.1%）。気管支拡張薬では，短時

[1485] Wu, X., et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalization: a prospective study. Lancet Respir Med 2021; 9:747-754. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00174-0

間作用型β2 作動薬（陽性群 6935 人中 117 人［1.7%］，陰性群 57,206 人中 743 人［1.3%］；RD +0.4%［95%CI：0.1-0.7］，RR 1.32［1.09-1.60］）及びトリプタン（陽性群 8292 人中 33 人［0.4%］，陰性群 72,828 人中 198 人［0.3%］；RD +0.1%［0.0-0.3］，RR 1.55［1.07-2.25］）の使用開始が陽性群で有意に多かった。症候・診断については、呼吸困難（陽性群 8676 人中 103 人［1.2%］，陰性群 76,728 人中 499 人［0.7%］；RD +0.6%［0.4-0.8］，RR 2.00［1.62-2.48］），静脈血栓塞栓症（陽性群 8785 人中 20 人［0.2%］，陰性群 78,872 人中 110 人［0.1%］；RD +0.1%［0.0-0.2］，RR 1.77［1.09-2.86］）は、SARS-CoV-2 陽性群で陰性群に比べて多く見られたが、その他の症候・診断のリスクは高くなっていなかった。PERR を調整した結果、一般開業医の受診（1.18［95%CI：1.15-1.22］および外来受診（1.10［1.05-1.16］）は、SARS-CoV-2 陽性群で SARS-CoV-2 陰性群に比べて増加していたが、入院には有意差がなかった[1486]。

［SARS-CoV-2 に感染するも入院が必要でなかった場合、その後に重篤な急性期合併症が起こる絶対的リスクは低い。しかし，開業医への受診や外来通院は増加しており、COVID-19 の後遺症が示唆されていると考えられる。］

◎軽症（または無症候）で入院しなかった SARS-CoV-2 感染患者の経時的な健康観察を行ったドイツの前向き研究では、958 人の SARS-CoV-2 の確認された感染の患者を、2020 年 4 月 6 日～12 月 2 日に長期の症状と SARS-CoV-2 抗体について観察した。嗅覚障害，味覚障害，疲労，息切れを、4 ヵ月及び 7 ヵ月目の最も多い持続する症状として同定し、それらの長期の健康問題の存在を COVID-19 後症候群（post-COVID syndrome：PCS）として要約した。長期症状の予測因子を単変量及び多変量ロジスティック回帰モデルで調べた。442 人及び 353 人の患者を、それぞれ発症後 4 ヵ月及び 7 ヵ月にわたって観察した。SARS-CoV-2 感染後 4 ヵ月で、患者の 8.6%（38/442）は息切れを，12.4%（55/442）は嗅覚障害を，11.1%（49/442）は味覚障害を，9.7%（43/442）は疲労を呈していた。これらの特徴的症状の少なくとも 1 つは、感染後 4 ヵ月及び 7 ヵ月で、それぞれ 27.8%（123/442）及び 34.8%（123/353）に存在していた。急性 COVID-19 の間の低いベースライン・レベルの SARS-CoV-2 IgG，嗅覚障害，下痢が、長期症状を起こす高いリスクと相関していた[1487]。

◎COVID-19 患者の感染前後の肺機能を比較したメイヨー・クリニックの後ろ向き研究では、2020 年 3 月 1 日～11 月 10 日に、COVID-19 の患者で、1 年以内の感染前後の肺機能検査（PFT）を行っている患者を対象とした。全部で 80 人の患者で、性は半々、多く（n=70,

---

[1486] Lund, L. C., et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission. a Danish population-based cohort study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 1373-1382. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00211-5

[1487] Augustin, M., et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. Lancet Reg Health Eur 2021; 6: 100122. https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122

87.5%）は白人で、喫煙歴は無かった（n=42，52.5%）。多く（n=60，75.1%）は軽症～中等症の COVID-19 で、25 人（31.2%）は入院を要した。感染前と後の PFT に差は認められず、特に努力肺活量（FLC, p=0.52），1 秒量（FEV1, p=0.96）1 秒率（FEV1/FLC, p=0.66），全排気量（TLC，p=0.21），拡散量（DLCO，p=0.88）で差が無かった。入院と疾患重症度によって解析しても、PFT に差は無かった。可能性のある交絡因子を補正後、感染前と感染後の PFT を比較すると、間質性肺疾患（ILD）は独立して低下した FEV1（-2.6［95%CI：-6.7--1.6］vs -36.5［-17.7---2.9］，p=0,03）と相関していて、加齢（p=0.01）と嚢胞性繊維症（-1.1［95%CI：-4.5--2.4］ vs -36.5［-52.1--21.0］，p<0.01）は、減少した FVC と相関していた。感染の前と後で、加齢だけが独立して TLC の低下（p=0.01）と DLCO（p=0.02）の低下と相関していた [1488]。
［非危篤の患者において、COVID-19 の前後で PFT で測定された肺機能に差は認められなかった。何らかの基礎疾患（間質性肺疾患や嚢胞性繊維症）と感染後の肺機能の低下の間に相関が考えられた。］

☆9 ヶ所のイタリアの病院で働いている医療従事者において、2022 年 3 月～4 月に行われた観察コホート研究では、SARS-CoV-2 のための PCR 検査が、医療従事者には COVID 病棟では毎週、他の病棟では隔週で行われ、また、症状があるか、症例に暴露された場合に行われた。全医療従事者は、BNT162b2 の 3 回接種を要求され、1 回目と 2 回目の接種は 2021 年 1 月～2 月に、追加接種は 2021 年 11 月～12 月に行われた。2022 年 2 月～4 月に、各参加者は、人口統計学的因子，併存疾患，感染時の SARS-CoV-2 関連症状と持続のリスト，ワクチン接種状態の調査を完了した。長期 COVID を、4 週間以上の少なくとも 1 つの SARS-CoV-2 関連症状の報告と定義した。入院した人は重症と関連したバイアスを避けるために、感染日が調査前 28 日未満の人とともに、除外された。急性感染群に無症候感染（定義により、これらは長期 COVID とはならない）を加え、長期 COVID の有病率を過剰評価しないようにした。解析は、毎週または隔週で検査を受け、完全な人口統計学的データがあり、2020 年 3 月～2022 年 3 月に記録された SARS-CoV-2 陽性結果がある医療従事者に限定された。感染日までに、本研究データのピークとイタリアにおける流行中の懸念される変異株に対応して、患者を 3 群に分けた（第 1 波，2020 年 2 月～9 月［野生型変異株］；第 2 波，2020 年 10 月～2021 年 7 月［アルファ］；第 3 波，2021 年 8 月～2022 年 3 月［デルタとオミクロン］）。多変量ロジスティック回帰モデルを用いて長期 COVID と患者の性，年齢，SARS-CoV-2 感染，波，感染前 14 日のワクチン接種状態などの特徴との間の相関を調べた。ワクチン接種者では、2 回目接種からの時間を調べた。2560 人の参加者のうち、739 人（29%）に COVID-19 が発生し（89 人は無症状）、そのうち 229 人（31.0%［95%CI：27.7-34.5］）

[1488] K. L. Lewis, et al. COVID-19 and the effect on pulmonary function following infection: A retrospective analysis. EClinicalMedicine 2021; 39: 101079. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101079

に長期 COVID が起こった。長期 COVID の有病率はパンデミックの波で変動していて、第 1 波で 48.1%（95%CI：39.9-56.2），第 2 波で 35.9%（30.5-41.6），第 3 波で 16.5%（12.4-21.4）だった。ワクチン接種回数は低い長期 COVID の有病率と相関していて、ワクチン未接種者では 41.8%（37.0-46.7），1 回接種で 30.0%（6.7-65.2），2 回接種で 17.4%（7.8-31.4），3 回接種で 16.0%（11.8-21.0）だった。高齢，高い BMI，アレルギー，閉塞性肺疾患は長期 COVID と相関していた。第 1 波のワクチン未接種の女性でアレルギーも併存疾患も無い参照群として、男性（オッズ比［OR］0.65［95%CI：0.44-0.98］，p=0.04），ワクチン 2 回接種（OR 0.25［0.07-0.87］，p=0.03）及び 3 回接種（OR 0.16［0.03-0.84］，p=0.03）は長期 COVID の低い確率と相関していた。高齢（OR 1.23［1.01-1.49］，p=0.04），アレルギー（OR 1.50［1.06-2.11］，p=0.02），併存疾患の多い数（OR 1.32［1.04-1.68］，p=0,.03）は高い確率と相関していた。感染の波との統計学的に有意な相関は認められなかった。ワクチン接種者（n=265）の中で、2 回目のワクチン接種と感染の間の時間は長期 COVID と相関していなかった（OR 0.66［0.34-1.29）[1489]。

☆SARS-CoV-2 感染は、COVID-19 後遺症または長期 COVID として知られる、日々の機能に影響を与える様々な持続的症状と関連している。バーミンガム大学の研究者らは、英国ベースのプライマリ・ケアのデータベースを用いて、後ろ向きの適合化コホート研究を行い、非入院成人において 12 週を超える確認された SARS-CoV-2 感染と関連した症状と、持続的症状の進展と相関するリスク因子を調べた。確認された SARS-CoV-2 感染を起こした 486,149 人の成人と 1,944,580 人の傾向スコアを適合させた SARS-CoV-2 感染の記録された根拠の無い成人を選択した。結果は 115 の個々の症状と、WHO 臨床症例定義による 33 の症状の複合結果と定義される長期 COVID を含んでいた。Cox 比例ハザード・モデルを用い、結果の補正ハザード比（aHR）を推計した。全部で 62 の症状が 12 週後に SARS-CoV-2 感染と有意に相関していた。最も大きな aHR は無嗅症（aHR 6.49［95%CI：5.02-8.39］），脱毛（3.99［3.63-4.39］），くしゃみ（2.77［1.40-5.50］），射精困難（2.63［1.61-4.28］），性欲減退（2.36［1.61-3.47］）だった。SARS-CoV-2 に感染した患者のコホートでは、長期 COVID のリスク因子は女性，民族的少数への所属，社会経済的欠乏，喫煙，肥満，広い範囲の併存疾患などだった。長期 COVID に進展するリスクは、減少する年齢の勾配に沿って増加することが分かった [1490]。

［SARS-CoV-2 感染は、様々な社会人口統計学的及び臨床的リスク因子と相関した多くの症状と相関している。］

[1489] Azzolini, E., et al. Association between BNT162 vaccination and long COVID after infections not requiring hospitalisation with health care workers. JAMA 2022; 328: 676-678. https://doi.org/10.1001/jama.2022.11691

[1490] Subramanian, A., et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. Nat Med 2022; 28: 1706-1714. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w

◎入院していない、ワクチン未接種の若年成人における COVID-19 後 180 日を超えて存在する後遺症を調べたスイスの全軍基地の経時的コホート研究では、2020 年 3 月 1 日～2020 年 12 月 31 日の勤務中に SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査で陽性または陰性であった 18～30 歳のスイス軍（SAF）の成員が資格があった。除外基準は、検査に参加する気が無いことだった。既知の生殖奇形を持つ女性または男性は、男性の繁殖力検査の随意な構成部分から除外された。COVID-19 は、COVID-19 に適合する同時期の症状のある SARS-CoV-2 についての診断的 RT-PCR 検査陽性と定義された。参加者は、対照群（抗体陰性），無症候性感染群（抗体陽性だが無症状），最近でない COVID-19 群（PCR 検査陽性から 180 日を超える），最近の COVID-19 群（PCR 検査陽性から 180 日以下）の 4 群に分けられた。関心のある評価項目は、同じ日の間に行われた包括的で集中的な一連の検査の一部だった。一連の検査は、心血管，肺，神経学的，腎，眼科的，男性生殖の，精神医学的，一般の健康，及び検査指標への SARS-CoV-2 感染の影響などだった。2021 年 5 月 20 日～2021 年 11 月 26 日に、501 人の参加者を登録した。501 人のうち 29 人（6%）が女性，464 人（93%）が男性で、年齢の中央値は 21 歳（IQR：21-23）だった。501 人のうち 8 人（2%）は不完全なデータで、研究群に含まれなかった。177 人の参加者は、診断から 180 日を超える（平均 340 日）の COVID-19 の既往があった（最近でない COVID-19 群）のに比較して、251 人は抗体陰性だった（対照群）。最近の COVID-19 群は 19 人，無症候性感染群は 46 人だった。最近でない COVID-19 群において、対照群と比較して、高い BMI（中央値 24.0 kg/m^2［IQR：22.0-25.8］対 23.2 kg/m^2［21.7-25.0］，p=0.035），低い有酸素性閾値（39%［36-43］対 41%［37-46］，p=0.012），高い血中コレステロール（4.2 μM［3.7-4.7］対 3.9 μM［3.5-4.5］，p<0.0001）及び LDL（2.4 μM［1.9-2.9］対 2.2 μM［1.7-2.7］，p=0.001）濃度など、代謝性疾患へ向かう有意な傾向を認めた。唯一の精神社会的差異は、Chalder Fatigue スケールの結果で認められ、最近でない COVID-19 群は、対照群よりも、高い疲労スコアを報告していた（中央値 12 点［IQR：11-15］対 11［9-14］，p=0.027）。他の精神社会的質問スコア，眼科的評価項目，精子の質と運動性における有意な差異は、対照群と最近でない COVID-19 群の間で、報告されなかった[1491]。

［若い、以前は健康な人は、概ね SARS-CoV-2 感染から回復した。しかし、COVID-19 後 180 日の高い BMI，脂質異常症，低い身体的耐久性は、代謝性疾患発症の高いリスクと心血管合併症の可能性を示唆する。］

☆心症状は、従来健常だった、初期に軽症の人における、SARS-CoV-2 感染の遅れた合併症として益々認識されているが、長期の心症状につながる基底的な病態生理は明らかになっていない。ドイツの研究者は、心疾患や特に併存疾患の既往の無い COVID-19 患者の選択

[1491] Deuel, J. W., et al. Persistence, prevalence, and polymorphism of squelae after COVID-19 in unvaccinated, young adults of the Swiss Armed Forces: a longitudinal, cohort study (LoCoMo). Lancet Infect Dis 2022, Aug 25 (online). https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00449-2

された集団において、心臓損傷や機能障害の血液バイオマーカーを測定し、また、MRI を行うことによって、一連の心評価を行った。COVID-19（52%が女性）の 346 人からのベーズラインの測定値が感染後中央値 109 日（IQR：77-177）で得られ、その時に、参加者の 73%が、労作時呼吸困難（62%），動悸（28%），非典型胸痛（27%），失神（3%）などの心症状を報告していた。症候性の人は、無症状の人と比較して、心拍数がより高く、高い画像値または集積に対するコントラストで、炎症性の心の病態を示していた。構造的な心疾患や、高い心損傷や機能障害のバイオマーカー・レベルは、症候性の人では稀だった。経過観察時（感染後 329 日［IQR：274-383］）、参加者の 57%で持続的する心症状があった。経過観察時に症状があるままだった参加者は、症状が改善した参加者と比較して、びまん性の心筋浮腫が、より顕らかだった。女性とベーズラインの画像でのびまん性の心の病態は、独立して経過観察時の心症状の存在を予測していた[1492]。
［続いている炎症性の心病態は、少なくとも部分的には、最初 COVID-19 が軽症の、従来健常な人における長引く心症状を説明する。］

＜子供の COVID-19 の後遺症＞

◎2020 年 3 月 21 日～10 月 28 日にメルボルン（オーストラリア）の王立小児病院の診療所で SARS-CoV-2 検査陽性となった 18 歳以下の小児を 2021 年 3 月 17 日まで経過観察した研究では、137 世帯からの 171 人の小児が診療所を受診した。大半の COVID-19 症例（80%）［136/171］）はメルボルンの疫学的ピークに相当する 2020 年 7 月～8 月に同定された。2021 年 3 月 17 日までにビクトリア州では 3,285 例の小児と青年（0～19 歳）の COVID-19 が報告されている。171 人の小児から成るコホート（年齢の中央値 3 歳［IQR：1-8］；90 人［53%］が男児，81 人［47%］が女児）では、大半が軽症（100 人［58%］）か無症状（61 人［36%］）で、9 人（5%）が中等症だった。少数の入院例（14 人［8%］）は概して短く、観察か水分補給のためだった。複合した先天的心疾患のある 1 人（1%）の小児が急性呼吸不全を伴う重症 COVID-19 肺炎を起こした。2 人（1%）の小児が急性 COVID-19 後の SARS-CoV-2 と一時的に相関した炎症性状態となった。1 人は ICU 管理を要した小児多系統炎症性症候群の 7 歳の小児で、1 人は川崎病の 11 ヶ月の小児だった。171 人の小児のうち 151 人（88%）で 3～6 ヶ月の経過観察データが利用可能で、そのうち 54 人（36%）が無症候性の急性 COVID-19，97 人（64%）が症候性（軽症，中等症または重症）の急性 COVID-19 だった。12 人（8%）の小児が急性期後の COVID-19 の症状があり、全例が症候性の急性 COVID-19 の小児だった。最も多い急性期後の COVID-19 の症状は軽度のウイルス後の咳（4%［6/151］），疲労（2%［3/151］），またはその両方（1%［1/151］）だった。ウイルス後の咳の持続期間は発症後 3～8 週，ウイルス後の疲労は発症後 6～8 週だ

[1492] Puntmann, V. O., et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. Nat Med 2022, Sept 5 (online). https://doi.org/10.1038/s41591-022-02000-0

った。2021 年 3 月の観察時には 151 人の小児全員がベースラインの健康状態に回復し、急性期後の COVID-19 の症状は寛解していた。20 人の小児の経過観察データは利用出来ず、その 35%（7 人）は無症候性 COVID-19 だった [1493]。
［小児の CIVID-19 の後遺症は、成人例での報告と異なり、軽度で持続も数週間だった。］

☆SARS-CoV-2 抗体検査後 6 ヶ月以内に COVID-19 の後遺症（long COVID）と一致する症状を、チューリッヒ州（言語も民族も多様な 150 万人の人口）の 55 の無作為に選択された学校を子供と青年（以下「子供達」）で調べたチューリッヒ大学の経時的コホート研究では、学校は 12 の州の地区から人口規模と比例する数の学校が無作為に選択された。スイスでは、2020 年～2021 年に子供と青年は、国家全体の封鎖が行われた 6 週間（2020 年 3 月 16 日～5 月 10 日）以外は、防御手段を採った上、対面で学校に出席した。参加した学校で、無作為に選択したクラスの子供達を参加に招いた。2020 年 6 月～2021 年 8 月に、3 つの検査期に、静脈血採取と症状のオンラインでの質問をした。2020 年 10 月または 11 月に SARS-CoV-2 抗体検査陽性の子供達を、検査陰性の子供達と比較した。2020 年 10 月または 11 月に抗体陰性で、2021 年 3 月または 4 月までに抗体陽性となった、或いは検査を受けなかった子供達を除外した。2021 年 3 月～5 月に、親が 2020 年 10 月から起こり、少なくとも 4 週間続いた症状と、その症状が 12 週以上続いたか否かを報告した。質問には、事前に定義された症状のリストと自由記載の部分があった。全体で 2503 人の子供達のうち、2020 年 10 月または 11 月に抗体検査結果のある 1355 人（54%）（年齢の中央値 11 歳［IQR：9-13］，54%が女児）が研究対象となった。238 人の子供達は抗体陽性となり、292 人は再検査を受けず、618 人は症状についての情報を提供しなかったので、対象にならなかった。対象とならなかった子供達と比較し、解析対象となった子供達は若く（年齢の中央値 11 歳対 12 歳）、女児が多く（54%対 49%）、親が総合大学や単科大学での教育を受けている割合が高かった（77%対 64%）。年齢と性の分布は、抗体陽性の子供達（n=109）と抗体陰性の子供達（n=1246）の間で、同様だった。2020 年 10 月～11 月と 2021 年 3 月～4 月に、109 人の抗体陽性の子供達のうち 4 人（4%），1246 人の抗体陰性の子供達のうち 28 人（2%）が 12 週を超える少なくとも 1 つの症状を報告した。抗体陽性の子供達で 12 週以上続いている最も頻繁に報告された症状は、疲れ（3/109，3%），集中困難（2/10911，2%），睡眠の必要増加（2/109，2%）だった。抗体陽性の子供達で、2020 年 10 月以後に入院した例は無かった。抗体陽性と抗体陰性の子供達の同様の割合が、優れたまたは良好な健康状態を報告した [1494]。
［抗体検査から 6 ヶ月後に調べた子供達の無作為に選択したコホートでは、long COVID と一致する症状の発生率は低かった。］

[1493] Say, D., et al. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5: E22-E23. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00124-3
[1494] Radtke, T., et al. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. JAMA 2021; 326: 869-871. https://doi.org/10.1001/jama.2021.11880

◎COVID-19 の後、小児と青年における医療サービスの利用が、増えるか否か、どの程度増えるかを調べたノルウェーの登録ベースの研究では、2020 年 8 月 1 日～2021 年 2 月 1 日に SARS-CoV-2 検査を行った（陽性 n=10,279，陰性 n=275,859）、または行わず、入院しなかった（n=420,747）、1～19 歳のノルウェー人（n=706,885）を、1～5 歳，6～15 歳，16～19 歳の年齢群で対象とした。主要評価項目は、差の差法を用いた、SARS-CoV-2 の検査を行った週の前 6 ヶ月～後約 6 ヶ月の、全原因または原因特異的な、プライマリー・ケア（一般医，救急病棟）と専門医のケア（外来，入院）における医療の使用だった。プライマリー・ケアの使用では、SARS-CoV-2 検査陽性後の参加者で、検査陰性の参加者と比較して、実質的な短期の相対的増加が認められた（1～5 歳 339% [95%CI : 308-369]，6～15 歳 471% [450-491]，16～19 歳 401% [380-422]）。若年群でのプライマリー・ケアの使用は、2 ヶ月目（1～5 歳 22% [4-40]，6-15 歳 14% [2-26]）と 3 ヶ月目（1～5 歳 26% [7-46]，6-15 歳 15% [3-28]）でまだ増加していたが、最年長群（16～19 歳 2 ヶ月目 11% [-2-24]，3 ヶ月目 6% [-7-19]）ではそうではなかった。検査陽性だった 1～5 歳の小児は、検査陰性だった同年齢の小児と比較して、小さな長期（6 ヶ月以上）のプライマリー・ケア使用の相対的増加が認められたが（13% [-0%-26%]）、より年長の群では認められなかった。未検査の対照者と比較して、結果は同様だったが、年齢差は、より顕かではなかった。全年齢群について、プライマリー・ケアの受診の増加は、呼吸器と一般的な、または非特異的な病気のためだった。専門医のケアの使用の増加は認められなかった。[1495]

［小児と青年における COVID-19 は、ノルウェーにおける医療サービスに限られた影響を与えただけだった。就学前の小児（3～6 ヶ月）は、小学校やや中学校の生徒（1～3 ヶ月）より回復までに長くかかったが、通常、呼吸器疾患のためだった。］

（4）循環器障害

☆ニューヨークにおける COVID-19 の患者 18 人（年齢の中央値 63 歳、男性 83%）に ST 上昇が認められ（初診時 10 人（56%）、入院中 8 人）、6 人（33%）に、その際の胸痛が認められた。部分的な ST 上昇の 14 人（78%）のうち、5 人（36%）は正常な左室駆出率で、そのうちの 1 人に部分的な壁運動異常が認められ、また、駆出率が低下していた 8 人（57%）のうち、5 人（62%）に部分的な壁運動異常が認められた（1 人は心エコー未検査）。びまん性の ST 上昇が認められた 4 人（全体の 22%）のうち、3 人（75%）は正常な

[1495] Magnusson, K., et al. Healthcare use in 700,000 children and adolescents for six months after covid-19: before and after register based cohort study. BMJ 2022; 376: e066809. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066809

左室駆出率と壁運動であったが、1 人は駆出率 10%で、全体的な壁運動の低下が認められた。9 人（50%）が冠動脈造影を行い、6 人（67%）に閉塞性疾患が認められ、5 人（56%）に経皮的冠動脈療法が行われた。心筋梗塞と診断された 8 人（44%）は、他の 10 人の冠動脈性心筋障害の無い患者に比べて、トロポニンと D ダイマーの値の中央値が高かった。13 人（72%）が在院死した（4 人の心筋梗塞患者と 9 人の冠動脈性心障害の無い患者 [1496]）。

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

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

	心臓障害がある患者	心臓障害が無い患者	
年齢（中央値）[範囲]	74［34-95］	60［21-90］	p <0.01
併存疾患（高血圧）（中央値）［IQR］	59.8%（49/82）	23.4%（78/334）	p <0.01
白血球（中央値 μL）［IQR］	9400［6900-13800］	5500［4200-7400］	p <0.01
CRP（中央値 mg/dL）［IQR］	10.2［6.4-17.0］	3.7[1.0-7.3]	p <0.01
プロカルシトニン（中央値 ng/dL［IQR］	0.27［0.10-1.22］	0.06[0.03-0.10]）	p <0.01
CPK の心筋分画（中央値 ng/dL［IQR］）	3.2［1.8-6.2］	0.9[0.6-1.3]	p <0.01
心筋ヘモグロビン（中央値 μg/dL［IQR］）	128［68-305］	39[27-65]	p <0.01
高感度トロポニン I （中央値 μg/dL［IQR］）	0.19［0.08-1.12］	<0.006[<0.006-0.009]	p <0.01
NT-proBNP（中央値 pg/dL［IQR］）	1689［698-3327］	139[51-335]	p <0.01
AST（中央値 U/L［IQR］）	40［27-60］	29[21-40]	p <0.01
クレアチニン（中央値 mg/dL［IQR］）	1.15［0.72-1.92］	0.64[0.54-0.78]	p <0.01

[1496] Bangalore, S., et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19—A case series. N Engl J Med 2020; 382: 2478-2480. https://doi.org/10.1056/nejmc2009020

画像上の多発性斑状陰影とスリガラス状陰性	64.6%（53/82）	4.5%（15/334）	p <0.01
非侵襲的換気療法	46.3%（38/82）	3.9%（13/334）	p <0.01
人工呼吸器装着率	22.0%（18/82）	4.2%（14/334）	p <0.01
ARDS	58.5%（48/82）	14.7%　（49/334）	p <0.01
急性腎障害	8.5%（7/82）	0.3%（1/334）	p <0.01
電解質異常	15.9%（13/82）	5.1%（17/334）	p =0.03
低タンパク血症	13.4%（11/82）	4.8%（16/334）	p =0.01
血液凝固障害	7.3%（6/82）	1.8%（6/334）	p =0.02

心臓障害のある患者の、無い患者と比較した発症からの死亡リスクは 4.26 倍［95%CI 1.92-9.49］）で、入院からの死亡リスクは 3.41 倍［95%CI 1.62-7.16］）だった [1497]。

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

在院死亡率

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

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

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

[1497] Shi, S., et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020; 5: 802-810. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950

ng/ml［IQR］)	［0.007-0.016］	0.019］	0.022］	
NT-proBNP（pg/ml［IQR］)	145.40［63.4-526.50］	352.20［174.70-636.70］	433.80［155.80-1272.60］	P=0.16

入院中に、TnT 値が上昇していた患者では、TnT 値正常の患者と比較し、より悪性不整脈の頻度が高く、グルココルチコイドの使用頻度（71.2%［37/52］対 51.1%［69/135］)、人工呼吸器装着率（59.6%［31/52］対 10.4%［14/135］）が有意に高かった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用患者と不使用患者の死亡率は、36.8%（7/19）対 25.6%（43/168）だった [1498]。

◎心血管系の基礎疾患のある患者における SARTS-CoV-2 感染症の非比例的な結果の基礎にあるメカニズムは分かっていない。SARS-CoV-2 は ACE2 受容体を利用して宿主に感染するが、それは肺，心臓，腎臓，小腸などの幾つかの臓器で発現している。COVID-19 における血管の撹乱が内皮細胞の関与によるか否かは分かっていない。興味深いことには、SARS-CoV-2 は in vitro では作製したヒト血管オルガノイドに直接感染出来る。スイスと米国の研究者は、COVID-19 の患者において異なる臓器の血管床で横断的に内皮細胞が関与していることを報告した。1 人目の患者は腎移植レシピエントの男性で、71 で、冠動脈疾患と動脈高血圧があった。COVID-19 の診断後、患者の状態は悪化し、人工呼吸を要した。他臓器不全が起こり、患者は 8 日目に死亡した。電顕による移植された腎の死後解析では、内皮細胞にウイルスを包含する構造が認められた。組織学的解析では、内皮が関連した炎症性細胞の集積とアトポーシス小体が心臓，小腸，肺で認められた。単核細胞の集積が肺に認められ、ほとんどの肺の小血管はうっ血しているように見えた。2 番目の患者は 58 歳の女性で、糖尿病，動脈高血圧，肥満だった。COVID-19 による進行性の呼吸不全を起こし、その後他臓器不全に進展し、腎代替療法が必要となった。16 日目に、腸管膜の虚血で壊死した小腸の除去が必要となった。ST 上昇を伴う心筋梗塞の結果として生じた右心不全の状況下で循環不全が起こり、心停止に至って死亡した。死後の組織診では、肺，心臓，腎臓，肝臓のリンパ性内皮炎と肝壊死を認めた。心筋梗塞の組織学的所見は認めたがリンパ性心筋炎の徴候は認められなかった。小腸の組織では皮下血管の内皮炎が認められた。3 人目の患者は、高血圧のある 69 歳男性で、COVID-19 のために呼吸不全となり、人工呼吸を要した。心エコーでは、左室駆出率が低下していた。腸間膜虚血に続いて循環虚脱が起こり、小腸切除が行われたが、患者は生き延びた。切除された小腸の組織

[1498] Gao, T., et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol 2020; 5: 811-818. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017

診では、明らかな粘膜下血管の内皮炎とアポトーシス小体が認められた[1499]。
［SARS-CoV-2 ウイルスの直接の血管内皮細胞への感染とびまん性の内皮炎の所見を認めた。内皮へのウイルスの直接感染や免疫を介する免疫細胞の集積は、アポトーシスと関連した広汎な内皮障害を引き起こした。内皮の機能不全は、血管の均衡をより血管収縮の側へ移行させることによって微少循環機能不全の主要な決定因子となり、結果として臓器虚血，組織浮腫と関連した炎症，凝固促進性状態となる。］

☆216 例の SARS-CoV-2 陽性患者の血液凝固のスクリーニング検査で、44 例(20%)に aPTT の延長を認めた。その中の 35 例（年齢の中央値 57 歳，24 人が男性）では、1 例で肺梗塞が確認され、1 例は疑い例だった。臨床上明らかな出血や動脈塞栓は報告されなかた。第 VIII 因子と第 IX 因子の低下している症例はなく、5 例で第 XI 因子が下限まで下がっていたが、臨床的意義は無いと考えられた。第 XII 因子は、16 例で 50 IU/dL 以下だった。ループス・アンチコアグラント検査では、34 例中 31（91%）で陽性で、全陽性検体は、50:50（検体を 50%の患者血清と 50%の正常血清で作成）で aPTT の延長を認めた。ヒストリカル・コホートと比較して、COVID-19 患者のループス・アンチコアグラント陽性率は有意に高かった（p<0.001）[1500]。
［ループス・アンチコアグラント検査は 2 法を用いていて、DRVVT（dilute Russell's viper-venom time）と lupus anticoagulant–sensitive aPTT の両方陽性が 53%（18/34）、前者のみが 21%（7/34）、後者のみが 18%（6/34）であった。文献上、540 人の検体のループス・アンチコアグラント検査では、aPTT が 30 秒以上であった 43 人（8%)のうち、11 人（26%, 11/43）が陽性だったとされている。
aPTT 延長を認める COVID-19 患者の大部分（91%）がループス・アンチコアグラント陽性で頻繁に第 XII 因子の低下を伴っていたが、それらは出血傾向と関連する所見ではないため、aPTT 延長があっても血栓症防止のための抗凝固療法を控えるべきではない。また、実質的に第 VIII 因子（aPTT を短縮する）が上昇している患者の中にも aPTT 延長を認める患者がいたことに注目すべきである。］

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

[1499] Varga, Z., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020; 395: 1417-1418. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5
[1500] Bowles, L., et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 288-290. https://doi.org/10.1056/nejmc2013656

った（p=0.002）。DRVVT 法で LA 陽性だった COVID-19 患者 30 人のうち、17 人（59%）は、六員環リン脂質中和 STACLOT-LA 検査でも陽性だった。11 人（16%）は STACLOT-LA 検査だけで陽性で、これらの患者では、CRP レベルが有意に高かった。プロトロンビン時間と PTT の平均時間は、LA 陰性患者と比較して、LA 陽性患者でより延長していた。重要なのは、30 人の LA 陽性患者のうち、19 人で血栓症が認められ（動脈性及び静脈性）、イベント発症率 63%で、LA 陰性患者の 34%と比較して、有意に高かった（p=0.03）。LA 陽性患者と陰性患者の間で、性，人種，民族，換気，死亡率，血栓症時の抗凝固療法に有意な差は認められなかった。DRVVT による LA が陽性だった患者では陰性だった患者より平均 CRP レベルが高かったが（14.4 対 7.5 mg/dL，p<0.01）、血栓症を起こした患者では、起こさなかった患者と比較して、CRP レベルは有意に高くなかった。CRP で補正後、LA は、血栓症と独立して相関した（オッズ比 4.39［95%CI：1.45-14.57］，p=0.01）。入院時の D ダイマーは LA 陽性患者と陰性患者で違いは無かったにもかかわらず、最初の D ダイマーは血栓イベントを起こした患者において、起こさなかった患者と比較して、有意に高かった（9.14 対 4.98 μg/ml，p=0.04）。DRVVT による LA が陽性だった 1 人の患者だけで、β2-糖タンパク-1 とカルジオピリンに対する IgM 抗体が陽性だった。残りの患者は、β2-糖タンパク-1 とカルジオピリンの両方に対する IgM も IgG も陰性だった [1501]。

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

[1501] Gil, M. R., et al. Assessment of lupus anticoagulant positivity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Netw Open 2020; 3: e2017539. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17539

けており、残りの患者は、予防的な抗凝固療法を受けていた[1502]。
［急性肺血栓塞栓症は、このような患者の右室不全の最も考え得る原因であるが、これらの患者では、全症例で肺の血栓塞栓を明確に認めたわけではなかった。閉塞性ショックを起こす肺性心は、COVID-19 の危機的患者の鑑別診断に加えるべきである。］

☆COVID-19 患者の 4 人に、急性四肢虚血が認められた。そのうち、2 人は併存疾患があった（鎖骨下動脈のステントと心房細動）が、他の 2 人は若くて活動的で、特に併存疾患は無かった。両患者とも、入院時に D ダイマーが 9000 ng/mL 以上で、予防的な低分子ヘパリンの投与を受けていた。一方は、人工呼吸を受けている 53 歳の男性で、急性大動脈血栓症のために両下肢の虚血を起こしていた。大腿部より緊急の血栓摘出術が行われ、足首のパルスは回復した。動脈の精査では、肉眼的な動脈硬化は認められなかったが、血栓摘出術の 2 時間後に血栓が再発し、術後 2 日目に死亡した。もう 1 人は 37 歳の男性で、鼻カヌラの酸素投与を受けていたが、左上肢の急性虚血を起こした。超音波検査で上腕動脈の分岐部に血栓を認め、2 日間の未分画ヘパリンの投与後、急性阻血は解消した[1503]。
［若くて健康そうに見える患者でも、COVID-19 では血管系の合併症を起こす。］

☆12 例の COVID-19 確定例（年齢の中央値 73 歳［52-87］，男性 9 例，院内死 10 例）における剖検・死後 CT・組織病理・ウイルス解析の前向き研究では、冠血管性心臓疾患（50%），喘息または慢性閉塞性肺疾患（25%）が最も多い併存症だった。剖検で、58%（5/12）に深部静脈血栓を認めたが、これらの患者では死亡前に静脈血栓塞栓症を疑われていなかった。肺塞栓が 4 人の患者死亡の直接原因だった。死後 CT では、両側の濃い浸潤影を伴う網様陰性が認められ、組織病理では、8 人の患者に組織形態学的なびまん性の肺胞傷害が認められた。全患者で、肺に SARS-CoV-2 RNA が高濃度で認められた。ウイルス血症は 10 人の患者のうち 6 人に認められ、12 人の患者のうち 5 人に肝臓，腎臓，心臓の高いウイルス RNA 力価を認めた[1504]。

☆☆7 例の死亡した COVID-19 患者の肺と、インフルエンザ感染による ARDS で死亡した患者 7 例の肺と、対照として年齢を合わせた感染症の無い 10 例の死亡患者の肺を、病理検査において比較した研究では、COVID-19 やインフルエンザの呼吸不全で死亡した患者の肺では、末梢の肺での組織学的所見は、血管近傍への T 細胞の浸潤を伴う広範な肺胞

[1502] Creel-Bulos, C., et al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: e70. https://doi.org/10.1056/nejmc2010459
[1503] Perini, P., et al. Acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. Lancet 2020; 395: 1546. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31051-5
[1504] Wichmann, D., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. Ann Internal Med 2020; 173: 268-277. https://doi.org/10.7326/m20-2003

損傷だった。COVID-19 患者では明らかな血管所見があり、細胞内のウイルスの存在や細胞膜の破壊と関連した重度の血管内皮損傷が認められた。COVID-19 患者の肺血管の組織学的解析では、微小血管障害を伴う広範な血栓が認められた。COVID-19 患者の肺毛細血管の平均微小血栓数（SD）は（159±73/mm^3）、インフルエンザ患者の 9 倍多かった（16±16，p=0.002）。COVID-19 患者の肺では、主として重積性血管新生の機序を通じて認められる血管新生の所見数が（平均±SD：60.7±11.8/視野）、インフルエンザの患者の肺（22.5±6.9）の約 2.7 倍だった（p<0.001）[1505]。

☆米国の 68 の地理的に広がった病院の ICU における COVID-19 危篤患者の在院心停止を調べた研究では、5019 人の COVID-19 危篤患者のうち 14%（701/5019）に在院心停止が起こり、そのうち 57.1%（400/701）が心肺蘇生を受けた。在院心停止を起こした患者は、在院心停止を起こさなかった患者と比較して、より高齢で（平均年齢 63 歳［SD 14］対 60 歳［15］）、より併存疾患が多く、ICU 病床の数がより少ない病院に入院していた。心肺蘇生を受けた患者は、受けなかった患者と比較して、より若かった（平均年齢 61 歳［14］対 67 歳［14］）。心肺蘇生時の最も頻繁な脈は無脈性電気活動（49.8%，199/400），心静止（23.8%，95/400）だった。心肺蘇生を行った 400 人の患者のうち 48 人（12.0%）が退院まで生存していたが、正常または軽度の神経障害の状態で生存退院したのは 7.0%（28/400）だけだった。退院まで生存していたのは年齢によって異なり、45 歳未満では 21.2%（11/52）だったが、80 歳以上では 2.9%（1/34）だった [1506]。
［心停止は COVID-19 危篤患者では頻繁で、特に高齢患者で不良な生存率と相関していた。］

◎アトランタの病院における 15 人の危篤状態で ICU に入院した COVID-19 の患者で、正常域を 95%超える血漿粘稠度を認めた（1.9-4.2 centipoise（cp）［正常域 1.4-1.8］）。特に、血漿粘稠度が 3.5 cp を超えていた 4 人の患者では血栓合併症が認められた。1 例は肺梗塞、1 例は肢の阻血と肺塞栓疑い、2 人は腎代替療法に関連する凝固だった。血漿粘稠度と臓器不全評価スコア（疾患重症度の指標）の間に強い相関があった（r=0.841，R^2=0.7072，p<0.001）[1507]。
［全患者が、D ダイマーの値に応じた抗凝固療法を受けていた。］

◎連続した ICU に入室した COVID-19 患者 34 人の下肢の静脈血栓の有病率を静脈超音波

[1505] Ackermann, M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 120-128. https://doi.org/10.1056/nejmoa2015432
[1506] Hayek, S. S., et al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. BMJ 2020; 371: m3513. https://doi.org/10.1136/bmj.m3513
[1507] Maier, C. L., et al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? Lancet 2020; 395: 1758-1759. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31209-5

検査にて調べたフランスの研究では、下肢静脈血栓は、22 人（65%）に ICU 入室時、27 人（79%）に ICU 入室後 48 時間での静脈超音波検査で認められた。18 人（53%）は両側の血栓で、9 人（26%）は近位の血栓だった。既報と比較し、研究対象では、D ダイマー（平均［SD］：5.1 mg/l［5.4］），フィブリノーゲン（760 mg/dl［170］），CRP（22.8 mg/dl［12.9］）が高かった。プロトロンビン活性（85%［11.4］），血小板数（256×103/μl［107］）は正常域だった [1508]。
［対象患者の平均年齢（SD）は 62.2 歳（8.6）、25 人（78%）が男性。基礎疾患は、糖尿病 15 人（44%），高血圧 13 人（38%），肥満（平均［SD］BMI 31.4［9.0］）。26 人［76%］は鼻腔咽頭検体の PCR 検査で確定，8 人［24%］は PCR 陰性だが胸部 CT 上 COVID-19 の典型的な肺炎像があった。］

☆湖北省における 1,219 人のスタチン投与を受けた患者を含む 13,981 人の COVID-19 患者を対象とした後ろ向き研究では、暴露期間が変化するコックス・モデルと傾向スコア（propensity score）を一致させた混合効果コックス・モデルに基づく解析では、28 日全死因死亡率は、スタチン使用群が 5.2%，非スタチン群が 9.4%で、ハザード比は 0.58（95%CI：0.43-0.80，p=0.001）だった。スタチンにアンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACEI）またはアンギオテンシン受容体阻害剤（ARB）を追加した場合でも、結果は変わらなかった（暴露期間が変化するコックス・モデルに基づくスタチン＋ACEI/ARB 対スタチン＋非 ACEI/ARB；ハザード比 0.48［95%CI：0.21-1.07］，p=0.074）[1509]。
［スタチンは抗炎症効果があり、COVID-19 に対する付加的治療法に提案されてきたが、ACE2 の発現の誘導によって SARS-CoV-2 の侵入を増強させる恐れがあった。スタチン使用群では CRP の低下がより大きく、IL-6 値がより低く、好中球の低下がより大きかったことから、スタチン使用群における死亡率低下効果は免疫調節による可能性が考えられた。］

☆スタチンには抗炎症性，抗血栓性，抗線維製の作用があり得ることが研究で示されており、観察研究では、COVID-19 の患者における、スタチン使用の既往や入院中のスタチン使用の継続と改善された転帰の相関を示唆している。イランの 11 病院で行われた、ICU に入院した 18 歳以上の COVID-19 の患者において、スタチン治療がプラセボと比較して臨床的転帰に与える影響を調べた 2×2 の分画設計での多施設無作為化対照比較試験（INSPIRATION/INSPIRATION-S）では、入退院にかかわらず、無作為化から 30 日

[1508] Nahum, J., et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Netw Open 2020; 3: e2010478.
https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10478
[1509] Zhang, X.-J., et al. In hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. Cell Metab 2020; 32: 176-187.E4.
https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015

間、アトルバスタチン 20 mg またはプラセボが 1 日 1 回経口投与された。主要効果評価項目は、静脈または動脈血栓，ECMO を用いた治療，無作為化から 30 日以内の全死因死亡の複合だった。事前に特定された安全性評価項目は、正常上限の 3 倍を超える肝酵素レベルの上昇と臨床的に診断された筋症だった。治療割り付けを知らされない臨床事象委員会が効果と安全性を裁定した。INSPIRATION 試験では、2020 年 7 月 29 日～2021 年 4 月 4 日に、605 人の患者がスタチンの無作為化割付のために無作為化されたが、343 人は、また、ヘパリンに基づくレジメンで中間量 vs 通常量の予防的抗凝固に無作為化され、262 人は抗凝固療法の研究の完了後に無作為化された。605 人の参加者の中の 587 人が INSPIRATION-S の主要解析の対象となり、ここに報告された。290 人がアトルバスタチンに、297 人がプラセボに割り付けられた（年齢の中央値 57 歳［IQR：45-68］，256 人［44%］が女性）。主要転帰はアトルバスタチンに割り付けられた 95 人の患者（33%），プラセボに割り付けられた 108 人の患者（36%）で起こった（オッズ比 0.84［95%CI：0.58-1.21］）。死亡はアトルバスタチン群で 90 人の患者（31%）に、プラセボ群で 103 人の患者（35%）に起こった（オッズ比 0.84［0.58-1.22］）。静脈血栓塞栓症の割合はアトルバスタチン群で 2%（n=6），プラセボ群で 3%（n=9）だった（オッズ比 0.71［0.24-2.06］）。筋症は、臨床的に両群で診断されなかった。肝酵素レベルはアトルバスタチンに割り付けられた 5 人の患者（2%），プラセボに割り付けられた 6 人の患者（2%）で上昇した（オッズ比 0.85［0.25-2.81］）[1510]。
［ICU に入院した成人 COVID-19 患者では、アトルバスタチンは、静脈または動脈血栓，ECMO を用いた治療，全死因死亡の複合の有意な減少と相関していなかった。しかし、安全であると認められた。全体のイベント率が予測より低く、臨床的に重要な治療効果は除外されなかった。］

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

[1510] INSPIRATION investigators. Atorvastatin versus placebo in patients with covid-19 in intensive care: randomized controlled trial. BMJ 2022; 376: e068407. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068407

うち 22［88%］対高濃度で 25 人のうち 13 人［52%］，p<0.0050）と Kaplan-Meier 分析における低い生存可能性（ハザード比 5.9［95%CI：1.9-18.4］，p=0.0087）と有意に相関した [1511]。

☆☆3 月 1 日～4 月 17 日にニューヨーク大学の関連病院で行われた、鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった 18 歳以上の連続した入院患者 3334 人（年齢の中央値 64 歳［IQR：51-75］；39.6%が女性）を対象とする研究では、1 つ以上の血栓性イベントの発生は 533 人（16.0%）の患者で認められ、そのうち 207 人（6.2%）は静脈血栓（3.2%の肺塞栓と 3.9%の深部静脈血栓）で、365 人（11.1%）は動脈血栓（1.6%の脳梗塞，8.9%の心筋梗塞，1.0%の系統的血栓塞栓）だった。多変量補正後、55 歳以上，男性，ヒスパニック系，冠動脈疾患，心筋梗塞の既往，入院時の高 D ダイマーレベルが、血栓イベントと相関していた。全死因死亡率は 24.5%で、血栓イベントが起こった患者で高かった（43.2%対 21.0%，p<0.001）。多変量補正後、血栓イベントは独立して死亡率と相関していた（補正ハザード比 1.82［95%CI：1.54-2.15］；p<0.001）。静脈血栓（補正ハザード比 1.37［95%CI：1.02-1.86］；p=0.04）と動脈血栓（補正ハザード比 1.99［95%CI：1.65-2.40］；p<0.001）の両方が死亡率と相関した（相互作用は p=0.25）。829 人の ICU 患者の中では、29.4%に血栓イベントが起こり（13.6%の静脈血栓と 18.6%の動脈血栓）、2505 人の非 ICU 患者の中では 11.5%に血栓イベントが起こった（3.6%の静脈血栓と 8.4%の動脈血栓）[1512]。

☆COVID-19 と関連した急性心筋梗塞と脳梗塞（ischaemic stroke）のリスクを定量化するための、スウェーデンにおける自己対照症例シリーズ（self-controlled case series：SCCS）及び適合させたコホート研究では、2020 年 2 月 1 日～7 月 14 日のスウェーデンにおける COVID-19 の全患者の個人識別番号を同定し、国家的な入院患者，外来患者，がん，死因の登録システムと結び付けた。対照者は、年齢，性，スウェーデンでの居住カウンティで適合された。急性心筋梗塞または脳梗塞の国際疾患分類（ICD）コードが、SCCS における全患者、及び適合させたコホート研究における COVID-19 の全患者と適合させた対照者の、入院の原因において同定された。SCCS 法は、COVID-19 後の最初の急性心筋梗塞または脳梗塞の、対照時期と比較した発生率比（IRR）を計算するために用いられた。適合させたコホート研究は、COVID-19 後最初の 2 週間における、COVID-19 が与える、背景人口との比較における、急性心筋梗塞と脳梗塞の上昇したリスクを決めるのに用いられた。SCCS では 86,742 人が対象となり、適合コホート研究では、348,481 人の

[1511] Goshua, G., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol 2020; 7: e575-e582. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30216-7

[1512] Bilaloglu, S., et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. JAMA 2020; 324: 799-801. https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372

適合された対照者が、更に、対象となった。SCCS では暴露を受けた日をリスク期間から除くと、急性心筋梗塞の IRR は COVID-19 後の第 1 週が 2.89（95%CI：1.51-5.55），第 2 週が 2.53（1.29-4.94），第 3 及び第 4 週が 1.60（0.84-3.04）だった。暴露の日をリスク期間に含めると、IRR は COVID-19 後の第 1 週が 8.44（5.45-13.08），第 2 週が 2.65（1.31-5.01），第 3 及び第 4 週が 1.62（0.85-3.09）だった。脳梗塞についての対応する IRR は、暴露を受けた日をリスク期間から除くと、COVID-19 後の第 1 週が 2.97（1.71-5.15），第 2 週が 2.80（1.60-4.88），第 3 及び第 4 週が 2.10（1.33-3.32）だった。暴露の日をリスク期間に含めると、IRR は COVID-19 後の第 1 週が 6.18（4.06-9.42），第 2 週が 2.85（1.64-4.97），第 3 及び第 4 週が 2.14（1.36-3.38）だった。0 日目を除いた適合コホート解析では、COVID-19 後 2 週の急性心筋梗塞のオッズ比（OR）は 3.41（1.58-7.36），脳梗塞は 3.63（1.69-7.80）だった。0 日目を適合コホート研究に含めると、COVID-19 後 2 週間の急性心筋梗塞の OR は 6.61（3.56-12.20），脳梗塞は 6.74（3.71-12.20）だった [1513]。
［COVID-19 の 0 日目に確認されるイベントが多かった。］

◎COVID-19 による入院は、静脈血栓塞栓症（VTE）の高い発生率と相関するが、病院外の場合に SARS-CoV-2 感染が VTE のリスクに影響するか否かは明らかになっていない。カリフォルニアの研究者は、2020 年 2 月 25 日～8 月 31 日に SARS-CoV-2 の PCR 検査を行った 220,588 人の成人（無症候者と前年に抗凝固薬を投与されていた人を除く）について、VTE に関する後ろ向きコホート研究を行った。外来患者 VTE とは、外来または救急部で診断された VTE であり、病院関連 VTE とは、入院中または退院後に診断された VTE である。VTE の発生と時期は、診断コード，新たな抗凝固剤の処方，VTE に対する中央化された抗凝固管理サービスで調べた。SARS-CoV-2 の検査を受けた 220,588 人の症状の有る患者（平均年齢［SD］47.1 歳［17.3］，131,075 人［59.4%］が女性）の中で、26,104 人（11.8%）が陽性だった。検査の 30 日以内で、VTE は SARS-CoV-2 陽性の結果の患者では 198 人（0.8%）で、陰性の結果の患者では 1008 人（0.5%）で起こった（p<0.001）。SARS-CoV-2 陽性の検査結果で後に VTE を起こした患者の多くは（59.1%［117/198］）、外来でウイルス検査を受けていた。これら 117 人の患者のうち 89 人（76.1%）はその後の入院を必要とした。外来でウイルス検査を行った患者では、30 日 VTE 発生率は SARS-CoV-2 陽性の患者で陰性の結果の患者より高かった（1000 人当たり 4.7 対 1.6 症例，p<0.001）。SARS-CoV-2 検査陰性の患者と比較して、陽性の患者では病院関連 VTE の 30 日発生率が高かったが（検査した 1000 人当たり 5.8 例 vs 3.0 例，）p<0.001）、外来患者 VTE ではそうではなかった（1.8 対 2.2，p=0.16）。退院後の VTE は

[1513] Katsoularis, I., et al. Risk of myocardial infarction and ischemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. Lancet 2021; 398: 599-607. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00896-5

SARS-CoV-2 検査陽性患者と陰性患者の間で同様の頻度で起こった（検査した 1000 人当たり 1.0 症例 vs 1.1 症例，p=0.51）。検査陽性の患者では、ウイルス検査から抗凝固療法の開始までの日数の中央値（IQR）は、外来患者 VTE と退院後 VTE で同等だった（11［4-2］対 11［1-25］，p=0.67）[1514]。
［病院外での VTE 発生率が SARS-CoV-2 感染によって有意に高くはならないという所見は、臨床試験外での外来患者へのルチーンな血栓予防剤の投与に対し反対の立場となる。現在、CIVID-19 外来患者への予防的抗凝固剤の投与リスクと利益が臨床的結果を改善するか否かを調べる無作為比較試験が行われている。外来患者 VTE の時期は、退院後 VTE と同等なので、臨床試験で提案されている 30 日の外来患者の血栓予防は十分と考えられる。］

☆☆スウェーデンの国家レジストリーを用いた COVID-19 後の深部静脈血栓，肺塞栓，出血のリスクを定量化するための自己対照症例シリーズと適合したコホート研究では、スウェーデンで 2020 年 2 月～2021 年 5 月 25 日に SARS-CoV-2 陽性となった 1,057,174 人が、年齢，性，居住カウンティを適合させた 4,076,342 人の対照参加者が対象となった。自己対照症例シリーズと条件付きポワソン回帰を用い、深部静脈血栓，肺塞栓，出血事象の発生率とリスク比と対応する 95%信頼区間を決定した。自己対照症例シリーズでは、COVID-19 後の初回転帰の発生率比を設定時間間隔とスプライン・モデルを用いて、決定した。最初と全ての事象のリスク比 COVID-19 後 1～30 日の間または適合コホート研究を用いて指標日で、可能性のある交絡因子（合併症，がん，外科手術，長期の抗凝固療法治療，静脈血栓塞栓症の既往，出血事象の既往）を補正して決定した。対照期間と比較して、発生率比は、深部静脈血栓については COVID-19 発生後 70 日，肺塞栓については 110 日，出血については 60 日に有意に上昇していた。特に、最初の肺塞栓の発生率比は COVID-19 後の第 1 週の間に 36.17（95%CI：31.55-41.47）第 2 週の間に 46.40（40.61-53.02）だった。COVID-19 後 1～30 日の間の発生率比は深部静脈血栓について 5.90（5.12-6.80），肺塞栓について 31.59（27.99-35.63），出血について 2.48（2.30-2.68）だった。同様に、COVID-19 後 1～30 日の間のリスク比は、可能性のある交絡因子の影響を補正後、深部静脈血栓について 4.98（4.96-5.01），肺塞栓について 33.05（32.8-33.3），出血について 1.88（1.71-2.07）だった。率比は危篤 COVID-19 の患者で最も高く、スウェーデンにおける感染第 1 波において、第 2 波及び第 3 波と比較して高かった。同時期に、COVID-19 の患者における絶対リスクは深部静脈血栓について 0.039%（401 事象），肺塞栓について 0.17%（1761 事象），出血について 0.101%（1002 事象）だった [1515]。

[1514] Roubinian, N. H., et al. Incicence of 30-day venous thromboembokisam in adults tested for SARS-CoV-2 infection in an integrated health care system in Nothern California. JAMA Intern Med 2021; 181: 997-1000. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.0488
[1515] Katsoularis, I., et al. Risk of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after COVID-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. BMJ 2022; 376:

☆COVID-19 症例における静脈血栓塞栓，動脈血栓塞栓，死亡の発生率を推計し、これらの事象の入院や死亡への影響を評価したオランダ，イタリア，スペイン，英国からのプライマリー・ケアの記録と、ドイツからの外来専門家の記録を用いた配布されたネットワークのコホート研究では、スペインのデータベースは入院と繋がっていた。参加者は、COVID-19 の診断または SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査陽性の日（指標日）から 90 日間経過観察された。研究の主要評価項目は、全て指標日から 90 日にかけての静脈血栓塞栓事象，動脈血栓塞栓事象，死亡だった。血栓塞栓事象の累積的発生率を推計した。多状態モデルを用いて、静脈血栓塞栓または動脈血栓塞栓の発生と入院のリスクまたは COVID-19 死亡率との間の相関のための補正ハザード比（HRs）を計算した。2020 年 9 月 1 日及びそれ以後に、全体で 909,473 人の COVID-19 症例と 32,329 人の COVID-19 での入院患者が研究対象となった。データベース横断的な最も最近の指標日は 2021 年 6 月 30 日～2021 年 7 月 31 日の幅だった。静脈血栓塞栓症の累積的 90 日発生率は COVID-19 症例において 0.2%～0.8%の幅で、入院患者では、4.5%に上昇した。動脈血栓塞栓では、COVID-19 症例において 0.1%～0.8%の幅で、入院患者では 3.1%に上昇した。症例致死率は COVID-19 の患者では 1.1%～2.0%の幅で、入院患者では 14.6%に上昇した。COVID-19 患者における静脈血栓塞栓の発生は上昇した死亡リスクと相関していて（非入院患者について補正 HRs 4.42［95%CI：3.07-6.36］，入院患者について 1.63［1.39-1.90］）、動脈血栓塞栓も相関していた（3.16［2.65-3.75］及び 1.93［1.57-2.37］）[1516]。［静脈血栓塞栓と動脈血栓塞栓のリスクは COVID-19 患者で 1%までであり、年齢とともに，また男性の間，及び入院患者で上昇していた。それらの発生は、超過死亡と相関していて、それらの頻度を減少させる有効治療戦略の開発の重要性を基礎づける。］

◎マウント・サイナイ病院において経カテーテル大動脈弁置換術（TAVR）のための評価を受けていた重症 AS の 77 人の患者（平均年齢［SD］80 歳［8］，49 人［64.0%］が男性）に関する単施設コホート研究では、55 人（71.4%）がもともと TAVR の予定だった。22 人（28.6%）の患者で、COVID-19 のために診断のための検査や心臓チームへの受診がキャンセルされた。2020 年 3 月 23 日～4 月 21 日の最初の 1 ヶ月の間に、77 人の患者の中で 8 人（10%）に心イベント（緊急 TAVR の必要または死亡）が起こった。6 人の患者で、呼吸困難，休息時狭心症，心不全，失神の症状の増悪のため、緊急で TARV が行われた。2 人が重症 AS のため死亡した。心イベントの有った患者では無かった患者と比較して、有意に左室駆出率が低く（平均［SD］45%［16］対 56%［14］；差異 11%［95%CI：

---

e069590. https://www.bmj.com/content/377/bmj-2021-069590

[1516] Burn, E., et al. Venous or arterial thrombosis and death among COVID-19 cases: a European network cohort study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 1142-1152. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00223-7

0.3-21］，p=0.04）、閉塞性冠動脈疾患の発生率が高く（7 人［87.5%］対 35 人［50.7%］，$_1{}^2$=3.9，p=0.048）、ニューヨーク心臓学会のクラスⅢ（7 人［87.5%］対 26 人［37.7%］）及びクラスⅣ（1 人［12.5%］対 1 人［1.4%］）の症状が多かった（$\chi_4{}^2$＝12.4，p=0.02）。6 月 6 日まで経過観察したデータを解析すると、3 月 23 日～6 月 6 日に、77 人の患者のうち 27 人（35%）に心イベントが起こり、24 人で症状増悪のために緊急 TARV が行われ、3 人が死亡した。この間に、心イベントの有った患者は無かった患者と比較して、脳血管障害の既往が多く（6 人［22.2%］対 3 人［6.0%］，$\chi_1{}^2$=4.5，p=0.03）、ニューヨーク心臓学会のクラスⅢ（22［81.5%］対 26 人［52.0%］）及びクラスⅣ（2 人［7.4%］対 1 人［2.0%］）の症状が多かった（$\chi_4{}^2$＝10.6，p=0.03）。心イベントの有った患者では無かった患者と比較して、有意に左室駆出率が僅かに低かったが、この差異は有意ではなかった（平均［SD］52%［15］対 57%［13］；差異 5%［95%CI：0-12］，p=0.10）。2020 年 3 月の前 3 ヶ月に TAVR を待っている患者では AS で死亡した患者はいなかった [1517]。

◎抗リン脂質抗体症候群は、後天的で致命的となり得る血栓性素因で、患者はリン脂質とリン脂質結合タンパクを標的とする病的自己抗体（aPL 抗体）を産生する。最近、COVID-19 患者で aPL 抗体を検出した症例報告がある。ミシガン大学の研究者は、COVID-19 入院患者 172 人の血清検体で 8 タイプの aPL 抗体を測定した。これらの aPL 抗体には、抗カルジオリピン IgG，IgM，IgA；抗 β2 グリコプロテイン I IgG，IgM，IgA；抗フォスファチジルセリン／プロトロンビン（aPS/PT）IgG，IgM が含まれていた。aPS/PT IgG を 24%の、抗カルジオリピン IgM を 23%の、aPS/PT IgM を 18%の血清検体で検出した。抗リン脂質自己抗体は、製造業者の閾値を用いると 52%の、より厳しいカットオフ（≧ELIZA 特異単位）では 30%の血清検体に認められた。aPL 抗体の高い力価は、好中球細胞外トラップ（NET）の放出を含む中球の過剰活動性，高い血小板数，より重症な呼吸器疾患，より低い GFR 臨床推計値と相関していた。抗リン脂質抗体症候群の患者の IgG と同様に、COVID-19 患者から分離された IgG 分画は健常者から分離された好中球からの NET 放出を促進した。更に、COVID-19 患者血清から精製した IgG のマウスへの投与は、2 つのマウスのモデルで、静脈血栓を促進した [1518]。
［COVID-19 入院患者の半数は、少なくとも一時的に aPL 陽性となり、これらの自己抗体が病原性を持つことを示唆している。］

☆☆COVID-19 感染後には血栓の上昇したリスクに関連して急性心筋梗塞（AMI）と阻血

[1517] Ro, R., et al. Characteristics and outcomes of patients deferred for transcatheter aortic valve replacement because of COVID-19. JAMA Netw Open, 2020; 3: e2019801. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19801
[1518] Zuo, Y., et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. Sci Transl Med 2020; 12: eabd3876. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876

性脳卒中の発生が増加することが示唆されている。SARS-CoV-2 に対するワクチンは COVID-19 と重症への進展に対して有効であるが、二次的合併症も防ぐかは分かっていない。ワクチン接種と COVID-19 感染後の AMI と虚血性脳卒中の間の相関を調べた韓国の後ろ向きコホート研究では、ワクチン未接種患者と SARS-CoV-2 に対する完全なワクチン接種をした患者（mRNA ワクチンまたはウイルスベクター・ワクチンの 2 回接種）との間で COVID-19 感染後の AMI と虚血性脳卒中の発生を比較した。韓国の国家全体の COVID-19 登録（感染とワクチン接種）及び韓国国家健康保険サービスのデータベースを用いた。COVID-19 の報告は義務的で、韓国は皆保険である。2020 年 7 月～2021 年 12 月に、無症候感染を含む COVID-19 と診断された 18 歳以上の成人が対象となった。除外基準は、（1）COVID-19 診断以前 3 ヶ月未満での AMI と虚血性脳卒中，（2）再感染，（3）COVID-19 のために 30 日以上入院，また、ワクチン接種者では、（4）ワクチン単回接種，（5）2 回目のワクチン接種後 7 日の前またはその間の COVID-19 の診断だった。患者は 2022 年 3 月 31 日まで観察された。主要評価項目は COVID-19 診断後 31 日～120 日後の AMI 及び虚血性脳卒中のための入院の複合だった。これらは診断コードと関連する画像で同定された。最初の 30 日は、COVID-19 と急性期治療の合併症として発生した心血管イベントを鑑別するのが困難であるため、除外された。副次的評価項目は、複合評価項目の構成部分などだった。負の確率重み付け（inverse probability treatment weighting：IPTW）を用いて 2 群間の患者の特徴の違いを補正し、標準差異を用いて共変量の均衡を調べた。IPTW のためにロジスティック回帰を行い、完全なワクチン接種を独立変量として、年齢，性，Charlson 合併症指標，高血圧，保険の種類を共変量とした。IPTW を用いた Cox 比例ハザードモデルが評価項目イベントのために用いられ、性，年齢，合併症，評価項目イベントの既往，COVID-19 の重症度（酸素補助の必要［重症］，高流量鼻カヌラまたは高度呼吸補助［危篤］vs 呼吸補助の必要無し）が共変量とされた。研究期間中に 592,719 人の COVID-19 患者のうち、2321,037 人が対象となり、そのうち 62,727 人がワクチン未接種で、168,310 人が完全にワクチン接種されていた。完全にワクチン接種された患者は、より高齢で、より合併症が多かった。対照的に、重症または危篤 COVID-19 は完全なワクチン接種群ではより少なかった。重み付け後に年齢と合併症の差異は減少したが、COVID-19 の重症度はあまり均衡していなかった。COVID-19 後 30 日に始まる経過観察期間の中央値はワクチン未接種群で 90 日，完全なワクチン接種群で 84 日だった。複合評価項目はワクチン未接種患者の 31 人で、完全なワクチン接種患者の 74 人で起こり、発生率は 1,000,000 人日当たり 6.18 vs 5.49 だった。補正リスクは完全なワクチン接種群で有意に低かった（補正ハザード比［aHR］0.42［95%CI：0.29-0.62］）。補正リスクは AMI（aHR 0.48［0.25-0.94］）及び虚血性脳卒中（0.40［0.26-0.63］）の両方について完全なワクチン接種患者で有意に低かった。全サブグループにおいて、完全なワクチン接種患者における低い評価項目イベントの発生率が観察されたが、重

症または危篤感染者など、一部では統計学的な有意には達していなかった[1519]。

☆COVID-19 ワクチンが利用可能となる前（2020 年 4 月～11 月）に COVID-19 で入院した 41,443 人の患者と、利用可能となった間（2020 年 12 月～2021 年 5 月）に COVID-19 で入院した 44,194 人の患者の動脈血栓塞栓症と静脈血栓塞栓症の 90 日リスクを、8269 人のインフルエンザで入院した 8269 人の患者（2018 年 10 月～2019 年 4 月）と、FDA の前哨システム（2 つの国家健康保険と 4 つの統合健康システムからのデータ）において比較した後ろ向きコホート研究では、主要評価測定項目は、90 日以内の動脈血栓塞栓症（急性心筋梗塞と虚血性脳卒中）と静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症または肺梗塞）の病院診断だった。結果ｈ、インフルエンザの患者については 2019 年 7 月まで、COVID-19 の患者については、2021 年 8 月まで確かめられた。微細な階層化を伴う傾向スコアを開発し、インフルエンザと COVID-19 のコホートの間の差異を補正した。加重 Cox 回帰を用い、各 COVID-19 の利用可能性の期間の間の評価項目の、インフルエンザ期に対する補正ハザード比（aHRs）を計算した。全部で 85,637 人の COVID-19 の患者（平均年齢 72 歳［SD 13.0］，50.5%が男性）と 8269 人のインフルエンザの患者（平均年齢 72 歳［13.3］，45.0%が男性）が対象となった。動脈血栓塞栓症の 90 日絶対リスクはインフルエンザの患者で 14.4%（95%CI：13.6-15.2），ワクチンが利用可能となる前の COVID-19 の患者で 15.8%（15.5-16.2）（リスク差 1.4%［95%CI：1.0-2.3］），ワクチンが利用可能となった間の COVID-19 の患者で 16.3%（16.0-16.6）（リスク差 1.9%［1.1-2.7］）だった。インフルエンザの患者と比較して、動脈血栓塞栓症のリスクは、ワクチンが利用可能になる前（aHR 1.04［95%CI：0.97-1.11］）と、ワクチンが利用可能となった間（aHR 1.07［1.00-1.14］）、COVID-19 の患者において、有意に高くはなかった。静脈血栓塞栓症の 90 日絶対リスクはインフルエンザの患者で 5.3%（4.9-5.8），ワクチンが利用可能となる前の COVID-19 の患者で 9.5%（9.2-9.7）（リスク差 4.1%［3.6-4.7］），ワクチンが利用可能となった間の COVID-19 の患者で 10.9%（10.6-11.1）（リスク差 5.5%［5.0-6.1］）だった。インフルエンザの患者と比較して、静脈血栓塞栓症のリスクは、ワクチンが利用可能になる前（aHR 1.60［1.43-1.79］）と、ワクチンが利用可能となった間（aHR 1.89［1.68-2.12］）、COVID-19 の患者において、有意に高かった[1520]。

◎救急の COVID-19 と静脈血栓塞栓症（VTE）の短期リスクとの間の関係を明らかにし、ワクチン接種の可能性のある役割を研究し、COVID-19 後 VTE の臨床的・遺伝的リスク

[1519] Kim, Y.-E., et al. Association between vaccination and acute myocardial infarction and ischemic stroke after COVID-19 infection. JAMA 2022; 328: 887-889. https://doi.org/10.1001/jama.2022.12992

[1520] Lo Re III, V., et al. Association of COVID-19 vs influenza with risk of arterial and venous thrombotic events among hospitalized patients. JAMA 2022; 328: 637-651 https://doi.org/10.1001/jama.2022.13072

因子を調べた、2020 年 3 月 1 日～2021 年 9 月 3 日の PCR 検査陽性によって確認された SARS-CoV-2 感染の参加者を対象とした英国バイオバンクからの COVID-19 患者の人口ベースのコホート研究では、参加者は、その後、同時期の COVID-19 に罹患していない人と傾向スコアを適合させた。抗血栓薬を用いた（指標日の 1 年前）VTE の既往のある、または病院で検査陽性となった参加者を除いた。主要評価測定項目は、感染後の 30 日に起こった深部静脈血栓または肺梗塞の複合 VTE だった。原因特異的 Cox モデルを用いてハザード比［HRs］（95%信頼区間）を計算した。COVID-19 の外来患者 18,818 人（10,580 人［56.2%］が女性，平均年齢［SD］64.3 歳［8.0］）と 93,179 の適合された感染していない参加者（57,177 人［56.0%］が女性，平均年齢 64.3 歳［7.9］）において、感染は 30 日の VTE の上昇したリスクと相関していた（発生率は、感染した人、及び感染していない人で、それぞれ、1000 人年当たり 50.99 及び 2.37，HR 21.42［12.63-36.31］）。しかし、リスクは完全にワクチン接種した人（打ち抜き感染）では、大きく減衰していた（HR 5.95［1.82-19.5］，interaction p=0.02）。COVID-19 の患者では、高齢，男性，肥満が、独立に高リスクと相関していて、それぞれの補正 HRs は 10 年当たり 1.87（1.50-2.33），1.69（1.30-2.19），1.83（1.28-2.61）だった。更に、先天性の血栓性素因（thrombophiria）（第 V 因子 Liden 血栓性素因）が COVID-19 後の VTE の HR 2.05（1.15-3.66）と相関していた [1521]。
［第 V 因子 Liden 血栓性素因は、2 倍のリスクと相関していて、10 年の加齢に匹敵した。］

（５）アルデステロン－レニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係
［SARS-CoV-2 の受容体である ACE2 は、アンギオテンシン II をアンギオテンシンに変換してレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系を抑制する酵素である。降圧剤として広く用いられている ACE 阻害剤等のレニン･アンギオテンシン･アルドステロン系抑制剤は、当初、ACE2 の発現を亢進させ、COVID-19 の感染を助長するのではないかとの懸念が示されていた。］

☆アンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACEIs）とアンギオテンシン受容体阻害剤（ARBs）の慢性的な服用と COVID-19 の結果の関係についての体系的レビューとメタ解析では、2019 年 12 月 31 日～2020 年 9 月 1 日の文献が検索され、1788 の記録が同定され、重複を除いた後、1664 の記録がスクリーニングされ、71 の論文の全文章を評価した。臨床データ

[1521] Xie, J., et al. Clinical and genetic risk factors for acute incident venous thromboembolism in ambulatory patients with COVID-19. JAMA Intern Med 2022, Aug 18 (online). https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.3858

は 52 の適格研究（40 のコホート研究，6 つの症例シリーズ，4 つの症例対照研究，1 つの無作為比較試験，1 つの領域横断型研究）から臨床データがプールされ、全部で 101,949 人の患者が登録され、そのうち 26,545 人（26.0%）が ACEIs か ARBs を投与されていた。交絡因子を補正すると、死亡（補正オッズ比［aOR］0.57［95%CI：0.43-0.76］，p<0.001）と重症有害事象（ICU への入室または換気補助の必要）（aOR 0.68［0.53-0.88］，p<0.001）のリスクの有意な低下が認められた。高血圧の患者のサブグループの補正前及び補正後の解析では、死亡（補正前 OR 0.66［95%CI：0.49-0.91］，p<0.01；aOR 0.51［0.32-0.84］，p=0.007）と重症有害事象（補正前 OR 0.70［0.54-0.91］，p=0.007；aOR 0.55［0.36-0.85］，p=0.007）のリスクが低下していた [1522]。
［ACEIs と ARBs は、特に高血圧の COVID-19 患者で、防御的な利益と相関していると考えられた。］

☆☆ニューヨーク大学で COVID-19 の検査を受けた 12,594 例の患者のうち、5,894（46.8%）が陽性で、その内、1,002（17.0%）が重症だった。高血圧の既往症を持つ患者は 4,357 名（34.6%）で、そのうちの 59.1%（2,573/4,357）が PCR 陽性で、その 24.6%（634/2,573）が重症だった。どのような降圧剤（ACE 阻害剤，RAAS 阻害剤，β ブロッカー，カルシウム・チャネル阻害剤，サイアザイド系利尿剤）を服用しているかで、PCR 陽性率が上がるという傾向は認められなかった。また、どのような降圧剤についても、PCR 陽性の患者の中での重症化リスクを実質的に上昇させという相関は認められなかった [1523]。

☆☆ロンバルディア州の 6,272 人の COVID-19 による急性呼吸器症例と、対照として地域健康サービスの受益者 30,659 人のデータを用いた人口調査に基づく症例対照研究では［両群とも、平均年齢 68 歳（SD13），37%が女性］、ACE 阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害剤（ARBs）の服用は、対照群よりも患者群で頻度が高かったが、このことは他の降圧剤や降圧剤以外の医薬品の使用についても同様で、患者の方が臨床データが悪かった。降圧剤の使用と COVID-19 患者の関係に相関は認められず、ARBs と ACE 阻害剤の使用も、患者との関係で、全体として相関は認められなかった（ARBs について補正オッズ比 0.95［95%CI：0.86-1.05］，ACE について 0.96［95%CI：0.87-1.07］）。また、重症化や死亡した患者の経過との相関も認められなかった（ARBs について 0.83［95%CI：0.63-1.10］，ACE 阻害剤について 0.91［95%CI：0.69-1.21］）[1524]。

[1522] R. Baral, et al. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and clinical outcomes in patients with COVID-19. JAMA Netw Open. 2021; 4: e213594. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.3594
[1523] Reynolds, H. R., et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitors and risk of Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 2441-2448. https://doi.org/10.1056/nejmoa2008975
[1524] Mancia, G., et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: 2431-2440. https://doi.org/10.1056/nejmoa2006923

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

☆マドリッドの 7 つの病院に入院した 1,139 人の 18 歳以上の COVID-19 確定患者と、対照として、2018 年のプライマリー・ケア・データベースから、各 COVID-19 患者と年齢，性，地域，入院日を一致させて抽出した 11,390 人（1 症例について 10 人の対照者）を比較した研究では（両群とも併存症と処方のデータを使用）、COVID-19 患者の 444 人（39.0%）が男性、平均年齢 69.1 歳（SD：5.4）で、性と年齢を一致させてあるのに、COVID-19 症例群は、対照群に比べ、心血管系の併存疾患と（オッズ比 1.98［95%CI：1.62-2.41］）、リスクファクターが（1.46［1.23-1.73］）、有意に多かった。他の抗圧剤使用者に対して、RAAS 阻害剤の使用者が、COVID-19 患者として入院するリスクの補正オッズ比は 0.94（95%CI：0.77-1.15）だった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤についても（補正オッズ比 0.80［95%CI：0.64-1.00］）、アンギオテンシン受容体阻害剤についても（1.10［0.88-1.37］）、リスクの増加は認められなかった。性，年齢，背景の心血管系リスクは、RAAS 阻害剤使用者が COVID-19 で入院するリスクの補正オッズ比に影響しなかったが、RAAS 阻害剤を使用している糖尿病患者では、COVID-19 で入院するリスクの補正オッズは低下した（補正オッズ比 0.53［95%CI：0.34-0.80］）。補正オッズ比は、全ての COVID-19 の重症度で同様だった [1525]。

☆デンマークにおける 4480 人の COVID-19 患者（年齢の中央値 54.7 歳［IQR：40.9-72.0］，49.7%が男性）のうち、895 人（20.0%）がアンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACEIs）/アンギオテンシン受容体阻害剤（ARBs）使用者で、3585 人（80.0%）が非使用者だった。ACEI/ARB 使用群では 30 日以内に 18.1%が死亡したのに対し、非使用群では 7.3%であったが、年齢，性，病歴で補正後は有意な差は無かった（補正ハザード比 0.83［95%CI：0.67-1.03］）。30 日目までに死亡または重症 COVID-19 は ACEI/ARB 使用群では 31.9%に起こったのに対し、非使用群では 14.2%だった（補正ハザード比 1.04［95%CI：0.89-1.23］）。COVID-19 への被感染性を、年齢と性を一致させたネスト化された症例対照解析（高血圧の既往のある COVID-19 患者 571 人と、高血圧既往のある非 COVID-19 患者 5710 人の対照群）で解析したところ、COVID-19 群では 86.5%が ACEI/ARB を使用しており、対照群では 85,4%だった。ACEI/ARB 使用者と他の降圧剤使用者の比較では、COVID-19 の感染率に有意な差は無かった（補正ハザード比 1.05［95%CI：0.80-1.36］）[1526]。

[1525] de Abajo, F. J., et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet 2020; 395: 1705-1714. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31030-8

[1526] Fosbøl, E. L., et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. JAMA 2020; 324: 168-177. https://doi.org/10.1001/jama.2020.11301

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

☆武漢の病院の 1178 人の COVID-19 の患者（年齢の中央値 55.5 歳［IQR 38-67］、男性 46.3% ［545］）の全体の院内死亡率は、11.0%であった。高血圧の患者は 30.7%（362）（年齢の中央値 66.0 歳（IQR 59-73）、男性 52.2% ［189］）で、31.8%（115）が ACE 阻害剤またはアンギオシン受容体阻害薬（ARBs）を服用しており、院内死亡率は 21.3%だった。ACE 阻害剤や ARBs を服用している患者の割合は、重症感染症と非重症の間で（32.9%対 30.7%; p=.645）、死亡者と生還者の間で（27.3%対 33.0%; P=.34）、差は認められなかった。ACE 阻害剤と及び ARBs を服用している患者を解析した場合にも、結果は変わらなかった [1527]。

☆118 人の ACEI/ARB 使用者 （年齢の中央値 64 歳［IQR 55-68；男性 53.2%)と 940 人の不使用者（年齢の中央値 64 歳 ［IQR 57-69］； 男性 53.5%）を含む高血圧と診断された 1128 人の COVID-19 患者を対象とした湖北州の病院での多施設後向き研究では、補正前死亡率は ACEI/ARB 使用群が非使用群より有意に低かった（3.7%対 9.8%，p=0.01）。年齢、性、合併症、入院中の治療内容等で補正した総原因死亡率は、ACEI/ARB 使用群で有意に低かった（補正後ハザード比 0.42［95%信頼区間 0.19-0.92］; p=0.03）。サブグループ解析では、他の降圧剤に比較して、ACEI/ARB は低い死亡率と有意に相関していた（補正後ハザード比 0.30［95%信頼区間 0.12-0.70］; p=0.01） [1528]。

☆☆☆ブラジルにおける、入院前からアンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACEIs）またはアンギオテンシン受容体阻害薬(ARBs)服用していた軽症～中等症の CIVID-19 入院患者 659 人（年齢の中央値 55.1 歳［IQR：46.1-65.0］，14.7%が 70 歳以上，40.4%が女性）を対象とした、ACEIs または ARBs の続行または中止が COVID-19 に及ぼす影響を調べた無作為化比較試験では、100%が試験を完了した。発症から入院までの期間の中央値は 6 日（IQR：4-9）で、27.2%の患者が、ベースラインにおいて、室内の空気で SaO2<94%だった。臨床的重症度では、57.1%の患者は入院時に軽症，42.9%が中等症と考えられた。30 日間で生存して院外に居る日数（主要評価項目）は、中止群（平均［SD］21.9 日［8］）vs 続行群（22.9 日［7.1］）で、有意な差は認められず、平均比は 0.95（95%CI：0.90-1.01）だった。また、死亡（中止群 2.7% vs 続行群 2.8%，オッズ比［OR］0.97［95%CI：0.38-2.52］），心臓血

[1527] Li, J., et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol 2020; 5: 825-830. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624
[1528] Zhang, P., et. al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. Circ Res 2020; 126: 1671-1681. https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317134

管による死亡（0.6%　vs 0.3%, OR 1.95［0.19-42.12］), COVID-19 の進展（38.3% vs 32.3%、OR 1.30［0.95-1.80］）にも統計学的有意差は無かった。最も多い有害事象は侵襲的人工呼吸の必要（中止群 9.6% vs 続行群 7.7%），昇圧剤を必要とするショック（8.4% vs 7.1%），急性心筋梗塞（7.5% vs 4.6%），新たな、または悪化する心不全（4.2% vs 4.9%），血液透析を必要とする急性腎不全（3.3% vs 2.8%）だった [1529]。

☆☆7 ヵ国の 20 の病院における、入院前からレニン・アンギオテンシン系阻害薬を投与されている 18 歳以上の COVID-19 成人入院患者を対象とする前向き無作為非盲検比較試験では、患者はレニン・アンギオテンシン系阻害薬を持続するか、中止するかに無作為に 1 対 1 で割り付けられた。2020 年 3 月 31 日～8 月 20 日に 152 人の患者が登録され、レニン・アンギオテンシン系阻害薬を持続するか中止するかに無作為に 1 対 1 で割り付けられた（持続群 75 人，中止群 77 人）。参加者の平均年齢は 62 歳で（SD 12）、68（45%）は女性、平均 BMI は 33 kg/m2（SD 8）、79 人（52%）は糖尿病に罹患していた。レニン・アンギオテンシン系阻害薬を中止した群に比較して、持続群では global rank score に影響は無かった（持続群では rank の中央値 73［IQR：40-110］vs 中止群では 81［38-117］；β 共係数 8［95%CI：-13-29］）。持続群で 75 人の患者のうち 16 人（21%），中止群で 77 人のうち 14 人（18%）が ICU 入室か侵襲的人工呼吸を要し、持続群の 75 人のうち 11 人（15%），中止群の 77 人のうち 10 人（13%）が死亡した。持続群の 29 人（39%）の患者，中止群の 28 人（36%）の患者に少なくとも 1 つの有害事象を認めた（治療群間における有害事象の χ^2 検定 p=0.77）。経過観察期間において、両群の血圧，血清カリウム，クレアチニンに差は認められなかった [1530]。
［レニン・アンギオテンシン系阻害薬は COVID-19 入院患者において安全に持続出来る。global risk score は、死亡までの時間，人工呼吸の期間，腎代替療法と昇圧療法の時期，入院中の多臓器障害を組み入れた 4 段階の rank。］

☆☆ACEI-COVID は、オーストリアとドイツの 35 のセンターにおける並行群無作為化対照非盲検比較試験である。18 歳以上の患者が、最近の症候性 SARS-CoV-2 感染で受診し、慢性的に ACE 阻害剤（ACEI）またはアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARBs）で治療されていれば対象となった。患者は無作為に 1：1 で、30 日間レニンーアンギオテンシン系（RAS）阻害剤を中止するか持続するかに割り付けられた。主要評価項目は、30 日以内の

[1529] Lopes, R. D., et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2021; 325: 254-264. https://doi.org/10.1001/jama.2020.25864

[1530] Cohen, J. B., et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomized, open-label trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 275-284. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30558-0

最大の連続臓器不全評価（SOFA）スコアで、死亡は最も大きな達成スコアとされた。副次的評価項目は、死亡で補正した SOFA スコア以下の領域（AUC_{SOFA}），平均 SOFA スコア，ICU への入院，人工呼吸，死亡だった。解析は、修飾された治療企図ベースで行われた。2020 年 4 月 20 日～2021 年 1 月 20 日に、204 人の患者（年齢の中央値 75 歳［IQR：66-80］，37%が女性）が無作為に RAS 阻害剤の中止（n=104）または持続（n=100）に割り付けられた。30 日以内に、中止群では 104 人中 8 人（8%）が死亡し、持続群では 100 人中 12 人（12%）が死亡した（p=0.42）。中止群と持続群との間に、主要評価項目における有意な差は認められなかった（最大 SOFA スコアの中央値［IQR］0.00［0.00-2.00］vs 1.00［0.00-3.00］，p=0.12）。中止は有意に低い AUC_{SOFA}（0.00［0.00-9.25］vs 3.50［0.00-23.50］，p=0.040），平均 SOFA スコア（0.00［0.00-0.31］vs 0.12［0.00-0.78］，p=0.040），30 日 SOFA スコア（0.00［10-90 番目のパーセンタイル，0.00-1.20］vs 0.00［0.00-24.00］，p=0.023）と相関した。30 日目に、中止群の 11 人（11%），持続群の 23（23%）が臓器障害の兆候があるか（SOFA スコア≧1）死亡していた（p=0.017）。中止群と持続群との間で、人工呼吸（10［10%］vs 8［8%］，p=0.87），ICU への入院（20［19%］vs 18［18%］，p=0.96）に有意な差は認められなかった[1531]。

［COVID-19 における RAS 阻害剤の中止は、COVID-19 の最大の重症度に有意な効果は無かったが、より早くより良好な回復へ繋がると考えられた。持続するか中止するかの判断は、リスク・プロファイル，RAS 阻害剤の適用，代替的治療の利用可能性と外来患者モニタリングの選択を考慮し、個々に判断されるべきである。］

☆アルゼンチンにおけるテルミサルタン（ARB）の COVID-19 による肺炎症への治療効果を調べた平行群無作為化比較 2 アーム非盲検順応多施設優越性試験では、ブエノスアイレスの大学病院と市中病院で登録された発症後 4 日以内の 18 歳以上の入院患者が対象となった。除外基準は、ICU への入院と無作為化割り付け時の ARBs／ACEIs の使用だった。対照アームは通常ケアのみ、治療アームはテルミサルタン 80 mg の 1 日 2 回を 14 日間＋通常ケアで、1 対 1 の割り付けだった。主要評価項目は、無作為化割り付け後 5 日目及び 8 日目の CRP 血清レベルだった。副次的評価項目は、15 日以内の退院までの時間と、15 日目及び 30 日目の ICU への入院と死亡だった。2020 年 10 月 30 日に、募集が急に減少したため、3 回目の中間評価前に研究を中止する実際的な判断が行われた。162 人が無作為化割り付けを受けた。2020 年 5 月 14 日～10 月 30 日に登録された 158 人の患者が解析の対象となり、80 人が通常ケア群，78 人がテルミサルタン＋通常ケア群だった。ベースラインの CRP 血清レベルは、通常ケア群 5.53±6.19 mg/dL（95%CI：4.15-6.91，n=80），テルミサルタン＋通常ケア群 9.04±7.69 mg/dL（9.04-10.82，n=74）だった。5 日目に対照群の

[1531] Bauer, A., et al. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 863-872. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00214-9

CRP レベルは 6.06±6.95 mg/dL（95%CI：4.35-7.79，n=66），テルミサルタン群では 3.83±5.08 mg/dL（2.59-5.08，n=66）だった（p=0.038）。8 日目の CRP レベルは、対照群では 6.30±8.19 mg/dL（95%CI：3.81-8.79，n=44），テルミサルタン群では 2.37±3.47 mg/dL（1.30-3.44，n=43）だった（p=0.0098）。Kaplan-Meier 解析では、テルミサルタンで治療した患者で、退院までの期間が短かった（対照群 15 日 vs テルミサルタン群 9 日）。30 日目までの死亡はテルミサルタン治療群で低下した（対照群 22.54%［16/71］vs テルミサルタン群 4.29%［3/70］，p=0.0023）。ICU，人工呼吸，死亡の組み合わせ結果は、15 日目及び 30 日目にテルミサルタン治療によって低下した。有害事象は報告されなかった [1532]。

☆SARS-CoV-2 ウイルスは ACE2 を介して細胞に侵入し、レニンーアンギオテンシンーアルドステロン系を混乱させ、肺損傷を起こす可能性がある。ロサルタンのような ARBs の治療は、これらの効果を緩和しするかもしれないが、ACE2 の誘導はウイルスの侵入，複製，疾患の悪化を増加させ得る。ミネソタ州の多くの市中病院の 3 つの病院システムにわたる COVID-19 外来患者に対するロサルタンの効果に関する多施設第 2 相プラセボ対照盲検無作為化比較試験では、未だ ACEI や ARBs を服用していない COVID-19 の症候性外来患者が、発症後 7 日以内に登録された。患者は、ロサルタン（計算される GFR［eGFR］が減少しなければ 25 mg 経口を 1 日 2 回、減少時は 1 回）またはプラセボを 10 日間に 1 対 1 で無作為に割り付けられ、全患者と結果評価者には盲検で行われた。主要評価項目は、15 日以内の全起因入院だった。副次的評価項目は、機能性状態，呼吸困難，体温，ウイルス量だった。2020 年 4 月～11 月に、117 人の患者が無作為に、58 人がロサルタンに、59 人がプラセボに割り付けられ、治療企図改解析の対象となった。主要評価項目は、Barnard's test で 2 群間に有意な差は認められなかった（ロサルタン群 3 イベント［5.2%，95%CI：1.1-14.4］vs 対照群 1 イベント［1.7%，0.0-9.1］；割合差-3.5%［95%CI：-13.2-4.8］，p=0.32）。ウイルス量は、どの時点でも、両群に有意な差は無かった。10 患者日当たりの有害事象は、有意な差は無かった（ロサルタン群 0.33［95%CI：0.22-0.49］vs プラセボ群 0.37［0.25-0.55］）。期待入院率より低く、臨床的に重要な治療効果の可能性が低いため、臨床試験は早期に打ち切られた [1533]。

◎3 月 8 日～4 月 12 日に COVID-19 検査を受けた 18,472 患者（平均年齢 49 歳［SD 21］，40%（7384）が男性、69%（12725）が白人）を対象とした後ろ向きコホート研究では、12.4%（2285/18472）が ACEIs か ARBs を服用していた。COVID-19 陽性は 9.4%（1,735/18,472）

[1532] Duarte, M., et al. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: A open multicenter randomized clinical trial. EClinicalMedicie 2021; 37: 100962. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100962

[1533] Puskarich, M. A., et al. A multi-center phase II randomized clinical trial of losartan on symptomatic outpatients with COVID-19. EClinicalMedicine 2021; 37: 100957. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100957

で、そのうち、24.3%（421/17,35）が入院し、9.3%（161/1.735）が ICU に入り、6.4%（111/1,735）が人工呼吸を必要とした。ACEI か ARB の使用と COVID-19 の陽性に有意な相関を認めなかった（オーバーラップ・プロペンシティ・スコアにより加重したオッズ比 0.97［95%CI 0.81-1.15］）[1534]。

◎2019 年 11 月 1 日～2020 年 1 月 31 日に、ACEIs か ARBs（標的コホート），カルシウム拮抗薬（CCBs）かサイアザイドまたはサイアザイド様利尿薬（THZs）（対照コホート）のうちの少なくとも 1 つの処方を受けた 18 歳以上の患者を対象とした研究では、1,355,349 人の降圧剤使用者（363,785 人の ACEIs または ARB の単剤使用者，248,915 人の CCB または THZ の単剤使用者，711,799 人の ACEI または ARB と他の降圧剤との組み合わせ使用者，473,076 人の CCB または THZ と他の降圧剤との組み合わせ使用者）が解析対象となった。COVID-19 の診断と ACEI または ARB の単剤使用への暴露との間に、CCB または THZ の単剤使用に対して（補正ハザード比［HR］0.98［95%CI：0.84-1.14］）または他の降圧剤との組み合わせ使用に対して（1.01［0.90-1.15］）、相関が認められなかった。ACEIs 単独でも同様に CCB または THZ の単剤使用（HR 0.91［95%CI：0.68-1.21］；40%を超える不均一性）または他の降圧剤との組み合わせ使用（0.95［0.83-1.07］）と比較した場合、相対的リスク差は無かった。ACEIs と ARBs を直接比較すると、ACEIs の中等度に低いリスクが認められ、他の降圧剤との組み合わせ使用では有意で（HR 0.91［95%CI：0.79-0.99］）、単剤使用では有意では無かった（0.85［0.69-1.05］）。薬剤の区分の間で、全ての比較において、COVID-19 による入院，肺炎による入院，肺炎．急性呼吸困難症候群，急性腎傷害または敗血症による入院のリスクに関して、有意な差は無かった [1535]。

○心代謝疾患や RAAS 阻害剤のヒト肺での ACE2 発現への影響を調べるため、既存の研究データベースから ACE2 と TMPRSS2 と ADAM17（ウイルス侵入の補助因子）の遺伝子発現を解析し、併せて、ACE（アンギオテンシン変換酵素）と AGTR1（アンギオテンシン I をコード）の発現を解析した。ACE 阻害剤の使用は、有意に低い ACE2（P-0.021）と TMPRESS2（p=0.031）に相関したが、ADAM17 には相関しなかった。心代謝疾患（単独でも合併でも）と ARB（アンギオテンシン受容体阻害剤）の使用は、ACE，TMPRESS2，ADAM17 の何れとも相関しなかった [1536]。

[1534] Mehta, N., et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020; 5: 1020-1026. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1855

[1535] Morales, D. R., et al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort study. Lancet Digit Health 2021; 3: e98-e114. https://doi.org/10.1016/s2589-7500(20)30289-2

[1536] Milne, S., et al. SARS-CoV-2 receptor Ace2 gene expression and RAAS inhibitors. Lancet Respir Med 2020; 8: e50-e51. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30224-1

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

（６）神経学的症候

☆COVID-19 の神経学的症候のレビューによれば、ウイルスの脳内への侵入は、感染した神経間の経シナプス転送，嗅神経を経由しての侵入，血管内皮への感染，血液脳関門を超える白血球の遊走などの数種の経路で起こる。最も多い神経学的症候は、無嗅症，無味症，頭痛だったが、脳卒中，意識障害，てんかん，脳炎なども報告されている [1537]。

◎SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の ARDS 患者 58 人の中で、69%（40）に興奮が認められ（神経筋弛緩薬が中断した時）、そのうちの 65%（26）に混乱が認められた。腱反射亢進、足首のクローヌス、両側のバビンスキー反射などの広範な皮質脊髄系兆候が 67%（39）に認められた。観察終了時に退院していた 45 人の患者の中で、33%（15）に不注意、見当識障害、協調運動障害などの遂行機能障害が認められた。MRI を行った 13 人の患者では、8 人にクモ膜下腔の拡大が認められ、灌流画像を実施した 11 人全例で前頭側頭部の灌流低下が認められた。2 人の無症状患者が急性脳梗塞像を、1 人に以前からと考えられる亜急性の脳梗塞像を認めた。脳波の検査を行った 8 人の患者には非特異的な変化しか無かった。7 人の患者から採取した脳脊髄液に細胞は認められず、2 人の患者で血清と同様の電気泳動上のパターンを示す数個のバンドが認められ、1 人の患者でタンパクと IgG の上昇が認められた。7 人全員で、脳脊髄液の PCR 検査は陰性だった [1538]。

☆武漢の研究では、214 例の COVID-19 患者のうち、呼吸状態によると 126 人（58.9%）は非重症例で、88 例（41.1%）は重症例だった。全体で 78 例（36.4%）に神経学的症候があった。非重症例に比して、重症例は、より高齢で、併存基礎疾患がより多く（特に高血圧）、熱や咳など COVID-19 に特徴的な症状が少なかった。重症例では、急性脳血管障害（5［5.7%］）対 1［0.8%］）、意識障害（13［14.8%］対 3［2.4%］）、骨格筋障害（17［19.3%］対 6［4.8%］）がより多かった [1539]。

[1537] Zubair, A. S., et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestation of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. JAMA Neurol 2020; 77: 1018-1027. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065

[1538] Helms. J., et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med 2020; 382: 2268-2270. https://doi.org/10.1056/nejmc2008597

[1539] Mao, L., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol 2020; 77: 683-690. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127

☆ニューヨークの病院で、3 月 23 日から 4 月 7 日にかけての 2 週間で、50 歳未満（33-49）の SARS-CoV-2 陽性の大血管の脳梗塞患者 5 人が入院した。この病院で、過去 12 か月の 2 週間の 50 歳未満の大血管の脳梗塞患者は、平均 0.73 人だった [1540]。

◎イタリア北部の 3 つの病院での、1 月 28 日～3 月 21 日までに診療した SARS-CoV-2 陽性のギラン・バレ症候群患者 5 例（1 例は PCR 検査で陰性だったが、抗体検査で陽性）の研究では、4 例のギラン・バレ症候群の最初の症状は下肢の筋力低下と知覚障害で、1 例は顔面の麻痺と、それに続く運動障害と知覚障害だった。弛緩性の四肢の不全麻痺・四肢麻痺が発症後 36 時間から 4 日の間に進み、3 例で人工呼吸が行われた。COVID-19 の症状が最初に出てからギラン・バレ症候群の症状が最初に出るまでの期間は 5-10 日だった。脳脊髄液のタンパク質レベルは 2 例で正常で、全例で白血球は 5/ml 以下だった。抗ガングリオシド抗体は検査した 3 例全例で陰性だった。全例で PCR 検査は陰性だった。電気生理学的検査では、複合筋活動電位は弱いが、確認出来た。2 例では遠位運動神経の反応時間が遅延していた。筋電図では、3 例で最初は細動電位が認められたが、1 例では最初は認められず、12 日目に認められた。所見は、3 例ではギラン・バレの軸索変異型に、2 例は脱ミエリン過程と整合的だった。MRI では、2 例で尾神経の神経根の増強、1 例で顔面神経の増強を認め、2 例では信号変化は無かった。全例免疫グロブリン静脈療法（IVIG）を行い、2 例では 2 回目の IVIG を行い、1 例では血漿交換療法を行った。治療後 4 週間で、2 例は ICU で人工呼吸を受けており、2 例は弛緩性対麻痺で理学療法を受けていて上肢の僅かな運動ができ、1 例は退院して単独歩行が可能になった [1541]。
［画像所見が呼吸不全の重篤さに相応しくない場合、COVID-19 を伴うギラン・バレ症候群は、より遅れて発症する傾向のある他の重篤な神経障害や筋疾患と鑑別されるべきである。］

☆4 月に COVID-19 で死亡した 6 人の患者（男性 4 人，女性 2 人；年齢 58-82 歳）の剖検では、65 歳を超える 3 人の患者は、全員複数の基礎疾患があり、死因は心肺不全だった。一方、65 歳未満の患者 3 人は、多量の脳内出血（2 例）か肺塞栓（1 例）で死亡していたが、全脳のびまん性の点状出血を起こしていた。6 例全例で、リンパ球性全脳炎と髄膜炎が認められた。目立った内皮細胞の炎症は認めなかった。全例で、限局性の傍血管・間質脳炎を認め、迷走神経の背側運動核，三叉神経，孤束核，縫線核，内側縦束の神経細胞の損失と軸索変性を伴っていたが、領域的な梗塞は認められなかった [1542]。

[1540] Oxley, T. J., et al Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. N Engl J Med 2020; 382: e60. https://doi.org/10.1056/nejmc2009787
[1541] Toscano, G., et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020; 382: 2574-2576. https://doi.org/10.1056/nejmc2009191
[1542] von Weyhern, C. H., et al. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19

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

☆教育病院である単施設において COVID-19 で死亡した連続した 18 人の患者の剖検例での神経病理学的検討では、1 人から 10 ヶ所の脳の検体を採取した。視診では 14 の脳の検体でアテローム性硬化を認めたが、脳卒中，ヘルニア，嗅球傷害などの所見は認めなかった。顕微所見では、全例において、大脳皮質，海馬，小脳のプルキンエ細胞層における神経細胞の減少を伴う大脳と小脳の低酸素傷害を認めたが、血栓や血管炎は認めなかった。2 検体で傍血管リンパ球の稀な病巣を認め、1 検体で局所的な軟膜の炎症を認めた。嗅球や伝導路では顕微的異常を認めなかった。SARS-CoV-2 殻タンパクの PT-PCR 検査を、2 人では 10 検体の全てで、16 人では、2 検体ずつ（1 つは前頭葉と嗅球から、1 つは髄質から）で検査した。1 人の患者の 5/10 の検体で、もう 1 人の 4/10 の検体で検査は判定不能だった（ウイルス量＜0.5 copies/ml）。これらの 2 人からの残りの 11 検体は陰性だった。残りの 16 人からの 32 検体では、髄質からの 3 検体と前頭葉と嗅神経の 3 検体（5 人からの検体）で陽性だった（5.0-59.4 copies/ml）。20 検体では判定不能，6 検体では陰性だった。検査結果と発症から死亡までの期間に一貫性は無かった。18 人の PCR 検査を行ったのと同じ検体で免疫組織学的解析を行ったが、神経，グリア細胞，内皮，免疫細胞は染色されなかった [1543]。
［患者の死は発症後 0-32 日（中央値 8 日，平均 10 日）。年齢の中央値は 62 歳（IQR：53-75），14 人［78%］が男性。神経学的症状としては、筋痛（3 人），頭痛（2 人），味覚減少（1 人）。併存症は、糖尿病（12 人），高血圧（11 人），心血管系疾患（5 人），高脂血症（5 人），慢性腎疾患（4 人），脳卒中の既往（4 人），認知症（4 人），治療後の退形成性星細胞腫 1 人。発症から診察までの期間の中央値 2 日（IQR：0-5）で、入院から死亡までの期間の中央値 6 日（2-9）。11 人が人工呼吸を受けた。後ろ向きの検討で、全例で意識障害か呼吸のための鎮静剤による意識低下が認められた。脳 MRI，脳波，脳脊髄液の検査は行われておらず、3 人で行われた非造影 CT では急性障害は認められなかった。］

☆米国で行われた COVID-19 で死亡した患者の嗅球と脳幹に焦点を当てた死後の脳の高解像度 MRI と組織病理学的解析では、MRI は 13 人の患者において、嗅球には 25 μm の解像度、脳には 100 μm の解像度で 11.7 テスラのスキャナーを用いて行われ、10 人の脳で異常が認められた。通常の組織病理学的解析は 18 人の患者で行われ、14 人の患者に糖尿病や高血圧などの慢性疾患があり、11 人は突然予期せずに死んだり、死亡していたりしていた。

---

outcomes. Lancet 2020; 395: E109. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31282-4
[1543] Solomon, I. H., et al. Neuropathological features of Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 989-992. https://doi.org/10.1056/nejmc2019373

医療情報が得られた 16 人では、1 人でせん妄，5 人で軽度の呼吸器症状，4 人で ARDS，2 人で肺梗塞があり、3 人で症状は不明だった。MR 顕微鏡では 9 人で点状の高強度が認められ、それは微小血管損傷とフィブリンの析出の認められる領域だった。これらの徴候は、対応する蛍光イメージングを用いて行われた組織病理学的解析でも観察された。これらの領域では、5 人の患者におけるコラーゲンⅣの免疫染色で同定された内皮細胞の基底薄層の肥厚が認められた。10 人の患者におけるイメージングでの点状高強度は、うっ血した血管と、フィブリンの析出と相対的に損傷されていない血管の周囲の領域に対応していた。線状の低強度の領域は微小出血と解釈された。解析された検体では微少な傍血管炎症が認められたが、血管閉塞は認められなかった。傍血管の活性化されたミクログリア，マクロファージの浸潤，過形成性の星状細胞が 13 人の患者で認められた。8 人の患者の傍血管腔と内皮細胞に隣接した内腔では CD3+と CD8+T 細胞が認められ、血管損傷に寄与していると考えられた。活性化されたミクログリアは 5 人の患者で神経細胞に隣接して、嗅球，黒質，迷走神経の背側運動核，自発的リズムの呼吸を生成している髄質の前 Bötzinger 複合体における神経貪食現象を示唆していた。様々なプライマーのセットによる PCR，脳の幾つかの領域における RNA シークエンス，RNA in situ ハイブリダイゼーションと免疫染色によっても SARS-CoV-2 は検出されなかった [1544]。
［ウイルスは死亡時までに排除されたか、ウイルスのコピー数が検査の検出レベル以下だった可能性がある。］

☆ハンブルグにおいて 2020 年 3 月 13 日～4 月 24 日に死亡した患者の剖検例 43 例（病院，介護施設，在宅で死亡した 51-94 歳の患者で、年齢の中央値 76 歳［IQR：70-86］）における神経学的所見を調べたケースシリーズでは、6 人（14%）で新鮮な領域的虚血病変を検出し、37 人（86%）で、調べた全部位でアストログリア増殖症が起こっていた。ミクログリアの活性化と細胞傷害性 T リンパ球による浸潤が脳幹と小脳で最も目立っていて、34 人（79%）の患者で髄膜の細胞傷害性 T リンパ球の浸潤が認められた。SARS-CoV-2 は検査した 40 人の患者の中で 21 人（53%）に検出され、SARS-CoV-2 ウイルスのタンパクは低位の脳幹から出ている脳神経と脳幹の単離された細胞で認められた。CNS における SARS-CoV-2 の存在は、神経学的変化の重症度とは相関していなかった [1545]。

◎4 月に 3 つの学術団体のネットワークを用いて英国全体の主要な脳神経研究機関から情報収集を行った 153 例の COVID-19 症例の検討では、登録された患者数の指数関数的増加は、英国政府の全 COVID-19 患者数の増加と類似していた。患者の年齢の中央値は 71 歳

[1544] Lee, M.-H., et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 481-483. https://doi.org/10.1056/nejmc2033369
[1545] Matschke, J., et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. Lancet Neurol 2020; 19: 919-929. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30308-2

（23-94，IQR：58-79）で、完全なデータセットが得られたのは 125 人（82%）だった。そのうち 77 人（62%）が脳血管障害で、57 人（74%）は虚血性脳卒中，9 人（12%）が脳内出血，1 人（1%）が中枢神経の血管炎だった。125 人のうち 39 人（31%）は精神状態の変化があり、9 人（23%）は非特異的全脳症，7 人（18%）は全脳炎だった。残りの 23 人（59%）は精神科医・神経精神科医への通知によって分類された精神疾患の症例に該当していて、21 人（92%）は新診断だった。23 人のうち 10 人（43%）の神経性神学的疾患患者は新発症の精神異常で、6 人（26%）は神経認識（認知症様）症状で、4 人（17%）は情動障害だった。精神状態の変化の認められた 37 人のうち 18 人（49%）は 60 歳未満で、19 人（51%）は 60 歳を超えていたが、脳血管障害の 74 人の患者のうち 60 歳未満は 13 人（18%）で、61 人（82%）は 60 歳を超えていた [1546]。

◎ロンドンの小児病院の COVID-19 患児の神経学的症候の研究では、COVID-19 小児多系統炎症症候群の 27 人の患者のうち、4 人（14.8%）が従来健康だったが新たに神経学的症状があった。症状は、全脳症，頭痛，脳幹・小脳徴候，筋力低下，反射減弱などだった。4 人全員が COVID-19 小児多系統炎症症候群の治療のために ICU 入室を要した。脳 MRI において、脳梁膨大部の信号変化が 4 人の患者全員で認められた。脳脊髄液検査を行った 2 人の患者では、細胞成分は認められず、SARS-CoV-2 の PCR 検査を含む PCR 検査と培養の検査で感染の所見は認められず、また、オリゴクローナル・バンド検査も陰性だった。脳波を検査した 3 人の患者では、緩徐な活動の軽度に過剰となっていた。N-メチル-D-アスパラ酸受容体，ミエリン希突起膠細胞の糖タンパク，アクアポリン-4 自己抗体の検査では、全患者で陰性だった。神経伝導検査と筋電図を行った 3 人の患者では、軽度の筋・神経の異常が認められた。全患者で神経学的徴候は改善し、2 人では、研究終了時までに完全寛解した [1547]。

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

[1546] Varatharai, A., et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. Lancet Psychiatry 2020; 7: 875-882. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30287-x

[1547] Abdel-Mannan, O., et al. Neurologic and radiographic findings associated with infection in children. JAMA Neurol 2020; 77: 1440-1445. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2687

が COVID-19 の重症度 3 以上（入院の必要かそれ以上）の独立した危険因子だった。EDSS は、COVID-19 の悪い結果（R^2 ＝0.2）の最も高く相関し，次いで年齢（R^2 ＝0.06），肥満（R^2 ＝0.01）だった [1548]。
［MS 患者では年齢，EDSS，肥満が COVID-19 重症度の独立した危険因子だった。DMT の使用と COCVID-19 重症度の間には相関は無かった。］

◎ニューヨークでの 2 つの研究病院での 2020 年 3 月 4 日～5 月 2 日の COVID-19 患者と 2016 年 1 月 1 日～2018 年 5 月 31 日のインフルエンザ A/B の患者での脳梗塞のリスクを比較した後ろ向きコホート研究では、救急受診したか入院した COVID-19 の 1916 人の患者のうち 31 人（1.6%［95%CI：1.1-2.3］）に急性脳梗塞が起こった。それらの患者の年齢の中央値は 69 歳（IQR：66-78）で、18 人（58%）が男性だった。脳梗塞が受診の理由だったのは 8 人（26%）だった。これに対し、インフルエンザの患者では 1486 人のうち 3 人（0.2%［95%CI：0.0-0.6］）に急性脳梗塞が起こった。年齢，性，人種で補正後の脳梗塞の確率は COVID-19 感染の方がインフルエンザ感染よりも高かった（オッズ比 7.6［95%CI：2.3-25.2］）。血管系のリスク因子，ウイルス症候，ICU 入室で補正した感受性分析にわたって、この相関は維持された [1549]。

☆SARS-CoV-2 は主に呼吸器系を標的とするが、患者と生存者は、神経学的症状に苦しむ。しかし、COVID-19 患者の脳が影響を受ける細胞及び分子的過程のバイアスの無い理解は欠けている。米国とドイツの研究者は、14 人の対照者（1 人は終末期のインフルエンザ）と 8 人の COVID-19 患者にわたる 30 の前頭葉と脈絡叢の検体から 65,309 の単一核転写産物の特徴を調べた。体系的解析では、SARS-CoV-2 の脳での分子的軌跡は認められなかったが、広範な細胞性の混乱を認め、それは脈絡叢の障壁細胞が末梢性の炎症を感知して脳へ中継していることを予測し、末梢性 T 細胞が脳実質へ浸潤していることを示していた。COVID-19 に関連したミクログリアと星状膠細胞のサブポピュレーションを認め、それらは、ヒト神経変性疾患で報告されている病理学的細胞状態の特徴を持っていた。上層興奮性ニューロンのシナプス性シグナリングは、ヒトで進化的に発達し、認知機能に繋がっているが、COVID-19 においては選好的に影響を受けていた。細胞タイプ横断的に、COVID-19 による混乱は慢性脳疾患の場合と重なり、認知，統合失調，抑うつと相関する通有の変異に属していた [1550]。

[1548] Louapre, L., et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. JAMA Neurol 2020; 77: 1079-1088. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2581
[1549] Merkler, A. E., et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. JAMA Neurol 2020; 77: 1-7. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2730
[1550] Yang, A. C., et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. Nature 2021; 597: 565-571. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03710-0

☆COVID-19 における脳に関連した異常の強い科学的根拠がある。しかし、SARS-CoV-2 の影響が軽症で認められるのか、また、脳の病理に寄与している可能性のある機序を明らかにするのかは分かっていない。英国の研究者は、2 回の画像診断を行い、その間に SARS-CoV-2 感染陽性となった（診断と 2 回目の画像診断の間は平均 141 日離れていた）785 人の英国のバイオバンクの参加者（51～81 歳）よ 384 人の対照者における脳の変化を調べた。感染前の画像診断データを利用できることは、事前に存在するリスク因子を疾患の影響と間違えて解釈する可能性を減少させた。2 群を比較すると、有意な経時的な影響を認め、それらには（ｉ）灰白質の厚さと、眼窩前頭皮質と海馬傍回の組織コントラストのより大きな減少，（ii）一次嗅皮質と機能的に接続した部位における、より大きなマーカーの変化と組織損傷，（iii）全体の脳の大きさのより大きな減少、などがあった。感染した参加者において、平均して、2 時点の間で、より大きな認知的減衰も認められた。重要なことは、これらの画像診断と認知の経時的な影響は、入院した 15 症例を除外した後にも、認められたことである。これらの主として大脳辺縁系の画像診断の結果は、嗅経路を介する疾患，神経炎症事象，無嗅症のための感覚性入力の欠失の変性的拡散の in vivo の特徴であると考えられた [1551]。
［これらの悪化した影響が部分的に回復するのか、長期に持続するのかについては、付加的な経過研究が必要である。］

☆SARS-CoV-2 はヒトの身体の 1%未満の細胞に感染するが、様々な臓器で重症損傷を起こす。従って、SARS-CoV-2 感染の非細胞性の自律的な効果を解読することは、SARS-CoV-2 が引き起こす細胞性及び分子的混乱を理解するために必須である。神経学的及び認知的欠損は、COVID-19 患者の症状の中で最も分かっておらず、嗅覚障害が最も頻繁な感覚欠損である。ニューヨークの研究者らは、ヒトとハムスターにおける SARS-CoV-2 感染が嗅覚受容体（OR）とそのシグナル構成部分の広範な下方制御を起こすことを示した。この非細胞性自律的効果には、神経核構造の劇的な再組織（匂いの検出を障害すると考えられる）が先行していて、それは OR 遺伝子を持つ遺伝子区画の消散を起こしていた [1552]。
［SARS-CoV-2 感染が細胞の形態と、感染出来なかった細胞の転写産物を変えている可能性のあるメカニズムを示し、嗅覚内外における全身性効果に洞察を提供する。］

◎抗リン脂質抗体の高率な存在が神経症状のある COVID-19 の患者の症例シリーズで報告されているが、COVID-19 の神経学における抗リン脂質抗体の病原性は分かっていない。ロンドン大学で行われた 106 人の成人患者を対象とする単施設領域横断研究では、30 人

[1551] Douaud, G., et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. Nature 2022; 604: 697-707. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5
[1552] Zazhytska, M., et al. Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19 induced anosmia. Cell 2022; 185: 1052-1064.E12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.024

の入院している COVID で神経症状のある症例，47 人の神経症状の無い COVID の入院対照患者，29 人の非入院 COVID 対照患者が 2020 年 3 月～7 月に募集された。9 つの抗リン脂質抗体を調べた。抗カルジオリピン抗体（aCL）IgA，IgM，IgG；抗β-2 糖タンパク-1（aβ2GP1）IgA，IgM，IgG；抗フォスファチジルセリン／プロトロンビン（aPS/PT）IgM，IgG；抗ドメイン 1 β2GP1（aD1β2GP1）IgG だった。神経症状のある入院している COVID 患者（73.3%）と神経症状の無い COVID-19 の入院対照患者（76.6%）では、非入院 COVID 対照患者（48.2%）に比較して、抗リン脂質抗体は高率の存在していた。aPS/PT IgG 抗体価は神経症状のある COVID-19 群で、両対照群と比較して有意に高かった（p<0.001）。中等度～高い aPS/PT IgG 抗体価は、3 人の急性播種性脳脊髄炎（ADEM）患者の 2 人（67%）で認められた。aPS/PT IgG 抗体価は酸素の必要性と逆相関し（FiO_2 R=-0.15，p=0.04）、静脈血栓塞栓症と相関していた（p=0.043）。対照的に、aCL IgA（p<0.001）及び aCL IgG（p<0.001）は、他の 2 群と比較して、神経症状の無い COVID の入院対照患者と相関していて、D ダイマーとクレアチニンと相関していてが、FO_2 とは逆相関していた [1553]。

☆COVID-19 の回復者は、白質のミクログリアの反応性とその結果としての神経の調節不全が中心的な症候群である、がん治療に関連した認知障害に類似した、頻繁に長く続く神経症状を経験する。米国の研究者は、呼吸器 SARS-CoV-2 感染の神経生物学的影響を調べ、マウスとハムスターで白質の選択的なミクログリアの反応性を認めた。マウスの呼吸器 COVID 後、障害された海馬の神経新生，オリゴデンドロサイトの減少，ミエリン減少が、CCL11 などの CSF のサイトカイン／ケモカインの上昇とともに、認められた。これに一致して、持続する認知性の症候性 COVID 後遺症のある人は、CCL11 のレベルが上昇していた。SARS-CoV-2 と比較して、マウスにおける軽症の呼吸器インフルエンザは、早期には白質の選択的ミクログリア反応性，オリゴデンドロサイトの消失，障害された神経新生と上昇した CCL11 の同様のパターンを起こしたが、インフルエンザの後では上昇した CCL11 と海馬の病理だけが持続した [1554]。

［軽症の COVID-19 でさえ続発する認知障害の原因となる、がん治療と呼吸器 SARS-CoV-2 感染の後の同様の神経病態生理学を明らかにしている。］

[1553] Benjamin, L. A., et al. Antiphospholipid antibodies and neurological manifestations in acute COVID-19: A single-centre cross-sectional study. EClinicalMedicine 2021; 39: 101070. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101070

[1554] Fernandez-Castaneda, A., et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. Cell 2022; 185: 2452-2468.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.008

（7）腎障害

☆27 例の COVID-19 患者の剖検では、SARS-CoV-2 は、肺，咽頭，心臓，肝臓，脳，腎臓を含む多臓器で認められた。22 人の患者の検体を用いた SARS-CoV-2 ウイルス量の定量的解析では、19 人（77%）が 2 つ以上の併存疾患があり、併存疾患が多いほど、SARS-CoV-2 の腎臓へのウイルスの指向性が高かった。腎疾患の既往の無い患者でも、この傾向は認められた。1 細胞当たりのウイルス量が最も多かったのは呼吸器で、次いで腎臓，肝臓，心臓，で、脳，血液では低かった。SARS-CoV-2 の広い臓器指向性が認められた。公開されている単一細胞 RNA シークエンス・データのコンピュータ解析では、胎児期から成人まで、腎臓の様々な細胞において、ACE2，TMPRESS2，cathepsin L などの SARS-CoV-2 の感染を促進する遺伝子が豊富だった。6 人の患者で、腎臓の検体を細断して各部位のウイルス量を定量すると、3 人の患者の検体で、検査した腎臓の全部位でウイルスが認められ、糸球体への指向性が認められた。in situ hybridization 法と間接的免疫蛍光色素法によるウイルス RNA とタンパクの検出では、肺の細胞と、腎の糸球体上皮細胞，内皮細胞、尿細管細胞に SARS-CoV-2 タンパクが認められた [1555]。

☆SARS-CoV-2 呼吸器感染症の 63 人の患者の腎臓の死後検体の解析により、SARS-CoV-2 の腎への指向性の臨床的帰結と腎傷害との関係を調べたドイツの研究では、63 人のうち、38 人（60%）の腎に SARS-CoV-2 RNA が認められた。SARS-CoV-2 RNA の存在は、高齢と併存疾患数の増加と相関した。また、SARS-CoV-2 RNA は患者の生存期間（COVID-19 診断時から死亡時）の減少と相関した。疾患進行過程での患者の臨床的な腎の状態は、39 人（62%）で分かっていた。SARS-CoV-2 RNA は、32 人の急性腎傷害の患者のうち、23%（72%）で検出された。反対に、急性腎傷害の無い患者では、SARS-CoV-2 の腎指向性は弱く、7 人のうち 3 人（43%）で認められただけだった。或る剖検腎から SARS-CoV-2 を分離でき、その in vitro での 48 時間の細胞感染後、ウイルス RNA が 1000 倍となっていた。このことから、死後状態でさえ、腎に感染性ウイルスが存在していることが確認された。さらに、SARS-CoV-2 の非構造タンパク 3 の関節免疫蛍光イメージングにより、患者由来の SARS-CoV-2 が非ヒト霊長類の腎尿細管上皮細胞（急性腎傷害の主要な細胞標的）で複製するのを認めた [1556]。

◎中国の 1 施設の後ろ向き研究では、COVID-19 患者の 75.4%（251/333）に尿試験紙法の異常か急性腎傷害（AKI）を認めた。腎障害の認められた 198 人の患者の持続期間の中央値は 12 日で、59.6%（118）は、この期間に肺炎が寛解し、68.5%（111/162）でタンパク尿が

[1555] Puelles, V. G., et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med 2020; 383: 590-592. https://doi.org/10.1056/nejmc2011400

[1556] Aepfelbacher, M., et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. Lancet 2020; 396: 597-598. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31759-1

寛解した。AKI を発症した 35 人のうち、16 人（45.7%）は腎機能が完全回復した。大部分の AKI は内在的な AKI だと考えられた。腎障害のあった患者は、無かった患者より死亡率が高かった（11.2%［28/251］対 1.2%［1/82］）多変量回帰解析では、肺炎の重症度が、タンパク尿や血尿の寛解と、AKI のからの回復の低いオッズ比と、最も一般的に相関するリスク因子だった [1557]。

◎3 月 25 日以降ロンドンの病院に入院した、RT-PCR 検査か抗体検査で確定した COVID-19 の 52 人の小児患者（0-16 歳）の腎障害に関する研究では、24 人（46%）が血清クレアチニン値が参照範囲の年齢特異的上限（age-specific upper limit of reference interval：ULRI）を超えていて、15 人（29%）が英国小児腎臓病学会の急性腎傷害の診断基準に合致していた。急性腎傷害の患者の多くは、ICU に入室した患者で（14 人［93%］）、SARS-CoV-2 に一時的に関連した小児炎症性多系統症候群（pediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2：PIMS-TS）の患者（11 人［73%］）だった。受診時、患者の多くは下痢と嘔吐の症状が多く、腎前性の関与も考えられた。急性腎傷害の患者のうち 5 人（33%）に、両極の長さが年齢の 95 パーセンタイルより大きいという腎拡大の超音波所見が認められた。腎皮質・髄質の分化の減少やエコー強度の上昇は認めなかった。腎生検や腎代替療法を必要とした患者は無く、1 例だけが入院中に血清クレアチニン値が ULRI 以下にならなかったが、この患者は、基礎的な代謝疾患のために以前から再発性の急性腎傷害が起こっていた [1558]。
［英国においては、中国よりも、過剰炎症性症候群の頻度が高く、小児入院患者の急性腎傷害の割合も高い。小児の COVID-19 患者で急性腎傷害を起こす患者は、基礎疾患がある患者や免疫不全の患者は少ない。急性腎傷害患者の入院時の血清クレアチニン値の中央値（133 μmol/L）は、入院 4 日目には半減した（63 μmol/L）。小児の COVID-19 入院患者には、腎機能のサーベイランスを行うことが重要である。］

◎武漢大学の CIVID-19 患者 12,413 を対象とした腎機能と予後に関する多施設後ろ向きコホート研究では、入院時における血液尿素窒素（blood urea nitrogen：BUN）の上昇，血清クレアチニン（Scr）の上昇と血液尿酸（blood uric acid：BUA）の減少は、それぞれ 6.29%，5,22%．11.66%だった。死亡例では入院後 28 日間の BUN レベルと Scr レベルの上昇，BUA レベルの減少が認められた。全死因死亡リスクの上昇は、性，年齢，併存疾患で補正後、BUN レベル（補正ハザード比 6.27［95%CI：5.29-7.42］）と Scr（2.65［2.17 - 3.23］）

[1557] Pei, G., et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol 2020; 31: 1157-1165. https://doi.org/10.1681/asn.2020030276
[1558] Stewart, D. J., et al. Renal dysfunction in hospitalized children with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: e28-e29. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30178-4

レベルの上昇及び BUA レベルの減少（2.10［1.75 - 2.51］）と相関していた[1559]。
［COVID-19 患者の重症度階層化とトリアージのための悪い予後の予測には、BUN が近い相関と高い予測性を持っている。］

☆透析患者は SARS-CoV-2 感染に罹り易いが、透析患者での SARS-CoV-2 免疫応答の進化を調べることで、持続性を明らかにすることが出来る。スタンフォード大学では、透析を受けている患者における SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）IgG の持続性を前向きに評価した。2020 年 7 月時点で SARS-CoV-2 感染の根拠のある 2215 人の透析を受けている患者を対象とした。全部で 2063 人（93%）の抗体陽性患者で検出可能な応答が認められた（IgG インデックス値 ＞1）。多くの患者（n=1323，60%）は 2020 年 7 月に高いに分類されるインデックスだった（IgG≧10）；1003 人（76%）はこの層に残った。補正したインデックス値の中央値は、緩徐ではあるが、持続的に減衰した（2020 年 7 月 vs 2020 年 12 月の値は 21 vs 13，p<0.001）。応答の軌跡は、年齢群，性，人種／民族，疾患状態によって変わらなかった。検出可能な応答の無かった患者（n=137）は、より白人が多く、若い群（18～44 歳）と高齢群（80 歳以上）で多く、より糖尿病と低アルブミン血症が多かった[1560]。
［障害された免疫状態であるにもかかわらず、多くの抗体陽性の透析患者は RBD 抗体レベルを 6 ヶ月間維持していた。］

（８）妊婦

☆☆COVID-19 の母親と周産期における症状とリスク因子に関する、2019 年 12 月 1 日～2020 年 6 月 26 日に収集されたデータの体系的レビューとメタ解析では、77 つの研究が対象となった。全体で、何らかの理由で病院を受診した妊婦または最近妊娠した女性の 10%（95%CI：7-14，28 研究，11,432 人の妊婦）が確定した COVID-19 または疑い例と診断された。妊娠期の COVID-19 の最も頻繁な臨床症状は熱（40%）と咳（39%）だった。妊娠可能年齢にある妊娠していない女性と比較して、妊婦や最近妊娠した女性は発熱（オッズ比 0.43［95%CI：0.22-0.85］，I^2=74%；5 研究，80,521 人の女性）と筋痛（myalgia）（0.48［0.45-0.51］，I^2=0%；3 研究，80,409 人の女性）を報告し難く、ICU へ入院し易く（1.62［1.33-1.96］，I^2=0%）、人工呼吸を受けや易かった（1.88［1.36-2.60］，I^2=0%；4 研究，91,606 人の女性）。COVID-19 の確定した 73 人の妊婦（0.1%，26 研究，11,580 人の女性）が何らかの原因で死亡した。母親の高い年齢（1.78［1.25-2.55］，I^2=9%；4 研究，1058 人

[1559] Liu, Y.-M., et al. Kidney function indicators predict adverse outcomes of COVID-19. Med 2021; 2: 38-48.E2. https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.09.001
[1560] Anand, S., et al. Serial SARS-CoV-2 receptor-binding domain antibody responses in patients receiving dialysis. Ann Intern Med 2021; 174: 1073-1080. https://doi.org/10.7326/m21-0256

の女性），高 BMI（2.38［1.67-3.39］，I^2=0%；3 研究，877 人の女性），慢性高血圧（2.0［1.14-3.48］，I^2=0%；2 研究，858 人の女性），事前に存在した糖尿病（2.51［1.31-4.80］，I^2=12%；2 研究，858 人の女性）が妊娠期の重症 COVID-19 と相関していた。事前に存在する母親の基礎疾患は、ICU への入院（4.21［1.06-16.72］，I^2=0%；2 研究，320 人の女性），人工呼吸（4.48［1.40-14.37］，I^2=0%；2 研究，313 人の女性）のリスク因子だった。COVID-19 の女性における自然早産率は 6%（95%CI：3-9，I^2=55%；10 研究，840 人の女性）だった。何らかの早産のオッズは COVID-19 の妊婦で、COVID-19 でない妊婦と比較して高かった（3.01［95%CI：1.16-7.85］，I^2=1%；2 研究，339 人の女性）。COVID-19 の母親から生まれた新生児の 4 分の 1（25%）が新生児ユニットに入院し、その入院リスクは COVID-19 でない母親から生まれた新生児と比較して高かった（オッズ比 3.13［95%CI：2.05-4.78］，I^2 は計算出来ず；1 研究，1121 人の新生児）[1561]。

［2021 年 3 月 10 日のアップデートでは、192 研究（64,674 人の妊婦と最近妊娠した女性を対象）を対象として、そのうち 115 が新たにレビューに加わった。妊婦と最近妊娠した女性における COVID-19 の割合はアップデート版とオリジナル版で違いは無かった。妊婦は依然として重症 COVID-19 の高いリスクがあった。高い MBI と母親の高い年齢に加えて、非白人民族由来が重症 COVID-19 のリスク因子であると考えられた。妊娠期の特異的なリスク因子と COVID-19 に関連した臨床的帰結の間の関係を確固に評価するためには、より多くのデータが必要だった [1562]。］

［2022 年 5 月 30 日のアップデートでは、435 研究（293,152 人の妊婦と最近妊娠した女性を対象）を対象として、そのうち 244 が新たにレビューに加わった。妊婦と最近妊娠した女性における COVID-19 の割合は、オリジナル版及び 1 回目のアップデート版の体系的レビューと一貫したままだった。妊婦は依然として重症 COVID-19 の高いリスクがあった。高い MBI，母親の高い年齢，非白人民族由来に加えて、事前に存在する併存疾患や、妊娠高血圧腎症や妊娠糖尿病などの妊娠特異的疾患が、重症 COVID-19 のリスク因子であると考えられた。妊娠期の特異的なリスク因子と COVID-19 に関連した臨床的帰結の間の関係を確固に評価するためには、より多くのデータが必要だった [1563]。］

☆COVID-19 で入院した出産年齢にある妊婦と妊娠していない人の在院死リスクを評価するためには、妊娠における COVID-19 のより完全な確認の研究を行い、患者管理と医療政策の基盤を提供する必要がある。米国の入院の 20%のデータを把握する全支払者データベ

[1561] Allotey, J., et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ 2020; 370: m3320. https://doi.org/10.1136/bmj.m3320

[1562] Update to living systematic review on covid-19 in pregnancy. BMJ 2021; 372: n615. https://doi.org/10.1136/bmj.n615

[1563] Update to living systematic review on covid-19 in pregnancy. BMJ 2022; 377: o1205. https://doi.org/10.1136/bmj.o1205

ースの患者の後ろ向きコホート研究では、COVID-19 で 2020 年 4 月～11 月に入院した 15 歳～45 歳の女性入院患者を対象とした。患者は、仮に妊娠関連の診断があれば妊娠していると定義した。スクリーニング検査での陽性結果による COVID-19 の無症候患者を除外するため、ウイルス性肺炎の診断の患者だけを扱った。また、ICU への入院と人工呼吸の患者のサブグループを用いて、感受性解析を行った。コホートは、COVID-19 とウイルス性肺炎で入院した 1062 人の妊婦と 9815 人の妊娠していない女性から構成された。妊婦は、妊娠していない女性と比較して、より若く、よい公的保険のある割合が高かった。また、妊婦は、高血圧，慢性肺疾患，糖尿病，肥満などの多くの併存症のある割合が低かった。COVID-19 とウイルス性肺炎で入院している女性の在院死亡率は、妊婦で 0.8%（n=9），妊娠していない女性で 3.5%（n=340）だった。入院から死亡までの期間の中央値は妊婦について 18 日（IQR：6-28），妊娠していない女性で 12 日（5-23）だった。ICU に入院したサブグループでは、在院死亡率は妊婦では 3.5%（9/255），妊娠していない女性では 14.9%（283/1898）だった。人工呼吸をうけた人の中では、在院死は、妊婦では 8.6%（9/105）に、妊娠していない患者では 31.4%（294/937）で起こった。死亡した妊婦は 23 歳～44 歳で、8 人は非ヒスパニック系黒人かヒスパニックだった。全員 2020 年 4 月～7 月に死亡した。6 人は肥満で、7 人に少なくも 1 つの併存症があった。月齢週数は 23 週～39 週で、9 の分娩のうち 7 は生誕だった [1564]。

☆2020 年 4 月 1 日～11 月 23 日の間に退院した出産女性のデータベースを用いた米国の研究では、8 ヶ月の研究期間に 406,446 人の女性が出産のために入院し、6380 人（1.6%）が COVID-19 だった。COVID-19 でない妊婦（400,066 人）と比較して、COVID-19 の妊婦は、より若く、より黒人と（または）ヒスパニックが多く、糖尿病と肥満が多かった。出産した COVID-19 の妊婦 6380 人のうち、6309 人（98.9%）は自宅へ退院し、212 人（3.3%）は集中治療が必要で、86 人（1.3%）は人工呼吸が必要で、9 人（0.1%）は在院死した。在院死亡率は低いものの、COVID-19 の女性で、COVID-19 でない女性と比較して有意に高かった（100,000 女性当たり 141 人［95%CI：65-268］対 5.0［3.1-7.7］）。出産した COVID-19 女性では、心筋梗塞と静脈血栓塞栓症（VTE）の割合が、COVID-19 でない女性より高かった（心筋梗塞 0.1%対 0.004%；VTE 0.2%対 0.1%；p<0.001）。COVID-19 は妊娠高血圧腎症（補正オッズ比［aOR］1.21[95%CI：1.11-1.33]）と早期産（aOR 1.17［1.06-1.29］）の高いオッズと相関したが、流産の有意に高いオッズとは相関しなかった（aOR 1.23［0.87-1.75］）。胸部画像の使用（11.7%対 1.0%，p<0.001），集中治療（aOR 6.74［95%CI：5.55-7.55］），人工呼吸（aOR 23.70［17.95-31.29］）は出産した COVID-19 の女性で、COVID-19 でない女性と比較して高かった。出産した COVID-19 の女性の中では、年齢（10 年で OR 1.91［95%CI：1.31-2.77］），病的肥満（OR 3.85［2.05-7.21］），糖尿病（4.51［2.10-

[1564] Pineles, B. L., et al. In-hospital mortality in a cohort of hospitalized pregnant and nonpregnant patients with COVID-19. Ann Intern Med 2021; 174: 1186-1188. https://doi.org/10.7326/m21-0974

9.70]），腎臓病（21.57［7.73-60.10]），子癇症（116.1［22.91-588.50]），血栓事象（45.10［17.13-118.8]），流産（7.88［2.39-25.98]）は人工呼吸または在院死の高いオッズと相関していた[1565]。

☆2020 年 5 月～12 月 30 日に米国の 17 病院において分娩した 14,104 人の妊娠及び分娩の患者において、SARS-CoV-2 感染と、一般的な妊娠合併症による母体の疾患と死亡との相関を評価した後ろ向きコホート解析が行われた。SARS-CoV-2 を持った全ての患者が対象となり、研究期間の無作為に選ばれた日に分娩した SARS-CoV-2 検査陽性結果の無い患者と比較された。主要評価項目は、母体死亡または妊娠高血圧疾患，分娩後出血，SARS-CoV-2 以外の感染に関連した重篤な疾患の複合だった。対象となった 14,104 人の患者（平均年齢 29.7 歳）の中で、2352 人の患者が SARS-CoV-2 感染で、11,752 人は SARS-CoV-2 検査の陽性結果が無かった。SARS-CoV-2 検査の陽性結果が無い患者と比較して、SARS-CoV-2 感染は、主要評価項目と有意に相関していた（13.4% vs 9.2%；差異 4.2%［95%CI：2.8-5.6］；補正相対リスク［aRR］1.41［95%CI：1.23-1.61]）。全 5 人の母体死亡は SARS-CoV-2 群だった。SARS-CoV-2 感染は、帝王切開とは有意な相関は無かった（34.7% vs 32.4%；aRR 1.05［0.99-1.11]）。SARS-CoV-2 陽性結果の無い患者と比較して、中等症またはより高い重症度の COVID-19（n=586）は主要評価項目（26.1% vs 9.2%；差異 16.9%［95%CI：13.3-20.4］；aRR 2.06［95%CI：1.73-2.46]），主要な副次的評価項目である帝王切開（45.4% vs 32.4%；差異 12.8%［8.7-16.8］；aRR 1.17［1.07-1.28]）と有意に相関していたが、軽症または無症候感染（n=1766）は主要評価項目（9.2% vs 9.2%；差異 0%［-1.4-1.4］；aRR 1.11［0.94-1.32]）または帝王切開（31.2% vs 32.4%；差異-1.4%［-3.6-0.8］；aRR 1.00［0.93-1.07]）と有意に相関していなかった[1566]。

◎COVID-19 の有無による出産した女性の大規模コホートの結果を調べた米国の大学のセンター施設の研究では、2020 年 3 月 1 日～2021 年 2 月 28 日に 499 の米国の大学のセンター施設または市中の関連施設で出産した 18 歳以上の COVID-19 の有る、または無い女性の特徴と結果を比較した。経過観察は院内経過と退院先に限られた。データは 2021 年 4 月 11 日～4 月 30 日に解析された。解析では、人口統計学的因子，妊娠月齢，合併症が比較された。主要評価項目は、在院死亡率だった。副次的評価項目は、在院期間，ICU への入院，人工呼吸，退院の状態だった。869,079 人の女性の中で、18,715 人（2.2%）が COVID-19 が有り、850,364 人（97.8%）は無かった。多くの女性は 18 歳～30 歳で（COVID-19 の

[1565] Jering, K. S., et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19. JAMA Intern Med 2021; 181: 714-717. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.9241

[1566] Metz, T. D., et al. Association of SARS-CoV-2 infection with serious maternal morbidity and mortality from obstetric complications. JAMA 2022; 328: 748-759. https://doi.org/10.1001/jama.2022.1190

11,550 人の女性［61.7%］，COVID-19 でない 447,534 人の女性［52.6%］)、白人だった（COVID-19 コホートで 8060 人[43.1%], 非 COVID-19 コホートで 499,501 人[58.7%]）。COVID-19 の女性に、帝王切開の有意な増加は認められなかった（6088 人の女性［32.5%］vs 273,810 人の女性［32.3%］，p=0.57）。COVID-19 の女性では早産がより多かった（3072 人の女性［16.4%］ vs 97,967 人の女性［11.5%］，p<0.001）。COVID-19 で出産した女性は、COVID-19 でなく出産した女性と比較して、有意に ICU 入院率（977 人の女性［5.2%］vs 7943 人の女性［0.9%］，オッズ比［OR］5.84［95%CI：5.46-6.25］，p<0.001），挿管と人口呼吸の割合（275 人の女性［1.5%］ vs 884 人の女性［0.1%］，オッズ比［OR］14.33［12.50-16.42］，p<0.001），在院死亡率（24 人の女性［0.1%］ vs 71 人の女性［<0.01%］，オッズ比［OR］15.38［9.68-24.43］，p<0.001）が高かった[1567]。

◎SARS-CoV-2 感染と相関した周産期の合併症のリスクを調べ、入院と相関する因子を調べた人口ベースのコホート研究では、2020 年 3 月 1 日～2021 年 3 月 16 日に北カリフォルニアの Kaiser Permanente で分娩し、妊娠前から分娩までの経時的な電子的医療記録の有る 43,886 人の妊婦が対象となった。SARS-CoV-2 についての確認のための PCR 検査の無い COVID-19 の診断コードのある人は除外した。主要評価項目は、妊娠及び分娩中の全ての時点で起こった 21 の疾患（急性心筋梗塞，急性腎不全，急性呼吸困難症候群，敗血症）からなる重症の母体の病態，早産，妊娠高血圧疾患，妊娠糖尿病，静脈血栓塞栓症（VTE），流産，帝王切開，新生児体重及び呼吸疾患だった。SARS-CoV-2 の有無で標準平均差異が計算された。Cox 比例ハザード回帰を用いて、SARS-CoV-2 感染と周産期の合併症及び入院との間の相関についてのハザード比（HRs）を計算し、転帰に関する SARS-CoV-2 感染のタイミングを考慮した。研究対象の 43,886 人の妊婦（平均［SD］年齢 30.7 歳［5.2］）では、SARS-CoV-2 に感染した妊婦（1332［3.0%］）は、より若く、ヒスパニックで、近郊の貧困インデックスがより高く肥満または慢性高血圧の多胎だった。人口統計学的特徴，合併症，喫煙状況を補正すると、SARS-CoV-2 に感染した妊婦は、SARS-CoV-2 の無い妊婦よりも、重症の母体の病態（HR 2.45［95%CI：1.91-3.13］），早産（<37 週，HR 2.08［1.75-2.47］），VTE（HR 3.08［1.09-8.74］）のより高いリスクがあった。SARS-CoV-2 感染は、また、医療的に指示された早産（HR 2.56［2.06-3.19］）；自然早産（HR 1.61［1.22-2.13］）；早期（22～31 週）（HR 2.52［1.49-4.24］），中期（32～33 週）（HR 2.18［1.25-3.80］），晩期（34～36 週）早産（HR 1.95［1.61-2.37］）の上昇したリスクと相関していた。SARS-CoV-2 に感染した人では、76 人（5.7%）が入院した。妊娠前の糖尿病（HR 7.03［2.22-22.2］），アジアまたは太平洋諸島人（HR 2.33［1.06-5.11］），黒人（HR 3.14［1.24-7.93］）は入院の上

[1567] Chinn, J., et al. Characteristics and outcomes of women with COVID-19 giving birth at US academic centers during the COVID-19 pandemic. JAMA Netw Open, 2021; 4: e2120456. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20456

昇したリスクと相関していた[1568]。

☆武漢での COVID-19 と診断された 118 人の妊婦（年齢の中央値 31 歳（IQR28-34）、52%（55/106）が未経産婦、84%（75/118）が妊娠第 3 期の感染）では、75%（84/112）に発熱、73%に咳（82/112）、79%（88/111）に胸部 CT 上両肺の浸潤影が認められた。92%（109/118）が軽症で、9 例が重症で、その中の 1 人が非侵襲的換気療法を受けていた。重症例 9 例のうち 6 例は分娩後に重症となった。観察期間中に 94%（109/116）が退院し、死亡は無かった。3 例の流産、2 例の子宮外妊娠、4 例の人工中絶（COVID-19 を理由とする患者の希望）があった。観察期間中に分娩した 68 例（2 例の双子）のうち、93%（63/68）は帝王切開で、61%（38/62）は COVID-19 の分娩への影響に関する懸念に基づいて行われた。21%（14）は未熟児で、8 例は人工的だった（7 例は COVID-19 への懸念に基づく）。胎児仮死は無かった。8 例の新生児の喉の検体と 3 人の母親の母乳検体は、いずれも SARS-CoV-2 陰性だった[1569]。
［84 人（71%）は PCR 検査、34 例（29%）は胸部 CT 上所見に基づく診断］

☆同時期の匹敵するコホートとの比較を用いた妊娠期の SARS-CoV-2 感染の影響に関する高質な人口レベルのデータは限られている。カナダにおける SARS-CoV-2 に感染した妊娠における観察調査プログラムである CANCOVID-Preg において、妊娠期の SARS-CoV-2 感染と相関する母体と周産期の転帰と妊婦における重症と相関した変数を調べた研究では、2020 年 3 月 1 日～2021 年 10 月 31 日の期間の 6 つのカナダの州からの探索的な人口レベルでのデータを示した。妊娠の全時期に SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性結果（主として症状が有るための受診）のあった全部で 6012 人の妊婦が対象となり、年齢を適合させた SARS-CoV-2 に感染した女性と、パンデミック期からの感染していない妊婦という 2 つの同時期群と比較した。主要評価・測定項目は SARS-CoV-2 感染及び重症（入院，ICU/CCU への入院，酸素療法を必要とする疾患）のリスク因子と相関した母体と周産期の転帰だった。カナダで SARS-CoV-2 に感染した 6012 人の妊婦（年齢の中央値 31 歳［IQR : 28-35］）の中で、症例の最も大きな割合（35.7%）は 28～37 妊娠週数で診断された。非白人が非比例的に多かった。妊娠していることは、カナダの一般人口の 20～49 歳の全女性での SARS-CoV-2 症例に比較して、SARS-CoV-2 に関連した入院の有意に上昇したリスク（7.75%対 2.93%，相対リスク 2.56［95%CI : 2.41-2.88］）と相関していて、また、ICU/CCU への入院も上昇したリスクだった（2.01%対 0.37%，相対リスク 5.46［4.50-6.53］）。上昇した年齢，事前に存在する高血圧，診断時のより大きな妊娠週数が、より悪い母体の転帰と有意に相関していた。

[1568] Ferrara, A., et al. Perinatal complications in individuals in California with or without SARS-CoV-2 infection during pregnancy. JAMA Intern Med 2022; 182: 503-512. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0330
[1569] Chen, L., et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. N Engl J Med 2020; 382: e100. https://doi.org/10.1056/nejmc2009226

早産のリスクは SARS-CoV-2 に感染した妊娠で、入院の必要がない軽症の症例でさえ、同時期に感染しなかった妊娠と比較して、有意に上昇していた（11.05%対 6.76%，相対リスク 1.63［1.52-1.76］）[1570]。

☆☆2019 年 12 月 1 日～2021 年 8 月 3 日の主要なデータベースを用いた SARS-CoV-2 に感染した母親から生まれた新生児の SARS-CoV-2 陽性率，母親から新生児への伝播のタイミングと周産期の転帰，子供における SARS-CoV-2 の状態と相関する因子について調べた系統的レビューとメタ解析では、全ての理由で病院でのケアを求め、SARS-CoV-2 感染と診断された妊婦と最近妊娠した女性（堕胎や流産を含む）で、子供の SARS-CoV-2 の状態と陽性のリスク因子についてのデータも提供している女性のコホート研究を選択した。症例シリーズと症例報告も SARS-CoV-2 陽性の新生児における母親から新生児への伝播のタイミングと確率を調べるために含まれた。2 人の査読者が独立にデータを抽出し、研究の質を審査した。ランダム効果モデルを用いて率を、オッズ比と 95%信頼区間を用いて報告された相関とともに統合した。メタ解析が不適切な場合には叙述的統合が行われた。WHO 分類を用い、母親から子供への伝播のタイミングをカテゴリー化（子宮内，周産期中，産後早期）した。472 の研究（206 のコホート研究，266 の症例シリーズと症例報告；28,952 人の母親，18,237 人の新生児）が対象となった。全体で、SARS-CoV-2 に感染した母親から生まれた 14,271 人の新生児の 1.8%（95%CI：1.2-2.5，140 研究）が RT-PCR で SARS-CoV-2 陽性となった。暴露のタイミングと検査の種類とタイミングのデータのある 592 人の SARS-CoV-2 陽性の新生児のうち、14 人で母親から新生児への伝播が確認された。7 例は子宮内（448 例が調べられた），2 例は周産期中（18 例が調べられた），5 例は産後早期（70 例が調べられた）だった。転帰データのある 800 人の SARS-CoV-2 陽性の新生児のうち、20 例は流産，23 例は新生児死亡，8 例は早期妊娠喪失，749 例の新生児は経過観察終了まで生存していた。重症の母体の COVID-19（オッズ比 2.4［95%CI：1.3-4.4］），母体死亡（14.1［4.1-48.0］），母体の ICU への入院（3.5［1.7-6.9］），母体の産後感染（5.0［1.2-20.1］）が子供の SARS-CoV-2 陽性と相関していた。RT-PCR での陽性率は地域間で異なっていて、北アメリカからの研究における 0.1%（95%CI：0.0-0.3）からラテン・アメリカとカリブからの研究における 5.7%（3.2-8.7）まで幅があった[1571]。
［SARS-CoV-2 に感染した母親から生まれた新生児の SARS-CoV-2 陽性率は低かった。稀であるが、科学的根拠からは SARS-CoV-2 の確認された垂直伝播が示唆された。母体の COVID-19 の重症度は子供の SARS-CoV-2 陽性と相関しているようであった。］

[1570] McClymont, E., et al. Association of SARS-CoV-2 infection during pregnancy with maternal and perinatal outcomes. JAMA, 2022; 327: 1983-1991. https://doi.org/10.1001/jama.2022.5906
[1571] Allotey, J., et al. SARS-CoV-2 positivity in offspring and timing of mother-to-child transmission: living systematic review and meta-analysis. BMJ 2022; 376: e67696. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067696

◎COVID-19 と診断された武漢の 9 人の妊婦の研究では、全て帝王切開が行われていた。7 人に発熱があり、その他咳（4 人）、筋肉痛（3 人）、喉の痛み（2 例）、違和感（2 名）等の症状があった。2 人で胎児切迫仮死がモニタリングされた。5 人にリンパ球減少（<1000/μl）、3 人に肝酵素の上昇を認めた。重症化例は無かった。9 人の新生児はに胎児仮死は無く、1 分後のアプガースコアは 8-9、5 分後は 9-10 だった。6 人で羊水，臍帯血，新生児の喉頭拭い液、母乳の検体が採取され、SARS-CoV-2 の PCR 検査は全て陰性だった [1572]。

◎2 人の COVID-19 の母親の母乳と新生児の研究では、1 人の母親の分娩後 8 日目（左右両方の乳首），10 日目，11 日目の母乳検体（この間母親は有症状）が SARS-CoV-2 RNA 陽性だったが、その後は陰性になった。この母親の新生児の生後 6 日目の鼻腔咽頭検体は陰性だったが、生後 10 日目に陽性になり、その後症状が出た（母乳から感染したかは不明）[1573]。

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

☆2020 年 3 月 27 日～5 月 6 日に登録した 18 人の SARS-CoV-2 陽性妊産婦（77.7%が非ヒスパニックの白人，平均年齢 34.4 歳［SD 5.2 年］，子供は新生児～19 ヶ月）を対象とした母乳中の SARS-CoV-2 の研究では、各女性は SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査が陽性となる前後の幅広い時点で 1～12 の母乳検体を提供し、合計 64 検体だった。1 人を除き、全員で症状が認められた。1 つの母乳検体で SARS-CoV-2 RNA が陽性だった。陽性検体は、発症日に採取されていた。しかし、発症日 2 日前の 1 検体と 12 日及び 41 日後の検体では、ウイルス RNA は陰性だった。母乳で育てられた子供は検査されなかった。複製可能なウイルスは、ウイルス RNA が陽性だった検体を含め、どの検体でも検出されなかった。ホルダー低温殺菌後は、複製可能な SARS-CoV-2 を混ぜておいた 2 検体でも、ウイルス RNA は RT-PCR 検査で検出されず、培養可能なウイルスも認められなかった。しかし、殺菌していないウイルスを混ぜた母乳検体では、培養でウイルスが検出された [1574]。

◎COVID-19 から回復した 8 人と COVID-19 が疑われた 7 人の提供者からの母乳検体にお

[1572] Chen, H., et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet 2020; 395: 809-815. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30360-3

[1573] Groß, R., et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. Lancet 2020; 395: 1757-1758. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31181-8

[1574] Chambers, C., et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women. JAMA 2020; 324: 1347-1348. https://doi.org/10.1001/jama.2020.15580

ける SARS-CoV-2 Spike タンパクに結合する抗体を検査した米国の研究では、全検体で全部の Spike に対する顕著な特異的 IgA の反応性が認められ、80 で%は顕著な受容体結合ドメイン（RBD）に結合する IgA と分泌性抗体（sAb）が認められた。更に、67%の検体では、RBD に結合する IgG 及び（または）IgM が認められた。IgA と sAb の抗体価は高度に相関し、多くの IgA は sIgA であると考えられた [1575]。
［感染後の母乳における強い sIgA 優位の SARS-CoV-2 抗体応答が大多数の個人で期待されると考えられる。今後の研究は、抗体機能を決定し、抽出した母乳 sIgA を治療に用いる可能性を研究するために正当化される。］

☆イスラエルの研究者は、母親のワクチン接種による免疫で SARS-CoV-2 抗体が母乳中に分泌されるかと、母親と乳幼児に対する有害事象の可能性を評価した。ワクチンを接種を希望した授乳中の女性の利用可能な検体についての前向きコホート研究が行われ、参加者は 2020 年 12 月 23 日～2021 年 1 月 15 日に募集された。全参加者は BNT162b2 を 21 日間隔で 2 回の接種を受けた。母乳検体はワクチン接種前とワクチン 1 回目接種後 2 週目から 6 週間の間週 1 回集められた。84 人の女性が研究を終了し、504 の母乳検体を提供した。母親の平均（SD）34 歳（4）で、乳幼児は 10.32 月（7.3）だった。母乳中の SARS-CoV-2 特異的 IgA 抗体の平均レベルは急速に上昇し、1 回目の接種後 2 週目で調べた検体の 61.8%が陽性で有意に上昇しており（比率 2.05，p<0.001）、4 週目（2 回目の接種後 1 週間）では 86.1%に上昇していた。経過観察中平均レベルは上昇したまま維持され、6 週目で 65.7%の検体が検査陽性だった。抗 SARS-CoV-2 特異的 IgG 抗体は最初の 3 週間は低いままだったが、4 週目で上昇し（20.5 U/ml，p=0.004）、91.7%の検体が検査陽影となり、5 週目と 6 週目では 97%に上昇した。研究期間中に重篤な有害事象の認められた母親と乳幼児はいなかった。47 人の母親（55.9%）が 1 回目のワクチン接種後に、52 人（61.9%）が 2 回目のワクチン接種後にワクチンに関連した有害事象を報告し、接種部位の疼痛が最も多かった。経過観察中に 4 人の乳幼児が母親のワクチン接種後 7，12，15，20 日目に発熱した。全員が咳や充血などの上気道感染の症状で、その年齢から新生児発熱の評価のために入院し培養結果を待って抗生物資で治療した 1 例を除いて、治療無しで寛解した。他の有害事象は報告されなかった [1576]。
［母乳中の IgA の分泌はワクチン接種後 2 週間で、spike IgG は 4 週後（2 回目の接種の 1 週後）で明瞭だった。］

◎武漢における 33 人の COVID-19 陽性の妊婦の研究では、3 人の新生児の喉や肛門からの

[1575] Fox, A., et al. Robust and specific secretory IgA against SARS-CoV-2 detected in human milk. iScience 2020; 23: 101735. https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101735
[1576] Perl, S. H., et al. SARS-CoV-2-specific antibodies in breast milk after COVID-19 vaccination of breastfeeding women. JAMA 2021; 325: 2013-2014. https://doi.org/10.1001/jama.2021.5782

検体で SARS-CoV-2 が陽性だった。3 人は CT 上肺炎の所見があり、白血球増多・リンパ球減少、発熱や咳などの症状が認められたが、全例回復している [1577]。

◎英国における SARS-CoV-2 に感染した入院妊婦の帰結に関する研究では、2020 年 3 月 1 日～4 月 14 日に 427 人の妊婦が確定した SARS-CoV-2 感染で入院した。妊娠期における確定した SARS-CoV-2 感染のための入院は母親 1000 人当たり 4.9（95%CI : 4.5-5.4）と計算された。妊娠期に SARS-CoV-2 感染で入院した 233 人（56%）の妊婦は黒人か他の少数門族で、281 人（69%）は過体重か肥満で、175 人（41%）は 35 歳以上で、145 人（34%）は事前に存在する併存疾患があった。266 人（62%）の女性が出産するか流産を起こし、その 196 人（73%）は正期産だった。入院女性の 41 人（10%）が呼吸補助を要し、5 人（1%）が死亡した。265 人の新生児のうち 12 人（5%）が SARS-CoV-2 RNA 陽性で、そのうち 6 人は出生後 12 時間以内に陽性だった [1578]。
［SARS-CoV-2 感染で入院する妊婦の多くは第 2 期後期か第 3 期で、妊娠後期における持続した social distancing のガイダンスを支持していた。多くの妊婦の予後は良好で、新生児への SARS-CoV-2 の伝播は多くなかった。感染で入院する黒人や少数民族の女性の割合が多いことは、緊急の調査と説明が必要である。］

◎2020 年 3 月～10 月に 18 ヵ国の 43 施設で行われた COVID-19 感染の有無で妊婦と新生児の結果を比較するコホート研究では、妊娠や分娩の時期を問わず、バイアスを最小化するため同レベルの医療で、感染している女性が同定された毎に、直ちに 2 人の適合させない連続した非感染女性が付随して登録された。女性と新生児が退院まで経過観察された。COVID-19 と診断された 706 人の妊婦と COVID-19 の診断の無い 1424 人の妊婦が登録され、全員が広く類似した人口統計学的特徴だった（平均年齢［SD］30.2 歳［6.1］）。妊娠早期の過体重は、COVID-19 と診断された 323 人の妊婦（48.6%）と診断の無い 554 人の妊婦（40.2%）で起こった。COVID-19 と診断された妊婦は、妊娠高血圧腎症（相対リスク［RR］1.76［95%CI : 1.27-2.43］），重症感染症（RR 3.38［1.63-7.01］），ICU 入室（RR 5.04［3.13-8.10］），母体死亡（RR 22.3［2.88-172］），早産（RR 1.59［1.30-1.94］），医療の必要上による早産（RR 1.97［1.56-2.51］），重症新生児死亡指標（RR 2.66［1.69-4.18］）のリスクが高かった。持続期間を問わない熱と息切れは重症母体合併症（RR 2.56［1.92-3.40］）及び新生児合併症（RR 4.97［2.11-11.69］）の上昇したリスクと相関した。COVID-19 と診断された無症状の妊婦は、母体死亡（RR 1.24［1.00-1.54］）及び妊娠高血圧腎症（RR 1.63［1.01-

---

[1577] Zeng, L., et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates bone to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatrics 2020; 174: 722-725. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878
[1578] Knight, M., et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. BMJ 2020; 369: m2107. https://doi.org/10.1136/bmj.m2107

2.63]）についてのみ高いリスクのままだった。検査陽性（98.1%が RT-RCR による）と診断された妊婦の中では、彼等の新生児のうち 54 人（13%）が検査陽性だった。母乳育児（RR 1.10［95%CI：0.66-1.85］）ではなく、帝王切開（RR 2.15［1.18-3.91］）が新生児の検査陽性の上昇したリスクと相関した[1579]。
［COVID-19 診断は検査で確認されるか、肺の画像診断または 2 つ以上の COVID-19 症状で決定された。］

☆SARS-CoV-2 検査陽性の母親から生まれた新生児の結果についてデータベースを調査したスウェーデンの全国的な前向きコホート研究では、2020 年 3 月 11 日～2021 年 1 月 31 日の全出産の 92%について、2021 年 3 月 8 日までの新生児の結果を調べた。先天性疾患のある新生児は除外された。SARS-CoV-2 検査陽性の子供は、直接及び傾向スコアを用いて母親の特徴に基づき 4 人までの対照の子供と適合された。88159 人の子供（49.0%が女児）のうち、2323 人（1.6%）が SARS-CoV-2 検査陽性だった母親から生まれた。SARS-CoV-2 陽性の母親の子供の平均在胎週数は 39.2 週（SD 2.2）だったのに対し、対照の子供は 39.6 週（1.8）で、早産の子供（在胎週数 37 週未満）の割合は SARS-CoV-2 陽性の母親の子供で 205/2323（8.8%）で、対照の子供では 4719/85836（5.5%）だった。母親の特徴に基づいて適合すると、母親の SARS-CoV-2 検査陽性は、新生児医療への入院（11.7%対 8.4%；オッズ比［OR］1.47［95%CI：1.26-1.70］）や、呼吸不全（1.2%対 0.5%；OR 2.40［95%CI：1.50-3.84］），何らかの新生児呼吸疾患（2.8%対 2.0%；1.42［1.07-1.90］），何らかの高ビリルビン血症（3.6%対 2.5%；1.47［1.13-1.90］）などの新生児疾患と有意に相関していた。死亡（0.3%対 0.12%；OR 2.55［95%CI：0.99-6.57］），退院時の母乳育児の割合（94.4%対 95.1%；0.84［0.67-1.05］），新生児医療の在院日数（中央値は両群で 6 日，差 0 日［95%CI：-2-7］）は両群に有意な差は認められなかった。SARS-CoV-2 検査陽性の母親の 21 人の子供（0.90%）が新生児期間中に SARS-CoV-2 陽性となった。12 人は新生児疾患は無く、9 人では SARS-CoV-2 との関連の不明な診断が付いたが、先天性肺炎の新生児はいなかった[1580]。
［スウェーデンの全国的な子供のコホートでは、妊娠期の SARS-CoV-2 感染は、幾つかの新生児疾患の僅かな増加と有意い相関していた。結果の多くでイベント数が少なく、統計学的比較の数が大きいので、所見は探索的と考えるべきである。］

☆3 月 12 日～4 月 6 日に RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性と診断され、2 週間以内にスペインの 96 の産科病院で出産した 82 人の単胎妊婦の検討では、4 人が重症の COVID-19 の症状で（1 例は妊娠高血圧腎症が附随）、全員が帝王切開で出産し、ICU 入室を要した。78

[1579] Villar, J., et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection. The INTERCOVID multinational cohort study. JAMA Pediatr 2021; 175: 817-826. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050
[1580] Norman, M., et al. Association of maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy with neonatal outcomes. JAMA 2021; 325: 2076-2086. https://doi.org/10.1001/jama.2021.5775

人の患者では COVID-19 の症状は無いか軽症で、11 人が酸素を必要とした。41 人（53%）が経膣分娩，37 人（47%）が帝王切開だった（29 人は産科的適応，8 人は他の産科的適用無く COVID-19 の症状のためだった）。帝王切開の妊婦では、経膣分娩の妊婦に比べ、経産婦，肥満，入院時の酸素の必要，肺レントゲン上の異常所見が多かった。経膣分娩を行った患者では重篤な有害事象は無かったが、帝王切開の患者では 5 人（13.5%）が ICU 入室が必要だった。経膣分娩の患者で出産後の症状悪化を認めたのは 2 人（4.9%）だったが、帝王切開では 8 人（21.6%）だった。交絡因子で補正後、帝王切開は出産後の臨床的悪化と相関した（補正オッズ比 13.4［95%CI：1.5-121.9］，p=0,02）。経膣分娩では 8 人（19.5%）の、帝王切開では 11 人（29.7%）の、新生児が NICU に入室した。交絡因子で補正後、帝王切開は NICU 入室と相関した（補正オッズ比 6.9［95%CI：1.3-37.1］，p=0,02）。出産後 6 時間以内に検査された 72 人の新生児のうち、3 人（4.2%）で SARS-CoV-2 陽性だったが、48 時間後の再検査では陰性で、10 日以内に COVID-19 の症状を呈した新生児は居なかった。他の 2 人の新生児で（両方とも帝王切開で出産）10 日以内に COVID-19 の症状を認めた。出生時の検査では陰性だったが、繰り返した検査で陽性だった。両方の新生児とも、出産後直ぐに親と接触していた。症状は 48 時間以内に消失した [1581]。
［重症は、高流量鼻カヌラ，非侵襲的換気，人工呼吸器の使用を要する場合。］

☆ロンドンの病院における 2019 年 12 月 1 日～2020 年 1 月 31 日（英国での COVID-19 の初例の報告前）と 2020 年 2 月 1 日～6 月 14 日の死産，早産，帝王切開，新生児ユニットへの入室を比較した研究では、流行前期には 1681 人の出生（1631 の単胎，22 の双胎，2 の三胎）があり、流行期には 1718 人の出生（1666 の単胎，26 の双胎）があった。流行期には、流行前期と比較した、未経産婦が少なく（45.6%対 52.2%，p<0.01）、高血圧の妊婦が少なかった（3.7%対 5.7%，p=0.005）が、他の妊婦の特徴に差は無かった。死産率は、流行期において（16［9.31/1000 出生］；全て COVID-19 との関連無し）、流行前期と比較して（4［2.38/1000 出生］）、有意に高かった（差 6.93/1000 出生［95%CI：1.83-12.0］，p=0.01）。37 週前の出生，34 週前の出生，新生児ユニットへの入室，帝王切開に有意な差は無かった。流行期には、19 人の COVID-19 患者が研究サイトに入院した。死産を経験した妊婦は、1 人も COVID-19 を示唆する症状は無く、出産後や胎盤の検査に SARS-CoV-2 感染を示唆する所見は無かった。5 月 28 日に始まった SARS-CoV-2 の全例検査では、子が生誕した 1 人の妊婦だけが陽性だった [1582]。

☆ロンドンの病院における出生前ケアを予約している妊婦数，予定されていないケアのた

[1581] Martínez-Perez, O., et al. Association between mode of delivery among pregnant women with COVID-19 and maternal and neonatal outcomes in Spain. JAMA 2020; 324: 296-299. https://doi.org/10.1001/jama.2020.10125
[1582] Khalil, A., et al. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. JAMA 2020; 324: 705-706. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12746

めの産科トリアージ・サービスの受診数，出生数を、2020 年 2 月 1 日～6 月 15 日と 2019 年 2 月 1 日～6 月 15 日で比較した研究では、出生前ケアを予約していた妊婦の週当たり平均数は 2020 年では 117.2（95%CI：114.5-119.9）で、2019 年では 119.6（112.4-126.7）だった（平均差異-2.4［95%C：-2.5—2.3］）。産科トリアージを受診した妊婦の週当たり平均数は、2020 年では 96.6（88.9-104.3）で、2019 年では 119.4（117.0-121.6）だった（平均差異-22.7［-22.8—22.6］）。出生数の週当たり平均は 2020 年が 88.8（85.0-92.5）で、2019 年が 94.2（89.7-98.6）だった（平均差異-5.4［-5.4—5.3］）。出生前ケアの予約数は両年の間で差は無かった（発生率比 0.98［95%CI：0.93-1.05］，p=0.704）。2020 年の産科トリアージの受診数は、2019 年に比較して有意に減少しており（0.81［0.75-0.86］，p<0.0001）、この差異は封鎖前も（0.82［0.74-0.91］，p<0.0001）、封鎖中も（0.79［0.72-0.86］，p<0.0001）有意だった。2020 年の出生数は 2019 年と比較して少なかったが（0.94［0.88-1.00］，p=0.050）、この差異は封鎖中だけ有意だった（封鎖中は 0.89［0.82-0.98］，p=0.020；封鎖前は 0.99［0.91-1.09］，p=0.883）[1583]。
［死産の増加はケア受診の減少のためでは無かった。トリアージ受診が出生数より減少が大きいのは、妊婦はトリアージ受診は回避できると考えていたが、陣痛や出産はそうでは無いと考えていたからという説明が可能かもしれない。しかし、少数ながら自宅での出産や私的医療機関での出産を選択した妊婦もいたはずで、それが出生率の僅かな減少につながった可能性がある。］

☆オーストラリアのヴィクトリア州にある大規模医療サービスで分娩した全女性の健康情報を集めて分割時系列解析を用いて解析し、出生前ケアの遠隔診療の安全性を調べた研究では、2020 年 3 月 23 日から、低いリスクのケア・モデルから高いリスクのケア・モデルまで横断的に、出生前ケアにおける遠隔診療の導入（integration）の影響を調べた。2020 年 3 月 23 日から 1 ヶ月の実装期間を置いて、2020 年 4 月 20 日～7 月 26 日の最初の 3 ヶ月の遠隔診療を導入したケアと、2018 年 1 月 1 日～2020 年 3 月 22 日に行われた通常ケアとを比較した。主要評価項目は、胎児の成長制限，妊娠高血圧腎症，妊娠糖尿病の検出と結果だった。副次的評価項目は死産，新生児の ICU 入院，早産（在胎週数 37 週より前の生誕）だった。2018 年 1 月 1 日～2020 年 3 月 22 日に、20,031 人の女性が通常ケア期間において分娩し、遠隔医療導入ケア期間に 2292 人の女性が分娩した。遠隔医療導入ケア期間に、20,154 回の出生前受診が行われ、10,731 回（53%）は遠隔診療で行われた。全体で、通常ケア期間と比較して、遠隔伊藤導入ケア期間において、胎児成長制限のあった新生児の数（出生時体重が 3 パーセンタイル未満：低リスクモデルについて、遠隔医療導入期間 2% vs 通常ケア期間 5%，p=0.72；高リスクモデルについて、遠隔医療導入期間 5% vs 通常ケア期間 5%，p=0.50），死産の数（1% vs 1%，p=0.79；2% vs 2%，p=0.70），妊娠高血圧腎

[1583] Khalil, A., et al. Changes in obstetric attendance and activities during the COVID-19 pandemic. Lancet Infect Dis 2021; 21: e115. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30779-9

症（3% vs 3%，p=0.70；9% vs 7%，p=0.15）または妊娠糖尿病の合併症のある妊娠（22% vs 22%，p=0.89；30% vs 26%，p=0.06）に有意な差は認められなかった。分割時系列解析では、高リスク・モデルの女性における早産の有意な減少を認めたが（週当たり発生率-0.68%の変化［95%CI：-1.37--0.002］，p=0.049）、低リスクのケア・モデルまたは高リスクのケア・モデルの他の結果測定値について、遠隔診療を導入した後に、通常ケアと比較して、有意な差は認められなかった[1584]。
［遠隔診療を導入した出生前ケアは、妊娠の結果を損なうことなく、対面診療を 50%減少させることが出来た。］

☆英国における COVID-19 の流行期間である 2020 年 4 月～6 月の死産について調べた研究では、ベースラインとして、或る病院統計（HES）における 2016 年～2019 年の死産は、1000 出産当たり 4.6 から 4.0 に低下しており、このことは別の統計（ONS）でも一致していて、2016 年（HES で 4.6，ONS で 4.4）2017 年（HES で 4.2，ONS で 4.2），2018 年（HES で 4.3，ONS で 4.1），2019 年（HES で 4.0，ONS で 3.9）だった。2019 年 4 月 1 日～2020 年 6 月 30 日に 2825 の死産があり、他の 3 つの英国の地域と比較して、最も死産の割合が高かったのはロンドンだった（145/26,760；0.54%［95%CI：0.46-0.64］）。国としては、記録された死産の割合は観察期間の間を通じて同様で、地域では死産数は上下したものの、パンデミック期の間、ベースラインの上に増加した根拠は無かった。2020 年 4 月 1 日～6 月 30 日に、543 の死産があり（0.41%［95%CI：0.38-0.45］）、前年同時期には 565 の死産があった（0.4%［95%CI：0.37-0.44］；発生率比 1.02［95%CI：0.91-1.15］，p=0.69）。個々の地域の中でも、死産の割合に、対照と封鎖期間の間で有意な差はなかった[1585]。

☆カロリンスカ大学では 2020 年 3 月 25 日から、陣痛で退院する全ての人に、症状の有無に関わり無く鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を実施している。3 月 25 日～7 月 24 日に 2682 人の患者が陣痛で来院し、156 人（5.8%）が SARS-CoV-2 陽性だった（142 人［91%］は入院時，14 人（9%）は妊娠中）。教育レベル（<10 年 14.2%；10-12 年 6.6%；>12 年 4.0%），出生国（北欧人 3.9%；それ以外の欧州 5.7%；アフリカ/中東 10.0%）で勾配が認められた。陽性者の 65%は無症状だった。155 人の陽性患者性を，出産回数，妊娠早期の BMI，教育レベル，出生国，喫煙，パートナーとの居住，妊娠合併症などの様々な妊娠と傾向スコアについて適合させた 604 人の陰性患者とを比較した。適合後は、両群は全共変量について良好に均衡していた。検査陽性だった患者は、より妊娠高血圧腎症が多く（7.7%対 4.3%，発生率比 1.84［95%CI：1.004-3.36］）、陣痛誘発を行うことが少なかった（18.7%対 29.6%，

[1584] Palmer, K. R., et al. Widespread implementation of a low-cost telehealth service in the delivery of antenatal care during the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis. Lancet 2021; 398: 41-52. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00668-1
[1585] Stowe, J., et al. Stillbirths during the COVID-19 pandemic in England, April-June 2020. JAMA 2020; 325: 86-87. https://doi.org/10.1001/jama.2020.21369

0.64［0.45-0.90］)。分娩のモード，産後出血，早産を含む他の母親の転帰に両群で有意な違いは無かった。新生児は、5 分後のアプガースコア，妊娠週数に対する出生体重に関して違いは無かった。感受性分析では、全結果は同様だったが、妊娠高血圧腎症は有意な相関ではなかった（発生率比 1.70［95%CI：0.89-3.25］）[1586]。
［妊娠中に陽性だったが陣痛時に陰性だった 11 人，妊娠中に SARS-CoV-2 抗体陽性だった 3 人は、ウイルスに暴露されたとした。］

☆COVID-19 パンデミックの母親，胎児，新生児の転帰に対する影響の研究の体系的レビューとメタ解析では、PRISMA 指針に従い、2020 年 1 月 1 日～2021 年 1 月 8 日の、パンデミック前とパンデミック中の、母親と周産期の死亡，母親の病期，妊娠合併症，分娩時と新生時の転帰を比較する症例対照研究，コホート研究，短報を検索した。更に、同定された付加的な母親と子孫の転帰も記録する予定とした。SARS-CoV-2 に感染した妊婦だけの研究や、症例報告，群間比較の無い研究，叙述的または体系的文献のレビュー，プレプリント，重複する対象者を報告している研究は除外された。1 つ以上の研究で関係するデータが発表されている場合には、転帰のために定量的メタ解析が行われた。各転帰のプールされたオッズ比（ORs）の変量効果推計値がマンテル・ヘンツェル法で生成された。検索では 3592 の文献が同定され、40 の研究が解析対象となった。パンデミックの間に、パンデミック前と比較して、流産（プール OR 1.28［95%CI：1.07-1.54］，I^2=63%，12 研究，パンデミックの間に 168,295 vs パンデミック前に 198,993），母胎死亡（1.37［1.22-1.53］，I^2=0%，2 研究［両者とも低所得国と中等度の所得の国々から］，パンデミック間の 1,237,018 妊娠 vs パンデミック前の 2,224,859 妊娠）の有意な増加が認められた。在胎週数 37 週未満の早産は全体としては有意に変化していなかったが（0.94［0.87-1.02］，I^2=75%，15 研究，パンデミックの間に 170,640 妊娠 vs パンデミック前に 656,423 妊娠）、高所得国では減少しており（0.91［0.84-0.99］，I^2=63%，12 研究，パンデミックの間に 159,987 妊娠 vs パンデミック前に 635,118 妊娠）、一方、自然早産も減少していた（0.81［0.67-0.97］，2 研究，4204 妊娠 vs 6818 妊娠）。平均エディンバラ産後うつスケールは、パンデミックの間、パンデミック前と比較して高く（プール平均差異 0.42［95%CI：0.02-0.81］，3 研究，2330 妊娠 vs 6517 妊娠）、悪い精神状態を示唆していた。外科的に管理された子宮外妊娠はパンデミックの間に増加していた（OR 5.81［2.16-15.6］，I^2=26%，3 研究，37 妊娠 vs 272 妊娠）。母親の妊娠糖尿病；妊娠の高血圧性疾患；在胎週数 34 週未満，32 週未満，28 週未満の早産；医原性早産；陣痛促進；分娩の仕方（経膣分娩，帝王切開，機器分娩）；産後出血；新生児死；低出生体重（<2500 g）；NICU 入院；5 分後アプガースコア 7 未満などの定量的解析に含まれた他の転帰に有意な差は認められなかった[1587]。

[1586] Ahlberg, M., et al. Association of SARS-CoV-2 test status and pregnancy outcomes. JAMA 2020; 324: 1782-1785. https://doi.org/10.1001/jama.2020.19124
[1587] Chmielewska, B., et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes:

☆☆SARS-CoV-2 感染は、妊娠女性において、年齢を合わせた非妊娠女性と比較してより重症となる。母親の感染が新生児への免疫の輸送に変化を起こすかは不明だった。母親の感染は、以前、欠陥のある胎盤の抗体輸送に関係していたが、欠陥のある抗体輸送の機序は確立されていなかった。MIT とハーバード大学の研究者は、抗体システムを用いて、胎盤を通じて輸送されるインフルエンザ，百日咳，SARS-CoV-2 に特異的な抗体の Fc プロファイルの特徴を調べた。インフルエンザと百日咳に特異的な抗体は能動的に輸送されていた。しかし、SARS-CoV-2 に特異的な抗体の輸送は、インフルエンザや百日咳に特異的な抗体と比較して顕著に減少しており、臍帯の抗体価と機能的活動性は母親の血漿よりも低かった。この効果は妊娠第 3 期の感染だけに認められた。SARS-CoV-2 に特異的な輸送は変化した SARS-CoV-2 抗体の糖鎖付加プロファイルと結び付き、感染で誘導された IgG と増加した胎盤の FCGR3A 発現により部分的に救済された [1588]。
［新生児の免疫を促進するための予期しない代償機序を指摘し、母親のワクチン設計の洞察を与える。］

◎2020 年 4 月 9 日～8 月 8 日にフィラデルフィアの病院で出産した 1714 人の女性を対象としたコホート研究では、年齢の中央値（IQR）32 歳（28-35）、450 人（26.3%）が黒人／非ヒスパニック，879 人（51.3%）が白人／非ヒスパニック，203 人（11.8%）がヒスパニック，126 人（7.3%）がアジア系，56（3.3%）は他の人種/民族だった。両方の血清が得られた 1471 の母親／新生児の組み合わせで、出産時に、SARS-CoV-2 IgG 及び／または IgM 抗体は 1471 人の女性のうち 83 人（6%［95%CI：5-7］）で検出され，IgG は 83 人のうち 72 人（87%［78-93］）の臍帯血で検出された。IgM はどの臍帯血検体でも検出されず、抗体陰性の母親から生まれた全ての新生児で抗体は検出されなかった。抗体陽性の母親から生まれた 11 人の新生児が抗体陰性で、そのうち 5 人（45%）は IgM だけの母親から生まれた新生児で、6 人（55%）は、抗体陽性の新生児の母親と比較して IgG 濃度が有意に（p=0.005）低い母親から生まれた新生児だった。臍帯血の IgG 濃度は母親の IgG 濃度と正相関した（r=0.886，p<0.001）。無症候の SARS-CoV-2 感染及び軽症，中等症，重症 COVID-19 の母親で、1.0 以上の経胎盤移行率だった。移行率は、発症と分娩の間の時間が増加するにつれて増加した [1589]。
［母親由来の SARS-CoV-2 特異抗体が COVID-19 からの防御を新生児に与える可能性があ

---

a systemic review and meta-analysis. Lancet Glob Health 2021; 9: e759-e772. https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00079-6

[1588] Atyeo, C., et al. Compromised SARS-CoV-2-specific placental antibody transfer. Cell 2021; 184: 628-642.E10. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.027

[1589] Flannery, D. D., et al. Assessment of maternal and neonatal cord blood SARS-CoV-2 antibodies and placental transfer ratio. JAMA Pediatr 2021; 175: 694-700. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0038

る。]

◎妊婦は COVID-19 の重症の結果のリスクが上昇しているが、この病気の増加の基底にある病態生理と、その胎児の発育への影響の可能性は良く分かっていない。米国の研究者は、SARS-CoV-2 に感染している妊婦 n＝39）と感染していない妊婦（n=10）において、胎盤の組織，ACE2 発現，妊娠末期胎盤でのウイルスと免疫動態を調べた。解析した胎盤の多く（13/15）では胎盤に検出可能なウイルス RNA は認められなかった。ACE2 は妊娠初期には免疫組織化学で合胞体栄養膜細胞と正常胎盤で検出されたが、妊娠末期には健常胎盤ではほとんど認められず、低い ACE2 発現が妊娠末期胎盤をウイルス感染から防御することを示唆していた。不死化した細胞系と胎盤細胞の初代分離株を用いて、むしろ細胞栄養芽層や栄養芽細胞，合胞体栄養膜細胞の前駆細胞の方が、合胞体栄養膜細胞や Hofbauer 細胞より、in vitro では SARS-CoV-2 に感染し易いことが分かった。in vivo で胎盤細胞を感染から防御している免疫メカニズムを良く理解するために、バルク及び単一細胞の転写産物の解析を行い、SARS-CoV-2 に感染した母親における母体と胎児の接合部（interface）には強い免疫応答が起こっていることが分かり、NK 細胞や T 細胞の活性化の上昇，IFN 関連遺伝子の発現の増加，妊娠高血圧腎症などの妊娠合併症と関連した指標の上昇などが認められた [1590]。
［妊娠末期の SARS-CoV-2 感染は、局所でのウイルス侵襲が検出されなくても、母体と胎児接合部における免疫活性化と関連していた。］

◎オランダで 2020 年 3 月 9 日，15 日，23 日と段階的に実施された COVID-19 緩和方策の早期産に対する影響を調べた研究では、2020 年 3 月 9 日以後の 56,720 出産を含む 2010 年～20 年の 1,599,547 の単胎新生児のデータが対象となった。早期産の発生率の持続的な減少が、3 月 9 日の周りの様々な期間設定で認められた（±2 ヶ月（n=531,823）オッズ比［OR］0.77［95%CI：0.66-0.91］，p=0.0026；±3 ヶ月（n=796,531）OR 0.85［0.73-0.98］，p=0.028；±4 ヶ月（n=1,066,872）オッズ比［OR］0.84［0.73-0.97］，p=0.023）。3 月 15 日の介入以後に認められた発生率の減少はより小さく、統計学的に有意ではなかった。3 月 23 日以後では変化は認められなかった。3 月 9 日以後の早期産の発生率の減少は在胎日数の各層にわたって認められ、感受性分析でも変化は無かった。これらは社会経済層の高い人々に限られていたように認められたが、効果の修正は統計学的に有意では無かった [1591]。

[1590] Lu-Culligan, A., et al. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with robust inflammatory response at the maternal-fetal interface. Med 2021; 2: 591-610.E10. https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.04.016

[1591] Been, J. V., et al. Impact of COVID-19 mitigation measures on the incidence of preterm birth: a national quasi-experimental study. Lancet Public Health 2020; 5: e604-e611. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30223-1

☆テキサス州では、知事が 2020 年 3 月 22 日に、医学的に必要でない外科手術と手技を延期するように指令を出し、テキサスの公務員は、指令が無効になった 2020 年 4 月 21 日まで、ほとんどの妊娠中絶が禁止されると解釈した。テキサス大学と UCSF の研究では、テキサスの医療機関は 2019 年 2 月～5 月に 18,268 件の妊娠中絶を行っていたが、2020 年の同期間では 16,349 件だった。全体で、4608 件の妊娠中絶が 2019 年 4 月に行われたが、2020 年 4 月には 2856 件で、38.0%（95%CI：-40.8--35.1）の減少だった。州外の医療機関で治療を受けたテキサスの住民は、2020 年 2 月の 157 人から 2020 年 4 月の 947 人に増えたが、2017 年では毎月の合計は 107 人～165 人の範囲だった。薬剤による妊娠中絶は、2019 年 4 月の 1808 件から 2020 年 4 月の 947 件に増え、それぞれ全妊娠中絶の 39%及び 80%に該当した。時間的傾向と医療機関の数で補正した後、2020 年 4 月の薬剤による妊娠中絶数は、2019 年 1 月からの線形傾向が続いていたと仮定した場合と比較して、17.4%（95%CI：-7.1-48.4）の差があった。2019 年 4 月と比較して、2020 年 4 月には、妊娠 12 週に未満の（2318 対 317）及び 12 週以上の（482 対 242）外科的妊娠中絶が少なかった。2020 年 5 月に指令が解除された後、815 件の 12 週以上の外科的妊娠中絶が行われたが、2019 年 5 月では 507 件で、線形傾向の基に予測されるよりも 82.6%（95%CI：46.7-127.4）増えていた [1592]。

◎妊娠は部分的な免疫抑制の状態であるため、免疫不全状態の人と同様に、妊婦は SARS-CoV-2 感染症の高いリスクにある。妊婦では、それ以外にリスク因子が無い人でも、妊娠していない女性と比較して末梢血中の B 細胞や NK 細胞が約 40%少なく、SARS-CoV-2 に感染した妊婦ではリンパ球がより少ない傾向が認められている。イタリアでは、CT スキャンで主として両肺下葉の多発性両側スリガラス様陰影が認められる早期～中期の COVID-19 の 2 人の妊婦（月齢 24 週の 31 歳のソマリア人と月齢 34 週の 26 歳のイタリア人）に回復期血漿を用いた。両症例とも、輸注時に SARS-CoV-2 に対する検出可能な IgG が無かった。入院時に、両患者とも低酸素で、COVID-19 から回復した ABO 適合ドナーからの 2 単位の回復期血漿の投与を受けた。ドナーの血漿は抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体価が 1:1000 を超え、中和抗体価が 40：1000 を超えていた。初回回復期血漿は入院日に、2 回目は翌日に、通常ケアとともに投与された。両患者との毎日血液検査を受け、回復期血清の安全性と効果が評価され、初回輸注後 24 時間で抗 SARS-CoV-2 IgG が検出可能だった。両患者で、WHO 臨床進展スケールにおける 1 ポイント以上の改善と定義された臨床的改善が認められ、両患者とも後に合併症無く経膣正期産となった [1593]。

[1592] White, K., et al. Changes in abortion in Texas following an executive order ban during the coronavirus pandemic. JAMA 2021; 325: 691-693. https://doi.org/10.1001/jama.2020.24096
[1593] Mastroianni, A., et al. Convalescent plasma transfusion for pregnant patients with COVID-19. Lancet Microbe 2021; 2: e350. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(21)00130-0

☆28 歳の初妊娠の SARS-CoV-2 陽性の妊婦が 19 週で流産したケースでは、妊婦の鼻腔咽頭拭い液では流産後 48 時間まで陽性で変わらなかったが、肛門・血液・尿の検体は陰性だった。胎児の羊水，口，胎便，臍帯血の検体は SARS-CoV-2 陰性で、他の細菌感染も認められなかった。胎の病理解剖では奇形は無く、肺・肝・胸腺の生検では SARS-CoV-2 陰性だった。胎盤の臍帯付近と辺縁部の 2 ヶ所から採取した検体では、細菌感染は認められなかったが、SARS-CoV-2 陽性で、24 時間後も陽性だった。胎盤の組織診では、絨毛膜下の好中球と単球の炎症性浸潤と非特異的な絨毛間のフィブリンの蓄積が認められた。Funisitis（胎児の炎症性応答を示唆する臍帯の結合織の炎症）も認められたが、細菌・真菌の感染は認められなかった [1594]。
［SARS-CoV-2 が胎盤を超えるか否かは不明］

◎エール大学では、有症状の COVID-19 に罹患した妊娠 22 週の 35 歳の妊婦が、重症妊娠高血圧腎症と胎盤早期剥離のために妊娠中絶を選択し、手術が行われた。胎盤における SARS-CoV-2 ウイルスの存在を、分子学的・免疫組織化学的検査法や電子顕微鏡によって調べ、また、この感染症に対する血液中の母親の抗体応答を調べた。SARS-CoV-2 は主に、胎盤の母親と胎児の接合部における合胞体性栄養膜細胞（syncytiotrophoblast cells）に局在していた。胎盤の組織学的検査では、強いマクロファージの浸潤を認めたが、妊娠高血圧腎症と典型的に相関する血管障害の所見は認めなかった [1595]。
［患者の SARS-CoV-2 に対する IgG（抗体価 1:25,600）と IgM 抗体（抗体価:1,600）のレベルは高かった。］

◎フランスでは、妊娠 35 週の妊婦が SARS-CoV-2 に感染し、神経学的症状のあった母親から生まれた新生児に、経胎盤感染の症例が報告された。感染は、包括的なウイルス学的・病理学的検査によって確認された。SARS-CoV-2 は（1）母親のウイルス血症，（2）免疫組織化学と非常に高いウイルス量で示された胎盤の感染，組織学的検査と免疫組織化学で示された胎盤の炎症，(3) 胎盤感染に続く新生児のウイルス血症を起こした。新生児は臨床的に、画像により研究され、経過観察された。新生児に、成人患者におけるのと同様な神経学的兆候が認められた [1596]。

◎妊婦の間の大麻の使用は多く、米国で近年増加していて、2002 年の 3.4%から 2017 の 7.0%になったと計算されている。妊婦はストレスや不安を和らげるために使うと報告して

[1594] Baud, D., et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. JAMA 2020; 323: 2198-2200. https://doi.org/10.1001/jama.2020.7233
[1595] Hosier, H., et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. J Clin Invest 2020; 130: 4947-4953. https://doi.org/10.1172/jci139569
[1596] Vivanti, A. J., et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nature Commun 2020; 11: 3572. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6

いて、COVID-19 に特異的な関連ストレス因子のために、COVID-19 の間は大麻使用が増加したかもしれない。カリフォルニアの研究者は、2019 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 31 日に、標準的な出生前ケア（妊娠週数 8 週）の間に、北カリフォルニアの医療システムの全妊婦について、出産前の大麻の使用を普遍的にスクリーニングする尿毒性検査を行った。2020 年の年齢，人種と民族の分布で標準化した月々の出産前の大麻使用をコンピュータで計算した。間歇的時系列（ITS）モデルを、陰性 2 項回帰を用いて月毎の率のデータに適合させ、出生前の大麻の使用の発生率に関する年齢や人種と民族での既知の差異のために、年齢（<25，25-<35，≧35），自己報告の人種と民族（アジア／パシフィック諸島，黒人，ヒスパニック，非ヒスパニック白人，その他または不明）で補正した。パンデミック前の期間は 2019 年 1 月～2020 年 3 月に行われた尿毒性検査と、パンデミックの期間は 2020 年 4 月～12 月と定義した。100,005（95,412 人の女性）の妊娠の中で、26%はアジアまたはパシフィック諸島，7%は黒人，28%はヒスパニック，34%は非ヒスパニック白人，5%はその他または不明または多人種だった。患者は平均 31 歳（中央値 31 歳）だった。2 つの期間において、年齢または人種と民族には、無視出来る違いしかなかった。パンデミックの期間では、僅かに早く毒性検査を完了した（パンデミック前の期間では平均 8.51 妊娠週数，パンデミックの期間では平均 8.04 妊娠週数）。パンデミック前は、出生前の大麻使用の標準化率は妊娠の 6.75%（95%CI：6.55-6.95）だった。この率はパンデミックの期間には 8.14%（7.85-8.43）に上昇した。ITS 解析では、出生前の大麻使用は、パンデミックの期間に、パンデミック前の 15 ヶ月間を超えて、25%（12-40）増加した。ITS 解析では、これらの率はパンデミック前とパンデミック期間において安定していて、月毎の傾向は統計学的に有意ではなかった [1597]。

◎男性において、COVID-19 の高い感染率と増加した重症度へ向かっての持続的なバイアスが認められる。この性差を説明する基底的メカニズムは、良く分かっていない。インターフェロン応答は成人の COVID-19 の修飾因子と考えられており、胎盤の抗ウイルス応答において鍵となる役割を演じる。更に、インターフェロンの応答は、Fc 受容体の発現を変えることが分かっており、したがって、胎盤の抗体移送に影響すると考えられる。ハーバード大学の研究者らは、母親と胎児の抗体移送，ウイルスが誘導した胎盤のインターフェロン応答，SARS-CoV-2 に感染した妊婦の中の胎児の性の交差を調べた。68 のヒトの妊娠において、胎盤の Fc 受容体の量，インターフェロン刺激遺伝子（ISG）発現，SARS-CoV-2 抗体移送を調べた。胎盤の Fc 受容体，ISGs とタンパク，インターロイキン 10 の性的二形の発現が、母親の SARS-CoV-2 感染後に観察され、これらの特徴は男性の胎児の持つ妊婦の胎盤組織で上方制御されていた。減少した母親の SARS-CoV-2 特異抗体価と障害された胎盤

[1597] Young-Wolff, K. C., et al. Rates of prenatal cannabis use among pregnant women before and during the COVID-19 pandemic. JAMA 2021; 326: 1745-1747. https://doi.org/10.1001/jama.2021.16328

の抗体移送も男性の胎児を持つ妊娠で認められた[1598]。
［胎児の性特異的な、SARS-CoV-2 への母親と胎盤の獲得及び自然免疫応答を示している。］

（9）小児

☆1 月 28 日～2 月 26 日に武漢小児病院で、SARS-CoV-2 陽性と判定された 171 人の 16 歳未満の小児（平均年齢 6.7 歳）では、41.5%に発熱が認められた他、咳や咽頭の発赤も多かった。15.8%（27/171）が無症状で画像上の肺炎像も認められなかった。12 例では画像上の肺炎像があるのに症状が無かった。入院中に 3 人の患者が ICU 管理を要し人工呼吸器が装着されたが、全て合併症があった（水頭症、白血病、腸重積）。リンパ球減少は 6 人（3.5%）に認められ、画像上のスリガラス状陰影は 32.7%に認められた。3 月 8 日までに腸重積の 10 ヶ月の患児が死亡し、21 人は安定した状態で一般病棟に入院していて、149 人が退院した。大人と比較し、子供は症状が軽く、無症状の場合も少なくない[1599]。

☆1 月 16 日～2 月 8 日まで中国疾病管理予防センターに報告された小児の COVID-19 患者は確定例 728 例（34.1%）、疑診例 1407 例（65.9%）だった。年齢の中央値は 7 歳（IQR 2-13 歳）で、56.6%（1208）が少年だった。患者の 90%以上が無症状、軽症、中等症だった。発症から診断までの期間の中央値は 2 日（0-42 日）だった[1600]。

☆4 月 1 日～24 日にヨーロッパ 25 ヶ国の 82 の医療機関で RT-PCR 検査で COVID-19 と診断された 18 歳以下の患者 582 人に関する多施設コホート研究では、年齢の中央値は 5.0 歳（IQR：0.5-12.0），男性/女性は 1.15，145 人（25%）が疾患の既往があった。363 人（62%）が入院し、48 人（8%）が ICU 入室を必要とし、25 人（4%）が人工呼吸器装着を必要とし（期間の中央値 7 日［IQR：2-11］，1-34）、19 人（3%）が心血管系作動薬を必要とし、1 人（<1%）が ECMO を必要とした。多変量解析において ICU 入室の必要と有意な相関を、認めたのは 1 歳未満（オッズ比 5.06［95%CI：1.72-14.87］，p=0.0035），男性（2.12［1.06-4.21］，p=0.033），疾患の既往（3.27［1.67-6.42］，p=0.0015），診療時の下部呼吸器系の感染の兆候・症状（10.46［5.16-21.23］，p<0.0001）だった。最も良く使われた抗ウイルス薬はヒドロキシクロロキン（40 人［7%］），レムデシビル（17 人［3%］），ロピナビル－リトナビル（6 人［1%］），オセルタミビル（3 人［1%］）だった。免疫調節性の医薬品で用いら

[1598] Bordt, E. A., et al. Maternal SARS-CoV-2 infection elicits sexually dimorphic placental immune response. Sci Transl Med 2021; 13: eabi7428. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abi7428
[1599] Lu, X., et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med 2020; 382: 1663-1665. https://doi.org/10.1056/nejmc2005073
[1600] Dong, Y., et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics 2020; 145: e20200702. https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702

れたのは副腎皮質ステロイド（22 人［4%］），免疫グロブリンの静注（7 人［1%］），トシリツマブ（4 人［1%］），アナキンラ（3 人［1%］），シルツキシマブ（1 人［<1%］）だった。4 人の患者が死亡した（症例死亡率 0.69%［95%CI：0.20-1.82］）。研究終了時、残りの 578 人は生存していて、25 人（4%）だけが症状があるか、酸素投与を必要としていた [1601]。

☆SARS-CoV-2 感染は、小児と若年者（CYP<18 歳）では稀にしか致死的でないが、CYV は、頻繁に、全く或いは僅かしか症状を呈さないで SARS-CoV-2 に感染するため、死亡のリスクを計算することは難しい。英国の研究者は、SARS-CoV-2 の感染の結果死亡した CYP と他の死因で死亡したが偶然に SARS-CoV-2 に感染していた CYP を鑑別するために、2020 年 3 月～2021 年 2 月までの SARS-CoV-2 検査陽性で死亡した全 CYP の臨床的レビューを行った。優性な SARS-CoV-2 変異株は野生型とアルファ変異株だった。イングランドに住んでいる 12,023,568 人の CYP のうち、3,105 人が死亡し、そのうち 61 人が SARS-CoV-2 陽性だった。これらの死亡のうち、25 人は SARS-CoV-2 による死亡で（死亡率：1,000,000 当たり 2）、22 人は COVID-19 により、3 人は一時的に SARS-CoV-2 に関連した小児多系統炎症性症候群による死亡だった。全体で、SARS-CoV-2 検査陽性だった CYP の 99.995%は生存していた。10 歳以上の CYP，アジア系・黒人の民族的背景，併存疾患が、他の CYP の死亡と比較して、SATS-CoV-2 関連死亡では多かった [1602]。
［新たな変異株は異なる死亡リスクがあり、同じように評価されるべきである。］

◎中国で 12 月 8 日～2 月 6 日に COVID-19 と診断されて入院した全患児の中で、1 歳未満の患児は 9 例（1 ヶ月～11 ヶ月）で、女児が 7 例だった。4 例が発熱、2 例が軽度の呼吸器症状を示し、1 例は無症状で 2 例の症状に関する情報は無かった。入院から診断までの期間は 1～3 日だった。9 例全例が少なくとも 1 人の感染した家族があり、かつ、患児の感染は家族の感染後に起こっていた。9 例全例で集中治療、人工呼吸の必要は無く、重篤な合併症も無かった [1603]。

◎イタリアにおいて、3 月 3 日～3 月 27 日に検査された鼻腔咽頭検体陽性の COVID-19 確定例 100 人の小児（18 歳未満）の研究では、年齢の中央値は 3.3 歳、家族以外からの感染か感染源不明のケースが 55%だった。12%が病的に見え、54%が少なくとも 37.6℃の熱があった。最も多い症状は咳（44%）と食欲不振・摂食不良（23%）で、熱・咳・息切れは発

[1601] Götzinger, F., et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: 653-661. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30177-2
[1602] Smith, C., et al. Deaths in children and younger people in England after SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year. Nat Med 2022; 28: 185-192. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01578-1
[1603] Wei, M., et al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA 2020; 323: 1313-1314. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131

熱患者中の 52%（28/54）だった。4%の患児が SaO_2＜95%で、全員が画像上で肺陰影があった。呼吸補助を受けていた 9 人の患者の中では 6 人に合併症があった。21%が無症状，58%が軽症，19%が中等症，1%が重症，1%危篤で、多くが軽症だった。重症・危篤症例は、合併症のある患児だった。死亡は報告されていない。38%が重症度に関係なく、症状のため入院した [1604]。

☆☆2020 年 1 月 17 日～7 月 3 日に英国の 260 の病院で行われた小児と若年成人の検査で確定した SARS-CoV-2 感染患者に関する前向き観察コホート研究では（最低 2 週間経過観察，2020 年 7 月 17 日まで）、138 病院に入院した 19 歳以下の 651 人の小児と若年成人 SARS-CoV-2 感染患者が対象となった。年齢の中央値は 4.6 歳（IQR：0.3-13.7），35%（225/651）は 12 ヶ月未満，56%（367/650）は男性だった。57%（330/576）は白人，12%（67/576）は南アジア系，10%（56/576）は黒人だった。42%（276/651）は少なくとも 1 つの記録された併存疾患があった。WHO の COVID-19 に一過性に関連した多系統炎症性症候群（MIS-C）の症状を認める系統的皮膚粘膜・腸管症状の集積が同定された。小児の 18%（116/632）が重症ケアに入院した。多変量解析では、これは 1 ヶ月未満の年齢（オッズ比 3.21［95%CI：1.36-7.66］，p=0.008），10-14 歳の年齢（3.23［1.55-6.99］，p=0.002），黒人（2.82［1.41-5.57］，p=0.003）と相関していた。627 人の患者のうち 6 人（1%）が在院死し、全員が深刻な合併症があった。11%（52/456）が WHO の MIS-C のクライテリアに適合し、最初の患者は 3 月中旬に発症していた。MIS-C に適合する小児はより年長で（年齢の中央値 10.7［8.3-14.1］対 1.6［0.2-12.9］，p<0.001）、非白人（64%［29/45］対 42%［148/355］，p=0.004）だった。WHO のクライテリアに加え、MIS-C の小児は MIS-C で無い小児と比較して、疲労（51%［24/47］対 28%［86/302］，P=0.004），頭痛（34%［16/47］対 10%［26/263］，p<0.001），筋痛（34%［15/44］対 8%［21/270］，p<0.001），喉の痛み（30%［14/47］対 12%［34/284］，P=0.003），リンパ節増大（20%［9/46］対 3%［10/318］，p<0.001）を呈し易く、血小板数が 150×10^9/L となり易かった（32%［16/50］対 11%［38/348］，p<0.001）。MIS-C の小児に死亡は認められなかった [1605]。
［小児と若年成人では成人と比較してより軽症の COVID-19 だった。急性期において、MIS-C の徴候に合致する系統的皮膚粘膜腸管症状の集積が同定された。MIS-C に合致する小児は、急性の SARS-CoV-2 感染か（PCR 検査陽性）、急性期後か（抗体陽性）によって人口統計学的・臨床的特徴が異なっていた。］

☆☆デンマークの国家的医療登録データを用いて、小児と青年における SARS-CoV-2 感染

[1604] Parri, N., et al. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med 2020; 383: 187-190. https://doi.org/10.1056/nejmc2007617
[1605] Swann, O. V., et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covod-19 in United Kingdom: prospective multicenter observational cohort study. BMJ 2020; 370: m3249. https://doi.org/10.1136/bmj.m3249

後の急性及ぶ急性後の有害事象と、青年における BNT162b2 mRNA ワクチンの効果を調べたコホート研究では、2021 年 10 月 1 日までに PCR を用いて SARS-CoV-2 を検査したか、BNT162b2 を接種した 18 歳未満の全デンマーク人を対象とした。主要評価項目は、入院リスク（12 時間以上の全ての病院接触），ICU への入院，小児多系統炎症性症候群（MIS-C），心筋炎，神経免疫疾患を含む重症合併症，検査後 6 ヶ月までの治療開始や医療サービスの利用だった。ワクチン接種者におけるワクチン未接種者と比較したワクチンの効果は、1 回目接種後 20 日，2 回目接種後 60 日におけるリスク比を、1 から引いて評価した。デンマークで 991,682 人の小児と青年が RT-PCR 検査を受け、74,611 人（7.5%）が陽性となった。全ての変異株での 12 時間以上の入院のリスクは 0.49%（95%CI：0.44-0.54，361/74,350）で、参加者の 0.01%（0.01-0.03，10/73,187）が検査陽性となった後 30 日以内に ICU に入院した。SARS-CoV-2 感染の 2 ヶ月以内の MIS-C のリスクは 0.05%（0.03-0.06, 32/70,666）であったが、MIS-C の他での心筋炎や脳炎を起こした参加者は無く、ギラン・バレ症候群が起こったのも 5 人未満にすぎなかった。急性後の相では（感染後 1～6 ヶ月）、SARS-CoV-2 検査陽性となった参加者は一般医を受診した割合が、研究期間の間に SARS-CoV-2 の検査を受けた全小児からサンプル化した参照コホートと比較して、1.08 倍（95%CI：1.06-1.10）増加していた。全体で、278,649 人の青年が BNT162b2 の接種を受けた。ワクチン未接種の青年と比較して、デルタが支配的な変異株であった期間において、1 回接種した 229,799 人の青年におけるワクチンの効果の推計値は、20 日後に 62%（95%CI：59-65），2 回接種した 175,176 人においては、60 日後に 93%（92-94）だった [1606]。
［デンマークの小児と青年において、SARS-CoV-2 感染後の有害事象の絶対リスクは低かったが、MIS-C は PCR で確認された参加者の 0.05%（32/70,666）で起こった。補正した解析では、一般医の受診は SARS-CoV-2 陽性の小児と青年で僅かに増加していて、持続している症状を示唆している可能性があった。BNT162b2 は青年においてデルタ変異株の SARS-CoV-2 感染のリスクを減少させるのに効果があった。

○小児と青年の COVID-19 患者に関する 1,065 人（444 人が 10 歳未満、553 人が 10 歳以上 19 歳以下）を対象 18 の臨床研究（17 が中国、1 がシンガポール）のレビューでは、大部分の小児・青年は、発熱，乾性咳，疲労感などの軽度の呼吸器症状や無症状で、画像上の主たる所見は、気管支の肥厚やスリガラス状陰影で、無症状者についても報告されていた。1 例だけ、13 ヶ月の乳児の重症例があった。10 歳未満の死亡例は報告されていなかった [1607]。

[1606] Kildegaard, H., et al. Risk of adverse events after covid-19 in Danish children and adolescents and effectiveness of BNT162b2 in adolescents: cohort study. BMJ 2022; 377: e068898. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068898

[1607] Castagnoli, R., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. A systematic review. JAMA Pediatr 2020; 174: 882-889. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467

○パリで 3 月 17 日の隔離政策後の 1 週間に来院した 3 ヶ月未満の小児 14 人のうち、5 人は鼻腔咽頭拭い液の PCR 検査で COVID-19 と診断された。全て男児で、機嫌が悪く熱があったが、呼吸器症状は、初診から退院まで無かった。4 人の患児は筋弛緩や傾眠傾向、うめき声などの神経学的徴候があったが、脳脊髄液は全て正常で PCR 検査も陰性だった。全患児は解熱剤だけで急速に軽快し、1-3 日後には退院した [1608]。

○3 月前半でマドリッドでの小児患者のスクリーニングでは、365 人の患児のうち、41 人（11.2%）が SARS-CoV-2 陽性だった。41 例中 25 例が入院し、4 例が集中治療室に入って鼻カニューレ以上の酸素投与が必要だった。 1 例だけが既往症があった（再発性の喘鳴）。死亡例は無かった。初診時の診断は、上気道感染症 34%（14）、原因不明熱 27%（11）、ウイルス性肺炎 15%（6）、気管支炎 12%（5）、胃腸炎・嘔吐 5%（2）、細菌性肺炎 5%（2）、喘息 2%（1）だった。2 人（5%）に B 型インフルエンザの合併感染を認めた [1609]。

○2020 年 3 月 1 日～4 月 30 日にミラノの病院に非感染症で入院した患者を対象に、症状にかかわらず SARS-CoV-2 検査を行った（陰性だった場合には 12~48 時間に再検査）、無症状で SARS-CoV-2 に感染している成人と小児の頻度の研究では、83 人の小児（34 人の女児，49 人の男児，年齢の中央値［IQR］5.3 歳［1.1-11.0］）と 131 人の成人（51 人の女性と 80 人の男性，年齢の中央値［IQR］77 歳［57-84］）が対象となった。小児では成人よりも陽性である頻度が少なくて（1/83［1.2%］対 12/131［9.2%］，p=0.02）、成人と比較したオッズ比は 0.12（95%CI：0.02-0.95）だった [1610]。
［SARS-CoV-2 と関係する可能性のある兆候や症状のある患者や、SARS-CoV-2 陽性者や 21 日以内に COVID-19 と一致する兆候や症状のあった人との濃厚・長時間接触者は研究対象から除外された。］

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

[1608] Nathan, N., et al. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet 2020; 395: 1481. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30980-6
[1609] Tagarro, A., et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatrics 2021; 175: 316-317. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346
[1610] Milani, G. P., et al. Frequency of children vs adults carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 asymptomatically. JAMA Pediatr 2021; 175: 193-194. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3595

の母親の IgG は上昇していて、2 人は IgG も上昇していた。1 人の新生児は、IgG も IgM も正常だった。IL-6 は全ての新生児で上昇していた。全ての新生児に症状は無かった[1611]。

☆妊婦の COVID-19 ワクチン接種は母体の循環中に機能的な抗 spike（S）IgG 抗体を産生し、それは臍帯血で検出され、新生児を COVID-19 から防御する。臍帯の抗 S IgG 抗体価は母親の抗体価と相関し、妊娠第 2 期後くか第 3 期早くのワクチン接種後に最も高くなる。ボストンの研究者は、ワクチン接種で誘導された子供の血中の母親の抗 S IgG を調べ、母体のワクチン接種後と自然感染後の子供の抗 S IgG の持続を比較した。研究対象は、妊娠 20 週～32 週に、妊娠中の mRNA ワクチンを接種したか SARS-CoV-2 に感染し、ボストンの 2 つの研究医療センターでの前向き研究に登録し、子供を 2021 年 7 月 21 日～10 月 22 日に行われた経過観察研究に登録した人だった。妊娠週数 20～32 週でワクチン接種または感染した人が登録されたのは、以前の研究で、より分娩に近いワクチン接種と比較して、この time window の間での抗体の経胎盤移行が上回っていたからだった。ワクチン接種前に感染していた人は除外された。適合した母体と臍帯の血清検体が出生時に集められた。子供の毛細血管血清検体は、ワクチン接種した母親の子供については出生後 2 ヶ月目で、ワクチン接種した母親と SARS-CoV-2 に感染していた母親の子供については 6 ヶ月目で、微小針器具で集められた。SARS-CoV-2 spike に対する抗体価は酵素結合免疫吸着検査で測定された。77 人のワクチン接種した妊娠した母親と妊娠中に症候性 SARS-CoV-2 に罹患した 12 人の母親が対象となった。2 ヶ月目で、毛細血管の血清検体がワクチン接種した母親の 49 人の子供から集められ、6 ヶ月目で、血清検体は、ワクチン接種した母親の 28 人の子供（平均生後 170 日）と、感染した母親の 12 人の子供（平均生後 207 日）から集められた。ワクチン接種した母親（平均 2.03［SD 0.47］吸光度［$OD_{450\text{-}570}$］）では分娩時に、感染後の母親（平均 0.65［SD 0.76］$OD_{450\text{-}570}$）と比較して有意に高い抗体価だった（$p<0.001$）。同様に、それぞれの平均（CD）臍帯の抗体価は、ワクチン接種後に、感染後と比較して高かった（2.17［0.50］$OD_{450\text{-}570}$ vs 1.00［0.83］$OD_{450\text{-}570}$，$p<0.001$）。ワクチン接種した母親の子供では 2 ヶ月目に、98%（48/49）が検出可能な抗 S IgG が有った。2 ヶ月目の平均抗体価（SD）は、1.29（0.53）$OD_{450\text{-}570}$ で、分娩時の母親の抗体価（$r=0.55$，$p<0.001$）と臍帯の抗体価（$r=0.43$，$p=0.01$）の両方と相関していた。ワクチン接種では、感染より、有意に抗体の持続が大きかった。6 ヶ月目で、ワクチン接種した母親から生まれた子供の 57%（16/28）に検出可能な抗体が有ったが、感染した母親から生まれた子供では 8%（1/12）だった（$p=0.005$）。抗体価は、ワクチン接種した母親の子供では平均（SD）0.33（0.46）$OD_{450\text{-}570}$ で、感染した母親の子供では 0（0.01）$OD_{450\text{-}570}$ だった（$p=0.004$）。母体の抗体価（$p=0.23$）と臍帯の抗体価（$p=0.05$）のどちらも、6 ヶ月目の抗 S 抗体価とは相関していなかったが、

[1611] Zeng, H., et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. JAMA 2020; 323: 1848-1819. https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861

大きくは 43%の子供が、その時には検出可能な抗体価が無かったからだった [1612]。

☆☆ニューヨークの長老派病院で、3 月 22 日～5 月 17 日に、分娩時に SARS-CoV-2 陽性だった母親から出生した全新生児を同定して行われた観察コホート研究では、1481 の分娩のうち、116（8%）の母親が SARS-CoV-2 陽性で、120 人の新生児が同定された。全新生児は出生後 24 時間で検査を受け、全例が SARS-CoV-2 陰性だった。82 人（68%）が出生後 5-7 日目までの経過観察を完了した。これら 82 人の新生児のうち、68 人（83%）が母親と同室だった。全母親が、母乳育児を許可された。出生後 5-7 日で、64 人（78%）がまだ母乳育児だった。82 人の新生児のうち 79 人（96%）が出生後 5-7 日で再度 PCR 検査を受け、全例で陰性だった。72 人（88%）の新生児は、出生後 14 日目にも検査を受けたが、全例で陰性だった。COVID-19 の症状を呈した新生児は居なかった [1613]。

☆ニューヨークの大規模医療機関において 5 月 13 日～8 月 24 日に、100 人の SARS-CoV-2 感染及び感染疑いの母親から生まれた 101 人の新生児と母親に関する後ろ向き研究では、新生児は乳児看護施設（WBNs）（82 人）か NICU（19 人）に入室し、WBCs の新生児は、マスクを着用した母親と同室だった。適切な衛生措置をとった上での直接の母乳育児は励行された。生後 0-25 日目（DOL-0 から DOL-25；中央値 DOL-1［IQR：1-3］）の 101 人の新生児（54 の女児［53.5%］）で 141 の検査が行われた。2 人の新生児で不明確な検査結果があり（2.0%［95%CI：0.2-7.0］）、低いウイルス量だった。1 人は再検査を行わなかったが、経過観察で元気なままだった。もう 1 人は再検査で陰性だった。母親の重症/危篤 COVID-19 は、無症状/軽症の母親から生まれた新生児に対して、新生児の約 1 週間の早期産（在胎月数の中央値 37.9 週［IQR：37.1-38.4］対 39.1 週［38.3-40.2］，p=0.02）及び光線療法を必要とするリスクの上昇（30.0%［3/10］対 7.0%［6/91］，p=0.04）と相関していた。53 人の新生児は COVID-19 新生児フォローアップ診療所で DOL-3～DOL-10 経過観察され、元気なままだった。この施設の 20 人と更に 3 人の新生児が他の場所で経過観察され、32 のルチーンでない症候が DOL-3～CDOL-25 に記録されたが、6 つの再検査における陰性を含め、SARS-CoV-2 感染の所見は無かった [1614]。
［母親が SARS-CoV-2 陽性または疑いであった 101 人の新生児で、母親と同室で直接の母乳育児が行われたにもかかわらず、垂直感染の臨床所見は認められなかった。］

[1612] Shook, L. L., et al. Durability of anti-spike antibodies in infants after maternal COVID-19 vaccination or natural infection. JAMA 2022; 327: 1087-1089. https://doi.org/10.1001/jama.2022.1206
[1613] Salvatore, C. M., et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: 721-727. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30235-2
[1614] Dumitriu, D., et al. Outcomes of neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection at a large medical center in New York City. JAMA Pediatr 2021; 175: 157-167. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4298

◎北イタリアのロンバルディ州における 6 つの COVID-19 母子センターで行われた、2020 年 3 月 19 日～5 月 2 日に登録され、生後 20 日目（幅 18-22 日）まで経過観察された母親と新生児の組み合わせに関する多施設前向き研究では、母親の臨床状態に基づき母児同室が可能で、出生時に児の鼻腔咽頭検体が陰性だった 62 人の新生児（25 人の男児）と 61 人の SARS-CoV-2 に感染している母親（年齢の中央値 32 歳［IQR：28-36］）が対象となった。62 人の新生児中、1 児（1.6%［95%CI：0-8.7］）だけが出生後の検査で SARS-CoV-2 陽性と診断された。その症例では、同室は 5 日目に、母親の臨床状態の悪化によって中断された。新生児は生後 7 日目にウイルス陽性となり、一時的な軽度の呼吸困難を起こした。新生児の 95%は母乳で育てられた [1615]。

◎小児がん施設で、患児と医療従事者の SARS-CoV-2 陽性率を調べた研究では、患児 178 人の検査（男児 107，女児 71;平均年齢［SD］11.1 歳［8.5］）では、20 人（11.2%）が陽性だった（15.9 歳[6.6]）。COVID-19 に暴露機会があったか症状のあった患児の中では、SARS-CoV-2 の陽性率は 29.3%（17/58，［95%CI：18.1-42.7］）だった。一方、120 人の無症状で暴露機会の無かった患児での陽性率は 2.5%で（3/120, 0.5-7.1）、有意に低かった（p<0.001）。陽性だった 20 人の患児の中で女児は 3 人だけで、陽性者における女児の割合（15%（3/20，［95%CI：3-38］）と陰性者における女児の割合（43%，68/158，［35-51］）に有意な差があった（p<0.02）。1 例だけが、COVID-19 の症状のため、集中治療ではない治療を要した。COVID-19 の明らかな症状のない他の 3 人の患児が、熱や好中球減少，がんの合併症，化学療法の予定などで入院した。他の全ての患児の症状は軽く、自宅で過ごした。医療従事者 74 人のうち、10 人の患児の医療従事者 13 人（17.6%）が陽性で、特に、無症状で暴露機会も無かった 68 人のうち、10 人（14.7%）が陽性だった。患者と医療従事者で同時に陽性だったのは 5 組で、5 人の患児は、近くで世話をする医療従事者が COVID-19 であったが、陰性だった [1616]。
［小児がんの患児であっても、COVID-19 で入院を要したのは 5%（1/20）だけで、無症状の患児での陽性率は低かった。医療従事者の無症状感染を抑制する必要がある。］

☆4-60歳の305人（48.9%が男性，半数が喘息）を対象に、小児・青年期のACE2の鼻粘膜における発現を調べた研究では、ACE2遺伝子の発現は、若い子供（10歳未満，45人）で最も低く（平均$\log_2$ count/100万 2.40［95%CI：2.07-2.72］）、年齢と共に増え、年長の子供（10-17歳，185人）で2.77［2.64-2.90］）、青年（18-24歳，46人）で3.02［2.78-

[1615] Ronchi, A., et al. Evaluation of rooming-in practice for neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Italy. JAMA Pediatr 2021; 175: 260-266. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5086
[1616] Boulad, F., et al. COVID-19 in children with cancer in New York City. JAMA Oncol 2020; 6: 1459-1460. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2028

3.26]、成人（25歳以上，29人）で3.09［2.83-3.35］だった。ACE 2 の発現は、若い子供と比較し、年長の子供で（p=0.01）、青年で（p<0.01）、成人で（p=0.01）有意に高かった。性と喘息で補正した後も、ACE2発現と年齢に有意な相関があった（p≦0.05）。直交多項対照（polynomial orthogonal contrasts）では、ACE2値と年齢上昇に有意な直線傾向が認められた（p≦0.05）[1617]。

◎ロンドンの医療センターにおいて、3 月 1 日～5 月 15 日に受診した小児で、COVID-19 陽性患者（臨床症状と本人または家族が SARS-CoV-2 検査陽性）は 65 人（年齢の中央値 9 歳［IQR : 0.9-14］）で、そのうち 31 人（48%）は NHS のデータ処理上「弱い」（vulnerable）に分類された。これらの患者の最も多い仮診断は敗血症，熱，肺炎で、SARS-CoV-2 が検査で陽性だった 1 人のみが基礎病態と SARS-CoV-2 に関係無い他の感染によって死亡した。29 人（45%）が ICU への入院を要し、そのうち 14 人（48%）は「弱い」に分類された。全患者の ICU 入室期間は 4 日（2.4-10.6）だった。「弱い」に分類されない患者と比較して、「弱い」に分類される患者は有意に長く、11 日間入室していた（3.7-15.1，p<0.001）。29 人の ICU 入室患者のうち 18 人（62%）が人工呼吸を要したが、そのうちの 10 人は「弱い」に分類される患者だった（p=0.53）。全体の入院期間も非「弱い」患者（3.9 日［2.5-15.7］）の方が、「弱い」患者（16.2 日［3.8-20.8］）と比較して有意に短かった（p<0.001）。2020 年 5 月 15 日の時点で、9 人（14 人）の患者が在院していて、そのうち 3 人（33%）は「弱い」に分類される患者だった（p=0.35）。研究期間中、1 日に平均 326 人の入院があり、そのうち平均 10 人（約 3%）が SARS-CoV-2 陽性で、ロンドン成人での 25%の CIVID-19 陽性人口の推計より、ずっと低かった [1618]。

☆☆ドイツで幼稚園や学校が閉鎖された 2020 年 3 月 13 日～5 月 13 日の小児・青年の 1 型糖尿病患者を、経過観察登録データベース（217 の糖尿病センターが参加し、全国の 90%以上の 1 型糖尿病患者のデータが含まれる）を用いて、2018 年以後のデータと比較した研究では、2020 年 3 月 13 日～5 月 13 日に 217 の糖尿病センターのうちの 216 施設から新たに診断された 532 人の小児・青年の 1 型糖尿病患者（年齢の中央値 9.9 歳［IQR : 5.8-12.9］; 61.5%が男性）のうち、糖尿病性ケトアシドーシスが 234 人（44.7%）、重症ケトアシドーシスは 103 人（19.4%）に認められた。2020 年の COVID-19 期の間は、糖尿病性ケトアシドーシスの頻度は、有意に前 2 年と比較して高かった（2020 年の 44.7%対 2019 年の 24.5% ; 補正相対リスク［aRR］1.84［95%CI : 1.54-2.21］; p<0.001 ; 対 2018 年の 24.1% ; aRR 1.85［1.54-2.24］; p<0.001）。重症糖尿病ケトアシドーシスの頻度も、同様

[1617] Bunyavanich, S., et al. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. JAMA 2020; 323: 2427-2429. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707
[1618] Issitt, R. W., et al. Children with COVID-19 at a specialist centre: initial experience and outcome. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: e30-e31. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30204-2

に有意に前 2 年よりも高かった（2020 年の 19.4%対 2019 年の 13.9%；aRR 1.37［95%CI：1.04-1.81］；p=0.03；対 2018 年の 12.3%；aRR 1.55［1.15-2.10］；p＝0.004）。COVID-19 の流行中、6 歳未満の小児が最も糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが高く（2020 年の 51.9%対 2019 年の 18.4%；aRR 2.75［95%CI：1.88-4.02］；p<0.001；対 2018 年の 24.2%；aRR 2.12［1.48-3.02］；p<0.001）、重症糖尿病ケトアシドーシスのリスクも高かった（2020 年の 24.4%対 2019 年の 12.2%；aRR 1.90［95%CI：1.12-3.23］；p=0.02；対 2018 年の 11.7%；aRR 2.06［1.16-3.65］；p=0.01）[1619]。

☆COVID-19 の既往のある小児における臨床的糖尿病の発生率が増加していると報告されている。ウイルスが、ラ氏島への自己免疫応答、または既に確立されたラ氏島への自己免疫のある人における代謝的非代償の契機となる可能性がある、というのは信憑性がある。SARS-CoV-2 感染の既往が自己免疫と相関していて、将来の 1 型糖尿病を予測する、という仮説を検証したコロラド大学とドイツの研究では、2020 年と 2021 年にコロラドの研究に参加している 1～18 歳の小児と青年及びドイツのバイエルンの研究に登録している 1～10.9 歳にラ氏島への自己抗体と SARS-CoV-2 抗体のための領域横断的スクリーニングが提供された。更に、バイエルンでは、自己抗体陰性の小児が、SARS-CoV-2 抗体の検出後 3 ヶ月毎に血液検体を集められ、経過観察された。参加者の人種と民族性は、米国国勢調査のカテゴリーを用いて親によって報告され、可能性のある交絡の補正に含まれた。過去の SARS-CoV-2 の感染は、SARS-CoV-2 受容体結合ドメインとヌクレオかプシド・タンパクの両方への抗体の存在によって定義され、陽性には、WHO 国際標準によって調べられた同様の検出閾値が用いられた。インスリン，グルタミン酸脱炭酸化酵素，ラ氏島抗原 2 への自己抗体と亜鉛輸送体 8 の自己抗体が匹敵する方法で測定された。研究結果には複数または 1 つの高親和性ラ氏島抗体も含まれていて、それらは、それぞれ、5 年以内に臨床的糖尿病に進行する 50%及び 30%のリスクがあった。多変量ロジスティック回帰を用いて、SARS-CoV-2 感染の既往とラ氏島自己免疫、及び研究施設による検査の相互作用について、独立した相関が調べられた。共変量は年齢，性，1 型糖尿病の家族歴，人種と民族などだった。感受性解析が 1 型糖尿病の人の兄弟と子孫を除いて行われ、また、別に SARS-CoV-2 に対してワクチン接種した若者を除いて行われた。過去の SARS-CoV-2 感染は 4717 人のコロラドの若者（年齢の中央値 8.6 歳，50.3%が女性）のうち 1524 人（32.3%），47,253 人のバイエルンの小児（年齢の中央値 3.9 歳，48.9%が女性）のうち 2862 人（6.1%）で同定された。複数のラ氏島抗体は 21 人（0.45%）のコロラドの若者と 141 人（0.30%）のバイエルンの小児で検出された。更に、26 人（0.55%）及び 54 人（0.11%）の、それぞれコロラド及びバイエルンの若者が 1 つの高親和性ラ氏島自己抗体が陽性だった。複数の、または単数の高親和

[1619] Kamrath, C., et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes duing the COVID-19 pandemic in Germany. JAMA 2020; 324: 801-804. https://doi.org/10.1001/jama.2020.13445

性ラ氏島抗体の陽性率は、SARS-CoV-2 感染の既往のある若者で、既往の無い若者に対して、コロラド（1.18%対 0.91%，p=0.43）またはバイエルン（0.42%対 0.41%，p=0.88）で有意な違いは認められなかった。交絡の補正後、過去の SARS-CoV-2 感染は、複数のラ氏島自己抗体（オッズ比 1.06［95%CI：0.59-1.80］，p=0.83）または 1 つのラ氏島自己抗体（1.34［0.70-2.44］，p=0.36）の存在と有意に相関していなかった。研究施設と SARS-CoV-2 感染，性，年齢，1 型糖尿病の家族歴との相関の間に有意な相互作用は無かった。1 型糖尿病の人の兄弟と子孫またはワクチン接種した若者を除いた感受性解析でも同様の結果だった。バイエルンでは、465 人の小児が最初の SARS-CoV-2 抗体検出後、中央値 8.9 ヶ月（IQR：3.4-10.3）で 2 年まで経時的に経過観察された。これらの小児でラ氏島自己抗体が出来た小児は居なかった [1620]。

☆3 月 30 日～4 月 27 日に鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査で陽性となった、発症後 1 週間以内の軽症または中等症の 145 人の COVDD-19 患者では、年長の子供（5-17 歳，51 人）と成人（18-65 歳，48 人）では PT-PCR のサイクル閾値の中央値（IQR）は同様だった（年長の子供 11.1［6.3-15.7］vs 成人 11.0［6.9-17.5］）。しかし、若年の子供（5 歳未満，46 人）では有意に低いサイクル閾値の中央値（IQR）で（6.5［4.8-12.0］）、若年の子供の上気道の SARS-CoV-2 量は、成人のおよそ 10～100 倍大きいと考えられた。症状持続の長さが分からない患者を加えた場合の感受性分析でも、各群間の統計学的違いは同様だった。全群で、症状の持続期間とサイクル閾値の関係は弱い相関しかなかった [1621]。

◎韓国における 2020 年 2 月 18 日～3 月 31 日の 20 病院と 2 つの隔離施設 19 歳未満の COVID-19 患者に関する研究では、91 人の COVID-19 の小児が対象となった（年齢の中央値 11［範囲 0-18］，53 人［58%］が男児）。20 人（22%）は全経過中無症状だった。71 人の有症状症例では、47 人（66%）で診断前に認識されない症状があり、18 人（25%）で診断後に症状が出て、6 人（9%）だけが発症時の診断だった。22 人（24%）が下気道の感染だった。上気道検体における SARS-CoV-2 RNA の存在の平均持続期間（SD）は、17.6 日（6.7）だった。ウイルス RNA は無症状者で平均（SD）14.1 日間（7.7）検出された。上気道感染の患児と下気道感染の患児との間でウイルス RNA の検出期間に差は無かった（平均［SD］18.7 日［5.8］対 19.9 日［5.6］，p=0.54）。14 人（15%）の患児がロピナビル／リトナビルと（または）ヒドロキシクロロキンを投与された。死亡例は無く、全員が回復した

[1620] Rewers, M., et al. SARS-CoV-2 infection and presymptomatic type 1 diabetes autoimmunity in children and adolescents from Cororado, USA, and Bavaria, Germany. JAMA 2022; Aug 5 (online). https://doi.org/10.1001/jama.2022.14092

[1621] Herald-Sargent, T., et al. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavisus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Pediatrics 2020; 174: 902-903. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3651

[1622]。

◎2020 年 5 月 29 日までにおこなわれた全米の 28 の小児病院での無症状の小児における SARS-CoV-2 への感染率の研究では、全体で 33041 人の無症状の小児（0-18 歳）が検査を受け、250 人が陽性だった。これらの小児病院によって表された 25 の CSAs（combined statistical area）にわたって、陽性率は 0%～2.2%に広がっていて、プール陽性率は 0.65%［95%CI：0.47-0.83，有意な不均一性を伴う］だった。無症状の小児の陽性率は、ほとんどの検査が行われた 6 週間にわたって、一般人口の COVID-19 発生率と有意に相関していた（非標準化係数 B=1.07［95%CI：0.60-1.54］，p<0.01）。他のどの要因も（CSA の人口，検査数，地域，検査の適応，検体収集場所）無症状な小児の陽性率と有意な相関は無かった。その後の 11CSAs の 15,612 人の小児からのデータと、この相関から得られた最も適合する方程式を用いて同時期の週当たり発生率から計算した無症状小児人口の陽性率を比較したところ、相関は、その後の期間で維持されていることが分かった（非標準化係数 B=0.86［95%CI：0.60-1.54］，p=0.001）[1623]。

☆ニューヨークの 65 人の小児（24 歳未満の子供と青年）と 60 人の成人の COVID-19 患者のサイトカイン，液性，細胞性免疫応答を比較した研究では、小児患者は成人患者と比較して、入院期間が短く、人工呼吸の必要が少なく、死亡率が低かった。IL-17A と IFN-γは年齢と逆相関したが、TNF-α と IL-6 は、そうでは無かった。成人患者では、小児患者に比べ、CD25+と CD4+の発現及び IFN-γ+CD4+T 細胞の頻度の上昇によって根拠付けられるウイルスの spike タンパクに対するより強い T 細胞応答が認められた。更に、血清中和抗体の抗体価と抗体依存性食作用は成人患者において、小児患者と比較して高かった。中和抗体の抗体価は年齢に正相関したが、IL-17A と IFN-γの血清濃度と逆相関していた[1624]。
［成人の COVID-19 患者の予後が小児患者と比較して悪いのは、獲得免疫の生成障害のためではないと考えられた。］

◎小児における SARS-CoV-2 感染は成人より重症でない。欧州の研究者は、世帯内クラスター内の軽症の小児と成人における早期の内因性応答の経時的解析を行った。小児は成人より同様の最初のウイルス量でも症状が少なく、強い SARS-CoV-2 感染に典型的な抗ウイルス免疫シグネチャーを起こし、早期の IFN 遺伝子応答，CXCL10 や GM-CSF などのサ

[1622] Han, M. S., et al. Clinical characteristics and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea. JAMA Pediatr 2021; 175: 73-80. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.3988
[1623] Sola, A. M., et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in children without symptoms of coronavirus disease 2019. JAMA Pediatr 2021; 175: 198-201. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4095
[1624] Pierce, C. A., et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. Sci Transl Med 2020; 12: eabd5487. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd5487

イトカインの増加，血球数の変化の特徴を示した。成人と比較すると、小児では、抗ウイルス応答は早く解消し（症状の 1 週間以内）、単球と樹状細胞はより一時的に活性化され、B 細胞活性化に相関した遺伝子は早期に現れた。それにもかかわらず、これらの差は SARS-CoV-2 特異的抗体応答の質の差に大きな影響はなかった [1625]。
［小児で認められるより良い早期の炎症抑制が迅速に感染を抑制し、疾患経過を制限するための鍵であると考えられる。］

☆英国で行われた、2020 年 3 月 1 日～4 月 30 日に入院治療を受けた生後 28 日以内の SARS-CoV-2 感染が確定した新生児の住民ベースの前向きコホート研究では、SARS-CoV-2 感染が確定した 66 人の新生児を同定し（発生率 出生 10000 当たり 5.6［95%CI：4.3-7.1］）、そのうち 28 人（42%）は重症だった（2.4［1.6-3.4］）。これらのうち 16 人（24%）は早産だった。36 人（55%）は白人で（SARS-CoV-2 感染率 出生 10000 当たり 4.6［95%CI：3.2-6.4］），14 人（21%）はアジア系（15.2［8.3-25.5］），8 人（12%）は黒人（18.0［7.8-35.5］），7 人（11%）は混合または他の人種（5.6［2.2-11.5］）だった。感染が確認された 17 人（26%）の新生児は周産期の SARS-CoV-2 感染が判明していた母親から生まれ、2 人（3%）は垂直感染の可能性が考えられた（出生後 12 時間以内の検体で SARS-CoV-2 陽性で、母親も陽性）。8 人（12%）は院内感染が疑われた。2020 年 7 月 28 日の時点で、58 人（88%）の新生児は退院して家に帰り、7 人（11%）は未だ入院していて、1 人（2%）が SARS-CoV-2 とは関係の無い理由で死亡した [1626]。
［入院した新生児では SARS-CoV-2 感染は稀だった。周産期に SARS-CoV-2 に感染していた母親から生まれた入院新生児の感染は多くはなく、垂直感染の可能性は稀で、母親と新生児を引き離さない国際的指針を支持した。］

☆英国とアイルランドの研究者は、小児における抗体検査の前向き多施設コホート研究を行った。2020 年 4 月 16 日～7 月 3 日に英国の 5 ヶ所で募集が行われ、2-15 歳の健常小児が参加した。フォローアップの受診は 2020 年 6 月 26 日～8 月 15 日に全 5 ヶ所で行われた。初回ラウンドの 992 人の参加者のうち、849 人（86%）が再受診した。抗体陽性率はロッシュ社の検査とディアソリン社の検査で測定された。初回受診と再受診の間の期間の中央値は 62 日（IQR 52-70；範囲 43-81）だった。849 人中 65 人（7.66%［95%CI：6.05-9.64］）が、製造業者の示唆するカットオフ値では反応があった。この割合は、募集期間中に報告された抗体陽性率（6.9%［95%CI：5.4-8.6；68/992］）と実質的に変わらなかった。

[1625] Vono, M., et al. Robust innate response to SARS-CoV-2 in children resolve faster than in adults without compromising adaptive immunity. Cell Rep 2021; 37: 109773. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109773
[1626] Gale, C., et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5: 113-121. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30342-4

再受診で抗体検査を受けた参加者の年齢の中央値は 10 歳だった。ベースラインでの結果と同様に、抗体保有率には、施設間で差があった。初回受診で反応性抗体があり、再受診した 45 人の参加者では、再受診時にも抗体が認められた。これらの人では、初回受診時から再受診時までに抗体価の増加を認めた。ロッシュ社の検査では、平均抗体価は、84.7 閾値指標（COI）から 115.8 COI まで（差異 31.08［95%CI：13.82-48.34］，p=0,0007）、ディアソリン社の検査では 67.5 AU/mL から 81.4 AU/mL に（13.89［0.31-27.46］、p=0.0452）増加した [1627]。
［SARS-CoV-2 に暴露された小児における抗体価は、少なくとも 62 日間は検出可能なレベルに維持され、平均抗体価は時間とともに増加していた。］

◎市中における小児の COVID-19 の症状の特徴と、症状と SARS-CoV-2 RNA レベル（サイクル閾値［Ct］で近似）の間の相関を小児と成人について調べた米国の領域横断研究では、2020 年 3 月 23 日～11 月 9 日に市中の COVID-19 を検出した全年齢の人の呼吸器ウイルス調査枠組みを利用した。オンラインで登録し、自宅で自己採取した上気道検体で SARS-CoV-2 の検査を行ったワシントン州キング・カウンティの人口ベースの利用可能な 18 歳未満の小児と成人の標本が対象となった。555 人の SARS-CoV-2 陽性者（年齢の中央値［SD］33.7 歳［20.1］，320 人［57.7%］が女性）のうち、123 人の小児のうち 47 人（38.2%）が無症候性だったが、成人では 432 人中 31 人（7.2%）だった。症候性の場合、小児では報告される症状が成人と比較して少なかった（平均［SD］1.6［2.0］対 4.5［3.1］）。症候性の人は、無症候性の人と比較して、Ct 値が低かった（高いウイルス RNA レベルに相当）（小児の補正した推計-3.0［95%CI：-5.5--0.6］，p=0.02；成人の補正した推計-2.9［-5.2--0.6］，p=0.01）。平均 Ct 値の差異は、症候性の小児と症候性の成人の間でも（補正した推計-0.7［95%CI：-2.2-0.9］，p=0.41）、無症候性の小児と無症候性の成人の間でも（-0.6［-4.0-2.8］，p=0.74）統計学的に有意では無かった [1628]。

☆2020 年 1 月 1 日～7 月 8 日に SARS-CoV-2 の検査を行った全米の 135794 人の 25 歳未満の参加者（53%が男性；平均［SD］年齢 8.8 歳［6.7］；3%がアジア系，15%が黒人，11%がヒスパニック，59%が白人の患者；人口 10000 人のうち 290 人［範囲 155-395/10000，健康システムによる］）に関する後ろ向きコホート研究では、5374 人（4%）がウイルスに感染していた（12/人口 10000 人［範囲 7-16］）。白人患者と比較し、黒人，ヒスパニック，アジア系人種／民族では検査率が低かったが（黒人 オッズ比［OR］0.70［95%CI：0.68-0.72］，ヒスパニック 0.65［0.63-0.67］，アジア系 0.60［0.57-0.63］）、有意に陽性になり易

[1627] Roarty, C., et al. Kinetics and seroplevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children. Lancet Infect Dis 2021; 21: e143. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30884-7
[1628] Chung, E., et al. Comparison of symptoms and RNA levels in children and adults with SARS-CoV-2 infection in the community setting. JAMA Pediatr 2021; 175: e212025. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2025

かった（黒人 OR 2.66［95%CI：2.43-2.90］，ヒスパニック 3.75［3.39-4.15］，アジア系 2.04［1.69-2.48］）。年齢が上（5-11 歳 OR 1.25［1.13-1.38］，12-17 歳 1.92［1.73-2.12］，18-24 歳 3.51［3.11-3.97］），公的保険（1.43［1.31-1.57］），外来での検査（2.13［1.86-2.44］），救急部での検査（3.16［2.72-3.67］）は感染のリスクの増加と相関していた。単変量解析では、非悪性の慢性疾患が検査を受けないことと相関し、事前の呼吸器疾患は陽性結果の低いリスクと相関した（標準化比［SR］0.78［95%CI：0.73-0.84］）。しかし、他の幾つかの診断は、陽性結果の高いリスクと相関し、悪性疾患（SR 1.54［1.19-1.93］），心臓疾患（1.18［1.05-1.32］），内分泌性疾患（1.52［1.31-1.75］），消化器疾患（2.00［1.04-1.38］），遺伝性疾患（1.19［1.00-1.40］），血液疾患（1.26［1.06-1.47］），筋骨格疾患（1.18［1.07-1.30］），精神疾患（1.20［1.10-1.30］），代謝疾患（1.42［1.24-1.61］）だった。5374 人の陽性者のうち、359 人（7%）が呼吸，低血圧，或いは COVID-19 に特異的な病態のために入院した。これらのうち、99　人（28%）が集中治療を必要とし、33 人（9%）が人工呼吸を必要とした。症例致死率は 0.2%（8/5374）だった。2020 年早期の川崎病の診断は 2018 年や 2019 年より 40%低かった（259 対 433 及び 430）[1629]。

［小児の患者の SARS-CoV-2 感染率は低く、臨床症状は典型的には軽症だった。黒人，ヒスパニック，アジア系；青年期と若年成人；非呼吸器慢性病態は同定された感染と相関していた。川崎病は、小児多系統炎症性症候群の効果的な指標では無い。］

☆COVID-19 パンデミックでの優先は、予防，検出，応答に焦点が置かれているが、病気や死亡を超えて、パンデミックは、親や世話人（caregiveners）を失った子供に 2 次的な影響を与えている。それらの子供は頻繁に、貧困，虐待，施設収容などの悪い結果に直面する。欧米の研究者は、COVID-19 から起こったこの問題の影響を見積もり、資源割り当ての必要を調べた。21 ヵ国における 18 歳未満の子供の 1 次的または 2 次的世話人の COVID-19 関連死亡の最小の見積もりと割合をモデル化するため、死亡と出生のデータを用いた。両親と保護する祖父母を 1 次的世話人、一緒に住んでいる祖父母と年長（60 歳-84 歳）の親族を 2 次的世話人と考えた。重複計算を避けるため、計算された 2 次感染率と年齢特異的感染致死率を用い、死亡の集積の可能性で補正した。これらの見積もりを用いて、1 次的または 2 次的世話人の COVID-19 死亡を経験した子供の数のための世界的な外挿をモデル化した。世界的に、2020 年 3 月 1 日～2021 年 4 月 30 日に、1,134,000 人の子供（95%CI：884,000-1.185,000）が、少なくとも 1 人の親または保護する祖父母などの 1 次的な世話人の死亡を経験したと見積もった。1,562,000 人の子供（1,299,000-1,683,000）は少なくとも 1 人の 1 次的または 2 次的な世話人の死亡を経験した。1 次的世話人が死亡した割合が少なくとも 1000 人の子供当たり 1 人である研究対象の国には、ペルー（1000 人の子供当たり

[1629] Bailey, L. C., et al. Assessment of 135794 pediatric patients tested for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 across the United States. JAMA Pediatr 2021; 175: 176-184. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5052

10.2)，南アフリカ（5.1），メキシコ（3.5），ブラジル（2.4），コロンビア（2.3），イラン（1.7），米国（1.5），アルゼンチン（1.1），ロシア（1.0）などがあった。親を失った子供の数は、15 歳～50 歳の人で死亡した数を超えていた。父親を失った子供の数は、母親を失った子供の数の 2～5 倍だった [1630]。

◎SARS-CoV-2 の検査を受けた英国の学校年齢の症候性の小児の、疾患の長さと特徴を調べた前向きコホート研究では、英国の学校年齢の小児（5～17 歳）のデータが代理の成人によって報告された。参加は任意で、モバイル・アプリを用いた。疾患の持続と症状の発生率，持続，負担は、疾患の持続が決定できる SARS-CoV-2 検査陽性の子供について解析し、全体、及び年少（5～11 歳）と年長（12～17 歳）の群を評価した。アプリ上の症候性報告の間が 1 週間以上の子供は解析から除外した。SARS-CoV-2 検査陰性の症候性の子供のデータも、年齢，性，検査の週を適合させて、調べられた。2020 年 3 月 24 日～2021 年 2 月 22 日に、5～17 歳の 258,790 人の子供が成人の代理によって報告され、そのうち 75,529 人が有効な検査結果があった。1734 人の子供（588 人の年少と 1146 人の年長の子供）が SARS-CoV-2 検査陽性で、研究対象とした期間内（発症が 2020 年 9 月 1 日～2020 年 1 月 24 日）に疾患の持続を計算可能だった。最も多い症状は頭痛（62.2%［1079/1734］）と疲労（55.0%［954/1734］）だった。疾患の持続の中央値は 6 日（IQR：3-11）であったのに対し、検査陰性だった子供では 3 日（2-7）で、年齢と正相関していた（Spearman's rank-order r_s 0.19, p<0.0001）。疾患の持続の中央値は年長の子供（7 日［IQR：3-12］）の方が、年少の子供（5 日［2-9］）より長かった。1734 人の子供のうち 77 人（4.4%）が少なくとも 28 日の疾患が持続していて、年長の子供の方が多かった（年長の子供の 5.1%［59/1734］ vs 年少の子供の 3.1%［18/588］，p=0.046）。これらの子供が最初の 4 週間に最も経験する症状は疲労（84.4%［65/77］），頭痛（77.9%［60/77］），嗅覚障害（77.9%［60/77］）だった。しかし、28 日目の後は、症状の負担（中央値 2 つの症状［IQR：1-4］）は、疾患 1 週目（中央値 6 つの症状［4-8］）と比較して低かった。1379 人の子供のうち 25 人（1.8%）だけが少なくとも 56 日の症状があった。検査陰性コホートの少数（15 人，0.9%）だけが少なくとも 28 日の症状があった。しかし、これらの小児は、SARS-CoV-2 検査陽性の小児と比較して、疾患を通じて（9 症状［IQR：7.7-11.0］ vs 8［6-9］）、また、28 日目以後（5 症状［1.5-6.5］ vs 2［1-4］）、より大きな症状の負担だった [1631]。

◎学校年齢の若年者のパンデミックに関連する体重変化を評価するため、米国の研究者は、

[1630] Hills, S. D., et al. Global minimum estimates of children affected by COVID-19-associated orphanhood and deaths of caregiveners: a modeling study. Lancet 2021; 398: 391-402. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01253-8

[1631] Molteni, E., et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged childrentested for SARS-CoV-2. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5: 708-718. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00198-x

或る南カリフォルニアの電子的健康情報（KPSC）を用いた後ろ向きコホート研究を行い、5～17 歳の若年者の 2020 年のパンデミックの間と 2019 年のパンデミック前の同じ時期における BMI を比較した。持続的に医療カバーのある 5～17 歳の若年者で、パンデミック前（2019 年 3 月～2020 年 1 月）に少なくとも 1 回の BMI を測定した対面受診があり、パンデミックの間（2020 年 3 月～2021 年 1 月で、少なくとも 2020 年 6 月 16 日［パンデミックとなってから 3 ヶ月］以後に 1 回の BMI）に別の BMI 測定がある場合に対象となった。複雑な慢性病態のある若年者は除外した。監護者の報告や出生証明書の人種と民族を用いて、根底にある集団を比較した。評価項目は、年齢と性による BMI の中央値からの若年者の BMI の絶対距離，身長で補正された体重，過体重または肥満（それぞれ、年齢の BMI の≧85 パーセンタイルまたは≧95 パーセンタイル）だった。若年者をパンデミック開始時の年齢で 3 つの階層に分けた（5.0-<12．12-<16，16-<18）。モデルは性，人種と民族，州支部の医療保険，近隣の教育，近隣の収入，国勢調査における公園数で補正された。コホート（n=191,509）は人種的・民族的に多様で（10.4%がアジア・太平洋諸島の住民，50.4%がヒスパニック，7.0%が非ヒスパニック黒人，25.3%が非ヒスパニック白人）、49.6%が女児で、平均年齢 11.6 歳（SD 3.8）で、パンデミック前の平均 BMI は 20.7（SD 5.4）だった。研究対象人口は性，年齢，人種と民族，社会経済的因子に関して全体の KPSC の小児人口に匹敵していた。パンデミック前に、コホートの 38.9%の若年者が過体重または肥満だったが、KPSC の源となる人口では 39.4%だった。若年者は、COVID-19 パンデミック中にパンデミック前と比較して体重がより増えていた。年齢による BMI の中央値から最も距離の変化が大きかったのは 5～11 歳で、BMI は 1.57 増えていたのに対し、12～15 歳では 0.91，16～17 歳では 0.48 だった。身長で補正すると、このことは、5～11 歳のパンデミックの間の平均体重増加は、参照期間に比較して 2.30 kg（95%CI：2.24-2.36）多く、12～15 歳では 2.31 kg（2.20-2.44）多く、16～17 歳では 1.03 kg（0.85-1.20）多かった。過体重または肥満は 5～11 歳ではパンデミックの間に 36.2%から 45.7%に増加し、参照期間と比較して絶対増加 8.7%，相対増加 23.8%だった。12～15 歳では絶対増加 5.2%，相対増加 13.4%で、16～17 歳では絶対増加 3.1%，相対増加 8.3%だった。5～11 歳及び 12 歳～15 歳の若年者での増加の多くは、肥満における増加のためだった [1632]。

☆何故小児の COVID-19 は典型的には軽症なのか、完全には分かっていない。小児と成人における SARS-CoV-2 感染への応答の違いを調べるため、英米の研究者は、適合した鼻腔，気管，気管支，血液の検体の単一細胞マルチオミクス・プロファイリングを用いて、子供と成人の COVID-19 患者と健常者（n=93）を解析した。健常小児の気道では、細胞は既にインターフェロンで活性化された状態で、SARS-CoV-2 感染においては、特に気道の免疫細胞において、さらに誘導された。より高い小児の内因性インターフェロン応答がウイルス複製

[1632] Woolfford, S. J., et al. Changes in body mass index among children and adolescents during the COVID-19 pandemic. JAMA 2021; 326: 1434-1436. https://doi.org/10.1001/jama.2021.15036

と疾患進行を抑制すると考えられた。小児における全身性応答は naive なリンパ球と NK 細胞の枯渇の特徴があったが、成人では細胞障害性 T 細胞とインターフェロン刺激を受けたサブ集団が有意に増加していた。感染早期に樹状細胞がインターフェロン・シグナリングを開始している根拠を示し、COVID-19 と年齢に相関する新たな上皮細胞の状態を同定した。適合した鼻腔と血液のデータは、気道における強いインターフェロン応答と示し、全身性のインターフェロンで刺激された集団の誘導を伴っていたが、それは小児においては小児患者においては大きく低下していた [1633]。

［小児において認められる軽症を説明する幾つかのメカニズムを提供する。］

（10）学校及び小児からの感染

☆☆2020 年 3 月中旬に、多くの国で学校が閉鎖されたが、スウェーデンでは幼稚園（1～6 歳の小児を看る）と学校（7～16 歳の小児を看る）が開校したままだった。2020 年 3 月 1 日～6 月 30 日（学校は 6 月 10 日頃に終了した）に検査で確認したか臨床的に確認された COVOD-19 で ICU に入院した全小児（COVID-19 に関連すると考えられる多系統炎症性症候群［MIS-C］の患者を含む）の経過を追い、学校の教師についても調査した研究では、スウェーデンの 2019 年 12 月 31 日時点の 1,951,905 人の 1～16 歳の小児の全死因死亡の数は、2019 年 11 月～2020 年 2 月の前 COVID-19 期間では 65 人で、COVID-19 に暴露された 4 ヶ月（2020 年 3 月～6 月）の間では 69 人だった。2020 年 3 月～6 月に全部で 15 人の COVID-19 患者（MIS-C の患者を含む）が ICU に入院し（この年齢の 10 万人の小児当たり 0.77）、4 人が 1～6 歳で（10 万人当たり 0.54）、11 人が 7～16 歳（10 万人当たり 0.90）だった。小児の 4 人慢性的な基礎疾患があった（2 人でがん，1 人で慢性腎疾患，1 人で血液疾患）。COVID-19 の小児は 1 人も死亡しなかった。スウェーデンの 10 人より少ない幼稚園の教師と 20 人の学校教師が 2020 年 6 月 30 日までに COVID-19 で集中治療を受けた（103,596 人の学校教師のうち 20 人，100,000 人当たり 19 人）。他の職業（医療従事者を除く）と比較して、これは性，年齢で補正した相対リスクで、幼稚園の教師で 1.10（95%CI：0.49-2.49），学校教師で 0.43（95%CI：0.28-0.68）に対応していた [1634]。

［スウェーデンでは、2020 年春に social distancing は励行されていたが、マスクの着用は、そうではなかった。スウェーデンでは、学校と幼稚園を開校したままにしていたが、SARS-CoV-2 感染の間、学校小児と就学前年齢の小児では重症 COVID-19 の発生率は低かった。

[1633] Yoshida, M., et al. Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults. Nature 2022; 602: 321-327. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04345-x

[1634] Ludvigsson, J. F., et al. Open schools, Covid-19, and child and teacher morbidity in Sweden. N Engl J Med 2021; 384: 669-671. https://doi.org/10.1056/nejmc2026670

1～16 歳の 195 万人の小児のうち、15 人が COVOID-19 か MIS-C、または、その両方で ICU に入院し、それは 13 万人に 1 人に該当した。]

☆☆英国における感染第 1 波（2020 年 2 月 1 日～8 月 31 日）と第 2 波（2020 年 9 月 1 日～12 月 18 日）において、子供と一緒に住んでいるかいないかで、成人の COVID-19 の感染リスクや帰結に違いがあるか否を調べた人口ベースのコホート研究では、第 1 波における 65 歳以上の 9,334,392 人の成人の間で、子供と一緒に住んでいることは記録された SARS-CoV-2 感染，COVID-19 関連の入院や ICU 入院，COVID19 による死亡と相関は認められなかった。感染第 2 波では、65 歳以下の成人の間で、如何なる年齢の子と一緒に住んでいることは、記録された COVID-19 感染（0～11 歳の子供と住んでいる場合ハザード比 1.06［95%CI : 1.05-1.08］; 12～18 歳の子供と一緒に住んでいる場合 1.22［1.20-1.24］），COVID-19 関連の入院（0～11 歳の子供と住んでいる場合ハザード比 1.18［95%CI : 1.06-1.31］; 12～18 歳の子供と一緒に住んでいる場合 1.26［1.12-1.40］）の上昇したリスクと相関していた。0～11 歳の子供と一緒に住んでいることは、感染の両波において、COVID-19 及び非 COVID-19 が原因の両方について、減少した死亡リスクと相関していた。如何なる年齢の子供と一緒に住んでいることは、非 COVID-19 が原因での死亡の低下したリスクと相関していた。子供と一緒に住んでいる 65 歳以上の成人についても、第 1 波では如何なる帰結との相関の所見も認められなかったが、第 2 波では、どの年齢の子供と一緒に住んでいても、記録された COVID-19 のリスクが増加していて、COVID-19 関連の入院のリスクは増加していなかった。また、0～11 歳及び 12～18 歳の子供と住んでいることは、COVID-19 関連の ICU 入院（ハザード比 1.86［95%CI : 1.11-3.14］）及び COVID-19 に関連した死亡（1.44［1.05-1.97］）の増加したリスクと相関していた。65 歳以下の成人において、感染第 2 波の間に、0～11 歳の子供と一緒に住んでいることは、10,000 人当たり 40～60 の増加，810 から 850～870 への SARS-CoV-2 感染数の、10,000 人当たり 1～5 の増加，160 から 161～165 への入院数の、絶対リスクの増加と相関していた。12～18 歳の子供と一緒に住んでいることは、SARS-CoV-2 感染数について 10,000 人当たり 160～190 の増加, 10,000 人当たり 2～6 の入院数の増加と相関していた [1635]。

［第 1 波とは異なり、第 2 波においては子供と一緒に住んでいる成人において、報告された COVID-19 感染と COVID-19 の帰結の上昇したリスクと相関した。しかし、これは COVID-19 死亡率の実質的に増加したリスクとはなっておらず、リスクの絶対的な増加は小さかった。

第 1 波のほとんどの時期に、重要な労働者の子供と弱い子供を除いて、学校は閉校していたが、それらは 9 月の初めの休日後に再開し、第 2 波の研究期間の間を通して開校して

[1635] Forbes, H., et al. Association between living with children and outcomes from COVID-19: OpenSAFETY cohort study of 12 million adults in England. BMJ 2021; 372: n628. https://doi.org/10.1136/bmj.n628

いた。SARS-CoV-2 伝播における学校の役割と、発生率への閉校の効果は不明である。例えば、開校により、親は家の外に働きに行き、接触する可能性が増えるなどの間接的効果が考えられる。また、子供を養育する必要や、学校外で遊んだり活動したりする可能性の増大、より頻繁な買い物など、子供のいる世帯の行動にも違いの可能性がある。子供と一緒に住んでいる 65 歳以下の人で、SARS-CoV-2 の感染と入院のリスクが上昇しているのに、重症の帰結のリスクが増加していないという所見は、子供と一緒に住んでいる人では、非 COVID-19 の死亡の実質的なリスクが低いという所見で支持される。子供を持つことの防御的効果は多因子性と考えられ、例えば、子供と一緒に住んでいる人は、喫煙やアルコールに関してより健康的な態度であるとか、より健康な人が子供を持つという自己選択や、若い子供への暴露が免疫機能に有益な変化を与えるなどが考えられる。]

☆☆世帯内における子供と青年からの SARS-CoV-2 伝播の程度についてのデータは、重症のリスクの高い高齢者への伝播を含め、限られている。キャンプへの参加者とその世帯内接触者への 2 次感染と世帯内感染と関係する因子を調べた CDC の研究者らによる後ろ向き研究では、分子的検査または抗原検査で SARS-CoV-2 感染の根拠のある 7～19 歳の 224 人の指標患者（index patients）をインタビューした。これらのキャンプ参加者のうち 198 人（88%）は症状があった。これら 198 人の子供と青年のうち 141 人はキャンプから家に帰った後に症状が出た。これらの指標患者の 526 人の世帯接触者のうち、377 人（72%）で SARS-CoV-2 検査が行われ、検査を受けた人のうち 46 人（12%）が検査陽性だった。付加的な 2 つの感染症例は、臨床的及び疫学的クライテリアで同定された。48 人の 2 次感染症例のうち全部で 38 人（79%）は、指標患者がキャンプから家に帰った後に症状が出た世帯で起こった。発症期間の間隔（serial interval，指標患者の発症とその患者によって移された世帯内接触者の発症の間の間隔）の中央値は 5 日（95%CI : 4.0-6.5）だった。伝搬は 194 世帯のうちの 35 で起こった（18%）。これらの世帯では、2 次感染率（secondary attack rate）は 45%（95%CI : 36-54）（107 世帯員のうち 48 人）だった。感染した世帯内接触者で少なくとも 18 歳以上だった人の中では、41 人中 4 人（10%）が入院し（入院期間 5 日～11 日）、18 歳未満の 2 次感染者の 7 人は誰も入院しなかった。防御方法に関する質問に答えた指標患者では、217 人のうち 146 人（67%）は physical distancing を維持していたと報告し、216 人のうち 73 人（34%）は、家に戻ってからの感染性の期間の間は、接触者の周りでは常にマスクを着けていたと報告した。単変量ロジスティック回帰モデルでは、18 歳以下の指標患者の間では、physical distancing とマスクの使用の増加は、患者のより高い年齢と相関していた（年齢を持続性変量として、physical distancing についてオッズ比 1.4［95%CI : 1.2-1.5］，マスク使用についてのオッズ比 1.4［1.2-1.6］）。多変量回帰モデルでは、世帯内接触者における 2 次感染のリスクは、physical distancing を行っていた指標患者の接触者の方が、行っていなかった指標患者の接触者より低かった（補正オッズ比 0.4［95%CI : 0.1-0.9］）。指標患者と近密または直接の接触のある世帯員では、接触が僅か無い

世帯員と比較して、高いリスクがあった（近密な接触者についての補正オッズ比 5.2［1.2-22.5］，直接の接触者についての補正オッズ比 5.8［1.8-18.8］）[1636]。
［学校年齢の子供と青年から世帯員への SARS-CoV-2 の効率的な感染は、COVID-19 に 2 次感染した成人の入院を起こしていた。伝搬が起こった世帯では、半分の世帯内接触者が感染していた。この研究における 2 次感染率は、結果が患者が報告していて、検査が任意なので、過少評価されている可能性がある。更に、指標患者の 3 分の 1 は発症後に家に戻っていて、恐らく、その時には、それ以前や発症時よりも感染性ではなく、3 分の 2 がキャンプでの既知の暴露のために physical distancing を行っていた。これらの因子の両方が、恐らく世帯内での SARS-CoV-2 感染を減少させている。実行可能であれば、SARS-CoV-2 に既知の暴露または COVID-19 の診断のある子供と青年は家に留まり、世帯員からの physical distancing を維持すべきである。］

☆2020 年 6 月～11 月に行われたスイスのチューリッヒにおける、SARS-CoV-2 抗体陽性率の経時的変化を調べ、学校のクラス内における抗体陽性率の子供のクラスター形成を調べた研究では、子供は無作為に学校とクラスから選択され、地域で階層化され、SARS-CoV-2 抗体検査に招かれた。55 校の 275 クラスにおいて、2020 年 6 月～7 月には 2603 人の子供が、10 月～11 月には 2552 人の子供（6～16 歳）が参加した。6 月～7 月には、2496 人の子供のうち 74 人が抗体陽性、10 月～11 月には 2503 人のうち 173 人が抗体陽性だった。全体の SARS-CoV-2 抗体陽性率は夏は 2.4%（95%CI；1.4-3.6）、晩秋に以前抗体陽性ではなかった小児で 4.5%（3.2-6.0）で、抗体陽性になったことのある子供は 7.8%（6.2-9.5）と計算された。抗体陽性率は、地域によって様々だった（秋に 1.7%～15.0%）。抗体陽性率は、低い，中等の，高い学校のレベルで有意な差は無かった（それぞれ 6～9 歳，9～13 歳，12～16 歳）。両方の検査時期に抗体検査を受けた 2223 人の子供の中で、以前抗体陽性だった子供の 40%（28/70）は抗体陰性となり、以前抗体陰性だった子供の 5%（109/2153）が抗体陽性となった。症状は、抗体陰性の 22%，夏以来新たに抗体陽性となった 29%の子供で報告された。2020 年 7 月～11 月に、抗体陽性だった子供に対する SARS-CoV-2 感染と診断された子供の割合は、8 分の 1 だった。少なくとも 1 人の子供が、55 校のうち 47 で、275 クラスの中で 90 で、新たに抗体陽性として検出された。高い参加率の 130 のクラスで、73（56%）のクラスでは抗体陽性の子供が 1 人もいなく、50（38%）のクラスでは 1 人か 2 人の子供が抗体陽性で、7（5%）のクラスでは少なくとも 3 人の子供が抗体陽性だった。多レベル・ロジスティック回帰モデルでは、クラスのレベルは 24%，学校のレベルは 8%が抗体陽性の違いを説明した [1637]。

[1636] Chu, V. T., et al. Household transmission of SARS-CoV-2 from children and adolescents. N Engl J Med 2021; 385: 954-956. https://doi.org/10.1056/nejmc2031915
[1637] Ulyte, A., et al. Clustering and longitudinal change in SARS-CoV-2 seroprevalence in school children in the carton of Zurich, Switzerland: prospective cohort study of 55 schools. BMJ 2021; 372: n616. https://doi.org/10.1136/bmj.n616

［2020 年 8 月から開校していて、何らかの防御策がとられている学校では、抗体陽性の子供のクラスター形成は、共同体での SARS-CoV-2 感染が中等度～高度である期間の間に、全体での抗体陽性率は上昇しているにもかかわらず、数クラスで起こったのみだった。これらの所見が SARS-CoV-2 の新たな変異株や共同体感染の動態レベルで変わるのか否かは明かではない。］

☆対面授業は論争があり、SARS-CoV-2 パンデミックを通じて学習が難しくなっている。米国の大規模オンライン調査のデータは、対面の学校に出席している子供と一緒に住んでいる回答者の間での COVID-19 関連結果の上昇したリスクを示している。学校を基にした緩和策、特に毎日の症状の調査，教師のマスク着用，課外活動の中止は、リスクの有意な低下と相関した。対面授業と COVID-19 の結果の相関は低いレベルの緩和策では持続したが、厳格なより大きな緩和策が報告されると、有意な上昇は認められなくなった。教師の中では、家の外で働くことは COVID-19 に関連した結果の上昇と相関していたが、相関は他の職業（医療，事務所労働など）と同様だった。対面授業は家庭内の COVID-19 リスクと相関しているが、リスクは適切な学校を基にした緩和策の実施で抑制出来ると考えられた [1638]。

☆☆☆イングランドにおける学校における COVID-19 接触者は、自宅で自己隔離するよう要求され、重要な学習機会を失っている。英国の 2 次学校とそれ以上の教育カレッジにおける非盲検クラスター無作為化対照比較試験では、学校は無作為に学校ベースの COVID-19 接触者の 10 日の自己隔離（対照）と任意の毎日のラテラルフロー機器（LFD）検査を 7 日間行い、LFD 陰性の接触者は学校に残った（介入）。無作為化は、学校のタイプと規模，中等学校高等部（sixth form）の存在、居住している学生の存在，学校の食事無しに登録している学生の割合によって階層化された。群の割り付けは手順と解析の間にマスクされなかった。全ての学生とスタッフにおける 2 つの主要評価項目は、市中の症例の割合で補正した COVID-19 に関連した学校の欠席及び症候性の PCR で確認された COVID-19 で、学校内の伝播（非劣勢の境界<50%相対増加）を計算した。解析は治療企図ベースで、疑似 Poisson 回帰法を用いて行われ、コンパイラ平均因果関係（compiler average causal effects：CACE）も計算した。2021 年 3 月 18 日～5 月 4 日に、204 の学校が同意の過程に入り、その間に 3 校がそれ以上参加しないと決めた。201 校が無作為に 10 週間（2021 年 4 月 19 日～5 月 10 日）の研究に割り付けられ（対照群 99 校，介入群 102 校）、事前に決められた中止日（2021 年 6 月 27 日）まで続けられた。76 の対照群の学校と 86 の介入軍群の学校が積極的に参加した。付加的な国家データによって、多くの参加していない学校を 2 つの主要評価項目の解析の対象とすることが出来た。5763 人の介入群の接触者のうち 2432 人（42.4%）が毎日の接触者検査に参加した。対照群ではリスクのある 7,782,537 日の間に

[1638] Lessler, J., et al. Household COVID-19 risk and in-person schooling. Science 2021; 372: 1092-1097. https://doi.org/10.1126/science.abh2939

657 人（週当たり 100,000 人当たり 59.1）の症候性の PCR で確認された感染があり、介入群ではリスクのある 8,379,749 日の間に 740 人（週当たり 100,000 人当たり 61.8）だった（治療企図補正発生率比［aIRR］0.96［95%CI：0.75-1.22］，p=0.72；CASE aIRR 0.86［0.55-1.34］）。学生とスタッフの中で、対照群では 3,659,017 人校日の間に 59,422 人（1.62%）の COVID-19 関連欠席があったが、介入群では 3,845,208 人校日の間に 51,541 人（1.34%）だった（治療企図 aIRR 0.80［95%CI：0.54-1.19］，p=0.27；CASE aIRR 0.61［0.30-1.23］）[1639]。

［学校ベースの接触者の毎日の接触者検査は、COVID-19 の伝播の抑制のための自己隔離に劣らず、学生とスタッフの間の症候性感染の割合は両方の方法で同様だった。学校ベースの接触者の感染率は低く、学校接触者が検査陽性になることは極めて稀だった。毎日の検査は、学校での暴露の後の家での隔離への安全な代替として開始を考慮すべきである。］

☆英国の最初の国家的封鎖後に再開された教育現場において国家的サーベイランスを強化し、2020 年 6 月 1 日～7 月 17 日に前向き解析が行われた。教育現場は幼少期（5 歳未満）,1 次学校（5～11 歳，1 年目と 6 年目のみ学校へ戻ることを許された），2 次学校（11～18 歳，10 年目と 12 年のみ）または混合の年齢（それらの組み合わせに及ぶ）に分けられた。RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 イベント率と症例率が職員と学生について計算され、伝播の方向は発症と検査のデータから推測された。イベントは単発症例，共発 1 次症例（coprimary cases；48 時間以内に少なくとも 2 つの確認症例，典型的には同じ世帯内），感染発生（outbreak；少なくとも 2 つの疫学的に結び付けられた症例で、同じ教育現場で 14 日以内に連続して診断された場合）に分けられた。中央値 38000（IQR：35500-41500）の幼少期の，15600（IQR：13450-17300）の 1 次学校の，4000 の 2 次学校（IQR：3700-4200）が毎日開校し、全体で 1 日に中央値 928,000 人（IQR：630,000-1,230,000）の学生が出席した。113 の単発症例，9 の共発症例，55 の感染発生があった。感染発生のリスクは、共同体での発生率が人口 100,000 人当たり 5 症例増える毎に 72%（95%CI：28-130）増加した（p<0.0001）。職員は、学生より高い発生率で（100,000 人当たり職員 27 症例［95%CI：23-32］vs 幼少期の学生 18 症例［14-24］，1 次学校 6.0 症例［4.3-8.2］，2 次学校 6.8 症例［2.7-14］）、感染発生に結び付く多くの症例は職員だった（全 210 例のうち職員 154［73%］vs 子供 56［27%］）。伝播の方向は 26 の感染発生で職員から職員，8 の感染発生で職員から学生，16 の感染発生で学生から職員，5 つの感染発生で学生から学生だった。感染発生の 2 次症例の数の中央値は指標の学生症例で 1 例（IQR：1-2），指標の職員症例で 1 例（IQR：1-5）だった [1640]。

[1639] Young, B. C., et al. Daily testing for contacts of individuals with SARS-CoV-2 infection and attendance and SARS-CoV-2 transmission in English secondary schools and colleges: an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2021; 398: 1217-1229. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01908-5

[1640] Ismail, S. A., et al. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a

［SARS-CoV-2 の感染と感染発生は英国の夏の半学期の間の教育現場では多くはなかった。地域的な COVID-19 発生率との強い相関は、教育現場を守るために共同体での感染抑制が重要であることを強調している。介入は職員の間での感染を減少させることに集中すべきである。］

☆伝統的及びハイブリッドな対面授業のモードが、完全な遠隔授業と比較して、SARS-CoV-2 感染の共同体感染に貢献する役割は分かっていない。米国の研究者は、後ろ向き全国コホートを用いて、学校再開後 12 週（デルタ変異株が支配的となる前の 2020 年 7 月～9 月）の間の SARS-CoV-2 症例に対する学校のモードの影響を評価する事象研究を行い、米国の国勢調査の地域で階層化した。学校開始前の症例割合傾向，州レベルでの軽減策，共同体の活動性レベルで補正後、SARS-CoV-2 発生率は、米国のほとんどの地域で対面授業と遠隔授業のカウンティで統計学的に有意な違いは無かった。南部では、遠隔に対してハイブリッドまたは伝統的なモードで開始されたカウンティでは、有意で持続した週当たり症例数の上昇が認められ、0～9 歳と成人の症例増加に駆動された 100,000 人当たり 9.8（95%CI : 2.7-16.1）～21.3（9.9-32.7）付加的症例の範囲の週当たりの影響があった [1641]。
［学校は SARS-CoV-2 の市中症例割合を実質的に上昇させることなく対面講義を再開可能であるが、影響は様々である。観察された地域的違いの基底的理由をより明らかにするために、付加的な研究が必要である。］

☆SARS-CoV-2 によって起こされた COVID-19 と闘う方法の中で、学校閉鎖は最も頻繁な非薬学的介入の 1 つである。しかし、学校は学習の喪失などの実質的な負担をもたらす。これまでに、研究では、市中感染の軽減に対するこれらの政策の効果についてコンセンサスに達していない。日本と米国の研究者は、日本における学校閉鎖が、2020 年春の COVID-19 の拡散を減少させた因果関係を調べた。可能性のある交絡因子について最も類似した、学校を開校している自治体と学校を閉鎖している自治体を適合させることにより、開校している自治体が、仮に閉校していたなら、どれだけの症例だったのかを計算することが出来た。日本における閉校が COVID-19 の拡散の減少に役立ったという根拠は何も認められなかった [1642]。
［学校と親の可能性のある否定的結果を前提とすれば、学校閉鎖の政策を再調査されるべきだと考えられる。］

---

prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. Lancet Infect Dis 2021; 21: 344-353. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30882-3

[1641] Ertem, Z., et al. The impact of school opening model on SARS-CoV-2 community incidence and mortality. Nat Med 2021; 27: 2120-2126. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01563-8

[1642] Fukumoto, K., et al. No causal effect of school closures in Japan on the spread of COVID-19 in spring 2020. Nat Med 2021; 27: 2111-2119. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01571-8

☆小児と青年の成人に対する SARS-CoV-2 への易感染性を調べたレビューでは、全 32 研究（18 の接触追跡研究と 14 の人口スクリーニング研究）で、41,640 人の小児と青年及び 268,945 人の成人が対象となった。小児と青年では、成人と比較して、感染した接触者となるプールされたオッズ比は 0.56（95%CI：0.37-0.85）で、実質的に不均一だった（I^2=94.6%）。3 つの学校を基礎とする接触者追跡研究では、感染した子供または先生からの感染は最小限だった。人口スクリーニング研究の所見は不均一で、メタ解析に適切ではなかった。ほとんどの研究で、成人と比較して子供の抗体陽性率が低いことで一貫していたが、青年の抗体陽性率は成人と同様だった [1643]。

◎2020 年 3 月 9 日～5 月 7 日の学校閉鎖と COVID-19 罹患率・死亡率の相関を調べるため、政策関係変化の効果が現れる遅延期間を組み込んだ間欠的な時間系列分析を行い、学校閉鎖と結果の相関を分離するため、州レベルの非薬理的介入や属性を負の二項回帰モデルに包含した。学校閉鎖時の COVID-19 の累積罹患数は人口 10 万人当たり 0～14.75 で、学校閉鎖は罹患率（補正週当たり変化-62%［95%CI：-71--49］）及び死亡率（-58%［-68%--46%］）の有意な低下と相関した。両方の相関は、学校閉鎖時に低い累積罹患数だった州で最も大きかった。例えば、最も低い罹患数だった州では-72%（95%CI：-79--62）の罹患率の比較変化があったが、最も多い罹患数だった州では、-49%（-62--33）だった。この分析から由来するモデルでは、最も低い 4 分位の COVID-19 累積罹患数だった時の学校閉鎖は、最も高い 4 分位の場合に比べ、26 日間にわたる人口 10 万人当たり 128.7 人の少ない症例と、16 日にわたる人口 10 万人あたり 1.5 の少ない死亡と相関した [1644]。
［罹患数や死亡の減少の 1 部は、同時に行われた他の非薬学的介入が関係している可能性がある。］

☆1 月 25 日～4 月 10 日にニュー・サウス・ウェールズ州（NSW）の学校や早期小児教育ケア（early childhood education and care：ECEC）の場で、感染が疑われるにもかかわらず出席した小児（18 歳以下）と成人の確定 COVID-19 患者を、それ以降の感染について調査したオーストラリアの前向きコホート研究では、濃厚接触者は 14 日間の隔離を求められ、モニターされ、症状があれば、SARS-CoV-2 の核酸検査を受けた。また、一定の学校と ECEC では、症状のある、または無症状の濃厚接触者は、SARS-CoV-2 の核酸検査と抗体検査を受けた。15 の学校と ECEC の場で、12 人の小児と 15 人の成人が、感染しているのに出席しており、1448 人の濃厚接触者がモニターされた。これら 1448 人

[1643] Viner, R. M., et al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: A systemic review and meta-anlysis. JAMA Pediatr 2021; 175: 143-156. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.4573
[1644] Auger, K. A., et al. Association between statewide school closure and COVID-19 incidence and mortality in the US. JAMA 2020; 324: 859-870. https://doi.org/10.1001/jama.2020.14348

中 633 人（43.7%）が核酸検査か抗体検査（または両方）を受け、18 人の 2 次感染が同定された（感染率 1.2%）。3 つの学校で、5 つの 2 次感染（3 人の小児と 2 人の成人）が同定された（感染率 0.5%［56/914］）。10 の ECEC の場における 9 つでは（497 人の濃厚接触者）、2 次感染は認められなかった。しかし、ECEC の場における 1 つの流行では、6 人の成人と 7 人の小児への感染が認められた（感染率 35.1%；13/37）。全ての場を通じて、28.0%（5/18）の 2 次感染は無症状だった（1 歳児 3 人と 15 歳の青年 1 人と成人 1 人）[1645]。
［COVID-19 流行期における SARS-CoV-2 の感染率は NSW の教育現場では低く、1800 万人の小児人口での軽症の低頻度の疾病と一貫していた。効果的な感染者と接触者の検査と感染管理戦略と、感染しているのに出席するのが少数であることと関連して、子供と教師が教育現場に出ることは、COVID-19 の感染に有意な影響を与えていなかった。］

◎若年の小児よる世帯内感染のオッズが、年長の小児と比較して、差異があるかどうかを調べた、カナダのオンタリオ州で 2020 年 6 月 1 日～12 月 31 日に行われた人口ベースのコホート研究では、SARS-CoV-2 感染が検査で確認された指標症例（index case individual）が 18 歳未満であった私的な世帯が対象となった。部屋の情報が無い集合住宅に住んでいる場合、指標症例が複数居る世帯の場合、指標症例の年齢が分からない場合は除外した。小児の指標症例の年齢群を 0～3 歳，4～8 歳，9～13 歳，14～17 歳に分類した。主要評価項目は、小児指標症例の後 1～14 日で少なくとも 1 例の 2 次感染が起こった世帯で定義された、世帯内感染だった。全部で 6280 世帯に小児指標症例が居て、1717 世帯（27.3%）が 2 次感染を経験した。小児指標症例の平均年齢（SD）は 10.7（5.1）歳で、2863 人（45.6%）が女性だった。0～3 歳の小児は、14～17 歳の小児と比較して、SARS-CoV-2 を世帯内接触者に伝播させる最も高いオッズだった（オッズ比 1.43［95%CI：1.17-1.75］）。この相関は、2 次感染を、指標症例後 2～14 日または 4～14 日と定義する感受性解析でも、症状の存在，学校／保育所の感染との相関，学校／保育所の再開によって階層化した解析でも同様に認められた。4～8 歳及び 9～13 歳の子供もまた、伝播の増加したオッズだった（4～8 歳：オッズ比 1.40［95%CI：1.18-1.67］；9～13 歳：1.13［0.97-1.32］）[1646]。

◎英国サウスハンプトンでは、感染が大きくなってから、SARS-CoV-2 を含む診療現場での広い範囲の呼吸器感染ウイルスの PCR 検査を入院成人患者に対して行ってきたが、そのデータを 2019 年の同時期と比較した。2020 年 3 月 23 日～9 月 20 日に 3898 人の、

[1645] Macartney, K., et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australia educational setting: a prospective cohort study. Lancet Child Aslesc Health 2020; 4: 807-816. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30251-0
[1646] Paul, L. A., et al. Association of age and pediatric household transmission of SARS-CoV-2 infection. JAMA Pediatr 2021; 175: 1151-1158. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2770

2019 年の同時期に 1898 人の成人患者が検査を受けた。国全体の封鎖が行われた 2020 年 3 月 23 日以後は、前年と比較して、ライノウイルスを含む全呼吸器ウイルスの検出率が低下した。ライノウイルスの検出は、封鎖措置が緩和された 2020 年 5 月 10 日以後も、前年と比較して低いままだった。7 月上旬の小学校と中学校の再開後、約 2 週間で、検出数は急上昇し、2019 年と同様となった [1647]。
［子供はライノウイルス感染の大きく保有しており、大人へのライノウイルス伝搬の鍵となるとする既報が支持された。現行の学校での physical distancing は効果的にライノウイルス感染症を防いでいない。このことは、同様に若い子供が鍵となるインフルエンザでも同様と考えられる。SARS-CoV-2 では若い子供は青年より罹患しにくいので、SARS-CoV-2 での意義は未だ明らかではないが、若い子供でも一度感染すれば、同レベルのウイルスが検出されることに留意すべきである。］

☆学校と家庭における COVID-19 の生徒の接触者による SARS-CoV-2 の獲得の頻度を調べ、両方の状況における空気中と媒介物への SARS-CoV-2 の排出を定量化した、ロンドンの 8 つの学校における前向きコホート及び環境検体の研究では、地域の健康防御チームお SARS-CoV-2 感染の新たな症例を報告している学校が、小児指標症例が SARS-CoV-2 の PCR 陽性検査の 48 時間前に学校に出席していれば、招かれた。研究の時点で、PCR 検査は症候性の人だけに利用可能だった。認証された検査で新たに鼻腔または喉のスワブが PCR 陽性となった 2～14 歳の小児（2020 年 11 月に<18 歳に拡大）が対象となった。少なくとも 1 人の COVID-19 の指標生徒への暴露の発生が同定された（流行していた変異株は、元の株，アルファ，デルタ）。SARS-CoV-2 についての毎週の PCR 検査が、指標生徒の即時の教室接触者（いわゆるバブル），非バブル学校接触者，家庭接触者に行われた。検査はゲノム・シークエンス及び学校と家庭環境からの表面上と空気の検体によって支えられた。2020 年 10 月～2021 年 7 月に、対象となった 8 つの学校から、SARS-CoV-2 の 2 次伝播が 10 のバブル教室（参加率 8.8%［95%CI：4.6-15.3］）を代表する 28 人のバブル接触者では検出されなかった。8 つの非バブル教室横断的に、62 人の生徒のうち 3 人（2%）が検査陽性であったが、これらは元の指標症例と関連していなかった（参加率 22.5%［9.7-32.3］）。全 3 例が無症候性で、1 つの状況において同じ日に検査陽性だった。対照的に、感染した指標生徒から、それまで陰性の家庭接触者への 2 次伝播は、35 人の家庭接触者のうち 6 人（17%）で認められたが、家庭接触者の全ての可能性のある感染を考慮した場合、47 人の家庭接触者のうち 13 人（28%）へ増加した。SARS-CoV-2 の環境中の汚染は学校では稀で、媒介物の SARS-CoV-2 はバブル教室の 189 の検体のうち 4 つ（2%），非バブル教室の 127 の検体のうち 2 つ（2%），洗面所の 130 の検体のうち 5 つ（4%）で同定された。これは家庭の媒介物とは対照をなしていて、家庭の媒介物では、SARS-CoV-2 は、248 の寝室の検体

[1647] Poole, S., et al. Physical distancing in schools for SARS-CoV-2 and the resurgence of rhinovrus. Lancet Respir Med 2020; 8: e92-e93. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30502-6

の 60（24%）, 241 の共同部屋の検体のうちの 66（27%）, 188 の浴室の検体のうち 21（11%）で同定された。空気検体では SARS-CoV-2 RNA は学校の空気検体では 68 のうちの 1 つ（2%）だけで同定されたの比較して、家庭の 85 の空気検体では 21（25%）で同定された[1648]。

［注意が行われた学校における大規模な SARS-CoV-2 伝播の科学的根拠は認められなかった。学校での低レベルの環境汚染は低い伝播頻度と一貫していて、研究期間の間の学校における適切な清拭と換気を示唆していた。家庭中の明らかなウイルス排出と関連した家庭における高頻度の 2 次伝播は、続く市中への拡散を防ぐために小児における感染のある家庭への助言を改善する必要を示唆している。］

（11）川崎病，小児多系統炎症性症候群

☆☆イタリアの医療機関で、川崎病様の症状を呈した患者を、SARS-CoV-2 の流行前の 5 年間（グループ 1）と流行後（グループ 2）で比較した研究では、グループ 1 は、2015 年 1 月 1 日～2020 年 2 月 17 日までに診断された 19 例（7 人の男児と 12 人の女児，年齢 3.0 歳［SD：2.5］）、グループ 2 は、2020 年 2 月 18 日～4 月 20 日までに診断された 10 例で（7 人の男児と 3 人の女児，年齢 7.5 歳［SD：3.5］）、10 人のうち 8 人の患児で SARS-CoV-2 に対する IgG と IgM 抗体の一方または両方が認められた。2 つのグループでは、疾患の発生率（グループ 1 対グループ 2：0.3 対 10）、平均年齢（3.0 対 7.5 年）、心血管系の病変（2/19 対 6/10）、KDDS（Kawasaki disease shock syndrome）（0/19 対 5/10）、MAS（macrophage activation syndrome）（0/19 対 5/10）、ステロイド補助療法の必要（3/19 対 8/10）で有意に異なっていた（全て $p<0.01$）[1649]。

☆4 月 27 日～5 月 11 日に、パリの大学病院の小児科に入院した 18 歳以下の川崎病の特徴を示した小児と青年についての前向き観察研究では（経過観察は 5 月 15 日の退院まで）、21 人の小児と青年（年齢の中央値 7.9 歳［範囲 3.7-16.6］）が 15 日の期間にかけて川崎病の症状で入院し、12 人（57%）はアフリカ系だった。12 人（57%）が川崎病ショック症候群で、16 人に（76%）心筋炎が認められた。17 人（81%）は集中治療を必要とした。全 21 人の患者で発症初期に顕著な消化器症状が認められ、炎症マーカーが高レベルだった。19

[1648] Cordery, R., et al. Transmission of SARS-CoV-2 by children to contacts in schools and households: a prospective cohort and environment sampling study in London. Lancet Microbe 2022, Aug 24 (online). https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00124-0

[1649] Verdoni, L., et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet 2020; 395: 1771-1778. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31103-x

人（90%）は、最近の SARS-CoV-2 への感染を示す検査結果だった（PCR 検査陽性 8/21, IgG 抗体陽性 19/21）。全 21 人の患者が免疫グロブリン静注を受け、10%（48%）は副腎皮質ステロイドの投与を受けた。全患者で臨床経過は良好だった。中等度の冠動脈の拡張が 5 人（24%）の患者で入院中に認められた。2020 年 5 月 15 日までに、中央値 8 日間（5-17）の入院後、全患者が自宅へ退院した [1650]。

［現在のパリ領域における子供と青年の川崎病様多系統炎症性症候群の発生は、SARS-CoV-2 に関連していると考えられる。罹患した子供と青年では異状に高い割合で消化器症状，川崎病ショック症候群が認められ、多くがアフリカ系だった。］

◎ロンドンの小児病院で、4 月半ばの 10 日間の間に、前例の無い 8 人の過剰炎症性ショックの小児患者のクラスターに気付いた。非典型的な川崎病（川崎病ショック症候群）または毒素性ショック症候群（典型的には、週に 1，2 人の患者）に似ていた。全患児は、それまで元気で健康だった。6 人がアフロ・カリブ系で、5 人が男性だった。1 人以外は、75 センタイル以上の体重だった。4 人の患児は COVID-19 の家族内感染に暴露されていることが分かっていた。患児の臨床症状は似ていて、緩むことの無い発熱（38-40℃），様々な発疹，結膜炎，末梢の浮腫，全体的な四肢の痛み、強い消化器症状だった。全患児が血管麻痺性のウォーム・ショックを起こし、輸液による蘇生に反応し難く、循環動態を支えるためにノルアドレナリンやミルリノンの投与を要した。多くの患児は目立った呼吸器症状は無かったが、7 人の患児は循環動態の安定のために人工呼吸を要した。他の注目すべき所見としては、少量の胸水，心嚢液貯留，腹水などで、びまん性の炎症が示唆された。臨床検査では、CRP，プロカルシトニン，フェリチン，中性脂肪、D ダイマー等の上昇等の感染・炎症の所見が認められたが、1 児でアデノウイルスとエンテロウイルスが同定されただけだった。心電図は非特異的だったが、心エコーではエコー・ブライトな冠血管を認め、1 児では大きな冠動脈瘤となった。1 児は難治性ショックとなり、ECMO を装着したが、大きな脳血管の梗塞のために死亡した。全患児は最初の 24 時間に免疫グロブリンの静注と抗生物質が投与され、続いて 6 人の患児でアスピリンが投与された。退院後、死亡児を含む 2 児から SARS-CoV-2 が陽性に出た [1651]。

［より多くの患児が COVID-19 であった可能性が示唆されている。］

☆3 月 23 日～5 月 16 日にイングランドの 8 つの病院に入院した、SARS-CoV-2 に時間的に関連した小児炎症性多系統症候群（pediatirc inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2：PIMS-TS）の定義に合致する持続性の発熱と臨

[1650] Toubiana, J., et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during COVID-19 pandemic in Paris, France: a prospective observational study. BJM 2020; 369: m2094. https://doi.org/10.1136/bmj.m2094

[1651] Riphagen, S., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet 2020; 395: 1607-1608. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31094-1

床化学所見の認められる 58 人の患児を（5 月 22 日まで経過観察）、2002 年～2019 年の欧州と米国の病院に入院した川崎病（1132 人），川崎病ショック症候群（45 人），毒素性ショック症候群（37 人）の臨床所見と比較したケースシリーズでは、58 人の患児の年齢の中央値は 9 歳（IQR：5.7-14），女児が 33 人（57%）だった。SARSA-CoV-2 の PCR 検査陽性が 26%（15/58），抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体陽性が 87%（40/46）で、全体で 78%（45/58）が現在か過去の SARS-CoV-2 感染の根拠があった。全患児に発熱と、嘔吐（26/58［45%］），腹痛（31/58［53%］），下痢（30/58［52%］）などの非特異的症状を認めた。発疹を 52%（30/58），結膜充血を 45%（26/58）で認めた。臨床化学所見では、CRP 高値（229 mg/L［IQR：156-338］，58 人全員で検査），フェリチン高値（610 μg/L［IQR：359-1280，53/58 で検査］）などの顕著な炎症所見を認めた。58 人中、29 人でショックとなり（心筋機能障害の生化学的根拠を伴う）、強心効果薬のサポートと循環血液量の蘇生を要した（79%［23/29］が人工呼吸を要した。）13 人が米国心臓病学会の川崎病の診断基準に合致し、23 人はショックや川崎病の症候を伴わない発熱と炎症だった。8 人（14%）に冠動脈の拡張か動脈瘤を認めた。PIMS-TS を川崎病や川崎病ショック症候群と比較すると、年長で（年齢の中央値 9 歳［IQR：5.7-14］）対 2.7 歳［1.4-4.7］及び 3.8 歳［0.2-18］），より炎症性マーカーが上昇していた（CRP の中央値 229 mg/L［IQR：156-338］対 67［40-150］及び 193［83-237］）[1652]。

○4 月 18 日～5 月 5 日にニューヨークの 2 病院に入院した 21 歳以下の患者で、引かない熱，全身性の炎症，ショック，末梢臓器機能障害，川崎病や毒素性ショック症候群を連想させる症状などの臨床所見があり、鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査か抗体検査で SARS-CoV-2 感染の根拠のある 17 人の患者（8 人が男性，年齢の中央値 8 歳［1.8-16］，12 人が白人，3 人で軽度の喘息の既往がある他は全員が過去は健康）の検討では、全患者に発熱を認めた（期間の中央値 5 日）。14 人は消化器症状があり、1 例は、画像上回腸炎を認めた。皮膚・粘膜の病変は多くで認められた（発疹 12 人，結膜炎 11 人，口唇の発赤・腫脹 9 人）。3 人の患者で受診時に低酸素症を認め、13 人がショック状態だった。14 人が胸部画像上の異常があり、最も多いのは、両肺の間質の不透明性だった。8 人が川崎病の、5 人が不完全な川崎病の診断基準に合致した。8 人が RT-PCR 検査で陽性，9 人が抗体検査で陽性だった。全患者で炎症性マーカーが上昇しており、多くでリンパ球減少（12 人），白血球増多（11 人），トロポニン T 高値（14 人），NT-proBNP 高値（15 人）を認めた。血清 IL-6 は 16 人で上昇していた。8 人の患者でのサイトカイン解析では、全員で IL-2R，IL-18，CXCL 9 が上昇しており、3 人で IFN-γが、2 人で IL-8 が軽度上昇していた。TNF-α，IL-1b，IL-4，IL-5，IL-13 は正常範囲だった。15 人が小児集中治療室に入室し、血管作動性薬が 10 人で使用された。低酸素症は 9 人で認めたが、人工呼吸装着を要した患者は居なかった。14 人

[1652] Whittaker, E., et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammation multisystem syndrome temporary associated with SARS-CoV-2. JAMA 2020; 324: 259-269. https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369

の患者がメチルプレドニゾロン（2-30 mg/kg/日）かヒドロコルチゾン（2 mg/kg/日）のステロイド投与を受けた（1 例ではプレドニゾロン）。13 人が免疫グロブリン（2-4 g/kg）の静注を受け、その中で 3 人はステロイド投与を受けておらず、8 人が川崎病の診断基準に合致していた。1 人はトシリツマブの投与を受けた。16 人の患者の心電図では、10 人で非特異的な ST/T 波の異常、1 人で減 QRS 電位の減衰を認めた。3 人で不整脈を認めた（心室性期外収縮，非持続性の心室性頻脈，洞性徐脈）。入院時の心エコーでは、11 人では左室機能は正常か軽度の低下、6 人では中等度以上の機能障害があった。全患者が測定では正常な冠動脈だったが、7 人では冠動脈は目立ったり、高エコーと記載された。経過観察（入院後 2-18 日）における心エコーでは、多くの患者で機能回復が認められ、12 人で正常、1 例で軽度の機能低下だった。4 歳の 1 人で冠動脈の左前下行枝に中等度の大きさ（z スコア 5.2）の動脈瘤があり、この患者では、熱，下痢，ショックを認めたが、その他の川崎病の症候は無かった。入院時の検査ではリンパ球減少（540/μl）と、pro-BNP（44677 pg/mL），フェリチン（1195.0 pg/mL），D ダイマー（1.39 μg/mL［7.61 nmol/L］）の上昇を認めたが、トロポニン T（19 ng/L）は正常で、血小板は減少していた（105 × 10^3/μL）。13 日後には、血小板増多を認めた（671）。5 月 20 日までに全員が退院し（入院期間の平均 7.1 日［3-18］）、死亡例は無かった [1653]。

☆5 月 15 日～5 月 15 日に行った全米の小児医療センターにおける小児多系統炎症性症候群（Multisystem inflammatory syndrome in children：MIS-C）の調査では、26 州で 186 人の患者が認められた。年齢の中央値は 8.3 歳，115 人（62%）は男性，135 人（73%）は従来健康，131 人（70%）は RT-PCR か抗体検査で SARS-CoV-2 陽性，164 人（88%）は 4 月 16 日以降に入院していた。障害臓器の系統は、消化器系 171 人（92%），心血管系 149 人（80%），血液系 142 人（76%），粘膜皮膚系 137 人（74%），呼吸器系 131 人（70%）だった。入院期間の中央値は 7 日（IQR：4-10）で、148 人（80%）は集中治療を受け、37 人（20%）は人工呼吸を受け、90 人（48%）は血管作動薬の投与を受け、4 人（2%）は死亡した。冠動脈瘤（z スコア≧2.5）が 15 人（8%）で記載され、川崎病様の所見は 74 人（40%）で記載されていた。171 人（92%）の患者が炎症を示す少なくとも 4 つのバイオマーカーが上昇していた。免疫調整薬を用いた治療は一般的で、免疫グロブリンの静脈内投与が 144 人（77%）、副腎皮質ステロイドが 91 人（49%）、IL-6 や IL-1 の受容体阻害剤が 38 人（20%）で用いられていた [1654]。

［MIS-C のクライテリアは以下 6 つのを含む。入院を要する重症病態，21 歳未満，少なくとも 24 時間続く発熱，炎症の臨床検査所見，多系統臓器の障害，RT-PCR，抗体検査，COVID-

[1653] Cheung, E. W., et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. JAMA 2020; 324: 294-296. https://doi.org/10.1001/jama.2020.10374

[1654] Feldstein, L. R., et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. N Engl J Med 2020; 383: 334-346. https://doi.org/10.1056/nejmoa2021680

19 患者への暴露に基づく SARS-CoV-2 感染の根拠］

☆5 月 10 日において、ニューヨーク州で、95 例の小児多系統炎症性症候群（Multisystem inflammatory syndrome in children：MIS-C，検査で確定された急性または最近の SARS-CoV-2 感染症）と 4 例の MIS-C 疑い例（臨床的・疫学的クライテリアに適合）が報告された。53 人（54%）は男性，78 人中 31 人（40%）は黒人、85 人中 31 人（36%）はヒスパニック系だった。31 人（31%）が 0-5 歳、6-12 歳が 42 人（42%）、13-20 歳が 26 人（26%）だった。全患者に主観的な熱と悪寒を認めた。97%が頻脈，80%が消化器系の症状，60%が発疹，56%が結膜充血，27%が粘膜変化を認めた。CRP，D ダイマー，トロポニンの上昇は、それぞれ 100%，91%，71%で認められた。62%の患者が血管作動薬の投与を受け、53%に心筋炎の所見を認め、80%が ICU に入室し、2 人が死亡した。入院期間の中央値は 6 日だった [1655]。

◎パリの第 3 次小児医療センターに 2005 年 12 月 1 日～2020 年 5 月 20 日に川崎病で入院した患者は 230 人で、擬似ポワッソン・モデルでは、川崎病による入院数の中央値は、1 ヶ月に 1.2（IQR：1.1-1.3）と推定された。2020 年 4 月には、SARS-CoV-2 に関連した川崎病の急激な増加を認め（1 ヶ月 6 例；497%の増加［95%CI：72-1082］；p=0.0011）、それは SARS-CoV-2 流行のピークから 2 週間後に始まった。SARS-CoV-2 は、この時期に強く流行していた唯一のウイルスであり、4 月 15 日からの 10 人の川崎病の患者のうち 8 人（80%）が PCR 検査か抗体検査で SARS-CoV-2 陽性だった。川崎病による入院の 2 番目のピークは 2009 年 12 月で（365%の増加［31-719］，p=0.0053）、H1N1 インフルエンザ A ウイルスの流行に伴っていた [1656]。
［SARS-CoV-2 を含むウイルスの呼吸器感染が川崎病の契機となっていて、COVID-19 の流行において川崎病が増加した可能性がある。特に COVID-19 の流行が最近ピークとなった国では、医療従事者は、重症の川崎病の患者の入院に対応する準備をすべきである。］

○4 月 30 日までにジュネーヴで PCR 検査で陽性であった 57 人の小児のうち、10-12 歳の 3 人に、感染性ショックの症状が認められた [1657]。
［心血管系機能障害を起こす重症感染症で、3 人のうち 2 人は腹膜炎と多臓器障害症候群（MODS）を認めた。］

[1655] Dufort, E. M., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. N Engl J Med 2020; 383: 347-358. https://doi.org/10.1056/nejmoa2021756
[1656] Ouldali, N., et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: 662-668. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30175-9
[1657] Dallant, C., et al. Septic shock presentation in adolesents with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: e21-e23. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30164-4

◎4 月 1 日～5 月 10 日に英国の小児集中治療室（PICU）に入室した、SARS-CoV-2 に一時的に関連した小児炎症性多系統症候群（paediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2：PIMP-TS）の定義に該当する 18 歳未満の小児の多施設観察研究では、英国の 23 の PICU のうち 21 から、78 例の PIMS-TS が報告された。過去のデータでは、同様の炎症状態での入院は週に平均 1 例（95%CI：0.85-1.22）だったが、研究期間では、週に平均 14 例の PIMP-TS の入院があり、ピーク時には週に 32 例の入院があった。患者の年齢の中央値は 11 歳（IQR：8-11）だった。男性患者（67%［52/78］）と少数民族の背景を持つ患者（78%［61/78］）が多かった。熱（78［100%］），ショック（68［87%］），腹痛（48［62%］），嘔吐（49［63%］），下痢（50［64%］）が多くみられる症状だった。入院後最初の 4 日間の経時的なデータは CRP（1 日目の中央値 264 mg/L から 4 日目の 96 mg/L），D ダイマー（4030 μg/L から 1659 μg/L），フェリチン（1042 μg/L から 757 μg/L）で連続して低下していった一方、リンパ球数は 3 日目までに 1.0×109 個/L に増加し、トロポニンは 4 日にわたって中央値 157 ng/mL から 358 ng/mL に増加した。36（46%）の患者が人工呼吸器を装着され、65 人（83%）が血管作動薬の投与を要し、57 人（73%）がステロイドの投与を受け、59 人（76%）が免疫グロブリン静注を受け、17 人（22%）が分子標的薬の投与の投与を受けた。28 人（36%）が冠動脈異常の所見があった（18 人で動脈瘤，10 人でエコー原性）。3 人で ECMO を要し、2 人が死亡した[1658]。
［過去の同様の炎症状態での入院には、川崎病，毒素性ショック症候群，血球貪食性リンパ組織球症，マクロファージ活性化症候群が含まれる。研究期間では、PIMS-TM での PICU への入室が過去のデータより 11 倍高かった。臨床症状と治療は様々で、冠動脈瘤は重要な合併症と考えられた。生存率は高いが、PIMS-TS の患児の長期予後は明かではない。］

☆ニューヨークの病院は、SARS-CoV-2 感染者における川崎病に類似した多系統炎症性症候群を呈した成人男性例を報告した。患者は 45 歳の既往歴の無い（BMI 26.6 kg/m^2）ヒスパニック系の男性で、2 週間前に SARS-CoV-2 に感染した妻をケアした後の、6 日間続く熱，喉の痛み，下痢，両下肢痛、結膜炎，びまん性発疹で救急受診した。受診時に呼吸器症状は無かったが、呼吸数が多く（12-33/分）、発症まで何の薬も飲んでいなかった。SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査は陽性で、胸部 CT では COVID-19 に典型的なびまん性間質性陰影が認められた。入院を通じて、解熱剤投与にもかかわらず持く発熱（最高 39.4℃），迅速な心室性応答を伴う心房細動のエピソードのある頻脈，最低限の酸素の必要（1-2 L/分鼻カヌラ）が認められた。診察で両側の非滲出性結膜充血，触知可能なリンパ節腫大を伴う左頸の

[1658] Davies, P., et al. Intensive care admissions of children with pediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicenter observational study. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: 669-677. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30215-7

軽度の腫脹，紅斑が重畳する眼窩周囲浮腫，口唇炎，円心状の紅斑性丘疹，背部・手掌・頸・頭皮・前体幹・大腿上部に広がる中心部が薄暗くなった斑を認めた。血液検査では、白血球増多（11600-16500/μL），リンパ球減少（0-700/μL），好中球増多（10100-15000/μL），異型リンパ球症（2%異型リンパ球），桿状好中球増加（2-16%桿状細胞）を認め、臨床化学検査では低ナトリウム血症（血清ナトリウム 124-135 nmol/L），肝酵素上昇（AST 96-198 U/L ; ALT 78-133 U/L）が認められた。血小板数は正常範囲だった。炎症性マーカーは上昇していて、血沈 120 mm/時，フェリチン 21196 ng/mL，CRP 546.7 mg/L，D ダイマー2977 ng/mL，プロカルシトニン 31.79 ng/mL，IL-6 117 pg/mL だった。トロポニンは上昇していて（ピーク 8.05 g/mL）、B タイプ・ナトリウム利尿ペプチドも上昇していた（170 pg/mL）。HIV-1・HIV-2 抗体，血液培養は陰性だった。頸部のコントラスト増強 CT では、両側の下部眼瞼と前隔間隙に及ぶ炎症と浮腫，後頭下の反応性のリンパ節腫大（最大のリンパ節は 1.8 cm）が認められた。心電図では、前外側リードの ST 上昇が認められ、左心のカテーテル検査が行われたが、血管造影では動脈は正常だった。続いて行った心エコーでは、左室壁全体の低機能を認め、駆出率は軽度から中等度減少していた。両眼の細隙灯検査では、ぶどう膜炎を示唆する前房の炎症性細胞の存在とともに、浮腫を伴うびまん性の結膜炎を認めた。背部の丘疹の 4 mm の生検では、壊疽性の角化細胞を伴う稀な好中球の上皮内集積と、空胞性のインターフェイスの変化を伴う疎な間質性・混合細胞の皮膚内浸潤が認められた。患者は米国心臓病学会の川崎病に診断基準を満たしており、COVID-19 に関連した川崎病様多系統炎症性症候群と診断された。治療用量の低分子ヘパリン，2 日間にかけて免疫グロイブリン（2 g/kg）静注，IL-6 阻害剤トシリツマブ（400 mg）の単回投与が行われたが、血管作動薬の投与や ICU レベルのケアは要せず、最低限の酸素投与で維持された。免疫グロブリンとトシリツマブ投与後、解熱，頻脈・頻呼吸の解消，発疹・口唇炎・結膜炎の改善，炎症性マーカーの低下傾向などの臨床的改善が認められた。入院後 9 日目で退院し、外来での診察では、びまん性の皮疹と結膜炎が完全寛解し、心エコーも正常化した [1659]。

☆2020 年 1 月 1 日～7 月 25 日の小児多系統炎症性症候群（MIS-C）についての 39 の観察研究のレビュー（622 人の患者）では、71%（470 人）が ICU に入院したが、死亡は 11 例（1.7%）だけだった。平均入院期間は 7.9±0.6 日だった。熱（100%），腹痛または下痢（73.7%，488 人），嘔吐（68.3%，452 人）が最も頻繁な症状だった。血清の炎症性，凝固系，心臓系のマーカーは、相当に異常だった。人工呼吸機と ECMO は、それぞれ 22.2%（147 人）及び 4.4%（29 人）の患者で必要だった。心エコー異常は 581 人中 314 人（54.0%）で認められ、低下した駆出率（45.1%，262/581）が最も多かった [1660]。

[1659] Shaigany, S., et al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatrory syndrome associated with COVID-19. Lancet 2020; 396: e8-e10. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31526-9

[1660] Ahmed, M., et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. EClinicalMedicine 2020; 26: 100527. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527

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

☆ロンドン大学では、25 人の小児多系統炎症性症候群（Multisystem inflammatory syndrome in children：MIS-C）の末梢血白血球の表現型を、急性期（n=23，入院後 72 時間以内の最も重症期），寛解期（n=14，臨床的改善），回復期（n=10，最初の外来受診時）で調べ、また、7 人の年齢を適合させた健常対照者の検体を比較に用いた。MIS-C 群では、17 人の小児（68%）が SARS-CoV-2 抗体陽性で、SARS-CoV-2 感染の既往を示唆しており、これらの小児では、より病態が重かった。急性期の MIC-S では、高レベルの IL-1β，IL-6，IL-8，IL-10，IL-17，インターフェロンγと、区別のある T 細胞と B 細胞のリンパ球減少を認めた。急性期には、好中球と単球における CD64 の高発現と、γδと CD4+CCR7+T 細胞における高 HLA-DR 発現が認められ、これらの免疫細胞が活性化されていると考えられた。抗原提示細胞は HLA-DR と CD86 の発現が低く、抗原提示が障害されている可能性が考えられた。これらの特徴は、寛解期，回復期にかけて正常化していた。全体として、MIC-S は免疫病理的疾患であり、川崎病とは異なると考えられた [1661]。

☆スウェーデンとイタリアの研究では、健常児，COVID-19 以前に組み入れられた川崎病の患児，SARS-CoV-2 に感染した患児，小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の患児の血中免疫細胞，サイトカイン，自己抗体の系統的な解析を行った。MIS-C の炎症性応答は重症急性 COVID-19 のサイトカイン・ストームとは異なっており、川崎病と幾つかの特徴が共通しているが、T 細胞サブセット，IL-17A，動脈損傷に関連したバイオマーカーが異なっていた。自己抗体のプロファイリングでは、MIS-C の病原性に関与していると考えられる様々な自己抗体が示唆された [1662]。

☆マウント・サイナイの研究者は、9 人の小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の患児（3～19 歳，8 人に消化器症状，全員で心臓異常有り，全員で炎症性マーカー上昇）の免疫プロファイルを報告した。全 MIS-C 患児は SARS-CoV-2 に暴露されており、中和活性を持つ抗体応答があった。サイトカインのプロファイルでは、炎症シグネチャー（IL-18 と IL-6）の上昇，リンパ球と骨髄細胞の化学走性と活性化（CCL3，CCL4，CDCP1），粘膜の免疫調節不全（IL-17A，CCL20，CCL28）が認められた。末梢血の免疫発現タイピングでは、非古典的単球，NK と T リンパ球のサブセットの減少を認め、感染した組織への血管外溢出が示唆

[1661] Carter, M. J., et al. Peripheral immunnophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2020; 26: 1701-1707. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6

[1662] Consiglio, C. R., et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. Cell 2020; 183: 968-981.E7. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016

された。最後に、MIS-C の血漿の自己抗体活性を調べたところ、既知の疾患関連自己抗体（anti-La）と、内皮，消化管，免疫細胞の抗原を認識する新しい候補が認められた。全患者は抗 IL6R 抗体及び（または）免疫グロブリン静注（IVIG）で治療され、速やかに寛解した [1663]。

☆☆フランスで 2020 年 4 月 1 日～2021 年 1 月 6 日に行われた、全国的調査システムを用いた傾向スコアを適合させた、小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の初回治療として免疫グロブリンの静注（IVIG）＋メチルプレドニゾロンと IVIG 単独を比較する後ろ向きコホート研究では、MIS-C を疑われた 181 人の小児のうち、111 人が WHO の定義を満たした（58 人［52%］が女性，年齢の中央値 8.6 歳［IQR：4.7-12.1］）。5 人の小児はどちらの治療も受けなかった。全体で、IVIG とメチルプレドニゾロン群の 34 人の小児のうち 3 人（9%）、IVIG 単独群の 72 人のうち 37 人（51%）が治療に応答しなかった。IVIG とメチルプレドニゾロンによる治療は、IVIG 単独に対して、治療の失敗の低いリスクと相関した（絶対リスク差-0.28［95%CI：-0.48--0.08］；オッズ比 0.25［0.09-0.70］，p=0.008）。IVIG とメチルプレドニゾロン群は、IVIG 単独群に対して、第 2 次治療の使用（絶対リスク差-0.22［95%CI：-0.40--0.04］；オッズ比 019［0.06-0.61］，p=0.004），血液動態サポート（絶対リスク差-0.17［95%CI：-0.34--0.004］；オッズ比 0.21［0.06-0.76］），最初の治療後の急性左室不全（絶対リスク差-0.18［95%CI：-0.35--0.01］；オッズ比 0.20［0.06-0.66］），小児集中治療室の滞在期間（中央値 4 日 vs 6 日，日数差-2.4［95%CI：-4.0--07］）の低いリスクと有意に相関した [1664]。

☆小児の COVID-19 は概して軽症であるが、稀に小児多系統炎症性症候群（MIS-C）が報告されている。小児における、この完全に異なる臨床的表現型の結果の免疫機序を解明することは、COVID-19 の病原性に重要な洞察をもたらす。ハーバード大学，MGH，MIT の研究者は、急性 SARS-CoV-2 感染症の 60 人の成人（26 人が重症，34 人が軽症），25 人の急性だが軽症の SARS-CoV-2 感染症の小児，17 人の PCR 検査または抗体検査で確認され（14 人）、または SARS-CoV-2 暴露が疑われ（3 人）、MIS-C を発症した小児（11 人が重症，6 人が軽症）の液性免疫応答を調べた。体系的抗体検査を用いて、急性軽症 COVID-19 の 25 人の小児の機能的食細胞と SARS-CoV-2 に対する補体活性化 IgG 応答が、軽症成人で起こる急性応答と同様であることが分かった。反対に、重症成人患者では、IgA と好中球応答が有意に拡大していた。さらに、SARS-CoV-2 感染の寛解後数週間で MIS-C を発症する小児

[1663] Gruber, C., et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Cell 2020; 183: 282-995.E14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.034

[1664] Ouldali, et al. Association of intravenous immunogloblins plus methylprednisolone vs immmunogloblins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. JAMA 2021; 325: 855-864. https://doi.org/10.1001/jama.2021.0694

は、高度に炎症性の単球活性化 SARS-CoV-2 IgG 抗体を維持していて、小児の急性疾患であるが回復した成人と同レベルの抗体を持つ場合とは、鑑別が可能だった [1665]。
［疾患重症度の違いを強調すると考えられる IgG や IgA の可能性のある機序と SARS-CoV-2 に感染した小児の予期せぬ合併症に、固有の洞察を与えるデータである。］

☆小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の小児・青年と CIDID-19 の小児・青年を比較したケースシリーズでは、米国 31 州の 66 の病院において 2020 年 3 月 15 日～10 月 31 日に入院した 1116 人の 21 歳未満の患者が対象となり、2021 年 1 月 5 日まで経過観察された。1116 人（年齢の中央値 9.7 歳，45%が女性）のうち、539 人（48%）が MIS-C と診断され、577 人（52%）が COVID-19 と診断された。COVID-19 の患者と比較して、MIS-C の患者はより 6 歳～12 歳（40.8%対 19.4%；絶対リスク差［RD］21.4%［95%CI：16.1-26.7］；aRR 1.51［1.33-1.72］対 0～5 歳），非ヒスパニック系黒人（32.3%対 21.5%；RD 10.8%［5.6-16.0］；aRR 1.43［1.17-1.76］vs 白人）であることが多かった。COVID-19 の患者と比較して、MIS-C の患者は、心臓呼吸器障害（56.0%対 8.8%；RD 47.2%［42.4-52.0］；aRR 2.99［2.55-3.50］vs 呼吸器障害），呼吸器障害の無い心血管系障害（10.6%対 2.9%；RD 7.7%［4.7-10.6］；aRR 2.49［2.05-3.02］vs 呼吸器障害），心臓呼吸器障害の無い粘膜皮膚障害（7.1%対 2.3%；RD 4.8%［2.3-7.3］；aRR 2.29［1.84-2.85］vs 呼吸器障害）が多かった。MIS-C の患者は、より高い好中球／リンパ球比（中央値 6.4 対 2.7，p<0.001），より高い CRP レベル（中央値 152 mg/L 対 33 mg/L，p<0.001），より低い血小板数（<150×103 細胞/μl について 41%［212/523］対 17%［84/486］，p<0.001）だった。MIS-C 患者の 398 人（73.8%）と COVID-19 の 8 人（1.4%）が入院中に死亡した。左室収縮期機能の低下（34.2%［172/503］）及び冠動脈瘤（13.4%［57/424］）のある MIS-C の患者では、それぞれ 91.0%（95%CI：86.0-97.7）及び 79.1%（67.1-89.1）が 30 日以内に正常化した [1666]。
［MIS-C の患者は、熱，炎症，多系統の障害，RT-PCR または抗体検査で SARS-CoC-2 陽性または他の診断が無い最近の暴露があった。COVID-19 の患者は RT-PCR 検査が陽性で重症な臓器障害があった。］

☆どの子供と青年（CYP）が SARS-CoV-2 感染に最も弱いか同定することは、防御的介入を指導するために重要である。この疑問に答えるため、2019 年 1 月 31 日～2021 年 1 月 31 日にイングランドで入院した 0～17 歳の全てのデータを用いた。パンデミック 1 年目（2020 年～2021 年）の COVID-19 と一時的に SARS-CoV-2 と関連した小児炎症性多系統症候群（PIMS-TS），2020 年～2021 年の他の非外傷性原因による入院，2019 年～2020 年の全て

[1665] Bartsch, Y. C., et al. Humoral signature of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. Nat Med 2021; 27: 454-462. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01263-3
[1666] Feldstein, L. R., et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. JAMA 2021; 325: 1074-1087. https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091

の全ての非外傷性原因による入院，2019 年～2020 年のインフルエンザによる入院、について、社会人口統計学的因子と併存疾患が、どの程度、小児集中治療室（PICU）への入院のリスク因子であるかを調べた。CYP における COVID-19 または PIMS-TS による PICU への入院と死亡のリスクは、非常に低かった。PIMS-TS による 712 の入院を認め、そのうち 312 は PICU への入院で、5 人未満の CYP が死亡していた。COVID-19 と PIMS-TS のための入院は男性，より年長の CYP，社会経済的に貧しい近傍の住民，非白人民族（黒人，アジア系，混合またはその他）でより多かった。PICU 入院のオッズは COVID-19 では 1 ヶ月未満の CYP では上昇し、1～4 歳と比較して 15～17 歳で下がっていて、PIMS-TS では、より年長の CYP と女性では上昇していて、COVID-19 と PIMS-TS で、黒人で白人に対して上昇していた。COVID-19 による PICU 入院のオッズは、併存疾患のある CYP では上昇していて、多数の医学的問題のある CYP で最も高かった。COVID-19 における異なる併存疾患と相関する PICU への入院のオッズの上昇は、調査された他の入院の原因と同様のパターンで、従って、背景的な脆弱性を反映していると考えられた [1667]。

◎SARS-CoV-2 感染による小児の COVID-19 は成人より入院例が少なく、頻繁により軽症である。しかし、一部の小児では、血管系合併症とショックをきたす小児多系統炎症性症候群（MIS-C）を呈するが、死亡することは稀である。MIS-C における、小児 COVID-19 や成人の疾患と比較した場合の免疫の特徴は、良く分かっていない。ペンシルバニア大学では、SARS-CoV-2 に感染して入院した小児患者（小児 COVID-19）と MIS-C の患者の末梢血の免疫応答を解析した。MIS-C の患者では T 細胞に偏したリンパ球減少と成人の重症例と同様の T 細胞活性化のパターンが認められ、MIS-C の全患者で入院時に SARS-CoV-2 spike に特異的な抗体が認められた。MIS-C の患者の顕著な特徴は血管作動性薬剤の使用と相関する循環血液中の CX3CR+ CD8+ T 細胞の強い活性化だった。ARDS の小児 COVID-19 患者では免疫活性化が維持されるが、一方で、MIC-S の患者では経時的に臨床的な改善があり、付随して免疫活性化は減少する [1668]。
［非 MIS-C 対 MIS-C SARS-CoV-2 関連病変は、一時的に相互に異なる多様な免疫シグネチャーによって特徴付けられ、MIS-C の臨床的発現と経過に CD8+T 細胞が関与している。］

◎小児における SARS-CoV-2 感染は、概して成人より軽症であるが、一部の症例では心筋炎を伴う過剰炎症状態が起こる。これらの症例をより良く理解するために、フランスの研究者は、多媒介変数法により SARS-CoV-2 感染の疑いで入院した 56 人の小児の血球を調べ

[1667] Ward, J. L., et al. Risk factors for PICU admissionand death among children and young people hospitalized with COVID-19 and PIMS-TS in England during the first pandemic year. Nat Med 2022; 28: 193-200. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01627-9
[1668] Vella, L. A., et al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. Sci Immunol 2021; 6: eabf7570. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf7570

た。血漿サイトカインとケモカインのレベル、血液細胞組成、及びバルクと単一細胞レベルでの遺伝子発現を測定した。心筋炎を起こす SARS-CoV-2 に関連した小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の最も重症型は、血管新生促進性のサイトカインと幾つかのケモカインのレベルが上昇していて、単球，従来型（conventional）樹状細胞，形質細胞様樹状細胞が減少している特徴があった。単一細胞転写産物の解析では、独特の単球／樹状細胞の遺伝子シグネチャーが明かになり、それは、NF-κB 活性，TNF-α シグナリングで特徴付けられ、NF-κB 阻害因子の減少した遺伝子発現と相関した、重症心筋炎の発生と相関していた。また、I 型及び II 型インターフェロンへの弱い応答，過剰炎症，上昇した HIF-1α と VEGF シグナリングと関連した酸化的ストレスへの応答を認めた [1669]。

◎子供の COVID-19（pCOVID-19）は稀にしか重症化しないが、少数の SARS-CoV-2 に感染した子供では小児多系統炎症性症候群（MIS-C）となり、重い病態となる。米国の研究者らは、経時的多施設研究において、COVID-19 の子供（n=110）と MIS-C の子供（n=76）をプロファイリングするため、小児健常対照者（pHC ; n=76）と共にマルチ・オミクス（可溶性バイオマーカーの解析，プロテオミクス，単一細胞遺伝子発現と免疫レパートリーの解析）を適用した。pCOVID-19 は強い I 型 IFN 応答で特徴付けられている一方、MIS-C では顕著な II 型 IFN 依存性及び NF-κB 依存性シグネチャー，マトチソーム活性化，増加したレベルの循環 spike タンパクが検出され、入院前後の SARS-CoV-2 PCR 状態との相関は認められなかった。MIS-C における *TRBV11-2* T 細胞クローン型の一次的な増大は、炎症と T 細胞活性化のシグネチャーと相関していた。MIS-C と HLA A*02，B*35，C*04 アレルの組み合わせとの相関は、遺伝的な感受性を示唆していた。MIS-C の B 細胞は pCOVID-19 や pHC よりも高い変異量だった [1670]。
［p COVID-19 と MIS-C の異なる免疫病理学的シグネチャーを同定し、それは、これらの疾患の病態生理をより良い解明を助け、治療の案内となると考えられる。

◎2020 年 3 月 18 日～8 月 15 日に COVID-19 で死亡した小児及び青年の COVID-19 死亡例 5 例（男児 1 例，女児 4 例；7 ヶ月～15 歳）の剖検検体を調べたブラジルのケースシリーズでは、全重要臓器からの組織検体を組織，電顕（EM），RT-PCR，免疫組織化学（IHC）で解析した。2 例は SARS-CoV-2 感染の前に、副腎癌とエドワーズ症候群という重篤な疾患に罹患していた。3 例は以前は健康で、異なる臨床症状（心筋炎，大腸炎，てんかん重積症を伴う急性脳症）の多系統炎症性症候群（MIS-C）だった。剖検所見は患者の間で異なり、

[1669] de Cevins, C., et al. A monocyte/dendritic cell molecular signature of SARS-CoV-2 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with severe myocarditis. Med 2021; 2: 1072-1092.E7. https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.08.002
[1670] Sacco, K., et al. Immunopathological signatures inn multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. Nat Med 2022; 28: 1050-1062. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01724-3

軽症～重症の肺炎，肺微少血栓，反応性の神経膠症を伴う脳浮腫，心筋炎，腸炎，血球貪食症などだった。SARS-CoV-2 は全患者の肺, 心臓, 腎臓で、少なくも 1 つの方法で（RT-PCR, IHC，EM）検出され、また、2 人の MIS-C の患者の心臓と脳の内皮細胞でも検出された。更に、初めて急性脳症の MIS-C の小児の脳組織と急性大腸炎の小児の腸組織に SARS-CoV-2 の存在を認めた [1671]。

［SARS-CoV-2 は小児の幾つかの細胞及び組織型に感染し、臨床症状の標的臓器は患者間で異なっていた。小児の COVID-19 には、重症急性呼吸器疾患とびまん性肺胞傷害を伴う主として肺疾患、及び幾つかの臓器に及ぶ多系統炎症性症候群という 2 つの大きなパターンが認められた。細胞性・超構造的変化と関係した幾つかの臓器における SARS-CoV-2 の存在は、MIS-C の病原性に SARS-CoV-2 の組織への直接の影響が関与しているという仮説を強化する。］

☆☆ウェッブデータベースで医師によってアップロードされた、SARS-CoV-2 に関連した小児多系統炎症性症候群（MIS-C）疑いの、臨床及び転帰データの国際的観察研究が行われ、静脈内免疫グロブリン（IVIG）を参照として、IVIG と糖質コルチコイド，糖質コルチコイド単独と比較した。主要評価項目は 2 つあり、1 つ目は昇圧性補助または 2 日目以降の人工呼吸または死亡の組み合わせ、2 つ目は 2 日目までの序数スケール上の疾患重症度の低下だった。副次的評価項目には、治療の漸増と臓器不全と炎症の減少までのまでの期間などだった。2020 年 6 月～2021 年 2 月に 32 ヵ国 614 人の小児の治療経過に関するデータが利用可能だった。490 例が WHO の MIS-C のクライテリアに適合した。MIS-C 疑いの 614 人の小児のうち、246 人は主として IVIG 単独，208 人は IVIG と糖質コルチコイド，99 人が糖質コルチコイド単独で治療された。22 人の小児は、生物学的製剤などの他の治療の組み合わせで治療され、39 人は免疫修飾性治療を受けなかった。昇圧性補助，人工呼吸を受けるか、死亡は IVIG と糖質コルチコイドで治療された 56 人の患者で（IVIG 単独と比較した補正オッズ比 0.77［95%CI : 0.33-1.82］）、糖質コルチコイド単独で治療された患者の 17 人で（IVIG 単独と比較した補正オッズ比 0.54［95%CI : 0.22-1.33］）起こった。疾患重症度の減少の補正オッズ比は、IVIG 単独と比較して、2 群で同様だった（IVIG と糖質コルチコイドについて 0.90，糖質コルチコイド単独について 0.93）。疾患重症度の低下までの期間は 3 群で同様だった [1672]。

［IVIG 単独，IVIG と糖質コルチコイド，糖質コルチコイド単独の主たる治療後の MIS-C からの改善に違いは認められなかった。］

[1671] Duarte-Neto, A. N., et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C. EClinicalMedicine 2021; 35: 100850. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100850

[1672] McArdle, A. J., et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. N Engl J Med 2021; 385: 11-22. https://doi.org/10.1056/nejmoa2102968

☆☆2020 年 3 月 15 日～10 月 31 日に米国の 58 病院の 1 つに小児多系統炎症性症候群（MIS-C）で入院した 21 歳以下の入院患者の調査データを解析した研究では、静脈内免疫グロブリンと糖質コルチコイドによる最初の免疫修飾療法（0 日目，MIS-C へのそのような治療が行われた最初の日を意味）の効果を、傾向スコアを適合させ、また逆確率加重を行い、ベースラインの MIS-C の重症度と人口統計学的特徴を補正して、IVIG 単独と比較して評価した。主要評価項目は、2 日目及びそれ以降の心血管系機能不全（左室機能不全または血管収縮剤の使用に至るショックの組み合わせ）だった。副次的評価項目は、主要評価項目の構成物，1 日目またはそれ以降の補助的治療の実施（0 日目に糖質コルチコイドを投与していない患者に対する糖質コルチコイド，生物学的製剤，IVIG の 2 回目投与）2 日目以降の持続的なまたは再発性の発熱だった。全部で 518 人の MIS-C の患者（年齢の中央値 8.7 歳）が、少なくとも 1 つの免疫修飾療法を受けた。75%は以前は元気で、9 人が死亡した。傾向スコアを適合させた解析では、IVIG と糖質コルチコイドの最初の治療（103 人の患者）は、IVIG 単独（103 人の患者）と比較して、2 日目またはそれ以降の心血管系機能不全の低いリスクと相関した（17%対 31%，リスク比 0.56［95%CI：0.34-0.94］）。組み合わせ結果の構成物のリスクも、IVIG と糖質コルチコイドで治療した患者で低かった。左心機能不全は、それぞれ 8%及び 17%の患者で起こり（リスク比 0.46［0.19-1.15］、血管収縮剤を使用に至るショックは、それぞれ 13%及び 24%の患者で起こった（リスク比 0.54［0.29-1.00］）。補助的治療の使用は、IVIG と糖質コルチコイドで治療した患者で、IVIG 単独で治療した患者と比較して低かったが（34%対 70%，リスク比 0.49［0.36-0.65］）、発熱のリスクは変わらなかった（それぞれ 31%及び 40%，リスク比 0.78［0.53-1.13］）。逆確率加重解析では、傾向スコア適合解析の結果が確認された[1673]。

［MIS-C の小児と青年の中で、IVIG と糖質コルチコイドの治療は、IVIG 単独と比較して、新たな、または持続的な心血管系機能不全の低いリスクと相関した。］

＜長期予後＞

◎SARS-CoV-2 に一時的に関連した小児炎症性多系統症候群（PIMS-TS)の 6 ヶ月後までの転帰に関する、ロンドンの 1 病院に入院した英国王立小児科小児保健学会（RCPCH）の PIMS-TS の診断基準を満たす 18 歳未満の小児を対象とした後ろ向きコホート研究では，患者は，入院後 6 週間および 6 ヶ月後に経過観察され、生化学的および機能的な評価項目が分析された。46 人の小児が研究に参加し、来院時の年齢中央値は 10.2 歳（IQR 8.8 - 13.3），男性が 30 人（65%），女性が 16 人（35%），少数民族が 37 人（80%），既往のある患者が 8 人（17%）であった。全ての患者についてベースラインで全身性炎症のマーカーが上昇していた。また、死亡した患者はいなかった。6 ヶ月後には、1 人を除く全ての患者で全身性の

[1673] Son, M. B. F., et al. Multiple inflammatory syndrome in children—initial therapy and outcomes. N Engl J Med 2021; 385: 23-34. https://doi.org/10.1056/nejmoa2102605

炎症は消失した。入院後 6 週間以内に SARS-CoV-2 IgG 抗体が陽性となった患者 42 人のうち 38 人（90%）は、6 ヶ月後も血清反応が持続していた。心エコー所見は 6 ヶ月後までに 46 人中 44 人（96%）で正常であり、発症時に 46 例中 45 例（98%）で報告された消化器症状は 6 ヶ月後には 46 人中 6 人（13%）で認められた。腎臓，血液，耳鼻咽喉科領域の症状は 6 ヶ月後までにほぼ消失した。神経学的所見は 6 週間後に 46 人中 24 人（52%），6 ヶ月後に 46 人中 18 人（39%）に軽微な異常が認められたが、6 ヶ月後の機能障害は小さいものであった（総合障害度評価尺度の中央値 0 点［IQR : 0-1］）。徒手筋力テスト（MMT-8）のスコア（中央値）は、入院中は 53（IQR : 43-64）であったのに対し、6 ヶ月後には 80（IQR : 68-80）に改善したが、6 ヶ月後の 6 分間歩行テストの結果は、40 人中 18 人（45%）が同年齢・性別の下位 3%以下であった。PedsQL の回答によると、6 ヶ月時点で重度の情緒障害が認められた（親の報告では 38 人中 7 人［18%］，自己報告では 38 人中 8 人［22%］）。患者 46 人のうち 45 人（98%）は、6 ヶ月後には学校教育（オンラインまたは対面）に再びフルタイムで参加できるようになった [1674]。

［当初は重症であっても、6 ヶ月後には特定臓器の後遺症はほとんど見られなかった。しかし、身体状態の回復と精神的サポートを必要とする問題は引き続き残っており、理学療法的評価では運動耐容能の低下が続いていた。］

◎SARS-CoV-2 と一時的に相関した小児炎症性多系統症候群（PIMS-TS）または小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の入院後 1 年での外来経過観察に関する英国の研究では、最初の生存者コホートの 76 人のうち 68 人（89%）で利用可能だった。死亡は無く、2 人の患者（3%）で救命部（critical care）に再入院していた。両再入院とも PIMS-TS の合併症または免疫修飾療法とは関係が無かった。入院期間の中央値は 10 日（IQR : 7-14）で、何れも退院後に酸素補助は必要無かった。退院後 50 日以上で際に、CRP について 2/65（3%），D ダイマーについて 2/59（3%），トロポニンについて 1/60（2%）だけが異常値だった。リンパ球，好中球，血小板，クレアチニン，フェリチン，ALT のレベルは検査して全てで正常だった。D ダイマー，フェリチン，トロポニンは正常に復していたが、これらのパラメータを連続してモニターしていた患者は少なかった。エコーでは、動脈瘤の所見のあった 19 人中 14 人が回復し、主観的に「明るい」冠動脈の所見のあった 10 人中 9 人が回復していて、1 人では冠動脈瘤に進展していた（但し、退院後 86 日の最終エコー）。動脈瘤は無いが機能障害のあった全患者は 74 日までに回復していた。エコー上の異常が続いている 6 人（9%）の患者全員で、退院後 86 日～336 日の最終エコーで動脈瘤的な変化があった。受診時、これら 6 人の患者の CRP の中央値（IQR）は 22,1 mg/dL（6.6-36.9）だったのに対し、経過観

[1674] Penner, J., et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2021; 5: 473-482. https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00138-3

察時に動脈瘤的変化の無かった患者では 25.8 mg/dL（18.2-32.3）で、リンパ球数は 1100/μL（600-3300）対 900/μL（500-1400），血小板数は 217×10³/μL（128-368×10³）対 151×10³/μL（85-198×10³）だった。驚くべきことに、トロポニン・レベルの中央値は、動脈瘤的な変化のある群で有意に低かった（0.06 ng/ml［0.02-0.418］vs 0.157［0.033-0.81］，p=0.02）。全 6 人は免疫グロブリンの静注を受け（一方他の 62 人では 46 人）、ステロイドを 6 人中 5 人が投与され（vs 62 人中 46 人）、生物製剤を 6 人中 1 人が投与された（vs 62 人中 13 人）。症例の報告によれば、6 人中 5 人はアフロ・カリブ系の男児，1 人は白人の女児で、0～13 歳（中央値 8.75 歳）だった [1675]。

☆SARS-CoV-2 に関連した重症合併症である小児多系統炎症性症候群（MIS-C）へのワクチン接種の影響は分かっていない。フランスにおいて 2021 年 9 月～10 月に COVID-19 ワクチン接種状態による青年における MIS-C のリスクを見積もった研究では、202 年 9 月 1 日～10 月 31 日にフランスの 41 の小児 ICUs の 1 つに入院した WHO のクライテリアで MIS-C と診断された全ての小児科患者が対象となった。更に、PICU に入院しなかった、また、フランス公衆衛生局に義務的に報告された MIS-C の患者も対象となった。12 歳～18 歳の（青年）患者の年齢，性，PICU への入院，ワクチンの状態が記録された。MIS-C の症例数を測定している期間を含み、経時的にワクチン接種した青年の数が増えることを考慮し、ワクチン未接種者に対する、少なくとも 1 回ワクチン接種した人のハザード比（HRs）が Cox 比例ハザード・モデルを用いて計算された。ワクチン接種と免疫応答の間、及び SARS-CoV-2 感染と MIS-C 発症の間の遅延を考慮し、3 つの感受性解析が行われ、そこでは青年は、1 回目接種後、少なくとも 14 日，少なくとも 28 日，少なくとも 42 日でワクチン接種を受けたと考えた。42 日以上の遅れは、1 回目接種と 2 回目接種の間の 28 日と完全な免疫を獲得するための付加的な 2 週をカバーしている。青年の COVID-19 ワクチン接種キャンペインが始まった 2021 年 6 月 15 日に、フランスの 4,989,013 人の青年の 2.2%が少なくとも 1 回接種を受け、0.2%が完全なワクチン接種を受けていた。2021 年 10 月 30 日に、少なくとも 1 回の接種を受けた青年は 76.7%に達し、72.8%が完全にワクチン接種を受けた。用いられたワクチンは BNT162b2（>95%），mRNA-1273（<5%），その他の COVID-19 ワクチンだった（<1%）。2021 年 9 月 1 日～10 月 31 日に、全部で 107 人の MIS-C の小児患者が入院し、そのうち 33 人（31%）がワクチン接種の資格のある青年だった。MIS-C の青年は年齢の中央値 13.7 歳（IQR：12.5-14.9）で、27 人（81%）は男性で、29 人（88%）は PICU に入院した。彼らのうち、完全にワクチン接種していた人は居ず、7 人がワクチン接種から MIS-C の発症まで中央値 25 日（IQR：17-37）で 1 回の接種をしていて、26 人はワクチン接種されていなかった。MIS-C の HR は、ワクチン未接種と比較して、1 回目の接種後は

[1675] Davies, P., et al. One-year outcomes of critical care patients post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. JAMA Pediatr 2021; 175: 1281-1283. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.2993

0.09（95%CI：0.04-0.21，p<0.001）だった[1676]。

☆小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の患者の心臓の関与と ICU への入院をアルファ，デルタ，オミクロン変異株の波の間に評価するため、各パンデミックの波の 16 週期間に渡ってイスラエルの 12 病院で前向き研究が行われた。これらの参加施設は、イスラエルの小児 ICU への入院の約 70%を占めていた。アルファ（2020 年 12 月 20 日～2021 年 4 月 10 日），デルタ（2021 年 7 月 18 日～11 月 13 日），オミクロン（2021 年 11 月 21 日～2022 年 3 月 12 日）の波からの 18 歳未満の MIS-C の患者のデータが前向きに集められた。ワクチン接種状態は SARS-CoV-2 の電子的ワクチン接種記録から調べ、MIS-C の定義は CDC の基準に基づいた。発生率の推計のためには、SARS-CoV-2 感染と MIS-C の国家データをイスラエル保健省 SARS-CoV-2 データセットと MIS-C 登録から取得した。各波の同じ 16 週期間が転帰の審査のための MIS-C 発生率推計のために用いられた。SARS-CoV-2 感染は鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査で確認された。12 の参加病院で、中央値 8 歳（IQR：5-12）の 171 人の患者が MIS-C と診断された。59 人がアルファ波の間，79 人がデルタ波の間，33 人がオミクロン波の間だった。94 人の患者（55%）は男性だった。全患者は静脈内免疫グログリンとステロイドで治療を受けた。デルタ波の間の 79 人の患者のうち 5 人（6.3%）とオミクロン波の間の 33 人の患者のうち 5 人（15.1%）では、2 回目の SARS-CoV-2 ワクチンが入院前の少なくとも 2 週間前に接種されていた。ワクチン接種した患者では、ICU へ入院したり、昇圧剤の治療を受けた患者はいなかった。心臓の転帰はオミクロン波の間はより良好だった。ICU への入院はアルファ波の間は 34 人（57.6%），デルタ波の間は 39 人（49.4%），オミクロン波の間は 7 人（21.2%）で、入院期間はオミクロン波の間ではアルファ波とデルタ波よりも 2 日短かった。昇圧剤はアルファの間は 22%（13 人），デルタの間は 17.7%（14 人），オミクロンの間は 6.0%（2 人）で用いられ、人工呼吸はアルファの間は 8.5%（5 人），デルタの間は 8.9%（7 人）で用いられたが、オミクロンの間は用いられなかった。デルタ波の間に 1 人が死亡した。国全体で、18 歳未満の若年者では、アルファの間には 188,800 人の SARS-CoV-2 感染と 103 人の MIS-C の患者が、デルタの間には 233,585 人の SARS-CoV-2 感染と 105 人の MIS-C の患者が、オミクロンの間には 946,779 人の SARS-CoV-2 感染と 36 人の MIS-C の患者がいた。18 歳未満の 100,000 人当たり MIS-C の発生率はアルファの間は 54.5 人，デルタの間は 49.2 人，オミクロンの間は 3.8 人だった。オミクロン波と比較して、アルファ波の間（IRR 14.34［9.81-20.96］）とデルタ波の間（12.94［8.90-18.81］）は患者における MIS-C の発生率が高かった[1677]。

[1676] M. Levy, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children by COVID-19 vaccination status of adolescents in France. JAMA 2022; 327: 281-283. https://doi.org/10.1001/jama.2021.23262
[1677] Levy, N., et al. Severity and incidence of multisystem inflammatory syndrome in children during 3 SARS-CoV-2 pandemic waves in Israel. JAMA 2022; 327: 2452-2454. https://doi.org/10.1001/jama.2022.8025

（12）重症度・予後因子

☆武漢の 2 つの病院に入院した 191 人（退院 137 人，院内死 54 人）の患者を対象とした後向きコホート研究では、48%（91）に基礎疾患が認められた（高血圧 30%［58］，糖尿病 19%［36］、冠動脈疾患 8%［15］）。多因子解析では、院内死が、高齢、SOFA スコア、入院時の D ダイマー 1 μg/mL 以上と有意に相関していた。ウイルス排出期間は、生存者で中央値 20.0 日（IQR 17.0-24.0）、最長 37 日であったが、死亡者では死亡まで続いた [1678]。

◎武漢の入院患者の前向きコホート研究（41 例）では、73%（30/41）が男性で、32%（13/41）に基礎疾患があった（糖尿病 20%［8/41］，高血圧 15%［6/41］，心血管系疾患 15%［6/41］）。年齢の中央値は 49.0 歳（IQR : 41.0-58.0）だった。発症時に多く認められた症状は、熱 98%（40/41），咳 76%（31/41），筋肉痛または疲労 44%（18/41）で、少ないものには、痰 28%（11/39），頭痛 8%（3/38），喀血 5%（2/39），下痢 3%（1/39）があった。呼吸困難は、55%（22/40）で認められ、発症から呼吸困難までの期間の中央値は 8.0 日（IQR : 5.0-13.0）だった。患者の 63%（26/41）にリンパ球減少が認められ、41 例全例で胸部 CT 上の異常を伴う肺炎が認められた。合併症には、ARDS 29%（12/41），RNA 血症 15%（6/41），急性心傷害 12%（5/41），2 次感染 10%（4/41）が認められた。32%（13/41）が ICU に入り、15%（6/41）が死亡した。ICU 症例（13）は、非 ICU 症例（28）に比較して、白血球上昇、リンパ球減少、PT 延長、D ダイマー上昇、アルブミン低下、総ビリルビン上昇、LDH 上昇、各種サイトカイン（IL2、IL7、IL10、GCFS、IP10、MCPT 1 A、TNTα）上昇が、有意に認められた [1679]。

◎武漢の病院の COVID-19 患者 183 人の死亡率は 11.5%で、死亡者は、生存者に対し、入院時の D ダイマーと FDP が有意に高く（p＜0.01）、PT と APTT が有意に長かった（p<0.01；P<0.05）。死亡者の 71.4%が DIC のクライテリアに合致したが、生存者は 0.6%だった [1680]。

◎武漢における入院患者 323 人の検討では、標準治療は患者の帰結に改善を示さなかった。多変数解析では、65 歳を超える年齢（p<0.001），喫煙（p=0.001），疾患の危機的状態

[1678] Zhou, F., et al. Clinical Course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-1062. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3

[1679] Huang, C., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

[1680] Tang, N., et al. Abnormal coagulation paramaters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020; 18: 844-847. https://doi.org/10.1111/jth.14768

（P=0.002），糖尿病（p=0.025），高感度トロポニン I 高値（>0.04 pg/mL，p=0.02），白血球増多（>10 x 10^9/L，p<0.001），好中球増多（>75 x 10^9/L，p<0.001）は予後の悪さを予測した。一方、睡眠薬の投与は良好な予後と相関し（p<0.001）、それは生存率の解析でも確認された [1681]。

◎2020 年 1 月 20 日～2 月 23 日に武漢の或る病院に入院した 380 人の COVID-19 患者に関する後ろ向きコホート研究では、血小板減少（血小板数<100×10^9/L）の発生率は、危篤患者で（42/86［49%］）、重症（20/145［14%］）または中等症（9/149［6%］）の患者より有意に高かった（p<0.0001）。リンパ球と好酸球の数は危篤患者で重症または中等症の患者より有意に低く（p<0.0001）、プロトロンビン時間，D ダイマー，フィブリン分解産物は疾患重症度が増すにつれて有意に増加していた（p<0.0001）。多変量解析では、死亡は、好塩基球/リンパ球比（≧9.13；オッズ比 5.39［95%CI：1.70-17.13］，p=0.0042），血小板減少（血小板数<100×10^9/L；8,33［2.56-27.15］，p=0.00045），プロトロンビン時間延長（>16s；4.94［1.50-16.25］，p=0.0094），D ダイマー増加（>2 mg/L；4.41[1.06-18.30]，p=0.041）と相関していた。血栓症や出血のイベントは、死亡患者に多い合併症だった（19/55［35%］）。敗血症で誘発された凝固障害や国際血栓症止血学会の DIC スコア（生存した 12 人の患者と死亡した 8 人の患者で評価された）は死亡した患者で時間に伴って増加した。敗血症に誘発された凝固障害は、典型的には明かな DIC の前に認められた [1682]。

◎2020 年 3 月 3 日～6 月 13 日にオーストラリアの或る第 3 次医療機関に入院した SARS-CoV-2 陽性の連続した 210 人の成人患者の転帰を解析した研究では、61 人（29%）の患者が集中治療を必要とする重症または危篤となり、47 人（22%）の患者が在院死した。このコホートでは、血液学的パラメーターは、患者の転帰を予測しなかった。入院時の血小板減少（血小板数<100×10^9/L）は死亡患者において（4%）、死亡しなかった患者（7%）よりも発生率は高くはなかった（オッズ比［OR］1.679［95%CI：0.401-7.027］，p=0.44）。好中球/リンパ球比（≧9.13；OR 1.804［0.758-4.291］）や D ダイマー濃度（≧2 mg/L；1.378［0.516-3.675］）によっても、死亡する COVID-19 を同定することは出来なかった。入院時のリンパ球数（p=0.44）や好酸球数（p=0.14）の転帰に特異的な差異は、COVID-19 の死亡を予測出来なかった [1683]。

［オーストラリアでは、COVID-19 の患者は、より広い年齢層に広がっており、D ダイマ

[1681] Hu, L., et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 hospitalized patients in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020; 71: 2089-2098. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa539

[1682] Liao, D., et al. Haemotologic characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol 2020; 7: E671-E678. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30217-9

[1683] Pereyra, D., et al. Routine haematological parameters in COVID-19 prognosis. Lancet Haematol 2020; 7: e709. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30286-6

ー濃度は加齢によって増加するため、この点は D ダイマー濃度の解析に関係してくる。また、治療や臨床的ルチーンの違いもあり、オーストラリアでは患者は疾患のより早期の段階で入院している。さらに、ウイルスゲノムの違いを排除することは出来ない。]

☆2020 年 2 月 28 日～5 月 14 日に、退役軍人局の全国保健システムで 88,747 人が SARS-CoV-2 の PCR 検査を受け、10,131 人（11.4%）が陽性だった。SARS-CoV-2 陽性の退役軍人は主に男性で（9221［91.0%］）、広い人種/民族に渡っており（5022 人［49.6%］が白人，4215 人［41.6%］が黒人，944 人［9.3%］がヒスパニック）、平均年齢（SD）は 63.6 歳（16.2）だった。SARS-CoV-2 検査陰性だった患者と比較して、陽性者は 30 日入院（30.4%対 29.3%；補正ハザード比［aHR］1.13［95%CI：1.08-1.13］），人工呼吸（6.7%対 1.7%；4.15［3.74-4.61］），死亡（10.8%対 2.4%；4.44［4.07-4.83］）の割合が高かった。SARS-CoV-2 陽性者の中では、死亡率と有意に相関していたのは、高齢（例えば 80 歳以上対 50 歳未満；aHR 60.80［95%CI：29.67-124.61］），地域の COVID-19 の高い負荷（例えば 100 万人住民当たり 700 人以上の死亡対 130 人以下の死亡；1.21［1.02-1.45］），高いチャールソン併存症インデックス・スコア（例えば 5 以上対 0；1.93［1.54-2.42］），熱（1.51［1.32-1.72］），呼吸困難（1.781[1.53-2.07]）で、また、AST（89 U/L 超対 25 U/L 以下；1.86［1.35-2.57］），クレアチニン（3.80 mg/dL 超対 0.98 mg/dL 以下；3.79［2.62-5.48］），好中球/リンパ球比（12.70 超対 2.71 以下；2.88［2.12-3.91］）などの血液検査の異常は、異常が大きいほど死亡率が高かった。地理的地域を除いて、同一の共変量が独立して人工呼吸と相関しており、更に黒人（aHR 1.52［95%CI:1.25-1.85］），男性（2.07［1.30-3.32］），糖尿病（1.40［1.18-1.67］），高血圧（1.30［1.03-1.64］）が相関していた。補正解析で死亡率と有意に相関していなかったのは、肥満（BMI≧35 対 18.5-24.9；aHR 0.97［95%CI：0.77-1.21］），黒人（1.04［0.88-1.21］），ヒスパニックの民族性（1.03［0.79-1.35］），慢性閉塞性肺疾患（1.02［0.88-1.19］），高血圧（0.95［0.81-1.12］），喫煙（現行対皆無；0.87［0.67-1.13］）だった。COVID-19 陽性症例では、最も死亡への寄与度が高かった因子は、50 歳以上（63.4%），男性（12.3%），チャールソン併存症インデックス・スコアが少なくとも 1（11.1%）だった[1684]。

◎76 人の COVID-19 患者の入院時の鼻腔・咽頭拭い液の調査では、中等症以上のウイルス濃度が軽症者の約 60 倍高かった。軽症者 21 人では早期にウイルスの消失が認めら、90%で発症後 10 日以内に認められなくなったが、中等症以上の 10 人では、全例発症後 10 日を超えてウイルスが認められた。入院時の鼻腔・咽頭拭い液のウイルス濃度が、COVID19 の

[1684] Loannou, G. N., et al. Risk factors for hospitalization, mechanical ventilation, or death among 10131 US veterans with SARS-CoV-2 infection. JAMA Netw Open 2020; 3: e2022310. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22310

重症度と予後の有用な測定因子となり得る[1685]。
［これに対し、18 人の SARS-CoV0-2 陽性者の鼻腔と喉の拭い液検体では、17 人の有症状者では高いウイルス濃度が発症後直ぐに認められ、鼻腔の方が喉よりも高く、また、無症者の陽性者のウイルスの濃度も同等であったとして、無症状陽性者の感染性を示唆している研究もある[1686]。］

☆湖北州での 7337 人の COVID-19 確定患者を対象とした多施設後ろ向きコホート研究では、952 人が事前に２型糖尿病に罹患していた。２型糖尿病を合併症していた患者は、糖尿病の無い患者に比較して、より多くの医療上の介入を必要とし、死亡率が有意に高く（7.8%対 2.7%，補正ハザード比 1.49［95%CI：1.13-1.96］，p＝0.005）、多様な臓器障害がより多く認められた。また、血糖コントロールが良い糖尿病患者（血糖値変動 3.9-10.0 nmol/L）は、悪い患者（血糖値の上限＞10 nmol/L）に比べ、著しく低い在院死亡率であった（1.1%対 11.0%、補正ハザード比 0.14［95%CI：0.03-0.60］，P=0.008）[1687]。

◎深圳の 417 人の COVID-19 患者の検討では、軽症・中等症患者と重症患者の間で、人口統計学的数値，臨床状態，生化学的検査で顕著な違いがあったため、COVID-19 の重症祖を予測する簡易な数学的モデルを作成した。モデルの 4 つの変数は、年齢，BMI，CD4+リンパ球，IL-6 値だった。モデルの AUC は 0.911 だった。重症の COVID-19 となる高リスク因子は、年齢≧55 歳，BMI＞27 kg/m^2，IL-6≧20 pg/ml，CD4+T 細胞≦400/μL だった。249 人の退院した COVID-19 患者では、20 日以降に回復した患者は、20 日以内に回復した患者と比較し、血小板が少なく（p=0.012）、eGER が高く（p<0.01）、IL-6 値が高く（p=0.04）、ミオグロビン値（p=0.024）が高かった[1688]。

☆中国の 31 の行政区域の 575 病院の 1 月 31 日における 1,590 例（平均年齢［SD］48.9［15.7］歳，904［57.3%］が男性）の COVID-19 患者の重症化予測因子に関する後ろ向きコホート研究（予測を 4 つの別のコホートで検証）では、72 の因子のうち 10 の因子が独立した重症化予測因子でリスク・スコアに取り入れられ、それらは、胸部画像異常（オッズ比 3.39［95%CI：2.14-5.38］］），年齢（1.03［1.01-1.05］］），喀血（4.53［1.36-15.15］），呼吸困難（1.88［1.18-3.01），意識不明（4.71［1.39-15.98］），基礎疾患の数（1.60［1.27-2.00］），

[1685] Lui, Y., et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infec Dis 2020; 20: 656-657. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30232-2
[1686] Zoiu, L., et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med 2020; 382: 1177-1179. https://doi.org/10.1056/nejmc2001737
[1687] Zhu, L., et al. Association of blood glucose control and outcome in patients with COVID-19 and pre-existing Type 2 diabetes. Cell Metab 2020; 31: 1068-1077.E3. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021
[1688] Chen, C., et al. Predicting illness severity and short-term outcome of COVID-19: a retrospective cohort study in Chaina. Innovation 2020; 1: 100007. https://doi.org/10.1016/j.xinn.2020.04.007

がんの既往（4.07［1.23-13.43］），好中球/リンパ球比（1.06［1.02-1.10］），LDH（1.002［1.001-1.004］），直接ビリルビン（1.15［1.06-1.24］）だった。開発コホートの平均 AUC は 0.88（95%CI：0.85-0.91）で、検証コホートの AUC は 0.88（0.84-0.93）だった[1689]。

◎COVID-19 の重症度と帰結に関与しているとされているリンパ球数，CRP 値，IL-6 値，プロカルシトニン（PCT）値，乳酸値，ウイルス量（ORF1ab サイクル閾値）を 142 人の患者のデータによって後ろ向きに検討した研究では、CRP, PCT, IL-6, リンパ球数, ORF1ab サイクル閾値は生存者と死亡者で有意な違いがあった（乳酸は無し）。リンパ球数，CRP，IL-6 が生存者と死亡者を鑑別する最も感受性の高く、安定した因子だった。これらの因子は、危篤状態の患者と重症・中等症患者の間でも有意な違いがあった。リンパ球数だけが、重症例と中等症例の間でも有意に違っていた。全因子の中で、リンパ球数が、危篤状態と重症，中等症の間の識別、及び生存者と死亡者の識別のための最も感受性が高く安定した因子だった[1690]。

◎中国の研究者は、46 人の COVID-19 患者と 53 人の対照者の血清のプロテオノーム，メタボローム解析を行い、894 のタンパクと 847 の代謝物が同定・定量した。血清中の 204 の代謝物が COVID-19 の重症度と相関していた。18 人の非重症患者と 13 人の重症患者のプロテオノーム・メタボローム解析データから、非重症と重症を予測する機械学習モデルを作製したところ、22 のタンパクと 7 の代謝物から成る 29 の因子によるモデルが最適だった。このモデルを 10 人の別の患者で検証すると、7 人が正しく分類された。22 のタンパクと 7 の代謝物の質量分析を行ってこのモデルの分類因子を更に検証した後には、19 人の別の患者のうち、16 人を正しく分類した。COVID-19 の患者の血清の分子変化を別のグループと比較すると、マクロファージの抑制障害，急性期タンパクの活性化と補完機序，血小板の破壊，多くのアミノ酸代謝物の抑制が認められた[1691]。

◎北京の研究者は、標的を定めた、または定めない縦列質量分析法の組み合わせによって軽症，中等症，重症の COVID-19 患者と健常人対照者の血清脂質と代謝産物を網羅的に解析した。10 の血清代謝産物のパネルによって、COVID-19 患者と健常人対象者を区別することが出来た（AUC=0.975）。COVID-19 患者の脂質は、スフィンゴミリン（SMs）と GM3（monosialodihexosyl gangliosides）のレベの上昇とジアセルグリセロールの低下を伴う

[1689] Liang, W., et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. JAMA Intern Med 2020; 180: 1081-1089. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033

[1690] Tan, L., et al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: a descriptive and retrospective study. Med 2020; 1: 128-138.E3. https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.05.002

[1691] Shen, B., et al. Proteomic and metabolomics characterization of COVID-19 pateint sera. Cell 2020; 182: 59-72.E15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032

GM3 が豊富なエクソソームの脂質に類似していた。COVID-19 における代謝調節障害の系統評価が、多重目盛の埋め込まれた識別相関網分析（differential correlation network analyses）を用いて行われた。重症度の増した COVID-19 患者のエクソソームでは、GM3 が一層豊富だった [1692]。
［GM3 が豊富なエクソソームは COVID-19 の病原性に関連した病理過程に関与していて、COVID-19 で明らかである血清脂質や代謝産物の最も大きな貯蔵であると考えられた。］

☆☆NHS では、主要なプライマリ・ケアの電子健康記録の既存データ中の患者データを用い、イングランドの全患者のうち 40%をカバーする安全な健康データの解析プラットフォーム（OpenSAFELY）を作製した。17,278,392 人の成人のプライマリ・ケア記録が、匿名で 10,926 人の COVID-19 関連死に結び付けられた。COVID-19 関連死は、男性（ハザード比 1.59［95%CI：1.53-1.65］），高齢・貧困，糖尿病，重篤な喘息，他の様々な病態と相関していた。白人と比較して、他の因子を補正した後も、黒人（1.48［1.30-1.69］）と南アジア人（1.44［1.32-1.58］）は高いリスクだった [1693]。
［OpenSAFETY は、今日までで最大のコホートでの COVID-19 関連死の危険因子の定量化である。］

◎コロンビア大学では、補体と凝固系の調節障害が病態に影響を与えているかを決定するため、後ろ向き観察研究を行い、黄斑変性（補体活性化障害の代わり）と凝固障害の既往（血小板減少症，血栓，出血）が、年齢，性、喫煙の既往とは独立した、SARS-CoV-2 が関連した罹患率と死亡率のリスク因子であることを認めた。鼻腔咽頭検体の転写産物のプロファイルでは、Ⅰ型インターフェロンと IL-6 に依存した炎症性応答に加え、感染が、補体と凝固系の強い関与を引き起こしていることが分かった。更に、重症 SARS-CoV-2 の候補主導型の遺伝的相関の研究により、必須の補体と凝固系調節因子のミスセンス，eQTL と sQTL 変異を含む補体と凝固に関連した推定的ローカスを同定した [1694]。
［補体機能が SARS-CoV-2 感染の帰結を調節することを示しただけでなく、被感染性の転写的遺伝的マーカーを推定した。］

☆ニューヨークの大学病院では、SARS-CoV-2 陽性の入院患者の鼻腔咽頭検体のウイルス量を 3 月 13 日～5 月 4 日に集められた検体の RT-PCR 検査で測定し、生存に関するデータ（退院または死亡）がある患者（1145 人）のみを対象として解析した。全体の平均 $\log_{10}$ ウ

[1692] Song, J.-W., et al. Omics-driven systems interrogation of metabokic dysregulation in COVID-19 pathogenesis. Cell Metab 2020; 32: 188-202.E5. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.016
[1693] Williamson, E. J., et al. Factors associated with COVOD-19-ralated death using OpenSAFELY. Nature 2020; 584: 430-436. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4
[1694] Ramlall, V., et al. Immune complemenmt and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2020; 26: 1609-1615. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1021-2

イルス量は 5.6 copies/ml（SD 3.0）で、$\log_{10}$ ウイルス量の中央値は、6.2 copies/ml（IQR：3.0-8.0）だった。平均 $\log_{10}$ ウイルス量は、研究期間終了までに生存した患者（807 人；平均 $\log_{10}$ ウイルス量 5.2 copies/ml［SD 3］）死亡した患者（338 人；6.4［2.7］）で、有意な違いが認められた。年齢，性，喘息，心房細動，冠動脈疾患，慢性腎疾患，閉塞性肺疾患，糖尿病，心不全，高血圧，脳卒中，人種で補正したコックス比例ハザード・モデルでは、ウイルス量と死亡率の間の独立した有意な相関が認められた（ハザード比 1.07［95%CI：1.03-1.11］，p=0.0014；毎 log 変換 copy/ml につき 7%のハザード上昇に相当）。単変量生存解析では、高ウイルス量の（全体の平均 $\log_{10}$ ウイルス量が 5.6 copies/ml を超える）患者と低ウイルス量の患者との間で、平均観察期間 13 日（SD 11），最大 67 日の観察期間で、生存率に有意な違いが認められた（p=0.0003）[1695]。
［研究対象の 1145 人の入院患者の平均年齢は 64.6 歳（SD 17.5）、651 人（56.9%）は男性で、自己報告の人種分布は、357 人（31.2%）がアフリカ・アメリカ人，335 人（29.3%）が白人，42 人（3.7%）がアジア人，375 人（32.8%）が他人種，36（3.1%）は不明だった。］

☆2019 年 12 月～2020 年 2 月の湖北州における 21,392 例の COVID-19 の検討（3 月 18 日までの経過観察）では、1,020 例（4.77%）が COVID-19 で死亡した。多変量解析では、年齢（≧60 歳対<45 歳，ハザード比 7.32［95%CI：5.29-9.98］），性（男性対女性，1.31［1.15-1.50］），疾患重症度（危篤対軽症，39.98［29.52-48.86］），併存疾患（1.40［1.23-1.60］），高体温（>39℃対<39℃，1.28［1.09-1.49］），白血球数（>10×10^9/L 対（4-10）×10^9/L，1.69［1.35-2.13］），リンパ球数（<0.8×10^9/L 対（0.8-4）×10^9/L，1.26［1.06-1.50］）は COVID-19 症例の症例致死率と相関した。高齢，男性，併存疾患有，危篤病態は最も高い死亡率で、発症後 1-4 週間以内の死亡率は、それぞれ 21%，36%，46%，54%だった [1696]。

☆☆ニューヨークのマウント・サイナイ病院では、入院時に COVID-19 患者の血清 IL-6，IL-8，TNF-α，IL-1β を迅速に測定する検査を開始した。1484 人の患者が入院後 41 日まで（中央値 8 日）経過観察され、臨床情報，臨床検査結果，患者の転帰の情報が集められた。入院時の血清高 IL-6（p<0.0001），IL-8（p=0.0205），TNF-α（p=0.014）は、強い独立した患者生存率の予測因子だった。特に、疾患重症度，一般的な炎症性マーカーの検査結果，低酸素症や他のバイタル・サイン，人口統計学的因子，併存疾患の程度で補正しても、IL-6 と TNF-α の血清レベルは独立した有意な疾患重症度と死亡の予測因子だった。これらの所見を第 2 次コホート（231 人）で検証した [1697]。

[1695] Pujadas, E., et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. Lancet Respir Med 2020; 8: e70. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30354-4
[1696] Wu, R., et al. Predictive model and risk factors for case fatality of COVID-19: a cohort of 21,392 cases in Hubei, China. Innovation 2020; 1: 100022. https://doi.org/10.1016/j.xinn.2020.100022
[1697] Del Valle, D. M., et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and

◎ボストンの 1 施設で行われた COVID-19 患者の後ろ向きコホート研究では、CRP の急速な上昇が呼吸器症状の悪化と挿管を予測するのに対し、それに対して CRP レベルが一定の患者では容態は安定していた。入院後 48 時間の CRP の上昇は、最初の CRP レベルや ROX 指数（生理学的スコア）よりも呼吸器症状の悪化を、より高い感度で、より良く予測した。CRP，炎症誘発性サイトカインである IL-6 と低酸素性呼吸不全の生理学的測定値（PaO_2/FiO_2）は相関し、機械論的な結び付きを示唆した [1698]。
［CRP 上昇は COVID-19 患者で呼吸器症状悪化予測し、機械論的な考え方を示唆し、入院早期の患者における狙いを定めた免疫調節で役割を果たす可能性がある。］

☆矯正システムでの初の症例が同定された 2020 年 3 月 13 日～6 月 26 日にコネチカット州全体で拘禁された人の PCR による症状ベース及びマス検査を行った研究では、10,304 人が検査を受け、検査後少なくとも 14 日間経過観察が行われ、臨床症状，入院，ICU 入院，死亡がモニターされた。研究期間において無症状者の検査が増えてから、矯正システムでの SARS-CoV-2 陽性率が低下し、6 月 12 日にプラトーとなった。SARSA-CoV-2 感染，入院，ICU への入院，死亡と相関するリスク因子を同定する多階層多変量回帰分析では、慢性病態，人口統計学的特徴，施設レベルの因子が共変量とした。SARS-CoV-2 感染率のモデルでは、陽性となった女性入所者が居なかったため、9699 人の男性のみが含まれた。他のモデルでは陽性となった入所者のみが含まれた。1240 人の SARS-CoV-2 陽性の男性（システムの男性の約 13%）のうち、62 人の入院，20 人の ICU への入院，7 人の死亡があった。SARS-CoV-2 感染のリスク因子は共同施設（dormitpory housing）（オッズ比 35.3［95%CI：7.9-157］），ヒスパニックまたはラテン系（対白人）（1.4［1.2-1.6］），高齢（1.2/10 歳［1.2-1.3］）だった。入院の予測因子は心臓病（オッズ比 7.2［95%CI：2.8-18.5］），共同施設（0.22［0.06-0.74］），高齢（2.3/10 歳［1.9-2.9］）で、ICU への入院の予測因子は心臓病（7.7［1.8-33.6］），自己免疫疾患（13.5［2.2-82.6］），高齢（2.4/10 歳［1.6-3.5］）だった。高齢は死亡の唯一の予測因子だった（オッズ比 3.3［95%CI：1.7-6.3］）[1699]。
［共同施設が感染の最も強いリスク因子だったことは、そのような環境では、入室者が 1 人か 2 人の共同居室（cell）より social distancing が困難なことを示唆する監獄や拘置所の既報と一致している。入院に関しては、共同施設が防御的だったのは、共同施設の症状のある入所者は、検査された後に入院するよりも、早く同定されて居室に入れられたからであると考えられた。］

---

survival. Nat Med 2020; 26: 1636-1643. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9
[1698] Mueller, A. A., et al. Inflammatory biomarker trends predict respiratory decline in COVID-19 patients. Cell Rep Med 2020; 1: 100144. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100144
[1699] Kennedy, B. S., et al. Risk factors for SARS-CoV-2 in a statewide correctional system. N Engl J Med 2020; 383: 2479-2480. https://doi.org/10.1056/nejmc2029354

〇ジョン・ホスキピンス大学では、米国人の様々な社会・人口統計学的な因子と事前の併存疾患に、英国ベースの OpenSAFETY 研究の米国各州にわたる年齢と民族による死亡率の情報を組み合わせて、COVID-19 の死亡の一般人口のリスクの計算法を開発した。この方法を、共同体レベルでの感染動態の情報を組み込んで、未来の絶対リスクを計算するようにした。このモデルを様々な情報源からのリスク因子分布のデータに適用して、全米 477 都市にわたる一般成人人口と 3,113 のカウンティにわたる 65 歳以上のメディケア人口のリスクを予測した。2020 年 6 月 7 日~10 月 1 日の 54,444 死亡を用いた検証解析では、このモデルは米国人口のために良好に調整されていた。予測では、このモデルは比較的小さな人口（例えば 4.3%）が非比例的に大きな数の死亡（例えば 48.7%）を経験すると考えられたが、共同体にわたってリスクの大きな違いがあった [1700]。
［ウェッブベースの計算方法と共同体レベルのリスクを見るための双方向的な地図を提供する。］

☆アリゾナ州の研究者は、SOFA（Sequential Organ Failure Assessment）スコアは COVID-19 肺炎のために人工呼吸を必要とする患者においては、概して 1 臓器の重症機能不全があり、SOFA スコアの違いが少ないため、正確性が落ちると考え、2020 年 3 月 1 日～8 月 31 日の間に米国南西部の 18 の ICU で治療を受けた患者のデータで後ろ向き研究を行った。COVID-19 肺炎と診断され、気管内挿管が行われる前に 4 時間以上酸素療法を受けた 18 歳以上の連続的患者を対象とした。2020 年 3 月 1 日～8 月 31 日に、COVID-19 の 2546 人の患者が研究 ICU に入院し、これらのうち、972 人が酸素投与後 4 時間以上で挿管されたが、297 人は SOFA スコアを計算する十分なデータを欠いていた。残りの 675 人の患者では、SOFA スコアの中央値は 6（IQR：4-8）だった。呼吸器 SOFA サブスコアは、83.5%の患者で 3～4 だった。その他の SOFA サブスコアは、腎系統について 72.1%で、中枢神経系について 78.5%で、凝固について 94.2%で、心血管系について 95.1%で、肝胆道系について 96.5%で 0～1 だった。400 人（59.3%）が死亡するかホスピスへ退院した。SOFA スコアの AUROC（Area under the receiver operating characteristic curve）は 0.59（95%CI：0.55-0.63）で、年齢については 0.66（0.62-0.70）だった（p=0.02）[1701]。
［COVID-19 肺炎の挿管前の患者における SOFA スコアの死亡率予測についての鑑別正確性は乏しく、単純に年齢を使うより有意に劣っていた。この所見については、幾つかの説明が可能である。SOFA スコアは敗血症の患者のために設計されており、COVID-19 では、6 つの平等に重み付けされた臓器のうち 3 つだけ（呼吸器，腎，肝胆道）が死亡率と相関する。既報と比較して、本研究の対象者は、より高く、より違いの少ない SOFA スコアで、

[1700] Jin, J., et al. Individual and community-level risk for COVID-19 mortality in the United States. Nat Med 2021; 27: 264-269. https://doi.org/10.1038/s41591-020-01191-8
[1701] Raschke, R. A., et al. Discriminant accuracy of the SOFA score for determining the probable mortality of patients with COVID-19 pneumonia requiring mechanical ventilation. JAMA 2021; 325: 1469-1470. https://doi.org/10.1001/jama.2021.1545

低い割合（9/675）の患者が累積的スコアが 0～2 だったが、そのような患者では、重篤な臓器系機能障害を起こさず、相対的に正確に生存を予測できる。本研究の全患者は人工呼吸を要する呼吸不全で、それは COVID-19 肺炎患者の死亡の主要な原因である。］

◎臨床的なフレイル・スケール（CFS）が COVID-19 死亡率に与える影響を調べた英国の体系的レビューでは、CFS のサブ・カテゴリー（1～3，4～5，6～9）が増えることによる階層化された死亡リスクを解析した。2020 年 12 月 18 日までデータベースが検査され、MedRevix は 2021 年 23 日に査読状況を調べた。CFS と COVID-19 の死亡率の間の関係を報告している前向き及び後ろ向きコホート研究が対象となり、34 研究が体系的レビューに、17 研究がメタ解析の対象となって、81%～87%の（I^2）不均一性だった。全ての研究（n=34）は、平均年齢 72.8 歳（最低 56；最高 86）の全部で 18,042 人の入院患者から成っていた。CFS が 4～5 の患者群は、CFS が 1～3 の患者群と比較した場合、有意に増加した死亡率だった（［RE：random effect］OR 1.95［95%CI：1.32-2.87］，I^2：81%，p=0.0008）。更に、CFS 6～9 の患者群では、CSF が 1～3 の患者群と比較した場合、更に一層顕著な死亡率の増加が認められた（［RE］OR 3.09［95%CI：2.03-4.71］，I^2：87%，p<0.0001）。対象研究の汎用逆分散解析での補正ハザード比は、CFS（p=0.0001），男性（p=0.0009），国家早期警告スコア（p=0.0001），虚血性心疾患（IHD）（p=0.07），高血圧（HT）（p<0.0001）及び慢性腎疾患（CKD）（p=0.0009）は増加した COVID-19 と相関した [1702]。
［COVID-19 感染症を CSF スコアで鑑別階層化すると、年齢に関係なく、CSF が 1～3 の患者は死亡の低いリスク，CSF が 4～5 の患者は死亡の中等度のリスク，CSF が 6～9 の患者は高いリスクだった。］

☆連合学習（federated learning：FL）は無名性を維持しながら多数の情報源からのデータで AI モデルを訓練する方法で、データ共通の多くの障害を除去する。米国，カナダ，アジア諸国の研究者は、世界中の 20 施設のデータを用いて、バイタル・サイン，臨床検査データ，胸部 X 線写真をインプットして症候性 COVID-19 患者の将来の酸素の必要性を予測する EXAM（electronic medical record［EMR］胸部 X 線 AI モデル）と呼ばれる FL モデルを訓練した。EXAM は救急室への最初の受診から 24 時間と 72 時間で平均 AUC>92%の予測結果を達成し、全参加施設横断的に測定した平均 AUC を 16%改善し、当該施設データを用いた単施設で訓練したモデルと比較して普遍性が 38%上昇した。最も大規模な独立した試験施設での 24 時間での人工呼吸または死亡の予測については、EXAM は感受性 0.950，特異性 0.882 だった [1703]。

[1702] Kastora, et al. S., et al. Clinical frailty scale as a pont of care prognostic indicator of mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2021; 36: 100896. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100896
[1703] Dayan, I., et al. Federated learning for predicting clinical outcome in patients with COVID-19. Nat Med 2021; 27: 1735-1743. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01506-3

［FL はデータ交換無く迅速なデータ科学連携を促進し、COVID-19 患者の臨床転帰を予測するため、不均一な調和しないデータセット横断的に普遍化するモデルを生成し、FL を医療でより広く用いる舞台をセットしている。］

◎COVID-19 の患者における臨床的悪化を正確に予測するための電子医療記録データからの簡素で移転可能な機械学習モデルを作製し検証した後ろ向きコホート研究では、2015～2021 年の或る米国の病院でモデル訓練と内部検証が行われた。外部検証は 2020～2021 年に他の 12 の米国の医療センターで COVID-19 のため入院した患者において行われた。対象となったのは、呼吸困難または COVID-19 で入院した 18 歳以上の 33,119 人の成人だった。線形モデルの集合体が、開発コホート上で、入院の最初の 5 日以内に、在院死または重症を示す 3 つの治療（人工呼吸，温化高流量鼻カヌラ，静脈内昇圧剤）の何れかで定義された臨床的悪化の複合転帰を予測するために訓練された。モデルは、電子医療記録で利用可能な 2686 の変量から選択された 9 つの臨床的及び人的特性に基づいていた。内部及び外部検証での性能が、受診者操作特性曲線下の領域（area under the reseiver operating characteristic curve : AUROC）及び予測されたリスクと実際のリスクの間の差である予測較正誤差を用いて測定された。可能性のある病床節約を、仮にモデルによって低いリスクの患者を同定し早期に退院させていたならば、患者当たり、病院は何病床日節約出来ていたかを計算することによって、見積もった。13 の医療センターにおける 9291 の COVID-19 関連入院がモデル検証に用いられ、そのうち 1510（16.3%）が主要評価項目に関連していた。モデルが内部検証コホートに適用された場合、0.80（95%CI : 0.77-0.84）の AUROC，0.01（0.00-0.02）の較正誤差を達成した。性能は、12 の外部センターで検証された場合（AUROC の幅 0.77-0.84）にも、性，年齢，人種，民族に横断的に（AUROC の幅 0.78-0.84）、また、4 分位（AUROC の幅 0.73-0.83）に横断的に一貫していた。モデルを低リスク患者に用いた場合、早期退院によって、患者当たり 7.8 病床日が節約出来た可能性があった [1704]。

☆血漿 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド（N）抗原のレベルが短期的な臨床転帰を予測することが出来るか、そして、SARS-CoV-2 で入院した患者における血漿 N 抗原と相関する臨床的・ウイルス的因子を同定することが出来るかを評価した領域横断研究では、10 ヵ国の 114 施設における、2020 年 8 月～2021 年 11 月の TICO（Therapeutics for Inpatients with COVID-19）プラットフォーム試験に登録した、SARS-CoV-2 に感染し症状が 12 日以内の 2540 人の成人からのベースラインの血漿 N 抗原レベルを測定し、5 日目の転帰と退院までの時間についての付加的データを解析した。ベースラインの血漿ウイルス N 抗原レベルは中央の検査所で測定された。デルタ変異株か否かは RT-PCR を用いたベースラインの鼻腔

[1704] Kamran, F., et al. Early identification of patients admitted to hospiotal for covid-19 at risk of clinical deterioration: model development ansd multisite external validation study. BMJ 2020; 376: e068576. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068576

スワブから決定した。ベースラインの患者特性とウイルス因子及びベースラインの血漿抗原レベルの間の相関は、非補正及び多変量モデルの両方を用いて評価した。1000 ng/L 以上のベースラインの上昇した抗原レベルと、5 日目における肺序数スケールの悪化及び退院までの時間などの転帰との間の相関を、それぞれ、ロジスティック回帰と Fine-Gray 回帰モデルで評価した。血漿抗原濃度は登録時 5%の参加者で定量のレベル未満で、57%で 1000 ng/L 以上だった。ベースラインの肺の疾患重症度は強く血漿抗原レベルに相関していて、平均血漿抗原レベルは、非侵襲的換気療法や高流量鼻腔カヌラの患者では、ルームエアーの患者と比較して、3.10 倍（95%CI：2.22-4.34）高かった。血漿抗原レベルは抗 spike 抗体を欠い患者（6.42 倍［5.37-7.66］）とデルタ変異株に感染した患者（1.73 倍［1.41-2.13］）で、より高かった。より高いベースラインの抗原レベルと相関している付加的因子には、男性，入院からの短い期間，レムデシビルの減少した日数，腎障害などだった。対照的に、人種，民族，BMI，免疫不全状態は血漿抗原レベルとは相関していなかった。1000 ng/L 以上の血漿抗原レベルは、5 日目の悪化した肺状態（オッズ比 5.06［3.41-7.50］）と退院までの長い時間（中央値 7 日 vs 4 日；サブハザード比 0.51［0.45-0.57］）の顕著に高いオッズと相関していて、ベースラインの肺の重症度の全レベルに横断的に、サブハザード比は同様だった[1705]。

［上昇した抗原は、肺疾患の重症度と臨床的に重要な患者の転帰の両方と、高度に相関していた。受診時は、様々な臨床的・ウイルス的因子が血漿抗原レベルと相関ていた。］

（13）消化器症状

☆☆1 月 1 日～4 月 4 日に公刊された COVID-19 の消化器症状に関するレビューでは、35 研究における 6686 人の患者が解析対象となった。29 研究（患者数 6064 人）が診断時に COVID-19 患者の消化器症状を報告していて、消化器系の併存疾患の有病率は 4%だった（0-15；95%CI：2-5；I^2=74%）。消化器症状の有病率は 15%で（10-21；95%CI：2-57；I^2=96%）、嘔気・嘔吐，下痢，食欲不振が 3 つの最も多い症状だった。肝機能障害（12 研究，患者数 1267 人）は 19%の有病率だった（9-32；95%CI：1-53；I^2=96%）。サブグループ解析では、重症 COVID-19 では、非重症例と比較して、腹痛の割合が高く（オッズ比［OR］7.10［95%CI：1.93-26.07］，p=0.003, I^2=74%）、ALT 上昇（1.89［95%CI：1.30-2.76］，p=0.0009, I^2=10%），AST 上昇（3.08［95%CI：2.14-4.42］，p<0.00001, I^2=0%）と、肝機能障害の割合が高かった。COVID-19 の最初の流行が起こった湖北州の患者は、湖北州外

[1705] ACTIV-3/TICO Study Group. The association of baseline plasma SARS-CoV-2 nucleocapsid antigen level and outcomes in patients hospitalized with COVID-19. Ann Intern Med 2022, Aug 30 (online). https://doi.org/10.7326/M22-0924

の患者と比較して、より肝機能障害となり易かった（P<0.0001）。COVID-19 の小児患者も成人患者と同様の消化器症状の有病率だった。10%（3-23；95%CI：4-19；I^2=97%）の患者では呼吸器症状無く、消化器症状だけが認められた。消化器系の症状のある患者は診断が遅かった（標準化平均差異 2.85［95%CI：0.22-5.48］，p=0.030，I^2=73%）。消化器系の症状のある患者は予後が悪い傾向があった（例として ARDS のオッズ比 2.96［95%CI：1.17-7.48］，p=0.02，I^2=0%）[1706]。

◎1 月 18 日～2 月 28 日に PCR 検査で確認された COVID-19 の入院患者 204 例（平均年齢 52.9 歳（SD16），107 人が男性 97 人の女性）の多施設観察研究では、大部分の患者は熱と呼吸器症状で来院したが、103 人（50.5%）に消化器症状があり、食欲不振（81，78.6%），下痢（35，34%），嘔吐（4，3.9%），腹痛（2，1.9%）などだった。消化器に特異的とはいえない食欲不振を除いた場合は 18.6%（38）で、下痢，嘔吐，腹痛などであった。消化器症状のある患者は、無い患者に比べて、発症から入院までの期間が有意に長かった（9.0 日対 7.3 日，p=0.013）。6 例では、消化器症状はあったが、呼吸器症状は無かった。重症度が増すほど、消化器症状はより明かになった。消化器症状のある患者は、無い患者と比較して、肝酵素が高く（ALT につき平均 42.24 U/L（SD 43.83）対 29.53（23.58），p=0.011，AST につき平均 35.12 U/L（SD 26.58）対 27.48（23.98），p=0.032）、単球数が少なく（平均 390/μl（SD 200）対 460（230），p=0.021）、トロンビン時間が長く（平均 13.13 秒（SD 1.88）対 12.53（1.89），p=0.024）、より抗微生物薬の投与を受けていた（76.7%対 61.4%，P-0.018）[1707]。

◎206 例の軽症の COVID-19 患者のうち、48 人は消化器症状だけで、69 人は消化器症状と呼吸器症状の両方があり、89 例は、呼吸器症状だけだった。消化器症状のあった患者の中では 67 人が下痢で、その 19.7%は下痢が初発症状だった。下痢は 1-14 日続き、平均持続期間は 5.4 日（SD 3.1）で、1 日に 4.3 回（2.2）の下痢だった。付随する発熱は、消化器症状のある患者の 62.4%で認められた。消化器症状のある患者が受診したのは、呼吸器症状のある患者より遅かった（16.0 日（7.7）対 11.6 日（5.1），p< 0.001）。また、消化器症状のある患者は、呼吸器症状のある患者と比較して、発症からウイルス消失までの期間が長く（p< 0.001）、便からウイルスが検出され易かった（73.3% vs 14.3%，p= 0.033）[1708]。

[1706] Mao, R., et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 667-678. https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30126-6

[1707] Pan, L., et al. Clinical Characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-seectional, multicenter study. Am J Gastroenterol 2020; 115: 766–773. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620

[1708] Chaoqun, H., et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. Am J Gastroenterol 2020; 115: 916-923. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664

☆23 の掲載された研究と 6 つの掲載前の研究における合計 4805 人の COVID-19 患者（平均［SD］年齢 52.2 歳［14.8］，1598［33.2%］が女性）を解析したレビューでは、7.4%（95%CI : 4.3-12.2）の患者が下痢を、4.6%（2.6-8.0）の患者が嘔気・嘔吐を報告していた。20%（15.3-25.6）の患者に AST 異常値，14.6%（12.8-16.6）の患者に ALT 異常値が認められた。8 つの報告で便の SARS-CoV-2 検査が行われており、40.5%（27.4-55.1）の患者で便中のウイルス RNA の排出が陽性だった [1709]。
［高レベルの不均一性があったが（I^2＝94%）、有意なバイアスではなかった。COVID-19 の患者の 12%に消化器症状が認められると考えられた。］

◎イランの或る高次肝臓病・移植センターにおける 2020 年 2 月 19 日（イランで最初の COVID-19 患者が確認された日）～4 月 30 日の肝臓関連疾患で入院した患者（入院の必要な急性肝炎；肝臓移植レシピントの合併症；消化管出血，原発性腹膜炎，肝腎症候群，肝性脳症，利尿剤抵抗性の腹水などの硬変の合併症）を解析し、入院率を 2019 年 2 月 19 日～4 月 30 日と比較した。2020 年 2 月 19 日～4 月 30 日に肝臓関連疾患で 124 の入院が記録され、患者の平均年齢（SD）は 51.3 歳（14.9），68 人（55%）が女性で 56 人（45%）が男性だった。2019 年の対照期間には肝臓関連疾患で 230 の入院が記録された。研究期間における平均在院日数（SD）は 7.44 日（5.42）であったのに対し、対照期間では 5.32 日（3.37）だった（p<0.001）。COVID-19 流行中に肝硬変で入院した患者の末期肝疾患モデルスコア（Model For End-Stage Liver Disease ［MELD］score）は 17.07（SD 4.05）で、対照期間では 15.18（3.45）だった（p<0.001）。研究期間における肝臓関連疾患での平均入院率（SD）は 1 日当たり 1.74 入院（0.95）だったが、対照期間では 1 日当たり 3.23 入院（1.33）だった（発生率比［IRR］1.85［95%CI : 1.49-2.30］，p<0.001）。COVID-19 流行期の入院率は、消化管出血（IRR 2.50［95%CI : 1.34-4.64］），原発性腹膜炎（1.78［1.02-3.13］），肝性脳症（1.94［1.12-3.38］），肝腎症候群（1.95［1.18-3.23］）に関して、前年の対照期間よりも有意に低かった [1710]。
［患者は入院が避けられない重症の場合だけ入院していたと考えられる。］

◎マサチューセッツ総合病院とハーバード大学の報告では、2020 年 3 月 13 日～4 月 12 日に 141 人の患者（年齢の中央値 57 歳［IQR : 47-70］）が RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染のためにが ICU に入院し、45%が受診時に消化器症状（腹痛，下痢，嘔吐など）

[1709] Parasa, S., et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019. JAMA Netwok Open 2020; 3: e2011335. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11335
[1710] Eshraghian, A., et al. Reduced rate of hospital admissions for liver-related morbidities during the initial COVID-19 outbreak. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 803-804. https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30207-7

が認められた。ICU 入室時の SOFA スコアの中央値は 5（IQR : 4-7.5）で、128 人（91%）が人工呼吸を要した。全部で 104 人（74%）が少なくとも 1 つの消化器合併症を発症した。消化器合併症を肝胆道，運動低下，消化管虚血，その他の 4 つのカテゴリーに分けた。肝胆道合併症の中では、高トランスアミナーゼ血症が最も多かった（67%）。記録された最も高い AST と ALT の中央値は、それぞれ 420.7 U/L，479.0 U/L で、生理学的な値の 7.5 倍，12 倍の上昇だった。ICU 入院中に、4 人（4%）が急性無石胆嚢炎を、1 人（1%）が急性膵炎を発症した。患者の半分が様々な重症度の運動低下に関連した合併症を発症した。消化器合併症のあった患者のほぼ全員で経鼻・経口胃管が必要だった。46%の患者では、胃内の残渣が多く、少なくとも 24 時間は禁食とされ、58 人（56%）が臨床的・放射線学的にイレウスと診断された。重症イレウスの 4 人は、腸管虚血の臨床的・放射線学的所見があり、入院 11，14，15，22 日目に試験開腹のために手術室へ運ばれた。2 人の患者では、近位の腸間膜血管が CT スキャンで明白であるにもかかわらず、腸管全長の半分から 3 分の 2 に及ぶ広範な斑な腸管壊死が認められ、微小血管血栓が疑われた。術中、壊死した腸管は通常の紫から黒色ではなくて、明らかな明るい黄色だった。他の 1 人では明らかな壊死を伴わない回腸末端の虚血が認められた。4 人目の患者では肝虚血と壊死を認め、小腸の腸間膜と反対側に、腸管壁全層性の明らかな壊死を伴わない、同様の黄色の変色が認められた。更に 2 人の患者が入院 6 日目と 14 日目に大腸麻痺性イレウスと診断されたが、臨床的には大腸の偽性腸閉塞症（オジルヴィー症候群）と同様だった。腹部 X 線では盲腸壁の気腫症を伴う著明な大腸拡張症が認められた。試験開腹では、全大腸にわたる斑な壊死部分が目立し、全大腸切除・回腸人工肛門造設術が行われた。切除腸管の病理所見では、急性フィブリン膿性漿膜炎を伴う局部的全層壊死が認められた。全体の 14 日間患者死亡率は 15%だった。腹部手術を要した患者の死亡率は 40%の高さだった [1711]。

☆2020 年 3 月 13 日～5 月 7 日にマサチューセッツ総合病院の 13 の ICU のうち 1 つに入室した RT-PCR 検査で確定した SARS-CoV-2 感染症で挿管された全患者と、傾向スコアを適合させた 2018 年～2019 年の ARDS で入室した患者の消化器症状（高トランスアミナーゼ血症，腸閉塞，オジルビー症候群，腸間膜虚血）を比較する研究では、486 人の ARDS 患者が対象となり、244 人が非 COVID-19 ARDS、242 人が COVID-19 ARDS だった。年齢の中央値は COVID-19 患者が 60.5 歳（IQR : 48-71），非 COVID-19 患者が 62 歳（53-73.5）で、COVIDF-19 患者では男性が 66.5%，非 COVID-19 患者では 54.9%だった。COVID-19 ARDS の患者 92 人と非 COVID-19 患者 92 人の傾向スコアが適合され、非 COVID-19 適合群の ARDS の病因は細菌性肺炎（60%），誤嚥（27%），インフルエンザ（7%），RS ウイルス感染（2%），ニューモシスシス肺炎（2%）だった。COVID-19 患者は、非 COVID-19 患者と比較して、より消化器合併症を起こし易かった（74%対 37%，p<0.001；発生率比 2.33

[1711] Kaafarani, H. M. A., et al. Gastrointestinal complications in critically Ill pateints with COVID-19. Ann Surg 2020; 272: e61-e62. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004004

［95%CI : 1.52-3.63］)。発生率の差は、危篤病態の 3 日目以後により明らかだった。特に、COVID-19 の患者は、より高トランスアミナ―ゼ血症（55%対 27%，p<0.001），重症腸閉塞（48%対 22%，p<0.001），腸虚血（4%対 0%，p=0.04）を多く起こした。COVID-19 で腸虚血を起こした 4 人のうち 3 人は手術を受け、病理所見では、壊死領域の根底にある微少血管のフィブリン血栓が認められた [1712]。
［傾向スコアの適合は、人口統計（年齢，性，BMI，喫煙状況など），併存疾患（慢性肺/腎疾患，うっ血性心不全，冠動脈疾患，高血圧，糖尿病など），ICU 入院時の疾患重症度（連続臓器不全スコア）で補正された。］

（14）嗅覚・味覚
☆軽症の PCR 検査陽性 COVOD-19 患者 204 人（年齢の中央値 56 歳、女性 52.0%）を対象とするイタリアの調査で、嗅覚・味覚の変化は 64.4%（130/202）の患者で認められ、SNOT-22 のスコアの中央値は 4（IQR 3-5）で 23.8%が 5 だった。130 人のうち、34.6%（45）が鼻閉感を訴え、疲労（68.3%）、乾性・湿性咳（60.4%）、発熱（55.5%）の頻度が高かった。全患者に関して、嗅覚・味覚の異常が他症状より先に起こった患者が 11.9%（24/202）、他症状と同時が 22.8%（46/204）、他症状の後が 26.7%（54/202）だった。嗅覚・味覚が唯一の症状だった患者は 3.0%（6/202）だった。嗅覚・味覚障害は、女性において、男性よりも有意に多かった（72.4%対 55.7%）[1713]。
［SNOT-22 のグレードは、none (0)、very mild (1)、mild or slight (2)、moderate (3)、severe (4)、as bad as it can (5)］

◎オミクロン変異株の出現の前は、嗅覚と味覚の機能障害は軽症の COVID-19 での最も多く報告される症状だった。その上、嗅覚と味覚の機能障害は長期 COVID-19 の多い症状で、SARS-CoV-2 感染後 1 年で 7%の患者は機能的に無嗅である。高い COVID-19 の症例率を前提とすると、これらの症状の長期の持続を推計することが重要である。上の研究と同じ患者において、2 年目の嗅覚または味覚の有病率と回復率を推計したイタリアのコホート研究では、トレビーソ総合病院で連続して調べられた 18 歳以上の成人が、仮に 2020 年 3 月 19 日～3 月 22 日に WHO の推奨に従ったスワブの RT-PCR 検査で陽性となり、家庭における管理に適していると考えられれば対象となった。疾患の急性期の間の評価後、同じ患者に 4 週間，8 週間，6 ヶ月，2 年後に再接触した。続くインタビューでは、同じ質問が再実施さ

[1712] El Moheb, M., et al., Gastrointestinal complications in critically ill patients with and without COVID-19. JAMA 2020; 324: 1899-1901. https://doi.org/10.1001/jama.2020.19400
[1713] Spinato, G., et al. Alternations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV infection. JAMA 2020; 323: 2089-2090. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6771

れた。202 人がベースラン調査を終え、174 人（86.1%）が経過観察インタビューに応答した。3 人の患者は記録された SARS-CoV-2 の再感染のために除外され、3 人の患者は再感染を示唆する嗅覚と味覚の機能障害の遅発生（>3 ヶ月）のために除外され、168 人の患者（年齢の中央値［範囲］55 歳［20-89］，90 人［53.6%］が女性）が評価対象となった。それらのうち、108 人（64.3%［95%CI：56.5-71.5］），64 人（38.1%［30.7-45.9］），29 人（17.3%［11.9-23.8］），27 人（16.1%［10.9-22.5］），14 人（8.3%［4.6-13.6］）が、それぞれ、ベースライン，4 週目，8 週目，6 ヶ月目，2 年目で変化した嗅覚または味覚を報告した。変化した嗅覚と味覚は。11 人の患者では、SARS-CoV-2 感染のスワブ検査は未だ陽性の時に、4 週目の経過観察で初めて報告された。4 週以内の COVID-19 の発症に関連した嗅覚または味覚の機能障害のある 119 人の患者の中で、105 人（88.2%［81.0-93.4］）は 2 年目において完全な寛解を報告し、11 人（9,.2%［4.7-15.9］）は重症度の低下を報告し、3 人（2.5%［0.5-7.2］）は症状は変わらないか悪化したと報告した。遅い回復（>発症後 6 ヶ月）は 13 人（10.9%［5.9-18.0］）の患者で報告された。2 年の経過観察時に、最も頻繁な非化学感受性の症状は疲労（n=31，18.5%［12.9-25.2］）で、次いで息切れ（n=18，10.7%［6.5-16.4］）だった。全体で、2 年目の経過観察で少なくとも 1 つの症状の持続は、47 人（28.0%［21.3-35.4］）の患者で報告された [1714]。

☆5 月 19 日の時点で、320 万人の英国の COVID 用アプリ利用者の中で、76,260 人が SARS-CoV-2 の検査を受け、症状を報告した。13,863 人の陽性者のうち、熱と咳は 71.5%に認められており、熱と咳を報告する人の隔離とスクリーニングでは、約 30%の陽性例の見落としが発生すると考えられた。嗅覚と味覚の消失は、合計で陽性者の 64.5%で報告されており、陽性者の 15.9%は、熱と咳を報告していないが、嗅覚と味覚の消失を報告していた。嗅覚と味覚の消失が最初の症状なのは、動き回り病気を広める可能性のある若者や働く人に多かった。熱，咳，熱または咳，嗅覚・味覚の消失の感受性，特異性，陽性予測率，陰性予測率を SARS-CoV-2 検査を受けたアプリ利用者 76,260 人（13,863 人の陽性者と 62,397 人の陰性者）で測定してみると、嗅覚・味覚消失の予測性は、熱と持続性の咳よりも高かった。また、無嗅覚症状の持続期間の中央値は 5 日で、熱は 2 日だった [1715]。
［嗅覚・味覚の消失を、COVID-19 の症状に加えることは、非常に重要である。］

◎3 月 19 日ミラノの病院で 59 人の COVID-19 患者に質問した研究では、20 人（33.9%）が少なくとも味覚か嗅覚の異常を訴え、11 人（18.6%）は両方だった。12 人（20.3%）は入院前に、8 人（13.5%）は入院中に症状が出た。味覚の変化はより頻繁に（91%）入院前に

[1714] Boscolo-Rizzo, P., et al. Two-year prevalence and recovery rate of altered sense of smell or taste in patients with mildly symptomatic COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2022; Aug 4 (online). https://doi.org/10.1001/jamaoto.2022.1983
[1715] Menni, C., et al. Quantifying additional COVID-19 symptoms will save lives. Lancet 2020; 395: E107-E108. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31281-2

認められ、一方、入院後は味覚と嗅覚の変化は同様の頻度だった。女性は、男性より頻繁に嗅覚・味覚異常を訴えた（10/19［52.6%］対 10/40［25%］; p=0.036）。嗅覚・味覚障害の少なくとも一方のある患者は、両方無い患者よりも若かった（年齢の中央値 56 歳［IQR：47-60］対 66 歳［52-77］，p=0.035）[1716]。

◎3 月 5 日～3 月 23 日に COVID-19 と診断され、イタリアの 1 病院に入院した 204 人（110［53.9%］が男性，平均年齢［SD］52.6 歳［14.4］）の患者を対象とした後ろ向き電話調査では、イタリア副鼻腔結果検査 22（I-SNOT-22）の中央値は 21（0-73）だった。I-SNOT-22 では、116 人の患者（56.9%）が味覚・嗅覚の低下を、113 人の患者（55.4%）が味覚の低下を（スコア中央値 5［2-5］）、85 人の患者（41.7%）が嗅覚の低下を認めた（スコア中央値 5［1-5］）。82 人の患者（41.7%）は、両方を報告した。味覚の重度の低下は 81 人の患者で（39.7%）、嗅覚の重度の低下は 72 人の患者（35.3%）の患者で認めた。重度の味覚低下のうち 12 人（14.8%）、重度の嗅覚低下のうち 12 人（16.7%）だけが重度の鼻閉塞を報告した。重度の味覚と嗅覚の低下は、女性の方が男性より多く（オッズ比 3.16［95%CI：1.76-5.67］対 2.58［1.43-4.65］）、若い患者の方が中年患者より多かった（影響サイズ 0.85［0.55-1.15］対 0.50［0.21-0.78］）。喫煙習慣と重度の味覚消失（オッズ比 0.95［0.53-1.71］）及び重度の嗅覚消失（0.65［0.35-1.21］）との間で有意な相関は認められなかった[1717]。
［味覚・嗅覚のスコアは 0-5 で、0 が問題無し、5 は最悪。］

☆スイスでは、SARS-CoV-2 感染による重症急性呼吸器症候群の患者の剖検で認められた 2 例の嗅神経症が報告された（1 人は嗅覚障害があり、他方は不明）。1 例目は 70 歳男性で、冠動脈疾患と動脈性高血圧のある腎移植レシピエントで、COVID-19 肺炎による呼吸不全となり人工呼吸器を要した。ヒドロキシクロロキン（総量 1600 mg）で治療されたが入院後 8 日目に死亡した。2 例目は重症肺高血圧と診断されていた患者で、熱，咳，呼吸困難の増悪，味覚・嗅覚障害で受診した（SARS-CoV-2 検査陽性）。同様に、ヒドロキシクロロキン（総量 1600 mg）で治療されたが、侵襲的治療を拒み、入院後 6 日目に死亡した。両患者の死後の嗅上皮の組織学的解析では、粘膜固有層における顕著な白血球の浸潤と粘膜の部分的な萎縮が認められた。CD20 陽性の B リンパ球より、CD3 陽性の T 細胞の方が僅かに多かった。粘膜固有層の嗅神経繊維はミエリンの基本タンパクが陰性であったが、免疫組織化学では CD68 が陽性に染まる、いわゆる消化槽（digestion chambers）となっており、軸索の損傷が示唆された。散在する CD45 陽性白血球は炎症性神経症と合致していて、浸潤は CD4 陽性と CD8 陽性の両方の T リンパ球から成っていた。両患者で、嗅索に孤立し

[1716] Giacomelli, A., et al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. Clin Infest Dis 2020; 71: 889-890. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330
[1717] Mercante, G., et al. Prevalence of taste and smell dysfunction in coronavirus disease 2019. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 146: 723-728. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.1155

た CD45 陽性の浸潤は少なく、嗅条は目立たなかった。両患者の脳は、主として基底神経節の傍血管白血球浸潤と血管内微小血栓が認められた [1718]。

☆嗅覚を失う無嗅症は、COVID-19 に多い、しばしば単一の症状である。嗅覚障害に至る病原的事象の発祥と連鎖は明らかになっていない。欧米の研究者は、病理解剖において内視鏡的に呼吸器上皮と嗅上皮の粘膜及び全嗅球を採取するベッドサイドでの外科的手技を開発した。85 人のコホートは SATS-CoV-2 感染後数日で死亡した COVID-19 患者を含んでいて、未だに複製しているウイルスを捉えることが出来た。呼吸器粘膜では鞭毛細胞が、嗅粘膜では支持細胞（非神経）が主要な標的の細胞種だった。嗅神経への感染の根拠は認めず、嗅球の実質にも感染していなかった [1719]。
［SARS-CoV-2 は神経向性ウイルスではないと考えられた。支持細胞からの補助が一時的に不十分になるために、COVID-19 で一時的に嗅覚障害が起こると考えた。嗅覚神経は、感染しなくても影響をうけることになると考えられた。］

◎ロンドンの 4 つの病院の 262 人の医療従事者（59%が女性，58%が 40 歳未満，6%が 60 歳を超える）から 4 月 17 日～23 日に嗅覚消失について報告を受けた研究では、73 人（28%）が SARS-CoV-2 の PCR 検査を受けたことがあり、そのうち 56 人が陽性だった。262 人のうち 168 人（64%）が最近 2 ヵ月の嗅覚・味覚の消失を報告し、94 人（48%）が軽症，93 人（48%）が中等症，7 人（4%）が重症の症状を報告した。嗅覚・味覚の消失と COVID-19 は強く相関した。嗅覚・味覚を消失した参加者は、そうでなかった参加者より、有意に SARS-CoV-2 陽性となる可能性が高かった（オッズ比 4.9［95%CI：1.4-17.1］，p=0.01）。97 人の参加者は 5 月 22 日～27 日の経過観察調査を受け、45 人（46%）は完全に嗅覚・味覚は回復したと、41 人（42%）は部分的に回復したと、7 人（7%）は回復していないと（4 人は不明）報告した。97 人のうち 71 人（73%）は通常通りに働き続けていた [1720]。
［医療従事者の参加者の約 3 分の 2 が最近 2 ヵ月に SARS-CoV-2 を強く示唆する嗅覚・味覚の消失を報告したが、一般的な嗅覚・味覚の消失の発生率は 1.4～15.3%と報告されている。］

◎検査で確認された COVID-19 患者の嗅覚異常の、その後の経過に関するフランスの研究では、COVID-19 発症時に 7 日を超える急性嗅覚障害のあった 97 人（67 人が女性，平均

[1718] Kirschenbaum, D., et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. Lancet 2020; 396: 166. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31525-7
[1719] Khan, M., et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosa but spares the olfactory bulb. Cell 2021; 184: 5932-5949.E15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.027
[1720] Lechner, M., et al. Anosmia and hyposmia in health-care workers with undiagnosed SARS-CoV-2 infection. Lancet Microbe 2020; 1: e150. https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30096-3

［SD］年齢 38.8 歳［11.5］）を対象とした。これらの患者のうち、51 人（52.6%）は主観的及び客観的嗅覚検査の両方を受けていて、46 人（47.4%）は主観的審査だけを受けていた。4 ヶ月目での主観的審査後、51 人の患者のうち 23 人（45.1%）は嗅覚の完全回復を、27 人（52.9%）は部分的な回復を報告し、1 人（2.0%）は回復しないと報告した。精神物理学検査では、51 人の患者のうち 43 人（84.3%）は客観的には嗅覚正常で、それには部分的に回復しているだけだと自己報告した 27 人中 19 人（70.0%）を含んでいた（正常な嗅覚に回復していると自己報告した全患者が客観的検査で確認された）。主観的かつ客観的な持続的嗅覚障害のある残りの 8 人の患者（15.7%）は、8 ヶ月目で経過観察され、更に、6 人の患者が客観的検査で嗅覚正常となった。8 ヶ月の時点で、客観的な嗅覚審査では 51 人中 49 人（96.1%）の完全な回復が確認された。2 人の患者は 1 年後でも嗅覚が低下していて、異常が持続していた（1 人は嗅覚閾値の異常，1 人は間違った同定を起こす嗅覚錯誤）。主観的検査だけを行なった患者では、46 人のうち 13 人の患者（28.2%）は 4 ヶ月目で満足できる回復を報告し（7 人は完全な 6 人は部分的な回復）、残りの 33 人（71.7%）も 12 ヶ月目までには満足できる回復を報告した（32 人が完全な 14 人が部分的な回復）[1721]。

○慶應義塾大学の 57 人の無症状及び軽症 COVID-19 患者についての研究では、嗅覚・味覚障害（OTDs）のあった患者は、OTDs の無かった患者と比較して、PCR 検査で低いサイクル閾値で、PCR 検査が陰性化するまで長い時間を要していて、OTDs と高ウイルス負荷の関係が示唆された [1722]。

☆異なる SARS-CoV-2 変異株の波の間の軽症 COVID-19 の患者の後ろ向き解析を行い、自己報告嗅覚異常の発生率を調べたブラジルの研究では、定量的 RT-PCR によって SARS-CoV-2 感染が確認された人が、2020 年 3 月 16 日～2022 年 3 月 28 日にリオ・デ・ジャネイロ連邦大学の COVID-19 診断センターで登録された。参加者は 18 歳以上で診断のための検体採取時には軽症を呈していた。臨床的・人口統計学的データは専門家によって運用されている COVID-19 のためのブラジル国家医療システム質問票を通じて得られた。参加者は、「貴方は発症の日から嗅覚消失を経験しましたか？」の質問に「はい」または「いいえ」を答えることが出来た。ウイルス系統が、リオ・デ・ジャネイロ州の各ゲノム調査データを用い、各参加者に帰せられた。系統は、その時期に診断された人の 90%を超えて検出されていれば、支配的と考えた。参加者は、リオ・デ・ジャネイロで元の系統（B.1.1.28 及び B.1.1.33）が流行していた 2020 年 3 月 16 日～12 月 22 日，ガンマが流行していた 2021 年

[1721] Renaud, M., et al. Clinical outcomes for patients with anosmia 1 year after COVID-19 diagnosis. JAMA Netw Open, 2121; 4: e2115352. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.15352

[1722] Nakagawara, K., et al. Acute onset olfactory/taste disorders are associated with a high viral burden in mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Int J Infect Dis 2020; 99: 19-22. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.034

3 月 1 日～6 月 30 日，デルタが流行していた 2021 年 8 月 2 日～11 月 10 日，オミクロンが流行していた 2022 年 1 月 4 日～3 月 28 日に募集された。研究は、2 つ以上の系統が同時に高い頻度で流行していた時期に診断された人を対象としていなかった。相関解析は、ロジスティック回帰モデルを用い、元の系統の期間を参照群として行った。年齢，性，ウイルス量，発症後の時間，高血圧，糖尿病，喫煙状態は可能性ある交絡因子として評価された。COVID-19 ワクチンが利用可能であった時（2021 年 2 月以後）に診断された人だけを対象として、ロジスティック回帰モデルの付加的な変量としてワクチン接種状態を加え、感受性解析も行われた。元の系統の期間にはワクチンが利用可能ではなかったため、ガンマ期間を参照群として用いた。コホートの軽症 COVID-19 の 6053 人の参加者のうち、2650 人が嗅覚障害を報告し、3403 人は、この症状を報告しなかった。嗅覚障害は元の系統の期間に診断された 4227 人の参加者のうち 2223 人によって報告された（52.6%［95%CI：51.1-54.1］）。発生率はガンマの期間中 27.5%（24.3-30.8）に低下し、デルタの期間中 42.1%（37.4-47.0），オミクロンの期間中 5.8%（4.4-8.5）だった。嗅覚障害のオッズは、元の系統の期間と比較して、ガンマ（補正オッズ比［OR］0.48［95%CI：0.39-0.59］，p<0.001），オミクロン（0.07［0.05-0.10］，p<0.001）の期間に感染した人では低かった。デルタの期間には相関は認められなかった（補正 OR 0.90［95%CI：0.71-1.15］，p=0.41）。感受性解析では、ワクチン接種状態についての付加的補正後、オミクロン期間において、ガンマ期間に対して、嗅覚障害の補正 OR は 0.09（0.06-0.15，p<0.001）だった [1723]。

☆☆COVID-19 患者の嗅覚と味覚の回復率，嗅覚と味覚の持続する機能障害の割合，嗅覚と味覚の回復と関連した予後因子を明らかにするための統合的レビューとメタ解析では、2021 年 10 月 3 日までデータを検索し、2 人の盲目化された審査員が COVID-19 に関連した嗅覚と味覚の機能障害のある 18 歳以上の成人の観察研究を選択した。事象までの時間の曲線のある記述的予後の研究と全ての予後因子の予後関連研究が対象となった。2 人の審査員がデータを抽出し、研究のバイアスを評価し、報告ガイドラインに従って科学的根拠の質を評価した。繰り返しの数字的アルゴリズムを用い、事象までの時間の個々の患者のデータ（IPD）が再構築されてプールされ、生存していたままの参加者についての 30 日毎の回復率を伴う、分布を特定しない（distribution-free）要約生存率曲線を回復した。持続する嗅覚と味覚の機能障害の割合を推計するため、プラトー化した生存率曲線の Weibull 非混合治癒モデルの治癒部分を log 変換して 2 段階のメタ解析においてプールした。従来の集合データを用いたメタ解析を行い、回復の予後因子の非補正相関を探索した。主要評価項目は持続する嗅覚または味覚障害のある患者の割合だった。副次的評価項目は嗅覚及び味覚の回復と相関している予後変量のオッズ比だった。4180 記録からの 18 の研究（3699 人の患

[1723] Cardoso, C. C., et al. Olfactory dysfunction in patients with mild COVID-19 during Gamma, Delta and Omicron waves in Rio de Janeiro, Brazil. JAMA 2022; 328: 582-883. https://doi.org/10.1001/jama.2022.11006

者）が対象となり、IPD メタ解析を再構築した。バイアスのリスクは低～中等度だった。結論は 4 つの高リスク研究を除外した後も変わらないままだった。科学的根拠の質は中等～高度だった。パラメトリックな治癒モデルに基づくと、持続的な自己報告の嗅覚及び味覚の機能障害は、それぞれ 5.6%（95%CI：2.7-11.0，I^2=70%，τ^2＝0.756，95%予測区間：0.7%-33.5%）及び 4.4%（1.2 -14.6，I^2=67%，τ^2＝0.648，95%予測区間：0.0%-49.0%）の患者で起こっていると推計された。感受性分析では、これらが過小評価であり得ることが示唆された。30 日目，60 日目，90 日目，180 日目において、それぞれ、74.1%（95%CI：64.0-81.3），85.8%（77.6-90.9），90.0%（83.3-94.0），95.7%（89.5-98.3）の患者が嗅覚を回復し（I^2=0.0-77.2%，τ^2＝0.006-0.050）、78.8%（70.5-84.7），87.7%（82.0-91.6），90.3%（83.5-94.3），98.0%（92.2-100.0）の患者が味覚を回復した（I^2=0.0-72.1%，τ^2＝0.000-0.015）。女性は男性より嗅覚（オッズ比 0.52［95%CI：0.37-0.72］，7 研究，I^2=20%，τ^2＝0.0224）と味覚（0.31［0.13-0.72］，7 研究，I^2=78%，τ^2＝0.5121）が回復し難く、また、最初の機能障害の重症度が大きい患者（0.48［0.31-0.73］，5 研究，I^2=10%，τ^2<0.001）または鼻詰まりの症状があった患者（0.42［0.18-0.97］，3 研究，I^2=0%，τ^2<0.001）は嗅覚が回復し難かった[1724]。

［COVID-19 の患者のかなりの割合が長く持続する嗅覚または味覚の変化を起こしている。このことは長期 COVID の負荷に貢献していると考えられる。］

（15）眼症状，眼科診療

◎中国の COVID-19 と診断された 38 人を対象とする研究で、鼻腔咽頭拭い液の PCR 検査で陽性だった 28 名（73.7%）のうち、2 人（5.2%）は、結膜の検体でも PCR 検査陽性だった。38 人のうち 12 人（31.6%［95CI：17.5-48.7］）に、結膜充血，結膜浮腫，流涙症，分泌物増加など、結膜炎と整合的な眼徴候があった。単変量解析では、眼症状の有る患者は、無い患者と比較して、白血球数と好中球数が多く、プロカルシトニン，CRP，LDH の値が高い傾向があった。眼症状のあった 12 人のうち、11 人（91.7%［95%：61.5-99.8］）は PCR 検査で鼻腔咽頭拭い液が陽性で、その中の 2 人は、結膜検体も陽性だった[1725]。

○30 歳男性の COVID-19 確定患者で、発症後 13 日目に両側の急性濾胞性結膜炎を認め、結膜からの検体の PCR 検査（サイクル閾値 31）でウイルス RNA が存在していた。結膜検

[1724] Tan, B. K. J, et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. BMJ 2022; 378: e069503. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069503

[1725] Wu, P., et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol 2020; 138: 575-578. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291

体は、発症後 14 日目、17 日目も SARS- CoV-2 陽性で、19 日目に陰性となった [1726]。

○中国の COVID-19 の既往のある 64 歳女性の結膜，線維柱帯，虹彩の細胞内に、SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド・タンパクの抗原が認められた [1727]。

◎12 人の COVID-19 成人患者（男女 6 名ずつ，25-69 歳，発症後 11-33 日）の網膜と光干渉断層法（OCT）での所見の検討では、12 人全員で神経節細胞と内側網状層、特に両目の乳頭黄斑束に、過反射性部位が認められた。OCT アンギオと神経節複合体分析では正常だった。4 人の患者では、眼底検査，カラー眼底写真，無赤（red-free）イメージで、僅かな脱脂綿状の点と網膜アーケードの微小出血が認められた。全員の視力と瞳孔反射は正常で、眼球内炎症の所見も無かった [1728]。
［患者は発症後 11～33 日目で、重症例は無かった。］

◎武漢の 2020 年 1 月 26 日～3 月 18 日の COVID-19 確定例の 216 人小児の眼症状の研究では、134 人（62%）が男児で、年齢の中央値は 7.25 歳（2.6-11.6［IQR：2.6-11.6 ］）だった。暴露履歴では、193 人（89.4%）の小児は COVID-19 の確定例（173［80.1%］）または疑い例（20［9.3%］）の家族が居た。有症状の患児で最も頻繁な症状は熱（81［37.5%］）と咳（79［36.6%］）だった。216 人のうち、93 人（43.1%）は全身性または呼吸器の症状が無かった。軽症（101［46.8%］）と中等症（115［53.2%］）の全患児で死亡は無かった。49 人（22.7%）で様々な眼症状があり、そのうち 9 人では眼症状が COVID-19 の最初の症状だった。多い症状は結膜分泌（27［55.1%］），目の痒み（eye rubbing）（19［38.8%］），結膜充血（5［10.2%］）だった。全身症状（29.3%対 14.0%；差 15.3%［95%CI：9.8-20.7］；p=0.008）または咳（31.6%対 17.5%；14.1%［8.0-20.3］；P=0.02）のある患児では眼症状が出る蓋然性が高かった。眼症状は典型的には軽症で、回復・改善した [1729]。

◎ワシントン大学では、ヒトの角膜におけるジカウイルス（ZIKA），単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1），SARS-CoV-2 感染の免疫を介した調節を研究した。ZIKA はマウスにおいて、角膜移植片を通じて感染することが出来た。しかし、ヒト角膜移植片では ZIKA は効率

[1726] Chen, L., et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br J Ophthalmol 2020; 104: 748-751. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304
[1727] Yan, Y., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleocapsid protrein in the ocular tissue of a patient previously infected with coronavirus disease 2019. JAMA Ophthalmol 2020; 138: 1201-1204. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.3962
[1728] Marinho, P. M., et al. Rentinal findings in patients with COVID-19. Lancet 2020; 395: 1610. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31014-x
[1729] Ma, N., et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of children with laboratory-confirmed COVID0-19 in Wuhan, China. JAMA Ophthalmol 2020; 138: 1079-1086. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.3690

的に複製出来ず、SARS-CoV-2 は全く複製出来なかった。さらに、3 型インターフェロン（IFN-λ）とその受容体（IFNλR1）が角膜上皮では発現していることを明らかにした。ヒト角膜移植片を IFN-λ で治療したり、マウスを IFN-λ 点眼で治療したりすると、抗ウイルス性インターフェロン刺激遺伝子が上方制御された。ヒト角膜移植片では、IFN-λR1 の阻止は ZIKA と HSV-1 の複製を増強したが、SARS-CoV-2 の複製は増強しなかった [1730]。
［角膜における IFN-λR1 の抗ウイルス性の役割に加え、ヒト角膜上皮における SARS-CoV-2 受容体である ACE2 の発現にもかかわらず、ヒト角膜には SARS-CoV-2 感染しないと考えられた。］

◎中国の 10 の小学校での 6 歳～13 歳の 123,535 人の小児を対象とした学校での眼のフォトスクリーニングを用いた 6 年連続の（2015 年～2020 年）前向き領域横断研究では、64335 人（52.1%）が男児だった。全部で 194,904 の検査結果（389,808 眼）が解析対象となった。2020 年の学校でのフォトスクリーニングで、過去の年（2015 年～2019 年）と比較して、実質的な近視への移行（概ね-0.3 diopters［D］）が、6 歳（-0.32 D），7 歳（-0.28 D），8 歳（-0.29 D）の若い小児で認められた。2020 年のフォトスクリーニングにおける近視の割合は、2015 年～2019 年の最も高い割合よりも、6 歳（21.5%対 5.7%），7 歳（26.2%対 16.2%），8 歳（32.7%対 27.7%）で高かった。2020 年と過去の年の間で、9 歳～13 歳における球面等価屈折と近視の割合の違いは、小さかった [1731]。
［2020 年の学校でのフォトスクリーニングによれば、COVID-19 パンデミック中の家庭内束縛は、6 歳～8 歳の小児の有意な近視への移行と相関していた。ただし、この相関の解釈には非調節麻痺下屈折の使用や、角膜矯正の既往や眼の生態データの欠如などの様々な限界があり、注意が必要である。若い小児が近視の進行の非常に重要な時期であることを考えると、若い小児の屈折状態は年長の小児より環境に感受性が高い可能性がある。］

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

[1730] Miner, J. J., et al. HSV-1 and Zika virus but not SARS-CoV-2 replicate in the human cornea and are restricted by corneal type III interferon. Cell Rep 2020; 33: 108339. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108339
[1731] Wang, J., et al. Progression of myopia in school-aged children after COVID-19 home confinement. JAMA Ophthalmol 2021; 139: 293-300. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.6239

かった[1732]。

○3 人の若い患者（14 歳 2 人と 18 歳，2 人は無症状）の肢端部の皮膚病変の報告では、特に肢趾の背側の紅斑から菫色の斑点で始まり、徐々に紫の病変になり、水膨状及び潰瘍性壊死状の病変となって、最後は完全に正常に戻っていた。一部の病変では痛みや痒みを伴っていた[1733]。

◎4 月 9 日～17 日に SARS-CoV-2 感染の疑いでニース大学病院を受診した霜焼け様の皮膚病変のある 40 人（21 人［53%］が女性）を対象とした後ろ向きコホート研究では、多くの患者は若く、年齢の中央値は 22 歳（12-67；IQR 15-28）だった。26 人（65%）は SARS-CoV-2 RNA の RT-PCR 検査を行い、全員に SARS-CoV-2 特異的 IgA，IgM，IgG 抗体検査を行った。25 人（63%）は診察時無症状で、残りの患者は COVID-19 の軽度の症状があった。24 人（60%）は COVID-19 患者か疑い例に接触があった。しかし、受診時には PCR 検査は全て陰性で、過去 3 日間の熱や上下気道の症状を報告していなかった。COVID-19 の抗体検査は 12 人（30%）で陽性で、7 人は IgA 抗体だけ，3 人は IgG 抗体だけ、1 人は IgM 抗体と IgG 抗体，1 人は IgA 抗体と IgG 抗体が有った。この数値は、当該地域の一般的な抗体保有率（3.4%）よりも実質的に高かった[1734]。
［霜焼け様の皮膚病変は若い患者の軽症・中等症の COVID-19 に関連しているが、受診時には PCR 検査が陰性になることが多い。］

☆4 月 3 日～4 月 16 日にスペイン中の皮膚科医に、COVID-19 確定または疑い患者で、2 週間以内に発症した発疹のある全患者を登録するよう依頼し、全国規模での前向き研究が行われ、集められた 429 例から、非 COVID-19 症例等を除外して、375 人の患者が解析対象となった。コンセンサスによって、5 つの臨床的パターンを見出し、後にこれらのパターンと患者の人口統計，疾患の症状とのタイミング，重症度，予後との関係を解析した。病変は、水疱・膿疱を伴う肢端部の発赤（霜焼け様病変）19%，他の水疱性発疹 9%，蕁麻疹様病変 19%，丘疹性発疹 47%，網状皮斑または壊死 6%に分けることが出来た。水疱性発疹は、疾患経過の早期に顕れた（15%は他の症状の前）。霜焼け様病変は、頻繁に COVID-19 の進行の後期に顕れたが（59%が他の症状の後）、他の病変は COVID-19 の他の症状と共に顕れる傾向があった。COVID-19 の重症度は、霜焼け様病変で最も軽症で、後ろの分類になるにしたがって重症度が増した。確定した COVID-19 症例と疑い症例では、臨床症状や疫

[1732] Recalcati, S., et al. Cutaneous manifestations in COVID-19：a first perspective. J Eur Acad Dermol Venereol 2020; 34: e212-e213. https://doi.org/10.1111/jdv.16387
[1733] Guarneri, C., et al. Silent COVID-19: what your skin can reveal. Lancet Infect Dis 2021; 21: 24-25. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30402-3
[1734] Hubiche, T., et al. Negative SARS-CoV-2 PCR in patients with chilblain-like lesions. Lancet Infect Dis 2021; 21: 315-316. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30518-1

学的所見においては、類似した結果だった。別の診断も検討したが、最も特異的なパターン（霜焼け様パターンと水疱性発疹）は、別の診断とは考え難かった[1735]。

◎3 月 5 日～4 月 15 日にスペインで皮膚症状のために診療所を受診した 132 人の外来患者を対象とした後ろ向き研究では、平均年齢は 19.9 歳（1-56 歳）で、54 人（40.9%）が COVID-19 患者への近密な接触者，28 人（21.1%）が医療従事者との近密な接触者，19 人（14.4%）が臨床的に COVID-19 と診断されていた。どの患者も COVID-19 肺炎の所見は無く、投薬も受けていなかった。COVID-19 の症状は、皮膚病変より前に 16 人の患者で始まり、発症からの平均期間は 9.2 日（3-30 日）で、3 人の皮膚病変は同時に始まっていた。皮膚病変の平均持続期間は 8.7 日（2-24 日）だった。11 人の患者で、皮膚病変出現後に鼻腔咽頭検体で SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査が行われ、2 人（18.1%）が陽性だった。抗体検査は行われなかった。皮膚病変には 2 つの異なるパターンがあり、重複する場合もあった。霜焼け様パターンは、95 人（72.0%）の患者で顕れ、赤色から紫色の斑，プラーク，結節の特徴があり、通常、足趾や指の遠位部にあった。多形紅斑様パターンは 37 人（28.0%）の患者で顕れ、丸い紅斑様の癒合し易い斑や水疱の特徴がった。古典的な多形紅斑と比べると、個々の病変は小さく（直径＜1 cm）、通常、典型的な標的様部位には顕れず、拡がらない傾向があった。37 人のうち 2 人（5.4%）だけが、腕や膝や耳などの身体の他の部位に顕れた[1736]。
［COVID-19 の症状と皮膚症状の間の潜在期間と鼻腔咽頭検体の低い陽性率を考慮すると、皮膚病変は SARS-CoV-2 感染症の遅い症状である可能性がある。］

☆COVID-19 流行時に、イタリアにおいて、数百の皮膚科や小児科医から SNS や e-mail で霜焼け様病変に関する情報を集めているが、5 日間で 63 人の患者の情報が集まった。性差は無く（57.4%が女性，47.6%が男性）、年齢の中央値は 14 歳（IQR：12-16）で、多くは肢だけの病変で（85.7%）、肢と手の両方が 7%、手だけが 6%だった。54 例で写真がアップロードされたが、31/54 は、紅斑性の浮腫状病変で、23/54 は水膨れ病変だった。痛みと痒みは等しく認められ（27%対 27%）、痛みと痒みの両方が 20.6%の患者で認められた。無症状の病変は 25.4%だった。発症から臨床診断までの期間の中央値は 10 日（IQR：6-15）だった。診断時、ほとんどの患者は活動中の病変を顕していて、病変の全体の持続期間を確立することが出来なかった。多くの病変（79.4%）は経過観察中に安定していて、14.3%が再興性で、6.3%だけが一時的で直ぐに消失した。ほとんどの患者では、他の皮膚病変は無かっ

[1735] Galván Cases, C., et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol 2020; 183: 71-77. https://doi.org/10.1111/bjd.19163
[1736] Fernandez-Nieto, D., et al. Characteristics of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during COVID-19 outbreak. J Am Acad Dermatol 2020; 83: e61-e63. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.093

た。皮膚病変以外では、消化器症状が最も多く（11.1%；持続期間の中央値 7 日［IQR：1-9 ］)、次いで呼吸器症状（7.9%；持続期間の中央値 7 日［IQR：3-10 ］)，咳（4.8%；持続期間の中央値 4 日［IQR：3-8］）だった。多くの場合、全身性の症状が皮膚病変に先行した。実施の困難性から、COVID-19 の状態に関する情報は限られ、口腔呼吸器検体の検査は 11 例（17.5%）で行われ、2 例（3.2%）で陽性だった。抗体検査は 6 例（9.5%）で実施可能で、口腔呼吸器検体の検査で陽性だった 2 例で陽性だった。COVID-19 確定例との同居者は 2 人で、非確定例とでは 8 人だった。他の感染症の検査は 10 例（15.9%）だけで行われ、マイコプラズマ肺炎が 1 例で陽性だった。6 人で自己免疫疾患の既往があり（1 人では抗核抗体陽性)、家族性または孤発性の凝固障害は 4 人で認められた。他の併存症の情報は 3 例（ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群，末梢性神経障害，薬剤アレルギー）を除いて無関係だった [1737]。

［患者の典型例は、他は健康な青年で、皮膚病変に先立つ一般的症状があった。痛み或いは痒みを伴う長期間の安定した病変が、多くの場合足趾や足底に現れ、(i) 紅斑性の浮腫状のパターンと、(ii) 水泡性のパターンの 2 つのパターンがある。これらの病変は、霜焼けにとても良く似ているが、寒冷への暴露や、同様の症状の既往が無いので、霜焼け様病変と定義される。霜焼けは、1 次的には低温に暴露されて起こるが、2 次的には自己免疫疾患，血液疾患，稀にウイルス感染症などの重症疾患に随伴する。本研究では自己免疫疾患の関与は無く、他の病原体の感染症も考え難い。鼻腔咽頭検体での COVID-19 陽性患者は少なかったものの、霜焼け様病変が COVID-19 に関連していると考えるのは論理的である。］

◎4 月 10 日～17 日にブリュッセルの第 3 次医療機関で行われた、最近発生した霜焼け症状の患者 31 名の研究では、31 名の患者は概ね健康で、ほとんどが 10 代か青年で、19 人が女性だった。皮膚生検検体の組織病理では（22 人)、霜焼けの診断が確定され、場合によってリンパ球性或いは微少血栓性の現象が認められた。免疫蛍光法による解析では 7 人の患者で微小長径の血管の血管炎が認められた。全患者で、鼻腔咽頭検体と皮膚病変の生検検体で、SARS-CoV-2 RNA は陰性のままだった。IgM と IgG 抗体の力価も SARS-CoV-2 に対しては全患者で陰性だった（<1.0 unit/mL)。血液検査所見で全身性疾患が想定されるような異常は無かった。抗核抗体の力価は 7 人の患者で低く、1 人で高かった [1738]。

［霜焼けは、COVID-19 に直接関連しているとは考えられず、感染抑制政策や都市封鎖に伴う生活様式の変化が、これらの病変の原因かもしれない。］

◎4 月 9 日～15 日にスペインの第 3 次医療機関で行われた、急性・炎症性の未診断の肢端

[1737] Piccolo, V., et al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34: e291-e293. https://doi.org/10.1111/jdv.16526

[1738] Herman, A., et al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol 2020; 156: 998-1003. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2368

皮膚病変を持つ小児・青年患者の前向き研究では、20 人の患者が登録され、女性 7 人，男性 13 人，1-18 歳だった。臨床所見は、肢端の紅斑（6 人），趾炎（dactylitis：4 人），紫斑性丘疹（purpuric maculopapules：7 人），混合パターン（3 人）のパターンに分けることができた。全患者で、SARS-CoV-2 抗体陰性で、特に血液学的・血清学的異常は認められなかった。6 人の患者で行われた生検では、凍傷の組織学的特徴が認められた [1739]。
［臨床，組織，臨床検査での結果は凍傷の診断と矛盾せず、SARS-CoV-2 感染と考えるべき根拠が無かった。］

☆COVID-19 の発生率と霜焼けの発生率の相関の有無を調べた米国の後ろ向きコホート研究では、2016 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 31 日の北カリフォルニアの医療システムの全年齢の成員を対象とした。9 ヶ月にわたって北カリフォルニアの 23 の地理的所在を表す 207 の所在月における COVID-19 の発生率について、霜焼けの発生率との相関を調べた。パンデミックの間に 780 の霜焼けの患者が報告され、464 人（59.5%）は女性，平均（SD）年齢は 36.8 歳（21.8）だった。COVID-19 の発生率は 207 の所在月での霜焼けの発生率と相関していたが（Spearman 係数 0.18，p=0.01）、パンデミックの間に検査を受けた霜焼けの 456 人の患者のうち 17 人（3.7%）しか SARS-CoV-2 陽性となっておらず、456 人中 9 人（2.0%）しか霜焼けの診断から 6 週間以内に SARS-CoV-2 陽性となっていなかった。97 人の患者のうち 1 人（1.0%）の検査結果が SARS-CoV-2 IgG 陽性だった。ラテン系の患者は非比例的に COVID-19 に罹っていたが、霜焼けについては、そうではなかった [1740]。
［北カリフォルニアでは、霜焼けの発生率はパンデミックの間に増えていたが、207 の所在月にわたって COVID-19 の発生率との相関は弱かった。所見は、パンデミックの間の霜焼けの患者による増加した受診や屋内退避命令の間の行動変化などの COVID-19 の偶然の結果から生じているかもしれない。］

◎ニース大学における 2020 年 4 月 9 日～4 月 17 日に診療した霜焼け様病変を持つ 40 人の外来患者の前向き症例シリーズ研究では、多くの患者は若く（年齢の中央値 22 歳［範囲 12-67］）、19 人は男性で 21 人は女性だった。臨床所見は、主として爪先の霜焼け様症状で高度に再現性があった。11 人の患者で水泡性や壊死性への進展が認められた。肢端チアノーゼまたは冷たい爪先が 19 人（47.5%）で報告された。COVID-19 のクライテリアに合致する症例は発疹の 6 週間以内に 11 人（27.5%）で認められた。RT-PCR 検査の結果は全例で陰性だった。全体で、SARS-CoV-2-の抗体検査は 12 人（30%）で陽性だった。D ダイマ

[1739] Roca-Ginés, J., et al. Assessment of acute acral lesions in a case series of children and adolescents during the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol 2020; 156: 992-997. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2340
[1740] McCleskey, P. E., et al. Epidemiologic analysis of chilblains cohorts before and during the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol 2021; 157: 947-953. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.2120

一濃度が 24 例（60.0%）で上昇していた。検査した患者全員で寒冷グロブリン血症とパラボウイルス B19 抗体は陰性だった。主要な組織学的所見はリンパ球性の炎症の特徴と細静脈壁の肥厚と周皮細胞過形成を伴う血管障害だった。in vitro の刺激後の IFN-α の産生は、軽症～重症の急性 COVID-19 患者と比較して、霜焼け様症状のある患者で有意に上昇していた [1741]。

［COVID-19 パンデミックの間の霜焼け様症状はウイルス誘導性の I 型インターフェロン症の症状であることを示唆している。］

☆スイスのバーゼル大学の症例報告では、81 歳の女性で、39℃の発熱と、全身の斑状疹，部分的な血管炎様のパターン，手掌の皺の強調（palmoplanter accentuation）といった皮膚症状で受診した。血液検査では、CRP の上昇（248 mg/L），リンパ球減少（7.7%），梅毒とレポネーマ抗体陰性だった。SARS-CoV-2 感染が疑われたが、鼻腔咽頭検体の PCR 検査は陰性だった。2 日後に左側腹部の亜急性の苔癬様界面の皮膚炎の部位から 4 mm のパンチ生検が行われ、その所見で、基底表皮の角化細胞の血管新生と真皮上層における僅かなリンパ組織球の傍血管性浸潤を伴っていた。白血球破砕性血管炎（leukocytoclastic vasculitis）や微小血栓は認められなかった。その後の 2 週間で、患者の発疹は徐々に改善した。6 週間後の SARS-CoV-2 抗体検査では陰性だったが、皮膚の PCR 検査で SARS-CoV-2 が、低コピー数で（ヒト *RPPH1* 1×10^6 当たり 37）陽性だった [1742]。

（17）精神症状，精神疾患患者

☆SARS, MERS，COVID-19 の患者における精神科・心療内科領域の症候に関する、65 のピア・レビューのある研究と 7 の preprint による 3559 例のレビューでは、対象者の平均年齢は 12.2（SD4.1）～68.0 歳だった。研究は、中国，香港，韓国，カナダ，サウジ・アラビア，フランス，日本，シンガポール，英国，米国からだった。発症後経過観察期間は 60 日～12 年と様々だった。SARS と MERS で入院した患者の急性期における頻繁に認められる症状は、混乱 27.9%（36/129，［95%CI : 20.5-36.0］），抑うつ状態 32.6%（42/129［24.7-40.9］），不安 35.7%（46/129，［27.6-44.2］），記憶障害 34.1%（44/129，26.2-42.5），不眠 41.9%（54/129［22.5-50.5］）だった。SARS の急性期におけるステロイドによる狂乱と精神異常 0.7%（13/1744）の 1 報告があった。急性期後の症状として多かったのは、抑うつ状態 10.5%（35/332［7.5-14.1］），不眠 12.1%（34/280［8.6-16.3］），不安 12.3%（21/171［7.7-

[1741] Hubiche, T., et al. Clinical, laboratory, and interferon-alpha response characteristics of patients with chilblaion-like lesions during the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol 2021; 157: 202-206. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4324

[1742] Jamiolkowski, D., et al. SARS-CoV-2 PCR testing of skin for COVID-19 diagnostic: a case report. Lancet 2020; 396: 598-599. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31754-2

17.7]），苛立ち 12.8%（28/218［8.7-17.6]），記憶障害 18.9%（44/233［14.1-24.2]），疲労 19.3%（61/316［15.1-23.9]），1 報告で外傷的記憶 30.4%（55/181［23.9-42.0]）と睡眠障害 100.0%（14/14［88.0-100.0]）だった。メタ解析では、急性期後の有病率は、外傷後ストレス症状 32.2%（121/402［23.7-42.0]；4 研究），抑うつ 14.9%（77/517［12.1-18.2]；5 研究），不安 14.8%（42/282［11.1-19.4]；3 研究）だった。76.9%（446/580［68.1-85.6]；6 研究）の患者は、平均経過観察期間 35.3 ヶ月（SD40.1）の時点で職場復帰していた。COVID-19 のデータについては（preprint を含む）、せん妄の報告があった（1 研究での、65%［26/40］の ICU 患者に認められる混乱と 69%［40/58］の ICU 患者に認められの興奮，他の 1 報告での、死亡した患者の 21%［17/82］に認められる変性意識状態）。1 研究では、退院時に、33%%（15/45）の COVID-19 患者に遂行機能障害が認められた。低酸素性脳症の 2 報と脳炎の 1 報告があった。対象とした 72 の研究の 94%（68）で研究の質は低か中だった [1743]。

☆精神疾患の患者は、精神疾患の無い患者と比較して COVID-19 死亡のリスクが高いか否かを調べる体系的レビューとメタ解析では、COVID-19 の始まりから 2021 年 2 月 12 日に文献が検索された。対象とした研究は、精神疾患と死亡の間の相関を調べている COVID-19 が同定された全患者の人口ベースのコホート研究だった。体系的レビューとメタ解析のための優先的報告項目（PRISMA）報告指針を用いて、データの抽象化とデータの質と有効性の審査を行った。主要評価項目は、精神疾患と死亡の相関のプールされた生及び補正オッズ比（ORs）で、階層的構造の 3 レベル変量効果法（研究／国）を用いて、効果量依存性を評価した。全部で、7 ヵ国（デンマークから 1 つ，フランスから 2 つ，韓国から 3 つ，スペインから 1 つ，英国から 1 つ，米国から 7 つ）にわたる 16 の人口ベースのコホート研究（医療行政または電子／医療記録データベースからのデータ）と 19,086 人の精神疾患患者が対象となった。研究は、2019 年 12 月～2020 年 7 月をカバーしていて、質は良好で、出版バイアスは認められなかった。COVID-19 の死亡は、精神疾患の無い患者と比較して、生の OR（1.75［95%CI：1.40-2.20]，p<0.05）及び補正 OR（1.38［1.15-1.65]，p<0.05）の両者とも、精神疾患患者での上昇したリスクと相関していた。重症精神疾患の患者は最も高い死亡リスクの ORs だった（生の OR 2.26［1.18-4.31]，補正 OR 1.67［1.02-2.73]）[1744]。

☆気分障害（mmod disorders）は免疫機能障害や COVID-19 のリスクを上げる社会的要因と相関している。カナダの研究者の、事前に存在する気分障害が COVID-19 の罹り易さ，

[1743] Rogers, J., et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. Lancet Psychiatry 2020; 7: 611-627. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30203-0

[1744] Fond, G., et al. Association between mental health disorders and mortality among patients with COVID-19 in 7 countries. A systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2021; 78: 1208-1217. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2274

入院，重症合併症，死亡の高いリスクと相関するか否かを調べるための体系的レビューとメタ解析では、気分障害がある人口と無い人口における COVID-19 の転帰に関するデータを報告している研究を、データベースの開始から 2021 年 2 月 1 日まで体系的に検索した。気分障害のある人と無い人を比較する定量的な COVID-19 の転帰データを報告している、全ての年齢，性，国についての、主要な研究論文が選択された。この戦略で同定された 1950 の論文のうち、21 研究が解析の対象となった。修正ニューキャッスル・オタワ・スケールが成員の研究の方法論的な質とバイアス・リスクを審査するために用いられた。報告されているオッズ比（ORs）は要約データから計算された非補正 ORs としてプールされ、4 つの変量効果要約 ORs を生成し、それぞれが主要な帰結に対応した。4 つの優先的な主要評価項目は、罹り易さ，COVID-19 の入院，COVID-19 の重症合併症，COVID-19 の死亡だった。仮説は研究の検索前に作られた。気分障害のある人と無い人の間の帰結の測定が比較された。このレビューでは、9100 万人以上が含まれる 21 研究が対象となった。COVID-19 の入院（OR 1.31［95%CI : 1.12-1.53］，p=0.001，n=26,554,397）と死亡（1.51［1.34-1.69］，p<0.001，n=25,808,660）の有意に高い ORs が、事前に存在する気分障害がある人で、無い人と比較して認められた。気分障害と COVID-19 の罹り易さ（OR 1.27［0.73-2.19］，n=65, 514, 469）、または重症イベント（0.94［0.87-1.03］，n=83,240）の間には相関が認められなかった。非対称性のファンネル・プロット（funnel plot）の組み合わせを視覚的に調べると、出版バイアスが存在していたが、Egger 回帰遮断検定では、統計学的に有意ではなかった [1745]。

☆事前に存在する精神障害と関連する、COVID-19 関連死亡，入院，ICU への入院の特異的リスクを調べた欧米研究者の体系的レビューとメタ解析では、2020 年 1 月 1 日～2021 年 3 月 5 日の、精神障害患者の対照者と比較した COVID-19 の転帰のデータを報告している原著研究の論文を検索した。重複している標本の研究，査読されていない研究，また、英語，デンマーク語，オランダ語，フランス語，ドイツ語，イタリア語，ポルトガル語以外の言語で書かれている研究を除外した。SARS-CoV-2 感染後の死亡を主要評価項目として、入院と ICU 入院を副次的評価項目として、粗のオッズ比（OR）を変量効果モデルを用いたメタ解析で見積もった。利用可能なデータで、補正 ORs を計算した。不均一性を I^2 統計を用いて評価し、出版バイアスはファンネル・プロットの Egger 回帰と視覚的調査で調べた。全体のエビデンスの強さを GRADE 法で評価し、ニューキャッスル・オタワ・スケールで研究の質を評価した。また、サブグループ解析とメタ回帰で、ベースランの COVID-19 治療状況，患者の年齢，国，パンデミックの相，質の審査スコア，サンプルの規模，交絡因子の補正の影響を評価した。体系的検索で 841 研究が同定され、そのうち 33 研究が体系的レ

[1745] Ceban, F., et al. Association between mood disorders and risk of COVID-19 infection, hospitalization, and death. A sysytematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2021; 78: 1079-1091. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1818

ビューの、23 研究がメタ解析の対象となり、COVID-19 の患者 1,469,731 人から成り、そのうち 43,938 人に精神障害があった。標本は 130,807 人の女性（全体の標本の 8.9%）と 130,373 人の男性（8.8%）を含んでいた。9 の研究が患者の人種と民族性のデータを提供していて、22 の研究が高い質に格付けされた。何らかの精神障害があることは、COVID-19 死亡の上昇したリスクと相関していた（OR 2.00［95%CI：1.58-2.54］，I^2=92.66%）。この相関は、精神疾患（psychotic disorders）（2.05［1.37-3.06］，I^2=80.81%），気分障害（mood disorder）（1.99［1.46-2.71］，I^2=68.32%），薬物使用（1.76［1.27-2.44］，I^2=47.90%），知的障害及び発達障害（1.73［1.29-2.31］，I^2=90.15%）で観察されたが、不安障害（1.07［0.73-1.56］，I^2=11.05%）では観察されなかった。COVID-19 の死亡は抗精神薬（3.71［1.74-7.91］，I^2=90.31%），抗不安薬（2.58［1.22-5.44］，I^2=96.42%），抗抑うつ薬（2.33［1.06-4.71］，I^2=95.45%）への暴露と相関していた。精神疾患，気分障害，抗精神薬，抗不安薬については、年齢，性及び他の交絡因子で補正後も有意なままだった。精神障害は、入院の上昇したリスクと相関していた（2.24［1.70-2.94］，I^2=88.80%）。ICU への入院については、有意な相関は認められなかった。サブグループ解析とメタ回帰では、ベースラインの COVID-19 の治療状況（p=0.013）と国（p<0.0001）が死亡との有意な相関が認められた。他の交絡因子については、死亡との相関は認められなかった。出版バイアスの根拠は認められなかった。GRADE の評価では、粗の死亡と入院については高い確からしさで、粗の ICU への入院については、中等度の確からしさだった [1746]。

☆米国の退役軍人部で COVID-19 の急性期を生存した人における精神疾患の発生リスクを計算したコホート研究では、SARS-CoV-2 感染の最初の 30 日を生存した 153,848 人から成るコホートと、SARS-CoV-2 の根拠の無い同時代群（n=5,637,840）と、COVID-19 パンデミックに先立つ歴史的対照群（n=5,859,251）の 2 つの対照群を対象とした。主要評価項目は、精神疾患転帰の事前に特定された発生リスクの、ハザード比と 1 年目の 1000 人当たりの絶対リスク差だった。事前に定義された共変量とアリゴリズム上選択された高次元共変量を用いて、逆加重を通じて COVID-19 と対照群を均衡させた。COVID-19 群では、不安疾患（ハザード比 1.35［95%CI：1.30-1.39］；1 年目の 1000 人当たりのリスク差 11.06［95%CI：9.64-12.53］），抑うつ疾患（1.39［1.34-143］；1 年目の 1000 人当たり 15.12［13.38-16.91］），ストレスと調節疾患（1.38［1.34-1.43］；1 年目の 1000 人当たり 13.29［11.71-14.92］），抗うつ剤の使用（1.55［1.50-1.60］；1 年目の 1000 人当たり 21.59［19.63-23.60］），ベンゾジアゼピンの使用（1.65［1.58-1.72］；1 年目の 1000 人当たり 10.46［9.37-11.61］）の発生リスクが上昇していた。オピオイドの処方（1.76［1.71-1.81］；1 年目の 1000 人当たり 35.90［33.61-38.25］），オピオイド使用疾患（1.34［1.21-1.48］；1 年目の 1000 人

[1746] Vai, B., et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalization, and intensive care unit admission: a systemic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 2021; 8: 797-812. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00232-7

当たり 0.96［0.59-1.37］），他の（非オピオイド）薬剤使用疾患（1.20［1.15-1.26］；1 年目の 1000 人当たり 4.34［3.22-5.51］）の発生リスクも増えていた。COVID-19 群では、また、神経認知の減衰（1.90［1.72-1.89］；1 年目の 1000 人当たり 10.75［9.65-11.91］）と睡眠疾患（1.90［1.72-1.89］；1 年目の 1000 人当たり 10.75［9.65-11.91］）の発生リスクが上昇していた。何らかの精神疾患の診断または処方（1.60［1.55-1.66］；1 年目の 1000 人当たり 64.38［58.90-70.01］）の発生リスクが上昇していた。調べた転帰のリスクは、入院しなかった人の中でも上昇していて、COVID-19 の急性期に入院していた人の中で最も高かった。結果は歴史的対照者の中でも合致していた。精神疾患の発生リスクは、COVID-19 で入院しなかった人と季節性インフルエンザで入院しなかった人，COVID-19 で入院した人と季節性インフルエンザで入院した人，COVID-19 で入院した人と他の原因で入院した人の比較において、COVID-19 群で一貫して高かった [1747]。

☆4 月 7 日～4 月 13 日に行われた全米の 18 歳以上の成人 1468 人に対する調査結果を、2018 年の 25417 人に対する全国調査と比較した研究では、2020 年 4 月に重度の精神的苦痛（serious psychological distress）の症状を報告したのは 13.6%（95%CI：11.1-16.5）で、2018 年は 3.9%（3.6-4.2）だった。年齢では 18 歳～29 歳で最も高く（24.0%［95%CI：16.3-33.8］；2018 年には 3.7%［3.0-4.6］）、世帯収入では年 35000 ドル以下の世帯の成人で多く（19.3%［14.2-25.6］；2018 年には 7.9%［7.1-8.6］）、人種・民族ではヒスパニック系で多かった（18.3%［11.2-28.3］；2018 年には 4.4%［3.7-5.4］）。2020 年のサブグループ解析で一番低かったのは、55 歳以上だった（7.5%［11.4-16.6］）。2020 年 4 月に、常にまたは頻繁に寂しいと感じると報告したのは 13.8%（95%CI：11.4-16.6）で、同種の 2018 年 4 月と 5 月の報告が 11%であったことを考えると余り増えておらず、重度の精神的苦痛については、他の因子が関与しているものと考えられた [1748]。
［severe psychological distress の判定には、Kesseler スケール（0-24 点のスケールで 13 点以上）を用いている。］

☆英国 Waves 8 及び 9 世帯経時研究に参加した 16 歳以上の世帯員に対して 2020 年 4 月 23 日～30 日に行ったウェッブ調査で、評価可能だった 17452 人の中で、臨床的に顕かなレベルの精神的苦痛の有病率は、2018 年～19 年は 18.9%（95%CI：17.8-20.0）だったが、英国で都市封鎖に入って 1 ヶ月の 2020 年 4 月には 27.3%（26.3-28.2）へと上昇していた。平均 GHQ-12 スコアも、2018 年～19 年の 11.5%（11.3-11.6）から 2020 年 4 月の 12.6%（12.5-12.8）へ上昇していた。これは、2014 年と 2018 年との間の以前からの上昇傾向を

[1747] Xie. Y., et al. Risk of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study. BMJ 2022; 376: e068993. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068993
[1748] McGinty, E. E., et al. Psychological distress and lonliness reported by US adults in 2018 and April 2020. JAMA 2020; 324: 93-94. https://doi.org/10.1001/jama.2020.9740

考慮したとしても、期待される割合よりも 0.48 ポイント（0.07-0.90）高かった。時間的な傾向と変化の有意な予測因子で補正して個人内での GHQ-12 を比較すると、上昇は 18-24 歳で最も高く（2.69 ポイント［95%CI：1.89-3.48］）、25-34 歳（1.57［0.96-2.18］），女性（0.92［0.50-1.35］），若年層との同居（1.45［0.79-2.12］）で高かった。感染症流行前に雇用されていた人では、平均して顕著な GHQ-12 スコアの上昇が認められた（0.63［0.20-1.06］）[1749]。

☆英国におけるプライマリ・ケアのデータベースを用いた COVID-19 の精神疾患と自傷行為への影響についての人口ベースのコホート研究では、データベースには 1697 の一般診療から 14,210,507 人の患者が登録されていて、2020 年 4 月においては、英国の一般診療において、プライリマリ・ケアで登録された抑うつの発生率は 43.0%（95%CI：38.3-47.4），不安症は 47.8%（44.3-51.2），最初の抗抑うつ剤の処方は 36.4%（33.9-38.8）予測された割合よりも減少していた。抑うつと不安症の最初の診断の減少は、労働世代（18-44 及び 45-64 歳）の成人とより貧しい地域での診療で登録された患者において、最も大きかった。自傷の発生率は、2020 年 4 月において、予測された割合よりも 37.6%（34.8-40.3）低く、減少は女性と 45 歳未満の人で大きかった。2020 年 9 月までに抑うつ，不安症，自傷の発生率は、予測されたレベルと同様になった。北アイルランド，スコットランド，ウェールズでは、抑うつと不安症の発生率は 2020 年 9 月まで予測された割合よりも 3 分の 1 低いままだった。2020 年 4 月において、精神科医療サービスへの受診率は、1 年のその時に予測された割合の 4 分の 1 より低かった（75.3%の減少［74.0-76.4］）[1750]。
［プライマリ・ケアにおける登録された精神疾患と自傷の相当の減少の結果として、より重い精神疾患の患者が多くなったり、死亡に至らない自傷や自殺の発生が増えたりするかもしれない。更なる未来の封鎖の結果と経済的不安定性が精神の健康に及ぼす長期的影響を検討することが優先されるべきである。］

○1 月下旬～4 月上旬の家庭待機期間に、武漢と黄石（武漢近傍の湖北省の都市）の 2 つの小学校の 2 年生～6 年生の児童 2330 人を対象として行った精神状態の調査では、1784 人［76.6%］（1012 人［56.7%］が男児；1109 人［62.2%］が黄石）が調査に回答した。調査の時点で、生徒は平均（SD）で 33.7 日（2.1）自宅待機させられていた。403 人（22.6%）が抑うつ、337 人（18.9%）が不安を報告した。武漢の生徒は黄石の生徒に比べて有意に高い CDI-S（Children's Depression Inventory-Short Form）スコアで（β 0.092［95%CI：

[1749] Pierce, M., et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sampling survey of the UK population. Lancet Psychiat 2020; 7: 883-892. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30308-4
[1750] Carr, M. J., et al. Effects of the COVID-19 pandemic on primary care-recorded mental illness and self-harm episodes in the UK: a population-based cohort study. Lancet Public Health 2021; 6: e124-e135. https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30288-7

0.014-0.170］，p=0.02）、抑うつ症状のリスクも高かった（オッズ比 1.426［1.138-1.786］，p=0.002）。COVID-19 に罹ることをほとんど心配していない、または心配していない生徒は、とても心配している生徒に比べて、CDI-S スコアが有意に低く（β-0.184［-0.273--0.095］，p<0.001）、抑うつ症状のリスクも低かった（オッズ比 0.521［0.400-0.679］，p<0.001）。COVID-19 の流行について楽観的でない生徒は、とても楽観的な生徒と比較して、有意に高い CDI-S スコアで（β0.367［0.250-0.485］，p<0.001）、抑うつ症状のリスクも高かった（オッズ比 2.262［1.642-3.117］，p<0.001）。人口統計の因子と不安の間に有意な関係は無かった [1751]。

◎COVID-19 流行期（2020 年 3 月 31 日～4 月 13 日）と COVID-19 以前（2017 年～2018 年）で米国成人の精神状態について行った調査では、最終的に COVID-19 流行期のサンプルとなったのは 1441 人の参加者（619 人［43.0%］が 18-39 歳，723 人［50.2%］が男性，933 人［64.7%］が非ヒスパニック系白人）だった。COVID-19 以前のサンプルとなったのは、5065 人の参加者（1704 人［37.8%］が 18-39 歳，2588 人［51.4%］が男性，1790 人［35.3%］が非ヒスパニック系白人）だった。抑うつ症状の罹患率は、どのカテゴリーにおいても、COVID-19 以前に比較し、COVID-19 流行期の方が高かった（軽症 24.6%［95%CI：21.8-27.7］対 16.2%［15.1-17.4］；中等症 14.8%［12.6-17.4］対 5.7%［4.8-6.9］；やや重症 7.9%［6.3-9.8］対 2.1%［1.6-2.8］；重症 5.1%［3.8-6.9］対 0.7%［0.5-0.9］）。COVID-19 流行期の高い抑うつ症状のリスクは、低所得（オッズ比 2.37［95%CI：1.26-4.43］，p<0.001），5000 ドル未満の貯蓄（1.52［1.02-2.26］，p<0.001），より多くのストレス要因への暴露（3.05［1.95-4.77］，p<0.001）と相関した [1752]。

◎韓国の研究では、2020 年 1 月 1 日～5 月 15 日に 216,418 人が SARS-CoV-2 の検査を受け、7160 人（3.3%）が陽性だった。傾向スコアを適合させた全体のコホートでは、精神疾患の無い 47,058 人のうち 1391 人（3.0%）が検査陽性だったのに対し、精神疾患のある 48,058 人のうち 1383 人（2.9%）が検査陽性だった（補正オッズ比［OR］1.00［95%CI：0.93-1.08］）。SARS-CoV-2 陽性だった人の中で、傾向スコアを適合させた後、精神疾患の無い 1320 人の患者のうち 109 人（8.3%）が臨床的に重症であったのに対し、精神疾患のある患者では 1320 人中 128 人（9.7%）が重症で、僅かにリスクが上昇していた（補正 OR 1.27［1.01-1.66］，p<0.05）[1753]。

[1751] Xie, X., et al. Mental health status among children home confinement during the coronavirus disease 2019 outbreak in Hubei province, China. JAMA Pediatr 2020; 174: 898-900. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1619

[1752] C. K. Ettman, et al. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. JAMA Netw Open, 2020; 3: e2019686. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19686

[1753] Lee, S. W., et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a national cohort study. Lancet Psychiatry 2020; 7: 1025-1031.

○カリフォルニア大学アーヴァイン校では、米国で COVID-19 の疾患と死亡が段階的に拡大していった期間である 2020 年 3 月 18 日～4 月 18 日に、全米のパネル（the U.S. probability-based nationally representative NORC AmeriSpeak panel）における 3 つの連続した代表的サンプルにおける急性ストレス，抑うつ症状，直接の，共同体の，メディアを介しての COVID-19 への暴露を、3 つの 10 日の期間にわたって（全部で N=6,514）調査した。急性ストレスと抑うつ症状は、COVID-19 による死亡が全米にわたって増えるにつれて、経過中、有意に上昇した。既存の心理・精神の健康に関する診断，COVID-19 関連のメディアへの暴露時間，メディアにおける相反した COVID-19 の情報への暴露，2 次的ストレス因子が、全て急性ストレスと抑うつ症状と相関した [1754]。

◎2020 年 2 月 15 日～4 月 25 日に米国北西部の 5 病院に入院した全 COVID-19 陽性患者を 5 月 27 日まで観察したエール大学の研究では、全部で 1685 人の入院患者（平均年齢［SD］65.2 歳［18.4］，887 人［52.6%］が男性）のうち、473 人（28%）が入院前に精神学的診断を受けていた。精神学的診断を受けていた患者は、より高齢で、女性，白人，非ヒスパニック系が多く、併存症（悪性腫瘍，脳血管障害，うっ血性心不全，糖尿病，腎疾患，肝疾患，心筋梗塞，HIV）があった。全部で 318 人（18.9%）が死亡した。精神学的診断のある患者は、無い患者と比較して、より高い死亡率だった（2 週間死亡率は 35.7%対 14.7%，3 週間死亡率は 40.9%対 22.2%，4 週間死亡率は 44.8%対 31.5% ; p<0.001）。経過観察期間の中央値は 8 日間（IQR：4-16 日）だった。非補正モデルでは、COVID-19 関連死亡リスクは、精神的診断のある患者で高かった（ハザード比 2.3［95%CI：1.8-2.9］，p<0.001）。人口統計学的要因，他の医学的併存症，病院の場所で補正後も、精神障害のある患者でリスクは有意なままだった（ハザード比 1.5［1.1-1.9］，p=0.003）[1755]。

◎2020 年 3 月 1 日～4 月 30 日にロンドンの 5 つの精神病院に入院中であったか、入院した 65 歳以上か認知症のある患者に関する後ろ向きコホート研究では、344 人の入院患者のうち、131 人（38%）が研究期間中に COVID-19 と診断された（期間有病率 38%［95%CI：33-43］）。COVID-19 となった患者の平均年齢［SD］は 75.3 歳［8.2］、68 人（52%）が女性で 47 人（36%）は少数民族の患者だった。131 人の患者のうち 16 人（12%）は無症候性で、121 人（92%）は 1 つ以上の疾患関連合併症があった。108 人（82%）の患者が強制的

---

https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30421-1

[1754] Holman, E. A., et al. The unfolding COVID-19 pandemic: A probability-based, nationally representative of mental health in the U.S. Sci Adv 2020; 6: eabd5390. https://doi.org/10.1126/sciadv.abd5390

[1755] Li, L., et al. Association of a prior psychiatric diagnosis with mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. JAMA Netw Open, 2020; 3: e2023282. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23282

に拘留された。74 人（56%）の患者に認知症があり、そのうち 13 人（18%）が若年発症性認知症だった。平均して、施設は最初の COVID-19 が認められてから 4.5 日後に COVID-19 検査キットを受け取り、研究期間中に 19 人（15%）の COVID-19 と診断された患者が死亡し、COVID-19 関連死と決定された [1756]。
［精神病院の患者は共同体の人達より COVID-19 の感染リスクが高く、COVID-19 で死亡する割合も高い。］

◎英国では、2020 年 3 月（470,292）から 4 月（453,377）にかけて、認知症として登録される人数が 3.60%低下した。類似の 3.34%の低下が 2019 年 4 月（469,025）と 2020 年 4 月（453,377）の間でも認められた。国家統計局によれば、イングランドで 2020 年 4 月に死亡した 17,316 人で「認知症とアルツハイマー病」と死因が記録された。この数は 4 月の 5 年間平均から予測される約 3 倍だった。認知症における抗精神薬の処方数の絶対数は、2020 年に 3 月（45,554）から 4 月（45,286），5 月（43,374），6 月（42,664），7 月（42,964）へと減少したが、登録される患者全体の数が減ったために、抗精神薬を処方された患者の割合は実質的に増加した。認知症の全患者数と同様に、抗精神薬を処方された患者の割合も一定である傾向があり、2018 年から 2019 年の割合は 9.28%と 9.47%の間だった。2020 年 3 月に、割合は 9.69%（95%CI：9.60-9.77）まで、4 月には 9.99%（9.90-10.08）まで上昇した。5 月には 9.80%（9.67-9.85）で、6 月には 9.66%（9.57-9.75），7 月には 9.74%（9.65-9.83）だった。2020 年 3 月，4 月，5 月の割合は、2018 年（各 4.40%，6.95%，5.22%の上昇）及び 2019 年（各 4.28%，7.34%，4.87%の上昇）の同じ月と比較して実質的に高かった [1757]。
［COVID-19 の流行中、認知症に対する抗精神薬の処方が増えていたと考えられる。抗精神薬の処方を受けていたと最も考えられる認知症末期やケア施設内の患者が、2020 年 4 月の付加的死亡で過剰に代表されていて、少なくとも 20,000 人のこれらの人々の死亡によって登録から失われる効果は、これらの薬剤を受けている患者の割合を減少させると考えられるはずだった。登録には抗精神薬剤処方の特異的な適応に関する記録は無いが、増加の一部はせん妄の管理や姑息的ケアに関係していると考えられる。但し、増加の最も多い原因は、興奮や COVID-19 の制限によって続発した精神障害（例えば、共同体の活動や家族の訪問が中断し、部屋に閉じ込められたケアホームの住民）の悪化への応答と考えられた。］

☆英米の研究者による、米国の 54 のヘルスケア機関、全体で 6980 万人の電子的健康情報

[1756] Livingston, G., et al. Prevalence, management, and outcomes of SARS-CoV-2 infections in older people and those with dementia in mental health wards in London, UK: a retrospective observational study. Lancet Psychiatry 2020; 7: 1054-1063. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30434-x
[1757] Howard, R., et al. Antipsychotic prescribing to people with dementia during COVID-19. Lancet Neurol 2020; 19: 892. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30370-7

を匿名で把握出来るネットワークを利用した、2020 年 1 月 20 日～8 月 1 日に COVID-19 と診断された 62,354 人の患者に関する後ろ向きコホート研究では、精神疾患の既往の無い患者では、COVID-19 の診断は、他の 6 つの疾患と比較して、その後 14 日～90 日以内の最初の精神疾患の上昇した発生率と相関していた（HR 2.1［95%CI：1.8-2.5］対インフルエンザ；1.7［1.5-1.9］対他の呼吸器感染症；1.6［1.4-1.9］対皮膚感染症；1.6［1.3-1.9］対胆石症，2.2［1.9-2.6］対尿管結石症；2.1［1.9-2.5］対大きな骨の骨折；全て p<0.0001）。HR は不安症，不眠症，認知症でより大きかった。再燃と新たな診断を測定したところ、より小さい HR で同様の所見を認めた。COVID-19 の診断後 14 日～90 日の何らかの精神疾患の診断の発生率は 18.1%（95%CI：17.6-18.6）で、最初の診断である 5.8%（5.2-6.4）を含んでいた。65 歳を超える人々での COVID-19 の診断後 14 日～90 日の最初の認知症の診断率は、1.6%（95%CI：1.2-2.1）だった。前年の精神疾患の診断は、COVID-19 の診断の高い発生率と相関していた（相対リスク 1.65［95%CI：1.59-1.71］，p<0.0001）。このリスクは COVID-19 の既知の身体的健康のリスク因子とは独立だったが、社会経済的因子と交絡している可能性が残った [1758]。

◎ジョン・ホプキンス大学では、全米の 97%の世帯をカバーする標本パネルから選んだ 18 歳以上の成人を対象に、COVID-19 第 1 波の 2020 年 4 月 7 日～4 月 13 日に調査に応答した 18 歳以上の成人に第 2 波の 2020 年 7 月 7 日～7 月 22 日に、ケスラー6 スケール（0-24 点のうち 13 点以上を重度とした）を用いた過去 30 日以内の精神的苦痛に関する調査を行った。応答者は、応答者や家族にストレスとなる可能性のある因子である COVID-19 に罹る心配や、雇用，財政，学校，健康保険，医療や子供のケアを得る能力の COVID-19 に関連した有害事象の経験などのリストから選択した。1466 人が調査され、1337 人が応答した（応答率 91.2%）。重度の精神的苦痛を報告したのは 2020 年 4 月は 14.2%（95%CI：11.3-17.7）だったが、7 月は 13.0%（10.1-16.5）だった（p=0.73）。重度の精神的苦痛の発生率は、どのようなサブグループにおいても 7 月と 4 月で有意な差は無かった。両時点で、報告された発生率が最も高かったのは 18 歳-29 歳の成人（4 月 24.5%［95%CI：16.0-38.0］；7 月 26.5%［95%CI：16.1-40.5］），35000 ドル未満の収入（4 月 20.2%［14.4-27.5］；7 月 21.2%［14.7-29.6］），ヒスパニック系（4 月 17.9%［10.3-29.4］；7 月 19.2%［11.1-31.2］）だった。7 月に重度の苦痛を報告した人の 72%（95%CI：60.1-81.3）が 4 月にも重度の苦痛を報告していた。重度の苦痛のある人は無い人に比べて、子供のケアを得る能力以外の全てのストレス因子を統計学的に有意に報告し易かった。重度の苦痛を訴えた被験者全体（132 人）によって最も多く報告されたストレス因子は COVID-19 に罹ることと（65.9%［95%CI：51.8-77.7］）、雇用へのパンデミックの影響（65.1%［48.0-72.0］）だった。重度

[1758] Taquet, M., et al. Bidirectional association between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62, 354 COID-19 cases in the USA. Lancet Psychiatrtry 2020; 8: 130-140. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30462-4

の苦痛のある成人で、大学に在籍しているか学校年齢の子供を持つ人のサブグループ（52人）では、69.0%が教育の中断をストレス因子に挙げた[1759]。

◎イングランドで封鎖が開始された以後の 20 週にかけて 2020 年 3 月 24 日～8 月 9 日の不安と抑うつについて調べたロンドン大学の前向き経時的観察研究では、70,000 人以上のデータから、イングランドに住んでいて、研究期間に 3 回繰り返して測定していて、逸失値の無い 36,520 人が解析の対象となった。第 1 週には、平均抑うつスコアは 6.6（SD=6.0, 範囲 0-27）で、不安スコアは 5.7（5.6，0-21）だった。不安と抑うつのレベルは、両方とも、イングランドにおける封鎖の導入後、最初の 20 週にわたって減少した（不安について b=-1.93，SE=0.26，p<0.0001；抑うつ症状について b=-2.52，SE=0.28，p<0.0001）。最も速い減少は、厳格な封鎖期間（第 2 週～第 5 週）にわたって認められ、その後封鎖緩和措置が導入されるにつれ（第 16 週～第 20 週）症状は平坦化した。女性または若年，低い教育の到達度，低い収入，事前に存在した精神疾患，1 人暮らしか子供と住んでいることは、全て、封鎖開始時の不安と抑うつの高いレベルのリスク因子だった。経験上のこれらの不均衡の多くは封鎖が続くと減少したが、封鎖開始後 20 週後でも未だ明らかだった[1760]。
［最高レベルの抑うつと不安は、封鎖の早い段階で起こったが、皆が状況に慣れたためと考えられるが、かなり迅速に減少した。感染前から既に悪い精神の健康の高いリスクのある群は、封鎖とその後を通じてリスクが高かった。］

◎精神分裂病患者の COVID-19 による入院，死亡，ワクチン接種，ワクチン接種後の傾向を調べたイスラエルの経時的コホート研究では、精神分裂病（n=25,539）と対照者（n=25,539）が、ワクチン接種の前後での転帰について、2021 年 4 月 30 日まで調べられた。Cox 比例ハザード回帰モデルと Kaplan-Meier 解析により経時的傾向を評価した。標本は、51,078 人の参加者で、31,141 人（61.0%）が男性で、19,937 人（39.0%）が女性，平均年齢は 51.94 歳（SD 15.62）だった。多くの参加者は、一般的ユダヤ人（75.9%），次いでアラブ人（19.1%），ユダヤ超正統人（5.1%）だった。全部で 51,078 人のうち、356 人（0.7%）が入院し、133 人（0.3%）が死亡し、27,400 人（53.6%）がワクチン接種していたった。精神分裂病の人では COVID-19 による入院（HR 4.81［95%CI：3.57-6.48］, p<0.0001）と死亡（2.52［1.64-3.85］，p<0.0001）の高いリスクがあり、時間が進むと、生存率のより鋭い減衰が認められた。対照群ではより鋭いワクチン接種率の上昇を認めた（log-rank=309.88，p<0.0001）。精神分裂病の患者では、糖尿病，高血圧，肥満，虚血性心疾患

[1759] McGinty, E. E., et al. Psychological distress and COVID-19-related stressors reported in a longitudinal cohort of US adults in April and July 2020. JAMA 2020; 324: 2555-2557. https://doi.org/10.1001/jama.2020.21231
[1760] Fancourt, D., et al. Trajectories of anxiety and depressive symptoms during enforced isolation due to COVID-19 in England: a longitudinal observational study. Lancet Psychiatry 2021; 8: 141-149. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30482-x

の併存症は、ワクチン接種率を予測するのに有意な役割を果たしたが（全て p<0.0001）、対照者ではそうではなかった。入院と死亡の格差は、ワクチン接種していない精神分裂病患者では、対照者と比較して高いままだったが（発生率差はそれぞれ 6.2 及び 3,2）、完全にワクチン接種した群では実質的に低下した（発生率差はそれぞれ 1.1 及び-0.9）[1761]。
［精神分裂病患者では、高い入院と死亡のリスクがあるが、一般人口と比較してワクチン接種の割合は低い。COVID-19 の重症転帰はワクチン接種によって大きく減少させることが出来る。］

◎ベルギーの大規模な大学精神科病院で、COVID-19 に対するワクチンをどの位の人が受けたかを調べた。2021 年 3 月 30 日～7 月 19 日に、18 歳を越える、入院した、または、既に病院に住んでいる患者（デイケアの患者を含む）が COVID-19 ワクチンに招かれた。参加者は病院スタッフに直接招かれるか、既に政府のワクチン接種プログラムに登録していた。2021 年 7 月 19 日に、ワクチンの受容，ワクチンのタイプ，完全または部分的にワクチン接種したかを記録した。更に、これらの結果を同時期の終わりの国家のワクチン接種率と比較した。1151 人が COVID-19 ワクチン接種を提供され、1070 人（93%）が受容した。ロジスティック回帰では、診断の如何なるワクチン接種への影響も認められなかった。一般人口では、2021 年 7 月 19 日までに、ベルギーのフランダースでは 88.9%の成人が 1 回目の接種を受け、61.6%が完全に接種していた [1762]。
［精神科病院に入院または居住している精神疾患患者での COVID-19 ワクチン接種率は、一般人口と、丁度同じくらい高い。］

○2020 年 8 月～11 月の日本の月毎の自殺率を 2016 年～2019 年と比較した研究では、2016 年～2020 年に自殺した 90,048 人（61,366［68.1%］が男性）が解析対象となった。男性の差分の差分法解析（difference-in-difference analysis）では、2016 年～2019 年と比較して 2020 年 8 月～9 月は自殺率に上昇は認められなかったが、自殺率は 10 月（差分の差分 100,000 人当たり 0.40 自殺死［95%CI：0.14-0.67］）と 11 月（0.34［0.07-0.60］）には上昇していた。女性では、2016 年～2019 年と比較して、2020 年の自殺率は 7 月（差分の差分 100,000 人当たり 0.24 自殺死［95%CI：0.09-0.38］），8 月（0.30［0.16-0.45］），9 月（0.29［0.15-0.44］），10 月（0.62［0.48-0.77］），11 月（0.29［0.15-0.44］）に上昇していた。2020 年の自殺率を 2011 年～2019 年からの傾向に基づく期待率と比較した 2 次解析では、自殺率の増加は、30 歳未満の男性（11 月：観察された自殺率／期待率［RR］1.48［95%CI：1.26-

[1761] Tzur Bitan, D., et al. COVID-19 hospitalization, mortality, vaccination, and postvaccination trends among people with schizophrenia in Israel: a longitudinal cohort study. Lancet Psychiatry 2021; 8: 901-908. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00256-x
[1762] Mazereel, V., et al. COVID-19 vaccine uptake in patients with psychiatric disorders admitted to or residing in a university psychiatric hospital. Lancet Psychiatry 2021; 8: 860-861. https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00301-1

1.71]）と 30 歳未満（10 月：2.14［1.76-2.52]）及び 30-49 歳（10 月：2.30［2.01-2.58]）の女性で最も大きかった [1763]。

☆2020 年 1 月 1 日～2021 年 1 月 29 日に公表された COVID-19 パンデミックの期間の主要な抑うつ疾患と不安疾患の有病率を報告しているデータの体系的レビューでは、登録資格のある研究は COVID-19 の期間とパンデミック前のベースラインの一般人口を代表する抑うつと不安疾患の有病率を報告している研究だった。集めたデータを用いてメタ回帰を行い、主要な抑うつと不安疾患の有病率の、パンデミック前とパンデミック中（各研究で定義された期間を使用）の間の変化を、COVID-19 影響指標（人の移動，毎日お SARS-CoV-2 感染率，毎日の超過死亡率）を通じて計算した。その後、このモデルを用いて、年齢，性，場所によるパンデミック前からの変化を計算した。最終的な有病率の見積もりと障害の加重を用いて、障害を持って生きた年数と障害補正生年（DALYs）を主要な抑うつと不安疾患について計算した。5683 の固有のデータ源を同定し、そのうち 48 が対象基準に適合した（46 が主要な抑うつ疾患の基準に、27 が不安疾患の基準に適合）。COVID-19 影響指標は、特に毎日の SARS-CoV-2 感染率とヒトの移動の減少が、主要な抑うつ疾患（人の移動について回帰係数［*B*］0.9［95%UI：0.1-1.8]，p=0.029；毎日の SARS-CoV-2 感染について 18.1［7.9-28.3]，p=0.0005）と不安疾患（0.9［0.1-0.7]，p=0.022；13.8［10.7-17.0]，p<0.0001）の増加した有病率と相関していた。女性は、男性よりパンデミックによって影響を受け（主要な抑うつ疾患について *B* 0.1［0.1-0.2]，p=0.0001；不安疾患について 0.1［0.1-0.2]，p=0.0001）、若い年齢群は高齢群より影響を受けた（主要な抑うつ疾患について-0.007［-0.009--0.006]，p=0.0001；不安疾患について-0.003［-0.005--0.002]，p=0.0001）。減少した人の移動と毎日の SARS-CoV-2 感染率で測定した、2020 年にパンデミックによって最も打撃を受けた場所では、主要な抑うつ疾患と不安疾患の増加が最大だったと計算した。COVID-19 パンデミックによって世界で主要な抑うつ疾患の付加的な 5320 万人（44.8-62.9）の症例（27.6%［25.1-30.3］の増加）があったと計算し、それは全体の有病率で人口 100,000 人当たり 3152.9 症例（2722.5-3654.5）だった。世界で不安疾患の付加的な 7620 万人（64.3-90.6）の症例（25.6%［23.2-28.0］の増加）があったと計算し、それは全体の有病率で人口 100,000 人当たり 4802.4 症例（4108.2-5588.6）だった。全部合わせて、2020 年に、世界で、主要な抑うつ疾患は 4940 万（3360 万-6870 万）DALYs を、不安疾患は 4450 万（3020 万-6250 万）DAYLs を起こした [1764]。

◎COVID-19 の神経学的及び精神医学的後遺症のリスクの残存の長さ，小児への影響の有

[1763] Sakamoto, H., et al. Assessment of suicide in Japan during the COVID-19 pandemic vs previous year. JAMA Netw Open, 2021; 4: e2037378. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37378
[1764] COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Lancet 2021; 398: 1700-1712. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7

無，SARS-CoV-2 変異株でリスク・プロファイルが異なるか否かを調べたオックスフォード大学とケンブリッジ大学の 2 年の後ろ向きコホート研究の解析では、病院，プライマリー・ケア，専門医の提供者から集められた約 89 億人の患者の（多くは米国，英国，スペイン，ブルガリア，インド，マレーシア，台湾）の同定されないデータの国際ネットワークである TriNetX 電子医療記録ネットワークから抽出したデータを用いた。2020 年 1 月 20 日～2022 年 4 月 13 日に COVID-19 と診断された全ての年齢の COVID-19 患者のコホートが同定され、他の全ての感染症の患者の同時期のコホートと、傾向スコアを 1 対 1 で適合させた。解析は、年齢群（18 歳未満［小児］，18～64 歳［成人］，65 歳以上［高齢成人］）と診断日によって階層化された。SARS-CoV-2 感染後の 14 の神経学的及び精神医学的診断を調べ、それらのリスクを適合させた比較コホートと比較した。2 年のリスクの軌跡を時間変動ハザード比（HRs）によって顕し、6 ヵ月の一定の HRs（経過観察の早期のリスクを顕しているが、それは小児では良く分かっていない），各結果のリスクの地平線（即ち、HR が 1 に戻る時間），2 つのコホートで等しい発生率となるまでの時間を用いて要約した。また、各年齢コホートにおける経過観察で、どれだけ多くの人が、神経学的及び精神医学的診断の後に死亡したかを推計した。最後に、COVID-19 と診断された患者の適合されたコホートを、アルファ（B.1.1.7），デルタ（B.1.617.2），オミクロン（B.1.1.529）変異株の出現前後で、直接比較した。研究期間に COVID-19 の記録された診断のある 1,487,712 人の患者を同定し、そのうち 1,284,437 人（185,748 人の小児，856,588 人の成人，242,101 人の高齢者；全体の平均年齢は 42.5 歳［SD 21.9］，741,806 人［57.8 %］は女性，542,192 人［42.2%］は男性）が同数の他の感染症の患者と適切に適合された。全体のコホートにおける SARS-CoV-2 感染後の結果のリスク軌跡は大きく異なっていた。多くの結果（全脳炎，Guillain-Barre 症候群，神経・神経根・神経叢疾患，パーキンソン病を除く）は 6 ヵ月後に有意に 1 を超える HRs だったが、それらのリスクの地平線と等しいの発生率となるまでの時間は、大きく異なっていた。通常の精神医学的疾患のリスクは、1～2 ヵ月後にベースラインに戻り（ムード疾患では 43 日，不安疾患では 58 日）、その後適合された比較群と等しい全体の発生率に達した（ムード疾患では 457 日，不安疾患では 417 日）。対照的に、認知欠損（brain fog として知られている），認知症，精神的疾患，てんかんまたは痙攣のリスクは、2 年の経過観察の終わりでも、なお増加していた。COVID-19 後のリスク軌跡は、成人と比較して小児では異なっていて、SARS-CoV-2 感染後 6 ヵ月で、小児はムード（HR 1.02［95%CI：0.94-1.10］）と不安（1.00［0.94-1.06］）疾患の増加したリスクは無かったが、認知欠損，不眠症，頭蓋内出血，虚血性脳卒中，神経・神経根・神経叢疾患，精神的疾患，てんかんまたは痙攣の上昇したリスク（HRs は 1.20［1.09-1.33］～2.16［1.46-3.19］）があった。成人と異なり、小児における認知欠損は、有限のリスクの地平線（75 日）と有限の等しい発生率までの時間（491 日）だった。各コホートにおいて、神経学的及び精神医学的診断を受けたかなりの割合の高齢成人が、特に認知症または、てんかんまたは痙攣と診断された人が、その後死亡した。リスク・プロファイルは、アルファ変異株の出現の直前と直後で同等だっ

た（各コホート n=47,675）。デルタ変異株の出現直後、直前と比較して（各コホート n=44,853）、虚血性脳卒中，てんかんまたは痙攣，認知欠損，不眠症，不安疾患の上昇したリスクが観察され、上昇した死亡率と組み合わさっていた。オミクロンについては（各コホート n=39,845）、変異株出現直前と比較して死亡率は低下したが、神経学的及び精神医学的結果のリスクは同様だった[1765]。

（18）画像診断

☆武漢の 81 人の患者の CT スキャン画像（第 1 群：発症前の CT、第 2 群：発症後 1 週間以内の CT，第 3 群：発症後 1 週間から 2 週間の CT、第 4 群：発症後 2 週間から 3 週間の CT）の後ろ向き観察研究では、主要な異常パターンは、両葉 79%（64/81）、末梢 54%（44/81）、不明瞭 81%（66/81）、スリガラス様陰影 65%（53/81）で、右下葉が 27%（225/849 区画）で多かった。第 1 群（15 人）では、主要なパターンは、片葉（9.60%）、多発性（8.53%）スリガラス様陰影（14.93%）だった。第 2 群（21 人）では、病変部位は速やかに拡大し、両葉（19.90%）、びまん性（11.52%）、多くのスリガラス様陰影（17.81%）となった。その後、スリガラス様陰影の割合は減少し（第 3 群（30 人）の 57%（17）、第 4 群（15 人）の 33%［5］）、浸潤影と混合パターンが増えた（第 3 群の 40%［12］、第 4 群の 53%［8］）[1766]。

◎マカオ大学では、4,154 人の患者からの 617,775 枚の胸部 CT 画像を用いて、新型コロナウイルス感染症（NCP）を診断し、他の一般的な肺炎や健常人から鑑別できる臨床応用可能な AI システムを開発した。中国内での 1 回の後向き研究と 3 回の探索的前向き研究、及び中国外のデータを用いた計 5 回の研究では、正診率 84.11%～91.20%，感受性 86.67%～94.74%，特異性 82.26%～90.0%だった。放射線科医 8 人との比較では、若手医師（4 人，5-15 年の臨床経験）の成績を上回り、半ばの年長医（4 人，15-25 年の臨床経験）のと同等だった。AI システムでの加重過誤は 9.29%だったが、専門医では 7.14%～19.15%で、平均 13.55%だった。若手医師を AI を用いた診断で補助したところ、若手医師の 2 週間後の加重過誤でみた成績は、年長医と同等となった。さらに、AI を用いて肺の陰影と相関する臨床指標を同定し、これらを用いて予後予測のシステムを構成した。これらの臨床データと肺陰

[1765] Taquet, M., et al. Nerurological and psychiatric risk trajectories after SARS-coV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1,284,437 patients. Lancet Psychiatry 2022, Aug 17 (online). https://doi.org/10.1016/s2215-0366(22)00260-7

[1766] Shi, H., et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2020; 20: 425-434. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4

影を合わせて高リスク群と低リスク群に分けた場合、高リスク群（133/158 が死亡）の生存率は、低リスク群（37/274 が死亡）に比較して、顕著に低かった（p<0.001）[1767]。

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

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

AI システムは 0.92 の AUC と上級放射線科医と匹敵する感受性を実現した。また、異常な胸部 CT 所見の無い 25 人の患者では、全放射線科医が全て陰性と診断したが、AI システムは、17 例（68%）を陽性と診断した [1768]。

◎COVID-19 患者の回復過程は明らかではなく、回復した患者の中には、持続する息切れを訴える人がいる。COVID-19 における血管障害が報告されており、肺胞と毛細血管の接合部での肺の微小醸造と機能の探索が重要と考えられる。CT は構造的異常を検出するが、肺機能に対する疾患の影響については殆ど知られていない。^{129}Xe MRI は、換気, 微少構造, ガス交換を独自に評価することの出来る技術である。^{129}Xe MRI を用いて、中国と米国の研究者は、COVID-19 の患者は、健常者と比較して、高い換気欠損の割合（5.9%対 3.7%），変わらない微細構造，長いガス血液交換時間（43.5 ms 対 32.5 ms），減少した RBC/TC（0.279 対 0.330）であることを見出した。これらの結果は、退院時には、領域の換気や肺胞腔の面積は比較的正常であるが、ガス交換機能が減衰していることを示唆している [1769]。

○COVID-19 の 3 人の確定患者（喫煙，喘息，閉塞性肺疾患，他の肺異常の既往無し）が、D ダイマーの上昇 （>1000 ng/mL）と臨床的な肺塞栓疑いのためにデュアル・エナジー

[1767] Zhang, K., et al. Clinically applicable AI system for accurate diagnosis, quantitative measurements and prognosis of COVID-19 pneumonia using computed tomography. Cell 2020; 181: 1423-1433.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.045
[1768] Mei, X., et al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. Nat Med 2020; 26: 1224-1228. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0931-3
[1769] Li, H., et al. Damaged lung gas-exchange function of discharged COVID-19 patients detected by hyperpolarized ^{129}Xe MRI. Sci Adv 2021; 7: eabc8180. https://doi.org/10.1126/sciadv.abc8180

（dualenergy） CT を撮影した。これら 3 人に肺塞栓は認められなかったが、過去に報告例の無い明らかな灌流異常が認められた。振り返ってみると、少なくとも 9 人の COVID-19 患者で、同様の所見があった。典型的な COVID-19 の CT 所見に加えて、主として肺の不透明な領域の中や周辺での、かなりの近位・遠位の肺血管の拡張と屈曲を認めた。デュアル・エナジー CT での主要な 3 所見は、肺血管灌流像に認められた。肺の不透明な領域の近位の肺の増加した灌流，末梢肺の不透明性に対応する末梢灌流の低下領域、末梢の肺浸潤の領域を取り囲む灌流増加の輪であった。肺血管の拡張は、機能障害を起こした、びまん性の炎症過程における領域的な血管拡張の過剰活性化の状況の中で、正常で生理的な低酸素性肺血管収縮の相対的な不全によるものと考えられた。さらに、モザイク状の灌流パターンは、気管支の肥厚や分泌の所見に対応するものではなく、気道の疾患が主たる低酸素血症の主要な潜在的要因と考えられた。肺灌流異常は、肺血管の拡張と相俟って、ガス交換が障害された領域に向かっての肺内のシャントの存在を示唆しており、悪化する呼吸と灌流とのミスマッチと臨床的な低酸素血症を引き起こしていると考えられた [1770]。
［肺梗塞では、灌流低下を伴う末梢の不透過性が認められるが、肺梗塞は 1 例も無かった。更に、肺梗塞部位への区域的な増加した灌流は、非常に非典型的である。末梢の灌流増加の輪は、肺血栓で報告されてきたものでは無く、一度、細菌性肺炎が報告されていたが、3 人の COVID19 患者の血液・喀痰の培養も陰性で、細菌が合併感染しているとは考えられなかった。COVID19 に対する炎症性応答は、ウイルス感染症より細菌感染症に似ていると考えられた。］

（19）がん患者
☆☆3 月 10 日～4 月 7 日、スローン・ケタリングでは、症状の有る患者に SARS-CoV-2 検査を行い、26%（530/2035）が陽性だった。研究対象とした 423 人のがん患者のうち、40%（168）が COVID-19 のために入院し、20%（84）が重症呼吸器疾患となり、9%（39）は人工呼吸器を必要とし、9%（39）が死亡した。多変量解析では、入院の予測因子は、年齢≧65 歳（オッズ比 1.58［95%CI 1.00-2.50］, p=0.05）, 非白人（1.62［1.05-2.51］, p=.0029）, 血液がん（2.49［1.35-4.67］），ステロイド（1.85［1.06-3.22］，p=0.03），90 日以内の免疫チェックポイント阻害剤（2.84［1.24-6.72］，p=0.013）だった。また、重症呼吸器疾患の予測因子は、年齢≧65 歳（ハザード比 1.67［95%CI 1.07-2.60］，p=0.024），90 日以内の免疫チェックポイント阻害剤（2.74［1.37-5.46］，p=0.004）だった。30 日以内の化学療法や

[1770] Lang, M., et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1365-1366. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30367-4

30 日以内の大手術は、どちらの予測因子でもなかった[1771]。

☆☆3 月 18 日～4 月 26 日に COVID-19 と PCR 検査で確定したがん患者 800 人を対象とするイギリスの前向きコホート研究では、412 人（52%）は軽症の COVID-19 だった。226 人（28%）が死亡し、死亡のリスクは、年齢の増加（オッズ比 9.42［95%CI：6.50-10.02］，p<0.0001），男性（1.67［1.19-2.34］，p=0.003），高血圧（1.95［1.36-2.80］，p<0.00 1）や心血管系疾患（2.32［1.47-3.64］p<0.00 1）などの基礎疾患の存在と、有意に相関した。281 人（35%）の患者が、PCR 検査で COVID-19 陽性と判定される前 4 週間以内に細胞毒性のある化学療法を受けていた。年齢，性，基礎疾患で補正した場合、過去 4 週間以内に化学療法を受けた患者の死亡率は、最近の化学療法を受けていない患者の死亡率と有意な違いは無かった（1.18［0.81-1.72］，p=0.380）。4 週間以内に免疫療法，ホルモン療法，標的療法，放射線療法を受けた患者の死亡率にも、有意な影響は無かった[1772]。

☆米国，カナダ，スペインの 18 歳以上の COVID-19 の確定例のがん患者（現在の罹患と過去の既往）で、3 月 17 日～4 月 16 日までにデータベースに登録された 928 人（年齢の中央値 66 歳［IQR：57-76］，279 人（30%）が 75 歳以上，468 人（50%）が男性）を対象とした解析では、最も多いがん種は乳がん（191 人［21%］），前立腺がん（152 人［16%］）だった。366 人（39%）が治療中で、396 人（43%）が計測可能病変を持っていた。解析日（2020 年 5 月 7 日）の時点で、121 人（13%）が死亡していた。回帰分析では、部分補正後、30 日以内の死亡率の増加と独立に相関する因子は、年齢の増加（部分補正オッズ比 1.84/10 年［95%CI：1.53-2.21］），男性（1.63［1.07-2.48］），喫煙（既往を含む）（1.60［1.03-2.47］），併存疾患数（2 対 0 の場合）（4.50［1.33-15.28］），全身状態（3.89［2.11-7.18］），治療中のがん（進行中の場合対寛解中の場合）（5.20［2.77-9.77］），アジスロマイシンとヒドロキシクロロキンの投与（両剤非投与と比較）（2.93［1.97-4.79］，適用による交絡を排除出来ていない）だった。米国北西部の患者と比較して、カナダ（0.24［0.07-0.84］）と米国中西部（0.50［0.28-0.90］）の患者は、低い 30 日以内の全因子死亡率と相関していた。人種・民族，肥満度，がん種，がん治療の種類，最近の手術は、死亡率と相関しなかった[1773]。［全身状態については、Eastern Cooperative Oncology Group performance status の 2 以上と 2 未満を比較している。］

[1771] Robilotti, E. V., et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. Nat Med 2020; 26: 1218-1223. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0979-0
[1772] Lee, L. Y. W., et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1919-1926. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31173-9
[1773] Kuderer, N. M., et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet 2020; 395: 1907-1918. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31187-9

◎武漢の 9 つの病院に悪性固形腫瘍や悪性血液疾患のために入院し、1 月 13 日～3 月 18 日までに COVID-19 と確定された 18 歳以上の 232 人の患者（観察期間の中央値 29 日［IQR：22-38］）と、年齢，性，併存疾患に基づく傾向スコア（propensity score）を用いて統計学的に合致させたがんの無い COVID-19 患者 519 人（27 日［20-35］）（2:1）を比較した多施設後ろ向きコホート研究では、がん患者では、非がん患者に比べて重症の COVID-19 が多かった（64% ［148/232］対 32% ［166/519］；オッズ比（OR）3.61［95%CI：2.59-5.01］，p<0.0001）。以前より非がん患者に関して報告されていたリスク因子である高齢；高い IL-6，プロカルシトニン，Dダイマー；リンパ球減少などが、確認された。また、がん患者における重症 COVID-19 のリスク因子として、がんの進行病期（OR 2.60［95%CI：1.05-6.43］，p=0.039），高 TNF α 値（1.22［1.01-1.47］，p=0.037），N 末端 pro-B type ナトリウム利尿ペプチド高値（1.65［1.03-2.78］，p=0.032），CD4+T 細胞の減少（0.84［0.71-0.98］，p=0.031），アルブミン/グロブリン比の減少（0.12［0.02-0.77］，p=0.024）が認められた [1774]。
［COVID-19 のがん患者では、非がん患者に比べて重症化し易い。］

◎湖北省の 9 つの病院で 1 月 13 日～3 月 18 日に COVID-19 と確定された悪性腫瘍患者 205 人（年齢の中央値 63 歳［range 14-96，IQR 56-70］；109 人［53%］が女性）を対象とした多施設後ろ向きコホート研究（全員 4 月 20 日までに退院または死亡）では、189 人（89%）が固形腫瘍で、22 人（11%）が悪性血液疾患で、観察期間の中央値は 68 日（IQR：59-78）だった。最も多い固形腫瘍のタイプは、乳がん（40 人［20%］），大腸がん（28 人［14%］），肺がん（24 人［12%］）だった。182 人中 54 人（30%）の患者が、発症前 4 週間以内に抗がん剤治療を受けていた。15%（30/205）の患者が ICU に移され、20%（40/205）が在院死した。悪性血液疾患の患者の死亡率は 41%（9/22），固形腫瘍の患者の死亡率は 17%（31/183）で、悪性血液疾患の患者は、固形腫瘍の患者より予後が悪かった（ハザード比 3.28［95%CI：1.56-6.19］，p=0.0009）。多変数解析では、発症前 4 週間以内の化学療法（オッズ比 3.51［95%CI：1.16-10.59］，p=0.026）と男性（3.86［1.57-9.50］，p=0.0033）が在院死のリスク因子だった [1775]。

☆TERAVOLT（The Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration）登録は、区域横断的部分と経時的コホートの部分から成る多施設観察研究であるが、胸部の何らかのがん（肺非小細胞がん，肺小細胞がん，中皮腫，甲状腺上皮腫瘍，その他の肺の神経名内分泌腫瘍）があり、COVID-19 の診断（RT-PCR 検査と臨床所見での診断を含む）があれ

[1774] Tian, J., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective cohort study. Lancet Oncol 2020; 21: 893-903. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30309-0
[1775] Yang, K., et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicente, retrospective cohort study. Lancet Oncol 2020; 21: 904-913. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30310-7

ば、治療中や経過観察中の患者であっても登録される。3 月 26 日～4 月 12 日に TERAVOLT に登録された 8 ヵ国からの 200 人の COVID-19 かつ胸部がん患者を解析したコホート研究では、年齢の中央値は 68.0 歳［61.8-75.0］, 大部分（72%［142/196］）は Eastern Cooperative Oncollogy Group の PS 0-1，現在又は過去の喫煙者が 81%（159/196），肺非小細胞がんが 76%（151/200），COVID-19 の診断時に治療中なのが 74%（147/199），第 1 次治療を受けているのが 57%（112/197）だった。152 人（76%）が入院し、66 人（33%）が死亡した。ICU 入室の基準に適合した中で 10%（13/134）が ICU に入室し、残りの 121 人は、入院したが ICU には入室しなかった。単変量解析では、65 歳以上（オッズ比 1.88［95% CI : 1.00-3.62］), 現在又は過去の喫煙者（4.24［1.70-12.95］), 化学療法のみの治療（2.54［1.09-6.11］), 併存疾患の存在（2.65［1.09-7.46］）が死亡リスクの上昇と相関していたが、多変量解析では、喫煙の既往だけが死亡リスクの上昇と相関した（3.18［1.11-9.06］）[1776]。
［胸部がんの COVID-19 患者の死亡率は高く、ICU に入室率が低かった。ICU での治療が死亡率を下げられるかを検討する必要がある。］

☆2020 年 8 月までの米国 50 州の 360 病院と 317,000 の診療所の 7340 万人患者（53.6% が女性）の電子診療録を調査した後ろ向き症例対照研究では、2,523,920 人が 13 の一般的ながんのうち少なくとも 1 つと診断されており（全がんは昨年またはより以前に診断された）、273,140 人が最近のがんだった（1 年以内に診断されたがん）。COVID-19 と診断された 16,570 人のうち、1200 人は一般的な 13 のがんのうちの 1 つと診断されており、690 人は最近診断されていた。最近がんと診断された人は、有意に COVID-19 感染のリスクが高く（aOR 7.14［95%CI : 6.91-7.39］，p<0.001）、最近診断された白血病（aOR 12.16［1.03-13.40］，p<0.001），非ホジキンリンパ腫（8.54［7.80-9.36］，p<0.001），肺がん（7.66［7.07-8.29］，p<0.001）で最も強く、甲状腺がん（3.10［2.47-3.83］，p<0.001）で最も低かった。最近がんと診断された患者の中で、アフリカ系米国人は白人患者よりも COVID-19 感染リスクが高かった。この人種差は乳がんで最も大きく（aOR 5.44［95%CI : 4.69-6.31］，p<0.001）、次いで前立腺がん（（5.10［4.34-5.98］，p<0.001），大腸直腸がん（3.30［2.55-4.26］，p<0.001），肺がん（253［2.10-3.06］，p<0.01）だった。がんと COVID-19 の患者（入院 47.46%；死亡 14.93%）は、非がんの COVID-19 患者（24.26%；14.93%）（p<0.001）と非 COVID-19 のがん患者（12.39%；4.03%）（p<0.001）よりも有意に予後が悪かった [1777]。

○3 月 13 日～4 月 4 日に無症状のがん患者 85 人（年齢の中央値 55 歳［28-76］；48 人

[1776] Garassino, M. C., et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. Lancet Oncol 2020; 21: 914-922. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30314-4

[1777] Wang, Q., et al. Analyses of risk, racial disparity and outcomes among US patients with cancer and COVID-19 infection. JAMA Oncol 2021; 7: 220-227. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6178

［56.5%］が女性；乳がん 25 人［29.4%］，大腸直腸がん 22 人［25.9%］，甲状腺がん 10［11.8%］，その他のがん 28 人［32.9%］）をスクリーニングしたところ、7 人（8.24%［95% CI：2.39-14.08］）が PCR 検査で COVID-19 と診断された。そのうち、5 人（71.4%）が女性で、乳がん 2 人（28.6%），大腸直腸がん 2 人（28.6%），リンパ腫 2 人（28.6%），肺がん 1 人（14.2%）だった。5 人（71.4%）が全身性の抗がん治療を受けており、2 人は治療を開始していなかった。最初は無症状だったが、全ての患者が後に症状を呈した。2 人の患者は、胸部画像上スリガラス状陰影があった。5 人（71.4%）の患者（3 人が抗がん治療中，2 人は治療前）は、外来診療で対応する軽症 COVID-19 で、中央値 18 日後（14-21）のウイルス消失後に抗がん治療を再開した。全身性の抗がん治療中だった 2 人が ICU に入院し、肺がんのため抗 PD-1 投与を受けていた 1 人が ARDS で死亡した。大腸直腸がんの 1 人は、ICU を出て入院中である。6 人の生存患者は、嗅覚異常や味覚異常の症状は無かった [1778]。

○ドバイの 1 病院で 2020 年 3 月 13 日～5 月 26 日に固形がんで抗がん剤治療を受けている無症状の患者を連続して登録し、7 月 29 日まで経過観察した研究では、抗がん治療は PCR が 2 回連続で陰性でなければ行われず、1 回でも陽性となった場合には、その後の PCR 検査は行われなかった。109 人の無症状がん患者が登録され、中央値 2 サイクル（レンジ 1-8）で 384 回の鼻腔咽頭検体のスクリーニング PCR 検査が行われた。32 人の患者（29.4%［95%CI：21.0-38.9］）が COVID-19 だった。それらのうち、25 人（78.1%）は無症状の間に診断され、7 人（21.9%）は陰性 PCR 後の間の期間に症状が出た。無症状者の検体の検査では陽性率は 6.4%だった。COVID-19 と診断された患者では、多くは軽度の感染で（27/32，84.4%）、6 人（18%）は無症状のままだった。COVID-19 の 9 人の患者（28.1%）が入院し、6 人は COVID-19 のためで、3 人は他の理由だった（1 例は薬剤の有害応答，1 例は緩和療法，1 例は直腸膿瘍）。COVID-19 の 4 人の患者（12.5%）が集中治療を必要とし、4 人（12.5%）が死亡した。COVID-19 の患者は有意により入院し易く（28.1%対 10.4%，p=0.04）、数字的に死亡し易かった（12.5%対 5.2%，p=0.23）。COVID-19 の生存した患者は全て中央値 16 日後（レンジ 0-26）に化学療法を再開したが、非感染の患者では中央値 4 日（0-21）だった。PCR スクリーニング検査で 3 人の前症候性の医師が COVID-19 と診断され、軽度の有症状感染となった。疫学的研究では、COVID-19 の前症候性患者のケアで 2 つの医療感染が認められた [1779]。

○2020 年 4 月 30 日～6 月 2 日にニューヨークと近郊に住む 537 人の無症状の血液がんま

[1778] Al-Shamsi, H. O., et al. Screening for COVID-19 in asymptomatic patients with cancer in a hospital in the United Arab Emirates. JAMA Oncol 2020; 6: 1627-1628. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2548

[1779] Al-Shamsi, H. O., et al. Serial screening for COVID-19 in asymptomatic patients receiving anticancer therapy in the United Arab Emirates. JAMA Oncol 2021; 7: 129-131. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.5745

たは固形がんの患者（272 人［50.7%］が男性）に 621 回の SARS-CoV-2 PCR 検査を行った研究では、90%の患者が化学療法や標的療法を受療中だった。SARS-CoV-2 の陽性率は 0.64%（95%CI：0.18-1.64）だった。これは SARS-CoV-2 検査を繰り返し行い、全て陰性だった 84 人の患者を含んでいた。無症状の 4 人の患者だけが SARS-CoV-2 陽性で、血液がんと固形がん 2 人ずつだった。2020 年 5 月 18 日～6 月 2 日に 238 人の無症状患者の抗体検査を行ったが、無症状がん患者で COVID-19 への暴露の既往のある人の割合は 4.23%（95%CI：2.05-7.65）だった。特に、この期間、5 月上旬におけるニューヨークの SARS-CoV-2 PCR 陽性率は 20%だった [1780]。

◎がん研究所病院で 2020 年 4 月 13 日～7 月 19 日に行われた COVID-19 のスクリーニング検査では、全体で 58,584 人の患者が質問を受け、231 人（平均年齢 67 歳［IQR：55-72］，116 人［50.2%］が男性）が 2 次スクリーニングの対象となった。174 人の患者でがんは活動性で、77 人（33.3%）に転移，58 人（25.1%）に再発があった。最も多かったのは肺がん（42 人）で、次いで乳がん（31 人），胃がん（28 人）だった。スクリーニング前の 1 ヶ月以内に、142 人（61.5%）ががん治療を受けており、抗がん化学療法が最も多く（91 人）、次いで分子標的療法（35 人），免疫療法（26 人）だった。231 人の患者で胸部 CT が行われ、12 が COVID-19 に典型的な CT 所見だった。107 人で SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が行われたが、全員が陰性だった [1781]。

◎2020 年 2 月 25 日～5 月 18 日にイタリアの 66 の病院に入院した血液がんを持つ確定した COVID-19 の患者に関する多施設後ろ向きコホート研究（6 月 22 日まで）では、536 人が登録され、経過観察の中央値は 20 日だった（IQR：10-34）。85 人（16%）は外来患者だった。451 人の入院患者のうち、440 人（98%）が病院での診療を終了した（生存退院または死亡）。536 人中 198 人（37%）が死亡した。イタリアの一般的な COVID-19 患者と比較した場合、研究対象の全コホートの標準死亡率比は 2.04（95%CI：1.77-2.34）、70 歳未満では 3.72（2.86-4.64）だった。血液がんの非 COVID-19 患者と比較した場合、標準死亡率比は 41.3（38.1-44.9）だった。高齢（ハザード比 1.03［95%CI：1.01-1.05］），進行した疾患状態（2.10［1.41-3.12］），急性骨髄性白血病の診断（3.49［1.56-7.81］），緩慢性非ホジキンリンパ腫（2.19［1.07-4.48］），進行性非ホジキンリンパ腫（2.56［1.34-4.89］），形質細胞がん（2.48［1.31-4.69］），重症または危篤 COVID-19（4.08［2.73-6.09］）が悪い全体の生存率と相関した [1782]。

[1780] Shah, M. A., et al. Clinical screening for COVID-19 in asymptomatic patients with cancer. JAMA Netw Open, 2020; 3: e2023121. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.23121
[1781] Fujiwara, Y., et al. Screening for COVID-19 in symptomatic cancer patients in a cancer hospital. Cancer Cell 2020; 38: 609-610. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.017
[1782] Passamonti, F., et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study.

☆英国では、2020 年 3 月 8 日～5 月 8 日の間に登録された成人がん患者を、対応する 2017 年の非 COVID-19 がん患者を比較する前向きコホート研究を行った。研究コホートの 1044 人の患者中、319 人（30.6%）が死亡した。SARS-CoV-2 流行後のがん患者の全死因症例致死率は年齢の上昇と相関し、40-49 歳の患者の 0.10 から 80 歳以上の患者の 0.48 まで上昇した。血液がん患者（白血病，リンパ腫，骨髄腫）の患者は、固形がん患者と比較して、より重篤な COVID-19 の経過だった（オッズ比 1.57［1.15-2.15］，p<0.0043）。研究コホートの他の患者と比較して、白血病の患者は有意に高い症例致死率だった（2.25［1.13-4.57］，p=0.023）。性，年齢で補正後、最近（COVID-19 の発症の 4 週間以内）化学療法を行った血液がん患者は、COVID-19 関連での入院中により高い死亡リスクが認められた（2.09［1.09-4.08］，p=0.028）[1783]。

◎ニューヨークの 3 病院で、100 人の COVID-19 がん入院患者と 2914 人の COVID-19 非がん入院患者の鼻腔咽頭検体について、RT-PCR 検査におけるサイクル閾値（C_T）を用いてウイルス量を測定した。全体で、高ウイルス量の患者の在院死亡率は 38.8%，中等度のウイルス量の患者では 24.1%，低ウイルス量の患者では 15.3%だった（p<0.001）。同様の所見はがん患者でも認められた（高度 45.2%，中等度 28.0%，低度 12.1%；p=0.008）。血液がんの患者では（C_T＝25.0）、非がん患者（C_T＝29.2）より C_T の中央値が高かった（p=0.0039）[1784]。

○ニューヨークとボストンの 2 つの第 3 次医療センターにおいて 3 月 2 日～3 月 6 日にがん診療科外来を受診する予定であった血液悪性腫脹または浸潤性固形腫瘍の現行または既往の病歴のある 18 歳以上の患者に関する多施設前向きコホート研究では、その 3 ヶ月前（2019 年 12 月 2 日から：ベースライン期）及び 3 ヶ月後（2020 年 6 月 6 日まで：パンデミック期）のデータも用いられた。対象患者の年齢の中央値は 65 歳（20-90）で、1,278 人（54.0%）は男性だった。1,346 人（56.9%）が非ヒスパニック白人，299 人（12.6%）が非ヒスパニック黒人，297 人（12.6%）がヒスパニックだった。経過観察の中央値は 84 日だった。3 ヶ月のパンデミック期には、960 人の患者（40.6%）で全ての受診で減少し、1,219 人の患者（51.6%）で個人の受診の減少し、760 人の患者（32.2%）でオンライン受診が増加した（3 つの比較全てで p<0.01）。人種／民族での受診の違いを調べてみると、がんセン

Lancet Haematol 2020; 7: E737-E745. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30251-9

[1783] Lee, L. Y. W., et al. COVID-19 prevalence and mortality in partients with cancer and the effect of primary tumor subtypes and patient demographics: a prospective cohort study. Lancet Oncol 2020; 21: 1309-1316. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30442-3

[1784] Westblade, L. F., et al. SARS-CoV-2 viral load predicts mortality in patients with and without cancer who are hospitalized with COVID-19. Cancer Cell 2020; 38: 661-671.E2. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.007

ター，がんの状態，全身性治療の実施，腫瘍のタイプで補正後、白人患者と比較して、全体の受診の有意な減少がヒスパニックの患者に認められた（補正オッズ比［aOR］1.34［95%CI：1.02-1,77］）。黒人患者または他の人種／民族の患者では、白人と比較して、違いは認められなかった。同じ変数で補正後、個人の受診に人種や民族で有意な差は認められなかった。しかし、パンデミック期に、黒人（aOR 0.69［95%CI：0.50-0.94］）とヒスパニック（0.71［0.51-0.98］）はパンデミック期中、オンライン診療を使わない傾向があった。パンデミック期の間、128 人の患者（5.5%）が COVID-19 と診断された。そのうち 122 人（全患者の 5.2%）が PCR 検査か抗体検査で SARS-CoV-2 陽性で、6 人（全患者の 0.3%）は相応する検査無く臨床的に陽性と推察された。非ヒスパニック黒人患者（aOR 1.86［95%CI：1.10-3.11］）とヒスパニックの患者（aOR 3.19［2.00-5.10］）は、より COVID-19 感染を経験し易かった。電子医療記録による説明では、239 人（10.1%）の患者で流行に続発する治療の遅延があった。これらの患者のうち、48 人（20.0%）は COVID-19 の直接の結果であると決定された。治療の遅延は、ヒスパニックの患者でより起こり易かった（aOR 1.53［95%CI：1.03-2.26］）。黒人患者（aOR 1.26［0.84-1.88］）や他の民族では有意な差は認められなかった。診断のための画像での遅延には、人種／民族に関する違いは無かった。流行期に、646 人（27.3%）の患者が治療機会があったが、ベースライン期では 734 人（31.0%）だった。治療を変える判断の比較的小さい割合が、流行のためと判定された（76 人，11.8%）[1785]。

◎国立がんセンター（2 施設）において、がん患者と医療従事者（HCWs）の SARS-CoV-2 抗体の保有状況を評価した日本の前向き領域横断研究では、2020 年 8 月 3 日～10 月 30 日に 16 歳以上のがん患者と HCWs が登録され、登録時に COVID-19 感染症が疑われる参加者は除外された。抗体陽性率は、nucleocapsid タンパクへの IgG（N-IgG）および／または spike タンパクへの IgG（S-IgG）の陽性で定義され、nucleocapsid タンパクと spike タンパクへの SARS-CoV-2 IgM 及び IgG 抗体の血清レベルは化学発光酵素免疫検査法で測定された。全部で 500 人のがん患者（中央値 62.5 歳［範囲：21-88］，265 人［55.4%］は男性）と 1190 人の HCWs（中央値 40 歳［20-70］，382 人［25.4%］が男性）が登録した。がん患者では、489 人（97.8%）が固形がん患者で、355 人（71.0%）は 1 ヶ月以内に抗がん治療を受けていた。HCWs の中では、385 人（32.3%）が看護師または准看護師，266 人（22.4 人）が事務員，197 人（16.6%）が研究者，179 人（15.0%）が医師，113 人（9.5%）が技術者，50 人（4.2%）が薬剤師だった。抗体陽性率は、がん患者で 1.0%（95%CI：0.33-2.32）、HCWs で 0.67%（0.29-1.32）だった（p=0.48）。しかし、N-IgG 抗体と S-IgG 抗体のレベルは、患者において、HCWs と比較して、有意に低かった（N-IgG は β -0.38［95%CI：-0.55--0.21］，p<0.001；N-IgS は β -0.39［-0.54--0.23］，p<0.001）。更に、患者の中では、

[1785] Andrew, L., et al. Cancer care disparities during the COVID-19 pandemic: COVID-19 and cancer outcomes study. Cancer Cell 2020; 38: 769-770. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.10.023

N-IgG は化学療法を受けている患者で、受けていない患者と比較して、有意に低かった（N-IgG レベルの中央値 0.1［IQR：0-0.3］対 0.1［0-0.4］，p=0.04）。対照的に、N-IgG と IgG-S は、免疫チェックポイント阻害剤の投与されている患者では、投与されていない患者と比較して、有意に高かった（N-IgG レベルの中央値 0.2［IQR：0.1-0.5］対 0.1［0-0.3］，p=0.02；S-IgG レベルの中央値 0.15［IQR：0-0.3］対 0.1［0-0.2］，p=0.02）[1786]。

○英国で COVID-19 のために封鎖が開始された 2020 年 3 月 23 日後の 2020 年 4 月の NHS における全身性抗がん剤治療の登録数と、患者リスクを下げるための経口または減量免疫抑制剤などの治療オプションが開始された後の 2020 年 5 月と 6 月について解析した後ろ向き研究では、2020 年 4 月に 2969 が登録され、対照期間（2019 年 7 月～2020 年 2 月の平均）よりも 1417 少なかった（月平均 4386；32%減少，絶対差 4.2 SDs，p<0.0001）。2020 年 5 月には全登録数は 3950 に増えたが、対照期間と比較して 10%減少していた（絶対差 1.3 SDs，p<0.0001）。2020 年 6 月に 5022 の登録が記録され、対照期間と比較して 15%増加していた（絶対差 1.9 SDs，p<0.0001）[1787]。
［COVID-19 の勃発後、英国における全身性抗がん治療の開始は減少したが、患者のリスクを減少させるための治療オプション導入後、2020 年 5 月には増加し始め、2020 年 6 月にはパンデミック前よりも高い数となったが、その時には他の臨床的・社会的リスク緩和因子（電話相談，マスク，physical distancing など）が貢献していると考えられる。しかし、減量された治療や治療の遅れの結果については、特に進行がんやネオ・アジュバント療法において、継続的な審査が必要である。］

○がんのサーベイランスと治療における免疫システムの重要性を考慮し、ロンドンの研究者は、免疫システムががん患者の SARS-CoV-2 感染によってどのように影響されているかを調べた。腫瘍タイプ，病期，治療が不均一な中で、ウイルスに暴露された固形腫瘍の患者では、SARS-CoV-2 の影響が優勢で、がんの無い COVID-19 患者と類似した免疫シグネチャーだった。このことは、血液の悪性腫瘍患者では異なり、ウイルスに暴露された患者は、全体として、不均一な液性応答，消耗した T 細胞の表現型、高率な延長したウイルス排出などを示した。更に、回復した固形腫瘍患者の免疫表現型はウイルスに暴露されていないがん患者に類似していたが、回復した血液がん患者では、明らかな長引く免疫学的な遺産が認められた [1788]。

[1786] Yazaki, S., et al. Difference in SARS-CoV-2 antibody status between patients with cancer and health care workers during the COVID-19 pandemic in Japan. JAMA Oncol 2021; 7: 1141-1148. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2159
[1787] Clark, J. J., et al. The effect of clinical decision making for initiation of systemic anticancer treatments in response to the COVID-19 pandemic in England: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2021; 22: 66-73. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30619-7
[1788] Abdul-Jawad, S., et al. Acute immune signature and their legacies in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infected cancer patients. Cancer Cell 2021;39: 257-275.E6.

［固形がん患者では、進行がん患者を含めて、SARS-CoV-2 に関連した免疫制御不全の危険性は一般人口と比較して高くないと考えられたが、血液がんの患者では、SARS-CoV-2 暴露で複雑な免疫学的な結果が認められ、それは彼等へのケアで有用と考えられた。］

☆がん患者は、COVID-19 の高い死亡率であるが、臨床的帰結を決める因子は分かっていない。米国の研究では、COVID-19 で入院した 100 人のがん患者のコホートにおいて、血液がんの患者は固形がんの患者に比べて高い死亡率だった（55%対 33%，p=0.075）。2 つの追加コホートでは、フローサイトメトリーと抗体解析で、固形がんの患者と非がん患者では急性 COVID-19 の間、類似した免疫学的表現系だったが、血液がんの患者では B 細胞と SARS-CoV-2 に特異的な抗体の応答が障害されていた。COVID-19 に罹患した血液がん患者では液性免疫が障害され、死亡率が高いにもかかわらず、CD8 T 細胞数の多い患者では、抗 CD20 療法を受けた患者でも、生存率は改善していた。更に、血液がんの患者の 77%（10/13）で検出可能な SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答が認められた。したがって、CD8 T 細胞は、液性免疫を欠いている場合には、COVID-19 からの回復に影響すると考えられた[1789]。
［ワクチンへの CD8 T 細胞応答は、液性応答が限られている状況であってさえ、血液がんの患者に防御を与えると考えられる。］

◎B 細胞枯渇療法は（BCDTs）は免疫修飾薬として、多発性硬化症などの治療に広く用いられている。それらの SARS-CoV-2 に対する免疫の生成への影響が VOVID-19 パンデミックとともに懸念を起こしている。スウェーデンの研究者は、幾つかの多発性硬化症の修飾薬から成る観察研究とワクチン接種後の 11 人の患者について、BCDTs に焦点を当てて、COVID-19 様症状の頻度を評価し、免疫応答を調べた。BCDT は COVID-19 感染後の抗体応答を障害していると考えられたが、血液中に B 細胞が検出されない患者でも、なお抗体を作っていた。COVID-19 様症状の既往のあった BCDT で治療されている全ての抗体陽性と 17.9%の抗体陰性の患者では、SARS-CoV-2 T 細胞記憶を生成し、T 細胞は IFN-γと TNF を生成している対照者との機能的類似性を示していた。ワクチン接種後には、ワクチン特異的液性記憶は障害されたが、全患者は T 細胞特異的応答を起こした[1790]。
［BCDTs は SARS-CoV-2 細胞性記憶を廃止せず、何故多くの BCDTs で治療している患者が COVID-19 から回復するのかの可能な説明を提供する。］

---

https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.01.001
[1789] Bange, E. M., et al. CD8+ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. Nat Med 2021; 27: 1280-1289. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01386-7
[1790] Högelin, K. A., et al. Development of humoral and cellular immunological memory against SARS-CoV-2 despite B-cell depleting treatment in multiple sclerosis. iScience 2021; 24: 103078. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103078

☆血液がんは、COVID-19 の特に悪い結果のリスクがあるが、有益な介入法は知られていない。血液がんと COVID-19 の成人入院患者の 30 日死亡率と回復期血漿療法との相関を調べた米国の多施設コホート研究（2020 年 3 月 17 日～2021 年 1 月 21 日にデータ収集）では、全部で 966 人の患者（平均［SD］年齢 65 歳［15］，539 人［55.8%］が男性）が評価された。143 人の回復期血漿を投与された患者が 823 人の投与されなかった対照群と比較された。可能性のある交絡因子を補正後、回復期血漿療法は改善された 30 日死亡率と相関した（HR 0.60［95%CI：0.37-0.97］；主要評価項目）。この相関は、傾向スコアを適合させた後も有意だった（HR 0.52［0.29-0.92］）。ICU に入院した 338 人については、回復期血漿療法を受けた患者で、受けなかった患者と比較して、死亡率は有意に低かった（傾向スコア適合比較の HR 0.40［95%CI：0.20-0.80］）。機械的換気補助が必要だった 227 人の患者の中では、回復期血漿療法を受けた患者で、受けなかった患者と比較して、死亡率は有意に低かった（傾向スコア適合比較の HR 0.32［95%CI：0.14-0.72］）[1791]。

（20）外科手術

☆☆24 ヵ国の 235 病院において 1 月 1 日～3 月 31 日に手術を受けた SARS-CoV-2 感染患者（手術の 1 週間前から 30 日後までに感染が確定された患者）1,128 人を対象とした国際コホート研究では、835 人（74.0%）が緊急手術で、280 人（24.8%）が待機手術だった。SARS-CoV-2 の感染が手術前に確定していたのは 294 人（26.1%）だった。手術後 30 日以内の死亡率は 23.8%（268/1128）だった。肺合併症を 51.2%（577/1128）で認め、それらの患者の手術後 30 日以内の死亡率は 38.0%（219/557）で、全死亡の 82.6%（219/265）を占めていた。補正解析では、手術後 30 日以内の死亡率は、男性（オッズ比 1.75［95%CI：1.28-2.40］，p<0.0001），70 歳以上（対 70 歳未満）（2.30［1.65-3.22］，p<0.0001），米国麻酔学会グレード 3-5（対グレード 1-2）（2.35［1.57-3.53］，p<0.0001），悪性疾患（対良性・閉塞性疾患）（1.55［1.01-2.39］，p=0.046），緊急手術（対待機手術）（1.67［1.06-2.63］，p=0.026），大手術（対小手術）（1.52［1.01-2.31］，p=0.047）と有意に相関があった[1792]。［COVID-19 の患者では、特に 70 歳以上では、通常よりも手術適用を厳格にすべきで、非緊急手術は延期したり、手術を回避して非手術的治療を優先することを考慮すべきである。

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

[1791] Thompson, M. A., et al. Association of convalescent plasma therapy with survival in patints with hematologic cancers and COVID-19. JAMA Oncol 2021; 7: 1167-1175. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1799

[1792] COVID Surg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. Lancet 2020; 398: 27-38. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31182-X

☆1 月 23 日～4 月 1 日に外科手術（小手術と婦人科手術を除く）を受けた COVID-19 患者（術前又は術後 1 週間以内に検査陽性）を、性，年齢，米国麻酔科学会スコア，併存症を適合させた非 COVID-19 外科手術患者のデータと比較した（1 対 2）単施設研究では、333 人の外科手術患者のうち、41 人が COVID-19 陽性で、多くは緊急手術患者で、術前に陽性だったのは 33 人（80.5%），8 人（19.5%）は術後 5 日以内に陽性になった。123 人の組み合わせコホートの中で（78 人［63.4%］が女性，年齢［SD］76.6 歳［14.4］)、術後 30 日以内の死亡が、COVID-19 患者で対照群に比べ、有意に多かった（オッズ比 9.5［95%CI : 1.77-96.53］，p=0.001）。合併症も同様に有意に多く（4.98［1.81-16.07］，p<0.001）、肺合併症が最も多かったが（35.62［9.34-205.55］，p<0.001）、血栓性合併症もまた、有意に COVID-19 に相関していた（13.2［1.48-∞］，p=0.004）。異なるモデル（累積リンクモデルと階層ツリー）では、COVID-19 が合併症と相関する主たる変数であると認められた [1793]。

☆スペインの第 3 次医療機関において 2020 年 3 月 16 日～4 月 10 日に行われた ICU 入室の 50 人の SARS-CoV-2 危篤患者（平均年齢［SD］63.8 歳［9.2］，33 人［66%］が男性）に対する気管切開に関する研究では、全気管切開がベッドサイドで行われた。挿管から気管切開までの期間の中央値は 9 日（IQR : 2-24）だった。甲状軟骨下アプローチが 46 人(92%)で完結し、気管プロトコルが 40 人（80%）で適切に達成された。PPE は適切に使用され、最終気管切開後 4 週間、外科医の間で感染は認められなかった。手術後合併症は稀で、軽度の出血（6 人［12%］）が最も多い合併症だった。ウィーニングの成功率は、早期の気管切開群（挿管から気管切開まで 10 日未満，32 人）で後期の気管切開群（挿管から気管切開まで 10 日以上，18 人）より高かったが、統計学的に有意では無かった（補正ハザード比 2.55［95%CI : 0.96-6.75］)。早期の気管切開では、後期の気管切開と比較して、人工呼吸器を使用する期間が短かった（平均［SD］18 日［5.4］対 22.3 日［5.7］)。人工呼吸の使用の減少は、気管切開前の期間の短縮で達成された [1794]。
［ベッドサイドの開放型の気管切開は、COVID-19 のリスクを最小化する目的の標準化手順を用いれば、患者と外科医にとって、最小限の合併症のみの安全な方法である。気管切開のタイミングは、COVID-19 流行下における ICU の利用可能性の意味も含め、人工呼吸の時間の低減において重要と考えられる。］

☆2020 年 5 月 1 日～7 月 10 日に、COVID-19 パンデミック下で 18 歳以上の成人に対して行われた初回の肥満・代謝手術（batriatric amd metabolic surgery : BMS）の 30 日合併

[1793] Doglietto, F., et al. Factors associated with surgical mortality and complications among patients with and without coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA Surg 2020; 155: 691-702. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.2713
[1794] Aviles-Jurado, F. X., et al. Timing, complications, and safety of tracheotomy in critically ill patients with COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020; 147: 41-48. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.3641

症率と死亡率を調査するために行われた国際コホート研究では、研究期間に 38 ヵ国 133 病院で 2116 人の成人が初回 BMS を受け、2001 人（94.6%）の患者について、35 ヵ国の 127 病院の 218 人の外科医から、2020 年 8 月 15 日までにデータが報告された。この 35 ヵ国のうち、12 ヵ国は 2020 年 5 月 1 日以前に COVID-19 発生率のピークがあり（883 人［44.1%］）、12 ヵ国はデータ収集期間にピークがあり（811 人［40.5%］）、残りの 11 ヵ国は 2020 年 8 月 10 日以降にピークがあった（307 人［15.3%］）。1 人の死亡（術後 18 日目）がスリーブ胃切除（sleeve gastrectomy：SG）後に縫合不全のあった患者で起こった。この患者は COVID-19 陰性だった。30 日目で、2001 人の患者中 137 人（6.8%）で 138 の合併症が報告され、そのうち 10 は COVID-19 だった。多くの（n=83［60.6%］）合併症は軽症だった（Clavien-Dindo グレード I または II）。合併症を起こした患者は高齢の傾向があり、非喫煙者と比較して、現在または過去の喫煙者に多かった。より経験豊富な外科医では、合併症が少なかった。30 日間の経過観察中、10 人（0.5%）で症候性 COVID-19 が診断された（エジプト 4 例，ブラジル 2 例，メキシコ 2 例，アルゼンチン 1 例，インド 1 例）。10 人のうち 8 人は研究期間に COVID-19 のピークがあり（ブラジル，エジプト、メキシコ）、10 人のうち 2 人では術前の SARS-CoV-2 検査が行われていなかった。7 人で治療を要せず、集中治療や換気療法の必要，死亡は無かった。研究対象の 2001 人の患者のうち、1593 人（79.6%）で何らかの術前 COVID-19 検査が行われていた。30 日死亡率は 0.05%（1/2001）で、パンデミック前の BMS の研究と同様だった。SG の 30 日死亡率 0.1%（1/1142）も既報と同様だった。30 日合併症は Roux-en-Y 胃バイパスを行った 8.4%の患者と SG を行った 5.7%の患者で発生し、既報と同程度だった。30 日の重篤な合併症の発生率も既報と同程度だった [1795]。

◎気管切開と COVID-19 患者の帰結及び医療従事者（HCPs）の間での SARS-CoV-2 伝播リスクの関係を評価した体系的レビューとメタ解析では、2020 年 1 月 1 日～2021 年 3 月 4 日のデータベースで研究報告を選択した。前文を審査した 156 の研究のうち、69 だけが質的統合に、これら 69 研究のうち 14（20.3%）がメタ解析に組み入れられた。69 研究には、全部で 4669 人の患者が含まれ、研究横断的な患者の年齢の平均（範囲）は 60.7 歳（49.1-68.8）だった（43 研究［62.3%］の 1856 人の患者）。全研究において、1854 人（73.8%）の患者は男性で、658 人の患者（26.2%）は女性だった。28 研究（40.6%）は外科的気管切開または経皮的拡張気管切開の何れかを研究していた。全部で、58 研究のうちの 3 つ（5.17%）が気管切開と関係する COVID-19 を発症した少数の HCPs を同定していた。研究では、気管切開に関わった HCPs の数を一貫して報告してはいなかった。HCPs は N95 マスク，N99 マスク，増強空気洗浄マスクを使ったり、気管切開を陰圧室で行うなどの防御措置に

[1795] Singhal, R., et al. Global 30-day outcomes after bariatric surgery during the COVID-19 pandemic (GENEVA): an international cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 7-9. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30375-2

よって、気管切開の間の SARS-CoV-2 の伝播の割合は低いと考えられた。患者の間では、早期の気管切開は早い ICU 退院（平均差異 6.17 日［95%CI : -11.30--1.30］）と相関していたが、人工呼吸器からの離脱（-2.99 日［-8.23-2.33］）やカニューレの抜管（-3.12 日［-7.35-1.12］）とは相関していなかった。死亡または周術期の合併症と気管切開の型の間に相関は認められなかった。ROBINS-I を用いたバイアスのリスクの評価では、無作為化とコホート適合が無いために、交絡因子と患者選択の領域で顕著なバイアスが認められた。研究報告には顕著な不均一性が認められた [1796]。

（21）臓器移植

A．レシピエント

☆3 月 16 日～4 月 1 日までの間に COVID-19 陽性と判定された 36 人の連続的な腎臓のレシピエントを対象とした研究では、26 人［72%］が男性で、年齢の中央値 60 歳［32-77］、14 人［39%］が黒人，5 人［42%］がヒスパニックで、27 人［75%］が死後移植だった。34 人［94%］は高血圧、25 人［69%］は糖尿病、13 人［36%］は喫煙の既往があるか喫煙者で、6 人［17%］は心臓病があった。35 人［97%］はタクロリムス（免疫抑制剤）を、34 人［94%］はプレドニゾンを、31 名［86%］はミコフェノール酸モチフルかミコフェノール酸（免疫抑制剤）を投与されていた。最も多い初発症状は熱（21 人［58%］）で、8 人（22%）に下痢が認められた。強い呼吸器症状の無い 8 人（22%）は自宅でモニターされ、28 人（78%）は入院した。入院患者の 28 人のうち、27 人（96%）にウイルス性肺炎と考えられる画像所見があり、11 人（39%）が人工呼吸を受け、6 人（21%）が腎代替療法を受けた。入院患者では、リンパ球減少（79%［22/28］），血小板減少（43%［12/28］），CD3 細胞（68%［19/28］），CD4 細胞（71%［20/28］），CD8 細胞（29%［8/28］）の低下を認め、フェリチン（36%［10/28］），CRP（46%［13/28］），プロカルシトニン（43%［12/28］），D ダイマー（57%［16/28］）の上昇を認めた。免疫抑制剤については、28 人のうち 24 人（86%）で代謝拮抗剤を中止し、重症患者 6 人（21%）ではタクロリムスも中止された。ヒドロキシクロロキンが 24 人（86%）に投与され、D ダイマー高値の患者にはアピキサバン（血栓症予防薬）が投与され、6 人の重症患者には治験中の leronlimab（炎症性サイトカイン抑制剤）が compassionate use で投与され、2 人にトシリツマブが投与された。5 人の患者では leronlimab により非常に高値だった IL-6 が顕著に低下したが、1 番 IL-6 が低かった患者は挿管を要せず安定した病態だった。経過観察期間の中央値 21 日（14-28）で、腎臓レシピエントの 28%（10/36）が死亡し、人工呼吸を受けていた患者の 64%（7/11）が死亡した。外来患者としてモニターされ

[1796] Staibano, P., et al. Association of tracheostomy with putcomes in patients with COVID-19 and SARS-CoV-2 transmission among healthcare professionals. A systematic review and meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2021; 147: 645-655. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0930

ていた 8 人のうち 2 人は自宅で死亡した。両者とも最近移植を受けたレシピエントで 5 週間以内に抗胸腺細胞グロブリンの投与を受けていた。[1797]
［腎臓レシピエントの COVID-19 での死亡率は非常に高い。］

☆COVID-19 の確定診断のある心臓移植のレシピエント 28 人の研究では、年齢の中央値は 64.0 歳（IQR：53.5-70.5），22 人（79%）が男性，移植後の期間の中央値は 8.6 年（IQR：4.2-14.5）だった。合併疾患としては高血圧（20 人，71%），糖尿病（17 人，61%），他家移植のための血管疾患（20 人、71%）が認められた。21 人（79%）が治療のために入院し、7 人（25%）が人工呼吸を必要とした。76%（13/17）に心筋損傷の所見があり（高感度トロポニン T の中央値 0.005 ng/mL［IQR：0.0205-0.1345］)、炎症性バイオマーカーが上昇していた（高感度 CRP の中央値 11.83 mg/dL［7.44-19.26］; IL-6 のピークの中央値 105 pg/mL［39-296］)。当該機関で管理していた患者のうち、ミコフェノール酸モチフルは 16 人（70%）で中止され、6 人（26%）でカルシニューリン阻害剤（免疫抑制剤）が減量された。COVID-19 の治療として、ヒドロキシクロロキン（18 人［78%］)，高用量副腎皮質ステロイド（8 人［47%］)，IL-6 受容体阻害剤（6 人［26%］）が投与された。結局、心臓レシピエントの COVID-19 患者 28 人のうち、7 人（25%）が死亡した。入院した 22 人の中では、11 人（50%）が自宅へ退院し、4 人（18%）が研究終了時に入院していて、7 人（32%）が死亡した [1798]。

☆SARS-CoV-2 感染が確定した成人肝移植レシピエントについての国際登録研究では、2020 年 3 月 25 日～6 月 26 日に 18 ヵ国から 151 人の成人肝レシピエントのデータが集められた（年齢の中央値 60 歳［IQR：47-66］，102 人［68%］が男，49 人［32%］が女)。比較のために、同時期の肝移植を受けていない 627 人の SARS-CoV-2 患者のデータが用いられた（年齢の中央値 73 歳［IQR：44-84］，329 人［52%］が男，298 人［48%］が女)。両群は、入院した患者の割合（肝レシピエント群で 124 人［82%］対比較群で 474 人［76%］，p=0.106)，集中治療を要した割合（47［31%］対 185［30%］，p=0.837）に違いは無かった。しかし、ICU への入室（43［28%］対 52［8%］，p<0.0001)，人工呼吸（30［20%］対 32［5%］，p<0.0001）は肝レシピエント群でより頻度が高かった。肝レシピエント群で 28 人（19%）が、比較群で 167 人（27%）が死亡した（p=0.046)。傾向スコアを適合させた解析（年齢，性，クレアチニン濃度，肥満，高血圧，糖尿病，民族で補正）では、肝レシピエントは SARS-CoV-2 感染患者で有意に死亡リスクを上げなかった（絶対リスク差 1.4%［95%CI：-7.7-10.4］)。多変量ロジスティック回帰解析では年齢（1 年増す毎にオッズ比

[1797] Akalin, E., et al. Covid-19 and kidney transplantation. N Engl J Med 2020; 382: 2475-2477. https://doi.org/10.1056/nejmc2011117
[1798] Latif, F. et al. Characteristics and outcome of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol 2020; 5: 1165-1169. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2159

1.06［95%：1.01-1.11］），血清クレアチニン濃度（1 mg/dL 増す毎に 1.57［1.05-2.36］），肝以外のがん（18.30［1.96-170.75］）が肝レシピエントの死亡と相関していた[1799]。

○肝移植後、10 年を超えて生きていたレシピエント 111 人のうち、3 人の患者が COVID-19 で死亡した。3 人とも男性で 65 歳超で、降圧剤を投与されており、過体重で、高脂血症，糖尿病を合併していた。3 人の移植後経過は順調で、免疫抑制剤は、徐々に減量されていた（2 人はサイクロスポリンを、1 人はタクロリムスを投与されていた。）。3 人は入院して酸素が必要だったが、急速に悪化して人工呼吸が必要な ARDS となり、発症 3 日～12 日で死亡した。一方、最近 2 年以内に肝移植を行った 40 人のレシピエントのうち 3 人が SARS-CoV-2 陽性となったが、問題なく経過した[1800]。

○世界の肝移植の登録システムを用いた研究では、COVID-19 を発症した 39 人の肝レシピエントの 9 人（23%）が死亡していた。死亡した 9 人のレシピエントのうち 4 人は、過去 2 年以内に移植を受けていて、年齢の中央値は 63 歳（61-67）、4 人が女性で、4 人（44%）に糖尿病，4 人（44%）に高血圧，3 人（33%）に肥満が認められたが、死亡しなかったレシピエント 30 人と比較して、これらの併存症の割合に有意な差は認められなかった[1801]。

○慢性 B 型及び C 型肝炎で肝臓移植を受けた既往のある 61 歳男性患者が、タクロニムスとミコフェノール酸モフェチルによる維持免疫抑制療法を受けていた。発熱，嘔気，嘔吐，咳で救急部を受診した。救急部では安定していて帰宅し、12 日以内に症状は寛解した。救急部受診の際に採取した鼻腔咽頭検体の定量的 RT-PCR 検査（RT-ｑPCR）で SARS-CoV-2 を検出した。最初の陽性検査から 48 日後及び 53 日後に行われた RT-qPCR では、SARS-CoV-2 陰性だった。最初の SARS-CoV-2 診断から 111 日目に、患者は、数日間の増悪する混乱，幻覚，不安定な歩行，頻繁な転倒で、救急部を受診した。熱，咳，嘔気，腹痛，下痢は認められなかった。患者の脳の MRI は右上橋の急性点状梗塞を認め、入院時及び 2 日後の鼻腔咽頭検体の RT-qPCR で SARS-CoV-2 が検出された。SARS-CoV-2 受容体結合ドメインに対する抗体の血清 IgG 検査は陰性だった。患者の入院経過は増悪する昏睡と低酸素症で悪化した。回復期血漿，レムデシビル，デキサメタゾンの投与を受け、入院 23 日目（最初の感染から 134 日後）に退院した。1 ヶ月後に、繰り返された RT-qPCR による SARS-CoV-2 検査は陰性だった。抗 SARS-CoV-2 IgG 検査の結果は回復期血漿での治療後に陽性

[1799] Webb, G. J., et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 1008-1016. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30271-5

[1800] Bhoori, S., et al. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant center in Lombardy. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 532-533. https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30116-3

[1801] Webb, G. L., et al. Determining risk factors for mortality in liver transplants with COVID-19. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 643-644. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30125-4

となり、その後 5 ヶ月間陽性のままだった。余剰の臨床検体で全ゲノムシークエンスを行い、2 回の症候性期間が異なる感染によるのか否かを調べた。後の時点のゲノム・シークエンスは、最初の時点のものと 11～12 単塩基置換によって異なっていた。これは、CDC によって確立された再感染を同定するための比率を超えていた。ゲノムの系統発生関係では、後の感染でのウイルスは、最初の感染でのウイルスよりも市中感染しているウイルスに近密に関係していた。検体の残存した宿主遺伝子資料のハロタイプ・フィンガープリントで、全て同一の患者に由来することを確認した [1802]。
［1 回目の感染後に抗体応答が認められず、それが患者の再感染への罹り易さに寄与したと考えられる。］

◎肝臓移植レシピエントにおける SARS-CoV-2 感染の転帰を解析するためのインドの研究者の体系的レビューとメタ解析では、2019 年 12 月 1 日～2021 年 5 月 1 日に公刊された論文を電子的データベースで検索し、10 人以上の肝臓移植レシピエントの転帰を報告している研究を対象とした。COVID-19 に感染した肝臓移植レシピエントと非肝臓移植レシピエントを、全死因死亡率について比較した（主要評価項目）。また、肝臓移植後の COVID-19 感染のタイミング（<1 年 vs >1 年）と死亡の関係についても評価した。体系的レビューには、1,522 人の COVID-19 に感染した肝臓移植レシピエントを報告している 18 の論文が対象となった。平均年齢（SD）は 60.38 歳（5.24），68.5%が男性だった。COVID-19 感染までの平均期間（SD）は 5.72 年（1.75）だった。1,481 人の肝臓移植レシピエントについての 17 の研究（I^2=7.34）に基づくと、死亡の累積的発生は 17.4%（95%CI：15.4-19.6）だった。4 つの研究に基づくと、肝臓移植レシピエント（n=610）と非肝臓移植レシピエント（n=239,704）の患者で死亡率は同等だった（オッズ比［OR］0.8［0.6-1.08］，p=0.14）。更に、肝臓移植から 1 年以内に感染したレシピントと 1 年を超えて感染したレシピエントの死亡率に、有意な差は無かった（OR 1.5［0.63-3.65］，p=0.35）。移植片の機能不全の累積的発生率は 2.3%（1.3-4.1）だった。肝臓移植患者の約 23%（20.71-25）は重症 COVID-19 を起こした。感染前に、患者の 71%はタクロニムスで、49%はミコフェノール酸モフェチルで治療されていた。免疫抑制剤は、55.9%の患者で、COVID-19 感染後に調整されていた [1803]。

B．移植医療等

[1802] Tomkins-Tinch, C. H., et al. SARS-CoV-2 reinfection in a liver transplant recipient. Ann Intern Med 2021; 174: 1178-1180. https://doi.org/10.7326/l21-0108
[1803] Kulkarni, A. V., et al. Impact of COVID-19 on liver transplant recipients—A systemic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2021; 38: 101025. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101025

◎フランスと米国における COVID-19 流行による移植用臓器の調達と臓器移植への影響に関する研究では、COVID-19 感染者の増加と実質臓器の臓器移植数の減少との間に強い一時的相関を認めた。COVID-19 流行開始からの死体臓器移植全体の減少は、フランスでは 90.6%、米国では 51.1%だった。両国で、移植数減少が最も大きいのは腎移植であるが、心臓，肺，肝臓など、生存率を意味のある程度に上昇させる臓器についても、相当の影響が認められた。COVID-19 の増加と移植用臓器の調達の減少の相関は、COVID-19 の少ない地域でも認められていて、COVID-19 の地域的な感染率を超えた世界的・国全体の効果であることが示唆された [1804]。

◎COVID-19 が米国の心臓移植の移植希望待機者リスト（waiting list）に及ぼした影響を調べた研究では、COVID-19 の流行期（3 月 15 日～5 月 9 日）には待機者リストの不活性化が 600 件あったのに対し、COVID-19 流行期前（1 月 19 日～3 月 15 日）は 343 件だった（75%増加）。これらの変化は、COVID-19 の発生率が高かった北東部と五大湖地域で最も大きかった。死亡した提供者の回収（deceased donor recovery）は、1878 から 1395 に 26%減少しており、最も多かったのは、COVID-19 の発生率が低かったにもかかわらず北中西部だった。心臓移植数は、北西部を除き、全地域にわたって有意に減少していた。最も大きな減少は、COVID-19 の症例割合が最も多かった北東部だった。COVID-19 流行前から COVID-19 流行期への変化で、待機者リストへの付加（北東部では 69%の減少 vs 南中西部では 8.5%の減少，$p<0.01$）や死亡提供者の回収（北中西部では 41%の減少 vs 南中西部では 16%の減少，$p=0.02$）において、地域によって有意な違いが認められた [1805]。

◎英国の 2020 年 3 月 23 日～5 月 10 日の封鎖期間の臓器提供者と移植活動と、2019 の同時期を比較した研究では、2019 年と比較し、死亡提供者数は 66%減少し、死亡提供者の移植は 68%減少していた。提供者となる可能性のある人の照会数も 39%減少していた。これらの減少は ICU の医師が新たな提供者のクライテリアに合致しない人については照会しなかったからと考えられるが、また、外傷や他の救急部門の入院が封鎖の間 50%以上減少していて、提供者となる可能性のある人が減少したことを反映していると考えられる。家族は病院訪問の制限があったにも関わらず、74%の同意率で臓器提供を支えていた。2019 年の同期期と比較して、腹部臓器の移植、特に腎移植は英国の封鎖の間、実質的に減少した。心臓移植は減少したが、それ程までには影響されず、2019 年は全移植の 5%であったのに、2020 年は 9%だった。2019 年は脳死後提供が 59%だったが、2020 年は 79%だった。しか

[1804] Loupy, A., et al. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. Lancet 2020; 395: E95-E96. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31040-0

[1805] DeFilippis, E. M., et al. Trends in US heart transplant waitlist activity and volume during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. JAMA Cardiol 2020; 5: 1048-1052. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2696

し、心臓死後提供も貢献を続けていて、2 例の心臓移植も成功した [1806]。

◎輸血の供給と使用に対する COVID-19 の影響を調べたレビューでは、供血者の減少は、大きくは輸血の需要の減少と合致していた。緊急時の対応計画には、予見される不足の事態の下での患者の優先方針も含まれる。様々な方策が、流行下での現行の公平な輸血用血液へのアクセスに加え、回復期血清治療の供給を支えていた [1807]。

☆肺移植は、寛解していない COVID-19 に関連した呼吸不全の患者の救命治療になり得る。肺移植を制限している懸念には、他家移植片への SARS-CoV-2 感染の再発，無感染肺へのウイルスを介する傷害によって強いられる技術的課題，未感染の肺に人工呼吸器に関連した肺炎を起こす病原体に他家移植片が感染するリスクなどである。重要なのは、未感染の肺は回復するかもしれず、そうすれば移植片の長期的にみて良好な予後となることである。ノースウェスタン大学では、寛解していない COVID-19 関連の呼吸不全の 3 人の患者において肺移植を行った。単一分子蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（smFISH）を行い、3 人の患者の移植された肺組織と付加的な対照肺組織での SARS-CoV-2 RNA の陽性及び陰性の両方のストランドを検出した。移植を行った 3 人の移植された肺組織と、COVID-19 関連肺炎に関連して死亡した 2 人の患者の肺の温かい間の死後生検において、細胞外マトリックスのイメージングと単一細胞 RNA シークエンスを行った。COVID-19 が遷延していたこれらの 5 人の患者の肺では smFISH による検出では SARS-CoV-2 は認められなかったが、病理では肺線維症の末期に類似した広範な傷害と線維化の所見が認められた。機械学習を用い、COVID-19 後期の患者の肺と肺線維症の患者の RNA シークエンス・データを比較し、細胞系統にわたる遺伝子発現の類似性を同定した [1808]。
［重症 COVID-19 患者の何人かは肺移植が生存のための唯一の方法となる肺線維を起こすと考えられる。］

☆2020 年 5 月 1 日～9 月 30 日に 4 ヵ国（米国，イタリア，オーストラリア，インド）で行われた肺合併症のために死の差し迫ったリスクのある危篤 COVID-19 ARDS 患者 12 人に対する両肺移植の多施設症例シリーズ（早期の結果）では、レシピエントの年齢の中央値（IQR）は 48 歳（41-51）で、12 人の患者のうち 3 人が女性だった。移植前の胸部画像は、長期の人工呼吸や ECMO にもかかわらず改善しない重症肺損傷だった。胸膜癒着が厳しく、肺門リンパ節が腫脹していて、術中輸血の必要性が増加（拒絶反応が起こり易い）していた

[1806] Manara, A. R., et al. Donation and transplantation activity in the UK during the COVID-19 lockdown. Lancet 2020; 396: 465-466. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31692-5
[1807] Stanworth, S. J., et al. Effect of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. Lancet Haematol 2020; 7: E756-E764. https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30186-1
[1808] Bharat, A., et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. Sci Transl Med 2020; 12: eabe4282. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abe4282

ため、肺移植手技は技術的に困難だった。切除された肺には、肺線維化を伴う広汎な進行中の急性肺損傷を認めた。移植した肺には SARS-CoV-2 の再発は認められなかった。全 COVID-19 患者が体外サポートから外れ、COVID-19 でない移植レシピエントと同様の短期間生存を認めている[1809]。
［肺移植は、重症で改善しない COVID-19 関連 ARDS の一部の患者では唯一の救命策であり、注意して選択された患者では、手技は成功していて、早期の移植後の結果も良好である。］

☆☆☆COVID-19 のための呼吸不全のために肺移植を行った症例の報告はあるが、患者の選択，臨床転帰，肺移植の適切性は不確定である。アメリカとカナダの研究者は、2020 年 8 月 1 日～9 月 30 日に行われ、全米の参加領域の全患者からの移植データを照合する United Network for Organ Sharing （UNOS）に報告された肺移植を解析した。3039 の肺移植のうち、214（7.0%）は COVID-19 に関連した呼吸不全のために行われ、140 例（4.6%）は急性呼吸困難症候群で 74 例は肺線維症だった。1 施設当たり COVID-19 関連呼吸不全のために行われた肺移植数の中央値は 2.5（範囲 1～25）だった。214 の肺移植のうち、197 例（92.1%）は両肺移植で（2 例の心肺移植，5 例の肺腎移植を含む）、17 例は片肺移植だった（1 例の肺腎移植を含む）。検証されたデータのある 183 人の患者では、年齢の中央値は 52 歳で（IQR：43-58）、38 例（20.8%）が女性，67 例（36.6%）がヒスパニックだった。手術前に、97 例（53.0%）は人工呼吸を、118 例（64.5%）は ECMO を受けていて、9 例（4.9%）は透析を受けていた。肺割り当てスコア（範囲は 0～100 で、高スコアが提供肺の優先を意味）の中央値は 87.5（IQR：80.8-89.1）だった。経過観察の中央値は 1.9 ヶ月（IQR：1.1-5.8）だった。研究期間の間に 9 例の術後死亡があり、原因は COVID-19（1 例），呼吸不全（3 例），無酸素症（1 例），移植片の拒絶（2 例），消化管感染（1 例），高アンモニア血症（1 例）だった。30 日死亡率は 2.2%（4 人の死亡）で、3 ヶ月生存率は 95.6%（95%CI：90.1-98.1）だった。合併症には、脳卒中（3.3%［6/183］），ECMO の新たな使用（12%［8/65］），移植片の拒絶（6.0%［11/183］）などがあった[1810]。
［2020 年 8 月～2021 年 9 月に全国の 7%の肺移植は、COVID-19 のための呼吸不全の患者で行われた。これらの患者の 3 ヶ月生存率は、COVID-19 以外の理由で肺移植を行った患者における生存率に近く、COVID-19 のための不可逆的な呼吸不全には、肺移植は選択された患者への容認可能な治療であると考えられた。］

☆☆肺移植は COVID-19 関連 ARDS 危篤患者の救命可能性のある治療であるが、長期の転帰に関する情報は限られている。ノースウェスタン大学医療センターで 2020 年 7 月 21 日

[1809] Bharat, A., et al. Early outcomes after lung transplantation for severe COVID-19: a series of the first consecutive cases from four countries. Lancet Respir Med 2021; 9: 487-497. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00077-1
[1810] Roach, A., et al. Lung transplantation for Covid-19-related respiratory failure in the United States. N Engl J Med 2022; 386: 1187-1188. https://doi.org/10.1056/nejmc2117024

～2021 年 9 月 30 日に肺移植を受けた 102 人の連続した患者の単一施設後ろ向き症例シリーズ研究では、30 人の COVID-19 関連 ARDS の患者が含まれていた。最終経過観察は 2021 年 11 月 15 日だった。主要評価項目は、肺移患者の転帰で、手術後合併症，ICU 入室及び入院期間，生存率などだった。102 人の肺移植レシピエントのうち、30 人の患者（年齢の中央値 53 歳［範囲：27-62］，13 人［43%］が女性）が COVID-19 関連 ARDS で、72 人の患者（年齢の中央値 62 歳［範囲：22-74］，32 人［44%］が女性）が COVID-19 の無い慢性終末期肺疾患だった。COVID-19 の肺移植レシピエントは、COVID-19 の無い肺移植レシピエントと比較して、それぞれ、肺割り当てスコアの中央値は 85.8 対 46.7，肺移植ウェイトリスト上の時間の中央値は 11.5 日 vs 15 日，ECMO の使用は 56.7%対 1.4%だった。移植の間、COVID-19 関連 ARDS の患者は中央値 6.5 単位の濃厚赤血球輸血を受けたが、COVID-19 の無い患者では 0 で、それぞれ 96.5%及び 62.5%の患者で静動脈 ECMO を行い、手術時間も、それぞれ 8.5 時間 vs 7.4 時間だった。手術後、72 時間以内の初期移植片機能不全（グレード 1～3）の割合は COVID-19 コホートで 70%，COVID-19 の無いコホートで 20.8%、人工呼吸を受けている時間の中央値は 6.5 日 vs 2.0 日、ICU 入室期間の中央値は 18 日 vs 9 日、肺移植後入院期間の中央値は 28.5 日 vs 16 日、それぞれ 13.3%及び 5.5%が永久的血液透析を必要とした。COVID-19 関連 ARDS の肺移植レシピエントで抗体仲介拒絶を起こした患者は居なかったが、COVID-19 の無い患者では 12.5%で起こった。経過観察において、COVID-19 関連 ARDS の 30 人の肺移植レシピエントは全員生存していて（移植後経過観察期間の中央値 351 日［IQR：176-555］）、一方、非 COVID-19 コホートでは 60 人（83%）が生存していた（移植後経過観察期間の中央値 488 日［IQR：368-570］）[1811]。

（22）遺伝学的関連，血液型，人種・民族差

☆第 3 染色体上の遺伝子集積（ローカスの 3p21.31 の rs11385942）が、SARS-CoV-2 のリスク・ローカスであることが明らかにされたが、3199 人の COVID-19 入院患者と対照者の新しい研究では、それが COVID-19 感染と入院の大きな遺伝子リスク因子であると明らかにした。ドイツの研究者は、このリスクは、～50kb の遺伝子領域によってもたらされており、それはネアンデルタール人から伝わっているもので南アジアの人々の～50%，ヨーロッパの人々の～16%が持っていることを明らかにした [1812]。

[1811] Kurihara, C., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome who underwent lung transplant. JAMA 2022; 327: 652-661. https://doi.org/10.1001/jama.2022.0204

[1812] Zeberg, H., et al. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. Nature 2020; 587: 610-612. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2818-3

☆欧米とカナダの研究者は、COVID-19 への罹り易さと重症度に影響する循環タンパクを同定するため、2 標本メンデル無作為化（MR）研究を行い、逆因果関係と交絡因子によるバイアスを減少させながら多数の循環タンパクを迅速に検査した。14,134 人の症例と 120 万人の対照者までにおいて、OAS1 レベルにおける 1 標準偏差の上昇は COVID-19 の死亡または人工呼吸（オッズ比［OR］0.54，$p=7\times10^{-8}$），入院（OR 0.61，$p=8\times10^{-8}$），罹り易さ（OR 0.78，$p=8\times10^{-6}$）の減少と相関していた。504 人における OAS1 を測定することで、非感染状態における血漿 OAS1 の高いレベルは、COVID-19 の低下した罹り易さと重症度と相関していた。更なる解析では、ヨーロッパ人を祖先に持つ人における OAS1 のネアンデルタールのアイソフォームがこの防御を与えていると考えられた [1813]。
［OAS1 レベルを上昇させる入手可能な医薬品は、薬剤開発において優先することができる。］

☆☆オランダにおける健常若年男性の COVID-19 と原発性免疫不全の関連性を調査する研究で、特に既往歴の無い 35 歳未満の兄弟で 3 月 23 日～4 月 12 日にオランダの 4 病院の ICU に入院した、関連の無い 2 つの家族からの 4 人の男性 COVID-19 患者が対象となった。4 人の患者の平均年齢は 26 歳（21-32）で、主要な慢性疾患の既往は無かった。COVID-19 で人工呼吸器装着を要する呼吸不全を発症するまでは元気だった。呼吸補助の平均期間は 10 日（9-11）で、ICU 入室の平均期間は 13 日（10-16）だった。1 人が死亡した。患者の全エクソーム解析と可能な家族成員の遺伝学的分離により、X 染色体 *TLR7* の機能喪失変異が同定された。家族 1 の構成員では、母系遺伝の 4 ヌクレオチド削除が同定された（c.2129_2123del; p.[Gln710Argfs*18]）。家族 2 の構成員では、ミスセンス変異を持つ者があった（c.2383G>T; p.[Val795Phe]）。患者からの末梢血単核細胞では、Ⅰ型インターフェロンのダウンストリーム・シグナリングが転写産物で下方制御されており、家族の構成員や健常対照者と比較して、TLR7 作動薬であるイミキモドで刺激した際の *IRF7*, *IFNB1*, *ISG15* の mRNA 発現が有意に減少していた。患者では、イミキモドの刺激への応答において、Ⅱ型インターフェロンである IFN-γの産生も減少していた [1814]。
［若年男性 COVID-19 患者の 4 人では、稀な X 染色体 *TLR7* の推定的機能喪失変異が同定され、Ⅰ型・Ⅱ型インターフェロン応答の障害と相関していた。患者では、イミキモドで刺激した際の TLR7 の mRNA 発現も健常対照者に比較して有意に減少していた。］

☆☆COVID-19 による危篤病態では宿主を介した炎症があり、死亡率を上げる。危篤病態に関連した遺伝的違いは、治療法開発の機序的標的を同定すると考えられる。英国の 208 の

[1813] Zhou, S., et al. A Neanderthal OAS1 isofrom protects individuals of European ancestry against COVID-19 susceptibility and severity. Nat Med 2021; 27: 659-667. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01281-1
[1814] van der Made, C. I., et al. Presence of genetic varients among young men with severe COVID-19. JAMA 2020; 324: 663-673. https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719

ICU からの 2244 人の危篤病態の COVID-19 患者における GenOMICC (Genetic Of Mortality In Critical Care) GWAS の結果では、抗ウイルス制限酵素活性化因子（*OAS1, OAS2, OAS3*）をコードする遺伝子クラスターにおける chr12q24.13（rs10735079, p=1.65×10^{-8}），トリプシンキナーゼ 2（*TYK2*）をコードしている遺伝子付近の ch19p13.2（rs2109069，p=2.3×10^{-12}），ジペプチジル・ペプチダーゼ 9（*DDP9*）をコードしている遺伝子内の chr19p13.3（rs2109069，p=3.98×10^{-12}）IFN 受容体遺伝子 *IFNR2* における chr21q22.1（rs2236757，p=4.99×10^{-8}）に新しいゲノム・ワイドの有意な相関を同定し、再現した。承認済み薬剤の転用のための可能性ある標的を同定した。メンデルの無作為化を用い、*IFNAR2* の弱い発現，*TYK2* の強い発現から、生命を脅かす病気への偶然の結び付きを支持する根拠を見出した。肺組織における転写産物ワイドな相関解析では、単球／マファージ化学走性受容体 CCR2 が重症 COVID-19 と相関することが明らかになった [1815]。
［強い遺伝子シグナルが COVID-19 における宿主の鍵となる抗ウイルス防御や炎症性臓器障害の仲介因子と関連していていることが分かった。両機序とも、現存する薬剤を用いた標的治療が可能と考えられる。臨床使用の如何なる変化の前にも、大規模無作為化比較臨床試験が必要である。］

☆☆個人の遺伝的構成は、ウイルス感染症への罹り易さと応答に貢献している。環境的，臨床的，社会的因子は SARS-CoV-2 への暴露と COVID-19 の疾患重症に役割を果たすが、宿主の遺伝子もまた重要と考えられる。宿主に特異的な遺伝的因子の同定は、治療的関連の生物学的メカニズムを明らかにし、SARS-CoV-2 の修正可能な環境的リスク因子と結果の因果関係を明確にすると考えられる。研究者の国際的ネットワークが形成され、SARS-CoV-2 感染と COVID-19 の重症度におけるヒト遺伝子の役割を調べた。19 ヵ国にわたる 46 研究からの 49,562 人までの COVID-19 患者から成る 3 つの GWAS（危機的な COVID-19，COVID-19 による入院，SARS-CoV-2 感染）のメタ解析を行った。SARS-CoV-2 感染または COVID-19 の重症症状と相関する 13 の GWAS 上の有意なローカスを認めた。これらのローカルのうちの幾つかは、既報の肺または自己免疫性及び炎症性疾患と相関に対応していた。それらは、また、感染への応答において、介入可能性のあるメカニズムを表していた。メンデル無作為化解析では、喫煙と BMI の原因となる役割を支持したが、II 型糖尿病では、そうではなかった [1816]。
［かつて無かった程のスピードによる COVID-19 と関連した新たな宿主側の遺伝的因子の同定は、ヒト遺伝学者の共同体が、データ，結果，資源，分析枠組の共有を優先するために集合したことによって可能になった。この国際的協力による仕事のモデルは、新興のパンデ

[1815] Pairo-Castineira, E., et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. Nature 2021; 591: 92-98. https://doi.org/10.1038/s41586-020-03065-y
[1816] COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. Nature 2021; 600: 472-477. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x

ミックの、更に、如何なる複雑なヒトの疾患の将来の遺伝的発見のために何が可能かを強調している。]

☆危篤 CIOVID-19 は、免疫仲介炎症性肺損傷によって起こる。宿主の遺伝的な変動は、SARS-CoV-2 感染後の危篤ケアや入院が必要な疾患の進展に影響する。GenOMICC（Genetic of Mortality in Critical Care）研究は、基底的な疾患機序を見付けるための危篤症例と人口対照からのゲノム比較を可能とた。英米の研究者は、48,400 人の対照者と比較した、7,491 人の危篤症例の全ゲノム・シークエンスを用いて、危篤 COVID-19 を有意に起こし易くする 23 の独立した変異を発見し、複製した。16 の新たな独立した相関を同定し、その中にはインターフェロン・シグナリング（*IL10RB, PLSCR1*）, 白血球分化（*BCL11A*）, 血液型抗原分泌状態（*FUT2*）に関与している遺伝子の中の変異があった。転写産物の広い相関（transcriptome-wide association）と共局在（colocalisation）を用いて、疾患重症度への遺伝子発現の影響を推定し、危篤疾患における膜フリッパーゼ（*ATP11A*）の減少した発現, 増加したムチンの発現（*MUC1*）をなどの様々な遺伝子を含む科学的根拠を見出した。メンデル無作為化は、骨髄細胞接着因子（*SELE, ICAM5, CD209*）と凝固因子である *F8* の起因性の役割を支持する科学的根拠を提供したが、それら全ては薬剤の標的となり得る可能性があった。この結果は、COVID-19 の病態生理の多成分モデルと広範に合致していて、その中では、ウイルス複製の抑制の失敗、及び肺の炎症と血管内凝固へ向かう増強した傾向という、少なくとも 2 つの明かな機序が生命を脅かす疾患を起こし易くしていた [1817]。

☆先天性の遺伝的因子は COVID-19 の重症度に影響するが、遺伝的関係を支える遺伝的説明はしばしば分かっていない。細胞内抗ウイルス防御はウイルスの複製を阻害し、疾患重症度を低下させることが出来る。COVID-19 に関連する抗ウイルス防御をより良く理解するため、英国の研究者は、インターフェロン刺激遺伝子（ISG）の発現スクリーニングを用いて、OAS1 が RNase L を通じて SARS-CoV-2 を強く抑制することを明らかにした。普通のスプライス受容 SNP（Rs10774671）が、人々が、膜に関連し、SARS-CoV-2 BNAs の特定部位を感知するプレニル化 OAS1 アイソフォームを発現するか、SARS-CoV-2 を効率的に検出しない非細胞質性の非プレニル化 OAS1 だけを発現するかを決めていることが分かった。重症なことに、入院患者において、プレニル化 OAS1 の発現は、重症 COVID-19 からの防御と関連していて、この抗ウイルス防御が防御的抗ウイルス応答の主要な構成要素であることを示唆していた [1818]。

[1817] Kousathanas, A., et al. Whole genome sequencing reveals host factors underlying critical Covid-19. Nature 2022; 607: 97-103. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04576-6

[1818] Wickenhagen, A., et al. A prenylated dsRNA sensor protects against severe COVID-19. Science 2021; 374: eabj3624. https://doi.org/10.1126/science.abj3624

◎呼吸不全の重症 COVID-19 のエピゲノムの関連性を調べたスペインの研究では、61 歳以下で併存疾患の無い確認された COVID-19 の患者 407 人から末梢血検体を取得し、そのうち 194 人（47.7%）は入院とはならない軽症患者で、213 人（52.3%）は呼吸補助を必要とする重症な臨床経過の患者だった。症例は、性と年齢の均衡のとれた、発見（n=207）と検証（n=200）のコホートに分けられた。これらの患者の 850,000 CpG 部位（CG 配列が集中して存在する領域）の DNA メチル化の状態を調べた。44 の CpG 部位の DNA メチル化の状態は COVID-19 の重症度と関連していた。これらのローカスの中で、23（52.3%）は 20 の注釈の付けられた遺伝子に局在していた。インフラマノーマの構成部分の AIM2（Absebt in Melanoma 2）と MHC の class I C（HLA-C）候補を含む、これらの遺伝子は、主としてウイルス感染に対するインターフェロンの応答に関与していた。エピゲノム・ワイド相関研究で同定された部位を用い、疾患重症度と相関する DNA メチル化のシグネチャー（EPICOVID）を明かにした [1819]。

☆宿主の遺伝子において重症 COVID-19 の基礎にある因子を同定することは、新しい問題である。日本の研究者は第 1 波における 2393 人の日本の COVID-19 症例と 3289 人の対照者を対象に GWAS を行い、若い（65 歳未満）の重症 COVID-19 患者と関連した *DOCK2* に近い 5q35（rs60200309-A）に変異を同定した（n_{Case}=440，オッズ比 2.01，p=1.2×10^{-8}）。このリスク・アレルは東アジア人には多いがヨーロッパ人には稀で、非ヨーロッパ人の GWAS の価値を示していた。473 人の末梢血の RNA シークエンスでは、若い患者での *DOCK2* 発現におけるリスク・アレルの減少した影響を同定した。*DOCK2* の発現は COVID-19 の重症型では抑制されていた。単一細胞 RNA シークエンス解析（n=61）では、細胞のタイプに特異的な *DOCK2* の下方制御と、非古典的単球における *DOCK2* のリスク・アレルの COVID-19 特異的な減少した影響を同定した。重症 COVID-19 肺炎からの肺検体の免疫組織化学では、抑制された DOCK2 が認められた。更に、CRYPP を用いた DOCK2 機能の阻害は、SARS-CoV-2 感染のシリアン・ハムスター・モデルで、体重減少，肺浮腫，増強したウイルス量，障害されたマクロファージの募集，調節不全となった 1 型インターフェロン応答で特徴付けられた、より重症の肺炎を惹起した [1820]。
［DOCK2 は SARS-CoV-2 感染への宿主の免疫応答と重症 COVID-19 の進展で鍵となる役割を果たし、有望なバイオマーカーと治療標的である。］

[1819] de Moura, M. C., et al. Epigenome-wide association study of COVID-19 severity with respiratory failure. EBioMedicine 2021; 66: 103339. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103339
[1820] Namkoong, H., et al. DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. Nature 2022; Aug 8 (online). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05163-5

＜血液型＞

☆☆イタリアとスペインの 7 病院で行われた呼吸不全の COVID-19 患者の GWAS 研究では、イタリアで 835 人の患者と 1255 人の対照者，スペインで 775 人の患者と 950 人の対照者が解析対象となり、8,582,968 の SNP が解析され、これら 2 つの症例対照パネルでメタ分析が行われた。ローカスの 3p21.31 の rs11385942 の間とローカス 9q34.2 の rs657152 の間で、GWAS のレベルで有意に（$p<5\times10^{-8}$）、2 つの症例対照メタ解析において交差複製相関を認めた（オッズ比 1.77［95%CI：1.48-2.11］，$p=1.15\times10^{-10}$；1.32［1.20-1.47］，$p=4.95\times10^{-8}$）。ローカスの 3p21.31 では、相関シグナルは、SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6，XCR1 に及んだ。ローカス 9q34.2 の相関シグナルは、ABO 血液型のローカスと一致し、血液型に特異的な解析では、A 型で他の血液型に対してリスクが高く（オッズ比 1.45［95%CI：1.20-1.75］，$p=1.48\times10^{-4}$）、O 型で他の血液型に対して防御的だった（0.65［0.53-0.79］，$p=1.06\times10^{-5}$）[1821]。

☆2020 年 3 月 6 日～4 月 16 日にボストンの 5 つの病院で COVID-19 と診断された全成人患者を対象とした多施設研究で、入院，挿管，死亡と血液型の相関が調べられた。単変量解析が標準手法で行われ、ロジスティック回帰法が血液型の挿管及び（または）死亡、及び検査陽性への影響の決定に用いられた。研究期間中に、7648 人の患者が COVIOD-19 検査を受け、1289 人が陽性で血液型が分かっていた。484 人（37.5%）が入院し、123 人（9.5%）が ICU に入室し、108 人(8.4%)が挿管され、3 人（0.2%）が ECMO を装着され、89 人（6.9%）が死亡した。検査陽性であった 1289 人のうち、440（34.2%）が血液型 A 型，201 人（15.6%）が血液型 B 型，61 人（4.7%）が血液型 AB 型，584 人（45.5%）が血液型 O 型だった。単変量解析では、血液型とどの炎症性マーカーのピークも相関しておらず（ピーク WBC，p=0.25；ピーク LDH，p=0.40；ピーク ESR，p=0.16；ピーク CRP，p=0,14）、血液型とどの重症度の臨床的帰結とも相関していなかった（入院 p=0.20, ICU 入室 p=0.16, 挿管 p=0.93，挿管中のうつ伏せ p=0.58，ECMO p=0.09，死亡 p=0.49）。多変量解析では、血液型は、挿管または死亡のリスクと独立に相関していなかった（A 型に対して B 型では補正オッズ比［AOR］0.72［95%CI：0.42-1.26］，AB 型では 0.78［0.33-1.87］，O 型では 0.77［0.51-1.16］；Rh+は 1 .03［0.93-1.86］）。血液型 A 型は検査陽性と相関しておらず（1 .00［0.88-1.13］）、血液型 B 型（1.28［1.08-1.52］）と血液型 AB 型（1.37［1.02-1.83］）は検査陽性のより高いオッズと相関しており、血液型 O 型は検査陽性のより低いオッズと相関していた（0.84［0.75-0.95］）。Rh+は検査陽性のより高いオッズと相関していた（1.23［1.003-1.50］）[1822]。

[1821] The Severe COVID-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. N Engl J Med 2020; 383: 1522-1534. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283

[1822] Latz, C. A., et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. Ann Hematol 2020; 99: 2113-2118. https://doi.org/10.1007/s00277-020-04169-1

☆中国の 3 病院で、COVID-19 確定例の 2173 人の患者の ABO 血液型の分布を調べた研究では、血液型 A 型は、A 型以外に対して COVID-19 になる高いリスクがあり、血液型 O 型は、O 型以外に比べて感染リスクが低かった [1823]。
［3 病院の合わせたデータで、A 型の COVID-19 のリスクは、非 A 型に対して有意に高く（オッズ比 1.21［95%CI：1.02-1.43，p=0.027］）、O 型は、非 O 型に対して有意に低かった（0.67［0.60-0.75］，p<0.001）。］

☆☆2007 年 1 月～2019 年 12 月に ABO 血液型を調べてあり、2020 年 1 月 15 日～6 月 30 日に SARS-CoV-2 の検査を行った 225,556 人の患者（平均年齢 54 歳）を対象としたカナダの研究では、血液型 O 型の A，AB，B 型全体に対する SARS-CoV-2 感染の補正比較リスク（aRR）は 0.88（95%CI：0.84-0.92；絶対リスク差［ARD］1000 人当たり-3.9［95%SCI：-5.4--2.5］）だった。血液型 Rh（-）は SARS-CoV-2 感染に対して防御的で（aRR 0.79［0.73-0.85］；ARD 1000 人当たり-6.8［-8.9--4.7］）、特に O（-）で防御的だった（aRR 0.74［0.66-0.83］；ARD 1000 人当たり-8.2［-10.8--5.3］）。更に、重症 COVID-19 または死亡の低いリスクは、他の全ての血液型に対して、血液型 O 型と相関しており（aRR 0.87［0.78-0.97］；ARD 1000 人当たり-0.8［95%CI：-1.4--0.2］）、Rh（+）に対して Rh（-）と相関していた（aRR 0.82［0.68-0.96］；ARD 1000 人当たり-1.1［-2.0--0.2］）[1824]。

◎血液型が SARS-CoV-2 への易感染性，COVID-19 の重症度と相関する否かを独立に調べる米国の症例対照研究では、ユタ，アイダホ，ネバタ 24 病院と 215 診療所を統合する非営利システムの、SARS-CoV-2 と COVID-19 の特異的な電子的健康情報データベースを利用した。2020 年 3 月 3 日～2020 年 11 月 2 日に SARS-CoV-2 の検査を受けた人と血液型をこのデータベースで検索し、多数回検査を受けた人については、最初の陽性結果を選び、そうでなければ、最初の陰性結果を使った。陽性と陰性の結果，入院と非入院の患者，ICU への入室と非 ICU の患者を比較した。感染性は、鼻腔または唾液検体の SARS-CoV-2 特異的 PCR 検査によって決められた。2020 年 11 月 20 日～2021 年 2 月 26 日にデータ解析が行われた。全部で 107,796 人（平均年齢［SD］42.0［17.8］，82,875 人［76.9%］が女性）が SARS-CoV-2 の検査を受け、研究対象となった。COVID-19 患者の中では、入院は男性（入院の 1165 人［50.1%］，非入院の 1871 人［20.5%］）及び年齢（入院患者の平均年齢［SD］は 57.0 歳［18.1］，非入院患者では 41.4 歳［14.9］）と相関していた。ICU への入室は、男性（ICU 入室の 426 人が男性［61.8%］vs 入室しない 725 人が男性［44.8%］）、年齢（入

[1823] Zhao, J., et al Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. Clin Infect Dis 2021; 73: 328-331. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1150
[1824] Ray, J. G., et al. Association between ABO and Rh blood groups and SARS-CoV-2 infection or severe COVID-19 illness. Ann Intern Med 2021; 174: 308-315. https://doi.org/10.7326/m20-4511

室者の平均年齢［SD］60.7 歳［15.8］，非入室者では 55.4 歳［18.8］）と相関した。非白人の人種（アフリカ系アメリカ人，アメリカ・インディアン，アラスカ原住民，ハワイまたは太平洋諸島原住民，アジア系，分からない，答えない）は、ウイルス陽性（陽性結果の 1592 人［13.9%］，陰性結果の 6610 人［6.9%］）及び入院（入院患者の 556 人［23.9%］，非入院患者の 1036 人［11.3%］）と相関していた。血液型は、ウイルス陽性率，入院，ICU 入室などの疾患の罹り易さ，重症度と相関していなかった。O 型と比較して、A 型はウイルス陽性（OR 0.97［95%CI：0.93-1.01］，p=0.11），入院（0.89［0.80-0.99］，p=0.03），ICU への入室（0.84［0.69-1.02］，p=0.08）の上昇と相関していなかった（有意水準 1%）。同様に、B 型も AB 型も O 型と比較して、悪い結果と相関していなかった。白人に限定した解析でも同様だった [1825]。

＜人種・民族差＞

☆☆データベースを通じて電子的健康記録が利用可能で、何れの研究期間（2020 年 2 月 1 日～8 月 3 日［第 1 波］及び 2020 年 9 月 1 日～12 月 31 日［第 2 波］）の最初の時点において少なくとも 1 年の持続的登録のある、イングランドのプラマリー・ケア医療機関に登録された 18 歳以上の成人コホートの観察研究では、個人レベルのプライマリー・ケアのデータを、SARS-CoV-2 検査、検査陽性の結果及び COVID-19 に関連する入院，ICU 入院，死亡などの関心のある結果の他の情報源からのデータと結び付けた。暴露はプライマリー・ケア記録で把握された自己報告された民族性で、5 つの高レベルの調査カテゴリー（白人，南アジア系，黒人，他の民族，混合）に群分けされた。関心のある結果の民族間の違いを多変量 Cox 回帰法で解析し、年齢，性，貧困，臨床因子及び併存疾患，世帯規模で補正し、地理的地域で階層化した。研究対象となった（介護施設の入居者を除く）17,288,532 人の成人の中で、10,877,978 人（62.9%）が白人，1,025,319（5.9%）が南アジア系，340,912 人（2.0%）が黒人，170,484 人（1.0%）が混合民族，320,788 人（1.9%）が他の民族，4,533,051（26.3%）は民族が分からなかった。第 1 波では、SARS-CoV-2 感染の検査の受け易さは、白人と比較して、南アジア系（補正ハザード比 1.08［95%CI：1.07-1.09］），黒人（1.08［1.06-1.09］），混合民族（1.04［1.02-1.05］）で僅かに高く、他の民族（0.77［0.76-0.78］）で低下していた。SARS-CoV-2 感染の検査陽性となるリスクは、南アジア系（1.99［1.94-2.04］），黒人（1.69［1.62-1.77］），混合民族（1.49［1.39-1.59］），他の民族（1.20［1.14-1.28］）で高かった。白人と比較して、他の 4 つの高レベル民族群は、COVID-19 に関連した入院（南アジア系 1.48［1.41-1.55］，黒人 1.78［1.67-1.90］，混合民族 1.63［1.45-1.83］，他の民族

[1825] Anderson, J. L., et al. Association of sociodemographic factors and blood group type with risk of COVID-19 in a US population. JAMA Netw Open 2021; 4: e217429. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.7429

1.54［1.41-1.69］)、COVID-19 に関連した ICU 入院（2.18［1.92-2.48］，3.12［2.65-3.67］，2.96［2.26-3.87］，3.18［2.58-3.93］)、及び死亡（1.26［1.15-1.37］，1.51［1.31-1.71］，1.41［1.11-1.81］，1.22［1.00-1.48］）の上昇したリスクがあった。第 2 波では、白人と比較しての入院，ICU 入院，死亡のリスクは南アジア系で上昇していたが、第 1 波でのこれらのリスクと比較して、黒人では減衰していた。16 の民族群に分解すると、5 つの広いカテゴリーの内部での重要な不均一性が認められた [1826]。

☆南カリフォルニアの 10 カウンティの電子的健康情報のデータベースを用いた後ろ向きコホート研究では、2020 年 3 月 1 日～7 月 31 日に診断と COVID-19 検査結果で 47,974 の COVID-19 症例を同定した。標本は、18 歳以上、12 ヶ月以上会員で、1 つの人種／民族カテゴリーが利用可能な会員（登録可能な会員の 93.4%）に限られた。人種／民族は、会員データ，出生証明，遭遇ベースの人種／民族データ及び言語の選好などの幾つかのデータ源に依拠するアルゴリズムを用いて同定した。47,974 例の COVID-19 のうち、4517 例（9.42%）は入院を要し、1498 例（3.12%）は集中治療レベルの医療を要した。入院と集中治療レベルの医療を要した患者は、これらの事象を経験しなかった COVID-19 患者と比較して、平均で、より高齢で、より肥満で、より高い Elixhauser Comorbidity Index だった。COVID-19 の結果は、また、人種／民族によって異なっていた。人種／民族にわたって、性，年齢，基礎疾患，BMI で補正する前後で、全ての結果に差異があった。有色人種の患者は、白人と比較して、僅かに、より検査を受け、検査陽性で、または COVID-19 と診断され易かったが、実質的に、より入院し、集中管治療レベルの医療を受ける可能性が高かった。ヒスパニックの患者が、白人の患者と比較して、検査され、検査陽性となったり、または COVID-19 と診断される相対リスク（RRs）が最も高かったが、太平洋諸島の住民，黒人，アフリカ系アメリカ人，アジア人の患者は白人の患者と比較して、重症の COVID-19 の帰結の高い RRs だった [1827]。

☆2020 年 3 月 1 日～4 月 11 日にルイジアナ州のヘルス・システムで認められた SARS-CoV-2 に PCR で陽性になった 3481 人の COVID-19 患者（60.0%が女性；70.4%が非ヒスパニック系黒人，29.6%が非ヒスパニック系白人）を対象とする、黒人患者と白人患者の入院率と死亡率に関する後ろ向きコホート研究では、黒人の方が肥満，糖尿病，高血圧，慢性腎疾患の有病率が白人より高かった。39.7%（1382 人）の COVID-19 患者が入院したが、

[1826] Mathur, R., et al. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. Lancet 2021; 397: 1711-1724. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00634-6

[1827] Nau, C., et al. COVID-19 inequities across multiple racial and ethnic groups: Results from an integrated health care organization. Ann Intern Med 2021; 174: 1183-1186. https://doi.org/10.7326/m20-8283

そのうちの 79.6%は黒人だった。多変量解析では、黒人, 年齢の増加, Charlson Comorbidity Index（疾病の重症度の指標），医療保険（Medicare か Medicaid か），低所得の地域、肥満が入院の可能性を上げる要因だった。COVID-19 で死亡した 326 人のうち、70.6%が黒人だった。生存期間解析（time-to-event analysis）では、年齢の増加，呼吸数の増加；高乳酸値，高クレアチニン値，高プロカルシトニン値；血小板減少，リンパ球減少が、高い在院死と相関していた。しかし、黒人は単独では、高い死亡率と相関していなかった（白人に対するハザード比 0.89［95%CI：0.68-1.17］）[1828]。

◎ボルチモア・ワシントン DC 地区の 3 月 11 日～5 月 25 日に 5 病院と 30 の外来患者の診療所から集められた 37,727 の鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査では、6162 検体（16.3%）が SARS-CoV-2 陽性だった。ラテン系患者の陽性率は 42.6%（95%CI：41.4-44.1）で、白人患者（8.8%［8.4-9.2］），黒人患者（17.6%［16.6-18.3］），他の人種・民族（17.2%［16.2-18.3］）よりも有意に高かった（それぞれについて p<0.001）。毎日の陽性率は、ラテン系患者で他の人種・民族に比べて有意に高かった（それぞれについて p<0.001）。7 日毎の陽性率の移動平均は、ラテン系患者では遅れて 5 月 10 日に 53.4%（95%CI：49.6-57.3）でピークとなったが、白人患者では 4 月 16 日に 16.1%（14.1-18.3）、黒人患者では 4 月 19 日に 29.6%（26.9-32.6）だった。全人種・民族について、検査数が増えると、陽性率は低下した。陽性者のうち、2212 人（39.5%［95%CI：34.7-37.1］）がジョン・ホプキンス・ヘルス・システムの病院に入院した。入院率は、ラテン系患者で 29.1%（95%CI：27.0-31.2）で、白人患者の 40.1%（37.6-42.5）や黒人患者の 41.7%（39.5-43.8）よりも低かった（それぞれについて p<0.001）。入院したラテン系患者は、白人患者や黒人患者と比べ、より若く（多くが 18-44 歳）、より男性が多く、より高血圧，うっ血性心不全，肺疾患，慢性閉塞性肺疾患の率が低かった（それぞれについて p<0.001）[1829]。
［SARS-CoV-2 検査は、最初は高リスクの個人に限られていたが、その後有症状患者に拡げられた。］

☆米国の 12 州における 66,796,666 人中、2020 年 4 月 30 日～6 月 24 日の COVID-19 の 48788 人の入院患者の分析では、白人の入院患者の割合は、全 12 州で、その州人口に占める割合よりも少なかった。例えば、ミネソタ州では、白人の入院患者に占める割合は 52.9%だったが、州人口に占める割合は 84.1%だった。反対に、黒人が入院患者に占める割合は、全 12 州において、州人口に占める割合よりも多かった。入院患者の累積割合と州人口における黒人の割合の差は、オハイオ州（31.8%対 13.0%），ミネソタ州（24.9%対 6.8%），イン

[1828] Prince-Haywood, E. G., et al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with COVID-19. N Engl J Med 2020; 382: 2534-2543. https://doi.org/10.1056/nejmsa2011686
[1829] Martinez, D. A., et al. SARS-CoV-2 positivity rate for Latinos in Baltimore-Washington, DC region. JAMA 2020; 324: 392-395. https://doi.org/10.1001/jama.2020.11374

ディアナ州（28.1%対 9.8%），カンサス州（22.0%対 6.1%）で最も大きかった。11 州でヒスパニックの COVID-19 入院患者数が報告され、10 の州ではヒスパニック系の入院患者数が、州人口に占める割合より高かった。ヒスパニック系での不均衡は、ヴァージニア州（入院で 36.2%対人口で 9.6%），ユタ州（35.3%対 14.2%），ロード・アイランド（33.0%対 15.9%）で明らかだった。このパターンは、大きくは、アジア系については反対だった。このサブグループについて報告している 10 州のうち 6 つでは、入院数の割合は、人口割合より少なかった。マサチューセッツでは、アジア系は人口の 7.0%を占めたが、COVID-19 入院の 4.0%だけだった。アメリカ・インディアンとアラスカ人については、8 州だけで報告されていた。しかし、選択された州では、実質的な不均衡があった。アリゾナ州ではアメリカ・インディアンとアラスカ人の入院患者における割合は 15.7%だったが、州人口に占める割合は 4.0%だった。同様に、ユタ州では、このサブグループ入院患者の 5.0%だったが、州人口は 0.9%だった [1830]。

◎米国 12 州の 92 病院の 2 月 19 日～5 月 31 日の SARS-CoV-2 感染確定例の入院成人患者 11210 人の調査では、4180 人（37.3%）が黒人で、5583 人（49.8%）が男性、年齢の中央値は 61 歳（IQR : 46-74）だった。白人と比較して、黒人患者は若く（年齢の中央値［IQR］66 歳［50-80］対 61 歳［46-72］）、女性が多く（2259［49.0%］対 2293［54.9%］）、医療保険加入率が高く（611［13.3%］対 1031［24.7%］）、近隣貧困インデックスのスコア（-0.11［-0.70-0.56］対 0.82［0.08-1.76］）と Elixhauser 合併症インデックス（21［0-44］対 22［0-46］）の中央値（IQR）がより高かった。入院した白人と黒人の全死因在院死亡率は、それぞれ 23.1%（724/3218），19.2%（540/2812）だった。年齢，性，保険，合併症，近隣貧困，受療部位で補正後、黒人と白人では死亡リスクに統計学的な有意差は無かった（ハザード比 0.93［95%CI : 0.80-1.09］）[1831]。

☆鼻の TMPRSS2 の発現を人種間で比較した研究では、対象となった 305 人中、アジア系 8.2%，黒人 15.4%，ラテン系 26.6%，人種/民族の混合 9.5%，白人 40.3%だった。48.9%が男性で、49.8%は喘息患者だった。TMPRESS の発現は黒人（n=47，平均 8.64［95%CI : 8.41-8.86］$\log_2$ counts/10^6）で、アジア系（25，8.07［7.74-8.40］），ラテン系（81，8.02［7.90-8.14］），人種/民族の混合（29，7.97［7.77-8.16］），白人（123，8.04［7.94-8.15］）と比べ、最も高かった。線形回帰では、TMPRSS2 の発現は、黒人で、アジア系，ラテン系，人種/民族の混合，白人よりも有意に高かった（全て $p<0.01$）。TMPRSS2 の発現と性，年

[1830] Karaca-Mandic, P., et al. Assessment of COVID-19 hospitalization by race/ethnicity in 12 States. JAMA Intern Med 2021; 181: 131-134. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3857
[1831] Yehia, B. R., et al. Association of race with mortality among patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at 92 US hospitals. JAMA Netw Open 2020; 3: e2018039. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18039

齢，喘息との間に相関は無かった[1832]。

◎ウィスコンシン州の大学病院で 2020 年 3 月 12 日～5 月 31 日に COVID-19 の検査を受けた連続した 2595 人の成人（平均年齢［SD］53.8 歳［17.5］，978 人［37.7%］が男性，785 人［30.2%］がアフリカ系米国人）を対象とした研究では、369 人の患者（14.2%）が COVID-19 陽性で、170 人（46.1%）が男性，148 人（40.1%）が 60 歳以上，218 人（59.1%）がアフリカ系米国人だった。陽性検査は、黒人（オッズ比［OR］5.37［95%CI：3.91-7.29］，p=0.001），男性（1.55［1.21-2.00］，p=0.001），60 歳以上（2.04［1.53-2.73］，p=0.01）と相関していた。居住地の ZIP コードは COVID-19 陽性の全体のバラツキの 79%を説明した（p=0.79［95%CI：0.58-0.91］）。居住地の ZIP コードで補正すると、黒人（OR 1.85［95%CI：1.00-3.65］，p=0.04），貧困（3.84［1.20-12.30］，p=0.02）が入院と相関していた。貧困で（3.58［1.08-11.80］，p=0.04）は ICU の入室と相関したが、黒人（1.52［0.75-3.07］，p=0.24）では相関は認められなかった。116 人の入院患者のうち 20 人（17.2%）の COVID-19 関連死が報告された。受診時の息切れ（OR 10.67［1.52-25.54］，p=0.02），高い BMI（BMI 1 単位当たり OR 1.19［95%CI：1.05-1.35］，p=0.006），60 歳以上（OR 22.79［3.38-53.8］，p=0.001）が死亡の可能性の上昇と相関していた[1833]。

○2020 年 3 月 14 日～4 月 15 日にニューヨークの或る医療センターで RT-PCR 検査を受けた 9268 人のうち広い民族にわたる 5902 人（63.7%；そのうち 3129 人［53.0%］が女性，年齢の中央値 58 歳［IQR：44-71］）が SARS-CoV-2 陽性で、4 月 27 日まで経過観察された。918 人（15.5%）の患者が研究期間内に死亡した。全体で、1905 人（32.3%）の患者がヒスパニック，1935 人（32.8%）が非ヒスパニック系黒人，509 人（8.6%）が非ヒスパニック系白人，171 人（2.9%）がアジア系と同定され、死亡率は、それぞれ 16.2%（309），17.2%（333），20.0%（102），17.0%（2.9%）だった（p=0.25）。ヒスパニックと非ヒスパニック系黒人で 2 つ以上の併存疾患があったのは、それぞれ 654 人（34.3%），764（39.5%）で、非ヒスパニック系白人（147 人［28.9%］）と比較して高かった（p<0.001）。SARS-CoV-2 陽性率は、ヒスパニック（63.5%［1905/2919］）と非ヒスパニック系黒人（68.5%［1935/2823］）では、非ヒスパニック系白人（53.0%［509/960］）よりも高かった（p<0.001）。年齢，性，社会経済的地位，併存疾患について補正すると、ヒスパニック（ハザード比 0.77［95%CI：0.61-0.98］，p=0.03）と非ヒスパニック系黒人（0.69［0.55-0.87］，p=0.002）は、非ヒスパニック系白人と比較して僅かに良好な生存率だった[1834]。

[1832] Bunyavanich, S., et al. Racial/Ethnic variation in nasal gene expression of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). JAMA 2020; 324: 1567-1568. https://doi.org/10.1001/jama.2020.17386

[1833] Munoz-Price, L. S., et al. Racial disparities in incidence and outcomes among patients with COVID-19. JAMA Netw Open 2020; 3: e2021892. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.21892

[1834] Kabarriti, R., et al. Association of race and ethnicity with comorbidities and survival among

［非ヒスパニック系黒人とヒスパニック系のリスクを調整した転帰は、非ヒスパニック系白人と比較して悪くなかった。］

◎2020 年 3 月 10 日～4 月 22 日にミシガン大学における COVID-19 の検査を受けたか診断されたグループを用いた後ろ向きコホート研究（7 月 28 日まで結果をアップデート）では、5698 人（平均年齢［SD］47.4 歳［20.9］，2167 人［38.0%］が男性，平均 BMI［SD］30.0［8.0］）が COVID-19 の検査を受けており、多くは非ヒスパニック系白人（3740 人［65.6%］）か非ヒスパニック系黒人（1058 人［18.6%］）だった。対照群（無作為に選ばれた検査を受けていない個人）は 7168 人だった（平均年齢［SD］43.1 歳［24.1］，3257 人［45.4%］が男性，平均 BMI［SD］28.5［7.1］）。COVID-19 と診断された 1139 人では、492 人（43.2%）が白人で、442 人（38.8%）が黒人で、523 人（45.9%）が入院し、283 人（24.7%）が ICU に入り、88 人（7.7%）が死亡した。年齢，性，社会経済的地位，併存疾患スコアで補正すると、黒人患者は白人患者と比較して、より入院し易かった（オッズ比 1.72［95%CI：1.15-2.58］，p=0.009）。高齢，男性，肥満に加え、人口密度が高い地域の居住は、入院リスクの上昇と相関していた（OR 1.10［95%CI：1.01-1.19］，p=0.02）。全人口では、既存の 2 型糖尿病（1.82［1.25-2.64］，p=0.02）と腎臓病（2.87［1.87-4.42］，p<0.001）のある患者で入院リスクが高かった。白人患者と比較して、黒人患者では、糖尿病が COVID-19 陽性結果と相関するリスクがより高かった（白人 OR 1.37［95%CI：1.01-1.84］，p=0.04；黒人 3.11［1.64-5.90］，p<0.001；p for interaction=0.02）。何らかのがんに罹患していることは、黒人患者では COVID-19 検査が陽性となる高いリスクと相関していたが（OR 1.82［95%CI：1.19-2.78］，p=0.005）、白人患者ではそうではなかった（1.08［0.84-1.40］，p=0.53；p for interactin=0.04）。全体の合併症の負荷は、白人患者では入院の高いリスクと相関していたが（OR 1.30［1.11-1.53］，p=0.00）、黒人患者ではそうではなく（0.99［0.83-1.17］，p=0.88；p for interaction=0.02）、2 型糖尿病についても同様だった（白人 OR 2.59［95%CI：1.49-4.48］，P<0.001；黒人 1.17［0.66-2.06］，p=0.59）；p for interaction=0.046）。補正解析では、ICU への入室と死亡率に人種差は無かった [1835]。

◎2020 年 8 月 31 日までのデータベースを調べた英国研究者のレビューでは 50 の研究（26 が査読されていて、42 が米国からで 8 が英国から）から 18,728,893 人が解析対象となった。黒人とアジア系の民族では、白人に比較して COVID-19 感染のリスクが高かった。このことは、主要解析（プール補正相対リスク：黒人 2.02［95%CI：1.67-2.44］，アジア系 1.50［1.24-1.83］）及び査読された研究だけを調べた感受性解析（プール補正相対リスク：黒人

---

patients with COVID-19 at an urban medical center in New York. JAMA Netwok Open 2020; 3: e2019795. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19795

[1835] Gu, T., et al. Characteristics associated with racial/ethnic disparities in COVID-19 outcomes in an academic health care system. JAMA Netw Open 2020; 3: e2025197. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25197

1.85［95%CI：1.46-2.35］，アジア系 1.51［1.22-1.88］）の両方において一貫していた。アジア系民族の人は集中治療室への入院（プール補正相対リスク 1.97［95%CI：1.34-2.89］，査読の済んでいない研究のみ）と死亡（プール補正相対リスク／ハザードリスク 1.22［0.99-1.50］）のより高いリスクにあった[1836]。

◎米国のラテン系の人は、貧困率が高いにも関わらず、非ラテン系白人より低い死亡率で、しばしば“ラテン・パラドックス”と呼ばれている。この不合理は、健康移民効果や人生の末期に生まれ国に帰る移民のためよりも、むしろ強い家族の絆や支援ネットワークなどの行動や社会的要因によるものである。ロサンゼルス・カウンティは、米国のどの地域管轄よりもラテン系の人口が多く、カウンティの 1000 万人の人口の 49%はラテン系で、28%は非ラテン系白人である。COVID-19 前と COVID-19 パンデミックの間で、カウンティのラテン系の人口の死亡率の傾向を、非ラテン系白人と比較して、評価した。カリフォルニア包括死亡ファイル（CCDF）と年の半ばの人口見積もりを、ロサンゼルス・カウンティの 2011 年～2019 年（パンデミック前の期間）と 2020 年 1 月～12 月（パンデミック期間，仮の死亡データ）のラテン系の死亡年の年齢補正死亡率（ACOVID-19AMRs）を計算するために用いた。人種と民族は、ヒスパニック由来と相互に排他的な人種カテゴリーを指示する 2 つの事前に決められた CCDF の変量によって組み分けした。ヒスパニック由来の人は人種にかかわらずラテン系と考えた。AAMRs は COVID-19 と 2020 年のラテン系における他の国際基準の 5 つの主要死因について計算された。対応する AAMRs は、2019 年のラテン系についてと、2019 年と 2020 年の白人について計算された。AAMRs を AAMRs 比を用いて比較した。解析の対象となった 465,389 の死亡の中で、37.5%はラテン系の人で、65.2%は白人で起こり、51.9%は男性で、48.1%は女性で起こった。2011 年～2019 年では、年間の AAMRs はラテン系の人で非ラテン系白人より低かった（2019 年は 100,000 人当たり 516.0 死亡 vs 630.3，AAMR 比 0.82［95%CI：0.80-0.83］）が、2020 年にはラテン系の人では 100,000 人当たり 741.7 人に増加したのに対し、白人では 100,000 人中 699.0 死亡だった。ラテン系の人々の間では、COVID-19 は 2020 年の最も多い死因で、関係する AAMRs は 100,000 人当たり 160.1 で、それに対し白人では 100,000 人当たり 51.7 死亡だった（AAMR 比 3.10［95%CI：2.93-3.27］）。2019 年～2020 年に、ラテン系の人の AAMRs は、心臓疾患（AAMR 比 1.19［95%CI：1.15-1.23］）及び糖尿病（1.22［1.14-1.30］）について上昇したが、白人では統計学的に有意な増加は認められなかった[1837]。

［長く続いていたラテン系の人における白人と比較しての死亡率の優位性は、2020 年には逆転していた。COVID-19 による死亡がこの逆転の最大の原因である。ラテン系の人では、

[1836] Sze, S., et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic and meta-analysis. EClinicalMedicine 2020; 29: 100630. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100630

[1837] Simon, P., et al. Trends in mortality from COVID-19 and other leading causes of death among Latino vs White individuals in Los Angels County, 2011-2020. JAMA 2021; 326: 973-974. https://doi.org/10.1001/jama.2021.11945

白人では認められない心臓疾患や糖尿病での AAMRs の上昇が、2019 年～2020 年に起こった。この結果は、ラテン系の人における SARS-CoV-2 感染のリスクの上昇を反映していると考えられ、それはラテン系の混雑して生活している状況，安全でない職場での低賃金の労働，高い基礎疾患の有病率と関連した疾患進行のリスクの増加と関連している。ラテン系の人における心臓疾患や糖尿病における死亡率の増加は、部分的に、予防を含めた医療サービスへの減少したアクセスを反映していると考えられる。]

（23）呼吸循環管理

A．体外式膜型人工肺（ＥＣＭＯ：Extracorporeal membrane oxygenation）

◎シカゴの 2 つの第 3 次医療機関で 3 月 17 日～7 月 17 日に行われた COVID-19 による重症呼吸不全のため ECMO を装着した連続した 40 人の患者（平均年齢［SE］48.4 歳［1.5］，30 人［75%］が男性，16 人［40%］がアフリカ系アメリカ人，14 人［35%］がヒスパニック系）の研究では、BMI の平均［SE］は 34.2（1.1）で、肥満が最も多い基礎病態だった（28 人［70%］）。全患者で最大の酸素補助が行われ、ECMO 前に 90%にうつ伏せ（29 人［73%］），呼吸筋弛緩（31 人［78%］）またはその両方が行われた。11 人では血行動態の不安定性の増加や（and/or）うつ伏せによる酸素化・換気の悪化のため、うつ伏せがとれなかった。全患者で、ECMO 装着前に D ダイマー，フェリチンなどの炎症性マーカーの相当の上昇を認めた。挿管から ECMO 装着までの平均期間（SE）は 4.0 日（0.5）だった。6 月 17 日までに、全患者で換気補助の中止に成功し、ECMO 開始から抜管までの平均期間（SE）は 13.0 日（2.6）で、32 人（80%）は ECMO を必要としなくなった。29 人（73%）は、酸素投与の必要なく退院した。合併症は小さく、阻血性脳卒中や医原性補助，気管切開は無かった。10 人で再挿管を要したが、その後抜管された。15%（6 人）が死亡した。全患者で全身性抗凝固療法が行われた [1838]。

◎パリのソルボンヌ大学における ECMO 装着 COVID-19 患者に関する後ろ向きコホート研究では、3 月 8 日～5 月 2 日に 492 人の COVID-19 患者を ICU で治療したが、ECMO を装着し、60 日の経過観察が可能だった COVID-19 患者は 83 人（年齢の中央値 49 歳［IQR：41-56］，61 人［73%］が男性）だった。ECMO 装着前は、78 人（94%）がうつ伏せの体位をとり、それらの運用圧の中央値は 18（IQR：16-21）cmH2O で、PaO2/FiO2 の中央値は 60（54-68）mmHg だった。ECMO 開始後 60 日目に、各ステージの患者の占有率の推計値は、ECMO 装着中が 6%（95%CI：3-14），ECMO を脱し ICU 在室が 18%（11-

[1838] A. K. Mustafa, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19 in severe respiratory failure. JAMA Surgery 2020; 155: 990-992. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.3950

28)，生存し ICU を退室が 45%（35-56），死亡が 31%（22-42）だった。35 人（42%）の患者で大きな出血が認められ、4 人（5%）で脳出血が起こった。30 人が死亡した [1839]。

☆☆36 ヵ国の 213 の病院で 2020 年 1 月 16 日～5 月 1 日に確定 COVID-19 で ECMO を装着した 16 歳以上の 1035 人の患者の疫学，在院経過，転帰を調べた研究では、67 人（6%）が在院のままで、311 人（30%）が自宅か急性リハビリ施設へ退院し、101 人（10%）長期急性医療施設や非特異的な場所に退院し、176 人（17%）が別の病院に退院し、380 人（37%）が死亡していた。ECMO 開始後 90 日目の在院死亡の累計発生率は、37.4%（95%CI : 34.4-40.4）だった。死亡または退院の最後の入院である患者における死亡率は 39%（380/968）だった。循環補助における ECMO の使用は、独立して高い在院死亡率と相関していた（ハザード比 1.89［95%CI : 1.20-2.97］）。呼吸（静脈 - 静脈）ECMO を装着していて ARDS の COVID-19 患者では、ECMO 開始後 90 日目の在院死亡の累計発生率は 38.0%（95%CI : 36.4-41.5）[1840]。

☆☆ECMO の国際登録研究において、COVID-19 で ECMO 補助を行っている 16 歳以上の患者の 3 群を後ろ向きに比較した研究が行われた。早期に採用した（2020 年を通じて COVID-19 の補助に ECMO を用いていた）施設においては、ECMO を 2020 年 5 月 1 日以前に開始した患者（A1 群）と 2020 年 5 月 2 日～12 月 31 日に開始した患者（A2 群）を比較した。遅く採用した施設では、COVID-19 のために ECMO を 2020 年 5 月 1 日以後だけ提供していた（B 群）。主要評価項目は、ECMO 開始後 90 日で調べられた、事象までの時間解析における在院死だった。Cox 比例ハザードモデルで、患者と施設レベルでの、群間の死亡の補正相対リスクを比較した。2020 年に、COVID-19 の 4812 人の患者が 41 ヵ国の 349 施設で ECMO を受けた。早期に採用した施設では、開始後 90 日の在院死の累積発生率は、5 月 1 日またはそれ以前に ECMO を開始した患者（A1 群）では 36.9%（95%CI : 34.1-39.7）だったが、5 月 1 日以後（A2 群）では 51.9%（50.0-53.8）だった。遅く採用した施設では（B 群）、58.9%（55.4-62.3）だった。A2 の患者と比較して、A1 の患者は、ECMO 後 90 日の在院死亡の低い補正相対リスクと相関したが（ハザード比 0.82［0.70-0.96］）、B 群の患者は高い補正相対リスクだった（1.42［1.17-1.73］）[1841]。
［2020 年の間に、COVID-19 の患者のための ECMO 後の死亡率は悪化していた。］

[1839] Schmidt, M., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med 2020; 8: 1121-1131. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30328-3
[1840] Barbaro, R. B., et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the extracorporeal life support organization registry. Lancet 2020; 396: 1071-1078. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32008-0
[1841] Barbaro, R. P., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. Lancet 2021; 398: 1230-1238. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01960-7

☆2020 年 3 月 8 日～6 月 3 日にイル・ド・フランス地域の 17 の集中治療室に入院した ECMO を必要とする検査で確認された SARS-CoV-2 感染症で重症 ARDS の全成人患者を解析した多施設コホート研究では、ECMO の適応と資源のプールは中央で規制され、6 つの移動 ECMO チームが利用可能だった。302 人の患者が ECMO を装着し、中央値 52 歳（IQR：45-58）で単純化球性呼吸スコアⅡの中央値は 40（31-56）で、235 人（78%）は男性だった。165 人（55%）は移動チームによるカニューレ挿入後も移送された。ECMO 前に 285 人（94%）の患者がうつ伏せをとり、運用圧の中央値は 18 cm H_2O（IQR：14-21）で、PaO_2/FiO_2 の中央値は 61 mmHg（54-70）だった。ECMO の間、270 人の患者のうち 115 人（43%）は大きな出血イベントがあり、そのうち 27 人は頭蓋内出血だった。301 人の患者のうち 130 人（43%）は腎代替療法を受けた。294 人の患者のうち 53 人（18%）に肺梗塞が起こった。138 人（46%）が ECMO 後 90 日間生きていた。最も多い死因は多臓器不全（53 人の患者［18%］）及び敗血症性ショック（47 人の患者［16%］）だった。挿管から ECMO までの短い期間（減少の 1 日当たりオッズ比 0.91［95%CI：0.84-0.99］），若年（57 歳以上に対して 48 歳以下で 2.89［1.41-5.93］，49～56 歳で 2.01［1.01-3.99］），高い ECMO 前の腎部分の連続的臓器不全評価スコア（1 ポイント増加当たり 0.67［0.55-0.83］），少なくとも年間 30 例の静脈・静脈 ECMO 症例を管理しているセンター施設での治療（2.98［1.46-6.04］）は独立して改善された 90 日生存率と相関した。移動型 ECMO 及びオン・サイト ECMO で開始した患者の間で生存率に有意な差は認められなかった [1842]。

◎ECMO を必要とする重症 COVID-19 肺炎の成人患者におけるサイトカイン吸着療法の適否を調べたフレイブルグ大学（ドイツ）の単施設非盲検無作為化比較試験では、患者は CytoSorb を用いたサイトカイン吸着を行うか否かに 1 対 1 で無作為に割り付けられた。CytoSorb は ECMO の回路に患者への接続前に組み入れられ、24 時間毎に置き換えられ、72 時間後に除去された。主要評価項目は、治療企図解析における ECMO 開始から 72 時間後の血清 IL-6 濃度だった。副次的評価項目は、30 日生存率などだった。2020 年 3 月 29 日～12 月 29 日に、34 人の患者が適格性について審査され、17 人（50%）がサイトカイン吸着療法実施群に、17 人（50%）が非実施群（対照群）に割り付けられた。72 時間後に、サイトカイン吸着療法群に無作為に割り付けられた患者における IL-6 の中央値は 357.0 pg/ml から 98.6 pg/ml に低下したのに対し、対照群では 289.0 pg/ml から 112.0 pg/ml に低下した。各群で 1 人の患者が 72 時間前に死亡した。72 時間後の補正平均 log IL-6 濃度はサイトカイン吸着療法群で 0.30 高かった（95%CI：-0.70-1.30，p=0.54）。30 日後の生存率はサイトカイン吸着療法群で 17 人中 3 人（18%），対照群で 17 人中 13 人だ

[1842] Lebreton, G., et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organization and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. Lancet Respir Med 2021; 9: 851-862. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00096-5

った（p=0.0016）[1843]。
［ECMO を装着している重症 COVID-19 患者における早期のサイトカイン吸着療法の開始は血清 IL-6 を減少させず、生存率を悪化させた。］

☆COVID-19 の第 1 波（2020 年 3 月 12 日～2020 年 7 月 14 日）と第 2 波（2020 年 7 月 15 日～2021 年 3 月 8 日）における ECMO を装着した COVID-19 患者の結果を解析した欧州の研究では、第 1 波の調査結果では、生存率は 55%～60%で良好な結果だったが、第 2 波の間に臨床像が変化していた。死亡率と離脱曲線が互いに近づき、離脱し生存する患者と比較して死亡が増加していた。2020 年の離脱に対する死亡の比率は時間経過とともに有意に増加する傾向だった。2020 年の春と早夏の間のこの比率は 1 未満で、離脱した（ECMO から生存した）数は死亡数より多かったが、現在では、1 を超えていて、転帰の悪化を示していた（p<0.006，中央－中央線形回帰）。同様のパターンが第 1 波と第 2 波の死亡率の間にも認められ、第 1 波では離脱の成功は 58%（841/1442）で達成されていたが、第 2 波では 47%（718/1723）だった（p<0.0001）。離脱が成功した後に死亡した患者を含めると、第 1 波の生存率は 53%（770）で、第 2 波では 44%（677）だった（p<0.0001）[1844]。
［パンデミックに入って数ヶ月で、ステロイドと抗凝固療法が転帰を改善することを経験的に学び、その後の研究で確認された。COVID-19 の第 3 期では、ほとんどの患者は、ECMO 装着前に、入院中にステロイドや他の補助療法が行われていると考えられる。第 2 波では人工呼吸の期間も延長している可能性があり、選択バイアスがかかっている。COVID-19 の患者は、他の疾患に比較して ECMO の期間が長く、長期に（>28 日）ECMO を装着している患者数も無効な患者数も増えている。］

B．うつ伏せ（Prone Position）

☆フランスの 1 医療機関での、酸素吸入を必要とし、胸部 CT で肺の後部に病変がある患者で、挿管が不要で、意識混濁の無い患者を対象としたうつ伏せの体位（Prone Position：PP）に関する前向き研究では、対象となった 24 人の患者のうち、4 人（17%）は、1 時間以上 PP に耐えられず、5 人（21%）は 1～3 時間耐え、15 人（63%）は 3 時間以上耐えられた。入院から最初の PP までの期間の中央値は 1 日（IQR：0-1.5）で、鎮静剤も抗不安剤も用い

[1843] Supady, A., et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomized, controlled trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 755-762. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00177-6
[1844] Broman, L. M., et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 during first and second waves. Lancet Respir Med 2021; 9: E80-E81. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00262-9

なかった。6 人の患者は PP に反応し（PP 前より PaO_2≧20%）、全患者 24 人の中では 25%（95%CI：12-45）、3 時間以上うつ伏せに耐えた患者 15 人の中では 40%（20-64）を占めた。3 人の患者では反応が持続した（最反転後も PP 前より PaO_2≧20%）。3 時間以上 PP を続けた患者では、PaO_2 の平均値（SD）は、PP 前の 73.6（15.9）mmHg から PP 中の 94.9（28.3）mmHg に増加した（差 21.3 mmHg［95%CI：6.3-36.3］，p=0.006）。再反転後は、PP 前と有意な差は認められなかった（p=0.53）。どの患者にも、大きな合併症は無かったが、4 人で PP 中に背部痛を認めた。10 日の経過観察期間に、5 人の患者で人工呼吸が必要となり、そのうち 4 人は PP に 1 時間以上耐えられず、72 時間以内に挿管が必要となった患者だった [1845]。

☆カナダと米国の 15 の病院で 2020 年 5 月～2021 年 5 月に行われた、COVID-19 で入院した非危篤患者において、うつ伏せが死亡や呼吸不全を減少させる効果を調べた多施設実践的無作為化臨床試験では、資格のある患者は検査で確認された、または臨床的に高度に疑われた COVID-19 の診断があり、酸素補助の必要があり（吸入酸素の 50%まで）、言葉での指示で独立にうつ伏せになれる患者だった。資格可能か審査した 570 人の患者中、248 人が解析の対象となった。患者は無作為に、1 対 1 で、うつ伏せ（ベッドにいる間は腹這いになるよう患者に指示）または通常ケア（うつ伏せを採れとの指示無し）に割り付けられた。主要評価項目は在院死，人工呼吸，または少なくとも 24 時間の少なくとも 60%の吸入酸素が必要と定義された呼吸不全の悪化の複合だった。副次的評価項目は、吸入酸素の濃度の割合に対する酸素飽和の比の変化などだった。試験は、事前に特定された主要評価項目の無意味性に基づき、早期に中止された。入院から無作為化割付までの時間の中央値は 1 日、患者の年齢の中央値は 56 歳（IQR：45～65）、89 人（36%）の患者が女性で、222 人（90%）の患者が無作為化割付時に鼻カニューレを通じて酸素投与を受けていた。最初の 72 時間でうつ伏せで過ごした時間の中央値は、全部でうつ伏せアームで 6 時間（1.5-12.8）だったが、対照アームでは 0 時間（0-2）だった。主要評価項目のリスクは、うつ伏せ群（18［14%］事象）と通常ケア群（17［14%］事象）の間で同様だった（オッズ比 0.92［95%CI：0.44-1.92］）。72 時間後の吸入酸素の割合に対する酸素飽和の比の変化は、うつ伏せと通常ケアに無作為に割り付けられた患者で同様だった [1846]。
［COVID-19 で入院した低酸素症の非重篤患者では、うつ伏せを増やす多様な介入は転帰を改善しなかった。］

[1845] Elharrar, X., et al. Use of prone position in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. JAMA 2020; 323: 2336-2338. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8255

[1846] Fralick, M., et al. Prone positioning of patients with moderate hypoxaemia due to covid-19: multicentre pragmatic randomised trial (COVID-PRONE). BMJ 2022; 376: e68585. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068585

◎4 月 2 日の時点で、ミラノの 1 医療機関で、15 人の COVID-19 患者（平均年齢［SD］59 歳［6］，13 人が男）が ICU 外でうつ伏せの体位（Prone Position：PP）での非侵襲的換気療法（NIV）を受けていた。PP での NIV 開始からの期間の中央値は 5 日（IQR：3-10）だった。4 月 2 日における PP での NIV 回数の中央値は 2 回（IQR：1-3）で、合計した持続時間の中央値は 3 時間（IQR：1-6）だった。ベースラインと比較して、全患者で、PP 中（PP 開始後 60 分）及び PP 後（PP 終了後 60 分）の呼吸数は減少した（共に p<0.01）。全患者で、PP 中の SaO2 と PaO2：FiO2 が改善した（共に p<0.01）。12 人（80%）の患者で、PP 後も、ベースラインと比べて、SaO2 と PaO2：FiO2 の改善は続いていて、2 人（13.3%）ではベースラインと同様で、1 人（6.7%）で悪化した。11 人（73.3%）の患者は、PP 中に楽になったと感じており、4 人（26.7%）はベースラインと変わらないと感じていた。13 人（86.7%）の患者は PP 後、ベースラインより楽になったと感じていて、2 人（13.3%）はベースラインと変わらないと感じていた。14 日目の経過観察の時点で、9 人の患者は退院して帰宅し、1 人は改善して PP を終了し、3 人は PP を続けており、1 人は挿管されて ICU に入り、1 人は死亡していた [1847]。
［NIV の対象患者は、フェイス・マスクでの高濃度酸素投与でも SaO2＜94%となる軽症～中等症の患者］

◎コロンビア大学病院の中等度治療病棟での Prone Position に関する研究では、29 人の対象患者（呼吸数 30/分以上かつ酸素 6 L/分鼻カヌラまたは 15 L/分フェイス・マスク下で SpO_2≦93%の呼吸不全の COVID-19 患者）うち、25 人が 1 時間以上持続する PP を少なくも 1 回行い、PP を拒否した 4 人の患者は直ちに挿管された。PP の 1 時間後、SpO_2 は 1%～34%（中央値［SE］7%［95%CI：4.6%-9.4%］）ベースラインより上昇した。全患者で、PP の最初の 1 時間は酸素投与量は変わらなかった。PP 開始後 1 時間で 19 人の患者が SpO_2 が 95%以上だったが、その後 7 人（37%）が挿管した。PP 開始後 1 時間で SpO_2 が 95%未満だった 6 人の患者では、5 人（83%）が挿管した。PP 開始後 1 時間での SpO_2 95%以上の患者と SpO_2 95%未満の患者の挿管率の平均差異は、46%（95%CI：10%-88%）だった。挿管が必要だった患者の 12 人のうち、3 人がその後 ICU で死亡した。観察期間終了時、挿管を要しなかった 13 人の患者のうち 9 人は回復して退院し、2 人は一般病床へ移送され、2 人は中等度治療病棟に残っていた [1848]。
［自発呼吸の COVID-19 の呼吸不全患者は、PP で酸素化が改善した。PP 開始後 1 時間で SpO_2 95%以上は低い挿管率と相関した。］

[1847] Sartini, C., et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in prone position outside the intensive care unit. JAMA 2020; 323: 2338-2340. https://doi.org/10.1001/jama.2020.7861
[1848] Thompson, A. E., et al. Prone Position in awake, nonintubated patients with COVID-19 hypoxemic respiratory failure. JAMA Internal Med 2020; 180: 1537-1539. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3030

☆イタリアの 1 病院で行われた 18-75 歳の COVID-19 確定患者の肺炎で酸素投与か非侵襲的持続的気道陽圧を受けている患者を対象として、最低 3 時間の持続続くうつ伏せ（prone position）を行った前向きコホート研究では、3 月 20 日～4 月 9 日に 56 人の患者が登録され（44 人（79%）が男性，平均年齢［SD］57.4 歳［7.4］，平均 BMI 27.5 kg/m² ［3.7］)、47 人で PP が可能（最低 3 時間持続）だった（83.9%［95%CI：71.7-92.4］)。仰向けから PP に替わると、酸素化は実質的に改善した（PaO_2/FiO_2 比 180.5 mmHg［SD 76.6］対 285.5［112.9］, p<0.0001)。再度仰向けとなると、改善した酸素化は 23 人で維持されたが（50.0%［95%CI：34.9-65.1］；反応者)、この改善は平均すると、PP に替える前と比較して有意では無かった（再仰向け後 1 時間で PaO_2/FiO_2 比 192.2 mmHg［SD 100.9］，p=0.29)。改善された酸素化を維持していた患者（反応者）は、維持しなかった患者（非反応者）と比較し、炎症性マーカーが上昇しており（CRP：反応者 12.7 mg/L［SD 6.9］対非反応者 8.4［6.2］；血小板：241.1×10³/μL［101.9］対 319.8×10³/μL［120.6］)、入院から PP までの期間が短かった（2.7 日［SD 2.1］対 4.6 日［3.7］)。46 人中 13 人（28%）の患者がその後挿管されたが、23 人の反応者のうちの 7 人（30%)、非反応者のうちの 6 人（26%）だった。5 人の患者が基礎的な疾患のために死亡したが、研究方法とは関係が無かった [1849]。

☆☆重症 COVID 患者での覚醒下での prone positioning が患者の挿管や死亡を防ぐか否かを調べた国際的で前向きな、事前に開始され定義された、6 つの無作為化対照非盲検優越性試験の協調的メタ試験では、COVID-19 のための呼吸不全で、急性低酸素呼吸不全で高流量鼻カヌラの呼吸補助が必要な成人が、無作為に、覚醒下での prone positioning または通常ケアに割り付けられた。カナダ，フランス，アイルランド，米国，スペインの 6 ヵ国の病院が参加した。主要組み合わせ評価項目は、登録後 28 日以内に挿管または死亡となった患者の割合で定義された、治療の失敗だった。2020 年 4 月 2 日～2021 年 1 月 26 日に、1126 人の患者が登録し、無作為に覚醒下での prone positioning（n=567）または通常ケア（n=559）に割り付けられた。1121 人の患者（研究参加を取り下げた 5 人を除く）が治療企図解析の対象となった。治療の失敗は、覚醒下での prone positioning 群で 564 人の患者のうち 223 人（40%）で、通常ケア群の 557 人の患者のうち 257 人（46%）で起こった（相対比 0.86［95%CI：0.75-0.98］)。覚醒下での prone positioning 群では、通常ケア群と比較して、挿管のハザード比（HR）は 0.75（0.62-0.91）で、死亡の HR は 0.87（0.68-1.11）だった。事前に特定された有害事象の発生率は低く、両群で同等だった [1850]。

[1849] Coppo, A., et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. Lancet Respir Med 2020; 8: 765-774. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30268-x

[1850] Ehrmann, S., et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxamic respiratory failure: a randomized, controlled, multinational, open-label meta-trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 1387-1395. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00356-8

☆☆覚醒下のうつ伏せは COVID-19 に関連した急性低酸素性呼吸不全の挿管していない患者に広く用いられてきたが、過年の公刊された無作為化対照比較試験（RCTs）の結果は矛盾している。覚醒下のうつ伏せと相関した結果を体系的に統合し、関係する亜集団でそれらの結果を評価するための体系的レビューとメタ解析では、2 つの独立した研究者群が、2020 年 1 月～2021 年 11 月 8 日の英語で公刊された COVID-19 に関連した急性低酸素性呼吸不全の患者における覚醒下うつ伏せの RCTs と観察研究（対照群のある）を検索した。以前または登録時に挿管している患者や小児患者（18 歳未満）を含んでいる臨床試験、または対照群に仰向けを含んでいない臨床試験を除外した。同じ 2 つの独立した群が研究をスクリーニングし、公刊された報告から要約データを抽出し、バイアスのリスクを審査した。ランダム効果メタ解析により各研究をプールした。グレード推奨評価開発評価法（GRADE）を用い、科学的根拠の確からしさと質を審査した。主要評価項目は RCTs 横断的な報告された累積的な挿管リスクで、効果の推計値はリスク比（RR）として計算された。解析は主として RCTs で行われ、観察研究は感受性解析に用いられた。覚醒下うつ伏せと相関した重篤な有害事象は報告されていなかった。全部で 1243 研究が同定され、138 の全文の論文を審査し、3 つの未公刊の RCTs の集合した結果を受領した。したがって、除外後、29 研究が対象となった。10 研究は RCTs で（1985 人の患者）、19 は観察研究だった（2669 人の患者）。10 の RCTs のうち、覚醒下のうつ伏せは、仰向けに比較して、全体の集団で、挿管の必要性を有意に減少させた（RR 0.84［95%CI：0.72-0.97］）。挿管の減少した必要は、登録時に進行した呼吸補助（高流量鼻カヌラまたは非侵襲的換気療法）を受けている患者（RR 0.83［0.71-0.97］）及び ICU の状況（RR 0.83［0.71-0.97］）で認められたが、従来の酸素療法を受けている患者（RR 0.87［0.45-1.69］）や非 ICU の状況（RR 0.88［0.44-1.76］）では認められなかった。主要評価項目のために対象となった RCT には明らかなバイアスのリスクと公刊バイアスは認められなかった [1851]。

［COVID-19 に関連した急性低酸素性呼吸不全の患者では、覚醒下のうつ伏せは、特に進行した呼吸補助を必要としている患者と ICU の状況の患者において、挿管の必要性を減少させた。］

☆☆☆急性低酸素症で COVID-19 である挿管していない患者でのうつ伏せの効果と安全性を評価するための、カナダ，クエート，サウジアラビア，米国の 21 病院で行われた実践的な非盲検無作為化臨床試験では、参加資格のある COVID-19 の成人患者は、挿管されておらず、酸素（≧40%）または非侵襲的換気療法が必要だった。2020 年 5 月 19 日～2021 年 5 月 18 日に全部で 400 人の患者が登録され、最終経過観察は 2021 年 7 月に完了した。患

[1851] Li, J., et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2022; 10: 573-583. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00043-1

者は、覚醒下のうつ伏せ（n=205）またはうつ伏せ無しの通常ケア（対照群，n=195）に無作為に割り付けられた。主要評価項目は無作為化割付後 30 日以内の気管内挿管だった。副次的評価項目は、60 日目での死亡，30 日目での侵襲的人口呼吸または非侵襲的換気療法が無い日数, 60 日目での ICU または入院の無い日数, 有害事象, 重篤な有害事象などだった。無作為化割付を受けた 400 人の患者（平均年齢 57.6 歳［SD 12.83］，117 人［29.3%］が女性）は、全員（100%）が試験を完了した。無作為化割付後最初の 4 日に、覚醒下うつ伏せの持続の中央値は、覚醒下うつ伏せ群で 4.8 時間／日（IQR：1.8-8.0）だったのに対して、対照群では 0 時間／日（0-0）だった。30 日目までにうつ伏せ群では 205 人の参加者のうち 70 人（34.1%）が挿管されたのに対し、対照群では 195 人の参加者のうち 79 人（40.5%）が挿管された（ハザード比 0.81［95%CI：0.59-1.12］, p=0.20；絶対差-6.37%［-15.83-3.10］）。うつ伏せは 60 日目での死亡が有意に減少せず（ハザード比 0.93［0.62-1.40］，p=0.54；絶対差-1.15［-9.40-7.10］）、30 日目での侵襲的人口呼吸または非侵襲的換気療法が無い日数、または 60 日目での ICU または入院の無い日数について、有意な影響が無かった。両群で重篤な有害事象は認められなかった。覚醒下うつ伏せ群では、21 人（10%）が有害事象を経験し、最も頻繁に報告されたのはうつ伏せからの筋骨格痛または不快感（205 人の参加者のうち 13 人［6.34%］）と酸素飽和度低下（205 人の参加者のうち 2 人［0.98%］）だった。対照群では有害事象の報告は無かった [1852]。

［COVID-19 からの急性低酸素性呼吸不全の患者では、うつ伏せは、うつ伏せ無しの通常ケアと比較して、30 日目の気管内挿管が有意に減少しなかった。しかし、主要評価項目の効果規模は正確でなく、臨床的に重要な利益を除外しなかった。］

C．その他

☆2020 年 10 月～12 月にイタリアにおける 4 つの ICU に行われた、ヘルメット型無侵襲換気療法と高流量酸素療法を比較する多施設無作為比較試験では、109 人の中等度～重症の COVID-19 低酸素性呼吸不全（PaO_2/FiO_2 比≦200）患者が 2021 年 2 月 11 日まで経過観察された。患者は、ヘルメット型無侵襲換気療法（呼気終末陽圧 10～12 cm H_2O；圧支持 10～12 cm H_2O）を少なくとも 48 時間持続的に行い、その後は高流量鼻腔酸素療法（n=54）、と高流量鼻腔酸素療法のみ（60 L/min）（n=55）に 1 対 1 に無作為に割り付けられた。110 人の患者が無作為割り付けを受け、109 人（99%）（年齢の中央値 65 歳［IQR：50-70］，21 人［19%］が女性）が試験を完了した。無作為割り付け後 28 日以内の呼吸補助の無い日（主要評価項目）は、ヘルメット群で 20（IQR：0-25），高流量鼻腔酸素療法群で 18（0-22）で、

[1852] Alhazzani, W., et al. Effect of awake prone positioning on endotracheal intubation in patients with COVID-19 and acute respiratory failure. A randomized clinical trial. JAMA 2022; 327: 2104-2113. https://doi.org/10.1001/jama.2022.7993

差に統計学的に有意ではなかった（平均差異 2 日［95%CI：-2-6］，p=0.26）。9 つの事前に特定された副次的評価項目（登録後 28 日以内に気管内挿管が必要となった患者の割合，28 日目以内の人工呼吸の無い日数，60 日以内の工呼吸の無い日数，ICU における死亡率，在院死亡率，28 日死亡率，60 日死亡率，ICU 入院の期間，入院の期間）のうち 7 つでは有意な差は認められなかった。気管内挿管の割合は、ヘルメット群で高流量鼻腔酸素群よりも有意に少なかった（30%対 51%；差-21%［95%CI:-38%--3%］，p=0.03）。28 日目以内の人工呼吸の無い日数は、ヘルメット群で高流量酸素群よりも有意に多かった（28［IQR：13-28］対 25［4-28］，平均差異 3 日［95%CI：0-7］，p=0.04）。在院死亡率はヘルメット群で 24%，高流量鼻腔酸素群で 25%だった（絶対差異-1%［95%CI：-17-15］，p>0.99）[1853]。
［中等度～重症の COVID-19 患者に対するヘルメット型無侵襲換気療法による治療は、高流量鼻腔酸素療法と比較して、28 日以内の呼吸補助の無い日に有意な差は認められなかった。気管内挿管の必要を含めた他の帰結への効果を判定するための研究が保証された。］

◎アルゼンチンにおける 63 の ICUs の 1 つに入院した、RT-PCR で確認された COVID-19 患者で人工呼吸を行っている 18 歳以上の患者を対象とした前向き他施設コホート研究では、患者の人口統計学的因子及び臨床，検査，全身管理の変量は 1 日目（ICU 入院の日）に集められた。生理学的な呼吸及び換気の変数は 1 日目，3 日目，7 日目に集められた。主要評価項目は、全死因在院死だった。全患者は、院内における死亡または退院の、どちらか先に起こった方まで経過観察された。副次的評価項目は、ICU での死亡率，死亡の独立した予測因子の同定，人工呼吸の期間，生理学的呼吸及び人工呼吸の変量だった。2020 年 3 月 20 日～10 月 31 日に、1909 人の人工呼吸を行っている COVID-19 患者を登録し、年齢の中央値は 62 歳（IQR：52-70），1294 人（67.8%）は男性で、高血圧と肥満が主な基礎疾患で、939 人（49.2%）の患者が昇圧剤を要求した。長い防御的換気が広く使用され、換気の持続期間の中央値は 13 日（IQR：7-22）だった。1 回換気量の中央値は、1 日目は 6.1 mL/kg 予測体重（IQR：6.0-7.0）で、その値は 7 日まで有意に上昇した。呼気終末陽圧は 1 日目は 10 cm H_2O（IQR：8-12）で、7 日目まで僅かであるが、有意に減少した。1 日目に、PaO_2/FiO_2 比は 160（IQR：111-218），呼吸器系コンプライアンス 36 mL/cm H_2O（29-44），駆動圧は 12 cm H_2O（10-14），FiO_2 は 0.60（0.45-0.80）だった。急性呼吸困難症候群は 1672 人（87.6%）の患者で起こった。1176 人（61.6%）でうつ伏せが行われた。在院死亡率は 57.7%（1101/1909），ICU 死亡率は 57.0%（1088/1909）で、死亡した患者のうち 462 人（43.8%）の患者は、頻繁に感染性ショックと重複する（n=174）難治性の酸素症で死亡した。Cox 回帰モデルでは、年齢（ハザード比 1.02［95%CI：1.01-1.03］），Charlson

[1853] Grieco, D. L., et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure. The HENIVOT Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; 325: 1731-1743. https://doi.org/10.1001/jama.2021.4682

スコア（1.16［1.11-1.23］），ICU 外での気管内挿管（つまり ICU 入院前），1 日目の昇圧剤の使用（1.29［1.07-1.55］），D ダイマー濃度（1.02［1.01-1.03］），1 日目の PaO_2/FiO_2（0.998［0.997-0.999］），1 日目の動脈 pH（1.01［1.00-1.01］），1 日目の駆動圧（1.05［1.03-1.08］），急性腎傷害（1.66［1.36-2.03］），入院の月（1.10［1.03-1.18］）が死亡の独立した予測因子だった[1854]。

◎オランダの 18 の ICU における 2020 年 3 月 1 日～4 月 1 日の COVID-19 のために ICU で人工呼吸を行っている 18 歳以上の患者に関する国全体の多施設コホート観察研究では、553 人の患者が対象となった。一回換気量の中央値は 6.3 mL/kg 予測体重（IQR：5.7-7.1）で、PEEP は 14.0 cm H_2O（IQR：11.0-15.0）、運用圧は 14.0 cm H_2O（IQR：11.2-16.0）だった。呼吸器系コンプライアンスの中央値は、31.9 mL/cm H2O（26.0-39.9）だった。難治性の低酸素血症の付随的治療としては、換気療法の最初の 4 日間に最も頻繁に用いられたのはうつ伏せだった（530 人のうち 283［53%］）。28 日目における人工呼吸器が不要な日数の中央値は 0（IQR：0-15）で、530 人中 186 人（35%）が 28 日目までに死亡した。28 日目の死亡の予測因子は、人工呼吸を開始した初日の性，年齢，一回換気量，呼吸器系コンプライアンス，動脈血 pH，心拍数だった[1855]。
［オランダで COVID-19 の流行の最初の 1 ヶ月の人工呼吸の患者では、低い一回換気量や運用圧が広く適用され、うつ伏せも頻繁に用いられていた。適用された PEEP は広い範囲で変わっていたが、低い呼吸器系コンプライアンスは変わっていなかった。］

☆☆重症 COVID-19 での、鼻カヌラを通じた高流量酸素療養の、通常の酸素療法と比較した効果を調べたコロンビアの 3 病院の救急病床と ICU において行われた無作為化非盲検比較試験では、COVID-19 のために呼吸困難で PaO_2/FiO_2 が 200 未満の全部で 220 人の成人患者が 2020 年 8 月～2021 年 1 月に無作為化割付を受け、2021 年 2 月 10 日まで経過観察された。患者は鼻カヌラを通じた高流量酸素療法（n=109）または通常の酸素療法（n=111）に無作為に割り付けられた。共主要評価項目は、挿管の必要と、7 カテゴリー序数スケール（範囲 1～7，高いスコアは悪い状態を意味）で評価された 28 日までの臨床改善までの時間だった。治療の効果は、低酸素症の重症度，年齢，併存症で補正した Cox 比例ハザード・モデルで計算された。220 人の無作為化割付を受けた患者の中で、199 人が解析の対象となった（年齢の中央値 60 歳，65 人［32.7%］が女性）。挿管は、高流量酸素療法に割り付けられた 34 人（34.3%）で、通常の酸素療法に割り付けられた 51 人（51.0%）で起こった（ハ

[1854] Estenssoro, E., et al. Clinical characteristics and outcomes of inversely ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, muticentre cohort study. Lancet Respir Med 2021; 9: 989-998. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00229-0
[1855] Botta, M., et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. Lancet Respir Med 2021; 9: 139-148. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30459-8

ザード比 0.62［95%CI：0.39-0.96］，p=0.03）。28 日以内の臨床改善への時間の中央値は、高流量酸素療法に割り付けられた人では 11 日（IQR：9-14）であったのに対し、通常の酸素療法に割り付けられた人では 14 日（11-19）だった（ハザード比 1.39［1.00-1.92］, p<0.047）。細菌性肺炎の疑いは高流量酸素に割り付けられた 13 人の患者（13.1%）で、通常の酸素療法に割り付けられた 17 人の患者（17.0%）で起こったが、菌血症はそれぞれ、7 人（7.1%），11 人（11.0%）で検出された [1856]。

☆☆☆持続的陽性気道圧（CPAP）と高流量経鼻酸素（HFNO）は COVID-19 の患者における急性低酸素性呼吸不全に勧められているが、非侵襲性呼吸戦略の効果と安全性は不明である。CPAP や HFNO が、通常の酸素療法と比較して、COVID-19 に関連した急性低酸素呼吸不全の入院患者における臨床効果を改善するか否かを調べた並行群順応性無作為化臨床試験は、2020 年 4 月 6 日～5 月 3 日に、英国とジャーシー代官管轄区における 48 の急性期病院で行われ、2021 年 6 月 20 日が最終経過観察だった。成人患者が CPAP（n=380），HFNO（n=418），または通常の酸素療法（n=475）に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、30 日以内の気管内挿管または死亡の複合だった。試験は、英国における COVID-19 症例数の減少と財政支援された募集期間の終了のため早期に中止された。1273 人の無作為化割付を受けた患者（平均年齢 57.4 歳［95%CI：56.7-58.1］，66%が男性，65%が白人）のうち、主要評価項目のデータは 1260 人で利用可能だった。介入のクロスオーバーが参加患者の 17.1%で起こった（CPAP 群で 15.3%, HFNO 群で 11.5%, 通常酸素療法群で 23.6%）。30 日以内の気管挿管の必要または死亡は、CPAP（36.3%［137/377］）で通常の酸素療法（44.4%［158/356］）と比較して有意に低かったが（絶対差-8%［95%CI：-15--1］p=0.03）、HFNO（44.3%［184/415］）では通常の酸素療法（45.1%［166/368］）と有意な違いは認められなかった（絶対差-1%［-8-6］，p=0.83）。有害事象は CPAP 群の参加患者の 34.2%（130/380），HFNO 群の 20.6%（86/418），通常酸素療法群で 13.9%（66/475）だった [1857]。

☆COVID-19 患者における無症状の低酸素症の報告は、患者は、臨床的悪化の指標として、主観的な呼吸困難に依るよりも、家庭で酸素飽和度を測定するためにパルス・オキシメーターを用いるべきか否かという疑問を起こした。家庭でのパルス・オキシメーターによる酸素飽和度のモニタリングを付加したテキストに基づく遠隔モニタリング・プログラム（COVID Watch）を審査した無作為化比較試験では、6 病院の医療システム（500 以上の外来診療を含む）の通常ケアの一部として、COVID-19 感染の電子的医療記録の患者（臨床家または確

[1856] Ospina-Tascón, G. A., et al. Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA 2021; 326: 2161-2171. https://doi.org/10.1001/jama.2021.20714

[1857] Perkins, G. D., et al. Effect of noninvasive respiratory strategies on intubation or mortality among patient with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19. The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. JAMA 2022; 327: 546-558. https://doi.org/10.1001/jama.2022.0028

認された COVID-19 陽性の検査）は、呼吸困難について尋ねる 1 日 2 回の自動テキスト・メッセージを含み、適切な特に看護師からの迅速な折り返し電話を提供する 2 週間のプログラムである COVID-19 Watch に登録された。このプログラムは、遠隔モニタリングが無い場合と比較して、改善した生存と相関している（既報）。2020 年 11 月 29 日～2021 年 2 月 5 日に COVID-19 Watch に登録した参加者を、1 対 1 で、家庭でのパルス・オキシメーターを付加した通常モニタリング・プログラムまたは通常プログラムのに割り付けられた。パルス・オキシメーター群の参加者は、パルス・オキシメーターを配布され、主観的な症状、または低い、または低下しつつある酸素飽和度をモニターされた。倫理的配慮により、対照として、モニタリングの無い患者を割り付けることは避けた。事前に特定された主要評価項目は、検査で確認された COVID-19 患者における、30 日目における、患者が生存して院外にいる日数だった。探索的評価項目は、患者が報告した不安レベル，医療サービスの使用，30 日目における死亡などだった。全部で 1041 人の患者（606 人は検査で確認された COVID-19）が通常プログラム群に、1056 人の患者がパルス・オキシメーター群（611 人は検査で確認された COVID-19）に割り付けられた。パルス・オキシメーター群の参加者のうち、77.7%は少なくとも 1 回のパルス・オキシメーターの読みを提出した。これらの患者は平均（SD）9.8±8.5 の読みを提出していて、応答率はパルス・オキシメーター登録に対して 69.4±32.8%に対応した。検査で確認された COVID-19 患者の中で、30 日目における生存していて院外にいる日数に、有意な群間差はなかった（平均は、パルス・オキシメーター群で 29.4 日，通常プログラム群で 29.5 日，p=0.58；差異-0.1 日［95%CI：-0.4-0.2］）。生存して院外にいる日数の差を検出するために特異的に検出力を増強された事前に特定されたサブ・グループ解析では、黒人はの患者は、非ヒスパニック白人と比較して、この評価項目に有意な差は無かった。医療システムでの電話での遭遇の平均回数（探索的評価項目）はパルス・オキシメーター群で 3.3±4.2 回，通常プログラム群で 2.4±3.3 回だった（差 0.9［95%CI：0.4-1.3］）[1858]。

（24）その他

A．混合感染

☆☆英国の研究者は、International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium-WHO Clinical Characterisation Protocol（ISARIC-CCP）を用いて、2020 年 2 月 6 日～2021 年 12 月 8 日に英国の病院に入院した SARS-CoV-2 に感染した 212,466 人の成人におけるインフルエンザ・ウイルス，RS ウイルス，アデノウイルスの混合感染の臨

[1858] Lee, K. C., et al. Pulse oximetry for monitoring patients with Covid-19 at home—A pragmatic, randomized trial. N Engl J Med 2022; 386: 1857-1859. https://doi.org/10.1056/NEJMc2201541

床的転帰を調べた。呼吸器ウイルス混合感染の検査は SARS-CoV-2 の患者の 6965 人で記録されていて、ウイルスの混合感染は 583 人（8.4%）の患者で検出され、227 人にはインフルエンザ・ウイルス，220 人の患者には RS ウイルス，136 人の患者にはアデノウイルスが認められた。インフルエンザ・ウイルスの混合感染は、SARS-CoV-2 の単独感染と比較して人工呼吸を受ける上昇したオッズと相関していた（OR 1.66［95%CI：1.14-2.45］，p=0.0073）。SARS-CoV-2 とインフルエンザ・ウイルス（OR 1.49［1.04-2.12］，p=0.027）及びアデノウイルス（OR 1.60［1.03-2.44］，p=0.033）の混合感染は、それぞれ、上昇した死亡のオッズと有意に相関していた。これらの結果を検査した集団から代表的な入院集団に外挿するため、逆確率重み付けを用いて検査した患者と検査していない患者の間の差を補正した。この多変量回帰解析では、インフルエンザの混合感染は、人工呼吸を受けるオッズ（OR 4.14［2.00-8.49］，p=0.0001）と在院死亡のオッズ（OR 2.35［1.07-5.12］，p=0.031）を有意に上昇させた [1859]。

◎呼吸器症状のある 1,206 人の 1,217 検体について SARS-CoV-2 と他の病原体を調べたところ、9.5% （116/1,217）が SARS-CoV-2 陽性で、26.1%（318/1,217）が他の病原体陽性だった。SARS-CoV-2 陽性だった検体の 20.7%（24/116）に、陰性だった検体の 26.7%（294/1,101）に、他の病原体が認められた。病原体としてはライノウイルス／エンテロウイルス（6.9%），RS ウイルス（5.2%），他のコロナウイルス（4.3%）などが多く、SARS-CoV-2 陽性検体と陰性検体とで、差は認められなかった [1860]。
［HFNO と通常の酸素療法の比較には検出力不足だった。早期の研究中止と群間のクロスオーバーは、結果の解釈上考慮されるべきである。］

○3 月 6 日～4 月 7 日に入院した 195 人の COVID-19 患者の診療録で細菌性混合感染を検討した研究では、195 人中 5 人（3%）に肺炎球菌の混合感染を認めたが、全員生存退院した。検査した 31 人のうち 1 人でレジオネラ抗原が陽性だったが、下部呼吸器検体ではレジオネラ症は認められなかった。26 の痰の検体のうち 4 つで細菌が認められたが、全てグラム陰性桿菌で、市中肺炎より口腔咽頭での発育に関係するものだった [1861]。
［COVID-19 患者では細菌性混合感染は少ない。肺炎球菌の混合感染は少なく、黄色ブドウ球菌は検出されなかった。］

[1859] Swets, M. C., et al. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial virus, or adenoviruses. Lancet 2022; 399: 1463-1464. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00383-X
[1860] Kim, D., et al. Rates of co-infection betweenSARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. JAMA 2020; 323: 2085-2086. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266
[1861] Adlert, H., et al. Low rate of bacterial co-infection in patients with COVID-19. Lancet Microbe 2020; 1: E62. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30036-7

○SARS-CoV-2 とインフルエンザの合併感染した 3 例の男性（53 歳，78 歳，56 歳）と 1 例の女性（81 歳）についてのスペイン報告では、全例で高血圧の既往があった。患者 1 と患者 4 は末期の腎不全で血液透析を行っていて、患者 2 と患者 4 は 2 型糖尿病だった。全 4 人の患者は 3 日間の乾性咳, 発熱, 呼吸困難のために救急部を受診した。理学的検査では、患者 3（正常値）を除いて全員で低酸素飽和度を伴う頻呼吸と気管支痙攣が認められた。受診時胸部レントゲンは 2 人で病的だった。患者 2 では両肺浸潤，患者 4 では右両葉の肺炎が認められた。インフルエンザ A に対する迅速核酸増幅検査は患者 1 と患者 2 で陽性だった。患者 3 はインフルエンザ A と B が陽性で、患者 4 はインフルエンザ B が陽性だった。同時に SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が行われ、4 人全員で陽性だった。患者 3 は治療や合併症無く 48 時間後に退院した。しかし、患者 1，患者 2，患者 4 では、急速に呼吸が悪化し、口腔気管挿管と人工呼吸が必要だった。ロピナビル／リトナビル 400／100 mg を 1 日 2 回，経口ヒドロキシクロロキン 200 mg を 1 日 2 回（血液透析患者では 100 mg を 1 日 2 回），経口オセルタミビル 150 mg を 1 日 2 回（血液透析患者では 30 mg を 48 時間毎）による治療を開始した。患者 2 と患者 4 では、インターフェロン β-1b 8 MU を 48 時間毎の皮下注が追加された。患者 1 では臨床的な改善が認められ、入院後 72 時間で、最低限の酸素の必要だけで安定している。患者 2 と患者 4 は、入院後 72 時間で人工呼吸のままである[1862]。

［SARS-CoV-2 とインフルエンザの混合感染が起こった 4 例では、臨床経過は、COVID-19 の一般的な経過と特に変わった点は認められなかった。］

☆☆パリの病院での前向き観察研究では、COVID-19 患者で人工呼吸器管理を行った 27 人の連続した患者（18 人が男性，年齢の中央値 63 歳［IQR：56-71］）のうち、9 人が、気管支肺洗浄液の培養や PCR 検査，血液生化学などで侵襲的肺アスペルギルス症（IPA）と診断された。高血圧の既往は、IPA の患者で多かった（7/9 対 6/18，p=0.04）。IPA]の有無による他の違いは殆ど無く、死亡率も同程度だった（44% ［4/9］対 33%［7/18］，p=0.99）[1863]。

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

◎ドイツの或る大学病院の ICU に入院した中等度～重症の ARDS の連続した COVID-19 患者 19 人の患者のうち 5 人に侵襲的肺アスペルギルス症が認められた[1864]。

[1862] Cuadrrado-Payán, E., et al. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. Lancet 2020; 395: E84. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31052-7

[1863] Alanio, A., et al. Prevalence of puvitive invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. Lancet Respir Med 2020; 8: E48-E49. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30237-x

[1864] Koehler, P., et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. Mycoses 2020; 63: 528-534.

［COVID-19 による ARDS の患者では侵襲的肺アスペルギルス症を考慮し、混合感染の検出のために呼吸器検体を検査すべきである。］

◎ロンドンの第 3 次紹介病院で 4 月 12 日～5 月 26 日で、62 人の COVID-19 患者が肺アスペルギルス症のスクリーニング検査を受けた。この期間に、62 人のうち 24 人（39%）が死亡し、7 人（11%）が 1 つ以上の真菌バイオマーカーが陽性だった。全例で血清ガラクトマンナン検査は陰性だった（GMI<0.5）。1-3-β-D-グルカンは 3 人（5%）で陽性（>80 pg/ml）で、1 人はカンジダ血症で、1 人はカンジダ症疑いで、1 人は浸潤性真菌感染症の診断は無かった。85 の気管内吸引液のガラクトマンナンが検査され、62 人中 6 人（10%）が陽性で、そのうち 5 人（83%）の検体はアスペルギルスの PCR 検査が陽性で、2 人（33%）の検体では培養でアスペルギルス真菌の増殖が認められた [1865]。
［COVID-19 関連アスペルギルス症の診断は、①重症 COVID-19 患者は全例肺浸潤を持つため、放射線学的な診断基準が役立たない、②気管支肺洗浄液が使えず、気管内吸引液のガラクトマンナン検査が代替になり得るか否かが明らかではない（気管内吸引液は、疾患より、上気道のコロニーを反映する可能性がある）ため、困難である。］

◎オーストラリアにおける小児病院の研究では、2020 年の呼吸器 RS ウイルス感染症のピークの時期（4 月～6 月）の呼吸器の RS ウイルス（A 及び B）の検出，気管支炎での入院，急性呼吸器病での救急部受診は、2015 年～2019 年の同時期と比較して、同時に頻度が減少していた。2020 年 4 月～6 月の呼吸器 RS ウイルスの検出は、2015 年～2019 年のデータの基礎傾向に基づく予測より 94.3%（SE 22.8）低かった（感染期 1 ヵ月当たりの絶対頻度減少［ARF］［SE］99［24］, p=0.026）。気管支炎での入院の平均頻度は予測より 85.9%（15.2）低く（ARF 130［23］，p=0.011）、救急部受診は予測より 70.8%（16.3）低かった（ARF 915［211］，p=0.023）。また、ICU への気管支炎での入院も 81.9%（32.7）減少していた（ARF 16［6］，p=0.074）。2020 年に行われた検査数は過年度の倍だったので、呼吸器 RS ウイルスの検出の低下は、検査の減少のためではなかった [1866]。

◎COVID-19 における二次的な細菌性感染（重複感染）の影響は良く分かっていない。スイスの前向き単施設コホート研究では、ARDS の COVID-19 患者における重複感染の影響を調べた。患者は、気管気管支の分泌，気管支肺胞洗浄液，血液培養の経時的な解析で同時的な微生物の感染が調べられた。45 人の危篤患者で、重複感染のある 19 人（42.2%）の患者を認めた。重複感染は、集中治療室に入院後 10 日目に検出された。重複感染の起因菌の多

---

https://doi.org/10.1111/myc.13096
[1865] Brown, L. A. K., et al. Surveillance for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. Lancet Microbe 2020; 1: e152. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30091-4
[1866] Btitton, P. N., et al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: E42-E43. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30307-2

くはグラム陰性菌だった。28 日目の生存して人工呼吸器が外れている患者の割合（28 日目における人工呼吸器が不要な日数［VFDs］：主要評価項目）は、重複感染のある患者で実質的に低下していた（サブハザード比 0.37［95%CI：0.15-0.90］，p=0.028）。肺に重複感染のある患者では、無い患者と比較して、人工呼吸の期間（中央値 8 日 vs 37 日，p<0.001），集中治療の期間（39 日 vs 9 日，p<0.001），全入院期間（44 日 vs 17 日，p<0.001）が長く、菌血症（p=0.004），SARS-CoV-2 以外のウイルス感染（p=0.001），酵母のコロニー形成（p=0.004），MDR 病原体の感染（p<0.001）がより高い割合で認められた [1867]。
［経験的な抗生物質治療が高い割合で行われていたにもかかわらず、重複感染は、頻繁で、28 日目における減少した VFDs と相関していた。］

☆SARS-CoV-2 と熱帯熱マラリア原虫（Plasmodium falciparum）の混合感染の、宿主の感受性と病原性への影響の可能性は分かっていない。ウガンダにおいて、高いマラリア負荷の状況いおける SARS-CoV-2 と熱帯熱マラリア原虫の混合感染の臨床的特徴を調べた、COVID-19 入院患者の探索的前向きコホート研究では、同意を得られた PCR で確認された SARS-CoV-2 感染の診断の全年齢の患者が国に横断的な 8 つの病院の治療センターで登録され、退院または死亡まで経過観察された。全患者について、臨床的審査と血液検体採取が入院時に行われた。全患者においてマラリアの診断が迅速診断試験，顕微鏡，分子法で行われた。熱帯熱マラリア原虫への暴露の既往は、多重ビーズ試験を用いて調べた熱帯熱マラリア原虫抗原のパネルへの抗体応答で調べられた。付加的な評価には完全な血球数，炎症の指標，血清生化学などだった。主要評価項目はマラリア感染の全体の発生率と年齢（0～20 歳，21～40 歳，41～60 歳，60 歳を超える）によるマラリアの発生率だった。症状の頻度が、熱帯熱マラリア原虫感染のある COVID-19 の患者と、熱帯熱マラリア原虫の感染の無い患者の間で比較された。併存疾患

B．肥満

☆☆アメリカの 6 つの大学病院の ICU に入院した 256 人の COVID-19 患者を対象とした研究では、患者の年齢と BMI は逆相関しており（p=0.0002）、若年者の入院例は、高年齢者よりも肥満である傾向が認められた。この傾向に性差は無かった。全患者の BMI の中央値は 29.3 kg/m² で、26 未満は 25%だけで、25%は 34.7 を超えていた [1868]。

[1867] Buehler, P. K., et al. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer dutation of ventilation in critically ill COVID-19 patients. Cell Rep Med 2021; 2: 100229. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100229
[1868] Kass, D. A., et al. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. Lancet 2020; 395: 1544-1545. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31024-2

◎3 月 27 日の時点で、リヨン大学病院に入院していた 357 人の COVID-19 患者のうち、BMI のデータの有った 340 人の検討では、230 人（68%）が非重篤で、110 人（32%）が重篤だった。340 人の COVID-19 患者のうち 85 人（25%）が肥満だった。フランスの一般人口における肥満は 15.3%（2014 年）で、年齢・性で補正後、COVID-19 患者の方が 1.35 倍（95%CI：1.08-1.66）高かった（p=0.0034）。同様に、ICU の COVID-19 患者では、一般のフランス人の 1.89 倍（1.33-2.53）肥満の割合が多かった（p=0.0011）。性・年齢で補正した多変量解析では、重篤な COVID-19 患者では、非重篤な患者より肥満の割合が高かった（オッズ比 1.96［95%CI：1.13-3.24］，p=0.018）。ICU の COVID-19 患者の対照として、2007 年～2017 年の非 COVID-19 の ICU 患者 1210 人を検討すると、肥満は 314 人（26%）で、重篤な COVOD-19 患者における肥満の割合の方が数字的には高く（p=0.066）、年齢・性補正後のオッズ比は 1.69（95%CI：1.10-2.56）で、重篤な COVID-19 患者の方が、過去の非 COVID-19 の ICU 患者より、肥満の割合が有意に高かった（p=0.017）[1869]。

◎英国の研究者は、家庭医のデータベースを用いて肥満と COVID-19 の関係を調べた共同対での前向きコホート研究では、2020 年 1 月 24 日（英国で最初の記録された感染の日）～4 月 30 日に家庭医でデータベースに登録された 20 歳以上の患者のデータと利用可能な BMI についてのデータを抽出した。抽出されたデータは人口統計データ，臨床データ，SARS-CoV-2 検査陽性のデータと繋がっている臨床値，国家統計局からの死亡確認書などだった。重症 COVID-19 の代理指標としての結果は入院，ICU 入院，COVID-19 による死亡だった。6,910,695 人の対象者（平均 BMI 26.78 kg/m^2［SD 5.59］）のうち、SARS-CoV-2 検査陽性となった後 13,503 人（0.20%）が入院し、1601 人（0.02%）が ICU に入り、5479 人（0.08%）が SARS-CoV-2 検査陽性の後に死亡した。BMI と COVID-19 による入院（BMI 23 kg/m^2 を最低値として kg/m^2 当たり補正ハザード比［HR］1.05［95%CI：1.05-1.05］）及び死亡（1.04［1.04-1.05］）との間に J 型の相関を認め、ICU 入院とは全 BMI の範囲にわたって線形相関を認めた（1.10［1.09-1.10］）。BMI と年齢及び民族性との間で有意な相互作用を認め、BMI 23 kg/m^2 を超える高い kg/m^2 当たり HR は若年層で認められ（BMI 23 kg/m^2 を超える kg/m^2 当たり補正 HR は、入院について 20～39 歳の年齢群で 1.09［95%CI：1.08-1.10］）に対して 80～100 歳で 1.01［1.00-1.02］）、黒人で白人より高い HR だった（1.07［1.06-1.08］対 1.04［1.04-1.05］）。BMI の単位上昇と相関する COVID-19 による病院と ICU への入院のリスクは、2 型糖尿病，高血圧，心血管疾患の人で、これらの疾患の無い人よりも僅かに低かった [1870]。

[1869] Caussy, C., et al. Prevelence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 562-564. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30160-1
[1870] Gao, M, et al. Association between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 350-359. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00089-9

C． 糖尿病

◎糖尿病と COVID-19 死亡率の相関を調べた英国の研究では、2020 年 2 月 16 日に生存していて一般診療に登録されている 61,414,470 人のうち、263,830 人（0.4%）が 1 型糖尿病，2,864,670 人（4.7%）が 2 型糖尿病の診断で登録され、41,750 人（0.1%）が他の型の糖尿病で、58,244,220（94.8%）は糖尿病でなかった。3 月 1 日～5 月 11 日の研究期間に、23,698 人の COVID-19 関連在院死が起こった。3 分の 1 は糖尿病の患者で、7334 人（31.4%）は 2 型糖尿病，364 人（1.5%）が 1 型糖尿病，69（0.3%）が他の型の糖尿病の患者だった。72 日間の未補正の 100,000 人当たり死亡率は、糖尿病の無い人で 27（95%CI：27-28）、1 型糖尿病で 138（124-153）、2 型糖尿病で 260（254-265）だった。年齢，性，貧困，民族，地理的地域で補正後、糖尿病で無い人に比較して、1 型糖尿病の人の COVID-19 関連在院死のリスク（オッズ比：OR）は 3.51（95%CI：3.16-3.90），2 型糖尿病の人で 2.03（1.97-2.09）だった。さらに、冠動脈性心疾患，脳血管障害，心不全での入院の既往で補正した場合、1 型糖尿病の OR は 2.86（2.58-3.18），2 型糖尿病で 1.80（1.75-1.86）で、これらの効果は弱まった [1871]。

◎糖尿病患者の COVID-19 関連死の危険因子を調べた英国の研究では、2020 年の最初の 19 週の週当たり死亡の、2017-19 の対応する 3 年間の週当たり死亡の平均に対する超過は、1 型糖尿病で 672（50.9%）、2 型糖尿病で 16,071（64.3%）だった。2020 年 2 月 16 日～5 月 11 日に、1 月糖尿病患者 264,390 人，2 型糖尿病患者 2,874,020 人のうち、全死因死亡は 1 型糖尿病で 1604 人，2 型糖尿病で 36,291 人だった。これら全ての死亡の中で、1 型糖尿病の 464 人と 2 型糖尿病の 10,525 人が COVID-19 関連と定義され、そのうち、それぞれ 289 人（62.3%）と 5833 人（55.4%）が、心血管系疾患か腎障害（1.73 m^2 当たり eGFR<60 mL/分）の既往のある人だった。男性，高齢，腎障害，非白人，社会経済的貧困，脳卒中と心不全の既往は、1 型糖尿病と 2 型糖尿病の両方で COVID-19 関連死のリスクの増加と相関した。HbA1c が 48-53 nmol/mol（6.5-7.0%）の人に比較して、HbA1c が 86 nmol/mol（10.0%）以上の人は、COVID-19 関連の死亡率が増加した（1 型糖尿病でハザード比［HR］2.23［95%CI：1.50-3.30］，p<0.0001；2 型糖尿病で 1.61［1.47-1.77］，p<0.0001）。更に、2 型糖尿病の人では、HbA1c が 59 nmol/mol（7.6%）以上の人の COVID-19 関連の死亡率は、HbA1c が 48-53 nmol/mol（6.5-7.0%）の人より有意に高かった（59-74 nmol/mol［7.6-8.9%］で 1.22［1.15-1.30］，p<0.0001；75-85 nmol/mol［9.0-9.9%］，p<0.0001）。BMI と

[1871] Barron, E., et al. Association of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 813-822. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30272-2

COVID-19 死亡率の相関は U 型で、1 型糖尿病では、BMI が 25.0-29.9 kg/m² の人と比較して、BMI が 20.0 kg/m² 未満の人の HR は 2.45（[1.60-3.75]，p<0.0001）、BMI が 40.0 kg/m² 以上の人では 2.33（[1.53-3.56]，p<0.0001）で、それぞれ対応する 2 型糖尿病での HRs は、2.33（[2.11-2.56]，p<0.0001）及び 1.60（[1.47-1.75]，p<0.0001）[1872]。

◎スコットランドにおいて最初の COVID-19 症例が同定された 2020 年 3 月 1 日から、感染率が抑制策を公的に終了させても良い程度に十分に低下した 2020 年 7 月 31 日までのスコットランドの感染第 1 波を通じてデータを集めたコホート研究では、2020 年 3 月 1 日の全スコットランド人口 5,463,300 人のうち、糖尿病の人口は 319,349 人（5.8%）で、そのうち、1082 人（0.3%）が 2020 年 7 月 31 日までに致死的または CCU で治療された COVID-19 となり、その 978 人（89.8%）は 60 歳以上だった。糖尿病でない人口では、5,143,951 人のうち 4081 人（0.1%）が致死的または CCU で治療された COVID-19 となった。7 月 31 の時点で、非糖尿病と比較した糖尿病の全体のオッズ比（OR）は、年齢と性で補正すると、1.395（95%CI : 1.304-1.494，p<0.0001）だった。OR は 1 型糖尿病について 2.396（1.815-3.163, p<0.0001），2 型糖尿病について 1.369（1.276-1.468，p<0.0001）だった。糖尿病の患者の中では、年齢，性，糖尿病の罹患期間と型で補正すると、致死的または CCU で治療された COVID-19 となったのは、より男性で、介護施設に入居しているか、貧しい地域に住んでいて、COVID-19 のリスク条件があり、網膜症で、腎機能が低下していて、血糖調節が悪く、過去 5 年に糖尿病ケトアシドーシスか低血糖による入院がある傾向があり、より多くの抗糖尿病または他の医薬品を投与されていて（p<0.0001）、より喫煙をしていた（p=0.0011）。糖尿病の人の中で、致死的または CCU で治療された COVID-19 を予測する交差検証されたモデルの C 統計量は 0.85（0.83-0.86）だった [1873]。

◎SARS-CoV-2 感染によって起こされる COVID-19 は、重症と危篤患者において、特に 2 型糖尿病（T2D）を基礎疾患として持つ患者で、多臓器傷害と高い死亡率となる。積極的な糖管理で死亡率は下がるが、インスリン治療を含む治療レジメンが COVID-19 と T2D の患者に有益か否かは不明である。武漢の 3,305 症例のコホートでの CODVID-19 と T2D の 689 人の患者を調査した後ろ向き研究では、予期しないことに、COVID-19 と T2D の患者のインスリン治療は死亡率の有意な増加と相関していた（27.2%対 3.5%，補正 HR 5.38［95%CI : 2.75-10.5］，p<0.001）。更なる解析では、インスリン治療は増強された全身性炎

[1872] Holman, N., et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 823-833. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30271-0

[1873] McGurnaghan, S. J., et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 82-93. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30405-8

症と重要臓器の悪化した傷害と相関していた[1874]。
［COVID-19 と T2D の患者におけるインスリン治療は注意を要する。］

◎武漢大学では、2 型糖尿病に最も頻繁に処方される第 1 線の医薬品であるメトフォルミンが COVID-19 と糖尿病の患者の結果に与える影響を調べた。1213 人の 2 型糖尿病を基礎に持つ COVID-19 入院患者の後ろ向きコホート研究では、メトフォルミンの使用は、特に COVID-19 症例で、アシドーシスの有意に高率な発生と相関したが、28 日 COVID-19 関連死亡率とは相関しなかった。さらに、メトフォルミンは、心不全と炎症の低減と有意に相関した[1875]。
［2 型糖尿病を基礎に持つ COVID-19 患者へのメトフォルミンの投与の持続は支持されるが、アシドーシスと腎機能を慎重にモニターする必要がある。］

◎メトフォルミンと 2 型糖尿病または肥満の COVID-19 成人入院患者の死亡リスク関係について後ろ向きコホート研究では、2020 年 1 月 1 日～6 月 7 日の薬局請求データのある 15,380 人中 6256 人が対象となった。6256 人中 3302 人（52.8%）が女性だった。メトフォルミンの使用は、男女の全対象者についてはコックス比例ハザード階層モデル（ハザード比［HR］0.887［95%CI：0.782-1.008］）でも傾向適合（オッズ比［OR］0.912［95%CI：0.777-1.071］，p=0.15）でも有意に減少した死亡率と相関しなかった。メトフォルミンは、Cox 比例ハザード（HR 0.785［95%CI：0.650-0.951］）と傾向適合（OR 0.759［95%CI：0.601-0.960］，p=0.021）により女性において低下した死亡率と相関した。男性では死亡率の有意な低下は無かった（コックス比例ハザードで HR 0.957［95%CI：0.82-1.14］，p=0.689）[1876]。
［メトフォルミン使用は、肥満か 2 型糖尿病の COVID-19 による入院した女性において、低下した死亡率と有意に相関した。機序と因果関係を理解するためには前向き研究が必要である。所見が再生産性であるなら、メトフォルミンは安全で安価なため、COVID-19 の死亡を予防するために広く配布されるべきである。］

◎2 型糖尿病患者における、各種血糖降下薬の処方と COVID-19 関連死亡率のリスクとの間の関連の有無を調べた、2003 年以降にイングランドの一般診療所に登録された 2 型糖尿病患者を対象としたデータベースを用いた全国規模の観察コホート研究では、人口統計学

[1874] Bo, Yu. et al. Insulin treatment is associated with increased mortality in patients with COVID-19. Cell Metab 2021; 33: 65-77.E2. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.014
[1875] Cheng, X., et al. Metformin use is associated with increased incidence of acidosis but not mortality in individuals with COVID-19 and pre-existing Type 2 diabetes. Cell Metab 2020; 32: 537-547.E3. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.013
[1876] Bramante, C. T., et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalized with COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Healthy Longev 2021; 2: E34-E41. https://doi.org/10.1016/s2666-7568(20)30033-7

的要因，社会経済的要因，臨床的要因による交絡を考慮し、傾向スコアによる共変量調整を行い、各層の血糖降下薬を処方された人の COVID-19 関連死亡率のハザード比（HR）を Cox 回帰法で推定した。解析対象となった 2 型糖尿病患者 2,851,465 人のうち，研究期間（2020 年 2 月 16 日～8 月 31 日）中に 13,479 人（0.5%）の COVID-19 関連死亡があり、1,000 人年あたり 8.9 人の割合だった（95%CI : 8.7～9.0）。処方記録のある場合とない場合の補正後 HR は、メトフォルミンが 0.77（95%信頼区間 0.73～0.81），インスリンが 1.42（1.35～1.49）であった。その他の個別の血糖降下薬の処方に関する補正後 HR は，メグリチニドが 0.75（0.48～1.17），SGLT2 阻害薬が 0.82（0.74～0.91），チアゾリジンが 0.94（0.82～1.07），スルホニル尿素薬が 0.94（0.89～0.99），GLP-1 受容体作動薬が 0.94（0.83～1.07），DPP-4 阻害薬が 1.07（1.01～1.13），α-グルコシダーゼ阻害薬が 1.26（0.76～2.09）であった [1877]。

［いくつかの血糖降下薬の処方と COVID-19 関連死亡率との間に関連性が認められたが，それぞれのリスクの差は小さく、2 型糖尿病の疾患進行の異なる段階で異なる薬剤クラスが使用されていることを考慮すると、この差は各薬剤の適応による交絡に起因する可能性が高い。COVID-19 流行下では，2 型糖尿病患者の血糖降下薬の処方を変更することの適応は明確ではない。］

◎SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンは、心臓と腎臓に対して有意な防御的利益がある。この薬剤が、疾患急性期の機能不全の過程に影響することで、COVID-19 患者の臓器保護に役立つか否かを調べるために、少なくとも 1 つの心代謝的リスク因子（高血圧，2 型糖尿病，アテローム硬化性心血管疾患，心不全，慢性腎疾患）がある COVID-19 入院患者を対象とした国際的な無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験が行われた。スクリーニングの時点で、危機的病態の患者は除外された。患者は、1 対 1 で、ダパグリフロジン（毎日 10 mg を経口）と適合したプラセボの、30 日投与に無作為に割り付けられた。2 つの主要評価項目は、治療企図解析で調べられた。防御の階層的な組み合わせ結果（新たな、または悪化した臓器機能不全、または死亡までの時間）と回復の結果（30 日までの臨床状態の変化）だった。安全性の評価項目は、少なくとも被験薬の 1 回投与を受けた患者での、重篤な有害事象と、薬剤中止に繋がった有害事象，関心のある有害事象だった。2020 年 4 月 22 日～2021 年 1 月 1 日に、1250 人の患者が無作為に、各群 625 人ずつで割り付けられた。回復の主要組み合わせ結果については、臓器不全または死亡は、ダパグリフロジン群で 70 人（11.2%），プラセボ群で 86 人（13.8%）に起こった（ハザード比 0.80［95%CI : 0.58-1.10］，p=0.17）。回復の主要評価結果については、ダパグリフロジン群の 547 人の患者（87.5%）とプラセボ群の 532 人の患者（85.1%）が臨床状態が改善したが、統計学的に有

[1877] Kamlesh K., et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 293-303. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00050-4

意ではなかった（勝利比 1.09［0.97-1.22］, p=0.14）。ダパグリフロジン群では 41 例（6.6%）が死亡し、プラセボ群では 54 人（8.6%）が死亡した（HR 0.77［0.52-1.16］）。重篤な有害事象は、ダパグリフロジン群の 613 人の患者中 65 人（10.6%）で、プラセボ群の 616 人の患者中 82 人（13.3%）で起こった[1878]。

D． 自己免疫疾患

☆武漢における 3 月 20 日～3 月 30 日に行われた多施設後ろ向き観察研究では、6228 人の自己免疫リウマチ疾患の患者のうち 0.43%（27/6228）が COVID-19 だった。2019 年 12 月 20 日～2020 年 3 月 20 日に、リウマチ疾患者か、同じ住所に住む家族が COVID-19 と診断された 42 の家庭を同定した。これら 42 の家庭の中で、COVID-19 は 43 人のリウマチ疾患患者のうち 27 人（63%）で診断されていたが、リウマチ疾患の無い他の家族では、COVID-19 と診断されたのは 83 人のうち 28 人（34%）だった（補正オッズ比［OR］2.68［95%CI：1.14-6.27］, p=0,023）。ヒドロキシクロロキンを使っていたリウマチ患者では、他の抗リウマチ薬を使っていた患者と比べ、COVID-19 感染のリスクが低かった（OR 0.09［95%CI：0.01-0.94］, p=0.044）。COVID-19 のリスクは年齢とともに上昇した（補正 OR 1.04［95%CI：1.01-1.06］, p=0.0081）[1879]。

［自己免疫性リウマチ疾患患者は、一般人と比較して、COVID-19 に感染し易いと考えられる。］

◎イタリアにおけるリウマチ性疾患を持つ COVID-19 患者に関する単施設研究では、2 月 24 日～5 月 1 日のリウマチ・筋骨格系疾患患者 1,525 人のうち 117 人（8%）が COVID-19 に合致する症状を呈していた。65 人は検体検査で SARS-CoV-2 感染が確認されたが、52 人は COVID-19 の諸症状は有ったが検体検査は陰性だった。確定した COVID-19 の患者は COVID-19 疑い患者より高齢で（年齢の中央値 68 歳［IQR：55-76］対 57 歳［49-67］, p=0.0010）、高血圧がより多く（33［51%］対 14［27%］；オッズ比 2.8［95%CI：1.3-6.1］；P=0.031）、肥満がより多かった（11［17%］対 1［2%］；11.0［1.3-83.4］；p=0.0059）。COVID-19 確定患者と疑い患者の間で、リウマチ性疾患や背景治療に違いは認められなかった。65 人の COVID-19 確定患者のうち 47 人（72%）が入院を要する肺炎を発症した。117 人の患者のうち 12 人（10%）が死亡した（COVID-19 確定患者で 10 人、疑い患者で 2 人）。死亡

[1878] Kosiborod, M. N., et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalized with COVID-19 (DARE-19): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 586-594. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00180-7

[1879] Zhong, J., et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicenter retrospective observational study. Lancet Reumatol 2020; 2: E557-E564. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30227-7

した COVID-19 確定患者は、生き残った患者より高齢だった（年齢の中央値 78.8 歳［IQR：75.3-81.3］対 65.5 歳［53.3-74.0］，p=0.0002）。死亡した患者と生き残った患者との間で、性，併存疾患，治療に違いは認めなかった。26 人のリウマチ・筋骨格系疾患を有する COVOD-19 患者と 62 人の性，年齢，入院月を合わせた対照 COVID-19 肺炎患者との比較研究では、入院前の COVID-19 症状の長さ，入院期間，胸部 X 線写真のスコアに有意な違いは認められなかった。26 人のうち 17 人（65%）の患者で、肺病変による重症呼吸器症状に対して副腎皮質ステロイドが用いられ、26 人のうち 6 人（23%）でトシリツマブが用いられていた。血栓症は 26 人中 4 人（15%）で起こった。26 人のうち 4 人（15%）、対照群 62 人のうち 6 人（10%）が研究期間に死亡した [1880]。
［COVID-19 の予後は、リウマチ疾患のタイプや薬剤性免疫抑制よりも、年齢や併存疾患が関係していると考えられた。］

○COVID-19 と診断されたリウマチ性または筋骨格疾患の患者のパンデミックの最初の 90 日（前期コホート）と 2 番目の 90 日（後期コホート）を、人口統計学的因子，併存疾患，臨床検査結果，副腎皮質ステロイド使用，入院の既往を、暴露スコア法を用いて 1：1 で適合させた、マサチューセッツの研究者による比較コホート研究では、6 ヶ月の研究期間の間に、8540 人の COVID-19 と診断されたリウマチ性または筋骨格疾患を同定し、その 2811 人は前期コホート，5729 人は後期コホートだった。暴露スコアで適合させた解析では、入院リスクは後期コホートの方が前期コホートより低かった（32.4%［874/2701］対 45.4%［1227/2701］；比較リスク［RR］0.71［95%CI：0.67-0.76］）。ICU への入院（7.9［214］対 14.3%［385］；RR 0.56［95%CI：0.47-0.65］），人工呼吸（3.6%［96］対 9.1%［247］；0.39［0.31-0.49］），急性腎傷害（13.8%［372］対 20.7%［560］；0.66［0.59-0.75］），腎代替療法（0.6%［17］対 1.2%［32］；0.53［0.30-0.96］），死亡（4.5%［122］対 9,3%［252］；0.48［0.39-0.60］）のリスクは、後期コホートの方が前期コホートと比較して低かった。入院した患者の中では、ICU への入室，人工呼吸，死亡を組み合わせた帰結のリスクは、後期コホートにおいて前期コホートより低かった（30.7%［334/1089］対 41.3%［450/1089］；RR 0.74［95%CI：0.67-0.83］）[1881]。

◎ニューヨークでの、自己免疫疾患の基礎疾患のある COVID-19 患者 86 例（PCR 検査確定例 59 例，強い疑い例 27 例）の前向き研究では、72%（62/86）が生物由来製剤やヤヌス・キナーゼ阻害剤等の抗サイトカイン剤の投与を受けていて、入院を要した患者は 16%

[1880] Fredi, M., et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. Lancet Rheumatol 2020; 2: E549-E556. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30169-7
[1881] Jorge, A., et al. Temporal trends in severe COVID-19 outcomes in patients with rheumatic disease: a cohort study. Lancet Rheumatol 2021; 3: E131-E137. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30422-7

（14/86）だった。入院を要した患者は、外来診療で対応した患者に比べ、高齢で、高血圧・糖尿病・慢性閉塞性肺疾患の合併が多かった。入院群と外来群で自己免疫疾患の種類の分布は類似していたが、入院患者ではリウマチ性関節炎が多かった。抗サイトカイン剤の投与を受けていた患者の割合は外来群の方が入院群よりも高かった（76%［55/72］対 50%［7/14］）。抗サイトカイン投与を受けていた患者のうち、入院を要したのは 11%（7/62）だった。しかし、多因子解析後も、経口グルココルチコイド（入院群 29%［4/14］対外来群 6%［4/72］）、ヒドロキシクロロキン（入院群 21%［3/14］対外来群 7%［5/72］）、メトトレキセート（入院群 43%［6/14］対外来群 15%［11/72］）の投与を受けていた患者は、入院群で多かった。これらの所見は、COVID-19 確定例に限っても同様だった。14 人の入院患者のうち、観察期間終了までに 79%（11）が退院し、2 人が入院中であった。重症例 2 例の 1 例では IL-6 が上昇し、ARDS のため人工呼吸を受け、もう 1 例は死亡した。これら 2 例とも、抗サイトカイン剤の投与は受けていなかった [1882]。
［論文でも、研究結果の評価に悩んでいる。COVID-19 に対する抗サイトカイン剤投与の功罪に関しては、不明な点が多い。］

☆パンデミック早期には、非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）の事前の使用が COVID-19 患者での重症化の上昇を引き起こすことが示唆された。NSAIDs は、特にリュウマチ性疾患の患者では、重要な鎮痛剤であり、処方無しに一般公衆が広く入手可能である。市中での研究や投与データ、入院患者の小規模研究では、NSAIDs は悪い COVID-19 の結果と相関していないことが示唆された。NSAIDs の安全性及び事前の NSAIDs の使用が COVID-19 の上昇した重症度と相関しているか否かを調べた英国の前向き多施設コホート研究では、2020 年 1 月 17 日～8 月 10 日に COVID-19 に至った SARS-CoV-2 感染（確認または高度疑い）で入院した患者を対象とした。主要評価項目は在院死亡率で、副次的評価項目は、受診時の疾患重症度，集中治療室への入院，人工呼吸の使用，非侵襲的換気療法の使用，補助酸素の使用，急性腎傷害だった。NSAIDs の使用は入院前の 2 週間の間に求められた。
2020 年 1 月 17 日～8 月 10 日に、イングランド，スコットランド，ウェールズの 255 医療機関に入院した 78,674 人の患者を登録した。72,179 人の患者が適合に利用可能な死亡についての結果があった。71,915 人のうち 40,406 人（56.2%）は男性で、31,509 人（43.8%）が女性だった。このコホートでは、4211 人（5.8%）の患者が入院前に全身性 NSAISs を服用していると記録されていた。傾向スコアを適合させて、NSAIDs の使用者と非使用者の均衡させた群が得られた（各群 4205 人）。入院時に、両群の間で重症度に差を認めなかった。説明変数で補正した後、NSAIDs は在院死亡（適合 OR 0.95［95%CI：0.84-1.07］, p=0.35），集中治療室への入院（1.01［0.87-1.17］, p=0.89），人工呼吸の使用（0.96［0.80-1.17］, p=0.69），

[1882] Haberman, R., et al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory disease－Case series from New York. N Engl J Med 2020; 383: 85-88. https://doi.org/10.1056/nejmc2009567

非侵襲的換気療法の使用（1.12［0.96-1.32］, p=0.14）, 酸素の必要（1.00［0.89-1.12］, p=0.97）, 急性腎傷害の発生（1.08［0.92-1.26］, p=0.33）の悪化と相関していなかった[1883]。

◎炎症性リウマチ及び筋骨格疾患患者において、リツキシマブ（rituximab：抗ヒト CD20 モノクローナル抗体）による治療と重症 COVID-19 の帰結との相関を調べるフランスのコホート研究では、炎症性リウマチ及び筋骨格疾患で高度疑いまたは確認された COVID-19 の 18 歳以上の患者を対象とした。主要評価項目は、リツキシマブで治療された患者（リツキシマブ群）の、リツキシマブを投与されなかった患者（リツキシマブ無し群）と比較した場合の COVID-19 の重症度だった。重症は ICU への入院または死亡と定義された。副次的評価項目は死亡の解析と入院期間だった。治療の逆確率重み付け傾向（propensity）スコア法が可能性のある交絡因子（性，年齢，動脈高血圧，糖尿病，喫煙歴，BMI，間質性肺疾患，心血管疾患，がん，副腎皮質ステロイドの使用，慢性腎不全，元の疾患［リウマチ性関節炎 vs　他の疾患］）を補正するために用いられた。2020 年 4 月 15 日～11 月 20 日に 1090 人の患者（年齢の中央値 55.2 歳［SD 16.4］; 734 人（67%）が女性，356 人（33%）が男性）のデータが集められた。1090 人のうち、137 人（13%）が重症 COVID-19 を発症し、89 人（8%）が死亡した。可能性のある交絡因子で補正後、63 人のリツキシマブ群では、1027 人のリツキシマブ無し群と比較して、重症疾患がより頻繁に認められ（35%［22］対 11%［115］, 効果規模 3.26［95%CI：1.66-6.40］, p=0.0006）、入院期間が顕著に長かった（13 日［7 日～到達せず］対 9 日［4-17］, 0.62［0.46-0.85］, p=0.0024）。リツキシマブ群 63 人のうち 13 人（21%）が、リツキシマブ無し群の 1027 人のうち 76 人（7%）が死亡したが、補正した死亡のリスクはリツキシマブ群で有意に増加していなかった（効果規模 1.32［0.55-3.19］, p=0.53）[1884]。
［リツキシマブは、炎症性リウマチ及び筋骨格疾患の患者において特に注意して処方される必要がある。］

◎全身性リウマチ疾患患者では COVID-19 による過剰炎症と呼吸不全のリスクが上昇しているかどうかを調べた、18 歳以上の PCR 検査で確認された COVID-19 入院患者を対象としたボストンの後ろ向きコホート研究では、全身性リウマチ疾患の患者と、比較のために 1 対 5 で適合させた患者とを電子的健康記録で同定した。症例の状態による各検査結果及び抽出した検査結果と、各患者の COVID-19 の転帰を比較した。6 つのドメインの組み合わせ（2 以上のスコアは過剰炎症を意味）である COVID-19 関連過剰炎症スコア（cHIS）を

[1883] Drake, T. M., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC clinical characterisation protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. Lancet Rheumatol 2021; 3: E498-E506. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00104-1
[1884] Avouac, J., et al. COVID-19 outcomes in pateints with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. Lancet Rheumatol 2021; 3: E419-E426. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00059-x

計算し、ロジスティック回帰法を用いて、過剰炎症と症例の状態による COVID-19 の転帰のオッズ比（ORs）を推計した。2020 年 1 月 30 日～7 月 7 日に入院した 57 人の全身性リウマチ疾患の患者と 232 人の適合対照者が同定され、リウマチ性疾患の 38 人（67%）と適合対照者の 158 人（68%）が女性だった。全身性リウマチ疾患の患者は、比較対照者より、好中球／リンパ球比（9.6［IQR：6.4-22.2］vs 7.8［4.5-16.5］，p=0.021），LDH 濃度（421 U/L［297-528］vs 345 AU/L［254-479］，p=0.044），クレアチニン濃度（1.2 mg/dL［0.9-2.0］vs 1.0 mg/dL［0.8-1.4］，p=0.014），血液尿素窒素濃度（31 mg/mL［15-61］vs 23 mg/dL［13-37］，p=0.033）のピークの中央値が高かったが、CRP 濃度の中央値に有意な違いは無かった（149.4 mg/L［76.4-275.3］vs 116.3 mg/L［58.8-225.9］，p=0.11）。全身性リウマチ性疾患の患者では、比較対照者より、cHIS の中央値のピークが高かった（3［1-5］vs 2［1-4］，p=0.013）。ピークの cHIS が 2 以上の全患者は cHIS ピークが 2 未満の患者よりも、ICU への入院（OR 3.45［95%CI：1.98-5.99］），人工呼吸（66.20［8.98-487.80］），在院死亡（16.37［4.75-56.38］）のオッズが高かった。補正解析では、全身性リウマチ性疾患の患者は、比較対照者よりも ICU への入院（2.08［1.09-3.96］）と人工呼吸（2.60［1.32-5.12］）の高いオッズであったが、在院死亡についてはそうではなかった（1.78［0.79-4.02］）。退院した患者の中では、再入院（1.08［0.37-3.16］）と 60 日以内の死亡（1.20［0.58-2.47］）のリスクは、患者と比較対照者で同様だった [1885]。

◎SLE（systemic lupus erythematossis）の患者について、COVID-19 に関連した症状または RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 感染の既往の有無による、SARS-CoV-2 IgG 抗体を調べたニューヨーク市の 2 つのコホートからの SLE 患者を対象とした研究では、両コホートの患者は、商品として利用可能な免疫検査で、病院または外来患者の検査所を通じて SARS-CoV-2 IgG 抗体を検査した。関連施設から紹介された、または COVID-19 で入院した一方のコホートの患者では、経過観察での受診でのルチーンの検査の一部として SARS-CoV-2 IgG を検査した。329 人の SLE 患者が解析の対象となり、2020 年 4 月 29 日～2021 年 2 月 9 日に SARS-CoV-2 抗体検査を受けた。304 人（94%）は女性，91 人（28%）はヒスパニックだった。329 人の患者のうち、51 人（16%）で SARS-CoV-2 IgG 検査は陽性だった。抗体陽性の患者は、抗体陰性の患者よりも、よりヒスパニックが多かった（47%［24/51］対 24%［67/278］）。他の人口統計学的変量では，SLE に特異的な因子，免疫抑制剤の使用は SARS-CoV-2 の抗体陽性と相関していなかった。RT-PCR 検査で確認された既往のある 29 人の COVID-19 患者では、18（62%）が免疫抑制剤を用いていたが 29 人中 24 人（83%）の患者で SARS-CoV-2 IgG 抗体は検査陽性だった。COVID-19 の症状があったが、同時的

[1885] Hsu, T. Y.-T., et al. Laboratory trends, hyperinflammation, and clinical outcomes for patients with systemic rheumatic disease admitted to hospital for COVID-19: a retrospective. Comparative cohort study. Lancet Rheumatol 2021; 3: E638-E647. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00140-5

な RT-PCR 検査では陰性だった 17 人の患者では、1 人（6%）に抗体応答を認めた。COVID-19 に関連した症状があったが RT-PCR 検査を受けなかった 26 人の患者では、6 人（23%）に抗体応答を認めた。初めは SARS-CoV-2 IgG 陽性だった 36 人の患者の中では、多くは連続して反応性を維持していた（10 週まで 88%，20 週まで 83%，30 週まで 80%）。確認された COVID-19 の 10 人の患者のうち 7 人で、疾患の発症から 30 週を超えて抗体陽性だった [1886]。

◎韓国の一般的健康検査記録に繋がる全国的コホートを用いた暴露主導（exposure-driven）の傾向スコア適合研究では、2020 年 1 月 1 日～5 月 30 日（COVID-19 パンデミック早期）に SARS-CoV-2 RT-PCR 検査を行い、韓国の国家健康保険サービスの健康検査結果を受け取った 20 歳を超える全ての韓国の患者を対象とした。自己免疫性炎症性リウマチ性疾患（炎症性関節炎または結合組織疾患）を ICD-10 のコードとの関係に基づいて定義し、少なくとも 1 年間に 2 つの訴えがある（外来患者または入院患者）場合とした。評価項目は、SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性，重症 COVID-19（酸素療法の必要，ICU への入院，人工呼吸の適応，死亡），COVID-19 関連死亡だった。2020 年 1 月 1 日～5 月 30 日に、133,609 人の患者（70,050［52.4%］が女性，63,559［47.6%］が男性）が一般的健康調査を終え、SARS-CoV-2 の検査を受けた。4365（3.3%）が SARS-CoV-2 陽性で、8297 人（6.2%）が自己性免疫炎症性リウマチ性疾患と診断された。適合後、自己免疫性炎症性リウマチ性疾患の患者は、SARS-CoV-2 検査陽性（補正 OR 1.19［95%CI：1.03-1.40］，p=0.026），重症 COVID-19（1.26［1.02-1.59］，p=0.041），COVID-19 関連死亡（1.69［1.01-2.84］，p=0.046）の上昇した可能性が認められた。同様の結果は、結合組織疾患や炎症性関節炎の患者でも認められた。全身性副腎皮質ステロイドや疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の如何なる投与量も、COVID-19 関連の結果に影響しなかったが、高用量の全身性副腎皮質ステロイド（1 日当たり 10 mg 以上）の投与を受けている患者では SARS-CoV-2 検査陽性（補正 OR 1.47［95%CI：1.05-2.03］，p=0.022），重症 COVID-19（1.76［1.06-2.96］，p=0.031），COVID-19 関連死亡（3.34［1.23-8.90］，p=0.017）の上昇した可能性が認められた [1887]。

E．社会的因子

[1886] Saxena, A., et al. Evaluation of SARS-CoV-2 IgG antibody reactivity in patients with systemic lupus erythematousus: analysis of multi-racial and multi-ethnic cohort. Lancet Rheumatol 2021; 3: e585-e594. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00114-4

[1887] Shin, Y. H., et al. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases and COVID-19 outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. Lancet Rheumatol 2021; 3: e698-e706. https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00151-x

○ニューヨークでの５つの行政区域での入院患者数と死亡者数を比較した研究では、Bronx 地区と Manhattan 地区の人口当たり入院患者数と死亡者数の違いに、人種，世帯収入，学歴等が関係している可能性が示唆されている[1888]。

	Bronx	Brooklyn	Manhattan	Queens	Staten Island
人口／平方マイル	33,721	37,163	71,434	21,081	8,112
年齢（中央値）	34.4	35.4	37.6	39.2	40.1
65 歳以上人口（%）	12.8	13.9	16.5	15.7	16.2
黒人・アフリカ系（%）	38.3	33.5	16.9	19.9	11.5
世帯収入（中央値，USD）	38,476	61,220	85,066	69,320	82,166
貧困率（%）	27.4	19.0	15.5	11.5	11.4
学士以上の学歴（%）	20.7	38.9	61.4	33.5	34.3
急性病院数	7	14	16	9	2
病床数／10 万人	336	214	534	144	234
検査数／10 万人	4,599	2,970	2,844	3,800	5,603
入院患者数／10 万人	634	404	331	568	373
死亡者数／10 万人（PCR 確定例）	224 (173)	181 (132)	122 (91)	200 (154)	143 (117)

◎ニューヨークの 2 つの病院で 3 月 22 日～4 月 21 日に入院した妊婦の鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査結果と、患者の人口統計学的データと社会経済的データや住居のデータを結び付けた研究では、SARS-CoV-2 の検査を行った 434 人のうち、396 人（91%）を住居のビルや近傍の情報と結び付けたが、そのうち 71 人（17.9%）が SARS-CoV-2 に感染していた。SARS-CoV-2 の可能性は、住居の環境や近傍の社会経済的状況の測定値に広く渡っていた。感染の可能性が最も低かったのは、非常に高い評価値のビルに居住している女性で（8.2［95%CI：1.2%-15.2%］）、最も高かったのは、世帯員数の高い地域に住んでいる女性だった（23.9%［18.4-29.4］）。感染の可能性は、より住居数の多く（十分位オッズ比 0.34［95%CI：0.16-0.72］）、より評価値の高い（0.29［0.10-0.89］）ビルに住んでいる女性や、収入の中央値のより高い地区（0.32［0.12-0.83］）に住んでいる女性で低かった。感染の可能性は、失業率の高い地区や（2.13［1.18-3.83］）、世帯員数の

[1888] Wadhera, R. K., et al. Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York City boroughs. JAMA 2020; 323: 2192-2195. https://doi.org/10.1001/jama.2020.7197

大きい地区（3.16［1.58-6.37］）、世帯の密集程度の大きい地区（2.27［1.12-4.61］）で高かった。SARS-CoV-2 の感染と人口密度（0.70［0.32-1.15］），貧困率（2.03［0.97-4.25］）との間には統計学的に有意な相関は認められなかった。居住地区レベルの変数が中等度或いは高度に相関した [1889]。
［妊婦の SARS-CoV-2 の感染は、居住地区や居住ビルの大きな世帯員数や世帯の密集，低い社会経済的状況と相関していた。］

☆6 月 6 日までに 1,295,285 人の囚人の中で 41,207 の COVID-19 症例と 510 人の死亡が認められ、100,000 囚人当たりの感染者は 3,251 人だった。COVID-19 症例の割合は、米国国民の症例割合 100,000 人当たり 587 人より 5.5 倍高かった。刑務所における生の COVID-19 死亡率は 100,000 囚人当たり 39 人で、米国国民の死亡率 100,000 人当たり 29 人より高かった。しかし、65 歳以上の人口は、囚人では米国国民より割合が低く（3%対 16%）、米国国民の死亡の 81%を占めていた。年齢と性を補正すると、囚人における死亡率は米国国民より 3.0 倍高いと計算された。COVID-19 症例の割合は刑務所では初めは米国国民より低かったが、4 月 14 日に追い抜き、毎日の平均症例増加率は、刑務所では 8.3%，米国国民では 3.4%だった [1890]。

◎パンデミック早期には、米国の刑務所の刑務所の症例と死亡が国民の率を大きく超えていたため、刑務所では、その後、社会的接触の制限，個人の防御器具の配布，囚人の解放の促進などの COVID-19 の拡散を抑制するための幾つかの方針を採った。パンデミックの最初の 52 週間の米国の連邦及び州の刑務所の COVID-19 症例と死亡を調べ、米国の全体の人口の率と比較した研究では、2020 年 4 月 5 日～2021 年 4 月 3 日の全 50 州と連邦の刑務所の COVID-19 症例と死亡の数をデータベースから集め、刑務所の COVID-19 の率を計算するため、2020 年 1 月 1 日，7 月 1 日，12 月 30 日，2021 年 3 月 31 日の Vera 研究所の報告する全刑務所人口データを用いた。毎週の刑務所の人口を観察された日付間の線に線形の挿入を行うことによって見積もった。比較のために、2 ヶ月の報告の遅れを許容して、CDC によって報告される症例と死亡数を用いて米国の人口の COVID-19 の率を計算した。米国の人口データは 2019 年の国勢調査から得た。刑務所の人口と米国の人口について、毎週と累積の両方の発生率と標準化した死亡率を計算した。毎週の刑務所の割合は、該当する週の拘禁された人口を用いて計算し、累積の割合は、52 週の平均人口規模を用いて計算した。標準化死亡率を計算し、直接の標準化を年齢と性で補正した。2021 年 4 月 3 日までに 394,066 人の COVID-19 症例と 2555 の COVID-19 による死亡が、米国の刑務所人口で報

[1889] Emeruwa, U. N., et al. Association between built environment, neighbourhood socioeconomic status, and SARS-CoV-2 infection among pregnant women in New York City. JAMA 2020; 324: 390-392. https://doi.org/10.1001/jama.2020.11370
[1890] Saloner, B., et al. COVID-19 cases and deaths in federal and state prisons. JAMA 2020; 324: 602-603. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12528

告された。100,000 人当たりの累積発生率は刑務所人口では 30,780 人で、米国の人口では 9350 人で、米国に対する刑務所の累積発生比率は 3.3（95%CI：3.3-3.3）だった。100,000 人当たりの標準化死亡率は、刑務所人口では 199.6 死亡，米国の人口では 80.9 死亡で、米国に対する刑務所の標準化累積死亡率比は 2.5（95%CI：2.3-2.7）だった。刑務所人口の週毎の発生率は 2020 年 12 月 13 日の週の間にピークとなり、100,000 人当たり 2327 の新たな症例が発生した。標準化死亡率は 2021 年 1 月 3 日の週の間にピークとなり、100,000 人当たり 9.6 の新たな死亡が発生した。これらの週では、米国に対する刑務所の発生率比は 5.0（95%CI：5.0-5.1）で、標準化死亡率比は 2.7（1.9-3.8）だった [1891]。

☆英米とチリの研究者は、高度に分離された都市であるチリの首都であるサンチャゴにおける COVID-19 の発生率と死亡率、及びそれらの人口統計学的・社会経済的階層への依存性を深く調べた。社会経済的地位と COVID-19 の帰結及び公的医療容量の両方との強い相関が認められた。低い社会経済的地位の自治体に住んでいる人は、封鎖の間、より裕福な自治体の人と比較して、移動を減少しなかった。これらの地域では、検査の量がパンデミック早期に不十分だったと考えられ、検査陽性率と検査の遅延がずっと高かった。COVID-19 に起因する死亡と超過死亡によって測定された死亡率は、何れも社会経済的地位との間に強い相関を認めた。更に、若年層における感染致死率が収入の低い自治体では高いことが分かった [1892]。
［社会経済的な不均衡が帰結に及ぼす非常に重要な結果を強調する。］

◎The Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children (WIC) は貧困の女性と子供の鍵となる栄養サポート源である。WIC の便益は、現在、WIC が認めた食料と飲料を買うための電子的便益送付（EBT）デビットカードで発行されている。2021 年 7 月の時点で、9 州では WIC の受益者にこれらのカードを郵送または WIC 事務所で対面で渡すことを要求している（オフライン）。他の州では、EBT に自動的に遠隔で補充される（オンライン）。COVID-19 パンデミックによる対面接触のリスク，メールの遅れ，増加した社会経済的圧力のため、オフラインでの便益の補充は、便益が最も必要な時に WIC の活用を制限した可能性がある。フィラデルフィアの研究者は、WIC への参加がパンデミック前後で、オフラインとオンラインで差があるか否かを調べた。主要評価項目は、2019 年 1 月～2021 年 1 月の各州の月毎の WIC 参加者数だった。オフライン vs オンラインの電子的便益送付（EBT）は WIC EBT のレポートで確認された。改ざんの検査のために、Supplemental Nutrition Assistance Program（SNAP）の参加者の異なる傾向を調べた。

[1891] Marquez, N., et al. COVID-19 incidence and mortality in federal and state prisons compared with the US population, April 5, 2020, to April3, 2021. JAMA 2021; 326: 1865-1867. https://doi.org/10.1001/jama.2021.17575

[1892] Mena, G. E., et al. Socioeconomic status determins COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. Science 2021; 372: eabg5298. https://doi.org/10.1126/science.abg5298

SNAP は、全州で遠隔で低所得の世帯に食料便益を補充するプログラムである。2 州のオフラインの州を含む 10 州は、紙のクーポン券から EBT へパンデミック中に移行していて、対象から除外した。最終の対象は 40 州（7 州はオフラインでの便益補充を要求，33 州はオンラインで）だった。オンラインとオフラインの状態は、同様のベースラインの貧困と失業率で、また、パンデミック中の失業率も同様だった。パンデミック前に、これらの州横断的に、WIC 参加者に異なる傾向の統計学的所見は無かった（β=0.0002．p=0.91）。パンデミック前に、受益者数はオフラインの州で 1,275,631 人，オンラインの州で 4,018,835 だった。パンデミックの間に、受益者の平均数はオフラインの州では 1,219,090 人に減少し（-4.43%）、オンラインの州では 4,158,981 人に増えた（3.49%）。補正差異－差異モデルでは、オフラインでの便益補充を行っている州では、オンラインの州に比べて、参加の相対的な減少が認められた（-9.33%［95%CI：-14.35--4.31］，p<0.01）。オフラインの州で、SNAP 参加者には有意な相対的変化は認められなかった（差異 1.58%［-2.43-5.59］，p=0.44）[1893]。

○日本の全 47 都道府県（全人口 1 億 262 万人）を対象とした COVID-19 症例と死亡数（2021 年 2 月 13 日まで）と人口と社会経済学的データを集めたハーバード大学の領域横断的研究では、2021 年 2 月 13 日の時点で、全部で 412,126 例の確認された COVID-19 症例と 6910 の死亡が報告されていた。補正した発生率と死亡率の相対比（RRs）の上昇が、最も社会的に有利な県（5 分位の 5 番目）と比較して、最も世帯所得の低い県（5 分位の 1 番目）（発生率 RR 1.45［95%CI：1.43-1.48］，死亡率 RR 1.81［1.59-2.07］），公的扶助を受けている人口の割合が最も高い県（1.55［1.52-1.58］，1.51［1.35-1.69］），最も高い失業率の県（1.56［1.53-1.59］，1.85［1.65-2.09］），小売業の従事者の割合が最も多い県（1.36［1.34-1.38］，1.45［1.31-1.61］），運送と郵便の従業者の割合が最も多い県（1.61［1.57-1.64］，2.55［2.21-2.94］），飲食業の従業者が最も多い県では（2.61［2.54-2.68］，4.17［3.48-5.03］），最も世帯人員が多い県（1.35［1.31-1.38］，1.04［0.87-1.24］），最も高い喫煙率の県（1.63［1.60-1.66］，1.54［1.33-1.78］），最も肥満率が高い県（0.93［0.91-0.95］，1.17［1.01-1.34］）で認められた。交絡の可能性のある変量の中で、最も高い喫煙率（RR 1.54［1.33-1.78］）と肥満率（1.17［1.01-1.34］）が、県レベルの共変数と他の社会経済的変量で補正後も、高い死亡率の RRs と相関していた [1894]。

[1893] Vasan, A., et al. Association of remote vs in-person benefit delivery with WIC participation during the COVID-19 pandemic. JAMA 2021; 326: 1531-1533.
https://doi.org/10.1001/jama.2021.14356

[1894] Yoshikawa, Y., et al. Associations of socioeconomic characteristics with disparities in COVID-19 outcomes in Japan. JAMA Netw Open 2021; 4: e2117060.
https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.17060

F．感染第１波と第２波以後

☆ヒューストンの都市部の 8 つの病院で COVID-19 入院患者を第 1 波（3 月 13 日～5 月 15 日）と第 2 波（5 月 16 日～7 月 7 日）で比較した研究では、7 月 7 日の時点で、2904 人の COVID-19 患者が入院していて、774 人が第 1 波の、2130 人が第 2 波の患者だった。第 2 波の患者では第 1 波の患者より若く（平均年齢 57.3 歳対 59.9 歳；差-2.62 年［95%CI：-4.04--1.20）、ヒスパニック系が多く（43.3%対 25.7%；差 17.64%［13.89-28.79］）、ジップコードに基づく収入の中央値はより少なかった（$60,765 対$65,805；差$-5040［-$7641--$2939］）。第 2 波の患者は、糖尿病，高血圧，肥満などの併存症が、全体でも、また、特異的にも、有意に少なった。第 2 波の患者では、より多くの割合がレムデシビルとエノクサパリンの投与をうけた。第 2 波では、ICU 入室した患者の割合はより少なかった（20.1%対 38.1%；差-18.07%［95%CI：-21.89%--14.25%］）。入院期間も短かった（4.8 日対 7.1 日；差-2.31 日［-2.78--1.84］）。死亡または退院した患者（全体で 2252 人［75.5%］；第 1 波で 774 人，第 2 波で 1478 人）の中で、第 2 波の在院死亡率は第 1 波と比較して有意に低かった（5.1%対 12.1%；差-7.07%［95%CI：-9.63--4.51］）。第 2 波の間に ICU で治療して退院した患者と死亡した患者の死亡率は、第 1 波の間と比較して有意に低くはなかった（49/214［22.9%］対 81/295［27.5%］；差-4.56%［95%CI：-12.15-3.03］）。第 1 波の間の 1 日の RT-PCR 陽性結果の平均割合は 13%で、一方、第 2 波の間では 25%だった [1895]。

☆北京における 2020 年 6 月～7 月の COVID-19 第 2 波の経過に関する報告では、北京における 56 日間連続の局所感染の無かった日の後、6 月 11 日に、頭痛，発熱，胸部 CT での浸潤影があり、感染者接触も旅行歴も無い 50 代男性で最初の新たな COVID-19 が診断された。同日、流行発生の警告が発せられた。最初の 2 例の確定例は、北京新発地青果市場に疫学的繋がりがあり、前半の 14 日間は他の場所，人，事例は多くはなかった。その市場は 6 月 12 日に閉鎖された。全市場労働者，最近の訪問者，症例の濃厚接触者，近隣の共同体の住民が RT-PCR 検査を活発に受けた。335 例の確定例が診断され、他の無症状感染者の 33 人も同定された。全員が隔離され、北京病院で治療を受けた。最初の発症（6 月 4 日）から最初の確定例の診断と流行発生の警告までの期間は 7 日で、共同体封じ込め方策は 24 時間以内に開始された。93 人（27.8%）は診断時に発症前だった。隔離され治療された 368 人の中で、272 人（73.9%）は市場への疫学的繋がりがあった。169 人（46%）は市場労働者，103 人（28%）は訪問者だった。残りの 96 人（26%）は他の症例の濃厚接触者だった。169 人の市場労働者の中で、79 人（47%）は海産物の商人，33 人（20%）は乾燥果物／野菜の商人，30 人（18%）は肉の商人，14 人（8%）は豆製品の商人，13 人が清掃業者か運

[1895] Vahidy, F. S., et al. Characteristics and outcomes COVID-19 patients during initial peak and resurgence in the Houston metropolitan area. JAMA 2020; 324: 998-1000. https://doi.org/10.1001/jama.2020.15301

転手だった。7 月 5 日以後、症例は認められていない[1896]。

◎欧米では、最初の低下後 COVID-19 の伝播の再興が 2020 年中期に起こった。COVID-19 の疾患制御努力が再度強められたため、伝播を起こしている年齢の人口統計学的因子と、それらが介入をどのように緩和しているかを理解することは、非常に重要である。欧米の研究者は、米国における 1000 万人を超える人々の集められた年齢特異的な移動の傾向を分析し、それらを機械的に年齢特異的な COVID-19 死亡率データと繋げた。2020 年 10 月の時点で、20-49 の人々が、1 を大きく超える再生産数で再興性の SARS-CoV-2 伝播を維持させている唯一の年齢層であり、米国では 100 の COVID-19 感染のうち少なくとも 65 は、20-49 歳の年齢の成人から由来していた[1897]。
［20-49 歳の成人への伝播防止ワクチンを含む標的介入は、感染症の再興を止め、COVID-19 による死亡を防止するための重要な考慮事項である。］

◎米国の 14 州 99 カウンティの COVID-19 関連入院調査ネットワークにおける 2020 年 3 月 1 日～12 月 31 日の検査で確認された COVID-19 で入院した 18 歳以上の米国成人を対象とした臨床傾向に関する研究では、116,743 人の COVID-19 による入院成人のうち、年齢の中央値は 62 歳，50.7%が男性で、40.8%は非ヒスパニック系白人だった。月毎の入院率（人口 100,000 人当たり 105.3），ICU への入室（人口 100,000 人当たり 20.2），死亡（人口 100,000 人当たり 11.7）は 2020 年 12 月にピークとなった。3 つの結果は全て 65 歳以上の成人，男性，ヒスパニックまたは非ヒスパニック系黒人で最も高かった。18,508 人の入院した成人の中で、レムデシビルと全身副腎皮質ステロイドの使用は 3 月には、それぞれ 1.7%及び 18.9%だったが、12 月には、それぞれ 53.8%及び 74.2%となった。ICU 入室，人工呼吸器，昇圧剤の使用の頻度は、3 月（それぞれ 37.8%，27.8%，22.7%）から 12 月（それぞれ 20.5%，12.3%，12.8%）へ減少した。非侵襲的呼吸補助の使用は 3 月から 12 月へ増加した[1898]。

G．その他

☆感染症の早期検出は、伝播を減少させ、早期の介入を促進するために必須である。米国の研究者は、早期の感染と関連した異所性の生理学的・活動性シグナル（心拍と歩行）を検出

[1896] Z. Wu, et al. Time course of a second outbreak of COVID-19 in Beijing, China, June-July 2020. JAMA 2020; 324: 1458-1459. https://doi.org/10.1001/jama.2020.15894
[1897] Monod, M., et al. Age groups that sustain resurging COVID-19 epidemics in the United States. Science 2021; 371: eabe8372. https://doi.org/10.1126/science.abe8372
[1898] Garg, et al. S., Clinical trends among US adults hospitalized with COVID-19, March to December 2020. Ann Intern Med 2021; 174: 1409-1419. https://doi.org/10.7326/m21-1991

するリアル・タイムのスマート・ウオッチに基づく警告システムを構築し、前向き研究において、このシステムを開始した。3318 人のコホートでは、84 人は SARS-CoV-2 に感染したが、このシステムは前症候性及び無症候性の SARS-CoV-2 感染を 67 人（80%）について、警告を生成した。前症候性シグナルは、発症前の中央値 3 日で観察された。参加者から提供された詳細な調査応答の研究では、他の呼吸器感染症や、ストレス，アルコール消費，旅行などの感染と相関していない事象も、ずっと少ない頻度ではあるが（COVID-19 では 1 人当たり 3.42 警告日であるのに対し、1.15 警告日）、警告の契機となることがあった[1899]。
［オンライン検出アルゴリズム・システムによるスマート・ウオッチの警告の分析は、症例の高い割合で、SARS-CoV-2 感染の事前の警告を提供する。リアル・タイム警告システムは、感染や他のストレス因子の早期の検出に用いることができ、多数の使用者に規模拡大できるオープン・ソース・プラットフォームにおいて使用できる。］

☆SARS-CoV-2 患者のほとんどは自宅で安全に管理出来るが、入院の必要が突然生じる。米国の中部大西洋岸学術健康システムにおいて、自宅にいる市中在住の COVID-19 の成人のための自動遠隔モニタリング・サービス（COVID Watch）への参加が改善された死亡率と相関するかを調べた米国の後ろ向きコホート解析では、2020 年 3 月 22 日～11 月 30 日に SARS-CoV-2 検査陽性となった外来患者が対象となった。COVID-Watch サービスは、1 日 2 回の自動テキスト・メッセージの到着で、オプションで何時でも症状の悪化を報告できた。全ての漸増は 1 日 24 時間管理され、週 7 日遠隔の臨床医が尽力した。COVID Waych に登録した患者の 30 日及び 60 日転帰は登録可能だったが通常ケアを受けなかった患者の転帰と比較された。主要評価項目は 30 日目における死亡だった。副次的評価項目は、救急部の受診と入院などだった。治療効果は傾向スコアで加重したリスク補正モデルで調べた。COVID Watch には全部で 3488 人が登録し、4377 人の通常ケア対照参加者が傾向スコア加重モデルで比較された。30 日目で、COVID Watch 患者は死亡のオッズ比が 0.32（95%CI：0.12-0.72）で、1000 人の患者当たり 1.8（0.5-3.1）少なかった（p<0.005）。60 日目で、差異は 1000 人当たり 2.5（0.9-4.0）少なかった（p=0.002）。COVID Watch の患者は、より遠隔医療での受診，救急部受診，入院が多く、より早く救急部を受診していた（平均 1.9 日［95%CI：0.9-2.9］早い；全て p<0.001）[1900]。
［COVID-19 外来患者の自動遠隔モニタリングサービスへの登録は、減少した死亡率と相関していて、それは、より頻繁な遠隔医療での受診，より頻繁で早期の救急部受診によって説明される可能性がある。］

[1899] Alavi, A., et al. Real-time alerting system for COVID-19 and other stress events using wearable data. Nat Med 2022; 28: 175-184. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01593-2
[1900] Delgado, M. K., et al. Comparative effectiveness of an automated text messaging service for monitoring COVID-19 at home. Ann Intern Med 2022; 175: 179-190. https://doi.org/10.7326/M21-2019

☆パンデミック第 1 波の間に英国における急性及び長期の NHS 病院施設における院内感染の程度を調べた研究では、ISARIC WHO CCK-UK 研究に参加している英国の病院における 2020 年 8 月より前に発症した COVID-19 の記録を調べた。入院日と発症日の組み合わせ，SARS-CoV-2 の既知の潜伏期に基づく推定感染日を用いて、院内感染を起こした患者を同定した。個々の患者での潜伏期に不確実性があるため、患者の感染データを補完して、感染前に入院した患者を院内感染とした。推計値と信頼区間を生成するために多数回の補完を行った。英国の 314 病院における COVID-19 患者の 11.3%（95%CI：11.1-11.6）が入院後に感染したと推計された。この割合は、入院のピークのずっと後である 2020 年 5 月半ばまでには、少なくとも 15.8%（15.8-19.6）に上昇していた。院内感染を同定するために入院後少なくとも 14 日の発症という著しく保守的な閾値を用いると、COVID-19 の全患者の 6.8%（6.7-7.0）は院内感染で、ピークは 5 月中旬に院内感染した患者の 8.2%だった。病院トラスト間と提供するケアの態様によって、院内感染の割合には顕著な不均一性が認められた。急性及び一般的ケアを提供している病院（9.7%［95%CI：9.4-9.9］）では、居住者共同体ケア病院（61.9%［56.4-68.0］）及び精神病院（67.5%［60.1-75.8］）と比較して、院内感染の割合は低く、ケア・ホームで見られた感染を反映していた。2020 年 8 月 1 日より前に入院した 82,6124 人の患者の中で、5699 人～11,862 人の患者が入院期間に感染したと推計した。入院中に感染したが発症前に退院した患者や、入院前に他のヘルスケア訪問中に感染した患者のデータが同定されていないため、過小評価していると考えられる [1901]。

○2020 年 3 月 7 日～5 月 30 日にボストンの或る大規模教育医療センター（包括的な感染抑制策を講じていた）に入院した患者（2020 年 6 月 17 日まで経過観察）について、入院後 3 日目以降または退院後 14 日以内に RT-PCR 検査で初めて SARS-CoV-2 陽性となった患者の医療記録を調べた研究では。12 週間にわたって 9149 人の患者（平均年齢［SD］46.1 歳［26.4］；年齢の中央値 51 歳［IQR：30-67］；5243［57.3%］が女性）が病院に入院し、7394 人に対して SARS-CoV-2 の検査がおこなわれ、697 例の COVID-19 が確認され、それによって 8656 日の COVID-19 関連医療が行われた。697 人の入院患者のうち 12 人（1.7%）は入院後 3 日目以後（中央値 4 日［範囲 3-15 日］）に最初に陽性となった。これらのうち、1 例だけが院内で感染したと考えられたが、それは、訪問者制限とマスクの実施前に毎日訪問し、COVID-19 と診断された前症候性だった配偶者から感染したらしいと考えられた。6 月 17 日までに COVID-19 非関連の入院から退院した 8370 人の患者のうち、11 人（0.1%）が退院後 14 日以内（診断までの期間の中央値 6 日［範囲 1-14 日］）に陽性となった。1 例だけが、暴露は明かでなかったが、院内で感染したと考えられた [1902]。

[1901] Read, J. M., et al. Hospital-acquired SARS-CoV-2 infection in the UK's first COVID-19 pandemic wave. Lancet 2021; 398: 1037-1038. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01786-4
[1902] Rhee, C., et al. Incidence of nosocominal COVID-19 on patients hospitalized at a large US academic medical center. JAMA Netw Open 2020; 3: e2020498. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20498

［厳格な感染抑制が行われていた大規模教育医療センターでは、地域での流行が高い期間も、院内感染は稀だった。］

☆入院 COVID-19 患者数の急増は、COVID-19 と他の病気で入院した患者にとって有害である。危機的に高い患者数に達する前に患者を院外へ移送することは結果を改善するかもしれないが、移送を必要とする COVID-19 患者は頻繁に不安定で、COVID-19 患者の移送の安全性に関する根拠は不足している。NIH の研究者は、国家救急医療サービス（EMS）データベースを使って、病院間の移送事象と指標の頻度を、パンデミックの間とパンデミック前を、移送方法によって比較し、年齢，性，ベースラインの活動性，移送ユニットのケア・レベル，国勢調査の領域で補正した。2019 年 1 月～2021 年 2 月に 1252 の米国 EMS 機関によって 1,099,351 の病院間移送が行われ、85,359（7.8%）が急性下気道疾患（LRTI）の患者で起こったものだった。これらのうち、76,510（89.6%）が地上移送，8849（10.4%）が空中移送だった。移送された患者の移送が起こった際の低い，緊急の，危機的な鋭敏性としてのカテゴリーの割合は、パンデミックの前と間で同様だった。急性 LRTI のための病院間地上移送はパンデミック前の 8512 から第 1 波の間の 7728 に減少したが（差異 784，-9.2%）、その後は増加して、第 2 波ではパンデミック前の 6261 から 8018 に（差異 1757，28.1%）、第 3 波では 18,348 から 21,371 になった（差異 3023，16.5%）。空中移送は全 3 波中増加し、最も増加したのは第 2 波の間でパンデミック前の 702 から 1181 になった（差異 479，68.2%）。しかし、空中移送は急性 LRTI 移動の 12%未満のままだった。移送中の心停止蘇生，進行気道措置，非侵襲性陽圧換気（NIPPV）開始のオッズは、パンデミック前と比較して、パンデミック期に、地上移送及び空中移送の両方で増加しなかった。NIPPV の開始のオッズは、地上移送において、パンデミック前（1280［3.2%］）と比較して、パンデミック期間（1003［2.7%］）では低く（aOR 0.68［95%CI：0.62-0.74］）、心停止蘇生のオッズは、空中移送において、パンデミック前（163［4.1%］）と比較して、パンデミック期間（162［3.3%］）では低かった（aOR 0.76［0.60-0.95］）[1903]。
［パンデミック期間中の急性 LRTI 患者（COVID-19 患者が多かったと考えられる）の移送の安全性に信頼を増加させる所見である。］

〇温州市の 2 病院の COVID-19 入院患者を対象に 1 月 11 日～2 月 15 日に行われた低カリウム血症に関するコホート研究では、175 人の患者（87［50%］が女性，平均［SD］年齢 45［14］）が対象となった。

	重症低カリウム血症	低カリウム血症	カリウム正常
	(<3nmol/L)	(3-3.5nmol/L)	(＞3.5 nmol/L)

[1903] Sarzynski, S. H. Frequency and risk of emergency medical service interhospital transportation of patients with acute lower respiratory tract illness during the COVID-19 pandemic in the US. JAMA 2022; 397: 874-877. https://doi.org/10.1001/jama.2022.0812

	(n=31, 18%)	(n=64, 37%)	(n=80, 46%)
体温（平均［SD］）		37.2℃［0.7］	37.1℃［0.8］
重症低カリウム血症群との差（95%CI）	37.6℃［0.9］	0.4℃（0.2-0.6） p=0.02	0.5℃（0.3-0.7） p=0.005
クレアチニン・キナーゼ（平均［SD］）	200［257］U/L	97［85］U/L	82［57］U/L
クレアチニン・キナーゼ MB 分画（平均［SD］）	32［39］U/L	18［15］U/L	15［8］U/L
LDH（平均［SD］）	256［88］U/L	212［59］U/L	199［6］U/L
CRP（平均［SD］）	29［23］㎎/L	18［20］mg/L	15［18］mg/L

40 人の危篤状態の患者のうち、34 人（85%）で低カリウム血症が認められた。重症低カリウム血症の患者は、40 mEq/日のカリウムを投与され、合計では、平均（SD）453（53）mEq の塩化カリウムを入院中に投与された。患者は回復時にカリウム補充に良好に応答にした[1904]。

［ACE2 の崩壊によって持続的にカリウムの損失が生じるため、カリウムの是正は難しい。COVID-19 患者での高率な低カリウム血症患者の存在は、ACE2 による抑制の減少によるレニン・アンギオテンシン系の活性上昇という障害の存在を示唆する。］

◎3 月 9 日～4 月 22 日（5 月 8 日までの経過観察）に英国の 3 つの教育病院に SARS-CoV-2 感染疑いで入院した患者で、入院後 48 時間以内にベースラインの血清総コルチゾール値を測定した解析対象の患者 535 人のうち、403 人は鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査（356 人［88%］）または強い臨床上・画像上の疑いで（47 人［12%］）COVID-19 と診断され、132 人（25%）は COVID-19 とは診断されなかった。COVID-19 患者の平均年齢［SD］は 66.3 歳［15.7］で、240（59.6%）が男性だった。COVID-19 患者の最も多い併存疾患は高血圧（191 人［47.4%］），糖尿病（160［39.7%］），心血管疾患（94 人［23.3%］），慢性腎疾患（50［12.4%］），既診断のがん（38［9.4%］）だった。112 人（27.8%）の COVID-19 患者が研究期間中に死亡したのに対し、非 COVID-19 患者では 9 人（6.8%）だった（p＜0.0001）。COVID-19 患者のコルチゾールの中央値は 619 nmol/L（IQR：456-833）で、非 COVID-19 患者では 519 nmol/L（IQR：378-684）だった（p<0.0001）。比例ハザード回帰法による COVID-19 患者の単変量解析では、75 歳以上の年齢は急性期死亡のリスクが最も高く、75 歳未満の年齢は急性期死亡の相対リスクの低下と相関した。糖尿病，高血圧，既診断のがん，慢性腎疾患，心血管疾患の存在は、急性期死亡と有意に相関した。コルチゾール，CRP，好中球/リンパ球比，クレアチニンの上昇は、急性期死亡の予測因子だった。多変量解析では、

[1904] Chen. D., et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. JAMA Netw Open 2020; 3: e2011122. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11122

年齢，併存疾患，検査値で補正後に、コルチゾール濃度が 2 倍になると、死亡の危険が 42%増加した。至適カットオフ値を選んだ場合、ベースラインのコルチゾール濃度が 744 nmol/L 以下（268 人［67%］）の COVID-19 患者では、生存期間の中央値が 36 日（95%CI：24-無決定）だったのに対し、744 nmol/L を超える COVID-19 患者（135 人［33%］）では 15 日（10-36）だった（p<0.0001, log-rank test）[1905]。
［低アドレナリン，全身性ステロイド療法中，診断用検査の一部でコルチゾールを測定した患者は解析対象から除外された。］

◎2020 年 3 月 3 日～4 月 10 日に COVID-19 の検査を受け、その前の 1 年間にビタミン D（25-ヒドロキシコレカルシフェロールまたは 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール）を測定した 489 人の患者（平均［SD］42.9 歳［18.4］，366 人［75%］が女性，331 人［68%］が白人以外の人種）を対象に、ビタミン D レベルと COVID-19 の関連を調べたシカゴ大学における単施設後ろ向きコホート研究では、COVID-19 検査前のビタミン D の状態は、124 人（25%）が「不足と考えられる」に、287 人（59%）が「十分と考えられる」に、78 人（16%）が「不明」に分類された。全体で、71 人（15%）が COVID-19 陽性だった。多変量解析では、50 歳までの年齢の上昇（相対リスク 1.06［95%CI：1.01-1.09，p=0.02］），非白人（2.54［1.26-5.12］，p=0.009），ビタミン D が「不足していると考えられる」が「十分と考えられる」と比較して（1.77［1.12-2.81］，p=0.02）、COVID-19 検査陽性が相関した。不足群での COVID-19 の予測率は 26.1%（95%CI：14.0-29.2）だったのに対し、十分群では 12.2%（8.9-15.4）だった [1906]。
［ビタミン D の「不足」は、COVID-19 検査前の直近の測定で、25-ヒドロキシコレカルシフェロール 20 ng/ml 未満または 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール 18 pg/ml 未満と定義された。ビタミン D が「不足と考えられる」は、直近レベルが不足で治療が増量されていない場合，「十分と考えられる」は、直近レベルが不足でなく治療が減量されていない場合，「不明」は、直近レベルが不足で治療が増量されていた場合及び直近レベルが不足でなく治療が減量されていた場合、に分類された。］

◎低ビタミン D 血症が SARS-CoV-2 感染のリスク因子であるか、低ビタミン D 血症が COVID-19 の臨床経過の悪化に影響するかを調べたイタリアの研究者の体系的レビューとメタ解析では、2019 年 1 月～2021 年 1 月のデータベースを広範に検索し、データを抽出した。SARS-CoV-2 陽性または陰性の患者，軽症または重症 COVID-19 の患者，死亡また

[1905] Tan, T., et al. Association between high serum total cortisol concentration and mortality from COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 659-660. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30216-3
[1906] Meltzer, D. O., et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. JAMA Netw Open, 2020; 3: e2019722. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722

は退院した患者における 25-ヒドロキシ・コレカルシフェロール［25（OH）D］の血清レベルの違いを評価している観察コホート，領域横断，症例対照研究を対象とした。最後に、25（OH）D が<20 ng/ml で定義されるビタミン D 欠乏症（VDD）の患者の重症または死亡を起こすリスクを評価している研究も対象とした。662 の記録のうち、30 の論文がクライテリアに合致し、メタ解析の対象となった。25（OH）D の血清レベルは、SARS-CoV-2 に感染した患者で、陰性の人より有意に低かった（平均差異［MD］-3.99［95%CI：-5.34--2.64］，p<0.00001，I^2=95%）。更に、25（OH）D の血清レベルは重症患者（MD -6.88［-9.74--0.43］，p<0.00001，I^2=98%）と COVID-19 で死亡した患者（MD -8.01［-12.50--3.51］，p<0.0005，I^2=86%）で有意に低かった。最後に、VDD の患者は重症となる上昇したリスクがあったが（OR 4.58［2.24-9.35］，p<0.0001，I^2=84%）、致死的結果の上昇したリスクは認められなかった（OR 4.92［0.83-29.31］，p=0.08，I^2=94%）[1907]。
［対象とした研究は、患者標本の異なる登録クライテリア（年齢，BMI，民族，基礎疾患），彼らの生活している国，血清 25（OH）D レベルに影響する全因子，COVID-19 の重症度を定義する異なるクライテリアのために、大きな不均一性があった。更に、これらの研究の研究的な本質のために、25（OH）D が急性炎症のマーカーであることを考えても、原因と結果の関係を確立することが出来なかった。ビタミン D を用いた治療は SARS-CoV-2 感染の予防や COVID-19 患者の管理に考慮され得るが、仮説の証明には更なる研究が必要である。］

◎低いビタミン D のレベルが SARS-CoV-2 の抗体陽性率（感染の既往の指標）と相関するか否かを労働年齢の成人で調査した米国のコホート研究では、2020 年 8 月～11 月に毎年の雇用主助成健康スクリーニング調査の一部として SARS-CoV-2 IgG 抗体を調べるために選択された被用者と配偶者を調べた。このプログラムは、普通に調べられる人口統計学的，生体測定，臨床検査項目が含まれ、その中に全ビタミン D の測定もあった。ベースライン（パンデミック前）のビタミン D レベルと可能性のある交絡因子は前年（2019 年 7 月～2020 年 1 月）のスクリーニング結果から得られた。データ解析は 2020 年 12 月～2021 年 3 月に行われた。低い血清 25 水酸化ビタミン D レベルは、20 ng/ml 未満または 30 ng/ml 未満のどちらかと定義された。主要評価項目は、米国 FDA が緊急使用許可を認めた検査で測定した抗体陽性率だった。SARS-CoV-2 抗体陽性率とビタミン D レベルを多変量ロジスティック回帰解析と傾向スコア解析で調べた。研究対象となった 18,148 人は、2020 年に SARS-CoV-2 IgG 検査とパンデミック前とパンデミック期間のビタミン D レベルの検査結果があった。年齢の中央値（IQR）は 47 歳（37-56）で、12,170 人（67.1%）が女性，900 人（5.0%）が抗体陽性で、パンデミック前に 4498 人（24.8%）はビタミン D レベルが 20 ng/mL 未満，10,876 人（59.9%）は 30 ng/mL 未満だった。年齢，性，人種／民族，教育，BMI，血圧，

[1907] Crafa, A., et al. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2021; 37: 100976. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100967

喫煙状態，地理的場所を補正した後の多変量モデルでは、SARS-CoV-2 抗体陽性はビタミン D レベルがパンデミック前に 20 ng/mL 未満（OR 1.04［95%CI：0.88-1.22］）ともパンデミック中に 20 ng/mL 未満（0.93［0.79-1.09］）とも相関しておらず、また、パンデミック前に 30 ng/mL 未満（OR 1.09［0.93-1.27］）とも、パンデミック中に 30 ng/mL 未満（1.05［0.91-1.23］）とも相関していなかった。傾向スコア解析でも、同様の結果だった。SARS-CoV-2 抗体陽性は、肥満（OR 1.26［1.08-1.46］），大学の学位を持たない（1.40［1.21-1.62］），アジア人（1.46［1.3-1.87］），黒人（2.74［2.25-3.34］），ヒスパニック（2.65［2.15-3.27］），アメリカ系インディアンまたはアラスカ先住民及びハワイ先住民または他の太平洋諸島人（2.01［1.54-2.62］）と相関していて、高血圧（0.82［0.70-0.96］），喫煙（0.60［0.47-0.78］），US 北西部（0.75［0.62-0.92］），西部（0.54［0.44-0.67］）と逆相関していた[1908]。

○2020 年 3 月 4 日～4 月 28 日のボストンの 4 病院に入院した SARS-CoV-2 成人患者 1641 人（平均年齢［SD］62 歳［18］；886 人［54%］が男性；740 人［45%］が白人，497 人［30%］がヒスパニック；276 人［17%］が死亡）を対象とした研究では、赤血球分布幅（red blood cell distribution width：RDW）の上昇（>14.5%）は全年齢での患者の死亡リスクの上昇と相関していた。

	RDW 正常		RBD 上昇		相対リスク
	死亡率	人数	死亡率	人数	
全体	11%	1173	3%	468	2.73
50 歳未満	1%	341	8%	65	5.25
50-59 歳	8%	256	24%	63	2.90
60-69 歳	8%	226	30%	104	3.96
70-79 歳	23%	182	33%	113	1.45
80 歳以上	29%	168	46%	123	1.59

年齢，D ダイマーレベル，リンパ球絶対数，糖尿病や高血圧などの一般的な併存疾患で補正したコックス比例ハザード・モデルでは、RDW は死亡リスクと相関していた（14.5%以下に対して、ハザード比 0.5%RDW 上昇当たり 1.09 で、RDW14.5%を超えると 2.01；p<0.001）。RDW が入院中に増加した患者では、RDW が変化しなかった患者に比較して死亡率が高かった。RDW 正常の患者では死亡率は 6%から 24%へ上昇し、RDW が上昇していた患者では 22%から 40%へ上昇した[1909]。

◎3 月 27 日にフランスの病院の ICU に、RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性の 15 人の

[1908] Li, Y., et al. Assessment of the association of Vitamin D level with SARS-CoV-2 seropositivity among working-age adults. JAMA Netw Open 2021; 4: e2111634. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11634

[1909] Foy, B. H., et al. Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. JAMA Netw Open, 2020; 3: e2022058. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058

COVID-19 確定患者が入室し、そのうち 9 人が人工呼吸器を装着し、1 人は ECMO を装着し、2 人は高用量の酸素投与を受けていた。9 人で CT が行われ、全員で典型的なスリガラス様陰影，網状陰影，浸潤影などが認められた。発症から CT 撮影までの期間の中央値は 7 日（IQR：6-8）。短軸 10 mm のリンパ節腫大は 9 人のうち 6 人（66%）に認められた。特に、数人の患者で、気管分岐部に短軸 30 ㎜に達する大きなリンパ節腫脹を認めた。細菌・真菌の検査も陰性で、全患者で血液疾患、がん，全身疾患は無かった[1910]。

◎2 月 21 日～3 月 18 日にロンバルディア州の 3 病院の救急部で CT を撮影した COVID-19 患者 410 人（288 人が男性，122 人が女性；年齢の中央値 68 歳［IQR：57-78］）を後ろ向きに検討したところ、76 人（19%）の患者に縦郭リンパ節腫脹（短軸＞1 ㎝）を認めた。リンパ節腫大の有無は、性，年齢，がんの既往，入院中の挿管や ICU 入室，入院期間，臨床化学所見，肺実質病変等の CT 所見，疾患進行とは相関を認めなかったが、入院時のリンパ節腫脹は、CT 上のメロンの皮様陰影（crazy paving pattern）を認める患者で、認めない患者に対して有意に多く（31%［33/106］対 14%［43/304］，p<0.001）、また、死亡した患者で、退院した患者に対して有意に多かった（27%［37/136］対 14%［39/274］，P=0.001）[1911]。

［リンパ節腫大の有病率は、文献的推定値の 3 倍で、COVID-19 の“非典型的でない”特徴と考えられる。］

☆2020 年に高強度ケア病室（HICU）に入院した COVID-19 患者 93 人（HICU-20）と 2019 年の HICU に入院した非 COVID-19 患者 101 人（HICU-19）、及び低強度ケア病室（LICU）に入院した COVID-19 患者 52 人（LICU-20）の甲状腺機能を比較したイタリアの研究では、HICU-20 群では 85 人の患者の中で 13 人（15%）が甲状腺中毒症だったが、HICU-19 群では 78 人中 1 人（1%）で（p=0.002）、LICU 群では 41 人中 1 人（2%）だった（p=0.025）。COVID-19 で甲状腺中毒症のあった 14 人では、男が多かった（男 9 人［64%］，女 5 人［36%］；p=0.017）。HICU-20 群では、HICU-19 群と LICU-20 群に比較し TSH（thyroid stimulating hormone）濃度が低かった（p=0.018）。血清非結合・サイロキシン（free T_4）濃度は HICU-20 群で LICU-20 群より高かったが（p=0.016）、HICU-20 群との間では有意差は無かった（p=0.38）。性，年齢は結果に影響していなかった。CRP の中央値は HICU-20 群で HICU-19 群と LICU-20 群に比較して有意に高かった（p=0.0038）。COVID-19 の患者では、血清 CRP の中央値が（血清 TSH や血清 free T4 の濃度の中央値では無い）、死亡した患者で、生き残った患者より、有意に高かった（p=0.0052）。この違いは HICU-19

[1910] Valette, X., et al. Mediastinal lymphadenopathy in patients with severe COVID-19. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1230. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30310-8

[1911] Sardanelli, F., et al. Association of mediastinal lymphadenopathy with COVID-19 prognosis. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1230-1231. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30521-1

では認められず、高い血清 CRP 濃度の患者は全身的 COVID-19 感染を起こしていて、甲状腺も影響を受けたと考えられた[1912]。
［非甲状腺疾患症候群（non-thyroidal illness syndrome）の主要な指標である非結合トリヨードサイロニン（TIT）濃度は全群で差は認めなかった。COVID-19 の相当の割合が、HICU での治療が必要であり、TSH が低いのに甲状腺中毒症を呈しており、SARS-CoV-2 による亜急性甲状腺炎のためだと考えられる。HICU-20 群は HICU-19 群と比較して自己免疫性と非自己免疫性甲状腺疾患の両方について事前の罹患が少なく、これらの病態は COVID-19 の罹患や重症度のリスク因子とは考えられなかった。HICU を要する COVID-19 で亜急性甲状腺炎を起こしている患者では、旧来の亜急性甲状腺炎との比較において、血清 free T_4 は上昇しておらず、血清 TSH 濃度は抑制されていなかった。また、頸の痛みもなく、白血球増多も無かったが、COVID-19 感染症で認められているリンパ球減少が認められた。事前の甲状腺疾患の罹患が認められていた HICU-19 群の 23 人，LICU-20 群の 11 人，HICU 群の 8 人は解析から除かれている。］

◎甲状腺機能低下症または亢進症は、COVID-19 の重症な経過のリスクが上昇する可能性がある。第 1 に、宿主の細胞への侵入の際の受容体である ACE2 の組織における分布は、甲状腺ホルモンの血清中濃度に影響を受けるからである。第 2 に、甲状腺機能低下症または亢進症の患者は心血管系疾患または精神疾患の場合が多く、双方が重症 COVID-19 で報告されている。第 3 に、感染し易さと感染の経過は、甲状腺機能障害により悪い影響があると考えられるからである。デンマークの研究者は、2020 年 2 月 27 日～9 月 30 日にデンマークで SARS-CoV-2 検査陰性だった 2,400,609 人と陽性だった 28,078 人の全員について、人口ベースの症例対照研究を行った。レボサイロキシン（levothyroxine）を使用している患者を甲状腺機能低下症、抗甲状腺薬を使用している患者を甲状腺機能亢進症と定義した。交絡因子は適合（症例と対照の比率 1：10；性，年齢，検査の週を適合）と多変量回帰分析を用いて対応した。また、2020 年 2 月 27 日～8 月 31 日に検査で SARS-CoV-2 陽性だった 16,502 人の患者だけが対象としてコホート研究を行った。症例対照研究では、SARS-CoV-2 検査陽性だった 28,078 人のうち 809 人（2.9%）と 280,077 人の SARS-CoV-2 検査陰性の 7994 人（2.9%）がレボサイロキシンを使用していて、一方、SARS-CoV-2 検査陽性患者のうち 91 人（0.3%）と SARS-CoV-2 検査陰性患者の 936 人（0.3%）が抗甲状腺薬を使用していた。甲状腺機能低下症（補正オッズ比［OR］1.03［95%CI：0.95-1.1］）または甲状腺機能亢進症（補正 OR 1.03［0.82-1.28］）で治療されている患者では SARS-CoV-2 感染のリスクは上昇していなかった。コホート研究の対象となった 16,502 人では、572 人（3.5%）がレボサイロキシンを、75 人（0.5%）が抗甲状腺薬を使用していた。生の解析では、レボサイロキシンを使用していない患者と比較して、レボサイロキシンの使用は死亡（RR 2.39

[1912] Muller, L., et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 739-741. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30266-7

［95%CI：1.80-3.19］），入院（2.15［1.84-2.50］），ICU 入室（1.88［1.23-2.87］），人工呼吸（1.75［1.06-2.87］），透析（3.24［1.63-6.44］）の上昇したリスクと相関していた。傾向スコア加重後、これらの相関は減衰し、入院（1.19［1.02-1.40］）と透析（2.23［1.06-4.69］）のリスクだけが有意だった。抗甲状腺薬の使用と SARS-CoV-2 感染の悪い結果の間には、傾向スコア加重後に、相関は認められなかった。60 日まで経過観察を延長した場合、他の検査戦略を考慮した場合、または、レボサイロキシンまたは抗甲状腺薬を 1 度でも使用したことのある患者も含めた場合、等においても、抗甲状腺薬の使用者については主要解析と結果は同様だった。甲状腺機能低下症で治療されていた患者については、追補的解析では、主要解析で認められていた入院と透析の上昇したリスクは認められなかった。

［SARS-CoV-2 検査陽性となるリスクは、甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症で治療されていた患者と対照群との間で差は認められなかった。同様に、甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症で治療されていた患者は、交絡因子補正後、入院や死亡などの SARS-CoV-2 の悪い結果の上昇したリスクは無かった。

甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症で治療されていた患者は、薬剤投与により、甲状腺機能が正常化し、または機能障害が僅かだった可能性がある。］

○2 つの公的データベースより、諸臓器における RNA シークエンス・データを集め、単一細胞転写産物データを独自に作成し、ACE2 の発現を検討したところ、ACE2 は、口腔上皮で発現していて、特に舌の上皮で豊富だった [1913]。

◎味覚消失，口腔乾燥，及び潰瘍，粘膜疹，斑などの粘膜病変などの感染の兆候があるにもかかわらず、COVID-19 の口腔の病態は少ししか分かっていない。メリーランド大学では、ヒトの小唾液腺（n=5）と歯肉（n=4）（9 検体，13,824 細胞）の 2 つの単一細胞 RNA シークエンスのデータセットを生成・解析して、50 の細胞クラスターを同定した。統合された細胞の正規化とアノテーションを用い、唾液腺と歯肉の間で 34 の固有の細胞サブ集団を分類した。*ACE2* や *TMPRESS* メンバーなどの SARS-CoV-2 ウイルス侵入因子は、唾液腺と粘膜の上皮に広く豊富に認められた。25 の唾液腺剖検検体と 18 人の粘膜検体を用いて、直交 RNA 及びタンパク発現評価を行い、唾液腺と粘膜における SARS-CoV-2 感染を確認した。SARS-CoV-2 が感染した人には、*ACE2* と *TMPRESS* の発現を示している上皮細胞があり、SARS-CoV-2 感染を支えていた。無症候性の人（n=8）からの無細胞及び細胞の在る唾液の一部は、ex vivo で SARS-CoV-2 を伝播し、SARS-CoV-2 の存在が明らかになった。39 人の外来患者における対にした鼻腔咽頭検体と唾液検体では、異なるウイルス排出動態が認められ、唾液のウイルス量は味覚障害を含む COVID-19 の症状に相関していた。回復すると、この無症候となったコホートでは、持続する抗 SARS-CoV-2 唾液 IgG 抗体を認め

[1913] Xu, H., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci 2020; 12: 8. https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x

た[1914]。
［口腔は SARS-CoV-2 感染の重要な部位であり、唾液は SARS-CoV-2 伝播の可能性のあるルートであると考えられた。］

○ボストンの特に既往歴の無い 38 歳男性が、倦怠感と筋痛、熱のために受診したが、遠位より近位が重篤な全身性の筋力低下を認め、歩行や肩の外転が出来ず、重力に抗して股関節を曲げることが出来なかった。患者には両側肺底部の浸潤が認められ、RT-PCR で SARS-CoV-2 陽性だった。CK 29,800 U/L（基準値 39-308），高感度トロポニン T 3157 ng/L（0-14），CRP 55 mg/L（<10）で、ミオグロビン尿症は認めなかった。三角筋の生検では少しの血管ながら軽度の血管周囲炎を認めたが、壊死性または再生性の繊維や筋束周囲の萎縮は認めなかった。免疫組織化学的解析では筋鞘と筋形質における MHC クラス I 抗原の異常な発現と筋繊維と毛細血管におけるミクソウイルス抵抗タンパク A の異常な存在を認めたが、筋肉内に SARS-CoV-2 は検出しなかった。患者はレムデシビル，メチルゾロンと経口プレドニンで治療され、発症後 14 日で退院したが、歩くことができ、CK レベルは 5130 U/L だった。ミクソウイルス抵抗タンパク A は、I 型インターフェロンで誘導されるタンパクで、SARS-CoV-2 を含むウイルス感染で発現する。このタンパクの筋繊維にと毛細血管における蓄積は皮膚筋炎の早期の徴候であり、特徴的な筋束周囲の萎縮の前に起こる。患者には皮膚筋炎の症状や所見が無く、SARS-CoV-2 と独立に皮膚筋炎だったとは考え難い。組織における I 型インターフェロンの発現は内皮細胞や筋，肺に毒性のある他のタンパクを上方制御する。筋生検の所見からは、この患者の SARS-CoV-2 筋症も I 型インターフェロン症によるものと考えられた[1915]。

☆米国の研究では、タバコの煙が齧歯類とヒトで、容量依存的に ACE2 の発現を亢進させた。単一細胞シークエンス・データを用いた検討では、ACE2 の呼吸器分泌細胞サブセットにおける発現が認められた。慢性的なタバコの煙への暴露は、この細胞数の増大を引き起こし、付随的に ACE2 の発現が増加した。喫煙者の呼吸器上皮における ACE2 発現は、非喫煙者に比べ、上気道・下気道を問わず、有意に高かった。また、ACE2 の発現は、喫煙の量と長さの積が大きい程高かった。特に、喫煙は ACE2 陽性の細胞数を増加させるとともに、ACE2 陽性の細胞の中での ACE2 発現を増加した。反対に、煙を止めると、これら分泌細胞の数は低下し、ACE2 レベルも低下した。喫煙を止めた人の気管支上皮における ACE2 の発現は、現在も喫煙している人に比べ、有意に低かった。ACE2 の発現は、炎症性のシグナルに応答し、ウイルスの感染やインターフェロン治療によって亢進した[1916]。

[1914] Huang, N., et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. Nat Med 2021; 27: 892-903. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01296-8
[1915] Manzano, G. S., et al. Covid-19-associated myopathy caused by Type I interferonopathy. N Engl J Med 2020; 383: 2389-2390. https://doi.org/10.1056/nejmc2031085
[1916] Smith, J. C., et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression

［喫煙者が SARS-CoV-2 に罹り易い理由の一部を説明している。ACE2 は肺細胞におけるインターフェロンによって刺激される遺伝子（interferon-stimulated gene）であり、SARS-CoV-2 感染が ACE レベルを増やして感染を拡大させるという正のフィードバックの可能性がある。］

◎イングランドにおいて学習障害と COVID-19 による入院と死亡のリスクの間の相関を調べた研究では、イングランドの一般家庭医のデータに登録された 1700 万人以上の患者のデータを用いた。成人（16～105 歳）と子供（<16 歳）の 2 つのコホートを対象としていて、第 1 波は 2020 年 3 月 1 日の時点で登録されていて、8 月 31 日まで経過観察され、第 2 波は 2020 年 9 月 1 日に登録され、2021 年 2 月 8 日まで経過観察された。主たる研究群は一般実践学習障害の人から成り、サブグループには、深刻なまたは重症の学習障害のある人と定義された。ダウン症の人と脳麻痺の人（彼らが学習障害があるか否かにかかわらず）は同定された。第 1 波では、16 歳以上の 14,312,023 人が対象となり、90,307 人（0.63%）が学習障害登録されていた。登録されている成人のうち 538 人（0.6%）の COVID-19 関連の入院があり、222 人（0.25%）の COVID-19 関連死と 602（0.7%）の COVID-19 非関連死があった。登録されていない成人では、29,781 人（0.2%）の COVID-19 入院があり、13,737（0.1%）の COVID-19 関連死と 69,837（0.5%）の非 COVID-19 死亡があった。第 1 波の学習障害登録されている成人のハザード比（年齢, 性, 民族, 地理的位置で補正）は、COVID-19 関連の入院について 5.3（95%CI：4.9-5.8），COVID-19 関連死について 8.2（7.2-9.4）だった。第 2 波は同様の推計だった。相関は、深刻なまたは重症の学習障害のある人と定義された人と施設でケアされている人でより強かった。両波について、ダウン症と脳麻痺は、COVID-19 関連の入院と COVID-19 関連死について増加したハザードと相関し、ダウン症の程度がより大きかった。非 COVID-19 死亡についてのハザード比も、より弱い相関ではあるが、同様のパターンだった。同様の相対リスクの上昇が小児でも認められたが、COVID-19 関連の死亡と入院は稀で、小児での低い事象の率を反映していた[1917]。
［学習障害を持つ人では、CIVID-19 でない原因による死亡の上昇したリスクに加えて、その上に、COVID-19 関連入院と COVID-19 による死亡の著しく上昇したリスクがある。］

◎米国の 8 州（カリフォルニア，コネチカット，フロリダ，イリノイ，メリーランド，マサチューセッツ，ニュー・ジャージー，ペンシルバニア）の 4254 の療養施設（nursing homes：NHs）について 2020 年 1 月 1 日～6 月 30 日に施設内で発生した COVID-19 症例と評価（rating）との関係を調べた研究では、4254（100%）全てが健康査察（health inspection）

---

of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. Dev Cell 2020; 53: 514-529.E3. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012

[1917] EWilliamson, E. J., et al. Risk of covid-19 hospital admission and death for people with learning disability: population based cohort study using the OpenSAFELY platform. BMJ 2021; 374: n1592. https://doi.org/10.1136/bmj.n1592

の、4241（99.7%）が品質測定（quality measures）の、4225（99.3%）が介護スタッフ配置（nurse staffing）の領域で星評価（star rating）だった。それぞれの領域で、1451（34.1%）が健康査察について、974（70.1%）が品質測定について、1517（35.9%）が介護スタッフ配置について高業績と考えられた。高業績の NHs は、それぞれの領域において、低業績の施設と比較して、30 例以上の COVID-19 症例が発生する割合が少なかった（健康査察 348［24.0%］対 948［33.8%］; 品質測定 897［30.2%］対 397［31.3%］; 介護スタッフ配置 382［25.2%］対 907［33.5%］）。好業績の NHs は、認証病床数の中央値が少なかった。補正後、介護スタッフ配置で高い評価の NHs は、低業績 NHs と比較して、11-30 例，10 例以下に対する、30 例以上の COVID-19 症例が発生する割合が少なかった（オッズ比 0.82［95%CI：0.70-0.95］，p=0.01）。高業績の NHs と低業績の NHs の間で、健康査察または品質測定領域では、COVID-19 症例に関する有意な相関は認められなかった [1918]。

○2020 年 4 月 19 日～6 月 27 日にボストンの 4 つの病院で分娩を行った 2968 人の妊婦（入院時に全例で鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を実施。5 人は SARS-CoV-2 の検査を行っておらず除外）に関して、SARS-CoV-2 感染率と本人の受診（in-person visit）回数との相関を調べた研究では、111 人（3.7%［95%CI：3.15%-4.5%］）が陽性だった。これら 111 人のうち、45 人は出産前に SARS-CoV-2 陽性となり、66 人は陣痛と出産のための入院時に陽性だった。マサチューセッツ州外の居住者（2.2%）とマッチングに必要なデータを失った人（0.8%）を除く、その上で、93 人の SARS-CoV-2 陽性症例と 372 人の対照者を比較した。本人の受診回数の平均は、症例で 3.1（SD 2.2；範囲 0-10）、対照者で 3.3（2.3；0-16）だった。本人の受診回数と SARS-CoV-2 感染の相関は、受診毎にオッズ比 0.93（95%CI：0.80-1.08）だった。感度分析でも同様の結果だった [1919]。

○アルゼンチンの SARS-CoV-2 陽性患者（403 人）と陰性患者（50 人）の症例対照研究では、宿主細胞の受容体と抗ウイルス・タンパクの遺伝子発現を調べることにより、感染への応答を解析した。CODVID-19 の既報のリスク因子と関連した発現解析も行われた。SARS-CoV-2 症例では、陰性症例と比較して、*ACE2* が高く、*TMPRSS2*，*BSG/CD147*，*CTSB* 発現が低かった。*MX1* と *MX2* は COVID-19 患者で高かった。患者の年齢が上がると *MX1* と *MX2* が下がる傾向が認められた。主要コンポーネント解析では、*ACE2*，*MX1*，*MX2*，*BCG/CD147* の発現は非 COVID-19 と COVID-19 患者を区別することが出来た。多変量回

[1918] Figueroa, J. F., et al. Association of nursing home ratings on health inspections, quality of care, and nursing staffing with COVID-19 cases. JAMA 2020; 324: 1103-1105. https://doi.org/10.1001/jama.2020.14709

[1919] Reale, S. C., et al. Association between number of in-person health care visits and SARS-CoV-2 infection in obstetrical patients. JAMA 2020; 324: 1210-1212. https://doi.org/10.1001/jama.2020.15242

帰分析では、*MX1* の発現は、ウイルス量の増加 1 ユニット毎に有意に増加した [1920]。
［*MX1* は SARS-CoV-2 感染の重要な反応因子である。*MX1* は FDA で承認された医薬品であるヘミンによって誘導することが出来る。］

〇誕生日は、COVID-19 拡散における小さな社会的集合の役割の可能性を経験的に定量化する機会になる。世帯内において誕生日後に COVID-19 の割合が増えるか否かを調べ、小規模な社会的な集合と SARS-CoV-2 伝播の間の関係を調べた米国の領域横断的研究では、2020 年 1 月 1 日～11 月 8 日の私的保険に加入している 290 万の米国の世帯からの国家全体のデータを用い、前の 2 週間に誕生日があったか無かったかで世帯間の COVID-19 感染を比較し、その週のカウンティ・レベルでの COVID-19 の発生率によって階層化し、世帯規模と週とカウンティの両方に特異的な差異で補正した。また、誕生日に関係する感染率が、誕生日のタイプ（子供 vs 成人の誕生日，または 50 歳の誕生日のようなマイルストーンの誕生日），カウンティ・レベルの各週の土曜日の降雨量（集合を室内にする可能性），カウンティの政治的傾向，州の外出自粛政策によって、どのように異なるかを比較した。研究対象の 290 万世帯のうち、COVID-19 の発生率が最も高い 10 分位のカウンティでは、前の 2 週間に誕生日があった世帯では、前の 2 週間に誕生日が無かった世帯と比較して、10,000 人当たり 8.6（95%CI：6.6-10.7）多い診断数で、カウンティ・レベルの診断率である 10,000 人当たり 27.8 を超えて 31%の相対的増加であったが、一方、5 番目の 10 分位（10 分位はしたから数える）では、10,000 人当たり 0.9（95%CI：0.6-1.3）多い診断数だった（相互作用について $p<0.001$）。10 番目の 10 分位の世帯は、子供の誕生日後 10,000 人当たり 15.8（95%CI：11.7-19.9）の COVID-19 の診断の増加があったのに対し、成人の誕生日のあった世帯では 10,000 人当たり 5.8 の増加（95%CI：3.7-7.9）だった（相互作用の検定で $p<0.001$）。マイルストーンの誕生日，カンティの政治的傾向，降雨量，外出自粛政策で違いは認められなかった [1921]。
［社会的な集合とお祝いに相当すると考えられる誕生日は、高い COVID-19 発生率のカウンティにおいて、世帯内での COVID-19 の診断の増加と相関していた。］

☆性は、COVID-19 の社会的，経済的，健康影響の顕著な因子として顕れている。しかし、多くの既存の研究は、その健康への直接の影響に集中している。米国の研究者は、COVID-19 の性の不均衡への間接的な影響を世界的に調べた。ワクチンの躊躇と接種率，医療サービス，経済的及び職場関連の懸念，教育，家庭と市中における安全に関連した指標についての情報に関する公的に利用可能なデータベースをレビューした。混合効果回帰法，ガウス過

[1920] Bizzotto, J., et al. SARS-CoV-2 infection boosts *MX1* antiviral effector in COVID-19 patients. iScience 2020; 23: 101585. https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101585
[1921] Whaley, C. M., et al. Assessing the association between social gatherings and COVID-19 risk using birthdays. JAMA Intern Med 2020; 181: 1090-1099. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2915

程回帰法，ブースト処理を用いて、全データ源を統合した。基底的データとモデル過程の不確定性を考慮した。その後混合効果ロジスティック回帰を用いて、性不均衡を世界的に、また地域によって調べた。2020 年 3 月～2021 年 9 月に、女性（2021 年 9 月までに 26.0%［95%CI : 23.8-28.8］）は男性（2021 年 9 月までに 20.4%［18.2-22.9］）より失業を報告し易く、他人のケアのために仕事を止め易かった（女性の男性に対する割合 2020 年 3 月まで 1.8，2021 年 9 月まで 2.4）。女性と少女は、男性と少年よりも、1.21 倍（1.20-1.21）閉校以外の理由で学校からの脱落を報告し易かった。また、女性は、男性よりも、1.23 倍（1.22-1.23）性に基づく暴力がパンデミックの間に増えたと報告し易かった。2021 年 9 月までに、女性と男性は、ワクチンの躊躇または接種において、有意な差異は無かった [1922]。
［研究で同定された多くの有意な性の不均衡は、女性と男性の間に事前に存在した広く拡がった不均衡のレベルが、COVID-19 パンデミックの間に強化されたことを示していた。］

☆

[1922] Flor, L. S., et al. Quantifying the effects of the COVID-19 pandemic on gender equality on health, social, and economic indicators: a comprehensive review of data from March, 2020, to September, 2021. Lancet 2022; 399: 2381-2397. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00008-3

Ⅶ. COVID-19 流行期の受療抑制，過年度との比較，超過死亡等

（1）循環器疾患

◎イタリア北部の 15 病院の後ろ向き研究では、COVID-19 患者が最初に認められた 2020 年 2 月 20 日から 3 月 31 日までに急性冠血管症候群（ACS）で入院した患者数を、対照期間とした 2019 年 2 月 20 日～3 月 31 日、及び 2020 年 1 月 1 日～2 月 19 日と比較した研究では、研究対象期間の平均の入院は 13.3／日であったのに対し、対照期間の入院は、それぞれ 18.0／日（発生率比 0.74［95%CI：0.66-0.82］p<0.001），18.9／日（発生率比 0.70［95%CI：0.63-0.78］p<0.001）で、顕著に減っていた [1923]。

☆ロンバルディア州の 2020 年 2 月 20 日から 3 月 31 日までの院外心停止を、対照期間とした前年 2019 年 2 月 20 日～4 月 1 日（閏年の関係）と比較した研究では、研究期間では 362 例の院外心停止が認められたのに対し、対照期間では 229 例で、58%増加していた。症例の性別・年齢は同様であった。研究期間では対照期間と比較して、医療上の理由による院外心停止は 6.5%増え、自宅での院外心停止は 7.3%増え、孤独死は 11.3%増えた。救急医療外来に到着するまでの期間は中央値で 3 分延び、近傍の人から心肺蘇生を受ける割合は 15.6%減った。救急医療サービスによって心肺蘇生を受けた患者の中での院外心停止の割合は、14.9%増えた。研究期間における院外心停止の累積数は、COVID-19 患者の累積数と強く相関した（p<0.001）[1924]。

☆ニューヨークにおける 2020 年 3 月 1 日～4 月 25 日の院外心停止患者を 2019 年 3 月 1 日～4 月 25 日と比較した住民横断調査では、解析対象となった 5325 人（2935 人が男性［56.2%］，平均年齢［SD］71 歳［18］）のうち、3989 人は COVID-19 流行期，1336 人が比較対照だった。非外傷性の院外心停止で 2020 年に救急蘇生を行った率は、2019 年の 3 倍だった（47.5/100,000 対 15.9/100,1000）。2020 年に院外心停止となった患者は、より高齢で（平均年齢［SD］72 歳［18］対 68 歳［19］）、白人が少なく（20.4%［622/2992］対 32.9%［382/1161］）、より高血圧が多く（53.5%［2134/3989］対 45.7%［611/1336］）、より糖尿病が多く（35.7%［1424/3989］対 26.0%［348/1336］）、身体制限のある割合がより多かった（56.6%［2259/3989］対 47.5%［634/1336］）。2019 年と比較し、COVID-19 流行期では、心静止（asystole）の可能性が高く（オッズ比 3.50［95%CI：2.53-4.84］，p<0.001）、無脈性電気活動の可能性も高かった（オッズ比 1.99［95%CI：1.31-3.02］，p＝0.001）。2019 年に比べて、COVID-19 流行期は、自発循環への復帰（ROSC）（18.2%［727/3989］対 34.7%［463/1336］）と、ROSC の維持（10.6%

[1923] Filippo, O. D., et al. Reduced rate of hospital admission for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med 2020; 383: 88-89. https://doi.org/10.1056/nejmc2009166

[1924] Baldi, E., et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med 2020; 383: 496-498. https://doi.org/10.1056/nejmc2010418

［423/3989］対 25.2%［337/1336］）が実質的に減少しており、死亡率は 90%を超えていた。これらの相関は、可能性のある交絡因子の補正後も変わらなかった（ROSC のオッズ比 0.59［95%CI：0.50-0.70］，p<0.001；ROSC の維持のオッズ比 0.53［95%CI：0.43-0.64］，p<0.001）[1925]。

◎パリにおける COVID-19 流行期（2020 年 3 月 16 日～4 月 26 日）の 521 例の非外傷性院外心停止（out-of hospital cardiac arrest：OHCA）521 例を非流行期（2012 年～2019 年の第 12～17 週）の全 3052 例の平均と比較した住民ベースの観察研究では、週当たりの最大の OHCA は 100 万人当たり 13.42（95%CI：12.77-14.07）から 26.64（25.72-27.53）に増加していた（p<0.0001）。流行期の最終週に正常に回復した。流行期と非流行期で患者は人口統計学的には実質的に変化していなかったが（平均年齢 69.7 歳［SD 17］対 68.5［18］；334 人［64.4%］対 1826 人［59.9%］の男性）、家における OHCA の割合が高く（460［90.2%］対 2336［76.8%］，p<0.0001）、側に居た人の心肺蘇生（239［47.8%］対 1165[63.9%]，p<0.0001）と除細動（46［9.2%］対 472［19.1%］，p<0.0001）が少なく、介入までの時間が長かった（中央値 10.4 分［IQR：8.4-13.8］対 9.4［7.9-12.6］，p<0.0001）。OHCA となって生きて入院した患者の割合は流行期には 22.8%から 12.8%に低下した（p<0.0001）。可能性のある交絡因子を補正後、流行期は入院時における低い生存率と有意に相関した（オッズ比 0.36［95%CI：0.24-0.52］，p<0.0001）。確認された、または疑われた COVID-19 感染は、流行期の OHCA 増加の約 3 分の 1 を説明した [1926]。
［封鎖や流行への医療ケア・サービスの調整と関連した間接的な影響もあると考えられる。これらの要因も、死亡率や公衆衛生戦略を考える場合には考慮に入れる必要がある。］

☆英国の研究者は、イングランドにおける 2019 年 1 月 1 日～2020 年 5 月 24 日の急性冠動脈症候群による入院データを調査し、ST 上昇を伴う心筋梗塞（ST-elevation myocardial infarction：STEMI），ST 上昇を伴わない心筋梗塞（non-STENI：NSTEMI），不知のタイプの心筋梗塞，他の冠動脈疾患（非定型狭心症を含む）に分類し、入院中の血管再開通方策（冠動脈造影，経皮的冠動脈形成術［PCI］，冠動脈バイパス手術など）を同定した。急性冠動脈症候群は 2020 年 2 月中旬から減少し、ベースラインの割合である週 3017 入院から、2020 年 3 月末には週 1813 入院となり、40%（95%CI：37-43）減少した。この減少は、部分的に 2020 年の 4 月～5 月は反転し、例えば、2020

[1925] Lai, P. H., et al. Characteristics associated with out-of-hospital cardiac arrests and resuscitations during the novel coronavirus disease 2019 pandemic in New York City. JAMA Cardiol 2020; 5: 1154-1163. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2488
[1926] Marijon, E., et al. Out-of hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. Lancet Public Health 2020; 5: E437-E443. https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30117-1

年 5 月の最終週は週 2522 入院で、ベースラインから 16%（13-20）の減少だった。入院が減少している間、STEMI と NSTEMI の両者を含む全タイプの急性冠動脈症候群の入院数が減少したが、相対的・絶対的減少は、NSTEMI の方が大きく、2019 年は週 1267 入院だったが、2020 年 3 月末は週 733 入院で、42%（38-46）の減少だった。平行して、STEMI と NSTEMI の両者において PCI 数も減少し、STEMI で、2019 年の週 438 PCI から 2020 年 3 月末の週 346 PCI へ 21%（12-29）の減少、NSTEMI で 2019 年の週 383 PCI から 2020 年 3 月末の週 240 PCI へ 37%（29-45）の減少だった。急性冠動脈症候群の患者の入院期間の中央値は、2019 年の 4 日（IQR：2-9）から 2020 年 3 月末の 3 日（1-5）に短縮した [1927]。
［入院数の低下は院外死と心筋梗塞の長期の合併症を増加させ、急性冠動脈症候群の患者の 2 次予防療法を提供する機会を喪失したと考えられる。急性冠動脈症候群の患者管理に対する COVID-19 の影響の全体を、これらの解析をアップデートすることにより、審査する必要がある。］

○イギリスの或る地域の救急隊が、2018 年 1 月 10 日～2020 年 4 月 19 日までに ST 上昇を伴う心筋梗塞（STEMI）と脳血管障害のために出動した週毎の回数を調査したところ、都市閉鎖に関し、平均出動回数の前年同時期と比較した変化は、STEMI で-9.1（95%CI：-21.8-3.6，p=0.17）、脳血管障害で-21.7（-47.6-4.2，p-0.11）で、都市閉鎖による出動の中断が起こったという根拠は僅かだった [1928]。

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

[1927] Mafham, M. M., et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndrome in England. Lancet 2020; 396: 381-389. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31356-8
[1928] Holmes, J. L., et al. Emergency ambulance service for heart attack and stroke during UK's COVID-19 lockdown. Lancet 2020; 395: E93-E94. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31031-x

AMI の O/E 死亡率比に統計学的な差は認められなかったが（1.23［0.98-1.47］）、STEMI の O/E 死亡率比の上昇が顕著で（2.40［1.65-3.16］）、リスク補正後も同様だった（1.52［1.02-2.26］）[1929]。
［COVID-19 早期と後期では、AMI の入院割合に重要な変化が認められ、結果も悪くなっていた。］

◎フランスにおいて、発症後 48 時間以内に ST 上昇を伴う心筋梗塞（STEMI）と ST 上昇を伴わない心筋梗塞（NSTEMI）の全患者のデータを収集する登録研究に参加している 21 施設のデータを用いた研究では、封鎖開始前の 4 週間と封鎖後の 4 週間の、8 週間にわたって週当たりの入院数を解析した。2020 年 2 月 17 日～4 月 12 日に、1167 人の患者が急性心筋梗塞（583 人が STEMI，584 人が NSTEMI）で 48 時間以内に連続して入院した。急性心筋梗塞による入院数は封鎖が行われた前と後の期間の間で減少し、封鎖前の 686 から封鎖後の 481 となった（30%の減少；発生率 0.69［95%CI：0.51-0.70］）。封鎖実施後に、STEMI のための入院は 331 から 252 に減少し（24%；0.72［0.62-0.85］）、NSTEMI は 335 から 229 に減少した（35%；0.64［0.55-0.76］）。性，リスク因子，COVID-19 のための入院の地域的な発生率にかかわり無く、同様の傾向だった [1930]。

☆2020 年 3 月 15 日～4 月 3 日にミシガン州の或る病院に入院した 1309 人の COVID-19 患者の中で、60 人（4.6%）が院内心停止（IHCA）を起こし、心肺蘇生（CPR）を受けた。6 人は CRP の記載が無かったため除外され、研究対象は 54 人になった。初期波形は 52 人（96.3%）が除細動非適応で、44 人（81.5%）は脈拍を欠く電気活動で、8 人（14.8%）は無収縮だった。2 人（3.7%）が心拍を欠く心室性頻脈で、心室細動は無かった。29 人（53.7%）で自発循環に戻った（ROSC）。ROSC となるまでの時間の中央値は 8 分（IQR：4-10）だった。ROSC となった 29 人の患者のうち 15 人（51.7%）は彼等の code status を DNR に変え、14 人（48.3%）は再度 code し、更に CPR を受け、死亡した。入院から心停止までの期間の中央値は 8 日（IQR：4-12）で、全体で CPR の持続時間の中央値は 10 分（7-20）だった。生存退院した患者は、54 人中 0（95%CI：0-6.6）だった。年齢の中央値は 61.5 歳で、多くの患者はアフリカ系米国人だった。多くの患者が肥満，高血圧または糖尿病だった。心停止時、43 人の患者（79%）は人工呼吸を、18 人（33%）は腎代替療法を、25 人（46.3%）は昇圧補助剤投与を受けていた [1931]。

[1929] Gluckman, T. J., et al. Case rates, treatment approaches, and outcomes in acute myocardial infarction during the coronavirus disease 2019 pandemic. JAMA Cardiol 2020; 5: 1419-1424. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3629
[1930] Mesnier, J., et al. Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after lockdown according to regional prevalence of COVID-19 and patient profile in France: a registry study. Lancet Public Health 2020; 5: e536-e542. https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30188-2
[1931] Thapa, S. B., et al. Clinical outcomes of in-hospital cardiac arrest in COVID-19. JAMA Inten Med 2020; 181: 279-281. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4796

［COVID-19 流行前は IHCA の患者の 25%は生存退院し、その 11%が除細動非適用だと報告されていた。］

◎カリフォルニア北部の 43,017,810 人の患者のデータを用いた研究では、2020 年 1 月 1 日～3 月 3 日に心筋梗塞により入院したのは 1,051 人（4.1/10 万/週）だったが、4 月 8 日～4 月 14 日では 61 人（2.1/10 万/週）で、52%（95%CI:0.40-0.68，p<0.001）に減っていた。減少は、ST 上昇を伴わない心筋梗塞（NSTEMI）でも（0.51［95%CI：0.38-0.68］）、ST 上昇を伴う心筋梗塞（STEMI）でも（0.60［0.33-1.08］）同様だった。COVID-19 流行中の発生率を流行前と比較した場合の減少は、2020 年の COVID-19 流行期を 2019 年の同時期と比較した場合にも同様に認められた。COVID-19 がカリフォルニア北部で初めて報告された 3 月 4 日から 4 月 15 日までに急性心筋梗塞で入院した患者では、冠動脈疾患，急性心筋梗塞，経皮的冠動脈治療の既往のある割合が、COVID-19 の流行前と比較して低下していた。しかし、COVID-19 流行期に入院した患者の人口構成，入院時のバイタル・サイン，受診時やピークのトロポニン I の値，合併症の状況は、2020 年の COVID-19 流行前や 2019 年の 1 月 1 日～4 月 15 日までに入院した患者と、同様であった [1932]。

◎2019 年 7 月 1 日～2020 年 4 月 27 日に、米国の 856 の病院において、脳の虚血性疾患の鑑別診断や治療法選択に用いる或る脳画像データベースを使用した 23,157 人の患者データを解析した研究では、2020 年 3 月 26 日～4 月 8 日の COVID-19 前期流行期 14 日間におけるデータベースの使用頻度は、2020 年 2 月 1 日～2 月 29 日の流行前の 29 日と比較し、39%減少した（1.18 対 0.72 患者/日/病院）。この減少は全ての年齢，性，脳虚血の重症度にわたって生じていて、COVID-19 のリスクの低いと考えられる非高齢層の脳虚血の評価数も減っていた。また、ほとんどの州で、病院規模にかかわらず生じていて、COVID-19 の地域的罹患数が主たる原因とは考えられなかった [1933]。

☆北カリフォルニアの 450 万人以上に包括的ケアを提供している 21 の医療センターと 255 の診療所による大規模統合的医療システムである KPNC（成員の年齢，性，人種と民族，社会経済的状態は、地域的及び州全体を高度に代表している）のデータを用い、米国における COVID-19 の 3 つの急増期（2020 年の春 8～15 週，夏 23～30 週，冬 42～52 週）における急性心筋梗塞（AMI）による入院と、救急医療を求める患者の意思で測定した虚血性脳疾患疑いの変化を評価した研究では、2019 年 1 月 22 日～2021 年 1 月 18 日に KPNC の施

[1932] Solomon, M. D., et al. The Covid-19 pandemic and incidence of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2020; 383: 691-693. https://doi.org/10.1056/nejmc2015630

[1933] Kansagra, A. P., et al. Collateral effect of COVID-19 on stroke evaluation in the United States. N Engl J Med 2020; 343: 400-401. https://doi.org/10.1056/nejmc2014816

設を受診した成人会員の AMI での入院または急性虚血性脳疾患疑い（“卒中アラート”）の週当たりの発生率を調べた。2020 年 1 月 21 日～2021 年 1 月 18 日の 183,928,759 人週の中で、COVID-19 の急増の間、週当たりの AMI 入院率は 41%（100,000 人週当たりの発生率 1.66［95%CI：1.29-2.14］対 2.82［2.32-3.44］，第 11 週について 2020 年対 2019 年 p=0.001）まで低下したが（8～15 週について発生率比［IRR］0.66［95%CI：0.59-0.74］，p<0.01）、16 週～19 週には 2019 年の割合に戻った（0.87［0.75-1.01］，p=0.07）。同様に、卒中アラートの春の急増期中に低下したが（IRR 0.72［95%CI：0.65-0.79］，p<0.001）、16～19 週には戻った（IRR 0,89［0.78-1.02］，p=0.10）。COVID-19 入院の大きな増加にもかかわらず、夏の COVID-19 の急増期（IRR 0.99［95%CI：0.89-1.10］，p=0.65）または冬の急増期（IRR 0.94［0.86-1.03］，p=0.20）の間は AMI の有意な減少は認められなかった。卒中アラートの統計学的に有意な減少が夏の COVID-19 の急増期の間に認められたが（IRR 0.87［95%CI：0.79-0.96］，p=0.006）、冬の急増期の間には卒中アラートの低下は認められなかった（IRR 1.08［0.99-1.17］，p=0.07）[1934]。

（２）がん診療

◎2020 年第 1 週（1 月 1 日～4 日）～第 11 週（3 月 8 日～14 日）までに SWOG がん研究ネットワーク（NIH 支援のネットワーク）に登録された患者数は、週 125-150 で、平均（SD）137.0（9.6）だった。第 12 週（3 月 15 日～21 日）には 109 に減少し、同時に COVID-19 症例数が 2918 から 25698 へと 7 日間で 10 倍になった。第 13 週（3 月 22 日～28 日）から観察終了時までは週 74 人を超えなった（平均［SD］66.0［7.0］）で、COVID-19 患者数は 100 万人近くになった。合計で 1870 人の患者が登録された（1,431［76.5%］は第 1 週～第 12 週，439 人［23.5%］は第 13 週～第 17 週）。性，人種，民族によって登録減のパターンに違いは無かった。女性は、第 12 週～第 17 週にやや登録が少なくなっていた（オッズ比 0.77［95%CI：0.61-0.99］，p=0.04）。がん抑制やがん予防の臨床試験への登録は、治療の臨床試験よりも大きく減少しており（0.38［0.29-0.50］，p<0.01）、個々の患者に、より有益な治療法を提供する重要性が反映されていると考えられた。COVID-19 の 10 万人当たりの患者数が最も多かった週からの登録は、第 1 週～第 11 週では登録患者の上位 5 分の 1 を占めていたが、第 12 週～第 17 週には約半数になった（0.56［0.41-0.76］，p<0.01）[1935]。

☆イングランドでは、COVID-19 による都市封鎖の間、がん疑い患者の 2 週間待ちの緊急

[1934] Solomon, M. D., et al. Changes in patients of hospital visits for acute myocardial infarction or ischemic stroke during COVID-19 surges. JAMA 2021; 326: 82-84. https://doi.org/10.1001/jama.2021.8414

[1935] Unger, J. M., et al. Association of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak with enrollment in cancer clinical trials. JAMA Netw Open 2020; 3: e2010651. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10651

紹介経路を通じての紹介が 84%までも減少したと報告された。英国の研究者は、2008-17 年のイングランドでの 18 歳以上の 20 の多い腫瘍タイプの年齢階層別・ステージ階層別 10 年がん生存率の推計値と 2013-16 年の 2 週間待ち紹介経路を通じてのがん診断のデータを活用してモデリングし、がん疑い患者の受診，診断，治療や、その組みあわせが遅れることによる影響を研究した。イングランド全域で、2013-2016 年に、月平均で 6281 人のステージⅠ～Ⅲのがん患者が、2 週間の待機紹介経路を通じて診断され、そのうち 1691 人（27%）は 10 年以内に死亡すると考えられた。3 ヶ月の都市封鎖の期間にわたる 2 週間の待機紹介経路を通じての受診の遅れ（患者 1 人当たりの平均受診遅延 2 ヶ月）は、25%の紹介遅滞で付加的な 181 の生命と 3316 の生存年が失われ、50%の紹介遅滞で付加的な 361 の生命と 6632 の生存年が失われ、75%の紹介遅滞で付加的な 542 の生命と 9948 の生存年が失われたと計算された。遅滞分の全診断が都市封鎖後の 1 ヶ月目で行われた場合と比較して、1-3 ヶ月目にわたる付加的な容量は、25%遅滞の場合で付加的な 90 の生命と 1662 の生存年、50%遅滞の場合で付加的な 183 の生命と 3362 の生存年、75%遅滞の場合で付加的な 276 の生命と 5075 年の生存年が失われたと計算された。しかし、3-8 ヶ月目にわたっての供給を伴う付加的な診断容量の遅れは、25%遅滞の場合で付加的な 401 の生命と 7332 年の生存年、50%遅滞の場合で付加的な 811 の生命と 14873 の生存年、75%遅滞の場合で付加的な 1231 の生命と 22635 の生存年が失われたと計算された。2 週間の待機検査紹介の 2 ヶ月の遅れは、年齢と腫瘍のタイプにより、紹介患者 1 人当たり 0.0～0.7 の生存年が失われたと計算された [1936]。

［診断遅滞に対処するための適切な付加的容量は、受診の遅れで予測される死亡に加わる診断の遅れの結果として生じる死亡を最小化する。遅れが大きな生存年の損失につながる患者グループの優先は、がん患者の死亡数の集積を緩和するための方策として正当化される。］

☆ロンドン大学では、15-84 歳で、2010 年 1 月 1 日～2010 年 12 月 31 日に乳がん，大腸直腸がん，食道がんと診断された患者（2014 年 12 月 31 日まで経過観察）と 2012 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に肺がんと診断された患者（2015 年 12 月 31 日まで経過観察）のデータを用いて全国的な人口に基づくモデル化を行い、診断への経路（route-to-diagnosis）枠組みを用いて、物理的距離政策（physical distancing measures）が開始された 2010 年 3 月 16 日から 12 ヶ月にわたっての診断の遅れの、診断後 1，3，5 年での影響を推計した。32583 人の乳がん，24975 人の大腸直腸がん，6744 人の食道がん，29305 人の肺がんの患者のデータを集めて、最善から最悪までの 3 つのシナリオにわたって COVID-19 流行前と比較した。乳がんでは、281 人（95%CI : 266-295）～344 人（329-358）の付加的な死亡に

[1936] Sud, A., et al. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. Lancet Oncol 2020; 21: 1035-1044. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30392-2

対応する診断後 5 年間で 7.9-9.6%の死亡数の増加が、大腸直腸がんでは、1445 人（1392-1591）～1563 人（1534-1592）の付加的な死亡及び 15.3-16.6%の死亡数の増加が、肺がんでは、1235 人（1220-1254）～1372 人（1343-1401）の付加的な死亡及び 4.8-5.3%の死亡数の増加が、食道がんでは、330 人（324-335）～342」人（336-348）の付加的な死亡及び 5.8-6.0%の死亡数の増加が推計された。これらのがんでの総生存年の損失（total years of life lost）は 59,204-63,229 年と推計された [1937]。
［英国では、COVID-19 の流行による診断の遅れの結果、相当数の回避可能ながん死亡の増加が予測される。COVID-19 のがん患者への影響を緩和するため、日常診断の遅滞を管理する緊急の政策的対応が必要である。］

◎全米の 2018 年 1 月 1 日～2020 年 4 月 18 日の 6 種類のがん（乳がん，大腸直腸がん，肺がん，膵がん，胃がん，食道がん）と診断された週毎の症例数に関して、COVID-19 期の変化を調べた研究では、研究対象となった 278,778 人の患者のうち、258,598 人はベースライン期（2019 年 1 月 6 日～2020 年 2 月 29 日）、20180 人（7.8%）は COVID-19 期（2020 年 3 月 1 日～2020 年 4 月 18 日）だった。全患者の 209,478 人（75.1%）は女性，平均年齢（SD）は 66.1 歳（12.7）だった。ベースライン期には、週毎に新たに同定されるがん患者数の平均（SD）は、乳がん 2208（335），大腸直腸がん 964（134），肺がん 695（88），膵がん 271（39），胃がん 96（14），食道がん 94（14）だった。流行期には、6 種類のがんを合わせると、週毎の症例数は 46.4%減少し（4310 から 2310）、全ての種類のがんについて有意な減少で、膵がんの 24.7%減少（271 から 204，p<0.01）から、乳がんの 51.8%減少（2208 から 1064，p<0.001）までになっていた。COVID-19 期のがん患者の平均年齢は、ベースライン期の患者の 1 年以内だった。COVID-19 期に食道がんと診断された患者は、僅かにベースライン期よりも高齢だった（平均年齢［SD］69.5 歳［11.0］対 68.4 歳［11.4］，P<0.04）。しかし、他の全てがんでは、より若かった（例えば乳がんでは、平均年齢［SD］63.0 歳［13.0］対 64.3 歳［12.7］，P<0.001）。統計学的には、両時期の性分布は膵がん以外の全がんでは同様だったが、膵がんでは、ベースライン期において COVID-19 期よりも女性が少なかった（49.8%［8083/16268］対 53.0%［820/1547］，p<0.01）。減少は、全体として、3 月 29 日からの週の始まりにおいて維持されていた [1938]。

[1937] Maringe, C., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer daeths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. Lancet Oncol 2020. 21: 1023-1034. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0
[1938] Kaufman, H. W., et al. Changes in the number of US patients with newly identified cancer before and during coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. JAMA Netw Open 2020; 3: e2017267. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.17267

（3）超過死亡

☆2013 年 12 月 29 日～2020 年 2 月 29 日の全米の死亡データを用い、州毎の季節や時期による傾向を含めた死亡数推計モデルを作成し、2020 年 3 月～4 月の超過死亡を計算した研究では、3 月 1 日～4 月 25 日に全米で 505,059 例の死亡が報告され、87,001 人（95%CI：86,578-87,423）が超過死亡で、そのうち、56,246 人（65%）が COVID-19 によるものと考えられた。14 州では、超過死亡の 50%以上が COVID-19 以外の基礎的原因によると判断され、これらの州にはカリフォルニア（55%の超過死亡）とテキサス州（64%の超過死亡）が含まれていた。最も COVID-19 による死亡の多かった 5 週では、基礎的な非呼吸器系の原因による大きな比例的な死亡増加があり、これらには、糖尿病（96%），心疾患（35%），アルツハイマー病（64%），脳血管障害（35%）が含まれていた。ニューヨーク市は、最も大きな非呼吸器系の死亡の増加があり、特に心疾患（398%）、糖尿病（356%）が多かった[1939]。［COVID-19 による死亡は、超過死亡の 3 分の 2 だけだった。COVID-19 の報告が遅れている、COVID-19 による死亡を他の呼吸器系疾患や COVID-19 の合併症を反映した非呼吸器系の原因のためとしている、等の説明も可能かもしれない。COVID-19 の非呼吸器系の症候や、社会の混乱による医療へのアクセスの減少・遅延、社会的な健康決定因子（仕事，収入，食の安全など）による 2 次的死亡に関する研究が必要である。］

☆2014 年～2020 年の全米のデータを用い、2020 年 3 月 1 日～8 月 1 日の超過死亡を調べた研究では、全米で 1,336,561 の死亡が発生し、期待死亡（1,111,031［95%CI：1,110364-1,111697］）より 20%増加していた。人口当たり超過死亡の割合が最も高い 10 州は、ニューヨーク，ニュージャージー，マサチューセッツ，ルイジアナ，アリゾナ、ミシシッピ，メリーランド，デラウェア，ロードアイランド，ミシガンだった。人口当たり超過死亡の割合が最も高い州は、週毎に変わった。これらの州における絶対数の死亡増加の、期待数に対する相対値は、ロードアイランドとミシガンの 22%からニューヨークの 65%だった。最も高い死亡率の 3 州（ニュージャージー，ニューヨーク，マサチューセッツ）は全米の超過死亡の 30%の原因であったが、最も短い感染だった（ED_{90} < 10 週）。4 月に急な増加を経験した（その後再開）州では 5 月にベースラインに回復する短い感染であったが、より早期に再開した州では、夏季まで延びるより長引いた超過死亡における増加を経験した。225,530 の超過死亡の中で、150,541（67%）は COVID-19 に起因していた。ジョインポイント分析では、COVID-19 以外の他の原因に起因する死亡の超過があり、2 つは統計学的に有意だった。米国の心疾患の死亡率は、3 月 21 日に終わる週～4 月 11 日終わる週の間で、COVID-19 の春の増加により影響された（年率変化［APC；annual percentage change］5.1［95%CI：0.2-10.2］）。アルツハイマー病／認知症による死亡率は、3 月 21 日に終わる週～4 月 11 日終わる週（APC 7.3［95%CI：2.9-11.8］）と 6 月 7 日に終わる週～7 月 25 日終わる週（APC

[1939] Woolf, S. H., et al. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March-April 2020. JAMA 2020; 324: 510-513. https://doi.org/10.1001/jama.2020.11787

1.5［0.8-2.3］）の間で 2 度増加し、後者はサンベルト地帯における夏の増加と一致していた[1940]。

☆バージニア・コモンウェルス大学における米国における 2020 年 3 月 1 日～2021 年 1 月 2 日の COVID-19 及び他の原因による超過死亡の研究では、2014 年～2019 年の死亡データを用いてポワソン回帰モデルを作製し、2020 年の米国の期待死亡を推計した。2020 年 3 月 1 日に終わる週～2021 年 1 月 2 日に終わる週までに認められた死亡は、データが不十分だったノース･カロライナを除くコロンビア地区と 49 州での暫定的非加重死亡数を用いた。8 つの地理的領域からのデータは異なる急増パターンに群分けされた。COVID-19 による死亡には、COVID-19 が基礎疾患として、または寄与因子として挙げられている全死亡を含んでいた。非 COVID-19 の原因（アルツハイマー病／認知症，心疾患，糖尿病，9 つの他の群分けされた原因）による死亡率の一時的な変化が調べられた。データには、非 COVID-19 疾患が死亡の基礎原因として挙げられている（COVID-19 が寄与因子である死亡を含んでいる可能性がある）全死亡を含んでいた。2020 年 3 月 1 日～2021 年 1 月 2 日に、米国では 2,801,439 人の死亡が起き、予測より 22.9%多く、522,368 人の超過死亡だった。超過死亡率は非ヒスパニック黒人（100,000 人当たり 208.4 死亡）で、非ヒスパニック白人（157.0 死亡）及びヒスパニック（139.8 死亡）より高く、それぞれ、超過死亡の 16.9%，61.1%，16.7%に該当していた。米国では 4 つの急増パターンがあった。ニュー・イングランドと北東部では、超過死亡は春に急増し、南東部と南西部では夏と冬の早期，草原地帯とロッキー山脈と局世では主として冬の早期，5 大湖では 2 相性で春と冬の早期だった。2020 年末において超過死亡は全地域で増えつつあった。超過死亡の 1 人口当たり割合が最も高い 10 州はミシシッピ，ニュー・ジャージー，ニュー・ヨーク，アリゾナ，アラバマ，ルイジアナ，サウス・ダコタ，ニュー・メキシコ，ノース・ダコタ，オハイオだった。ニューヨークは全死因死亡の相対的増加が最も大きかった（38.1%）。COVID-19 に起因する死亡は米国の超過死亡の 72.4%に該当した。折れ線解析（joinpoint analyses）では、2020 年 3 月 15 日～4 月 11 日（年変化率［APC：annual percentage change］4.9［95%CI：0.7-9.3］）と 2020 年 10 月 11 日～2021 年 1 月 2 日（1.1［0.8-1.4］）の心疾患；2020 年 3 月 15 日～4 月 11 日（APC 7.1［95%CI：2.4-12.0］），2020 年 5 月 31 日～8 月 15 日（1.2［0.7-1.6］），2020 年 9 月 6 日～2021 年 1 月 2 日（1.3［1.1-1.5］）のアルツハイマー病／認知症；2020 年 3 月 8 日～4 月 11 日（APC 6.5［95%CI：2.8-10.3］），2020 年 5 月 31 日～7 月 11 日（2.6［0.2-5.0］），2020 年 10 月 18 日～2021 年 1 月 2 日（2.2［1.6-2.8］）の糖尿病を含む非 COVID-19 の原因による週毎の死亡率の増加が認められた。[1941]

[1940] Woolf, S. H., et al. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March-July 2020. JAMA 2020; 324: 1562-1564. https://doi.org/10.1001/jama.2020.19545

[1941] Woolf, S. H., et al. Excess deaths from COVID-19 and other causes in the US, March 1, 2020 to January 2, 2021. JAMA 2021: 325: 1786-1789. https://doi.org/10.1001/jama.2021.5199

［全死因死亡の 22.9%の増加は、近年認められた 1 年の増加（≦2.5%）を遙かに超えていた。COVID-19 に起因しない超過死亡は、記録されない COVID-19 感染の即時のまたは遅延した死亡と、医療の遅れや行動保健危機などのパンデミックに続発した非 COVID-19 の死亡の、何れもを反映している可能性がある。］

☆2020 年 3 月～7 月の米国の 25-44 歳の超過死亡（観察された死亡数と予測された死亡数の差）と COVID-19 関連死亡率の研究では、2020 年の月毎の予測死亡数は 2015～2019 年のデータから計算された。2020 年 3 月 1 日～7 月 31 日に米国の 25～44 歳の成人で 76,088 人の全死因死亡があり、予測された 64,189 人の死亡より 11,899 人多かった（発生率比 1.19［95%%CI : 1.14-1.23］）。全国的には超過死亡は研究期間の全ての月で全ての健康・人的サービス（Health and Human Service : HHS）地域で起こっていた。25～44 歳の成人の中では、4,535 人の COVID-19 による死亡が記録されており、測定された超過死亡の 38%（95%CI : 32-48）に該当した。HHS 地域 2（ニューヨーク，ニュージャージー）における波の間、全死因死亡の発生率は 2.30（95%CI : 2.03-2.66）で 80%の死亡は COVID-19 に関連していた。HHS 地域 6（アーカンソー，ルイジアナ，ニューメキシコ，オクラホマ，テキサス）での波の間、発生率は 1.46（1.33-1.63）で 48%は COVID-19 に関連していた。HHS 地域 9（アリゾナ，カリフォリニア，ハワイ，ネバダ）での波の間。発生率は 1.47（1.36-1.59）で 40%が COVID-19 に起因していた。反対に、2018 年 3 月～7 月には合計で 10,347 人の意図しない麻薬による死亡が米国の 25～44 歳の成人の間で起こった。COVID-19 による死亡は、意図しない麻薬による死亡を 2020 年の 1 ヶ月の間、HHS 地域 2（4 月），HHS 地域 6（7 月），HHS 地域 9（7 月）では超えていて、また、全研究期間でも HHS 地域 6 では意図しない麻薬による死亡を超えていて、HHS 地域 2 と 9 では同程度だった [1942]

☆オックスフォード大学では、2020 年の第 2 週～第 20 週に、1,573,648 人－年の経過観察（4400 万人を 0.36 年観察）を行い、17,130 の死亡があった。2019 年の同じ時期の背景死亡率に基づくと、COVID-19 の流行と封鎖が無ければ、6069 の死亡が予測された。残余の絶対超過リスク（観察された死亡と予測された死亡の間の差異をリスクに晒された人－年で除した値）は 10 万人—年当たり 702.9 だった（686.8-719.3）。比較のために、国家統計局（Office of National Statistics）の英国民の 2018 年全体の死亡率の推計は 10 万人－年当たり 902 だった。オックスフォード・ロイヤル・カレッジのデータにより計算すると、超過死亡は第 13 週から着実に上昇し、第 15～16 週でピークとなり、その後着実に減少した。第 20～22 週で、死亡率は背景死亡率または予測死亡率と同様となった [1943]。

[1942] Faust, J. S., et al. All-cause excess mortality and COVID-19-related mortality among US adults aged 25-44 years, March-July, 2020. JAMA 2021; 325: 785-787. https://doi.org/10.1001/jama.2020.24243

[1943] Joy, M., et al. Excess mortality from COVID-19 in an English sentinel network population. Lancet Infect Dis 2021; 21: e74. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30632-0

［1 年の約 3 分の 1 の期間に、超過リスクは、前年の全死亡において予測していた死亡の 4 分の 3 に上った。］

☆ニュージーランドでは、SARS-CoV-2 の感染率，入院，死亡は低い。厳格な公衆衛生上の介入（旅行後の義務的な自己隔離，早期の国境閉鎖，国全体の封鎖，症例の隔離と接触者追跡など）が、2020 年の第 12 週（2020 年 3 月 16 日-～19 日）に行われた。地理的な隔離と組み合わせて、これらの介入により、その後国境から侵入する事例があるものの、第 24 週（すなわち 2020 年 6 月 8 日）には、ニュージーランドは COVID-19 を排除した。これらの公衆衛生上の介入と全死因死亡率の一時的な相関を調べるため、2015 年～2020 年の週毎の死亡率を比較した。2020 年に報告された週毎の全死因死亡率は、2015 年～2019 年と第 17 週（公衆衛生上の介入の 5 週目）までは同様だったが、そこで死亡率は過去よりも下がり、その傾向は 42 週目になっても未だ明確である。ニュージーランドでは、42 週までの死亡は 25 人である。これらの時系列傾向の解釈は、コーディングの遅れと検死官の照会のために、死亡の特異的な死因のデータが無くて限られている。しかし、幾つかの重要な所見がある。第 1 に、エコノミスト誌の集めたデータによれば、ニュージーランドの死亡率の低下は、COVID-19 の流行中の世界的な超過死亡の経験と矛盾している。第 2 に、死亡の低下は実質的である。13～42 週（封鎖期間）の週毎の平均死亡率は 2015～2019 年の 11%低い（123.4 死亡/1000,000 人 vs 138.5 死亡/1000,000 人，$p<0.0001$）。より長い 2011～2019 年の期間の死亡率と比較した場合も同様のパターンである。第 3 に、全死因死亡の低下は封鎖後第 5 週である第 17 週に明らかになったが、公衆衛生的制限が緩和されたにもかかわらず、通常であれば季節性インフルエンザと肺炎によって全死因死亡率が上昇する期間において、過去のレベルよりも低いままだった [1944]。
［この持続的な低下は、主として 2020 年のニュージーランドにおけるインフルエンザの流行が無かったからであるが、それは恐らく COVID-19 の拡散を防ぐために導入された公衆衛生的手段のためと考えられる。しかし、代替的な因子、例えば交通事故，職業的原因，大気汚染，手術後合併症による死亡の減少なども、これらの効果は封鎖後よりむしろ封鎖中に顕れることが多いものの、全死因死亡率の減少に寄与していると考えられる。医療へのアクセス低下の結果としての、後期の死亡率への有害な影響の可能性は明かではなかった。］

☆ブラジルは、COVID-19 で酷く影響を受けた。米国とブラジルの研究者は、2020 年と 2021 年の 1 月～4 月に報告されている全死亡のデータを用いて、州横断的に死亡者数を測定し比較した。2020 年の生誕時の平均余命（e_0）は 1.3 年低下していて、2014 年以来の死亡レベルだった。2020 年の 65 歳時の（e_{65}）平均余命の低下は 0.9 歳で、2012 年のレベルに戻っていた。低下は男性でより大きく、e_0 における女性—男性の差が 9.1 拡がっていた。州の間

[1944] Kung, S., et al. Reduced mortality in New Zealand during the COVID19 pandemic. Lancet 2021; 397: 25. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32647-7

では、アマゾンは e0 における 2000 年からの改善の 60.4%を失った。2021 年の最初の 4 ヶ月では、COVID-19 による死亡は、全ての 2020 年の数字の 107%を表していた。COVID-19 が無い場合には、死亡率が 2019 年の全死因死亡率に等しかったと仮定した場合、2021 年の COVID-19 による死亡は、既に 2021 において e_0 を 1.8 歳低下させていて、同様の仮定をした場合の 2020 年について見積もられた低下よりも、僅かに大きかった [1945]。

☆高所得の 29 ヵ国（オーストリア，ベルギー，チェコ共和国，デンマーク，イングランドとウェールズ，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，ラトビア，リトアニア，オランダ，ニュージーランド，北アイルランド，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，スコットランド，スロヴァキア，スロヴェニア，韓国，スペイン，スウェーデン，スイス，米国）における、COVID-19 パンデミックによる 2020 年の死亡率への直接・関節の影響を推計した研究では、2016 年～2020 年の死亡データベースのデータを用いた。一時的な傾向と死亡率の季節性の変動を考慮した過分散ポワッソン回帰モデルを用いて、性と年齢（0-14 歳，15-64 歳，65-74 歳，75-84 歳，85 歳以上）による 2020 年における週毎の超過死亡（観察された死亡数とモデルで予測された期待死亡数の差）の推計が主要な評価項目だった。解析された 29 の高所得国では、2020 年に 979,000（95%CI : 954,000-1,001,000）の推計された超過死亡が起こっていた。ニュージーランド，ノルウェー，デンマークを除く全ての国で 2020 年に超過死亡が認められた。超過死亡の絶対数が最も多い 5 ヵ国は米国（458,000［454,000-461,000］），イタリア（89,100［87,500-90,700］），イングランドとウェールズ（85,400［83,900-86,800］），スペイン（84,100［82,800-85,300］），ポーランド（60,100［58,800-61,300］）だった。ニュージーランドでは、期待されるよりも少ない全体の死亡だった（-2500［-2900--2100］）。多くの国で、推計された超過死亡数は、報告された COVID-19 による死亡数を実質的に超えていた。男性で最も超過死亡率（100,000 人当たり）が高かったのはリトアニア（258［259-311］），ポーランド（191［184-197］），スペイン（179［174-184］），ハンガリー（174［161-188］），イタリア（168［163-173］）だった。女性で最も高率だったのは、リトアニア（210［185-234］），スペイン（180［175-185］），ハンガリー（169［156-182］），スロヴェニア（158［132-184］），ベルギー（151［141-162］）だった。超過死亡後の続発する代償的減少は僅かな初見しか認められなかった [1946]。

［年齢で標準化した超過死亡率は、ほぼ全部の国で男性で女性より高かった。多くの国で、15 歳未満の小児では、期待されるより少ない死亡だった。死亡率の性の不均衡は、2020 年に多くの国で広がっていた。］

[1945] Castro, M. C., et al. Reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19. Nat Med 2021; 27: 1629-1635. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01437-z

[1946] Islam, N., et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. BMJ 2021; 373: n1137. https://doi.org/10.1136/bmj.n1137

☆2010～2018 年と 2020 年の COVID-19 パンでミックの間の平均余命（出生時，25 歳時，65 歳時）変化を、米国の人口群（性，民族と人種［米国のみ］）にわたって推計し、他の高所得な 16 ヵ国の結果と比較した研究では、2019 年のデータは、多くの国で利用可能となっていなかったため除外し、2020 年の平均余命は、2020 年における推計された年齢特異的死亡率から生命表をシミュレートし、10%の無作為エラーを考慮した。2020 年の推計値は、5%～95%の中央値で報告された。2010 年～2018 年に、米国と他国の平均との間の平均余命の格差は 1.88 年（78.66 歳 vs 80.54 歳）から 3.05 年（78.74 歳 vs 81.78 歳）に拡がっていた。2018 年と 2020 年（76.87 歳）の間で、米国の平均余命は 1.87 年減少し、他国での減少の平均（0.22 年）の 8.5 倍で、格差は 4.69 年に拡がっていた。2018 年と 2020 年の間の米国の平均余命の減少は民族・人種の少数群の間で非比例的で、ヒスパニックで 3.88 年，非ヒスパニック黒人で 3.25，非ヒスパニック白人で 1.36 年だった。ヒスパニック及び非ヒスパニック黒人では、平均余命の減少は、他国の平均の、それぞれ 18 倍及び 15 倍だった。米国における黒人と白人の間の平均余命の格差の減少における 2010 年からの進歩は、2018～2020 で打ち消されていた。黒人男性の平均余命は、1998 年（67.73 歳）以来の最低レベルとなり、長く続いたヒスパニックの平均余命での優越はほぼ無くなった [1947]。
［米国では、他の高所得国と比較して、2018 年と 2020 年の間で、平均余命に大きな減少が認められ、特にヒスパニックと非ヒスパニック黒人で、顕著な低下だった。長く続く、拡がっている米国の健康不利益，2020 年の高い死亡率，人種・民族の少数群への不公平な影響は、長く続く政策選択と体系的人種差別の結果と考えられる。］

◎米国の 2020 年 3 月 1 日～8 月 31 日の年齢特異的超過死亡を、人口規模と年齢の変化を考慮した上で、2015 年～2019 年と比較し、COVID-19 による超過死亡を推計した米国の研究では、2020 年 3 月～8 月に米国で 1,671,400 人の死亡が登録され、そのうち 173,300 が COVID-19 による死亡だった。2015 年～2019 年に、平均して 1,370,000 の死亡が報告されていて、粗の超過は 301,400 死亡（128,100 の非 COVID-19 死亡）だった。しかし、2020 年の米国の人口は 2015 年～2019 年より 65 歳以上の人口が 504 万人多く（10%の増加）、人口の変化を考慮すると、217,900 の超過死亡が 2020 年 3 月～8 月に発生した（173,300 の COVID-19 死亡と 44,600 の非 COVID-19 死亡；約 8 割が COVID-19 が基礎原因）。非 COVID-19 超過死亡の多くは 4 月，7 月，8 月に発生し、34,900（78%）は 25 歳～64 歳だった。糖尿病，アルツハイマー病，心疾患が多くの非 COVID-19 超過死亡を起こした [1948]。

[1947] Woolf, S. H., et al. Effect of the covid-19 pandemic in 2020 on life expectancy across populations in the USA and other high income countries: simulations of provisional mortality data. BMJ 2021; 373: n1343. https://doi.org/10.1136/bmj.n1343
[1948] Shiels, M. S., et al. Impact of population growth and aging on estimates of excess U.S. deaths during the COVID-19 pandemic, March to August 2020. Ann Intern Med 2021; 174: 437-443. https://doi.org/10.7326/m20-7385

☆インドの国家的全 COVID 死亡数は分かっていない。独立した 14 万人の成人の国家的な代表調査を用いて、2020 年と 2021 年のウイルス感染波の間の COVID-19 死亡率を期待全死因死亡率と比較した。COVID は 2020 年 6 月～2021 年 7 月の死亡の 29%（95%CI：28-31）を構成していて、320 万人（310-340）の死亡に相当していて、そのうち 270 万人（230-320）は 2021 年 4 月～7 月（COVID が全死因死亡率を倍にしていた時期）に起こっていた。57000 人の成人のサブ調査でも、同様にピークとなる COVID と非 COVID 死亡のための一時的な死亡率の上昇が認められた。2 つの政府のデータ源からは、パンデミック前の時期と比較して、20 万人の健康施設において全死因死亡率は 27%（23-32）高く、10 州の市民登録死亡では 26%（21-31）高かったが、両者の増加は多くは 2021 年だった。これらの解析から、2021 年 9 月までのインドにおける累積的 COVID 死亡数は、公式に報告されているよりも 6～7 倍高いことが分かった [1949]。

☆☆100 年以上の途切れない期間で信頼できる死亡数データのある 3 ヵ国（軍事的に中立で、両世界大戦時に戦闘に巻き込まれておらず、19 世紀以来、領土の顕著な変化に影響を受けていないスイス，スェーデン，スペイン）について、2020 年の COVID-19 パンデミックを歴史的な次元で評価するための全人口を対象とした観察研究では、利用可能な最も早い年（スイスは 1877 年，スウェーデンは 1851 年，スペインは 1908 年）からの、月毎の記録された死亡（全死因）の持続するシリーズを、年毎の年齢群特異的死亡と全人口と共に、一時的傾向とパンデミックの年の季節的な変動を考慮した負の 2 項及び多項モデルを用いてモデル化した。評価項目は、非パンデミック・シナリオについてのパンデミックの年における期待死亡数と、その年の総計の、観察された死亡と期待された死亡の差異だった。2020 年に、100,000 人当たりの記録された超過死亡は、スイスについて 100（95%CI：60-135），スウェーデンについて 75（40-105），スペインについて 155（110-195）だった。1918 年に、超過死亡は 6～7 倍高かった。全 3 ヵ国で、2020 年の月毎の超過死亡のピークは、季節性インフルエンザや酷暑のための多くのピークを含めた、1918 年からの月毎の超過死亡のほとんどより多かった [1950]。
［2020 年に、COVID-19 パンデミックは、20 世紀の始まり以来、スイス，スウェーデン，スペインにおいて、2 番目に大きな感染関連死亡惨事だった。］

☆2020 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日の 191 の国と地域、及び選択された国の 252 の亜国家（subnational）単位における COVID-19 パンデミックからの超過死亡を計算した研究

[1949] Jha, P., et al. COVID mortality in India: National survey data and health facility deaths. Science 2022; 375: 667-671. https://doi.org/10.1126/science.abm5154
[1950] Staub, K., et al. Historically high excess mortality during the COVID-19 pandemic in Switzerland, Sweden, and Spain. Ann Intern Med 2022; 175: 523-532. https://doi.org/10.7326/m21-3824

では、全死因死亡の報告が、2020 年と 2021 年のパンデミックの間とその前の 11 年までの間に週毎または月毎に全死因からの死亡を報告した 74 の国と地域及び 266 の亜国地域（低所得国家と中所得国家の 31 の地域を含む）について集められた。更に、インドにおける 12 州について、超過死亡のデータを得た。経時的な超過死亡は、遅い登録や熱波などの異常によって影響された期間のデータを除外した後の観察された死亡率から、期待死亡率を引いて計算された。期待死亡率を計算するために 6 つのモデルが用いられた。期待死亡率の最終的な見積もりは、これらのモデルの集合体だった。集合体の加重は、サンプル外予測妥当性試験から由来する平均二乗偏差に基づいていた。死亡率の報告は全世界で不完全なため、全死因死亡のデータが利用出来ない地域と期間についての超過死亡率を予測する統計学的モデルを構築した。LASSO（least absolute shrinkage and selection operator）回帰を変量選択メカニズムとして用い、抗体陽性率のような COVID-19 パンデミックに付随する共変量と、医療アクセス及び質の指標のような背景の人口医療基準に付随するような共変量の両方を含む 15 の共変量を、米国 CDC によるメタ解析と一致した超過死亡の効果の方向性で選択した。選択した最良のモデルで、超過死亡と共変量の両方のドロー・レベルの入力データを用いたドロー・レベルでの回帰実行から推定した、各共変量について 100 のドロー（draws）と計算した係数と残余の 100 のドローを用いて予測処理を行なった。サンプル外予測妥当性試験は、最終モデルの特異化の基礎の上に行われた。2020 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日に報告された COVID-19 の死亡は全世界で合計 594 万人だったが、その期間に COVID-19 パンデミックのために（超過死亡として測定された）全世界で 1820 万人（95%CI：17.1-19.6）が死亡したと推計した。COVID-19 パンデミックのための超過死亡の世界の全年齢の割合は人口 100,000 人当たり 120.3 死亡（113.1-129.3）で、21 ヶ国では人口 100,000 人当たり 300 死亡を超えていた。COVID-19 による超過死亡数は、南アジア，北アフリカ，中東，東ヨーロッパで最大だった。国レベルでは、COVID-19 による累積的超過死亡の最高数は、インド（407 万人［371-436］），米国（113 万人［108-118］），ロシア（107 万人［106-108］），メキシコ（79 万 8000 人［741,00-86,700］），ブラジル（79 万 2000 人［730,000-847,000］），インドネシア（73 万 6000 人［594,000-955,000］），パキスタン（66 万 4000 人［498,000-847,000］）で推計された。これらの国の中で、超過死亡率はロシア（人口 100,000 人当たり 374.6 死亡［95%CI：369.7-378.4］）とメキシコ（人口 100,000 人当たり 325.1［369.7-378.4］）で最も高く、ブラジル（人口 100,000 人当たり 186.9［172.2-199.8］）と米国（人口 100,000 人当たり 179.3［170.7-187.5］）で同程度だった [1951]。

☆デルタ波とオミクロン波の期間において、高度ワクチン接種国であるマサチューセッツ州における超過死亡を比較した研究では、自己回帰和分移動平均（ARIMA）モデルを米国

[1951] COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systemic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. Lancet 2022; 399: 1513-1536. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02796-3

の国勢調査の人口（2014～2019）に、季節性 ARIMA（sARIMA）モデルをマサチューセッツ保険部全死因死亡統計（2015 年 1 月 5 日～2020 年 2 月 8 日）に適用し、パンデミックの年齢と死亡の傾向を補正し、パンデミックの期間（2020 年 2 月 9 日～2022 年 2 月 20 日）の年齢階層化（0～17 歳，18～49 歳，50～64 歳，65 歳以上）した週毎人口と週毎のマサチューセッツにおける期待死亡数を、デルタ（2021 年 6 月 28 日），デルタからオミクロンの転換（2021 年 12 月 6 日～26 日），オミクロン（2021 年 12 月 27 日～2022 年 2 月 20 日）の COVID-19 期間に焦点を当てて、予測した。マサチューセッツ州の人口は約 690 万人である。累積的なパンデミックに関連した超過死亡のための減少した人口について、期待死亡を補正した。人口の共変量を用いて、期待死亡について 95%信頼区間を計算した。各期間についての超過死亡は、認められた死亡と sARIMA で決定された期待死亡の点推計の差と定義された。発生率比を計算し、オミクロンとデルタの期間を比較した。マサチューセッツ保健省によれば、2020 年から 2022 年に記録された死亡は仮のものとしていた。0～17 歳の人における超過死亡は計算され全体の解析には含まれたが、死亡率が小さ過ぎて信頼できないと考えられたため、別々に発表された。23 週のデルタ期の間に、1975 人（95%CI : 671-3297）の全死因超過死亡（27,265 人が観察，25,290 人が期待）が発生した。8 週のオミクロン期の間に、2294 人（1795-2763）の全死因超過死亡（12,231 人が観察，9937 人が期待）が発生した。週当たりのデルタに対するオミクロンの超過死亡の発生率比は 3.34（95%CI : 3.14-3.54）。統計学的に有意な超過死亡が研究期間の様々な時点と各機関全体で全ての成人の年齢群について認めらた。全ての成人の年齢群について、期待された死亡に対する観察された死亡の比は、デルタ期間と比較してオミクロン期間で上昇していた[1952]。［オミクロン変異株が軽症であるならば、マサチューセッツ州においてオミクロン波の期間に観察された増加した全死因超過死亡は、高い死亡の結果（すなわち、中等度に低い感染死亡率に極めて高い感染率を乗じたもの）を反映していると考えられる。］

◎2020 年 3 月より、超過死亡（ベースラインの期待死亡数を上回る全死因死亡数）が、米国と世界における COVID-19 の勃発の波と一致して認められてきた。しかし、2022 年 2 月の後、COVID-19 関連死亡の報告された数は、主としてオミクロン亜変異株（BA.2，BA.2.12.1，BA.4，BA.5）による顕著な春の感染の波にもかかわらず、減少した。マサチューセッツ州における 2022 年春の波が全死因超過死亡と相関しているか否かを調べた米国の研究では、マサチューセッツ州の登録（MRVRS）により提供される人口データ（2014～2019）と週毎の死亡データ（2015 年 1 月～2020 年 2 月）を集め、季節性の自己回帰和分移動平均を適用してパンデミック期（2020 年 2 月 3 日～2022 年 6 月 26 日）の州の週毎の期待死亡数を予測した。年齢特異的死亡率を合計して州レベルの推計値を作り、付加的にパンデミックの間に記録された累積的超過死亡のための期待を下回る州人口で補正した。

[1952] Faust, J. S., et al. Excess mortality in Massachusetts during the Delta and Omicron waves of COVID-19. JAMA 2022; 328: 74-76. https://doi.org/10.1001/jama.2020.20717

MRVRS によって提供される週毎に観察された死亡は全研究週について 99%以上完全だった。症例, 下水, 入院データは公的に入手可能なデータベースから調べた。BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.5 亜変異株が流行するようになった（2022 年 2 月 27 日に終了する週）後の 18 週間に、少なくとも 226,857 の新たに記録された症例があり、それは相当する SARS-CoV-2 の下水のレベルと検査容量の変化に大きな増加によって根拠付けられていたが、100,000 人週当たり 0.1 の超過死亡が認められ、134（95%CI : -921-1189）の超過死亡に相当していた。この値は、100,000 人週当たり 4.0 の超過死亡（2239［1746-2733］の超過死亡）が認められていた最初のオミクロン（B.1.1.529）の波の 8 週と比較して、超過死亡の 97.3%の低下に、また、100,000 人週当たり 1.5 の超過死亡（2643［1192-4094］の超過死亡）が認められていたデルタ（B.1.617.2）期とデルタからオミクロンへの移行期を合わせた 26 週と比較して、超過死亡の 92.7%の低下に相当した。しかし、新たな COVID-19 関連入院はこの時期も起こり続け、それは背景的な市中の流行や、新たな COVID-19 症例は重症になり難く、または、緊急ケアを要するだけ慢性疾患を悪化させるが、直接の死亡を起こさないことの何れもを反映していた。マサチューセッツにおける最初の COVID-19 の勃発から、超過死亡の認められない期間があったが、それは低い流行の時に相当していた。しかし、また、超過死亡を伴わない 2 つの大きな流行を認めた。第 1 例目（2021 年 2 月後期～6 月）はワクチン展開の時期に相当し、恐らく、一時的に、ワクチンの資格のある人における例外的に高いワクチンが付与した SARS-CoV-2 感染に対する防御を反映して、その期間は新たに感染する人の平均年齢が急激に下がり、60 歳を超える人での感染率が低かった。第 2 例目が起こった（2022 年 2 月後期～6 月）。2021 年 2 月～6 月と異なり、新たに感染する人の平均年齢は 2022 年の相当時期に低下せず、実際には上がっていた [1953]。

［感染する人の平均年齢の減少が無い中での超過死亡と COVID-19 症例の分離は、高度にワクチン接種されたマサチューセッツ州では、現在の免疫レベルは相当あり、多くの人を、ほとんどでは無いにしても、SARS-CoV-2 感染の最も重症な結果に対する実施的な防御をともに、高いリスクに置いていることを示唆している。］

（4）その他

◎医薬品の処方データを用い、2020 年 1 月 16 日～4 月 25 日の米国全体におけるヒドロキシクロロキン/クロロキン，アジスロマイシン，2019 年の上位 10 品目（ACE や ARB 等を含む）の処方の状況を 2019 年度の同時期と比較した研究では、3 月 15 日～3 月 21 日に、アモキシシリンとヒドロコドンーアセトアミノフェンを除く全ての医薬品の使用がピーク

[1953] Faust, J. S., et al. Uncoupling of all-case excess mortality from COVID-19 cases in a highly vaccinated state. Lancet Infect Dis 2022, Aug 22 (online). https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00547-3

となり、その後減少していった。この 1 週間に、ヒドロキシクロロキン/クロロキンの 28 錠未満の処方が、2019 年の 2,208 から 45,858 に増え（1977.0%増）、28～60 錠の処方が 70,472 から 196,606 に増え（179%増）、60 錠を超える処方が 44,245 から 124,833 に増えた（182.1%増）。研究の終了の時点で、28 錠未満の処方（848%増）と 28～60 錠の処方（53.3%増）は増加したままだったが、60 錠を超える処方は 2019 年の推定値以下になった（62.7%減）。全体で、2020 年の 10 週間のヒドロキシクロロキン/クロロキンの処方は、2019 年と比較して、483,425 超過していた。研究終了時に、アモキシシリン（64.4%減），アジスロマイシン（62.7%減），ヒドロコドンーアセトアミノフェン（21.8%減）が 2019 年に比べ、顕著に減少していた。一方、2019 年に比較して、2020 年の心臓病の医薬品の処方は安定していたか、僅かに減っていた（アムロジピン［9.2%減］，アトルヴァスタチン［9.1%減］，リスノプリル［15.3%減］，ロサルタン［1.7%増］）[1954]。

☆抗生物質は COVID-19 を含むウイルス症候群には効果の無い治療である。COVID-19 外来を受診した高齢成人における抗生物質の処方を調べた研究では、100%メディケア・キャリアーの請求書とパート D 事象ファイルを用いて COVID-19 外来を受診した受益者と関連した抗生物質の処方を同定した。65 歳以上で、フリー・フォー・サービスとパート D のカバーがあり、2020 年 8 月～2021 年 8 月に受診した受益者を対象とした。コードで遠隔受診と対面受診（オフィス，緊急ケア，救急部［ED］）を同定した。COVID-19 の主たる診断の受診を同定するため、まず、それらを ICD10 のコードに限った。次いで、以前に処方された階層化システムを用いて、抗生物質が臨床指針で常時または時に適切とされている疾患の付加的な診断コードの受診を除外した。その後、受診は、仮に抗生物質が受診の前後 7 日以内に処方されていれば、結び付けられた。状況と月による受診を抗生物質のクラスを含めて報告した。年齢，性，人種，処方者の場所によって抗生物質を処方されたか、されなかった COVID-19 患者の間で特徴の分布を比較するため、両側 χ^2 テストを行った。2020 年 4 月～2021 年 4 月に、1,169,120 人の COVID-19 外来受診のうち 346,204（29.6%）が抗生物質の処方と関連しており、月によって変動していて、2020～2021 年の冬の間の COVID-19 症例の波の間に抗生物質の処方の割合が高かった（幅：2020 年 5 月に 17.5%から 2020 年 10 月に 33.9%）。処方は ED で最も高く（33.9%）、次いで遠隔受診（28.4%），緊急ケア（25.8%），オフィス受診（23.9%）だった。アジスロマイシンは、最も頻繁に処方された抗生物質で（50.7%）、次いでドキシサイクリン（13.0%），アモキシシリン（9.4%），レボフロキサシン（6.7%）だった。緊急ケアは、アジスロマイシンの処方割合が最も高く（60.1%）、次いで遠隔受診（55.7%），オフィス（51.5%），ED（47.4%）だった。差異は年齢，性，場所によって認められた。非ヒスパニック白人の受益者が COVID-19 のために、他の人種や

[1954] Vaduganathan, M., et al. Prescription fill patterns for commonly used drugs during the COVID-19 pandemic in the United States. JAMA 2020: 323: 2524-2526. https://doi.org/10.1001/jama.2020.9184

民族よりも、より頻繁に抗生物質を受けた（30.6%）。アメリカン・インディアン／アラスカ原住民（24.1%），アジア太平洋諸島人（26.5%），黒人またはアフリカ系アメリカ人（23.2%），ヒスパニック（28.8%）だった[1955]。
［無作為化比較試験で、アジスロマイシンは COVID-19 に効果が無いことが明らかになっていて、疾患への使用は抗生物質への抵抗性につながる。］

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

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

反対に、2019 年の同時期の全入院患者と、各疾患の患者で、減少は認められなかった。肺炎については、2019 年では、第 11 週～第 16 週に 13.7%減少したが、2020 年では 28.3%の減少だった（IRR 0.79［0.65-0.95］）。SARS-CoV-2 陽性 ARDS 患者を除いた場合、2020 年では 45.7%の減少だった（0.61［0.49-0.77］）。2020 年の第 5 週～第 10 週に SARS-CoV-2 陽性の患者は 26 人だったが、第 11 週～第 16 週では 2458 人だった[1956]。

◎オハイオ州クリーヴランド，ミシガン州デトロイト，ニューヨーク州ニューヨークの 3 都市での高度看護施設（skilled nursing facility：SNF）に関する調査（一部の SNF からのサンプリングと 3 都市の全 SNF）では、サンプルは 189 の SNF から集められた。サンプルを取得した SNF は、その地域の他の SNF とは違っており、クリーヴランドでは、サンプルを取得した SNF は、そのエリアの全 SNF と比較して高いメディケアの格付けだった（平均 3.8 対 3.3）。サンプルを取得した施設における 2020 年 3 月～5 月の全死因施設内死亡は 3853 人だったのに対し、2019 年 3 月～5 月は 1,765 人で、超過死亡率は各地域における COVID-19 の全死亡数と同様のパターンとなっていた。

クリーヴランド　　デトロイト　　ニューヨーク

[1955] Tsay, S. V., et al. Antibiotics prescriptions associated with COVID-19 outpatient visits among medicare beneficiaries, April 2020 to April 2021. JAMA 2022; 327: 2018-2019. https://doi.org/10.1001/jama.2022.5471
[1956] Baum, A., et al. Admissions to Veterans Affaires hospitals for emergency conditions during the COVID-19 pandemic. JAMA 2020; 324: 96-99. https://doi.org/10.1001/jama.2020.9972

2020 年の SNFs での死亡/居住者 1000 人	6.3	7.9	13.8
2019 年の SNFs での死亡/居住者 1000 人	4.9	3.5	4.1
補正発生率比（95%CI）	1.02（0.94-1.11）*	2.18（2.01-2.37）	4.13（3.95-4.33）

（＊クリーヴランドは統計学的には有意な差ではない。）

2020 年 4 月のピークはデトロイトでは 17.4/1000 人だったが、2019 年は 4.0 だった（補正発生率比［IRR］6.47［95%CI：5.57-8.15］）。ニューヨークでは 2020 年は 36.3、2019 年は 3.7 だった（8.97［7.75-9.98］）。サンプルを取得した SNFs の 2020 年 3 月-5 月の入居者数は、2019 年に対し、クリーヴランド（補正 IRR 0.59［95%CI：0.51-0.68］），デトロイト（0.63［0.62-0.74］），ニューヨーク（0.75［0.74-0.76］）で、何れも減少していた。サンプルを取得した SNFs における患者調査も 2020 年 3 月-5 月は、2019 年と比較して、クリーヴランド（平均 90.6 対 104.5），デトロイト（102.7 対 129.7），ニューヨーク（235.2 対 283.6）で、何れも低かった [1957]。

☆英国の検視官システムは、COVID-19 流行期も機能し続けていたが、オックスフォードの或る病院では封鎖期間の最初の 2 ヵ月に 67 の検視官剖検が行われた。この数は、2018 年の同時期より有意に少なく、突然自然死後の検視官剖検の要求が減っているためだった。剖検報告を再整理すると、未診断 COVID-19 と封鎖制限の死亡に対する相対的な寄与が明らかになる。67 の剖検のうち、2 つだけで未診断の COVID-19 が判明した。より頻繁には、封鎖に関連する医療体制へのアクセスの減少が、推定的な死因（6 例）または可能性のある死因（8 例）だった。これらの原因には、急性心筋梗塞や糖尿病ケトアシドーシスなどの防げる可能性のある院外死が含まれ、それらでは、患者は電話で医療サービスに接触していながら、病院に来るより家で自己隔離しているように助言されていた。COVID-19 による財産または仕事の圧迫が、10 の自殺例のうち 3 つで直接言及されていた。薬物やアルコールの乱用が、2018 の同時期と比較して、封鎖期には有意に増加したが、個別の事例が COVID-19 による移動制限によって影響されていたか否かは同定できなかった [1958]。
［剖検の病理医と公衆衛生の臨床医の直接の協力が、国家レベルでの COVID-19 に間接的に起因する死亡の評価を改善する。］

☆スタンフォード大学病院とニューヨーク長老派／コーネル医科大学病院（NYP）において COVID-19 の流行と 5 つの救急疾患（急性心筋梗塞［MI］，脳梗塞，非外傷性クモ膜下

[1957] Barnett, M. L., et al. Mortality, admissions, and patient census at SNFs in 3 US cities during the COVID-19 pandemic. JAMA 2020; 324: 507-509. https://doi.org/10.1001/jama.2020.11642
[1958] Pell, R., et al. Coronial autopsies identify the indirect effects of COVID-19. Lancet Public Health 2020; 5: E474. https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30180-8

出血［ntSAH］，子宮外妊娠，虫垂炎）の発生率を調べた研究では、2018 年 3 月 1 日～2020 年 5 月 22 日が分析対象となり、COVID-19 の期間の開始日は、ニューヨークで最初の症例が確認された 2020 年 3 月 1 日とされた。基底の傾向を補正すると、COVID-19 の流行の開始後は、開始前と比較して、1 日当たりの急性 MI の数は NYP では 39%減少し（率比 0.61［95%CI：0.52-0.72］, p<0.001）、スタンフォードでは 26%減少していた（0.74［0.68-0.80］, p<0.001）。1 日当たりの脳梗塞の数は NYP では 49%減少し（0.51［0.45-0.56］, p<0.001）、スタンフォードでは 16%減少していた（0.84［0.79-0.89］, p<0.001）。1 日当たりの ntSAH の数は NYP では 33%減少し（0.67［0.47-0.93］, p=0.03）、スタンフォードでは 21%減少していた（0.79［0.64-0.98］, p=0.03）。1 日当たりの虫垂炎の数は NYP では 42%減少し（0.58［0.46-0.74］, p<0.001）、スタンフォードでは有意な減少は無かった。両施設で、子宮外妊娠の 1 日たりの数に違いは無かった [1959]。

◎ニューヨーク大学の 4 病院に 2018 年，2019 年，2020 年の 3 月 1 日～5 月 9 日に入院した患者（COVID-19 を除く）を調査した後ろ向き研究では、2020 年 3 月 1 日～5 月 9 日に 3657 の非 COVID-19 入院があったが、2018 年及び 2019 年の同期間の入院は、それぞれ、5368 及び 6411 だった。COVID-19 早期（2020 年 3 月 1 日～3 月 21 日）の入院率はベースラインと同程度だったが（週当たり 604.3 対 584.5, p=0.19）、COVID-19 ピーク期（3 月 22 日～4 月 11 日）には減少し（週当たり 247.0, p<0.001）、COVID-19 後期（4 月 12 日～5 月 9 日）には僅かに増加した（週当たり 309.3, COVID-19 ピーク期に対し p<0.001）。入院率は、COVID-19 ピーク期には全カテゴリーで減少した。同様に、COVID-19 ピーク期における入院の有意な減少（全て p<0.001）が以下の一般的診断において認められた。敗血症（週当たり 25.3 対 51.1），心不全（9.0 対 25.6），心筋梗塞（4.0 対 16.3），脳梗塞（7.0 対 14.7），胆道疾患（3.0 対 11.7），てんかん（3.7 対 11.5），皮膚感染症（2.7 対 11.5），治療合併症（3.7 対 10.7），不整脈（2.3 対 10.6），虫垂炎（2.7 対 8.6），慢性閉塞性肺疾患（COPD；2.3 対 8.6）。COVID-19 後期には、心筋梗塞，胆道疾患，虫垂炎の入院は回復を始めたが（多因子補正後は有意なレベルではない）、敗血症，糖尿病，COVID-19 では回復は認められなかった [1960]。

☆COVID-19 パンデミックの間の COVID-19 ではない病気の入院と死亡の発生率に関するデンマークの研究では、2019 年 3 月 13 日～2021 年 1 月 27 日の 1 歳以上の全てのデンマーク人を対象とした。データベースを用いて、COVID-19 のパンデミックの間（2020 年 3

[1959] Bhambhvani, H. P., et al. Hospital volumes of 5 medical emergencies in the COVID-19 pandemic in 2 US medical centers. JAMA Internal Med 2021; 181: 272-274. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3982

[1960] Blecker, S., et al. Hospitalization for chronic disease and acute conditions in the time of COVID-19. JAMA Internal Med 2021; 181: 269-271. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3978

月 11 日～2021 年 1 月 27 日）の入院と死亡を、パンデミック前のベースラインのデータ（2019 年 3 月 13 日～2020 年 3 月 10 日）と比較した。入院は、入院の 5 日以内に COVID-19 の診断コードが割り当てられれば、COVID-19 と分類された。全患者は移動，死亡，経過観察の終了までの、どれかが最初に来る時まで経過観察された。567,800, 000 人週の観察の間に 5,753.179 住民が同定され、675,447 人において 1,113,705 の入院があった。お案デミック前のベースラインの時期（平均の入院率は週当たり 100,000 人当たり 204.1）と比較して、全体の COVID-19 では無い病気のための入院率は、最初の国家的封鎖後は週当たり 100,000 人当たり 142.8 へ減少し（率比 0.70［95%CI：0.66-0.74］）、その後、徐々にベースラインのレベルへ戻ったが、2 回目の国家的封鎖時に週当たり 100,000 人当たり 158.3 へ減少した（0.78［0.73-0.82］）。このパターンは多くの主要な診断群で反映されていたが、COVID-19 でない呼吸器疾患，神経系疾患，がん，心不全，敗血症，COVID-19 でない呼吸器感染では研究期間を通じて、より低いままだった。全体の 30 日死亡率は、最初の国家的封鎖の間（死亡率比 1.28［95%CI：1.23-1.32］）及び 2 回目の国家的封鎖の間（1.20［1.16-1.24］）でより高く、これらの結果は、多くの主要な診断群に横断的に同様だった。COVID-19 でない呼吸器疾患，がん，肺炎，敗血症については、30 日死亡率比は封鎖期の間でもより高かった [1961]。

［全ての主要な COVID-19 でない疾患群による入院は、パンデミック前のベースライン期間と比較して、国家的封鎖期間に減少していた。更に、死亡率は全体に高く、呼吸器疾患，がん，肺炎，敗血症などの病気で入院した患者についても高かった。］

☆イングランドにおける 19 の一般的な小児の呼吸器の、重症侵襲的な、及びワクチンで防御可能な感染の、パンデミック前後の入院率と死亡の転帰を比較した人口ベースの観察研究では、2017 年 3 月 1 日～2021 年 6 月 30 日の各 NHS 病院の入院データが国家死亡データと結び付けられた。選択された小児感染症で NHS 病院に入院した 0～14 歳の小児が対象となった。主要評価項目は、各感染症についての、2017 年 3 月 1 日～2021 年 6 月 30 日の各月の入院数，2020 年 3 月 1 日前後での入院数の割合変化，2020 年 3 月 1 日前後で 60 日症例致死転帰を比較した補正オッズ比だった。2020 年 3 月 1 日の後に、入院の実質的で維持された低下が、研究された 19 の感染症の 1 つを除く全てで認められた。呼吸器感染症の中では、最も大きな割合の低下はインフルエンザ（2017 年 3 月 1 日～2020 年 2 月 29 日の平均年間入院数は 5379 で、2020 年 3 月 1 日～2021 年 2 月 28 日に入院した小児数は 304、94%［95%CI：89-97］の低下）と細気管支炎だった（51,655 から 9423、82%［79-84］の低下）。重症侵襲的感染症では、最も大きな低下は髄膜炎だった（50%［47-52］の低下）。ワクチンで防御可能な感染では、減少は流行性耳下腺炎（mumps）についての 53%

[1961] Bodilsen, J. et al. Hospital admission and mortality rates for non-covid diseases in Denmark during covid-19 pandemic: nationwide population based cohort study. BMJ 2021; 373; n1135. https://doi.org/10.1136/bmj.n1135

（32-68）から麻疹（measles）についての 90%（80-95）までの範囲だった。減少は、全ての人口統計学的サブグループと、基礎疾患を持つ子供にわたって認められた。対応する減少は、60 日症例死亡の絶対数でも認められたが、肺炎で入院した小児で 60 日以内に死亡した割合は増加した（性補正オッズ比 1.71［95%CI：1.43-2.05］）。より最近のデータでは 2021 年 3 月以後、幾つかの呼吸器感染症が、通常より高いレベルに増加したことを示していた[1962]。

［COVID-19 パンデミックの間、大きな行動変容（非薬学的介入の採用）と社会的戦略（閉校，封鎖，旅行制限）は SARS-CoV-2 感染を低下させたが、同時に、一般的及び重症の小児感染症のための入院も減少させた。］

☆COVID-19 の初期の勃発で米国に起こった通常の行動パターンの混乱と外因死の変化との関係を調べた米国の研究では、2015 年～2020 年 8 月の薬剤過剰使用，殺人，不慮の損傷，自動車事故，自殺のデータを調べた。2020 年 3 月～8 月に、256,635（95%CI：161,450-351,823）の全死因超過死亡があり（1,661,271 が観察され；1,404,634 が期待された）、174,334 の COVID-19 死亡（基礎原因）があった。研究期間では、3 原因についての期待に対する観察比率（Observed-to-expected ratio：OER）は、期待よりも有意に高く（薬剤過剰使用 1.28［95%CI：1.15-1.44］，殺人 1.19［1.1-1.31］，不慮の損傷 1.08［1.01-1.16］）、1 原因については変わらず（自動車事故 1.04［0.95-1.14］）、1 原因については低かった（自殺 0.91［0.86-0.96］）。10,443（95%CI：6,115-14,771）の薬剤過剰使用があり、非 COVID-19 超過死亡の 12.7%（95%CI：7.4-17.9）を占めた。2,014（95%CI：1,086-2,942）の殺人があり、非 COVID-19 超過死亡の 2.4%（95%CI：1.3-3.6）を占めた。7,497（95%CI：694-14,300）の不慮の損傷があり、非 COVID-19 超過死亡の 9.1%（95%CI：0.8-17.4）を占めた。自動車事故の死亡には全体では有意な変化は認められなかったが（725［95%CI：-1,090-2,540］）、4 月には自動車事故は期待より少なく（-523［-815--231］）、6 月～8 月には有意な上昇が記録された（1,550［611-2,489］）。自殺は予測よりも有意に 2,432（95%CI：1,071-3,792）死亡少なかった[1963]。

◎65 歳以上の大腿骨頸部骨折は一般的で（米国では年間>250,000）重大である（1 年死亡率 12%～37%）。一般人口における整形外科的外傷の以前の研究では、2020 年 3 月～4 月の COVID-19 の始まりにおける低下を報告し、その後、屋内退避指令が解除されるとベースラインまで戻った。パンデミック期における高齢者の大腿骨頸部骨折の手術数を調べた米

[1962] Kadambari, S., et al. Indirect effects of the covid-19 pandemic on childfood infection in England: population based observational study. BMJ 2022; 376: e067519. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067519

[1963] Faust, J. S., et al. Mortality from drug overdoses, homisides, unintentional injuries, motor vehicle crashes, and suicides during the pandemic March-August 2020. JAMA 2021; 326: 84-86. https://doi.org/10.1001/jama.2021.8012

国の Kaiser Permanente（KP）健康保険組合の研究では、大腿骨頸部骨折の登録のデータ，会員のデータ，行政上の要求を用いた。カリフォルニアの KP 病院（n=31）で 2018 年 1 月 1 日～2021 年 9 月 26 日に大腿骨頸部骨折の手術を行った 65 歳以上の患者を対象とした。カリフォルニアの COVID-19 の入院とワクチン接種記録に基づき、8 つの時相を同定した。急増前（2020 年 1 月 1 日～3 月 15 日），2020 年春の急増（2020 年 3 月 16 日～5 月 10 日），2020 年早夏（2020 年 5 月 11 日～6 月 28 日），2020 年夏（2020 年 6 月 29 日～8 月 23 日），2020 年秋（2020 年 8 月 24 日～11 月 22 日），冬の急増（2020 年 11 月 23 日～2021 年月 21 日），早期ワクチン期（2021 年 2 月 22 日～7 月 18 日），デルタ波（2021 年 7 月 19 日～9 月 26 日）だった。各時相について、大腿骨頸部骨折の手術数（1 億人週当たり手技数）を、手技数をカリフォルニア KP 会員数で除して計算した。各時相における発生率を歴史的な 2 年前の時期（例えば、急増前期は 2018 年 1 月 1 日～3 月 15 日）と、ポワソン回帰法による発生率比（IRRs）を用いて比較した。KP システム外で治療された大腿骨頸部骨折のデータを得るため、KP 北カリフォルニアが、研究対象期間の高齢者の非 KP 病院で治療された大腿骨頸部骨折の全支払い請求のデータを提供した。患者は（n=18,288 人；平均年齢 82 歳；70.0%が女性；アジア人 7.9%，黒人 5.1%，ヒスパニック 12.4%，生来のアメリカ人 0.7%，白人 74.0%；83%が 3 つ以上の併存疾患）、パンデミックと歴史的比較期間の間で、同様だった。入院から手術までの時間の中央値は 21 時間だった。大腿骨頸部骨折の手術数は急増前期では歴史的期間と同様だったが、2020 年春の急増（1 億人週当たり 96 例 vs 119 例，IRR 0.81［95%CI：0.73-0.90］，p<0.001）では減少した。2020 年秋期の例外以外は、大腿骨頸部骨折の手術数は、早期ワクチン期（1 億人週当たり 109 症例 vs 114 症例，IRR 0.96［0.90-1.02］，p=0.18）とデルタ波期（103 症例 vs 110 症例，IRR 0.94［0.86-1.03］，p=0.16）になるまでは、歴史的期間より少なかった（2020 年早夏，2020 年夏，冬の急増）。北カリフォルニアの KP システム以外で治療を受けた高齢者における大腿骨頸部骨折の割合は、パンデミックの間、歴史的期間と同様だった（6.2%対 6.7%；オッズ比 1.10［95%CI：0.94-1.29］，p=0.25）[1964]。
［理由は不明］

◎パンデミック早期の米国の外来診療の低下後、保険のタイプとサービスにわたって、診療一貫性が期待割合に戻ったか否かは明らかではない。メディケイドまたはメディケアーメディケイド二重資格の患者が、民間保険，メディケア・アドバンテージ，メディケア・フリー・フォー・サービスの患者よりも、外来診療の利用割合の期待される回復が有意に低いか否かを、2019 年 1 月 1 日～2021 年 2 月 28 日の外来診療サービスのパターンについて調べた後ろ向きコホート研究では、多数の米国の支払者からの請求データをデータベースを用いて組み合わせた。差分の差分法（difference-in difference design）を用いて、パンデミッ

[1964] Okike, K., et al. Hip fracture surgery volume among individuals 65 yeares and older during the COVID-19 pandemic. JAMA 2022; 327: 387-388. https://doi.org/10.1001/jama.2021.23761

ク中の利用が、パンデミックが起こらなかったとしたら期待される割合と異なっている程度が計算された。2020 年 1 月～2 月とパンデミックの間のその後の各 2 ヶ月間の利用割合の変化を、その前の年の対応する月における変化と比較した。月次利用回数の年齢及び性で補正したポワソン回帰モデルを使い、全患者月について計算し、サービスと保険タイプで階層化した。評価項目は、100 人当たりの 6 つのサービスについての利用割合だった。救急部，診療所と緊急診療，行動保健，大腸鏡スクリーニング，マンモグラフィー・スクリーニング，禁忌スクリーニングまたは HIV スクリーニングだった。1450 万人を超える成人が対象となった（平均年齢 52.7 歳，54.9%が女性）。2020 年 3 月～4 月に、6 つの外来サービスの組み合わせ利用は、期待割合の 67.0%（95%CI : 66.9-67.1）に低下したが、2020 年 11 月～12 月までに期待割合の 96.7%（96.6-96.8）に戻った。2021 年 1 月～2 月の COVID-19 第 2 波の間に、全体の利用は再度期待割合の 86.2%（86.1-86.3）に低下し、大腸鏡は期待割合の 65.0%（64.1-65.9），マンモグラフィーは 79.2%（78.5-79.8）となった。2021 年 1 月～2 月までに、全体の利用は期待割合への回復は、メディケイドの患者で 78.4%（78.2-78.7），メディケアーメディケイド二重資格で 73.3%（72.8-73.8），民間保険で 90.7%（90.5-90.9），メディケア・アドバンテージで 83.2%（81.7-82.2），メディケア・フリー・フォー・サービスで 82.0%（81.7-82.2）だった（メディケイドまたはメディケアーメディケイド二重資格の患者は、それぞれ、他の各保険タイプと比較して、期待される利用割合への回復の比較において p<0.001）[1965]。

［2020 年 3 月～2021 年 2 月に、6 つの外来診療サービスの集合利用は、COVID-19 パンデミックの勃発後の先立つ利用低下の後に増加した。しかし、これらの外来診療サービスの利用の増加割合は、メディケイドまたはメディケアーメディケイド二重資格の患者では、民間保険，メディケア・アドバンテージ，メディケア・フリー・フォー・サービスの患者よりも有意に低かった。理由は不明。］

◎イタリアでは、SARS-CoV-2 感染 ARDS による最初の死者は 2020 年 2 月 21 日に認められ、3 月半ばに死亡者数は急速に増え、2020 年 3 月の全死因死亡はほぼ 50%超過となった。5 月の最初の 2 週の超過死亡は 3%に減少し、5 月の最後の 2 週の死亡数は前年より少なかった（-7%）。最も広く感染を受けたロンバルディ州では遅れ、5 月の最初の 2 週は超過死亡がまだ 20%で、700 以上の超過死亡に相当したが、5 月の最後の 2 週には、同様に、ロンバルディ州における前年の死亡数より少なかった。3 月と 4 月は、全死亡は、COVID-19 関連として保健省によって登録された数より顕著に超えていて、未検査や未治療患者で死亡した大きな人数のために、感染の全体の影響が相当に低く見積もられていた。これは特に 3 月に顕著で差異はおよそ 15000 死亡だったが、4 月になると 2500 死亡未満の差異に狭まっており、明らかに検査能力の拡大のためだった。しかし、保健省は、5 月の最初の 2 週では

[1965] Mafi, J. N., et al. Trends in US ambulatory care patterns during the COVID-19 pandemic, 2019-2021. JAMA 2022; 327: 237-247. https://doi.org/10.1001/jama.2021.24294

1805 の、5 月全体では 5500 の死亡を SARS-CoV-2 によるとしたが、全死亡は 5 月に見込まれていた全死亡数より少なかった [1966]。
［この不一致の尤もらしい説明は、主として高齢者や基礎慢性病態のある人に影響した感染第 1 波の後の短期間における死亡率の低下で、弱者刈り取り効果（harvesting effect）として知られる現象である。実際に、SARS-CoV-2 陽性で死亡した患者の死亡時の年齢の中央値は 82 歳で、感染前に 95%は少なくとも 1 つの合併症があり、60%は少なくとも 3 つの合併症があった。この現象は、5 月後半には顕著に減少したものの、無視出来ない程度に症例数が続いていたロンバンルディでは、それほど顕かではなかった。より重要なのは、検査で SARS-CoV-2 陽性とされていた大きな数の患者が、5 月に他の死因で死亡し、それらが COVID-19 関連とされたことである。3 月には COVID-19 の死亡が相当低く登録されていて、4 月には低さは小さくなり、5 月には恐らく過剰登録された。］

☆2020 年 7 月 19 日に、米国では合計 198,589 人の COVID-19 死亡（60.3/100,000）が報告されており、低い、または中等度の COVID-19 死亡率の国より高く、しかし、高い COVID-19 の死亡率の国と同程度だった。例えば、オーストラリア（低い死亡率）は 100,000 人当たり 3.3 で、カナダ（中等度の死亡率）では 100,000 人当たり 24.6 だった、反対に、イタリアでは 100,000 人当たり 59.1 で、ベルギーでは 100,000 人当たり 86.8 だった。仮に米国の死亡率がオーストラリアと同定であったら、米国での COVID-19 死亡者は 187,661 人（報告された死亡の 94%）少なく、カナダと同程度であったら、117,622 人（59%）少なかった。春先は米国の COVID-19 死亡率は、高い死亡率の国より低かったが、2020 年 5 月 10 日からは全ての 6 つの高い死亡率の国で米国より 100, 000 人当たり死亡数は少なかった。例えば、5 月 10 日～9 月 19 日にイタリアでの死亡率は 100, 000 人当たり 9.1 だったが、米国では 100, 000 人当たり 36.9 だった。仮に米国での死亡率が 5 月 10 日から最も高い死亡率の国と同程度であったならば、米国での死亡数は、44210 人から 104,177 人少なかった（22%-52%）。仮に米国が 6 月 7 日から同程度の死亡率であったならば、28%～43%少ない死亡だった（全体での死亡の割合）。全死因死亡率のある 14 ヵ国では、COVID-19 に特異的なパターンは、全死因超過死亡率と類似していた。中等度の死亡率の国では、感染の全期間を通じて、全死因超過死亡率は、無視できる程度のままだった。COVID-19 の高い死亡率の国では、全死因超過死亡率は、スペインで 100, 000 人当たり 102.1 に達したが、米国では 100, 000 人当たり 71.6 だった。しかし、5 月 10 日と 6 月 7 日からは、全死因超過死亡率は米国において、全ての高い死亡率の国より高かった [1967]。

[1966] Alicandro, G., et al. Italy's first wave of the COVID-19 pandemic has ended: no excess mortality in May, 2020. Lancet 2020; 396: E27-E28. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31865-1
[1967] Bilinski, A., et al. COVID-19 and excess all-cause mortality in the US and 18 comparison countries. JAMA 2020; 324: 2100-2102. https://doi.org/10.1001/jama.2020.20717

☆欧米の研究者は、21 の先進国における COVID-19 パンデミックが全死因死亡に及ぼす影響を計算するため、重要な統計データに 16 のベイズモデルの集合体を適用した。2020 年 2 月中旬から 5 月に、これらの国々で、パンデミックが起こらなかった場合よりも 206,000 人（95%CI：178,100-231,000）のより多い人々が死亡した。超過死亡数，100,000 人当たりの超過死亡率や死亡の相対的増加は、ほとんどの国で男女の間で同様だった。イングランドとウェールズとスペインでは、最大の影響を受けた。100,000 人当たり～100 の超過死亡で、イングランドとウェールズでは 37%（30-44%）、スペインでは 38%（31-45%）の相対的増加に同等だった。ブルガリア，ニュージーランド，スロヴァキア，オーストリア，チェコ，ハンガリー，ノルウェー，フィンランドでは、死亡率の変化は、男女とも、少し下がった可能性から 5%以下の増加だった。COVID-19 パンデミックの不均一な死亡率への影響は、各国がどれだけ上手くパンデミックに対処したかと、健康と社会的ケア体制における回復力と準備の差を反映していた [1968]。

☆COVID-19 は 2020 年に米国の平均寿命を大きく減少させたが、2021 年に同様の減少が起こったか、また、収入と平均寿命の間の関係がパンッデミックの間に強まったか否かは明かではない。2020 年と 2021 年の平均寿命の変化と、人種と民族による収入と平均寿命の間の関係を測定した、2015 年～2021 年のカルフォルニアにおける死亡の後ろ向き生態学的解析では、州及び国政調査の区画レベルの平均寿命を計算した。区画は、米国市中調査から得られた世帯収入の中央値（MHI）で群分けされ、平均寿命－収入の勾配傾斜が年と人種及び民族構成によって比較された。カリフォルニアは 2015 年～2021 年に 1,988,606 の死亡を経験し、そのうち 654,887 が 2020 年と 2021 年だった。州の平均寿命は 2019 年の 81.40 歳から 2020 年の 79.20 歳及び 2021 年の 78.37 歳に低下した。MHI データは 8057 の国勢調査の区画のうち 7962（98.8%，n=1,899,065 死亡）で利用可能だった。平均 MHI は最も低いパーセンタイルと最も高いパーセンタイルの間で$21,279～$232,261 の範囲だった。平均寿命と MHI の間の関係の傾斜は有意に増加し、2019 年のパーセンタイル当たり 0.075 年（95%CI：0.07-0.08）から、2020 年のパーセンタイル当たり 0.103 年（0.098-0.108；p<0.001）及び 2021 年のパーセンタイル当たり 0.107 年（0.102-0.112；p<0.001）となった。最も裕福なパーセンタイルと最も貧しいパーセンタイルの間の平均寿命の格差は 2019 年の 11.52 歳から、2020 年の 14.67 歳及び 2021 年の 15.51 歳に増加した。ヒスパニック，及び非ヒスパニックのアジア人，黒人，白人の人口の間では、平均寿命は 2019 年と 2020 年の間に、ヒスパニックの人口で 5.74 年，非ヒスパニック・アジア人の人口で 3.04 年，非ヒスパニック黒人の人口で 3.84 年，非ヒスパニック白人の人口で 1.90 年低下した。これらの群の収入－平均寿命勾配は 2019 年と 2020 年の間（ヒスパニック人でパーセ

[1968] Kontis, V., et al. Magnitude, demographics and dynamics of the effect of the first wave of the COVID-19 pandemic on all-cause mortality in 21 industrialized countries. Nat Med 2020; 26: 1919-1928. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1112-0

ンタイル当たり 0.038 年［95%CI：0.030-0.045］，p<0.001；アジア人でパーセンタイル当たり 0.024 年［0.005-0.044］，p<0.02；黒人でパーセンタイル当たり 0.015 年［95%CI：0.010-0.020］，p<0.001；白人でパーセンタイル当たり 0.011 年［95%CI：0.007-0.015］，p<0.001）及び2019年と2021年（ヒスパニック人でパーセンタイル当たり 0.033 年［95%CI：0.026-0.040］，p<0.001；アジア人でパーセンタイル当たり 0.024 年［0.010-0.038］，p<0.002；黒人でパーセンタイル当たり 0.024 年［95%CI：0.011-0.037］，p<0.003；白人でパーセンタイル当たり 0.013 年［95%CI：0.008-0.018］，p<0.001）の間で有意に増加した。勾配の増加は 2020 年と 2021 年に（両年について p<0.001）ヒスパニックの人口で、白人の人口に対して、2021 年（p=0.04）に黒人の人口で、白人の人口に対して、有意に大きかった[1969]。

☆2020 年に、米国では心疾患とがんが最も多い死因で、129 万死亡を数え、次いで COVID-19 の 35 万死亡だった。パンデミックは、心疾患，糖尿病，アルツハイマー病，不慮の損傷などの他の死因の上昇を間接的に起こした可能性がある。2020 年 3 月～2021 年 11 月の米国における全体及び様々な年齢群での主要な死因を調べた研究では、CDC から 2020 年についての最終的な国家の死亡の確認データを、2021 年についての暫定的なデータを得た（2022 年 5 月 5 日時点）。2021 年 10 月より最近のデータは、不完全であるため除外した。年と年齢による主要な 5 つの死因を決定し、2020 年 3 月～12 月と 2021 年 1 月～10 月を比較した。2020 年 3 月～2021 年 12 月に、米国では、心疾患（20.1%），がん（17.5%），COVID-19（12.2%），事故（6.2%），脳卒中（4.7%）が最も多い死因だった。2020 年 3 月～12 月に 287 万 5000 人が死亡，2021 年 1 月～10 月に 285 万 5000 人が死亡し、各年の主要 5 死因は同じだった。1 歳を超える人では、年齢群に横断的に死亡数が増加した。がん，心疾患，COVID-19 は、55 歳以上の各群で最大の数の原因だった。これらの年齢群の主要な 3 死因は 2020 年と 2021 年で同じだった。85 歳以上の人では、COVID-19 は 2020 の 2 番目の主要な死因（110,000 死亡，死亡の 12.8%），2021 年では 3 番目（69,000 死亡，死亡の 8.9%）だった。45～54 歳の人では、COVID-19 は、心疾患，がん，事故に次いで 2020 年の 4 番目の主要な死因（17,000 死亡，死亡の 10.4%）だったが、2021 年では 1 番の死因だった（30,000 死亡，死亡の 16.8%）。両方の期間において、事故は 1～44 歳の各年齢群で最大数の死因だった。2020 年に比較して、COVID-19 は 2021 年には 35～44 歳の人において 5 番目（6100 死亡）から 2 番目（13,000 死亡）の主要な死因に増加し、25～34 歳の人（5000 死亡）と 15～24 歳の人（1100 死亡）において 4 番目の主要な死因となった[1970]。［2020 年と比較して、2021 年では、COVID-19 のための死亡は 85 歳以上の人では順位が

[1969] Schwandt, H., et al. Changes in the relationship between income and life expectancy before and during the COVID-19 pandemic, California, 2015-2021. JAMA 2022; 328: 360-366. https://doi.org/10.1001/jama.2022.10952

[1970] Shiels, M., et al. Leading causes of death in the US during the COVID-19 pandemic, March 2020 to October 2021. JAMA Intern Med 2022; 182: 883-886. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.2476

下がったが、15～54 歳では順位を上げ、45～54 歳では 1 番の死因となった。一部の年齢群において COVID-19 の順位が上がって最も多い死因となったことは、2020 年と比較した、2021 年の米国における COVID-19 の死亡の分布の下方への年齢移動と一貫していたが、これは恐らく、高齢群における、2021 年のより高いワクチン接種率によると考えられる。パンデミックは、また、米国における他の死因への間接的な影響も与えた。2019 年から 20220 年に、心臓病，事故，脳卒中，アルツハイマー病，糖尿病についての死亡率は上昇した。可能な説明は、受診することの恐れや COVID-19 の死亡を誤って他の死因としたことである。事故死（薬剤過剰使用，意図しないアルコール中毒を含む），暴力，自殺は、特に若い年齢群で、米国における主要な死因のままであるが、パンデミックは、これらの死亡の一部に貢献したかもしれない。]

◎COVID-19 パンデミックと、SARS-CoV-2 伝播を減少させる努力は、世界的に医療サービスに影響を与えた。子供のルチーンなワクチン接種へのパンデミックの影響をより良く理解するために、スイスと米国の研究者は、2020 年のパンデミックと関係したワクチンの接種範囲（coverage）の混乱（disruption）を、世界と世界の疾病負担（Global Burden of Disease：GBD）超領域（super-region）で調べた。2 段階階層的無作為スプライン・モデルを用い、行政データと電子的予防接種システムを、モデルにインプットする移動データとともに用い、ルチーンの予防接種への世界的及び領域的混乱を推計した。GBD 2020 Release 1（GBD 2020 R1）のワクチン接種範囲モデルから導出された、COVID-19 が無い場合に期待されるワクチン接種範囲の見積もりとペアにして、ルチーンに配送されるジフテリア・破傷風・百日咳の 3 種混合ワクチンの 3 回目（DTP3）及び麻疹含有ワクチンの 1 回目の接種を受けられなかった子供の数を推計した。世界的に、2020 年においては、推計されたワクチンの接種範囲は DTP3 について 76.7%（95%不確定区間（UI）：74.3-78.6），MCV1 について 78.9%（74.8-81.9）で、COVID-19 が無かった場合に期待される接種回数と比較して、DTP3 について 7.7%（6.0-10.1），MCV1 について 7.9%（5.2-11.7）相対的に低下していた。2020 年 1 月～12 月に、3000 万人（2760-3310）の子供が DTP3 の接種が出来ず、2720 万人（2340-3250）の子供が MCV1 の接種が出来なかった。2020 年に接種資格のあった子供についての接種範囲の期待されたギャップと比較して、これらの推計は、COVID-19 によって、付加的な、850 万人（650-1160）の子供が DTP3 をルチーンに接種せず、890 万人（570-1370）の子供が MCV1 をルチーンに接種しなかったことを意味していた。世界的には、月毎の混乱は 2020 年 4 月に最も高く、全 GDB super-region に横断的に、460 万人（400-540）の子供が DTP3 接種が出来ず、440 万人（370-520）の子供が MCV1 の接種が出来なかった。各 GBD super-region では 3 月と 4 月にワクチンの接種範囲の低下が起こり、年間の影響が最も厳しかったのは、アフリカと中東，南アジア，ラテン・アメリカとカリブ海だった。ワクチン配送の年間の低下が最も低かったのはサブサハラ・アフリカで、そこでは年間を通じて、混乱は最小限だった。DTP3 と MCV1 の両方についての東南アジア，

東アジア，オセアニア、DTP3 について最も高収入な super-region、MCV1 について南アジアなどの幾つかの super-region については、2020 年後半に、推計では期待されるレベルまたはそれを上回るレベルで月毎の接種数が配送されたと考えられた [1971]。

☆COVID-19 パンデミックの間の医療サービスの使用の低下は、人口の健康に重要な影響を持ったと考えられる。分割時系列設計で、2 つの低所得国（エチオピア，ハイチ），6 つの中所得国（ガーナ，ラオス，メキシコ，ネパール，南アフリカ，タイ），2 つの高所得国（チリ，韓国）における 31 の医療サービスへのパンデミックの即時的影響を調べた研究では、医療サービスを維持しようとする努力にもかかわらず、全ての国で様々な強度や持続での混乱が認められ、所得群やパンデミックの強度による明らかなパターンは無かった。医療サービスにおける混乱は、頻繁に COVID-19 の波に先行していた。がん検診，結核の検診と検出，HIV の検査が最も影響を受けた（26～96%の減少）。全体の外来患者の受診は、国家レベルで 9～40%減少し、2020 年の終わりまで低いままだった。母体への医療サービスは約半分の国で混乱し、5%～33%減衰していた。子供のワクチン接種は、より短い期間混乱したが、追い付き運動は、接種を逸した全小児には達していないと推計された。対照的に、HIV のための抗レトロウイルスの備蓄は影響を受けなかった。2020 年末までに、実質的な混乱が約半分の国で残っていた。2021 年についての初期的なデータでは混乱は持続しているようだった。観察された減衰の一部は封鎖期間の減少した需要（少ない感染や損傷）から起こったかもしれないが、より大きな部分は医療システムの強靭性の不足を反映していると考えられる。国家は、現在のパンデミックの間の失われた医療を代償するために計画し、未来の感染症のためにより良い医療システムの強靭性のための戦略に投資しなかればならない [1972]。

☆COVID-19 の伝播を防ぐため、多くの米国の州では 2020 春に不必要な旅行を禁じる“stay-at-home”指令を通じて social distancing を促進する政策を採った。米国の車の旅行マイル数は 2019 年と比較して 2020 年 4 月は 41%減少したが、この動きの減少が自動車事故（MVCs）に及ぼした影響は分っていない。米国の研究者は、オハイオ州における COVID-19 関連 social distancing 政策と交通量，MVC 関連結果の相関を調べた。州レベルの 3 つの政策が 2020 年の 4 つの研究期間を分けた。第 1 期は 1 月～3 月 8 日；第 2 期は 3 月 9 日（緊急事態宣言）～3 月 22 日；第 3 期は 3 月 23 日（“stay-at-home”指令）～5 月 11 日；第 4 期は 5 月 12 日（小売店の再開）～7 月 31 日とした。2020 年 1 月 1 日～7 月 31 日に MVCs は 284,128 人の個人によって経験され、27,809 人は何らかのレベル

[1971] K. Causey, et. al. Estimating global and regional disruptions to routine childhood vaccine coverage during the COVID-19 pancemic in 2020: a modeling study. Lancet 2021; 398: 522-534. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01337-4

[1972] Arsenault, C., et al. COVID-19 and resilience of healthcare systems in ten countries. Nat Med 2022; 28: 1314-1324. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01750-1

で損傷し、3719 人は重症だった。621 人が死亡した。これを 2019 年の研究期間（2019 年 1 月 1 日～8 月 1 日；2020 年は閏年）と比較すると、2019 年は 382,098 人が MVCs に巻き込まれ、33,365 人が何らかのレベルで損傷し、4243 人が重症で、619 人が死亡した。2020 年の時期で分けると、全結果は第 2 期の間は大きく低下し、“stay-at-home”指令直後に最低レベルとなり、第 3 期と第 4 期を通じて徐々に増加した。期間を横断的に傾斜を比較すると、全結果について、第 2 期に他の如何なる期よりも有意に 1 日当たりの大きな変化が認められた。MVC に巻き込まれた人で-7.08%（95%CI：-8.31--5.82），MVC 関連損傷で-5.08%（-6.48--3.65），MVC 関連重症または致死的損傷で-5.61%（-8.19--2.95），交通量で-4.07%（-5.14--2.99）だった。2019 年の同時期と比較すると、第 3 期で最も大きな違いがあった。MVC に巻き込まれた人で-55%（95%CI：-62--49）の変化，MVC 関連損傷で-47%（-54--40）の変化，MVC 関連重症または致死的損傷で-34%（-47--21）の変化，交通量で-44%（-48--39）の変化だった。第 4 期では、MVC 関連損傷、または重症または致死的損傷の毎日の数の平均は、2019 年のレベルに近付いた [1973]。

◎COVID-19 パンデミックの間、米国政府は、高度看護施設（skilled nursing facilities：SNFs）を訪問者に閉ざし、共同の活動を排除した。これらの政策は居住者を守ることを意図していたが、意図していない負の影響があったと考えられる。既知の COVID-19 症例が在った、及び無かった SNFs の間での健康の結果を調べた後ろ向き観察研究では、2,985,864 居住者年の 15,477 の米国 SNFs から成る、2018 年～2020 年の各年の 1 月～11 月の米国のメディケアの請求とデータを用いた。COVID-19 の診断を用いて、SNFs を 2020 年の月による変動する成員の 2 つの相互に排他的な群（活動性の COVID-19 群［現在または過ぎた月に 1 例以上の COVID-19 の診断］と既知の COVID-19 の無い群［その月までに観察された診断が無い］）に割り当てた。主要評価項目は月毎の死亡，入院，救急部（ED）受診の割合、ADLs，体重，抑うつ症状の月毎の変化だった。各 SNF の 2018 年と 2019 年を、2020 年の自身の対照とした。2018 年～2019 年に、全体で、平均の月毎の死亡率は 2.2%，入院率は 3.0%，ED 受診率は 2.9%だった。2020 年に、活動性 COVID-19 の SNFs においては、それら自身の 2018 年～2019 年のベースラインと比較して、死亡率が 1.60%（95%CI：1.58-1.62）上昇し、入院率が 0.10%（-0.12--0.09）減少し、ED 受診率が 0.57%（-0.59--0.55）減少した。既知の COVID-19 の無い SNFs においては、死亡率は 0.15%（-0.16--0.13），入院率は 0.83%（-0.85--0.81），ED 受診率は 0.79%（-0.81--0.77）減少した。全ての変化は統計学的に有意だった。2018 年～2019 年に、全 SNFs にわたって、居住者は、1 月～11 月に付加的な 0.89 ADLs の介助を必要とし、1.9 Ib を失い、27.1%が抑うつ症状が悪化した。2020 年に、活動性 COVID-19 の SNFs の居住者は、付加的な 0.36 ADLs（95%CI：0.34-

[1973] Li, L., et al. Association between changes in social distancing policies in Ohio a d traffic volume and injuries, January through July 2020. JAMA 2021; 325: 1003-1004. https://doi.org/10.1001/jama.2020.25770

0.38）の介助を必要とし、3.1 Ib（-3.2--3.0）より体重を失い、4.4%（4.1-4.7）より悪化した抑うつ症状となり易く、全て統計学的に有意な変化だった。2020 年に、既知の COVID-19 の無い SNFs の居住者は、ADLs に変化は無かったが（-0.006［-0.12-0.01］）、1.8 Ib（-2.1--1.5）より体重を失い、3.2%（2.3-4.1）より悪化した抑うつ症状となり易く、両方とも統計学的に有意な変化だった [1974]。

［米国の高度看護施設では、COVID-19 の最初の年で COVID-19 ワクチンが利用できる前の間、死亡率と機能的低下は、活動性 COVID-19 症例が出た施設では、パンデミック前の期間と比較して、有意に増加したが、既知の COVID-19 症例が無かった施設では、軽度の統計学的に有意な死亡率の低下が観察された。体重減少と抑うつ症状は、COVID-19 の状態にかかわらず、パンデミックの最初の年に高度看護施設において有意に増加した。］

[1974] Barnett, M. L., et al. Changes in health and quality of life in US skilled nursing facilities by COVID-19 exposure status in 2020. JAMA 2022; Aug 29 (online). https://doi.org/10.1001/jama.2022.15071

Ⅷ. 医療従事者

☆2 月 24 日時点で、中国の 77262 人の COVID-19 感染者の内、3387 人（4.4%）が医療従事者であった。その内、4 月 3 日時点で、23 人の死亡が報告されている。平均年齢 55 歳（29 歳～72 歳）、男性 17 名、女性 6 名。13 人が内科医、8 人が外科医、1 人が心電図技師、1 人が看護師。COVID-19 治療の特命を受けた呼吸器専門医は 2 人だけだった。3 月 31 日時点で、他地域から湖北省に来た 42,600 人の医療従事者に COVID-19 の感染は報告されていない。十分な注意と防護により、医療従事者を感染から守ることが出来ると考えられる [1975]。

☆1 月 29 日～2 月 3 日の、中国の 34 病院の 1257 人の医療従事者（64.7%［813］が 26～40 歳 ; 76.7%［964］が女性 ; 60.8%［764］が看護師・39.2%［493］が内科医 ; 60.5%［760］が武漢の病院の医療従事者 ; 41.5%［522］が最前線の医療従事者）の調査で、抑うつ（50.4%［634］）、不安（44.6%［560］）、不眠（34.0%［427］）が認められた。これら全ての症状について、看護師、女性、最前線、武漢が、それぞれ、他の医療従事者より有意に高く認められた [1976]。

◎1 月 28 日～3 月 13 日にワシントン州キング・カウンティの SARS-CoV-2 陽性が確認された医療従事者 48 人の調査では、77.1%（37/48）が女性で、77.1%（37/48）が直接の患者ケア、残りは行政補助や、環境サービスや管理の従事者だった。50.0%（24/48）が長期ケア施設で、27.1%（13/48）が外来患者の診療所で、12.6%（6/48）が急性期病院で、3 人は 1 つ以上の関係機関で働いていた。最も多い初発症状は咳（50.0%，24/48）、発熱（41.7%，20/48）、筋肉痛（35.4%，17/48）だった。16.7%（8/48）の医療従事者は発症時、発熱，咳，息切れ，喉の痛みが無かった。これらの中で最も多かったのは悪寒、筋肉痛、鼻炎、不快感だった。1 人は、疾病経過中全く熱，咳，息切れ，喉の痛みの症状が無く、症状は鼻炎と不快感だけだった。他の 7 人では、発病から現在の COVID-19 のスクリーニングのために用いられている症状発現までの期間の中央値は 2 日（1-7 日）だった。仮に筋肉痛と悪寒がスクリーニングのクライテリアに入っていたならば、医療従事者での症例検出率は、83.3%（40/48）から 89.6%（43/48）になっていた。64.4%（31/48）が、何らかの症状が有りながら中央値 2 日（1-10 日）働いていた [1977]。

[1975] Zhan, M., et al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China. N Engl J Med 2020; 382: 2267-2268. https://doi.org/10.1056/nejmc2005696

[1976] Lai, J., et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw Open 2020; 3: e203976. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976

[1977] Chow, E. J., et al. Symptomatic screening at illness onset of health care personnel with SARS-CoV-2 infection in King County, Washington. JAMA 2020; 323: 2087-2089. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6637

☆イギリスのニューカッスルの NHS で実施された呼吸器症状のある医療従事者のスクリーニング検査では、1654 人に対して行われた 1666 回の検査で、240 回（14%）が SARS-CoV-2 陽性だった。陽性者と陰性者に年齢差は無かった。12 人は、症状が再発したために繰り返し検査を行ったが、1 人で 14 日後に行った 2 回目で陽性だった。①直接患者に接触する医療従事者（医師，看護師等）、②直接患者に接しないが、感染リスクの高い医療従事者（検査室の職員等）、③非臨床職員（事務職員，秘書等）に分けた場合、がスクリーニング対象者の 81%（834/1029）が①、8%（86）が②、11%（109）が③だった。SARS-CoV-2 陽性率は、①②③で差は無かった [1978]。
［医療従事者の感染の多くは、患者と接して起こっているわけではない。］

◎ロンドンの無症状の医療従事者を対象としたスクリーニング検査で、400 人の参加者から経時的に 5 回鼻腔検体を採取して SARS-CoV-2 の PCR 検査を行ったところ、陽性率は、3 月 23 日からの連続する 5 週間で、1 週目 7.1%（28/396［95%CI：4.9-10.0］），2 週目 4.9%（14/284［95%CI：3.0-8.1］），3 週目 1.5%（4/263［95%CI：0.6-3.8］），4 週目 1.5%（4/267［95%CI：0.6-3.8］），5 週目 1.1%（3/269［95%CI：0.4-3.2］）だった。7 人が 2 回連続陽性、1 人が 3 回連続陽性だった。44 人の陽性医療従事者のうち、12 人（27%）は、陽性となった検体採取の前後の週は無症状だった。医療従事者における 4 週間に 6 分の 1 に減少する感染率の低下は、ロンドンの一般市民の感染率と重なっており、無症状の医療従事者への COVID-19 への感染は、院内感染より、市中感染状況を反映していると考えられた [1979]。

☆☆スコットランドにおける 2020 年 3 月 1 日～6 月 6 日の医療従事者とその家族の COVID-19 による入院リスクについて調べた英国の研究では、158445 人の医療従事者（その多くは［90,733 人，57.3%］は患者に対面していた）及び 229,905 人のその家族が対象となった。労働年齢（18-65 歳）における COVID-19 の全入院の中で、17.2%（360/2097）が医療従事者とその家族だった。年齢，性，民族，社会経済的貧困，併存疾患で補正後、患者と対面していない医療従事者及びその家族の COVID-19 による入院リスクは、一般人口と同様だった（それぞれハザード比 0.81［95%CI：0.52-1.26］及び 0.86［0.49-1.51］）。しかし、同様の交絡因子で補正したところ、患者に対面している医療従事者は、患者に対面していない医療従事者と比較して高いリスクにあり（3.30［2.13-5.13］）、このことは患者に対面している医療従事者の家族についても同様だった（1.79［1.10-2.91］）。患者に対面する医療従事者を表玄関，集中治療，エアロゾルの発生する非

[1978] Hunter, E., et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. Lancet 2020; 395: E77-E78. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30970-3
[1979] Treibel, T. A., et al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. Lancet 2020; 395: 1608-1610. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31100-4

集中治療の場，その他に分けると、表玄関の役割でリスクが高かった（2.09［1.49-2.94］）。多くの患者に対面する医療従事者とその家族について、COVID-19 で入院する絶対リスクは 0.5%未満だったが、併存疾患のある高齢男性では 1%以上だった [1980]。
［医療従事者とその家族は、COVID-19 による入院の 6 分の 1 を占めていた。全体で、入院の絶対リスクは低いが、患者に対面する医療従事者及びその家族は、COVID-19 による入院の 3 倍及び 2 倍の増加したリスクにある。］

☆小児の透析室で、13 人の患児と 25 人の医療従事者の症状，鼻腔咽頭スワブの PCR 検査と SARS-CoV-2 に対する抗体検査を週に 1 回ずつ経時的に行った研究では、0 日目（3 月 25 日）に 1 人の患児が発熱と全身症状で PCR 検査を受け、陽性結果となり、以後、7 日目、14 日目、19 日までの検体で陽性が続いた。この患児は以後、隔離室で透析を受けた。0 日目から 7 日目までの間に、2 人の医療従事者が上気道症状と熱があったが、PCR 検査は陰性だった。これらのうち 1 人は、21 日目に SARS-CoV-2 に対する抗体陽性となったが、PCR 検査は 3 回とも陰性だった。21 日目までに 11 人（44%）の医療従事者と 3 人（23%）の患児が抗体陽性となったが、7 日目～21 日目に発症した研究対象者はいなかった。PCR 陽性結果が出ていた患児の診療に直接従事した医療従事者は、誰も抗体陽性とならなかった。臨床症状無く抗体陽性となった 2 人の患児の診療に従事した 11 人の医療従事者のうち 2 人が抗体陽性となった。両者とも無症状であったが、1 人は PCR 検査で陽性だった [1981]。
［医療従事者の SARS-CoV-2 に対する抗体保有率は高い。仕事での感染か市中感染かは不明。医療従事者の抗体の有無の情報で、抗体陽性の医療従事者を SARS-CoV-2 の患者の診療に当てる等の対応が可能となる。］

◎ロンドンの産科病院で、3 月 17 日～4 月 16 日に 266 人の医療従事者の鼻腔咽頭検体の PCR 検査でスクリーニングを行ったところ、47 人（18%）が陽性だった。陽性者のうち、31 人（66%）は症状があり、16 人（34%）は無症状だった。また、7 日目において 28 人（60%）は陽性のままであり、10 日目において 16 人（34%），14 日目において 4 人（9%），1 人は 26 日まで陽性だった。症状があったが初回検査で陰性だったため再度検査した 25 人では、1 人（4%）だけが 7 日目に陽性だった [1982]。

SARS-CoV-2 陽性（47，18%）　　SARS-CoV-2 陰性（219，82%）

[1980] Shah, A. S. V. et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: national linkage cohort study. BMJ 2020; 371: m3582. https://doi.org/10.1136/bmj.m3582
[1981] Hains, D. S., et al. Asymptomatic seroconversion of immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a pediatric dialysis unit. JAMA 2020; 323: 2424-2425. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8438
[1982] Khalil, A., et al. COVID-19 screening of health-care workers in a London maternity hospital. Lancet Infect Dis 2021; 21: 23-24. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30403-5

症状有り	無症状	症状有り	無症状
31（12%）	16（6%）	45（17%）	274（65%）

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

☆武漢の病院での 1 月 1 日～2 月 9 日の医療従事者のスクリーニング検査では、9684 人の医療従事者のうち、110 人（1.1%）が COVID-19 陽性だった（70［63.6%］が女性，年齢の中央値 36.5 歳［IQR：30.0-47.0］）。17 人（15.5%）が発熱外来で働いており、第 1 線の医療従事者の感染率は、0.5%（17/330）だった。6574 人の第 1 線でない医療従事者 6574 人のうち、93 人（1.4%）が感染していた。45 歳未満の第 1 線でない看護師は、45 歳以上の第 1 線の医師よりも有意に多く感染していた（発生率比 16.1［95%CI：7.1-36.3］，p<0.01）。無症状の感染は、第 1 線の医療従事者で 0.74%（1/135）で、第 1 線でない医療従事者で 1.0%（2/200）だった。職場環境の表面のサンプルは、全て陰性だった。全体で、110 人の COVID-19 の医療従事者のうち、93 人（84.5%）が重症化せず、死亡は 1 人だった。５つの最も多い症状は、熱（67［60.9%］），怠さや疲労感（66［60.0%］），咳（62［56.4%］），喉の痛み（55［50.0%］），筋肉痛（50［45.5%］）だった。患者との接触（65［59.1%］），感染した同僚（12［0.9%］），市中感染（14［12.7%］）が医療従事者のウイルスへの暴露の主要なルートだった[1983]。

☆ベルギーの 3 次医療機関の医療従事者 3956 人（306 人の医師，1266 人の看護師，292 人の診療関連職種，555 人の技術助手，445 人の管理従業員，その他 192 人、学生やボランティアを含む）に対する抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド・タンパク IgG 抗体のスクリーニング検査では、全体で 197 人（6.4%［95%CI：5.5-7.3］）が SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体を保有していた。抗体の有無に関して、年齢や性で有意な違いは認められなかった（平均年齢［SD］39.5 歳［13.1］対 41.3 歳［12.4］；男性 38/197［19%］対 614/2859［21%］）。臨床に従事（114/1864［6.1%］対 67/1000［6.7%］），封鎖期間中の労働（188/2902［6.5%］対 8/142），COVID-19 の患者の医療に従事（73/1092［6.7%］対 120/1921［6.2%］），COVID-19 陽性の同僚への暴露（95/1434［6.6%］対 100/1548［6.5%］）は、抗体保有の有無に有意に関連していなかった。これに対し、COVID-19 確定または疑い患者との家庭内接触は、抗体陽性と有意に相関していた（家庭内接触有りでは 81/593［13.7%］対家庭内接触無しでは 116/2435［4.8%］，p<0.001；オッズ比 3.15［95%CI：2.33-4.25］）。医療スタッフの高い割合（2294/3052［75%］）が、少なくとも 1 つの過去の症状を報告した。抗体保有医療従事者のうち、15%（30/197）は症状を報告し

[1983] Lai, X., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection among health care workers and implication for prevention measures in a tertiary hospital in Wuhan, China. JAMA Netw Open 2020; 3: e209666. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9666

ていなかった。過去の無嗅症（オッズ比 7.78［95%CI：5.22-11.53］）は、熱（2.23［1.49-3.31］）・咳（1.44［1.00-2.07］）とともに、抗体保有と相関していた[1984]。［使用した SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド・タンパクを標的とするラテラルフロー検査法を、90 の PCR 検査確定症例と 101 の保存検体を用いて内部検証したところ、IgG 抗体の感受性は 92.2%，特異性は 97.0%だった。IgM 抗体に関する感受性，特異性は低かったため、検討から除外した。］

☆ロンドンにおいて、3 月 26 日～4 月 8 日に、患者に直面する第 1 線の医療従事者（HCWs）200 人の感染状況を、週 2 回の鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査，臨床データ，月毎の高感度抗体検査で調べた研究では、44%（87/200）の HCWs が何れかの時点で、RT-PCR 検査か抗体検査による SARS-CoV-2 感染の根拠があった。181 人で 2 時点の血液検体が得られたが、45%（82/181）の HCWs が 1 ヶ月後に抗体陽性となった。20%（36/181）は研究期間中に抗体が陽性化し、25%（46/181）は研究参加時に既に抗体陽性だった。21%（42/200）の HCWs は少なくとも 1 回の検体検査が RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった。研究参加者の年齢の中央値は 34 歳（IQR：29-44）で、30 歳未満の参加者（55%［31/56］）で、50 歳以上の参加者（33%［10/33］）に比較して高い感染率に向かう傾向があった（感染率のログオッズの減少 0.035/年，p=0.0199）。SARS-CoV-2 RNA の RT-PCR 検査による検出の平均期間は 12.9 日（最初の陽性から最後の陽性まで［95%CI：9.4-17.3］）だった。最も長い SARS-CoV-2 の検出期間は 29 日だった。SARS-CoV-2 の RT-PCR で少なくとも 1 回陽性だった 42 人の HCWs のうち 20 人（48%）は 7 日以内に COVID-19 に合致する症状を報告したが、16 人（38%）は症状を報告しなかった（6 人は最初の陽性 PCR 検査から 7 日以内に返答せず）。23 人における最初の RT-PCR 検査陽性から最初の症状までの期間の中央値は 4 日だった。どの参加者も入院を要しなかった。ベースラインで抗体検査も RT-PCR 検査も陰性だった HCWs（181 人中 122 人）と抗体陽性だが RT-PCR 検査陰性だった HCWs（181 人中 3 人）の SARS-CoV-2 感染リスクを、RT-PCR 検査により 1 ヶ月の経過観察で比較した。抗体検査も RT-PCR 検査も陰性だった HCWs122 人中 10 人は、経過観察中検体検査が RT-PCR 検査陽性とはならずに抗体陽転したため除外し、残りの 112 人の HCWs のうち、98 人は RT-PCR 検査が陰性のままで、13 人は RT-PCR 検査陽性で抗体陽転し、1 人は RT-PCR 検査で陽性だったが、2 回目（17 日後の血液検体）の検体採取時までに抗体陽転しなかった。これは、登録時に抗体もウイルス排出も無かった参加者の 1 ヶ月の経過観察中における 13%の感染（14/112）を表していた。一方、登録時に抗体陽性で RT-PCR 検査陰性だった 33 人の HCWs では、32 人は RT-PCR 検査陰性のままで、1 人だけが登録後 8 日目と 13 日目に RT-PCR 陽性だ

[1984] Steensels, D., et al. Hospital-wide SARS-CoV-2 antibody screening in 3056 staff in a tertiary center in Belgium. JAMA 2020; 324: 195-197. https://doi.org/10.1001/jama.2020.11160

った[1985]。
［短い観察期間にもかかわらず、Spike タンパクに特異的な抗体の存在との関連で、1 ヶ月のハイリスクの環境におけるその後の感染に対する防御効果を示唆している。登録時に RT-PCR 検査で陽性だった 26 人の HCWs のうち 13 人はベースラインで抗体陽性で、抗ウイルス免疫を示しているが、残りの 13 人の HCWs も 1 ヶ月の経過観察期間で抗体陽転した。登録時に抗体陽性だった 46 人の HCWs は、約 1 ヶ月後の経過観察において陽性のままだった。研究期間中に抗体陽転した 36 人の HCWs では 19 人は登録時か登録 7 日目に SARS-CoV-2 RNA が検出された。抗体陽転した残りの 17 人の HCWs では、10 人は経過観察中 RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 が検出されなかった。両時点で抗体陰性だった 99 人の HCWs では 1 人だけが RT-PCR 検査陽性だった（2 回目の抗体検査の 17 日前の 1 つの検体）。本 HCWs のコホートでは、多くの感染は、ロンドンで最も新規症例数の多かった 3 月 30 日～4 月 5 日の間に起こっていた。本研究では 25%の HCWs は登録時に既に抗体陽性で、更に 20%の HCWs が経過観察の最初の 1 ヶ月で抗体陽性となった。44%の最前線の HCWs が RT-PCR 検査か抗体検査で SARS-CoV-2 感染の証拠があったが、英国や世界の他の報告より高かった。ロンドン中心での HCWs の感染の根拠は、ロンドン人口での 2 倍だった。］

☆英国と米国で行われた COVID-19 の自己報告アプリのデータを用いた第 1 線の医療従事者を含む一般社会における前向き観察コホート研究では、2,035,395 人の一般社会人と 99,795 人の第 1 線の医療従事者の中から（34,435,272 人・日）、5,545 の COVID-19 検査陽性の報告を受けた。一般社会人と比較して、第 1 線の医療従事者は COVID-19 検査陽性を報告する上昇リスクがあった（補正ハザード比 11.61［95%CI：10.93-12.33］）。第 1 線の医療従事者と一般社会人の間の検査を受ける頻度と可能性ある選択バイアスを考慮するため、逆確率重み付けモデル（inverse probability-weighted model）を用いて COVID-19 検査を受ける割合を補正した（補正ハザード比 3.40［3.37-3.43］）。副次的な事後解析では、PPE が足りているかと、臨床の状況，民族的背景も、重要な因子だった[1986]。

☆☆4 月 20 日～6 月 23 日に行った、ニューヨークの医療従事者（HCW）に対する抗体スクリーニング検査（症状の有無に関わらず希望すれば受けられた；SARS-CoV-2 に対する IgG 定量または全免疫反応性検査）では、評価対象となった 40,329 人の HCW のうち、5523 人（13.7%［95%CI：13.4-14.0］）が抗体陽性だった。3 月 7 日から開始された HCW

[1985] Houlihan, C. F., et al. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. Lancet 2020; 396: E6-E7. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31484-7
[1986] Nguyen, L. H., et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. Lancet Public Health 2020; 5: E475-E483. https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30164-x

に対する SARS-CoV-2 の PCR 検査は、COVID-19 様症状が有るか、暴露が疑われる場合に受けられたが、検査した 6078 人のうち、2186 人（34.8%）が陽性だった。これら PCR 検査が陽性だった HCP では、2044 人（93.5%）が抗体陽性で、142 人（6.5%）は抗体陰性だった。3892 人の PCR 検査陰性だった HCW では、3490 人（89.7%）が抗体陰性だった。PCR 検査を行っていない 34251 人のうち、3077 人（9.0%）が抗体陽性だった。COVID-19 の病棟で働いているか、ICU で働いているかは、それぞれ 2 変量解析では、抗体陽性と相関していたが、多変量解析では相関していなかった。全補正モデルでは、以前の PCR 検査陽性の結果（相対リスク 1.52［95%CI：1.44-1.60］，p<0.001）及び自分が感染している疑いが高いと考えていること（1.23［1.18-1.28］，p<0.001）が抗体陽性と相関していた [1987]。［抗体検査を受けた HCW は「貴方は COVID-19 に感染していると考えるか？」という質問に、1-9 のレンジ（1=していない，9=間違えない，7-9＝疑いが高い）で答えた。抗体検査を受けた HCW の年齢の中央値は 42 歳（IQR：31.5-54.5），73.7%が女性，16.0%が黒人，0.8%が多人種，14.0%がヒスパニックだった。］

☆ジョージア州アトランタの都市部の大規模教育医療システムで 2020 年 4 月～6 月に実施された領域横断的調査のデータを用い、医療従事者（HCWs）における SARS-CoV-2 抗体陽性の人口統計学的，職業的，共同体でのリスク因子を定量化した研究では、調査に参加した 10,275 人の HCWs（35%がエモニー大学の医療従事者）の中での補正 SARS-CoV-2 陽性率は 3.8%（95%CI：3.4-4.3）（陽性者は 582 人）と計算された。既知の COVID-19 或いは疑い例との共同体での接触（補正オッズ比［aOR］1.9［95%CI：1.4-2.6］；77 人が陽性［10.3%］）及び共同体での COVID-19 発生率（aOR 1.5［1.0-2.2］）は感染の危険を増加した。黒人は高いリスクだった（aOR 2.1［1.7-2.6］；238 人が陽性［8.3%］）[1988]。

［COVID-19 陽性者との接触や黒人などの人口統計学的及び共同体のリスク因子が、職場での暴露よりも、HCWs の抗体陽性率とより強く相関した。］

◎ニューヨークの或る大規模な第 3 次病院の医療従事者を対象とした 2020 年 3 月 1 日～4 月 30 日の RT-PCR 検査と抗体検査では、抗体検査は無症状または以前症状が有ったが、少なくとも 14 日間症状の無い医療従事者に対して、RT-PCR 検査は COVID019 の症状のある医療従事者で行われた。3046 人の医療従事者について、1699 人（56%）は抗体検査，617 人（20%）は RT-PCR 検査，359 人（12%）は両方を行った。全医療従事者の平均年齢（SD）は 42.8 歳（13.8）で、2137 人（70%）は女性だった。どちらかの検査を受

[1987] Moscola, J., et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in health care personnel in New York City Area. JAMA 2020; 324: 893-895. https://doi.org/10.1001/jama.2020.14765
[1988] Baker, J. M., et al. Quantification of occupational and community risk factors for SARS-CoV-2 seropositivity among health care workers in a large U.S. helath care system. Ann Intern Med 2021; 174: 649-654. https://doi.org/10.7326/m20-7145

けた医療従事者と、どちらも受けなかった医療従事者との間では、年齢，職種，労働場所に意味ある差は無かった。167 人（9.8%）の医療従事者は抗体陽性だった。職種と労働場所によって抗体陽性率に差は無かった。医療従事者の抗体陽性率を、ニューヨーク州によって報告されているロング・アイランドの一般市民の陽性率と比較すると、医療従事者では有意に低い陽性率だった（9.9%対 16.7%，p<0.001）。抗体検査が陽性だった医療従事者は年齢（41.5 歳［SD 13.5］対 43.4 歳［13.7］，p=0.09），性（女性 9.4%，男性 11.1%，p=0.31）で同様だった。全体で人種間では差は無かった。暴露の高い労働場所と低い労働場所との間で、有意な感染率の違いは無かった [1989]。

◎3 月 11 日～4 月 19 日にヒューストンで、2787 人の医療従事者（HCW）と 85 人の住民（合計 2872 人）に鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を行い、3.9%（95%CI：3.2-4.7）が SARS-CoV-2 陽性だった。臨床の HCW では、COVID-19 病棟の 5.4%（4.5-6.5）、非 COVID-19 病棟の 0.6%（0.2-1.7）が SARS-CoV-2 陽性だった（補正オッズ比［aOR］9.10［95%CI：3.33-24.82］）。非臨床系 HCW と住民では、陽性者は居なかった（傾向に関する p<0.001）。COVID-19 の患者をケアしている病棟の 1992 人の HCW では、SARS-CoV-2 陽性率は、補助スタッフの 3.6%（1.3-9.1）から医療関連職（allied health）の 6.5%（3.9-10.7）と事務スタッフの 6.5%（3.6-11.3）の間に広がっていた。しかし、SARS-CoV-2 陽性の研究参加者の割合は、COVID-19 患者に直面している HCWs の 5 つの職業カテゴリー（Nursing，Clinicians，Allied health，Support，Administration or research）の間で有意な違いは無かった（傾向に関する p<0.67）。年齢，性，職業カテゴリーで補正後、2 つの病院では、医療研究センターと比較して COVID-19 に直面している HCWs の間の SARS-CoV-2 陽性率は有意に高かったが（病院 3：aOR 2.78［1.76-4.39］；病院 5：aOR 0.34［1.23-5.02］）、他の病院では有意に低かった（病院 2：aOR 0.34［0.12-0.95］）[1990]。

[1989] Jeremias, A., et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection among health care workers in a tertiary community hospital. JAMA Internal Med 2020; 180: 1707-1709. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4214

[1990] Vahidy, F. S., et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection among asymptomatic health care workers in the Greater Houston, Texas, Area. JAMA Netw Open 2020; 3: e2016451. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16451

Ⅸ．数理疫学・介入効果検証

（１）今後の流行の予測

☆☆ハーバード大学の米国におけるコロナウイルス OC43 と HKU1 の流行の季節変動、免疫、交差免疫データを用いた SARS-CoV-2 の流行のモデルを用いた推計では、最初の最も大きなパンデミックに続いて、冬季の再興が起こると予測された。他の介入方法が無い以上、social distancing の成功は集中治療の Capacity を超えるか否かで、これを避けるためには、2022 年まで長期に渡る、または間歇的な social distancing が必要となる。拡大した集中治療の Capacity や有効な治療法は、social distancing の効果を高め、集団免疫の獲得を早める。SARS-CoV-2 に対する免疫の広がりと長さを決定するために継続的な抗体検査が至急必要である。明らかな発症例が無くなったとしても、感染再興の可能性は 2024 年まであるため、SARS-CoV-2 の surveillance は続ける必要がある [1991]。

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

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

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

☆☆プリンストン大学は、気候に依拠した感染症モデルを作成し、既知のコロナウイルスの生態に基づく 3 つのシナリオを用いて、コロナウイルスの SARS-CoV-2 の流行をシミュレートした。気候の違いは地域における感染の重要な因子と考えられたが、SARS-CoV-2 の世界的流行に対しては、気候は、どのシナリオにおいても、流行の大きさに僅かな変化しか起こさなかった。強い早期の政策的介入は、ピークの感染者数を減少させ、流行を夏へシフトさせるが、未感染者が多く残る結果、特に感染が冬に増える高緯度の地域で、政

[1991] Kissler, S. M., et al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science 2020; 368: 860-868. https://doi.org/10.1126/science.abb5793

策的介入が無い場合よりも、感染のピークを大きくしてしまう。感染のピークを低減させる鍵は、政策的介入の間に、どれだけ集団免疫を進められるかであり、より弱い政策的介入によって、ピークの感染者数を緩和することである。気候は、政策的介入の効果にも影響し、地域的流行の大きさや時間的推移の詳細に影響を与えると考えられるが、集団免疫が、遙かに根本的な感染動態の決定因子である。熱帯や亜熱帯地域も厳しい流行に備えるべきであり、夏の気温も、感染の広がりをあまり抑制しないと考えられる[1992]。

☆☆エモリー大学（アトランタ）とペンシルバニア州立大学の研究者は、新興のヒト・コロナウイルス感染症（HCoVs）の伝播と重症度が、風土病へ移行するにつれて、どのように変わる可能性があるかを研究した。全 HCoV は同様の特徴を持つ免疫を誘導すると仮定し、風土病 HCoVs の免疫学的・疫学的推計値を用いて、年齢依存性重症度などの SARS-CoV-2 と類似した特徴を持つウイルスの定量的感染モデルを開発した。免疫が付与する防御について、易感染性に対する免疫効果（IEs），病状を緩和する免疫効果（IEp），伝播性または感染性を弱める免疫効果（IEi）の 3 つを区別した。伝播と免疫の減衰のパラメータの範囲を推計するため、子供と成人における 4 つの市中の HCoVs に対する IgM（急性応答）と IgG（長期記憶）の両方に基づき、年齢特異的抗体保有率を計算した。IgM と IgG の双方が迅速に上昇していて、4 つの風土病 HCoV 系統の最初の感染は人生早期に起こることが分かり、データ解析からは、最初の伝播は平均して 3.4 歳～5.1 歳の間に起こり、15 歳までにほぼ全員が感染すると計算された。感染勃発初期には症例の年齢分布は人口構成を反映するが、一度、感染の人口統計学的因子が恒常的状態となると、最初の感染はほとんど全て幼児と子供で起こると予測され、COVID-19 の場合は、それらの症例致死率及び感染致死率は低い。風土病期の高齢者における再感染は多く伝播の一因となるが、恒常的状態の人口では、初感染では重症疾患の高いリスクがあった高齢者は、小児期の感染後の疾患減弱獲得免疫を持っている。一度風土病の恒常的状態に到達すると、全体としての CoV-2 の感染致死率は劇的に低下して、季節性インフルエンザよりも低くなる。感染致死率の風土病への移行に要する時間は、感染（R_0）と免疫の喪失によって決まる。また、感染から風土病の動態への移行は、初感染の年齢分布の低年齢への移行と相関している。この移行は、病原体がどのように拡散するかによって数年から数十年となる。拡散の割合は、ウイルスの特徴，社会的接触の割合によって決まるが、それ故に social distancing によって低減する。伝播が高ければウイルス新興の初期に症例数が増え死亡率が高くなるが、長く存在する感染防御免疫（IEs）は、風土病への移行を遅くする。Social distancing によって R_0 を 1 に近くすると症例増加曲線が平坦となり、感染を遅延させ、早期に発生する死亡の多くを防止し、効果的なワクチンを開発するのに必須の時間を作ることが出来る。ワクチンの誘導する IEs や IEp の免疫が HCoV の感染によって誘導され

[1992] Baker, R. E., et al. Susceptible supply kimits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic. Science 2020; 369: 315-319. https://doi.org/10.1126/science.abc2535

るのと同様であるならば、ワクチンはより早く風土病を先導する。特に、モデルでは、一度風土病状態が達成されれば、救命のためのワクチンの集団接種の必要は無くなると予測される[1993]。

［HCoV の実験研究では、3 つの IEs は同時に減衰するわけではなく、再感染は 1 年以内に起こるが（相対的に短い IEs）、再感染では症状は軽微で（高い IEp）、ウイルスはより迅速に排除されている（中等度の IEi）。再感染，疾患，ウイルス排出への機能的免疫が異なることを明確に認識したこのモデルの重要な結果は、長期的には、CoV-2 は、小児期に重症化する感染とは対照的に、軽症で、風邪を起こす風土病コロナウイルスと仲間になることである。重要な予測は、入手可能な全ての根拠によれば、HCoVs に対する免疫は短い IEs と中等度の IEi で、成人期も頻繁な感染を起こすが、成人の再感染時では IEp が強く、それは成人で重症感染症や検出可能な IgM 抗体価が稀であることから実証されることである。］

◎コネチカット大学の研究者は、現行の詳細にスケールされた気候データと感染の世界の報告を用いて、気候と人口動態統計（17%）と国に特異的な努力（19%）で COVID-19 の最高の成長率の違いの 36%を説明するモデルを開発した。紫外線は、低い COVID-19 の成長と最も強く相関した。予測では、介入が無い場合、COVID-19 は夏の間一時的に減少するが、秋までに反動があり、次の冬にピークとなった。2020 年 5 月～6 月のデータで検証したところ、気候信号の普遍性が認められた。しかし、不確実性は高く、social distancing 無しには、夏を通じて毎週の倍増率の確率が 20%を超えていた。季節の傾向にかかわらず、積極的な介入が必要だと考えられた[1994]。

☆ハーバード大では、COVID-19 の流行を抑制するための個人の隔離と接触者の積極的モニタリングの効果を比較するため、流行の動態の報告されているパラメーターに適合する確率論的分岐モデルを作製した。特に、潜伏期の分布を適合させ（平均 5.2 日）、感染から次の感染が起こるまでの間隔（serial interval）の分布を、平均 4.8 日（短い serial interval）と、平均 7.5 日（長い serial interval）の 2 つに合わせた。様々なリソース設定を評価するため、高い実行可能性の設定（90%の接触者が追跡され、発症から平均半日遅れで追跡され、90%が隔離される）と低い実行可能性の設定（50%の接触者が追跡され、発症から平均 2 日遅れで追跡され、50%が隔離される場合）の 2 つの設定を置いた。モンテカルロ・シミュレーションでは、短い serial interval の場合、感染性が起こる時期の平均は発症の 0.77 日前（95%CI：-1.98--0.29），長い serla interval の場合平均で発症後

[1993] Lavine, J. S., et al. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. Science 2021; 371: 741-745. https://doi.org/10.1126/science.abe6522

[1994] Merow, C., et al. Seasonality and uncertainty in global COVID-19 growth rates. Proc Natl Acad Sci USA 2020; 117: 27456-27464. https://doi.org/10.1073/pnas.2008590117

0.51 日（-0.77-1.50）だった。高い実行可能性の設定では、75%の感染した接触者は個々に隔離され、短い serial interval の場合であっても、84%のシミュレーションで SARS-CoV-2 の流行を抑制した。一方、流行が拡大を続ける設定（低い実行可能性の設定など）では、積極的モニタリングにしても隔離にしても、特に、非感染者に関して（発症しない）、追跡すべき接触者の数の負担が大きくなる。物理的距離政策のような拡げられる介入にリソースを優先する場合、高リスク接触者の積極的モニタリングや個人の隔離は、相乗的に努力の緩和に役立つ。短い serial interval の場合であっても、物理的距離政策が再生産数を 1.25 まで減少させれば、50%の接触者の積極的モニタリングで流行を抑制することが出来る（例えば、再生産＜1）[1995]。
［個人の隔離と積極的モニタリングの費用対効果を比較して、データに基づく政策決定を行うには、serial interval と発症前の感染に関し、より多くのデータが必要である。］

☆スウェーデンと英国の研究者は、人口を6つの年齢階層に分けて、それぞれにおける感染率と各階層の間の接触率違いを考慮し、また、人口の社会的活動性（接触率）を標準（50%の人口），高度（25%の人口），低（25%の人口）と仮定して、人口の不均一性を考慮した SARS-CoV-2 感染の数理モデルを作製した。接触率の高い人口における感染者の割合は、接触率の低い人口よりも高いため、人口の不均一性は、疾患により誘導される免疫に大きく影響した。様々率の混じった年齢で階層化された共同体で、仮に社会活動での基本生産数を 2.5 とすると、疾患が誘導する集団免疫のレベルは約 43%となり、人口の均一な免疫を通じて獲得される場合の古典的な集団免疫レベルである 60%より、かなり小さくなった。人口の不均一性は、正確な値や最良の推定よりも、集団免疫に影響することを明らかにした [1996]。

☆フランスの研究者は、フランスにおける COVID-19 感染症を、確率論的なエージェント・ベースの微小シミュレーション・モデルを用いて検討した。physical distancing，マスクの着用，重症 COVID-19 感染症に最も弱い個人の保護などの封鎖後の手段の、累積的症例数と死亡率，ICU の病床占拠率に対する影響を研究した。封鎖はウイルス感染を封じ込めるために有効だが、一度解除されると、期間にかかわらず、反動を防ぐことは難しい。physical distancing もマスク着用も流行を遅らせて死亡率を下げるには有効だが、最終的に ICU を溢れさせるのを防ぐことは出来ず、続く 2 回目の封鎖を防ぐことは出来なかった。しかし、これらの方法と弱者の保護との組み合わせは、より低い死亡率や 2 回目の封鎖を防ぐ適切な ICU 容量の維持など、より良い結果と相関した。こうした利益は、しかしながら、人々がこれらの方法を遵守しなかったり、十分な期間続けなか

[1995] Peak, C. M., et al. Individual quarantine versus active monitoring of contacts for the mitigation of COVID-19: a modelling study. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1025-1033. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30361-3

[1996] Britton, T., et al. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. Science 2020; 369: 846-849. https://doi.org/10.1126/science.abc6810

ったりすると、顕著に減少した[1997]。

☆英米の研究者は、移動と症例のデータを用いて、調和した出口戦略が大陸的な COVID-19 の再興を遅らせ、社会感染を制限するかを研究した。厳格な現行の介入を行っている良好に結合した国家が時期尚早に介入を終了すると、再興した大陸の流行が 5 週間早く起こると計算された。更に、適切な調和がヨーロッパを通じての社会の流行を除去する可能性を大きく改善すると考えられた。特に、ヨーロッパを通じての同時的な間欠的な封鎖は、大陸全体での社会感染を終息させるために必要な封鎖期間の回数を半数にすると考えられた[1998]。

☆プリンストン大学では、SARS-CoV-2 への獲得免疫応答の様々な防御効率と持続と、そのワクチンや非薬理学的介入との相互作用を前提として、簡易な疫学モデルを用いて、将来の COVID-19 症例数の大きさと時期を見積もった。SARS-CoV-2 の初感染やワクチンへの免疫応答の違いによって、感染の維持からほぼ消滅まで、劇的に異なる免疫の様相や危篤症例数の負担となることが分かった。将来の COVID-19 動態は複雑であり、SARS-CoV-2 感染によって生じる免疫の様相を適切に予測するには、活動性の感染を測定する以上に免疫学的な特徴を調べることが重要である[1999]。

☆2020 年 2 月 1 日～7 月 21 日の COVID-19 症例数と死亡数のデータを用い、2020 年 7 月 22 日～2021 年 2 月 28 日の米国の州レベルでの SARS-CoV-2 感染と非薬学的介入の効果の可能な軌跡をモデル化するための SEIR（susceptible，exposed，infectious，recovered）フレームワークを構築した。この SEIR モデルと必須の強い影響のある共変量（肺炎の季節性，死亡率，検査割合，人口当たりのマスク使用）の予測を用いて、social distancing の指示とマスクの使用のシナリオを分析した。現行の州による非薬学的介入の予測、すなわち、100 万人人口当たり 8 人の死亡の閾値で social distancing を再開する介入（参照シナリオ）では、2021 年 2 月 28 日までに全米で累積 511,373 人（469,578-578,347）が COVID-19 で死亡すると考えられた。普遍的なマスクの使用（公共の場での 95%のマスクの使用）が達成されれば、多くの州で、感染症の再興の最悪の結果を改善することが出来ると予測された。普遍的なマスクの使用は、参照シナリオと比較し、2020 年 7 月 22 日～20201 年 2 月末に 129,574 人（85,284-170,867）、そこまで普遍的にならない倍でも（85%のマスクの使用）、95,814 人（60,731-133,077）を救うことが出来ると考え

[1997] Hoertel, N., et al. A stochastic agent-based model of the SARS-CoV-2 epidemic in France. Nat Med 2020; 26: 1417-1421. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1001-6
[1998] Ruktanonchai, N. W., et al. Assessing the impact of coordinated COVID-19 exit strategies across Europe. Science 2020; 369: 1465-1470. https://doi.org/10.1126/science.abc5096
[1999] Saad-Roy, C. M., et al. Immune life history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV-2 over the next 5 years. Science 2020; 370: 811-818. https://doi.org/10.1126/science.abd7343

られた[2000]。

☆COVID-19 の患者の臨床ケアは進歩したが、新たな高度に伝播性の変異株の出現で悪化しているパンデミックを抑えるには、未だに広く人口への介入が必須である。イタリアの研究者は、SARS-CoV-2 感染の拡がりを予測する SIDARTHE モデルと、新たな症例を死傷者数と医療コストへ投影する新たなデータに基づくモデルを組み合わせた。イタリアの症例研究に基づき、幾つかのシナリオ、すなわち異なるペースでの一般ワクチン接種，新たな変異種による異なる伝播率，開放と閉鎖の相の交替を含む強化された異なる抑制策、の輪郭を描いた。結果では、非薬学的介入（NPIs）はワクチン単独よりも感染の進歩に対して高い効果があり、ワクチン接種活動の第 1 相では NPIs の実施を維持する必要を提唱していた。モデルの予測では、2021 年 4 月～2022 年 1 月に、ワクチン接種の展開無しで弱い NPIs（R_0=1.27）のシナリオでは 298,000 の COVID-19 関連死亡が起こるが、迅速なワクチン接種の展開は死亡を 51,000 まで減らすことが出来た。抑制的 NPIs（R_0=0.9）を実施すると COVID-19 死亡をワクチン接種無しで 30,000 に、迅速にワクチン接種を行えば 18,000 まで減少させることができた。また、仮に間歇的な開放－閉鎖戦略が採られる場合、閉鎖相を最初に実施することが、死亡（緩徐なワクチン接種展開で 47,000 から 27,000 へ）と医療コストを減少させ、社会経済的損失の実質的な悪化が無かった[2001]。

（２）介入効果の検証, 感染状況の解明

☆☆メタ人口疾患感染モデルを用いた旅行抑制の効果の研究では、1 月 23 日の武漢の旅行禁止は、中国全体の感染の進行を 3～5 日遅らせただけだったが、顕著な効果は海外で起こっていて、2 月中旬までの患者の流入を 80%近く低減させた。また中国本土との 90%の持続的な渡航制限は、50%以上の感染性制御に成功しない限り、感染にほとんど影響を与えなかった[2002]。

☆☆北京、上海、深圳、温州、その他 COVID-19 確定者の多かった 10 の中国の地域では、瞬間再生産数は、感染抑制政策が執られた 1 月 23 日以来低下し、1 以下のままだった。31 の湖北州外の地域の死亡率は 0.98%（95%CI:0.82-1.16）で、湖北州の 5.91%

[2000] IHME COVID-19 Forecasting Team. Modeling COVID-19 scenarios for the United States. Nat Med 2021; 27: 94-105. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1132-9

[2001] Giordano, G., et al. Modeling vaccination rollouts, SARS-CoV-2 variants and the requirement for non-pharmaceutical interventions in Italy. Nat Med 2021; 27: 993-998. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01334-5

[2002] Chinazzi, M., et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. Science 2020; 368: 395-400. https://doi.org/10.1126/science.aba9757

（95%CI：5.73-6.09）の約 5 倍低かった。感受性者—感染者—回復者のモデルを用いた推計では、感染規模が小さい間の介入の緩和は（瞬時再生産数＞１）、たとえ積極的な再介入が疾患の流行を元のレベルに戻せるとしても、累積症例数を緩和の長さを係数として指数関数的に増加させると考えられた [2003]。

◎武漢の感染を、①何の介入も無かった時期（12 月 8 日～1 月 9 日）、②春節で多くの人の移動のあった時期（1 月 10 日～22 日）、③交通制限と自宅での隔離（1 月 23 日～2 月 1 日）、④中央での隔離と治療（2 月 2 日～16 日）、⑤広範な症状調査（2 月 17 日～3 月 8 日）の 5 期について分析した研究では、毎日確認される確定症例数は、第 3 期をピークに地理的な場所・性別・年齢の違いに関わりなく減少したが、子供と青年では増加した。全期にわたる毎日の確定例の割合は、医療従事者において、一般人より高かった（130.5/100 万［95%CI：123.9-137.2］対 41.5/100 万［95%CI：41.0-41.9］）。重症・危篤例の割合は、5 期にかけて、53.1%から 10.3%に減少した。重症の危険性は年齢とともに上昇した。20-39 歳の重症・危篤例は 12.1%であったが、80 歳以上の高齢者では 41.3%で（リスク比 3.16［95%CI：3.31-3.95］）、20 歳未満では 4.1%（リスク比 0.47［95%CI：0.31-0.70］）。1 月 26 日以前の実効再生産数は 3.0 以上で変動していたが、2 月 6 日以後は 1.0 以下となり、3 月 1 日以後は 0.3 以下になった [2004]。

☆武漢と上海の流行前後の人の接触調査データと、湖西省の接触追跡情報を解析したところ、COVID-19 による social distancing の期間中は、毎日の人の接触は、1/7～1/8 に減少し、ほとんどの人の接触は家庭内に限定された。0～14 歳の子供は、15～64 歳の大人よりも感染しにくく（オッズ比 0.34［95%CI：0.24-0.49］）、65 歳以上の高齢者は、より感染し易かった（オッズ比 1.47［95%CI：1.12-1.92］）。これらのデータから social distancing と学校閉鎖が感染に与えた影響を検討するための感染モデルを作成したところ、中国で流行時に実施された social distancing は、それだけで COVID-19 を抑制するのに十分だった。予防的な学校閉鎖は、それだけで感染を阻止することは出来ないが、ピーク時の症例数を 40～60%減少させ、感染を遅らせた [2005]。

○症例報告と人の動きと公衆衛生的介入等を含むデータを用いた、武漢の封鎖の最初の 50 日の効果の研究では、武漢の封鎖は、他の都市への COVID-19 の到達を 2.91 日（95%CI：2.54-3.29）遅らせていた。先制的な感染抑制手段を採った都市は、後に感染抑

[2003] Leung, K., et al. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. Lancet 2020; 395: 1382-1393. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30746-7
[2004] Pan, A., et al. Association of public health interventions with epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. JAMA 2020; 323: 1915-1923. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6130
[2005] Zhang, J., et al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. Science 2020; 368: 1481-1486. https://doi.org/10.1126/science.abb8001

制を開始した都市よりも、最初の 1 週間の平均症例数は有意に少なかった（13.0［7.1-18.8］対 20.6［14.5-26.8］）。市内の公共交通の停止や商店の閉鎖、会合の禁止などは、症例数の減少と相関していた。国家の緊急対応は、2 月 19 日までの最初の 50 日は、COVID-19 感染症の大きさを抑え、かなりの発症数を抑えた [2006]。

◎武漢のリアルタイム移動データと旅行歴を含む症例の詳細なデータを用いて、中国全体の都市の感染について患者の移入が果たす役割を解明し、感染抑制策の影響を確認する研究では、初めは、中国の COVID-19 症例の中国での空間的な分布は、人の動きで良好に説明可能だった。感染抑制策実施後は、報告例の統計は武漢外の局地的な感染の連鎖を示していたが、人の動きと症例の関係が減少し、ほとんどの場所で症例数の伸び率はマイナスになった。中国で実施された根本的感染抑制策は、実質的に COVID-19 の感染拡大を抑えた [2007]。

☆フランスの研究者は、病院と死亡のデータに適用されるモデルを用いて、都市封鎖の効果と現在の市中の免疫状況を推計した。3.6%の感染者が入院し、0.7%が死亡したと推計された。20 歳未満の死亡率は 0.001％で、80 歳超では 10.1%の死亡率だった。全年齢に関して、男性は、女性より入院し易く、ICU に入り易く、死亡し易かった。都市封鎖は再生産数を 2.90 から 0.67 に減少した（77%減少）。介入策が緩和される予定の 2020 年 3 月 11 日までに 280 万人（Range：180 万-470 万）の人々、または 4.4%（2.8-7.2）の人口が感染すると推計された。都市封鎖の終了後に全抑制策が解除されれば、市中の免疫獲得は、第 2 派を避けるのには不十分であった [2008]。

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

[2006] Tian, H., et al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. Science 2020; 368: 638-642. https://doi.org/10.1126/science.abb6105
[2007] Kraemer, M. U. G., et al. The effect of human mobility nd control measures on the COVID-19 epidemic in China. Science 2020; 368: 493-497. https://doi.org/10.1126/science.abb4218
[2008] Salje, H., et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science 2020; 369: 208-211. https://doi.org/10.1126/science.abc3517

れた[2009]。
［政策的介入が無ければ、中国では 465 倍，イタリアでは 17 倍，米国では 14 倍の感染があったと推計された。］

◎英国の研究者は、COVID-19 の始まりから、封鎖政策が解除され始めた 5 月 4 日までの欧州 11 ヵ国での主要な介入政策の効果を検討した。死亡数から数週間前に起こっている感染を推定し、感染と死亡の間の時間的ラグを考慮した。再生産数への単独と共有された再生産数への影響について、複数の国でプールされた情報を用いた。データのプールでより多くの情報を使うことができ、データの特異性を克服し、適時的な推計が可能だった。検討した全ての国で、現在の政策的介入は再生産数 *Rt* を 1 以下とするのに十分だったと考えられ（*Rt*<1.0 の確率 99.9%）、感染抑制を果たしたと推計された。全 11 ヵ国にわたって、5 月 4 日までに 1200 万人～1500 万人が感染し、人口の 3.2%～4.0%を占めていると推計された。ベルギーが最も感染率が高く、SARS-CoV-2 の推定感染率は 8%で、介入によって 310 万人の死亡が避けられたと推計された。主要な政策的介入、特に封鎖は感染減少に大きな効果があり、SARS-CoV-2 の感染を制御するためには、持続的な政策介入が考慮されるべきと考えられた[2010]。
［感染症例の死亡率などの疫学的パラメーターは固定した推計値を用い、輸入症例や国家内での違いを考慮せず、再生産数の変化は政策的介入により直ちに起こるとし、徐に変化するとはしなかった。現在続いている流行の中では、死亡のデータは不完全で、報告に体系的なバイアスがあり、将来の修正が必要である。］

☆149 の国または地域における 2020 年 1 月 1 日～5 月 30 日の COVID-19 の症例数と 5 つの physical distancing 介入（学校閉鎖，職場閉鎖，公共交通の閉鎖，集会と公共企画の制限，移動制限［封鎖］）について解析した研究では、平均して、何らかの physical distancing 介入の開始は、COVD-19 の発生率の全体として 13%の減少と相関した（発生率比［IRR］0.87［95%CI：0.85-0.89］，n=149 ヵ国）。公共交通機関の閉鎖は、他の 4 つの physical distancing 介入が実施されている場合には、少しも追加的減少と相関しなかった（公共交通の閉鎖を伴う場合と伴わない場合のプール IRR は、それぞれ 0.85［0.82-0.88］，n=72；0.87［0.84-0.91］，n=32）。11 ヵ国からのデータでは、学校閉鎖，職場閉鎖，集会と公共企画の制限が行われている場合に、同様の全体としての効果だった（プール IRR 0.85［0.81-0.89］）。介入の結果としては、早期の封鎖は（プール IRR 0.86［0.84-0.89］，n=105）、他の physical distancong 介入が実施された後の遅れた封鎖（0.90

[2009] Hsiang, S., et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. Nature 2020; 584: 262-267. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2404-8
[2010] Flaxman, S., et al. Estimating the effect of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature 2020; 584: 257-261. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7

［0.87-0.94］，n=41）に比較して、COVID-19 のより大きな減少と相関していた[2011]。

☆☆武漢での 1 月 1 日～3 月 8 日の出来事や介入政策によって区切られた 5 期にわたって、COVID-19 の感染動態の全経過を、32,583 人の検査確認例に基づいてモデリングした研究では、発症前の感染性，感染確認率の時間的バラつき，感染率，人口の移動を考慮すると、流行には、未確認例と感染率という、鍵となる 2 つの特性が認められた。3 月 8 日以前には、87%（下限 53%）の感染（無症状者と軽症者を含む可能性）が確認されておらず、流行初期の基本再生産数は 3.54（95%CI：3.40-3.67）で、SARS や MERS よりずっと高かったと推計された。複数の延長された介入政策が流行の抑制に有効で、基本再生産数を 0.28（0.23-0.33）まで下げ、3 月 8 日の武漢の全感染の 96%を減少させたと推計された。全介入政策を解除後、14 日間の確認感染が認められないのに感染が再興する確率を計算すると、未感染者が 87%で 0.32，未感染者が 53%で 0.06 となり、介入政策を変える場合の未確認感染によるリスクが強調された[2012]。
［COVID-19 の抑制には、今後もサーベイランスと介入を続けることが重要である。］

☆ブラジルの研究では、移動による感染モデルを用い、非薬物的介入がサンパウロとリオデジャネイロで SARS-CoV-2 の再生産数を>3 から 1-1.6 まで下げたことを示した。427 の新たなゲノム・シークエンスと地理的に代表的なゲノム・データの解析により、ブラジルにおける>100 の国際的ウイルス導入が同定された。ブラジルの SARS-CoV-2 の系統の 76%は 2 月 22 日～3 月 11 日にヨーロッパから導入された 3 つの系統群に分類されると推定された。流行初期には SARS-CoV-2 の感染の多くが局地的で、州の境界内に留まっていた。この時期の後、航空機での旅行が急に減少したにもかかわらず、平均 25%の増加に一致する大都市からの様々な移出が、国内便で遠距離を移動したと推定された[2013]。
［この研究は、ブラジルにおける感染症の拡がりと SATRS-CoV-2 系統の進化の軌跡を明らかにし、現在の介入がウイルス感染を抑制するのに不十分であることの根拠を示した。］

◎2 月 25 日～4 月 23 日の、米国の少なくとも 46 州とコロンビア地区を含む、人口 10 万人以上の都市に相当する 211 カウンティの 178,892,208 人（米国住民 326,289,971 人の 54.8%）を対象としたコホート研究では、人口密度の中央値（IQR）は 1022.7（471.2-

---

[2011] Islam, N., et al. Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries. BMJ 2020; 370: m2743. https://doi.org/10.1136/bmj.m2743
[2012] Hao, X., et al. Reconstruction of the full transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan. Nature 2020; 584: 420-424. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2554-8
[2013] Candido, D. S., et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. Science 2020; 369: 1255-1260. https://doi.org/10.1126/science.abd2161

1846.0）/mile^2 で、カウンティの保護政策の実施による 4 月 6 日～4 月 19 日における非必須業務のための移動（visits to nonessential busoness）の減少のピークの平均値（SD）は 68.7%（7.9%）だった。一日の湿球温度の中央値（IQR）は 7.5℃（3.8-12.8）だった。10 万人当たりの症例発生率と死亡率の中央値［IQR］は、人口密度の最も高い 10 分位（1185.2［313.2-1891.2］症例；43.7［10.4-106.7］死亡）で、最も低い 4 分位（121.4［87.8-175.4］症例；4.2［1.9-8.0］死亡）より約 10 倍高かった。最初の 2 週間の平均（SD）の即時再生産数は（instantenous reproduction number）は人口密度の最も高い 10 分位で 5.7（2.5）だったのに対し、最も低い 4 分位では 3.1（1.2）だった。多変量解析では、非必須業務のための移動の 50%の減少は、即時再生産数の 45%（95%CI：1.42-1.84）の減少と相関した。相対的即時再生産数は、0℃における 2.13（95%CI：1.89-2.40）から 11℃へ温かくなるに際して減少し最低となったが、11～20℃で上昇し（1.61［95%CI：1.42-1.84］）、20℃以上で再度減少した。非必須業務のための移動の 70%の減少で、最も高い人口密度の 10 分位の 81.0%（17/21），最も低い 4 分位の 98.1%（52/53）を含む 202（95.7%）のカウンティで 1.0 以下となった [2014]。
［米国全体のカウンティで、SARS-CoV-2 の即時再生産数の減少は、social distancing，低い人口密度，温暖な気候と相関していた。］

◎英国における感染症に向けて調整された SARS-CoV-2 感染の個人を基にした確率論的なモデルである Covasim を用いてモデリングを行ったロンドン大学の研究では、家庭，学校，職場，社会の階層における個人の接触網を記述し、英国の人口統計学的・疫学的データを用いた。開校の 2 つのシナリオ（フルタイムと 50%の学生が週交代で出席するパートタイム体制）と 3 つ検査シナリオ（68%の接触者追跡と検査の拡大無し、68%の接触者追跡と COVID-19 の第 2 波を防ぐために十分な検査，40%の接触者追跡と COVID-19 の第 2 波を防ぐために十分な検査）の組み合わせによる 6 つの異なるシナリオをシミュレートした。検査のレベルを上げて（シナリオにより活動的な SARS-CoV-2 感染の間、どこかの時点で有症状の 59%～87%が検査を受ける）、効果的な接触者追跡と隔離を行うことで、流行の再興は防ぐことが出来ると考えられた。仮に 68%の接触者が追跡出来たとすると、9 月に学校がフルタイムに復帰すると、75%の有症状感染者が検査されて陽性者が隔離される必要があり、パートタイム体制であれば、65%が必要だった。仮に 40%の接触者だけしか追跡出来ないとすると、これらの数字は、それぞれ 87%，75%となった。しかし、このレベルの検査や接触者追跡無しは、開校と都市封鎖の段階的緩和は、仮に 9 月のフルタイムでの開校の場合には 2020 年 12 月をピークとして、パートタイム開校の場合には 2021 年 2 月をピークとして、第 2 波を招来すると考えられた。どちらの場合でも、第 2

[2014] Rubin, D., et al. Association of social distancing, population density, and temperature with the instantaneous reproduction number of SARS-CoV-2 in counties across the United States. JAMA Netw Open 2020; 3: e2016099. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.16099

波は 1 を超える再生産数となり、COVID-19 の最初の波の 2.0-2.3 倍の感染の第 2 波となると考えられた。仮に子供や青年の感染性が高齢者の 50%～100%に広がっているとしても、COVID-19 の第 2 波を避けるためには、包括的で効果的な検査－追跡－隔離戦略が必要と認められた [2015]。

☆オックスフォード大学では、市民科学実験の過程で集められた高解像度 GPS データから作成された実社会での社会ネットワークの中で SARS-CoV-2 感染を抑制する戦略をシミュレートした。接触者の接触者を追跡することは、単なる接触者追跡よりもシミュレートした流行の規模を減少させたが、この戦略では、或る 1 時点で、地域人口の約半数を隔離することにもなった。検査し、感染していない個人を隔離から開放することは、流行の規模を増加させることになり（偽陰性の存在）、接触率が高い場合には、接触者追跡と隔離が、地域封鎖と同様に最も有効と考えられた。physical distancing と接触者追跡の組み合わせが、隔離される個人を減少させながら感染を抑制できると計算された。目標を定めた追跡と隔離の戦略が、social distancing などの他の抑制方法と組み合わされた場合に、最も効果的であると考えられた [2016]。

☆ロンドン大学の研究では、有症状者の検査と隔離，症状にかかわらないハイリスク・グループのスクリーニング，検査と追跡から同定された検査確定例の濃厚接触者の隔離によって達成される、実効再生産数（*R*）の減少を推計した。COVID-19 に合致する症状の全個人が自己隔離し、自己隔離が以後の感染防止に 100%有効とすると、有症状者の自己隔離は *R* を 47%（95 uncertainty interval ［UI］: 32-55）減少させた。発症直後の PCR 検査による SARS-CoV-2 感染の同定は、自己隔離する必要のある人数を減少させるが、自己隔離の有効性も減少させると考えられた（約 10%は偽陰性）。仮に 80%の症例と接触者が同定され、発症後直ちに検査が出来て、24 時間以内に接触者が隔離されるならば、PCR 検査による、症状の有無にかかわらない医療従事者と他の高リスク群の週毎のスクリーニングは、有症状者の自己隔離による減少の上に、それらの関わる SARS-CoV-2 感染を 23%（95%UI : 16-40）減少させた。現在利用可能な抗体検査では性能は非常にバラバラで、迅速検査の特異性は 90%以下で、ELISA や化学蛍光検査では 95-99%だった [2017]。
［現在の人口免疫では、単一の戦略で R を 1 以下にするのは難しい。］

[2015] Panovska-Griffiths, J., et al. Determining the optimal strategy for reopening schools, the impact of test and trace interventions, and the risk of occurrence of a second CIVID-19 epidemic wave in the UK: a modelling study. Lancet Child Adolesc Health 2020; 4: 817-827. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30250-9

[2016] Firth, J. A., et al. Using a real-world network to model localized COVID-19 control strategies. Nat Med 2020; 26: 1616-1622. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1036-8

[2017] Grassly, N. C., et al. Comparison of molecular testing strategies for COVID-19 control: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1381-1389. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30630-7

◎米国における接触者追跡の効果を検証したモデリング研究では、社会における有症状感染者の検出割合を 10%～90%，追跡出来る接触者の割合を 10%～90%，追跡した接触者を隔離できる割合を 30%～90%，また、検査を接触者全員に行うか、有症状者だけに行うかで、様々な計算を行った。有症状症例の検出と接触者追跡が 50%以下では、接触者追跡プログラムは実効再生産数（Rt）を 10%以上抑制しなかった。検出と追跡が 50%以上の場合は、無症状接触者の検査は、プログラムの利益を中央値 1.28（1.04-2.07）で増加させたが、隔離の効率が低い場合の方が相対的に大きな増加だった。最も大きな利益での接触者追跡では Rt を 46%減少させた。感受性分析では、無症状感染の割合が低い場合（基本ケース 40%に対して 20%）、接触者追跡の利益は大きくなった（中央値 1.22［1.04-1.41］）。症例検出の改善と接触者追跡の組み合わせを合わせた全利益を、20%の有症状感染者しか検出できず、接触者追跡を行わない架空の場合に対して計算すると、追跡と高い検出率を合わせた最大の利益は、Rt の 57%の低下だった。新たな感染を衰退させるために必要な重要な閾値である、接触者追跡の努力が physical distancing の緩和を代償し、Rt を 1.0 未満に維持する程度を計算した。例えば、仮に厳格な physical distancing が Rt を 2.5 から 0.9 に低下させ、接触者追跡が Rt を 40%減少させることが出来るとすると、physical distancing 方策は厳格な場合の 52%だけの効果で行えば、封じ込めは可能だった [2018]。

◎ジョン・ホプキンス大学の研究では、携帯電話の移動パターンは、米国の最も感染の影響を受けたカウンティにおいて、COVID-19 症例の増加率の減少と強い相関を認め、評価した 25 カウンティのうち 20 においてパーゾン相関係数は 0.7 以上だった。また、移動パターンは通常状態に比較して 35-63%減少していたが、この変化の COVID-19 感染への効果は 9-12 日間ではなく、COVID-19 の潜伏期と報告に要する付加的期間を加えた 3 週間まで認められた。さらに、態様の変化は、州レベルで或いは局地的に stay-at-home 政策が開始される数週前に多くの米国のカウンティで既に進行中であり、個人が、様々な政策的メッセージの中で social distancing が採用されるという公衆衛生上の指令を予期していたことを意味していた [2019]。

☆携帯電話の移動距離と COVID-19 症例数に関する米国の研究では、携帯電話での毎日の距離の違いを尺度に用いた場合、2020 年 3 月 27 日～4 月 20 日では移動の減少と

[2018] Blinski, A., et al. Modeling contact tracing strategies for COVID-19 in the context of relaxed physical distancing measures. JAMA Netw Open 2020; 3: e2019217. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19217

[2019] Badr, H. S., et al. Association between mobility patterns and COVID-19 transmission in the USA: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1247-1254. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30553-3

COVID-19 症例数の増加の減少との間に強い相関が認められた。必須でない場所の訪問と遭遇密度という他の 2 つの尺度も、同様に強く相関した。しかし、分析をその後の時期（2020 年 4 月 21 日～5 月 24 日及び 2020 年 5 月 25 日～7 月 22 日）に延ばした場合、毎日の距離の違いと COVID-19 の症例数の増加は 1 週だけの相関だった。それぞれの尺度が減少している最初の時期には全カウンティに渡っての相関は 0.6 だったが、social distancing の減少と一致して尺度が増加してきたその後の時期には、3 つの尺度の全てで相関は 0.11 以下に減少した [2020]。
［携帯電話の移動データは、流行初期に SARS-CoV-2 感染を減少させた social distancing と関連する態様の小部分しか捉えていないと考えられる。その後の携帯電話の移動と症例数の増加に強い相関が無いことは、マスクをしていることや、個人が合う場合でさえ距離を保っていることなどの他の個人レベルの因子が、移動だけよりも、より重要であることを示している。さらに、感染の分布に認められる過剰分散は、少数の個人が大きな人口の感染を起こしていることを示唆する。したがって、人が集まることの制限が、いわゆるスーパースプレッッディングを減らすことによって新感染数の減少に寄与していると考えられるが、それは携帯電話のデータでは十分に捉えることは出来ない。特に、感染の減少は、多くの呼吸器病原体の感染の減少に一貫している季節性変動と強く相関していた。］

☆フランスでは封鎖が 2020 年 3 月 17 日に開始されたが、入院は 13 地域の 2 つで多かったために、全国にわたる封鎖を疑問視する見解もあった。3 月 17 日に、1 日当たり入院数はグラン・テスト（住民 100,000 人当たり 5.3 人）とイル・ド・フランス（住民 100,000 人当たり 3.6 人）で確かに最も高かった。しかし、COVID-19 による入院の急増は、その時、フランス都市部の全地域に渡って起こっていた。COVID-19 の流行はフランス東部から西部へと広がっていて、3 月 10 日（グラン・テスト）から 3 月 23 日（ブルターニュとヌーヴェル＝アキテーヌ）にかけて 1 日当たり入院数が住民 100,000 人当たり 1 の閾値を超えていた。イル・ド・フランス（パリの地域）は最も高い割合の 1 日当たり入院数となり（住民 100,000 人当たり 10.0）、ブルターニュで最も低かった（住民 100,000 人当たり 1.3）。その地域で何時流行が始まったかや感染規模にかかわらず、13 地域のうち 12 では、1 日当たり入院数が、封鎖が開始されてから平均 11 日目（範囲 8-14）にピークとなった。これは、重症患者の感染から入院までの間の期間に相当している [2021]。
［それぞれの地域は、封鎖時に流行の異なる段階にあったので、入院数のピークが同時に

[2020] Gatalo, O., et al. Association between phone mobility data and COVID-19 cases. Lancet Infect Dis 2021; 21: E111. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30725-8
[2021] Cauchemez, S., et al. Lockdown impact on COVID-19 epidemic in regions across metropolitan France. Lancet 2020; 396: 1068-1069. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32034-1

起こったのは、流行の自然経過ではなく、封鎖が入院のピークの原因となっていることを強く示唆する。多くの地域では、入院の指数関数的増加が起こっていたので、封鎖が無ければ ICU の飽和が生じていたと考えられる。封鎖は、最も感染が酷かった 2 地域で ICU の負担を避け得ただけでなく、他の地域でも制御不能な流行を防止することが出来た。]

☆米国の研究者は、都市の高度に解析された空間的変数を、COVID-19 の症例数データとともに分析し、気候，都市化，介入の違いを研究した。短期間に COVID-19 症例が圧縮される程度（感染のピーク度）は、人口の集積と不均一性によって強く形作られること、すなわち密集した都市では時間とともにより感染が拡がり、人口の少ない都市よりより大きな全感染率となることが分かった。感染のピーク度の違いは、空間的な階層を明示的に説明する COVID-19 のメタ人口モデルとも整合していた。これらの予測をヒトの移動の包括的なデータと組み合わせ、世界的に人口密集都市ではより長引いた感染が起こることを予測した [2022]。

◎ニュージーランドでは、介入政策によってその後の COVID-19 の感染を阻止した 2020 年 2 月 2 日～3 月 13 日の COVID-19 確定例の分析では、1503 人が検出され、95 人（6.3%）が入院し、22 人（1.5%）が死亡した。100 万人当たり 1 日当たり推定症例感染率は、迅速な応答増強を行った 10 日間が 8.5（95%CI：7.6-9.4）でピークとなったが、封鎖開始時には 3.2（2.8-3.7）に低下し、その後進行性に低下した。1034 例は輸入症例か輸入関連症例で、若い成人で、欧州系民族で、高い社会経済的地位である傾向があった。702 例（47%）は 34 の感染に結び付いていた。重症な帰結は、局地での感染（輸入例に対して生のオッズ比［OR］2.32［95%CI：1.40-3.82]），高齢（20-34 歳に対して補正 OR 50-64 歳で 2.72［1.40-5.30］から 80 以上で 8.25［2.59-26.31]），高齢者向け在宅ケアを受けている住民（補正 OR 3.86［1.59-9.35]），欧州系その他に対して太平洋の人々（補正 OR 2.76［1.14-6.68]）とアジア民族（2.15［1.10-4.20]）に相関していた。発症から確認と隔離までの時間は進行性に減少し、検査は研究期間に増え続け、差異は少なく、女性，マオリ人や太平洋の人々，低社会経済群での実施が増えていった [2023]。

◎英国の非薬学的介入（NPIs）と再生産数（R）の関係を調査した研究では、131 ヵ国の 790 の局面が解析された。時間経過に伴って R の割合が減少していく傾向は、学校閉鎖，職場閉鎖，公共イベントの禁止，10 人を超える会合の禁止，在宅の要求，内的な移

[2022] Rander, B., et al. Crowding and the shape of COVID-19 epidemics. Nat Med 2020; 26: 1829-1834. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1104-0

[2023] Jefferies, S., et al. COVID-19 in New Zealand and the impact of the national response: a descriptive epidemiological study. Lancet Public Health 2020; 5: E612-E623. https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30225-5

動制限の導入後に認められ、導入 28 日後の R の減少は、導入前の最終日と比較して 3%～24%だったが、減少が有意だったのは公共イベントの中止（R 比 0.76［95%CI：0.58-1.00］）だけで、他の全ての NPIs については、95%CI の上限が 1 を超えていた。時間経過に伴って R の割合が増加していく傾向は、学校閉鎖，公共イベントの中止，10 人を超える会合の禁止，在宅の要求，内的移動制限の緩和の後に認められ、緩和 28 日後の R の増加は、緩和前の最終日と比較して 11%～25%だったが、有意だったのは学校の再開（R 比 1.24［95%CI：1.00-1.52］）と 10 人を超える会合禁止の解除（1.25［1.03-1.51］）だけで、他の全ての NPIs については、95%CI の下限が 1 より下だった。NPIs の導入から 60%で R が最も低くなるまでの期間の中央値は 8 日（IQR 6-9）で、緩和後 60%で R が最も高くなるまでの期間の中央値はより長かった（17 日［14-20］）。可能性のある COVID-19 の再興への応答としては、公共イベントの中止と 10 人を超える会合の禁止の抑制策が 28 日目に R 比を 0.71（95%CI：0.55-0.93）に減少させると計算され、職場閉鎖が加わると 0.62（0.47-0.82），職場閉鎖と内的移動制限が加わると 0.58（0.41-0.81），職場閉鎖，内的移動制限，在宅要求が加わると 0.48（0.32-0.71）だった [2024]。
［学校閉鎖，職場閉鎖，公共イベントの禁止，10 人を超える会合の禁止，在宅の要求，内的な移動制限などの NPIs は、導入 7 日後には、単独で SARS-CoV-2 の感染の低下と相関していた。解除時の方が、効果が現れるのに時間がかかっていた。］

○コロンビア大学では、報告された感染や死亡，ヒトの移動データ，都市部の感染モデルを用い、米国のカウンティにおける 3 月 15 日～5 月 3 日の疾病感染率の変化を定量化した。Social distancing や他の抑制策に関連して、全米で顕著で非同時的な基本再生産数の低下が認められた。事実に反するシミュレーションでは、同様の対策が 1-2 週間前に実施されていれば、相当の症例と死亡が避けられ、また、将来の増加する発生へ応答が遅れると、感染と死亡のより強いリバウンドを促進すると考えられた [2025]。
［COVID-19 と闘う場合の、早期の介入と積極的抑制の重要性とを強調する。］

☆SARS-CoV-2 は前症候性，症候性，無症候性の感染者から広がり、社会の再開とウイルス感染の制御には、ウイルス検査を中心とした強い人口スクリーニングによって促進される。感染後、個人は潜伏期に入るが、その時期にはウイルス力価は低過ぎて検出できず、その後指数関数的にウイルスが増殖し、ウイルス量と感染性のピークに至り、ウイルス・レベルの減少と排除に終わる。このようなウイルス量動態のパターンに基づき、

[2024] Li, Y., et al. The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. Lancet Infect Dis 2021; 21: 193-202. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30785-4
[2025] Pei, S., et al. Differential effects of intervention timing on COVID-19 spread in the United States. Sci Adv 2020; 6: eabd6370. https://doi.org/10.1126/sciadv.abd6370

米国の研究者は、検査の感受性，頻度，検体採取から結果報告までの時間を考慮した繰り返し人口スクリーニングの効果をモデル化した。効果的なスクリーニングは、検査の頻度と結果報告の速度に大きく依拠していて、高い検査の感度では僅かしか改善されなかった。[2026]
［スクリーニングは受け易さ，頻度，検体採取から結果報告までの時間を優先すべきであり、検出の解析学的限界は 2 の次である。］

☆2020 年 1 月～5 月末の欧州その他の幾つかの国における非薬理学易介入（NPIs）の開始に関する時系列的データを収集し、集会規模の制限，ビジネスの閉鎖，教育機関の閉鎖，“Stay-at-home” 指令の NPIs の効果を見積もった英国の研究では、ベイズ階層モデルを用い、NPIs の開始データと国の症例数と死亡数を結び付け、広範な経験的検証で結果を支持した。教育機関の閉鎖，集会を 10 人以下に制限，対面ビジネスの閉鎖は、それぞれ相当に感染を抑制したが、“Stay-at-home” 指令の付加的効果は比較的小さかった[2027]。

☆☆第 1 波後に欧州諸国が徐々に封鎖を緩和する際、検査・追跡・隔離戦略は COVID-19 ウイルス活動を低レベルで維持するために必須となった。それらの不足点を見直しておくことは、現在ヨーロッパで進んでいる第 2 波について考える際の要素を提供する。フランスの研究者は、ウイルス学的及び参加型の症候性サーベイランス・データを地域の入院へと調整した数学的感染モデルとともに用い、封鎖後のフランスにおける COVID-19 症候性症例の検出率を推計した。2020 年 5 月 11 日～6 月 28 日の封鎖後の最初の 7 週間において、検査陽性率は WHO の推奨（5%）を超えなかったにもかかわらず、10 症例のうち 9 症例に該当する約 90,000 の症候性感染の発生がサーベイランスによっては確認されていなかった。システムの強化と伝播活動の減少によって、検出率の中央値は時間経過とともに、地域によって大きな違いがありながら、7%（95%CI：6-8）から 38%（35-44）に上昇した。参加型サーベイランスの結果によれば、COVID-19 様の症状のあった人の 31%だけが研究機関に医師を受診していた。このことは、抗体検査で確認されたように、大きな数の症候性 COVID-19 症例が、推奨にもかかわらず、受診していなかったことを示唆している。注意を促し、疑い例が同日中に受診する態度が検出を改善するのに必須である。しかし、システムの容量は封鎖後にウイルス循環が低いレベルになってさえも不十分なままで、伝播活動の増加に伴い急速に悪化すると予測された。パンデミックと戦う道具としては、実質的により積極的で、標的を定めた、効率的な受け易

[2026] Larremore, D. B., et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. Sci Adv 2021; 7: eabd5393. https://doi.org/10.1126/sciadv.abd5393
[2027] Brauner, J. M., et al. Inferring effectiveness of government interventions against COVID-19. Science 2021; 371: eabd9338. https://doi.org/10.1126/science.abd9338

い検査が必要である。検査戦略は欧州における現行の制限手段を解除し、第 3 波を避けるために必須の価値を持つ [2028]。

◎COVID-19 パンデミックの間、SARS-CoV-2 感染のルチーンなウイルス検査戦略は航空機旅行を促進し、ウイルスの世界的な拡散を緩和すると考えられるが、これらの検査―旅行戦略の旅行客の SARS-CoV-2 感染や人口レベルでの伝播のリスクへの効果は明らかになっていない。米英の研究者は、100,000 人の米国の国内航空客のコホートにおいて、COVID-19 臨床症例の公的に利用可能なデータと公表された自然経過のパラメーターを用いて、個人を感染し易い，潜伏期，感染早期，感染後期，回復した、の 5 つの健康状態の 1 つに割り付けるために、SARS-CoV-2 伝播の微小シミュレーションを開発した。1 日当たりの SARS-CoV-2 感染リスクは、100,000 人当たり 1 日 150 感染に該当すると推計した。5 つの検査戦略を評価した。（1）出発の 3 日以内の前鼻腔 PCR 検査，（2）出発の 3 日と到着後 5 日以内の PCR 検査，（3）旅行日の迅速抗原検査（活動性の感染の間は PCR 検査の 90%の感度と仮定），（4）旅行日の迅速抗原検査と到着後 5 日の PCR 検査，（5）到着後 5 日の PCR 検査、である。戦略（2）と（4）は到着後 5 日の待機を含む。旅行時期は、旅行前 3 日から旅行後 2 週間と定義した。各シナリオにおいて、旅行前に検査陽性となった人は旅行を許されなかった。主要評価項目は、コホートにおける隔離や待機の無い旅行期間の累積的感染性日数（人口レベルの伝播リスク）で、重要な副次的評価項目は、旅行日に検出した感染者の数（乗客の感染リスク）だった。100,000 人の航空乗客のコホートにおいて、検査やスクリーニングを行わないシナリオでは、8357（95%CI：6144-12831）感染性日と旅行日における 649（505-950）活動性の感染性乗客となると計算された。旅行前の PCR 検査は感染性日数を 8357 から 5401（3917-8677）へ、ベース・ケースと比較して 36%（29-41）減少させ、出発便の日に 649 人の活動性の感染性乗客の 569 人（88%［76-92］）を同定した。旅行後の待機と PCR 検査の付加は、感染性日数を 2520 日（1849-4158）へ、ベース・ケースと比較して 70%（64-75）減少させた。旅行日の迅速抗原検査は感染性日数を 5674（4126-9081）へ、ベース・ケースと比較して 32%（26-38）減少させ、560 人（86%［83-89］）の活動性の感染性乗客を同定した。旅行後の待機と PCR 検査の付加は、感染性日数を 3124（2356-4950）へ、ベース・ケースと比較して 63%（58-66）減少させた。旅行後の PCR 検査だけの場合は、感染性日数は 4851（3714-7679）へ、ベース・ケースと比較して 42%（35-49）減少した [2029]。

［旅行前のルチーンな無症状者への SARS-CoV-2 検査は旅行中の乗客の感染リスクを減少

[2028] Pullano, G., et al. Underdetection of cases of COVID-19 in France threatens epidemic control. Nature 2021; 590: 134-139. https://doi.org/10.1038/s41586-020-03095-6

[2029] Kiang, M. V., et al. Routine asymptomatic testing strategies for airline travel during the COVID-19 pandemic: a simulation study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 929-938. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00134-1

させるのに有効な戦略であり、待機と旅行後の検査は、高い感染の場から低い感染の場への旅行の場合には感染の輸入による人口レベルの伝播を減少させるために必要であると考えられる。]

☆感染症の軌跡を予測することは、感染症への公衆衛生学的応答を開発する際に非常に重要であるが、そういった計算に使われる症例データは多様な検査実践によって交絡されている。ハーバード大学の研究者らは、無作為な、または症状に基づく調査で観察されたウイルス量の人口分布は、RT-PCR 検査で得られるサイクル閾値（Ct 値）の型式であるが、感染症の間に変化することを示した。限られた数の無作為な標本からの Ct 値であっても、感染症の軌跡の予測を改善することができた。多くのそれらの標本からのデータを組み合わせることで、そうした予測の正確性と強さが改善した。様々な場面において SARS-CoV-2 パンデミックの間に行われた調査における Ct 値に、この方法を適用し、感染症の管理と応答のために、感染症の軌跡をリアルタイムに予測する代替的方法を提案した [2030]。

☆2020 年春の SARS-CoV-感染の第 1 波の後、ヨーロッパは 2020 年の晩夏に始まるウイルスの再興を経験し、それはより致死性が高く、抑制が困難だった。緩和した介入方法と夏の旅行が、第 2 波を起こしたのではないかと考えられた。欧米の研究者は、生物系統地理学的なモデルを組み立て、新たに導入された系統が、持続している系統の再燃とは反対に、どのようにヨーロッパでの COVID-19 の再興に寄与したかを評価した。10 のヨーロッパ諸国からの遺伝子，移動，疫学的データを用いてモデルに情報を与え、多くの国で、晩夏に流行していた系統の半分以上は、6 月 15 日以後の新たな導入から起こっていたと見積もった。新たに導入された系統の、その先への伝播の成功は、この期間の局所的な COVID-19 の発生率と逆相関していた。2020 年夏の変異株の蔓延は、制限が解除されている場合のウイルス播種の脅威を強調していて、このことは、より伝播性が高く、かつ／または免疫を回避する現在の変異株の拡大を抑制する戦略において、慎重に考慮される必要がある [2031]。
[疾患の負担を低下させるためにワクチン接種が開始されていても、境界を越える旅行を通じた拡散を抑制するには、より効果的で協調した方法が必要である。]

☆☆COVID-19 の間、多くの医療専門家は、防御的健康態様を促進するためソーシャル・メディアを用いてきた。欧米の研究者は、無作為化対照比較試験を行い、感謝祭とクリ

[2030] Hay, J. A., et al. Estimating epidemiologic dynamics from cross-sectional viral load distribution. Science 2021; 373: eabh0635. https://doi.org/10.1126/science.abh0635
[2031] Lemey, P., et al. Untangling introductions and persistence in COVID-19 resurgence in Europe. Nature 2021; 595: 713-717. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03754-2

スマスの休暇に家庭に留まるよう促す、医師と看護師によって記録された短いビデオを用いたフェイスブックの広告キャンペーンの効果を調べた。無作為にカウンティを高い強度（感謝祭では n=410，クリスマスでは n=386）と低い強度（それぞれ n=410 と n=386）に割り付けた。介入は、、高強度のカウンチィでは 75%、低強度のカウンティでは 25%の、無作為に割り付けられた zip codes の、フェイスブック使用者の大部分に配布された。感謝祭では、全部で 6,998 の zip codes が対象となり、11,954,109 人のい使用者に到達した。クリスマスでは、全部で 6,716 の zip codes が対象となり、23,302,290 人のい使用者に到達した。最初の 2 つの主要評価項目は、フェイスブック使用者の携帯電話の位置情報を用いて測定した、休暇の旅行と家から出る割合だった。高強度のカウンティにおける旅行距離の平均は、低強度のカウンチィと比較して、各休暇の 3 日について、-0.993 パーセンテージ・ポイント減少した（95%CI：-1.616--0.371，p=0.002）。休暇に家から出る人の割合は、有意に影響を受けなかった（補正差異 0.030［95%CI：-0.361-0.420］，p=0.881）。3 つ目の主要評価項目は、休暇後 5 日から始まる 2 週間の間の zip code レベルにおける記録された COVID-19 だった。感染は、対照 zip codes と比較して、介入を行った zip code では 3.5%（補正 95%CI：-6.2--0.7，p=0.013）低下した[2032]。

［米国における冬季休暇前の医療専門家によって記録されたソーシャル・メディアでのメッセージは、休暇の旅行とその後の COVID-19 を有意に減少させた。］

☆☆COVID-19 パンデミックを通じて、全旅行者の隔離から、症例，死亡，検査陽性率などの人口レベルの疫学的基準に基づき国家を選定しての入国制限まで、各国は多様なアドホックな国境抑制プロトコールにより、公衆衛生を守りながら非必須旅行を許容した。米国とギリシャの研究者は、Eva というニックネームの強化学習システムの設計と性能を報告した。2020 年の夏に、Eva は SARS-CoV-2 に感染した無症状の旅行者の流入を制限するため、ギリシャの全ての国境に配備され、COVID-19 の発生率のリアルタイムの計算を通じて国境政策に情報提供した。国に広がったプロトコールと対照的に、Eva は、入国してくる旅行者の疫学的情報と以前の旅行者の検査結果に基づいてギリシャの限られた検査資源を割り当てた。Eva の性能をモデル化した事実に反するシナリオと比較することにより、Eva は無作為化なサーベイランス検査よりも 1.85 倍多くの無症候感染旅行者を同定し、旅行のピーク期間では 2～4 倍まで上昇し、疫学的基準だけを用いる検査政策よりも 1.25～1.45 倍多くの感染した無症状の旅行者を同定した。この後者の利益が発生するのは、少なくとも部分的には、人口レベルの疫学的基準では無症候旅行者における実際の SARS-CoV-2 の発生率の予測性が限られていて、2020 年夏における強い

[2032] Breza, E., et al. Effects of a large-scale social media advertising campaign on holiday travel and COVID-19 infections: a cluster randomized controlled trial. Nat Med 2021; 27: 1622-1628. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01487-3

国に特異的な特性を示しているためと考えられた[2033]。
［人口レベルの疫学的基準に基づいている、国家不可知的な国際的に提案されている国境抑制政策の有効性に深刻な懸念を起こし、公衆衛生を守るための強化された学習とリアルタイム・データの可能性の成功例を示す。］

☆COVID-19 の発生，SARS-CoV-2 の伝播，COVID-19 死亡の発生率を抑制する公衆衛生手段の効果を調べた観察・介入研究の体系的レビューとメタ解析では、72 の研究が対象基準に適合し、そのうち 35 は個々の公衆衛生手段を評価していて、37 は 1 つの「介入パッケージ」としての多数の公衆衛生手段を評価していた。35 研究のうち 8 つがメタ解析の対象となり、COVID-19 の発生率の減少は手洗い（相対リスク 0.47［95%CI：0.19-1.12, I^2=12%］），マスク着用（0.47［0.29-0.75，I^2=84%］），physical distancing（0.75［0.59-0.95，I^2=87%］）と相関していた。研究の不均一性により、メタ解析は、隔離（qurantine and isolation），全体の封鎖，国境や学校や職場の閉鎖については不可能だった[2034]。

☆☆感染症は、一般に多重の時間尺度上の要因を反映する波の連続を通じて拡がる。短い時間尺度では、スーパースプレッディング事象が破裂と過分散を起こすが、感受性における長期に持続する不均一性は、感染症のピークと集団免疫の閾値（herd immunity threshold：HIT）の両方における低下を起こすと考えられる。米国の研究者は、個々の社会活動の時間的な変動を含む、両方の時間尺度を包含する一般的方法を開発し、再パラメータ化を通じて、それらをどのように現象学的に広いクラスの疫学モデルへ組み込むかを示した。感受性集団の部分 S への実効再生産数 Re の非線形依存を導出した。一次的集合免疫（transient collective immunity：TCI）の状態が、感染症の早期の高いペースの時期に HIT のかなり下で出現することを示した。しかし、これは、社会活動のレベルの変化によって時間とともに減衰する脆い状態で、感染のピークは長期に持続する集団免疫を示唆しない。その後の波が、例えば季節的因子によって起こる、人口の行動変化によって出現する。一次的な及び長期レベルの不均一性は、COVID-19 と現世界の対面接触者ネットワークの実証データを用いて推計された。これらの結果では、ニューヨーク市のような最も強く感染が起こった地域は感染症の第 1 波後に TCI を獲得するが、長期の HIT より下のままであると示唆される。したがって、以前の幾つかの主張と対照的に、これらの地域は未だその後の波を経験し得る[2035]。

[2033] Bastani, H., et al. Efficient and targeted COVID-19 border testing via reinforcement learning. Nature 2021; 599: 108-113. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04014-z
[2034] Talic, S., et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 2021; 375: e068302. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068302
[2035] Tkachenko, A. V., et al. Time-dependent heterogeneity leads to transient suppression of the COVID-19 epidemic, not herd immunity. Proc Natl Acad Sci USA 2021; 118: e2015972118. https://doi.org/10.1073/pnas.2015972118

☆SARS-CoV-2 懸念される変異株であるデルタは、世界的に流行し、世界中で COVID-19 の再興を起こした。英国のデルタ新興は、免疫と非薬物的介入の緩和の不均一な状況の背景において起こった。英国の研究者らは、イングランドからの 52,992 のゲノムを 93,649 の世界のゲノムと共に解析し、変化する旅行と社会的制限の状況における、デルタの出現を最構築し、そのイングランドへ導入とイングランド横断的な地域的播種を定量化した。人の動き，接触者追跡，ウイルス・ゲノム・データの解析を通じて、デルタの増大の地理的焦点は、2021 年 5 月早期にインドからより世界的パターンへ移行していたことを認めた。イングランドでは、デルタ系統は 1000 回を超えて導入され、非薬物的介入が緩和されたので、国中に広まった。旅行者のホテルでの隔離は、輸入からのその先への伝播を減少させていた。しかし、より後期のイングランドのデルタの波で支配的だった伝播連鎖は、旅行制限が導入される前に種が撒かれていた。イングランド内の地域間旅行の増加はデルタの国中の播種を起こし、一部の都市では他の地域からの 2000 を超える観察可能な系統導入を受けていた。最終的に、輸入の数ではなくて、局地的な人口の混合が、デルタのより速い相対的成長と相関していた [2036]。
［デルタの浸潤動態は接触パターンにおける空間的不均一性に依存していて、オミクロンのような現在と将来の懸念される変異株の伝播を減少させるための至適な空間的介入に情報を与える。］

（３）流行予測のモデリング

◎イタリアの研究者は、COVID-19 感染のモデル作りについて、診断された感染者と未診断の感染者を区別する重要性を指摘し（診断された感染者は、典型的には隔離され感染を起こす可能性が減るため）、その区別に基づくモデルを作成した。このモデルは、致死率と感染の拡がりの誤解を説明するのにも役立つ。イタリアの現実のデータと対比し、介入策実施の可能なシナリオをモデル化したところ、social distancing による抑制は、広範囲な感染の検査と感染者の追跡とを組み合わせることが、COVID-19 を終息させるために必要と考えられた [2037]。

〇武漢から温州に流入した人による温州市での感染拡大の研究では、温州では、基本生産数は 2.9［95%CI：1.8-4.5］であった。疑い例，無症状感染者，有症状者，隔離，回復・

[2036] McCrone, J. T., et al. Context-specific emergence and growth of the SARS-CoV-2 Delta variant. Nature 2022; Aug 11 (online). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05200-3
[2037] Giordano, G., et al. Modelling of the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. Nat Med 2020: 26; 855-860. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0883-7

死亡等の動きを考慮に入れたモデルを作成したところ、実際のデータに良く適合した。推計では、封じ込め政策が採られた後、温州の感染は、2 月末に減退し、3 月初めに終了すると考えられた。仮に、無症状感染者を 50%隔離出来た場合、半年間での平均（SEM）累積感染者数は 440（16）まで減少するが、反対に、隔離が診断から 5 日遅れる場合には、15576 人（1554）に増加すると推計された [2038]。

☆モデルを使って感染者と接触者の自宅での隔離（欧米でのデータを用い、家庭内接触率を 50%，社会的接触率を 75%低減，接触者の全体的な接触率は 50%と推定）と施設での隔離の効果（中国のデータを用い、家庭内での接触率を 75%，社会的接触率を 90%低減と推定）を比較した研究では［基本再生産数を 2，介入後は徐々に減少と仮定し，400 万人の都市がモデル］、何も介入を行わない場合と比較し、自宅での隔離は、感染のピークを 8 日遅らせ、ピーク時の感染者数を 7100 人［IQR：6800-7400］減少させ、半年間の感染者数を 190000 人［IQR：185000-194000］（約 20%）減少させたのに対し、施設での隔離は、感染のピークを 18 日遅らせ、ピーク時の感染者数を 18900 人［IQR：18700-19100］減少させ、半年間の感染者数を 546000 人［IQR：540000-550000］減少（約 57%）させた [2039]。
［感染者と接触者を自宅ではなく、施設で隔離することが重要である。］

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

[2038] Han, Y., et al. Epidemiological assessment of imported coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases in the most affected city outside of Hubei province, Wenzhou, China. JAMA Netw Open 2020; 3: e206785. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.6785
[2039] Wilder-Smith, A., et al. Institutional, not home-based, isolation could contain the COVID-19 outbreak. Lancet 2020; 395: 1541-1542. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31016-3

除したとしても、social distancing による介入（例えば平均で 25%の接触減少）を 4 月下旬にかけて維持できれば、中国全体に渡って、患者の増加に結び付かないと考えられた[2040]。

☆☆抗体検査を活用して回復者を同定し、地域拠点として配備し、感染者と感受性のある人の人的接触を回復者を通じて代替し、安全な人的接触を維持していくという、「シールド免疫」を人口規模で展開する疫学的介入モデルの研究では、「シールド免疫」は、現行の流行の全体的な負担を低減させ、その長さを実質的に減らし、social distancing と相乗的に機能することが出来ると推計された。「シールド免疫」は、感染の可能性を下げながら、必須の物流やサービスを機能させるために必要な人的接触を維持することを目的とする。抗体検査は、良く知られた感染率を見積もる役割とともに、介入戦略にも、将来的な血漿に基づく治療の開発にも、重要である[2041]。

☆英国の研究者は、40,162 人の英国の参加者からの BBC の流行データに基づき、家庭，職場，学校その他の設定によって階層化した個人レベルの感染の数理モデルを作製し、様々な検査，隔離，追跡調査，physical distancing のシナリオの効果をシミュレートした。隔離と追跡調査が大量検査や自己隔離のみより感染を抑制した。感染の減少は、毎週人口の 5%ずつの集団抽出検査では平均 2%，有症状者の家庭内自己隔離のみでは 29%，家庭外での自己隔離のみでは 35%，感染者の自己隔離と家族の隔離では 37%，感染者の自己隔離と家族の隔離に全接触者の追跡調査を加えると 64%，知人の追跡調査だけを加えると 57%，アプリベースの追跡調査だけを加えると 47%だった。家庭，学校，職場外での集合が制限されていれば、知人の追跡調査だけでも詳細な追跡調査と類似の感染減少効果を持ち得た。1 日に、追跡調査を開始すべき 1000 の新たな有症状例が発生するというシナリオでは、最も追跡調査を行う場合、1 日に 15,000-41,000 の接触者が新たに隔離されると推計された[2042]。
［再生産数を 1 以下にするには、感染者の高率な自己隔離と接触者の高率な追跡調査が必要である。適切な physical distancing と組み合わされる場合、自己隔離と追跡調査が COVID-19 の感染を抑制するのに有効であると考えられた。］

☆オーストラリアの研究者は、オーストラリアにおける COVID-19 封じ込めの最初の 10

[2040] Lai, S., et al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. Nature 2020; 585: 410-413. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2293-x
[2041] Weitz, J. S., et al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread. Nat Med 2020; 26: 849-854. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0895-3
[2042] Kucharski, A. J., et al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis 2020; 20: 1151-1160. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30457-6

週間における感染者の部分母集団のリアルタイムに近い SARS-CoV-2 シークエンスの価値を調べ、遺伝学的な監視からの所見を数理化されたエージェント・ベース・モデル（computational agent-based model：ABM）と比較した。オーストラリアの国勢調査のデータを用い、ABM はオーストラリアの人口を表し、それぞれが無名の個人の人口統計学的な属性を持つ 2400 万のソフトウェア・エージェントを生み出した。その後、様々な社会環境における個人の接触率を用いて、特定の感染源から拡大していく時間経過による疾患の感染をシミュレートした。SARS-CoV-2 の前向きシークエンスは、疫学的な結び付きが決定出来ない事例での可能性ある感染源を明らかにし、結び付きに議論の有る COVID-19 の症例数の割合を顕著に減少させ、幾つかの施設での同時的な感染に関係する遺伝学的に類似した症例を記録し、以前は疑われなかった結び付きを同定した。シークエンスされた症例の 4 分の 1 だけが地域的に把握され、ABM の予測と適合していた [2043]。

☆米国の研究者は、細粒度の動的な移動性のネットワークを統合するメタ個体群 SEIR モデルを導入し、米国最大の大都市統計地域のうちの 10 ヶ所における SARS-CoV-2 の蔓延をシミュレートした。携帯電話のデータを用い、移動性のネットワークは、9800 万人の人口の近隣（国勢調査細分群または CBGs）からレストランや宗教施設などの関心のある場所（POIs）への時間毎の移動をマッピングし、57000 の CBGs を 553000 の POIs と接続し、1 時間に 5400 万の端を作った。これらのネットワークを統合することにより、時間の経過に伴う人口行動の大きな変化にもかかわらず、比較的簡素な SEIR モデルが実際の症例の軌跡に正確に適合出来ることが分かった。少数の「スーパースプレッダー」POIs が感染の大部分を占めており、各 POI での最大収容数を制限する方が、一律に移動性を減少させるより効果的であることが予測された。また、移動性の違いだけから、不利益な人種や社会経済的グループの間で感染率が高いことを正しく予測した。不利益なグループは、移動性をそれ程急減に減少させることが出来ず、彼等の訪れる POIs は、より混雑していて、従ってハイリスクであることが分かった。このモデルは、誰が何処で感染するかを把握することによって、COVID-19 に対する、より効果的で公平な政策応答を情報提供出来る詳細な解析を支援する [2044]。

（4）感染者探索システム

☆ビッグデータ研究と疫学の専門家を呼び集めて COPE（Coronavirus Pandemic Epidemiology）コンソーシアムを立ち上げ、COVID-19 の症状を追跡するモバイル・アプ

[2043] Rockett, R. J., et al. Revealing COVID-19 transmission in Australia by SARS-CoV-2 genome sequencing and agent-based modeling. Nat Med 2020; 26: 1398-1404. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1000-7

[2044] Chang, S., et al. Morbility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. Nature 2021; 589: 82-87. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2923-3

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

これらの所見に基づき、症状に基づく加重予測モデルを開発したところ、COVID-19 を予測させる症状を報告していた利用者が居た地域では、5-7 日目に公的に報告される COVID-19 確定例の増加が認められ、逆に、予測させる症状の報告が減った場合には、数日後の確定例の減少が認められた [2045]。

☆2,618,862 人の参加者がスマートフォンを用いたアプリに COVID-19 の可能性のある症状を報告した。SARS-CoV-2 検査を行った 18,401 人の中で、嗅覚・味覚消失の症状を報告していた参加者の陽性者の中での割合（65.03%［4,668/7,178］）は、陰性者の中での割合（21.7%［2,436/11,223］）よりも高かった（オッズ比 6.74［95%CI：6.31-7.21］）。感染可能性を予測するため症状を組み合わせるモデルを、症状を報告したアプリ利用者全員（805,753 人）からのデータに適用すると、140,312 人（17.42%）が COVID-19 感染者ではないかと予測された [2046]。

◎米国の研究者は、経時的に収集した個人のセンサーのデータが、COVID-19 の患者におけるような感染を示す些細な変化を同定するのに役立つか否かを研究した。米国の個人からスマートウォッチと活動追跡データ、及び症状と診断テストの自己報告を収集するスマートフォン・アプリを開発し、症状のある個人において、症状とデータが COVID-19 陽性

[2045] Drew, D. A., et al. Rapid implementation of mobile technology for real-time epidemiology of COVID-19. Science 2020; 368: 1362-1367. https://doi.org/10.1126/science.abc0473
[2046] Menni, C., et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nat Med 2020; 26: 1037-1040. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2

と陰性を鑑別できるかを調べた。3 月 25 日～6 月 7 日に 30,529 人の参加者が登録し、3,811 人が症状を報告した。これらの症状のある個人の中で、54 人が COVD-19 陽性で、279 人は陰性だった。症状とセンサーのデータは、症状のある個人において COVID-19 の陽性と陰性を鑑別する AUC は 0.80（IQR：0.73-0.86）で、症状だけを考慮するモデル（AUC=0.71［IQR：0.63-0.79］）よりも有意に良好な性能だった（p<0.01）[2047]。

☆携帯電話アプリはアプリ使用者間の近接イベントを記録し、使用者の検査が COVID-19 陽性だった時には、即座に最近の接触が知らされる。理論的根拠は、この新たな公衆学的介入を支持しているが、その疫学的影響は未だ分かっていない。英国の研究者は、イングランドとウェールズのための NHS の COVID-19 アプリの影響を、その開始である 2020 年 9 月 24 日～2020 年 12 月末について調べた。アプリは約 1650 万人の使用者（全体の人口の 28%）で定期的に用いられおり、約 170 万の暴露の通知を送っていたが、これは発端症例当たり 4.4 の接触者追跡だった。アプリが通知した人で、その後症状が出て検査陽性となった人の割合（2 次感染率：SAR）は 6.0%と計算され、手動の近密接触者追跡の SAR に匹敵した。アプリの使用によって回避出来た症例数を 2 つの補完的方法で計算した。通知と SAR に基づくモデルでは 284,000（108,000-450,000）で、近接した地方自治体を適合させた統計学的比較では 594,000（317,000-914,000）だった。概ね、接種の通知がなされた各症例について 1 例が回避されていたと計算された。アプリの使用者のパーセンテージが 1 上がる毎に、症例数は 0.8%（モデル）または 2.3%（統計学的解析）減少したと計算された [2048]。

（5）ワクチン接種と感染防御策

☆英国ワーウィック大学によるワクチン接種と非薬学的介入（NPI）の緩和の影響についての研究では、年齢，英国の地域によって構成された数理モデルを用い、英国の疫学的データに適合させ、予定されているワクチンの 2 回接種プログラム（12 週間隔，防御開始はワクチン接種 14 日後から）を組み込んだ。ワクチン接種率の初期値を 80 歳以上では 95%，50～79 歳では 85%，14～49 歳では 75%と仮定し、その後接種率を楽観的や悲観的に変化させて。症候性感染に対するワクチンの効果は、英国において接種が行われているファイザー／ビオンテックとオックスフォード／アストラゼネカのワクチンに基づき 88%と仮定し、感染防御効果は 0%～85%に変化させた。重症化予防効果は 1 回接種で

[2047] Quer, G., et al. Wearable sensor data and self-reported symptoms for COVID-19 detection. Nat Med 2021; 27: 73-77. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1123-x
[2048] Wymant, C., et al. The epidemiological impact of the NHS COVID-19 app. Nature 2021; 594: 408-412. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03606-z

70%，2 回接種で 88%と仮定した。英国のワクチン接種プログラムと様々な可能性のある将来の NPIs の緩和（または除去）の組み合わさった相互作用を考慮し、再生産数（R）と 2021 年 1 月～2024 年 1 月の COVID-19 のための 1 日当たりの死亡と入院のパターンを予測した。ワクチン単独では、流行を封じるには不十分だった。NPIs 無しでは、ワクチンが 85%の感染を防御するとの最も楽観的な仮定においてでさえ、全ての適格な成人がワクチンの 2 回接種を提供された場合の R は 1.58（95%CI：1.36-1.84）と計算された。初期値の接種率では、ワクチンプログラムが完了した場合の全 NPIs の除去は、ワクチンが 85%の感染を防ぐとしても COVID-19 のために 21,400（95%CI：1,400-55,100）の死亡を起こすと予測され、仮にワクチンの感染防御が 60%にすぎないとすると、この数は 96,700（51,800-173,200）死亡に増加した。ワクチンは実質的に全体の死亡を減少させるが、それは個人の部分的な防御しか与えない。初期値の接種率で感染防御が 60%とすると、48.3%（95%CI：48.1-48.5）及び 16.0%（15.7-16.3）の死亡が、それぞれ 1 回及び 2 回のワクチン接種者で起こると計算した [2049]。
［調べた全ワクチン・シナリオおいて、試算は NPIs の早期または迅速な緩和と相関するリスクを強調していた。新たな SARS-CoV-2 に対するワクチンはパンデミックの出口戦略となるが、成功は正確なワクチンの特徴と接種率に高度に依存していて、両方とも慎重なモニターが必要である。］

◎ロンドンと香港の研究者は、年齢で階層化した感染動態と経済のモデルを使い、10 年にわたっての英国の大衆ワクチン接種プログラムの異なるシナリオを調べた。15 歳以上の全ての人の 75%のワクチン接種（15～64 歳の人の 50%と 65 歳以上の 75%が年 1 回のワクチンの再接種を受ける）をワクチン接種無しと比較した。ワクチンの疾患予防効果が 50%で 45 週の防御（最悪のシナリオ）またはワクチンの感染予防効果が 95%で 3 年間の防御（最良のシナリオ）の両方を仮定した。自然免疫は 45 週以内に減衰すると仮定した。さらに、physical distancing がワクチン接種に及ぼす付加的な影響を、最初の封鎖、その後自発的な physical distancing または最初の封鎖、その後 1 日当たりの感染の一定の閾値を超えた場合に義務的な増加した physical distancing を仮定することによって調べた。医療の支払い者と国の経済の両方にとっての QALYs（quality-adjusted life-years）としての利益と負担を考慮した。将来の負担と QALYs を年率 3.5%で割引き、QALY 当たりの金銭価値を 20,000 £，ワクチン当たりの保存的な長期コストを 15 £ と仮定した。更に、physical distancing が広く国家経済に及ぼす否定的影響とワクチンを導入する増加的利益が、それに与える影響を考慮した解析を行った。physical distancing の負担を英国の GDP の損失として概算し、自主的な social distancing だけが行われる場合でも、保守的

[2049] Moore, S., et al. Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis 2021; 21: 793-802. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00143-2

に見積もって、COVID-19 の発生が 1000 を超える 1 日当たり 2%の GDP の損失があると仮定した。また、増加した physical distancing では 1 日当たり 2%～15%の GDP の損失があるとして調べた。各シナリオの健康と経済への利益をネットの金銭的価値［QALYs ×（QUALY 当たりの金銭価値）－負担］で表現した。最初の封鎖，ワクチン接種，増加した physical distancing が無い場合、10 年で 1 億 4800 万（95%CI：4850 万－1 億 9880 万）の COVID-19 症例と 310 万（84-450）の死亡が英国で起こると計算した。最良のシナリオでは、ワクチンは、将来の増加した physical distancing の期間無く市中感染を最小化するが、最悪のシナリオでは、SARS-CoV-2 は 2 年に 1 度の流行を起こす感染症となった。現下の感染も、ワクチンの効果を公刊されている臨床試験のデータと同様とする中間的シナリオで予期されていた。医療の観点からは、ワクチン接種の導入は最良のシナリオで 120 億～3347 億￡の、最悪のシナリオでは-11 億～569 億￡の範囲の増加分のネット金銭価値を導いた。ワクチンを導入しない場合と比較して、ワクチンの導入は、広い経済的予測の下で、全ての physical distancing のシナリオについて、常に正だった。国家収入の大きな損失が、physical distancing の低い発生率の閾値の場合に予測され、COVID-19 による絶対的なネットでの金銭的損失をより大きくした。増加した physical distancing の増加分の金銭的価値は、仮に国家経済の損失が持続的で大きい場合、社会的観点からは負となると考えられた [2050]。

［ワクチン接種を行っても小さな流行は起こり得るが、広い人口での増加した physical distancing は、これ以上正当化されないかもしれない。］

（6）その他

☆中国の COVID-19 報告例と移動データ、メタ人口モデルとベイズ推計を用いた研究では、1 月 23 日の旅行禁止以前の 86%（95%CI：82-90）の感染は報告されていないと推計された。一人当たりの推計では、報告されていない感染の感染率は報告されている感染の 55%（46%-62%）であるが、母集団が大きいため、報告されていない感染は、報告例の 79%の感染源であった [2051]。

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

☆英国の研究者は、1997 年～2017 年に公的診療データベース（CALIBER）に登録され

[2050] Sandmann, F. G., et al. The potential health and economic value of SARS-CoV-2 vaccination alongside physical distancing in the UK: a transmission model-based furure scenario analysis and economic evaluation. Lancet Infect Dis 2021; 21: 962-974. https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00079-7

[2051] Li, R., et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). Science 2020; 368: 489-493. https://doi.org/10.1126/science.abb3221

た 30 歳以上の個人の年齢，性，基礎疾患毎の 1 年生存率を計算して、SARS-Co-V-2 の流行による超過死亡を推計するモデルを作成した。population-based cohort により、多様なシナリオ（複数の感染率や SARS-CoV-2 の背景死亡率に対する相対リスクを仮定）での COVID-19 による超過死亡を推計した。3,862,012 人（1,957,935［50.7%］が女性，1,904,077 人［49.3%］が男性）がモデル作成に用いるデータ収集の対象となり、20%以上が高リスク者（13.7%が 70 歳超、6.7%は 70 歳以下で少なくとも 1 つの基礎疾患）だった。高リスク者の 1 年生存率は 4.46%（95%CI：4.41-4.51）と計算された。年齢と基礎疾患の組み合わせによる背景リスクへの影響は、基礎疾患によって大きなバラツキがあった。SARS-CoV-2 の感染を完全抑制するシナリオ（感染率 0.001%）での英国全体での超過死亡は 2 人（背景死亡率に対する COVID-19 による相対リスク［RR］1.5 の場合）、4 人（RR 2.0 の場合）、7 人（RR 3.0 の場合）と計算された。感染を緩和するシナリオ（感染率 10%）では、それぞれ、18,347 人（RR 1.5），36,749 人（RR 2.0），73498 人（RR 3.0）と計算された。何ら感染対策を行わないシナリオ（感染率 80%）では、それぞれ、146,996 人（RR 1.5），293,991 人（RR 2.0），587, 982 人（RR 3.0）と計算された [2052]。

○3 月 1 日～4 月 16 日のワシントン州の 127 の診療所からの 17232 人の外来患者の検体と、シアトル地区の 3 つの救急部（EDs）からの 1932 人の検体の SARS-CoV-2 陽性率を解析した研究では、ワシントン州の外来患者の陽性率は 8.4%、シアトル地区の外来患者では 8.2%、シアトル地区の EDs 救急部では 14.4%だった。陽性率は、男性で女性より高く（ワシントン州とシアトル地区の外来患者で $p<0.01$，シアトル地区の EDs で $p=0.13$）、シアトル地区の EDs では、シアトル地区の外来患者より高かった（$p<0.01$）。陽性率の推移を数理モデル化すると、ワシントン州の外来患者とシアトル地区の外来患者の陽性率は、3 月 28-29 日をピークにその後両者とも減少していた。シアトル地区の EDs での軌跡もピークまで同様の時間で、その後の減少はより緩やかだった。ピーク時の陽性率は、外来患者で 17.6%，EDs で 14.3%で、解析期間の終了時に、それぞれ 3.8%，9.8%だった [2053]。

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

○3 月 10 日～4 月 28 日の米国の 4 州（コロラド，ミネソタ，オハイオ，ヴァージニア）における COVID-19 の累積入院患者数と“stay-at-home”指令の関係を調査した研究では

[2052] Banejee, A., et al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based-cohort study. Lancet 2020; 395: 1715-1725. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30854-0

[2053] Randhawa, A. K., et al. Changes in SARS-CoV-2 positive rate in outpatients in Seale and Washington State, March 1-April 16. JAMA 2020; 323: 2334-2336. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8097

（潜伏期は 4-5.1 日と報道されており、最初の症状から入院までの期間の中央値は 7 日と認められるため、“stay-at-home”指令と入院率の関係は、12 日後から明らかになると仮定している）、4 週の全てで、“stay-at-home”指令の中央効果発生日までの累積入院患者数は、線形関数よりも指数関数に適合していたが（コロラド州で R2=0.973 対 0.695，ミネソタ州で 0.965 対 0.865，オハイオ州で 0.98 対 0.803，ヴァージニア州で 0.994 対 0.775）、中央効果発生日以降は、累積入院患者数の伸びは指数関数から離れ、緩やかな伸びになり、その後、指数関数の 95%予測帯からも外れた。例えば、ミネソタ州では、“stay-at-home”指令が 3 月 28 日に出されたが、中央効果発生日の 5 日後である 4 月 13 日には、指数関数で推計された累積入院患者数は 988 人だったが、実際には 361 人だった。また、ヴァージニア州では、中央効果発生日の 5 日後は、指数関数で推計された累積入院患者数は 2335 人だったが、実際には 1048 人だった [2054]。

☆☆COVID-19 感染における性差を調べるために、マサチューセッツ州の 2020 年 4 月の第 1 週と、2015 年～2019 年の 4 月の第 1 週の平均を比較した場合の死亡率の増加割合を検討したところ、女性では、2020 年の 2015-2019 年と比較した場合の死亡率の増加の割合は 1.48（95%CI：1.13-1.94）で、男性では 1.55（1.19-2.03）で、同様だった。年齢補正した場合の、それぞれに対応する増加分は、女性で 240.4 死亡/10 万人（75.7-404.0），男性で 404.1（158.8-648.1）で、2015-2019 年の年齢補正したベースラインは、女性で 499.3（393.6-605.1），男性で 732.0（578.9-885.0）だった [2055]。
［死亡率の絶対値は男性の方が上であるが、COVID-19 による死亡が増加した中での死亡率増加の割合は男女ともに実質的に同様である。同様のリスクであるにもかかわらず、男性の方がベースラインの死亡率が高いために、死亡率の絶対値が高く出るので、絶対値だけに着目した議論は誤りである。］

☆英国の研究者は、COVID-19 流行の影響を理解し、抑制策の情報を提供するため、人口動態，接触パターン，疾患重症度，医療の容量と質のデータを組み合わせて分析した。低所得国の若年人口は全体のリスクを減少させるかもしれないが、限られた医療の容量と世代間の近い接触が、この利点の大部分を打ち消してしまう。感染軽減策は、感染を遅らせるが妨げることは無く、COVID-19 の流行が急速に医療体制を圧倒し、より貧困な国では利用可能な医療がより少ないために、多くの過剰死亡が生じる。今日までに感染抑制に着手した国の中では、低所得国は早めに行動した。しかし、感染を利用可能な医療以下に保

[2054] Sen, S., et al. Association of stay-at-home orders with COVID-19 hospitalization in 4 states. JAMA 2020; 323: 2522-2524. https://doi.org/10.1001/jama.2020.9176
[2055] Krieger, N., et al. Excess mortality in men and women in Massachusetts during the COVID-19 pandemic. Lancet 2020; 395: 1829. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31234-4

つには、抑制策は続けるか、頻繁に行う必要があり、それは、これらの国々での、より広い健康と福祉と経済の損失をもたらすと考えられた[2056]。

☆プリンストン大学では、年齢特異的死亡率のパターンを人口動態データと共に用いて、COVID-19 の累積的症例負荷と医療資源の負荷の予測をマッピングした。解析は、各カウンティの 20%の人口が感染すると仮定して、全米に渡るカウンティ・レベルで行われた。基本再生産数，接触パターン，隔離の有効性などの感染パターンに関する様々な仮定に渡り、国の他の地域に比べて、持続的に重度に影響されると考えられるカウンティを同定した。1 人当たりの疾患負荷と相対的な医療システムの需要は、大都市から離れた所で最大になるという一般的なパターンを認めた[2057]。
［大都市地域の外部のコミュニティにおける医療と公衆衛生の資源を公平に適切に確保することが重要である。］

☆ロンドン衛生・熱帯医学研究所では、子供の低い COVID-19 感染率が、低い被感染性と、低い発症性のどちら（或いは両方）によるものかを、中国，イタリア，日本，シンガポール，カナダ，韓国のデータから年齢階層に適合させた数理モデルを用いて検討した。20 歳未満の被感染性は 20 歳以上の約半分で、臨床症状は 10-19 歳での感染者の 21%（95%CI：12-31）から、70 歳以上での 69%（57-82）まで上昇した。したがって、子供に対する政策介入は、特に無症状感染者の感染性が低い場合には、SARS-CoV-2 の感染抑制には相対的に小さな効果しか持たないと考えられた。ミラノ（イタリア），バーミンガム（英国），ブラワヨ（ジンバブエ）の SARS-CoV-2 感染拡大に対する学校休校の効果をシミュレートし、ピークの感染者数を 10-19%低下させると推計した。年齢特異的な発症性と被感染性の評価を用いて、様々な状況に渡り、人口統計的差異の結果として予測される世界的な負荷を検討した。低所得国などの若年者人口の多い国では、高齢者人口の多い国より、人口当たり患者数は低いと考えられるが、低所得国の併存疾患が疾患重症度に影響すると考えられた。有効な抑制策が行われない場合、比較的高齢の地域では、特に流行後期に、非比例的に、より多くの症例が生じると考えられた[2058]。

☆欧米の研究者は、45 ヵ国の年齢特異的 COVID-19 死亡データと 22 の抗体保有率研究結果を用いて、多数国にわたる感染と死亡の一貫性を調べた。若年層（65 歳未満）における

[2056] Walker, P. G. T., et al. The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income countries. Science 2020; 369: 413-422. https://doi.org/10.1126/science.abc0035
[2057] Miller, I. F., et al. Disease and healthcare burden of COVID-19 in the United States. Nat Med 2020; 26: 1212-1217. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0952-y
[2058] Davies, N. G., et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. Nat Med 2020; 26: 1205-1211. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0962-9

年齢別の死亡の分布は異なる状況にわたって非常に一貫しており、このデータが感染した人口の割合を適切に見積もっていることを示していた。感染死亡率は、5-9 歳で最も低く、30 歳を超える年齢の個人では、年齢によってログ線形的に上昇していた。介護施設における年齢構成と不均一な負荷は、感染死亡率における国家間の不均一性の全部でなく、一部を説明していた。解析に含まれた 45 ヵ国では、2020 年 9 月 1 日までにこれらの人口の約 5%が感染したと計算され、ずっと高い感染がラテンアメリカの多くの国で起こったと考えられた [2059]。
［この簡潔なモデルは、国家が感染拡大を評価するのに役立ち、信頼できる年齢特異的死亡のデータがあれば、何処でも適用可能である。］

◎2020 年 1 月 22 日～5 月 11 日のカウンティ・レベルの毎日の COVID-19 症例データとカウンティ・レベルの毎日の携帯電話の位置データをベースライン（2020 年 1 月 3 日～3 月 6 日の 5 週間の中央値）と比較した研究では、949～2740 カウンティと 22124～83745 の 1 日の観察が研究対象となった。携帯電話の活動の顕著な変化は、様々な州で“Stay-at-home”指令が出た時当たりに起こった。人口当たり高い症例数のカウンティでは、携帯電話での活動性が、仕事場（β-0.002［95%CI：-0.003--0.001］，p<0.001），小売りエリア（-0.008［-0.011--0.005］，p<0.001）、食料品店（-0.006［-0.007--0.004］，p<0.001），乗り換え駅（-0.003［-0.005--0.002］，p<0.001）では大きく減少し、住居での活動性が大きく増加した（0.002［0.001-0.002］，p<0.001）。カウンティ・レベル及び州レベルでの特徴を補正後、仕事場，乗り換え駅，小売りでの活動性の最も大きな低下と住居で過ごす時間の最も大きな増加を認めたカウンティでは、5 日目，10 日目，15 日目」で低い症例数の増加率だった。例えば、小売りの活動性で最小の 4 分の 1 のカウンティでは、最高の 4 分の 1 と比較して 45.5%低い症例の増加だった（SD37.4%-53.3%，p<0.001）[2060]。
［仕事場と小売場所での携帯電話の活動のより大きい減少と、居宅でのより大きい増加が、より少ない COVID-19 症例の伸びと相関するという仮説が支持された。］

○北大の 2 月 28 日における COVID-19 確定例における、報告例の年齢と重症化率の不均一性から構成した統計モデルを用いた検討では、確認されている非重症例の割合は 0.44（95%CI: 0.37-0.50）で、報告例を上回る数の未確認の非重症例があると推計された [2061]。

[2059] O'Driscoll, M., et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. Nature 2021; 590: 140-145. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2918-0
[2060] Sahra, S. T., et al. Cell phone activity in categories of place and associations with growth in cases of COVID-19 in US. JAMA Intern Med 2020; 180: 1614-1620. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4288
[2061] Omori, R., et al. Ascertain rate of novel coronavirus disease (COVID-19) in Japan. Int J Infect Dis 2020; 96: 673-675. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.080

［重症例は、非重症例と比較して 2 倍診断され、報告され易い。報告される症例は通常非重症例が優勢であることを考慮すると、補正された全症例数は観察されている症例数の約 2 倍である。］

○COVID-19 の SARS-2-CoV-2 陽性の無症候者の割合を知るために、武漢から退避したチャーター機の日本人を調査した北大の研究では、2020 年 2 月 6 日までに全部で 565 人の市民が退避し、そのうち 63 人（11.2%）が到着時に、体温検査か対面の症状についてのインタビューで症状有りと考えられた。PCR 検査では、4 人の無症状者と 9 人の有症状者が COVID-19 陽性だった。ベイズ理論により、PCR 検査陽性の無症候者の割合は 30.8%（95%CI：7.7-53.8）と計算された [2062]。

☆COVID-19 への健康財源を調べた国際研究では、WHO のデータベースを用いて国内の健康支出と開発補助を計算し、204 の国と地域で、全体の健康セクター消費を計算した。健康のための開発補助の計算には、主要な国際開発機関のオンラインデータベースと収入源情報の毎年の財源の声明と報告からの企画単位の支払いデータを信頼した。COVID-19 関連の支払いを含めて 2020 年について計算を補正するため、国連の人道補助ファイナンシャル・トラッキング・サービス，国際援助透明性イニシアティブを含む、関与と支払いの企画データを広いデータベースから抽出した（歴史的シリーズを計算するために用いた全てのデータ源が 2020 年まで延びていたわけではないため）。全ての歴史的及び未来の支出見積もりを、インフレーション補正した 2020 の米ドル，2020 年の 1 人当たり米ドル，購買力平価 1 人当たり米ドルで，及び国内総生産の割合で報告した。2050 年の未来の健康支出を計算するため、様々なモデルを用いた。2019 年に、世界の健康支出は 8.8 兆ドル（95%UI：8.7-8.9）または 1 人当たり 1132 ドル（1119-1143）に達していた。健康への支出は、収入群と地理的地域の内部と横断的に異なっていた。この全体の中で、404 億ドル（0.5%［95%UI：0.5-0.5］）は低所得及び中所得国へ提供された開発援助で、低所得国の全支出の 24.6%（24.0-25.1）を占めていた。2020 年に、健康への開発援助に 548 億ドルが配られたと計算した。このうち、137 億ドルは COVID-19 健康応答に向けられていた。123 億ドルが新たに出費され、14 億ドルが既存の健康企画から目的を変えられた。資金の 31 億ドル（22.4%）が国レベルの協調に、24 億ドル（17.9%）は供給網と物流に焦点を当てていた。1 億 1440 万ドル（7.7%）だけがラテン・アメリカの COVID-19 の健康開発援助に向けられたが、この地域では 2020 年の低所得及び中所得国で記録された COVID-19 死亡の 34.3%を報告していた。健康への支出は、2050 年には 1 人当たり 1519

[2062] Nishiura, H., et al. Estimation of asymptomatic ratio of novel coronavirus infection (COVID-19). Int J Infect Dis 2020; 94: 154-155. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020

ドル（1448-1591）に上昇すると考えられたが、国家横断的な支出は異なったままだと考えられた[2063]。

☆COVID-19 パンデミックは、多くの低～中所得国を壊滅させ、広く拡がった食物の不安定と生活水準の急な低下を起こした。この危機に応答して、世界中の政府と人道組織は 15 億人を超える人々に社会的支援を配布してきた。これらのプログラムを実施する場合、対象の絞り込みが中心的仮題である。利用可能なデータを前提に、最も必要性が大きい人々を迅速に同定するのは困難な課題である。米国の研究者は、携帯電話ネットワークからのデータが人道支援の対象の絞り込みを改善することが出来ることを示した。伝統的な調査データを用い、機械学習アルゴリズムを携帯電話データにおける貧困のパターンを認識するように訓練し、訓練されたアルゴリズムは最も貧しい携帯電話の加入者へ援助を優先することが出来る、という方法を採った。この方法を、トーゴの旗艦の緊急現金移転プログラムを研究することによって評価したが、このプログラムでは、これらのアルゴリズムを COVID-19 の救助支援に値する数百万ドルを配布した。解析では、除外エラー，全体での社会福祉，公平性などの結果を、異なる対象絞り込みレジメンの下で比較した。トーゴ政府によって考慮された地理的対象絞り込みと比較して、機械学習の方法は、除外エラーを 4～21%減少した。包括的な社会的登録を必要とする方法（仮定的な試験で、トーゴにはそのような登録は存在しない）と比較して、機械学習の方法は、エラーの除外を 9～35%増加した[2064]。
［特に従来のデータが失なわれるか、時代遅れとなる危機の状況において、従来の伝統的方法を補完する、対象者を絞り込んだ人道的支援のための新しいデータ源の可能性を強調する。］

[2063] Global Burden of Disease 2020 Health Financing Collaborator Network. Tracking development assistance for health and for COVID-19: a review of development assistance, government, out-of-pocket, and other private spending on health for 204 countories and territories, 1990-2050. Lancet 2021; 398: 1317-1343. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01258-7
[2064] Aiken E., et al. Machine learning and phone data can improve targeting of humanitarian aid. Nature 2022; 603: 864-870. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04484-9

［２］研究的意義において重要な情報

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

★★★非常に重要な情報
★★重要な情報
★知っておくべき情報
◎とても参考になる情報
〇参考になる情報

Ⅰ．ウイルスの生態・感染症の病態

★★2019 年 12 月 26 日に重症呼吸障害で武漢中央病院に入院した武漢の海鮮市場の労働者の気管支洗浄液検体から同定された新型コロナウイルスのゲノム（29,903 塩基対）は、中国のコウモリに認められていた SARS ウイルス様コロナウイルスのグループに最も近かった [2065]。

★★★ある武漢の海鮮市場の労働者の患者から得られた新型コロナウイルスのゲノム塩基配列（29,891 塩基対）は、SARS-CoV と 79.6%一致し、あるコウモリのコロナウイルス（RaTG13）と 96.2%が一致していた。対象とした 7 人の患者血清では、全てコロナウイルスに対する IgM、IgG 抗体価の上昇が認められ、患者の気管支洗浄液から分離された SARS-CoV-2 は、用いた（5 人）全ての患者血清によって中和された。また、SARS-CoV-2 が SARS-CoV と同様に、アンギオテンシン変換酵素Ⅱ（ACE2）を細胞内侵入の際の受容体として利用することが確認された [2066]。

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

SARS-CoV-2 が抗 SARS-CoV 馬抗体で中和されることが確認された。］

[2065] Wu, F., et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020; 579: 265-269. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3
[2066] Zhou, P., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579: 270-273. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

★★中国の研究者は、9 人の患者（8 人は武漢の Huanan 海鮮市場を訪問）の気管支肺洗浄液と検体と培養した分離ウイルスを次世代シークエンサーで解析した。これらの患者から SARS-CoV-2 の完全な及び部分的なゲノム・シークエンスが得られた。ウイルスのコンティグ（contig）をサンガー・シークエンスで結合して、cDNA の末端の迅速増幅により末端領域を決定し、全長のゲノムを決定した。これらの SARS-CoV-2 のゲノムと他のコロナウイルスのゲノムを系統発生的に解析し、進化の歴史を決定し、その起源を推測した。相同性モデリングでウイルスの受容体結合の特徴を探索した。9 人の患者から得られた 10 の SARS-CoV-2 ゲノム・シークエンスは極めて類似していて、99.98%のシークエンス一致していた。特に、SARS-CoV-2 は、2018 年に中国東部の舟山市で集められた 2 つのコウモリ由来の SARS 様ウイルスであるコウモリ SL-CoVZC45 及びコウモリ SL-CoVZXC21 と近似しており（88%の同一性）、SARS-CoV（約 79%）や MERS-CoV-2（約 50%）からはより離れていた。系統発生解析では、SARS-CoV-2 はベータコロナウイルス属の亜属のサルベコロナウイルスに属し、最も近いウイルスであるコウモリ SL-CoVZC45 及びコウモリ SL-CoVZXC21 よりも相対的に長い枝があり、遺伝学的に SARS-CoV とは違っていた。特に、相同性モデリングでは、SARS-CoV-2 は、幾つかの重要なアミノ酸残基に違いがあるが、SARS-CoV と類似した受容体結合ドメインの構造をとることが分かった [2067]。
［SARS-CoV-2 は新たなヒトに感染するベータコロナウイルスと考えるのに十分に SARS-CoV から相違している。系統発生解析では、コウモリがこのウイルスの元々の宿主であると考えられたが、武漢の海鮮市場で販売されていた動物がヒトにおけるウイルスの出現を促進した中間宿主であると考えられる。重要なのは、構造解析では、SARS-CoV-2 はヒト ACE2 受容体に結合出来ると考えられることである。］

★SARS-CoV-2 が何時出現したのかを理解することは、新たな人獣共通感染症の病原体のモニタリングする現在の方法早期の封じ込めと COVID-19 の緩和のための努力の失敗を評価するのに必須である。後ろ向きの分子時計と前向きの疫学的なシミュレーションを組み合わせた枠組みにより、米国の研究者は、SARS-CoV-2 が最も最近の共通祖先の時に先立ってどのくらい長く循環できていたかを調べた。2019 年 10 月中旬～11 月中旬が湖北省で最初の SARS-CoV-2 症例が出現した想定される時期だった。ウイルスが発見される前のウイルスの考えられる動態を調べることにより、SARS-CoV-2 様の人獣共通感染症の 3 分の 2 は自己完結的で、パンデミックを起こすこと無く消失すると考えられた [2068]。

★2019 年に如何に SARS-CoV-2 が出現したのかを理解することは、人獣共通感染症の勃発

[2067] Lu, R., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395: 565-574. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8
[2068] Pekar, J., et al. Timing the SARS-CoV-2 index case in Hubei province. Science 2021; 372: 412-417. https://doi.org/10.1126/science.abf8003

が次のパンデミックとなる前に防止するために必須である。武漢の華南海鮮卸売市場は早期の報告における症例の源泉のようであると同定されたが、後に、この結論は議論を起こしている。米英の研究者らは、2019 年 12 月からの最も早い既知の COVID-19 症例は、直接の繋がりの報告が無い人を含めて、この市場に地理的に集中していたことを報告した。生きた SARS-CoV-2 に感受性の哺乳類が 2019 年の晩期にこの市場で売られていて、市場内では、SARS-CoV-2 の環境中の検体が生きた哺乳類を売っている売り手と空間的に相関していた [2069]。
［上流へ向かう事象を決定する科学的根拠は十分にあるわけではないが、正確ない状況は曖昧なままであるが、SARS-CoV-2 の出現は中国における野生動物の売買を通じて起こったことを示し、華南市場が COVID-19 パンデミックの感染源であったことを示す。］

★★パンデミックを起こした状況を理解することはその防御に重要である。米国の研究者らは、COVID-19 パンデミック早期の SARS-CoV-2 の遺伝子的多様性を解析した。2020 年 2 月以前の SARS-CoV-2 の多様性は、A 及び B と命名した 2 つの異なるウイルス系統だけから成っていたと考えられた。系統動態的根源法を感染症シミュレーションと共に用い、これらの系統は、人への少なくとも 2 つの別個の種間伝播事象の結果であることが分かった。最初の人獣伝播は 2019 年 11 月 18 日くらい（10 月 23 日～12 月 8 日）で系統 B のウイルスが関与していたと考えられ、一方、別個の系統 A の導入はこの事象の数週間以内に起こったと考えられた [2070]。
［SARS-CoV-2 は 2019 年 11 月以前には人で広く循環していたとは考え難く、SARS-CoV-2 が最初に人に移ってから COVID-19 の最初の症例が報告される間が狭いことが分かった。他のコロナウイルス同様に、SARS-CoV-2 の出現は、複数の人獣事象の結果であるようである。］

★★2 つの相補的シークエンス技術を用い、SARS-CoV-2 の転写産物と修飾された転写産物の高度な解析図を作製した。DNA のナノボール・シークエンスでは、転写産物は、無数の非連続的転写が起こるため、非常に複雑であることが分かった。標準的なゲノムと 9 つのサブゲノム RNA に加え、SARS-CoV-2 は、融合，欠失，フレームシフト等を伴う未知のオープン・リーディング・フレームをコードしている転写産物を産生していた。ナノポール直接 RNA シークエンスより、ウイルスの転写産物に少なくとも 41 の修飾部位を認め、最も頻繁なのは、AAGAA の基調だった。修飾された RNA は修飾されていない RNA より短いポリ A 末尾となっていて、修飾と 3'末尾の関係が考えられた [2071]。

[2069] Worobey, M., et al. The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. Science 2022; 377: 951-959. https://doi.org/10.1126/science.abp8715
[2070] Pekar, J. E., et al. The molecular epidemiology of multiple zootonic origins of SARS-CoV-2. Science 2022; 377: 960-966. https://doi.org/10.1126/science.abp8337
[2071] Kim, D., et al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. Cell 2020; 181: 914-921.E10.

★中国の研究者は、クライオ電顕断層撮影（cryo-EM）と平均サブトモグラム（STA）を用いて、正規の SARS-CoV-2 ウイルスの分子集合体を報告した。融合前及び融合後の立体配座での S タンパクの自然な構造が、平均解像度 8.7-11Å で決定された。自然なスパイクの N に結合したグリカンの構成を質量分析で解析したところ、自然なグリカンの全処理状態は組み替え糖タンパク・グリカンと高度に類似していた。核酸タンパク（RNP）の自然な立体配座とより高次の集合体（4 つの RNP がピラミッド型になり、RNP ヘクソンタンパクは、卵が巣に入っているような構造をとる）が明らかにされた [2072]。
［SARS-CoV-2 ウイルスの構造は細部まで明らかにされ、30kb の一本鎖 RNA が直径 80nm の内腔にどのように収まっているかが分かった。］

◯中国南部の密輸市場におけるマレーセンザンコウ（Malayan pangolin）から、SARS-CoV-2 の関連ウイルスの 2 つのサブ系統に属するセンザンコウ関連ウイルスがメタ・シークエンスによって同定され、そのうちの 1 つは、SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインと強い類似性を示していた [2073]。
［マレーセンザンコウは、新型コロナウイルスの宿主の可能性があり、人畜共通感染症を予防するために生鮮市場から除去されるべきであると指摘している。］

★マレーセンザンコウから分離された或るコロナウイルス（Pangolin-CoV）では、SARS-CoV-2 の E, M, N, S 遺伝子と、それぞれ 100%，98.6%，97.8%，90.7%のアミノ酸の同一性を認めた。特に、Pangolin-CoV の S タンパクの受容体結合ドメインは事実上 SARS-CoV-2 同一で、一つの重要でないアミノ酸が異なるだけだった。ゲノムの比較分析では SARS-CoV-2 は、Pangolin-CoV 様のウイルスと、コウモリの RaTG13 様のウイルスの組み換えから由来したと考えられた。Pangolin-CoV は、分析した 25 のマレーセンザンコウのうち、17 匹から検出された。感染したセンザンコウでは症状と組織学的な変化を認め、Pangolin-CoV に対する抗体は、SARS-CoV-2 の S タンパクに対しても反応した [2074]。
［SARS-CoV-2 と極めて類似したコロナウイルスの分離は、頻繁に商いされるセンザンコウが SARS-CoV-2 の中間宿主として働く可能性を示唆しており、野生動物の交易が効果的に抑制されない限り、公衆衛生に対する将来の脅威を意味する。］

---

https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011
[2072] Yao, H., et al. Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus. Cell 2020; 183: 730-738.E13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.018
[2073] Lam, T. T.-Y., et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature 2020; 583: 282-285. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0
[2074] K. Xiao, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature 2020; 583: 286-289. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2313-x

◯コウモリの RmYN02 ウイルスは、全ゲノムで 93.3%, 1ab 遺伝子で 97.2%の核酸が SARS-CoV-2 と一致しており、報告されている中で最も SARS-CoV-2 近いウイルスである。しかし、RmYN02 は、SARS-CoV-2 と、受容体結合ドメインのシークエンスは 61.3%しか一致しておらず、ACE2 には結合しないと考えられた。重要なのは、RmYN02 は、SARS-CoV-2 と同様に、Spike タンパクの S1・S2 サブユニットの結合部に、複数のアミノ酸が挿入されているという特徴があり、そのような挿入が、動物のウイルスの中で自然に起こるということを実証している [2075]。
［SARS-CoV-2 の S タンパクの S1 と S2 サブユニットの境界領域には、多塩基性（フーリン）の切断部位があり、それが SARS-CoV-2 の特徴で、全ての SARS-CoV-2 に共通している。RmYN02 は、S1・S2 の境界領域に 3 つのアミノ酸残基（PAA）の挿入がある。両者の挿入は同一でなく独立して生じていると考えられるが、自然界で認められるということは、自然に発生し、組み換えが起こったものと考えられる。RmYN02 は、2019 年 5 月～10 月に中国のユナン州から集められた 227 のコウモリの検体のメタゲノム解析から同定された。］

★SARS-CoV-2 は世界中で拡がり、世界的パンデミックを起こしている。コウモリに由来する RaTG13 は現在最も系統発生的に関連したウイルスである。中国の研究者は、RaTG13 の受容体（RBD）とヒト ACE2（hACE2）の複合体の構造を決定し、RaTG13 の RBD の 24 の付加的な ACE2 相当受容体への結合を調べた。RaTG13 の RBD の残基を SARS-CoV-2 の RBD の該当箇所と置換することによって、VOCs 501Y.V1/V2/V3 で認められた主要な部位である 501 残基は、RaTG13 の宿主の可能性のある幅を決定するのに鍵となる役割を担っていることが分かった。また、SARS-CoV-2 は、RaTG13 に対する強い交差反応抗体を誘導することができ、RaGT13 を交差中和する CB6 という SARS-CoV-2 のモノクローナル抗体（Mab）を同定した [2076]。
［RaTG13 の受容体結合及び宿主順応メカニズムを明らかにし、コロナウイルス（CoV）の他の流出を防止するために、動物における蓄積によって運ばれる CoV の持続的な監視の重要性を強調する。］

★SARS-CoV-2 に関連する動物のコロナウイルスは発見されたが、このウイルスの進化的な由来は捕えにくい。2019 年 5 月～2020 年 11 月に中国の雲南省の小さな地理的地域で集められた 411 のコウモリの検体の転写産物のメタ研究では、SARS-CoV-2 に関連した 4 つ

[2075] Zhou, H., et al. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. Curr Biol 2020; 30: 2196-2203.e3. https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.05.023
[2076] Liu, K., et al. Binding and molecular basis of the coronavirus RaTG13 virus to ACE-2 in humans and other species. Cell 2021; 184: 3438-3451.E10. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.031

のウイルスと SARS-CoV に関連した 3 つのウイルスを含む 24 のコロナウイルスのゲノムの全長を同定した。*Rhinolophus pusillus* ウイルスである RpYN06 は、ゲノムの大部分で SARS-CoV-2 に最も近い関連ウイルスであるが、より多様な spike タンパクを持っていた。他の 3 つの SARS-CoV-2 関連コロナウイルスには、in vitro でヒト ACE2 受容体に弱く結合することが出来る、遺伝学的に異なる spike 遺伝子があった。環境学的モデリングでは、23 の *Rhinolophus* コウモリ種までの共存在が予測され、最も大きな連続的なホットスポットは、南ラオスとベトナムから中国南部へ広がっていた [2077]。
［地域的な規模でのコウモリ・コロナウイルスの注目すべき多様性を強調し、その中には SARS-CoV-2 や SARS-CoV の両方に近密な関連ウイルスがあった。］

★最近の 20 年間に 2 つの異なるサルベコウイルスが主要なヒト感染症を起こした。これら 2 つのサルベコウイルスである SARS-CoV-1 と SARS-CoV-2 は spike の受容体結合ドメイン（RBD）を介して ACE2 と結合する。しかし、ヒト，コウモリ，他の種の ACE2 オルトログへの結合は、コウモリのサルベコウイルスの広い多様性において散発的にしか認められない。シアトルの研究者は、高速検査を用い、広範な範囲のサルベコウイルスと ACE2 オルトログにわたって ACE2 の結合の進化の歴史を追跡した。ACE2 への結合はサルベコウイルス RBDs の祖先の跡で、その後幾つかのクレードでは失われてしまっていた。更に、ACE2 への結合は高度に進化していた。多くのサルベコウイルス RBDs について、新たな ACE2 オルトログへの結合を可能とする単一アミノ酸変異が認められた。しかし、個々の変異の効果はウイルス間で顕著に異なっていて、それは N501Y が幾つかの SARS-CoV-2 懸念される変異株の ACE2 結合親和性を増大させるのに、SARS-CoV-1 の ACE2 結合親和性を大きく損なうことで示されていた [2078]。
［ACE2 への結合の深い祖先由来と進化的可塑性を指摘していて、ヒトへの感染の可能性のあるサルベコウイルスの範囲の考慮を拡げる。］

★*R. affinis* の RaTG13 からやセンザンコウの SARS-CoV-2 に最も近いウイルスを含め、アジア *Rhinolophus* コウモリの様々な SARS-CoV-2 関連ウイルスが報告されているが、SARS-CoV-2 の動物での貯留は分かっていない。SARS-CoV-2 はモザイク・ゲノムを呈し、それには異なる祖先が寄与している。Spike のシークエンスは、その受容体結合ドメイン（RBD）が細胞の ACE2 受容体への結合親和性と接近可能性を決め、宿主の範囲の帰責因子である。遺伝学的に SARS-CoV-2 に近く、ヒト ACE2 経路を通じてヒト細胞に侵入できる SARS-CoV-2 の祖先のコウモリのウイルスは同定されていないが、それらは感染症の原

[2077] Zhou, H., et al. Identification of novel coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. Cell 2021; 184: 4380-4391.E14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.008
[2078] Starr, T. N., etr al. ACE2 binding is an ancestral and evolvable trait of sarbecoviruses. Nature 2022; 603: 913-918. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04464-z

因を理解する上で鍵となる。フランスの研究者は、それらのウイルスが実際に北ラオスの石灰岩カルスト地形に生息する洞窟のコウモリで循環していることを示した。これらのウイルスの RBD は SARS-CoV-2 の RBD と ACE2 との接触部位（interface）において 1 または 2 残基のみが違っているだけで、早期のヒト症例からの分離株である SARS-CoV-2 Wuhan 系統よりも効果的に hACE2 タンパクに結合し、hACE2 侵入を仲介し、ヒト細胞で複製すること、それらは SARS-CoV-2 を中和する抗体で阻止されることを認めた。これらのコウモリのウイルスは、何れも spike の furin 開裂部位を持っていなかった [2079]。
［ヒトに感染する可能性のあるコウモリから生まれた SARS-CoV-2 様ウイルスが、インドネシア半島の *Rhinolophuss* 属において循環している。］

◎オランダの研究者は、ヒト小腸のオルガノイドの中で、SARS-CoV と SARS-CoV-2 は速やかに小腸細胞に感染することを、共焦点顕微鏡と電子顕微鏡で確認した。続いて、感染性のあるウイルス粒子を強い力価で認めた。mRNA の解析では、ウイルスに対する反応の遺伝的プログラムの強い誘導を認めた [2080]。

〇香港大学では、或る種の馬蹄コウモリに由来する、増殖させることの出来る小腸のオルガノイドを作製し、コウモリの腸上皮を再現した。このオルガノイドは、とても SARS-CoV-2 に感染し易く、ウイルスの強い複製力も認められた。また、ヒトの小腸のオルガノイド中の SARS-CoV-2 の活発な複製を明らかにし、更に、下痢症状のある COVID-19 患者の便検体から感染性あるウイルスを分離した [2081]。

〇ドイツの研究は、大腸の培養細胞と初代非転換大腸オルガノイドを用い、SARS-CoV-2 のヒト腸上皮細胞（human intestinal epithelial cells：hIECs）における生態を解析した。ヒト腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 の感染，複製，感染性ウイルス粒子の産生の全てを支えていた。特に、腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 を伝搬するのに、最も良い培養モデルとなっていた。ウイルス感染はとても強い内因性の免疫応答を誘導したが、そこではインターフェロン（特にⅢ型インターフェロン）を介する応答が、SARS-CoV-2 の複製と拡散の抑制に効果的だった。hIECs は SARS-CoV-2 複製と増殖の部位であり、SARS-CoV-2 の腸の段階は、患者のウイルス血症を増加させたり、悪化したサイトカインの反応を刺激したりすることによって COVID-19 患者の病理に関与している [2082]。

[2079] Temmam, S., et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. Nature 2022; 604: 330-336. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04532-4
[2080] Lamers, M. M., et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science 2020; 369: 50-54. https://doi.org/10.1126/science.abc1669
[2081] Zhou, J., et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. Nat Med 2020; 26: 1077-1083. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0912-6
[2082] tanifer, M. L., et al. Critical role of type III interferon in controlling SARS-CoV-2 infection in human intestinal epithelial cells. Cell Rep 2020; 32: 107863.

★SARS-CoV-2 は細胞への侵入に細胞の受容体である ACE2 を利用する。ACE2 はレニン・アンギオテンシン系（RAS）の重要な調節因子でもある。RAS の調節因子としての役割を果たすため、細胞の ACE2（cACE2）は初めは細胞表面に移送される必要があるが、それは宿主のプロテアーゼである disintegrin や ADAM17 によって切断され、酵素活性を持つ可溶性 ACE2（sACE2）となって血漿中に放出される。sACE2 は SARS-CoV-2 との影響を受けていない相互作用部位を維持していて、SARS-CoV-2 に結合出来ると考えられる。中国の研究者は、SARS-CoV-2 に高度に感染し易いヒト腎細胞株である HK-2 を用いて、ゲノム・ワイド RNAi スクリーニングを行い、SARS-CoV-2 の感染の臨床的徴候に結び付く生物学的経路において調節性の役割を果たすウイルス依存性因子（VDFs）を同定した。SARS-CoV-2 の分泌型である sACE2 の SARS-CoV-2 感染における役割を発見した。SARS-CoV-2 は、spike と sACE2 または ACE2 - vasopressin 相互作用を通じて、それぞれ、AT1 または AVPR1B を介する受容体仲介細胞内取り込み（endocytosis）を利用していた。SARS-CoV-2 感染に関する VDFs と sACE2 の調節性効果の同定は、SARS-CoV-2 の病原性と細胞侵入機序を明らかにし、COVID-19 の治療戦略に役立つ [2083]。

★米国の研究者は、リバース・ジェネティクス・システムを利用して、ルシフェラーゼ（luciferase）のレポーター・ウイルスを作製し、SARS と COVID-19 の患者から集められた血清が、コロナウイルスに対する限られた交差中和活性しか持たないことを示した。また、GFP（green fluorescent protein）のレポーター・ウイルスを作製して SARS-CoV-2 の病原性を調べた。高感度 RNA *in situ* マッピングでは、ヒトの上気道の表皮細胞の 20%に ACE2 の発現を認めた。ACE2 発現は鼻の繊毛細胞で最も多く、下部の呼吸器に向かって減少しており、SARS-CoV-2 の感染も、近位の呼吸器において高く、遠位の呼吸器において低いという勾配が認められた。COVID-19 の病理解剖での肺の検討では病巣を認め、培養結果と一致して、SARS-CoV-2 の感染した気道の繊毛細胞と肺胞領域の 2 型肺細胞を認めた [2084]。
［鼻が感染し易く、その後、ウイルスを肺に吸い込んでウイルスが拡がり、SARS-CoV-2 の病原性が発揮されると考えられる。］

★米国と欧州の研究者は、定量的質量分析法による Vero E6 細胞に感染した SARS-CoV-2 のリン酸化プロテオミクスを行い、宿主とウイルスのタンパクに劇的なリン酸化の書き換えが起こっていることを認めた。SARS-CoV-2 の感染は、カゼイン・キナーゼⅡ（CK2）と

---

https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107863

[2083] Yeung, M. L., et al. Soluble ACE2-mediated cell entry of SARS-CoV-2 via interaction with proteins related to the renin-angiotensin system. Cell 2021; 184: 2212-2228. E12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.053

[2084] Hou, Y. J., et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. Cell 2020; 182: 429-446.e14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042

p38 MAP キナーゼの活性化，広範囲なサイトカインの産生，細胞周期の停止を引き起こす有糸分裂キナーゼの停止を促進した。また、感染は、ウイルス粒子の発芽を有する CK2 を含む細胞突起の突出を顕著な誘導を刺激した。包括的なリン酸化のプロファイルを、調節不全を起こしたキナーゼや反応経路にマッピングすることで、87 の薬剤と化合物が同定された。P38，CK2，CDKs，AXL，PIKFYVE キナーゼの薬理学的な阻害が抗ウイルス効果を持ち、COVID-19 の治療法としての候補となることを認めた [2085]。

★★コロナウイルスのゲノムの複製は、ウイルスが誘導する細胞質基質の二重膜小胞に関係していて、その小胞は、感染した細胞でウイルス RNA を合成するのに適合した微小環境を提供していると考えられる。しかし、新たに合成されたゲノムや mRNA が、それらの翻訳や産物であるウイルス粒子の組立を確保するために、これらの密閉された複製区画から細胞質基質へ移動できるかは分かっていない。オランダ，ドイツ，米国の研究者は、二重膜小胞の両方の膜に渡っていて、RNA の細胞質への移出を可能としている分子的細孔の複合体を、細胞クライオ電顕を用いて可視化した。六量体に組み立てられたウイルスの大きな膜貫通タンパクが、王冠状複合体の中核となっていることが分かった。このコロナウイルスに特異的な構造がコロナウイルスの複製に必須であり、医薬品の標的となり得ると考えられる [2086]。

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 に感染したヒトとマカク猿の両方の肺の組織病理検体において血管内皮の障害と血栓を示した。マカク猿における SARS-CoV-2 の病原性と相関した重要な分子経路を決めるため、気管支肺胞洗浄液と末梢血の転写産物の解析と血清のタンパク質解析を行った。肺におけるマクロファージの浸潤とマクロファージ，補体，血小板活性化，血栓症，及び CRP や MX1，IL-6，IL-1，IL-8，TNF-α，NF-κB を含む炎症誘発性マーカーの上方調節を認めた。結果から、炎症と血栓が SARS-CoV-2 による血管疾患を引き起こすモデルが示唆された [2087]。
［SARS-CoV-2 は炎症誘発性サイトカインとインターフェロン刺激遺伝子を情報調節し、また、補体と血液凝固カスケードを上方調節する。］

◎エール大学では、SARS-CoV-2，MERS-CoV，SARS-CoV-1 spike を発現しているコウモリのコロナウイルスである HKU5，SARS-CoV-2 spike を発現している水泡性口内炎ウイルスが感染している Vero-E6 細胞でゲノムワイド CRISPR スクリーンを行った。ACE2 受

[2085] Bouhaddou, M., et al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection. Cell 2020; 182: 685-712.E19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.034
[2086] Wolff, G., et al. A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle. Science 2020; 369: 1395-1398. https://doi.org/10.1126/science.abd3629
[2087] Aid, M., et al. Vascular disease and thrombosis in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. Cell 2020; 183: 1354-1366.E13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.005

容体とプロテアーゼであるカテプシンLを含む既知のSARS-CoV-2の宿主因子を同定した。更に、SARS 系統である *HMGB1* を含む前ウイルス性遺伝子と経路、及び全コロナウイルスに特異的な SWI/SNF 染色体の再構成複合体を認めた。HMGB1 は ACE2 の発現を制御し、SARS-CoV-2，SARS-CoV-1，NL63 の侵入に必須だった。また、同定された遺伝子産物の小分子拮抗剤が猿とヒトの細胞での SARS-CoV-2 の感染を防ぎ、種にわたって、これらの遺伝子の役割が保存されていると考えられた [2088]。

◎ニューヨークの研究者は、SARS-CoV-2 がヒト肺胞上皮細胞に感染するのに必要な宿主因子を同定するため、ゲノムスケールでの CRISPR 機能喪失スクリーンを行った。第一の格付けの遺伝子は、導管の ATPase proton pump，Retromer，Commander，Arp2/3 複合体を含む異なる経路へ集積していた。これらの遺伝子標的を CRISPR ノックアウト，RNA 妨害ノックダウン，小分子阻害剤などの幾つかの独立した方法を用いて検証した。単一細胞 RNA シークエンスにより、転写産物の変化が、コレステロールの生合成において、第一の格付けの遺伝子の消失で共通していることが明らかになった。更に、ウイルス侵入の早期に ACE2 受容体の鍵となる役割を前提とすると、*RAB7A* の消失は、ACE2 受容体を細胞内に隔離することによってウイルスの侵入を減少させることを認めた [2089]。

★米国の研究者は、イメージ技術とウイルス特異的レポーターを用いて、β-コロナウイルスが退出にリソソーム輸送を用い、他の殻を持つウイルスのよって通常用いられる生合成分泌経路ではないことを示した。この異例の退出は、Arf 様小 GTP アーゼである Arl8b によって調節されており（Arl8b 依存性のリソソームの細胞外分泌により退出）、Rab7 GTP アーゼを競合的に拮抗する CID1067700 によって阻止された。β-コロナウイルスのそのような非溶解性の放出は、リソソームの脱酸化，リソソームの分解酵素の不活性化，抗原提示経路の混乱を引き起こした [2090]。
［β-コロナウイルスが誘導する退出のためのリソソームの小器官の利用は、患者に認められる細胞と免疫の異常に視野を提供し、新たな治療方法を示唆する。］

★*Coronaviridae* は人において軽症呼吸器感染から致死的な急性呼吸不全症候群を起こす可能性のあるウイルス属である。様々なコロナウイルスに共通する宿主因子を見付けることは現在と未来のコロナウイルスと闘う治療法の開発を促進する。UCSF の研究者は、SARS-CoV-2 と 2 つの季節性風邪コロナウイルス OC43 と 229E が感染した細胞のゲノム・

[2088] Wei, J. et al. Genome-wide CRISPR screens reveal host factors critical for SARS-CoV-2 infection. Cell 2021; 184: 76-91.E13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.028
[2089] Daniloski, Z., et al. Identification of required host factor for SARS-CoV-2 infection in human cells. Cell 2021; 184: 92-105.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.030
[2090] Ghosh, S., et al. β-coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway. Cell 2020; 183: 1520-1535.E14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.039

ワイド CRISPR スクーニを行った。この方法では、正しく異なるウイルス侵入因子である ACE2（SARS-CoV-2 について），アミノペプチダーゼ N（229E について），グルコサミノグルカン（OCE43 について）を同定した。更に、ホスファティディルイノシトール・リン酸の生合成とコレステロールの恒常性を 3 つの全コロナウイルスによる感染を支える宿主の経路として同定した。反対に、ライソゾームのタンパクである TMEM106B は SARS-CoV-2 感染に固有だった。ホスファティディルイノシトール・キナーゼとコレステロールの恒常性の薬理学的阻止は 3 つのコロナウイルスの複製を阻害した [2091]。

★COVD-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 は様々な重症度の呼吸器感染症を起こす *Coronaviridae* 属のウイルスの 1 つである。SARS-CoV-2 と関連ウイルスのライフサイクルにおいて利用される宿主の細胞因子と経路は良く分かっていない。ニューヨークの研究者は、SARS-CoV-2 と 3 つの季節性コロナウイルス（HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E）が感染している間のゲノムスケールの CRISP ノックアウト・スクリーンを行った。これによって、全コロナウイルスの宿主因子と経路、ウイルスに特異的な機能的役割が明らかになり、グルコサミノグルカン生合成，SREBP シグナリング，BMP シグンリング，ホスファティディルイノシトール生合成に大きく依存していることと、幾つかの特徴の良く分からないタンパクの必要が分かった。SARS-CoV-2 と 3 つのコロナウイルスの感染のためには、TMEM41B タンパクを含む VTT 領域が絶対的に必要であることを同定した [2092]。

★フラビウイルスはヒトの健康にとって持続的な脅威である。これらの RNA は、感染した蝦やダニが噛むことによって伝播し、規則的に感染を起こす。フラビウイルスの感染に必要な宿主因子を同定するため、米国の研究者は、全ゲノム機能喪失 CRISPER-Cas スクリーンを行った。これらの結果に基づき、TMEM41B と VMP1 がウイルスの複製サイクルにおいて果たす役割を調べることに焦点を当てた。TMEM41B の機序に関する研究では、検査した全ての *Flaviviridae* ファミリーの成員が TMEM41B が必要だった。更に 12 の付加的なウイルス・ファミリーを検査し、*Coronaviridae* の SARS-CoV-2 も感染に TMEM41B が必要であることが分かった。特記すべきは、東アジアの人口の 20%に認められる SNPs はフラビウイルスの感染を低下させていた。TMEM41B 欠損はフラビウイルス感染に対して高い内因性免疫応答を持っていた [2093]。
［TMEM41B は膜の歪みを促進するためにフラビウイルス RNA 複製複合体に集められ、それは、ウイルスゲノムの複製に防御的な役割を作っていると考える。］

[2091] Wang, R., et al. Genetic screens identify host factors for SARS-CoV-2 and common cold coronaviruses. Cell 2021; 184: 106-119.E14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.004
[2092] Schneider, W. M., et al. Genome-scale identification of SARS-CoV-2 and pan-coronavirus host factor netwoks. Cell 2021; 184: 120-132.E14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.006
[2093] Heinrich, H., et al. TMEM41B is a pan-flavivirus host factor. Cell 2021; 184: 133-148.E20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.005

★SARS-CoV-2 によって起こされるような動物由来感染症は、動物のウイルスの高度に易感染性のヒトの人口への流出後に起こる。彼等の子孫はヒト宿主に順応し、免疫圧力から逃れるように進化する。コロナウイルスは、校正ポリメラーゼのために他の RNA ウイルスより代替が起こるのが遅い。米国の研究者は、Spike 糖タンパクでは再発性の欠失（deletion）がこの遅い代替率を克服することを認めた。欠失変異は、広範な遺伝学的・地理的背景で起こり、効率的に伝播し、現在国際的に懸念されている系統を含め、新たな系統に出現する。それらは頻繁に、抗体の抗原決定基を決定する部位に位置する再発性欠失部位（recurrent deletion regions : RDRs）を占拠している。RDRs における欠失は中和抗体に抵抗性を与える。アミノ酸の長さを変えることにより、欠失は SARS-CoV-2 の抗原進化、より一般的には順応的進化を促進すると考えられる [2094]。

★RNA ウイルスとその宿主タンパクとの相互作用の理解は、COVID-19 への治療介入を改善する。icSHAPE を用い、中国と英国の研究者は、感染したヒトにおいて、また RNA から SARS-CoV-2 RNA 及び SARS-CoV-2 と他の 6 つのコロナウイルスの調節性非翻訳領域の構造状態を決定した。コンピュータで予測された幾つかの構造要素を検証し、細胞内においてウイルスの翻訳とサブゲノム・ウイルス RNA の量に影響を与える構造的特徴を発見した。構造データを用いた深層学習法で、SARS-CoV-2 RNA に結合する 42 の宿主タンパクを予測した。特に、構造要素を標的とするアンチセンス・オリゴヌクレオチドと SARS-CoV-2 RNA 結合タンパクを阻害する FDA に承認された薬剤が、ヒトの肝臓と肺の腫瘍に由来する細胞での SARS-CoV-2 感染を劇的に減少させた [2095]。
［icSHAPE は *in vivo* click selective 2-hydroxyl acylation and profiling experiment の略］

★コロナウイルスは宿主の mRNA 翻訳を抑制する多様なメカニズムを開発しており、ウイルスの RNA の翻訳を可能とし、同時に細胞性の内因性免疫応答を阻止する。異なる SARS-CoV-2 タンパクが宿主における発現の遮断に関与しているが、細胞の遺伝子発現への SARS-CoV-2 感染の影響の全体像は分かっていない。イスラエルの研究者は、RNA シークエンス，リボゾームのプロファイリング，新たに合成された RNA の代謝ラベリングを組み合わせ、細胞性タンパク合成を遮断するために SARS-CoV-2 によって利用されるメカニズムを包括的に明らかにした。感染が、全体に翻訳を低下させるが、ウイルスの転写産物は選好的に翻訳されるわけではなかった。その代わりに、感染は細胞質の細胞性 RNA の変質を

[2094] McCarthy, K. R., et al. Recurrent deletion in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. Science 2021; 371: 1139-1142. https://doi.org/10.1126/science.abf6950
[2095] Sun, L., et al. *In vivo* structural characterization of the SARS-CoV-2 RNA genome identifies host protein vulnerable to repurposed drug. Cell 2021; 184: 1865-1883.e20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.008

加速し、それは感染細胞における mRNA プールの取り込みを促進した。更に、内因性免疫遺伝子を含む、感染への応答において発現が誘導される転写産物の翻訳が障害されていた。この障害は核の mRNA の移出の阻害によって仲介されていると考えられ、新たに転写された細胞性 mRNA がリボゾームで利用されるのを防いでいた[2096]。
［SARS-CoV-2 が翻訳の機序を奪い取り宿主の抵抗性を抑制する多方面の戦略を明らかにした。］

★米国の研究者は質量分析計による RNA 結合タンパクの包括的同定（comprehensive identification of RNA-binding protein by mass spectometory：ChIRP-MS）を用いて、活動性の感染中に SARS-CoV-2 RNA に結合する 309 の宿主タンパクを同定した。このデータと他の 3 つの RNA ウイルスの ChIRP-MS データの統合により、RNA と宿主タンパクの相互作用のウイルス特異性を明らかにした。標的 CRISPER スクリーンにより、機能的な RNA 結合タンパクの多くは宿主をウイルスが誘導した細胞死から守ることが分かり、また 7 つの RNA ウイルスにわたる比較的 CRISPER スクリーン、共通の SARS に特異的な抗ウイル因子が明らかになった。更に、RNA を中心としたアプローチと CRISPER スクリーンを組み合わせることにより、SARS-CoV-2 とミトコンドリアの間の物理的・機能的関連を明らかにし、この器官が抗ウイルス活性の普遍的プラットフォームであることを示した[2097]。
［機能的 SARS-CoV-2 RNA と宿主タンパク間の相互作用の包括的カタログを提供し、それは宿主とウイルスの接合を理解するための情報を提供し、治療効果のための標的となるは宿主経路を明らかにする。］

◎世界的な SARS-CoV-2 の出現でウイルス・タンパクとそれらの宿主タンパクとの相互作用の役割の分子学的機能の深い理解が緊急に必要になっている。幾つかの個々のオミクス研究で、COVID-19 の病態生理の知識が深まった。それらのデータベースを統合してウリルスと宿主の相互作用を全体観を把握し、SARS-CoV-2 の病原性の特徴を明らかにすることは、実験体系の不均一性によって制限されている。そのため、ドイツとスウェーデンの研究者は、SARS-CoV-2 と SARS-CoV のマルチオミクスを同時に行った。最新のプロテオミクスで、両ウイルス間のインターアクトームと、ヒト肺由来の細胞系で、転写産物，タンパク，ユビキチン，リンタンパクへの影響を調べた。これらのデータを細胞の相互作用の世界的なネットワークに投影すると、SARS-CoV-2 や SARS-CoV-2 の感染に際して異なる層で起こる摂動（perturbation）の間のクロストークを認め、これらの近密に関連したコロナウイルスの固有の及び共通の分子機構を同定した。組織の線維化における関与があることが

[2096] Finkel, Y., et al. SARS-CoV-2 uses a multipronged strategy to impede host protein synthesis. Nature 2021; 594: 240-245. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03610-3
[2097] Flynn, R. A., et al. Discovery and functional interrogation of SARS-CoV-2 RNA-host protein interactions. Cell 2021; 184: 2394-2411.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.012

知られている TGF-β経路は、特に SARS-CoV-2 ORF8 と SARS-CoV-2 ORF3 によるオートファジーによって調節障害を起こしていた。広範なデータセットは既存の医薬品によって標的とされる多くのホットスポットを強調し、ウイルスと宿主に向けた治療法の合理的な設計を先導し、その例を SARS-CoV-2 に対する強い抗ウイルス効果を持つキナーゼや MMPs（Matrixs Metalloproteinases）阻害剤を同定することによって示した [2098]。

★プログラムされたリボゾームのフレームシフティングは SARS-CoV-2 遺伝子の翻訳の鍵となる事象であり、ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼと下流のタンパクの合成を可能としている。欧州の研究者は、ウイルス RNA 上のフレームシフティングのために活性化された翻訳中の哺乳類のリボゾームのクライオ電顕構造を解析した。ウイルスの RNA はシュードノット構造を採り、mRNA における張りを生成しフレームシフティングを促進するためにリボゾーム mRNA チャネルへの入り口に在って、そこでは発生してくるウイルスのポリタンパクがリボゾームのトンネルと明かな相互作用を形成していた。生化学的な研究で構造的な所見が検証され、フレームシフティングの効率性に影響する機械的で規則的な特徴が明らかになった。更に、既にフレームシグティングを減少させることが分かっている化合物を SARS-CoV-2 の複製の阻止の能力について比較し、コロナウイルスのフレームシフティングを抗ウイルス介入の標的として確立した [2099]。
［リボゾームのフレームシフティングは、リーディングフレームの翻訳が ORF1a と 1b の間の結合部において変化する過程であるが、SARS-CoV-2 の陽性センス一本鎖 RNA 遺伝子の翻訳中の鍵となる事象である。］

○スタンフォード大学の研究者は、8 つの近接する細胞内区域にわたって、SARS-CoV-2 のウイルス RNA の細胞内における局在をコンピュータを用いてモデル化し、SARS-CoV-2 のゲノムをヒトのトランスクリプトームや他のコロナウイルスと比較した。SARS-CoV-2 のゲノムとサブゲノム RNA は、宿主のミトコンドリア・マトリックスと核小体に向かって豊富となり、5'と 3'のウイルスの非転写部位が最も高い明らかな局在信号を持っていた。ミトコンドリアの局在信号は、コロナウイルスのライフサイクルにおいて必須の段階である二重膜小胞に関する細胞内 RNA 交換の指標と解釈した [2100]。

○米独の研究者は、ヒト・コロナウイルスの指向性を予測するため、様々なヒト健常組織にわたる単一細胞トランスクリプトミクスを用いて、28 の SARS-CoV-2 とコロナウイルス関

[2098] Stukalov, A., et al. Multilevel proteomics reveals hot perturbations by SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Nature 2021; 594: 246-252. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03493-4
[2099] Bhatt, P. R., et al. Structural basis of ribosomal frameshifting during translation of the SARS-CoV-2 RNA genome. Science 2021; 372: 1306-1313. https://doi.org/10.1126/science.abf3546
[2100] Wu, K. E., et al. RNA-GPS predicts SARS-CoV-2 RNA residency to host mitochondria and nucleolus. Cell Syst 2020; 11: 102-108.E3. https://doi.org/10.1016/j.cels.2020.06.008

連の受容体と因子（SCARFs）をプロファイルした。SCARFs はウイルスの侵入を促進するものと抑制するものの両方の細胞因子を含んでいる。腸の胚細胞，腸管細胞と腎近位尿細管細胞は SARS-CoV-2 に高度に許容性で、臨床データと一致していた。また、肺や脳の感染の非正規な侵入経路も予測された。精原細胞と前立腺内分泌細胞も同様に SARS-CoV-2 感染に許容性で、男性に特異的な脆弱性を示唆した。鼻粘膜にはプロウイルス，抗ウイルスの両方の因子が高度に発現していて、年齢による違いの可能性もあり、コロナウイルス感染の重要な攻防場所であると考えられた。また、早期の胎児と胎盤の発達も感染の中等度のリスクがあった。SCARF 発現は調べた霊長類の臓器のサブセットで広く保存されていた [2101]。

○COVID-19 と無嗅症の関連や嗅球における SARS-CoV-2 ウイルスの存在を示す報告があるが、スイスの研究者は、嗅神経上皮がウイルスの標的となるかを調べるにためにヒト嗅神経上皮から RNA シークエンスのライブラリーを作製し、そこでウイルス受容体である ACE2 とウイルスの内在化の促進因子である TMPRSS2 をコードする遺伝子が実質的に発現していることが分かった。ヒト嗅細胞の単一細胞 RNA シークエンスのデータセットを解析し、嗅覚神経の完全性を維持している支持細胞が ACE2 と TMPRSS2 を発現していることを明らかにした。ACE2 タンパクは、ヒトとマウスの嗅組織の支持細胞のサブセットで高く発現していた。更に、マウスとヒトの両方で、特異的な脳細胞タイプでの ACE2 転写産物を認めた [2102]。
［支持細胞は、脳に直接接続する神経感覚系での SARS-CoV-2 の侵入口となる可能性がある。］

◎SARS-CoV-2 感染は重症呼吸器 COVID-19 を起こすが、多くの人は、上気道だけの症状を呈し、鼻腔咽頭にウイルスの病理を封じる可能性を示唆している。SARS-CoV-2 がどの細胞を主として標的とし、感染が呼吸器上皮に、どのように影響するかは十分に分っていない。米国の研究者は、58 人の健常者と COVID-19 の参加者からの鼻腔咽頭検体の scRNA-seq を行った。COVID-19 の間、分泌細胞の増殖，繊毛細胞の消失，デューテロソームの増大を通じての上皮細胞の再構成を認めた。軽症及び中等症の COVID-19 では、上皮細胞は抗ウイルス／インターフェロン応答遺伝子を発現していたが、一方、重症 COVID-19 における細胞はウイルス量が同量でも抗ウイルス応答を抑えていた。SARS-CoV-2 RNA+宿主－標的細胞は高度に不均一で、開発中の繊毛細胞，インターフェロン応答性繊毛細胞，*AZGP1*^{high} 杯細胞，*KRT13*+“小丘”様細胞などがあり、易感染性，抵抗性，感染応答に関係した遺伝子を同定した [2103]。

[2101] Singh, M., et al. A single-cell RNA expression map of human coronavirus entry factors. Cell Rep 2020; 32: 108175. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108175
[2102] Fodulian, L., et al. SARS-CoV-2 receptors and entry genes are expressed in the human olfactory neuroepithelium and brain. iScience 2020; 23: 101839. https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101839
[2103] Ziegler, C. G. K., et al. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe

［SARS-CoV-2 への防御的な及び有害な応答, 感染の直接のウイルスの標的を明らかにし、鼻腔上皮の抗ウイルス免疫の不調が重症 COVID-19 の基底にあって、それに先立つと考えられた。］

★SARS-CoV-2, MERS-CoV, SARS-CoV-1 などの高度病原性コロナウイルスは、様々な伝播性と病原性を持つ。しかし、これら 3 ウイルスの全てによる感染は、細胞培養と患者組織で実質的なアポトーシスを起こし、アポトーシスとコロナウイウスの病原性の間の繋がりの可能性を示唆している。香港の研究者は、アポトーシス・カスケードのシトシン・アスパラギン酸プロテアーゼであるカスパーゼ 6 が、効率的なコロナウイルスの複製のための重要な宿主因子として働くことを示した。カスパーゼ 6 はコロナウイルスのヌクレオカシド（N）タンパクを開裂し、IFN 拮抗物質として働く N 断片を生成し、ウイルスの複製を促進していることを示した。カスパーゼ 6 の阻害は、SARS-CoV-2 に感染したゴールデン・ハムスターの肺病理と体重減少を実質的に緩和し、マウスに順応した MERS-CoV が感染したヒト DPP4 ノックイン・マウスの生存を改善した [2104]。
［コロナウイルスは宿主のアポトーシス・カスケードの構成部分を使い、ウイルスの複製を促進している。］

★正確で適時の組換え系統の検出は、ゲノムの変化の解釈, 感染の広がりの再構築, 選択と懸念される変異株の同定, 系統発生学的解析の正確な実施に必須である。SARS-CoV-2 パンデミックの間に、ゲノム・データの生成は既存の解析プラットフォームの容量を超え、そのため、ウイルスの進化のリアル・タイムの解析を損なった。カリフォルニア大学の研究者らは、新たな系統発生ゲノム法を使って、組換え系統について、ほぼ包括的な SARS-CoV-2 の発生系統を調べた。2021 年 5 月からの 1600 万の検体の中で、589 の組換え事象を同定し、シークエンスされた SARS-CoV-2 ゲノムの約 2.7%に検出可能な組換えの祖先があることを示していた。組換えの分断点は spike タンパクを含むゲノムの 3‘部分に非比例的に起こると推定された [2105]。
［ウイルスの増加した伝播性または病原性の可能性のある組換え系統の出現を正確に突き止めるための組換えの適時の解析の必要性を強調する。SARS-CoV-2 パンデミックの間とそれを超えてウイルスの組換えの包括的なリアルタイムの追跡を強化する。］

COVID-19. Cell 2021; 184: 4713-4733.E22. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.023
[2104] Chu, H., Coronaviruses exploit a host cysteine-aspartic protease for replication. Nature, Aug 3 (online), 2022. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05148-4
[2105] Turakhia, T., et al. Pandemic-scale phylogenomics reveals the SARS-CoV-2 recombination landscape. Nature, Aug 11 (online), 2022. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05189-9

＜オルガンオイド，培養系，iPS 由来モデル＞

★ニューヨークの研究者は、ヒト多能性幹細胞を用いて肺のオルガノイド・モデル（hPSC-LOs）を開発した。hPSC-LOS、特にタイプⅡ様肺胞細胞は、SARS-CoV-2 に感染し易く、SARS-CoV-2 が感染するとケモカインを強く誘導し、それは COVID-19 患者での所見と同様だった。これらの患者の 25%は消化管症状を持ち、それは COVID-19 のより悪い予後と相関している。したがって、hPSC に由来する大腸オルガノイド（hPSC-COs）を作製し、SARS-CoV-2 感染に対する大腸細胞の応答を調べた。様々なタイプの大腸細胞、特に腸細胞が ACE2 を発現しており、SARS-CoV-2 に感染し易かった。hPSC-LOs を用い、FDA 承認薬の高速スクリーニングを行い、イマチニブ，ミコフェノール酸（MPA），二塩化キナクリン（QNHC）などの SARS-CoV-2 の侵入阻害剤を同定した。これらの薬剤の生理学的レベルでの処理は、hPSC-Los と hPSC-Cos の両方で SARS-CoV-2 感染を有意に抑制した [2106]。

［SARS-CoV-2 に感染した hPSC-Los と hPSC-Cos は SARS-CoV-2 感染を研究する疾患モデルとなり、COVID-19 治療薬の候補を同定するための薬剤スクリーニングの貴重な資源となる。］

★遠位肺にはガス交換を行う末端気管支と肺胞が存在する。遠位肺の 3 次元 in vitro 培養システムは、間質性肺疾患，がん，SARS-CoV-2 関連 COVID-19 肺炎などの病理の研究を強く推進する。米国の研究者は、1 人の成人の 2 型ヒト肺胞上皮（AT2）細胞または KRT5^{+} 基底細胞に由来するオルガノイドとして、遠位肺の先祖の長期のフィーダーの不要な化学的に明確な培養系を開発した。AT2 のオルガノイドでは、AT1 への分化転換の可能性が認められ、基底細胞のオルガノイドでは、分化したクラブ細胞や繊毛細胞が並んだ腔が形成された。*KRT5*$^{+}$を発現する基底細胞オルガノイドの単一細胞解析では、明かな *ITGA6*$^{+}$*ITGB4*$^{+}$ 有糸分裂の細胞を認め、その増殖は、更に *TNFRSF12A*^{hi} KRT5^{+}基底細胞の～10%から成る分画に分離しているが、気管支末端のクラスター内の存在し、豊富なクローン原性のオルガノイドの成長活性を発揮していることが分かった。遠位肺のオルガノイドは露出された外部の表面にある ACE2 を展示するために apiral-out な極性を持って作製され、SARS-CoV-2 の AT2 と基底培養への感染を促進し、新たな標的細胞としてクラブ細胞を同定した [2107]。

［この長期のフィーダーの不要なヒト遠位肺のオルガノイドの培養は、単一細胞解析と組み合わされて、疑われていなかった基底細胞の機能的不均一性を同定し、COVID-19 を含むヒト遠位肺感染の簡易な in vitro オルガノイドのモデルを確立する。］

[2106] Han, Y., et al. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids. Nature 2021; 589: 270-275. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2901-9

[2107] Salahudeen, A. A., et al. Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. Nature 2020; 588: 670-675. https://doi.org/10.1038/s41586-020-3014-1

○米国の研究者は、ヒト多能性幹細胞（human pluripotent stem cells：hPSCs）に由来する細胞とオルガノイドから成る実験プラットフォームを作製した。Spike の機能を持った擬似侵入ウイルスは、膵内分泌細胞，肝オルガノイド，心筋細胞，ドーパミン作動性神経に感染した。最近の臨床研究で糖尿病と COVID-19 の強い相関が報告されているが、ヒト膵 β 細胞と肝オルガノイドは SARS-CoV-2 の感染を高度に許容していることを認め、更にプライマリー・ヒト成人の膵島細胞や肝細胞，胆管細胞オルガノイドを用いて検証した。SARS-CoV-2 感染は、ケモカインの顕著な発現を引き起こし、これはプライマリー・ヒト COVID-19 の肺剖検検体でもでも認められた [2108]。
［hPSC 由来の細胞/オルガノイドは、SARS-CoV-2 感染に対するヒト組織の細胞応答の理解のためのモデルと、COVID-19 の病態モデルとして役立つ。］

○ロサンゼルスの研究者は、SARS-CoV-2 の心筋に特異的な感染のメカニズムを研究するモデルとして、ヒト iPS 細胞由来の心筋（hiPSC-CMs）を用いた。顕微鏡での観察と RNA シークエンスでは、SARS-CoV-2 は ACE2 を介して hiPSC-CMs に感染することが明らかになった。ウイルスの複製と細胞変性効果は、感染後 72 時間での hiPSC-CMs のアポトーシスと拍動停止を引き起こした。SARS-CoV-2 感染は内因性の免疫応答と抗ウイルス排除遺伝子経路（antiviral clearance gene pathways）を活性化したが、代謝経路を阻害し ACE2 発現を抑制した [2109]。

○重症 COVID-19 肺炎の特徴は、肺胞の通性前駆細胞である 2 型肺上皮細胞（AT2）への SARS-CoV-2 の感染であるが、特に疾患早期に患者から、これらの細胞を得るのは難しい。ボストンの研究者らは、空気と液体の境界面に順応した iPS 細胞由来の AT2s を用いて、最初の尖部の肺胞上皮への SARS-CoV-2 感染をシミュレートする in vitoro ヒト・モデルを開発した。感染細胞での迅速な転写産物の変化を認め、その特徴は、NF-κB の上方制御シグナリングと成熟肺胞プログラムの欠失を伴う炎症性表現型への移行だった。薬剤検査ではレムデシビルと TMPRSS2 プロテアーゼ阻害の効果が確認され、肺胞細胞へのウイルスの侵入に用いられる仮定的機序が検証された [2110]。
［このモデルは SARS-CoV-2 感染の鍵となる肺標的細胞の内因性応答を明らかにし、薬剤開発を促進する。］

[2108] Yang, L., et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cell and organoids. Cell Stem Cell 2020; 27: 125-136.E7. https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.06.015
[2109] Sharma, A., et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. Cell Rep Med 2020; 1: 100052. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100052
[2110] Huang, J., et al. SARS-CoV-2 infection of pluripotent stem cell-derived human lung alveolar type 2 cells elicits a rapid epithelial-intrinsic inflammatory response. Cell Stem Cell 2020; 27: 962-963.E7. https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.09.013

○ノース・カロライナ州の研究者は、肺組織からのヒト 2 型肺胞幹細胞を増殖させるための、フィーダーの不要で増幅可能な化学的に明確なモジュール型肺胞細胞球体培養システムを開発した。培養された肺胞細胞は SARS-CoV-2 受容体である ACE2 を発現し、ウイルスに感染することができた。感染した培養 2 型肺胞細胞（AT2）の転写産物と組織学的な解析で、インターフェロンを介する炎症性応答，サーファクタント・タンパクの消失やアポトーシスなどの COVID-19 肺炎を反映していることが分かった。培養 AT2 をインターフェロン（IFNs）で措置すると、細胞死を含むウイルス感染の特徴が要約されていた。反対に、低用量の IFNs で事前の措置した培養 AT2 ではウイルス複製が減少しており、SARS-CoV-2 に対する IFNs の予防効果が示唆された [2111]。
［ヒト幹細胞を基礎とする培養 AT2 細胞は COVID-19 病原性への洞察を提供し、ヒト呼吸器疾患を理解するモデルとなる。］

○韓国と英国の研究者は、ヒト肺組織からのヒト 2 型肺胞細胞（hAT2）をフィーダー無しで長期間 3 次元培養する技術を開発し、SARS-CoV-2 への感染応答を研究した。イメージによる解析と単一細胞転写産物プロファイリングにより、感染した hAT2 細胞における迅速なウイルス複製と、インターフェロン（1 型と 3 型）関連遺伝子及び炎症誘発性遺伝子の発現の増強を認め、強い内因性免疫応答が示唆された。伝搬中に獲得されたウイルス変異の追跡により、1 ウイルスの侵入から個々の細胞が全て感染することが同定された [2112]。
［この研究は COVID-19 病原性への洞察し、呼吸器疾患のモデルとして、確定された hAT2 の 3 次元培養の採用可能であることを示した。］

○ペンシルバニア大学では、ヒト iPS 細胞（hiPSC）由来の単層脳細胞と領域特異的脳オルガノイドの SARS-CoV-2 への被感染性を研究した。神経細胞や星状細胞は僅かしか感染しないが、脈絡叢上皮細胞は強く感染することが分かった。hiPSC から生成した脈絡叢オルガノイドでは、産出性の SARS-CoV-2 感染が起こり、それは細胞死の増加や炎症性応答と細胞機能の欠乏を示唆する転写産物の調節不全と相関していた [2113]。

○ケンブリッジ大学では、ヒト多能性幹細胞由来の脳のオルガノイドで、SARS-CoV-2 の神経指向性を調べた。豊富なリポタンパクを発現している成熟した脈絡叢細胞にはウイルス

[2111] Katsura, H., et al. Human lung stem cell-based alveolospheres provide insight into SARS-CoV-2 mediated interferon responses and pneumocyte dysfunction. Cell Stem Cell 2020; 27: 890-904.E8. https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.10.005
[2112] Youk, J., et al. Three-dimentional human alveolar stem cell culture models reveal infection responses to SARS-CoV-2. Cell Stem Cell 2020; 27: 905-919.E10. https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.10.004
[2113] Jacob, F., et al. Human pluripotent stem cell-derived neural cells and brain organoids reveal SARS-CoV-2 neurotropism predominates in choroid plexus epithelium. Cell Stem Cell 2020; 27: 937-950.E9. https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.09.016

の ACE2 受容体が発現していたが、神経や他のタイプの細胞ではそうではなかった。オルガノイドに SARS-CoV-2 spike を持つ擬似ウイルスや生のウイルスを暴露させ、脈絡叢上皮細胞へのウイルスの指向性が分かったが、神経やグリアへの感染は僅かか認められなかった。感染した細胞は、脈絡叢上皮障壁のアポリポタンパクと ACE2 を発現している細胞だった。最後に、SARS-CoV-2 感染は、脈絡叢上皮細胞を障害し、通常は脳脊髄液や脳への病原体や免疫細胞やサイトカインの侵入を防いでいるこの重要な障壁に漏れを起こすことを示した [2114]。

☆臨床的エビデンスでは、中枢神経系が、SARS-CoV-2 感染によって直接的または間接的に頻繁に影響を受けていることを示唆するが、そのメカニズムは分っていない。周皮細胞（pericyte）は、SARS-CoV-2 感染ポイントとして提案されている脳内の血管周囲細胞である。米国の研究者は、周皮細胞様細胞（PLCs）が皮質オルガノイドに統合されると、正規の SARS-CoV-2 に感染可能となることを示した。感染前に、PLCs は星状細胞の成熟と基底膜成分の産生を誘導し、in vivo における周皮細胞の機能とされる特徴を示した。従来の皮質オルガノイドは感染に関する僅かなエビデンスしか無かったが、皮質オルガノイド中の PLCs はウイルスの“複製ハブ”として働き、ウイルスが星状細胞へ拡がり、炎症性 I 型インターフェロンの転写応答を仲介した [2115]。
［PLCs を含む皮質オルガノイド（PCCOs）は新たな“集合体様”（“assembloid”）モデルであり、星状細胞の成熟や SARS-CoV-2 の侵入と神経組織での複製を支える。従って、PCCOs は神経系感染の実験モデルとして使用できる。］

[2114] Pellegrini, L., et al. SARS-CoV2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF-barrier in human brain organoid. Cell Stem Cell 2020; 27: 951-961.E5. https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.10.001
[2115] Wang, L., et al. A human three-dimensional neural-perivascular ‘assembloid’ promotes astrocytic development and enables modeling of SARS-CoV-2 neuropathology. Nat Med 2021; 27: 1600-1606. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01443-1

Ⅱ．Spike タンパクと ACE2

★★★SARS-CoV-2 の受容体は、細胞膜タンパクである ACE2 であり、SARS-CoV-2 の Spike タンパクが ACE2 に結合した後、宿主側細胞膜のセリンタンパク分解酵素である TMPRESS2 で切断され、Spike タンパクが活性化されることにより、SARS-CoV-2 の外膜と宿主細胞が融合して SARS-CoV-2 が細胞内に侵入する [2116]。

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

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

★SARS-CoV-2 の Spike 糖タンパクの受容体結合ドメインは、SARS-CoV の Srike タンパクと同様の結合性（1.2 nM 対 5.0 nM）を持つ。SARS-CoV-2 の Spike 糖タンパクは、S1/S2 サブユニットの間の境に 4 つのアミノ酸残基（Pro681、Arg682、Arg683、Ala684）が入ることによるフーリン（furin）の切断部位（cleavage）部位があり、他の SARS 関連コロナウイルスとの違いとなっている [2117]。

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

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクの 3 量体の多くの場合の状態は、3 つの受容体結合ドメインのうち 1 つが上向きに回転して受容体に結合し易い立体配座となっている。SARS-CoV-2 の Spike タンパクの ACE2 への結合性は SEARS-CoV の Spike タンパクより 10～20 倍高かった [2118]。

［SARS-CoV-2 の Spike タンパク（S）と SARS-CoV の S の構造は良く似ているが、SARS-CoV では down conformation をとった場合に、N 末端ドメインの近傍の protomer に対して強く圧縮するのに対し、SARS-CoV-2 では三量体の中心部へ向けて近づく方向性となる。SARS-CoV-2 は RaTG13 と 98%の塩基配列が同じであるが、S1/S2 境界部のフーリンの認識部位のアミノ酸残基の挿入（'RRAR'（SARS-CoV-2）対'R'（SARS-CoV））］の他、29 のアミノ酸残基の違いがあり、その内、17 は受容体結合ドメインにある。

[2116] Hoffmann, M., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRESS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020; 181: 271-280.E8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052

[2117] Walls, A. C., et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. Cell 2020; 181: 281-292.E6. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058

[2118] Wrapp, D., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020; 367: 1260-1263. https://doi.org/10.1126/science.abb250

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

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

★ACE2-B⁰AT1 複合体は、ヘテロ 2 量体の 2 量体として集まっており、ホモ 2 量体化を仲介している ACE2 のコレクトリン様領域がある。RBD は、主として極のアミノ酸残基を通じて、ACE2 の細胞外ペプチダーゼ領域によって認識される [2119]。
［B⁰AT1 は、ナトリウム依存性中性アミノ酸運搬タンパクであるが、ACE2 は、B⁰AT1 の膜交換機能の補助を行う。本研究の研究者は、ACE2 の全長は B⁰AT1 存在下で解明されると考えている。]
［SARS-2-CoV-2 RBD と SARS-CoV RBD は類似していたが、その ACE との結合面（interface）には、多くのアミノ酸配列の違いと構造変移が認められた。α1 鎖の N 末端では、SARS-CoV-2 RBD と SARS-CoV RBD では、ASN439/Arg426、Gin498/Tyr484、Asn501/Thr487 の違いがあり、また、最も顕著な違いは Lys417 と Val404 の違いだった。更に、結合面には Leu455/Tyr442、Phe456/Leu443、Phe486/Leu472、Gln493/Asn479、Asn501/Thr487 の、α1 鎖の C 末端には、Phe486/Leu472 の置き換えがあった。]

◎SARS-CoV-2 の Spike タンパクの受容体結合部位より遠方の、SARS-CoV からの変化の少ない抗原性認識部位（epitope）に結合する SARS 患者の回復期血清から分離された中和抗体である CR3022 は、SARS-CoV-2 にもより弱い結合性で結合するが、CR3022 が epitope を認識するのは、Spike タンパクの 3 量体のうち少なくとも 2 つが、上向きの態勢でやや回転している必要がある [2120]。

★SARS-CoV-2 は Spike タンパクの C 末端が ACE2 と作用して結合体を作る。この結合対の結晶構造は SARS-CoV-2 の ACE2 の結合構造は SARS-CoV と類似しているが、重要なアミノ酸残基の違いが ACE2 との相互作用を強め、SARS-CoV-2 の方が ACE2 とより約 4 倍強い結合性を持つ。また、SARS-CoV-2 の Spike タンパクの C 末端と ACE2 の結合体は、SARS-CoV と異なる抗原性を持つ [2121]。

[2119] Yan, R., et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science 2020; 367: 1444-1448. https://doi.org/10.1126/science.abb2762
[2120] Yuan, M., et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Science 2020; 368: 630-633. https://doi.org/10.1126/science.abb7269
[2121] Wang, Q., et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell 2020; 181: 894-904.E9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045

［ACE2 の 24 のアミノ酸残基のうち 15 のアミノ酸は、SARS-CoV-2 の方が SARS-CoV より vdw 結合部位が多く、SARS-CoV-2 の C 末端の RBD の結合面（interface）では、SARS-CoV RBD に比較して、ACE2 と直接作用するより多くのアミノ酸残基（21 対 7）を持ち、それによって、より多くの vdw（ファン・デル・ワールス）結合部位（288 対 213）と水素結合部（16 対 11）の作っており、結果として SARS-CoV-2 の C 末端の RBD は、SARS-CoV の RBD と比較して、より大きな結合面となっている。］

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

★SARS-CoV-2 の受容体結合ドメイン（RBD : Receptor Biding Domain）は SARS-CoV の RBD に比較して、ACE2 と有意に強い結合性を持つ。両者のアミノ酸残基の違いにより、ACE2 と SARS-CoV-2 RBD の結合体は、より圧縮した構造となっており、また、結合面における 2 つの重要部位を安定させていた [2122]。

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

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクの受容体結合ドメインは、SARS-CoV と非常に似通った構造になっていて、僅かなアミノ酸残基の違いによる構造の違いが、SARS-CoV-2 の SARS-CoV と比較して、より強い結合性（4.7nM 対 31nM）につながっていると考えられた [2123]。

［SARS-CoV-2 と SARS-CoV の RBD が ACE2 と作用するために共通して用いる 14 のアミノ酸部位のうち、8 つのアミノ酸残基は両者に共通であり、5 つは同様の生化学的特性を持つが異なる側鎖を持ち（Leu455/Tyr442、Phe456/Leu443、Phe486/Leu472、Gln493/Asn479、Asn501/Thr487）］、残りの 1 つは Gln498/Tyr484 部位である。これら 6 つのアミノ酸残基の違いにより、SARS-CoV-2 と SARS-CoV の RBM のアミノ酸残基と ACE2 のアミノ酸残基との相互作用の違いが生じている。また、RBD 外でも、SARS-CoV-

[2122] Shang, J., et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature 2020; 581: 221-224. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y

[2123] Lan, J., et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature 2020; 581: 215-220. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5

2 では固有の ACE2 と作用するアミノ酸残基 Lys417 があり、ACE2 の Asp30 と塩橋を作っているが、SARS-CoV ではこの部位は valine で、ACE2 との結合には関与していない。同様に、Lys417 により、SARS-CoV-2 の表面の静電位には、SARS-CoV には無い正電荷の部位の部位がある。これらの些細な違いが SARS-CoV-2 と SARS-CoV の ACE2 受容体に対する結合性の違いになっていると考えられた。

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

★英米の研究者は、部位特異的な質量分析法により、組換え型 SARS-CoV-2 の Spike タンパク抗原のグリカン構造を解析した [2124]。

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

★健常人の様々な組織の単一細胞 RNA シークエンス（scRNA-seq）データについて SARS-CoV-2 ウイルスの細胞侵入に関連した遺伝子の発現を検討したところ、ACE2 は全体的に低発現で、呼吸器，角膜，食道，回腸，大腸，肝臓，胆嚢，心臓，腎臓，精巣に発現を認めた。TMPRESS2 はより広い組織で高発現していて、ACE2 がウイルス侵入の律速因子と考えられた。両遺伝子は、呼吸器系統，角膜，食道，回腸，大腸，胆嚢，総胆管で発現していた。ACE2 は肺実質の肺胞Ⅱ型上皮と呼吸器の多様な上皮細胞で発現していた。特に杯細胞と繊毛細胞で最も高い発現が認められた。各種のウイルスに関して、ウイルスの受容体や侵入関連の遺伝子とウイルスの感染性を検討したところ、遺伝子発現と基本再生産数は相関していた。ACE2 関連遺伝子の検討では、内因性の免疫や抗ウイルス免疫等の多数の免疫関連の遺伝子が過剰発現しており、鼻の杯細胞や絨毛細胞で顕著であった [2125]。

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

[2124] Watanabe, Y., et al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science 2020; 369: 330-333. https://doi.org/10.1126/science.abb9983

[2125] Sungnak, W., et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med 2020; 26: 681-687. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6

★★ヒト，非ヒト霊長類，マウスの単一細胞 RNA シークエンスのデータを、健康体・病体を問わず活用して、ACE2 と TMPRESS が共に発現している細胞の所在を調べたところ、タイプⅡの肺胞細胞と回腸の吸収機能を持つ腸上皮細胞，鼻の杯分泌細胞（goblet secretory cell）に認められた。特に、ACE2+と ACE2-のⅡ型肺胞細胞の遺伝子を比較したところ、タイプⅡインターフェロンの受容体遺伝子が ACE2+細胞で有意に高発現しており、また、ACE2 と TMPRESS が共に発現しているⅡ型肺胞細胞では、インターフェロンで高発現する遺伝子やインターフェロンの効果に関連すると考えられる遺伝子も、有意に発現していた。ヒトの上気道の basal 上皮細胞（幹細胞や前駆細胞）を各種インターフェロンで措置したところ、INFα2 と INFγ（特に INFα2）が ACE を高発現させた。インフルエンザA及びBの患者と健康な対照者の鼻腔からの検体のデータを ACE2 と TMPRESS が共に発現している細胞で調査したところ、ACE2 は、インフルエンザの患者で、ウイルスに感染している細胞そのものよりも、近傍の杯細胞や扁平上皮細胞で最も高発現していていた。また、これらの細胞では、標準的なインターフェロンで刺激される諸遺伝子（ISGs）と共に ACE2 が高発現しており、ACE2 は ISGs の 1 つではないかと考えられた [2126]。
［本研究では、インターフェロンによる ACE2 の高発現は、マウスでは認められず、種差があるとしている。］

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクは、宿主細胞への SARS-CoV-2 の侵入を仲介し、数個のアルギニン残基を含む多塩基性の S1/S2 切断部位を包含しているが、それは近い関係のある他の動物のコロナウイルスには認められない。しかし、この多塩基性の切断部位の SARS-CoV-2 感染における役割は明らかではない。ドイツの研究者は、宿主の細胞のプロテアーゼであるフーリンが Spike タンパクを S1/S2 部位で切断し、この切断部位は、Spike タンパクが仲介する細胞－細胞融合とヒト肺細胞への浸入に必須であることを示した。S1/S2 部位を至適化することで、細胞－細胞（ウイルス－細胞ではない）融合が増強したが、それに対応するようなウイルス変異は、増強した細胞―細胞拡散を起こし、毒性を変える可能性があると考えられる [2127]。
［S1/S2 の多塩基性切断部位の獲得は SARS-CoV-2 がヒトに感染するのに必須であり、フーリンは治療の標的になり得る。］

★パンデミックを起こしている SARS-CoV-2 は spike タンパクに他の 2B 群コロナウイルスには無いフーリン切断部位（PRRAR）を持つ。フーリン切断部位が感染と病原性に関与

[2126] Ziegler, C. G. K., et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is specific cell subsets across tissues. Cell 2020; 181: 1016-1035.e19. 2020. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035
[2127] Hoffmann, M., et al. A multibasic cleavage site in the Spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. Mol Cell 2020; 78: 779-784.E5. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022

しているか否かを調べるため、米国の研究者は、フーリン切断部位を欠く SARS-CoV-2 変異株（ΔPRRA）を作製した。複製した SARS-CoV-2 ΔPRRA は、親の SARS-CoV-2 と比較して、より早い動態を持ち、Vero E6 細胞への適合が向上していて、spike タンパク処理が減少していた。しかし、ΔPRRA 変異株はヒト呼吸器細胞株では複製が減少していて、SARS-CoV-2 の病原性は、ハムスターと K18-hACE2 トランスジェニック・マススの両方のモデルにおいて緩和していた。病態は低減したが、ΔPRRA 変異株は親の SARS-CoV-2 の再暴露に対し防御を与えることが出来た。重要なのは、COVID-19 の患者の血清と受容体結合ドメインのモノクローナル抗体は、親の SARS-CoV-2 と比較してΔPRRA に対して低い中和力価で、増加した粒子/PFU（plaque forming unit）比のためと考えられた [2128]。
［SARS-CoV-2 感染におけるフーリン切断部位の非常に重要な役割を示し、抗体の中和活性を評価する際に、この部位は重要である。］

○アメリカの研究者は、SARS-CoV-2 Spike タンパクの S1/S2 部位は、フーリンを含む多くのプロテアーゼ（PC1，トリプシン，TTSP マトリプターゼ，カテプシン B）に効率良く開裂され、タンパク質分解過程が進行する直接の生化学的根拠を示した [2129]。

○台湾の研究者は、SARS-CoV-2 spike における推定的なフーリンの基質モチーフの切断を VeroE6 に発現させることにより検証し、明らかな多角融合体の形成を認めた。切断と多角融合体の両方とも、フーリン阻害剤である decanoyl-PVKR-chloromethylketone（CMK）と naphthofluorescein で処置すると消失したが、TMPRSS2 阻害剤であるカモスタットでは消失しなかった。CMK と naphthofluorescein は、SARS-CoV-2 が感染した細胞で、ウイルス産生と細胞変性効果を減少させることによって抗ウイルス効果を示した。カモスタットと同様に、CMK はウイルスの侵入を阻止するが、更に spike の切断と多角融合体を抑制した。naphthofluorescein は、主としてウイルスの RNA の転写を抑制することによって代替として作用した [2130]。
［フーリン阻害剤は、SARS-CoV-2 感染の予防と治療のための有望な抗ウイルス剤と考えられる。］

★ドイツとフィンランドの研究者は、既知のフーリンの切断部位に結合する基質である細胞受容体ニューロピリン 1（NRP1）が顕著に SARS-CoV-2 の感染性を高めているが、NRP1

[2128] Johnson, B. A., et al. Loss of furin cleavage site attenuates SARS-CoV-2 pathogenesis. Nature 2021; 591: 293-299. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03237-4
[2129] Jaimes, J. A., et al. Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. iScience 2020; 23: 101212. https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101212
[2130] Cheng, Y.-W., et al. Furin inhibitors block SARS-CoV-2 spike protein cleavage to suppress virus production and cytopathic effects. Cell Rep 2020; 33: 108254. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108254

の細胞外 b1b2 領域に対するモノクローナル抗体で阻害されることを示した。変化したフーリン切断部位のある SARS-CoV-2 変異株は、NRP1 に依存せずに感染した。NRP1 は、肺や嗅上皮に豊富に発現していて、鼻腔の内皮細胞で最も高く発現していた。COVID-19 患者の剖検例では、NRP1 は呼吸器や嗅上皮の表層や嗅神経にも認められ、SARS-CoV-2 は、NRP1 陽性の鼻腔に面している嗅神経細胞にも感染していた。マウスを用いた研究では、経鼻的に投与すると、NRP1 は、ウイルスの大きさの粒子を嗅上皮と大脳皮質の神経と血管に運搬するのを仲介した [2131]。

◎宿主細胞のプロテアーゼであるフーリンは、S 糖タンパクの全長の前駆体を S1 と S2 の 2 つの関連ペプチドに切断する。Spike タンパクの切断部位は多塩基の Arg-Arg-Ala-Arg の S1 の C 末端シークエンスを産生し、それは細胞表面の NRP1 と NRP2 受容体に結合する C 末端規則（C-end rule）部位と一致している。英国の研究者らは、X 線結晶解析と生化学的手法を用い、S1 の C 末端規則（C-end rule）の部位（motif）が直接ニューロピリン 1（NRP1）に結合することが出来ることを示した。この相互作用を RNAi や選択的阻害剤で阻止すると、細胞培養での SARS-CoV-2 の侵入と感染が減弱した [2132]。

☆SARS-CoV-2 ウイルスの Spike タンパク 3 量体は、感染を開始させるウイルスと標的細胞の膜融合を触媒するが、ハーバード大学の研究者は、Spike タンパクの全長の調合から得られた、融合前（2.9Å解像度）と融合後（3.0Å解像度）の立体配座のクライオ電顕構造を報告した。融合後の状態への自然な移行は、標的細胞とは独立していた。融合前の 3 量体には 3 つの受容体結合ドメインがあり、融合ペプチドに隣接する部位（fusion peptide proximal region : FPPR）によって下方の立体配座に固定されることが分かった。融合後の構造は、戦略的に N 結合グリカンに装飾されていて、宿主の免疫応答や厳しい外界の状態に対して防御的役割を果たしていると考えられた [2133]。
［FPPR は、CTD1（C-terminal domain 1）の RBD から反対側に隣接しており、CTD1 を固定化することで、RBD を下向きの立体配座に固定化するのを補助しており、Spike タンパク 3 量体の閉じた立体配座を安定化させている。RBD と FPPR は CTD1 を介して対話しているように見え、FPPR が RBD を下向きの立体配座に固定化するのに対し、RBD が上向きの立体配座を採る場合には、FPPR は外れる関係にある。FPPR は S1/S2 の境界と S2’切断部位近くにあり、Spike タンパクの立体配座の変化に関する活動の中心であると考えられる。］

[2131] Cantuti-Castelvetri, L., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science 2020; 370: 856-860. https://doi.org/10.1126/science.abd2985
[2132] Daly, J. L., et al. Neuropillin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science 2020; 370: 861-865. https://doi.org/10.1126/science.abd3072
[2133] Cai, Y., et al. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. Science 2020; 369: 1586-1592. https://doi.org/10.1126/science.abd4251

★★SARS-CoV-2 の Spike タンパクは準安定的で組み換えにより作製するのが難しいが、テキサス大学では、100 の構造に基づく Spike の設計を行い、タンパク産生と安定性を高める 26 の独立した代替を同定した。有利な代替の組み合わせを試すことで、6 つの有利なプロリンの代替を行った変異である HexaPro を同定したが、母体となった構築物より 10 倍高い発現で、熱ストレス, 室温での保存, 3 回の凍結融解サイクルに耐えることが出来た。HexaPro の 3.2Å解像度でのクライオ電顕構造解析で、融合前の spike の立体配座を保持していることが確認された [2134]。
［安定した融合前 Spike タンパクの高産出生産は、ワクチンの開発と SARS-CoV-2 の抗体検査を推進する。］

★★ワシントン大学では、SARS-CoV-2 Spike 糖タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）の全てのアミノ酸変異が、どのように包含されたタンパクの発現とその ACE2 への親和性に影響するかを実験的に測定した。ほとんどの変異は RBD の発現と ACE2 への結合に有害で、ワクチンと抗体に基づく治療の望ましい標的となる RBD 表面の制約された部位が同定された。しかし、相当数の変異は良好な認容性で、ACE2 結合を強めており、その中には、SARS 関連コロナウイルスにわたって広がる ACE2 作用部位の残基が含まれていた。しかしながら、これら ACE2 との結合を強める変異が、現行の SARS-CoV-2 流行で分離された変異の中に選択されているという根拠は認めなかった [2135]。

★英独の研究者は、クライオ電顕と断層法により完全な形での SARS-CoV-2 ウイルスを示し、ウイルス表面の本来の場にある（in situ）Spike タンパク 3 量体の高解像度構造，立体構造の柔軟性，分布を決定した [2136]。
［感染とワクチン接種による中和抗体と Spike タンパクの相互作用を理解する基礎となる。］

★ドイツの研究者は、クライオ電顕断層映像，平均サブトモグラム（subtomogram averaging)，分子動態シミュレーションを用いて、Spike タンパクを、本来の場所（in situ）で構造解析した。組み換え Spike タンパクと比較して、ウイルスの Spike タンパクはより強くグリコシル化されていて、多くの場合、閉じた融合前の立体構造をとっていた。Spike タンパクの柄の領域は、3 つの蝶番になっていて、頭部に予期されない方向性の自由を与え

[2134] Hsieh, C.-L., et al. Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spike. Science 2020; 369: 1501-1505. https://doi.org/10.1126/science.abd0826
[2135] Starr, T. N., et al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. Cell 2020; 182: 1295-1310.E20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.012
[2136] Ke, Z., et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. Nature 2020; 588: 498-502. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2665-2

ていた。蝶番により、S タンパクは宿主細胞表面を精査することができ、広範なグリカンの覆いによって抗体から防御されるようになっていると考えられた [2137]。
［自然の Spike タンパクの構造は、SARS-CoV-2 の感染の理解と安全なワクチン開発に役立つ。］

◎ワシントン大学の研究者は、2 つの初めての（de novo）設計法で、SARS-CoV-2 の Spike タンパクとヒト ACE2 受容体の相互作用の拮抗薬を設計した。コンピュータで作製された足場が、Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）と相互作用する ACE2 螺旋の周りに構築されるか、RBD に対してドッキングされ、新たな結合モードと、標的結合性，折りたたみ，安定性を最適化するするために設計されたそれらのアミノ酸シークエンスが同定された。10 の設計が、RBD に 100 pM～10 nM の親和性で結合し、24 pM～35 nM の IC_{50} 値で SARS-CoV-2 の Vero E6 細胞への感染を阻止した。新しい結合モードの最も効果的な設計は、56 及び 64 のアミノ酸残基のタンパクだった（IC_{50}～0.16 ng/ml）。これらのミニ結合体と SARS-CoV-2 spike タンパクの 3 つの全 RBD を伴う外部ドメインの 3 量体との複合体のクライオ電顕構造は、コンピュータでのモードと殆ど同一だった [2138]。

★UCSD とコペンハーゲン大学は、受容体結合ドメイン（RBD）を通じて、SARS-CoV-2 が細胞のヘパラン硫酸と ACE2 の両方と相互作用することを明らかにした。結合研究では、ヘパリン/ヘパラン硫酸の結合部位は ACE2 結合部位に隣接していると考えられた。in vivo では ACE2 とヘパリンは独立に spike タンパクに結合することができ、3 者の複合体はヘパリンを足場として形成することが出来た。Spike タンパクの電顕写真では、ACE2 に結合する RBD の開放した立体配座をヘパリンが促進することが示唆された。細胞上では、spike タンパクの結合は、ヘパラン硫酸と ACE2 の両者に依存していた。分画化されていないヘパリン，非抗凝固ヘパリン，ヘパリン・リアーゼ，肺ヘパラン硫酸は、spike タンパクの結合、及び（または）擬似ウイルスと正規の SARS-CoV-2 ウイルスによる感染を阻止することが出来た [2139]。
［ウイルスの接着と感染に、ACE2 への結合がヘパラン硫酸依存性に増強される過程が含まれるモデルを提唱している。］

★SARS-CoV-2 感染はウイルスが細胞表面の受容体である ACE2 に結合することによって開始され、その後ウイルスと細胞膜が融合して細胞中にウイルスゲノムを放出する。受容体

[2137] Turoňová, B., et al. In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. Science 2020; 370: 203-208. https://doi.org/10.1126/science.abd5223
[2138] Cao, L., et al. De novo design of picomolar SARS-CoV-2 miniprotein inhibitors. Science 2020; 370: 426-431. https://doi.org/10.1126/science.abd9909
[2139] Clausen, T. M., et al. SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparin sulfate and ACE2. Cell 2020; 183: 1043-1057.E15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.033

への結合と膜の融合は Spike 糖タンパク（S）によって仲介される。他のクラス I 膜融合タンパクと同様に、この場合はフーリンによって、S タンパクは翻訳後に S1 と S2 の部分に切断されるが、それらは切断後も関係を持つ。受容体結合後の融合活動には 2 番目のタンパク分解部位（S2'）の暴露が含まれ、その切断が融合ペプチドの放出に必要である。ロンドンの研究者は、クライオ電顕で、ACE2 が SARS-CoV-2 S のフーリンが切断した形態への結合を研究した。非結合，閉じた spike 3 量体，完全に開いて ACE2 に結合した 3 量体，ACE2 にする結合解離して単量体となった S1 などを含む異なる 10 の分子の種類を分類した。10 の構造は、個々の S1 成分を進行性に開き、外に出し、スパイク 3 量体を不安定化する ACE2 の結合イベントを記述していた。切断する過程は S1 の接触を減少し、3 量体の中核の S2 の覆いを除去し、融合活性化と ACE2 に結合した S1 単量体の解離を起こした。ACE2 結合後、S1 サブドメインが再度折り畳まれて、特に Asp614 が含まれている場合 S2 との相互作用が乱され、2 次的な（S2'）切断部位の近位の S2 構造が不安定化を起こすことが分かった [2140]。

◎ブリストル大学の研究では、SARS-CoV-2 spike 糖タンパクの 2.85Åのクライオ電顕での構造解析で、受容体結合ドメイン（RBDs）が必須遊離脂肪酸（FFA）であるリノレン酸（LA）と 3 つの複合した結合ポケットにおいて強固に結合していることが明らかになった。このポケットは、病原性が高度な SARS-CoV と MERS-CoV でも存在していた。LA の結合は閉じた S の立体配座を安定化し、in vitro において ACE2 の相互作用を低下させた。ヒトの細胞では、LA の添加は COVID-19 の治療薬であるレムデシビルと相乗効果を示し、SARS-CoV-2 に複製を抑制した [2141]。

★ACE2 と附属的なプロテアーゼ（TMPRESS2 と CTSL）は SARS-CoV-2 が細胞内に侵入する際に必要で、それらの発現はウイルスの指向性と身体への影響に関係する。欧米を中心とする研究者は、ACE2，TMPRESS2，CTSL の細胞種に特異的な発現を、異なる組織からの 107 の単一細胞 RNA シークエンスにわたって調べた。ACE2 と TMPRESS2 と CTSL は鼻腔と気道と肺胞の呼吸器上皮細胞と COVID-19 の伝播や病理と関係している他の臓器の細胞の特異的なサブセットに共発現していた。228 人の鼻腔，気道，肺実質の 377 の検体からの 1,320,896 個の細胞から成る、31 の肺の単一細胞 RNA シークエンス研究のメタ解析を行った。これにより、年齢，性，喫煙と ACE2，TMPRESS2，CTSL の発現の細胞種に特異的な関係が明らかになった。気道の分泌細胞と 2 型肺胞細胞などで、侵入因子の発現は加齢と男性で増加していた。鼻腔，肺，腸組織における ACE2+TMPRESS2+細胞によ

[2140] Benton, D. J., et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. Nature 2020; 588: 327-330. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2772-0
[2141] Toelzer, C., et al. Free fatty acid binding pocket in the locked structure of SARS-CoV-2 spike protein. Science 2020; 370: 725-730. https://doi.org/10.1126/science.abd3255

って共有される発現プログラムには、IL-6，IL-1，TNF，補体の経路などに関与する遺伝子など、ウイルスの侵入，重要な免疫機能，上皮ーマクロファージ応答を仲介すると考えられる遺伝子が含まれていた。細胞特異的な発現は COVID-19 の病原性に関与していると考えられ、治療介入のための推定的分子経路を明らかにする [2142]。
［CTSL 遺伝子はカテプシン L をコードする遺伝子］

★SARS-CoV-2 の感染は、ウイルスの Spike タンパクが宿主の受容体であるアンギオテンシン変換酵素 2（ACE2）への結合によって開始され、その後ウイルスと宿主の膜が融合する。この相互作用を阻害する抗体は、COVID-19 の初期治療として緊急使用許可を得ているが、中和能は正確には評価されていない。米国，シンガポール，フランスの研究者は、全てが ACE2 との結合を阻害する抗体のシリーズの中で、生ウイルスに対する中和効果は多様であることを示した。中和抗体の親和性は、必ずしも抗ウイルス活性を予測していなかった。特に、これらの中和抗体は、COVID-19 患者の慢性的な組織損傷と相関する Spike を介する膜融合と融合細胞形成を阻害も促進もしていた。Spike と抗体の複合体の多くのクライオ電顕構造により、ACE2 との結合を阻害するだけでなく、ACE2 との結合が契機となる Spike タンパクの立体配座サイクルも変化もさせる、異なる結合モードが明らかになった。或る抗体は融合前 Spike を捕らえることにより融合細胞を阻止していたが、他の抗体は、融合細胞形成を促進するアロステリックな効果を起こしていた。異なる Spike の立体配座の安定化により、Spike を介する膜融合の修飾が起こり、COVID-19 の病理と免疫に深い意味があると考えられた [2143]。

○米国の研究者は、グリコミクスを用いたグリコプロテオミクスにより、組み替え Spike タンパク 3 量体の模倣した抗原とヒト ACE2 の可溶型におけるグリコシル化の部位特異的な微小不均一性を調べた。この情報を自然変異の生体情報分析と既存の両糖タンパクの 3 次元構造と組み合わせて、各糖タンパク単独で、または相互に作用している状態での分子動態シミュレーションを行った。これによって、グリカンが立体的にポリペプチドの抗原を覆い、直接に Spike と ACE2 の相互作用を調節することが分かった。さらに、ウイルスの進化と Spike のグリコシル化の拡がりの効果と、自然変異が ACE2 受容体のグリコシル化に及ぼす影響も明らかになった [2144]。

[2142] Muus, C., et al. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. Nat Med 2021; 27: 546-559. https://doi.org/10.1038/s41591-020-01227-z
[2143] Asarnow, D., et al. Structural insight into SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and modulation of syncytia. Cell 2021; 184: 3192-3204.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.033
[2144] Zhao, P., et al. Virus-receptor interactions of glycosylated SARS-CoV-2 spike protein and human ACE2 receptor. Cell Host Microbe 2020; 28: 586-601.E6. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.08.004

○中国と英国の研究者は、SARS-CoV-2 の臨床株を増殖させ純化した後、β プロピオラクトンで不活性化したウイルスを遺伝子学的及び構造学的に調べた。ウイルス粒子は概ね球状または中等度の多形性で、融合前の spike も少しは認められるが（25.6%）、ほとんど（74.4%）の spike は爪型で、したがって融合後の状態に類似しており、spike の S1 タンパクが S2 から離れていた。これらの spike タンパクのクライオ電顕断層映像と平均サブトモグラム（subtomogram averaging）により、11Åの解像度で融合後の SARS-CoV-2 spike とその対応する糖化部位の全体の構造を明らかにし、近密に適合する密度マップを作成した [2145]。
［不活性化ウイルスを用いるワクチンの設計には重要な意義がある。］

◎MIT では、コロナウイルスの spike タンパクの微小な機械的特徴、特に、その振動スペクトラムと移動性の定量的測定をウイルスの致死性と感染率と結び付け、コロナウイルスの spike タンパクを理解する新しい方法を見出した。鍵となる結果は、上方 RBD の全体の可動性と異なる立体配座における RBDs の移動率の両方が、ウイルスの致死性の大きくし、感染率と逆相関する 2 つの重要な因子だということだった [2146]。
［研究結果は、疫学的なウイルスの性質は純粋な微小機械的な振動の側面に直接結び付けることができ、新たなウイルスと変異をスクリーニングする代替的方法を示し、感染を防ぐ新しい方法を探索する可能性を持つ。］

○米国とカナダの研究者は、単一分子蛍光共鳴エネルギー移動（smFRET）画像を適用し、ウイルス粒子上の Spike の立体配座動態を観察した。ウイルスに関連した spike は少なくとも 4 つの異なる立体配座状態を動態的に経験した。ヒト受容体である ACE2 に応答して、Spike は、少なくとも 1 つの途中の中間体を経て、hACE2 に結合した Spike の立体配座へと連続的に開いた。回復者血清や抗体への暴露で認められた立体配座の選好は、RBD との結合のための hACE2 との競合または侵入に必要な立体配座の変化へのアロステリックな妨害の両方を含む中和機序を示唆した [2147]。
［Spike の認識の機序と免疫原設計のための立体配座に役立つ。］

○中国の研究者は、封じられた融合ペプチドを伴って硬く閉じた SARS-CoV-2 Spike（S）3 量体と、ACE2 に結合した S 3 量体を、それぞれ 2.7Å、3.8Åの解像度でクライオ電顕で解析した。上向きの受容体結合ドメイン（RBD）に結合する ACE2 を伴って、随伴した ACE2-

---

[2145] Liu, C., et al. The architecture of inactivated SARS-CoV-2 with postfusion spikes revealed by cryo-EM and cryo-ET. Structure 2020; 28: 1218-1224.E4. https://doi.org/10.1016/j.str.2020.10.001
[2146] Hu, Y., et al. Comparative analysis of nanomechanical features of coronavirus spike proteins and correlation with lethality and infection rate. Matter 2021; 4: 265-275. https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.10.032
[2147] Lu, M., et al. Real-time conformational dynamics of SARS-CoV-2 spikes on virus particles. Cell Host Microbe 2020; 28: 880-891.E8. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.001

RBD はＳ３量体の中で持続的な揺れる動きをしていた。特記すべきことは、閉じた融合前の状態から融合傾向の開いた状態への受容体が契機となる形態転換に関して、SARS-CoV-2 Ｓ３量体は SARS-CoV Ｓ３量体よりも ACE2 受容体に感受性であることで、SARS-CoV-2 のより高い感染性の原因となっている可能性があった。RBD T470-T478 の輪と Y505 が、ACE2 によって SARS-CoV-2 RBD が特異的に認識されるウイルスの決定基であることが分かった[2148]。
［融合前の状態から融合後の状態へのＳ３量体の立体配座の転換を ACE2 が誘導する機序を明らかにし、抗 SARS-CoV-2 ワクチンや治療の開発を促進する。］

○SARS-CoV-2 spike は可動性の受容体結合ドメイン（RBDs）を使ってヒト ACE2 受容体と作用してウイルス侵入を促進するが、それは低いエンドソームの pH を通じて起こることが出来る。ACE2 の結合と低い pH がどのように spike の立体配座に影響するかを理解するため、米国の研究者は、血清とエンドソームの pH でクライオ電顕構造を決定し、3 つまでの ACE2 分子の spike の認識を詳細に調べた。RBDs は自由に ACE2 との相互作用に必要な上向きの立体配座を採ったが、主として近傍の領域の中での小さな交替を伴う RBD の動きを通じてだった。ACE2 が無い場合には、クライオ電顕構造で、1 つの RBD が上向きの立体配座が pH 5.5 で優位となり、より低い pH では孤立した全てが下向きの立体配座となることが分かった。特記すべきなのは、spike の領域間のインターフェイスにある pH 依存性の再折りたたみ部位（824-858 の残基）が劇的な構造の再配置を示し、全 3 量体の極の調和した動きを通じて RBD の位置取りを仲介していた[2149]。
［どのように受容体の相互作用とエンドソームの pH が RBD の位置取りを変え、上向きの RBD に結合する抗体からの免疫逃避を促進するかに洞察を与える。］

★SARS-CoV-2 の感染は、細胞への接着と膜融合を含み、ACE2 受容体に依存するが、ACE2 は逆説的に呼吸器経路に低いレベルでしか認められず、感染を促進する付加的メカニズムの存在を示唆している。欧米の研究者は、C 型レクチンの受容体である DC-SIGN, L-SIGN, シアル酸結合 Ig 様レクチン 1（SIGLEC1）が、ACE2 を介する感染と spike 特異的抗体の異なるクラスの抗体の中和活性を調節することにより、接着受容体として機能することを明らかにした。N 末端ドメイン（NTD）と受容体結合ドメイン（RBD）の保存された部位への抗体は、ACE2 を過剰発現している細胞の感染をほとんど中和しないが、レクチンが促進する感染を阻止した。反対に、受容体結合モチーフ（RBM）への抗体は、ACE2 を過剰

[2148] Xu, C., et al. Conformational dynamics of SARS-CoV-2 trimeric spike glycoprotein in complex with receptor ACE2 revealed by cryo-EM. Sci Adv 2021; 7: eabe5575. https://doi.org/10.1126/sciadv.abe5575
[2149] Zhou, T., et al. Cryo-EM structures of SARS-CoV-2 spike without and with ACE2 reveal a pH-dependent switch to mediate endosomal positioning of receptor-binding domains. Cell Host Microbe 2020; 28: 867-869.e5. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.004

発現している細胞の感染を強く中和するが、DC-SIGN または L-SIGN を発現している細胞の感染をほとんど中和せず、spike が促進する細胞－細胞融合の融合性転位（fusogenic rearrangement）を起こした [2150]。
［SARS-CoV-2 による ACE2 に依存した感染を促進するレクチンに依存する経路を同定し、spike 特異的抗体の異なるクラスの異なる中和メカニズムを明らかにした。］

★多くの病原体は、宿主の細胞表面のグリカンを用いる。しかし、重度の修飾された病原体のタンパクと結合するグリカン・リガンドの正確な解析は、既知の実験的制約とともに、重なっている糖のシグナル及び／または糖の化合物によって交絡されている。「普遍的飽和転移解析」（Universal saturation transfer analysis：uSTA）は既存の核磁気共鳴分光法を基にし、タンパクとリガンドの相互作用の定量化のための自動化した作業フローを提供する。uSTA によって、早期のパンデミックの B 由来系統の SARS-CoV-2 spike 3 量体は終末が乗る（end-on）態様でシアルサイド糖に結合することが分かった。uSTA ガイドのモデル化と高解像度クライオ電顕構造では、spike の N 末端ドメイン（NTD）を意味し、end-on 結合が確認された。この発見は SARS-CoV-2 の懸念される変異株における糖結合を廃する NTD 変異の影響を合理化した。早期のパンデミックの患者コホートにおける遺伝的分散と共に、この結合は、深い人の肺における 4 つの触覚のある N 結合糖タンパク上に認められたシアル酸化されたポリラクトサミンのモチーフが、ウイルス感染症及び／または人獣共通感染症に関係している可能性があることを意味する [2151]。

＜変異株＞

★マサチューセッツ大学の研究では、D614G はヒト肺細胞，腸細胞，ヒト ACE2 及び中国の赤褐色馬蹄コウモリ（Chinese rufous horseshoe bat）とマレーセンザンコウ（Malayan pangolin）を含む様々な哺乳類の ACE2 オルトログの異所性発現によって易感染性となった細胞において、原型よりも、より感染し易かった。D614G は S タンパクの合成，加工，SARS-CoV-2 粒子への組み込みを変えなかったが、D614G の ACE2 への親和性は、より速い分離率のために減少した。電顕による S タンパク 3 量体の評価により、D614G はプロトマー間の接触を混乱させ、ACE2 が結合可能な状態へと立体配座を移させ、それがウイルスの膜が標的細胞と融合する過程となっていた。より開かれた立体配座と一致して、S タンパクの受容体結合ドメインを標的とする抗体の中和能は減衰しなかった [2152]。

[2150] Lempp, F. A., et al. Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies. Nature 2021; 598: 342-347. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03925-1
[2151] Buchanan, C. J., et al. Pathogen-sugar interactions revealed by universal saturation transfer analysis. Science 2022; 377: eabm3125. https://doi.org/10.1126/science.abm3125
[2152] Yurkovetskiy, L., et al. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike

★★★中国の研究者は、SARS-CoV-2 の Spike タンパクの 80 の変異型と 26 のグリコシル化部位の修飾を、合わせて 106 の擬似ウイルスを作製して、感染性と中和抗体のパネルや回復患者血清への反応性について研究した。D614G は、D614G と他のアミノ酸変化の両方を含む幾つかの変異型と並んで、有意により感染し易かった。受容体結合ドメインのアミノ酸変化を伴う殆どの変異型はより感染し難くなっていたが、A475V, L425R, V483A, F490L を含む 10 の変異型は、幾つかの中和抗体に耐性となった。更に、グリコシル化の削除の多くは感染し難くなったが、N331 と N343 のグリコシル化の両方の削除は、劇的に感染性を低下させ（1200 倍）、ウイルスの感染性にグリコシル化が重要であることが明らかになった。興味深いことに、N234Q は目立って中和抗体に耐性だったが、N165Q はより感受性が高くなった [2153]。

★★テキサス大学では、USA-WA1/2020 株の D614G 変異を作製し、効果を調べた。D614G は、ウイルスの改善された感染性を通じて、肺上皮細胞やヒト上皮組織での複製を強めた。G614 変異に感染したハムスターでは、鼻腔の洗浄液や気管での感染力価を示したが、肺ではそうではなく、D614G は COVID-19 患者の上気道でのウイルス量を増やすとの臨床所見を確認し、感染を強めているかもしれないと考えられた。D614 に感染したハムスターの血清は、D614 ウイルスより G614 ウイルスに対する中和抗体力価が中等度に高く、(1) 変異は臨床試験において COVID-19 から保護するワクチンの効果を減少させない、(2) 治療抗体は、G614 ウイルスに対して試されるべきだと考えられた [2154]。

★★ヒトにおける SARS-CoV-2 の進化の中で、Spike タンパクの D614G の置換が現れ、COVID-19 感染の主要な循環変異（S-614G）となった。しかし、S-614G の増加する割合がヒトにおける複製や伝播を改善する結合の優位性があるのか単に創業者効果のためなのか明らかになっていない。米国とスイスの研究者は、同質遺伝子的 SARS-CoV-2 変異株を作製し、S-614G 変異は (i) ヒト宿主細胞表面の受容体である ACE2 との結合を強化し、(ⅱ) 初代ヒト気管支及び鼻腔気道上皮クラスターと新たなヒト ACE2 ノックイン・マウス・モデルにおいて複製を増加させ、(ⅲ) SARS-CoV-2 感染のハムスターとフェレットのモデルで顕著に複製と伝播を増加させた。S-614G 代替は in vitro では結合と複製が僅かに増加するが、特に伝播のボトルネックにおいて、in vivo で真の競合的優位性があり、現在循環している SARS-CoV-2 ウイルスの中で S-614G 変異株が世界的優位となっていることを説明

---

protein variant. Cell 2020; 183: 739-751.E8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.032

[2153] Li, Q., et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. Cell 2020; 182: 1284-1294.e9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012

[2154] Plante, J. A., et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. Nature 2021; 592: 116-121. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3

している[2155]。

◎SARS-CoV-2 の spike（S）タンパクの 614 部位のアスパラギン酸からグリシンへの置換はウイルスの迅速な拡散を促進している。G614 系統とその最近の変異株は現在優勢な流行型である。米国の研究者は、G614 S 三量体の全長のクライオ電顕構造を調べ、主として 1 つの受容体結合ドメインの部位によって異なっている 3 つの融合前の異なる構造をとっていることを明らかにした。D614 S 三量体の乱れた環は G614 spike のプロトマーの中では領域間をクサビ形に留めていた。これが G614 三量体が未熟な解離を起こすのを防ぎ、効果的に機能的 spike の数を増やし、感染性を増強し、膜融合のための構造的再編を調節すると考えられる相互作用を加えていた[2156]。

★米国の研究者は、D614G 変異の病原性と伝播性を調べるため、D614G 変異を持つ SARS-CoV-2 を作製した。この変異は、祖先の野生型と比較して、初代ヒト呼吸器上皮細胞ではより効率的に感染し、複製し、競合的に適合したが、同様の形態と in vitro での中和特性を示した。両ウイルスのヒト ACE2 を持つトランスジェニック・マウスとシリアン・ハムスターへの感染では、呼吸器組織での同様のウイルス力価と肺病変が起こった。しかし、D614G 変異は、ハムスターにおいて、野生型よりも有意に早く伝播し、増加した競合的適合性を示した[2157]。
［D614G が SARDS-CoV-2 の伝播性と競合的適合性、及び初代ヒト細胞と動物モデルでの伝播を増強することを示している。］

◎SARS-CoV-2 の Spike タンパクはパンデミック早期に、より大きな感染力を持し、現在世界的に優勢な形態となっている D614G 変異を獲得した。米国の研究者は、D614G がワクチンの効果を減弱し得る中和逃避を起こすか否かを決めるため、spike で免疫されたマウス，非ヒト霊長類，ヒトの血清の D614 または G614 を持つ偽ウイルスの中和能を評価した。全ケースで、G614 の偽ウイルスは、中等度により中和され易かった。また、G614 の偽ウイルスは、RBD へのモノクローナル抗体や両方の形態のウイルスに感染した感染した人からの回復期の血清によっても、より中和され易かった。ネガティブ染色電顕では G614 spike には 1 つの RBD が上向きの立体配座である割合が高いことが分かり、中和され易さが増強された機序として抗原決定基の暴露が増加したことが示唆された[2158]。

[2155] Zhou, B., et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. Nature 2021; 592: 122-127. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03361-1
[2156] Zhang, J., et al. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. Science 2021; 372: 525-530. https://doi.org/10.1126/science.abf2303
[2157] Hou, Y. J., et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo transmission in vivo. Science 2020; 370: 1464-1468. https://doi.org/10.1126/science.abe8499
[2158] Weissman, D., et al. D614G spike mutation increases SARS-CoV-2 susceptibility to neutralization. Cell Host Microbe 2021; 29: 23-32.E4. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.012

［D614G 変異は現在のワクチン開発の支障とはならないと考えられる。］

★野生型 SARS-CoV-2 の spike タンパクの受容体結合部位（receptor-bonding site : RBS）に対して誘導された中和抗体（nAbs）は概して最近の懸念される変異株には効果が落ちる。RBS の E484，K417，N501 残基は、南アフリカ（B.1.351）とブラジル（P.1）で最初に報告された変異株では変異している。米国，オランダ，ドイツの研究者は、それらの ACE2 結合に対する効果と、K417N 及び E484K 変異の COVID-19 患者から分離された nAb に対する効果を調べた。2 つの最も頻繁に誘導される抗体ファミリー（IGHV3-53／3-66 及び IGHV1-2）の結合と中和は、両方とも異なる結合モードで RBS に結合することが出来る抗体であるが、K417N，E484K または両者によって失なわれた。これらの効果は、それらの RBS の nAb との広範な相互作用で説明可能だった。しかし、より保存された交差中和を起こす CR3022 と S309 部位（RBD にある非 RBS 部位）への nAb は概ね影響を受けなかった [2159]。

［次代のワクチンと抗体療法に意味がある。］

★幾つかの迅速に拡がる SARS-CoV-2 変異株が COVID-19 パンデミックで優勢な循環系統となっている。米国の研究者は、B.1.1.7 と B.1.351 変異株の全長の spike（S）三量体のクライオ電顕構造を、生物化学的及び抗原性の特徴ともに報告した。B.1.1.7 のタンパクのアミノ酸置換はその受容体結合ドメインへの可接性及び ACE2 受容体への結合親和性を増加した。増強した受容体関与は、増加した伝播性を説明すると考えられた。B.1.351 変異株は、S タンパクの主要な中和部位の抗原性表面の形を作り直すように進化していて、幾つかの強い中和抗体に抵抗性となっていた [2160]。

［SARS-CoV-2 が進化して、ウイルスの適合性と免疫逃避が増強している構造的詳細を提供する。］

◎新興の懸念される変異株（VOC）が SARS-CoV-2 パンデミックを起こしている。祖先と比較した主要な VOC の複製と伝播の実験的評価は VOC の成功した新興のメカニズムを理解するために必要である。ドイツとスイスの研究者は、in vitro でアルファとベータの Spike（S）タンパクが、祖先の変異株（wt-S^{614G}）よりも、ヒト ACE2 受容体に高い親和性を持つことを示した。しかしアルファと wt-S^{614G} はヒト気道上皮培養では同様の複製動態であったが、ベータは両方に追い越されていた。In vivo では、競合実験では、フェレットと 2 つのマウス・モデルにおいて、アルファが wt-S^{614G} よりも明らかな適合優位性を持

[2159] Yuan, M., et al. Structural and functional remifications of antigen drift in recent SARS-CoV-2 variants. Science 2021; 373: 813-823. https://doi.org/10.1126/science.abh1139
[2160] Cai, Y., et al. Structural basis for enhanced infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 variants. Science 2021; 373: 642-648. https://doi.org/10.1126/science.abi9745

ち、そこでは S の置き換えは適合優位性の主要な動因だった。ハムスターでは、高い複製レベルを支え、アルファと wt-S^{614G} は同等の適合性だった。対照的に、ベータはハムスターと hACE2 発現マウスにおいてアルファと wt-S^{614G} に追い抜かれていた [2161]。
［VOC の適合性の特徴を完全に調べるためには多数のモデルを用いる重要性を示し、アルファの増加した上気道での複製へ向かっての順応と、限定されたモデルにおいて in vivo における増強した伝搬を示し、一方で、ベータは未感染の動物で現行の系統に打ち勝てなかった。］

★SARS-CoV-2 の懸念される変異株（VOCs）の出現はヒトーヒト伝播を増強するウイルスの順応を示唆する。多くの努力が VOCs の spike の変化の特徴を調べるのことに焦点を当ててきたが、spike 外の変異が順応に寄与していると考えられる。米国の研究者は、バイアスの無い豊富なプロテオミクス（unbiased abundance proteomics），リン酸プロテオミクス，RNA シークエンス，ウイルス複製検査を用いて、アルファ（B.1.1.7）変異株の分離株は、最初の感染波の分離株と比較して、気道上皮細胞において内因性免疫応答を、より効果的に抑制することを示した。アルファでは、サブゲノム RNA と、全てが内因性免疫に拮抗するタンパクとして既知の N，Orf9b，Orf6 のタンパク・レベルが劇的に増加していた。Orf9b の発現だけで、RNA センシングのアダプターである MAVS の活性化に必要なミトコンドリアのタンパクである TOM70 との相互作用を通じて、内因性免疫応答を抑制した。更に、Orf9b の活性と TOM70 との関係はリン酸化によって制御されていた。特異的なウイルス拮抗タンパクの増強した発現を通じて、より効果的に内因性免疫応答を抑制することが、アルファの伝播の成功の可能性を上昇させ、in vivo の複製と感染の持続を増加させたと考えられる。SARS-CoV-2 のヒトへの順応における Spike 外部の変異の重要性は、同様の変異がデルタやオミクロンの N/Orf9b 制御部位に存在するという所見によって強調される [2162]。

★様々な spike の変異を持つ SARS-CoV-2 変異株が伝播性と抗体抵抗性を増加させている。デューク大学の研究者らは、クライオ電顕，ミンクとヒトの間で伝播した変異株を含む変異株の spike の結合及びコンピューター解析，ヒト人口の中で発生し拡がっている変異株を組み合わせた。全ての変異株は、ACE2 受容体との結合が増加し、RBD の上向き状態の傾向を増していた。ミンクへの順応は spike の不安定化の結果となり、B.1.1.7（英国型）spike は安定化と不安定化の変異を均衡させていた。RBD E484K 変異の局所の不安

[2161] Ulrich, L., et al. Enhanced fitness of SARS-CoV-2 variant of concern Alpha but not Beta. Nature 2021; 602: 307-313. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04342-0
[2162] Thomas, L. G. Evolution of enhanced innate immune evasion by SARS-CoV-2. Nature 2022; 602: 487-495. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04352-y

定化効果は、B.1.1.28／P.1（ブラジル型）と B.1.351（南アフリカ型）の中和抗体への抵抗性に関与していた[2163]。
［変異のアロステリックな効果や、種の間の伝播や、抗体中和からの逃避を起こすメカニズムの違いを明らかにする。］

★SARS-CoV-2 の回復者やワクチン接種者における多クローン性抗体によって標的とされる中和抗原決定基の数と変動性は、中和の広さとウイルスの逃避への遺伝的な障壁の鍵となる決定因子である。HIV 擬似型と水泡性口内炎ウイルス／SARS-CoV-2 キメラでの血漿選択実験を用いて、ロックフェラー大学の研究者は、受容体結合ドメイン（RBD）の中と外の多数の中和抗原決定基が、ヒトの多クローン性抗体によって様々に標的とされることを示した。抗体の標的は、自然な SARS-CoV-2 集団における多様性に富んだ spike のシークエンスに一致した。血漿選択された spike の置換を組み合わせることによって、流行している VOCs と同程度に多クローン抗体の中和に抵抗する合成‘ポリミュータント’spike タンパク擬似型を作った。VOC に関連する及び抗体が選択した spike 置換を集めて 1 つのポリミュータント spike タンパクに統合することにより、SARS-CoV-2 spike の 20 の自然に発生した変異が、回復者や mRNA ワクチン接種者によって作られる多クローン中和抗体へほぼ完全に抵抗する擬似型を作るのに十分なことを示した。際立ったことに、感染した後に mRNA ワクチンを接種した人からの血漿は、この高度に抵抗性の SARS-CoV-2 ポリミュータント spike や多様なサルベコウイルスの spike タンパクを持つ擬似型を中和した[2164]。
［SARS-CoV-2 に対して至適に誘導されたヒト多クローン抗体は、将来の SARS-CoV-2 変異株に強靭で、可能性のある将来のサルベコウイルスのパンデミックに対して防御を与えると考えられる。］

★SARS-CoV-2 パンデミックの間に、多様な変異がウイルス・ゲノムに蓄積し、現在、4 種の懸念される変異株（VOCs）が、ヒト社会にとって危険である可能性があると考えられている。最近出現した B.1.617.2／デルタ VOC は 2021 年春にインドで起こった COVID-19 の急増に密接に関連している。しかし、そのウイルス学的特質は分かっていない。日本の研究者は、B.1.617.2／デルタ変異株は、感染したハムスターにおいて、原型の SARS-CoV-2 と比較して、高度に融合原性で、顕著に、より病原性であることを示した。この系統で高度に保存されている Spike の P681R 変異は spike タンパクの開裂を促進し、ウイルスの融合原性を増強した。更に、P681R を持つウイルスは親ウイルスと比較して高い病原性を示す

[2163] Gobeil, S. M.-C., et al. Effect of natural mutations of SARS-CoV-2 on spike structure, conformation, and antigenicity. Science 2021; 373: abi6226. https://doi.org/10.1126/science.abi6226
[2164] Schmidt, F., et al. High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. Nature 2021; 600: 512-516. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04005-0

ことを示した[2165]。

★多くの研究は、SARS-CoV-2 変異株の中和抗体活性への影響を、それらが優勢な系統になった後に調べていた。米国の研究者は、更なるウイルスの進化の結果を評価した。SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）を通じたメカニズムは、大きな数の同時的な抗体逃避変異に耐えることができ、7 つの変異までを持つ疑似型が、以前研究された懸念される変異株に認められる 1～3 つと反対に、治療抗体やワクチン接種者の血清による中和に、より抵抗性であることを示した。全ての試された変異株の疑似型を中和する RBD の核に結合する抗体を同定したが、RBD は中和を逃避する N 結合グリカンを獲得することが出来た[2166]。
［SARS-CoV-2 がヒトに順応するにつれて、逃避する変異株の持続する出現の前兆となる所見である。］

★SARS-CoV-2 オミクロンは 2021 年 11 月に出現し、ヒト人口において急速に拡散している。最近の報告で、オミクロン変異株はワクチンや治療中和抗体から強く逃避することが明らかにされたが、このウイルスの病原性は明らかになっていない。中国の研究者は、オミクロン変異株の複製は Calu3 及び Cao2 細胞で劇的に減衰していることを示した。更に、機序を調べると、オミクロン変異株は WT 株や以前の変異株と比較して TMPRSS2（transmembrane serine protease 2）の利用が非効率で、それは、Calu3 及び Cao2 細胞での低下した複製を説明していた。オミクロンの複製は、WT 株や以前の変異株の複製と比較して、感染した K18-hACE2 マウスの上下気道の両方において顕著に減衰していて、その結果、劇的に緩和された肺病理となっていた。SARS-CoV-2 WT 株，アルファ，ベータ，デルタ変異株と比較すると、オミクロンによる感染では、最小の体重減少と死亡率だった[2167]。
［全体として、オミクロン変異株は WT や以前の変異株と比較して、マウスにおける複製と病原性が低下していることを示す。］

★最近の B.1.1.529（オミクロン）変異株の出現は、ワクチンや治療抗体による防御からの逃避についての懸念を起こしていている。B.1.1.529 に対する可能性ある対策の鍵となる検査は、それらの前臨床の呼吸器疾患の動物モデルでの活性である。日米の研究者は、国立アレルギー感染症研究所（NIAID）の SARS-CoV-2 ウイルス進化調査（SAVE）プログラムの協力ネットワークを用いて、免疫正常のヒト ACE2（hACE2）を発現しているマ

[2165] Saito, A., et al. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. Nature 2022; 602: 300-306. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04266-9
[2166] Nabel, K. G., et al. Structural basis for continued antibody evasion by the SARS-CoV-2 receptor binding domain. Science 2022; 375: eabl6251. https://doi.org/10.1126/science.abl6251
[2167] Shuai, H., et al. Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron. Nature 2022; 603: 693-699. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04442-5

ウスとハムスターにおいて、様々な B.1.1.529 オミクロン分離株の感染と疾患を起こす能力を調べた。モデリング・データは B.1.1.529 spike タンパクはマウス ACE2 により強く結合できることを示唆していたが、129,C57BL/6，BALB/c，K-18hACE2 トランスジェニック・マウスでは、以前の SARS-CoV-2 変異株と比較して減少した感染で、体重減少も限られ、上下気道でのウイルス量も少なかった。野生型及び hACE2 トランスジェニック・ハムスターにおいては、B.1.1.529 の肺感染，臨床疾患，病理も、歴史的分離株や他の SARS-CoV-2 懸念される変異株と比較して、軽症だった [2168]。
［全体として、幾つかの B.1.1.529 分離株を用いた SAXE/NIAID ネットワークからの実験では、動物での弱まった肺疾患が示され、初期的なヒトの臨床データと同列だった。］

★ヒト間での進行的に増加した伝播性を持つ SARS-CoV-2 懸念すべき変異株（VOC）の出現は国際的公衆衛生への脅威である。オミクロン変異株は、また自然感染またはワクチン接種による免疫を逃避するが、この例外的な伝播性が免疫逃避によるのか内因性のウイルスの性質によるのかは分かっていない。中国の研究者は、野生型（WT）ウイルス，D614G，アルファ，ベータ，デルタ，オミクロン変異株の複製能と細胞指向性を、体外のヒトの気管と肺の移植培養片で比較した。感染のための TMPRSS2 依存性も調べられた。オミクロンは気管内で他の全ての SARS-CoV-2 より早く複製したが、肺実質では、より低い効率だった。全 VOCs は WT と同様の細胞指向性だった。オミクロンは調べた他の VOC よりカテプシンに依存していて、オミクロン変異株は他の変異株とは異なるルートで細胞に侵入することを示唆していた。疾患重症度は多因子性に決まるが、ヒト肺における低い複製能は、疫学研究で現在報告されているオミクロンの減少した重症度を説明していると考えられた [2169]。
［疫学的観察との重要な相関因子を示す。］

★新たな SARS-CoV-2 変異株であるオミクロンの出現は緊急の世界的な健康の懸念である。統計モデルではオミクロンは南アフリカを含む幾つかの国でデルタ変異株よりも迅速に拡散している。日本の研究者は、細胞培養系での研究で、オミクロンはデルタや祖先 SARS-CoV-2 系統より低い膜融合性であることを示した。デルタの spike（S）タンパクは効率的に 2 つのサブユニットに開裂し、それは細胞－細胞融合を促進したが、オミクロンの S は、デルタの S や祖先 SARS-CoV-2 の S と比較してより非効率に開裂した。更に、ハムスター・モデルでは、デルタや祖先 SARS-CoV-2 と比較して、オミクロンは低下した肺感染性で、低い病原性だった [2170]。

[2168] Halfmann, P. J., et al. SARS-CoV-2 Omicron virus causes attenuated disease in mice and hamsters. Nature 2022; 603: 687-692. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04441-6
[2169] Hui, K. P. Y., et al. SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo. Nature 2022; 603: 715-720. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04479-6
[2170] Suzuki, R., et al. Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant.

★SARS-CoV-2 オミクロン BA.1 変異株は 2021 年に出現し、多くの spike 変異を持つ。英日の研究では、オミクロンの spike はデルタと比較して ACE2 により高い親和性を持ち、治療モノクローナル抗体と、2 回接種後のワクチン誘導ポリクローナル中和抗体の顕著な逃避を起こす抗原性の顕著な変化があった。3 回目のワクチンとしての mRNA ワクチンは中和を回復し、拡げた。重要なことに、抗ウイルス薬であるレムデシビルとモルヌピラビルはオミクロン BA.1 に対して効果を保っていた。オミクロンとデルタのウイルス分離株の複製はヒト鼻腔上皮培養では同様だった。しかし、下部気道オルガノイド，肺細胞，腸細胞ではオミクロンは低い複製だった。オミクロンの spike タンパクは、デルタと比較してより低い効率で開裂した。Spike 疑似ウイルス（PV）検査を用いて、複製の違いを侵入効率性へとマップした。オミクロン PV の特異的な細胞種への侵入の欠損は、TMPRSS2 の高い細胞 RNA 発現と効果的に相関していて、TMPRSS2 のノックダウンはオミクロンよりデルタの侵入に影響した。更に、特異的な侵入経路を標的とした阻害剤は、オミクロンの spike は細胞質膜の融合を通じて細胞侵入を促進する細胞プロテアーゼである TMPRSS2 の利用が非効率で、エンドサイト経路による細胞侵入により大きく依存していることを示した。S1/S2 の開裂が最適では無く TMPRSS2 を利用出来ないことと整合的に、オミクロンの spike による融合体形成はデルタの spike と比較して顕著に障害されていた [2171]。
［オミクロンの非効率な S1/S2 での spike 開裂は、TMPRSS2 発現細胞からの細胞指向性の移動と関連していて、病原性の変化に含意があった。］

★高度にワクチン接種された人口においてを含む SARS-CoV-2 オミクロン（B.1.1.529）変異株の急速な拡散は、現行のワクチンの効果に重要な疑問を起こしている。米国の研究者は、mRNA に基づく BNT162b2 とアデノウイルス・ベクターに基づく Ad26.COV2.S がマカク猿において、高用量の SARS-CoV-2 オミクロン変異株の暴露に対して強い防御を与えることを示した。BNT162b2 及び Ad26.COV2.S の相同及び非相同プライムーブースト・レジメンでワクチン接種した 30 匹のマカク猿を評価した。オミクロンの暴露後、ワクチン接種したマカク猿は気管支肺胞洗浄液における速やかなウイルスの抑制を示し、多くのワクチン接種した動物は、鼻腔スワブにおいてもウイルスを抑制した。しかし、中等度のオミクロン中和抗体価が有り CD8+T 細胞応答の認められない 4 匹のワクチン接種した動物は、上部気道でのウイルスの抑制が出来なかった。更に、ウイルスの抑制は抗体と T 細胞応答と相関していた [2172]。

Nature 2022; 603: 700-705. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04462-1
[2171] Meng, B., et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron inpacts tropism and fusogenicity. Nature 202; 603: 706-714. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04474-x
[2172] Chandrashekar, A., et al. Vaccine protection against the SARS-CoV-2 Omicron variant in macaques. Cell 2022; 185: 1549-1555.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.024

［液性及び細胞性免疫応答の両方が高度に変異した SARS-CoV-2 変異株に対するワクチンによる防御に貢献している。］

★多数の変異を持つ最近の SARS-CoV-2 オミクロン変異株の出現は、これらの変異株に対する現行ワクチン，治療用モノクローナル抗体，COVID-19 に対する抗ウイルス薬の低下した効果の懸念を起こした。元のオミクロン系統である BA.1 は多くの国で流行したが、より最近は、BA.2 が、少なくとも 68 ヶ国で支配的となっている。日米の研究者は、免疫正常でヒト ACE2（hACE2）を発現しているマウスとハムスターにおける正規の感染性 BA.2 分離株の複製能と病原性を評価した。祖先 WK-521 の背景を持つ BA.1 と BA.2 の spike タンパクを発現しているキメラ組み換え SARS-CoV-2 系統での最近のデータ（BA.2 は BA.1 より実効再生産数が 1.4 倍高く、ハムスターでは BA.1 より病原性が高かった，⊠）とは対照的に、BA.2 と BA.1 の間で、マウスとハムスターにおいて同様の感染性と病原性を認め、早期の SARS-CoV-2 系統と比較して病原性は低下していた。COVID-19 回復者とワクチン接種者からの血漿の、祖先株とデルタ変異株と比較した、BA.2 に対する中和活性の顕著で有意な低下も認めた。更に、幾つかの治療的モノクローナル抗体（REGN10987/REGN10933，COV2-2196/COV2-2130，S309）と抗ウイルス薬（モルヌピラビル，ニルマトレビル，S-217622）が BA.2 が感染したハムスターの呼吸器臓器でウイルス感染を制限することが出来ることを認めた [2173]。
［動物では BA.2 の複製と病原性は BA.1 と同様で、幾つかの治療用モノクローナル抗体と抗ウイルス化合物はオミクロン BA.2 変異株に対して効果がある。］

★SARS-CoV-2 には、ACE2 受容体への親和性と抗体による認識に影響を与える spike の受容体結合ドメイン（RBD）の置き換えのある、進化した変異株がある。これらの置き換えは、エピスタシス（epistasis）と呼ばれる現象である、他の部位における変異の効果を調整することによって将来の深化を形創ることが出来る可能性がある。米国とスイスの研究者は、深く変異を調べて、Wuhan-Hu-1，アルファ，ベータ，デルタ，イータ変異株の RBDs における、全ての単独アミノ酸変異の ACE2 結合の効果を測定した。最も顕著なのは N501Y であるが、幾つかの置き換えが、他の部位の変異の効果にエピスタシス的な移行を起こした。これらのエピスタシス的な移行は、続発する進化的変化を形創り、例えば、オミクロンの RBD における抗体逃避置き換えの多くを可能とした。これのエピスタシス的な移行は、全体としての RBD の構造の高い保存性にもかかわらず起こる [2174]。

[2173] Uraki, R., et al. Characterization and antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 Omicron/BA.2. Nature 2022; 607: 119-127. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04856-1
[2174] Starr, T. N., et al. Shifting mutational constraints in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain during viral evolution. Science 2022; 377: 420-424. https://doi.org/10.1126/science.abo7896

［RBD のシークエンスと機能の関係に光を当て、現行の SARS-CoV-2 の進化の解釈を促進する。］

★ワクチンと中和抗体への抵抗性を示す SARS-CoV-2 の持続的な進化と変異株の出現は、COVID-19 パンデミックの遷延への脅威となる。SARS-CoV-2 の変異株の選択と出現は、ウイルスの spike タンパク内の、特に、中和抗体の第 1 の標的である ACE2 受容体結合ドメイン（RBD）における変異によって、部分的には駆動される。スイスの研究者は、機械学習に導かれたタンパク工学技術である深い変異学習（DML）を開発し、ACE2 結合と抗体逃避への影響を正確に予測することによって、数 10 億の RBD 変異株を代表している、組み合わせ変異の大きなシークエンス空間を調べた。酵母表面展示によって SARS-CoV-2 RBD の変異株をスクリーニングした。多数の進化の軌跡から出現し得る、可能性のある SARS-CoV-2 変異株の高度に多様な背景が同定された [2175]。
［DML は、オミクロンの様な高度に変異した現在と将来の変異株のプロファイルの予測に使うことが考えられ、治療抗体と COVID-19 ワクチンの開発を誘導する。］

[2175] Taft, J. M., Deep mutational learning predicts ACE2 binding and antibody escape to combinatorial mutations in the SARS-CoV-2 receptor binding domain. Cell 2022; Aug 31 (online). https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.024

Ⅲ．他のタンパク

（1）RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ

★SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp または NSp12）は、ウイルスのポリメラーゼに共通しているポリメラーゼ中心部の構造を保っているが、N 末端に、新たに同定されたβ螺旋領域を持っている [2176]。

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

★ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 の RNA 複製中の活性型の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）のクライオ電顕構造を解析した。RdRp の構造は、非構造タンパクである nsp12, nsp8, nsp7 のサブユニットと、2 回転以上の RNA の鋳型と合成産物の二重体から成っている。nsp12 の活性部位の裂け目が RNA の最初の回転に結合し、保存された塩基と RdRp の活性を仲介した。2 コピーの nsp8 が裂け目の反対側と結合し、RNA の 2 番目の回転を位置付ける。nsp8 の長い螺旋が RNA に沿って外に出て延びていって、正に荷電した“滑り棒”（sliding pole）を形成する。これらの滑り棒が、長いコロナウイルス・ゲノムの複製に必要な RdRP の処理機能となっている [2177]。

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

★中国の研究者は、SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ複合体の移動前後のクライオ電顕構造を解析し、SARS-CoV-2 RNA 複製の分子学的基礎を検討した。核酸をアポ複合体と比較して収容するために、nsp12 とその補因子である nsp7 と nsp8 は顕著な構造的再配置を行い、一方、nsp12 の高度に保存されたアミノ酸残基が、RNA の鋳型とプライマーを、入ってくる核酸に 1 列になって取り掛かれるように位置付ける。更に、レムデシビ

[2176] Gao, Y., et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science 2020; 368: 779-782. https://doi.org/10.1126/science.abb7498

[2177] Hillen, H. S., et al. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. Nature 2020; 584: 154-156. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2368-8

ルの 3 リン酸代謝産物が RdRp を阻止する（核酸鎖の終了を遅らせる delayed-chain-termination mechanism）機序を、構造的・動的解析に解析した[2178]。
［nsp7-nsp8 の 12 量体プライマーゼ複合体が、nsp12-nsp7-nsp8 ポリメラーゼ複合体へと転換するモデルは、コロナウイルスの転写・複製を理解するために重要である。］

★SARS-CoV-2 ゲノムは、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ・ホロ酵素（サブユニット ns7/ns8$_2$/nsp12）（RdRp）と付帯的な因子により複製され、転写されるが、これらの付帯的因子の 1 つが nsp13 ヘリカーゼである。RdRp ホロ酵素と nsp13 の両方がウイルスの複製には必須で、COVID-19 治療の標的となる。ロックフェラー大学では、RNA 鋳型産物と SARS-CoV-2 の RdRp ホロ酵素が、2 つの nsp13 ヘリカーゼと複合体となったクライオ電顕構造を明らかにした。各 nsp13 のニドウイルス目に特異的な N 末端ドメインが nsp8 の各コピーの N 末端の延長部と作用した。1 つの nsp13 は、また、nsp-12 の親指該当部と接触していた。この構造では、ヘリカーゼの核酸結合 ATPase ドメインを、複製して転写している RdRp ホロ酵素の直接前に置いており、nsp13 の機能を拘束するモデルである。また、ADP-Mg^{2+}が nsp12 N 末端ニドウイルス RdRp 関連ヌクレオチド転移酵素ドメインに結合し、新たな抗ウイルス治療法開発の新たなポケットを詳細に示していることを認めた[2179]。

★SARS-CoV-2 mRNA の転写は複製・転写複合体（RTC）によって促進される一連の反応を必要とする。中国の研究者は、SARS-CoV-2 RTC が cap 構造合成に向かって移動する際も構造図を示した。nsp7-nsp8$_2$-nsp12-nsp13$_2$-RNA 及び単一 RNA 結合タンパクである nsp9 から成る延長された RTC の原始的クライオ電顕構造を決定した。nsp9 は強固に nsp12（RdRp）NiRAN（nidovirus RdRp-associated nucleotidyltransferase）領域に結合し、nsp9 の N 末端が nsp12 NiRAN の触媒中央部へと挿入され、活性を阻害した。また、nsp12 NiRAN 領域はグアニル酸転移酵素活性を持っていて、cap の中心構造（GpppA）の生成を触媒した。テンプレート RNA の 5'伸長を支える nsp13 の方向性は顕著な立体配座の移行を示し、その ZBD のジンクフィンガー3 が対になったテンプレートとプライマーRNA の小さな溝に挿入された[2180]。
［mRNA 合成に向かう RTC の中間状態を示している。］

★mRNA のキャピングとプルーフリーディングは、SARS-CoV-2 複製と転写において必須

[2178] Wang, Q., et al. Structural basis for RNA replication by the SARS-CoV-2 polymerase. Cell 2020; 182: 417-428.e13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.034
[2179] Chen, J., et al. Structural basis for helicase-polymerase coupling in the SARS-CoV-2 replication-transcription complex. Cell 2020; 182; 1560-1573.E13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.033
[2180] Yan, L., et al. Cryo-EM structure of an extended SARS-CoV-2 replication and transcription complex reveals an intermediate state in cap synthesis. Cell 2021; 184: 184-193.E10. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.016

の役割を持つ。中国の研究者は、Cap (O)-RTC として同定された SARS-CoV-2 の複製－転写複合体（Replication-Transcription-Complex : RTC）のクライオ電顕構造を示し、それは nsp12 NiRAN，nsp9，N 末端エクソリボヌクレアーゼ（ExoN）と C 末端の N7 メチルトランスフェラーゼ（N7-MTase）を持つ両機能性 nsp14 から成る共転写性キャッピング複合体（Co-transcriptional Capping Complex : CCC）と、nsp14 の共因子としての nsp10 を結び付けていた。nsp9 と nsp12 NiRAN は nsp10/snp14 を用いて Cap (O)-RCT を創り、N7-CCC を形成して、前 RNA の 5'末端にある cap (O) (^{7Me}GapppA) を産生した。クライオ電顕で観察された Cap (0)-RCT の 2 量体型は、nsp14 ExoN が *in trans* に引き返すメカニズムにより、nsp12 と協調して RNA のプルーフリーディングを促進することを示唆していた [2181]。

［SARS-CoV-2 mRNA の共転写性修飾の理解のための構造的基礎を提供するだけでなく、SARS-CoV-2 においてどのように忠実な複製が維持されているかを明かにする。］

★SARS-CoV-2 RNA ゲノムは、ウイルスのタンパクの翻訳，エクソヌクレアーゼからの防御，宿主の免疫応答の逃避を促進する 5'-キャップを含んでいる。このキャップが、どのように SARS-CoV-2 において作られるかは完全には分かっていない。テキサス大学の研究者らは、ウイルスにコードされた非構造タンパク (nsps) を用いて SARS-CoV-2 の ^{7Me}GpppA$_{2'\text{-}o\text{-}Me}$-RNA キャップを再構築した。nsp12 のキナーゼ様 NiRAN ドメインが nsp9 のアミノ酸末端に RNA を運び、共有結合の RNA とタンパクの中間産物（RNAylation と呼ばれる過程）を形成していた。続いて、NiRAN ドメインが RNA を GDP に運び、GpppA-RNA の中核のキャップ構造を形成していた。nsp14 及び nsp16 メチルトランスフェラーゼは、その後メチル群を付加し、機能的キャップ構造を形成した。Nsp9 に結合する複製－転写複合体の構造解析では、キャップ反応を仲介する鍵となる相互作用が同定された。更に、リバース・ジェネティクス体系において、nsp9 の N 末端と NiRAN ドメインのキナーゼ様活性化部位の残基が、SARS-CoV-2 複製の成功に必要であることが分かった [2182]。

［SARS-CoV-2 が RNA をキャップする異例の機序を明らかにし、COVID-19 治療のための抗ウイルス剤の開発における新たな標的を顕在化させている。］

○北京の研究者は、nsp12 の酵素サブユニットと nsp7-nasp-8 補因子から成る SARS-CoV-2 ポリメラーゼの原子に近い解像度で構造解析を行った。この構造は、SARS-CoV のポリメラーゼと高度に類似していて、ウイルス RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの全ての部位（motifs）を保存しており、補因子による活性化機序を示唆していた。生化学的研究により、

[2181] L. Yan, L., et al. Coupling of N7-methyltransferase and 3'-5' exoribonuclease with SARS-CoV-2 polymerase reveals mechanisms for capping and proofreadings. Cell 2021; 184: 3474-3485.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.033

[2182] Park, G. J., et al. The mechanism of RNA capping by SARS-CoV-2. Nature 2022; Aug 9 (online). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05185-z

SARS-CoV と比較して、SARS-CoV-2 の中核となるポリメラーゼ複合体の活性と各サブユニットの熱安定性の低下を認めた [2183]。
［野生のコウモリより相対的に低い体温のヒトへの良好な順応を示している。］

★COVID-19 の起因ウイルスである SARS-CoV-2 ウイルスは、そのゲノムの複製と遺伝子の転写に RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）を用いる。米国の研究者は、RdRp の触媒サブユニットである nsp12 は、利用可能な RdRp 複合体のクライオ電顕構造において亜鉛中心となっている部位において、2 つの鉄・硫黄金属コファクターを結合していることを認めた。これらの金属結合部位は、複製と、ウイルスのヘリカーゼとの相互作用に必須だった。安定化した窒素酸化物である TEMPOL によるクラスターの酸化は、それらの分解を起こし、RpRd を阻害し、細胞培養系で SARS-CoV-2 の複製を阻止することが出来た [2184]。
［このような鉄・硫黄クラスターは、SARS-CoV-2 の RdRp のコファクターとして働き、COVID-19 の治療のための標的である。］

（２）Mタンパク
◎上海の研究者らは、COVID-19 ウイルスの複製・伝搬に必須のプロテアーゼである M 酵素の結晶構造を同定・解析し、M 酵素を標的とする薬剤スクリーニング・システムを開発した。これを用いて 10000 以上の既存薬、薬剤候補、薬学的活性物質等を M 酵素阻害剤として検査した。6 剤の候補が見つかり、特に脳血管攣縮抑制薬として臨床開発が行われたエブセレンが良好な効果を示した [2185]。

◎ドイツの研究者らは、SARS-Co-V-2 の M タンパクを α-ケトアミド阻害剤との結合体の形で構造解析した。この構造を基に、SARS-CoV-2 の M タンパクに対する最も期待できる阻害剤の候補物質を開発した。薬理動態解析によって、吸入投与が、肺の明らかな反応性と適性があることが解った [2186]。

[2183] Peng, Q., et al. Structural and biochemical characterization of nsp12-nsp7-nasp8 core polymerase complex from SARS-CoV-2. Cell Rep 2020; 31: 107774. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107774
[2184] Maio, N., et al. Fe-S cofactors in the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase are potential antiviral targets. Science 2021; 373: 236-241. https://doi.org/10.1126/science.abi5224
[2185] Jin, Z., et al. Structure of M pro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. Nature 2020; 582: 289-293. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y
[2186] Zhang, L., et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis design of improved α-ketoamide inhibitors. Science 2020; 368: 409-412. https://doi.org/10.1126/science.abb3405

◎中国の研究者らは、良好な阻害活性を持つ M タンパクを標的とする 2 つの候補物質（11a、11b）を開発した。M タンパクと 11a、11b の複合体の結晶構造では、11a と 11b のアルデヒド群が M タンパクの Cys145 と共有結合していた。両方とも in vivo では良好な薬剤動態を示し、11a は毒性も低かった [2187]。

○SARS-CoV-2 のメイン・プロテアーゼ 3CL M^{pro} は、ウイルスの複製を止める阻害薬の設計の薬剤標的として確立されている。既存の臨床薬の転用は、治療のより早期の途を提供する。米国の研究者は、室温の X 線結晶画像と *in vitro* での酵素動態を用いて幾つかの拮抗薬の結合モードと阻害特性を調べた。酵素の活性化部位の腔は高い順応性があり、アルデヒド・ロイペプチンや C 型肝炎の臨床的プロテアーゼ拮抗剤（テラプレビル，ナラプレビル，ボセプレビル）が、SARS-CoV-2 3CL M^{pro} に結合し、阻害することが可能だった。ナラプレビル，ボセプレビル，テラプレビルは低分子阻害剤であるが、一方、ロイペプチンの結合親和性は実質的により低かった。C 型肝炎の臨床薬の COVID-19 治療への転用は、追求すべき有用な方法かもしれない。酵素活性部位の腔の順応性は、特異的なプロテアーゼ阻害剤の設計を成功させるために考慮されるべきである [2188]。

◎シカゴ大学の研究者らは、風邪を起こすベータコロナウイルスである OC43 に対する 1,900 の臨床的に安全な薬剤のライブラリーをスクリーニングし、SARS-CoV-2 に対する最も高い効果を持つものを評価した。20 の薬剤が in vitro で両ウイルスの複製を有意に抑制した。これらの薬剤のうち 8 つは SARS-CoV-2 のメイン・プロテアーゼである 3CL Mpro を阻害し、その中でも経口で利用可能なチロジン・キナーゼ阻害剤であるマシチニブが最も強かった。X 線結晶学的解析と生化学的解析では、マシチニブは 3CLpro の競合的阻害剤だった。SARS-CoV-2 に感染したマウスを、その後マシチニブで治療すると、肺と鼻腔のウイルス力価が>200 倍減少し、肺の炎症も減少していた。マシチニブは、in vitro で、検査した全ての懸念される変異株（B.1.1.7，B.1.351，P.1）に効果があった [2189]。

○多くの M タンパク阻害剤は P1 の位置に γ-ラクタム・グルタミン化合物があるが、欧米の研究者は、P1 部位に疎水性部位のある幾つかの M タンパク阻害剤を発見したが、それにはカルパイン阻害剤Ⅱ とⅫが含まれ、それらは、ウイルスの侵入に重要な宿主のプロテアーゼであるヒト・カテプシン L を阻害する活性も発揮する。カルパイン阻害剤Ⅱ とⅫ及び GC-

---

[2187] Dai, W., et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. Science 2020; 368: 1331-1335. https://doi.org/10.1126/science.abb4489
[2188] Kneller, D. W., et al. Malleability of the SARS-CoV-2 3CL M^{pro} active-site cavity facilitates binding of clinical antivirals. Structure 2020; 28: 1313-1320.E3. https://doi.org/10.1016/j.str.2020.10.007
[2189] Drayman, N., et al. Masitinib is a broad coronavirus 3CL inhibitor that blocks replication of SARS-CoV-2. Science 2021; 373: 931-936. https://doi.org/10.1126/science.abg5827

376 の 3 つの類似物と複合体を形成した M タンパクの X 線結晶構造を明らかにした。カルパイン阻害剤Ⅱと M タンパクの構造は、S1 のポケットが疎水性のメチオニン側鎖を収容することを確認し、この部位に親水性の残基が必要であるという考えが疑問となった。興味深いのは、カルパイン阻害剤Ⅻの構造は予期しなかった逆の結合態勢をとっていた [2190]。

◎COVID-19 に対する医薬品の探索の中で、欧米の研究者は、ウイルスの複製に必須な SARS-CoV-2 のメイン・プロテアーゼ（M^{pro}）に対する 2 つの転用医薬品ライブラリーの高速度 X 結晶構造スクリーニングを行った。通常適用されている複雑性の低い分子の X 線断片スクリーニング研究とは異なり、今回のスクリーニングでは既に承認されている薬剤と臨床試験中の薬剤を検査した。3 次元のタンパクの構造から、M^{pro} に結合する 37 の化合物を同定した。続いて行われた細胞に基づくウイルス減少検査では、1 つのペプチド模倣物と 6 つの非ペプチド化合物に、非毒性濃度で抗ウイルス効果が認められた。SARS-CoV-2 に対する薬剤の開発に魅力的な 2 つのアロステリックな結合部位を同定した [2191]。

＜ニルマトレルビル＞

★★ファイザー社の研究者らは、SARS-CoV-2 の経口 M タンパク阻害剤である PF-0721332 を発見し、特徴を調べたところ、in vitro では汎ヒト・コロナウイルス抗ウイルス活性を示し、良好なオフ・ターゲット選択性と in vivo の安全性プロファイルだった。PF-0721332 はマウスに順応した SARS-CoV-2 のモデルで経口で活性を示し、健常人における第 1 相臨床試験で、in vitro の抗ウイルス細胞効果を超える経口での血漿濃度を達成した [2192]。

（3）その他

★SARS-CoVs の主要な感染性因子の 1 つは非構造タンパク 1（nonstructural protein 1：Nsp1）で、リボゾームに関連して宿主の遺伝子発現を抑制する。ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 の Nsp1 がリボゾームの 40S サブユニットに結合して、試験管内と細胞で mRNA の翻訳が封鎖されていることを示した。試験管内で再構成された Nsp1-40S と様々な自然の Nsp1-40S や Nsp1-80S 複合体のクライオ電顕を用いた構造解析では、Nsp1 の C 末端が mRNA の入口となるトンネルに結合して阻害することが明らかになった。このようにして、Nsp1 は効果的に RIG-I に依存的な内因性免疫応答（本来は感染排除を促進）を阻害してい

[2190] Sacco, M. D., et al. Structure and inhibition of the SARS-CoV-2 main prtotease reveals strategy for developing dual inhibitors against Mpro and cathepsin L. Sci Adv 2020; 6: eabe0751. https://doi.org/10.1126/sciadv.abe0751

[2191] Günther, S., et al. X-ray screening identifies active site and allosteric inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. Science 2021; 372: 642-646. https://doi.org/10.1126/science.abf7945

[2192] Owen, D. R., et al. An oral SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. Science 2021; 374: 1586-1593. https://doi.org/10.1126/science.abl4784

る[2193]。

◎SARS-CoV-2 の非構造タンパク 1（Nsp1）は、ウイルスではなく、細胞におけるタンパク合成を抑制するが、その機序は分かっていない。エール大学の研究者は、SARS-CoV-2 の全ウイルス・タンパクの中で、Nsp1 がヒト肺由来の細胞で宿主の生存可能性に最も大きな影響を持つことを示した。mRNA シークエンス・データの差異発現解析では、Nsp1 は細胞の転写産物を広範に変えていることが分かった。Nsp1-40S リボゾーム複合体のクライオ電顕構造解析では、Nsp1 は 40S の mRNA の入り口チャネルに栓をすることによって翻訳を阻害していた。また、Nsp1，40S，及びクリケット麻痺ウイルスの内因性リボゾーム侵入部位（IRES）RNA によって形成された 48S 開始前複合体の構造を決定したが、それは mRNA 3'領域の不正確な位置により機能しなかった[2194]。

★カリフォルニア工科大学を中心とした研究者は、SARS-CoV-2 のタンパクとヒト RNA の間の相互作用を包括的に解明した。NSP16 は U1 及び U2 スプライシング RNAs の mRNA 認識領域に結合し、SARS-CoV-2 感染時には全体の mRNA スプライシングを抑制するように働いている。NSP1 はリボゾームの mRNA 進入チャネルにある mRNA の 18S リボゾーム RNA に結合し、感染時に mRNA 翻訳の全体の抑制を起こす。NSP8 と NSP9 はシグナル認識粒子の 7SL RNA に結合し、感染時に細胞膜へのタンパク輸送を妨げる。これらの必須の細胞機能の混乱により、ウイルス感染へのインターフェロン応答が抑制される[2195]。
［宿主の防御を抑制するために必須の細胞過程を阻害するために SARS-CoV-2 が用いている複数の多方向の機序が明らかになった。］

★SARS-CoV-2 は、他のコロナウイルと同様に、膜で覆われた複製細胞小器官（replication organelle：OR）を作り、RNA 複製を可能とする。この SARS-CoV-2 RO は、薄い膜の接続部によって細胞質の小胞体（ER）に繋がれた二重膜小胞（double membrane vesicles：DMVs）から構成されるが、関与するウイルス・タンパクや宿主因子は分かっていない。イタリアとブラジルの研究者は、SARS-CoV-2 RO を生成する非構造タンパク（NSPs）を同定した。NSP3 と NSP4 は DMVs を生成するが、NSP6 は、オリゴマー化と両親媒性の螺旋を通じて、ER 膜をジッパーで開閉し、接続部を確立していた。NSP6△SGF 変異株は、SARS-CoV-2 の α，β，γ，η，ι，λ 変異株に独立して起こっているが、高い ER-ジッパ

[2193] Thomas, M., et al. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. Science 2020; 369: 1249-1255. https://doi.org/10.1126/science.abc8665
[2194] Yuan, S., et al. Nonstructural protein 1 of SARS-CoV-2 is a potent pathogenicity factor redirecting host protein synthesis machinery toward viral RNA. Mol Cell 2020; 80: 1055-1066.E6. https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.10.034
[2195] Banerjee, A. K., et al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. Cell 2020; 183: 1325-1339.E21. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.004

一活性を持つ機能獲得変異株としての態様を示した。NSP6 の 3 つの主な役割を同定した。脂質を流す RO-ER 接続部のフィルターとして働くが、ER の管腔タンパクが DMVs にアクセスするのを制限すること、DMV の集積の位置を決めて体系化すること、脂質滴（LDs）の繋がった DFCP1-Rab18 複合体を通じた LDs との接触を仲介すること、だった。NSP6 は、このように、DMV 集積の組織者として活動し、LD 由来の脂質でそれらを改造するために選択的な通り道を提供できる。重要なことは、適切に作成された NSP6 接続部と LDs の両方が SARS-CoV-2 複製に必要なことである [2196]。
［SARS-CoV-2 と他のコロナウイルスの NSP6 の生物学的活性を明らかにし、広い抗ウイルス薬の探索を促進する可能性がある。］

★イスラエルと米国の研究者は、一揃いのリボゾーム・プロファイリング技術を用いて、SARS-CoV-2 のコード領域の高解像度マップを作製し、正規のウイルスの ORFs の発現の正確な定量と 23 の機能が明らかにされていないウイルス ORFs の同定を行った。これらの ORFs には、調整性の役割を有すると考えられる上流 ORF（uORF），N 末端を切り縮みられた産物となっている既存の ORF 内に在る幾つかの構造内の内因性 ORF，新しいペプチドを作っている内因性の構造外 ORFs などであった。また、ウイルス mRNA は、宿主 mRNA ほどには効率的に翻訳されていなかった。むしろ、高レベルのウイルス転写産物のために、ウイルスの翻訳は、宿主の翻訳より優勢だった [2197]。

◎コロナウイルスの 3'-5'エクソリボヌクレアーゼ（ExoN）は非構造タンパク（nsp）10-nsp14 複合体に存在するが、RNA 合成の校正（proofreading）によって複製の忠実性を促進し、ウイルスのライフサイクルに必須である。ExoN は、また、新生する RNA に取り込まれる核酸アナログ阻害剤を認識して削除し、核酸アナログに基づく抗ウイルス薬の効果を損なう。米国の研究者は、野生型と変異 SARS-CoV-2 の nsp10-nsp14 の 3'末端不適合のある RNA 基質との複合体のクライオ電顕構造を、2.5Å～3.9Åの解像度で解析した。構造解析により、ExoN の基質特異性の分子学的決定因子が明らかになり、コロナウイルスの RNA 合成の間の不適合是正の分子学的メカニズムへの洞察を示した [2198]。
［改善した抗コロナウイルス治療の合理的設計の指針を与える。］

○欧米の研究者は、ウイルスとヒトのタンパクータンパク間の相互作用とウイルス・タンパクの局在の解析を SARS-CoV-2，SARS-CoV-1，MERS-CoV を比較して行った。後続的な

[2196] Ricciardi, S. et al. The role in the biogenesis of the SARS-CoV-2 replication organelle. Nature 2022; 606: 761-768. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04835-6
[2197] Finkel, Y., et al. The coding capacity of SARS-CoV-2. Nature 2021; 589: 125-130. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2739-1
[2198] Liu, C., et al. Structural basis of mismatch recognition by a SARS-CoV-2 proofreading enzyme. Science 2021; 373: 1142-1146. https://doi.org/10.1126/science.abi9310

機能的遺伝子スクリーニングでは、コロナウイルスの増殖に機能的に影響する宿主因子が同定され、その中には SARS-CoV-1 と SARS-CoV-2 の Orf9b の両方と相互作用するミトコンドリアのシャペロン・タンパクである Tomo70 があり、その相互作用をクライオ電顕で構造的な特徴を調べた [2199]。
［遺伝学的に検証された宿主因子を COVID-19 患者の遺伝子データと医療費請求記録とを組み合わせることで、更なる分子学的・臨床的研究に役立つ重要な分子的機序と薬剤治療の可能性が見出される。］

○SARS-CoV-2 が、より病原性の強い相対型である SARS-CoV と異なっているのは、*ORF3b* 遺伝子にある未成熟停止コドンの存在である。日本，ドイツ，イギリスの研究者は、SARS-CoV-2 の ORF3b がインターフェロンに拮抗することができ、SARS-CoV におけるよりも、より有効に Ⅰ 型インターフェロンの誘導を抑制できることを示した。系統発生学的分析と機能検査から、コウモリやセンザンコウからの SARS-CoV-2 関連ウイルスも、強い抗インターフェロン活性を持つ短い *ORF3b* 遺伝子産物をコードしていることが分かった。更に、約 17,000 の SARS-CoV-2 シークエンスから、より長い *ORF3b* リーディング・フレームが再構成されている自然変異型が同定された。この変異型は重症の 2 人の患者から分離され、ORF3b のインターフェロン誘導抑制効果が増強されていた [2200]。

○ノース・ウェスタン大学では、ウイルス・タンパクの翻訳を促進し、宿主の免疫による検出を避けるために Cap-0 ウイルス mRNA をメチル化する SARS-CoV-2 nsp16-nsp10 2'-*O*-メチルトランスフェラーゼ複合体の X 線結晶構造解析を行った。nsp16-nsp10 ヘテロ 2 量体が、メチル基ドナーである S-アデノシルメチオニン（SAM），反応産物である S-アデノシルホモシステイン（SAH）または SAH の類似物であるシネフンギン（SFG）と結合する構造を決定した。また、nsp16-nsp10 と、メチル化 Cap-0 類似物である m^7GpppA と SAM か SAH の何れかとの複合体の構造を解明した。これらの構造と、他のコロナウイルスにおける nsp16 の既報の構造との比較検討で、m^7GpppA の結合ポケットに開放及び閉鎖の立体配座における柔軟な輪を明らかにした。これらの構造の幾つかにおいて結合している硫酸塩は、リボ核酸結合溝におけるリボ核酸の背骨であるリン酸の部位を示唆した。付加的な核酸結合部位は活動部位の対側のタンパク面に認められた [2201]。

[2199] Gordon, D. E., et al. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. Science 2020; 370: eabe9403. https://doi.org/10.1126/science.abe9403
[2200] Konno, Y., et al. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant. Cell Rep 2020; 32: 108185. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108185
[2201] Rosas-Lemus, M., et al. High-resolution structures of the SARS-CoV-2 2-O-methyltransferase reveal strategies for structure-based inhibitor design. Sci Signal 2020; 13: eabe1202. https://doi.org/10.1126/scisignal.abe1202

Ⅳ．医薬品開発

（１）抗体医薬

★MERS-CoV の Spike タンパクと SARS-CoV-1 の Spike タンパクをリャマに接種して、それぞれに対する高い結合性を持つ単一ドメインの抗体（VHHs）を分離すると（交差中和活性は認められず）、これらの抗体は、それぞれ、MERS-CoV と SARS-CoV-1 の擬似ウイルスを中和した。VHHs の標的抗原部位を調べるため、S1，受容体結合ドメイン（RBD），N 末端ドメイン（NTD）への結合性を調べると、両ウイルスの S タンパクに特異的な VHHs は、RBD を認識していた。両ウイルスの VHH と RBD の結合の結晶構造をそれぞれ解析したところ、相補性決定領域（CDR）の多くの接触の中で、CDR2 と CDR3 が大部分で、SARS-CoV-1 に対する VHH は ACE2 との結合部を阻害していた。また、VHHs は、水溶性の組み換え DPP4 及び ACE2 を含む実験系で、それぞれ、DPP4 及び ACE２の阻害作用を示した。SARS-CoV-１の VHH は、SARS-CoV-2 に対しても交差活性を示し、２つの VHH を融合させヒト IgG の Fc 領域を導入した化合物は、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを中和した [2202]。

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

◎中国の研究者は、回復期の患者から、SARS-CoV-2 に対する４つのヒト由来モノクローナル抗体を分離した。全てウイルス中和活性を持っている。B38 と H4 は、ウイルスの S タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）と受容体である ACE2 の間の結合を阻害する。競合試験では、両者の抗原決定基は、RBD の異なる部位にあり、将来の臨床応用において免疫回避を防ぐため、ウイルスを標的とした抗体のペアとなり得ると考えられた。マウスのモデルにおいて、これらの抗体は、感染した肺におけるウイルスの力価を減少させた。RBD-B38 複合体の構造解析では、抗原決定基の大部分のアミノ酸残基は、RBD-ACE２の結合部位（interface）と重なっており、阻害効果と中和能の根拠が示された [2203]。

[2202] Wrapp, D., et al. Structural basis for potent neutralization of betacoronaviruses by single-domain camelid antoibodies. Cell 2020; 181: 1004-1015.e15.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.031

[2203] Wu, Y., et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. Science 2020; 368: 1274-1278.

◎スイスと米国の研究者は 2003 年に SARS-CoV に感染した患者の B 細胞から SARS-CoV-2 を認識する複数のモノクローナル抗体を同定した。そのうちの 1 つの S309 は、Spike の受容体結合ドメインに働くことによって、SARS-CoV-2 と SARS-CoV の擬似ウイルス及び正規の SARS-CoV-2 ウイルスを中和することが出来た。クライオ電顕と結合検査を用い、S309 は、sarbecovirus 亜属（ベータコロナウイルスの亜属）で保存されているグリカン含有抗原決定基を認識しており、受容体結合とは競合しないことが分かった。S309 と他の抗体を混ぜることにより、中和活性の促進が認められており、ウイルス変異によって中和作用が回避する現象を抑制できると考えられた [2204]。

◎中国では、COVID-19 の 60 人の回復者血清から、抗原の豊富な B 細胞の高処理単一細胞 RNA と VDJ 遺伝子のシークエンスを行うことにより、SARS-CoV-2 の中和抗体を同定した。8,558 の抗原結合 IgG1+クローンタイプから、14 の中和抗体を同定し、そのうちで最も効果があった BD-368-2 は、SARS-CoV-2 の擬似ウイルスと正規のウイルスに対して、それぞれ、IC_{50} が 1.2 ng/mL, 15 ng/mL だった。BD-368-2 は、SARS-CoV-2 に感染した hACE2-トランスジェニック・マウスにおいて、強い治療と予防の効果を発揮した。中和抗体と Spike のエクト・ドメインの 3 量体の複合体のクライオ電顕構造では、抗体の抗原決定基は ACE2 の結合部と重なっていた。また、SARS-CoV-2 に対する中和抗体は、構造解析から予測された相補性決定領域 3_H（$CDR3_H$）の構造と、中和抗体の $CDR3_H$ の類似性に基づいて選択することが出来た [2205]。

★BD-368-2 と Spike タンパク 3 量体の複合体の 3.5Å クライオ電顕構造から、BD-368-2 が 3 つの受容体結合ドメイン（RBD）の全てを同時に占拠することで、立体配座が上向きか下向きかにかかわらず、ACE2 の認識を完全に阻害することが分かった。また、BD-368-2 は、感染した成熟ハムスターを、様々な投与方法において小用量で治療し、一方、偽薬を投与したハムスターでは重症間質性肺炎が認められた。さらに、BD-368-2 の抗原決定基は、VH3-53/VH3-66 再発性中和抗体の共通の結合部位を完全に回避していることが、3 者が加わった RBD との共通の結晶構造の解析により明らかになった。BD-368-2 と再発性中和抗体のペアは、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを pM のレベルで中和し、変異誘導性の中和逃避を救済した [2206]。

---

https://doi.org/10.1126/science.abc2241

[2204] Pinto, D., et al. Cros-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature 2020; 583: 290-295. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2349-y

[2205] Cao, Y., et al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. Cell 2020; 182: 73-84.e16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.025

[2206] Du, S., et al. Structurally resolved SARS-CoV-2 antibody shows high efficacy in severe infected hamsters and provides a potent cocktail pairing strategy. Cell 2020; 183: 1013-1023.E13.

◎中国の研究者は、8 人の SARS-CoV-2 感染患者に由来する B 細胞から 206 の SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に特異的なモノクローナル抗体を同定した。抗 SARS-CoV-2 中和活性は、RBD 結合における ACE2 との競合力と相関していた。抗 SARS-CoV-2 抗体も感染者の血漿も SARS-CoV や MERS-CoV とは反応しなかったが、それらの Spike タンパク 3 量体との血漿の実質的な交差反応性は認められた。RBD と抗体との結晶構造の解析から、ウイルスが ACE2 に作用するのを妨げ、ウイルス侵入を防ぐ立体的障害が認められた [2207]。
［抗 RBD 抗体は、ウイルスの種に特異的な阻害を起こす。］

◎中国の研究者は、COVID-19 回復期患者から 2 つの特異的モノクローナル抗体を同定した。CA1 と CB6 は、in vitor において SARS-CoV-2 に特異的な中和活性を示した。CB6 は、アカゲ猿において、予防・治療の両面で SARS-CoV-2 の感染を防いだ。構造解析では、CB6 は、SARS-CoV-2 受容体結合ドメインの ACE2 結合部位（biding site）と重なった抗原決定基を認識しており、立体的障害と直接的な結合面とアミノ酸残基の競合（interface-residue competition）の両方によってウイルスと受容体の相互作用を妨げていることが示された [2208]。

◎アムステルダム大学の研究者は、SARS-CoV-2 の滅菌された 3 人の COVID-19 の回復者から Spike タンパクの安定灌流法を用いて、モノクローナル抗体を分離した。これらのモノクローナル抗体の体性の過剰変異のレベルは低く、VH1-69, VH3-33-3, VH1-24 遺伝子の使用がとても多かった。抗体のサブセットは、正規の SARS-CoV-2 の感染を 0.007μg/ml の濃度で阻止することが出来た。競合と電顕での研究から、SARS-CoV-2 の S タンパクには、数個の受容体結合ドメイン（RBD）の抗原決定基と、非 RBD 抗原決定基を含む、異なる多数の抗原性部位があることが明らかになった [2209]。
［これらの抗体は、ワクチンの設計のガイドとなるだけでなく、COVID-19 の治療法と予防法の候補として期待される。］

◎カリフォルニアの研究者は、SARS-CoV-2 の回復者を集め、抗体応答を調べる中和検査を開発し、高速抗体生成パイプラインを 1800 の抗体を迅速に審査するよう適応させ、防御を

---

https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.035

[2207] Ju, B., et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Nature 2020; 584: 115-119. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2380-z

[2208] Shi, R., et al. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. Nature 2020; 584: 120-124. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2381-y

[2209] Brouwer, P. J. M., et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. Science 2020; 369: 643-650. https://doi.org/10.1126/science.abc5902

試験するための動物モデルを確立した。そして、Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）上と、異なる非 RBD の抗原決定基に対する 2 つの中和モノクローナル抗体を分離した。これらのモノクローナル抗体の投与により、シリアン・ハムスターへの高用量の SARS-CoV-2 の暴露において、治療群における体重の維持と肺の低いウイルス力価で示される疾病防御が認められた [2210]。
［これらのモノクローナル抗体は、COVID-19 の予防・治療に用いることができ、ワクチン設計において防御効果をもたらす抗原決定基を示している。］

○アディマブ社は、コロナウイルス（HCoVs）の交差中和抗体応答を調べるため、SARS の回復者の記憶 B 細胞のレパートリーを掘り起こし、Spike（S）タンパクの多くの保存された部位を標的とする 200 の SARS-CoV-2 に結合する抗体を同定した。多くの非中和抗体が体性の高レベルの過剰変異を示して循環している HCoVs に交差反応し、以前の HCoV 感染によって引き出された既存の記憶 B 細胞の再認識が示唆された。幾つかの抗体は、SARS-CoV，SARS-CoV-2，コウモリの SARS 様ウイルスである W1V1 を受容体に結合し、S1 排出を誘導することによって交差中和することが出来た [2211]。
［これらの抗体は、治療法の候補であり、汎サルベコウイルス・ワクチンの合理的設計の標的となる。］

★リジェネロン社は、SARS-CoV-2 を中和可能な Spike タンパクに対する 4 つの抗体に対する耐性の発生を、各抗体単独で、また、混合物として検討した。これらの抗体は、ヒトから発生している Spike の変異に対しても効果を持っていた。しかし、各抗体の存在の下での in vitro での継大では、新たな Spike の変異が急速に出現し、中和活性が無くなった。このような免疫逃避は、spike タンパクの広いが重複する領域に結合する抗体の組み合わせでは、発生した。しかし、競合しない抗体の混合物による治療では免疫逃避は起こらなかった [2212]。
［完全な競合の起こる抗体の組み合わせでは、1 つのアミノ酸の置換によってでも中和能は阻害されたが、Spike タンパク受容体結合ドメインの異なる非競合部位に対する抗体の混合物では、免疫逃避変異の出現は認められなかった。2 つの異なる部位の変異が同時に発生することはほとんど無いからと考えられる。たとえ 2 つの抗体の組み合わせのどちらか一方に免疫逃避変異が生じていても、混合物の中和能は維持された。］

[2210] Rogers, T. F., et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. Science 2020; 369: 956-963. https://doi.org/10.1126/science.abc7520
[2211] Wee, A. Z., et al. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. Science 2020; 369: 731-736. https://doi.org/10.1126/science.abc7424
[2212] Baum, A., et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. Science 2020; 369: 1014-1018. https://doi.org/10.1126/science.abd0831

★リジェネロン社の開発する REG-COV2 は、SARS-CoV-2 spike タンパクの重複しない抗原決定基を標的とする 2 つの強い中和抗体（REG10987+REG10933）の混合物である。同社では、軽症疾患のモデルであるマカク猿と重症疾患のモデルであるゴールデン・ハムスターを用いて、この抗体混合物の生体内（in vivo）の効果を評価した。マカク猿における予防的・治療的投与は、上気道・下気道におけるウイルス量を大きく低下させ、ウイルスによる病理学的結果を減少させた。同様に、ハムスターでの投与では、体重減少を制限し、肺のウイルス量と肺炎所見を減少させた [2213]。

★★モノクローナル抗体は、臨床的に検証された COVID-19 に対する治療法の 1 つであるが、急に現れた変異株が世界的パンデミックに対する闘いにおいて次の主要な懸念となっていおり、これらの治療法が循環している変異株をカバーし、治療誘発性に出現する抵抗性を起こさないことが極めて重要である。このため、リジェネロン社では、2 つの抗体の組み合わせである REGEN-COV で治療した COVID-19 患者，単一，2 つ，または 3 つの抗体の組み合わせを用いた前臨床の in vitro での研究，及び REGEN-COV または単一モノクローナル抗体で治療したハムスターの in vivo 研究において、spike タンパクの多様性をシークエンスし、分離された SARS-CoV-2 におけるウイルス変異の出現をモニターした。REGEN-COV における競合しない抗体の組み合わせは、現在の懸念されている／関心のある SARS-CoV-2 変異株の全て（B.1.1.7［英国］，B.147/B.149［カリフォルニア］，B.1.351［南アフリカ］，P.1/P.2［ブラジル］，B.1.525/B.1.526［ニューヨーク］，B.1.617.1/B.1.617.2/B.1.617．3［インド］）に対して防御を与え、新たな変異株の出現に対しても防御していた。in vitro での逃避研究は、動物やヒトにおける変異株の出現を予測することが出来た。3 つの競合しないモノクローナル抗体の組み合わせは、2 つの組み合わせと比較して、変異リスクを減少した [2214]。

◎リジェネロン社は、ヒト化マウスを用いる方法と、回復者から得る方法の両方で、SARS-CoV-2 Spike タンパクに対する抗体を進め、結合と中和と三次元構造の特徴を持つ多くの完全ヒト抗体を作製した。これらの基準により、S タンパクの受容体結合ドメインに同時に結合する高い効果を持つ個別抗体のペアを選択し、1 つの抗体治療では選択圧力への応答として生じ得る、ウイルスの免疫逃避変異の可能性を減少させた [2215]。

[2213] Baum, A., et al. REG-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. Science 2020; 370: 1110-1115. https://doi.org/10.1126/science.abe2402
[2214] Copin, R., et al. The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. Cell 2021; 184: 3949-3961.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.002
[2215] Hanse, J., et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. Science 2020; 369: 1010-1014. https://doi.org/10.1126/science.abd0827

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインの全ての変異が REGN-CoV-2 カクテルと LY-CoV016 における抗体による結合に影響するかをマッピングした。これらの完全なマップは、異なる構造的抗原決定基を標的とする 2 つの抗体から成る REGN-COV02 カクテルから完全に逃避する単一アミノ酸変異を明らかにした。また、このマップは、REGN-02 で治療された時速的に感染した患者において選択された、また in vitro における逃避選択の期間に生じたウイルス変異を同定した。最後に、このマップは個々の抗体から逃避する変異は既に市中循環している SARS-CoV-2 種に存在していることが明かになった [2216]。
［これらの完全な逃避マップは、ウイルスの監視の間に観察される変異の結果の解釈を可能とする。］

◎中和抗体は広げられているワクチン接種に橋渡しをするカギとなる種類の治療であり、ワクチンに応答しにくい人における治療法となる。米国の研究者は、抗原特異的 B 細胞の高速度微小流体スクリーニングによって、COVID-19 の回復入院患者からの強い抗 spike 中和抗体である LY-CoV555（バムラニビマブ）が同定されたことを報告した。LY-CoV555 の生化学的，構造的，機能的な研究により、受容体結合ドメインへの高い親和性による結合，ACE2 結合阻害，強い中和活性を明らかにした。カニクイザルにおける LY-CoV555 の薬理動態研究では、半減期は 13 日で、0.22 ml/hr/kg のクリアランスで、典型的なヒト治療抗体に一致していた。マカク猿の暴露モデルでは、2.5 mg/kg の低さの予防投与は、ウイルスの接種後 6 日目にかけて採取した検体で上下気道のウイルスの複製を減少させた [2217]。
［LY-CoV555 は臨床試験が行われており、予防と治療を含む COVID-19 の適用のスペクトラム横断的に評価されている。］

◎モノクローナル抗体と抗体カクテルは COVID-19 の治療・予防として期待されるが SARS-CoV-2 の現下の進化はモノクローナル抗体の効果を失わせる。シアトルの研究者は、先行しているモノクローナル抗体である LY-CoV555 と、その LY-CoV016 との組み合わせカクテルによる結合から逃避する、SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）への全ての変異を完全に調べた。各抗体による結合を逃避する個々の変異は流行している B.1.351, P.1 SARS-CoV-2 系統で組み合わさっていた（E484K は LY-CoV555 を、K417N/T は LY-CoV016 を逃避した）。更に、B.1.429 系統の L452R 変異は LY-CoV555 を逃避した。更に、Ly-CoV555 と LY-CoV016 の組み合わせのカクテルを逃避する単一アミノ酸置換を同定し

[2216] Starr, T. N., et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. Science 2021; 371: 850-854. https://doi.org/10.1126/science.abf9302
[2217] Jones, B. E., et al. The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. Sci Transl Med 2021; 13: eabf1906. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf1906

た[2218]。
［将来の努力が抗体と抗体カクテルによって標的とされる抗原決定基を多様化し、それらを SARS-CoV-2 の抗原の進化に対してより可塑性を持たせるべきである。］

◎中国の研究者は、10 人の回復期の COVID-19 患者からモノクローナル抗体を分離し、そのうち 3 つに正規の SARS-CoV-2 に対する中和能を認めた。中でも、4A8 というモノクローナル抗体は、正規の SARS-CoV-2 と擬似ウイルスに対して高い中和能を発揮したが、SARS-CoV-2 Spike（S）タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に結合するものではなかった。クライオ電顕による 4A8 と S タンパクの複合体の構造解析により、4A8 の抗原決定基が S タンパクの N 末端ドメイン（NTD）にあることを、4A8-NTD 結合部位局所については 3.3Å，全体については 3.1Å の解像度で解明した[2219]。

◎カリフォルニア工科大学の研究者は 10 人の COVID-19 の回復期の患者からのポリクローナルな IgG と Fab を精製し、コロナウイルスの Spike タンパクへの結合能と SARS-CoV-2 擬似ウイルスへの中和能を解析した。血清 IgG は、受容体結合ドメイン（RBD）の抗原決定基，α と β コロナウイルスの認識，IgG の親和性が Fab に比較して結合能/中和能増強に果たす役割で様々だった。ポリクローナルな血清 Fab の特異性に関する電顕を用いた検討では、SARS-CoV-2 Spike の S1A と RBD の抗原決定基を認識している抗体があることが判明した。更に、中和活性を持つモノクローナルな Fab と Spike 複合体の 3.4Å のクライオ電顕による構造解析で、抗体が上向きの（”up”）の状態にある RBD の抗原決定基を標的としており、ACE2 受容体との結合を立体的に阻害することが明らかになった。これらの構造を基にモデル化を行ったところ、ウイルスに対して Spike の間に交差結合し（隣接する Spike の同じ抗原決定基に結合する）、既知の SARS-CoV-2 の変異の影響を受けない IgG の特性が示唆された。これら抗体は、特定の VH 遺伝子領域（VH3-53/VH-3-66）に由来するクラスにあり、これらの再発性の抗体クラスが抗 SARS-CoV-2 中和抗体に多く認められ、SARS-CoV VJ3-30 抗体に類似しており、ワクチンや感染によって引き出される抗体の評価のための基準になると考えられた[2220]。

○米国の研究者は、SARS-CoV-2 の Spike（S）タンパクに対する非常に多くのモノクローナル抗体（mAbs）を同定する迅速抗体発見プラットフォームを作製した。これらの mAbs

---

[2218] Starr, T. N., et al. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. Cell Rep Med 2021; 2: 100255. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100255
[2219] Chi, X., et al. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2. Science 2020; 369: 650-655. https://doi.org/10.1126/science.abc6952
[2220] Barnes, C. O., et al. Structures of human antibodies bound to SARS-CoV-2 spike reveal common epitopes and recurrent features of antibodies. Cell 2020; 182: 828-842.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.025

をSタンパクのサブドメインへの反応性とSARS-CoVへの交差反応性に基づいて5つの主要なクラスへ階層化した。これらのmAbsの多くが正規のSARS-CoV-2の感染を阻止し、ほとんどの中和抗体はSタンパクの受容体結合ドメインを認識していた[2221]。

○カリフォルニアの研究では、SARS-CoV-2に対する294の抗体が解析され、IGHV3-53がSpikeタンパクの受容体結合体領域（RBD）を標的とする最も頻繁に用いられているIGHV遺伝子だった。2.33～3.20Åの解像度でのFab CR3022の有無による2つのIGHV3-53中和抗体とRBDの共結晶構造解析により、ACE2結合部の認識では生殖細胞系列にコードされた残基が優位であることが明らかになった。この結合モデルはIGHV3-53抗体を短いCDR H3ループに限定したが、軽鎖の多様性に適応していた。IGHV3-53抗体は親和性の飽和が僅かで、高い有効性を示し、ワクチンの設計において有望である[2222]。

★米国の研究者は、Spike（S）糖タンパクを標的とするモノクローナル抗体の大規模なパネルから、中和活性を持ち、ヒトACE2と相互作用するSタンパクの受容体結合ドメイン（S_{RBD}）を完全に阻害する幾つかのモノクローナル抗体（mABs）を同定した。結合競合，構造，機能の研究で、S_{RBD}の異なる抗原決定基の認識と異なるS三量体の立体配座により分類することが出来た。重ならない部位を認識する中和活性を持つ抗体であるCOV2-2196とCOV2-2130は、同時にSタンパクに結合し、正規のSARS-CoV-2ウイルスを相乗的に中和した。SARS-CoV-2感染の2つのマウスのモデルで、COV2-2196とCOV2-2130のどちらか一方、または両mABsの組み合わせの受動的投与は、マウスを体重減少から防御し、ウイルス量と肺の炎症を減少させた。更に、最も有効にACE2を阻害する2つのmABs（COV2-2196及びCOV2-2381）の単独での受動的投与は、マカク猿をSARS-CoV-2感染から防御した[2223]。

★コロンビア大学では、5人の重症SARS-CoV-2感染入院患者からの61のSARS-CoV-2中和モノクローナル抗体を分離したが、それらのうち19の抗体がin vitroで正規のSARS-CoV-2を中和することができ、そのうち9つは、50%ウイルス阻止濃度0.7-9 ng/mlという良好な効果を発揮した。抗原決定基のマッピングでは、これら19の抗体は、受容体結合ドメイン（RBD）に向かうものと、N末端ドメイン（NTD）に向かうものと、ほぼ半分半分に分けられ、これらウイルスSpikeタンパクの頂上にあるこれらの部位の両方が免疫原性

[2221] Zost, S. J., et al. Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. Nat Med 2020; 26: 1422-1427. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0998-x

[2222] Yuan, M., et al. Structural basis of a shared antibody response to SARS-CoV-2. Science 2020; 369: 1119-1123. https://doi.org/10.1126/science.abd2321

[2223] Zost, S. J., et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. Nature 2020; 584: 443-449. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2548-6

を持つことが分かった。さらに、他の 2 つの強い中和抗体は、Spike タンパクの頂上の領域と重なる 4 基から成る抗原決定基を認識していた。RBD を標的とする 1 つの抗体と NTD を標的とする 2 番目の抗体と 3 番目の 2 つの分かれた RBDs を橋渡しする抗体のクライオ電顕での再構築は、Spike タンパクの“全て下向きの RBD”の閉鎖した立体配座を認識していることが明らかになった [2224]。

★北京の研究者（及びシノ・バイオロジカル社）の開発したヒト化モノクローナル抗体 HO14 は、Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に作用することで、nM レベルで SARS-CoV-2 と SARS-CoV の擬似ウイルス及び正規の SARS-CoV-2 を中和する効果を持つ。更に、HO14 は、hACE2 マウスモデルで、肺感染における SARS-CoV-2 のウイルス力価を減少させ、肺の病理を防いだ。SARS-CoV-2 の Spike タンパク 3 量体と HO14Fab の複合体のクライオ電顕解析で、RBD が開放した立体配座をとる場合にのみアクセス可能な、新しい立体配座の抗原決定基が明らかになった。生化学的・細胞学的・ウイルス学的・構造的研究により、HO14 は、SARS-CoV-2 が宿主受容体に結合するのを阻止することが分かった。SARS-CoV と SARS-CoV-2 に対する入手可能な中和抗体の抗原決定基の解析で、広範な交差防御的抗原決定基が認められた [2225]。

★米国とカナダの研究者は、ファージにより提示される人ヒト抗体 V_H のライブラリーを作製し、その中から高親和性 V_H 結合を持つ ab8 を見出した。2 価の V_H である V_H-Fc ab8 は強い膜関連 S タンパクと患者における変異に強く結合した。また、野生型マウスに順応した SARS-CoV-2 を 2 mg/kg で中和することができ、SARS-CoV-2 感染のハムスター・モデルで、高い予防的・治療的効果を示したが、その比較的小さなサイズによって増強された可能性がある。変異源性の検査を伴う電顕解析では、ab8 と 3 つの S の単量体の全ての相互作用を認め、ab8 が ACE2 結合に直接阻害してウイルスを中和することが分かった。V_H-Fc ab8 は凝集せず、5300 のヒト膜関連タンパクには結合しなかった [2226]。

★ドイツの研究者は、10 人の COVID-19 患者からの 598 のモノクローナル抗体（mAbs）の中から、40 の強い中和活性を持つ mAbs を同定した。最も効果の高い mAb である CV07-209 は、正規の SARS-CoV-2 を 3.1 ng/ml の IC_{50} で中和した。2 つの中和抗体と SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインとの複合体の 2.55 及び 2.70 Å での結晶構造解析により、ACE2 の結合を直接阻害することが分かった。興味深いことに、幾つかの生殖細胞系列に近い

[2224] Liu, L., et al. Potent neutralizing antibodies directed to multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. Nature 2020; 584: 450-456. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2571-7
[2225] Lv, Z., et al. Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody. Science 2020; 369: 1505-1509. https://doi.org/10.1126/science.abc5881
[2226] Li, W., et al. High potency of a bivalent human VH domain in SARS-CoV-2 animal model. Cell 2020; 183: 429-441.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.007

SARS-CoV-2 の中和活性を持つ mAbs は、哺乳類の様々な臓器の自己抗原と反応した。CV07-209 の予防的な、また、治療的な投与は、ハムスターを SARS-CoV-2 感染，体重減少，肺の病理から防御した [2227]。

◎欧米の研究者は、ハムスターを SARS-CoV-2 の暴露から防御する非常に強い SARS-CoV-2 ヒト中和抗体（S2E12 と S2M11）を分離し、特徴を検討した。クライオ電顕での構造解析により、S2E12 と S2M11 が競合的に ACE2 の結合を阻害し、また S2M11 は、2 つの隣接する受容体結合ドメインにわたる 4 要素から成る抗原決定基を認識することにより、spike を閉じた立体配座に閉じ込めることが示された。S2M11 と S2E12 または以前に同定されていた S309 抗体を含むカクテルは、循環している分離された SARS-CoV-2 のパネルを広く中和し、エフェクター機能を活性化した [2228]。
［抗体カクテルは、免疫を回避するウイルス変異を阻止または抑制し、予防や治療に用いることが出来ると考えられる。］

★カリフォルニア工科大学では、SARS-CoV-2 中和の構造学的相関を決定するため、8 つの異なる COVID-19 ヒト中和抗体（hNAbs）の 8 つの新しい構造を SARS-CoV-2 spike 3 量体と複合体において解明した。構造学的比較により、カテゴリーへのクラス分けが出来た。（1）ACE2 を阻止し上向きの RBDs だけに結合する CDRH3 を伴う *VH3-53*,（2）上向きと下向きの両方も RBDs に結合し隣接する RBDs と接触可能な、ACE2 を阻止する nNAbs,（3）ACE2 部位の外側に結合して上向きと下向きの RBDs を認識する hNAbs,（4）ACE2 を阻止せず上向きの RBDs だけに結合する既報の抗体である。2 番目のクラスは RBDs を架橋する抗原決定基を標的とする 4 つの hNAbs から成るが、隣接する下向きの RBDs との間を架橋する疎水性の先端のある長い CDRH3 を用い、それによって spike を閉じた立体配座に封じ込める *VH3-53* hNAb を含んでいる。抗原決定基／抗原決定部位のマッピングから、宿主由来 *N*-グリカンとは僅かな相互作用しかないことと、抗原決定基の接触に抗体の体細胞性過剰変異が僅かしか関係していないことが分かった。親和性の測定と 3 次元での自然発生と in vitro で選択された spike 変異のマッピングで、感染によって引き出されたり治療として投与された抗体からの SARS-CoV-2 の逃避の可能性が考えられた [2229]。
［これらの階層化と構造分析は、現行と将来のヒト RBD 標的抗体をクラス分けする規則を示し、親和性を評価し、臨床的使用における組み合わせを示唆し、SARS-CoV-2 に対する免

[2227] Kreye, J., et al. A therapeutic non-self-reactive SARS-CoV-2 antibody protects from lung pathology in a COVID-19 hamster model. Cell 2020; 183: 1058-1069.E19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.049
[2228] Tortorici, M. A., et al. Ultraoptent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms. Science 2020; 370: 950-957. https://doi.org/10.1126/science.abe3354
[2229] Barnes, C. O., et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. Nature 2020; 588: 682-687. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2852-1

疫応答への見通しをもたらす。]

★UCSF の研究者らは、酵母の表面に展示された人工単鎖抗体のライブラリーをスクリーニングすることにより、spike と ACE2 間の相互作用を途絶させる単鎖抗体を開発した。クライオ電顕では、1 つの単鎖抗体である Nb6 は spike を RBDs にアクセス出来ない下方状態にして封じ込め、ACE2 が結合出来ないようにする、完全に不活性化した立体配座に拘束した。親和性の成熟と構造から導かれた多価の設計で、3 価の単鎖抗体である mNB6-tri を作製したところ、それは spike にフェトモルでの親和性を有し、SARS-CoV-2 をピコモルで中和した。mNb6-tri はエアロゾル化，真空乾燥及び熱処理後も機能を保持し、エアロゾルを介し、その強い中和物を直接気道上皮に運ぶことが出来る [2230]。

★ピッツバーグ大学では、ラクダの免疫とプロテオミクスを用い、SARS-CoV-2 spike タンパク受容体結合ドメイン（RBD）への高度に強力な中和単鎖抗体（Nbs）の大規模なレパートリーを同定した。ピコモルからフェムトモルでの親和性を持ち、ng/ml 未満の濃度でウイルス感染を阻害する Nbs を発見し、最も強いものの 1 つの構造を RBD との複合体の形で決定した。構造的なプロテオミクスと統合的なモデル化により、多数の異なる重複しない抗原決定基を明らかにし、可能性のある中和機序を並列に示した。超強力中和能（IC50 が 0.058 ng/ml と低い）を達成する多価の Nb を組み立て、変異による逃避を防げると考えられた。熱に安定な Nbs は微生物から迅速にバルクで生産でき、真空乾燥とエアロゾル化に耐性だった [2231]。

○SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体は、治療法として開発されていて、感染により引き起こされる中和抗体応答の主要な役割を果たす。米国の研究者は、全ての RBD のアミノ酸変異が、どのように抗体結合性に影響するかをマップするため深度のある変異スキャン法を開発し、この方法を 10 のヒト・モノクローナル抗体に適用した。逃避変異は、構造的に明確な抗体の決定基に広く対応する RBD の幾つか表面に集積した。しかし、同じ表面を標的とする抗体でさえ、頻繁に異なる逃避変異があった。完全な逃避マップは単一の抗体の存在下で、ウイルスが増殖する間に、どの変異が選択されるかを予測した。更に、逃避に抵抗性の抗体の混合物の設計が可能となったが、その中には、同じ RBD 表面への結合で競合するが、異なる逃避変異のある抗体の混合物もあった [2232]。

[2230] Schoof, M., et al. An ultrapotent synthetic nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by srabilizing inactive spike. Science 2020; 370: 1473-1479. https://doi.org/10.1126/science.abe3255
[2231] Xiang, Y., et al. Versatile and multivalent nanobodies efficiently neutralize SARS-CoV-2. Science 2020; 370: 1479-1484. https://doi.org/10.1126/science.abe4747
[2232] Greaney, A. J., et al. Complete mapping of mutations to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain that escape antibody recognition. Cell Host Microbe 2021; 29: 44-57.E9. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.11.007

［完全な逃避変異のマップは抗体治療法の合理的な設計とウイルス進化の抗現上の結果の評価を可能とする。］

○米国の研究者は、指向性進化法を用い、広さと強さが増強された中和活性を持つ 3 つの SARS-CoV-2 抗体を作製した。親和性の飽和した変異の 1 つである ADG-2 は、サルベコロナウイルスの受容体結合ドメインの大きなパネルへの強い結合活性を示し、高い効果で代表的な感染性サルベコロナウイルスを中和した。構造学的・生化学的研究では、ADG-2 は受容体結合部位に重なっている高度に保存された抗原決定基を認識するのに、異なる角度で接近することが分かった、SARS と COVID-19 の免疫不全マウス・モデルでは、ADG-2 の予防的投与は、呼吸器負荷，肺のウイルス複製，肺の病理に対して完全な防御を与えた[2233]。

★受動的に投与された SARS-CoV-2 に対する中和抗体は臨床試験で良好な結果を出しているが、それらの in vivo での作用機序は十分に分かっていない。米国とドイツの研究者は、SARS-CoV-2 に感染した動物で、中和活性を持つヒト・モノクローナル抗体（mAbs）の防御の相関因子を明らかにした。代表的な中和 mAbs が予防として投与される場合、Fc エフェクター機能は必ずしも必要ではなかったが、それらが治療として至適な防御を行うには必要だった。感染後に投与された場合、無傷の mAbs は、機能を欠いた Fc の異なる mAbs と比較して、マウスとハムスターにおいて、より良く SARS-CoV-2 負荷と肺の疾患を低下させた。中和抗体の Fc の役割は、炎症を緩和して呼吸機能を改善することであり、転写産物のプロファイリングでは、これらの表現型は消退した内因性免疫シグナリングと保存された組織修復と相関していると考えられた。免疫細胞の枯渇は、mAbs が至適な臨床的・ウイルス学的利益を発揮するために、単球と CD8+T 細胞を必要としていることを明らかにした[2234]。
［強い中和 mAbs は、肺の感染と疾患を緩和するために、治療において Fc エフェクター機能を利用している。］

◎米英と台湾の研究者は、SARS-CoV-2 ウイルスの spike タンパクを認識する 377 のヒト・モノクローナル抗体（mAb）を同定し、主として受容体結合ドメイン（RBD）に結合する 80 に焦点を当てた。競合データを用いた方法を考案して、RBD 結合部位を調べた。抗体結合部位は広く分散しているが、中和抗体の結合は 5 つの抗原決定基に集中していて、ほとんど（18/19）全ての高度な阻害を行う（IC_{50}<0.1 μg/ml）mAbs は ACE2 受容体との相互

[2233] Rappazzo, C. G., et al. Broad and potent activity against SARS-like viruses by an engineered human monoclonal antibody. Science 2021; 371: 823-829. https://doi.org/10.1126/science.abf4830
[2234] Winkler, E. S., et al. Human neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 require intact Fc effector functions for optimal therapeutic protection. Cell 2021; 184: 1804-1820.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.026

作用を阻害していて、1 つだけが N 末端ドメイン抗原決定基と結合した。これらの中和 mAbs の多くは公的な V 遺伝子を使っており、生殖細胞系列に近かった。19 の Fab 抗原の構造の X 線結晶学とクライオ電顕像を通じて、この大規模な抗体パネルの認識の構造的基礎を詳細に調べた。幾つかの強い阻害抗体の新たな結合モードを認め、強い中和能力を持つ mAbs は予防または治療として防御することを hACE2 トランスゲニック・マウス・モデルで示した [2235]。

★イタリア，英国，米国の研究者は、14 人の COVID-19 回復者からの 4,277 の SARS-CoV-2 spike タンパク特異的記憶 B 細胞の単一細胞選別によって、453 の中和抗体を同定した。最も強い中和抗体は spike タンパクの受容体結合ドメインを認識を認識していて、次いで S1 領域，spike タンパク 3 量体，S2 サブユニットを認識するする抗体が強かった。これらの中和抗体のうち 1.4%だけが正規ウイルスを 1-10 ng/ml の強さで中和した。最も強い中和モノクローナル抗体を、抗体依存増強のリスクを減らして半減期を延長するよう操作した抗体は、正規の野生型ウイルスと D614，E484K，N501Y の置換のある新興の変異株を中和した。ハムスター・モデルでは、予防的・治療的効果が、それぞれ 0.25 及び 4 mg/kg で、Fc 機能無しで認められた [2236]。

★SARS-CoV-2 を中和するほとんどのヒト・モノクローナル抗体（mAbs）は spike（S）タンパクの受容体結合ドメインを認識し、細胞の受容体である ACE2 とウイルスの相互作用を阻止する。米国の研究者は、SARS-CoV-2 の感染回復者に由来する S タンパクの N 末端ドメイン（NTD）上の広範な抗原決定基に結合するヒト mAbs のパネルを調べ、これらのうちの少数に中和活性があった。2 つの mAbs（COV2-2676 と COV2-2489）は正規の SARS-CoV-2 と組み換え VSV/SARS-CoV-2 ウイルスの感染を阻止した。アラニン・スキャン突然変異誘発と SARS-CoV-2 中和逃避変異の機能的選択によって結合抗原決定基を解析した。機序の研究で、これらの抗体は、部分的には感染サイクルの接合後の段階を阻止することで中和していることが分かった。hACE2 トランスジェニック・マウス・モデルでは、COV2-2676 と COV2-2489 は予防と治療の両方で防御的に働き、至適な防御のためには Fc エフェクター機能が必要だった [2237]。
［自然感染は強い NTD 特異的な mAbs のサブセットを誘導し、それらは多様な機能的特性を通じて SARS-CoV-2 に対して防御的な中和と Fc を介した活性を利用する。］

[2235] Dejnirattisai, W., et al. The antigenic anatomy of SARS-CoV-2 receptor binding domain. Cell 2021; 184: 2183-2200.E22. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.032
[2236] Andreano, E., et al. Extremely potent human monoclonal antibodies from COVID-19 convalescent patients. Cell 2021; 184: 1821-1835.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.035
[2237] Suryadevara, N., et al. Neutralizing and protective human monoclonal antibodes recognizing the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike protein. Cell 2021; 184: 2316-2331.E15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.029

★SARS-CoV-2 spike（S）糖タンパクには免疫優勢な受容体結合ドメイン（RBD）があり、COVID-19 患者の血漿中のほとんどの中和抗体（Abs）は、これを標的としている。RBD の外の抗原決定基に結合すり中和抗体とそれらの防御への貢献についてはあまり知られていない。欧米の研究者は、SARS-CoV-2 の N 末端ドメイン（NTD）を認識する記憶 B 細胞に由来する 41 のヒト・モノクローナル Abs（mAbs）を調べ、それらのサブセットが SARS-CoV-2 を超強力に中和することが分かった。SARS-CoV-2 の NTD の抗原を解析し、全ての既知の NTD 特異的中和 mAbs によって認識される過剰部位（部位 1 と命名）を同定した。3 つの mAbs は細胞と細胞の融合を阻害し、エフェクター機能を活性化し、シリアン・ハムスターを SARS-CoV-2 の暴露から防御したが、幾つかの動物では逃避変異が選択された。実際に、B.1.1.7，B.1.351，P1 系統を含む幾つかの SARS-CoV-2 変異株は、NTD 過剰部位内に頻繁に変異があり、現下の選択圧と、NTD 特異的中和 mAbs の防御免疫とワクチン設計における重要性を示唆した [2238]。

○オックスフォードの研究者は、モノクローナル抗体 CR3022 が SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に強固に結合し、SARS-CoV-2 を中和することを示し、Fab/RBD 複合体の 2.4Å結晶構造を報告した。幾つかの結晶は、ウイルスの侵入阻害薬のスクリーニングに適していた。高度に保存された構造の安定した CR3022 の抗原決定基は、融合前の Spike タンパクでは接触することが出来ず、CR3022 の結合は、融合不能な融合後の状態への変換を促進すると考えられた。クライオ電顕での解析でも、Spike タンパクと CR3022 の Fab を培養すると、融合前の 3 量体が破壊されることを確認した [2239]。
［CR3022 の抗原決定基に対するワクチンは、免疫誘導に有利と考えられる。CR3022 は単独での治療効果、或いは受容体阻害剤との相乗効果が期待できる。］

★SARS-CoV-2 spike（S）タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）を標的とする中和抗体は、COVID-19 に対する最も有望な対応の 1 つである。欧米の研究者は、COVID-19 の回復提供者から得られた 2 つの抗体である C121 と C135 に基づき、複特異的（bispecific）な IgG 様分子（CoV-X2）を開発した。CoV-X2 は RBD の 2 つの独立した部位に同時に結合し、その親となる抗体と異なり、検出可能な S とウイルス受容体である ACE2 の結合を阻害する。更に、CoV-X2 は SARS-CoV-2 と懸念されるその変異株（B.1［D614G］, B.1.1.7, B.1.351，P.1；ただし、B.1.351 の中和は他より低い）、また親のモノクローナル抗体によって産生された逃避変異を中和した。肺の炎症を伴う SARS-CoV-2 感染の動物（hACE2 マウ

[2238] McCallum, M., et al. N-terminal antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. Cell 2021; 184: 2332-2347.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.028
[2239] Huo, J., et al. Neutralizing of SARS-CoV-2 by destruction of the prefusion spike. Cell Host Microbe 2020; 28: 445-454.E6. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.010

ス）モデルでは、CoV-X2 はマウスを病気から防御し、ウイルスの逃避を抑制した [2240]。
［IgG 様複特異的抗体によって重なっていない RBD の抗原決定基を同時に標的とすることは、可能で効果的であり、抗体混合物の利益を 1 つの分子に結合させている。］

★★米国の研究者は、IgG に基づく治療が遭遇している抵抗性を克服する IgM 中和抗体（IgM-14）を作製した。IgM-14 は、親の IgG-14 よりも SARS-CoV-2 ウイルスを中和力が 230 倍を超える強さだった。IgM-14 は、それが対応する IgG によって起こった抵抗性ウイルス，新興の英国型 B.1.1.7，ブラジル型 P.1，南アフリカ型 B.1.351 の懸念される変異株（VOCs）．21 の他の受容体結合ドメインの変異を中和することができたが、それらの変異株の多くはは、緊急使用許可を得ている IgGs に抵抗性だった。IgG から IgM への加工は、一般に抗体の効果を増強したが、至適な抗原決定基の選択が抵抗性を克服する最も効果的な IgM を同定するためには必須だった。0.044 及び 0.4 mg/kg の IgM-14 の鼻腔内（IN）1 回投与は、マウスにおいて、それぞれ予防的及び治療的効果を与えた。IgM-14 は、また、P.1 と B.1.351 変異株に対して治療的防御を与えたが、IgG-14 はそうではなかった。IgM-14 は動物において、望ましい IN 薬理動態と安全性だった [2241]。
［作製された IgM は、COVID-19 の予防的・治療的処置の効果を改善し、抵抗性を減少させ、単純化する。］

★★急速に出現する変異株は、SARS-CoV-2 に対する抗体に基づく対応策を危機に晒している。細胞培養実験では、SARS-CoV-2 変異株に対する幾つかの抗 spike 中和抗体の効果の欠損が認められているが、これらの結果 *in vivo* の意義は明らかではない。多くが Vir Biotechnology，AbbVie，AstraZeneca，Regeneron，Lilly によって進行した臨床開発段階にあるモノクローナル抗体（mAbs）に対応した mAbs のパネルを用い、米国の研究者は、B.1.1.7，B.1.351，B.1.1.28 の spike 遺伝子を持つウイルスを含む正規の SARS-CoV-2 変異株に対する動物における防御への影響を報告した。幾つかの個々の mAbs は、B.1.351，B.1.1.28，B.1.617.1，E484K を持つ B.1.526 などの spike タンパク変異に対して、細胞培養においては中和活性が低下したり、失われたりしたが、mAb の組み合わせの低用量の予防的投与は、K18-hACE2 トランスジェニック・マウス，129S2 免疫応答性マウス，ハムスターにおいて、抵抗性を出現させることなく感染から防御した。例外は、mAb LY-CoV555 及び LY-CoV555/LY-CoV016 単独及び組み合わせ療法で、それらは全ての防御活性を失い、AbbVie の 2B04/47D11 は活性の部分的な欠損を示した。治療として感染後に投与した場合、幾つかの mAb 混合物の高用量は、B.1.351 spike 遺伝子を持つウイルスに対して *in vivo* で

[2240] De Gasparo, R., et al. Bispecific IgG neutralizes SARS-CoV-2 variants and prevents escape in mice. Nature 2021; 593: 424-428. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03461-y
[2241] Z. Ku, et al. Nasal delivery of an IgM offers broad protection from SARS-CoV-2 variants. Nature 2021; 595: 718-723. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03673-2

防御した[2242]。
［緊急使用許可（EUA）を得ている抗体製品の多くは、全てではないが、流行している SARS-CoV-2 変異株に対して実質的効果を維持している。］

★治療用抗体に抵抗性の高度に伝播性の SARS-CoV-2 の懸念される変異株（VOC）の出現は、広く反応する抗体の継続した発見の必要を強調している。米国と南アフリカの研究者は 3 人の早期の感染での回復者から提供された 4 つの受容体結合ドメインを標的とする抗体を同定したが、それらは B.1.1.7，B.1.351，P.1，B.1.429，B.1.526，B.1.617 の VOCs を含む 23 の変異株に対して強い中和活性を持っていた。2 つの抗体は、超強力で、ナノモル以下の中和抗体価だった（IC_{50}：0.3-11.1 ng/mL；IC_{80}：1.5-34.5 ng/mL）。4 つの VOC を標的とする抗体の全ての構造的・機能的決定要素を明らかにし、2 つの抗体の組み合わせは、in vitro における逃避変異の生成を低下させ、抵抗性の形成を抑える可能性を示唆していた[2243]。

★理想的な抗 SARS-CoV-2 抗体は、ウイルスの逃避に抵抗性で、多様な SARS 関連コロナウイルス（サルベコウイルス）に対する活性があり、ウイルス中和とエフェクター機能を通じて高度に防御的なものである。それらの特性が互いにどのように相関し、抗原決定基にわたって違っているかの理解は、抗体治療の開発とワクチンの設計の助けとなる。欧米の研究者は、受容体結合ドメイン（RBD）を標的とする SARS-CoV-2 抗体のパネル横断的に、逃避，広さ，強さを包括的に調べた。*in vitro* の中和力とサルベコウイルスへの結合の広さの間にはトレードオフの関係があったが、例外的なサルベコウイルスの広さと SARS-CoV-2 逃避への対応的な抵抗性を持つ中和抗体を同定した。これらの抗体のうち、S2H97 は、全てのサルベコウイルスのクレードにわたって、過去には記述されていない隠れた抗原決定基へ高い親和性で結合し、ウイルスの暴露からハムスターを予防的に防御した。ACE2 受容体結合モチーフ（RBM）は典型的い乏しい広さで、高い中和力にかかわらず、変異によって簡単に逃避した。しかし、SARS-CoV-2 に関連するサルベコウイルスにわたる広さがあり、ウイルスの逃避にも高い障壁のある 1 つの RBM 抗体（S2E12）の特徴を明らかにした[2244]。
［RBD を標的とする抗体の逃避，広さ，強さの基底にある違いの原則を明らかにし、現在と将来可能性のあるパンデミックに対する治療法開発のために優先すべき抗原決定基と特徴を同定する。］

[2242] Chen, R. E., et al. In vivo monoclonal antibody efficacy against SARS-CoV-2 variant strains. Nature 2021; 596: 103-108. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03720-y
[2243] Wang, L., et al. Ultrapotent antibodies against diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants. Science 2021; 373: eabh1766. https://doi.org/10.1126/science.abh1766
[2244] Starr, T. N., et al. SARS-CoV-2 RBD antibodies that maximize breadth and resistance to escape. Nature 2021; 597: 97-102. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03807-6

★最近の SARS-CoV-2 の懸念される変異株（VOC）の出現やヒト人口の中でのコロナウイルスの最近の流出は、現行の抗原の動きに影響されず、未来の動物由来感染症を予防または治療出来る広い中和抗体の必要を強調している。欧米の研究者は、S2X259 と呼ばれるヒト・モノクローナル抗体（mAb）が高度に保存された隠れた受容体結合ドメイン（RBD）の抗原決定基を認識し、全サルベコウイルス・クレードからの spike と交差反応することを報告した。S2X259 は B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.427/B.1.429 VOC を含む SARS-CoV-2 の spike を介する侵入を中和し、また、ヒトと動物由来感染症を起こす可能性のあるサルベコウイルスの広いスペクトラムを ACE2 の RBD への結合を阻害することで中和した。更に、深い変異スキャンと in vitro の逃避選択実験では、S2X259 は G504D の唯一の置き換えに限定された逃避プロファイルを持つことが分かった。S2X259 の予防的・治療的投与はシリアン・ハムスターを原型 SARS-CoV-2 と B.1.315 の暴露から防御し、この mAb が新興の変異株と動物由来感染症の予防と治療の有望な候補であることを示唆していた [2245]。

★ヒトにおける β コロナウイルスの溢出と SARS-CoV-2 変異の出現は、広いコロナウイルスに対する対策の必要性を強調した。スイスと米国の研究者らは、COVID-19 回復者から分離された多くの β コロナウイルスの Spike 糖タンパクの基幹螺旋と交差反応する 5 つのモノクローナル抗体（mAb）を同定した。構造的・機能的研究では、最も大きな広さを持つ mAb（S2P6）は、膜融合の阻止を通じて 3 つの異なる亜属からの擬似ウイルスを中和することを示し、交差反応性の分子学的基礎の概要を示した。S2P6 は、中和と Fc が仲介するエフェクター機能で、SARS-CoV-2 ウイルスに暴露されたハムスターにおけるウイルス量を減少させた。基幹螺旋抗体は稀で多くの場合狭い特異性であるが、体細胞変異を通じて中和の広さを獲得した [2246]。
［広い防御を誘導する汎 β コロナウイルス・ワクチンの、構造を手引きとする枠組みを提供する。］

★★SARS-CoV-2 の懸念される変異株が、現行ワクチンの効果に問題を提起している。既知の、及び未来の懸念される変異株による感染や、まだ出現していないサルベコウイルス（すなわち、将来、人で疾患を起こす可能性がある）による感染を防止できるワクチンは理想的である。シンガポールの研究者は、BNT162b2 メッセンジャーRNA ワクチンで免疫された SARS-CoV-1 に感染した生存者で、強い交差クレード汎サルベコウイルス中和抗体が誘導されることを示すデータを発表した。抗体は高レベルで広いスペクトラムで、既知の懸念さ

[2245] Tortorici, M. A., et al. Broad sarbecovirus neutralization by a human monoclonal antibody. Nature 2021; 597: 103-108. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03817-4
[2246] Pinto, D., et al. Broad betacoronavirus neutralization by a stem helix-specific human antibody. Science 2021; 373: 1109-1116. https://doi.org/10.1126/science.abj3321

れる変異株を中和するだけでなく、コウモリやセイザンコウで同定されていて、人での感染を起こす可能性のあるサルベコウイルスも中和することが出来る[2247]。
［汎サルベコウイルス・ワクチン戦略の実施可能性を示している。
SARS-CoV-1-vaccintaed の VOCs に対する中和能は、Helthy-vaccinated と同程度で、SARS-CoV-2-vaccinted よりは弱い。］

○SARS-CoV-2 回復者血漿（CP）から生成れた過剰免疫性免疫グロブリン（hCoV-2IG）は、臨床治験中であるが、米国の研究者は、抗体のエピトープのレパートリーを調べ、また、SARS-CoV-2 と新興の懸念される変異株（VOC）に対する 6 つの hCoV-2IG の 1 群と 9 人からの CP の中和能を調べた。SARS-CoV-2 spike の全体にわたっての Gene-Fragment-Phage display library（GFPDL）による抗原決定基のマッピングでは、spik 全体にわたる多数の抗原決定基の広範な認識が示され、それは hCoV-2IG の方が CP よりも高く、主として fusion peptide に結合していた。擬似ウイルス中和検査（PsVNA）と野生型 SARS-CoV-2 PRNT 検査では、hCoV-2IG のロットは WA-1 に対して、CP と比較して、高い抗体価だった。VOCs に対する中和は hCoV-2IG のロットによって異なる程度で低下したが、CP より高かった。hCoV-2IG の結合の有意な減少は RBD-E484K で、次いで RBD-N501Y で認められたが、K417N では認められなかった[2248]。
［hCoV-2IG による暴露後の治療は、CP より良好である可能性が示唆される。］

○イスラエルの研究者は、4 つの以前選択された重ならない抗原決定基に対するモノクローナル抗体（mAbs）について、免疫逃避が報告されている変異した RBD への結合能を調べた。これらの mAbs と 2 つの NTD に特異的な mAbs の in vitro の中和能が、頻度の高い SARS-CoV-2 の懸念される変異株である B.1.1.7 アルファと B.1.351 ベータに対して評価された。更に、両ウイルス変異株に感染して 2 日目後の K-18hACE2 トランスジェニック・マウスの治療によって選ばれた 3 つの mAbs の治療効果を示した。Spike の変異が蓄積しても、高度に強力な MD65 と BL6 の mAbs は流行しているウイルス変異に対する結合能を保持し、B.1.1.7 と B.1.351 に対して有効に防御した[2249]。

◎米国の研究者は、spike タンパクの受容体結合ドメインの異なる抗原決定基に結合し、宿主の受容体である hACE2 へのウイルスの結合を阻止する抗 SARS-CoV-2 モノクローナル

[2247] Tan, C. W., et al. Pan-sarbecovirus neutralizing antibodies in BNT162b2-immunized SARS-CoV-1 survivors. N Engl J Med 2021; 385: 1401-1406. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108453
[2248] Tang, J., et al. Epitope diversity of SARS-CoV-2 hyperimmune intravenous human immunoglobulins and neutralization of variants of concern. iScience 2021; 24: 103006. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103006
[2249] Makdasi, E., et al. The neutralization potency of ant—SARS-CoV-2 therapeutic human monoclonal antibodies is retained against viral variants. Cell Rep 2021; 36: 109679. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109679

中和抗体（mAbs）のパネルを開発した。幾つかの強い中和 mAbs は、K18-hACE2 トランスジェニック・マウスを、SARS-CoV-2 の祖先の系統によって起こされた感染に対して防御したが、幾つかは in vivo で逃避変異を誘導し、または新興の系統に対して中和力を失った。mAb の 1 つの SAES2-38 は、調べた全ての SARS-CoV-2 の懸念される変異株を強力に中和し、様々な SARS-CoV-2 系統による暴露からマウスとハムスターを防御した。クライオ電顕での構造解析では、SARS2-38 は受容体結合モチーフの近位にある保存された抗原決定基に作用していた [2250]。
［保存された spike の抗原決定基に結合する中和抗体による治療とその誘導は、新興 SARS-CoV-2 変異株に対する治療やワクチンの効果の損失を制限すると考えられる。］

◎強い中和能を持つ SARS-CoV-2 抗体は、しばしば spike タンパの受容体結合部位（receptor binding の変化はサルベコウイルスと漂流するウイルスの幅広い中和を妨げる。日本の研究者は、ヒト化マウスを用いて、SARS-CoV 及び SARS-CoV-2 変異株を含む SARS 関連コロナウイルスを強く中和する生殖細胞系列の V_H 遺伝子の RBS 抗体（NT-193）を同定した。X 線結晶構造解析では、非 RBS の保存された部位の重鎖と ACE2 受容体を模倣する結合角度の RBS の軽鎖による調和した認識が明かになった。NT-193 の RBS の過剰変化領域の最小限のフットプリントは、中和の広さ（交差中和活性）に貢献していて、IgG3 クラス転換によって促進された。調和した結合は SARS-CoV-2 と SARS-CoV-2 の懸念される変異株の幅広い中和を起こした。ハムスターにおける低用量の治療的抗体治療は、SARS-CoV-2 暴露の間にウイルスの力価と疾患を減少させた [2251]。

○米国の研究者は、COVID-19 の患者から集めた形質芽細胞と記憶 B 細胞から SARS-CoV-2 を標的とする 216 のモノクローナル抗体を分離した。3 つの最も強い抗体は、受容体結合ドメイン（RBD）の異なる部位を標的とすし、3 つの全てが SARS-CoV-2 アルファ及びベータ変異株を中和した。最も強い抗体である CV503 の結晶構造解析では、それは SARS-CoV-2 RBD の領域に結合し、ACE2 受容体と競合し、鍵となる変異株の残基である K417，E484，N501 とは限られた接触しかしないことが分かった。重ならない特異性を組み合わせることによって 2 部位に特異的な（bispecific）抗体を設計し、1 ng/mL 未満の濃度で SARS-CoV-2 感染を阻止する 5 つの 2 部位に特異的な抗体を同定した。異なる活動のモードで、3 つの 2 部位に特異的な抗体は、N 末端と RBD の両方の特異性を用いて、隣接する spike タンパクに交差して繋がった。1 つの 2 部位に特異的な抗体は、in vitro でその親の

[2250] VanBlargan, L. A., et al. A potently neutralizing SARS-CoV-2 antibody inhibits variants of concern by utilizing unique binding residues in a highly conserved epitope. Immunity 2021; 54: 2399-2416.E6. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.016
[2251] Onodera, T., et al. A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-CoV-2-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus vulnerable sites. Immunity 2021; 54: 2354-2398.E10. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.08.025

モノクローナル抗体の混合物より in vitro で 100 倍以上強く、2.5 mg/kg の用量でハムスターにおける疾患を防いだ。特に、このパネルの 2 つの 2 部位に特異的な抗体は、アルファ，ベータ，ガンマ，デルタ変異株と野生型ウイルスを同様に中和した。更に、ベータ変異株を中和する 1 つの 2 部位に特異的な抗体は、ハムスターを E484K を発現する SARS-CoV-2 から防御した [2252]。

○多くの SARS-CoV-2 中和抗体は、ウイルスの受容体結合ドメイン（RBDs）の ACE2 結合部位を標的としている。強い抗体は暴露された様々な抗原決定基を認識し、しばしば他のサルベコウイルスや SARS-CoV-2 変異株に無効になる。より暴露されていないが、より保存された隠れた抗原決定基に対するクラス 4 抗 RBD 抗体は、新たに出現した人獣共通感染症サルベコウイルスと変異株を認識することができるが、通常、弱い中和力である。米国の研究者は、COVID-19 の供血者に由来する 2 つのクラス 4 抗 RBD 抗体の、人獣共通感染症サルベコウイルスと変異株に対する広範で強い中和力の特徴を明らかにした。C118-RBD 及び CO22-RBD 構造解析が、隠れた抗原決定基から延びて ACE2 の結合を塞ぐような方向であることと、CDRH3-RBD の主鎖水素結合相互作用（CDRH3-RBD main-chain H-bond interaction）RBD の β シートを延ばして、RBD の側鎖変化への感受性を低下させていることを明らかにした。C118-spike 3 量体構造解析では、隠れた抗原決定基へのアクセスを可能にする回転した RBDs と、親和性を増加させる spike 内交差結合（C118 IgG による spike 内及び spike 交差結合）の可能性を明らかにした [2253]。

○米国の研究者は、LIBRA-seq（Linking B Cell 116 receptor to antigen specificity through sequencing）技術を用い、COVID-19 回復者から分離された SARS-CoV-2 抗体パネルを報告した。これらのうち、54042-4 は 4 つの VOCs を含む正規の SARS-CoV-2 ウイルスに対する強い中和力を示した。54042-4 と SARS-CoV-2 spike との複合体のクライオ電顕構造解析では、現在流行してる SARS-CoV-2 系統に高度に保存された残基から成る抗原決定基を明らかにした。更に、54042-4 は、他の強い SARS-CoV-2 中和抗体とは異なる通常でない一般的・構造的特徴があった [2254]。

★SARS-CoV-2 に対する中和活性のあるモノクローナル抗体（mAbs）は軽症～中等症の

[2252] Chao, H., et al. Bispecific antibodies targeting distinct region of the spike protein potently neutralize SARS-CoV-2 vriants of concern. Sci Transl Med 2021; 13: eabj5413. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj5413

[2253] Jette, C. A., et al. Broad cross-reactivity across sarbecoviruses exhibited by a subset of COVID-19 donor-driven neutralizing antibodies. Cell Rep 2021; 36: 109760. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109760

[2254] Kramer, K. J., et al. Potent neutralization of SARS-CoV-2 variants of concern by an antibody with an uncommon generic signature and structural mode of spike recognition. Cell Rep 2021; 37: 109784. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109784

SARS-CoV-2 感染症例で臨床上の有効性を示し、入院と重症のリスクを実質的に低下させた。治療は一般にこれらの mAbs の高用量の投与を必要とし、疾患合併症や入院患者の死亡を防止する効果は限られている。ロックフェラー大学とノース・カロライナ大学の研究者は、COVID-19 疾患を予防し、治療する Fc 至適化抗 SARS-CoV-2 mAbs の開発し評価した。COVID-19 疾患の幾つかの動物モデルで、Fcγ Rs の活性化を選択的に関与させることで、疾患誘発体重減少と死亡の、予防及び治療の両方の改善された効果を認め、SARS-CoV-2 の暴露と感染前の動物のモデルで完全に防御するために必要な用量を有意に減少させた[2255]。

［抗体を介する抗ウイルス免疫を起こすための Fcγ R 経路の重要性を明らかにし、感染における抗 SARS-CoV-2 抗体の Fcγ R の関与の、病原的または疾患増強的効果を除外した。至適 Fc エフェクター機能持つ Fc 作成 mAbs の開発と COVID-19 疾患に対する臨床効果の改善に重要な意味がある。］

★広くサルベコウイルスを中和する抗体応答の理解は、SARS-CoV-2 変異株と将来の人獣共通サルベコウイルス感染症に対する対策の開発に重要である。米国の研究者は、ACE2 を侵入受容体として用いる SARS-CoV 及び SARS-CoV-2 関連サルベコウイルスのクレードに属するウイルスを広く中和する、S2K146 と命名したヒト・モノクローナル抗体を分離し、特徴を調べた。構造的・機能的研究では、S2K416 に直接結合するウイルス残基の多くは、ACE2 への結合にも関与していた。このため、この抗体は受容体接合を強く阻害することが出来た。S2K146 はハムスターにおける SARS-CoV-2 ベータの暴露に対して防御し、ウイルス継代研究では、逃避変異の出現への高度な障壁があり、臨床開発への良好な候補であった。保存された ACE2 に結合する残基は、広いサルベコウイルス免疫を誘導するワクチンの開発に利用され得る弱い部位を表している[2256]。

★SARS-CoV-2 ワクチンと治療用抗体の効果は、ウイルス変異株の持続的な出現によって、また、循環から呼吸器ウイルス感染部位への限られた拡散によって制限されてきた。中国の研究者は、オミクロン変異株の RBD 上に、広い中和抗体によって認識される 2 つの高度に保存された部位を同定した。更に、クライオ電顕構造から明らかなように、単一のオミクロン変異株の RBD 上のこれら 2 つの部位に同時に、また、相乗的に結合できる両特異性の単一ドメイン抗体を作製した。この両特異的抗体は、吸入投与によって効果的に肺に配布され、SARS-CoV-2 に感染したマウスのモデルで、中和の非常に広い幅と高い効果を示した。重要なのは、spike 3 量体の接触部位（interface）内にある、通常でない、高度に保存された匿

[2255] Yamin, R., et al. Fc-engineered antibody therapeutics with improved anti-SARS-CoV-2 efficacy. Nature 2021; 599: 465-470. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04017-w

[2256] Y.-J. Park, et al. Antibody-mediated broad sarbecovirus neutralization through ACE2 molecular mimicry. Science 2022; 375: 449-454. https://doi.org/10.1126/science.abm8143

秘された抗原決定基の解読もしていて、それは広い防御的な SARS-CoV-2 ワクチンと治療の設計に意味を持つ [2257]。

★将来のコロナウイルス感染の可能性は、この群の病原体を広く標的とする必要を強調している。米国の研究者は、抗原決定基不可知的な方法で、全 7 つのヒトに感染するコロナウイルスの spke タンパクに結合する 6 つのモノクローナル抗体を同定した。全 6 つの抗体は S2’開裂部位に隣接する保存された fusion peptide を標的としていた。COV44-62 と COV44-79 は、RBD 特異的抗体より低い強さだったが、SARS-CoV-2 オミクロン亜変異株 BA.2 及び BA.4/5 を含む、アルファ及びベータ・コロナウイルスを広く中和した。SARS-CoV-2 fusion peptide と Fab COV44-62 及び COV44-79 の結晶構造において、fusion peptide の抗原決定基は螺旋構造を採り、S2’の開裂部位にアルギニンを含んでいた。COV-79 はシリアン・ハムスター・モデルでは SARS-CoV-2 によって起こる疾患を抑制した [2258]。［次世代ワクチン開発の抗原決定基候補として、fusion peptide を強調する。］

★コロナウイルス Spike（S）糖タンパクは宿主の受容体に結合しウイルスの融合を仲介する。広いスクリーニング法を用いて、SARS-CoV-2 に免疫のある供血者からヒトに感染している全てのコロナウイルスの S タンパクに結合する 7 つのモノクローナル抗体（mAbs）を分離した。mAbs のこのクラスは、fusion peptide を認識し、体細胞変異を通じて親和性と広さを獲得した。保存されたモチーフを標的としているにもかかわらず、一部の mAbs だけが、動物のコロナウイルスである WIV-1 及び PDF-2180 を含むアルファ及びベータ・コロナウイルスに対する in vitro の広い中和活性を示した。2 つの選択された mAbs もオミクロン BA.1 と BA.2 の正規ウイルスを中和し、in vivo でウイルス量と病理を減少した。構造的・機能的分析では、fusion peptide に特異的な mAbs は異なるモダリティーで隠れた抗原決定基に結合し、その抗原決定基は融合前の安定化した S では隠れているが、ACE2 や ACE2 を真似た mAbs に結合すると暴露された [2259]。

◎SARS-CoV-2 感染後 COVID-19 の病気と死亡と闘うには抗体に基づく治療とワクチンが必須である。抗体の防御を棄損することが出来る SARS-CoV-2 の多数の変異がヒトーヒト間の感染と、ヒトと動物の間の溢出／溢れ戻し（spillback）事象を広げる。防御と治療の戦略を作るために、SARS-CoV-2 spike の抗原決定基の様相をマッピングする国際的コンソーシアムを作り、異なる足跡と競合的プロファイルを持つ 7 つの受容体結合ドメイン（RBD）

[2257] Li, C., et al. Broad neutralization of SARS-CoV-2 variants by an inhalable bispecific single-domain antibody. Cell 2022; 185: 1389-1401.E18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.009
[2258] Dacon, C., et al. Broadly neutralizing antibodies target the coronavirus fusion peptide. Science 2022; 377: 728-735. https://doi.org/10.1126/science.abq3773
[2259] Low, J. S., et al. ACE2-binding exposes the SARS-CoV-2 fusion peptide to broadly neutralizing coronavirus antibodies. Science 2022; 377: 735-742. https://doi.org/10.1126/science.abq2679

に向かう抗体群を定義し、構造的に明らかにした。擬似ウイルスに基づく中和検査で、抗体群の中で抗体機能に影響を与える、変異株の中で個々に、そして一緒にクラスターになったSpike の変異を明らかにした。RBD を標的とする抗体の鍵となるクラスは、これらの新興SARS-CoV-2 変異株に対する中和活性を維持していた[2260]。
［抗体治療カクテルの選択のためと、ウイルス変異がどのように抗体治療の効果に影響するかの理解のための枠組みを提供する。］

○欧州の研究者は、COVID-19 の提供者からの B 細胞をスクリーニングし、今日までに同定されている全ての懸念される変異株（VOC）に対してピコモルでの中和活性を持つ高度に強く、中和の広いモノクローナル抗体である P5C3 を同定した。Spike と複合体を形成した P5C3 の Fab の構造を調べると、ACE2 との相互作用に必要な受容体結合ドメイン（RBD）の表面と高度に重複している、大きな埋没した表面領域によって定義される中和活性だった。P5C3 は、SARS-CoV-2 に感染させたハムスター暴露モデルで、完全な予防効果を示した[2261]。

○オーストラリアの研究者らは、91 のヒトのモノクローナル抗体のパネルの生成により、ウイルスの spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）の抗原性部位クライオ電顕と結晶解析による深い構造的・表現的な定義を行った。これらの RBD 抗体は、マウスやハムスターのモデルで用量依存的に、また、in vitro の中和能に比例して、SARS-CoV-2 感染を改善した。Spike タンパクの変異が抗体の認識と中和に与える影響を調べると、強い単一抗体と抗体の常同的クラスの両方が、従来流行している B.1.1. 7，B.1.351 や P.1 などの VOC によって影響されないことが分かった[2262]。

（２）新医薬品

★欧州とカナダの研究者は、アンギオテンシン変換酵素 2（ACE2）が SARS-CoV の非常に重要な受容体であることの最初の遺伝的根拠を示し、SARS-CoV 感染による肺不全と死亡の分子学的説明を行って、ACE2 が損傷から肺を防御することを示した。ACE2 はまた、現在 SARS-CoV-2 の鍵となる受容体であることが分かっており、この相互作用を阻害することが COVID-19 の治療に使えるだろうと提案されている。しかし、ヒト組み換え可溶性

[2260] Hastie, K. M., et al. Defining variant-resistant epitopes targeted by SARS-CoV-2 antibodies: A global consortium study. Science 2021; 374: 472-478. https://doi.org/10.1126/science.abh2315
[2261] Fenwick, C., et al. A highly potent antibody effective against SARS-CoV-2 variants of concern. Cell Rep 2021; 37: 109814. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109814
[2262] Wheatley, A. K., et al. Landscape of human antibody recognition of the SARS-CoV-2 receptor binding domain. Cell Rep 2021; 37: 109822. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109822

ACE2（hrsACE2）が SARS-CoV-2 の増殖を阻害するか否かは分っていない。臨床グレードの（第Ⅱ相までの探索的臨床研究で使われている）hrsACE2 は、SARS-CoV-2 の Vero 細胞からの回復を 1,000～5,000 の因子で抑制した。等量のマウスの rsACE2 では効果はなった。また、SARS-CoV2 は直接、人工的なヒト人工血管とヒト腎オルガノイドへの感染することが出来たが、それは hrsACE2 で阻止された [2263]。
［ヒト組み換え水溶性 ACE2 は SARS-CoV-2 感染の早期を有意に阻害する。］

★SARS-CoV-2 の Spike タンパク（S）は侵入を開始するのに宿主細胞上の ACE2 に結合するが、水溶性 ACE2 は、おとり（decoy）として動き、感染を中和する治療法候補である。深い変異誘発性を用いることで、S への結合を増強した ACE2 変異が、作用面にわたって、N90－グリコシル化部位（motif）と埋め込まれた部位（buried site）に認められた。変異の状態は、親和性の高い decoy 受容体を作製するために、ACE2 と S の間の相互作用の特異性を理解するための青写真となった。変異を組み合わせることで、ACE2 変異はモノクローナル抗体に匹敵する親和性を持った。安定した 2 量体の変異は、生体外（in vitro）で SARS-CoV-2 及び SARS-CoV-1 を中和することが出来た。作製された受容体は触媒活性を持ち、自然の受容体に近似しているため、ウイルスの逃避を抑制することが出来ると考えられた [2264]。

★香港と米国の研究者は、細胞に感染するのに宿主の細胞外タンパクを用いる病原体を中和するためのデコイを、速やかに作製するための自発的なタンパク設計戦略を開発した。このパイプラインで、SARS-CoV-2 を中和する自発的な hACE2 のデコイの設計，検証，至適化が可能になった。最も良好なデコイである CTC-445.2 は、spike タンパクの RBD に低いナノモルでの親和性と高い特異性で結合する。クライオ電顕では、設計は正確で 1 つの spike タンパクの 3 つの RBD 全てに同時に結合出来た。デコイは hACE2 の spike タンパク標的部位を模倣するため、内因的にウイルス変異による逃避に弾力性がある。2 価のデコイである CTC-445.2d は結合において～10 倍改善した。CTC-445.2d は in vitro で SARS-CoV-2 の細胞への感染を強く中和し、鼻腔への予防的な 1 回投与はシリアン・ハムスターをその後の致死的な SARS-CoV-2 の暴露から防御した [2265]。

◎米国の研究者は、ACE2 のエクトドメインが免疫グロブリン重鎖の Fc ドメイン 3 に融合している、「microbody」と名付けた改善された可溶性 ACE2 を開発した。このタンパクは、

[2263] Monteil, V., et al. Inhibition of SARS-CoV2 infection in engineered human tissue using clinical-grade soluble human ACE2. Cell 2020; 181: 905-913.e7. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004
[2264] Chan, K. K., et al. Engineering human ACE2 to optimize binding to the spike protein of SARS coronavirus 2. Science 2020; 369: 1261-1265. https://doi.org/10.1126/science.abc0870
[2265] Linsky, T. W., et al. De novo design of potent and resilient hACE2 decoys to neutralize SARS-CoV-2. Science 2020; 370: 1208-1214. https://doi.org/10.1126/science.abe0075

既報の ACE2-Ig Fc 融合タンパクより小さく、ACE2 の触媒部位に H345A 変異があり、SARS-CoV-2 spike との親和性が減少することなく酵素が不活性化されていた。二硫化結合した ACE2 microbody タンパクは、in vitro とマウス・モデルにおいて、SARS-CoV-2 spike タンパクを持つ偽ウイルスの侵入と SARS-CoV-2 の複製を阻止した。その強さは可溶性 ACE2 の 10 倍高く、ウイルスが細胞に結合した後でも効果があった。microbody は β コロナウイルスと D614G spike 変異を持ったウイルスの侵入を阻止した [2266]。
［この ACE2 macrobody はウイルス変異や未来のコロナウイルスにも効果のある COVID-19 の貴重な治療法と考えられる。］

◎受働免疫として、ナノボディは通常の抗体よりもサイズとコストで有利である。欧米の研究者は、SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインを標的とした中和活性を持つ 4 つのナノボディを作成した。X 線結晶学とクライオ電顕を用い、2 つの異なる結合抗原を決定した。構造に基づき、単価のナノボディより 100 倍以上の改善した中和活性を持つ多価のナノボディを作成した。2 つの抗原認識部位を持つナノボディの融合物は、逃避変異の出現を抑制した。幾つかのナノボディの構築物は、受容体結合における競合により中和したが、他の単価の 2 つの抗原認識部位を持つナノボディは spike タンパク融合機序の異常な活性化を引き起こした。Spike タンパクのこれらの未熟な立体配座の変化は、生産性のある融合を防ぎ、ウイルスを非感染性とする [2267]。

★今日までに、多くの SARS-CoV-2 ワクチンが展開されたが、ウイルスの受容体結合ドメイン（RBD）の持続的な進化は、ワクチンの効果への挑戦である。特に、新興変異株である B.1.1.7（英国），B.1.351（南アフリカ），P.1（ブラジル）は回復者血清及び緊急使用許可を得ている免疫療法の効果を減弱した。ウイルスの逃避を避ける 1 つの可能性のある代替法は、ラクダの VHHs またはナノボディの使用で、それらは、現行の抗体が頻繁に利用出来ない抗原決定基を認識する。米国の研究者は、ラマと、アルパカ，ヒトコブラクダ，ラクダのクローン化した VHH を生産する人工的 “ナノマウス”からの抗 RBD ナノボディを分離した。高度に中和能を持つ 2 つのナノボディのセットを同定した。第 1 群は、コロナウイルスに高度に保存されているが、ヒトの抗体では稀にしか標的とされない RBD 領域を認識することによって抗原の漂流を阻止した。第 2 群は RBD と ACE2 の相互作用部位（interface）にほぼ排他的に焦点を当てていて、E484K または N501Y 置換を持つウイルスを中和出来なかった。しかし、第 2 群のナノボディは、ホモ 3 量体として発現すると変

[2266] Tada, T., et al. A soluble ACE2 microbody protein fused to a single immunoglobulin Fc domain is a potent inhibitor of SARS-CoV-2. Cell Rep 2020; 33: 108528. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108528
[2267] Koenig, P.-A., et al. Structure-guided multivalent nanobodies block SARS-CoV-2 infection and suppress mutational escape. Science 2021; 371: eabe6230. https://doi.org/10.1126/science.abe6230

異株に対して完全な中和活性を維持し、今日までに産生された最も強い抗体と匹敵した[2268]。［多価のナノボディは、2 つの別個のメカニズムで SARS-CoV-2 変異を克服する。ACE2 結合ドメインへの増強された親和性と概してヒトの抗体には利用できない保存された抗原決定基の認識である。新たな SARS-CoV-2 変異株は出現し続けるが、ワクチンの効果が損なわれた場合に、ナノボディは COVID-19 死亡を避けるための有望な手段である。］

★スタンフォード大の研究では、CRISPER-Cas13 に基づき、SARS-CoV-2 のシークエンスと肺胞上皮中の活きたインフルエンザＡウイルスの RNA を効果的に劣化させる方法を考案した。維持されたウイルス領域を標的とした CRISPER RNAs（crRNAs）を設計してスクリーニングし、SARS-CoV-2 を標的とした機能的な crRNAs を同定した。この方法は、呼吸器の上皮細胞の H1N1 インフルエンザＡウイルスの量を有効に減少させた。生物情報学的解析では、あるグループの 6 つの crRNAs だけが、全コロナウイルスの 90%以上を標的にすることが出来た[2269]。

★COVID-19 パンデミックでは、高齢者と慢性的疾患を持つ人において顕著な SARS-CoV-2 誘導性の病態と死亡が明らかになった。細胞老化は炎症，多くの慢性病，年齢関連障害の原因となるが、ウイルス感染に対する応答への効果は分っていない。米国の研究者は、老化細胞（SnC）が、病原体関連分子パターン（PAMPs）への応答において高度炎症性となっていることを示し、SARS-CoV-2 Spike1 タンパク-1，ウイルス侵入タンパクの発現の増加，パラクラインの機序を通じての非 SnC における抗ウイルス遺伝子発現の低下などを認めた。SARS-CoV-2 関連マウスβコロナウイルスを含む病原体に急性感染した高齢マウスでは、老化と炎症が増進し、100%近い死亡を起こした。病原体暴露前後の老化細胞除去薬（senolytic drug）を用いた SnC 標的治療は、死亡，細胞老化，炎症性マーカーを有意に減少し、抗ウイルス抗体を増加させた[2270]。
［病気や高齢の個人における SnC 負荷を減少させることは、SARS-CoV-2 を含むウイルス感染後に、復元性を増強し、死亡率を減少させる。］

◎ヒトの細胞内の 29 の SARS-CoV-2 タンパクのうち、26 をクローニングし、タグ化し、発現させ、それぞれとヒトのタンパクとの物理的関係を、親和性純化質量分析（AP-MS）を用いて検出し、332 の信頼性の高い SARS-CoV-2 タンパクとヒトタンパクの相互作用を同定した。これらのうち、69 の化合物（29 の FDA 承認済み医薬品，12 の治験中医薬品，

[2268] Xe, J., et al. Nanobodies from camelid mice and llamas neutralize SARS-CoV-2 variants. Nature 2021; 595: 278-282. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03676-z
[2269] Abbott, T. R., et al. Development of CRISPER as an antiviral strategy to combat SARS-CoV-2 and Influenza. Cell 2020; 181: 865-876.e12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.020
[2270] Camell, C. D., et al. Senolytics reduce coronavirus-related mortality in old mice. Science 2021; 373: eabe4832. https://doi.org/10.1126/science.abe4832

28 の前臨床化合物）によって標的とされる 66 の医薬品開発に応用できるヒトタンパクや宿主側因子を同定した。多様なウイルス検査でこれらの組み合わせをスクリーニングしたところ、2 組の医薬品の組み合わせが抗ウイルス活性を示した。それらは、mRNA 転写の阻害剤とシグマ 1 とシグマ 2 受容体の調節因子と考えられている薬剤だった [2271]。

◎SARS-CoV-2 感染は、ウイルスの spike タンパクによって仲介される、ウイルスと宿主の細胞膜の間の膜融合によって開始される。欧米の研究者は、この非常に重要な感染の最初の段階を阻害するリポペプチド融合阻害剤を設計し、in vitro の効果と in vivo の生体内分布に基づいて、動物モデルでの評価に 2 量体の型式を選んだ。フェレットへの毎日の鼻腔内投与は、治療していない動物で 100%の感染が起こる厳しい条件の下で、感染動物との 24 時間の同居（cohousing）の間、SARS-CoV-2 の直接接触伝播を完全に防いだ。これらのリポペプチドは高度に安定していて、SARS-CoV-2 伝播を減少させる安全で効果的な鼻腔内予防薬となると考えられる [2272]。

◎中国の研究者は、承認された抗ウイルス剤であるボセプレビルまたはテラプレビルの何れかに由来する、32 の新たな二環化プロリンを含む SARS-CoV-2 M タンパク（M^{pro}）阻害剤を設計し合成した。全化合物は、in vitro で M^{pro} 活性を 7.6～748.5 nM の範囲の IC_{50} で中和した。最も強い化合物の 1 つである MI-23 と複合体を形成している M^{pro} の共結晶構造の解析で、その相互作用のモードが明らかになった。2 つの化合物（MI-09 と MI-30）は、細胞に基づく検査で良好な抗ウイルス活性を示した。SARS-CoV-2 感染トランスジェニック・マウス・モデルでは、MI-09 または MI-30 の経口または腹腔内投与は肺のウイルス量と肺の病巣を有意に減少させた。両者は、ラットにおいて、良好な薬理動態特性と安全性を示した [2273]。

○RNA アナログである β-D-N^4-hydroxycytidine は、SARS-CoV-2, MERS-CoV, SARS-CoV, 関連する動物由来感染症の 2b または 2c 群のコウモリ・コロナウイルスに対する広いスペクトラムの抗ウイルス活性を示し、核酸アナログ阻害剤であるレムデシビルに対する耐性変異を生じているコロナウイルスへの強い効果を持つ。EIDD-2801（経口で生物学的利用が可能な β-D-N^4-hydroxycytidine-5'-isopropyl ester）の予防及び治療投与の両方で、SARS-CoV と MERS-CoV に感染したマウスにおいて、肺機能を改善し、ウイルス量

[2271] Gordon, D. E., et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature 2020; 538: 459-468. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9
[2272] de Vries, R. D., et al. Intranasal fusion inhibitory lipopeptide prevents direct-contact SARS-CoV-2 transmission in ferrets. Science 2021; 371: 1379-1382. https://doi.org/10.1126/science.abf4896
[2273] Qiao, J., et al. SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitors with antiviral activity in a transgenic mouse model. Science 2021; 371: 1374-1378. https://doi.org/10.1126/science.abf1611

と体重低下を減少させた。MERS-CoV の in vitro 及び in vivo における減少は、ウイルス側の（宿主側ではなく）変異頻度と相関しており、CoV における致死的変異の機序が支持された [2274]。
［未だ基礎研究であるが、レムデシビル耐性ウイルスへの効果が期待される。］

○インフルエンザウイルスのヘマグルチニン（HA）とコロナウイルスの Spike（S）タンパクはウイルスの侵入を仲介するが、HA と S タンパクは高度にグリコシル化されており、レクチンなどの炭水化物結合物質の標的候補となる。台湾の研究者は、ヒアシンスの種（*Lablab Purpureus*）から分離された Flt3 Receptor Interacting Lectin（FRIL）が抗インフルエンザウイルス及び抗 SARS-CoV-2 活性を持つことを示した。FRIL は 11 の代表的なヒト及び鳥のインフルエンザ系統を低ナノモルの濃度で中和することができ、FRIL の鼻腔内投与は、マウスにおいて、H1N1 の致死的な感染を防ぐことが出来た。FRIL は複合型 N グリカンに良好に結合し、ウイルス殻に複合型 N グリカンを持つウイルスを中和した。ホモ 4 量体として、FRIL は多価の結合を通じてインフルエンザ粒子を凝集させ、インフルエンザ粒子を細胞質の後期エンドソームに追い込むことで、インフルエンザ核酸の侵入を防止することが出来た。特に、FRIL は同様に SARS-CoV-2 を中和する効果を持ち、宿主細胞でのウイルス・タンパクの産生と細胞病理効果を防いだ [2275]。

★条件付きで複製し、野生型ウイルスを阻害するウイルスの欠損変異体（欠損干渉粒子：DIP）は、抵抗性への高い遺伝的障壁を持つ単回投与の介入として、長い間提案されてきた。しかし、理論的には、強い治療的 DIPs（治療的干渉粒子：TIPs）は、R_0>1 で細胞間を条件付きで拡散しなければならない。カリフォルニアの研究者は、作製した TIPs が条件付きで SARS-CoV-2 を複製し、R_0>1 でウイルスの複製を 10～100 倍阻害することを報告した。阻害はウイルスの複製機構への競合を通じて起こり、TIP RNA の単回投与は、持続的培養において SARS-CoV-2 を持続的に阻害した。注目すべきことは、TIPs は中和抵抗性変異株（B.1.351）に対する有効性を維持していた。ハムスターにおいて、脂質ナノ粒子 TIPs は予防的及び治療的鼻腔内投与の両方は、肺の SARS-CoV-2 を 100 倍持続的に抑制し、炎症促進性サイトカインの発現を減少し、重篤な肺浮腫を防いだ [2276]。

[2274] Sheahan, T. P., et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Sci Transl Med 2020; 12: eabb5883. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb5883
[2275] Liu, Y.-M., et.al. A carbohydrate-binding protein from the edible Lablab beans effectively blocks the infections of influenza viruses and SARS-CoV-2. Cell Rep 2020; 32: 108016. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108016
[2276] Chaturvedi, S., et al. Identification of a therapeutic interfering particle—a single-administration SARS-CoV-2 antiviral intervention with a high barrier to resistance. Cell 2021; 184: 6022-6036.E18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.004

★RNA ウイルスは、親の野生型ウイルスの複製を妨害する欠損したウイルス・ゲノム（DVG）を生成する。それらの治療としての可能性を試すため、米国の研究者らは、ポリオウイルスのカプシドをコードした領域を欠損することにより DVG を作製した。驚くべきことに、eTIP1 と命名した、このゲノムの腹腔内及び鼻腔内投与は、抗ウイルス応答を惹起し、複製を阻害し、マウスをエンテロウイルス, インフルエンザ, SARS-CoV-2 などの幾つかの RNA ウイルスから防御した。効果は、暴露前及び暴露後の両方で認められた。鼻腔内投与後の eTIP1 の複製は鼻腔に限られていたが、その抗ウイルス作用は、非細胞自律的に肺へ及んだ。eTIP1 の広い抗ウイルス効果は局所と遠隔の両方の I 型 IFN 応答によって仲介されていた。重要なことは、eTIP1 の単回投与は SARS-CoV-2 感染から動物を守るが、SARS-CoV-2 の再感染からの、長く持続する防御を与える SARS-CoV-2 中和抗体の産生を刺激した[2277]。［eTIP1 は、動物モデルにおいて、SARS-CoV-2 と他の呼吸器感染呼吸器感染症に対する短期と長期の防御を生成する、安全で効果的な広いスペクトラムの抗ウイルス薬である。］

◎エモリー大学では、リボ核酸アナログである 4'-fluorouridine（4'-FlU, EIDD-2749）が、RS ウイルス，関連する RNA ウイルス，SARS-CoV-2 を細胞とヒト気道上皮のオルガノイドで高い選択性指標で阻害することを示した。RS ウイルスと SARS-CoV-2 のための in vitro の RdRP 試験内におけるポリメラーゼ阻害では、導入後の転写停止が明らかになった。RS ウイルスを感染させたマウスにおける 5 mg/kg と異なる SARS-CoV-2 懸念される変異株を感染させたフェレットでの 20 mg/kg は、それぞれ感染 24 時間及び 12 時間後に開始した 1 日 1 回の経口投与で高い効果があった[2278]。

★SARS-CoV-2 と闘うためにワクチンは迅速に開発されたが、抗ウイルス薬は不足している。治療法の緊急の必要があり、それはワクチンを逃避する変異株の脅威の出現で増幅された。抗ウイルス薬を見付けるため、大規模な努力が行われており、米国の研究者はヒト呼吸器細胞における生ウイルス感染を用いて、約 18,000 の薬剤を抗ウイルス活性についてスクリーニングし、抗ウイルス活性があり、SARS-CoV-2 選択性がある 122 の薬剤を検証した。これらの候補の中には、臨床的に用いられている抗ウイルス薬の最も大きなカテゴリーである、16 のヌクレオチド・アナログがある。これらは、COVID-19 での使用を承認されている抗ウイルス薬であるレムデシビルとモルヌピラビルを含んでいる。RNA ウイルスは、効果的に複製するためには宿主からのヌクレオチド 3 リン酸型の高度な供給に依存しており、宿主のヌクレオチド生合成の阻害剤を、抗ウイルス薬としてのパネルを同定した。更に、ピリミジン生合成阻害剤と抗ウイルス性ヌクレオチド・アナログの組み合わせが、in vitro

---

[2277] Xiao, Y., et al. A defective viral genome strategy elicites broad protective immunity against respiratory viruses. Cell 2021; 184: 6037-6051.E14. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.023

[2278] Sourimant, J., et al. 4'-Fluorouridine is an oral antiviral that blocks respiratory syncytial virus and SARS-CoV-2 replication. Science 2022; 375: 161-167. https://doi.org/10.1126/science.abj5508

と in vivo で SARS-CoV-2 の新興系統に対して、SARS-CoV-2 感染を相乗的に阻害しており、今後の臨床使用に用い得ると考えられた [2279]。

★COVID-19 は特に高齢者で重症となる。SARS-CoV-2 ワクチンは高度に有効であるが、ワクチンの効果は、増強した伝播性の SARS-CoV-2 変異株の出現によって部分的に損なわれている。これらの変異株の出現は、特に高齢者における抗 SARS-CoV-2 治療の更なる開発の必要性を強調している。アイオワ大学の研究者らは、高毒性のマウスに順応したウイルスを分離し、感染した高齢の動物で新薬を試すために用いた。マウスに順応する間に SARS-こ V-2 に観察された多くの変異（spike タンパクの部位 417，484，493，498，501）は、ヒトでの懸念される変異株（VOC）でも起こっていた。マウスに順応する間のそれらの様相は、免疫圧力は選択のために必要ではないことを示していた。マウスの SARS でも、重症度は年齢依存性で、エイコサノイド，プロスタグランディン D2（PGD_2），リン酸リパーゼである PLA_2G2D が高齢マウスにおける悪い転帰に貢献していた。PLA_2G2D と PGD_2 の受容体である PTGDR の mRNA 発現及び PGD_2 の産生も、年齢とともに、また SARS-CoV-2 感染後にヒト PBMC 由来樹状細胞において増加していた。マウスに順応した SARS-CoV-2 モデルを用いることで、PTGDR または PLA_2G2D の発現を欠く中年マウスが重症から防御されることを示した。更に PTGDR の拮抗剤であるアサピプラントを用いた治療は、高齢マウスを致死的感染から防御した [2280]。
［PTGDR 拮抗剤は、SARS-CoV-2 に感染した動物において、高齢の動物を特異的に防御する最初の介入の 1 つであり、PLA_2G2D- PGD_2/PTGDR 経路が治療介入のために有用な標的であることを示唆する。］

★SARS-CoV-2 ウイルスによって起こされた COVID-19 は世界的な公衆衛生の危機のままである。広く拡がったワクチン・キャンペーンが行われているが、それらの効果は新興の懸念される変異株（VOC）のために低下している。宿主に向けた治療と予防の開発は、そのような抵抗性を制限し、緊急に必要とされている VOC に対する防御を提供できると考えられる。ウイルスの侵入を阻害する魅力的な薬学的標的には、TMPRES2 のようなタイプⅡ膜貫通セリン・プロテアーゼ（TTSPs）が含まれるが、ウイルスのライフサイクルにおけるその必要不可欠な役割は、ウイルスの spike タンパクを開裂させて融合ペプチドを暴露することにある。カナダと米国の研究者は、小分子化合物である N-0385 を同定し、特徴を調べたが、それは、ヒト肺細胞とドナー由来の腸オルガノイドで SARS-CoV-2 阻害についてナノ・モルの強さと 10^6 を超える選択的インデックスを発揮した。Calu-3 細胞では、SARS-

[2279] Schultz, D. et al. Pyrimidine inhibitors synergize with nucleoside analogues to black SARS-CoV-2. Nature 2022; 604: 134-140. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04482-x
[2280] Wong, L. R., et al. Eicosanoid signaling blockade protects middle-aged mice from severe COVID-19. Nature 2022; 605: 146-151. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04630-3

CoV-2 VOCs，B.1.1.7，B.1.351，P.1，B.1.617.2 の侵入を阻害した。重要なことは、重症 SARS-CoV-2 疾患の K18 ヒト ACE2 トランスジェニック・マウス・モデルにおいて、N-0385 は、複数回の投与及び単回投与の何れの後にも、高レベルの予防的・治療的利益を提供した [2281]。

［TTSP が仲介する spike のタンパク分解的成熟が SARS-CoV-2 感染に必須であることを in vivo で示し、N-0385 が COVID-19 と新興 SARS-CoV-2 VOCs に対する新たな効果的治療のオプションを提供する。］

★インフルエンザ A ウイルス（IAV）の頻繁なゲノム変化はワクチン戦略に盾突き、現行薬剤への抵抗性を引き起こす。スタンフォード大学の研究者らは、治療的な標的への応答において、変異に大きな制約を持つと予測された、IAV のゲノム内に保存された必須の RNA の 2 次構造を同定した。in vitro のパッケージングと in vivo の疾患を仲介し、全ての既知の IAV 分離株に横断的に保存されている RNA 構造（パッケージング・ステム・ループ 2［PSL-2］）を同定し、遺伝子的に検証した。3 日後または 14 日前に PSL-2 を標的としている閉じた核酸（LNA）投与すると、致死的な IAV の接種はマウスにおいて 100%の生存を与え、10 倍の致死的な接種での再暴露への強い免疫を開発し、抵抗性のための選択への試みを回避し、ニューラミニダーゼ阻害剤に抵抗性のウイルスに対する完全な効果を回復した。SARS-CoV-2 を標的として同様の方法を使用し、ウイルス・ゲノムの高度に保存された RNA 構造に特異的な LNAs の予防的投与は、SARS-CoV-2 USA_WA1/2020 変異株の効果的ね伝播からハムスターを防御した [2282]。

［「プログラム可能な抗ウイルス薬」と呼ぶ作業を通じて、関心のある全てのウイルスにこの方法を適用できる可能性があり、それは抗ウイルス予防と暴露後治療に意味を持つ。］

（３）既存薬

Ａ．レムデシビル

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

[2281] Shapira, T., et al. A TMPRSS2 inhibitor acts as a pan-SARS-CoV-2 prophylactic and therapeutic. Nature 2022; 605: 340-348. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04661-w

[2282] Hagey, R. J., et al. Programmable antivirals targeting critical conserved viral RNA secondary structure from influenza A virus and SARS-CoV-2. Nat Med 2022; 28: Aug 18 (online). https://doi.org/10.1038/s41591-022-01908-x

μM で、臨床上で到達している濃度だった[2283]。

○マカク猿を使って SARS-CoV-2 に対するレムデシビルの効果を調べた動物実験では、レムデシビル投与群（6 匹）は、対照群（6 匹）と反対に、呼吸器疾患の症状が無く、画像上での肺浸潤が少なかった。気管支肺の洗浄液のウイルス力価は、レムデシビル投与後 12 時間後から有意に減少した。7 日目の剖検において、レムデシビル投与群の肺のウイルス量は、対照群より有意に低く、肺の損傷が明らかに減っていた[2284]。
［レムデシビルの投与を、ウイルス複製がピークとなる感染初期に行うことで、肺炎への進行を抑えると考えられる。レムデシビルの臨床研究では、ウイルス量を測定していないため、動物実験ではあるが、ウイルス量の減少効果を示した意義がある。］

◎上海の研究者は、SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）の離れた形態と、50 塩基の鋳型プライマーRNA とレムデシビルと複合体を形成した形態での結晶構造を解析し、部分的に二重鎖となった鋳型 RNA が RdRp の中心部の溝に挿入され、そこでレムデシビルは最初の複製された塩基ペアのところでプライマー線に共有結合で導入され、RNA 鎖の延長を終わらせていることを示した[2285]。

○米国の研究では、レムデシビル（RDV）は、ヒト肺細胞とヒト呼吸器上皮の初代培養で SARS-CoV-2 の複製を阻害した（EC_{50}=0.01 μM）。Vero E6 細胞では RDV 代謝能が低いため、より弱い活性だった（EC_{50}=1.65 μM）。*in vivo* での効果を迅速に評価するため、RDV のウイルス標的である SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼをコードしたキメラ SARS-CoV を作製した。キメラ・ウイルスを感染させたマウスでは、RDV の治療投与は、基剤だけを投与した場合と比較して、肺のウイルス量が減少し、肺機能が改善した[2286]。

○陽性一本鎖 RNA ウイルスである SARS-CoV-2 は COVID-19 を起こす。ウイルスの複製と転写の間に、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）は遺伝子鋳型に沿って跳躍し、非連続的な陰性鎖転写物を産生する。SARS-CoV-2 のセンス mRNA 構築は報告されているが、その陰性鎖は調べられていない。中国の研究者は、RNA の両鎖を深くシークエンスし、

[2283] Wang, M., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 2020; 30: 269-271. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0
[2284] Williamson, B. M., et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Nature 2020; 585: 273-276. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5
[2285] Yin, W., et. al. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent-RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. Science 2020; 368: 1499-1504. https://doi.org/10.1126/science.abc1560
[2286] Pruijssers, A. J., et al. Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. Cell Rep 2020; 32: 107940. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107940

SARS-CoV-2 の転写はセンス鎖を形成するように強く偏していて、異なる遺伝子について様々な転写効率だったが、陰性鎖合成は大きく効率性が劣っていた。陰性鎖合成の間は、ゲノムに沿って散りばめられた 3-15 nt シークエンスの相同性によって跳躍が起こり無数の非正規の融合転写物も形成されていたが、より SARS-CoV-2 RNA ポリメラーゼ阻害剤であるレムデシビルで阻害される傾向にあった。数学的シミュレーション・モデルと実験的定量化では、この薬剤は、陽性鎖合成より陰性鎖合成を抑制した [2287]。

○SARS-CoV-2 変異株に感染した人の改善した臨床的ケアが世界的な医療上の優先事項である。レムデシビル(RDV)のような小分子抗ウイルス薬とヒト・モノクローナル抗体(mAb)のような生物学的製剤は SARS-CoV-2 に対して治療効果を示しているが、RDV/mAb の組み合わせは単剤による治療を超えて結果を改善するのか、抗体療法は変異株に対しても効果があるかは分かっていない。米国の研究者は、臨床試験が行われている 2 つの mAb である C144 と C135 の組み合わせは、感染後 48 時間で開始されたとしても強い抗ウイルス効果があり、懸念される変異株である B.1.351 変異株に対して *in vivo*（マウス）で治療効果があることを示した。RDV と抗体の組み合わせは、単剤に比較して、結果を僅かに改善させた [2288]。

［SARS-CoV-2 感染の治療への RDV の使用の継続と、SARS-CoV-2 変異株に感染した患者を治療するための C144 と C135 抗体の組み合わせの臨床開発を支持する。］

B．ヒロドキシクロロキン

★パリの研究者は、ヒドロキシクロロキン（HCQ）の抗ウイルス活性を in vitro 及び SARS-CoV-2 が感染したマカク猿で評価した。HCQ は、アフリカミドリ猿の腎細胞（VeroE6）では抗ウイルス活性を示したが、ヒト呼吸器上皮を再構成したモデルでは抗ウイルス活性を示さなかった。マカク猿では、偽薬を対照として、異なる治療戦略を試験し、治療前と治療後のピークのウイルス量と、HCQ 単独の場合とアジスロマイシン（AZTH）との併用の場合を調べた。HCQ も HCQ+AZTH も、全試験で、ウイルス量のレベルに有意な効果を示さなかった。暴露前の予防に用いた場合でも、HCQ は感染の防御にならなかった [2289]。

［HCQ 単独や AZTH との併用をヒトにおける COVID-19 の抗ウイルス療法として用いるべき根拠は認められなかった。］

[2287] Zhao, Y., et al. The strand-biased transcription of SARS-CoV-2 and unbalanced inhibition by remdesivir. iScience 2021; 24: 102857. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102857

[2288] Martinez, D. R., et al. Prevention and therapy of SARS-CoV-2 and the B.1.351 variant in mice. Cell Rep 2021; 36: 109450. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109450

[2289] Maisonnasse, P., et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. Nature 2020; 585: 584-587. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2558-4

◎COVID-19 患者の血中の白血球は、Toll 様受容体リガンドに増加した応答を示し、内因性免疫の再プログラミングを示唆している。オランダと米国の研究者は、熱で殺したカンジダで措置した健常供血者からの末梢血単核細胞のインターフェロン応答を解析することにより、*in vitro* で獲得内因性免疫をモデル化することが出来た。このモデルにおいて、ヒドロキシクロロキンは、これらの内因性免疫細胞のウイルス様の刺激やインターフェロンへの応答性を阻害した。これは、炎症関連遺伝子のヒストン 3 リジン 27 のアセチル化とヒストン 3 リジン 4 の 3 メチル化の抑制，細胞リピドームの変化，インターフェロン刺激遺伝子の発現の低下と相関していた [2290]。
［ヒドロキシクロロキンは、*in vitro* で獲得免疫を阻害し、それは、恐らく患者における SARS-CoV-2 感染への抗ウイル内因性免疫応答にとって利益では無いと考えられる。］

◎ドイツの研究では、TMPRESS2 を発現させた Vero 細胞（腎臓由来の細胞株）では、SARS-CoV-2 はクロロキンに耐性だった。さらに、クロロキンは、TMPRESS2 陽性の肺細胞株である Calu-3 への SARS-CoV-2 の感染を阻止しなかった [2291]。
［クロロキンは、肺細胞では使われていないウイルス活性化の経路を標的としており、SARS-CoVo-2 の人への、人間の感染を防ぐことは無いと考えられる。］

C．その他

◎医薬品の適応外使用は、COVID-19 に対処する治療法の緊急の必要性に合う迅速な方法である。COVID-19 に適した治療標的を同定するため、米国等の研究者は、既承認か臨床開発段階にある医薬品が標的としている 1,263 の実施可能なタンパクの転写産物とタンパクのオミクス・データに基づく遺伝子器具を用いてメンデル無作為化解析を行った。Host Genetic Initiative と Million Veteran Program からの要約統計を用いて、COVID-19 で入院した 7,554 人の患者と 100 万人を超える対照者を調べた。シス発現量的形質遺伝子座の遺伝子器具を用いたメンデル無作為化解析で 3 つのタンパク（ACE2, $p=1.6\times10^{-6}$；IFNAR2, $p=9.8\times10^{-11}$；IL-10RB，$p=2.3\times10^{-14}$）に有意な結果を認め、それらは COVID-19 による入院の共局在性の強い根拠でもあった。*IL10RB* と *IFNAR2* の共発現量的形質遺伝子座を解きほぐすため、フェノムワイド関連性検査（phenome-wide association scan）とパスウェイ・エンリッチメント解析（pathway enrichment analysis）を行い、*IFNAR2* が COVID-19 の入院により役割を果たしていると考えられた [2292]。

[2290] Rother, N., et al. Hydroxychloroquine inhibits the trained innate immune response to interferons. Cell Rep Med 2020; 1: 100146. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100146
[2291] Hoffmann, M., et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. Nature 2020; 585: 588-590. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2575-3
[2292] Gaziano, L., et al. Actionable druggable genome-wide Mendelian randomization identifies

［COVID-19 の早期の治療のためには IFNAR2 と ACE2 を標的とする薬剤の臨床試験を優先すべきである。］

★臨床的に承認された JAK1/2 阻害剤であるバリシチニブは、COVID-19 の治療薬として臨床試験が行われている。米国の研究者は、マカク猿のモデルで、バリシチニブの免疫学的・ウイルス学的効果を研究した。鼻腔と喉の検体，肺胞気管支洗浄液及び組織から測定されたウイルスの排出は、バリシチニブでは減少しなかった。I 型インターフェロンの抗ウイルス応答と SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞の応答は、2 群間で同様だった。バリシチニブで治療した動物では、炎症の減少，炎症性細胞の肺浸潤の減少，NETosis 活動性の減少，より限局した肺病理が認められた。重要なことは、バリシチニブで治療した動物では、炎症と好中球を集めるためのサイトカインとケモカインの肺マクロファージの産生が、迅速かつ顕著に抑制された [2293]。
［研究結果は、SARS-CoV-2 感染によって引き起こされた炎症の第一線の治療としての、バリシチニブ使用の有益な役割と基本的な免疫学的機序を明らかにする。］

★日本の研究者は、宿主の炎症と MERS-CoV の増幅を阻害する両面の機能を持つステロイド化合物を、化学物質ライブラリーでスクリーニングした。吸入ステロイドであるシクレソニドは、培養細胞において、MERS-CoV と COVID-19 の起因ウイルスである SARS-CoV-2 を含む他のコロナウイルスの複製を阻害した。分化したヒト気管細胞上皮細胞におけるシククレソニドの SARS-CoV-2 に対する 90%効果濃度（EC_{90}）は 0.55 μM だった。シクレソニド存在下の 43 の SARS-CoV-2 分離株の 8 代の連続的継代によって 15 の耐性変異が生じたが、それは、非構造タンパク（nsp）3 または nsp 4 にあるアミノ酸 1 残基の置換だった。特に、シクレソニドは、これらの変異株の全ての複製を 90%以上抑制し、これらの変異が完全にはシクレソニドによる阻害を克服出来ないと考えられた。顕微鏡下では、nsp3 と二重鎖 RNA に特異的な抗体で検出されると考えられる、細胞におけるウイルス RNA の複製・転写複合体は、シクレソニド存在下で濃度依存的に低下していた。シクレソニドのウイルス複製に対する抑制効果はコロナウイルスに特異的で、COVID-19 患者の治療薬となり得る [2294]。

◎FDA 承認済みの駆虫薬であるイベルメクチンは、in vitro で SARS-CoV-2 感染後 2 時間

---

repurposing opportunities for COVID-19. Nat Med 2021; 27: 668-676.
https://doi.org/10.1038/s41591-021-01310-z

[2293] Hoang, T. N., et al. Baricitinib treatment resolves lower airway macrophage inflammation and neutorophill recruitment in SARS-CoV-2-infected rhesus macaques. Cell 2021; 184: 460-475.E21.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.007

[2294] Matsuyama, S., et al. The inhaled corticosteroid blocks coronavirus RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. J Virol 2021; 95: e01648-20.
https://doi.org/10.1128/jvi.01648-20

培養した Vero-hSLAM 細胞において、単回投与で、48 時間後のウイルス RNA を 5,000 倍まで低下させた [2295]。

★スタンフォード大学では、約 12,000 に渡る臨床開発段階にある、或いは FDA の承認した小分子の既存薬のライブラリーを作成し、ウイルス増殖を抑制する 100 の分子を同定したが、そのうち 21 個の既存薬は用量応答関係が認められた。これらの中で、PIKfyve キナーゼ阻害剤であるアピリモド，システイン・プロテアーゼ阻害剤である MDL-28170，ZLVG CHN2，VBY-825，ONO5334 を含む 13 個が、患者での治療用量を達成するのに相応の濃度で効果を認めた。特に、MDL-28170，ONO5334，アピリモドがヒト IPS 細胞由来肺細胞様細胞でのウイルス複製を阻害することを認め、また、PIKfyve キナーゼ阻害剤も一次的ヒト肺移植モデルで抗ウイルス効果を示した [2296]。

◎SARS-CoV-2 のウイルス・タンパクは真核性翻訳機序と相互作用し、翻訳の阻害は抗ウイルス効果の可能性がある。欧米の研究者は、臨床開発中の pletidepsin（aplidin）が in vitro において SARS-CoV-2 に対してレムデシビルより 27.5 倍強い抗ウイルス活性（IC_{90}=0.88 nM）を持ち、培養細胞での毒性は限られていることを報告した。薬剤耐性変異を用い、SARS-CoV-2 に対する pletidepsin の抗ウイルス活性は、既知の標的である eEF1A の阻害を経て仲介されることが分かった。2 つの SARS-CoV-2 感染のマウス・モデルでは、pletidepsin は in vivo の効果を示し、予防的投与で、肺におけるウイルス複製を 2 桁の強度で減少させた [2297]。

★米国の研究者は、ヒト lung-only mice（LoM）に基づく 1 つの実験プラットフォームを使って、最近の新興コロナウイルス感染症（SARS-CoV，MERS-CoV，SARS-CoV-2）と 2 つの高度に関連した内因性の流行前の SARS 様コウモリ・コロナウイルスの効率的な in vivo での複製を研究した。このモデルにおけるウイルスの複製は真のヒト組織で起こり、ウイルスまたは宿主のどのようなタイプの順応も必要としない。コウモリには、ヒトに直接感染する能力を持つ内因性コロナウイルスがあることが分かった。LoM のヒト肺組織への SARS-CoV-2 の in vivo 感染の詳細な解析では、主として、肺胞と繊毛軌道細胞にあるⅡ型肺細胞を含むヒト肺上皮細胞への感染が認められた。急性 SARS-CoV-2 感染は高度に細胞変性で、強い持続的なⅠ型インターフェロンと炎症性サイトカイン／ケモカイン応答を誘導した。更に、コロナウイルス感染症に対する治療と暴露前予防戦略を評価した。現在第Ⅱ

[2295] Caly, L., et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res 2020; 178: 104787. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787
[2296] Riva, L., et al. Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. Nature 2020; 586: 113-119. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2577-1
[2297] White, K. M., et al. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. Science 2021; 371: 926-931. https://doi.org/10.1126/science.abf4058

相～Ⅲ相臨床試験中である経口の広いスペクトラムの抗ウイルス剤である EIDD-2801 が in vivo で劇的に SARS-CoV-2 の複製を阻害し、COVID-19 の予防と治療に顕著な可能性があることを示した [2298]。
［human lung-only mice は真性のヒト肺を移植された免疫不全マウス。EIDD-2801 はβ-D-N[4]-ヒドロキシシチジンのリボ核酸アナログの経口プロドラッグ。］

★COVID-19 パンデミックは、2003 年の SARS，2012 年の MERS 後、この世紀で３回目の動物由来のコロナウイルス（CoV）感染症である。CoV に対する治療法は、概して無い。香港，中国，欧米の研究者は、良好な安全性を示すハンセン氏病薬であるクロファジミンが、汎 CoV 阻害活性を持ち、様々な in vitro 系において SARS-CoV-2 と MERS-CoV の複製に拮抗できることを示した。この FDA が承認している分子は、spike を介する細胞融合とウイルスのヘリカーゼ活性を阻害した。SARS-CoV-2 の病原性についてのハムスター・モデルでは、クロファジミンの予防的・治療的投与は、肺のウイルス量と便へのウイルスの排出を有意に減少させ、ウイルス感染と関連する炎症を緩和した。クロファジミンとレムデシビルの組み合わせ投与は、in vitro 及び in vivo において抗ウイルス相乗効果を発揮し、上気道におけるウイルスの排出を制限した。クロファジミンはヒトが経口摂取でき、比較的安価に製造可能なため、特に開発途上国において、外来患者の治療と入院 COVID-19 患者の治療のレムデシビルを基礎とする組み合わせ治療に魅力的な臨床的候補である [2299]。
［クロファジミンは現下の SARS-CoV-2 パンデミックと、最も重要なのは、将来の新興 CoV の抑制に使用可能と考えられる。］

◎COVID-19 の患者では心臓傷害と機能不全が起こり、死亡リスクを増加する。原因は良く分かっていないが、直接の心臓への感染及び／または炎症誘発性の機能不全と考えられる。機序と心臓を防御する医薬品を同定するため、オーストラリアの研究者らは、ヒト心臓のオルガノイド（hCO）とリン酸化プロテオミクスと単一核 RNA シークエンスを組み合わせた最新の開発品を用いた。TNF，IFN-γと IL-1βとポリ（I：C）の混合による炎症性のサイトカイン・ストームを認め、TNF は収縮期の機能不全を、TNF，IFN-γと IL-1βとポリ（I：C）は拡張期の機能不全と収縮動態に影響すると考えられる拍動数の低下を起こした。ブロモドメインを持つタンパク 4 はウイルス応答とともに活性化したが、それは hCO と SARS-CoV-2 が感染した K18-hACE2 マウスの心臓の両方で一環していた。ブロモドメインの繰り返し配列とと特異的末端配列を持つ BET タンパクの阻害剤（BETi）は hCO における機能不全を回復し、マウスのサイトカイン・ストーム・モデルで心臓の機能不全と死

[2298] Wahl, A., et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. Nature 2021; 591: 451-457. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03312-w
[2299] Yuan, S., et al. Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2. Nature 2021; 593: 418-423. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03431-4

亡を完全に防いだ。更に、BETi はウイルス応答における遺伝子の転写を減少させ、ACE2 の発現を減少させ、心筋細胞の SARS-CoV-2 感染を減少させた。FDA が画期的医薬品に指定しているアパベタロンを含む BETi は COVID-19 による心臓障害を防止する有力な候補である [2300]。

◎産生スフィンゴミエリナーゼ／セラミドのシステムは、細菌やウイルスの感染に重要な役割を持つ。ドイツの研究者は、産生スフィンゴミエリナーゼのアミトリプチリン，イミプラミン，フルオキセチン，セルトラリン，エスシタロプラム，マプロチリンによる薬学的阻害または遺伝学的下方抑制が、培養細胞や新たに分離されたヒト鼻腔表皮細胞の SARS-CoV-2 及び SARS-CoV-2 感染を真正に擬する spike を発現している水泡性口内炎ウイルス疑似ウイルス粒子（pp-VSV-SARS-CoV-2-spike）の感染を抑制することを報告した。感染は、酸性スフィンゴミエリナーゼを活性化し、細胞表面のセラミドを放出する契機となった。細胞表面のセラミドの中和や消費は、pp-VSV-SARS-CoV-2-spike の感染を抑制した。濃度のアミトリプチリンを投与したボランティアから分離した鼻腔表皮細胞では、pp-VSV-SARS-CoV-2-spike の感染が防御された [2301]。
［ほぼ 60 年臨床で用いられているアミトリプチリン、または機能的に酸性スフィンゴミエリナーゼを阻害する他の抗うつ薬が SARS-CoV-2 を抑制するか否かを調べる臨床試験が正当化される。］

○SARS-CoV-2 の現在のパンデミックは、世界的に数百万人の生命に影響している。大規模な後ろ向き研究で、炎症性サイトカインと炎症促進性因子の上昇したレベルが、疾患重症度と死亡率の両方と相関することが分かった米国，香港，シンガポールの研究者は、トポイソメラーゼ 1（TOP1）が SARS-CoV-2 によって起こった致死的な炎症を抑制することを報告した。FDA が承認している TOP1 阻害剤であるトポテカン（TPT）の 2 回投与によえる治療は、ハムスターで、感染によって起こった炎症を抑制した。肺の組織検査では、炎症性遺伝子が過剰発現が TPT によって抑制されていた。感染後 4 日までの TPT による治療は、トランスジェニック・マウスのモデルで、病態を減じ、死亡を救った [2302]。
［TOP1 の抑制は、SARS-CoV-2 感染に対する、効果的な宿主に向けた治療である可能性を支持している。TPT とその誘導体は、高価でなく、ほとんどの国で入手可能な臨床グレードの阻害剤である。ヒトにおける COVID-19 への TOP1 阻害剤の適用外使用の効果を評価

[2300] Mills, R. J., et al. BET inhibition blocks inflammation-induced cardiac dysfunction and SARS-CoV-2 infection. Cell 2021; 184: 2167-2182.E22. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.026
[2301] Carpinteiro, A., et al. Pharmacological inhibition of acid sphingomyelinase prevents uptake of SARS-CoV-2 by epithelial cells. Cell Rep Med 2020; 1: 100142. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100142
[2302] Ho, J. S. Y., et al. TOP1 inhibition therapy protects against SARS-CoV-2-induced lethal inflammation. Cell 2021; 184: 2618-2632.E17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.051

する臨床試験が必要である。]

○COVID-19 は肺塞栓，頻繁な下痢，炎症性応答の異常な活性化，肺浮腫に一致する急速な肺機能の悪化などの固有の特徴を持つ疾患であるが、これらの所見の病理的基板は捉え難いままである。英国とイタリアの研究者は、COVID-19 の患者の肺では、異常な形態と頻繁な多核細胞化のある感染した肺胞細胞が認められることを明らかにした。これらの多核体は、形質膜レベルでの SARS-CoV-2 spike タンパクの活性化の結果として生じていた。これらの所見に基づき，3000 以上の既承認薬について 2 つの顕微鏡に基づくハイ・コンテント・スクリーニングを行い、Spike の起こす多核体の拮抗薬を探した。Spike を介する細胞融合を阻止する 83 の薬の同定に収束し、それらのうちの幾つかは既知の薬理学的区分に属していた。ウイルスの複製と関係する細胞病態に対して防御的にも働く効果的な薬剤に注目した。最も効果的な分子はニクロサミド（Niclosamide）で、それはカルシウムで活性化されるイオン・チャネルと細胞表面のホスファチジルセリンの露出を司るスクランブラーゼである TMEM16F／アノクタミン 6 の活性を抑制することにより、Spike を発現している細胞で顕著にカルシウムの変動と膜の伝導性を平坦化していた [2303]。
［COVID-19 の病原性の機序の可能性を示唆し、ニクロサミドの治療への転用を支持する。］

◎医薬品の転用は、COVID-19 の治療として大きな注目を浴びている。シグマ受容体リガンドから始めて、この領域のスクリーニングからの他の医薬品へ広げて、欧米の研究者は、リン脂質症が、多くの転用医薬品の抗ウイルス活性の基礎にある共通のメカニズムであることに関心を持った。ヒドロキシクロロキン，アジスロマイシン，アミオダロン及び既に臨床試験に入っている他の 4 剤などの調べた 23 の陽イオン性両親媒性薬の全てについて、リン脂質症は抗ウイルス効果と単調に相関した。反対に、同じ標的に対して活性のある、リン脂質症を誘導しない薬剤は、抗ウイルス活性が無かった。リン脂質症は、薬剤の生理化学的な性質に拠っていて、特異的な標的に基づく活性を反映しておらず、むしろ、早期の創薬では、毒性の交絡と考えられていた [2304]。
［リン脂質症の早期の検出は、これらのアーチファクトを排除し、治療上の可能性のある分子に焦点を当てることを可能とする。］

[2303] Braga, L., et al. Drugs that inhibit TMEM16 proteins block SARS-CoV-2 spike-induced syncytia. Nature 2021; 594: 88-93. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03491-6
[2304] Tummino, T. A., et al. Drug-induced phospholipidpsis confounds drug repurposing for SARS-CoV-2. Science 2021; 373: 541-547. https://doi.org/10.1126/science.abi4708

（4）ワクチン

★★モデルナ社の開発する mRNA-1273 ワクチンの非ヒト霊長類（マカク猿）に対する投与では、mRNA-1273 は、回復期のヒト血清を上回る抗体レベルを誘導し、生ウイルス相互 50%阻止希釈（ID_{50}）の幾何平均力価は、10-μg 用量群で 501，100-μg 用量群で 3831 だった。ワクチンは、1 型ヘルパーT 細胞（Th1）に偏った CD4 T 細胞応答と低いか検出不能な Th2 または CD8 T 細胞応答を誘導した。両ワクチン接種群の 8 匹のうち 7 匹では SARS-CoV-2 暴露後 2 日までに気管支肺洗浄液におけるウイルス複製は検出されなくなった。100-μg 用量群の 8 匹全てで SARS-CoV-2 暴露後 2 日目までに鼻腔のウイルス複製が検出されなくなった。両ワクチン群で、動物の肺における限定的な炎症または検出可能なウイルスゲノムや抗原が認められた [2305]。

★米国モデルナ社の開発する mRNA ワクチン（mRNA-1273）は、野生タイプ（D614）と D614G 変異の両方の SARS-CoV-2 に中和抗体応答と CD8 T 細胞応答を誘導し、マウスの肺と鼻腔において、免疫病理原性無く SARS-CoV-2 の感染に対する防御を果たした [2306]。

★免疫相関因子はワクチンの効果の代理帰結として用いることが出来る。米国の研究者は、非ヒト霊長類に、ワクチン無しまたは 0.3 μg～100 μg の用量の SARS-CoV-2 ワクチンを接種した。mRNA-1273 は用量依存性に、強い循環血液中及び粘膜の抗体応答を誘導した。ワクチン接種した動物では、SARS-CoV-2 暴露後の気管支肺胞洗浄液と鼻腔検体におけるウイルスの複製は有意に減少し、最も強く抗 S 抗体及び中和抗体の活性と相関した。下気道でウイルスの複製を減少させるには、上気道より低い抗体レベルが必要だった。未感染ハムスターへの mRNA-1273 が誘導した IgG の受動的移入は、防御を仲介するのに十分だった。[2307]

［mRNA-1273 が誘導した液性免疫応答は、非ヒト霊長類において、防御の機械的な相関因子だった。］

○ワクチンに関連した増強された呼吸器疾患（VAERD）は SARS や MERS コロナウイルス・ワクチンの前臨床モデルで認められた。米国の研究者は、マウスに順応した SARS-CoV-2 の、10 回の継代を経た致死的暴露ウイルス（MA10）の急性肺傷害のマウスのモデルを用い、研究グレードの mRNA-1273 を接種した動物での免疫応答と免疫病理の可能性を評価

[2305] Corbett, K. S., et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in non-human primates. N Engl J Med 2020; 383: 1544-1555. https://doi.org/10.1056/nejmoa2024671

[2306] Corbett, K. S., et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature 2020; 586: 567-571. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0

[2307] Corbett, K. S., et al. Immune correlates of protection by mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in non-human primates. Science 2021; 373: eabj0299. https://doi.org/10.1126/science.abj0299

した。低い効果の抗体と Th2 に歪んだ CD4+T 細胞を誘導するために設計された、アルミニウムを伴う全体の不活性化ウイルス・ワクチンまたは spike タンパク・サブユニット・ワクチンは、暴露後、ウイルス力価と体重減少は低下したが、生理食塩水を接種した動物と比較して、肺の病理変化はより重篤だった。一方、mRNA-1273 は、中和抗体と spike に結合する胚中心 B 細胞を誘導し、spike 特異的 CD4+Th1，Thf，CD8+T 細胞を伴っていた。mRNA-1273 の防御量は、良好な液性及び細胞性免疫応答を誘導し、暴露時に上気道と下気道のウイルスの複製を防御した。mRNA の防御量より低い量では、ウイルス複製を減少させ、生理食塩水を接種した動物と比較して、限られた組織病理学的徴候だった [2308]。
［mRNA-1273 によるワクチン接種後、免疫学的シグネチャーは、抗ウイルス防御と相関し、疾患増強は認められなかった。］

★mRNA-1273 の SARS-CoV-2 デルタに対する効果は、経時的に減衰する。しかし、免疫応答の持続の防御への影響については、データが限られている。米国の研究者は、マカク猿を免疫して血液，上下気道で 1 年にわたって免疫応答を調べた。デルタへの血清中和抗体価は第 6 週（ピーク）に 280 逆数 ID_{50} で、第 48 週（暴露）に 34 だった（1 年後には検出出来ないほど低かった）。結合抗体価も気管支肺胞洗浄液（BAL）で減少していた。デルタ暴露後 4 日で、ウイルスは BAL で培養出来ず、サブゲノム RNA は対照動物と比較して約 3-log_{10} 低下した。鼻腔スワブでは、sgRNA は 1-log_{10} 低下し、ウイルスは培養可能なままだった。再遭遇時の抗体応答（590 倍増加した抗体価）が、再暴露後 4 日までに BAL で検出されたが、T 細胞応答は、そうではなかった。肺における mRNA-1273 を介した防御は持続的であるが、遅れていて（暴露後 4 日までは認められなかった）、再遭遇時の抗体応答に一致していて、これに依存している可能性があった。上下気道での迅速で実質的な防御は、最終的にはブーストが必要と考えられる [2309]。

★★SARS-CoV-2 オミクロンは高度に伝播性で、祖先の spike に適合したワクチンでの免疫後の中和に抵抗性である。オミクロンに適合したワクチンを用いたブースト接種が防御を増強するか否かは明らかではない。0 週目と 4 週目に mRNA-1273 を接種した非ヒト霊長類が、41 週目に mRNA-1273 と mRNA-オミクロンでブースト接種を受けた。D614G に対する中和抗体価は 6 週目と 41 週目（ブースター接種前）で、それぞれ、4760 及び 270 逆 ID_{50} で、オミクロンについては 320 及び 110 だった。ブースト接種後 2 週間で、D614G とオミクロンに対する抗体価は mRNA-1273 では 5360 及び 2980，mRNA-オミクロンで

[2308] DiPiazza, A. T., et al. COVID-19 vaccine mRNA-1273 elicits a prospective immune profile in mice that is not associated with vaccine-enhanced disease upon SARS-CoV-2 challenge. Immunity 2021; 54: 1869-1882.E6. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.018
[2309] Gangne, M., et al. Protection from SARS-CoV-2 Delta one year after mRNA-1273 vaccination in rhesus macaques is coincident with anamnestic response in the lung. Cell 2022; 185: 113-130.E15. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.002

は 2670 及び 1930 だった。BA.2 に対する同様の増加も認められた。どちらのブースター接種後でも、70～80%の spike 特異的 B 細胞は WA1 とオミクロンに対して交差反応した。何れのブースター接種後 1 ヶ月でのオミクロンの暴露の後に、下気道のウイルス複製の同等な抑制が認められた [2310]。
［mRNA-1273 と mRNA オミクロンは、ブースター接種後早期に、同等の免疫と防御を誘導した。］

★オミクロン系統変異株（BA.1, BA.1.1., BA.2）の多数の spike の置き換えは、SARS-CoV-2 ワクチンの効果を危機に晒している。ワシントン大学では、マウスにおいて、mRNA-1273 の BA.1 に対する防御効果を、ブースター接種の前後で評価した。mRNA-1273 の 2 回接種は歴史的な WA1/2020 系統に対して高いレベルの中和抗体を誘導したが、BA.1 に対する低いレベルは、打ち抜き感染と肺における炎症と相関していた。オミクロンに適合したワクチンである mRNA-1273.529 の初回ワクチン・シリーズは BA.1 を中和したが、歴史的または他の SARS-CoV-2 変異株の阻害は、より弱い効果だった。しかし、mRNA-1273 または mRNA-1273.529 の接種は、何れにおいても、BA.1 と BA.2 の感染に対する中和抗体価と防御を上昇させ、BA.1 の暴露に対して防御した。しかし、mRNA-1273.529 でブーストされ、BA.1 に暴露されたマウスでは、中和抗体価はより高く、ウイルスのワクチン量とサイトカインは僅かに低かった [2311]。
［mRNA-1273 または mRNA-1273.529 を用いたブースター接種はオミクロンの感染に対する防御を増強し、測定された効果の違いは限られていた。］

★★オックスフォード大学とアストロゼネカ社が開発する、SARS-CoV-2 Spike タンパクをコードするアデノウイルスベクター・ワクチンである ChAdOx1 nCoV-19 は、強い液性・細胞性免疫応答を引き出した。この応答は、IgG のクラスとサイトカイン発現のプロファイルから、Th1 優位と認められた。ChAdOx1 nCoV-19（初回単独投与及び初回＋ブースター投与）によるワクチン接種は、マカク猿で Th1 と Th2 の均衡した液性・細胞性免疫応答を誘導した。SARS-CoV-2 暴露を受けた、ワクチン接種を行ったマカク猿の気管支肺胞洗浄液と下方呼吸器組織のウイルス量は、対照群に比べ、有意に減少しており、ワクチン接種群では肺炎を認めなかった。しかし、ワクチン群と対照群の間で、鼻からの排出に違いは認められなかった。重要なのは、ワクチン接種群における免疫増強性疾患が認められなかった [2312]。

[2310] Gagne, M. et al., mRNA-1273 or mRNA-Omicron boost in vaccinated macaques elicits similar B cell expansion, neutralizing antibodies and protection against Omicron. Cell 2022; 185: 1556-1571.E18. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.038
[2311] Ying, B., et al. Boosting with variant-matched or historical mRNA vaccine protects against Omicron infection in mice. Cell 2022; 185: 1572-1587.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.037
[2312] van Doremalen, N., et al. ChAdOx1nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Nature 2020; 586: 578-582. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y

★年齢が SARS-CoV-2 感染後の悪い臨床的帰結の最も顕著なリスク因子であるため、新ワクチン候補は高齢者で強い免疫応答を引き出すことが望ましい。英国の研究者は、アデノウイルスベクター・ワクチンである ChAdOx1 nCoV-19（AZD-1222）の筋注がマウスにおいて誘導する内因性・獲得性免疫の深い免疫表現型研究を行った。ワクチンの単回接種により、spike 特異的 Th1 細胞, Th1 様 Foxp3+調節性 T 細胞, 多機能性 spike 特異的 CD8+T 細胞, グランザイム B を産生する CD8 エフェクター細胞が産生された。Spike 特異的 IgG と IgM は早期の濾胞外抗体応答と濾胞性ヘルパーT 細胞に支持された胚中心反応の両方で産生され、それはウイルス中和抗体の産生と相関していた。このワクチンの単回接種は高齢マウスでも同様の免疫応答を産生したが、若年マウスよりも減少した大きさだった。2 回目の接種は高齢マウスにおいて、このワクチンに対する免疫応答を増強した。ChAdOx1 nCoV-19 は成年・高齢マウスにおいて液性・細胞性免疫の両方を誘導するが、高齢者においてはプライム・ブースト法が免疫原性を強めるのに合理的であると考えられる [2313]。

◎ChAdOx1 nCoV-2/AZD1222 は承認されたアデノウイルスに基づく SARS-CoV-2 へのワクチンであり、現在、世界へ展開されている。マカク猿での以前の研究では、ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 の筋注接種は肺炎に対する防御を提供したが、上気道からの SARS-CoV-2 の排出を減少させなかった。米英の研究者は、鼻腔内に投与した ChAdOx1 nCoV-19 が、spike タンパクに D614G 変異のある SARS-CoV-2 を、ワクチン接種したマカク猿やハムスターに暴露した後に、鼻腔検体におけるウイルスの検出を低減するか否かを調べた。鼻腔内へのワクチン接種を行ったハムスターから得られた検体のウイルス量は対照のハムスターと比較して減少していて、直接の暴露または感染したハムスターとの直接接触後の肺組織ではウイルス RNA や感染性ウイルスを認めなかった。マカク猿の鼻腔内ワクチン接種では鼻腔内のウイルス濃度が低下し、気管支肺胞洗浄液と下気道組織のウイルス量が減少した [2314]。

［ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 の鼻腔内ワクチン接種は 2 つの異なる動物モデルで鼻腔検体でのウイルス濃度を減少させ、COVID-19 ワクチンのワクチン接種ルートの可能性としての研究を正当化する。］

★★独ビオンテック社と米ファイザーは、SARS-CoV-2 Spike 糖タンパク由来の抗原をコードした脂質ナノ粒子に配合された核酸修正 mRNA ワクチンである 2 つの BNT162b を共同

[2313] Silva-Cayetano, A., et al. A booster dose enhances immunogenicity of the COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19 in aged mice. Med 2021; 2: 243-262.E8. https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.12.006

[2314] van Doremalen, N., et al. Intranasal ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS-CoV-2 D614G challenge in preclinical models. Sci Transl Med 2021; 13: eabh0755. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abh0755

開発している。BNT162b1 は、可溶性の分泌された 3 量体の受容体結合ドメイン（RBD-foldon）をコードしている。BNT162b2 は、融合前の立体配座（P2 S）に固定された SARS-CoV-2 膜貫通 spike 糖タンパクの全長をコードしている。RBD-foldon の繋がれた RBDs の柔軟性が、高い親和性で ACE2 と結合する。約 20%の P 2S 3 量体は 2 つの RBD が下向きの、1 つの RBD が上向きの状態となる。マウスにおいて、両ワクチンの 1 回筋注接種は用量依存的に、ウイルスの侵入を妨げる高い力価での抗体応答と、強い Th1 CD4+及び IFNγ+CD8+ T 細胞応答を誘導した。BNT162b2 のマカク猿へのプライム・ブースト接種では、SARS-CoV-2 回復期患者血清パネルの 8.2-18.2 倍の SARS-CoV-2 中和幾何平均力価を引き出した。両ワクチンはマカク猿を SARS-CoV-2 の暴露から防御し、BNT162b2 はウイルス RNA の存在から下気道を防御して疾患の進展の所見は無かった [2315]。

★ラ・ホヤの研究者は、最も進んでいる SARS-CoV-2 ワクチン候補の 1 つである、ポリソルベート 80 洗剤の中に製剤化された全長の spike タンパクに基づくノノババックス社のワクチンのクライオ電験と部位特異的グリカン解析を行った。安定した融合前 spike 抗原で、既報の spike のエクトドメイン構造と比較して、S1 サブユニットに僅かな違いがあった。Spike 複合体の更に高い状態を作っている、3 量体の間の新しい相互作用も認めた [2316]。
［全長の spike タンパクの抗原の構造を完全に明らかにし、この多価のナノ粒子抗原への免疫反応を解釈するための基礎となる。］

◎NVX-CoV232 組換え SARS-CoV-2 spike 糖タンパクを 1 回または 2 回のレジメンの 2 つの用量で接種した非ヒト霊長類における液性免疫応答を調べた米国の研究では、抗原量とブースト接種の両方が有意に中和抗体価と Fc エフェクター・プロファイルを変化させ、ワクチンが誘導した抗体の固有の特徴を起こしていた。抗体のエフェクター機能と中和の組み合わさった差異が、上下気道での明らかなレベルの防御と相関していた。更に、NVX-CoV2327 は、新興 SARS-CoV-2 変異株（N501Y 及びΔ69-70 の 2 重変異株，E484K 変異株）を機能的に標的とする抗体を誘導した [2317]。
［1 回の接種でも Fc/Fab 機能と組み合わさって疾患を予防すると考えられるが、2 回接種が SARS-CoV-2 と新興変異株の更なる伝播を阻止するために必要である。］

★米国とオランダの研究者は、SARS-CoV-2 Spike タンパク（S）を発現する血清タイプ 26

[2315] Vogel, A. B., et al. Immunogenic BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. Nature 2021; 592: 283-289. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03275-y
[2316] Bangaru, S., et al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. Science 2020; 370: 1089-1094. https://doi.org/10.1126/science.abe1502
[2317] Gorman, M. J., et al. Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-CoV-2 following NVX-CoV2327 subunit vaccine with Matrix-M™ vaccination. Cell Rep Med 2021; 2: 100405. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100405

のアデノウイルス（AD26）をベクターとするワクチン（Ad26.COV2.S）の単回投与が、非ヒト霊長類において免疫原性と防御効果を持つことを示した。52 匹のマカク猿が S 変異をコードする Ad26 か擬似対照（sham control）で免疫され、鼻腔内及び気管内経路によって SARS-CoV-2 の暴露を受けた。至適な Ad26 は、強い中和抗体応答を誘導し、SARS-CoV-2 暴露後の完全な、またはほぼ完全な気管支肺胞洗浄液と鼻腔検体における防御を与えた。ワクチンが引き出した中和抗体の抗体価は、防御効果と相関し、免疫が関係した防御と考えられた [2318]。

★米国とオランダの研究者は、Ad26.COV2.S の低用量を評価するため、30 匹のマカク猿を 1×10^{11}，5×10^{10}，1.125×10^{10}，2×10^{9} ウイルス粒子（vp）の Ad26.COV2.S または偽薬を 1 回免疫接種し、SARS-CoV-2 へ暴露した。2×10^{9} vp は気管支肺胞洗浄液中では強い防御をもたらしたが、鼻腔検体での防御には 1.125×10^{10} vp が必要だった。ワクチン接種後の活性化された記憶 B 細胞と、結合または中和抗体価は、防御効果と相関した。至適でないワクチン用量では、ウイルスの打ち抜きが認められたが、疾患の増強は認められなかった [2319]。

［相対的に低用量での Ad26.COV2.S の 1 回免疫接種は、マカク猿を SARS-CoV-2 暴露に対して効果的に防御したが、上気道での防御にはより高いワクチン用量が必要と考えられた。］

★中和抗体から部分的に逃避する SARS-CoV-2 変異株の出現は、現行の COVID-19 ワクチンの効果に脅威を投げかけている。Ad26.COV2.S は WA1/2020 系統からの安定化した Spike タンパクを発現していて、最近ヒトの症候性 COVID-19 に対する防御効果を、様々な地理的領域で示したが、その中には南アフリカがあり、そこでは COVID-19 症例の 95% の配列解析されたウイルスは B.1.351 変異株だった。米国の研究者は、Ad26.COV2.S が、B.1.351 変異株に対して交差反応する液性及び細胞性免疫応答を誘導し、マカク猿を B.1.351 への暴露から防御することを示した。Ad26.COV2.S は、WA1/2020 と比較すると、B.1.351 に対する低い結合及び中和抗体を誘導したが、WA1/2020，B.1.315，B.1.1.7，P.1，CAL.20C 変異株に対して同等の CD8 及び CD4 T 細胞応答を誘導した。シャム対照マカク猿の B.1.351 感染は、WA1/2020 と比較して、気管支肺胞洗浄液と鼻腔スワブでの高いレベルのウイルス複製となったが、Ad26.COV2.S は、B.1.351 暴露後、ワクチン接種した動物でより高いレベルのウイルスを認めたが、WA1/2020 と B.1.351 の両方に対して強い防御を与えた [2320]。

[2318] Mercado, N. B., et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature 2020; 586: 583-588. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z
[2319] He, X., et al. Low-dose Ad26.COV2.S protection against SARS-CoV-2 challenge in rhesus macaques. Cell 2021; 184: 3467-1473.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.040
[2320] Yu, J., et al. Protective efficacy of Ad26.COV2.S against SARS-CoV-2 B.1.351 in macaques.

◎米国の研究者は、中和抗体から部分的に逃避することが示されている流行しているSARS-CoV-2 変異株の spike タンパクにおける変異が、自然感染またはワクチンで誘導される免疫に与える影響を調べた。SARS-CoV-2 の 2 つの変異株である B.1.1.7（アルファ変異株）と B.1.351（ベータ変異株）について中等症～重症の臨床疾患のシリアン・ハムスターのモデルを用いた。その後、WA1/2020 の自然感染またはアデノウイルス血清型 26 のワクチンである Ad26.COV2.S の 1 回接種によって付与される防御効果を評価した。WA1/2020 系統への初回感染は WA1/2020，B.1.1.7，B.1.351 への暴露後の、体重減少と肺でのウイルス複製に対して強い防御を付与した。Ad26.COV2.S は、B.1.351 に対しては、WA1/2020 と比較して、低下した交差結合及び中和抗体を誘導したが、それでもなお、体重減少と肺の病理スコアによって測定される、B.1.351 系統に対する強い防御を提供した [2321]。

★中国の企業の研究者は、患者由来の SARS-CoV-2 を Vero 細胞で培養し、SARS-CoV-2 の不活性化ワクチンの候補（BBIBP-CorV）を探索的に作製した。ネズミ，ラット，モルモット，ウサギ，非ヒト霊長類（カニクイ猿とマカク猿）で SARS-CoV-2 に対する防御を果たす高レベルの中和抗体の力価を引き出した。マカク猿での SARS-CoV-2 の気管内投与による暴露では、8μ/投与量×2 回の BBIBP-CorV による免疫では、感染を通じて喉と肛門の検体でのウイルス量の低下を認めた。2 μg×2 回の投与量では、5 日目における喉のウイルス量は対照群と同程度で 7 日目に有意に減少したが、肛門検体ではウイルス量の減少は認めなかった。両方の投与量で、7 日目の肺では SARS-CoV-2 の存在は完全に無くなっていた。中和抗体の平均抗体価は、対照群で 1/16，高投与量群で 1/860，低投与量群で 1/512 だった。抗体依存性の感染亢進は認められなかった。また、BBIBP-CorV は、ワクチン製造に有効な生産性と遺伝的安定性を示した [2322]。

★北京のシノバック・バイオテック社は、SARS-CoV-2 に特異的な中和抗体をマウス、ラット、ヒト以外の霊長類で誘導する SARS-CoV-2 の不活性化ワクチンを探索的に開発した。産生された抗体は、10 の代表的な SARS-CoV-2 の系統を中和できた。3 μg と 6 μg の 2 つの異なる用量で、抗体依存性感染増強を起こすことなく、マカク猿を SARS-CoV-2 から、それぞれ部分的に、完全に守った。マカク猿の症状や血液・生化学データ、組織学的分析による評価からは安全性が示された [2323]。

Nature 2021; 596: 423-427. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03732-8

[2321] Tostanoski, L. H., et al. Immunity elicited by natural infection or Ad26.COV2.S vaccination protects hamsters against SARS-CoV-2 variants of concern. Sci Transl Med 2021; 13: eabj3789. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj3789

[2322] Wang, H., et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBT-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. Cell 2021; 182: 713-721.E9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008

[2323] Gao, Q., et al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science

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

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 Spike (S) タンパクの異なる形態（variants）を発現する DNA ワクチン候補 6 種を開発し、35 匹のマカク猿で評価した。ワクチンの投与を受けた猿では、液性・細胞性免疫応答が認められ、回復した患者や SARS-CoV-2 に感染した猿と同程度の力価の中和抗体が認められた。全ワクチンについて、ウイルス力価の減少は、鼻粘膜より気管支肺洗浄液の方が大きかった。ワクチン投与の 3 週間後、全ての猿は SARS-CoV-2 に暴露された。S タンパクの全長をコードしているワクチンは、気管支肺洗浄液と鼻粘膜において、それぞれ、ウイルス量の中央値を、擬似ワクチンを投与した対照群に比較し、＞3.1（p=0.03），＞3.7 $\log_{10}$（p=0,01）減少させた。また、ワクチン投与後 5 週目の中和抗体の力価とウイルス量のピークは、気管支肺洗浄液（p<0.0001）と鼻粘膜（p<0.0199）で逆相関しており、免疫は感染防御に関連していると考えられた（CD4+と CD8+の反応は、感染防御との相関は認められなかった）[2324]。
［ウイルス量の測定は、ウイルス複製の中間産物であるサブゲノム sgm RNA を指標としている。］

★中国の研究者は、SATS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）の 319-545 のアミノ酸残基から成る組み替えワクチンが、単回投与後 7～14 日で、接種されたマウス，ウサギ，非ヒト霊長類（アカゲ猿）において有効な機能を有する抗体反応を誘導することを示した。免疫された動物の血清は、生体外（in vitro）で、RBD が細胞表面に発現した ACE2 に結合するのを阻止し、SARS-CoV-2 擬似ウイルスと生 SARS-CoV-2 の感染を中和した。重要なことに、ワクチン接種により、生体において（in vivo）、SARS-CoV-2 の暴露から非ヒト霊長類を保護する効果が認められた。COVID-19 患者の血清でも、組み替え RBD に特異的な抗体の上昇を認めた。幾つかの免疫系経路と CD4 T 細胞がワクチンによる抗体応答に関係していた [2325]。

★米国とオランダの研究者は、ハムスターの高用量の鼻腔内での SARS-CoV-2 の感染は、組織内での高レベルのウイルス複製，広範な肺炎，体重減少，死亡などの重篤な症状を起こすことを示し、安定化した SARS-CoV-2 Spike タンパクを発現するアデノウイルス血清タイプ 26 ベクターを基礎とするワクチンの単回投与が、結合する中和抗体応答を引き出し、

2021; 369: 77-81. https://doi.org/10.1126/science.abc1932
[2324] Yu, J., et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Science 2020; 369: 806-811. https://doi.org/10.1126/science.abc6284
[2325] Yang, J., et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. Nature 2020; 586: 572-577. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2599-8

SARS-CoV-2 による体重減少，肺炎，死亡を防御することを示した [2326]。

★コロナウイルスの Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）は、魅力的なワクチンの標的であるが、免疫原性が限られている。中国の研究者は、この限界を克服する MERS-CoV RBD の 2 量体形態を明らかにした。この RBD の 2 量体は、従来の単量体に比較して有意に中和抗体の抗体価増加し、MERS-CoV に対してマウスを防御した。結晶構造解析では、RBD の 2 量体は双方の受容体結合部位である中和抗体の主要な標的を表出していた。構造による設計により、ワクチンの能力を保持する縦列型反復単鎖（RBD 単鎖 2 量体）として、安定した RBD の 2 量体を作製した。この方法を一般化することにより、COVID-19 と SARS に対するワクチンを設計し、10 倍～100 倍に中和抗体の抗体価が増強した。探索的規模の RBD 単鎖 2 量体は高い産出性があり、更なる臨床応用のための規模拡大が可能と考えられた [2327]。
［現在、ZF-2001 ワクチンに応用されている。］

★SARS-CoV-2 変異株による打ち抜き感染はパンデミックの抑制のための世界的課題となっている。中国の研究者は、既に原型 SARS-CoV-2 の受容体結合ドメイン（RBD）2 量体に基づくタンパク・サブユニット・ワクチンである ZF2001 を開発した。新たに、SARS-CoV-2 変異株に適応するためにキメラ RBD 2 量体ワクチン法を開発した。原型ベータ・キメラ RBD 2 量体は、最初に抵抗性のベータ変異株に適応するために設計された。ホモタイプ型と比較し、キメラ・ワクチンは、マウスにおいて変異株のより広い血清中和を誘導し、より良い防御を授けた。キメラ・ワクチンの防御は、更にマカク猿で検証された。この方法は一般化され、現在流行している変異株に適応するためにデルターオミクロン・キメラ 2 量体を開発した。再度、キメラ・ワクチンは SARS-CoV-2 変異株のより広い血清中和を誘導し、マウスにおけるデルタやオミクロン SARS-CoV-2 による暴露に対して、より良い防御を授けた [2328]。
［キメラ法は免疫原の迅速なアップデートに用いることができ、流行している新興の変異株に対する変異株適応多価ワクチンの使用を支持するデータである。］

★中国の研究者（及び Suzhou Abogen Biosciences 社）は、ARS-CoV-2 に対するワクチン候補（ARCoV）として受容体結合ドメイン（RBD）をコードする脂質ナノ粒子でカプセル化した mRNA（mRNA-LNP）を開発した。ARCoV mRNA-LNP の筋注はマウスと非ヒト

[2326] Tostanoski, L. H., et al. Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. Nat Med 2020; 26: 1694-1700. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1070-6
[2327] Dai, L., et al. A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS and SARS. Cell 2020; 182: 722-733.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.035
[2328] Xu, K., et al. Protection prototype-Beta and Delta-Omicron chimeric RBD-dimer vaccine against SARS-CoV-2. Cell, Apr 26 (online), 2022. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.029

霊長類において、強い SARS-CoV-2 に対する中和抗体と Th-1 に基づく細胞性応答を引き起こした。マウスにおける 2 回の ARCoV の投与による免疫で、SARS-CoV-2 の暴露に対する完全な防御が備わった。更に、ARCoV は脂質製法で製造され、最低でも 1 週間は室温で保存できる [2329]。

★ワシントン大学とカイマブ社は、構造を基に設計した自己集合タンパクのナノ粒子免疫原が、マウスで SARS-CoV-2 に対して効果のある防御抗体を引き出すことを明らかにした。このナノ粒子ワクチンは、高度に免疫原性のある配列に 60 の SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）を提示しており、5 倍低い用量で、融合前の安定化した spike の 10 倍の中和抗体の抗体価を誘導した。RBD ナノ粒子によって引き出された抗体は、様々な異なる非競合的な抗原決定基を標的としていて変異による免疫回避が起き難いと考えられ、回復期ヒト血清より低い結合：中和比を示し、ワクチン関連性の呼吸疾患の増悪のリスクを最小限とすると考えられた。集合したナノ粒子の高い生産と安定性は、ナノ粒子ワクチンの製造が高度に規模拡大可能であることを示唆している [2330]。

◎米英の研究者は、SARS-CoV-2 の受容体結合ドメイン（RBD）を表示しているか、または SARS-CoV-2 RBD とヒトに脅威となる動物のコロナウイルスの RBD を共に表示している（モザイク・ナノ粒子；4～8 の異なる RBDs）同型のナノ粒子を作成した。可溶性抗原ではなく、RBD ナノ粒子で免疫したマウスは、交差反応して結合し、中和する応答を誘導した。モザイク RBD ナノ粒子は、同型の SARS-CoV-2-RBD ナノ粒子で免疫された血清や COVID-19 の回復期のヒト血漿と比較して、より強い異型 RBD の交差反応認識を誘導した。さらに、モザイク RBD で免疫されたマウスの血清は、プライミング後、同型の SARS-CoV-2-RBD ナノ粒子で免疫されたマウスの血清と比べて、同等かより良く異型の偽型コロナウイルスを中和していて、共表示のために特異的な RBDs に対する抗原性の損失が無いことが示された。モザイク RBD ナノ粒子による 1 回免疫は、SARES-CoV-2 及び新興の動物性コロナウイルスに対して同時に防御する可能性を付与する [2331]。

◎ワシントン大学とハーバー大学の研究では、糖タンパク遺伝子を SARS-CoV-2 の Spike タンパクに置換した複製能力を持つ水泡性口内炎ウイルス（vesicular stomatitis virus：VSV）を開発し（VSV-eGFP-SARS-CoV-2）、VSV-eGFP-SARS-CoV-2 によるワクチン接種

[2329] Zhang, N.-N., et al. A thermostable mRNA vaccine against COVID-19. Cell 2020; 182: 1271-1283.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.024

[2330] Walls, A. C., et al. Elicitation of potent neutralizing antibody responses by designed protein nanoparticle vaccines for SARS-CoV-2. Cell 2020; 183: 1367-1382.E17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.043

[2331] Cohen, A. A., et al. Mosaic nanoparticle elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. Science 2021; 371: 735-741. https://doi.org/10.1126/science.abf6840

が、中和効果を持つ免疫応答を産生し、SARS-CoV-2 からマウスを防御することを示した。マウスを VSV-eGFP-SARS-CoV-2 で免疫すると、高い抗体価を引き出し、これらの抗体は SARS-CoV-2 を中和し、ACE2 と作用する受容体結合ドメインを標的としていた。ヒトから分離された SARS-CoV-2 に暴露すると、ヒト ACE2 を発現する VSV-eGFP-SARS-CoV-2 で免疫されたマウスは、肺でのとても低いウイルス感染と炎症を呈し（SARS-CoV-2 は検出せず）、肺炎の防御を示した。VSV-eGFP-SARS-CoV-2 で免疫したマウスの血清の受動的投与は、未感染マウスを SARS-CoV-2 暴露から防御した [2332]。

◎ペンシルバニア大学の研究では、SARS-CoV-2 Spike タンパクまたは Spike タンパクの受容体結合ドメインの全長をコードする脂質ナノ粒子に包含された核酸修飾 mRNA（mRNA-LNP）ワクチンのマウスにおける免疫原性の詳細を調べた。これらのワクチンの単回投与で、強いタイプの CD4+及び CD8+T 細胞の応答が起こり、また、長く生存する血漿及び記憶 B 細胞の応答も認められた。更に、強くて維持される中和抗体応答を認め、核酸修飾 mRNA ワクチンは生体外（in virto）では抗体依存性感染増強を起こさなかった [2333]。

◎多くの許可されたワクチンは、規範的には胚中心（GC）の間に生成される長期に生存する形質細胞（LLPC）と記憶 B 細胞（MCB）を誘導し、防御が可能となる。ペンシルバニア大学の研究者らは、2 つのワクチンのプラットフォーム（mRNA ワクチンと MF59 様アジュバントを用いて生成された組み替えタンパク）を、経時的に SARS-CoV-2 初代 GC 応答を定量的・定性的に形成する能力について直接に比較した。SARSA-CoV-2 mRNA のマウスへの単回接種は、強い SARS-CoV-2 に特異的な GC の B 細胞と濾胞性ヘルパーT（Tfh）細胞の応答を、LLPC と MCB に加えて誘導したが、組み替えタンパクでは、そうでは無かった。重要なことに、GC 応答は中和抗体産生と強く相関していた。mRNA ワクチンは、より効率的に Tfh 細胞プログラムの鍵となる調整因子を誘導し、Tfh 細胞の機能的特性に影響した [2334]。
［SARS-CoV-2 mRNA ワクチンは強い GC 由来の免疫応答を促進する強力な候補である。］

★ワシントン大学の研究者らは、融合前の安定化した Spike タンパクをコードするチンパンジー・アデノウイルス・ベクター・ワクチン（ChAd-SARS-CoV-2-S）の防御能を、ヒト

[2332] Case, J. B., et al. Replication-competent vesicular stomatitis virus vaccine vector protects against SARS-CoV-2-mediated pathogenesis in mice. Cell Host Microbe 2020; 28: 465-474.E4. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.018
[2333] Laczkó, D., et al. A single immunization with nucleoside-modified mRNA vaccines elicits strong cellular and humoral immune responses against SARs-CoV-2 in mice. Immunity 2020; 53: 724-732.E7. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.019
[2334] Lederer, K., et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine foster potent antigen-specific germinal center responses associated with neutralizing antibody generation. Immunity 2020; 53: 1281-1295.E5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.009

ACE2 を発現するマウスと SARS-CoV-2 の暴露研究で評価した。ChAd-SARS-CoV-2-S の筋注は、強い全身的な液性・細胞仲介性免疫応答を誘導し、肺の感染，炎症，病理を防御したが、SARS-CoV-2 暴露後のウイルス RNA の検出や抗ヌクレオタンパク抗体の誘導に示されるように、感染を無くす免疫は出来なかった。一方、ChAd-SARS-CoV-2-S の単回の鼻腔内投与は、高レベルの中和抗体を誘導し、全身的な、また粘膜の IgA と T 細胞応答を促進し、上気道と下気道の SARS-CoV-2 感染を事実上完全に防御した [2335]。
［ChAd-SARS-CoV-2-S は、ChAdOx1 nCoV-19 とは異なって、違う ChAd タイプで、基盤で産生向上のために欠損があり、S タンパクを融合前の形態に安定化させるためにプロリンの変異を導入している。］

◎融合前の安定化させた spike タンパクをコードするチンパンジー・アデノウイルス・ベクター・ワクチン（ChAd-SARS-CoV-2-S）の鼻腔内接種と筋注接種の防御能をゴールデン・ハムスターで比較したワシントン大学の研究では、ChAd-SARS-CoV-2-S による免疫はウイルスを中和できる強い spike タンパク特異抗体を誘導したが、血清抗体レベルは鼻腔内接種によるハムスターの方が筋注よりも高かった。そのため、SARS-CoV-2 による暴露では、ChAd-SARS-CoV-2-S の鼻腔内接種で免疫されたハムスターは、ChAd の筋注接種で免疫されたハムスターと比較して、体重減少はより少なく、鼻腔スワブと肺におけるウイルス感染が減少していて、肺における病理と炎症性遺伝子発現が減少していた。ChAd-SARS-CoV-2-S の鼻腔内接種による免疫は上気道における SARS-CoV-2 感染と炎症に対するより優れた防御を与えた [2336]。

◎ワシントン大学の研究者らによる ChAd-SARS-CoV-2-S の非ヒト霊長類における研究では、マカク猿が、ChAd-対照または ChAd-SARS-CoV-2-S で免疫され、1 ヶ月後に鼻腔内及び気管支内ルートの組み合わせで SARS-CoV-2 に暴露された。ChAd-SARS-CoV-2-S の 1 回鼻腔内接種は中和抗体と T 細胞応答を誘導し、SARS-CoV-2 暴露後、上気道と下気道における感染を抑制または防御した [2337]。

◎抗体による中和を減衰させる SARS-CoV-2 変異株はワクチンの効果を危険に晒す可能性がある。米国の研究者は、最近 spike タンパクに基づくチンパンジー・アデノウイルス・ベクター・ワクチン（ChAd-SARS-CoV-2-S）の鼻腔内接種の動物における防御効果を報告し

[2335] Hassan, A. O., et al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. Cell 2020; 183: 169-181.E13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026
[2336] Bricker, T. L., et al. A single intranasal or intramuscular immunization with chimpanzee adenovirus-vectored SARS-CoV-2 vaccine protects against pneumonia in hamsters. Cell Rep 2021; 36: 109400. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109400
[2337] Hassan, A. O., et al. A single intranasal dose of chimpanzee adenovirus-vactores vaccine protects against SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques. Cell Rep Med 2021; 2: 100230. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100230

たが、それは現在ヒトでの試験に進んでいる。そのマウスでの持続性，用量応答，交差防御活性を調べた研究では、ChAd-SARS-CoV-2-S の単回接種は、血清において持続性の高い中和及び Fc エフェクター抗体応答を、骨髄において S 特異的 IgG 及び IgA を分泌する長期生存形質細胞を誘導した。祖先の SARS-CoV-2 系統に対する防御は 100 倍のワクチン接種量の範囲にわたって、200 日間にわたって観察された。ワクチン接種後 6 週または 9 ヵ月目に、血清抗体は SARS-CoV-2 の B.1.351,B.1.1.28，B.1.617.1 の spike タンパクを持った SARS-CoV-2 系統を中和し、ウイルス変異株の暴露後、上部と下部の呼吸器においてほぼ完全な防御を与えた [2338]。

◎中国の研究者は、SARS-CoV-2 の spike（S）タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）及び／または 7 つのアミノ酸の繰り返し（HR）サブユニットに自己集合した 24 量体のフェリチンを共有結合することによるナノ粒子ワクチンを開発した。単量体のワクチンと比較して、ナノ粒子ワクチンは、より強い中和抗体と細胞免疫の応答を引き起こした。RBD と／または RBD-HR ナノ粒子をワクチン接種された hACE2 トランスジェニック・マウスでは、SARS-CoV-2 暴露後の肺のウイルス量が減少していた。RBD-HR ナノ粒子ワクチンは、他のコロナウイルスに対する中和抗体と細胞免疫の応答を促進した。マカク猿のナノ粒子ワクチン接種は、ブースター接種前に中和抗体，T 細胞と B 細胞の応答を誘導し、これらの応答は 3 ヶ月以上持続した [2339]。
［RBD-と HR-に基づくナノ粒子は、SARS-CoV-2 と他のコロナウイルスに対する期待されるワクチンのアプローチである。］

★欧米の研究者は、黄熱病 17D（YF17D）ワクチンをベクターとして用いて、切断されていない融合前の形態の SARS-CoV-2 spike 抗原を発現する生きたウイルスをベクターとした SARS-CoV-2 ワクチンの候補を開発した。ワクチンの安全性，抗原性，効果を幾つかの動物モデルで検証した。ワクチン候補 YF-S0 は、卓越した安全性プロファイルを示し、ハムスター，マウス，マカク猿で高レベルの SARS-CoV-2 中和抗体と、同時に YFV に対する防御免疫を誘導した。マウスにおけるプロファイルでは、液性免疫は良好な Th1 細胞を介した免疫応答によって補われていた。厳格なハムスターのモデルと非ヒト霊長類では、YF-S0 は SARS-CoV-2 による感染を防いだ。更に、ハムスターにおいては、単回投与でも、多くのワクチンを接種した動物で 10 日以内に肺の疾患を防御した [2340]。

[2338] Hassan, A. O., et al. An intranasal vaccine durability protects against SARS-CoV-2 variants in mice. Cell Rep 2021; 36: 109452. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109452
[2339] Ma, X., et al. Nanoparticle vaccination based on the receptor binding domaine (RBD) and hepted repeat (HR) of SARS-CoV-2 elicit robust protective immune responses. Immunity 2020; 53: 1315-1330.E9. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.11.015
[2340] Sanchez-Felipe, L., et al. A single-dose live-attenuated YF17D-vectored SARS-CoV-2 vaccine candidate. Nature 2021; 590: 320-325. https://doi.org/10.1038/s41586-020-3035-9

★欧米の研究者は、SARS-CoV-2 spike タンパクの多数の copies を表示する 2 つの構成物から成るタンパクに基づくナノ粒子ワクチンを開発した。免疫の研究では、このワクチンはマウス，ウサギ，マカク猿で強い中和抗体応答を引き出した。ワクチンが誘導した免疫は、マカク猿を高用量の暴露に対して防御し、ウイルスの感染と複製は上下気道で強く減少していた [2341]。

◎米国の研究者は、分泌された S1 ではなく、膜に固定された融合前の安定化した spike を発現する修飾された牛痘アンカラ・ベクター（MVA/S）が、マウスにおいて強い中和抗体応答を誘導することを認めた。マカク猿では、MVA/S ワクチンが強い中和抗体と CD8+T 細胞応答を誘導し、鼻腔または気管内暴露後 2 日目で肺における SARS-CoV-2 感染とウイルス複製から防御していた。感染 4 日目の肺細胞の単一細胞 RNA シークエンス解析では、MVA/S ワクチンは感染によって誘導される炎症と B 細胞異常からマカク猿を防御し、インターフェロン刺激遺伝子の誘導を低下させていることが分かった [2342]。
［MVS/A ワクチンは血液と肺で中和抗体と CD8+細胞の両方を誘導し、SARS-CoV-2 に対するワクチン候補の可能性がある。］

★米国の研究者は、タンパク・ナノ粒子上に展示された SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD-NP）から成るサブユニット・ワクチンの性能を調べ、非ヒト霊長類において、強く持続的な中和抗体（nAb）応答と SARS-CoV-2 に対する防御を喚起することを報告した。スクワレンの水乳濁液中のである Essai O/W 1849101，α トコフェノールを含む油の水乳濁液中である ASO3，ミョウバンに吸着した TLR-7 作動薬である AS37，ミョウバンに製剤化された TLR-9 作動薬である CpG1018-Alum，ミョウバンの、5 つのアジュバントを評価した。AS03，CpG1018-Alum，AS37 またはミョウバンを伴う RBD-NP を用いた免疫は、高い nAb 及び CT4 T 細胞応答を誘導し、咽頭，鼻腔，気管支肺胞洗浄液において SARS-CoV-2 感染に対する防御を付与した。生ウイルス中和抗体応答は RBD/AS03 によるワクチン接種後 180 日まで維持されていて、防御と相関した。RBD-NP による免疫は B.1.1.7 変異株を有効に交差中和したが、B.1.351 変異株に対しては応答が低下していた。RBD-NP/AS03 は B.1.351 の中和において 4.5 倍低下したが、RBD-NP/AS37 群では 16 倍の低下で、これらのアジュバントによって誘導される中和抗体の広さには違いがあると考えられた。更に、RBD-NP/AS03 は、AS03 を伴う融合前安定化 Spike 免疫原（HexaPro：6 つの有利なプロリンの代替を行った変異である SARS-CoV-2 S の変異型）と同程度に免疫原

[2341] Brouwer, P. J. M., et al. Two-component spike nanoparticle vaccine protects macaques from SARS-CoV-2 infection. Cell 2021; 184: 1188-1200.E19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.035
[2342] Routhu, N. K., et al. Modified vaccinia Ankara vector-based vaccine protects macaques from SARS-CoV-2 infection, immune pathology and dysfunction in the lung. Immunity 2021; 54: 542-556.E9. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.02.001

性が認められた[2343]。
［アジュバントを用いた RBD-NP ワクチンは SARS-CoV-2 に対する防御免疫を促進する効果がある。］

★ワシントン大学の研究者らの研究では、臨床ステージにある多価の SARS-CoV-2 Spike 受容体結合ドメイン・ナノ粒子（RND-NP）ワクチンが 1 回接種だけで SARS-CoV-2 による暴露からマウスを防御し、用量を割く戦略の可能性を示した。非ヒト霊長類において、流行している変異株のパネルを用い、先導の 1 つである融合前の安定化させた SARS-CoV-2 spike（HexaPro）を基準として、RBD-NP で誘導された血清中和活性を測定した。両方のワクチンが誘導した多クローン性抗体は、多くの検査された RBD 残基に対して同様に強靭だったが、484 の部位と周辺の変異は中和陰性の結果だった。複数のサルベコウイルス RBDs を展示しているモザイクとカクテルのナノ粒子抗原はマウスで広い中和活性を誘導し、ワクチンに SARS-CoV RBD が無くても SARS-CoV-2 の暴露に対しマウスを防御した[2344]。
［多価サルコベウイルス RBD-NPs は異型防御を誘導するという POC を提供し、広い防御のサルベコウイルス・ワクチンを進めることを動機付ける。］

★ベータコロナウイルスは、SARS，MERS，SARS-CoV-2 パンデミックを引き起こした。SARS-CoV-2 と動物を循環するベータコロナウイルスに対する免疫を誘導するワクチンは、将来のベータコロナウイルス・パンデミックを防ぐ可能性がある。米国の研究者は、3M-052/Alum アジュバントを付加した多量体 SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）ナノ粒子が、コウモリの CoVs，SARS-CoV-1，SARS-CoV-2，SARS-CoV-2 変異株である B.1.1.7 及び B.1.351 に対する交差中和抗体を誘導することを示した。ナノ粒子ワクチンは、SARS-CoV-2 に対する逆幾何平均 ID50 抗体価は 47,216 で、マカク猿を上下気道において防御した。重要なのは、安定化した膜貫通 spike または単量体 RBD をコードする核酸修正 mRNA が、低い抗体価ながら、同様に SARS-CoV-1，コウモリの CoVs に対する交差中和抗体を誘導したことである。現下の mRNA ワクチンは将来の動物由来ベータコロナウイルス感染症を防御し、汎ベータコロナウイルス・ワクチンの将来の開発のプラットフォームとなることを示している[2345]。

[2343] Arunachalam, P. S., et al. et. al. Adjuvanting a subunit COVID-19 vaccine to induce protective immunity. Nature 2021; 594: 253-258. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03530-2
[2344] Walls, A. C., et al. Eliciation of broad protective sarbecovirus immunity by receptor-binding domain nanoparticle vaccines. Cell 2021; 184: 5432-5447.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.015
[2345] Saunders, K. O., et al. Neutralising antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses. Nature 2021; 594: 553-559. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03594-0

★2003 年の SARS-CoV，2019 年の SARS-CoV-2 の出現は、広くサルベコウイルス亜属に対する普遍的なワクチン接種戦略の開発の必要性を明らかにした。米国の研究者は、キメラ spike の設計を用いて、弱い高齢マウスにおいて、SARS-CoV，SARS-CoV-2，SARS-CoV-2 B.1.351，コウモリ CoV（Bt-CoV）RsSHC014，不相同 Bt-CoV WIV-1 の暴露から防御することを示した。キメラ spike mRNA は高リスクのサルベコウイルスに対して広く防御する中和抗体を高いレベルで誘導した。反対に、SARS-CoV-2 mRNA ワクチンでは、不相同のサルベコウイルスに対する中和抗体価が顕著に低下しただけでなく、SARS-CoV と WIV-1 の暴露によって打ち抜き感染が起こった。キメラ spike mRNA ワクチンは、D614G，ミンク・クラスター5，及び英国 B.1.1.7 と南アフリカ B.1.351 の懸念される変異株を有効に中和した [2346]。

［複合性のキメラ spike は、パンデミックの可能性のある SARS 様人獣共通コロナウイルス感染を阻止する。

キメラ設計により、人獣共通，風土病，パンデミック COVs からの異なる RBD，NTD，S2 の組立ドメインの混合物を含むヌクレオチド修正 mRNA 脂質ナノ粒子を作製している。］

◎回復期やワクチンが誘導した抗体応答から逃避する SARS-CoV-2 変異株の出現が、広い防御的な T 細胞に基づくワクチンの開発への焦点を回復させている。米国の研究者は、構造に基づくネットワーク解析と、HLA クラス I ペプチドの安定性の評価を適用し、SARS-CoV-2 のプロテオーム横断的に、変異的に制約された CD8+T 細胞の抗原決定基を明らかにした。高度なネットワークを持つアミノ酸残基は、流行している変異株の間とサルベコウイルス亜属に横断的に、一時的に保存されていて、変異すると、spike 擬似型レンチウイルスの感染性を非比例的に阻害した。18 の世界的に多い HLA クラス I アレルについての HLA クラス I 安定化活性の評価では、高度なネットワークを持つ領域において CD8+T 細胞の抗原決定基を同定したが、それは、流行している SARS-CoV-2 変異株と深く配列解析された最初の分離株において、限られた変異頻度であった。更に、これらの抗原決定基は回復者において証明可能な CD8+T 細胞の反応性を誘導したが、mRNA に基づくワクチン接種者においては低下した認識だった [2347]。

［鍵となる変異的に制約された領域と SARS-CoV-2 プロテオームにおける免疫原性抗原決定基を明らかにし、それは新興の変異株とサルベコウイルスに対する世界的な T 細胞を基にしたワクチンに役立つ。］

★CVnCoV（CureVac）は最近人での第 2/3 相試験で評価されている SARS-CoV-2 の第 2 世

[2346] Martinez, D. R., et al. Chimeric spike mRNA vaccine protect against Sarbecovirus challenge in mice. Science 2021; 373: 991-998. https://doi.org/10.1126/science.abi4506

[2347] Nathan, A., et al. Structure-guided T cell vaccine design for SARS-CoV-2 variants and sarbecoviruses. Cell 2021; 184: 4401-4413.E10. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.029

代の mRNA ワクチンで、核酸を修飾していなが、非コード領域に最適化していて、抗原発現を促進している。米国の研究者は、非ヒト霊長類における CVnCoV と CV2CoV の免疫原性と防御効果を報告した。18 匹のマカク猿を 12 μg の脂質ナノ粒子製剤化 CVnCoV, CV2CoV またはシャム（N=6/群）の 2 回接種で免疫した。CV2CoV は CVnCoV と比較して、実質的に高い結合・中和抗体，記憶 B 細胞応答，T 細胞応答を誘導した。CV2CoV は、また、ベータ変異株を含む SARS-CoV-2 変異株に対して強い中和抗体応答を誘導した。更に、CV2CoV は、マカク猿において BNT162b2 と同程度に免疫原性であることが分かった。CVnCoV は SARS-CoV-2 暴露に対して部分的な防御しか与えなかったが、CV2CoV はより強い防御を与え、上下気道で顕著に低いウイルス量だった。結合及び中和抗価は防御効果と相関した [2348]。

［非ヒト霊長類において、非コード領域の最適化は、核酸非修飾 mRNA SARS-CoV-2 ワクチンの免疫原性と防御効果を改善した。

CureVac の症候性 COVID-19 に対する効果は全体の研究集団で 48%，18～60 歳の年齢群では 53%だった。CV2CoV は非コード領域を修飾した第 2 世代の mRNA ワクチンで、両ワクチンとも全長の融合前の安定化した SARS-CoV-2 spike（S） をコードしていて、同一の構成での脂質ナノ粒子（LNP）に含有されている。CV2CoV はオープン・リーディング・フレームに隣接する異なる非コード領域で作製されていて、ACE2 トランスジェニック・マウスでは転換遺伝子発現と SARS-CoV-2 に対する防御が改善した。］

〇免疫機能は年齢によって異なるため、小児における新たなワクチン開発では慎重な評価が必要である。米国の研究者は、2 つの SARS-CoV-2 ワクチンの安全性と免疫原性を調べた。8 匹の子供のマカク猿（RMs）の 2 群が、0 週と 4 週に、脂質ナノ粒子の中に包含された mRNA でコードされた融合前の安定化した SARS-CoV-2 S-2P spike タンパク（S）（mRNA-LNP）、またはスクワレン懸濁液中の合成 TLR7/8 アゴニストである 3M-052 を混合した純化 S タンパク（Protein+3M-052-SE）で筋注により免疫された。両方のワクチンとも RBD，N 末端ドメイン，S1，S2 に結合する高強度の IgG，ACE2 阻害活性，高い中和抗体価を誘導し、全ては 6 週目がピークだった。S 特異的記憶 B 細胞は 4 週までに検出され、S 特異的 T 細胞応答は IL-17，IFN-α，TNF-α の産生が優越していた。抗体及び細胞性応答は 22 週を通じて安定していた。mRNA-LNP に対する免疫応答は、成人において mRNA-1273 によって誘導される応答と同等の強度だった。mRNA-LNP と Protein+3M-052-SE は子供の RMs において認容性良好で、高度に免疫原性で、子供の SARS-CoV-2 ワクチンの POC を提供した [2349]。

[2348] Gebre, M. S., et al. Optimization of non-coding regions for a non-modified mRNA COVID-19 vaccine. Nature 2022; 601: 410-414. https://doi.org/10.1038/s41586-021-04231-6

[2349] Garrido, C., et al. SARS-CoV-2 vaccine elicit durable immune responses in infant rhesus macaques. Sci Immunol 2021; 6: eabj3684. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj3684

◎米国の研究者は、迅速に規模拡大できる新たな酵母に発現させた SARS-CoV-2 に特異的な受容体結合ドメイン（RBD）を基にしたワクチンの、マカク猿における効果を報告した。RBD の免疫原を、承認された新たなミョウバンに吸着させた TLR-7/8 を標的とした 3m-052-ミョウバン・アジュバントの中で製剤化した。RBD+3M-052-ミョウバン・アジュバント・ワクチンは、ミョウバン単独のアジュバントのワクチンよりも、より良い RBD 結合とエッフェクターの抗体，より高い CoV-2 中和抗体，改善した Th1 に偏った CD4+T 細胞反応，増加した CD8+T 細胞応答を促進した。RBD+3M-052-ミョウバンは、ワクチン接種していない対照と比較して、暴露に際して呼吸器における SARS-CoV-2 ウイルスの有意な減少を誘導し、それは肺の炎症の低減を伴っていた。ワクチン接種した動物における抗 RBD 抗体応答は、鼻腔分泌物と BAL のウイルス量と逆相関していた。RBD+3M-052-ミョウバンは、SARS-CoV-2 暴露後の CD14+CD16++中間（intermediate）血液単球，血漿中のフラクタルキン（Fractalkine），MCP-1，TRAIL の増加を阻止した。血漿の分析物と中間単球の頻度の減少は、鼻腔と BAL のウイルス量の減少と相関していた。最後に、RBD に特異的な形質細胞は排出する（draining）リンパ節で蓄積していたが骨髄では蓄積せず、以前の所見と異なっていた [2350]。

○米英，エジプト，サウジ・アラビアの研究者は、ニューカッスル病ウイルス（NDV）を基づくウイルス・ベクター・ワクチンを、マウスとハムスターにおいて、その免疫原性，安全性，SARS-CoV-2 に対する防御効果を調べた。マウスへの SARS-CoV-2 spike を発現している組換え NDV ワクチン（rNCD-S）の鼻腔投与は、高レベルの SARS-CoV-2 特異的中和免疫グロブリン A（IgA）及び IgGa 抗体と T 細胞を介する免疫を誘導した。ワクチンの 2 回接種で免疫されたハムスターでは、SARS-CoV-2 暴露後、肺の感染，炎症，病巣からの完全な防御が認められた。重要なことに、鼻腔内 rNCD-S の 2 回接種は、ハムスターの鼻甲介と肺における SATS-CoV-2 排出を有意に減少させた [2351]。

○多くの SARS-CoV-2 ワクチンは spike 抗原のみに基づいているが、それらは重症や死亡の防止に有効なことが分かっているものの、常に感染防止効果があるわけではない。シカゴの研究者は、ヌクレオカプシドを抗原として組み入れることで、SARS-CoV-2 ワクチンが改良されるかを調べた。暴露の 72 時間後に、spike に基づくワクチンは、ヌクレオカプシドに基づくワクチンより効果が高く、K18-hACE2 マススの急性の肺の防御を与えたが、脳ではそうではなかった。しかし、spike に基づくワクチンとヌクレオカプシドに基づくワクチ

[2350] Pino, M., et al. A yeast expressed RBD-based SARS-CoV-2 vaccine formulated with 3M-052-alum adjuvant promotes protective efficacy in non-human primates. Sci Immunol 2021; 6: eabh3634. https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abh3634

[2351] Park, J.-G., et al. Immunogenicity and protective efficacy of intranasal live-attenuated vaccine against SARS-CoV-2. iScience 2021; 24: 102941. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102941

ンを組み合わせると、肺と脳の両方に対する防御を与えた[2352]。
［ヌクレオカプシドに特異的な免疫はSARS-CoV-2の遠位の抑制を改善し、次世代COVID-19ワクチンにおけるヌクレオカプシドの含有を示唆する。］

○米仏の研究者は、アデノ関連ウイルス（AAV）であるAAVCOVID-1のSpike遺伝子に基づくワクチン候補が、単回接種後にマウスと非ヒト霊長類において強い免疫原性を示し、マカク猿においてSARS-CoV-2の暴露から完全な防御を与えることを報告した。ピークの中和抗体価は1年目でも維持され、機能的な記憶T細胞応答によって補完された。AAVCOVIDベクターはヒトにおいて関連する事前に存在する免疫は無く、遺伝子治療で用いられる一般的AAVへの交差反応性を誘導せず、その持続性と発現は接種後減衰した。単回，低用量の必要性で、高い産出の製造可能性のあり、室温で1ヶ月の貯蔵安定性があるので、世界的スケールでの新興病原体への効果的免疫キャンペーンを支えるために良好に適合した技術である[2353]。

○中国の研究者は、spikeのエクトドメイン・タンパク（StriFK）と窒素2リン酸で修飾した亜鉛ーアルミニウムのハイブリッド・アジュバント（FH002C）から構成されるタンパク・サブユニット・ワクチンを開発した。StriFK-FH002Cはマウス，ハムスター，カニクイザルにおいて、COVID-19回復者から分離された血漿より、相当に高い中和抗体価を生成した。また、StriFK-FH002Cは、マウスにおいてTh1-及びTh2-に偏したヘルパーT細胞応答を誘導した。ハムスターでは、StriFK-FH002Cによる免疫は、SARS-CoV-2の暴露から動物を守り、それは、ウイルスが誘導する体重減少が無く、疾患の症状が無く、関連する肺病理が減少していることで示されていた。StriFK-FH002Cによるハムスターへのワクチン接種は、ワクチン接種していない一緒に飼っているハムスターへの、ケージ内のウイルス伝播を減少させた[2354]。

○中国の研究者は、spike糖タンパクの自然な構造をシミュレートしたSARS-CoV-2受容体結合ドメイン（RBD）3量体のサブユニット・ワクチン候補を開発した。RBD 3量体による免疫は、強い液性・細胞性免疫応答を誘導し、高いレベルの中和抗体は、少なくとも4.5ヶ月維持された。更に、ワクチンに応答して産生された抗体は、効果的にSARS-CoV-2 501Y.v2変異株（B.1.351）を交差中和した。特に、ワクチンが誘導した抗体が十分に低いレベル

[2352] Dangi, T., et al. Combining spike- and nucleocapsid-based vaccines improve distal control of SARS-CoV-2. Cell Rep 2021; 36: 109664. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109664
[2353] Zabaleta, N., et al. An AAV-based, room-temperture stable, single dose COVID-19 vaccine provides durable immunogenicity and protection in non-human primates. Cell Host Microbe 2021; 29: 1437-1453.E8. https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.08.002
[2354] Wu, Y., et al. A recombinant spike protein subunit vaccine confers protective immunity against SARS-CoV-2 infection and transmission in hamsters. Sci Transl Med 2021; 13: eabg1143. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abg1143

に低下した際に、1 回のブースト接種で迅速に既存の免疫を活性化し、マカク猿における SARS-CoV-2 暴露に対して、肺組織での典型的な組織病理学的変化無く防御した [2355]。

○現行の筋注ワクチンは、鼻腔での粘膜免疫を与えることなく全身性免疫を誘導するが、鼻腔の粘膜免疫は、SARS-CoV-2 ウイルスが肺に播種する前に侵害する最初の障壁である。テキサスの研究者は、凍結乾燥した spike タンパクとアジュバントとしてリポゾームの STING アゴニストを用いた鼻腔内サブユニット・ワクチンを開発した。このワクチンは、マウスにおいて、全身性の中和抗体，肺と鼻腔における IgA，肺の T 細胞応答を誘導した。単一細胞 RNA シークエンスでは、鼻腔相関リンパ組織での胚中心様 T/B 細胞の調和した活性化が確認され、持続的な免疫を可能とする誘導部位としての役割が確認された [2356]。
［呼吸器経路における免疫を誘導する能力は、個人における感染の成立を阻止し、疾患の伝播を阻止する。］

◎新興 SARS-CoV-2 懸念すべき変異株（VOC）は、筋注で spike タンパクだけを標的として設計されている現行の COVID-19 ワクチンの効果に脅威となっている。より広く長く持続する次世代ワクチン戦略の開発が強く求められている。ヒト及びチンパンジー由来のアデノウイルス・ベクター（Ad）を用いて、カナダの研究者は、Spike-1，ヌクレオカプシド，RdRp 抗原を発現している Ad ベクター3 価 COVID-19 をマウスのモデルで評価した。単回鼻腔接種で、特にチンパンジーAd ベクター・ワクチンでは、筋注接種よりも、局所と全身の抗体応答，粘膜組織にある記憶 T 細胞，粘膜で訓練された内因性免疫から成る 3 つに分かれた防御免疫で勝っていた。更に、鼻腔内接種は祖先 SARS-CoV-2 と 2 つの VOC である B.1.1.7 と B.1.351 に対する防御を提供した [2357]。
［Ad ベクター多価ワクチンの呼吸器粘膜での配布は、現在と未来の VOC に対するオールラウドな粘膜免疫を誘導する効果的な次世代 COVID-19 ワクチンを代表する。］

◎SARS-CoV-2 の新興変異株は世界的なパンデミックを起こしているので、より効果的で広いスペクトラムの防御を提供するワクチンの常時の需要が存在する。中国の研究者は、強い中和抗体と T 細胞応答を誘導する、高度に安定した円環 RNA（circRNA）ワクチン（SARS-こ V-2 RBD 抗原をコード）がマウスとマカク猿において SARS-CoV-2 に対する強い防御を提供することを報告した。特に、circRNA ワクチンは、1mΨ（シュードウリジン）修正 mRNA

[2355] Yang, L., et al. A recombinant recetor-binding domain in trimetric form generates protective imunity against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. Innovation 2021; 2: 100140. https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100140
[2356] An, X., et al. Single-cell intranasal vaccination elicits systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2. iScience 2021; 24: 103037. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103037
[2357] Afkhami, S., et al. Respiratory mucosal delivery of next-generation COVID-19 vaccine provides robust protection against both ancestral and variant strains of SARS-CoV-2. Cell 2022; 185: 896-915.E19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.005

ワクチンよりも、より高く、より持続する抗原産生を可能とし、より高い割合の中和抗体と明らかなTh1に偏した免疫応答を誘導した。重要なことに、circRNA$^{RBD\text{-}Omicron}$ワクチンは、オミクロンに対する効果的な中和抗体を誘導したが、デルタに対しては、そうではなかった。対照的に、circRNA$^{RBD\text{-}Delta}$ワクチンは、デルタとオミクロンの両方に対して防御し、または、元々の、またはデルタ特異的ワクチンの何れかの 2 回接種後のブースターとしても機能し、SARS-CoV-2 懸念すべき変異株（VOCs）に対する良好な選択となった[2358]。

★世界の健康を脅かす将来の SARS-CoV-2 変異株と SARS-CoV-2 様ベータコロナウイルス（サルベコウイルス）の溢出と闘うため、米国の研究者は、無作為に揃えられたサルベコウイルスの spike の受容体結合ドメイン（RBDs）を顕しているモザイク・ナノ粒子を設計し、変化し易い免疫優性な露出されえた抗原決定基ではなく、むしろ保存されていて比較的閉塞されている抗原決定基に対する抗体を誘導した。マウスとマカク猿で、モザイク 8（SARS-CoV-2 と 7 つの動物のサルベコウイルス）とホモタイプ（SARS-CoV-2 のみ）の RBD ナノ粒子によって起こされる免疫応答を比較し、モザイク 8 によって起こされる、SARS-CoV や動物のサルベコウイルスを含む不適合（ナノ粒子上に無い）系統への、より強い応答を観察した。モザイク 8 を用いた免疫はオミクロンを含む SARS-CoV-2 変異株の等価な中和を示し、SARS-CoV-2 や SARS-CoV の暴露から防御したが、ホモタイプの SARS-CoV-2 を用いた免疫は SARS-CoV-2 の暴露だけから防御した。抗原決定基のマッピングでは、モザイク 8 を用いた免疫の後、保存された抗原決定基の増加した標的を示した[2359]。
［モザイク 8 RBD ナノ粒子は SARS-CoV-2 変異株と将来のサルベコウイルスの溢出に対して防御が出来ることを示唆する。］

V．免疫応答

★★SARS-CoV-2 への宿主の転写物レベルでの反応を他の呼吸器系ウイルスへの反応と比較したところ、SARS-CoV-2 感染症の細胞モデルや動物モデルでは、独特の不十分な炎症反応を示し、このことは COVID-19 の患者の転写産物や血清の検査結果でも同様だった。上昇した各種サイトカインのレベルの中で、Ⅰ型とⅢ型のインターフェロンが低く、IL-6 が高発現していた。これらの結果から、内因性の抗ウイルス防御の低下と溢れるようなサイトカイン産生が相まって起こることが、COVID-19 の特徴であると考えられた[2360]。

[2358] Qu, L., et al. Circular RNA vaccine against SARS-CoV-2 and emerging variants. Cell 2022; 185: 1728-1744.E16. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.044
[2359] Cohen, A. A., et al. Mosaic RBD nanoparticle protect against challenge by diverse sarbecoviruses in animal models. Science 2022; 377: eabq0839. https://doi.org/10.1126/science.abq0839
[2360] lanco-Mero, D., et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell 2020; 181: 1036-1045.e9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026

★イスラエルの研究者らは、Viral-Track という、ウイルス RNA を探すためにマッピングされていない単一細胞 RNA シークエンス・データを全体的に検索するコンピューター・システムを導入して、感染した細胞と近隣細胞を転写産物で区分けし、ウイルスに誘導された発現を明らかにすることが可能になった。Viral-Track の感受性と特異性監視されていない態様でのＢ型肝炎ウイルスを含む、様々な感染モデルからウイルスを系統的に検出することで示した。Viral-Track を軽傷と重症の COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液の検体に適用したところ、重症患者で、軽症患者に比べ、ウイルスが免疫系に与える劇的な影響が明らかになった。予期されない SARS-CoV-2 とヒト・メタニューモ・ウイルスとの混合感染が認められ、主として単球での I 型インターフェロンのシグナリングを混乱させていることが明らかになった [2361]。

★米国の研究者は、上部・下部の呼吸器における高いウイルス量，液性・細胞性免疫応答，ウイルス性肺炎の病理所見を認めるマカク猿の SARS-CoV-2 感染モデルを開発した。ウイルス接種の 2 日後に、鼻粘膜と気管支肺洗浄液のウイルス力価はピークになった。全ての猿で中和抗体の産生を認めた。初感染のウイルス排除の後、初感染から 35 日目に猿を再度 SARS-CoV-2 に暴露すると、初感染時と比較し、暴露後 1 日目の気管支肺洗浄液におけるウイルス RNA 量のピークの中央値は、5.1 $\log_{10}$ 減少していた（$p<0.001$）。再暴露後の鼻粘膜におけるウイルス RNA は気管支肺洗浄液より高かったが、初感染時と比較して 1.7 $\log_{10}$ 低く（$p=0.0011$）、その後速やかに減少した。再暴露後、猿に速やかな既往の免疫応答を認め、再暴露後 7 日目の生ウイルスに対する中和抗体力価の上昇（$p=0.0003$）を含む抗体価の上昇を認めた。特に、再暴露後 14 日目の中和抗体の力価は、初感染時の 14 日目に比べ、顕著に高かった（$p<0.0001$）。非ヒト霊長類において、SARS-CoV-2 感染の既往があると、SARS-CoV-2 再暴露時に、免疫応答が感染防御に働くと考えられた [2362]。

◎北京の研究者は、間質性肺炎と主として呼吸器系と消化管系の全身性ウイルス播種を特徴とするマカク猿の SARS-CoV-2 感染モデルを作製した。SARS-CoV-2 初感染の回復期早期において（28 日目）同一系統の SARS-CoV-2 を再感染させたマカク猿では、ウイルス播種，ウイルス性疾患の臨床症状，組織病理学的変化が検出されなかった。初感染時と再感染時の液性・細胞性免疫を比較すると、中和抗体と免疫反応の顕著な強化を認めた [2363]。

[2361] P. Bost, et al. Host-viral infection maps reveal signature of severe COVID-19 patients. Cell 2020; 181: 1475-1488.e12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.006
[2362] Chandrashekar, A., et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Science 2020; 369: 812-817. https://doi.org/10.1126/science.abc4776
[2363] Deng, W., et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. Science 2020; 369: 818-823. https://doi.org/10.1126/science.abc5343

◎元の SARS-CoV-2 WA1/2020 系統によって誘導された自然免疫が SARS-CoV-2 変異株による再暴露に対して防御的であるかどうかは分かっていない。米国の研究者は、WA1/2020 によって誘導された自然免疫が、マカク猿で、B.1.1.7（アルファ）及び B.1.351（ベータ）に対して、部分的で不完全な防御を起こしたことを示した。マカク猿に B.1.1.7 と B.1.351 を暴露させたところ、これらの変異株による感染が上下気道で高いウイルスの複製を起こした。その後 WA1/2020 を感染させたマカク猿に、35 日目に、WA1/2020，B.1.1.7，B.1.351 を再暴露した。WA1/2020 への自然免疫は、WA1/2020 の再暴露に対する強い免疫を起こしたが、B.1.351 による再暴露には部分的な防御だった。B.1.1.7 による再暴露に対しては、マカク猿において中間的な程度の防御が観察された [2364]。
［WA1/2020 によって誘導された自然免疫が、SARS-CoV-2 変異株に対して、部分的で不完全な防御であった。］

★★ハーバード大と MIT の研究者らは、COVID-19 の回復期のマカク猿の精製された IgG の輸注が、用量依存的に、輸注を受けた未感染のマカク猿を SARS-CoV-2 の暴露から防御することを示した。回復期のマカク猿の CD8+T 細胞の枯渇は、SARS-CoV-2 再暴露に対する自然免疫の防御効果を部分的に抑止しており、抗体価が減衰していたり、または防御レベル以下の場合の細胞性免疫の重要性が示唆された。マカク猿においては、比較的低い抗体価でも SARS-CoV-2 に対する防御において十分であり、抗体価が至適以下の場合には、細胞性免疫応答が働くと考えられた。また、SARS-CoV-2 感染したマカク猿を治療するには、高い抗体価が必要であることを示した [2365]。

★C5a アナフィラトキシンとその受容体である C5aR1（CD88）は、肺において好中球と単球を集めて活性化することにより、重症炎症性反応の開始と維持において鍵となる役割を果たす。フランスの研究者は、多発性症候性，肺炎，ARDS などの、様々な重症度の COVID-19 患者の血液や気管支肺洗浄液（BALF）における、免疫細胞の表現型分析や可溶性因子の評価を含む、免疫反応の経時的な分析を行った。可溶性 C5a のレベルは、COVOD-19 の重症度に比例して上昇しており、血液と肺の骨髄細胞で C5a-C5aR1 の高いレベルの発現を認め、ARDS の病態生理に C5a-C5aR1 基軸が役割を果たしていると考えられた。抗 C5aR1 治療モノクローナル抗体は、ヒト C5aR1 をノックインしたマウスで、C5a が媒介して骨髄細胞を集めて活性化するのを防ぎ、急性肺傷害を阻止した [2366]。

[2364] Chandrashekar, A., et al. Prior infection with SARS-CoV-2 WA1/2020 partially protects rhesus macaques against re-infection with B.1.1.7 and B.1.351 variants. Sci Transl Med 2021; 13: eabj2641. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj2641
[2365] McMahan, K., et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature 2021; 590: 630-634. https://doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6
[2366] Carvelli, J., et al. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. Nature 2020; 588: 146-150. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2600-6

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

○米国の研究者は、VirScan を用いて 232 人の COVID-19 患者と 190 人の COVID-19 前の時期の対照者の深い免疫学的プロファイリングを行い、SARS-CoV-2 プロテオノームにおいて 800 以上の抗原決定基を明らかにし、それらのうち 10 の抗原決定基は中和抗体によって認識されていると考えられた。対照者に既存の抗体は SARS-CoV-2 ORF1 を認識していたが、COVID-19 患者だけが主として spike とヌクレオカプシド・タンパクを認識していた。VirScan で訓練した機械学習モデルは、SARS-CoV-2 の暴露の既往を 99%の感受性と 98%の特異性で予測し、最も識別性の高い SARS-CoV-2 ペプチドから迅速ルミネックスを基盤とした診断法が開発された。より重症の COVID-19 の患者は、より強くより広い SARS-CoV-2 応答，既存感染症へのより弱い抗体応答，より高い CMV と HSV-1 の罹患率を示し、人口統計学的共変量の影響が考えられた。入院患者の中では、女性より男性で SARS-CoV-2 抗体応答が強かった [2367]。

★様々な炎症性サイトカインが SARS-CoV-2 感染において内因性免疫細胞によって産生されるが、TNF-α と IFN-γ の組み合わせだけが、ピロトーシス，アポトーシス，ネクロトーシス（PANotosis）によって特徴付けられる炎症性細胞死を誘導した。機構的には、TNF-α と IFN-γ の併用措置は JAK/STAT1/IRF1 軸を活性化し、一酸化窒素の産生を誘導し、カスパーゼ 8/FADD を介した PANotosis を引き起こした。TNF-α と IFN-γ はマウスにおいて COVID-19 の組織障害と炎症を映し出す致死的なサイトカイン・ショックを起こし、PANotosis の阻害はマウスを病態と死から防御した。更に、TNF-α と IFN-γ に対する中和抗体を用いると、マウスを SARS-CoV-2 感染の間の死亡，敗血症，血球貪食性リンパ組織球症，サイトカイン・ショックから防御した [2368]。
［サイトカインに仲介された炎症性細胞死シグナル経路の阻止は、組織障害や炎症を制限することによって、COVID-19 や他の感染症や自己免疫疾患の患者に益すると考えられる。］

★モノクローナル抗体（mAb）は SARS-CoV-2 とその変異株に対抗するワクチンと治療法の設計の焦点である。米国の研究者は、B 細胞の分類と単一細胞 VDJ 及び RNA シークエンスと mAb の構造を組み合わせ、SARS-CoV-2 に対する B 細胞応答を調べた。SARS-CoV-2 に特異的な B 細胞のレパートリーは、転写的に異なる B 細胞の集合から成っていて、記憶 B 細胞と活性化 B 細胞に類似した 2 つのクラスターに局在する強い中和抗体（nAbs）を

[2367] Shrock, E., et al. Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity. Science 2020; 370: eabd4250. https://doi.org/10.1126/science.abd4250
[2368] Karki, R., et al. Synergism of TNF-α and IFN-γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. Cell 2021; 184: 149-168.E17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025

産生する細胞だった。15 の nAbs のうち 14 はこれら 2 つのクラスターに局在していた。これら 2 つのクラスターからの選択した nAbs と SARS-CoV-2 spike 3 量体の複合体のクライオ電顕構造では、受容体結合ドメイン（RBD）の様々な抗原決定基を認識していた。これらの mAb のうちの 1 つである BG10-19 は spike 3 量体を閉じた立体配座に封じ込め、強力に SARS-CoV-2，最近の新興変異株である B.1.1.7 及び B.1.351，SARS-CoV を中和し、非相同 RBDs と交差反応を起こした [2369]。
［SARS-CoV-2 特異的 B 細胞の間の転写的な違いの特徴を示し、コロナウイルスに対する免疫原と治療法の設計のための情報となる交差中和 Ab の標的を明らかにする。］

★SARS-CoV-2 への長期間の防御的免疫を明らかにすることは、現在の最も逼迫した疑問であり、ウイルスが免疫防御から逃避するように進化出来る可能な方法についての詳細な理解を必要とする。免疫防御は、多くはウイルスの侵入タンパクである Spike（S）に結合する抗体を介していると考えられる。シアトルの研究者は、全ての可能性のある変異が関心のあるタンパクへの結合に及ぼす効果を包括的に調べる方法である phage-DMS を用いて、COVID-19 の回復者血清について、SARS-CoV-2 S タンパクへの抗体逃避の特徴を調べた。抗体の結合は 2 つの領域で共通していた。融合ペプチド及び 7 回繰り返し領域 2（Heptad repeat region 2：HR2）の上流にある及びリンカー領域である。しかし、逃避変異はこれら免疫優性な領域内において多様だった。また、より共通していない標的抗原決定基では個人の違いが認められた（変異株への感染し易さの違いを示唆する）[2370]。
［可能性のある抗体逃避についての微細な所見を提供し、抗体が仲介するウイルス進化には個人の違いがあることを示唆する。
　Spike タンパクは 2 つのサブユニットの 3 量体で、S1 と S2 は S1/S2 境界部えタンパク融解によって切断される。S1 サブユニットには N 末端ドメイン（NTD：aa 24-294）と C 末端ドメイン（CTD：aa 530-681）内にある受容体結合ドメイン（RBD：aa 332-523）がある。S2 サブユニットには融合ペプチド（FP：aa 816-833）と、リンカー領域で分離された 2 つの 7 回繰り返し領域（heptad repeat regions；HR1［aa 910-987］と HR2［aa 1162-1204］）があり、HR1 と HR2 はウイルスと宿主の膜融合を起こす機能がある。］

○記憶 T 細胞応答は COVID-19 回復者で認められているが、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の ex vivo の表現型は不明である。韓国の研究者は、MHC-Ⅰ多量体染色によって SATS-CoV-2 特異的 $CD8^{+}$T 細胞を検出し、その表現型と COVID-19 の急性期と回復期における機能を調べた。多様体$^{+}$細胞は回復期早期に分化したエフェクター記憶表現型を示した。幹様記

[2369] Scheid, J. F., et al. B cell genomics cross-neutralization of SARS-CoV-2 variants and SARS-CoV. Cell 2021; 184: 3205-3221.E24. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.032
[2370] Garrett, M. E., et al. High-resolution profiling of pathways of escape for SARS-CoV-2 spike-binding antibodies. Cell 2021;184: 2927-2938.E11. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.045

憶細胞（CCR7+CD45RA+）の頻度は回復期後期の多量体+細胞の中で増加していた。MHC-Ⅰ多量体染色と組み合わせたサイトカイン分泌検査では、IFN-γ産生細胞の割合が、SARS-CoV-2 に特異的 CD8+T 細胞では、インフルエンザ A ウイルスに特異的な CD8+T 細胞よりも低かった。重要なのは、IFN-γ産生細胞の割合は、多量体+細胞では PD-1-細胞よりも PD-1+細胞で高く、PD-1 を発現する SARS-CoV-2 特異的 CD8+細胞は消耗しておらず、機能していると考えられた [2371]。

○SARS-CoV-2 は多くの内因性免疫応答を回避するが、なお幾つかに対しては弱いと考えられる。ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 タンパクが IFN 応答とオートファジーに及ぼす影響を体系的に解析した。SARS-CoV-2 タンパクは抗ウイルス免疫応答に対して相乗的に対抗した。例えば、Nsp14 はライソゾームの分解のための I 型 IFN 受容体（IFNAR1）を標的とし、ORF3a はオートファゴゾームとライソゾームの融合を阻止し、ORF7a はオートファゴゾームの酸性化を妨げた。多くの活動は進化の中で保存されていた。しかし、SARS-CoV-2 Nsp15 は、近密に関連した RaTG13-CoV や SARS-CoV-1 の相同機能タンパクよりも、IFN のシグナルに低下した効率で拮抗した。全体として、SARS-CoV-2 タンパクはオートファジーと I 型 IFN に、Ⅱ型やⅢ型 IFN シグナルより効率的に拮抗しており、感染実験では、IFN-γと IFN-λ1 の、これらに対する阻止効果が確認された [2372]。
［SARS-CoV-2 の内因性免疫への拮抗のレパートリーと選択された機序を明らかにし、また、Ⅱ型とⅢ型 IFN には弱いことを明らかにし、安全で効果的な抗ウイルス法の開発の一助となると考えられる。］

★T 細胞を介する免疫は SARS-CoV-2 感染を抑制するのに重要な役割を果たすが、自然に処理され HLA クラス I 上に提示されるウイルスの抗原決定基のレパートリーの特徴は分っていない。米国とイスラエルの研究者は、質量分析法を用い、感染後の異なる時点において、2 つの細胞系で SARS-CoV-2 の最初の HLA-I1 免疫ペプチドームを報告した。HLA-I ペプチドは正規の ORFs からだけでなく、約 25%のペプチドは現行ワクチンでは捕らえられない Spike とヌクレオカプシドにおける内因性の規格外の ORFs からも由来していた。規格外の ORFs からの幾つかのペプチドは、ヒト化マウスと COVID-19 の人において、今日までに報告されている最も強い抗原決定基を含む正規のペプチドへの応答を上回る T 細胞応答を誘導した。感染した細胞の全体のプロテオーム解析で、早期に発現したウイルス・タン

[2371] Rha, M.-S., et al. PD-1-expressing SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells are not exhausted, but function in patients with COVID-19. Immunity 2021; 54: 44-52.E3. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.12.002
[2372] Hayn, M., et al. Systematic functional analysis of SARS-CoV-2 protein uncovers viral innate immune antagonists and remaining vulnerabilities. Cell Rep 2021; 35: 109126. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109126

パクは HLA-I 発現と免疫原性に、より役立っていることが分かった[2373]。
［免疫モニタリングとワクチン開発のための抗原決定基の選択を促進する知見である。］

★★SARS-CoV-2 中和抗体（NAbs）は COVID-19 を防御するが、SARS-CoV-2 抗体に関する懸念は、それらが疾患増強を仲介しないか否かである。米国の研究者は、SARS-CoV-2 に感染した急性または回復期の患者，SARS-CoV に感染した既往のある人から、SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）と N 末端ドメイン（NTD）に対する NAbs を分離した。RBD と NTD に対する抗体の陰性染色電顕像及びクライオ電顕像では、結合の機能特異的モードが明らかになり、NTD に対する中和抗体と感染増強抗体は、異なる抗原決定基に結合していた。また、選択された RBD に対する抗体は、*in vitro* で Fc 受容体-γ（FcγR）を介するウイルス感染を増強させており、一方、5 つの NTD に対する非中和抗体は、FcγR と独立な *in vitro* 感染増強を起こすことが分かった。しかし、両方の型の感染増強抗体も、猿とマウスでは、SARS-CoV-2 の複製と感染から防御した。増強抗体を注入した 46 匹の猿のうち 3 匹が、対照群と比較して、より高い肺の炎症スコアだった。1 匹の猿では肺胞の浮腫と気管支肺胞洗浄液の炎症性サイトカインの増加を認めた。*in vitro* で増強する Abs の用量を変えた繰り返し研究では、肺の病理は増強しなかった。SARS-CoV-2 と SARS-CoV の両者に交差反応性の RBD 中和抗体は防御的で、DH1047 が最も強かった[2374]。
［*in vitro* の抗体で増強された感染は、必ずしも *in vivo* における感染の増強を予言するものではなく、増強した肺の炎症は、SARS-CoV-2 抗体注入マカク猿では稀にしか起こらない。］

★米国の研究者らは、阻害性キラー細胞免疫グロブリン様受容体（KIRs）を発現している CD8+T 細胞は、マウスにおける Ly49+CD8+制御性 T 細胞の、ヒトでの同等細胞であり、様々な自己免疫疾患の患者の血液と炎症を起こした組織で上昇していることを認めた。更に、これらの CD8+T 細胞は、in vitro でセリアック病（腸粘膜消化吸収障害をきたす小腸疾患、グルテン過敏性腸炎とも呼ばれ、米国人の約 1%）患者の白血球から病原性グリアジン特異的 CD4+T 細胞を効果的に除去した。また、COVID-19 患者において KIR+CD8+T 細胞の上昇を認めたが、CD4+制御性 T 細胞はそうではなく、それは疾患重症度と血管炎と相関していた。ウイルスに感染したマウスにおける Ly49+CD8+T 細胞の選択的除去は、感染後の自己免疫を起こした[2375]。

[2373] Weingarten-Gabbay, S., et al. Profiling SARS-CoV-2 HLA-I peptidome reveals T cell epitopes from out-of-frame ORFs. Cell 2021; 184: 3962-3980.E17. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.046
[2374] Li, D., et al. *In vitro* and *in vivo* functions of SARS-CoV-2 infection-enhancing and neutralizing antibodies. Cell 2021; 184: 4203-4219.E32. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.021
[2375] Li, J., et al. KIR+CD8+T cells suppress pathogenic T cells and are active in autoimmune diseases and COVID-19. Science 2022; 376: eabi9591. https://doi.org/10.1126/science.abi9591

［両種において、これらの制御性 CD8+T 細胞は自己免疫疾患と感染症において固有の働きをし、病原性 T 細胞を抑制している。］

★重症 COVID-19 は持続的な肺の炎症，炎症性サイトカイン産生，ウイルス RNA，持続的な IFN 応答によって特徴付けられ、それら全てが、ヒト免疫機構を持つ SARS-CoV-2 が感染した MISTRG6-hACE2 ヒト化マウスの COVID-19 モデルで包括され、病理に必要とされていた。疾患の慢性期に in vivo でレムデシビルでウイルスの複製を阻害するか、抗 IFNAR2 での下流の IFN 刺激カスケードを阻害すると、過剰活動性の免疫炎症性応答、特に炎症性マクロファージを抑制した。米国の研究者は、肺に存在するヒトマクロファージにおける SARS-CoV-2 感染と複製が疾患の重要な動因であることを示した。CD16 及び ACE2 受容体によって仲介される感染に応答して、ヒトのマクロファージはインフラマソームを活性化し、IL-1 と IL-18 を放出し、パイロトーシス（pyrotosis）を起こし、それによって肺の過剰炎症状態に寄与していた。インフラマソームの活性化とその炎症性応答の付随が肺炎症には必要で、NLRP3 インフラマソーム経路の阻害は慢性肺病理を覆した。特に、インフラマソームの活性化のこの同じ阻害は、感染したマクロファージによる感染したウイルスの放出を誘導した [2376]。
［インフラマソームは、産生性のウイルスの回転を防止するために、炎症性サイトカインの産生とパイロトーシスによる自滅によって SARS-CoV-2 による宿主の感染を阻んでいる。］

★食欲低下と断食は急性感染症への宿主の適応で、β-水酸化ブチル酸（BHB）などのケトン生成とケトン体産生とへ向かう代謝的転換を誘導する。しかし、ケトン生成が代謝的に肺感染における免疫応答に影響するか否かは分かっていない。ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 が誘導した ARDS の人において障害された BHB 産生を認めた、インフルエンザが誘導した ARDS ではそうではなかった。CD4+T 細胞機能は COVID-19 では障害されていて、BHB は生存と CD4+T 細胞からの IFN-γの産生の両方を促進した。代謝追跡解析を用いて、BHB は燃料の酸化的リン酸化（OXPHOS）とバイオエネルギーのアミノ酸とグルタチオン産生への代替的炭素供給源を提供していて、それは酸化還元反応の均衡の維持に重要だった。SARS-CoV-2 が誘導した ARDS の患者からの T 細胞は消耗し、解糖へ偏していたが、BHB によって OXPHOS を行うように代謝的に再プログラミングされることができ、それによって、それらの機能性を増加させていた。最後に、ケトン生成食（KD）とケトン・エステル飲料としての BHB の配達は、呼吸器感染症において CD4+T 細胞の代謝と機能を回復させ、最終的に SARS-CoV-2 が感染したマウスの死亡率を低下させた [2377]。

[2376] Sefik, E., et al. Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology. Nature 2022; 606; 585-593. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04802-1
[2377] Karagiannis, F. et al. Impaired ketogenesis ties metabolism to T cell dysfunction in COVID-19. Nature 2022; Jul 28 (online). https://doi.org/10.1038/s41586-022-05128-8

［BHB は肺のウイルス感染症における T 細胞応答を促進する代替的炭素供給源であり、重症 COVID-19 の交絡因子として障害されたケトン生成を強調する。］

VI. 動物モデル

★米国感染症アレルギー研究所では、8-16 日持続する SARS-CoV-2 呼吸器感染症のマカク猿モデルを開発した。ヒトでの感染症の重要な特徴である肺浸潤が肺画像で認められた。高いウイルス量が全動物の鼻腔・喉の検体から、また、気管支肺胞洗浄液からも認められた。一頭では、直腸検体からの遷延したウイルス排出を認めた。マカク猿は、大部分のヒトで起こる中等症疾患を再現した [2378]。

★香港大の研究者は、シリアン・ゴールデン・ハムスターにおける SARS-CoV-2 の病原性と感染性を明らかにした。免疫組織化学では、ウイルス接種後 2 ～ 5 日で鼻腔粘膜，気管支上皮，肺の浸潤部にウイルス抗原が認められ、接種後 7 日目にはウイルスの速やかな消失と肺細胞の過形成が認められた。ウイルス抗原は十二指腸上皮にも認められ、便中からもウイルス RNA が検出された。特に、SARS-CoV-2 は、ウイルスを接種したハムスターから、直接接触やエアロゾルを介して、ウイルス未接種のハムスターに、効率良く感染した。土のケージ内での感染の効率はやや落ちた。ウイルス RNA は、ウイルスを接種したハムスターの鼻腔洗浄液から継続的に 14 日間検出されたが、感染可能期間は短く、ウイルス RNA ではなくて、感染性ウイルスの検出と相関した。ウイルス接種を受けたり、自然感染したハムスターは明らかに体重が減り、全てのハムスターが、中和抗体が検出されると共に回復した [2379]。
［シリアン・ゴールデン・ハムスターにおける SARS-CoV-2 の感染は、軽症のヒトでの感染の特徴と似ている。］

★武漢の研究者は、ヒトの ACE2 を発現する（hACE2）トランスジェニック・マウスを開発した。SARS-CoV-2 に感染した hACE2 トランスジェニック・マウスは、間質性肺炎を起こし、COVID-19 患者と同様の病理所見が認められた。ウイルス定量では、肺が主たる感染部位であったが、ウイルス RNA は、眼，心臓，脳でも認められた。全ゲノム・シークエンスで SARS-CoV-2 と一致するウイルスが、肺と心臓から分離された。6 匹の hACE2 トランスジェニック・マウスに SARS-CoV-2 を感染させると、20%上の体重減少を認めた 3 が 6 目に死亡したが、10%下の体重減少であった 3 匹は生き残った。生き残ったマウスを 21 日後まで観察すると、100 $TCID_{50}$ の SARS-CoV-2 を 1:10～1:40 で中和する抗体が認められた。再度、これら 3 匹と別の 3 匹の未感染マウスに SARS-CoV-2 を暴露すると、未感染マウスの 2 匹は体重減少を起こして死亡したが、生き残っていた 3 匹のマウスは再度生き残っており、未感染マウスと比較して、肺のウイルス RNA 量は顕著に低く、肺の炎症所見も

[2378] Munster, V. J., et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Nature 2020; 585: 268-272. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2324-7
[2379] Sia, S. F., et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. Nature 2020; 583: 834-838. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2342-5

軽度だった[2380]。

◎ワシントン大学の研究者は、ヒト ACE2 受容体遺伝をコードする複製欠損のあるアデノウイルスを経鼻的に BALB/c マウスに形質導入し、肺組織での受容体発現を確立した。ヒト ACE2 導入マウスは SARS-CoV-2 に増殖的に感染し、肺での高いウイルス力価, 肺病理, 体重減少が認められた。中和モノクローナル抗体の受動的投与は、肺でのウイルス負荷を下げ、炎症と体重減少を緩和した[2381]。

◎中国の研究者は、複製欠損アデノウイルスを用いてヒト ACE2 を外因的に導入することによって（Ad5-hACE2）、体重減少，肺の病理，高い力価のウイルス複製を示すマウスの肺炎モデルを作製した。I 型インターフェロン，T 細胞，特に、シグナル伝達・転写活性化因子 1（STAT1）がウイルスの排除と病態の改善に重要だった。Ad5-hACE2 導入マウスを用い、ワクチン候補，ヒト回復期血清，2 つの抗ウイルス療法（ポリ I:C とレムデシビル）の迅速な評価が可能だった[2382]。

◎北京の研究者は、臨床的に分離された SARS-CoV-2 を加齢 BALB/c マウスの呼吸器系で連続的に継代することにより、順応させた。6 代の継代で結果として生じたマウスに順応した系統（MASCp6）は、マウス肺における感染性を増し、鼻腔内接種後、若齢・加齢の両方のマウスで間質性肺炎と炎症性応答を導いた。深いシークエンスにより、増強した毒性に関係する可能性のある順応性変異のパネルが明らかになった。特に、N501Y 変異は、spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に在った。組み換え RBD ワクチン候補の防御効果を、このモデルで評価した[2383]。

★SARS-CoV-2 は、ウイルスの Spike（S）タンパクと、ヒト受容体 ACE2 のマウス・オルソログとの間の相互作用が効果的で無いために野生型の実験室マウスには感染しない。ノース・カロライナ大学では、リバース・ジェネティクスを用いて S とマウス ACE2 の間の相互作用を再設計し、マウス ACE2 を侵入に用いる組み換えウイルス（SARS-CoV-2 MA）を作製した。SARS-CoV-2 MA は、若年青年及び高齢 BALB/c マウスの両方で、上下気道の両方で複製した。重要なのは、病態は高齢マウスでより重篤で、*HFH4-hACE2* トランスジ

[2380] Jiang, R.-D., et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. Cell 2020; 182: 50-58.E8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.027

[2381] Hassan, A. O., et al. A SARS-CoV-2 infection model in mice demonstrates protection by neutralizing antibodies. Cell 2020; 182: 744-753.E4. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.011

[2382] Sun, J., et al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesisi vaccination, and treatment. Cell 2020; 182: 734-743.E5. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.010

[2383] Gu, H., et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. Science 2020; 369: 1603-1607. https://doi.org/10.1126/science.abc4730

ェニック・マススより臨床的に適切な表現型だった。また、このモデルは、マウス ACE2 を自然表現している免疫あるマウスにおけるワクチン研究に有用だった。更に、臨床治療薬候補である IFN-λ-1a はヒト気道上皮の初代培養において in vitro で SARS-CoV-2 の複製を阻害したが、マウスにおいて、予防的・治療的投与が複製を減衰させた [2384]。
［このマウスに順応した SARS-CoV-2 のモデルは、年齢に関連した疾患病理を表現し、ヒト COVID-19 感染症のペグ化 IFN-λ-1a 治療の臨床使用を支持した。］

◎ノース・カロライナ大学では、10 代のパッセージによる選択によってマウスに順応した SARS-CoV-2 の変異（SARS-CoV-2 MA10）を作製したが、それは標準的な実験室マウスで重症 COVID-19 の多くの側面を反映した。SARS-CoV-2 MA10 は BALB/c マウスで、ウイルス量と加齢に関連して増加する病原性を示した。この SARS-CoV-2 モデルは、COVID-19 の病態と死亡のスペクトラムを示し、また、宿主の遺伝，年齢、細胞の志向性，Th1 サイトカインの上昇，急性肺傷害（ALI）と ARDS の病理学的特徴と結び付いた肺表面活性物質の発現と肺機能の喪失の側面を示した。このモデルは、宿主の遺伝子の役割，SARS-CoV-2 の病原性を支配している根底にある分子学的メカニズム，疾患重症度と関連した防御的な、或いは病原的な免疫応答を明らかにするために、既存のマウス資源を直ちに用いることが出来る [2385]。
［このモデルは、通常の実験室マウスを用いて、高齢者などの最も脆弱な人口を含む、ワクチンや抗ウイルス薬の効果を評価するための ALI や ARDS の研究の強固な基盤を提供すると考えられる。］

◎アイオワ大学では、元々SARS の研究ために開発した K18-hACE2 マウスを用いて、SARS-CoV-2 感染が肺において、また、一部のマウスでは脳において重症疾患を起こすことを示した。血栓と血管炎の所見が重症肺炎のマウスで検出された。更に、COVID-19 から回復した患者の血漿の投与に、致死的疾患を防御した。特に、回復期血漿での前治療は明らかな臨床症状を防いだにもかかわらず、無嗅症は防がなかった [2386]。
［K18-hACE2 は軽症と致死的 COVID-19 の病原的基盤を研究し、治療的介入を評価するのに有用なモデルである。］

[2384] Dinnon III, K. H., et al. A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. Nature 2020; 586: 560-566. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2708-8
[2385] Leist, S. R., et al. A mouse-adapted SARS-CoV-2 induces acute lung injury (ALI) and mortality in standard laboratory mice. Cell 2020; 183: 1070-1085.E12. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.050
[2386] Zheng, J., et al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. Nature 2021; 589: 603-607. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2943-z

Ⅶ. その他

★スイスの研究者らは、コロナウイルス，フラビウイルス，パラミクソウイルス等を含む広範囲の RNA ウイルスを遺伝的に再構築するため、酵母を基礎としたゲノム合成プラットフォームを開発した。ウイルスのサブゲノム断片を、ウイルスの分離物，クローニングされたウイルスＤＮＡ，臨床検体，合成 DNA 等から作製し、出芽酵母の中でワン・ステップで再集合させた。その際、ゲノムを人工酵母染色体（YAC）として保つため、形質転換関連組換え（TAR）クローニングを用いた。ウイルスを生存させるための感染性 RNA を作製するために、T7-RNA ポリメラーゼを用いた。このプラットフォームを用い、合成 DNA 断片を受け取ってから 1 週間だけで SARS-CoV-2 の化学的に合成されたクローンを作製・復活させることが出来た [2387]。

★ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 感染によって修飾される宿主細胞の生体経路（pathway）反応経路を同定し、これらの経路の阻害がヒト細胞におけるウイルスの複製を防ぐことを示した。臨床検体から分離された SARS-CoV-2 の感染を調べるヒト細胞の培養系を確立した。このシステムを用い、ウイルスの感染の様相を、感染後の異なる時期における転写産物（translatome）やタンパク（proteome）の解析（proteomics）によって決定した。この解析により、SARS-CoV-2 は、転写，スプライシング，炭素代謝，核酸代謝などの中心的細胞経路（central cellular pathway）を変えていることが分かった。この経路を狙った低分子阻害剤は、細胞内のウイルス複製を防いだ [2388]。
［治療薬のための、宿主側の標的分子を見出す基礎となる研究］

★SARS-CoV-2 培養におけるバイオ・セイフティー・レベル 3（BSL-3）の必要性は、研究のボトルネックになっている。テキサス大学とワシントン大学の研究者は、正規のウイルスの複製を再現する単環の感染性 SARS-CoV-2 を産生する転補完（*trans*-complementation）システムを作製した。単環の感染性 SARS-CoV-2 は高処理の中和と抗ウイルス検査により BSL-2 の研究室で使用することが出来る。転補完システムは、2 つの部分から成る。ORF3 と殻の遺伝子の欠損と変異した転写調節配列を含むウイルスゲノム RNA 及び 2 つの遺伝子欠損を発現する産出細胞株である。2 つの部分の転補完は 1 回だけ未感染細胞に感染することができるウイルス粒子を産生するが、野生型 SARS-CoV-2 を産生することは無い。補完に由来するウイルスを接種したハムスターと K18-hACE2 トランスジェニック・マウスは、可能な限り最も高い用量の頭蓋内接種の場合でも、検出可能な疾患を起こさなかった [2389]。

[2387] Thao, T. T. N., et al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature 2020; 582: 561-565. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2294-9
[2388] Bojkova, D., et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. Nature 2020; 583: 469-472. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2332-7
[2389] Zhang, X. et. al. A trans-complementation system for SARS-CoV-2 recaptulates authentic viral

［転補完プラットフォームは、研究と治療方法の開発のために BSL-2 の研究室で安全に利用できる。］

○COVID-19 患者で新規に糖尿病が発症した事例の報告が散見され、SARS-CoV-2 が膵島β細胞に直接毒性を持つのではないかという仮説が考えられる。これには、標準的な細胞侵入の因子である ACE2 と TMPRSS2 の共発現を通じて、SARS-CoV-2 がβ細胞に結合し侵入することが必要である。米国の研究者は、ヒトの初代膵島細胞の 6 つの転写産物のデータベースを解析して、*ACE2* と *TMPRSS2* は単独のβ細胞に共発現していないことが分かった。膵臓の切片では、糖尿病の有無にかかわらず、ACE2 と TMPRSS2 タンパクはβ細胞で検出されなかった。その代わり、ACE2 タンパクは膵島や外分泌組織の微小血管及び膵管のサブセットで発現していて、一方、TMPRSS2 タンパクは膵管細胞に限られていた[2390]。［SARS-CoV-2 は ACE2 と TMPRSS2 を通じて in vivo で直接β細胞に感染する可能性は低い。］

★新たな SARS-CoV-2 変異株が何故改善した適合性を示すかを調べる努力は、Spike 擬似粒子を用いた spike タンパクの変異の解析に限られている。カリフォルニア大学では、SARS-CoV-2 ウイルス様粒子（SC2-VLPs）は外因性の転写産物を包装し配送することができ、全構造タンパクの中で、ウイルスのライフサイクルの多段階で変異の解析を可能とすることを示した。SC2-VLPs では、より伝播性の高い変異株で普遍的に認められる 4 つのヌクレオカプシド変異が、独立して mRNA の配送と発現を約 10 倍増加させていて、リバース・ジェネティクス・モデルでは、S202R と R203M は、それぞれ 50 倍を超えるウイルスを産生した。SC2-VLPs は、バイオセーフティー・レベル 3 の場所の外でウイルス変異株を迅速に検査するプラットフォームであり、ヌクレオカプシド変異と粒子の集合がデルタ（R203M）を含む変異株の増加した拡散を説明可能なメカニズムであることを示す[2391]。

◎新たな根拠では、COVID-19 と糖尿病の間の複雑な関係を示している。事前の糖尿病の存在は重症 COVID-19 と相関しているが、重症 COVID-19 が糖尿病の原因なのか結果なのかは明らかではない。米国とスイスの研究者は、COVID-19 と糖尿病を機械的に結び付け、インスリンを産生する膵臓のβ細胞に SARS-CoV-2 が感染するか、β細胞の枯渇を起こすか調べた。SARS-CoV-2 受容体である ACE2 と関連する侵入因子（TMPRSS2，NRP1，

---

replication without virulene. Cell 2021; 184: 2229-2238.E13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.044

[2390] Coate, K. C., et al. SARS-CoV-2 cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 are expressed in the microvascular and ducts of human pancreas but are not enriched in β cells. Cell Metab 2020; 32: 1028-1040.E4. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.006

[2391] Syed, A. M., et al. Rapid assessment of SARS-CoV-2 evolved variants using virus-like particles. Science 2021; 374: 1626-1632. https://doi.org/10.1126/science.abl6184

TRFC）はβ細胞に発現していて、NRP1 は選択的に高発現していた。高い NRP1 レベルはβ細胞の選択性を支持した。SARS-CoV-2 は COVID-19 で死亡した患者でヒトの膵臓のβ細胞に感染していて、*in vitro* でヒト膵島のβ細胞に選択的に感染した。SARS-CoV-2 感染は膵臓のインスリン・レベルとグルコース刺激性インスリン分泌（GSIS）を低下させ、β細胞のアポトーシスを誘導し、それぞれ NRP1 阻害によって救済された。感染した膵島のリンタンパク経路の解析で、β細胞のアポトーシスのシグナリングが認められ（SARS-CoV-2 spike タンパクとウイルスによるアポトーシス・キナーゼの誘導）、I 型糖尿病で観察されるシグナリングと同様だった[2392]。
［SARS-CoV-2 は直接β細胞死を誘導する。］

★9 人の専門家と 2 つの大規模な総合的な医学雑誌で、2018 年 1 月 1 日～2021 年 5 月 31 日に投稿された研究論文の著者について、COVID-19 パンデミックの間に投稿された論文における、前 2 年と比較しての、女性による顕著な著者の地位や全体の女性の共著者の割合を調べたスイスと英国の領域横断的研究では、主要評価項目は筆頭著者の性別で、副次的評価項目は、最終著者と責任著者（corresponding author）の性別，「パンデミック前」の期間（2018 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日）及びパンデミックの間の「COVID-19」と「非 COVID-19」論文における女性著者の数（割合）だった。全部で 63,259 の論文が対象となった。女性の筆頭著者，最終著者，責任著者の数は、それぞれ、COVID-19 論文については 1313（37.1%），996（27.9%），1119（31.3%）［最も低い値は、2020 年 1 月～5 月の 230（29.4%），165（21.1%），185（22.9）］で、パンデミック期の非 COVID-19 論文については 8583（44.9%），6118（31.2%），7273（37.3%）で、パンデミック前の論文では、12,724（46.0%），8923（31.4%），10,981（38.9%）だった。COVID-19 の論文で女性が筆頭著者となる補正オッズ比は、パンデミック前と比較して全期間において 1.00 未満だった（p<0.001）［最低は 2020 年 1 月～5 月の 0.55（98.75%CI：0.43-0.70）］。女性が最終著者または責任著者となる補正オッズ比は、全期間で（最も近い 2 期の最終著者を除く）、COVID-19 論文で、パンデミック前と比較して有意に低かった［最低は 2020 年 1 月～5 月の最終著者の 0.74（0.57-0.97），責任著者の 0.61（0.49-0.77）］。パンデミック期の非 COVID-19 論文のオッズ比は、パンデミック前の論文と比較して統計学的に有意な違いは無かった。女性の共著者の割合の中央値は、パンデミック前（36.4%）とパンデミック期の非 COVID-19 論文（2020 年 1 月～5 月に 33.3%）と比較して、COVID-19 論文で最も低かった（2020 年 1 月～5 月で 28.6%）。全ての顕著な著者の地位と女性の共著者の性差は、最も近い期間（2021 年 2 月～5 月）では、パンデミック早期（2020 年 1 月～5 月）と比較して狭くなっていて、パンデミック前の論文と非常に類似した値となっていた[2393]。

[2392] Wu, C. T., et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. Cell Metab 2021; 33: 1565-1576.E5. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013
[2393] Gayet-Ageron, A., et al. Female authorship of covid-19 research in manuscripts submitted to 11

［COVID-19 パンデミックの期間には、女性、特に若い女性は、子供の世話，家庭学習，家の保全，家事などを引き受けながら、労働と研究の環境を再構築する必要があったと考えられ、男性より、封鎖のための負担がより大きかったと考えられる。

2020 年 4 月～5 月のブラジルの調査では、子どものいる女性、特に幼い子供がいる女性は、子供のいる男性に比べて研究論文の投稿数が著しく少なく、子供のいない男性と比べるとその差はさらに大きいとされた。一般に、教育の責任は男性よりも女性教員の方が負うことが多く、パンデミックの間、女性はオンライン教育への急速な移行による需要の増加やメンター業務の増加、学生のメンタルヘルスをサポートする必要性から、研究原稿を書いて提出する時間がさらに少なくなった可能性がある。学術機関や競争力のある資金調達機関で調整措置が迅速に実施されなければ、若い女性研究者にとっては最悪の結果となると考えられる。］

★分子ウイルス学的手段は、SARS-CoV-2 の基礎的な研究や新たな治療法の開発に必須である。拡散することが出来るウイルスに依存せず、低い汚染の状況で使用出来る可能性のある実験系の必要は残っている。米国とスイスの研究者は、酵母に基づくリバース・ジェネティクス系を用いて、spike を欠く SARS-CoV-2 自己複製 RNAs を開発した。これらの非感染性自己複製 RNAs またはレプリコンは、ウイルスの糖タンパクと交差補完することができ、様々なタイプの細胞への単一サイクル配達のためのレプリコン配達粒子（RDPs）を生成した [2394]。

［この SARS-CoV-2 レプリコン系は抗ウイルス薬のスクリーニング，中和検査，宿主因子の検証，ウイルス変異株の特徴の研究に、便利で広い用途のプラットフォームを表している。］

---

biomedical journals: cross sectional study. BMJ 2021; 375: n2288. https://doi.org/10.1136/bmj.n2288

[2394] Ricardo-Lax, I., et al. Replication and single-cycle delivery of SARS-CoV-2 replicons. Science 2021; 374: 1099-1106. https://doi.org/10.1126/science.abj8430