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

Significant Scientific Evidences about COVID-19

［2021 年 5 月 8 日版］

［１］臨床的・疫学的意義において重要な情報 4
Ⅰ．予防、検査等 4
（１）ウイルスの安定性・所在，感染予防 4
（２）PCR 検査の精度 21
（３）検体・他の検査法 24
（４）動物 36
Ⅱ．治療薬 38
（１）抗ウイルス薬 38
（２）抗炎症剤 69
（３）抗凝固療法 89
（４）血漿療法 92
（５）モノクローナル抗体及びその他の抗体療法 96
Ⅲ．ワクチン 100
（１）総論 100
（２）ChAdOx1 nCoV-19（オックスフォード／アストラゼネカ） 103
（３）mRNA-1273（モデルナ） 115
（４）BNT162b2（コミナティ）及び BNT162b1（ビオンテック／ファイザー） 118
（５）mRNA ワクチン接種後の有害事象 121
（６）リアル・ワールドでのワクチンの効果 127
（７）１回接種の早期効果／２回目接種を遅らせる方法の評価等 137
（８）感染既往者のワクチン１回接種の効果 139
（９）変異株に対するワクチンの効果 148
（10）基礎疾患のある患者でのワクチンの効果 157
（11）その他の抗 SARS-CoV-2 ワクチン 163
（12）ＢＣＧ（Bacillus Calmette-Guérin）ワクチン 184
Ⅳ．感染状況，変異株等 189
（１）感染状況，ウイルス検査 189
（２）２次感染及び持続的 RT-PCR 検査陽性 213

（３）変異株及び変異の出現 214
（４）B.1.1.7 変異株 219
（５）501Y.V2（B.1.351）変異株 225
（６）P.1（501Y.V3）変異株 230
（７）B.1.429（CAL.20C）変異株 231
（８）B.1.617 変異株 234
（９）抗体による感染防御，再感染 235
（10）抗体スクリーニング検査 241
Ⅴ．免疫 252
（１）液性免疫（抗体陽性化 seroconversion の時期，中和活性，抗体と予後との関連，抗体の持続期間） 252
（２）抗体の持続性 261
（３）記憶Ｂ細胞 268
（４）風邪コロナウイルスとの交差免疫 273
（５）細胞性免疫 278
（６）サイトカイン 294
Ⅵ．病態 301
（１）臨床像：中国，アジア 301
（２）臨床像：米国・欧州 306
（３）後遺症 321
（４）循環器障害 328
（５）アルデステロンーレニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係 339
（６）神経学的症候 345
（７）腎障害 350
（８）妊婦 352
（９）小児 364
（10）学校及び小児からの感染 375
（11）川崎病，小児多系統炎症性症候群 380
（12）重症度・予後因子 390
（13）消化器症状 400
（14）嗅覚・味覚 403
（15）眼症状，眼科診療 406
（16）皮膚症状 408
（17）精神症状，精神疾患患者 413
（18）画像診断 420
（19）がん患者 422

(20) 外科手術 430
(21) 臓器移植 433
(22) 遺伝学的関連，人種・民族差 438
(23) 呼吸管理 447
(24) その他 452
Ⅶ. COVID-19 流行期の受療抑制，過年度との比較，超過死亡等 477
（１）循環器疾患 477
（２）がん診療 481
（３）超過死亡 484
（４）その他 488
Ⅷ. 医療従事者 494
Ⅸ. 数理疫学・介入効果検証 502
（１）今後の流行の予測 502
（２）介入効果の検証, 感染状況の解明 507
（３）流行予測のモデリング 520
（４）感染者探索システム 523
（５）ワクチン接種と感染防御策 524
（６）その他 526

［２］研究的意義において重要な情報 532
Ⅰ. ウイルスの生態・感染症の病態 532
Ⅱ. Spike タンパクと ACE2 549
Ⅲ. 他のタンパク 563
Ⅳ. 医薬品開発 570
（１）抗体医薬 570
（２）新医薬品 583
（３）既存薬 587
（４）ワクチン 594
Ⅴ. 免疫応答 604
Ⅵ. 動物モデル 609
Ⅶ. その他 612

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

［1］臨床的・疫学的意義において重要な情報

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

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

Ⅰ．予防、検査等

（1）ウイルスの安定性・所在，感染予防

A．ウイルスの安定性，消毒

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

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

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

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

☆ダイヤモンド・プリンセス号で COVID-19 の流行が発生し、乗客・乗員が船室から退去

---

[1] N. V. Doremalen, et. al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. New Engl J Med, 382, 16, 1564-1567, April 16, 2020.
[2] A. W. H. Chin, et. al. Stability of SARS-CoV-2 in different environment conditions. Lancet Microbe, 2020, April 2, 2020.
[3] S. Frank, et. al. In vitro efficacy of a povidone-iodine nasal antiseptic for rapid inactivation of SARS-CoV-2. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2020, 146, 11, 1054-1058, November, 2020.

した後の環境中の表面の検体採取を行った。SARS-CoV-2 RNA は退出後 1-17 日の感染者の船室の検体 601 のうち 58（10%）で検出されたが、非感染者の船室からは検出されなかった。有症状症例（15%，28/189，定量サイクル［Cq］29.79-38.86）と無症状症例（21%，28/131，Cq 26.21-38.99）の船室の間には、検出割合に差は無かった。どの検体からも SARS-CoV-2 ウイルスは分離されなかった [4]。

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

2．エアロゾル

☆☆2 月から 3 月に武漢の病院でエアロゾルに関して調査した研究では、エアロゾル中の SARS-CoV-2 RNA の濃度は、隔離棟や換気のある病室ではとても低く、患者のトイレのエリアで高かった。多くの公共エリアでの空気の SARS-CoV-2 のレベルは検出限界以下であるが、混み合う傾向のある 2 ヶ所のエリアでは検出され、人混みの中に SARS-CoV-2 のキャリアが存在していることを示唆した。初期には、医療スタッフのエリアで、μm 以下とμm を超える位大きさにピークのあるエアロゾルに高いウイルス RNA 濃度を認めたが、精力的な消毒作業によって検出限界以下となった。これらのエリアでの感染性を確認していないが、エアロゾル感染（空気感染）の可能性があると考えられる。部屋の換気、スペースの開放、防御服の消毒、トイレエリアの適切な使用と感染防止策が、効果的にエアロゾル中の SARS-CoV-2 RNA を抑制すると考えられた [5]。

☆病院内での SARS-CoV-2 による空気汚染についてのレビューでは、各種データベースから 2020 年 1 月 1 日～10 月 27 日の 2284 の記録が同定され、24 の領域横断観察研究がレビューの対象になった。患者に近い環境の全体で 471 の空気検体のうち 82（17.4%）で SARS-CoV-2 RNA が陽性で、ICU では有意に高率だった（25.2%［27/107］vs 非 ICU 10.7%［39/364］，p<0.01）。患者からの距離で違いは無かった（≦1m 2.5%［3/118］vs >1-5m 5.5%［13/236］，p=0.22）。トイレでは 23.8%（5/21），臨床エリアでは 8.3%（20/242），職員エリアでは 12.3%（15/122），公共エリアでは 33.3%（14/42）だった。5 つの研究で全部で 81 の培養が行われ、2 つの研究での 7 つ（8.6%）が陽性で、全て患者から近い環境からの検体だった。SARS-CoV-2 RNA 濃度の中央値（IQR）は臨床エリアでの 1.0×10^3 copies/m^3（0.4-3.1）からトイレまたは浴室の 9.7×10^3（5.1-14.3）に広がっていた。防御装備脱却と患者の部屋は SARS-CoV-2 の力価当たり濃度が高く（0.9×10^3～40×10^3 copies/m^3 及び 3.8×10^3～

---

[4] T. Yamagishi, et. al. Environmental sampling for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during COVID-19 outbreak in the Diamond Princess cruise ship. J Infect Dis, 222, 7, 1098-1102, September 1, 2020.

[5] Y. Liu, et. al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature, 582, 557-560, June 25, 2020.

7.2×10^3 TCID/m^3 広がっていた)、エアロゾルのサイズの分布は、粒の大きさが 1 μm 未満の領域にピークがあった。職員のオフィスでは、4 μm を超える大きさの粒の大きさの領域にピークがあった [6]。
［COVID-19 の患者から近いまたは離れた空気は頻繁に SARS-CoV-2 で汚染されていたが、これらの検体はほとんどは生きたウイルスを含んでいなかった。高いウイルス量は、トイレと浴室，職員エリア，公共ホールで認められ、これらのエリアは慎重に考慮されるべきである。］

☆スイスの研究者は、無症状及び軽症の COVID-19 患者の息や咳におけるエアロゾル中のウイルス量を数理モデルに基づき推計した。通常の息をしている間に個人から排出される微小水滴のウイルス量の平均は、4.9×10^{-6} copies/cm^3 と推計され、4.9×10^{-9}～0.637 copies/cm^3 の範囲に広がっていた。咳をしている個人の場合は、咳毎に平均 0.277 copies/cm^3 で、2.77×10^{-4}～36030 copies/cm^3 の範囲に広がっていた。頻繁に咳をしている個人の居る部屋（約 50 m^3 の小事務所か診察室）の濃度はとても高く、高排出者では、最高 7.44×10^6 copies/m^3 となった。しかし、高排出者が通常の息をしている場合は、1248 copies/m^3 のより低い室内濃度と計算された [7]。
［換気や微小水滴形成過程によって、高ウイルス量の COVID-19 患者の居る部屋には、1 立方メートル当たり数千～数百万のウイルス・コピーという数のウイルスが息や咳によって排出されると考えられた。通常の息をしている典型的なウイルス量の人による感染のリスクは低い。非常に高いウイルス量の少数の人が換気の悪い部屋において感染リスクを起こす。症状が有っても無くても、特に長い間では、小さな部屋で誰かと一緒になる際は、厳格な呼吸防御が必要である。］

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

---

[6] G. Birgand, et. al. Assessment of air contamination by SARS-CoV-2 in hospital settings. JAMA Network Open, 2020;3(12):e2033232, December 23, 2020.
[7] M. Riediker, et. al. Estimation of viral aerosol emission from simulated individuals with asymptomatic to moderate coronavirus disease 2019. JAMA Network Open, 2020;3(7):e2013807, July 27, 2020.
[8] V. Stadnytskyi, et. al. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. PRNS, 117, 22, 11875-11877, June 2, 2020.

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

◎SARS-CoV-2 を含む高度に感染性の呼吸器疾患の伝搬は、呼出された飛沫と延長された時間空間に残存することが出来るエアロゾルによって運搬が促進される。乗客の車両は、病原体伝搬のリスクの上昇したそのような状況の 1 つの典型である。米国の研究者は、多数のシミュレーションを行い、窓を開けたり閉めたりする様々な環境設定で、車両内の微気候が乗客間に病原体をどのように広げるかを評価した。相互作用しない受動的な計量（scaler）を感染性粒子の代わりに用い、車両内の乱流によって、それが運ばれたり拡散したりする比較的濃度と滞在時間を評価した。乗客から最も遠い場所での車両を横切る空気の流れは伝播の危険を下げる可能性があった[10]。
［毎日の通勤の複雑な流動態と、窓の開放が空気伝搬を増加または減少させることを非直感的に明らかにする。］

３．マスク等

☆NIH とペンシルバニア大学の研究者は、532 nm の緑色レーザー光の出力を 1 mm の厚さ，150 mm の高さの軽いシートに転換し、内腔を黒に塗った箱に入れた実験装置を作製した。人がその箱の穴を通じて話すと、話の間に出る唾液飛沫は、光のシートに来るまでに 50～75 mm 横走した。箱の反対側からビデオカメラで光が飛び散る様子を 1 秒間に 60 フレームで撮影した。人が“stay healthy”と言った時、20～500 μm の無数の唾液飛沫が生成した。閃光の明るさは飛沫の粒の大きさと、それらがビデオカメランの 16.7-msec の単一フレームに存在する時間を反映していた。ビデオの単一フレームにおける閃光の数は、“healthy”の語の“th”の音が発語される時が最も多かった。フレーズ間で小休止しながら、同じフレーズを 3 回繰り返すと、同様のパターンで飛沫の粒が生成され、閃光の数のピーク

[9] M. Kang, et. al. Probable evidence of facal aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a high-rise building. Ann Int Med, December 15, 2020.
[10] V. Mathai, et. al. Airflow inside passenger cars and implications for airborne disease transmission. Sci Adv, December 4 (online), 2020.

は最も大きな話の時 347 個、3 回の間に少し大きさが下がると 227 個だった。同じフレーズを 3 回、話し手の口に着用した僅かに湿った布マスク（a slightly damp washcloth）を通じて発語すると、閃光の数は背景と近似のレベル（平均 0.1 個）となった [11]。

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

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

---

[11] P. Anfinrud, et. al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. New Engl J Med, 382, 21, 2061-2063, May 21, 2020.
[12] D. K. Chu, et. al. Physical distancing, face mask, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 395, 10242, 1973-1987, June 27, 2020.

ステアロサーモフィルスで>106 の減少［4 研究］)。高濃度の過酸化水素水の加圧システムはマスクを損傷したが（6 研究)、開放室内のシステムではマスクの構成部位を劣化させなかった。湿熱は、60℃～85℃で事前に加熱した容器を用いた場合、SARS-CoV-2（2 研究)、インフルエンザ・ウイルスを>10^4（2 研究)，水疱性口内炎ウイルス（1 研究)，大腸菌（1 研究）を効果的に減少させ、11 の N95 マスクのフィルター効果と顔面への適合を保持したが（5 研究)、カロン機器を用いた場合、フィルター性能が減衰した。マイクロウェーブ産生スチーム（1100-W～1800-W 機器，40 秒～3 分）は 10^3 を超えて病原体を効果的に減少させ（インフルエンザ・ウイルス［2 研究]，MS2 バクテリオ・ファージ［3 研究]，黄色ブドウ球菌［1 研究])、10 の N95 マスクのフィルター性能を維持したが、4 研究で、1 つの種類のマスクだけで損傷が目立った。6 研究では、エチレン・オキシドは 16 の N95 マスクで構成部位を保持したが、製品による発がん性残存物質があった（1 研究）[13]。
［紫外線滅菌照射，蒸気化過酸化水素水，湿熱，マイクロウェーブ産生スチームは、N95 マスクを効果的に滅菌し、フィルター機能を維持した。紫外線照射と蒸気化過酸化水素水が、マスクを最も損傷しなかった。］

◎2020 年 6 月～8 月に米国で行われた 7 つの消費者グレードのマスクと、医療向けマスクを 5 つの修正を加えて場合の比較研究では、1 人の成人ボランティアに各マスクを装着させ、装着濾過（捕集）効率（FFE）を、米国職業安全衛生管理定量装着検査プロトコルに従った、胴体, 頭, 顔筋の一連の繰り返した動きの間に測定した。消費者グレードのマスクは、（1）2 層折りナイロン・マスク，（2）綿のバンダナ，（3）長方形に折られたバンダナ，（4）1 層折りポリエステル／ナイロン・マスク，（5）不織ポリプロピレン・マスク，（6）1 層織りゲートル／首を覆うバラクラバ・バンダナ，（7）3 層織り綿マスク，医療用向けマスクの修正としては（1）耳ループを交差させ、マスクのヒダを折り畳んだ場合，（2）3 次元プリンターで作製した耳ガードに耳ループを掛けた場合，(3) 耳ループを後頭部の爪型クリップで留めた場合，(4) マスクの上からゴムバンドを着けてマスクと顔の密着を強化した場合，（5）マスクの上からナイロンの布バンドで覆ってマスクと顔の密着を強化した場合を試した。消費者グレード・マスクの 1 人の髭の無い成人男性での FFE の平均（SD）は 79.0%（4.3）～26.5%（10.5）で、2 層折りナイロン・マスクが最高だった。耳ループ付きの医療向けマスクは修正しない場合、FFE の平均（SD）は 38.5%（11.2）だった。修正は全て医療用マスクの FFE を向上させ（幅［SD］60.3%［11.1］～80.2［3.1%])、医療用マスクの上からナイロンの布バンドで覆った修正が最も大きく改善した [14]。
［医療向けマスクの密着を改善する修正は捕獲効率を強化し、エアロゾル粒子の吸入を低

[13] M. A. Schumm, et. al. Filtering facepiece respirator (N95 Respirator) reprocessing. A systemic review. JAMA, March 3 (online), 2021.
[14] P. W. Clapp, et. al. Evaluation of cloth mask and modified procedure masks as personal protective equipment for the public during the COVID-19 pandemic. JAMA Intern Med, December 10 (online), 2020.

下させたが、公共の場で用いられる消費者グレードのマスクの FFEs は、多くの場合、非 N95 医療向けマスクと同等か、それより良好である。]

○COVID-19 の間、公共の場ではマスク装着が指示されているが、商品供給の世界的不足のために、自家製マスクや代替物が広く用いられるようになった。そのようなマスクを装着すると、感染者が疾患を広める可能性を減少させると考えられているが、実際には、それらのマスクの設計の多くは検査されていない。デューク大学では、通常スピーチの間に呼吸飛沫の伝播を減少させるためのマスクの効果を評価する簡素な光学的測定器を開発した。検証研究において、様々な一般に利用されている様々なマスクのタイプを比較し、幾つかのマスクは通常のサージカル・マスクに近いが、ネック・ゲートルやバンダナなどのマスクの代替物は非常に少ない保護にしかならないことが分かった [15]。

◎サージカル・マスクは、インフルエンザウイルスの呼吸時の滴とコロナウイルスのエアロゾル中の検出を有意に減少させ、呼吸時の滴の中のコロナウイルスの検出を減らす傾向が認められた（P=0.09）[16]。
［サージカル・マスクは、症候性の人からのコロナウイルスやインフルエンザウイルスの伝播を防ぐ可能性がある。]

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

☆マサチューセッツの病院グループにおける 3 月 1 日～4 月 30 日の医療従事者における RT-PCR 検査による SARS-CoV-2 陽性率を普遍的なマスク着用の時期（普遍的なマスク着

---

[15] E. P. Fischer, et. al. Low-cost measurement of face mask efficiency for filtering expelled droplets during speech. Sci Adv 2020; 6: eqbd3083, September 2, 2020.
[16] N. H. L. Leung, et. al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nature Med, 26, 676-680, May, 2020.
[17] R. Zhang, et. al. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. PRNS, 117, 26, 14857-14863, June 30, 2020.

用前の 3 月 1～24 日，移行期の 3 月 25 日～4 月 10 日，着用後の 4 月 11～30 日）で比較した研究では、9850 人の医療従事者が検査を受け、1271 人（12.9%）が SARS-CoV-2 陽性だった（年齢の中央値 39 歳；73%が女性；7.4%が医師と研究医，26.5%が看護師と診療助手，17.8%が技術者と看護サポート，48.3%がその他）。普遍的なマスク着用前は、SARS-CoV-2 陽性率は 0%から 21.32%に指数関数的に増加し、1 日当たりの加重平均増加率は 1.16%で、症例倍増期間は 3.6 日（95%CI：3.0-4.5 日）だった。普遍的なマスク着用後は、陽性率は 14.65%から 11.46%に低下し、1 日当たりの加重平均減少率は 0.49%で、ネットの勾配変化は、着用前に比較し、1 日当たり 1.65%（95%CI：1.13-2.15%，p<0.01）より減少した [18]。

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

☆2020 年 7 月 27 日～8 月 10 日に 25 人（平均年齢［SD］76.5 歳［6.1］，12 人［48%］が女性，9 人［36%］が 1 つ以上の併存疾患）が参加して行われた、65 歳以上の人（安息時に呼吸困難や低酸素症を起こすような心呼吸器の併存疾患は無い）の非医療用マスク装着前，装着中，装着後の自己測定末梢血酸素飽和度（SaO_2）を調べた研究では、プール平均 SaO_2 は装着前は 96.1%，装着中は 96.5%，装着後は 96.3%だった。マスクを装着中に SaO_2 が 92%より低くなった参加者は居なかった。マスク装着中の SaO_2 の平均対差は、マスク装着前（0.46%［95%CI：0.06-0.87］）とマスク装着後（0.21［-0.07-0.50］）と比較した場合、僅かで、両方の 95%CI に SaO_2 の 2%以上の低下は含まれていなかった [19]。

［マスク装着前，装着中，装着後の 1 時間に 20 分間隔で 3 回 SaO_2 を記録した。］

◎N95 マスクの再使用と延長使用における装着試験の研究では、68 人の参加者（66.2%が女性；48.5%が看護師）のうち、75.0%（51/68）はドーム型の N95 マスクを、25.0%（17/68）はカモノハシ型の N95 マスクを使っていた。全体で、38.2%の参加者が、装着試験に失敗し、カモノハシ型で 70.6%（12/17）、ドーム型で 27.5%（14/51）だった。ドーム型マスクを使っている参加者の中では、装着試験の失敗は、マスクを使用したシフト数の増加（4 シフト［IQR：3-5］対 2 シフト［1-3］，p<0.01），脱着の回数（中央値 15［13-18］対 8［4-12］，p<0.01），装着時間（14［10-30］対 12［6-16］，p=0.048）と相関していた [20]。

---

[18] X. Wang, et. al. Association between universal masking in a health care system and SARS-CoV-2 positivity among health care workers. JAMA, 324, 7, 703-704, August 18, 2020.
[19] N. C. Chan, et. al. Peripheral oxygen saturation in older persons wearing nonmedical face masks in community settings. JAMA, October 30 (online), 2020.
[20] N. F. Degesys, et. al. Correlation between N95 extended use and reuse and fit failure in an emergency department. JAMA, June 4 (online), 2020.

☆デューク大学では、マスクが通常の会話の間の呼吸器系の唾液の雫の伝搬を減少させる効果を評価する簡単な視覚的測定方法を開発した。概念実証研究では、様々な一般的に利用されているマスクのタイプを比較し、幾つかのマスクのタイプは標準的サージカル・マスクの機能に近づいているが、ネック・ゲイターやバンダナなどの幾つかのマスクの代替物は、ほとんど防御になっていなかった[21]。
［標準的サージカル・マスクでの伝搬を 1 とすると、N95 では 10 分の 1 以下、コットンのマスクでは 10～20、ニットでは 30 程度、バンダナでは 50、マスク無しとネック・ゲイターでは 100 程度だった。］

☆☆インドでは、SARS-CoV-2 陽性者の無症状の家族の接触者に、彼等の住居で助言するよう選任された地域医療従事者について、250-μm の厚さのポリエレン製フェースシールドを導入する前後の感染率を調べた研究では、フェースシールド導入前は、62 人（40 人が女性，5 月 1 日の RT-PCR 検査で全員 SARS-CoV-2 陰性）の医療従事者が 31,164 人の住む 5880 の住居を訪問した。5880 の訪問した住居から、5 月 4 日～13 日に、222 人が SARS-CoV-2 陽性と判定された。12 人（19%）の医療従事者が、この期間に感染した。5 月 16 日に 2 人の医療従事者に症状が出た。残りの 60 人の医療従事者はモニターされ、5 月 16 日～19 日に全員が SARS-CoV-2 検査を受け、この間住居訪問は中断された。8 人で症状が出て（熱，咳，喉の痛み，筋肉痛，無嗅覚）、4 人では無症状だった。12 人の感染した医療従事者は、ケア・センターに移動した。4 人は酸素飽和度不足と軽度の呼吸困難となり、経口ヒドロキシクロロキンと酸素で治療され、全員が回復した。SARS-CoV-2 陽性だった医療従事者の接触者追跡では、14 人の運転手が同定され、モニターされた。全員が無症状で、医療従事者との接触後 7 日～10 日に SARS-CoV-2 陰性だった。5 月 20 日のフェースシールド導入後は、50 人の医療従事者（過去未感染）が助言を続け、18,228 の住居を訪問した。助言を受けた 118,428 人のうち、2682 人がその後 SARS-CoV-2 陽性と判定された。無症状・有症状感染を起こした医療従事者は居なかった[22]。

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

[21] E. P. Fischer, et. al. Low-cost measurement of face mask efficacy for filtering expelled droplets during speech. Sci Adv, 6:eabd3083, September 2, 2020.
[22] M. E. Bhaskar, et. al. SARS-CoV-2 infection among community health workers in India before and after use of face shields. JAMA, August 17 (online), 2020.

近視の COVID-19 患者の割合よりずっと高かった[23]。
［メガネの着用者は COVID-19 に罹りにくいと考えられる。］

４．ウイルスの所在・排出

☆☆☆咽頭部からのウイルス排出は、症状が出た最初の 1 週間が最も多かった（咽頭では発症時点近く、肺胞では 4 日目頃がピーク）。ウイルスは、喉と肺の検体からは分離されたが、便からは、高いウイルス RNA 濃度にもかかわらず分離されず、血液や尿からもウイルスは認められなかった。喉の検体においてウイルス複製過程の中間産物である mRNA の検出により、喉でのウイルスの活発な増殖が確認された。喉と肺の検体から異なるシークエンスのウイルス群が持続的に検出され、喉と肺での独立した増殖が確認された。ウイルス RNA の排出は、症状の消失まで続いた。9 人の患者のうち 4 人に、味覚・聴覚異常が認められた。抗 Spike タンパク IgM と IgG、及び SARS-CoV-2 中和活性は、7 日で約 50%（14 日で全例）に認められたが、中和抗体価と臨床症状に高い相関は無く、また、抗体陽性の時点からのウイルス排出量は緩やかに減少していった[24]。
［被験者は、全て軽症の患者。ウイルスの分離は発症後 8 日目までの検体で可能だった。ただし、ウイルスの分離には検体中に 10^6 copies/ml 以上が必要。］

☆☆☆ソウルの中央大学病院に 2020 年 2 月～4 月に入院した 21 人の患者で、鼻腔咽頭及び口腔咽頭検体の RT-PCR 検査とウイルス培養を検討した研究では、SARS-CoV-2 は 89 の検体のうち 29 で培養された。発症から培養でのウイルスの消失までの期間の中央値は 7 日（95%CI : 5-10）で、発症から RT-PCR でのウイルスの消失までの期間の中央値は 34 日だった（95%CI：下限は 24 日，上限は計算不能）。最も遅い陽性のウイルス培養は発症後 12 日だった。生きたウイルスは熱の解消後 3 日まで同定された。ウイルスの培養は、サイクル閾値が 28.4 以下の検体だけで陽性だった。培養の陽性率は、発症後の時間の増加とサイクル閾値の増加にともなって減少した[25]。
［患者の年齢の中央値は 62 歳，76%が男性。71%に肺炎があり、38%が補助酸素療法を受けていた。SOFA（Sequential Organ Failure Assessment）スコアの中央値は 0（0－24 の範囲で、高いスコアはより重篤な臓器不全と高い死のリスクを意味）で、APACHE（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation）II スコアの中央値は 5（0－71 の範囲で、高いスコアはより重篤な臓器不全と高い死のリスクを意味）で、軽症から中等症の患者だっ

---

[23] W. Zeng, et. al. Association of daily wear of eyeglass with susceptibility to Coronavirus disease 2019 infection. JAMA Ophthalmol, September 16 (online), 2020.
[24] R. Wölfel, et. al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature, April 1 (online), 2020.
[25] M.-C. Kim, et. al. Duration of culturable SARS-CoV-2 in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med, 384, 7, 671-673, February 18, 2021.

た。]

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

☆或る慢性白血病と後天性の低ガンマグロブリン血症で免疫不全状態の無症状の女性患者の上気道から長期間の SARS-CoV-2 の排出が認められた。感染性の SARS-CoV-2 の排出は、最初の診断後の 70 日目まで、ゲノム・サブゲノムの RNA の排出は 105 日目まで認められた。感染は最初の回復期血清での治療後消失せず、この患者の上気道の SARS-CoV-2 には限られた効果しか無かったと考えられた。2 回目の回復期血清の投与後数週間で、SARS-CoV-2 RNA はそれ以上検出されなかった。顕著な宿主内での SARS-CoV-2 のゲノムの進化を認め、持続的に優勢なウイルスの変異体が変化していた。しかし、Vero E6 細胞とヒトの初代肺胞上皮組織での複製動態は影響されなかった [27]。
［一定の免疫不全状態にある患者は、感染性ウイルスを、以前に認識されたよりも長い期間排出する。SARS-CoV-2 陽性が持続する患者では、感染性ウイルスの排出の代わりとして、

[26] G. Shah, et. al. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. N Engl J Med, 383, 26, December 24, 2020.
[27] V. A. Avanzato, et. al. Case Study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised canser patient. Cell, 183, 7, 1901-1912.e9, December 23, 2020.

サブゲノム RNA の検出が勧められる。]

☆抗凝固療法，糖質コルチコイド，シクロフォスファミド，間歇的なリツキシマブとエクリズマブの投与を受けていた、広範な肺胞出血が合併した重症抗リン脂質症候群の 45 歳男性が発熱で入院し、鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査で COVID-19 が確定され、5 日間のレムデシビル投与を受けた。広範な肺胞出血の疑いで糖質コルチコイドが増量され、酸素補助の必要なく 5 日目に退院した。6 日目～68 日目に患者は 1 人で家で隔離されたが、この間、腹痛と 1 度は疲労感と呼吸困難のために 3 度入院した。入院時には低酸素症で広範な肺胞出血が疑われ、糖質コルチコイドが増量された。39 日目には SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査のサイクル閾値（Ct 値）は 37.8 まで増加し、感染の寛解が示唆された。72 日目（他の低酸素症での入院 4 日目）に鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査は陽性で、Ct 値は 27.6 で、COVID-19 再燃が懸念された。患者はレムデシビルの 10 日間投与を受け、続く RT-PCR 検査は陰性だった。105 日目に、患者は蜂窩織炎で入院し、111 日目に低酸素症が悪化し、結局、高流量酸素が必要になった。広範な肺胞出血の懸念のため、免疫抑制が増強された。128 日目に RT-PCR 検査の Ct 値は 32.7 となり、2 度目の COVID-19 再燃が懸念され、5 日間レミデシビルが投与された。続く RT-PCR 検査は陰性だった。呼吸機能が低下と広範な肺胞出血の懸念が続いていたため、患者は免疫グロブリン静注，シクロフォスファミド静注，連日のリツキシマブ，糖質コルチコイドで治療された。143 日目に RT-PCR 検査の Ct 値は 15.6 となり、COVID-19 の 3 度目の再燃が懸念された。患者は SARS-CoV-2 の Spike タンパクに対する SARS-CoV-2 抗体の混合物（リジェネロン社）の投与を受け、150 日目には低酸素症のために気管内挿管が行われた。151 日目の気管支肺胞洗浄液の検体で Ct 値は 15.8 で、アスペルギルス症の所見が認められ、レミデシビルと抗真菌薬が投与された。154 日目に、患者はショックと呼吸不全で死亡した。呼吸器検体（鼻腔・喀痰）と血漿検体の定量的 SARS-CoV-2 ウイルス量検査は、RT-PCR 検査の Ct 値と整合し、ピークは 1 ml に 8.9 log10 コピーだった。組織を調べると、肺と脾臓で SARS-CoV-2 RNA レベルが最も高かった。遺伝子系統の解析は、持続的な感染と加速されたウイルスの進化と一致した。アミノ酸の変化は主として spike タンパクと受容体結合ドメインで、それぞれウイルスゲノムの 13%及び 2%を占めていたが、認められた変化の 57%及び 38%を含んでいた。ウイルスの感染性を調べると、75 日目と 143 日目の鼻腔咽頭検体で感染性ウイルスが確認された[28]。

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

☆武漢在住で、台湾に旅行中の 50 歳の女性が 4 時間前からの発熱で台湾の医療センターの

[28] B. Choi, et. al. Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. N Engl J Med, 383, 23, 2291-2293, December 3, 2020.

救急部を受診し、COVID-19 疑いで入院となった。入院時の喉の検体と発症後 18 日目までの全ての喀痰の培養で、SARS-CoV-2 が分離され、RT-PCR 検査は発症後 63 日目まで陽性だった。SARS-CoV-2 に対する抗体は 10 日目に初めて検出され、その頃には 37.5℃を超える発熱は認められず、CRP も減少し始めた [29]。
［感染性のあるウイルスの排出は、抗体が出現し、臨床症状が回復した後も続く可能性がある。］

☆SARS-CoV-2，SARS-CoV，MERS-CoV についての 2003 年 1 月 1 日～2020 年 6 月 6 日に公表された研究論文の系統的レビューとメタ解析では、SARS-CoV-2 について 79 研究（5340 人），SARS-CoV につて 8 研究（1858 人），MERS-CoV について 11 研究（799 人）が対象となった。SARS-CoV-2 RNA 排出は上気道検体で 17.0 日（95%CI：15.5-18.6；43 研究，3229 人）、下気道検体で 14.6 日（9.3-20.0；7 研究，260 人）、便検体で 17.2 日（14.4-20.1；13 研究，586 人）血清検体で 16.6 日（3.6-29.7；2 研究，108 人）だった。最も長い排出期間は上気道で 83 日，下気道で 59 日，便で 126 日，血清で 60 日だった。SARS-CoV-2 排出期間のプール平均は、年齢と正相関した（傾斜 0.304［95%CI：0.115-0.493］，p=0.0016）。サイクル閾値から推知されるウイルス量が持続的に高いにもかかわらず、活きたウイルスを発症後 9 日を超えて検出した研究は無かった。SARS-CoV-2 の上気道でのウイルス量は病気の 1 週目にピークとなるが、SARS-CoV-では 10-14 日目、MERS-CoV では 7-10 日だった [30]。
［早期の症例発見と隔離，病気のスペクトラムと感染性についての公的教育が SARS-CoV-2 の効果的な封じ込めの鍵である。］

☆205 人の患者から採取した 1070 の検体による検体でのウイルス RNA 検出率を検討した研究では、気管支肺胞洗浄液 93%（14/15）、喀痰 72%（72/104）、鼻腔拭い液 63%（5/8）、気管支鏡擦過検体 46%（6/13）、咽頭拭い液 32%（126/398）、便 29%（44/153）、血液 1%（3/307）で、尿検体は無かった。20 人の患者で 2-6 の検体が集められたが、6 人では 1 検体（呼吸器、便、血液）でのみ陽性で、7 人では呼吸器と、便（5）または血液（2）で陽性だった。2 人の患者で、生きたウイルスが便で認められた [31]。

☆中国の浙江省における病院での検査で確認された連続した 96 人の入院患者（22 人は軽

---

[29] W.-D. Lui, et. al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. J Infect Dis, 81, 329-331, 2020.
[30] M. Cevik, et. al. SARS-CoV-2, SARS-Cov, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. Lancet Microbe, 2021; 2: e13-22; November 19 (online), 2020.
[31] W. Wang, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA, March 11 (online), 2020.

症，74 人は重症）についての 2020 年 1 月 19 日～3 月 20 日の研究では、入院後 3497 の呼吸器，便，血清，尿検体が患者から集められ、SARS-CoV-2 RNA 量が測定された。全患者で痰と唾液の検体の検査で感染は確認された。RNA は 55 人（59%）の便と 39 人（41%）の血清で検出された。1 人の患者の尿検体では SARS-CoV-2 陽性だった。便中のウイルスの持続の長さの中央値（22 日［IQR：17-31］）は、呼吸器検体（18 日［13-29］，p=0.02）や血清検体（16 日［11-21］，p<0.001）よりも有意に長かった。重症患者の呼吸器検体のウイルスの持続の中央値（21 日［14-30］）は軽症患者（14 日［10-21］）より有意に長かった（p=0.04）。軽症者では、呼吸器検体のウイルス量は発症後 2 週目にピークとなったが、重症者では、3 週目でも高いままだった。ウイルスの持続期間は、60 歳を超える患者と男性患者で長かった [32]。

☆中国の商丘市の病院で 1 月 26 日から 2 月 26 日までに PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった 15 歳以上の男性患者全員を対象とした精子中の SARS-CoV-2 の検出に関する研究では、評価対象となった 38 人のうち 6 人（15.8%）の精子が PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性で、感染の急性期にあった患者の 26.7%（6/15）、回復後の患者の 8.7%（2/23）であった。精子の検査が陽性であった患者と陰性であった患者の間で、年齢，泌尿器疾患の既往，発症後の期間，入院後の期間，回復後の期間等に有意な違いは無かった [33]。

☆ジョン・ホプキンス大学における 3 人の COVID-19 死亡患者の剖検時の研究で、乳様突起（骨と粘膜）と中耳の検体の SARS-CoV-2 の N1，N2，内部対照遺伝子の PT-PCR 検査が行われた。全検体で 24-36 のサイクル閾値で陽性結果が認められた。3 人の死亡患者のうち 2 人で乳様突起か中耳の検体で SARS-CoV-2 が陽性で、6 つの乳様突起検体のうち 2 つで、6 つの中耳検体のうち 3 つで陽性だった [34]。
［中耳の手術の際には、医療従事者は SARS-CoV-2 感染に注意が必要である。］

☆2 月 1 日～5 月 11 日にリヨン大学病院で受領した 578 の CSF 検体（555 人の 1-90 歳の患者，25%［144/578］の検体は 15 歳以下の小児から）の後ろ向きスクリーニング解析では、COVID-19 の流行中に CSF 採取のピークは認められず、神経学的疾患が増えなかったことを示唆した。555 人の患者では、37 人の小児を含む 171 人で CSF 採取の 3 週間前～4

---

[32] S. Zheng, et. al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ 2020;369:m1443.
[33] D. Li, et. al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. JAMA Network Open, May 7, 2020.
[34] SARS-CoV-2 virus isolated from the Mastoid and middle ear: implications for COVID-19 precautions dring ear surgery. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, July 23 (online), 2020.

週間後に呼吸器検体の採取も行われた。呼吸器検体では 5 人の小児を含む 23 人で SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性だった。578 の CSF 検体のうち、2 検体だけが僅かに陽性だった（サイクル閾値［Ct］32 と 35，COVID-19 確定例［呼吸器検体の Ct 24 と 22］の 2 人の成人患者の剖検例での検体）。この結果は、新たな核酸抽出法でも確認された。1 人では血液検体も SARS-CoV-2 陽性だったが（Ct 25）、2 人の脳検体では陰性で、血液による CSF 汚染が示唆された。特に、残りの 21 人の COVID-19 確定例（1 例が剖検検体）の CSF では陰性だった [35]。

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

５．その他

☆フランスの療養施設（nursing home）で、従業者の居住者との自己封じ込めについて、2020 年 3 月 1 日～5 月 11 日に行われた後ろ向きコホート研究では、17 の療養施設の 794 人の従業者が 1250 人の居住者と共に自己封じ込めを行った。全国調査では、9513 施設の 385290 人の従業者と 695060 人の居住者が含まれていた。自己封じ込めを行った施設では、1 施設（5.8%）だけで居住者に COVID-19 感染例が出たが、全国調査では 4599 施設（48.3%）であった（p<0.001）。自己封じ込めを行った施設では 5 人（0.4%）が COVID-19 と診断されたのに対し、全国調査では 30569 人（4.4%）だった（p<0.001）。自己封じ込めを行った施設では COVID-19 疑い例は無かったが、全国調査では 31799 人（4.6%）だった（p<0.001）。自己封じ込めを行った施設では 5 人（0.4%）が COVID-19 で死亡したが、全国調査では 12516 人（1.8%）だった（オッズ比 0.22［95%CI：0.09-0.53］，p<0.001）。自己封じ込めを行った施設では 12 人（1.6%）の従業者が確定または疑い例の COVID-19 だったが、全国調査では 29463 人（7.6%）だった（p<0.001）[36]。

☆モンタナ州大学では、74 日間にわたって、下水中の SARS-CoV-2 RNA をモニターした。SARS-CoV-2 RNA 濃度の変化は、患者の後ろ向きインタビューで判明した発症時から 5-8 日後に上昇し、PCR 検査による診断よりも 2-4 日早く反映した。さらに、下水からほぼ完全な（98.5%）の SARS-CoV-2 遺伝子シークエンスを決定し、ウイルスの祖先を推測するための系統発生解析を行うことが出来た [37]。

---

[35] G. Destras, et. al. Systematic SARS-CoV-2 screening in cerebrospinal fluid during the COVID-19 pandemic. Lancet Microbe, June 11, 2020.
[36] J. Belmin, et. al. Coronavirus disease 2019 outcomes in French nursing homes that implemented staff confinement with residents. JAMA Network Open, August 13 (online), 2020.
[37] A. Nemudryi, et. al. Temporal detection and phylogenetic assessment of SARS-CoV-2 in municipal wastewater. Cell Reports Med, August 31 (online), 2020.

☆☆エール大学の研究では、米国北西部（ニュー・ヘヴン，コネチカット）の都市部での、春の COVID-19 流行期の下水中の SARS-CoV-2 RNA の濃度を経時的に調査した。SARS-CoV-2 RNA は 10 週の研究期間を通じて検出され、時間的ラグで補正すると、COVID-19 の臨床的検査結果や地区の入院患者数の増減をとらえていた。下水中の SARS-CoV-2 RNA 濃度は、SARS-CoV-2 陽性の検体採取の 0-2 日前、地区の入院数の 1-4 日前、SARS-CoV-2 陽性の検査結果が報告される 6-8 日前に知る指標だった [38]。
［広い人口レベルでの都市の下水のウイルス RNA のモニタリングが、SARS-CoV-2 感染症の調査に利用できることを示唆している。検体採取から結果報告までの遅延に直面している共同体では、即時の下水の結果で感染動態の検知が相当に進歩する。］

☆米国における、2020 年 4 月 1 日～11 月 24 日の非薬学的介入措置（NPIs）の遵守に関するウェッブ回答調査では、16 の根拠に基づく防御行動から成る 0～100 の NPIs 遵守の指標を作成し、参加者に対して 14 日毎に、回答前の 1 週間における NPIs 遵守状況に関する回答を求め、指標を算出した。研究用システムの参加者の 92%が調査に同意し、その 97%が最初の調査で完了し、80%が最後の調査で完了した。解析は 7705 人の参加者で行った。国の NPI 遵守指標は 4 月の初めの 70.0 から相当に低下し、6 月には 50 代後半で平坦となった。11 月の終わりには、最後の調査の週で 60.1 まで増加したが、4 月初めの開始レベルから優位に下落したままだった（p<0.001）。全ての調査地域で 4 月初め～11 月終わりにかけて NPI 遵守指標の下落を認め、南部では 70.0 から 60.5，西部では 71.5 から 62.2，北東部では 70.8 から 62.4，中西部では 70.3 から 54.4 となった（全て p<0.001）。最終週の NPI 遵守指標は中西部で南部（p=0.003），西部（p<0.001），北東部（p=0.001）より有意に低かった。2020 年 4 月初めから 11 月終わりまで加重・補正した遵守の下落が最も大きかった防御行動は、必須の活動や運動以外は住居内に残る（79.6%［95%CI：77.2-81.9］から 41.1%［38.2-44.0］），家族以外と濃厚接触しない（63.5%［60.7-66.3］から 37.8%［35.1-40.5］），来客を受けないこと（80.3%［77.9-82.7］から 57.6%［54.6-60.5］），飲食店で食べないようにする（87.3%［85.4-89.3］から 65.8%［63.0-68.6］）だった（全て p<0.001）。マスクまたは他の顔面覆いの着用は有意に上昇した（39.2%［36.3-42.1］から 88.6%［86.6-90.6］，p<0.001）[39]。

---

[38] J. Peccia, et. al. Measurement of SARS-CoV-2 RNA in wastewater tracks community infection dynamics. Nature Biotechnol, 38, 1164-1167, October 2020.
[39] M. A. Crane, et. al. Change in reported adherence to nonpharmaceutical interventions during the COVID-19 panemic, April-November 2020. JAMA, Jury 22 (online), 2021.

（2）PCR 検査の精度

☆1 月 1 日から 2 月 15 日までに武漢大学病院で治療を受けた軽症から中等症の医療従事者 4 人（30-36 歳、男性 2 名・女性 2 名）は、PCR 検査陽性で、CT 上の異常所見があった。タミフル投与で、症状は消失し、CT 上の異常も 1 人で僅かなスリガラス陰影の分布がみられるだけとなり、PCR 検査は 2 回連続で陰性となった。発症から回復までの期間は、12-32 日だった。退院後、自宅で 5 日隔離された。5 日～13 日後に行った PCR 検査は全員陽性だった。その 4 日～5 日後にかけて、追加の PCR 検査が 3 回行われたが、全て陽性だった。異なる製造者の PCR 検査キットを用いて追加検査が行われたが、全て陽性だった。患者に症状は無く、CT 上も変化が無かった [40]。

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

☆中国における 2020 年 2 月 27 日までに退院した COVID-19 患者 60 人（年齢の中央値 46.5 歳［IQR：33.5-58.5］，26 人（43.3%）が女性）の研究では、10 人（16.7%）［患者 1 ～患者 10］が、退院後 2 週間の自宅隔離中に再度 PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった。5 人（8.3%）は鼻腔咽頭拭い液検体が陽性で、6 人（10.0%）では肛門検体が陽性だった（1 人では、両検体陽性）。全患者が再入院し、入院後は無症状だったが、70 歳を超えていて複数の基礎疾患のあった患者 1 と患者 2 で、時々咳を認めた。患者 2 は退院後 5 日目に咳と痰の症状が出て、その後 1 ヶ月先まで PCR 検査が陽性だったため、最初の発症から 56 日間ウイルス排出が続いていると考えられた。患者 4 は、退院後 3 週間目の鼻腔咽頭拭い液検体が陽性になったが、その前に血清を提供しており、その際の IgG の力価は 80 だった。不十分な防備で血清採取に関わった 9 人の医療従事者が隔離されたが、PCR 検査は陰性で、その後 2 ヶ月無症状だった [41]。

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

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

---

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

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

32 検体のうち 1 つ（3.1%）で複製可能な SARS-CoV-2 RNA が認められた。32 人の患者の COVID-19 診断時の検体も検査され、予期された通り、複製可能な RNA が認められた。経過観察時に、32 人のうち 1 人を除く全員が SARS-CoV-2 抗体陽性で、残りの 144 人のうちの 139 人も抗体陽性だった。抗体陰性だった患者は、複製可能な SARS-CoV-2 RNA が陽性だった患者ではなかった。COVID-19 の診断から経過観察時までの期間の平均（SD）は、32 人では 48.6 日（13.1）で、144 人では 57.7 日（16.9）だった [42]。
［複製可能な SARS-CoV-2 RNA を認めた 32 人中の 1 人が再発か再感染かは、全ゲノム・シークエンスや系統解析を行っていないので不明である。この患者は、COVID-19 の回復後 16 日目で（COVID-19 の診断後 39 日目）、症状があった。この患者は高齢成人で高血圧，糖尿病，心血管疾患があったが、SARS-CoV-2 感染患者や RT-PCR 陽性となった人との濃厚接触は無かった。残りの 31 人（無症状）では、陽性結果は感染の再発か寛解の両方を顕していると考えられたが、何れにせよ、感染性があるとは考えられなかった。］

☆GISAID（The Global Initiative on Sharing All Influenza Data）には、3 月 30 日までに行われた 1825 の SARS-CoV-2 ウイルスのゲノム・シークエンス結果が蓄積されているが、ポルトガルの研究者は、その結果から、ヒトの検体から SARS-CoV-2 を RT-qPCR で検出するために用いるために各地で開発された 33 の少数塩基から成る結合部位の塩基列に注釈を付けた。RT-qPCR に用いられるプライマー結合部位の 79%（26/33）には、少なくとも 1 ゲノムの変異が認められた。中国国立ウイルス病対策予防研究所で、ウイルス・ヌクレオカプシド・リンタンパクに遺伝子コードの中に開発された前向きプライマーの開始部位の 3 つの塩基の入れ替わり（GGG → AAC）が関連している。AAC の変異は、24 ヵ国で分離されシークエンスされたゲノムの 14%（258/1825）に認められている [43]。
［シークエンス・エラーの可能性にもかかわらず、幾つかの変異が、独立した研究所での異なるシークエンス解析において一貫して認められていることから、これらの変異が真実であると考えられる。以前に設計された少なくとも 1 つのプライマーは、14%のウイルス変異の検出には無効と考えられ、開発中の検査で用いる少数塩基の最適化を継続する必要がある。］

☆☆SARS-CoV-2 に暴露されたり、発症してからの日数によって、RT-PCR 検査での偽陰性率がベイズ階層モデルでどのように見積もられるかを、7 つの既刊研究の呼吸器感染検体のデータ（n=1330）から検討したジョン・ホプキンス大学のレビューでは、典型的な発症日（5 日目）の前の 4 日間の感染では、偽陰性結果の確率は 1 日目の 100%（95%CI：100-

[42] F. M. Liotti, et. al. Assessment of SARS-CoV-2 RNA test results among patients who recovered from COVID-19 with prior negative results. JAMA Intern Med, November 12 (online), 2020.
[43] N. S. Osorio, et. al. Implication of SARS-CoV-2 evolution in the sensitivity of RT-qPCR diagnostic assays. Lancet Infect Dis, May 28 (online), 2020.

100）から 4 日目の 67%（27-94）と見積もられた。発症日では偽陰性率の中央値は 38%（18-65）だった。これは 8 日目（発症後 3 日目）には 20%（12-30）に減少し、再び増加し始め、9 日目の 21%（13-31）から 21 日目の 66%（54-77）となった [44]。
［特に感染初期には、SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査の結果を感染予防策の解除等の根拠として用いることには留意が必要である。臨床的疑いが高い場合、RT-PCR 検査結果のみによって感染は除外されるべきではなく、臨床的・疫学的状況を注意して考慮すべきである。］

☆米中の研究者は、中国の深圳州において 2020 年 1 月から検出された RT-PCR 検査で確定した SARS-CoV-2 症例の接触者追跡によって、電話で全ての RT-PCR 検査陰性だった濃厚接触者（指標なる症例と発症前 2 日以内に同じ住居に住んでいたか、共に食事，旅行，社会的に相互作用したかで定義される）を募り、コホート研究を行った。最初の RT-PCR によるウイルス検査の後 2-15 週の RT-PCR 陰性濃厚接触者の血清抗体の抗 SARS-CoV-2 を、全抗体，IgG，IgM ELISAs を用いて測定した。更に、報告症例の無い近傍と、報告症例のある近傍からの参加者の抗体調査を行った。2020 年 4 月 12 日～5 月 4 日に RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 の濃厚接触者で RT-PCR 検査陰性の 4429 人のうち 2345（53.0%）から血清検体を集めた。2345 人のうち 1175 人（50.1%）は深圳で診断された症例の接触者追跡の詳細での濃厚接触者で、これらのうち 880（74.9%）は指標症例への暴露から 2 週間以上後に集められ、解析に含まれた。880 の RT-PCR 陰性の濃厚接触者のうち 40 人（4.5%）は全抗体 ELISA で陽性だった。RT-PCR 陰性濃厚接触者の全抗体 ELISA での抗体陽性率は、検査の性能で補正すると 4.1%（95%CI：2.9-5.7）で、報告症例の無い近傍に住む人における抗体陽性率（0.0%［0.0-1.1］）よりも有意に高かった。RT-PCR 陽性の人は、RT-PCR 陰性で抗体陽性の人より 8 倍（95%CI：5.3-12.7）症状を報告し易かったが、両群とも同様の性，年齢，接触頻度，接触様式の分布だった。RT-PCR 検査は 134 人の感染した濃厚接触者のうち 48 人（36%［95%CI：28-44］）を検出せず、偽陰性率は感染のステージと相関していると考えられた [45]。
［有症状の COVID-19 患者 60 人（57 人は RT-PCR 陽性，3 人は RT-PCR 陰性だったが抗体陽性）における RT-PCR 偽陰性率の発症時との関係の最適な多項式スプラインモデルに基づく解析では、RT-PCR 検査が偽陰性となる確率は、発症日の 34%（95%CI：21-51）から発症 4 日目の 11%に減少した。発症前の日の偽陰性率の不確実性が高いが、感染早期には偽陰性率は滑らかに上昇して発症 5 日前には 100%となると推計した。標識症例への暴露の最終日より前に多様な暴露機会があったと考えられるにもかかわらず、偽陰性率は標識症例への暴露の最終日から 5～8 日後が最も低かったが、それでも 40%を上回ったままだっ

[44] L. M. Kucirka, et. al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. Ann Int Med, May 13, 2020. https://doi.org/10.7326/M20-1495
[45] Z. Zhang, et. al. Insight into the practical performance of RT-PCR testing for SARS-CoV-2 using serological data: a cohort study. Lancet Microbe, January 19 (online), 2021.

た。]

☆中国における 301 人の COVID-19 確定入院患者（年齢の中央値 58 歳，51.2%が男性）の 1113 回の RT-PCR 検査を調べた後ろ向き研究では、症状発現日から PCR 陽性持続期間の中央値は 16 日間（IQR：10-23，n=301）で、症状発現日から PCR 陰性化までの期間の中央値は 20 日間（IQR：10-23，n=216）だった。65 歳以上の感染患者は、65 歳未満の患者に比べて、より長期間陽性が持続した（22 日対 19 日，p=0.015）。70 人で 2 回連続で PCR 陰性が確認されたが、そのうち 30%の患者で 3 回目が陽性だった。鼻腔検体では、喉の検体よりも高い陽性率だった [46]。

☆メディケアの療養施設（skilled nursing homes）における検査結果が報告されるまでの期間を調べた研究（2020 年 8 月 16 日～9 月 7 日と 9 月 13 日～9 月 27 日を比較）では、15,065 の回答の中で、2020 年 9 月 7 日までに従業者と居住者が検査結果の報告を受けるまでの期間が 1 日未満だったのは 960 人（6.2%）及び 713 人（4.8%）だった。9 月 27 日に終わる週では、2188 人（13.5%）及び 1516（9.5%）に増加した。流行しているカウンティでは、9 月 7 日までは従業者と居住者に検査結果が 1 日未満で報告されたのは 167 人（10.4%）及び 125（8.5%）だったが、9 月 27 日に終わる週では、248（16.4%）及び 196（13.2%）に増加した。全国的には、9 月 7 日までは従業者と居住者に検査結果が報告されるのに 3 日以上を要していたのは 8117（55.1%）及び 6394（45.5%）、流行しているカウンティでは 642（43.3%）及び 621（41.3%）だったが、9 月 27 日までに、5768（39.8%）及び 5145（36.6%）、流行しているカウンティでは 248（16.4%）及び 196（13.2%）に減少した。従業者と居住者の間の様々な性質にわたって、検査結果が報告されるのに 2 日以上を要した SNFs の割合には統計学的有意差があったが、多くの影響は小さいと考えられた。補正後、9 月 27 日に終わる週に、検査結果が報告されるのに 2 日以上は、カウンティ・レベルの新たな COVID-19 症例数と弱く相関していた [47]。

（3）検体・他の検査法

◎2020 年 1 月 1 日～11 月 16 日に各種論文掲載サイトの文献を調べた、各種呼吸器検体の SARS-CoV-2 感染の診断における機能の臨床研究の体系的レビューとメタ解析では、5577 研究が同定され、7973 人の参加者の 16762 の呼吸器検体を検討した 23 の研究が対象となった。これらの研究で調べられた呼吸器検体は 7973 の鼻腔咽頭スワブ，1622 の鼻腔スワ

---

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

[47] B. E. McGarry, et. al. COVID-19 test result turnaround time for residents and staff in US nursing homes. JAMA Internal Med, October 30 (online), 2020.

ブ，6110 唾液検体，338 の喉頭スワブ，719 のプールされた鼻腔と喉頭のスワブだった。鼻腔咽頭スワブをゴールデン・スタンダードとして、プールされた鼻腔と喉頭スワブは最も高い 97%（95%CI：93-100）の感受性であったが、唾液（87%［75-93］）と鼻腔スワブ（86%［77-93］）ではより低い感受性で、喉頭スワブでは、ずっと低い感受性（68%［35-94］）だった。プールされた鼻腔と喉頭のスワブ（97%［90-100］），鼻腔スワブ（96%［87-100］）では比較的に高い陽性予測値で、唾液検体では僅かに低い陽性予測値（93%［88-97］）だった。喉頭スワブは最も低い 75%（95%CI：45-96）の陽性予測値だった。全臨床検体で、比較的に高い特異性（97%～99%）と陰性予測値（95%～99%）が認められた。プールされた鼻腔と喉頭のスワブと鼻腔スワブについて医療従事者が集めた検体と患者が集めた検体の間では、診断性能は同様だった。プールされた鼻腔と喉頭のスワブと喉頭のスワブの解析では有意な不均一性は認められなかったが、唾液検体と鼻腔スワブの研究では中等度から大きな不均一性（I^2≧30%）が認められた [48]。

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

A．唾液検体

☆☆入院時に鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった 70 人の COVID-19 入院患者を対象に、同期期の患者が自己採取する唾液検体と医療従事者の採取する鼻腔咽頭検体を比較した。唾液検体で検出される SARS-CoV-2 RNA コピー（平均 log copies/ml 5.59［95%CI：5.09-6.07］）は、鼻腔咽頭検体（4.93［4.53-5.33］）より多かった（p<0.001）。また、COVID-19 診断後 10 日目まで唾液検体での陽性率の方が、鼻腔咽頭検体より高かった。診断後 1-5 日目では、唾液検体では 81%（95%CI：71-96）が陽性だったが、鼻腔咽頭検体では 71%（67-94）だった。発症後の SARS-CoV-2 RNA のレベルは、唾液検体（推計傾斜-0.11［-0.15--0.06］）でも鼻腔咽頭検体（-0.09［-0.13--0.05］）でも減少した。鼻腔咽頭検体では、陰性の次の採取で陽性となる場合が 3 回あったが、唾液検体では 1 回だった。臨床経過を通じて、唾液検体の SARS-CoV-2 RNA レベルのバラツキ（標準偏差 0.98 ウイルス RNA copies/ml［0.08-1.98］）は、鼻腔咽頭検体（2.01［1.29-2.70］）よりも小さかった。更に、495 人の無症状医療従事者の唾液検体と鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を行った。唾液検体では、その時まで何の症状も無い 13 人で SARS-CoV-2 RNA を検出した。これら

---

[48] N. N. Y. Tsang, et. al. Diagnostic performance of different sampling approachs for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis, April 12 (online), 2021.

13 人の中で、9 人は同日に鼻腔咽頭検体も自己採取していたが、7 検体では陰性だった。唾液検体で陽性だった 13 人は、後日、別途の鼻腔咽頭検体の検査で陽性となった。適切な検体接種をモニターする内部対照（internal control）であるヒト RNase P のサイクル閾値（Ct）のバラつきを検証したところ、入院患者では、鼻腔咽頭検体（標準偏差 2.89 Ct［95%CI : 26.35-27.69］）の方が唾液検体（2.49［23.35-24.35］）より大きく（p=0.15）、医療従事者でも、鼻腔咽頭検体（2.26［28.39-28.56］）の方が唾液検体（1.65［24.14-24.26］）より大きかった（p<0.001）[49]。

☆☆SARS-CoV-2 の検出のための唾液と核酸増幅検査（nucleic acid amplification testing : NAAT）における唾液検体と鼻腔咽頭スワブ検体を比較した体系的レビュー（2020 年 8 月 29 日）とメタ解析（2020 年 11 月 17 日）では、385 の参照文献があり、16 の固有の研究が定量的解析のために同定された。8 の査読を経た研究と 8 つの preprint がメタ解析の対象となった（5922 の固有の患者）。患者の選択，研究設計，患者が登録された病期には顕著な違いがあった。15 の研究は外来患者を含んでおり、9 の研究は軽症または無症状の外来患者だけを登録していた。主要解析（プール感受性と特異性）では、唾液 NAAT のプール感受性は 83.2%（95%CI : 64.7-91.4），プール特異性は 99.2%（95%CI : 98.2-99.8）。鼻腔咽頭スワブ NAAT のプール感受性は 84.8%（95%CI : 76.8-92.4），特異性は 98.9%（95%CI : 97.4-99.8）。副次解析（査読済の研究に限った解析及び外来患者だけに限った解析）でも同様の結果だった [50]。
［唾液 NAAT の正確性は、鼻腔咽頭スワブ NAAT と同様で、特に外来患者でも同様だった。］

☆☆SARS-CoV-2 検査における唾液と鼻腔咽頭スワブの感受性とコストに関する 2020 年 1 月 1 日～11 月 1 日に発表された研究（少なくとも鼻腔咽頭スワブと唾液に 5 以上のペアで SARS-CoV-2 検出の診断正確性を報告しているもの）のレビューでは、7332 のペア検体を含む 37 の研究が対象となった。両検体の陽性対照に対して、唾液の感受性は鼻腔咽頭スワブより 3.4%（95%CI : -9.9-3.1）低かった。既に SARS-CoV-2 感染が確認されている患者では、唾液の感受性は鼻腔咽頭スワブより 1.5%（-7.3-10.3）高かった。未だ SARS-CoV-2 の診断が行われていない人では、唾液は 7.9%（-14.7-0.8）低い感受性だった。このサブグループでは、仮に SARS-CoV-2 の感染率が 1%で 100,000 人が検査した場合、鼻腔咽頭スワブは唾液より 79 人（-5-166）多く SARS-CoV-2 に感染している人を検出するが、付加的

---

[49] A. L. Wyllie, et. al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2, N Engl J Med, 383, 13, 1283-1286, September 24, 2020.
[50] G. Butler-Laporte, et. al. Comparison of saliva and nasophalyngeal swab nucleic acid amplification testing for detection of SARS-CoV-2. A systematic review and meta-analysis, JAMA Intern Med, January 15 (online), 2021.

な感染検出のための増加費用は＄8093 だった [51]。
［唾液検体は、鼻腔咽頭スワブと同様な感受性で、費用は安いと考えられる。］

◎カナダの研究では、無症状の高リスクの人と COVID-19 を示唆する軽い症状のある人を連続して前向きに登録し、自己採取したスワブ（鼻腔咽頭検体または口腔咽頭検体）と唾液検体を用いた RT-PCR 検査結果を比較した研究では、1939 人のスワブと唾液検体が得られ、70 人の検体で SARS-CoV-2 の殻（E）遺伝子が検出され、スワブでは 80%，唾液検体で 68.6%が検出された。34 人（48.6%）はスワブと唾液検体の両方で SARS-CoV-2 陽性だった。一致しない結果となったのは、22 人（31.4%）ではスワブだけが陽性で、14 人（20%）では唾液検体だけが陽性だった。鼻腔咽頭スワブは、唾液検体のみで陽性だった人の 35.7%、スワブのみで陽性だった人の 9.1%だった [52]。

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

B．自己採取検体，検体比較

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

（n=501）　鼻腔咽頭検体

舌		陽性	陰性
検体	陽性	44	2
	陰性	5	450

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

（n=498）　鼻腔咽頭検体

鼻腔		陽性	陰性
検体	陽性	47	1
	陰性	3	447

（n=498）　鼻腔咽頭検体

鼻甲介		陽性	陰性
中部	陽性	50	0

[51] M. L. Bastos, et. al. The sensitivity and costs of testing for SARS-CoV-2 infection with saliva versus nasopharyngeal swabs. Ann Intern Med, January 12 (online), 2021.
[52] L. Caullev, et. al. Salivery detection of SARS-CoV-2. Ann Int Med, August 28 (online), 2020.

鼻腔と鼻甲介中部の検体の推定感受　検体　　陰性　2　　452　　性は90%以上だったが、3 種の全てで信頼区間は 90%を含んでいた。RT-PCR 検査における陽性検体のサイクル閾値の鼻腔咽頭検体と舌, 鼻腔, 鼻甲介中部の検体の相関は、それぞれ 0.48, 0.78, 0.86 でリニアな相関があった。鼻腔咽頭検体の陽性検体のサイクル閾値と比較して、患者が自己採取した舌, 鼻腔, 鼻甲介中部検体の陽性検体のサイクル閾値は、それぞれ、18.6%, 50.0%, 83.3%少なく、鼻甲介中部では鼻腔咽頭よりウイルス量が多く、鼻腔と鼻腔咽頭では同等と考えられた [53]。

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

◎スタンフォード大学での、30 人の研究参加者が自己採取した下部鼻腔検体と、医師が採取した下部鼻腔検体及び医師が採取した口腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査結果を比較した研究では、11 人（37%）の参加者では、自己採取検体も医師の採取した 2 検体も、全て SARS-CoV-2 陽性だった。18 人（60%）の参加者では、自己採取検体も医師の採取した 2 検体も、全て SARS-CoV-2 陰性だった。1 例だけで違いが生じ、参加者が自己採取した下部鼻腔検体は陽性だったが、医師が採取した下部鼻腔検体も口腔咽頭検体も陰性だった。患者の自己採取検体の感受性は 100%（95%CI : 72-100）, 特異性は 95%（74-100）だった [54]。

［患者の自己採取した下部鼻腔検体は利用可能であると考えられた。］

◎ワシントン大学での、被験者が家で自己採取した鼻腔中部の検体と臨床的に採取された鼻腔咽頭検体（医療従事者や看護師が採取）の結果を比較する研究では、185 人が参加し、41 人（22.2%）が、両方または一方で陽性となった。

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

158 人（85%）は医療従事者で、14 人（9%）が陽性だった。COVID-19 患者では、多い症状は倦怠感（33 人［80.5%］, 咳（28 人［68.3%］）, 熱（26 人［63.4%］）などだった。医療従事者が集めた検体と比較した場合、家庭採取検体の感度と特異度は、それぞれ 80.0%（95%CI : 63-91）, 97.9%（94-99.5）だった。家庭採取検体のサイクル閾値は、医療従事者採取検体のサイクル閾値と相関し（コーヘン κ 検定で 0.81［95%CI : 0.70-0.93, p=5.1×10-

[53] Y.-P. Tu, et. al, Swab collected by patients or health care workers for SARS-CoV-2 testing. N Engl J Med, 383, 5, 494-496, July 30, 2020.
[54] J. Altamirano, et. al. Assessment of severity and specificity of patient-collected lower nasal specimen for sudden acute respiratory syndrome coronavirus 2 testing. JAMA Network Open, June 12, 2020.

6］で、実質的に合致していた。発症後検体採取までの時間は、真陽性と偽陰性で同様だった。28 の真陽性事例で、家庭採取検体は発症後中央値 4 日（IQR：2-7）で採取され、7 の偽陰性事例では、6 日（3-18）で採取されていた（p=0.32）。医療従事者採取検体のサイクル閾値の中央値（IQR）は、真陽性検体で偽陰性検体と比較し小さかった（24.1［18.7-26.0］対 33.7［33.5-35.1］，p=0.01）。偽陰性の 5 つの検体のうち 4 つは 33 以上の Ct 値だった。32 以下の Ct 値の全家庭採取検体の感度は 95%だった [55]。
［医療従事者採取検体での 3 陽性例は、2 つのプライマーのうち 1 つでしか陽性でなかったために比較解析から除外されている。サイクル閾値の比較は、28 の家庭採取検体と 30 の医療従事者採取検体の間で行われた。］

◎3552 の臨床検体と 410 人の確認された COVID-19 患者を用い、異なる呼吸器検体の比較感度を後ろ向きに解析した中国の研究では、発症後最初の 14 日間は、軽症・重症を問わず、BALF を除き、痰が最も陽性率が高く（73.4%～87.5%）、次いで鼻腔検体（53.1%～85.3%）だった。ウイルス RNA は、重症患者では発症後 4 日に採取した全ての BALF で認められ、発症後 46 日まで続いたが、軽症患者の BALF では認められなかった。更に、治療中の重症患者の多くでは、ウイルス RNA は上気道の検体では陰性だったが、BALF の検体では陽性だった。何人かの COVID-19 患者では、CT スキャンでは典型的なスリガラス状陰影が認められたのにもかかわらず、最初の 3 つまたは全ての上気道検体で、ウイルス RNA は認められなかった [56]。
［一般的な検査では痰が最も感受性が高く、続いて鼻腔検体だった。BALF でのウイルス RNA 検出は重症 COVID-19 患者では診断の正確性を向上させる。CT スキャンは、分子学的検査の補助的方法となると考えられる。］

C．抗体検査

☆ロンドン大学では、アボット社の抗体検査（Abbott SARS-CoV-2 IgG）で抗ヌクレオタンパク（抗 NP）抗体スクリーニングを行ったスタッフと患者の 2204 の血清検体を調査した。これらの検体は、結合比 0.25-2.5 の間で主としてアボット社が選択したもので、それを更に、インペリアル・カレッジの検査（Imperial Hybrid DABA）で、SARS-CoV-2 の受容体結合ドメイン（RBD）に結合する抗体を調べた。この検査は、COVID-19 以前の 825 の血清検査で特異性 100%（95%CI：99.6-100）で、RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった

---

[55] D. J. McCulloch, et. al. Comparison of unsupervised home self-collected midnasal swabs with clinician-collected nasopharyngeal swabs for detection of SARS-CoV-2 infection. JAMA Network Open, 2020; 3(7):e2016382, July 22, 2020.
[56] Y. Yang, et. al. Comparative sensitivity of different respiratory specimen types for molecular diagnosis and monitoring of SARS-C-V-2 shedding in COVID-19 Patients. Innovation, November 4 (online), 2020.

276 人の患者の血清検体で感受性 98.9%（96.8-99.8）だった。アボット社の結合比が 0.25 から 1.4 未満の 511 検体の中で、294（58%）で抗 RBD 抗体が検出された（結合比 0.25-0.5 で 34%から結合比 1.25-1.4 で 94%）。一致しない検体は Imperial Hybrid DABA への結合比で 5 群に分類された。各群から 8 検体ずつが無作為に選ばれ、抗 RBD 所見を検証するために、別の大学内の検査（S1 G and M capture ELISA）を行った。抗 RBD で反応したが、抗 NP で反応しなかった 32 検体のうち 28 検体（88%）で抗 S1 抗体が検出された。S1 検査で確認されなかった 4 検体は Imperial Hybrid DABA で低い結合比で、S1 の非反応は、capture ELISA が Imperial Hybrid DABA に比較して低い感受性であることと適合していた。アボットの検査だけで反応のあった 76 検体から無作為に選ばれた 8 検体では、S1 に対する抗体は認められなかった [57]。
［2 つの説明が可能である。アボットのアッセイ検査が偽陽性反応から成っていた、または、これらの患者が、S1 への液性応答が無かった（無症状者や軽症者で起こり得る）。］

☆COVID-19 の抗体検査の診断正確性についての体系的レビューとメタ解析では、5016 の参照論文の中から 40 の研究が対象となり、49 のバイアスのリスクが審査された（1 つにつき、人口と方法のそれぞれが評価された。）。患者選択の高いリスクが 98%の審査（48/49）で認められ、抗体検査の性能か解釈の高いか不明なバイアスのリスクが 73%（36/49）で認められた。10%（4/40）の研究だけが外来患者を含んでいた。2 つの研究だけが診療現場での検査を評価していた。それぞれの検査法で、プール感受性と特異性は、測定された免疫グロブリンの階層とは相関していなかった。IgG または IgM を測定する酵素結合免疫吸着検査法（ELISAs）のプール感受性は 84.3%（95%CI：76.5-90.9），ラテラル・フロー免疫検査（LIFIAs）では 66.0%（49.3-79.3），化学発光免疫検査（CLIAs）では 97.8%（46.2-100）だった。全解析において、診療現場の方法として可能性のある LFIAs のプール感受性は低かった。プール特異性は、96.6%～99.7%の範囲だった。特異性を見積もるために使用した検体のうち、83%（10465/12547）は感染前か COVID-19 と疑われなかった人からだった。LFIAs の中で、市販キットのプール感受性（65.0%［95%CI：49.0-78.2］）は非市販検査（88.2%［83.6-91.3］）より低かった。不均一性は全解析で認められた。感受性は、発症後少なくとも 3 週間後（69.9%～98.9%）の方が第 1 週目のうち（13.4%～50.3%）よりも高かった [58]。
［現行の診療現場での抗体検査の使用を続けることを支持する根拠は無かった。］

☆オックスフォード大学では、4 種類の市販の SARS-CoV-2 抗体検査（アボット，ディアソリン，ロッシュ，シーメンス）と新しいオックスフォード大学の 384 穴 ELISA 法を、976

---

[57] C. Rosadas, et. al. Testing for response to the wrong SARS-CoV-2 antigen? Lancet, August 28 (online), 2020.
[58] M. L. Bastos, et. al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. BMJ 2020;370:m2516, July 1, 2020.

のパンデミック前の血液検体と 536 の SARS-CoV-2 感染が確定した患者（少なくとも発症の 20 日後）からの血液検体を用いて比較した。

（製造業者の閾値を用いた場合）	感受性（%） （95%信頼区間）	特異性（%） （95%信頼区間）
SARS-CoV-2 IgG assay（Abbott）	92.7% （90.2-94.8）	99.9% （99.4-100）
LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG assay (DiaSorin)	95.0% （92.8-96.7）	98.7% （97.7-99.3）
novel 384-well ELISA (the Oxford Immunoassay)	99.1% （97.8-99.7）	99.0% （98.1-99.5）
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 assay (Roche)	97.2% （95.4-98.4）	99.8% （99.3-100）
SARS-CoV-2 Total assay (Siemens)	98.1% （96.6-99.1）	99.9% （99.4-100）

全検査法とも、発症後 30 日以後の検体を用い、少なくとも 98%の特異性を持つように閾値を至適化すれば感受性 98%を達成した [59]。
［少なくとも 98%の感受性と特異性を持つためには、シーメンスとオックスフォード大学の検査は現行のままで良いが、他は更なる至適化が必要である。］

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

[59] The National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. Lancet Infect Dis, September 18 (online), 2020.

検査の 8.8%［35/400］; Onsite 検査の 9.8%［39/400］)、これらのうち 7 つ（全て Onsite 検査）だけが検査所の免疫検査と一致した。第 2 相検査では、無症状医療従事者での抗体保有率は 10.6%（95%CI：7.6-13.6）、有症状医療従事者では 44.7%（42.0-47.4）と計算された。全医療従事者の抗体保有率は 18.0%（17.0-18.9）と計算された [60]。
［良好な性能評価には、厳格な臨床症例の定義で検査前に有病率を調整しておく必要がある。ラテラルフロー検査バンドの遅延性発生により、郵送検査戦略や家庭内検査の可能性が阻まれる。全検査にわたる偽陰性結果が同定されたことで、この段階での IgG 検査の解釈に注意を要する。現段階では、診療現場における検査は、physical distancing についての政府の助言に従いながら、行われるのが良いと考えられる。］

◎米国の研究者は、63 人の SARS-CoV-2 患者と 71 人の対照者の血清，動物性のコロナウイルスに暴露された動物の過剰免疫血清を用いて、SARS-CoV-2 特異抗体を検出するための信頼性ある抗原としての、Spike タンパク受容体結合ドメイン（RBD）の性能を評価した。発症後 9 日目までに、組み換え SARS-CoV-2 RBD 抗原は、SARS-CoVs に対する抗体への高い感受性（98%）と特異性（100%）を示した。患者における RBD 結合抗体の抗体価と、SARS-CoV-2 の中和抗体の抗体価の強い相関を認めた [61]。

〇欧米の研究者らは、SARS-CoV-2 の抗体陽転者をスクリーニングし検出する、spike タンパクの全長、または受容体結合ドメイン（RBD）のシークエンスから作製した抗原を使った 2 種の酵素結合免疫吸着法（ELISA）を開発した。全ての COVID-19 患者からの血清は spike タンパクや RBD に強く反応したが、COVID-19 の確認されていない参加者の血清では、反応は認められなかった。COVID-19 流行前の供血者血清を用いた検討では、季節性コロナウイルスに反応する血清も、この検査法における SARS-CoV-2 抗原のとの交差活性は認められなかった。この方法では、感染性ウイルスを取り扱う必要がなく、血清・血漿の異なるタイプの抗体を検出するよう調整可能で、スケーリングにも対応できる [62]。

◎COVID-19 流行以前の 2016 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 30 日に集めた自己免疫疾患患者 290 人（リウマチ性関節炎 98 人，全身性エリテマトーデス 100 人，シェーグレン症候群 92 人）の血清では、SARS-CoV-2 に対して交差反応性を持つ抗体は認められなかった [63]。

---

[60] S. J. C. Pallett, et. al. Point-of-care serological assays for delayed SARS-CoV-2 case definition among health-care workers in the UK: a prospective study. Lancet Respir Med, July 24 (online), 2020.
[61] L. Premkumar, et. al. The receptor binding domain of the viral spike protein is an immunodominant and highly specific target of antibodies in SARS-CoV-2 patients. Science Immunol, June 11 (online), 2020.
[62] F. Amanat, et. al. A serological assay to detect SARS-CoV- 2 seroconversions in humans. Nature Med, 26, 1033-1036, July, 2020.
[63] J. Teng, et. al. Detection of IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2 in patients

［SARS-CoV では、自己免疫疾患の患者の血清で交差反応性が認められている。キットの限界の可能性もある。この研究で使われたキットは、中国のイノヴィタ・バイオテクノロジー社の製品で、SARS-CoV-2 の N タンパクと S タンパクを抗原としており、感受性 89%，特異性 91%とされていた。］

D．核酸検査の工夫

◎英国での、野生型 SARS-CoV-2 と D614G Spike 変異型による COVID-19 疑いに対する診療現場での（POC）抗体検査（2 種類）と核酸検査の組み合わせの診断における正確性を、45 人の前向きに募られた COVID-19 疑い患者（24 人が COVID-19 陽性）を対象に調べた研究では、迅速核酸増幅検査（NAAT）単独による COVID-19 の全体の検出率（positive predictive agreement）は 79.2%（95%CI：57.8-92.9；発症後 1～4 日では 100%［59.0-100］，9～28 日後では 50.0%［11.8-88.2）だった。IgG/IgM の迅速検査を NAAT と組み合わせると、全体の陽性予測合致率は 100%（95%CI：85.8-100）へ上がった。21 人の COVID-19 でない患者では 1 つの POC 検査で 3 例の、他方で 1 例の擬陽性があり、2 つの POC 検査と NAAT の組み合わせで、陽性予測率は、それぞれ 88.9%と 96.0%だった。POC 抗体検査と迅速 NAAT は D614G によって影響されず、COVID-19 診断に関して、とても高い感受性と特異性だった [64]。

☆米国の研究者らは、ウイルス RNA の簡潔な抽出と、等温性増幅と CRISPER 領域を介する検出を組み合わせることにより、1 時間以内に最低限の装置で SARS-CoV-2 を検出できる STOP（SHERLOCK [specific high-sensitivity enzymatic reporter unlocking] testing in one pot）と名付けた検査法を開発した。STOPCovid.v1 ではウイルス RNA の増幅に LAMP（loop-mediated isothermal amplification）法と温度安定性の Cas 酵素である Alicyclobacillus acidiphilus 由来の Cas12（AspCas12b）を用い、様々な LAMP のプライマーと AspCas12b が標的 RNA を認識･切断するのをガイドする RNA を体系的に評価し、SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド・タンパクをコードしている N 遺伝子を標的とする最高の組み合わせを同定した。STOPCovid.v1 では標的が存在している場合だけに信号を発生したが、LAMP だけでは非特異的な信号を発生させた。STOPCovid.v1 はラテラル・フローと蛍光の読み出しに対応していて、蛍光読み出しで内因性対照を検出することが可能だった。更に、STOPCOvid.v2 では、RNA 抽出を簡略化し、感受性を上げるため、磁気ビーズ純化法を採用した。磁気ビーズは、全体の鼻腔咽頭または前鼻腔検体からの SARS-CoV-

with autoimmune disease. Lancet Reumatol, May 18 (online), 2020.

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

2 RNA ゲノムを濃縮して 1 つの反応液とした。溶解と磁気ビーズ結合の段階を組み合わせ、エタノール洗浄と溶出の段階を省くことによって検査を合理化し、ハンズ・オン時間を最低限として検体抽出の時間を 15 分に減らした。STOPCovid.v2 と CDC の標準的 2 段階法を比較したところ、STOPCovid.v2 における磁気ビーズによる基質濃度により、検体全体からのウイルス RNA 検出が可能となり、CDC 検査におけるウイルス RNA 量の 600 倍の投入が可能となった。その結果、検体中のウイルス量は CDC の RT-PCR 検査の 30 分の 1（検体中に 100 copies または 33 copies/ml vs 1000 copies/ml）で検出可能である。鼻腔咽頭検体の 2 つの独立した希釈シリーズでは、STOP の検出限界は RT-qPCR のサイクル閾値 40.3 と同様だった。患者からの 202 の SARS-CoV-2 陽性検体と 200 の SARS-CoV-2 陰性検体を用いてブラインド・テストを行ったところ、STOPCovid.v2 は 93.1%の感受性と 98.5%の特異性を示した。STOPCovid.v2 の偽陰性の検体は、RT-qPCR 検査での Ct 値が 37 以上だった。陽性検体は、15-45 分で検出できた。最後に、新鮮で乾いた鼻腔検体 d を用いて STOPCovid.v2 を検証したところ、5 つの陽性検体（Ct 値 19-36）と 10 の陰性検体を正しく同定できた [65]。

☆ロンドンとオックスフォードの 3 つの病院で、2020 年 4 月及び 5 月に個人（COVID-19 疑いを自己言及した医療従事者，COVID-19 疑いで救急部を受診した患者，COVID-19 疑いかを問わず入院した患者の 3 群）から集めた 2 つの鼻腔咽頭検体を用いて、検査所の操作の不要な（検体の事前処理も不要）、診療現場での SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査法（CovidNudge）を検証した研究では、386 の対になった検体が集まり、280（73%）は自己言及した医療従事者から，15（4%）は救急部の患者から，91 は入院患者からだった。386 の対になった検体のうち、67 は診療現場での CovidNudge 法で陽性、71 は標準的な検査所での RT-PCR 法で陽性だった。検査所での検査に対して診療現場での検査は、全体での感受性が 94%（95%CI : 86-98）、特異性が 100%（99-100）だった。感受性は検体提供者の群によって違いがあった（自己言及医療従事者群 93%［84-98］; 救急部受診患者 100%［48-100］，入院患者群 100%［29-100］）。特異性は検体提供者の群の間で一致していた（自己言及医療従事者群 100%［98-100］; 救急部受診患者 100%［69-100］，入院患者群 100%［96-100］）。診療現場での検査の性能は、検査所での検査の背景陽性率が高くても（2020 年 4 月の 25%［20-31］）、低くても（入院患者のスクリーニングでの 3%［1-9］）、同様だった。ウイルスのヌクレオカプシド（n1，n2，n3）と殻タンパクの遺伝子（e-gene）の増幅が SARS-CoV-2 RNA を検出するのに最も感受性だった [66]。

［CovidNudge では SARS-CoV-2 の 7 つの遺伝子標的（*rdrp1*，*rdrp2*，*e-gene*，*n-gene*，

---

[65] J. Joung, et. al. Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK one-pot testing. N Engl J Med, 383, 15, 1492-1494, October 8, 2020.

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

n1, n2, n3）と検体適正対照としてのヒト・リボヌクレアーゼ P の複製が用いられている。この検査法は英国の病院で 2020 年 5 月から使われている。]

○ハーバード大では、従来の試薬で互換性のあり、30 分以内に判定可能な、比色分析情報を用いた高感度 RT-Lamp 法を開発した。感度と検体の安定性を至適化するため、感染性ウイルス粒子とエンドヌクレアーゼを迅速に不活性化するプロトコルも開発した。この方法と RT-Lamp 法を組み合わせると、少なくともウイルス RNA が 50 copies/μl あれば検出可能だった。更なる感度向上のため、この不活性化法と互換性のある純化プロトコルを開発した。これらの不活性化と純化プロトコルに、RT-Lamp 法を組み合わせると、少なくともウイルス RNA が 1 copies/μl あれば検出可能となった。この簡素は不活性化と純化の方法は低価格で、他の下流の RNA 検出プラットフォームと互換性があり、直ぐに利用可能な試薬を用いることが出来る [67]。

◎CRISPER 診断は、迅速で、持ち運び出来て、正確であるならば確立された標準である PCR に基づく検査を増強することが出来る。カリフォルニアの研究者らは、携帯電話の顕微鏡で鼻腔検体の RNA から SARS-CoV-2 を直接検出できる増幅不要の CRISPER-Cas13a 検査を開発した。この検査は 30 分以内の測定で～100 copies/μL の感受性を達成し、陽性臨床検体のセットから事前に抽出した RNA を 5 分以内に正しく検出した。感受性と特異性を改善するために SARS-CoV-2 RNA を標的とするクリスパーRNA（crRNA）を組み合わせ、酵素動態用いてウイルス量の定量を直接行った。携帯電話に基づく読み出し装置と統合し、この検査法で迅速・安価な診療現場での SARS-CoV-2 スクリーニングが可能となる可能性がある [68]。

☆RT-PCR は正確であるが、費用負担が大きく、全員を定期的に行うと高額になる。費用は、特に発展途上国においては課題である。費用減額はサブサンプルのプーリングと、それらをグループで検査することによって達成される。検体が薄められると、検査時に検体化された部分の中にウイルス量の少ない個人がいる場合の偽陰性の可能性が増すため、グループの大きさを増やすことと、感受性を維持することの間で均衡が必要である。同等に、費用削減のために検査回数を最小限にすることは、感染の格段を防止するために検査に要する時間を最小限にすることとの均衡が図られなければならない。ルワンダと欧州の研究者は、超立方体の幾何学に基づくサブサンプルのプール法のアルゴリズムを開発し、低い感染率において、少ない検査と検査ラウンドの回数で感染者を正確に同定できることを示した。至適な

---

[67] B. A. Rabe, et. al. SARS-Co-2 detection using an isothermal amplification reaction and a rapid, inexpensive protocol for sample inactivation and purification. PRNS, 117, 39, 24450-24458, September 29, 2020.
[68] P. Fozouni, et. al. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 with CRISPER-Cas 13a and mobile phone microscopy. Cell, December 4 (online), 2020.

グループの大きさが検討され、また、疾患が高度に感染し易い性質であるため、概して並行的な検索が好ましいと考えられた。検証実験では、1 つの陽性検体が 100 の陰性検体で薄められた場合でも検出可能だった。感受性の損失は、例えば、グループの頻繁な再検査によって緩和された。これらの方法により、集団検査の費用は大きく削減され、それは感染率が下がれば、更に大きくなった [69]。
［この方法は、ルワンダと南アフリカの実臨床で検証中である。］

○イスラエルの研究者は、無症状感染者の検出のため、1 回の検査で大規模な検体セットの全陽性検体を同定する、プールを基づく SARS-CoV-2 の効率的検査法（P-BEST：Pooling Based-Efficient SARS-CoV-2 Testing）を開発した。最大の感染者を検出できるよう設計された圧縮された感知に基づく組み合わせプーリング戦略を用いて、各検体は、様々なプールに割り付けられた。384 の検体を 48 のプールに割り付けることで、8 倍の検査効率と 8 倍の検査費用の低減が可能だった。その後、P-BEST を用いて 1115 人の医療従事者を 144 回の検査でスクリーニングした [70]。

○CRISPER-Cas システムは CRISPER RNAs（crRNAs）を用いて外来遺伝物質を認識する。タイプⅡシステムでは、trans 活性化 crRNA（tracrRNA）が crRNA へ雑種形成し、Cas9 による処理と利用を起こす。*Campylobacter jejuni* からの Cas9-RNA 複合体を解析し、ドイツの研究者は、tracrRNA が細胞 RNAs と雑種形成し、Cas9 による DNA 標的を誘導することが出来る非規準的 crRNA を形成することを見出した。これにより、関心ある如何なる RNA の存在についても異なる Cas9 配列相同の DNA 標的へ繋げる再プログラムされた tracrRNA を作製した。この能力は、LEOPARD（Leveraging Engineered tracrRNA and On-target DNAs for PArallel RNA Detection）と命名された多重診断プラットフォームの基礎となった。LEOPARD は 1 度の検査で異なるウイルスからの RNAs を同時に検出することができ、患者の検体で SARS-CoV-2 とその D614G 変異株を 1 度の分析で識別することが出来た [71]。

（4）動物

☆☆3 匹の猫が SARS-CoV-2 の接種を受け（day 0）、1 日後（day 1）に、それぞれに対して、SARS-CoV-2 に未感染の猫を、1 匹ずつのペアで一緒に飼い始めた研究では、day 2 ま

---

[69] L. Mutesa, et. al. A pooled testing strategy for identifying SARS-CoV-2 at low prevalence. Nature, October 21 (online), 2020.
[70] N. Shental, et. al. Efficient high-throughput SARS-CoV-2 testing to detect asymptomatic carriers. Sci Adv, August 21 (first release), 2020.
[71] C. Jiao, et. al. Noncanonical crRNA erived from host transcripts enable multiplexable RNA detection by Cas9. Science (first release), 2021.

でに、ウイルス接種を受けた 3 匹の猫の鼻腔咽頭検体では、感染性ウイルスの排出が認められ、day 6 からは、これらの 3 匹では陰性になった。一方、一緒に飼われた猫では、day 3 から鼻腔咽頭検体の感染性ウイルスの排出が認められ、day 6 までに、3 匹全てで認められた。直腸検体からは、全ての猫で、感染性ウイルスの排出は認められなかった。全ての猫で、体温の異常，体重減少，結膜炎を含む症状は何もなった。全ての猫で day 24 までに IgG 抗体が認められた [72]。

☆☆SARS-CoV-2 感染患者の居る家庭で飼育されている 15 匹の犬のうち、2 匹が SARS-CoV-2 に感染していた。PCR 検査，抗体検査，ウイルス・ゲノム・シークエンスで陽性で、1 匹ではウイルスも分離された。1 匹は去勢された 17 歳の雄のポメラニアンで、13 日にわたって採取された鼻腔検体のうち、5 つから SARS-CoV-2 RNA が検出された。もう 1 匹は 2.5 歳の雄のジャーマン・シェパードで、鼻腔と口腔の検体から、2 度 SARS-CoV-2 RNA が検出された。両方の犬とも、プラーク減少中和法により、抗体が認められた。ウイルス・ゲノム・シークエンスでは、両方の犬は、それぞれの家庭の患者と同じウイルスに感染していた。両方の犬とも、症状は無かった [73]。

☆動物実験では、非ヒト霊長類，ネコ，フェレット，ハムスター，ウサギ，コウモリは、SARS-CoV-2 に感染することが分かっている。更に、SARS-CoV-2 RNA は実地においても、実地のミンクと犬でも検出されている。オランダの研究者は、16 のミンク農場とそこに住んでいたり働いていたりする人に発生した感染の全ゲノム・シークエンスを用いて、深い調査を行った。ウイルスはヒトから導入され、そこから進化し、検出に数週間先立つ初期の感染期にミンクの間で広く蔓延したと考えられたと結論付けた。強化された生物学的安全対策，早期の警告のための調査，感染が起こった農場の即時の措置にもかかわらず、未知の伝播様式でミンク農場の間で 3 つの大きな伝播クラスターにおいて伝播が起こった。検査したミンク農場の住民，従業員や接触者の 68%は SARS-CoV-2 感染の根拠があった。全ゲノムが利用可能であった場所では、これらの人々は動物のシークエンスの特徴を持った系統に感染していて、ミンク農場内における動物からヒトへの SARS-CoV-2 伝播の根拠を提供していた [74]。

---

[72] P. J. Halfmann, et. al. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats. N Engl J Med, 383, 6, 592-594, August 6, 2020

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

[74] B. B. Oude Munnink, et. al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. Science, November 10 (online), 2020.

Ⅱ．治療薬

（1）抗ウイルス薬

☆☆WHO 専門家グループによる入院した COVID-19 の患者に対するレムデシビル，ヒドロキシクロロキン，ロピナビル（リトナビルとの定量での組み合わせ），IFN-β1a（主として皮下注；初期にはロピナビルと併用）の死亡率に関する臨床試験の統合研究の中間解析では、COVID-19 の入院患者は被験薬の何れかとオープン対照群（5 つまでのオプション：4 つの被験薬とその地域の通常ケア）に等分に無作為に振り分けられた。30 ヵ国の 405 の病院における 11,330 人の成人が割り付けを受け、2750 人がレムデシビルを、954 人がヒドロキシクロロキンを、1411 人がロピナビルを、2063 人が IFN（IFN 及びロピナビルの 651 人を含む）の投与を受け、4088 人では被験薬は使用されなかった。治療の途中での服薬状況は 94%～96%で、2-6%がクロスオーバーだった。1253 人の死亡が報告された（日付けの中央値 8 日［IQR：4-14］）。Kaplan-Meier 28 日死亡率は 11.8%（無作為割り付け時に換気療法が行われている場合には 39.0%，そうでない場合は 9.5%）だった。死亡は、レミデシビル投与群では 2743 人の患者のうち 301 人で、その対照群では 2708 人中 303 人（死亡率比 0.95［95%CI：0.81-1.11］，p=0.50），ヒドロキシクロロキン投与群では 947 人中 104 人で、その対照群では 906 人中 84 人（1.19［0.89-1.59］，p=0.23），ロピナビル投与群では 1399 人中 148 人で、その対照群では 1372 人中 146 人（1.00［0.79-1.25］，p=0.97），IFN 投与群では 2050 人中 243 人で、その対照群では 2050 人中 216 人（1.16［0.96-1.39］，p=0.11）だった。何れの被験薬も明確には死亡率を下げず（全体で、また他のどのようなサブグループについても）、換気療法の開始，入院期間も減少させなかった[75]。

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

---

[75] H. Pan, et. al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidary trial results. N Engl J Med, 384, 6, 497-511, February 11, 2021.

非常に低い[76]。

☆☆2021 年 3 月 25 日までに WHO の COVID-19 データベース（世界の COVID-19 文献の包括的多言語情報源）と 2021 年 2 月 20 日までの中国の 6 つのデータベースを用いた SARS-CoV-2 感染及び COVID-19 への薬物の予防投与の効果を比較した体系的レビューとメタ解析では、COVID-19 のリスクのある人を予防薬有りまたは無し（通常ケアまたはプラセボ）に割り付けた無作為化比較研究を対象とした。第 1 版のメタ解析は、9 つの無作為化比較試験を対象とし、6 つがヒドロキシクロロキン（n=6059），1 つがイベルメクチンとイオタ・カラギーナン（iota-carrageenan）の組合わせ（n=234），2 つがイベルメクチン単独（n=540）で、全て通常ケアまたはプラセボと比較していた。2 つの臨床試験（1 つはラミプリルで、1 つはブロムヘキシン塩酸塩）は標本規模がメタ解析の要求規準に合わなかった。ヒドロキシクロロキンは、入院（リスク差 1000 人当たり 1 少ない［95%CI：3 少ない～4 多い］；高い信頼性）または死亡（1000 人当たり 1 少ない［2 少ない～3 多い］；高い信頼性）に些細な効果～無効果である。ヒドロキシクロロキンは、恐らく（probably）、検査で確認される SARS-CoV-2 感染のリスクを低下させず（1000 人当たり 2 の増加［18 少ない～28 多い］；中等度の信頼性）。恐らく（probably）薬剤中止に至る有害事象を増加させ（1000 人当たり 19 多い［1 少ない～70 多い］；中等度の信頼性）、SARS-CoV-2 の疑い例（suspected），恐らく例（probable）または検査で確認された SARS-CoV-2 感染に対しては些細な効果～無効果だった（1000 人当たり 15 人少ない［64 少ない～41 人多い］；低い信頼性）。バイアスと非常に重大な不正確さの重大なリスク、従って非常に低い信頼性のため、検査で確認された SARS-CoV-2 感染に対するイベルメクチンとイオタ・カラギーナンの組み合わせの効果（1000 人当たり 15 少ない［58 少ない～37 少ない］），検査で確認された感染に対するイベルメクチン単独の効果（1000 人当たり 50 少ない［59 少ない～16 少ない］）及び疑い例，恐らく例，または検査確認例に対するイベルメクチン単独の効果（1000 人当たり 159 少ない［165 少ない～144 少ない］）は非常に不確かである[77]。

A．レムデシビル

☆☆☆米国における、下気道の感染所見のある成人の COVID-19 入院患者に対するレムデシビル（初日 200 mg, 100 mg× 9 日間）とプラセボの国際無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験の最終解析では、レムデシビル群（541 人）の回復（退院または感染制御のみの入院）までの期間の中央値は 10 日（95%CI：9-11）だったのに対し、プラセボ群（521 人）

---

[76] R. AC Siemieniuk, et. al. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020;370:m2980.
[77] J. J. Bartoszko, et. al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021;373:n949, April 26, 2021.

では 15 日（13-18）だった（主要評価項目；回復率比 1.29［95%CI：1.12-1.49］，p<0.001）。8 段階の順序スケールの比例オッズモデルの解析では、レムデジビル群ではプラセボ群よりも 15 日目の臨床的改善の割合が高かった（主要な副次的項目；実際の疾患重症度で補正後のオッズ比 1.5［95%CI：1.2-1.9］）。カプラン・マイヤー法では、15 日目までの死亡率はレムデシビル群では 6.7%，プラセボ群では 11.9%で、29 日目までの死亡率はレムデシビル群では 11.4%，プラセボ群では 15.4%だった（ハザード比 0.73［95%CI：0.52-1.03］）。重篤な副作用はレムデシビル群で 24.6%（131/532），プラセボ群で 31.6%（163/516）で報告された[78]。

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

		ベースラインでのスコア			
	全体	4（酸素補助は必要無いがケアを要する入院患者）	5（酸素補助が必要な入院患者）	6（非侵襲性換気療法か高流量酸素器機が必要な入院患者）	7（侵襲的人工呼吸か ECMO を受けている入院患者）
	レムデシビル／偽薬	レムデシビル／偽薬	レムデシビル／偽薬	レムデシビル／偽薬	レムデシビル／偽薬
回復					
回復までの期間日（95%CI）	10 (9-11)／15 (13-18)	5 (4-6)／6 (4-7)	7 (6-8)／9 (7-10)	15 (10-27)／20 (14-26)	29 (24-NE)／28 (24-NE)
率比（95%CI）	1.29（1.12-1,49），p<0.001	1.29（0.91-1.83）	1.45（1.18-1.79）	1.09（0.76-1.57）	0.98（0.70-1.36）
14 日目までの死亡率					
15 日目までのハザード比（95%CI）	0.55 (0.36-0.83)	0.42 (0.04-4.67)	0.28 (0.12-0.66)	0.82 (0.40-1.69)	0.76 (0.39-1.50)
死亡率（95%CI）	6.7 (4.8-9.2)／11.9（9.4-15.0）	1.3 (0.2-9.1)／3.2 (0.8-12.1)	3.1 (1.5-6.4)／10.5 (7.0-15.7)	14.2 (8.5-23.2)／17.3 (11.2-26.4)	10.9 (6.6-17.6)／13.8 (9.2-20.4)
全研究期間を通じての死亡率					

[78] J. H. Beigel, et. al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—Final report. N Engl J Med, 383, 19, 1813-1826, November 5, 2020.

ハザード比（95%CI）	0.73 (0.52-1.03)	0.82 (0.17-4.07)	0.30 (0.14-0.64)	1.02 (0.54-1.91)	1.13 (0.67-1.89)
29 日までの死亡率（95%CI）	11.4 (9.0-14.5)／15.2 (12.3-18.6)	4.1 (1.3-12.1)／4.8 (1.6-14.3)	4.0 (2.1-7.5)／12.7 (8.8-18.3)	21.2 (14.0-31.2)／20.4 (13.7-29.8)	21.9 (15.7-30.1)／19.3 (13.8-26.5)
15 日目のスコアの改善					
オッズ比（95%CI）	1.5 (1.2-1.9)	1.5 (0.8-2.7)	1.6 (1.2-2.3)	1.4 (0.9-2.3)	1.2 (0.8-1.9)

他の副次的項目としては、レムデシビル群は、プラセボ群より、順序スケールの 1 つか 2 つのカテゴリーで、ベースラインから改善するまでの期間が短かった（1 カテゴリーでの改善：中央値 7 日対 9 日；回復した率比 1.23［95%CI：1.08-1.41］；2 カテゴリーでの改善：中央値 11 日対 14 日；率比 1.29［1.12-1.48）。レムデシビル群では、プラセボ群より、退院または国家早期警告スコア（National Early Warning Score）2 以下への期間が短かった（中央値 8 日対 12 日；ハザード比 1.27［95%CI：1.10-1.46］）。入院の最初の長さはレムデジビル群の方がプラセボ群より短かった（中央値 12 日対 17 日；レムデシビル群の 5%の患者は再度入院したのに対し、プラセボ群では 3%だった。）。登録時に酸素投与を受けていた 913 人の間では、レムデシビル群では、プラセボ群より酸素投与を続ける日数が少なかった（中央値 13 日対 21 日）。また、登録時に酸素投与を受けていなかった患者が新たに酸素を使用する割合は、レムデシビル群の方がプラセボ群よりも低かった（36%［95%CI：26-47］対 44%［33-57］）。登録時に非侵襲的換気療法か高流量酸素を受けていた 193 人の患者では、これらの介入の持続期間の中央値はレムデシビル群とプラセボ群の両方で 6 日だった。ベースラインで非侵襲的換気療法も高流量酸素も侵襲的人工呼吸も ECMO も受けていない 573 人の患者では、新たに非侵襲的換気療法や高流量酸素を使用する割合はレムデシビル群でプラセボ群より低かった（17%［95%CI：13-22］対 24%［19-30］）。登録時に人工呼吸か ECMO を受けていた 285 人の患者では、レムデシビル群でプラセボ群より、これらの介入を続ける日数が少なかった（中央値 17 日対 20 日）。また、登録時に人工呼吸も ECMO も受けていない 766 人の患者では、これらの介入を新たに使用する割合は、レムデシビル群でプラセボ群より低かった（13%［95%CI：10-17］対 23%［19-27］）。

☆☆☆2020 年 3 月 15 日～4 月 18 日に米国，ヨーロッパ，アジアの 105 病院で登録された 584 人（年齢の中央値 57 歳［IQR：46-66］，227 人［39%］が女性，56%が心血管系疾患，42%が高血圧，40%が糖尿病）の中等症 COVID-19 肺炎（肺陰影があり room air で PaO2>94%）の患者に対するレムデシビルの 10 日間（197 人）及び 5 日間投与（197 人）と標準ケア（200 人）の治療開始 11 日目の 7 段階スケールでの臨床状態を比較する無作為化非盲検第 3 相比較試験では、533 人（91%）が治験を終えた。治療期間の中央値は、レム

デシビル 5 日間投与群で 5 日間，レムデシビル 10 日間投与群で 6 日間だった。治療開始 11 日目に、レムデシビル 5 日間投与群の患者は、標準ケア群と比較して有意に良好な臨床状態分布だった（オッズ比 1.65［95%CI：1.09-2.48］，p=0.02）。レムデシビル 10 日間投与群と標準ケア群の間の、治療開始後 11 日目の臨床状態分布には有意な差は無かった（p=0.18, Wilcoxon rank sum test）。治療開始後 28 日までに、9 人の患者が死亡した。2 人（1%）はレムデシビル 5 日間投与群, 3 人はレムデシビル 10 日間投与群, 4 人は標準ケア群だった。嘔気（10%対 3%），低カリウム血症（6%対 2%），頭痛（10%対 3%）は、標準ケア群と比較してレムデシビル治療群でより頻繁だった [79]。
［レムデシビル 5 日間投与群で認められた良好な臨床状態分布の臨床的意義は不明。］

☆☆湖北州で行われた 18 歳以上の中等症以上（発症から 12 日以内， SaO_2≦94%（室内気）、PaO_2/FiO_2≦300、画像上の肺炎所見）の COVID-19 確定患者に対するレムデシビルの多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（治験）では、レムデシビル投与群 158 人（初日 200 mg, 2 日-10 日目 100 mg）とプラセボ群 79 人では、主要評価項目である臨床的改善（28 日目までに 6 段階の臨床状態スケールで 2 段階の改善または軽快退院）までの期間は、有意な差は無かった（ハザード比 1.23［95%CI：0.87-1.75］）。発症から 10 日以内の患者に限ると、レムデシビル群では、臨床的改善までの期間が、有意では無いものの、数字的には短かった（ハザード比 1.52［95%CI：0.95-2.43］）。有害事象はレムデシビル群の 66%（102/155）で、プラセボ群の 64%（50/78）で認められた。有害事象により、レムデシビルは 12%（18）が、プラセボ群では 5%（4）で早期に中止された [80]。
［本試験では、ロピナビル／リトナビル，インターフェロン，コルティコステロイドの付随的投与は許されていた。］

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

---

[79] C. D. Spinner, et. al. Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. A randomized trial. JAMA, 324, 11, 1048-1057, September 15, 2020.
[80] Y. Wang, et. al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet, 395, 10236, 1569-1578, May 16, 2020.

最も多い有害事象は、嘔気（9%），呼吸不全の悪化（8%），ALT 上昇（7%），便秘（7%）だった[81]。

☆☆レムデシビルの国際共同観察研究（61 例）では、COVID-19 の中等症以上の患者の 68%（36/53）で改善が認められ、特に、人工呼吸器を 57%（17/30）の患者で外すことができ、ECMO を 75%（3/4）の患者で外すことができた。臨床的改善の頻度は、人工呼吸器装着患者では装着患者より少なく、70 歳以上では 70 歳未満より少なかった。60%（32/53）の患者で、肝酵素上昇、下痢、発疹、腎障害、低血圧などの副作用が認められた。重篤な副作用は 23%（12/53）で認められたが、人工呼吸器装着患者で多かった[82]。

☆☆WHO のガイドラインでは、重症度にかかわらず、COVID-19 の入院患者の治療に、通常ケアにレムデシビルを加えないことが推奨されている。専門家パネルは、恐らく、低い確からしさながら、レムデシビルは死亡率，人工呼吸の必要，臨床的改善までの時間，他の患者にとって重要な帰結に何の効果も無いという根拠を重視している。特にレムデシビル投与に関連したコストとリソースの負担を考慮すれば、有効性の根拠が示される必要があるとしている。メタアナリシスのデータでは、非重症例のサブグループではレムデシビルで利益があるかもしれない。しかし、パネルはこのサブグループ解析の信頼性はサブグループで推奨するには不十分であると判断した。この判断に影響を与えた主要な要因は、臨床試験の観察者によって事前に仮定されたサブグループ効果の指示を欠いていること、サブグループでの所見を支持する事前の根拠がほとんど無いこと、対象となっているサブグループの研究に用いられた切断点が比較的恣意的であること、などである[83]。

☆☆COVID-19 患者（重症度を問わない）に対するレムデシビルの投与に関する米国内科学会の実践のための体系的レビュー及びメタ解析では、2020 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 7 日に報告された 5 つの無作為化比較試験（RCT）が対象とされた。対照群と比較して、10 日間のレムデシビル投与は、恐らく（probably）、死亡リスクの減少が僅かしか認められないか、認められない（リスク比［RR］0.93［95%CI： 0.82-1.06］; 4RCTs）が、人工呼吸を受ける患者を少し減らすかもしれない（may）（RR0.71［0.56-0.90］; 3RCTs）。レムデシビルは、恐らく回復する患者の割合を中等度に増加させ、重篤な有害事象を中等度に減少させる。また、回復するまでの時間を大きく減少させるかもしれない（may）。入院期間や在院率に対する効果は混じっていた。ベースラインで換気療法を必要としていない人に対し

---

[81] J. D. Goldman, et. al. Remidesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med, 383, 19, 1827-1837, November 5, 2020.
[82] J Grein, et. al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med, 382, 24, 2327-2336, June11, 2020.
[83] B. Rochwerg, et. al. A living WHO guideline on drugs for covid-19, BMJ 2020;371:m3379, November 18 (online), 2020.

ては、10 日間の投与に比較して、5 日間の投与は死亡率，換気療法の必要性，有害事象を減少するかもしれず（may）、また、回復または臨床的に改善する患者の割合を増やすかもしれない [84]。

◎米国の 5 つの病院群において 2020 年 3 月 4 日～4 月 29 日に行われた後ろ向き効果比較研究では、PCR 検査で確認された 2483 人の SARS-CoV-2 感染患者のうち、レムデシビル投与を受けた患者を、レムデシビル投与を受けなかった患者と、時間的に変わらない共変量（年齢，性，人種／民族，合併症指標スコア，BMI，DNR または DNI 指示）と時間依存性共変量（PaO_2/FiO_2，血圧，脈拍，体温，呼吸数，CRP レベル，完全な WBC 数，リンパ球数，アルブミン・レベル，ALT レベル，GFR，D-ダイマー・レベル，酸素機器）を適合させた。レムデシビルで k 日治療した患者を、それ以後少なくとも k 日（最大 5 日）入院していた対照患者と適合させた。2483 の連続した入院患者について、342 人がレムデシビルの投与を受け、そのうち 184 人はレムデシビルと副腎皮質ステロイドの投与を受け、158 人はレムデシビルのみの投与を受けた。342 人の患者の年齢の中央値は 60 歳（IQR：46-69），189 人（55.3%）は男性で、276 人（80.7%）は自分を非白人人種／民族であると考えていた。レムデシビルの投与を受けた患者では、レムデシビル投与を受けなかった適合させた対照患者よりも、臨床的改善（退院または WHO 重症度スコアで 2 点以上の減少；主要評価項目）までの時間が短かった（5.0 日［IQR：4.0-8.0］対 7.0 日［IQR：4.0-10.0］；補正ハザード比 1.47［95%CI：1.22-1.79］）。レムデシビル投与群では 28 日死亡率は 7.7%（22 死亡）で、適合させた対照患者では 14.0%（40 死亡）だったが、死亡までの時間解析では、この差は統計学的に有意ではなかった（補正ハザード比 0.70［95%CI：0.38-1.28］）。副腎皮質ステロイドのレムデシビルへの併用は 28 日目の減少した死亡ハザードと相関していなかった（補正ハザード比 1.94［95%CI：0.67-5.57］）[85]。

☆☆☆8 ヵ国 67 ヶ所の施設における COVID-19 による成人入院患者に対するバリシチニブ（ヤヌスキナーゼ阻害剤）＋レミデシビルの無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、全患者はレムデシビル（≦10 日）と、バリシチニブ（≦14 日）またはプラセボ（対照）の何れかの投与を受けた。主要評価項目は回復までの時間，重要な副次的評価項目は 15 日目の臨床状態だった。1033 人の患者が無作為割り付けを受け、515 人が併用療法に、518 人が対照に割り付けられた。バリシチニブ群の患者は回復までの期間の中央値は 7 日（95%CI：6-8）だったが、対照群では 8 日（7-9）で（回復の比率比 1.16［95%CI:1.01-1.32］，p=0.03）、

---

[84] A living systematic review and meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. Major Update: Remdesivir for adults with COVID-19. Ann Intern Med, February 9 (online), 2021.

[85] B. T. Garibaldi, et. al. Comparison of time to clinical improvement with vs without remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19. JAMA Network Open. 2021;4(3):e213071, March 24, 2021.

15 日目の臨床状態の改善のオッズは 30%高かった（オッズ比 1.30［95%CI：1.0-1.6］）。登録時に高流量酸素か非侵襲性換気療法を受けている患者では、回復までの期間は併用療法群では 10 日だったが、対照群では 18 日だった（回復の比率比 1.51［95%CI：1.10-2.08］）。28 日目の死亡率は併用療法群で 5.1%，対照群で 7.8%だった（死亡のハザード比 0.65［95%CI：0.39-1.09］）。重篤な有害事象は、併用療法群で、対照群よりも頻度が少なく（16.0%対 21.0%；差-0.50［95%CI：-9.8--0.3］，p=0.03）、新たな感染も少なかった（5.9%対 11.2%；-5.3［-8.7--1.9］，p=0.003）[86]。
［バリシチニブとレムデシビルの併用は、レムデシビル単独と比較して、特に高流量酸素または非侵襲的換気療法を受けている患者で、回復期間を減少させ、臨床状態の改善を促進した。］

＜バリシチニブ＞
◎AI を用いて、バリシチニブが抗ウイルス・抗サイトカイン効果を持つ可能性があると同定された。イタリアとスペインの 2 つの医療機関において 2020 年 3 月～4 月半ばに 601 人の患者が登録され、中等症～重症の 83 人（年齢の中央値 81 歳で高齢者が大分部）がバリツマブの治療を受け、83 人の傾向スコアを合わせたコホートが対照とされた。多くの患者は同時にヒドロキシクロロキン，ロピナビル／リトナビル，抗生物質，副腎皮質ステロイド，低分子ヘパリンなどの薬剤を投与された。主要評価項目の人工呼吸または死亡の発生はバリシチニブ治療群では 14 人（16.9%）であったが、対照群では 29 人（34.9%）だった（p<0.001）。交絡因子を補正した多変量回帰解析では、バリシチニブは防御因子として単独で相関した（HR 0.29［95%CI：0.15-0.58］）。医薬品によると考えられる有害事象は僅かだった。更に 48 例の中等症～重症の肺炎が問題無く回復した。欧州とカナダの研究者は、器官型 3 次元培養を行った初代ヒト肝細胞を用い、IFN α 2 が ACE2 発現を有意に増加させ、肝実質細胞における SARS-CoV-2 感染性を 5 倍を超えて増加させることを示した。RNA シークエンスでは、ゲノム応答シグネチャーは血小板活性化と相関したが、バリシチニブで完全に阻害された。ウイルス量の定量と超解像度の顕微鏡検査では、バリシチニブは宿主タンパク（Numb 関連キナーゼ）の阻止を通じて、抗ウイルス薬の中でも独自の活性を迅速に発揮していた。これは、ウイルスの侵入，複製，サイトカイン・ストームを標的とする Janus キナーゼ 1/2 阻害剤の機序を明らかにし、重症の高齢患者の予後の改善とも相関しており、更なるランダム化臨床試験が動機付けられる [87]。
［バリシチニブは関節リウマチの医薬品で、Numb 関連キナーゼの阻害を通じてウイルスの感染性を弱め、ウイルスの侵入を減少させ、また、より知られ良く記述されている Janus

---

[86] A. C. Kalil, et. al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med, 384, 9,795-807, March 4, 2021.
[87] J. Stebbing, et. al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. Sci Adv, November 13 (first release), 2020.

キナーゼ 1/2 の阻害を通じた抗炎症作用という 2 つのモードの活性が期待されている。]

B．ロピナビル／リトナビル（カレトラ）

☆☆☆英国の 176 病院で行われたロピナビル－リトトナビル（各 400 mg 及び 100 mg）10 日間または退院までの経口投与＋通常ケアと通常ケアのみを比較する無作為化非盲検比較試験では、2020 年 3 月 19 日～6 月 29 日に 1616 人の患者がロピナビル－リトナビル群に、3424 人が通常ケア群に割り付けられた。全体で、ロピナビル－リトナビル群の患者の 374 人（23%），通常ケア群の 767 人（22%）が 28 日以内に死亡した（率比率 1.03［95%CI：0.91-1.17］，p=0.60）。結果は、事前に決定された全サブグループの患者で同様だった。生存退院までの期間（両群で中央値 11 日［IQR：5->28］）と 28 日以内に生存退院した患者の割合にも有意な差は認められなかった（率比率 0.98［95%CI：0.91-1.05］，p=0.53）。ベースラインで人工呼吸を受けていない患者では、人工呼吸と死亡を合わせた結果となる割合に有意な差は認められなかった（率比率 1.09［95%CI：0.99-1.20］，p=0.092）[88]。

☆☆☆ロピナビル／リトナビルの COVID-19 の中等症以上（SaO_2≦94%または PaO_2/FiO_2≦300mgHg）の入院患者を対象とする無作為化非盲検比較試験（各群 100 人）において、ロピナビル／リトナビル群（400 mg と 100 mg を 1 日 2 回，14 日間）（99 例）と対照群（100 例）では、臨床的改善（7 段階評価で 2 段階以上の改善）までの期間に差は認められなかった（ハザード比 1.31［95%CI：0.95-1.80］）。28 日目の死亡率も同程度だった（19.2%対 25.0%；差-5.8%ポイント［95%CI：-17.3-5.7］）。ウイルス RNA の経時的検出率に関しても同程度だった。治療企画解析における、ロピナビル／リトナビル群の臨床症状改善までの期間の中央値の短縮は、対照群に比較して 1 日以下であった（ハザード比 1.39［95%CI：1.00-1.91］）。ロピナビル／リトナビル群の方が消化器系の副作用が多かったが、重篤な副作用は対照群の方が多かった。ロピナビル／リトナビル群の 13 人（13.8%）で副作用のために治療を早期に中止した [89]。

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

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

---

[88] RECOVERY Collaboratory Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet, October 5 (online), 2020.

[89] B. Cao, et. al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med, 382, 19, 1787-1799, May 7, 2020.

☆☆☆香港の 6 つの病院における COVID-19 患者 127 人を対象としたロピナビル／リトナビル・リバビリン・インターフェロン beta-1b の併用効果を検討した第 2 相多施設無作為化非盲検比較試験では、併用群 86 例［（リトナビル 400 mg＋ロピナビル 100 mg）/12 時間の経口＋リバビリン 400 mg/12 時間の経口＋インターフェロン beta-1b 800 万 IU を 3 容量で隔日皮下注］は、治療開始から鼻腔咽頭検体が PCR 検査で陰性となるまでの期間の中央値が、対照群 41 例［（リトナビル 400 mg＋ロピナビル 100 mg）/12 時間の経口］よりも有意に短かった（7 日［IQR 5-11］対 12 日［8-15］；ハザード比 4.37［95% CI：1.86-10.24］，p＜0.0010）。有害事象は自己完結的な嘔気と下痢で、両群に差は無かった。対照群の 1 人が、生化学的な肝炎の所見のために治療を中止した。死亡した患者は居なかった[90]。
［127 人の患者の発症後治療開始までの期間の中央値は 5 日（IQR 3-7）。併用群におけるインターフェロン beta-1b の容量は、発症から治療開始までの日数によって減量あり。事後的なサブグループ解析では、発症後 7 日以内に治療を開始した場合は、便を除き、呼吸器系の 3 ヶ所の検体で、併用群は、対照群に対し、有意に PCR 検査において陰性となる期間の中央値が有意に良好だったが、発症後 7 日またはその後に治療を介した場合は、併用群と対照群に有意な差は無かった。］

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

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

［0.53-2.56］）及び 14 日を通じたウイルスの消失（副次的評価項目）（ヒドロキシクロロキン：HR 0.91［0.82-1.02］；ロピナビル／リトナビル：HR 1.04［0.94-1.16］）に有意な差は認められなかった。研究終了時に、3 例の死亡があり、1 例はプラセボ群で 2 例はロピナビル／リトナビル群だった [91]。

☆ロピナビル／リトナビルとアルビドール（インフルエンザ薬）の軽症から中等症の COVID-19 の患者に対する探索的無作為化比較試験では、ロピナビル／リトナビル群（34 例）、アルビドール群（35 例）、抗ウイルス薬を用いない対照群（17 例）との間で、主要評価項目である SARS-CoV-2 陰性化までの期間と、7 日目と 14 日目における陰性化率、及び副次的評価項目である 7 日目と 14 日目における解熱、咳の緩和、または胸部 CT 上の改善の割合の、何れにおいても、各群の間に有意な差は認められなかった。7 日目において、ロピナビル／リトナビル群で 8 人（23.5%）、アルビドール群で 3 人（8.6%）、対照群で 2 人（11.8%）が重症化した。ロピナビル／リトナビル群で 12 人（35.3%）、アルビドール群で 5 人（14.3%）に副作用を認めた [92]。

C．ヒドロキシクロロキン（プラニケル）

C－1．予防投与

☆☆☆COVID-19 確定患者に、家庭か職場で 6 フィート以内で 10 分以上の暴露を受けた成人 821 人を対象として、予防的にヒドロキシクロロキン（800 mg を 1 回，次いで 6-8 時間で 600 mg，その後　600 mg/日×4 日）かプラセボを投与して、14 日以内の COVID-19 の発症を調べた無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、COVID-19 と考えられる病態の発生率は、ヒドロキシクロロキン群（11.8%［49/414］）とプラセボ群（14.3%［58/407］）で差が無かった（絶対差-2.4%［95%CI：-7.0-2.2］，p=0.35）。有害事象は、ヒドロキシクロロキン群で、プラセボ群より多かったが（40.1%対 16.8%, p<0.001）、重篤な副作用は無かった [93]。

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

---

[91] G. Reis, et. al. Effect of early treatment with hydroxychloroquine or lopinavir and ritonavir on risk of hospitalization among patients with COVID-19. THE TOGETHER Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open, 2021;4(4):e216468

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

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

［107/545］）から暴露されていた。］

☆☆☆スペインにおける SARS-CoV-2 が RT-PCR 検査で確認された患者の無症候接触者に対するヒドロキシクロロキン（800 mg を 1 回＋400 mg/日×6 日間）と通常ケア（特に何もしない）の非盲検クラスター無作為化比較試験では、2020 年 3 月 17 日～4 月 28 日に同定された 672 人の COVID-19 患者の 2314 人の健常接触者が解析の対象となった。1116 人がヒドロキシクロロキン群に、1198 人が通常ケア群無作為に割り付けられた。PCR 検査で確認された症候性 COVID-19 の発生率は、ヒドロキシクロロキン群と通常ケア群で同様だった（5.7%対 6.2%；リスク比 0.86［95%CI：0.52-1.42］）。更に、ヒドロキシクロロキンは、通常ケア群より SARS-CoV-2 の低い伝播率（COVID-19 に合致する症状または症状にかかわらない PCR 検査陽性）とも相関しなかった（18.7%対 17.8%）。有害事象の発生率はヒドロキシクロロキン群で通常ケア群より高かったが（56.1%対 5.9%）、治療に関連した重篤な有害事象は報告されなかった[94]。

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

☆英国の事前に決定された人口ベースのコホート観察研究では、2019 年 7 月 1 日～2020 年 3 月 1 日に、リウマチ性関節炎か全身性エリテマトーデスの患者 194,637 人のうち、30,569 人（15.7%）が 2 またはそれ以上のヒドロキシクロロキンの処方を受けていた。2020 年 3 月 1 日～7 月 13 日に 547 人の COVID-19 死亡があり、70 人はヒドロキシクロロキン

---

[94] O. Mitjà, et. al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of covid-19. N Engl J Med, 384, 5, 417-427, February 4, 2021.
[95] R. V. Barnabas, et. al. Hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Ann Intern Med, December 8 (online), 2020.

の使用者だった。標準化された累積的 COVID-19 死亡率は使用者で 0.23%（95%CI:0.18-0.29），非使用者で 0.22%（0.20-0.25），絶対差は 0.008%（-0.051-0.066）と計算された。性，年齢，民族，他の免疫抑制剤の使用，地理的領域で補正後、COVID-19 死亡率との相関は認められなかった（HR 1.03［95%CI：0.80-1.33］）。年齢や他の免疫抑制剤との相互作用の根拠も認められなかった。定量的なバイアスの解析では、観察された相関は、リウマチ性疾患の付加的な生物学的治療の情報が無いことについて強いことが分かった。非 COVID-19 死亡率についての陰性対照と同様の相関が観察された [96]。
［英国での COVID-19 の流行前に、リウマチ性疾患の治療でヒドロキシクロロキンの投与を受けていた患者では、COVID-19 死亡率に違いは認められなかった。］

☆2020 年 4 月 9 日～7 月 14 日に 2 つの第 3 次医療機関で、常勤の 132 人の医療従事者（医師，看護師，看護助手，救急救命士，呼吸器治療師；年齢の中央値 33 歳［範囲 20-66］，91 人［69%］）を対象に行われた、ヒドロキシクロロキンの COVID-19 予防投与に関する二重盲検無作為化比較試験では（経過観察は 8 月 4 日まで）、無症状かつ鼻腔咽頭検体で SARS-CoV-2 陰性だった 125 人（94.7%）が評価可能だった。ヒドロキシクロロキン投与を受けた参加者とプラセボ投与を受けた参加者との間で、感染率に差は認められなかった（6.3%［4/64］対 6.6%［4/61］，p>0.99）。軽症の有害事象は、ヒロドキシクロロキン群でプラセボ群と比較してより頻繁だった（45%対 26%，p=0.04）。治療の不継続は両群で同様だった（19%対 16%，p=0.81）。QTc の変化（ベースラインと 4 週目に評価）の中央値は、両群で違いは無かった（ヒドロキシクロロキン群 4 ms［95%CI：-9-17］対プラセボ群 3 ms［-5-11］，p=0.98）。SARS-CoV-2 陽性だった 8 人（6.4%）では、6 人が発症したが、誰も入院を要せず、全員回復した [97]。

Ｃ－２．ヒドロキシクロロキン単独

☆☆☆英国における Covid-19 の入院患者に対するヒドロキシクロロキン投与群（1561 人）と通常ケア群（3155 人）を比較する無作為化非盲検比較試験では、中間解析で効果が無いと判断した後の 2020 年 6 月 5 日にヒドロキシクロロキン群への患者登録が終了となった。28 日以内の死亡はヒドロキシクロロキン群で 421 人（27.0%）に、通常ケア群で 790 人（25.0%）だった（率比 1.09［95%CI：0.97-1.23］，p=0.15）。全ての事前に特定された患

---

[96] C. T. Rentsch, et. al. Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality: a population-based cohot study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform. Lancet Rheumatol, November 5 (online), 2020.
[97] B. S. Abella, et. al. Efficacy and safety of hydroxychloroquine vs placebo for pre-exposure SARS-CoV-2 prophylaxis among health care workers. A randomized clinical trial. JAMA Intern Med, September 30 (online), 2020.

者のサブグループで結果は同じだった。ヒドロキシクロロキン群の患者は、通常ケア群と比較して、28 日目までに生存退院する割合が低かった（59.6%対 62.9%；率比 0.09［95%CI：0.83-0.98］）。ベースラインで人工呼吸を受けていない患者では、ヒドロキシクロロキン群では、人工呼吸を受けるか死亡する患者の頻度が高かった（30.7%対 26.9%；リスク比 1.14［95%CI：1.03-1.27］）。ヒドロキシクロロキン群では、僅かな数字上の心臓死の超過（0.4%ポイント）が認められたが、新たな重要な心不整脈の頻度に差は無かった [98]。

☆☆☆ニューヨークの大規模医療機関における連続的な COVID-19 患者に対するヒドロキシクロロキンの投与と、挿管・死亡との関係を調べた観察研究では、対象となった 1376 人の患者のうち、811 人（58.9%）に、22.5 日［中央値］の経過観察期間の間に、ヒドロキシクロロキン（600 ㎎×2 day1，400 ㎎/日×5 日［中央値］）が、投与された。45.8%の患者は来院 24 時間以内に、85.9%が 48 時間以内に投与を受けた。ヒドロキシクロロキン投与群では、非投与群より重症度が高かった（PaO_2/FiO_2 の中央値 223 対 360）。全体で 346 人（25.1%）の患者に主要評価項目であるイベント（挿管または死亡）が認められ（180 人が挿管、そのうち 66 人が死亡；166 人が挿管せず死亡）、ヒドロキシクロロキンの投与と挿管・死亡との間には有意な相関は認められなかった（ハザード比 1.04［95%CI：0.82-1.32］）。多因子解析でも結果は同様だった [99]。

☆☆☆米国の 34 の病院で行われた成人入院 COVID-19 患者に対するヒドロキシクロロキン（400 mg × 2 回/日＋8 日間 200 mg × 2 回/日；n=242 ）とプラセボ（n=237）の多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、479 人の患者（年齢の中央地 57 歳；44.3%が女性；37.2%がヒスパニック/ラテン系，23.4%が黒人；20.1%が集中治療室で治療を受け、46.8%が陽性圧無しで酸素補助を受けていて、11.5%が非侵襲的換気療法または高流量酸素を受けていて、6.7%が人工呼吸器または ECMO を装着）が無作為に割り付けられ、433 人（90.4%）が 14 日目の主要帰結評価を終え、残りは臨床状態のためだった。無作為割り付け前の症状の持続期間の中央値は 5 日だった（IQR：3-7）。14 日目における通常帰結スケールでの臨床状態はヒドロキシクロロキン群とプラセボ群で変わらなかった（中央値［IQR］6［4-7］対 6［4-7］；aOR 1.02［95%CI：0.73-1.42］）。28 日目の死亡率を含む 2 次評価項目でも、2 群間で 1 つも有意な違いは認められなかった。無作為割り付け後 28 日目において、ヒドロキシクロロキン群の 241 人中 25 人の患者（10.4%）が、プラセボ群で 236 人中 25 人（10.6%）が死亡していた（絶対差-0.2%［95%CI：-5.7%-5.3%］；aOR 1.07［0.54-2.09］）[100]。

---

[98] The RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med, 383, 21, 2030-2040, November 19, 2020.
[99] J. Geleris, et. al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med, 382, 25, 2411-2418, June 18, 2020.
[100] W. H. Self, et. al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in

☆☆2019 年 2 月 11 日～29 日に中国の 16 施設で行われたヒドロキシクロロキン＋通常ケアと通常ケアのみを比較する多施設無作為化非盲検比較試験では、主として軽症・中等症の検査で確定した 150 人の COVID-19 入院患者（75 人がヒドロキシクロロキン＋通常ケア，75 人が通常ケアのみ）が治療企図解析の対象となった。ヒドロキシクロロキンは、3 日間 1200 mg/日、その後 800 mg/日（全治療期間：軽症では 2 週間，中等症では 3 週間）投与された。150 人のうち、148 人が軽症または中等症で、2 人が重症だった。発症から無作為割り付けまでの平均期間は 16.6 日（SD 10.5；範囲：3-41）だった。全部で 109 人（73%）の患者（56 人の通常ケア単独群，53 人の通常ケア＋ヒドロキシクロロキン群）が 28 日より前に陰性化し、残りの 41 人（27%）の患者（19 人の通常ケア単独群，22 人の通常ケア＋ヒドロキシクロロキン群）は検査でウイルスが陰性化していなかった。通常ケア＋ヒドロキシクロロキン群での 28 日までに陰性化する確率は 85.4%（95%CI：73.8-93.8）で、通常ケア単独群と変わらなかった（81.3%［71.2-89.6］）。両群間の差は 4.1%（95%CI：-10.3-18.5）だった。安全性解析では、有害事象はヒドロキシクロロキンの投与を受けていない患者の 9%（7/80）、ヒドロキシクロロキン投与を受けた患者の 30%（21/70 で記録された。ヒドロキシクロロキン投与を受けた患者における最も多い有害事象は下痢で、10%（7/70）の患者で報告された。2 人のヒドロキシクロロキン投与を受けた患者で重篤な有害事象が報告された [101]。

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

---

hospitalized patients with COVID-19. A randomized controlled trial. JAMA, November 9 (online), 2020.

[101] W. Tang, et. al. Hydroxychloroquine in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020;369:m1849, May 14 (online), 2020.

SARS-CoV-2 感染の発生に相関していなかった（オッズ比 0.79［95%CI : 0.51-1.42］）[102]。

◎2020 年 3 月 12 日～3 月 31 日にフランスの 4 つの第 3 次医療機関において行われた COVID-19 肺炎で酸素投与を要したが、集中治療は必要が無かった 18-80 歳の 181 人の COVID-19 患者に対するヒドロキシクロロキン（入院後 48 時間以内に 600 mg/日）と通常ケアを比較する観察研究では、主要解析には入院後 48 時間以内にヒドロキシクロロキン投与を受けた 84 人の患者（治療群）と受けなかった 89 人（対照群）が対象となった。更に 8 人は入院後 48 時間以後にヒドロキシクロロキンの投与を受けた。加重解析では、21 日目における ICU に移送されること無い生存率は治療群で 76%，対照群で 75%だった（加重ハザード比 0.9［95%CI : 0.4-2.1］）。21 日目の全体の生存率は治療群で 89%，対照群で 91%だった（1.2［0.4-3.3］）。21 日目における ARDS の無い生存率は治療群で 69%，対照群で 74%だった（1.3［0.7-2.6］）。21 日目に、治療群の患者の 82%で酸素投与が不要になっていたのに対して、対照群の患者では 76%だった（加重リスク比 1.1［95%CI : 0.9-1.3］）。治療群の 8 人（10%）で治療中断を要する心電図変化が認められた [103]。

Ｃ－３．ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用

☆☆☆ブラジルにおける、酸素投与を受けていないか、最大 4L/分の酸素投与を受けている（軽症と中等症）Covid-19 疑い又は確定（504 人）入院患者 667 人を対象に、通常ケアと、通常ケア＋ヒドロキシクロロキン（400 mg×2 回/日×7 日）と、通常ケア＋（［ヒドロキシクロロキン（400 mg×2 回/日）＋アジスロマイシン（500 mg×1 回/日）］×7 日）を 1 : 1 : 1 で割り付けた無作為化非盲検 3 群比較対照試験では（主要評価項目は、確定 Covid-19 患者に対する 15 日目における治療企図解析での 7 段階臨床スケールの評価）、通常ケア群と比較して、15 日目の 7 段階臨床スケールでより高いスコアとなる比例的オッズは、ヒドロキシクロロキン単独群（オッズ比 1.12［95%CI : 0.69-2.11］，p=1.00）及びヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用群（0.99［0.57-1.73］，p=1.00）で影響が無かった。補正 QT 間隔の延長と肝酵素上昇は、通常ケア群に比較して、ヒドロキシクロロキン単独群及びヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用群で、より頻度が高かった [104]。

---

[102] C. A. Gentry, et. al. Long-term hydroxychloroquine use in patients with rheumatic conditions and development of SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol, September 21 (online), 2020.
[103] M. Mahevas, et. al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ 2020;369:m1844, May 14 (online), 2020.
[104] A. B. Cavalcanti, et. al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. N Engl J Med, 383, 21, 2041-2052, November 19, 2020.

☆☆☆ブラジルにおける 57 施設での入院した確定 COVID-19 患者に帯するアジスロマイシン（500 mg/日×10 日の経口，経鼻，または静注）＋通常ケア［ヒドロキシクロロキン（400 mg×2 回/日×10 日）を含む］と通常ケアのみを比較する無作為化非盲検比較試験（1 対 1 で割り付け）では、解析対象（分子又は抗体で確定した COVID-19，治療企図解析で評価可能）となった 397 人の患者のうち、214 人がアジスロマイシン群、183 人が通常ケア群だった。主要評項目（割り付け後 15 日目の 1-6［大きい数字が悪い状態］の 6 段階スケールでの臨床状態；オッズ比 1 以上は対照群が良好）では、アジスロマイシン群と通常ケア群で有意な差は認められなかった（オッズ比 1.36［95%CI：0.94-1.97］，p=0.11）。臨床的な心室性不整脈，蘇生された心停止，急性腎不全，是正された QT 間隔延長などの有害事象の割合は、両群間で有意な差は認められなかった [105]。

☆3 月 15 日から 28 日までの間にニューヨークの都市部の 25 の病院に入院した COVID-19 確定例の患者から無作為に抽出した 1438 症例（59.7%［858］が男性，年齢の中央値 63 歳）を対象とした多施設後向きコホート研究では、ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの一方または両方の投与を受けていた患者は、両者とも非投与だった患者よりも、呼吸数＞22/min，胸部画像異常，SaO2＜90%，AST＞40 U/L である傾向があった。全患者の在院死亡率は 20.3%（95%CI：18.2-22.4）だった。死亡の確率は、ヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用群 25.7%（189/735［95%CI：22.3-28.9］、ヒドロキシクロロキン単独群 19.9%（54/271［95%CI：15.2-24.7］）、アジスロマイシン単独群 10.0%（21/211［95% CI：5.9-14.0］）、非投与群 12.7%（28/221［95%CI：8.3-17.1］）だった）。非投与群と比較して、併用群（ハザード比 1.35［95%CI：0.76-2.40］）、ヒドロキシクロロキン単独群（ハザード比 1.08［95%CI：0.63-1.85］）、アジスロマイシン単独群で（ハザード比 0.56［95%CI：0.26-1.21］）、死亡率に有意な差は無かった。非投与群と比較して、併用群で有意に心停止が多かったが(補正オッズ比 2.13［95%CI：1.12-4.05］)、ヒドロキシクロロキン単独群（補正オッズ比 1.91［95%CI：0.96-3.81］）、アジスロマイシン単独群（補正オッズ比 0.64［95%CI：0.27-1.56］）では認められなかった。補正回帰モデルでは、心電図異常の相対的傾向に差は無かった [106]。

☆3 月 9 日～4 月 29 日に米国退役軍人保健局の医療センターに入院した 807 人の SARS-CoV-2 感染確定患者に対するヒドロキシクロロキン単独（HC，198 人），ヒドロキシクロロ

---

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

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

キンとアジスロマイシンの併用（HC＋AZ, 214 人），ヒドロキシクロロキンを用いない治療（no HC，395 人）を比較した後ろ向きコホート研究では、傾向スコア（propensity score）で臨床所見を補正後の全死因死亡リスクは、no HC 群と比較して、HC 群で高かったが（補正ハザード比［aHR］1.83［95%CI:1.16-2.89］，p=0.009）、HC＋AZ では変わらなかった（aHR 1.31［0.80-2.15］，p=0.28）。傾向スコア補正後の人工呼吸器装着のリスクと人工呼吸器装着後の死亡のリスクは、no HC 群と比較して、HC 群（aHR 1.19［0.78-1.82］, p=0.42；aHR 2.11［0.96-4.62］，p=0.06）も HC+AZ 群（aHR 1.09［0.72-1.66］，p=0.69；aHR 1.25［0.59-2.68］，p=0.56）も変わらなかった [107]。

☆☆2020 年 7 月 25 日までにウェッブ上に掲載された研究論文を検査したヒドロキシクロロキン（アジスロマイシン併用または非併用）の 18 歳以上の COVID-19 患者への効果に関する欧州の研究者によるレビューでは、検索で上がった 839 の論文のうち 29 がクライテリアに合致し、1 つを除き全ての研究が、入院患者を対象とし、ヒドロキシクロロキン（アジスロマイシンの併用また非併用）の効果を評価していた。29 の論文のうち、3 つが無作為化比較試験で、1 つが非無作為化比較試験で、25 は観察研究で、そのうち、11 は危機的なバイアスのリスクがあり、4 つは重度または中等度のバイアスのリスクがあった。危機的なバイアスリスクのある論文を除いたメタ解析では、ヒドロキシクロロキン群 11,932 人，ヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用群 8,081 人，対照群 12,930 人だった。ヒドロキシクロロキンは、全研究において（プール相対リスク 0.83［95%CI：0.65-1.06］，n=17 研究）、及び無作為比較試験について（1.09［0.97-1.24］，n=3 研究）、死亡率と有意に相関しなかった。ヒドロキシクロロキン＋アジスロマイシン併用は、死亡率の増加と相関した（1.22［1.04-1.57］，n＝7 研究）。ベイズ・メタ解析でも同様の結果だった [108]。

◎ブラジルにおけるクロロキンの 2 つの用量（高用量：600mg×2 /日×10 日 or 全用量 12g、低用量：低用量：450mg×1/日（初日のみ 2 回）×5 日 or 全用量 2.7g）による無作為化二重盲検第Ⅱb 相試験では、13 日目までの死亡率は高用量群で 39%（16/41）で、低用量群で 15%（6/40）だった。QT 時間＞500ms が高容量群で 18.9%（7/37）で、低用量群で 11.1%（4/36）だった。検体採取を行った 27 例では、4 日目でウイルス排除を認めたのは 22%（6 例）だけだった [109]。

---

[107] J. Magagnoli, et. al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. Med, June 5 (online), 2020.
[108] T. Fiolet, et. al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect, August 22 (online), 2020.
[109] M. G. S. Borba, et. al. Effect of high vs low doses of Chloroquine Diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus2 (SARS-CoV-2) infection. A randomized clinical trial. JAMA Network Open, 2020; 3(4): e208857, April 24, 2020.

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

＜アジスロマイシン＞

☆☆☆英国における 176 病院での COVID-19 入院患者に対する標準通常ケア＋アジスロマイシン（500 mg/日経口または 10 日間または退院までの静注）と標準通常ケア単独の無作為化非盲検プラットフォーム比較試験では、2020 年 4 月 7 日～11 月 27 日に 16,442 人の患者が登録され、9433 人（57%）が参加可能で 7763 人がアジスロマイシンの評価の対象となった。研究参加者の平均（SD）年齢は 65.3 歳（15.7）で凡そ 3 分の 1 が女性だった（7763 人のうち 2944 人［38%］）。2582 人の患者が無作為にアジスロマイシン投与に、5181 人の患者が通常ケア単独に（1 対 2）割り付けられた。全体で、アジスロマイシン群の 561 人（22%）の患者，通常ケア単独群の 1162 人（22%）の患者が 28 日以内に死亡した（率比 0.97［95%CI：0.87-1.07］，p=0.50）。入院期間（中央値 10 日［IQR：5->28］対 11 日［5->28］）及び 28 日以内に生存退院した患者の割合（率比 1.04［95%CI：0.98-1.10］，p=0.19）に有意な違いは無かった。ベースラインにおいて人工呼吸を受けていない患者では、人工呼吸と死亡を組み合わせた帰結に合致する割合に有意な違いは無かった（リスク比 0.95［95%CI：0.87-1.03］，p=0.24）[110]。

☆☆☆悪い臨床的経過の増加したリスクの人を対象とした COVID-19 に対する介入についての、英国におけるプライマリ・ケアでの非盲検多方法適応プラットフォーム比較試験（PRINCIPLE）では、COVID-19 疑いで発症後 14 日以内の 65 歳以上の人と、50 歳以上で少なくとも 1 つの併存疾患のある人を、通常ケアとアジスロマイシン 500 mg/日を 3 日間，通常ケアと他の介入，通常ケア単独に無作為に割り付けた。最初の PRINCIPLE への参加者は、2020 年 8 月 2 日に募られた。アジスロマイシン群には、2020 年 5 月 22 日～11 月 30 日に登録されたが、それによって 2265 人の参加者が、540 人はアジスロマイシンと通常ケア群に、875 人が通常ケア単独群に、850 人が他の介入群に割り付けられた。2265 人の参加者のうち 2120 人（94%）が経過観察データを提供し、ベイズ主要評価項目の解析対象となったが、アジスロマイシンと通常ケア群が 500 人，通常ケア単独群が 823 人，他の介入群が 797 人だった。アジスロマイシンと通常ケア群の 500 人うち 402 人（80%）及び通常ケア単独の 823 人のうち 631 人（77%）が、28 日以内に回復したと感じたと報告した。アジスロマイシンと通常ケア群における、最初に報告された回復までの期間についての、通常ケア単独群に対する意味のある利益の根拠は僅かしか無く（主要評価項目；ハザード比

[110] RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet, February 2 (online), 2021.

1.08［95%CI：0.95-1.23］)、最初の回復までの期間の中央値の推定利益の 0.94 日（95%CI：-0.56-2.43）と等しかった。回復までの期間で少なくとも 1.5 日という、臨床的に意味のある利益の確率は 0.23 だった。アジスロマイシンと通常ケア群の 500 人の参加者のうち 16 人（3%），通常ケア単独群の 823 人の参加者のうち 28 人（3%）が入院した（主要評価項目；絶対利益 0.3%［95%BCI：-1.7-2.2］)。両群で死亡は無かった。安全性の結果は、両群で同様だった。アジスロマイシンと通常ケア群の 455 人のうち 2 人（1%），通常ケア単独群の 668 人のうち 4 人（1%）が、COVID-19 と関連無く試験期間に入院したと報告した[111]。

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

Ｃ－４．QT 延長

☆☆COVID-19 肺炎に対してヒドロキシクロロキン（400 mg×2/日［初日］＋200 mg×2/日 ×４日）とアジスロマイシン（500mg/日 × 5 日）を投与した 84 人患者の連続的コホート研究では、補正 QT 時間（cQT）の延長を認め、ベースラインの 435±24 ms（Average ±SD）から治療開始後 3.6±1.6 日目に、463±32 ms（p<0.001）となった。cQT＞500 ms（悪性不整脈と突然死の指標）と重度に延長した 9 人（11%）では、ベースラインの 447±30 ms から 527±17 ms（p<0.01）に延長した。cQT 重度延長例を含め、*torsade de points* は、どの患者にも記録されなかた。4 人が多臓器不全で死亡したが、不整脈の発症は無く、cQT 重度延長例では無かった[112]。

◎2020 年 3 月 1 日～4 月 17 日に少なくとも 1 回ヒドロキシクロロキンの投与を受けた COVID-19 患者 90 人（女性 44 人［48.9%］，平均 BMI31.5［SD 6.6］）を対象とした研究では、53 人がアジスロマイシンを併用されていた。高血圧（48 人［53.3%］）と糖尿病（26 人［28.9%］）が最も頻度の高い併存疾患だった。全体でのベースラインの補正 QT 時間（cQT）は 455 ms［IQR：430-474］（ヒドロキシクロロキン群が 473［454-487］，ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシン群が 442［427-461］，p<0.01）だった。アジスロマイシン併用群

---

[111] PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomized, controlled, open-label, adaptive platform trial. Lancet, March 4 (online), 2021.

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

では、ヒドロキシクロロキン単独群に比較して、有意に大きな QT 時間の変化があった（23［10-40］ms 対 5.5［-15.5-34.25］ms, p<0.03）。ヒドロキシクロロキン単独群の 7 人（19%）が cQT≧500 ms となり、全体の 3 人（3%）が cQT 変化≧60 ms となった。アジスロマイシン併用群の 21%（11/53）が cQT≧500 ms となり、13%（7/53）が cQT 変化≧60 ms となった。ループ系利尿剤を併用されていると、cQT 延長が増大する傾向があり（補正オッズ比 3.38［95%CI：1.03-11.08］）、またベースラインの cQT≧450 ms となる傾向があった（補正オッズ比 7.11［95%CI：1.75-28.87］）。10 例が有害事象の可能性（難治性の嘔気，低血糖、1 例でトルサード・ド・ポワント現象）のためヒドロキシクロロキンを早期に中止した[113]。

◎3 月 15 日～3 月 29 日に ICU に入室した COVID-19 の 40 人の連続的患者（年齢の中央値 68 歳［IQR 58-74 歳］，32 人［80%］が男性，30 人［75%］が人工呼吸を、25 人［63%］が血管作動薬を受けている）に対して、ヒドロキシクロロキン（200mg/日 ×2 回/日 ×5 日）単独で 18 人（45%）に、アジスロマイシン（250 mg/日×5 日）を併用して 22 人（55%）に投与した後ろ向き研究では、20 人（50%）の患者は QT 延長を緩和する他の治療法を受けていた。ほとんどの患者（37 人［93%］）は抗ウイルス療薬の投与後、補正 QT 時間（cQT）が増加した。cQT の延長（cQT 変化≧60 ms または cQT≧500 ms）が 14 人（36%）の患者に（10 人が cQT 変化≧60 ms，7 人が cQT≧500 ms）、2 ～5 日の抗ウイルス薬投与の後に認められた。トルサード・ド・ポワントを含めた心室性不整脈は記録されなかった。アジスロマイシン併用群では、33%（6/18）が cQT≧500 ms となり、ヒドロキシクロロキン単独群の 5%（1/22）よりも有意に多かった（p＜0.03）。抗ウイルス薬は、7 人（17.5%）の患者で ECG の異常により、10 人（25%）の患者で急性腎不全により中止された[114]。

Ｃ－５．その他の有害事象

◎SARS-CoV-2 感染症の勃発初期の 2020 年 3 月～5 月にヒドロキシクロロキンの新たな処方が 80 倍になった。ヒドロキシクロロキンとクロロキンは COVID-19 の治療または予防における効果は無いと分かったが、有害薬剤反応（ADRs）についてはあまり知られていない。フランスの研究者は、2018 年 1 月 1 日～2020 年 9 月 30 日のクロロキンとヒドロキシクロロキンの 152,201 の ARDs の疑いについての 21,305 報告をデータベースから抽出し

---

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

[114] F. Bessiere, et. al. Assessment of QT intervals in case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone in combination with azithromycin in an intensive care unit. JAMA Cardiology, May 1 (online), 2020.

た。クロロキンとヒドロキシクロロキンの ADRs 報告数は、2018 年（n=4681，25,035 の ADRs）と 2019 年（n=5131，37,559 の ADRs）の同じ月と比較して、2020 年（n=11,493，89,607 の ADRs）には倍を超えて多かった。2020 年に最も顕著だったのはカナダ（n=7276 例），米国（n=1282 例），フランス（n=511 例），スペイン（n=931 例），イタリア（n=379 例）だった。2020 年に報告された ADRs の中で、97.1%は重症（致死的，生命を脅かす，入院を要する，または結果として実質的な能力の損失や他の医学的に重要な状態となる、と定義）と考えられたが、2018 年と 2019 年では、それぞれ 73.4%及び 84.8%だった。同様に、2020 年では報告例の 5.1%が致死的事例であったが（n=589）、2018 年は 3.1%（n=147），2019 年は 1.9%（n=97）だった。ARDs のタイプは時間が経過しても同様だったが、2020 年には心疾患などの幾つかのカテゴリーの報告事象の高い割合が致死的だった。3 つの期間で ADRs を報告した患者の年齢は同様だったが、2020 年では 2018 年と 2019 年と比較し、報告された ADRs は男性で多かった [115]。

D．ファビピラビル（アビガン）

☆ファビピラデル（FVP）と他の薬剤の COVID-19 治療における効果についてのレビューでは、9 つの定量的研究と 4 つの定性的研究が解析対象となった。14 日目には対照群と比較して、FVP 群では有意な臨床的改善が認められた（RR 1.29［95%CI：1.08-1.54］）。臨床的な悪化の割合は、研究の終了時（7-15 日）には統計学的に有意では無いものの（OR 0.59［0.30-1.14］）、FVP 群で少なかった。メタ解析では、両群間に、ウイルスの消失（14 日目；RR 1.06［0.84-1.33］），非侵襲的換気療法または酸素の必要（OR 0.76［0.42-1.39］），及び有害事象（OR 0.69［0.13-3.57］）について有意な差は無かった。FVP の COVID-19 治療に注目した、世界の別の部分で登録された 31 の無作為比較試験があった [116]。

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

☆☆3 月上旬～5 月中旬に COVID-19 の無症状・軽症患者 89 人が参加したファビピラビルの多施設非盲検無作為化臨床試験では、44 人がファビピラビルの通常投与（1 日目から内服）、44 人が遅延投与（6 日目から内服）を受けた。ウイルス量に関する評価は、研究への参加時に既にウイルスが消失していた 19 人を除外し、通常投与群 36 名、遅延投与群 33 名で行われた。研究参加中の重症化または死亡例は無かった。

---

[115] J. Perez, et. al. Reported adverse drug reactions associated with use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic. Ann Intern Med, January 26 (online), 2021.

[116] D. B. Shrestha, et. al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. Virol J, (2020) 17:141, 2020.

主要評価項目である 6 日目まで（遅延投与群が内服を開始するまで）の累積ウイルス消失率は、通常投与群 66.7%, 遅延投与群 56.1%で、調整後ハザード比は 1.42（95%CI: 0.76-2.62, p=0.269）だった。副次評価項目である 6 日目までのウイルス量対数値 50%減少割合は、通常投与群 94.4%, 遅延投与群 78.8%で、調整後オッズ比は 4.75（0.88-25.76, p=0.071）だった。探索的評価項目である 37.5℃未満への解熱までの平均時間は通常投与群 2.1 日，遅延投与群 3.2 日で、調整後ハザード比は 1.88（0.81-4.35, p=0.141）だった。ファビピラビル投与に関連する有害事象としては、血中尿酸値上昇 84.1%, 血中トリグリセリド値上昇 11.0%, 肝 ALT 上昇 8.5%, 肝 AST 上昇 4.9%だった。これらの異常値は、内服終了後（16 日目または 28 日目）に再度採血された患者（38 人）のほぼ全員で平常値まで回復していた。痛風を発症した患者はいなかった [117]。

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

◎ファビピラビル（35 例）とロピナビル／リトナビル（45 例）の非盲検比較試験（共にインターフェロンαの吸入を併用）では、ファビピラビルが、ウイルス排除までの期間（中央値：4 日対 11 日）、胸部ＣＴ所見の改善率（91.43%対 62.22%）でカレトラよりも有意に良好だった。更に、ファビピラビルは、ロピナビル／リトナビルより副作用が有意（4 対 25）に少なかった [118]。

D．インターフェロン製剤

D－1．噴霧インターフェロンβ-1a の吸入

☆☆英国の 9 ヶ所で行われた噴霧インターフェロンβ-1a 吸入（SNG001）の無作為化二重盲検第 2 相探索的比較試験では、PCR 検査または（及び）診療現場の検査で SARS-CoV-2 陽性であった COVID-19 症状のある 18 歳以上の入院患者を、SNG001（6MIU）またはプラセボの毎日 14 日間マウスピースを通じた吸入投与に無作為に 1：1 に割り付けた。2020 年 3 月 30 日～5 月 30 日に、101 人の患者が SNG001（n=50）またはプラセボ（n=51）に無作為に割り付けられた。SNG001 を投与された 48 人とプラセボを投与された 50 人が治療企図解析の対象となった。66 人（67%）の患者（プラセボ群 29 人，SNG001 群 37 人）

---

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

[118] Q. Cai. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label control study. Engineering, 6, 10, 1192-1198, October, 2020.

がベースラインで酸素補助が必要だった。SNG001 群の患者は、プラセボ群に対し、15 日目または 16 日目における OSCI スケールの改善の高いオッズを持ち（オッズ比 2.32［95%CI：1.07-5.04］，p=0.033）、治療期間中に OSCI が 1（活動に制限無し）に回復する確率が高かった（ハザード比 2.19［95%CI：1.03-4.69］，p=0.043）。SNG001 には耐性は良好だった。最も頻繁に報告された治療中に顕れた有害事象は頭痛だった（SNG001 群で 7 人［15%］，プラセボ群で 5 人［10%］）。プラセボ群で 3 人が死亡し、SNG001 で死亡は無かった [119]。

［OSCI は、0 が感染無し、8 が死亡に該当する 9 ポイントのスケール］

D－2．インターフェロン（IFN）α2b

☆IFN は COVID-19 治療に広く使われているが、SARS-CoV-2 感染を仲介する宿主因子である ACE2 が IFN 刺激因子であるとの報告があり、安全性が懸念されている。中国の湖北州の、COVID-19 患者 446 人について、IFN-α2b と臨床帰結との関係を解析した多施設後ろ向きコホート研究では、回帰モデルでは、IFN-α2b の早期（入院後 5 日以内）の投与が IFN-α2b の投与無しの場合に比べて入院中死亡率の低下と相関したが（p=0.004）、遅い IFN-α2b の投与は死亡率の増加と相関した（p=0.035）。生存者の間では、早期の IFN-α2b の投与は退院や CT スキャンの改善と相関しなかったが、遅い IFN-α2b の投与は、CT 改善の遅れと相関した（p=0.004）。更に、IFN-α2b とウミフェノビル（umifenovir）の単独または併用での投与は、ロピナビル/リトナビル単独投与と比較して、死亡率の低下及び早期回復と相関した [120]。

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

D－3．インターフェロンーκ＋トレフォイル因子 2

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

---

[119] P. D. Monk, et. al. Safety and efficacy of inhalated nebulized interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 traial. Lancet Respir Med, November 13 (online), 2020.

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

ウイルス RNA が陰性化するまでの期間の中央値は実験群で 6.0 日（2.0-13.0）、対照群は 9.5 日（3.0-23.0）で有意に短く（p<0.05）、入院期間の中央値は実験群で 12.0 日（7.0-20.0）、対照群は 15.0 日（10.0-25.0）で有意に短かった（p<0.001）[121]。

D－4．ペグインターフェロンλ

☆インターフェロンλ 1 は内因性抗ウイルス応答に関与し、呼吸器病原体に対して活性のあるⅢ型インターフェロンである。カナダにおける無作為化プラセボ対照第 2 相比較試験では、検査で COVID-19 の確認された外来患者が、発症または無症状の場合は最初の陽性検査の 7 日以内に、ペグインターフェロンλ 180 μg またはプラセボの単回筋注に無作為に割り付けられた(1 対 1)。2020 年 5 月 18 日～7 月 4 日に各群 30 人が参加した。SARS-CoV-2 RNA の減少は 3 日以後ペグインターフェロンλ群でプラセボ群より大きく、7 日目には差は 2.42 log copies/ml だった（p=0.0041）。7 日目までにインターフェロンλ群の 24 人（80%）はウイルスが検出できなくなったが、プラセボ群では 19 人（63%）だった（p=0.15）。ベースラインのウイルス量で調整すると、ペグインターフェロンλ群の患者は、プラセボ群よりも 7 日目までにウイルスが検出できなくなり易かった（オッズ比［OR］4.12［95%CI:1.15-16.73］，p=0.029）。ベースラインのウイルス量が 106 copies/mL を上回る参加者では、ペグインターフェロン群の 19 人のうち 15 人（79%）が 7 日目にウイルスを検出できなかったが、プラセボ群では 16 人のうち 6 人（38%）だった（OR 6.25［1.49-31.6］，p=0.012）。ペグインターフェロンλへの耐性は良好で、有害事象は両群間で同様だったが、軽度の一過性のアミノタランスフェラーゼ濃度の上昇の頻度はペグインターフェロンλ群でより多かった。2 人はグレード 3 の閾値に該当する上昇となり、1 人ずつ両群で、他のグレード 3 または 4 の有害事象は報告されなかった[122]。

［ペグインターフェロンλは COVID-19 患者でウイルスの減少を促進し、特にベースラインでウイルス量が高い患者で 7 日目までのウイルス消失する患者の割合を増加させた。］

E．ビタミンD

☆2020 年 6 月 2 日～8 月 27 日に中等症～重症の入院 COVID-19 患者を対象として、サン・パウロの 2 施設で行われた多施設二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験では、患者はビタミン D_3 200,000 IU の 1 回経口投与（n=120）またはプラセボ（n=120）に無作為に割り付けられた。240 人の患者のうち、237 人（平均年齢［SD］56.2 歳［14.4］，104 人［43.9%］

---

[121] W. Fu, et. al. A clinical pilot study on the safety and efficacy of aerosol inhalation treatment of IFN-κpulus TFF2 in patients with moderate COVID-19. EClinM, July 29 (online), 2020.

[122] J. J. Feld, et. al. Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomized trial. Lancet Respir Med, February 5 (online), 2021.

が女性, ベースラインの25-ヒドロキシビタミンDレベルの平均[SD]は20.9[9.2] ng/mL)が主要評価項目について解析された。無作為割り付けから退院までの期間の中央値（IQR）はビタミン D_3 群（7.0［4.0-10.0］）と対照群（7.0［5.0-13.0］）の間に有意な差は無かった（log-rank p=0.59；退院についての非補正ハザード比 1.07［95%CI：0.82-1.39］，p=0.62）。ビタミン D_3 群とプラセボ群の間の差は、在院死亡率（7.6%対 5.1%；差異 2.5［95%CI：-4.1-9.2］，p=0.43），ICU への入室（16.0%対 21.2%；差異-5.2%［-15.1-4.7］，p=0.30），人工呼吸の必要（7.6%対 14.4%；差異-6.8%［-25.1-1.2］，p=0.09）について有意ではなかった。25-ヒドロキシビタミン D の平均血清レベルは、ビタミン D3 の 1 回投与後、プラセボに対して有意に上昇した（44.4 ng/mL vs 19.8 ng/mL；差異 24.1 ng/mL［95%CI：19.5-28.7］，p<0.01）。有害事象は無かったが、嘔吐のエピソードは介入と相関していた[123]。

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

[123] I. H. Murai, et. al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA, February 17 (online), 2021.

0.86-1.07］; 36 研究 ; I^2=0.0%, $p_{heterogeneity}$=0.99)。個々の研究内におけるバイアスのリスクは 3 つの研究を除く全てについて低いと考えられた [124]。
［研究間で有意な不均一性はあるが、ビタミン D の追加は、安全で、プラセボと比較して ARI のリスクを全体で低下させていたが、リスクの低下は小さかった。］

F．ナファモスタット

◎東大病院の ICU に 4 月 6 日～4 月 21 日に入院した RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった 11 人（8 人が人工呼吸器装着，3 人は ECMO 装着）に対し、ナファモスタット・メシレート（0.2 mg/kg/h 持続静注，中央値 14 日間［IQR : 10-14］）とファビピラビル（1 日目 3600 mg＋2 日目以後 1600 mg/d，中央値 14 日間［IQR : 12-14］）を投与したケースシリーズでは、1 人の患者が 9 日目にナファモスタットによる高カリウム血症が認められたが、他の患者では副反応による投与中止は無かった。5 月 22 日までに、1 人が 7 日目に死亡したが、7 人の患者で人工呼吸器が外れ（人工呼吸器装着期間の中央値 16 日［IQR : 10-19］）、9 人が ICU から退室し、7 人が退院した [125]。

G．シクレソニド（オルベスコ）

☆国内 21 施設において 90 人の患者を対象として行われた、肺炎の無い無症状・軽症患者に対するシクレソニド吸入剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検無作為化第Ⅱ相試験では、主要評価項目は胸部 CT 画像による入院 8 日目以内の肺炎増悪割合（CT 画像は、本研究からは独立した、放射線科医がブラインドで読影。）とされ、両側 10%の有意水準が設定された。肺炎増悪率は、シクレソニド吸入剤投与群 41 例中 16 例（39%）、対症療法群 48 例中 9 例（19%）であり［リスク差 0.20（90%信頼区間 0.05-0.36）、リスク比 2.08（90%信頼区間 1.15-3.75）， p=0.057］、対症療法群と比べてシクレソニド吸入剤投与群の方が有意に肺炎増悪が多かった [126]。

◯聖マリアンナ医科大学の 30 例の COVID-19 患者（12 例が重症肺炎，14 例が非重症肺

---

[124] D. A. Jolliffe, et. al. Vitamine D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systemic review and meta-analysis of aggregate data from randomosed controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol, March 30 (online), 2021.
[125] K. Doi, et. al. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. Critical Care, 24, 392, July 3 (online), 2020.
[126] 吸入ステロイド薬シクレソニド（販売名：オルベスコ）の COVID-19 を対象とした特定臨床研究結果速報について．国立研究開発法人国立国際医療センター，2020 年 12 月 23 日．

炎，4 例が非肺炎群）についての後ろ向きコホート研究では、発症後 6 日目のリンパ球数レベルの低い患者では、約 3 日後に挿管されている割合が高かった。挿管を要する重症肺炎の割合は、シクレゾニド使用群では、シクレソニド非使用群と比較して、有意に低かった（11.18%対 83.33%，p=0.0033）。非重症肺炎患者において、シクレソニド使用後のリンパ球数は、使用前と比較して有意に多かった（p=0.0156）[127]。

H．イベルメクチン

☆☆☆コロンビアの単一施設におけるイベルメクチンの無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、2020 年 7 月 15 日～11 月 30 日に、軽症で症状が出て 7 日以内の 476 人の検査で確認された COVID-19 成人患者 476 人が登録され、2020 年 12 月 21 日まで経過観察された。患者は、イベルメクチン群（300 μg/kg 体重 5 日間，n=200）とプラセボ群（n=200）に無作為に割り付けられた。主要評価項目（21 日の経過観察期間の間の症状寛解までの期間）の解析のための無作為割り付けを受けた 400 人（年齢の中央値 37 歳［IQR：29-48］，231 人［58%］が女性）のうち、398 人（99.5%）が試験を終了した。症状寛解までの期間の中央値は、イベルメクチン群で 10 日（IQR：9-13），プラセボ群で 12 日（9-13）だった（症状寛解のハザード比 1.07［95%CI：0.87-1.32］，p=0.53［log-rank test］）。21 日までに、イベルメクチン群の 82%，プラセボ群の 79%が症状が寛解した。最も頻繁な非自発的有害事象は頭痛で、イベルメクチン群の 104 人（52%），プラセボ群の 111 人（56%）で報告された。最も頻繁な重篤な有害事象は多臓器障害で、4 人の患者で起こった（各群 2 名ずつ）[128]。

◎2020 年 7 月 31 日～9 月 11 日にスペインの大学病院の救急室に入院した合併症のリスク因子の無い連続した非重症 COVID-19 患者を対象とした、発症早期のイベルメクチンの単回投与の伝播減少効果を評価するための探索的無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、熱か咳の発症の 72 時間以内に全ての患者が登録され、イベルメクチンの 400 μg/kg（n=12）のまたはプラセボ（n=12）の単回投与に 1 対 1 に割り付けられた。主要評価項目は、治療後 7 日目の鼻腔咽頭検体における PCR 検査による SARS-CoV-2 RNA の検出率だった。主要評価項目は各検体のウイルス量と感染性の決定によって支持された。全患者が臨床試験を終了した（年齢の中央値 26 歳［IQR：イベルメクチン群では 19-36，プラセボ群では 21-44］，12 人［50%］が女性，100%が参加時に症状があり、70%が頭痛，62%が熱，50%が全身倦怠感，25%が咳を報告していた）。7 日目に、PCR 検査陽性の患者の割合には

[127] Y. Tamasaki, et. al. The peripheral lymphocyte count as a predictor of severe COVID-19 and the effect of treatment with ciclesonide. Virus Res, July 3 (online), 2020.
[128] E. Lopez-Medina, et. al. Effect of Ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVIOD-19. JAMA, March 4 (online), 2021.

差が認められなかった（RR 0.92［95%CI：0.77-1.09］，p=1.0）。イベルメクチン群では、統計学的に有意ではないが、治療後 4 日目（E 遺伝子について p=0.24，N 遺伝子について p=0.18）と 7 日目（E 遺伝子について p=0.16，N 遺伝子について p=0.18）に低いウイルス量で、治療後 21 日目の IgG 抗体価も低かった（p=0.24）。イベルメクチン群の患者は、低嗅症/無嗅症からより早く回復した（76 対 158 患者日，P<0.001）[129]。

◎フロリダの 1 病院に 2020 年 3 月 15 日～5 月 11 日に入院した確認された COVID-19 を対象としたイベルメクチン治療の有無と臨床的帰結との関係に関する後ろ向きコホート研究では、イベルメクチンの投与量のガイドラインは提供されたが、治療判断は臨床医の裁量に委ねられた。主要評価項目は全死亡在院死亡率で、副次的評価項目は、重症肺疾患（FiO2 ≧50%の必要，非侵襲的換気療法，または研究参加時における人工呼吸）のある患者の死亡率，人工呼吸を受けていた患者の抜管率，在院日数などだった。280 人の患者のうち、173 人はイベルメクチンが投与され、107 人ではイベルメクチンは投与されていなかった。両群の多くの患者では、ヒドロキシクロロキン，アジスロマイシン，またはその両方も投与されていた。単変量解析では、イベルメクチン群の方が低い死亡率だった（15.0%対 25.2%，OR 0.52［95%CI：0.29-0.96］，p=0.03）。死亡率は、重症肺疾患のある患者でもイベルメクチン群で低かった（38.8%対 80.7%, OR 0.15［0.05-0.47］, p=0.001）。抜管率（36.1%対 15.4%, OR 3.11［0.88-11.00］，p=0.07）と在院日数には有意な差は無かった。交絡因子と死亡リスクでの多変量補正後も、死亡率の差は有意なままだった（OR 0.27［95%CI：0.09-0.80］, p=0.03）。196 人が傾向を合わせた（propensity-matched）コホートに含まれた。死亡率は、イベルメクチン群で有意に低く（13.3%対 24.5%，OR 0.47［95%CI：0.22-0.99］，p<0.05）、11.2%（95%CI：0.38%-22.1%）の絶対リスク減少で、それは 1 つの死亡を防ぐのに治療が必要な人数の 8.9 人（4.5-263）に該当した[130]。

Ⅰ．ヒト顆粒球コロニー刺激因子（hG-CSF）

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

---

[129] C. Chaccour, et. al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe covid-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. EClinicalMed, January 14 (online), 2021.

[130] J. C. Rajter, et. al. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. The Ivermectin in COVID Nineteen Study. Chest, 159, 1, 85-92, 2021.

人［56%］が男性，年齢の中央値［IQR］45 歳［40-55］）が、100 人（50%）が rhG-CSF 群に、100 人（50%）が通常ケア群に割り付けられた。主要評価項目である臨床的改善までの時間は両群で同様だった（rhG-CSF 群で中央値 12 日［IQR:10-16］vs 通常ケア群で 13 日［11-17］；ハザード比 1.28[95%CI：0.95-1.71]，p=0.06）。2 次評価項目については、急性呼吸困難症候群，敗血症，敗血症性ショックとなる患者の割合は rhG-CSF 群で低かった（rhG-CSF 群 2% vs 通常ケア群 15%；差-13%［95%CI:-21.4—-5.4］）。21 日目で、rhG-CSF 群では 2 人（2%）が死亡していたが、対照群では 10 人（10%）だった（ハザード比 0.19［95%CI：0.04-0.88］）。5 日目で、リンパ球数は rhG-CSF 群で高かった（rhG-CSF 群の中央値 1050/μl vs 通常ケア群 620/μl；中央値の差異のホッジ・レーマン見積もり 440［95%CI：380-490］）。敗血症，敗血症ショック，呼吸不全，急性呼吸困難症候群などの重篤な有害事象は rhG-CSF 群では 29 人（37.1 %）に起こったが、通常ケア群では 42 人（41.2%）に起こった [131]。

J．メシル酸カモスタット

◎2020 年 4 月 4 日～12 月 31 日に行われた確認された SARS-CoV-2 感染で入院した患者に対する研究者主導無作為化二重盲検プラセボ対照多施設比較試験では、入院後 48 時間以内に、参加者は無作為に、TMPRSS2 阻害剤であるメシル酸カモスタット 200 mg×3 回/日×5 日またはプラセボの投与に 2：1 で割り付けられた。主要評価項目は、退院するまでの時間または 7 点通常スケール上での 2 点以上の改善で測定される臨床的改善だった。他の評価項目は、30 日死亡率，安全性，口腔咽頭のウイルス量の変化だった。137 人はメシル酸カモスタット群に、68 人がプラセボ群に割り付けられた。臨床的改善までの期間の中央値はカモスタット群では 5 日（IQR：3-7）、プラセボ群では 5 日（2-10）だった（p=0.31）。プラセボ群と比較したカモスタット群の 30 日死亡率のハザード比は 0.82（95%CI：0.24-2.74，p=0.75）だった。有害事象の頻度は両群で同様だった。ベースラインから 5 日目までのウイルス量の変化の中央値は、カモスタット群で-0.22 $\log_{10}$ copies/ml（p<0.05）、プラセボ群で-0.82 $\log_{10}$ copies/ml（p<0.05）だった [132]。

K．ファモチジン

◎COVID-19 患者に対するファモチジンの効果に関する単施設後ろ向きコホート研究では、

---

[131] L. Cheng, et. al. Effect of human granurocyte colony-stimulating factor for patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia A randomized clinical trial. JAMA Intern Med, September 10 (online), 2020.
[132] J. D. Gunst, et. al. Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19—a double blind randomized controlled trial. EClinM, April 22 (online), 2021.

1,620 人の COVID-19 入院患者のうち、84 人（5.1%）に入院後 24 時間以内にファモチジンが投与されていた。入院時の持参薬確認では、入院中にファモチジンが使われた患者の15%で自宅でのファモチジン使用が記載されていたが、入院中にファモチジンが使われなかった患者では 1%だった（p<0.01）。全ファモチジン投与の 28%は静注で、47%が 20 mg，35%が 40 mg，17%が 10 mg だった。ファモチジン使用者は、中央値 5.8 日間投与を受け、全投与量の中央値は 136 mg（63-233 mg）だった。ファモチジン投与群と非投与群の間　には僅かな違いしかなく、傾向スコア適合後、両群間の均衡は更に改善した。全体で 142 人（8.8%）の患者が挿管され、238 人（15%）が死亡し、340 人（21%）の患者が研究の複合した帰結に合致した。生のデータの解析では、ファモチジンの投与は、死亡または挿管のリスクを減少させた（p<0.01，log-rank test）。この関係は、主としてファモチジンと死との間の関係によっており（p<0.01）、挿管前に死亡した患者を除くと、ファモチジンと挿管の間には関係は認められなかった（p=0.40）。基礎となる患者の特徴の補正後は、ファモチジンは独立して、死亡または挿管のリスクと相関しており（補正ハザード比 0.42［95%CI：0.21-0.85］）、このことは、更なる共変量の均衡のために傾向スコアを適合させた後も代わらなかった（0.43［95%CI：0.21-0.88］）[133]。

L．インターロイキン７（ＩＬ－７）

◎ブルッセルの病院で、2 回連続でリンパ球数が 700/μL 未満だった厳しいリンパ球減少症の 12 人の COVID-19 の危篤患者に対し IL-7（安全性確認のため、まず 3 μg/kg，次いで 10 μg/kg 筋注を週 2 回 2 週間）が投与された。通常ケアで治療した 13 人の COVID-19 で、疾患重症度，併存疾患，その他の因子を合致させ、対照コホートとした。IL-7 群の 12 人の患者の平均年齢は 62 歳（48-76）で、11 人（92%）が男性だった。対照群の 13 人の平均年齢は 59 歳（42-83）で、9 人（69%）が男性だった。治療に関連した有害事象は認められず、IL-7 は体温，血圧，PaO_2/FiO_2 比の変化を引き起こすことなく、耐性は良好だった。IL-7 が過剰サイトカイン血症を引き起こすか否かを決定するため、IL-7 投与前と投与後 7 時間及び 24 時間後に血漿炎症誘発性サイトカインが測定された。IL-7 投与は TNFα，IL-1β，IL-12p70 の濃度変化と相関せず、これらは全患者で全時点において検出限界以下だった。IL-7 投与と IL-6 濃度も一貫した相関は無かった。全体で、3 人（25%）の患者で IL=6 濃度が減少し、2 人の患者では、IL-7 投与後 7 時間でおよそ 1000-1500 pg/ml の IL-6 上昇を認めたが、これらの IL-6 の変化は、IL-7 のためというより、患者の基礎的生理状態の変化のためと考えられた。30 日目で、2 次感染は IL-7 群で 7 人（58%）に、対照群で 11 人（85%）に起こり、30 日死亡率は、それぞれ 42%（5 人）及び 46%（6 人）だった。IL-7 はリンパ

---

[133] D. E. Freedberg, et. al. Famotidine use in associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a propensity score matched retrospective study. Gastroenterology, 159, 1129-1131, 2020.

球数の回復と相関し、IL-7 群では対照群と比較して 2 倍以上のレベルだった（平均［SE］1734/μL［227］対 885/μL［239］，p＝0.02）[134]。

（2）抗炎症剤

A．副腎皮質ステロイド

☆☆☆1703 人の危篤 COVID-19 患者における副腎皮質ステロイドの効果を評価する 7 つの無作為比較臨床試験からのプールされたデータの前向きメタ解析が行われた。臨床試験は、2020 年 2 月 26 日～6 月 9 日に 12 ヵ国で行われ、最終経過観察日は 7 月 6 日だった。主要評価項目は無作為割り付け後 28 日目の全死因死亡率，副次的評価項目は研究者が定義した重篤な有害事象だった。1703 人の患者（年齢の中央値 60 歳［IQR：52-68 歳］，488 人［29%］が女性）が解析に含まれ、バイアスのリスクは 7 つの死亡率の結果のうち 6 つで「低」で、1 つで無作為割り付けの方法のため「少しの懸念（some concern）」だった。5 つの臨床試験では 28 日目の、1 つの臨床試験では 21 日目の、1 つの臨床試験では 30 日目の死亡率が報告された。副腎皮質群に割り付けられた 678 人の患者の中で 222 人が、通常ケアまたはプラセボに割り付けられた 1025 人の患者の中の 425 人が死亡した（要約オッズ比［OR］0.66［95%CI：0.53-0.82］，固定効果メタ解析に基づく p<0.001）。臨床試験間の非一貫性は僅かしか無く（I^2=15.6%，不均一性 p=0.31）、無作為効果メタ解析に基づく要約 OR は 0.70（95%CI：0.48-1.01，p =0.053）だった。死亡率との相関性に関する固定効果メタ解析に基づく要約 OR は、通常ケアまたはプラセボ（3 試験，1282 人の患者，527 人の死亡）と比較して、デキサメタゾンで 0.64（95%CI：0.50-0.82，p<0.001），ヒドロコルチゾンで 0.69（0.43-1.12，p=0.13；3 試験，374 人の患者，94 人の死亡），メチルプレドニゾロンで 0.91（0.29-2.87，p=0.87；1 試験，47 人の患者，26 人の死亡）だった。重篤な有害事象は 6 つの臨床試験で報告され、副腎皮質ステロイド群に割り付けられた 354 人で 64 の有害事象が、通常ケアまたはプラセボ群に割り付けられた 342 人で 80 の有害事象が起こった [135]。

◎副腎皮質ステロイドは、重症 COVID-19 患者の治療に推奨されている。しかし、重要な問題の 1 つはその治療から利益を受ける重症患者を客観的に同定するかである。湖北州の

---

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

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

21 病院における 12,862 人の COVID-19 患者を等しく訓練コホートと検証コホートに分けた後ろ向き研究では、入院時の好中球／リンパ球比（NLR）＞6.11 が高い死亡リスクを鑑別した。重要なのは、それらの患者における副腎皮質ステロイドの治療は 60 日全死因死亡の低いリスクと相関した。反対に、NLR≦6.11 または 2 型糖尿病の患者では、副腎皮質ステロイドの治療は減少した死亡と相関せず、むしろ過血糖と感染のリスクを増加した [136]。［副腎皮質ステロイド治療は糖尿病では無い、NLR で定義される重症の COVID-19 患者の一部で良好な帰結と相関する。］

Ａ－１．デキサメタゾン

☆☆☆デキサメタゾン 6 mg/日（10 日間まで）の経口又は静注投与と通常ケアを比較する非盲検無作為比較試験では、2104 人がデキサメタゾン投与を受け、4321 人が通常ケアを受けた。全体で、デキサメタゾン群の 482 人（22.9%）が、通常ケア群の 1110 人（25.7%）が 28 日以内に死亡した（年齢補正比率比 0.83［95%CI：0.75-0.93］，p<0.001）。比例的・絶対的な死亡率の両群間の差は、無作為抽出の時点での呼吸補助のレベルによって顕著に異なっていた（χ^2 傾向検定 p<0.001）。デキサメタゾン群の死亡率は、通常ケア群と比較して、人工呼吸器装着患者で約 3 分の 1 低く（29.3%対 41.4%；比率比 0.64［95%CI：0.51-0.81］）、人工呼吸器を装着していない酸素投与の必要な患者で約 5 分の 1 低かった（23.3%対 26.2%；0.82［0.72-0.94］）が、呼吸療法の必要無かった患者では通常ケア群と変わらなかった（17.8%対 14.0%；1.19［0.91-1.55］）。症状の持続がより長い患者（特に人工呼吸を受けている患者で）が、デキサメタゾン治療の利益が大きかった。デキサメタゾンの投与は 7 日以上症状が持続している患者で 28 日死亡率の低下と相関したが、発症後 7 日以内の患者では、相関は無かった。デキサメタゾン群では、通常ケア群よりも入院期間が短く（中央値 12 日対 13 日）、28 日以内に生きて退院する確率も高かった（比率比 1.10［95%CI：1.03-1.17］）。28 日以内退院の最も大きな効果は、人工呼吸を受けている患者だった（χ^2 傾向検定で 11.7）。人工呼吸を受けていなかった患者の病態が進行し、人工呼吸を受けたり死亡したりした患者数は、デキサメタゾン群で、通常ケア群に比較して低かった（リスク比 0.93［0.85-1.01］）。この効果は、酸素投与を受けていた患者でより大きかった（χ^2 傾向検定で 6.3）[137]。

☆☆☆2020 年 4 月 17 日～6 月 23 日に患者登録が行われ、最後の経過観察が 7 月 21 日に終了した、ブラジルの 41 の ICU で行われた中等症または重症の COVID-19 の ARDS 患者

---

[136] J. Cai, et. al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio determines clinical efficacy of cortisosteroid therapy in patients with COVID-19. Cell Metabolism, January 5 (online), 2021.

[137] RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. N Engl J Med, 384, 8, 693-704, February 25, 2021.

を対象としたデキサメタゾンの静注に関する多施設無作為非盲検比較試験では、151 人が 1 日 20 mg のデキサメタゾンの 5 日間静注または 1 日 10 mg のデキサメタゾンの 5 日間または ICU 退出までの静注及び通常ケアに、148 人が通常ケアのみに割り付けられた。299 人の患者（平均年齢［SD］61［14］歳，37%が女性）が登録され、全員が最終経過観察を終了した。デキサメタゾン群では最初の 28 日間の平均生存人工呼吸器非装着期間（主要評価項目）が 6.6 日（95%CI：5.0-8.2），通常ケア群では 4.0 日（2.9-5.4）だった（差 2.26 日［95%CI：0.2-4.38］，p=0.04）。7 日目にデキサメタゾン群の患者の平均 SOFA スコアは 6.1（95%CI：5.5-6.7）で、通常ケア群では 7.5（6.9-8.1）だった（差-1.16［95%CI：-1.94--0.34］，p=0.04）。副次的評価項目である 28 日目の全死因死亡率，最初の 28 日間の非 ICU 日数，28 日目の人工呼吸持続期間，15 日目の 6 ポイント臨床スコアでは有意な差は認めなかった。デキサメタゾン群で 33 人（21.9%）、通常ケア群で 43 人（29.1%）が 2 次感染を経験し、47 人（31.1%）及び 42 人（28.3%）が血糖コントロールのためのインスリンを必要とし、5 人（3.3%）及び 9 人（6.1%）が他の重篤な有害事象を経験した [138]。
［SOFA スコア：Sequential Organ Failure Assessment score，0-24 の範囲で高いスコアが臓器障害を意味。］

A－2．ヒドロコルチゾン

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

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

80%だった。重篤な有害事象は固定用量群で 4 人（3%），ショック依存性群で 5 人（3%），ヒドロコルチゾン無し群で 1 人（1%）報告された[139]。
［優越性は、オッズ比が 1 より大きい事後確率（優越性の臨床試験の帰結の閾値が 99%より大きい）と定義された。臨床試験が早期に打ち切られたため、結論が出せなかった。］

☆フランスにおける SARS-CoV-2 感染による呼吸不全で危篤状態にある患者に対するヒドロコルチゾンの効果に関する多施設無作為二重盲検比較試験では、50 人の患者毎に暫定解析が予定された。2020 年 5 月 7 日～7 月 1 日に呼吸不全の ICU 入室患者が登録され、7 月 29 日まで経過観察された。149 人（平均年齢 62.2 歳，30.2%が女性，81.2%が人工呼吸装着）のうち、76 人が低用量ヒドロコルチゾン投与群に、73 人がプラセボ群に無作為に割り付けられた。148 人（99.3%）が研究を終了し、69 人で治療が失敗し、ヒドロコルチゾン群で 11 例，プラセボ群で 20 例が死亡した。主要評価項目である 21 日目の治療の失敗は、ヒドロコルチゾン群で 76 人中 32 人（42.1%）で、プラセボ群で 73 人中 37 人（50.7%）に発生した（割合差-8.6%［95.48%CI：-24.9%-7.7%］，p=0.29）。4 つの事前に特定された副次的評価項目（ベースラインで非挿管の患者での気管内挿管の必要；21 日までのうつ伏せの累積回数，ECMO，一酸化窒素の吸入；1 日目～7 日目、さらに 14 日目と 21 日目の PaO_2/FiO_2；ICU 入室中の二次感染患者の割合）でも、有意な違いは無かった。研究に関連した重篤な有害事象は無かった[140]。
［研究は早期打ち切りとなった。主要評価項目で有意な、臨床的に重要な差異を見出すには規模が小さかったと考えられる。］

Ａ－３．メチルプレドニゾロン

☆☆ブラジルの第 3 次医療機関において行われた 18 歳以上の臨床的，疫学的，放射線学的に COVID-19 を疑われた入院患者に対する、メチルプレドニゾロン（MP；0.5 mg/kg）またはプラセボの 1 日 2 回投与 5 日間の無作為二重盲検第Ⅱb 相比較試験では、2020 年 4 月 18 日～6 月 16 日に 647 人の患者がスクリーニングされ、416 人が無作為に割り付けられ、393 人が修正治療企図解析の対象となり、194 人が MP 群に、199 人がプラセボ群となった。81.3%で SARS-CoV-2 感染が RT-PCR で確認された。28 日目の死亡率（主要評価項目）は MP 群で 37.1%（72/194），プラセボ群で 38.2%（76/199）で、両群で差を認めなかった（ハザード比［HR］0.924［95%CI：0.669-1.275］，p=0.629）。サブグループ解析では、60

---

139 The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. JAMA, September 2 (online), 2020.
140 P.-F. Dequin, et. al. Effect of Hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA, September 2 (online), 2020.

歳を超える患者では、MP 群の方が 28 日目の死亡率が低かった（46.6%［34/73］対 61.9%［52/84］，HR 0.634［0.411-0.978］，p=0.039）。MP 群の患者の方がよりインシュリン投与の必要な傾向を認めたが（59.5%［103/173］対 49.4%［86/174］，HR 10.1 ［-0.4-20.3］，p=0.059）、7 日目までの呼吸器分泌液におけるウイルス消失に違いは認められなかった[141]。

A－4．吸入副腎皮質ステロイド

☆英国のオックスフォードシャーの共同体で行われた軽症 COVID-19 の症状の発症の 7 日以内の成人における吸入ブデソニド（budesonide）と通常ケアを比べる非盲検平行群第 2 相無作為比較試験（Steroid in COVID-19：STOIC）では、参加者は年齢（≦40 歳または＞40 歳），性（男女），併存疾患の数（≦1 または≧2）で階層化されて、吸入ブデソニドと通常ケアに無作為に（1 対 1）割り付けられた。ブデソニドの乾燥粉末は 1 作動当たり 800 mg の用量でタービュヘイラー（turbuhaler）を使って投与された。参加者は、症状が寛解するまで 2 吸入を 1 日 2 回行うように求められた。主要評価項目は、プロトコール毎と治療企図（ITT）の両方で解析した COVID-19 関連の緊急受診（救急部への受診や入院を含む）だった。副次的評価項目は、自発報告された臨床的回復（症状寛解），Common Cold Quetionnaire (CCQ)と InFLUenza Patient Reported Outcome Questinnaire（FLUPro）を用いて測定したウイルス症状，体温，血液酸素飽和度，SARS-CoV-2 ウイルス量だった。臨床試験は、独立した統計審査が、研究結果が更なる参加者が登録しても変わらないと結論を出した後に早期に中止された。2020 年 7 月 16 日～12 月 9 日に 167 人の参加者が募集され、参加資格を評価された。21 人がクライテリアに合わず除外され、146 人が通常ケア（73 人）とブデソニド（73 人）に無作為に割り付けられた。事前のプロトコール解析の対象者（n=139）では、主要評価項目の結果は通常ケア群では 70 人の参加者のうち 10 人（14%）で発生し、ブデソニド群では 69 人の参加者のうち 1 人（1%）だった（割合の差 0.131［95%CI：0.043-0.218］，p=0.004）。ITT 解析の対象者では、主要評価項目の結果は通常ケア群では 11 人（15%）で発生し、ブデソニド群では 2 人（3%）だった（割合の差 0.123［95%CI：0.033-0.213］，p=0.009）。COVID-19 の悪化を減少させるために吸入ブデソニドで治療を要する数は 8 だった。臨床的回復はブデソニド群で通常ケア群に比べて 1 日短かった（中央値はブデソニド群で 7 日［95%CI：6-9］vs 通常ケア群で 8 日［7-11］，logrank test p=0.007）。最初の 14 日間に熱（≧37.5℃）のある日の平均割合（SD）は、ブデソニド群で 2%（6），通常ケア群で 8%（18）で（Wilcoxon test p=0.051）、少なくとも 1 日熱のある参加者の割合はブデソニド群で 11%（8 人），通常ケア群で 23%（16 人）だった（割合の差 0.067［-0.678-0.242］，p=0.076）。解熱剤の必要な日の割合はブデソニド群で通常ケア群と比較して

---

141 C. M. Prado Jeronimo, et. al. Methylpredonisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): A ramdomised, double-blind phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis, August 12 (online), 2020.

少なかった（27%［IQR：0-50］vs 50%［15-71］，p=0.025）。14 日目における持続している症状は、無作為にブデソニドに割り付けられた参加者（7 人［10%］）で、通常ケア群に割り付けられた参加者（21 人［30%］）より少なかった（割合の差 0.204［95%CI：0.075-0.334］，p=0.003）。14 日間の CCQ と FLUPro の合計スコアの変化の平均は、ブデソニド群で通常ケア群と比較して有意に良好だった（CCQ 平均差-0.12［95%CI：-0.21--0.02］，p=0.016；FLUPro 平均差-1.0［95%CI：-0.21--0.00］，p=0.044）。血液酸素飽和度とサイクル閾値で測定した SARS-CoV-2 量は両群間で差は無かった。ブデソニドは安全で、5 人（7%）だけが自己完結的な有害事象を報告した [142]。

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

◎2020 年 3 月 1 日～5 月 6 日に、①研究開始日の 4 ヶ月以内に吸入副腎皮質ステロイド（ICS）または長時間作動性 β 作動薬と長時間作動性ムスカリン拮抗薬の併用療法（LABA-LAMA）を処方されている 35 歳以上の COPD の患者 148,557 人（現在または過去の喫煙者）及び②研究開始日の 4 ヶ月以内に ICS または短時間作動性 β 作動薬（SABA）を初違法されている 18 歳以上の喘息患者 818,490 人（研究開始日の 3 年以内に診断）について、ICS と代替処方との間で COVID-19 関連死について比較したオックスフォード大学の研究では、①COPD の患者については、ICS を処方された患者は、LABA-LAMA 併用療法を処方された患者と比較して、COVID-19 関連死のリスクが増加していた（補正 HR 1.39［95%CI：1.10-1.76］）。②喘息患者については、SABA を処方された患者と比較して、高用量の ICS を処方された患者の死亡リスクは増加していたが（1.55［1.10-2.18］）、低用量または中用量の ICS を処方された患者では増加は認められなかった（1.14［0.85-1.54］）。感受性解析では、一見すると害になる相関は、ICS を処方された患者と ICS を処方されなかった患者の間の、データベースに記録されていない比較的小さな健康差異（疾患重症度のちゃめの測定されていない交絡因子）で説明できると考えられた [143]。

B．ＩＬ－６受容体拮抗薬［トシリズマブ（アクテムラ）／サリルマブ］

☆☆☆英国における COVID-19 入院患者を対象とした無作為非盲検プラットフォーム比較試験（RECOVERY）では、低酸素症（室内の空気で SaO2<92%または酸素投与の必要）で

---

[142] S. Ramakrishnan, et. al. Inhalated budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomized controlled trial. Lancet Respir Med, April 9 (online), 2021.

[143] A. Schultze, et. al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhalated corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. Lancet Respir Med, September 24 (online), 2020.

全身性の炎症の所見（CRP≧75 mg/L）の参加者が、通常ケア及びトシリズマブ 400 mg～800 mg（体重による）または通常ケアのみに無作為に（1 対 1）割り付けられた。2 回目の投与は、患者の状態が改善しない場合に 12～24 時間後に投与が認められた。主要評価項目は、治療企図解析における 28 日死亡率だった。2020 年 4 月 23 日～2021 年 1 月 24 日に RECOVERY に登録された 21,550 人の患者のうち 4116 人の成人患者がトシリズマブの評価の対象となった。562 人（14%）は侵襲的人工呼吸を受けていて、1686 人（41%）は非侵襲的呼吸補助を受けていて、1868 人（45%）は酸素以外の呼吸補助を受けていなかった。CRP の中央値は 143 mg/L（IQR：107-204）で、3385 人（82%）が無作為割り付け時に全身性の副腎皮質ステロイドの投与を受けていた。全体で、トシリズマブ群に割り付けられた 2022 人の患者のうち 621 人（31%）が、通常ケア群に割り付けられた 2094 人の患者のうち 729 人（35%）が 28 日以内に死亡した（率比 0.85［95%CI：0.76-0.94］，p=0.0028）。一貫した結果が、全ての事前に特定された患者のサブグループにおいても認められた。より明らかな死亡率の改善が全身性副腎皮質ステロイドの投与を受けている患者で認められた（死亡率は副腎皮質ステロイド投与を受けている患者ではトシリズマブ群 29%，通常ケア群 35%；副腎皮質ステロイド投与を受けていない患者では、トシリズマブ群 39%，通常ケア群 35%；interaction p=0.01）（偶然を反映している可能性がある）。トシリズマブ群に割り付けられた患者は、より 28 日以内に生存退院する可能性が高かった（57%対 50%，率比 1.22［95%CI：1.12-1.33］，p<0.0001）。ベースラインで人工呼吸を受けていない患者では、トシリツマブ群に割り付けられた患者では、人工呼吸及び死亡の組み合わせ帰結に、より至り難かった（35%対 42%，率比 0.84［0.77-0.92］，p<0.0001）[144]。
［低酸素症と全身性の炎症のある入院患者において、トシリズマブは生存率と他の臨床的帰結を改善した。これらの利益は呼吸補助のレベルに無関係に認められ、全身性副腎皮質ステロイドの利益に付加的に認められた。］

☆☆☆危篤 COVID-19 に対する IL-6 受容体拮抗薬の効果に関する国際共同治験では、ICU で酸素補助を開始した後 24 時間以内の成人 COVID-19 患者が、トシリズマブ（8 mg/kg），サリルマブ（400 mg）または通常ケア（対照）に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、21 日までの在院死（最悪の-1 とする）と臓器補助の不要な日数を組み合わせた順序スケール（早い回復が高い数）での呼吸器及び心血管系臓器補助の不要な日数だった。353 人がトシリズマブ群に、48 人がサリルマブ群に、402 人が対照群に割り付けられた。臓器補助が不要な日数はトシリズマブ群で 10 日（IQR：-1-16），サリルマブ群で 11 日（0-16），対照群で 0 日（-1-15）だった。補正累積オッズ比の中央値は、対照群と比較して、トシリズマブ群で 1.64（95%CI：1.25-2.14），サリルマブ群で 1.76（1.17-2.91）で、対照群に対

144 RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet, 397, 1637-1645, May 1, 2021.

する優越性の事後確率は、それぞれ 99.9%及び 99.5%だった。90 日生存率の解析では、プール IL-6 受容体拮抗薬群で良好で、対照群に対するハザード比は 1.61（95%CI:1.25-2.08）で、優越性の事後確率は 99.9%だった。副次的評価項目の全てで、これらの IL-6 受容体拮抗薬の効果が認められた [145]。
［ICU で臓器補助を受けている危篤 COVID-19 患者で、IL-6 受容体拮抗薬であるトシリズマブとサリルマブによる治療は、生存を含む臨床的帰結を改善した。
この主要評価項目では、FDA の承認試験では、最低限の非常に重要な差異は 1.5 日と考えられている。］

☆☆☆米国で行われた人工呼吸を受けていない COVID-19 肺炎入院患者に対するトシリズマブの多施設無作為比較試験では、患者は通常ケア及びトシリズマブ（8 mg/kg 静注）またはプラセボの 2 回投与に 2 対 1 の割合で割り付けられた。389 人の患者が無作為割り付けを受け、修正治療企図解析の対象は、トシリズマブ群 249 人，プラセボ群 128 人だった。56.0%がヒスパニックかラテン系, 14.9%が黒人, 12.7%が米国インディアンかアラスカ人, 12.7%が非ヒスパニック系白人，3.7%が他の人種・民族か不明だった。28 日目までに人工呼吸を受けたか死亡した患者の累積割合は、トシリズマブ群で 12.0%（95%CI : 8.5-16.9），プラセボ群で 19.3%（13.3-27.4）だった（ハザード比 0.56［95%CI : 0.33-0.93］，log-rank test で p=0.04）。イベント発症までの時間の解析で評価した臨床的失敗は、トシリズマブ群で良好だった（ハザード比 0.55［95%CI : 0.33-0.93］）。28 日目までの全死因死亡率はトシリズマブ群で 10.4%，プラセボ群で 8.6%だった（加重差異 2.0%［95%CI : -5.2-7.8］）。安全性解析では、重篤な有害事象はトシリズマブ群で 15.2%（38/250），プラセボ群で 19.7%（25/127）だった [146]。
［人工呼吸を受けていない COVID-19 肺炎入院患者において、トシリズマブは人工呼吸か死亡へと悪化する可能性を減少させたが、生存率を改善しなかった。］

☆☆☆マサチューセッツ州で行われた確認された SARS-CoV-2 感染症で、過剰炎症状態にあり、38℃（体温）を超える発熱，肺浸潤，酸素飽和度を 92%以上に維持するために酸素補助の必要，の 3 つの徴候のうち少なくとも 2 つに該当する患者を対象とした無作為二重盲検比較試験では、患者は通常ケア及びトシリズマブ 8 mg/kg またはプラセボの 1 回投与に 2 対 1 の割合で割り付けられた。243 人の患者が登録され、141 人（58%）が男性、102 人（42%）が女性で、年齢の中央値は 59.8 歳（範囲 21.7-85.4）で、45%はヒスパニックかラテン系だった。トシリズマブ群のプラセボ群に対する挿管または死亡のハザード比は

---

[145] The REMAP-CA Investigators. Inteleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med, 384, 1491-1502, April 22 , 2021.
[146] C. Salama, et. al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med, 384, 1, 20-30, January 7, 2021.

0.83（95%CI：0.38-1.81，p=0.64）で、疾患悪化のハザード比は 1.11（95%CI：0.59-2.10，p=0.73）だった。14 日目に、トシリズマブ群の 18%，プラセボ群の 14.9%で疾患が悪化していた。酸素補助が必要で無くなるまでの期間の中央値は、トシリズマブ群で 5.0 日（95%CI：3.8-7.6），プラセボ群で 4.9 日（3.8-7.8）だった（p=0.69）。14 日目に、トシリズマブ群の 24.6%，プラセボ群の 21.2%が未だ酸素補助を受けていた。トシリズマブ群では、プラセボ群よりも、重症感染が少なかった[147]。
［トシリズマブには、中等症の COVID-19 患者の挿管や死亡を防ぐ効果が認められなかった。］

☆☆☆北米と欧州 9 ヵ国の 62 の病院で行われた重症 COVID-19 肺炎に対するトシリズマブの効果に関する無作為比較第 3 相試験では、18 歳以上の重症 COVID-19 肺炎患者（胸部 X 線か CT での両肺の浸潤影，SaO2≦93%または PaO_2/FiO_2<300mgHg 以下）を、2 対 1 でトシリズマブの 1 回静注（8 mg/kg）またはプラセボに割り付けた。参加者の 4 分の 1 は初回投与後 8～24 時間でトシリズマブまたはプラセボの 2 回目の投与を受けた。452 人の患者が無作為割り付けを受け、438 人（294 人がトシリズマブ群，144 人が対照群）が解析対象となった。修正治療企図解析における 28 日目の順序スケール（1［退院または退院予定］～7［死亡］）（主要評価項目）の中央値はトシリズマブ群で 1.0（95%CI：1.0-1.0）、プラセボ群で 2.0（補助酸素無しで非 ICU 室に入院）（95%CI:1.0-4.0）だった（群間差-1.0［95%CI：-2.5-0］，van Elteren test で p=0.31）。安全性解析では、重篤な有害事象はトシリズマブ群の 34.9%（103/295），対照群の 38.5%（55/143）で起こった。28 日目の死亡率はトシリズマブ群で 19.7%，対照群で 19.4%だった（加重差異，0.3%［95%CI：-7.6-8.2］，p=0.94）[148]。
［重症 COVID-19 肺炎の重症患者ではトシリズマブの投与は、28 日目の良好な臨床状態や低い死亡率につながらなかった。］

☆☆COVINTOC は、インドの 12 の公的・私的病院における非盲検多施設無作為比較第 3 相試験である。SARS-CoV-2 PCR 検査で陽性だった中等症～重症の 18 歳以上の成人 COVID-19 入院患者が、トシリズマブ 6 mg/kg と通常ケア（トシリズマブ群）または通常ケア単独（通常ケア群）に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、少なくとも 1 つのベースライン後の評価を行った全参加者の修正治療企図解析における 14 日目までの COVID-19 の進行（中等症から重症へ、または重症から死亡へ）だった。2020 年 5 月 30 日～8 月 31 日に 180 人の患者が集められ、トシリズマブ群（n=90）と通常ケア群（n=90）

---

147 J. H. Stone, et. al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med, 383, 24, 2333-2344, December 10, 2020.
148 I. O. Rosas, et. al. Tochilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. N Engl J Med, 384, 1503-1516, April 22, 2021.

に無作為に割り付けられた。通常ケア群に割り付けられた 1 人の患者が不注意でベースラインでトシリズマブの投与を受け、全解析においてトシリズマブ群に加えられた。通常ケア群に割り付けられた 1 人の患者はベースラインの受診後に同意を撤回し、研究の投薬を受けず、修正治療企図解析の対象とはならなかったが、安全性解析の対象となった。トシリズマブ群の 91 人のうち 75 人（82%），通常ケア群の 89 人のうち 68 人（76%）が 28 日間の経過観察を完了した。14 日目までの COVID-19 の進行は、トシリズマブ群の 91 人の患者のうち 14 人（9%）に、通常ケア群の 88 人の患者のうちの 11 人（13%）に起こった（差-3.71［95%CI：-18.23-11.19］，p=0.42）。ベースラインで重症の患者のサブセットでは、28 日までの疾患の進展（死亡など）はトシリズマブ群の 50 人中 8 人（16%），通常ケア群で 41 人中 14 人（34%）で、差は-18.15（95%CI：-37.79-2.43）だった（p=0.044）。両群の間の比較の log-rank 検定の p は、全体で 0.25 で、重症では 0.04 だった。トシリズマブ群の 91 人の患者のうち 33 人（36%），通常ケア群の 89 人の患者のうち 22 人（25%）で有害事象が認められ、18 人（20%）及び 15 人（17%）では重篤な有害事象だった。最も多い有害事象は急性呼吸困難症候群で、両群の 7 人（８%）で報告された。グレード 3 の有害事象は、トシリズマブ群の 2 人（2%）の患者で、通常ケア群の 5 人（6%）の患者で認められた。グレード 4 の有害事象は認められなかった。トシリズマブ群の 13 人（14%）の患者と通常ケア群の 15 人（17%）の患者が研究期間内に死亡した[149]。
［中等症～重症の入院 COVID-19 患者ではトシリズマブの使用は支持されなかったが、トシリズマブは重症 COVID-19 患者に有効である可能性が示唆された。］

☆☆アルゼンチン，ブラジル，カナダ，チリ，フランス，ドイツ，イスラエル，イタリア，日本、ロシア，スペインの 45 病院で行われた 60 日間の無作為二重盲検多施設第 3 相試験では、検査で確認された SARS-CoV-2 感染と肺炎で酸素補助か集中治療が必要だった 18 歳以上の入院患者が対象となった。患者は、サリルマブ 400 mg，サリルマブ 200 mg，プラセボの静注に 2 対 2 対 1 で無作為に割り付けられた。患者，医療従事者，結果評価者，研究者は、研究期間を通じて介入の割り付けを知らされなかった。主要評価項目は、治療企図解析における 2 点以上の臨床的改善（1［死亡］から 7［退院］までの 7 点スコア）までの期間で、重要な副次的解析は、29 日目に生存している患者の割合だった。2020 年 3 月 28 日～7 月 3 日に 431 人がスクリーニングされ、420 人が無作為に割り付けられ、416 人がプラセボ（n=80［20%］），サリルマブ 200 mg（n=153［38%］），サリルマブ 40 ㎎（n=173［42%］）の投与を受けた。29 日目に、2 点以上の改善までの期間の中央値はプラセボ群（12.0 日［95%CI：9.0-15.0］），サリルマブ 200 mg 群（10.0 日［9.0-12.0］；ハザード比

[149] A. S. Soin, et. al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomized, controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med, March 4 (online), 2021.

［HR］1.03［0.75-1.40］，log-rank p=0.96），サリルマブ 400 mg 群（10.0 日［9.0-13.0］；HR 1.14［0.84-1.54］，log-rank p=0.34）で有意な差は無く、生存していた患者の割合も有意な差は無かった（プラセボ群 84 人の患者の中 77 人［92%］；サリルマブ 200 mg 群 159 人の患者の中の 143 人［90%］；差-1.7［-9.3-5.8］，プラセボに対して p=0.63；サリルマブ 400 mg 群の 173 人の患者の中の 159 人［92%］；差 0.2［-6.9-7.4］，プラセボに対して p=0.85）。29 日目に、危篤状態だった患者について、サリルマブ 400 mg 群（88%）とプラセボ群（79%）の間で、数字上の有意ではない生存率の差が認められた（差 8.9%［95%CI：-7.7-25.5］，p=0.25）。予期していない安全性の徴候は認められなかった。治療とともに現れた有害事象は、プラセボ群で 65%（55/84），サリルマブ 200 mg 群で 65%（103/159），サリルマブ 400 mg 群で 70%（121/173）、死亡に至ったのは、プラセボ群で 11%（9/84），サリルマブ 200 mg 群で 11%（17/159），サリルマブ 400 mg 群で 10%（18/173）だった [150]。

☆ブラジルの 9 病院で 2020 年 5 月 8 日～7 月 17 日に行われた重症または危篤の COVID-19 患者（補助酸素療法か人工呼吸を受けていて、CRP，D ダイマー，LDH，フェリチンのうち少なくとも 2 つの血清バイオマーカーが異常レベル）に対する、トシリズマブ（8 mg/kg の 1 回静注）及通常ケア（n=65）と通常ケアのみ（n=64）を比較する無作為非盲検比較試験では、データ・モニタリング委員会の推奨で、15 日目でのトシリズマブ群での死亡が増えたため、129 人の患者が登録された後に、臨床試験は早期に中止された。129 人の登録患者の平均年齢は 57 歳（SD 14），68%が男性で、全員が経過観察を終了した。トシリズマブ群の全患者と通常ケア群の 2 人がトシリズマブの投与を受けた。トシリズマブ群の 65 人のうち 18 人（28%）、通常ケア群の 64 人のうち 13 人（20%）が 15 日目に人工呼吸を受けるか死亡していた（オッズ比 1.54［95%CI：0.66-3.66］，p=0.32）。15 日目の死亡はトシリズマブ群の 11 人（17%）で起こったのに対し、通常ケア群では 2 人（3%）だった（オッズ比 6.42［95%CI：1.59-43.2］）。有害事象はトシリズマブ投与を受けた 67 人の患者のうち 29 人で（43%）、トシリズマブ投与を受けなかった 62 人の患者のうち 21 人（34%）で報告された [151]。
［重症または危篤の COVID-19 患者において、トシリズマブ及び通常ケアは通常ケアのみと比較して、15 日目の臨床的帰結を改善せず、死亡率を増加させたと考えられた。］

☆フランスで 2020 年 3 月 31 日～4 月 18 日に行われた、少なくとも毎分 3 L の酸素を必要としている中等症・重症肺炎 COVID-19 であるが、挿管も ICU 入室もしていない患者を対

---

[150] F.-X. Lescure, et. al. Sarilmab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir. Med, March 4 (online), 2021.
[151] V. C. Veiga, et. al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or clitical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ 2021;371:n84, January 20, 2021.

象とした、コホート埋め込み型研究者主導多施設（9 大学病院）非盲検ベイズ・ランダム化比較試験（28 日目まで経過観察）では、131 人の患者が対象となり、64 人がトシリズマブ（TCZ）群（8 mg/kg 静注を 1 日目と 3 日目［臨床的に必要な場合］＋通常ケア［UC］）に、67 人が UC 群（UC のみ）に割り付けられた。TCZ 群の 1 名は同意を撤回し、解析から除外された。130 人のうち、42 人（32%）が女性で、年齢の中央値（IQR）は 64 歳（57.1-74.3）だった。TCZ 群では、12 人が 4 日目の WHO の 10 ポイント臨床進展スケール（WHO-CPS）が 5 を超えたのに対し、UC 群では 19 人で（事後絶対リスク差［ARD : absolute risk difference］の中央値-9.0%［90%CI : -21.0-3.1］）、陰性 ARD の事後確率は 89.0%であり、事前に決められた 95%効果閾値を達成しなかった。14 日目に、TCZ 群では、非侵襲的換気療法（NIV），人工呼吸（MV）または死亡の患者が、UC 群より 12%少なく（24%対 36%，事後ハザード比［HR］の中央値 0.58［90%CI : 0.33-1.00］）、HR が 1 未満の事後確率が 95%で、事前に決められた効果閾値を達成した。MV または死亡の HR は 0.58（90%CI : 0.30-1.09）だった。28 日目に、TCZ 群では 7 人が、UC 群では 8 人が死亡した（補正 HR 0.92［95%CI : 0.33-2.53］）。重篤な有害事象は TCZ 群で 20 人（32%）に、UC 群で 29 人（43%）に起こった（p=0.21）[152]。

◎イタリアの 2 都市の 3 次医療機関に 2 月 21 日～4 月 30 日に入院した成人 COVID-19 患者 544 人に対する、標準治療（酸素投与，ヒドロクロロキン，アジスロマイシン，抗レトロウイルス薬，低分子ヘパリン等）と標準量法＋トシリズマブ投与（8 mg/kg［800mg まで］の 12 時間毎の 2 分静脈内投与または 162 mg ずつの両大腿への皮下投与［計 324mg］）を比較した後ろ向き非無作為化比較研究では、標準治療群では 16%（57/365）の患者が人工呼吸を必要としたのに対し、トシリズマブ投与群では 18%（33/179）だった（p=0.41 ; 18%［16/88］が静脈内投与，19%［17/91］が皮下投与）。標準治療群では 20%（73/365）の患者が死亡したのに対し、トシリズマブ投与群では 7%（13/179 ; 6 人［7%］が静脈内投与，7 人［8%］が皮下投与）だった（p<0.0001）。性，年齢，施設，有症状期間，SOFA スコアで補正した後、トシリズマブの投与は、人工呼吸の必要または死亡のリスクの低下と相関していた（補正ハザード比 0.61［95%CI : 0.40-0.92 ; p=0.020］）。トシリズマブ治療群の 13%（24/179）が新感染症と診断されたのに対し、標準治療群では 4%（14/365）だった（p<0.0001）[153]。

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

---

[152] O. Hermin, et. al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia A randomized clinical trial. JAMA Intern Med, October 20 (online), 2020.
[153] G. Guaraldi, et. al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Reumatol June 24 (online), 2020.

するトシリツマブの効果を検討した多施設後ろ向き観察研究では、764 人の ICU 入室 COVID-19 患者のうち 210 人（27%）にトシリズマブが投与された。トシリズマブ投与と相関していた因子は、患者年齢，性，腎機能，治療部位だった。傾向スコアを合わせた（the propensity score-matched population）630 人の患者では、210 人がトシリズマブ投与を受け、420 人が受けなかった。630 人のうち 358 人（57%）が死亡し、トシリズマブ投与群の 102 人（49%）が、トシリズマブ非投与群の 256 人（61%）が死亡した。入院時からの全体の生存期間の中央値は、トシリズマブ投与群では未到達（95%CI：23 日-未到達）、トシリズマブ非投与群では 19 日（16-26）だった（ハザード比［HR]0.71［95%CI：0.56-0.89]，p=0.0027）。傾向スコアを合わせた主要な多変数コックス回帰解析では、トシリズマブ投与と在院死亡率の低下の相関が顕らかだった（HR 0.64［0.47-0.87]，p=0.0040）。同様の相関は、人工呼吸器管理を受けているサブグループと、CRP 15 mg/dL 以上のサブグループで顕らかだった [154]。

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

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

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

と相関していた[155]。

◎*IL6R* における或いは近傍の（pairwise r2≦0.1）7 つの遺伝子変異から成る遺伝子器材が、CRP, フィブリノーゲン, 循環している IL-6, 可用性 IL-6 受容体の濃度変化と相関し、IL-6 受容体阻害剤の既知の効果と一致することが明らかになっている。オックスフォード大学では、これらの *IL6R* の変異による COVID-19 のための入院と他の SARS-CoV-2 関連の転帰に及ぼす影響を調べた。*IL6R* の変異は、CRP の低い濃度と相関することが確かめられた。調整された見積もりのメタ解析では、リウマチ性関節炎の低いリスクと相関していて（0.1 SD 低い CRP 毎にオッズ比 0.93［95%CI : 0.90-0.96］, p<0.0001）、トシリズマブやサリルマブの確立した適用を支持しており、また、既に *IL6R* 遺伝子変異と結び付けられていた冠動脈性心臓病の低いリスクとも相関していた（0.96［0.95-0.98］, p<0.0001）。また、*IL6R* instrument は、COVID-19 の入院の低いリスクとも相関した（0.88［0.78-0.99］, p=0.03）。人口に基づく対照を用いた場合、一貫した相関を認めた（0.91［0.87-0.96］, p=0.0005）。さらに、*IL6R* instrument と SARS-CoV-2 感染のリスクの相関を認めたが（人口に基づく対照を用いた場合 0.92［0.89-0.95］, p<0.0001）、死亡や呼吸補助の必要との相関は認めなかった。主たる結果は、様々な感受性解析でも維持された[156]。
［IL-6 受容体阻害薬の効果を真似ている *IL6R* 変異は、COVID-19 による入院，すなわち疾患重症度と相関した表現型（入院の典型的理由は酸素補助の必要である。）の低いリスクと相関した。この結果は IL-6 受容体阻害が COVID-19 の重症度を低下させると期待されることを示唆する。また、SARS-CoV-2 感染の低いリスクとも相関することを認め、IL-6 受容体阻害が SARS-CoV-2 感染し易さを低下させることも示唆している。］

C．アナキンラ（組み換え IL-1 受容体阻害剤）

☆☆フランスの 16 大学病院における、PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が確認された軽度～中等度の肺炎で、呼吸補助無しでマスクまたは鼻カヌラで少なくとも 3 L/分の酸素が必要で、WHO 臨床進展スケール（WHO-CPS）のスコアが 5 で、CRP 血清濃度≧25 mg/L で、入院時に ICU への入室を必要としていない患者を対象とした、アナキンラ（1 日目～3 日目に 200 mg を 1 日 2 回，4 日目に 100 mg を 2 回，5 日目に 100 mg を 1 回）及び通常ケアと通常ケア単独を比較する多施設非盲検ベイズ無作為化比較試験では、2020 年 4 月 8 日～4 月 26 日に 153 人の患者をスクリーニングした。この研究は、データ及び安全性モニタ

---

[155] G. Cavalli, et. al. Interleukin-1 and interleukin-6 inhibition compared with standard management in patients with COVID-19 and hyperinflammation: a cohort study. Lancet Rheumatol, February 3 (online), 2021.
[156] J. Bovijn, et. al. Genetic variants mimicking therapeutic inhibition of IL-6 receptor signaling and risk of COVID-19. Lancet Rheumatol, September 25 (online), 2020.

リング委員会の推薦により、116 人の患者を募った後に早期に中止された。59 人がアナキンラ群に、57 人が通常ケア群に割り付けられた。通常ケア群の 2 人の患者が同意を撤回し、解析に含まれていない。解析可能な対象者では、年齢の中央値は 66 歳（IQR : 59-76）で 80 人（70%）の参加者は男性だった。アナキンラ群では、59 人の患者のうち 21 人（36%）が 4 日目に WHO-CPS 5 以上のスコアだったのに対し、通常ケア群では 55 人中 21 人（38%）で（事後絶対リスク差［ARD］の中央値-2.5%［90%CI : -17.0-12.0］）、ARD が 0 より小さくなる事後確率は 61.2%だった。14 日目に、アナキンラ群の 28 人（47%［95%CI : 33-59］），通常ケア群の 28 人（51%［36-62］）が人工呼吸を必要とするか死亡し、アナキンラの何らかの効果の事後確率は（ハザード比［HR］が 1 未満）54.5%（事後 HR の中央値 0.97［0.62-1.52］）だった。90 日目に、アナキンラ群の 16 人（27%）及び通常ケア群の 15 人（27%）が死亡した。重篤な有害事象はアナキンラ群で 27 人（46%），通常ケア群の 21 人（38%）で起こった p=0.45）[157]。

☆2020 年 3 月 18 日からのアナキンラ（100 mg×2/日×3 日＋100 mg/日×7 日及び標準治療）を投与した重症 COVID-19 患者と、同一施設の COVID-19 患者の中から同じ基準で後ろ向きに選んだヒストリカルな対照患者（標準治療のみ）を前向きに比較したパリの単施設コホート研究では、2020 年 3 月 24 日～4 月 6 日に 52 人の連続患者がアナキンラ群、44 人が対照群として選択された。人工呼吸のための ICU 入室または死亡は、アナキンラ群では 25%（13/52）、対照群では 77%（32/44）で、アナキンラ群が有意に少なかった（ハザード比 0.22［95%CI : 0.11-0.41］，p<0.0001）。アナキンラの治療効果は、多変量解析においても有意だった（0.22［0.10-0.94］，p=0.0002）。肝酵素上昇がアナキンラ群で 13%（7/52）、対照群で 9%（4/44）認められた [158]。
［inclusion criteria は、胸部 X 線か CT 上の両肺の肺炎像のある COVID-19 患者、及び SARS-CoV-2 陽性確定患者または胸部 CT 上典型的な肺浸潤影のある患者で、酸素 6 L/分以上において SaO2≦93%または 24 時間以内に室内気（ambient air）で SaO2 の 3%以上の悪化のある酸素 3 L/分以上において SaO2≦93%の患者。標準治療として、経口ヒドロキシクロロキン 600 mg/日×10 日＋アジスロマイシン 250 mg/日×5 日が投与されている。］

◎COVID-19 のため、中等～高度の ARDS と炎症亢進状態（CRP≧100 mg/L，フェリチン≧900 mg の一方または両方）にあり、ICU 外で非侵襲的換気療法を受けており、標準療法としてヒドロキシクロロキン 200 mg×2/日の経口投与と（ロピナビル 400 mg＋リトナビル 100 mg）×2/日の経口投与を受けていた 18 歳以上の患者を対象に、アナキンラの効果

---

[157] The CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mid-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomized controlled trial. Lancet Respir Med, January 22 (online), 2021.
[158] T. Huet, et. al. Anakinra for severe from of COVID-19: a cohort study. Lancet Rheumatol, May 29 (online), 2020.

を調べた後ろ向きコホート研究では、2020 年 3 月 17 日～3 月 27 日に非侵襲的換気療法と標準療法に加えて高容量（5 mg/kg×2/日の静注）のアナキンラ投与を受けた 29 人と、2020 年 3 月 10 日～3 月 17 日に非侵襲的換気療法と標準療法のみを受けた 16 人（標準療法群）を比較した。他に 7 人が非侵襲的換気療法と標準療法に加えて低用量（100 mg 2/日の皮下注）のアナキンラ投与を受けたが、CRP と臨床状態への僅かな効果のため、7 日間で中止された。21 日目に、高容量アナキンラ群では 72%（21/29）が CRP と呼吸状態の改善に至り、17%（5）が人工呼吸管理となり、10%（3）が死亡した。標準療法群では、50%（8/16）で呼吸状態が改善し、6%（1）が人工呼吸管理となり、44%（7）が死亡した。21 日目の生存率は、高容量アナキンラ群では 72%で、標準療法群の 56%より有意に良好だった（p=0.009）。人工呼吸管理に無い生存率は、高容量アナキンラ群では 72%で、標準療法群の 50%より良好な傾向だった（p=0.15）。菌血症は、高容量アナキンラ群は 14%（4/29）で、標準療法群は 13%（2/16）だった。アナキンラを中止しても炎症の再興は認められなかった[159]。

◯HScore（血球貪食現象スコア：Hemophagocytosis score）陽性で、二次性の血球貪食性リンパ組織球症（sHLH）と診断された 8 人の COVID-19 患者（ギリシャの 7 人の ICU 患者と、オランダの 1 人の一般病棟患者）に対してアナキンラを投与した報告では、ICU の患者は（200 mg/8 h×7 日の静注）、昇圧剤の必要性が減少し、肺 X 線写真が改善し、有意に呼吸状態が改善され、HScore が低下した。病棟の患者は（300 mg 1 回/日静注）、酸素の必要性が減少し、顕著に HScore が減少した。ICU 患者は、その後 3 人死亡したが、敗血症の sHLH 患者の文献上の死亡率（66.7%）よりは低かった[160]。
［血球貪食性リンパ組織球症は、汎血球減少，血液凝固亢進，急性腎傷害，肝胆道系機能障害の特徴を持つ病態。組織球による赤血球，白血球，血小板の貪食が起こる。］

D．フルボキサミン

☆☆フルボキサミン（抗うつ作用を持つ選択的セロトニン再取り込み阻害薬）は、サイトカイン産生を調節するσ-1 受容体を刺激することで、臨床的悪化を防ぐ可能性がある。発症後 7 日以内で SaO_2 が 92%以上の共同体で生活をしている非入院 COVID-19 感染症の成人に対するフルボキサミンの効果に関する無作為二重盲検比較試験では、152 人の患者（平均年齢［SD］46 歳［13］，109［72%］が女性）が無作為割り付けを受け、80 人が 100 mg の

[159] G. Cavalli, et. al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol May 7 (online), 2020.
[160] G. Dimopoulos, et. al. Favorable anakinra response in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Cell Host Microbe, May 14 (online), 2020.

フルボキサミンを、72 人がプラセボを 1 日 3 回 15 日間投与に割り付けられ、115 人（76%）が試験を完遂した。無作為割り付け 15 日目以内の臨床的悪化（息切れまた息切れや肺炎のための入院で、室内空気で $SaO_2$92 未満または 92%以上となるための酸素補助の必要）は、フルボキサミン群の 80 人の患者のうち 0 人、プラセボ群の 72 人の患者のうち 6 人に起こった（絶対差 8.7%［95%CI：1,8-16.4］，log rank p=0.009）。フルボキサミン群で 1 例の重篤な有害事象と 11 例の他の有害事象があり、プラセボ群では 6 例の重篤な有害事象と 12 例の他の有害事象があった [161]。

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

◎COVID-19 肺炎，低酸素症，過剰炎症状態の患者に対してマブリリムマブ 6 mg/kg の単回静脈内投与（＋標準療法）を行った患者と同様のベースライン症状の対照患者（標準療法のみ）とを比較したミラノの単施設前向きコホート研究では、3 月 17 日～4 月 15 日に 13 人の非侵襲的換気療法を受けている患者（年齢の中央値 57 歳［IQR：52-58］，12［92%］が男性）がマブリリムマブ投与を受け、26 人の対照患者（年齢の中央値 60 歳［IQR：53-67］，17［65%］が男性）が標準療法を受けた。28 日の経過観察期間に、マブリリムマブ群の患者の死亡は無く、対照群では 7 人（27%）が死亡した（p=0.086）。28 日目に、マブリリムマブ群の全患者と対照群の 17 人（65%）の患者の臨床症状が改善し（p=0.030）、マブリリムマブ群の方が対照群よりも改善が早かった（改善までの平均期間 8 日[IQR:5-11]対 19 日［11->28］，p=0.0001）。28 日目までに、マブリリムマブ群の 1 人（8%）が悪化して人工呼吸管理となったのに対し、対照群の 9 人（35%）が悪化して人工呼吸管理となるか死亡した（p=0.14）。14 日目までに、11 人のマブリリムマブ群の発熱患者のうち 10 人（91%）が解熱したのに対し、対照群で解熱したのは 61%（11/18）だった（p=0.18）。解熱は、マブリリムマブ群の方が対照群よりも早かった（解熱までの期間の中央値 1 日［IQR：1-2］対 7 日［3->14］，p=0.0093）。マブリリムマブへの耐性は良好で、投与に伴う反応は無かった。対照群の 3 人（12%）の患者が感染の合併症を発症した [162]。

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

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

---

[161] E. J. Lenze, et. al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19. A randomized control trial. JAMA, November 12 (online), 2020.

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

マブの研究者主導多施設二重盲検無作為比較試験では、入院していて、COVID-19 肺炎で、CRP 濃度が 5 mg/dl を超える患者が対象となり、人工呼吸が必要な患者は除外された。患者は、中央において無作為に（1 対 1）、施設による階層化を行って、マブリリムマブの単回静注（6 mg/kg）またはプラセボの投与を受けた。参加者と全ての臨床家と研究者に治療の割り付けは伏せられた。主要評価項目は 14 日目における生存して酸素補助が不要になった患者の割合だった。主要評価項目と安全性が治療企図対象患者で解析された。2020 年 5 月 28 日～7 月 15 日に 40 人の患者が登録され、無作為にマブリリムマブ群（n=21）またはプラセボ（n=19）に割り付けられた。全部で 60 人の患者が計画されていたが、登録が遅延し、自然経過と治療効果の可能性を知らせるために研究は早期に中止された。14 日目で、マブリリムマブ群の 12 人（57%）が生存して酸素補助が不要となっていたのに対し、プラセボ群では 9 人（47%）だった（オッズ比 1.48［95%CI：0.43-5.16］，p=0.76）。治療に関連した死亡は無く、有害事象は両群で同様だった [163]。

［14 日目で生存して酸素補助が不要となった患者の割合に有意な差は無かったが、信頼区間が広く、マブリリムマブの効果や有害性は有るかもしれない。］

Ｆ．ＩＦＸ－１（ヴィロベリマブ）

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

[163] P. C. Cremer, et. al. Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation (MASH-COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Lancet Rheumatol, March 17 (online), 2021.

分（IFX-1 群で 2 人［13%］，対照群で 6 人［40%］）が重篤と分類される肺梗塞を起こした。重症に分類される感染は、IFX-1 群で 3 人（20%），対照群で 5 人（33%）に認められた [164]。

G．コルヒチン

◎ギリシャにおける 4 月 3 日～4 月 27 日に登録された COVID-19 入院患者に対する標準治療（対照群）と標準治療にコルヒチン（1.5 mg＋0.5 mg 60 分後＋0.5 mg×2/日，3 週間まで）（コルヒチン群）を加えた治療を比較する非盲検前向きランダムか比較試験では、105 人（61 人［58.1%］が男性，年齢の中央値 64 歳［IQR : 54-76］）が評価対象となり、50 人（47.6%）が対照群に、55 人（52.4%）がコルヒチン群に振り分けられた。高感度心トロポニン値のピークの中央値は対照群で 0.112（IQR : 0.0043-0.0093）ng/mL、コルヒチン群で 0.008（0.004-0.0135）ng/mL だった（p=0.34）。CRP の最高値の中央値は 4.5（1.4－8.9）mg/dL 対 3.1（0.8-9.8）mg/dL（p=0.73）だった。臨床状態の 7 段階スケールで 2 段階以上悪化した症例の割合は、対照群で 14.0%（7/50），コルヒチン群で 1.8%（1/55）だった（オッズ比 0.11［95%CI : 0.001-0.96］，p=0.02）。無イベント平均生存期間（非侵襲的換気療法，人工呼吸器装着，死亡の無い生存期間）は、対照群で 18.6 日（SD 0.83），コルヒチン群で 20.7 日（0.31）だった（log rank p=0.03）。有害事象は両群で同様だったが、下痢は、コルヒチン群で対照群より多かった（25 人［45.5%］対 9 人［18.0%］，p=0.03）[165]。

H．カナキヌマブ（ヒト抗 IL-1β モノクローナル抗体）

○両側肺炎，過剰炎症（CRP≧50 mg/L），呼吸不全（人工呼吸器は装着していないが酸素投与が必要）を伴う SARS-CoV-2 感染確定例 10 例にカナキヌマブを投与（300 mg の単回皮下投与）した後ろ向き解析では、カナキヌマブの投与局所や全身性の有害事象は認めなかった。カナキヌマブ投与は、1 日目及び 3 日目の CRP の速やかで顕著な低下と相関し、治療後 3 日目と 7 日目の PaO_2/FiO_2 比もとベースラインから上昇し、酸素化が改善した。入院後 45 日目で、全患者は、COVID-19 による身体制限や酸素の必要性無く退院していた。特に、好中球減少や敗血症を起こした患者は居なかった。同様の病態を伴う SARS-CoV-2 感染確定患者の最初の 10 人と非直接的に比較としてみると、カナキヌマブを投与しなかっ

---

[164] Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet Reumatol, September 28 (online), 2020.
[165] S. G. Defetereos, et. al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 The GRECCO-19 randomized clinical trial. JAMA Network Open, June 24, 2020.

た患者では、CRP や PaO_2/FiO_2 比の改善が遅く、入院後 45 日目には、1 人が死亡し、9 人が酸素投与の必要無く退院していた [166]。
［対象症例，非直接的比較の対象症例とも、ヒドロキシクロロキンとロピナビルの投与を受けていた。カナキヌマブは、数種の自己免疫性疾患の治療薬として市販されている。］

Ｉ．アカラブルチニブ

◎ブルトン・チロジン・キナーゼ（BTK）阻害剤であるアカラチニブを、19 人の COVID-19 患者（11 人が酸素投与，8 人が人工呼吸；18 人がベースラインで酸素必要量が増加していた。）に対して適用外使用した NIH の臨床研究では、10-14 日の治療で、アカラブルチニブは、大部分の患者の酸素化を改善し（しばしば 1-3 日以内に）、認識される毒性は認められなかった。酸素化の改善に伴い、CRP や IL-6 などの炎症の指標は大部分の患者で正常化し、リンパ球減少も改善した。アカラブルチニブ投与の終了時に、酸素投与患者の 72.2%（8/11）は酸素無しで退院し、人工呼吸患者の 50%（4/8）は抜管し、25%（2/8）は酸素無しで退院した。生体外の解析では、COVID-19 患者の血液の単球では、健常人の血液の単球と比較して、自己リン酸化で示される顕著に上昇した BTK 活性と IL-6 産生の上昇が認められた [167]。
［Bruton tyrosine kinase（BTK）はマクロファージのシグナル伝達と活性化を調節する。アカラブルチニブは、BTK 阻害剤で、慢性リンパ球性白血病等について FDA の承認を得て使用されている。］

Ｊ．イカチバント（フィラジル，選択的ブラジキニン B2 受容体拮抗薬）

○オランダにおける COVID-19 患者に対するイカチバントの症例対照研究では、9 例のイカチバント投与（30 mg を 6 時間ごとに 3 回筋注）を受けた COVID-19 患者が、18 例の性．年齢，BMI，疾病の時期を合わせた対照 COVID-19 患者（イカチバン投与例 1 例に対し 2 例の対照）と比較された。イカチバン投与群の平均年齢（SD）は 55 歳（12.8）、対照群は 58 歳（10.5）だった。イカチバン投与群（8/9）及び対照群（16/18）の 89%が男性だった。9 例全例でイカチバンの 3 回投与後顕著な酸素補助の減少があり、4 人の患者（44%）は 10～35 時間以内に酸素が必要無くなった。5 人（56%）の患者では、インカチバント投与後酸素補助の実質的に減少した。イカチバントで治療した 9 人のうち 8 人（89%）で、24 時間以内に、3 L/min 以上の酸素補助の減少が認められた。18 人の対照者では、3 人（17%）

---

166 C. Ucciferri, et. al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. Lancet Rheumatol, June 4 (online), 2020.
167 M. Roschewski, et. al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. Sci Immunol, June 5 (first release), 2020.

だけが、自然に、24 時間以内に、3 L/min 以上の酸素補助の減少が認められた。イカチバント治療群の 3 人では、再度、酸素補助が必要になった。イカチバンは、全患者で良く耐えられた。重篤な有害事象は無かった。D ダイマー濃度や熱との有意な相関は無かった[168]。

（3）抗凝固療法

☆全米の 67 病院で行われた、3239 人の危篤 COVID-19 成人患者における静脈血栓症（VTE）と大きな（major）出血の発生率を評価し、早期の治療的抗凝固療法の生存率に対する観察効果を調べるための多施設コホート研究では、ICU 入室後 14 日以内の VTE と大きな出血の発生率が評価された。患者を ICU 入院後最初の 2 日治療的抗凝固療法を受けたか受けなかったかでカテゴリー分けした target trial emulation（観察研究データでランダム化比較試験を模倣する方法）を行い、生存に及ぼす治療的抗凝固療法の観察効果を調べた。3239 人の患者は平均年齢 61 歳（IQR : 53-71），2088 人（64.5%）が女性だった。204 人（6.3%）の患者が VTE を起こし、90 人（2.8%）の患者が大きな出血イベントを起こした。VTE の独立した予測因子は男性及び ICU 入院時の高い D ダイマーレベルだった。2809 人の患者を対象とした target trial emulation では、384 人（11.9%）が早期の治療的抗凝固療法の介入を受けた。主要評価項目（退院時または最終経過観察日に調べられた死亡までの時間）の解析では、中央値 27 日間の経過観察期間に、早期の治療的抗凝固療法を受けた患者では、受けなかった患者と同様の死亡リスクだった（ハザード比 1.12［95%CI : 0.92-1.35］）[169]。

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

---

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

169 H. Al-Samkari, et. al. Thrombosis, bleeding, and the observational effect of early therapeutic anticoagulation on survival in critically ill patients with COVID-19. Ann Inern Med, January 26 (online), 2021.

増加したリスクと相関しなかった（ハザード比 0.87［0.71-1.05］）。定量的バイアス解析では、結果は測定されていない交絡について強かった（30 日の死亡について 95%CI より低い e-value は 1.77）。結果は幾つかの感受性解析でも同様だった [170]。

☆☆☆イランの 10 の教育施設で、2020 年 7 月 29 日～11 月 29 日に募集された成人の ICU 入院 COVID-19 患者を対象として行われた、予防的抗凝固剤の中間量投与（エノクサパリン 1 日 1 mg/kg，n=276）と通常投与（エノクサパリン 1 日 40 mg/kg，n=286）を比較する多施設無作為比較試験では、治療は 30 日の経過観察が完了するまで続けられた。600 人の無作為割り付けを受けた患者の中で、562 人（93.7%）が主要評価解析（少なくとも 1 回の治療を受けた患者における静脈または動脈血栓，ECMO を用いた治療，30 日以内の死亡の組み合わせ）に含まれた（年齢の中央値［IQR］62 歳［50-71］，237 人［42.2%］が女性）。主要効果判定帰結は中間量投与群で 126 人の患者（45.7%）に、通常量投与群で 126 人（44.1%）で起こった（絶対リスク差 1.5%［95%CI：-6.6-9.8］，オッズ比 1.06［95%CI：0.76-1.48］，p=0.70）。大きな出血は中間量投与群で 7 人（2.5%）の患者に、通常量投与群で 4 人（1.4%）の患者に起こり（リスク差 1.1%［片側 97.5%CI：-∞-3.4］，オッズ比 1.83［片側 97.5%CI：0.00-5.93］）、非劣性クライテリアに適合しなかった（非劣性 p>0.99）。重症血小板減少は中間量投与群に割り付けられた患者だけで起こっていた（6 対 0，リスク差 2.2%［95%CI：0.4-3.8］，p=0.01）[171]。
［COVID-19 で ICU に入院した患者で、中間量の予防的抗凝固剤投与は、通常量の予防的抗凝固剤投与と比較して、主要評価項目である 30 日以内の静脈または動脈血栓，ECMO による治療，死亡の組み合わせにおいて有意な差は認められなかった。COVID-19 で ICU に入院した無選択な患者への中間量の予防的抗凝固剤のルチーンな経験的使用は推奨されない。］

☆スロデキシド（sulodexide）は、慢性疾患で失われる動静脈の血管内皮におけるグリコカリクス（glycocalyx）の完全性を回復するのを助け、それによって炎症性分子への応答を下方制御したり制限したりすることが出来る。スロデキシドは、血栓塞栓症の合併症の発生率を低下させることが出来る抗凝固効果を持ち、これらの慢性疾患患者に有益と考えられる。メキシコと米国の研究者は、COVID-19 の早期の臨床段階でのスロデキシドの効果を評価

---

[170] C. T. Rentsch, et. al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. BMJ 2021;372; n311, February 1 (online), 2021.
[171] INSPIRATION Investigators. Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. The INSPIRATION randomized clinical trial. JAMA, March 18 (online), 2021.

した。外来患者について、平行群設計による無作為比較試験を行った。慢性の基礎疾患のために重篤な臨床的進展のリスクが高い、発症後 3 日以内の患者を対象（40 歳～80 歳）とした。慢性的なステロイドまたは抗凝固剤を投与されている患者は除外された。参加者はスロデキシド（500 LRU を 1 日 2 回）またはプラセボの 21 日間投与に無作為に割り付けられた。主要評価項目は入院の必要期間と酸素補助の必要期間だった。2020 年 6 月 5 日～8 月 30 日に 243 人の患者がプロトコルによる解析の対象となった。それらのうち 124 人がスロデキシドの、119 人がプラセボの投与を受けた。21 日の経過観察で、スロデキシド群で 17.7%の患者が入院を必要としていたが、プラセボ群では 29.4%だった（p=0.032）。スロデキシド群では 29.8%が酸素補助を必要としていたが、プラセボ群では 42%で（p=0.047）、スロデキシド群の方が期間も短かった（スロデキシド群で平均 9 日（SD 7.2 日）vs プラセボ群では平均 11.5 日（9.6）［p=0.02］）。入院期間に差は認められなかった [172]。
［スロデキシドを用いた早期の介入は入院と酸素補助の必要を減少させた。これは患者にとって有益な意味があり、スロデキシドはワクチンや治療薬が利用可能になるまでの良好な薬剤である。］

☆重症 COVID19 患者（高流量酸素，非侵襲的換気療法，人工呼吸，昇圧剤，強心剤を使う臓器補助が必要）を対象としたヘパリンを用いた治療的抗凝固療法（高用量ヘパリン）とその場所の通常ケアに従った薬学的血栓予防（通常の低用量血栓予防剤の投与など）を比較した非盲検順応型マルチプラットフォーム無作為比較試験の先行報告では、主要評価項目（在院死［-1 とする］と組み合わされた普通臨床スケール及び 21 日目までの酸素補助の不要な日数）の解析については、1,074 人の重症 COVID-19 患者 1 対 1 に無作為に割り付けられた（529 人が治療的抗凝固療法に、545 人が通常ケアの薬学的血栓予防に無作為に割り付けられた）。臓器補助の不要な日の中央値は治療的抗凝固療法群で 3 日（IQR：-1-16），通常ケアの薬学的血栓予防群で 5 日（IQR：-1-16）だった（補正オッズ比 0.87［95%CI：0.70-1.08］，無益性の後方確率［オッズ比<1.2］99.8%）。在院生存期間は両群で同様だった（64.3%対 65.3%，補正オッズ比 0.88［95%CI：0.67-1.16］）。大きな出血は治療的抗凝固療法群の患者の 3.1%で、通常ケアの薬学的血栓予防群の患者の 2.4%で起こった [173]。
［本論文は査読前の preprint。］

---

[172] A. J. Gonzalez Ochoa, et. al. Sulodexide in the treatment of partients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. Thromb Haemost, March 7 (online), 2021.
[173] The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation in critically ill patients with Covid-19—Preliminaruy report. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21252749

（4）血漿療法

☆☆2021 年 1 月 29 日までに掲載されたデータに基づく COVID-19 に対する血漿療法のレビューでは、4 つの査読された無作為化比較試験（RCTs）の 1060 人の患者と、RCTs 他の公的に入手可能な 6 つの RCTs の 10,722 人の患者が対象となった。4 つの査読された無作為化比較試験における血漿療法の全死因死亡率の要約した率比（RR）は 0.93（95%CI：0.63-1.38），絶対リスク差-1.21%（-5.29-2.88）で、不正確さのため、根拠の確からしさは低かった。全ての 10 の RCTs 無作為化比較試験で、要約した RR は 1.02（95%CI：0.92-1.12）で、公開されていないデータを含むために、根拠の確からしさは中等度だった。査読された RCTs で、要約したハザード比は在院期間の長さについて 1.17（95%CI：0.07-20.34），人工呼吸の使用についての要約した RR は 0.76（人工呼吸の使用についての絶対リスク差-2.56%［95%CI：-13.16-8.05］）で、両方の帰結について不正確さのために根拠の確からしさは低かった。臨床的改善，臨床的増悪，重篤な有害事象についての限られたデータでは、有意な差は認められなかった[174]。

［回復期血漿療法は、プラセボまたは通常ケアを比較して、全死因死亡率の低下や他の何らかの臨床的利益と有意な相関は認められなかった。全死因死亡率についての根拠の確からしさは弱い～中等度で、他の臨床的帰結については弱かった。］

☆☆☆アルゼンチンで、高齢成人患者（75 歳以上または少なくとも 1 つの併存疾患のある 65～74 歳の患者）の軽症 COVID-19 の発症後 72 時間以内に IgG 抗体価の高い（1:1000 を超える）回復期血漿を投与する無作為二重盲検比較試験が行われた。主要評価項目は、呼吸数毎分 30 回以上，室内空気で SaO2<93%、または両方で定義される重症 COVID-19 だった。臨床試験は、試験が行われた地域の COVID-19 症例が相当に減少し、参加する患者の安定的な登録が事実上不可能となったために、予定された標本規模の 76%で早期に中止された。全体で 160 人の患者が無作為割り付けを受けた。治療企図解析では、重症化は回復期血漿の投与を受けた 80 人の患者のうち 13 人（16%），プラセボ投与を受けた 80 人の患者のうち 25 人（31%）で起こり（相対リスク 0.52［95%CI：0.29-0.94］，p=0.03）、相対リスクは 48%減少した。回復期血漿かプラセボを投与する前に主要評価項目に該当した 6 人の患者を除外した修正治療企図解析では、効果はより高かった（相対リスク 0.40［95%CI：0.20-0.81］）。自発的に報告される有害事象は認められなかった[175]。

［対象患者は、少なくとも 37.5℃の発熱，説明出来ない発汗，悪寒のうちの少なくとも 1 つと、乾性咳，呼吸苦，疲労、筋痛，食欲不振，咽頭痛，味覚障害，無嗅覚，鼻漏のうちの少なくとも 1 つの両方を充たす患者だった。］

---

[174] P. Janiaud, et. al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19. A systemic review and meta-analysis. JAMA, February 26 (online), 2021.

[175] R. Libster, et. al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. N Engl J Med, 384, 7, 610-618, February 18, 2021.

☆☆☆アルゼンチンで行われた重症 COVID-19 肺炎の成人入院患者（室内空気で安静時 SaO2<93%，PaO2：FiO2<300 mmHg，SOFA または mSOFA スコアのベースラインから 2 以上の低下，の少なくとも 1 つ）に対する回復期血漿とプラセボの無作為比較試験（2：1）では、228 人が回復期血清を、105 人がプラセボを投与された。発症から登録までの期間の中央値は 8 日（IQR：5-10）、低酸素症が登録の最も頻繁な重症クライテリアだった。輸注された回復期血漿は中央値で 1：3200 の全 SARS-CoV-2 抗体の抗体価（IQR：1：800-1：3200）だった。全ての患者が経過観察された。30 日目に、通常スケールによる臨床帰結の分布に、回復期血漿群とプラセボ群で差は無かった（オッズ比 0.83［95%CI：0.52-1.35］，p=0.46）。全死亡率は回復期血漿群で 10.96%，プラセボ群で 11.43%で、リスク差は-0.46 パーセントだった（95%CI：-7.6-6.8）。全 SARS-CoV-2 抗体価は、介入 2 日後に、回復期血漿群で高い傾向にあった。有害事象と重篤な有害事象は両群で同様だった [176]。

☆☆米国での入院 COVID-19 患者の治療に使われた回復期血漿の抗 SARS-CoV-2 IgG レベルに関する後ろ向き研究では、解析対象となった 3082 人では、血漿輸注後 30 日以内の死亡は、高抗体価群で 22.3%（115/515），中程度抗体価群で 27.4%（549/2006），低抗体価群で 29.6%（166/561）だった。抗 SARS-CoV-2 抗体レベルと COVID-19 による死亡の相関は、人工呼吸の状態によって違っていた。血漿輸注前に人工呼吸を受けていなかった患者では、高抗体価群で低抗体価群よりも 30 日以内の死亡のリスクは低かった（相対リスク 0.66［95%CI：0.48-0.91］）。人工呼吸を受けていた患者では、死亡リスクに差を認めなかった（1.02［0.78-1.32］）[177]。
［カットオフに対する SARS-CoV-2 IgG のシグナルが 4.62 未満が低抗体価群，4.62-18.45 が中抗体価群，18.45 を超えると高抗体価群と分けられている。人工呼吸を受けていない COVID-19 入院患者では、高レベルの抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体の血漿の輸注は、低レベルの抗体の血漿の輸注よりも低い死亡のリスクと相関した。］

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

[176] V. A. Simonovich, et. al. A randomized trial of convalescent plasma in covid-19 severe pneumonia. N Engl J Med, 384, 7, 619-629, February 18, 2021.
[177] M. J. Joyner, et. al. Convalescent plasma antibody levels and risk of death from Covid-19. N Engl J Med, 384, 11, 1015-1027, March 18, 2021.

4.32]，p=0.03)。危篤状態の患者では、回復期血漿群で 20.7%（6/29），対照群では 24.1%（7/29）だった（HR 0.88［0.30-2.63］，p=0.83）($p_{interaction}$=0.17)。28 日以内の死亡率（15.7%対 24.0%；オッズ比 0.95［95%CI：0.29-1.46］，p=0.03），無作為振り分けから退院までの期間（28 日以内の退院 51．0%対 36.0%；HR 1.61［0.88-2.93］，p=0.12）にも有意な差は無かった。回復期血漿群では、72 時間以内のウイルス RNA の消失が 87.2%で、対照群（37.5%）より有意に良好だった（オッズ比 11.39［3.91-33.18］，p<0.001)。回復期血漿群の 2 人の患者で投与後数時間に有害事象が認められたが、対症療法で改善した [178]。

☆☆インドにおける 39 の病院における成人 COVID-19 に対する回復期血漿の多施設無作為非盲検比較第 2 相試験では、2020 年 4 月 22 日～7 月 14 日にスクリーニングされた確定された中等症の COVID-19（PaO_2/FiO_2 200～300 mmHg または室内空気で SaO_2≦93%で 24/分を超える呼吸数）の成人患者（≧18 歳）464 人が対象となり、235 人が標準ケアと回復期血漿に（00 ml を 24 時間間隔で 2 回投与；介入群)、229 人が標準ケアのみ（対照群）に割り付けられた。登録後の重症化または 28 日目の全死因死亡は介入群で 44 人（19%)、対照群で 41 人（18%）だった（リスク差 0.008［95%CI：-0.062-0.078］；リスク比 1.04［95%CI：0.71-1.54])。回復期血漿は、COVID-19 の重症化や全死因死亡の減少と相関しなかった [179]。
［この試験は普遍性が高く、研究容量が限られた現実の生活の場合での回復期血漿の使用を近似する。供血者と被験者の中和抗体を予め測定しておくと、COVID-19 の治療における回復期血漿の役割がより明らかになると考えられる。］

☆ニューヨーク市のマウント・サイナイ病院で行われた後ろ向きの傾向スコアを適合させた症例対照研究で、重篤または危篤 COVID-19 患者 39 人における回復者血漿療法が評価された。輸注後 14 日目の酸素の必要は、血漿レシピエントでは 17.8%で悪化したのに対して、COVID-19 で入院した傾向スコアを適合させた対照者では 28.2%だった（補正オッズ比［aHR］0.86［95%CI：0.75-0.98］，χ^2 検定で p=0.025)。生存率も同様に血漿レシピエントで改善した（aHR 0.34［0.13-0.89］，p=0.027）[180]。

◎後天性の免疫不全患者 14 例の COVID-19 患者（7 人［50%］が女性，年齢の中央値 65

---

[178] L. Li, et. al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatning COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA, June 3 (online), 2020.
[179] A. Agarwai, et. al. Convalescent plasma in the treatment of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). BMJ, 2020; 371:m3939
[180] S. T. H. Liu, et. al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. Nature Med, September 15 (online), 2020.

歳差異［IQR：58-70］；実質臓器の移植［8 人］，他家幹細胞移植［4 人］，活動性血液悪性疾患［2 人］）に回復期血漿を用いた欧州の報告では、全患者において輸注時に検出可能な抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体は無かった。SARS-CoV-2 PCR 検査陽性の結果から輸注までの平均期間は 5.14 日（SD 5.14）だった。10 点の WHO 臨床進展スケール（Clinical Progression Scale）での当初の疾患重症度の中央値は 5（範囲 4～6）だった。回復期血漿は病原体不活性化が行われた。全ての血漿の調剤薬で、PRNT50（plaque reduction neutralisation test 50）の値は 40 以上だった。11 人の患者は 3 回、2 人は 2 回、1 人は 1 回のの輸注を受け、各回 200 ml だった。回復期血漿の耐性は良好だった。13 人の患者は最終輸注後 24～48 時で抗 SARS-CoV-2 IgG が検出可能となった。14 人中 8 人（57%）で最終輸注後 5 日目で WHO 臨床進展スケールで 1 点以上の臨床的改善が認められた。12 人（86%）は退院した。2 人（14%）は 2 次感染のために死亡した。興味深いことに、最終輸注後の抗 SARS-CoV-2 抗体の血清レベルと 5 日目の臨床的改善の程度に有意な相関が認められた（R^2=0.54, p=0.003）。重症免疫不全患者における SARS-CoV-2 感染に対する早期の内因性抗体応答は起こり難いと考えられるため、IgG 抗体価は輸注された回復期血漿からの抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体を反映していると考えられた。より重要なのは、20 IU/ml より大きい抗 SARS-CoV-2 IgG 血清抗体価は、WHO 臨床進展スケールで 2 点以上の改善をもたらすことが示唆された [181]。

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

◎復期患者からの血清において、病原体不活性化処置が中和抗体の力価と中和能に与える影響を調べた研究では、ソラレンと紫外線による病原体不活性化は、不活性化処置を行っていない対照と比較して、SARS-CoV-2 特異抗体の安定性と中和能に影響しなかった。SARS-CoV-2 の安定性と中和能は、病原体不活性化処置後-30℃で凍結したり、9 日まで液体状の血清のままで貯蔵された場合でも変わらなかった [182]。

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

---

[181] R. N. Rodionov, et. al. Potential benefit of convalescent plasma in immunocompromised patients with COVID-19. Lancet Microbe, 2, April 2021.
[182] T. Tonn, et. al. Stability and neutralizing capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in convalescent plasma. Lancet Microbe, June, 2020.

（5）モノクローナル抗体及びその他の抗体療法

A．LY-CoV555

☆☆軽症または中等症と診断された COVID-19 外来患者に対するイー・アイ・リリー社の開発するモノクローナル抗体 LY-CoV555 の第 2 相臨床試験において、452 人の患者が無作為に、LY-CoV555 の 3 用量（700 mg［101 人］，2800 mg［107 人］，7000 mg［101 人］）の 1 つまたはプラセボ（143 人）の単回静脈内投与を受け、定量的なウイルス学的評価と臨床転帰の評価を行った。事前に予定されていた中間解析（2020 年 7 月 5 日）では、11 日目におけるベースラインからのウイルス量の減少（主要評価項目）は、全患者では log ウイルス量での減少は-3.81 で、ウイルス RNA は 99.97%を超えて除去されていた。LY-CoV555 の 2800 mg の投与を受けた患者では、ベースラインからの低下におけるプラセボとの差は -0.53（95%CI：-0.98-0.08，p=0.02）で、ウイルス量は 3.4 因子減少していた。700 mg（-0.20［-0.66-0.25］，p=0.38）または 7000 mg（0.09［-0.37-0.55］，p=0.70）を投与された患者では、ベースラインからの減少におけるプラセボとの差はより小さかった。2 日目～6 日目において、LY-CoV555 群では、プラセボ群よりも僅かに重症度が低かった（2 日目-0.79［95%CI：-1.35--0.24］，3 日目-0.57［-1.12--0.01］，4 日目-1.04［-1.60--0.49］，5 日目-0.73［-1.28--0.17］，6 日目-0.79［-1.35--0.23］）。COVID-19 に関連した入院や救急部の受診をした患者は、LY-CoV555 群では 1.6%で（3 用量とも同程度）、プラセボ群では 6.3%だった[183]。

［重症度は、8 領域で 0（症状無し）～3（重症）とする 0-24 の症状スコアを用いて評価している。ベースラインからの変化は、7 日目～11 日目においても LY-CoV555 群ではプラセボ群よりも良好なままだったが、この時期には両群の患者の多くは完全に回復するか、非常に軽い症状だけとなっていた。プラセボ群を含むほとんどの患者で、11 日目においてウイルス量はベースラインから相当に低下しており、疾患の自然経過と一致していて、11 日目におけるベースラインからのウイルス量の減少は、臨床的に意味のある評価項目とは考えられない。また、LY-CoV555 は症状を早期に改善しており、ウイルス RNA でウイルス中和の正確な測定が出来るのかも不明である。］

☆☆☆検査で SARS-CoV-2 感染陽性となり軽度～中等度の 1 つ以上の症状のある外来患者（n=613）を対象とした米国 49 医療機関における無作為化第 2/3 相比較試験では、患者はバムラニビマブ（Bamlanivimab, LY-CoV555）の単独療法群（700 mg［n=101］，2800 mg［n=107］，7000 mg［n=101］）またはプラセボ群，その後バムラニビマブとエテセビマブ（Etesevimab, LY-CoV016）の併用群（バムラニビマブ 2800 mg とエテセビマブ 2800 mg, n=112）またはプラセボ群（両方で n=156）に無作為に割り付けられた。577 人（平均年齢［SD］44.7 歳［15.7］，315 人［54.6%］が女性）の患者が無作為に割り付けられて輸注を

---

183 P. Chen, et. al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. N Engl J Med, 384, 3, 229-237, January 21, 2021.

受け、533（92.4%）が効果判定期間（29 日）を完了した。11 日目のベースラインからの log ウイルス量の変化（主要評価項目）は 700 mg 群で-3.72，2800 mg 群で-4.08，7000 mg 群で-3.49，併用療法群で-4.37，プラセボ群で-3.80 だった。プラセボ群と比較して、11 日目のベースラインからの log ウイルス量の変化は、700 mg 群では 0.09（95%CI：-0.35-0.52，p=0.69），2800 mg 群では-0.27（-0.7-0.16，p=0.21），7000 mg 群では 0.31（-0.13-0.76，p=0.16），併用群では-0.57（-1.00--0.14，p=0.01）だった。副次評価項目では、プラセボ群と各治療群との間の差は、84 のエンドポイントのうち 10 で統計学的に有意だった。COVID-19 関連の入院または外来受診の割合は、プラセボ群（9 件）で 5.8%，700 mg 群で 1.0%（1 件），2800 mg 群で 1.9%（2 件），7000 mg 群で 2.0%（2 件），併用群で 0.9%（1 件）だった。急激な過敏反応が 9 人の患者で報告された（6 例がバムラニビマブ，2 例が併用料法,1 例がプラセボ）。研究治療中に死亡例は無かった [184]。

［入院していない軽症～中等症の COVID-19 患者でバムラニビマブとエテセビマブの併用療法は、プラセボ群と比較して、11 日目の SARS-CoV-2 ウイルス量の統計学的に有意な減少と相関した。バムラニビマブの単独療法では、有意な減少は認められなかった。今後の臨床試験は主要評価項目として COVID-19 患者における抗 spike 中和抗体の臨床的利益に焦点を当てるだろう。］

☆☆LY-CoV555 の入院患者に対する効果を調べる臨床試験では、末期の臓器不全の無い COVID-19 入院患者が、LY-CoV555 またはプラセボの投与に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。更に、全患者は背景治療として、抗ウイルス薬であるレミデシビルと、適応があれば、酸素補助と副腎皮質ステロイドを含む、高品質な支持療法（supportive care）を受けた。LY-CoV555（7000 mg）とプラセボは、1 時間かけて単回静注された。2020 年 10 月 26 日の時点で、データ及び安全性モニタリング委員会は、314 人の患者（163 人が LY-CoV555 群，151 人がプラセボ群）が無作為割り付けと投与を受けた後で、無益なために登録中止を勧告した。発症後の期間の中央値は 7 日（IQR：5-9）だった。5 日目に、LY-CoV555 群の 81 人（50%）、プラセボ群の 80 人（54%）が肺の帰結の最も良好なカテゴリーの 2 つのうち 1 つに該当した。7 つのカテゴリーにわたって、LY-CoV555 群で、プラセボ群より良好なカテゴリーに該当するオッズ比は 0.85（95%CI：0.56-1.29，p=0.45）だった。1 次的安全性帰結（死亡，重篤な有害事象，5 日目までの臨床グレード 3 または 4 の有害事象）は LY-CoV555 群とプラセボ群で同様だった（19%対 14%；オッズ比 1.56［95%CI：0.78-3.10］，p=0.20）。持続的な」回復の率比は 1.06（95%CI：0.77-1.47）だった [185]。

［モノクローナル抗体 LY-CoV555 は、レムデシビルとの併用で、末期の臓器不全の無い

---

[184] R. L. Gottlieb, et. al. Effect of bamlanivimab as molnotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA, January 21 (online), 2021.

[185] ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med, 384, 10, 905-914, March 11, 2020.

COVID-19 入院患者に対して効果が無かった。]

B．REGN-COV2

☆☆COVID-19 の外来患者を対象とする進行中の二重盲検第 1～3 相試験の中で、SARS-CoV-2 spike タンパクに対する 2 つの完全なヒト型の中和モノクローナル抗体（REGN-COV2）を、治療抵抗性の変異ウイルスの出現のリスクを下げるために、組み合わせ混合物として使用し、試している。患者は無作為にプラセボ，REGN-COV2 2.4 g，REGN-COV2 8.0 g に 1：1：1 で割り付けられ、前向きにベースラインおいて、SARS-CoV-2 に対する内因性免疫応答（血清抗体陽性または陰性）が調べられた。主要評価項目は、1 日目～7 日目までのウイルス量のベースラインからの変化の時間加重平均と、29 日目までの少なくとも 1 回の COVID-19 関連受診だった。安全性は、全患者で調べられた。275 人の患者からのデータが報告された。1 日目～7 日目のウイルス量の時間加重変化における最小二乗平均差異（REGN-COV2 投与群の組み合わせ vs プラセボ群）は、ベースラインで血清抗体が陰性の患者では-0.56 $\log_{10}$ copies/ml（95%CI：-1.02--0.11）で、全患者で-0.41 $\log_{10}$ copies/ml（95%CI：-0.71--0.10）だった。全患者で、プラセボ群の 6%の患者と REGN-COV2 群の 3%の患者で少なくとも 1 回の受診を報告した。ベースラインで血清抗体陰性の患者では、15%と 6%だった（差異-9%［95%CI：-29-11］）。過感受性反応，輸注関連反応，その他の有害事象の患者は組み合わせ REG-COV2 投与群とプラセボ群で同様だった [186]。

［この中間解析では、REGN-COV2 抗体混合物はウイルス量を減少させたが、ベースラインで免疫応答が始まっていない患者、またはウイルス量の多い患者で効果がより高かった。安全性は組み合わせ REG-COV2 投与群とプラセボ群で同様だった］

C．INM005［ポリクローナルな馬抗体の RBD 特異的 F(ab')$_2$ フラグメント］

☆☆受働免疫療法は COVID-19 患者の治療的選択肢である。馬のポリクローナル抗体（EpAbs）は SARS-CoV-2 に対する規模拡大の可能な中和抗体の資源になれる。アルゼンチンの 19 病院で行われた EpAbs（INM005）の有効性と安全性を調べる多施設二重盲検無作為化プラセボ対照第 2/3 相比較試験では、2020 年 8 月 1 日～10 月 26 日に軽症～重症の全部で 245 人の患者が登録された。患者は INM005（n=118）またはプラセボ（n=123）の 2 回接種に、分からないように割り付けられた。年齢の中央値は 54 歳で、65.1%は男性、61%がベースラインで中等症だった。発症から試験の治療までの期間の中央値は 6 日（IQR：5-8）だった。主要評価項目（28 日目の WHO 通常スケールにおける少なくとも 2 カテゴリーの改善または退院）に両群で統計学的に有意な差は認められなかった（リスク差 5.28%［95%CI：-3.95-14.50］，p=0.15）。少なくとも 2 カテゴリーの改善

[186] D. M. Weinreich, et. al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19, N Engl J Med, 384, 3, 238-251, January 21, 2021.

の割合は 14 日目及び 21 日目において、統計学的に有意に INM005 群で高かった。2 通常カテゴリーの改善または退院までの時間は INM005 群で 14.2（±0.7）日，プラセボ群で 16.3（±0.7）日で、ハザード比 1.31（95%CI：1.0-1.74）だった。サブグループ解析では、重症患者とベースラインで抗体陰性の患者で INM005 の有益な効果が認められた。全体の死亡率は INM005 群で 6.9%（8/118），プラセボ群で 11.4%（14/123）だった（ハザード比 0.57［95%CI：0.24-1.37］）。特に関心のある有害事象は軽度～中等度で、アナフィラキシーの報告は無かった [187]。

［主要評価項目では差は無かったが、SARS-CoV-2 入院患者、特に重症者で臨床的改善を認めた。

F(ab')$_2$ フラグメントは IgG 抗体の 2 価の結合力を保持しているが、血清病と Fc が契機となる副作用を起こす不変部位（Fc）を欠いている。］

[187] G. Lopardo, et. al. RBD-specific polyclonal F(ab')2 fragments of equine antibodies in patients with moderate to severe COVID-19 disease: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 2/3 clinical trial. EClinM, 34, 100843, April 1, 2021.

Ⅲ．ワクチン

（１）総論

◎スペインと米国の研究者は、COVID-19 ワクチンの受容可能性のある割合と受容に影響する因子を決定するため、19 ヵ国の 13,426 人を調べた。これらのうち、71.5%の参加者は、「非常にワクチンを打ちたい」「どちらかというとワクチンを打ちたい」と答え、48.1%は、彼等の雇い主がワクチンを打つように勧めることを受け入れると答えた。受容率の違いは、中国での 90%からロシアの 55%未満までに広がっていた。政府の情報原からの情報を信じる程度が高い参加者で、ワクチンを受容し、彼等の雇い主のワクチンを打てとの助言を受け入れる傾向があった [188]。

☆全米の公衆が COVID-19 ワクチンを受けるか否かについての、2020 年 4 月 1 日～12 月 8 日のインターネット・パネルによる傾向調査では、8167 人の応答者が 2 週間毎の追跡調査に同意して参加した。同意した応答者の中で調査を完了した割合は、2 週間毎にバラついた（範囲 5259-6139，2 週間毎の調査完了率 75%～97%）。11 月 25 日～12 月 8 日に、自己報告された COVID-19 ワクチンを打つ可能性は、女性で男性より低く（51%対 62%，aRR 0.9［95%CI：0.8-0.9］）、黒人で白人より低く（38%対 59%，aRR 0.7［0.6-0.8］）、65 歳以上の成人で 18-49 歳の成人より高く（69%対 51%，aRR 1.4［1.3-1.5］）、少なくとも学士の学位のある人で高校以下の教育しか無い人より高かった（70%対 48%,aRR 1.5［1.3-1.6］）。4 月 1 日～14 日と 11 月 25 日～12 月 8 日の間で、ワクチンを恐らくまたは確実に受けると答えた割合は、74%から 56%に低下した（差 18%［95%CI：16-20］）。ワクチンを受ける可能性の経時的な有意な低下は、男女両性，全年齢層，全人種・民族，全教育グループで認められた [189]。

◎2020 年 9 月 24 日～10 月 16 日に UCLA の無症状の 1069 人の医療従事者について、新型コロナウイルスの受容を含むワクチンへの態度について調べた領域横断的研究では、ワクチン一般の利用価値とリスクについての質問には Liker scale で 1（強く不同意）から 5（強く同意）までの数値で答えを求め、COVID-19 ワクチンを接種する意思についても質問した。全体で 609 人（57.0%）が質問に答え、完全な分析は 540 人の調査参加者の標本解析となった。より大きな研究コホートと同様に、参加者の多くは女性（71.7%），白人（57.0%），30～49 歳（63.0%），上級学位の取得者（62.8%）だった。殆どが患者と直接接する仕事だった（85.4%）。回答者は一般的には圧倒的にワクチンの利用価値に同意していて、それらが接種者に与える防御（平均 Liker スコア 4.69［95%CI：4.64-4.73］）や共同体への正の外

---

[188] J. V. Lazarus, et. al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. Nature Med, October 20 (online), 2020.　Autor correction. Nature Med, January 11 (online), 2021.

[189] P. G. Szilagyi, National trends in the US public's likelihood of getting a COVID-19 vaccine-April 1 to December 8, JAMA, December 29 (online), 2020.

部性（4.69［4.65-4.74］）などに同意していたが、仕事によって明らかな違いがあり、看護師より処方医が有意に高い平均値だった。年齢で段階的な傾向が認められ、若い参加者では共同体の健康へのワクチンの重要性により大きく同意していた。新規のワクチンの確立したワクチンに対する相対的なリスクについては、一般的な意見は分かれていたが（平均 Liker スコア 3.23［3.14-3.32］）、平均して、人口統計学的変数に横断的に回答者は新たなワクチンはより大きなリスクがあることに同意していた。ワクチン一般とは異なり、半数未満の参加者（46.9%）しか新型コロナウイルス・ワクチンが、彼等を守ると感じていなかった。3 分の 1 を僅かに超える参加者が SARS-CoV-2 ワクチンの科学的な審査過程に信頼を表明していて、約半数（47.8%）はワクチンの臨床試験に参加したいと思わないと答えた。多くの参加者（65.5%）はコロナウイルス・ワクチンが流通して使用可能になったら、ワクチンを遅らせると答え（49.9%は待って、最初にワクチンが他人に与える影響を見たいと答え、16%は早期には接種しないが、将来的には接種すると答えた。）、1.30%はワクチンを接種する気はないと答えた。他の人口統計学的因子を等しくした場合、処方医（直ぐに接種 51%［95%CI：43-58］）と比較して、他の HCWs（例えば看護師では直ぐに接種 19%［13-25］）はワクチン接種を遅らせたり控える割合が 20%～30%高かった。アジア系（直ぐに接種 23.9%［17-31］）やラテン系（26.2%［15-38］）と自己報告した参加者では他の人種／民族群と比較して、利用可能になっても直ぐにはワクチンを受容しない傾向があった [190]。

☆米国の研究者は、数理モデルを用い、5 つの年齢（子供とティーン・エイジャー，20 歳～49 歳，20 歳以上，60 歳以上の成人，全年齢層）で階層化したワクチン接種の優先順位付け戦略を比較した。20～49 歳を優先するワクチン接種は伝播を防御するのに高度に有効で、累積発生数を最小化するが、死亡率と生命・年の損失は、60 歳を超える成人のワクチン接種を優先する場合に、多くのシナリオで最小化した。抗体陰性の人に接種を向け直す個人レベルの抗体検査を使用すると、各接種の僅かな効果を向上させたが、COVID-19 の影響の既存の不均一性を減少させる可能性があった [191]。
［ワクチンは全人口の 1%～50%で供給され、ワクチン導入期間の基本再生産数は 1.15 または 1.5 の 2 つのシナリオで検討された。最大の効果をもつ優先順位付け戦略は、国，伝播率，ワクチンの投入速度，自然に獲得された免疫の推計値にわたって広く一貫していたが、この枠組みは、状況にわたる優先順位付け戦略の効果を比較するために利用し得る。］

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 の伝播とワクチン接種のモデルを用いて、S 遺伝子標的不

---

[190] A. Gadoth, et. al. Cross-sectional assessment of COVID-19 vaccine acceptance amomg health care workers in Los Angels. Ann Intern Med, February 9 (online), 2021.
[191] K. M. Bubar, et. al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. Science, January 21 (first release), 2021.

全（SGTF）の新たな変異株と元の系統の拡散をシミュレートした。年齢特異的リスクと接触パターンを組み込み、CDC の薦める優先順位でワクチンの 2 回接種を開始するとした。1 日に 100 万接種の場合、元の系統より 20%～760%伝播し易い新興 SGTF 変異株は 2～9 週のうちに支配的となり、感染のピークでは 99%を占めると計算された。促進されたワクチンの配布は重篤な健康被害を大きく減少すると計算された。30%高い伝搬性を持つ SGTF 変異株では、1 日 100 万接種から 300 万接種に増加すると、300 日にわたって、152,048（95%CI：134,772-168,696）の入院と 48,448（42,042-54,285）の死亡を回避した。ワクチン接種の促進は、また、非薬学的介入の遵守が薄れていくことで起こる付加的な COVID-19 の波を予防した [192]。

［ワクチン接種の促進は、SGTF 変異株の播種性の拡大と関係する予期される COVID-19 による入院と死亡の急増を回避するための公衆衛生上の最優先事項である。］

◎米国の研究者は、SEIR（susceptible-exposed-infectious-recovered）モデルを用い、ワクチンの効果，接種率，実施の増加率を仮定して、入院と死亡への影響の可能性を調べた。また、ワクチンが感染性を防ぐ非確定性と、配布のタイミングと免疫の減弱の効果の可能性に基づく結果への影響を評価した。疾患に対するワクチンの増加した有効性は、COVID-19 による入院と死亡を減少させたが、伝播防御の相対的利益はワクチン配布のタイミングに依存して異なっていた。感染勃発初期には、伝播を減少させるワクチンは、感染の後期に導入されたワクチンよりも相対的により効果的だった。更に、より効果の低いワクチンの早期の促進された実施は、より効果の高いワクチンの遅れた実施よりも効果的だった。これらの所見はワクチンの持続性を考慮するとより強調された。春のワクチンは、免疫の持続性が短い場合には効果がより低かった [193]。

［Social distancing やマスク着用などの非薬学的介入の政策選択は、仮にワクチンが伝播を減少させるのに効果が低く、または緩徐に配布される場合には、より長く実施される必要がある。更に、局所の感染の段階が地域的なワクチンの全体の効果に大きく影響し、ワクチンを割り当てる際に考慮されるべきである。］

◎COVID-19 を防ぐワクチンの多くの候補が第 3 相プラセボ対照無作為化比較臨床試験に入り、幾つかは高い効果を示した。高い効果が示された後の何処かの時点で、プラセボ接種者は彼等の試験の効果的なワクチンを提供されるべきであるが、それは長期的な効果や安全性が分かる前となる。プラセボ群が無いことは、長期のワクチンの効果の評価を障害する。しかし、米国の研究者は、プラセボ群のワクチン接種後も経過観察を継続することにより、

---

[192] P. Sah, et. al. Accelerated vaccine rolleout is imperative to mitigate highly transmissible COVID-19 variants. EClinM, 35, 100865, May 1, 2021.
[193] F. Haghpanah, et. al. Analysis of the potential impact of durability, timing, and transmission blocking of COVID-19 vaccine on morbidity and mortality. EClinM, 35, 100863, May 1, 2021.

プラセボを対照としたワクチンの効果を、ワクチンの経時的な効果が元のワクチン接種者と元のプラセボ接種者がワクチンを接種した際に同じプロファイルとなると仮定することで、数学的に導けることを示した。この導出法はプラセボ群がワクチン接種を受けないままでいる通常の臨床試験によって得られる見積もりより正確ではないが、この方法は、ワクチンの効果の持続や、ワクチンが誰かにとって結局害になるか否かなど、長期的な効果を調べることが出来る。延期されたワクチンは、仮に明らかにして接種されれば、盲検を明らかにされた元のワクチン接種群よりリスクの高い態度を招くと考えられ、これはワクチンの長期効果の評価に交絡する。従って、盲検でのクロスオーバーによる延期されたワクチン、すなわちワクチン接種群がプラセボを接種し、プラセボ接種群がワクチンを接種することが、ワクチンの持続性と可能性のある害を調べるのに好ましいと考えられる。延期されたワクチンは、プラセボ接種者がプラセボのままでいることが、もはや適切でないと考えられる時点で、適時に彼等がワクチンを接種することを可能とし、しかし、なおも経時的に免疫学的・臨床的効果について重要な洞察を可能とする[194]。

［元のワクチン接種群とプラセボ接種群で COVID-19 症例数が 1 対 5 だった場合（例えば 1/40 対 5/40，ワクチンの効果 80%）、元のプラセボ接種群が延期されたワクチンの接種を受けた後に起こった COVID-19 症例数（例えば 2/40）の 5 倍のプラセボ群（10/40）を推定し、元のワクチン接種群（延期したプラセボを接種）の症例数と比較すれば、元のワクチン接種の長期効果が算定できる。］

（2）ChAdOx1 nCoV-19（オックスフォード／アストラゼネカ）

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

194 D. Follmann, et. al. A deferred-vaccination design to assess durability of COVID-19 vaccine effect after the placebo group is vaccinated. Ann Intern Med, April 13 (online), 2021.

化免疫検査，3 つの生の SARS-CoV-2 中和検査（50%プラーク減少中和検査［$PRNT_{50}$］; 微小中和検査［MNA_{50}, MNA_{80}, MNA_{90}］; マールブルグ・ウイルス中和検査（Marburg VN），擬似ウイルス中和検査で評価された。細胞性免疫応答は、生体外インターフェロンγ酵素結合免疫スポット検査で評価された。局所と全身の反応は ChAdOx1 nCoV-19 群でより多く認められ、疼痛，熱感，悪寒，筋痛，頭痛，不快感など、多くはパラセタモールの使用で減少した（全て $p<0.05$）。ChAdOx1 nCoV-19 に関係する重篤な有害事象は認められなかった。ChAdOx1 nCoV-19 接種群では、spike タンパクに特異的な T 細胞応答が 14 日目にピークとなった（中央値 856 スポット形成細胞/100 万末梢血単核細胞［IQR : 493-1802］; n=43）。抗 Spike IgG 応答は 28 日目までに起こり（中央値 157 ELISA 単位［EU］［96-317］; n=127）、2 回目接種後に増強された（639 EU［360-792］; n=10）。SARS-CoV-2 に対する中和抗体応答は、単回接種で、MNA_{80} で測定すると 35 人の参加者中 32 人（91%）に、$PRNT_{50}$ で測定すると 35 人全員（100%）で検出された。ブースター投与後は、全参加者で中和活性が認められた（42 日目に MNA_{80} で 9 人中 9 人、56 日目に Marburg VN で 10 人中 10 人）。中和抗体応答は、ELISA で測定した抗体レベルと強く相関した（Marburg VN で R^2=0.67）[195]。

☆18～55 歳の健常成人を対象とした ChAdOx1 nCoV-19 の無作為単盲検比較第 1/2 相試験では、プライム・ワクチン接種後 56 日目に通常量（SD/SD D56 ; n=20）または半量（SD/LD D56 ; n=32）の CHAdOx1 nCoV-19 のブースター・ワクチンが接種されたサブグループにおいて、安全性と液性・細胞性免疫が調べられた。既報の非盲検 28 日間隔でのプライム・ブースト・ワクチン接種群（SD/SD D28 ; n=10）での免疫原性データが比較のために用いられた。更に、対照ワクチン（MenACWY ; n=10）のブースト・ワクチン接種も行われた。中間解析では、ChAdOx1 nCoV-19 のブースター接種は、プライム接種より安全で、被検者の耐性はより良好だった。抗体系の検査では、抗 spike 中和抗体価と、抗体依存性好中球／単球貪食，補体活性化，NK 細胞活性化を含む Fc を介する機能性抗体応答がブースター接種の後に増強した。用量を減量した半量のブースト接種よりも通常量のブースト接種は強い抗体応答を誘導したが、T 細胞応答の大きさは、どちらのブースト用量でも増えなかった[196]。

☆18～55 歳の健常成人を対象とした ChAdOx1 nCoV-19 の無作為単盲検比較第 1/2 相試験における ChAdOx1 nCoV-19 の単回投与群における 8 週後までの免疫応答の解析では、

---

[195] P. M. Folegatti, et. al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomized controlled trial. Lancet, 396, 10249, 467-478, August 15, 2020.
[196] J. R. Barrett, et. al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. Nature Med, December 17 (online), 2020.

CD4+T 細胞による IFN-γと TNF-αサイトカイン分泌によって特徴付けられる Th1 に偏った応答の誘導と、IgG1 と IgG3 優位の抗体産生が認められた。単機能性，多機能性，細胞傷害性の表現型の CD8+T 細胞もまた誘導された[197]。

☆☆英国の 2 つの臨床試験施設における ChAdOx1 nCoV-19 の 18 歳以上の健常成人を対象とする無作為単盲検比較第 2/3 相試験の第 2 相部分では、18～55 歳，56～69 歳，70 以上の免疫原性サブグループに分けられた。参加者は、重症または制御されていない合併症や高い脆弱スコア（65 歳以上の場合）が無ければ適格とされた。最初に、各年齢群での低用量コホートへの募集が行われ、参加者は、ChAdOx1 nCoV-19（2.2×10^{10} ウイルス粒子）または対照ワクチンである MenACWY の筋注に無作為に割り付けられたが、ブロック・ランダム化と年齢及び用量群と研究機関による階層化により、18～55 歳群では ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回投与か MenACWY の 2 回投与への 1：1 に、56～69 歳群では ChAdOx1 nCoV-19 の単回投与，MenACWY の単回投与，ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回投与，MenACWY の 2 回投与への 3：1：3：1 に、70 歳以上群では ChAdOx1 nCoV-19 の単回投与，MenACWY の単回投与，ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回投与，MenACWY の 2 回投与への 5：1：5：1 に割り付けられた。プライム・ブースター法は 28 日間隔で行われた。次に、通常用量コホート（3.5－6.5×10^{10} ウイルス粒子）への募集が行われ、同様のランダム化法が用いられたが、18～55 歳群では nCoV-19 の 2 回投与か MenACWY の 2 回投与への 5：1 に割り付けられた。参加者と研究者にはワクチンの割り当てが明かされなかった（ワクチンを接種するスタッフには明かされた）。2020 年 5 月 30 日～8 月 8 日に 560 人の参加者が登録され、160 人が 18～55 歳（100 人は ChAdOx1 nCoV-19，60 人は MenACWY），160 人が 56～69 歳（120 人は ChAdOx1 nCoV-19，40 人は MenACWY），240 人が 70 歳以上（200 人は ChAdOx1 nCoV-19，40 人は MenACWY）だった。2 回投与に割り付けられた 7 人はブースト接種を受けず、1 人は間違ったワクチンを接種され、3 人は間違ってラベルされた検体のため免疫原試験から除かれた。552 人の解析可能な参加者のうち 280 人（50%）は女性だった。局所及び全身反応は、ChAdOx nCoV-19 群で対照ワクチン群よりも頻繁で、既報のものと同様な態様だったが（接種部位の疼痛，熱感，筋痛，頭痛など）、若年成人より高齢成人（56 歳以上）で頻度が低かった。ChAdOx nCoV-19 の標準用量の 2 回投与群では、プライム接種後の局所反応は、18～55 歳群で 88%（43/49），56～69 歳群で 73%（22/30），70 歳以上群で 61%（30/49）で、全身反応は、18～55 歳群で 86%（42/49），56～69 歳群で 77%（23/30），70 歳以上群で 65%（32/49）だった。2020 年 10 月 26 日の時点で、試験期間中に 13 の重篤な有害事象が起こったが、何れかのワクチンに関連すると考えられたものは無かった。2 回接種を受けた参加者では、ブースト接種後 28 日目の抗 SARS-CoV-2

---

[197] K. J. Ewer, et. al. T cell and antibody responses induced by a single dose of CHAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. Nature Med, December 17 (online), 2020.

spike IgG 反応の中央値は、3 つの年齢群にわたって同様だった（標準用量：18～55 歳 20,713 arbitary units［AU］/mL［IQR：13,898-33,550］，n=39；56-70 歳 16,170 AU/mL）［IQR：10,233-40,353］，n=26；70 歳以上 17,561 AU/mL［IQR：9,705-37,796］，n=39；p=0.68）。ブースト接種後の中和抗体価も、全ての年齢群にわたって同様だった（標準用量群での 42 日目の微小中和検査 80%阻止値（MNA_{80}）の中央値：18～55 歳 193［IQR：113-238］，n=39；56-69 歳 114［119-347］，n=20；70 歳以上 161［73-323］，n=47；p=0.40）。ブースト接種後の 14 日目までに 209 人のブースト接種を受けた参加者の 208 人（>99%）に中和抗体応答が認められた。T 細胞応答は、ChAdOx1 nCoV-13 の標準用量の 1 回投与後 14 日目にピークとなった（100 万末梢血単核細胞当たりスポット生成細胞［SFCs］の中央値：18-55 歳 1187［IQR：841-2428］，n=24；56～69 歳 797［383-1817］，n=29；70 歳以上 977［458-1914］，n=48）。抗 ChAdOx1 中和抗体の抗体価は、ChAdOx1 nCoV-19 のプライム接種で全年齢層で同レベルまで上昇したが、28 日目のブースト接種後の更なる上昇は無かった。ブースト接種直前の抗 ChAdOx1 中和抗体価はブースト接種後 28 日目の抗 SARS-CoV-2 spike IgG と逆相関したが（p=0.037）、ブースト接種後 14 日目の T 細胞応答とは相関していなかった [198]。

☆☆☆ChAdOx1 nCoV-19 の 3 つの無作為単盲検比較試験（英国における第 1/2 相試験［COV001］，英国における第 2/3 相試験［COV002］，ブラジルにおける第 3 相試験［COV003］）と二重盲検第 1/2 相試験では、18 歳以上の成人が ChAdOx1 nCoV-19 の通常量（5×10^{10} ウイルス粒子）の 2 回接種または対照ワクチンか生理食塩水のプラセボに 1 対 1 に割り付けられた。英国の試験では、参加者の一部は 1 回目について ChAdOx1 nCoV-19 の低用量（2×10^{10} ウイルス粒子）の接種を受けた。主要評価項目は、2 回目接種後 14 日以降のウイルス学的に確認された症候性 COVID-19（核酸増幅検査［NAAT］で陽性の検体と少なくとも 1 つの定性化された症状［37.8℃以上の発熱，咳，息切れ，嗅覚・味覚障害］の組み合わせで定義）だった。2 次効果解析には、1 回目接種後少なくとも 22 日に発生した症例が含まれた。2020 年 4 月 23 日～12 月 6 日に、24,422 人の参加者が募集され、4 試験でワクチン接種を受け、17,178 人が主要評価項目の解析対象となった（8,597 人が ChAdOx1 nCoV-19 を接種，8,581 人が対照ワクチンを接種）。2020 年 12 月 7 日までのデータが解析対象となった。2 回目接種後 14 日以降に、332 の NAAT 陽性の感染が主要評価項目の症候性感染に適合した。2 回目接種後 14 日以降の全体のワクチンの有効性は 66.7%（95%CI：57.4-74.0）で、84 例（1.0%）が 8,597 人の ChAdOx1 nCoV-19 接種群の参加者で、248 人（2.9%）が 8,581 人の対照群の参加者だった。通常量の 2 回接種では、ワクチンの有効性

[198] M. N. Ramasamy, et. al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomized, controlled, phase 2/3 trial. Lancet, 396, 10267, 1979-1993, December 19, 2020.

は 63.1%（95%CI：51.8-71.7；74/7,201［1.0%］対 197/7,179［2.7%］），低用量／通常量の接種では、80.7%（62.1-90.2；10/1,396［0.7%］対 51/1,402［3.6%］）だった。無症候感染（または症状の分からない感染）に対する全体のワクチンの効果は認められなかった（22.2%［95%CI：-9.9-45.0］，57/4,071［1.4%］対 73/4,136［1.8%］；通常量の 2 回接種では 2.0%（95%CI：-50.7-36.2；41/2,692［1.5%］対 42/2,751［1.5%］），低用量／通常量の接種では 49.3%（7.4-72.2；16/1,379［1.2%］対 31/1,385［2.2%］））。最初の 21 日の除外期間後、ChAdOx1 nCoV-19 接種群では入院は無く、対照群では 15 例だった（ワクチンの効果 100%［97.5%CI：72.2-100］）。ChAdOx1 nCoV-19 接種群の 12,282 人の参加者のうち 108 人（0.9%），対照群の 11,962 人の参加者のうち 127 人（1.1%）に重篤な有害事象が認められた。ワクチン接種に関係しないと考えられる 7 例の死亡があり（ChAdOx1 nCoV-19 接種群で 2 例，対照群で 5 例）、そのうちの対照群の 1 例は COVID-19 関連死だった。探索的解析では、通常量の 1 回接種の接種後 22 日～90 日の有効性は、76.0%（95%CI：59.3-85.9）だった。モデリング解析では、この最初の 3 ヶ月は防御は減衰しないと考えられた。同様に、この期間は抗体レベルは維持され、90 日までに僅かに減衰しただけだった（幾何平均比［GMR］0.66［95%CI：0.59-0.74］）。通常接種量の 2 回接種を受けた参加者では、1 回接種後、プライム・ブースト間隔の長い参加者（12 週以上ではワクチンの有効性 81.3%［95%CI：60.3-91.2］）で、短い間隔の参加者（6 週未満では 55.1%［33.0-69.9］）より有効性が高かった。これらの所見は、18～55 歳の参加者における結合抗体応答が、12 週以上の間隔の方が、6 週未満の間隔と比較して、2 倍以上高いという抗原性データによって支持された [199]。

［供給が僅かな時に、3 ヶ月間隔は、短期間の間隔のプログラムより、可及的早期に人口における最大数の個人を防御するというパンデミック・ワクチンの展開のためには有利と考えられるが、2 回接種により防御は向上する。

免疫検査と擬似ウイルス中和によって測定された抗体応答は、探索的結果だった。NAAT 陽性検体は、マスクされた独立の結果評価委員会によって解析へ入れるかが裁定された。主要評価項目では、ベースラインで SARS-CoV-2 N タンパク抗体が陰性で、2 回目接種後少なくとも 14 日経過観察されていて、NAAT による SARS-CoV-2 感染の既往の無い全参加者が対象となった。安全性は少なくも 1 回接種を受けた全参加者で評価された。

核酸増幅検査陽性となる感染についての全体のワクチンの効果は 54.1%（95%CI：44.7-61.9；161/8,597［1.9%］対 346/8581［4.0%］）で、感染の減少の可能性を示唆していた。］

☆☆☆南アフリカの HIV に感染していない人における ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン（AZD1222）の安全性と有効性を調べるための多施設二重盲検無作為比較試験では、18 歳

---

199 M. Voysey, et. al. Single-dose administration and influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomized trials. Lancet, February 19 (online), 2021.

から 65 歳未満の参加者が 5×1010 ウイルス粒子を含むワクチンまたはプラセボ（0.9%食塩水）の 21 日から 35 日間隔での 2 回接種に 1 対 1 で割り付けられた。2 回目接種後の 25 人の参加者から得た血清の検体が、元の D614G ウイルスと B.1.351 変異株に対する擬似ウイルスと生ウイルスの中和試験で調べられた。主要評価項目は 2 回目接種後 14 日以上での検査で確認された症候性 COVID-19 に対するウイルスの安全性と有効性だった。2020 年 7 月 24 日～11 月 9 日に 2026 人の HIV 陰性成人（年齢の中央値 30 歳）が登録され、1010 人及び 1011 人の参加者が、それぞれ、少なくとも 1 回のプラセボまたはワクチンの接種を受けた。擬似ウイルスと生ウイルスの中和試験の両方で、ワクチン接種群からの血清検体で、プラセボ接種群からの検体より B.1.351 変異株への大きな抵抗性を示した。主要評価項目の解析では、軽症～中等症の COVID-19 がプラセボ接種群の 717 人中 23 人（3.2%），ワクチン接種群の 750 人中 19 人（2.5%）で認められ、有効性は 21.9%（95%CI：-49.9-59.8）だった。COVID-19 の 42 人のうち、39 症例（92.9%）は B.1.351 変異株によって起こっており、この変異株に対するワクチンの有効性（副次的評価項目として解析）は 10.4%（95%CI：-76.8-54.8）だった。2020 年 10 月 31 日までの（非 B.1.351 と考えられる）1 回目接種後 14 日以上の参加者では、軽症～中等症の COVID-19 発症に対するワクチンの効果は 75.4%（95%CI：8.9-95.5；12/938 対 3/944）だった。重篤な有害事象の割合はワクチン群とプラセボ群で均衡していた [200]。

［ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの 2 回接種レジメンでは、B.1.351 変異株による軽症～中等症の COVID-19 に対する防御は認められなかった。

この研究では、重症 COVID-19 で入院した人は参加者はいなかった。登録した参加者の人口統計的因子と臨床的特徴のために重症 COVID-19 が無かったので、この研究の所見からは ChAdOx1 nCoV-19 が B.1.1351 に変異株による重症 COVID-19 を防御するか否かは分からない。

集中的に安全性と免疫原性の研究を計画していた HIV 陰性の 70 人の参加者のうち、登録時に SARS-CoV-2 抗体陰性で、2 回目接種後 14 日の擬似ウイルス中和試験で元の D614G ウイルスに対する中和抗応答があったのは 25 人だった。これらの参加者の 2 回目接種後 14 日目の血清は、B.1.351 変異株に対する中和活性について、擬似ウイルスと生ウイルスで検査が行われた。盲検データを解除したところ、25 の血清検体のうち 6 つはプラセボ接種群から得られたもので、経過観察期間の間に元の SARS-CoV-2 に感染していたと考えられた（南アフリカにおける B.1.351 の新興より早期）。更に、ワクチン接種群でも、2 回目接種後 14 日までに 6 人が核酸増幅検査で SARS-CoV-2 に感染したことが分かった。SARS-CoV-2 感染の既往のないワクチン接種群の 13 人のうち 6 人は、RBD に 3 変異（N417K, E484K, N501Y）のある擬似ウイルスに対する中和活性が無く、13 人のうち 11 人（85%）は B.1.135 擬似ウイルスに対する中和活性が無かった。幾何平均抗体価は元のウイルスに対する 297

[200] S. A. Madhi, et. al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. N Engl J Med, March 16 (online), 2021.

から RBD のみの変異株に対しては 85，B.1.351 変異株に対しては 74 へ下落した。核酸増幅検査で病気が確認された（B.1.351 出現前）ワクチン接種者での結果は、病気が確認されていないワクチン接種者と変わらなかった。SARS-CoV-2 に感染していたプラセボ接種者でも同様に低い中和活性で、RBD の 3 つの変異のあるウイルス及び B.1.351 変異株に対して残っている抗体価は 100 未満（または検出不能）だった。生ウイルス検査での中和は、擬似ウイルス検査との比較において、全体で低かった。経過観察期間の前後で SARS-CoV-2 感染の既往の無い 13 人のワクチン接種者では、1 人は B.1.1（元のウイルス）と B.1.351 に対して中和活性が検出できなかった。B.1.1.に対する中和活性のあった 12 人の参加者のうち 7 人（58%）は、B.1.351 変異株に対して中和活性が検出できず、残りの 5 人では 4.1～31.5 の因子で低下した中和だった。擬似ウイルス試験と同様に、核酸増幅検査で病気が確認された 6 人のワクチン接種者では､病気が確認されていない参加者と同様の結果だった。SARS-CoV-2 に最近感染した 6 人のプラセボ接種者では、全員で B.1.1 に対する中和が検出されたが 2 人で B.1.351 に対する中和は検出できず、3 人では 6.0～9.5 の因子での低下した中和で、1 人では変わらなかった。英国で ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種した 17 人では、spike 特異的 T 細胞の増殖のための T 細胞受容体可変ベータ鎖シークエンスが評価された。ChAdOx1 nCoV-19 は spike タンパクの抗原決定基に特異的な CD4+及び CD8+T リンパ球の増殖を起こした。シークエンスで認められた 87 の spike 特異的抗原のうち、75 は B.1.351 変異により影響を受けなかった。特に、B.1.351 変異株に認められる D215G 変異は、T 細胞抗原応答の存在する部位内にあった。]

☆ChAdOx1 nCoV-19 の臨床試験における B.1.1.7 に対する効果についての事後解析では、英国での第 2／3 相試験に参加した 18 歳以上の参加者は、AdChOx1 nCoV-19 または対照としての髄膜炎菌ワクチン（MenACWY）に 1 対 1 で無作為に割り付けられ、上気道スワブを週毎に、及び COVID-19 の症状（咳，37.8℃以上の熱，息切れ，嗅覚障害，味覚障害）が出た場合に上気道のスワブ検体を提供した。スワブは SARS-CoV-2 の核酸増幅検査（NAAT）が行われ、陽性検体は核酸配列解析が行われた。中和抗体応答は B.1.1.7 系統と標準的な非 B.1.1.7 系統（Victoria）に対する生ウイルス微少中和試験で測定された。効果の解析は、抗体陰性の参加者における、ワクチンの 2 回目接種後 14 日目以後の NAAT 陽性の症候性 COVID-19 を対象とした。効果判定コホートの参加者は 2020 年 5 月 31 日～11 月 13 日に募られ、8 月 3 日～12 月 30 日にブースター接種を受けた。主要効果解析コホートの 8534 人の参加者のうち、6636 人（78%）は 18 歳～55 歳で、5065 人（59%）が女性だった。2020 年 10 月 1 日～2021 年 1 月 14 日に、520 人が SARS-CoV-2 を発症した。臨床試験の間に、これらの参加者の 1466 の NAAT 陽性の鼻腔または喉頭のスワブが集められた。これらのうち、311 人の参加者からの 401 のスワブで核酸配列解析に成功し、そのうち 219 例が主要効果解析コホートの参加者であり、53 例は無症候または症状不明だった。核酸配列データが利用可能な主要効果解析コホートの 147 人のうち 52 人（35%）は B.1.1.7

変異株によるもので、95 人（65%）は非 B.1.1.7 系統によるものだった。無症候感染または症状不明の感染でも同様の分布で、53 人中 19 人（36%）の感染が B.1.1.7 変異により、34 人（64%）は非 B.1.1.7 系統によって起こっていた。ワクチンが誘導した抗体によるウイルス中和活性は、Victoria 系統に対してと比較して、B.1.1.7 に対しては低かった（幾何平均抗体価比 8.9［95%CI：7.2-11.0］）。症候性の NAAT 陽性感染に対するワクチンの臨床効果は、B..1.1.7 系統に対して 70.4%（95%CI：43.6-84.5）、非 B.1.1.系統に対して 81.5%（67.9-89.4）だった。毎週のスワブで明らかになった無症候感染または症状不明の感染については、解析に含まれる人数が少なくて CI が広く重なってはいるが、ワクチンの効果は非 B.1.1.7 系統に対して（69.7%［95%CI：33.0-86.3］）の方が、B.1.1.7 変異株に対して（28.9%［-77.1-71.4］）より効果が高かった。この研究のコホートの中で、COVID-19 のために入院したり死亡したりした人はいなかった。生ウイルス中和検査（n=49）では、ChAdOx1 nCoV-19 の接種を受けた人の血清は、B.1.1.7 系統に対して、Victoria 系統に対してと比較して 9 倍低かった（幾何平均比 8.9［95%CI：7.2-11.0］）[201]。

＜接種後の血栓性血小板減少症＞

☆☆ChAdOx1 nCoV-19 接種後に血栓症と血小板減少がおこったドイツとオーストリアの 11 人の患者の臨床的・臨床化学的分析では、様々な反応条件の下で、標準化された ELISA で血小板因子 4（PF4）－ヘパリン抗体を検出し、修正された（PF4-増強）血小板活性化試験で血小板活性化抗体を検出した。ワクチンに関連する血栓症イベントの調査のために血液検体を紹介された患者の検体が含まれており、PF4－ヘパリン免疫検査のスクリーニングでは 28 検体が陽性だった。11 人の患者のうち、9 人は女性で、年齢の中央値は 36 歳（範囲 22～49）だった。ワクチン接種後 5 日～16 日後に、患者は 1 つ以上の血栓症イベントを呈したが、1 人の患者は例外で、致死的な頭蓋内出血を起こした。1 つ以上の血栓症イベントのあった患者のうち、9 人では脳静脈血栓症，3 人では内臓静脈血栓症，3 人では肺梗塞，4 人では他の血栓症がおこり、これらの患者のうち 6 人が死亡した。5 人の患者は播種性血管内凝固症候群をおこした。どの患者も発症前にヘパリンの投与を受けていなかった。PF4－ヘパリンに対する抗体が陽性の 28 では、全員が、ヘパリンとは独立した PF4 の存在下で血小板活性化試験が陽性だった。血小板活性化は、ヘパリン，Fc 受容体阻害モノクローナル抗体，免疫グロブリン（10 mg/ml）の高いレベルで阻害された。2 人の患者における PF4 または PF4－ヘパリン親和性純化抗体の付加的研究では、PF4 依存性の血小板活性化が認められた[202]。

---

[201] K. R. W. Emary, Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomized controlled trial. Lancet, March 30 (online), 2021.

[202] A. Greinacher, et. al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med, April 9 (online), 2021.

［ChAdOx1 nCOV-19 は、稀に PF4 に対する血小板活性化抗体によって仲介された免疫性血栓性血小板減少症をおこし、それは臨床的に自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症と類似している。］

☆ノルウェーでは、SARS-CoV-2 に対する ChAdOx1 nCoV-19 アデノ・ウイルス・ベクター・ワクチンの 1 回目接種を受けた 7～10 日後に、通常でない部位に重篤な静脈血栓症と血小板減少症が起こった 5 人の患者が報告された。患者は全員が医療従事者で 32 歳～54 歳だった。患者の 4 人は重篤な脳静脈血栓症で頭蓋内出血を伴っていて、3 人では致死的結果だった。全患者で血小板因子 4－ポリアニオン複合体への抗体が高いレベルで認められたが、ヘパリンに暴露されたことは無かった。5 症例は 130,000 人以上のワクチン接種者の人口の中で発生していて、自然に発生するヘパリン誘発性血小板減少症のワクチンが関連した稀な変異型で、ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症と呼ぶべき病態と考えられる[203]。

☆☆英国とオランダの研究者は、ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後 6～24 日後に血栓症と血小板減少を呈した 23 人における所見を報告した。血栓促進性の病態の既往のない中で、22 人の患者が急性血小板減少症と血栓（主として脳静脈血栓症）を呈し、1 人が血小板減少症と出血の独立した表現型を呈した。全患者は、受診時、低下または正常のフィブリノーゲン・レベルで、D ダイマ・レベルが上昇していた。どの患者でも血栓形成傾向や原因となる処方は無かった。血小板因子 4（PT4）に対する抗体が 22 人の患者で陽性（1 人では曖昧な結果）で、1 人の患者では陰性だった。これらの患者において認められた病態生理学的所見に基づくと、血栓症状の進行のリスクのために血小板輸血は避け、これらの症状が最初に起こった場合には非ヘパリン抗凝固剤の投与と免疫グロブリンの静注を考慮することが薦められる[204]。
［ヘパリン使用に関係しない病的 PF4 依存性症候群が ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に起こる。治療の意味からは、この稀な症候群の迅速な同定が重要である。］

☆55 歳の女性が，結膜充血，眼窩後面痛，複視を訴えて来院した。入院の 10 日前に，SARS-CoV-2-ChAdOx1 nCoV-19 に対する最初のワクチンを接種していた。ワクチン接種後の夜と 7 日後に，患者は顕著なインフルエンザ様の症状と発熱を訴えていた。視覚障害，自己免疫疾患，脳卒中，血栓症，血小板減少症，神経疾患，動脈疾患の危険因子（高血圧，糖尿病，喫煙など）の病歴はなかった。診察では，上下左右の

---

[203] N. H. Schultz, et. al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med, April 9 (online), 2021.
[204] M. Scully, et. al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med, April 16 (online), 2021.

両眼視差があり，視力は両眼とも 0.85 であった。MRI では，造影効果を伴わない上眼部静脈血栓症（SOVT）が認められ，両側の上眼部静脈の T2 信号が増強されていることが確認された。入院時の臨床検査では，30 × 10^9/L の著明な単純性血小板減少が認められた。IgG 抗血小板抗体は陽性，IgM 抗血小板抗体は境界域であり，血小板懸濁液免疫蛍光法とモノクローナル抗体による血小板抗原の特異的固定化法は陽性であり，2 次性免疫性血小板減少症（ITP）の診断を支持した。また，ヘパリン投与開始 4 日後にラテラルフロー免疫検査を用いて検査した血小板第 4 因子／ポリアニオン複合体に対する IgG 抗体は陰性であった。抗リン脂質症候群，血栓性微小血管症，B 型肝炎ウイルス，C 型肝炎ウイルス，HIV，サイトメガロウイルス，ハンタウイルス，ヘリコバクター・ピロリの感染など，血小板減少症の他の原因と考えられるものは除外された。ITP が疑われたため，デキサメタゾン 40 mg を 1 日 1 回，4 日間静脈内投与したところ，血小板数が増加した。治療的にヘパリンを投与していたにもかかわらず，入院後 8 日目に一過性の軽度の右半身麻痺と失語症を発症した。MRI では，左頭頂葉，中大脳動脈領域に，以前の検査では検出されなかった限定的な拡がり虚血性脳卒中が検出された。その後，患者は右側の局所発作を発症し，レベチラセタムとラコサミドで抑制され，抗凝固剤はフェンプロクモンに変更され，入院から 26 日後に帰宅を許可された。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種の 8 日後，10 日後及び 18 日後に，それまで健康であった患者が顕著なインフルエンザ様の症状，2 つの稀な疾患，すなわち両側性 SOVT と ITP，及び虚血性脳卒中が発生したことは，因果関係があると考えられる。欧州医薬品庁のレビュー（3 月 18 日） によると，ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを最近接種した人に，脳静脈洞血栓症，肺塞栓症，深部静脈血栓症などの血栓塞栓症が発生する可能性があるため，医療関係者は注意する必要がある。今回の患者に見られた両側 SOVT を含む血栓症は，血小板減少症のを背景として起こりうる[205]。

☆11 日前に ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種した 51 歳の女性が，3 日間の呼吸困難，疲労感，咳の症状を訴えて当院の救急外来を受診した。11 日前に ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種しており，発熱，末梢酸素飽和度 98%（吸気酸素分率 21%），血圧 150/90 mmHg，心拍数 98 回/分，肥満度 31 kg/m^2 であった。臨床検査では，3 日前には 178 × 10^9/L だった血小板が 37 × 10^9/L と重度の血小板減少を示した （正常値は 140～440）。血清中の D-ダイマー（34 mg/dL 以上，正常値は 0～5 未満）および C-反応性タンパク質（42 mg/L，正常値は 0～5 未満）は増加し、プロトロンビン時間，部分トロンボプラスチン時間，フィブリノゲン，クレアチニン，電

[205] A. Bayas, et. al. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. Lancet, 395, e11, May 1, 2021.

解質，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ，高感度トロポニン T は正常範囲内であった。鼻咽頭ぬぐい液での SARS-CoV-2 RT-PCR は陰性であった。CT 肺血管造影では，右心室機能障害を伴わない中心性肺塞栓症が認められた。磁気共鳴静脈造影法では，総腸骨静脈を含む左内腸骨静脈に静脈血栓が形成され，下大静脈にまで進展していた。低分子ヘパリン（LMWH）を治療量の半分で開始した。患者は入院し，デキサメタゾン 40 mg を経口投与する経験的治療を受けた。血小板が急速に減少した原因は自己免疫過程にあると考えられた。血小板減少以外の原因は除外された。副腎皮質ステロイド治療の 3 日後，患者の血小板濃度は低いままで，フィブリノゲン値は急速に低下して 50 mg/dL 以下となり，第Ⅷ因子活性も 32%（正常値は 70%以上）に低下し，プロトロンビン時間は測定不能となった。血漿中の凝固因子活性は，フォン・ウィルブランド因子を含む他のすべての外因性および内因性凝固因子については正常であった。患者の血漿を標準ヒト血漿と 1：1 の割合で混合すると，フィブリノゲンと第Ⅷ因子の欠乏が認められ，トロンボエラストグラフィーで確認された。LMWH を治療量まで増量したところ，抗 Xa 活性は 0.5-1.0 IU/mL （治療域 0.5-1.0）となった。5 日目に，患者は左腰と左臀部に痛みを感じ，CT 静脈造影では下大静脈の血栓が増加していた。LMWH の投与量を増やし，抗 Xa 活性を高めた（1.0-1.5 U/mL）。翌日，疼痛は軽減した。その後 7 日間で血小板数と第Ⅷ因子活性は増加し，血小板数が 100 × 10^9/L に達した後，フィブリノゲン濃度も増加し始めた。入院から 11 日後，血小板数は 173 × 10^9/L，フィブリノゲン濃度は 228 mg/L，第 XIII 因子活性は 78%であった。抗凝固療法は LMWH から経口のダビガトラン 150 mg1 日 2 回に変更し，15 日目には回復して帰宅を許可された。この患者のように，血小板減少と低フィブリノゲン血症を背景として血栓症を引き起こす凝固系の活性化は，ヘパリン誘発性血小板減少症や重症の COVID-19 患者に見られるものと類似している [206]。

Muster V, Gary T, Raggam RB, WÖlfler A, Brodmann M. [published online ahead of print, 2021 Apr 14]. Lancet. 2021;S0140-6736(21)00871-0.
◎EMA によれば、2021 年 3 月 10 日までに、ChAdOx1 nCoV-19 を接種した約 500 万人の中で血栓塞栓イベントが発生した 30 症例（主として静脈性）が報告されていた。ChAdOx1 nCoV-19 の安全性の議論に情報提供するために、デンマークの研究者は、デンマークにおける全国的人口ベースのデータを解析して、静脈血栓塞栓症の自然発生率を計算した。最初に、2010 年 1 月 1 日～2018 年 11 月 30 日の少なくとも 18 歳のデンマーク人を同定し、次いで、この期間における一般成人人口での静脈血栓塞栓症の初発例を同定した。静脈血栓塞

[206] V. Muster, et. al. Pulmonary embolism and thrombocytopenia following ChAdOx1 vaccination. Lancet, April 14 (online), 2021.

栓症に焦点を当てたのは、2021 年 3 月 10 日までに ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンに関して報告された血栓塞栓イベントは、主として静脈性だったからである。全ての個人を 2020 年 1 月 1 日または彼等の 18 歳の誕生日から（先に来る方）、彼らの最初の静脈血栓塞栓症，死亡，移民，または 2018 年 11 発 30 日まで経過観察した。2020 年 1 月 1 日または 18 歳の誕生日までに静脈血栓塞栓症の診断のある人は解析対象とならなかった。静脈血栓症の発生は最初の 1 次的または 2 次的入院加療病院または外来診療所での静脈血栓症の診断と定義された。特に、結果の定義には、以下の診断が含まれた；深部静脈血栓症（ICD-10：I80.1-3），肺塞栓症（I26），門脈血栓症（I81）肝静脈血栓症（I82.0），移行性血栓性静脈炎（I82.1），下大静脈塞栓または血栓症（I82.2），腎静脈塞栓または血栓症（I82.3），腸間膜血栓症（K55.OH），非発熱性脳血栓症による脳梗塞（I63.6），頭蓋内静脈系の非発熱性血栓症（I67.6）。静脈血栓症の発生率を 18 歳以上（100 歳の誕生日で検閲された）の全デンマーク成人と 18 歳～64 歳のデンマーク人について計算した。ChAdOx1 nCoV-19 の 65 歳以上の人での効果に関する根拠が限られているという当初の認識のために、ChAdOx1 nCoV-19 は、英国を除き多くのヨーロッパ諸国で主として 18 歳～64 歳の群に使われた。深部静脈血栓症と肺塞栓の診断が全診断の 95%を超えていたため、深部静脈血栓症と肺梗塞に結果を限定した解析を繰り返し、性で階層化した。研究対象は 18 歳～99 歳の 4,915,426 人で、全経過観察期間は 38,449,703 人年だった。18 歳～64 歳の研究対象は 3,963,153 人で、全経過観察期間は 29,537,310 人年だった。男女は同等の数だった。2010 年～2018 年 11 月の静脈血栓症イベント発生率は、18 歳～99 歳のデンマーク人について 1000 人年当たり 1.76（95%CI：1.75-1.78）で、18 歳～64 歳については 0.95（0.94-0.96）だった。深部静脈血栓症と肺塞栓に限ると、18 歳～99 歳について 1000 人年当たり 1.70（95%CI：1.68-1.71）で、18 歳～64 歳については 0.91（0.89-0.92）だった。ChAdOX1 nCoV-19 を 2021 年 3 月 10 日までに接種した人は約 500 万人であるが、18 歳～99 歳のデンマーク人の発生率を基にした場合、1 週間に 169 の期待症例数，1 ヶ月に 736 の期待症例数に該当した。同様に、18 歳～64 歳のデンマーク人の発生率を基にした場合、1 週間に 91 の期待症例数，1 ヶ月に 398 の期待症例数に該当した[207]。

［幾つかの静脈血栓イベントが ChAdOx1 nCoV-19 によって起こっている可能性を除外する結果ではない。しかし、ChAdOx1 nCoV-19 の接種を受けたヨーロッパ人で起こった静脈血栓イベントの報告数は、ワクチン導入前の全デンマークの人口の発生率から推計される期待症例数と比較して増加しているようには見えないと考えられる。］

[207] S. D. Ostergaard, et. al. Thromboembolism and the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? Lancet, March 30 (online), 2021.

（３）mRNA-1273（モデルナ）

☆☆米国における 45 人の健常成人（18-55 歳）に対する mRNA-1273（Moderna）ワクチンの用量漸増非盲検第 1 相試験（25 μg，100 μg，250 μg を 28 間隔で 2 回；各用量 15 人ずつ）では、初回のワクチン接種後の抗体応答は高用量で高かった（29 日目における ELISA 法による抗 S-2P 抗体の幾何学的な平均抗体価［geometric mean titer：GMT］は 25 μg 群で 40,227，100 μg 群で 109,209，250 μg で 213,526）。2 回目の接種後、抗体価は上昇した（57 日目の GMT は 299,751，782,719，1,192,154）。2 回目の接種後、血清中和活性は評価された全参加者で 2 つの方法で検出され、その活性値は対照とした回復者血清検体の上位半分と概ね同程度だった。参加者の半数以上で起こった非自発的報告における有害事象は疲労，悪寒，頭痛，筋痛，接種部疼痛などだった。全身性の有害事象は、2 回目の接種後により多く、特に最高用量で多く、250 μg 群の 3 人（21%）で 1 つ以上の重症有害事象が報告された[208]。

☆☆米国における 40 人の健常高齢者（56-70 歳または 71 歳以上）に対する安定化した融合前の全長の spike タンパク（S-2P）をコードする脂質ナノ粒子に包含された mRNA-1273（Moderna）ワクチンの用量漸増非盲検第 1 相試験（25 μg，100 μg を 28 間隔で 2 回；2 つの年齢層及び 2 用量で各 10 人ずつ）では、非自発的報告における有害事象は、主に軽度または中等度で、多くが疲労，寒気，頭痛，筋肉痛，接種部の疼痛などだった。こうした有害事象は、用量依存性で、2 回目の接種後に一般的だった。結合抗体応答は、最初の接種後に急速に上昇した。57 日目までに、25-μg 群では、抗 S-2P 幾何平均力価（GMT）は 56～70 歳の参加者で 323,945，71 歳以上の参加者で 1,128,391 で、100 μg 接種群では、それぞれ 1,183,066，3,638,522 だった。2 回目の接種後、複数の方法で、全参加者において血清中和活性が認められた。結合抗体と中和抗体の応答は、既報の 18～55 歳のワクチン被接種者と同様で、回復期血清を供血した対照者パネルの中央値を上回っていた。ワクチンは、1 型ヘルパーT 細胞を含む強い CD4 サイトカイン応答を誘導した[209]。

☆☆mRNA-1273（Moderna）の第 1 相試験における 34 人の健常参加者（100 μg 接種群；18-55 歳，56-70 歳，71 歳以上で階層化）の初回接種後 119 日目（2 回目接種後の 90 日目）の解析では、全参加者で結合・中和抗体は経時的にやや減衰するものの、ブースター接種後 3 ヶ月の間上昇レベルを維持していた。ELISA で測定した Spike 受容体結合ドメインへの結合抗体応答の幾何平均力価（GMT）は、119 日目において、18-55 歳群で 235,228（95%CI：177,236-312,195），56-70 歳群で 151,761（88,571-260,033），71 歳以上で 157,946（94,345-

---

[208] L. A. Jackson, et. al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2—Preliminary Report. N Engl J Med, 383, 20, 1920-1931, November 12, 2020.
[209] E. J. Anderson, et. al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. N Engl J Med, 383, 25, 2427-2438, December 17, 2020.

264,420）だった。血清中和抗体は 119 日目において参加者で検出が続いていた。疑似ウイルス中和検査では、50%阻止希釈（ID_{50}）GMT は 18-55 歳で 182（95%CI：112-296），56-71 歳で 167（88-318），71 歳以上で 109（68-175）だった。生ウイルスに注目した減少中和テスト（mNeonGreen assay）では、ID_{50}GMT は 18-55 歳で 775（95%CI：560-1071），56-70 歳で 685（436-1077），71 歳以上で 552（321-947）だった。生ウイルス・プラーク減少中和検査では ID_{80}GMT は 18-55 歳で 430（95%CI：277-667），56-70 歳で 269（134-542），71 歳以上で 165（82-332）だった。119 日目において、結合・中和 GMTs は 41 人の COVID-19 から回復した対照者（診断後中央値 34 日目［範囲 23-54］）の GMTs の中央値を上回っていた。臨床試験では重篤な有害事象は認められず、事前に決定された試験中止ルールに該当する事態は起こらず、57 日目以後、研究者によってワクチンに関連していると考えられた新たな有害事象は無かった [210]。

☆☆mRNA-1273（Moderna）の第 1 相試験における 334 人の健常参加者（100 μg 接種群；18-55 歳，56-70 歳，71 歳以上で階層化）の 2 回目接種後の 180 日目（初回接種後 209 日目）の解析では、209 日目においても、全年齢群で参加者で抗体活性は高いままだった。ELISA で測定した Spike 受容体結合ドメインへの結合抗体応答の幾何平均力価（GMTs）は、18-55 歳群で 92,451（95%CI：57,148-149,562），56-70 歳群で 62,424（36,765-105,990），71 歳以上で 49,373（25,171-96,849）だった。ほぼ全ての参加者で、疑似ウイルス中和検査で検出可能な活性が認められ、50%阻止希釈（ID_{50}）GMT は 18-55 歳で 80（95%CI：40-135），56-71 歳で 57（30-106），71 歳以上で 59（29-121）だった。より感受性の高い生ウイルス焦点減少中和テスト（mNeonGreen assay）では、全参加者で検出可能な活性が認められ、ID_{50}GMT は 18-55 歳で 406（95%CI：286-578），56-70 歳で 171（95-307），71 歳以上で 131（69-251）だった。これらの GMTs は 18-55 歳の参加者と比較して、56-70 歳の参加者（p=0.02），71 歳以上の参加者（p=0.004）では低かった。経時的に一定の減衰率を仮定する指数関数的減衰モデルを用いて計算すると、43 日目における全参加者の結合抗体の推計された半減期は 52 日（95%CI：46-58）で、経時的に減衰率が低下すると仮定する冪乗則モデルを用いると、119 日目で 109 日（92-136）だった。2 つのモデルでの中和抗体の半減期は、擬似ウイルス中和検査では 69 日（95%CI：61-76）及び 173 日（144-225）と計算され、生ウイルス中和では 68 日（61-75）及び 202 日（159-272）と計算された。△AIC（少数検体規模のために補正された Akaike 情報クライテリア）による測定では、結合及び中和の最適な適合は、それぞれ指数関数的減衰モデル及び冪乗則モデルだった [211]。

---

[210] A. T. Widge, et. al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. N Engl J Med, 384, 1, 80-82, January 7, 2021.
[211] N. Doria-Rose, et. al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for covid-19. N Engl J Med, April 6 (online), 2021.

☆☆☆全米の 99 ヶ所のセンターで行われた mRNA-1273 の無作為観察者盲検プラセボ対照第 3 相比較試験では、SARS-CoV-2 の感染またはその合併症のリスクの高い人が、mRNA-1273（100 μg）またはプラセボの 28 日間隔での 2 回筋注に、無作為に 1 対 1 で割り付けられた。30,420 人の参加者が登録され、無作為にワクチンまたはプラセボに 1 対 1 に割り付けられた（15,210 人ずつ）。96%を超える人が 2 回の投与を受け、2.2%がベースラインで SARS-CoV-2 感染の根拠（抗体，ウイルスまたは両方）があった。症候性 COVID-19 はプラセボ群で 185 人に（1000 人年当たり 56.5［95%CI：48.7-65.3］）、mRNA-1273 群で 11 人に（3.3［1.7-6.0］）確認され、ワクチンの有効性は 94.1%だった（95%CI：89.3-96.8, p<0.001）。ワクチンの効果は、初回接種から 14 日目以後の評価（プラセボ群 222 例 vs mRNA-1273 群 11 例，ワクチンの有効性 95.2%［95%CI：91.2-97.4］），ベースラインで SARS-CoV-2 感染の所見があった参加者を含めた解析（プラセボ群 187 例 vs mRNA-1273 群 12 例, 93.6%［88.6-96.5］），65 歳以上の参加者での解析（プラセボ群 29/3552 vs 4/3583, 86.4%［61.4-95.2］）などの重要な 2 次解析にわたって同様だった。重症 COVID-19 は 30 人の参加者に発生し 1 人が死亡したが、30 人全員がプラセボ群だった（重症化予防効果 100%［95%CI:
測定出来ない～1.0］）。接種部位の有害事象は mRNA-1273 群でプラセボ群より頻度が高かった（初回接種 84.2%対 19.8%，2 回目接種 88.6%対 18.8%）。ワクチン接種後の中等度の一過性の反応原性は mRNA-1273 群でプラセボ群より頻繁だった（自発性の全身性有害事象は初回接種 54.9%対 42.2%，2 回目接種 79.4%対 36.5%）。接種部位と全身性の自発的有害事象は、両方とも 18 歳以上 65 未満の参加者で、65 歳以上の参加者より頻繁だった。自発的有害事象は、ベースラインで SARS-CoV-2 感染陽性だった参加者で、陰性だった参加者より頻度が少なかった。重篤な有害事象は稀で、その発生率は両群で同様だった [212]。
［2 回目の接種を行う前に、mRNA-1273 群では 7 例，プラセボ群で 46 例（単純計算では 84.8%の効果）、2 回目の接種後 2 週間目までに mRNA-1273 群で 7 例，プラセボ群で 65 例が確認されている。

本研究では、2 回目接種時にベースラインで抗体陰性の参加者で、SARS-CoV-2 鼻腔咽頭スワブを集め、無症候感染の予防効果の可能性に関する早期の考え方を得た（FDA への提出データ）。1 回目と 2 回目接種の間に SARS-CoV-2 の無症候感染は、mRNA-1273 群で 0.1%（14/14,134），対照群で 0.3%（38/14,073）で、約 63.3%減少し、1 回目接種後、無症候感染が防御され始めたと考えられた。］

[212] L. R. Baden, et. al. Efficacy and safety of the RNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med, 384, 5, 403-416, February 4, 2021.

（4）BNT162b2（コミナティ）及び BNT162b1（ビオンテック／ファイザー）

☆☆米国における 45 人の健常成人（18-55 歳）に対する BNT162b1（独ビオンテック社と米ファイザーの共同開発する脂質ナノ粒子に配合された核酸修正 mRNA ワクチンで、SARS-CoV-2 の spike 糖タンパクの受容体結合ドメインをコード）の用量漸増評価者盲検第 1/2 相試験（10 μg，30 μg，100 μg を 21 日毎 2 回接種）では、局所反応と全身反応は用量依存的で、概して軽度から中等度で、一時的だった。100 μg の 2 回目の接種は、増強した反応原性と 1 回目の接種において 30 μg と比較して有意な免疫原性が無かったため、接種されなかった。RBD 結合 IgG 濃度と血清の SARS-CoV-2 中和力価は用量レベルと 2 回目の接種で増加した。幾何学的平均抗体価は、SARS-CoV-2 PCR 検査陽性後少なくとも 14 日間後の回復 COVID-19 患者のパネルの 1.9 倍～4.6 倍となった [213]。

☆☆ドイツにおける BNT162b1 の 18-55 歳の健常人 60 人を対象とした 2 つ目の非無作為非盲検第 1/2 相試験では、1-50 μg（1，10，30，50 μg）の BNT162b1 の 2 回接種（各用量 12 人ずつ 1 日目と 22 日目の 2 回接種；12 人は 60 μg の 1 回接種）で、CD4+と CD8+T 細胞の強い応答と強い抗体応答が引き出され、RBD 結合 IgG 濃度は、38 人の COVID-19 回復者検体（HCS）パネルを明らかに上回っていた（43 日目［2 回接種後 21 日目］の幾何平均抗体価はワクチン接種者で 3,920-18,289 U/mL で、HCS パネルで 602 U/mL；60 μg の 1 回接種では 755 U/mL で、2 回接種は必要と考えられた。）。43 日目の SARS-CoV-2 血清中和幾何平均力価は、HCS パネルの 0.7 倍（1 μg）～3.5 倍（50 μg）だった。免疫血清は、広範な SARS-CoV-2 spike 変異の擬似ウイルスを中和した。多くの参加者では、RBD 特異的 CD8+及び CD4+T 細胞増殖を伴う、1 型ヘルパーT（T_H1）に偏した T 細胞免疫応答を示した。IFN-γ が RBD 特異的 CD8+及び CD4+T 細胞の高い分画で産生されていた [214]。［43 日目の SARS-CoV-2 血清中和幾何平均力価は、21 日目（2 回接種の前日）よりも低下していた。SARS-CoV-2 血清中和幾何平均力価は、RBD 結合 IgG 抗体価と強く相関していたが、IgG 抗体価対する中和力価の比は、ワクチンでは、SARS-CoV-2 感染に比較して低かった。］

☆☆中国（江蘇省）の単一施設における、144 人の健常な SARS-CoV-2 に未感染の中国人成人を対象として行われた、BNT162b1 の平行群二重盲検プラセボ対照第 1 相試験では、先行して安全性，耐用性，免疫原性を調べた。参加者は無作為に 10 μg，30 μg の BNT162b1 またはプラセボの 21 日間隔での 2 回接種に無作為に（1：1：1）に、また、それぞれの群で若年層（18～55 歳）と高齢層（65～85 歳）に均等に割り付けられた。BNT162b1 は SARS-

---

[213] M. J. Mulligan, et. al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature, 586, 589-593, October 22, 2020.
[214] U. Sahin, et. al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1T-cell responses. Nature, 586, 594-599, October 22, 2020.

CoV-2 Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）をコードし、臨床開発されている幾つかの mRNA ワクチンのうちの 1 つである。局所反応と全身性の事象は概して用量依存性で、一時的で軽症～中等症だった。発熱が唯一のグレード 3 有害事象だった。BNT162b1 は、若年層と高齢層の中国成人において、RBD を含むペプチド・プールへの強い IFN-γT 細胞応答を誘導し、幾何平均中和抗体価は、SARS-CoV-2 PCR 検査陽性後少なくとも 14 日後の COVID-19 回復者血清パネルの 2.1 倍（若年層の参加者）及び 1.3 倍（高齢層の参加者）だった [215]。
［BNT162b1 は、アジア人において受け入れ可能な安全性プロファイルで、高レベルの液性及び T 細胞応答を産出する。］

☆☆米国における、独ビオンテック社と米ファイザーの共同開発する 2 つの脂質ナノ粒子に配合された核酸修正 mRNA ワクチンである、分泌されて 3 量体となった SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインをコードする BNT162b1 または融合前の安定化され膜に固定された SARS-CoV-2 の全長の spike タンパクをコードする BNT162b2 の何れかとプラセボを、18-55 歳及び 65-85 歳の健常成人に対して、21 日間隔で 2 回接種する用量漸増評価者盲検第 1 相比較試験（10 μg，20μg，30 μg，100 μg）では（1 群では BNT162b1 100 μg の単回投与のみ）、195 人が無作為に割り付けられ、15 人から成る各 13 群において、12 人がワクチン接種を受け、3 人がプラセボを投与された。BNT162b2 は、BNT162b1 と比較して、特に高齢層において、より少ない全身性反応原性と相関した。若年層と高齢層の両方で、両ワクチンとも、同様の SARS-CoV-2 回復者血清パネルと同等か上回る SARS-CoV-2 中和幾何平均力価を、用量依存性に誘導した [216]。

☆☆19～55 歳の健常成人を対象とした BNT162b2 の 2 番目の非無作為化非盲検第 1/2 相試験において、1～30 μg の用量のプライム・ブースト接種後の抗体と T 細胞応答が測定された。BNT162b2 は強い抗体応答で、COVID-19 回復者検体パネルを超える濃度の Spike 結合 IgG 濃度を誘導した。29 日目（ブースト接種後 7 日）の SARS-CoV-2 血清 50%中和幾何平均力価は、COVID-19 回復者検体パネルの 0.3 倍（1 μg）～3.3 倍（30 μg）だった。BNT162b2 の誘導する血清は、広範な SARS-CoV-2 Spike 変異を持つ擬似ウイルスを中和した。同時に、多くの参加者において Spike 特異的 CD8+T 細胞と（TH1）CD4+T 細胞（1 型ヘルパーT 細胞）が増殖し、IFN γ を産生する部分が高かった。SARS-CoV-2 特異的 CD4+T 細胞は 37 人の参加者全員で検出され、接種前との比較が可能だった 34 人中 30 人

---

[215] J. Li, et. al. Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 BNT162b1 mRNA vaccine in younger and older Chinese adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 study. Nat Med, April 22 (online), 2021.
[216] E. E. Walsh, et. al. Safety and immunogenicity of two RNA-based COVID-19 vaccine candidates. N Engl J Med, 383, 25, 2439-2350, December 17, 2020.

において、de nove の（接種前には無かった）SARS-CoV-2 の S1 と S2 の両方に対する応答が認められた。ワクチンに誘導された Spike 特異的 CD8+T 細胞は 37 人中 34 人（91.9%）で検出され、de novo 応答も 33 人で認められた。ペプチド MHC 多量体を用いて、MHC アレルに頻繁に提示される場合に幾つかの BNT162b2 で誘導された CD8+T 細胞に認識される抗原決定基を同定した。CD8+T 細胞は早期に分化したエフェクター記憶発現系で、単一の特異性が循環している CD8+T 細胞の 0.01%～3% に達していた[217]。
［本論文は査読前の preprint。］

☆☆☆現行の国際的な中軸の観察者盲検比較試験では、16 歳以上の人をプラセボまたは BNT162b2（30 μg）のどちらかの 21 日間隔で 2 回投与に 1:1 で無作為に割り付けた。BNT162b2 は、脂質ナノ粒子に配合された核酸修正 mRNA ワクチンで、融合前の安定化され膜に固定された SARS-CoV-2 の全長の spike タンパクをコードしている。主要評価項目は確認された COVID-19 と安全性だった。43,548 人の参加者が無作為割り付けを受け、43,448 人が接種され、21,720 人が BNT162b2，21,728 人がプラセボだった。BNT162b2 接種群では、2 回目接種後の少なくとも 7 日目以後に 8 例の COVID-19 が起こったが、プラセボ接種群では 162 例だった。BNT162b2 は COVID-19 を 95%の有効性で予防した（95%CI：90.3-97.6）。同様のワクチンの効果（概ね 90-100%）が年齢，性，人種，民族，ベースラインの BMI，併存疾患によるサブグループでも認められた。1 回目の投与と 2 回目の投与の間に、BNT162b2 接種群で 39 例に、プラセボ群で 82 例の発症例が認められ、ワクチンの有効性は 52%（95%CI：29.5-68.4）で、1 回目の接種から 12 日以後での早期の防御効果が認められた。1 回目の接種後に発症した重症 COVID-19 の 10 症例は、9 例がプラセボ接種群で、1 例が BNT162b2 接種群だった（VE［両側 95%CI：88.9%［20.1-99.7］）。BNT162b2 の安全性プロファイルは、接種部位の短期間の軽度から中等度の疼痛，疲労，頭痛などだった。重篤な有害事象の発生率は低く，ワクチン群とプラセボ群で同様だった[218]。
［2 回目接種後 7 日目以後の未感染者の検討では、COVID-19 の重症例は BNT162b2 接種群で 1 例，プラセボ群で 3 例で、VE は 66.4%［95%CI：-124.8-96.3］）だった。真の VE が 30%を上回る事後確率は 74.29%であり、事前に規定した成功基準（98.6%）を満たさなかった（審査結果報告書）。
VE［%］＝（1－被験者の追跡期間における 1,000 人年当たりの COVID-19 発症例の BNT162b2 接種群とプラセボ群の比［IRR］）×100
　また、1 回目から 24 日～42 日後に 2 回目が接種された被検者におけるワクチン有効率

---

[217] U. Sahin, et. al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.12.09.20245175
[218] F. P. Polack, et. al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med, 383, 2603-2615, December 31, 2020.

（SARS-CoV-2 感染の既往が無い被検者）では 73.3%（95%CI：-170-99.5）だった。

	感染者	全体	24-25 日	26-30 日	31-35 日	36-40 日	41-42 日
本剤	1	616	212	264	88	32	20
プラセボ	4	659	242	273	91	41	12

（審査報告書）］

☆ワクチンを接種した人の実質的な防御を超えて、COVID-19 ワクチンは打ち抜き感染（breakthrough infection）におけるウイルス量を低下させて、その後の伝播を抑制すると考えられる。イスラエルにおいて、BNT162b2 メッセンジャーRNA ワクチンの接種後、2020 年 12 月 21 日～2021 年 2 月 11 日に、SARS-CoV-2 陽性となった患者（n=4,938）のリアル・ワールド・データを解析した後ろ向き研究では、、1 回目のワクチン接種から 12～37 日後に起こった感染（2 回目のワクチンは 21 目に接種）では、1 回目のワクチン接種から 1～11 日後に起こった感染と比較して、定量的 PCR 検査で測定されるウイルス量が実質的に減少していた（RdRp，E，N の 3 つの遺伝子について $p<10^{-19}$。これら 2 期間における Ct 値の平均の差異は、RdRp 遺伝子について 1.7±0.2，E 遺伝子について 1.6±0.2，N 遺伝子について 1.4±0.2）。このようなウイルス量の減少は、低い感染性の可能性を示唆し更にはウイルスの拡散へのワクチンの効果に貢献している可能性がある [219]。

○mRNA ワクチンは第 3 相試験で約 95%の効果を発揮した。完全なワクチン接種は 2 回の接種であるが、両方の承認されている mRNA ワクチンの防御の始まりは 1 回接種後 12 日目には認められている。シンガポールの研究者は、BNT162b2 の 1 回目接種を受けた 20 人の医療従事者のコホートで、接種後 7 日目と 10 日目の抗体と T 細胞を解析した。Spike に特異的な T 細胞（100%の接種者）と結合抗体（80%の接種者）はワクチンの 1 回接種後 10 日目で検出可能だったが、一方、受容体を阻害する SARS-CoV-2 中和抗体は、この早期の時点では多くが検出不能だった。COVID-19 に対する早期の防御は、受容体阻害やウイルス中和活性ではなく、むしろ早期の T 細胞や結合抗体の応答が引き出したと考えられた [220]。

（５）mRNA ワクチン接種後の有害事象

A．アナフィラキシー

☆米国では、2020 年 12 月 14 日～2021 年 1 月 18 日に、全部で 9,943,247 回のファイザ／

---

[219] M. Levine-Tiefenbrun, et. al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. Nat Med, March 29 (online), 2021.
[220] S. Kalimuddin, et. al. Early T cell and biding antibody responses are associated with Covid-19 RNA vaccine efficacy onset. Med, April 8 (online), 2021.

ビオンテックのワクチン、7,581,429 回のモデルナのワクチンが接種されたと報告された。VAERS（Vaccine Adverse Effect Reporting System）はワクチン接種後の有害事象の全国的受動的サーベイランス（自発報告）システムで、ワクチン接種後のアナフィラキシーの疑い例の注意と報告を把握した。CDC の医師は、これらの報告を評価し、アナフィラキシーのための Brighton Collaboration case definition criteria で分離した。CDC は、VAERS によって受け取られた中で、Brighton クライテリアに適合する（レベル 1，2 または 3）、66 例の症例報告を同定した。47 例はファイザー／ビオンテックのワクチン接種後で、100 万回接種当たり 4.7 例の報告割合で、19 例はモデルナのワクチン接種後で、100 万回接種当たり 2.5 例の報告割合だった。症例は、様々なワクチンのロットからの接種で起こった。CDC の医師の審査員は、両方のワクチン接種後のアナフィラキシー症例の臨床的特徴は同様であると結論付けた。更に、30 分以内に発症するアナフィラキシー症例と 30 分の後に発症する症例との間に明かな臨床的違いが無かった。アナフィラキシー症例の共通した徴候と症状は、全身性の蕁麻疹，びまん性の紅斑性発疹，血管浮腫，呼吸器と気道の閉塞症状，嘔気だった。66 症例のうち 23 例（32%）は他の暴露からのアナフィラキシーの既往のエピソードがあった。既往の暴露には、ワクチン（風疹，インフルエンザ A［H1N1］，季節性インフルエンザ，非特異的），造影剤（ガドリウム剤，ヨード剤，非特異的な静注剤），非特異的な注入物，サルファ剤，ペニシリン，プロクロロペラジン，ラテックス，クルミ，非特異的な木の種実，クラゲ刺され、非特異的な暴露があった。アナフィラキシー症例の 61 人（92%）では、患者は緊急治療の一部としてエピネフリンの投与を受けた。66 人全員が医療の場で治療された。34 人（52%）は救急部で治療され、32 人（48%）は入院した（18 人は ICU で、7 人は気管内挿管を要した）。医療記録の調査と治療している医療機関と臨床医の経過観察によって、気管挿管を必要とした 7 人の患者では、発症までの時間の中央値は 6 分（範囲 ＜1 分～45 分）で、1 人以外は 11 分以内の発症だったことが分かった。挿管された 7 人は全員がエピネフリンを、6 人が副腎皮質ステロイドを、5 人が抗ヒスタミン剤を投与された。顔面，舌，喉頭の血管浮腫がこれらの患者の 4 人で認められた。入院は 1～3 日だった。経過観察の情報が入手可能な 61 人（92%）では、VAERS に報告された時点で退院か回復していた。両方の製品でワクチン接種後のアナフィラキシーによる死亡は報告されていない[221]。

［米国における mRNA COVID-19 ワクチンの継続的な安全性モニタリングは、2021 年 1 月 18 日までの情報に基づき、ワクチン接種後のアナフィラキシーはファイザー／ビオンテックのワクチンでは 100 万接種当たり 4.7，モデルナのワクチンでは 100 万接種当たり 2.5 の稀なイベントであることを確認した。COVID-19 の病態と死亡の状況を考えれば、ワクチンの利益は、治療可能なアナフィラキシーのリスクを遙かに上回る。アナフィラキシーは

[221] T. T. Shimabukuro, et. al. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vacccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA, February 12 (onlien), 2021.

急性で、生命を脅かす性質であるため、即時のエピネフリン投与は全症例に適応がある。]

	症例数（%）	
	ファイザー／ビオンテック（n=47）	モデルナ（n=19）
年齢（中央値［範囲］）	39（27-63）	41（24-63）
女性	44（94）	19（100）
発症までの時間（分）（中央値［範囲］）	10（＜1～1140［19 時間］）	10（1～45）
発症までの時間		
≦15	34（76）	16（84）
≦30	40（89）	17（89）
報告された既往		
アレルギー（含む反応）	36（77）	16（84）
アナフィラキシーの既往	16（34）	5（26）
ワクチン接種		
1 回目	37	17
2 回目	4	1
不明	6	1
Brighton 分類レベル		
1	21（45）	10（52）
2	23（49）	8（43）
3	3（6）	1（5）
アナフィラキシー報告割合（症例数／100 万接種）	4.7	2.5

［Brighton 分類は、症状の組み合わせを用いた診断の確からしさの判定基準である。レベル 1 はアナフィラキシーを呈する報告例の診断の確からしさが最も高レベルであることを表す。レベル 2 と 3 は順に低いレベルの診断の確からしさを表す。］

☆☆1 回目の mRNA COVID-19 ワクチン接種（2020 年 12 月 16 日～2021 年 2 月 12 日，2021 年 2 月 28 日まで経過観察）を受けた Mass General Briham（MGB）の従業者についての前向き研究では、従業者はワクチン接種後 3 日間で症状の調査を報告した。報告が求められた急性アレルギー症状は、掻痒感，発疹，蕁麻疹，腫脹，および／または呼吸器症状などだった。アナフィラキシーを同定するために、アレルギー専門医／免疫専門医が、(1) 2 つ以上のアレルギー症状を報告している，(2) MGB 安全性報告においてアレルギー反応があると記載されている，(3) 従業者のワクチン接種を援助する、オンコールのアレルギー専門医／免疫専門医のチームによってログされている，(4) MGB アレルギー／免疫学に言

及されている、従業者の電子的健康記録を調査した。エピソードは Brighton Criteria と国立アレルギー感染症研究所／食物アレルギー・ネットワーク（NIAID/FAAN）criteria で点数化された。アナフィラキシーの確認は、これらの 2 セットのクライテリアのうちの少なくとも 1 つに合致することが求められた。COVID-19 ワクチンの 1 回目接種を受けた 64,900 人の従業者のうち 25,929 人（40%）はファイザー・ビオンテックのワクチンを接種し、60% モデルナのワクチンを接種した。少なくとも、1 つの症状の調査は 52,805 人（81%）で報告された。急性アレルギー反応は全体で 1,365 人で報告され（2.10%［95%CI：1.99-2.22］）、モデルナのワクチン（2.20%［95%CI：2.06-2.35］）の方がファイザー／ビオンテックのワクチン（1.95%［1.79-2.13］，p=0.03）より頻繁だった。アナフィラキシーは 16 人の従業者で確認され（0.025%［95%CI：0.014-0.040］）、7 例がファイザー／ビオンテックのワクチンで（0.027%［0.011-0.056］）、9 例がモデルナのワクチンだった（0.023%［0.011-0.044］，p=0.76）。アナフィラキシーを起こした人は平均（SD）年齢 41 歳（13）で、15 人（94%）が女性だった。10 人（63%）がアレルギーの既往があり、5 人（31%）がアナフィラキシーの既往があった。アナフィラキシー発症までの平均時間は 17 分（SD 28；範囲 1～120）だった。1 人の患者が集中治療室に入院し、9 人（56%）はエピネフリンの筋注を受け、全員が回復した。アナフィラキシーの既往のある 3 人の従業員は、医療の必要が無かった[222]。［この医療機関の従業者の前向きコホート研究では、98%は mRNA COVID-19 ワクチン接種後アルレギー反応の如何なる症状も認められなかった。2%は何らかのアレルギー症状を報告したが、重篤な反応は 10,000 接種当たり 2.47 の割合で起こったアナフィラキシーだった。アナフィラキシーの全患者は、ショックや気管内挿管は無く回復した。一般に医療従事者を対象とした有害事象調査では、症状を正確に報告するため、報告が多くなることが知られている。

Mass General Briham（MGB）は、米国の主導的な研究医療機関である Briham and Women' Hospital と Massachusetts General Hospital によって設立された 16 の医療機関のネットワーク。］

☆COVID-19 mRNA ワクチンでは、過敏反応（hypersensitivity）が報告されており（BNT162b2 で 100 回接種当たり 5.0 例，RNA-1273 で 100 万接種当たり 2.8 例）、これらの割合は他の類似したワクチン（100 万接種当たり 1.3 例）より高い。死亡は報告されていないが、CDC は 1 回目の接種で何か即時の過敏反応が起こった人では 2 回目の接種を避けるよう助言している。他のワクチンでは、皮膚試験の結果が陽性で患者にその後の接種が必要な場合には、ワクチンは観察下に段階的用量で接種される。ニューヨーク州の医師は、mRNA-1273 の 1 回目の接種で即時の過敏反応が起こった 2 人の患者で、2 回目の接種を段階的用量で行い成功した。1 例目は貝のアレルギーのある 64 歳の女性で 2020 年 12 月 23

[222] K. G. Blumenthal, et. al. Acute allergic reactions to mRNA COVID-19 vaccines. JAMA, March 8 (online), 2021.

日に 1 回目の mRNA-1273 の接種を受けた。10 分以内で全身性の掻痒感，蕁麻疹，自己申告の頻脈が起こったが、血管浮腫，呼吸器。消化器症状，低血圧は認められなかった。ワクチン接種場所の医療従事者が評価し、50 mg のジフェニルヒドラミン（ヒスタミン受容体遮断薬，抗アレルギー薬）の経口投与を行い、患者の症状は 90 分以内に寛解した。2 例目はアレルギー性鼻炎の既往のある 39 歳の女性で、mRNA-1273 を 2021 年 1 月 5 日に接種し、15 分以内に胸部と首の蕁麻疹を起こした。医療従事者がワクチン接種場所で 25 mg のジフェニルヒドラミンを経口投与したが、ワクチン接種後 30 分以内に軽度の顔面の血管浮腫を起こした。救急車で救急部に搬送され、そこでファモチジン（ヒスタミン H2 受容体拮抗薬）20 mg とメチルプレドニゾロン 125 mg の静注を受け、2 時間の観察の間それ以上の症状悪化は無かった。その後安定した状態で帰宅した。両患者とも mRNA-1273 の皮内検査が陽性だった。両患者とも COVID-19 の患者に繰り返し暴露される医療現場で働いており、ワクチンの 2 回目接種を行うかについて話し合いながら決定した。結局、事前の薬剤投与無く、他のワクチンについて行われている方法で段階的用量プロトコール（5 回に分けて 15 分毎に接種）でワクチン接種を行った。1 例目の患者はプロトコール中症状は無かった。2 例目の患者では 2 番目と 5 番目の用量で掻痒感を報告したが、薬剤投与の必要なく寛解した。両患者とも、その後 24 時間追加的症状を報告しなかった。2 回目接種後 3～4 週間後に、両患者で COVID-19 の spike タンパクに対する IgG 抗体が認められ、段階的用量プロトコールでもワクチン接種は効果的と考えられた [223]。

B．その他

☆☆mRNA-1273 の第 3 相試験では、遅発性の接種部位の反応（治験では 8 日目以後の発症と定義されていた）は 1 回目の接種後 30,420 人のうち 244 人（0.8%）で、2 回目の接種後 68 人（0.2%）で認められた。これらの反応には、紅斑，硬結，圧痛などがあった。これらの反応は、典型的には 4 日～5 日で寛解した。しかし、これらの反応は、それ以上明らかにされておらず、1 回目と 2 回目の接種後の反応の間の結び付きも臨床的ケアへの情報提供が行われていない。マサチューセッツ総合病院の研究者らは、12 人の接種者で、mRNA-1273 ワクチンへの遅発性の大きな局所反応を認めたが、発症は 1 回目の接種後中央値 8 日目（範囲 4-11）だった。これらの反応は様々な外観で、ワクチン接種部位付近の環状斑，均一な浮腫性斑，的様斑などだった。数人の斑では、相当の硬結も認められた。更に、腕の局所的な発疹とともに、2 人の患者では手掌と指の丘疹や、肘の蕁麻疹斑などの付加的な皮膚所見が認められた。これらの反応は、12 人全員で、ワクチン接種に関連した最初の局所性・全身性の症状の完全な寛解後に接種部位に出現した。反応の 5 つはグレード 3（直径≧10cm）

[223] S. S. Mustafa, et. al. Administration of a second dose of the Moderna COVID-19 vaccine after an immediate hypersensitivity reaction with the first dose: Two case reports. Ann Intern Med, April 6 (online), 2021.

の斑だった。何人かの患者では同時に全身性の有害事象を認めた。ほとんどの患者が症状に応じた治療を受けた（氷冷却と抗ヒスタミン剤など）。何人かは副腎皮質ステロイドの投与を受け（局所，経口，または両方）、1 人は蜂窩織炎の疑いで抗生剤治療を受けた。症状は発症から中央値 6 日（範囲 2-11）後に寛解した。この 12 には含まれていない治験した大きな局所反応の患者で得られた皮膚生検の結果から、遅延型または T 細胞に仲介された過敏症が疑われた。これらの検体では、表層の血管周囲の濾胞周囲のリンパ球浸潤が認められ、好酸球は稀で肥満細胞が散在していた。接種部位の局所の反応と遅延型の過敏反応は続くワクチン接種の禁忌ではないため、12 人全員が 2 回目の接種を勧められ、mRNA-1273 の接種を完了した。参加者の半分では局所の反応は再発しなかったが、3 人の患者では、1 回目接種後と同様の反応が再発し、3 人の患者では 1 回目の場合より低い程度の反応が再発した。2 回目接種後の皮膚症状の発症までの期間の中央値（2 日［範囲 1-3］）は、1 回目接種後より早かった [224]。

◎mRNA COVID-19 ワクチンの第 3 相試験では、ワクチン接種群で 35,654 人中 7 人で顔面神経麻痺が認められたが、対照群では 35,611 人中 1 人だった。臨床試験では因果関係は分らなかったが、FDA はワクチン接種者で顔面神経麻痺をモニターするよう薦めた。フランスの研究者は、WHO の医薬品安全管理データベースを用い、2 つの対照群（全ての他のウイルスに対するワクチン及びインフルエンザに限定したワクチン）と 2 つの顔面神経麻痺の定義（広義と狭義）により 4 つの解析を行った。2021 年 3 月 9 日の時点で、WHO 医薬品安全管理データベースに報告された mRNA COVID-19 ワクチンの 133,883 の有害事象の中で、844（0.6%）の顔面神経麻痺に関連した事象があり、683 例は顔面神経麻痺，168 例は顔面神経不全麻痺，25 例は顔面の痙攣，13 例は顔面神経障害だった（幾つかの有害事象は同一症例で共に報告された）。全部で 749 例が BNT162b2 で、95 例が mRNA-1273 で報告された。844 人の患者のうち、572 人が女性（67.8%）、年齢の中央値（IQR）は 49 歳（39-63）だった。発症までの時間の中央値（範囲）は 2 日（0-79）だった。更に、他のウイルスに対するワクチンの有害事象の中では 0.5%（5734/1,265,182）が顔面神経麻痺で、インフルエンザのワクチンでは 0.7%（2087/314,980）だった。顔面神経麻痺に関する不均衡の徴候は、広義でも狭義でも他のウイルスに対するワクチンに対しても（IC_{025}＝-0.01 及び IC_{025}＝-0.06）、インフルエンザのワクチンに対しても（IC_{025}＝-1.36 及び IC_{025}＝-0.32）認められなかった [225]。

［他のワクチンと比較して、mRNA ワクチンは顔面神経麻痺の徴候を示さなかった。仮に mRNA ワクチンと顔面神経麻痺の間に関係がるとしても、他のワクチンと同様にリスクは

---

[224] K. G. Blumenthal, et. al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. N Engl J Med, March 3 (online), 2021.
[225] L. Renoud, et. al. Association of facial paralysis with mRNA COVID-19 vaccines: a disproportionality analysis using the WORLD Health Organization Pharmacovigilance Database. JAMA Intern Med, April 27 (online), 2021.

非常に小さい。]

（6）リアル・ワールドでのワクチンの効果

☆☆☆イスラエルで 2020 年 12 月 20 日～2021 年 2 月 1 日に新たに BNT162b2 接種を受けた全員と、人口統計学的・臨床的特徴を 1：1 で適合させたワクチンを受けていない対照者とを比較した研究では、各群 596,618 人だった。1 回目接種後 14 日～20 日，1 回目接種後 21 日～27 日及び 2 回目接種後 7 日以降の研究結果は、それぞれ、記録された感染について 46%（95%CI：40-51），60%（53-66）及び 92%（88-95）；症候性 COVID-19 について 57%（50-63），66%（57-73）及び 94%（87-98）；入院について 74%（56-86），78%及び 87%（55-100）；重症について 62%（39-80），80%及び 92%（75-100）だった。COVID-19 による死亡を防ぐ効果の推計値は 1 回目接種後 14 日～20 日で 72%（95%CI：19-100），1 回目接種後 21 日～27 日で 84%（44-100）だった。無症候感染に対する効果は、1 回目接種後 14 日～20 日で 29%（95%CI：17-39），1 回目接種後 21 日～27 日で 52%（41-60），2 回目接種後 7 日以降で 90%（83-97）だった。症候性感染に対する効果は 12 日目頃から認められた。特定されたサブ人口での記録された感染と症候性 COVID-19 は各年齢層にわたって一貫していてが、多くの合併症のある人で僅かに低い効果だった [226]。

［国家的な実地のワクチン接種で、BNT162b2 mRNA ワクチンは広い範囲の COVID-19 関連結果について効果的であり、臨床試験と一致した所見だった。]

☆☆☆イスラエルでのワクチンの大規模接種開始後 4 ヶ月のデータを用い、SARS-CoV-2 感染症の発生とその帰結、及び 16 歳以上のイスラエルの住民におけるワクチンの接種率を調べた全国調査では、SARS-CoV-2 感染の帰結（無症候感染，症候性感染，COVID-19 に関連した入院，重症または危篤の入院，死亡）が、完全にワクチン接種を受けた人（ワクチンの 2 回目接種後 7 日を経過した人）における発生率とワクチン接種を受けていない人（ワクチンを 1 度も接種していない人）におけるは発生率の比較を基に、年齢群（16-24，25-34，35-44，45-54，55-64，65-74，75-84，≧85 歳），性，カレンダー上の週で補正した陰性 2 項回帰モデルで計算された。全国での利用可能な SARS-CoV-2 陽性検体の PCR 検査における Spike 遺伝子標的不全を用い、B.1.1.7 変異株の感染率が計算された。2021 年 1 月 24 日～4 月 3 日の解析期間中、232,268 の SARS-CoV-2 感染，7694 の COVID-19 による入院，4481 の重症 COVID-19 による入院，1113 の COVID-19 死亡が、16 歳以上の人で起こった。2021 年 4 月 3 日までに、6,538,911 人の 16 歳以上の人口のうち 4,714,932 人（72.1%）が BNT162b2 の 2 回接種で完全なワクチン接種を受けた。2 回目接種後 7 日以

[226] N. Dagan, et. al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. N Engl J Med, 384, 1412-1423, April 15, 2021.

上におけるワクチンの補正効果は、SARS-CoV-2 感染に対して 95.3%（95%CI：94.9-95.7；発生率 ワクチン非接種群で 100,000 人年当たり 91.5 vs 完全ワクチン接種群で 100,000 人年当たり 3.1），無症候感染に対して 91.5%（90.7-92.2；100,000 人年当たり 40.9 vs 1.8），症候性 COVID-19 に対して 97.0%（96.7-97.2；100,000 人年当たり 32.5 vs 0.8），COVID-19 に関連した入院に対して 97.2%（96.8-97.5；100,000 人年当たり 4.6 vs 0.3），重症または危篤の COVID-19 に関連した入院に対して 97.5%（97.1-97.8；100,000 人年当たり 2.7 vs 0.2），COVID-19 に関連した死亡に対して 96.7%（96.0-97.3；100,000 人年当たり 0.6 vs 0.1）だった。75 歳以上、または 85 歳以上の年齢層でみても、全ての COVID-19 の帰結に対する効果（症候性感染，COVID-19 に関連した入院，重症または危篤の入院，死亡）は 96%を超えていた。全年齢群で、ワクチンの接種率が上がると、SARS-CoV-2 感染の帰結が減少した。検査した 8472 検体のうち 8006 が spike 遺伝子標的不全で、SARS-CoV-2 感染における B.1.1.7 変異株の割合は 94.5%と計算された [227]。

［2 回目接種後 14 日以上では、補正したワクチンの全 SARS-CoV-2 帰結に対する有効性は、2 回目接種後 7 日以上に比較して、僅かに高かったが。1 回目接種後 14～21 日後では、2 回目接種後 7 日以上に比較して、やや低かった。死亡に対するワクチンの効果は、2 回目接種後 14 日以上で 98.1%（95%CI：97.6-98.5）、1 回目接種後 14 日～21 日後で 77.0%（69.7-82.6）だった。］

☆☆イングランドの公的資金を受ける医療施設で働く 18 歳以上の医療従事者について、ワクチン（BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19）の接種率と相関する因子と BNT162b2 の効果を調べる前向きコホート研究（SIREN）では、経過観察の開始時に、参加者は陽性コホート（抗体陽性または感染の既往［以前抗体か PCR の結果が陽性］）と陰性コホート（抗体陰性で過去に陽性検査結果無し）のどちらかに割り付けられた。ベースラインのリスク因子は登録時に集められ、症状の状態は 2 週間毎に集められ、ワクチンの接種状況は国家データベースから集められた。参加者は 2 週間毎に無症候性 SARS-CoV-2 PCR 検査と月毎の抗体検査を受け、SIREN 外での検査（症候性検査を含む）も全て把握された。解析のためのデータは 2021 年 2 月 5 日までが含まれた。経過観察期間は 2020 年 12 月 7 日～2021 年 2 月 5 日だった。主要評価項目は、ワクチンの接種率の解析についてはワクチン接種者（2 つのワクチンのデータ源の少なくとも 1 つによって記録された少なくとも 1 回のワクチン接種）、ワクチンの効果の解析については、PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染だった。104 の医療機関からの 23,324 人の参加者が解析のクライテリアに合致し登録された。年齢の中央値 46.1 歳（IQR：36.0-54.1），19,629 人（84%）が女性，8,203 人（35%）が解

[227] E. J. Haas, et. al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. Lancet, May 5 (online), 2021.

析期間の開始時に陽性コホートに、15,121 人（65%）が陰性コホートに割り付けられた。全経過観察期間は 2 ヶ月で 1,106,905 人年だった（396,318 人の接種者及び 710,587 人の非接種者）。2021 年 2 月 5 日における接種率は 89%で、そのうち 94%は BNT162b2 を接種していた。有意に低い接種率が、感染の既往，性，年齢，民族性，仕事の役割，多様な貧困スコアの指標と相関していた。経過観察の間に、非ワクチン接種コホートで 977 の新たな感染が起こっており、発生密度は 10,000 人年当たり 14 感染だった。ワクチン接種コホートでは、1 回目接種後 21 日以後に 71 の新たな感染が起こり（発生密度 10,000 人年当たり 8 感染）、2 回目接種後 7 日以後に 9 の新たな感染が起こった（10,000 人年当たり 4 感染）。1 回目接種と 2 回目接種の間隔の中央値は 23 日（IQR : 21-26［範囲 19-28］）PCR 検査陽性の日またはその前の 14 日間に、非ワクチン接種コホートでは、543 人（56%）の参加者に典型的な COVID-19 の症状（熱，咳，味覚・嗅覚の変化・消失）があり（133［14%］は他の症状があり、161［16%］は質問を未完了）、無症候だったのは 140 人（14%）だったのに対して、ワクチン接種コホート（n=80）では、典型的な COVID-19 の症状は 29 人（36%）に認められ（12 人［15%］は他の症状があり、24 人［30%］は質問を未完了）、15 人（19%）が無症候だった。他のリスク因子，コホート，施設で補正後、BNT162b2 の 1 回目接種後 21 日以後の感染予防効果は 70%（95%CI : 55-85）で、2 回目接種後 7 日以後の感染予防効果は 85%（74-96）だった。ワクチンを接種した人は 1 回目接種の直後（0 日目～3 日目）に感染リスクが低下し、4 日目～9 日目には有意な効果は認められず、実質的な防御は 10 日目以後に増加し 21 日目でプラトーとなった。2 回目接種についても同様のパターンが認められた [228]。

［BNT162b2 は、労働年齢の成人で、症候性及び無症候性感染の療法を防御できた。このコホートがワクチン接種を受けたのは循環している支配的な変異株が B.1.1.7 の時で、この変異株に対する効果も示された。

症状に関する期間を広げ、PCR 検査陽性の前及び後の 14 日間とした場合、非ワクチン接種コホートでは、620 人（63%）の参加者に典型的な COVID-19 の症状があり（139［14%］は他の症状があり、167［17%］は質問を未完了）、無症候だったのは 51 人（5%）だったのに対して、ワクチン接種コホート（n=80）では、典型的な COVID-19 の症状は 32 人（40%）に認められ（13 人［16%］は他の症状があり、25 人［31%］は質問を未完了）、10 人（13%）が無症候だった。

陰性コホートを分けた解析では僅かに効果が高く、他のリスク因子と施設で補正後のワクチンの 1 回接種後 21 日以後の効果は 72%（95%CI : 58-86），2 回目接種後 7 日以後の効果は 86%（76-97）だった。

ワクチン接種の直後（0 日目～3 日目）の感染リスクの低下は、ワクチンへの免疫応答で

---

[228] V. J. Hall, et. al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicenter, cohort study. Lancet, April 23 (online), 2021.

は説明できず、症状の有る人や、現在 PCR が陽性の人、最近 COVID-19 症例に暴露された人などがワクチン接種を延期し、過少評価されているためと考えられる。]

☆テキサス大学南西医療センター（UTSW）では、2020 年 12 月 15 日にワクチン接種が開始され、最初の 31 日で、23,234 人の UTSW 従業者の 59%が BNT162b2 または mRNA-1273 の何れかの 1 回目接種を受け、30%が 2 回目の接種を受けた。2020 年 12 月 15 日～2021 年 1 月 28 日に、ワクチン接種を受ける資格のある 23,234 人の従業者のうち 350 人（1.5%）が新たに SARS-CoV-2 感染したと判明した。感染した人の割合はワクチン接種状況によって異なっていて、ワクチンを接種していない 8969 人の従業者のうち 234 人（2.61%［95%CI：2.29-2.96]），部分的にワクチンを接種（1 回目だけを接種、または BNT162b2 の 2 回目の接種から 7 日以内／mRNA-1273 の 2 回目の接種から 14 日以内）した 6144 人の従業者のうち 112 人（1.82%［1.50-2.19]），完全にワクチンを接種（BNT162b2 の 2 回目の接種から少なくとも 7 日／mRNA-1273 の 2 回目の接種から少なくとも 14 日）した 8121 人の従業者のうち 4 人（0.05%［0.01-0.13]）が感染していた（全ての対の比較について $p<0.01$）。2021 年 1 月 9 日から、UTSW の全従業者における検査陽性の絶対数は、同時期に UTSW の救急部を受診して PCR 検査を受けた患者における実社会の増加している SARS-CoV-2 陽性率に基づいて計算した数よりも、一貫して低かった。医療従事者の労働力の保存へのワクチンの効果は劇的だった。隔離または待機にある医療従事者数は 90%以上減少した。UTSW での SARS-CoV-2 ワクチンのリアル・ワールドでの経験は、従業者における感染の発生率を顕著に減少させた。この減少は、医療従事者が最も必要とされている時に、労働力を保存した。UTSW では 2 月 4 日までに 70%の従事者が、3 月 5 日までに 78%がワクチンを接種した。アクセスに障碍が無い場合にさえ、ワクチン接種への躊躇は重要な課題であることが明かだった。仮に、正常状態への道の創造において、ワクチンの完全な可能な利益を達成させるには、経験から得られた洞察を通じてこの躊躇の基底にある因子に対処することが必須である [229]。
［ワクチン開始は、北テキサスにおける新たな SARS-CoV-2 感染数の急速な上昇と同時期に開始された。]

☆6680 人の従業者がいるエルサレムの 2 つのキャンパスのある Hadassah Hebrew University Medical Center（HHUMC）において、医療従事者におけるワクチンの効果を調べた。エルサレムは、イスラエルで COVID-19 の発生率が最も高いうちの 1 つである。通常の活動に加えて、HHUMC では現在 COVID-19 患者を 8 つの専門病棟で治療している。安全な病院環境を作るため、HHUMC では全従業者についての、SARS-CoV-2 に対する率先した、周期的なスクリーニング・プログラムを確立した。感染症の始まりから 2021

[229] W. Daniel, et. al. Early evidence of the effect of the SARS-CoV-2 vaccine at one medical center. N Engl J Med, March 23 (online), 2021.

年 1 月 31 日まで、6680 人の医療従事者のうち 689 人（10.3%）が感染したが、ほとんどは市中での COVID-19 への暴露のためだった。医療従事者における発生率の傾向は、エルサレムの人々と類似していた。BNT162b2 の 21 日間隔での投与は 2020 年 12 月 20 日に始まった。8 週間以内に、2020 年 12 月 20 日までに感染の既往の無かった 6252 人のうち 5297 人（84.7%）がワクチンを接種した。1 回目の接種を受け、21 日目までに感染しなかったほとんど（98.9%）の医療従事者が 2 回目の接種を受けた。医療従事者のワクチン接種状況と感染のデータを集めたところ、ワクチンを接種した従事者では、1 回目の接種以降の COVID-19 の発生率は 2 週目以後に顕著に減少し、感染の発生率は劇的に下がり続け、4 週間目以後低いままだった。2020 年 9 月以降、COVID-19 に罹患していない確率は 2 回接種のワクチン開始まで安定的に下がっていたが、それ以後は、ワクチンを接種した医療従事者の感染は、遙かに起こり難くなった。気を付けるべきなのは、COVID-19 の発生率を計算するのに用いた数字は、義務的または任意の検査の何れかで検出された感染患者の数であり、全ワクチン接種者の体系的検査は行われていない。従って、幾つかの陽性症例を見落としていると考えられる [230]。

［高い COVID-19 発生率の共同体で、活動的な病院という場で行われた研究において、BNT162b2 による医療従事者のワクチン接種は、B.1.1.7 変異株が症例の 80%までとなり、急増が顕著な時でさえ、2 回接種を受けた人における新たな COVID-19 症例の大きな減少という結果となった。医療従事者における広い効果的なワクチン接種は、市中における SARS-CoV-2 感染が高率である場合でさえ、安全な環境を提供する。］

☆UCSD と UCLA では、2020 年 12 月 16 日から医療従事者におけるワクチン接種（mRNA-1273 と BNT162b2）を開始した。症状の有る人に対する検査の低い閾値の設定に加えて、12 月 2 日に、UCSD では無症状の医療従事者に、鼻腔検体の PCR 検査を毎週行うことを義務的とした。12 月 26 日に、UCLA では無症状の医療従事者に対する鼻腔検体の PCR 検査の任意のプログラムを開始し、ワクチン後の無症候 SARS-CoV-2 感染の検出を上げることが可能になった。2020 年 12 月 16 日～2021 年 2 月 9 日に、36,659 人の医療従事者がワクチンの 1 回目の接種を受け、それらのうち 28,184 人（77%）が 2 回目の接種を受けた。ワクチン接種を受けた医療従事者の中で、379 人の固有の人がワクチン接種後少なくとも 1 日後から SARS-CoV-2 陽性となったが、その多く（71%）は 1 回目接種後最初の 2 週間以内に検査陽性となっていた。2 回のワクチン接種後、37 人の医療従事者が検査陽性となったが、22 人は 2 回目接種後 1～7 日で、8 人の医療従事者だけが 2 回目のワクチン接種後 8～14 日，7 人だけが 2 回目のワクチン接種後 15 日以上で検査陽性となっていた。2021 年 2 月 9 日時点で、全部で UCSD の医療従事者 5455 人，UCLA の医療従事者 9535 人が 2 週

[230] S. Benenson, et. al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine effectiveness among health care workers. N Engl J Med, 384, 18, 1775-1777, May 6, 2021.

間以上前に 2 回目のワクチン接種を受けていたが、それらの陽性率は 0.05%に該当した。ワクチン接種後、SARS-CoV-2 検査陽性となる絶対リスクは、UCSD の医療従事者で 1.19%, UCLA の医療従事者で 0.97%だった。これらの割合は、mRNA-1273 や BNT162b2 の臨床試験で報告されたリスクより高い。この上昇したリスクの可能な説明には、無症候及び症候性の人に対する定期的な検査, 南カリフォルニアにおける感染の地域的な急増, 臨床試験の参加者と研究対象の人口統計学的特性の違いなどが含まれる。医療従事者は、臨床試験の参加者より若いが、全体として SARS-CoV-2 暴露への高いリスクがある。更に、両方のワクチンの臨床試験における報告のカットオフ日がこの急増のかなり前であり、BNT162b2 の臨床試験では無症候者は含まれておらず、mRNA-1273 の臨床試験でも、2 回目接種の前に一度、無症候者のスクリーニングが行われていただけであった [231]。
［2 回目のワクチン接種後 14 日後の稀な陽性検査結果は、勇気付けるもので、これらのワクチンの効果は臨床試験外においても維持されていることを示唆する。これらのデータは、ワクチン接種が高い割合で行われている場合でも、全体として集団免疫に達するまで、持続した公衆衛生上の緩和策（マスク着用, physical distancing, 毎日の症状のスクリーニング, 定期的な検査）が非常に重要であることを強調する。］

◎BNT162b2 ワクチンの COVID-19 に対する防御効果のリアルワールドでの研究が至急で求められている。イスラエルの研究者は、2020 年 8 月 28 日～2021 年 2 月 24 日にイスラエル健康省が集めたデータを後ろ向きに解析した。2020 年 12 月 20 日から始められたワクチン推奨後の新たな COVID-19 症例数と入院数の一時的な動態を研究した。症例数と入院数へのワクチンの効果の可能性と、2021 年 1 月 8 日に実施された 3 回目の封鎖などの他の因子とを見分けるために、(1) 最初にワクチン接種を優先的に接種した 60 歳以上の高齢者と若年層；(2) 1 月の封鎖と 9 月の封鎖；(3) ワクチン接種を早期に行った都市とワクチン接種が遅れた都市、などの幾つかの比較を行った。ワクチンの優先順位により、60 歳以上の年齢層で、若年層より大きく早い COVID-19 症例と入院の減少が認められた。このパターンは前の封鎖時には認められず、早期にワクチン接種を行った都市で、より明確だった [232]。

☆2020 年 12 月 14 日～2021 年 3 月 13 日の間の、全米 8 ヶ所における医療従事者, 初期対応者（first responders), 他の必須労働者と第 1 線の労働者の前向きコホートを用い、CDC では、症状の状態に関わりなく毎週、及び COVID-19 関連する疾患と一致する症状の発症時に、SARS-CoV-2 感染をルチーンに検査した。3950 人の SARS-CoV-2 の検査で記録され

---

[231] J. Keehner, et. al. SARS-CoV-2 infection after vaccination in health care workers in California. N Engl J Med, 384, 18, 1774-1775, May 6, 2021.
[232] H. Rossman, et. al. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. Nat Med, April 19 (online), 2021.

た SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者において、2479 人（62.8%）が勧められた mRNA ワクチンの 2 回の接種を、477 人（12.1%）が 1 回の mRNA ワクチン接種を受けた。RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 の感染は 205 人（5.2%）に起こった。RT-PCR 検査で確認された感染は、58.0%が毎週の検体で、42.0%が COVID-19 に関連する疾患の発症時の検体で同定された。しかし、PCR で確認された感染のほとんど（87.3%）は COVID-19 に関連する疾患の症状と関係したいた。ワクチンを接種していない参加者では、RT-PCR によって 1000 人日当たり 1.38 の SARS-CoV-2 感染（161 感染／116,657 人日）が報告されたが、完全に免疫された人（2 回目接種後 14 日以上）では 1000 人日当たり 0.04 感染（3 感染／78,902 人日），部分的に免疫された人（1 回目接種後 14 日以上で 2 回目接種の前）では、1000 人日当たり 0.19 感染（8 感染／41,856 人日医）が報告された。研究場所で補正した感染を防御する mRNA の効果は、完全に免疫された人で 90%，部分的に免疫された人で 80% だった [233]。

［承認された COVID-19 ワクチンは、リアル・ワールドで、労働年齢の成人において、症状の有無にかかわらず SARS-CoV-2 感染を防ぐのに有効であった。］

☆医療従事者における BNT162b2 の症候性感染と無症候感染に対する効果を調べたテル・アビブ（イスラエル）の 1 つの 3 次医療センターにおける後ろ向きコホート研究では、2020 年 12 月 20 日～2021 年 2 月 25 日に鼻腔咽頭検体の定期的なスクリーニング検査を行っている医療従事者における RT-PCR 検査で確認された症候性及び無症候性 SARS-CoV-2 感染症のデータを集めた。完全なワクチン接種（2 回目接種後 7 日以上）を受けた人とワクチン接種を受けていない人の間の感染発生率を、人口統計学的因子と行われた RT-PCR の回数で補正して比較した発生率比（IRRs）を、ロジスティック回帰分析で計算した。主要評価項目は完全なワクチン接種を受けた医療従事者とワクチンの接種していない医療従事者を比較した症候性及び無症候感染の回帰補正した IRR だった。副次的評価項目は、部分的にワクチン接種した医療従事者（1 回目接種後 7 日～28 日）及び後期の完全にワクチン接種を受けた医療従事者（2 回目接種後 21 日を超える）の IRRs などだった。全部で 6710 人の医療従事者（年齢の中央値［SD］44.3［12.5］歳，4465 人［66.5%］が女性）が中央値 63 日経過観察された。5953 人（88.7%）の医療従事者は少なくとも 1 回の BNT162b2 ワクチンの接種を受け、5517 人（82.2%）は 2 回の接種を受け、757 人（11.3%）はワクチンを接種していなかった。ワクチン接種者は、接種者と比較して、高齢（平均年齢 44.8 歳 vs 40.7 歳）及び男性（31.4% vs 17.7%）と相関した。症候性 COVID-19 は完全なワクチン接種を受けた医療従事者の 8 人及びワクチン接種を受けていない医療従事者の 38 人で起こった

[233] M. G. Thompson, et. al. Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers—Eight U.S. locatons, December 2020-March 2021. MMWR, 70, 13, April 2, 2021.

（発生率 1000 人年当たり 4.7 対 149.8，補正 IRR 0.03［95%CI：0.01-0.06］）。該当する補正 IRRs は、後期の完全なワクチン接種を受けた医療従事者で 0.02（95%CI：0-0.06），部分的にワクチン接種を受けた医療従事者で 0.11（0.06-0.17）だった。無症候感染は完全なワクチン接種を受けた医療従事者の 19 人及びワクチン接種を受けていない医療従事者の 17 人で起こった（発生率 1000 人年当たり 11.3 対 67.0，補正 IRR 0.14［95%CI：0.07-0.31］）。該当する補正 IRRs は、後期の完全なワクチン接種を受けた医療従事者で 0.06（95%CI：0.02-0.22），部分的にワクチン接種を受けた医療従事者で 0.64（0.31-1.51）だった。これらの結果は傾向スコア感受性解析によっても質的に変わらなかった[234]。
［2020 年 12 月 20 日～2021 年 1 月 2 日は医療従事者は SARS-CoV-2 暴露のリスクによって 2 週間～月毎にスクリーニング検査を受けた。2021 年 1 月 3 日～14 日は全医療従事者について全病院的なスクリーニングが行われた。2021 年 1 月 15 日～現在までは、暴露のリスクが中等度から高度の医療従事者及びワクチン接種が完全ではない医療従事者が週毎～月毎のスクリーニング検査を受けた。］

☆メンフィス（テネシー州）の小児研究病院の従業員での BNT162b2 ワクチン接種後の無症候感染と症候性感染に関する観察研究では、2020 年 3 月に無症候医療従事者のルチーンなスクリーニング検査と症状のある人と暴露があった人に的を絞った検査を開始した。無症候従業員の鼻中隔検体の RT-PCR 検査が、少なくとも週 1 回行われた。2020 年 12 月 17 日に BNT162b2 のワクチン接種が開始され、ワクチン接種を受けた従業員は 1 回目の接種から経過観察された。ワクチンを接種していない従業員は 2020 年 12 月 17 日から、または、彼等の最初の無症候者スクリーニングの結果の日の遅い方から経過観察された。調査の終了は 2021 年 3 月 20 日，雇用の終了，陽性の検査結果，他のワクチンの接種のうち、何れか早い事象だった。両群に属する者は居なかった。COVID-19 に暴露された既往がある者は除外された。無症候感染を解析する際には、症候性感染と暴露の既往のある人は競合リスクとして扱った。症候性感染を解析する際には、無症候感染者のスクリーニングは競合リスクとして扱った。ワクチン接種群における、非ワクチン接種群と比較した場合の経過観察における人年当たり確定 COVID-19 症例の割合である発生率比（IRR）及び 95%信頼区間が、ワクチン接種と感染の間の相関を測定するために用いられた。2020 年 12 月 17 日～2021 年 3 月 20 日に 5217 人の従業員がワクチン接種のクライテリアに合致し、3052 人（58.5%）が少なくとも 1 回の BNT162b2 接種を、2776 人（53.2%）は 2 回の接種を受けた。2165 人（41.5%）は接種を受けていなかった。経過観察期間の中央値は非ワクチン接種群で 81 日間，ワクチンを接種群で 72 日間だった。ワクチン接種群では 66.0%が女性，60.3%が白人，19.4%が黒人，88.7%が 65 歳未満，47.2%が医療従事者で、非ワクチン接種

[234] Y. Angel, et. al. Association between vaccination with BNT162b2 and incidence of symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infections among health care workers. JAMA, May 6 (online), 2021.

群では 58.3%が女性，40.3%が白人，20.6%が黒人，84.8%が 65 歳未満，25.7%が医療従事者だった。ワクチンを接種した従業員の中では、51 人が経過観察中に SARS-CoVo-2 検査陽性となり（41 人は 2 回目接種の前、10 人は 2 回目接種の後）、29 人（56.9%）は無症候性者のスクリーニング検査で診断された。ワクチンを接種していない従業者の中では、185 人が検査陽性となり、79 人（42.7%）は無症候だった。IRR は、全ての SARS-CoV-2 感染について 0.21（95%CI：0.15-0.28）（2 回目接種後 7 日以上では 0.04［0.02-0.09］），無症候者のスクリーニングの結果では 0.28（0.18-0.42），症候性感染と暴露の既往のある人では 0.16（0.10-0.25）だった。1 回目接種後の最初の 11 日以内の IRR は 3 つの結果について 0.58～0.60 だった。1 回目接種後 12 日～2 回目接種まで（接種間隔の中央値 21 日［範囲 11～49］）の無症候感染のスクリーニング検査による陽性結果の IRR は 0.58（95%CI：0.30-1.13），2 回目接種から 7 日以内では 0.35（0.11-1.09），2 回目接種から 7 日以上では 0.10（0.04-0.22）だった。2 回目接種後 7 日以上では症候性感染や暴露の既往で検査陽性となった人はいなかった。非ワクチン接種群では、ワクチン接種群と比較して、検査陽性の高い累積的発生率で、無症候感染のスクリーニング検査でも、症候性感染や暴露の既往の検査でも高い陽性率だった [235]。

◎英国における BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 の一般接種での安全性と有効性をアプリを用いて調べた前向き観察研究では、BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回または 2 回の接種を受けた COVID-19 症状研究アプリ使用者で、ワクチン接種後 8 日以内の自己報告された全身または局所の副反応の割合と確率を調べた。また、ワクチン接種後に SARS-CoV-2 の PCR 検査やラテラル・フロー検査を受けたワクチン接種者のサブセットにおける感染率と、ワクチンを接種していない対照者での感染率を比較した。全ての解析は、年齢（55 歳以下 vs 56 歳以上），年齢，医療従事者か否か（2 項変量），肥満（BMI＜30 kg/m² vs ≧ 30 kg/m²），基礎疾患（有無の 2 項変量）で補正した。2020 年 12 月 8 日～2021 年 3 月 10 日に 627,383 人が 655,590 回の接種を受けたと報告した。282,103 人が BNT162b2 の 1 回接種を受け、そのうち 28,207 人が 2 回目の接種を受け、また、345,280 人が ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種を受けた。全身性の副反応は、1 回目の BNT162b2 接種者の 13.5%（38,155/282,103）で、2 回目の BNT162b2 接種者の 22.0%（6216/28,207）で、1 回目 ChAdOx1 nCoV-19 の接種者の 33.7%（116,473/345,280）で報告された。局所の副反応は、1 回目の BNT162b2 接種者の 71.9%（150,023/208,767）で、2 回目の BNT162b2 接種者の 68.5%（9025/13,179）で、1 回目 ChAdOx1 nCoV-19 の接種者の 58.7%（104,282/177,655）で報告された。全身性の副反応は SARS-CoV-2 感染の既往がある人で、知られている過去の感染が無い人よりも多かった（CHAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種で 1.6 倍，BNT162b2 の 1 回目接種で 2.9 倍）。局所の副反応も同様に、SARS-CoV-2 感染の既往がある人で、知

[235] L. Tang, et. al. Asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection after BNT162b2 vaccination in a routinely screened workforce. JAMA, May 6 (online), 2021.

られている過去の感染が無い人よりも多かった（CHAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種で 1.4 倍，BNT162b2 の 1 回目接種で 1.2 倍）。103,622 人のワクチン接種者のうち 3106 人及び 464,356 人のワクチンを接種していない対照者の 50,340 人が検査で SARS-CoV-2 感染陽性になった。感染リスクの顕著な減少が 1 回目接種後 12 日目から認められ、21 日目～44 日目では ChAdOx1 nCoV-19 で 60%（95%CI：49-68），BNT162b2 で 69%（66-72）に、45 日目～59 日目では BNT162b2 で 72%（63-79）に達した [236]。

☆☆☆2020 年 12 月 14 日～2021 年 2 月 28 日に、CDC と FDA の研究者は、ワクチン接種後の安全性健康調査システム（v-safe）とワクチン有害事象報告システム（VAERS）のデータを用い、妊婦における mRNA COVID-19 ワクチンの最初の安全性を調べた。16 歳～54 歳の全部で 35,691 の参加者が妊娠していた。接種部位の疼痛は非妊娠妊婦よりも妊婦においてより頻繁に報告されていたが、頭痛，筋痛，悪寒，発熱はより少なかった。V-safe 妊婦登録システムに登録された 3958 人の参加者のうち 827 人が妊娠を完了し、115 人（13.9%）は妊娠を失い、712 人（86.1%）は生誕となった（多くは妊娠第 3 期にワクチンを接種した参加者）。有害な新生児の帰結は早産（9.4%），在胎月数に比し小さい（3.2%）で、新生児死亡は報告されなかった。直接比較は出来ないが、COVID-19 に対するワクチンを接種し、妊娠を完了した人における有害な妊娠及び新生児の帰結の計算された割合は、COVID-19 パンデミック前に行われた妊娠女性を対象とした研究における発生率と同様だった。VAERS 報告された 221 の妊娠に関連した有害事象の中で、最も頻繁に報告された事象は自然流産だった（46 例）[237]。
［最初の所見としては、mRNA COVID-19 ワクチンを接種した妊婦の間で、明らかな安全性の所見は認められなかった。しかし、母親、妊娠，乳幼児の帰結を知るために、妊娠初期にワクチン接種を行った大規模な数の妊婦の経過観察を含む、より経時的な経過観察が必要である。］

☆ロックフェラー大学では、少なくとも 2 週間前までに mRNA ワクチン接種を受けた 417 人のコホートで、2 人の女性の打ち抜き感染を認めた（mRNA-1273 の 2 回目の接種の 19 日目及び BNT162b2 の 2 回目接種後 36 日目の発症）。ワクチンの効果の所見があるのに（1 人では発症後 4 日目の血清検体で SARS-CoV-2 擬似ウイルス中和検査で中和抗体が極めて抗体価）、COVID-19 の症状が出て、PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった。ウイルスゲノムのシークエンスでは、臨床的に重要と考えられる変異株であることが分かり、1 人の女

---

[236] C. Menni, et. al. Vaccine side-effect and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. Lancet Infect Dis, April 27 (online), 2021.
[237] T. T. Shimabukuro, et. al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. N Engl J Med, April 21 (online), 2021.

性では E484K があり、両女性で 3 つの変異があった（T95I，del142-144，D614G）[238]。
［ワクチン接種後の変異ウイルスによる病気のリスクの可能性を示し、感染を予防し診断するとともにワクチン接種者における変異株の特徴を調べる持続的な努力を維持する。
第 1 人の女性では T95I，del144，E484K，A570D，D614G，P681H，D796H の変異が、第 2 の女性では T95I，G142V，del144，F220I，R190T，R237K，R246T，D614G の変異が検出された。
　第 1 の女性が感染した変異株は B.1.1.7 でも B.1.526 でも無かった。第 1 の女性の血清は、野生型，E484K 単独変異株，B.1.526 変異株を擬似ウイルス中和検査で有効に中和した。］

（7） 1 回接種の早期効果／2 回目接種を遅らせる方法の評価等
☆ワクチンの用量が限られていて、流通が困難なために、SARS-CoV-2 への免疫レベルを上げるために、様々な展開戦略が提案されている。2 つの重要な問題がある。2 回目の接種の分配の時期が、部分的に免疫された人を作ることを通じて、感染動態とウイルスの免疫逃避の進化の予測の両方に影響することである。両者は、自然感染や 2 回の接種による免疫と比較した、1 回の接種によって誘導される免疫応答の強さにかかっている。既存の免疫疫学的モデルを用いて、米英豪の研究者は、短期間では、1 回の接種に焦点を置くことが概して感染を減少させるが、長期間での結果はこの比較的な免疫の強さに依存することを見出した。そして、3 つの選択のシナリオを調べたところ、1 回接種の政策は、部分的な人口の免疫の或る状態の下で、抗原の進化の可能性を増加すると考えられた。1 回接種の後にウイルス量を調べ、免疫応答を定量化することと、世界中のワクチン接種の努力を強めることが極めて必要であると考えられる [239]。

☆トロント大学とスタンフォード大学の研究者は、決定のための分析的コホートモデルを開発し、用量配分の異なる戦略下での COVID-19 に対するワクチン接種の直接の利益を推計した。固定化戦略は、現在の米国の政策に従ったモデルで、各ワクチンの 50%分を 3 週間後に接種される 2 回目接種のために取り置くものである。弾力化戦略は（多くの可能な代替の代表的な例）、10%を最初の 3 週間の、90%は次の 3 週間の 2 回目接種ために供給を取り置いておき、その後は 50%を取り置くとするものである。ワクチン接種の期待効果を、ワクチン接種無しの場合と比較した、8 週間にわたって避けられた COVID-19 の累積症例

[238] E. Hacisuleyman, et. al. Vaccine breakthrough infections with SARS-CoV-2 variants. N Engl J Med, April 21, 2021.
[239] C. M. Saad-Roy, et. al. Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimens. Science, March 9 (first release), 2021.

数として計算した（ファイザーとビオンテック社のワクチンを想定）。効果は、1 回目接種では部分的（52.4%）で、2 回目接種で完全な防御（94.8%）と見積もった。1 回目接種後 3 週間以内に 2 回目接種を受けないと効果が減衰する（1 回接種の効果は 3 週間後から各週 0.9 の因子で減少する）と仮定した。固定化戦略との比較における、回避した COVID-19 症例の相対的増加としての、弾力化戦略の増加利益を計算した。週当たり 600 万用量という安定したワクチン供給の下では、弾力化戦略が固定化戦略と比較して、23%～29%の COVID-19 症例を付加的に回避した。両シナリオで、2400 万人の人が 8 週間までに少なくとも 1 回の接種を受ける一方、弾力化戦略では数百万人が最初の 3 週間に 1 回目接種を受けるため、240 万人の人が付加的に 2 回目の接種を受けた。両戦略において、全ての 2 回目の接種は 1 回目接種の 3 週間以内に終了した。第 4 週目で、ワクチン供給が週当たり 300 万用量に落ちた場合には、両戦略で全体の利益は減少し、8 週までに少なくとも 1 回接種，8 週までに 2 回接種，8 週までにスケジュール通りの 2 回接種を受けた人数は、それぞれ、固定化戦略で 1650 万人，1200 万人，1200 万人だったが、弾力化戦略では、2010 万人，1290 万人，630 万人だった。全体で、弾力化戦略では、この中等度の供給減少の状況では、固定化戦略と比較して、27%～30% の COVID-19 症例を付加的に回避した [240]。
［ワクチン供給の実質的に大きな減少と 2 回目の遅れた接種でより大きな防御の減衰が起こると仮定することで、弾力化戦略を不利益にする付加的なシナリオを分析した。これらの変更により、完全にワクチンを受けられる人の人数は減少するが、弾力化戦略は、仮に 2 回目接種を 1 回目接種の 6 週間後までに接種しないと防御がゼロまで低下すると仮定した場合でも、固定化戦略を上回る全体の利益を生み出した。更なる感受性分析では、1 回目接種低い効果と供給の崩壊が組み合わさった場合のみ、固定化戦略が良好だった。］

☆☆スコットランドの 940 の家庭医において登録された 540 万人（スコットランドの約 99%の人口）についてのワクチン接種，プライマリー・ケア，RT-PCR 検査結果，入院患者のリンクから成るデータベースを用いた、BNT162b2 及び ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの 1 回目接種の大規模展開と入院との関係を調べた前向きコホート研究では、以前検査陽性であった人は解析から除外された。2020 年 12 月 8 日～2021 年 2 月 22 日に、全部で 1,331,993 人がワクチンを接種した。ワクチン接種者の平均年齢は 65.0 歳（SD 16.2）だった。BNT162b2 の 1 回目接種ワクチン接種後 28-34 日において、COVID-19 による入院の 91%（95%CI：85-94）の減少と相関した。同じ時期の ChAdOx1 nCoV-19 の効果は 88%（75-94）だった。COVID-19 による入院に対する組み合わせたワクチンの効果の結果は、80 歳以上の高齢者の解析に限った場合っでも同様だった（ワクチン接種後 28-34 日において 83%［95%CI：72-89］）[241]。

---

[240] A. R. Tuite, et. al. Alternative dose allocation strategies to increase benefits from constrained COVID-19 vaccine supply. Ann Intern Med, January 5 (online), 2021.
[241] E. Vasileiou, et. al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination

［BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 の大規模接種は、スコットランドにおいて COVID-19 による入院のリスクの大きな低下と相関した。
　英国では、2 回目接種を遅らせて広く 1 回目を接種する方針を採っていた。］

☆イスラエルの最も大きな医療センターの医療従事者（HCW）における BNT162b2 接種後早期の効果を後ろ向きに解析した研究では、2021 年 1 月 24 日までに 9,109 人の評価可能な HCW のうち、7,214 人（79%）が 1 回目接種を受け、6,037 人（66%）が 2 回目接種を受けた。全体で、2020 年 12 月 19 日（接種開始日）～2021 年 1 月 24 日に 170 人の SARS-CoV-2 感染が起こり、そのうち 99 人（58%）の HCW は症状を報告して COVID-19 症例とされた。感染した 170 人のうち、89 人（52%）はワクチン接種を受けておらず、78 人（46%）は 1 回目接種後に陽性となり、3 人（2%）は 2 回目接種後に陽性となった。追跡可能だった 125 の感染では、87（70%）は市中で起こったもので、院内感染は無かった。ワクチンを接種していない HCW における SARS-CoV-2 感染率が 10,000 人日当たり 7.4 であるのに対して、ワクチン 1 回目接種後 1-14 日後及び 15-28 日後の感染率は、それぞれ 10,000 人日当たり 5.5 及び 3.0 だった。補正した SARS-CoV-2 感染の減少率は、ワクチン 1 回目接種後 1-14 日で 30%（95%CI：2-50），15-28 日で 75%（72-84）だった。ワクチンを接種していない HCW における症候性 COVID-19 の割合が 10,000 人日当たり 5.0 であるのに対して、ワクチン 1 回目接種後 1-14 日後及び 15-28 日後の疾患率は、それぞれ 10,000 人日当たり 2.8 及び 1.2 だった。補正した SARS-CoV-2 感染の減少率は、ワクチン 1 回目接種後 1-14 日で 47%（95%CI：17-66），15-28 日で 85%（71-92）だった[242]。
［5501 人（91%）の完全にワクチンを接種された HCW は 1 回目接種後 21 日または 22 日目に 2 回目接種を受けた。6818 人（95%）は医療センターで接種を受け、市中でワクチンを受けた従業員（396 人）は全員 1 回目と 2 回目接種の日付を医療センターへ報告する必要がった。積極的な毎日の症状の報告と迅速な 24 時間以内の検査により、暴露された、または症候性の HCW の検出と調査が可能になった。］

（8）感染既往者のワクチン 1 回接種の効果
☆BNT162b2 の 1 回接種の免疫応答に関するデータが限られ、また、自然感染の既往のある人でのワクチン応答が臨床試験では評価されていない。ロンドンの研究者は、BNT162b2 1 回接種への免疫応答を、抗体検査，生ウイルス中和検査，T 細胞の酵素結合免疫スポット

---

roll-out and COVID-19 hospital admission in Scotland: a national prospective cohort study. Lancet, April 23 (online), 2021.
[242] S. Amit, et. al. Early rate reduction of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. Lancet, February 18 (online), 2021.

（ELISpot）検査を組み合わせて調べた。2020 年 12 月 23 日～12 月 31 日にワクチン接種を受けたインペリアル・カレッジの 72 人の医療従事者が BNT162b2 接種時とワクチン接種後 21～25 日に血液検体を提供した。ベースラインの検体は、アボット社の製品で SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド・タンパクとスパイク・タンパクに対する抗体を調べた。21 人（29%）の参加者が SARS-CoV-2 感染の既往の所見があった。16 人はベースラインの抗体陽性で、更に 5 人にワクチン接種後非スパイク抗原に対する強い T 細胞応答が認められた（106 末梢血単核細胞［PBMC］当たり>100 SFU）。これら 5 人の参加者についてベースラインの ELISpot データが利用出来なかったが、30 人のワクチンを接種していない未感染の参加者では、これらのペプチド・プールに対する反応性は無かった。51 人の参加者ではベースラインの抗体は陰性で、ワクチン接種後の細胞性応答は spike 抗原に限られた。この群は未感染と定義した。抗 S 抗体価は、自然感染の既往のある人で、未感染の人と比較して有意に高かった（16,353 AU/ml［IQR：4741-28,581］対 615.1 AU/ml［286.4-1491］, p<0.0001）。5 人の自然感染の既往があるがベースラインで抗体陰性だった 5 人では抗 S 抗体価は未感染の人と感染の既往がある人の中間だった。未感染者ではワクチン接種後の抗 S 抗体価と年齢との間に逆相関が認められ、50 歳を超える人では、50 歳未満の人より有意に弱い抗体応答だった（中央値 230.1 AU/mL 対 888.9 AU/mL，p<0.0001）。この相関は、自然感染の既往のある人では認められなかった。Vero 細胞における生 SARS-CoV-2 ウイルス中和検査を、8 つのペア血清（未感染者群と感染既往者群とで 4 人ずつ）と更に 15 のワクチン接種後検体（未感染者群 12 人と感染既往者群 3 人）で行った。感染既往群では、ベースラインで検出できない、または非常に低いウイルス中和力価（NT）の人でもワクチンは非常に強い中和抗体価を誘導した（50%中和を達成する NT［NT_{50}］の中央値 1/1635［範囲 1/1123.1～1/2560 の上限以上］）。未感染者では、ワクチン接種は 16 人中 15 人の血清で検出可能な中和抗体を誘導したが、中和力価は全員で感染既往者より低かった（NT_{50} の中央値 1/29.50［検出可能な下限～1/68］）。次いで、5 つの SARS-CoV-2 ペプチド・プールを持つオックスフォード・イミュノテック社の製品を使って T 細胞応答を調べた。ワクチン接種後、ベースラインで SARS-CoV-2 感染の既往のある参加者（21 人）は非常に強い spike ペプチドに対する T 細胞応答を起こした（中央値 400 SFU/10^6 PBMC［IQR：287-544］）。未感染者群では、spike ペプチドに対するワクチン接種後 T 細胞応答は感染既往者よりも有意に弱く（38 SFU/10^6 PBMC［IQR：26-110］，p<0.0001）、48 人の参加者中 24 人（50%）では陰性と考え得る T 細胞応答だった（<40 SFU/10^6 PBMC）。抗体応答とは異なり、年齢と T 細胞応答に相関は認められなかった[243]。

［感染既往者では、BNT162b2 の 1 回接種は強い液性・細胞性応答を起こし、生ウイルス中和力価も高かったが、反対に、未感染者では、T 細胞応答は弱く、中和抗体価も低かった。未感染者群におけるワクチン 1 回接種後の抗 S 抗体の中央値は自然感染後の 2～8 週より

[243] M. Prendecki, et. al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. Lancet, February 25 (online), 2021.

低く、この違いは特に 50 歳以上で明らかだった。未感染者の中の 1 人でワクチン 1 回接種後 5 週間で PCR 検査で確認された感染が起こったが、そのワクチン接種後の抗 S 抗体価は 61.8 AU/ml だった。]

☆ロンドンの研究者は、感染の既往は免疫プライミングに類似していると推論し、1 回目の接種が効果的にブーストとしての役割を果たし、2 回目の接種は不要であると考えた。これを試すため、51 人の医療従事者（24 人は、SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドまたは Spike タンパク S1 サブユニットの受容体結合ドメインに対する抗体陽性によって確認された軽症または無症候の SARS-CoV-2 感染の既往があり、27 人は抗体陰性）で症例対照分析を行った。全参加者で BNT162b2 の 1 回目の接種が行われ、19～29 日後に調べられた（中央値 22 日）。未感染の抗体陰性の人では、1 回目ワクチン接種後の抗 S 抗体価は、自然感染の既往があるが、まだワクチンを接種していない人のピーク抗体価と同程度だった。SARS-CoV-2 感染の既往がある人では、ワクチン接種によって、抗 S 抗体価は、ワクチン接種前のレベルの 140 倍以上に増加した。この増加は、未感染者において通常のプライム・ブースター・ワクチン接種後に報告されているよりも少なくとも 1 オーダー強かった [244]。
［BNT162b2 を接種する人では、感染の既往の無い人でブースターの使用を優先するために、1 回目の接種の時か前に抗体検査を行うことが考えられる。これは、ワクチンの展開を促進する可能性がある。ウイルス変異が増加する中で、ワクチンが誘導する免疫を弱めることなく、より広いカバーを行うことが、ウイルス変異の出現を抑制する。更に、不必要なブースト接種後の副反応は、回避出来ない、歓迎しないワクチンへの躊躇を起こすリスクがある。]

☆メリーランド大学病院で、2020 年 7 月～8 月に行った病院中の抗体検査に参加した医療従事者に対して無作為に接触し、SARS-CoV-2 IgG 抗体陰性（Ab 陰性）群，IgG 陽性無症候性 COVID-19（無症候）群，IgG 陽性症候性 COVID-19（症候性）群の 3 群に分けた。参加者は、ファイザー／ビオンテックまたはモデルナのワクチンを、個人的な選好と利用可能性に応じて接種し、2020 年 12 月～2021 年 1 月に、接種後 0 日目（ベースライン），7 日目，14 日目に採血を行った。3816 人が抗体検査を受けていて、151 人に無作為に接触し、59 人が参加した。17 人（年齢の中央値 38 歳，女性 71%）が Ab 陰性群，16 人（40 歳，75%）が無症候性群，26 人（38 歳，88%）が症候性群だった。0，7，14 日目に、相互 50% 最大結合力価の中央値は、無症候群（208, 29,364, 35,033）と症候群（302, 32,301, 35,460）で、Ab 陰性群（<50，<50，924）より高かった（各々p<0.01）。0 日目と 14 日目に、無症候性群（80 及び 40,960）と症候性群（320 及び 40,960）の相互 ID_{99} ウイルス中和力価の

[244] C. Manisty, et. al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. Lancet, February 25 (online), 2021.

中央値は、Ab 陰性群（<20，80）より高かった（各々<0.01）[245]。
［抗体陽性検査結果のある COVID-19 感染の既往のある医療従事者では、mRNA ワクチンの単回接種で感染の既往の無い医療従事者より、高い抗体価だった。抗体価は接種後 7 日目にはピークになり、14 日間、抗体陰性群と比較して高い抗体価と中和力価だった。］

☆マウント・サイナイの医学部では、2020 年において spike mRNA ワクチンの 1 回目の接種を受けた、記録された SARS-CoV-2 に対する免疫があるか、無い 110 人の研究参加者（全体の平均年齢 40.0 歳［範囲 24－68，≧60 は 8%］; 67 人は抗体陰性で平均年齢 41.3 歳［64%が女性］，43 人は抗体陽性で平均年齢 41.4 歳［59%が女性］）について抗体応答を調べた。SARS-CoV-2 spike IgG は 2 段階 ELISA で測定し AUC で表現された。1 回目の接種から検体が繰り返し取られたが、それは、抗体陰性の参加者の多くがワクチン接種後 9 日～12 日の間の SARS-CoV-2 IgG 応答がバラバラで比較的低いからだった（ワクチン接種前の AUC の中央値は、1［67 人］; 0-4 日 1［12 人］; 5-8 日 1［22 人］; 9-12 日 439［13 人］; 13-16 日 1016［18 人］; 17-20 日 1037［21 人］; 21-27 日 1293［19 人］; 2 回目接種後 3,316［36 人］)。反対に、1 回目接種前のベースラインで SARS-CoV-2 抗体のある参加者では、ワクチン接種後数日以内に、迅速に、単一型の高い抗体価を産生した（ワクチン接種前の AUC の中央値 90［43 人］; 0-4 日 133［7 人］; 5-8 日 14,208［15 人］; 9-12 日 20,783［8 人］; 13-16 日 25,927［20 人］; 17-20 日 11,755［4 人］; 21-27 日 19,534［14 人］; 2 回目接種後 22,509［19 人］)。事前の免疫のあった人のワクチン接種による抗体価は、1 回目後の同期期で、事前の免疫の無かった人のワクチン接種の場合の 10～45 倍高かく（例えば 13-16 日では 25 倍)、また、事前の免疫の無かった人の 2 回目のワクチン接種後の抗体価の中央値を 6 因子以上で上回っていた。事前の免疫の無かったワクチン接種者では、抗体価は 2 回目接種後 3 因子増加したが、2 回目接種を受けた Covid-19 回復者では抗体価の上昇は認められなかった。ファイザーとモデルナのワクチンで 1 回目接種後の誘導された抗体応答の動態は、実質的な差は認められなかった。更に、1 回目接種後の局所的な、接種部位に関連した反応と全身性反応の頻度を 230 人の参加者で比較した（平均年齢 39.2 歳［範囲 22～70，≧60 歳が 8%］; 148 人が抗体陰性［70%が女性］; 82 人が抗体陽性［64%が女性］)。全体で、両方のワクチン（156 人はファイザーのワクチンを接種し、74 人はモデルナのワクチンを接種した。）で、入院となる重篤な副作用は無かった。調査で報告した 230 人の参加者のうち 159 人（69%）は 1 回目接種後に何らかの副作用があったと報告した（抗体陰性の調査報告者の 46%，抗体陽性の調査報告者の 89%)。最も一般的だったのは局所的な接種部位の症状で（疼痛、腫脹，紅斑)、ワクチン接種時の抗体の状況に関係なく同様の頻度で起こり、接種後数日で自然に寛解した。事前の免疫のあったワクチン接種

[245] S. Saadat, et. al. Binding and neutralization antibody titers after a single vaccine dose in health care workers previously infected with SARS-CoV-2. JAMA, March 1 (online), 2021.

者では、事前の免疫の無いワクチン接種者より高い頻度で全身性の副作用があった（頻度が高い順で、疲労感，頭痛，悪寒，筋痛，発熱，関節痛）[246]。

☆カンサス州の医療機関では、ワクチン接種前の 30～60 日前に検査で確認された SARS-CoV-2 感染のあった 36 人の医療従事者と SARS-CoV-2 感染の既往の無い 152 人の医療従事者において、ベースラインと BNT162b2 の 1 回目接種後 3 週間の抗体価を測定した。抗 SARS-CoV-2 spike タンパクの S1 及び S2 サブユニット，spike 受容体結合ドメイン（RBD），ヌクレオカプシド・タンパク IgG のレベルを測定できる多重ビーズ結合検査を用いた。1 回目のワクチン接種後、両群の参加者の抗体価は全ての spike タンパクのサブユニットに対しては増強したが、ワクチンの抗原ではないヌクレオカプシド・タンパクに対してはそうではなかった。ベースラインにおいて、SARS-CoV-2 感染の既往の無い 6 人の参加者で、最近感染した参加者に匹敵する抗体レベル（S1 サブユニットでの蛍光強度単位の中央値が≧1000）が認められ、これら 6 人の参加者では診断されていない感染があったと考えられた。これらの参加者は解析のために異なる群に分離したが（“未診断”）、それらの 3 週間目の抗体検査結果は最近感染した参加者に類似していた。1 回目のワクチン接種後、最近感染群では、感染の既往の無い群と比較して、高い抗 S1，S2，RBD 抗体の抗体価だった。ウイルス中和抗体の代替として、血液中の SARS-CoV-2 中和が出来る抗体を、SARS-CoV-2 RBD のヒト ACE2 受容体への結合を阻害する抗体の測定を通じて、間接的に検出する FDA の承認した in vitro 検査を用いた。予期された通り、ベースラインでは、SARS-CoV-2 感染の既往の無い群では、阻害抗体は検出されず、最近感染群と未診断群では様々なレベルで検出可能だった。1 回目の接種後、阻害抗体のレベルは、抗体陽性の参加者（最近感染群と未診断群）において、抗体陰性の参加者（感染の既往無し群）よりも高かった（阻害した結合の割合の 95%CI：感染の既往無し群 49.6%-66.2%，最近感染群 96.0%-97.0%）[247]。
［1 回目接種後 3 週において、最近感染した人や抗体陽性者では、感染の既往の無い人よりも、4 つの SARS-CoV-2 抗原に対する抗体のレベルと中和特性のある抗体のレベルが高かった。しかし、抗体応答の持続性や防御免疫の他の可能な測定は更に研究が必要である。SARS-CoV-2 ワクチンの人における防御の免疫相関因子が無ければ、ワクチン接種後の防御免疫は正確に測定することが出来ず、効果的な免疫プログラムの変更を確信して薦めることは出来ない。］

☆ロサンゼルスの大規模研究医療センターにおける医療従事者を対象とした研究で、BNT162b2 mRNA ワクチン接種者（n=1,090；平均年齢 41.9 歳［SD 12.2］，60.7%が女性，

---

[246] F. Krammer, et. al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccines. N Engl J Med, 384, 1372-1374, April 8, 2021.
[247] T. Bradley, et. al. Antibody responses after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. N Engl J Med, March 23 (online), 2021.

53.3%が非白人）の中で、抗体レベルが 1 回目接種前～接種後 3 日，1 回目接種後 7～21 日，2 回目接種後 7～21 日の 3 時点で測定された。78 人の感染の既往のある人（抗ヌクレオカプシド・タンパク［N］抗体レベルで判定）を含む 981 人のワクチン接種者がベースラインの、525 人（35 人が感染の既往り）が 1 回目の接種後の、239 人（11 人が感染の既往有り）が 2 回目の接種後の検体を提供した。SARS-CoV-2 感染の既往がある人（n=78）では、spike RBD 特異抗体（S-RBD）レベルは、感染の既往の無い 1 回目のワクチン接種者（n=490）と比較して、僅かに低いだけだった（log-AU/ml の中央値［IQR］6.0［4.6-6.9］対 7.0［6.3-7.6］，p<0.001）。更に、SARS-CoV-2 感染の既往のあった人（n=35）における、ワクチンの 1 回目接種によって誘導された spike RBD 特異抗体（S-RBD）レベルは、感染の既往の無い人（n=228）におけるワクチンの 2 回接種者と比較して、有意な差は無かった（10.0［9.2-10.4］対 9.9［9.4-10.3］，p=0.92）。感染の既往のある人では、1 回目接種後の spike RBD 特異抗体（S-RBD）のレベルは、2 回目接種後のレベルと差は無かった（10.2［8.4-10.5］対 9.9［9.4-10.3］，p=0.58）。ACE2 結合阻害は、感染の既往がある人で、感染の既往の無い 1 回目のワクチン接種者より有意に高く（94.3%対 37.3%，p<0.001）、感染の既往のある 1 回目のワクチン接種者と感染の既往の無いワクチン 2 回接種者との間では差が無かった（94.3%対 97.8%，p=0.52）。1 回目接種後のワクチン接種後の症状（反応性 reactogenicity）は、感染の既往のある人において、既往の無い人と比較してより頻繁だったが（36.8%対 25.0%，p=0.03）、2 回目接種後では症状は両群間で同様だった（51.3%対 58.7%，p=0.26）。感染の既往の無い人の 2 回接種後では、感染の既往のある人の 1 回目接種後よりも、反応原性の頻度は高かった（58.7%対 36.8%，p<0.001）[248]。

☆武漢で最初に同定された元のウイルスに加え、英国（B.1.1.7），南アフリカ（B.1.351），ブラジル（P.1）で最初に同定された SARS-CoV-2 の変異株が、最近数ヶ月で検出されている。イスラエルの研究者は、SARS-CoV-2 感染の既往のある人において、BNT162b2 の 1 回接種が B.1.1.7，B.1.351，P.1 変異株に対する中和活性を上げるか否か調べた。元の武漢ウイルス（B.1 サブ系統），B.1.1.7，B.1.351，P.1 変異株の分離ウイルスを用いた微少中和検査で、以前 SARS-CoV-2 に感染した 6 人の健常供血者の 3 時点（自然感染後 1～12 週，ワクチン接種の直前，ワクチン接種後 1～2 週）における 18 血清検体を調べた。全 6 人の医療従事者は女性で（32～67 歳）、元のウイルス（B.1）に感染していたことが、診断時に行われた SARS-CoV-2 の核酸配列解析で確認されていた。最初の時点で得られた検体では、元のウイルス，B.1.1.7，P.1 変異株に対する中和活性が、それぞれ 456，256，71 の幾何平均抗体価で認められたが、B.1.351 変異株に対しては中和活性は無いか僅かで、幾何平均力価で 8 だった。2 回目の時点では、元のウイルス，B.1.1.7，P.1，B.1.351 変異株に対する幾何平均抗体価は、それぞれ 81，40，36，7 だった。重要なことに、3 回目の時点では、元

[248] J. E. Ebinger, et. al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. Nat Med, April 1 (online), 2021.

のウイルス, B.1.1.7, P.1, B.1.351 変異株に対する幾何平均抗体価は、それぞれ 9195, 8192, 2896, 1625 で、ワクチン接種後の抗体価は、ワクチン接種直前の 114, 203, 81, 228 倍の高さだった [249]。
［1 回のワクチン接種は、全ての変異株に対する中和活性を実質的に増加し、各変異株に対する抗体価は、患者間で同様に検出された。変異株に対する増強した抗体応答という付加的利益があるので、既感染の患者でもワクチン接種は重要である。］

☆英国の研究者は、感染の既往が有る場合と無い場合で、1 回のワクチン接種が懸念されている変異株に対する交差防御免疫を与えるか否かを調べた。医療従事者（HCW）において BNT162b2 の 1 回接種後の T 細胞と B 細胞を解析し、Wuhan-Hu-1 SARS-CoV-2 への感染の既往の有無によって、経時的に経過観察した。1 回目接種後、感染の既往のある HCW では、T 細胞免疫，spike に対する B 細胞応答，B.1.1.7 及び B.1.351 に対して効果のある中和抗体が増強された。反対に、以前の感染の無い 1 回目接種を受けた HCW では B.1.1.7 と B.1.351 の spike 変異に対する低下した免疫で、HLA の多型性によって増加，抑制，または変わらない T 細胞応答だった [250]。
［非相同の変異株への感染の既往がある場合の BNT162b2 の 1 回接種は、変異株に対する中和抗体応答を実質的に増強した。］

☆イタリアの大学病院で、100 人の医療従事者を対象とした観察コホート研究では、38 人（9 人の男性と 29 人の女性）は、の記録された SARS-CoV-2 感染の既往（感染からワクチン接種までの平均期間 111 日）があった。感染の既往の有る参加者の 35.1 歳（95%CI : 31.7-38.6）だった。研究対象には、感染の既往の無い 62 人（25 人の男性と 37 人の女性）が含まれ、それらの参加者の平均年齢は 44.7 歳（95%CI : 41.0-47.6）だった。両群の参加者は BNT162b2 の接種を受けた。感染の既往の有る参加者では 1 回目のワクチン接種の 10 日後に、感染の既往の無い参加者では 2 回目のワクチン接種の 10 日後に血清検体が採取された。全参加者は、SARS-CoV-2 spike に特異的な IgG 抗体の存在を化学発光微小粒子免疫検査でスクリーニングされた。感染の既往の有る参加者（平均レベル 20,120 任意単位/ml［95%CI : 16,400-23,800］）と感染の既往の無い参加者（22,639［19,400-25,900］）の間で、循環抗 spike IgG 抗体の抗体価には有意な差は認められなかった。循環抗 spike IgG 抗体は感染の既往のある 1 人の参加者だけで検出されなかった。この参加者は、SARS-CoV-2 の自然感染への抗体応答が無かった。同様の血清で、特異的抗 SARS-CoV-2 中和抗体の存在が解析された。感染の既往の有る参加者（幾何平均抗体価 569［95%CI : 467-670］）と感染

---

[249] Y. Lustig, et. al. Neutralizing response against variants after SARS-CoV-2 infecion and one dose of BNT162b2. N Engl J Med, April 7 (online), 2021.
[250] C. J. Reynolds, et. al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first dose. Science, April 30 (first release), 2021.

の既往の無い参加者（118［85-152］）の間で、中和抗体レベルに有意な差が認められた（p<0.001）。感染の既往の有る参加者の抗体価と感染の既往の無い参加者の抗体価の間で、年齢による違いは認められなかった。感染の既往のある参加者は、感染からワクチン接種までに経過していた期間によって 3 群に分けられた［1～2 ヶ月（8 人），2～3 ヶ月（17 人），3 ヶ月以上（12 人）］。循環抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体が検出出来なかった既感染者は、この分類には含まれなかった。循環 IgG 平均抗体価は、自然感染後 1～2 ヶ月でワクチン接種を受けた群と 2～3 ヶ月後にワクチン接種を受けた群の間で違っていた（平均レベル 15,837 任意単位/ml［95%CI：11,265-20,410］対 21,450［15,377-27,523］）。しかし、参加者数が限られていたので。本当の鑑別は出来なかった。感染後 2～3 ヶ月でワクチン接種を受けた群と 3 ヶ月以上後にワクチン接種を受けた群（平均レベル 21,090 任意単位/ml［95%CI：14,702-27,477］）の間では更なる有意な違いは認められなかった。3 群の違いは、中和抗体についてはより明らかで、感染後 1～2 ヶ月後にワクチン接種を受けた参加者の幾何平均抗体価は 437（95%CI：231-643），感染後 2～3 ヶ月後にワクチン接種を受けた参加者では 559（389-730），感染後 3 ヶ月以上後にワクチン接種を受けた参加者では 694（565-823）だった。これらの所見から感染後 3 ヶ月以上後にワクチン接種を受けた方がブースター応答はより効果的であることを示唆していたが、明確な結論を得るまでには情報が不足していた[251]。

［最も顕著な所見は、感染の既往の無い人におけるワクチン 2 回接種後の中和抗体価が、感染の既往の有る人におけるワクチン 1 回接種後の中和抗体価よりも有意に低いことである。］

◎最近の研究は、抗体陽性の免疫が強い成人では、mRNA ワクチンの 2 回接種よりも、むしろ 1 回接種のみで免疫が出来ることを示唆している。しかし、高齢者では、若いより健康な成人とは、ワクチンへの応答は異なると考えられる。フランスとドイツの研究者は、介護施設の入居者について、COVID-19 の既往の有る無しで、BNT162b2 の 1 回接種後の IgG 抗体レベルを比較した。2020 年 3 月～6 月に、COVID-19 感染が起こったモンペリエの介護施設の入居者を研究した。1 人の入居者が COVID-19 を起こしたら直ちに、新たた症例が診断されることが無くなるまで、全入居者は繰り返し鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を受けた。感染発生後 6 週間で、全入居者の SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド（N）タンパクに対する IgG 抗体レベルの血液検査が行われた。6 つの介護施設の全入居者が 2021 年 1 月に最初のワクチンを提供された。3 週後に、全入居者について SARS-CoV-2 spike（S）タンパクと N タンパクに対する IgG 抗体レベルを定量的に調べるために血液検査が行われた。102 人の居住者の中で、60 人は SARS-CoV-2 感染の既往はなく、36 人は 2020 年 6 月に RT-PCR 検査結果が陽性で SARS-CoV-2 N タンパク IgG 陽性、6 人は RT-PCR 検査結果陽

[251] G. Anichini, et. al. SARS-CoV-2 antibody response in persons with past natural infection. N Engl J Med, April 14 (online), 2021.

性または SARS-CoV-2 N タンパク IgG 陽性だった。2020 年 6 月に RT-PCR 検査結果陽性で SARS-CoV-2 N タンパク IgG 陽性だっ 36 人のうち 26 人（72.2%）は 2021 年 1 月～2 月に抗体陽性のままだった。COVID-19 の既往のある居住者では 36 人全員で 1 回のワクチン接種後に SARS-CoV-2 S タンパク IgG 抗体が陽性となったが、COVID-19 の既往の無い 60 人の居住者では 29 人（49.2%）だった。COVID-19 の既往のある居住者では S タンパク IgG 抗体レベルの中央値は 40,000 AU/ml 以上（IQR : 22,801-≧40,000）だったのに対し、COVID-19 の既往の無い居住者では 48.0 AU/ml（14.0-278.0）だった（p<0.001）。2020 年 4 月に RT-PCR 結果が陽性だった 1 人の居住者は 2020 年 6 月と 2021 年 1 月に N タンパク抗体が陰性だった。この居住者では強い S タンパク IgG レベルだった（≧40,000 AU/ml）。5 人では 2020 年 6 月に N タンパク抗体陽性と認められたが、2020 年 4 月の PCR 検査では繰り返し陰性だった。これら 5 人の居住者全員で高いレベルの S タンパク IgG 抗体が認められた（中央値≧40,000 AU/ml［IQR：≧40,000-≧40,000］）。RT-PCR 検査結果陽性または N タンパク IgG 抗体陽性の 6 人では、S タンパク IgG 抗体のレベルは COVID-19 の既往の無い 60 人においてよりも有意に高く（p<0.001）、RT-PCR 検査結果陽性で N タンパク IgG 抗体陽性だった 36 にとは統計学的に有意な違いは無かった（p=0.26）[252]。

◎ペンシルバニア大学の研究では、33 人の SARS-CoV-2 に未感染の人と 11 人の SARS-CoV-2 から回復した人で、経時的な抗体と抗原特異的記憶 B 細胞を調べた。SARS-CoV-2 未感染の人では、至適な抗体の上昇、特に B.1.351 に対する中和抗体価の上昇のためには 2 回のワクチン接種が必要だった。全長の spike タンパクと spike 受容体結合ドメイン（RBD）に特異的な記憶 B 細胞も、mRNA ワクチンによって誘導され、SARS-CoV-2 に未感染な人全員で 2 回目の接種の後検出可能だったが、記憶 B 細胞応答は年齢と共に僅かに減少していた。SARSCoV-2 から回復した人では、抗体と記憶 B 細胞応答は 1 回目接種後に顕著に押し上げられたが、2 回目接種の後には循環抗体，中和抗体価，抗原特異的記憶 B 細胞の上昇は認められなかった。この 1 回目接種後の強い押し上げ効果は、回復した人に事前に存在する記憶 B 細胞のレベルと強く相関し、SARS-CoV-2 抗原への応答を呼び戻すための記憶 B 細胞が鍵となる役割を示唆していた [253]。
［mRNA ワクチンによって抗体と細胞性免疫が強く誘導され、SARS-CoV-2 への暴露の既往に基づく明らかな応答が認められ、COVID-19 回復者は、ピークの抗体と記憶 B 細胞応答に達するために 1 回のワクチン接種だけが必要と考えられた。］

---

[252] H. Blain, et. al. Spike antibody levels of nursing home residents with or without prior COVID-19 3 weeks after a single dose of BNT162b2 vaccine dose. JAMA, April 15 (online), 2021.
[253] R. R. Goel, et. al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination. Sci Immunol, April 15 (online), 2021.

（9）変異株に対するワクチンの効果

☆☆カタールでは、2020 年 12 月 21 日に BNT162b2 の大規模接種が開始された。2021 年 3 月 31 日の時点で、385,853 人が少なくも 1 回目のワクチンを接種し、265,410 人が 2 回の接種を完了した。B.1.1.7 変異株（2021 年 1 月中旬より開始）及び B.1.351 変異株（2021 年 2 月中旬より開始）の拡大によって起こった SARS-CoV-2 感染症の第 2 波及び第 3 波を経験する中で、ワクチン接種の規模拡大が行われた。B.1.1.7 は 3 月第 1 週の間にピークとなり、B.1.351 は 3 月中旬より開始して現在まで続いている。2 月 23 日～3 月 18 日に行われたゲノム解析では、カタールの COVID-19 の 50%はは B.1.351、44.5%は B.1.1.7 によって起こっていると考えられた。3 月 7 日以後にウイルスの核酸配列解析が行われたほぼ全症例は B.1.351 または B.1.1.7 起こっていた。ワクチン接種，PCR 検査，臨床症状のデータベースから情報を抽出し、ワクチンの効果を検査陰性症例－対照設計で見積もった。この設計の重要な強みは、ワクチン接種者と非接種者の間の医療を求める態度の差異から生じるバイアスを制御することが出来ることである。B.1.1.7 変異株の全ての記録された感染に対するワクチンの効果は、2 回目接種後 14 日以上で 89.5%（95%CI : 85.9-92.3）で、B.1.351 変異株の全ての記録された感染に対するワクチンの効果は 75.0%（70.5-78.9）だった。何れかの SARS-CoV-2（B..1.1.7 と B.1.351 がカタールでは支配的である）の重症，危篤，致死的な疾患に対するワクチンの効果は非常に高く、97.4%（95%CI : 92.2-99.5）だった。感受性分析でも、これらの結果が確認あれた。また、ワクチンの効果は、ワクチンを接種した人における発生率と抗体陰性の人の国家コホートにおける発生率を比較することによるコホート研究の設計でも調べられた。効果は、B.1.1.7 変異株に対しては 87.0%（95%CI : 81.8-90.7）、B.1.351 変異株に対しては 72.1%（66.4-76.8）だった [254]。

［B.1.351 変異株に対する BNT162b2 の効果は、臨床試験やイスラエル，米国のリアル・ワールド・データでの効果よりも 20%程度低い。カタールでは、2021 年 3 月 31 日の時点で、打ち抜き感染が、1 回のワクチンを接種した 6689 人に、2 回のワクチンを接種した 1616 人で報告されている。また、ワクチンを接種した人で 7 人の COVID-19 による死亡が報告されている。しかし、B.1.351 変異株に対する減少した防御は、感染の最も重症な型（例えば入院や死亡する症例）への防御が乏しいことを意味せず、それは強く、90%を超えている（2 回目接種後 14 日以上では 100%だった）。

検査陰性症例－対照設計の症例対照研究は、インフルエンザ・ワクチンのワクチンの効果を調べる際に、広く受容され、選好されている方法である。症例と対照は 1 対 1 で年齢，性、国籍，PCR 検査を受けた理由を適合される。ワクチンの効果は、

ワクチンの効果＝1－症例の中のワクチン接種者×対照の中のワクチン非接種者／

[254] L. J. Abu-Raddad, et. al. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. N Engl J Med, May 5 (online), 2021.

対照の中のワクチン接種者×症例の中のワクチン非接種者
で計算される。]

☆最近、他の系統より効率的・迅速に拡散すると報告されている B.1.1.7（2020 年 12 月 1 日 variant of concern）と呼ばれる SARS-CoV-2 の新たな系統が英国で出現した。この変異株は、非日常的に大きな数の変異があって、spike タンパクに 10 のアミノ酸変化があり、中和抗体による認識が影響されると懸念されている。ビオンテックとファイザーの研究者らは、既報の mRNA に基づく COVID-19 vaccine である BNT162b2 の臨床試験でワクチン接種を受けた 40 人の参加者の血清で、武漢の参照系統または B.1.1.7 系統の何れかの spike タンパクを持つ SARS-CoV-2 S 擬似ウイルスを試した。免疫された血清は、B.1.1.7 系統擬似ウイルスに対して、僅かに減少した（p<0.01）、しかし全体としては概して保たれた中和力価だった [255]。
［B.1.1.7 系統は BNT162b2 に仲介された防御を逃避しないと考えられる。］

◎COVID-19 の現在のワクチンは、全て祖先の SARS-CoV-2 の Spike を防御的中和抗体の産生の目標として使っている。最近の Spike に変異のある SARS-CoV-2 変異株の出現と急速な拡大は、免疫逃避の可能性について懸念を起こしている。最初で英国で同定された変異株の 1 つである B.1.1.7（501Y.V1 または 20I）は、Spike に 8 つの変異があり、抗体治療，ワクチンの有効性，再感染のリスクに影響する可能性がある。米国の研究者は、B.1.1.7 は、やや減少したレベルではあるが（～2 倍）、回復者や mRNA-1273 または NVX-CoV-2373 の接種を受けた人の血清検体によって中和されることを示した。Spike の受容体結合ドメインに対するモノクローナル抗体のサブセットは、変異株に対してやや効果が弱いが、概ね影響は受けていなかった。B.1.1.7 は、現在のワクチンや再感染のリスクの増加に関して大きな懸念にはならないと考えられる [256]。

◎テキサス大学では、英国（UK）と南アフリカ（SA）から新たに出現した鍵となる spike 変異を持つ 3 つの SARS-CoV-2 ウイルスを作製した。それらは UK と SA からの N501Y, UK からの 67/70 の欠失 ＋N501Y＋D614G, SA からの E484 K+ N501Y +D614G である。20 人の BNT162b2 ワクチンで誘導されたヒト血清の 3 つの変異株に対する中和幾何平均力価（GMTs）は、親ウイルスに対する GMTs の 0.81-1.46 倍で、BNT162b2 の 2 回接種によって誘導された血清による中和への、これらの変異の影響は小さいと考えられた [257]。

---

[255] A. Muik, et. ak. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 psudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. Science, January 29 (first release), 2021.
[256] X. Chen, et. al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines. Cell Host Microbe, March 3 (online), 2021.
[257] X. Xie, et. al. Neutralization of SARS-CoV-2 69/70 deletion, E484K sand N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. Nature Med, February 8 (online), 2021.

◎エモリー大学とテキサス大学の研究者は、spike タンパクの変異とウイルス中和の関係を判定するため、感染した人とワクチンを接種した人における 4 つの SARS-CoV-2 への中和抗体応答を調べた。血清検体は、3 群の人から得た。エモリー大学で、SARS-CoV-2 感染した（PCR 検査で確認）成人入院患者を、発症後 5～19 日（2020 年 7 月）に登録した。感染回復者（PCR 検査か抗原検査で確認）を、発症後 32～94 日（2020 年 3 月～8 月）に登録した。mRNA-1273 の第 1 相試験における被験者から 2 回目接種（100 μg コホート）の 14 日以後に採血した血清検体は NIH から得た。元の SARS-CoV-2 系統と spike タンパクに変異のある新興変異株を表すように選ばれた 4 つの変異株が調べられた。1 つ目の変異株は nCoV/USA_WA1/2020（A.1 系統）で、元の武漢系統に良く似ていて、mRNA-1273 に用いられている spike で、感染性 SARS-CoV-2 クローンから増殖された。2 つ目の変異株は EHC-083E（B.1 系統）で、spike に D614G 変異があり、研究時の支配的な感染系統で、2020 年 5 月にジョージア州アトランタの患者の鼻腔咽頭スワブから分離された。3 つ目の変異株は B.1.1.7 系統で、英国で初めて同定され、増強した伝播性のために懸念されている。幾つかの spike の変異があり、2020 年 12 月にカリフォリニア州サンディエゴの患者の鼻腔咽頭スワブから分離された。4 つ目の変異株は、N501Y SARS-CoV2 ウイルスで、この研究における B.1.1.7 変異株を含む多数の新興変異株に横断的に存在している spike の受容体結合ドメインの非常に重要な変異があるが、感染性クローンから生成されたもので、自然では認められない。20 人の急性感染の COVID-19 患者（平均年齢 56.6 歳，50%が男性）が血液検体を提供した。A.1 変異株の $FRNT_{50}$（焦点減少中和検査で 50%のウイルスを中和する血清希釈）の幾何平均抗体価（GMT）は 186（95%CI：90-383）；B.1 については 110（57-209）；B.1.1.7 については 116（62-215）；N501Y については 141（74-269）だった。変異株の $FRNT_{50}$ GMT の比較は統計学的に有意な差は無かった。20 人の回復した患者（平均年齢 45 歳，55%が男性）が血清検体を提供した。$FRNT_{50}$ GMT は A.1 について 168（95%CI：113-249）；B.1 について 91（60-138）；B.1.1.7 について 145（96-220）；N501Y について 145（76-172）だった。変異株の $FRNT_{50}$ GMT の比較は統計学的に有意な差は無かった。14 人の mRNA-1273 接種者の血清検体が利用できた（年齢 18-55 歳，43%が男性）。$FRNT_{50}$ GMT は A.1 について 1709（95%CI：1412-2069）；B.1 について 804（632-1023）；B.1.1.7 について 965（695-1341）；N501Y について 994（777-1272）だった。B.1 と B.1.1.7 と N501Y 変異株の $FRNT_{50}$ GMT の比較は統計学的に有意な差はなかった。B.1（$p<0.001$），B.1.1.7（$p=0.02$），N501Y（$p=0.02$）変異株の $FRNT_{50}$ GMT は A.1 変異株よりも統計学的に有意に低かった [258]。

☆☆mRNA-1273 または BNT162b2 の接種を受けた 20 人の抗体と記憶 B 細胞の応答を調

[258] V. V. Edara, et. al. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants after infection and vaccination. JAMA, March 19 (0nline), 2021.

べた米国の研究では、2 回目接種後 8 週の SARS-CoV-2 spike タンパクと受容体結合ドメイン（RBD）に対して結合する IgM と IgG の抗体価は高いレベルだった。さらに血清の中和能と RBD 特異的記憶 B 細胞の比較的な数は自然感染から回復した人と同様だった。しかし、E484K または N501Y または K417N：E484K：N501Y の組み合わせに対する活性は小さいが（1～3 倍）有意に低下していた。ワクチンが誘導したモノクローナル抗体（mAb）は SARS-CoV-2 を中和でき、感染した人から分離された mAb と同じように RBD の数多くの異なる抗原決定基を標的としていた。しかし、検査した 17 の最も強い mAb のうち 14 の中和能は、K417N または E484K または N501Y 変異によって減少したり無くなったりした（5～10 倍以上の減弱）。特に、ワクチンが誘導した mAbs と共に培養された SARS-CoV-2 Spike を持つ組み換え水泡性口内炎ウイルス（rVSV）では、同じ変異（E484K，N501Y，K417N）が選択された [259]。

［臨床で用いられる mAb は新たに出現した変異に対して試されるべきであり、mRNA ワクチンは、臨床的効果が失われる可能性を避けるため、定期的に更新される必要があると考えられる。］

☆☆テキサス大学とファイザー社・ビオンテック社は、英国型（B.1.1.7 系統），南アフリカ型（B.1.351 系統），ブラジル型（P.1 系統）の Spike 糖タンパク（S）の変異を比較的早期のウイルス分離株（2020 年 1 月）である USA-WA1/2020 に導入し、BNT162b2 が誘導した血清の中和に対する影響を調べた。これらら 3 つの系統のそれぞれを反映する 3 つの組み換えウイルスと、B.1.351 系統の変異の一部を導入した 2 つの組み替えウイルスを作製した。1 つ目は B.1.1.7 系統の S 遺伝子で認められる全ての変異のある組み替えウイルスであり（B.1.1.7-spike）、2 つ目は P.1 系統の S 遺伝子で認められる全ての変異があり（P.1-spike）、3 つ目は B.1.351 系統の S 遺伝子で認められる全ての変異を持っており（B.1.351-spike）、4 つ目は、N 末端ドメインの欠失と世界的に優勢な D614G の置換（B.1.351-△242-244＋D614G），5 つ目は受容体結合部位にある 3 つのアミノ酸に影響している変異（K417N，E484K，N501Y）と D614G（B.1.351-RBD+D614G）があるウイルスである。B.1.351-RBD+D614G 組み替えウイルスにおいて変異したアミノ酸残基は P.1 系統ウイルスにもあるが、K417 はアスパラギンではなくて、スレオニンに変異している。全ての変異ウイルスは 1 ml 当たり 10^7 プラーク形成単位を超える感染性力価だった。B.1.1.7-spike と B.1.351-spike は、他のウイルスと比較して、より小さいプラークを形成した。パイロット試験の 15 人の参加者から得た BNT162b2 30μg のブースト接種（初回接種後 3 週間後）の後 2 週から 4 週の 20 の血清検体を用いて、50%プラーク減少中和検査（$PRNT_{50}$）を行った。全ての血清検体は USA-WA1/2020 と全ての変異ウイルスを 1：40 以上の中和力価で中和した。USA-WA1/2020，B.1.1.7-spike，P.1-spike，B.1.351-spike，B.1.351-△242-244＋D614G，

[259] Z. Wang, et. al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Nature, February 10 (online), 2021.

B.1.351-RBD+D614G ウイルスに対する幾何平均中和力価は、ぞれぞれ 532，663（USA-WA1/2020 に対して p=0.02），437（p=0.06），194（p<0.001），485（p=0.99），331（p=0.005）だった。したがって、USA-WA1/2020 の中和と比較して、B.1.1.7-spike と P.1-spike ウイルスに対する中和はほぼ同等で、B.1.351-spike の中和は強かったが、低かった。B.1.351 spike の全ての変異の組み合わせを持つウイルスに対する中和力価は、いずれの一部の変異を持つウイルスに対するよりも低く、また、受容体結合部位に変異残基（K417N，E484K，N501Y）を持つウイルスは、N 末端ドメインにある△242-244 を持つウイルスより中和され難いことを示していた[260]。

［B.1.351 系統に対する中和活性は、臨床試験で既に強い有効性が認められた際の BNT162b2 の 1 回接種後に得られた幾何平均力価より、ずっと高い力価だった。T 細胞免疫も防御に関わっていると考えられ、BNT162b2 による免疫は、多くの変異を認識する CD8+T 細胞応答も誘導する。最終的には、中和力た T 細胞データから外挿されるワクチンが仲介する防御の結論は、SARS-CoV-2 変異株が流行している地域で収集されるリアル・ワールド・データで検証される必要がある。］

☆☆モデルナ社と米国国立アレルギー感染症研究所は、mRNA-1273 ワクチンの第 1 相試験の 8 人参加者から得た（36 日目：2 回目接種後 7 日後）検体で、SARS-CoV-2 を基にした組み換え水泡性口内炎ウイルス（rVSV）（疑似ウイルスに基づくモデル）の血清中和活性を調べた。元の Wuhan-Hu-1 分離株, D614G 変異株, B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.427/B.1.429, B.1.1.7+E484K 及び他の変異株（20E［EU1］，20A.EU2，N439K-D614G とデンマークで最初に同定されたミンク・クラスター5 変異株）の spike タンパクを持つ疑似ウイルスを検査した。B.1.1.7 変異株の S の全ての変異（p=0.64，1.2 の因子で減少）と受容体結合ドメイン（RBD）部位に影響する変異のサブセットの両方では、第 1 相試験で mRNA-1273 の接種を受けた参加者から得た血清による中和に有意な影響は無かった。一方、P.1 変異株，B.1.427/B.1.429 変異株（version1 及び 2），B.1.1.7＋E484K 変異株，B.1.351 変異株（全て p=0.008）と、その RBD に影響する変異のサブセットに対する中和抗体の力価は減少していた。2 回目のワクチン接種後 1 週間で得た血清検体では、この変異のパネルに対する中和抗体価は 2.7～6.4 の因子で減少していた。最も大きな中和への影響は 6.4 の因子での減少が測定された B.1.351 変異株に対してだった。しかし、B.1.351 に対する幾何平均中和力価は 1：290 で、やや低い希釈化ではあるものの、全ての血清検体が rVSV 疑似ウイルスを中和した。E484K 変異の影響を B.1.1.7 変異株に対する中和活性と B.1.1.7＋E484K 変異株に対する中和活性を比較することで検討し、E484K 変異が存在すると、中和抗体価は有意に減少していた。rVSV に基づく疑似ウイルス中和検査で、第 1 相試験の参加者から得られた血清検体について、2020 年の優勢系統（D614G），20E（EU1），20A.EU2，N439K-

[260] Y. Liu, et. al. Neutralizing activity of BNT162b2-elicited serum. N Engl J Med, 384, 1466-1468, April 15, 2021.

D614G，ミンク・クラスター5 の全長の spike タンパクに対する中和活性を調べた。これらの変異株に対する中和のレベルは、Wuhan-Hu-1 分離株（D614）に対する中和と同様だった [261]。
［rVSV とレンチウイルス中和検査の両方で、マカク猿から得られた血清検体で同様の傾向が認められた。］

☆パンデミックの規模とウイルス複製において過誤が起こり易いことは、変異ウイルスが発生して、抗体応答からの逃避が起こることに繋がる。英国で現在優勢になっている B.1.1.7 は、伝播性が増していて、spike に、ACE2 と相互作用する表面にある N501Y を含む 9 のアミノ酸変化がある。オックスフォード大学の研究者らは、B.1.1.7 の、自然の SARS-CoV-2 の感染やワクチンで誘導された抗体応答から逃れる能力を調べた。N501Y は、受容体結合ドメイン（RBD）と ACE2 の結合を 7 倍強くしていた。良く特徴が分かっているモノクローナル抗体の大規模なパネル（2020 年 6 月以前に集められた検体を用いて UK の感染第 1 波の間に感染した SARS-CoV-2 症例から作製された 377 のモノクローナル抗体［そのうち 80 は RBD に対するもの］）の構造・機能解析によって、N501Y の影響を調べた。B.1.1.7 は親ウイルスよりも中和しにくく、501 残基との軽鎖の接触を通じて（それらでは軽鎖のアスパラギンとの相互作用が強度に良好）、公的な抗体の主要なクラスの幾つかによる中和を減弱させた（公的 V 領域である IGHV3-53 を持つ多くの抗体について 3 倍程度の中和の減弱が認められた）。感染後 4～9 週後の 34 の回復期血清では、B.1.1.7 に対しては Victoria 系統より幾何平均で 2.9 倍低い希釈値（$FRNT_{50}$）だった（$p<0.0001$）。また、アストラゼネカの ChAdOx1 nCoV-19 を 2 回接種後の 14 日目と 28 日目の血清では、B.1.1.7 に対しては Victoria 系統と比較して、それぞれ幾何平均で 2.5 倍（$n=15, p\leqq0.0001$），2.1 倍（$n=10, p<0.002$）中和力価が低下していた。ファイザー社の BNT162b2 を接種した 2 回目接種後 7～17 日目の血清では、幾何平均で 3.3 倍の低下だった（$n=25$，$p<0.0001$）。しかし、モノクローナル抗体や自然感染やワクチンで生成された抗体応答からの広い逃避は認められなかった [262]。

☆SARS-CoV-2 の独立した系統である英国の B.1.1.7，南アフリカの B.1.135，ブラジルの P.1 は、最近報告された。これらの変異株は、免疫優勢な spike タンパクに多くの変化があり、ACE2 受容体を介するウイルスの細胞への侵入を促進する。Spike の受容体認識部位の変異は、それらの免疫逃避の可能性が大きな懸念となっている。34 人の回復者の検体では、B.1.351 に対する中和抗体価は相当に低下していて、そのうち 18 人では、50%中和に 1:20

---

[261] K. Wu, et. al. Serum neutralization activity elicited by mRNA-1273 vaccine. N Engl J Med, 384, 1468-1470, April 15, 2021.
[262] P. Supasa, et. al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. Cell, February 18 (online), 2021.

の希釈で達せず、ほとんど中和力が認められなかった。全 34 の血漿検体の中和抗体価は、Victoria 株と B.1.351 の間で 13.3 倍（幾何平均）低下していた（p<0.0001）。また、13 人の B.1.1.7 に感染した回復者の血漿検体を用いた検討では、中和抗体価は、Victoria 株と B.1.351 の間で 3.1 倍（幾何平均）低下していた。BNT162b2 を接種した（2 回目接種後 4-17 日）医療従事者 25 人の血清及び ChAdOx1 nCoV-19 を接種した（2 回目接種後 14-28 日）25 人の検体を用いた検討では、BNT162b2 の接種を受けた血清の B.1.351 に対する幾何平均抗体価は、Victoria 株と比較して 7.6 倍低下していて（p≦0.001）、ChAdOx1 nCoV-19 では 9 倍低下していた（p<0.0001）。回復者検体から得た spike タンパクに対する 20 の強い中和モノクローナル抗体（mAbs）を用いた検討では、B.1.351 に対して 14 の mAbs は 10 倍を超えて中和抗体価が低下していて、多くは完全に活性が消失していた。これは、主として E484K，N417N，N501Y が一緒に働くことによって起こっており、特に ACE2 との相互作用部位（interface）の抗体認識における E484K のためだった。興味深いことに、この解析に含まれていた唯一の強い N 末端結合抗体である mAb 159 も、N 末端に 242-244 のアミノ酸（mAb 159 の抗原決定基の一部）の欠損がある B.1.351 に対する活性を完全に喪失した。更に、臨床開発中の mAbs を用いた検討では、REGN109871 の中和は B.1.315 によって影響を受けなかったが、REGN10933 は重度に（773 倍）影響を受けた。AZD106 と AZD8895 のペアは、若干の影響を受けたに留まった。B.1.351 の受容体結合ドメイン（RBD）と ACE2 の結合の解析では、B.1.351 の RBD の ACE2 への親和性は高く、Victoria 株の RBD の 19 倍，B.1.1.7 の RBD に比べて 2.7 倍高かった。強い RBD への mAbs は全て Victoria 株や B.1.1.7 の RBD との間よりも ACE2 との親和性が高かったが、19 のうち 5 つは、ACE2 と B.1.351 との間の親和性より低いか同等だった [263]。

☆急速に拡がっている SARS-CoV-2 の変異株は、新たに導入された抗体やワクチンの対策を危機に晒す可能性がある。ワシントン大学とテキサス大学の研究者は、モノクローナル抗体（mAbs），免疫した動物の血清，ヒトの回復期血清，BNT162b2 mRNA ワクチンの接種者からの血清を用いて、B.1.1.7 分離株，南アフリカやブラジル型の spike 遺伝子のキメラ系統を含む正規の SARS-CoV-2 の変異株と遺伝子的に相同な組み替えウイルス変異株のパネルの、抗体中和への影響を調べた。受容体結合ドメイン（RBD）や N 末端ドメイン（NTD）に作用する最も強い中和 mAbs，多くの回復期血清と mRNA ワクチンが誘導した血清は、E484K spike 変異を含むウイルスに対する活性が減少していた [264]。

［Spike RBD 及び NTD に結合する抗体の中和力は、幾つかの新興変異株に対して in vitro で減衰しているので、高度に保存された部位を標的とする mAbs 混合物の刷新や、mAb の

---

[263] D. Zhou, et. al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine induced sera. Cell, February 23 (online), 2021.
[264] R. E. Chen, et. al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. Nature Med, March 4 (online), 2021.

強化またはワクチンの spike シークエンスの補正が、in vivo での防御の欠損を防ぐために必要と考えられる。]

☆SARS-CoV-2 の伝播は世界の多くで抑制が出来ておらず、高い伝播可能性のある B.1.1.7 変異による混合が現在 94 ヵ国で認められている。プロトタイプ系統に基づく SARS-CoV-2 ワクチンへの応答が、B.1.1.7 に認められる変異により、どのような影響を受けるかは不明である。英国の研究者らは、mRNA ワクチンである BNT162b2 接種後の免疫応答を調べた。ワクチンの 1 回目及び 2 回目の接種を受けた人の血清について、野生型の Spike タンパクまたは B.1.1.7 Spike タンパクに存在する 8 つの変異を発現する擬似ウイルスに対する中和抗体応答を調べた。ワクチン 1 回接種後の 29 人中 20 人の血清は、B.1.1.7 変異株に対しては減少していて、野生型に対してと比較して平均 3.2 倍（SD 5.7）の低下だった。2 回目接種を行うと、抗体価は顕著に上昇し、低下は 1.9 倍（SD 0.9）に減少した。この低下は、27 人の回復した患者の血清でも明かで、野生型に対してと比較して 4.5 倍の低下だった。低下した B.1.1.7 中和力は、N 末端ドメイン（10 のうち 9）と受容体結合モチーフ（RBM, 31 のうち 5）を標的とするモノクローナル抗体（mAbs）でも認められたが、RBM の外に結合する mAbs ではそうではなかった。B.1.1.7 の背景に E484K 変異を導入して最近英国で顕れたウイルス（VOC202102/02）を反映させると、B.1.1.7 変異単独に対する場合よりも、ワクチン 2 回接種が誘導した血清と mAbs（31 のうち 19）による中和活性が、更に実質的に低下した（野生型の場合と比較して B.1.1.7 では 1.9 倍の低下であるが、E484K が加わると 6.7 倍の低下，回復期血清でも野生型に対して 11.4 倍まで更に低下した。）[265]。

☆ワクチンは SARS-CoV-2 を中和することの出来る免疫応答を誘導するが、現行のサーベイランスでは、中和抗体の主たる標的である spike に変異を持つ変異株の出現が明らかになっている。米独南アフリカの研究者は、変異の影響を調べるために、BNT162b2 または mRNA-1273 の何れかを 1 回または 2 回接種した 99 人の、世界的に流行している 10 の SARS-CoV-2 の系統を表象する擬似ウイルスに対する中和能を調べた。K417N/T, E484K, N501Y などの受容体結合ドメインの変異を持つ 10 の擬似ウイルスのうちの 5 つは、高度に（野生型に対してと比較して 19.2 倍～42.4 倍）中和に抵抗性だった。B.1.351 変異株の交差中和は SARS-CoV やコウモリ由来の WIV1-CoV に対する中和に匹敵していて、比較的少数の変異がワクチン応答からの逃避を仲介していることが示唆された。中和抵抗性の臨床的影響は不明であるが、変異株が液性中和免疫から逃避する可能性があり、進化するパンデミックに対して広い防御的介入策を開発する必要の重要性が分かった [266]。

---

[265] D. A. Collier, et. al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. Nature, March 11 (online), 2021.
[266] W. F. Garcia-Beltran, et. al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. Cell, March 12 (online), 2021.

☆☆出現した SARS-CoV-2 の変異株は、既往の感染やワクチン接種によって誘導された中和抗体への抵抗性について、懸念を起こしている。ワシントン大学とモントリオール大学の研究者は、既存の mRNA ワクチン（BNT162b2 または mRNA-1273）による免疫の前と後集めた回復した供血者（previously infected donors : PID，15 人）と未感染の供血者（naïve donor : ND，13 人）の血清が、Wuhan-Hu-1 変異株と B.1.351 変異株を中和できるか否かを、擬似ウイルス調べた。15 人の PID のうち 12 人の血清は Wuhan-Hu-1 を中和したが、3 人の PIDs の既往は無症候感染で、抗受容体結合ドメイン（RBD）に対する IgG 抗体価が低い（1 人）か検出できず（2 人）、こちら 3 人の PIDs の血清は、NDs の血清ともに、武漢型変異株を中和出来なかった。免疫前に RBD 特異的 IgG が既にある PIDs では、1 回の免疫で、ID_{50} 中和抗体価の中央値で、約 1000 倍に増強されたが、2 回目の免疫では効果は無かった。免疫前に RBD 特異的 IgG の無い 2 人の PIDs では 1 回目の免疫は低い抗体価の中和抗体を誘導した。NDs では、2 回のワクチン接種が誘導した ID_{50} 中和抗体価は、PIDs において 1 回または 2 回の接種で誘導されたよりも、10 倍～5 倍低かった。ワクチン接種前は 15 人の PID のうち 5 人の血清が B.1.351 を中和したが、100 を超える ID_{50} 抗体価だったのは 3 人の血清だけで、15 人のうち 7 人の血清が B.1.351-Δ242-243 を中和したが、100 を超える ID_{50} 抗体価だったのは 1 人の血清だけだった。免疫前の 2 人の血清だけが B.1.351 の 80%中和を達成し、1 人の血清だけが B.1.351-Δ242-243 の 80%中和を達成した。SARS-CoV-1 に対しては、免疫前の 1 人の PID の血清だけが非常に弱い中和活性を示した。1 回の免疫は、15 人中 13 人で、3 つの SARS-CoV-2 変異株の全てと SARS-CoV-1 に対する中和抗体価を増強したが、Wuhan-Hu-1 に対してと比較して、ID_{50} 抗体価の中央値は B.1.351 に対しては約 3 倍，B.1.351Δ232-233 に対しては約 10 倍、SARS-CoV-1 に対しては約 100 倍低かった。RBD 特異的 IgG 記憶の無かった 2 人の無症候供血者では、1 回の免疫は 2 つの B.1.351 変異株と SARS-CoV-1 に対する中和抗体を誘導しなかった。PIDs において 1 回の免疫によって誘導された中和抗体価は、NDs で 2 回の免疫で誘導され中和抗体価より、調べた全ての擬似ウイルス対して有意に高く、Wuhan-Hu-1 に対しては 10 倍，B.1.351 に対しては 20 倍，B.1.351-Δ232-233 に対しては 30 倍，SARS-CoV-1 に対しては 7 倍高かった。ワクチン接種した NDs の 8 人だけが B.1.351-Δ232-233 の 80%中和を達成することができ、SARS-CoV-1 に対しては皆無だった [267]。

［未感染と既感染の人の両方で、変異株への交差中和抗体を誘導するにはワクチンが重要である。

SARS-CoV-1 は、ワクチンにとって、より差異のある変異の代表として研究に含まれた。

PIDs では、RBD-と S-に特異的な IgG+記憶 B 細胞の頻度の附随的な上昇が、ワクチン接種後に認められた。免疫前に RBD に特異的な IgG 抗体価の無かった 2 人の PIDs では、

[267] L. Stamatatos, et. al. mRNA vaccinaton boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infecton. Science, March 25 (online), 2021.

RBD-特異的 IgG+記憶 B 細胞も無く、ワクチン接種後の S-特異的 IgG+記憶 B 細胞の頻度も低かった。ワクチンは、S-特異的 CD4+T 細胞応答も誘導した。]

○コロンビア大学の研究者は、ブラジルから現れた P.1 が多くの中和モノクローナル抗体（緊急使用許可を得ている 4 つのうちの 3 つを含む）に抵抗性なだけでなく、回復者血清やワクチン接種者の血清による中和にも抵抗性であることを報告した。抵抗性の程度 h、ワクチン血清よりモノクローナル抗体に対して大きく、疑似ウイルスと正規の P.1 ウイルスの両方で明らかだった。クライオ電顕による可溶性融合前安定化 spike の構造解析では、P.1 の 3 量体は 1 つの受容体結合ドメインが上向きの位置となった立体配座だけを採り、それは侵入受容体である ACE2 との結合を促進することが分かっている。P.1 の変異の機能的影響は、全体の立体配座の転換ではなく、局所の変化から起こっていると考えられた[268]。
［P.1 変異株は現在の抗体治療には脅威であるが、ワクチンの防御的効果にはそれほど脅威ではない。]

（10）基礎疾患のある患者でのワクチンの効果

A．がん患者

☆イスラエルのテル・アビブ Sourasky 医療センター（TLVMC）と Bnei-Zion 医療センターでは、SARS-CoV-2 の感染の既往があるか、急性期状態（急性感染症か活動性の抑制出来ない免疫関連副作用）にある場合を除き、がんで治療中の患者全員に、治療の種類にかかわらず、BNT162b2 mRNA ワクチン接種を勧奨した。安全性の懸念から、免疫チェックポイント阻害剤で治療されている患者は、1 回目接種後 17 日目～21 日目及び 2 回目接種後中央値 19 日目（IQR：12-23）に詳細な電話での質問を受けてモニターされた。TLVMC のボランティアを含む全職員は、BNT162b2 mRNA ワクチンを接種するよう勧奨を受け、2241 人のワクチン接種した従業員も、安全性調査の対象となった。2 回のワクチン接種を受けた各がん患者は、性と誕生年を TLVMS コホートの健常者と適合された。2021 年 1 月 11 日～2 月 25 日に、170 人の免疫チェックポイント阻害剤で治療されている患者がワクチン接種機会を提供され、調査された。33 人（19%）がワクチン接種を拒否したが、主として副反応の虞のためだった。137 人（81%）が 1 回目のワクチン接種を受け、そのうち 134 人（98%）が 2 回目が 2 回目の接種を受けた。1 回目接種後 3 人が死亡したが、1 人は COVID-19 のためで、2 人はがんの増悪のためだった。1 回目接種後の最も多い副反応は局所的で、134 人中 28 人（21%）が接種部位の疼痛を報告した。全身性の副作用には疲労（5 人［4%］），頭痛（3 人［2%］），筋肉痛（3 人［2%］），悪寒（1%［1%］）などだった。2 回目接種後の経過観察期間に、4 人（3%）ががん関連の合併症のために、1 人が熱のために入院したが、

[268] P. Wang, et. al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. Cell Host Microbe, April 17 (online), 2021.

全員治療後に退院した。既報の如く、2 回目のワクチン接種後には 1 回目接種後よりも多くの全身・局所の副反応が観察された。最も多い局所の副反応は接種部位の疼痛（134 人中 85 人［63%］），局所の発疹（3［2%］），局所の腫脹（12［9%］）で、最も多い全身性の副反応は疼痛（46［34%］），疲労（45［34%］），頭痛（22［16%］），熱（14［10%］），悪寒（14［10%］），消化管障害（14［10%］），インフルエンザ様症状（3［2%］）だった。報告された副反応は、何れも入院や他の特別の措置は必要無かった。多くの患者（116［87%］）は免疫チェックポイント阻害剤単独で、18 人（13%）は免疫チェックポイント阻害剤と化学療法の組み合わせで治療されていた。全身性の副反応は、両群で同様の割合で報告された（32%［37/116］対 44［8/18］，χ^2 検定 p=0.29）。新たな免疫関連副反応や、既存の免疫関連副反応の増悪は認められなかった。健常対象者とがん患者において、筋痛がん患者に多いことを除き、副反応のプロファイルは同様だった。しかし、患者と対照者の両方で、ワクチン接種後に免疫関連筋炎と診断された例は無かった。134 人の患者のうち 72 人（54%）はワクチン接種を受ける前に、グレード 2 以上の免疫チェックポイント関連の副作用を起こしていた。免疫関連の副作用の既往を報告していた患者と、そうでない患者との間で、ワクチン 2 回目接種後の全身性副反応を報告した患者の数に有意な差は無かった（33%［24/72］対 34%［21/62］，p=0.94）。免疫関連副作用の既往がある患者でも、ワクチン接種に関連した副反応は軽度で、入院やがん治療の中断とはならなかった [269]。

☆BNT162b2 のがん患者における安全性と免疫原性を調べた前向き観察研究が、2020 年 12 月 8 日～2021 年 2 月 18 日にロンドンの 3 つの病院においてがん患者と健常対照者（主として医療従事者）を募って行われた。2020 年 12 月 8 日～29 日にワクチン接種を受けた参加者は BNT162b2 30 μg の 2 回筋注接種を 21 日間隔で受け、この日より後にワクチンを接種した参加者は 30 μg の 1 回接種だけを受け、12 週後に 2 回目を受ける予定だった。血液検体はワクチン接種前、1 回目接種の 3 週間後及び 5 週間後に採取された。可能であれば、経時的な鼻腔咽頭検体の rRT-PCR 検査が 10 日毎に、また COVID-19 の症状があった場合に行われた。主要評価項目は、BNT162b2 の 1 回目接種後のがん患者における SARS-CoV-2 spike（S）タンパクへの抗体陽性化と 21 日後の 2 回目接種の抗体陽性化に対する効果だった。データ利用の可能な全ての参加者が安全性及び免疫原性の解析の対象となった。12 週後の 2 回目接種後の血液検体採取のための経過観察中である。151 人のがん患者（95 人の固形がん患者と 56 人の血液がん患者）及び 54 人の健常対照者が登録された。ワクチンを接種したがん患者における安全性と免疫原性を調べるこの中間データ解析では、2021 年 3 月 19 日までに得られた検体とデータが解析された。SARS-CoV-2 に暴露された 17 人の患者（抗体陽性化または rRT-PCR 検査を何れも用いて検出）を免疫原性の解析から除い

[269] B. Waissengrin, et. al. Short-term safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. Lancet Oncol (online), 2021.

た後、1 回目接種後約 21 日目の抗 S IgG 抗体陽性率は健常対照者で 94%（32/34）（95%CI：81-98），固形がん患者で 38%（21/56）（26-51），血液がん患者で 18%（8/44）（10-32）だった。16 人の健常対照者，25 人の固形がん患者，6 人の血液がん患者が 21 日目に 2 回目接種を受けた。21 目の 2 回目接種後 2 週間での血液検体が得られた患者では、以前の SARS-CoV-2 への自然暴露の所見のある 17 人を除くと、固形がん患者の 95%（18/19）（95%CI：75-99），健常対照者の 100%（12/12）（76-100），血液がん患者の 60%（3/5）（23-88）が抗体陽性だったが、2 回目接種を受けなかった患者では、それぞれ 30%（10/33）（17-47），86%（18/21）（65-95），11%（4/36）（4-25）だった。ワクチンの耐性は良好で、BNT162b2 の 1 回目接種後 54%（75/140）及び 2 回目接種後 71%（22/31）のがん患者で毒性は報告されなかった。同様に、健常対照者では、1 回目接種後 38%（15/40）及び 2 回目接種後 31%（5/16）で毒性は報告されなかった。1 回目接種後 7 日以内の接種部疼痛が最も多く報告された局所反応だった（がん患者で 35%［23/65］；健常対照者で 48%［12/25］）。ワクチンに関連した死亡は報告されなかった[270]。

［がん患者では、1 回の BNT162b2 ワクチン接種では効果は弱かった。固形がん患者では 1 回目接種後 21 日目の 2 回目接種の 2 週間以内に免疫原性は顕著に増加した。がん患者では早期（21 日目）の BNT162b2 の 2 回目接種を優先すべきと考えられる。］

○多発性骨髄腫は、形質細胞の悪性腫瘍であり、免疫抑制と強く関係している。多発性骨髄腫の患者では、COVID-19 感染において、一般人口よりも高い重症の頻度が報告されている。英国では、BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 の両方のワクチンが 1 回目と 2 回目の接種間隔を 12 週開けて接種されている。英国の研究者は、多発性骨髄腫の患者における SARS-CoV-2 ワクチンの 1 回目接種後の抗体応答を後ろ向きに調べた。多発性骨髄腫と診断されていてワクチン接種後 21 日以上後に抗 SARS-CoV-2 spike タンパク S1 IgG 抗体の結果のある 93 人の患者を対象とした。患者は過去に中央値 1 つ（IQR：1-2）の治療を受けていて、66 人（71%）の患者がワクチン接種時に治療中だった。ワクチン接種時、48 人（52%）の患者は完全寛解または非常に良好な部分寛解で、16 人（17%）の患者は部分寛解，27 人（29%）の患者は疾患不変か増悪だった。免疫不全麻痺は 43 人の患者（46%）で認められた。抗体検査はワクチン接種後、中央値 33 日（IQR：28-38；範囲：21-61）に行われた。93 人の患者のうち、52 人（56%［95%CI：46-66］）で、ワクチン接種後 21 日以上後の血液検査で、SARS-CoV-2 IgG が陽性だった。BNT162b2 を接種した患者と ChAdOx1 nCoV-19 を接種した患者との間で陽性結果の患者の割合に差は認められなかった。サブグループ解析では、年齢，性，病的抗体のアイソタイプ，白血球減少症，ワクチン接種から抗体検査までの期間に基づく抗体陽性率に差は認められなかった。しかし、抗体陽性率は、良好な応

[270] L. Monin, et. al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. Lancet Oncol, April 27 (online), 2021.

答（完全寛解または非常に良好な部分寛解，63%［30/48］）または部分寛解（75%［12/16］）の患者と、疾患不変または増悪（30%［8/27］）の患者との間で差が認められた（p<0.0046）。有意な差があったのは、ワクチン接種時の免疫不全麻痺（有り 44%［19/43］vs 無し 66%［33/50］; p=0.039）とより以前の治療数（抗体陽性者で中央値 1［範囲：0-3］vs 抗体陰性者で中央値 1［範囲 0-8］; p=0.0059）だった。ワクチン接種時に何らかの治療を受けていることは、低い抗体陽性率と相関したが（治療中 48%［32/66］vs 治療後 74%［20/27］; p=0.037）、特に何れの治療も他の治療と比較し低い抗体陽性率と相関していなかった。8 人の患者でワクチン接種前 12 ヵ月以内に自己造血幹細胞移植（HSCT）を受けており、そのうち 6 人（75%）は抗体陽性だった。全 6 人の患者は少なくとも部分寛解だった。IgG 陰性だった 41 人の患者検体の中の 40 検体の更なる解析を行い、抗 SARS-CoV-2 IgG，IgM，IgA の全抗体レベルを測定した。これらの患者の 33%（13/40）が陽性だった。1 回目のワクチン接種後、IgG または全抗体の何れかまたは両方は、93 人の患者中 65 人（70%［95%CI：61-79］）で認められた。ワクチン接種前の IgG 陽性結果が 7 人の患者（これらの患者のうち 6 人では PCR で証明された、または臨床的に強く疑われた COVID-19 感染があった）で認められたが、全患者でワクチン接種前の抗体検査を行っていたわけではなかった。分かっているワクチンによる抗体陽性化率（接種前に抗体陰性者が接種後に抗体陽性になる割合）を考慮し、ワクチン接種前に IgG 陰性の記録のある 40 人の患者サブセットを調べた。これらの患者では、19（48%）の患者が IgG 抗体陽性となり、全抗体応答を考慮すると 28 人（70%）の患者が抗体陽性だった[271]。

［医療従事者 177 人に対する同様のワクチン接種後の抗体検査では 99%［175/177］人に SARS-CoV-2 IgG 抗体を認めており、多発性骨髄腫の患者では抗体陽性率が低下していた。］

B．臓器移植レシピエント

☆実質臓器の移植を受けたレシピエントにおける mRNA の 1 回接種後の抗体応答を調べたジョン・ホプキンス大学の前向きコホート研究では、レシピエントが米国中から集められ、2020 年 12 月 16 日～2021 年 2 月 5 日に SARS-CoV-2 ワクチンを受けた人が対象となった。PCR 検査で確認された COVID-19 の既往の無い 436 人の移植臓器レシピエント（年齢の中央値 55.9 歳［IQR：41.3-64.7］，61%が女性，89%が白人）が対象となり、52%が BNT162b2 ワクチン（ファイザー／ビオンテック）を、48%が mRNA-1273 ワクチン（モデルナ）を接種していた。移植からの期間の中央値は 6.2 年（IQR：2.7-12.7）だった。免疫抑制を維持するレジメンは、タクロリムス（83%），副腎皮質ステロイド（54%），ミコフェノール酸（66%），アザチオプリン（9%），シロリムス（4%），エベロリマス（2%）などだった。ワクチンの 1 回目接種の中央値 20 日目で、抗体（抗 S1 または抗受容体結合ドメ

[271] S. Bird, et. al. Response to first vaccination against SARS-CoV-2 in patients with multiple myeloma. Lancet Haematol, April 19 (online), 2021.

イン）は 436 人の参加者中 76 人（17%［95%CI：14-21］）で検出可能だった。抗代謝維持免疫抑制療法を受けている移植臓器のレシピエントは、そのような免疫療法を治療を受けていない人より抗体応答が生じ難かった（37%対 63%，補正発生率比［IRR］0.22［95%CI：0.15-0.34］，p<0.01）。高齢の移植臓器レシピエントは、抗体応答を生じ難かった（補正 IRR 10 歳当たり 0.83［95%CI：0.73-0.93］，p<0.002）。mRNA-1273 を接種したレシピエントは、BNT162b2 を接種したレシピエントより抗体応答を生じ易かった（69%対 31%，補正 IRR 2.15［95%CI：1.29-3.57］，p=0.003）。この相関は、ワクチン接種後 14 日～21 日後に検査したレシピエントに限った感受性分析でも同様だった（n=245，補正 IRR 2.29［95%CI：1.32-3.94］，p=0.03）[272]。

［この実質臓器の移植を受けたレシピエントでの mRNA SARS-CoV-2 ワクチンの 1 回目接種の免疫原性研究では、参加者の大半で評価可能な抗 spike 抗体応答が生じなかった。しかし、若い参加者，抗代謝疫抑制療法を受けていない参加者，mRNA-1273 を接種した参加者では、より抗体応答が生じ易かった。

参加者は自宅で TAPII 採血器で採血するか通常の静脈穿刺で血液検体が集めれた。TAPII 検体は SARS-CoV-2 spike タンパクの S1 領域に対する抗体についての酵素免疫法（EUROIMMUN）で、静脈穿刺検体は、SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインに対する抗体についての抗 SARS-CoV-2 酵素免疫法（Roche Elecsys）で検査された。EUROIMMUN は感受性 87.1%，特異性 98.9%で、Roche Elecsys は感受性 84.0%，特異性 100%で、mRNA ワクチンの臨床試験で免疫原性の評価に用いられた抗 spike 抗体検査と同等だった。］

☆実質臓器の移植を受けた PCR 検査で確認された COVID-19 の既往の無いレシピエントにおける mRNA の 2 回接種後の抗体応答を調べたジョン・ホプキンス大学の前向きコホート研究では、658 人の移植臓器レシピエントが米国中から集められ、2020 年 12 月 16 日～2021 年 3 月 13 日に SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種を受けた人が対象となり、2021 年 4 月 13 日まで経過観察された。1 回目の接種後中央値（IQR）21 日（18-25）で、抗体は 98 人の参加者（15%［95%CI：12-18］）で検出可能だった。2 回目接種後中央値（IQR）29 日（28-31）で、抗体は 357 人の参加者（54%［95%CI：50-58］）で検出可能だった。全体で、658 人の参加者のうち、98 人（15%）は 1 回目接種後も 2 回目接種後も測定可能な抗体応答が認められ、301 人（46%）では 1 回目接種後も 2 回目接種後も抗体応答が認められず、259 人（39%）は 1 回目接種後に抗体応答は認められなかったが、2 回目接種後に抗体応答が認められた。全 658 人の参加者の中で、2 回目接種後の抗体レベルの中央値（IQR）は 2.14 U/ml（<0.4-245.8）（Roche 社）及び 1.23 任意単位（AU）（0.13-6.38）（EUROIMMUN 社）だった。2 回目接種後に抗体が検出出来た 357 人では、抗体レベルの中央値（IQR）は

[272] B. J. Boyarsky, et. al. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. JAMA, March 15 (online), 2021.

142.1 U/ml（9.44->250）（Roche）及び 6.48 任意 AU（3.75-8.72）（EUROIMMUN）だった。そのうち、1 回目の接種後抗体応答が認められなかった 259 人では、34.7U/ml（5.38->250）（Roche）及び 5.05 AU（2.33-7.02）（EUROIMMUN）で、1 回目接種後抗体応答が認められた 98 人では>250 IU/ml（>250->250）（Roche）及び 9.23 AU（8.62-9.73）（EUROIMMUN）だった。抗代謝薬を投与されている 473 人の患者では、38 人（8%）の患者が 1 回目接種後も 2 回目接種後も抗体陽性となり、268 人（57%）は 1 回目接種後も 2 回目接種後も抗体応答が認められず、167 人（35%）は 1 回目接種後に抗体応答は認められなかったが、2 回目接種後に抗体応答が認められた。抗代謝薬を投与されていない 185 人の患者では、60 人（32%）の患者が 1 回目接種後も 2 回目接種後も抗体陽性となり、33 人（18%）は 1 回目接種後も 2 回目接種後も抗体応答が認められず、92 人（50%）は 1 回目接種後に抗体応答は認められなかったが、2 回目接種後に抗体応答が認められた[273]。
［固形がん患者での mRNA SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種後の液性応答は、多数では 2 回接種後に検出可能な抗体応答が認められたが、1 回目接種に応答の無かった患者では概して低い抗体レベルだった。低い抗体応答は、抗代謝免疫抑制療法の使用と持続的に相関していた。］

◎肺移植を受けた患者は，免疫抑制療法を受けているため，BNT162b2 ワクチンに対する十分な免疫反応が得られない可能性がある。イスラエルのペタッチ・ティクバにあるラビン・メディカル・センターで 2020 年 12 月 20 日から 2021 年 2 月 8 日の間に行われた BNT162b2 ワクチンを接種した肺移植レシピエントについての前向き観察コホート研究では、肺または心肺移植を受け、移植後 30 日以上経過しており、SARS-CoV-2 の感染歴 （鼻腔検体 RT-PCR 検査陽性） がなく、BNT162b2 ワクチンを 2 回接種した 18 歳以上の患者を対象とした。SARS-CoV-2 スパイクタンパクに対する IgG 抗体 （S-IgG） の抗体価は，2 回目のワクチン接種後 1～7 日目と 14～21 日目の 2 回の診察時に評価した。イムノアッセイ法での S-IgG 力価が 50 AU/mL 以上の場合，血清陽性と判定した。主要評価項目は、2 回目のワクチン接種後 14～21 日目に S-IgG 抗体が血清陽性であった参加者の割合、副次評価項目は、ワクチン接種後の重篤な有害事象と症候性の参加者における SARS-CoV-2 感染の発生率であった。2021 年 1 月 11 日から 2 月 10 日の間に，180 人の参加者が登録され，そのうち 168 名が 2 回目のフォローアップでクリニックを受診し，最終解析に含まれた。2 回目のワクチン接種から 2 回目の診察までの経過時間の中央値は 16 日（IQR：15-18，範囲 11-21）であった。分析可能な 168 のうち 31 人（18%）に血清陽性域となる S-IgG 抗体価が検出され、6 人（4%）には 1 回目のワクチン接種後に血清陽性となる抗体価が検出された。S-IgG 抗体の幾何平均抗体価（GMT）は、血清陽性群で 424.89（SD 3.99），血

[273] B. J. Boyarsky, et. al. Antibody responses to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. JAMA, May 5 (online), 2021

清陰性群で 3.91（3.48，p＜0.0001）であった。血清陽性群の参加者の年齢の中央値は 57.0 歳 （IQR：36.0‐63.0），血清陰性群は 61.0 歳（51.0-68.5，p＝0.0040）であった。血清陽性群は、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（mTOR）阻害剤と代謝拮抗剤による治療を受けている割合が低かった。試験参加者の間で、ワクチン接種後に報告された重篤な有害事象はなかった。軽度の有害事象は一般的で、倦怠感（血清陽性群 4 人，血清陰性群 28 人），注射部位の局所的な圧痛（血清陽性群 21 人，血清陰性群 87 人）などであった。試験期間中に急性移植拒絶反応が記録された被験者はいなかった。試験の追跡期間（中央値 68 日 [IQR 65-73]）中、168 人中 12 人（7%），うち血清陽性群 31 名中 3 名（10%） が，COVID-19 を疑う症状のため，2 回目のワクチン接種後に SARS-CoV-2 感染の検査を受けたが，いずれも感染は陰性であった [274]。

［2 回のワクチン接種後の肺移植者の液性免疫応答は大幅に低下していて、2 回目のワクチン接種後 3 週間以内に S-IgG 抗体が陽性となったのはわずか 18%であった。2 回目のワクチン接種後、本研究では血清陽性率が 18%に上昇したことから，肺移植を受けた患者の抗体生成に対する 2 回目のワクチン接種の効果は、中程度ではあるものの増加していることが示唆された。注目すべきは、肺移植を受けた人の年齢が低いほど抗体価が陽性になりやすかったことである。また、免疫抑制剤の一部として代謝拮抗剤や mTOR 阻害剤を投与されていた参加者は，血清陽性の抗体価を獲得する可能性が低かった。］

（11）その他の抗 SARS-CoV-2 ワクチン

A．NVX-CoV2327

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

[274] Shostak. Y, et al.　Early humoral response among lung transplant recipients vaccinated with BNT162b2 vaccine. Lancet Respir Med, May 5 (inline), 2021.

び 983）の 4 ～6 倍大きかった [275]。
［マトリックス M1 アジュバントはサポニンを基盤としている。アジュバント付加では、5-µg も 25-µg 投与もほぼ同様の結果だった。アジュバント付加ワクチン接種では、中和抗体応答の幾何学的平均は、COVID-19 有症状外来患者（837）の約 4 倍で，COVID-19 入院患者（7457）に近づくレベルだった。］

☆☆南アフリカにおける NVX-Co2373 組換えナノ粒子ワクチンの第 2a-b 相試験では、HIV 陰性の 18 歳～84 歳の成人または医学的に安定している HIV 陽性の 18 歳～64 歳の参加者を NVX-Co2327（5-µg の組換え spike タンパクと 50 µg の Matrix-M1 アジュバント）またはプラセボの 2 回接種に無作為に 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、安全性と、SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者における 2 回目接種後 7 日以後の検査で確認された症候性 COVID-19 に対するワクチンの効果だった。スクリーニングされた 6324 人のうち、4387 人がワクチンかプラセボの少なくも 1 回の接種を受けた。約 30%の参加者はベースラインで SARS-CoV-2 に対する抗体陽性だった。2684 人のベースラインで抗体陰性の参加者（94%は HIV 陰性，6%は HIV 陽性）の中で、主として軽症～中等症の COVID-19 がワクチン群で 15 人に、プラセボ群で 29 人に起こった（ワクチンの効果 49.4%［95%CI：6.1-72.8］）。HIV 陰性の参加者におけるワクチンの効果は 60.1%（95%CI：19.9-80.1）だった。核酸配列解析を行った 41 の分離ウイルスのうち、38（92.7%）が B.1.351 変異株だった。B.1.351 に対する事後解析でのワクチンの効果は、HIV 陰性の参加者で 51.0%（95%CI：-0.6-76.2）だった。先行した局所及び全身の副反応事象はワクチン群でより多かった。入院を要する有害事象（13 対 6）と重篤な有害事象（2 対 1）は稀だったが、ワクチン群でプラセボ群より多かったが、試験の検査者の評価では、どの重篤な有害事象もワクチンと関係があるとはされていない [276]。
［特記すべきことは、プラセボ群の最初の 60 日の経過観察では、ベースラインで抗体陰性だった参加者で認められた COVID-19 の発生率（5.3%［95%CI：4.3-6.6］；1516 人の中で 33 人の軽症と 47 人の中等症の症例）は、抗体陽性だった参加者での発生率（5.2%［95%CI：3.6-7.2；674 人の中で 14 人の軽症と 21 人の中等症の症例］）と同等だった。］

B．Ad26.COV2.S
☆☆SARS-CoV-2 に対するワクチン候補である、安定化した全長の SARS-CoV-2 spike タ

[275] C. Keech, et. al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. N Engl J Med, 383, 24, 2320-2332, December 10, 2020.
[276] V. Shinde, et. al. Efficacy of NVX-Co2327 Covid-19 vaccine against B.1.351 variant. N Engl J Med, May 5 (online), 2021.

ンパクをコードする組み替え型の複製不可能な 26 型アデノウイルスベクター・ワクチンである Ad26.COV2.S の多施設無作為二重盲検プラセボ対照第 1/2a 相比較試験では、18 歳～55 歳（コホート 1）または 65 歳以上（コホート 3）の健常成人が、Ad26.COV2.S を 1 ml 当たり 5×10^{10} ウイルス粒子（低用量）か 1×10^{11} ウイルス粒子（高用量）またはプラセボに、1 回接種または 2 回接種のスケジュールで無作為に割り付けられた。中間解析では、コホート 1 とコホート 3 における 805 人の参加者への 1 回目の接種後とコホート 1 での 2 回接種後に、最も頻繁に認められる自発報告された有害事象は疲労，頭痛，筋痛，接種部位の疼痛だった。最も頻繁な全身性の有害事象は熱だった。全身性の有害事象は、コホート 3 においてコホート 1 よりも少なく、低用量を接種された人で高用量を接種された人よりも少なかった。反応原性は、2 回目の接種後では、より低かった。野生型ウイルスに対する中和抗体の抗体価は、ワクチンの用量や年齢に関係無く、1 回目接種の 29 日後において全参加者の 90%以上で検出され（幾何平均力価［GMT］224-354）、57 日目にはより高い力価（GMT: 288-488）で 100%に達した。抗体価は、少なくとも 71 日目まで安定していた。2 回目の接種で 2.6-2.9 の因子で抗体価が上昇した（GMT：827-1266）。Spike 結合抗体応答は、中和抗体応答と同様だった。14 日目に、コホート 1 の参加者の 76-83%の参加者及びコホート 3 の 60-67%の参加者で、明らかに 1 型ヘルパー T 細胞に偏した CD4+T 細胞応答が検出された。全体として CD8+T 細胞応答は強かったが、コホート 3 では低かった [277]。
［コホート 2 では、1 回接種と 2 回接種のレジメンを比較する長期データが集められた（本論文では未報告）。］

☆Ad26.COV2.S の第 1 相試験の 1 部として単施設で行われた無作為二重盲検プラセボ対照比較試験では、2020 年 7 月 29 日～8 月 7 日に 25 人が登録され、10 月 3 日に行われた 71 日目の中間解析まで経過観察された。持続性評価のための経過観察は 2 年間続けられる。25 人（年齢の中央値 42 歳［範囲 22-52］；52%が）女性，44%が男性，4%は鑑別されていない）の参加者は無作為割り付けを受け、全員が 71 日目の中間解析までの試験を完了した。結合及び中和抗体は、初回接種後 8 日目までにワクチン接種者の 90%及び 25%で出現した。57 日までに、結合及び中和抗体は、単回接種後の 100%のワクチン接種者で検出された。71 日目において、ワクチン接種者における spike に特異的な結合抗体の幾何平均抗体価は 2432～5729 で、中和抗体の幾何平均抗体価は、242～449 だった。多様な抗体のサブクラス，Fc 受容体結合の特性，抗ウイルス機能が誘導された。CD4+及び CD8+T 細胞応答が誘導された [278]。
［第 1 相試験において、Ad26.COV2.S の単回接種は迅速な結合及び中和抗体応答と細胞性

---

[277] J. Sadoff, et. al. Interin results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. N Engl J Med, January 13 (online), 2021.
[278] K. E. Stephenson, et. al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S vaccine for VOVID-19. JAMA, March 11 (online), 2021.

応答を誘導した。Ad26.COV2.S の有効性を評価するために第 3 相試験が行われている。]

☆☆☆Ad26.COV2.S は、安定化した融合前の立体配座をとる全長の SARS-CoV-2 spike タンパクをコードする組み替え型の複製不可能な 26 型アデノウイルスベクター・ワクチンである。国際的無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験では、成人参加者を Ad26.COV2.S（5×1010 ウイルス粒子）またはプラセボの 1 回接種に 1 対 1 で無作為に割り付けた。主要評価項目は、プロトコール前に SARS-CoV-2 検査で陰性だった参加者における接種後少なくとも 14 日または少なくとも 28 日後に発症した中等症～重症・危篤 COVID-19 に対するワクチンの効果だった。安全性も評価された。プロトコール前の対象者は Ad26.COV2.S 接種を受けた SARS-CoV-2 陰性の 19,630 人とプラセボ接種を受けた 19,691 人の参加者だった。Ad26.COV2.S は、接種後少なくも 14 日後に発症した（ワクチン群 116 症例 vs プラセボ群 348 症例；効果 66.9%［補正 95%CI：59.0-73.4］）、また、接種後少なくも 28 日後に発症した（66 症例 vs 193 症例；効果 66.1%［95%CI：55.0-74.8］）中等症～重症・危篤 COVID-19 を防御した。ワクチンの効果は重症・危篤 COVID-19 に対する方が高かった（接種後少なくとも 14 日で 76.6%［補正 95%CI：54.6-89.1］及び接種後少なくとも 28 日で 85.4%［54.2-96.9］）。無症候感染に対するワクチンの効果の解析は、71 日目に新たに N 免疫試験が陽性になった（例えば、29 日目に抗体陰性や結果の分からない人で 71 日目に抗体陽性）2650 人の参加者だけで 71 日目の N 免疫試験の結果が利用可能で、先行解析だけが可能だった。ワクチン群では 18 人の無症候感染、プラセボ群では 50 人で、ワクチンの効果は 65.5%（95%CI：39.9-81.1）。南アフリカでの 91 症例のうち 86 症例（94.5%）は 20H/501Y.V2 変異株だったが、ワクチンの効果は、接種後少なくとも 14 日後の、及び接種後少なくとも 28 日後の中等症～重症・危篤 COVID-19 に対して、それぞれ 52%及び 64.0%で、重症・危篤 COVID-19 に対しては、それぞれ 73.1%及び 81.7%だった。副反応は Ad26.COV2.S でプラセボより多かったが、概して軽症～中等症で一時的だった。重篤な有害事象は両群で均衡していた。3 例の死亡がワクチン群で起こり（全て COVID-19 関連ではない）、プラセボ群では 16 例（5 例が COVID-19 関連）だった[279]。

［Ad26.COV2.S の 1 回投与は症候性 COVID-19 及び無症候性 SARS-CoV-2 感染を防御し、入院及び死亡を含む重症・危篤 COVID-19 に対して有効だった。

中等症は、熱，悪寒，咳，心拍≧90/分，筋痛，頭痛，味覚・嗅覚障害，喉の痛み，赤い、または打撲したように見える脚または爪先，悪心，嘔吐，下痢のうち 2 つ以上の症状；または息切れ，呼吸数>20/分，臨床的・放射線学的肺炎所見，深部静脈血栓，SaO2 の異常（但し 93%を超える）のうち 1 つ以上の症候と定義された。

重症・危篤は、呼吸不全，ショック（収縮期血圧<90 mmHg，拡張期血圧<60 mmHg または昇圧剤の必要），呼吸数≧30/分，心拍≧125/分，SaO2≦93%，PaO_2/FiO_2≦300mgHg，

[279] J. Sadoff, et. al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. N Engl J Med, April 21 (online), 2021.

ICU への入院，顕著な急性腎または肝または神経学的不全，死亡のうちの 1 つと定義された。]

＜接種後の血栓性血小板減少症＞

☆ネブラスカ大学医療センターは、Ad26.COV2.S 接種後の自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症と類似した、重症血小板減少症と播種性血管内凝固症候群が関係した広汎な血栓症の症例を報告した。特に既往歴の無い 48 歳の白人女性が、3 日間の不快感と腹痛のため救急外来を受診した。他の病院における最初の評価は軽度の貧血と重度の血小板減少症だった（血小板数 13,000/ml3［参照範囲 150,000～400,000］）。末梢血塗抹標本では、多少の分裂赤血球を伴う血小板数の顕著な減少を認めた。付加的な調査では、フィブリノーゲン・レベルの低下（89 pg/dl［参照範囲］220-397），活性化部分トロンボプラスチン時間の延長（41 秒［参照範囲 25-37］），D ダイマー・レベルの顕著な上昇（117.5 mg/L［参照値 <0.5］）が認められ、播種性血管内凝固症候群様の状態を示唆していた。腹部と骨盤の CT 画像では、広汎な脾静脈血栓が認められた。患者はネブラスカ大学医療センターへ移送された。鼻腔咽頭スワブ検体の RT-PCR 検査では SARS-CoV-2 RNA は検出されなかった。新たな頭痛の報告後に行われた頭部 CT では、右横静脈洞と直静脈洞を含む脳静脈血栓症を認めた。非分画化ヘパリンの投与が始められたが、治療にかかわらず、MRI と MRI 静脈造影で明かな血栓症の進行と出血性卒中が起こった。繰り返された CT 動脈造影では右肝静脈と脾静脈の新たな血栓症を認めた。更なる調査で、患者は発症 14 日前に Ad26.COV2.S の接種を受けていたことが分かった。ラテックス増強免疫検査による血小板因子 4（PT4）－ヘパリンに対する抗体のスクリーニング検査では陰性だったが、PF4－ポリアニオンに対する抗体の酵素結合免疫吸着検査では強陽性だった（2.550 吸光度単位［正常上限≦0.399］）。ヘパリンをアルガトパンに変えた。また、理想体重の（実際の体重［112 kg］と身長［168 cm］から計算された）キロ当たり 1 g の用量での免疫グロブリンの静注を 2 日間行った。この治療後に血小板数 5 日間で 30,000 から 145,000 に上昇した。本報告時点で、患者は危篤状態のままである。Ad26.COV2.S ワクチンの臨床評価の間に、ワクチン接種後 19 日 25 歳男性が症候性横洞静脈血栓症が起こった症例に注目する。この症例の調査で専門家の意見はワクチンとの関連性無しだったが、本症例の臨床経過が明らかになり、この所見は再評価されるべきである。mRNA ワクチンとは異なり、ChAdOx1 nCoV-19 と Ad26.COV2.S は DNA ワクチンに基づく非複製性アデノウイルス・ベクター・ワクチンである。本症例は、稀に起こるアデノウイルス・ベクター・ワクチンに関連したワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症と考えられる [280]。

［最近の研究で、ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症が認められ、PF4 を認識し Fc γ

[280] K. L. Muir, et. al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. N Engl J Med, April 14 (online), 2021.

受容体を通じて血小板を活性化する IgG 抗体が関与していた。免疫グロブリン静注による血小板活性化の抑制は、自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症と同様である。]

☆Ad26.COV2.S ワクチンの治験では約 5000 人が実薬の接種を受け、1 人の接種者に脳静脈洞血栓症（CVST）が起こっていた。この症例を審査するため最初の第 3 相試験を中断し、外部の臨床専門家に相談したが、明らかな因果関係は分らず、データ安全性モニタリング委員会は研究再開を許可した。このワクチン接種者はその後、発症時に PT4 に対する抗体があったことが分かった。使用許可後の医薬品監視業務の一部の中で、ワクチン接種後 7 日～14 日で起こる血小板減少症を伴う CVST の 6 例の報告を受け、それらの安全性調査を行っている。2021 年 4 月 13 日に、FDA と CDC は多くの注意の中で、米国における Ad26.COV2.S 接種の中断し、状況の更なる調査を行い、診断，治療，血小板低下と組み合わさった CVST の報告に関する案内を医師に提供するよう勧告した。これらの症例は、2021 年 4 月 21 日現在、Ad26.COV2.S を接種した世界で 720 万人の人の中で起こっている。報告されていない事例がある可能性はあるが、報告割合は 1,000,000 接種に 1 回以下である。現時点では、これらのイベントと Ad26.COV2.S ワクチンの因果関係を確立するには不十分である。CVST は非常に稀な病態で、Ad26.COV2.S ワクチンの接種者で報告されているイベントは、公表さらている背景発生率の範囲である（100,000 人年当たり 0.2～1.57）。血小板減少を伴う CVST の発症率は不明であり、FDA と CDC により非常に低いと考えられていることに注意すべきである。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンと Ad26.COV2.S ワクチンに使われているベクターと挿入されている spike タンパクは大きく違う。Ad26.COV2.S はヒト Ad26 ベースのベクターだが、ChAdOx1 nCoV-19 はチンパンジー・アデノウイルス・ベクターを使っている。Ad26 は Ad 種 D 由来で CD46 を細胞受容体として用いることが出来るが、ChAdOx1 nCoV-19 は Ad 種 E 由来でコクサッキー及びアデノウイルス受容体と恐らく他の分子を細胞受容体として使う。これら 2 つのベクターは異なる宿主細胞の受容体を使い、異なる系統発生的・生物学的性質であると考えられる。更に、Ad26.COV2.S の組み換え遺伝子は、細胞膜に結合した SARS-CoV-2 S タンパク（2 つのプロリン置換により安定化した融合前の立体配座）で、恐らくフーリン結合部位をノックアウトした結果として S1 を発現していないものをコードしていて、ChAdOx1 nCoV-19 によってコードされている修飾の無い S タンパクとは異なっている。したがって、これら 2 つのアデノウイルス・ベクターCOVID-19 ワクチンは全く異なる生物学的効果を持つものと考えられる。COVID-19 に対するワクチン接種を受けた人における血栓性血小板減少症の所見を明らかにするには、より多くの根拠が必要である [281]。

[281] J. Sadoff, et. al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination.—Response from the manufacturer. N Engl J Med, April 16 (online), 2021.

C．Gam-COVID-19-Vac（Sputnik V）

☆☆共に SARS-CoV-2 Spike 糖タンパクの遺伝子を運搬する、26 型組み替えアデノウイルス・ベクター（rAd26-S）と 5 型組み替えアデノウイルス・ベクター（rAd5-S）から構成される、非相同な COVID-19 ワクチン（ガマレア国立研究所，Sputnik V）の 2 つの第 1/2 相非盲検非無作為試験が、18-60 歳の健常人 76 人（38 人ずつ）を対象として、ロシアの 2 つの病院で行われた。両方の研究の第 1 層試験では、0 日目に rAd26-S（9 人）または rAd5-S（9 人）の単回筋注接種が行われ、28 日間、両構成要素の安全性を調べた。第 2 相試験は、第 1 相試験のワクチン接種の 5 日目以後に開始され、20 人に対し、0 日目に rAd26-S，21 日目に rAd5-S のプライムーブースト法 2 回筋注接種が行われた。両製剤法のワクチンは安全で耐性は良好だった。最も多い有害事象は接種部位の疼痛（44［58%］），高体温（38［50%］），頭痛（32［42%］），無力症（21［28%］），関節痛（18［24%］）だった。ほとんどの有害事象は軽症で重篤な有害事象は検出されなかった。全参加者で SARS-CoV-2 Spike 糖タンパクに対する抗体産生が認められた。42 日目に、受容体結合ドメインに特異的な IgG の抗体価は凍結製剤法で作製されたワクチンで 14,703，凍結乾燥製剤法で作製されたワクチンで 11,143、中和抗体は凍結製剤法で作製されたワクチンで 49.25，凍結乾燥製剤法で作製されたワクチンで 45.95、抗体陽性率は 100%だった。細胞仲介性応答は 28 日目に全参加者で検出され、細胞増殖割合の中央値は、凍結製剤法で作製されたワクチンでは CD4+で 2.5%，CD8+で 1.3%で、凍結乾燥製剤法で作製されたワクチンでは CD4+で 1.3%，CD8+で 1.1%だった [282]。

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

☆☆☆モスクワの 25 の病院と診療所で行われた非相同組み替えアデノウイルスに基づくワクチンである Gam-COVID-Vac（Sputnik V）の無作為二重盲検比較第 3 相試験（中間解析）では、SARS-CoV-2 PCR と IgG 及び IgM が陰性で、14 日以内に感染症が無く、30 日以内に他のワクチン接種を行っていない 18 歳以上の成人が対象となった。参加者は無作為にワクチンとプラセボに割り付けられ（3：1）、年齢群で階層化された。研究者，参加者，全研究スタッフに割り付けは明かかにされなかった。ワクチンは 1 回量 0.5 ml のプライム・

[282] D. Y. Longunov, et. al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet, 396, 10255, 887-897, September 26, 2020.

ブースター法で筋注接種され、共に全長の SARS-CoV-2 S 糖タンパクの遺伝子を運ぶベクターが 1 回目（rAd26）及び 2 回目（rAd5）に 21 日間隔で接種された。主要評価項目は、1 回目の投与から 21 日目からの PCR 検査で確認された COVID-19 となった参加者の割合だった。全ての解析では、プロトコルを破った参加者は除外された。主要評価項目はワクチンまたはプラセボの 2 回接種を受けた参加者で評価され、重篤な有害事象は少なくとも 1 回接種を受けた全参加者で、稀な有害事象は、2 回接種を受けた全参加者で評価された。2020 年 9 月 7 日～11 月 24 日に 21,977 人の成人がワクチン群（n=16,501）またはプラセボ群（n=5,476）に無作為に割り付けられた。ワクチンまたはプラセボの 2 回接種を受けた 19,866 人が主要評価項目の解析対象となった。1 回目の投与後 21 日目（2 回目接種の日）からワクチン群の 14,964 人のうち 16 人（0.1%）が、プラセボ群の 4,902 人うち 62 人（1.3%）が COVID-19 と確認され、ワクチンの有効性は 91.6%（95%CI：85.6-95.2）だった。報告された有害事象の多くはグレード 1 だった（全部で 7,966 事象のうち 7,485［94.0%］）。ワクチン群の 16,427 人の参加者のうち 45 人（0.3%）、プラセボ群の 5235 人のうち 23 人（0.4%）に重篤な有害事象が起こったが、全てがワクチンとの関連は無いと考えられ、それは独立したデータ・モニタリング委員会で確認された。研究期間中 4 人の死亡が報告されたが（16,427 人のワクチン群の参加者のうち 3 人［<0.1%］，プラセボ群の 5,435 人の参加者のうち 1 人［<0.1%］）、ワクチンに関連すると考えられたものは無かった [283]。

D．カンシノバイオロジクス社製ワクチン（アデノウイルス・ベクター・ワクチン）

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

[283] D. Y. Logunov, et. al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vectored-based heterologous pime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia. Lancet, February 2 (online), 2021.

[284]。

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

☆☆カンシノバイオロジクス社の開発する 5 型アデノウイルスをベクターとする組み換え型 COVID-19 ワクチンの用量段階型の単一施設二重盲検無作為比較 Phase 2 試験では、4 月 11 日～4 月 16 日の間にリクルートされた、HIV 陰性で既往の SARS-CoV-2 感染が無い 18 歳以上の 508 人の健常成人参加者（50%が男性，平均年齢［SD］39.7［12.5］歳）が、1×10^{11} ウイルス粒子/mL，5×10^{10} ウイルス粒子/mL，偽薬（ワクチン粒子の無いワクチン添加物）の接種に無作為に 2：1：1 で割り振られ（253 人：129 人：126 人）、腕への単回筋注で接種が行われた。1×10^{11} 及び 5×10^{10} ウイルス粒子群では、酵素結合免疫吸着検査法（ELISA）で測定される Spike タンパク受容体結合ドメインに特異的な抗体が、それぞれピークの幾何平均力価（geometric mean titers：GMTs）で 656.5（95%CI：575.2-749.2）及び 571.0（467.6-697.3）認められ、28 日目の抗体陽性率は、それぞれ 96%（93-98）及び 97%（92-99）だった。生の SARS-CoV-2 に対する中和抗体は、1×10^{11} 及び 5×10^{10} ウイルス粒子を接種された参加者で、それぞれ GMTs 19.5（16.8-22.7）及び 18.3（14.4-23.3）と有意な誘導が認められた。ワクチン後の特異的インターフェロンγ酵素結合免疫スポット検査法での応答は、1×10^{11} 及び 5×10^{10} ウイルス粒子を接種された参加者で、それぞれ 253 人中 227 人（90%［95%CI：85-93］）及び 129 人中 113 人（88%［81-92］）に認められた。非自発的な有害事象は、1×10^{11} 及び 5×10^{10} ウイルス粒子を接種された参加者で、それぞれ 253 人中 182 人（72%）及び 129 人中 96 人（74%）に認められた。重い（severe）有害事象（グレード 3）は、1×10^{11} ウイルス粒子群で 24 人（9%）及び 5×10^{10} ウイルス粒子群で 1 人（1%）から報告があった（p=0.0011）。重篤な（serious）有害事象は認められなかった[285]。

［グレード 3 の有害事象で最も多かったのは、熱で、1×10^{11} ウイルス粒子群の 253 人中 20 人（8%）で、及び 5×10^{10} ウイルス粒子群で 129 人中 1 人（1%）に認められた。グレード 3 の有害事象は自己完結的で、投薬無く 72-96 時間で消失した。5 型アデノウイルスをベクターとする COVID-19 ワクチンの 5×10^{10} ウイルス粒子の用量は、安全で、単回投与後に大部分の参加者で顕著な免疫応答を誘導する。］

---

[284] F.-C. Zhu, et. al. Safety, torelability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet, 395, 1845-1854, 2020.

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

E．BBIBP-CorV（シノファーム社不活性化ワクチン）

☆☆中国における SARS-CoV-2 不活性化ワクチン BBIBP-CorV（Sinopharm：シノファーム社）の無作為二重盲検比較第 1/2 相試験では、第 1 相試験では、スクリーニング時に SARS-CoV-2 に対する IgM/IgG 抗体の無かった 18-80 歳の健常人を 2 つの年齢群（18-59 歳と 60 歳以上）に分け、0 日目と 28 日目に 2 μg，4μg，8 μg の 2 回投与またはプラセボに無作為に割り付けられ、第 2 相試験では、18-59 歳の健常人が 0 日目に 8 μg の単回投与；0 日目と 14 日目，0 日目と 21 日目，0 日目と 28 日目に 4 μg の 2 回投与；プラセボに、1 群 84 人ずつ 1：1：1：1 で無作為に割り付けられた（各スケジュールで 3:1 でワクチンかプラセボに割り付け）。第 1 相試験では、192 人の参加者（平均年齢［SD］53.7 歳［15.6］）が登録され、ワクチンを受けるか（両年齢群で 2 μg，4μg，8 μg に各 24 人ずつ）またはプラセボ（24 人）に無作為に割り付けられた。144 人のワクチン接種者のうち、42 人（29%）で接種後の最初の 7 日間以内に少なくとも 1 つの有害反応が報告された。最も多い全身性有害反応は熱だった（18-59 歳では 2 μg 群で 1 人［4%］，4μg 群で 1 人［4%］，8 μg 群で 2 人［8%］；60 歳以上では 8 μg 群で 1 人［4%］のみ）。全ての有害事象は軽度または中等度だった。ワクチン接種後 28 日以内に重篤な有害事象は報告されなかった。42 日目の中和抗体の幾何平均力価は、18-59 歳（2 μg 群で 87.7［95%CI：64.9-118.6］；4μg 群で 211.2［158.9-28.6］；8 μg 群で 228.7［186.1-281.1］）及び 60 歳以上（2 μg 群で 80.7［65.4-99.6］；4μg 群で 131.5［108.2-159.7］；8 μg 群で 170.87［133.0-219.5］）で、プラセボ群より高かった。第 2 相試験では、448 人の参加者（平均年齢［SD］41.7 歳［9.9］）が登録され、ワクチン（8 μg を 0 日目単回投与，4 μg を 0 日目と 14 日目，0 日目と 21 日目，0 日目と 28 日目の 2 回投与に各 84 人ずつ）と同じスケジュールでプラセボ（112 人）に割り付けられた。336 人のワクチン接種者のうち、76 人（23%）で接種後の最初の 7 日間以内に少なくとも 1 つの有害反応が報告された（8 μg を 0 日目単回投与群で 33 人［39%］，4 μg を 0 日目と 14 日目の 2 回投与群で 18 人［21%］，4 μg を 0 日目と 21 日目群の 2 回投与で 15 人［18%］，4 μg を 0 日目と 28 日目の 2 回投与群で 10 人［12%］）。プラセボを 0 日目と 28 日目の 2 回投与群の 1 人でグレード 3 の熱が報告されたが、自己完結的で回復した。全ての他の有害事象は軽度または中等度だった。最も多い全身性有害反応は熱だった（8 μg を 0 日目単回投与群で 1 人［1%］，4 μg を 0 日目と 14 日目の 2 回投与群で 1 人［1%］，4 μg を 0 日目と 21 日目群の 2 回投与で 3 人［4%］，4 μg を 0 日目と 28 日目の 2 回投与群で 2 人［2%］）。ワクチンによって引き出された 28 日目の中和抗体の抗体価は、4 μg を 0 日目と 14 日目の 2 回投与群（169.5［95%CI：132.2-217.1］，4 μg を 0 日目と 21 日目の 2 回投与群（282.7［221.2-361.4］，4 μg を 0 日目と 28 日目の 2 回投与群（218.0［181.8-261.3］）で、8 μg を 0 日目単回投与群（14.7［11.6-18.8］）よりも高かった（全て p<0.001）[286]。

[286] S. Xia, et. al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. Lancet

☆中国の研究者は、Wuhan-1 参照系統（野生型），D614G 変異，B.1.1.7 及び B.1.351 変異株の spike タンパクを持つ水泡性口内炎ウイルスを基にした擬似ウイルスを用いて、COVID-19 感染後 5 ヶ月の 34 人の患者の回復期血清と不活性化ワクチン（シノファーム社の BBIBP-CorV 及びシノヴァック社の CoronaVac）の 2 回目接種後 2～3 週の 50 人の参加者の血清による中和への抵抗性を調べた。まず、野生型擬似ウイルスに対する血清中和抗体を測定し、回復した患者とワクチン接種者の血清における幾何平均抗体価（GMTs）が同等であることが分かったが、それは、BBIBP-CorV 及び CoronaVac の 2 回接種で誘導された抗体応答が低いことを示していた。特に、34 人の回復期血清検体のうちの 4 人、25 人の BBIBP-CorV 接種者血清検体のうち 6 人、25 人の CoronaVac 接種者血清検体のうちの 4 人で中和抗体価は検出できなかった。次に、D614G，B.1.1.7，B.1.351 変異株に対する回復期血清とワクチン接種者血清の中和活性を、野生型と比較して調べた。回復期血清は D614G 擬似ウイルスを有意により効果的に中和し（2.4［95%CI：1.9-3.0］の因子，p<0.001）、B.1.1.7 変異株を野生型と同様の効果（0.9［0.7-1.3］）で中和し、B.1.351 を有意に低い効果（0.5［0.4-0.7］の因子，p=0.02）で中和した。更に、30 人の回復期血清検体のうち 9 人では B.1.351 に対する中和活性は完全に失われていた。BBIBP-CorV 接種者の血清検体では、変異株に対する幾何平均中和抗体価（GMTs）は野生型に対する GMTs と差は無かったが（D614G について 1.7［95%CI：1.2-2.3］；B.1.1.7 について 1.4［0.9-2.2］；B.1.351 について 0.4［0.3-0.8］）、B.1.351 に対する中和活性は、20 人の血清検体で完全または部分的に失われていた。CoronaVac 接種者の血清検体では、D614G に対しては野生型と同等であったが（0.8［95%CI：0.6-1.2］の因子）、B.1.1.7（0.5［0.3-0.7］，p=0.004）及び B.1.351（0.3［0.2-0.4］，p<0.001）の血清中和 GMTs は顕著に低下していた。更に、B.1.351 に対する中和活性は、ほとんどの血清検体で完全または部分的に失われていた[287]。
［B.1.1.7 の回復期血清やワクチン接種者血清に対する抵抗性は限られているが、B.1.351 は回復期血清（2 の因子）とワクチン接種者血清（2.5～3 の因子）の両方による中和に、野生型と比較して、より抵抗性だった。］

◎BBIBP-CorV と ZF2001 ワクチンの 501Y.V2 に対する効果を調べた中国の研究では、臨床試験において BBIBP-CorV を接種した参加者 12 人及び ZF2001 を接種した参加者 12 人（異なる中和抗体の抗体価をカバーするように無作為に選択）の合計 24 人の血清検体の 501Y.V2 SARS-CoV-2 生ウイルスに対する中和活性を、野生型及び D614G ウイルスを対照として調べた。BBIBP-CorV 及び ZF2001 のどちらかを接種した 24 人全員で、501Y.V2 変異株に対する中和は概ね保たれていたが、野生型や D614G に対してと比較して、僅かに幾

Infect Dis, October 15 (online), 2020.
[287] G.-L. Wang, et. al. Susceptibility of circulating SARS-CoV-2 variants to neutralization. N Engl J Med, April 6 (online), 2021.

何平均抗体価（GMTs）は減少していた。BBIBP-CorV については、GMT は 110.9（95%CI：76.7-160.2）から 71.5（51.1-100.1）に減少した。ZF2001 については、GMT は 106.1（75.0-150.1）から 66.6（51.0-86.9）に減少した [288]。

［501Y.V2 変異株は、全ウイルス（BBIBP-CorV）及び S タンパク 2 量体 RBD（ZF2001）を標的としたワクチンで誘導された免疫から逃避していなかった。これらのワクチンの臨床的効果については、中和 GMTs での 1.5～1.6 倍の低下の可能性を考慮に入れるべきである。両ワクチンについて、免疫した血清検体は、501Y.V2 と世界で循環している変異株である D614G を有意差なく中和した。ZF2001 については、501Y.V2 と野生型との間に少し有意差があったが（p=0.04）、検体選択と規模のためと考えられる。］

F．CorobnaVac（シノヴァック社製不活性化ワクチン）

☆不活性化 SARS-CoV-2 を含む COVID-19 に対する不活性化ワクチンである、中国のシノヴァック（Sinovac）社の開発する CorobnaVac ワクチンの第 1/2 相試験では、江蘇省の蘇寧地区の共同体で 18-59 歳の健常成人を募集した。SARS-CoV-2 に暴露や感染の既往，37.0℃を超える腋窩温，何らかのワクチン組成物へのアルレギー反応のある成人は除外された。第 1 相試験のための試験用ワクチンは、細胞工場過程を用いて作製され、第 2 相試験のワクチンは、生反応過程を通じて生産された。第 1 相試験は、用量漸増で行われた。スクリーニングでは、初めに参加者は特異的な無作為化無しに 0 日目と 14 日目の接種群と 0 日目と 28 日目の接種群の 2 つのワクチン接種計画に 1 対 1 に分けられ、両群で最初の 36 人はブロック 1（低用量 CoronaVac［3 μg/0.5 ml アルミニウム水酸化物の希釈剤］）に割り付けられ、次いで 36 人がブロック 2（高用量 CoronaVac［6 μg/0.5 ml アルミニウム水酸化物の希釈剤］）に割り付けられた。各ブロック内で、ブロック規模 6 のブロック・ランダム化法を用いて、参加者は無作為に CoronaVac の 2 回投与またはプラセボの 2 回投与のどちらかに 2：1 で割り付けられた。第 2 相試験では、スクリーニングでは、初めに参加者は特異的な無作為化無しに 0 日目と 14 日目の接種群と 0 日目と 28 日目の接種群の 2 つのワクチン接種スケジュールに 1 対 1 に分けられ、また、参加者はブロック規模 5 のブロック・ランダム化法を用いて、参加者は無作為に低用量か高用量かのどちらかの CoronaVac の 2 回投与またはプラセボの 2 回投与に 2：2：1 で割り付けられた。参加者，観察者，研究室スタッフには治療の割り当てはマスクされた。2020 年 4 月 16 日～4 月 25 日に 144 人の参加者が第 1 相試験に登録され、2020 年 5 月 3 日～5 月 5 日に 600 人の参加者が第 2 相試験に登録された。743 人の参加者が少なくとも 1 用量の研究製品の投与を受けた（第 1 相試験 n=143，第 2 相試験 600 人；安全性試験の対象）。第 1 相試験では、0 日目と 14 日目の接種群の有害事象の発生率は、3 μg 群では 29%（7/24），6 μg 群では 38%（9/24），プラセ

[288] B. Huang, et. al. Serum sample neutralisaton of BBIBP-CorV and ZF2001 vaccines to SARS-CoV-2 501Y.V2. Lancet Microbe, April 13 (online), 2021.

ボ群では 8%（2/24）で、0 日目と 28 日目接種群では、3 μg 群で 13%（3/24），6 μg 群で 17%（4/24），プラセボ群で 13%（3/23）だった。0 日目と 14 日野目の接種スケジュールでの 14 日目の中和抗体の陽性率は 3 μg 群で 46%（11/24），6 μg 群で 50%（12/24），プラセボ群で 0%（0/24）で、0 日目と 28 日目の接種スケジュールでの 28 日目の中和抗体の陽性率は 3 μg 群で 83%（20/24），6 μg 群で 79%（19/24），プラセボ群で 4%（1/24）だった。第 2 相試験では、0 日目と 14 日目の接種群の有害事象の発生率は、3 μg 群では 33%（40/120），6 μg 群では 35%（42/120），プラセボ群では 22%（13/60）で、0 日目と 28 日目接種群では、3 μg 群で 19%（23/120），6 μg 群で 19%（23/120），プラセボ群で 18%（11/60）だった。0 日目と 14 日目の接種スケジュールでの 14 日目の中和抗体の陽性率は 3 μg 群で 92%（109/118；GMT 27.6［95%CI：22.7-33.5］），6 μg 群で 98%（117/119；34.5［28.5-41.8］），プラセボ群で 3%（2/60；2.3［2.0-2.5］）で、0 日目と 28 日目の接種スケジュールでの 28 日目の中和抗体の陽性率は 3 μg 群で 97%（114/117；44.1［37.2-52.2］），6 μg 群で 100%（100/100；65.4［56.4-75.9］），プラセボ群で 0%（0/59；2.0［2.0-2.1］）だった[289]。
［事後解析では、ワクチン接種を受けた全患者で、ワクチン 2 回投与後の中和抗体の抗体価は、COVID-19 に罹患して回復して無症候となった患者 117 人（GMT 163.7［95%CI ：128.5-208.6］）よりも低かった。
安全性，免疫原性，生産容量を考慮し、CoronaVac の 3 μg が第 3 相試験における効果評価用量であると考えられた。］

☆☆中国の河北省の任丘で行われた不活性化 SARS-CoV-2 を含む COVID-19 に対する不活性化ワクチンである、中国のシノヴァック社の開発する CorobnaVac ワクチンの 60 歳以上の健常成人を対象とした第 1/2 相試験では、ワクチンとプラセボが 2 回筋注接種された（0 日目と 28 日目）。第 1 相試験は、用量漸増で行われ、参加者は、ブロック 1（1 接種当たり［3 μg の不活性化ウイルス/0.5 ml アルミニウム水酸化物の溶解液］）またはブロック 2（1 接種当たり 6 μg 不活性化ウイルス無作為に割り付けられた。各ブロック内で、参加者はブロック・ランダム化法を用いて、無作為に CoronaVac またはプラセボ（アルミニウム水酸化物の溶解液のみ）の接種に 2：1 で割り付けられた。第 2 相試験では、参加者は、ブロック・ランダム化法を用いて、1 接種当たり CoronaVac 1.5 μg，3 μg，6 μg またはプラセボに 2：2：2：1 で無作為に割り付けられた。全ての参加者，調査者，研究室スタッフには治療の割り当てはマスクされた。2020 年 5 月 22 日～6 月 1 日に 72 人の参加者（各ワクチン群 24 人，プラセボ 24 人；平均年齢［SD］65.8 歳［4.8］）が第 1 相試験に登録され、2020 年 6 月 12 日～6 月 15 日に 350 人の参加者（各ワクチン群に 100 人，プラセボ群 50 人；349 人の参加者で平均年齢［SD］66.6 歳［4.7］）が第 2 相試験に登録された。両相の安全

[289] Y. Zhang, et. al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis, November 17 (online), 2020.

性試験の対象では、少なくも 1 回の投与を受けた参加者の各接種後 28 日以内の何らかの有害事象は 1.5 μg 群で 20%（20/100），3 μg 群で 20%（25/125），6 μg 群で 22%（27/123）．プラセボで 21%（15/73）に認められた。全ての有害事象は軽度または中等度の重症度で、接種部位の痛み（9%［39/421］）が最も頻繁に報告される事象だｔｔ。2020 年 8 月 28 日の時点で、8 つの重篤な有害事象が 7 人（2%）の参加者によって報告されたが、ワクチンとは関連が無いと考えられた。第 1 相試験では、2 回接種後の抗体陽性化は 3 μg 群で 24 人中 24 人に（100.0%［95%CI : 85.8-100.0］）、6 μg 群で 23 人中 22 人に（95.7%［78.1-99.9］）認められた。第 2 相試験では、抗体陽性化は 1.5 μg 群で 97 人中 88 人に（90.7%［83.1-95.7］），3 μg 群で 98 人中 96 人に（98.0%［92.8-99.8］）、6 μg 群で 98 人中 97 人に（99.0%［94.5-100.0］）認められた（1.5 μg vs 3 μg で p =0.029 ; 1.5 μg vs 6 μg で p =0.010）。3 μg 群と 6 μg 群の 2 回目接種後 28 日目の抗体陽性化率は 60-64 歳，65-69 歳，70 歳以上において 94.0%以上で、GMTs は 36.4～55.2 だった。プラセボ群では検出可能な抗体応答は認められなかった。

［CoronaVac は高齢層でも安全で耐性は良好だった。3 μg によって誘導される中和抗体価は、6 μg と同様で、1.5 μg よりも高く、3 μg を COVID-19 に対する防御を評価する第 3 相試験で用いることを支持していた[290]。

抗体陽性化は、生きた SARS-CoV-2 ウイルスへの中和抗体がベースラインの抗体陰性から抗体陽性に変わるか（陽性カットオフ抗体価は 1/8）、または参加者がベースラインで抗体陽性の場合には 4 倍の抗体価が上がることと定義された。］

G．ZF2001（Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd.）

☆☆SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）の縦列反復 2 量体を抗原として用いた組み換えタンパク・ワクチンである ZF2001 について、2 つの無作為二重盲検比較第 1 相及び第 2 相試験試験が行われた。第 1 相試験は、重慶と北京の 2 つの大学病院で、第 2 相試験は、湘潭の州の疾患抑制予防センターで行われた。SARS-CoV または SARS-CoV-2 の感染の既往，SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性結果，COVID-19 の確定または疑い症例との接触の既往が無く、ワクチンのどの成分にも重篤なアレルギーの無い 18 歳～59 歳の健常成人が登録の対象となった。第 1 相試験では、参加者は、ワクチン（25 μg または 50 μg）またはプラセボの 30 日間隔での 3 回筋注接種に無作為に割り付けられ（2 : 2 : 1）、第 2 相試験では、ワクチン（25 μg または 50 μg）またはプラセボを 30 日間隔で、それぞれ 2 回または 3 回の接種に無作為に割り付けられた（1 : 1 : 1 : 1 : 1 : 1）。研究者，参加者，検

[290] Z. Wu, et. al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis, February 3 (online), 2021.

査チームは、群割り付けについて知らされなかった。第 1 相試験では、主要評価項目は有害事象と重篤な有害事象の発生で測定される安全性だった。第 2 相試験では、主要評価項目は有害事象と免疫原性（抗体陽性率及び SARS-CoV-2 中和抗体の幾何平均力価［GMTs］で表される強さ）だった。解析は治療企図及び事前プロトコールに基づいて行われた。2020 年 6 月 22 日～7 月 3 日に、50 人が第 1 相試験に登録され、プラセボ（n=10），25 μg ワクチン（n=20），50 μg ワクチン（n=20）の 3 回接種に無作為に割り付けられた。参加者の平均年齢は 32.6 歳（SD 9.4）だった。2020 年 7 月 16 日～7 月 17 日に 900 人が第 2 相試験に登録され、プラセボ（n=150），25 μg ワクチン（n=150），50 μg ワクチン（n=150）の 2 回接種、またはプラセボ（n=150），25 μg ワクチン（n=150），50 μg ワクチン（n=150）の 3 回接種に無作為に割り付けられた。参加者の平均年齢は 43.5 歳（SD 9.2）だった。第 1 相試験及び第 2 相試験の両方において、ワクチン接種後 30 日以内に報告された有害事象は、ほとんどの症例（第 1 相：プラセボ群で 60%［6/10］，25 μg 群で 70%［14/20］，50 μg 群で 90%［18/20］；第 2 相：プラセボの 2 回接種群で 25%［37/150］，25 μg の 2 回接種群で 29%［43/150］，50 μg の 2 回接種群で 33%［50/150］，プラセボの 3 回接種群で 31%［47/150］，25 μg の 3 回接種群で 48%［72/150］，50 μg の 2 回接種群で 43%［65/150］）で軽度または中等度（グレード 1 または 2）だった。第 1 相試験では、50 μg 群で 2 例（10%）のグレード 3 以上の有害事象が報告された。第 2 相試験では、グレード 3 以上の有害事象は 18 人で報告され（25 μg の 2 回接種群で 3%［4/150］，50 μg の 2 回接種群で 1%［2/150］，プラセボの 3 回接種群で 1%［2/150］，25 μg の 3 回接種群で 3%［4/150］，50 μg の 2 回接種群で 4%［6/150］）、11 人はワクチンと関係があると考えられた（25 μg の 2 回接種群で 1%［2/150］，50 μg の 2 回接種群で 1%［1/150］，プラセボの 3 回接種群で 1%［1/150］，25 μg の 3 回接種群で 1%［2/150］，50 μg の 2 回接種群で 3%［5/150］）。7 人は重篤な有害事象を報告したが（25 μg の 2 回接種群で 1%［2/150］，50 μg の 2 回接種群で 1%［1/150］，プラセボの 3 回接種群で 1%［2/150］，25 μg の 3 回接種群で 1%［1/150］，50 μg の 2 回接種群で 1%［2/150］）、ワクチンと関係があると考えられたものは無かった。第 2 相試験では、2 回接種のスケジュールで、2 回目接種後 14 日目の中和抗体の抗体陽性率は 25 μg 群で 76%（114/150），50 μg 群で 72%（108/150）だった。3 回接種のスケジュールでは、3 回目接種後 14 日目の中和抗体の抗体陽性率は 25 μg 群で 97%（143/148），50 μg 群で 93%（138/148）だった。第 2 相試験の 2 回接種群では 2 回目接種後 14 日目の SARS-CoV-2 中和抗体の幾何平均抗体価（GMTs）は 25 μg 群で 17.7（95%CI：13.6-23.1），50 μg 群で 14.1 q（10.8-18.3）だった。第 2 相試験の 3 回接種群では、3 回目接種後 14 日目の SARS-CoV-2 中和抗体の GMTs は 25 μg 群で 102.5（95%CI：81.8-128.5），50 μg 群で 69.1（53.0-90.0）だった[291]。

[291] S. Yang, et. al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. Lancet Infect Dis,

［ZF2001 タンパク・サブユニット・ワクチンは耐性・免疫原性とも良好と考えられた。第 3 相試験のためには 25 μg の 3 回接種が支持された。］

H．BBV152（Covaxin）（バーラト・バイオテック社製不活性化ワクチン）

☆インドの 11 病院で行われたバーラト・バイオテック（Bharat Botech）社が開発する、ミョウバン（Algel-IMDG または Algel）に吸着させたトル様受容体 7/8 の作動薬分子と共に製剤化した全ウイルス不活性化 SARS-CoV-2 ワクチンである BBV152（Covaxin）の多施設無作為化二重盲検第 1 層比較試験では、18-55 歳の健常成人が 3 つのワクチン製剤（3 μg と Algel-MIDG，6 μg と Algel-IMDG または 6 μg と Algel）または Algel 単独（対照）にブロック・ランダム化により無作為に割り付けられた。2 回の筋注接種が 0 日目と 14 日目に行われた。2020 年 7 月 13 日～30 日に 827 人がスクリーニングされ、375 人が登録された。登録された参加者のうち、100 人ずつが 3 つのワクチン群に、75 人が対照群に無作為に割り付けられた。2 回の接種後、自発的な局所と全身の有害事象は、3 μg と Algel-MIDG 群で 17 人（17%［95%CI：10.5-26.1］），6 μg と Algel-IMDG 群で 21 人（21%［13.8-30.5］），6 μg と Algel 群で 14 人（14%［8.1-22.7］），Algel 単独群で 10 人（10%［6.9-23.6］）だった。最も多い自発的有害事象は接種部位痛（15%［17/375］），頭痛（3%［13］），疲労（3%［11］），熱（2%［9］），嘔気・嘔吐（2%［7］）だった。全自発的有害事象は軽度（69%［43/62］）または中等度（31%［19］）で、1 回目接種時の方が多かった。6 μg と Algel-IMDG 群でウイルス性肺炎の重篤な有害事象が報告されたが、ワクチンとの関連性は無かった。抗体陽性化率は 3 μg と Algel-IMDG 群で 87.9%，6 μg と Algel 群 IMDG 群で 91.9%，6 μg と Algel 群で 82.8%だった。CD4+及び CD8+ T 細胞応答が両方の Algel-IMDG 群の 16 人で検出された [292]。

［第 2 相試験には、両 Algel-IMDG 製剤が選択された。］

☆健常成人と青年（12～65 歳）を対象とした BBV152 の免疫原性と安全性を評価する多施設無作為二重盲検プラセボ対照第 2 相試験は、インドの 9 病院で行われた。SARS-CoV-2 の核酸検査と抗体検査が陽性の場合には除外された。参加者は、3 μg と Algel-MIDG，6 μg と Algel-IMDG に無作為に 1 対 1 で割り付けられた。ワクチンは、0 日目と 28 日目に筋注された。主要評価項目は、プラーク減少中和試験（$PRNT_{50}$）と微小中和試験（MNT_{50}）で評価された 2 回目接種後 4 週間（56 日目）の野生型 SARS-CoV-2 の中和抗体価と抗体陽性率（ワクチン接種後、ベースライン力価の少なくとも 4 倍高い力価と定義）だった。主要

March 24 (online), 2021.

[292] R. Ella, et. al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomized, phase 1 trial. Lancet Infect Dis, January 21 (online), 2021.

評価項目は、ワクチンの両用量の接種を受けた全員の参加者で評価された。細胞仲介応答は副次的評価項目であり、2 回目接種の 2 週間後（42 日目）の T ヘルパー1（Th1）/Th2 プロファイルによって評価された。安全性は、少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた全員で評価された。更に、第 1 相試験の参加者の 2 回目接種から 3 ヶ月後（104 日目）の経過観察における血液での免疫原性を調べた。2020 年 7 月 5 日～12 日に、921 人がスクリーニングされ、380 人が登録されて、3 μg と Algel-IMDG 群（n=190）または 6 μg と Algel-IMDG 群（n=190）に無作為に割り付けられた。56 日目の幾何平均力価（GMTs ; $PRNT_{50}$）は 6 μg と Algel-IMDG 群（197.0［95%CI : 155.6-249.4］）で、3 μg と Algel-IMDG 群（100.9［74.1-137.4］）より、有意に高かった（p=0.0041）。56 日目の $PRNT_{50}$ に基づく抗体陽性率は、3 μg と Algel-IMDG 群で 184 人の参加者のうち 171 人（92.9%［95%CI : 88.2-96.2］）に、6 μg と Algel-IMDG 群で 177 人の参加者のうち 174 人（98.3%［95.1-99.6］）で報告された。56 日目の GMTs（MNT_{50}）は 3 μg と Algel-IMDG 群で 92.5（95%CI : 77.7-110.2），6 μg と Algel-IMDG 群で 160.1（135.8-188.8）だった。56 日目の MNT_{50} に基づく抗体陽性率は、3 μg と Algel-IMDG 群で 184 人の参加者のうち 162 人（88.0%［95%CI : 82.4-92.3］）に、6 μg と Algel-IMDG 群で 177 人の参加者のうち 171 人（96.6%［92.8-98.8］）で報告された。3 μg と Algel-IMDG と 6 μg と Algel-IMDG の製剤は、42 日目に Th1 表現型に偏した T 細胞応答を誘導した。0～7 日目と 28-35 日目に観察された局所と全身の非自発的有害事象の参加者における割合は、3 μg と Algel-IMDG 群 20.0%（38/190［95%CI : 14.7-26.5］）と 6 μg と Algel-IMDG 群 21.1%（40/190［15.5-27.5］）で有意な差は無かった。研究では、重篤な有害事象は報告されなかった。第 1 相試験では、2 回目接種後 3 ヶ月での GMTs（MNT_{50}）は、3 μg と Algel-IMDG 群で 39.9（95%CI : 32.0-49.9），6 μg と Algel-IMDG 群で 69.5（53.7-89.9），6 μg と Algel 群で 53.3（40.1-71.0），Algel 単独群で 20.7（14.5-29.5）だった [293]。

［第 1 相試験では、BBV152 は高い中和抗体応答を誘導し、それは 2 回目接種後 3 ヶ月の時点で、全員で高いままだった。第 2 相試験では、BBV152 は、第 1 相試験と比較して、より良い免疫原性と安全性を示し、液性・細胞性免疫を増強した。6 μg と Algel-IMDG 群が第 3 相試験に選択された。］

I. その他

☆☆中国における不活性化全 SARS-CoV-2 ウイルスワクチンの健常成人（18-59 歳）に対する無作為二重盲検比較試験は、第 1 相試験は、96 人を 1 回 2.5 μg（低用量），5 μg（中用

[293] R. Ella, et. al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV-152: interim results from a double-blind, randomized, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomized phase 1 trial. Lancet Infect Dis, March 8 (online), 2021.

量)，10 μg（高用量）のワクチン及び水酸化アルミニウムのアジュヴァンド（alum）だけの 4 群に割り振り（各群 24 人ずつ)、0，28，56 日目の 3 回筋注投与で行われ、第 2 相試験は、224 人に対し、2 つの投与スケジュールで行われ、1 回 5 μg のワクチン（84 人）及び alum だけ（28 人）の 0，14 日目の投与、または 1 回 5 μg のワクチン（84 人）及び alum だけ（28 人）0，21 日目の投与で行われた。320 人の参加者（平均年齢 42.8 歳，200 人［62.5%］が女性）は、全員が全ワクチン接種過程後 28 日の治験を終了した。接種後 7 日の有害反応は、第 1 相試験では、alum だけ群 3 人（12.5%），低用量群 5 人（20.8%），中用量群 4 人（16.7%），高用量群 6 人（25.0%）で、第 2 相試験では、0，14 日目投与では、ワクチン群 5 人（6.0%），alum だけ群 4 人（14.3%)、0，21 日目投与では、ワクチン群 16 人（19.0%），alim だけ群 5 人（17.9%）だった。最も頻繁な有害事象は接種部の疼痛で、次いで発熱であったが、熱は軽度で自然に治癒した。重篤な有害反応は認められなかった。中和抗体の幾何学的平均抗体価は、第 1 相試験では、3 回投与後の 14 日目で、低用量 316（95%CI : 218-457)，中用量 206（123-343)，高用量 297（208-424）で、第 2 相試験では、ワクチン 2 回接種の 14 日後で、0，14 日目では 121（95-154)，0，21 日目では 247（176-345）だった。全ての alum だけ群では、抗体反応は検出されなかった [294]。

☆SARS-CoV-2 の Spike 抗原の全長を標的とする DNA ワクチン（INO-480）の非盲検第 1 相試験では、20 人の参加者の 2 群が、0 及び 4 週目に 1.0 mg または 2.0 mg のワクチンを皮内に接種し、その後 CELLECTRA を用いた電気穿孔法が実施された。39 人の参加者が両方の用量を受けた。2.0 mg の参加者の 1 人が 2 回目の接種を受ける前に試験を中止した。年齢の中央値は 34.5 歳で、55%（22/40）は男性で 82.5%（33/40）は白人だった。第 8 週までで、5 人の参加者で 6 つの関連するグレード 1 の有害事象が認められただけだった。2 回目の接種で、頻度が増えたものは無かった。重篤な有害事象は報告されなかった。免疫原性が評価可能だった全 38 人の参加者で INO-4800 の 2 回目の接種後に細胞性及び液性の免疫応答が認められた。6 週目までに 95%（36/38）の参加者は結合抗体（ELISA）及び／または中和抗体（PRNT IC50）による応答に基づき抗体陽性化していて、1.0 mg 群及び 2.0 mg 群の応答者の幾何平均抗体価は、それぞれ 655.5（95%CI : 255.6-1681.0）及び 994.2（95%CI : 395.3-2500.3）だった。中和抗体については、それぞれの用量で 78%（14/18）及び 84%（16/19）が、幾何平均抗体価で 102.3（95%CI : 37.4-280.3）及び 63.5（95%CI : 39.6-101.8）の応答を産生した。8 週目までに、1.0 mg 群と 2.0 mg 群の 74%（14/19）と 100%（19/19）の参加者が IFN-γ ELISpot 検査による T 細胞応答を産生していて、10^6 PBMC 当たりの SFC の中央値は、それぞれ 46（95%CI : 21.1-142.2）と 71（32.2-194.4）だった。フロー・サイトメトリーでは、T 細胞応答は IFN-γ と TNF-α を共産生していて

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

IL-4 の上昇を伴わない CD8+T 細胞が優勢だった [295]。

☆☆2 つの異なるアジュバントと組み合わせた spike（S）タンパクの安定化した 3 量体型を含んでいるタンパク・サブユニット・ワクチンである SCB-2019 の、オーストラリアの臨床試験に特化したセンター施設における無作為二重盲検第 1 相比較試験では、若年群（18-54 歳）及び高齢群（55-75 歳）2 つの年齢群の健常人が登録された。参加者は、研究の財源を支援者によって準備されたリストを用いてワクチンまたはプラセボに 1 対 1 に無作為に割り付けられた。参加者は、SCB-2019（3 μg，9 μg，30 μg の何れか）またはプラセボ（0.9%NaCl）を 21 日間隔で 2 回接種を受けた。SCB-2019 にはアジュバント無し（S-3 量体タンパクのみ）または AS03 または CpG/Alum のアジュバント付加だった。2020 年 7 月 19 日～7 月 23 日に 151 人の参加者が登録され、3 人が撤回した（2 人は個人的な理由，1 人は無関係な重篤な有害事象［下垂体腺腫］）。148 人の参加者は 2 回接種後少なくとも 4 週間経過観察され、解析に含まれた（2020 年 10 月 23 日にデータベース確定）。ワクチンの耐性は良好で 2 つの自発的なグレード 3 の有害事象があった（9 μg AS03-アジュバント群及び 9 μg CpG/Alum-アジュバント群における疼痛）。ほとんどの局所の有害事象は軽度の接種部位の疼痛で、局所の有害事象は AS03-アジュバントを含む SCB-2019 製剤（44-69%）で、CpG/Alum-アジュバントを含む製剤（6-44%）またはアジュバント無し（3-13%）。全身性の有害事象は 1 回目接種後若年成人（38%）で高齢成人（17%）より頻度が高く、2 回目接種後に両年齢群で同レベルに増加した（高齢成人で 30%，若年成年で 34%）。アジュバント無しの SCB-2019 は最小限の免疫応答を誘導したが（50 日までに 3 人の抗体陽性）、固定量の AS03 または CpG/Alum アジュバントを付加した SCB-2019 は、若年群と高齢群の両方において結合抗体と中和抗体の高い抗体価と抗体陽性率を誘導した（36 日目の抗 SCB-2019 IgG 抗体の幾何平均力価は AS03 で 1567-4452, CpG/Alum で 174-2440）。AS03 の全用量群と CpG/Alum の 30 μg 群は COVID-19 の力価は、患者の回復期血清検体のパネルで記録された力価よりも高かった。両方のアジュバントを付加した SCB-2019 製剤は T ヘルパー1 に偏した CD4+ T 細胞応答を誘導した [296]。

☆☆CoV2 preS dTM（サノフィ社組み替えタンパクワクチン）はバキュロウイルス発現系において生産された安定化した融合前組換え spike タンパクで、SARS-CoV-2 に対して開発中である。米国の 10 の臨床研究センターで行われた SARS-CoV-2 抗体陰性の健常成人に対する第 1-2 相無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、参加者は年齢（18～49 歳及

---

[295] P. Tebas, et. al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. EClinMed, December 23 (online), 2020.
[296] P. Richmond, et. al. Safety and immunogenicity of S-trimer (SCB-2019), a protein subunit vaccine candidate for COVID-19 in healthy adults: a phase 1, randomizsed, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, January 29 (online), 2021.

び 50 歳以上）で階層化され、プラセボまたはワクチンの 1 回（1 日目）または 2 回（1 日目と 22 日目）の接種を受け、ワクチンには低用量（1.3 μg）または高用量（2.6 μg）の抗原及び AF03（サノフィ）または AS03（GSK）のアジュバント付加またはアジュバント無しの高用量抗原（18～49 歳のみ）が含まれていた。主要評価項目は、43 日目まで評価された安全性と、1 日目，22 日目，36 日目の血清検体における SARS-CoV-2 中和抗体（幾何平均抗体価）で測定された抗原性だった。安全性の解析は、少なくとも 1 回の接種を受けた全ての無作為に割り付けを受けた参加者を対象とした。抗原性の解析は、少なくとも 1 回の接種を受け、全ての対象及び除外クライテリアを満たし、プロトコールからの逸脱が無く、ベースラインでの中和検査が陰性の結果で、少なくとも 1 つの有効な接種後抗体検体がある参加者を対象とした。この中間解析は、1 回目接種後 43 日目までのデータを報告するもので、臨床試験の参加者は最後の研究接種の後 12 ヶ月経過観察される。2020 年 7 月 3 日～9 月 29 日に、441 人（299 人が 18～49 歳，142 人が 50 歳以上）が無作為に 11 処置群のどれかに割り付けられた。中間安全性解析は 441 人の無作為割り付けを受けた参加者のうち 439 人（>99%）が対象となった（299 人が 18～49 歳，140 人が 50 歳以上）。中和抗体は 441 人の参加者のうち 326 人（74%）で測定された（18～49 歳の 299 人のうちの 235 人［79%］と 50 歳以上の 142 人のうちの 91 人［64%］）。ワクチンに関連した非自発即時有害事象，重篤な有害事象，重症と分離される入院を要する有害事象，特に注意すべき有害事象は無かった。全研究参加者で、2 回接種後の全グレードの自発的な局所及び全身の有害事象は低用量と AF03 群で 81%（95%CI : 61-93，21/26），低用量に AS03 群で 93%（84-97，74/80），高用量と AF03 群で 89%（70-98，23/26），高用量と AS03 群で 95%（88-99，81/85），アジュヴァント無しの高用量群で 29%（10-56，5/17），プラセボ群で 21%（8-40，6/29）だった。1 回目の接種は、どの群においても 22 日目及び 36 日目にプラセボを上回る中和抗体の抗体価を産まなかった。18～49 歳の参加者では、2 回目接種後の中和抗体の抗体価は、低用量と AF03 群で 13.1（95%CI : 6.40-26.9），低用量に AS03 群で 20.5（13.1-32.1），高用量と AF03 群で 43.2（20.6-90.4），高用量と AS03 群で 75.1（50.5-112.0），アジュヴァント無しの高用量群で 5.00（計算せず），プラセボ群で 5.00（計算せず）だった。50 歳以上の参加者では、2 回目接種後の中和抗体の抗体価は、低用量と AF03 群で 8.62（95%CI : 1.90-39.0），低用量に AS03 群で 12.9（7.09-23.4），高用量と AF03 群で 12.3（4.35-35.0），高用量と AS03 群で 52.3（25.3-108.0），プラセボ群で 5.00（計算せず）だった。

［特に高齢層での期待よりも低い免疫応答と 2 回接種後の高い副反応は、期待されたよりも高い宿主－細胞タンパク内容と試験に用いた製剤の計画より低い抗原量のためと考えられ、それは最後の多量の薬剤基質の性質研究で明らかになっていた。更なる AS03 アジュバントを付加したワクチン候補の開発は、至適な抗原製剤化と用量の同定に焦点を当てると考えられる。］

☆☆ブリスベン（オーストラリア）の 1 つの臨床試験施設で行われた新たな分子的留め金［spike glycoprotein-clamp：sclamp］で安定化した融合前立体配座の SARS-CoV2 spike 糖タンパクに基づく MF-59 アジュバント付加組換えタンパク・サブユニット・ワクチンは、無作為化二重盲検プラセボ対照第 1 相試験では、SARS-CoV-2 検査陰性の活動性または以前の SARS-CoV-2 感染の誰とも近密な接触が無く、事前に存在する SARS-CoV-2 の免疫の検査陰性の 18 歳～55 歳の健常成人が対象となった。参加者は、5 つの処置群のうちの 1 つに無作為に割り付けられ、プラセボ，5 μg，15 μg，45 μg の sclamp ワクチンの 28 日間隔 2 回筋注接種，または 45 μg の後にプラセボの接種のどれか 1 つを受けた。主要評価項目は各接種後 7 日以内の自発的局所及び全身性の有害事象と接種後 12 ヶ月までの非自発的有害事象で、57 日目までのデータが報告された。免疫原性は各接種後 28 日目に評価された抗原特異的 IgG ELISA と SARS-CoV-2 微少中和検査で測定された。2020 年 6 月 23 日～8 月 17 日に 314 人の健常人がスクリーニングされ、120 人が無作為に割り付けられ（各群 n=24）、114 人（95%）が 57 日目まで研究を完遂した（平均年齢）325 歳［SD 10.4］，65 人［54%］は男性，55 人［46 人］は女性）。重篤な自発的有害事象は多くなく、プラセボ（8%，2/24）と SARS-CoV-2 sclamp ワクチンの何れかの用量（3%，3/96）の接種を受けた参加者について、同様の割合で起こった。自発的な反応と非自発的な有害事象の両方とも、プラセボと sclamp ワクチンの接種を受けた参加者で同様の割合で起こった。自発的な反応はプラセボ接種者の 79%（19/24）で、SARS-CoV-2 sclamp ワクチンの何れかの用量の接種者の 90%（86/96）で起こった。非自発的な有害事象はプラセボ接種者の 29%（7/24）で、SARS-CoV-2 sclamp ワクチンの何れかの用量の接種者の 36%（35/96）で起こった。SARS-CoV-2 sclamp ワクチンによる免疫は用量に依らず同様の抗原特異的応答を誘導した。5 μg の 1 回目接種の 4 週間後（29 日目）の幾何平均抗体価（GMT）は 6400（95%CI：3683-11,122），15 μg で 7492（4959-11,319），45 μg の 2 回接種群で 8770（5526-13,920），45 μg の 1 回接種群で 8793（5570-13,881）だった。5 μg の 2 回目接種の 4 週間後（57 日目）の幾何平均抗体価は 102,400（95%CI：64,857-161,676），15 μg で 74,725（51,300-108,874），45 μg の 2 回接種群で 79,586（55,430-114,268），45 μg の 1 回接種群で 4795（2858-8043）だった。57 日目に、何れかの用量の sclamp ワクチンの 2 回接種を受けた 68 人の参加者の 67 人（99%）で中和免疫応答が認められたが、45 μg の 1 回接種では 24 人中 6 人（25%），プラセボ接種者 22 人では誰にも認められなかった。sclamp ワクチンの 2 回接種を受けた参加者では用量に依らず同様の中和抗体価が誘導され、5 μg の 2 回接種では GMT 228（95%CI：146-356），15 μg の 2 回接種では 230（170-312），45 μg の 2 回接種では 239（187-307）だった [297]。

---

[297] K. Chappell, et. al. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted spike glycoprotein-clamp vaccine for SARS-CoV-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. Lancet Infect Dis, April 19 (online), 2021.

［哺乳類の細胞培養由来の MF59 アジュバント付加分子学的留め金で安定化した組換え spike タンパクは強い免疫応答を誘導し、良好な安全性プロファイルだった。しかし、留め金に存在する糖タンパクの 41 のはペプチドは HIV 診断検査の干渉を起こし、広く使うには障碍となると考えられ、ワクチン開発の間の非 spike 向け免疫原性の可能性の重要性を示していた。この反応を改善するために代替的な分子的留め金 3 量体ドメインの研究中である。］

（12）ＢＣＧ（Bacillus Calmette-Guérin）ワクチン

Ａ．COVID-19 抑制効果に肯定的なもの

☆☆☆ギリシャ（6 歳時に全員に BCG 接種が）における高齢者における BCG ワクチン接種の効果を調べる無作為二重盲検第 3 相比較試験では、198 人の 65 歳以上の高齢患者が BCG またはプラセボのワクチン接種を受け、12 ヶ月間新規感染について経過観察された。暫定解析では、BCG ワクチンは、最初の感染までの期間を有意に延長した（中央値 16 週対 11 週［プラセボ］）。新規感染の発生率はプラセボ群で 42.3%（95%CI：31.9-53.4），BCG 群で 25.0%（16.4-36.16）で、ほとんどの防御は恐らくウイルスが原因と考えられる呼吸器感染症に対してだった（ハザード比［HR］0.21［95%CI：0.06-0.72］，p=0.013）。BCG ワクチンは、12 ヶ月まで新規感染症の発生率の独立した防御因子だった（0.56［0.32-0.99］，p=0.048）。主要な副次的評価項目である 1 年当たり患者ー感染数は、プラセボ群で 100 人当たり 57.7，BCG 群で 100 人当たり 33.3 だった（p=0.003）。57 人のサブグループ（プラセボ群の 31 人と BCG 群の 26 人）で、末梢血単核球（PBMCs）のワクチン接種前及び 3 ヶ月後の 2 時点での内因性免疫応答の産生を調べたところ、刺激後 PBMCs による TNF α，IL-1 β，IL-10（自然免疫記憶 trained immunity）が BCG 群ではプラセボ群と比較して増強していた。また、*IL-6* 及び *TNF α* の領域にあるリジン 27 におけるヒストン H3 アセチル化（H3K27ac）のレベルは BCG 群ではプラセボ群に対して増加しており、BCG ワクチン接種によるエピジェネティックなリプログラミングが示唆された。有害事象に違いは認めなかった [298]。

☆米国の研究者は、重症 COVID-19 からの BCG の交差防御に関する可能性のある生物学的基礎についての根拠をレビューし、可能性のある交絡因子（COVID-19 感染のステージ，開発，地方性，人口密度，年齢構成など）の影響を緩和するための疫学的分析を改良した。異なる社会的に類似した国々での国内での BCG ワクチンの普遍的展開の程度の評価である BCG インデックスと COVID-19 の死亡率の強い相関が認められ（r^2=0.88, p=8×10^{-7}）、

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

10%の BCG インデックスの上昇は、10.4%の COVID-19 死亡率低下と相関した。BCG ワクチンと死亡率との間に相関が無いという帰無仮説は成り立たない結果となり、BCG は防御的効果を持つと考えられた [299]。
［分析は粗いスケールでの分析に限られているので、注意が必要である。］

◎ミシガン大学の研究では、少なくとも 2000 年まで BCG ワクチンの義務的接種を行っていた国と、していなかった国の COVID-19 の状況を比較した。報告のバイアスの体系的影響を最小限とするため、全国的な流行の最初の 30 日の間の確定例（135 ヵ国）と死亡（134 ヵ国）の両方の 1 日 1 日の増加率を解析した。30 日間の期間は、全国的な流行の開始時に始まるように調整された。線形混合モデルでは、年齢の中央値，1 人当たり GDP，人口密度，人口サイズ，総移住率，様々な文化的次元（個人主義等）で補正した後に、COVID-19 症例数及び死亡数の両方の増加率に対する、義務的 BCG 政策の有意な影響が認められた [300]。
［米国で BCG ワクチンを数十年前に義務的としていたならば、3 月 29 日までの COVID-19 関連死を実際の 19%に出来たと推計している。］

☆オランダの研究者は、BCG ワクチンの安全性を調べるため、BCG 接種を 5 年以内に受けた人（266 人）と受けていない人（164 人）の健常人の 3 つのコホートにおいて、COVID-19 と関連する症状を後ろ向きに調査した。COVID-19 と診断された症例の割合は、BCG 接種群と対照群で違いは無く（1.5%対 1.2%, p=1）、両群とも入院例は無かった。オランダでは、BCG ワクチンは、COVID-19 の流行中、症状（熱，咳，息切れ，頭痛，鼻漏，その他）の頻度の上昇とは関連していなかった。BCG ワクチンは、COVID-19 の流行中の病気（sickness）報告した人の頻度の減少（補正オッズ比 ［AOR］0.58，p<0.05），少なくとも 1 つの症状の出る頻度の低下（AOR 0.65，p<0.05），強い疲労の頻度の減少（AOR 0.37，p<0.01）と有意に相関していた。自然免疫の BCG への応答性は、COVID-19 流行期の病気や症状の頻度と相関していなかった [301]。

◎イスラエルの研究者は、一定以上の人口の大きさと 100 万人当たり死亡数（death per million : DPM）のある 55 ヵ国の解析で、COVID-19 の流行が進につれて、BCG 接種の年数と低い DPM の強い逆相関を認めた。各国の 23 の経済学的，人口統計的，健康に関連し

---

[299] L. E. Escobar, et. al. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). PRNS, 117, 30, 17720-17726, July 28, 2020.
[300] M. K. Berg, et. al. Mandated Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination predicts flattened curve for the spread of COVID-19. Sci Adv, July 31 (first release), 2020.
[301] S. J. C. F. M. Moorlag, et. al. Safety and COVID-19 symptoms in individuals recently vaccinated with BCG: a retrospective cohort study. Cell Rep Med, August 5 (online), 2020.

た，流行の抑制政策に関連した定量的データを用いた多変量回帰解析では、COVID-19 の結果に、BCG 接種の年数が優位に貢献していることが実証された。年齢のグループで区切った国々の解析では、若年層（0-24 歳）の BCG 接種の実施で強い相関が認められた。さらに、最近 15 年間の接種で強い相関と統計学的優位性が認められたが、麻疹や風疹の広く用いられているワクチンのプロトコルとの相関は認められなかった [302]。

B．COVID-19 抑制効果に否定的なもの

☆イスラエルで、3 月 1 日～4 月 5 日に、COVID-19 と同様の咳・呼吸困難・発熱の症状のある患者の鼻腔咽頭検体での PCR 検査の SARS-CoV-2 陽性率は、1979-1981 年生まれの BCG 接種を受けた世代と、1983-1985 年生まれの BCG 接種を受けていない世代の間で、有意な差は無かった［11.7%（361/3,064）対 10.4%（299/2,869）; 差 1.3%［95%CI : -0.3% -2.9%、p=0.09］。また、人口 10 万人当たりの陽性率でも有意差は無かった（接種有り群で 121 人，接種無し群で 100 人;差 10 万人当たり 21 人［95%CI : 10 万人当たり-10-50、p=0.15］）。両者で 1 例ずつ重症例があり（人工呼吸 or ICU）、死亡例は無かった [303]。

◎イタリアの医師は、BCG ワクチンの対象となっており、それと並んで、現在の状況では、最も COVID-19 への感染に暴露されている医師である。イタリアの医師を対象として、BCG ワクチン接種の有無と COVD-19 への感染の関係を調査した研究では、BCG ワクチン接種群と非接種群で COVID-19 の感染率に差を認めなかった [304]。

	参加者	平均年齢	BCG ワクチン接種有り	BCG ワクチン接種無し
女性	838（43.97%）	45.9	480（45.20%）	358（42.42%）
男性	1,068（56.03%）	54.4	582（54.80%）	486（57.58%）
合計	1,906	50.7	1,062（55.72%）	844（44.28%）
COVID-19 への感染			23（2.17%）	14（1.66%）
有意差			NS（p=0.505）	

○テキサスの研究者は、BCG ワクチンが SARS-CoV-2 の病態や死亡に対する防御となって

[302] D. Klinger, et. al. Significantly improved outcomes in countries with higher BCG vaccination coverage: a multivariable analysis. Vaccines, 8, 3, 378, July 11, 2020.
[303] U. Hamiel, et. al. SARS-CoV-2 rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults. JAMA, May 13 (online), 2020.
[304] V. Patella, et. al. The bacillus Calmette-Guérin vaccination allows the innate immune system to provide protection from severe COVID-19. PRNS, 117, 41, 25205-25206, October 13, 2020.

いるという所見を、人口 100 万人当たりの COVID-19 死亡率または日々の COVID-19 の症例死亡率（つまり症例当たり死亡／感染の日数［dpc/d］）と 1980 年以前の普遍的な BCG ワクチンの存在または普遍的ワクチンの確立の年との国ベースの相関を調べることで検証した。これらの相関を、2020 年 4 月 3 日と 5 月 15 日の両方において公的に利用できるデータベースに基づき多変量回帰モデルで分析した。5 月 15 日のデータに基づくと、人口 100 万人当たりの COVID-19 死亡は 1980 年以前の普遍的な BCG ワクチンと逆相関したが、このことは COVID-19 dpc/d とは両日ともに認められなかった。また、そのような解析における可能性のある恣意的選択のバイアスも示した。結果として、COVID-19 に関する発表が急に増える中で注意が必要である。政治的・経済的な，恣意的選択による，恐怖や不安の関連したバイアスは、科学的正確さを不明確にしてしまうからである [305]。
［世界の COVID-19 疫学的データは信頼できず、仮設による科学的発見の核として使われる前に批判的に検査されるべきである。］

○多数の疫学的解析が COVID-19 の発生率と BCG ワクチン政策の相関を示しているが、これらの研究では、交絡因子の体系的な補正が行われていない。テキサス大学の研究者は、交絡因子（人口密度，年齢の中央値，結核の発生率，都市部の人口など）、最も顕著なのは検査率で補正すると、BCG ワクチン政策と COVID-19 感染率や死亡率との間に相関は認められなかった。SARS-CoV-2 検査率の高い国（住民 100 万人当たり 2500 検査以上）に限った場合、住民 100 万人当たり COVID-19 症例数と BCG ワクチン政策の間には、もはや有意な相関は認められなかった。更に、心血管病による死亡率や喫煙率などの合併疾患に関する変量が、それぞれ、COVID-19 の感染率と死亡率に有意に相関していた [306]。
［報告バイアスが我々の観察を間違えさせるが、我々の疫学的所見は全体として BCG ワクチン政策が COVID-19 の可燃と関連する死亡とに相関するという所見を提供しない。］

○南アフリカ，オーストラリア，英国の研究者は、感染への国の特異的な応答，人口統計学と健康で補正した BCG ワクチンの SARS-CoV-2 の病態と死亡率に対する相関を調べた。2020 年 5 月 31 日時点の WHO の状況報告による SARS-CoV-2 症例と死亡が用いられた。最初の 100 例以後の少なくとも 28 日で、BCG に関する情報が入手可能な国が対象となった。各国における症例及び死亡と BCG ワクチン政策との関係を調べるためにログ線形回帰モデルを用い、人口の大きさ，国内総生産，65 歳以上人口の割合，厳格なレベルの施策，検査レベル，喫煙割合，100 例目が報告された日から 2020 年 5 月 31 日までの時間の違いで補正した。更に、解析がより早い時点で行われていたならば認められたと考えられる関係

---

[305] R. Szigeti, et. al. BCG protects against COVID-19? A word of caution. PLoS ONE, 15 (10): e0240203, October 7, 2020.
[306] J. Hensel, et. al. Protection against SARS-CoV-2 by BCG vaccination is not supported by epidemiological analyses. Scientific Reports, 10: 18377, 2020.

を調べた。この研究では 97 ヵ国が対象で、そのうち 73 ヵ国は現在 BCG 政策を採っており、13 ヵ国は以前 BCG 政策を採ったことがあり、11 ヵ国は一度も BCG 政策を採ったことは無かった。ログ線形回帰モデルでは、国家レベルの BCG の状況は、SARS-CoV-2 の症例や死亡に対して効果を持たなかった。単変量ログ線形回帰モデルでは、時間経過とともに相関が弱くなる傾向があった。BCG ワクチン政策と SARS-CoV-2 症例及び死亡の両方との間の相関について、統計学的な根拠は認められなかった [307]。

[307] L. Chimoyi, et. al. An ecological study to evaluate the association of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination on cases of SARS-CoV-2 infection and mortality from COVID-19. PLoS ONE 15 (12):e0243707, December 17, 2020.

Ⅳ．感染状況，変異株等

（１）感染状況，ウイルス検査

☆☆☆アイスランドの COVID-19 高リスク者（有症状、最近の高リスク国への旅行、感染者との接触）9199 人に対する検査（1 月 31 日～3 月 16 日）では、陽性者の 43%は無症状で、10 歳未満（6.7%）の方が 10 歳以上（13.7%）より陽性率が低かった。研究の早期に陽性となった人では、研究の後期に比較して、最近海外を旅行した人が多かった。一方、PCR 検査による COVID-19 の無症候住民のスクリーニング検査（3 月 16 日～4 月 4 日に約 13,000 人［人口の 6%］の検体採取）では、0.6%～0.8%が陽性だった。10 歳未満の約 600 人の検査では陽性者は無かったが、10 歳以上では 0.8%だった。高リスク者の検査でも（11.0%対 16.7%）、住民スクリーニング検査でも（0.6%対 0.9%）、女性は男性より陽性率が低かった。SARS-CoV-2 のシークエンスのハプロタイプは広く、経時的に変化していた。住民スクリーニング検査での感染住民の割合は、20 日間のスクリーニング期間変わらなかった [308]。

☆☆無症状者からの伝播は、COVID-19 の起因病原体である SARS-CoV-2 の特記すべき特徴であるが、感染率は明らかではない。発症しない SARS-CoV-2 感染者の割合を見積もったカリフォルニアの研究者のレビューでは、2020 年 11 月 7 日までに報告された 61 の研究結果が対象となり、そのうち 43 は現在の SARS-CoV-2 感染を検出するために鼻腔咽頭検体の PCR 検査を行い、18 は現在または過去の感染を検出するために抗体検査を行っていた。症状の状態の進展についての情報を報告していた経時的データのある 14 の研究では、検査陽性で検査時に無症状だった人の 3 分の 1 近くの人が無症状のままだった。最も質の高いエビデンスは、イングランド（n=365,104）とスペイン（n=61,075）の国家的な代表標本の抗体検査で、それらでは、少なくとも 3 分の 1 の SARS-CoV-2 感染は無症状だった [309]。

◎妊婦は医療システムと多様な接触があり、結局多くが出産のために入院するため、このパンデミックにおいて、固有の問題である。コロンビア大学医療センターでは、2020 年 3 月 13 日に妊婦において最初の COVID-19 を診断し、その後出産のために入院する妊婦に SARS-CoV-2 感染を検出するために鼻腔咽頭検体と定量的 PCR 検査によれる全例検査を開始した。2020 年 3 月 22 日～4 月 4 日に、215 人の妊婦がニューヨーク長老派アレン病院とコロンビア大学アーヴィング医療センターで出産した。全員が入院時に COVID-19 の症状のスクリーニングを受けた。4 人（1.9%）が入院時の熱や他の COVID-19 の症状があり、4 人全員が SARS-CoV-2 陽性だった。211 人の無症状の女性では、全員が入院時に熱は無か

---

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

[309] D, P. Oran, et. al. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic. Ann Intern Med, January 22 (online), 2021.

った。鼻腔咽頭検体は COVID-19 の症状の無い 211 人の女性のうちの 210 人（99.5%）から得られ、そのうち 29 人（13.5%）が SARS-CoV0-2 陽性だった。すなわち、入院時に SARS-CoV-2 陽性だった 33 人のうち 29 人（87.9%）は無症状だった。入院時に無症状だっｔが SARS-CoV-2 陽性だった 29 人の女性のうち、3 人（10%）が出産後の退院の前に熱を出した（入院期間の中央値 2 日）。これらの患者のうち 2 人は子宮内膜炎を推定して抗生物質の投与を受け（ただし 1 人は局在的症状は無かった）、1 人では COVID-19 のための発熱と推定して補助的ケアを受けた。入院時に鼻腔咽頭検体検査が陰性だった 1 人の患者に、出産後に症状が出た。最初の検査から 3 日後の再度の SARS-CoV-2 検査で陽性だった [310]。［分娩時に SARS-CoV-2 陽性のほとんどの患者は無症状で、陣痛分娩室に入院した無症状の患者の 8 人に 1 人以上が SARS-CoV-2 陽性だった。高い無症状陽性率は、流行地域であることを反映していると考えられるが、無症状の分娩患者における COVID-19 のリスクを強調する。更に、偽陰性が在ることを考慮すると、実際の流行地域の無症状感染率は非常に高いと考えられる。］

☆広州市の 94 人の COVID-19 患者の検討では、他人への感染性は発症の 12.3 日前（95%CI: 5.9-17）からから始まり、発症時（-0.9 日-0.9 日）にピークとなると考えられた。他人への感染の約 44%（30-57）は、無症状の期間に起こっていると計算された。更に、発症前 7 日前までには 0.1%の感染しか起こっておらず、発症 5 日前までに 1%の感染が起こり、9%の感染が 3 日前までに起こると考えられた [311]。

◎SARS-CoV-2 の無症状感染に関する研究結果の叙述的レビーでは、無症状者は、SARS-CoV-2 患者の約 40%～45%を占めていて、恐らく 14 日を超える長い期間にわたって、他人へウイルスを感染させることが出来る。無症状感染は、CT 上で検出される無症状肺炎と相関していると考えられる。無症状者によって密かに感染が拡がる危険が高いため、検査対象には、無症状者を含めることが肝要である。現行の検査法は、検査数やコストの問題，1 回限りであることなどの制約があるため、クラウド化されたデジタル・ウェアラブル・データや、下水の汚泥のモニタリングなどの公衆衛生サーベイランスのための新たな戦略が必要である [312]。

---

[310] D. Sutton, et. al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med, 382, 22, 2163-2164, May 28, 2020.
[311] X. He, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med, April 15 (online), 2020. X. He, et. al. Author correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med, August 10 (online), 2020.
[312] D. P. Oran, et. al. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Ann Int Med, June 3 (online), 2020.

☆武漢の COVID-19 のために特別に創られた 3 つの医療センターにおける、COVID-19 の経過中のウイルスの陽性率と抗体陽性化に関する後ろ向き研究では、3192 人の SARS-CoV-2 感染患者が対象となった。SARS-CoV-2 の RT—PCR 検査は 12,780 回行われ、24.0%が陽性となった。検査で確認された 2142 人の患者では、ウイルスの検査陽性率は最初の 3 日以内にピークとなった。ウイルス検査陽性の持続期間の中央値は、危篤患者で 24.0 日（95%CI：18.9-29.1）、非危篤患者で 18.0 日（16.8-19.1）だった。危篤になることは、ウイルス検査陽性が長引く独立したリスク因子だった（ハザード比 0.700［95%CI：0.595-0.824］，p<0.001）。検査で COVID-19 が確認された患者では、IgM の陽性率は第 1 週に 19.3%で、第 5 週目でピークとなり（81.5%）、その後、第 9～10 週以内に約 55%へ安定的に減少した。IgG 陽性率は第 1 週は 44.6%で、第 4 週に 93.3%に達し、高いままだった。同様な抗体応答が臨床的に診断された症例でも認められた。血清の炎症性マーカーは危篤患者では高いままだった。非危篤患者では、ウイルス検査陽性が短い人と比較して、持続的なウイルス検査陽性の人では、高い割合で、全経過にわたって IgM 抗体価が低かった（<100 AU/mL）[313]。

◎シアトルの全共同体の多施設サーベイランス研究では、呼吸器症状のある人のインフルエンザや他の病原体に対する検査を行っている（患者はオンラインで登録し、キットが迅速配達サービスで届けられ、鼻腔中央の検体を家庭採取し、返送する。）。ワシントン州における最初の COVID-19 症例の同定後、検体は SARS-CoV-2 も調べるようになった。2020 年 1 月 1 日～3 月 9 日に 3524 人の参加者オンライン参加の後に検体を提供し、そのうち 2353 人（66.8%）が必要手続を終了した。SARS-CoV-2 は、2 人の子供を含む 25 人（1.1%）に検出された。登録は 2 月下旬に顕著に増加し、多くは COVID-19 についての公的な心配によって動機付けられたようだった。収集キットの一部（2353 のうち 1316［55.9%］）は、参加者への同日配達となっていて、配達時間の中央値は 2.3 時間（IQR：1.7-3.1）だった。検体収集から検査所が検体を受け取るまでの日数の中央値は 2 日（IQR：2-4）だった。家庭採取した鼻腔中央検体の半定量的なウイルス量は、SARS-CoV-2，他の呼吸器ウイルス，ヒト細胞マーカーである R Nase P について、経時的に安定していた。パンデミック早期におうて、25 人の COVID-19 感染者のうち、臨床的ケアを求めていたのは 7 人（28%）だけだった。最も多い臨床症状は疲労，筋肉痛，熱、咳，悪寒だった。検体採取前の症状の持続の中央値は 4 日だった。9 人の参加者（36%）が検体採取時に症状が出て 2 日以内だった。他の呼吸器ウイルスとの共感染は 4 例（16%）で認められた [314]。

---

[313] Y. Fu, et. al. Dynamics and correlation among viral positivity, seroconversion, and disease seveiry in COVID-19. Ann Intern Med, April, 2021.
[314] H. Y. Chu, et. al. Early detection of Covid-19 through a citywide pandemic surveillance platform. N Engl J Med, 382, 2, 185-187, July 9, 2020.

［COVID-19 パンデミックが拡大する中で、スケールを増すことが可能で、臨床的ケアを求めないと考えられる人からの検体収集に最低限の接触だけが必要な、簡単な方法の広範な開始が、市中症例の早期検出に非常に重要である。］

◎長期療養施設（lomg-term care facility）は、居住者の高齢と頻繁な慢性の基礎健康状態の問題及び医療従事者の地域内の施設間の移動のために、COVID-19 の流行から深刻な結果となる高リスクの場である。2020 年 2 月 28 日の、キング・カウンティのある介護施設において COVID-19 症例が認められた後、シアトルとキング・カウンティの当局は CDC の援助を得て、症例調査，接触者追跡，暴露された人の待機，症例と疑い例の隔離，オン・サイトの感染防止と抑制の増強を開始した。2020 年 3 月 18 日時点で、101 人の居住者，50 人の医療従事者，16 人の訪問者に影響している全部で 167 の COVID-19 確認症例が、疫学的に、この施設と結び付きががあった。居住者の症例の多くは COVID-19 と一致する呼吸器症状があった。しかし、7 人の居住者では症状が記録されなかった。居住者，訪問者，従業者の入院率はそれぞれ 54.5%, 50.0%, 6.0%だった。居住者の症例致死率は 33.7%（34/101）だった。3 月 18 日時点で、キング・カウンティでは、少なくとも 1 例の COVID-19 症例が確認された長期療養施設は全部で 30 だった [315]。
［長期療養施設では、COVID-19 の導入を防ぐために、感染した可能性のある従業者や訪問者の同定と除外，感染した可能性のある患者の積極的モニタリング，適切な感染予防と抑制策を開始するための率先した方策が必要である。］

◎高度看護施設（skilled nursing facility）の中では、SARS-CoV-2 感染は速やかに拡がることが出来る。或る高度看護施設で COSVID-19 症例が確認された後、伝播を評価し、居住者の感染を同定するための症状に基づくスクリーニングの適切さを評価した。1 週間間隔で、2 つの連続した発生率の点調査を行い、施設の居住者は鼻腔咽頭検体と口腔咽頭検体の、RT-PCR 検査，ウイルス培養，シークエンスを含む SARS-CoV-2 検査を行った。14 日前からの症状が記録された。検査陽性の無症候の居住者は 7 日後に再評価された。SARS-CoV-2 に感染した居住者は、典型的な症状（咳，熱，息切れ）のある症候性，非典型的症状だけの症候性，前症候性，無症候性に分けられた。この高度看護施設の 1 人の居住者に最初の検査陽性結果が出た 23 日後に、89 人の居住者のうち 57 人（64%）が SARS-CoV-2 検査陽性となった。発生率の点調査に参加した 76 人の居住者の中で、48 人（63%）が陽性だった。これら 48 人の中で、27 人（56%）は検査時に無症状だったが、24 人ではその後症状が出た（発症までの期間の中央値 4 日）。これら 24 人の前症候性の居住者は、中央値 23.1 の rt-PCR サイクル閾値で、活性のあるウイルスは 17 人の居住者から得られた。4 月 3 日の時点で、SARS-CoV-2 に感染した 57 人の居住者のうち 11 人は入院しており（3 人は ICU）、15

[315] T. M. McMichael, et. al. Epidemiology of Covid-19 in a long-term care facility in King county, Washington. N Engl J Med, 382, 21, 2005-2011, May 21, 2021.

人が死亡していた（死亡率 26%）。検体のシークエンスを行った 34 人の居住者のうち 27 人（79%）では、1 ヌクレオチドの違いのある 2 つのクラスターに適合するシークエンスがあった [316]。
［検査で陽性となった居住者は半数以上が検査時に無症状で、伝播に寄与したと考えられた。症状のある居住者だけに焦点を当てた感染抑制策では、施設に SARS-CoV-2 が導入された後には伝播抑制には不十分である。］

☆3 月 26 日～4 月 22 日の米国の 3 つの小児外科病院（フィラデルフィア，ヒューストン，シアトル）で、COVID-19 に感染が確認されていない 19 歳以下の全術前患者を RT-PCR 法で検査した研究では、全体で 1295 人の小児外科患者（平均年齢 7.35 歳［SD 5.99］）のうち、12 人が COVID-19 陽性だった（0.93%）。しかし、病院間では、0.22%（1/456）～2.65%（12/1295）までの範囲で、陽性率に有意な差があった。特に、フィラデルフィアの病院では 1 つの町からの 9 人の患者のうち 5 人で陽性で（55.65%）、他の患者での陽性率 1.51%（5/330）と有意な差があった（リスク比 36.67，p<0.001）。12 人の COVID-19 陽性患者のうち 6 人（50%）に術前症状があり、COVID-19 陰性患者の 12.24%（157/1283）よりも多かった（p<0.001）。発熱（25%［3/12］対 6.7%［72/1077］，p=0.04），鼻漏（16.7%［2/12］対 2.8%［34/1204］, p=0.047）, COVID-19 への暴露の既往（20.0%［2/10］対 1.7%［12/715］，p<0.001）は COVID-19 陽性患者に多かった。多変量回帰解析では、年齢（オッズ比 1.10［95%CI：1.00-1.23］，p=0.48）と米国麻酔医学会の緊急該当例（オッズ比 5.66［95%CI：1.70-17.80］，p=0.001）が COVID-19 陽性と相関した [317]。

◎1 月 4 日～2 月 24 日に武漢外の中国で確認され、ウイルス暴露と発症が同定可能な 181 の検討で、COVID-19 の潜伏期の中央値は 5.1 日と推定され、症状を呈する 97.5%は、11.5 日以内に発症していた。このことから、保守的に見積もっても、10,000 例の中で 101 例は、14 日間の積極的モニタリングや隔離の後に発症すると推計された [318]。

☆1 月 15 日～4 月 18 日の検査で確定した COVID-19 患者とその接触者を追跡した台湾の研究では、対象となった 100 人の確定患者の年齢の中央値は 44 歳（11-88）で、56 人が男性，44 人が女性だった。その 2761 人の濃厚接触者の中で、22 の対になった 2 次感染が認められた。全体の臨床的 2 次感染率は 0.7%（95%CI：0.4-1.0%）だった。感染率は、発症

---

[316] M. M. Arons, et. al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. N Engl J Med, 382, 22, 2081-2090, May 28, 2020.
[317] E. E. Lin, et. al. Incidence of COVID-19 in pediatric surgical patients among 3 US children's hospital. JAMA Surg, June 4 (online), 2020.
[318] S. A. Lauer, et. al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and Application. Ann Internal Med, March 10, 2020.

から 5 日目までの患者に暴露された 1818 人の接触者の方が（1.0%［95%CI：0.6-1.6］）、それ以後の患者に接触した場合（0/852［95%CI：0%-0.4%］）よりも高かった。発症前の患者に暴露された 299 人の接触者も危険があった（0.7%［95%CI：0.2-2.4］）。2 次感染率は家庭内（4.6%［95%CI：2.3-9.3］）または家庭外の家族の接触者（5.3［2.1-12.8］）の方が、医療機関内や他の場合の接触者よりも高かった。2 次感染率は、40-59 歳（1.1%［95%CI：0.6-2.1］）と 60 歳以上（0.9［0.3-2.6］）で高かった [319]。

☆深圳の 1 月 14 日～2 月 12 日の 391 人の COVID-19 患者と 1286 人の濃厚接触者を調査した研究では、感染者が隔離されたのは、発症から平均 4.6 日（95%CI：4.1-5.0）だった。濃厚接触者の追跡調査は、1.9 日（95%CI：1.1-2.7）分短縮した。家庭内接触者と旅行同行者は、他の濃厚接触者よりも高い感染リスクがあった（オッズ比 6.27［95%CI：1.49-26.33］；7.06［1.43-34.91］）。家庭内の 2 次感染率は 11.2%（95%CI：9.1-13.8）で、子供も大人と同様に感染していた（10 歳以下の子供：7.4%，全体 6.6%）。観察された再生産数は 0.4（95CI：0.3-0.5）で、平均の発症間隔（serial interval）は 6.3 日（95CI：5.2-7.6）だった [320]。

☆☆米国と中国の研究者は、湖南省の患者と接触者の詳細なデータに基づき、SARS-CoV-2 の 2 次感染の 80%が 15%の 1 次感染者から起こっており、大きな感染の不均一性があることを示した。感染のリスクは、暴露の時間と社会的接触の近密さ共に増加し、人口統計学的・臨床的因子によって調節された。封鎖期間は家族と世帯における感染リスクを増加し、感染者の隔離（isolation）と疑い例の隔離（quarantine）は、接触者の全てのタイプのリスクを減少した。典型的な SARS-CoV-2 患者の再建された感染性のプロファイルは、発症の直前がピークだった。SARS-CoV-2 の抑制には、このウイルスの特異的な感染動態に応じ、症例の隔離，接触者の隔離，人口レベルでの介入の相乗効果が必要である [321]。

☆エール大学で、米国での SARS-CoV-2 流行の伝来の解明と感染拡大のパターンを調べるため、コネチカット州で初期の COVID-19 からの 9 つのウイルスのゲノムをシークエンスし、また、系統解析では、これらの遺伝子の大部分を、ワシントン州でシークエンスされたウイルスと検討した。ゲノム・データと国内・国際旅行のパターンを組み合わせると、初期

---

[319] H.-Y. Cheng, et. al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. JAMA Intern Med, May 1 (online), 2020.
[320] Q. Bi, et. al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis, April 27, 2020.
[321] K. Sun, et. al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. Science, November 24 (first reease), 2020.

のコネチカット州での感染は、国内から伝来したものであると考えられた。さらに、コネチカットへの国内からの輸入リスクは、政府の旅行制限の効果に関係なく、3 月半ばまでに国際的な輸入リスクを超えていた。この所見は、米国内での SARS-CoV-2 の広範で持続的な感染を裏付け、地域のサーベイランスが極めて重要であることを示している [322]。

☆シアトルの研究者は、2020 年 2 月 20 日～3 月 15 日にワシントン州で感染した患者から集めた 453 の SARS-CoV-2 のゲノムを解析した。この時期に検体採取された多くの SARS-CoV-2 感染は、2020 年 1 月後期～2 月早期に起こり、その後、積極的な調査が開始される前に広まった、1 つの導入に由来していた [323]。

◎最初の維持された SARS-CoV-2 の感染ネットワークが何時，何処で，どのように欧州と北米で確立したかを調べた米国の研究では、迅速な早期の介入によって、ドイツと米国への早期のウイルス導入は、維持されることなく、防御に成功していた。他のより遅い中国からのイタリアとワシントン州の両方へのウイルスの導入が、欧州と北米での最も早期の維持された感染ネットワークだった [324]。
［公衆衛生上の手段がその後の感染を防ぐことに有効であり、集中的な検査と接触者追跡］が SARS-CoV-2 が確立することを防御することが出来たことが分かった。］

☆広東省の研究では、SARS-CoV-2 の中国での疫学と遺伝的多様性を調べるため、メタゲノム・シークエンスとアンプリコンのタイル状貼り付けの方法により、広東省の SARS-CoV-2 に感染した個人から 53 のゲノムを作製した。疫学的解析と系統解析により広東省への独立した複数の伝来が認められたが、系統解析でのクラスターは、流行初期の低いウイルスゲノムの遺伝子多様性のためか否かは明らかではなかった。これらの結果は、国による旅行制限や、州の大規模で集中的なサーベイランスや介入が、如何に地域の感染のタイミグや規模や長さを抑制しているかを示した。これらの介入の成功にもかかわらず、外国からの輸入例が増加しているため、COVID-19 の広東省におけるサーベイランスは、なお必要である [325]。

☆☆万州（中国）での COVID-19 を封じ込めるための抑制策の効果を評価した研究では、183 例の COVID-19 確定症例と、その 5 世代の SARS-CoV-2 の 2 次感染からの濃厚接触者

---

[322] J. R. Fauver, et. al. Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 during the early epidemic in the United States. Cell, 181, 1-7, May 28, 2020.
[323] T. Bedford, et. al. Cryptic transmission of SARS-CoV-2 in Washington state. Science, September 10 (first release), 2020.
[324] M. Worobey, et. al. The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America. Science, September 10 (first release), 2020.
[325] J. Lu, et. al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Provinces, China. Cell, 181, 5, 997-1003.e9, May 28, 2020.

についての疫学的データを万州での全感染過程を通じて解析した。症例のうち、およそ67.2%が症候性で、32.8%が無症候性だった。無症候性或いは前症候性の感染は、記録された全感染の 75.9%を占めた。再生産数は第 1 世代から第 2 世代への感染で 1.64（95%CI：1.16-2.40）で、その後の世代では、精力的な感染抑制策の開始と相俟って、0.31-0.39 へ減少した。感染者が感染後 5 日以内に接触した場合，頻繁な接触，8 時間以上の接触が実質的に高い感染のリスクと相関した。COVID-19 の拡散は、万州では、social distancing，広範な接触者追跡，大規模検査，厳格な隔離を通じて感染の輪を破壊することで有効に抑制された [326]。

☆1 人の感染者からの感染の拡大状況を調査するため、接触例の面接追跡調査を重ねた上、感染のリンクを全ゲノム解析によって確認していったドイツの研究では、1 人の中国からの業務上の旅行者から、4 代の感染によって 16 人が感染し（多くは無症状か軽症）、2 代目の基本にウイルスゲノムに変異が生じ、また、4 代目の 1 例でも変異が認められた。潜伏期の中央値は 4.0 日（IQR：2.3-4.3）で、発症時期の間隔（serial interval）の中央値は 4.0 日（3.0-5.0）だった。感染は 1 例（恐らく 5 例以上）で発症前に起こっていて、発症日に 4 例（恐らく 5 例以上）で起こっていた。残りは発症後か不明だった。2 次感染率は 75.0%（3/4, 95%CI：19.0-99.0）で一般的な隔離が行われていた家庭内感染だった。隔離までだけ一緒だった家庭内接触では 10.0%（2/20, 1.2-32.0）だった。非家庭内の濃厚接触では 5.1%（11/217, 2.6-8.9）だった [327]。
［ハイリスク群（感染者との 15 分以上の接触，感染患者から PPE 無しに 2 メートル以内で働いた医療従事者）は、14 日間の家庭内隔離（stay at home in quarantine）を命じられた。］

◎1 月 7 日～2 月 18 日に広州市で行われた後ろ向きコホート研究では、195 の関連の無い密接接触者グループ（215 の 1 次感染者,134 の 2 次及び 3 次感染者，1964 人の非感染密接接触者）を追跡調査した。これらのグループの家庭を同定することにより、潜伏期間を 5 日，最大の感染期間を 13 日，隔離を行わないという仮定において、家庭内接触者を近親者と定義した場合の家庭内接触者の推定 2 次感染率は 12.4%（95%CI：9.8-15.4）、家庭内接触者を同じ住所の者と定義した場合には 17.1%（13.3-21.8）だった。60 歳以上と比較して、20 歳未満の若者（オッズ比 0.23［95%CI：0.11-0.46］）と 20-59 歳の成人（0.64［0.43-0.97］）は家庭内感染のリスクが低かった。潜伏期の感染性は有症状期よりも大きいと考えられたが、有意な差では無かった（オッズ比 0.61［95%CI：0.27-1.38］）。観察された 1 次感染者

[326] Q. Shi, et. al. Effective control of SARS-CoV-2 transmission in Wanzhou, China. Nature Med, November 30 (online), 2020.
[327] M. M. Böhmer, et. al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. Lancet Infect Dis May 15 (online), 2020.

の接触頻度に基づく推定地域再生産数は広州市では 0.5（95%CI : 0.41-0.62）だった。感染者隔離を隔離（isolation）せず、その接触者を隔離（quarantine）しなかった場合に予測される地域再生産数は、家庭を近親者と定義した場合 0.6（0.49-0.74）だった [328]。

☆SARS-CoV-2 の家庭内感染に関する米国の研究者による系統的レビューとメタ解析では、77,758 人の参加者を対象とした全部で 54 の関連する研究が、家庭内 2 次感染を報告していた。推計された家庭内 2 次感染率は 16.6%（95%CI : 14.0-19.3）で、SARS-CoV（7.5%［95%CI : 4.8-10.7］）や MERS-CoV（4.7%［0.9-10.7］）より高かった。家庭内 2 次感染率は、症状のある感染者から（18.0%［95%CI : 14.2-22.1］）の感染の方が無症状感染者からの感染よりも高く（0.7%［0-4.9］）、成人接触者への感染（28.3%［20.2-37.1］）の方が子供への感染（16.8［12.3-21.7］）よりも高く、配偶者への感染（37.8［25.8-50.5］）の方が他の家族への感染（17.8［11.7-24.8］）よりも高く、1 人の接触者しかいない家庭での感染（41.5［31.7-51.7］）の方が 3 人以上の接触者のいる家庭（22.8［13.6-33.5］）での感染よりも高かった [329]。
［感染確定または疑いの個人が家庭で隔離されている状況では、家庭は SARS-CoV-2 伝播の顕著な場所である。］

☆武漢で 2019 年 12 月 2 日～2020 年 4 月 18 日に同定された SARS-CoV-2 の検査または臨床的確認例と検査で確認された無症候 SARS-CoV-2 感染例について、家庭内感染のリスク因子と罹患性・感染性を調べた後ろ向き観察研究では、27,101 の家庭におて、29,578 例の 1 次感染者と 57,581 人の家庭内接触者が同定された。潜伏期間の中央値を 5 日，最大感染性期間を 22 日と仮定した場合、伝播モデルで推計された 2 次感染率は 15.6%（95%CI : 15.2-16.0）だった。60 歳以上の人は、他の全ての年齢群よりも SARS-CoV-2 の感染リスクが高かった。0～1 歳の幼児は 2～5 歳（オッズ比［OR］2.20［1.40-3.44］）及び 6～12 歳（1.53［1.10-2.34］）の小児より有意に感染し易かった。同じ暴露時間の場合、20 歳未満の小児と青年は、60 歳以上の成人より、他人を感染させ易かった（OR 1.58［1.28-1.95］）。無症状の人は、症状のある患者と比較して、ずっと他人を感染させ難かった（OR 0.21［0.14-0.31］）。症候性の患者は、発症前の方が、発症後よりも他人を感染させ易かった（1.42［1.30-1.55］）。症例の集団での隔離，家庭内接触者の隔離，移動制限策の開始後、家庭内の再生産数は 1 次感染者について 52%（0.52［95%CI : 0.24-0.26］から 0.12［0.10-0.13］），2 次感染者について 63%（0.17［0.16-0.18］から 0.063［0.057-0.070］）減少した [330]。

---

[328] Q.-L. Jing, et. al. Household secondary attack rate of COVID-19 and associated determinants in Guanzhou, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis, June 17 (online), 2020.
[329] Z. J. Madewell, et. al. Household transmission of SARS-CoV-2. A systematic review and meta-analysis. JAMA Network Open, 2020;3(12):e2031756, December 14, 2020.
[330] F. Li, et. al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factor for

☆家庭内感染の研究は、伝播抑制のための限られた予防策しか無い免疫学的に未感染の人口での SARS-CoV-2 の自然拡散を反映する。ノルウェーの研究者は、RT-PCR よりも抗体検査の方がより正しい感染率を提供すると仮定し、家庭内伝播における年齢の重要性を調べた。2020 年 2 月 28 日～4 月 4 日のノルウェーのベルゲンでの 112 世帯（291 人の参加者）を対象とした症例確認研究では、SARS-CoV-2 に特異的な抗体が指標患者の鼻腔咽頭検査後 6 週～8 週後の血清で測定され、家庭内感染率を調べた。全体での感染率は抗体検査では 45%（95%CI：38-53），抗体陰性だが RT-PCR 陽性を加えると 47%だった。抗体検査は RT-PCR より感染した世帯員の高い人数を同定した。感染率は子供（0-10 歳，48%）や若年成人（21-30 歳，42%）でも同様に高かった。感染率は無症状の世帯員では 16%で、RT-PCR 陰性の接触者では 42%だった。高齢成人（>60 歳）は若年成人（21-30 歳）より中和抗体価が高かった。家庭内伝播のリスクは、指標患者に急性期に熱（aRR　3.31［95%CI：1.52-7.24］，p=0.003）や呼吸困難（2.25［1.80-4.62］，p=0.027）がある場合には高かった[331]。

☆☆COVID-19 の患者の比較的な感染性を、症状と抗体の状況を基に明らかにするため、シンガポールの研究者は、感染者で COVID-19 の状況の検査の一環として抗体検査を終えた人の密な共同体接触者であるための隔離を、2020 年 8 月 1 日～10 月 11 日に終えた全員を研究した。移住労働者の宿舎に居住している密な接触者は、居住環境や共同体の密な接触者とは異なり、症例や宿舎内の密な接触者を同定するのに別な困難があるため、解析から除いた。COVID-19 の 628 人が解析の対象となり、指標症例の 3790 人の密な接触者が隔離された。平均で、1 指標症例当たり 6.0 人が共同体から隔離された。全体で、3790 人のうち 89 人（2%）が隔離中に COVID-19 を発症した。これらのうち、89 人の接触者のうち 50 人（56%）は無症状の指標症例のために隔離され、39 人（44%）は症状の有る指標症例のために隔離されていた。43 人（48%）は抗体陰性の指標症例のために隔離され、46 人（52%）は抗体陽性の指標症例のために隔離されていた。性，年齢，指標症例の抗体状況で補正した負の 2 項回帰解析では、症状の有る指標症例の密な接触者の COVID-19 の発生率は、無症状の指標症例の密な接触者より 3.85 倍高かった（95%CI：2.06-7.19，p<0.0001）[332]。［感染する密な接触者の割合は、指標症例の抗体状況に関係が無かった（密な接触者は、一緒に生活していたり働いていたりし、指標症例が抗体陽性となる前から日常的に接触して

---

susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. Lancet Infect Dis, January 18 (online), 2021.

[331] K. Kuwelker, et. al. Attack rates amongst household members of outpatients with confirmed COVID-19 in Bergen, Norway: A case-ascertained study. Lancet Regional Health-Europ, 3, April, 2021.

[332] A. A. Sayampanathan, et. al. Infectiousness of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. Lancet, December 18 (online), 2020.

いることも、この理由の一つと考えられる。)。]

☆スペインのカタロニアにおける 282 の COVID-19 クラスターの欧州の研究者によるコホート研究では、COVID-19 の患者は 18 歳以上で、入院しておらず、ベースラインで利用可能な定量的 PCR 検査の結果があり、登録前の 5 日以内に軽い症状の発症があり、登録前 14 日間に住居や職場で SARS-CoV-2 感染の症状の報告が無い患者が対象となった。その接触者は電子データベースで同定され、最近の暴露の既往があり、登録前の 7 日以内に COVID-19 様の症状の無い成人が対象となった。接触者のウイルス量は鼻腔咽頭検体の定量的 PCR 検査で登録時，14 日目及び参加者が COVID-19 様の症状を報告した場合には何時でも測定された。314 人の COVID-19 患者が同定され、282 人（90%）に少なくとも 1 人の接触者があり（全部で 735 人の接触者）、282 のクラスターがあった。282 のクラスターのうち 90%（32%）は少なくとも 1 つの伝播事象があった。2 次感染率は 17%で（735 の接触者のうち 125 人）、指標症例のウイルス量が 1×10^{6} copies/ml より低い場合の 12%から 1×10^{10} copies/ml 以上の場合の 24%まで違いがあった（ウイルス量 $\log_{10}$ 増加当たりの補正オッズ比 1.3［95%CI：1.1-1.5］）。また、伝播の増加したリスクは家庭内接触者（3.0［1.59-5.65］）や接触者の年齢（1 年当たり 1.02［1.01-1.04］）と相関していた。449 人の接触者（それらの指標症例のウイルス量が利用可能な 125 人と利用できない 324 人）はベースラインで PCR 検査陽性だった。449 人の接触者のうち 26 人（6%）は初回受診時に症状があった。初回受診時に無症状だった 421 人の接触者のうち 181 人（43%）は症候性 COVID-19 を起こし、最初のウイルス量が 1×10^{7} copies/ml より低い場合の 38%から 1×10^{10} copies/ml 以上の場合の 66%まで違いがあった（ウイルス量 $\log_{10}$ 増加当たりのハザード比 1.12［95%CI：1.05-1.20］，p=0.0006）。症候性疾患までの期間は、最初のウイルス量が 1×10^{7} copies/ml より低い場合の中央値 7 日（IQR：5-10）から 1×10^{7} と 1×10^{9} copies/ml の間の 6 日（4-9），1×10^{9} copies/ml より高い場合の 5 日（3-8）へ減少した [333]。
［指標症例のウイルス量が SARS-CoV-2 感染の 1 番の原因だった。症候性 COVID-19 のリスクはベースラインの接触者のウイルス量と強く相関し、用量依存的に COVID-19 の潜伏期が短くなった。］

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

[333] M. Marks, et. al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. Lancet Infect Dis, February 2 (online), 2021.

ルスのクラスターによって、SARS-CoV-2 の市中感染の根拠が認められた [334]。

◎カリフォルニア州の研究者は、9 つのカウンティとグランド・プリンセス号の 36 人の患者の検体を用いて、1 月下旬～5 月中旬のカリフォルニア北部における SARS-CoV-2 のゲノム疫学を調査した。系統発生解析により、ワシントン州に関連する WA1 系統を含む、少なくとも 7 つの異なる SARS-CoV-2 の系統がカリフォルニアへ不可解に導入されており、優越する系統が無く、カウンティの間の感染は限られていた。2 つのカウンティでのクラスター感染に関連する系統では、ウイルスゲノムの 1 塩基置換が認められた [335]。
［カリフォルニアや他州での SARS-CoV-2 の広がりを抑制するために、接触者追跡，social distance，旅行制限を行うことが支持される。］

☆ダイヤモンド・プリンセス号では、3711 人の乗客・乗員のうち 711 人が SARS-CoV-2 に感染し、これら感染者のうち 410 人（58%）が検査時には無症状だった。2 月 19 日～2 月 26 日に日本中部の病院に入院した、検査時に無症状だった SARS-CoV-2 に感染したダイヤモンド・プリンセス号の乗客・乗員 96 人と、船内の検査では陰性だった 32 人の同室者の追跡調査では、その後、96 人中の 11 人で、最初の PCR 検査陽性から中央値 4 日（IQR：3-5）で COVID-19 の症状が認められ、これらは無症状というより発症前だった。発症前であるリスクは、年齢の上昇とともに上昇した（オッズ比 1.08/年［95%CI：1.01-1.16］）。32 人の船内では PCR 検査で陰性だった同室者のうち、8 人で 72 時間以内に PCR 検査陽性となったが、無症状のままだった。PCR 検査陽性時に無症状で、その後、PCR 検査が 2 回連続で陰性になる（寛解する）まで無症状のままだったのは合計 90 人で、58 人の乗客と 32 人の船員、年齢の中央値 59.5 歳（9-77［IQR：36-68］）だった。これらのうち、24 人（27%）は、高血圧（20%），糖尿病（9%）などの併存疾患があった。病院内での最初の PCR 検査は、船内での PCR 検査の平均 6 日後に行われた。最初の PCR 検査陽性（船内，病院内を問わない）から初めて 2 回連続で陰性になるまでの期間の中央値は 9 日（3-21［IQR：6-11］）で、最初の PCR 検査陽性から 8 日目で 48%が、15 日目で 90%が寛解した。寛解が遅れるリスクは、年齢が上昇するとともに上昇した（36 歳～68 歳の範囲での平均遅延 4.4 日/年［95%CI：2.28-6.53］）[336]。
［無症状だった感染者の多くは感染期間を通じて無症状のままだった。寛解までの時間は年齢とともに上昇した。］

---

[334] A. S. Gonzalez-Reiche, et. al. Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in the New York City area. Science, May 29 (first release), 2020.
[335] X. Deng, et. al. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. Science, June 8 (first release), 2020.
[336] A. Sakurai, et. al. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, June 12 (online), 2020.

◎ダイヤモンド・プリンセス号から下船する 4 日前の RT-PCR 検査で陰性で香港で更に隔離された 18 歳以上の参加者 215 人を対象に、前向きに鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査，血清の抗 SARS-CoV-2 殻タンパク及び抗 Spike タンパク受容体結合ドメイン（RBD）IgG，IgM 抗体を隔離開始時，隔離 4 日目，8 日目，12 日目に調べた研究では、9 人（4%［95%CI：2-8］）が RT-PCR か抗体検査で陽性で入院となった。この 9 人では、8 人（89%［57-99］）が隔離開始時の RT-PCR 検査で陽性だった。9 人全員が、8 日目までに抗 RBD IgG 抗体が陽性だった。8 人（89%［57-99］）は、RT-PCR 検査と抗 RBD IgG 抗体が同時に陽性だった。抗 RBD IgG 抗体が陽性でウイルス量は陰性だった 1 人では、高解像度胸部 CT 上で COVID-19 に典型的な多発性末梢性スリガラス様変化を認めた。高解像度胸部 CT 上でスリガラス様変化のあった 5 人（56%［27-81］）では、スリガラス様変化の無かった患者と比較し、隔離 8 日目と 12 日目の抗殻タンパク IgG 抗体，12 日目の抗 RBD 抗体の吸光度が高かった。6 人（67%［35-88］）は 14 日の隔離期間無症状のままだった [337]。
［COVID-19 患者は、ウイルス排出を伴う無症状感染を起こし、画像上肺炎像のある患者では抗体応答が高くなる傾向があった。IgG，IgM 抗体は、有症状・無症状の COVID-19 感染を確認するもので、症例の発見，接触者追跡，適切な隔離のためには、RT-PCR と抗体検査を併用すべきである。］

☆米国海軍新兵について、2 週間の自宅での隔離後に、マスク装着，social distancing，毎日の体温と症状のモニタリングを伴う閉鎖した大学のキャンパスでの監視下での隔離を行い、定量的 PCR 検査で SARS-CoV-2 の感染を調べた研究では、全部で 1848 人が参加し、キャンパスに到着後 2 日以内に 16 人（0.9%）が SARS-CoV-2 陽性となり、そのうち 15 人は無症状だった。他に 35 人（1.9%）の参加者が 7 日目及び 14 日目に陽性となった。何れかの時点で陽性であった 51 人の参加者のうち 5 人（9.8%）は PCR 検査で陽性となる前の週に症状があった。研究に参加を希望しなかった新兵のうち、PCR 検査結果が利用出来た 1554 人のうち 26 人（1.7%）が 14 日目に陽性だった。毎日の症状のモニタリングの結果として行われた臨床的 PCR 検査では SARS-CoV-2 感染は 1 例も同定されなかった。32 人の参加者から得られた 36 の SARS-CoV-2 ゲノムの解析により、18 人の参加者の間での 6 つの伝播クラスターが明らかになった。疫学的分析では、同室者や同じ小隊内の新兵の間での多数の局所的な伝播が分かった [338]。

◎3 月 6 日～26 日に SARS-CoV-2 感染のために市民治療センターに隔離された 303 人の患者（年齢の中央値 25 歳［IQR：22-36］，201 人［66.3%］が女性，12 人［3.9%］だけが併

---

[337] I. F.-N. Hung, et. al. SARS-CoV-2 shedding and seroconversion among passengers quarantined after disembarking a cruise ship: a case series. Lancet Infect Dis, June 12, 2020.
[338] A. G. Letizia, et. al. SARS-CoV-2 transmission among marine recruits during quarantine. N Engl J Med, 383, 25, 2407-2416, December 17, 2020.

存疾患［高血圧 10 人，がん 1 人，喘息 1 人］があった。）を対象とした韓国の後ろ向き研究では、隔離時に 193 人（63.7%）に症状があった。110 人（36.3%）の無症状患者のうち、21 人（19.1%）が隔離中に発症した。発症前の患者が、SARS-CoV-2 を検出してから発症するまでの期間の中央値は 15 日（IQR：13-20）だった。診断から 14 日目及び 21 日目の陰性化した参加者の割合は、無症状患者で 33.7%及び 75.2%、有症状患者（発症前患者を含む）で 29.6%及び 69.9%だった。診断から最初の陰性化までの期間の中央値（SE）は無症状者で 17 日（1.07）、有症状者で 19.5 日（0.63）だった（p=0.07）。下気道検体のウイルス殻（env）遺伝子のサイクル閾値により、無症状患者におけるウイルス量は、有症状患者と比較して、時間相互関係傾向（the time interaction trend）において、より緩徐に減少する（β=-0.065［SE 0.023］，p=0.005）ことが分かった[339]。
［無症状患者におけるサイクル閾値は、有症状患者と同程度だった。SARS-CoV-2 感染の抑制には、無症状患者の隔離が必要と考えられる。］

☆2 月 21 日にパドバ近郊のヴォ自治体の住民が SARS-CoV-2 感染症で死亡したが、それが中国湖北省武漢市で SARS-CoV-2 が出現して以来、イタリアで認められた初めての COVID-19 による死亡だった。これに対し、地区当局は 14 日間、自治体全域を封鎖したが、イタリアの研究者は、2 時点で、ヴォの住民の 85.9%，71.5%の人口の人口統計，臨床症状，入院，接触ネットワーク，鼻腔咽頭検体での SARS-CoV-2 の有無に関する情報を収集した。封鎖開始時の最初の調査では、感染症の有病率は 2.6%（95%CI：2.1-3.3%）で、封鎖終了時の 2 回目の調査では 1.2%（0.8-1.8）だった。2 時点の調査にわたって SARS-CoV-2 感染が確認された人の 42.5%（95%CI：31.5-54.6%）は無症状だった（検体検査時無症状でその後も症状無し）。発症間隔（serial interval）は 7.2 日（95%CI：5.9-9.6）だった。有症状者と無症状者の間でウイルス量に有意な差を認めなかった（E 遺伝子につき p=0.62，RdRp 遺伝子につき p=0.74）[340]。
［無症状者も有症状者と同様の感染力があると考えられる。］

☆☆4 月 8 日～5 月 18 日にベルギーの 2074 の長期看護施設（long-term care facility：LTCF）で、1 施設当たり中央値 181 の検査（IQR：124-266）の行った SARS-CoV-2 感染のスクリーニング検査（鼻腔咽頭検体及び口腔咽頭検体の RT-PCR 検査）では、280,427 人が検査を受け、そのうち、142,100［51%］は居住者，138,327 人［49%］は従業員で、年齢の中央値は従業員が 42 歳（IQR：31-52），居住者が 85 歳（72-90）だった。8343 人（3.0%）が陽性で、従業員では 2953 人（2.1%）、居住者では 5390 人（3.8%）だった。従業員/居住

[339] S. Lee, et. al. Clinical course and molecular viral shedding among asymptomatic and symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection in a community treatment center in the Republic of Korea. JAMA Intern Med, August 6 (online), 2020.
[340] E. Lavezzo, et. al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature, June 30 (online), 2020.

者の別と年齢で補正すると、陽性のリスクは女性で男性より高く（オッズ比 1.2［95%CI：1.1-1.2］）、有症状で無症状者より高かった（8.5［8.0-9.0］）。8343 人の陽性者のうち 6244 人（74.8%［95%CI：73.9-75.8］）は無症状で、従業員では 2185 人（74%［72.4-75.6］），居住者では 4059 人（75.3%［74.1-76.5］）だった [341]。

○オランダでは、2 月 27 日に最初の SARS-CoV-2 の第 1 例が確認され、流行はイタリア，オーストリア，ドイツ，フランスからの幾つかの異なる導入で開始し、次いでオランダ南部の局地的増大から、遅れてそれ以外の地域で拡大した。リアルタイムに近い全ゲノム解析と疫学の組み合わせは、社会における SARS-CoV-2 感染の程度の信頼できる評価につながり、オランダの SARS-CoV-2 の局地的な感染を抑制するための早期の政策決定を促した [342]。

◎早期のボストン地区の感染における 772 の完全な SARS-CoV-2 のゲノム解析により、ウイルスの数多くの導入が明らかになったが、その少数が多くの感染を引き起こした。データから、2 つのスーパー・スプレッディング事件が明らかになった。1 つは、看護施設の中の事件で、迅速に伝播し、弱い人々に顕著な死亡率となったが、ほとんど広く拡がらなかった。一方、この施設への他の導入は小さな影響しか無かった。もう 1 つは、国際ビジネス会議での事件で、相当の共同体感染を起こし、輸出され、広範な地域的，国家的，国際的拡散に至った。2 つの事件は、それらが作製した遺伝的変化において顕著に違っており、スーパー・スプレッディング事件における伝播動態の違いを示唆した [343]。
［遺伝的疫学は、それぞれのクラスターと広い共同体拡散の結び付きの理解に役立つ。］

☆香港大の研究者らは、中国本土の感染おける感染ペアの結び付きの情報を集めてデータベースを作成し、1 月 9 日～2 月 13 日の 1 ヶ月の間に、COVID-19 の発症時期の間隔（serial interval）が実質的に短縮し、7.8 日から 2.6 日になったことを示した。この変化は、強化された非薬物的介入、特に症例の隔離によってもたらされていた。また、経時的に変化する発症時期の間隔をリアルタイムに推計することで、既存の固定した発症時期の感覚の分布を用いた場合よりも、より正確に再生産数を推計することが出来ることが示された [344]。

◎米中の研究者は、武漢から出発する時に無症状で、症状が出るまで経過観察した前症状の

---

[341] A. Hoxha, et. al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Belgian long-term care facilities. Lancet Infect Dis, July 3 (online), 2020.
[342] B. B. Oude Munnink, et. al. Rapid SARS-CoV-2 whole-genome sequencing and analysis for informed public health decision-making in the Netherlands. Nature Med, July 16 (online), 2020.
[343] J. E. Lemieux, et. al. Phylogenic analysis of SARS-CoV-2 in Boston highlights the impact of superspreading events. Science, December 10 (online), 2020.
[344] S. Taslim Ali, et. al. Serial interval of SARS-CoV-2 was shortened over time by nonpharmaceutical interventions. Science, July 21 (first release), 2020.

個人を同定することにより、COVID-19 の潜伏期の分布の安価で正確な新推計方法に関する領域横断的な前向き観察試験を行った。COVID-19 の更新過程は、潜伏期を更新と、出発から発症までの期間を前方時間と考えることによって受け入れられた。このような方法は、回想バイアスを減少させ、豊富で直ぐに利用できるデータを活用することで、推計の正確さが増強した。推計された潜伏期の中央値は 7.76 日で（95%CI : 7.02-8.53）、90%は 14-28 日だった（13.64-14.90）。患者の少数は武漢からの途上で病気かかった可能性を考慮すると、潜伏期が 14 日を超えている確率の推計は 5%～10%だった [345]。

◎5 月 2 日～19 日に行われたコネチカット州における 33（州全体［215］の 15%）の療養施設（nursing homes : NH）における入居者の鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 PCR 検査による感染率調査では、2117 人の入居者が検査を受け（NH 当たりの中央値 51 人［範囲 14-242］）、601 人（28.3%）が陽性だった。601 の陽性入居者のうち、530 人（88.2%）は検体採取時に無症状で、そのうちの 11.7%（62/530）が 14 日以内に発症した（前症候性）。45.5%の NH で、SARS-CoV-2 陽性入居者の全員が無症状または前症候性だった。最初の COVID-19 症例の発生から調査までの期間の中央値は 37 日（6-54）だった。19 の施設で検査した入居者の少なくとも 50%が陽性で（50%-94%）、最初の COVID-19 患者の発生からの期間の中央値は 37 日（7-54）だった [346]。
［少なくとも 1 例の COVID-19 患者が出た NH を対象としている。対象の NH とコネチカット州の他の NH の質の評価（quality rating）は 3.58 対 3.93（p=0.24）、病床数は 135 床対 127 床（p=0.23）、所在都市の COVID-19 発生率は 617 症例/100,000 対 1267 症例/100,000（p<0.01）だった。］

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

[345] J. Qin, et. al. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using desease onset forward time: a novel cross-sectional and forward follow-up study. Science Advances, August 7 (online), 2020.
[346] S. Parikh, et. al. Point prevalence testing for residents for SARS-CoV-2 in a subset of Connecticut nursing homes. JAMA, August 10 (online), 2020.

及び p=0.09)。感染源患者に近い部分での有意なリスクの上昇が無かったことは、空気感染が、少なくとも高い感染率の一部の原因となっていることを示唆していた [347]。

☆☆スーパー・スプレッディング事件（superspreading events : SSE）は以前の SARS-CoV や MERS-CoV 感染症の特徴であったが、SSEs が COVID-19 の特徴であるという報告が多くなってきている。香港における 2020 年 1 月 23 日～4 月 28 日に確認された 1038 例の SARS-CoV-2 症例の接触者追跡のデータを用いて、全ての局所の感染クラスターを同定した。51 のクラスター（309 例）にわたって 4-7 の SSEs が同定され、19%（95%CI : 15-24%）の症例が全局所感染の 80%を起こしていた。年齢について補正後、社会的な設定における感染は、家庭よりもより多くの 2 次感染に相関していた（p=0.002）。発症と症例確定の間の遅延の減少は、少ない 2 次感染につながっていなかったが（p=0.98）、隔離された個人が感染を中断させた接触者となる確率は 14.4 倍となった（95%CI : 1.9-107.2）。公衆衛生の当局は、SSEs のリスクを減らし、SARS-CoV-2 感染を抑制するために、社会的な設定を標的として制限を実施するとともに、接触者を迅速に追跡し、隔離することに注力すべきである [348]。

◎インドのタミル・ナードゥ州とアーンドラ・プラデーシュ州のデータから、SARS-CoV-2 感染経路と高発生率地域での死亡率を調べた研究では、報告症例と死亡は、高収入国での所見から予測されるよりも、より若い人口に集中しており、人口統計学的差異を補正しても同様だった。575,071 人が暴露されて 84,965 人の感染が確認され、感染確率は、高リスクの接触タイプ（防御無しで、社会的状況での濃厚接触または直接の身体接触）で 10.7%、低リスクの接触タイプ（近くに居たが、「高リスク」の範疇に入らない）で 4.7%だった。同年齢の接触が、最も高い感染リスクと相関していた。症例致死率は、5-17 歳の 0.05%から 85 歳以上の 16.6%まで広がっていた [349]。

◎2020 年 4 月 16 日～10 月 12 日までに中国の入管において、PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が確認された全国際来訪者（入院隔離された）を対象とした後ろ向きコホート研究では、対象者は、確認された COVID-19 症例（SARS-CoV-2 陽性の検査結果と有症状または発症前）と無症候 SARS-CoV-2 感染症例（SARS-CoV-2 陽性の検査結果だが 14 日間の隔離中を通じて発症しなかった）に分けられた。研究期間中に中国に入国した旅行者 19,398,384 人のうち、3103 人が SARS-CoV-2 に感染していた。男性が多く（75.5%）、20～49 歳だった

---

[347] Y. Shen, et. al. Community outbreak investigation of SARS-CoV-2 transmission among bus riders in eastern China. JAMA Intern Med, September 1 (online), 2020.
[348] D. C. Adam, et. al. Clustering and superspreading potential potential of SARS-CoV-2 infection in Hong Kong. Nature Med, September 17 (online), 2020.
[349] R. Laxminarayan, et. al. Epidemiology and transmission dynamics of COVID-19 in two Indian states. Science, September 30 (first release), 2020.

（80.8%）。SARS-CoV-2 陽性の来訪者の中で、1354 人（43.6%）が入国時に症状があり（43.6%；有症状）、137 人（4.4%）にその後症状が出て（発症前，発症までの期間の中央値 1 日［IQR：0-5］，95%では 10 日）、確認された COVID-19 症例と分類された。1612 人（51.9%）は 13 日間を通じて発症せず、無症候性 SARS-CoV-2 症例と考えられた。全国際的来訪者の中での SARS-CoV-2 陽性者の割合は 0.01%～0.03%のままだったが、有症状，発症前，無症候性 SARS-CoV-2 感染の割合は安定したままではなかった。全 SARS-CoV-2 陽性来訪者の中で、無症候感染の割合は 4 月 16 日～4 月 30 日の 27.8%から 9 月 28 日～10 月 12 日までの 59.4%へ有意に増加した（p<0.001）。症状の存在と性の間に関連は無かった（p=0.61）。症状の存在と年齢の間には有意な相関が認められた（p<0.001）。年齢の中央値は、4 月 16 日～30 日の期間が最も高く 38 歳（IQR：23-45）だったが、5 月 1 日～15 日の期間には 24 歳（20-33）へ減少し、その後有意に上昇して 9 月 28 日～10 月 12 日の期間には 35 歳（29-46）になった。SARS-CoV-2 陽性来訪者のうち、43.7%は 86 ヵ国のうち 4 ヵ国だけ（フィリピン，ロシア，シンガポール，米国）から来訪していた。確認された COVID-19 症例のうち、発症前（中央値 4.6%［範囲 1.3-5.6］）に対する有症状であった割合［95.4%［93.0-98.7］］は、経時的に有意に変化しなかった（p=0.27）[350]。

○ロサンゼルスの医療センターで 2020 年 3 月 22 日～4 月 15 日に RT-PCR 検査を受けて SARS-CoV-2 陽性であった連続する 192 人（平均年齢 59.5 歳［IQR：43-75］，110 人［57.3%が男性］）のケースシリーズでは、ロサンゼルスの住民で分離された SARS-CoV-2 の遺伝子の特徴から、1 つのクラスターで、半径 3.81 km2 の範囲の中の 13 人の患者（全員が同じ宗教グループ）が感染したことが正確に分かった。また、或る療養施設における 5 人の住民，近傍の療養施設における 1 人の住民，3 人の医療従事者，別の療養施設の住民の家族から成る 10 人の患者のクラスターも明らかになった。人から人への感染は、同じ SARS-CoV-2 の単一核酸変異のあった 5 人のクラスターで検出された。ウイルスゲノムの高度な多様性が認められた。20 のロサンゼルスの単離株は（15%）、アジアからのゲノムに類似しており、一方、109 のロサンゼルスにおける単離株は（82.0%）、ヨーロッパ由来の単離株に類似していた。他の一般的な呼吸器ウイルス病原体の解析では、混合感染は認めなかった[351]。

○欧米の研究者は、症状のある症例の高密度アンプリコン・シークエンスにより、アメリカ南部の郊外における SARS-CoV-2 の進化が続いていることを示した。ウイルスの系統の 57%は spike タンパクの D614G 変異を伴っており、それは高いウイルス・コピー数と相関

---

[350] R. Ren, et. al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infections among persons entering China from April 16 to October 12, 2020. JAMA, 325, 5, 489-492, February 2, 2021.
[351] W. Zhang, et. al. Analysis of genomic characteristics and transmission rputes of patients with confirmed SARS-CoV-2 in southern Carifornia during the early stage of the US COVID-19 pandemci. JAMA Network Open, 2020;3(10):e2024191, October 7, 2020.

しており、その感染率は時間経過に伴って増大した。4 つの系統は、3'非翻訳領域の予測された幹ループに欠損があった。データは、局地の人口内と大きなアメリカ大陸での共同体の感染と一致していた。データは現行の検査の感受性の信頼を植え付け、特に非標準的な COVID-19 の臨床所見の場合に、症例を見付けるための方法としてのシークエンスによる検査を検証した [352]。

［非都市部における広範な遺伝子のセットを通じて COVID-19 の理解に役立ち、D614G を米国における支配的で顕性的な SARS-CoV-2 の分離株と定義付けることによってワクチンの設計に情報を提供する。］

☆米国移民・関税執行局（ICE）で拘留された個人の COVID-19 検査と結果を調べた研究では、2020 年 8 月までに ICE の 1 日当たりの拘留者の人数は 21,591 人で、2 月の 39,319 人から 45%減少した。8 月 31 日に、ICE は、拘留者の中で、累積 5379 人の COVID-19 症例と関連する 6 死亡を報告した。症例は、135 の施設のうち 92 で報告され、20 施設が症例の 71%を占めた。拘留者 100,000 人当たりの月毎の症例の割合は、4 月の 1527 例から 8 月の 6683 人まで増加した。拘留者 100,000 人当たりの検査数は、4 月の 3224 から 7 月の 46,874 に増加したが、8 月には 36,140 に減少した。拘留者における検査陽性率は、4 月の 47%から 7 月の 11%に低下したが、8 月には 18%に増加した。拘留者の検査の割合は、7 月においては 4 月から 1354%増加し、症例の割合も 247%に増加した。8 月には、検査の割合は 7 月から 23%減少したが、症例の割合と検査陽性の割合は、それぞれ、26%及び 64%増加した。2020 年 4 月から 8 月に、米国の人口と比較した場合、拘留者の月毎の症例の割合の比の平均は 13.4（95%CI：8.0-18.9）で、月当たり 5.7～21.8 に広がっていた。米国の人口と比較した場合、拘留者の月毎の検査の割合の比の平均は 4.6（95%CI：2.5-6.7）で、月当たり 2.0～6.9 に広がっていた [353]。

［ICE での拘留者における検査の増加は、症例の増加の一部しか説明していない。米国人口に比べて一貫して高い症例と検査陽性の割合は、拘置所内では、米国人口に比べて、より早く COVID-19 が流行していうことを示唆している。］

☆2020 年 1 月 23 日～4 月 3 日にシンガポールで同定された確定した COVID-19 症例の濃厚接触者全員に関する後ろ向き研究では、1114 人の PCR 検査で確認された症例の 7770 人の濃厚接触者（1863 人は家庭内接触，2319 人は職場接触，3588 人は社会接触）が同定された。症状に基づく PCR 検査では、188 人の COVID-19 症例と、SARS-CoV-2 検査陽性でなく隔離を終えた 7582 人の濃厚接触者を検出した。データの完全な 7770 人の濃厚接触者

---

[352] R. P. McNamara, et. al. High-density amplicon sequencing community spread and ongoing evolution of SARS-CoV-2 in the Southern United States. Cell Reports, October 20 (online), 2020.

[353] P. Erfani, et. al. COVID-19 testing and cases in immigration detection centers, April-August, JAMA, October 29 (online), 2020.

のうち 7518 人（96.8%）で、二次感染率は 1779 人の家庭内接触者で 5.9%（95%CI：4.9-7.1），2231 人の職場接触者で 1.3%（0.9-1.9），3508 人の社会接触者で 1.3%（1.0-1.7）だった。1150 人の濃厚接触者（524 人の家庭内接触，207 人の職場接触，419 人の社会接触）から得た抗体と症状のデータのベイズ解析では、症状に基づく PCR 検査は COVID-19 診断の 62%（95%CI：55-69）を失い、SARS-CoV-2 が感染した個人の 36%（27-45）は無症状と見積もられた。家庭内接触者では、寝室の同室（多変数オッズ比 5.38［95%CI：1.82-15.84］, p=0.0023）, 症例から 30 分以上話しかけられること（7.86［3.86-16.02］, p<0.0001）が SARS-CoV-2 感染と相関していた。非家庭接触者では、1 例を超える暴露（多変量オッズ比 3.92［95%CI：2.07-7.40］，p<0.0001），症例から 30 分以上話しかけられること（2.67［1.21-5.88］，p=0.015），症例との同じ乗り物に乗った（3.07［1.55-6.08］，p=0.0013）が SARS-CoV-2 感染と相関していた。家庭内接触及び非家庭内接触の両方で、間接的接触，食事を分けること、同じ便所を使うことは SARS-CoV-2 感染と独立して相関していなかった[354]。

◎欧州における最初のウイルス感染で主要な役割を果たした国であるオーストラリアにおいて、感染第 1 波の間の SARS-CoV-2 スーパー・スプレッディングの全国規模の解析を行った。オーストラリアにおける良く確立した疫学的サーベイランス体制を用いて、感染第 1 波の間の主要な SARS-CoV-2 クラスターを同定し、500 を超える検体の深い全ゲノム・シークエンスを実施した。系統発生的疫学的解析によりスーパー・スプレッデング事件の再構築と、2020 年春におけるオーストリアに由来する旅行関連のウイルス拡散のマップを描くことが可能となった。さらに、疫学的に良く定義されらクラスターを用い、SARS-CoV-2 の変異動態を定量化したが、感染の連鎖に定着した頻度の低い変異の所見も含まれていた。時間分解されたウイルス・シークエンスでは、COVID-19 の個人の中におけるウイルス変異動態が明らかになり、疫学的に検証された感染元と感染先の人の組み合わせで、感染ボトルネックの平均サイズは 10^3 SARS-CoV-2 粒子であると決めることが出来た[355]。
［疫学的解析と深いゲノム・シークエンスの組み合わせが、SARS-CoV-2 の拡散を明らかにするために役立つことが分かり、変異動態と感染の性質に基本的な洞察が得られた。］

☆英国の最初の国家的封鎖後に再開された教育現場において国家的サーベイランスを強化し、2020 年 6 月 1 日～7 月 17 日に前向き解析が行われた。教育現場は幼少期（5 歳未満）,1 次学校（5～11 歳，1 年目と 6 年目のみ学校へ戻ることを許された），2 次学校（11～18 歳，

---

[354] O. T. Ng, et. al. SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis, November 2 (online), 2020.
[355] A. Popa, et. al. Genomic epidemiology of superspreading events in Austria reveals mutational dynamics and transmission properties of SARS-CoV-2. Sci Trans Med, November 23 (online), 2020.

10 年目と 12 年のみ）または混合の年齢（それらの組み合わせに及ぶ）に分けられた。RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 イベント率と症例率が職員と学生について計算され、伝播の方向は発症と検査のデータから推測された。イベントは単発症例，共発 1 次症例（coprimary cases；48 時間以内に少なくとも 2 つの確認症例，典型的には同じ世帯内），感染発生（outbreak；少なくとも 2 つの疫学的に結び付けられた症例で、同じ教育現場で 14 日以内に連続して診断された場合）に分けられた。中央値 38000（IQR：35500-41500）の幼少期の，15600（IQR：13450-17300）の 1 次学校の，4000 の 2 次学校（IQR：3700-4200）が毎日開校し、全体で 1 日に中央値 928,000 人（IQR：630,000-1,230,000）の学生が出席した。113 の単発症例，9 の共発症例，55 の感染発生があった。感染発生のリスクは、共同体での発生率が人口 100,000 人当たり 5 症例増える毎に 72%（95%CI：28-130）増加した（p<0.0001）。職員は、学生より高い発生率で（100,000 人当たり職員 27 症例［95%CI：23-32］vs 幼少期の学生 18 症例［14-24］，1 次学校 6.0 症例［4.3-8.2］，2 次学校 6.8 症例［2.7-14］）、感染発生に結び付く多くの症例は職員だった（全 210 例のうち職員 154［73%］vs 子供 56［27%］）。伝播の方向は 26 の感染発生で職員から職員，8 の感染発生で職員から学生，16 の感染発生で学生から職員，5 つの感染発生で学生から学生だった。感染発生の 2 次症例の数の中央値は指標の学生症例で 1 例（IQR：1-2），指標の職員症例で 1 例（IQR：1-5）だった [356]。

［SARS-CoV-2 の感染と感染発生は英国の夏の半学期の間の教育現場では多くはなかった。地域的な COVID-19 発生率との強い相関は、教育現場を守るために共同体での感染抑制が重要であることを強調している。介入は職員の間での感染を減少させることに集中すべきである。］

◎英国の 2020 年春における CVID-19 感染は世界で最も大きな 1 つで、ウイルスゲノム検体の検査で非常に良く判っている。英国の研究者は、50,887 の SARS-CoV-2 ゲノム解析を通じた感染の微細な系統構造を明らかにしたが、そのうちの 26,281 は、感染第 1 波を通じての英国における検体だった。大規模な系統発生学的解析と疫学的及び旅行のデータを組み合わせ、遺伝学的に明らかな英国における感染系統の規模，時空的由来，持続を定量化した。ウイルス輸入率の急速な変動により 1000 を超える系統となったが、国家封鎖の前の導入はより大きく、より分散する傾向があった。系統の輸入と地域的な系統の多様性は封鎖後に低下する傾向があったが、系統の消失は規模に依存していた [357]。

☆☆シンガポールでは、移民労働者について、2020 年 5 月 23 日から、SARS-CoV-2 感染

---

[356] S. A. Ismail, et. al. SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. Lancet Infect Dis, December 8 (online), 2020.
[357] L. du Plessis, et. al. Establishment and lineage dynamics of the SARS-CoV-2 epidemic in the UK. Science, January 8 (first release), 2021.

例が多かった集合住宅では抗体検査を、感染例が少ない集合住宅では PCR 検査を、感染の既往が無い全員を対象として行った。発症して医療機関を受診した場合には、PCR 検査と、一部の症例では抗体検査が行われた。2020 年 3 月 25 日～7 月 25 日に集合住宅に住むシンガポールの移民労働者を対象とした研究では、198,320 人の移民労働者が住んでいる 43 の集合住宅があり、1 住宅の人数の中央値は 3578 人（IQR：1458-6120）だった。住民の 99.8%は男性で、年齢の中央値は 33 歳（IQR：28-39）だった。2020 年 7 月 25 日の時点で、95.1%の居住者は少なくとも 1 回の SARS-CoV-2 検査を受けていて、63.6%は PCR，68.4%は抗体検査だった。111,280 人の PCR 検査または抗体検査で陽性となった居住者が居て、全体での感染率は 56.1%（95%CI：55.9-56.3）だった（集合住宅ごとの範囲 0%-74%，中央値 52.9%）。受診例は 42 の集合住宅からの 24,197 例（全居住者の 12.2%，感染者の 21.7%）で、87,083 の受診に至らない感染例があった（全居住者の 43.9%，全感染者の 78.3%）。全受診例の中で、20 例は ICU 入院が必要で（0.08%［95%CI：0.05-0.13］）、1 例の COVID-19 が原因と考えられる死亡があった（症例死亡率 0.004%［95%CI：0.0002~0.027］；感染死亡率 0.0009%［0.00005～0.0058］）[358]。

☆SARS-CoV-2 感染症の調査は主として症例報告に依拠しているが、それは医療サービスの成績，検査の利用可能性と検査の求索行動によってバイアスが生じる。英国の研究者は、2020 年 5 月～9 月誌初旬に症状にかかわらず SARS-CoV-2 検査を受けた 594,000 人の自己採取検体を対象とした、イングランドにおける共同体全体の国家的代表調査プログラムを報告した。感染症は 2020 年 5 月から 7 月の間に減少し、その後 8 月中旬から徐々に増加し、第 2 波の開始である 2020 年 9 月初旬に入って促進された。通常の調査で検出された症例と比較して、減少のより長い期間とより若い年齢層の分布が分かった [359]。
［共同体での代表的な検体採取は、実質的に状況認識を改善し、低い感染率の時でさえ公衆衛生に役立つ。
2020 年 6 月 19 日～8 月 11 日のデータでは、感染率は、主として発症症例に基づく通常の調査では再生産数約 1.05 で増加していたが、症状にかかわらない共同体全体での調査では減少していた。通常の検査では高齢層を過剰評価し、若年層を過少評価してしまう。］

○今日までの SARS-CoV-2 パンデミックの驚くべき特徴は、他の世界の地域と比較して、サハラ以南のアフリカ（sub-Saharan Africa：SSA）の報告されている負荷が低いことである。暖かい気候や若い人口などの可能性のある説明は、未だ包括的解析の中で案出されていない。米国とアフリカの研究者は、2020 年 2 月 25 日～12 月 20 日の SSA におけるパンデ

---

[358] I. B. Tan, et. al. Prevalence and outcomes of SARS-CoV-2 infection among migrant workers in Singapore. JAMA, 325, 6. 584-585, February 9, 2020.
[359] S. Riley, et. al. Resurgence of SARS-CoV-2: detection by community viral surveillance. Science, April 23 (first release), 2021.

ミックのペースと負担を動かしていると考えられる因子を、人口統計，合併症，気候，医療の容量，介入の努力，人の移動の次元にわたって統合した。可能性のある因子の広い多様性は低い及び中等の所得国家において集められたデータの解析を解釈するのに注意が必要であることを示唆した。SSA の人口中心の間の気候的違いは初期の感染の軌道には僅かな影響だったが、接触性の不均一性が、稀にしか考慮されないにもかかわらず、SSA にわたってウイルスが広がるペースの違いについての重要な寄与因子であると考えられた。現行のパンデミックの間の状況特異的順応監視体制の利点の可能性が認められた。特に、病期の負荷が高く、医療へのアクセスが悪い場合には、年齢にわたる重症度のパターンを調べることが優先された。感染の空間的な程度の理解は、低い接触性が延長した非同時的な感染を生じさせて、医療体制に延長したストレスとなる状況の重要性を保証する [360]。

○エチオピア，モロッコ，ナイジェリア，南アフリカ，米国の研究者は、アフリカ連合の加盟国（55 ヵ国）によって報告されている COVID-19 の疫学，検査，緩和策のデータを用いて、2020 年 2 月 14 日～12 月 31 日の領域横断的解析を行い、傾向を評価し、国，地域．大陸レベルでの応答と緩和努力を調べた。累積的及び週当たりの発生率，症例致死率（CFRs），症例当たりの検査の比率，増加率，行われた公衆衛生的・社会的対策を含む関心事項を記述的に分析した。2020 年 12 月 31 日の時点で、アフリカ諸国は 2,763,421 の COVID-19 症例と 65,602 の死亡を報告し、これらは、世界で報告された 82,312,150 の症例の 3.4%，1,798,994 の死亡の 3.6%に該当した。55 ヵ国のうちの 9 ヵ国で、報告された症例の 82.6%（2,283,613）を超える症例が発生していた。18 ヵ国が世界の CFR（2.2%）を超える CFRs を報告した。17 ヵ国で、薦められている症例当たり 10～30 検査の比率の範囲より、少ない症例に当たりの検査の比率だった。2020 年 7 月のアフリカにおける感染第 1 波のピークでは、日毎の新たな症例数の平均は 18,273 だった。2020 年 12 月 31 日の時点で、40 ヵ国（73%）が症例の第 2 波を経験したか、経験していて、大陸の日毎の新たに報告された症例数の平均は 23,790 だった。2020 年 4 月 15 日までに 50 加盟国のうち 48（96%）で 5 つ以上の厳格な公衆衛生的・社会的対策が執られていたが、2020 年 12 月 31 日の時点では、前月の症例数が増加しているにもかかわらず、この数は 36（72%）に減少していた [361]。
［アフリカ大陸は、第 1 波より厳しい COVID-19 パンデミックの第 2 波を経験していて、経時的に地域，国レベルに降ろして多数の疫学的変数を調べることが重要である。］

☆ザンビアと米国の研究者は、ザンビアのルサカにある最も大きな 3 次医療病院である大

---

[360] B. L. Rice, et. al. Variation in SARS-CoV-2 outbreaks across sub-Saharan Africa. Nature Med, February 2 (online), 2021.
[361] S. J. Salyer, et. al. The first and second waves of the COVID-19 pandemic in Africa: a cross-sectional study. Lancet, March 24 (online), 2021.

学の教育病院の死体安置所において、死後 48 時間以内に全年齢の死者が登録された。死後の鼻腔咽頭スワブを定量的 PCR で SARS-CoV-2 を検査した。死亡は COVID-19 の状態，年齢，性，基礎のリスク因子で階層化された。2020 年 6 月～9 月に 372 人の参加者が登録され、PCR 検査の結果は 364 人（97.8%）で可能だった。SARS-CoV-2 は<40 の推薦されたサイクル閾値によると 15.9%（58/364）で、PCR の全レベルでは 19.2%（70/364）だった。SARS-CoV-2 検査陽性の人が死亡した年齢の中央値は 48 歳（IQR：36-72）で、69%（n=48）は男性だった。COVID-19 での死亡の多くは（73%，51/70）市中で起こっており、誰も死の前に SARS-CoV-2 の検査を受けていなかった。70 人中 19 人の病院で死亡した人では、6 人が死亡前に検査を受けていた。70 人中 52 人の症状のデータのある人では、52 人中 44 人が COVID-19 に典型的な症状（咳，熱，息切れ）があり、そのうち 5 人だけが死亡前に検査を受けていた。COVID-19 は 7 人の子供で同定され、1 人だけが死亡前に検査を受けていた。COVID-19 での死亡割合は年齢とともに増加したが、死亡した人の 76%（n=53）は 60 歳未満だった。COVID-19 の死亡者で 5 つの最も多い併存疾患は、結核症（22，31%）、高血圧（19，27%），HIV/AIDS（16，23%），アルコール摂取障害（12，17%），糖尿病（9，13%）だった [362]。

［期待に反して、ルサカでの COVID-19 による死亡は一般的だった。多くが、検査容量が不足している市中で起こった。しかし、典型的な COVID-19 の症状を呈しているにもかかわらず、施設で死亡した少数の人だけしか検査を受けていなかった。COVID-19 は、稀にしか起こらないからではなく、検査が稀にしか行われていないが故に COVID-19 の症例数は低く報告されている。アフリカでの COVID-19 の影響は、遙かに低く推計されている。］

○スロヴァキアでは、2020 年終期に、複数回の人口全体の SARS-CoV-2 に対する抗原検査を付加的な接触者の制限の期間と組み合わせてを行った。2 回の検査を行った 45 カウンティにおいて 1 週間以内に 58%（95%CI：57-58%）発生率の減少が認められ、多くの可能性のある交絡因子で補正しても、推計は余り変わらなかった。大量検査に先立っての感染症の成長率が 1 日当たり 4.4%（1.1-6.9）であったことで補正すると、緩和されていない成長のシナリオとの比較における感染率の低下の推計は 70%だった（67-73）。モデリングでは、この減少は感染抑制策だけでは説明できず、検査陽性者の世帯員の隔離と待機の付加的な効果が必要だった [363]。

---

[362] L. Mwananyanda, et. al. Covid-19 deaths in Africa: prospective systematic postmortem surveillance study. BMJ 2021;372:n334, February 17 (online), 2021.
[363] M. Pavelka, et. al. The impact of population-wide rapid antigen testing on SARS-CoV-2 prevalence in Slovakia. Science, March 23 (first release), 2021.

（２） ２次感染及び持続的 RT-PCR 検査陽性

☆☆CDC は、COVID-19 と診断された人の濃厚接触者は、検査無く 14 日間の隔離を推奨している。しかし、各種データでは、SARS-CoV-2 の潜伏期は、大人では暴露後 4～5 日，小児では暴露後 6～7 日としている。フロリダのアラチュア・カウンティでは COVID-19 確認例の学生接触者を 9 日目に検査し、10 日目に学校に返すことを開始した。アラチュア・カウンティには 26,456 人の幼稚園から 12 年目の学生までが通う 49 の学校がある。アラチュア保険部は、症候性の学生（疑い例）には鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を行い、COVID-19 陽性確認症例の接触者追跡を行った。RT-PCR 検査と診療所での抗原検査が症例確認に含まれた。確認 COVID-19 症例の学生接触者は隔離され、RT-PCR 検査を 3 日目（確認例と同時に感染していたかもしれない学生を除外するため）と 9 日目に提供された。検査は時々10 日目～14 日目に遅れた。9 日目～14 日目に検査陰性だった無症状の学生は、陰性検査の翌日に学校に戻ることが出来た。仮に検査を行わない場合には、14 日間の隔離が必要だった。2020 年 8 月 1 日～11 月 30 日に、アラチュア・カウンティでは SARS-CoV-2 の検査陽性率は 4.9%であったが、495 人の疑い例の学生が検査を受け、257 人（51.9%）が SARS-CoV-2 感染陽性だった。これら 257 人の SARS-CoV-2 感染確認例の 2189 人の接触者が隔離され、134 人（6.1%）が 3 日目に検査を受け、839 人（38.3%）は 9 日目～14 日目に検査を受けた。3 日目に検査を受けた 134 人の学生接触者のうち、14 人（10.4%）が SARS-CoV-2 感染陽性だった。9 日目～14 日目に検査を受けた 839 人の学生接触者のうち、40 人（4.8%）は SARS-CoV-2 感染陽性だった。検査を受けた 388 人の高校生の学校接触者のうち 32 人（8.2%）が 9 日目～14 日目に SARS-CoV-2 感染陽性だったのに対し、451 人の小学校と中学校の学生接触者では 8 人（1.8%）だった（$p<0.001$）。COVID-19 確認例の学生接触者で、9 日目～14 日目に検査陰性だった 799 人のうち、1 人だけが学校に戻った後に症候性となり、最初の 9 日目の陰性検査結果後、14 日目に SARS-CoV-2 陽性となった。この学生からのウイルスは、学生が暴露された COVID-19 確認例から分離されたウイルスとは遺伝学的に異なっていた。9 日目に検査を行うようになったことで（8,097 日の逸失）、14 日間検査無しに隔離を行った場合（11,746 日の逸失）と比較して、逸失が 3,649 日減少した [364]。

◎オランダで 2020 年 4 月 3 日～7 月 9 日に、症状消退後少なくとも 14 日間経過した COVID-19 回復患者を集めて行ったコホート研究では、以前に RT-PCR で検証された SARS-CoV-2 感染のある 203 人の症候後患者を登録した。回復後 23 日（中央値［範囲 15～44 日］）の第 1 時点では、26 人の患者（12.8%）が PCR 検査陽性だった。回復後 90 日（中央値［範囲 85-10］）の第 2 時点では 5 人の患者（5.3%）が陽性だった。PCR 検査が陰性の患者群と陽性の患者群で SARS-CoV-2 抗体レベルに差は認められなかった。しかし、

[364] E. J. Nelson, et. al. SARS-CoV-2 positivity on or after 9 days among quarantined student contacts of confirmed cases. JAMA, February 19 (online), 2021.

持続的に PCR が陽性の患者群では、CD8 T 細胞に特異的な応答が、有意に広さと大きさが増加した。持続的に PCR が陽性の患者の接触者追跡では、757 人の濃厚接触者に新たに COVID-19 陽性となった人は居なかった [365]。
［症候後の患者における持続的な咽頭の PCR 陽性は細胞性免疫の上昇した細胞性免疫応答と相関しており、ウイルス RNA は複製するウイルスを表しているものと考えられる。しかし、濃厚接触者への感染は認められず、感染の症候後の病期では持続的な PCR 陽性の患者は感染性が無いと考えられる。］

☆RT-PCR 検査で陽性となった人からのウイルスの伝播リスクに関する臨床データは不足している。オーランド（フロリダ）における閉鎖キャンパス職業健康プログラムの一部として 2020 年 6 月 11 日～10 月 19 日に米国バスケットボール協会（NBA）でデータ収集された後ろ向きコホート研究では、毎日の RT-PCR 検査と時に SARS-CoV-2 IgG 抗体の検査を求めた。4000 人近い NBA 選手，スタッフ，ベンダーがオーランドにおける NBA の通常及びシーズン後職業健康プログラムに参加した。持続的陽性ケースとは、記録された SARS-CoV-2 感染から回復し、CDC の隔離措置の中止のクライテリアを満たしており、少なくとも 1 回の感染後 RT-PCR 陽性結果がある人を意味した。3648 人の参加者のうち、36 人（1%）が持続的陽性者で、その多く（67%［24/36］）は 30 歳未満で、男性（94%［34/36］）だった。抗体は 33 人（91.7%）で検出された。全員が、指標となる持続的 RT-PCR 検査陽性の後は無症状だった。持続的な陽性 RT-PCR 検査でのサイクル閾値は典型的にはロッシュの検出限界を上回っていた。症例は 100 日（平均［SD］51 日［23.9］）までモニターされ、その間に少なくとも 1480 人日の直接暴露活動が行われたが、SARS-CoV-2 の 2 次感染の伝播事例は無かった [366]。
［この 2020NBA 閉鎖キャンパス職業健康プログラムの後ろ向きコホート研究では、隔離の中止後に SARS-CoV-2 検査陽性が続いた回復者に、他人への感染性は認められなかった。］

（３）変異株及び変異の出現

☆SARS-CoV-2 の広範な世界的な検体取得とシークエンス解析は、研究者が、その拡大をモニターし、懸念される新たな変異株を同定することを可能としている。変異株の拡大の 2 つの重要な決定因子は、それらが、どれだけの頻度で個人内で発生するかと、それらが、それ

[365] L. K. Vibholm, et. al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. EbioMed, 64, 103230, February 1, 2021.
[366] C. D. Mack, et. al. SARS-CoV-2 transmission risk among National Basketball Association plyers, staff, vendors expisosed to induviduals with positive test results after COVID-19 recovery during the 2020 regular and postseason. JAMA Intern Med, April 22 (online), 2021.

くらい伝播するかである。宿主内での多様性と伝播性を明らかにするため、英国の研究者は、英国からの1313の臨床検体の深いシークエンス解析を行った。宿主内単一核酸変異（iSNV）部位は、同じ部位における一致した変異の変化とも相関する場合には、強い系統発生的クラスター・パターンを示すが、しかし、多くの検体は少数の宿主内変異しかなく、推計された伝播ボトルネックは非常に小さく、家庭内の伝播ペアで1～8の間で、仮に変異が起こっても、伝播の際に消失し易いことを意味していた。1人の個人で生じた変異は、仮に伝播すれば、続いて伝播した個人において一致と固定を起こすと考えられた。SARS-CoV-2 の感染は、ウイルス負荷が高い場合の低いレベルの宿主内多様性と伝播の狭いボトルネックで特徴付けられた。多くの変異株は、伝播において、喪失したり、場合によっては固定化したりしたが、共通した多様性のパターンは最低限の持続で、それは系統発生樹で直ちに認めることが出来た[367]。

［伝播性が増強したり、免疫逃避を起こす変異は頻繁には起こらないと考えられるが、仮に伝播に成功する場合には、迅速に拡がり得ると考えられる。］

○最初の南アフリカでの SARS-CoV-2 感染症は 2020 年 3 月 5 日に同定され、3 月 26 日までに国は完全な封鎖（オックスフォード厳格インデックス 90）にあった。早期の応答にもかかわらず、2020 年 11 月までに南アフリカで 785,000 人を超える人々が感染し、それは全ての分かっているアフリカの感染の約 50%を占める。南アフリカの研究者らは、1,365 の全ゲノム解析に近い解析を行い、2020 年 3 月 6 日～8 月 26 日に 16 の新たな SARS-CoV-2 の系統を同定した。これらの系統の多くは、他の場所では認められていない固有の変異があった。3 つの系統（B.1.1.54, B.1.1.56 及び C.1）は第 1 波の間に南アフリカに広く広がり、その時の国の全感染の～42%を占めていた。新たに同定された SARS-CoV-2 の C 系統である C.1 は、武漢の元々のシークエンスと比較して 16 の核酸変異があるが、spike タンパク上の 1 つのアミノ酸変化である D614G を含み、2020 年 8 月の末までに南アフリカで最も地理的に広がった系統だった。早期の南アフリカに特異的な系統である B.1.106 は 2020 年 4 月に同定されたが、クワズール・ナタール州での院内感染が抑制された後は絶滅した[368]。

［ゲノムの監視は新たな系統を同定し SARS-CoV-2 の拡散を抑制するための方法を知らせることが分った。このようなゲノムの監視は 2020 年 12 月の南アフリカにおける 501Y.V2 変異の同定においても非常に重要であることが分った。］

A．D614G

---

[367] K. A. Lythgoe, et. al. SARS-CoV-2 within-host diversity and transmission. Science, March 9 (first release), 2021.
[368] H. Tegally, et. al. Sixteen novel lineages of SARS-CoV-2 in South Africa. Nature Med, February 2 (online), 2021.

☆☆☆米英の研究者は、SARS-CoV-2 の変異をリアルタイムに追跡する分析法を開発し SARS-CoV-2 の変異を同定しているが、SARS-CoV-2 の全体の進化率は非常に低く、Spike タンパクでは、武漢の参照シークエンスから 0.3%のシークエンスが違っているだけだった。その中で、D614G の Spike タンパクのアミノ酸変化のある SARS-CoV-2 の変異種は、世界的な流行において最も多い感染率となっている。変異頻度の動的な追跡で、G614 の増加が国・地域・都市の多様な地理的レベルで再発していることが認められた。G614 への移行は、G614 変異が導入される前に元の D614 の形態が十分に確立していた地域的感染さえ認められた。この傾向の一貫性は高度に統計的に有意で、G614 変異が適合性で有利であると考えられた。D614 変異と G614 変異を持つ擬似ウイルスでは、G614 変異ウイルスは、D614 に比較して、有意に（2.6-9.3 倍）高い感染性力価まで生育した。G614 が感染した個人は、低い PCR 検査のサイクル閾値と相関しており、上気道の高いウイルス量が示唆されたが、疾患の重症度の上昇とは相関していなかった [369]。

［D614G 変異は、23,403 の位置の A から G への塩基変化で、ほとんど常に他の 3 つの変異を伴っている。5'UTR の C から T への変異（武漢の参照シークエンスの 241 の部位），アミノ酸に変化を生じない nsp3 遺伝子中の 3,037 の部位の C から T への変異、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼのアミノ酸変化を起こす（RdRp P323L）14,409 の部位の C から T への変異である。早期には D614 が優位だったが、その後、各地で G614 が優位となっていて、G614 に正の選択の利益があったと考えられる。D614G 変異が Spike タンパクの感染性を強めていると考えられる。

シェフィールドの NHS 財団信託の教育病院では、999 人の SARS-CoV-2 のシークエンスを行い、臨床データと比較検討している。D614G の状態と PCR 検査におけるサイクル閾値との相関が認められ（P=0.037）、G614 の感染ではサイクル閾値は低かった。一方、D614G の状態と入院の結果から見た疾患重症度の相関関係は無かった。D614G の状態と入院との間には有意な関係は無かったが、ICU への入室患者を他の患者（外来患者及 ICU 以外の入院患者）と比較すると、境界領域の有意性だった（p=0.047）。

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

☆☆☆SARS-CoV-2 spike タンパクの D614G 変異の世界的な飛散と増加頻度は、選択の利益を示唆するが、無作為の創始者効果によるとも考えられる。英国の研究者は、25000 以上の SARS-CoV-2 全ゲノム・シークエンスを用いて、英国における Spike D614G の正の選択

[369] B. Korber, et. al. Tracking mutations in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. Cell, 182, 4, 812-827.E19, August 20, 2020.

の仮設を検証した。両方の Spike 変異によって良好に表わされる大規模なデータセットが利用可能であったが、全てのアプローチが正の選択の決定的な合図となったわけではなかった。系統動態的な解析では、D614G のクラスターの成長に有意な違いは無かった。人口の遺伝子解析では、614G の頻度は、614D と比較して、正の選択と一致する態様で増加した。Spike 614G 変異に感染した患者では COVID-19 死亡率や重症度が高いという所見は認められなかったが、614G は、高いウイルス量と患者の若い年齢と相関していた [370]。
［614G の系統発生的クラスターには成長と規模において顕著な違いがあり、この変異の研究を続ける必要がある。］

Ｂ．△３８２

☆☆シンガポールでの SARS-CoV-2 の ORF8 領域にある 382 のヌクレオチド欠損（△382）の変異の研究では、1 月 22 日～3 月 21 日に 278 人の PCR 検査で確定した SARS-CoV-2 感染患者をスクリーニングし、131 人が研究に登録され、そのうち 92 人（70%）は野生型ウイルス，10 人（8%）は野生型と△382 の混合，29 人（22%）が△382 だけに感染していた。酸素投与が必要な低酸素症となる患者は、野生型ウイルス群（28%［26/92］）よりも△382 群（0%［0/29］）では低かった（絶対差 28%［95%CI：14-28］）。年齢と併存疾患で補正後、△382 だけの感染は、野生型だけの感染と比較して、酸素投与が必要な低酸素症の低いリスクと相関した（補正オッズ比 0.07［95%CI：0.00-.048］）[371]。

Ｃ．Ｎ４３９Ｋ

欧米の研究者は、免疫優勢な SARS-CoV-2 spike（S）の受容体結合モチーフ（RBM）は S の高度に多様な領域であり、34 ヵ国で認められ、流行している歩哨 RBM 変異である N439K の疫学的，臨床的，分子学的特徴を調べた。N439K S タンパクは hACE2 受容体に強化された結合親和性があり、N439K ウイルスは野生型と同様の in vitro の複製の適合性があり、野生型と同様の臨床的帰結の感染を起こした。N439K 変異は FDA によって緊急使用の承認を得ている 1 つを含む幾つかの中和モノクローナル抗体（REGN10933，REGN10987，LY-CoV555，S309［VIR-7831 の親］）に抵抗性で、感染から回復した人からのポリクローナルな血清の活性を低下させた [372]。

---

[370] E. Volz, et. al. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. Cell, 184, 1, 64-75.E11, January 7, 2021.
[371] B. E. Young, et. al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: a observational cohort study. Lancet, 369, 10251, 603-611, August 29, 2020.
[372] E. C. Thomson, et. al. Circulating SARS-CoV-2 spike N439K variants maintain fitness while evading antibody-mediated immunity. Cell, 184, 5, 1171-1187.E20, March

［SARS-CoV-2 S には N439K のような感染性と適合性を保持した免疫逃避変異が起こるので、ワクチンと治療法の開発と使用を案内する分子学的監視の必要性を明らかにする。］

D．治療中の逃避変異

◎英国の研究者は、回復期血清で治療された或る免疫が抑制された患者で、101 日間にわたって 23 回の全ゲノム超深度シークエンスを行って、中和抗体への感受性が低下した慢性的 SARS-CoV-2 を報告した。最初の 57 日間は、2 回のレムデシビル治療を経ても全体のウイルス群の構成は僅かしか変わらなかった。しかし、回復期血清の治療を行うと、大規模な動態的なウイルス群の移動があり、soike タンパクの S2 の D796H と S1 の N 末端ドメインの Δ69/Δ70 のある優勢なウイルス系統が出現した。受動的な輸注した血清抗体が減少するにつれて、戻る前に、回復期血清の最後の不成功な治療経過の間に、逃避遺伝子型を持つウイルスの頻度が減った。In vitoro では、spike の 2 つの逃避変異である ΔH69/Δ70 と D769H は回復期血清に対して中等度に低下した感受性であったが、野生型に類似した感染性を維持していた。D769H は感染性低下の主たる寄与因子と考えられた。ΔH69/Δ70 の単一変異は野生型に比べて 2 倍高い感染性を持ち、D796H の感染性の低下を代償していると考えられた [373]。

［回復期血清治療中の SARS-CoV-2 への強い選択は、中和抗体への感受性の低下の所見のあるウイルス変異の出現と相関していた。］

◎多くの個人は、SARS-CoV-2 に対してほとんど同様の抗体応答を起こす。ウイルスの spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）が共通の抗体応答への応答においてどのように進化するかを調べるために、ボストンの研究者は、B 細胞枯渇療法を受けていて持続的に感染している免疫不全患者におけるウイルスの進化の間に起こる変異を研究した（E484K/A, Y489H, Q493K, N501Y 等が起こった）。予測のために抗体の Fab と RBD の構造を、確認のために擬似ウイルスを用い、後期の進化した S 変異株のおける変異は、或る COVID-19 から回復した健常供血者から分離された SARS-CoV-2 中和抗体の共通のクラスに抵抗性を与えることが分かった。検査した健常供血者の 4 人のうち 4 人のポリクローナルな血清免疫グロブリンや臨床で用いられている REGN-COV2 等のモノクローナル抗体に対しても抵抗性だった。更に、親和性の成熟は野生型ウイルスの中和には重要ではないが、中和の広さのためには必須であることが分かった [374]。

［研究対象となった変異は現在世界で流行している新興変異株の予兆となり、S に向けた介

4, 2021.

[373] S. A. Kemp, et. al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature, February 5 (online), 2021.

[374] S. A. Clark, et. al. SARS-CoV-2 evoluton in an immunocompromised host reveals shared neutralization escape mechanisms. Cell, March 16 (online), 2021.

入の長期的な効果への意味を持つ。]

（4）B.1.1.7 変異株

（Δ69/70，Δ144，N501Y，A570D，D614G，P681H，T716I，S982A，D1118H）

☆☆2020 年 11 月に南東イングランドに顕れた新たな SARS-CoV-2 変異株である VOC202012/01（B.1.1.7 系統）は、固定化に向かって急速に拡大している。様々な統計学的・動態的方法を用いて、欧米の研究者は、この変異株は既存の変異株より 43%～90%（95%CI：38-130）高い再生産数を持つと推計した。適合させた 2 系統の動態的伝播モデルでは、VOC202012/01 は COVID-19 症例の大規模な再興を起こすと推計された。教育機関の限定的な閉鎖やワクチン展開の大幅な促進などの厳格な抑制策無しには、2021 年のイングランド全体の COVID-19 入院や死亡は、2020 年の数を上回る。VOC202012/01 は世界に拡がっており、デンマーク，スウェーデン，米国で同様の（59%～74%）伝播増加を起こしている [375]。

☆英国保健省から 2020 年 12 月 1 日に憂慮すべき変異（VOC）に指定された B.1.1.7 系統は、2020 年夏の終わりから秋の初期に英国で発生した。市中ベースの診断検査から集めた全ゲノム・シークエンスのデータから、B.1.1.7 系統は 2020 年秋の間に前例の無い速さで増大していて、選択的優位性が示唆された。遺伝的データから推測される VOC 頻度の変化は、市中ベースの診断 PCR 検査における S 遺伝子の標的不全（S gene target failure：SGTF）により推測される変化と近接に対応していた。イングランド中の局地レベルでの SGTF と非 SGTF の症例数の増加傾向を調査して、たとえこの VOC が異なる潜伏期や生成時間を持つとしても、この VOC は非 VOC 系統より高い伝染性があると認められた。SGTF のデータからは、報告症例の年齢構成の移動が示唆され、報告された VOC 症例では非 VOC 症例より 20 際未満の割合が大きかった。VOC の頻度と全 SARS-CoV-2 の時によって異なる再生産数を SGTF と遺伝的データを用いて推計した。最も支持されたモデルでは、異なる年齢層での VOC の伝播性の実質的な違いを示唆しなかった。全解析を通じて、この VOC には実質的な伝播優位性があるという一致が在り、再生産数は 50%～100%高かった [376]。

［SGTF は spike タンパクのΔ69-70 のために起こる。Δ69-70 のある他の変異株も英国で循環していたが、B.1.1.7 は急速に拡大していて、SGTF は B.1.1.7 の高度に特異的な指標だった。]

---

[375] N. G. Davies, et. al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science, March 3 (first release), 2021.

[376] E. Volz, et. al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Nature, March 25 (online), 2021.

☆2020 年 11 月～12 月に封鎖にもかかわらず、SARS-CoV-2 への感染と COVID-19 のための入院がイングランド南東部で急に増加した。これらの感染の半分以上は、既存の変異株より 40%～70%伝播し易いと推計され、イングランド全体で感染の増加を起こしているる異なる系統発生クラスターと関係していた。パンデミックの間、長期療養施設における超過死亡が認められているため、B.1.1.7 の名で知られるこの変異株の長期療養施設へのこれ以上の拡散を防止することが公衆衛生の優先事項である。ロンドン大学の研究者は、2020 年 10 月 5 日～12 月 17 日にイングランドの長期療養施設で従業者と入居者に起こった変異株によって起こされた SARS-CoV-2 の割合を調べた。参加者は、鼻腔咽頭検体を従業員は毎週，居住者は毎月集められ、RT-PCR 検査が行われた。ウイルス量を示す PCR のサイクル閾値（Ct 値）は S,N,ORF1ab の 3 つの遺伝子について測定された。B.1.1.7 変異株は S 遺伝子が PCR で認められない（ORF1ab と N だけが検出される）検体で同定された。PCR 検査結果は人口統計学的データと結び付け、1 つ，2 つ，3 つの遺伝子に陽性の検体の割合を、対応する Ct 値の中央値とともに、週，地理的部位，年齢群にしたがってプロットした。全イングランドで従業者と居住者から 143,994 検体が集められ、4442（3.1%）で少なくとも PCR 検査で標的とする少なくとも 1 つの遺伝子が陽性だった。全体で、S 遺伝子が検出されない陽性検体の総数と割合は、11 月 16 日～12 月 13 日に 12.0%（70/582）から 60.4%（491/813）に増加した。この増加は Ct 値の中央値の低下と相関していた。同じ時期に、S 遺伝子が検出されない陽性検体の割合は、南東部と東部のイングランド及びロンドンで増加した。例えば、南東部では、11 月 16 日の 25.9%から 12 月 13 日の 79.8%へ増加した。12 月 7 日までに、65 歳未満の成人から得られた全部で 656 検体のうち 372（56.7%）と 65 歳以上の 157 検体のうち 119（75.8%）が S 遺伝子が検出されない陽性検体だった。シークエンスのデータは、長期療養施設から 2 つの検体からしか入手できなかったが、両方とも B.1.1.7 だった。この期間のイングランドでは、S 遺伝子が検出されない陽性検体の 90%～100%は B.1.1.7 だった [377]。

☆高度な伝播性の SARS-CoV-2 変異株である B.1.1.7 は、最初に英国で同定され、世界中に足掛かりを得ている。S 遺伝子標的不全と SARS-CoV-2 の遺伝子シークエンスを用い、米国の研究者は、米国における B.1.1.7 の変異株の発生率と動態を、その出現早期まで遡って追跡して調査した。B.1.1.7 は部分的に州によって違いがあるが、概ね週当たり倍増する割合（1 日当たり概ね 7.5%）で指数割合で増加しており、伝播性が他の循環系統より 40～50%上昇していた。2020 年 11 月下旬には、米国における B.1.1.7 の幾つかの独立した導入を認め、数ヶ月以内にほとんどの州に市中感染して拡がった。2021 年 3 月下旬には、多くの米国の州で市は支配的となると計算された。米国も、B.1.1.7 が支配的となった他国と同様の

[377] M. Krutikov, et. al. Spread of a variant SARS-CoV-2 in long-term care facilities in England. N Engl J Med, 384, 1671-1673, April 29, 2021.

軌跡にあり、COVID-19 の疾患と死亡を最小化する迅速で断固とした行動が必要である [378]。

◎最初に英国で検出された SARS-CoV-2 B.1.1.7 系統の出現と拡散は、増大した感染性のために世界的な公衆衛生上の懸念を起こしている。米国では 2020 年 12 月から 2500 を超えるこの変異株と関連した COVID-19 症例が検出されていているが、変異株の確立の程度については明らかになっていない。旅行，ゲノム，診断データを用い、米国の研究者は、米国における B.1.1.7 の最初の導入場所はニューヨーク，カリフォルニア，フロリダであることを明らかにした。更に、2020 年 12 月上旬に多くの独立した B.1.1.7 の確立始まっていて、その後同月内に州間に広がったという根拠を認めた。最後に、B.1.1.7 は 2021 年 3 月中旬～下旬には多くの州で支配的な系統となると予測した [379]。

◎カナダの大トロント地区での研究では、B.1.1.7 の拡がりを定量化するため、2020 年 12 月 15 日～2021 年 3 月 31 日の SGTF（S-gene targeting failure : N 遺伝子と *ORF1ab* の両方が陽性［サイクル閾値<37］だが S 遺伝子が検出できない［69/70 のアミノ酸欠損のため］）の頻度を追跡した。COVID-19 陽性の 20,051 の検体のうち、4692（23.4%）に SGTF があった。2020 年 12 月中旬のベースラインの SGTF 発生率は 2%だったが、2021 年 3 月 31 日には 75%（213/284）になった。最終週（3 月 25 日～3 月 31 日）では、モデルに基づく推計では、1 日当たりのい SGTF 陽性の検体数は 1 日当たり 176 から 1 日当たり 254 へと増加したが（週当たり増加率 1.45［95%CI : 1.18-1.75］）、非 SGTF の検体は 1 日当たり 81 から 1 日当たり 79 に減少した（週当たり増加率 0.97［0.80-1.18］）。SGTF 検体の週当たり増加率は非 SGTF 検体の増加率より 1.49 倍（95%CI : 1.43-1.54）大きく、1 つの SGTF 当たりの平均 2 次伝播数は 1.34 倍（1.31-1.38）高いことを意味していた（世代間隔を 5.2 日として計算）。確認検査のクライテリア（N 遺伝子または *ORF1ab* を標的とするサイクル閾値が 30 以下）を充たした 69 検体のうち 59 で検証結果が得られた。B.1.1.7 は 2020 年 12 月下旬の全ゲノム・シークエンスにより 33%（2/6）で認められたが、2021 年 1 月には、B.1.1.7 だと考えられるものが 96%だった（調べた 53 のうち 51 で N501Y の RT-PCR 検査が陽性で、そのうち全ゲノム・シークエンスを行った 25 は B.1.1.7 であると確認された。）[380]。

［英国と同様に、B.1.1.7 の感染率は州全体の封鎖期間（2020 年 12 月 26 日～2021 年 2 月 9 日）に増加していて、その間非 B.1.1.7 は効果的に抑制されていた。］

---

[378] N. L. Washington, et. al. Emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States. Cell, March 30 (online), 2021.
[379] T. Alpert, et. al. Early introduction and transmission of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in the United States. Cell, April 2 (online), 2021.
[380] K. A. Brown, et. al. S-gene target failure as a marker of variant B.1.1.7 among SARS-CoV-2 isolates in Greater Toronto Area, December 2020 to March 2021. JAMA, April 8 (online), 2021.

○イスラエルでは、大規模な RT-PCR 検査，介護施設に焦点を絞った調査，BNT162b2 のワクチンの強い優先の 3 つの国家プログラムを確立した。2020 年 12 月 6 日～2021 年 2 月 10 日に集めた約 300,000 の PCR 検体のデータを解析し、これらプログラムの効果を調べた。B.1.1.7 は野生型系統より 45%（95%CI：20-60）より伝播し易く、3.5 週間の間に支配的となった。積極的な調査が、介護施設での B.1.1.7 の伝播を顕著に減少させた。ウイルスの拡散の迅速な増加にかかわらず、焦点を絞った RT-PCR 検査とワクチンプログラムの優先は高齢者における B.1.1.7 変異株の拡散を防ぐことが出来た [381]。

☆☆B.1.1.7 の感染者の死亡リスクに関する適合コホート研究では、2020 年 10 月 1 日～2021 年 1 月 29 日の第 2 波における SARS-CoV-2 陽性者の 54,906 の適合ペアが 2021 年 2 月 12 日まで経過観察された。参加者は、年齢，性，民族性，多様な貧困の指標，地方政府の低い段階の領域，陽性検体の採取時期について適合させ、spike タンパク遺伝子の検出性だけが違っていた。主要評価項目は最初の SARS-CoV-2 陽性検査結果から 28 日以内の死亡だった。市中において COVID-19 の検査が陽性だった患者の中で、B.1.1.7 への感染の死亡ハザード比は、従来の流行株への感染と比較して 1.64（95%CI：1.32-2.04）だった。この比較的リスクの低い群の中では、これは 1000 検出症例当たり 2.5 死亡から 4.1 死亡への上昇に該当していた [382]。
［B.1.1.7 の感染により死亡リスクが上昇する可能性が高い。この所見が他の人口に一般化できるとすれば、B.1.1.7 への感染は、従来型の流行変異株と比較して、実質的な付加的死亡を起こす可能性がある。B.1.1.7 のゲノム配列解析結果と、PCR での Spike 遺伝子陰性，N 遺伝子及び ORF1sb の結果に強い相関があり、S 遺伝子陰性結果は B.1.1.7 の proxy として利用されている。］

☆☆☆ロンドン衛生熱帯医学研究所の研究者は、2021 年 9 月 1 日～2021 年 2 月 14 日のイングランドにおける 2,245,263 の SARS-CoV-2 陽性市中検査と 17,452 人の COVID-19 による死亡を結び付けたデータセットを解析した。B.1.1.7 の変異はスパイク遺伝子標的の PCR 増幅を妨げる（S gene target failure：SGTF）ので、これらの検査の中の 1,146,534（51%）は B.1.1.7 の存在または不存在が判明した。SGTF の状態が分かっている 4,945 死亡に基づき、SGTF と関係する死亡のハザードは、年齢，性，民族性，貧困，介護施設への居住，居住の地域当局，検査日で補正後、55%（95%CI：39-72）高いと推計された。これは、55～69 歳の男性で、市中での陽性検査後 28 日以内の絶対死亡リスクの 0.56%から

[381] A. Munitz, et. al. BNT162b2 vaccination effectively prevents the rapid rise of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 in high risk populations in Israel. Cell Reports Med, April 17 (online), 2021.
[382] R. Challen, et. al. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. BMJ 2021;372;n579, March 9 (online), 2021.

0.86%（95%CI：0.77-0.95）への増加に該当した。SGTF の階層化や STGF 状態が分からないことで補正すると、B.1.1.7 は 61%（42-82%）高い死亡ハザードと相関した[383]。

	女性		男性	
	ベースライン	SGTF	ベースライン	SGTF
0～34 歳	0.00069%	0.0011%（0.00096-0.0012）	0.0031%	0.0047%（0.0042-0.0052
35～54 歳	0.0033%	0.050%（0.045-0.056）	0.064%	0.099（0.089-0.11）
55～69 歳	0.18%	0.28%（0.25-0.31）	0.56%	0.86%（0.77-0.95）
70～84 歳	2.9%	4.4%（4.0-4.9）	4.7%	7.2%（6.4-7.9）
85 歳以上	13%	19%（17-21）	17%	25%（23-27）

［B.1.1.7 は既存の SARS-CoV-2 変異株よりも伝播し易いだけでなく、より重症化すると考えられた。SGTF は、B.1.1.7 spike 遺伝子の 69/70 の欠損による。］

☆B.1.1.7 のウイルス学的特徴と臨床的重症度を調べたコホート研究では、2020 年 11 月 9 日～12 月 20 日のロンドンの 2 病院に急性入院した患者の SARS-CoV-2 陽性の PCR 検体を集めてシークエンスを調べ、B.1.1.7 を定義する変異の有無を解析した。PCR で SARS-CoV-2 陽性の 496 人の患者の検体のうち、341 でシークエンスが可能だった。58%（198/341）が B..1.1.7 の感染で、42%（143/341）は非 B.1.1.7 の感染だった。重症疾患（発症または陽性検査から 14 日以内で WHO 通常スケールで 6 点以上）と死亡（陽性検査から 28 日以内）について、系統間で（B.1.1.7 vs 非 B.1.1.7）、非補正解析（発生率［PR］0.97［95%CI：0.72-1.31］）でも、病院，性，年齢，基礎疾患，民族で補正した解析（補正 PR 1.02［0.76-1.38］）でも相関を認めなかった。123 人の慢性的にウイルスを排出している免疫不全患者と 32 人のレムデシビルで治療された患者でも B.1.1.7 を認めなかった。PCR のサイクル閾値（平均 28.8［SD 4.7］対 32.0［4.8］，p=0.0085）とシークエンス・リードの深度（1280［1004］対 831［682］，p=0.0011）を代理として用いたウイルス量は B.1.1.7 の検体で非 B.1.1.7 の検体より高かった[384]。

☆B.1.1.7 変異んも地域的な感染割合と報告された症状，疾患経過，再感染率，伝播性との間の関係を調べた英米の研究者による生態学的研究では、症状の種類と持続に関するは、

---

[383] N. G. Davies, et. al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. Nature, March 15 (online), 2021.
[384] D. Frampton, et. al. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. Lancet Infect Dis, April 12 (online), 2021.

2020 年 9 月 28 日～12 月 27 日（英国の一部で B.1.1.7 の感染率が最も顕著に上昇した時期）に COVID-19 陽性を報告したアプリ使用者の経時的な報告を用いた。このデータセットから可能性のある再感染（2 回目の陽性検査の前に症状を報告していない 7 日以上の期間のある 90 日以上離れた陽性検査の報告と定義）の頻度の計算した。英国中の B.1.1.7 変異株の SARS-CoV-2 感染の割合は公的なゲノム・データから計算した。2020 年 9 月 28 日～12 月 27 日に、地域が判っていてアプリ参加時には健常だった 36,920 人のアプリ使用者が COVID-19 陽性を報告した。B.1.1.7 と相関する症状や疾患持続性の変化は認めなかった。同時期に、2020 年 10 月 1 日以前に陽性検査を報告した 36,509 人のうち 249 人（0.7%［95%CI：0.6-0.8］）で可能性のある再感染を認めたが、再感染の頻度が B.1.1.7 変異株で既存の変異株より高いという所見は認められなかった。再感染の発生は、B.1.1.7 変異の感染の割合（南東部，ロンドン，イングランド東部について Spearman 相関 0.38-0.56）よりも、全体での地域的な症例の増加と（同じ地域について Spearman 相関 0.56-0.69）正に相関していて、B.1.1.7 は再感染のリスクを実質的に変えていないことを示唆していた。既存の変位株と比較して、1.35 の因子（95%CI：1.02-1.69）での B.1.1.7 の実効再生産数 Rt の乗数的増加を認めたが、B.1.1.7 変異株の感染の割合が高い地域でさえも地域的・国家的封鎖の間は Rt は 1 未満に低下した [385]。

◎SARS-CoV-2 Spike の受容体結合ドメイン（RBD）と宿主細胞の ACE2 受容体の相互作用はウイルスの侵入に必須である。RBD は中和抗体の優勢な標的であり、RBD 上の幾つかの中和抗原決定基が分子学的に明らかにされている。流行している SARS-CoV-2 変異株の解析で、Spike の RBD，N 末端ドメイン（NTD），S2 サブユニットで起こっている変異が認められている。これらの変異が Spike の抗原性に与えている影響を知るために、英国とオランダの研究者は、SARS-CoV-2 に感染した 3 人（ICU 入院患者，症候性非入院患者，無症候感染者）からの RBD，NTD，S2 の抗原決定基を標的としている 100 以上のモノクローナル抗体（mAbs）を分離して特徴を調べた。血漿中和の低い無症候感染の供血者からも強い中和抗体が分離された。43.9%（43/107）が中和活性を示し、RBD 特異的 mAbs の 34/37（91.9%），NTD 特異的抗体の 10/35（28.6%），非 S1 結合抗体の 3/34（8.8%）に中和活性があった。RBD に特異的な中和抗体の標的抗原決定基は既知の RBD 抗体クラスで重複していた。NTD 特異的抗体は 2 つの異なる群に分かれ、1 つは感染性ウイルスに高度に強力であったが、他方はより弱く、糖類に依存した中和活性を示した。B.1.1.7 の Spike にある変異は NTD 特異的抗体に対する中和抵抗性を与えていた。多くの RBD に特異的な中和抗体は B.1.1.7 変異株の中和能を維持していた [386]。

---

[385] M. S. Graham, et. al. Change in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. Lancet Public Health, April 12 (online), 2021.
[386] C. Graham, et. al. Neutralization potency of monoclonal antibodies recognizing dominant and subdominant epitopes on SARS-CoV-2 Spike is impacted by the B.1.17

［変異株における抗原変化を調べる際には、支配的でない抗原決定基を標的とする中和抗体も考慮に入れるべきである。］

（５）501Y.V2（B.1.351）変異株

（RBD［K417N，E484K，N501Y，D614G］，NTD［L18F，D80A，D215G，Δ242-244］，loop 2［A701V］）

◎世界の多くの部分での SARS-CoV-2 の持続的で抑制出来ていない伝播は、顕著なウイルスの進化の条件を創っている。南アフリカとブラジルと欧米の研究者は、系統を定義する 8 つの spike タンパクにおける変異（そのうち 3 つは受容体結合ドメインの 3 つの重要なアミノ酸である K417N，E484K，N501Y）によって特徴付けられる新たな SARS-CoV-2 系統（501Y.V2）が機能的な重要性があることを見出した。この系統は、南アフリカで第 1 波の後、東ケープ州にある強く感染の影響を受けた都市地域であるネルソン・マンデラ・ベイで現われた。この系統は急速に拡がっており、東ケープ州，西ケープ州，クワズール・ナタール州で数週間の間に優勢となった。変異株の重要性の全容は未だ明らかになっていないが、ゲノムデータからは、多数の地域での急速な拡大と他の系統の置換が認められ、この系統が選択の利益と関連しており、恐らく、増加した伝播性や免疫逃避の欠陥と考えられる[387]。

☆SARS-CoV-2 の 501Y.V2 変異株は Spike に多くの変異があり、現在南アフリカで優勢で他国に急速に拡がっている。中国の研究者は、18 の擬似ウイルスを用いた研究で、501Y.V2 変異株の感染性は多くの細胞種において上昇していないが、マウスの ACE2 を過剰発現している細胞ではかなりの感染性の上昇が認められた。特に、17 の中和モノクローナル抗体のうち 12 は 501Y.V2 に対する効果は実質的に減少していて、回復した患者と免疫を付与されたマウスからの血清の中和活性も、これらの変異株に対して減少していた。中和への抵抗性は、主として Spike の受容体結合ドメインの E484K 及び N501Y 変異によって起こっていた。ACE2 を過剰発現しているマウスの細胞における増強された感染性は、501Y.V2 変異のマウスへの波及の可能性を示唆していた。更に、501Y.V2 変異について検出された中和抵抗性は、モノクローナル抗体とワクチンの減弱した効果の可能性を示唆していた[388]。

☆南アフリカの研究者は、501Y.V2 の spike タンパクを発現している擬似ウイルスは、クラ

---

variant. Immunity, April 1 (online), 2021.

[387] H. Tegally, et. al. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein. Nature, March 9 (online), 2021.

[388] Q. Li, et. al. No higher infectivity but immune escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants. Cell, February 23 (online), 2021.

ス 1 とクラス 2 の代表的な抗体及び NTD に対する抗体から完全に逃避することを示した。さらに、南アフリカの重症 COVID-19 入院患者を含む PCR で確認された SARS-CoV-2 感染患者からのポリクローナルな血清について調べた。検体は、元の SARS-CoV-2 D614G 系統への高中和抗体群（22/44，ID_{50}＞400）と低中和抗体群（22/44，400＞ID_{50}＞25）の 2 群に分けられた。軽症～中等症の患者の血清（平均 ID_{50} 力価 488，n=30）は、重症の入院患者（平均 ID_{50} 力価 4,212，n=14）と比較して、実質的に低い中和抗体価だった。これらの検体を 501Y.V2 擬似ウイルスに対して試してみると、半分近く（21/44，48%）は検出可能な中和力価が認められなかった（71%は ID_{50}＜100）。3 つの検体（7%）だけが ID_{50}＞400 を維持していたが、これら 3 つの検体は、重症で元のウイルスに対して最も高い中和力価の患者の中から得られた検体だった。RBD の 3 つの変異（K417N，E484K，N501Y）だけを持つ擬似ウイルスに対する中和力価も実質的に低下していて、検体の 27%は全ての中和力を失い（63%は ID_{50}＜100）、23%だけが ID_{50}≧400 の高い中和力価を維持していた。RBD だけの変異と 501Y.V2 の間の中和の差は、501Y.V2 の NTD の置換（L18F, D80A, D215G, △242-244）の中和逃避への寄与を明らかにした。このことは、特に、RBD の変異だけに対する平均 ID_{50} で 680 を維持している、高い力価の検体で明らかだった。SARS-CoV-2 感染によって非中和抗体も誘導された。501Y.V2 の RBD とサブドメイイン 1 に対するポリクローナルな血清で実質的な影響を受けたのは一部だけで（5 倍以上の低下は 14/44，32%）、多くの回復期血清は、全結合力で 4 倍未満の低下が認められただけであり、非中和抗体のかなりの部分は未だ 501Y.V2 spike へ結合することが出来た [389]。

☆SARS-CoV-2 パンデミックの収束は、有効な介入策の開発にかかっている。単体または組み合わせでのモノクローナル抗体（mAb）治療法は、緊急使用許可を得ていて、多くの開発中の製品もある。更に、様々なワクチンの候補が COVID-19 に対して期待の大きな防御効果を示していて、2 つでは 95%近くの効果をあげている。しかし、これらの介入策は 2019 年に出現した当初の SARS-CoV-2 に向けられている。最近の英国における B.1.1.7 と南アフリカにおける B.1.351 の新たな SARS-CoV-2 変異株の出現は、伝播し易いと言われていて、spike タンパクに広範な変異があり懸念されている。米国の研究者は、B.1.1.7 は、N 末端ドメイン（NTD）に対する多くの mAbs に中和され難く、受容体結合ドメイン（RBD）に対する相当の mAbs に対して比較的に抵抗性であることを報告した。回復者血清やワクチンが誘導した血清に対して、より抵抗性ではなかった。B.1.351 についての所見はより困惑が大きく、この変異株は多くの NTD への mAbs だけでなく、RBD 上の受容体結合部位に対する多くの個々の mAbs に対しても中和され難かったが、これは概して E484K 変異のためだった。さらに、B.1.351 は回復者血清（n=20，9.4 倍）やワクチンが誘導した血清（mRNA-1273 の接種者 12 人，10.3-12.4 倍）に対しても、顕著に、より抵抗性だった。

---

[389] C. K. Wibmer, et. al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. Nature Med, March 2 (online), 2021.

B.1.351 と同様の spike の変異を持つ新たな変異株は、mAb 治療の新たな課題であり、現在のワクチンの防御効果を脅かす [390]。

☆組み換え型及びワクチン誘導中和抗体が COVID-19 パンデミックと闘うために使われている。しかし、最近出現した SARS-CoV-2 変異株である B.1.1.7（英国），B.1.351（南アフリカ），P.1（ブラジル）はウイルスの spike タンパクに変異があり、ウイルスと宿主細胞の相互作用を変え、拮抗薬や抗体への抵抗性を持つ可能性がある。ドイツの研究者は、擬似ウイルス粒子を用いて、これらの変異株は、D614G 変異株に匹敵するヒト細胞への強い侵入力があり、全ての変異株のヒト細胞への侵入は、侵入阻害剤である可溶性 ACE2，カモスタット，EK-1，EK-1-C4 に阻止されることを示した。反対に、B.1.351 変異株と P.1 変異株は部分的（カシリビマブ）または完全（バムラニビマブ，REGN10989）に COVID-19 治療に用いられている抗体に抵抗性だったが、B.1.1.7 は効果的に阻害された。REGN-COV2 は、全ての変異株の侵入を効果的に阻止した。更に、回復した COVID-19 患者の血漿と BNT162b2 ワクチン接種者の血清による阻害効果は、B.1.1.7 に対しては僅かに、B.1.351 と P.1 に対しては顕著に低下していた（ただし、ワクチン接種者 15 人全員の血清は、最低限の希釈検査では、B.1.351 と P.1 を完全に阻害した）[391]。

◎SARS-CoV-2 の B.1.1.7 及び B.1.351 変異株は、spike タンパクをコードする遺伝子上に多様な変異があり、免疫逃避の可能性に関して深刻な懸念が起きている。フランスの研究者は、感染性の B.1.1.7 及び B.1.351 系統を急性の感染患者から分離した。これらの 2 つの変異株を以前流行していた系統に感染した人や、最近ワクチン接種をした人からの血清や鼻腔スワブの SARS-CoV-2 抗体への感受性を、D614G を参照ウイルスとして比較して調べた。一晩の感染後 GFP（緑色蛍光タンパク）陽性となったレポーター細胞に基づき、新たな迅速中和試験を用いた。症候後 9 ヶ月までの 58 人の回復患者から集めた血清は、B.1.1.7 と D614G を同じ様に中和した。反対に、9 ヶ月後、B.1.351 に対しては、回復者の血清は平均で 6 倍中和抗体価が低く、40%の検体は活性を欠いていた。ファイザーのコミナティで 2 回のワクチン接種を受けた 19 人の人の血清は、ワクチン接種後 6 週間まで検査され、D614G と比較した場合、B.1.1.7 に対しては同様に強かったが、B.1.351 に対しては効果が弱かった。2 回目接種後に中和抗体価は上昇したが、B.1.351 に対しては 14 倍低いままだった。一方で、回復者やワクチンを接種した人からの血清は、フローサイトメトリーに基づく抗体検査では、3 つの spike タンパクに同様に結合した。ワクチン接種者の鼻腔スワブからは中和抗体はほとんど検出されなかった [392]。

---

[390] P. Wang, et. al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature, March 8 (online), 2021.
[391] M. Hoffmann, et. al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. Cell, March 20 (online), 2021.
[392] D. Planas, et. al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants

［急速に拡大している SARS-CoV-2 変異株は自然感染やワクチンで生成される中和抗体に部分的に抵抗性であり、これは特に、抗体レベルの低い人でとても頻繁に認められた。B.1.1.7 ではなく、B.1.351 が免疫された人における感染のリスクを上昇させると考えられた。］

◎米国の研究者は、USA-WA1/2020 ウイルスと spike RBD に E484K 変異を導入した以外は USA-WA1/2020 と同じ組み替え SARS-CoV-2 ウイルス（rSARS-CoV-2）を作製し、SARS-CoV-2 S ELISA 抗体価に基づいて選ばれた 34 人の回復者血清（陰性 4 人，弱陽性 8 人，中等度 陽性 11 人，強度陽性 11 人）と 5 人の BNT162b2 接種者の血清で in vitiro 微小中和検査を行なった。血清の中和効果（幾何平均 ID_{50}）は、E484K rSARS-CoV-2 において、USA-WA1/2020 と比較して、ワクチン接種者で 3.4 倍, 低 IgG 回復者で 2.4 倍（p=0.0289），中等度 IgG 回復者で 4.2 倍（p=0.0052），高 IgG 回復者で 2.6 倍（p=0.0019）低かった [393]。

☆☆SARS-CoV-2 の懸念すべき変異株（VOC）は独立に多様な場所で発生しており、spike タンパクを標的とする現行のワクチンの効果を減少せると考えられる。南アフリカと米国の研究者は、生ウイルス中和検査法を用い、南アフリカにおける感染の 2 つの波における COVID-19 のための成人入院患者（第 1 波 14 人，第 2 波 6 人）の血漿（発症後 1 ヶ月）を集め（第 2 波では 501Y.V2 感染が支配的だった）、非 VOC 変異株と 501Y.V2 変異株の中和を比較した。シークエンスにより、第 1 波における血漿の供血者は、受容体結合ドメインにある E484K のある 1 例（他の 501Y.V2 の変異は無い）以外は、501Y.V2 を定義付ける変異の無いウイルスの感染であることが分かった。501Y.V2 変異株は感染第 2 波の供血者の血漿により、感染第 1 波のウイルスは感染第 1 波の供血者の血漿により効果的に中和された。交差中和については、501Y.V2 は、第 1 波の供血者の血漿によってほとんど中和されず（血漿 $PRNT_{50}$ 41.1［95%CI：32.7-55.5］）、感染第 2 波の供血者の血漿による 501Y.V2 の中和（619.7［517.8-771.5］）と比較して 15.1 倍低下していた。一方で、感染第 2 波の供血者の血漿による感染第 1 波のウイルスの中和（149.7［132.1-172.8］）はより効果的で、感染第 1 波の供血者の血漿による感染第 1 波のウイルスの中和（344.0［275.4-458.0］）と比較して 2.3 倍低下しただけだった。E484K 変異だけによって誘導された血漿は 1 例だけであったが、両方の変異株を有効に中和できた [394]。
［501Y.V2 感染が誘導した血漿による感染第 1 波のウイルスの効果的な中和は、VOC シークエンスに基づくワクチンが他の循環している SARS-CoV-2 系統に対する効果を維持できるという準備的根拠となる。］

---

to neutralizing antibodies. Nature Med, March 26 (online), 2021.
[393] S. Jangra, et. al. SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralization. Lancet Microbe, April 7 (online), 2021.
[394] S. Cele, et. al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. Nature, March 29 (online), 2021.

☆501Y.V2 への免疫応答は分かっていない。また、501Y.V2 への感染で誘導される抗体の他の変異株と交差反応する能力は分かっていないが、その交差反応性は、501Y.V2 の spike タンパクに基づく第 2 世代のワクチンの元の系統や新興 SARS-CoV-2 系統の感染を防御する能力の意味を持つと考えられる。南アフリカの研究者は、501Y.V2 が南アフリカに出現して支配的となった後にケープ・タウンの Groote Schuur 病院に COVID-19 で入院した患者のコホートにおける SARS-CoV-2 感染の特徴を調べた。2020 年 12 月 31 日～2021 年 1 月 15 日の間に 89 人の患者から検体を取得し、これらの患者のうち 28 人（31%）を無作為に選んで SARS-CoV-2 の核酸配列を調べ、系統発生分析で全てが 501Y.V2 の感染であることが分かった。更に、この時期のケープ・タウンと南アフリカ全体の感染は、501Y.V2 が支配的で、感染の 90%を超える割合だった。研究対象の患者に、以前 SARS-CoV-2 に感染した患者は無かった。始めに、これらの患者の 501Y.V2 spike タンパクへの結合及び中和抗体応答を調べた。元の変異株（D614G）と同様に、501Y.V2 は高い抗体価の結合及び中和抗体を誘導した。更に、元の変異株の受容体結合ドメイン（サブドメイン 1 の全てを含む）と spike タンパクの全長への結合抗体の抗体価は、501Y.V2 変異株の対応するタンパクへの結合抗体の抗体価と高度に相関していた。また、46 の検体サブセットの力価を調べると、血漿検体の 501Y.V2 の spike タンパクへの力価は、元の変異株の spike タンパクへよりも、高かったが（平均で 1.7 倍）、元の変異株に対する高いレベルを維持していた。更に、501Y.V2 に感染した Groote Schuur 病院の患者コホートにおける、元の変異株と最初にブラジルで記述された 501Y.V3（P.1）変異に対する血漿中和応答の交差反応性を調べた。最初に、Groote Schuur 病院の患者の 57 人の血漿検体の 501Y.V2 と元の変異株に対する効果を調べ、57 人の検体のうち 53 は元のウイルスに対する中和活性を維持していて、幾何平均抗体価は 203（95%CI : 141-292）で、501Y.V2 変異株に対する抗体価の約 3 分の 1 だった。501Y.V2 の感染であると核酸配列解析で確定し、結合抗体が陽性の 22 人の供血者に限った解析でも、同様のパターンだった。最後に、501Y.V3（P.1）変異株に対して 10 人の血漿検体のサブセットを検査し、この変異株に対する高いレベルの中和を認め、幾つかの検体では 501Y.V2 に対するよりも 501Y.V3 に対して高い効果があり、それは、これらの変異株における非常に異なる N 末端ドメインのためと考えられた [395]。

［全体として、501Y.V21 は、元の変異株と 501Y.V3（P.1）の両方に対する強い中和抗体応答を誘導し、高いレベルの交差反応性が考えられた。501Y.V2 の spike タンパクで作製されたワクチンは、SARS-CoV2 への中和抗体応答の誘導への期待される候補と考えられる。］

[395] T. Moyo-Gwete, et. al. Cross-reactive neutralizing antibody responses elicited by SARS-CoV2 501Y.V2 (B.1.351). N Engl J Med, April 7 (online), 2021.

（6）P.1（501Y.V3）変異株

［L18F，T20N， P26S，D138Y，R190S，K417T，E484K，N501Y，D614G，H655Y，T1027I，V1176F］

☆英国とブラジルの研究者は、既に非常に高い感染率が推計されているブラジル北部のアマゾン州のマナウスで、2020 年末期に新たな SARS-CoV-2 感染者数の再興を認めた。2020 年 11 月～2021 年 1 月のマナウスにおいて採取された検体のゲノム・シークエンスで、新たな懸念される SARS-CoV-2 変異株の出現と循環を認めた。P.1 系統は 17 の変異があり、その中にヒト ACE2 受容体への増強した結合と相関した spike タンパク（K417T, E484K, N501Y）の 3 つの変異があった。分子時計の解析では、2020 年 11 月中旬頃の P.1 の出現し、速い分子進化の期間が先行していたことが分かった。ゲノムと死亡のデータを統合した 2 つのカテゴリーの動態モデルを使い、P.1 は以前の非 P.1 系統よ 1.7～2.4 倍より伝播性が高く、非 P.1 系統の感染による防御は、非 P.1 系統に対するのと比較して、P.1 系統には 54%～79%となると計算した [396]。

［増加した伝播性及び（または）免疫逃避を示すと考えられる、懸念される変異株の増強した世界的な遺伝子のサーベイランスは、パンデミックへの応答性を促進するために必須である。］

☆SARS-CoV-2 パンデミックの収束には、汎世界的なワクチン接種にかかっている。現在のワクチンは初期の分離株に由来するウイルスの spike への中和抗体応答を誘導する。しかし、新たな系統には様々な変異があり、ブラジルからの P.1，南アフリカからの B.1.351，英国からの B.1.1.7 は、それぞれ、spike に 12，10，9 の変化がある。全ての変異株は ACE2 結合部位に変異があり、P.1 と B.1.351 は事実上同様の 3 つがあり（E484K，K417N/T，N501Y）、それらは同様に増強した ACE2 との親和性を付与している（N501Y は武漢株と比較して 7 倍、K417K，E484K，N501Y は 19 倍、RBD と ACE2 の親和性が高い）。オックスフォード大学とブラジルの研究者は、P.1 は自然感染やワクチンによって誘導された抗体応答に対して、B.1.351 と比較して弱い抵抗性しかなく、RBD 外の変化が中和に影響しているものと考えられた。P.1 の中和を 34 人の回復者の検体で、B.1.1.7 と B.1.351 とともに FRNT（focus reduction neutralization test）で調べたところ、Victoria 株（武漢株に 1 つの変異 S247R の入った初期の分離株）に対して 3.1 倍幾何中和抗体価が低下していた（p<0.0001）が、この低下は B.1.1.7（2.9 倍）と同程度で、B.1.351（13.3 倍）よちも実質的に小さかった。B.1.1.7 に感染した患者の血漿を用いた場合、P.1 は Victoria 株と比較して僅かな（1.8 倍，p=0.0039）の低下でしかなかった。また、25 人の BNT162b2 接種者（2 回接種後 4～14 日後）と ChAdOx1 nCoV-10 接種者（2 回接種後 14～28 日後）から集めた血清で中和検査を行ったところ、P.1 は Victoria 株に対して、BNT162b2 の接種者の血清で

[396] N. R. Faria, et. al. Genomic and epidemiology of P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil, Science, April 14 (first release), 2021.

は 2.6 倍（p<0.0001）、AdChOx1 nCoV-19 接種者の血清では 2.9 倍（p<0.0001）、低下した幾何平均抗体価であった。P.1 に対する中和は B.1.1.7 に対してと同様で、1：20 の血清希釈で、一部の検体が 100%中和を達成しなかっただけで、B.1.351 に対する中和（BNT162b2 について 7.6 倍，AdChOx1 nCoV-19 について 9 倍）よりも実質的に良好だった。P.1，B.1.351，B.1.1.7 は多くの VH3-53 抗体から部分的または完全に逃避した。モノクローナル抗体 222（VH3-53）は、ACE2 の結合部位の 2 つの変異と相互作用があるが、全変異株を中和した。これを構造的解析を通じて説明し、222 の軽鎖を公的（public）抗体の主要なクラスへ大きく中和を復元するために使用した（キメラ抗体）[397]。

（7）B.1.429（CAL.20C）変異株

◎2020 年 11 月 22 日～12 月 28 日に Cedars-Sinai 医療センター（CSMC）で、サイクル閾値 30 未満で SARS-CoV-2 陽性と判定された全ての症候性入院患者と救急患者の検体から、無作為に選択した検体のシークエンスを調べ、解析した。更に、CSMC の検体と 2021 年 1 月 11 日の世界的に代表的なゲノムについて、Nextstrain（ウイルス感染発生の拡大の背景にある遺伝子学を可視化するための公開情報・手段を集めたもの）を用いて系統発生分析を行った。代表的な世界の検体は、2019 年 12 月 21 日～2021 年 1 月 11 日に集められた GISAID の 400,000 以上の利用可能なゲノムからコンピュータ・アルゴリズムを使って無作為に選択した。カリフォルニア全体と南カリフォルニアの特異的な検体における各クレードの経時的な感染割合と、世界で発見された何らかの新たな系統の存在が、2020 年 3 月 4 日～2021 年 1 月 22 日に集められて GISAID に公開されていて利用可能なシークエンスを用いて計算された。CSMC の 2311 の検体から、192 検体が選択されて 185 検体（67 が入院患者，118 が外来患者）が、1480 の代表的なゲノムとともに、Nextstrain を用いた系統発生解析が行われた。2 つの主要なクラスターを伴う広い系統の組み合わせが認められた。20G 系統からの 2 つの小さなクラスターが認められ、検体の 22%（40/185）を占めた。より大きいクラスター（36%，67/185）は、5 つの変異（ORF1a：I4205V，ORF1b：D1183Y，S：S13I，W152C，L452R）で定義され、CAL.20C（20C/S：452R，/B.1.429）と命名されたクラスター20C からの新たな変異の子孫から成っていた。カリフォルニアからの 10,431 検体（南カリフォルニアからの 4829 検体を含む）の解析では、CAL.20C は 2020 年 7 月に最初にロサンゼルス・カウンティからの 1247 の検体のうちの 1 つで認められ、10 月まで南カリフォルニアでは検出されなかった。その後、変異株の感染率はカリフォルニア州と南カリフォルニアで増加し、2021 年 1 月 22 日には、それぞれ、1 月に集められた検体の 35%（86/247），44%（37/85）となった。2021 年 1 月 22 日における GISAID の 405,871 の世界的な検体のシークエンス解析では、CAL.20C は 2020 年 10 月に南カリフォルニアで認め

[397] W. Dejnirattisai, et. al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. Cell, March 30 (online), 2021.

られただけだった（4 例）。2020 年 11 月には北カリフォルニアでも 30 例が同定され、他の 5 つの州でも個々の症例が認められた。2021 年 1 月 22 日時点で、CAL.20C は 26 州と他国（オーストラリア，シンガポール，ニュージーランド，英国，デンマーク，イスラエル）でも検出されている [398]。
［CAL.20C は、spike タンパクの 3 つの変異で特徴付けられる 20C のサブクレードで定義され、受容体結合ドメイン内にある L452R の変異は、spike タンパクのモノクローナル抗体に抵抗性であることが分かっている。］

☆カリフォルニアの研究者は、カリフォルニアの 44 のカウンティからの 2,172 の鼻腔／鼻腔咽頭検体の全ゲノムシークエンスにより新興 SARS-CoV-2 変異株を同定した。2 つの系統を指す B.1.427／B.1.429 と命名された系統は、2020 年 5 月に出現し、2020 年 9 月から 2021 年 1 月までに核酸配列を調べた症例の 0%から＞50%へと増加していて、野生型循環系統に対して 18.6～24%増加した伝播性であった。変異株は spike タンパクには L452R 置換を含む 3 つの変異があった。B.1.427／B.1.429 の感染者では野生型に対して 2 倍の B.1.427／B.1.429 ウイルスの排出を認め（検体の Ct 値より算出）、培養細胞と肺オルガノイドでは L452R 擬似ウイルス感染の増加を認めたが、B.1.1.7, B.1.351, P.1 に共通の N501Y を持つ擬似ウイルスと比較すると低かった。抗体中和試験では、回復者及びワクチン接種者の血清は、それぞれ 4.0～6.7 倍及び 2.0 倍中和抗体価が低下していた [399]。
［カリフォルニアにおけるより伝播性の高く、抗体中和が低下する変異株の感染率が増加しており、更なる調査が必須である。］

☆カリフォルニアで最初に同定された SARS-CoV-2 の変異株である B.1.429（CAL.20C または 542R.V1 とも呼ばれる）は米国で急速に拡大していて、少なくとも 25 の他国で認められている。この変異は中和抗体の主要な標的である spike に 3 つの変異（1 つは受容体結合モチーフにある L452R と他の 1 つは N 末端ドメインの超部位にある W152C）がある。米国の研究者は、14 人の回復者と、祖先の spike を基礎にした 2 つのワクチン（mRNA である mRNA-1273 とタンパク・ナノ粒子ワクチンである NVX-CoV2373）のうち 1 つを接種した 49 人からの血清検体の中和活性を調べた。mRNA-1273 の検体は、高い，中等度，低い中和抗体価を代表する検体を選択し、NVX-CoV2373 の検体は無作為に選択し、抗体価に基づく事前選択は行わなかった。全検体の中和活性を、B.1.429 変異株と南アフリカで最初に出現した懸念される変異株（B.1.351, 20H/501Y.V2 とも呼ばれる）に対して検査した。中和活性を、プロトタイプの D614G 変異株に対する血清検体の活性と比較した。D614G と

---

398 W. Zhang, et. al Emergence of a novel SARS-CoV-2 variant in Southern California. JAMA, February 11（online）, 2021.
399 X. Deng, et. al. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant. Cell, April 20 (online), 2021.

比較し、B.1.429 は、回復期血清とワクチン接種から得た血清検体に約 2～3 倍中和され難かったが、B.1.351 は約 9～14 倍中和され難かった。D614G 変異のみ（比較のための変異）、B.1.429（S13I，W152C，L452R）または B.1.351（L18F，D84A，D215G，Δ242-244，R246I，K417N，E484K，N501Y，A701V）で認められる変異を付加した擬似ウイルスを作製した。中和検査は、安定的に ACE2 の過剰発現を形質導入できる 293T 細胞での検定されたレンチウイルスに基づく spike 擬似ウイルス検査で行われた。B.1.429 変異株は 225～495 の 50%阻止希釈（ID_{50}）幾何平均抗体価で回復期血清とワクチン接種者から得た血清で中和された。回復期血清とワクチン接種者からの血清の B1.429 変異株に対する ID_{50} と ID_{80} 力価は D614G よりも有意に低かった（p<0.001）。B.1.429 に対する幾何平均 ID_{50} 力価は、回復期血清では、D614G に対してと比較して 3.1 倍（範囲：1.4～8.8），mRNA-1273 及び NVX-CoV2373 を接種した人からの血清では、D614G に対してと比較して、それぞれ 2.0 及び 2.5 倍低かった。B.1.351 に対する幾何平均 ID_{50} 力価は、回復期血清では、D614G に対してと比較して 13.1 倍（範囲：1.4～8.8），mRNA-1273 及び NVX-CoV2373 を接種した人からの血清では、D614G に対してと比較して、それぞれ 9.7 及び 14.5 倍低かった [400]。
［B.1.429 変異株に対する中和の軽度に低い値は、mRNA-1273 と NVX-CoV2373 接種者からの血清を用いて、同じ検査で B.1.1.7 変異株の中和を調べた研究と同様だった。ワクチンで誘導された中和抗体は B.1.429 変異株に対しても効果を保っていると考えられる。B.1.351 変異株の抵抗性の大きさが、現行のワクチンの観点では大きな懸念である。］

◎自然に発生する SARS-CoV-2 の変異株の液性免疫に対する感受性は調べられているが、ヒト白血球抗原（HLA）に限定された細胞性免疫に対する変異株の感受性は調べられていない。日本とイスラエルの研究者は、9 人の COVID-19 回復者の末梢血単核細胞（PBMCs）を用い、SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインに存在する 2 つの最近出現した変異である L452R（B.1.427/B. 1.429）及び Y453F（B.1.298）は HLA-A24 に限定された細胞性免疫を逃避出来ることを認めた。これらの変異はウイルス受容体である ACE2 への親和性を強化し、特に L452R 変異は Spike タンパクの安定性とウイルスの伝播性を高めており、ウイルスの複製を促進する可能性も認められた。L452R のある B.1.427/B. 1.429 の感染症は米国で拡大している [401]。
［本論文は査読前の preprint。HLA に限定された細胞性免疫はウイルスの表現型の進化に影響しており、細胞性免疫からの逃避は SARS-CoV-2 パンデミックの更なる脅威となる。
　中和抗体によって仲介される液性免疫に加え、もう 1 つの病原体に対する防御システムは細胞傷害性 T リンパ球（CTLs）によって仲介される細胞性免疫である。CTLs は HLA ク

[400] X. Shen, et. al. Neutralization of SARS-CoV-2 variants B.1.429 and B.1.351. N Engl J Med, April 7 (online), 2021.
[401] C. Motozono, et. al. An emerging mutant evading cellular immunity and increasing viral infectivity. bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.04.02.438288

ラス I 分子を介してウイルスが感染した細胞上に提示された非自己抗原決定基を認識するため、CTLs が仲介する抗ウイルス免疫は HLA 限定的である。

HLA-A24 は東アジアや東南アジアで特に多い世界中に広く分布している I 型 HLA アレルで、ウイルス Spike タンパク受容体モチーフ（RBM，438-506 のアミノ酸残基）にある 9-mer のペプチド（448-456）を提示する。研究では、9-mer ペプチドは COVID-19 回復者の CD8+T 細胞によって認識される HLA-A24 に限定された免疫優性な抗原決定基であると考えられた。Y453F-9-mer ペプチドによる CD8+T 細胞の刺激では、IFN-γの産生が有意に低下し、L452R-9-mer ペプチドによる刺激では、最も高い濃度でも IFN-γの産生が認められなかった。L452R による Spike タンパクの安定性とウイルスの伝播性の増加，ウイルス複製の促進は、in vitro での結果。日本人の HLA-A24 アレルの頻度は 0.361（n=1,974）。］

（８）B.1.617 変異株

◎インドの研究者は、2021 年 1 月～3 月に、B.1.617 系統の流行地域であるマハーラーシュトラ州の 146 人の症例から 12 のウイルスを分離した。それらのシークエンスに全部で 23 の非同義置換が共通して認められているが、そのうち、7 つの保存された非同義置換（武漢系統スークエンスに対して）が spike タンパクに認められ（G142D，E154K，L452R，E484Q，D614G，P681R，Q1071H）、特に L452R と E484Q の組み合わせが多くのシークエンスで認められた。第Ⅱ相臨床試験の間に集められた BBV152 ワクチンを接種された 28 人の血清を用いて、B.1.617 変異株の中和力と、プロトタイプである B1（D614G）及び B.1.1.7 変異株の中和力を比較した。D614G の B.1.617 に対する GMT 比は 1.95（95%CI：1.60-2.38, p<0.0001）で、B.1.1.7 の B.1.617 に対する GMT 比は 1.84（1.50-2.27, p<0.0001）だった。D614 と B.1.1.7 の比較では GMT 比 1.06（95%CI：1.02-1.10）だった。COVID-19 から回復した 17 人の患者（B.1.1.7 系統が 2 人，B.1.351 系統が 2 人，B.1.1.28.2 系統が 2 人，B.1 系統が 11 人）の血清検体を集めて B.1.617 変異株に対する PRNT50 を調べ、ワクチン接種者の血清検体を用いた結果と比較した。ワクチン接種者の GMT 値は 88.48（95%CI：62.02-126.2），回復患者では 86.85（52.04-144.9）で、B.1.617 に対する中和効果はワクチン接種者の血清でも回復患者の血清でも同定度と考えられた。

［本論文は査読前の preprint。B.1.617 に対する中和の低下が認められたが、低下は 2 倍までに留まっていた。

E484Q と L452R のアミノ酸置換は両方とも spike タンパクの RBD に有る。L452R 置換は spike タンパクとヒト ACE2 受容体の間の相互作用を改善することができ、B.1.429 変異株では上昇した感染性が認められている。E484Q に関する研究でも ACE2 への結合親和性を軽度に上昇させることが確認されている [402]。

---

[402] P. D. Yadav, et. al. Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees. bioRxiv doi: https://10.1101/2021.04.23.441101

インドでは S:V382L の置換が入る変異株（三重変異；頻度は低い）及び B.1.168 変異株（ベンガル型変異株；E484K，D614G，Δ145/146）も認められている。］

（９）抗体による感染防御，再感染

☆☆☆オックスフォード大学病院では、無症状または症候性の職員に対する検査を受けた抗体陰性及び抗体陽性の医療従事者における PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 の発生率を調査した。全部で 12,541 人の医療従事者が参加して抗 spike IgG 抗体が測定された。陰性だった 11,364 名と陽性だった 1265 名が経過観察され（31 週まで）、その間に 88 人が抗体陽転した。全部で 223 人の抗 spike 抗体陰性の医療従事者が PCR 検査で陽性で（10,000 日で 1.09 のリスク）、100 人が無症状の間の、123 人が症状の有る間のスクリーニングでの検査だった。一方、2 人の抗 spike 抗体陽性の医療従事者が PCR 検査で陽性で（10,000 日当たり 0.13 のリスク）、その 2 人とも無症状だった（補正発生率比 0.11［95%CI：0.03-0.44］，p=0.002）。抗 spike 抗体の有る医療従事者で症候性感染は認められなかった。率比は、ベースライン状態に抗ヌクレオカプシド IgG 抗体検査が単独で用いられた場合でも、抗 spike IgG 抗体検査と組み合わせて用いられた場合でも、同様だった [403]。

［抗 spike または抗ヌクレオカプシド抗体は、6 ヶ月間は実質的に SARS-CoV-2 再感染の低下したリスクと相関した。］

☆☆☆SARS-CoV-2 に対する抗体が症候性または無症候性の再感染のリスクの低下と関連するかどうかについての、イングランドの全領域の公的財源の病院から募集された参加者を対象とした大規模多施設前向きコホート研究では、12 ヶ月の経過観察期間に参加したままでいられる全医療従事者，補助スタッフ，病院で働いている事務スタッフが研究（The SARS-CoV-2 Immunity and Reinfection Evaluation ［SIREN］study）に参加出来た。登録後 PCR 検査を受けていないか、2020 年 12 月 31 日以後に登録したか、不十分な PCR や抗体のデータしか無い参加者はコホートへの割り付けから除外された。参加者は定期的な PCR 検査と抗体検査（2 週～4 週毎）を受け、2 週毎に症状と暴露についての質問に答えた。登録時、参加者は陽性コホート（抗体陽性，または以前 PCR 検査か抗体検査で陽性）と陰性コホート（抗体陰性で以前の OCR 検査か抗体検査での陽性結果無し）のどちらかに割り付けられた。主要評価項目は、PCR 検査で確認された陽性コホートの再感染または陰性コホートの初めての感染だった。再感染の可能性は臨床的に審査され、根拠の序列により、症例の定義（confirmed，probable，possibe）と症状の状態に従って階層化された（possible は 90 日以上の間隔での 2 つの PCR 検査の陽性、または最初の抗体陽性検査後少なくとも

[403] S. F. Lumley, et. al. Antibody status and incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers. N Engl J Med, 384, 6, 533-540, February 11, 2021.

4 週間後の新たな PCR 検査陽性)。陰性コホートの初めての感染は初めての PCR 検査陽性と定義され、陽性 PCR 検査と関連しない抗体陽性化（864 人）は除外された。2020 年 6 月 18 日～12 月 31 日に 30,625 人の参加者が登録され、51 人が参加を取り止め、4913 人が除外され、25,661 人（抗体と PCR 検査結果と結び付き有り）が解析対象となった。データは全て 2021 年 2 月 5 日付けで抽出され、2021 年 1 月 11 日までのデータが対象となった。ベースラインで陽性の 8278 人の参加者（全部で 2,047,113 人年の経過観察）のコホートでは 155（2 つが probable, 153 の possible）の感染が検出され、これに対し、17,383 人（2,971,436 人年の経過観察）の陰性コホートでは 1704 の新たな PCR 陽性結果だった。2020 年 6 月～2021 年 1 月の間で、発生率の密度は陽性コホートでは 100,000 人年当たり 7.6 の再感染で、陰性コホートでは 100,000 人年当たり 57.3 の初感染だった。PCR で確認された初感染に対する全再感染（最も高い感受性）の補正発生率比（adjusted incident rate ratio : aIRR）は 0.159（95%CI : 0.13-0.19）だった。無症候感染に対しては最も弱い防御で、aIRR は 0.48（0.37-0.63）だった。初感染から再感染までの期間の中央値は 200 日を超えていた [404]。［SARS-CoV-2 の感染の既往は感染の 84%低いリスクと相関し、防御効果の中央値は初感染から 7 ヶ月認められた。幾つかの再感染は残存した RNA を検出しているだけと考えられ、陰性コホートには抗体陽性化が含まれていないので、この時間は最小の効果と考えられる。probable の再感染に限定した場合、他のリスク因子と施設で補正後、陽性コホートは、陰性コホートと比較して新感染の 99.8%の低下したリスクで、aIRR は 0.002（95%CI : 0.00-0.01）で、COVID-19 の症状のある患者に限定した場合、陽性コホートでは、陰性コホートと比較して 93%の低下した新感染の発生率で、aIRR は 0.074（95%CI : 0.06-0.10）だった。恐らく SARS-CoV-2 の感染の既往は、多くの人で将来の感染に対する有効な免疫を誘導することを示している。］

☆ワシントン大学では、高率な 2 次感染率と関連した或る漁船内での SARS-CoV-2 感染の流行を調査した。122 人の乗組員は、出港日（Day 2）の前（Day 0 及び Day 1）に RT-PCR 検査と SARS-CoV-2 抗体検査のスクリーニング検査を受け、データが利用可能だった（経過観察期間の中央値 32.5 日［18.8-50.5］）120 人では RT-PCR 陽性者は無く、3 人だけに抗体陽性で中和抗体と Spike タンパクに対する反応する抗体が認められた。船内で流行が発生し、122 人中 104 人が RT-PCR 検査陽性（サイクル閾値＜35）か抗体陽性となり、感染率は 85.2%（104/122）だった。39 のウイルスゲノムのメタゲノム解析により、流行は、1 つのウイルス系統群から大きく発生していることが示唆された。出航前の検査検体で中和抗体陽性だった 3 人では、本物の（bona fide）ウイルス感染が起こらず、ウイルス流行中、症状も無かった。中和抗体の存在は、再感染に対する防御と有意に相関した（フィッシャー

[404] V. J. Hall, et. al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN), Lancet, April 9 (online), 2021.

検定，p=0.002）[405]。

☆☆カタールにおける SARS-CoV-2 の再感染リスクを調べた研究では、133,266 人の検査で確認された SARS-CoV-2 症例のうち、243 人（0.18%）が最初に陽性だったスワブから 45 日以上後に、少なくとも 1 回陽性となった。これらのうち、54 例（22.2%）は再感染の強いまたは良好な所見があった。最初と再感染時のスワブの間の期間の中央値は、64.5 日（45-129）だった。54 例のうち 23 例は、症状の存在を示唆する医療機関で診断され、31 例（57.4%）は無作為な検査キャンペーンか接触者追跡で偶然に見付かった。1 人だけが再感染時に入院したが、翌日退院した。死亡例は無かった。遺伝子結果が利用可能だった 12 例のうち 4 例で、ウイルス・ゲノム・シークエンスの結果、再感染であることが確認された。再感染リスクは 0.02%（95%CI：0.01-0.02），再感染の発生率は 10,000 人・週ごとに 0.36（95%CI：0.28-0.47）と計算された [406]。
［SARS-CoV-2 の再感染は起こるが稀な現象で、少なくとも最初の感染後数ヶ月は持続する防御免疫を示唆する。最初のスワブから 45 日以上後の PCR 検査における Ct 値未満 30 の陽性（最近の感染を示唆する）は再感染の強い所見、Ct 値が 30 以上でも、再感染の症状があるか、接触者追跡で同定されたか、前回の検査時より低い Ct 値であるか、繰り返したスワブが通常のパターンでは無くスワブ間の間隔が長い場合は、再感染の良好な所見があると分類された。］

☆データベースの情報を使い、抗体陽性または抗体陰性の患者について、その後の核酸増幅検査（NAAT）に基づく SARS-CoV-2 感染状況を 30 日毎に調査した研究では、研究対象は指標抗体検査のある 3,257,4781 人の固有の患者で、56%が女性で、年齢の中央値（SD）は 48 歳（20）だった。これらのうち、2,876,773 人（88.3%）は陰性の指標抗体検査結果で、378,606 人（11.6%）が陽性の指標抗体検査結果だった。抗体検査陰性の患者は、陽性の患者より高齢だった（48 歳 vs 44 歳）。指標陽性患者で、18.4%が経過観察中の間に抗体陰性になった。経過観察期間中に、指標検査において抗体陽性だった患者における陽性 NAAT と指標検査において抗体陰性だった患者における陽性 NAAT の比は、指標検査後 0 日～30 日で 2.85（95%CI：2.73-2.97），31 日～60 日で 0.67（0.6-0.74），61 日～90 日で 0.29（0.24-0.35），90 日以後で 0.10（0.05-0.19）だった [407]。
［抗体陽性患者は、最初は陽性 NAAT 結果であることが多く、RNA の長引く排出と一致し

---

[405] A. Addetia, et. al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in human during a fishery vessel outbreak with high attack rate. J Clin Muicrobiol, 58, 11, e02107-20, November, 2020.
[406] L. J. Abu-Raddad, et. al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. Clin Infect Dis, December 14 (online), 2020.
[407] R. A. Harvey, et. al. Association of SARS-CoV-2 seropositive antibody test with risk of futue infection. JAMA Intern Med, February 24 (online), 2021.

ていたが、経時的に顕著に陽性 NAAT ではなくなり、抗体陽は感染からの防御と相関していると考えられた。防御の長さは不明で、防御は時間とともに弱くなるかもしれない。]

☆☆デンマークでは、2020 年に、400 万人（人口の 69%）が 1060 万回の PCR 検査を受けた。検査を行った患者の個人レベルのデータを集め、2020 年 7 月 1 日～12 月 31 日の COVID-19 の第 2 波の間の感染を、第 1 波（2020 年 3 月～5 月）の陽性及び陰性の PCR 検査結果の人の間の感染率によって比較した人口レベルの観察研究が行われた。主要評価のために、両方の波の間に最初に検査陽性となった人と第 2 波前に死亡した人を除外した。また、別のコホート解析として、日付けにかかわらず、少なくとも 3 ヶ月前に確認された感染の既往が有る人と無い人の間で、年を通じての感染率を比較した。また、別のコホート解析では、年齢，性、感染後の期間で差があるか否かを調べた。第 1 波の間に（2020 年 6 月以前）、533,381 人が検査を受け、11,727（2.20%）が PCR 陽性で、525,339 人が第 2 波における経過観察の対象となり、そのうち 11,068 人（2.11%）が第 1 波の間に検査陽性だった。感染第 1 波で検査陰性だった 514,271 人のうち 16,819 人（3.27%［3.22-3.32］）が第 2 波で検査陽性になったのに対して、第 1 波から PCR 検査陽性だった対象者の中では 72 人（0.65%［95%CI：0.51-0.82］）が第 2 波の間に再度陽性の検査結果だった（補正率比［RR］0.195［95%CI：0.155-0.246］）。再感染に対する防御は 80.5%（95%CI：74.5-84.5）だった。別のコホート解析でも、同様の推計で（補正 RR 0.212［0.179-0.251］）、推計された防御は 78.8%（74.9-82.1）だった。別のコホート解析では、65 歳以上の人では再感染に対する認められた防御は 47.1%（95%CI：24.7-62.8）だった。再感染に対する防御の推計に性による違いは認められず（男性 78.4%［72.1-83.2］vs 女性 79.1%［73.9-83.3］）、時間とともに防御が減衰する所見は無かった（3-6 ヶ月の経過観察で 79.3%［74.4-83.3］対 7 ヶ月以上の経過観察で 77.7%［70.9-82.9］）[408]。
［自然感染は、特に高齢者では信頼できないので、感染の既往のある人のワクチン接種を提唱する。］

☆18 歳～20 歳の海軍の若年成人を対象とした、2 週間の監督の無い家庭内での隔離後の前向き研究では、家庭での 2 週間の隔離後、海軍の監視のある 2 週間の隔離施設（大学構内かホテル）の到着時に参加者が募集され、ベースラインの SARS-CoV-2 IgG 抗体が陽性（RBD または spike タンパクの全長の ELISA における 1:150 以上の希釈）か否かを調べた。参加者は、また、人口統計学的情報，リスク因子，14 の COVID-19 に関連した症状または他の非特異的な症状の報告，病歴の要約から成る質問に答えた。SARS-CoV-2 感染は隔離の 0，1，2 週目に PCR で検査され、最後の研究訪問後の同様の COVID-19 に関連した

---

[408] C. H. Hansen, et. al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. Lancet, March 17 (online), 2021.

症状の質問を含む追跡質問に答えた。隔離期間に PCR 陽性の検査結果があれば、参加者はこの段階で、除外された。隔離期間中に 3 回の PCR 陰性の検査結果で、監視隔離開始時のベースラインの抗体の結果（抗体陽性者または抗体陰性者）がある参加者は、Parris 島の施設へ基礎訓練に行った。抗体陽性群と抗体陰性群の両方に 3 回の PCR 検査が 2，4，6 週目に行われ、症状の追跡調査とその後感染した抗体陽性者全員と選択された非感染陽性者の中和抗体価が測定された（前向き研究）。2020 年 5 月 11 日～11 月 2 日に 3249 人の参加者を登録し、3168 人（98%）が 2 週間の隔離に入った。3076 人（95%）の参加者（2845 人［92%］が男性）が 6 週間の隔離期間後の前向き研究期間に経過観察された。189 人の抗体陽性者の中で、6 週間の経過観察中 19 人（10%）が少なくとも 1 回 PCR 検査が陽性となった（人年当たり 1.1 症例）。一方で、2247 人の抗体陰性の参加者の中では 1079 人（48%）が検査陽性となった（人年当たり 6.2 症例）。発生率比は 0.18（95%CI：0.11-0.28, p<0.001）だった。抗体陽性の参加者のうちでは、ベースラインの全長 spike タンパク IgG 抗体価の低い参加者で、高い参加者人と比較して、感染が起こり易かった（ハザード比 0.45［95%CI：0.32-0.65］，p<0.001）。感染した抗体陽性の参加者では、感染した抗体陰性の参加者と比較してウイルス量が 10 倍低かった（ORF1ab 遺伝子サイクル閾値差 3.95［95%CI：1.23-6.67］，p=0.004）。抗体陽性の参加者の中では、ベースラインの中和抗体価は、感染しなかった 54 人のうち 45 人（83%）で、感染した 19 人のうち 6 人（32%）で、6 週間の観察の間に検出された（ID50 差異 p<0.0001）[409]。

◎香港の免疫に問題無いと考えられる 33 歳男性で、1 回目の症候性の COVID-19 の 142 日後に、2 回目の無症状感染が起こった。2 回目の感染の間に、CRP の上昇と SARS-CoV-2 IgG 抗体陽転が認められた。1 回目と 2 回目の感染のウイルスゲノムは別系統に属していた。GISAID のウイルスゲノムと比較すると、1 回目のウイルスゲノムは orf8 の 64 の部位にストップ・コドンがあり、58 個のアミノ酸が切り詰められており、系統発生学的には 2020 年 3 月/4 月に集められた系統に密接に関連していたが、2 回目のウイルスゲノムは 2020 年 7 月/8 月に集められた系統に密接に関連していた。B 細胞と T 細胞の抗原決定基の部位を含む、他の 9 個の異なるタンパクに位置する 23 の核酸と 13 のアミノ酸の違いが、1 回目と 2 回目の感染のウイルスの間に認められた [410]。
［SARS-CoV-2 は自然感染やワクチンによる集団感染が出来ても、市中で循環すると考えられる。］

---

[409] A. G. Letizia, et. al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. Lancet Respir Med, April 15 (online), 2021.
[410] K. K.-W. To, et. al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) re-infection by a phylogenetically distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 strain confirmed by whole genome sequencing. Clin Infect Dis, August 25 (online), 2020.

◎ネバタ州の 25 歳のウイルス感染症状の有る機会が 2 度あった男性が、2020 年 4 月 18 日と 6 月 5 日の 2 回、SARS-CoV-2 の PCR 検査が陽性となり、その間の 5 月の経過観察期間においては 2 回は陰性で区切られていた。SARS-CoV-2 の遺伝子解析で、それぞれの感染機会に関連した各変異株の間で、遺伝子学的に顕著な差異が認められた。2 度目の感染は、症状としては、1 回目より、より重かった [411]。
［2 つの SARS-CoV-2 検体の遺伝学的差異は、短期間の生体内での進化では説明出来ない程大きく、患者は 2 度の異なる機会に、遺伝子の異なるウイルスによって SARS-CoV-2 に感染したと考えられた。］

◎ベルギーで 2020 年 3 月に 51 歳女性が SARS-CoV-2 感染が PCR 検査で確認された。患者は喘息のために毎日吸入副腎皮質ステロイドを使っていたが、免疫不全者ではなかった。頭痛，熱，咳，胸痛，呼吸困難，嗅覚・味覚異常などの症状があり、末梢血酸素飽和度は 94%で、2 週間の自宅隔離後も症状が改善せず、仕事復帰まで 5 週間を要した。3 ヶ月後（初回の発症から 93 日後）、頭痛，熱，疲労感の症状が再発したが、3 月の時より軽症だった。旅行はしていなかった。検査で SARS-CoV-2 が陽性であったが、症状は 1 週間で改善した。その時点で、抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体は陽性だった。全ゲノムシークエンスで、初回の感染と 2 回目の感染では、SARS-CoV-2 ウイルスの系統が異なることが明らかとなり、再感染であったことが判明した [412]。

◎オランダのワルデンストレーム・マクログロブリン血症で B 細胞枯渇療法を受けていた 89 歳の女性が、熱，咳，リンパ球減少（400/μl）で救急受診し、RT-PCR で SARS-CoV-2 陽性（Cq 26.2）で入院した。症状は軽快し、5 日後に退院した。初回発症から 59 日目、新たな化学療法から 2 日後に、患者は熱，咳，呼吸困難を発症した。入院時に酸素飽和度 90%，呼吸数 40/分で、RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性（Cq 25.2）だった。4 日目と 6 日目の SARS-CoV-2 の全抗体検査と IgM 検査は両方とも陰性だった。8 日目に容態が悪化し、2 週間後に死亡した。初回発症時と 2 回目の発症時の SARS-CoV-2 ウイルスのゲノム・シークエンスで、系統が異なっていることが明らかとなり、再感染と考えられた [413]。

◎エクアドルの 46 歳男性が、2020 年 5 月 12 日に 3 日間続く強い頭痛と眠気で受診し、5 月 16 日の抗体検査では抗 SARS-CoV-2 IgG は陰性であったが IgM が陽性で、5 月 20 日に

---

[411] R. L. Tillett, et. al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. Lancet Infect Dis, October 12 (online), 2020.
[412] J. V. Elslande, et. al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. Clin Infect Dis, September 5 (online), 2020.
[413] M. Mulder, et. al. Reinfection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in an immunocompromised patient: a case report. Clin Infect Dis, October 9 (online), 2020.

は RT-PCR 陽性だった（ORF3a 遺伝子；Cq=36.85）。その後、患者の症状は改善し、6 月 3 日には RT-PCR は陰性化した。7 月 20 日に患者は再度 COVID-19 を示唆する症状を呈した。この時は症状はより重く、嚥下痛，鼻閉，38.5℃の発熱，背部痛，湿性咳，呼吸困難などの症状があった。7 月 22 日の RT-PCR 検査で陽性だった（N 遺伝子 1 ；Cq=30.82）。中等度の症状があったが、入院せずに数日後に改善した。8 月 4 日の RT-PCR 検査では陰性だった。8 月 18 日の抗体検査では抗 SARS-CoV-2 IgG が陽性だった。SARS-CoV-2 ゲノム・シークエンスが行われ、最初の感染の変異はクレード 20A と系統 B1.p9 に属しているが、2 番目の感染の変異はクレード 19 と系統 A.1.1 に属していることが分かった。2 つのシークエンス間には共通する変異が無く、両方の変異は異なる進化の軌跡から生じていると考えられた [414]。

［風邪コロナウイルスの再感染は報告されているが、再感染時の症状は通常初回感染時より軽い。この患者では 2 回目の感染の方が 1 回目より重い症状であったことは驚くことである。最初の感染時に抗 SARS-CoV-2 IgM が認められたのも興味深い。］

☆欧州の研究者は、35 年以上健常成人をモニターし、同じ季節性コロナウイルスへの感染が、感染後 12 ヶ月で頻繁に起こることを見出した [415]。

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

（10）抗体スクリーニング検査

☆SARS-CoV-2 の抗体検査に関する体系的レビューとメタ解析では、2019 年 12 月 1 日～2020 年 12 月 22 日に発刊された論文を検索した。最初の検索で 16,506 の研究が同定され、複製や不適当な表題や要旨を除外した後、2523 が適格性のために審査され、404 の抗体の研究（5,168,360 人の検査を示す）がメタ解析の対象となった。質の高い 82 研究では、濃厚接触者（18.0%［95%CI：15.7-20.3］）とリスクの高い医療従事者（17.1%［9.9-24.4］）がリスクの低い医療従事者（4.2%［1.5-6.9］）や一般人口（8.0%［6.8-9.2］）より高い抗体陽性率だった。対象となった研究の不均一性は大きかった（全体の I^2 は 99.9%［p<0.0001］）。抗体陽性率は WHO の地域間で大きく違っていて、西太平洋地域（1.7%［95%CI：0.0-5.0］）の一般人口で最も低かった。プール感染症例比は、米国（6.9［95%CI：2.7-17.3］）と欧州

[414] B. Prado-Vivar, et. al. A case of SARS-CoV-2 reinfection in Ecuador. Lancet Infect Dis, November 23 (online), 2020.
[415] A. W. D. Edridge, et. al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. Nature Med, 26, 1691-1693, 2020.

地域（8.4［6.5-10.7］）では同様だったが、東南アジアでデータの有った唯一の国であるインド（56.5［28.5-112.0］）では高かった[416]。
［抗体による集団免疫は多くの場所で到達は遙かに遠い。WHO 地域間でのウイルス学的に確認された症例と抗体で検出された感染の比率の推計値は、ルチーンに確認されたデータから感染した人口の真の割合への洞察が可能とする。］

☆4 月 10 日・11 日（一部の自宅採血では 13 日・14 日）にロサンゼルス地区で、年齢，人口，人種等で割り当てて無作為に検体を集めて行った抗体検査（感受性 82.7%［95%CI:76.0-88.4］，特異性 99.5%［99.2-99.7］）によるスクリーニングでは、1952 人の招待者のうち、1702 人（87.2%）が同意し、865 人（50.9%）が検査を実施した（2 例はキットの不備で除外）。研究対象となった 863 成人の 60%が女性，55%が 35-54 歳，58%が白人，43%が年間世帯収入＄100,000 超だった。13%が熱と咳があり、9%が熱と息切れがあり、6%が嗅覚・味覚消失の症状があった。35 人，4.06%（2 項分布 CI：2.84-5.60）が陽性だった。陽性率は人種，性，収入でバラつきがあった。人口統計や世帯収入により加重補正した陽性率は 4.31%（bootstrap CI:2.59-6.24）だった。検査の感受性と特異性で補正した、非加重及び加重陽性率は、それぞれ、4.34%（2.76-6.07），4.65%（2.52-7.07）だった[417]。

☆4 月 2 日から 4 月 29 日にコネチカット州南部で行った妊婦のスクリーニング検査では、対象となった 782 人のうち、12（1.5%）は既に COVID-19 と診断されていて、残る 770 人が PCR 検査の対象となった。3.9%（30/770）が SARS-CoV-2 陽性で、そのうち、22 人（73.3%）は無症状だった。無症状患者の中での感染率は 2.9%（222/756）で、前半の 2 週間（4 月 2 日～15 日）の 0.6%（2/355）から後半の 2 週間（4 月 16 日～29 日）の 5%（20/401）に増加した。一方、症状のある陽性の患者の全患者における比率は、1.4%（5/365）から 0.7%（3/405）に減少した。症状のあった患者の 47%（8/14）が陽性だった。陰性だった患者が症状を呈することはなかった[418]。

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

---

416 X. Chen, et. al. Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health, March 8 (online), 2021.
417 N. Sood, et. al. Seroprevalence of SARS-CoV-2-specific antibodies among adults in Los Angels county, Calfornia, on April 10-11, 2020. JAMA, May 18 (online), 2020.
418 K. H. Campbell, et. al. Prevelence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in southern Connecticut. JAMA, May 26 (online), 2020.

［95%CI：2.5-4.3］)、医療従事者では 1.8%（81/4,384［1.5-2.3］）だった [419]。

◎2 月 26 日～3 月 18 日に COVID-19 から回復した 45 人患者の検体を用いて、免疫抗体検査と微小中和検査の感受性を調べた。また、特異性を調べるため、保存されている血清を戻して使用した。感受性は、微小中和法は 91.1%（41/45［95%CI：78.8-97.5］），抗ウイルス・ヌクレオカプシド・タンパク IgG は 57.8%（26/45［42.2-72.3］），抗 Spike タンパク受容体結合ドメイン（RBD）IgG は 66.7%（30/45［51.1-80.0］），免疫抗体検査（抗ウイルス・ヌクレオカプシド・タンパク IgG と抗 Spike タンパク RBD IgG のどちらか）は 73.3%（33/45［58.1-85.4］）だった。特異性は、免疫抗体検査も微小中和検査も 100%（152/152［97.6-100.0］）だった。香港の住民では、2.7%（53/1938）が免疫抗体検査で陽性だったが、陽性者 53 人全員で微小中和検査は陰性で、2018 年 4 月 12 日と 2020 年 2 月 13 日の血清の間で、抗体陽性率に有意な差を認めなかった。無症状の湖北省からの帰還者では、免疫抗体検査と微小中和検査の何れかで 4%（17/452）が陽性だったが、陽性の 17 人では、88%（15/17）が微小中和検査で陽性だった。2 つの家族内クラスターが同定された [420]。
［2018 年の血清にも、SARS-CoV-2 に交差反応を示す SARS-CoV に対する抗体が存在していると考えられる。］

☆☆☆ジュネーヴでの市販の ELISA を用いた無作為抽出による 5 歳以上の住民の抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体陽性率の検査では、4 月 6 日～5 月 9 日に、ジュネーヴ州の人口動態に類似した人動態構成での 1339 の家庭から 2766 人が参加した。第 1 週の推定陽性率は 4.8%（95%CI：1.2-8.0，n=341），第 2 週は 8.5%（5.9-11.4，n=469）に上がり、第 3 週は 10.9%（7.9-14.4，n=577），第 4 週は 6.6%（4.3-9.4，n=604），第 5 週は 10.8%（8.2-13.9，n=775）だった。第 1 週の後は、2-5 週の推定抗体陽性率は相互に有意差が無かった。5-9 歳（比較リスク［RR］0.32［95%CI：0.11-0.63］，p=0.0008）と 65 歳以上（RR 0.50［0.28-0.78］，p=0.0020）では、20-49 歳に比較して、有意に抗体陽性となるリスクが低かった。抗体陽性となる時間を考慮すると、各確定例につき、市中では 11.6 例の感染があると推計された [421]。
［抗体陽性率は、検査の性能と年齢，性による補正を考慮したベイズ・ロジスティック回帰法により推定した。ジュネーヴでの感染は多かったが（50 万人の人口で、2.5 ヶ月以内に 5000 例の報告例）、ジュネーヴの人口の大部分は未感染であり、IgG 抗体の存在が免疫に相関すると仮定すると、集団免疫獲得による感染の収束は遙かに遠いと考えられる。］

---

[419] X. Xu, etr. al. Seroprevelance of immnogloblin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. Nature Med, June 5 (online), 2020.
[420] K. K.-W. To, et. al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 in Hong Kong and in residents evacuated from Hubei province, China: a multicohort study. Lancet Microbe, June 3 (online), 2020.
[421] S. Stringhini, et. al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. Lancet, June 11 (online), 2020.

☆ジュネーヴにおける感染第 2 波を通じての抗体陽性率検査では、住民の無作為サンプリングを行い、ロッシュの spike タンパクを標的とした抗 SARS-CoV-2 全免疫グロブリンを、製造者の推薦に従って使用した（≧0.8 U/ml は抗体陽性）。2020 年 11 月 23 日～12 月 23 日に 0-96 歳の 4000 人の参加者を集め（53.4%が女性，25.4%が 18 歳未満）、820 人が抗体陽性で、抗体陽性率は 21.1%（95%CI：19.2-23.1）だった。男性と女性で同様の抗体陽性率だったが、年齢群にわたってで大きな差があった。25-34 歳の成人と比較して、6 歳以上の子供と青年は同様の抗体陽性率だったが、0-5 歳では抗体陽性率が 43%少なく、65-74 歳と 75 歳以上では、それぞれ 42%，64%抗体陽性率が少なかった。1 つのウイルス学的に確認された SARS-CoV-2 感染は共同体の 2.7（95%CI：2.3-3.1）の感染を示すと計算され、第 1 波の時（11.6）より大分低かったが、検査実施の変化のためと考えられた。第 1 波の終わりから抗体陽性率は 2 倍になったが、多くの人は未暴露のままで、とても高い死亡リスクのある 75 歳以上の成人の 90%も未暴露だった。6 歳以上の子供は成人と同様の感染リスクがあったが、より若い子供は低い感染リスクだった [422]。
［人々は疲れているが、SARS-CoV-2 抑制策を続ける必要がある。］

☆☆☆スペインにおける抗体陽性率の研究では、州と市の大きさで階層化された 2 段階での無作為サンプリングで選ばれた 35,883 の世帯から、3 月 27 日～5 月 11 日に 61,075 人（選択された世帯内の、全ての接触した個人の 75.1%）が診療現場での検査と、同意が得られた場合には、追加的な化学発光微粒子免疫検査を受けた。抗体陽性率は、診療現場での検査では 5.0%（95%CI：4.7-5.4），免疫検査では 4.6%（4.3-5.0）で、特異性－感受性の範囲は 3.7%（3.3-4.0；両検査で陽性）～6.2%（5.8-6.6；どちらかの検査で陽性）で、性差は無く、10 歳未満の小児では陽性率が低かった（診療現場での検査で<3.1%）。実質的な地理的な変動があり、マドリッドでは陽性率が高く（>10%），沿岸地方では低かった（<3%）。研究参加の 14 日以上前に PCR 検査陽性だった 195 人の参加者の抗体陽性率は 87.6%（81.1-92.1；両方の検査で陽性）～91.8%（86.3-95.3；どちらかの検査で陽性）だった。嗅覚障害または 3 つ以上の症状のある 7273 人の抗体陽性率は 15.3%（13.8-16.8）～19.3%（17.7-21.0）だった。抗体陽性者の約 3 分の 1 が無症状で、21.9%（19.1-24.9）～35.8%（33.1～38.5）だった。診療現場の検査と免疫検査の両方で抗体陽性だった有症状者の 19.5%（16.3-23.2）だけが以前 PCR 検査を受けていた [423]。
［感染が流行した地域であっても、スペインの人口の大半は抗体を持っていない。PCR 検

---

[422] S. Stringhini, et. al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies after the second pandemic peak. Lancet Infect Dis, February 1 (online), 2021.
[423] M. Pollán, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationalwide, population-based seroepidemiological study. Lancet, July 6 (online), 2020.

査で感染が確認された人のほとんどで抗体が検出されたが、COVID-19 と一致する有症状者の相当数の人達が PCR 検査を受けておらず、抗体陽性で確認された感染の少なくとも 3 分の 1 は、無症状だった。新たな流行を回避するには公衆衛生学的手段を維持する必要がある。]

☆ブラジルのリオ・グランデ・ド・スル州の 9 つの大規模市において、サンプリングされた世帯を対象に、診療現場でのワンドロー・ラテラル・フロー法を用いた SARS-CoV-2 に対する IgM と IgG 抗体のスクリーニング検査が 3 ラウンドで行われた。検査前の検証試験では、この抗体検査法の感受性は 84.8%（95%CI : 97.8-99.7），特異性は 99.0%（97.8-99.7）と推定された。4 月 11-13 日の抗体陽性率は 0.048%（2/4151［95%CI : 0.006-0.174］），4 月 25-27 日は 0.135%（6/4460［0.049-0.293 ］），5 月 9-11 日は 0.222%（10/4500［0.107-0.408］）で、調査の経過中、有意な上向きの傾向は認められた。抗体陽性の個人の 37 人の家族のうち、17 人（35%）が抗体陽性だった。流行はこの州では早期の段階で、ブラジルの他の地域と違い、social distancing が良く守られていた [424]。
［周期的な調査は、少なくとも 9 月末までトレンドをモニターするために続けられる。この住民検査を基にしたデータは、感染防止政策や州レベルでの医療体制の準備の判断に情報提供できる。]

◎ブラジルの全州における 133 の歩哨都市において、無作為に世帯を選択して無作為に世帯のうち 1 人を選んで（1 歳未満は除く）2 回の抗体調査が行われたが、抗 SARS-CoV-2 抗体を診療現場でのラテラルフロー検査法（SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインに特異的な IgG と IgM を検出）が用いられた。第 1 回調査（2020 年 5 月 14-21 日）には 25,025 人、第 2 回調査（2020 年 6 月 4-7 日）には 31,165 人が参加した。両方の調査で参加者 200 人以上の 83（62%）の都市では、プール抗体陽性率は、1.9%（95%CI : 1.7-2.1）から 3.1%（2.8-3.4）に上昇した。両調査で、都市レベルの陽性率は 0%～25.4%に広がっていた。第 1 回調査で陽性率が 2.0%を超えていた 16 都市のうち 11（69%）は北部のアマゾン川添った 2000 km の流域にあった。第 2 回調査では、陽性率が 2.0%を超えていた 34 都市には、同じアマゾンの 11 都市と、陽性率が急増していた北東部の 14 都市が含まれていた。陽性率は南部と南東部の中西及び中間では低く、そこではリオデジャネイロ（7.5%［4.2-12.2］）が最も高いレベルだった。第 2 回調査では陽性率は男女とも同程度だったが、20-59 歳の参加者と混雑した状況の参加者（6 人以上の世帯では 4.4%［3.5-5.6］）の陽性率が上がっていた。先住民族の人々の陽性率は 6.4%（4.1-9.4）だったのに対し白人では 1.4%（1.2-1.7）だった。社会経済的に最も貧しい 5 分の 1 の陽性率は 3.7%だったのに対し、最も裕福

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

な 5 分の 1 では 1.7%（1.4-2.2）だった [425]。

◎全米の 10 ヶ所において（サンフランシスコ湾岸部，コネチカット，南フロリダ，ルイジアナ，ミネアポリス都市部，ミズーリ，ニューヨーク都市部，フィラデルフィア都市部，ユタ，西部ワシントン州）、3 月 23 日～5 月 12 日に 2 つの民間検査会社から得た一般的なスクリーニング検査で残った血清を用いて、SARS-CoV-2 Spike タンパクに対する抗体を酵素結合免疫吸着検査（ELISA）で調べた研究では、16025 人からの血清が調べられ、8853 人（55.2%）が女性，1205 人（7.5%）が 18 歳以下で、5845 人（36.2%）が 65 歳以上だった。各サイトからの殆どの検体は、SARS-CoV-2 抗体陰性だった。SARS-CoV-2 Spike タンパクに対する抗体を持っている人の補正した割合を推計すると、サンフランシスコ湾岸部（3 月 23 日～4 月 1 日に収集）の 1.0%から、ニューヨーク都市部（3 月 23 日～4 月 1 日に収集）の 6.9%まで広がっていた。SARS-CoV-2 感染者数を計算すると報告例の 6～24 倍で、7 ヶ所（コネチカット，フロリダ，ルイジアナ，ミズーリ，ニューヨーク都市部，ユタ，西部ワシントン州）で推計数は報告例の 10 倍を超えていた [426]。

☆4 月 14 日～5 月 5 日にバルセロナの 3 つの大学病院で行われた 874 人の妊婦（372 人が妊娠第 1 期［10-16 週］，502 人は分娩時）を対象とした SARS-CoV-2 に対する抗体検査（血清抗 SARS-CoV-2 IgG，IgM，IgA）では、125 人（14%）が陽性だった（妊娠第 1 期の 372 人のうち 54 人［15%］，妊娠第 3 期の 502 人のうち 71 人［14%］）。抗体陽性だった 125 人のうち 75 人（60%）は以前に症状は無く、50 人（40%）は 1 症状以上を報告していた。31 人（25%）は少なくとも 3 つの症状か無嗅症があり、8 人（6%）は呼吸困難があった。7 人（6%）は持続性の熱（>38℃）と呼吸困難で入院していた。この 7 人の妊婦のうち 3 人は重症に分類される肺炎で（両側胸部陰影， 30/分を超える呼吸数，白血球減少）、酸素投与を必要としが集中治療は要せず、軽快退院した。症候性の感染（p=0.012），入院（p=0.019），呼吸困難（p=0.010）は妊娠第 1 期と比較して、妊娠第 3 期に有意に多かった [427]。

☆ペンシルバニア大学の研究者は、834 の流行前の検体と、31 の COVID-19 回復者の検体を用いて SARS-CoV-2 のスパイク蛋白の受容体結合ドメインに対する抗体検査の性能を検証し、その後、2020 年 4 月 4 日～6 月 3 日にフィラデルフィアの 2 つの病院で 1293 人の妊婦の抗体検査を行った。6.2%（80/1,293）の妊婦が SARS-CoV-2 に特異的な IgG か IgM

---

[425] P. C. Hallal, et. al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive national wide serological household surveys. Lancet Glob Health, September 23 (inline), 2020.
[426] F. P. Havers, et. al. Seroprevelence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 sites in the United States, March 23-May 12, JAMA Int Med, July 21 (online), 2020.
[427] F. Crovetto, et. al. Seroprevalence and presentation of SARS-CoV-2 in pregnancy. Lancet, August 6 (online), 2020.

を持っていることが分かった。人種/民族で抗体陽性率に違いを認め、黒人/非ヒスパニックとヒスパニック/ラテンで高かった。72 人の抗体陽性の女性は妊娠中に鼻腔咽頭検体の PCR 検査を受け、46 人（64%）が陽性だった [428]。

☆米国赤十字社では全供血の抗 SARS-CoV-2 S1 抗体検査を 2020 年 6 月 15 日に開始したが、その前の 2 週間（6 月 1 日～14 日）の初回の供血者と開始後の（6 月 15 日～8 月 23 日）繰り返しの供血者での変化を検討した。研究期間（6 月 15 日～8 月 23 日）を通じての全体と米国の人口調査の地域の抗体陽性率の一時的な変化は線形回帰法で評価された。935,926 供血が検査され、17,336（1.8%［95%CI：1.79-1.84］）が反応性で、そのうち 4796（28%）は初回の供血者、12,550（72%）は繰り返しの供血者からのもので、抗 SARS-CoV-2 率は初回の供血者で 2.99%（95%CI：2.90-3.07），繰り返しの供血者で 1.58%（1.55-1.61）だった（p<0.001）。検査開始に先立つ 2 週間で、11%の供血者は最初の供血者で、その後は 17%だった（p<0.001）。多変量解析で、18 歳～24 歳の供血者は 55 歳以上と比較して反応性のオッズが高く（オッズ比［OR］2.43［95%CI：1.94-3.04］）、アフリカ系米国人（2.58［1.71-3.88］，p<0.001）とヒスパニック系（2.31［1.77-3.00］，p<0.001）は白人の供血者と比較して、北西部の供血者は西部と比較して（1.83［1.57-2.12］）オッズが高かった。反応率は研究期間を通じて 1.18%（95%CI：1.11-1.25）から 2.58%（2.48-2.69）に上昇した（p<0.001）。反応率は北西部を除く全人口調査地域で有意に上昇し（1.46%［95%CI：1.3-1.64］から 2.06%［1.86-2.28］，p=0.09）、最も大きな上昇は南部（1.09%［0.97-1.23］から 2.96［2.75-3.19］，p<0.001）と西部（0.88%［0.75-1.03］から 2.42%［2.19-2.67］，p<0.001）だった [429]。
［以前に暴露されていて、抗体検査結果を得るために供血している人の割合が、特に初回の供血者で高いことや、また、一般人口におえる暴露の増加や回復期血清の必要性についての認識の増加を反映していると考えられる。また、初回の供血者と繰り返しの供血者の違いは、大きくは、繰り返しの供血者は、既に輸血により伝播する感染症や他の健康状態のスクリーニングを受けていたためである。］

☆全米 1300 の透析施設で 2020 年 7 月に透析を受けた成人患者の中から無作為に抽出した 28503 例の患者の残存血漿を用い、spike タンパク受容体領域の全抗体検査（感受性 100%，特異性 99.8%）を行った研究では、検査を受けた患者は、全米で透析を受けている患者と同様の性，年齢，人種・民族の分布で、全米の成人人口よりは、より高齢者，男性，多くが黒人やヒスパニック系が居住している地域に住んでいる人の割合が高かった。検査した患者

---

[428] D. D. Flannery, et. al. SARS-CoV-2 seroprevalence among parturient women in Philadelphia. Science Immunol, July 29 (first release), 2020.
[429] R.Y. Dodd, et. al. Changes in donor characteristics and antibodies to SARS-CoV-2 in donated blood in the US, June-August 2020. JAMA, September 14 (online), 2020.

での SARS-CoV-2 の抗体陽性率は 8.0%（95%CI：7.7-8.4）で、全米の透析人口に標準化した場合には 8.3%（8.0-8.6），全米の成人人口に標準化した場合には 9.3%だった（8.8-9.9）。全米の透析人口に標準化した場合、西部での 3.5%（3.1-3.9）から北東部の 27.2%（25.9-28.5）まで広がっていた。人口 10 万人当たりの抗体陽性者と症例数と比較した場合、抗体陽性者の 9.2%（8.7-9.8）が診断されていると認められた。他の SARS-CoV-2 感染の指標と比較した場合、抗体陽性率は人口 10 万人当たりの死亡数と最も良く相関した（Spearmanm's p=0.77）。非ヒスパニック系黒人及びヒスパニック系の居住地域の住民では、主として非ヒスパニック系白人の居住地域と比較して抗体陽性の割合が高かった（オッズ比 3.9［95%CI：3.4-4.6］及び 2.3［1.9-2.6］）。人口密度が最も高い 5 分の 1 の地域の住民では、最も低い 5 分の 1 の地域の住民と比べて、抗体陽性の割合が増加していた（10.3［8.7-12.2］）。3 月上旬に職場への移動を少なくとも 5%減少したカウンティの移動制限は、5%未満の減少の場合と比較して、7 月の抗体陽性率の低い割合と相関した（0.4［0.3-0.5］）[430]。

◎ドイツで行われた小児の抗体スクリーニング検査では、2019 年の 3887 検体の全てで SARS-CoV-2 抗体は認められず（特異性 100%）、75 人の SARS-CoV-2 陽性の個人のうち 73 人の検体で抗体陽性だった（感受性 97.3%）。2020 年の小児の抗体スクリーニング検査では、陽性率は 1 月～3 月は 0.08%，4 月は 0.61%，5 月は 0.74%，6 月は 1.13%，7 月は 0.91%だった。2020 年 4 月からの抗体陽性率は、公的に発表される症例数（小児 100,000 人当たり 156 人）の 6 倍高く、7 つのバイエルン領域の間で顕著な広がりがあり（p<0.0001）、年齢や性とは相関していなかった。ウイルス陽性の家族の居る小児の感染は 35%で、陽性の小児の 47%は無症状だった。1 型糖尿病との相関は認められなかった。新生児の抗体陽性率は 0.47%だった [431]。

☆マウント・サイナイでは、抗体陽性率の動態を理解するために、10,000 を超える血漿検体を用いて、2020 年 2 月初め～7 月に 1 週間毎に抗 SARS-CoV-2 spike 抗体の繰り返し解析研究を行った。流行の間 COVID-19 症例が多かった緊急ケア（UC）群（緊急ケアを求めて救急外来を受診した患者）と、一般人口を密接に表象する通常ケア（RU）群（分娩のために参加を受診した患者，がん関連の受診患者，待機的外科手術や臓器移植のための入院、術前評価などの外来患者の受診，心臓病外来への受診，他の提起的な受診）の抗体陽性率の動態を示した。抗体陽性率は、両群で異なる割合で増加し、2 月中旬には抗体陽性の検体が

---

[430] S. Anand, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in a large nationwide sample of patients on dialysis in the USA: a cross-sectional study. Lancet, September 25 (online), 2020.
[431] M. Hippich, et. al. Public health antibody screening indicates a six-fold higher SARS-CoV-2 exposure rate than reported cases in children. Med, October 28 (online), 2020.

あり（最初の症例の公式な確認は 3 月 1 日）、5 月末に流行が鎮まった後、両群で 20%を僅かに上回る率で一定となった。5 月～7 月の抗体陽性率は安定していて、人口での抗体レベルは持続していると考えられた。両群で検出された抗体の抗体価は初めは低かったが、徐々に増加した。全体では、UC 群の抗体価は、RC 群より有意に高かった[432]。
［既報のニューヨーク市への SARS-CoV-2 導入よりも早い導入が示唆され、大都市での第 1 波の全過程の抗体陽性率の動態を記述している。UC 群では、2 月 23 日～3 月 15 に終わる週で認められ（1.4%～3.2%）、3 月 22 日に終わる週で急に 6.2%まで増加し（確認された SARS-CoV-2 感染と入院の増加と一致）、増加は 3 月 29 日（17.4%），4 月 5 日（46.7%），4 月 12 日（56.7%）に終わる週まで続いた。4 月 19 日に終わる週で 61.7%でピークとなり、減少が始まって 5 月 24 日に終わる週に 21.9%になり、その後一定だった（新規 COVID-19 診断の減少と合致）。RU 群では、抗体陽性率は 2 月 9 日～3 月 29 日に終わる週ではとても低く（0%～2%）、3 月 29 日に終わる週に 1.6%から 2.2%に上昇し、その後の週では、10.1%，11.7%となり、4 月 19 日に終わる週では 19.1%となった。4 月 19 日～7 月 5 日は、NYC の確認された SARS-CoV-2 症例数は急に減少したが、抗体陽性率は 20%のレベルで安定していた。RC 群では、4 月 19 日以後は抗体陽性率が増加せず、記録される症例数が減少していたにもかかわらず、RC 群の SARS-CoV-2 spike 抗体の抗体価は 4 月 5 日以後は安定していて、この期間では共同体における SARS-CoV-2 S 特異的 IgG の漸減は認められなかった。］

☆ケニアにおける SARS-CoV-2 の最初の症例は 2020 年 5 月 12 日に報告され、圧倒的に多数の症例と死亡が予測されたが、2020 年 7 月 31 日までに 20,636 例の症例と 341 の死亡しか起こっていない。共同体における SARS-CoV-2 暴露の程度は不明なままである。ケニアと英国の研究者は、ケニアにおける 2020 年 4 月～7 月の供血者の間の抗 SARS-CoV-2 IgG の陽性率を調べた。生の抗体陽性率は 5.6%だった（174/3098）。人口加重した、テストの性能で補正した全国の抗体陽性率は 4.3%（95%CI：2.9-5.8）で都市部で最も高く、モンバサで 8.0%，ナイロビで 7.3%，キスムで 5.5%だった。SARS-CoV-2 の暴露は、症例に基づく調査によって示されたよりも、より広範だった[433]。

☆SARS-CoV-2 はブラジルのアマゾンで急速に広まり、感染率は概して緩和されていない感染の最終的な規模の見積もりとなる。ブラジルと英米の研究では、入手した供血者検体を用い、アマゾン州の首都であるマナウスにおいて、感染のピークから 1 ヶ月後の 7 月までに 44%の人口が検出可能な IgG 抗体を持っていた。検出出来る抗体応答の無い症例や抗体の減衰で補正し、7 月の感染率は 66%、10 月には 76%に上がると計算された。これは、10

---

[432] D. Standlbauer, et. al. Repeated cross-sectional sero-monitoring of SARS-CoV-2 in New York City. Nature, November 3 (online), 2020.
[433] S. Uyoga, et. al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Kenyan blood donors. Science, November 11 (first release), 2020.

月の感染率が 29%と計算された南ブラジルのサンパウロより高かった。これらの結果は、感染は抑制が不十分であると、COVID-19 は高率の人口に感染し、高い死亡率を起こすことを確認した [434]。

○2 つの民間検査会社が実施した全米 50 州，ワシントン特別区，プエルトリコにわたる 4 時期（2020 年 7 月 27 日～8 月 13 日，8 月 10 日～8 月 27 日，8 月 24 日～9 月 10 日，9 月 7 日～9 月 24 日）の繰り返し抗体スクリーニング検査では、177919 血清検体が検査され、その 103711（58.3%）が女性からで、26716（15.0%）は 17 歳以下の人から、47513（26.7%）が 65 歳以上の人からで、26290（14.8%）が非都市部に住んでいる人からだった。4 つの収集時期にわたる管轄区域レベルでの抗体陽性率は 1%未満～23%の範囲だった。全時期間の抗体陽性率を見積もるのに十分な検体のあった 49 の管轄区域のうち 42 では、検出可能な SARS-CoV-2 抗体の有る人は 10%未満だった。抗体陽性率は性，年齢，都市部か非都市部かで違っていた。収集時期 1 から 4 への変化は全管轄区域において 7%未満で、場所間で変化していた [435]。

☆インドのカルナタカ州（人口 6750 万人）の都市地域と郊外地域での人口を代表する世帯での SARS-CoV-2 感染率を調べた研究では、データベース上の 9717 世帯から州の 5 つの地域の都市と郊外を代表する 2912 世帯を無作為に選んだ。2020 年 6 月 15 日～8 月 29 日に 12 歳以上の同意を得た世帯構成員を調査し、世帯から 1 人に 5 ml の血液と鼻腔咽頭検体を要請した。2912 の標本世帯のうち 1907 世帯（65.5%）から調査の同意を得て、血液検体は 1386 人（標本世帯の 47.6%，調査世帯の 72.7%）から、鼻腔咽頭検体は 1397 人（標本世帯の 48.0%，調査世帯の 73.3%）から受領し、1197 の血液検体と 1341 の鼻腔咽頭検体の結果を得た。結果が得られない主たる理由は、不十分な血液と悪いウイルス輸送媒体だった。40 歳～59 歳の人が、調査との比較において、検体に貢献している参加者で多かった。補正した IgG 陽性検査結果の割合は郊外地域で 22.8%～53.1%，都市地域で 30.9%～76.8%だった。全体で、郊外，都市，州全体の補正割合は、それぞれ、37.4%（95%CI：32.9-41.8），45.6%（38.1-53.1），39.6%（35.7-43.4）だった。検査の感受性で補正した郊外，都市，州全体の抗体陽性率は、それぞれ 44.1%（95%CI：40.0-48.2），53.8%（48.4-59.2），46.7%（43.3-50.0）だった。補正した陽性 PCR 検査結果の割合は、郊外地域で 1.5%～7.7%，都市地域で 4.0%～10.5%だった。全体で、郊外，都市，州全体の補正割合は、それぞれ 3.6%（95%CI：2.2-4.9），6.8%（3.5-10.1），4.3%（3.1-5.7）だった [436]。

---

[434] L. F. Buss, Three-quarter attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. Science, December 8 (online), 2020.
[435] K. L. Bajema, et. al. Estimated SARS-CoV-2 seroprevalence in the US as of September 2020. JAMA Intern Med, November 24 (online), 2020.
[436] M. Mohanan, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Karnataka, India. JAMA,

［カルナタカ州全体の補正した SARS-CoV-2 抗体保有率は 46.7%で、約 3150 万人の住民が感染したと示唆され、2020 年 8 月 29 日までに報告された 327,076 症例より遙かに大きかった。この矛盾は、低い検査率と大きな割合が無症候のためと考えられる。

SARS-CoV-2 受容体結合ドメインに対する IgG 抗体は 84.7%の感受性，100%の特異性の ELISA を用いて検査された。N 遺伝子を標的とする PCR 検査は Ct 値 34 未満を要請とし、感受性・特異性とも 100%だった。］

February 4 (online), 2021.

Ⅴ．免疫

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

☆上海の研究者らは、COVID-19 から回復した軽症者 175 人の退院時血清を用い、SARS-CoV-2 に対する中和抗体（NAb）と S タンパクに対する抗体の抗体価を調べた。退院時の SARS-CoV-2 に対する特異的 NAb は、様々なレベルだった（50%阻止容量［ID50］1076［IQR：448-2048］）。10 人の患者では NAb の抗体価は検出限界以下（ID50<40）であったが、2 人の患者では非常に高い抗体価で 15,989 と 21,567 だった。NAb は 4～6 日目からの患者で検出され、発症後 10～15 日でピーク・レベルとなった。NAb は SARS-CoV 関連ウイルスとは交差反応せず、NAb の抗体価は、S1（r=0.451［95%CI：0.320-0.564］，p<0.01），受容体結合ドメイン（r=0.484［95%CI：0.358-0.592］，p<0.01），S2（r=0.364［95%CI：0.240-0.473］，p<0.01）を標的とする Spike タンパク結合抗体の抗体価と相関していた。退院時の Nab の抗体価は、82 人の男性（1417［IQR：541-2253］）で、93 人の女性（905［371-1687］）より（差の中央値 512［95%CI：82-688］，p=0.01）、経過観察時には、56 人の男性（1049［552-2454］）で、61 人の女性（751［216-1301］）より有意に高かった（298［86-732］，p=0.09）。血漿 NAb 抗体価は、56 人の高齢患者（1537［IQR：877-2427］）と 63 人の中年患者（1291［504-2126］）では、56 人の若年患者（459［225-998］）と比較して、有意に高かった（高齢 vs 若年：差の中央値 1078［95%CI：548-1287］，p<0.01；中年 vs 若年：832［284-1013］，p<0.01）。NAb の抗体価は、入院時の CRP 値と相関したが（r=0.508［95%CI：0.386-0.614］，p<0.01）、リンパ球値とは逆相関していた（-0.427［-0.544--0.293］，p<0.01）[437]。

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

☆中国の SARS-CoV-2 陽性患者 173 人を対象とした研究では、抗体陽転率は、全抗体，IgM，IgG の各々について、93.1%，82.7%，64.7%だった。抗体陰性の 12 人は、発症後十分な期間を経た検体が無いからと考えられた。全抗体，IgM，IgG の各々の抗体陽性までの期間は、11 日，12 日，14 日だった。最初の 1 週間の抗体出現率は 40%以下だったが、急速に上昇し、15 日目には全抗体 100%，IgM 94.3%，IgG 79.8%だった。これに対し、RNA 検出率は、7 日目より前の検体では 66.7%（58/87）だったが、15-39 日目の検体では、45.5%（25/55）だった。RNA と抗体検出の両方を用いると、発症後 1 週間以内（p=0.007）を含め、診断率が向上した（p<0.001）。全抗体の高い抗体価は、単独で重篤な臨床経過と相関した（p=0.006）[438]。

---

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

[438] J. Zhao, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus

◎様々な時期の 106 人の SARS-CoV-2 感染患者について SARS-CoV-2 Spike に対する液性応答を評価したカナダの研究では、ほとんどの感染者で、発症後 2 週間以内に抗 Spike 抗体が引き出されていた。抗 Spike 抗体レベルは COVID-19 の重症度と相関した。受容体結合ドイメン（RBD）に特異的な IgG のレベルは経過中維持され、RBD 特異的 IgM や IgA は症状寛解後（発症後 16 日目以後）は減少した。多くの人で感染後 2 週間以内に中和抗体が出来たが、中和抗体のレベルは時間と共に有意に減少した。回復期感染者の全体では、4 割の人で中和活性が認められなかった [439]。

◎マウント・サイナイ病院では 2020 年 3 月 26 日～4 月 10 日に 1343 人の抗体検査を実施し、SARS-CoV-2 感染が確認されている 624 人の参加者で 4 週間後に行った抗体検査では、3 人を除き全員で SARS-CoV-2 spike タンパクに対する抗体が認められ、719 人の SARS-CoV-2 感染疑いの患者では、269 人（37%）が抗体陽性だった。PCR 検査では症状消失後 28 日まで陽性検出が認められた [440]。
［軽症 COVID-19 患者のほとんどが発症後 4 週間で抗体陽性となっており、PCR 検査を感染陽性者を明確にするために使うことには疑問がある。］

◎285 人の COVID-19 患者の検討では、発症後 19 日目までに 100%の患者で抗ウイルス IgG 抗体が認められた。陽性化過程を観察できた 26 例では、陽性化時期の中央値は IgG も IgM も発症後 13 日で、IgG と IgM が同時に陽性化する場合（9/26）、IgM が先行する場合（7/26）、IgG が先行する場合（10/26）に分かれた。IgG も IgM とも抗体価は陽性化後 6 日以内にプラトーとなった。臨床症状と画像で COVID-19 を強く疑われながら PCR 検査では 2 回連続で陰性だった 52 人の患者で抗体を調べると、4 人が陽性だった。164 人の濃厚接触者のクラスターのスクリーニングでは、16 人が PCR 検査で陽性で、残りの 148 人は PCR 検査で陰性で無症状だった。30 日後までに行われた抗体検査では、16 人の PCR 陽性者の全員と 148 人の PCR 陰性者のうち 7 人が抗体陽性で、PCR 検査だけでは 4.3%（7/164）の濃厚接触者の感染が見過ごされていた。抗体陽性者のうち 10 人は無症状だった [441]。

☆☆149 人の回復した COVID-19 患者の血清（入院は 11 例。発症後期間の平均が 39 日で集められた）の中和抗体の研究では、50%中和力価（NT_{50}）は様々で、33%（49 人）では

---

disease 2019. Clin Infest Dis, March 28, 2020.
[439] J. Prévost, et. al. Cross-sectional evaluation of humoral responses against SARS-CoV-2 spike. Cell Reports Med, September 29 (online), 2020.
[440] A. Wajnberg, et. al. Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: an observational study. Lancet Microbe, September 25 (online), 2020.
[441] Q.-X. Long, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nature Med, April 29 (online), 2020.

検出不能，79%（118 人）が 1:1000 以下で、1%（2 人）だけが＞1:5000 の力価だった。抗受容体結合ドメイン（RBD）・S タンパク IgG 抗体のレベルと NT_{50} は強く相関した。また、中和活性は、年齢，症状の長さ，症状の重症度と相関した。より長い症状のあった入院例では、非入院例に比べて高い平均中和活性であった（p=0.0495）。抗体のクローニングでは、受容体結合ドメインに特異的な記憶を持つ B 細胞の増殖したクローンが認められたが、異なる個人の間で近似した抗体（2 種の B 細胞で 99%と 92%のアミノ酸シークエンスが同一）を発現していた。血清力価が低いにもかかわらず、RBD の 3 つの異なる抗原決定基を認識する抗体は、数 ng/mL の 50%阻止濃度（IC_{50}）で、中和活性を示した [442]。
［回復した患者の大部分は、低いレベルの中和抗体しか持っていない。しかし、検査した全患者で、抗ウイルス活性を持った、稀な、循環する、受容体結合ドメインに特異的な抗体が認められた。このような抗体を産生させるよう設定されたワクチンは広く有効であると考えられる。］

☆☆COVID-19 の帰結を制御する抗体応答の正確な特徴は分っていない。エール大学とトロント大学の研究者は、無症候，軽症，中等症，重症の 229 人の COVID-19 患者せで経時的に液性免疫応答をを解析し、重症疾患と死亡における抗体応答の態様を調べた。抗 Spike（S）IgG レベル，入院期間，臨床的増悪の臨床的パラメータの間に相関を認めた。高い抗 S IgG レベルはより重症の疾患と相関したが、入院患者の中では、死亡した患者では、生きて退院した患者より、ウイルス特異的 IgG 及び IgM は高いレベルではなかった。抗 S IgG 応答の開発は患者の臨床的改善と相関せず、重症度と相関していて、疾患の軌跡を修飾する能力は限られていると考えられた。経時的な解析では、生きて退院した患者では、死亡した患者と比較して、早期に抗 S 及び抗受容体結合ドメイン（RBD） IgG 抗体がピークとなったが、死亡した患者では、生存した患者と比較して、抗 S, 抗 RBD IgG 及び中和抗体（NAb）のレベルで測定される応答が、より強いが、しかし遅延していた。遅延した抗体陽性化動態は死亡した患者における障害されたウイルス抑制と相関していた。また、85%の患者では、疾患経過中に何らかの中和能が認められたが、発症 14 日前の Nab の産生が回復への重要な因子であることが分かった [443]。
［COVID-19 の死亡は領域横断的な抗ウイルス抗体レベル自体と相関するのではなく、むしろ、Nab 産生の遅延した動態と相関する。］

☆☆万州地区（重慶市）の RT-PCR 検査で確定された SAR-CoV-2 感染者で、入院前 14 日間と入院中無症状であった 37 人（隔離のために市民病院に入院した）を対象とした研究で

---

[442] D. F. Robbiani, et. al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 infection in convalescent individual. Nature, June 18 (online), 2020.
[443] C. Lucas, et. al. Delayed production of neutralizing antibodies corelates with fatal COVID-19. Nat Med, May 5 (online), 2021.

は、ウイルス排出の期間の中央値は 19 日だった（IQR：16-26 日）。無症状者では、有症状者に比べて有意に長い期間のウイルス排出が認められた（log-rank，p=0.028）。急性期における無症状者のウイルス特異的 IgG 抗体のレベルは、有症状者に比べて有意に低かった（S/CO の中央値 3.4［IQR：1.6-10.7］対 20.5［5.8-38.2］，p=0.005）。無症状者のうち、93.3%（28/30），81.1%（30/37）が回復期に IgG 抗体と中和抗体の低下を認めたが、有症状者では、96.8%（30/31），62.2%（23/37）だった。無症状者の 40%（12/30），有症状者の 12.9%（4/31）が回復期早期に抗体陰性になった。さらに、無症状者では 18 の炎症誘発性・抗炎症性サイトカインのレベルが低かった [444]。
［無症状者では、SARS-CoV-2 感染に対して弱い免疫応答しか起こっていない。］

◎SARS-CoV-2 感染者のかなりの割合が無症状のままであり、その抗ウイルス液性応答の程度と質は知られていない。フランスの研究では、52 人の無症候感染者，119 人の軽症 COVID-19 患者，21 人の入院 COVID-19 患者の抗体機能を解析した。S-フロー試験で抗 Spike IgG，IgA，IgM レベルを測定し、Luminex で IgG の標的抗原決定基を調べた。更に、複製可能な SARS-CoV-2 またはレポーター細胞システムを用いて中和，補体の堆積，ADCC を評価した。COVID-19 患者の血清は補体の堆積を仲介し、ADCC で感染した細胞を殺した。無症候の人の血清はウイルスを中和し、ADCC を活性化し、補体の堆積の契機となった。抗体レベルと機能は無症候感染者では症候性の症例よりも低かった。抗体機能は疾患重症度に関わり無く相関した。経時的なサンプル調査では、抗体機能は誘導及び収束と類似した動態だった [445]。
［無症候性の SARS-CoV-2 感染は、ウイルスを中和し、感染した細胞を標的とする多機能抗体を誘導する。］

○サウス・カロライナ大学では、米国南東部の 60,000 人以上の無症状の人を SARS-CoV-2 spike タンパクに対する IgG 抗体をスクリーニングし、約 3%が陽性だった。こちらの 3%の人の中で、最も高い抗 S または抗 RBD IgG レベルの人は、ACE2 結合阻害及び非 SARS-CoV-2 コロナウイルスの S タンパクに対する交差反応性と強く相関した。また、94 人の SARS-CoV-2 患者の検体を解析し、それらを無症候者と比較した。症状の有る SARS-CoV-2 患者では抗体応答，ACE2 結合阻害，抗体の交差反応性が減少していた [446]。
［健常人は無症状でも SARS-CoV-2 に対する強い免疫応答を備えることが出来る。SARS-CoV-2 の感染やワクチンのために検査された人では、S や RBD に対する IgG 抗体応答は、

---

[444] Q.-X. Long, et. al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nature Med, 26, 1200-1204, August 2020.
[445] J. Dufloo, et. al. Asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infections elicit polyfunctional antibodies. Cell Reports Med, April 20 (online), 2021.
[446] C. J. Dwyer, et. al. Comparative analysis of antibodies to SARS-CoV-2 between asymptomatic and convalescent patients. iScience, April 30 (online), 2021.

ACE2 の結合への高度な阻害と相関すると考えられる。]

◎フランス東部における RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が陽性となり軽症（非入院）COVID-19 から回復した医療従事者 160 人を対象として行った抗体検査の解析では、発症から血液検体採取までの期間の中央値は 24 日（IQR：21-28，範囲 13-39）だった。迅速免疫診断検査では 153 人（95.6%）に、S フロー検査では 159 人（99.4%）に抗体を認め、発症 18 日後の 1 検体だけ両検査で抗体を検出しなかった。中和抗体は発症後 13-20 日の検体で 79%，21-27 日の検体で 92%，28-41 日の検体で 98%認められた（p=0.02）[447]。
［迅速免疫診断検査法の特異度は 99.4%，S フロー検査の特異度は~99%］

◎44 人の入院患者における Spike タンパク受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体の反応とウイルス中和活性を調べた多施設研究では、全患者で PCR 検査での確定後 6 日以内に抗 RBD 抗体が検出された。IgG へのアイソタイプの切り替えは、主として IgG1 と IgG3 へ速やかに生じた。臨床的に分離された SARS-CoV-2 を用いた中和検査では、全患者で PCR 検査での確定後 6 日以内に中和抗体が検出され、中和抗体の力価は、RBD 特異抗体の IgG 力価と相関した。更に、231 人の COVID-19 確定患者の検体を用いて RBD 特異抗体を検証したところ、PCR 検査での確定後 7 日目以降の検体では、ほぼ確実に RBD 特異抗体が確認された [448]。

☆SARS-CoV-2 感染後の血漿中に循環する IgG 抗体の結合抗原決定基の分子構成は分っていない。米国の研究者は、4 人の軽症 COVID-19 の回復者における spike タンパクへの IgG レパートリーのプロテオミクス逆畳み込み（proteomic deconvolution）により、応答は主として（>80%）受容体結合ドメイン（RBD）外の抗原決定基に対して向けられていることが分かった。1 人の回復者では、4 つの IgG 系統だけが応答の 93.5%を占めていて、致死的なウイルスの暴露に対して防御的な N 末端ドメイン（NTD）に向けた強い中和抗体を含んでいた。抗 NTD 抗体の防御への貢献の程度は、血漿における相対的なレベルに相関していた。多数の供血者群の“公的（public）”な抗体の遺伝子的，構造的，機能的な特徴を調べ、新興の懸念される SARS-CoV-2 変異株の中で繰り返し変異している NTD 抗原決定基が含まれていることが分かった。SARS-CoV-2 変異株が公的な抗 NTD 抗体の結合や中和を障害し、または除去できることは、一部の人でのウイルスの逃避の機序となっていると考えられる [449]。

---

[447] S. Fafi-Kremer, et. al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. EBioMed, July 30 (online), 2020.
[448] M. S. Suthar, et. al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. Cell Rep Med, June 5 (online), 2020.
[449] W. N. Voss, et. al. Prevalent, protective, and convergent IgG recognition of SARS-CoV-2 non-RBD spike epitopes. Science, May 4 (first release), 2021.

［公的な NTD に向けた及び他の非 RBD 血漿抗体が存在していて、SARS-CoV-2 の防御と抗体逃避に意味があることを示している。］

○発症後 21 日目の COVID-19 患者から SARS-CoV-2 殻の糖タンパクである Spike（S）タンパクに特異的な B 細胞を分離した研究では、45 の S 特異的モノクローナル抗体が産生された。抗体可変部のシークエンスでは、それらは、ほとんど体性変異を起こしておらず、クローン増殖も限られていたが、3 つが受容体結合ドメイン（RBD）に結合した。2 つが SARS-CoV-2 を中和した。最も強力な抗体は RBD に結合して ACE2 との結合を阻害したが、他方は RBD の外に結合した [450]。
［COVID-19 感染後最初の 1 週に産生される抗 S 抗体の多くは中和抗体ではなく、RBD の外の抗原決定基を標的にしていると考えられた。SARS-CoV-2 S と ACE2 の相互作用を断つ抗体は、ウイルスの広範な発育無しにウイルスを中和出来る。］

○ハーバード大学と MIT の研究者らは、22 人の入院患者で、SARS-CoV-2 に特異的な液性応答の特徴を調べた。個人間の不均一性にもかかわらず、抗体応答のシグネチャーの違いが、個人間の異なる臨床的帰結を分けた。SARS-CoV-2 に特異的な IgG レベルに違いは無かったが、回復した個人には spike に特異的な液性応答が多く、死亡した個人ではヌクレオカプシドに対する機能的抗体応答が上昇していた。さらに、回復した個人における Spike に特異的な抗体の優位は、より大きい患者数での検証でも確認された [451]。

☆米国の研究者は、急性 SARS-CoV-2 感染症の患者の死後の胸部リンパ節と脾臓を調べ、胚中心の欠如，Bcl-6+胚中心 B 細胞の顕著な減少と、AID+B 細胞の保存を認めた。胚中心の欠如は、T-bet+T_{H1} 細胞の増加と異常な濾胞外 TNF-α の蓄積を伴う Bcl-6+T_{FH} 細胞の分化の早期の特異的な阻害と相関した。並行した末梢血の調査では、重症での移行性・濾胞性 B 細胞の欠乏と SARS-CoV-2 に特異的な“疾患関連（disease-related）”B 細胞数の蓄積を認めた [452]。
［COVID-19 では早期に Bcl-6+TFH 細胞の生成が欠落し、液性免疫誘導の制御異常が起こっており、回復者の抗体応答の限られた持続の機序を説明するとともに、自然感染を通じた集団免疫の獲得が難しいことを示唆している。］

---

[450] E. Seydoux, et. al. Analysis of a SARS-CoV-2 infected individual reveals development of potent neutralizing antibodies to distinct epitopes with limited somatic-mutation. Immunity, June 5 (online), 2020.
[451] C. Atyeo, et. al. Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survical. Immunity, July 30 (online), 2020.
[452] N. Kaneko, et. al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. Cell, August 18 (online), 2020.

☆有効な SARS-CoV-2 ワクチンの緊急の必要は、良好に定義された免疫の相関値が無い中で、開発を強いられている。中和は、他の病原体に対する防御に結び付いているが、中和だけで、広範な人口において SARS-CoV-2 に対する防御を行うのに十分か否かは不明なままである。米独の研究者は、防御的液性免疫を完全に明らかにするために、中等度から重症の 193 人の入院患者（ICU に入る必要が無かった中等症の患者 82 人，ICU に入ったが生存した重症患者 76 人，COVID-19 で死亡した重症患者 35 人）における早期の液性免疫応答の進展を詳細に調べた。重症患者では、生存者，死亡者の両方で強い IgM と IgA の応答が認められたが、死亡者では IgG 応答が減弱していて、Fcγ 受容体結合と Fc エフェクター活性に欠陥があり、疾患を悪化させる液性免疫ではなく、液性免疫の発展の不備であることが分かった。早期の風邪コロナウイルスとの S2 交差反応性は重症疾患の生存に繋がっていた。一方、中等症の患者では、液性免疫応答は遅延していたが、最終的には成熟していた [453]。［SARS-CoV-2 感染の寛解と相関した液性免疫の異なる軌跡と早期の機能的液性免疫の必要性を明らかにしている。］

◎イスラエルの国のタスク・フォースでは、抗体検査の SARS-CoV-2 診断における有用性と限界を決定するため、7 つの抗体検査（ロッシュ，アボット，ディアソリン，ビオメリュー，ベックマン・コールター，シーメンス，マウント・サイナイ）の多施設での臨床的解析的検証を行った。イスラエル住民を代表する 2391 の陰性検体と 2020 年 3 月～5 月に集められた 698 人の SARS-CoV-2 PCR 陽性患者の検体が解析された。免疫検査の感受性は 81.5%～89.4%で特異性は 97.7%～100%で、低い（<15%）陽感染率シナリオでの期待陽性予測率に強い影響を与えた。成人と比較して子供での偽陽性率の有意な上昇は認められなかった。疾患重症度と抗体価の間には正の相関が認められ、PCR 陽性後は最初の 8 週間での抗体価の減少は認められなかった。症候性の SARS-CoV-2 陽性患者の一部（～5%の患者）では、広い範囲の抗原，アイソタイプ，技術にわたって抗体陰性のままだった [454]。
［商品として購入可能な自動的免疫検査は、低い感染率シナリオにおいて性能と期待陽性予測率に有意な違いがあった。20 代未満での偽陽性率は低く、既往のコロナウイルス系統からの交差免疫は、子供における疾患の軽症性の原因では無いと考えられた。最初の 8 週間は抗体価が減少しないという所見は、SARS-CoV-2 抗体の短い半減期についての幾つかの報告とは違っていた。広く人口を対象とした多数の検査を用いての 5%までの抗体陰性の無応答者は、再感染のリスクのある患者を象徴していると考えられた。］

◎液性免疫応答は、典型的には、最初に IgM 抗体応答、続いて免疫記憶に関連して IgG,

---

[453] T. Zohar, et. al. Compromised humoral functional evolution tracks with SARS-CoV-2 mortality. Cell, October 3 (online), 2020.
[454] K. Oved, et. al. Multi-center nationalwide comparison of seven serology assays reveals a SARS-CoV-2 non-responding seronegative population, EClinMed, November 19 (online), 2020,

IgA，IgE から成る 2 次免疫応答が起こる。フランスの研究者は、159 人の COVID-19 患者の血清, 唾液, 気管支肺胞液で抗体分泌細胞の頻度と SARS-CoV-2 特異抗体の存在を含む、SARS-CoV-2 への急性液性応答を測定した。早期の SARS-CoV-2 特異的液性応答は、IgA 抗体が優位だった。粘膜帰巣性のある IgA 形質芽細胞の末梢性の増殖が発症早期に検出され、疾患 3 週目にピークとなった。ウイルス特異的抗体応答には IgG，IgM，IgA があったが、IgA は IgG と比較してウイルス中和のより大きく貢献していた。特異的 IgA 血清抗体濃度は発症後 1 ヶ月で顕著に減少したが、中和能を持つ IgA は唾液でより長期に（発症後 49 日～73 日）検出された [455]。
［再感染に対する至適防御と相関する抗体のタイプに関する新たな情報において、ワクチン治療法が強いが短い可能性のある IgA 応答を考慮すべきかに関する重要所見である。］

☆マサチューセッツ総合病院では、113 人の COVID-19 患者の抗体応答を調べ、挿管か死亡に至った重症例では、増加した炎症性マーカー，リンパ球減少，炎症促進性サイトカイン，高い抗 RBD 抗体レベルが認められた。抗 RBD IgG レベルは一般的には中和抗体価と相関したが、中和能の定量では、高い中和能は生存の予測因子だった。野生型 SARS-CoV-2 の中和に加え、患者の血清は最近出現した SARS-CoV-2 の D614 変異も中和することができ、両ウイルス系統よる再感染への交差防御が示唆された。しかし、SARS-CoV-2 血清は一般的に高度に相同の出現前のコウモリのコロナウイルスである WIV1-CoV との交差中和能を欠き、未だ種の壁を渡っていなかった [456]。
［中和液性免疫は疾患の進展に重要であり、また、未来のコロナウイルスによるパンデミックを防止するために広い防御的介入を開発する必要がある。］

☆IgG-Fc 末尾にある高度に保存された N 結合グリカンは、IgG の機能に必須であるが、ヒトで様々な構成をとる。低フコース化 IgG は、Fc 受容体（FcγRIIIa）の高い活動性のために、既に抗がん抗体治療に用いられている。アムステルダムの研究者は、低フコース化 IgG（ヒトの全 IgG の～6%）が殻を持つウイルスに特異的に生成されるが、一般的には他の抗原に対しては生成されないことを報告した。これは強い FcγRIIIa 応答を仲介するが、起こっているサイトカイン・ストームと免疫を介した病態を増幅する。危篤 COVID-19 患者では高いレベルの SARS-CoV-2 に対する低フコース化 IgG が認められ、炎症促進性サイトカインの放出と急性期応答を増幅していたが、軽症患者では、そうではなかった [457]。
［抗体のグリコシル化は、COVID-19 を含む殻を持つウイルスへの免疫応答において重要

---

[455] D. Sterlin, et. al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. Sci Transl Med, December 7 (online), 2020.
[456] W. F. Garcia-Beltran, et. al. COVID-19 neutralization antibodies predict disease severity and survival. Cell, December 15 (online), 2020.
[457] M. D. Larsen, et. al. Afucosylated IgG characterizes enveloped viral responses and correlates with COVID-19 severity. Science, December 23 (online), 2020.

な役割を持つ。]

☆SARS-CoV-2 感染後の抗体応答（陽性率，レベル，持続性）と SARS-CoV-2 抗体が免疫を付与するか否かについてのレビューでは、2020 年 1 月 1 日～12 月 15 日に報告された査読文献を検索し、66 の観察研究（n=16,525）が対象となった。主要評価項目は、RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 感染した成人における抗体陽性率，レベル，持続；再感染率，その他の抗体検査の予期しない結果だった。多くの成人では SARS-CoV-2 感染後に検出可能な IgM と IgG 抗体が出来、IgG レベルは発症後約 25 日がピークで、少なくとも 120 日検出可能なままと考えられる（中等度の確からしさ）。IgM レベルは約 20 日がピークでその後減衰する（中等度の確からしさ）。多くの成人が中和抗体を産生し、それは IgG のように数ヶ月持続すると考えられる（低い確からしさ）。高齢，疾患が重症，有症状は高い抗体レベルと相関していると考えられる（低い確からしさ）。成人の一部は SARS-CoV-2 感染後抗体が出来ないが、理由は不明である [458]。
［再感染については、抗体陽性者に関する研究はあるが、SARS-CoV-2 感染の既往が確認される研究は無かった。］

◎常同的な抗体クローン型は健常人に存在し、中和によってウイルス感染に対する防御的免疫を提供すると考えられる。韓国の研究者は、17 人の COVID-19 患者の 13 人に、SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に対する可変重鎖（V_H）抗体の常同的クローン型を認めた。これらの抗体クローン型は、免疫グロブリン重鎖（IGHV）3-53 または IGHV3-66、及び免疫グロブリン重鎖結合（IGHJ）6 遺伝子から成っていた。これらのクローン型は IgM，IgG_3，IgG_1，IgA_1，IgG_2，IgA_2 サブタイプを含み、最小限の体細胞変異で、SARS-CoV-2 感染後の迅速なクラス転換を示唆していた。異なる免疫グロブリン可変重鎖は広範な軽鎖と組み合わさっていて、その結果、SARS-CoV-2 spike タンパクの RBD と結合した。RBD に特異的なヒト抗体は宿主細胞への侵入を阻止することによって SARS-CoV-2 を中和することが出来た。これらの常同的中和抗体の 1 つは、in vitro において SARS-CoV-2 の臨床的分離株を用いたウイルス複製を阻害した。また、これらの V_H クローン型は、10 人の健常者の 6 人に存在していて、IgM のアイソタイプが優勢だった [459]。
［常同的クローン型は生来の B 細胞から自然に生ずるもので、同様のウイルスへの暴露から確立される記憶 B 細胞から生ずるのではないと考えられる。これらのクローン型の迅速で常同的な増大は、それらは既に存在している故に、SARS-CoV-2 に感染した患者で起こると考えられる。］

---

[458] I. Arkhipova-Jekins, et. al. Antibody response after SARS-CoV-2 infection and implications for immunity. Ann Intern Med, March 16 (online), 2021.
[459] S. I. Kim, et. al. Stereotypic neutralizing VH antibodies against SARS-CoV-2 spike protein receptor binding domain in COVID-19 patients and healthy individuals. Sci Transl Med, January 4 (first release), 2021.

◎スタンフォード大学の研究では、COVID-19 に罹患した SARS-CoV-2 感染患者が、早期に IGHV 遺伝子の限定されたサブセットを発現する B 細胞を集めるが、感染の最初の数週間に、より広い IGHV 遺伝子を用いた B 細胞の高度にポリクローナルな応答と、限定された体細胞変異を伴う IgG と IgA サブクラスへの広範なクラス転換へと進展することがわかった。SARS-CoV-2 感染患者の間で抗体シークエンスの集束を認め、未感染の場合の型通りのウイルスへの応答を強調していた。注意すべきは、COVID-19 患者におけるシークエンスを基にして検出された集束する B 細胞クローン型には、SARS-CoV-感染で以前報告されていたものがあり、SARS-CoV/SARS-CoV-2 に交差反応する受容体結合ドメイン（RBD）に対する特異的な抗体価が存在することが分かった[460]。

☆ワクチンと感染は、液性免疫記憶をコードする B 細胞の形成，組織分布，クローンの進化を促進する。米国の研究者は、小児（12 の臍帯血検体と 51 人からの 93 検体）と成人（114 人）の血液及び死体の臓器提供者の組織（n=8）における個人間で共有された、収束する抗原特異的抗体遺伝子の類似のシークエンスを調べた。B 細胞記憶は異なる病原体間で異なっていた。多糖類抗原に特異的なクローンは脾臓に限られてはいなかった。成人では血液よりリンパ組織でクローンのより高い頻度とより大きなクラス転換が認められたが、小児の血液では豊富なクラス転換した収束するクローンが認められた。抗体の既報と同様に、パンデミック前の小児には、他のコロナウイルスと交差反応する SARS-CoV-2 に対するクラス転換した収束するクローンを認めたが、成人では、そのようなクローンは稀だった[461]。

［早期の小児期の B 細胞クローンの増殖と新たな病原体への将来の応答に対する交差反応性を示している。］

（2）抗体の持続性

☆シンガポールの研究者は、既に検証した代替的ウイルス中和検査を用いて中和抗体のレベルをモニターすることによって、COVID-19 から回復した患者を発症後 180 日まで経時的に研究した。異なる回復期における抗体の親和性と他の免疫マーカーが調べられ、臨床的特徴との関係を調べた。機械学習のアルゴリズムを用いて、中和抗体レベルの一時的な変化を 5 群に分け、中和抗体の寿命を予測するために用いた。517 人の患者に接触し、そのうち

---

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

461 F. Yang, et. al. Shared B cell memory to coronaviruses and other pathogens varies in human group and tissues. Science, April 12 (first release), 2021.

288 人が外来での経過観察と連続した血液検体採取に同意した。164 人の患者が経過観察され解析のために適した血液検体が採取され、全部で 546 の血清検体が収集された（発症後 14 日に 64 検体，発症後 21 日に 39 検体，発症後 28 日に 127 検体，発症後 60 日に 30 検体，発症後 90 日に 158 検体，発症後 180 日に 128 の検体）。5 つの異なる中和抗体のパターンが同定された。陰性，この検体の間隔では 30%阻止レベルの中和抗体が出来ない人（164 人中 19 人［12%］）；迅速な減衰，発症後約 20 日から様々なレベルの中和抗体が出来るが、180 日以内に抗体陰性となる人（164 人中 44 人［27%］）；緩徐な減衰，発症後 180 日で中和抗体陽性のままの人（164 人中 52 人［29%］）；持続，ピークの中和抗体レベルに違いはあるが、中和抗体がほとんど減衰しない人（164 人中 52 人［32%］）；遅延応答，回復後期（発症後 90 または 180 日）に予期しない中和抗体の増加が認められる少数の人（164 人中 3 人［2%］）である。中和抗体の持続は重症度と炎症促進性サイトカイン，ケモカイン，成長因子の持続したレベルと相関していた。一方、T 細胞応答は、異なる中和抗体の動態群の間で類似していた。異なる減衰動態を基礎に、40 日～数十年という、中和抗体の寿命の広い範囲を明らかにする予測アルゴリズムを確立した [462]。

［COVID-19 から回復した患者の中和抗体応答の動態は大きく異なっていて、免疫の寿命の予測は個人のレベルでのみ正しく決定できる。］

◎ドイツの研究者は、主として軽症 COVID-19 を経験した 963 人で、10 ヶ月にわたり SARS-CoV-2 抗体の動態を評価した。2,146 検体を調べ、最初に SARS-CoV-2 抗体を 94.4%の人で検出し、82%及び 79%は、それぞれ血清及び IgG 中和能があった。回復者の中和抗体には広い違いがあった。約 3%の人が例外的な SARS-CoV-2 中和を示し、これらの「エリート中和者」は SARS-CoV-1 交差中和 IgG も持っていた。多変量統計モデルでは、年齢，症候性感染，疾患重症及び性が SARS-CoV-2 中和活性を予測する鍵となる因子だった。ウイルス spike タンパクに対する反応性の消失が感染 10 ヶ月後に 13%の人で認められた。中和活性は血清では 14.7 週，純化 IgG では 31.4 週の半減期で、安定した長期の IgG 抗体応答を示していた [463]。

［初期の SARS-CoV-2 中和抗体応答における広いスペクトラムを認め、軽症 COVID-19 の後、多くの人で 10 ヶ月間抗体が維持されていた。］

A．早期の減衰

---

[462] W. N. Chia, et. al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. Lancet Microbe, March 23 (online), 2021.
[463] K. Vanshylla, et. al. Kinetics and correlates of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans. Cell Host Microbe, April 28 (online), 2021.

☆☆UCLA の 34 人の軽症 COVID-19 患者の抗 SARS-CoV-2 抗体の研究では、34 人のうち 31 人が 2 回 IgG レベルを測定し、3 人は 3 回測定した。最初の測定は発症後平均 37 日目（18-65）に行われ、最後の測定は発症後平均 86 日目（44-119）に行われた。初回の測定における平均 IgG レベルは 3.48 $\log_{10}$ ng/ml（2.52-4.41）だった。参加者の年齢，性，発症後初回測定までの日数，初回の $\log_{10}$ 抗体レベルを含めた線形回帰モデルに基づくと、平均変化（勾配）は-0.0083 $\log_{10}$ ng/ml/日（-0.00352-0.0062）で、観察期間中約 36 日の半減期と対応した。勾配の 95%信頼区間は-0.00115--0.0050 $\log_{10}$ ng/ml/日（半減期 26-60 日）だった [464]。

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

☆☆バンダービルト大学病院（テネシー州，ナッシュヴィル）で成人 COVID-19 患者に直接接触している医療従事者について、2020 年 4 月 3 日～4 月 13 日（ベースライン受診）と 6 月 2 日～6 月 27 日（60 日後受診）に抗体検査のための採血を行った研究では、ベースライン採血で 249 人の参加者（64.5%が女性，91.6%が白人，年齢の中央値 33 歳［範囲 21-70 歳］）検体を得られ、230 人（92%）が 2 回目の採血のために戻ってきた。42.2%が看護師，34.5%が医師，16.5%が他の医療従事者だった。ベースラインにおいて 19 人（7.6%）で抗 SARS-CoV-2 抗体が検出された。これらのうち、8 人（42%）は 60 日目にも閾値を超える抗体を維持していたが、11 人（58%）では抗体陰性となった。したがって、抗体陽性率はベースラインの 7.6%（19/249）から 3.2%（8/249）へ変化した。抗体陽性のままでいた 8 人のうち 6 人（75%）はベースライン受診前に症状があったが、2 人（25%）は無症状だった。抗体が閾値以下に減少した 11 人のうち 5 人（45%）はベースライン受診前に症状があったが、6 人（55%）は無症状だった。ベースラインで抗体陽性だった 19 人全員で 60 日目には抗体が低下していた。60 日目にも抗体陽性だった参加者は、60 日目に閾値以下となった参加者と比較して、ベースラインにおいて閾値に対するシグナルの割合が高かった（平均［範囲］4.8［1.9-6.2］対 1.4［1.1-2.3］）。抗体陽性のままでいた参加者の閾値に対するシグナルの割合の平均はベースラインの 4.8 から 60 日目の 2.3 へ、抗体レベルが閾値以下となった参加者でベースラインの 1.4 から 60 日目の 0.6 に低下した [465]。

［用いた検査法は SARS-CoV-2 spike タンパクに対する ELISA 法で、1：100 の希釈で、

---

[464] F. Jzvier Ibarrondo, et. al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in person with mild Covid-19. N Engl J Med, 383, 11, September 10, 2020.
[465] M. M. Patel, et. al. Change in Antibodies to SARS-CoV-2 over 60 days among health care personnel in Nashville, Tennessee. JAMA, 324, 17, 1781-1782, November 3, 2020.

背景補正の後の閾値に対するシグナルが 1.0 以上の場合に陽性と判定していて、この閾値において、この検査法の感受性は 96%、特異性は 99%だった。]

◎アテネにおける回復期血清の役割を調べる第 2 相試験に参加した 259 人の供血者について、スクリーニング時と血漿交換時に、抗 SARS-CoV-2 (S1 領域) IgG と IgA の検出検査が行われた。初発症状または RT-PCR 検査陽性（無症状患者）の日からスクリーニング日までの期間の中央値は 62 日だった。IgG 抗体は 229 人（88%）の供血者で検出された。今日までに 229 人の供血者のうち最初の 74 人で血漿交換が行われ、スクリーニング日から血漿交換日までの期間の中央値は 12 日（範囲 8-19 日）だった。スクリーニング時と血漿交換時の間で、IgG と IgA の抗体価の有意な減少が認められた（6.67［IQR：4.29-10.45］対 6.09［3.95-9.10］，p<0.001）[466]。
［COVID-19 から回復した患者での抗 SARS-CoV-2 抗体レベルは速やかに減少し、回復期血清の研究では血漿交換時の新たな抗体価測定が必要である。]

☆国際医療センターでは、81 人の Covid-19 患者（46 人は軽症，19 人は酸素吸入を受けている中等症，16 人は挿管されている重症）で抗 SARS-CoV-2 spike タンパク抗体の抗体価を ELISA 法で測定した。各検体は 3 回検査され、全測定値は陽性対照検体の平均値によって標準化された。抗体価は、軽症または中等症の患者より重症例で高い傾向にあった。しかし、軽症例だけでなく、中等症や重症の患者でも、発症 60 日後には抗体価は減少するようだった。重症例では抗体価はより高いが、それらは次第に減衰すると考えられた [467]。

◎スタンフォード大学では、COVID-19 の 79 人の入院患者と 175 人の SARS-CoV-2 に感染した外来患者と無症状者からの 983 の経時的な血漿検体を解析した。このコホートでは、25 人が病態によって死亡した。軽症の外来患者では重症患者に対して、ヌクレオカプシド抗体に比較して Spike タンパクの S1 や受容体結合ドメイン（RBD）を標的とする IgG の割合が高かった。血漿抗体の増加はウイルス RNA 血症の減少と相関したが、急性疾患の抗体応答は入院患者の予後を予測するには不十分だった。偽ウイルス中和検査と RBD と ACE2 の相互作用を阻止する抗体の計測可能 ELISA 測定は、患者の RBD に対する IgG 抗体価と良く相関した。外来患者と無症状者の IgG を含む SARS-CoV-2 抗体は、感染後 5 ヶ月のまでの観察で進行性に減少した [468]。

---

[466] E. Terpos, et. al. Loss of anti-SARS-2 antibodies in mild Covid-19. N Engl J Med, 383, 17, 1694-1698, October 22, 2020.
[467] S. Kutsuna, et. al. Loss of anti-SARS-2 antibodies in mild Covid-19. N Engl J Med, 383, 17, 1694-1698, October 22, 2020.
[468] K. Röltgen, et. al. Definition of features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. Science Immunol,

☆スイスと米国の研究では、647 人の SARS-CoV-2 感染被験者のコホートの中で、SARS-CoV-2 の spike タンパクと核タンパクへの抗体応答の大きさと中和抗体の抗体価が、臨床スコアと相関していた（重症ほど高い）。受容体結合ドメイン（RBD）は免疫優勢であり、SARS-CoV-2 の免疫血清における中和活性の 90%が標的としていた。全体として、RBD 特異的血清 IgG 抗体価は半減期 49 日で減衰したが、一部の個人では中和抗体の抗体価と親和性は時間と共に増加し、親和性の成熟と一致していた。RBD の抗原のマップを構造化し、RBD の異なる抗原決定基に特異的な血清抗体を血清学的に定量することで、2 つの主要な受容体結合モチーフの抗原部位を同定した [469]。
［この研究は、受容体結合モチーフの免疫優勢を示し、COVID-19 のワクチン・治療法の設計に役立つ。］

◎確認された SARS-CoV-2 感染の 210 人（106 人は軽症か無症候，104 人は入院）を対象とした解析では、軽症か無症候の患者では中和活性が低下したが有意ではなく、それが発症または診断から 6 ヶ月続いた。入院患者ではより高い中和力価であったが、2 相性に減少し、初期には急速に減少したが、80 日目からは有意に緩徐な減少となった。初期の減衰にもかかわらず、入院患者の 6 ヶ月後の中和活性は軽症患者よりも高かった。中和活性の中期の緩徐な減衰は、抗 RBD，S2，NP 抗体力価の急な傾斜と対照的で、それらは経過観察期間にわたって減衰が持続していた [470]。

B．一定期間の維持

☆☆アイスランドでは、定量的 PCR（qPCR）検査での COVID-19 の診断後 4 ヶ月までの 1237 人から集めた 2102 検体，SARS-CoV-2 への暴露歴のある 4222 人の隔離された人，暴露歴の不明な 23,452 人の SARS-CoV-2 に対する抗体を調べた。SARS-CoV-2 から回復した 1797 人の中では、検査を行った 1215 人中 1107 人（91.1%）で抗体陽性だった。qPCR による診断後 2 ヶ月の間、2 つの汎 Ig 検査での抗ウイルス抗体の抗体価は上昇し、研究終了まで維持された。隔離された人では、2.3%が、暴露歴不明な人では 0.3%が抗体陽性だった。アイスランドでは、SARS-CoV-2 に 0.9%が感染していて、感染の致死率は 0.3%と推計された。また、全 SARS-CoV-2 感染の 56%が qPCR で診断されており、14%は qPCR 検査を受けていない（または検査を受けていても陽性にならなかった）隔離された人で起こっており、

December 7 (online), 2020.
[469] L. Piccoli, et. al. Mapping neutralization and immunodominance sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology. Cell, September 16 (online), 2020.
[470] E. Pradenas, et. al. Stable neutralizing antibody levels six months after mild and severe COVID-19 episode. Med, January 31 (online), 2021.

30%は隔離されておらず、qPCR でも診断されていない人で起こっていると推計された [471]。
［SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス抗体は診断後 4 ヶ月減衰しなかった。SARS-CoV-2 感染者の 44%は qPCR で診断されていない。30,576 人の血清検体における抗体検査を 6 つの検査方法で行い、抗体陽性率の適切な測定は 2 つの汎 Ig 検査であると決定している。］

☆☆マウント・サイナイ病院の研究では、30,082 人のスクリーニング・データを基に、軽症～中等症の COVID-19 患者の大部分はウイルスの spike タンパクに対する強い IgG 抗体応答を起こしていることが分かった。抗体価は約 5 ヶ月間、相対的に安定しており、抗 spike 結合力価は、正規の SARS-CoV-2 の中和と有意に相関していた。抗体陽性となった人の 90%を超えて、中和抗体応答が検出された。これらの力価は感染後数ヶ月間、相対的に安定を維持した [472]。
［マウント・サイナイ病院の ELISA は、高い感受性（92.5%），特異性（100%），陽性的中率（100%），陰性的中率（99.6%）を持つことが検証されている。］

☆トロント大学では、COVID-19 確定患者の発症後 3-115 日にわたる急性期と回復期の患者の血清と唾液の SARS-CoV-2 spike タンパク（全長の 3 量体）と受容体結合ドメイン（RBD）への IgG，IgA，IgM 応答を ELISA 法で測定し、陰性対照と比較した。抗 SARS-CoV-2 抗体応答は血清と唾液で迅速に検出され、IgG レベルのピークは発症後 16-30 日だった。経時的な分析では、抗 SARS-CoV-2 IgA と IgM 抗体は急速に減衰するが、IgG は発症後 105 日まで両方の体液で比較的安定したままだった。spike と RBD への血清の IgG，IgM 及び弱い程度ながら IgA 抗体応答は、それぞれの唾液検体での抗体応答と正相関した [473]。
［血清と唾液の SARS-CoV-2 への IgG 抗体は COVID-19 患者の多くで少なくとも 3 ヶ月維持される。血清 IgG 応答との相関に基づけば、唾液の IgG 応答も全身性の SARS-CoV-2 への免疫の代替手段となると考えられる。］

☆ハーバード大学では、SARS-CoV-2 に感染した 343 人（そのうち 93%は入院患者）の北米人の SARS-CoV-2 spike（S）タンパク受容体結合ドメイン（RBD）への血漿 and/or 血清抗体応答を発症後 122 日まで測定し、パンデミック前に得た 1548 人の血液検体と比較した。抗体陽性の閾値を 100%の特異性となるようにすると、発症後 15～18 日後の患者における検出の感受性は IgG について 95%，IgA について 90%，IgM について 81%だった。全 3 種の抗体の種類で抗体陽転までの期間の中央値はほぼ 12 日だったが、RBD に対する IgA

---

[471] D. F. Gudbjartsson, et. al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. N Engl J Med, 383, 18, 1724-1734, October 29, 2020.
[472] A. Wajnberg, et. al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. Science, 370, 6521, 1227-1230, December 4, 2020.
[473] B. Isho, et. al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigen in COVID-19 patients. Sci Immunol, October 8 (first release), 2020.

と IgM 抗体の持続期間は短く、再度抗体陰性化までの期間の中央値は発症後 71 日及び 49 日だった。反対に、抗 RBD IgG 応答の減衰は 90 日に渡って緩徐で、この間に 3 人の抗体陽性者が再陰性化しただけだった。SARS-CoV-2 RBD に対する IgG 抗体は抗 S 中和抗体の抗体価と強く相関し、抗 S 中和抗体は発症後 75 日にわたってほとんど減少しなかった。SARS-CoV-2 RBD を標的とする抗体と、他の広く循環しているコロナウイルス（HKU1, 229E, OC43, NL63）とに交差反応性を認めなかった [474]。
［RBD を標的とした抗体は以前と最近の感染の良いマーカーであり、3 種の抗体の鑑別測定は以前と最近の感染を見分ける助けになる。IgG 応答は感染後の最初の数ヶ月は持続し、中和抗体と高度に相関する。］

◎ドイツの研究における 151 人の供血者から得た回復期血漿検体における抗 SARS-CoV-2 IgA 及び IgG 抗体の経時的なプロファイルでは、発症後 50-60 日までは IgA は高レベルを維持し、IgG も上昇したままで、発症後 120 日目でも僅かに下がる程度だった [475]。

◎ツーソン大学では、SARS-CoV-2 に対する免疫と関係する因子を明らかにするため、75 人の様々な病期の PCR 検査で確定した COVID-19 患者の血清検体，54 の回復期の検体，24 の健常人の検体を用いて SARS-CoV-2 抗体検査を行った。軽症の COVID-19 症例と比較して、重症患者では、ウイルス中和抗体価とヌクレオカプシド（N）・タンパクと spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体が上昇していた。年齢と性は余り関係が無かった。無症状症例を含む全例で、PCR 検査で確認されてから 2 週間までに抗体陽転が認められた。Spike の RBD と S2 の抗体と中和抗体は、発症後 5-7 ヶ月の間検出できたままだったが、α-N の抗体の力価は減退した。地域共同体の 5882 人の検査では、RBD と S2 に抗体が反応するが、中和抗体を欠くのは 1 検体だけだった。この迫真性は、RBD と S2 の一方だけでは達成されなかった。幾つかの独立した検査を包含することは、低い抗体陽性率の共同体での抗体検査の正確性を向上させ、抗原による抗体動態の違いを明らかにした。中和抗体は、SARS-CoV-2 感染の後、少なくとも 5～7 ヶ月は安定して産出されると考えられる [476]。

☆☆武漢における抗 SARS-CoV-2 抗体の維持に関する人口ベースの経時的領域横断的研究

---

[474] A. S. Iyer, et. al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. Sci Immunol, 5, 52, eabe0367, October 8 (first release), 2020.
[475] E. Bölke, et. al. Loss of anti-SARS-CoV-2 antibodies in mild Covid-19. N Engl J Med, 383, 17, 1694-1698, October 22, 2020.
[476] T. J. Ripperger, et. al. Orthogonal SARS-CoV-2 serological asays enable surveillance of low prevalence communities and reveal durable humoral immunity. Immunity, October 13 (online), 2020.

では、多段階人口階層化クラスター無作為サンプリング法で、武漢の 13 地域から 100 の共同体を体系的に選択した。世帯が各共同体から体系的に選択され、世帯全員が共同体の健康施設へ招集された。2019 年 12 月 1 日から少なくとも 14 日間武漢に住んでいたことが参加条件だった。全参加者は、人口統計的・臨床的質問の標準的電子的調査と COVID-19 関連の症状または COVID-19 の診断の自己報告を完了した。免疫学的検査のための採血は 2020 年 4 月 14 日～15 日と、6 月 11 日～13 日，10 月 9 日～12 月 5 日の 2 回の経過観察訪問時に行われた。4600 世帯が無作為に選択され、3599 世帯（78.2%）の 9702 人がベースライン訪問し、解析に十分だった。9542 人の参加者のうち 532 人（5.6%）が SARS-CoV-2 に対する汎免疫グロブリン検査が陽性で、ベースラインの補正された人口の抗体陽性率は 6.92%だった（95%CI：6.41-7.43）。汎免疫グロブリン検査で陽性だった 532 人のうち 437 人（82.1%）は無症状だった。ベースラインにおいて、532 人のうち 69 人（13.0%）は IgM 抗体，84 人（15.8%）は IgA 抗体，532 人（100%）が IgG 抗体，212 人（39.8%）が中和抗体が陽性だった。4 月における中和抗体の有る汎免疫グロブリン陽性者の割合は、2 回の経過観察訪問においても安定したままだった（6 月は 44.6%［162/363］，10 月～12 月が 41.2%［187/454］）。3 回の訪問に全出席し汎免疫グロブリン陽性だった 335 人のデータでは、中和抗体レベルは、研究期間中有意に減少しなかった（ベースラインで中央値 1/5.6［IQR：1/2.0-1/14.0］vs 1 回目の経過観察時で 1/5.6［1/4.0-1/11.2］，p=1.0；2 回目の経過観察時で 1/6.3［1/2.0-1/12.6］，p=0.29）。しかし、中和抗体の抗体価は無症候者において、確認された症例や有症候者よりも低かった。IgG 抗体の抗体価は経時的に減少したが、IgG 抗体の有る人の割合は、実質的に減少しなかった（確認された症例においてはベースラインで 100%［30/30］から 2 回目の経過観察時で 89.7%［26/29］，有症状者においてはベースラインで 100%［65/65］から 2 回目の経過観察時で 92.1%［58/63］，無症候者で 100%［437/437］から 2 回目の経過観察時で 90.9%［329/362］）[477]。

（3）記憶 B 細胞

◎回復期に血清抗体が減衰するため、SARS-CoV-2 感染後に持続的免疫に疑問が呈されている。しかし、機能的免疫は長期間生きる記憶 T 細胞と記憶 B 細胞（Bmem）によって仲介される。メルボルンの研究者は、蛍光ラベルされた spike 受容体結合ドメイン（RBD）とヌクレオカプシド・タンパク（NCP）の 4 量体を作製し、COVID-19 患者における SARS-CoV-2 に特異的 Bmem 細胞の生存期間と免疫表現型を調べた。発症後 4 日～242 日目の 25 人の COVID-19 患者から 36 の血液検体を採取した（11 はペア検体）。RBD と NCP に

[477] Z. He, et. al. Seroprevalence and humoral immune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. Lancet, 397, 1075-1084, March 20, 2021.

対する血清 IgG は全患者で同定されたが、抗体レベルは発症後 20 日目には減衰し始めた。RBD と NCP に特異的 Bmem 細胞は主として IgM+または IgG1+を発現し、150 日目まで上昇を続けた。RBD 特異的 IgG+ Bmem 細胞は主として CD27+で細胞数は循環している濾胞性ヘルパーT 細胞数と有意に相関していた。したがって、SARS-CoV-2 抗体応答は RBD または NCP 特異的 Bmem 細胞が持続している中で回復期に縮小していた [478]。

☆米国の研究者は、感染後 6 ヶ月以上の 43 検体を含む 188 人の COVID-19 症例からの 254 の検体で SARS-CoV-2 への循環中の免疫記憶の様々な分画を解析した。Spike タンパクに対する IgG は 6 ヶ月以上、比較的安定だった。Spike 特異的記憶 B 細胞は発症後 6 ヶ月の時点で、発症後 1 ヶ月の時点よりも多かった。SARS-CoV-2 特異的 CD4+T 細胞と CD8+T 細胞は、3～5 ヶ月の半減期で減衰した [479]。
［抗体，記憶 B 細胞，SARS-CoV-2 を記憶している CD4+T 細胞と CD8+T 細胞を統合的態様で研究することにより、SARS-CoV-2 の免疫記憶の各分画が異なる動態を示していることが分った。］

☆ハーバード大学と MIT では、有症状 COVID-19 患者 92 人における SARS-CoV-2 への経時的な抗体応答を調べた。SARS-CoV-2 に対する抗体応答は広い幅で単峰性に分布していて、症状の重症度はウイルス特異的抗体の大きさと直接に相関していた。軽症患者の SARS-CoV-2 抗体応答は無視出来る程度から強いものまで幅広かった。100 日まで経時的に経過観察された 69 人では抗体持続動態において顕著な不均一性を示した。ウイルス特異的 IgG は、ほとんどの患者で実質的に低下したが、或る異なる一部では、最初の抗体の大きさが同程度であったのにかかわらず、同じ時期に抗体レベルは安定しているか増加していた。これらの増加する応答の患者は有症状の COVID-19 から迅速に回復し、ウイルス特異的記憶 B 細胞の抗体遺伝子の体細胞性変異が増加しており、事前に活性化された CD4+細胞の高い頻度が持続していた [480]。
［迅速な症状の消失を異なる抗体持続動態と結び付ける優れたな免疫表現型を明らかにした。］

☆多くの患者は軽症の症候性 COVID-19 を経験するが、これが免疫に役立つ持続的免疫記憶を誘導は不明である。米国の研究者は、軽症 COVID-19 から回復した患者の経時的検査

---

[478] G. E. Hartley, et. al. Rapid generation of durable B cell memory to SARS-CoV-2 spike and nucleocapsid proteins in COVID-19 and convalescence. Sci Immunol, December 22 (online), 2020.
[479] J. M. Dan, et. al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science, January 6 (first release), 2021.
[480] Y. Chen, et. al. Quick COVID-19 healers sustain anti-SARS-CoV-2 antibody production. Cell, November 3 (online), 2020.

を行い、多面的な SARS-CoV-2 に特異的な免疫学的記憶を維持するか否かを決定した。回復した患者では、少なくとも 3 ヶ月持続する SARS-CoV-2 に特異的な IgG 抗体, 中和血漿, 記憶 B 細胞, 記憶 T 細胞が生じていた。更に、SARS-CoV-2 に特異的な IgG 記憶 B 細胞は時間の経過とともに増加していた。また、SARS-CoV-2 に特異的な記憶リンパ球は抗ウイルス機能を持つ特徴を発揮していて、記憶 T 細胞はサイトカインを分泌して抗原との再遭遇で拡大し、記憶 B 細胞はモノクローナル抗体として発現した際にはウイルスを中和することの出来る受容体を発現していた [481]。
［軽症 COVID-19 は抗ウイルス免疫の機能的特徴を維持し発揮する記憶リンパ球を誘導する。］

☆☆抗体のレベルは時間とともに低下するが、再感染時に呼応して抗体を産生する記憶 B 細胞の性格と質は分っていない。米国とスイスの研究者は、感染後 1.3 ヶ月及び 6.2 ヶ月の 87 人の個人で液性記憶応答を調べた。Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に対する IgM, IgG 抗体の抗体価は有意に減少するが、IgA はより影響が少なかった。同時に、血漿の中和活性は擬似ウイルス検査で 5 倍減少した。反対に、RBD 特異的記憶 B 細胞は不変だった。記憶 B 細胞は 6.2 ヶ月後にはクローンの回転が起こっていて、発現する抗体は、より大きな体性過剰変異があり、RBD の変異に対して増加した強さと抵抗性があり、液性応答の持続的な進化を示していた。免疫蛍光法や PCR を用いた COVID-19 発症 4 ヶ月後の無症状の個人の小腸の生検の解析では、14 人の参加者のうち 7 人で小腸における SARS-CoV-2 核酸と免疫反応性の持続が明らかになった [482]。
［感染 1.3 ヶ月と 6.2 ヶ月の間に、記憶 B 細胞の SARS-CoV-2 に対する応答は、抗原の持続と一致する態様で進化していた。］

☆フランスの研究者は、軽症～重症 COVID-19 患者（重症者 21 人と軽症者 18 人）の 6 ヶ月までの B 細胞の単一細胞とレパートリーのプロファイリングを経時的に行った。SARS-CoV-2 に特異的な活性化された B 細胞のクローンは、早期の抗体分泌細胞の増殖と持続的な同時的な胚中心応答を刺激した。事前に存在する交差活性を持つ季節性ベータ・コロナウイルス特異的クローンを含む高度に変異した記憶 B 細胞が応答の早期に集められたが、SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインに特異的な中和活性を持ったクローンは時間とともに蓄積し、後期の顕著に安定な記憶 B 細胞のプールに寄与した。これらの細胞では、可変領域の遺伝子の体細胞変異の明かな蓄積が経時的に認められ、胚中心の成熟を強調した [483]。

---

[481] L. B. Rodda, et. al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. Cell, 184, 1, 169-183.e17, January 2021.
[482] C. Gaebler, et. al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature, January 18 (online), 2021.
[483] A. Sokal, et. al. Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response. Cell, February 2 (online), 2021.

［抗原による活性化は持続し、SARS-CoV-2 感染後 6 ヶ月まで成熟し、長期の防御に役立つと考えられた。］

◎軽症～重症の SARS-CoV-2 感染回復者 88 人（軽症 15 人，中等症 16 人，重症 52 人，危篤 5 人）からの 119 の検体について抗 SARS-CoV-2 spike タンパク及び抗受容体結合ドメイン抗体を 8 ヶ月にわたって解析し、併せて特異的 B 細胞と T 細胞の応答を解析した欧州と中国の研究では、抗 SARS-CoV-2 抗体は、COVID-19 患者の発症後 4 週間以内に集められた検体の 85%に認められた。特異的 IgM/IgA 抗体は 1 ヶ月後に減衰したが、特異的 IgG 抗体と血漿中和活性は診断後 6 ヶ月まで比較的に安定したままだった。発症後 6-8 ヶ月後に集めた検体の 80%で抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体はまだ認められたが、有意に減少したレベルだった。SARS-CoV-2 特異的記憶 B 細胞と T 細胞応答は時間と共に進展し、6～8 ヶ月まで経過観察した全ての患者で認められた [484]。

◎SARS-CoV-2 感染へのヒト B 細胞応答の動態と進化の包括的な理解は、次世代のワクチンと治療の開発を促進する。米国の研究者は、5 ヶ月にわたって、軽症と重症の COVID-19 患者における経時的な B 細胞応答を調べた。血清中和抗体（nAb）応答は迅速に減衰したが、spike（S）特異的 IgG+記憶 B 細胞（MBCs）は安定しているか経時的に増加していた。S 特異的 MBCs から分離した 1,213 のモノクローナル抗体（mAbs）の解析では、経時的に体細胞の過剰変異，結合親和性，中和力が増加する主として de novo の応答が明らかになり、延長した抗体親和性成熟の所見を示してた。B 細胞の免疫優勢の階層（hierarchies）は提供者のレパートリー横断的に同様で、免疫応答が進行する際に比較的安定したままだった。恐らく既往の風土病ベータ・コロナウイルスへの暴露から呼び戻された交差反応する B 細胞の population は、小さな、しかし安定したレパートリーの部分から成っていて、中和応答には貢献していなかった。中和抗体応答は公共のクローン型が優勢で、S タンパクの 501，484，417 の部位に変異のあるブラジルや南アフリカで出現している SARS-CoV-2 変異株に対する活性は有意に低下していた [485]。
［SARS-CoV-2 感染への B 細胞応答の動態，持続，機能的特製に対する洞察を与え、防御的 B 細胞応答を良好に刺激する免疫原の設計に意味がある。］

◎SARS-CoV-2 に対する防御的免疫の持続について、抗体価が早期に減衰する研究結果や再感染の報告があり、相当の懸念がある。オーストラリアの研究者は、81 人の SARS-CoV-2 感染者（核酸増幅検査で陽性）において、発症後 1～3 ヶ月及び 4～6 ヶ月の 2 時期で経

---

[484] N. Sherina, et. al. Persistence of SARS-CoV-2 specific B- and T-cell responses in convalescent COVID-19 patients 6-8 months after the infection. Med, February 10 (online), 2021.
[485] M. Sakharkar, et. al. Prolonged evolution of the human B cell response to SARS-CoV-2 infection. Sci Immunol, February 23 (first release), 2021.

時的な抗体応答を調べ、SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体応答を感染後 6 ヶ月までモニターした。抗体価は維持されていたが、13%のコホートの中和応答は検出限界以下だった。しかし、励まされることには、13 人の選択されたサブセットでは、12 人に検出可能な RBD に特異的な記憶 B 細胞があり、これらは概して 6 ヶ月まで増加していた。さらに、これらの記憶 B 細胞から SARS-CoV-2 中和能を持ったモノクローナル抗体を作製することが出来た [486]。
［血漿の中和抗体の消失は記憶 B 細胞のレパートリーにおける中和能の維持によって対抗されると考えたれた。］

◎高度に効果的な COVID-19 ワクチンが最近承認されたが、回復期の血漿中の抗体レベルは減衰することが分かっているため、SARS-CoV-2 に対する機能的で持続する免疫が現在調べられている。抗体が無いことは免疫記憶が無いことを意味しないため、カナダと米国の研究者は、回復患者における SARS-CoV-2 特異的記憶 B 細胞の存在を評価した。32 人の供血者における液性免疫を、発症後 8 ヶ月まで経時的に調べた。血漿中の抗 Spike 及び抗 RBD IgM は迅速に減衰するが、IgG の減少はそれほど明かではなかった。中和活性も迅速に減衰したが、Fc エフェクター機能（ADCC）は比較的安定して保たれていた。附随して、RBD 特異的 IgG+ B 細胞は安定したままであったが、RBD 特異的 IgM+ B 細胞の頻度は、特異的 IgG+ B 細胞と比較して、有意に減衰した [487]。

◎SARS-CoV-2 に対する記憶 B 細胞（MBCs）の進化を解析することは、2 次的な暴露における抗体の呼び戻しの理解に不可欠である。米日の研究者は、38 人の COVID-19 患者において、単一細胞シークエンスを用いて SARS-CoV-2 に反応する B 細胞の特徴を調べた。オリゴ・タグ抗原（oligo-tagged antigen bait）を用い、SARS-CoV-2 Spike，ヌクレオカプシド・タンパク（NP），ORF8，風邪コロナウイルス（HCoV）に特異的な B 細胞を分離した。SARS-CoV-2 に特異的な細胞は感染した急性期の患者と発症後数ヶ月の回復患者の記憶区画で豊富だった。重症の急性感染では、風邪 HCoV 反応抗体分泌細胞の多くの集団が認められ、高度に変異した可変遺伝子を有しており、事前に存在する免疫を意味していた。MBCs は経時的に、特に高齢者において、NP や ORF8 への明らかな成熟が認められた。これらの標的へのモノクローナル抗体は *in vivo*（ハムスター・モデル）において中和能がなく、防御に役立たなかった [488]。

---

[486] A. Abayasingam, et. al. Long-term persistence of RBD-positive memory B cells encoding neutralizing antibodies in SARS-CoV-2 infection. Cell Rep Med, March 14 (online), 2021.
[487] S. P. Anand, Longitudinal analysis of humoral immunity against SARS-CoV-2 Spike in convalescent individuals up to eight months post-symptom onset. Cell Reports Med, May 4 (online), 2021.
[488] H. L. Dugan, et. al. Profiling B cell immunodominance after SARS-CoV-2 infection

［感染の間に非中和細胞内抗原への抗体順応が起こっており、ワクチンによって中和力のある spike に特異的な MBCs を誘導することが重要である。］

（4）風邪コロナウイルスとの交差免疫

A．液性免疫

☆ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 の中和抗体を同定するために、診断後 8 日目～69 日目の 12 人の COVID-19 感染患者の抗体応答を解析した。4313 の SARS-CoV-2 S タンパクに反応する記憶 B 細胞をスクリーニングし、診断 8 日目（発症後 16 日目）からの異なる時点で、255 の抗体を同定した。5 人では、診断後 8 日目～69 日目の SARS-CoV-2 に対する抗体産生の動態を調べた。これらのうち、12 人中 9 人からの 28 の抗体が正規の SARS-CoV-2 を中和することができ（IC_{100}：100～0.04 μg/ml）、28 の中和抗体のうち、27 は RBD に結合した。また、B 細胞における V 遺伝子の幅広いスペクトラムが認められ、結合抗体・中和抗体の体細胞変異は低いレベルだった。興味深いことに、48 人の健常人から COVID-19 流行前に集められた未感染の B 細胞のレパートリーの中にも、抗体・中和抗体の前駆体（全 48 人に、少なくとも 1 つの κ 鎖と 1 つの λ 鎖）が認められ、重鎖と軽鎖のペアは 14 人の健常人からの 9 抗体で認められ、そのうち 3 つは中和抗体だった。重鎖・軽鎖を適合させたシークエンスでは、1 人当たり 9500 の重鎖，2000～3500 の軽鎖のクローンタイプが認められ、SARS-CoV-2 の中和抗体は、前駆体の幅広いプールから直ちに生産されていると考えられ、ワクチン接種による迅速な防御性免疫の誘導が期待し得る [489]。

☆SARS-CoV-2 は新しいコロナウイルスであるが、多くのヒトは、COVID-19 流行以前に、抗原的に異なる他のヒト季節性風邪コロナウイルス（hCoVs）に暴露されている。ペンシルバニア大学の研究者は、COVID-19 流行前の 431 のヒトから集めた血清検体での SARS-CoV-2 反応抗体と hCoVs 反応抗体のレベルを定量した。その後、PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が確定した 251 人の患者の別のコホートからの血清で、流行前の抗体レベルを定量した。最後に、COVID-19 で入院した患者の血清中の hCoVs 抗体と SARS-CoV-2 抗体を経時的に測定した。多くの人には COVID-19 流行前に hCoV に反応する抗体があり、それらの人のうち 20%程度に SARS-CoV-2 の spike タンパクとヌクレオカプシド・タンパクに交差反応する抗体があった。これらの抗体は、SARS-CoV-2 感染や入院に対する防御と相関していなかったが、SARS-CoV-2 感染で増加した [490]。

---

reveals antibody evolution to non-neutralizing viral targets. Immunity, May 6 (online), 2021.

[489] C. Kreer, et. al. Longitudinal isolation of potent near-bermline SARS-CoV-2 neutralizing antibodies from COVID-19 patients. Cell, 182, 4, 843-854.e12, August 20, 2020.

[490] E. M. Anderson, et. al. Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon

◎スタンフォード大学の研究では、COVID-19 に罹患した SARS-CoV-2 感染患者が、早期に IGHV 遺伝子の限定されたサブセットを発現する B 細胞を集めるが、感染の最初の数週間に、より広い IGHV 遺伝子を用いた B 細胞の高度にポリクローナルな応答と、限定された体細胞変異を伴う IgG と IgA サブクラスへの広範なクラス転換へと進展することがわかった。SARS-CoV-2 感染患者の間で抗体シークエンスの集束を認め、未感染の場合の型通りのウイルスへの応答を強調していた。注意すべきは、COVID-19 患者におけるシークエンスを基にして検出された集束する B 細胞クローン型には、SARS-CoV-感染で以前報告されていたものがあり、SARS-CoV/SARS-CoV-2 に交差反応する受容体結合ドメイン（RBD）に対する特異的な抗体価が存在することが分かった [491]。

☆英国の研究では、SARS-CoV-2 Spike (S) 糖タンパクと反応する抗体を検出する幅広い検査で、新型ウイルスに未感染・未暴露の人に、このウイルスに対する事前の免疫が認められた。SARS-CoV-2 の S タンパクに反応する抗体は、SARS-CoV-2 には未感染であるが最近ヒト・コロナウイルス（HCoV）に感染した人の血清において、高感度フロー・サイトメトリーで検出され、特に子供と青年で保有率が高かった。それらは主として IgG クラスで、S2 サブユニットを標的としていた。一方、SARS-CoV-2 への感染では、発症後 6 週間の観察期間を通じて、IgM 抗体，IgA 抗体とともに、より高い抗体価で、SARS-CoV-2 の S タンパクと反応し、S1 と S2 に両方を標的とする IgG 抗体を認めた。HCoV 患者の血清も、様々に SARS-CoV-2 の S タンパクやウイルス殻と反応したが、通常の酵素免疫検査法（ELISA）の S1 サブユニットや S タンパクの受容体結合ドメインとは反応しなかった。特に、SARS-CoV-2 に未感染の供血者の血清では、SARS-CoV-2 S タンパクに結合する IgG レベルに応じて、また、COVID-19 患者の血清に匹敵する効果で、SARS-CoV-2 及び SARS-CoV-2 S の擬似ウイルスに対する特異的中和活性が認められた [492]。

B．細胞性免疫

☆☆20 人の COVID-19 回復期患者の血清を用いた HLA クラス I とクラス II の抗原決定基のプールを用いた研究では、SARS-CoV-2 に特異的な CD8+と CD4+T 細胞が、それぞれ 70%（14/20）、100%（20/20）同定された。多くのワクチン開発の主要な標的である Spike タンパクに対する CD4+T 細胞の応答は強く、抗 SARS-coV-2 IgG 及び IgA 抗体の抗体価

SARS-CoV-2 infection but not associated with protection. Cell, February 9 (online), 2021.

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

[492] K. W. Ng, et. al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. Science, 370, 6522, 1339-1343, December 11, 2020.

の程度と相関していた。CD4+T 細胞は、11-27%で、M タンパク，Spike，N タンパクにも応答しており、また、その他では nsp3，nsp4，ORF3a，ORF8 などに応答していた。CD8+T 細胞の場合、Spike と M 、また、少なくとも 8 つの SARS-CoV-2 の ORFs は認識されていた。重要なのは、SARS-CoV-2 に反応する CD4+T 細胞は、ウイルス未感染の健常人の 40-60%に認められ、市中の風邪コロナウイルスと SARS-CoV-2 の間で交差反応する T 細胞の認識が示された [493]。

◎アメリカとオランダの研究では、ICU 入室を要した 10 人の COVID-19 患者の研究で、SARS-CoV-2 に特異的な CD4+T 細胞（10 人中 10 人）と CD8+T 細胞を（10 人中 8 人）を検出した。SARA-CoV-2 に暴露されていない健常人対照者の 10 人中 2 人で、低いレベルの T 細胞に反応する T 細胞を認め、“風邪コロナウイルス”の過去の感染による交差反応と考えられた。最も強い T 細胞の応答は Spike 表面糖タンパクに向かっていて、SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞は主としてエフェクターと Th1 サイトカインを産出していたが、Th2 と Th17 のサイトカインも検出された。T 細胞の動態を検討すると、SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞は、比較的早期から存在し、時間とともに増加していた [494]。

☆☆シンガポールの研究者は、36 人の COVID-19 回復者における SARS-CoV-2 の構造的部位（ヌクレオカプシド・タンパク：NP）と非構造的部位（ORF1 の NSP 7 と NSP 13）への T 細胞の応答を研究した。全員において、NP の複数の部位を認識する CD4 と CD8 陽性の T 細胞の存在を認めた。また、23 人の SARS から回復した患者が、SARS-NP に反応する長期間の記憶 T 細胞を 2003 年の 17 年後でもまだ持っており、これらは SARS-CoV-2 の NP とも強い交差反応性を示した。驚くべきことに、SARS や COVID-19 の既往が無く、患者との接触の無い 37 人の個人に、頻繁に SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞を検出した。未感染の提供者の SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞は、異なる免疫優越性のパターンを示し、頻繁に ORF-1 のコードするタンパクである NSP 7 と 13 及び NP 構造タンパクを標的としていた。NSP 7 に特異的な T 細胞の抗原決定基の特徴は、“風邪”ヒト・コロナウイルスとの同一性は低いが、動物のベータ・コロナウイルスの間で保存されているタンパク断片の認識だった [495]。

［ベータ・コロナウイルスへの感染への感染は、構造タンパクである NP への多特異的な長

---

[493] A. Grifoni, et. al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell, 181, 7, 1489-1501.e15, June 25, 2020.
[494] D. Weiskopf, et. al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. Science Immunol, 5, 48, eabd2071, June 26 (first erelease), 2020.
[495] N. Le Bert, et.al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. Nature, 584, 457-462, August 20, 2020.

期に持続する T 細胞免疫を誘導する。一般人口で認められる事前に存在する NP や ORF-1 に特異的な T 細胞の存在が、SARS-CoV-2 感染の易感染性や病原性にどのように影響するかを理解することは、現行の COVID-19 流行への対応に非常に重要である。]

☆☆ドイツの研究者は、COVID-19 患者と SARS-CoV-2 に暴露されていない健常供血者（HD）の末梢血を調べ、COVID-19 患者の 83%及び HD の 35%に、SARS-CoV-2 Spike 糖タンパク（S）に反応する CD4+T 細胞検出した。HD の S に反応する CD4+T 細胞は、主として C 末端の S の抗原決定基に反応していて、それらは、N 末端の抗原決定基に比べて地域的なヒト・コロナウイルスとの同一性が高かった。SARS-CoV-2 に暴露されていない HD から産生された S に反応する T 細胞株は、地域性ヒト・コロナウイルスである 229E と OC43 と SARS-CoV-2 の C 末端に同様に反応し、恐らく地域性コロナウイルスに遭遇した間に産生されたと考えられる、S に交差活性を持つ T 細胞の存在が認められた [496]。

☆SARS-CoV-2 に未暴露の個人にも、SARS-CoV-2 に反応する CD4+T 細胞が存在することが報告されており、20-50%の人に事前に存在する T 細胞の交差反応記憶が在るものと考えられている。2019 年に SARS-CoV-2 が発見される前に得られたヒト血液検体を用いて、SARS-CoV-2 に特異的な CD4+T 細胞のレパートリーを正確な調査を促進するため、SARS-CoV-2 のゲノムにわたって 142 の T 細胞の抗原決定基をマッピングした。“風邪”コロナウイルスである HCoV-OC43，HCoV-229E，HCoV-NL63，HCoV-HKU1 と SARS-CoV-2 とに匹敵する親和性をもって交差活性を示す、事前に存在する記憶性 CD4+T 細胞の領域を認めた [497]。
［風邪コロナウイルスへの T 細胞の記憶が、少なくとも、COVID-19 に認められる幅広い不均一性の何らかの基礎になっていると考えられる。]

☆SARS-CoV-2 に反応する CD4+T 細胞は未暴露の個人にも認めることができ、風邪コロナウイルス（CCCoVs）感染に反応して生じることが示唆されている。ドイツの研究者は、55 人の健常供血者と 56 人の COVID-19 患者で、SARS-CoV-2 に反応する豊富な CD4+細胞を用い、これらの細胞の抗原親和性とクローン性、及び CCCoV 交差免疫への比較的な貢献を調べた。SARS-CoV-2 に反応する CD4+記憶 T 細胞は事実上、機能的親和性は弱いが調査した全ての個人に認められ、高度に広がった交差免疫は CCCoVs に限られていなかった。解析した全供血者で CCCoVs に対する強い記憶 T 細胞応答が認められたにもかかわらず、SARS-CoV-2 に反応する COVID-19 患者からの CD4+T 細胞は CCCoVs に対する T 細胞応

---

[496] J. Braun, et. al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. Nature, 587, 270-274, November 12, 2020.
[497] J. Mateus, et. al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. Science, August 4 (online), 2020.

答を欠いていた。重症 COVID-19 患者では、SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞は、頻度が増えているにもかかわらず低い機能的親和性とクローン性だったが、軽症 COVID-19 患者ではそうではなかった [498]。
［低い親和性の CD4+T 細胞応答は重症 COVID-19 の指標になり、SARS-CoV-2 感染における CCCoV に反応する T 細胞の防御的役割に対する議論が生じる。］

◎ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞免疫の役割，その抗体との関係，防御的だと仮定されている風土病コロナウイルス（huCoV）に対する事前に存在する免疫を、82 人の健常供血者（HDs），204 人の回復者（RCs），92 人の活動性 COVID-19 患者（ACs）を調べた。ACs では、リンパ球減少にもかかわらず高い抗 SARS-CoV-2 ヌクレオチド・タンパク及び spike IgG が認められたが、炎症環境のため全体の抗ウイルス T 細胞応答は減少しており、T 細胞におけるエフェクター・カスパーゼ 3，7，8 の活性とともに抑制性の分子（PD-1，Tim-3）が発現していた。多機能性な、主としてインターフェロンγを分泌している CD4+T 細胞によって付与される SARS-CoV-2 特異的 T 細胞免疫は回復期を通じて安定したままであったが、液性免疫は減衰した。軽症者で強い細胞性 SARS-CoV-2 T 細胞反応性（広くて強い T 細胞応答）のある RCs における huCoV に対する免疫応答は、huCoV に対する事前に存在する免疫の防御的役割を示すと考えられた [499]。

◎COVID-19 パンデミックの起因ウイルスである SARS-CoV-2 への免疫応答を理解するために世界中で努力が重ねられており、それには T 細胞の影響や季節性コロナウイルスとの交差認識も含まれている。オーストラリアの研究では、SARS-CoV-2 のペプチド・プールのスクリーニングで、ヌクレオカプシド（N）タンパクが HLA-B7+COVID-19 回復患者において免疫優性な CD8+T 細胞応答を誘導していることが分かり、それは未暴露の供血者でも検出可能だった。循環しているコロナウイルスに横断的に高度に保存されている 1 つの N にコードされた抗原決定基は、免疫優性な応答を起こした。*In vitro* でのペプチド刺激と結晶構造解析では、OC43 及び HKU-1 ベータコロナウイルスに対する CD8+T 細胞を介した交差反応性を認めたが、ペプチド-HLA の構造が異なるため、229E または NL63 アルファコロナウイルスには認められなかった。TCR シークエンスでは、TRBV27 と長い CDR3β ループに偏した私的な T 細胞レパートリーによって起こされる交差反応性が示唆された [500]。
［免疫優性な SARS-CoV-2 抗原決定基と、その季節性コロナウイルスの相同部位に対する

---

[498] P. Bacher, et. al. Low avidity CD4+ T cell responses to SARS-CoV-2 in unexposed individual and humans with severe COVID-19. Immunity, November 26 (online), 2020.
[499] A. Bonifacius, et. al. COVID-19 immune signatures reveal stable antiviral T cell function despite declining humoral responses. Immunity, February 9 (online), 2021.
[500] K. E. Lineburg, et. al. CD8+ T cells specific for an immunodominant SARS-CoV-2 nucleocapsid epitope cross-react with selective seasonal coronaviruses. Immunity, April 13 (online), 2021.

選択的な T 細胞の交差反応性の基礎を示し、長期に生きる防御免疫を示唆している。]

（５）細胞性免疫

☆452 人の COVID-19 患者を解析した武漢の研究では、重症例（286）は、非重症例（166）と比較し、リンパ球数が低い、白血球数が多い、白血球／リンパ球比が高い、単球・好酸球・好塩基球の割合が低い、等の所見が顕著だった（全て p<0.001）。最も重篤な症例では、感染性のバイオマーカー（プロカルシトニン，フェリチン、CRP 等）と炎症性サイトカイン（TNF, IL-6, IL-8, IL-10 等）が顕著に上昇していた（全て p<0.001）。リンパ球分画を解析した 44 例では、T 細胞（CD3+CD19-）と NK 細胞（CD3-/CD16+CD56+）数が低下していて、重症例（27）では、非重症例（17）に比較して低下が著しかった。ヘルパーT（Th）細胞（CD3+CD4+）数と抑制性 T（Ts）細胞（CD3+CD8+）数の両方が減少していて、特にヘルパーT 細胞数は、重症例において非重症例に比較し、顕著に減少していた（p<0.027）。Th/TS 比は正常範囲内だった。重症例では、非重症例に比較し、ナイーヴ・ヘルパーT 細胞（CD3+CD4+CD45RA+）の割合が有意に上昇しており（p<0.035）、記憶ヘルパーT 細胞（CD3+CD4+CD45RO+）の割合が有意に減少していた（p<0.035）。また、COVID-19 の患者では、調節性 T 細胞（CD3+CD4+CD25+CD127low-）数が低下しており、重症例では非重症例に比較し有意に低下していた（p<0.04）[501]。

◎広州医科大学（中国）では、COVID-19 患者 56 人（軽症及び中等症 31 人，重症 25 人）を対象として、様々なタイプの免疫細胞数と、免疫反応と炎症に重要なサイトカインの両方を解析した。重症 COVID-19 の患者では CD4+及び CD8+ T 細胞，B 細胞，NK 細胞を含むリンパ球全体が低下していた。免疫抑制性調節性 T 細胞（CD3+CD4+CD25+CD127low-）数は軽症例では軽症例ではやや上昇していた。IL-6，IL-10，CRP は重症例で顕著に上昇していた[502]。

［リンパ球の包括的な低下と IL-6，IL-10，CRP の上昇は重症 COVID-19 の信頼できる指標である。］

〇SARS-CoV-2 感染症の患者では、NK 細胞と細胞障害性（CD8+）T 細胞の数が顕著に減少し、NK 細胞と CD8+T 細胞の機能も低下が認められた。治療後の回復期では、NK 細胞と CD8+細胞の数は回復し、機能も回復した[503]。

---

[501] C.Qin, et. al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin.Infect Dis, March 12, 2020. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248
[502] M. Tan, et, al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. Immunology, 160, 261-268, 2020.
[503] M. Zheng, et. al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol, March 19, 2020.

◎単一細胞 RNA シークエンスによる、健常人と様々な重症度の COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液中（BALFs）の免疫細胞の研究では、重症患者の BALFs では、中等症患者に比べて、マクロファージと好中球の割合が多く、骨髄性樹状細胞，血漿樹状細胞，T 細胞の割合が低かった。重症患者の BALFs には、炎症誘発性の単球由来マクロファージが豊富に存在していた。一方、重症患者の BALFs では CD8+T 細胞は余り増加しておらず、より分化していて、より表現型が不均一だったが、中等症患者では、より大きな割合の組織存在性の高度にクローン性に増加した CD8+T 細胞を認めた。BALFs 中のサイトカインとケモカインの検討では、重症患者の肺のマクロファージは、CCR1 と CXCR2 を通じて炎症性の単球と好中球を集めることで、炎症を促進しているが、中等症患者では、CXCR3 と CXCR6 を介して T 細胞を引きつけるケモカインを産生していると考えられた [504]。

☆☆上海の 326 人の COVID-19 確定例の患者の臨床的，分子生物学的，免疫学的データを用いた研究では、112 の検体と GISAID のシークエンス・データから組み立てられた SARS-CoV-2 のゲノム・シークエンスは、安定した進化を示していて、武漢での流行の初期に、異なる暴露機会のあった 2 つ主要な系統があると考えられた。しかし、2 系統のウイルスの毒性と臨床での帰結は同様だった。COVID-19 の極だった特徴は進行性のリンパ球減少で、特に重症・重篤な患者で顕著だった（入院後初回検査，p=0.000001）。CD3+T 細胞が最も影響を受けており（p=0.000001），CD4+T 細胞（p=0.000001）や CD8+細胞（p=0.00001）も同様であった。特に、T 細胞の有意の減少は、重篤な症例だけでなく、無症状，軽症，中等症の患者でも認められた（CD3+T 細胞，p=0.013；CD8+T 細胞，p=0.004）。CD3+T 細胞は、発症後、病状の増悪とともに減少していき（p<0.05）、CD4+T 細胞でも CD8+T 細胞でも同様の傾向が認められた。多変量解析では、年齢（p=0.002）と入院時リンパ球数（p=0.002）が独立した重症化因子であり、併存疾患は有意な因子ではなかった。サイトカインでは、IL-6（p<0.000001）と IL-8（p<0.00001）の上昇が顕著で、特に、これらの値とリンパ球数は逆相関した。発症後 6-10 日目の IL-6 値（p=0.001）と 16-20 日後の IL-8 値（p=0.006）は、重篤症例で非重篤症例より有意に高かった [505]。
［COVID-19 の重症度は、リンパ球減少やサイトカイン・ストームなどの主として宿主側の因子によって決まっており、ウイルスゲノムの違いは、臨床的帰結に大きな影響を与えていなかった。］

◎スタンフォード大の研究者らは、重症 COVID-19 の免疫病理と防御性免疫につながる末

---

[504] M. Liao, Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. Nature Med, May 11 (online), 2020.
[505] X. Zhang, et. al. Viral host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature, May 20 (online), 2020.

梢性の免疫細胞の経路を明らかにするため、7 人の COVID-19 入院患者（4 人は ARDS）と 6 人の対照健常人で、末梢血単核細胞の単一細胞 RNA シークエンスを行った。COVID-19 患者では、不均一なインターフェロンで刺激される遺伝子，classⅡHLA の抑制性調節を認めた。γσT 細胞と形質細胞様樹状細胞は COVID-19 の全患者で枯渇していたが、通常の樹状細胞（CD16+モノサイト）と NK 細胞は、4 人の ARDS 患者だけで顕著に減少していた。また、人工呼吸を要する ARDS の患者では、FCGR3B や CXCR2 などの正規のマーカーを欠いていて、通常は好中球の前駆細胞と関連する遺伝子を発現している、形質芽細胞と密接に関連した非定型的な好中球の発達を認めた。特に、抹消の単核球やリンパ球は、炎症誘発性サイトカインをほとんど発現していなかった[506]。

☆☆エール大学では、CODVID-19 患者のウイルス量，SARS-CoV-2 特異抗体の抗体価，血漿サイトカイン，血液細胞における表現型の性差を調査した。免疫修飾薬剤を投与されていない中等症患者に分析を集中させることにより、男性患者は IL-8 や IL-18 などの内因性免疫サイトカインの血漿レベルがより高く、非古典的単球のより強く誘導されていることが明らかになった。反対に、女性患者では、SARS-CoV-2 感染の間、男性患者より強い T 細胞活性化が起こり、それは、高齢でも維持されていた。重要なのは、男性では、乏しい T 細胞の応答は患者の年齢と逆相関していて、より悪い疾患の臨床結果と相関していたが、女性患者では、そうではなかった。反対に、女性では、高い内因性サイトカインは悪い臨床進行と相関したが、男性患者では、そうではなかった[507]。

◎ドイツの研究者は、20 人の感染活動期と 19 人の回復後の COVID-19 患者の獲得免疫のプロファイルを調べ、これらの患者から 1400 万を超える B 細胞と T 細胞の受容体（BCR, TCR）のシークエンスの情報源（repository）を作製した。B 細胞の応答は、SARS-CoV-2 抗体と緊密に相関する、IGHV3 により誘導された集中する BCR のクラスターを示した。TCR の情報源のクローン性と歪みは、Ⅰ型とⅢ型インターフェロンの応答，早期の CD4+ と CD8+ T 細胞の活性化，共受容体である BTLA（B and T lymphocytes attenuator），Tim-3，PD-1，TIGIT1，CD73 の拮抗制御と相関していた。Tfh1，Th17 様，非従来型（nonconventional）Th1 細胞（しかし古典的抗ウイルス Th1 ではない）の分極が誘導されていた。SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞応答は、患者間で共有された TCR のクラスターによって引き起こされており、クローンタイプの特徴的な軌跡と疾患の過程にわたって追跡が可能だった[508]。

---

506 A. J. Wilk, et. al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. Nature Med, June 8 (online), 2020.
507 T. Takahashi, et. al. Sex differences in immune responses that underline COVID-19 disease outcomes. Nature, August 26 (online), 2020.
508 C. Schultheiß, et. al. Next generation sequencing of T and B cell receptor repertories from COVID-19 patients showed signatures associated with severity of

○オーストラリアの研究者は、COVID-19 から回復した患者の Spike タンパクに対する液性免疫と循環している濾胞性ヘルパーT 細胞（circulating follicular helper T cell：cTFH）の免疫を研究した。S 特異抗体，記憶 B 細胞，cTFH は SARS-CoV-2 感染後に一貫して誘導されていて、強い液性免疫が顕れ、血漿の中和活性と正相関した。Spike の受容体結合ドメインに特異的な B 細胞や cTFH は、比較的には低頻度で誘導された。特に、Spike 特異的 cTFH の表現型は、中和応答能を持つ主体へと分化し、臨床使用可能な Spike に基づくワクチンに有効なバイオマーカーとなる可能性がある [509]。
［COVID-19 から回復した患者は Spike タンパクの有効な免疫学的認識の多くの特性を示すが、中和活性の広い範囲が認められるため、ワクチン開発には最も有効な中和抗原決定基を標的とする戦略が必要である。］

☆ペンシルバニア大学の研究者は、125 人の COVID-19 患者を解析し、高次元サイトメトリーを用いて、46 人の回復者を 70 人の健常者と比較した。200 までの免疫学的特徴と 50 までの臨床的特徴の統合解析によって、部分的な患者における T 細胞と B 細胞の活性化が認められた。ある患者のサブグループでは、急性ウイルス感染症の T 細胞活性化の特徴があり、30%を超える循環 B 細胞の芽球化応答が認められた。しかし、他のサブグループでは、未感染者と同程度のリンパ球の活性化だった。安定的なタイプと動的なタイプの免疫学的シグネチャーが同定され、疾患重症度の変化の軌跡に関連していた。これらの解析によって、健康回復したり、悪い臨床的軌跡に関連したりする、3 つの免疫タイプが同定された。（1）CD4 T 細胞の強い活性化と分化を認め、相対的に循環濾胞性ヘルパーT 細胞（circulating follicular helper T cell：cTfh）が不足していて、TEMRA 様細胞（CD45RA+effector memory T）の中等度の活性化と CD8 T 細胞と T-bet+PB（plasma blast）の高度活性化または消耗；(2) Tbet^{bright} エフェクター様 CD8 T 細胞の応答があり、CD4 T 細胞や Ki67+PB とメモリーB 細胞の応答はやや弱い；(3) 免疫活性化の失敗を示唆する検出可能な感染に対するリンパ球の応答を概ね欠くタイプ。（1）は疾患の重症と関連し、(2) はより良好で、(3) は COVID-19 患者の 20%程度までで、T 細胞と B 細胞の抗ウイルス応答に失敗する患者への考慮が必要である [510]。

☆ペンシルバニア大学の研究者は、7 人の中等症の、28 人の重症の SARS-CoV-2 患者と 7 人の回復患者及び 12 人の健常者の血液検体を集め、COVID-19 患者の免疫学的な混乱を包括的に調べた。重症 COVID-19 患者では、健常者（p<0.0001）と中等度の重症度の COVID-

---

disease. Immunity, June 30 (online), 2020.
[509] J. A. Jino, et. al. Humoral and circulationg follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. Nature Med, July 13 (online), 2020.
[510] D. Mathew, et. al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. Science, July 15 (online), 2020.

19 患者（p=0.0046）と比較して有意に好中球の割合が増大していた。様々な免疫系統の幅広い誘導と活性化が同定され、T 細胞の活性化，形質芽細胞の少数クローンの増殖，内因性のリンパ球や顆粒球における Fc や細胞輸送受容体の修飾などがあり、それらは重症 COVID-19 症例と、健常人や SARS-CoV-2 回復者や中等度の重症度の患者との間で異なっていた。リンパ球に対する好中球の割合が疾患重症度と臓器不全の予後的バイオナーカーだった。重症 COVID-19 患者の好中球：T 細胞比（NTR）の中央値は 15 だったが、他の群では 2.6 以下だった [511]。

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

◎上海の研究者は、ゲノム・ワイド・スクリーニング（genome wide screening）でウイルス内のタンパク相互及びウイルスと宿主のタンパクの相互作用を解析し、29 の SARS-CoV-2 のタンパク間で 58 の両方向の相互作用を認め、また、SARS-CoV-2 の標的とされる 286 の宿主タンパクを認めた。また、35 人の SARS-CoV-2 感染確定患者（13 人が重症状，22 人が軽症状）と 6 人の健常者からの末梢血単核細胞（periheral blood mononuclear cells：PBMC）のプロテオノーム解析で、COVID-19 で有意な混乱を生じている 350 以上の宿主タンパクを認めた。重症 COVID-19 患者の PBMCs のシグネチャー解析では、好中球の活性化と血液凝固に関係する細胞タンパクの有意な上昇と、T 細胞受容体のシグナリングを仲介するタンパクの有意な抑制が認められた。さらに、タンパクの相互作用解析では、非構造タンパク 10（nsp 10）が NF κ B 抑圧因子（NFRF）と相互作用して IL-8 の誘導を促進しており、好中球の IL-8 で仲介された足化性（chemotaxis）と COVID-19 患者に認められる加熱した宿主の炎症応答に役立っていると考えられた [512]。

---

[511] L. Kuri-Cervantes, et. al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. Science Immunol, July 15(first release), 2020.
[512] J. Li, et. al. Virus-host interactome and proteomic survey of PBMCs from COVID-19 patients reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. Med, July 22 (online), 2020.

◎香港大学の研究では、17 人の急性の、24 人の回復期の COVID-19 患者を調べたところ、T 細胞，NK 細胞，単球，樹状細胞（DC）を含む幅広い免疫細胞の減少を認めた。DCs は有意に減少するとともに、機能的障害を起こしていて、cDC（conventional DC）: pDC（plasmacytoid DC）比が重症患者で上昇していた。リンパ球減少症に加えて、中和抗体は患者で迅速に豊富に産生されていたが、発症後 3 週間、受容体結合ドメイン（RBD）とヌクレオカプチド（NP）に特異的な T 細胞応答は遅延していた。更に、急性の RBD や NP に特異的な T 細胞応答は、比較的に CD8 T 細胞より CD4 T 細胞で多く起こっていた[513]。［機能障害を起こした DCs と、適時に反転する強い抗体応答にもかかわらず、弱い CD 8 T 細胞応答が、急性 COVID-19 の病原性の原因となっており、ワクチン開発において考慮を要する。］

☆ドイツの 2 つの医療センターにおける 2 つのコホート研究では、軽症と重症の COVID-19（109 人の患者からの 242 検体）における免疫細胞の構成と活性化の変化を明らかにするため、全血と末梢血単核細胞の単一細胞 RNA シークエンス及び単一細胞プロテオミクスを組み合わせて、経時的に実施した。軽症 COVID-19 では、或るインターフェロン刺激遺伝子シグネチャーを伴う HLA-DR^{hi}CD11c^{hi} 炎症性単球が上昇していた。重症 COVID-19 では、緊急骨髄造血，成熟好中球の機能障害，*HLA-DR^{lo}* 単球を反映する、好中球の前駆体の顕著な出現が認められた[514]。

☆フランスの研究者は、COVID-19 患者の末梢血細胞の高次元フロー・サイトメトリーと単一細胞 RNA シークエンスを行い、重症例において、非古典的 CD14^{low}CD16^{high} 単球の消失と古典的 HLA-DR^{low} 単球の蓄積，カルプロテクチン（calprotectin，S100A8/S100A9）の大量の放出を認めた。内因性 CD10^{low}CD^{101-}CXCR4$^{+/-}$好中球と免疫抑制性プロファイルも血液と肺で蓄積していて、緊急骨髄造血が考えられた。カルプロテクチンの血漿レベルと通常のフロー・サイトメトリーにより非古典的単球の減少を検出することで、重症化 COVID-19 の病態へ進展する患者を識別できると考えられた[515]。

☆スウェーデンとフィンランドの研究者は、37 の COVID-19 成人患者のシステム・レベルの血液の免疫モニタリングを行い、急性期から回復期まで 14 までの血液検体について経過を追った。IFN-γ－好酸球の基軸が肺の過剰炎症に先立って活性化しており、細胞－細胞間

---

[513] R. Zhou, et. al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. Immunity, August 3 (online), 2020.
[514] J. Schulte-Schrepping, et. al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. Cell, August 5 (online), 2020.
[515] A. Silvin, et. al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. Cell, August 5 (online), 2020.

の共調節も疾患の異なる時期の間で変化していた。好塩基球は急性期には枯渇しているが、回復期には回復し、好塩基球のレベルはB細胞によって産生されるSARS-CoV-2に対するIgGの抗体価と有意に相関していた。一方、IL-6やIFN-γは液性応答と逆相関した。回復期の免疫系の軌跡は、重症COVID-19患者で共有されていた[516]。

☆スタンフォード大学と香港大学では、香港とトランタの76人のCOVID-19患者と69人の健常人の免疫応答を解析した。COVID-19 患者の末梢血単核細胞では、骨髄細胞によるHLA-DR と炎症誘発性サイトカインの発現が低下していて、形質細胞様樹状細胞によるmTORシグナリングとIFN-α産生が障害されていた。反対に、EN-RAGE（肺損傷のバイオマーカーで敗血症性ARDSの病体に関係），TNFSF14（肺線維症で高発現し、肺組織の線維化と再構築と炎症に関係），オンコスタチンM（IL-6の調節因子）などの炎症性メディエータの血漿レベルが増加していて、それらは疾患重症度やヒト血漿中の増加した細菌性産物と相関していた。単一細胞トランスクリプトーム解析では、重症患者の骨髄細胞におけるI型インターフェロンの欠損とHLA-DRの低下、IFN刺激遺伝子の一時的な発現を認めた[517]。

☆ロンドン大学では、63人の入院COVID-19患者（それ以外は高度に不均一）の中核的な末梢血免疫シグネチャーを同定した。シグネチャーには、B細胞と骨髄単核細胞の構成の不連続的変化，T 細胞表現型の重大な変化，サイトカイン／ケモカインの選択的上方制御，SARS-CoV-2特異的抗体などが含まれていた。幾つかのシグネチャーの特性には、他の免疫防御や免疫病理の場合との繋がりがあり、好塩基球や形質細胞様樹状細胞の枯渇などの他のシグネチャーの特性は、病態重症度と強く相関した。また、IP-10，IL-10，IL-6の3つの組み合わせを含む3番目のシグナチャーの特性は、その後の臨床的進行を予測した[518]。

◎NK（natural killer）細胞は急性ウイルス性感染に応答するエフェクター・リンパ球であるが、また、免疫病理にも関与する。カロリンスカ大学では、28色のフロー・サイトメトリーを用いて、COVID-19の患者の末梢血サブセットの異なるサブセットから強いNK細胞活性化を認めた。このパターンは、COVID-19患者の気管支肺胞洗浄液中のNK細胞の単一細胞RNAシークエンスのシグネチャーにも反映されていた。末梢血NK細胞の教師無し高次元解析では、疾患重症度と繋がるNK細胞の明らかな免疫型を同定した。これらの免疫型の特徴は、重症疾患の患者の循環における獲得されたNK細胞の増加した存在を反

---

[516] L. Rodriguez, et. al. Systems-level immnomonitoring from acute to recovery phase of severe COVID-19. Cell Report Med, August 5 (online), 2020.
[517] P. S. Arunachalam, et. al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. Science, August 11 (first release), 2020.
[518] A. G. Laing, et. al. A dynamic COVID-19 immune signature includes association with poor prognosis. Nature Med, August 17 (online), 2020.

映している、パーフォリン，NKG2C，Ksp37 の高発現だった。最後に、COVID-19 の様々な疾患状態で CD56brightNK 細胞の備えを認め、それは炎症性可溶性因子の明白なタンパクとタンパクの相互作用網によって起こされていた[519]。

◎ドイツの研究では、7 人の中等症，9 人の重症，12 人の危篤状態の COVID-19 患者と 10 人の未暴露供血者における、SARS-CoV-2 spike タンパク（S），膜タンパク（M），ヌクレオカプシド・タンパク（N）に対する T 細胞の応答を研究した。3 タンパクの重複したペプチド・プールは CD8+を超えて CD4+が優位の SARS-CoV-2 反応性 T 細胞応答を引き出し、3 つのタンパクに対する個体間の免疫を示した。M タンパクは CD4+T 細胞を最も高頻度に誘導し、その診断とワクチンへの適切性を示唆した。重要なのは、危篤 COVID-19 患者の T 細胞応答は、非重篤患者と匹敵し得るか、それを上回るほど強かった。ウイルスの排除と COVID-19 での生存は、SARS-CoV-2 の T 細胞動態とも T 細胞応答の強さとも相関しなかった[520]。
［危篤 COVID-19 患者の SARS-CoV-2 反応性免疫が不十分だという仮説を覆す結果で、逆に、分化した記憶エフェクターT 細胞の活性化が、危篤患者における過剰反応や免疫病原性を起こしている可能性がある。］

☆米国の研究者は、急性期及び回復期の検体で、SARS-CoV-2 に特異的な CD4+及び CD8+T 細胞と中和抗体応答のレベルで、獲得免疫の 3 部門全ての研究の組み合わせを完了した。SARS-CoV-2 に特異的な CD4+及び CD8+T 細胞は、それぞれ、より軽症の病態と相関していた。整合された SARS-CoV-2 に特異的な獲得免疫応答は、より軽症の病態と相関しており、CD4+と CD8+の両方の T 細胞が COVID-19 における防御免疫に役割を持っていると考えられた。特に、SARS-CoV-2 抗原に特異的な応答の整合は、65 歳以上では混乱していた。CXCL10 は急性 COVID-19 における障害された T 細胞応答のバイオマーカーであると考えられた。自然な T 細胞の欠乏もまた、加齢と悪い疾患の帰結と相関していた。倹約的な説明としては、CD4+T 細胞，CD8+T 細胞，抗体の応答は防御的であるが、整合されていない応答は病態を抑制することが出来ず、年齢と SARS-Cov-2 に対する障害された免疫応答との間で関係がある[521]。

☆ラ・ホヤ免疫研究所では、40 人の COVID-19 患者から 100,000 を超えるウイルス抗原反

---

519 C. Mancourant, et. al. Natural killer cell immunetypes related to COVID-19 disease severity. Science Immunol, August 21（first release）, 2020.
520 C. J. Thieme, et. al. Robust T cell response towards spike, membrane, and nucleocapsid SARS-CoV-2 proteins is not associated with recovery in critical COVID-19 patients. Cell Reports Med, August 29 (online), 2020.
521 C. R. Ramirez, et. al. Antigen-specific immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and association with age and disease severity. Cell, September 16 (online), 2020.

応性 CD4+T 細胞の単細胞転写産物の解析を行った。入院患者（22 人）では非入院患者（18 人）と比較して、SARS-CoV-2 に応答する細胞傷害性濾胞性ヘルパーT 細胞（T_{FH}）と細胞傷害 T ヘルパー細胞（CD4-CTLs）の割合が増加しており、SARS-CoV-2 反応性の調節性 T 細胞（T_{REG}）の割合が減少していた。重要なのは、入院 COVID-19 患者では、疾患早期に強い T_{FH} 応答が認められ、それは SARS-CoV-2 spike タンパクに対する抗体レベルと逆相関していた。多機能 T ヘルパー（T_H）1 と T_H17 細胞サブセットは、インフルエンザ反応性 CD4+T 細胞と比較し、SARS-CoV-2 反応性 CD4+T 細胞のレパートリーでは発現が少なかった [522]。

◎英国の COVID-19 流行のピークの間に入院した患者の全血と末梢血単核細胞（PBMCs）の両方の経時的免疫プロファイリングを行った研究では、入院後早期に鍵となる免疫シグネチャーが存在し、それが COVID-19 の重症度と相関していた。免疫シグネチャーは、好中球/T 細胞比の変化，血清 IL-6，MCP-1，IP-10 の上昇，最も際立っていたのは、CD14+単球の表現型と機能の変化だった。CD14+単球の変化した徴候には、プロスタグランディン産生酵素である COX-2 の乏しい誘導と細胞周期マーカーである Ki-67 の増強した発現が含まれていた。経時的な解析では、良好な経過を辿った患者では、幾つかの免疫徴候が健常な中央値のレベルまで回復していた [523]。
［これらの結果は、以前に正しく評価されていない COVID-19 患者の内因性免疫分画における変化を同定し、骨髄からの骨髄細胞の放出を標的とした治療法をこの病気で考慮する発想の助けとなる。さらに、誇張された免疫応答の徴候は入院早期に存在していることから、免疫調節的治療は早期に行うのが最も利益があることを示唆している。］

◎MAIT 細胞（mucosa-associated invariant T cells）は細菌の代謝物を認識する抗微生物性 T 細胞であり、抗ウイルス応答の内因性様の感知と仲介の機能を持つ。カロリンスカ大学では、中等症と重症の COVID-19 患者、及び回復患者の MAIT 細胞分画を調べた。活動性疾患の患者の循環中では、深い選好性の MAIT 細胞の低下が、強い活性化と組み合わされて認められた。更に、転写産物の解析では、気道における顕著な MAIT 細胞の増殖と炎症誘発性 IL-17A の偏重が同定された。目的変数無しの解析（unsupervised analysis）では、MAIT 細胞 $CD69^{high}$ 及び $CXCR3^{low}$ の免疫タイプが、悪い臨床的帰結と相関していた。MAIT 細胞レベルは回復期には正常化し、組織へ動態的に集まり、その後疾患が寛解すると循環に戻った [524]。

---

[522] B. J. Meckiff, et. al. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4+T cells in COVID-19. Cell, October 5 (online), 2020.
[523] E. R. Mann, et. al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. Science Immunol, September 17 (first release), 2020.
[524] T. Parrot, et. al. MAIT cell activation and dynamics associated with COVID-19 disease severity. Science Immunol, September 28 (online), 2020.

［MAIT 細胞は SARS-CoV-2 に対する免疫応答に関与しており、COVID-19 の免疫病原性に関与している可能性が示唆される。］

◎免疫系の機能不全は、COVID-19 の重症度と死亡率に最も重要である。MAIT（mucosa-associated invariant T）細胞は、粘膜の免疫とウイルス感染に対する防御に関与している内因様 T 細胞である。フランスの研究者は、疾患の多様な病期の全部で 208 人の患者のコホートにおいて、MAIT 細胞を重視して、免疫細胞の状況を調べた。MAIT 細胞の頻度は血液では強く減少していた。それらは強い、活性化され、細胞傷害性の表現型で、肺で明らかだった。血液の MAIT 細胞の変化は、他の内因性細胞，炎症促進性サイトカイン、特に IL-18 の活性化と、また、SARS-CoV-2 感染の重症度や死亡率と正に相関していた。また、単球／マクロファージにおける IFN-α-IL-18 サイトカイン均衡の移行が認められ（IL-18 の上昇と IFN-α の低下）、感染したマクロファージが、MR-1 依存性に MAIT 細胞の細胞傷害性を誘導するを認めた能力を持つことが分かった [525]。
［IFN-α-IL-18 不均衡による MAIT 細胞機能の変化は疾患重症度に寄与しており、それらの治療的操作は、COVID-19 進展における炎症増悪を防ぐと考えられる。］

☆米国の研究者は、診断後の感染の最初の 1 週間に採取された血液を用いて、全レベルの疾患重症度の 139 人の患者の臨床測定値，免疫細胞と血漿のマルチ・オミックスの統合された解析を行った。軽症と中等症の間で大きな変化があり、そこでは点で上昇した炎症性シグナルが、特異的クラスの代謝産物や代謝過程の消失を伴っていた。中等度や重度の重症度のストレスのかかった血漿環境では（炎症性サイトカインが上昇）、様々な非日常的な免疫細胞の表現型が現れ（増殖性の疲弊 CD4 T 細胞，増殖性の疲弊 CD8 T 細胞，細胞傷害性 CD4 T 細胞，高 S100 低 HLA-DR 単球）、疾患重症度が増すと増幅し、血液中の栄養代謝物の低下が認められた。120,000 を超える免疫徴候を単軸に凝縮し、SARS-CoV-2 に対する応答における免疫細胞クラスの協調がどのように異なるか調べた。この免疫応答軸は、独立して大きな血漿組成の変化と提携し、血液凝固の臨床的利点があり、軽症と中等症の間で鋭く変化していた。中等症の疾患が、治療による介入の最も効果的な状況と考えられた [526]。

◎モスクワの研究者は、COVID-19 から回復した患者と、パンデミック前とパンデミック中の健常供血者の検体における T 細胞の反応を調べた。パンデミック中の健常者では、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の数が増加していたが、液性免疫反応は認められなかった。恐らく、ウイルスに暴露された結果、抗体分泌を伴わない無症状感染か事前に存在していた免

---

[525] H. Flament, et. al. Outcome SARS-CoV-2 infection is linked to MAIT cell activation and cytotoxicity. Nature Immunol, 22, 322-335, March, 2021.
[526] Y. Su, et. al. Multi-omics resolves a sharp disease-state shift between mild and moderate COVID-19. Cell, October 28 (online), 2020.

疫の活性化が起こったものと考えられた。回復期の患者では、SARS-CoV-2 抗原決定基への公知の広い T 細胞応答が認められ、生殖細胞系列にコードされた特徴を伴う T 細胞受容体（TCR）モチーフが明らかになった。Spike 糖タンパクへの CD4+及び CD8+T 細胞応答の大部分は相同な TCRs の群で仲介されていて、そのうち幾つかは、多くの供血者の間で共有されていた（2 つの抗原決定基は、大部分の HLA-A2+ COVID-19 回復患者で認識されていた。）[527]。

◎軽症・無症候 SARS-CoV-2 感染に続く免疫の態様を理解することは、感染の制御に必須である。ロンドンの研究者は、英国封鎖後 16～18 週の 136 人の医療従事者（HCW）における T 細胞と中和抗体応答を解析したが、その中の 76 人は軽症・無症候の SARS-CoV-2 感染であることが連続サンプリングで明らかになった。感染の既往のある 89%の HCW で中和抗体（nAb）は陽性だった。無症候感染者における T 細胞応答は、COVID-19 の症例定義症状を報告している患者よりも低い傾向があったが、nAb 応答は症状にかかわらず維持されていた。T 細胞と抗体の応答は、しばしば不一致だった。11%は nAb と spike タンパクに対する T 細胞応答が検出不能だったが、他の SARS-CoV-2 抗原に反応する T 細胞があった [528]。
［軽症または無症候の SARS-CoV-2 感染を起こした個人の多くは、感染後 16～18 週において多特異的 T 細胞応答で補完された nAb を持っていた。］

○重症 COVID-19 の病態の軌跡と相関する細胞の徴候の時間的解析は、歪んだ免疫応答の理解と予後因子を見付けるのに必要である。ドイツの研究者は、14 人の患者から成る 2 つのセンターのコホートを用い、経時的なマルチ・オミクス研究を実施し、5 つまでの時点で集められた末梢血検体のバルク・トランスクリプトーム，バルク DNA メチローム，単一細胞トランスクリプトーム（>358,000 細胞，BCR［B cell receptor］プロファイルを含む）を行った。2 つの独立した COVID-19 患者のコホート（18 人及び 39 人）で検証が行われた。重症 COVID-19 は、増殖している代謝的に過活動性の形質芽細胞の増加によって特徴付けられた。重症病態に一致して、IFN で活性化された循環している巨核球の拡大や低酸素的シグナルの特徴を伴う増加した赤血球生成が同定された。巨核球や赤芽細胞由来の共発現モジュールは、致死的疾患予後の予測因子だった [529]。

---

[527] A. S. Shmuradova, et. al. SARS-CoV-2 epitopes are recognized by a public and diverse repertorie of human T cell receptors. Immunity, November 13 (online), 2020.
[528] C. J. Reynolds, et. al. Discordant neutralizing antibody and T cell responses in asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infection. Sci Immunol, December 23 (online), 2020.
[529] J. P. Bernardes, et. al. Longitudinal multi-omics analyses identify fresponses of megakaryocytes, erythroid cells and plasmablasts as hallmarks of severe COVID-19 trajectories. Immunity, November 26 (online), 2020.

［古典的な免疫細胞を超えた SARS-CoV-2 感染の広い細胞効果を示し、COVID-19 の患者のバイオマーカーと標的治療を開発する導入点となる。］

☆ノースウェスタン大学では、88 人の SARS-CoV-2 による呼吸不全患者と 211 人の他の病原体によると判明しているか疑われている肺炎患者の気管支肺胞洗浄液を集め、フロー・サイトメトリーと大容量での転写産物のプロファイリングにより解析した。挿管後 48 時間以内の重症 COVID-19 患者から 10 の気管支肺胞洗浄液を集め、単一細胞 RNA シークエンスを行った。SARS-CoV-2 感染の患者の多くでは、肺胞空間は持続的に T 細胞と単球に富んでいた。大容量及び単一細胞の転写産物のプロファイリングでは、SARS-CoV-2 は肺胞マクロファージに感染し、それによって T 細胞の化学誘因物質を産生する応答が生じていると考えられた。これらの T 細胞は IFN-γ を産生して肺胞マクロファージからの炎症性サイトカインの放出を誘導し、更なる T 細胞の活性化を促進した [530]。
［SARS-CoV-2 は徐々に展開される空間的に限られた肺胞炎を起こし、そこでは SARS-CoV-2 と T 細胞を抱えているマクロファージが、持続的な肺胞の炎症を起こすポジティブ・フィードバックの環を形成している。］

◎COVID-19 患者の免疫応答の機能不全は症状と死亡に影響している、繰り返されているテーマであるが、関連する免疫細胞の詳細は完全には理解されていない。中国の研究者は、196 人の COVID-19 患者と健常人からの 286 検体に単一細胞 RNA シークエンスを行い、146 万個の細胞の包括的な免疫状況を作製した。大規模なデータセットで、異なる末梢血免疫細胞サブタイプの変化が、年齢，性，重症度，COVID-19 の病期などの臨床的特徴の違いと相関していることが分かった。SARS-CoV-2 RNAs は広範な上皮と免疫細胞のタイプで認められ、ウイルス陽性細胞では転写産物に劇的な変化が認められた。主として末梢血中の巨核球と単球による全身性の S100A8/A9 の上方調節は、頻繁に重症患者に認められるサイトカイン・ストームに寄与していると考えられた [531]。

☆COVID-19 は患者間で広汎な不均一性がある。免疫応答の違いと疾患重症度及び結果を経時的に結び付けるため、欧米の研究者は、COVID-19 患者の循環タンパクと単一末梢免疫細胞における 188 の表面タンパク・マーカー，転写産物，T 細胞受容体シークエンスを同時に経時的に調べた。条件付き独立性ネットワーク解析では、形質細胞様樹状細胞におけるアポトーシスの遺伝子発現シグネチャーと、減弱した炎症、しかし $CD56^{dim}CD16^{hi}$ NK 細胞の脂肪酸代謝の上昇などの疾患重症度の主要な関連因子が、循環 IL-15 と正に結び付い

---

[530] R. A. Grant, et. al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. Nature, January 11 (online), 2021.
[531] X. Ren, et. al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single cell transcriptome atlas. Cell, February 3 (online), 2021.

ていた。CD8+T 細胞の活性化は消耗の徴候なく認められた。重症患者では入院後早期には細胞性炎症は抑制されていたが、発症後 17-23 日までに上昇し、炎症応答の遅い波を示していた。更に、この時の循環タンパクの軌跡は、回復する患者と死亡する患者の間で異なっていて、回復か死亡かを予測することが出来た[532]。

◎SARS-CoV-2 感染に応答する CD8+T 細胞の分子特性は十分に分かっていない。米英の研究者は、改良した抗原反応性 T 細胞定量（ARTE：Antigen-Reactive T cell Enrichment）検査を用いて、39 人の COVID-19 患者と 10 人の健常供血者から得た 80,000 を超えるウイルス反応性 CD8+T 細胞の単一細胞転写産物を調べた。COVID-19 患者は、優勢な CD8+T 細胞の SARS-CoV-2 に対する応答が消耗しているか否かに基づき 2 群に分けた。消耗した群の SARS-CoV-2 反応性細胞は、重症者と比較して軽症の COVID-19 患者で頻度が高く、弱い細胞障害性と炎症性の特徴を示していた。反対に、重症 COVID-19 患者からの消耗していない群で優勢な SARS-CoV-2 に反応する細胞では、共刺激、生存促進性 NF-κB、抗アポトーシスの経路と繋がった転写産物が豊富で、重症 COVID-19 患者の強い CD8+T 細胞記憶応答の生成を示唆していた。健常者からのインフルエンザや RS ウイルスと反応する CD8+T 細胞は多機能性の特徴と促進された解糖作用を示していた。それらの特徴を持つ細胞は、両方の COVID-19 患者と SARS-CoV-2 に暴露されていない健常者からの SARS-CoV-2 と反応する細胞では欠如していた[533]。
［SARS-CoV-2 に応答する CD8+T 細胞の生態には相当に幅広い違いがある。］

○COVID-19 の間の初回及び呼び戻しの T 細胞応答をより良く理解するためには、操作を加えられていない SARS-CoV-2 特異的 T 細胞を調べることが重要である。オーストラリアと米国の研究者は、直接の ex vivo での解析のためにペプチド-HLA 4 量体を用い、COVID-19 患者と未暴露の人における SARS-CoV-2 抗原決定基に特異的な CD8+細胞の特徴を調べた。非優性な抗原決定基（B7/N_{257}，A2/S_{269}，A24/S_{1208}）へ向かう CD8+T 細胞と異なり、免疫優性な B7/N_{105} 抗原決定基に特異的な CD8+T 細胞がパンデミック前の検体で高頻度に検出され、急性 COVID-19 と回復期の間に頻度が増加していた。小児，成人，高齢者のパンデミック前の SARS-CpoV-2 特異的 CD8+T 細胞は主としてナイーブな表現型を示していて、以前の交差反応暴露が無いことを示唆していた。T 細胞受容体（TCR）の解析では、多様な TCRαβレパートリーと B7/N_{105}+CD8+T 細胞の中での無秩序なαβ-TCR ペアが認められた[534]。

---

[532] C. Liu, et. al. Time-resolved system immunology reveals a late juncture linked to fatal COVID-19. Cell, February 10 (online), 2021.
[533] A. Kusnadi, et. al. Severely ill COVID-19 patients display impaired exhaustion features in SARSA-CoV-2-reactive CD8+ T cells. Science Immunol, January 21 (first release), 2021.
[534] T. H. O. Nguyen, et. al. CD8+ T cells specific for an immunodominant SARS-CoV-2

［免疫優性な B7/N105+CD8+T 細胞の中でのナイーブな前駆体の高い頻度と TCR α β の多様性が示され、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の由来とその後の応答に洞察を与える。］

○ARDS は COVID-19 の主要な合併症であり、ICU への入院を必要とする。COVID-19 患者の免疫の特徴が広範に調べられているが、COVID-19 に関連した ARDS が他の原因による ARDS と、どの程度異なるのかは明らかではない。フランスの研究者は、非 COVID-19 の ARDS 患者，COVID-19 の ARDS 患者，COVID-19 の非 ARDS 患者の 3 つの患者コホートを作り、末梢血の高次元マス・サイトメトリーによって解析した免疫状況を比較した。COVID-19 の ARDS 患者では、非 COVID-19 の ARDS 患者と異なり、S100A9+/カルプロテクチン産生 CD169+単球，形質芽細胞，Th1 細胞と相関する細胞シグネチャーが認められた。更に、このシグネチャーは本質的に COVID-19 の非 ARDS 患者でも共有されおり、重症 COVID-19 患者は、ARDS を経験するか否かにかかわらず、同様の免疫の特徴を示すと考えられた。CD14+低 HLA-DR 及び低 CD14CD16+単球の増加が ICU 在室中の有害事象の発生と相関していた [535]。
［COVID-19 に関連した ARDS は特異的な免疫の特徴を示し、通常の ARDS 管理に加えた個別化治療に有益かもしれない。］

＜記憶Ｔ細胞／Ｔ細胞応答の持続性＞

☆☆カロリンスカ研究所では、SARS-CoV-2 に暴露されていない人，暴露された家族，急性及び回復期の COVID-19 患者の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の機能的な、表現型に関する状況を体系的にマッピングした。急性期の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞では、高度に活性化された細胞傷害性の表現型を示し、疾患重症度の様々な臨床マーカーと相関した。一方、回復期の SARS-CoV-2 特異 T 細胞は多機能性で、幹細胞様の記憶表現型を示していた。重要なことに、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞は、抗体陰性の暴露された家族や無症状や軽症 COVID-19 の回復期患者にも検出可能だった [536]。
［SARS-CoV-2 は強くて広範な高度に機能を持つ記憶 T 細胞応答を誘導しており、自然暴露や感染が、重症 COVID-19 の再発性発症を防ぐことを示唆する。Spike タンパクと膜タンパクのどちらかに対する交差反応性の可能性を持つ T 細胞応答は、SARS-CoV-2 流行前

---

nucleocapsid epitope display high naïve precursor frequency and T cell receptor promiscuity. Immunity, April 15 (online), 2021.
[535] M. Roussel, et. al. Comparative profiling of acute respiratory distress syndrome patients with or without SARS-CoV-2 infection. Cell Reports Med, May 6 (online), 2021.
[536] T. Sekine, et. al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. Cell, August 14 (online), 2020.

の健常供血者の 28%で認められたが、ヌクレオカプシド・タンパクに対する反応性は認められなかった。これら 3 つのタンパクのどれかに対する最高応答頻度は、重症 COVID-19 を経験した人で 100%，軽症 CIVID-19 の既往のある人で 87%，暴露された家族で 67%，SARS-CoV-2 流行中の健常供血者で 46%だった。]

◎UCSF の研究では、9 人の軽症 COVID-19 回復患者からの経時的な SARS-CoV-2 特異的 CD4+と CD8+T 細胞の検体の表現型分析を 38 パラメーターのマスサイトメーター（CyTOF）を用いて行った。SARS-CoV-2 に特異的な CD4+T 細胞は排他的に Th1 細胞だけで、主に、強いヘルパー機能の表現型の特徴を持った Tcm（central memory T）細胞だった。SARS-CoV-2 特異的 CD8+細胞は、主に、多くの Temra（terminally-differentiated effector memory T）細胞より最終分化を起こしていない状態の Temra 細胞だった。SARS-CoV-2 特異的 T 細胞のサブセットは CD127 を発現しており、恒常的に分化することができ、2 ヶ月にわたり持続した [537]。

◎米国の研究者は、偏りの無い広範な遺伝子のスクリーニング技術を用い、COVID-19 患者の CD8+ T 細胞の記憶によって認識される SARS-CoV-2 の正確なペオプチド・シークエンスを決定した。全部で、6 つの最も多い HLA タイプのそれぞれについて、3-8 個の抗原決定基を同定した。これらの抗原決定基は、広く患者間で共通しており、変異による変化が起き難いウイルスの領域に局在していた。特に、29 の共通した抗原決定基のうち、3 つだけが spike タンパクに在り、多くは ORF1ab やヌクレオカプシド・タンパクに在った。また、CD8+ T 細胞は、概して、風邪を起こす 4 つの季節性コロナウイルスの抗原決定基とは交差反応しなかった [538]。

☆異なるウイルス・タンパクを標的とする SARS-CoV-2 に特異的な CD8+T 細胞が、回復した患者の 70%までで検出されることが分かってきた。しかし、SARS-CoV-2 感染の自然経過において、事前に存在する、また誘導された SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞の量，発現系，機能，運命については、ほとんど分かっていない。独英の研究者は、至適で優勢な SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞の抗原を決定した。また、ペプチド負荷主要組織適合複合体クラス I（pMHCI）4 量体技術を用いて、事前存在する、また、誘導された SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞の ex vivo での高解像度解析を行った。軽症患者の SARS-CoV-2 感染後の領域横断的分析では、不均一で強い機能の交差反応性を持つ誘導された記憶 CD8+T 細

---

[537] J. Neidleman, et. al. SARS-CoV-2-specific T cells exhibit phenotypic features of helper function, lack of terminal diffentiation, and high proliferative potential. Cell Reports Med, August 19 (online), 2020.
[538] A. P. Ferretti, et. al. Unbiased screens show CD8+ T cells of COVID-19 patients recognize shared epitopes in SARS-CoV-2, most of which are not located in the Spike protein. Immunity, October 20 (online), 2020.

胞の急速な誘導と延長した収縮と出現を認め、3 人で SARS-CoV-2 感染前と感染後の T 細胞を経時的に調べた。SARS-CoV-2 特異的記憶 CD8+T 細胞はインフルエンザ特異的 CD8+T 細胞に匹敵する機能的特性を持ち、Spike タンパクやヌクレオカプシド・タンパクに対する抗体が陰性の SARS-CoV-2 から回復した患者で検出可能だった [539]。
［交差活性を持つ、また、誘導された SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞の応答は、軽症 SARS-CoV-2 の免疫防御で重要な決定因子である。］

○SARS-CoV-2 に対する長期の免疫記憶は人口レベルでの免疫を開発するために必須であり、それはワクチンの目的でもある。早期に減衰する抗体価の報告は、液性免疫だけの効果に疑問を生じさせる。COVID-19 後の T 細胞記憶の関連性については明かではない。ドイツのテュービンゲン大学では、軽症～中等症の COVID-19 回復者 51 人のでの、SARS-CoV-2 陽性 PCR 検査後 35～56 日（中央値 40 日）と 141～183 日（中央値 159 日）の検体で、SARS-CoV-2 抗体と T 細胞応答を感染後 6 ヶ月まで調べた。経時的な解析では、spike に特異的な抗体応答は減衰したが、ヌクレオカプシドに特異的な抗体応答は安定していた。一方、機能的 T 細胞応答は、頻度と強度において、強く残り、増強さえしていた。時間経過における T 細胞の多様性の単ペプチドを調べると、ORF から独立の、優勢な T 細胞の抗原決定基が長期の SARS-CoV-2 T 細胞応答を仲介しているのが分かった [540]。
［これらの抗原決定基の同定は、COVID-19 ワクチンの設計にとって基本的と考えられる。］

◎SARS-CoV-2 への免疫応答は、疾患を抑制するために必須であるが、免疫の減衰が再感染を起こし易くすることに懸念がある。英国の研究者は、感染後 6 ヶ月後の 100 人の供血者における SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞応答の強さと表現型を調べた。T 細胞応答は、ELISPOT 及び／または細胞内サイトカイン染色解析で、全供血者で表出していて、強い IL-2 サイトカイン発現を伴う CD4+T 細胞応答が優勢であるという特徴があった。T 細胞応答は症候性感染を経験した供血者で 50%高く、最初の感染の重症度が細胞性免疫のセット・ポイントを確立することを示唆した。Spike 及びヌクレオ・タンパク／膜タンパクへの T 細胞応答は抗体応答レベルのピークと相関した。更に、高レベルのヌクレオ・タンパクに特異的な T 細胞、ヌクレオ・タンパク特異的抗体レベルの保存と相関していたが、spike に特異的な応答には、そのような相関は認められなかった [541]。
［機能的な SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞応答は感染後 6 ヶ月維持される。］

---

[539] I. Shulien, et. al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+T cells. Nature Med, November 12 (online), 2020.
[540] T. Bilich, et. al. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. Sci Transl Med, March 15 (first release), 2021.
[541] J. Zuo, Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. Nature Immunol, March 5 (online), 2021.

◎英国の研究者らは、130 人の様々な重症度の COVID-19 患者の領域横断的コホートにおける 780,000 の抹消血単核細胞の単一細胞転写産物，表面プロテオノーム，T 及び B 細胞リンパ球抗原受容体解析を行った。補体転写因子（*CD16+C1QA/B/C+*）を発現する非古典的単球の増殖を認め、血小板を隔離し、COVID-19 において肺胞マクロファージのプールを補充していた。早期に、関与していない CD34+造血幹／前駆細胞は巨核球造成へと誘導され、それは巨核球が関与した前駆細胞の造成と血小板活性化の増加を伴っていた。CD8+T 細胞のクローン状の増殖とエフェクター記憶 T 細胞に対する CD8+エフェクターT 細胞の割合の増加は重症を特徴付けており、循環する濾胞性ヘルパーT 細胞は軽症を伴っていた。症候性の疾患においては、形質芽細胞と形質細胞の全体としての増殖にもかかわらず、IgA2 の比較的な欠損を認めた [542]。
［COVID-19 の病原性に寄与する協調した免疫応答の明らかにし、治療標的となり得る細胞成分を識別する。］

○過剰炎症は肺損傷とその後の ARDS に寄与し、COVID-19 の患者における高い死亡率となっている。肺病理の基底にある機序を理解するために、ドイツの研究者は、肺に特異的な免疫応答の役割を調べた。COVID-19 の重症患者とウイルス感染に関係が無い細菌性肺炎の患者の気管支肺胞洗浄液と血液の免疫細胞を調べた。組織にわたって T 細胞クローンを追跡することで、クローンとして増殖した組織に存在する記憶様 Th17 細胞（Trm17 細胞）を、ウイルス消失後でさえも同定した。これら Trm17 細胞は、*IL17A* と *CSF2*（GM-CSF）の病原的サイトカインの発現の可能性にという特徴があった。インターアクトームの解析では、Trm17 細胞は肺のマクロファージと細胞傷害性 CD8+T 細胞と相互作用することができ、それは疾患重症度と肺損傷と相関していた。COVID-19 患者の血清中の高い IL-17A と GM-CSF タンパクのレベルは、より重症の臨床経過と相関していた [543]。
［肺 Trm17 細胞は重症 COVID-19 の 1 つの可能性のある関与因子である。］

（6）サイトカイン

☆☆2019 年 11 月 1 日～2020 年 4 月 14 日に公刊されるかプレプリントとして挙げられた、重症または危篤 COVID-19 症例で IL-6 濃度が記録されている報告のレビューでは、25 の COVID-19 研究が最終的に含まれた（1245 人の患者）。比較のための症例群は、敗血症（5320

---

[542] E. Stephenson, et. al. Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19. Nat Med, April 20 (online), 2021.
[543] Y. Zhao, et. al. Clonal expansion and activation of tissue-resident memory-like Th17 cells expressing GM-CSF in the lung of severe COVID-19 patients. Science Immunol, February 23 (first release), 2021.

人），サイトカイン放出症候群（72 人），COVID-19 に関係が無い ARDS（2767 人）で各 4 臨床試験ずつが含まれていた。重症または危篤 COVID-19 患者では、IL-6 のプール平均血清濃度は 36.7 pg/ml（95%CI：21.6-62.3 pg/ml；I^2=57.7%）だった。平均 IL-6 濃度はサイトカイン放出症候群の患者（3110.5 pg/ml［95%CI：632.3-15,302.9 pg/ml］；p<0.0001）で約 100 倍、敗血症の患者（983.6 pg/ml［550.1-1758.4 pg/ml］；p<0.0001）で約 27 倍、COVID-19 に関係が無い ARDS 患者（460 pg/ml［216.3-978.7 pg/ml］；p<0.0001）で約 12 倍高かった [544]。
［COVID-19 が引き起こす臓器障害におけるサイトカイン・ストームの役割が疑問となる。］

☆英国の研究者は、IFN のシグナルはインフルエンザの回復期における肺の修復を妨げるが、IFN-λが最も大きい効果を持つことを示した。IFN で誘導された p53 は直接的に上皮の増殖と分化を減少させ、疾患の重症度を増し、細菌への易感染性を増すと考えられた [545]。
［延長したタイプ I インターフェロン（IFN-α/β）の応答は、傷害性の炎症誘発性効果につながり、Ⅲ型インターフェロン（IFN-λ）は、主として上皮における局所性の抗ウイルス免疫を誘導する。過剰で延長した IFN 産生は肺上皮の再生を阻害しウイルス感染を悪化させるため、内因性の IFN の動きの時間と持続は重要な指標であり、インフルエンザや COVID-19 などのウイルス感染に対する IFN 治療戦略において慎重に考慮される必要がある。］

☆米国の研究者は、Ⅲ型インターフェロン（IFN-λ）が RNA ウイルスによる病原性にどのように関与するかを評価した。IFN-λは COVID-19 患者の下部気道に存在しており、上部気道には認められなかった。マウスにおいて、合成ウイルス RNA へ応答して肺樹状細胞によって産生された IFN-λは、肺の保護を傷害し、致死的細菌の重複感染への易感染性を起こした [546]。
［インフルエンザや SARS-CoV-2 などのウイルス感染症における IFN-λの病態生理学的役割や抗ウイルス療法での使用について、再考が必要である。］

☆パリ大学の研究者は、発症後 8～12 日目の抗炎症治療を受けていない、様々な重症度の 50 人の COVID-19 患者の免疫細胞の表現型のプロファイリングや、全血の転写産物やサイトカインの定量を含む統合的な免疫解析を行った。重症・危篤の患者で、或る独特の表現型

---

[544] D. E. Leisman, et. al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med, October 16 (online), 2020.
[545] J. Major, et. al. Type I and Ⅲ interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. Science, June 11 (first release), 2020.
[546] A. Broggi, et. al. Type Ⅲ interferons disrupt the lung epitherial barrier upon viral recognition. Science, June 11 (first release), 2020.

が認められ、I 型 IFN の応答が高度に障害されていて（IFN-β の産生・活性が無く、IFN-α の産生・活性が低い）、血液中のウイルス量が持続し、炎症性応答が悪化していた。炎症は特に転写因子の NF-κB によって引き起こされ、TNF-α と IL-6 の産生とシグナリングの上昇という特徴があった [547]。
［血液における I 型 IFN の欠乏は重症 COVID-19 の証明となりえ、組み合わせ治療の理論的根拠となる。］

☆☆UCSF の研究者は、COVID-19 病態の軽症・重症を区別の総体的な理解と、その原因を調べた。全血を保持した単細胞解析を行い、好中球，単球，血小板，リンパ球，血清の内容を含む全ての主要な細胞種に由来する寄与物質を統合した。軽症 COVID-19 の患者は、全ての細胞種にわたってインターフェロン刺激遺伝子（ISG）の協調したパターンを示したが、重症 COVID-19 の患者では、これらの細胞は全身性に欠如していた。重症 COVID-19 の患者は逆説的に高い抗体価の SARS-CoV-2 抗体を産生していて、軽症例と比較して低いウイルス量だった。重症患者からの血清では、インターフェロンへの細胞応答を悪化させる保存されたシグナリング回路を使って、軽症例に関連した ISG 発現細胞を機能的に阻止する抗体を固有に産生していた。過剰な抗体応答は、多くの COVID-19 患者及び恐らくは他のウイルス感染症の重症患者で、免疫システムを自分自身に対して戦わせており、重症者における抗ウイルス防御を再調整する免疫療法の標的が明かになった [548]。

◎8 人の COVID-19 患者の気管支肺灌流液中の免疫遺伝子のメタトランスクリプトーム・シークエンス解析を行ったところ、COVID-19 患者では、市中感染症の肺炎患者や健常な対照者と比較して、前炎症遺伝子、特にケモカインが著しく上昇しており、SARS-CoV-2 感染が高サイトカイン血症を起こしたと考えられた。インターフェロンの不十分な反応を引き起こす SARS-CoV に比べ、SARS-CoV-2 は無数のインターフェロン刺激遺伝子（ISGs）の発現を強く引き起こした。これらの ISGs は免疫病原的な可能性を示し、炎症に含まれる遺伝子の過剰発現も認められた。トランスクリプトーム解析のデータを用いた免疫細胞分画の推定で、活性化された樹状細胞と好中球の増加が認められた [549]。

☆☆欧米の研究者は、危篤 COVID-19 肺炎患者 987 人のうち少なくとも 101 人の患者が、重症疾患の発症時に IFN-ω（13 人），13 タイプの IFN-α（36 人），または両方（52 人）に対する中和 IgG 自己抗体を持っており、何人かは、他の 3 つの I 型 IFNs に対する自己

---

[547] J. Hadjadj, et. sl. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patinets. Science, July 13 (first release), 2020.
[548] A. J. Combes, et. sal. Global abdsence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. Nature, January 25 (online), 2021.
[549] Z. Zhou, et. al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. Cell Hosts Microbe, May 4 (online), 2020.

抗体を持っていることを報告した。in vitro では、自己抗体は、対応する I 型 IFN が SARS-CoV-2 感染を防御する能力を中和した。これらの自己抗体は、無症状または軽症の SARS-CoV-2 感染の 663 人では認められず、1,227 人の健常人の 4 人だけで認められた。自己抗体のある患者は 25 歳から 87 歳で、95 人が女性だった。I 型 IFN 免疫の先天性過誤の或る B 細胞自己免疫における表現型模写が、危篤 COVID-19 肺炎患者の、少なくとも 2.6%の女性と 12.5%の男性で、根底にあった [550]。

☆欧米の研究者は、659 人の危篤 COVID-19 肺炎患者で、無症状または良好な感染の 534 人に比較して、インフルエンザウイルスに対する TLR3 及び IRF7 依存性 I 型 IFN 免疫を制御することが知られている少なくとも 13 のヒトの遺伝子座で、機能喪失となると予測される稀な変異が多いことを認めた。これらの 13 遺伝子座におけるこれらと他の稀な変異の検査で、17-77 歳の 23 人の患者（3.5%）で、常染色体劣勢または優勢の欠損症の根底にある機能喪失変異を実験的に定義した。この経路に影響する変異を持つ線維芽細胞は SARS-CoV-2 に感染し易かった [551]。
［TLR3-及び IRF7-依存性 I 型 IFN 免疫の先天性過誤は、重症感染症の既往の無い危篤 COVID-19 肺炎患者の根底にある可能性がある。］

○ギリシャにおける 28 人の呼吸不全患者を含む 54 人の COVID-19 患者の免疫応答を調べた研究では、全ての呼吸不全の患者は、マクロファージ活性化症候群または CD4 リンパ球，CD19 リンパ球，NK 細胞の深い枯渇を伴う非常に低い HLA-DR 発現を呈した。循環している単球の TNF-α と IL-6 の産生は維持されていて、細菌性敗血症やインフルエンザとは異なるパターンであった。SARS-CoV-2 の患者の血漿は HLA-DR 発現を阻止したが、これは部分的には IL-6 阻害剤のトシリズマブによって回復した。トシリズマブのオフ・ラベル投与による患者の治療により、循環するリンパ球が増加した [552]。
［重症 COVID-19 における免疫異常の独特のパターンは、IL-6 を介する HLA-DR の低発現とリンパ球減少で、持続するサイトカイン産生と過剰炎症を伴っていた。］

◎韓国の研究者は、重症の COVID-19 を引き起こす因子を同定するため、健常人，軽症と重症の COVID-19 患者，重症インフルエンザから得られた末梢血単核細胞（PBMCs）を用いて、単一細胞 RNA シークエンスを行った。COVID-19 の患者は PBMCs の中の全ての種類の細胞にわたって過剰炎症性のシグネチャーが認められ、特に、重症インフルエンザと比

---

[550] P. Bastard, et. al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-thereatening COVID-19. Science, September 24 (first release), 2020.
[551] Q. Zhang, et. al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science, September 24 (first release), 2020.
[552] E. J. Giamarellos-Bourboulis, et. al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host Microbe, 27, June 10, 2020.

較して、TNF/IL-1βが引き起こす炎症性応答がアップレギュレートされていた。重症COVID-19 患者の古典的モノサイトでは、Ⅰ型 IFN の応答は TNF/IL-1βによる炎症と共存しており、このことは軽症 COVID-19 患者では認められなかった。興味深いことに、Ⅰ型 IFN の引き起こす炎症の特徴は、重症のインフルエンザの患者でも認められた[553]。
［Ⅰ型 IFN は、重症 COVID-19 の炎症の悪化に極めて重要な役割を果たすと考えられる。］

◎中国の研究者は、COVID-19 患者とインフルエンザ A ウイルス（IAV）に感染した患者の両方で末梢血単核細胞（peripheral blood monoculear cells：PBMCs）を経時的に集め、単細胞の転写産物の状況を報告した。COVID-19 患者と IAV 患者の両者で形質細胞が増加しており、また、COVID-19 患者で XAF1，TNF，FAS が誘導した T 細胞のアポトーシスが認められた。更に、COVID-19 患者では STAT1 と IRF3、これに対して IAV 患者では STAT3 と NFκB という異なるシグナリング経路が活性化されており、また、鍵となる因子の発現も実質的に異なっていた。これらの因子には、COVID-19 患者での相対的に増加した IL6R と IL6ST の発現や、一方で、IAV 患者に比較して、同様に増加した IL-6 濃度などが含まれ、COVID-19 患者での炎症誘発性サイトカインの増加という臨床的所見を支持していた[554]。

☆エール大学では、113 人の中等症（非 ICU）と重症（ICU）COVID-19 患者の免疫反応を連続的に解析し、内因性細胞の系統の全体的な増加と、附随する T 細胞数の増加を認めた。初期のサイトカインの増加と病態の悪化とが相関していた。中等症の COVID-19 患者では、初期のサイトカインの増加に続き、1 型（抗ウイルス）と 3 型（抗真菌）応答の進行的な減少を認めたが、これに対し、重症患者では、これらの応答は、疾患の全過程を通じて高い応答を保っていた。さらに、重症患者では、IL-5，IL-13，IgE，好塩基球を含む様々な 2 型（抗寄生虫）因子を伴っていた。教師無し（unsupervised）クラスタリング解析では、(A) 成長因子，(B) 2/3 型サイトカイン，(C) 混合型 1/2/3 型サイトカイン，(D) ケモカインを表している 4 つの免疫シグネチャーを認め、それらは患者の 3 つの異なる臨床経過と相関していた。中等症で回復した患者の免疫プロファイルは組織修復成長因子のシグネチャー（A）に富んでいたが、悪化していく臨床経過をとった患者では 4 つのシグネチャーの全てが上昇していた[555]。

---

553 J. S. Lee, et. al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in deveropment of severe COVID-19. Sci Immunol, July 10 (online), 2020.
554 L. Zhu, et. al. Single-cell sequencing of peripheral blood mononuclear cells reveals distinct immune response landscape of COVID-19 and influenza patients. Immunity, July 19 (online), 2020.
555 C. Lucas, et. al. Longitudinal analysese reveal immunological misfiring in severe COVID-19. Nature, July 27 (online), 2020.

◎パパリン様プロテアーゼである PLpro は、処理中のウイルス・ポリプロテインが、機能するレプリカ―ゼ複合体を産生し、ウイルスの拡散を可能とするために必須のコロナウイルス酵素である。PLpro は、また、宿主の抗ウイルス免疫応答に対する逃避メカニズムとしての、宿主タンパク上のタンパク性翻訳後修飾を付けることに関係している。ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 PLpro の生化学的，構造的，機能的特徴と、宿主の IFN と NK-κB 経路調節における SARS-CoV PLpro との違いの概略明らかにした。SARS-CoV-2 PLpro と SARS-CoV PLpro は 83%のシークエンス同一性があるが、異なる宿主の基質を選好した。特に、SARS-CoV-2 PLpro はユビキチン様タンパクである ISG15 に付くことを選好したが、SARS-CoV PLpro は主としてユビキチン鎖を標的とした。ISG15 と SARS-CoV-2 PLpro の複合体の結晶構造の解析により、ISG15 のアミノ末端ユビキチン様領域（ubiquitin-like domain）との特有の相互作用が明らかになり、この強い親和性と特異性を強調した。更に、感染時においては、SARS-CoV-2 PLpro は、ISG15 とインターフェロン応答性因子 3 を開くことに貢献し、I 型インターフェロン応答を減弱させた。重要なのは、GRL-0617 による SARS-CoV-2 PLpro の阻止は、ウイルスが誘導する細胞病理効果を弱め、抗ウイルス・インターフェロン経路を助長し、感染細胞でのウイルス複製を減少させた[556]。
［SARS-CoV-2 PLpro を標的とすると、SARS-CoV-2 の感染を抑制し、抗ウイルス免疫を促進するという両面の治療効果がある。］

◎免疫の中央パラダイムは、IFN を介する抗ウイルス応答は、炎症促進性応答に先行し、宿主の防御を至適化して副損傷を最小化する。アテネの研究者は、COVID-19 では、このパラダイムが当て嵌まらないことを報告した。肺炎で入院した軽症～中等症の 32 人の COVID-19 患者における一時的な IFN と炎症性サイトカインのパターンを調べ、経時的に呼吸不全と死亡への展開を経過観察した。IFN-λ と I 型 IFN の産生は共に減衰するか遅延しており、危篤病態となる一部の患者においてのみ誘導されていた。反対に、TNF，IL-6．IL-8 などの炎症促進性サイトカインは、全患者で IFN に先立って誘導され、長期間持続していた。この状態は血液の転写産物解析でも反映されていて、明らかな IFN シグネチャーは、増強された炎症を示す危篤患者のみ認められた。対称的に、COVID-19 患者と同様の臨床病理学的特徴の 16 人のインフルエンザ（flu）肺炎入院患者と 24 人の軽症 flu 外来患者では、IFN-λ と I 型 IFN は、より高いレベルで重症度とは独立に早期に強く誘導されており、一方、炎症性サイトカインは急性に産生されるだけだった。特に COVID-19 患者での高い IFN-λ 濃度は気管支検体における低いウイルス量と早期のウイルス排除と相関し、高い IFN-λ の I 型 IFN に対する比は、危篤患者の良好な帰結と相関した。更に、COVID-19 患者における変化したサイトカインのパターンは、flu と比較して、長い入院期間と高い危篤病態と

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

死亡の発生率と相関した[557]。
［COVID-19 患者では抗ウイルス応答が転覆しており、それが持続するウイルスの存在，過剰炎症，呼吸不全に寄与している。］

○宿主の炎症性応答が肺損傷に貢献することは広く受け入れられているが、重症を起こし、COVID-19を他のウイルス性肺疾患と識別する経路は良く判っていない。英国の研究者は、前向き多施設 ISARIC 4 C 研究を通じて募集した 471 人の入院患者と 39 人の軽症の外来患者の血漿検体を解析して、COVID-19 の重症度の全 spectrum に横断的な応答の広汎な特徴付けが可能とした。多数の炎症性サイトカイン及びケモカイン（IL-6，CXCL10，GM-CSF を含む）のレベルの進展は、重症度と相関し、内皮損傷と血栓症の上昇したマーカーを伴っていた。主たる成分とネットワーク解析では、COVID-19 の病原性における IL-6 と GM-CSF の中心的役割が明らかになった。これらの特徴を致死的インフルエンザの患者の保存記録の標本と比較すると、両状態で IL-6 は同様に上昇していて、GM-CSF は COVID-19 のみで顕著だった[558]。

---

557 I.-E. Galani, et. al. Unturned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. Nature Immunol, 22, 32-40, January 2021.
558 R. S. Thwaites, et. al. Inflammatory profiles across the spectrum of disease reveal a distinct role for GM-CSF in severe COVID-19. Sci Immunol, March 10 (online), 2021.

Ⅵ. 病態

（１）臨床像：中国，アジア

☆2019 年 12 月～2020 年 1 月 29 日に中国の 552 病院に入院した 1099 人の患者の解析では、平均年齢 47 歳（IQR：35～58 歳）、41.9%が女性。患者の 5.0%が ICU に入り、2.3%が人工呼吸を受け、1.4%が死亡した。野生動物との直接の接触があったのは 1.9%だけだった。武漢の住民でない患者の間では、72.3%は武漢の住民と接触があり、31.3%は武漢を訪れていた。最も多い症状は発熱（入院時で 43.8%、入院中には 88.7%）と咳（67.8%）で、下痢（3.8%）は多くは無かった。平均潜伏期間は 4 日（IQR：2-7）だった。入院時の最も多い CT 上の所見はスリガラス状陰影で（56.4%）、中等症までの患者の 17.9%（157/877）、重症患者の 2.9%（5/173）に CT 上の所見が無かった。リンパ球減少が患者の 83.2%に認められた [559]。

☆中国疾患管理予防センターの COVID-19 の 72,314 例の集計では、62%（44,672）が確定例（核酸検査に基づく診断）、22%（16,186）が疑診例（症状やウイルス暴露歴のみに基づく診断）、15%（10,567）が診断例（症状やウイルス暴露歴、画像における COVID-19 肺炎像に基づく診断）、1%（889）が無症状例（核酸検査陽性だが無症状）だった。患者の 87%（38,680）は 30～79 歳、9 歳以下（416）は 1%、10～19 歳（549）も 1%、80 歳以上（1408）が 3%だった。81%（36,160）が軽症（肺炎が無いか軽症）だったが、14%（6168）が重症だった。確定例での死亡率は 2.3%（1,023/44,672）で、9 歳以下に死亡は無く、70～79 歳では 8.0%（312/3,918）、80 歳以上で 14.8%（312/3,918）だった。危篤例での死亡率は 49%（1,023/2,087）だった。死亡率は基礎疾患の在る患者で高く、心血管系疾患で 10.5%、糖尿病で 7.3%、慢性呼吸器疾患で 6.3%、高血圧で 6.0%、がんで 5.6%だった [560]。

◎武漢大学病院の入院患者 138 人の後向きケースシリーズ研究では、年齢の中央値 56 歳（22-92、IQR42-68）で、54%（75）が男性だった。98.6%（136）に発熱、69.6%（96）に疲労感、59.4%（82）に乾性咳を認めた。70.3%（97）にリンパ球減少（中央値 800/μl、IQR600-1100）、58%に PT 延長（中央値 13.0 秒、IQR12.3-13.7）、39.3%（55）に LDH 上昇（中央値 261U/L、IQR182-403）を認め、全症例に胸部 CT 上で両肺の斑状陰影や肺野のスリガラス状陰影を認めた。89.9%（124）がタミフル（オセルタミヴィ

---

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

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

ル)、44.9%（62）がステロイドの投与を受けていた。26.1%（36）が、ARDS（22)、不整脈（16)、ショック（11）のため ICU に入った。初発症状から呼吸困難までの期間（中央値）は中央値で 5.0 日、入院まで 7.0 日、ARDS まで 8.0 日だった。ICU 症例（36）は非 ICU 症例（102）と比較し、有意に、高齢で、基礎疾患があり、呼吸困難が多く、食欲不振だった。ICU 症例 36 例の中で、4 例が高流量酸素投与、15 例が非侵襲的換気療法、17 例が人工呼吸器装着（4 例が ECMO に移行）だった。生存して退院した患者 47 人では、入院期間の中央値は 10 日（IQR：7.0-14.0）だった [561]。

◎中国国内の 24 例の死亡例と、世界 37 ヵ国 165 人の回復例の検討から、発症から死亡までの平均期間は 17.8 日（95%CI:16.9-19.2)、退院までの平均期間は 24.7 日（22.9-28.1）だった。中国国内の確定診断例と臨床診断例 70,117 例の検討では、生データの死亡率（観察打ち切りの補正後）は 3.67%（95%CI：3.56-3.80）と推計されたが、年齢構成と未確認例で補正した推定死亡率は 1.38%（1.23-1.53）で、60 歳以上が 60 歳未満より高く（0.32%対 6.4%)、80 歳以上では 13.4%（11.2-15.9）だった。年齢補正した国外例 1334 例の死亡率は国内例と同様だった（60 歳未満 1.4%，60 歳以上 4.5%)。中国全体での感染者の推定死亡率は 0.66%（0.39-1.33）で、年齢ともに高くなった。入院例の推定割合も年齢とともに上がり、80 歳以上で 18.4%（11.0-37.6）だった [562]。

◎武漢の COVID-19 の致命リスク（case fatality risk，発症後に死亡する確率）は 1.4%（95%CI：0.9-2.1%）と計算され、2020 年 2 月 29 日における生の致命リスク 2.9%（死亡者数 2,196／症例数 48,557）や近似値 11%（死亡数 2196／死亡数 2196＋回復者数 17572）よりも実質的に低かった。30-59 歳の患者と比較して、30 歳未満や 59 歳超の患者は、発症後、0.6 倍（95%CI：0.3-1.1）及び 5.1 倍（95%CI：4.2-6.1）死亡し易かった。有症状の感染のリスクは、年齢とともに上昇した（30-60 歳では、4%／歳）[563]。

☆上海の 16 地区の 25 病院の発熱外来に 1 月 17 日～2 月 16 日に受診した 53,617 人を対象とする多施設観察コホート研究では、1,004 例（1.9%）が COVID-19 疑い例とされ、その後 188 例（全例の 0.4%，疑い例の 18.7%）が確定例と診断された。ウイルス暴露の既往（オッズ比 4.16［95%CI：2.17-6.33，p<0.0001]），疲労感（オッズ比 1.56［1.01-2.41]，

---

561 D. Wang, et. al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 323(1), 1061-1069, February 7 (online), 2020.
562 R. Verity, et.al. Estimates of severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis, March 30 (online), 2020.
563 J. T. Wu, et. al. Estimation clinical severity of CPVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. Nature Med, 26, 506-510, April 26, 2020.

p=0.043)，白血球数＜4,000/μl（オッズ比 2.44［1.28-4.64］，p=0.0066），リンパ球数＜800/μl（オッズ比 1.82［1.00-3.31］，p=0.049），スリガラス様陰影（オッズ比 1.95［1.32-2.89］，p=0.0009），両肺の異常（オッズ比 1.54［1.04-2.28］，p=0.032）が COVID-19 確定例の独立したリスク因子だった[564]。

◎慶應義塾大学と関連施設に 2020 年 2 月 1 日～6 月 19 日に入院した 345 人の患者に関する多施設後ろ向き研究では、患者の年齢の中央値は 54 歳，198 人（57.4%）が男性で、327 人（94.8%）が日本人だった。167 人（48%）に少なくとも 1 つの併存疾患があり、17 人（6.1%）が肥満（BMI≧30 kg/m2）だった。多様な併存疾患の中で、高血圧が最も多く（26.1%）、続いて糖尿病（13.9%），高尿酸血症（8.1%）だった。発症から診断までの期間の中央値は 5 日だった。観察期間（～6 月 19 日）中に報告された最も多い症状は熱（73.0%）、次いで咳（48.3%）だった。続いて重症例（酸素補助が必要な症例）と非重症例，生存例と死亡例を比較した。酸素補助を必要とした COVID-19 患者は 112 人（32.5%）で、在院死した患者は 23 人（6.7%）だった。酸素補助の必要のリスクを上げた要因は、高齢，男性，喫煙歴，様々な併存症（高血圧，糖尿病，心血管疾患，慢性閉塞性肺疾患，高尿酸血症，慢性腎疾患）と特異的な症状（意識障害，熱，息切れ，嘔気/嘔吐，全身倦怠感）だった。多変量解析では、COPD（オッズ比［OR］19.13），意識障害（OR 9.23），息切れ（OR 4.74），全身倦怠感（OR 3.47）が、COVID-19 患者で酸素補助の必要と独立に相関した。また、多変量解析で COVID-19 による死亡と独立に相関していた因子は、腎疾患（OR 5.47），高齢（OR 5.43），高尿酸血症（OR 3.60）だった[565]。

☆中国の 19 人の COVID-19 患者において 7 臓器からの 144 の剖検検体のプロテオーム解析を行った研究では、11,394 のタンパクを定量化し、そのうち 5336 が、COVID-19 患者では、対照者と比較して混乱していた。ACE2 よりカテプシン 1 が COVID-19 患者の肺で有意に上方制御されていた。多臓器において系統的な過剰炎症とブドウ糖と脂肪酸代謝の制御不全が検出された。更に、COVID-19 患者の多臓器において、低酸素，血管新生，血液凝固，線維化に関係する鍵となる因子の制御不全を認めた。精巣傷害の所見としては Leydig 細胞の減少，コレステロール生合成と精子の運動性の抑制が認められた[566]。

---

564 B. Mao, et. al. Assessing risk factors for SARS-CoV-2 infection in patients presenting with symptoms in Shanghai, China: a multicentre, observational cohort study. Lancet Digital Health, May 14 (online), 2020.
565 M. Ishii, et. al. Clinical characteristics of 345 patients with coronavirus disease 2019 in Japan: a multicenter retrospective study. J Infect, September 15 (online), 2020.
566 X. Nie, et. al. Multi-organ proteomic landscape of COVID-19 autopsies. Cell, January 9 (online), 2021.

＜ダイヤモンド・プリンセス号＞

◎世界を旅していたダイヤモンド・プリンセス号で COVID-19 の流行が起こり、横浜港で隔離された。COVID-19 疑い例とは、熱や呼吸器症状を呈した乗客や乗員で、COVID-19 確定例とは、SARS-CoV-2 感染が検査で確定した症例である。2020 年 2 月 3 日～9 日に 490 人が SARS-CoV-2 検査を受け、172 人が陽性だった（152 人の乗客［年齢の中央値 70 歳，IQR : 64-75，男性 45%］と 20 人の乗員［40 歳，35-48.5，80%］）。香港関係の最初の感染症例以外は、最も早い確定例の発症日は 1 月 22 日で、クルーズ船が港を出た 2 日後だった。乗客の感染率は階にわたって同様だったが、飲料のサービス（3.3%，2/61）や食事のサービス（5.7%，14/245）のスタッフが最も感染していた。感染率は年齢とともに上昇した。包括的な流行対策が開始され、調査，必須の医療の提供，食事と医薬品の分配，隔離，感染防止と抑制，検体採取，下船などが行われた [567]。

○ダイヤモンド・プリンセス号で感染し、2020 年 2 月 5 日～19 日に横浜市民病院に入院した有症状の PCR 検査で確定した SARS-CoV-2 陽性患者 17 人（平均年齢 69 歳 ; 10 人はアジア系，7 人はコーカサス系）についての単一施設後ろ向き観察研究では、11 人に 1 つ以上の慢性疾患があった。主たる症状は熱と咳だった。胸部 CT では、主に両側の末梢性のスリガラス状陰性が認められ、中国からの報告と同様だった。CRP レベルは、重症・危篤例では、軽症・中等症例よりも高かった。中等症から重症の症例では、症状が寛解した。3 人の危篤例の 1 例は多臓器不全で死亡した。SARS-CoV-2 は、症状寛解後平均 7 日目まで PCR で検出された [568]。

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

---

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

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

結果からは、前例の無い感染抑制作業の中での隔離方法のセットが奏功したと考えられた[569]。

☆ダイヤモンド・プリンセス号から 12 の地域の病院に搬送された 70 人（年齢の中央値 67 歳）の COVID-19 患者の検討では、主な症状は熱（64.7%），咳（54.3%），疲労感（24.3%）だった。43 人（61.4%）に肺炎が認められた。高体温，高心拍数，高呼吸数，高 LDH，高 AST，高 CRP，低アルブミン，低リンパ球が肺炎の存在と相関していた。スリガラス状陰影が肺炎患者の 97.7%で認められた。患者は、ニューラミニダーゼ阻害剤（20%），ロピナビル／リトナビル（32.%），シクレソニド吸入剤（11.4%）の投与を受けた。人工呼吸と ECMO は、それぞれ 14 人（20%），2 人（2.9%）で行われ、2 人が死亡した。挿管期間の中央値は 12 日だった[570]。
［COVID-19 流行時に地域の病院に搬送された患者は重症で、密接なモニタリングが必要だった。COVID-19 の重症度は肺炎の有無によっていて、高 LDH，高 AST，高 CRP，低アルブミン，低リンパ球数は、肺炎の予測因子と考えられた。COVID-19 流行時に、地域の病院が、これらの患者を受け入れ、治療するのは難しく、多数の患者を管理するには重症度の評価が重要である。］

☆クルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号の乗客で RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となったために自衛隊病院に 2 月 11～2 月 25 日に入院した 104 人の患者（年齢の中央値 68 歳［IQR : 47-75］，54［52%］が男性）の単施設後ろ向き研究では、入院時には、43 人（41%）が無症状，41 人（39%）が軽症，20（19%）が重症に分けられた。観察期間終了時（2 月 26 日）までに 33 人（32%）が無症状と確認され、43 人（41%）が軽症，28 人（27%）が重症とされた。入院時に無症状だったが、その後 COVID-19 を発症した 10 人では、観察期間を通じて無症状のままだった 33 人と比較して LDH 高値が有意に多かった（5 人［50%］］対 4 人［12%］，オッズ比 7.25［95%CI : 1.43-36.70］，p=0.02）。観察期間終了時に軽症だった患者に比較し、重症者は、より高齢で（年齢の中央値 73 歳［IQR : 55-77］対 60 歳［40-71］，p=0.028）、より入院時の胸部 CT 上浸潤影が多く（46%［13/28］対 21%［9/43］，p=0.035）、リンパ球減少が多かった（57%［16 人］対 23%［10 人］，p=0.0055）[571]。
［重症は肺炎症状（呼吸困難，頻呼吸，末梢 SaO_2＜93%，酸素投与の必要）がある場合、

---

569 M. Tsuboi, et. al. Epidermiology and quarantine measures during COVID-19 outbreak on the cruise ship Diamond Princess docked at Yokohama, Japan in 2020: a descriptive analysis. Global Health Med, 2(2), 102-106, 2020.
570 H. Kato, et. al. Clinical course of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in individuals present during the outbreak on the Diamond Princess cruise ship. J Infect Chemother, May 13 (online), 2020.
571 S. Tabata, et. al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. Lancet Infect Dis, June 12 (online), 2020.

無症状と重症以外が軽症。]

（２）臨床像：米国・欧州

☆ニューヨークでの 18 歳以上の PCR 検査で COVID-19 が確定した最初の 393 例の患者のケースシリーズ（3 月 5 日～3 月 27 日）では、平均年齢 62.6 歳、男性 60.6%で、35.8%が肥満だった。多い症状は、咳（79.4%）、発熱（77.1%）、呼吸困難（56.5%）、筋肉痛（23.8%）、下痢（23.7%）、悪心・嘔吐（19.1%）でった。90.0%にリンパ球減少、27%に血小板減少、多くに肝酵素上昇と炎症マーカーの上昇を認めた。130 人（33.1%）が挿管され、そのうち、43 人（33.1%）しか抜管されていない。40 人（10.2%）が死亡し、260 人（66.2%）が退院した。人工呼吸を受けている患者は、男性、肥満、肝酵素・炎症マーカーの上昇（フェリチン、D ダイマー、CRP、プロカルシトニン）がより多く認められ、また、循環器作動薬投与（94.5%対 1.5%）、心房性不整脈（17.7%対 1.9%）を含む合併症、新たな腎置換療法（13.3%対 0.4%）が多かった。中国の報告と比較して、消化器症状がより多く、人工呼吸を受ける割合が 10 倍高かった [572]。

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

☆2020 年 3 月 1 日～4 月 5 日にニューヨーク長老派・コロンビア大学病院の救急部を受診するか、入院した SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査陽性の最初の連続した 1000 人についての後ろ向きケースシリーズでは、最初の 1000 人のうち、150 人は救急部を受診し、614 人は ICU 以外に入院し、236 人は ICU に入院するか移送された。受診時の最も多い症状は咳（732/1000），熱（631/1000），呼吸困難（631/1000）だった。入院患者、特に ICU で治療されている患者は、しばしば高血圧，糖尿病，肥満などのベースラインの基礎疾患があった。ICU に入室した患者は高齢で、主として男性（158/236，66.9%）で、在院期間が長かった（中央値 23 日［IQR：12-32]）。ICU 入室患者の 78.0%（184/236）が急性腎損傷を発症し、35.2%（83/236）は透析が必要だった。人工呼吸が必要だった患者の 4.4%（6/136）だけが発症後 14 日を過ぎて最初に挿管された。発症後挿管までの期間は 2 相性の分布で、3-4 日目と 9 日目が最頻だった。4 月 30 日時点で、90 人が入院のままで、211 人が在院死した [573]。

☆ニューヨークで、3 月 1 日から 4 月 4 日までに入院した SARS-CoV-2 陽性の 5700 人の

---

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

573 M. G. Argenziano, Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. BMJ 2020;369:e1996, May 29 (online), 2020.

ケースシリーズ（年齢の中央値 63 歳（0-107，IQR：52-7、女性 37.9%）では、最も多い併存症は高血圧 56.6%（3026）、肥満 41.7%（1737）、糖尿病 33.8%（1808）だった。トリアージの時点で、30.7%に発熱、17.3%に頻呼吸（≧24/分）を認め、27.8%が酸素吸入を受けた。呼吸器系のウイルス感染の合併が 2.1%に認められた。観察期間終了までに退院、または死亡した 2634 人の検討では、14.2%（373）（年齢の中央値 68 歳、IQR：56-78、女性 33.5%）が ICU で治療を受け、12.2%（320）が人工呼吸を受け、3.2%（81）が腎機能代替療法を受け、21%（553）が死亡した。人工呼吸を要した患者の死亡率は 88.1%だった。退院後の経過観察期間の中央値は 4.4 日（IQR：2.2-9.3）だった。2.2%（45）が観察期間中に再入院した。再入院までの期間の中央値は 3 日（IQR：1.0-4.5）だった [574]。

☆アイスランドにおける、①疑い例への標的を絞った検査，②自己照会に基づく開かれた招待での住民スクリーニング検査，③無作為人口スクリーニングの 3 つの戦略において、2020 年 3 月 17 日～4 月 30 日に RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった 1564 人の全個人を対象とした研究では、最も頻繁な症状は筋肉痛（55%），頭痛（51%），非生産性咳（49%）だった。診断時に、83 人（5.3%）の個人は症状を報告しておらず、そのうち 49 人（59%）は回復までの経過期間中、無症状のままだった。診断時に、それぞれ、216 人（14%）及び 349 人（22%）は CDC と WHO のクライテリアに適合していなかった。SARS-CoV-2 陽性患者の多くは（67%）病気を通じて軽度の症状だった [575]。
［発熱と呼吸困難は報じられている程頻繁ではなかった。］

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

---

[574] S. Richardson, et. al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA, April 22 (online), 2020.
[575] E. Eythorsson, et. al. Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: population based cohort study. BMJ 2020; 371:m4529, November 19, 2020.

5.84]). IL-6 高値（1.11［1.02-1.20］/1 分位数増），D ダイマー高値（1.10［1.01-1.19］/1 分位数増）が独立に在院死と相関した [576]。
［重篤な状態（critically ill）とは、侵襲的・非侵襲的人工呼吸器管理，または 15 L/min 以上の酸素投与を受けた患者。］

☆☆☆ニューヨーク大学病院で 2020 年 3 月 1 日～4 月 8 日に SARS-CoV-2 感染が確認された 5279 人を対象とした前向きコホート研究（5 月 5 日まで経過観察）では、11544 人が SARS-CoV-2 の検査を受け、5566 人（48.2%）が陽性だった。除外の後、5279 人が解析対象となった。5279 人中 2741 人（51.9%）が入院し、そのうち 1904 人（69.5%）がホスピス・ケア無しで生存退院し、665 人（24.3%）がホスピス・ケアへ移るか死亡した。人工呼吸が必要だった 647 人（23.6%）の患者のうち、391 人（60.4%）が死亡し、170 人（26.2%）が抜官または退院した。入院の強いリスクは年齢で、44 歳を超える全年齢層でオッズ比は 2 を超え、75 歳以上では 37.9（95%CI：26.1-56.0）だった。他のリスクは心不全（オッズ比 4.4［95%CI：2.6-8.0]），男性（2.8［2.4-3.2]），慢性腎臓病（2.6［1.9-3.6]），全ての BMI 増加（例えば BMI>40 の場合 2.5［1.8-3.4]）だった。年齢と並んで危篤病態の強いリスクは、心不全（1.9［1.4-2.5]），BMI>40（1.5［1.0-2.2]），男性（1.5［1.3-1.8]）だった。しかし、入院時の SaO2<88%（3.7［2.8-4.8]），トロポニン・レベル>1（4.8［2.1-10.9]），CRP>200（5.1［2.8-9.2]），D ダイマー・レベル>2500（3.9［2.6-6.0]）は年齢や併存疾患より危篤病態とより強く相関した。危篤病態のリスクは研究期間の経過とともに有意に減少した。同様の相関が死亡率単独にも認められた [577]。
［年齢と併存疾患は COVID-19 による入院の強い予測因子であり、危篤病態や死亡については、より弱い程度の強さの予測因子である。一方、入院時の酸素障害と炎症マーカーは危篤病態や死亡と最も強く相関した。帰結は時間とともに改善していくように見え、ケアの改善を示唆していると考えられた。］

☆1 月 20 日から 3 月 16 日までにロンバルディア地域（イタリア）の ICU に入院した 1591 人の SARS-CoV-2 感染患者では、平均年齢 63 歳（IQR：56～70 歳）、82%（1304 人）が男性だった。68%（709/1043）が少なくとも 1 つの合併症を持ち、49%（509）に高血圧があった。99%（1287/1300）が呼吸補助を受け、88%（1150）に人工呼吸器が装着された。3 月 25 日の時点で 58%（920/1591）が未だ ICU に入っており、16%（256）が ICU から退室し、26%（405）が死亡した。64 歳以上（786）の患者の死亡率（36%）は、63 以下

[576] M. J. Cummings, et. al. Epidemiology, clinical course, and outcome of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet, 395, 1763-1770, June 6, 2020.
[577] C. M. Petrilli, et. al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ 2020;369:m1966, May 22 (online), 2020.

（795）の患者の死亡率（21%）より有意に高かった[578]。

◎ペンシルバニア大学の医療システムの中の 5 つの教育病院で行われた、感染第 1 波の間に急性呼吸不全またはショックで ICU に入院した COVID-19 関連危篤成人患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、COVID-19 関連した危篤病態にある 468 人の患者のうち、319 人（68.2%）が人工呼吸で、121 人（25.9%）が昇圧剤で治療された。結果は著しく、28 日全死因在院死亡率は 29.9%で、ICU 入院の期間の中央値は 8 日（IQR：3-17），入院期間の中央値は 13 日（IQR：7-25），全原因 30 日再入院率（非ホスピス生存者）は 10.8%だった。死亡率は経時的に低下し、中心補正モデル（core adjusted model）では最初の 15 日と最後の 15 日の間で 43.5%（95%CI：31.3-53.8）から 19.2%（11.6-26.7）に低下したが、患者重症度や他の因子は変わっていなかった[579]。

☆米国退役軍人病院における COVID-19 と季節性インフルエンザの入院患者のリスク差に関するコホート研究では、2020 年 2 月 1 日～6 月 17 日の COVID-19 入院患者（n=3641）と 2017 年～2019 年の季節性インフルエンザ入院患者（n=12,676）の臨床症状，医療資源の使用，死亡のリスクを、補正のために共変量とともに傾向スコアを用いて推計した。、季節性インフルエンザと比較して、COVID-19 は、腎傷害（オッズ比 1.52［95%CI：1.37-1.69］），腎代替療法の実施（4.11［3.13-5.40］），インスリンの使用（1.86［1.62-2.14］），重症感染性ショック（4.04［3.38-4.83］），昇圧剤の使用（3.95［3.46-4.51］），肺梗塞（1.50［1.18-1.90］），」深部静脈血栓（1.50［1.20-1.88］），脳卒中（1.62［1.17-2.24］），急性心筋梗塞（7.82［3.53-17.36］），不整脈と突然の心停止（1.76［1.40-2.20］），トロポニンの上昇（1.75［1.50-2.05］），AST の上昇（3.16［2.91-3.43］），ALT の上昇（2.65［2.43-2.88］），横紋筋融解症（1.84［1.54-2.18］）の高いリスクと相関していた。季節性インフルエンザと比較して、COVID-19 は、また、死亡（ハザード比 4.97［95%CI：4.42-5.58］），人工呼吸の使用（4.01［3.53-4.54］），ICU への入院（2.41［2.25-2.59］），入院期間の付加的な日数（3.00［2.20-3.80］）の高いリスクと相関していた。COVID-19 と季節性インフルエンザの 100 人の患者当たりの死亡率の差は、75 歳以上の慢性腎疾患と認知症がある患者、及び黒人で肥満，糖尿病，または慢性腎疾患のある患者で最も顕著だった[580]。

［入院患者の中で、季節性インフルエンザと比較して、COVID-19 は肺外の臓器の機能不

---

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

579 G. L. Anesi, et. al. Characteristics, outcomes, and trends of patients with COVID-19-related critical illness at a learning health system in the United States. Ann Intern Med, January 19 (online), 2021.

580 Y. Xie, et. al. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. BMJ 2020;371:m4677, December 15 (online), 2020.

全，死亡，医療資源の使用増加の上昇したリスクと相関していた。]

☆英国のプライマリ・データを用いた研究では、1 月 28 日～4 月 4 日までに SARS-CoV-2 検査を受けた 3802 例中、587 例で陽性だった。多変量解析では、性，年齢，人種，居住地域，社会経済状況，肥満，慢性腎疾患（他の基礎疾患は有意な相関無し）に、SARS-CoV-2 陽性率との間で有意な相関を認めた。特に、喫煙者では、非喫煙者と比較し、陽性率が有意に低かった [581]。

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

◎ドイツにおける 10 人の COVID-19 患者（年齢の平均値 79 歳［64-90］，男性 7 人）の剖検例の検討では、主要な組織学的所見として、全例（人工呼吸を行っていない 6 例を含む）で、様々な段階の（ARDS と相関した）広範な肺胞損傷が認められた。広範な肺胞損傷は、全葉で認められたが、明らかに不均一で、中肺野と下肺野に強かった。膜状のヒアリン形成，肺胞内浮腫，肺胞中隔の肥厚，血管近傍のリンパ球・形質細胞浸潤など、滲出性の急性前期の広範な肺胞損傷の所見が一貫して認められた。明らかな線維芽細胞の増殖を伴う器質化期の広範な肺胞損傷，間質の肥厚と肺胞の崩壊へと進展する肺細胞の過形成，点状のリンパ球浸潤が主要な所見だった。器質化している広範な肺胞損傷の領域では、反応性の骨性や扁平上皮性の異形成が認められた。1 人の患者では完全な線維化が広がっていて、肺実質の完全破壊へと向かっていた。他の患者では、2 次感染か誤飲を示唆する少量の好中球浸潤が認められた。軽症のリンパ球性心筋炎と、心外膜炎の所見が、それぞれ、4 人と 2 人に認められた。肝組織では、若干の門脈近傍のリンパ形質細胞性浸潤と線維化所見が認められた。他

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

の臓器に形態学的病理所見は無かった。特に、脳炎や中枢神経系の血管炎の所見は認められなかった。剖検時、SARS-CoV-2 は、全患者の呼吸器で検出可能だった。PCR 検査は胸水で陽性だったが、脳脊髄液では陰性だった [582]。

◎2 月 29 日～3 月 24 日に死亡した 38 人の COVID-19 患者のイタリアの 2 つの病院における剖検例の研究では、全症例で滲出性・増殖性の段階の広範な肺胞損傷が認められ、毛細血管のうっ血（全例），肺細胞の壊死（全例），ヒアリン膜形成（33 例），間質性及び肺胞内の浮腫（37 例），2 型肺細胞の過形成（全例），異形成を伴う扁平上皮化生（21 例），血小板・フィブリン血栓（33 例）が認められた。全例で炎症性細胞性浸潤が認められ、肺胞腔の主として単球の浸潤（24 例），間質へのリンパ球の浸潤（31 例）が認められた。電子顕微鏡での観察では、ウイルス粒子を主として肺細胞内に存在していた [583]。

◎COVID-19 の感染部位における感染細胞と免疫系の相互作用は完全に解明されていない。ニューヨークのワイル・コーネル医科大学を中心ろする研究者は、36 のタンパクの発現を標的とする高度媒介変数（parameter）イメージング質量分析を用いて、SARS-CoV-2 を含むヒト急性肺傷害の細胞組成と空間的構成を単一細胞の解像度で調べた。この空間的に解明された単一細胞のデータから、広範な免疫性浸潤の分布と並んで感染し損傷した肺の障害された構造が明らかになった。好中球とマクロファージの浸潤は、それぞれ細菌感染と COVID-19 の指標だった。SARS-CoV-2 は主として肺胞上皮細胞に感染し、肺損傷と相関する局所の過剰炎症細胞状態を誘導していることが分かった。COVID-19 の重症致死疾患の一時的な範囲を発症時との関係で利用することにより、増加したマクロファージの血管外漏出，間葉性細胞，及び疾患が進行するにつれての、これらの細胞の種類の間の増加した近接性に付随する線維芽細胞の増加を認め、損傷した肺組織の修復の試みと考えられた [584]。［この空間的な単一細胞データで、構造的，免疫学的，臨床的観点から肺病理の生物学的に解釈可能な背景を構成することが出来る。この単一細胞背景は、ヒト肺を巨視的発現から単一細胞まで病態生理学的に特徴付け、COVID-19 と一般的な肺病理の理解の重要な基礎を提供する。］

☆英国とイタリアにおける脆弱さ（frailty）の COVID-19 患者の生存への影響に関する多施設観察コホート研究では、2 月 27 日～4 月 28 日に 1564 人の COVID-19 患者が登録さ

---

[582] T. Schaller, et. al. Postmortem examination of patients with COVID-19. JAMA, May 21 (online), 2020.
[583] L. Carsana, et. al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. Lancet Infect Dis, June 8 (online), 2020.
[584] A. F. Rendeiro, et. al. The spatial landscape of lung pathology during COVID-19 progression. Nature, March 29 (online), 2021.

れ、年齢の中央値は 74 歳（IQR：61-83），907 人（57.7%）が男性・661 人（42.3%）が女性で、4 月 28 日の観察期間終了時までに 425 人（27.2%）が死亡した。777 人（49.4%）が脆弱に分類され（臨床脆弱性スコア［clinical frailty score：CFS］5-8）、27 人（1.7%）が末期状態（terminally ill，CFS9）に分類された。CSF 1-2 に比較し、入院から死亡までの期間の補正ハザード比は CFS 3-4 で 1.55（95%CI：1.00-2.41），CFS 5-6 で 1.83（1.15-2.91），CFS 7-9 で 2.39（1.50-3.81）で、入院 7 日目の死亡率の補正ハザード比は CFS 3-4 で 1.22（95%CI：0.63-2.38），CFS 5-6 で 1.62（0.83-3.26），CFS 7-9 で 3.12（1.56-6.24）だった [585]。

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

☆ワシントン州における 14 人（年齢の中央値 73.5 歳［42-84；IQR 67.5-77.25］；全員が臨床的に顕かな基礎疾患があり、最も多いのが高血圧，慢性腎疾患，閉塞性睡眠時無呼吸，糖尿病や肥満などの代謝性疾患）の COVID-19 患者の剖検による組織病理学的・超構造的検討では、主要な所見は急性及び器質化期のびまん性の肺胞傷害で、5 人に局所的な肺の微少血栓が認められ（内皮炎は認められず）、コロナウイスルス様の粒子が呼吸器系，腎臓，消化管で認められた。リンパ球性心筋炎が 1 人で認められ、ウイルス RNA が組織で検出された [586]。

◎ジュネーヴ州における年齢特異的な感染死亡リスク（infection fatality risk：IFR）を、毎日の年齢階層別の患者数と死亡数の報告と 5 週間連続で行った抗体保有率の住民サーベイランス検査結果とを組み合わせて見積もったスイスと米国の研究では、2 月 24 日～6 月 2 日にジュネーヴ（人口 506,765）で 5039 人の COVID-19 の確認症例と 286 人の死亡が報告されたが、年齢階層別（5-9 歳，10-19 歳，20-49 歳，50-64 歳，65 歳以上）IFRs を認められた死亡数を各抗体保有率検査から見積もられる感染者数に結び付けて推計した。感染から抗体陽性までの期間と感染から死亡（解析時に未だ認められていない死亡を含む）までの期間を考慮し、抗体保有率の見積もりの不確定さを取り入れたベイズ枠組みで推計した。SARS-CoV-2 によって 286 人の死亡が報告され、最も若かった死亡者は 31 歳だった。20-49 歳の感染者の IFR は 0.0092%（95%CI：0.0042-0.016；10,870 分の 1 の死亡リスク）で、50-64 歳では 0 .14%（0.096-0.19）、65 歳以上では 5.6%（4.3-7.4）だった。人口統計的と年齢特異的抗体陽性率を考慮し、人口全体の IFR は 0.64%（0.38-0.98）と推計された

585 J. Hewitt, et. al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicenter, European, observational cohort study. Lancet Public Health, June 30 (online), 2020.
586 B. T. Bradley, et. al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. Lancet, July 16 (online), 2020.

[587]。

☆英国の研究者は、194,349,591 人の男性と 201,715,364 人の女性から成るイングランド，ウェールズ，フランス，ドイツ，イタリア，オランダ，ポルトガル，韓国，スペインの COVID-19 流行の開始から 2020 年 6 月 21 日までの人口統計学的データを用い、COVID-19 死亡率の性差の年齢による違いを調べた。77,652 人の男性と 59,591 人の女性が死亡した。全体の女性に対する男性の 100,000 人当たり死亡率の割合は 1.4（粗割合 1.3）で、全年齢で同様ではなかった。例えば、0-9 歳では、この比率は 0.81 で、40-49 歳では 1.9、50-59 歳では 2.3，60-69 では 2.6，80 歳以上では 1.65 だった。国々で多少の違いはあったが、大きなパターンは同じで、明確な解釈をするには、数が少な過ぎた [588]。

☆ロンドン大学では、成人の COVID-19 確定患者における COVID-19 関連過剰炎症（COVID-19-associated hyperinflammation：COV-HI；CRP>150 mg/L または>50 mg/L から 24 時間以内で 2 倍；またはフェリチン>1500 μg/L）の特異的な表現型と呼吸補助の段階的な上昇（酸素投与のみ、非侵襲的換気療法，人工呼吸のカテゴリー）と死亡との関係を調べる後ろ向き研究を行った。2020 年 3 月 1 日～31 日に研究参加病院の 1 つに入院した 269 人の患者が対象となり、90 人（33%）が入院時に COV-HI のクライテリアを充たした。入院時に COV-HI の患者では、そうでなかった患者より、年齢の中央値が若く、チャールソン併存疾患インデックス・スコアが低かったにもかかわらず、高い割合が死亡した（40%［36/90］対 26%［46/179］）。呼吸補助の評価に適合していた 178 人では 65 人（37%）が入院時に COV-HI で、呼吸補助の段階的上昇が認められた 90 人の患者のうちの 67 人（74%）が、段階的上昇の日までに COV-HI となった。年齢，性，併存疾患で補正後、COV-HI のクライテリアへの適合は、翌日の呼吸補助の段階的上昇または死亡リスクと有意に相関した（ハザード比 2.24［95%CI：1.62-2.87］）[589]。

☆ロンドンにおける 2020 年 3 月 1～4 月 13 日に剖検が行われた 18 歳以上の COVID-19 死亡患者 10 例（平均年齢 73 歳［IQR：52-79］；9 例では全剖検，1 例は部分剖検）の検討では、全剖検の全患者で、血栓性の症候が主要臓器の少なくとも 1 つに認められ、主に肺（89%［8/9］），心臓（56%［5/9］），腎臓（44%［4/9］）に認められた。びまん性の肺胞傷害が、肺の所見の中で最も一貫していた（全 10 例）が、器質化は長い経過の患者で認めら

---

[587] J. Perez-Saez, et. al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. Lancet Infect Dis, July 14 (online), 2020.
[588] S. Bhopal, et. al. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. Lancet, August 13 (online), 2020.
[589] J. Manson, et. al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. Lancet Rheumatol, August 21 (online), 2020.

れた。血液臓器におけるリンパ球（特に CD8+T 細胞）の枯渇と血球貪食現象を認めた。急性尿細管傷害の根拠が、調べた 9 人の患者全員で認められた。主要な予期しなかった所見としては急性膵炎（22%［2/9］），副腎微小梗塞（33%［3/9］），心外膜炎（22%［2/9］），播種性ムコール症（10%［1/10］），大動脈解離（11%［1/9］），衰弱性心内膜炎（11%［1/9］）であった。ウイルスゲノムは、5 人の患者のうち 4 人で、呼吸器以外で検出された。ウイルス RNA 転写物のサブゲノムの存在により、5 人の患者のうち 3 人で、呼吸器外でウイルスの活発な複製が行われていたことが分かった [590]。

☆2020 年 3 月 9 日～5 月 22 日にイタリアの 7 病院の ICU に入室した ARDS の診断基準に合う COVID-19 確定例で、人工呼吸器を装着している連続した 301 人の患者に関する多施設前向き観察研究では、静的コンプライアンスは 41 mL/cm H_2O（33-52）で、COVID-19 に関連の無い ARDS の患者コホート（32 mL/cm H_2O［25-43］，p<0.0001）と比較して 28%高かった。297 人の患者のうち 17 人（6%）の COVID-19 関連 ARDS 患者のコンプライアンスは、古典的 ARDS コホートの 95 パーセンタイルより大きかった。総肺重量は両コホート間で差は無かった。COVID-19 関連 ARDS 患者の 23 人（8%）で行われた CT 肺血管造影では、D ダイマー濃度が中央値を超える 16 人のうち 15 人（94%）に血栓塞栓症に一致する両側の低還流領域が認められた。D ダイマー濃度が中央値以下の患者では、D ダイマー濃度が中央値より大きい患者より換気率が低かった（1.66［1.32-1.95］対 1.90［1.50-2.33］，p=0.0001）。静的コンプライアンスが中央値以下で D ダイマー濃度が中央値より大きい患者では、他のサブグループと比較して、28 日死亡率が顕著に高かった（高 D ダイマー低コンプライアンス 56%［40/71］vs 低 D ダイマー高コンプライアンス 27%［18/67］vs 低 D ダイマー低コンプライアンス 22%［13/60］，高 D ダイマー高コンプライアンス 35%［22/63］，全て p=0.0001）[591]。
［静的コンプライアンスは 1 回換気量／（終末吸気プラトー圧－全 PEEP）で、正常平均は 67 mL/cm H_2O。肺重量は、標準非造影胸部 CT から計算された。換気率が 1 より大きいということは、死腔の増大を示唆する。］

☆COVID-19 に関連しない ARDS では、全身性の炎症の重症度に基づいて、過剰炎症型と低炎症型の 2 つの表現型が知られている。イギリスにおける 2 つの ICU における COVID-19 の ARDS 患者の前向き観察研究では、2020 年 3 月 17 日～4 月 25 日に 39 人の患者が研究に参加し、PaO_2/FiO_2 の中央値は 18 kpa（IQR：15-21）で、急性生理・慢性健康評価 II スコアは 12（10－16）だった。39 人のうち 17 人（44%）が 28 日までに死亡した。生

[590] B. Hanley, et. al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe, August 20 (online), 2020.
[591] G. Grasselli, et. al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicenter prospective observational study. Lancet Respir Med, August 27 (online), 2020.

存した患者と比較して、死亡した患者ではより高齢で、より PaO_2/FiO_2 が低かった。過剰炎症型の表現型の可能性の中央値は 0.03（IQR：0.01-0.2）だった。階層割り付けで用いられる可能性カットオフによると、過剰炎症型の有病率は 39 人中 4 人（10%）～8 人（21%）で、HARP-2 における過剰炎症型の表現型の患者の割合（539 人中 186 人［35%］）より低かった。表現型を階層化する Youden index カットオフ（0.274）を用いると、8 人の過剰炎症型の表現型のうち 5 人（63%）が、31 人の低炎症型の表現型のうち 12 人（39%）が死亡した。HARP-2 での適合させた患者と比較した場合、IL-6 レベルは同様で、可溶性 TNFR1 は COVID-19 関連 ARDS の患者で有意に低かった。[592]
［HARP-2 は COVID-19 以外の ARDS の患者について、以前行われたシンバスタチンの英国における多施設無作為比較試験。］

◎米国の研究では、2020 年 4 月 1 日～6 月 30 日に退院した 780,696 人の患者のうち、COVID-19 の患者は 63,103 人（8.1%）で、そのうち 3222 人（5%）が、419 の病院に入院した妊娠していない 18 歳～34 歳の若年成人だった。平均年齢（SD）28.3 歳（4.4）で、1849 人（57.6%）が男性，1838 人（57.0%）は黒人かヒスパニック系だった。全体で、1187 人（36.8%）が肥満，789 人（24.5%）が病的肥満で、588 人（18.2%）が糖尿病，519 人（16.1%）が高血圧だった。入院中に 684 人（21%）が集中治療の必要，331 人（10%）が人工呼吸の必要があり、88 人（2.7%）が死亡した。血管作動薬や変圧薬が 217 人（7%）で用いられ、中心静脈カテーテルが 283 人（9%）で挿入され、192 人（6%）で動脈カテーテルが挿入された。入院期間の中央値は 4 日（IQR：2-7 日）だった。入院中生存していた患者は、99%が急性期後の医療施設へ移った。病的肥満（非肥満に対して補正オッズ 2.30［95%CI：1.77-2.98］，p<0.001），高血圧（2.36［1.79-3.12］，p<0.001）は多く、また男性（1.53［1.20-1.95］，p=0.001）とともに死亡と人工呼吸のより大きなリスクと相関した。死亡と人工呼吸のリスクは、人種と民族では有意な違いは無かった。病的肥満は死亡または人工呼吸を要した患者のうち 140 人（41%）に認められた。糖尿病は、単変量解析では死亡または人工呼吸の臨床的結果の増加したリスクと相関したが（オッズ比 1.82［95%CI］，p<0.001）、補正後は統計学的有意差は認められなかった（1.31［0.99-1.73］，p-0.06）。様々なリスク因子のある患者（病的肥満，高血圧，肥満）のリスクは、8862 人のこれらの状態が無い中年の（35-64 歳）の患者と同程度だった[593]。

◎インディアナ州の入院していない（市中に居住している）12 歳以上の住民の症例致死率（case fatality ratio：IFR）を推計するため、2020 年 4 月 25 日～29 日に州全体の住民無

---

592 P. Sinha, et. al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. Lancet Respir Med, August 27 (online), 2020.
593 J. W. Cunningham, et. al. Clinical outcomes in young US adults hospitalized with COVID-19. JAMA Intern Med, September 9 (online), 2020.

作為サンプル調査でウイルス感染と SARS-CoV-2 抗体の検査を行った研究では、2020 年 4 月 29 日までにインディアナ州では 1099 の COVID-19 による死亡が起こっており、そのうち 495 は入院していない人だった。住民サンプル検査により、研究期間における 180 の入院例を加えて 187,802 の感染例があると計算された。死亡者の平均年齢は 76.9 歳（SD 13.1）だった。全非入院者の IFR は 0.26%だった。人口統計学的に階層化された IFR は年齢，人種，民族，性で異なっていた。40 歳未満の IFR は 0.01%，60 歳以上では 1.17%だった。白人の IFR は 0.18%，非白人では 0.59%だった [594]。
［IFR は、無症状感染者を加えて計算しないと過剰評価される。介護施設の住民は全ての計算から除外されている。］

☆アムステルダム大学で 2020 年 3 月 9 日～5 月 18 日に行われた COVID-19 患者 21（16 人が男性，年齢の中央値 68 歳［範囲 41-78］）の剖検の前向きコホート研究では、11 人の患者で SARS-CoV-2 指向性の検査が行われ、SARS-CoV-2 が感染した細胞は様々な臓器に認められ、最も肺で多かったが、疾患経過が長くなるにつれて存在は散発的になった。他の SARS-CoV-2 陽性の臓器は、上気道，心臓，腎臓，消化管などだった。臓器の組織学的解析では（1 臓器につき 9～21 人の患者の検体）、広範な炎症性応答が、肺，心臓，肝臓，腎臓，脳に認められた。脳では、広範な炎症が嗅球と延髄に認められた。血栓と好中球栓が肺，心臓，腎臓，腎臓，肝臓，脾臓，脳で認められ、疾患経過が遅い場合に最も多かった（血栓を認めた 15 人の患者で疾患経過の中央値 22 日［5-44］；好中球栓を認めた 10 人の患者で 21 日［5-44］]）。好中球栓は単独で好中球細胞外トラップ（neutrophil extracellular traps : NETs）から成る場合と、NETs と血小板の集合体となっている場合の 2 つの形態で認められた [595]。

☆呼吸不全は重症 SARS-CoV-2 感染症の最大死因であるが、肺組織レベルでの宿主応答は良く分っていない。米国の研究者は、迅速剖検を行った 19 人の COVID-19 の死亡者の肺と 7 人の対照者の肺からの約 116,000 の核の単一核 RNA シークエンスを行った。統合された解析では、細胞組成，転写的な細胞の状態，細胞間の相互作用の顕著な変化が認められ、致死的 COVID-19 の病態を明らかにした。COVID-19 の肺は、異所性に活性化された単球由来のマクロファージと肺胞マクロファージの強い浸潤を伴う高度な炎症が起こっていたが、T 細胞応答は障害されていた。単球／マクロファージ由来の IL-1β と上皮細胞由来の IL-6 は、他のウイルスや細菌に起因する肺炎と比較して、SARS-CoV-2 感染の固有の特徴だっ

---

[594] J. Blackburn, et. al. Infection fatality ratios for COVID-19 among noninstitutionalized persons 12 and older: Results of a randomized-sanple prevalence study. Ann Int Med, September 2 (online), 2020.
[595] B. Schurink, et. al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. Lancet Microbe, September 25 (online), 2020.

た。肺胞 2 型細胞は炎症に関連した移行型の先駆細胞の状態で、肺胞 1 型細胞への完全な移行が出来ず、肺の再生が障害されていた。更に、最近見つかった *CTHRC1*+病的線維芽細胞が増殖し、直ぐ後に続いて起こる COVID-19 の肺線維症に寄与していた。タンパク活性とリガンドと受容体の相互作用の分析で、有害循環を断ち切る推定的薬剤標的が明らかになった [596]。
［致死的 COVID-19 精緻な理解が可能となり、COVID-19 回復者の長期後遺症の理解を助け、治療法開発の重要な資料となる。］

☆SARS-CoV-2 による COVID-19 は ARDS と多臓器不全を起こすが、その病態生理は良く分っていない。米国の研究者は、23 の肺，16 の腎臓，19 の心臓の剖検提供者組織標本の単一細胞アトラスと 14 の肺提供者の空間的アトラスを作製した。統合された電算機解析で、肺上皮，免疫及び間質区画の実質的な改変が認められ、肺胞 2 型分化の欠失や線維芽細胞や推定的な TP63+肺内基底細胞様先駆細胞の増殖などの、組織再生障害の多くの経路の所見が認められた。ウイルス RNA は単核貪食細胞と肺上皮細胞で豊富で、そこでは特異的な宿主のプログラムを誘導していた。肺での空間的な解析では、ウイルス RNA の有無での肺の炎症性宿主応答を識別した。他の組織のアトラスの分析では、COVID-19 の心臓組織提供者において多様な細胞型で転写産物の変化が認められ、COVID-19 の GWAS に基づき、疾患重症度が関係する細胞型や遺伝子を明らかにした [597]。
［全身にわたる重症 SARS-CoV-2 感染の生物学的影響を明らかにし、新たな治療法への重要な情報である。］

☆2020 年 3 月 1 日～6 月 6 日に、ニューヨーク市の住民では、205,639 人の SARS-CoV-2 感染が検査で確認され、21,447 人の COVID-19 関連が確認されるか疑われた死亡が発生した。コロンビア大学の研究では、ニューヨーク市の全体の感染死亡リスクは 1.39%（95%CI：1.04-1.77）と計算された。最も高齢の 2 つの群（65-74 歳と 75 歳以上）の全体の感染死亡リスクの計算値は、若い群より高く、累積感染死亡リスクの計算値は、25-44 歳で 0.116%（0.0729-0.148），45-64 歳で 0.939%（0.729-1.19），65-74 歳で 4.87%（3.37-6.89），75 歳以上で 14.2%（10.2-18.1）だった。特に、週当たり感染死亡リスクの計算値は、65-74 歳で 6.72%（5.52-8.01），75 歳以上で 19.1%（14.7-21.9）まで高くなった [598]。

---

[596] J. C. Melms, et. al. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19. Nature, April 29 (online), 2021.
[597] T. M. Delorey, et. al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. Nature, April 29 (online), 2021.
[598] W. Yang, et. al. Estimating the infection-fatality risk of SARS-CoV-2 in New York City during the spring 2020 pandemic wave: a model-based analysis. Lancet Infect Dis, October 19 (online), 2020.

◎2020 年 3 月 16 日～7 月 15 日に全米の療養施設（SNFs：skilled nursing facilities）における PCR 検査で SARS-CoV-2 が確認された居住者について調査した研究では、20 州の 182 の SNFs で少なくとも 1 例の SARS-CoV-2 症例があり、何らかの感染調査が行われ、累積して全部で 5403 人の居住者の症例が認められた。全体で、2194 人（40.6%）は無症状で、1033 人（19.1%）は発症前、2176 人（40.3%）は症状が有った。少なくとも 1 回の施設全体の調査を行った SNFs（N=173）では、ユニットベースの調査に限定した SNFs（N=9）よりも、無症状と発症前の感染の累積割合が僅かに高かった（p=0.02）。施設全体の検査を行った SNFs 施設で同定された 5011 症例のうち、2049 例（40.9%）は無症状，969 例（19.3%）は発症前，1993 例（39.8%）は症状が有った。ユニットベースの検査を行った SNFs で同定された 392 症例のうち、145 例（37.0%）は無症状，64 例（16.3%）は発症前，183 例（46.7%）は症状が有った。施設全体の調査を行った SNFs の中では、一般に、SARS-CoV-2 の感染率が高いカウンティの施設の方が、低い感染率のカウンティの施設よりも、無症状と発症前の症例を組み合わせた数が多かった [599]。

◎ストックホルムにおける 2020 年 3 月 12 日～5 月 8 日の 70 歳以上の個人の COVID-19 死亡率と他の原因による死亡率に関する人口ベースの観察研究では、274,712 人が対象となった。3 月 12 日～5 月 8 日に 3386 人が死亡し、1301 人が COVID-19 関連とされた。完全に補正されたモデルでは、家庭と近傍の特性が独立して高齢者の COVID-19 死亡率と相関した。66 歳以上の個人と居住している家庭と比較して、働いている年齢（<66 歳）の誰かと居住している家庭では、COVID-19 死亡率の上昇と相関した（ハザード比 1.6［95%CI：1.3-2.0］）。ケアホームでの居住は、独立した家での居住と比較し、COVID-19 死亡率の上昇と相関した（4.1［3.5-4.9］）。人口密度の最も高い近傍（≧5000 人/km²）での居住は、最も低い人口密度の近傍（0～<150 人/ km²）での居住と比較して、COVID-19 死亡率の上昇と相関した（1.7［1.1-2.4］）[600]。

☆ワシントン大学では、COVID-19 とインフルエンザのコホートで免疫応答を調べた。インフルエンザの患者と比較すると、COVID-19 の患者は概して同程度のリンパ球数で、単球が少なく、選択された単球における表面の HLA クラスⅡの発現が低かった。更に、中間型単球上の減少した HLA-DR は、COVID-19 の重症度の有意な予測因子だった。指摘されている COVID-19 の免疫病原性についての仮設に反して、サイトカイン・ストーム症候群を示唆するサイトカイン・プロファイルを示した COVID-19 患者は非常に少なかった

---

599 E. M. White, et. al. Asymptomatic and presymptomatic severe acujte respiratory syndrome coronavirus 2 infection rates in a multistate sample of skilled nursing facilities. JAMA Internal Med, October 19 (online), 2020.
600 M. Branden, et. al. Residential context and COVID-19 mortality among adults aged 70 years and older in Stockholm: a population-based, observational study using individual-level data. Lancet Healthy Longev, October 27 (online), 2020.

（7/168）。年齢や検体採取時期などの重要な交絡因子を調整後、COVID-19 の患者では、インフルエンザの患者と比較してサイトカイン・レベルは低かった。COVID-19 の患者では、IL-6, GCSF, IL-1RA, MCP1 の上方調節は急性呼吸不全による死亡の予測因子だったが、インフルエンザの患者よりも統計学的に高くはなかった。単一細胞転写因子プロファイルは、COVID-19 患者におけるインターフェロン信号の強い抑制と一致していた。末梢血の免疫プロファイルをスペクトラム横断的に考慮すると、COVID-19 の患者ではインフルエンザの患者より、炎症は弱かった[601]。

☆☆COVID-19による入院患者の退院後の再入院や死亡を調べたミシガン大学の研究では、132 の退役軍人病院に 2020 年 3 月 1 日～6 月 1 日に入院；2020 年 3 月 1 日～7 月 1 日に退院）の CPOVID-19 による入院を同定した。同時期の非 COVID 肺炎と心不全による入院を比較コホートとした。2179 人の COVID-19 のための入院があり、678 人（31.1%）の患者が ICU で治療され、279 人（12.8%）が人工呼吸を受け、307 人（14.1%）が昇圧剤の投与を受け、1775 人（81.5%）が生存退院した。退院後 60 日以内に 354 人（19.9%）の COVID-19 のための入院から生存退院した患者が再入院し、162 人（9.1%）が死亡し、479 人（27.0%）が再入院するか死亡した。60 日以内に再入院または死亡した生存退院者は、再入院または死亡しなかった生存退院者と比較してより高齢だったが、他は同様だった。これらの再入院した患者の中で、最も多い再入院の診断は COVID-19（30.2%），敗血症（8.5%），肺炎（3.1%），心不全（3.1%）だった。再入院中に 22.6%が集中治療を受け、7.1%が人工呼吸を受け、7.9%が昇圧剤を投与された。初回入院は全部で 27,496 入院日だったが、COVID-19 後再入院では 3,728 入院日が付加された。比較コホートでは、初回入院患者の 2156 人の患者に肺炎が、4269 人の患者に心不全があり、それぞれ 97.8%，98.3%が生存退院した。入院中に死亡したり、適合しなかった患者を除くと、1799 人の肺炎患者と 3505 人の心不全患者が COVID-19 の患者との加重比較の対象となった。COVID-19 の生存退院者は、適合させた肺炎患者（26.1% vs 31.7%，p=0.006）や心不全患者（27.0% vs 37.0%，p<0.001）より低い 60 日再入院またはと死亡の割合だった。しかし、COVID-19 の生存退院者は、退院後の最初の 10 日間の間は、適合させた肺炎患者（13.4% vs 9.7%，p=0.01）や心不全患者（13.9% vs 8.8%，p<0.001）より高い再入院またはと死亡の割合だった[602]。
［対象患者の定義は、入院中に診断された COVID-19 の確定した入院患者と、入院前 14 日間または入院後 7 日間の間に診断された COVID-19 の疑い入院患者だった。］

---

601 P. A. Mudd, et. al. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. Sci. Adv. November 13 (online), 2020.
602 J. P. Donnelly, et. al. Readmission and death after initial hospital discharge among patients with COVUD-19 in a large multihospital system. JAMA, December 14 (online), 2020.

☆スペインの 2020 年 4 月 27 日～7 月 22 日の全国的抗体調査（61,098 人が参加）から計算した COVID-19 感染数と報告された COVID-19 死亡数から感染第 1 波における感染致死リスクと超過死亡を推計した研究では、全体での感染致死リスクは確認された COVID-19 について 0.8%（2300 万人の感染者のうち 19228 人［95%CI：0.8-0.9］）で、全死因超過死亡について 1.1%（2300 万人の感染者のうち 24778 人［1.0-1.2］）だった。感染致死リスクは男性で 1.1%（95%CI：1.0-1.2）～1.4%（1.3-1.5），女性で 0.6%（0.5-0.6）～0.8%（0.7-0.8）だった。感染死亡リスクは 50 歳を超えると急に上昇し、80 歳以上の男性で 11.6%（8.1-16.5%）～16.4%（11.4-23.2），80 歳以上の女性で 4.6%（3.4-63）～6.5%（4.7-8.8）だった[603]。

＜セオドア・ルーズベルト号＞

☆☆SARS-CoV-2 の流行が勃発した米海軍原子力空母セオドア・ルーズベルト号の 4779 人の乗組員全員を最低 10 週間経過観察し、全員の rRT-PCR 検査結果を含む臨床的，人口統計学的データを使った研究では、乗組員は米国海軍の海上勤務の標準に合致して、概して若く（平均年齢 27 歳）、健康だった。流行勃発を通じて、1,271 人の乗組員（乗組員の 26.6%）が rRT-PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が陽性と判定され、1,000 を超える感染が最初の感染が確認されてから 5 週間以内に同定された。他の 60 人の乗組員で COVID-19 が疑われた（陽性の検査結果は無いが、州および準州疫学者会議の COVID-19 のクライテリアに合致する病態など）。検査で確定された感染乗組員では、76.9%（978/1,271）が陽性結果の出た時点では無症状で、55.0%が臨床経過の何処かの時点で症状が出た。疑いまたは確定 COVID-19 の 1,331 人の乗組員のうち、23 人（1.7%）が入院し、4（0.3%）が集中治療を受け、1 人が死亡した。限られたスペースで働いていた乗組員では、より感染するように見えた[604]。

○米海軍空母セオドア・ルーズベルト号（USS TR）の感染では、下船した 4085 人の船員のうち、736 人（年齢の中央値 25 歳［IQR：22-31］；572 人［77.7%］が男性）が SARS-CoV-2 と診断され、隔離された（2020 年 3 月 31 日～4 月 15 日）。590 人（80.2%）は無症状と診断され、症状の持続期間の中央値は 7 日（IQR：5-11）だった。146 人の船員（19.8%）は研究期間を通じて無症状のままだった。咳は 677 人・日（13.6%），風邪様症状は 483 人・日（9.7%），不眠は 463 人・日（9.3%），頭痛は 438 人・日（8.8%），味覚消失は 393 人・日（7.9%），熱（口腔内が華氏 100 度以上）65 人・日（1.3%）だった。臨床的転帰につい

---

603 R. Pastor-Barriuso, et. al. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: nationwide seroepidemiological study. BMJ 2020;371:m4509, November 27, 2020.

604 M. R. Kasper, et. al. An outbreak of Covid-19 on an aircraft carrier. N Engl J Med, 383, 25, 2417-2426, December 17, 2020.

ては、研究期間内に、729 人の船員が院外で隔離のままで、6 人が入院し、1 人が死亡した。感染は 3 月 11 日に最初の症例が確認され、3 月 23 日から連日（3 月 25 日は 7 人）10 人以上の新症例が確認され、ピークの 3 月 30 日には 30 の新症例が確認されていた[605]。

（3）後遺症

☆☆☆COVID-19 の急性期後の帰結については包括的に明らかにされていない。セント・ルイスの研究者は、米国退役軍人部の国家的健康データベースを用い、COVID-19 の 30 日生存者における診断（379 の診断カテゴリー），投薬（380 の投薬クラス），検査（62 の臨床検査）での異常を含む結果について 6 ヶ月目の発生率を調べた。初めに、診断後少なくとも 30 日生存した入院していない COVID-19 患者 73,435 人と、入院していない COVID-19 でない 4,990,835 人を解析した。最初の 30 日の疾患を超えて、COVID-19 患者は死亡（ハザード比［HR］1.59［95%CI：1.46-1.73］）と医療資源の利用（外来受診 HR 1.20［1.19-1.21］）の高いリスクがあった。高次元の解析により、COVID-19 患者に呼吸器系と神経系，神経認知疾患，精神疾患，代謝疾患，心血管疾患，消化管疾患，不快感，疲労，筋骨格痛，貧血などの発生を認めた。また、鎮痛剤（オピオイドと非オピオイド），抗うつ剤，抗不安薬，降圧剤，経口血糖降下薬などの幾つかの医薬品の使用頻度や、多臓器の系統での検査の異常所見の増加を認めた。また、入院後少なくとも 30 日生存した COVID-19 入院患者 13,654 人とインフルエンザ入院患者 13,997 人の解析においても、最初の 30 日の疾患を超えて、COVID-19 入院患者は死亡（ハザード比［HR］1.51［95%CI：1.30-1.76］）と医療資源の利用（外来受診 HR 1.12［1.08-1.17］）の高いリスクがあり、また、呼吸器系と神経系，神経認知疾患，精神疾患，代謝疾患，心血管疾患，消化管疾患，不快感，疲労，貧血などの発生がより多かった。事前に特定した列挙された結果の解析では、リスクの勾配は急性 COVID-19 の重症度（非入院，入院，ICU への入院）によって上昇していた[606]。

［急性疾患を超えて、COVID-19 生存者では、肺から肺外臓器形容に渡る相当の健康損失の負荷が認められた。］

☆☆武漢の或る病院を 2020 年 1 月 7 日～5 月 29 日に退院した確定された COVID-19 患者についての前向き・後ろ向き両方向のコホート研究では、COVID-19 で退院した 2469 人の患者から 736 人が除外された後、1733 人が対象となった。患者の年齢の中央値は 57.0 歳（IQR：47.0-65.0）で、897 人（52%）は男性だった。経過観察研究は 2020 年 6 月 16 日

---

605 G. R. Alvarado, et. al. Symptom characterization and outcomes of sailors in isolation after a COVID-19 outbreak on a US aircraft carrier. JAMA Network Open, 2020;3(10)e2020981, October 1, 2020.

606 Z. Al-Aly, et. al. High-dimensional characterization of post-acute sequalae of COVID-19. Nature, April 22 (online), 2021.

～9 月 3 日に行われ、発症後の経過観察期間の中央値は 186.0 日（175.0-199.0）だった。疲労や筋肉の弱さ（63%，1038/1655），不眠（26%，437/1655），脱毛（22%，359/1655）が最も多い症状だった。不安や抑うつは 23%（367/1617）の患者で報告された。6 分歩行距離の中央値が正常域の下限を下回る割合は重症度スケール 3 の患者では 24%，重症度スケール 4 の患者では 22%，重症度スケール 5-6 の患者では 29%だった。肺機能検査で拡散障害のある患者の対応する割合は、重症度スケール 3 で 22%，スケール 4 で 29%，スケール 5-6 で 56%で、CT スコアの中央値は重症度スケール 3 で 3.0（IQR：1.0-5.0），スケール 4 で 4.0（3.0-5.0），スケール 5-6 で 5.0（4.0-6.0）だった。多変量補正の後、拡散障害については、スケール 4 ではスケール 3 に対して患者のオッズ比（OR）は 1.61（95%CI：0.80-3.25）、スケール 5-6 ではスケール 3 に対して 4.60（1.85-11.48）；不安と抑うつについては、スケール 4 ではスケール 3 に対して OR 0.88（0.66-1.17），スケール 5-6 ではスケール 3 に対して 1.77（1.05-2.97）；疲労または筋肉の弱さについては、スケール 4 ではスケール 3 に対して 0.74（0.58-0.96），スケール 5-6 ではスケール 3 に対して 2.69（1.46-4.96）だった。経過観察で血液の抗体を調べた 94 人では、陽性率（96.2%対 58.5%）と中和抗体の抗体価の中央値（19.0 対 10.0）は急性期と比較して有意に低下していた。急性期に急性腎傷害の無く、GFR 予測値（eGFR）が 1.73 m2 当たり 90 mL/min 以上だった 822 人の患者のうち 107 人では、経過観察では eGFR が 90 mL/min 未満だった [607]。
［経過観察磨に死亡した患者，精神病・認知症・再入院のために経過観察が困難な患者，併存する変形性関節症で自由に動けない人や脳卒中や肺梗塞のために退院前後から動けない人，研究に参加したくない人，接触出来なかった人，武漢外の住民や介護施設の入居者は全て研究対象から除外された。］

☆☆イングランドの NHS の病院に COVID-19 で入院し 2020 年 8 月 31 日までに退院した 47,780 人の患者（平均年齢 65 歳，55%が男性）を、イングランドの約 50 万人の中から 10 年間の電子医療情報の個人的・臨床的特徴について厳格に対照として適合させた後ろ向きコホート研究では、平均して 140 日を超える経過観察で、急性 COVID-19 後に退院した患者の 3 分の 1 が再入院していて（14,060/47,780）、10 人に 1 人以上（5,875）が退院後に死亡していて、それらは、適合させた対照群と比較して、それぞれ、4 倍及び 8 倍大きい割合だった。呼吸器疾患（p<0.001），糖尿病（p<0.001），心血管疾患（p<0.001）の割合も COVID-19 患者で有意に高く、それぞれ 1000 人年当たり 770（95%CI：785-783），127（122-133），126（121-131）診断だった。率比は 70 歳以上より 70 歳未満で、白人より少数民族で大きく、最も大きな差異が認められたのは呼吸器疾患で、70 歳未満での 10.5（95%CI：9.7-11.4）に対し 70 歳以上では 4.6（4.3-4.8）、非白人の 11.4（9.8-13.3）に対し白人では 5.2（5.0-

607 C. Huang, et. al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet, January 8 (online), 2020.

5.5）だった[608]。
［COVID-19 後に退院した患者では、一般人口において期待されるリスクと比較して、他臓器障害が高い割合だった。リスクの上昇は高齢者だけではなく、民族間で同様ではなかった。COVID 後症候群の診断，治療，予防は、臓器や疾患特異的ではなく、統合的な把握が必要であり、リスク因子を確立するため至急研究が必要である。］

☆2020 年 4 月 21 日～5 月 29 日に登録された 143 人の COVID-19 の急性期後の患者を対象としたローマの大学の研究では、患者は最初の COVID-19 の症状の後平均 60.3 日（SD 13.6）調査され、評価時において、COVID-19 関連の症状が全く無かったのは 18 人（12.6%）だけで、32%が 1 つか 2 つの、55%が 3 つ以上の症状があった。熱や急性疾患の兆候・症状は、どの患者にも無かった。44.1%の患者で、生活の質の悪化が認められた。高い割合の患者が、疲労（53.1%），呼吸困難（43.4%），関節痛（27.3%），胸痛（21.7%）を報告した[609]。
［研究対象となった患者（19-84 歳）の平均年齢（SD）は 56.5 歳（14.6），53 人（37%）が女性。入院中、72.7%の患者が間質性肺炎の所見があり、平均入院期間（SD）は 13.5 日（9.7）で、21 人（15%）が非侵襲的換気療法を、7 人（5%）が侵襲的人工呼吸を受けた。患者は WHO の隔離中止のクライテリアを満たし、登録時に RT-PCR 検査陰性を確認。］

☆2020 年 3 月 1 日～5 月 29 日にフランスの大学病院に入院した COVID-19 生存者についての前向き非比較コホート研究では、2020 年 7 月 15 日～9 月 18 日に退院後 4 ヶ月の電話での評価が行われた。関係する症状のある患者と ICU に入院した全患者は外来受診での更なる評価のために招集された。電話では、Q3PC 認知スクリーニング質問と症状のチェックリストが評価された。外来受診では、患者肺機能検査，肺 CT スキャン，心理測定や認知検査（36 事項 Short Form Health Survey と 20 事項 Multidimensional Fatigue Inventory を含む），ICU に入院していた患者や現在の症状を報告する患者ではエコーを行った。834 人の対象患者のうち、478 人が電話で評価を受けた（年齢の中央値［SD］61 歳［16］; 201 人の男性と 277 人の女性）。電話調査の間に、244 人（51%）の患者が COVID-19 前には無かった少なくとも 1 つの症状を訴えた。31%で疲労，21%で認知症状，16%で新たに発生した呼吸困難だった。更に、ICU に入った 142 人患者のうちの 97 人を含む 177 人（37 人）の患者が評価を受けた。20 項目の多次元疲労目録スコア（n=130）の中央値は動機の減少について 4.5（IQR : 3.0-5.0）、精神的疲労（可能な範囲 1［最も良い］から 5［最も悪い］）について 3.7（IQR : 3.0-4.5）だった。36 項目の短い形式の健康調査（n=145）の中央値は、身体的問題のために限られた役割のサブスケールについて 25（IQR : 25.0-75.0）だった（可

608 D. Ayoubkhani, et. al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. BMJ 2021;372:n693, March 31, 2021.
609 A. Carfi, et. al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA, 324, 6, 603-605, August 11, 2020.

能な範囲 0［最も良い］から 100［最も悪い］)。36 事項 Short Form Health Survey のスコア（n=145）は「身体的問題のために役割が制限される」（可能な範囲 0［最も良い］から 100［最も悪い］）のサブスケールが 25（IQR：25.0-75.0） だった。CT による肺の異常は 171 人の患者のうち 108 人（63%）で認められ、主として微かなスリガラス状陰性だった。繊維化病巣は 171 人の患者の 33 人（19%）に認められ、1 人の患者以外の全員では肺実質の 25%未満だった。繊維化病巣は ARDS の生存者 49 人のうち 19 人（39%）に認められた。94 人の ICU に入院していた患者のうち、不安，抑うつ，心的外傷後症状がそれぞれ 23%，18%，7%に認められた。左室駆出率は 83 人の ICU 患者のうち 8 人（10%）で 50%未満だった。新規発症の腎疾患が 2 人の ICU 患者に認められた。抗体は 177 人の外来患者のうち 172 人（97%）に認められた[610]。
［COVID-19 による入院後 4 ヶ月での患者コホートでは、以前無かった症状が頻繁に報告され、肺 CT での異常は検査を受けた人で一般的だった。］

☆COVID-19 の入院患者の約 80%で感染後数ヶ月間症状が続くが、軽症の COVID-19 患者の長期の結果についての知識はほとんど無く、現在あるデータは選択バイアスと至適でない対照群で妨げられている。スウェーデンの研究者は、2020 年 4 月 15 日～5 月 8 日にストックホルムの Danderyd 病院でを約 2000 名を上限に募集した医療従事者のコホートについて、軽症 COVID-19 の長期の症状を調べた。参加者から 4 ヶ月毎に血液検体を採取した。ベースラインで、人口統計学的因子，症状，重症度（軽症または重症），慢性病が質問で取得された。ベースラインで抗 SARS-CoV-2 spike IgG 抗体が陽性の参加者と重症の症状を訴えた参加者は除外され、また、最初は抗体陰性であったが、その後経過観察中に抗体陽性となった参加者も除外された。8 ヶ月の経過観察の時点で(2021 年 1 月 11 日～29 日)、参加者は 23 の事前に決められた症状の持続（＜2 ヶ月，≧2 ヶ月，≧4 ヶ月，≧8 ヶ月），重症度（軽症，中等症，重症）をスマートフォン・アプリを通じて報告した。少なくとも 1 つ以上の症状をなくとも 2 ヶ月の間報告している参加者については、3 つの相互関連ドメイン（仕事，社会生活，家庭生活）における現在の、または以前に在った長期の症状の機能的な障害をスコア化するため Seehan Disability Scale が用いられた（0，全く無い；1~3，軽度；4～6，中等度；7～10 顕著)。参加者登録は 4375 人の医療従事者のうち 2149 人（49%）が登録した後に終了した。393 人は抗体陽性だった。重症症状の 50 人の抗体陽性者と 404 人の抗体陽性化した抗体陰性者が除外された。20 人の抗体陽性者と 280 人の抗体陰性者は 8 ヶ月の経過観察を終了せず、323 人（94%）の抗体陽性及び 1072 人（84%）の抗体陰性の参加者が残った。無症状または軽症の抗体陽性の参加者の年齢の中央値（IQR）は 43 歳（33-52）で、268 人（83%）は女性だった。持続的に抗体陰性だった参加者の年齢の中央

[610] The Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. JAMA, March 17 (online), 2021.

値（IQR）は 47 歳（36-56）で、925 人（86%）は女性だった。基礎にある慢性病態は抗体陽性の参加者の 71 人（22%），抗体陰性の参加者の 254 人（24%）で報告された。抗体陽性の参加者と抗体陰性の参加者を比べると、26% vs 9%に、少なくとも 2 ヶ月続く少なくとも 1 つの中等症～重症の症状があり（RR 2.9［95%CI：2.2-3.8］）、15% vs 3%に、少なくとも 8 ヶ月続く中等症～重症の症状があった（4.4［2.9-6.7］）。抗体陽性群で最も多い少なくとも 2 ヶ月続く中等症～重症の症状は嗅覚障害，疲労，味覚障害，呼吸困難だった。抗体陽性の参加者のうち、8%は長期症状が仕事を中等度～顕著に混乱させたと報告したのに対し、抗体陰性の参加者では 4%だった（RR 1.8［95%CI：1.2-2.9］）。抗体陽性の参加者のうち、15%は、長期症状が社会生活を中等度～顕著に混乱させたと報告したのに対し、抗体陰性の参加者では 6%だった（2.5［1.8-3.6］）。抗体陽性の参加者のうち、12%は、長期症状が家庭生活を中等度～顕著に混乱させたと報告したのに対し、抗体陰性の参加者では 5%だった（2.3［1.6-3.4］）。更に、抗体陽性の参加者の 11%が、Seehan Disability Scale のカテゴリーの何れかでの中等度～顕著な混乱及び少なくとも 8 ヶ月続く少なくとも 1 つの中等症～重症の症状を報告したのに対し、抗体陰性の参加者では 2%だった（RR 4.5［95%CI：2.7-7.3］）[611]。

［軽症 COVID-19 のリスクの低い人の相当の割合が、様々な長期症状を報告し、それらの症状は仕事，社会生活，家庭生活を混乱させていた。］

◎武漢大学病院で、人工呼吸を必要としない重症 COVID-19 で入院した患者を退院後 3 ヶ月，6 ヶ月，9 ヶ月，12 ヶ月前向きに経過観察した前向き経時的コホート研究では、入院時に記録のある高血圧，糖尿病，心血管疾患，癌，喘息や慢性閉塞性肺疾患を含む慢性呼吸器疾患の既往，または喫煙歴のある患者は、電子的症例記録レビュー時に除外された。挿管と人工呼吸が必要となった患者は、人工呼吸の結果それ自体が調べている因子に影響する可能性があるために除外された。経過観察受診の間に、患者はインタビューを受け、身体検査，通常の血液検査，肺機能検査（例えば、一酸化炭素肺拡散能力検査［DLCO］，努力肺活量［FVC］の 25%と 75%の間の努力呼気流量，機能的残気量，FEC，1 秒量，残気量，全肺容量，肺活量），肺高解像度 CT（HRCT），6 分間歩行距離検査，修正した医学研究審議会の呼吸困難スコア（mMRC）を用いた評価が行われた。2020 年 2 月 1 日～3 月 31 日に、135 人の参加可能な患者のうち、83 人の患者が研究に参加した。患者の年齢の中央値は 60 歳（IQR：52-66）だった。肺機能と運動能力の一時的な改善は多くの患者で認められたが、COVID-19 の一部の患者では、持続的な機能的及び画像上の異常が退院後 12 ヶ月後も残っていた。研究期間にわたって DLCO の有意な減少を認め、3 ヶ月目の中央値は予測値の 77%（IQR：67-87），6 ヶ月目で予測値の 76%（68-90），12 ヶ月目で予測値の 88%（78-101）だった。退院後 12 ヶ月目で、画像上の変化は 20 人（24%）の患者で持続していた。多変

[611] S. Havervall, et. al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. JAMA, April 7 (online), 2021.

量ロンジスティック回帰解析では、障害された DLCO の確率の増加が女性と相関しており（オッズ比 8.61［95%CI：2.83-26.2］，p=0.0002）、画像上の異常は入院中の HRCT 肺炎スコアのピーク値と相関していた（1.36［1.13-1.62］，p=0.0009）[612]。

☆COVID-19 の診断の 6 ヶ月後の患者における神経学的・精神医学的診断の発生率と相対リスクを調べるため、英米の研究者は、8100 万人の医療情報データを用い、後ろ向きコホート研究とイベントまでの時間の解析を行った。主要解析のコホートは COVID-19 と診断された患者で、1 つの適合対照コホートはインフルエンザと診断された患者で、もう 1 つの適合コホートは、同じ時期にインフルエンザを含む何らかの呼吸器感染症と診断された患者だった。COVID-19 と診断された患者や SARS-CoV-2 が検査陽性の患者は対照コホートから除外された。全コホートは、10 歳以上で、2020 年 1 月 20 日またはそれ以後に指標イベントがあり、2020 年 12 月 13 日に生存している患者を対象としていた。COVID-19 診断確定後 6 ヶ月での 14 の神経学的・精神医学的結果（脳内出血；脳梗塞；パーキンソン病；ギラン・バレ症候群；神経，神経根，神経叢の疾患；神経筋接合部と筋肉の疾患；全脳症；認知症；精神，ムード，不安の障害［群と個別］；薬物使用疾患；無嗅症）の発生率を推計した。Cox モデルで、これらの発生率をインフルエンザと他の呼吸器感染症の患者の傾向スコアを適合させたコホートと比較した。これらの推計値が、入院や集中治療室（ITU）入室で代理される COVID-19 の重症度と全脳症（せん妄と関連と関連疾患）により、どのように影響されるかを調べた。コホート間の結果の違いの強さを、異なるシナリオにおける解析を繰り返して調べた。神経学的・精神学的結果のベンチマークとして、主要コホートを、同時期に付加的な指標イベントと診断された患者の 4 つのコホート（皮膚感染，尿路結石，大きな骨の骨折，肺塞栓）と比較した。COVID-19 と診断された 236,379 人の患者の中で、6 ヶ月後の神経学的・精神医学的診断の推計発生率は 33.62%（95%CI：33.17-34.07）で、12.84%（12.36-13.33）は初めてそれらの診断を受けた。ITU に入院した患者では、診断の推計発生率は 46.42%（44.78-48.09）で、最初の診断だったのは 25.79%（23.50-28.25）だった。個々の診断についての研究結果は、全 COVID-19 コホートでの推計発生率は頭蓋内出血 0.56%（0.50-0.63），脳梗塞 2.10%（1.97-2.23），パーキンソン病 0.11%（0.08-0.14），認知症 0.67%（0.50-0.75），不安症 17.39%（17.04-17.74），精神障害 1.40%（1.30-1.51）だった。ITU に入室した群では、推計発生率は頭蓋内出血 2.66%（2.24-3.16），脳梗塞 6.29%（6.17-7.76），パーキンソン病 0.26%（0.15-0.45），認知症 1.74%（1.31-2.30），不安症 19.15%（17.90-20.48），精神障害 2.77%（2.31-3.33）だった。多くの診断カテゴリーで、インフルエンザの患者（全ての診断についてハザード比［HR］1.44［95%CI：1.40-1.47］；最初の診断について 1.78［1.68-1.89］）や他の呼吸器感染症（全ての診断について 1.16［1.14-1.17］：

[612] X. Wu, et. al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalization: a prospective study. Lancet FRespir Med, May 5 (online), 2021.

最初の診断について 1.32［1.27-1.36］）の患者より、CIVID-19 の患者でより多かった。発生率と同様に、HRs はより重症の COVID-19 の患者の方が高かった（例えば、ITU 入室患者とそうでない患者を比較すると、全診断について 1.58［1.50-1.67］; 最初の診断について 2.87［2.45-3.35］）。結果は様々な感受性解析や 4 つの付加的な健康イベントに対するベンチマークについて堅固だった[613]。
［COVID-19 感染後 6 ヶ月の実質的な神経学的・精神医学的病態の根拠を提供した。リスクは重症 COVID-19 の患者で最大だったが、重症者だけではなかった。］

◎2020 年 3 月 21 日～10 月 28 日にメルボルン（オーストラリア）の王立小児病院の診療所で SARS-CoV-2 検査陽性となった 18 歳以下の小児を 2021 年 3 月 17 日まで経過観察した研究では、137 世帯からの 171 人の小児が診療所を受診した。大半の COVID-19 症例（80%）［136/171］）はメルボルンの疫学的ピークに相当する 2020 年 7 月～8 月に同定された。2021 年 3 月 17 日までにビクトリア州では 3,285 例の小児と青年（0～19 歳）の COVID-19 が報告されている。171 人の小児から成るコホート（年齢の中央値 3 歳［IQR : 1-8］; 90 人［53%］が男児，81 人［47%］が女児）では、大半が軽症（100 人［58%］）か無症状（61 人［36%］）で、9 人（5%）が中等症だった。少数の入院例（14 人［8%］）は概して短く、観察か水分補給のためだった。複合した先天的心疾患のある 1 人（1%）の小児が急性呼吸不全を伴う重症 COVID-19 肺炎を起こした。2 人（1%）の小児が急性 COVID-19 後の SARS-CoV-2 と一時的に相関した炎症性状態となった。1 人は ICU 管理を要した小児多系統炎症性症候群の 7 歳の小児で、1 人は川崎病の 11 ヶ月の小児だった。171 人の小児のうち 151 人（88%）［で 3～6 ヶ月の経過観察データが利用可能で、そのうち 54 人（36%）が無症候性の急性 COVID-19，97 人（64%）が症候性（軽症，中等症または重症）の急性 COVID-19 だった。12 人（8%）の小児が急性期後の COVID-19 の症状があり、全例が症候性の急性 COVID-19 の小児だった。最も多い急性期後の COVID-19 の症状は軽度のウイルス後の咳（4%［6/151］），疲労（2%［3/151］），またはその両方（1%［1/151］）だった。ウイルス後の咳の持続期間は発症後 3～8 週，ウイルス後の疲労は発症後 6～8 週だった。2021 年 3 月の観察時には 151 人の小児全員がベースラインの健康状態に回復し、急性期後の COVID-19 の症状は寛解していた。20 人の小児の経過観察データは利用出来ず、その 35%（7 人）は無症候性 COVID-19 だった[614]。
［小児の CIVID-19 の後遺症は、成人例での報告と異なり、軽度で持続も数週間だった。］

○最近の研究では、一部の COVID-19 患者は息切れ慢性的な疲労などの持続的な症状に苦

---

[613] M. Taquet, et. al. 6-month neurological and psychiatiric outcomes in 236,379 surviviors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry, April 6 (online), 2021.
[614] D. Say, et. al. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. Lancet Child Adolesc Health, April 20 (online), 2021.

しむことが分かっているが、これらの患者における長期的な免疫応答は良く分かっていない。英国の研究者は、急性期（入院後 7 日以内の採血，n=58）と 3～6 ヶ月の回復期（回復期の 53 日目～180 日目，n=83；2 回採血の場合 67 日目～180 日目、その後 20 日目～113 日目［最も遅い 2 回目の採血は 201 日目］）の間の COVID-19 入院患者の B 細胞と T 細胞の表現型と特徴を調べた。重症 COVID-19 の急性期における B 細胞の割合の重要な変化を同定し、B 細胞区画の中の不均衡が COVID-19 の重症度に貢献すると考えられた。特に、重症 COVID-19 患者では、移行期 B 細胞が消失し、2 重陰性（CD27-IgD-）の記憶 B 細胞が増殖していた。更に、B 細胞では急性期の IL-6 産生増加を伴う機能変化が認められたが、回復期の患者では臨床的帰結にかかわらす IL-6+B 細胞の頻度は戻っていた。急性 COVID-19 の患者の B 細胞は、トル様受容体の活性化に応答した IL-6／IL-10 サイトカイン不均衡を呈し、それは炎症促進性の表現型へ向かって偏していた。興味あることに、B 細胞の IL-10 産生は、悪い臨床的帰結の患者と比較して、良好な帰結の患者で高く、IL-10+B 細胞の回復は肺病理の寛解と関係していた。これと並んで、急性 COVID-19 患者の CD4+T 細胞区画の変化も認め、特に、濾胞性ヘルパーT 細胞（Tfh）の増加は回復期には回復していた。対称的に、回復期の患者からの T 細胞では、CD8+T 細胞で明らかな細胞傷害性プログラムの持続と 1 型サイトカインと IL-17 の上昇を伴う変化が続いていた。入院の既往のある COVID-19 患者の退院後 6 ヶ月までの経過観察においてリンパ球の変化を詳細に調べ、異なるリンパ球表現型に基づき、i）細胞傷害性 T 細胞と 1 型サイトカイン産生の増加，ii）IgA+及び IgG+記憶 B 細胞の高い割合，iii）輸送分子（trafficking molecules）の高い発現とナイーヴな B 細胞と T 細胞の割合の増加、という 3 つの回復期患者のサブグループを同定したが、細胞傷害性 T 細胞と 1 型サイトカイン産生の増加のみられる回復者群では、経過観察において、肺 X 線検査での異常所見で定義される悪い臨床的帰結の患者が多かった[615]。

［COVID-19 による入院に続く B 細胞と T 細胞の機能の変化は、長期間の免疫に影響し、回復期の COVID-19 患者で認められる持続する症状の原因となっていると考えられる。］

（4）循環器障害

☆ニューヨークにおける COVID-19 の患者 18 人（年齢の中央値 63 歳、男性 83%）に ST 上昇が認められ（初診時 10 人（56%）、入院中 8 人）、6 人（33%）に、その際の胸痛が認められた。部分的な ST 上昇の 14 人（78%）のうち、5 人（36%）は正常な左室駆出率で、そのうちの 1 人に部分的な壁運動異常が認められ、また、駆出率が低下していた 8 人（57%）のうち、5 人（62%）に部分的な壁運動異常が認められた（1 人は心エコー未検

615 H. A. Shuwa, et. al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. Med, March 31 (online), 2021.

査)。びまん性の ST 上昇が認められた 4 人（全体の 22%）のうち、3 人（75%）は正常な左室駆出率と壁運動であったが、1 人は駆出率 10%で、全体的な壁運動の低下が認められた。9 人（50%）が冠動脈造影を行い、6 人（67%）に閉塞性疾患が認められ、5 人（56%）に経皮的冠動脈療法が行われた。心筋梗塞と診断された 8 人（44%）は、他の 10 人の冠動脈性心筋障害の無い患者に比べて、トロポニンと D ダイマーの値の中央値が高かった。13 人（72%）が在院死した（4 人の心筋梗塞患者と 9 人の冠動脈性心障害の無い患者[616]）。

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

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

	心臓障害がある患者	心臓障害が無い患者	
年齢（中央値）[範囲]	74［34-95］	60［21-90］	p <0.01
併存疾患（高血圧）（中央値）［IQR］	59.8%（49/82）	23.4%（78/334）	p <0.01
白血球（中央値 μL）［IQR］	9400［6900-13800］	5500［4200-7400］	p <0.01
CRP（中央値 mg/dL）［IQR］	10.2［6.4-17.0］	3.7[1.0-7.3]	p <0.01
プロカルシトニン（中央値 ng/dL［IQR］	0.27［0.10-1.22］	0.06[0.03-0.10])	p <0.01
CPK の心筋分画（中央値 ng/dL［IQR］)	3.2［1.8-6.2］	0.9[0.6-1.3]	p <0.01
心筋ヘモグロビン（中央値 μg/dL［IQR］)	128［68-305］	39[27-65]	p <0.01
高感度トロポニン I （中央値 μg/dL［IQR］)	0.19［0.08-1.12］	<0.006[<0.006-0.009]	p <0.01
NT-proBNP（中央値 pg/dL［IQR］)	1689［698-3327］	139[51-335]	p <0.01
AST（中央値 U/L［IQR］)	40［27-60］	29[21-40]	p <0.01
クレアチニン（中央値	1.15［0.72-1.92］	0.64[0.54-0.78]	p <0.01

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

mg/dL［IQR］）			
画像上の多発性斑状陰影とスリガラス状陰性	64.6%（53/82）	4.5%（15/334）	p <0.01
非侵襲的換気療法	46.3%（38/82）	3.9%（13/334）	p <0.01
人工呼吸器装着率	22.0%（18/82）	4.2%（14/334）	p <0.01
ARDS	58.5%（48/82）	14.7%　（49/334）	p <0.01
急性腎障害	8.5%（7/82）	0.3%（1/334）	p <0.01
電解質異常	15.9%（13/82）	5.1%（17/334）	p =0.03
低タンパク血症	13.4%（11/82）	4.8%（16/334）	p =0.01
血液凝固障害	7.3%（6/82）	1.8%（6/334）	p =0.02

心臓障害のある患者の、無い患者と比較した発症からの死亡リスクは 4.26 倍［95%CI 1.92-9.49］）で、入院からの死亡リスクは 3.41 倍［95%CI 1.62-7.16］）だった [617]。

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

在院死亡率

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

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

		入院時	入院中	死亡前／退院前	
死亡者	TnT（中央値 ng/ml［IQR］）	0.0355［0.15-0.120］	0.307［0.094-0.600］	0.141［0.058-0.860］	P=0.001
	NT-proBNP（pg/ml［IQR］）	796.90［401.93-1742.25］	1902.00［728.35-8100.00］	5375［1179.50-25695.25］	P<0.001

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

生存者	TnT（中央値 ng/ml［IQR］）	0.011［0.007-0.016］	0.010［0.007-0.019］	0.013［0.007-0.022］	P=0.96
	NT-proBNP（pg/ml［IQR］）	145.40［63.4-526.50］	352.20［174.70-636.70］	433.80［155.80-1272.60］	P=0.16

入院中に、TnT 値が上昇していた患者では、TnT 値正常の患者と比較し、より悪性不整脈の頻度が高く、グルココルチコイドの使用頻度（71.2%［37/52］対 51.1%［69/135］）、人工呼吸器装着率（59.6%［31/52］対 10.4%［14/135］）が有意に高かった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用患者と不使用患者の死亡率は、36.8%（7/19）対 25.6%（43/168）だった[618]。

◎心血管系の基礎疾患のある患者における SARTS-CoV-2 感染症の非比例的な結果の基礎にあるメカニズムは分かっていない。SARS-CoV-2 は ACE2 受容体を利用して宿主に感染するが、それは肺，心臓，腎臓，小腸などの幾つかの臓器で発現している。COVID-19 における血管の撹乱が内皮細胞の関与によるか否かは分かっていない。興味深いことには、SARS-CoV-2 は in vitro では作製したヒト血管オルガノイドに直接感染出来る。スイスと米国の研究者は、COVID-19 の患者において異なる臓器の血管床で横断的に内皮細胞が関与していることを報告した。1 人目の患者は腎移植レシピエントの男性で、71 で、冠動脈疾患と動脈高血圧があった。COVID-19 の診断後、患者の状態は悪化し、人工呼吸を要した。他臓器不全が起こり、患者は 8 日目に死亡した。電顕による移植された腎の死後解析では、内皮細胞にウイルスを包含する構造が認められた。組織学的解析では、内皮が関連した炎症性細胞の集積とアトポーシス小体が心臓，小腸，肺で認められた。単核細胞の集積が肺に認められ、ほとんどの肺の小血管はうっ血しているように見えた。2 番目の患者は 58 歳の女性で、糖尿病，動脈高血圧，肥満だった。COVID-19 による進行性の呼吸不全を起こし、その後他臓器不全に進展し、腎代替療法が必要となった。16 日目に、腸管膜の虚血で壊死した小腸の除去が必要となった。ST 上昇を伴う心筋梗塞の結果として生じた右心不全の状況下で循環不全が起こり、心停止に至って死亡した。死後の組織診では、肺，心臓，腎臓，肝臓のリンパ性内皮炎と肝壊死を認めた。心筋梗塞の組織学的所見は認めたがリンパ性心筋炎の徴候は認められなかった。小腸の組織では皮下血管の内皮炎が認められた。3 人目の患者は、高血圧のある 69 歳男性で、COVID-19 のために呼吸不全となり、人工呼吸を要した。心エコーでは、左室駆出率が低下していた。腸間膜虚血に続いて循環虚脱が起こり、小腸切除が行われたが、患者は生き延びた。切除された小腸の組織

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

診では、明らかな粘膜下血管の内皮炎とアポトーシス小体が認められた[619]。
［SARS-CoV-2 ウイルスの直接の血管内皮細胞への感染とびまん性の内皮炎の所見を認めた。内皮へのウイルスの直接感染や免疫を介する免疫細胞の集積は、アポトーシスと関連した広汎な内皮障害を引き起こした。内皮の機能不全は、血管の均衡をより血管収縮の側へ移行させることによって微少循環機能不全の主要な決定因子となり、結果として臓器虚血，組織浮腫と関連した炎症，凝固促進性状態となる。］

☆216 例の SARS-CoV-2 陽性患者の血液凝固のスクリーニング検査で、44 例(20%)に aPTT の延長を認めた。その中の 35 例（年齢の中央値 57 歳，24 人が男性）では、1 例で肺梗塞が確認され、1 例は疑い例だった。臨床上明らかな出血や動脈塞栓は報告されなかた。第 VIII 因子と第 IX 因子の低下している症例はなく、5 例で第 XI 因子が下限まで下がっていたが、臨床的意義は無いと考えられた。第 XII 因子は、16 例で 50 IU/dL 以下だった。ループス・アンチコアグラント検査では、34 例中 31（91%）で陽性で、全陽性検体は、50:50（検体を 50%の患者血清と 50%の正常血清で作成）で aPTT の延長を認めた。ヒストリカル・コホートと比較して、COVID-19 患者のループス・アンチコアグラント陽性率は有意に高かった（p<0.001）[620]。
［ループス・アンチコアグラント検査は 2 法を用いていて、DRVVT（dilute Russell's viper-venom time）と lupus anticoagulant–sensitive aPTT の両方陽性が 53%（18/34）、前者のみが 21%（7/34）、後者のみが 18%（6/34）であった。文献上、540 人の検体のループス・アンチコアグラント検査では、aPTT が 30 秒以上であった 43 人（8%)のうち、11 人（26%, 11/43）が陽性だったとされている。
aPTT 延長を認める COVID-19 患者の大部分（91%）がループス・アンチコアグラント陽性で頻繁に第 XII 因子の低下を伴っていたが、それらは出血傾向と関連する所見ではないため、aPTT 延長があっても血栓症防止のための抗凝固療法を控えるべきではない。また、実質的に第 VIII 因子（aPTT を短縮する）が上昇している患者の中にも aPTT 延長を認める患者がいたことに注目すべきである。］

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

---

619 Z. Varga, et. al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, 395, 10234, 1417-1418, May 2, 2020.
620 L. Bowles, et. al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. N Engl J Med, May 5 (online), 2020.

った（p=0.002）。DRVVT 法で LA 陽性だった COVID-19 患者 30 人のうち、17 人（59%）は、六員環リン脂質中和 STACLOT-LA 検査でも陽性だった。11 人（16%）は STACLOT-LA 検査だけで陽性で、これらの患者では、CRP レベルが有意に高かった。プロトロンビン時間と PTT の平均時間は、LA 陰性患者と比較して、LA 陽性患者でより延長していた。重要なのは、30 人の LA 陽性患者のうち、19 人で血栓症が認められ（動脈性及び静脈性）、イベント発症率 63%で、LA 陰性患者の 34%と比較して、有意に高かった（p=0.03）。LA 陽性患者と陰性患者の間で、性，人種，民族，換気，死亡率，血栓症時の抗凝固療法に有意な差は認められなかった。DRVVT による LA が陽性だった患者では陰性だった患者より平均 CRP レベルが高かったが（14.4 対 7.5 mg/dL，p<0.01）、血栓症を起こした患者では、起こさなかった患者と比較して、CRP レベルは有意に高くなかった。CRP で補正後、LA は、血栓症と独立して相関した（オッズ比 4.39［95%CI：1.45-14.57］，p=0.01）。入院時の D ダイマーは LA 陽性患者と陰性患者で違いは無かったにもかかわらず、最初の D ダイマーは血栓イベントを起こした患者において、起こさなかった患者と比較して、有意に高かった（9.14 対 4.98 μg/ml，p=0.04）。DRVVT による LA が陽性だった 1 人の患者だけで、β2-糖タンパク-1 とカルジオピリンに対する IgM 抗体が陽性だった。残りの患者は、β2-糖タンパク-1 とカルジオピリンの両方に対する IgM も IgG も陰性だった [621]。

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

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

けており、残りの患者は、予防的な抗凝固療法を受けていた[622]。
［急性肺血栓塞栓症は、このような患者の右室不全の最も考え得る原因であるが、これらの患者では、全症例で肺の血栓塞栓を明確に認めたわけではなかった。閉塞性ショックを起こす肺性心は、COVID-19 の危機的患者の鑑別診断に加えるべきである。］

☆COVID-19 患者の 4 人に、急性四肢虚血が認められた。そのうち、2 人は併存疾患があった（鎖骨下動脈のステントと心房細動）が、他の 2 人は若くて活動的で、特に併存疾患は無かった。両患者とも、入院時に D ダイマーが 9000 ng/mL 以上で、予防的な低分子ヘパリンの投与を受けていた。一方は、人工呼吸を受けている 53 歳の男性で、急性大動脈血栓症のために両下肢の虚血を起こしていた。大腿部より緊急の血栓摘出術が行われ、足首のパルスは回復した。動脈の精査では、肉眼的な動脈硬化は認められなかったが、血栓摘出術の 2 時間後に血栓が再発し、術後 2 日目に死亡した。もう 1 人は 37 歳の男性で、鼻カヌラの酸素投与を受けていたが、左上肢の急性虚血を起こした。超音波検査で上腕動脈の分岐部に血栓を認め、2 日間の未分画ヘパリンの投与後、急性阻血は解消した[623]。
［若くて健康そうに見える患者でも、COVID-19 では血管系の合併症を起こす。］

☆12 例の COVID-19 確定例（年齢の中央値 73 歳［52-87］，男性 9 例，院内死 10 例）における剖検・死後 CT・組織病理・ウイルス解析の前向き研究では、冠血管性心臓疾患（50%），喘息または慢性閉塞性肺疾患（25%）が最も多い併存症だった。剖検で、58%（5/12）に深部静脈血栓を認めたが、これらの患者では死亡前に静脈血栓塞栓症を疑われていなかった。肺塞栓が 4 人の患者死亡の直接原因だった。死後 CT では、両側の濃い浸潤影を伴う網様陰性が認められ、組織病理では、8 人の患者に組織形態学的なびまん性の肺胞傷害が認められた。全患者で、肺に SARS-CoV-2 RNA が高濃度で認められた。ウイルス血症は 10 人の患者のうち 6 人に認められ、12 人の患者のうち 5 人に肝臓，腎臓，心臓の高いウイルス RNA 力価を認めた[624]。

☆☆ 7 例の死亡した COVID-19 患者の肺と、インフルエンザ感染による ARDS で死亡した患者 7 例の肺と、対照として年齢を合わせた感染症の無い 10 例の死亡患者の肺を、病理検査において比較した研究では、COVID-19 やインフルエンザの呼吸不全で死亡した患者の肺では、末梢の肺での組織学的所見は、血管近傍への T 細胞の浸潤を伴う広範な肺胞損傷だった。COVID-19 患者では明らかな血管所見があり、細胞内のウイルスの存在や細

---

[622] C. Creel-Bulos, et. al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med, May 6, 2020.
[623] P. Perini, et. al. Acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. Lancet, May 5, 2020.
[624] D. Wichmann, et. al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. Ann Internal Med, May6 (online), 2020.

胞膜の破壊と関連した重度の血管内皮損傷が認められた。COVID-19 患者の肺血管の組織学的解析では、微小血管障害を伴う広範な血栓が認められた。COVID-19 患者の肺毛細血管の平均微小血栓数（SD）は（159±73/mm^3）、インフルエンザ患者の 9 倍多かった（16±16，p=0.002）。COVID-19 患者の肺では、主として重積性血管新生の機序を通じて認められる血管新生の所見数が（平均±SD：60.7±11.8/視野）、インフルエンザの患者の肺（22.5±6.9）の約 2.7 倍だった（p<0.001）[625]。

☆米国の 68 の地理的に広がった病院の ICU における COVID-19 危篤患者の在院心停止を調べた研究では、5019 人の COVID-19 危篤患者のうち 14%（701/5019）に在院心停止が起こり、そのうち 57.1%（400/701）が心肺蘇生を受けた。在院心停止を起こした患者は、在院心停止を起こさなかった患者と比較して、より高齢で（平均年齢 63 歳［SD 14］対 60 歳［15］）、より併存疾患が多く、ICU 病床の数がより少ない病院に入院していた。心肺蘇生を受けた患者は、受けなかった患者と比較して、より若かった（平均年齢 61 歳［14］対 67 歳［14］）。心肺蘇生時の最も頻繁な脈は無脈性電気活動（49.8%，199/400），心静止（23.8%，95/400）だった。心肺蘇生を行った 400 人の患者のうち 48 人（12.0%）が退院まで生存していたが、正常または軽度の神経障害の状態で生存退院したのは 7.0%（28/400）だけだった。退院まで生存していたのは年齢によって異なり、45 歳未満では 21.2%（11/52）だったが、80 歳以上では 2.9%（1/34）だった [626]。
［心停止は COVID-19 危篤患者では頻繁で、特に高齢患者で不良な生存率と相関していた。］

◎アトランタの病院における 15 人の危篤状態で ICU に入院した COVID-19 の患者で、正常域を 95%超える血漿粘稠度を認めた（1.9-4.2 centipoise（cp）［正常域 1.4-1.8］）。特に、血漿粘稠度が 3.5 cp を超えていた 4 人の患者では血栓合併症が認められた。1 例は肺梗塞、1 例は肢の阻血と肺塞栓疑い、2 人は腎代替療法に関連する凝固だった。血漿粘稠度と臓器不全評価スコア（疾患重症度の指標）の間に強い相関があった（r=0.841，R^2=0.7072，p<0.001）[627]。
［全患者が、D ダイマーの値に応じた抗凝固療法を受けていた。］

◎連続した ICU に入室した COVID-19 患者 34 人の下肢の静脈血栓の有病率を静脈超音波検査にて調べたフランスの研究では、下肢静脈血栓は、22 人（65%）に ICU 入室時、27

---

[625] M. Ackermann, et. al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med, 383; 2, 120-128, July 9, 2020.
[626] S. S. Hayek, et. al. In-hospital cardiac arrest in critically ill patients with covid-19: multicenter cohort study. BMJ 2020;371:m3513, September 30, 2020 (online).
[627] C. L. Maier, et. al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? Lancet, 395, 1758-1759, June 6, 2020.

人（79%）に ICU 入室後 48 時間での静脈超音波検査で認められた。18 人（53%）は両側の血栓で、9 人（26%）は近位の血栓だった。既報と比較し、研究対象では、D ダイマー（平均［SD］: 5.1 mg/l［5.4］），フィブリノーゲン（760 mg/dl［170］），CRP（22.8 mg/dl［12.9］）が高かった。プロトロンビン活性（85%［11.4］），血小板数（256×103/μl［107］）は正常域だった [628]。
［対象患者の平均年齢（SD）は 62.2 歳（8.6）、25 人（78%）が男性。基礎疾患は、糖尿病 15 人（44%），高血圧 13 人（38%），肥満（平均［SD］BMI 31.4［9.0］）。26 人［76%］は鼻腔咽頭検体の PCR 検査で確定，8 人［24%］は PCR 陰性だが胸部 CT 上 COVID-19 の典型的な肺炎像があった。］

☆湖北省における 1,219 人のスタチン投与を受けた患者を含む 13,981 人の COVID-19 患者を対象とした後ろ向き研究では、暴露期間が変化するコックス・モデルと傾向スコア（propensity score）を一致させた混合効果コックス・モデルに基づく解析では、28 日全死因死亡率は、スタチン使用群が 5.2%，非スタチン群が 9.4%で、ハザード比は 0.58（95%CI：0.43-0.80，p=0.001）だった。スタチンにアンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACEI）またはアンギオテンシン受容体阻害剤（ARB）を追加した場合でも、結果は変わらなかった（暴露期間が変化するコックス・モデルに基づくスタチン＋ACEI/ARB 対スタチン＋非 ACEI/ARB；ハザード比 0.48［95%CI：0.21-1.07］，p=0.074）[629]。
［スタチンは抗炎症効果があり、COVID-19 に対する付加的治療法に提案されてきたが、ACE2 の発現の誘導によって SARS-CoV-2 の侵入を増強させる恐れがあった。スタチン使用群では CRP の低下がより大きく、IL-6 値がより低く、好中球の低下がより大きかったことから、スタチン使用群における死亡率低下効果は免疫調節による可能性が考えられた。］

☆エール大学病院において行われた COVID-19 に関連した凝固障害における内皮障害に関する単一施設部門横断研究では、4 月 13 日～4 月 24 日に 68 人の COVID-19 が確定した成人患者が参加し、そのうち 48 人が ICU 入室患者で、20 人の非 ICU 入室患者だった。フォン・ヴィレブランド因子（VWF）抗原（ICU 患者で平均［SD］565%［199］対非 ICU 患者で 278%［133］，p<0.0001）と P セクレチン（15.9 ng/mL［4.8］対 11.2［3.1］，p=0.0014）など、内皮細胞と血小板の活性化は非 ICU 患者に比較して ICU 患者で有意に上昇していた。VWF 抗原濃度は、20 人の非 ICU 患者のうち 16 人（80%）で正常範囲を超えて上昇していた。全患者の間で、VWF 抗原（r=0.38；p=0.0022）と可溶性

---

[628] J. Nahum, et. al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Network Open, May 29, 2020.
[629] In hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. Cell Metabolism, June 24 (online), 2020.

トロンボモデュリン（r=0.38；p=0.0078）が死亡率と有意に相関していた。全患者において、3.26 ng/mL 以上の可溶性トロンボモデュリン濃度は、低い退院率（低濃度で 25 人のうち 22［88%］対高濃度で 25 人のうち 13 人［52%］，p<0.0050）と Kaplan-Meier 分析における低い生存可能性（ハザード比 5.9［95%CI：1.9-18.4］，p=0.0087）と有意に相関した [630]。

☆☆3 月 1 日～4 月 17 日にニューヨーク大学の関連病院で行われた、鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性となった 18 歳以上の連続した入院患者 3334 人（年齢の中央値 64 歳［IQR：51-75］；39.6%が女性）を対象とする研究では、1 つ以上の血栓性イベントの発生は 533 人（16.0%）の患者で認められ、そのうち 207 人（6.2%）は静脈血栓（3.2%の肺塞栓と 3.9%の深部静脈血栓）で、365 人（11.1%）は動脈血栓（1.6%の脳梗塞，8.9%の心筋梗塞，1.0%の系統的血栓塞栓）だった。多変量補正後、55 歳以上，男性，ヒスパニック系，冠動脈疾患，心筋梗塞の既往，入院時の高 D ダイマーレベルが、血栓イベントと相関していた。全死因死亡率は 24.5%で、血栓イベントが起こった患者で高かった（43.2%対 21.0%，p<0.001）。多変量補正後、血栓イベントは独立して死亡率と相関していた（補正ハザード比 1.82［95%CI：1.54-2.15］；p<0.001）。静脈血栓（補正ハザード比 1.37［95%CI：1.02-1.86］；p=0.04）と動脈血栓（補正ハザード比 1.99［95%CI：1.65-2.40］；p<0.001）の両方が死亡率と相関した（相互作用は p=0.25）。829 人の ICU 患者の中では、29.4%に血栓イベントが起こり（13.6%の静脈血栓と 18.6%の動脈血栓）、2505 人の非 ICU 患者の中では 11.5%に血栓イベントが起こった（3.6%の静脈血栓と 8.4%の動脈血栓）[631]。

◎COVID-19 による入院は、静脈血栓塞栓症（VTE）の高い発生率と相関するが、病院外の場合に SARS-CoV-2 感染が VTE のリスクに影響するか否かは明らかになっていない。カリフォルニアの研究者は、2020 年 2 月 25 日～8 月 31 日に SARS-CoV-2 の PCR 検査を行った 220,588 人の成人（無症候者と前年に抗凝固薬を投与されていた人を除く）について、VTE に関する後ろ向きコホート研究を行った。外来患者 VTE とは、外来または救急部で診断された VTE であり、病院関連 VTE とは、入院中または退院後に診断された VTE である。VTE の発生と時期は、診断コード，新たな抗凝固剤の処方，VTE に対する中央化された抗凝固管理サービスで調べた。SARS-CoV-2 の検査を受けた 220,588 人の症状の有る患者（平均年齢［SD］47.1 歳［17.3］，131,075 人［59.4%］が女性）の中で、26,104 人（11.8%）が陽性だった。検査の 30 日以内で、VTE は SARS-CoV-2 陽性の結果

---

[630] G. Goshua, et. al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol, June 30 (online), 2020.
[631] S. Bilaloglu, et. al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. JAMA, July 20 (online), 2020.

の患者では 198 人（0.8%）で、陰性の結果の患者では 1008 人（0.5%）で起こった（p<0.001）。SARS-CoV-2 陽性の検査結果で後に VTE を起こした患者の多くは（59.1%［117/198］）、外来でウイルス検査を受けていた。これら 117 人の患者のうち 89 人（76.1%）はその後の入院を必要とした。外来でウイルス検査を行った患者では、30 日 VTE 発生率は SARS-CoV-2 陽性の患者で陰性の結果の患者より高かった（1000 人当たり 4.7 対 1.6 症例，p<0.001）。SARS-CoV-2 検査陰性の患者と比較して、陽性の患者では病院関連 VTE の 30 日発生率が高かったが（検査した 1000 人当たり 5.8 例 vs 3.0 例,）p<0.001）、外来患者 VTE ではそうではなかった（1.8 対 2.2，p=0.16）。退院後の VTE は SARS-CoV-2 検査陽性患者と陰性患者の間で同様の頻度で起こった（検査した 1000 人当たり 1.0 症例 vs 1.1 症例，p=0.51）。検査陽性の患者では、ウイルス検査から抗凝固療法の開始までの日数の中央値（IQR）は、外来患者 VTE と退院後 VTE で同等だった（11［4-2］対 11［1-25］，p=0.67）[632]。

［病院外での VTE 発生率が SARS-CoV-2 感染によって有意に高くはならないという所見は、臨床試験外での外来患者へのルチーンな血栓予防剤の投与に対し反対の立場となる。現在、CIVID-19 外来患者への予防的抗凝固剤の投与リスクと利益が臨床的結果を改善するか否かを調べる無作為比較試験が行われている。外来患者 VTE の時期は、退院後 VTE と同等なので、臨床試験で提案されている 30 日の外来患者の血栓予防は十分と考えられる。］

◎マウント・サイナイ病院において経カテーテル大動脈弁置換術（TAVR）のための評価を受けていた重症 AS の 77 人の患者（平均年齢［SD］80 歳［8］，49 人［64.0%］が男性）に関する単施設コホート研究では、55 人（71.4%）がもともと TAVR の予定だった。22 人（28.6%）の患者で、COVID-19 のために診断のための検査や心臓チームへの受診がキャンセルされた。2020 年 3 月 23 日～4 月 21 日の最初の 1 ヶ月の間に、77 人の患者の中で 8 人（10%）に心イベント（緊急 TAVR の必要または死亡）が起こった。6 人の患者で、呼吸困難，休息時狭心症，心不全，失神の症状の増悪のため、緊急で TARV が行われた。2 人が重症 AS のため死亡した。心イベントの有った患者では無かった患者と比較して、有意に左室駆出率が低く（平均［SD］45%［16］対 56%［14］；差異 11%［95%CI：0.3-21］，p=0.04）、閉塞性冠動脈疾患の発生率が高く（7 人［87.5%］対 35 人［50.7%］，$_1^2$=3.9，p=0.048）、ニューヨーク心臓学会のクラスⅢ（7 人［87.5%］対 26 人［37.7%］）及びクラスⅣ（1 人［12.5%］対 1 人［1.4%］）の症状が多かった（χ_4^2＝12.4，p=0.02）。6 月 6 日まで経過観察したデータを解析すると、3 月 23 日～6 月 6 日に、77 人の患者のうち 27 人（35%）に心イベントが起こり、24 人で症状増悪のために緊

632 N. H. Roubinian, et. al. Incicence of 30-day venous thromboembokisam in adults tested for SARS-CoV-2 infection in an integrated health care system in Nothern California. JAMA Intern Med, April 5 (online), 2021.

急 TARV が行われ、3 人が死亡した。この間に、心イベントの有った患者は無かった患者と比較して、脳血管障害の既往が多く（6 人［22.2%］対 3 人［6.0%］，χ_1^2=4.5，p=0.03）、ニューヨーク心臓学会のクラスⅢ（22［81.5%］対 26 人［52.0%］）及びクラスⅣ（2 人［7.4%］対 1 人［2.0%］）の症状が多かった（χ_4^2＝10.6，p=0.03）。心イベントの有った患者では無かった患者と比較して、有意に左室駆出率が僅かに低かったが、この差異は有意ではなかった（平均［SD］52%［15］対 57%［13］；差異 5%［95%CI：0-12］，p=0.10）。2020 年 3 月の前 3 ヶ月に TAVR を待っている患者では AS で死亡した患者はいなかった [633]。

◎抗リン脂質抗体症候群は、後天的で致命的となり得る血栓性素因で、患者はリン脂質とリン脂質結合タンパクを標的とする病的自己抗体（aPL 抗体）を産生する。最近、COVID-19 患者で aPL 抗体を検出した症例報告がある。ミシガン大学の研究者は、COVID-19 入院患者 172 人の血清検体で 8 タイプの aPL 抗体を測定した。これらの aPL 抗体には、抗カルジオリピン IgG，IgM，IgA；抗 β2 グリコプロテイン I IgG，IgM，IgA；抗フォスファチジルセリン／プロトロンビン（aPS/PT）IgG，IgM が含まれていた。aPS/PT IgG を 24%の、抗カルジオリピン IgM を 23%の、aPS/PT IgM を 18%の血清検体で検出した。抗リン脂質自己抗体は、製造業者の閾値を用いると 52%の、より厳しいカットオフ（≧ELIZA 特異単位）では 30%の血清検体に認められた。aPL 抗体の高い力価は、好中球細胞外トラップ（NET）の放出を含む中球の過剰活動性，高い血小板数，より重症な呼吸器疾患，より低い GFR 臨床推計値と相関していた。抗リン脂質抗体症候群の患者の IgG と同様に、COVID-19 患者から分離された IgG 分画は健常者から分離された好中球からの NET 放出を促進した。更に、COVID-19 患者血清から精製した IgG のマウスへの投与は、2 つのマウスのモデルで、静脈血栓を促進した [634]。
［COVID-19 入院患者の半数は、少なくとも一時的に aPL 陽性となり、これらの自己抗体が病原性を持つことを示唆している。］

（5）アルデステロンーレニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係

［SARS-CoV-2 の受容体である ACE2 は、アンギオテンシンⅡをアンギオテンシンに変換してレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系を抑制する酵素である。降圧剤として広く用いられている ACE 阻害剤等のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系抑制剤は、

---

[633] R. Ro, et. al. Characteristics and outcomes of patients deferred for transcatheter aortic valve replacement because of COVID-19. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2019801, September 30, 2020.
[634] Y. Zuo, et. al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. Sci Transl Med, November 2 (first release), 2020.

当初、ACE2 の発現を亢進させ、COVID-19 の感染を助長するのではないかとの懸念が示されていた。]

☆アンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACEIs）とアンギオテンシン受容体阻害剤（ARBs）の慢性的な服用と COVID-19 の結果の関係についての体系的レビューとメタ解析では、2019 年 12 月 31 日～2020 年 9 月 1 日の文献が検索され、1788 の記録が同定され、重複を除いた後、1664 の記録がスクリーニングされ、71 の論文の全文章を評価した。臨床データは 52 の適格研究（40 のコホート研究，6 つの症例シリーズ，4 つの症例対照研究，1 つの無作為比較試験，1 つの領域横断型研究）から臨床データがプールされ、全部で 101,949 人の患者が登録され、そのうち 26,545 人（26.0%）が ACEIs か ARBs を投与されていた。交絡因子を補正すると、死亡（補正オッズ比［aOR］0.57［95%CI：0.43-0.76］，p<0.001）と重症有害事象（ICU への入室または換気補助の必要）（aOR 0.68［0.53-0.88］，p<0.001）のリスクの有意な低下が認められた。高血圧の患者のサブグループの補正前及び補正後の解析では、死亡（補正前 OR 0.66［95%CI：0.49-0.91］，p<0.01；aOR 0.51［0.32-0.84］，p=0.007）と重症有害事象（補正前 OR 0.70［0.54-0.91］，p=0.007；aOR 0.55［0.36-0.85］，p=0.007）のリスクが低下していた [635]。
［ACEIs と ARBs は、特に高血圧の COVID-19 患者で、防御的な利益と相関していると考えられた。]

☆☆ニューヨーク大学で COVID-19 の検査を受けた 12,594 例の患者のうち、5,894（46.8%）が陽性で、その内、1,002（17.0%）が重症だった。高血圧の既往症を持つ患者は 4,357 名（34.6%）で、そのうちの 59.1%（2,573/4,357）が PCR 陽性で、その 24.6%（634/2,573）が重症だった。どのような降圧剤（ACE 阻害剤，RAAS 阻害剤，β ブロッカー，カルシウム・チャネル阻害剤，サイアザイド系利尿剤）を服用しているかで、PCR 陽性率が上がるという傾向は認められなかった。また、どのような降圧剤についても、PCR 陽性の患者の中での重症化リスクを実質的に上昇させという相関は認められなかった [636]。

☆☆ロンバルディア州の 6,272 人の COVID-19 による急性呼吸器症例と、対照として地域健康サービスの受益者 30,659 人のデータを用いた人口調査に基づく症例対照研究では［両群とも、平均年齢 68 歳（SD13），37%が女性］、ACE 阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害剤（ARBs）の服用は、対照群よりも患者群で頻度が高かったが、このことは他の降圧剤や降圧剤以外の医薬品の使用についても同様で、患者の方が臨床データが悪かった。降圧剤

---

[635] R. Baral, et. al. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and clinical outcomes in patients with COVID-19. JAMA Network Open. 2021;4(3):e213594, March 31, 2021.
[636] H. R. Reynolds, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitors and risk of Covid-19, N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

の使用と COVID-19 患者の関係に相関は認められず、ARBs と ACE 阻害剤の使用も、患者との関係で、全体として相関は認められなかった（ARBs について補正オッズ比 0.95［95%CI：0.86-1.05］，ACE について 0.96［95%CI：0.87-1.07］）。また、重症化や死亡した患者の経過との相関も認められなかった（ARBs について 0.83［95%CI：0.63-1.10］，ACE 阻害剤について 0.91［95%CI：0.69-1.21］）[637]。
［β ブロッカー，カルシウム・チャネル阻害剤，サイアザイド系利尿剤，血糖降下薬，高脂血症剤，ニトロ化合物，非ステロイド系消炎剤等についても、相関が認められていない。］

☆マドリッドの 7 つの病院に入院した 1,139 人の 18 歳以上の COVID-19 確定患者と、対照として、2018 年のプライマリー・ケア・データベースから、各 COVID-19 患者と年齢，性，地域，入院日を一致させて抽出した 11,390 人（1 症例について 10 人の対照者）を比較した研究では（両群とも併存症と処方のデータを使用）、COVID-19 患者の 444 人（39.0%）が男性、平均年齢 69.1 歳（SD：5.4）で、性と年齢を一致させてあるのに、COVID-19 症例群は、対照群に比べ、心血管系の併存疾患と（オッズ比 1.98［95%CI：1.62-2.41］）、リスクファクターが（1.46［1.23-1.73］）、有意に多かった。他の抗圧剤使用者に対して、RAAS 阻害剤の使用者が、COVID-19 患者として入院するリスクの補正オッズ比は 0.94（95%CI：0.77-1.15）だった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤についても（補正オッズ比 0.80［95%CI：0.64-1.00］）、アンギオテンシン受容体阻害剤についても（1.10［0.88-1.37］）、リスクの増加は認められなかった。性，年齢，背景の心血管系リスクは、RAAS 阻害剤使用者が COVID-19 で入院するリスクの補正オッズ比に影響しなかったが、RAAS 阻害剤を使用している糖尿病患者では、COVID-19 で入院するリスクの補正オッズは低下した（補正オッズ比 0.53［95%CI：0.34-0.80］）。補正オッズ比は、全ての COVID-19 の重症度で同様だった[638]。

☆デンマークにおける 4480 人の COVID-19 患者（年齢の中央値 54.7 歳［IQR：40.9-72.0］，49.7%が男性）のうち、895 人（20.0%）がアンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACEIs）/アンギオテンシン受容体阻害剤（ARBs）使用者で、3585 人（80.0%）が非使用者だった。ACEI/ARB 使用群では 30 日以内に 18.1%が死亡したのに対し、非使用群では 7.3%であったが、年齢，性，病歴で補正後は有意な差は無かった（補正ハザード比 0.83［95%CI：0.67-1.03］）。30 日目までに死亡または重症 COVID-19 は ACEI/ARB 使用群では 31.9%に起こったのに対し、非使用群では 14.2%だった（補正ハザード比 1.04［95%CI：0.89-1.23］）。COVID-19 への被感染性を、年齢と性を一致させたネスト化された症例対照解析（高血圧

---

637 G. Mancia, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.
638 F. J de Abajo, et. al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet, May 14 (online), 2020.

の既往のある COVID-19 患者 571 人と、高血圧既往のある非 COVID-19 患者 5710 人の対照群）で解析したところ、COVID-19 群では 86.5%が ACEI/ARB を使用しており、対照群では 85,4%だった。ACEI/ARB 使用者と他の降圧剤使用者の比較では、COVID-19 の感染率に有意な差は無かった（補正ハザード比 1.05［95%CI：0.80-1.36］）[639]。
［ACEI/ARB の使用は、高血圧患者における COVID-19 の感染率や COVID-19 患者における死亡や重症度と有意な相関は無かった。］

☆武漢の病院の 1178 人の COVID-19 の患者（年齢の中央値 55.5 歳［IQR 38-67］、男性 46.3% ［545］）の全体の院内死亡率は、11.0%であった。高血圧の患者は 30.7%（362）（年齢の中央値 66.0 歳（IQR 59-73）、男性 52.2% ［189］）で、31.8%（115）が ACE 阻害剤またはアンギオシン受容体阻害薬（ARBs）を服用しており、院内死亡率は 21.3%だった。ACE 阻害剤や ARBs を服用している患者の割合は、重症感染症と非重症の間で（32.9%対 30.7%； p=.645）、死亡者と生還者の間で（27.3%対 33.0%; P=.34）、差は認められなかった。ACE 阻害剤と及び ARBs を服用している患者を解析した場合にも、結果は変わらなかった [640]。

☆118 人の ACEI/ARB 使用者 （年齢の中央値 64 歳［IQR 55-68；男性 53.2%)と 940 人の不使用者（年齢の中央値 64 歳 ［IQR 57-69］； 男性 53.5%）を含む高血圧と診断された 1128 人の COVID-19 患者を対象とした湖北州の病院での多施設後向き研究では、補正前死亡率は ACEI/ARB 使用群が非使用群より有意に低かった（3.7%対 9.8%，p=0.01）。年齢、性、合併症、入院中の治療内容等で補正した総原因死亡率は、ACEI/ARB 使用群で有意に低かった（補正後ハザード比 0.42［95%信頼区間 0.19-0.92］; p=0.03）。サブグループ解析では、他の降圧剤に比較して、ACEI/ARB は低い死亡率と有意に相関していた（補正後ハザード比 0.30［95%信頼区間 0.12-0.70］; p=0.01） [641]。

☆☆☆ブラジルにおける、入院前からアンギオテンシン変換酵素阻害剤（ACEIs）またはアンギオテンシン受容体阻害薬(ARBs)服用していた軽症～中等症の CIVID-19 入院患者 659 人（年齢の中央値 55.1 歳［IQR：46.1-65.0］，14.7%が 70 歳以上，40.4%が女性）を対象とした、ACEIs または ARBs の続行または中止が COVID-19 に及ぼす影響を調べた無作為

---

[639] E. L. Fosbøl, et. al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. JAMA, June 19 (online), 2020.
[640] J. Li, et. al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol, April 23 (online), 2020.
[641] P. Zhang, et. al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. Circ Res, 126, 12, 1671-1681, June 5, 2020.

化比較試験では、100%が試験を完了した。発症から入院までの期間の中央値は 6 日（IQR : 4-9）で、27.2%の患者が、ベースラインにおいて、室内の空気で SaO2<94%だった。臨床的重症度では、57.1%の患者は入院時に軽症，42.9%が中等症と考えられた。30 日間で生存して院外に居る日数（主要評価項目）は、中止群（平均［SD］21.9 日［8］）vs 続行群（22.9 日［7.1］）で、有意な差は認められず、平均比は 0.95（95%CI : 0.90-1.01）だった。また、死亡（中止群 2.7% vs 続行群 2.8%，オッズ比［OR］0.97［95%CI : 0.38-2.52］），心臓血管による死亡（0.6%　vs 0.3%, OR 1.95［0.19-42.12］), COVID-19 の進展（38.3% vs 32.3%、OR 1.30［0.95-1.80］）にも統計学的有意差は無かった。最も多い有害事象は侵襲的人工呼吸の必要（中止群 9.6% vs 続行群 7.7%），昇圧剤を必要とするショック（8.4% vs 7.1%），急性心筋梗塞（7.5% vs 4.6%），新たな、または悪化する心不全（4.2% vs 4.9%），血液透析を必要とする急性腎不全（3.3% vs 2.8%）だった [642]。

☆☆7 ヵ国の 20 の病院における、入院前からレニン・アンギオテンシン系阻害薬を投与されている 18 歳以上の COVID-19 成人入院患者を対象とする前向き無作為非盲検比較試験では、患者はレニン・アンギオテンシン系阻害薬を持続するか、中止するかに無作為に 1 対 1 で割り付けられた。2020 年 3 月 31 日～8 月 20 日に 152 人の患者が登録され、レニン・アンギオテンシン系阻害薬を持続するか中止するかに無作為に 1 対 1 で割り付けられた（持続群 75 人，中止群 77 人）。参加者の平均年齢は 62 歳で（SD 12）、68（45%）は女性、平均 BMI は 33 kg/m2（SD 8）、79 人（52%）は糖尿病に罹患していた。レニン・アンギオテンシン系阻害薬を中止した群に比較して、持続群では global rank score に影響は無かった（持続群では rank の中央値 73［IQR : 40-110］vs 中止群では 81［38-117］；β 共係数 8［95%CI : -13-29］）。持続群で 75 人の患者のうち 16 人（21%），中止群で 77 人のうち 14 人（18%）が ICU 入室か侵襲的人工呼吸を要し、持続群の 75 人のうち 11 人（15%），中止群の 77 人のうち 10 人（13%）が死亡した。持続群の 29 人（39%）の患者，中止群の 28 人（36%）の患者に少なくとも 1 つの有害事象を認めた（治療群間における有害事象の χ^2 検定 p=0.77）。経過観察期間において、両群の血圧，血清カリウム，クレアチニンに差は認められなかった [643]。［レニン・アンギオテンシン系阻害薬は COVID-19 入院患者において安全に持続出来る。global risk score は、死亡までの時間，人工呼吸の期間，腎代替療法と昇圧療法の時期，入院中の多臓器障害を組み入れた 4 段階の rank。］

---

[642] R. D. Lopes, et. al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers om days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA, 325, 3, 254-264, 2021.

[643] J. B. Cohen, et. al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomized, open-label trial. Lancet Respir Med, January 7 (online), 2021.

◎3 月 8 日～4 月 12 日に COVID-19 検査を受けた 18,472 患者（平均年齢 49 歳［SD 21］，40%（7384）が男性、69%（12725）が白人）を対象とした後ろ向きコホート研究では、12.4%（2285/18472）が ACEIs か ARBs を服用していた。COVID-19 陽性は 9.4%（1,735/18,472）で、そのうち、24.3%（421/17,35）が入院し、9.3%（161/1.735）が ICU に入り、6.4%（111/1,735）が人工呼吸を必要とした。ACEI か ARB の使用と COVID-19 の陽性に有意な相関を認めなかった（オーバーラップ・プロペンシティ・スコアにより加重したオッズ比 0.97［95%CI 0.81-1.15］）[644]。

◎2019 年 11 月 1 日～2020 年 1 月 31 日に、ACEIs か ARBs（標的コホート），カルシウム拮抗薬（CCBs）かサイアザイドまたはサイアザイド様利尿薬（THZs）（対照コホート）のうちの少なくとも 1 つの処方を受けた 18 歳以上の患者を対象とした研究では、1,355,349 人の降圧剤使用者（363,785 人の ACEIs または ARB の単剤使用者，248,915 人の CCB または THZ の単剤使用者，711,799 人の ACEI または ARB と他の降圧剤との組み合わせ使用者，473,076 人の CCB または THZ と他の降圧剤との組み合わせ使用者）が解析対象となった。COVID-19 の診断と ACEI または ARB の単剤使用への暴露との間に、CCB または THZ の単剤使用に対して（補正ハザード比［HR］0.98［95%CI：0.84-1.14］）または他の降圧剤との組み合わせ使用に対して（1.01［0.90-1.15］）、相関が認められなかった。ACEIs 単独でも同様に CCB または THZ の単剤使用（HR 0.91［95%CI：0.68-1.21］；40%を超える不均一性）または他の降圧剤との組み合わせ使用（0.95［0.83-1.07］）と比較した場合、相対的リスク差は無かった。ACEIs と ARBs を直接比較すると、ACEIs の中等度に低いリスクが認められ、他の降圧剤との組み合わせ使用では有意で（HR 0.91［95%CI：0.79-0.99］）、単剤使用では有意では無かった（0.85［0.69-1.05］）。薬剤の区分の間で、全ての比較において、COVID-19 による入院，肺炎による入院，肺炎．急性呼吸困難症候群，急性腎傷害または敗血症による入院のリスクに関して、有意な差は無かった [645]。

○心代謝疾患や RAAS 阻害剤のヒト肺での ACE2 発現への影響を調べるため、既存の研究データベースから ACE2 と TMPRSS2 と ADAM17（ウイルス侵入の補助因子）の遺伝子発現を解析し、併せて、ACE（アンギオテンシン変換酵素）と AGTR1（アンギオテンシン I をコード）の発現を解析した。ACE 阻害剤の使用は、有意に低い ACE2（P-

---

[644] N. Mehta, et. al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, May 5 (online), 2020.
[645] D. R. Morales, et. al. Renin-angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort study. Lancet Digital Health, December 17 (online), 2020.

0.021）と TMPRESS2（p=0.031）に相関したが、ADAM17 には相関しなかった。心代謝疾患（単独でも合併でも）と ARB（アンギオテンシン受容体阻害剤）の使用は、ACE，TMPRESS2，ADAM17 の何れとも相関しなかった[646]。
［RAAS 阻害剤の使用は、SARS-CoV-2 の受容体や補助因子の増加に関係しない。本研究では、喫煙者で ACE2，TMPRESS2，ADAM17，ACE の増加を認めており、COVID-19 の重症化を示唆している。］

（６）神経学的症候

☆COVID-19 の神経学的症候のレビューによれば、ウイルスの脳内への侵入は、感染した神経間の経シナプス転送，嗅神経を経由しての侵入，血管内皮への感染，血液脳関門を超える白血球の遊走などの数種の経路で起こる。最も多い神経学的症候は、無嗅症，無味症，頭痛だったが、脳卒中，意識障害，てんかん，脳炎なども報告されている[647]。

◎SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の ARDS 患者 58 人の中で、69%（40）に興奮が認められ（神経筋弛緩薬が中断した時）、そのうちの 65%（26）に混乱が認められた。腱反射亢進、足首のクローヌス、両側のバビンスキー反射などの広範な皮質脊髄系兆候が 67%（39）に認められた。観察終了時に退院していた 45 人の患者の中で、33%（15）に不注意、見当識障害、協調運動障害などの遂行機能障害が認められた。MRI を行った 13 人の患者では、8 人にクモ膜下腔の拡大が認められ、灌流画像を実施した 11 人全例で前頭側頭部の灌流低下が認められた。2 人の無症状患者が急性脳梗塞像を、1 人に以前からと考えられる亜急性の脳梗塞像を認めた。脳波の検査を行った 8 人の患者には非特異的な変化しか無かった。7 人の患者から採取した脳脊髄液に細胞は認められず、2 人の患者で血清と同様の電気泳動上のパターンを示す数個のバンドが認められ、1 人の患者でタンパクと IgG の上昇が認められた。7 人全員で、脳脊髄液の PCR 検査は陰性だった[648]。

☆武漢の研究では、214 例の COVID-19 患者のうち、呼吸状態によると 126 人（58.9%）は非重症例で、88 例（41.1%）は重症例だった。全体で 78 例（36.4%）に神経学的症候があった。非重症例に比して、重症例は、より高齢で、併存基礎疾患がより多く（特に高血圧）、

---

646 S. Milne, et. al. SARS-CoV-2 receptor Ace2 gene expression and RAAS inhibitors. Lancet Respir Med, May 13 (online), 2020.
647 A. S. Zubair, et. al. Neuropathogenesis and neurologic manifestation of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. JAMA Neurol, May29（online），2020.
648 J. Helms. et. al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.

熱や咳などCOVID-19に特徴的な症状が少なかった。重症例では、急性脳血管障害（5[5.7%]）対1［0.8%]）、意識障害（13［14.8%］対3［2.4%]）、骨格筋障害（17［19.3%］対6［4.8%]）がより多かった[649]。

☆ニューヨークの病院で、3月23日から4月7日にかけての2週間で、50歳未満（33-49）のSARS-CoV-2陽性の大血管の脳梗塞患者5人が入院した。この病院で、過去12か月の2週間の50歳未満の大血管の脳梗塞患者は、平均0.73人だった[650]。

◎イタリア北部の3つの病院での、1月28日～3月21日までに診療したSARS-CoV-2陽性のギラン・バレ症候群患者5例（1例はPCR検査で陰性だったが、抗体検査で陽性）の研究では、4例のギラン・バレ症候群の最初の症状は下肢の筋力低下と知覚障害で、1例は顔面の麻痺と、それに続く運動障害と知覚障害だった。弛緩性の四肢の不全麻痺・四肢麻痺が発症後36時間から4日の間に進み、3例で人工呼吸が行われた。COVID-19の症状が最初に出てからギラン・バレ症候群の症状が最初に出るまでの期間は5-10日だった。脳脊髄液のタンパク質レベルは2例で正常で、全例で白血球は5/ml以下だった。抗ガングリオシド抗体は検査した3例全例で陰性だった。全例でPCR検査は陰性だった。電気生理学的検査では、複合筋活動電位は弱いが、確認出来た。2例では遠位運動神経の反応時間が遅延していた。筋電図では、3例で最初は細動電位が認められたが、1例では最初は認められず、12日目に認められた。所見は、3例ではギラン・バレの軸索変異型に、2例は脱ミエリン過程と整合的だった。MRIでは、2例で尾神経の神経根の増強、1例で顔面神経の増強を認め、2例では信号変化は無かった。全例免疫グロブリン静脈療法（IVIG）を行い、2例では2回目のIVIGを行い、1例では血漿交換療法を行った。治療後4週間で、2例はICUで人工呼吸を受けており、2例は弛緩性対麻痺で理学療法を受けていて上肢の僅かな運動ができ、1例は退院して単独歩行が可能になった[651]。
［画像所見が呼吸不全の重篤さに相応しくない場合、COVID-19を伴うギラン・バレ症候群は、より遅れて発症する傾向のある他の重篤な神経障害や筋疾患と鑑別されるべきである。］

☆4月にCOVID-19で死亡した6人の患者（男性4人，女性2人；年齢58-82歳）の剖検では、65歳を超える3人の患者は、全員複数の基礎疾患があり、死因は心肺不全だった。一方、65歳未満の患者3人は、多量の脳内出血（2例）か肺塞栓（1例）で死亡していた

---

649 L. Mao, et. al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology, April 10 (online), 2002.
650 T. J. Oxley, et. al Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. N Engl J Med, April 28 (online), 2020.
651 G. Toscano, et. al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

が、全脳のびまん性の点状出血を起こしていた。6 例全例で、リンパ球性全脳炎と髄膜炎が認められた。目立った内皮細胞の炎症は認めなかった。全例で、限局性の傍血管・間質脳炎を認め、迷走神経の背側運動核，三叉神経，孤束核，縫線核，内側縦束の神経細胞の損失と軸索変性を伴っていたが、領域的な梗塞は認められなかった[652]。
［患者の発症から入院までの期間は 2-10 日で、5 人は入院後 2 日以内に ICU に入室した。全例で人工呼吸や ECMO が実施された。全例で、ウイルス性肺炎とともに、全脳炎や髄膜炎，脳幹の細胞障害などの明かな中枢神経障害が重要所見だった。65 歳以下の COVID-19 患者では、中秋神経出血が致死的合併症となる。］

☆教育病院である単施設において COVID-19 で死亡した連続した 18 人の患者の剖検例での神経病理学的検討では、1 人から 10 ヶ所の脳の検体を採取した。視診では 14 の脳の検体でアテローム性硬化を認めたが、脳卒中，ヘルニア，嗅球傷害などの所見は認めなかった。顕微所見では、全例において、大脳皮質，海馬，小脳のプルキンエ細胞層における神経細胞の減少を伴う大脳と小脳の低酸素傷害を認めたが、血栓や血管炎は認めなかった。2 検体で傍血管リンパ球の稀な病巣を認め、1 検体で局所的な軟膜の炎症を認めた。嗅球や伝導路では顕微的異常を認めなかった。SARS-CoV-2 殻タンパクの PT-PCR 検査を、2 人では 10 検体の全てで、16 人では、2 検体ずつ（1 つは前頭葉と嗅球から、1 つは髄質から）で検査した。1 人の患者の 5/10 の検体で、もう 1 人の 4/10 の検体で検査は判定不能だった（ウイルス量＜0.5 copies/ml）。これらの 2 人からの残りの 11 検体は陰性だった。残りの 16 人からの 32 検体では、髄質からの 3 検体と前頭葉と嗅神経の 3 検体（5 人からの検体）で陽性だった（5.0-59.4 copies/ml）。20 検体では判定不能，6 検体では陰性だった。検査結果と発症から死亡までの期間に一貫性は無かった。18 人の PCR 検査を行ったのと同じ検体で免疫組織学的解析を行ったが、神経，グリア細胞，内皮，免疫細胞は染色されなかった[653]。
［患者の死は発症後 0-32 日（中央値 8 日，平均 10 日）。年齢の中央値は 62 歳（IQR：53-75），14 人［78%］が男性。神経学的症状としては、筋痛（3 人），頭痛（2 人），味覚減少（1 人）。併存症は、糖尿病（12 人），高血圧（11 人），心血管系疾患（5 人），高脂血症（5 人），慢性腎疾患（4 人），脳卒中の既往（4 人），認知症（4 人），治療後の退形成性星細胞腫 1 人。発症から診察までの期間の中央値 2 日（IQR：0-5）で、入院から死亡までの期間の中央値 6 日（2-9）。11 人が人工呼吸を受けた。後ろ向きの検討で、全例で意識障害か呼吸のための鎮静剤による意識低下が認められた。脳 MRI，脳波，脳脊髄液の検査は行われておらず、3 人で行われた非造影 CT では急性障害は認められなかった。］

---

652 C. H. von Weyhern, et. al. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. Lancet, June 4 (online), 2020.
653 I. H. Solomon, et. al. Neropathological features of Covid-19. N Engl J Med, June 12 (online), 2020.

☆米国で行われた COVID-19 で死亡した患者の嗅球と脳幹に焦点を当てた死後の脳の高解像度 MRI と組織病理学的解析では、MRI は 13 人の患者において、嗅球には 25 μm の解像度、脳には 100 μm の解像度で 11.7 テスラのスキャナーを用いて行われ、10 人の脳で異常が認められた。通常の組織病理学的解析は 18 人の患者で行われ、14 人の患者に糖尿病や高血圧などの慢性疾患があり、11 人は突然予期せずに死んだり、死亡していたりしていた。医療情報が得られた 16 人では、1 人でせん妄，5 人で軽度の呼吸器症状，4 人で ARDS，2 人で肺梗塞があり、3 人で症状は不明だった。MR 顕微鏡では 9 人で点状の高強度が認められ、それは微小血管損傷とフィブリンの析出の認められる領域だった。これらの徴候は、対応する蛍光イメージングを用いて行われた組織病理学的解析でも観察された。これらの領域では、5 人の患者におけるコラーゲンⅣの免疫染色で同定された内皮細胞の基底薄層の肥厚が認められた。10 人の患者におけるイメージングでの点状高強度は、うっ血した血管と、フィブリンの析出と相対的に損傷されていない血管の周囲の領域に対応していた。線状の低強度の領域は微小出血と解釈された。解析された検体では微少な傍血管炎症が認められたが、血管閉塞は認められなかった。傍血管の活性化されたミクログリア，マクロファージの浸潤，過形成性の星状細胞が 13 人の患者で認められた。8 人の患者の傍血管腔と内皮細胞に隣接した内腔では CD3+と CD8+T 細胞が認められ、血管損傷に寄与していると考えられた。活性化されたミクログリアは 5 人の患者で神経細胞に隣接して、嗅球，黒質，迷走神経の背側運動核，自発的リズムの呼吸を生成している髄質の前 Bötzinger 複合体における神経貪食現象を示唆していた。様々なプライマーのセットによる PCR，脳の幾つかの領域における RNA シークエンス，RNA in situ ハイブリダイゼーションと免疫染色によっても SARS-CoV-2 は検出されなかった [654]。
［ウイルスは死亡時までに排除されたか、ウイルスのコピー数が検査の検出レベル以下だった可能性がある。］

☆ハンブルグにおいて 2020 年 3 月 13 日～4 月 24 日に死亡した患者の剖検例 43 例（病院，介護施設，在宅で死亡した 51-94 歳の患者で、年齢の中央値 76 歳［IQR：70-86］）における神経学的所見を調べたケースシリーズでは、6 人（14%）で新鮮な領域的虚血病変を検出し、37 人（86%）で、調べた全部位でアストログリア増殖症が起こっていた。ミクログリアの活性化と細胞傷害性 T リンパ球による浸潤が脳幹と小脳で最も目立っていて、34 人（79%）の患者で髄膜の細胞傷害性 T リンパ球の浸潤が認められた。SARS-CoV-2 は検査した 40 人の患者の中で 21 人（53%）に検出され、SARS-CoV-2 ウイルスのタンパクは低位の脳幹から出ている脳神経と脳幹の単離された細胞で認められた。CNS における SARS-CoV-2 の存在は、神経学的変化の重症度とは相関していなかった [655]。

---

[654] M.-H. Lee, et. al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. N Engl J Med, 384, 5, 481-483, February 4, 2021.
[655] J. Matschke, et. al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-

◎4 月に 3 つの学術団体のネットワークを用いて英国全体の主要な脳神経研究機関から情報収集を行った 153 例の COVID-19 症例の検討では、登録された患者数の指数関数的増加は、英国政府の全 COVID-19 患者数の増加と類似していた。患者の年齢の中央値は 71 歳（23-94，IQR : 58-79）で、完全なデータセットが得られたのは 125 人（82%）だった。そのうち 77 人（62%）が脳血管障害で、57 人（74%）は虚血性脳卒中，9 人（12%）が脳内出血，1 人（1%）が中枢神経の血管炎だった。125 人のうち 39 人（31%）は精神状態の変化があり、9 人（23%）は非特異的全脳症，7 人（18%）は全脳炎だった。残りの 23 人（59%）は精神科医・神経精神科医への通知によって分類された精神疾患の症例に該当していて、21 人（92%）は新診断だった。23 人のうち 10 人（43%）の神経性神学的疾患患者は新発症の精神異常で、6 人（26%）は神経認識（認知症様）症状で、4 人（17%）は情動障害だった。精神状態の変化の認められた 37 人のうち 18 人（49%）は 60 歳未満で、19 人（51%）は 60 歳を超えていたが、脳血管障害の 74 人の患者のうち 60 歳未満は 13 人（18%）で、61 人（82%）は 60 歳を超えていた [656]。

◎ロンドンの小児病院の COVID-19 患児の神経学的症候の研究では、COVID-19 小児多系統炎症症候群の 27 人の患者のうち、4 人（14.8%）が従来健康だったが新たに神経学的症状があった。症状は、全脳症，頭痛，脳幹・小脳徴候，筋力低下，反射減弱などだった。4 人全員が COVID-19 小児多系統炎症症候群の治療のために ICU 入室を要した。脳 MRI において、脳梁膨大部の信号変化が 4 人の患者全員で認められた。脳脊髄液検査を行った 2 人の患者では、細胞成分は認められず、SARS-CoV-2 の PCR 検査を含む PCR 検査と培養の検査で感染の所見は認められず、また、オリゴクローナル・バンド検査も陰性だった。脳波を検査した 3 人の患者では、緩徐な活動の軽度に過剰となっていた。N-メチル-D-アスパラ酸受容体，ミエリン希突起膠細胞の糖タンパク，アクアポリン-4 自己抗体の検査では、全患者で陰性だった。神経伝導検査と筋電図を行った 3 人の患者では、軽度の筋・神経の異常が認められた。全患者で神経学的徴候は改善し、2 人では、研究終了時までに完全寛解した [657]。

☆多発性硬化症（MS）の COVID-19 患者に関する多施設後ろ向き観察研究では、対象となった 347 人（平均年齢［SD］44.6 歳［12.8］，249 人が女性；平均疾患期間［SD］13.5 年［10.0］）の患者のうち、73（21.0%）人の患者が重症度 3（入院が必要だが酸素投与は不要）以上で、12 人（3.5%）の患者が COVID-19 で死亡した。拡張された障害重度スケール・

---

mortem case series. Lancet Neurol, October 5 (online), 2020.

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

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

スコア（Expanded Disability Severity Scale score：EDSS）の中央値は 2.0（0-9.5）で、284 人（81.8%）の患者が疾患修正療法（Disease-modifying therapy：DMT）を受けていた。DMT を受けていない患者では、受けている患者と比較して、COVID-19 の重症度が 3 以上の患者の割合が多かった（46.0%対 15.5%，p<0.01）。多因子解析モデルでは、年齢（オッズ比/10 年 1.9［95%CI：1.4-2.5］），EDSS≧6（6.3［2.8-14.4］），肥満（3.0［1.0-8.7］）が COVID-19 の重症度 3 以上（入院の必要かそれ以上）の独立した危険因子だった。EDSS は、COVID-19 の悪い結果（R^2 ＝0.2）の最も高く相関し，次いで年齢（R^2 ＝0.06），肥満（R^2 ＝0.01）だった [658]。
［MS 患者では年齢，EDSS，肥満が COVID-19 重症度の独立した危険因子だった。DMT の使用と COCVID-19 重症度の間には相関は無かった。］

◎ニューヨークでの 2 つの研究病院での 2020 年 3 月 4 日～5 月 2 日の COVID-19 患者と 2016 年 1 月 1 日～2018 年 5 月 31 日のインフルエンザ A/B の患者での脳梗塞のリスクを比較した後ろ向きコホート研究では、救急受診したか入院した COVID-19 の 1916 人の患者のうち 31 人（1.6%［95%CI：1.1-2.3］）に急性脳梗塞が起こった。それらの患者の年齢の中央値は 69 歳（IQR：66-78）で、18 人（58%）が男性だった。脳梗塞が受診の理由だったのは 8 人（26%）だった。これに対し、インフルエンザの患者では 1486 人のうち 3 人（0.2%［95%CI：0.0-0.6］）に急性脳梗塞が起こった。年齢，性，人種で補正後の脳梗塞の確率は COVID-19 感染の方がインフルエンザ感染よりも高かった（オッズ比 7.6［95%CI：2.3-25.2］）。血管系のリスク因子，ウイルス症候，ICU 入室で補正した感受性分析にわたって、この相関は維持された [659]。

（7）腎障害

☆27 例の COVID-19 患者の剖検では、SARS-CoV-2 は、肺，咽頭，心臓，肝臓，脳，腎臓を含む多臓器で認められた。22 人の患者の検体を用いた SARS-CoV-2 ウイルス量の定量的解析では、19 人（77%）が 2 つ以上の併存疾患があり、併存疾患が多いほど、SARS-CoV-2 の腎臓へのウイルスの指向性が高かった。腎疾患の既往の無い患者でも、この傾向は認められた。1 細胞当たりのウイルス量が最も多かったのは呼吸器で、次いで腎臓，肝臓，心臓，で、脳，血液では低かった。SARS-CoV-2 の広い臓器指向性が認められた。公開されている単一細胞 RNA シークエンス・データのコンピュータ解析では、胎児期から成人まで、腎臓の様々な細胞において、ACE2，TMPRESS2，cathepsin L などの SARS-CoV-2 の感染を

[658] C. Louapre, et. al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. JAMA Neurology, June 26 (online), 2020.
[659] A. E. Merkler, et. al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. JAMA Neurology, July 2 (online), 2020.

促進する遺伝子が豊富だった。6 人の患者で、腎臓の検体を細断して各部位のウイルス量を定量すると、3 人の患者の検体で、検査した腎臓の全部位でウイルスが認められ、糸球体への指向性が認められた。in situ hybridization 法と間接的免疫蛍光色素法によるウイルス RNA とタンパクの検出では、肺の細胞と、腎の糸球体上皮細胞，内皮細胞、尿細管細胞に SARS-CoV-2 タンパクが認められた [660]。

☆SARS-CoV-2 呼吸器感染症の 63 人の患者の腎臓の死後検体の解析により、SARS-CoV-2 の腎への指向性の臨床的帰結と腎傷害との関係を調べたドイツの研究では、63 人のうち、38 人（60%）の腎に SARS-CoV-2 RNA が認められた。SARS-CoV-2 RNA の存在は、高齢と併存疾患数の増加と相関した。また、SARS-CoV-2 RNA は患者の生存期間（COVID-19 診断時から死亡時）の減少と相関した。疾患進行過程での患者の臨床的な腎の状態は、39 人（62%）で分かっていた。SARS-CoV-2 RNA は、32 人の急性腎傷害の患者のうち、23%（72%）で検出された。反対に、急性腎傷害の無い患者では、SARS-CoV-2 の腎指向性は弱く、7 人のうち 3 人（43%）で認められただけだった。或る剖検腎から SARS-CoV-2 を分離でき、その in vitro での 48 時間の細胞感染後、ウイルス RNA が 1000 倍となっていた。このことから、死後状態でさえ、腎に感染性ウイルスが存在していることが確認された。さらに、SARS-CoV-2 の非構造タンパク 3 の関節免疫蛍光イメージングにより、患者由来の SARS-CoV-2 が非ヒト霊長類の腎尿細管上皮細胞（急性腎傷害の主要な細胞標的）で複製するのを認めた [661]。

◎中国の 1 施設の後ろ向き研究では、COVID-19 患者の 75.4%（251/333）に尿試験紙法の異常か急性腎傷害（AKI）を認めた。腎障害の認められた 198 人の患者の持続期間の中央値は 12 日で、59.6%（118）は、この期間に肺炎が寛解し、68.5%（111/162）でタンパク尿が寛解した。AKI を発症した 35 人のうち、16 人（45.7%）は腎機能が完全回復した。大部分の AKI は内在的な AKI だと考えられた。腎障害のあった患者は、無かった患者より死亡率が高かった（11.2%［28/251］対 1.2%［1/82］）多変量回帰解析では、肺炎の重症度が、タンパク尿や血尿の寛解と、AKI のからの回復の低いオッズ比と、最も一般的に相関するリスク因子だった [662]。

◎3 月 25 日以降ロンドンの病院に入院した、RT-PCR 検査か抗体検査で確定した COVID-

---

[660] V. G. Puelles, et. al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med, 383, 6, 590-592, August 6, 2020.
[661] M. Aepfelbacher, et. al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. Lancet, August 17 (online), 2020.
[662] G. Pei, et. al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol, April 28 (online), 2020.

19 の 52 人の小児患者（0-16 歳）の腎障害に関する研究では、24 人（46%）が血清クレアチニン値が参照範囲の年齢特異的上限（age-specific upper limit of reference interval：ULRI）を超えていて、15 人（29%）が英国小児腎臓病学会の急性腎傷害の診断基準に合致していた。急性腎傷害の患者の多くは、ICU に入室した患者で（14 人［93%］）、SARS-CoV-2 に一時的に関連した小児炎症性多系統症候群（pediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2：PIMS-TS）の患者（11 人［73%］）だった。受診時、患者の多くは下痢と嘔吐の症状が多く、腎前性の関与も考えられた。急性腎傷害の患者のうち 5 人（33%）に、両極の長さが年齢の 95 パーセンタイルより大きいという腎拡大の超音波所見が認められた。腎皮質・髄質の分化の減少やエコー強度の上昇は認めなかった。腎生検や腎代替療法を必要とした患者は無く、1 例だけが入院中に血清クレアチニン値が ULRI 以下にならなかったが、この患者は、基礎的な代謝疾患のために以前から再発性の急性腎傷害が起こっていた[663]。
［英国においては、中国よりも、過剰炎症性症候群の頻度が高く、小児入院患者の急性腎傷害の割合も高い。小児の COVID-19 患者で急性腎傷害を起こす患者は、基礎疾患がある患者や免疫不全の患者は少ない。急性腎傷害患者の入院時の血清クレアチニン値の中央値（133 μmol/L）は、入院 4 日目には半減した（63 μmol/L）。小児の COVID-19 入院患者には、腎機能のサーベイランスを行うことが重要である。］

◎武漢大学の CIVID-19 患者 12,413 を対象とした腎機能と予後に関する多施設後ろ向きコホート研究では、入院時における血液尿素窒素（blood urea nitrogen：BUN）の上昇，血清クレアチニン（Scr）の上昇と血液尿酸（blood uric acid：BUA）の減少は、それぞれ 6.29%，5,22%．11.66%だった。死亡例では入院後 28 日間の BUN レベルと Scr レベルの上昇，BUA レベルの減少が認められた。全死因死亡リスクの上昇は、性，年齢，併存疾患で補正後、BUN レベル（補正ハザード比 6.27［95%CI：5.29-7.42］）と Scr（2.65［2.17 - 3.23］）レベルの上昇及び BUA レベルの減少（2.10［1.75 - 2.51］）と相関していた[664]。
［COVID-19 患者の重症度階層化とトリアージのための悪い予後の予測には、BUN が近い相関と高い予測性を持っている。］

（８）妊婦
☆☆COVID-19 の母親と周産期における症状とリスク因子に関する、2019 年 12 月 1 日～

---

663 D. J. Stewart, et. al. Renal dysfunction in hospitalized children with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health, June 15 (online), 2020.
664 Y.-M. Liu, et. al. Kidney function indicators predict adverse outcomes of COVID-19. Med, October 2 (online), 2020.

2020 年 6 月 26 日に収集されたデータの体系的レビューとメタ解析では、77 つの研究が対象となった。全体で、何らかの理由で病院を受診した妊婦または最近妊娠した女性の 10%（95%CI：7-14，28 研究，11,432 人の妊婦）が確定した COVID-19 または疑い例と診断された。妊娠期の COVID-19 の最も頻繁な臨床症状は熱（40%）と咳（39%）だった。妊娠可能年齢にある妊娠していない女性と比較して、妊婦や最近妊娠した女性は発熱（オッズ比 0.43［95%CI：0.22-0.85］，I^2=74%；5 研究，80,521 人の女性）と筋痛（myalgia）（0.48［0.45-0.51］，I^2=0%；3 研究，80,409 人の女性）を報告し難く、ICU へ入院し易く（1.62［1.33-1.96］，I^2=0%）、人工呼吸を受けや易かった（1.88［1.36-2.60］，I^2=0%；4 研究，91,606 人の女性）。COVID-19 の確定した 73 人の妊婦（0.1%，26 研究，11,580 人の女性）が何らかの原因で死亡した。母親の高い年齢（1.78［1.25-2.55］，I^2=9%；4 研究，1058 人の女性），高 BMI（2.38［1.67-3.39］，I^2=0%；3 研究，877 人の女性），慢性高血圧（2.0［1.14-3.48］，I^2=0%；2 研究，858 人の女性），事前に存在した糖尿病（2.51［1.31-4.80］，I^2=12%；2 研究，858 人の女性）が妊娠期の重症 COVID-19 と相関していた。事前に存在する母親の基礎疾患は、ICU への入院（4.21［1.06-16.72］，I^2=0%；2 研究，320 人の女性），人工呼吸（4.48［1.40-14.37］，I^2=0%；2 研究，313 人の女性）のリスク因子だった。COVID-19 の女性における自然早産率は 6%（95%CI：3-9，I^2=55%；10 研究，840 人の女性）だった。何らかの早産のオッズは COVID-19 の妊婦で、COVID-19 でない妊婦と比較して高かった（3.01［95%CI：1.16-7.85］，I^2=1%；2 研究，339 人の女性）。COVID-19 の母親から生まれた新生児の 4 分の 1（25%）が新生児ユニットに入院し、その入院リスクは COVID-19 でない母親から生まれた新生児と比較して高かった（オッズ比 3.13［95%CI：2.05-4.78］，I^2 は計算出来ず；1 研究，1121 人の新生児）[665]。

［2021 年 3 月 10 日のアップデートでは、192 研究（64,674 人の妊婦と最近妊娠した女性を対象）を対象として、そのうち 115 が新たにレビューに加わった。妊婦と最近妊娠した女性における COVID-19 の割合はアップデート版とオリジナル版で違いは無かった。妊婦は依然として重症 COVID-19 の高いリスクがあった。高い MBI と母親の高い年齢に加えて、非白人民族由来が重症 COVID-19 のリスク因子であると考えられた。妊娠期の特異的なリスク因子と COVID-19 に関連した臨床的帰結の間の関係を確固に評価するためには、より多くのデータが必要だった [666]。］

☆2020 年 4 月 1 日～11 月 23 日の間に退院した出産女性のデータベースを用いた米国の研究では、8 ヶ月の研究期間に 406,446 人の女性が出産のために入院し、6380 人（1.6%）が COVID-19 だった。COVID-19 でない妊婦（400,066 人）と比較して、COVID-19 の妊婦

---

[665] J. Allotey, et. al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ 2020;370:m3320, September 1 (online), 2020.
[666] Update to living systematic review on covid-19 in pregnancy. BMJ 2021;372:n615, March 10 (online), 2021.

は、より若く、より黒人と（または）ヒスパニックが多く、糖尿病と肥満が多かった。出産した COVID-19 の妊婦 6380 人のうち、6309 人（98.9%）は自宅へ退院し、212 人（3.3%）は集中治療が必要で、86 人（1.3%）は人工呼吸が必要で、9 人（0.1%）は在院死した。在院死亡率は低いものの、COVID-19 の女性で、COVID-19 でない女性と比較して有意に高かった（100,000 女性当たり 141 人［95%CI：65-268］対 5.0［3.1-7.7］）。出産した COVID-19 女性では、心筋梗塞と静脈血栓塞栓症（VTE）の割合が、COVID-19 でない女性より高かった（心筋梗塞 0.1%対 0.004%；VTE 0.2%対 0.1%；p<0.001）。COVID-19 は妊娠高血圧腎症（補正オッズ比［aOR］1.21[95%CI：1.11-1.33]）と早期産（aOR 1.17［1.06-1.29］）の高いオッズと相関したが、流産の有意に高いオッズとは相関しなかった（aOR 1.23［0.87-1.75］）。胸部画像の使用（11.7%対 1.0%，p<0.001），集中治療（aOR 6.74［95%CI：5.55-7.55］），人工呼吸（aOR 23.70［17.95-31.29］）は出産した COVID-19 の女性で、COVID-19 でない女性と比較して高かった。出産した COVID-19 の女性の中では、年齢（10 年で OR 1.91［95%CI：1.31-2.77］），病的肥満（OR 3.85［2.05-7.21］），糖尿病（4.51［2.10-9.70］），腎臓病（21.57［7.73-60.10］），子癇症（116.1［22.91-588.50］），血栓事象（45.10［17.13-118.8］），流産（7.88［2.39-25.98］）は人工呼吸または在院死の高いオッズと相関していた[667]。

☆武漢での COVID-19 と診断された 118 人の妊婦（年齢の中央値 31 歳（IQR28-34）、52%（55/106）が未経産婦、84%（75/118）が妊娠第 3 期の感染）では、75%（84/112）に発熱、73%に咳（82/112）、79%（88/111）に胸部 CT 上両肺の浸潤影が認められた。92%（109/118）が軽症で、9 例が重症で、その中の 1 人が非侵襲的換気療法を受けていた。重症例 9 例のうち 6 例は分娩後に重症となった。観察期間中に 94%（109/116）が退院し、死亡は無かった。3 例の流産、2 例の子宮外妊娠、4 例の人工中絶（COVID-19 を理由とする患者の希望）があった。観察期間中に分娩した 68 例（2 例の双子）のうち、93%（63/68）は帝王切開で、61%（38/62）は COVID-19 の分娩への影響に関する懸念に基づいて行われた。21%（14）は未熟児で、8 例は人工的だった（7 例は COVID-19 への懸念に基づく）。胎児仮死は無かった。8 例の新生児の喉の検体と 3 人の母親の母乳検体は、いずれも SARS-CoV-2 陰性だった[668]。

◎COVID-19 と診断された武漢の 9 人の妊婦の研究では、全て帝王切開が行われていた。7 人に発熱があり、その他咳（4 人）、筋肉痛（3 人）、喉の痛み（2 例）、違和感（2 名）等の

---

667 K. S. Jering, et. al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized women giving birth with and without COVID-19. JAMA Intern Med, January 15 (online), 2021.
668 L. Chen, et. al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. N Engl J of Med, April 17 (online), 2020.
［84 人（71%）は PCR 検査、34 例（29%）は胸部 CT 上所見に基づく診断］

症状があった。2 人で胎児切迫仮死がモニタリングされた。5 人にリンパ球減少（<1000/μl）、3 人に肝酵素の上昇を認めた。重症化例は無かった。9 人の新生児はに胎児仮死は無く、1 分後のアプガースコアは 8-9、5 分後は 9-10 だった。6 人で羊水，臍帯血，新生児の喉頭拭い液、母乳の検体が採取され、SARS-CoV-2 の PCR 検査は全て陰性だった [669]。

◎2 人の COVID-19 の母親の母乳と新生児の研究では、1 人の母親の分娩後 8 日目（左右両方の乳首），10 日目，11 日目の母乳検体（この間母親は有症状）が SARS-CoV-2 RNA 陽性だったが、その後は陰性になった。この母親の新生児の生後 6 日目の鼻腔咽頭検体は陰性だったが、生後 10 日目に陽性になり、その後症状が出た（母乳から感染したかは不明）[670]。

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

☆2020 年 3 月 27 日～5 月 6 日に登録した 18 人の SARS-CoV-2 陽性妊産婦（77.7%が非ヒスパニックの白人，平均年齢 34.4 歳［SD 5.2 年］，子供は新生児～19 ヶ月）を対象とした母乳中の SARS-CoV-2 の研究では、各女性は SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査が陽性となる前後の幅広い時点で 1～12 の母乳検体を提供し、合計 64 検体だった。1 人を除き、全員で症状が認められた。1 つの母乳検体で SARS-CoV-2 RNA が陽性だった。陽性検体は、発症日に採取されていた。しかし、発症日 2 日前の 1 検体と 12 日及び 41 日後の検体では、ウイルス RNA は陰性だった。母乳で育てられた子供は検査されなかった。複製可能なウイルスは、ウイルス RNA が陽性だった検体を含め、どの検体でも検出されなかった。ホルダー低温殺菌後は、複製可能な SARS-CoV-2 を混ぜておいた 2 検体でも、ウイルス RNA は RT-PCR 検査で検出されず、培養可能なウイルスも認められなかった。しかし、殺菌していないウイルスを混ぜた母乳検体では、培養でウイルスが検出された [671]。

◎COVID-19 から回復した 8 人と COVID-19 が疑われた 7 人の提供者からの母乳検体における SARS-CoV-2 Spike タンパクに結合する抗体を検査した米国の研究では、全検体で全部の Spike に対する顕著な特異的 IgA の反応性が認められ、80 で%は顕著な受容体結合ド

---

[669] H. Chen, et. al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet, February 12, 2020.
[670] R. Groß, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. Lancet, 395, 1757-1758, June 6, 2020.
[671] C. Chambers, et. al. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women. JAMA, August 19 (online), 2020.

メイン（RBD）に結合する IgA と分泌性抗体（sAb）が認められた。更に、67%の検体では、RBD に結合する IgG 及び（または）IgM が認められた。IgA と sAb の抗体価は高度に相関し、多くの IgA は sIgA であると考えられた[672]。
［感染後の母乳における強い sIgA 優位の SARS-CoV-2 抗体応答が大多数の個人で期待されると考えられる。今後の研究は、抗体機能を決定し、抽出した母乳 sIgA を治療に用いる可能性を研究するために正当化される。］

☆イスラエルの研究者は、母親のワクチン接種による免疫で SARS-CoV-2 抗体が母乳中に分泌されるかと、母親と乳幼児に対する有害事象の可能性を評価した。ワクチンを接種を希望した授乳中の女性の利用可能な検体についての前向きコホート研究が行われ、参加者は 2020 年 12 月 23 日～2021 年 1 月 15 日に募集された。全参加者は BNT162b2 を 21 日間隔で 2 回の接種を受けた。母乳検体はワクチン接種前とワクチン 1 回目接種後 2 週目から 6 週間の間週 1 回集められた。84 人の女性が研究を終了し、504 の母乳検体を提供した。母親の平均（SD）34 歳（4）で、乳幼児は 10.32 月（7.3）だった。母乳中の SARS-CoV-2 特異的 IgA 抗体の平均レベルは急速に上昇し、1 回目の接種後 2 週目で調べた検体の 61.8%が陽性で有意に上昇しており（比率 2.05，p<0.001）、4 週目（2 回目の接種後 1 週間）では 86.1%に上昇していた。経過観察中平均レベルは上昇したまま維持され、6 週目で 65.7%の検体が検査陽性だった。抗 SARS-CoV-2 特異的 IgG 抗体は最初の 3 週間は低いままだったが、4 週目で上昇し（20.5 U/ml，p=0.004）、91.7%の検体が検査陽影となり、5 週目と 6 週目では 97%に上昇した。研究期間中に重篤な有害事象の認められた母親と乳幼児はいなかった。47 人の母親（55.9%）が 1 回目のワクチン接種後に、52 人（61.9%）が 2 回目のワクチン接種後にワクチンに関連した有害事象を報告し、接種部位の疼痛が最も多かった。経過観察中に 4 人の乳幼児が母親のワクチン接種後 7，12，15，20 日目に発熱した。全員が咳や充血などの上気道感染の症状で、その年齢から新生児発熱の評価のために入院し培養結果を待って抗生物資で治療した 1 例を除いて、治療無しで寛解した。他の有害事象は報告されなかった[673]。
［母乳中の IgA の分泌はワクチン接種後 2 週間で、spike IgG は 4 週後（2 回目の接種の 1 週後）で明瞭だった。］

◎武漢における 33 人の COVID-19 陽性の妊婦の研究では、3 人の新生児の喉や肛門からの検体で SARS-CoV-2 が陽性だった。3 人は CT 上肺炎の所見があり、白血球増多・リンパ球

---

[672] A. Fox, et. al. Robust and specific secretory IgA against SARS-CoV-2 detected in human milk. iScience, October 27 (online), 2020.
[673] S. H. Perl, et. al. SARS-CoV-2-specific antibodies in breast milk after COVID-19 vaccination of breastfeeding women. JAMA, April 12 (online), 2021.

減少、発熱や咳などの症状が認められたが、全例回復している[674]。

◎英国における SARS-CoV-2 に感染した入院妊婦の帰結に関する研究では、2020 年 3 月 1 日～4 月 14 日に 427 人の妊婦が確定した SARS-CoV-2 感染で入院した。妊娠期における確定した SARS-CoV-2 感染のための入院は母親 1000 人当たり 4.9（95%CI：4.5-5.4）と計算された。妊娠期に SARS-CoV-2 感染で入院した 233 人（56%）の妊婦は黒人か他の少数門族で、281 人（69%）は過体重か肥満で、175 人（41%）は 35 歳以上で、145 人（34%）は事前に存在する併存疾患があった。266 人（62%）の女性が出産するか流産を起こし、その 196 人（73%）は正期産だった。入院女性の 41 人（10%）が呼吸補助を要し、5 人（1%）が死亡した。265 人の新生児のうち 12 人（5%）が SARS-CoV-2 RNA 陽性で、そのうち 6 人は出生後 12 時間以内に陽性だった[675]。
［SARS-CoV-2 感染で入院する妊婦の多くは第 2 期後期か第 3 期で、妊娠後期における持続した social distancing のガイダンスを支持していた。多くの妊婦の予後は良好で、新生児への SARS-CoV-2 の伝播は多くなかった。感染で入院する黒人や少数民族の女性の割合が多いことは、緊急の調査と説明が必要である。］

◎2020 年 3 月～10 月に 18 ヵ国の 43 施設で行われた COVID-19 感染の有無で妊婦と新生児の結果を比較するコホート研究では、妊娠や分娩の時期を問わず、バイアスを最小化するため同レベルの医療で、感染している女性が同定された毎に、直ちに 2 人の適合させない連続した非感染女性が付随して登録された。女性と新生児が退院まで経過観察された。COVID-19 と診断された 706 人の妊婦と COVID-19 の診断の無い 1424 人の妊婦が登録され、全員が広く類似した人口統計学的特徴だった（平均年齢［SD］30.2 歳［6.1］）。妊娠早期の過体重は、COVID-19 と診断された 323 人の妊婦（48.6%）と診断の無い 554 人の妊婦（40.2%）で起こった。COVID-19 と診断された妊婦は、妊娠高血圧腎症（相対リスク［RR］1.76［95%CI：1.27-2.43］），重症感染症（RR 3.38［1.63-7.01］），ICU 入室（RR 5.04［3.13-8.10］），母体死亡（RR 22.3［2.88-172］），早産（RR 1.59［1.30-1.94］），医療の必要上による早産（RR 1.97［1.56-2.51］），重症新生児死亡指標（RR 2.66［1.69-4.18］）のリスクが高かった。持続期間を問わない熱と息切れは重症母体合併症（RR 2.56［1.92-3.40］）及び新生児合併症（RR 4.97［2.11-11.69］）の上昇したリスクと相関した。COVID-19 と診断された無症状の妊婦は、母体死亡（RR 1.24［1.00-1.54］）及び妊娠高血圧腎症（RR 1.63［1.01-2.63］）についてのみ高いリスクのままだった。検査陽性（98.1%が RT-RCR による）と診

---

[674] L. Zeng, et. al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates bone to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatrics March 26 (online), 2020.
[675] M. Knight, et. al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. BMJ 2020;369:m2107, June 8, 2020.

断された妊婦の中では、彼等の新生児のうち 54 人（13%）が検査陽性だった。母乳育児（RR 1.10［95%CI：0.66-1.85］）ではなく、帝王切開（RR 2.15［1.18-3.91］）が新生児の検査陽性の上昇したリスクと相関した[676]。
［COVID-19 診断は検査で確認されるか、肺の画像診断または 2 つ以上の COVID-19 症状で決定された。］

☆SARS-CoV-2 検査陽性の母親から生まれた新生児の結果についてデータベースを調査したスウェーデンの全国的な前向きコホート研究では、2020 年 3 月 11 日～2021 年 1 月 31 日の全出産の 92%について、2021 年 3 月 8 日までの新生児の結果を調べた。先天性疾患のある新生児は除外された。SARS-CoV-2 検査陽性の子供は、直接及び傾向スコアを用いて母親の特徴に基づき 4 人までの対照の子供と適合された。88159 人の子供（49.0%が女児）のうち、2323 人（1.6%）が SARS-CoV-2 検査陽性だった母親から生まれた。SARS-CoV-2 陽性の母親の子供の平均在胎週数は 39.2 週（SD 2.2）だったのに対し、対照の子供は 39.6 週（1.8）で、早産の子供（在胎週数 37 週未満）の割合は SARS-CoV-2 陽性の母親の子供で 205/2323（8.8%）で、対照の子供では 4719/85836（5.5%）だった。母親の特徴に基づいて適合すると、母親の SARS-CoV-2 検査陽性は、新生児医療への入院（11.7%対 8.4%；オッズ比［OR］1.47［95%CI：1.26-1.70］）や、呼吸不全（1.2%対 0.5%；OR 2.40［95%CI：1.50-3.84］），何らかの新生児呼吸疾患（2.8%対 2.0%；1.42［1.07-1.90］），何らかの高ビリルビン血症（3.6%対 2.5%；1.47［1.13-1.90］）などの新生児疾患と有意に相関していた。死亡（0.3%対 0.12%；OR 2.55［95%CI：0.99-6.57］），退院時の母乳育児の割合（94.4%対 95.1%；0.84［0.67-1.05］），新生児医療の在院日数（中央値は両群で 6 日，差 0 日［95%CI：-2-7］）は両群に有意な差は認められなかった。SARS-CoV-2 検査陽性の母親の 21 人の子供（0.90%）が新生児期間中に SARS-CoV-2 陽性となった。12 人は新生児疾患は無く、9 人では SARS-CoV-2 との関連の不明な診断が付いたが、先天性肺炎の新生児はいなかった[677]。
［スウェーデンの全国的な子供のコホートでは、妊娠期の SARS-CoV-2 感染は、幾つかの新生児疾患の僅かな増加と有意い相関していた。結果の多くでイベント数が少なく、統計学的比較の数が大きいので、所見は探索的と考えるべきである。］

☆3 月 12 日～4 月 6 日に RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性と診断され、2 週間以内にスペインの 96 の産科病院で出産した 82 人の単胎妊婦の検討では、4 人が重症の COVID-19 の症状で（1 例は妊娠高血圧腎症が附随）、全員が帝王切開で出産し、ICU 入室を要した。78 人の患者では COVID-19 の症状は無いか軽症で、11 人が酸素を必要とした。41 人（53%）

---

[676] J. Villar, et. al. Maternal an neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection. The INTERCOVID multinational cohort study. JAMA Intern Med, April 22 (online), 2021.
[677] M. Norman, et. al. Association of maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy with neonatal outcomes. JAMA, April 29 (online), 2021.

が経膣分娩，37 人（47%）が帝王切開だった（29 人は産科的適応，8 人は他の産科的適用無く COVID-19 の症状のためだった）。帝王切開の妊婦では、経膣分娩の妊婦に比べ、経産婦，肥満，入院時の酸素の必要，肺レントゲン上の異常所見が多かった。経膣分娩を行った患者では重篤な有害事象は無かったが、帝王切開の患者では 5 人（13.5%）が ICU 入室が必要だった。経膣分娩の患者で出産後の症状悪化を認めたのは 2 人（4.9%）だったが、帝王切開では 8 人（21.6%）だった。交絡因子で補正後、帝王切開は出産後の臨床的悪化と相関した（補正オッズ比 13.4［95%CI：1.5-121.9］，p=0,02）。経膣分娩では 8 人（19.5%）の、帝王切開では 11 人（29.7%）の、新生児が NICU に入室した。交絡因子で補正後、帝王切開は NICU 入室と相関した（補正オッズ比 6.9［95%CI：1.3-37.1］，p=0,02）。出産後 6 時間以内に検査された 72 人の新生児のうち、3 人（4.2%）で SARS-CoV-2 陽性だったが、48 時間後の再検査では陰性で、10 日以内に COVID-19 の症状を呈した新生児は居なかった。他の 2 人の新生児で（両方とも帝王切開で出産）10 日以内に COVID-19 の症状を認めた。出生時の検査では陰性だったが、繰り返した検査で陽性だった。両方の新生児とも、出産後直ぐに親と接触していた。症状は 48 時間以内に消失した [678]。
［重症は、高流量鼻カヌラ，非侵襲的換気，人工呼吸器の使用を要する場合。］

☆ロンドンの病院における 2019 年 12 月 1 日～2020 年 1 月 31 日（英国での COVID-19 の初例の報告前）と 2020 年 2 月 1 日～6 月 14 日の死産，早産，帝王切開，新生児ユニットへの入室を比較した研究では、流行前期には 1681 人の出生（1631 の単胎，22 の双胎，2 の三胎）があり、流行期には 1718 人の出生（1666 の単胎，26 の双胎）があった。流行期には、流行前期と比較した、未経産婦が少なく（45.6%対 52.2%，p<0.01）、高血圧の妊婦が少なかった（3.7%対 5.7%，p=0.005）が、他の妊婦の特徴に差は無かった。死産率は、流行期において（16［9.31/1000 出生］；全て COVID-19 との関連無し）、流行前期と比較して（4［2.38/1000 出生］）、有意に高かった（差 6.93/1000 出生［95%CI：1.83-12.0］，p=0.01）。37 週前の出生，34 週前の出生，新生児ユニットへの入室，帝王切開に有意な差は無かった。流行期には、19 人の COVID-19 患者が研究サイトに入院した。死産を経験した妊婦は、1 人も COVID-19 を示唆する症状は無く、出産後や胎盤の検査に SARS-CoV-2 感染を示唆する所見は無かった。5 月 28 日に始まった SARS-CoV-2 の全例検査では、子が生誕した 1 人の妊婦だけが陽性だった [679]。

☆ロンドンの病院における出生前ケアを予約している妊婦数，予定されていないケアのための産科トリアージ・サービスの受診数，出生数を、2020 年 2 月 1 日～6 月 15 日と 2019

---

[678] O. Martinez-Perez, et. al. Association between mode of delivery among pregnant women with COVID-19 and maternal and neonatal outcomes in Spain. JAMA, June 8 (online), 2020.
[679] A. Khalil, et. al. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. JAMA, July 10 (online), 2020.

年 2 月 1 日～6 月 15 日で比較した研究では、出生前ケアを予約していた妊婦の週当たり平均数は 2020 年では 117.2（95%CI : 114.5-119.9）で、2019 年では 119.6（112.4-126.7）だった（平均差異-2.4［95%C : -2.5—2.3］）。産科トリアージを受診した妊婦の週当たり平均数は、2020 年では 96.6（88.9-104.3）で、2019 年では 119.4（117.0-121.6）だった（平均差異-22.7［-22.8—22.6］）。出生数の週当たり平均は 2020 年が 88.8（85.0-92.5）で、2019 年が 94.2（89.7-98.6）だった（平均差異-5.4［-5.4—5.3］）。出生前ケアの予約数は両年の間で差は無かった（発生率比 0.98［95%CI : 0.93-1.05］，p=0.704）。2020 年の産科トリアージの受診数は、2019 年に比較して有意に減少しており（0.81［0.75-0.86］，p<0.0001）、この差異は封鎖前も（0.82［0.74-0.91］，p<0.0001）、封鎖中も（0.79［0.72-0.86］，p<0.0001）有意だった。2020 年の出生数は 2019 年と比較して少なかったが（0.94［0.88-1.00］，p=0.050）、この差異は封鎖中だけ有意だった（封鎖中は 0.89［0.82-0.98］，p=0.020 ; 封鎖前は 0.99［0.91-1.09］，p=0.883）[680]。
［死産の増加はケア受診の減少のためでは無かった。トリアージ受診が出生数より減少が大きいのは、妊婦はトリアージ受診は回避できると考えていたが、陣痛や出産はそうでは無いと考えていたからという説明が可能かもしれない。しかし、少数ながら自宅での出産や私的医療機関での出産を選択した妊婦もいたはずで、それが出生率の僅かな減少につながった可能性がある。］

☆英国における COVID-19 の流行期間である 2020 年 4 月～6 月の死産について調べた研究では、ベースラインとして、或る病院統計（HES）における 2016 年～2019 年の死産は、1000 出産当たり 4.6 から 4.0 に低下しており、このことは別の統計（ONS）でも一致していて、2016 年（HES で 4.6，ONS で 4.4）2017 年（HES で 4.2，ONS で 4.2），2018 年（HES で 4.3，ONS で 4.1），2019 年（HES で 4.0，ONS で 3.9）だった。2019 年 4 月 1 日～2020 年 6 月 30 日に 2825 の死産があり、他の 3 つの英国の地域と比較して、最も死産の割合が高かったのはロンドンだった（145/26,760 ; 0.54%［95%CI : 0.46-0.64］）。国としては、記録された死産の割合は観察期間の間を通じて同様で、地域では死産数は上下したものの、パンデミック期の間、ベースラインの上に増加した根拠は無かった。2020 年 4 月 1 日～6 月 30 日に、543 の死産があり（0.41%［95%CI : 0.38-0.45］）、前年同時期には 565 の死産があった（0.4%［95%CI : 0.37-0.44］; 発生率比 1.02［95%CI : 0.91-1.15］，p=0.69）。個々の地域の中でも、死産の割合に、対照と封鎖期間の間で有意な差はなかった [681]。

☆カロリンスカ大学では 2020 年 3 月 25 日から、陣痛で退院する全ての人に、症状の有無

---

[680] A. Khalil, et. al. Changes in obstetric attendance and activities during the COVID-19 pandemic. Lancet Infect Dis, October 5 (online), 2020.
[681] J. Stowe, et. al. Stillbirths during the COVID-19 pandemic in England, April-June 2020. JAMA, December 7 (online), 2020.

に関わり無く鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を実施している。3 月 25 日～7 月 24 日に 2682 人の患者が陣痛で来院し、156 人（5.8%）が SARS-CoV-2 陽性だった（142 人［91%］は入院時，14 人（9%）は妊娠中）。教育レベル（<10 年 14.2%；10-12 年 6.6%；>12 年 4.0%），出生国（北欧人 3.9%；それ以外の欧州 5.7%；アフリカ/中東 10.0%）で勾配が認められた。陽性者の 65%は無症状だった。155 人の陽性患者性を，出産回数，妊娠早期の BMI，教育レベル，出生国，喫煙，パートナーとの居住，妊娠合併症などの様々な妊娠と傾向スコアについて適合させた 604 人の陰性患者とを比較した。適合後は、両群は全共変量について良好に均衡していた。検査陽性だった患者は、より妊娠高血圧腎症が多く（7.7%対 4.3%，発生率比 1.84［95%CI：1.004-3.36］）、陣痛誘発を行うことが少なかった（18.7%対 29.6%，0.64［0.45-0.90］）。分娩のモード，産後出血，早産を含む他の母親の転帰に両群で有意な違いは無かった。新生児は、5 分後のアプガースコア，妊娠週数に対する出生体重に関して違いは無かった。感受性分析では、全結果は同様だったが、妊娠高血圧腎症は有意な相関ではなかった（発生率比 1.70［95%CI：0.89-3.25］）[682]。
［妊娠中に陽性だったが陣痛時に陰性だった 11 人，妊娠中に SARS-CoV-2 抗体陽性だった 3 人は、ウイルスに暴露されたとした。］

☆☆SARS-CoV-2 感染は、妊娠女性において、年齢を合わせた非妊娠女性と比較してより重症となる。母親の感染が新生児への免疫の輸送に変化を起こすかは不明だった。母親の感染は、以前、欠陥のある胎盤の抗体輸送に関係していたが、欠陥のある抗体輸送の機序は確立されていなかった。MIT とハーバード大学の研究者は、抗体システムを用いて、胎盤を通じて輸送されるインフルエンザ，百日咳，SARS-CoV-2 に特異的な抗体の Fc プロファイルの特徴を調べた。インフルエンザと百日咳に特異的な抗体は能動的に輸送されていた。しかし、SARS-CoV-2 に特異的な抗体の輸送は、インフルエンザや百日咳に特異的な抗体と比較して顕著に減少しており、臍帯の抗体価と機能的活動性は母親の血漿よりも低かった。この効果は妊娠第 3 期の感染だけに認められた。SARS-CoV-2 に特異的な輸送は変化した SARS-CoV-2 抗体の糖鎖付加プロファイルと結び付き、感染で誘導された IgG と増加した胎盤の FCGR3A 発現により部分的に救済された[683]。
［新生児の免疫を促進するための予期しない代償機序を指摘し、母親のワクチン設計の洞察を与える。］

◎2020 年 4 月 9 日～8 月 8 日にフィラデルフィアの病院で出産した 1714 人の女性を対象としたコホート研究では、年齢の中央値（IQR）32 歳（28-35）、450 人（26.3%）が黒人／

---

[682] M. Ahlberg, et. al. Association of SARS-CoV-2 test status and pregnancy outcomes. JAMA, September 23 (online), 2020.
[683] C. Atyeo, et. al. Compromised SARS-CoV-2-specific placental antibody transfer. Cell, December 22 (online), 2020.

非ヒスパニック，879 人（51.3%）が白人／非ヒスパニック，203 人（11.8%）がヒスパニック，126 人（7.3%）がアジア系，56（3.3%）は他の人種/民族だった。両方の血清が得られた 1471 の母親／新生児の組み合わせで、出産時に、SARS-CoV-2 IgG 及び／または IgM 抗体は 1471 人の女性のうち 83 人（6%［95%CI：5-7］）で検出され，IgG は 83 人のうち 72 人（87%［78-93］）の臍帯血で検出された。IgM はどの臍帯血検体でも検出されず、抗体陰性の母親から生まれた全ての新生児で抗体は検出されなかった。抗体陽性の母親から生まれた 11 人の新生児が抗体陰性で、そのうち 5 人（45%）は IgM だけの母親から生まれた新生児で、6 人（55%）は、抗体陽性の新生児の母親と比較して IgG 濃度が有意に（p=0.005）低い母親から生まれた新生児だった。臍帯血の IgG 濃度は母親の IgG 濃度と正相関した（r=0.886，p<0.001）。無症候の SARS-CoV-2 感染及び軽症，中等症，重症 COVID-19 の母親で、1.0 以上の経胎盤移行率だった。移行率は、発症と分娩の間の時間が増加するにつれて増加した [684]。

［母親由来の SARS-CoV-2 特異抗体が COVID-19 からの防御を新生児に与える可能性がある。］

◎妊婦は COVID-19 の重症の結果のリスクが上昇しているが、この病気の増加の基底にある病態生理と、その胎児の発育への影響の可能性は良く分かっていない。米国の研究者は、SARS-CoV-2 に感染している妊婦 n＝39）と感染していない妊婦（n=10）において、胎盤の組織，ACE2 発現，妊娠末期胎盤でのウイルスと免疫動態を調べた。解析した胎盤の多く（13/15）では胎盤に検出可能なウイルス RNA は認められなかった。ACE2 は妊娠初期には免疫組織化学で合胞体栄養膜細胞と正常胎盤で検出されたが、妊娠末期には健常胎盤ではほとんど認められず、低い ACE2 発現が妊娠末期胎盤をウイルス感染から防御することを示唆していた。不死化した細胞系と胎盤細胞の初代分離株を用いて、むしろ細胞栄養芽層や栄養芽細胞，合胞体栄養膜細胞の前駆細胞の方が、合胞体栄養膜細胞や Hofbauer 細胞より、in vitro では SARS-CoV-2 に感染し易いことが分かった。in vivo で胎盤細胞を感染から防御している免疫メカニズムを良く理解するために、バルク及び単一細胞の転写産物の解析を行い、SARS-CoV-2 に感染した母親における母体と胎児の接合部（interface）には強い免疫応答が起こっていることが分かり、NK 細胞や T 細胞の活性化の上昇，IFN 関連遺伝子の発現の増加，妊娠高血圧腎症などの妊娠合併症と関連した指標の上昇などが認められた [685]。

［妊娠末期の SARS-CoV-2 感染は、局所でのウイルス侵襲が検出されなくても、母体と胎児接合部における免疫活性化と関連していた。］

---

[684] D. D. Flannery, et. al. Assessment of maternal and neonatal cord blood SARS-CoV-2 antibodies and placental transfer ratio. JAMA Pediatr, January 29 (online), 2021.
[685] A. Lu-Culligan, et. al. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with robust inflammatory response at the maternal-fetal interface. Med, April 30 (online), 2021.

◎オランダで 2020 年 3 月 9 日，15 日，23 日と段階的に実施された COVID-19 緩和方策の早期産に対する影響を調べた研究では、2020 年 3 月 9 日以後の 56,720 出産を含む 2010 年～20 年の 1,599,547 の単胎新生児のデータが対象となった。早期産の発生率の持続的な減少が、3 月 9 日の周りの様々な期間設定で認められた（±2 ヶ月（n=531,823）オッズ比［OR］0.77［95%CI：0.66-0.91］，p=0.0026；±3 ヶ月（n=796,531）OR 0.85［0.73-0.98］，p=0.028；±4 ヶ月（n=1,066,872）オッズ比［OR］0.84［0.73-0.97］，p=0.023）。3 月 15 日の介入以後に認められた発生率の減少はより小さく、統計学的に有意ではなかった。3 月 23 日以後では変化は認められなかった。3 月 9 日以後の早期産の発生率の減少は在胎日数の各層にわたって認められ、感受性分析でも変化は無かった。これらは社会経済層の高い人々に限られていたように認められたが、効果の修正は統計学的に有意では無かった [686]。

☆テキサス州では、知事が 2020 年 3 月 22 日に、医学的に必要でない外科手術と手技を延期するように指令を出し、テキサスの公務員は、指令が無効になった 2020 年 4 月 21 日まで、ほとんどの妊娠中絶が禁止されると解釈した。テキサス大学と UCSF の研究では、テキサスの医療機関は 2019 年 2 月～5 月に 18,268 件の妊娠中絶を行っていたが、2020 年の同期間では 16,349 件だった。全体で、4608 件の妊娠中絶が 2019 年 4 月に行われたが、2020 年 4 月には 2856 件で、38.0%（95%CI：-40.8--35.1）の減少だった。州外の医療機関で治療を受けたテキサスの住民は、2020 年 2 月の 157 人から 2020 年 4 月の 947 人に増えたが、2017 年では毎月の合計は 107 人～165 人の範囲だった。薬剤による妊娠中絶は、2019 年 4 月の 1808 件から 2020 年 4 月の 947 件に増え、それぞれ全妊娠中絶の 39%及び 80%に該当した。時間的傾向と医療機関の数で補正した後、2020 年 4 月の薬剤による妊娠中絶数は、2019 年 1 月からの線形傾向が続いていたと仮定した場合と比較して、17.4%（95%CI：-7.1-48.4）の差があった。2019 年 4 月と比較して、2020 年 4 月には、妊娠 12 週に未満の（2318 対 317）及び 12 週以上の（482 対 242）外科的妊娠中絶が少なかった。2020 年 5 月に指令が解除された後、815 件の 12 週以上の外科的妊娠中絶が行われたが、2019 年 5 月では 507 件で、線形傾向の基に予測されるよりも 82.6%（95%CI：46.7-127.4）増えていた [687]。

☆28 歳の初妊娠の SARS-CoV-2 陽性の妊婦が 19 週で流産したケースでは、妊婦の鼻腔咽頭拭い液では流産後 48 時間まで陽性で変わらなかったが、肛門・血液・尿の検体は陰性だった。胎児の羊水，口，胎便，臍帯血の検体は SARS-CoV-2 陰性で、他の細菌感染も認め

---

[686] J. V. Been, et. al. Impact of COVID-19 mitigation measures on the incidence of preterm birth: a national quasi-experimental study. Lancet Public Health, October 13 (online), 2020.
[687] K. White, et. al. Changes in abortion in Texas following an executive order ban during the coronavirus pandemic. JAMA, January 4 (online), 20201.

られなかった。胎の病理解剖では奇形は無く、肺・肝・胸腺の生検では SARS-CoV-2 陰性だった。胎盤の臍帯付近と辺縁部の 2 ヶ所から採取した検体では、細菌感染は認められなかったが、SARS-CoV-2 陽性で、24 時間後も陽性だった。胎盤の組織診では、絨毛膜下の好中球と単球の炎症性浸潤と非特異的な絨毛間のフィブリンの蓄積が認められた。Funisitis（胎児の炎症性応答を示唆する臍帯の結合織の炎症）も認められたが、細菌・真菌の感染は認められなかった [688]。
［SARS-CoV-2 が胎盤を超えるか否かは不明］

◎エール大学では、有症状の COVID-19 に罹患した妊娠 22 週の 35 歳の妊婦が、重症妊娠高血圧腎症と胎盤早期剥離のために妊娠中絶を選択し、手術が行われた。胎盤における SARS-CoV-2 ウイルスの存在を、分子学的・免疫組織化学的検査法や電子顕微鏡によって調べ、また、この感染症に対する血液中の母親の抗体応答を調べた。SARS-CoV-2 は主に、胎盤の母親と胎児の接合部における合胞体性栄養膜細胞（syncytiotrophoblast cells）に局在していた。胎盤の組織学的検査では、強いマクロファージの浸潤を認めたが、妊娠高血圧腎症と典型的に相関する血管障害の所見は認めなかった [689]。
［患者の SARS-CoV-2 に対する IgG（抗体価 1:25,600）と IgM 抗体（抗体価:1,600）のレベルは高かった。］

◎フランスでは、妊娠 35 週の妊婦が SARS-CoV-2 に感染し、神経学的症状のあった母親から生まれた新生児に、経胎盤感染の症例が報告された。感染は、包括的なウイルス学的・病理学的検査によって確認された。SARS-CoV-2 は（1）母親のウイルス血症，（2）免疫組織化学と非常に高いウイルス量で示された胎盤の感染，組織学的検査と免疫組織化学で示された胎盤の炎症，(3) 胎盤感染に続く新生児のウイルス血症を起こした。新生児は臨床的に、画像により研究され、経過観察された。新生児に、成人患者におけるのと同様な神経学的兆候が認められた [690]。

（９）小児

☆1 月 28 日～2 月 26 日に武漢小児病院で、SARS-CoV-2 陽性と判定された 171 人の 16 歳未満の小児（平均年齢 6.7 歳）では、41.5%に発熱が認められた他、咳や咽頭の発赤も多か

---

[688] D. Baud, et. al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. JAMA, April 30 (online), 2020.
[689] H. Hosier, et. al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. J Clin Invest, 130, 9, 4947-4953, September 2020.
[690] A. J. Vivanti, et. al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nature Communication, 11:3572, July 14 (online), 2020.

った。15.8%（27/171）が無症状で画像上の肺炎像も認められなかった。12 例では画像上の肺炎像があるのに症状が無かった。入院中に 3 人の患者が ICU 管理を要し人工呼吸器が装着されたが、全て合併症があった（水頭症、白血病、腸重積）。リンパ球減少は 6 人（3.5%）に認められ、画像上のスリガラス状陰影は 32.7%に認められた。3 月 8 日までに腸重積の 10 ヶ月の患児が死亡し、21 人は安定した状態で一般病棟に入院していて、149 人が退院した。大人と比較し、子供は症状が軽く、無症状の場合も少なくない[691]。

☆1 月 16 日～2 月 8 日まで中国疾病管理予防センターに報告された小児の COVID-19 患者は確定例 728 例（34.1%）、疑診例 1407 例（65.9%）だった。年齢の中央値は 7 歳（IQR 2-13 歳）で、56.6%（1208）が少年だった。患者の 90%以上が無症状、軽症、中等症だった。発症から診断までの期間の中央値は 2 日（0-42 日）だった[692]。

☆4 月 1 日～24 日にヨーロッパ 25 ヶ国の 82 の医療機関で RT-PCR 検査で COVID-19 と診断された 18 歳以下の患者 582 人に関する多施設コホート研究では、年齢の中央値は 5.0 歳（IQR：0.5-12.0），男性/女性は 1.15，145 人（25%）が疾患の既往があった。363 人（62%）が入院し、48 人（8%）が ICU 入室を必要とし、25 人（4%）が人工呼吸器装着を必要とし（期間の中央値 7 日［IQR：2-11］，1-34）、19 人（3%）が心血管系作動薬を必要とし、1 人（<1%）が ECMO を必要とした。多変量解析において ICU 入室の必要と有意な相関を、認めたのは 1 歳未満（オッズ比 5.06［95%CI：1.72-14.87］，p=0.0035），男性（2.12［1.06-4.21］，p=0.033），疾患の既往（3.27［1.67-6.42］，p=0.0015），診療時の下部呼吸器系の感染の兆候・症状（10.46［5.16-21.23］，p<0.0001）だった。最も良く使われた抗ウイルス薬はヒドロキシクロロキン（40 人［7%］），レムデシビル（17 人［3%］），ロピナビル－リトナビル（6 人［1%］），オセルタミビル（3 人［1%］）だった。免疫調節性の医薬品で用いられたのは副腎皮質ステロイド（22 人［4%］），免疫グロブリンの静注（7 人［1%］），トシリツマブ（4 人［1%］），アナキンラ（3 人［1%］），シルツキシマブ（1 人［<1%］）だった。4 人の患者が死亡した（症例死亡率 0.69%［95%CI：0.20-1.82］）。研究終了時、残りの 578 人は生存していて、25 人（4%）だけが症状があるか、酸素投与を必要としていた[693]。

◎中国で 12 月 8 日～2 月 6 日に COVID-19 と診断されて入院した全患児の中で、1 歳未満の患児は 9 例（1 ヶ月～11 ヶ月）で、女児が 7 例だった。4 例が発熱、2 例が軽度の呼吸器

---

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

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

693 F. Götzinger, et. al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health, June 25 (online), 2020.

症状を示し、1 例は無症状で 2 例の症状に関する情報は無かった。入院から診断までの期間は 1〜3 日だった。9 例全例が少なくとも 1 人の感染した家族があり、かつ、患児の感染は家族の感染後に起こっていた。9 例全例で集中治療、人工呼吸の必要は無く、重篤な合併症も無かった [694]。

◎イタリアにおいて、3 月 3 日〜3 月 27 日に検査された鼻腔咽頭検体陽性の COVID-19 確定例 100 人の小児（18 歳未満）の研究では、年齢の中央値は 3.3 歳、家族以外からの感染か感染源不明のケースが 55%だった。12%が病的に見え、54%が少なくとも 37.6℃の熱があった。最も多い症状は咳（44%）と食欲不振・摂食不良（23%）で、熱・咳・息切れは発熱患者中の 52%（28/54）だった。4%の患児が SaO_2＜95%で、全員が画像上で肺陰影があった。呼吸補助を受けていた 9 人の患者の中では 6 人に合併症があった。21%が無症状，58%が軽症，19%が中等症，1%が重症，1%危篤で、多くが軽症だった。重症・危篤症例は、合併症のある患児だった。死亡は報告されていない。38%が重症度に関係なく、症状のため入院した [695]。

☆☆2020 年 1 月 17 日〜7 月 3 日に英国の 260 の病院で行われた小児と若年成人の検査で確定した SARS-CoV-2 感染患者に関する前向き観察コホート研究では（最低 2 週間経過観察，2020 年 7 月 17 日まで）、138 病院に入院した 19 歳以下の 651 人の小児と若年成人 SARS-CoV-2 感染患者が対象となった。年齢の中央値は 4.6 歳（IQR：0.3-13.7），35%（225/651）は 12 ヶ月未満，56%（367/650）は男性だった。57%（330/576）は白人，12%（67/576）は南アジア系，10%（56/576）は黒人だった。42%（276/651）は少なくとも 1 つの記録された併存疾患があった。WHO の COVID-19 に一過性に関連した多系統炎症性症候群（MIS-C）の症状を認める系統的皮膚粘膜・腸管症状の集積が同定された。小児の 18%（116/632）が重症ケアに入院した。多変量解析では、これは 1 ヶ月未満の年齢（オッズ比 3.21［95%CI：1.36-7.66］，p=0.008），10-14 歳の年齢（3.23［1.55-6.99］，p=0.002），黒人（2.82［1.41-5.57］，p=0.003）と相関していた。627 人の患者のうち 6 人（1%）が在院死し、全員が深刻な合併症があった。11%（52/456）が WHO の MIS-C のクライテリアに適合し、最初の患者は 3 月中旬に発症していた。MIS-C に適合する小児はより年長で（年齢の中央値 10.7［8.3-14.1］対 1.6［0.2-12.9］，p<0.001）、非白人（64%［29/45］対 42%［148/355］，p=0.004）だった。WHO のクライテリアに加え、MIS-C の小児は MIS-C で無い小児と比較して、疲労（51%［24/47］対 28%［86/302］，P=0.004），頭痛（34%［16/47］対 10%［26/263］，p<0.001），筋痛（34%［15/44］対 8%［21/270］，p<0.001），喉の痛み

[694] M. Wei, et. al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA, 323, 1313-1314, April 7, 2020.
[695] N. Parri, et. al. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med, 383; 2, 187-190, July 9, 2020.

（30%［14/47］対 12%［34/284］，P=0.003），リンパ節増大（20%［9/46］対 3%［10/318］，p<0.001）を呈し易く、血小板数が 150×10⁹/L となり易かった（32%［16/50］対 11%［38/348］，p<0.001）。MIS-C の小児に死亡は認められなかった [696]。
［小児と若年成人では成人と比較してより軽症の COVID-19 だった。急性期において、MIS-C の徴候に合致する系統的皮膚粘膜腸管症状の集積が同定された。MIS-C に合致する小児は、急性の SARS-CoV-2 感染か（PCR 検査陽性）、急性期後か（抗体陽性）によって人口統計学的・臨床的特徴が異なっていた。］

○小児と青年の COVID-19 患者に関する 1,065 人（444 人が 10 歳未満、553 人が 10 歳以上 19 歳以下）を対象 18 の臨床研究（17 が中国、 1 がシンガポール）のレビューでは、大部分の小児・青年は、発熱，乾性咳，疲労感などの軽度の呼吸器症状や無症状で、画像上の主たる所見は、気管支の肥厚やスリガラス状陰影で、無症状者についても報告されていた。1 例だけ、13 ヶ月の乳児の重症例があった。10 歳未満の死亡例は報告されていなかった [697]。

○パリで 3 月 17 日の隔離政策後の 1 週間に来院した 3 ヶ月未満の小児 14 人のうち、5 人は鼻腔咽頭拭い液の PCR 検査で COVID-19 と診断された。全て男児で、機嫌が悪く熱があったが、呼吸器症状は、初診から退院まで無かった。4 人の患児は筋弛緩や傾眠傾向、うめき声などの神経学的徴候があったが、脳脊髄液は全て正常で PCR 検査も陰性だった。全患児は解熱剤だけで急速に軽快し、1-3 日後には退院した [698]。

○3 月前半でマドリッドでの小児患者のスクリーニングでは、365 人の患児のうち、41 人（11.2%）が SARS-CoV-2 陽性だった。41 例中 25 例が入院し、4 例が集中治療室に入って鼻カニューレ以上の酸素投与が必要だった。 1 例だけが既往症があった（再発性の喘鳴）。死亡例は無かった。初診時の診断は、上気道感染症 34%（14）、原因不明熱 27%（11）、ウイルス性肺炎 15%（6）、気管支炎 12%（5）、胃腸炎・嘔吐 5%（2）、細菌性肺炎 5%（2）、喘息 2%（1）だった。2 人（5%）に B 型インフルエンザの合併感染を認めた [699]。

○2020 年 3 月 1 日～4 月 30 日にミラノの病院に非感染症で入院した患者を対象に、症状

---

[696] O. V. Swann, et. al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covod-19 in United Kingdom: prospective multicenter observational cohort study. BMJ 2020;370:m3249, August 27 (online), 2020.
[697] R. Castagnoli, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. JAMA, Pediatr, 174, 9, 882-889, 2020.
[698] N. Nathan, et. al. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet, April 27, 2020.
[699] A. Tagarro, et. al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatrics, April 8 (online), 2020.

にかかわらず SARS-CoV-2 検査を行った（陰性だった場合には 12~48 時間に再検査）、無症状で SARS-CoV-2 に感染している成人と小児の頻度の研究では、83 人の小児（34 人の女児，49 人の男児，年齢の中央値［IQR］5.3 歳［1.1-11.0］）と 131 人の成人（51 人の女性と 80 人の男性，年齢の中央値［IQR］77 歳［57-84］）が対象となった。小児では成人よりも陽性である頻度が少なくて（1/83［1.2%］対 12/131［9.2%］，p=0.02）、成人と比較したオッズ比は 0.12（95%CI：0.02-0.95）だった [700]。
［SARS-CoV-2 と関係する可能性のある兆候や症状のある患者や、SARS-CoV-2 陽性者や 21 日以内に COVID-19 と一致する兆候や症状のあった人との濃厚・長時間接触者は研究対象から除外された。］

◎6 人の PCR 検査陽性の軽症の母親から生まれた新生児は、アプガースコアも正常（生後 1 分 8-9、生後 5 分 9-10）で、喉の拭い液も血液も PCR 陰性だった。全ての新生児の血清から SARS-CoV-2 に対する抗体が検出された。IgG と IgM が上昇していた 2 人の母親から生まれた 2 人の新生児は、IgG も IgM も上昇していて、1 人が IgG 125.5, IgM 39.6AU/mL、1 人が IgG 113.91, IgM 16.25 AU/mL（正常は<10AU/mL）だった。3 人の新生児は、IgG は上昇していたが（75.49, 73.19, 51.38 AU/mL）、IgM は正常範囲だった。それらの 3 人の母親の IgG は上昇していて、2 人は IgG も上昇していた。1 人の新生児は、IgG も IgM も正常だった。IL-6 は全ての新生児で上昇していた。全ての新生児に症状は無かった [701]。

☆☆ニューヨークの長老派病院で、3 月 22 日～5 月 17 日に、分娩時に SARS-CoV-2 陽性だった母親から出生した全新生児を同定して行われた観察コホート研究では、1481 の分娩のうち、116（8%）の母親が SARS-CoV-2 陽性で、120 人の新生児が同定された。全新生児は出生後 24 時間で検査を受け、全例が SARS-CoV-2 陰性だった。82 人（68%）が出生後 5-7 日目までの経過観察を完了した。これら 82 人の新生児のうち、68 人（83%）が母親と同室だった。全母親が、母乳育児を許可された。出生後 5-7 日で、64 人（78%）がまだ母乳育児だった。82 人の新生児のうち 79 人（96%）が出生後 5-7 日で再度 PCR 検査を受け、全例で陰性だった。72 人（88%）の新生児は、出生後 14 日目にも検査を受けたが、全例で陰性だった。COVID-19 の症状を呈した新生児は居なかった [702]。

---

[700] G. P. Milani, et. al. Frequency of children vs adults carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 asymptomatically. JAMA Pediatr, September 14 (online), 2020.
[701] H. Zeng, et. al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia, JAMA, March 26 (online), 2020.
[702] C. M. Salvatore, et. al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observational cohort study. Lancet Child Adolesc Health, July 23 (online), 2020.

☆ニューヨークの大規模医療機関において 5 月 13 日～8 月 24 日に、100 人の SARS-CoV-2 感染及び感染疑いの母親から生まれた 101 人の新生児と母親に関する後ろ向き研究では、新生児は乳児看護施設（WBNs）（82 人）か NICU（19 人）に入室し、WBCs の新生児は、マスクを着用した母親と同室だった。適切な衛生措置をとった上での直接の母乳育児は励行された。生後 0-25 日目（DOL-0 から DOL-25；中央値 DOL-1［IQR：1-3］）の 101 人の新生児（54 の女児［53.5%］）で 141 の検査が行われた。2 人の新生児で不明確な検査結果があり（2.0%［95%CI：0.2-7.0］）、低いウイルス量だった。1 人は再検査を行わなかったが、経過観察で元気なままだった。もう 1 人は再検査で陰性だった。母親の重症/危篤 COVID-19 は、無症状/軽症の母親から生まれた新生児に対して、新生児の約 1 週間の早期産（在胎月数の中央値 37.9 週［IQR：37.1-38.4］対 39.1 週［38.3-40.2］，p=0.02）及び光線療法を必要とするリスクの上昇（30.0%［3/10］対 7.0%［6/91］，p=0.04）と相関していた。53 人の新生児は COVID-19 新生児フォローアップ診療所で DOL-3～DOL-10 経過観察され、元気なままだった。この施設の 20 人と更に 3 人の新生児が他の場所で経過観察され、32 のルチーンでない症候が DOL-3～CDOL-25 に記録されたが、6 つの再検査における陰性を含め、SARS-CoV-2 感染の所見は無かった [703]。
［母親が SARS-CoV-2 陽性または疑いであった 101 人の新生児で、母親と同室で直接の母乳育児が行われたにもかかわらず、垂直感染の臨床所見は認められなかった。］

◎北イタリアのロンバルディ州における 6 つの COVID-19 母子センターで行われた、2020 年 3 月 19 日～5 月 2 日に登録され、生後 20 日目（幅 18-22 日）まで経過観察された母親と新生児の組み合わせに関する多施設前向き研究では、母親の臨床状態に基づき母児同室が可能で、出生時に児の鼻腔咽頭検体が陰性だった 62 人の新生児（25 人の男児）と 61 人の SARS-CoV-2 に感染している母親（年齢の中央値 32 歳［IQR：28-36］）が対象となった。62 人の新生児中、1 児（1.6%［95%CI：0-8.7］）だけが出生後の検査で SARS-CoV-2 陽性と診断された。その症例では、同室は 5 日目に、母親の臨床状態の悪化によって中断された。新生児は生後 7 日目にウイルス陽性となり、一時的な軽度の呼吸困難を起こした。新生児の 95%は母乳で育てられた [704]。

◎小児がん施設で、患児と医療従事者の SARS-CoV-2 陽性率を調べた研究では、患児 178 人の検査（男児 107，女児 71;平均年齢［SD］11.1 歳［8.5］）では、20 人（11.2%）が陽性だった（15.9 歳[6.6]）。COVID-19 に暴露機会があったか症状のあった患児の中では、SARS-

---

[703] D. Dumitriu, et. al. Outcomes of neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection at a large medical center in New York City. JAMA Pediatr, October 12 (online), 2020.
[704] A. Ronchi, et. al. Evaluation of rooming-in practice for neonates born to mothers with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in Italy. JAMA Pediatr, December 7 (online), 2020.

CoV-2 の陽性率は 29.3%（17/58,［95%CI：18.1-42.7］）だった。一方、120 人の無症状で暴露機会の無かった患児での陽性率は 2.5%で（3/120, 0.5-7.1）、有意に低かった（p<0.001）。陽性だった 20 人の患児の中で女児は 3 人だけで、陽性者における女児の割合（15%（3/20,［95%CI：3-38］）と陰性者における女児の割合（43%，68/158,［35-51］）に有意な差があった（p<0.02）。1 例だけが、COVID-19 の症状のため、集中治療ではない治療を要した。COVID-19 の明らかな症状のない他の 3 人の患児が、熱や好中球減少，がんの合併症，化学療法の予定などで入院した。他の全ての患児の症状は軽く、自宅で過ごした。医療従事者 74 人のうち、10 人の患児の医療従事者 13 人（17.6%）が陽性で、特に、無症状で暴露機会も無かった 68 人のうち、10 人（14.7%）が陽性だった。患者と医療従事者で同時に陽性だったのは 5 組で、5 人の患児は、近くで世話をする医療従事者が COVID-19 であったが、陰性だった [705]。

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

☆4-60歳の305人（48.9%が男性，半数が喘息）を対象に、小児・青年期のACE2の鼻粘膜における発現を調べた研究では、ACE2遺伝子の発現は、若い子供（10歳未満，45人）で最も低く（平均$\log_2$ count/100万 2.40［95%CI：2.07-2.72］）、年齢と共に増え、年長の子供（10-17歳，185人）で2.77［2.64-2.90］）、青年（18-24歳，46人）で3.02［2.78-3.26］、成人（25歳以上，29人）で3.09［2.83-3.35］だった。ACE 2 の発現は、若い子供と比較し、年長の子供で（p=0.01）、青年で（p<0.01）、成人で（p=0.01）有意に高かった。性と喘息で補正した後も、ACE2発現と年齢に有意な相関があった（p≦0.05）。直交多項対照（polynomial orthogonal contrasts）では、ACE2値と年齢上昇に有意な直線傾向が認められた（p≦0.05）[706]。

◎ロンドンの医療センターにおいて、3 月 1 日～5 月 15 日に受診した小児で、COVID-19 陽性患者（臨床症状と本人または家族が SARS-CoV-2 検査陽性）は 65 人（年齢の中央値 9 歳［IQR：0.9-14］）で、そのうち 31 人（48%）は NHS のデータ処理上「弱い」（vulnerable）に分類された。これらの患者の最も多い仮診断は敗血症，熱，肺炎で、SARS-CoV-2 が検査で陽性だった 1 人のみが基礎病態と SARS-CoV-2 に関係無い他の感染によって死亡した。29 人（45%）が ICU への入院を要し、そのうち 14 人（48%）は「弱い」に分類された。全患者の ICU 入室期間は 4 日（2.4-10.6）だった。「弱い」に分類されない患者と比較して、「弱い」に分類される患者は有意に長く、11 日間入室していた（3.7-15.1，p<0.001）。29

---

[705] F. Boulad, et. al. COVID-19 in children with cancer in New York City. JAMA Oncol, May 13 (online), 2020.
[706] S. Bunyavanich, et. al. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. JAMA, May 20, 2020.

人の ICU 入室患者のうち 18 人（62%）が人工呼吸を要したが、そのうちの 10 人は「弱い」に分類される患者だった（p=0.53）。全体の入院期間も非「弱い」患者（3.9 日［2.5-15.7］）の方が、「弱い」患者（16.2 日［3.8-20.8］）と比較して有意に短かった（p<0.001）。2020 年 5 月 15 日の時点で、9 人（14 人）の患者が在院していて、そのうち 3 人（33%）は「弱い」に分類される患者だった（p=0.35）。研究期間中、1 日に平均 326 人の入院があり、そのうち平均 10 人（約 3%）が SARS-CoV-2 陽性で、ロンドン成人での 25%の CIVID-19 陽性人口の推計より、ずっと低かった [707]。

☆☆ドイツで幼稚園や学校が閉鎖された 2020 年 3 月 13 日～5 月 13 日の小児・青年の 1 型糖尿病患者を、経過観察登録データベース（217 の糖尿病センターが参加し、全国の 90%以上の 1 型糖尿病患者のデータが含まれる）を用いて、2018 年以後のデータと比較した研究では、2020 年 3 月 13 日～5 月 13 日に 217 の糖尿病センターのうちの 216 施設から新たに診断された 532 人の小児・青年の 1 型糖尿病患者（年齢の中央値 9.9 歳［IQR：5.8-12.9］；61.5%が男性）のうち、糖尿病性ケトアシドーシスが 234 人（44.7%）、重症ケトアシドーシスは 103 人（19.4%）に認められた。2020 年の COVID-19 期の間は、糖尿病性ケトアシドーシスの頻度は、有意に前 2 年と比較して高かった（2020 年の 44.7%対 2019 年の 24.5%；補正相対リスク［aRR］1.84［95%CI：1.54-2.21］；p<0.001；対 2018 年の 24.1%；aRR 1.85［1.54-2.24］；p<0.001）。重症糖尿病ケトアシドーシスの頻度も、同様に有意に前 2 年よりも高かった（2020 年の 19.4%対 2019 年の 13.9%；aRR 1.37［95%CI：1.04-1.81］；p=0.03；対 2018 年の 12.3%；aRR 1.55［1.15-2.10］；p＝0.004）。COVID-19 の流行中、6 歳未満の小児が最も糖尿病性ケトアシドーシスのリスクが高く（2020 年の 51.9%対 2019 年の 18.4%；aRR 2.75［95%CI：1.88-4.02］；p<0.001；対 2018 年の 24.2%；aRR 2.12［1.48-3.02］；p<0.001）、重症糖尿病ケトアシドーシスのリスクも高かった（2020 年の 24.4%対 2019 年の 12.2%；aRR 1.90［95%CI：1.12-3.23］；p=0.02；対 2018 年の 11.7%；aRR 2.06［1.16-3.65］；p=0.01）[708]。

☆3 月 30 日～4 月 27 日に鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査で陽性となった、発症後 1 週間以内の軽症または中等症の 145 人の COVDD-19 患者では、年長の子供（5-17 歳，51 人）と成人（18-65 歳，48 人）では PT-PCR のサイクル閾値の中央値（IQR）は同様だった（年長の子供 11.1［6.3-15.7］vs 成人 11.0［6.9-17.5］）。しかし、若年の子供（5 歳未満，46 人）では有意に低いサイクル閾値の中央値（IQR）で（6.5［4.8-12.0］）、若年の子供の上気道の SARS-CoV-2 量は、成人のおよそ 10～100 倍大きいと考えられた。症状

[707] R. W. Issitt, et. sl. Children with COVID-19 at a specialist centre: initial experience and outcome. Lancet Child Adolesc Health, June 22, 2020.
[708] C. Kamrath, et. al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes duing the COVID-19 pandemic in Germany. JAMA, July 20 (onlie), 2020.

持続の長さが分からない患者を加えた場合の感受性分析でも、各群間の統計学的違いは同様だった。全群で、症状の持続期間とサイクル閾値の関係は弱い相関しかなかった[709]。

◎韓国における 2020 年 2 月 18 日～3 月 31 日の 20 病院と 2 つの隔離施設 19 歳未満の COVID-19 患者に関する研究では、91 人の COVID-19 の小児が対象となった（年齢の中央値 11［範囲 0-18］，53 人［58%］が男児）。20 人（22%）は全経過中無症状だった。71 人の有症状症例では、47 人（66%）で診断前に認識されない症状があり、18 人（25%）で診断後に症状が出て、6 人（9%）だけが発症時の診断だった。22 人（24%）が下気道の感染だった。上気道検体における SARS-CoV-2 RNA の存在の平均持続期間（SD）は、17.6 日（6.7）だった。ウイルス RNA は無症状者で平均（SD）14.1 日間（7.7）検出された。上気道感染の患児と下気道感染の患児との間でウイルス RNA の検出期間に差は無かった（平均［SD］18.7 日［5.8］対 19.9 日［5.6］，p=0.54）。14 人（15%）の患児がロピナビル／リトナビルと（または）ヒドロキシクロロキンを投与された。死亡例は無く、全員が回復した[710]。

◎2020 年 5 月 29 日までにおこなわれた全米の 28 の小児病院での無症状の小児における SARS-CoV-2 への感染率の研究では、全体で 33041 人の無症状の小児（0-18 歳）が検査を受け、250 人が陽性だった。これらの小児病院によって表された 25 の CSAs（combined statistical area）にわたって、陽性率は 0%～2.2%に広がっていて、プール陽性率は 0.65%［95%CI : 0.47-0.83，有意な不均一性を伴う］だった。無症状の小児の陽性率は、ほとんどの検査が行われた 6 週間にわたって、一般人口の COVID-19 発生率と有意に相関していた（非標準化係数 B=1.07［95%CI : 0.60-1.54］，p<0.01）。他のどの要因も（CSA の人口，検査数，地域，検査の適応，検体収集場所）無症状な小児の陽性率と有意な相関は無かった。その後の 11CSAs の 15,612 人の小児からのデータと、この相関から得られた最も適合する方程式を用いて同時期の週当たり発生率から計算した無症状小児人口の陽性率を比較したところ、相関は、その後の期間で維持されていることが分かった（非標準化係数 B=0.86［95%CI : 0.60-1.54］，p=0.001）[711]。

---

[709] T. Herald-Sargent, et. al. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavisus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Pediatrics, July 30 (online), 2020.
[710] M. S. Han, et. al. Clinical characteristics and viral RNA detection in children with coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea. JAMA Pediatr, August 28 (online), 2020.
[711] A. M. Sola, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection in children without symptoms of coronavirus disease 2019. JAMA Pediatr, August 25 (online), 2020.

☆ニューヨークの 65 人の小児（24 歳未満の子供と青年）と 60 人の成人の COVID-19 患者のサイトカイン，液性，細胞性免疫応答を比較した研究では、小児患者は成人患者と比較して、入院期間が短く、人工呼吸の必要が少なく、死亡率が低かった。IL-17A と IFN-γは年齢と逆相関したが、TNF-αと IL-6 は、そうでは無かった。成人患者では、小児患者に比べ、CD25+と CD4+の発現及び IFN-γ+CD4+T 細胞の頻度の上昇によって根拠付けられるウイルスの spike タンパクに対するより強い T 細胞応答が認められた。更に、血清中和抗体の抗体価と抗体依存性食作用は成人患者において、小児患者と比較して高かった。中和抗体の抗体価は年齢に正相関したが、IL-17A と IFN-γの血清濃度と逆相関していた[712]。
［成人の COVID-19 患者の予後が小児患者と比較して悪いのは、獲得免疫の生成障害のためではないと考えられた。］

☆英国で行われた、2020 年 3 月 1 日～4 月 30 日に入院治療を受けた生後 28 日以内の SARS-CoV-2 感染が確定した新生児の住民ベースの前向きコホート研究では、SARS-CoV-2 感染が確定した 66 人の新生児を同定し（発生率 出生 10000 当たり 5.6［95%CI：4.3-7.1］）、そのうち 28 人（42%）は重症だった（2.4［1.6-3.4］）。これらのうち 16 人（24%）は早産だった。36 人（55%）は白人で（SARS-CoV-2 感染率 出生 10000 当たり 4.6［95%CI：3.2-6.4］），14 人（21%）はアジア系（15.2［8.3-25.5］），8 人（12%）は黒人（18.0［7.8-35.5］），7 人（11%）は混合または他の人種（5.6［2.2-11.5］）だった。感染が確認された 17 人（26%）の新生児は周産期の SARS-CoV-2 感染が判明していた母親から生まれ、2 人（3%）は垂直感染の可能性が考えられた（出生後 12 時間以内の検体で SARS-CoV-2 陽性で、母親も陽性）。8 人（12%）は院内感染が疑われた。2020 年 7 月 28 日の時点で、58 人（88%）の新生児は退院して家に帰り、7 人（11%）は未だ入院していて、1 人（2%）が SARS-CoV-2 とは関係の無い理由で死亡した[713]。
［入院した新生児では SARS-CoV-2 感染は稀だった。周産期に SARS-CoV-2 に感染していた母親から生まれた入院新生児の感染は多くはなく、垂直感染の可能性は稀で、母親と新生児を引き離さない国際的指針を支持した。］

☆英国とアイルランドの研究者は、小児における抗体検査の前向き多施設コホート研究を行った。2020 年 4 月 16 日～7 月 3 日に英国の 5 ヶ所で募集が行われ、2-15 歳の健常小児が参加した。フォローアップの受診は 2020 年 6 月 26 日～8 月 15 日に全 5 ヶ所で行われた。初回ラウンドの 992 人の参加者のうち、849 人（86%）が再受診した。抗体陽性率はロ

---

712 C. A. Pierce, et. al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. Science Translational Med, September 21 (first release), 2020.
713 C. Gale, et. al. Characteristics and outcomes of neonatal SARS-CoV-2 infection in the UK: a prospective national cohort study using active surveillance. Lancet Child Adolesc Health, November 9 (online), 2020.

ッシュ社の検査とディアソリン社の検査で測定された。初回受診と再受診の間の期間の中央値は 62 日（IQR 52-70；範囲 43-81）だった。849 人中 65 人（7.66%［95%CI：6.05-9.64］）が、製造業者の示唆するカットオフ値では反応があった。この割合は、募集期間中に報告された抗体陽性率（6.9%［95%CI：5.4-8.6；68/992］）と実質的に変わらなかった。再受診で抗体検査を受けた参加者の年齢の中央値は 10 歳だった。ベースラインでの結果と同様に、抗体保有率には、施設間で差があった。初回受診で反応性抗体があり、再受診した 45 人の参加者では、再受診時にも抗体が認められた。これらの人では、初回受診時から再受診時までに抗体価の増加を認めた。ロッシュ社の検査では、平均抗体価は、84.7 閾値指標（COI）から 115.8 COI まで（差異 31.08［95%CI：13.82-48.34］，p=0,0007）、ディアソリン社の検査では 67.5 AU/mL から 81.4 AU/mL に（13.89［0.31-27.46］、p=0.0452）増加した [714]。

［SARS-CoV-2 に暴露された小児における抗体価は、少なくとも 62 日間は検出可能なレベルに維持され、平均抗体価は時間とともに増加していた。］

☆2020 年 1 月 1 日～7 月 8 日に SARS-CoV-2 の検査を行った全米の 135794 人の 25 歳未満の参加者（53%が男性；平均［SD］年齢 8.8 歳［6.7］；3%がアジア系，15%が黒人，11%がヒスパニック，59%が白人の患者；人口 10000 人のうち 290 人［範囲 155-395/10000，健康システムによる］）に関する後ろ向きコホート研究では、5374 人（4%）がウイルスに感染していた（12/人口 10000 人［範囲 7-16］）。白人患者と比較し、黒人，ヒスパニック，アジア系人種／民族では検査率が低かったが（黒人 オッズ比［OR］0.70［95%CI：0.68-0.72］，ヒスパニック 0.65［0.63-0.67］，アジア系 0.60［0.57-0.63］）、有意に陽性になり易かった（黒人 OR 2.66［95%CI：2.43-2.90］，ヒスパニック 3.75［3.39-4.15］，アジア系 2.04［1.69-2.48］）。年齢が上（5-11 歳 OR 1.25［1.13-1.38］，12-17 歳 1.92［1.73-2.12］，18-24 歳 3.51［3.11-3.97］），公的保険（1.43［1.31-1.57］），外来での検査（2.13［1.86-2.44］），救急部での検査（3.16［2.72-3.67］）は感染のリスクの増加と相関していた。単変量解析では、非悪性の慢性疾患が検査を受けないことと相関し、事前の呼吸器疾患は陽性結果の低いリスクと相関した（標準化比［SR］0.78［95%CI：0.73-0.84］）。しかし、他の幾つかの診断は、陽性結果の高いリスクと相関し、悪性疾患（SR 1.54［1.19-1.93］），心臓疾患（1.18［1.05-1.32］），内分泌性疾患（1.52［1.31-1.75］），消化器疾患（2.00［1.04-1.38］），遺伝性疾患（1.19［1.00-1.40］），血液疾患（1.26［1.06-1.47］），筋骨格疾患（1.18［1.07-1.30］），精神疾患（1.20［1.10-1.30］），代謝疾患（1.42［1.24-1.61］）だった。5374 人の陽性者のうち、359 人（7%）が呼吸，低血圧，或いは COVID-19 に特異的な病態のために入院した。これらのうち、99　人（28%）が集中治療を必要とし、33 人（9%）が人工呼吸を必要とした。症例致死率は 0.2%（8/5374）だった。2020 年早期の川崎病の診断は 2018 年や 2019

[714] C. Roarty, et. al. Kinetics and seroplevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children. Lancet Infect Dis, November 19 (online), 2020.

年より 40%低かった（259 対 433 及び 430）[715]。
［小児の患者の SARS-CoV-2 感染率は低く、臨床症状は典型的には軽症だった。黒人，ヒスパニック，アジア系；青年期と若年成人；非呼吸器慢性病態は同定された感染と相関していた。川崎病は、小児多系統炎症性症候群の効果的な指標では無い。］

（10）学校及び小児からの感染
☆☆2020 年 3 月中旬に、多くの国で学校が閉鎖されたが、スウェーデンでは幼稚園（1～6 歳の小児を看る）と学校（7～16 歳の小児を看る）が開校したままだった。2020 年 3 月 1 日～6 月 30 日（学校は 6 月 10 日頃に終了した）に検査で確認したか臨床的に確認された COVOD-19 で ICU に入院した全小児（COVID-19 に関連すると考えられる多系統炎症性症候群［MIS-C］の患者を含む）の経過を追い、学校の教師についても調査した研究では、スウェーデンの 2019 年 12 月 31 日時点の 1,951,905 人の 1～16 歳の小児の全死因死亡の数は、2019 年 11 月～2020 年 2 月の前 COVID-19 期間では 65 人で、COVID-19 に暴露された 4 ヶ月（2020 年 3 月～6 月）の間では 69 人だった。2020 年 3 月～6 月に全部で 15 人の COVID-19 患者（MIS-C の患者を含む）が ICU に入院し（この年齢の 10 万人の小児当たり 0.77）、4 人が 1～6 歳で（10 万人当たり 0.54）、11 人が 7～16 歳（10 万人当たり 0.90）だった。小児の 4 人慢性的な基礎疾患があった（2 人でがん，1 人で慢性腎疾患，1 人で血液疾患）。COVID-19 の小児は 1 人も死亡しなかった。スウェーデンの 10 人より少ない幼稚園の教師と 20 人の学校教師が 2020 年 6 月 30 日までに COVID-19 で集中治療を受けた（103,596 人の学校教師のうち 20 人，100,000 人当たり 19 人）。他の職業（医療従事者を除く）と比較して、これは性，年齢で補正した相対リスクで、幼稚園の教師で 1.10（95%CI：0.49-2.49），学校教師で 0.43（95%CI：0.28-0.68）に対応していた [716]。
［スウェーデンでは、2020 年春に social distancing は励行されていたが、マスクの着用は、そうではなかった。スウェーデンでは、学校と幼稚園を開校したままにしていたが、SARS-CoV-2 感染の間、学校小児と就学前年齢の小児では重症 COVID-19 の発生率は低かった。1～16 歳の 195 万人の小児のうち、15 人が COVOID-19 か MIS-C、または、その両方で ICU に入院し、それは 13 万人に 1 人に該当した。］

☆☆英国における感染第 1 波（2020 年 2 月 1 日～8 月 31 日）と第 2 波（2020 年 9 月 1 日～12 月 18 日）において、子供と一緒に住んでいるかいないかで、成人の COVID-19 の感染リスクや帰結に違いがあるか否を調べた人口ベースのコホート研究では、第 1 波におけ

---

[715] L. C. Bailey, et. al. Assessment of 135794 pediatric patients tested for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 across the United States. JAMA Pediatr, November 23 (online), 2020.
[716] J. F. Ludvigsson, et. al. Open schools, Covid-19, and child and teacher morbidity in Sweden. N Engl J Med, January 6 (online), 2021.

る 65 歳以上の 9,334,392 人の成人の間で、子供と一緒に住んでいることは記録された SARS-CoV-2 感染，COVID-19 関連の入院や ICU 入院，COVID19 による死亡と相関は認められなかった。感染第 2 波では、65 歳以下の成人の間で、如何なる年齢の子と一緒に住んでいることは、記録された COVID-19 感染（0～11 歳の子供と住んでいる場合ハザード比 1.06［95%CI：1.05-1.08］；12～18 歳の子供と一緒に住んでいる場合 1.22［1.20-1.24］），COVID-19 関連の入院（0～11 歳の子供と住んでいる場合ハザード比 1.18［95%CI：1.06-1.31］；12～18 歳の子供と一緒に住んでいる場合 1.26［1.12-1.40］）の上昇したリスクと相関していた。0～11 歳の子供と一緒に住んでいることは、感染の両波において、COVID-19 及び非 COVID-19 が原因の両方について、減少した死亡リスクと相関していた。如何なる年齢の子供と一緒に住んでいることは、非 COVID-19 が原因での死亡の低下したリスクと相関していた。子供と一緒に住んでいる 65 歳以上の成人についても、第 1 波では如何なる帰結との相関の所見も認められなかったが、第 2 波では、どの年齢の子供と一緒に住んでいても、記録された COVID-19 のリスクが増加していて、COVID-19 関連の入院のリスクは増加していなかった。また、0～11 歳及び 12～18 歳の子供と住んでいることは、COVID-19 関連の ICU 入院（ハザード比 1.86［95%CI：1.11-3.14］）及び COVID-19 に関連した死亡（1.44［1.05-1.97］）の増加したリスクと相関していた。65 歳以下の成人において、感染第 2 波の間に、0～11 歳の子供と一緒に住んでいることは、10,000 人当たり 40～60 の増加，810 から 850～870 への SARS-CoV-2 感染数の、10,000 人当たり 1～5 の増加，160 から 161～165 への入院数の、絶対リスクの増加と相関していた。12～18 歳の子供と一緒に住んでいることは、SARS-CoV-2 感染数について 10,000 人当たり 160～190 の増加, 10,000 人当たり 2～6 の入院数の増加と相関していた [717]。

［第 1 波とは異なり、第 2 波においては子供と一緒に住んでいる成人において、報告された COVID-19 感染と COVID-19 の帰結の上昇したリスクと相関した。しかし、これは COVID-19 死亡率の実質的に増加したリスクとはなっておらず、リスクの絶対的な増加は小さかった。

第 1 波のほとんどの時期に、重要な労働者の子供と弱い子供を除いて、学校は閉校していたが、それらは 9 月の初めの休日後に再開し、第 2 波の研究期間の間を通して開校していた。SARS-CoV-2 伝播における学校の役割と、発生率への閉校の効果は不明である。例えば、開校により、親は家の外に働きに行き、接触する可能性が増えるなどの間接的効果が考えられる。また、子供を養育する必要や、学校外で遊んだり活動したりする可能性の増大、より頻繁な買い物など、子供のいる世帯の行動にも違いの可能性がある。子供と一緒に住んでいる 65 歳以下の人で、SARS-CoV-2 の感染と入院のリスクが上昇しているのに、重症の帰結のリスクが増加していないという所見は、子供と一緒に住んでいる人では、非 COVID-

[717] H. Forbes, et. al. Association between living with children and outcomes from COVID-19: OpenSAFETY cohort study of 12 million adults in England. BMJ 2021;372:n628, March 18 (online), 2021.

19 の死亡の実質的なリスクが低いという所見で支持される。子供を持つことの防御的効果は多因子性と考えられ、例えば、子供と一緒に住んでいる人は、喫煙やアルコールに関してより健康的な態度であるとか、より健康な人が子供を持つという自己選択や、若い子供への暴露が免疫機能に有益な変化を与えるなどが考えられる。]

☆2020 年 6 月～11 月に行われたスイスのチューリッヒにおける、SARS-CoV-2 抗体陽性率の経時的変化を調べ、学校のクラス内における抗体陽性率の子供のクラスター形成を調べた研究では、子供は無作為に学校とクラスから選択され、地域で階層化され、SARS-CoV-2 抗体検査に招かれた。55 校の 275 クラスにおいて、2020 年 6 月～7 月には 2603 人の子供が、10 月～11 月には 2552 人の子供（6～16 歳）が参加した。6 月～7 月には、2496 人の子供のうち 74 人が抗体陽性、10 月～11 月には 2503 人のうち 173 人が抗体陽性だった。全体の SARS-CoV-2 抗体陽性率は夏は 2.4%（95%CI；1.4-3.6）、晩秋に以前抗体陽性ではなかった小児で 4.5%（3.2-6.0）で、抗体陽性になったことのある子供は 7.8%（6.2-9.5）と計算された。抗体陽性率は、地域によって様々だった（秋に 1.7%～15.0%）。抗体陽性率は、低い，中等の，高い学校のレベルで有意な差は無かった（それぞれ 6～9 歳，9～13 歳，12～16 歳）。両方の検査時期に抗体検査を受けた 2223 人の子供の中で、以前抗体陽性だった子供の 40%（28/70）は抗体陰性となり、以前抗体陰性だった子供の 5%（109/2153）が抗体陽性となった。症状は、抗体陰性の 22%，夏以来新たに抗体陽性となった 29%の子供で報告された。2020 年 7 月～11 月に、抗体陽性だった子供に対する SARS-CoV-2 感染と診断された子供の割合は、8 分の 1 だった。少なくとも 1 人の子供が、55 校のうち 47 で、275 クラスの中で 90 で、新たに抗体陽性として検出された。高い参加率の 130 のクラスで、73（56%）のクラスでは抗体陽性の子供が 1 人もいなく、50（38%）のクラスでは 1 人か 2 人の子供が抗体陽性で、7（5%）のクラスでは少なくとも 3 人の子供が抗体陽性だった。多レベル・ロジスティック回帰モデルでは、クラスのレベルは 24%，学校のレベルは 8%が抗体陽性の違いを説明した[718]。
［2020 年 8 月から開校していて、何らかの防御策がとられている学校では、抗体陽性の子供のクラスター形成は、共同体での SARS-CoV-2 感染が中等度～高度である期間の間に、全体での抗体陽性率は上昇しているにもかかわらず、数クラスで起こったのみだった。これらの所見が SARS-CoV-2 の新たな変異株や共同体感染の動態レベルで変わるのか否かは明かではない。]

☆対面授業は論争があり、SARS-CoV-2 パンデミックを通じて学習が難しくなっている。米国の大規模オンライン調査のデータは、対面の学校に出席している子供と一緒に住んで

[718] A. Ulyte, et. al. Clustering and longitudinal change in SARS-CoV-2 seroprevalence in school children in the carton of Zurich, Switzerland: prospective cohort study of 55 schools. BMJ 2021;372:n616, March 17 (online), 2021.

いる回答者の間での COVID-19 関連結果の上昇したリスクを示している。学校を基にした緩和策、特に毎日の症状の調査，教師のマスク着用，課外活動の中止は、リスクの有意な低下と相関した。対面授業と COVID-19 の結果の相関は低いレベルの緩和策では持続したが、厳格なより大きな緩和策が報告されると、有意な上昇は認められなくなった。教師の中では、家の外で働くことは COVID-19 に関連した結果の上昇と相関していたが、相関は他の職業（医療，事務所労働など）と同様だった。対面授業は家庭内の COVID-19 リスクと相関しているが、リスクは適切な学校を基にした緩和策の実施で抑制出来ると考えられた [719]。

☆小児と青年の成人に対する SARS-CoV-2 への易感染性を調べたレビューでは、全 32 研究（18 の接触追跡研究と 14 の人口スクリーニング研究）で、41,640 人の小児と青年及び 268,945 人の成人が対象となった。小児と青年では、成人と比較して、感染した接触者となるプールされたオッズ比は 0.56（95%CI：0.37-0.85）で、実質的に不均一だった（I^2=94.6%）。3 つの学校を基礎とする接触者追跡研究では、感染した子供または先生からの感染は最小限だった。人口スクリーニング研究の所見は不均一で、メタ解析に適切ではなかった。ほとんどの研究で、成人と比較して子供の抗体陽性率が低いことで一貫していたが、青年の抗体陽性率は成人と同様だった [720]。

◎2020 年 3 月 9 日～5 月 7 日の学校閉鎖と COVID-19 罹患率・死亡率の相関を調べるため、政策関係変化の効果が現れる遅延期間を組み込んだ間欠的な時間系列分析を行い、学校閉鎖と結果の相関を分離するため、州レベルの非薬理的介入や属性を負の二項回帰モデルに包含した。学校閉鎖時の COVID-19 の累積罹患数は人口 10 万人当たり 0～14.75 で、学校閉鎖は罹患率（補正週当たり変化-62%［95%CI：-71--49］）及び死亡率（-58%［-68%--46%］）の有意な低下と相関した。両方の相関は、学校閉鎖時に低い累積罹患数だった州で最も大きかった。例えば、最も低い罹患数だった州では-72%（95%CI：-79--62）の罹患率の比較変化があったが、最も多い罹患数だった州では、-49%（-62--33）だった。この分析から由来するモデルでは、最も低い 4 分位の COVID-19 累積罹患数だった時の学校閉鎖は、最も高い 4 分位の場合に比べ、26 日間にわたる人口 10 万人当たり 128.7 人の少ない症例と、16 日にわたる人口 10 万人あたり 1.5 の少ない死亡と相関した [721]。
［罹患数や死亡の減少の 1 部は、同時に行われた他の非薬学的介入が関係している可能性

---

[719] J. Lessler, et. al. Household COVID-19 risk and in-person schooling. Science, April 29 (first release), 2021.
[720] R. M. Viner, et. al. Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults A systemic review and meta-anlysis. JAMA Pediatr, September 25 (online), 2020.
[721] K. A. Auger, et. al. Association between statewide school closure and COVID-19 incidence and mortality in the US. JAMA, July 29 (online), 2020.

がある。]

☆1 月 25 日～4 月 10 日にニュー・サウス・ウェールズ州（NSW）の学校や早期小児教育ケア（early childhood education and care：ECEC）の場で、感染が疑われるにもかかわらず出席した小児（18 歳以下）と成人の確定 COVID-19 患者を、それ以降の感染について調査したオーストラリアの前向きコホート研究では、濃厚接触者は 14 日間の隔離を求められ、モニターされ、症状があれば、SARS-CoV-2 の核酸検査を受けた。また、一定の学校と ECEC では、症状のある、または無症状の濃厚接触者は、SARS-CoV-2 の核酸検査と抗体検査を受けた。15 の学校と ECEC の場で、12 人の小児と 15 人の成人が、感染しているのに出席しており、1448 人の濃厚接触者がモニターされた。これら 1448 人中 633 人（43.7%）が核酸検査か抗体検査（または両方）を受け、18 人の 2 次感染が同定された（感染率 1.2%）。3 つの学校で、5 つの 2 次感染（3 人の小児と 2 人の成人）が同定された（感染率 0.5%［56/914］）。10 の ECEC の場における 9 つでは（497 人の濃厚接触者）、2 次感染は認められなかった。しかし、ECEC の場における 1 つの流行では、6 人の成人と 7 人の小児への感染が認められた（感染率 35.1%；13/37）。全ての場を通じて、28.0%（5/18）の 2 次感染は無症状だった（1 歳児 3 人と 15 歳の青年 1 人と成人 1 人）[722]。
［COVID-19 流行期における SARS-CoV-2 の感染率は NSW の教育現場では低く、1800 万人の小児人口での軽症の低頻度の疾病と一貫していた。効果的な感染者と接触者の検査と感染管理戦略と、感染しているのに出席するのが少数であることと関連して、子供と教師が教育現場に出ることは、COVID-19 の感染に有意な影響を与えていなかった。］

☆英国サウスハンプトンでは、感染が大きくなってから、SARS-CoV-2 を含む診療現場での広い範囲の呼吸器感染ウイルスの PCR 検査を入院成人患者に対して行ってきたが、そのデータを 2019 年の同時期と比較した。2020 年 3 月 23 日～9 月 20 日に 3898 人の、2019 年の同時期に 1898 人の成人患者が検査を受けた。国全体の封鎖が行われた 2020 年 3 月 23 日以後は、前年と比較して、ライノウイルスを含む全呼吸器ウイルスの検出率が低下した。ライノウイルスの検出は、封鎖措置が緩和された 2020 年 5 月 10 日以後も、前年と比較して低いままだった。7 月上旬の小学校と中学校の再開後、約 2 週間で、検出数は急上昇し、2019 年と同様となった [723]。
［子供はライノウイルス感染の大きく保有しており、大人へのライノウイルス伝搬の鍵となるとする既報が支持された。現行の学校での physical distancing は効果的にライノウ

[722] K. Macartney, et. al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australia educational setting: a prospective cohort study. Lancet Child Aslesc Health, Auguat 3 (online), 2020.
[723] S. Poole, et. al. Physical distancing in schools for SARS-CoV-2 and the resurgence of rhinovrus. Lancet Respir Med, October 22 (online), 2020.

イルス感染症を防いでいない。このことは、同様に若い子供が鍵となるインフルエンザでも同様と考えられる。SARS-CoV-2 では若い子供は青年より罹患しにくいので、SARS-CoV-2 での意義は未だ明らかではないが、若い子供でも一度感染すれば、同レベルのウイルスが検出されることに留意すべきである。]

（11）川崎病，小児多系統炎症性症候群

☆☆イタリアの医療機関で、川崎病様の症状を呈した患者を、SARS-CoV-2 の流行前の 5 年間（グループ 1）と流行後（グループ 2）で比較した研究では、グループ 1 は、2015 年 1 月 1 日～2020 年 2 月 17 日までに診断された 19 例（7 人の男児と 12 人の女児，年齢 3.0 歳［SD：2.5］）、グループ 2 は、2020 年 2 月 18 日～4 月 20 日までに診断された 10 例で（7 人の男児と 3 人の女児，年齢 7.5 歳［SD：3.5］）、10 人のうち 8 人の患児で SARS-CoV-2 に対する IgG と IgM 抗体の一方または両方が認められた。2 つのグループでは、疾患の発生率（グループ 1 対グループ 2：0.3 対 10）、平均年齢（3.0 対 7.5 年）、心血管系の病変（2/19 対 6/10）、KDDS（Kawasaki disease shock syndrome）（0/19 対 5/10）、MAS（macrophage activation syndrome）（0/19 対 5/10）、ステロイド補助療法の必要（3/19 対 8/10）で有意に異なっていた（全て $p<0.01$）[724]。

☆4 月 27 日～5 月 11 日に、パリの大学病院の小児科に入院した 18 歳以下の川崎病の特徴を示した小児と青年についての前向き観察研究では（経過観察は 5 月 15 日の退院まで）、21 人の小児と青年（年齢の中央値 7.9 歳［範囲 3.7-16.6］）が 15 日の期間にかけて川崎病の症状で入院し、12 人（57%）はアフリカ系だった。12 人（57%）が川崎病ショック症候群で、16 人に（76%）心筋炎が認められた。17 人（81%）は集中治療を必要とした。全 21 人の患者で発症初期に顕著な消化器症状が認められ、炎症マーカーが高レベルだった。19 人（90%）は、最近の SARS-CoV-2 への感染を示す検査結果だった（PCR 検査陽性 8/21，IgG 抗体陽性 19/21）。全 21 人の患者が免疫グロブリン静注を受け、10%（48%）は副腎皮質ステロイドの投与を受けた。全患者で臨床経過は良好だった。中等度の冠動脈の拡張が 5 人（24%）の患者で入院中に認められた。2020 年 5 月 15 日までに、中央値 8 日間（5-17）の入院後、全患者が自宅へ退院した [725]。

［現在のパリ領域における子供と青年の川崎病様多系統炎症性症候群の発生は、SARS-

---

[724] L. Verdoni, et. al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet, 395, 1771-1778, June 6, 2020.

[725] J. Toubiana, et. al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during COVID-19 pandemic in Paris, France: a prospective observational study. BJM 2020;369:m2094, June 03 (online), 2020.

CoV-2 に関連していると考えられる。罹患した子供と青年では異状に高い割合で消化器症状，川崎病ショック症候群が認められ、多くがアフリカ系だった。]

◎ロンドンの小児病院で、4 月半ばの 10 日間の間に、前例の無い 8 人の過剰炎症性ショックの小児患者のクラスターに気付いた。非典型的な川崎病（川崎病ショック症候群）または毒素性ショック症候群（典型的には、週に 1，2 人の患者）に似ていた。全患児は、それまで元気で健康だった。6 人がアフロ・カリブ系で、5 人が男性だった。1 人以外は、75 センタイル以上の体重だった。4 人の患児は COVID-19 の家族内感染に暴露されていることが分かっていた。患児の臨床症状は似ていて、緩むことの無い発熱（38-40℃），様々な発疹，結膜炎，末梢の浮腫，全体的な四肢の痛み、強い消化器症状だった。全患児が血管麻痺性のウォーム・ショックを起こし、輸液による蘇生に反応し難く、循環動態を支えるためにノルアドレナリンやミルリノンの投与を要した。多くの患児は目立った呼吸器症状は無かったが、7 人の患児は循環動態の安定のために人工呼吸を要した。他の注目すべき所見としては、少量の胸水，心嚢液貯留，腹水などで、びまん性の炎症が示唆された。臨床検査では、CRP，プロカルシトニン，フェリチン，中性脂肪、D ダイマー等の上昇等の感染・炎症の所見が認められたが、1 児でアデノウイルスとエンテロウイルスが同定されただけだった。心電図は非特異的だったが、心エコーではエコー・ブライトな冠血管を認め、1 児では大きな冠動脈瘤となった。1 児は難治性ショックとなり、ECMO を装着したが、大きな脳血管の梗塞のために死亡した。全患児は最初の 24 時間に免疫グロブリンの静注と抗生物質が投与され、続いて 6 人の患児でアスピリンが投与された。退院後、死亡児を含む 2 児から SARS-CoV-2 が陽性に出た [726]。
［より多くの患児が COVID-19 であった可能性が示唆されている。]

☆3 月 23 日～5 月 16 日にイングランドの 8 つの病院に入院した、SARS-CoV-2 に時間的に関連した小児炎症性多系統症候群（pediatirc inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2：PIMS-TS）の定義に合致する持続性の発熱と臨床化学所見の認められる 58 人の患児を（5 月 22 日まで経過観察）、2002 年～2019 年の欧州と米国の病院に入院した川崎病（1132 人），川崎病ショック症候群（45 人），毒素性ショック症候群（37 人）の臨床所見と比較したケースシリーズでは、58 人の患児の年齢の中央値は 9 歳（IQR：5.7-14），女児が 33 人（57%）だった。SARSA-CoV-2 の PCR 検査陽性が 26%（15/58），抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体陽性が 87%（40/46）で、全体で 78%（45/58）が現在か過去の SARS-CoV-2 感染の根拠があった。全患児に発熱と、嘔吐（26/58［45%]），腹痛（31/58［53%]），下痢（30/58［52%]）などの非特異的症状を認めた。発疹を 52%（30/58），結膜充血を 45%（26/58）で認めた。臨床化学所見では、CRP 高値（229 mg/L［IQR：156-

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

338]，58 人全員で検査)，フェリチン高値（610 μg/L［IQR：359-1280，53/58 で検査]）などの顕著な炎症所見を認めた。58 人中、29 人でショックとなり（心筋機能障害の生化学的根拠を伴う)、強心効果薬のサポートと循環血液量の蘇生を要した（79%［23/29］が人工呼吸を要した。）13 人が米国心臓病学会の川崎病の診断基準に合致し、23 人はショックや川崎病の症候を伴わない発熱と炎症だった。8 人(14%)に冠動脈の拡張か動脈瘤を認めた。PIMS-TS を川崎病や川崎病ショック症候群と比較すると、年長で(年齢の中央値 9 歳[IQR: 5.7-14]）対 2.7 歳［1.4-4.7］及び 3.8 歳［0.2-18]），より炎症性マーカーが上昇していた（CRP の中央値 229 mg/L［IQR：156-338］対 67［40-150］及び 193［83-237]）[727]。

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

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

18 日）における心エコーでは、多くの患者で機能回復が認められ、12 人で正常、1 例で軽度の機能低下だった。4 歳の 1 人で冠動脈の左前下行枝に中等度の大きさ（z スコア 5.2）の動脈瘤があり、この患者では、熱，下痢，ショックを認めたが、その他の川崎病の症候は無かった。入院時の検査ではリンパ球減少（540/μl）と、pro-BNP（44677 pg/mL），フェリチン（1195.0 pg/mL），D ダイマー（1.39 μg/mL［7.61 nmol/L］）の上昇を認めたが、トロポニン T（19 ng/L）は正常で、血小板は減少していた（105 × 10^3/μL）。13 日後には、血小板増多を認めた（671）。5 月 20 日までに全員が退院し（入院期間の平均 7.1 日［3-18］）、死亡例は無かった [728]。

☆5 月 15 日～5 月 15 日に行った全米の小児医療センターにおける小児多系統炎症性症候群（Multisystem inflammatory syndrome in children：MIS-C）の調査では、26 州で 186 人の患者が認められた。年齢の中央値は 8.3 歳，115 人（62%）は男性，135 人（73%）は従来健康，131 人（70%）は RT-PCR か抗体検査で SARS-CoV-2 陽性，164 人（88%）は 4 月 16 日以降に入院していた。障害臓器の系統は、消化器系 171 人（92%），心血管系 149 人（80%），血液系 142 人（76%），粘膜皮膚系 137 人（74%），呼吸器系 131 人（70%）だった。入院期間の中央値は 7 日（IQR：4-10）で、148 人（80%）は集中治療を受け、37 人（20%）は人工呼吸を受け、90 人（48%）は血管作動薬の投与を受け、4 人（2%）は死亡した。冠動脈瘤（z スコア≧2.5）が 15 人（8%）で記載され、川崎病様の所見は 74 人（40%）で記載されていた。171 人（92%）の患者が炎症を示す少なくとも 4 つのバイオマーカーが上昇していた。免疫調整薬を用いた治療は一般的で、免疫グロブリンの静脈内投与が 144 人（77%）、副腎皮質ステロイドが 91 人（49%）、IL-6 や IL-1 の受容体阻害剤が 38 人（20%）で用いられていた [729]。
［MIS-C のクライテリアは以下 6 つのを含む。入院を要する重症病態，21 歳未満，少なくとも 24 時間続く発熱，炎症の臨床検査所見，多系統臓器の障害，RT-PCR，抗体検査，COVID-19 患者への暴露に基づく SARS-CoV-2 感染の根拠］

☆5 月 10 日において、ニューヨーク州で、95 例の小児多系統炎症性症候群（Multisystem inflammatory syndrome in children：MIS-C，検査で確定された急性または最近の SARS-CoV-2 感染症）と 4 例の MIS-C 疑い例（臨床的・疫学的クライテリアに適合）が報告された。53 人（54%）は男性，78 人中 31 人（40%）は黒人、85 人中 31 人（36%）はヒスパニック系だった。31 人（31%）が 0-5 歳、6-12 歳が 42 人（42%）、13-20 歳が 26 人（26%）だった。全患者に主観的な熱と悪寒を認めた。97%が頻脈，80%が消化器系の症状，60%が

[728] E. W. Cheung, et. al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. JAMA, June 8 (online), 2020.
[729] L. R. Feldstein, et. al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. N Engl J Med, 383, 4, 334-346, July 23, 2020.

発疹，56%が結膜充血，27%が粘膜変化を認めた。CRP，D ダイマー，トロポニンの上昇は、それぞれ 100%，91%，71%で認められた。62%の患者が血管作動薬の投与を受け、53%に心筋炎の所見を認め、80%が ICU に入室し、2 人が死亡した。入院期間の中央値は 6 日だった [730]。

◎パリの第 3 次小児医療センターに 2005 年 12 月 1 日～2020 年 5 月 20 日に川崎病で入院した患者は 230 人で、擬似ポワッソン・モデルでは、川崎病による入院数の中央値は、1 ヶ月に 1.2（IQR：1.1-1.3）と推定された。2020 年 4 月には、SARS-CoV-2 に関連した川崎病の急激な増加を認め（1 ヶ月 6 例；497%の増加［95%CI：72-1082］；p=0.0011）、それは SARS-CoV-2 流行のピークから 2 週間後に始まった。SARS-CoV-2 は、この時期に強く流行していた唯一のウイルスであり、4 月 15 日からの 10 人の川崎病の患者のうち 8 人（80%）が PCR 検査か抗体検査で SARS-CoV-2 陽性だった。川崎病による入院の 2 番目のピークは 2009 年 12 月で（365%の増加［31-719］，p=0.0053）、H1N1 インフルエンザ A ウイルスの流行に伴っていた [731]。
［SARS-CoV-2 を含むウイルスの呼吸器感染が川崎病の契機となっていて、COVID-19 の流行において川崎病が増加した可能性がある。特に COVID-19 の流行が最近ピークとなった国では、医療従事者は、重症の川崎病の患者の入院に対応する準備をすべきである。］

○4 月 30 日までにジュネーヴで PCR 検査で陽性であった 57 人の小児のうち、10-12 歳の 3 人に、感染性ショックの症状が認められた [732]。
［心血管系機能障害を起こす重症感染症で、3 人のうち 2 人は腹膜炎と多臓器障害症候群（MODS）を認めた。］

◎4 月 1 日～5 月 10 日に英国の小児集中治療室（PICU）に入室した、SARS-CoV-2 に一時的に関連した小児炎症性多系統症候群（paediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2：PIMP-TS）の定義に該当する 18 歳未満の小児の多施設観察研究では、英国の 23 の PICU のうち 21 から、78 例の PIMS-TS が報告された。過去のデータでは、同様の炎症状態での入院は週に平均 1 例（95%CI：0.85-1.22）だったが、研究期間では、週に平均 14 例の PIMP-TS の入院があり、ピーク時には週に 32 例の入院があった。患者の年齢の中央値は 11 歳（IQR：8-11）だった。男性患者（67%［52/78］）

---

[730] E. M. Dufort, et. al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. N Engl J Med, 383, 4, 347-358, July 23, 2020.
[731] N. Ouldali, et. al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. Lancet Child Adolesc Health, June 2 (online), 2020.
[732] C. Dallant, et. al. Septic shock presentation in adolesents with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health, May 19 (online). 2020.

と少数民族の背景を持つ患者（78%［61/78］）が多かった。熱（78［100%］），ショック（68［87%］），腹痛（48［62%］），嘔吐（49［63%］），下痢（50［64%］）が多くみられる症状だった。入院後最初の 4 日間の経時的なデータは CRP（1 日目の中央値 264 mg/L から 4 日目の 96 mg/L），D ダイマー（4030 μg/L から 1659 μg/L），フェリチン（1042 μg/L から 757 μg/L）で連続して低下していった一方、リンパ球数は 3 日目までに 1.0×109 個/L に増加し、トロポニンは 4 日にわたって中央値 157 ng/mL から 358 ng/mL に増加した。36（46%）の患者が人工呼吸器を装着され、65 人（83%）が血管作動薬の投与を要し、57 人（73%）がステロイドの投与を受け、59 人（76%）が免疫グロブリン静注を受け、17 人（22%）が分子標的薬の投与の投与を受けた。28 人（36%）が冠動脈異常の所見があった（18 人で動脈瘤，10 人でエコー原性）。3 人で ECMO を要し、2 人が死亡した [733]。

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

☆ニューヨークの病院は、SARS-CoV-2 感染者における川崎病に類似した多系統炎症性症候群を呈した成人男性例を報告した。患者は 45 歳の既往歴の無い（BMI 26.6 kg/m^2）ヒスパニック系の男性で、2 週間前に SARS-CoV-2 に感染した妻をケアした後の、6 日間続く熱，喉の痛み，下痢，両下肢痛、結膜炎，びまん性発疹で救急受診した。受診時に呼吸器症状は無かったが、呼吸数が多く（12-33/分）、発症まで何の薬も飲んでいなかった。SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査は陽性で、胸部 CT では COVID-19 に典型的なびまん性間質性陰影が認められた。入院を通じて、解熱剤投与にもかかわらず持く発熱（最高 39.4℃），迅速な心室性応答を伴う心房細動のエピソードのある頻脈，最低限の酸素の必要（1-2 L/分鼻カヌラ）が認められた。診察で両側の非滲出性結膜充血，触知可能なリンパ節腫大を伴う左頸の軽度の腫脹，紅斑が重畳する眼窩周囲浮腫，口唇炎，円心状の紅斑性丘疹，背部・手掌・頸・頭皮・前体幹・大腿上部に広がる中心部が薄暗くなった斑を認めた。血液検査では、白血球増多（11600-16500/μL），リンパ球減少（0-700/μL），好中球増多（10100-15000/μL），異型リンパ球症（2%異型リンパ球），桿状好中球増加（2-16%桿状細胞）を認め、臨床化学検査では低ナトリウム血症（血清ナトリウム 124-135 nmol/L），肝酵素上昇（AST 96-198 U/L ; ALT 78-133 U/L）が認められた。血小板数は正常範囲だった。炎症性マーカーは上昇していて、血沈 120 mm/時，フェリチン 21196 ng/mL，CRP 546.7 mg/L，D ダイマー2977 ng/mL，プロカルシトニン 31.79 ng/mL，IL-6 117 pg/mL だった。トロポニンは上昇していて（ピーク 8.05 g/mL）、B タイプ・ナトリウム利尿ペプチドも上昇していた（170 pg/mL）。

---

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

HIV-1・HIV-2 抗体，血液培養は陰性だった。頸部のコントラスト増強 CT では、両側の下部眼瞼と前隔間隙に及ぶ炎症と浮腫，後頭下の反応性のリンパ節腫大（最大のリンパ節は 1.8 cm）が認められた。心電図では、前外側リードの ST 上昇が認められ、左心のカテーテル検査が行われたが、血管造影では動脈は正常だった。続いて行った心エコーでは、左室壁全体の低機能を認め、駆出率は軽度から中等度減少していた。両眼の細隙灯検査では、ぶどう膜炎を示唆する前房の炎症性細胞の存在とともに、浮腫を伴うびまん性の結膜炎を認めた。背部の丘疹の 4 mm の生検では、壊疽性の角化細胞を伴う稀な好中球の上皮内集積と、空胞性のインターフェイスの変化を伴う疎な間質性・混合細胞の皮膚内浸潤が認められた。患者は米国心臓病学会の川崎病に診断基準を満たしており、COVID-19 に関連した川崎病様多系統炎症性症候群と診断された。治療用量の低分子ヘパリン，2 日間にかけて免疫グロイブリン（2 g/kg）静注，IL-6 阻害剤トシリツマブ（400 mg）の単回投与が行われたが、血管作動薬の投与や ICU レベルのケアは要せず、最低限の酸素投与で維持された。免疫グロブリンとトシリツマブ投与後、解熱，頻脈・頻呼吸の解消，発疹・口唇炎・結膜炎の改善，炎症性マーカーの低下傾向などの臨床的改善が認められた。入院後 9 日目で退院し、外来での診察では、びまん性の皮疹と結膜炎が完全寛解し、心エコーも正常化した [734]。

☆2020 年 1 月 1 日～7 月 25 日の小児多系統炎症性症候群（MIS-C）についての 39 の観察研究のレビュー（622 人の患者）では、71%（470 人）が ICU に入院したが、死亡は 11 例（1.7%）だけだった。平均入院期間は 7.9±0.6 日だった。熱（100%），腹痛または下痢（73.7%，488 人），嘔吐（68.3%，452 人）が最も頻繁な症状だった。血清の炎症性，凝固系，心臓系のマーカーは、相当に異常だった。人工呼吸機と ECMO は、それぞれ 22.2%（147 人）及び 4.4%（29 人）の患者で必要だった。心エコー異常は 581 人中 314 人（54.0%）で認められ、低下した駆出率（45.1%，262/581）が最も多かった [735]。
［小児多系統炎症性症候群は、COVID-19 に関連した新しい小児疾患で、危険で致死的となり得る。適切な認識と医療上の注意により、多くの小児が生存するが、この病態の長期的な結果は現在のところ分かっていない。］

☆ロンドン大学では、25 人の小児多系統炎症性症候群（Multisystem inflammatory syndrome in children：MIS-C）の末梢血白血球の表現型を、急性期（n=23，入院後 72 時間以内の最も重症期），寛解期（n=14，臨床的改善），回復期（n=10，最初の外来受診時）で調べ、また、7 人の年齢を適合させた健常対照者の検体を比較に用いた。MIS-C 群では、17 人の小児（68%）が SARS-CoV-2 抗体陽性で、SARS-CoV-2 感染の既往を示唆しており、

---

[734] S. Shaigany, et. al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatrory syndrome associated with COVID-19. Lancet, July 10 (online), 2020.
[735] M. Ahmed, et. al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. EClinMed, September 4 (online), 2020.

これらの小児では、より病態が重かった。急性期の MIC-S では、高レベルの IL-1β，IL-6，IL-8，IL-10，IL-17，インターフェロンγと、区別のある T 細胞と B 細胞のリンパ球減少を認めた。急性期には、好中球と単球における CD64 の高発現と、γδと CD4+CCR7+T 細胞における高 HLA-DR 発現が認められ、これらの免疫細胞が活性化されていると考えられた。抗原提示細胞は HLA-DR と CD86 の発現が低く、抗原提示が障害されている可能性が考えられた。これらの特徴は、寛解期，回復期にかけて正常化していた。全体として、MIC-S は免疫病理的疾患であり、川崎病とは異なると考えられた [736]。

☆スウェーデンとイタリアの研究では、健常児，COVID-19 以前に組み入れられた川崎病の患児，SARS-CoV-2 に感染した患児，小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の患児の血中免疫細胞，サイトカイン，自己抗体の系統的な解析を行った。MIS-C の炎症性応答は重症急性 COVID-19 のサイトカイン・ストームとは異なっており、川崎病と幾つかの特徴が共通しているが、T 細胞サブセット，IL-17A，動脈損傷に関連したバイオマーカーが異なっていた。自己抗体のプロファイリングでは、MIS-C の病原性に関与していると考えられる様々な自己抗体が示唆された [737]。

☆マウント・サイナイの研究者は、９人の小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の患児（3～19 歳，8 人に消化器症状，全員で心臓異常有り，全員で炎症性マーカー上昇）の免疫プロファイルを報告した。全 MIS-C 患児は SARS-CoV-2 に暴露されており、中和活性を持つ抗体応答があった。サイトカインのプロファイルでは、炎症シグネチャー（IL-18 と IL-6）の上昇，リンパ球と骨髄細胞の化学走性と活性化（CCL3，CCL4，CDCP1），粘膜の免疫調節不全（IL-17A，CCL20，CCL28）が認められた。末梢血の免疫発現タイピングでは、非古典的単球，NK と T リンパ球のサブセットの減少を認め、感染した組織への血管外溢出が示唆された。最後に、MIS-C の血漿の自己抗体活性を調べたところ、既知の疾患関連自己抗体（anti-La）と、内皮，消化管，免疫細胞の抗原を認識する新しい候補が認められた。全患者は抗 IL6R 抗体及び（または）免疫グロブリン静注（IVIG）で治療され、速やかに寛解した [738]。

☆☆フランスで 2020 年 4 月 1 日～2021 年 1 月 6 日に行われた、全国的調査システムを用

---

[736] M. J. Carter, et. al. Peripheral immunnophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. Nature Med, August 18 (online), 2020.
[737] C. R. Consiglio, et. al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. Cell, September 6 (online), 2020.
[738] C. Gruber, et. al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Cell, September 14 (online), 2020.

いた傾向スコアを適合させた、小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の初回治療として免疫グロブリンの静注（IVIG）＋メチルプレドニゾロンと IVIG 単独を比較する後ろ向きコホート研究では、MIS-C を疑われた 181 人の小児のうち、111 人が WHO の定義を満たした（58 人［52%］が女性，年齢の中央値 8.6 歳［IQR：4.7-12.1］）。5 人の小児はどちらの治療も受けなかった。全体で、IVIG とメチルプレドニゾロン群の 34 人の小児のうち 3 人（9%）、IVIG 単独群の 72 人のうち 37 人（51%）が治療に応答しなかった。IVIG とメチルプレドニゾロンによる治療は、IVIG 単独に対して、治療の失敗の低いリスクと相関した（絶対リスク差-0.28［95%CI：-0.48--0.08］；オッズ比 0.25［0.09-0.70］，p=0.008）。IVIG とメチルプレドニゾロン群は、IVIG 単独群に対して、第 2 次治療の使用（絶対リスク差-0.22［95%CI：-0.40--0.04］；オッズ比 019［0.06-0.61］，p=0.004），血液動態サポート（絶対リスク差-0.17［95%CI：-0.34--0.004］；オッズ比 0.21［0.06-0.76］），最初の治療後の急性左室不全（絶対リスク差-0.18［95%CI：-0.35--0.01］；オッズ比 0.20［0.06-0.66］），小児集中治療室の滞在期間（中央値 4 日 vs 6 日，日数差-2.4［95%CI：-4.0--07］）の低いリスクと有意に相関した [739]。

☆小児の COVID-19 は概して軽症であるが、稀に小児多系統炎症性症候群（MIS-C）が報告されている。小児における、この完全に異なる臨床的表現型の結果の免疫機序を解明することは、COVID-19 の病原性に重要な洞察をもたらす。ハーバード大学，MGH，MIT の研究者は、急性 SARS-CoV-2 感染症の 60 人の成人（26 人が重症，34 人が軽症），25 人の急性だが軽症の SARS-CoV-2 感染症の小児，17 人の PCR 検査または抗体検査で確認され（14 人）、または SARS-CoV-2 暴露が疑われ（3 人）、MIS-C を発症した小児（11 人が重症，6 人が軽症）の液性免疫応答を調べた。体系的抗体検査を用いて、急性軽症 COVID-19 の 25 人の小児の機能的食細胞と SARS-CoV-2 に対する補体活性化 IgG 応答が、軽症成人で起こる急性応答と同様であることが分かった。反対に、重症成人患者では、IgA と好中球応答が有意に拡大していた。さらに、SARS-CoV-2 感染の寛解後数週間で MIS-C を発症する小児は、高度に炎症性の単球活性化 SARS-CoV-2 IgG 抗体を維持していて、小児の急性疾患であるが回復した成人と同レベルの抗体を持つ場合とは、鑑別が可能だった [740]。
［疾患重症度の違いを強調すると考えられる IgG や IgA の可能性のある機序と SARS-CoV-2 に感染した小児の予期せぬ合併症に、固有の洞察を与えるデータである。］

☆小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の小児・青年と CIDID-19 の小児・青年を比較したケースシリーズでは、米国 31 州の 66 の病院において 2020 年 3 月 15 日～10 月 31 日に入院

---

[739] Ouldali, et. al. Association of intravenous immunogloblins plus methylprednisolone vs immmunogloblins alone with course of fever in multisystem inflammatory syndrome in children. JAMA, February 1 (online), 2021.
[740] Y. C. Bartsch, et. al. Humoral signature of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. Nature Med, February 12 (onlline), 2021.

した 1116 人の 21 歳未満の患者が対象となり、2021 年 1 月 5 日まで経過観察された。1116 人（年齢の中央値 9.7 歳，45%が女性）のうち、539 人（48%）が MIS-C と診断され、577 人（52%）が COVID-19 と診断された。COVID-19 の患者と比較して、MIS-C の患者はより 6 歳～12 歳（40.8%対 19.4%；絶対リスク差［RD］21.4%［95%CI：16.1-26.7］；aRR 1.51［1.33-1.72］対 0～5 歳），非ヒスパニック系黒人（32.3%対 21.5%；RD 10.8%［5.6-16.0］；aRR 1.43［1.17-1.76］vs 白人）であることが多かった。COVID-19 の患者と比較して、MIS-C の患者は、心臓呼吸器障害（56.0%対 8.8%；RD 47.2%［42.4-52.0］；aRR 2.99［2.55-3.50］vs 呼吸器障害），呼吸器障害の無い心血管系障害（10.6%対 2.9%；RD 7.7%［4.7-10.6］；aRR 2.49［2.05-3.02］vs 呼吸器障害），心臓呼吸器障害の無い粘膜皮膚障害（7.1%対 2.3%；RD 4.8%［2.3-7.3］；aRR 2.29［1.84-2.85］vs 呼吸器障害）が多かった。MIS-C の患者は、より高い好中球／リンパ球比（中央値 6.4 対 2.7，p<0.001），より高い CRP レベル（中央値 152 mg/L 対 33 mg/L，p<0.001），より低い血小板数（<150×103 細胞/μl について 41%［212/523］対 17%［84/486］，p<0.001）だった。MIS-C 患者の 398 人（73.8%）と COVID-19 の 8 人（1.4%）が入院中に死亡した。左室収縮期機能の低下（34.2%［172/503］）及び冠動脈瘤（13.4%［57/424］）のある MIS-C の患者では、それぞれ 91.0%（95%CI：86.0-97.7）及び 79.1%（67.1-89.1）が 30 日以内に正常化した [741]。
［MIS-C の患者は、熱，炎症，多系統の障害，RT-PCR または抗体検査で SARS-CoC-2 陽性または他の診断が無い最近の暴露があった。COVID-19 の患者は RT-PCR 検査が陽性で重症な臓器障害があった。］

◎SARS-CoV-2 感染による小児の COVID-19 は成人より入院例が少なく、頻繁により軽症である。しかし、一部の小児では、血管系合併症とショックをきたす小児多系統炎症性症候群（MIS-C）を呈するが、死亡することは稀である。MIS-C における、小児 COVID-19 や成人の疾患と比較した場合の免疫の特徴は、良く分かっていない。ペンシルバニア大学では、SARS-CoV-2 に感染して入院した小児患者（小児 COVID-19）と MIS-C の患者の末梢血の免疫応答を解析した。MIS-C の患者では T 細胞に偏したリンパ球減少と成人の重症例と同様の T 細胞活性化のパターンが認められ、MIS-C の全患者で入院時に SARS-CoV-2 spike に特異的な抗体が認められた。MIS-C の患者の顕著な特徴は血管作動性薬剤の使用と相関する循環血液中の CX3CR+ CD8+ T 細胞の強い活性化だった。ARDS の小児 COVID-19 患者では免疫活性化が維持されるが、一方で、MIC-S の患者では経時的に臨床的な改善があり、付随して免疫活性化は減少する [742]。

---

[741] L. R. Feldstein, et. al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. JAMA, February 24 (online), 2021.
[742] L. A. Vella, et. al. Deep immune profiling of MIS-C demonstrates marked but transient immune activation compared to adult and pediatric COVID-19. Sci Immunol, March 2 (online), 2021.

［非 MIS-C 対 MIS-C SARS-CoV-2 関連病変は、一時的に相互に異なる多様な免疫シグネチャーによって特徴付けられ、MIS-C の臨床的発現と経過に CD8+T 細胞が関与している。］

◎2020 年 3 月 18 日～8 月 15 日に COVID-19 で死亡した小児及び青年の COVID-19 死亡例 5 例（男児 1 例，女児 4 例；7 ヶ月～15 歳）の剖検検体を調べたブラジルのケースシリーズでは、全重要臓器からの組織検体を組織，電顕（EM），RT-PCR，免疫組織化学（IHC）で解析した。2 例は SARS-CoV-2 感染の前に、副腎癌とエドワーズ症候群という重篤な疾患に罹患していた。3 例は以前は健康で、異なる臨床症状（心筋炎，大腸炎，てんかん重積症を伴う急性脳症）の多系統炎症性症候群（MIS-C）だった。剖検所見は患者の間で異なり、軽症～重症の肺炎，肺微少血栓，反応性の神経膠症を伴う脳浮腫，心筋炎，腸炎，血球貪食症などだった。SARS-CoV-2 は全患者の肺，心臓，腎臓で、少なくも 1 つの方法で（RT-PCR，IHC，EM）検出され、また、2 人の MIS-C の患者の心臓と脳の内皮細胞でも検出された。更に、初めて急性脳症の MIS-C の小児の脳組織と急性大腸炎の小児の腸組織に SARS-CoV-2 の存在を認めた [743]。

［SARS-CoV-2 は小児の幾つかの細胞及び組織型に感染し、臨床症状の標的臓器は患者間で異なっていた。小児の COVID-19 には、重症急性呼吸器疾患とびまん性肺胞傷害を伴う主として肺疾患、及び幾つかの臓器に及ぶ多系統炎症性症候群という 2 つの大きなパターンが認められた。細胞性・超構造的変化と関係した幾つかの臓器における SARS-CoV-2 の存在は、MIS-C の病原性に SARS-CoV-2 の組織への直接の影響が関与しているという仮説を強化する。］

（12）重症度・予後因子

☆武漢の 2 つの病院に入院した 191 人（退院 137 人，院内死 54 人）の患者を対象とした後向きコホート研究では、48%（91）に基礎疾患が認められた（高血圧 30%［58］，糖尿病 19%［36］、冠動脈疾患 8%［15］）。多因子解析では、院内死が、高齢、SOFA スコア、入院時の D ダイマー 1 μg/mL 以上と有意に相関していた。ウイルス排出期間は、生存者で中央値 20.0 日（IQR 17.0-24.0）、最長 37 日であったが、死亡者では死亡まで続いた [744]。

◎武漢の入院患者の前向きコホート研究（41 例）では、73%（30/41）が男性で、32%（13/41）

---

[743] A. N. Duarte-Neto, et. al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C. EClinM, 35, 100850, May 1, 2021.

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

に基礎疾患があった（糖尿病 20%［8/41］，高血圧 15%［6/41］，心血管系疾患 15%［6/41］）。年齢の中央値は 49.0 歳（IQR：41.0-58.0）だった。発症時に多く認められた症状は、熱 98%（40/41），咳 76%（31/41），筋肉痛または疲労 44%（18/41）で、少ないものには、痰 28%（11/39），頭痛 8%（3/38），喀血 5%（2/39），下痢 3%（1/39）があった。呼吸困難は、55%（22/40）で認められ、発症から呼吸困難までの期間の中央値は 8.0 日（IQR：5.0-13.0）だった。患者の 63%（26/41）にリンパ球減少が認められ、41 例全例で胸部 CT 上の異常を伴う肺炎が認められた。合併症には、ARDS 29%（12/41），RNA 血症 15%（6/41），急性心傷害 12%（5/41），2 次感染 10%（4/41）が認められた。32%（13/41）が ICU に入り、15%（6/41）が死亡した。ICU 症例（13）は、非 ICU 症例（28）に比較して、白血球上昇、リンパ球減少、PT 延長、D ダイマー上昇、アルブミン低下、総ビリルビン上昇、LDH 上昇、各種サイトカイン（IL2、IL7、IL10、GCFS、IP10、MCPT 1 A、TNTα）上昇が、有意に認められた [745]。

◎武漢の病院の COVID-19 患者 183 人の死亡率は 11.5%で、死亡者は、生存者に対し、入院時の D ダイマーと FDP が有意に高く（p＜0.01）、PT と APTT が有意に長かった（p<0.01；P<0.05）。死亡者の 71.4%が DIC のクライテリアに合致したが、生存者は 0.6%だった [746]。

◎武漢における入院患者 323 人の検討では、標準治療は患者の帰結に改善を示さなかった。多変数解析では、65 歳を超える年齢（p<0.001），喫煙（p=0.001），疾患の危機的状態（P=0.002），糖尿病（p=0.025），高感度トロポニン I 高値（>0.04 pg/mL，p=0.02），白血球増多（>10 x 10^9/L，p<0.001），好中球増多（>75 x 10^9/L，p<0.001）は予後の悪さを予測した。一方、睡眠薬の投与は良好な予後と相関し（p<0.001）、それは生存率の解析でも確認された [747]。

◎2020 年 1 月 20 日～2 月 23 日に武漢の或る病院に入院した 380 人の COVID-19 患者に関する後ろ向きコホート研究では、血小板減少（血小板数<100×10^9/L）の発生率は、危篤患者で（42/86［49%］）、重症（20/145［14%］）または中等症（9/149［6%］）の患者より有意に高かった（p<0.0001）。リンパ球と好酸球の数は危篤患者で重症または中等症の患者より有意に低く（p<0.0001）、プロトロンビン時間，D ダイマー，フィブリン分解産物は疾患

---

[745] C. Huang, et. al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395, 497-506, February 15, 2020.
[746] N. Tang, et. al. Abnormal coagulation paramaters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 18, 844-847, 2020.
[747] L. Hu, et. al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 hospitalized patients in Wuhan, China. Clin Infect Dis, May 3, 2020.

重症度が増すにつれて有意に増加していた（p<0.0001）。多変量解析では、死亡は、好塩基球/リンパ球比（≧9.13；オッズ比 5.39［95%CI：1.70-17.13］，p=0.0042），血小板減少（血小板数<100×10⁹/L；8,33［2.56-27.15］，p=0.00045），プロトロンビン時間延長（>16s；4.94［1.50-16.25］，p=0.0094），D ダイマー増加（>2 mg/L；4.41[1.06-18.30]，p=0.041）と相関していた。血栓症や出血のイベントは、死亡患者に多い合併症だった（19/55［35%］）。敗血症で誘発された凝固障害や国際血栓症止血学会の DIC スコア（生存した 12 人の患者と死亡した 8 人の患者で評価された）は死亡した患者で時間に伴って増加した。敗血症に誘発された凝固障害は、典型的には明かな DIC の前に認められた[748]。

◎2020 年 3 月 3 日～6 月 13 日にオーストラリアの或る第 3 次医療機関に入院した SARS-CoV-2 陽性の連続した 210 人の成人患者の転帰を解析した研究では、61 人（29%）の患者が集中治療を必要とする重症または危篤となり、47 人（22%）の患者が在院死した。このコホートでは、血液学的パラメーターは、患者の転帰を予測しなかった。入院時の血小板減少（血小板数<100×10⁹/L）は死亡患者において（4%）、死亡しなかった患者（7%）よりも発生率は高くはなかった（オッズ比［OR］1.679［95%CI：0.401-7.027］，p=0.44）。好中球/リンパ球比（≧9.13；OR 1.804［0.758-4.291］）や D ダイマー濃度（≧2 mg/L；1.378［0.516-3.675］）によっても、死亡する COVID-19 を同定することは出来なかった。入院時のリンパ球数（p=0.44）や好酸球数（p=0.14）の転帰に特異的な差異は、COVID-19 の死亡を予測出来なかった[749]。
［オーストラリアでは、COVID-19 の患者は、より広い年齢層に広がっており、D ダイマー濃度は加齢によって増加するため、この点は D ダイマー濃度の解析に関係してくる。また、治療や臨床的ルチーンの違いもあり、オーストラリアでは患者は疾患のより早期の段階で入院している。さらに、ウイルスゲノムの違いを排除することは出来ない。］

☆2020 年 2 月 28 日～5 月 14 日に、退役軍人局の全国保健システムで 88,747 人が SARS-CoV-2 の PCR 検査を受け、10,131 人（11.4%）が陽性だった。SARS-CoV-2 陽性の退役軍人は主に男性で（9221［91.0%］）、広い人種/民族に渡っており（5022 人［49.6%］が白人，4215 人［41.6%］が黒人，944 人［9.3%］がヒスパニック）、平均年齢（SD）は 63.6 歳（16.2）だった。SARS-CoV-2 検査陰性だった患者と比較して、陽性者は 30 日入院（30.4%対 29.3%；補正ハザード比［aHR］1.13［95%CI：1.08-1.13］），人工呼吸（6.7%対 1.7%；4.15［3.74-4.61］），死亡（10.8%対 2.4%；4.44［4.07-4.83］）の割合が高かった。SARS-CoV-2 陽性者の中では、死亡率と有意に相関していたのは、高齢（例えば 80 歳以上対 50 歳未

---

[748] Haemotologic characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol, 7, e671-678, July 7 (online), 2020.
[749] D. Pereyra, et. al. Routine haematological parameters in COVID-19 prognosis. Lancet Haematol, 7, e709, October, 2020.

満；aHR 60.80［95%CI：29.67-124.61］），地域の COVID-19 の高い負荷（例えば 100 万人住民当たり 700 人以上の死亡対 130 人以下の死亡；1.21［1.02-1.45］），高いチャールソン併存症インデックス・スコア（例えば 5 以上対 0；1.93［1.54-2.42］），熱（1.51［1.32-1.72］），呼吸困難（1.781[1.53-2.07]）で、また、AST（89 U/L 超対 25 U/L 以下；1.86［1.35-2.57］），クレアチニン（3.80 mg/dL 超対 0.98 mg/dL 以下；3.79［2.62-5.48］），好中球/リンパ球比（12.70 超対 2.71 以下；2.88［2.12-3.91］）などの血液検査の異常は、異常が大きいほど死亡率が高かった。地理的地域を除いて、同一の共変量が独立して人工呼吸と相関しており、更に黒人（aHR 1.52［95%CI:1.25-1.85］），男性（2.07［1.30-3.32］），糖尿病（1.40［1.18-1.67］），高血圧（1.30［1.03-1.64］）が相関していた。補正解析で死亡率と有意に相関していなかったのは、肥満（BMI≧35 対 18.5-24.9；aHR 0.97［95%CI：0.77-1.21］），黒人（1.04［0.88-1.21］），ヒスパニックの民族性（1.03［0.79-1.35］），慢性閉塞性肺疾患（1.02［0.88-1.19］），高血圧（0.95［0.81-1.12］），喫煙（現行対皆無；0.87［0.67-1.13］）だった。COVID-19 陽性症例では、最も死亡への寄与度が高かった因子は、50 歳以上（63.4%），男性（12.3%），チャールソン併存症インデックス・スコアが少なくとも 1（11.1%）だった[750]。

◎76 人の COVID-19 患者の入院時の鼻腔・咽頭拭い液の調査では、中等症以上のウイルス濃度が軽症者の約 60 倍高かった。軽症者 21 人では早期にウイルスの消失が認めら、90%で発症後 10 日以内に認められなくなったが、中等症以上の 10 人では、全例発症後 10 日を超えてウイルスが認められた。入院時の鼻腔・咽頭拭い液のウイルス濃度が、COVID19 の重症度と予後の有用な測定因子となり得る[751]。
［これに対し、18 人の SARS-CoV0-2 陽性者の鼻腔と喉の拭い液検体では、17 人の有症状者では高いウイルス濃度が発症後直ぐに認められ、鼻腔の方が喉よりも高く、また、無症者の陽性者のウイルスの濃度も同等であったとして、無症状陽性者の感染性を示唆している研究もある[752]。］

☆湖北州での 7337 人の COVID-19 確定患者を対象とした多施設後ろ向きコホート研究では、952 人が事前に 2 型糖尿病に罹患していた。2 型糖尿病を合併症していた患者は、糖尿病の無い患者に比較して、より多くの医療上の介入を必要とし、死亡率が有意に高く（7.8%対 2.7%，補正ハザード比 1.49［95%CI：1.13-1.96］，p＝0.005）、多様な臓器障害がより多

---

750 G. N. Loannou, et. al. Risk factors for hospitalization, mechanical ventilation, or death among 10131 US veterans with SARS-CoV-2 infection. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2022310, September 23, 2020.
751 Y. Lui, et. al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infec Dis, March 19 (online), 2020.
752 L. Zoiu, et. al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med, 382;12, March 19, 2020.

く認められた。また、血糖コントロールが良い糖尿病患者（血糖値変動 3.9-10.0 nmol/L）は、悪い患者（血糖値の上限＞10 nmol/L）に比べ、著しく低い在院死亡率であった（1.1%対 11.0%、補正ハザード比 0.14［95%CI：0.03-0.60］，P=0.008）[753]。

◎深圳の 417 人の COVID-19 患者の検討では、軽症・中等症患者と重症患者の間で、人口統計学的数値，臨床状態，生化学的検査で顕著な違いがあったため、COVID-19 の重症祖を予測する簡易な数学的モデルを作成した。モデルの 4 つの変数は、年齢，BMI，CD4+リンパ球，IL-6 値だった。モデルの AUC は 0.911 だった。重症の COVID-19 となる高リスク因子は、年齢≧55 歳，BMI＞27 kg/m²，IL-6≧20 pg/ml，CD4+T 細胞≦400/μL だった。249 人の退院した COVID-19 患者では、20 日以降に回復した患者は、20 日以内に回復した患者と比較し、血小板が少なく（p=0.012）、eGER が高く（p<0.01）、IL-6 値が高く（p=0.04）、ミオグロビン値（p=0.024）が高かった[754]。

☆中国の 31 の行政区域の 575 病院の 1 月 31 日における 1,590 例（平均年齢［SD］48.9［15.7］歳，904［57.3%］が男性）の COVID-19 患者の重症化予測因子に関する後ろ向きコホート研究（予測を 4 つの別のコホートで検証）では、72 の因子のうち 10 の因子が独立した重症化予測因子でリスク・スコアに取り入れられ、それらは、胸部画像異常（オッズ比 3.39［95%CI：2.14-5.38］]），年齢（1.03［1.01-1.05］]），喀血（4.53［1.36-15.15］），呼吸困難（1.88［1.18-3.01），意識不明（4.71［1.39-15.98］），基礎疾患の数（1.60［1.27-2.00］），がんの既往（4.07［1.23-13.43］），好中球/リンパ球比（1.06［1.02-1.10］），LDH（1.002［1.001-1.004］），直接ビリルビン（1.15［1.06-1.24］）だった。開発コホートの平均 AUC は 0.88（95%CI：0.85-0.91）で、検証コホートの AUC は 0.88（0.84-0.93）だった[755]。

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

---

[753] L. Zhu, et. al. Association of blood glucose control and outcome in patients with COVID-19 and pre-existing Type 2 diabetes. Cell Metabolism 31, June 2, 2020.
[754] C. Chen, et. al. Predicting illness severity and short-term outcome of COVID-19: a retrospective cohort study in Chaina. Innovation, May 21 (online), 2020.
[755] W. Liang, et. al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. JAMA Intern Med, May 12 (online), 2020.

症，中等症の間の識別、及び生存者と死亡者の識別のための最も感受性が高く安定した因子だった[756]。

◎中国の研究者は、46 人の COVID-19 患者と 53 人の対照者の血清のプロテオノーム，メタボローム解析を行い、894 のタンパクと 847 の代謝物が同定・定量した。血清中の 204 の代謝物が COVID-19 の重症度と相関していた。18 人の非重症患者と 13 人の重症患者のプロテオノーム・メタボローム解析データから、非重症と重症を予測する機械学習モデルを作製したところ、22 のタンパクと 7 の代謝物から成る 29 の因子によるモデルが最適だった。このモデルを 10 人の別の患者で検証すると、7 人が正しく分類された。22 のタンパクと 7 の代謝物の質量分析を行ってこのモデルの分類因子を更に検証した後には、19 人の別の患者のうち、16 人を正しく分類した。COVID-19 の患者の血清の分子変化を別のグループと比較すると、マクロファージの抑制障害，急性期タンパクの活性化と補完機序，血小板の破壊，多くのアミノ酸代謝物の抑制が認められた[757]。

◎北京の研究者は、標的を定めた、または定めない縦列質量分析法の組み合わせによって軽症，中等症，重症の COVID-19 患者と健常人対照者の血清脂質と代謝産物を網羅的に解析した。10 の血清代謝産物のパネルによって、COVID-19 患者と健常人対象者を区別することが出来た（AUC=0.975）。COVID-19 患者の脂質は、スフィンゴミリン（SMs）と GM3（monosialodihexosyl gangliosides）のレベの上昇とジアセルグリセロールの低下を伴う GM3 が豊富なエクソソームの脂質に類似していた。COVID-19 における代謝調節障害の系統評価が、多重目盛の埋め込まれた識別相関網分析（differential correlation network analyses）を用いて行われた。重症度の増した COVID-19 患者のエクソソームでは、GM3 が一層豊富だった[758]。
［GM3 が豊富なエクソソームは COVID-19 の病原性に関連した病理過程に関与していて、COVID-19 で明らかである血清脂質や代謝産物の最も大きな貯蔵であると考えられた。］

☆☆NHS では、主要なプライマリ・ケアの電子健康記録の既存データ中の患者データを用い、イングランドの全患者のうち 40%をカバーする安全な健康データの解析プラットフォーム（OpenSAFELY）を作製した。17,278,392 人の成人のプライマリ・ケア記録が、匿名で 10,926 人の COVID-19 関連死に結び付けられた。COVID-19 関連死は、男性（ハザード比 1.59［95%CI：1.53-1.65］），高齢・貧困，糖尿病，重篤な喘息，他の様々な病態と相関

---

[756] L. Tan, et. al. Validation of predictors of disease severity and outcomes in COVID-19 patients: a descriptive and retrospective study. Med, May 10 (online), 2020.
[757] B. Shen, et. al. Proteomic and metabolomics characterization of COVID-19 pateint sera. Cell, 182, 59-72, July 9, 2020.
[758] J.-W. Song, et. al. Omics-driven systems interrogation of metabokic dysregulation in COVID-19 pathogenesis. Cell Metabolism, June 24 (online), 2020.

していた。白人と比較して、他の因子を補正した後も、黒人（1.48［1.30-1.69］）と南アジア人（1.44［1.32-1.58］）は高いリスクだった[759]。
［OpenSAFETY は、今日までで最大のコホートでの COVID-19 関連死の危険因子の定量化である。］

◎コロンビア大学では、補体と凝固系の調節障害が病態に影響を与えているかを決定するため、後ろ向き観察研究を行い、黄斑変性（補体活性化障害の代わり）と凝固障害の既往（血小板減少症，血栓，出血）が、年齢，性、喫煙の既往とは独立した、SARS-CoV-2 が関連した罹患率と死亡率のリスク因子であることを認めた。鼻腔咽頭検体の転写産物のプロファイルでは、Ⅰ型インターフェロンと IL-6 に依存した炎症性応答に加え、感染が、補体と凝固系の強い関与を引き起こしていることが分かった。更に、重症 SARS-CoV-2 の候補主導型の遺伝的相関の研究により、必須の補体と凝固系調節因子のミスセンス，eQTL と sQTL 変異を含む補体と凝固に関連した推定的ローカスを同定した[760]。
［補体機能が SARS-CoV-2 感染の帰結を調節することを示しただけでなく、被感染性の転写的遺伝的マーカーを推定した。］

☆ニューヨークの大学病院では、SARS-CoV-2 陽性の入院患者の鼻腔咽頭検体のウイルス量を 3 月 13 日～5 月 4 日に集められた検体の RT-PCR 検査で測定し、生存に関するデータ（退院または死亡）がある患者（1145 人）のみを対象として解析した。全体の平均 $\log_{10}$ ウイルス量は 5.6 copies/ml（SD 3.0）で、$\log_{10}$ ウイルス量の中央値は、6.2 copies/ml（IQR：3.0-8.0）だった。平均 $\log_{10}$ ウイルス量は、研究期間終了までに生存した患者（807 人；平均 $\log_{10}$ ウイルス量 5.2 copies/ml［SD 3］）死亡した患者（338 人；6.4［2.7］）で、有意な違いが認められた。年齢，性，喘息，心房細動，冠動脈疾患，慢性腎疾患，閉塞性肺疾患，糖尿病，心不全，高血圧，脳卒中，人種で補正したコックス比例ハザード・モデルでは、ウイルス量と死亡率の間の独立した有意な相関が認められた（ハザード比 1.07［95%CI：1.03-1.11］，p=0.0014；毎 log 変換 copy/ml につき 7%のハザード上昇に相当）。単変量生存解析では、高ウイルス量の（全体の平均 $\log_{10}$ ウイルス量が 5.6 copies/ml を超える）患者と低ウイルス量の患者との間で、平均観察期間 13 日（SD 11），最大 67 日の観察期間で、生存率に有意な違いが認められた（p=0.0003）[761]。
［研究対象の 1145 人の入院患者の平均年齢は 64.6 歳（SD 17.5）、651 人（56.9%）は男性で、自己報告の人種分布は、357 人（31.2%）がアフリカ・アメリカ人，335 人（29.3%）

---

759 E. J. Williamson, et. al. OpenSAFELY: factors associated with COVOD-19 death in 17 million patients. Nature, July 8 (online), 2020.
760 V. Ramlall, et. al. Immune complemenmt and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. Nature Med, August 3 (online), 2020.
761 E. Pujadas, et. al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. Lancet Respir Med, August 6 (online), 2020.

が白人，42 人（3.7%）がアジア人，375 人（32.8%）が他人種，36（3.1%）は不明だった。]

☆2019 年 12 月～2020 年 2 月の湖北州における 21,392 例の COVID-19 の検討（3 月 18 日までの経過観察）では、1,020 例（4.77%）が COVID-19 で死亡した。多変量解析では、年齢（≧60 歳対<45 歳，ハザード比 7.32［95%CI：5.29-9.98］），性（男性対女性，1.31［1.15-1.50］），疾患重症度（危篤対軽症，39.98［29.52-48.86］），併存疾患（1.40［1.23-1.60］），高体温（>39℃対<39℃，1.28［1.09-1.49］），白血球数（>10×10^9/L 対（4-10）×10^9/L，1.69［1.35-2.13］），リンパ球数（<0.8×10^9/L 対（0.8-4）×10^9/L，1.26［1.06-1.50］）は COVID-19 症例の症例致死率と相関した。高齢，男性，併存疾患有，危篤病態は最も高い死亡率で、発症後 1-4 週間以内の死亡率は、それぞれ 21%，36%，46%，54%だった [762]。

☆☆ニューヨークのマウント・サイナイ病院では、入院時に COVID-19 患者の血清 IL-6，IL-8，TNF-α，IL-1β を迅速に測定する検査を開始した。1484 人の患者が入院後 41 日まで（中央値 8 日）経過観察され、臨床情報，臨床検査結果，患者の帰結の情報が集められた。入院時の血清高 IL-6（p<0.0001），IL-8（p=0.0205），TNF-α（p=0.014）は、強い独立した患者生存率の予測因子だった。特に、疾患重症度，一般的な炎症性マーカーの検査結果，低酸素症や他のバイタル・サイン，人口統計学的因子，併存疾患の程度で補正しても、IL-6 と TNF-α の血清レベルは独立した有意な疾患重症度と死亡の予測因子だった。これらの所見を第 2 次コホート（231 人）で検証した [763]。

◎ボストンの 1 施設で行われた COVID-19 患者の後ろ向きコホート研究では、CRP の急速な上昇が呼吸器症状の悪化と挿管を予測するのに対し、それに対して CRP レベルが一定の患者では容態は安定していた。入院後 48 時間の CRP の上昇は、最初の CRP レベルや ROX 指数（生理学的スコア）よりも呼吸器症状の悪化を、より高い感度で、より良く予測した。CRP，炎症誘発性サイトカインである IL-6 と低酸素性呼吸不全の生理学的測定値（PaO_2/FiO_2）は相関し、機械論的な結び付きを示唆した [764]。
［CRP 上昇は COVID-19 患者で呼吸器症状悪化予測し、機械論的な考え方を示唆し、入院早期の患者における狙いを定めた免疫調節で役割を果たす可能性がある。]

☆矯正システムでの初の症例が同定された 2020 年 3 月 13 日～6 月 26 日にコネチカット州全体で拘禁された人の PCR による症状ベース及びマス検査を行った研究では、10,304 人

---

[762] R. Wu, et.al. Predictive model and risk factors for case fatality of COVID-19: a cohort of 21,392 cases in Hubei, China. Innovation, August, 3 (online), 2020.
[763] D. M. Del Valle, et. al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nature Med, August 24 (online), 2020.
[764] A. A. Mueller, et. al. Inflammatory biomarker trends predict respiratory decline in COVID-19 patients. Cell Reports Med, October 28 (online), 2020.

が検査を受け、検査後少なくとも 14 日間経過観察が行われ、臨床症状，入院，ICU 入院，死亡がモニターされた。研究期間において無症状者の検査が増えてから、矯正システムでの SARS-CoV-2 陽性率が低下し、6 月 12 日にプラトーとなった。SARSA-CoV-2 感染，入院，ICU への入院，死亡と相関するリスク因子を同定する多階層多変量回帰分析では、慢性病態，人口統計学的特徴，施設レベルの因子が共変量とした。SARS-CoV-2 感染率のモデルでは、陽性となった女性入所者が居なかったため、9699 人の男性のみが含まれた。他のモデルでは陽性となった入所者のみが含まれた。1240 人の SARS-CoV-2 陽性の男性（システムの男性の約 13%）のうち、62 人の入院，20 人の ICU への入院，7 人の死亡があった。SARS-CoV-2 感染のリスク因子は共同施設（dormitpory housing）（オッズ比 35.3［95%CI：7.9-157］），ヒスパニックまたはラテン系（対白人）（1.4［1.2-1.6］），高齢（1.2/10 歳［1.2-1.3］）だった。入院の予測因子は心臓病（オッズ比 7.2［95%CI：2.8-18.5］），共同施設（0.22［0.06-0.74］），高齢（2.3/10 歳［1.9-2.9］）で、ICU への入院の予測因子は心臓病（7.7［1.8-33.6］），自己免疫疾患（13.5［2.2-82.6］），高齢（2.4/10 歳［1.6-3.5］）だった。高齢は死亡の唯一の予測因子だった（オッズ比 3.3［95%CI：1.7-6.3］）[765]。

［共同施設が感染の最も強いリスク因子だったことは、そのような環境では、入室者が 1 人か 2 人の共同居室（cell）より social distancing が困難なことを示唆する監獄や拘置所の既報と一致している。入院に関しては、共同施設が防御的だったのは、共同施設の症状のある入所者は、検査された後に入院するよりも、早く同定されて居室に入れられたからであると考えられた。］

○ジョン・ホスキピンス大学では、米国人の様々な社会・人口統計学的な因子と事前の併存疾患に、英国ベースの OpenSAFETY 研究の米国各州にわたる年齢と民族による死亡率の情報を組み合わせて、COVID-19 の死亡の一般人口のリスクの計算法を開発した。この方法を、共同体レベルでの感染動態の情報を組み込んで、未来の絶対リスクを計算するようにした。このモデルを様々な情報源からのリスク因子分布のデータに適用して、全米 477 都市にわたる一般成人人口と 3,113 のカウンティにわたる 65 歳以上のメディケア人口のリスクを予測した。2020 年 6 月 7 日~10 月 1 日の 54,444 死亡を用いた検証解析では、このモデルは米国人口のために良好に調整されていた。予測では、このモデルは比較的小さな人口（例えば 4.3%）が非比例的に大きな数の死亡（例えば 48.7%）を経験すると考えられたが、共同体にわたってリスクの大きな違いがあった [766]。

［ウェッブベースの計算方法と共同体レベルのリスクを見るための双方向的な地図を提供する。］

---

[765] B. S. Kennedy, et. al. Risk factors for SARS-CoV-2 in a statewide correctional system. N Engl J Med, November 24 (online), 2020.
[766] J. Jin, et. al. Individual and community-level risk for COVID-19 mortality in the United States. Nature Med, December 11 (online), 2020.

☆アリゾナ州の研究者は、SOFA（Sequential Organ Failure Assessment）スコアはCOVID-19 肺炎のために人工呼吸を必要とする患者においては、概して 1 臓器の重症機能不全があり、SOFA スコアの違いが少ないため、正確性が落ちると考え、2020 年 3 月 1 日～8 月 31 日の間に米国南西部の 18 の ICU で治療を受けた患者のデータで後ろ向き研究を行った。COVID-19 肺炎と診断され、気管内挿管が行われる前に 4 時間以上酸素療法を受けた 18 歳以上の連続的患者を対象とした。2020 年 3 月 1 日～8 月 31 日に、COVID-19 の 2546 人の患者が研究 ICU に入院し、これらのうち、972 人が酸素投与後 4 時間以上で挿管されたが、297 人は SOFA スコアを計算する十分なデータを欠いていた。残りの 675 人の患者では、SOFA スコアの中央値は 6（IQR：4-8）だった。呼吸器 SOFA サブスコアは、83.5%の患者で 3～4 だった。その他の SOFA サブスコアは、腎系統について 72.1%で、中枢神経系について 78.5%で、凝固について 94.2%で、心血管系について 95.1%で、肝胆道系について 96.5%で 0～1 だった。400 人（59.3%）が死亡するかホスピスへ退院した。SOFA スコアの AUROC（Area under the receiver operating characteristic curve）は 0.59（95%CI：0.55-0.63）で、年齢については 0.66（0.62-0.70）だった（p=0.02）[767]。
［COVID-19 肺炎の挿管前の患者における SOFA スコアの死亡率予測についての鑑別正確性は乏しく、単純に年齢を使うより有意に劣っていた。この所見については、幾つかの説明が可能である。SOFA スコアは敗血症の患者のために設計されており、COVID-19 では、6 つの平等に重み付けされた臓器のうち 3 つだけ（呼吸器，腎，肝胆道）が死亡率と相関する。既報と比較して、本研究の対象者は、より高く、より違いの少ない SOFA スコアで、低い割合（9/675）の患者が累積的スコアが 0～2 だったが、そのような患者では、重篤な臓器系機能障害を起こさず、相対的に正確に生存を予測できる。本研究の全患者は人工呼吸を要する呼吸不全で、それは COVID-19 肺炎患者の死亡の主要な原因である。］

☆長く続く COVID-19 の症状（いわゆる「長引く COVID」）の報告が出て来たが、発生率やリスク因子や病気の早い段階で長引く経過を予測できるかどうかは、明らかではない。欧米の研究者は、COVID-19 症候研究アプリで前向きに症状を自己報告する、COVID-19 に罹患した 4,182 症例のデータを解析した。全部で 558 人（13.3%）の参加者が≧28 日持続する症状を報告していて、189 人（4.5%）は≧8 週で、95 人（2.3%）は≧12 週だった。長引く COVID の特徴は、疲労，頭痛，呼吸困難，無嗅症の症状で、年齢や BMI が上がるほど多く、女性で多かった。病気の最初の 1 週間に 5 つ以上の症状があることは、長引く COVID と相関した（オッズ比 3.53［95%CI：2.76-4.50］）。短い COVID と長引く COVID を 7 日目に鑑別する簡素なモデル（全標本数 n=2,149）は、SARS-CoV-2 陽性の 2,472 人

[767] R. A. Raschke, et. al. Discriminant accuracy of the SOFA score for determining the probable mortality of patients with COVID-19 pneumonia requiring mechanical ventilation. JAMA, February 17 (online), 2021.

の独立した標本で複製において受信者操作特性曲線の AUC は 76%だった。このモデルは、予防や治療の臨床試験において、また、教育やリハビリテーション・サービスを計画するために、長引く COVID のリスクがある人を同定するのに活用できると考えられる [768]。

（13）消化器症状

☆☆1 月 1 日～4 月 4 日に公刊された COVID-19 の消化器症状に関するレビューでは、35 研究における 6686 人の患者が解析対象となった。29 研究（患者数 6064 人）が診断時に COVID-19 患者の消化器症状を報告していて、消化器系の併存疾患の有病率は 4%だった（0-15；95%CI：2-5；I^2=74%）。消化器症状の有病率は 15%で（10-21；95%CI：2-57；I^2=96%）、嘔気・嘔吐，下痢，食欲不振が 3 つの最も多い症状だった。肝機能障害（12 研究，患者数 1267 人）は 19%の有病率だった（9-32；95%CI：1-53；I^2=96%）。サブグループ解析では、重症 COVID-19 では、非重症例と比較して、腹痛の割合が高く（オッズ比［OR］7.10［95%CI：1.93-26.07］，p=0.003, I^2=74%）、ALT 上昇（1.89［95%CI：1.30-2.76］，p=0.0009, I^2=10%），AST 上昇（3.08［95%CI：2.14-4.42］，p<0.00001, I^2=0%）と、肝機能障害の割合が高かった。COVID-19 の最初の流行が起こった湖北州の患者は、湖北州外の患者と比較して、より肝機能障害となり易かった（P<0.0001）。COVID-19 の小児患者も成人患者と同様の消化器症状の有病率だった。10%（3-23；95%CI：4-19；I^2=97%）の患者では呼吸器症状無く、消化器症状だけが認められた。消化器系の症状のある患者は診断が遅かった（標準化平均差異 2.85［95%CI：0.22-5.48］，p=0.030，I^2=73%）。消化器系の症状のある患者は予後が悪い傾向があった（例として ARDS のオッズ比 2.96［95%CI：1.17-7.48］，p=0.02，I^2=0%）[769]。

◎1 月 18 日～2 月 28 日に PCR 検査で確認された COVID-19 の入院患者 204 例（平均年齢 52.9 歳（SD16），107 人が男性 97 人の女性）の多施設観察研究では、大部分の患者は熱と呼吸器症状で来院したが、103 人（50.5%）に消化器症状があり、食欲不振（81，78.6%），下痢（35，34%），嘔吐（4，3.9%），腹痛（2，1.9%）などだった。消化器に特異的とはいえない食欲不振を除いた場合は 18.6%（38）で、下痢，嘔吐，腹痛などであった。消化器症状のある患者は、無い患者に比べて、発症から入院までの期間が有意に長かった（9.0 日対 7.3 日，p=0.013）。6 例では、消化器症状はあったが、呼吸器症状は無かった。重症度が増すほど、消化器症状はより明かになった。消化器症状のある患者は、無い患者と比較して、

---

[768] C. H. Sudre, et. al. Attributes and predictors of long COVID. Nature Med, March 10 (online), 2021.

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

肝酵素が高く（ALT につき平均 42.24 U/L（SD 43.83）対 29.53（23.58），p=0.011，AST につき平均 35.12 U/L（SD 26.58）対 27.48（23.98），p=0.032）、単球数が少なく（平均 390/μl（SD 200）対 460（230），p=0.021）、トロンビン時間が長く（平均 13.13 秒（SD 1.88）対 12.53（1.89），p=0.024）、より抗微生物薬の投与を受けていた（76.7%対 61.4%，P-0.018）[770]。

◎206 例の軽症の COVID-19 患者のうち、48 人は消化器症状だけで、69 人は消化器症状と呼吸器症状の両方があり、89 例は、呼吸器症状だけだった。消化器症状のあった患者の中では 67 人が下痢で、その 19.7%は下痢が初発症状だった。下痢は 1-14 日続き、平均持続期間は 5.4 日（SD 3.1）で、1 日に 4.3 回（2.2）の下痢だった。付随する発熱は、消化器症状のある患者の 62.4%で認められた。消化器症状のある患者が受診したのは、呼吸器症状のある患者より遅かった（16.0 日（7.7）対 11.6 日（5.1），p< 0.001）。また、消化器症状のある患者は、呼吸器症状のある患者と比較して、発症からウイルス消失までの期間が長く（p< 0.001）、便からウイルスが検出され易かった（73.3% vs 14.3%，p= 0.033）[771]。

☆23 の掲載された研究と 6 つの掲載前の研究における合計 4805 人の COVID-19 患者（平均［SD］年齢 52.2 歳［14.8］，1598［33.2%］が女性）を解析したレビューでは、7.4%（95%CI：4.3-12.2）の患者が下痢を、4.6%（2.6-8.0）の患者が嘔気・嘔吐を報告していた。20%（15.3-25.6）の患者に AST 異常値，14.6%（12.8-16.6）の患者に ALT 異常値が認められた。8 つの報告で便の SARS-CoV-2 検査が行われており、40.5%（27.4-55.1）の患者で便中のウイルス RNA の排出が陽性だった[772]。
［高レベルの不均一性があったが（I^2=94%）、有意なバイアスではなかった。COVID-19 の患者の 12%に消化器症状が認められると考えられた。］

◎イランの或る高次肝臓病・移植センターにおける 2020 年 2 月 19 日（イランで最初の COVID-19 患者が確認された日）～4 月 30 日の肝臓関連疾患で入院した患者（入院の必要な急性肝炎；肝臓移植レシピントの合併症；消化管出血，原発性腹膜炎，肝腎症候群，肝性脳症，利尿剤抵抗性の腹水などの硬変の合併症）を解析し、入院率を 2019 年 2 月 19 日～4 月 30 日と比較した。2020 年 2 月 19 日～4 月 30 日に肝臓関連疾患で 124 の入院が記録され、患者の平均年齢（SD）は 51.3 歳（14.9），68 人（55%）が女性で 56 人（45%）が

---

[770] L. Pan, et. al. Clinical Characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-seectional, multicenter study. Am J Gastroenterol, 115, 766–773, 2020.
[771] H. Chaoqun, et. al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. Am J Gastroenterol, April 15 (online), 2020.
[772] S. Parasa, et. al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019. JAMA Netwok Open, June 11, 2020.

男性だった。2019 年の対照期間には肝臓関連疾患で 230 の入院が記録された。研究期間における平均在院日数（SD）は 7.44 日（5.42）であったのに対し、対照期間では 5.32 日（3.37）だった（p<0.001）。COVID-19 流行中に肝硬変で入院した患者の末期肝疾患モデルスコア（Model For End-Stage Liver Disease ［MELD］score）は 17.07（SD 4.05）で、対照期間では 15.18（3.45）だった（p<0.001）。研究期間における肝臓関連疾患での平均入院率（SD）は 1 日当たり 1.74 入院（0.95）だったが、対照期間では 1 日当たり 3.23 入院（1.33）だった（発生率比［IRR］1.85［95%CI：1.49-2.30］，p<0.001）。COVID-19 流行期の入院率は、消化管出血（IRR 2.50［95%CI：1.34-4.64］），原発性腹膜炎（1.78［1.02-3.13］），肝性脳症（1.94［1.12-3.38］），肝腎症候群（1.95［1.18-3.23］）に関して、前年の対照期間よりも有意に低かった [773]。
［患者は入院が避けられない重症の場合だけ入院していたと考えられる。］

◎マサチューセッツ総合病院とハーバード大学の報告では、2020 年 3 月 13 日～4 月 12 日に 141 人の患者（年齢の中央値 57 歳［IQR：47-70］）が RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染のためにが ICU に入院し、45%が受診時に消化器症状（腹痛，下痢，嘔吐など）が認められた。ICU 入室時の SOFA スコアの中央値は 5（IQR：4-7.5）で、128 人（91%）が人工呼吸を要した。全部で 104 人（74%）が少なくとも 1 つの消化器合併症を発症した。消化器合併症を肝胆道，運動低下，消化管虚血，その他の 4 つのカテゴリーに分けた。肝胆道合併症の中では、高トランスアミナーゼ血症が最も多かった（67%）。記録された最も高い AST と ALT の中央値は、それぞれ 420.7 U/L，479.0 U/L で、生理学的な値の 7.5 倍，12 倍の上昇だった。ICU 入院中に、4 人（4%）が急性無石胆嚢炎を、1 人（1%）が急性膵炎を発症した。患者の半分が様々な重症度の運動低下に関連した合併症を発症した。消化器合併症のあった患者のほぼ全員で経鼻・経口胃管が必要だった。46%の患者では、胃内の残渣が多く、少なくとも 24 時間は禁食とされ、58 人（56%）が臨床的・放射線学的にイレウスと診断された。重症イレウスの 4 人は、腸管虚血の臨床的・放射線学的所見があり、入院 11，14，15，22 日目に試験開腹のために手術室へ運ばれた。2 人の患者では、近位の腸間膜血管が CT スキャンで明白であるにもかかわらず、腸管全長の半分から 3 分の 2 に及ぶ広範な斑な腸管壊死が認められ、微小血管血栓が疑われた。術中、壊死した腸管は通常の紫から黒色ではなくて、明らかな明るい黄色だった。他の 1 人では明らかな壊死を伴わない回腸末端の虚血が認められた。4 人目の患者では肝虚血と壊死を認め、小腸の腸間膜と反対側に、腸管壁全層性の明らかな壊死を伴わない、同様の黄色の変色が認められた。更に 2 人の患者が入院 6 日目と 14 日目に大腸麻痺性イレウスと診断されたが、臨床的には大腸の偽性腸閉塞症（オジルヴィー症候群）と同様だった。腹部 X 線では盲腸壁の気腫症を伴う著

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

明な大腸拡張症が認められた。試験開腹では、全大腸にわたる斑な壊死部分が目立し、全大腸切除・回腸人工肛門造設術が行われた。切除腸管の病理所見では、急性フィブリン膿性漿膜炎を伴う局部的全層壊死が認められた。全体の 14 日間患者死亡率は 15%だった。腹部手術を要した患者の死亡率は 40%の高さだった [774]。

☆2020 年 3 月 13 日～5 月 7 日にマサチューセッツ総合病院の 13 の ICU のうち 1 つに入室した RT-PCR 検査で確定した SARS-CoV-2 感染症で挿管された全患者と、傾向スコアを適合させた 2018 年～2019 年の ARDS で入室した患者の消化器症状（高トランスアミナーゼ血症，腸閉塞，オジルビー症候群，腸間膜虚血）を比較する研究では、486 人の ARDS 患者が対象となり、244 人が非 COVID-19 ARDS、242 人が COVID-19 ARDS だった。年齢の中央値は COVID-19 患者が 60.5 歳（IQR：48-71），非 COVID-19 患者が 62 歳（53-73.5）で、COVIDF-19 患者では男性が 66.5%，非 COVID-19 患者では 54.9%だった。COVID-19 ARDS の患者 92 人と非 COVID-19 患者 92 人の傾向スコアが適合され、非 COVID-19 適合群の ARDS の病因は細菌性肺炎（60%），誤嚥（27%），インフルエンザ（7%），RS ウイルス感染（2%），ニューモシスシス肺炎（2%）だった。COVID-19 患者は、非 COVID-19 患者と比較して、より消化器合併症を起こし易かった（74%対 37%, p<0.001；発生率比 2.33［95%CI：1.52-3.63］）。発生率の差は、危篤病態の 3 日目以後により明らかだった。特に、COVID-19 の患者は、より高トランスアミナーゼ血症（55%対 27%，p<0.001），重症腸閉塞（48%対 22%，p<0.001），腸虚血（4%対 0%，p=0.04）を多く起こした。COVID-19 で腸虚血を起こした 4 人のうち 3 人は手術を受け、病理所見では、壊死領域の根底にある微少血管のフィブリン血栓が認められた [775]。
［傾向スコアの適合は、人口統計（年齢，性，BMI，喫煙状況など），併存疾患（慢性肺/腎疾患，うっ血性心不全，冠動脈疾患，高血圧，糖尿病など），ICU 入院時の疾患重症度（連続臓器不全スコア）で補正された。］

（14）嗅覚・味覚

☆軽症の PCR 検査陽性 COVOD-19 患者 204 人（年齢の中央値 56 歳、女性 52.0%）を対象とする調査で、嗅覚・味覚の変化は 64.4%（130/202）の患者で認められ、SNOT-22 のスコアの中央値は 4（IQR 3-5）で 23.8%が 5 だった。130 人のうち、34.6%（45）が鼻閉感を訴え、疲労（68.3%）、乾性・湿性咳（60.4%）、発熱（55.5%）の頻度が高かった。全患者に関して、嗅覚・味覚の異常が他症状より先に起こった患者が 11.9%（24/202）、他症状と

[774] H. M. A. Kaafarani, et. al. Gastrointestinal complications in critically Ill pateints with COVID-19. Ann Surg, 272, 2, e61-e62, August 2020.
[775] M. El Moheb, et. al., Gastrointestinal complications in critically ill patients with and without COVID-19. JAMA, September 24 (online), 2020.

同時が 22.8%（46/204）、他症状の後が 26.7%（54/202）だった。嗅覚・味覚が唯一の症状だった患者は 3.0%（6/202）だった。嗅覚・味覚障害は、女性において、男性よりも有意に多かった（72.4%対 55.7%）[776]。
［SNOT-22 のグレードは、none (0)、very mild (1)、mild or slight (2)、moderate (3)、severe (4)、as bad as it can (5)］

☆5 月 19 日の時点で、320 万人の英国の COVID 用アプリ利用者の中で、76,260 人が SARS-CoV-2 の検査を受け、症状を報告した。13,863 人の陽性者のうち、熱と咳は 71.5%に認められており、熱と咳を報告する人の隔離とスクリーニングでは、約 30%の陽性例の見落としが発生すると考えられた。嗅覚と味覚の消失は、合計で陽性者の 64.5%で報告されており、陽性者の 15.9%は、熱と咳を報告していないが、嗅覚と味覚の消失を報告していた。嗅覚と味覚の消失が最初の症状なのは、動き回り病気を広める可能性のある若者や働く人に多かった。熱，咳，熱または咳，嗅覚・味覚の消失の感受性，特異性，陽性予測率，陰性予測率を SARS-CoV-2 検査を受けたアプリ利用者 76,260 人（13,863 人の陽性者と 62,397 人の陰性者）で測定してみると、嗅覚・味覚消失の予測性は、熱と持続性の咳よりも高かった。また、無嗅覚症状の持続期間の中央値は 5 日で、熱は 2 日だった [777]。
［嗅覚・味覚の消失を、COVID-19 の症状に加えることは、非常に重要である。］

◎3 月 19 日ミラノの病院で 59 人の COVID-19 患者に質問した研究では、20 人（33.9%）が少なくとも味覚か嗅覚の異常を訴え、11 人（18.6%）は両方だった。12 人（20.3%）は入院前に、8 人（13.5%）は入院中に症状が出た。味覚の変化はより頻繁に（91%）入院前に認められ、一方、入院後は味覚と嗅覚の変化は同様の頻度だった。女性は、男性より頻繁に嗅覚・味覚異常を訴えた（10/19［52.6%］対 10/40［25%］; p=0.036）。嗅覚・味覚障害の少なくとも一方のある患者は、両方無い患者よりも若かった（年齢の中央値 56 歳［IQR：47-60］対 66 歳［52-77］，p=0.035）[778]。

◎3 月 5 日～3 月 23 日に COVID-19 と診断され、イタリアの 1 病院に入院した 204 人（110［53.9%］が男性，平均年齢［SD］52.6 歳［14.4］）の患者を対象とした後ろ向き電話調査では、イタリア副鼻腔結果検査 22（I-SNOT-22）の中央値は 21（0-73）だった。I-SNOT-22 では、116 人の患者（56.9%）が味覚・嗅覚の低下を、113 人の患者（55.4%）が味覚の

---

[776] G. Spinato, et. al. Alternations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV infection. JAMA, April 22 (online), 2020.
[777] C. Menni, et. al. Quantifying additipnal COVID-19 symptoms will save lives. Lancet, June 4 (online), 2020.
[778] A. Giacomelli, et. al. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. Clin Infest Dis, 2020.

低下を（スコア中央値 5［2-5］）、85 人の患者（41.7%）が嗅覚の低下を認めた（スコア中央値 5［1-5］）。82 人の患者（41.7%）は、両方を報告した。味覚の重度の低下は 81 人の患者で（39.7%）、嗅覚の重度の低下は 72 人の患者（35.3%）の患者で認めた。重度の味覚低下のうち 12 人（14.8%）、重度の嗅覚低下のうち 12 人（16.7%）だけが重度の鼻閉塞を報告した。重度の味覚と嗅覚の低下は、女性の方が男性より多く（オッズ比 3.16［95%CI：1.76-5.67］対 2.58［1.43-4.65］）、若い患者の方が中年患者より多かった（影響サイズ 0.85［0.55-1.15］対 0.50［0.21-0.78］）。喫煙習慣と重度の味覚消失（オッズ比 0.95［0.53-1.71］）及び重度の嗅覚消失（0.65［0.35-1.21］）との間で有意な相関は認められなかった[779]。
［味覚・嗅覚のスコアは 0-5 で、0 が問題無し、5 は最悪。］

☆スイスでは、SARS-CoV-2 感染による重症急性呼吸器症候郡の患者の剖検で認められた 2 例の嗅神経症が報告された（1 人は嗅覚障害があり、他方は不明）。1 例目は 70 歳男性で、冠動脈疾患と動脈性高血圧のある腎移植レシピエントで、COVID-19 肺炎による呼吸不全となり人工呼吸器を要した。ヒドロキシクロロキン（総量 1600 mg）で治療されたが入院後 8 日目に死亡した。2 例目は重症肺高血圧と診断されていた患者で、熱，咳，呼吸困難の増悪，味覚・嗅覚障害で受診した（SARS-CoV-2 検査陽性）。同様に、ヒドロキシクロロキン（総量 1600 mg）で治療されたが、侵襲的治療を拒み、入院後 6 日目に死亡した。両患者の死後の嗅上皮の組織学的解析では、粘膜固有層における顕著な白血球の浸潤と粘膜の部分的な萎縮が認められた。CD20 陽性の B リンパ球より、CD3 陽性の T 細胞の方が僅かに多かった。粘膜固有層の嗅神経繊維はミエリンの基本タンパクが陰性であったが、免疫組織化学では CD68 が陽性に染まる、いわゆる消化槽（digestion chambers）となっており、軸索の損傷が示唆された。散在する CD45 陽性白血球は炎症性神経症と合致していて、浸潤は CD4 陽性と CD8 陽性の両方の T リンパ球から成っていた。両患者で、嗅索に孤立した CD45 陽性の浸潤は少なく、嗅条は目立たなかった。両患者の脳は、主として基底神経節の傍血管白血球浸潤と血管内微小血栓が認められた[780]。

◎ロンドンの 4 つの病院の 262 人の医療従事者（59%が女性，58%が 40 歳未満，6%が 60 歳を超える）から 4 月 17 日～23 日に嗅覚消失について報告を受けた研究では、73 人（28%）が SARS-CoV-2 の PCR 検査を受けたことがあり、そのうち 56 人が陽性だった。262 人のうち 168 人（64%）が最近 2 ヵ月の嗅覚・味覚の消失を報告し、94 人（48%）が軽症，93 人（48%）が中等症，7 人（4%）が重症の症状を報告した。嗅覚・味覚の消失と COVID-19 は強く相関した。嗅覚・味覚を消失した参加者は、そうでなかった参加者より、有意に SARS-

[779] G. Mercante, et. al. Prevalence of taste and smell dysfunction in coronavirus disease 2019. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, June 18 (online), 2020.
[780] D. Kirschenbaum, et. al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. Lancet July 10 (online), 2020.

CoV-2 陽性となる可能性が高かった（オッズ比 4.9［95%CI：1.4-17.1］，p=0.01）。97 人の参加者は 5 月 22 日～27 日の経過観察調査を受け、45 人（46%）は完全に嗅覚・味覚は回復したと、41 人（42%）は部分的に回復したと、7 人（7%）は回復していないと（4 人は不明）報告した。97 人のうち 71 人（73%）は通常通りに働き続けていた [781]。
［医療従事者の参加者の約 3 分の 2 が最近 2 ヵ月に SARS-CoV-2 を強く示唆する嗅覚・味覚の消失を報告したが、一般的な嗅覚・味覚の消失の発生率は 1.4～15.3%と報告されている。］

○慶應義塾大学の 57 人の無症状及び軽症 COVID-19 患者についての研究では、嗅覚・味覚障害（OTDs）のあった患者は、OTDs の無かった患者と比較して、PCR 検査で低いサイクル閾値で、PCR 検査が陰性化するまで長い時間を要していて、OTDs と高ウイルス負荷の関係が示唆された [782]。

（15）眼症状，眼科診療
◎中国の COVID-19 と診断された 38 人を対象とする研究で、鼻腔咽頭拭い液の PCR 検査で陽性だった 28 名（73.7%）のうち、2 人（5.2%）は、結膜の検体でも PCR 検査陽性だった。38 人のうち 12 人（31.6%［95CI：17.5-48.7］）に、結膜充血，結膜浮腫，流涙症，分泌物増加など、結膜炎と整合的な眼徴候があった。単変量解析では、眼症状の有る患者は、無い患者と比較して、白血球数と好中球数が多く、プロカルシトニン，CRP，LDH の値が高い傾向があった。眼症状のあった 12 人のうち、11 人（91.7%［95%：61.5-99.8］）は PCR 検査で鼻腔咽頭拭い液が陽性で、その中の 2 人は、結膜検体も陽性だった [783]。

○30 歳男性の COVID-19 確定患者で、発症後 13 日目に両側の急性濾胞性結膜炎を認め、結膜からの検体の PCR 検査（サイクル閾値 31）でウイルス RNA が存在していた。結膜検体は、発症後 14 日目、17 日目も SARS- CoV-2 陽性で、19 日目に陰性となった [784]。

---

[781] M. Lechner, et. al. Anosmia and hyposmia in health-care workers with undiagnosed SARS-CoV-2 infection. Lancet Microbe, 1, 4, e150, August 2020.
[782] K. Nakagawara, et. al. Acute onset olfactory/taste disorders are associated with a high viral burden in mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Int J Infect Dis, July 26 (online), 2020.
[783] P. Wu, et. al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol, March 31 (online), 2020.
[784] L. Chen, et. al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br J Ophthalmol, April 7 (online), 2020.

○中国の COVID-19 の既往のある 64 歳女性の結膜，線維柱帯，虹彩の細胞内に、SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド・タンパクの抗原が認められた [785]。

◎12 人の COVID-19 成人患者（男女 6 名ずつ，25-69 歳，発症後 11-33 日）の網膜と光干渉断層法（OCT）での所見の検討では、12 人全員で神経節細胞と内側網状層、特に両目の乳頭黄斑束に、過反射性部位が認められた。OCT アンギオと神経節複合体分析では正常だった。4 人の患者では、眼底検査，カラー眼底写真，無赤（red-free）イメージで、僅かな脱脂綿状の点と網膜アーケードの微小出血が認められた。全員の視力と瞳孔反射は正常で、眼球内炎症の所見も無かった [786]。
［患者は発症後 11～33 日目で、重症例は無かった。］

◎武漢の 2020 年 1 月 26 日～3 月 18 日の COVID-19 確定例の 216 人小児の眼症状の研究では、134 人（62%）が男児で、年齢の中央値は 7.25 歳（2.6-11.6［IQR：2.6-11.6 ］）だった。暴露履歴では、193 人（89.4%）の小児は COVID-19 の確定例（173［80.1%］）または疑い例（20［9.3%］）の家族が居た。有症状の患児で最も頻繁な症状は熱（81［37.5%］）と咳（79［36.6%］）だった。216 人のうち、93 人（43.1%）は全身性または呼吸器の症状が無かった。軽症（101［46.8%］）と中等症（115［53.2%］）の全患児で死亡は無かった。49 人（22.7%）で様々な眼症状があり、そのうち 9 人では眼症状が COVID-19 の最初の症状だった。多い症状は結膜分泌（27［55.1%］），目の痒み（eye rubbing）（19［38.8%］），結膜充血（5［10.2%］）だった。全身症状（29.3%対 14.0%；差 15.3%［95%CI：9.8-20.7］；p=0.008）または咳（31.6%対 17.5%；14.1%［8.0-20.3］；P=0.02）のある患児では眼症状が出る蓋然性が高かった。眼症状は典型的には軽症で、回復・改善した [787]。

◎ワシントン大学では、ヒトの角膜におけるジカウイルス（ZIKA），単純ヘルペスウイルス 1 型（HSV-1），SARS-CoV-2 感染の免疫を介した調節を研究した。ZIKA はマウスにおいて、角膜移植片を通じて感染することが出来た。しかし、ヒト角膜移植片では ZIKA は効率的に複製出来ず、SARS-CoV-2 は全く複製出来なかった。さらに、3 型インターフェロン（IFN-λ）とその受容体（IFNλR1）が角膜上皮では発現していることを明らかにした。ヒト角膜移植片を IFN-λ で治療したり、マウスを IFN-λ 点眼で治療したりすると、抗ウイルス性インターフェロン刺激遺伝子が上方制御された。ヒト角膜移植片では、IFN-λR1 の阻

---

[785] Y. Yan, et. al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleocapsid protrein in the ocular tissue of a patient previously infected with coronavirus disease 2019. JAMA Ophthalmol, October 8 (online), 2020.
[786] P. M. Marinho, et. al. Rentinal findings in patients with COVID-19. Lancet, May 12 (online), 2020.
[787] N. Ma, et. al. Ocular manifestations and clinical characteristics of children with laboratory-confirmed COVID0-19 in Wuhan, China. August 26 (online), 2020.

止は ZIKA と HSV-1 の複製を増強したが、SARS-CoV-2 の複製は増強しなかった [788]。
［角膜における IFN-λR1 の抗ウイルス性の役割に加え、ヒト角膜上皮における SARS-CoV-2 受容体である ACE2 の発現にもかかわらず、ヒト角膜には SARS-CoV-2 感染しないと考えられた。］

◎中国の 10 の小学校での 6 歳～13 歳の 123,535 人の小児を対象とした学校での眼のフォトスクリーニングを用いた 6 年連続の（2015 年～2020 年）前向き領域横断研究では、64335 人（52.1%）が男児だった。全部で 194,904 の検査結果（389,808 眼）が解析対象となった。2020 年の学校でのフォトスクリーニングで、過去の年（2015 年～2019 年）と比較して、実質的な近視への移行（概ね-0.3 diopters［D］）が、6 歳（-0.32 D），7 歳（-0.28 D），8 歳（-0.29 D）の若い小児で認められた。2020 年のフォトスクリーニングにおける近視の割合は、2015 年～2019 年の最も高い割合よりも、6 歳（21.5%対 5.7%），7 歳（26.2%対 16.2%），8 歳（32.7%対 27.7%）で高かった。2020 年と過去の年の間で、9 歳～13 歳における球面等価屈折と近視の割合の違いは、小さかった [789]。
［2020 年の学校でのフォトスクリーニングによれば、COVID-19 パンデミック中の家庭内束縛は、6 歳～8 歳の小児の有意な近視への移行と相関していた。ただし、この相関の解釈には非調節麻痺下屈折の使用や、角膜矯正の既往や眼の生態データの欠如などの様々な限界があり、注意が必要である。若い小児が近視の進行の非常に重要な時期であることを考えると、若い小児の屈折状態は年長の小児より環境に感受性が高い可能性がある。］

（16）皮膚症状
◎ロンバルディア地方の入院した COVID-19 患者 88 人の 18 人（20.4%）に皮膚病変が認められた。 8 例では発症時に病変があり、10 例では入院中に生じた。皮膚症状は、紅斑性発疹（14 症例），広範囲の蕁麻疹（3 例），水疱瘡様の小胞（1 例）だった。体幹が主たる部位だった。痒みは弱いか無く、通常は数日で治癒した。疾患の重症度との相関は明かではなかった [790]。

○3 人の若い患者（14 歳 2 人と 18 歳，2 人は無症状）の肢端部の皮膚病変の報告では、特

---

[788] J. J. Miner, et. al. HSV-1 and Zika virus but not SARS-CoV-2 replicate in the human cornea and are restricted by corneal type III interferon. Cell Reports 33, November 3 (online), 2020.
[789] Progression of myopia in school-aged children after COVID-19 home confinement. JAMA Ophthalmol, January 14 (online), 2021.
[790] S. Recalcati, et. al. Cutaneous manifestations in COVID-19：a first perspective. J Eur Acad Dermol Venereol, 34, 5, e212-e213, May 2020.

に肢趾の背側の紅斑から菫色の斑点で始まり、徐々に紫の病変になり、水膨状及び潰瘍性壊死状の病変となって、最後は完全に正常に戻っていた。一部の病変では痛みや痒みを伴っていた[791]。

◎4 月 9 日～17 日に SARS-CoV-2 感染の疑いでニース大学病院を受診した霜焼け様の皮膚病変のある 40 人（21 人［53%］が女性）を対象とした後ろ向きコホート研究では、多くの患者は若く、年齢の中央値は 22 歳（12-67；IQR 15-28）だった。26 人（65%）は SARS-CoV-2 RNA の RT-PCR 検査を行い、全員に SARS-CoV-2 特異的 IgA，IgM，IgG 抗体検査を行った。25 人（63%）は診察時無症状で、残りの患者は COVID-19 の軽度の症状があった。24 人（60%）は COVID-19 患者か疑い例に接触があった。しかし、受診時には PCR 検査は全て陰性で、過去 3 日間の熱や上下気道の症状を報告していなかった。COVID-19 の抗体検査は 12 人（30%）で陽性で、7 人は IgA 抗体だけ，3 人は IgG 抗体だけ、1 人は IgM 抗体と IgG 抗体，1 人は IgA 抗体と IgG 抗体が有った。この数値は、当該地域の一般的な抗体保有率（3.4%）よりも実質的に高かった[792]。
［霜焼け様の皮膚病変は若い患者の軽症・中等症の COVID-19 に関連しているが、受診時には PCR 検査が陰性になることが多い。］

☆4 月 3 日～4 月 16 日にスペイン中の皮膚科医に、COVID-19 確定または疑い患者で、2 週間以内に発症した発疹のある全患者を登録するよう依頼し、全国規模での前向き研究が行われ、集められた 429 例から、非 COVID-19 症例等を除外して、375 人の患者が解析対象となった。コンセンサスによって、5 つの臨床的パターンを見出し、後にこれらのパターンと患者の人口統計，疾患の症状とのタイミング，重症度，予後との関係を解析した。病変は、水疱・膿疱を伴う肢端部の発赤（霜焼け様病変）19%，他の水疱性発疹 9%，蕁麻疹様病変 19%，丘疹性発疹 47%，網状皮斑または壊死 6%に分けることが出来た。水疱性発疹は、疾患経過の早期に顕れた（15%は他の症状の前）。霜焼け様病変は、頻繁に COVID-19 の進行の後期に顕れたが（59%が他の症状の後）、他の病変は COVID-19 の他の症状と共に顕れる傾向があった。COVID-19 の重症度は、霜焼け様病変で最も軽症で、後ろの分類になるにしたがって重症度が増した。確定した COVID-19 症例と疑い症例では、臨床症状や疫学的所見においては、類似した結果だった。別の診断も検討したが、最も特異的なパターン（霜焼け様パターンと水疱性発疹）は、別の診断とは考え難かった[793]。

---

[791] C. Guarneri, et. al. Silent COVID-19: what your skin can reveal. Lancet Infect Dis, May 18 (online), 2020.
[792] T. Hubiche, et. al. Negative SARS-CoV-2 PCR in patients with chilblain-like lesoons. Lancet Infect Dis, June 18 (online), 2020.
[793] C. Galván Cases, et. al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol, April 29 (online), 2020.

◎3 月 5 日～4 月 15 日にスペインで皮膚症状のために診療所を受診した 132 人の外来患者を対象とした後ろ向き研究では、平均年齢は 19.9 歳（1-56 歳）で、54 人（40.9%）が COVID-19 患者への近密な接触者，28 人（21.1%）が医療従事者との近密な接触者，19 人（14.4%）が臨床的に COVID-19 と診断されていた。どの患者も COVID-19 肺炎の所見は無く、投薬も受けていなかった。COVID-19 の症状は、皮膚病変より前に 16 人の患者で始まり、発症からの平均期間は 9.2 日（3-30 日）で、3 人の皮膚病変は同時に始まっていた。皮膚病変の平均持続期間は 8.7 日（2-24 日）だった。11 人の患者で、皮膚病変出現後に鼻腔咽頭検体で SARS-CoV-2 に対する RT-PCR 検査が行われ、2 人（18.1%）が陽性だった。抗体検査は行われなかった。皮膚病変には 2 つの異なるパターンがあり、重複する場合もあった。霜焼け様パターンは、95 人（72.0%）の患者で顕れ、赤色から紫色の斑，プラーク，結節の特徴があり、通常、足趾や指の遠位部にあった。多形紅斑様パターンは 37 人（28.0%）の患者で顕れ、丸い紅斑様の癒合し易い斑や水疱の特徴がった。古典的な多形紅斑と比べると、個々の病変は小さく（直径＜1 cm）、通常、典型的な標的様部位には顕れず、拡がらない傾向があった。37 人のうち 2 人（5.4%）だけが、腕や膝や耳などの身体の他の部位に顕れた[794]。

［COVID-19 の症状と皮膚症状の間の潜在期間と鼻腔咽頭検体の低い陽性率を考慮すると、皮膚病変は SARS-CoV-2 感染症の遅い症状である可能性がある。］

☆COVID-19 流行時に、イタリアにおいて、数百の皮膚科や小児科医から SNS や e-mail で霜焼け様病変に関する情報を集めているが、5 日間で 63 人の患者の情報が集まった。性差は無く（57.4%が女性，47.6%が男性）、年齢の中央値は 14 歳（IQR：12-16）で、多くは肢だけの病変で（85.7%）、肢と手の両方が 7%、手だけが 6%だった。54 例で写真がアップロードされたが、31/54 は、紅斑性の浮腫状病変で、23/54 は水膨れ病変だった。痛みと痒みは等しく認められ（27%対 27%）、痛みと痒みの両方が 20.6%の患者で認められた。無症状の病変は 25.4%だった。発症から臨床診断までの期間の中央値は 10 日（IQR：6-15）だった。診断時、ほとんどの患者は活動中の病変を顕していて、病変の全体の持続期間を確立することが出来なかった。多くの病変（79.4%）は経過観察中に安定していて、14.3%が再興性で、6.3%だけが一時的で直ぐに消失した。ほとんどの患者では、他の皮膚病変は無かった。皮膚病変以外では、消化器症状が最も多く（11.1%；持続期間の中央値 7 日［IQR：1-9 ］)、次いで呼吸器症状（7.9%；持続期間の中央値 7 日［IQR：3-10 ］)，咳（4.8%；持続期間の中央値 4 日［IQR：3-8］）だった。多くの場合、全身性の症状が皮膚病変に先行した。実施の困難性から、COVID-19 の状態に関する情報は限られ、口腔呼吸器検体の検査は 11

---

[794] D. Fernandez-Nieto, et. al. Characteristics of acute acral skin lesions in nonhospitalized patients: A case series of 132 patients during COVID-19 outbreak. J Am Acad Dermatol, e61-e63, July 2020.

例（17.5%）で行われ、2 例（3.2%）で陽性だった。抗体検査は 6 例（9.5%）で実施可能で、口腔呼吸器検体の検査で陽性だった 2 例で陽性だった。COVID-19 確定例との同居者は 2 人で、非確定例とでは 8 人だった。他の感染症の検査は 10 例（15.9%）だけで行われ、マイコプラズマ肺炎が 1 例で陽性だった。6 人で自己免疫疾患の既往があり（1 人では抗核抗体陽性）、家族性または孤発性の凝固障害は 4 人で認められた。他の併存症の情報は 3 例（ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群，末梢性神経障害，薬剤アレルギー）を除いて無関係だった [795]。

［患者の典型例は、他は健康な青年で、皮膚病変に先立つ一般的症状があった。痛み或いは痒みを伴う長期間の安定した病変が、多くの場合足趾や足底に現れ、(i) 紅斑性の浮腫状のパターンと、(ii) 水泡性のパターンの 2 つのパターンがある。これらの病変は、霜焼けにとても良く似ているが、寒冷への暴露や、同様の症状の既往が無いので、霜焼け様病変と定義される。霜焼けは、1 次的には低温に暴露されて起こるが、2 次的には自己免疫疾患，血液疾患，稀にウイルス感染症などの重症疾患に随伴する。本研究では自己免疫疾患の関与は無く、他の病原体の感染症も考え難い。鼻腔咽頭検体での COVID-19 陽性患者は少なかったものの、霜焼け様病変が COVID-19 に関連していると考えるのは論理的である。］

◎4 月 10 日～17 日にブリュッセルの第 3 次医療機関で行われた、最近発生した霜焼け症状の患者 31 名の研究では、31 名の患者は概ね健康で、ほとんどが 10 代か青年で、19 人が女性だった。皮膚生検検体の組織病理では（22 人）、霜焼けの診断が確定され、場合によってリンパ球性或いは微少血栓性の現象が認められた。免疫蛍光法による解析では 7 人の患者で微小長径の血管の血管炎が認められた。全患者で、鼻腔咽頭検体と皮膚病変の生検検体で、SARS-CoV-2 RNA は陰性のままだった。IgM と IgG 抗体の力価も SARS-CoV-2 に対しては全患者で陰性だった（<1.0 unit/mL）。血液検査所見で全身性疾患が想定されるような異常は無かった。抗核抗体の力価は 7 人の患者で低く、1 人で高かった [796]。

［霜焼けは、COVID-19 に直接関連しているとは考えられず、感染抑制政策や都市封鎖に伴う生活様式の変化が、これらの病変の原因かもしれない。］

◎4 月 9 日～15 日にスペインの第 3 次医療機関で行われた、急性・炎症性の未診断の肢端皮膚病変を持つ小児・青年患者の前向き研究では、20 人の患者が登録され、女性 7 人，男性 13 人，1-18 歳だった。臨床所見は、肢端の紅斑（6 人），趾炎（dactylitis：4 人），紫斑性丘疹（purpuric maculopapules：7 人），混合パターン（3 人）のパターンに分けることができた。全患者で、SARS-CoV-2 抗体陰性で、特に血液学的・血清学的異常は認められな

---

[795] V. Piccolo, et. al. Chilblain-like lesions during COVID-19 epidemic: a preliminary study on 63 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol, May 15 (online), 2020.
[796] A. Herman, et. al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol, June 25 (online), 2020.

かった。6 人の患者で行われた生検では、凍傷の組織学的特徴が認められた[797]。
［臨床，組織，臨床検査での結果は凍傷の診断と矛盾せず、SARS-CoV-2 感染と考えるべき根拠が無かった。］

◎ニース大学における 2020 年 4 月 9 日～4 月 17 日に診療した霜焼け様病変を持つ 40 人の外来患者の前向き症例シリーズ研究では、多くの患者は若く（年齢の中央値 22 歳［範囲 12-67］）、19 人は男性で 21 人は女性だった。臨床所見は、主として爪先の霜焼け様症状で高度に再現性があった。11 人の患者で水泡性や壊死性への進展が認められた。肢端チアノーゼまたは冷たい爪先が 19 人（47.5%）で報告された。COVID-19 のクライテリアに合致する症例は発疹の 6 週間以内に 11 人（27.5%）で認められた。RT-PCR 検査の結果は全例で陰性だった。全体で、SARS-CoV-2-の抗体検査は 12 人（30%）で陽性だった。D ダイマー濃度が 24 例（60.0%）で上昇していた。検査した患者全員で寒冷グロブリン血症とパラボウイルス B19 抗体は陰性だった。主要な組織学的所見はリンパ球性の炎症の特徴と細静脈壁の肥厚と周皮細胞過形成を伴う血管障害だった。in vitro の刺激後の IFN-α の産生は、軽症～重症の急性 COVID-19 患者と比較して、霜焼け様症状のある患者で有意に上昇していた[798]。
［COVID-19 パンデミックの間の霜焼け様症状はウイルス誘導性の I 型インターフェロン症の症状であることを示唆している。］

☆スイスのバーゼル大学の症例報告では、81 歳の女性で、39℃の発熱と、全身の斑状疹，部分的な血管炎様のパターン，手掌の皺の強調（palmoplanter accentuation）といった皮膚症状で受診した。血液検査では、CRP の上昇（248 mg/L），リンパ球減少（7.7%），梅毒とレポネーマ抗体陰性だった。SARS-CoV-2 感染が疑われたが、鼻腔咽頭検体の PCR 検査は陰性だった。2 日後に左側腹部の亜急性の苔癬様界面の皮膚炎の部位から 4 mm のパンチ生検が行われ、その所見で、基底表皮の角化細胞の血管新生と真皮上層における僅かなリンパ組織球の傍血管性浸潤を伴っていた。白血球破砕性血管炎（leukocytoclastic vasculitis）や微小血栓は認められなかった。その後の 2 週間で、患者の発疹は徐々に改善した。6 週間後の SARS-CoV-2 抗体検査では陰性だったが、皮膚の PCR 検査で SARS-CoV-2 が、低コピー数で（ヒト *RPPH1* 1×10^6 当たり 37）陽性だった[799]。

---

[797] J. Roca-Ginés, et. al. Assessment of acute acral lesions in a case series of children and adolescents during the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol, June 25 (online), 2020.
[798] T. Hubiche, et. al. Clinical, laboratory, and interferon-alpha response characteristics of patients with chilblaion-like lesions during the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol, November 25 (online), 2020.
[799] D. Jamiolkowski, et. al. SARS-CoV-2 PCR testing of skin for COVID-19 diagnostic: a case report. Lancet, August 13 (online), 2020.

（17）精神症状，精神疾患患者

☆SARS, MERS，COVID-19 の患者における精神科・心療内科領域の症候に関する、65 のピア・レビューのある研究と 7 の preprint による 3559 例のレビューでは、対象者の平均年齢は 12.2（SD4.1）～68.0 歳だった。研究は、中国，香港，韓国，カナダ，サウジ・アラビア，フランス，日本，シンガポール，英国，米国からだった。発症後経過観察期間は 60 日～12 年と様々だった。SARS と MERS で入院した患者の急性期における頻繁に認められる症状は、混乱 27.9%（36/129，［95%CI : 20.5-36.0］），抑うつ状態 32.6%（42/129［24.7-40.9］），不安 35.7%（46/129，［27.6-44.2］），記憶障害 34.1%（44/129，26.2-42.5），不眠 41.9%（54/129［22.5-50.5］）だった。SARS の急性期におけるステロイドによる狂乱と精神異常 0.7%（13/1744）の 1 報告があった。急性期後の症状として多かったのは、抑うつ状態 10.5%（35/332［7.5-14.1］），不眠 12.1%（34/280［8.6-16.3］），不安 12.3%（21/171［7.7-17.7］），苛立ち 12.8%（28/218［8.7-17.6］），記憶障害 18.9%（44/233［14.1-24.2］），疲労 19.3%（61/316［15.1-23.9］），1 報告で外傷的記憶 30.4%（55/181［23.9-42.0］）と睡眠障害 100.0%（14/14［88.0-100.0］）だった。メタ解析では、急性期後の有病率は、外傷後ストレス症状 32.2%（121/402［23.7-42.0］；4 研究），抑うつ 14.9%（77/517［12.1-18.2］；5 研究），不安 14.8%（42/282［11.1-19.4］；3 研究）だった。76.9%（446/580［68.1-85.6］；6 研究）の患者は、平均経過観察期間 35.3 ヶ月（SD40.1）の時点で職場復帰していた。COVID-19 のデータについては（preprint を含む）、せん妄の報告があった（1 研究での、65%［26/40］の ICU 患者に認められる混乱と 69%［40/58］の ICU 患者に認められの興奮，他の 1 報告での、死亡した患者の 21%［17/82］に認められる変性意識状態）。1 研究では、退院時に、33%%（15/45）の COVID-19 患者に遂行機能障害が認められた。低酸素性脳症の 2 報と脳炎の 1 報告があった。対象とした 72 の研究の 94%（68）で研究の質は低か中だった [800]。

☆4 月 7 日～4 月 13 日に行われた全米の 18 歳以上の成人 1468 人に対する調査結果を、2018 年の 25417 人に対する全国調査と比較した研究では、2020 年 4 月に重度の精神的苦痛（serious psychological distress）の症状を報告したのは 13.6%（95%CI : 11.1-16.5）で、2018 年は 3.9%（3.6-4.2）だった。年齢では 18 歳～29 歳で最も高く（24.0%［95%CI : 16.3-33.8］; 2018 年には 3.7%［3.0-4.6］）、世帯収入では年 35000 ドル以下の世帯の成人で多く（19.3%［14.2-25.6］; 2018 年には 7.9%［7.1-8.6］）、人種・民族ではヒスパニック系

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

で多かった（18.3%［11.2-28.3］; 2018 年には 4.4%［3.7-5.4］）。2020 年のサブグループ解析で一番低かったのは、55 歳以上だった（7.5%［11.4-16.6］）。2020 年 4 月に、常にまたは頻繁に寂しいと感じると報告したのは 13.8%（95%CI : 11.4-16.6）で、同種の 2018 年 4 月と 5 月の報告が 11%であったことを考えると余り増えておらず、重度の精神的苦痛については、他の因子が関与しているものと考えられた[801]。
［severe psychological distress の判定には、Kesseler スケール（0-24 点のスケールで 13 点以上）を用いている。］

☆英国 Waves 8 及び 9 世帯経時研究に参加した 16 歳以上の世帯員に対して 2020 年 4 月 23 日～30 日に行ったウェッブ調査で、評価可能だった 17452 人の中で、臨床的に顕かなレベルの精神的苦痛の有病率は、2018 年～19 年は 18.9%（95%CI : 17.8-20.0）だったが、英国で都市封鎖に入って 1 ヶ月の 2020 年 4 月には 27.3%（26.3-28.2）へと上昇していた。平均 GHQ-12 スコアも、2018 年～19 年の 11.5%（11.3-11.6）から 2020 年 4 月の 12.6%（12.5-12.8）へ上昇していた。これは、2014 年と 2018 年との間の以前からの上昇傾向を考慮したとしても、期待される割合よりも 0.48 ポイント（0.07-0.90）高かった。時間的な傾向と変化の有意な予測因子で補正して個人内での GHQ-12 を比較すると、上昇は 18-24 歳で最も高く（2.69 ポイント［95%CI : 1.89-3.48］）、25-34 歳（1.57［0.96-2.18］），女性（0.92［0.50-1.35］），若年層との同居（1.45［0.79-2.12］）で高かった。感染症流行前に雇用されていた人では、平均して顕著な GHQ-12 スコアの上昇が認められた（0.63［0.20-1.06］）[802]。

☆英国におけるプライマリ・ケアのデータベースを用いた COVID-19 の精神疾患と自傷行為への影響についての人口ベースのコホート研究では、データベースには 1697 の一般診療から 14,210,507 人の患者が登録されていて、2020 年 4 月においては、英国の一般診療において、プライリマリ・ケアで登録された抑うつの発生率は 43.0%（95%CI : 38.3-47.4），不安症は 47.8%（44.3-51.2），最初の抗抑うつ剤の処方は 36.4%（33.9-38.8）予測された割合よりも減少していた。抑うつと不安症の最初の診断の減少は、労働世代（18-44 及び 45-64 歳）の成人とより貧しい地域での診療で登録された患者において、最も大きかった。自傷の発生率は、2020 年 4 月において、予測された割合よりも 37.6%（34.8-40.3）低く、減少は女性と 45 歳未満の人で大きかった。2020 年 9 月までに抑うつ，不安症，自傷の発生率は、予測されたレベルと同様になった。北アイルランド，スコットランド，ウェールズでは、抑うつと不安症の発生率は 2020 年 9 月まで予測された割合よりも 3 分の 1 低いまま

---

801 E. E. McGinty, et. al. Psychological distress and lonliness reported by US adults in 2018 and April 2020. JAMA, June 3 (online), 2020.
802 M. Pierce, et. al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sampling survey of the UK population. Lancet Psychiat, July 21 (online), 2020.

だった。2020 年 4 月において、精神科医療サービスへの受診率は、1 年のその時に予測された割合の 4 分の 1 より低かった（75.3%の減少［74.0-76.4］）[803]。
［プライマリ・ケアにおける登録された精神疾患と自傷の相当の減少の結果として、より重い精神疾患の患者が多くなったり、死亡に至らない自傷や自殺の発生が増えたりするかもしれない。更なる未来の封鎖の結果と経済的不安定性が精神の健康に及ぼす長期的影響を検討することが優先されるべきである。］

○1 月下旬～4 月上旬の家庭待機期間に、武漢と黄石（武漢近傍の湖北省の都市）の 2 つの小学校の 2 年生～6 年生の児童 2330 人を対象として行った精神状態の調査では、1784 人［76.6%］（1012 人［56.7%］が男児；1109 人［62.2%］が黄石）が調査に回答した。調査の時点で、生徒は平均（SD）で 33.7 日（2.1）自宅待機させられていた。403 人（22.6%）が抑うつ、337 人（18.9%）が不安を報告した。武漢の生徒は黄石の生徒に比べて有意に高い CDI-S（Children's Depression Inventory-Short Form）スコアで（β0.092［95%CI：0.014-0.170］，p=0.02）、抑うつ症状のリスクも高かった（オッズ比 1.426［1.138-1.786］，p=0.002）。COVID-19 に罹ることをほとんど心配していない、または心配していない生徒は、とても心配している生徒に比べて、CDI-S スコアが有意に低く（β-0.184［-0.273--0.095］，p<0.001）、抑うつ症状のリスクも低かった（オッズ比 0.521［0.400-0.679］，p<0.001）。COVID-19 の流行について楽観的でない生徒は、とても楽観的な生徒と比較して、有意に高い CDI-S スコアで（β0.367［0.250-0.485］，p<0.001）、抑うつ症状のリスクも高かった（オッズ比 2.262［1.642-3.117］，p<0.001）。人口統計の因子と不安の間に有意な関係は無かった[804]。

◎COVID-19 流行期（2020 年 3 月 31 日～4 月 13 日）と COVID-19 以前（2017 年～2018 年）で米国成人の精神状態について行った調査では、最終的に COVID-19 流行期のサンプルとなったのは 1441 人の参加者（619 人［43.0%］が 18-39 歳，723 人［50.2%］が男性，933 人［64.7%］が非ヒスパニック系白人）だった。COVID-19 以前のサンプルとなったのは、5065 人の参加者（1704 人［37.8%］が 18-39 歳，2588 人［51.4%］が男性，1790 人［35.3%］が非ヒスパニック系白人）だった。抑うつ症状の罹患率は、どのカテゴリーにおいても、COVID-19 以前に比較し、COVID-19 流行期の方が高かった（軽症 24.6%［95%CI：21.8-27.7］対 16.2%［15.1-17.4］；中等症 14.8%［12.6-17.4］対 5.7%［4.8-6.9］；やや重症 7.9%［6.3-9.8］対 2.1%［1.6-2.8］；重症 5.1%［3.8-6.9］対 0.7%［0.5-0.9］）。COVID-

[803] M. J. Carr, et. al. Effects of the COVID-19 pandemic on primary care-recorded mental illness and self-harm episodes in the UK: a population-based cohort study. Lancet Public Health, January 11 (online), 2021.
[804] X. Xie, et. al. Mental health status among children home confinement during the coronavirus disease 2019 outbreak in Hubei province, China. JAMA Pediatrics April 24, 2020.

19 流行期の高い抑うつ症状のリスクは、低所得（オッズ比 2.37［95%CI：1.26-4.43］，p<0.001），5000 ドル未満の貯蓄（1.52［1.02-2.26］，p<0.001），より多くのストレス要因への暴露（3.05［1.95-4.77］，p<0.001）と相関した[805]。

◎韓国の研究では、2020 年 1 月 1 日～5 月 15 日に 216,418 人が SARS-CoV-2 の検査を受け、7160 人（3.3%）が陽性だった。傾向スコアを適合させた全体のコホートでは、精神疾患の無い 47,058 人のうち 1391 人（3.0%）が検査陽性だったのに対し、精神疾患のある 48,058 人のうち 1383 人（2.9%）が検査陽性だった（補正オッズ比［OR］1.00［95%CI：0.93-1.08］）。SARS-CoV-2 陽性だった人の中で、傾向スコアを適合させた後、精神疾患の無い 1320 人の患者のうち 109 人（8.3%）が臨床的に重症であったのに対し、精神疾患のある患者では 1320 人中 128 人（9.7%）が重症で、僅かにリスクが上昇していた（補正 OR 1.27［1.01-1.66］，p<0.05）[806]。

○カリフォルニア大学アーヴァイン校では、米国で COVID-19 の疾患と死亡が段階的に拡大していった期間である 2020 年 3 月 18 日～4 月 18 日に、全米のパネル（the U.S. probability-based nationally representative NORC AmeriSpeak panel）における 3 つの連続した代表的サンプルにおける急性ストレス，抑うつ症状，直接の，共同体の，メディアを介しての COVID-19 への暴露を、3 つの 10 日の期間にわたって（全部で N=6,514）調査した。急性ストレスと抑うつ症状は、COVID-19 による死亡が全米にわたって増えるにつれて、経過中、有意に上昇した。既存の心理・精神の健康に関する診断，COVID-19 関連のメディアへの暴露時間，メディアにおける相反した COVID-19 の情報への暴露，2 次的ストレス因子が、全て急性ストレスと抑うつ症状と相関した[807]。

◎2020 年 2 月 15 日～4 月 25 日に米国北西部の 5 病院に入院した全 COVID-19 陽性患者を 5 月 27 日まで観察したエール大学の研究では、全部で 1685 人の入院患者（平均年齢［SD］65.2 歳［18.4］，887 人［52.6%］が男性）のうち、473 人（28%）が入院前に精神学的診断を受けていた。精神学的診断を受けていた患者は、より高齢で、女性，白人，非ヒスパニック系が多く、併存症（悪性腫瘍，脳血管障害，うっ血性心不全，糖尿病，腎疾患，肝疾患，心筋梗塞，HIV）があった。全部で 318 人（18.9%）が死亡した。精神学的診断の

---

[805] C. K. Ettman, et. al. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2019686, September 2, 2020.
[806] S. W. Lee, et. al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a national cohort study. Lancet Psychiatry, September 17 (online), 2020.
[807] E. A. Holman, et. al. The unfolding COVID-19 pandemic: A probability-based, nationally representative of mental health in the U.S. Science Advances, September 18 (first release), 2020.

ある患者は、無い患者と比較して、より高い死亡率だった（2 週間死亡率は 35.7%対 14.7%，3 週間死亡率は 40.9%対 22.2%，4 週間死亡率は 44.8%対 31.5%；p<0.001）。経過観察期間の中央値は 8 日間（IQR：4-16 日）だった。非補正モデルでは、COVID-19 関連死亡リスクは、精神的診断のある患者で高かった（ハザード比 2.3［95%CI：1.8-2.9］，p<0.001）。人口統計学的要因，他の医学的併存症，病院の場所で補正後も、精神障害のある患者でリスクは有意なままだった（ハザード比 1.5［1.1-1.9］，p=0.003）[808]。

◎2020 年 3 月 1 日～4 月 30 日にロンドンの 5 つの精神病院に入院中であったか、入院した 65 歳以上か認知症のある患者に関する後ろ向きコホート研究では、344 人の入院患者のうち、131 人（38%）が研究期間中に COVID-19 と診断された（期間有病率 38%［95%CI：33-43］）。COVID-19 となった患者の平均年齢［SD］は 75.3 歳［8.2］、68 人（52%）が女性で 47 人（36%）は少数民族の患者だった。131 人の患者のうち 16 人（12%）は無症候性で、121 人（92%）は 1 つ以上の疾患関連合併症があった。108 人（82%）の患者が強制的に拘留された。74 人（56%）の患者に認知症があり、そのうち 13 人（18%）が若年発症性認知症だった。平均して、施設は最初の COVID-19 が認められてから 4.5 日後に COVID-19 検査キットを受け取り、研究期間中に 19 人（15%）の COVID-19 と診断された患者が死亡し、COVID-19 関連死と決定された [809]。
［精神病院の患者は共同体の人達より COVID-19 の感染リスクが高く、COVID-19 で死亡する割合も高い。］

◎英国では、2020 年 3 月（470,292）から 4 月（453,377）にかけて、認知症として登録される人数が 3.60%低下した。類似の 3.34%の低下が 2019 年 4 月（469,025）と 2020 年 4 月（453,377）の間でも認められた。国家統計局によれば、イングランドで 2020 年 4 月に死亡した 17,316 人で「認知症とアルツハイマー病」と死因が記録された。この数は 4 月の 5 年間平均から予測される約 3 倍だった。認知症における抗精神薬の処方数の絶対数は、2020 年に 3 月（45,554）から 4 月（45,286），5 月（43,374），6 月（42,664），7 月（42,964）へと減少したが、登録される患者全体の数が減ったために、抗精神薬を処方された患者の割合は実質的に増加した。認知症の全患者数と同様に、抗精神薬を処方された患者の割合も一定である傾向があり、2018 年から 2019 年の割合は 9.28%と 9.47%の間だった。2020 年 3 月に、割合は 9.69%（95%CI：9.60-9.77）まで、4 月には 9.99%（9.90-10.08）まで上昇した。5 月には 9.80%（9.67-9.85）で、6 月には 9.66%（9.57-9.75），7 月には 9.74%（9.65-

---

[808] L. Li, et. al. Association of a prior psychiatric diagnosis with mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2023282, September 30, 2020.
[809] G. Livingston, et. al. Prevalence, management, and outcomes of SARS-CoV-2 infections in older people and those with dementia in mental health wards in London, UK: a retrospective observational study. Lancet Psychiatry, October 5 (online), 2020.

9.83）だった。2020 年 3 月，4 月，5 月の割合は、2018 年（各 4.40%，6.95%，5.22%の上昇）及び 2019 年（各 4.28%，7.34%，4.87%の上昇）の同じ月と比較して実質的に高かった [810]。

［COVID-19 の流行中、認知症に対する抗精神薬の処方が増えていたと考えられる。抗精神薬の処方を受けていたと最も考えられる認知症末期やケア施設内の患者が、2020 年 4 月の付加的死亡で過剰に代表されていて、少なくとも 20,000 人のこれらの人々の死亡によって登録から失われる効果は、これらの薬剤を受けている患者の割合を減少させると考えられるはずだった。登録には抗精神薬剤処方の特異的な適応に関する記録は無いが、増加の一部はせん妄の管理や姑息的ケアに関係していると考えられる。但し、増加の最も多い原因は、興奮や COVID-19 の制限によって続発した精神障害（例えば、共同体の活動や家族の訪問が中断し、部屋に閉じ込められたケアホームの住民）の悪化への応答と考えられた。］

☆英米の研究者による、米国の 54 のヘルスケア機関、全体で 6980 万人の電子的健康情報を匿名で把握出来るネットワークを利用した、2020 年 1 月 20 日～8 月 1 日に COVID-19 と診断された 62,354 人の患者に関する後ろ向きコホート研究では、精神疾患の既往の無い患者では、COVID-19 の診断は、他の 6 つの疾患と比較して、その後 14 日～90 日以内の最初の精神疾患の上昇した発生率と相関していた（HR 2.1［95%CI：1.8-2.5］対インフルエンザ；1.7［1.5-1.9］対他の呼吸器感染症；1.6［1.4-1.9］対皮膚感染症；1.6［1.3-1.9］対胆石症，2.2［1.9-2.6］対尿管結石症；2.1［1.9-2.5］対大きな骨の骨折；全て p<0.0001）。HR は不安症，不眠症，認知症でより大きかった。再燃と新たな診断を測定したところ、より小さい HR で同様の所見を認めた。COVID-19 の診断後 14 日～90 日の何らかの精神疾患の診断の発生率は 18.1%（95%CI：17.6-18.6）で、最初の診断である 5.8%（5.2-6.4）を含んでいた。65 歳を超える人々での COVID-19 の診断後 14 日～90 日の最初の認知症の診断率は、1.6%（95%CI：1.2-2.1）だった。前年の精神疾患の診断は、COVID-19 の診断の高い発生率と相関していた（相対リスク 1.65［95%CI：1.59-1.71］，p<0.0001）。このリスクは COVID-19 の既知の身体的健康のリスク因子とは独立だったが、社会経済的因子と交絡している可能性が残った [811]。

◎ジョン・ホプキンス大学では、全米の 97%の世帯をカバーする標本パネルから選んだ 18 歳以上の成人を対象に、COVID-19 第 1 波の 2020 年 4 月 7 日～4 月 13 日に調査に応答した 18 歳以上の成人に第 2 波の 2020 年 7 月 7 日～7 月 22 日に、ケスラー6 スケール（0-24 点のうち 13 点以上を重度とした）を用いた過去 30 日以内の精神的苦痛に関する調査を行

---

[810] R. Howard, et. al. Antipsychotic prescribing to people with dementia during COVID-19. Lancet Neurol, 19, 11, 892, November 01, 2020.
[811] M. Taquet, et. al. Bidirectional association between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62, 354 COID-19 cases in the USA. Lancet Psychiatrtry, November 9 (online), 2020.

った。応答者は、応答者や家族にストレスとなる可能性のある因子である COVID-19 に罹る心配や、雇用，財政，学校，健康保険，医療や子供のケアを得る能力の COVID-19 に関連した有害事象の経験などのリストから選択した。1466 人が調査され、1337 人が応答した（応答率 91.2%）。重度の精神的苦痛を報告したのは 2020 年 4 月は 14.2%（95%CI：11.3-17.7）だったが、7 月は 13.0%（10.1-16.5）だった（p=0.73）。重度の精神的苦痛の発生率は、どのようなサブグループにおいても 7 月と 4 月で有意な差は無かった。両時点で、報告された発生率が最も高かったのは 18 歳-29 歳の成人（4 月 24.5%［95%CI：16.0-38.0］；7 月 26.5%［95%CI：16.1-40.5］），35000 ドル未満の収入（4 月 20.2%［14.4-27.5］；7 月 21.2%［14.7-29.6］），ヒスパニック系（4 月 17.9%［10.3-29.4］；7 月 19.2%［11.1-31.2］）だった。7 月に重度の苦痛を報告した人の 72%（95%CI：60.1-81.3）が 4 月にも重度の苦痛を報告していた。重度の苦痛のある人は無い人に比べて、子供のケアを得る能力以外の全てのストレス因子を統計学的に有意に報告し易かった。重度の苦痛を訴えた被験者全体（132 人）によって最も多く報告されたストレス因子は COVID-19 に罹ることと（65.9%［95%CI：51.8-77.7］）、雇用へのパンデミックの影響（65.1%［48.0-72.0］）だった。重度の苦痛のある成人で、大学に在籍しているか学校年齢の子供を持つ人のサブグループ（52 人）では、69.0%が教育の中断をストレス因子に挙げた [812]。

◎イングランドで封鎖が開始された以後の 20 週にかけて 2020 年 3 月 24 日～8 月 9 日の不安と抑うつについて調べたロンドン大学の前向き経時的観察研究では、70,000 人以上のデータから、イングランドに住んでいて、研究期間に 3 回繰り返して測定していて、逸失値の無い 36,520 人が解析の対象となった。第 1 週には、平均抑うつスコアは 6.6（SD=6.0，範囲 0-27）で、不安スコアは 5.7（5.6，0-21）だった。不安と抑うつのレベルは、両方とも、イングランドにおける封鎖の導入後、最初の 20 週にわたって減少した（不安について b=-1.93，SE=0.26，p<0.0001；抑うつ症状について b=-2.52，SE=0.28，p<0.0001）。最も速い減少は、厳格な封鎖期間（第 2 週～第 5 週）にわたって認められ、その後封鎖緩和措置が導入されるにつれ（第 16 週～第 20 週）症状は平坦化した。女性または若年，低い教育の到達度，低い収入，事前に存在した精神疾患，1 人暮らしか子供と住んでいることは、全て、封鎖開始時の不安と抑うつの高いレベルのリスク因子だった。経験上のこれらの不均衡の多くは封鎖が続くと減少したが、封鎖開始後 20 週後でも未だ明らかだった [813]。
［最高レベルの抑うつと不安は、封鎖の早い段階で起こったが、皆が状況に慣れたためと考えられるが、かなり迅速に減少した。感染前から既に悪い精神の健康の高いリスクのある群

[812] E. E. McGinty, et. al. Psychological distress and COVID-19-related stressors reported in a longitudinal cohort of US adults in April and July 2020. JAMA, November 23 (online), 2020.
[813] D. Fancourt, et. al. Trajectories of anxiety and depressive symptoms during enforced isolation due to COVID-19 in England: a longitudinal observational study. Lancet Psychiatry, December 9 (online), 2020.

は、封鎖とその後を通じてリスクが高かった。]

○2020 年 8 月～11 月の日本の月毎の自殺率を 2016 年～2019 年と比較した研究では、2016 年～2020 年に自殺した 90,048 人（61,366［68.1%］が男性）が解析対象となった。男性の差分の差分法解析（difference-in-difference analysis）では、2016 年～2019 年と比較して 2020 年 8 月～9 月は自殺率に上昇は認められなかったが、自殺率は 10 月（差分の差分 100,000 人当たり 0.40 自殺死［95%CI：0.14-0.67］）と 11 月（0.34［0.07-0.60］）には上昇していた。女性では、2016 年～2019 年と比較して、2020 年の自殺率は 7 月（差分の差分 100,000 人当たり 0.24 自殺死［95%CI：0.09-0.38］），8 月（0.30［0.16-0.45］），9 月（0.29［0.15-0.44］），10 月（0.62［0.48-0.77］），11 月（0.29［0.15-0.44］）に上昇していた。2020 年の自殺率を 2011 年～2019 年からの傾向に基づく期待率と比較した 2 次解析では、自殺率の増加は、30 歳未満の男性（11 月：観察された自殺率／期待率［RR］1.48［95%CI：1.26-1.71］）と 30 歳未満（10 月：2.14［1.76-2.52］）及び 30-49 歳（10 月：2.30［2.01-2.58］）の女性で最も大きかった[814]。

（18）画像診断

☆武漢の 81 人の患者の CT スキャン画像（第 1 群：発症前の CT、第 2 群：発症後 1 週間以内の CT，第 3 群：発症後 1 週間から 2 週間の CT、第 4 群：発症後 2 週間から 3 週間の CT）の後ろ向き観察研究では、主要な異常パターンは、両葉 79%（64/81）、末梢 54%（44/81）、不明瞭 81%（66/81）、スリガラス様陰影 65%（53/81）で、右下葉が 27%（225/849 区画）で多かった。第 1 群（15 人）では、主要なパターンは、片葉（9.60%）、多発性（8.53%）スリガラス様陰影（14.93%）だった。第 2 群（21 人）では、病変部位は速やかに拡大し、両葉（19.90%）、びまん性（11.52%）、多くのスリガラス様陰影（17.81%）となった。その後、スリガラス様陰影の割合は減少し（第 3 群（30 人）の 57%（17）、第 4 群（15 人）の 33%［5］）、浸潤影と混合パターンが増えた（第 3 群の 40%［12］、第 4 群の 53%［8］）[815]。

◎マカオ大学では、4,154 人の患者からの 617,775 枚の胸部 CT 画像を用いて、新型コロナウイルス感染症（NCP）を診断し、他の一般的な肺炎や健常人から鑑別できる臨床応用可能な AI システムを開発した。中国内での 1 回の後向き研究と 3 回の探索的前向き研究、及び

---

[814] H. Sakamoto, et. al. Assessment of suicide in Japan during the COVID-19 pandemic vs previous year. JAMA Network Open, 2021;4(2):e2037378. February 2, 2021.
[815] H. Shi, et. al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis, 20, 425-434, 2020.

中国外のデータを用いた計 5 回の研究では、正診率 84.11%～91.20%，感受性 86.67%～94.74%，特異性 82.26%～90.0%だった。放射線科医 8 人との比較では、若手医師（4 人，5-15 年の臨床経験）の成績を上回り、半ばの年長医（4 人，15-25 年の臨床経験）のと同等だった。AI システムでの加重過誤は 9.29%だったが、専門医では 7.14%～19.15%で、平均 13.55%だった。若手医師を AI を用いた診断で補助したところ、若手医師の 2 週間後の加重過誤でみた成績は、年長医と同等となった。さらに、AI を用いて肺の陰影と相関する臨床指標を同定し、これらを用いて予後予測のシステムを構成した。これらの臨床データと肺陰影を合わせて高リスク群と低リスク群に分けた場合、高リスク群（133/158 が死亡）の生存率は、低リスク群（37/274 が死亡）に比較して、顕著に低かった（p<0.001）[816]。

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

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

AI システムは 0.92 の AUC と上級放射線科医と匹敵する感受性を実現した。また、異常な胸部 CT 所見の無い 25 人の患者では、全放射線科医が全て陰性と診断したが、AI システムは、17 例（68%）を陽性と診断した[817]。

◎COVID-19 患者の回復過程は明らかではなく、回復した患者の中には、持続する息切れを訴える人がいる。COVID-19 における血管障害が報告されており、肺胞と毛細血管の接合部での肺の微小醸造と機能の探索が重要と考えられる。CT は構造的異常を検出するが、肺機能に対する疾患の影響については殆ど知られていない。^{129}Xe MRI は、換気, 微少構造, ガス交換を独自に評価することの出来る技術である。^{129}Xe MRI を用いて、中国と米国の研究者は、COVID-19 の患者は、健常者と比較して、高い換気欠損の割合（5.9%対 3.7%），変わらない微細構造，長いガス血液交換時間（43.5 ms 対 32.5 ms），減少した RBC/TC

[816] Clinically applicable AI system for accurate diagnosis, quantitative measurements and prognosis of COVID-19 pneumonia using computed tomography. Cell, 181, 6, 1423-1433, June 11, 2020.
[817] X. Mei, et. al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. Nature Med, May 19（online）, 2020.

（0.279 対 0.330）であることを見出した。これらの結果は、退院時には、領域の換気や肺胞腔の面積は比較的正常であるが、ガス交換機能が減衰していることを示唆している[818]。

○COVID-19 の 3 人の確定患者（喫煙，喘息，閉塞性肺疾患，他の肺異常の既往無し）が、D ダイマーの上昇 （>1000 ng/mL）と臨床的な肺塞栓疑いのためにデュアル・エナジー（dualenergy） CT を撮影した。これら 3 人に肺塞栓は認められなかったが、過去に報告例の無い明らかな灌流異常が認められた。振り返ってみると、少なくとも 9 人の COVID-19 患者で、同様の所見があった。典型的な COVID-19 の CT 所見に加えて、主として肺の不透明な領域の中や周辺での、かなりの近位・遠位の肺血管の拡張と屈曲を認めた。デュアル・エナジー CT での主要な 3 所見は、肺血管灌流像に認められた。肺の不透明な領域の近位の肺の増加した灌流，末梢肺の不透明性に対応する末梢灌流の低下領域、末梢の肺浸潤の領域を取り囲む灌流増加の輪であった。肺血管の拡張は、機能障害を起こした、びまん性の炎症過程における領域的な血管拡張の過剰活性化の状況の中で、正常で生理的な低酸素性肺血管収縮の相対的な不全によるものと考えられた。さらに、モザイク状の灌流パターンは、気管支の肥厚や分泌の所見に対応するものではなく、気道の疾患が主たる低酸素血症の主要な潜在的要因と考えられた。肺灌流異常は、肺血管の拡張と相俟って、ガス交換が障害された領域に向かっての肺内のシャントの存在を示唆しており、悪化する呼吸と灌流とのミスマッチと臨床的な低酸素血症を引き起こしていると考えられた[819]。
［肺梗塞では、灌流低下を伴う末梢の不透過性が認められるが、肺梗塞は 1 例も無かった。更に、肺梗塞部位への区域的な増加した灌流は、非常に非典型的である。末梢の灌流増加の輪は、肺血栓で報告されてきたものでは無く、一度、細菌性肺炎が報告されていたが、3 人の COVID19 患者の血液・喀痰の培養も陰性で、細菌が合併感染しているとは考えられなかった。COVID19 に対する炎症性応答は、ウイルス感染症より細菌感染症に似ていると考えられた。］

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

[818] H. Li, et. al. Damaged lung gas-exchange function of discharged COVID-19 patients detected by hyperpolarized 129Xe MRI. Sci Adv, November 20 (first release), 2020.
[819] M. Lang, et. al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. Lancet Infect Dis, April 30(online), 2030.

≧65 歳（オッズ比 1.58［95%CI 1.00-2.50］, p=0.05）, 非白人（1.62［1.05-2.51］, p=.0029）, 血液がん（2.49［1.35-4.67］）, ステロイド（1.85［1.06-3.22］, p=0.03）, 90 日以内の免疫チェックポイント阻害剤（2.84［1.24-6.72］, p=0.013）だった。また、重症呼吸器疾患の予測因子は、年齢≧65 歳（ハザード比 1.67［95%CI 1.07-2.60］, p=0.024）, 90 日以内の免疫チェックポイント阻害剤（2.74［1.37-5.46］, p=0.004）だった。30 日以内の化学療法や 30 日以内の大手術は、どちらの予測因子でもなかった[820]。

☆☆3 月 18 日～4 月 26 日に COVID-19 と PCR 検査で確定したがん患者 800 人を対象とするイギリスの前向きコホート研究では、412 人（52%）は軽症の COVID-19 だった。226 人（28%）が死亡し、死亡のリスクは、年齢の増加（オッズ比 9.42［95%CI : 6.50-10.02］, p<0.0001）, 男性（1.67［1.19-2.34］, p=0.003）, 高血圧（1.95［1.36-2.80］, p<0.00 1）や心血管系疾患（2.32［1.47-3.64］p<0.00 1）などの基礎疾患の存在と、有意に相関した。281 人（35%）の患者が、PCR 検査で COVID-19 陽性と判定される前 4 週間以内に細胞毒性のある化学療法を受けていた。年齢, 性, 基礎疾患で補正した場合、過去 4 週間以内に化学療法を受けた患者の死亡率は、最近の化学療法を受けていない患者の死亡率と有意な違いは無かった（1.18［0.81-1.72］, p=0.380）。4 週間以内に免疫療法, ホルモン療法, 標的療法, 放射線療法を受けた患者の死亡率にも、有意な影響は無かった[821]。

☆米国, カナダ, スペインの 18 歳以上の COVID-19 の確定例のがん患者（現在の罹患と過去の既往）で、3 月 17 日～4 月 16 日までにデータベースに登録された 928 人（年齢の中央値 66 歳［IQR : 57-76］, 279 人（30%）が 75 歳以上, 468 人（50%）が男性）を対象とした解析では、最も多いがん種は乳がん（191 人［21%］）, 前立腺がん（152 人［16%］）だった。366 人（39%）が治療中で、396 人（43%）が計測可能病変を持っていた。解析日（2020 年 5 月 7 日）の時点で、121 人（13%）が死亡していた。回帰分析では、部分補正後、30 日以内の死亡率の増加と独立に相関する因子は、年齢の増加（部分補正オッズ比 1.84/10 年［95%CI : 1.53-2.21］）, 男性（1.63［1.07-2.48］）, 喫煙（既往を含む）（1.60［1.03-2.47］）, 併存疾患数（2 対 0 の場合）（4.50［1.33-15.28］）, 全身状態（3.89［2.11-7.18］）, 治療中のがん（進行中の場合対寛解中の場合）（5.20［2.77-9.77］）, アジスロマイシンとヒドロキシクロロキンの投与（両剤非投与と比較）（2.93［1.97-4.79］, 適用による交絡を排除出来ていない）だった。米国北西部の患者と比較して、カナダ（0.24［0.07-0.84］）と米国中西部（0.50［0.28-0.90］）の患者は、低い 30 日以内の全因子死亡率と相関していた。人種・民族, 肥満度, がん種, がん治療の種類, 最近の手術は、死亡率と相関しなかった[822]。

---

[820] E. V. Robilotti, et. al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. Nature Med, June 24 (online), 2020.
[821] L. Y. W. Lee, et. al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet, May 28 (online), 2020.
[822] N. M. Kuderer, et. al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer

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

◎武漢の 9 つの病院に悪性固形腫瘍や悪性血液疾患のために入院し、1 月 13 日～3 月 18 日までに COVID-19 と確定された 18 歳以上の 232 人の患者（観察期間の中央値 29 日［IQR：22-38］）と、年齢，性，併存疾患に基づく傾向スコア（propensity score）を用いて統計学的に合致させたがんの無い COVID-19 患者 519 人（27 日［20-35］）（2:1）を比較した多施設後ろ向きコホート研究では、がん患者では、非がん患者に比べて重症の COVID-19 が多かった（64% ［148/232］対 32% ［166/519］；オッズ比（OR）3.61［95%CI：2.59-5.01］，p<0.0001）。以前より非がん患者に関して報告されていたリスク因子である高齢；高い IL-6，プロカルシトニン，Dダイマー；リンパ球減少などが、確認された。また、がん患者における重症 COVID-19 のリスク因子として、がんの進行病期（OR 2.60［95%CI：1.05-6.43］，p=0.039），高 TNF α 値（1.22［1.01-1.47］，p=0.037），N 末端 pro-B type ナトリウム利尿ペプチド高値（1.65［1.03-2.78］，p=0.032），CD4+T 細胞の減少（0.84［0.71-0.98］，p=0.031），アルブミン/グロブリン比の減少（0.12［0.02-0.77］，p=0.024）が認められた [823]。
［COVID-19 のがん患者では、非がん患者に比べて重症化し易い。］

◎湖北省の 9 つの病院で 1 月 13 日～3 月 18 日に COVID-19 と確定された悪性腫瘍患者 205 人（年齢の中央値 63 歳［range 14-96，IQR 56-70］；109 人［53%］が女性）を対象とした多施設後ろ向きコホート研究（全員 4 月 20 日までに退院または死亡）では、189 人（89%）が固形腫瘍で、22 人（11%）が悪性血液疾患で、観察期間の中央値は 68 日（IQR：59-78）だった。最も多い固形腫瘍のタイプは、乳がん（40 人［20%］），大腸がん（28 人［14%］），肺がん（24 人［12%］）だった。182 人中 54 人（30%）の患者が、発症前 4 週間以内に抗がん剤治療を受けていた。15%（30/205）の患者が ICU に移され、20%（40/205）が在院死した。悪性血液疾患の患者の死亡率は 41%（9/22），固形腫瘍の患者の死亡率は 17%（31/183）で、悪性血液疾患の患者は、固形腫瘍の患者より予後が悪かった（ハザード比 3.28［95%CI：1.56-6.19］，p=0.0009）。多変数解析では、発症前 4 週間以内の化学療法（オッズ比 3.51［95%CI：1.16-10.59］，p=0.026）と男性（3.86［1.57-9.50］，p=0.0033）が在院死のリスク因子だった [824]。

(CCC19): a cohort study. Lancet, May 28 (online), 2020.

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

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

☆TERAVOLT（The Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration）登録は、区域横断的部分と経時的コホートの部分から成る多施設観察研究であるが、胸部の何らかのがん（肺非小細胞がん，肺小細胞がん，中皮腫，甲状腺上皮腫瘍，その他の肺の神経名内分泌腫瘍）があり、COVID-19 の診断（RT-PCR 検査と臨床所見での診断を含む）があれば、治療中や経過観察中の患者であっても登録される。3 月 26 日～4 月 12 日に TERAVOLT に登録された 8 ヵ国からの 200 人の COVID-19 かつ胸部がん患者を解析したコホート研究では、年齢の中央値は 68.0 歳［61.8-75.0］，大部分（72%［142/196］）は Eastern Cooperative Oncollogy Group の PS 0-1，現在又は過去の喫煙者が 81%（159/196），肺非小細胞がんが 76%（151/200），COVID-19 の診断時に治療中なのが 74%（147/199），第 1 次治療を受けているのが 57%（112/197）だった。152 人（76%）が入院し、66 人（33%）が死亡した。ICU 入室の基準に適合した中で 10%（13/134）が ICU に入室し、残りの 121 人は、入院したが ICU には入室しなかった。単変量解析では、65 歳以上（オッズ比 1.88［95% CI：1.00-3.62］），現在又は過去の喫煙者（4.24［1.70-12.95］），化学療法のみの治療（2.54［1.09-6.11］），併存疾患の存在（2.65［1.09-7.46］）が死亡リスクの上昇と相関していたが、多変量解析では、喫煙の既往だけが死亡リスクの上昇と相関した（3.18［1.11-9.06］）[825]。
［胸部がんの COVID-19 患者の死亡率は高く、ICU に入室率が低かった。ICU での治療が死亡率を下げられるかを検討する必要がある。］

☆2020 年 8 月までの米国 50 州の 360 病院と 317,000 の診療所の 7340 万人患者（53.6% が女性）の電子診療録を調査した後ろ向き症例対照研究では、2,523,920 人が 13 の一般的ながんのうち少なくとも 1 つと診断されており（全がんは昨年またはより以前に診断された）、273,140 人が最近のがんだった（1 年以内に診断されたがん）。COVID-19 と診断された 16,570 人のうち、1200 人は一般的な 13 のがんのうちの 1 つと診断されており、690 人は最近診断されていた。最近がんと診断された人は、有意に COVID-19 感染のリスクが高く（aOR 7.14［95%CI：6.91-7.39］，p<0.001）、最近診断された白血病（aOR 12.16［1.03-13.40］，p<0.001），非ホジキンリンパ腫（8.54［7.80-9.36］，p<0.001），肺がん（7.66［7.07-8.29］，p<0.001）で最も強く、甲状腺がん（3.10［2.47-3.83］，p<0.001）で最も低かった。最近がんと診断された患者の中で、アフリカ系米国人は白人患者よりも COVID-19 感染リスクが高かった。この人種差は乳がんで最も大きく（aOR 5.44［95%CI：4.69-6.31］，p<0.001）、次いで前立腺がん（（5.10［4.34-5.98］，p<0.001），大腸直腸がん（3.30［2.55-4.26］，p<0.001），肺がん（253［2.10-3.06］，p<0.01）だった。がんと COVID-19 の患者（入院 47.46%；死亡 14.93%）は、非がんの COVID-19 患者（24.26%；14.93%）（p<0.001）

[825] M. C. Garassino, et. al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. Lancet Oncol, June 12 (online), 2020.

と非 COVID-19 のがん患者（12.39%；4.03%）（p<0.001）よりも有意に予後が悪かった[826]。

○3 月 13 日～4 月 4 日に無症状のがん患者 85 人（年齢の中央値 55 歳［28-76］；48 人［56.5%］が女性；乳がん 25 人［29.4%］，大腸直腸がん 22 人［25.9%］，甲状腺がん 10［11.8%］，その他のがん 28 人［32.9%］）をスクリーニングしたところ、7 人（8.24%［95% CI：2.39-14.08］）が PCR 検査で COVID-19 と診断された。そのうち、5 人（71.4%）が女性で、乳がん 2 人（28.6%），大腸直腸がん 2 人（28.6%），リンパ腫 2 人（28.6%），肺がん 1 人（14.2%）だった。5 人（71.4%）が全身性の抗がん治療を受けており、2 人は治療を開始していなかった。最初は無症状だったが、全ての患者が後に症状を呈した。2 人の患者は、胸部画像上スリガラス状陰影があった。5 人（71.4%）の患者（3 人が抗がん治療中，2 人は治療前）は、外来診療で対応する軽症 COVID-19 で、中央値 18 日後（14-21）のウイルス消失後に抗がん治療を再開した。全身性の抗がん治療中だった 2 人が ICU に入院し、肺がんのため抗 PD-1 投与を受けていた 1 人が ARDS で死亡した。大腸直腸がんの 1 人は、ICU を出て入院中である。6 人の生存患者は、嗅覚異常や味覚異常の症状は無かった[827]。

○2020 年 4 月 30 日～6 月 2 日にニューヨークと近郊に住む 537 人の無症状の血液がんまたは固形がんの患者（272 人［50.7%］が男性）に 621 回の SARS-CoV-2 PCR 検査を行った研究では、90%の患者が化学療法や標的療法を受療中だった。SARS-CoV-2 の陽性率は 0.64%（95%CI：0.18-1.64）だった。これは SARS-CoV-2 検査を繰り返し行い、全て陰性だった 84 人の患者を含んでいた。無症状の 4 人の患者だけが SARS-CoV-2 陽性で、血液がんと固形がん 2 人ずつだった。2020 年 5 月 18 日～6 月 2 日に 238 人の無症状患者の抗体検査を行ったが、無症状がん患者で COVID-19 への暴露の既往のある人の割合は 4.23%（95%CI：2.05-7.65）だった。特に、この期間、5 月上旬におけるニューヨークの SARS-CoV-2 PCR 陽性率は 20%だった[828]。

◎がん研究所病院で 2020 年 4 月 13 日～7 月 19 日に行われた COVID-19 のスクリーニング検査では、全体で 58,584 人の患者が質問を受け、231 人（平均年齢 67 歳［IQR：55-72］，116 人［50.2%］が男性）が 2 次スクリーニングの対象となった。174 人の患者でがんは活動性で、77 人（33.3%）に転移，58 人（25.1%）に再発があった。最も多かったのは肺がん（42 人）で、次いで乳がん（31 人），胃がん（28 人）だった。スクリーニング前の 1 ヶ

---

826 Q. Wang, et. al. Analyses of risk, racial disparity and outcomes among US patients with cancer and COVID-19 infection. JAMA Oncol, December 10 (online), 2020.
827 H.O. Al-Shamsi, et. al. Screening for COVID-19 in asymptomatic patients with cancer in a hospital in the United Arab Emirates. JAMA Oncology May 27 (online), 2020.
828 M. A. Shah, et. al. Clinical screening for COVID-19 in asymptomatic patients with cancer. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2023121, September 29, 2020.

月以内に、142 人（61.5%）ががん治療を受けており、抗がん化学療法が最も多く（91 人）、次いで分子標的療法（35 人），免疫療法（26 人）だった。231 人の患者で胸部 CT が行われ、12 が COVID-19 に典型的な CT 所見だった。107 人で SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が行われたが、全員が陰性だった [829]。

◎2020 年 2 月 25 日～5 月 18 日にイタリアの 66 の病院に入院した血液がんを持つ確定した COVID-19 の患者に関する多施設後ろ向きコホート研究（6 月 22 日まで）では、536 人が登録され、経過観察の中央値は 20 日だった（IQR：10-34）。85 人（16%）は外来患者だった。451 人の入院患者のうち、440 人（98%）が病院での診療を終了した（生存退院または死亡）。536 人中 198 人（37%）が死亡した。イタリアの一般的な COVID-19 患者と比較した場合、研究対象の全コホートの標準死亡率比は 2.04（95%CI：1.77-2.34）、70 歳未満では 3.72（2.86-4.64）だった。血液がんの非 COVID-19 患者と比較した場合、標準死亡率比は 41.3（38.1-44.9）だった。高齢（ハザード比 1.03［95%CI：1.01-1.05］），進行した疾患状態（2.10［1.41-3.12］），急性骨髄性白血病の診断（3.49［1.56-7.81］），緩慢性非ホジキンリンパ腫（2.19［1.07-4.48］），進行性非ホジキンリンパ腫（2.56［1.34-4.89］），形質細胞がん（2.48［1.31-4.69］），重症または危篤 COVID-19（4.08［2.73-6.09］）が悪い全体の生存率と相関した [830]。

☆英国では、2020 年 3 月 8 日～5 月 8 日の間に登録された成人がん患者を、対応する 2017 年の非 COVID-19 がん患者を比較する前向きコホート研究を行った。研究コホートの 1044 人の患者中、319 人（30.6%）が死亡した。SARS-CoV-2 流行後のがん患者の全死因症例致死率は年齢の上昇と相関し、40-49 歳の患者の 0.10 から 80 歳以上の患者の 0.48 まで上昇した。血液がん患者（白血病，リンパ腫，骨髄腫）の患者は、固形がん患者と比較して、より重篤な COVID-19 の経過だった（オッズ比 1.57［1.15-2.15］，p<0.0043）。研究コホートの他の患者と比較して、白血病の患者は有意に高い症例致死率だった（2.25［1.13-4.57］，p=0.023）。性，年齢で補正後、最近（COVID-19 の発症の 4 週間以内）化学療法を行った血液がん患者は、COVID-19 関連での入院中により高い死亡リスクが認められた（2.09［1.09-4.08］，p=0.028）[831]。

---

[829] Y. Fujiwara, et. al. Screening for COVID-19 in symptomatic cancer patients in a cancer hospital. Cancer Cell, October 2 (online), 2020.
[830] F. Passamonti, et. al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol, August 13 (online), 2020.
[831] L. Y. W. Lee, et. al. COVID-19 prevalence and mortality in partients with cancer and the effect of primary tumor subtypes and patient demographics: a prospective cohort study. Lancet Oncol, August 24 (online), 2020.

◎ニューヨークの 3 病院で、100 人の COVID-19 がん入院患者と 2914 人の COVID-19 非がん入院患者の鼻腔咽頭検体について、RT-PCR 検査におけるサイクル閾値（C_T）を用いてウイルス量を測定した。全体で、高ウイルス量の患者の在院死亡率は 38.8%，中等度のウイルス量の患者では 24.1%，低ウイルス量の患者では 15.3%だった（p<0.001）。同様の所見はがん患者でも認められた（高度 45.2%，中等度 28.0%，低度 12.1%；p=0.008）。血液がんの患者では（C_T＝25.0）、非がん患者（C_T＝29.2）より C_T の中央値が高かった（p=0.0039）[832]。

○ドバイの 1 病院で 2020 年 3 月 13 日～5 月 26 日に固形がんで抗がん剤治療を受けている無症状の患者を連続して登録し、7 月 29 日まで経過観察した研究では、抗がん治療は PCR が 2 回連続で陰性でなければ行われず、1 回でも陽性となった場合には、その後の PCR 検査は行われなかった。109 人の無症状がん患者が登録され、中央値 2 サイクル（レンジ 1-8）で 384 回の鼻腔咽頭検体のスクリーニング PCR 検査が行われた。32 人の患者（29.4%［95%CI：21.0-38.9］）が COVID-19 だった。それらのうち、25 人（78.1%）は無症状の間に診断され、7 人（21.9%）は陰性 PCR 後の間の期間に症状が出た。無症状者の検体の検査では陽性率は 6.4%だった。COVID-19 と診断された患者では、多くは軽度の感染で（27/32，84.4%）、6 人（18%）は無症状のままだった。COVID-19 の 9 人の患者（28.1%）が入院し、6 人は COVID-19 のためで、3 人は他の理由だった（1 例は薬剤の有害応答，1 例は緩和療法，1 例は直腸膿瘍）。COVID-19 の 4 人の患者（12.5%）が集中治療を必要とし、4 人（12.5%）が死亡した。COVID-19 の患者は有意により入院し易く（28.1%対 10.4%，p=0.04）、数字的に死亡し易かった（12.5%対 5.2%，p=0.23）。COVID-19 の生存した患者は全て中央値 16 日後（レンジ 0-26）に化学療法を再開したが、非感染の患者では中央値 4 日（0-21）だった。PCR スクリーニング検査で 3 人の前症候性の医師が COVID-19 と診断され、軽度の有症状感染となった。疫学的研究では、COVID-19 の前症候性患者のケアで 2 つの医療感染が認められた [833]。

○ニューヨークとボストンの 2 つの第 3 次医療センターにおいて 3 月 2 日～3 月 6 日にがん診療科外来を受診する予定であった血液悪性腫脹または浸潤性固形腫瘍の現行または既往の病歴のある 18 歳以上の患者に関する多施設前向きコホート研究では、その 3 ヶ月前（2019 年 12 月 2 日から：ベースライン期）及び 3 ヶ月後（2020 年 6 月 6 日まで：パンデミック期）のデータも用いられた。対象患者の年齢の中央値は 65 歳（20-90）で、1,278 人

---

[832] L. F. Westblade, et. al. SARS-CoV-2 viral load predicts mortality in patients with and without cancer who are hospitalized with COVID-19. Cancer Cell, September 15 (online), 2020.
[833] H. O. Al-Shamsi, et. al. Serial screening for COVID-19 in asymptomatic patients receiving anticancer therapy in the United Arab Emirates. JAMA Oncology, November 5 (online), 2020.

（54.0%）は男性だった。1,346 人（56.9%）が非ヒスパニック白人，299 人（12.6%）が非ヒスパニック黒人，297 人（12.6%）がヒスパニックだった。経過観察の中央値は 84 日だった。3 ヶ月のパンデミック期には、960 人の患者（40.6%）で全ての受診で減少し、1,219 人の患者（51.6%）で個人の受診の減少し、760 人の患者（32.2%）でオンライン受診が増加した（3 つの比較全てで p<0.01）。人種／民族での受診の違いを調べてみると、がんセンター，がんの状態，全身性治療の実施，腫瘍のタイプで補正後、白人患者と比較して、全体の受診の有意な減少がヒスパニックの患者に認められた（補正オッズ比［aOR］1.34［95%CI：1.02-1,77］）。黒人患者または他の人種／民族の患者では、白人と比較して、違いは認められなかった。同じ変数で補正後、個人の受診に人種や民族で有意な差は認められなかった。しかし、パンデミック期に、黒人（aOR 0.69［95%CI：0.50-0.94］）とヒスパニック（0.71［0.51-0.98］）はパンデミック期中、オンライン診療を使わない傾向があった。パンデミック期の間、128 人の患者（5.5%）が COVID-19 と診断された。そのうち 122 人（全患者の 5.2%）が PCR 検査か抗体検査で SARS-CoV-2 陽性で、6 人（全患者の 0.3%）は相応する検査無く臨床的に陽性と推察された。非ヒスパニック黒人患者（aOR 1.86［95%CI：1.10-3.11］）とヒスパニックの患者（aOR 3.19［2.00-5.10］）は、より COVID-19 感染を経験し易かった。電子医療記録による説明では、239 人（10.1%）の患者で流行に続発する治療の遅延があった。これらの患者のうち、48 人（20.0%）は COVID-19 の直接の結果であると決定された。治療の遅延は、ヒスパニックの患者でより起こり易かった（aOR 1.53［95%CI：1.03-2.26］）。黒人患者（aOR 1.26［0.84-1.88］）や他の民族では有意な差は認められなかった。診断のための画像での遅延には、人種／民族に関する違いは無かった。流行期に、646 人（27.3%）の患者が治療機会があったが、ベースライン期では 734 人（31.0%）だった。治療を変える判断の比較的小さい割合が、流行のためと判定された（76 人，11.8%）[834]。

○英国で COVID-19 のために封鎖が開始された 2020 年 3 月 23 日後の 2020 年 4 月の NHS における全身性抗がん剤治療の登録数と、患者リスクを下げるための経口または減量免疫抑制剤などの治療オプションが開始された後の 2020 年 5 月と 6 月について解析した後ろ向き研究では、2020 年 4 月に 2969 が登録され、対照期間（2019 年 7 月～2020 年 2 月の平均）よりも 1417 少なかった（月平均 4386；32%減少，絶対差 4.2 SDs，p<0.0001）。2020 年 5 月には全登録数は 3950 に増えたが、対照期間と比較して 10%減少していた（絶対差 1.3 SDs，p<0.0001）。2020 年 6 月に 5022 の登録が記録され、対照期間と比較して 15%増加していた（絶対差 1.9 SDs，p<0.0001）[835]。

---

[834] L. Andrew, et. al. Cancer care disparities during the COVID-19 pandemic: COVID-19 and cancer outcomes study. Cancer Cell, November 3 (online), 2020.
[835] J. J. Clark, et. al. The effect of clinical decision making for initiation of systemic anticancer treatments in response to the COVID-19 pandemic in England: a retrospective analysis. Lancet Oncol, November 27 (online), 2020.

［COVID-19 の勃発後、英国における全身性抗がん治療の開始は減少したが、患者のリスクを減少させるための治療オプション導入後、2020 年 5 月には増加し始め、2020 年 6 月にはパンデミック前よりも高い数となったが、その時には他の臨床的・社会的リスク緩和因子（電話相談，マスク，physical distancing など）が貢献していると考えられる。しかし、減量された治療や治療の遅れの結果については、特に進行がんやネオ・アジュバント療法において、継続的な審査が必要である。］

○がんのサーベイランスと治療における免疫システムの重要性を考慮し、ロンドンの研究者は、免疫システムががん患者の SARS-CoV-2 感染によってどのように影響されているかを調べた。腫瘍タイプ，病期，治療が不均一な中で、ウイルスに暴露された固形腫瘍の患者では、SARS-CoV-2 の影響が優勢で、がんの無い COVID-19 患者と類似した免疫シグネチャーだった。このことは、血液の悪性腫瘍患者では異なり、ウイルスに暴露された患者は、全体として、不均一な液性応答，消耗した T 細胞の表現型、高率な延長したウイルス排出などを示した。更に、回復した固形腫瘍患者の免疫表現型はウイルスに暴露されていないがん患者に類似していたが、回復した血液がん患者では、明らかな長引く免疫学的な遺産が認められた [836]。
［固形がん患者では、進行がん患者を含めて、SARS-CoV-2 に関連した免疫制御不全の危険性は一般人口と比較して高くないと考えられたが、血液がんの患者では、SARS-CoV-2 暴露で複雑な免疫学的な結果が認められ、それは彼等へのケアで有用と考えられた。］

（20）外科手術

☆☆24 ヵ国の 235 病院において 1 月 1 日～3 月 31 日に手術を受けた SARS-CoV-2 感染患者（手術の 1 週間前から 30 日後までに感染が確定された患者）1,128 人を対象とした国際コホート研究では、835 人（74.0%）が緊急手術で、280 人（24.8%）が待機手術だった。SARS-CoV-2 の感染が手術前に確定していたのは 294 人（26.1%）だった。手術後 30 日以内の死亡率は 23.8%（268/1128）だった。肺合併症を 51.2%（577/1128）で認め、それらの患者の手術後 30 日以内の死亡率は 38.0%（219/557）で、全死亡の 82.6%（219/265）を占めていた。補正解析では、手術後 30 日以内の死亡率は、男性（オッズ比 1.75［95%CI：1.28-2.40］，p<0.0001），70 歳以上（対 70 歳未満）（2.30［1.65-3.22］，p<0.0001），米国麻酔学会グレード 3-5（対グレード 1-2）（2.35［1.57-3.53］，p<0.0001），悪性疾患（対良性・閉塞性疾患）（1.55［1.01-2.39］，p=0.046），緊急手術（対待機手術）（1.67［1.06-2.63］，

[836] S. Abdul-Jawad, et. al. Acute immune signature and their legacies in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infected cancer patients. Cancer Cell, January 4 (online), 20201.

p=0.026)，大手術（対小手術）（1.52［1.01-2.31］，p=0.047）と有意に相関があった[837]。［COVID-19 の患者では、特に 70 歳以上では、通常よりも手術適用を厳格にすべきで、非緊急手術は延期したり、手術を回避して非手術的治療を優先することを考慮すべきである。
手術の大小は、Clinical Coding & Schedule Development (CCSD) Group の Bupa schedule で、minor と intermidiate を小手術，major を大手術と定義している。］

☆1 月 23 日～4 月 1 日に外科手術（小手術と婦人科手術を除く）を受けた COVID-19 患者（術前又は術後 1 週間以内に検査陽性）を、性，年齢，米国麻酔科学会スコア，併存症を適合させた非 COVID-19 外科手術患者のデータと比較した（1 対 2）単施設研究では、333 人の外科手術患者のうち、41 人が COVID-19 陽性で、多くは緊急手術患者で、術前に陽性だったのは 33 人（80.5%），8 人（19.5%）は術後 5 日以内に陽性になった。123 人の組み合わせコホートの中で（78 人［63.4%］が女性，年齢［SD］76.6 歳［14.4］)、術後 30 日以内の死亡が、COVID-19 患者で対照群に比べ、有意に多かった（オッズ比 9.5［95%CI：1.77-96.53］，p=0.001）。合併症も同様に有意に多く（4.98［1.81-16.07］，p<0.001）、肺合併症が最も多かったが（35.62［9.34-205.55］，p<0.001）、血栓性合併症もまた、有意に COVID-19 に相関していた（13.2［1.48-∞］，p=0.004）。異なるモデル（累積リンクモデルと階層ツリー）では、COVID-19 が合併症と相関する主たる変数であると認められた[838]。

☆スペインの第 3 次医療機関において 2020 年 3 月 16 日～4 月 10 日に行われた ICU 入室の 50 人の SARS-CoV-2 危篤患者（平均年齢［SD］63.8 歳［9.2］，33 人［66%］が男性）に対する気管切開に関する研究では、全気管切開がベッドサイドで行われた。挿管から気管切開までの期間の中央値は 9 日（IQR：2-24）だった。甲状軟骨下アプローチが 46 人(92%)で完結し、気管プロトコルが 40 人（80%）で適切に達成された。PPE は適切に使用され、最終気管切開後 4 週間、外科医の間で感染は認められなかった。手術後合併症は稀で、軽度の出血（6 人［12%］）が最も多い合併症だった。ウィーニングの成功率は、早期の気管切開群（挿管から気管切開まで 10 日未満，32 人）で後期の気管切開群（挿管から気管切開まで 10 日以上，18 人）より高かったが、統計学的に有意では無かった（補正ハザード比 2.55［95%CI：0.96-6.75］)。早期の気管切開では、後期の気管切開と比較して、人工呼吸器を使用する期間が短かった（平均［SD］18 日［5.4］対 22.3 日［5.7］)。人工呼吸の使用の減少は、気管切開前の期間の短縮で達成された[839]。

---

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

[838] F. Doglietto, et. al. Factors associated with surgical mortality and complications among patients with and without coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA Surg, June 12 (online), 2020.

[839] F. X. Aviles-Jurado, et. al. Timing, complications, and safety of tracheotomy in

［ベッドサイドの開放型の気管切開は、COVID-19 のリスクを最小化する目的の標準化手順を用いれば、患者と外科医にとって、最小限の合併症のみの安全な方法である。気管切開のタイミングは、COVID-19 流行下における ICU の利用可能性の意味も含め、人工呼吸の時間の低減において重要と考えられる。］

☆2020 年 5 月 1 日～7 月 10 日に、COVID-19 パンデミック下で 18 歳以上の成人に対して行われた初回の肥満・代謝手術（batriatric amd metabolic surgery：BMS）の 30 日合併症率と死亡率を調査するために行われた国際コホート研究では、研究期間に 38 ヵ国 133 病院で 2116 人の成人が初回 BMS を受け、2001 人（94.6%）の患者について、35 ヵ国の 127 病院の 218 人の外科医から、2020 年 8 月 15 日までにデータが報告された。この 35 ヵ国のうち、12 ヵ国は 2020 年 5 月 1 日以前に COVID-19 発生率のピークがあり（883 人［44.1%］）、12 ヵ国はデータ収集期間にピークがあり（811 人［40.5%］）、残りの 11 ヵ国は 2020 年 8 月 10 日以降にピークがあった（307 人［15.3%］）。1 人の死亡（術後 18 日目）がスリーブ胃切除（sleeve gastrectomy：SG）後に縫合不全のあった患者で起こった。この患者は COVID-19 陰性だった。30 日目で、2001 人の患者中 137 人（6.8%）で 138 の合併症が報告され、そのうち 10 は COVID-19 だった。多くの（n=83［60.6%］）合併症は軽症だった（Clavien-Dindo グレード I または II）。合併症を起こした患者は高齢の傾向があり、非喫煙者と比較して、現在または過去の喫煙者に多かった。より経験豊富な外科医では、合併症が少なかった。30 日間の経過観察中、10 人（0.5%）で症候性 COVID-19 が診断された（エジプト 4 例，ブラジル 2 例，メキシコ 2 例，アルゼンチン 1 例，インド 1 例）。10 人のうち 8 人は研究期間に COVID-19 のピークがあり（ブラジル，エジプト、メキシコ）、10 人のうち 2 人では術前の SARS-CoV-2 検査が行われていなかった。7 人で治療を要せず、集中治療や換気療法の必要，死亡は無かった。研究対象の 2001 人の患者のうち、1593 人（79.6%）で何らかの術前 COVID-19 検査が行われていた。30 日死亡率は 0.05%（1/2001）で、パンデミック前の BMS の研究と同様だった。SG の 30 日死亡率 0.1%（1/1142）も既報と同様だった。30 日合併症は Roux-en-Y 胃バイパスを行った 8.4%の患者と SG を行った 5.7%の患者で発生し、既報と同程度だった。30 日の重篤な合併症の発生率も既報と同程度だった [840]。

---

critically ill patients with COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, October 8 (online), 2020.

[840] R. Singhal, et. al. Global 30-day outcomes after bariatric surgery during the COVID-19 pandemic (GENEVA): an international cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol, November 27 (online), 2020.

（21）臓器移植

A．レシピエント

☆3 月 16 日～4 月 1 日までの間に COVID-19 陽性と判定された 36 人の連続的な腎臓のレシピエントを対象とした研究では、26 人［72%］が男性で、年齢の中央値 60 歳［32-77］、14 人［39%］が黒人，5 人［42%］がヒスパニックで、27 人［75%］が死後移植だった。34 人［94%］は高血圧、25 人［69%］は糖尿病、13 人［36%］は喫煙の既往があるか喫煙者で、6 人［17%］は心臓病があった。35 人［97%］はタクロリムス（免疫抑制剤）を、34 人［94%］はプレドニゾンを、31 名［86%］はミコフェノール酸モチフルかミコフェノール酸（免疫抑制剤）を投与されていた。最も多い初発症状は熱（21 人［58%］）で、8 人（22%）に下痢が認められた。強い呼吸器症状の無い 8 人（22%）は自宅でモニターされ、28 人（78%）は入院した。入院患者の 28 人のうち、27 人（96%）にウイルス性肺炎と考えられる画像所見があり、11 人（39%）が人工呼吸を受け、6 人（21%）が腎代替療法を受けた。入院患者では、リンパ球減少（79%［22/28］），血小板減少（43%［12/28］），CD3 細胞（68%［19/28］），CD4 細胞（71%［20/28］），CD8 細胞（29%［8/28］）の低下を認め、フェリチン（36%［10/28］），CRP（46%［13/28］），プロカルシトニン（43%［12/28］），D ダイマー（57%［16/28］）の上昇を認めた。免疫抑制剤については、28 人のうち 24 人（86%）で代謝拮抗剤を中止し、重症患者 6 人（21%）ではタクロリムスも中止された。ヒドロキシクロロキンが 24 人（86%）に投与され、D ダイマー高値の患者にはアピキサバン（血栓症予防薬）が投与され、6 人の重症患者には治験中の leronlimab（炎症性サイトカイン抑制剤）が compassionate use で投与され、2 人にトシリツマブが投与された。5 人の患者では leronlimab により非常に高値だった IL-6 が顕著に低下したが、1 番 IL-6 が低かった患者は挿管を要せず安定した病態だった。経過観察期間の中央値 21 日（14-28）で、腎臓レシピエントの 28%（10/36）が死亡し、人工呼吸を受けていた患者の 64%（7/11）が死亡した。外来患者としてモニターされていた 8 人のうち 2 人は自宅で死亡した。両者とも最近移植を受けたレシピエントで 5 週間以内に抗胸腺細胞グロブリンの投与を受けていた。[841]

［腎臓レシピエントの COVID-19 での死亡率は非常に高い。］

☆COVID-19 の確定診断のある心臓移植のレシピエント 28 人の研究では、年齢の中央値は 64.0 歳（IQR：53.5-70.5），22 人（79%）が男性，移植後の期間の中央値は 8.6 年（IQR：4.2-14.5）だった。合併疾患としては高血圧（20 人，71%），糖尿病（17 人，61%），他家移植のための血管疾患（20 人、71%）が認められた。21 人（79%）が治療のために入院し、7 人（25%）が人工呼吸を必要とした。76%（13/17）に心筋損傷の所見があり（高感度トロポニン T の中央値 0.005 ng/mL［IQR：0.0205-0.1345］）、炎症性バイオマーカーが上昇していた（高感度 CRP の中央値 11.83 mg/dL［7.44-19.26］；IL-6 のピークの中央値 105

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

pg/mL［39-296］)。当該機関で管理していた患者のうち、ミコフェノール酸モチフルは 16 人（70%）で中止され、6 人（26%）でカルシニューリン阻害剤（免疫抑制剤）が減量された。COVID-19 の治療として、ヒドロキシクロロキン（18 人［78%］），高用量副腎皮質ステロイド（8 人［47%］），IL-6 受容体阻害剤（6 人［26%］）が投与された。結局、心臓レシピエントの COVID-19 患者 28 人のうち、7 人（25%）が死亡した。入院した 22 人の中では、11 人（50%）が自宅へ退院し、4 人（18%）が研究終了時に入院していて、7 人（32%）が死亡した [842]。

☆SARS-CoV-2 感染が確定した成人肝移植レシピエントについての国際登録研究では、2020 年 3 月 25 日～6 月 26 日に 18 ヵ国から 151 人の成人肝レシピエントのデータが集められた（年齢の中央値 60 歳［IQR：47-66］，102 人［68%］が男，49 人［32%］が女)。比較のために、同時期の肝移植を受けていない 627 人の SARS-CoV-2 患者のデータが用いられた（年齢の中央値 73 歳［IQR：44-84］，329 人［52%］が男，298 人［48%］が女)。両群は、入院した患者の割合（肝レシピエント群で 124 人［82%］対比較群で 474 人［76%］，p=0.106)，集中治療を要した割合（47［31%］対 185［30%］，p=0.837）に違いは無かった。しかし、ICU への入室（43［28%］対 52［8%］，p<0.0001)，人工呼吸（30［20%］対 32［5%］，p<0.0001）は肝レシピエント群でより頻度が高かった。肝レシピエント群で 28 人（19%）が、比較群で 167 人（27%）が死亡した（p=0.046)。傾向スコアを適合させた解析（年齢，性，クレアチニン濃度，肥満，高血圧，糖尿病，民族で補正）では、肝レシピエントは SARS-CoV-2 感染患者で有意に死亡リスクを上げなかった（絶対リスク差 1.4%［95%CI：-7.7-10.4］)。多変量ロジスティック回帰解析では年齢（1 年増す毎にオッズ比 1.06［95%：1.01-1.11］)，血清クレアチニン濃度（1 mg/dL 増す毎に 1.57［1.05-2.36］)，肝以外のがん（18.30［1.96-170.75］）が肝レシピエントの死亡と相関していた [843]。

○肝移植後、10 年を超えて生きていたレシピエント 111 人のうち、3 人の患者が COVID-19 で死亡した。3 人とも男性で 65 歳超で、降圧剤を投与されており、過体重で、高脂血症，糖尿病を合併していた。3 人の移植後経過は順調で、免疫抑制剤は、徐々に減量されていた（2 人はサイクロスポリンを、1 人はタクロリムスを投与されていた。)。3 人は入院して酸素が必要だったが、急速に悪化して人工呼吸が必要な ARDS となり、発症 3 日～12 日で死亡した。一方、最近 2 年以内に肝移植を行った 40 人のレシピエントのうち 3 人が SARS-CoV-2 陽性となったが、問題なく経過した [844]。

---

[842] F. Latif, et. al. Characteristics and outcome of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, May 13 (online), 2020.
[843] G. J. Webb, et. al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. Lancet Gastroenterol Hepatol, August 28 (online), 2020.
[844] S. Bhoori, et. al. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary

○世界の肝移植の登録システムを用いた研究では、COVID-19 を発症した 39 人の肝レシピエントの 9 人（23%）が死亡していた。死亡した 9 人のレシピエントのうち 4 人は、過去 2 年以内に移植を受けていて、年齢の中央値は 63 歳（61-67）、4 人が女性で、4 人（44%）に糖尿病，4 人（44%）に高血圧，3 人（33%）に肥満が認められたが、死亡しなかったレシピエント 30 人と比較して、これらの併存症の割合に有意な差は認められなかった [845]。

○慢性 B 型及び C 型肝炎で肝臓移植を受けた既往のある 61 歳男性患者が、タクロニムスとミコフェノール酸モフェチルによる維持免疫抑制療法を受けていた。発熱，嘔気，嘔吐，咳で救急部を受診した。救急部では安定していて帰宅し、12 日以内に症状は寛解した。救急部受診の際に採取した鼻腔咽頭検体の定量的 RT-PCR 検査（RT- q PCR）で SARS-CoV-2 を検出した。最初の陽性検査から 48 日後及び 53 日後に行われた RT-qPCR では、SARS-CoV-2 陰性だった。最初の SARS-CoV-2 診断から 111 日目に、患者は、数日間の増悪する混乱，幻覚，不安定な歩行，頻繁な転倒で、救急部を受診した。熱，咳，嘔気，腹痛，下痢は認められなかった。患者の脳の MRI は右上橋の急性点状梗塞を認め、入院時及び 2 日後の鼻腔咽頭検体の RT-qPCR で SARS-CoV-2 が検出された。SARS-CoV-2 受容体結合ドメインに対する抗体の血清 IgG 検査は陰性だった。患者の入院経過は増悪する昏睡と低酸素症で悪化した。回復期血漿，レムデシビル，デキサメタゾンの投与を受け、入院 23 日目（最初の感染から 134 日後）に退院した。1 ヶ月後に、繰り返された RT-qPCR による SARS-CoV-2 検査は陰性だった。抗 SARS-CoV-2 IgG 検査の結果は回復期血漿での治療後に陽性となり、その後 5 ヶ月間陽性のままだった。余剰の臨床検体で全ゲノムシークエンスを行い、2 回の症候性期間が異なる感染によるのか否かを調べた。後の時点のゲノム・シークエンスは、最初の時点のものと 11～12 単塩基置換によって異なっていた。これは、CDC によって確立された再感染を同定するための比率を超えていた。ゲノムの系統発生関係では、後の感染でのウイルスは、最初の感染でのウイルスよりも市中感染しているウイルスに近密に関係していた。検体の残存した宿主遺伝子資料のハロタイプ・フィンガープリントで、全て同一の患者に由来することを確認した [846]。
［1 回目の感染後に抗体応答が認められず、それが患者の再感染への罹り易さに寄与したと考えられる。］

---

experience from an Italian transplant center in Lombardy. Lancet Gastroenterol Hepatol, April 9 (online), 2020.

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

[846] C. H. Tomkins-Tinch, et. al. SARS-CoV-2 reinfection in a liver transplant recipient. Ann Intern Med, April 20 (online), 2021.

B．移植医療等

◎フランスと米国における COVID-19 流行による移植用臓器の調達と臓器移植への影響に関する研究では、COVID-19 感染者の増加と実質臓器の臓器移植数の減少との間に強い一時的相関を認めた。COVID-19 流行開始からの死体臓器移植全体の減少は、フランスでは 90.6%、米国では 51.1%だった。両国で、移植数減少が最も大きいのは腎移植であるが、心臓，肺，肝臓など、生存率を意味のある程度に上昇させる臓器についても、相当の影響が認められた。COVID-19 の増加と移植用臓器の調達の減少の相関は、COVID-19 の少ない地域でも認められていて、COVID-19 の地域的な感染率を超えた世界的・国全体の効果であることが示唆された [847]。

◎COVID-19 が米国の心臓移植の移植希望待機者リスト（waiting list）に及ぼした影響を調べた研究では、COVID-19 の流行期（3 月 15 日～5 月 9 日）には待機者リストの不活性化が 600 件あったのに対し、COVID-19 流行期前（1 月 19 日～3 月 15 日）は 343 件だった（75%増加）。これらの変化は、COVID-19 の発生率が高かった北東部と五大湖地域で最も大きかった。死亡した提供者の回収（deceased donor recovery）は、1878 から 1395 に 26%減少しており、最も多かったのは、COVID-19 の発生率が低かったにもかかわらず北中西部だった。心臓移植数は、北西部を除き、全地域にわたって有意に減少していた。最も大きな減少は、COVID-19 の症例割合が最も多かった北東部だった。COVID-19 流行前から COVID-19 流行期への変化で、待機者リストへの付加（北東部では 69%の減少 vs 南中西部では 8.5%の減少，$p<0.01$）や死亡提供者の回収（北中西部では 41%の減少 vs 南中西部では 16%の減少，$p=0.02$）において、地域によって有意な違いが認められた [848]。

◎英国の 2020 年 3 月 23 日～5 月 10 日の封鎖期間の臓器提供者と移植活動と、2019 の同時期を比較した研究では、2019 年と比較し、死亡提供者数は 66%減少し、死亡提供者の移植は 68%減少していた。提供者となる可能性のある人の照会数も 39%減少していた。これらの減少は ICU の医師が新たな提供者のクライテリアに合致しない人については照会しなかったからと考えられるが、また、外傷や他の救急部門の入院が封鎖の間 50%以上減少していて、提供者となる可能性のある人が減少したことを反映していると考えられる。家族は病院訪問の制限があったにも関わらず、74%の同意率で臓器提供を支えていた。2019 年の同期期と比較して、腹部臓器の移植、特に腎移植は英国の封鎖の間、実質的に減少した。心

[847] A. Loupy, et. al. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. Lancet, May 11 (online), 2020.
[848] E. M. DeFilippis, et. al. Trends in US heart transplant waitlist activity and volume during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. JAMA Cardiol, July 22 (online), 2020.

臓移植は減少したが、それ程までには影響されず、2019 年は全移植の 5%であったのに、2020 年は 9%だった。2019 年は脳死後提供が 59%だったが、2020 年は 79%だった。しかし、心臓死後提供も貢献を続けていて、2 例の心臓移植も成功した [849]。

◎輸血の供給と使用に対する COVID-19 の影響を調べたレビューでは、供血者の減少は、大きくは輸血の需要の減少と合致していた。緊急時の対応計画には、予見される不足の事態の下での患者の優先方針も含まれる。様々な方策が、流行下での現行の公平な輸血用血液へのアクセスに加え、回復期血清治療の供給を支えていた [850]。

○肺移植は、寛解していない COVID-19 に関連した呼吸不全の患者の救命治療になり得る。肺移植を制限している懸念には、他家移植片への SARS-CoV-2 感染の再発，無感染肺へのウイルスを介する傷害によって強いられる技術的課題，未感染の肺に人工呼吸器に関連した肺炎を起こす病原体に他家移植片が感染するリスクなどである。重要なのは、未感染の肺は回復するかもしれず、そうすれば移植片の長期的にみて良好な予後となることである。ノースウェスタン大学では、寛解していない COVID-19 関連の呼吸不全の 3 人の患者において肺移植を行った。単一分子蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（smFISH）を行い、3 人の患者の移植された肺組織と付加的な対照肺組織での SARS-CoV-2 RNA の陽性及び陰性の両方のストランドを検出した。移植を行った 3 人の移植された肺組織と、COVID-19 関連肺炎に関連して死亡した 2 人の患者の肺の温かい間の死後生検において、細胞外マトリックスのイメージングと単一細胞 RNA シークエンスを行った。COVID-19 が遷延していたこれらの 5 人の患者の肺では smFISH による検出では SARS-CoV-2 は認められなかったが、病理では肺線維症の末期に類似した広範な傷害と線維化の所見が認められた。機械学習を用い、COVID-19 後期の患者の肺と肺線維症の患者の RNA シークエンス・データを比較し、細胞系統にわたる遺伝子発現の類似性を同定した [851]。
［重症 COVID-19 患者の何人かは肺移植が生存のための唯一の方法となる肺線維を起こすと考えられる。］

☆2020 年 5 月 1 日～9 月 30 日に 4 ヵ国（米国，イタリア，オーストラリア，インド）で行われた肺合併症のために死の差し迫ったリスクのある危篤 COVID-19 ARDS 患者 12 人に対する両肺移植の多施設症例シリーズ（早期の結果）では、レシピエントの年齢の中央値（IQR）は 48 歳（41-51）で、12 人の患者のうち 3 人が女性だった。移植前の胸部画像は、

---

[849] A. R. Manara, et. al. Donation and transplantation activity in the UK during the COVID-19 lockdown. Lancet, 396, 10249, 465-466, August 15, 2020.
[850] S. J. Stanworth, et. al. Effect of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. Lancet Haematol, July 3 (online), 2020.
[851] A. Bharat, et. al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. Sci Transl Med, November 30 (online), 2020.

長期の人工呼吸やECMOにもかかわらず改善しない重症肺損傷だった。胸膜癒着が厳しく、肺門リンパ節が腫脹していて、術中輸血の必要性が増加（拒絶反応が起こり易い）していたため、肺移植手技は技術的に困難だった。切除された肺には、肺線維化を伴う広汎な進行中の急性肺損傷を認めた。移植した肺には SARS-CoV-2 の再発は認められなかった。全 COVID-19 患者が体外サポートから外れ、COVID-19 でない移植レシピエントと同様の短期間生存を認めている [852]。

［肺移植は、重症で改善しない COVID-19 関連 ARDS の一部の患者では唯一の救命策であり、注意して選択された患者では、手技は成功していて、早期の移植後の結果も良好である。］

（22）遺伝学的関連，人種・民族差

☆第 3 染色体上の遺伝子集積（ローカスの 3p21.31 の rs11385942）が、SARS-CoV-2 のリスク・ローカスであることが明らかにされたが、3199 人の COVID-19 入院患者と対照者の新しい研究では、それが COVID-19 感染と入院の大きな遺伝子リスク因子であると明らかにした。ドイツの研究者は、このリスクは、～50kb の遺伝子領域によってもたらされており、それはネアンデルタール人から伝わっているもので南アジアの人々の～50%，ヨーロッパの人々の～16%が持っていることを明らかにした [853]。

☆欧米とカナダの研究者は、COVID-19 への罹り易さと重症度に影響する循環タンパクを同定するため、2 標本メンデル無作為化（MR）研究を行い、逆因果関係と交絡因子によるバイアスを減少させながら多数の循環タンパクを迅速に検査した。14,134 人の症例と 120 万人の対照者までにおいて、OAS1 レベルにおける 1 標準偏差の上昇は COVID-19 の死亡または人工呼吸（オッズ比［OR］0.54，$p=7\times10^{-8}$），入院（OR 0.61，$p=8\times10^{-8}$），罹り易さ（OR 0.78，$p=8\times10^{-6}$）の減少と相関していた。504 人における OAS1 を測定することで、非感染状態における血漿 OAS1 の高いレベルは、COVID-19 の低下した罹り易さと重症度と相関していた。更なる解析では、ヨーロッパ人を祖先に持つ人における OAS1 のネアンデルタールのアイソフォームがこの防御を与えていると考えられた [854]。

［OAS1 レベルを上昇させる入手可能な医薬品は、薬剤開発において優先することができ

---

[852] A. Bharat, et. al. Early outcomes after lung transplantation for severe COVID-19: a series of the first consecutive cases from four countries. Lancet Respir Med, March 31 (online), 2021.

[853] H. Zeberg, et. al. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. Nature, September 30 (online), 2020.

[854] S. Zhou, et. al. A Neanderthal OAS1 isofrom protects individuals of European ancestry against COVID-19 susceptibility and severity. Nature Med, Feberuary 25 (online), 2021.

る。]

☆☆オランダにおける健常若年男性の COVID-19 と原発性免疫不全の関連性を調査する研究で、特に既往歴の無い 35 歳未満の兄弟で 3 月 23 日～4 月 12 日にオランダの 4 病院の ICU に入院した、関連の無い 2 つの家族からの 4 人の男性 COVID-19 患者が対象となった。4 人の患者の平均年齢は 26 歳（21-32）で、主要な慢性疾患の既往は無かった。COVID-19 で人工呼吸器装着を要する呼吸不全を発症するまでは元気だった。呼吸補助の平均期間は 10 日（9-11）で、ICU 入室の平均期間は 13 日（10-16）だった。1 人が死亡した。患者の全エクソーム解析と可能な家族成員の遺伝学的分離により、X 染色体 *TLR7* の機能喪失変異が同定された。家族 1 の構成員では、母系遺伝の 4 ヌクレオチド削除が同定された（c.2129_2123del; p.[Gln710Argfs*18]）。家族 2 の構成員では、ミスセンス変異を持つ者があった（c.2383G>T; p.[Val795Phe]）。患者からの末梢血単核細胞では、Ⅰ型インターフェロンのダウンストリーム・シグナリングが転写産物で下方制御されており、家族の構成員や健常対照者と比較して、TLR7 作動薬であるイミキモドで刺激した際の *IRF7*, *IFNB1*, *ISG15* の mRNA 発現が有意に減少していた。患者では、イミキモドの刺激への応答において、Ⅱ型インターフェロンである IFN-γの産生も減少していた [855]。
［若年男性 COVID-19 患者の 4 人では、稀な X 染色体 *TLR7* の推定的機能喪失変異が同定され、Ⅰ型・Ⅱ型インターフェロン応答の障害と相関していた。患者では、イミキモドで刺激した際の TLR7 の mRNA 発現も健常対照者に比較して有意に減少していた。]

☆☆COVID-19 による危篤病態では宿主を介した炎症があり、死亡率を上げる。危篤病態に関連した遺伝的違いは、治療法開発の機序的標的を同定すると考えられる。英国の 208 の ICU からの 2244 人の危篤病態の COVID-19 患者における GenOMICC (Genetic Of Mortality In Critical Care) GWAS の結果では、抗ウイルス制限酵素活性化因子（*OAS1, OAS2, OAS3*）をコードする遺伝子クラスターにおける chr12q24.13（rs10735079, p=1.65×10^{-8}），トリプシンキナーゼ 2（*TYK2*）をコードしている遺伝子付近の ch19p13.2（rs2109069，p=2.3×10^{-12}），ジペプチジル・ペプチダーゼ 9（*DDP9*）をコードしている遺伝子内の chr19p13.3（rs2109069，p=3.98×10^{-12}）IFN 受容体遺伝子 *IFNR2* における chr21q22.1（rs2236757，p=4.99×10^{-8}）に新しいゲノム・ワイドの有意な相関を同定し、再現した。承認済み薬剤の転用のための可能性ある標的を同定した。メンデルの無作為化を用い、*IFNAR2* の弱い発現，*TYK2* の強い発現から、生命を脅かす病気への偶然の結び付きを支持する根拠を見出した。肺組織における転写産物ワイドな相関解析では、単球／マファージ化学走性受容体 CCR2 が重症 COVID-19 と相関することが明らかになった [856]。

---

[855] C. I. van der Made, et. al. Presence of genetic varients among young men with severe COVID-19. JAMA, July 24 (online), 2020.
[856] E. Pairo-Castineira, et. al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19.

［強い遺伝子シグナルが COVID-19 における宿主の鍵となる抗ウイルス防御や炎症性臓器障害の仲介因子と関連していていることが分かった。両機序とも、現存する薬剤を用いた標的治療が可能と考えられる。臨床使用の如何なる変化の前にも、大規模無作為化比較臨床試験が必要である。］

＜血液型＞

☆☆イタリアとスペインの 7 病院で行われた呼吸不全の COVID-19 患者の GWAS 研究では、イタリアで 835 人の患者と 1255 人の対照者，スペインで 775 人の患者と 950 人の対照者が解析対象となり、8,582,968 の SNP が解析され、これら 2 つの症例対照パネルでメタ分析が行われた。ローカスの 3p21.31 の rs11385942 の間とローカス 9q34.2 の rs657152 の間で、GWAS のレベルで有意に（$p<5\times10^{-8}$）、2 つの症例対照メタ解析において交差複製相関を認めた（オッズ比 1.77［95%CI：1.48-2.11］，$p=1.15\times10^{-10}$；1.32［1.20-1.47］，$p=4.95\times10^{-8}$）。ローカスの 3p21.31 では、相関シグナルは、SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6，XCR1 に及んだ。ローカス 9q34.2 の相関シグナルは、ABO 血液型のローカスと一致し、血液型に特異的な解析では、A 型で他の血液型に対してリスクが高く（オッズ比 1.45［95%CI：1.20-1.75］，$p=1.48\times10^{-4}$）、O 型で他の血液型に対して防御的だった（0.65［0.53-0.79］，$p=1.06\times10^{-5}$）[857]。

☆2020 年 3 月 6 日～4 月 16 日にボストンの 5 つの病院で COVID-19 と診断された全成人患者を対象とした多施設研究で、入院，挿管，死亡と血液型の相関が調べられた。単変量解析が標準手法で行われ、ロジスティック回帰法が血液型の挿管及び（または）死亡、及び検査陽性への影響の決定に用いられた。研究期間中に、7648 人の患者が COVIOD-19 検査を受け、1289 人が陽性で血液型が分かっていた。484 人（37.5%）が入院し、123 人（9.5%）が ICU に入室し、108 人(8.4%)が挿管され、3 人（0.2%）が ECMO を装着され、89 人（6.9%）が死亡した。検査陽性であった 1289 人のうち、440（34.2%）が血液型 A 型，201 人（15.6%）が血液型 B 型，61 人（4.7%）が血液型 AB 型，584 人（45.5%）が血液型 O 型だった。単変量解析では、血液型とどの炎症性マーカーのピークも相関しておらず（ピーク WBC，p=0.25；ピーク LDH，p=0.40；ピーク ESR，p=0.16；ピーク CRP，p=0,14）、血液型とどの重症度の臨床的帰結とも相関していなかった（入院 p=0.20, ICU 入室 p=0.16, 挿管 p=0.93，挿管中のうつ伏せ p=0.58，ECMO p=0.09，死亡 p=0.49）。多変量解析では、血液型は、挿管または死亡のリスクと独立に相関していなかった（A 型に対して B 型では補正オッズ比［AOR］0.72［95%CI：0.42-1.26］，AB 型では 0.78［0.33-1.87］，O 型では

Nature, December 11 (online), 2020.

[857] The Severe COVID-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. N Engl J Med, 383, 16, 1522-1534, October 15, 2020.

0.77［0.51-1.16］;Rh+は 1 .03［0.93-1.86］)。血液型 A 型は検査陽性と相関しておらず（1 .00［0.88-1.13］)、血液型 B 型（1.28［1.08-1.52］）と血液型 AB 型（1.37［1.02-1.83］）は検査陽性のより高いオッズと相関しており、血液型 O 型は検査陽性のより低いオッズと相関していた（0.84［0.75-0.95］)。Rh+は検査陽性のより高いオッズと相関していた（1.23［1.003-1.50］）[858]。

☆中国の 3 病院で、COVID-19 確定例の 2173 人の患者の ABO 血液型の分布を調べた研究では、血液型 A 型は、A 型以外に対して COVID-19 になる高いリスクがあり、血液型 O 型は、O 型以外に比べて感染リスクが低かった [859]。
［3 病院の合わせたデータで、A 型の COVID-19 のリスクは、非 A 型に対して有意に高く（オッズ比 1.21［95%CI：1.02-1.43，p=0.027］)、O 型は、非 O 型に対して有意に低かった（0.67［0.60-0.75］，p<0.001)。］

☆☆2007 年 1 月～2019 年 12 月に ABO 血液型を調べてあり、2020 年 1 月 15 日～6 月 30 日に SARS-CoV-2 の検査を行った 225,556 人の患者（平均年齢 54 歳）を対象としたカナダの研究では、血液型 O 型の A，AB，B 型全体に対する SARS-CoV-2 感染の補正比較リスク（aRR）は 0.88（95%CI：0.84-0.92；絶対リスク差［ARD］1000 人当たり-3.9［95%SCI：-5.4--2.5］）だった。血液型 Rh（-）は SARS-CoV-2 感染に対して防御的で（aRR 0.79［0.73-0.85］；ARD 1000 人当たり-6.8［-8.9--4.7］)、特に O（-）で防御的だった（aRR 0.74［0.66-0.83］；ARD 1000 人当たり-8.2［-10.8--5.3］)。更に、重症 COVID-19 または死亡の低いリスクは、他の全ての血液型に対して、血液型 O 型と相関しており（aRR 0.87［0.78-0.97］；ARD 1000 人当たり-0.8［95%CI：-1.4--0.2］)、Rh（+）に対して Rh（-）と相関していた（aRR 0.82［0.68-0.96］；ARD 1000 人当たり-1.1［-2.0--0.2］）[860]。

＜人種・民族差＞
☆☆データベースを通じて電子的健康記録が利用可能で、何れの研究期間（2020 年 2 月 1 日～8 月 3 日［第 1 波］及び 2020 年 9 月 1 日～12 月 31 日［第 2 波］）の最初の時点において少なくとも 1 年の持続的登録のある、イングランドのプラマリー・ケア医療機関に登録された 18 歳以上の成人コホートの観察研究では、個人レベルのプライマリー・ケアのデータを、SARS-CoV-2 検査、検査陽性の結果及び COVID-19 に関連する入院，ICU 入院，

[858] C. A. Latz, Blood type and outcomes in patients with COVID-19. Ann Hematol, 99, 2113-2118, 2020.
[859] J. Zhao, et. al. Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. Clin Infect Dis, August 4 (online), 2020.
[860] J. G. Ray, et. al. Association between ABO and Rh blood groups and SARS-CoV-2 infection or severe COVID-19 illness. Ann Int Med, November 24 (online), 2020.

死亡などの関心のある結果の他の情報源からのデータと結び付けた。暴露はプライマリー・ケア記録で把握された自己報告された民族性で、5 つの高レベルの調査カテゴリー（白人，南アジア系，黒人，他の民族，混合）に群分けされた。関心のある結果の民族間の違いを多変量 Cox 回帰法で解析し、年齢，性，貧困，臨床因子及び併存疾患，世帯規模で補正し、地理的地域で階層化した。研究対象となった（介護施設の入居者を除く）17,288,532 人の成人の中で、10,877,978 人（62.9%）が白人，1,025,319（5.9%）が南アジア系，340,912 人（2.0%）が黒人，170,484 人（1.0%）が混合民族，320,788 人（1.9%）が他の民族，4,533,051（26.3%）は民族が分からなかった。第 1 波では、SARS-CoV-2 感染の検査の受け易さは、白人と比較して、南アジア系（補正ハザード比 1.08［95%CI：1.07-1.09］），黒人（1.08［1.06-1.09］），混合民族（1.04［1.02-1.05］）で僅かに高く、他の民族（0.77［0.76-0.78］）で低下していた。SARS-CoV-2 感染の検査陽性となるリスクは、南アジア系（1.99［1.94-2.04］），黒人（1.69［1.62-1.77］），混合民族（1.49［1.39-1.59］），他の民族（1.20［1.14-1.28］）で高かった。白人と比較して、他の 4 つの高レベル民族群は、COVID-19 に関連した入院（南アジア系 1.48［1.41-1.55］，黒人 1.78［1.67-1.90］，混合民族 1.63［1.45-1.83］，他の民族 1.54［1.41-1.69］）、COVID-19 に関連した ICU 入院（2.18［1.92-2.48］，3.12［2.65-3.67］，2.96［2.26-3.87］，3.18［2.58-3.93］）、及び死亡（1.26［1.15-1.37］，1.51［1.31-1.71］，1.41［1.11-1.81］，1.22［1.00-1.48］）の上昇したリスクがあった。第 2 波では、白人と比較しての入院，ICU 入院，死亡のリスクは南アジア系で上昇していたが、第 1 波でのこれらのリスクと比較して、黒人では減衰していた。16 の民族群に分解すると、5 つの広いカテゴリーの内部での重要な不均一性が認められた [861]。

☆南カリフォルニアの 10 カウンティの電子的健康情報のデータベースを用いた後ろ向きコホート研究では、2020 年 3 月 1 日～7 月 31 日に診断と COVID-19 検査結果で 47,974 の COVID-19 症例を同定した。標本は、18 歳以上、12 ヶ月以上会員で、1 つの人種／民族カテゴリーが利用可能な会員（登録可能な会員の 93.4%）に限られた。人種／民族は、会員データ，出生証明，遭遇ベースの人種／民族データ及び言語の選好などの幾つかのデータ源に依拠するアルゴリズムを用いて同定した。47,974 例の COVID-19 のうち、4517 例（9.42%）は入院を要し、1498 例（3.12%）は集中治療レベルの医療を要した。入院と集中治療レベルの医療を要した患者は、これらの事象を経験しなかった COVID-19 患者と比較して、平均で、より高齢で、より肥満で、より高い Elixhauser Comorbidity Index だった。COVID-19 の結果は、また、人種／民族によって異なっていた。人種／民族にわたって、性，年齢，基礎疾患，BMI で補正する前後で、全ての結果に差異があった。有色人種の患者は、白人

[861] R. Mathur, et. al. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. Lancet, April 30 (online), 2021.

と比較して、僅かに、より検査を受け、検査陽性で、または COVID-19 と診断され易かったが、実質的に、より入院し、集中管治療レベルの医療を受ける可能性が高かった。ヒスパニックの患者が、白人の患者と比較して、検査され、検査陽性となったり、または COVID-19 と診断される相対リスク（RRs）が最も高かったが、太平洋諸島の住民，黒人，アフリカ系アメリカ人，アジア人の患者は白人の患者と比較して、重症の COVID-19 の帰結の高い RRs だった [862]。

☆2020 年 3 月 1 日～4 月 11 日にルイジアナ州のヘルス・システムで認められた SARS-CoV-2 に PCR で陽性になった 3481 人の COVID-19 患者（60.0%が女性；70.4%が非ヒスパニック系黒人，29.6%が非ヒスパニック系白人）を対象とする、黒人患者と白人患者の入院率と死亡率に関する後ろ向きコホート研究では、黒人の方が肥満，糖尿病，高血圧，慢性腎疾患の有病率が白人より高かった。39.7%（1382 人）の COVID-19 患者が入院したが、そのうちの 79.6%は黒人だった。多変量解析では、黒人, 年齢の増加, Charlson Comorbidity Index（疾病の重症度の指標），医療保険（Medicare か Medicaid か），低所得の地域、肥満が入院の可能性を上げる要因だった。COVID-19 で死亡した 326 人のうち、70.6%が黒人だった。生存期間解析（time-to-event analysis）では、年齢の増加，呼吸数の増加；高乳酸値，高クレアチニン値，高プロカルシトニン値；血小板減少，リンパ球減少が、高い在院死と相関していた。しかし、黒人は単独では、高い死亡率と相関していなかった（白人に対するハザード比 0.89［95%CI：0.68-1.17］）[863]。

◎ボルチモア・ワシントン DC 地区の 3 月 11 日～5 月 25 日に 5 病院と 30 の外来患者の診療所から集められた 37,727 の鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査では、6162 検体（16.3%）が SARS-CoV-2 陽性だった。ラテン系患者の陽性率は 42.6%（95%CI：41.4-44.1）で、白人患者（8.8%［8.4-9.2］），黒人患者（17.6%［16.6-18.3］），他の人種・民族（17.2%［16.2-18.3］）よりも有意に高かった（それぞれについて p<0.001）。毎日の陽性率は、ラテン系患者で他の人種・民族に比べて有意に高かった（それぞれについて p<0.001）。7 日毎の陽性率の移動平均は、ラテン系患者では遅れて 5 月 10 日に 53.4%（95%CI：49.6-57.3）でピークとなったが、白人患者では 4 月 16 日に 16.1%（14.1-18.3）、黒人患者では 4 月 19 日に 29.6%（26.9-32.6）だった。全人種・民族について、検査数が増えると、陽性率は低下した。陽性者のうち、2212 人（39.5%［95%CI：34.7-37.1］）がジョン・ホプキンス・ヘルス・システムの病院に入院した。入院率は、ラテン系患者で 29.1%（95%CI：27.0-31.2）で、白

---

[862] C. Nau, et. al. COVID-19 inequities across multiple racial and ethnic groups: Results from an integrated health care organization. Ann Intern Med, April 20 (online), 2021.

[863] E. G. Prince-Haywood, etr. al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with COVID-19. N Engl J Med, 382, 26, June 25, 2534-2543, 2020.

人患者の 40.1%（37.6-42.5）や黒人患者の 41.7%（39.5-43.8）よりも低かった（それぞれについて p<0.001）。入院したラテン系患者は、白人患者や黒人患者と比べ、より若く（多くが 18-44 歳）、より男性が多く、より高血圧，うっ血性心不全，肺疾患，慢性閉塞性肺疾患の率が低かった（それぞれについて p<0.001）[864]。
［SARS-CoV-2 検査は、最初は高リスクの個人に限られていたが、その後有症状患者に拡げられた。］

☆米国の 12 州における 66,796,666 人中、2020 年 4 月 30 日～6 月 24 日の COVID-19 の 48788 人の入院患者の分析では、白人の入院患者の割合は、全 12 州で、その州人口に占める割合よりも少なかった。例えば、ミネソタ州では、白人の入院患者に占める割合は 52.9%だったが、州人口に占める割合は 84.1%だった。反対に、黒人が入院患者に占める割合は、全 12 州において、州人口に占める割合よりも多かった。入院患者の累積割合と州人口における黒人の割合の差は、オハイオ州（31.8%対 13.0%），ミネソタ州（24.9%対 6.8%），インディアナ州（28.1%対 9.8%），カンサス州（22.0%対 6.1%）で最も大きかった。11 州でヒスパニックの COVID-19 入院患者数が報告され、10 の州ではヒスパニック系の入院患者数が、州人口に占める割合より高かった。ヒスパニック系での不均衡は、ヴァージニア州（入院で 36.2%対人口で 9.6%），ユタ州（35.3%対 14.2%），ロード・アイランド（33.0%対 15.9%）で明らかだった。このパターンは、大きくは、アジア系については反対だった。このサブグループについて報告している 10 州のうち 6 つでは、入院数の割合は、人口割合より少なかった。マサチューセッツでは、アジア系は人口の 7.0%を占めたが、COVID-19 入院の 4.0%だけだった。アメリカ・インディアンとアラスカ人については、8 州だけで報告されていた。しかし、選択された州では、実質的な不均衡があった。アリゾナ州ではアメリカ・インディアンとアラスカ人の入院患者における割合は 15.7%だったが、州人口に占める割合は 4.0%だった。同様に、ユタ州では、このサブグループ入院患者の 5.0%だったが、州人口は 0.9%だった [865]。

◎米国 12 州の 92 病院の 2 月 19 日～5 月 31 日の SARS-CoV-2 感染確定例の入院成人患者 11210 人の調査では、4180 人（37.3%）が黒人で、5583 人（49.8%）が男性、年齢の中央値は 61 歳（IQR : 46-74）だった。白人と比較して、黒人患者は若く（年齢の中央値［IQR］66 歳［50-80］対 61 歳［46-72］）、女性が多く（2259［49.0%］対 2293［54.9%］）、医療保険加入率が高く（611［13.3%］対 1031［24.7%］）、近隣貧困インデックスのスコア（-0.11［-0.70-0.56］対 0.82［0.08-1.76］）と Elixhauser 合併症インデックス（21［0-44］対 22

[864] D. A. Martinez, et.al. SARS-CoV-2 positivity rate for Latinos in Baltimore-Washington, DC region. JAMA, June 18 (online), 2020.
[865] P. Karaca-Mandic, et. al. Assessment of COVID-19 hospitalization by race/ethnicity in 12 States. JAMA Int Med, August 17 (online), 2020.

［0-46］）の中央値（IQR）がより高かった。入院した白人と黒人の全死因在院死亡率は、それぞれ 23.1%（724/3218），19.2%（540/2812）だった。年齢，性，保険，合併症，近隣貧困，受療部位で補正後、黒人と白人では死亡リスクに統計学的な有意差は無かった（ハザード比 0.93［95%CI：0.80-1.09］）[866]。

☆鼻の TMPRSS2 の発現を人種間で比較した研究では、対象となった 305 人中、アジア系 8.2%，黒人 15.4%，ラテン系 26.6%，人種/民族の混合 9.5%，白人 40.3%だった。48.9%が男性で、49.8%は喘息患者だった。TMPRESS の発現は黒人（n=47，平均 8.64［95%CI：8.41-8.86］$\log_2$ counts/10^6）で、アジア系（25，8.07［7.74-8.40］），ラテン系（81，8.02［7.90-8.14］），人種/民族の混合（29，7.97［7.77-8.16］），白人（123，8.04［7.94-8.15］）と比べ、最も高かった。線形回帰では、TMPRSS2 の発現は、黒人で、アジア系，ラテン系，人種/民族の混合，白人よりも有意に高かった（全て p<0.01）。TMPRSS2 の発現と性，年齢，喘息との間に相関は無かった [867]。

◎ウィスコンシン州の大学病院で 2020 年 3 月 12 日～5 月 31 日に COVID-19 の検査を受けた連続した 2595 人の成人（平均年齢［SD］53.8 歳［17.5］，978 人［37.7%］が男性，785 人［30.2%］がアフリカ系米国人）を対象とした研究では、369 人の患者（14.2%）が COVID-19 陽性で、170 人（46.1%）が男性，148 人（40.1%）が 60 歳以上，218 人（59.1%）がアフリカ系米国人だった。陽性検査は、黒人（オッズ比［OR］5.37［95%CI：3.91-7.29］，p=0.001），男性（1.55［1.21-2.00］，p=0.001），60 歳以上（2.04［1.53-2.73］，p=0.01）と相関していた。居住地の ZIP コードは COVID-19 陽性の全体のバラツキの 79%を説明した（p=0.79［95%CI：0.58-0.91］）。居住地の ZIP コードで補正すると、黒人（OR 1.85［95%CI：1.00-3.65］，p=0.04），貧困（3.84［1.20-12.30］，p=0.02）が入院と相関していた。貧困で（3.58［1.08-11.80］, p=0.04）は ICU の入室と相関したが、黒人（1.52［0.75-3.07］, p=0.24）では相関は認められなかった。116 人の入院患者のうち 20 人（17.2%）の COVID-19 関連死が報告された。受診時の息切れ（OR 10.67［1.52-25.54］，p=0.02），高い BMI（BMI 1 単位当たり OR 1.19［95%CI：1.05-1.35］，p=0.006），60 歳以上（OR 22.79［3.38-53.8］，p=0.001）が死亡の可能性の上昇と相関していた [868]。

---

[866] B. R. Yehia, et. al. Association of race with mortality among patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at 92 US hospitals. JAMA Network Open, August 18, 2020.
[867] S. Bunyavanich, et. al. Racial/Ethnic variation in nasal gene expression of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). JAMA, September 10 (online), 2020.
[868] L. S. Munoz-Price, et. al. Racial disparities in incidence and outcomes among patients with COVID-19. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2021892, September 25 (online), 2020.

○2020 年 3 月 14 日～4 月 15 日にニューヨークの或る医療センターで RT-PCR 検査を受けた 9268 人のうち広い民族にわたる 5902 人（63.7%；そのうち 3129 人［53.0%］が女性，年齢の中央値 58 歳［IQR：44-71］）が SARS-CoV-2 陽性で、4 月 27 日まで経過観察された。918 人（15.5%）の患者が研究期間内に死亡した。全体で、1905 人（32.3%）の患者がヒスパニック，1935 人（32.8%）が非ヒスパニック系黒人，509 人（8.6%）が非ヒスパニック系白人，171 人（2.9%）がアジア系と同定され、死亡率は、それぞれ 16.2%（309），17.2%（333），20.0%（102），17.0%（2.9%）だった（p=0.25）。ヒスパニックと非ヒスパニック系黒人で 2 つ以上の併存疾患があったのは、それぞれ 654 人（34.3%），764（39.5%）で、非ヒスパニック系白人（147 人［28.9%］）と比較して高かった（p<0.001）。SARS-CoV-2 陽性率は、ヒスパニック（63.5%［1905/2919］）と非ヒスパニック系黒人（68.5%［1935/2823］）では、非ヒスパニック系白人（53.0%［509/960］）よりも高かった（p<0.001）。年齢，性，社会経済的地位，併存疾患について補正すると、ヒスパニック（ハザード比 0.77［95%CI：0.61-0.98］，p=0.03）と非ヒスパニック系黒人（0.69［0.55-0.87］，p=0.002）は、非ヒスパニック系白人と比較して僅かに良好な生存率だった[869]。
［非ヒスパニック系黒人とヒスパニック系のリスクを調整した転帰は、非ヒスパニック系白人と比較して悪くなかった。］

◎2020 年 3 月 10 日～4 月 22 日にミシガン大学における COVID-19 の検査を受けたか診断されたグループを用いた後ろ向きコホート研究（7 月 28 日まで結果をアップデート）では、5698 人（平均年齢［SD］47.4 歳［20.9］，2167 人［38.0%］が男性，平均 BMI［SD］30.0［8.0］）が COVID-19 の検査を受けており、多くは非ヒスパニック系白人（3740 人［65.6%］）か非ヒスパニック系黒人（1058 人［18.6%］）だった。対照群（無作為に選ばれた検査を受けていない個人）は 7168 人だった（平均年齢［SD］43.1 歳［24.1］，3257 人［45.4%］が男性，平均 BMI［SD］28.5［7.1］）。COVID-19 と診断された 1139 人では、492 人（43.2%）が白人で、442 人（38.8%）が黒人で、523 人（45.9%）が入院し、283 人（24.7%）が ICU に入り、88 人（7.7%）が死亡した。年齢，性，社会経済的地位，併存疾患スコアで補正すると、黒人患者は白人患者と比較して、より入院し易かった（オッズ比 1.72［95%CI：1.15-2.58］，p=0.009）。高齢，男性，肥満に加え、人口密度が高い地域の居住は、入院リスクの上昇と相関していた（OR 1.10［95%CI：1.01-1.19］，p=0.02）。全人口では、既存の 2 型糖尿病（1.82［1.25-2.64］，p=0.02）と腎臓病（2.87［1.87-4.42］，p<0.001）のある患者で入院リスクが高かった。白人患者と比較して、黒人患者では、糖尿病が COVID-19 陽性結果と相関するリスクがより高かった（白人 OR 1.37［95%CI：1.01-1.84］，p=0.04；黒人 3.11［1.64-5.90］，p<0.001；p for interaction=0.02）。何らかのがんに罹患しているこ

---

[869] R. Kabarriti, et. al. Association of race and ethnicity with comorbidities and survival among patients with COVID-19 at an urban medical center in New York. JAMA Netwok Open, 2020;3(9):e2019795, September 25, 2020.

とは、黒人患者では COVID-19 検査が陽性となる高いリスクと相関していたが（OR 1.82［95%CI：1.19-2.78］, p=0.005）、白人患者ではそうではなかった（1.08［0.84-1.40］, p=0.53；p for interactin=0.04）。全体の合併症の負荷は、白人患者では入院の高いリスクと相関していたが（OR 1.30［1.11-1.53］，p=0.00）、黒人患者ではそうではなく（0.99［0.83-1.17］, p=0.88；p for interaction=0.02）、2 型糖尿病についても同様だった（白人 OR 2.59［95%CI：1.49-4.48］，P<0.001；黒人 1.17［0.66-2.06］，p=0.59）；p for interaction=0.046）。補正解析では、ICU への入室と死亡率に人種差は無かった[870]。

◎2020 年 8 月 31 日までのデータベースを調べた英国研究者のレビューでは 50 の研究（26 が査読されていて、42 が米国からで 8 が英国から）から 18,728,893 人が解析対象となった。黒人とアジア系の民族では、白人に比較して COVID-19 感染のリスクが高かった。このことは、主要解析（プール補正相対リスク：黒人 2.02［95%CI：1.67-2.44］，アジア系 1.50［1.24-1.83］）及び査読された研究だけを調べた感受性解析（プール補正相対リスク：黒人 1.85［95%CI：1.46-2.35］，アジア系 1.51［1.22-1.88］）の両方において一貫していた。アジア系民族の人は集中治療室への入院（プール補正相対リスク 1.97［95%CI：1.34-2.89］，査読の済んでいない研究のみ）と死亡（プール補正相対リスク／ハザードリスク 1.22［0.99-1.50］）のより高いリスクにあった[871]。

（23）呼吸管理

A．体外式膜型人工肺（ＥＣＭＯ：Extracorporeal membrane oxygenation）

◎シカゴの 2 つの第 3 次医療機関で 3 月 17 日～7 月 17 日に行われた COVID-19 による重症呼吸不全のため ECMO を装着した連続した 40 人の患者（平均年齢［SE］48.4 歳［1.5］，30 人［75%］が男性，16 人［40%］がアフリカ系アメリカ人，14 人［35%］がヒスパニック系）の研究では、BMI の平均［SE］は 34.2（1.1）で、肥満が最も多い基礎病態だった（28 人［70%］）。全患者で最大の酸素補助が行われ、ECMO 前に 90%にうつ伏せ（29 人［73%］），呼吸筋弛緩（31 人［78%］）またはその両方が行われた。11 人では血行動態の不安定性の増加や（and/or）うつ伏せによる酸素化・換気の悪化のため、うつ伏せがとれなかった。全患者で、ECMO 装着前に D ダイマー，フェリチンなどの炎症性マーカーの相当の上昇を認めた。挿管から ECMO 装着までの平均期間（SE）は 4.0 日（0.5）だった。6 月 17 日までに、全患者で換気補助の中止に成功し、ECMO 開始から抜管までの平均期間（SE）は 13.0 日（2.6）で、32 人（80%）は ECMO を必要としなくなった。29 人（73%）は、酸

---

[870] T. Gu, et. al. Characteristics associated with racial/ethnic disparities in COVID-19 outcomes in an academic health care system. JAMA Network Open, 2020;3(10):e2025197, October 21 (online), 2020.

[871]

素投与の必要なく退院した。合併症は小さく、阻血性脳卒中や医原性補助，気管切開は無かった。10 人で再挿管を要したが、その後抜管された。15%（6 人）が死亡した。全患者で全身性抗凝固療法が行われた [872]。

◎パリのソルボンヌ大学における ECMO 装着 COVID-19 患者に関する後ろ向きコホート研究では、3 月 8 日～5 月 2 日に 492 人の COVID-19 患者を ICU で治療したが、ECMO を装着し、60 日の経過観察が可能だった COVID-19 患者は 83 人（年齢の中央値 49 歳［IQR : 41-56］，61 人［73%］が男性）だった。ECMO 装着前は、78 人（94%）がうつ伏せの体位をとり、それらの運用圧の中央値は 18（IQR : 16-21）cmH2O で、PaO2/FiO2 の中央値は 60（54-68）mmHg だった。ECMO 開始後 60 日目に、各ステージの患者の占有率の推計値は、ECMO 装着中が 6%（95%CI : 3-14），ECMO を脱し ICU 在室が 18%（11-28），生存し ICU を退室が 45%（35-56），死亡が 31%（22-42）だった。35 人（42%）の患者で大きな出血が認められ、4 人（5%）で脳出血が起こった。30 人が死亡した [873]。

☆☆36 ヵ国の 213 の病院で 2020 年 1 月 16 日～5 月 1 日に確定 COVID-19 で ECMO を装着した 16 歳以上の 1035 人の患者の疫学，在院経過，転帰を調べた研究では、67 人（6%）が在院のままで、311 人（30%）が自宅か急性リハビリ施設へ退院し、101 人（10%）長期急性医療施設や非特異的な場所に退院し、176 人（17%）が別の病院に退院し、380 人（37%）が死亡していた。ECMO 開始後 90 日目の在院死亡の累計発生率は、37.4%（95%CI : 34.4-40.4）だった。死亡または退院の最後の入院である患者における死亡率は 39%（380/968）だった。循環補助における ECMO の使用は、独立して高い在院死亡率と相関していた（ハザード比 1.89［95%CI : 1.20-2.97］）。呼吸（静脈 - 静脈）ECMO を装着していて ARDS の COVID-19 患者では、ECMO 開始後 90 日目の在院死亡の累計発生率は 38.0%（95%CI : 36.4-41.5）[874]。

☆2020 年 3 月 8 日～6 月 3 日にイル・ド・フランス地域の 17 の集中治療室に入院した ECMO を必要とする検査で確認された SARS-CoV-2 感染症で重症 ARDS の全成人患者を解析した多施設コホート研究では、ECMO の適応と資源のプールは中央で規制され、6 つの移動 ECMO チームが利用可能だった。302 人の患者が ECMO を装着し、中央値 52 歳

---

[872] A. K. Mustafa, et. al. Extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19 in severe respiratory failure. JAMA Surgery, August 11 (online), 2020.
[873] M. Schmidt, et. al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med, August 13 (online), 2020.
[874] R. B. Barbaro, et. al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the extracorporeal life support organization registry. Lancet, September 25 (online), 2020.

（IQR：45-58）で単純化球性呼吸スコアⅡの中央値は 40（31-56）で、235 人（78%）は男性だった。165 人（55%）は移動チームによるカニューレ挿入後も移送された。ECMO 前に 285 人（94%）の患者がうつ伏せをとり、運用圧の中央値は 18 cm H_2O（IQR：14-21）で、PaO_2/FiO_2 の中央値は 61 mmHg（54-70）だった。ECMO の間、270 人の患者のうち 115 人（43%）は大きな出血イベントがあり、そのうち 27 人は頭蓋内出血だった。301 人の患者のうち 130 人（43%）は腎代替療法を受けた。294 人の患者のうち 53 人（18%）に肺梗塞が起こった。138 人（46%）が ECMO 後 90 日間生きていた。最も多い死因は多臓器不全（53 人の患者［18%］）及び敗血症性ショック（47 人の患者［16%］）だった。挿管から ECMO までの短い期間（減少の 1 日当たりオッズ比 0.91［95%CI：0.84-0.99］，若年（57 歳以上に対して 48 歳以下で 2.89［1.41-5.93］，49～56 歳で 2.01［1.01-3.99］），高い ECMO 前の腎部分の連続的臓器不全評価スコア（1 ポイント増加当たり 0.67［0.55-0.83］），少なくとも年間 30 例の静脈・静脈 ECMO 症例を管理しているセンター施設での治療（2.98［1.46-6.04］）は独立して改善された 90 日生存率と相関した。移動型 ECMO 及びオン・サイト ECMO で開始した患者の間で生存率に有意な差は認められなかった[875]。

B．うつ伏せ（Prone Position）

☆フランスの 1 医療機関での、酸素吸入を必要とし、胸部 CT で肺の後部に病変がある患者で、挿管が不要で、意識混濁の無い患者を対象としたうつ伏せの体位（Prone Position：PP）に関する前向き研究では、対象となった 24 人の患者のうち、4 人（17%）は、1 時間以上 PP に耐えられず、5 人（21%）は 1～3 時間耐え、15 人（63%）は 3 時間以上耐えられた。入院から最初の PP までの期間の中央値は 1 日（IQR：0-1.5）で、鎮静剤も抗不安剤も用いなかった。6 人の患者は PP に反応し（PP 前より PaO_2≧20%）、全患者 24 人の中では 25%（95%CI：12-45）、3 時間以上うつ伏せに耐えた患者 15 人の中では 40%（20-64）を占めた。3 人の患者では反応が持続した（最反転後も PP 前より PaO_2≧20%）。3 時間以上 PP を続けた患者では、PaO_2 の平均値（SD）は、PP 前の 73.6（15.9）mmHg から PP 中の 94.9（28.3）mmHg に増加した（差 21.3 mmHg［95%CI：6.3-36.3］，p=0.006）。再反転後は、PP 前と有意な差は認められなかった（p=0.53）。どの患者にも、大きな合併症は無かったが、4 人で PP 中に背部痛を認めた。10 日の経過観察期間に、5 人の患者で人工呼吸が必要となり、そのうち 4 人は PP に 1 時間以上耐えられず、72 時間以内に挿管が必要とな

875 G. Lebreton, et. al. Extracorporeal membrane oxygenation network organization and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. Lancet Respir Med, April 19 (online), 2021.

った患者だった[876]。

◎4 月 2 日の時点で、ミラノの 1 医療機関で、15 人の COVID-19 患者（平均年齢［SD］59 歳［6］，13 人が男）が ICU 外でうつ伏せの体位（Prone Position：PP）での非侵襲的換気療法（NIV）を受けていた。PP での NIV 開始からの期間の中央値は 5 日（IQR：3-10）だった。4 月 2 日における PP での NIV 回数の中央値は 2 回（IQR：1-3）で、合計した持続時間の中央値は 3 時間（IQR：1-6）だった。ベースラインと比較して、全患者で、PP 中（PP 開始後 60 分）及び PP 後（PP 終了後 60 分）の呼吸数は減少した（共に p<0.01）。全患者で、PP 中の SaO2 と PaO2：FiO2 が改善した（共に p<0.01）。12 人（80%）の患者で、PP 後も、ベースラインと比べて、SaO2 と PaO2：FiO2 の改善は続いていて、2 人（13.3%）ではベースラインと同様で、1 人（6.7%）で悪化した。11 人（73.3%）の患者は、PP 中に楽になったと感じており、4 人（26.7%）はベースラインと変わらないと感じていた。13 人（86.7%）の患者は PP 後、ベースラインより楽になったと感じていて、2 人（13.3%）はベースラインと変わらないと感じていた。14 日目の経過観察の時点で、9 人の患者は退院して帰宅し、1 人は改善して PP を終了し、3 人は PP を続けており、1 人は挿管されて ICU に入り、1 人は死亡していた[877]。
［NIV の対象患者は、フェイス・マスクでの高濃度酸素投与でも SaO2＜94%となる軽症～中等症の患者］

◎コロンビア大学病院の中等度治療病棟での Prone Position に関する研究では、29 人の対象患者（呼吸数 30/分以上かつ酸素 6 L/分鼻カヌラまたは 15 L/分フェイス・マスク下で SpO_2≦93%の呼吸不全の COVID-19 患者）うち、25 人が 1 時間以上持続する PP を少なくも 1 回行い、PP を拒否した 4 人の患者は直ちに挿管された。PP の 1 時間後、SpO_2 は 1%～34%（中央値［SE］7%［95%CI：4.6%-9.4%］）ベースラインより上昇した。全患者で、PP の最初の 1 時間は酸素投与量は変わらなかった。PP 開始後 1 時間で 19 人の患者が SpO_2 が 95%以上だったが、その後 7 人（37%）が挿管した。PP 開始後 1 時間で SpO_2 が 95%未満だった 6 人の患者では、5 人（83%）が挿管した。PP 開始後 1 時間での SpO_2 95%以上の患者と SpO_2 95%未満の患者の挿管率の平均差異は、46%（95%CI：10%-88%）だった。挿管が必要だった患者の 12 人のうち、3 人がその後 ICU で死亡した。観察期間終了時、挿管を要しなかった 13 人の患者のうち 9 人は回復して退院し、2 人は一般病床へ移送され、2 人は中等度治療病棟に残っていた[878]。

) X. Elharrar, et. al. Use of prone position in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. JAMA, May 15, 2020.
[877] C. Sartini, et. al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in prone position outside the intensive care unit. JAMA, May 15, 2020.
[878] A. E. Thompson, et. al. Prone Position in awake, nonintubated patients with

［自発呼吸の COVID-19 の呼吸不全患者は、PP で酸素化が改善した。PP 開始後 1 時間で SpO_2 95%以上は低い挿管率と相関した。］

☆イタリアの 1 病院で行われた 18-75 歳の COVID-19 確定患者の肺炎で酸素投与か非侵襲的持続的気道陽圧を受けている患者を対象として、最低 3 時間の持続続くうつ伏せ（prone position）を行った前向きコホート研究では、3 月 20 日～4 月 9 日に 56 人の患者が登録され（44 人（79%）が男性，平均年齢［SD］57.4 歳［7.4］，平均 BMI 27.5 kg/m^2［3.7］)、47 人で PP が可能（最低 3 時間持続）だった（83.9%［95%CI：71.7-92.4］)。仰向けから PP に替わると、酸素化は実質的に改善した（PaO_2/FiO_2 比 180.5 mmHg［SD 76.6］対 285.5［112.9］, p<0.0001)。再度仰向けとなると、改善した酸素化は 23 人で維持されたが（50.0%［95%CI：34.9-65.1］；反応者)、この改善は平均すると、PP に替える前と比較して有意では無かった（再仰向け後 1 時間で PaO_2/FiO_2 比 192.2 mmHg［SD 100.9］，p=0.29)。改善された酸素化を維持していた患者（反応者）は、維持しなかった患者（非反応者）と比較し、炎症性マーカーが上昇しており（CRP：反応者 12.7 mg/L［SD 6.9］対非反応者 8.4［6.2］；血小板：241.1×10^3/μL［101.9］対 319.8×10^3/μL［120.6］)、入院から PP までの期間が短かった（2.7 日［SD 2.1］対 4.6 日［3.7］)。46 人中 13 人（28%）の患者がその後挿管されたが、23 人の反応者のうちの 7 人（30%)、非反応者のうちの 6 人（26%）だった。5 人の患者が基礎的な疾患のために死亡したが、研究方法とは関係が無かった [879]。

C．その他

☆2020 年 10 月～12 月にイタリアにおける 4 つの ICU に行われた、ヘルメット型無侵襲換気療法と高流量酸素療法を比較する多施設無作為比較試験では、109 人の中等度～重症の COVID-19 低酸素性呼吸不全（PaO_2/FiO_2 比≦200）患者が 2021 年 2 月 11 日まで経過観察された。患者は、ヘルメット型無侵襲換気療法（呼気終末陽圧 10～12 cm H_2O；圧支持 10～12 cm H_2O）を少なくとも 48 時間持続的に行い、その後は高流量鼻腔酸素療法（n=54)、と高流量鼻腔酸素療法のみ（60 L/min）（n=55）に 1 対 1 に無作為に割り付けられた。110 人の患者が無作為割り付けを受け、109 人（99%）（年齢の中央値 65 歳［IQR：50-70］，21 人［19%］が女性）が試験を完了した。無作為割り付け後 28 日以内の呼吸補助の無い日（主要評価項目）は、ヘルメット群で 20（IQR：0-25)，高流量鼻腔酸素療法群で 18（0-22）で、差に統計学的に有意ではなかった（平均差異 2 日［95%CI：-2-6］，p=0.26)。9 つの事前に特定された副次的評価項目（登録後 28 日以内に気管内挿管が必要となった患者の割合，28

COVID-19 hypoxemic respiratory failure. JAMA Internal Med, June 17 (online), 2020.

[879] A. Coppo, et. al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. Lancet Respir Med, June 19 (online), 2020.

日目以内の人工呼吸の無い日数，60 日以内の工呼吸の無い日数，ICU における死亡率，在院死亡率，28 日死亡率，60 日死亡率，ICU 入院の期間，入院の期間）のうち 7 つでは有意な差は認められなかった。気管内挿管の割合は、ヘルメット群で高流量鼻腔酸素群よりも有意に少なかった（30%対 51%；差-21%［95%CI:-38%--3%］，p=0.03）。28 日目以内の人工呼吸の無い日数は、ヘルメット群で高流量酸素群よりも有意に多かった（28［IQR：13-28］対 25［4-28］，平均差異 3 日［95%CI：0-7］，p=0.04）。在院死亡率はヘルメット群で 24%，高流量鼻腔酸素群で 25%だった（絶対差異-1%［95%CI：-17-15］，p>0.99）[880]。
［中等度～重症の COVID-19 患者に対するヘルメット型無侵襲換気療法による治療は、高流量鼻腔酸素療法と比較して、28 日以内の呼吸補助の無い日に有意な差は認められなかった。気管内挿管の必要を含めた他の帰結への効果を判定するための研究が保証された。］

◎オランダの 18 の ICU における 2020 年 3 月 1 日～4 月 1 日の COVID-19 のために ICU で人工呼吸を行っている 18 歳以上の患者に関する国全体の多施設コホート観察研究では、553 人の患者が対象となった。一回換気量の中央値は 6.3 mL/kg 予測体重（IQR：5.7-7.1）で、PEEP は 14.0 cm H_2O（IQR：11.0-15.0）、運用圧は 14.0 cm H_2O（IQR：11.2-16.0）だった。呼吸器系コンプライアンスの中央値は、31.9 mL/cm H2O（26.0-39.9）だった。難治性の低酸素血症の付随的治療としては、換気療法の最初の 4 日間に最も頻繁に用いられたのはうつ伏せだった（530 人のうち 283［53%］）。28 日目における人工呼吸器が不要な日数の中央値は 0（IQR：0-15）で、530 人中 186 人（35%）が 28 日目までに死亡した。28 日目の死亡の予測因子は、人工呼吸を開始した初日の性，年齢，一回換気量，呼吸器系コンプライアンス，動脈血 pH，心拍数だった [881]。
［オランダで COVID-19 の流行の最初の 1 ヶ月の人工呼吸の患者では、低い一回換気量や運用圧が広く適用され、うつ伏せも頻繁に用いられていた。適用された PEEP は広い範囲で変わっていたが、低い呼吸器系コンプライアンスは変わっていなかった。］

（24）その他

A．混合感染

---

[880] D. L. Grieco, et. al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure. The HENIVOT Randomized Clinical Trial. JAMA, March 25 (online), 2021.
[881] M. Botta, et. al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PRoVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. Lancet Respir Med, October 23 (online), 2020.

◎呼吸器症状のある 1,206 人の 1,217 検体について SARS-CoV-2 と他の病原体を調べたところ、9.5% （116/1,217）が SARS-CoV-2 陽性で、26.1%（318/1,217）が他の病原体陽性だった。SARS-CoV-2 陽性だった検体の 20.7%（24/116）に、陰性だった検体の 26.7%（294/1,101）に、他の病原体が認められた。病原体としてはライノウイルス／エンテロウイルス（6.9%），RS ウイルス（5.2%），他のコロナウイルス（4.3%）などが多く、SARS-CoV-2 陽性検体と陰性検体とで、差は認められなかった[882]。

○3 月 6 日～4 月 7 日に入院した 195 人の COVID-19 患者の診療録で細菌性混合感染を検討した研究では、195 人中 5 人（3%）に肺炎球菌の混合感染を認めたが、全員生存退院した。検査した 31 人のうち 1 人でレジオネラ抗原が陽性だったが、下部呼吸器検体ではレジオネラ症は認められなかった。26 の痰の検体のうち 4 つで細菌が認められたが、全てグラム陰性桿菌で、市中肺炎より口腔咽頭での発育に関係するものだった[883]。
［COVID-19 患者では細菌性混合感染は少ない。肺炎球菌の混合感染は少なく、黄色ブドウ球菌は検出されなかった。］

○SARS-CoV-2 とインフルエンザの合併感染した 3 例の男性（53 歳，78 歳，56 歳）と 1 例の女性（81 歳）についてのスペイン報告では、全例で高血圧の既往があった。患者 1 と患者 4 は末期の腎不全で血液透析を行っていて、患者 2 と患者 4 は 2 型糖尿病だった。全 4 人の患者は 3 日間の乾性咳, 発熱, 呼吸困難のために救急部を受診した。理学的検査では、患者 3（正常値）を除いて全員で低酸素飽和度を伴う頻呼吸と気管支痙攣が認められた。受診時胸部レントゲンは 2 人で病的だった。患者 2 では両肺浸潤，患者 4 では右両葉の肺炎が認められた。インフルエンザ A に対する迅速核酸増幅検査は患者 1 と患者 2 で陽性だった。患者 3 はインフルエンザ A と B が陽性で、患者 4 はインフルエンザ B が陽性だった。同時に SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が行われ、4 人全員で陽性だった。患者 3 は治療や合併症無く 48 時間後に退院した。しかし、患者 1，患者 2，患者 4 では、急速に呼吸が悪化し、口腔気管挿管と人工呼吸が必要だった。ロピナビル／リトナビル 400／100 mg を 1 日 2 回，経口ヒドロキシクロロキン 200 mg を 1 日 2 回（血液透析患者では 100 mg を 1 日 2 回），経口オセルタミビル 150 mg を 1 日 2 回（血液透析患者では 30 mg を 48 時間毎）による治療を開始した。患者 2 と患者 4 では、インターフェロン β-1b 8 MU を 48 時間毎の皮下注が追加された。患者 1 では臨床的な改善が認められ、入院後 72 時間で、最低限の酸素の必要だけで安定している。患者 2 と患者 4 は、入院後 72 時間で人工呼吸のままである[884]。

---

[882] D. Kim, et. al. Rates of co-infection betweenSARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. JAMA April 15 (online), 2020.
[883] H. Adlert, et. al. Low rate of bacterial co-infection in patients with COVID-19. Lancet Microbe, June, 2020.
[884] E. Cuadrrado-Payán, et. al. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. Lancet,

［SARS-CoV-2 とインフルエンザの混合感染が起こった 4 例では、臨床経過は、COVID-19 の一般的な経過と特に変わった点は認められなかった。］

☆☆パリの病院での前向き観察研究では、COVID-19 患者で人工呼吸器管理を行った 27 人の連続した患者（18 人が男性，年齢の中央値 63 歳［IQR：56-71］）のうち、9 人が、気管支肺洗浄液の培養や PCR 検査，血液生化学などで侵襲的肺アスペルギルス症（IPA）と診断された。高血圧の既往は、IPA の患者で多かった（7/9 対 6/18，p=0.04）。IPA]の有無による他の違いは殆ど無く、死亡率も同程度だった（44% ［4/9］対 33%［7/18］，p=0.99）[885]。
［COVID-19 で人工呼吸器を装着した患者のうち、3 分の 1 が侵襲的アスペルギルス症と考えられ、真菌学的検査が強く勧められる。］

◎ドイツの或る大学病院の ICU に入院した中等度～重症の ARDS の連続した COVID-19 患者 19 人の患者のうち 5 人に侵襲的肺アスペルギルス症が認められた [886]。
［COVID-19 による ARDS の患者では侵襲的肺アスペルギルス症を考慮し、混合感染の検出のために呼吸器検体を検査すべきである。］

◎ロンドンの第 3 次紹介病院で 4 月 12 日～5 月 26 日で、62 人の COVID-19 患者が肺アスペルギルス症のスクリーニング検査を受けた。この期間に、62 人のうち 24 人（39%）が死亡し、7 人（11%）が 1 つ以上の真菌バイオマーカーが陽性だった。全例で血清ガラクトマンナン検査は陰性だった（GMI<0.5）。1-3-β-D-グルカンは 3 人（5%）で陽性（>80 pg/ml）で、1 人はカンジダ血症で、1 人はカンジダ症疑いで、1 人は浸潤性真菌感染症の診断は無かった。85 の気管内吸引液のガラクトマンナンが検査され、62 人中 6 人（10%）が陽性で、そのうち 5 人（83%）の検体はアスペルギルスの PCR 検査が陽性で、2 人（33%）の検体では培養でアスペルギルス真菌の増殖が認められた [887]。
［COVID-19 関連アスペルギルス症の診断は、①重症 COVID-19 患者は全例肺浸潤を持つため、放射線学的な診断基準が役立たない、②気管支肺洗浄液が使えず、気管内吸引液のガラクトマンナン検査が代替になり得るか否かが明らかではない（気管内吸引液は、疾患より、上気道のコロニーを反映する可能性がある）ため、困難である。］

May 5 (online), 2020.
[885] A. Alanio, et. al. Prevalence of puvitive invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. Lancet Respir Med, May 20 (online), 2020.
[886] P. Koehler, et. al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. Mycoses, 63, 528-534, 2020.
[887] L.A. K. Brown, Surveillance for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. Lancet Microbe, 1, 4, e152, August 2020.

◎オーストラリアにおける小児病院の研究では、2020 年の呼吸器 RS ウイルス感染症のピークの時期（4 月～6 月）の呼吸器の RS ウイルス（A 及び B）の検出，気管支炎での入院，急性呼吸器病での救急部受診は、2015 年～2019 年の同時期と比較して、同時に頻度が減少していた。2020 年 4 月～6 月の呼吸器 RS ウイルスの検出は、2015 年～2019 年のデータの基礎傾向に基づく予測より 94.3%（SE 22.8）低かった（感染期 1 ヵ月当たりの絶対頻度減少［ARF］［SE］99［24］, p=0.026）。気管支炎での入院の平均頻度は予測より 85.9%（15.2）低く（ARF 130［23］，p=0.011）、救急部受診は予測より 70.8%（16.3）低かった（ARF 915［211］，p=0.023）。また、ICU への気管支炎での入院も 81.9%（32.7）減少していた（ARF 16［6］，p=0.074）。2020 年に行われた検査数は過年度の倍だったので、呼吸器 RS ウイルスの検出の低下は、検査の減少のためではなかった [888]。

◎COVID-19 における二次的な細菌性感染（重複感染）の影響は良く分かっていない。スイスの前向き単施設コホート研究では、ARDS の COVID-19 患者における重複感染の影響を調べた。患者は、気管気管支の分泌，気管支肺胞洗浄液，血液培養の経時的な解析で同時的な微生物の感染が調べられた。45 人の危篤患者で、重複感染のある 19 人（42.2%）の患者を認めた。重複感染は、集中治療室に入院後 10 日目に検出された。重複感染の起因菌の多くはグラム陰性菌だった。28 日目の生存して人工呼吸器が外れている患者の割合（28 日目における人工呼吸器が不要な日数［VFDs］：主要評価項目）は、重複感染のある患者で実質的に低下していた（サブハザード比 0.37［95%CI：0.15-0.90］，p=0.028）。肺に重複感染のある患者では、無い患者と比較して、人工呼吸の期間（中央値 8 日 vs 37 日，p<0.001），集中治療の期間（39 日 vs 9 日，p<0.001），全入院期間（44 日 vs 17 日，p<0.001）が長く、菌血症（p=0.004），SARS-CoV-2 以外のウイルス感染（p=0.001），酵母のコロニー形成（p=0.004），MDR 病原体の感染（p<0.001）がより高い割合で認められた [889]。
［経験的な抗生物質治療が高い割合で行われていたにもかかわらず、重複感染は、頻繁で、28 日目における減少した VFDs と相関していた。］

B．肥満

☆☆アメリカの 6 つの大学病院の ICU に入院した 256 人の COVID-19 患者を対象とした研究では、患者の年齢と BMI は逆相関しており（p=0.0002）、若年者の入院例は、高年齢者よりも肥満である傾向が認められた。この傾向に性差は無かった。全患者の BMI の中央値は 29.3 kg/m² で、26 未満は 25%だけで、25%は 34.7 を超えていた [890]。

---

[888] P. N. Btitton, et. al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. Lancet Child Adolesc, September 18 (online), 2020.
[889] P. K. Buehler, et. al. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer dutation of ventilation in critically ill COVID-19 patients. Cell Rep Med,
[890] D. A. Kass, Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. Lancet,

◎3 月 27 日の時点で、リヨン大学病院に入院していた 357 人の COVID-19 患者のうち、BMI のデータの有った 340 人の検討では、230 人（68%）が非重篤で、110 人（32%）が重篤だった。340 人の COVID-19 患者のうち 85 人（25%）が肥満だった。フランスの一般人口における肥満は 15.3%（2014 年）で、年齢・性で補正後、COVID-19 患者の方が 1.35 倍（95%CI：1.08-1.66）高かった（p=0.0034）。同様に、ICU の COVID-19 患者では、一般のフランス人の 1.89 倍（1.33-2.53）肥満の割合が多かった（p=0.0011）。性・年齢で補正した多変量解析では、重篤な COVID-19 患者では、非重篤な患者より肥満の割合が高かった（オッズ比 1.96［95%CI：1.13-3.24］，p=0.018）。ICU の COVID-19 患者の対照として、2007 年～2017 年の非 COVID-19 の ICU 患者 1210 人を検討すると、肥満は 314 人（26%）で、重篤な COVOD-19 患者における肥満の割合の方が数字的には高く（p=0.066）、年齢・性補正後のオッズ比は 1.69（95%CI：1.10-2.56）で、重篤な COVID-19 患者の方が、過去の非 COVID-19 の ICU 患者より、肥満の割合が有意に高かった（p=0.017）[891]。

◎英国の研究者は、家庭医のデータベースを用いて肥満と COVID-19 の関係を調べた共同対での前向きコホート研究では、2020 年 1 月 24 日（英国で最初の記録された感染の日）～4 月 30 日に家庭医でデータベースに登録された 20 歳以上の患者のデータと利用可能な BMI についてのデータを抽出した。抽出されたデータは人口統計データ，臨床データ，SARS-CoV-2 検査陽性のデータと繋がっている臨床値，国家統計局からの死亡確認書などだった。重症 COVID-19 の代理指標としての結果は入院，ICU 入院，COVID-19 による死亡だった。6,910,695 人の対象者（平均 BMI 26.78 kg/m^2［SD 5.59］）のうち、SARS-CoV-2 検査陽性となった後 13,503 人（0.20%）が入院し、1601 人（0.02%）が ICU に入り、5479 人（0.08%）が SARS-CoV-2 検査陽性の後に死亡した。BMI と COVID-19 による入院（BMI 23 kg/m^2 を最低値として kg/m^2 当たり補正ハザード比［HR］1.05［95%CI：1.05-1.05］）及び死亡（1.04［1.04-1.05］）との間に J 型の相関を認め、ICU 入院とは全 BMI の範囲にわたって線形相関を認めた（1.10［1.09-1.10］）。BMI と年齢及び民族性との間で有意な相互作用を認め、BMI 23 kg/m^2 を超える高い kg/m^2 当たり HR は若年層で認められ（BMI 23 kg/m^2 を超える kg/m^2 当たり補正 HR は、入院について 20～39 歳の年齢群で 1.09［95%CI：1.08-1.10］）に対して 80～100 歳で 1.01［1.00-1.02］）、黒人で白人より高い HR だった（1.07［1.06-1.08］対 1.04［1.04-1.05］）。BMI の単位上昇と相関する COVID-19 による病院と ICU への入院のリスクは、2 型糖尿病，高血圧，心血管疾患の人で、これらの疾患の無い人よりも僅かに低かった [892]。

April 30 (online), 2020.

[891] C. Caussy, et. al. Prevelence of obesity among adults inpatients with COVID-19 in France. Lancet Diabetes Endocrinol 2020. May 18 (online), 2020.

[892] M. Gao, et. al. Association between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. Lancet

C． 糖尿病

◎糖尿病と COVID-19 死亡率の相関を調べた英国の研究では、2020 年 2 月 16 日に生存していて一般診療に登録されている 61,414,470 人のうち、263,830 人（0.4%）が 1 型糖尿病，2,864,670 人（4.7%）が 2 型糖尿病の診断で登録され、41,750 人（0.1%）が他の型の糖尿病で、58,244,220（94.8%）は糖尿病でなかった。3 月 1 日～5 月 11 日の研究期間に、23,698 人の COVID-19 関連在院死が起こった。3 分の 1 は糖尿病の患者で、7334 人（31.4%）は 2 型糖尿病，364 人（1.5%）が 1 型糖尿病，69（0.3%）が他の型の糖尿病の患者だった。72 日間の未補正の 100,000 人当たり死亡率は、糖尿病の無い人で 27（95%CI：27-28）、1 型糖尿病で 138（124-153）、2 型糖尿病で 260（254-265）だった。年齢，性，貧困，民族，地理的地域で補正後、糖尿病で無い人に比較して、1 型糖尿病の人の COVID-19 関連在院死のリスク（オッズ比：OR）は 3.51（95%CI：3.16-3.90），2 型糖尿病の人で 2.03（1.97-2.09）だった。さらに、冠動脈性心疾患，脳血管障害，心不全での入院の既往で補正した場合、1 型糖尿病の OR は 2.86（2.58-3.18），2 型糖尿病で 1.80（1.75-1.86）で、これらの効果は弱まった [893]。

◎糖尿病患者の COVID-19 関連死の危険因子を調べた英国の研究では、2020 年の最初の 19 週の週当たり死亡の、2017-19 の対応する 3 年間の週当たり死亡の平均に対する超過は、1 型糖尿病で 672（50.9%）、2 型糖尿病で 16,071（64.3%）だった。2020 年 2 月 16 日～5 月 11 日に、1 月糖尿病患者 264,390 人，2 型糖尿病患者 2,874,020 人のうち、全死因死亡は 1 型糖尿病で 1604 人，2 型糖尿病で 36,291 人だった。これら全ての死亡の中で、1 型糖尿病の 464 人と 2 型糖尿病の 10,525 人が COVID-19 関連と定義され、そのうち、それぞれ 289 人（62.3%）と 5833 人（55.4%）が、心血管系疾患か腎障害（1.73 m^2 当たり eGFR<60 mL/分）の既往のある人だった。男性，高齢，腎障害，非白人，社会経済的貧困，脳卒中と心不全の既往は、1 型糖尿病と 2 型糖尿病の両方で COVID-19 関連死のリスクの増加と相関した。HbA1c が 48-53 nmol/mol（6.5-7.0%）の人に比較して、HbA1c が 86 nmol/mol（10.0%）以上の人は、COVID-19 関連の死亡率が増加した（1 型糖尿病でハザード比［HR］2.23［95%CI：1.50-3.30］，p<0.0001；2 型糖尿病で 1.61［1.47-1.77］，p<0.0001）。更に、2 型糖尿病の人では、HbA1c が 59 nmol/mol（7.6%）以上の人の COVID-19 関連の死亡率は、HbA1c が 48-53 nmol/mol（6.5-7.0%）の人より有意に高かった（59-74 nmol/mol［7.6-

---

Diabetes Endocrinol, April 28 (online), 2021.

[893] E. Barron, et. al. Association of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. Lancet Diabetes Endocrinol, August 13 (online), 2020.

8.9%］で 1.22［1.15-1.30］，p<0.0001；75-85 nmol/mol［9.0-9.9%］，p<0.0001）。BMI と COVID-19 死亡率の相関は U 型で、1 型糖尿病では、BMI が 25.0-29.9 kg/m² の人と比較して、BMI が 20.0 kg/m² 未満の人の HR は 2.45（［1.60-3.75］，p<0.0001）、BMI が 40.0 kg/m² 以上の人では 2.33（［1.53-3.56］，p<0.0001）で、それぞれ対応する 2 型糖尿病での HRs は、2.33（［2.11-2.56］，p<0.0001）及び 1.60（［1.47-1.75］，p<0.0001）[894]。

◎スコットランドにおいて最初の COVID-19 症例が同定された 2020 年 3 月 1 日から、感染率が抑制策を公的に終了させても良い程度に十分に低下した 2020 年 7 月 31 日までのスコットランドの感染第 1 波を通じてデータを集めたコホート研究では、2020 年 3 月 1 日の全スコットランド人口 5,463,300 人のうち、糖尿病の人口は 319,349 人（5.8%）で、そのうち、1082 人（0.3%）が 2020 年 7 月 31 日までに致死的または CCU で治療された COVID-19 となり、その 978 人（89.8%）は 60 歳以上だった。糖尿病でない人口では、5,143,951 人のうち 4081 人（0.1%）が致死的または CCU で治療された COVID-19 となった。7 月 31 の時点で、非糖尿病と比較した糖尿病の全体のオッズ比（OR）は、年齢と性で補正すると、1.395（95%CI：1.304-1.494，p<0.0001）だった。OR は 1 型糖尿病について 2.396（1.815-3.163, p<0.0001），2 型糖尿病について 1.369（1.276-1.468，p<0.0001）だった。糖尿病の患者の中では、年齢，性，糖尿病の罹患期間と型で補正すると、致死的または CCU で治療された COVID-19 となったのは、より男性で、介護施設に入居しているか、貧しい地域に住んでいて、COVID-19 のリスク条件があり、網膜症で、腎機能が低下していて、血糖調節が悪く、過去 5 年に糖尿病ケトアシドーシスか低血糖による入院がある傾向があり、より多くの抗糖尿病または他の医薬品を投与されていて（p<0.0001）、より喫煙をしていた（p=0.0011）。糖尿病の人の中で、致死的または CCU で治療された COVID-19 を予測する交差検証されたモデルの C 統計量は 0.85（0.83-0.86）だった [895]。

◎SARS-CoV-2 感染によって起こされる COVID-19 は、重症と危篤患者において、特に 2 型糖尿病（T2D）を基礎疾患として持つ患者で、多臓器傷害と高い死亡率となる。積極的な糖管理で死亡率は下がるが、インスリン治療を含む治療レジメンが COVID-19 と T2D の患者に有益か否かは不明である。武漢の 3,305 症例のコホートでの CODVID-19 と T2D の 689 人の患者を調査した後ろ向き研究では、予期しないことに、COVID-19 と T2D の患者のインスリン治療は死亡率の有意な増加と相関していた（27.2%対 3.5%，補正 HR 5.38［95%CI：2.75-10.5］，p<0.001）。更なる解析では、インスリン治療は増強された全身性炎

[894] N. Holman, et. al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol, August 13 (online), 2020.
[895] S. J. McGurnaghan, et. al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. Lancet Diabetes Endocrinol, December 23 (online), 2020.

症と重要臓器の悪化した傷害と相関していた[896]。
［COVID-19 と T2D の患者におけるインスリン治療は注意を要する。］

◎武漢大学では、2 型糖尿病に最も頻繁に処方される第 1 線の医薬品であるメトフォルミンが COVID-19 と糖尿病の患者の結果に与える影響を調べた。1213 人の 2 型糖尿病を基礎に持つ COVID-19 入院患者の後ろ向きコホート研究では、メトフォルミンの使用は、特に COVID-19 症例で、アシドーシスの有意に高率な発生と相関したが、28 日 COVID-19 関連死亡率とは相関しなかった。さらに、メトフォルミンは、心不全と炎症の低減と有意に相関した[897]。
［2 型糖尿病を基礎に持つ COVID-19 患者へのメトフォルミンの投与の持続は支持されるが、アシドーシスと腎機能を慎重にモニターする必要がある。］

◎メトフォルミンと 2 型糖尿病または肥満の COVID-19 成人入院患者の死亡リスク関係について後ろ向きコホート研究では、2020 年 1 月 1 日～6 月 7 日の薬局請求データのある 15,380 人中 6256 人が対象となった。6256 人中 3302 人（52.8%）が女性だった。メトフォルミンの使用は、男女の全対象者についてはコックス比例ハザード階層モデル（ハザード比［HR］0.887［95%CI：0.782-1.008］）でも傾向適合（オッズ比［OR］0.912［95%CI：0.777-1.071］，p=0.15）でも有意に減少した死亡率と相関しなかった。メトフォルミンは、Cox 比例ハザード（HR 0.785［95%CI：0.650-0.951］）と傾向適合（OR 0.759［95%CI：0.601-0.960］，p=0.021）により女性において低下した死亡率と相関した。男性では死亡率の有意な低下は無かった（コックス比例ハザードで HR 0.957［95%CI：0.82-1.14］，p=0.689）[898]。
［メトフォルミン使用は、肥満か 2 型糖尿病の COVID-19 による入院した女性において、低下した死亡率と有意に相関した。機序と因果関係を理解するためには前向き研究が必要である。所見が再生産性であるなら、メトフォルミンは安全で安価なため、COVID-19 の死亡を予防するために広く配布されるべきである。］

◎2 型糖尿病患者における、各種血糖降下薬の処方と COVID-19 関連死亡率のリスクとの間の関連の有無を調べた、2003 年以降にイングランドの一般診療所に登録された 2 型糖尿病患者を対象としたデータベースを用いた全国規模の観察コホート研究では、人口統計学

---

[896] Bo, Yu. et. al. Insulin treatment is associated with increased mortality in patients with COVID-19. Cell Metabolism, November 23 (online), 2020.
[897] X. Cheng, et. al. Metformin use is associated with increased incidence of acidosis but not mortality in individuals with COVID-19 and pre-existing Type 2 diabetes. Cell Metabolism, August 20 (online), 2020.
[898] C. T. Bramante, et. al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalized with COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Healthy Longev, December 3 (online), 2020.

的要因，社会経済的要因，臨床的要因による交絡を考慮し、傾向スコアによる共変量調整を行い、各層の血糖降下薬を処方された人の COVID-19 関連死亡率のハザード比（HR）を Cox 回帰法で推定した。解析対象となった 2 型糖尿病患者 2,851,465 人のうち，研究期間（2020 年 2 月 16 日～8 月 31 日）中に 13,479 人（0.5%）の COVID-19 関連死亡があり、1,000 人年あたり 8.9 人の割合だった（95%CI : 8.7～9.0）。処方記録のある場合とない場合の補正後 HR は、メトフォルミンが 0.77（95%信頼区間 0.73～0.81），インスリンが 1.42（1.35～1.49）であった。その他の個別の血糖降下薬の処方に関する補正後 HR は，メグリチニドが 0.75（0.48～1.17），SGLT2 阻害薬が 0.82（0.74～0.91），チアゾリジンが 0.94（0.82～1.07），スルホニル尿素薬が 0.94（0.89～0.99），GLP-1 受容体作動薬が 0.94（0.83～1.07），DPP-4 阻害薬が 1.07（1.01～1.13），α-グルコシダーゼ阻害薬が 1.26（0.76～2.09）であった [899]。

［いくつかの血糖降下薬の処方と COVID-19 関連死亡率との間に関連性が認められたが，それぞれのリスクの差は小さく、2 型糖尿病の疾患進行の異なる段階で異なる薬剤クラスが使用されていることを考慮すると、この差は各薬剤の適応による交絡に起因する可能性が高い。COVID-19 流行下では，2 型糖尿病患者の血糖降下薬の処方を変更することの適応は明確ではない。］

D． 自己免疫疾患

☆武漢における 3 月 20 日～3 月 30 日に行われた多施設後ろ向き観察研究では、6228 人の自己免疫リウマチ疾患の患者のうち 0.43%（27/6228）が COVID-19 だった。2019 年 12 月 20 日～2020 年 3 月 20 日に、リウマチ疾患者か、同じ住所に住む家族が COVID-19 と診断された 42 の家庭を同定した。これら 42 の家庭の中で、COVID-19 は 43 人のリウマチ疾患患者のうち 27 人（63%）で診断されていたが、リウマチ疾患の無い他の家族では、COVID-19 と診断されたのは 83 人のうち 28 人（34%）だった（補正オッズ比［OR］2.68［95%CI : 1.14-6.27］，p=0,023）。ヒドロキシクロロキンを使っていたリウマチ患者では、他の抗リウマチ薬を使っていた患者と比べ、COVID-19 感染のリスクが低かった（OR 0.09［95%CI : 0.01-0.94］, p=0.044）。COVID-19 のリスクは年齢とともに上昇した（補正 OR 1.04［95%CI: 1.01-1.06］，p=0.0081）[900]。

［自己免疫性リウマチ疾患患者は、一般人と比較して、COVID-19 に感染し易いと考えら

---

[899] K. Kamlesh et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. Lancet Diabetes Endocrinol, March 30 (online), 2021.

[900] J. Zhong, et. al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicenter retrospective observational study. Lancet Reumatol, July 3 (online), 2020.

れる。]

◎イタリアにおけるリウマチ性疾患を持つ COVID-19 患者に関する単施設研究では、2 月 24 日～5 月 1 日のリウマチ・筋骨格系疾患患者 1,525 人のうち 117 人（8%）が COVID-19 に合致する症状を呈していた。65 人は検体検査で SARS-CoV-2 感染が確認されたが、52 人は COVID-19 の諸症状は有ったが検体検査は陰性だった。確定した COVID-19 の患者は COVID-19 疑い患者より高齢で（年齢の中央値 68 歳［IQR：55-76］対 57 歳［49-67］, p=0.0010）、高血圧がより多く（33［51%］対 14［27%］; オッズ比 2.8［95%CI：1.3-6.1］; P=0.031）、肥満がより多かった（11［17%］対 1［2%］; 11.0［1.3-83.4］; p=0.0059）。COVID-19 確定患者と疑い患者の間で、リウマチ性疾患や背景治療に違いは認められなかった。65 人の COVID-19 確定患者のうち 47 人（72%）が入院を要する肺炎を発症した。117 人の患者のうち 12 人（10%）が死亡した（COVID-19 確定患者で 10 人、疑い患者で 2 人）。死亡した COVID-19 確定患者は、生き残った患者より高齢だった（年齢の中央値 78.8 歳［IQR：75.3-81.3］対 65.5 歳［53.3-74.0］, p=0.0002）。死亡した患者と生き残った患者との間で、性, 併存疾患, 治療に違いは認めなかった。26 人のリウマチ・筋骨格系疾患を有する COVOD-19 患者と 62 人の性, 年齢, 入院月を合わせた対照 COVID-19 肺炎患者との比較研究では、入院前の COVID-19 症状の長さ，入院期間，胸部 X 線写真のスコアに有意な違いは認められなかった。26 人のうち 17 人（65%）の患者で、肺病変による重症呼吸器症状に対して副腎皮質ステロイドが用いられ、26 人のうち 6 人（23%）でトシリツマブが用いられていた。血栓症は 26 人中 4 人（15%）で起こった。26 人のうち 4 人（15%）、対照群 62 人のうち 6 人（10%）が研究期間に死亡した [901]。
［COVID-19 の予後は、リウマチ疾患のタイプや薬剤性免疫抑制よりも、年齢や併存疾患が関係していると考えられた。]

☆COVID-19 と診断されたリウマチ性または筋骨格疾患の患者のパンデミックの最初の 90 日（前期コホート）と 2 番目の 90 日（後期コホート）を、人口統計学的因子，併存疾患，臨床検査結果，副腎皮質ステロイド使用，入院の既往を、暴露スコア法を用いて 1：1 で適合させた、マサチューセッツの研究者による比較コホート研究では、6 ヶ月の研究期間の間に、8540 人の COVID-19 と診断されたリウマチ性または筋骨格疾患を同定し、その 2811 人は前期コホート，5729 人は後期コホートだった。暴露スコアで適合させた解析では、入院リスクは後期コホートの方が前期コホートより低かった（32.4%［874/2701］対 45.4%［1227/2701］; 比較リスク［RR］0.71［95%CI：0.67-0.76］）。ICU への入院（7.9［214］対 14.3%［385］; RR 0.56［95%CI：0.47-0.65］），人工呼吸（3.6%［96］対 9.1%［247］;

[901] M. Fredi, et. al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. Lancet Rheumatol, June 18 (online), 2020.

0.39［0.31-0.49］），急性腎傷害（13.8%［372］対 20.7%［560］; 0.66［0.59-0.75］），腎代替療法（0.6%［17］対 1.2%［32］; 0.53［0.30-0.96］），死亡（4.5%［122］対 9,3%［252］; 0.48［0.39-0.60］）のリスクは、後期コホートの方が前期コホートと比較して低かった。入院した患者の中では、ICU への入室，人工呼吸，死亡を組み合わせた帰結のリスクは、後期コホートにおいて前期コホートより低かった（30.7%［334/1089］対 41.3%［450/1089］; RR 0.74［95%CI : 0.67-0.83］）[902]。

◎ニューヨークでの、自己免疫疾患の基礎疾患のある COVID-19 患者 86 例（PCR 検査確定例 59 例，強い疑い例 27 例）の前向き研究では、72%（62/86）が生物由来製剤やヤーヌスキナーゼ阻害剤等の抗サイトカイン剤の投与を受けていて、入院を要した患者は 16%（14/86）だった。入院を要した患者は、外来診療で対応した患者に比べ、高齢で、高血圧・糖尿病・慢性閉塞性肺疾患の合併が多かった。入院群と外来群で自己免疫疾患の種類の分布は類似していたが、入院患者ではリウマチ性関節炎が多かった。抗サイトカイン剤の投与を受けていた患者の割合は外来群の方が入院群よりも高かった（76%［55/72］対 50%［7/14］）。抗サイトカイン投与を受けていた患者のうち、入院を要したのは 11%（7/62）だった。しかし、多因子解析後も、経口グルココルチコイド（入院群 29%［4/14］対外来群 6%［4/72］）、ヒドロキシクロロキン（入院群 21%［3/14］対外来群 7%［5/72］）、メトトレキセート（入院群 43%［6/14］対外来群 15%［11/72］）の投与を受けていた患者は、入院群で多かった。これらの所見は、COVID-19 確定例に限っても同様だった。14 人の入院患者のうち、観察期間終了までに 79%（11）が退院し、2 人が入院中であった。重症例 2 例の 1 例では IL-6 が上昇し、ARDS のため人工呼吸を受け、もう 1 例は死亡した。これら 2 例とも、抗サイトカイン剤の投与は受けていなかった[903]。
［論文でも、研究結果の評価に悩んでいる。COVID-19 に対する抗サイトカイン剤投与の功罪に関しては、不明な点が多い。］

☆パンデミック早期には、非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）の事前の使用が COVID-19 患者での重症化の上昇を引き起こすことが示唆された。NSAIDs は、特にリュウマチ性疾患の患者では、重要な鎮痛剤であり、処方無しに一般公衆が広く入手可能である。市中での研究や投与データ、入院患者の小規模研究では、NSAIDs は悪い COVID-19 の結果と相関していないことが示唆された。NSAIDs の安全性及び事前の NSAIDs の使用が COVID-19 の上昇した重症度と相関しているか否かを調べた英国の前向き多施設コホート研究では、2020 年 1 月 17 日～8 月 10 日に COVID-19 に至った SARS-CoV-2 感染（確認または高度

[902] A. Jorge, et. al. Temporal trends in severe COVID-19 outcomes in patients with rheumatic disease: a cohort study. Lancet Rheumatol, December 23 (online), 2020.
[903] R. Haberman, et. al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory disease－Case series from New York. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.

疑い）で入院した患者を対象とした。主要評価項目は在院死亡率で、副次的評価項目は、受診時の疾患重症度，集中治療室への入院，人工呼吸の使用，非侵襲的換気療法の使用，補助酸素の使用，急性腎傷害だった。NSAIDs の使用は入院前の 2 週間の間に求められた。2020 年 1 月 17 日～8 月 10 日に、イングランド，スコットランド，ウェールズの 255 医療機関に入院した 78,674 人の患者を登録した。72,179 人の患者が適合に利用可能な死亡についての結果があった。71,915 人のうち 40,406 人（56.2%）は男性で、31,509 人（43.8%）が女性だった。このコホートでは、4211 人（5.8%）の患者が入院前に全身性 NSAISs を服用していると記録されていた。傾向スコアを適合させて、NSAIDs の使用者と非使用者の均衡させた群が得られた（各群 4205 人）。入院時に、両群の間で重症度に差を認めなかった。説明変数で補正した後、NSAIDs は在院死亡（適合 OR 0.95［95%CI：0.84-1.07］, p=0.35），集中治療室への入院（1.01［0.87-1.17］, p=0.89），人工呼吸の使用（0.96［0.80-1.17］, p=0.69），非侵襲的換気療法の使用（1.12［0.96-1.32］, p=0.14），酸素の必要（1.00［0.89-1.12］, p=0.97），急性腎傷害の発生（1.08［0.92-1.26］，p=0.33）の悪化と相関していなかった[904]。

◎炎症性リウマチ及び筋骨格疾患患者において、リツキシマブ（rituximab：抗ヒト CD20 モノクローナル抗体）による治療と重症 COVID-19 の帰結との相関を調べるフランスのコホート研究では、炎症性リウマチ及び筋骨格疾患で高度疑いまたは確認された COVID-19 の 18 歳以上の患者を対象とした。主要評価項目は、リツキシマブで治療された患者（リツキシマブ群）の、リツキシマブを投与されなかった患者（リツキシマブ無し群）と比較した場合の COVID-19 の重症度だった。重症は ICU への入院または死亡と定義された。副次的評価項目は死亡の解析と入院期間だった。治療の逆確率重み付け傾向（propensity）スコア法が可能性のある交絡因子（性，年齢，動脈高血圧，糖尿病，喫煙歴，BMI，間質性肺疾患，心血管疾患，がん，副腎皮質ステロイドの使用，慢性腎不全，元の疾患［リウマチ性関節炎 vs　他の疾患］）を補正するために用いられた。2020 年 4 月 15 日～11 月 20 日に 1090 人の患者（年齢の中央値 55.2 歳［SD 16.4］；734 人（67%）が女性，356 人（33%）が男性）のデータが集められた。1090 人のうち、137 人（13%）が重症 COVID-19 を発症し、89 人（8%）が死亡した。可能性のある交絡因子で補正後、63 人のリツキシマブ群では、1027 人のリツキシマブ無し群と比較して、重症疾患がより頻繁に認められ（35%［22］対 11%［115］，効果規模 3.26［95%CI：1.66-6.40］，p=0.0006）、入院期間が顕著に長かった（13 日［7 日～到達せず］対 9 日［4-17］，0.62［0.46-0.85］，p=0.0024）。リツキシマブ群 63 人のうち 13 人（21%）が、リツキシマブ無し群の 1027 人のうち 76 人（7%）が死亡したが、補正した死亡のリスクはリツキシマブ群で有意に増加していなかった（効果規模 1.32［0.55-3.19］，

904 T. M. Drake, et. al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC clinical characterisation protocol UK cohort: a matched, prospective cohort study. Lancet Rheumatol, May 7 (online), 2021.

p=0.53）[905]。
［リツキシマブは、炎症性リウマチ及び筋骨格疾患の患者において特に注意して処方される必要がある。］

E．社会的因子

○ニューヨークでの５つの行政区域での入院患者数と死亡者数を比較した研究では、Bronx 地区と Manhattan 地区の人口当たり入院患者数と死亡者数の違いに、人種，世帯収入，学歴等が関係している可能性が示唆されている[906]。

	Bronx	Brooklyn	Manhattan	Queens	Staten Island
人口／平方マイル	33,721	37,163	71,434	21,081	8,112
年齢（中央値）	34.4	35.4	37.6	39.2	40.1
65 歳以上人口（%）	12.8	13.9	16.5	15.7	16.2
黒人・アフリカ系（%）	38.3	33.5	16.9	19.9	11.5
世帯収入（中央値，USD）	38,476	61,220	85,066	69,320	82,166
貧困率（%）	27.4	19.0	15.5	11.5	11.4
学士以上の学歴（%）	20.7	38.9	61.4	33.5	34.3
急性病院数	7	14	16	9	2
病床数／10 万人	336	214	534	144	234
検査数／10 万人	4,599	2,970	2,844	3,800	5,603
入院患者数／10 万人	634	404	331	568	373
死亡者数／10 万人（PCR 確定例）	224 (173)	181 (132)	122 (91)	200 (154)	143 (117)

905 J. Avouac, et. al. COVID-19 outcomes in pateints with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. Lancet Rheumatol, Marh 25 (online), 2021.
906 R. K. Wadhera, Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York City boroughs. JAMA April 29 (online), 2020.

◎ニューヨークの 2 つの病院で 3 月 22 日～4 月 21 日に入院した妊婦の鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査結果と、患者の人口統計学的データと社会経済的データや住居のデータを結び付けた研究では、SARS-CoV-2 の検査を行った 434 人のうち、396 人（91%）を住居のビルや近傍の情報と結び付けたが、そのうち 71 人（17.9%）が SARS-CoV-2 に感染していた。SARS-CoV-2 の可能性は、住居の環境や近傍の社会経済的状況の測定値に広く渡っていた。感染の可能性が最も低かったのは、非常に高い評価値のビルに居住している女性で（8.2［95%CI：1.2%-15.2%］）、最も高かったのは、世帯員数の高い地域に住んでいる女性だった（23.9%［18.4-29.4］）。感染の可能性は、より住居数の多く（十分位オッズ比 0.34［95%CI：0.16-0.72］）、より評価値の高い（0.29［0.10-0.89］）ビルに住んでいる女性や、収入の中央値のより高い地区（0.32［0.12-0.83］）に住んでいる女性で低かった。感染の可能性は、失業率の高い地区や（2.13［1.18-3.83］）、世帯員数の大きい地区（3.16［1.58-6.37］）、世帯の密集程度の大きい地区（2.27［1.12-4.61］）で高かった。SARS-CoV-2 の感染と人口密度（0.70［0.32-1.15］），貧困率（2.03［0.97-4.25］）との間には統計学的に有意な相関は認められなかった。居住地区レベルの変数が中等度或いは高度に相関した [907]。
［妊婦の SARS-CoV-2 の感染は、居住地区や居住ビルの大きな世帯員数や世帯の密集，低い社会経済的状況と相関していた。］

☆6 月 6 日までに 1,295,285 人の囚人の中で 41,207 の COVID-19 症例と 510 人の死亡が認められ、100,000 囚人当たりの感染者は 3,251 人だった。COVID-19 症例の割合は、米国国民の症例割合 100,000 人当たり 587 人より 5.5 倍高かった。刑務所における生の COVID-19 死亡率は 100,000 囚人当たり 39 人で、米国国民の死亡率 100,000 人当たり 29 人より高かった。しかし、65 歳以上の人口は、囚人では米国国民より割合が低く（3%対 16%）、米国国民の死亡の 81%を占めていた。年齢と性を補正すると、囚人における死亡率は米国国民より 3.0 倍高いと計算された。COVID-19 症例の割合は刑務所では初めは米国国民より低かったが、4 月 14 日に追い抜き、毎日の平均症例増加率は、刑務所では 8.3%，米国国民では 3.4%だった [908]。

☆英米とチリの研究者は、高度に分離された都市であるチリの首都であるサンチャゴにおける COVID-19 の発生率と死亡率、及びそれらの人口統計学的・社会経済的階層への依存性を深く調べた。社会経済的地位と COVID-19 の帰結及び公的医療容量の両方との強い相関が認められた。低い社会経済的地位の自治体に住んでいる人は、封鎖の間、より裕福な自

---

[907] U. N. Emeruwa, et. al. Association between built environment, neighbourhood socioeconomic status, and SARS-CoV-2 infection among pregnant women in New York City. JAMA, June 18 (online), 2020.
[908] B. Saloner, et. al. COVID-19 cases and deaths in federal and state prisons. JAMA, July 8 (online), 2020.

治体の人と比較して、移動を減少しなかった。これらの地域では、検査の量がパンデミック早期に不十分だったと考えられ、検査陽性率と検査の遅延がずっと高かった。COVID-19 に起因する死亡と超過死亡によって測定された死亡率は、何れも社会経済的地位との間に強い相関を認めた。更に、若年層における感染致死率が収入の低い自治体では高いことが分かった[909]。
［社会経済的な不均衡が帰結に及ぼす非常に重要な結果を強調する。］

F．第２波

☆ヒューストンの都市部の 8 つの病院で COVID-19 入院患者を第 1 波（3 月 13 日～5 月 15 日）と第 2 波（5 月 16 日～7 月 7 日）で比較した研究では、7 月 7 日の時点で、2904 人の COVID-19 患者が入院していて、774 人が第 1 波の、2130 人が第 2 波の患者だった。第 2 波の患者では第 1 波の患者より若く（平均年齢 57.3 歳対 59.9 歳；差-2.62 年［95%CI：-4.04--1.20）、ヒスパニック系が多く（43.3%対 25.7%；差 17.64%［13.89-28.79］）、ジップコードに基づく収入の中央値はより少なかった（$60,765 対$65,805；差$-5040［-$7641--$2939］）。第 2 波の患者は、糖尿病，高血圧，肥満などの併存症が、全体でも、また、特異的にも、有意に少なった。第 2 波の患者では、より多くの割合がレムデシビルとエノクサパリンの投与をうけた。第 2 波では、ICU 入室した患者の割合はより少なかった（20.1%対 38.1%；差-18.07%［95%CI：-21.89%--14.25%］）。入院期間も短かった（4.8 日対 7.1 日；差-2.31 日［-2.78--1.84］）。死亡または退院した患者（全体で 2252 人［75.5%］；第 1 波で 774 人，第 2 波で 1478 人）の中で、第 2 波の在院死亡率は第 1 波と比較して有意に低かった（5.1%対 12.1%；差-7.07%［95%CI：-9.63--4.51］）。第 2 波の間に ICU で治療して退院した患者と死亡した患者の死亡率は、第 1 波の間と比較して有意に低くはなかった（49/214［22.9%］対 81/295［27.5%］；差-4.56%［95%CI：-12.15-3.03］）。第 1 波の間の 1 日の RT-PCR 陽性結果の平均割合は 13%で、一方、第 2 波の間では 25%だった[910]。

☆北京における 2020 年 6 月～7 月の COVID-19 第 2 波の経過に関する報告では、北京における 56 日間連続の局所感染の無かった日の後、6 月 11 日に、頭痛，発熱，胸部 CT での浸潤影があり、感染者接触も旅行歴も無い 50 代男性で最初の新たな COVID-19 が診断された。同日、流行発生の警告が発せられた。最初の 2 例の確定例は、北京新発地青果市場に疫学的繋がりがあり、前半の 14 日間は他の場所，人，事例は多くはなかった。その市場は

---

[909] G. E. Mena, et. al. Socioeconomic status determins COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. Science, April 27 (first release), 2021.
[910] F. S. Vahidy, et. al. Characteristics and outcomes COVID-19 patients during initial peak and resurgence in the Houston metropolitan area. JAMA, August 13 (online), 2020.

6 月 12 日に閉鎖された。全市場労働者，最近の訪問者，症例の濃厚接触者，近隣の共同体の住民が RT-PCR 検査を活発に受けた。335 例の確定例が診断され、他の無症状感染者の 33 人も同定された。全員が隔離され、北京病院で治療を受けた。最初の発症（6 月 4 日）から最初の確定例の診断と流行発生の警告までの期間は 7 日で、共同体封じ込め方策は 24 時間以内に開始された。93 人（27.8%）は診断時に発症前だった。隔離され治療された 368 人の中で、272 人（73.9%）は市場への疫学的繋がりがあった。169 人（46%）は市場労働者，103 人（28%）は訪問者だった。残りの 96 人（26%）は他の症例の濃厚接触者だった。169 人の市場労働者の中で、79 人（47%）は海産物の商人，33 人（20%）は乾燥果物／野菜の商人，30 人（18%）は肉の商人，14 人（8%）は豆製品の商人，13 人が清掃業者か運転手だった。7 月 5 日以後、症例は認められていない [911]。

◎欧米では、最初の低下後 COVID-19 の伝播の再興が 2020 年中期に起こった。COVID-19 の疾患制御努力が再度強められたため、伝播を起こしている年齢の人口統計学的因子と、それらが介入をどのように緩和しているかを理解することは、非常に重要である。欧米の研究者は、米国における 1000 万人を超える人々の集められた年齢特異的な移動の傾向を分析し、それらを機械的に年齢特異的な COVID-19 死亡率データと繋げた。2020 年 10 月の時点で、20-49 の人々が、1 を大きく超える再生産数で再興性の SARS-CoV-2 伝播を維持させている唯一の年齢層であり、米国では 100 の COVID-19 感染のうち少なくとも 65 は、20-49 歳の年齢の成人から由来していた [912]。
［20-49 歳の成人への伝播防止ワクチンを含む標的介入は、感染症の再興を止め、COVID-19 による死亡を防止するための重要な考慮事項である。］

G．その他

◎温州市の 2 病院の COVID-19 入院患者を対象に 1 月 11 日～2 月 15 日に行われた低カリウム血症に関するコホート研究では、175 人の患者（87［50%］が女性，平均［SD］年齢 45［14］）が対象となった。

	重症低カリウム血症 (<3nmol/L) (n=31，18%)	低カリウム血症 (3-3.5nmol/L) (n=64，37%)	カリウム正常 (＞3.5 nmol/L) (n=80，46%)
体温（平均［SD］）	37.6℃［0.9］	37.2℃［0.7］	37.1℃［0.8］
重症低カリウム血症群と		0.4℃（0.2-0.6）	0.5℃（0.3-0.7）

[911] Z. Wu, et. al. Time course of a second outbreak of COVID-19 in Beijing, China, June-July 2020. JAMA, August 24 (online), 2020.
[912] M. Monod, et. al. Age groups that sustain resurging COVID-19 epidemics in the United States. Science, February 2 (first release), 2021.

の差（95%CI）		p=0.02	p=0.005
クレアチニン・キナーゼ（平均［SD］）	200［257］U/L	97［85］U/L	82［57］U/L
クレアチニン・キナーゼ MB 分画（平均［SD］）	32［39］U/L	18［15］U/L	15［8］U/L
LDH（平均［SD］）	256［88］U/L	212［59］U/L	199［6］U/L
CRP（平均［SD］）	29［23］㎎/L	18［20］mg/L	15［18］mg/L

40 人の危篤状態の患者のうち、34 人（85%）で低カリウム血症が認められた。重症低カリウム血症の患者は、40 mEq/日のカリウムを投与され、合計では、平均（SD）453（53）mEq の塩化カリウムを入院中に投与された。患者は回復時にカリウム補充に良好に応答にした[913]。

［ACE2 の崩壊によって持続的にカリウムの損失が生じるため、カリウムの是正は難しい。COVID-19 患者での高率な低カリウム血症患者の存在は、ACE2 による抑制の減少によるレニン・アンギオテンシン系の活性上昇という障害の存在を示唆する。］

☆3 月 9 日～4 月 22 日（5 月 8 日までの経過観察）に英国の 3 つの教育病院に SARS-CoV-2 感染疑いで入院した患者で、入院後 48 時間以内にベースラインの血清総コルチゾール値を測定した解析対象の患者 535 人のうち、403 人は鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査（356 人［88%］）または強い臨床上・画像上の疑いで（47 人［12%］）COVID-19 と診断され、132 人（25%）は COVID-19 とは診断されなかった。COVID-19 患者の平均年齢［SD］は 66.3 歳［15.7］で、240（59.6%）が男性だった。COVID-19 患者の最も多い併存疾患は高血圧（191 人［47.4%］），糖尿病（160［39.7%］），心血管疾患（94 人［23.3%］），慢性腎疾患（50［12.4%］），既診断のがん（38［9.4%］）だった。112 人（27.8%）の COVID-19 患者が研究期間中に死亡したのに対し、非 COVID-19 患者では 9 人（6.8%）だった（p ＜0.0001）。COVID-19 患者のコルチゾールの中央値は 619 nmol/L（IQR：456-833）で、非 COVID-19 患者では 519 nmol/L（IQR：378-684）だった（p<0.0001）。比例ハザード回帰法による COVID-19 患者の単変量解析では、75 歳以上の年齢は急性期死亡のリスクが最も高く、75 歳未満の年齢は急性期死亡の相対リスクの低下と相関した。糖尿病，高血圧，既診断のがん，慢性腎疾患，心血管疾患の存在は、急性期死亡と有意に相関した。コルチゾール，CRP，好中球/リンパ球比，クレアチニンの上昇は、急性期死亡の予測因子だった。多変量解析では、年齢，併存疾患，検査値で補正後に、コルチゾール濃度が 2 倍になると、死亡の危険が 42%増加した。至適カットオフ値を選んだ場合、ベースラインのコルチゾール濃度が 744 nmol/L 以下（268 人［67%］）の COVID-19 患者では、生存期間の中央値が 36 日（95%CI：24-

[913] D. Chen. et. al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. JAMA Open Network, June 11, 2020.

無決定）だったのに対し、744 nmol/L を超える COVID-19 患者（135 人［33%］）では 15 日（10-36）だった（p<0.0001, log-rank test）[914]。
［低アドレナリン，全身性ステロイド療法中，診断用検査の一部でコルチゾールを測定した患者は解析対象から除外された。］

◎2020 年 3 月 3 日～4 月 10 日に COVID-19 の検査を受け、その前の 1 年間にビタミン D（25-ヒドロキシコレカルシフェロールまたは 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール）を測定した 489 人の患者（平均［SD］42.9 歳［18.4］，366 人［75%］が女性，331 人［68%］が白人以外の人種）を対象に、ビタミン D レベルと COVID-19 の関連を調べたシカゴ大学における単施設後ろ向きコホート研究では、COVID-19 検査前のビタミン D の状態は、124 人（25%）が「不足と考えられる」に、287 人（59%）が「十分と考えられる」に、78 人（16%）が「不明」に分類された。全体で、71 人（15%）が COVID-19 陽性だった。多変量解析では、50 歳までの年齢の上昇（相対リスク 1.06［95%CI：1.01-1.09，p=0.02］），非白人（2.54［1.26-5.12］，p=0.009），ビタミン D が「不足していると考えられる」が「十分と考えられる」と比較して（1.77［1.12-2.81］，p=0.02）、COVID-19 検査陽性が相関した。不足群での COVID-19 の予測率は 26.1%（95%CI：14.0-29.2）だったのに対し、十分群では 12.2%（8.9-15.4）だった [915]。
［ビタミン D の「不足」は、COVID-19 検査前の直近の測定で、25-ヒドロキシコレカルシフェロール 20 ng/ml 未満または 1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロール 18 pg/ml 未満と定義された。ビタミン D が「不足と考えられる」は、直近レベルが不足で治療が増量されていない場合，「十分と考えられる」は、直近レベルが不足でなく治療が減量されていない場合，「不明」は、直近レベルが不足で治療が増量されていた場合及び直近レベルが不足でなく治療が減量されていた場合、に分類された。］

◎2020 年 3 月 4 日～4 月 28 日のボストンの 4 病院に入院した SARS-CoV-2 成人患者 1641 人（平均年齢［SD］62 歳［18］；886 人［54%］が男性；740 人［45%］が白人，497 人［30%］がヒスパニック；276 人［17%］が死亡）を対象とした研究では、赤血球分布幅（red blood cell distribution width：RDW）の上昇（>14.5%）は全年齢での患者の死亡リスクの上昇と相関していた。

	RDW 正常		RBD 上昇		相対リスク
	死亡率	人数	死亡率	人数	
全体	11%	1173	3%	468	2.73

[914] T. Tan, et. al. Association between high serum total cortisol concentration and mortality from COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol, June 18 (online), 2020.
[915] D. O. Meltzer, et. al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2019722, September 3, 2020.

50 歳未満	1%	341	8%	65	5.25	年齢，D ダイマーレベル，リンパ球絶対数，糖尿病や高血圧などの一般的な併存疾患で補正した
50-59 歳	8%	256	24%	63	2.90	
60-69 歳	8%	226	30%	104	3.96	
70-79 歳	23%	182	33%	113	1.45	
80 歳以上	29%	168	46%	123	1.59	

コックス比例ハザード・モデルでは、RDW は死亡リスクと相関していた（14.5%以下に対して、ハザード比 0.5% RDW 上昇当たり 1.09 で、RDW14.5%を超えると 2.01；p<0.001）。RDW が入院中に増加した患者では、RDW が変化しなかった患者に比較して死亡率が高かった。RDW 正常の患者では死亡率は 6%から 24%へ上昇し、RDW が上昇していた患者では 22%から 40%へ上昇した [916]。

◎3 月 27 日にフランスの病院の ICU に、RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性の 15 人の COVID-19 確定患者が入室し、そのうち 9 人が人工呼吸器を装着し、1 人は ECMO を装着し、2 人は高用量の酸素投与を受けていた。9 人で CT が行われ、全員で典型的なスリガラス様陰影，網状陰影，浸潤影などが認められた。発症から CT 撮影までの期間の中央値は 7 日（IQR：6-8）。短軸 10 mm のリンパ節腫大は 9 人のうち 6 人（66%）に認められた。特に、数人の患者で、気管分岐部に短軸 30 ㎜に達する大きなリンパ節腫脹を認めた。細菌・真菌の検査も陰性で、全患者で血液疾患、がん，全身疾患は無かった [917]。

◎2 月 21 日～3 月 18 日にロンバルディア州の 3 病院の救急部で CT を撮影した COVID-19 患者 410 人（288 人が男性，122 人が女性；年齢の中央値 68 歳［IQR：57-78］）を後ろ向きに検討したところ、76 人（19%）の患者に縦郭リンパ節腫脹（短軸＞1 ㎝）を認めた。リンパ節腫大の有無は、性，年齢，がんの既往，入院中の挿管や ICU 入室，入院期間，臨床化学所見，肺実質病変等の CT 所見，疾患進行とは相関を認めなかったが、入院時のリンパ節腫脹は、CT 上のメロンの皮様陰影（crazy paving pattern）を認める患者で、認めない患者に対して有意に多く（31%［33/106］対 14%［43/304］，p<0.001）、また、死亡した患者で、退院した患者に対して有意に多かった（27%［37/136］対 14%［39/274］，P=0.001）[918]。

［リンパ節腫大の有病率は、文献的推定値の 3 倍で、COVID-19 の“非典型的でない”特徴と考えられる。］

---

[916] B. H. Foy, et. al. Association of red blood cell distribution width with mortality risk in hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2022058, September 23, 2020.
[917] X. Valette, et. al. Mediastinal lymphadenopathy in patients with severe COVID-19. Lancet Infect Dis, April 21 (online), 2020.
[918] F. Sardanelli, et. al. Association of mediastinal lymphadenopathy with COVID-19 prognosis. Lancet Infect Dis, June 19 (online), 2020.

☆2020 年に高強度ケア病室（HICU）に入院した COVID-19 患者 93 人（HICU-20）と 2019 年の HICU に入院した非 COVID-19 患者 101 人（HICU-19）、及び低強度ケア病室（LICU）に入院した COVID-19 患者 52 人（LICU-20）の甲状腺機能を比較したイタリアの研究では、HICU-20 群では 85 人の患者の中で 13 人（15%）が甲状腺中毒症だったが、HICU-19 群では 78 人中 1 人（1%）で（p=0.002）、LICU 群では 41 人中 1 人（2%）だった（p=0.025）。COVID-19 で甲状腺中毒症のあった 14 人では、男が多かった（男 9 人［64%］，女 5 人［36%］; p=0.017）。HICU-20 群では、HICU-19 群と LICU-20 群に比較し TSH（thyroid stimulating hormone）濃度が低かった（p=0.018）。血清非結合・サイロキシン（free T_4）濃度は HICU-20 群で LICU-20 群より高かったが（p=0.016）、HICU-20 群との間では有意差は無かった（p=0.38）。性，年齢は結果に影響していなかった。CRP の中央値は HICU-20 群で HICU-19 群と LICU-20 群に比較して有意に高かった（p=0.0038）。COVID-19 の患者では、血清 CRP の中央値が（血清 TSH や血清 free T4 の濃度の中央値では無い）、死亡した患者で、生き残った患者より、有意に高かった（p=0.0052）。この違いは HICU-19 では認められず、高い血清 CRP 濃度の患者は全身的 COVID-19 感染を起こしていて、甲状腺も影響を受けたと考えられた [919]。

［非甲状腺疾患症候群（non-thyroidal illness syndrome）の主要な指標である非結合トリヨードサイロニン（TIT）濃度は全群で差は認めなかった。COVID-19 の相当の割合が、HICU での治療が必要であり、TSH が低いのに甲状腺中毒症を呈しており、SARS-CoV-2 による亜急性甲状腺炎のためだと考えられる。HICU-20 群は HICU-19 群と比較して自己免疫性と非自己免疫性甲状腺疾患の両方について事前の罹患が少なく、これらの病態は COVID-19 の罹患や重症度のリスク因子とは考えられなかった。HICU を要する COVID-19 で亜急性甲状腺炎を起こしている患者では、旧来の亜急性甲状腺炎との比較において、血清 free T_4 は上昇しておらず、血清 TSH 濃度は抑制されていなかった。また、頸の痛みもなく、白血球増多も無かったが、COVID-19 感染症で認められているリンパ球減少が認められた。事前の甲状腺疾患の罹患が認められていた HICU-19 群の 23 人，LICU-20 群の 11 人，HICU 群の 8 人は解析から除かれている。］

◎甲状腺機能低下症または亢進症は、COVID-19 の重症な経過のリスクが上昇する可能性がある。第 1 に、宿主の細胞への侵入の際の受容体である ACE2 の組織における分布は、甲状腺ホルモンの血清中濃度に影響を受けるからである。第 2 に、甲状腺機能低下症または亢進症の患者は心血管系疾患または精神疾患の場合が多く、双方が重症 COVID-19 で報告されている。第 3 に、感染し易さと感染の経過は、甲状腺機能障害により悪い影響があると考えられるからである。デンマークの研究者は、2020 年 2 月 27 日～9 月 30 日にデンマ

---

[919] L. Muller, et. al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. Lancet Diabetes Endocrinol, June 30 (online), 2020.

ークで SARS-CoV-2 検査陰性だった 2,400,609 人と陽性だった 28,078 人の全員について、人口ベースの症例対照研究を行った。レボサイロキシン（levothyroxine）を使用している患者を甲状腺機能低下症、抗甲状腺薬を使用している患者を甲状腺機能亢進症と定義した。交絡因子は適合（症例と対照の比率 1：10；性，年齢，検査の週を適合）と多変量回帰分析を用いて対応した。また、2020 年 2 月 27 日～8 月 31 日に検査で SARS-CoV-2 陽性だった 16,502 人の患者だけが対象としてコホート研究を行った。症例対照研究では、SARS-CoV-2 検査陽性だった 28,078 人のうち 809 人（2.9%）と 280,077 人の SARS-CoV-2 検査陰性の 7994 人（2.9%）がレボサイロキシンを使用していて、一方、SARS-CoV-2 検査陽性患者のうち 91 人（0.3%）と SARS-CoV-2 検査陰性患者の 936 人（0.3%）が抗甲状腺薬を使用していた。甲状腺機能低下症（補正オッズ比［OR］1.03［95%CI：0.95-1.1］）または甲状腺機能亢進症（補正 OR 1.03［0.82-1.28］）で治療されている患者では SARS-CoV-2 感染のリスクは上昇していなかった。コホート研究の対象となった 16,502 人では、572 人（3.5%）がレボサイロキシンを、75 人（0.5%）が抗甲状腺薬を使用していた。生の解析では、レボサイロキシンを使用していない患者と比較して、レボサイロキシンの使用は死亡（RR 2.39［95%CI：1.80-3.19］），入院（2.15［1.84-2.50］），ICU 入室（1.88［1.23-2.87］），人工呼吸（1.75［1.06-2.87］），透析（3.24［1.63-6.44］）の上昇したリスクと相関していた。傾向スコア加重後、これらの相関は減衰し、入院（1.19［1.02-1.40］）と透析（2.23［1.06-4.69］）のリスクだけが有意だった。抗甲状腺薬の使用と SARS-CoV-2 感染の悪い結果の間には、傾向スコア加重後に、相関は認められなかった。60 日まで経過観察を延長した場合、他の検査戦略を考慮した場合、または、レボサイロキシンまたは抗甲状腺薬を 1 度でも使用したことのある患者も含めた場合、等においても、抗甲状腺薬の使用者については主要解析と結果は同様だった。甲状腺機能低下症で治療されていた患者については、追補的解析では、主要解析で認められていた入院と透析の上昇したリスクは認められなかった。

［SARS-CoV-2 検査陽性となるリスクは、甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症で治療されていた患者と対照群との間で差は認められなかった。同様に、甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症で治療されていた患者は、交絡因子補正後、入院や死亡などの SARS-CoV-2 の悪い結果の上昇したリスクは無かった。

甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症で治療されていた患者は、薬剤投与により、甲状腺機能が正常化し、または機能障害が僅かだった可能性がある。］

○2 つの公的データベースより、諸臓器における RNA シークエンス・データを集め、単一細胞転写産物データを独自に作成し、ACE2 の発現を検討したところ、ACE2 は、口腔上皮で発現していて、特に舌の上皮で豊富だった [920]。

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

◎味覚消失，口腔乾燥，及び潰瘍，粘膜疹，斑などの粘膜病変などの感染の兆候があるにもかかわらず、COVID-19 の口腔の病態は少ししか分かっていない。メリーランド大学では、ヒトの小唾液腺（n=5）と歯肉（n=4）（9 検体，13,824 細胞）の 2 つの単一細胞 RNA シークエンスのデータセットを生成・解析して、50 の細胞クラスターを同定した。統合された細胞の正規化とアノテーションを用い、唾液腺と歯肉の間で 34 の固有の細胞サブ集団を分類した。*ACE2* や *TMPRESS* メンバーなどの SARS-CoV-2 ウイルス侵入因子は、唾液腺と粘膜の上皮に広く豊富に認められた。25 の唾液腺剖検検体と 18 人の粘膜検体を用いて、直交 RNA 及びタンパク発現評価を行い、唾液腺と粘膜における SARS-CoV-2 感染を確認した。SARS-CoV-2 が感染した人には、*ACE2* と *TMPRESS* の発現を示している上皮細胞があり、SARS-CoV-2 感染を支えていた。無症候性の人（n=8）からの無細胞及び細胞の在る唾液の一部は、ex vivo で SARS-CoV-2 を伝播し、SARS-CoV-2 の存在が明らかになった。39 人の外来患者における対にした鼻腔咽頭検体と唾液検体では、異なるウイルス排出動態が認められ、唾液のウイルス量は味覚障害を含む COVID-19 の症状に相関していた。回復すると、この無症候となったコホートでは、持続する抗 SARS-CoV-2 唾液 IgG 抗体を認めた [921]。

［口腔は SARS-CoV-2 感染の重要な部位であり、唾液は SARS-CoV-2 伝播の可能性のあるルートであると考えられた。］

○ボストンの特に既往歴の無い 38 歳男性が、倦怠感と筋痛、熱のために受診したが、遠位より近位が重篤な全身性の筋力低下を認め、歩行や肩の外転が出来ず、重力に抗して股関節を曲げることが出来なかった。患者には両側肺底部の浸潤が認められ、RT-PCR で SARS-CoV-2 陽性だった。CK 29,800 U/L（基準値 39-308），高感度トロポニン T 3157 ng/L（0-14），CRP 55 mg/L（<10）で、ミオグロビン尿症は認めなかった。三角筋の生検では少しの血管ながら軽度の血管周囲炎を認めたが、壊死性または再生性の繊維や筋束周囲の萎縮は認めなかった。免疫組織化学的解析では筋鞘と筋形質における MHC クラス I 抗原の異常な発現と筋繊維と毛細血管におけるミクソウイルス抵抗タンパク A の異常な存在を認めたが、筋肉内に SARS-CoV-2 は検出しなかった。患者はレムデシビル，メチルゾロンと経口プレドニンで治療され、発症後 14 日で退院したが、歩くことができ、CK レベルは 5130 U/L だった。ミクソウイルス抵抗タンパク A は、I 型インターフェロンで誘導されるタンパクで、SARS-CoV-2 を含むウイルス感染で発現する。このタンパクの筋繊維にと毛細血管における蓄積は皮膚筋炎の早期の徴候であり、特徴的な筋束周囲の萎縮の前に起こる。患者には皮膚筋炎の症状や所見が無く、SARS-CoV-2 と独立に皮膚筋炎だったとは考え難い。組織における I 型インターフェロンの発現は内皮細胞や筋，肺に毒性のある他のタンパクを上方制御する。筋生検の所見からは、この患者の SARS-CoV-2 筋症も I 型インターフェロ

[921] N. Huang, et. al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. Nature Med, March 26 (online), 2021.

ン症によるものと考えられた[922]。

☆米国の研究では、タバコの煙が齧歯類とヒトで、容量依存的に ACE2 の発現を亢進させた。単一細胞シークエンス・データを用いた検討では、ACE2 の呼吸器分泌細胞サブセットにおける発現が認められた。慢性的なタバコの煙への暴露は、この細胞数の増大を引き起こし、付随的に ACE2 の発現が増加した。喫煙者の呼吸器上皮における ACE2 発現は、非喫煙者に比べ、上気道・下気道を問わず、有意に高かった。また、ACE2 の発現は、喫煙の量と長さの積が大きい程高かった。特に、喫煙は ACE2 陽性の細胞数を増加させるとともに、ACE2 陽性の細胞の中での ACE2 発現を増加した。反対に、煙を止めると、これら分泌細胞の数は低下し、ACE2 レベルも低下した。喫煙を止めた人の気管支上皮における ACE2 の発現は、現在も喫煙している人に比べ、有意に低かった。ACE2 の発現は、炎症性のシグナルに応答し、ウイルスの感染やインターフェロン治療によって亢進した[923]。
［喫煙者が SARS-CoV-2 に罹り易い理由の一部を説明している。ACE 2 は肺細胞におけるインターフェロンによって刺激される遺伝子（interferon-stimulated gene）であり、SARS-CoV-2 感染が ACE レベルを増やして感染を拡大させるという正のフィードバックの可能性がある。］

◎米国の 8 州（カリフォルニア，コネチカット，フロリダ，イリノイ，メリーランド，マサチューセッツ，ニュー・ジャージー，ペンシルバニア）の 4254 の療養施設（nursing homes : NHs）について 2020 年 1 月 1 日～6 月 30 日に施設内で発生した COVID-19 症例と評価（rating）との関係を調べた研究では、4254（100%）全てが健康査察（health inspection）の、4241（99.7%）が品質測定（quality measures）の、4225（99.3%）が介護スタッフ配置（nurse staffing）の領域で星評価（star rating）だった。それぞれの領域で、1451（34.1%）が健康査察について、974（70.1%）が品質測定について、1517（35.9%）が介護スタッフ配置について高業績と考えられた。高業績の NHs は、それぞれの領域において、低業績の施設と比較して、30 例以上の COVID-19 症例が発生する割合が少なかった（健康査察 348［24.0%］対 948［33.8%］; 品質測定 897［30.2%］対 397［31.3%］; 介護スタッフ配置 382［25.2%］対 907［33.5%］）。好業績の NHs は、認証病床数の中央値が少なかった。補正後、介護スタッフ配置で高い評価の NHs は、低業績 NHs と比較して、11-30 例，10 例以下に対する、30 例以上の COVID-19 症例が発生する割合が少なかった（オッズ比 0.82［95%CI : 0.70-0.95］，p=0.01）。高業績の NHs と低業績の NHs の間で、健康査察または

[922] G. S. Manzano, et. al. Covid-19-associated myopathy caused by Type I interferonopathy. N Engl J Med, 383, 24, 2389-2390, October 10, 2020.
[923] J. C. Smith, et. al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. Developmental Cell, May 16 (online), 2020.

品質測定領域では、COVID-19 症例に関する有意な相関は認められなかった[924]。

○2020 年 4 月 19 日～6 月 27 日にボストンの 4 つの病院で分娩を行った 2968 人の妊婦（入院時に全例で鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を実施。5 人は SARS-CoV-2 の検査を行っておらず除外）に関して、SARS-CoV-2 感染率と本人の受診（in-person visit）回数との相関を調べた研究では、111 人（3.7%［95%CI：3.15%-4.5%］）が陽性だった。これら 111 人のうち、45 人は出産前に SARS-CoV-2 陽性となり、66 人は陣痛と出産のための入院時に陽性だった。マサチューセッツ州外の居住者（2.2%）とマッチングに必要なデータを失った人（0.8%）を除く、その上で、93 人の SARS-CoV-2 陽性症例と 372 人の対照者を比較した。本人の受診回数の平均は、症例で 3.1（SD 2.2；範囲 0-10）、対照者で 3.3（2.3；0-16）だった。本人の受診回数と SARS-CoV-2 感染の相関は、受診毎にオッズ比 0.93（95%CI：0.80-1.08）だった。感度分析でも同様の結果だった[925]。

○2020 年 3 月 7 日～5 月 30 日にボストンの或る大規模教育医療センター（包括的な感染抑制策を講じていた）に入院した患者（2020 年 6 月 17 日まで経過観察）について、入院後 3 日目以降または退院後 14 日以内に RT-PCR 検査で初めて SARS-CoV-2 陽性となった患者の医療記録を調べた研究では。12 週間にわたって 9149 人の患者（平均年齢［SD］46.1 歳［26.4］；年齢の中央値 51 歳［IQR：30-67］；5243［57.3%］が女性）が病院に入院し、7394 人に対して SARS-CoV-2 の検査がおこなわれ、697 例の COVID-19 が確認され、それによって 8656 日の COVID-19 関連医療が行われた。697 人の入院患者のうち 12 人（1.7%）は入院後 3 日目以後（中央値 4 日［範囲 3-15 日］）に最初に陽性となった。これらのうち、1 例だけが院内で感染したと考えられたが、それは、訪問者制限とマスクの実施前に毎日訪問し、COVID-19 と診断された前症候性だった配偶者から感染したらしいと考えられた。6 月 17 日までに COVID-19 非関連の入院から退院した 8370 人の患者のうち、11 人（0.1%）が退院後 14 日以内（診断までの期間の中央値 6 日［範囲 1-14 日］）に陽性となった。1 例だけが、暴露は明かでなかったが、院内で感染したと考えられた[926]。
［厳格な感染抑制が行われていた大規模教育医療センターでは、地域での流行が高い期間も、院内感染は稀だった。］

---

[924] J. F. Figueroa, et. al. Association of nursing home ratings on health inspections, quality of care, and nursing staffing with COVID-19 cases. JAMA, August 10 (online), 2020.
[925] S. C. Reale, et. al. Association between number of in-person health care visits and SARS-CoV-2 infection in obstetrical patients. JAMA, August 14 (online), 2020.
[926] C. Rhee, et. al. Incidence of nosocominal COVID-19 on patients hospitalized at a large US academic medical center. JAMA Network Open, 2020;3(9):e2020498, September 9, 2020.

○アルゼンチンの SARS-CoV-2 陽性患者（403 人）と陰性患者（50 人）の症例対照研究では、宿主細胞の受容体と抗ウイルス・タンパクの遺伝子発現を調べることにより、感染への応答を解析した。CODVID-19 の既報のリスク因子と関連した発現解析も行われた。SARS-CoV-2 症例では、陰性症例と比較して、*ACE2* が高く、*TMPRSS2*, *BSG/CD147*, *CTSB* 発現が低かった。*MX1* と *MX2* は COVID-19 患者で高かった。患者の年齢が上がると *MX1* と *MX2* が下がる傾向が認められた。主要コンポーネント解析では、*ACE2*, *MX1*, *MX2*, *BCG/CD147* の発現は非 COVID-19 と COVID-19 患者を区別することが出来た。多変量回帰分析では、*MX1* の発現は、ウイルス量の増加 1 ユニット毎に有意に増加した [927]。
［*MX1* は SARS-CoV-2 感染の重要な反応因子である。*MX1* は FDA で承認された医薬品であるヘミンによって誘導することが出来る。］

[927] J. Bizzotto, et. al. SARS-CoV-2 infection boosts *MX1* antiviral effector in COVID-19 patients. iScience, September 23 (online), 2020.

Ⅶ. COVID-19 流行期の受療抑制，過年度との比較，超過死亡等

（1）循環器疾患

◎イタリア北部の 15 病院の後ろ向き研究では、COVID-19 患者が最初に認められた 2020 年 2 月 20 日から 3 月 31 日までに急性冠血管症候群（ACS）で入院した患者数を、対照期間とした 2019 年 2 月 20 日～3 月 31 日、及び 2020 年 1 月 1 日～2 月 19 日と比較した研究では、研究対象期間の平均の入院は 13.3／日であったのに対し、対照期間の入院は、それぞれ 18.0／日（発生率比 0.74［95%CI：0.66-0.82］p<0.001），18.9／日（発生率比 0.70［95%CI：0.63-0.78］p<0.001）で、顕著に減っていた [928]。

☆ロンバルディア州の 2020 年 2 月 20 日から 3 月 31 日までの院外心停止を、対照期間とした前年 2019 年 2 月 20 日～4 月 1 日（閏年の関係）と比較した研究では、研究期間では 362 例の院外心停止が認められたのに対し、対照期間では 229 例で、58%増加していた。症例の性別・年齢は同様であった。研究期間では対照期間と比較して、医療上の理由による院外心停止は 6.5%増え、自宅での院外心停止は 7.3%増え、孤独死は 11.3%増えた。救急医療外来に到着するまでの期間は中央値で 3 分延び、近傍の人から心肺蘇生を受ける割合は 15.6%減った。救急医療サービスによって心肺蘇生を受けた患者の中での院外心停止の割合は、14.9%増えた。研究期間における院外心停止の累積数は、COVID-19 患者の累積数と強く相関した（p<0.001）[929]。

☆ニューヨークにおける 2020 年 3 月 1 日～4 月 25 日の院外心停止患者を 2019 年 3 月 1 日～4 月 25 日と比較した住民横断調査では、解析対象となった 5325 人（2935 人が男性［56.2%］，平均年齢［SD］71 歳［18］）のうち、3989 人は COVID-19 流行期，1336 人が比較対照だった。非外傷性の院外心停止で 2020 年に救急蘇生を行った率は、2019 年の 3 倍だった（47.5/100,000 対 15.9/100,1000）。2020 年に院外心停止となった患者は、より高齢で（平均年齢［SD］72 歳［18］対 68 歳［19］）、白人が少なく（20.4%［622/2992］対 32.9%［382/1161］）、より高血圧が多く（53.5%［2134/3989］対 45.7%［611/1336］）、より糖尿病が多く（35.7%［1424/3989］対 26.0%［348/1336］）、身体制限のある割合がより多かった（56.6%［2259/3989］対 47.5%［634/1336］）。2019 年と比較し、COVID-19 流行期では、心静止（asystole）の可能性が高く（オッズ比 3.50［95%CI：2.53-4.84］，p<0.001）、無脈性電気活動の可能性も高かった（オッズ比 1.99［95%CI：1.31-3.02］，p＝0.001）。2019 年に比べて、COVID-19 流行期は、自発循環への復帰（ROSC）（18.2%［727/3989］対 34.7%［463/1336］）と、ROSC の維持（10.6%

---

[928] O. D. Filippo, et. al. Reduced rate of hospital admission for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med, April 28 (online), 2020.
[929] E. Baldi, et. al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.

［423/3989］対 25.2%［337/1336］）が実質的に減少しており、死亡率は 90%を超えていた。これらの相関は、可能性のある交絡因子の補正後も変わらなかった（ROSC のオッズ比 0.59［95%CI：0.50-0.70］，p<0.001；ROSC の維持のオッズ比 0.53［95%CI：0.43-0.64］，p<0.001）[930]。

◎パリにおける COVID-19 流行期（2020 年 3 月 16 日～4 月 26 日）の 521 例の非外傷性院外心停止（out-of hospital cardiac arrest：OHCA）521 例を非流行期（2012 年～2019 年の第 12～17 週）の全 3052 例の平均と比較した住民ベースの観察研究では、週当たりの最大の OHCA は 100 万人当たり 13.42（95%CI：12.77-14.07）から 26.64（25.72-27.53）に増加していた（p<0.0001）。流行期の最終週に正常に回復した。流行期と非流行期で患者は人口統計学的には実質的に変化していなかったが（平均年齢 69.7 歳［SD 17］対 68.5［18］；334 人［64.4%］対 1826 人［59.9%］の男性）、家における OHCA の割合が高く（460［90.2%］対 2336［76.8%］，p<0.0001）、側に居た人の心肺蘇生（239［47.8%］対 1165[63.9%]，p<0.0001）と除細動（46［9.2%］対 472［19.1%］，p<0.0001）が少なく、介入までの時間が長かった（中央値 10.4 分［IQR：8.4-13.8］対 9.4［7.9-12.6］，p<0.0001）。OHCA となって生きて入院した患者の割合は流行期には 22.8%から 12.8%に低下した（p<0.0001）。可能性のある交絡因子を補正後、流行期は入院時における低い生存率と有意に相関した（オッズ比 0.36［95%CI：0.24-0.52］，p<0.0001）。確認された、または疑われた COVID-19 感染は、流行期の OHCA 増加の約 3 分の 1 を説明した [931]。
［封鎖や流行への医療ケア・サービスの調整と関連した間接的な影響もあると考えられる。これらの要因も、死亡率や公衆衛生戦略を考える場合には考慮に入れる必要がある。］

☆英国の研究者は、イングランドにおける 2019 年 1 月 1 日～2020 年 5 月 24 日の急性冠動脈症候群による入院データを調査し、ST 上昇を伴う心筋梗塞（ST-elevation myocardial infarction：STEMI），ST 上昇を伴わない心筋梗塞（non-STENI：NSTEMI），不知のタイプの心筋梗塞，他の冠動脈疾患（非定型狭心症を含む）に分類し、入院中の血管再開通方策（冠動脈造影，経皮的冠動脈形成術［PCI］，冠動脈バイパス手術など）を同定した。急性冠動脈症候群は 2020 年 2 月中旬から減少し、ベースラインの割合である週 3017 入院から、2020 年 3 月末には週 1813 入院となり、40%（95%CI：37-43）減少した。この減少は、部分的に 2020 年の 4 月～5 月は反転し、例えば、2020

---

[930] P. H. Lai, et. al. Characteristics associated with out-of-hospital cardiac arrests and resuscitations during the novel coronavirus disease 2019 pandemic in New York City. JAMA Cardiology, June 19 (online), 2020.
[931] E. Marijon, et. al. Out-of hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. Lancet Public Health, May 27 (online), 2020.

年 5 月の最終週は週 2522 入院で、ベースラインから 16%（13-20）の減少だった。入院が減少している間、STEMI と NSTEMI の両者を含む全タイプの急性冠動脈症候群の入院数が減少したが、相対的・絶対的減少は、NSTEMI の方が大きく、2019 年は週 1267 入院だったが、2020 年 3 月末は週 733 入院で、42%（38-46）の減少だった。平行して、STEMI と NSTEMI の両者において PCI 数も減少し、STEMI で、2019 年の週 438 PCI から 2020 年 3 月末の週 346 PCI へ 21%（12-29）の減少、NSTEMI で 2019 年の週 383 PCI から 2020 年 3 月末の週 240 PCI へ 37%（29-45）の減少だった。急性冠動脈症候群の患者の入院期間の中央値は、2019 年の 4 日（IQR：2-9）から 2020 年 3 月末の 3 日（1-5）に短縮した [932]。
［入院数の低下は院外死と心筋梗塞の長期の合併症を増加させ、急性冠動脈症候群の患者の 2 次予防療法を提供する機会を喪失したと考えられる。急性冠動脈症候群の患者管理に対する COVID-19 の影響の全体を、これらの解析をアップデートすることにより、審査する必要がある。］

○イギリスの或る地域の救急隊が、2018 年 1 月 10 日～2020 年 4 月 19 日までに ST 上昇を伴う心筋梗塞（STEMI）と脳血管障害のために出動した週毎の回数を調査したところ、都市閉鎖に関し、平均出動回数の前年同時期と比較した変化は、STEMI で-9.1（95%CI：-21.8-3.6，p=0.17）、脳血管障害で-21.7（-47.6-4.2，p-0.11）で、都市閉鎖による出動の中断が起こったという根拠は僅かだった [933]。

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

[932] M. M. Mafham, et. al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndrome in England, Lancet, July 14 (online), 2020.
[933] J. L. Holmes, et. al. Emergency ambulance service for heart attack and stroke during UK's COVID-19 lockdown. Lancet, May 14 (online), 2020.

AMI の O/E 死亡率比に統計学的な差は認められなかったが（1.23［0.98-1.47］）、STEMI の O/E 死亡率比の上昇が顕著で（2.40［1.65-3.16］）、リスク補正後も同様だった（1.52［1.02-2.26］）[934]。
［COVID-19 早期と後期では、AMI の入院割合に重要な変化が認められ、結果も悪くなっていた。］

◎フランスにおいて、発症後 48 時間以内に ST 上昇を伴う心筋梗塞（STEMI）と ST 上昇を伴わない心筋梗塞（NSTEMI）の全患者のデータを収集する登録研究に参加している 21 施設のデータを用いた研究では、封鎖開始前の 4 週間と封鎖後の 4 週間の、8 週間にわたって週当たりの入院数を解析した。2020 年 2 月 17 日～4 月 12 日に、1167 人の患者が急性心筋梗塞（583 人が STEMI，584 人が NSTEMI）で 48 時間以内に連続して入院した。急性心筋梗塞による入院数は封鎖が行われた前と後の期間の間で減少し、封鎖前の 686 から封鎖後の 481 となった（30%の減少；発生率 0.69［95%CI：0.51-0.70］）。封鎖実施後に、STEMI のための入院は 331 から 252 に減少し（24%；0.72［0.62-0.85］）、NSTEMI は 335 から 229 に減少した（35%；0.64［0.55-0.76］）。性，リスク因子，COVID-19 のための入院の地域的な発生率にかかわり無く、同様の傾向だった[935]。

☆2020 年 3 月 15 日～4 月 3 日にミシガン州の或る病院に入院した 1309 人の COVID-19 患者の中で、60 人（4.6%）が院内心停止（IHCA）を起こし、心肺蘇生（CPR）を受けた。6 人は CRP の記載が無かったため除外され、研究対象は 54 人になった。初期波形は 52 人（96.3%）が除細動非適応で、44 人（81.5%）は脈拍を欠く電気活動で、8 人（14.8%）は無収縮だった。2 人（3.7%）が心拍を欠く心室性頻脈で、心室細動は無かった。29 人（53.7%）で自発循環に戻った（ROSC）。ROSC となるまでの時間の中央値は 8 分（IQR：4-10）だった。ROSC となった 29 人の患者のうち 15 人（51.7%）は彼等の code status を DNR に変え、14 人（48.3%）は再度 code し、更に CPR を受け、死亡した。入院から心停止までの期間の中央値は 8 日（IQR：4-12）で、全体で CPR の持続時間の中央値は 10 分（7-20）だった。生存退院した患者は、54 人中 0（95%CI：0-6.6）だった。年齢の中央値は 61.5 歳で、多くの患者はアフリカ系米国人だった。多くの患者が肥満，高血圧または糖尿病だった。心停止時、43 人の患者（79%）は人工呼吸を、18 人（33%）は腎代替療法を、25 人（46.3%）は昇圧補助剤投与を受けていた[936]。

---

[934] T. j. Gluckman, et. al. Case rates, treatment approaches, and outcomes in acute myocardial infarction during the coronavirus disease 2019 pandemic. JAMA Cardiol, August 7 (online), 2020.
[935] J. Mesnier, et. al. Hospital admissions for acute myocardial infarction before and after lockdown according to regional prevalence of COVID-19 and patient profile in France: a registry study. Lancet Public Health, September 17 (online), 2020.
[936] S. B. Thapa, et. al. Clinical outcomes of in-hospital cardiac arrest in COVID-19.

［COVID-19 流行前は IHCA の患者の 25%は生存退院し、その 11%が除細動非適用だと報告されていた。］

◎カリフォルニア北部の 43,017,810 人の患者のデータを用いた研究では、2020 年 1 月 1 日～3 月 3 日に心筋梗塞により入院したのは 1,051 人（4.1/10 万/週）だったが、4 月 8 日～4 月 14 日では 61 人（2.1/10 万/週）で、52%（95%CI:0.40-0.68，p<0.001）に減っていた。減少は、ST 上昇を伴わない心筋梗塞（NSTEMI）でも（0.51［95%CI：0.38-0.68］）、ST 上昇を伴う心筋梗塞（STEMI）でも（0.60［0.33-1.08］）同様だった。COVID-19 流行中の発生率を流行前と比較した場合の減少は、2020 年の COVID-19 流行期を 2019 年の同時期と比較した場合にも同様に認められた。COVID-19 がカリフォルニア北部で初めて報告された 3 月 4 日から 4 月 15 日までに急性心筋梗塞で入院した患者では、冠動脈疾患，急性心筋梗塞，経皮的冠動脈治療の既往のある割合が、COVID-19 の流行前と比較して低下していた。しかし、COVID-19 流行期に入院した患者の人口構成，入院時のバイタル・サイン，受診時やピークのトロポニン I の値，合併症の状況は、2020 年の COVID-19 流行前や 2019 年の 1 月 1 日～4 月 15 日までに入院した患者と、同様であった [937]。

◎2019 年 7 月 1 日～2020 年 4 月 27 日に、米国の 856 の病院において、脳の虚血性疾患の鑑別診断や治療法選択に用いる或る脳画像データベースを使用した 23,157 人の患者データを解析した研究では、2020 年 3 月 26 日～4 月 8 日の COVID-19 前期流行期 14 日間におけるデータベースの使用頻度は、2020 年 2 月 1 日～2 月 29 日の流行前の 29 日と比較し、39%減少した（1.18 対 0.72 患者/日/病院）。この減少は全ての年齢，性，脳虚血の重症度にわたって生じていて、COVID-19 のリスクの低いと考えられる非高齢層の脳虚血の評価数も減っていた。また、ほとんどの州で、病院規模にかかわらず生じていて、COVID-19 の地域的罹患数が主たる原因とは考えられなかった [938]。

（2）がん診療

◎2020 年第 1 週（1 月 1 日～4 日）～第 11 週（3 月 8 日～14 日）までに SWOG がん研究ネットワーク（NIH 支援のネットワーク）に登録された患者数は、週 125-150 で、平均（SD）137.0（9.6）だった。第 12 週（3 月 15 日～21 日）には 109 に減少し、同時に COVID-19 症例数が 2918 から 25698 へと 7 日間で 10 倍になった。第 13 週（3 月 22 日～28 日）か

JAMA Inten Med, September 28 (online), 2020.

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

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

ら観察終了時までは週 74 人を超えなった（平均［SD］66.0［7.0］）で、COVID-19 患者数は 100 万人近くになった。合計で 1870 人の患者が登録された（1,431［76.5%］は第 1 週～第 12 週，439 人［23.5%］は第 13 週～第 17 週）。性，人種，民族によって登録減のパターンに違いは無かった。女性は、第 12 週～第 17 週にやや登録が少なくなっていた（オッズ比 0.77［95%CI：0.61-0.99］，p=0.04）。がん抑制やがん予防の臨床試験への登録は、治療の臨床試験よりも大きく減少しており（0.38［0.29-0.50］，p<0.01）、個々の患者に、より有益な治療法を提供する重要性が反映されていると考えられた。COVID-19 の 10 万人当たりの患者数が最も多かった週からの登録は、第 1 週～第 11 週では登録患者の上位 5 分の 1 を占めていたが、第 12 週～第 17 週には約半数になった（0.56［0.41-0.76］，p<0.01）[939]。

☆イングランドでは、COVID-19 による都市封鎖の間、がん疑い患者の 2 週間待ちの緊急紹介経路を通じての紹介が 84%までも減少したと報告された。英国の研究者は、2008-17 年のイングランドでの 18 歳以上の 20 の多い腫瘍タイプの年齢階層別・ステージ階層別 10 年がん生存率の推計値と 2013-16 年の 2 週間待ち紹介経路を通じてのがん診断のデータを活用してモデリングし、がん疑い患者の受診，診断，治療や、その組みあわせが遅れることによる影響を研究した。イングランド全域で、2013-2016 年に、月平均で 6281 人のステージⅠ～Ⅲのがん患者が、2 週間の待機紹介経路を通じて診断され、そのうち 1691 人（27%）は 10 年以内に死亡すると考えられた。3 ヶ月の都市封鎖の期間にわたる 2 週間の待機紹介経路を通じての受診の遅れ（患者 1 人当たりの平均受診遅延 2 ヶ月）は、25%の紹介遅滞で付加的な 181 の生命と 3316 の生存年が失われ、50%の紹介遅滞で付加的な 361 の生命と 6632 の生存年が失われ、75%の紹介遅滞で付加的な 542 の生命と 9948 の生存年が失われたと計算された。遅滞分の全診断が都市封鎖後の 1 ヶ月目で行われた場合と比較して、1-3 ヶ月目にわたる付加的な容量は、25%遅滞の場合で付加的な 90 の生命と 1662 の生存年、50%遅滞の場合で付加的な 183 の生命と 3362 の生存年、75%遅滞の場合で付加的な 276 の生命と 5075 年の生存年が失われたと計算された。しかし、3-8 ヶ月目にわたっての供給を伴う付加的な診断容量の遅れは、25%遅滞の場合で付加的な 401 の生命と 7332 年の生存年、50%遅滞の場合で付加的な 811 の生命と 14873 の生存年、75%遅滞の場合で付加的な 1231 の生命と 22635 の生存年が失われたと計算された。2 週間の待機検査紹介の 2 ヶ月の遅れは、年齢と腫瘍のタイプにより、紹介患者 1 人当たり 0.0～0.7 の生存年が失われたと計算された [940]。

［診断遅滞に対処するための適切な付加的容量は、受診の遅れで予測される死亡に加わる診断の遅れの結果として生じる死亡を最小化する。遅れが大きな生存年の損失につながる

---

[939] J. M. Unger, et. al. Association of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak with enrollment in cancer clinical trials. JAMA Network Open, June 1, 2020.
[940] A. Sud, et. al. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. Lancet Oncol, July 20 (online), 2020.

患者グループの優先は、がん患者の死亡数の集積を緩和するための方策として正当化される。]

☆ロンドン大学では、15-84 歳で、2010 年 1 月 1 日～2010 年 12 月 31 日に乳がん，大腸直腸がん，食道がんと診断された患者（2014 年 12 月 31 日まで経過観察）と 2012 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に肺がんと診断された患者（2015 年 12 月 31 日まで経過観察）のデータを用いて全国的な人口に基づくモデル化を行い、診断への経路（route-to-diagnosis）枠組みを用いて、物理的距離政策（physical distancing measures）が開始された 2010 年 3 月 16 日から 12 ヶ月にわたっての診断の遅れの、診断後 1，3，5 年での影響を推計した。32583 人の乳がん，24975 人の大腸直腸がん，6744 人の食道がん，29305 人の肺がんの患者のデータを集めて、最善から最悪までの 3 つのシナリオにわたって COVID-19 流行前と比較した。乳がんでは、281 人（95%CI：266-295）～344 人（329-358）の付加的な死亡に対応する診断後 5 年間で 7.9-9.6%の死亡数の増加が、大腸直腸がんでは、1445 人（1392-1591）～1563 人（1534-1592）の付加的な死亡及び 15.3-16.6%の死亡数の増加が、肺がんでは、1235 人（1220-1254）～1372 人（1343-1401）の付加的な死亡及び 4.8-5.3%の死亡数の増加が、食道がんでは、330 人（324-335）～342」人（336-348）の付加的な死亡及び 5.8-6.0%の死亡数の増加が推計された。これらのがんでの総生存年の損失（total years of life lost）は 59,204-63,229 年と推計された[941]。
［英国では、COVID-19 の流行による診断の遅れの結果、相当数の回避可能ながん死亡の増加が予測される。COVID-19 のがん患者への影響を緩和するため、日常診断の遅滞を管理する緊急の政策的対応が必要である。]

◎全米の 2018 年 1 月 1 日～2020 年 4 月 18 日の 6 種類のがん（乳がん，大腸直腸がん，肺がん，膵がん，胃がん，食道がん）と診断された週毎の症例数に関して、COVID-19 期の変化を調べた研究では、研究対象となった 278,778 人の患者のうち、258,598 人はベースライン期（2019 年 1 月 6 日～2020 年 2 月 29 日）、20180 人（7.8%）は COVID-19 期（2020 年 3 月 1 日～2020 年 4 月 18 日）だった。全患者の 209,478 人（75.1%）は女性，平均年齢（SD）は 66.1 歳（12.7）だった。ベースライン期には、週毎に新たに同定されるがん患者数の平均（SD）は、乳がん 2208（335），大腸直腸がん 964（134），肺がん 695（88），膵がん 271（39），胃がん 96（14），食道がん 94（14）だった。流行期には、6 種類のがんを合わせると、週毎の症例数は 46.4%減少し（4310 から 2310）、全ての種類のがんについて有意な減少で、膵がんの 24.7%減少（271 から 204，p<0.01）から、乳がんの 51.8%減少（2208 から 1064，p<0.001）までになっていた。COVID-19 期のがん患者の平均年齢は、

941 C. Maringe, et. al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer daeths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. Lancet Oncol, July 20 (online), 2020.

ベースライン期の患者の 1 年以内だった。COVID-19 期に食道がんと診断された患者は、僅かにベースライン期よりも高齢だった（平均年齢［SD］69.5 歳［11.0］対 68.4 歳［11.4］，P<0.04）。しかし、他の全てがんでは、より若かった（例えば乳がんでは、平均年齢［SD］63.0 歳［13.0］対 64.3 歳［12.7］，P<0.001）。統計学的には、両時期の性分布は膵がん以外の全がんでは同様だったが、膵がんでは、ベースライン期において COVID-19 期よりも女性が少なかった（49.8%［8083/16268］対 53.0%［820/1547］，p<0.01）。減少は、全体として、3 月 29 日からの週の始まりにおいて維持されていた[942]。

（３）超過死亡

☆2013 年 12 月 29 日～2020 年 2 月 29 日の全米の死亡データを用い、州毎の季節や時期による傾向を含めた死亡数推計モデルを作成し、2020 年 3 月～4 月の超過死亡を計算した研究では、3 月 1 日～4 月 25 日に全米で 505,059 例の死亡が報告され、87,001 人（95%CI：86,578-87,423）が超過死亡で、そのうち、56,246 人（65%）が COVID-19 によるものと考えられた。14 州では、超過死亡の 50%以上が COVID-19 以外の基礎的原因によると判断され、これらの州にはカリフォルニア（55%の超過死亡）とテキサス州（64%の超過死亡）が含まれていた。最も COVID-19 による死亡の多かった 5 週では、基礎的な非呼吸器系の原因による大きな比例的な死亡増加があり、これらには、糖尿病（96%），心疾患（35%），アルツハイマー病（64%），脳血管障害（35%）が含まれていた。ニューヨーク市は、最も大きな非呼吸器系の死亡の増加があり、特に心疾患（398%）、糖尿病（356%）が多かった[943]。［COVID-19 による死亡は、超過死亡の 3 分の 2 だけだった。COVID-19 の報告が遅れている、COVID-19 による死亡を他の呼吸器系疾患や COVID-19 の合併症を反映した非呼吸器系の原因のためとしている、等の説明も可能かもしれない。COVID-19 の非呼吸器系の症候や、社会の混乱による医療へのアクセスの減少・遅延、社会的な健康決定因子（仕事，収入，食の安全など）による 2 次的死亡に関する研究が必要である。］

☆2014 年～2020 年の全米のデータを用い、2020 年 3 月 1 日～8 月 1 日の超過死亡を調べた研究では、全米で 1,336,561 の死亡が発生し、期待死亡（1,111,031［95%CI：1,110364-1,111697］）より 20%増加していた。人口当たり超過死亡の割合が最も高い 10 州は、ニューヨーク，ニュージャージー，マサチューセッツ，ルイジアナ，アリゾナ、ミシシッピ，メリーランド，デラウェア，ロードアイランド，ミシガンだった。人口当たり超過死亡の割合が最も高い州は、週毎に変わった。これらの州における絶対数の死亡増加の、期待数に対す

---

[942] H. W. Kaufman, et. al. Changes in the number of US patients with newly identified cancer before and during coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. JAMA Network Open, 2020;3(8):e2017267, August 4, 2020.
[943] S. H. Woolf, et. al. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March-April 2020. JAMA, July 1 (online), 2020.

る相対値は、ロードアイランドとミシガンの 22%からニューヨークの 65%だった。最も高い死亡率の 3 州（ニュージャージー，ニューヨーク，マサチューセッツ）は全米の超過死亡の 30%の原因であったが、最も短い感染だった（ED^{90} < 10 週）。4 月に急な増加を経験した（その後再開）州では 5 月にベースラインに回復する短い感染であったが、より早期に再開した州では、夏季まで延びるより長引いた超過死亡における増加を経験した。225,530 の超過死亡の中で、150,541（67%）は COVID-19 に起因していた。ジョインポイント分析では、COVID-19 以外の他の原因に起因する死亡の超過があり、2 つは統計学的に有意だった。米国の心疾患の死亡率は、3 月 21 日に終わる週～4 月 11 日終わる週の間で、COVID-19 の春の増加により影響された（年率変化［APC；annual percentage change］5.1［95%CI：0.2-10.2］）。アルツハイマー病／認知症による死亡率は、3 月 21 日に終わる週～4 月 11 日終わる週（APC 7.3 ［95%CI：2.9-11.8］）と 6 月 7 日に終わる週～7 月 25 日終わる週（APC 1.5［0.8-2.3］）の間で 2 度増加し、後者はサンベルト地帯における夏の増加と一致していた[944]。

☆2020 年 3 月～7 月の米国の 25-44 歳の超過死亡（観察された死亡数と予測された死亡数の差）と COVID-19 関連死亡率の研究では、2020 年の月毎の予測死亡数は 2015～2019 年のデータから計算された。2020 年 3 月 1 日～7 月 31 日に米国の 25～44 歳の成人で 76,088 人の全死因死亡があり、予測された 64,189 人の死亡より 11,899 人多かった（発生率比 1.19［95%%CI：1.14-1.23］）。全国的には超過死亡は研究期間の全ての月で全ての健康・人的サービス（Health and Human Service：HHS）地域で起こっていた。25～44 歳の成人の中では、4,535 人の COVID-19 による死亡が記録されており、測定された超過死亡の 38%（95%CI：32-48）に該当した。HHS 地域 2（ニューヨーク，ニュージャージー）における波の間、全死因死亡の発生率は 2.30（95%CI：2.03-2.66）で 80%の死亡は COVID-19 に関連していた。HHS 地域 6（アーカンソー，ルイジアナ，ニューメキシコ，オクラホマ，テキサス）での波の間、発生率は 1.46（1.33-1.63）で 48%は COVID-19 に関連していた。HHS 地域 9（アリゾナ，カリフォリニア，ハワイ，ネバダ）での波の間。発生率は 1.47（1.36-1.59）で 40%が COVID-19 に起因していた。反対に、2018 年 3 月～7 月には合計で 10,347 人の意図しない麻薬による死亡が米国の 25～44 歳の成人の間で起こった。COVID-19 による死亡は、意図しない麻薬による死亡を 2020 年の 1 ヶ月の間、HHS 地域 2（4 月），HHS 地域 6（7 月），HHS 地域 9（7 月）では超えていて、また、全研究期間でも HHS 地域 6 では意図しない麻薬による死亡を超えていて、HHS 地域 2 と 9 では同程度だった[945]

---

[944] S. H. Woolf, et. al. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March-July 2020. JAMA, October 12 (online), 2020.
[945] J. S. Faust, et. al. All-cause excess mortality and COVID-19-related mortality among US adults aged 25-44 years, March-July, 2020. JAMA, December 16 (online), 2020.

☆バージニア・コモンウェルス大学における米国における 2020 年 3 月 1 日～2021 年 1 月 2 日の COVID-19 及び他の原因による超過死亡の研究では、2014 年～2019 年の死亡データを用いてポワソン回帰モデルを作製し、2020 年の米国の期待死亡を推計した。2020 年 3 月 1 日に終わる週～2021 年 1 月 2 日に終わる週までに認められた死亡は、データが不十分だったノース･カロライナを除くコロンビア地区と 49 州での暫定的非加重死亡数を用いた。8 つの地理的領域からのデータは異なる急増パターンに群分けされた。COVID-19 による死亡には、COVID-19 が基礎疾患として、または寄与因子として挙げられている全死亡を含んでいた。非 COVID-19 の原因（アルツハイマー病／認知症，心疾患，糖尿病，9 つの他の群分けされた原因）による死亡率の一時的な変化が調べられた。データには、非 COVID-19 疾患が死亡の基礎原因として挙げられている（COVID-19 が寄与因子である死亡を含んでいる可能性がある）全死亡を含んでいた。2020 年 3 月 1 日～2021 年 1 月 2 日に、米国では 2,801,439 人の死亡が起き、予測より 22.9%多く、522,368 人の超過死亡だった。超過死亡率は非ヒスパニック黒人（100,000 人当たり 208.4 死亡）で、非ヒスパニック白人（157.0 死亡）及びヒスパニック（139.8 死亡）より高く、それぞれ、超過死亡の 16.9%，61.1%，16.7%に該当していた。米国では 4 つの急増パターンがあった。ニュー・イングランドと北東部では、超過死亡は春に急増し、南東部と南西部では夏と冬の早期，草原地帯とロッキー山脈と局世では主として冬の早期，5 大湖では 2 相性で春と冬の早期だった。2020 年末において超過死亡は全地域で増えつつあった。超過死亡の 1 人口当たり割合が最も高い 10 州はミシシッピ，ニュー・ジャージー，ニュー・ヨーク，アリゾナ，アラバマ，ルイジアナ，サウス・ダコタ，ニュー・メキシコ，ノース・ダコタ，オハイオだった。ニューヨークは全死因死亡の相対的増加が最も大きかった（38.1%）。COVID-19 に起因する死亡は米国の超過死亡の 72.4%に該当した。折れ線解析（joinpoint analyses）では、2020 年 3 月 15 日～4 月 11 日（年変化率［APC：annual percentage change］4.9［95%CI：0.7-9.3］）と 2020 年 10 月 11 日～2021 年 1 月 2 日（1.1［0.8-1.4］）の心疾患；2020 年 3 月 15 日～4 月 11 日（APC 7.1［95%CI：2.4-12.0］），2020 年 5 月 31 日～8 月 15 日（1.2［0.7-1.6］），2020 年 9 月 6 日～2021 年 1 月 2 日（1.3［1.1-1.5］）のアルツハイマー病／認知症；2020 年 3 月 8 日～4 月 11 日（APC 6.5［95%CI：2.8-10.3］），2020 年 5 月 31 日～7 月 11 日（2.6［0.2-5.0］），2020 年 10 月 18 日～2021 年 1 月 2 日（2.2［1.6-2.8］）の糖尿病を含む非 COVID-19 の原因による週毎の死亡率の増加が認められた。[946]

［全死因死亡の 22.9%の増加は、近年認められた 1 年の増加（≦2.5%）を遙かに超えていた。COVID-19 に起因しない超過死亡は、記録されない COVID-19 感染の即時のまたは遅延した死亡と、医療の遅れや行動保健危機などのパンデミックに続発した非 COVID-19 の死亡の、何れもを反映している可能性がある。］

---

[946] S. H. Woolf, et. al. Excess deaths from COVID-19 and other causes in the US, March 1, 2020 to January 2, 2021. JAMA, April 2 (online), 2021.

☆オックスフォード大学では、2020 年の第 2 週～第 20 週に、1,573,648 人ー年の経過観察（4400 万人を 0.36 年観察）を行い、17,130 の死亡があった。2019 年の同じ時期の背景死亡率に基づくと、COVID-19 の流行と封鎖が無ければ、6069 の死亡が予測された。残余の絶対超過リスク（観察された死亡と予測された死亡の間の差異をリスクに晒された人ー年で除した値）は 10 万人—年当たり 702.9 だった（686.8-719.3）。比較のために、国家統計局（Office of National Statistics）の英国民の 2018 年全体の死亡率の推計は 10 万人ー年当たり 902 だった。オックスフォード・ロイヤル・カレッジのデータにより計算すると、超過死亡は第 13 週から着実に上昇し、第 15～16 週でピークとなり、その後着実に減少した。第 20～22 週で、死亡率は背景死亡率または予測死亡率と同様となった[947]。
［1 年の約 3 分の 1 の期間に、超過リスクは、前年の全死亡において予測していた死亡の 4 分の 3 に上った。］

☆ニュージーランドでは、SARS-CoV-2 の感染率，入院，死亡は低い。厳格な公衆衛生上の介入（旅行後の義務的な自己隔離，早期の国境閉鎖，国全体の封鎖，症例の隔離と接触者追跡など）が、2020 年の第 12 週（2020 年 3 月 16 日-～19 日）に行われた。地理的な隔離と組み合わせて、これらの介入により、その後国境から侵入する事例があるものの、第 24 週（すなわち 2020 年 6 月 8 日）には、ニュージーランドは COVID-19 を排除した。これらの公衆衛生上の介入と全死因死亡率の一時的な相関を調べるため、2015 年～2020 年の週毎の死亡率を比較した。2020 年に報告された週毎の全死因死亡率は、2015 年～2019 年と第 17 週（公衆衛生上の介入の 5 週目）までは同様だったが、そこで死亡率は過去よりも下がり、その傾向は 42 週目になっても未だ明確である。ニュージーランドでは、42 週までの死亡は 25 人である。これらの時系列傾向の解釈は、コーディングの遅れと検死官の照会のために、死亡の特異的な死因のデータが無くて限られている。しかし、幾つかの重要な所見がある。第 1 に、エコノミスト誌の集めたデータによれば、ニュージーランドの死亡率の低下は、COVID-19 の流行中の世界的な超過死亡の経験と矛盾している。第 2 に、死亡の低下は実質的である。13～42 週（封鎖期間）の週毎の平均死亡率は 2015～2019 年の 11%低い（123.4 死亡/1000,000 人 vs 138.5 死亡/1000,000 人，$p<0.0001$）。より長い 2011～2019 年の期間の死亡率と比較した場合も同様のパターンである。第 3 に、全死因死亡の低下は封鎖後第 5 週である第 17 週に明らかになったが、公衆衛生的制限が緩和されたにもかかわらず、通常であれば季節性インフルエンザと肺炎によって全死因死亡率が上昇する期間において、過去のレベルよりも低いままだった[948]。

---

[947] M. Joy, et. al. Excess mortality from COVID-19 in an English sentinel network population. Lancet Infect Dis, August 4 (online), 2020.
[948] S. Kung, et. al. Reduced mortality in New Zealand during the COVID19 pandemic. Lancet, December 14 (online), 2020.

［この持続的な低下は、主として 2020 年のニュージーランドにおけるインフルエンザの流行が無かったからであるが、それは恐らく COVID-19 の拡散を防ぐために導入された公衆衛生的手段のためと考えられる。しかし、代替的な因子、例えば交通事故，職業的原因，大気汚染，手術後合併症による死亡の減少なども、これらの効果は封鎖後よりむしろ封鎖中に顕れることが多いものの、全死因死亡率の減少に寄与していると考えられる。医療へのアクセス低下の結果としての、後期の死亡率への有害な影響の可能性は明かではなかった。］

（4）その他

◎医薬品の処方データを用い、2020 年 1 月 16 日～4 月 25 日の米国全体におけるヒドロキシクロロキン/クロロキン，アジスロマイシン，2019 年の上位 10 品目（ACE や ARB 等を含む）の処方の状況を 2019 年度の同時期と比較した研究では、3 月 15 日～3 月 21 日に、アモキシシリンとヒドロコドン－アセトアミノフェンを除く全ての医薬品の使用がピークとなり、その後減少していった。この 1 週間に、ヒドロキシクロロキン/クロロキンの 28 錠未満の処方が、2019 年の 2,208 から 45,858 に増え（1977.0%増）、28～60 錠の処方が 70,472 から 196,606 に増え（179%増）、60 錠を超える処方が 44,245 から 124,833 に増えた（182.1%増）。研究の終了の時点で、28 錠未満の処方（848%増）と 28～60 錠の処方（53.3%増）は増加したままだったが、60 錠を超える処方は 2019 年の推定値以下になった（62.7%減）。全体で、2020 年の 10 週間のヒドロキシクロロキン/クロロキンの処方は、2019 年と比較して、483,425 超過していた。研究終了時に、アモキシシリン（64.4%減），アジスロマイシン（62.7%減），ヒドロコドン－アセトアミノフェン（21.8%減）が 2019 年に比べ、顕著に減少していた。一方、2019 年に比較して、2020 年の心臓病の医薬品の処方は安定していたか、僅かに減っていた（アムロジピン［9.2%減］，アトルヴァスタチン［9.1%減］，リスノプリル［15.3%減］，ロサルタン［1.7%増］）[949]。

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

	脳卒中	心筋梗塞	COPD	心不全	虫垂炎
第 5 週～第 10 週	1375	795	1701	1255	236
第 11 週～第 16 週	661	475	877	639	134
減少率	-51.9%	-40.3%	-48.4%	-49.1%	-56.7%

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

IRR	0.44	0.59	0.51	0.53	0.56
95%CI	0.33-0.59	0.50-0.69	0.38-0.68	0.42-0.67	0.45-0.70

反対に、2019 年の同時期の全入院患者と、各疾患の患者で、減少は認められなかった。肺炎については、2019 年では、第 11 週～第 16 週に 13.7%減少したが、2020 年では 28.3%の減少だった（IRR 0.79［0.65-0.95］）。SARS-CoV-2 陽性 ARDS 患者を除いた場合、2020 年では 45.7%の減少だった（0.61［0.49-0.77］）。2020 年の第 5 週～第 10 週に SARS-CoV-2 陽性の患者は 26 人だったが、第 11 週～第 16 週では 2458 人だった [950]。

◎オハイオ州クリーヴランド, ミシガン州デトロイト, ニューヨーク州ニューヨークの 3 都市での高度看護施設（skilled nursing facility : SNF）に関する調査（一部の SNF からのサンプリングと 3 都市の全 SNF）では、サンプルは 189 の SNF から集められた。サンプルを取得した SNF は、その地域の他の SNF とは違っており、クリーヴランドでは、サンプルを取得した SNF は、そのエリアの全 SNF と比較して高いメディケアの格付けだった（平均 3.8 対 3.3）。サンプルを取得した施設における 2020 年 3 月～5 月の全死因施設内死亡は 3853 人だったのに対し、2019 年 3 月～5 月は 1,765 人で、超過死亡率は各地域における COVID-19 の全死亡数と同様のパターンとなっていた。

	クリーヴランド	デトロイト	ニューヨーク
2020 年の SNFs での死亡/居住者 1000 人	6.3	7.9	13.8
2019 年の SNFs での死亡/居住者 1000 人	4.9	3.5	4.1
補正発生率比（95%CI）	1.02（0.94-1.11）*	2.18（2.01-2.37）	4.13（3.95-4.33）

（＊クリーヴランドは統計学的には有意な差ではない。）

2020 年 4 月のピークはデトロイトでは 17.4/1000 人だったが、2019 年は 4.0 だった（補正発生率比［IRR］6.47［95%CI : 5.57-8.15］）。ニューヨークでは 2020 年は 36.3、2019 年は 3.7 だった（8.97［7.75-9.98］）。サンプルを取得した SNFs の 2020 年 3 月-5 月の入居者数は、2019 年に対し、クリーヴランド（補正 IRR 0.59［95%CI : 0.51-0.68］），デトロイト（0.63［0.62-0.74］），ニューヨーク（0.75［0.74-0.76］）で、何れも減少していた。サンプルを取得した SNFs における患者調査も 2020 年 3 月-5 月は、2019 年と比較して、クリーヴランド（平均 90.6 対 104.5），デトロイト（102.7 対 129.7），ニューヨーク（235.2 対 283.6）で、何れも低かった [951]。

---

[950] A. Baum, et. al. Admissions to veterans affaires hospitals for emergency conditions during the COVID-19 pandemic. JAMA, June 5 (online), 2020.
[951] M. L. Barnett, et al. Mortality, admissions, and patient census at SNFs in 3 US cities during the COVID-19 pandemic. JAMA, June 24 (online), 2020.

☆英国の検視官システムは、COVID-19 流行期も機能し続けていたが、オックスフォードの或る病院では封鎖期間の最初の 2 ヵ月に 67 の検視官剖検が行われた。この数は、2018 年の同時期より有意に少なく、突然自然死後の検視官剖検の要求が減っているためだった。剖検報告を再整理すると、未診断 COVID-19 と封鎖制限の死亡に対する相対的な寄与が明らかになる。67 の剖検のうち、2 つだけで未診断の COVID-19 が判明した。より頻繁には、封鎖に関連する医療体制へのアクセスの減少が、推定的な死因（6 例）または可能性のある死因（8 例）だった。これらの原因には、急性心筋梗塞や糖尿病ケトアシドーシスなどの防げる可能性のある院外死が含まれ、それらでは、患者は電話で医療サービスに接触していながら、病院に来るより家で自己隔離しているように助言されていた。COVID-19 による財産または仕事の圧迫が、10 の自殺例のうち 3 つで直接言及されていた。薬物やアルコールの乱用が、2018 の同時期と比較して、封鎖期には有意に増加したが、個別の事例が COVID-19 による移動制限によって影響されていたか否かは同定できなかった [952]。
［剖検の病理医と公衆衛生の臨床医の直接の協力が、国家レベルでの COVID-19 に間接的に起因する死亡の評価を改善する。］

◎イタリアでは、SARS-CoV-2 感染 ARDS による最初の死者は 2020 年 2 月 21 日に認められ、3 月半ばに死亡者数は急速に増え、2020 年 3 月の全死因死亡はほぼ 50%超過となった。5 月の最初の 2 週の超過死亡は 3%に減少し、5 月の最後の 2 週の死亡数は前年より少なかった（-7%）。最も広く感染を受けたロンバルディ州では遅れ、5 月の最初の 2 週は超過死亡がまだ 20%で、700 以上の超過死亡に相当したが、5 月の最後の 2 週には、同様に、ロンバルディ州における前年の死亡数より少なかった。3 月と 4 月は、全死亡は、COVID-19 関連として保健省によって登録された数より顕著に超えていて、未検査や未治療患者で死亡した大きな人数のために、感染の全体の影響が相当に低く見積もられていた。これは特に 3 月に顕著で差異はおよそ 15000 死亡だったが、4 月になると 2500 死亡未満の差異に狭まっており、明らかに検査能力の拡大のためだった。しかし、保健省は、5 月の最初の 2 週では 1805 の、5 月全体では 5500 の死亡を SARS-CoV-2 によるとしたが、全死亡は 5 月に見込まれていた全死亡数より少なかった [953]。
［この不一致の尤もらしい説明は、主として高齢者や基礎慢性病態のある人に影響した感染第 1 波の後の短期間における死亡率の低下で、弱者刈り取り効果（harvesting effect）として知られる現象である。実際に、SARS-CoV-2 陽性で死亡した患者の死亡時の年齢の中央値は 82 歳で、感染前に 95%は少なくとも 1 つの合併症があり、60%は少なくとも 3 つの合併症があった。この現象は、5 月後半には顕著に減少したものの、無視出来ない程度に症例

[952] R. Pell, et. al. Coronial autopsies identify the indirect effects of COVID-19. Lancet Public Health, August 10 (online), 2020.
[953] G. Alicandro, et. al. Italy's first wave of the COVID-19 pandemic has ended: no excess mortality in May, 2020.

数が続いていたロンバンルディでは、それほど顕かではなかった。より重要なのは、検査でSARS-CoV-2 陽性とされていた大きな数の患者が、5 月に他の死因で死亡し、それらがCOVID-19 関連とされたことである。3 月には COVID-19 の死亡が相当低く登録されていて、4 月には低さは小さくなり、5 月には恐らく過剰登録された。]

☆2020 年 7 月 19 日に、米国では合計 198,589 人の COVID-19 死亡（60.3/100,000）が報告されており、低い、または中等度の COVID-19 死亡率の国より高く、しかし、高い COVID-19 の死亡率の国と同程度だった。例えば、オーストラリア（低い死亡率）は 100,000 人当たり 3.3 で、カナダ（中等度の死亡率）では 100,000 人当たり 24.6 だった、反対に、イタリアでは 100,000 人当たり 59.1 で、ベルギーでは 100,000 人当たり 86.8 だった。仮に米国の死亡率がオーストラリアと同定であったら、米国での COVID-19 死亡者は 187,661 人（報告された死亡の 94%）少なく、カナダと同程度であったら、117,622 人（59%）少なかった。春先は米国の COVID-19 死亡率は、高い死亡率の国より低かったが、2020 年 5 月 10 日からは全ての 6 つの高い死亡率の国で米国より 100, 000 人当たり死亡数は少なかった。例えば、5 月 10 日～9 月 19 日にイタリアでの死亡率は 100, 000 人当たり 9.1 だったが、米国では 100, 000 人当たり 36.9 だった。仮に米国での死亡率が 5 月 10 日から最も高い死亡率の国と同程度であったならば、米国での死亡数は、44210 人から 104,177 人少なかった（22%-52%）。仮に米国が 6 月 7 日から同程度の死亡率であったならば、28%～43%少ない死亡だった（全体での死亡の割合）。全死因死亡率のある 14 ヵ国では、COVID-19 に特異的なパターンは、全死因超過死亡率と類似していた。中等度の死亡率の国では、感染の全期間を通じて、全死因超過死亡率は、無視できる程度のままだった。COVID-19 の高い死亡率の国では、全死因超過死亡率は、スペインで 100, 000 人当たり 102.1 に達したが、米国では 100, 000 人当たり 71.6 だった。しかし、5 月 10 日と 6 月 7 日からは、全死因超過死亡率は米国において、全ての高い死亡率の国より高かった [954]。

☆欧米の研究者は、21 の先進国における COVID-19 パンデミックが全死因死亡に及ぼす影響を計算するため、重要な統計データに 16 のベイズモデルの集合体を適用した。2020 年 2 月中旬から 5 月に、これらの国々で、パンデミックが起こらなかった場合よりも 206,000 人（95%CI：178,100-231,000）のより多い人々が死亡した。超過死亡数，100,000 人当たりの超過死亡率や死亡の相対的増加は、ほとんどの国で男女の間で同様だった。イングランドとウェールズとスペインでは、最大の影響を受けた。100,000 人当たり～100 の超過死亡で、イングランドとウェールズでは 37%（30-44%）、スペインでは 38%（31-45%）の相対的増加に同等だった。ブルガリア，ニュージーランド，スロヴァキア，オーストリア，チェコ，ハンガリー，ノルウェー，フィンランドでは、死亡率の変化は、男女とも、少し下がった可

[954] A. Bilinski, et. al. COVID-19 and excess all-cause mortality in the US and 18 comparison countries. JAMA, October 12 (online), 2020.

能性から 5%以下の増加だった。COVID-19 パンデミックの不均一な死亡率への影響は、各国がどれだけ上手くパンデミックに対処したかと、健康と社会的ケア体制における回復力と準備の差を反映していた[955]。

☆スタンフォード大学病院とニューヨーク長老派／コーネル医科大学病院（NYP）において COVID-19 の流行と 5 つの救急疾患（急性心筋梗塞［MI］，脳梗塞，非外傷性クモ膜下出血［ntSAH］，子宮外妊娠，虫垂炎）の発生率を調べた研究では、2018 年 3 月 1 日～2020 年 5 月 22 日が分析対象となり、COVID-19 の期間の開始日は、ニューヨークで最初の症例が確認された 2020 年 3 月 1 日とされた。基底の傾向を補正すると、COVID-19 の流行の開始後は、開始前と比較して、1 日当たりの急性 MI の数は NYP では 39%減少し（率比 0.61［95%CI：0.52-0.72］，p<0.001）、スタンフォードでは 26%減少していた（0.74［0.68-0.80］，p<0.001）。1 日当たりの脳梗塞の数は NYP では 49%減少し（0.51［0.45-0.56］，p<0.001）、スタンフォードでは 16%減少していた（0.84［0.79-0.89］，p<0.001）。1 日当たりの ntSAH の数は NYP では 33%減少し（0.67［0.47-0.93］，p=0.03）、スタンフォードでは 21%減少していた（0.79［0.64-0.98］，p=0.03）。1 日当たりの虫垂炎の数は NYP では 42%減少し（0.58［0.46-0.74］，p<0.001）、スタンフォードでは有意な減少は無かった。両施設で、子宮外妊娠の 1 日たりの数に違いは無かった[956]。

◎ニューヨーク大学の 4 病院に 2018 年，2019 年，2020 年の 3 月 1 日～5 月 9 日に入院した患者（COVID-19 を除く）を調査した後ろ向き研究では、2020 年 3 月 1 日～5 月 9 日に 3657 の非 COVID-19 入院があったが、2018 年及び 2019 年の同期間の入院は、それぞれ、5368 及び 6411 だった。COVID-19 早期（2020 年 3 月 1 日～3 月 21 日）の入院率はベースラインと同程度だったが（週当たり 604.3 対 584.5，p=0.19）、COVID-19 ピーク期（3 月 22 日～4 月 11 日）には減少し（週当たり 247.0，p<0.001）、COVID-19 後期（4 月 12 日～5 月 9 日）には僅かに増加した（週当たり 309.3，COVID-19 ピーク期に対し p<0.001）。入院率は、COVID-19 ピーク期には全カテゴリーで減少した。同様に、COVID-19 ピーク期における入院の有意な減少（全て p<0.001）が以下の一般的診断において認められた。敗血症（週当たり 25.3 対 51.1），心不全（9.0 対 25.6），心筋梗塞（4.0 対 16.3），脳梗塞（7.0 対 14.7），胆道疾患（3.0 対 11.7），てんかん（3.7 対 11.5），皮膚感染症（2.7 対 11.5），治療合併症（3.7 対 10.7），不整脈（2.3 対 10.6），虫垂炎（2.7 対 8.6），慢性閉塞性肺疾患（COPD；2.3 対 8.6）。COVID-19 後期には、心筋梗塞，胆道疾患，虫垂炎の入院は回復を始めたが（多因子補正後は有意なレベルではない）、敗血症，糖尿病，COVID-19 では回復

---

[955] V. Kontis, et. al. Magnitude, demographics and dynamics of the effect of the first wave of the COVID-19 pandemic on all-cause mortality in 21 industrialized countries. Nature Med, October 14 (online), 2020.
[956] H. P. Bhambhvani, et. al. Hospital volumes of 5 medical emergencies in the COVID-19 pandemic in 2 US medical centers. JAMA Internal Med, October 26 (online), 2020.

は認められなかった[957]。

[957] S. Blecker, et. al. Hospitalization for chronic disease and acute conditions in the time of COVID-19. JAMA Internal Med, October 26 (online), 2020.

Ⅷ. 医療従事者

☆2 月 24 日時点で、中国の 77262 人の COVID-19 感染者の内、3387 人（4.4%）が医療従事者であった。その内、4 月 3 日時点で、23 人の死亡が報告されている。平均年齢 55 歳（29 歳～72 歳）、男性 17 名、女性 6 名。13 人が内科医、8 人が外科医、1 人が心電図技師、1 人が看護師。COVID-19 治療の特命を受けた呼吸器専門医は 2 人だけだった。3 月 31 日時点で、他地域から湖北省に来た 42,600 人の医療従事者に COVID-19 の感染は報告されていない。十分な注意と防護により、医療従事者を感染から守ることが出来ると考えられる [958]。

☆1 月 29 日～2 月 3 日の、中国の 34 病院の 1257 人の医療従事者（64.7%［813］が 26～40 歳 ; 76.7%［964］が女性 ; 60.8%［764］が看護師・39.2%［493］が内科医 ; 60.5%［760］が武漢の病院の医療従事者 ; 41.5%［522］が最前線の医療従事者）の調査で、抑うつ（50.4%［634］）、不安（44.6%［560］）、不眠（34.0%［427］）が認められた。これら全ての症状について、看護師、女性、最前線、武漢が、それぞれ、他の医療従事者より有意に高く認められた [959]。

◎1 月 28 日～3 月 13 日にワシントン州キング・カウンティの SARS-CoV-2 陽性が確認された医療従事者 48 人の調査では、77.1%（37/48）が女性で、77.1%（37/48）が直接の患者ケア、残りは行政補助や、環境サービスや管理の従事者だった。50.0%（24/48）が長期ケア施設で、27.1%（13/48）が外来患者の診療所で、12.6%（6/48）が急性期病院で、3 人は 1 つ以上の関係機関で働いていた。最も多い初発症状は咳（50.0%，24/48）、発熱（41.7%，20/48）、筋肉痛（35.4%，17/48）だった。16.7%（8/48）の医療従事者は発症時、発熱，咳，息切れ，喉の痛みが無かった。これらの中で最も多かったのは悪寒、筋肉痛、鼻炎、不快感だった。1 人は、疾病経過中全く熱，咳，息切れ，喉の痛みの症状が無く、症状は鼻炎と不快感だけだった。他の 7 人では、発病から現在の COVID-19 のスクリーニングのために用いられている症状発現までの期間の中央値は 2 日（1-7 日）だった。仮に筋肉痛と悪寒がスクリーニングのクライテリアに入っていたならば、医療従事者での症例検出率は、83.3%（40/48）から 89.6%（43/48）になっていた。64.4%（31/48）が、何らかの症状が有りながら中央値 2 日（1-10 日）働いていた [960]。

---

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

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

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

☆イギリスのニューカッスルの NHS で実施された呼吸器症状のある医療従事者のスクリーニング検査では、1654 人に対して行われた 1666 回の検査で、240 回（14%）が SARS-CoV-2 陽性だった。陽性者と陰性者に年齢差は無かった。12 人は、症状が再発したために繰り返し検査を行ったが、1 人で 14 日後に行った 2 回目で陽性だった。①直接患者に接触する医療従事者（医師，看護師等）、②直接患者に接しないが、感染リスクの高い医療従事者（検査室の職員等）、③非臨床職員（事務職員，秘書等）に分けた場合、がスクリーニング対象者の 81%（834/1029）が①、8%（86）が②、11%（109）が③だった。SARS-CoV-2 陽性率は、①②③で差は無かった [961]。
［医療従事者の感染の多くは、患者と接して起こっているわけではない。］

◎ロンドンの無症状の医療従事者を対象としたスクリーニング検査で、400 人の参加者から経時的に 5 回鼻腔検体を採取して SARS-CoV-2 の PCR 検査を行ったところ、陽性率は、3 月 23 日からの連続する 5 週間で、1 週目 7.1%（28/396［95%CI：4.9-10.0］），2 週目 4.9%（14/284［95%CI：3.0-8.1］），3 週目 1.5%（4/263［95%CI：0.6-3.8］），4 週目 1.5%（4/267［95%CI：0.6-3.8］），5 週目 1.1%（3/269［95%CI：0.4-3.2］）だった。7 人が 2 回連続陽性、1 人が 3 回連続陽性だった。44 人の陽性医療従事者のうち、12 人（27%）は、陽性となった検体採取の前後の週は無症状だった。医療従事者における 4 週間に 6 分の 1 に減少する感染率の低下は、ロンドンの一般市民の感染率と重なっており、無症状の医療従事者への COVID-19 への感染は、院内感染より、市中感染状況を反映していると考えられた [962]。

☆☆スコットランドにおける 2020 年 3 月 1 日～6 月 6 日の医療従事者とその家族の COVID-19 による入院リスクについて調べた英国の研究では、158445 人の医療従事者（その多くは［90,733 人，57.3%］は患者に対面していた）及び 229,905 人のその家族が対象となった。労働年齢（18-65 歳）における COVID-19 の全入院の中で、17.2%（360/2097）が医療従事者とその家族だった。年齢，性，民族，社会経済的貧困，併存疾患で補正後、患者と対面していない医療従事者及びその家族の COVID-19 による入院リスクは、一般人口と同様だった（それぞれハザード比 0.81［95%CI：0.52-1.26］及び 0.86［0.49-1.51］）。しかし、同様の交絡因子で補正したところ、患者に対面している医療従事者は、患者に対面していない医療従事者と比較して高いリスクにあり（3.30［2.13-5.13］）、このことは患者に対面している医療従事者の家族についても同様だった（1.79［1.10-2.91］）。患者に対面する医療従事者を表玄関，集中治療，エアロゾルの発生する非

---

[961] E. Hunter, et. al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. Lancet, April 22, 2020.
[962] T. A. Treibel, et. al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. Lancet, May 7 (online), 2020.

集中治療の場，その他に分けると、表玄関の役割でリスクが高かった（2.09［1.49-2.94］）。多くの患者に対面する医療従事者とその家族について、COVID-19 で入院する絶対リスクは 0.5%未満だったが、併存疾患のある高齢男性では 1%以上だった [963]。
［医療従事者とその家族は、COVID-19 による入院の 6 分の 1 を占めていた。全体で、入院の絶対リスクは低いが、患者に対面する医療従事者及びその家族は、COVID-19 による入院の 3 倍及び 2 倍の増加したリスクにある。］

☆小児の透析室で、13 人の患児と 25 人の医療従事者の症状，鼻腔咽頭スワブの PCR 検査と SARS-CoV-2 に対する抗体検査を週に 1 回ずつ経時的に行った研究では、0 日目（3 月 25 日）に 1 人の患児が発熱と全身症状で PCR 検査を受け、陽性結果となり、以後、7 日目、14 日目、19 日までの検体で陽性が続いた。この患児は以後、隔離室で透析を受けた。0 日目から 7 日目までの間に、2 人の医療従事者が上気道症状と熱があったが、PCR 検査は陰性だった。これらのうち 1 人は、21 日目に SARS-CoV-2 に対する抗体陽性となったが、PCR 検査は 3 回とも陰性だった。21 日目までに 11 人（44%）の医療従事者と 3 人（23%）の患児が抗体陽性となったが、7 日目～21 日目に発症した研究対象者はいなかった。PCR 陽性結果が出ていた患児の診療に直接従事した医療従事者は、誰も抗体陽性とならなかった。臨床症状無く抗体陽性となった 2 人の患児の診療に従事した 11 人の医療従事者のうち 2 人が抗体陽性となった。両者とも無症状であったが、1 人は PCR 検査で陽性だった [964]。
［医療従事者の SARS-CoV-2 に対する抗体保有率は高い。仕事での感染か市中感染かは不明。医療従事者の抗体の有無の情報で、抗体陽性の医療従事者を SARS-CoV-2 の患者の診療に当てる等の対応が可能となる。］

◎ロンドンの産科病院で、3 月 17 日～4 月 16 日に 266 人の医療従事者の鼻腔咽頭検体の PCR 検査でスクリーニングを行ったところ、47 人（18%）が陽性だった。陽性者のうち、31 人（66%）は症状があり、16 人（34%）は無症状だった。また、7 日目において 28 人（60%）は陽性のままであり、10 日目において 16 人（34%），14 日目において 4 人（9%），1 人は 26 日まで陽性だった。症状があったが初回検査で陰性だったため再度検査した 25 人では、1 人（4%）だけが 7 日目に陽性だった [965]。

SARS-CoV-2 陽性（47，18%）		SARS-CoV-2 陰性（219，82%）	
症状有り	無症状	症状有り	無症状

[963] A. S. V. Shah, et. al. Risk of admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: national linkage cohort study. BMJ 2020;371:m3582.
[964] D. S. Hains, et. al. Asymptomatic seroconversion of immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a pediatric dialysis unit. JAMA, May 14 (online), 2020.
[965] A. Khalil, et. al. COVID-19 screening of health-care workers in a London maternity hospital. Lancet Infect Dis, May 188(online), 2020.

31（12%）　16（6%）　45（17%）　274（65%）
［症状があっても、59%（45/76）は SARS-CoV-2 陰性であり、医療従事者の確保の点からも検査は重要である。］

☆武漢の病院での 1 月 1 日～2 月 9 日の医療従事者のスクリーニング検査では、9684 人の医療従事者のうち、110 人（1.1%）が COVID-19 陽性だった（70［63.6%］が女性，年齢の中央値 36.5 歳［IQR：30.0-47.0］）。17 人（15.5%）が発熱外来で働いており、第 1 線の医療従事者の感染率は、0.5%（17/330）だった。6574 人の第 1 線でない医療従事者 6574 人のうち、93 人（1.4%）が感染していた。45 歳未満の第 1 線でない看護師は、45 歳以上の第 1 線の医師よりも有意に多く感染していた（発生率比 16.1［95%CI：7.1-36.3］，p<0.01）。無症状の感染は、第 1 線の医療従事者で 0.74%（1/135）で、第 1 線でない医療従事者で 1.0%（2/200）だった。職場環境の表面のサンプルは、全て陰性だった。全体で、110 人の COVID-19 の医療従事者のうち、93 人（84.5%）が重症化せず、死亡は 1 人だった。５つの最も多い症状は、熱（67［60.9%］），怠さや疲労感（66［60.0%］），咳（62［56.4%］），喉の痛み（55［50.0%］），筋肉痛（50［45.5%］）だった。患者との接触（65［59.1%］），感染した同僚（12［0.9%］），市中感染（14［12.7%］）が医療従事者のウイルスへの暴露の主要なルートだった[966]。

☆ベルギーの 3 次医療機関の医療従事者 3956 人（306 人の医師，1266 人の看護師，292 人の診療関連職種，555 人の技術助手，445 人の管理従業員，その他 192 人、学生やボランティアを含む）に対する抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド・タンパク IgG 抗体のスクリーニング検査では、全体で 197 人（6.4%［95%CI：5.5-7.3］）が SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体を保有していた。抗体の有無に関して、年齢や性で有意な違いは認められなかった（平均年齢［SD］39.5 歳［13.1］対 41.3 歳［12.4］；男性 38/197［19%］対 614/2859［21%］）。臨床に従事（114/1864［6.1%］対 67/1000［6.7%］），封鎖期間中の労働（188/2902［6.5%］対 8/142），COVID-19 の患者の医療に従事（73/1092［6.7%］対 120/1921［6.2%］），COVID-19 陽性の同僚への暴露（95/1434［6.6%］対 100/1548［6.5%］）は、抗体保有の有無に有意に関連していなかった。これに対し、COVID-19 確定または疑い患者との家庭内接触は、抗体陽性と有意に相関していた（家庭内接触有りでは 81/593［13.7%］対家庭内接触無しでは 116/2435［4.8%］，p<0.001；オッズ比 3.15［95%CI：2.33-4.25］）。医療スタッフの高い割合（2294/3052［75%］）が、少なくとも 1 つの過去の症状を報告した。抗体保有医療従事者のうち、15%（30/197）は症状を報告していなかった。過去の無嗅症（オッズ比 7.78［95%CI：5.22-11.53］）は、熱（2.23

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

［1.49-3.31］）・咳（1.44［1.00-2.07］）とともに、抗体保有と相関していた[967]。
［使用した SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド・タンパクを標的とするラテラルフロー検査法を、90 の PCR 検査確定症例と 101 の保存検体を用いて内部検証したところ、IgG 抗体の感受性は 92.2%，特異性は 97.0%だった。IgM 抗体に関する感受性，特異性は低かったため、検討から除外した。］

☆ロンドンにおいて、3 月 26 日～4 月 8 日に、患者に直面する第 1 線の医療従事者（HCWs）200 人の感染状況を、週 2 回の鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査，臨床データ，月毎の高感度抗体検査で調べた研究では、44%（87/200）の HCWs が何れかの時点で、RT-PCR 検査か抗体検査による SARS-CoV-2 感染の根拠があった。181 人で 2 時点の血液検体が得られたが、45%（82/181）の HCWs が 1 ヶ月後に抗体陽性となった。20%（36/181）は研究期間中に抗体が陽性化し、25%（46/181）は研究参加時に既に抗体陽性だった。21%（42/200）の HCWs は少なくとも 1 回の検体検査が RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性だった。研究参加者の年齢の中央値は 34 歳（IQR：29-44）で、30 歳未満の参加者（55%［31/56］）で、50 歳以上の参加者（33%［10/33］）に比較して高い感染率に向かう傾向があった（感染率のログオッズの減少 0.035/年，p=0.0199）。SARS-CoV-2 RNA の RT-PCR 検査による検出の平均期間は 12.9 日（最初の陽性から最後の陽性まで［95%CI：9.4-17.3］）だった。最も長い SARS-CoV-2 の検出期間は 29 日だった。SARS-CoV-2 の RT-PCR で少なくとも 1 回陽性だった 42 人の HCWs のうち 20 人（48%）は 7 日以内に COVID-19 に合致する症状を報告したが、16 人（38%）は症状を報告しなかった（6 人は最初の陽性 PCR 検査から 7 日以内に返答せず）。23 人における最初の RT-PCR 検査陽性から最初の症状までの期間の中央値は 4 日だった。どの参加者も入院を要しなかった。ベースラインで抗体検査も RT-PCR 検査も陰性だった HCWs（181 人中 122 人）と抗体陽性だが RT-PCR 検査陰性だった HCWs（181 人中 3 人）の SARS-CoV-2 感染リスクを、RT-PCR 検査により 1 ヶ月の経過観察で比較した。抗体検査も RT-PCR 検査も陰性だった HCWs122 人中 10 人は、経過観察中検体検査が RT-PCR 検査陽性とはならずに抗体陽転したため除外し、残りの 112 人の HCWs のうち、98 人は RT-PCR 検査が陰性のままで、13 人は RT-PCR 検査陽性で抗体陽転し、1 人は RT-PCR 検査で陽性だったが、2 回目（17 日後の血液検体）の検体採取時までに抗体陽転しなかった。これは、登録時に抗体もウイルス排出も無かった参加者の 1 ヶ月の経過観察中における 13%の感染（14/112）を表していた。一方、登録時に抗体陽性で RT-PCR 検査陰性だった 33 人の HCWs では、32 人は RT-PCR 検査陰性のままで、1 人だけが登録後 8 日目と 13 日目に RT-PCR 陽性だった[968]。

---

[967] D. Steensels, et. al. Hospital-wide SARS-CoV-2 antibody screening in 3056 staff in a tertiary center in Belgium. JAMA, June 15 (online), 2020.
[968] C. F. Houlihan, et. al. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion

［短い観察期間にもかかわらず、Spike タンパクに特異的な抗体の存在との関連で、1 ヶ月のハイリスクの環境におけるその後の感染に対する防御効果を示唆している。登録時に RT-PCR 検査で陽性だった 26 人の HCWs のうち 13 人はベースラインで抗体陽性で、抗ウイルス免疫を示しているが、残りの 13 人の HCWs も 1 ヶ月の経過観察期間で抗体陽転した。登録時に抗体陽性だった 46 人の HCWs は、約 1 ヶ月後の経過観察において陽性のままだった。研究期間中に抗体陽転した 36 人の HCWs では 19 人は登録時か登録 7 日目に SARS-CoV-2 RNA が検出された。抗体陽転した残りの 17 人の HCWs では、10 人は経過観察中 RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 が検出されなかった。両時点で抗体陰性だった 99 人の HCWs では 1 人だけが RT-PCR 検査陽性だった（2 回目の抗体検査の 17 日前の 1 つの検体）。本 HCWs のコホートでは、多くの感染は、ロンドンで最も新規症例数の多かった 3 月 30 日～4 月 5 日の間に起こっていた。本研究では 25%の HCWs は登録時に既に抗体陽性で、更に 20%の HCWs が経過観察の最初の 1 ヶ月で抗体陽性となった。44%の最前線の HCWs が RT-PCR 検査か抗体検査で SARS-CoV-2 感染の証拠があったが、英国や世界の他の報告より高かった。ロンドン中心での HCWs の感染の根拠は、ロンドン人口での 2 倍だった。］

☆英国と米国で行われた COVID-19 の自己報告アプリのデータを用いた第 1 線の医療従事者を含む一般社会における前向き観察コホート研究では、2,035,395 人の一般社会人と 99,795 人の第 1 線の医療従事者の中から（34,435,272 人・日）、5,545 の COVID-19 検査陽性の報告を受けた。一般社会人と比較して、第 1 線の医療従事者は COVID-19 検査陽性を報告する上昇リスクがあった（補正ハザード比 11.61［95%CI：10.93-12.33］）。第 1 線の医療従事者と一般社会人の間の検査を受ける頻度と可能性ある選択バイアスを考慮するため、逆確率重み付けモデル（inverse probability-weighted model）を用いて COVID-19 検査を受ける割合を補正した（補正ハザード比 3.40［3.37-3.43］）。副次的な事後解析では、PPE が足りているかと、臨床の状況，民族的背景も、重要な因子だった [969]。

☆☆4 月 20 日～6 月 23 日に行った、ニューヨークの医療従事者（HCW）に対する抗体スクリーニング検査（症状の有無に関わらず希望すれば受けられた；SARS-CoV-2 に対する IgG 定量または全免疫反応性検査）では、評価対象となった 40,329 人の HCW のうち、5523 人（13.7%［95%CI：13.4-14.0］）が抗体陽性だった。3 月 7 日から開始された HCW に対する SARS-CoV-2 の PCR 検査は、COVID-19 様症状が有るか、暴露が疑われる場合に受けられたが、検査した 6078 人のうち、2186 人（34.8%）が陽性だった。これら PCR 検

---

rates in London frontline health-care workers. Lancet, July 9 (online), 2020.

969 L. H. Nguyen, et. al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. Lancet Public Health, July 31 (online), 2020.

査が陽性だった HCP では、2044 人（93.5%）が抗体陽性で、142 人（6.5%）は抗体陰性だった。3892 人の PCR 検査陰性だった HCW では、3490 人（89.7%）が抗体陰性だった。PCR 検査を行っていない 34251 人のうち、3077 人（9.0%）が抗体陽性だった。COVID-19 の病棟で働いているか、ICU で働いているかは、それぞれ 2 変量解析では、抗体陽性と相関していたが、多変量解析では相関していなかった。全補正モデルでは、以前の PCR 検査陽性の結果（相対リスク 1.52［95%CI：1.44-1.60］，p<0.001）及び自分が感染している疑いが高いと考えていること（1.23［1.18-1.28］，p<0.001）が抗体陽性と相関していた[970]。［抗体検査を受けた HCW は「貴方は COVID-19 に感染していると考えるか？」という質問に、1-9 のレンジ（1=していない，9=間違えない，7-9＝疑いが高い）で答えた。抗体検査を受けた HCW の年齢の中央値は 42 歳（IQR：31.5-54.5），73.7%が女性，16.0%が黒人，0.8%が多人種，14.0%がヒスパニックだった。］

☆ジョージア州アトランタの都市部の大規模教育医療システムで 2020 年 4 月～6 月に実施された領域横断的調査のデータを用い、医療従事者（HCWs）における SARS-CoV-2 抗体陽性の人口統計学的，職業的，共同体でのリスク因子を定量化した研究では、調査に参加した 10,275 人の HCWs（35%がエモニー大学の医療従事者）の中での補正 SARS-CoV-2 陽性率は 3.8%（95%CI：3.4-4.3）（陽性者は 582 人）と計算された。既知の COVID-19 或いは疑い例との共同体での接触（補正オッズ比［aOR］1.9［95%CI：1.4-2.6］；77 人が陽性［10.3%］）及び共同体での COVID-19 発生率（aOR 1.5［1.0-2.2］）は感染の危険を増加した。黒人は高いリスクだった（aOR 2.1［1.7-2.6］；238 人が陽性［8.3%］）[971]。［COVID-19 陽性者との接触や黒人などの人口統計学的及び共同体のリスク因子が、職場での暴露よりも、HCWs の抗体陽性率とより強く相関した。］

◎ニューヨークの或る大規模な第 3 次病院の医療従事者を対象とした 2020 年 3 月 1 日～4 月 30 日の RT-PCR 検査と抗体検査では、抗体検査は無症状または以前症状が有ったが、少なくとも 14 日間症状の無い医療従事者に対して、RT-PCR 検査は COVID019 の症状のある医療従事者で行われた。3046 人の医療従事者について、1699 人（56%）は抗体検査，617 人（20%）は RT-PCR 検査，359 人（12%）は両方を行った。全医療従事者の平均年齢（SD）は 42.8 歳（13.8）で、2137 人（70%）は女性だった。どちらかの検査を受けた医療従事者と、どちらも受けなかった医療従事者との間では、年齢，職種，労働場所に意味ある差は無かった。167 人（9.8%）の医療従事者は抗体陽性だった。職種と労働場所によって抗体陽性率に差は無かった。医療従事者の抗体陽性率を、ニューヨーク州によ

---

970 J. Moscola, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in health care personnel in New York City Area. JAMA, August 6 (online), 2020.
971 J. M. Baker, et. al. Quantification of occupational and community risk factors for SARS-CoV-2 seropositivity among health care workers in a large U.S. Helath care system. January 29 (online), 2021.

って報告されているロング・アイランドの一般市民の陽性率と比較すると、医療従事者では有意に低い陽性率だった（9.9%対 16.7%，p<0.001）。抗体検査が陽性だった医療従事者は年齢（41.5 歳［SD 13.5］対 43.4 歳［13.7］，p=0.09），性（女性 9.4%，男性 11.1%，p=0.31）で同様だった。全体で人種間では差は無かった。暴露の高い労働場所と低い労働場所との間で、有意な感染率の違いは無かった[972]。

◎3 月 11 日～4 月 19 日にヒューストンで、2787 人の医療従事者（HCW）と 85 人の住民（合計 2872 人）に鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を行い、3.9%（95%CI：3.2-4.7）が SARS-CoV-2 陽性だった。臨床の HCW では、COVID-19 病棟の 5.4%（4.5-6.5）、非 COVID-19 病棟の 0.6%（0.2-1.7）が SARS-CoV-2 陽性だった（補正オッズ比［aOR］9.10［95%CI：3.33-24.82］）。非臨床系 HCW と住民では、陽性者は居なかった（傾向に関する p<0.001）。COVID-19 の患者をケアしている病棟の 1992 人の HCW では、SARS-CoV-2 陽性率は、補助スタッフの 3.6%（1.3-9.1）から医療関連職（allied health）の 6.5%（3.9-10.7）と事務スタッフの 6.5%（3.6-11.3）の間に広がっていた。しかし、SARS-CoV-2 陽性の研究参加者の割合は、COVID-19 患者に直面している HCWs の 5 つの職業カテゴリー（Nursing，Clinicians，Allied health，Support，Administration or research）の間で有意な違いは無かった（傾向に関する p<0.67）。年齢，性，職業カテゴリーで補正後、2 つの病院では、医療研究センターと比較して COVID-19 に直面している HCWs の間の SARS-CoV-2 陽性率は有意に高かったが（病院 3：aOR 2.78［1.76-4.39］；病院 5：aOR 0.34［1.23-5.02］）、他の病院では有意に低かった（病院 2：aOR 0.34［0.12-0.95］）[973]。

---

[972] A. Jeremias, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection among health care workers in a tertiary community hospital. JAMA Internal Med, August 11 (online), 2020.
[973] F. S. Vahidy, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection among asymptomatic health care workers in the Greater Houston, Texas, Area. JAMA Network Open, 2020;3(7):e2016451, July 27, 2020.

Ⅸ. 数理疫学・介入効果検証

（1）今後の流行の予測

☆☆ハーバード大学の米国におけるコロナウイルス OC43 と HKU1 の流行の季節変動、免疫、交差免疫データを用いた SARS-CoV-2 の流行のモデルを用いた推計では、最初の最も大きなパンデミックに続いて、冬季の再興が起こると予測された。他の介入方法が無い以上、social distancing の成功は集中治療の Capacity を超えるか否かで、これを避けるためには、2022 年まで長期に渡る、または間歇的な social distancing が必要となる。拡大した集中治療の Capacity や有効な治療法は、social distancing の効果を高め、集団免疫の獲得を早める。SARS-CoV-2 に対する免疫の広がりと長さを決定するために継続的な抗体検査が至急必要である。明らかな発症例が無くなったとしても、感染再興の可能性は 2024 年まであるため、SARS-CoV-2 の surveillance は続ける必要がある[974]。

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

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

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

☆☆プリンストン大学は、気候に依拠した感染症モデルを作成し、既知のコロナウイルスの生態に基づく 3 つのシナリオを用いて、コロナウイルスの SARS-CoV-2 の流行をシミュレートした。気候の違いは地域における感染の重要な因子と考えられたが、SARS-CoV-2 の世界的流行に対しては、気候は、どのシナリオにおいても、流行の大きさに僅かな変化しか起こさなかった。強い早期の政策的介入は、ピークの感染者数を減少させ、流行を夏へシフトさせるが、未感染者が多く残る結果、特に感染が冬に増える高緯度の地域で、政

---

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

策的介入が無い場合よりも、感染のピークを大きくしてしまう。感染のピークを低減させる鍵は、政策的介入の間に、どれだけ集団免疫を進められるかであり、より弱い政策的介入によって、ピークの感染者数を緩和することである。気候は、政策的介入の効果にも影響し、地域的流行の大きさや時間的推移の詳細に影響を与えると考えられるが、集団免疫が、遙かに根本的な感染動態の決定因子である。熱帯や亜熱帯地域も厳しい流行に備えるべきであり、夏の気温も、感染の広がりをあまり抑制しないと考えられる[975]。

☆☆エモリー大学（アトランタ）とペンシルバニア州立大学の研究者は、新興のヒト・コロナウイルス感染症（HCoVs）の伝播と重症度が、風土病へ移行するにつれて、どのように変わる可能性があるかを研究した。全 HCoV は同様の特徴を持つ免疫を誘導すると仮定し、風土病 HCoVs の免疫学的・疫学的推計値を用いて、年齢依存性重症度などの SARS-CoV-2 と類似した特徴を持つウイルスの定量的感染モデルを開発した。免疫が付与する防御について、易感染性に対する免疫効果（IEs），病状を緩和する免疫効果（IEp），伝播性または感染性を弱める免疫効果（IEi）の 3 つを区別した。伝播と免疫の減衰のパラメータの範囲を推計するため、子供と成人における 4 つの市中の HCoVs に対する IgM（急性応答）と IgG（長期記憶）の両方に基づき、年齢特異的抗体保有率を計算した。IgM と IgG の双方が迅速に上昇していて、4 つの風土病 HCoV 系統の最初の感染は人生早期に起こることが分かり、データ解析からは、最初の伝播は平均して 3.4 歳～5.1 歳の間に起こり、15 歳までにほぼ全員が感染すると計算された。感染勃発初期には症例の年齢分布は人口構成を反映するが、一度、感染の人口統計学的因子が恒常的状態となると、最初の感染はほとんど全て幼児と子供で起こると予測され、COVID-19 の場合は、それらの症例致死率及び感染致死率は低い。風土病期の高齢者における再感染は多く伝播の一因となるが、恒常的状態の人口では、初感染では重症疾患の高いリスクがあった高齢者は、小児期の感染後の疾患減弱獲得免疫を持っている。一度風土病の恒常的状態に到達すると、全体としての CoV-2 の感染致死率は劇的に低下して、季節性インフルエンザよりも低くなる。感染致死率の風土病への移行に要する時間は、感染（R_0）と免疫の喪失によって決まる。また、感染から風土病の動態への移行は、初感染の年齢分布の低年齢への移行と相関している。この移行は、病原体がどのように拡散するかによって数年から数十年となる。拡散の割合は、ウイルスの特徴，社会的接触の割合によって決まるが、それ故に social distancing によって低減する。伝播が高ければウイルス新興の初期に症例数が増え死亡率が高くなるが、長く存在する感染防御免疫（IEs）は、風土病への移行を遅くする。Social distancing によって R_0 を 1 に近くすると症例増加曲線が平坦となり、感染を遅延させ、早期に発生する死亡の多くを防止し、効果的なワクチンを開発するのに必須の時間を作ることが出来る。ワクチンの誘導する IEs や IEp の免疫が HCoV の感染によって誘導され

[975] R. E. Baker, et. al. Susceptible supply kimits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic. Science, 361, 6501, 315-319, July 17, 2020.

るのと同様であるならば、ワクチンはより早く風土病を先導する。特に、モデルでは、一度風土病状態が達成されれば、救命のためのワクチンの集団接種の必要は無くなると予測される[976]。

［HCoV の実験研究では、3 つの IEs は同時に減衰するわけではなく、再感染は 1 年以内に起こるが（相対的に短い IEs）、再感染では症状は軽微で（高い IEp）、ウイルスはより迅速に排除されている（中等度の IEi）。再感染，疾患，ウイルス排出への機能的免疫が異なることを明確に認識したこのモデルの重要な結果は、長期的には、CoV-2 は、小児期に重症化する感染とは対照的に、軽症で、風邪を起こす風土病コロナウイルスと仲間になることである。重要な予測は、入手可能な全ての根拠によれば、HCoVs に対する免疫は短い IEs と中等度の IEi で、成人期も頻繁な感染を起こすが、成人の再感染時では IEp が強く、それは成人で重症感染症や検出可能な IgM 抗体価が稀であることから実証されることである。］

◎コネチカット大学の研究者は、現行の詳細にスケールされた気候データと感染の世界の報告を用いて、気候と人口動態統計（17%）と国に特異的な努力（19%）で COVID-19 の最高の成長率の違いの 36%を説明するモデルを開発した。紫外線は、低い COVID-19 の成長と最も強く相関した。予測では、介入が無い場合、COVID-19 は夏の間一時的に減少するが、秋までに反動があり、次の冬にピークとなった。2020 年 5 月～6 月のデータで検証したところ、気候信号の普遍性が認められた。しかし、不確実性は高く、social distancing 無しには、夏を通じて毎週の倍増率の確率が 20%を超えていた。季節の傾向にかかわらず、積極的な介入が必要だと考えられた[977]。

☆ハーバード大では、COVID-19 の流行を抑制するための個人の隔離と接触者の積極的モニタリングの効果を比較するため、流行の動態の報告されているパラメーターに適合する確率論的分岐モデルを作製した。特に、潜伏期の分布を適合させ（平均 5.2 日）、感染から次の感染が起こるまでの間隔（serial interval）の分布を、平均 4.8 日（短い serial interval）と、平均 7.5 日（長い serial interval）の 2 つに合わせた。様々なリソース設定を評価するため、高い実行可能性の設定（90%の接触者が追跡され、発症から平均半日遅れで追跡され、90%が隔離される）と低い実行可能性の設定（50%の接触者が追跡され、発症から平均 2 日遅れで追跡され、50%が隔離される場合）の 2 つの設定を置いた。モンテカルロ・シミュレーションでは、短い serial interval の場合、感染性が起こる時期の平均は発症の 0.77 日前（95%CI：-1.98--0.29），長い serla interval の場合平均で発症後

---

[976] J. S. Lavine, et. al. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. Science, January 12 (first release), 2021.
[977] C. Merow, et. al. Seasonality and uncertainty in global COVID-19 growth rates. PNAS, 117 (44), 27456-27464, November 3, 2020.

0.51 日（-0.77-1.50）だった。高い実行可能性の設定では、75%の感染した接触者は個々に隔離され、短い serial interval の場合であっても、84%のシミュレーションで SARS-CoV-2 の流行を抑制した。一方、流行が拡大を続ける設定（低い実行可能性の設定など）では、積極的モニタリングにしても隔離にしても、特に、非感染者に関して（発症しない）、追跡すべき接触者の数の負担が大きくなる。物理的距離政策のような拡げられる介入にリソースを優先する場合、高リスク接触者の積極的モニタリングや個人の隔離は、相乗的に努力の緩和に役立つ。短い serial interval の場合であっても、物理的距離政策が再生産数を 1.25 まで減少させれば、50%の接触者の積極的モニタリングで流行を抑制することが出来る（例えば、再生産＜1）[978]。
［個人の隔離と積極的モニタリングの費用対効果を比較して、データに基づく政策決定を行うには、serial interval と発症前の感染に関し、より多くのデータが必要である。］

☆スウェーデンと英国の研究者は、人口を6つの年齢階層に分けて、それぞれにおける感染率と各階層の間の接触率違いを考慮し、また、人口の社会的活動性（接触率）を標準（50%の人口），高度（25%の人口），低（25%の人口）と仮定して、人口の不均一性を考慮した SARS-CoV-2 感染の数理モデルを作製した。接触率の高い人口における感染者の割合は、接触率の低い人口よりも高いため、人口の不均一性は、疾患により誘導される免疫に大きく影響した。様々率の混じった年齢で階層化された共同体で、仮に社会活動での基本生産数を 2.5 とすると、疾患が誘導する集団免疫のレベルは約 43%となり、人口の均一な免疫を通じて獲得される場合の古典的な集団免疫レベルである 60%より、かなり小さくなった。人口の不均一性は、正確な値や最良の推定よりも、集団免疫に影響することを明らかにした [979]。

☆フランスの研究者は、フランスにおける COVID-19 感染症を、確率論的なエージェント・ベースの微小シミュレーション・モデルを用いて検討した。physical distancing，マスクの着用，重症 COVID-19 感染症に最も弱い個人の保護などの封鎖後の手段の、累積的症例数と死亡率，ICU の病床占拠率に対する影響を研究した。封鎖はウイルス感染を封じ込めるために有効だが、一度解除されると、期間にかかわらず、反動を防ぐことは難しい。physical distancing もマスク着用も流行を遅らせて死亡率を下げるには有効だが、最終的に ICU を溢れさせるのを防ぐことは出来ず、続く 2 回目の封鎖を防ぐことは出来なかった。しかし、これらの方法と弱者の保護との組み合わせは、より低い死亡率や 2 回目の封鎖を防ぐ適切な ICU 容量の維持など、より良い結果と相関した。こうした利益は、しかしながら、人々がこれらの方法を遵守しなかったり、十分な期間続けなかったりすると、顕著に減少した [980]。

---

[978] C. M Peak, et. al. Individual quarantine versus active monitoring of contacts for the mitigation of COVID-19: a modelling study. Lancet Infect Dis, May 20 (online), 2020.
[979] T. Britton, et. al. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. Science, June 23 (first release), 2020.
[980] N. Hoertel, et. al. A stochastic agent-based model of the SARS-CoV-2 epidemic in

☆英米の研究者は、移動と症例のデータを用いて、調和した出口戦略が大陸的な COVID-19 の再興を遅らせ、社会感染を制限するかを研究した。厳格な現行の介入を行っている良好に結合した国家が時期尚早に介入を終了すると、再興した大陸の流行が 5 週間早く起こると計算された。更に、適切な調和がヨーロッパを通じての社会の流行を除去する可能性を大きく改善すると考えられた。特に、ヨーロッパを通じての同時的な間欠的な封鎖は、大陸全体での社会感染を終息させるために必要な封鎖期間の回数を半数にすると考えられた [981]。

☆プリンストン大学では、SARS-CoV-2 への獲得免疫応答の様々な防御効率と持続と、そのワクチンや非薬理学的介入との相互作用を前提として、簡易な疫学モデルを用いて、将来の COVID-19 症例数の大きさと時期を見積もった。SARS-CoV-2 の初感染やワクチンへの免疫応答の違いによって、感染の維持からほぼ消滅まで、劇的に異なる免疫の様相や危篤症例数の負担となることが分かった。将来の COVID-19 動態は複雑であり、SARS-CoV-2 感染によって生じる免疫の様相を適切に予測するには、活動性の感染を測定する以上に免疫学的な特徴を調べることが重要である [982]。

☆2020 年 2 月 1 日～7 月 21 日の COVID-19 症例数と死亡数のデータを用い、2020 年 7 月 22 日～2021 年 2 月 28 日の米国の州レベルでの SARS-CoV-2 感染と非薬学的介入の効果の可能な軌跡をモデル化するための SEIR（susceptible，exposed，infectious，recovered）フレームワークを構築した。この SEIR モデルと必須の強い影響のある共変量（肺炎の季節性，死亡率，検査割合，人口当たりのマスク使用）の予測を用いて、social distancing の指示とマスクの使用のシナリオを分析した。現行の州による非薬学的介入の予測、すなわち、100 万人人口当たり 8 人の死亡の閾値で social distancing を再開する介入（参照シナリオ）では、2021 年 2 月 28 日までに全米で累積 511,373 人（469,578-578,347）が COVID-19 で死亡すると考えられた。普遍的なマスクの使用（公共の場での 95%のマスクの使用）が達成されれば、多くの州で、感染症の再興の最悪の結果を改善することが出来ると予測された。普遍的なマスクの使用は、参照シナリオと比較し、2020 年 7 月 22 日～20201 年 2 月末に 129,574 人（85,284-170,867）、そこまで普遍的にならない倍でも（85%のマスクの使用）、95,814 人（60,731-133,077）を救うことが出来ると考えられた [983]。

France. Nature Med, July 14 (online), 2020.

[981] N. W. Ruktanonchai, et. al. Assessing the impact of coordinated COVID-19 exit strategies across Europe. Science, July 17 (first release), 2020.

[982] C. M. Saad-Roy, et. al. Immune life history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV-2 over the next 5 years. Science, September 21 (first release), 2020.

[983] IHME COVID-19 Forecasting Team. Modeling COVID-19 scenarios for the United States. Nature Med, October 23 (online), 2020.

☆COVID-19 の患者の臨床ケアは進歩したが、新たな高度に伝播性の変異株の出現で悪化しているパンデミックを抑えるには、未だに広く人口への介入が必須である。イタリアの研究者は、SARS-CoV-2 感染の拡がりを予測する SIDARTHE モデルと、新たな症例を死傷者数と医療コストへ投影する新たなデータに基づくモデルを組み合わせた。イタリアの症例研究に基づき、幾つかのシナリオ、すなわち異なるペースでの一般ワクチン接種，新たな変異種による異なる伝播率，開放と閉鎖の相の交替を含む強化された異なる抑制策、の輪郭を描いた。結果では、非薬学的介入（NPIs）はワクチン単独よりも感染の進歩に対して高い効果があり、ワクチン接種活動の第 1 相では NPIs の実施を維持する必要を提唱していた。モデルの予測では、2021 年 4 月～2022 年 1 月に、ワクチン接種の展開無しで弱い NPIs（R_0=1.27）のシナリオでは 298,000 の COVID-19 関連死亡が起こるが、迅速なワクチン接種の展開は死亡を 51,000 まで減らすことが出来た。抑制的 NPIs（R_0=0.9）を実施すると COVID-19 死亡をワクチン接種無しで 30,000 に、迅速にワクチン接種を行えば 18,000 まで減少させることができた。また、仮に間歇的な開放－閉鎖戦略が採られる場合、閉鎖相を最初に実施することが、死亡（緩徐なワクチン接種展開で 47,000 から 27,000 へ）と医療コストを減少させ、社会経済的損失の実質的な悪化が無かった [984]。

（２）介入効果の検証, 感染状況の解明

☆☆メタ人口疾患感染モデルを用いた旅行抑制の効果の研究では、1 月 23 日の武漢の旅行禁止は、中国全体の感染の進行を 3～5 日遅らせただけだったが、顕著な効果は海外で起こっていて、2 月中旬までの患者の流入を 80%近く低減させた。また中国本土との 90%の持続的な渡航制限は、50%以上の感染性制御に成功しない限り、感染にほとんど影響を与えなかった [985]。

☆☆北京、上海、深圳、温州、その他 COVID-19 確定者の多かった 10 の中国の地域では、瞬間再生産数は、感染抑制政策が執られた 1 月 23 日以来低下し、1 以下のままだった。31 の湖北州外の地域の死亡率は 0.98%（95%CI:0.82-1.16）で、湖北州の 5.91%（95%CI：5.73-6.09）の約 5 倍低かった。感受性者—感染者—回復者のモデルを用いた推計では、感染規模が小さい間の介入の緩和は（瞬時再生産数＞１）、たとえ積極的な再介入が疾患の流行を元のレベルに戻せるとしても、累積症例数を緩和の長さを係数として指

---

[984] G. Giordano, et. al. Modeling vaccination rollouts, SARS-CoV-2 variants and the requirement for non-pharmaceutical interventions in Italy. Nat Med, April 16 (online), 2021.

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

数関数的に増加させると考えられた[986]。

◎武漢の感染を、①何の介入も無かった時期（12 月 8 日～1 月 9 日）、②春節で多くの人の移動のあった時期（1 月 10 日～22 日）、③交通制限と自宅での隔離（1 月 23 日～2 月 1 日）、④中央での隔離と治療（2 月 2 日～16 日）、⑤広範な症状調査（2 月 17 日～3 月 8 日）の 5 期について分析した研究では、毎日確認される確定症例数は、第 3 期をピークに地理的な場所・性別・年齢の違いに関わりなく減少したが、子供と青年では増加した。全期にわたる毎日の確定例の割合は、医療従事者において、一般人より高かった（130.5/100 万［95%CI：123.9-137.2］対 41.5/100 万［95%CI：41.0-41.9］）。重症・危篤例の割合は、5 期にかけて、53.1%から 10.3%に減少した。重症の危険性は年齢とともに上昇した。20-39 歳の重症・危篤例は 12.1%であったが、80 歳以上の高齢者では 41.3%で（リスク比 3.16［95%CI：3.31-3.95］）、20 歳未満では 4.1%（リスク比 0.47［95%CI：0.31-0.70］）。1 月 26 日以前の実効再生産数は 3.0 以上で変動していたが、2 月 6 日以後は 1.0 以下となり、3 月 1 日以後は 0.3 以下になった[987]。

☆武漢と上海の流行前後の人の接触調査データと、湖西省の接触追跡情報を解析したところ、COVID-19 による social distancing の期間中は、毎日の人の接触は、1/7～1/8 に減少し、ほとんどの人の接触は家庭内に限定された。 0 ～14 歳の子供は、15～64 歳の大人よりも感染しにくく（オッズ比 0.34［95%CI：0.24-0.49］）、65 歳以上の高齢者は、より感染し易かった（オッズ比 1.47［95%CI：1.12-1.92］）。これらのデータから social distancing と学校閉鎖が感染に与えた影響を検討するための感染モデルを作成したところ、中国で流行時に実施された social distancing は、それだけで COVID-19 を抑制するのに十分だった。予防的な学校閉鎖は、それだけで感染を阻止することは出来ないが、ピーク時の症例数を 40～60%減少させ、感染を遅らせた[988]。

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

---

[986] K. Leung, et. al. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. Lancet, 395, 1382-1393, April 25, 2020.
[987] A. Pan, et. al. Association of public health interventions with epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. JAMA, April 10（online）, 2020.
[988] J. Zhang, et. al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. Science, April 29 (first release), 2020.

COVID-19 感染症の大きさを抑え、かなりの発症数を抑えた [989]。

◎武漢のリアルタイム移動データと旅行歴を含む症例の詳細なデータを用いて、中国全体の都市の感染について患者の移入が果たす役割を解明し、感染抑制策の影響を確認する研究では、初めは、中国の COVID-19 症例の中国での空間的な分布は、人の動きで良好に説明可能だった。感染抑制策実施後は、報告例の統計は武漢外の局地的な感染の連鎖を示していたが、人の動きと症例の関係が減少し、ほとんどの場所で症例数の伸び率はマイナスになった。中国で実施された根本的感染抑制策は、実質的に COVID-19 の感染拡大を抑えた [990]。

☆フランスの研究者は、病院と死亡のデータに適用されるモデルを用いて、都市封鎖の効果と現在の市中の免疫状況を推計した。3.6%の感染者が入院し、0.7%が死亡したと推計された。20 歳未満の死亡率は 0.001%で、80 歳超では 10.1%の死亡率だった。全年齢に関して、男性は、女性より入院し易く、ICU に入り易く、死亡し易かった。都市封鎖は再生産数を 2.90 から 0.67 に減少した（77%減少）。介入策が緩和される予定の 2020 年 3 月 11 日までに 280 万人（Range：180 万-470 万）の人々、または 4.4%（2.8-7.2）の人口が感染すると推計された。都市封鎖の終了後に全抑制策が解除されれば、市中の免疫獲得は、第 2 派を避けるのには不十分であった [991]。

◎米国の研究者は、中国，韓国，イタリア，イラン，フランス，米国の 1717 の地区，地域，国で行われた政策的介入に関する新たなデータを集め、経済成長に対する政策効果を測るために一般的に使われる計量経済学的の誘導型を適用し、これらの感染抑制政策が感染の増大率に与えた影響を実証的に評価した。政策的介入が無かった場合、COVID-19 の感染早期の指数関数的増加は、凡そ 1 日で 38%と推計された。感染抑制政策は顕著に、その後の増加を抑制した。政策毎に異なる人口に与えた効果は異なったが、現在展開されている政策パッケージが大きく有益な計測可能な健康に関する結果を達成しているという一貫した結果が認められた。これら 6 つの国で、政策的介入は、6200 万人の確定された感染を防止または遅延させ、これは、全部で凡そ 5 億 3000 万人の感染を回避したと考えられた [992]。

---

989 H. Tian, et. al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. Science, March 31 (first release), 2020.
990 M. U. G. Kraemer, et. al. The effect of human mobility nd control measures on the COVID-19 epidemic in China. Science, March 25 (first release), 2020.
991 H. Salje, et. al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science, May 13 (first release), 2020.
992 S. Hsiang, et. al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. Nature, June 8 (online), 2020.

［政策的介入が無ければ、中国では 465 倍，イタリアでは 17 倍，米国では 14 倍の感染があったと推計された。］

◎英国の研究者は、COVID-19 の始まりから、封鎖政策が解除され始めた 5 月 4 日までの欧州 11 ヵ国での主要な介入政策の効果を検討した。死亡数から数週間前に起こっている感染を推定し、感染と死亡の間の時間的ラグを考慮した。再生産数への単独と共有された再生産数への影響について、複数の国でプールされた情報を用いた。データのプールでより多くの情報を使うことができ、データの特異性を克服し、適時的な推計が可能だった。検討した全ての国で、現在の政策的介入は再生産数 *Rt* を 1 以下とするのに十分だったと考えられ（*Rt*＜1.0 の確率 99.9%）、感染抑制を果たしたと推計された。全 11 ヵ国にわたって、5 月 4 日までに 1200 万人～1500 万人が感染し、人口の 3.2%～4.0%を占めていると推計された。ベルギーが最も感染率が高く、SARS-CoV-2 の推定感染率は 8%で、介入によって 310 万人の死亡が避けられたと推計された。主要な政策的介入、特に封鎖は感染減少に大きな効果があり、SARS-CoV-2 の感染を制御するためには、持続的な政策介入が考慮されるべきと考えられた [993]。
［感染症例の死亡率などの疫学的パラメーターは固定した推計値を用い、輸入症例や国家内での違いを考慮せず、再生産数の変化は政策的介入により直ちに起こるとし、徐に変化するとはしなかった。現在続いている流行の中では、死亡のデータは不完全で、報告に体系的なバイアスがあり、将来の修正が必要である。］

☆149 の国または地域における 2020 年 1 月 1 日～5 月 30 日の COVID-19 の症例数と 5 つの physical distancing 介入（学校閉鎖，職場閉鎖，公共交通の閉鎖，集会と公共企画の制限，移動制限［封鎖］）について解析した研究では、平均して、何らかの physical distancing 介入の開始は、COVD-19 の発生率の全体として 13%の減少と相関した（発生率比［IRR］0.87［95%CI：0.85-0.89］，n=149 ヵ国）。公共交通機関の閉鎖は、他の 4 つの physical distancing 介入が実施されている場合には、少しも追加的減少と相関しなかった（公共交通の閉鎖を伴う場合と伴わない場合のプール IRR は、それぞれ 0.85［0.82-0.88］，n=72；0.87［0.84-0.91］，n=32）。11 ヵ国からのデータでは、学校閉鎖，職場閉鎖，集会と公共企画の制限が行われている場合に、同様の全体としての効果だった（プール IRR 0.85［0.81-0.89］）。介入の結果としては、早期の封鎖は（プール IRR 0.86［0.84-0.89］，n=105）、他の physical distancong 介入が実施された後の遅れた封鎖（0.90［0.87-0.94］，n=41）に比較して、COVID-19 のより大きな減少と相関していた [994]。

---

[993] S. Flaxman, et. al. Estimating the effect of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature, June 8 (online), 2020.
[994] N. Islam, et. al. Physical distancing interventions and incidence of coronavirus disease 2019: natural experiment in 149 countries. BMJ 2020;370:m2743, July 15, 2020.

☆☆武漢での 1 月 1 日～3 月 8 日の出来事や介入政策によって区切られた 5 期にわたって、COVID-19 の感染動態の全経過を、32,583 人の検査確認例に基づいてモデリングした研究では、発症前の感染性，感染確認率の時間的バラつき，感染率，人口の移動を考慮すると、流行には、未確認例と感染率という、鍵となる 2 つの特性が認められた。3 月 8 日以前には、87%（下限 53%）の感染（無症状者と軽症者を含む可能性）が確認されておらず、流行初期の基本再生産数は 3.54（95%CI：3.40-3.67）で、SARS や MERS よりずっと高かったと推計された。複数の延長された介入政策が流行の抑制に有効で、基本再生産数を 0.28（0.23-0.33）まで下げ、3 月 8 日の武漢の全感染の 96%を減少させたと推計された。全介入政策を解除後、14 日間の確認感染が認められないのに感染が再興する確率を計算すると、未感染者が 87%で 0.32，未感染者が 53%で 0.06 となり、介入政策を変える場合の未確認感染によるリスクが強調された[995]。
［COVID-19 の抑制には、今後もサーベイランスと介入を続けることが重要である。］

☆ブラジルの研究では、移動による感染モデルを用い、非薬物的介入がサンパウロとリオデジャネイロで SARS-CoV-2 の再生産数を>3 から 1-1.6 まで下げたことを示した。427 の新たなゲノム・シークエンスと地理的に代表的なゲノム・データの解析により、ブラジルにおける>100 の国際的ウイルス導入が同定された。ブラジルの SARS-CoV-2 の系統の 76%は 2 月 22 日～3 月 11 日にヨーロッパから導入された 3 つの系統群に分類されると推定された。流行初期には SARS-CoV-2 の感染の多くが局地的で、州の境界内に留まっていた。この時期の後、航空機での旅行が急に減少したにもかかわらず、平均 25%の増加に一致する大都市からの様々な移出が、国内便で遠距離を移動したと推定された[996]。
［この研究は、ブラジルにおける感染症の拡がりと SATRS-CoV-2 系統の進化の軌跡を明らかにし、現在の介入がウイルス感染を抑制するのに不十分であることの根拠を示した。］

◎2 月 25 日～4 月 23 日の、米国の少なくとも 46 州とコロンビア地区を含む、人口 10 万人以上の都市に相当する 211 カウンティの 178,892,208 人（米国住民 326,289,971 人の 54.8%）を対象としたコホート研究では、人口密度の中央値（IQR）は 1022.7（471.2-1846.0）/mile^2 で、カウンティの保護政策の実施による 4 月 6 日～4 月 19 日における非必須業務のための移動（visits to nonessential busoness）の減少のピークの平均値

---

[995] X. Hao, et. al. Reconstruction of the full transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan. Nature, July 16 (online), 2020.
[996] D. S. Candido, et. al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. Science, 23 July (first release), 2020.

（SD）は 68.7%（7.9%）だった。一日の湿球温度の中央値（IQR）は 7.5℃（3.8-12.8）だった。10 万人当たりの症例発生率と死亡率の中央値［IQR］は、人口密度の最も高い 10 分位（1185.2［313.2-1891.2］症例；43.7［10.4-106.7］死亡）で、最も低い 4 分位（121.4［87.8-175.4］症例；4.2［1.9-8.0］死亡）より約 10 倍高かった。最初の 2 週間の平均（SD）の即時再生産数は（instantenous reproduction number）は人口密度の最も高い 10 分位で 5.7（2.5）だったのに対し、最も低い 4 分位では 3.1（1.2）だった。多変量解析では、非必須業務のための移動の 50%の減少は、即時再生産数の 45%（95%CI：1.42-1.84）の減少と相関した。相対的即時再生産数は、0℃における 2.13（95%CI：1.89-2.40）から 11℃へ温かくなるに際して減少し最低となったが、11～20℃で上昇し（1.61［95%CI：1.42-1.84］）、20℃以上で再度減少した。非必須業務のための移動の 70%の減少で、最も高い人口密度の 10 分位の 81.0%（17/21），最も低い 4 分位の 98.1%（52/53）を含む 202（95.7%）のカウンティで 1.0 以下となった[997]。
［米国全体のカウンティで、SARS-CoV-2 の即時再生産数の減少は、social distancing，低い人口密度，温暖な気候と相関していた。］

◎英国における感染症に向けて調整された SARS-CoV-2 感染の個人を基にした確率論的なモデルである Covasim を用いてモデリングを行ったロンドン大学の研究では、家庭，学校，職場，社会の階層における個人の接触網を記述し、英国の人口統計学的・疫学的データを用いた。開校の 2 つのシナリオ（フルタイムと 50%の学生が週交代で出席するパートタイム体制）と 3 つ検査シナリオ（68%の接触者追跡と検査の拡大無し、68%の接触者追跡と COVID-19 の第 2 波を防ぐために十分な検査，40%の接触者追跡と COVID-19 の第 2 波を防ぐために十分な検査）の組み合わせによる 6 つの異なるシナリオをシミュレートした。検査のレベルを上げて（シナリオにより活動的な SARS-CoV-2 感染の間、どこかの時点で有症状の 59%～87%が検査を受ける）、効果的な接触者追跡と隔離を行うことで、流行の再興は防ぐことが出来ると考えられた。仮に 68%の接触者が追跡出来たとすると、9 月に学校がフルタイムに復帰すると、75%の有症状感染者が検査されて陽性者が隔離される必要があり、パートタイム体制であれば、65%が必要だった。仮に 40%の接触者だけしか追跡出来ないとすると、これらの数字は、それぞれ 87%，75%となった。しかし、このレベルの検査や接触者追跡無しは、開校と都市封鎖の段階的緩和は、仮に 9 月のフルタイムでの開校の場合には 2020 年 12 月をピークとして、パートタイム開校の場合には 2021 年 2 月をピークとして、第 2 波を招来すると考えられた。どちらの場合でも、第 2 波は 1 を超える再生産数となり、COVID-19 の最初の波の 2.0-2.3 倍の感染の第 2 波となると考えられた。仮に子供や青年の感染性が高齢者の 50%～100%に広がっているとして

[997] D. Rubin, et. al. Association of social distancing, population density, and temperature with the instantaneous reproduction number of SARS-CoV-2 in counties across the United States. JAMA Network Open, 2020;3(7): e2016099, July 23, 2020.

も、COVID-19 の第 2 波を避けるためには、包括的で効果的な検査－追跡－隔離戦略が必要と認められた [998]。

☆オックスフォード大学では、市民科学実験の過程で集められた高解像度 GPS データから作成された実社会での社会ネットワークの中で SARS-CoV-2 感染を抑制する戦略をシミュレートした。接触者の接触者を追跡することは、単なる接触者追跡よりもシミュレートした流行の規模を減少させたが、この戦略では、或る 1 時点で、地域人口の約半数を隔離することにもなった。検査し、感染していない個人を隔離から開放することは、流行の規模を増加させることになり（偽陰性の存在）、接触率が高い場合には、接触者追跡と隔離が、地域封鎖と同様に最も有効と考えられた。physical distancing と接触者追跡の組み合わせが、隔離される個人を減少させながら感染を抑制できると計算された。目標を定めた追跡と隔離の戦略が、social distancing などの他の抑制方法と組み合わされた場合に、最も効果的であると考えられた [999]。

☆ロンドン大学の研究では、有症状者の検査と隔離，症状にかかわらないハイリスク・グループのスクリーニング，検査と追跡から同定された検査確定例の濃厚接触者の隔離によって達成される、実効再生産数（*R*）の減少を推計した。COVID-19 に合致する症状の全個人が自己隔離し、自己隔離が以後の感染防止に 100%有効とすると、有症状者の自己隔離は *R* を 47%（95 uncertainty interval ［UI］: 32-55）減少させた。発症直後の PCR 検査による SARS-CoV-2 感染の同定は、自己隔離する必要のある人数を減少させるが、自己隔離の有効性も減少させると考えられた（約 10%は偽陰性）。仮に 80%の症例と接触者が同定され、発症後直ちに検査が出来て、24 時間以内に接触者が隔離されるならば、PCR 検査による、症状の有無にかかわらない医療従事者と他の高リスク群の週毎のスクリーニングは、有症状者の自己隔離による減少の上に、それらの関わる SARS-CoV-2 感染を 23%（95%UI : 16-40）減少させた。現在利用可能な抗体検査では性能は非常にバラバラで、迅速検査の特異性は 90%以下で、ELISA や化学蛍光検査では 95-99%だった [1000]。
［現在の人口免疫では、単一の戦略で R を 1 以下にするのは難しい。］

◎米国における接触者追跡の効果を検証したモデリング研究では、社会における有症状感

---

[998] J. Panovska-Griffiths, et. al. Determining the optimal strategy for reopening schools, the impact of test and trace interventions, and the risk of occurrence of a second CIVID-19 epidemic wave in the UK: a modelling study. Lancet Child Adolesc Health, August 3 (online), 2020.
[999] J. A. Firth, et. al. Using a real-world network to model localized COVID-19 control strategies. Nature Med, August 7 (online), 2020.
[1000] N. C. Grassly, et. al. Comparison of molecular testing strategies for COVID-19 control: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis, August 18 (onlie), 2020.

染者の検出割合を 10%～90%，追跡出来る接触者の割合を 10%～90%，追跡した接触者を隔離できる割合を 30%～90%，また、検査を接触者全員に行うか、有症状者だけに行うかで、様々な計算を行った。有症状症例の検出と接触者追跡が 50%以下では、接触者追跡プログラムは実効再生産数（Rt）を 10%以上抑制しなかった。検出と追跡が 50%以上の場合は、無症状接触者の検査は、プログラムの利益を中央値 1.28（1.04-2.07）で増加させたが、隔離の効率が低い場合の方が相対的に大きな増加だった。最も大きな利益での接触者追跡では Rt を 46%減少させた。感受性分析では、無症状感染の割合が低い場合（基本ケース 40%に対して 20%）、接触者追跡の利益は大きくなった（中央値 1.22［1.04-1.41］）。症例検出の改善と接触者追跡の組み合わせを合わせた全利益を、20%の有症状感染者しか検出できず、接触者追跡を行わない架空の場合に対して計算すると、追跡と高い検出率を合わせた最大の利益は、Rt の 57%の低下だった。新たな感染を衰退させるために必要な重要な閾値である、接触者追跡の努力が physical distancing の緩和を代償し、Rt を 1.0 未満に維持する程度を計算した。例えば、仮に厳格な physical distancing が Rt を 2.5 から 0.9 に低下させ、接触者追跡が Rt を 40%減少させることが出来るとすると、physical distancing 方策は厳格な場合の 52%だけの効果で行えば、封じ込めは可能だった [1001]。

◎ジョン・ホプキンス大学の研究では、携帯電話の移動パターンは、米国の最も感染の影響を受けたカウンティにおいて、COVID-19 症例の増加率の減少と強い相関を認め、評価した 25 カウンティのうち 20 においてパーゾン相関係数は 0.7 以上だった。また、移動パターンは通常状態に比較して 35-63%減少していたが、この変化の COVID-19 感染への効果は 9-12 日間ではなく、COVID-19 の潜伏期と報告に要する付加的期間を加えた 3 週間まで認められた。さらに、態様の変化は、州レベルで或いは局地的に stay-at-home 政策が開始される数週前に多くの米国のカウンティで既に進行中であり、個人が、様々な政策的メッセージの中で social distancing が採用されるという公衆衛生上の指令を予期していたことを意味していた [1002]。

☆携帯電話の移動距離と COVID-19 症例数に関する米国の研究では、携帯電話での毎日の距離の違いを尺度に用いた場合、2020 年 3 月 27 日～4 月 20 日では移動の減少と COVID-19 症例数の増加の減少との間に強い相関が認められた。必須でない場所の訪問と遭遇密度という他の 2 つの尺度も、同様に強く相関した。しかし、分析をその後の時

[1001] A. Blinski, et. al. Modeling contact tracing strategies for COVID-19 in the context of relaxed physical distancing measures. JAMA Network Open, August 21 (online), 2020.

[1002] H. S. Badr, et. al. Association between mobility patterns and COVID-19 transmission in the USA: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis, July 1 (online), 2020.

期（2020 年 4 月 21 日～5 月 24 日及び 2020 年 5 月 25 日～7 月 22 日）に延ばした場合、毎日の距離の違いと COVID-19 の症例数の増加は 1 週だけの相関だった。それぞれの尺度が減少している最初の時期には全カウンティに渡っての相関は 0.6 だったが、social distancing の減少と一致して尺度が増加してきたその後の時期には、3 つの尺度の全てで相関は 0.11 以下に減少した [1003]。
[携帯電話の移動データは、流行初期に SARS-CoV-2 感染を減少させた social distancing と関連する態様の小部分しか捉えていないと考えられる。その後の携帯電話の移動と症例数の増加に強い相関が無いことは、マスクをしていることや、個人が合う場合でさえ距離を保っていることなどの他の個人レベルの因子が、移動だけよりも、より重要であることを示している。さらに、感染の分布に認められる過剰分散は、少数の個人が大きな人口の感染を起こしていることを示唆する。したがって、人が集まることの制限が、いわゆるスーパースプレッッディングを減らすことによって新感染数の減少に寄与していると考えられるが、それは携帯電話のデータでは十分に捉えることは出来ない。特に、感染の減少は、多くの呼吸器病原体の感染の減少に一貫している季節性変動と強く相関していた。]

☆フランスでは封鎖が 2020 年 3 月 17 日に開始されたが、入院は 13 地域の 2 つで多かったために、全国にわたる封鎖を疑問視する見解もあった。3 月 17 日に、1 日当たり入院数はグラン・テスト（住民 100,000 人当たり 5.3 人）とイル・ド・フランス（住民 100,000 人当たり 3.6 人）で確かに最も高かった。しかし、COVID-19 による入院の急増は、その時、フランス都市部の全地域に渡って起こっていた。COVID-19 の流行はフランス東部から西部へと広がっていて、3 月 10 日（グラン・テスト）から 3 月 23 日（ブルターニュとヌーヴェル＝アキテーヌ）にかけて 1 日当たり入院数が住民 100,000 人当たり 1 の閾値を超えていた。イル・ド・フランス（パリの地域）は最も高い割合の 1 日当たり入院数となり（住民 100,000 人当たり 10.0）、ブルターニュで最も低かった（住民 100,000 人当たり 1.3）。その地域で何時流行が始まったかや感染規模にかかわらず、13 地域のうち 12 では、1 日当たり入院数が、封鎖が開始されてから平均 11 日目（範囲 8-14）にピークとなった。これは、重症患者の感染から入院までの間の期間に相当している [1004]。
[それぞれの地域は、封鎖時に流行の異なる段階にあったので、入院数のピークが同時に起こったのは、流行の自然経過ではなく、封鎖が入院のピークの原因となっていることを強く示唆する。多くの地域では、入院の指数関数的増加が起こっていたので、封鎖が

[1003] O. Gatalo, et. al. Association between phone mobility data and COVID-19 cases. Lancet Infect Dis, September 15 (online), 2020.
[1004] S. Cauchemez, et. al. Lockdown impact on COVID-19 epidemic in regions across metropolitan France. Lancet, September 29 (online), 2020.

無ければ ICU の飽和が生じていたと考えられる。封鎖は、最も感染が酷かった 2 地域で ICU の負担を避け得ただけでなく、他の地域でも制御不能な流行を防止することが出来た。]

☆米国の研究者は、都市の高度に解析された空間的変数を、COVID-19 の症例数データとともに分析し、気候，都市化，介入の違いを研究した。短期間に COVID-19 症例が圧縮される程度（感染のピーク度）は、人口の集積と不均一性によって強く形作られること、すなわち密集した都市では時間とともにより感染が拡がり、人口の少ない都市よりより大きな全感染率となることが分かった。感染のピーク度の違いは、空間的な階層を明示的に説明する COVID-19 のメタ人口モデルとも整合していた。これらの予測をヒトの移動の包括的なデータと組み合わせ、世界的に人口密集都市ではより長引いた感染が起こることを予測した [1005]。

◎ニュージーランドでは、介入政策によってその後の COVID-19 の感染を阻止した 2020 年 2 月 2 日～3 月 13 日の COVID-19 確定例の分析では、1503 人が検出され、95 人（6.3%）が入院し、22 人（1.5%）が死亡した。100 万人当たり 1 日当たり推定症例感染率は、迅速な応答増強を行った 10 日間が 8.5（95%CI：7.6-9.4）でピークとなったが、封鎖開始時には 3.2（2.8-3.7）に低下し、その後進行性に低下した。1034 例は輸入症例か輸入関連症例で、若い成人で、欧州系民族で、高い社会経済的地位である傾向があった。702 例（47%）は 34 の感染に結び付いていた。重症な帰結は、局地での感染（輸入例に対して生のオッズ比［OR］2.32［95%CI：1.40-3.82］），高齢（20-34 歳に対して補正 OR 50-64 歳で 2.72［1.40-5.30］から 80 以上で 8.25［2.59-26.31］），高齢者向け在宅ケアを受けている住民（補正 OR 3.86［1.59-9.35］），欧州系その他に対して太平洋の人々（補正 OR 2.76［1.14-6.68］）とアジア民族（2.15［1.10-4.20］）に相関していた。発症から確認と隔離までの時間は進行性に減少し、検査は研究期間に増え続け、差異は少なく、女性，マオリ人や太平洋の人々，低社会経済群での実施が増えていった [1006]。

◎英国の非薬学的介入（NPIs）と再生産数（R）の関係を調査した研究では、131 ヵ国の 790 の局面が解析された。時間経過に伴って R の割合が減少していく傾向は、学校閉鎖，職場閉鎖，公共イベントの禁止，10 人を超える会合の禁止，在宅の要求，内的な移動制限の導入後に認められ、導入 28 日後の R の減少は、導入前の最終日と比較して 3%～24%だったが、減少が有意だったのは公共イベントの中止（R 比 0.76［95%CI：0.58-

[1005] B. Rander, et. al. Crowding and the shape of COVID-19 epidemics. Nature Med, October 5 (online),2020.
[1006] S. Jefferies, et. al. COVID-19 in New Zealand and the impact of the national response: a descriptive epidemiological study. Lancet Public Health, October 13 (online), 2020.

1.00]）だけで、他の全ての NPIs については、95%CI の上限が 1 を超えていた。時間経過に伴って R の割合が増加していく傾向は、学校閉鎖，公共イベントの中止，10 人を超える会合の禁止，在宅の要求，内的移動制限の緩和の後に認められ、緩和 28 日後の R の増加は、緩和前の最終日と比較して 11%～25%だったが、有意だったのは学校の再開（R 比 1.24［95%CI：1.00-1.52］）と 10 人を超える会合禁止の解除（1.25［1.03-1.51］）だけで、他の全ての NPIs については、95%CI の下限が 1 より下だった。NPIs の導入から 60%で R が最も低くなるまでの期間の中央値は 8 日（IQR 6-9）で、緩和後 60%で R が最も高くなるまでの期間の中央値はより長かった（17 日［14-20］）。可能性のある COVID-19 の再興への応答としては、公共イベントの中止と 10 人を超える会合の禁止の抑制策が 28 日目に R 比を 0.71（95%CI：0.55-0.93）に減少させると計算され、職場閉鎖が加わると 0.62（0.47-0.82），職場閉鎖と内的移動制限が加わると 0.58（0.41-0.81），職場閉鎖，内的移動制限，在宅要求が加わると 0.48（0.32-0.71）だった [1007]。
［学校閉鎖，職場閉鎖，公共イベントの禁止，10 人を超える会合の禁止，在宅の要求，内的な移動制限などの NPIs は、導入 7 日後には、単独で SARS-CoV-2 の感染の低下と相関していた。解除時の方が、効果が現れるのに時間がかかっていた。］

○コロンビア大学では、報告された感染や死亡，ヒトの移動データ，都市部の感染モデルを用い、米国のカウンティにおける 3 月 15 日～5 月 3 日の疾病感染率の変化を定量化した。Social distancing や他の抑制策に関連して、全米で顕著で非同時的な基本再生産数の低下が認められた。事実に反するシミュレーションでは、同様の対策が 1-2 週間前に実施されていれば、相当の症例と死亡が避けられ、また、将来の増加する発生へ応答が遅れると、感染と死亡のより強いリバウンドを促進すると考えられた [1008]。
［COVID-19 と闘う場合の、早期の介入と積極的抑制の重要性とを強調する。］

☆SARS-CoV-2 は前症候性，症候性，無症候性の感染者から広がり、社会の再開とウイルス感染の制御には、ウイルス検査を中心とした強い人口スクリーニングによって促進される。感染後、個人は潜伏期に入るが、その時期にはウイルス力価は低過ぎて検出できず、その後指数関数的にウイルスが増殖し、ウイルス量と感染性のピークに至り、ウイルス・レベルの減少と排除に終わる。このようなウイルス量動態のパターンに基づき、米国の研究者は、検査の感受性，頻度，検体採取から結果報告までの時間を考慮した繰り返し人口スクリーニングの効果をモデル化した。効果的なスクリーニングは、検査の

[1007] Y. Li, et. al. The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. Lancet Infect Dis, October 22 (online), 2020.
[1008] S. Pei, Differential effects of intervention timing on COVID-19 spread in the United States. Sci Adv, November 6 (first release), 2020.

頻度と結果報告の速度に大きく依拠していて、高い検査の感度では僅かしか改善されなかった。[1009]
［スクリーニングは受け易さ，頻度，検体採取から結果報告までの時間を優先すべきであり、検出の解析学的限界は 2 の次である。］

☆2020 年 1 月～5 月末の欧州その他の幾つかの国における非薬理学易介入（NPIs）の開始に関する時系列的データを収集し、集会規模の制限，ビジネスの閉鎖，教育機関の閉鎖，“Stay-at-home” 指令の NPIs の効果を見積もった英国の研究では、ベイズ階層モデルを用い、NPIs の開始データと国の症例数と死亡数を結び付け、広範な経験的検証で結果を支持した。教育機関の閉鎖，集会を 10 人以下に制限，対面ビジネスの閉鎖は、それぞれ相当に感染を抑制したが、“Stay-at-home” 指令の付加的効果は比較的小さかった[1010]。

☆☆第 1 波後に欧州諸国が徐々に封鎖を緩和する際、検査・追跡・隔離戦略は COVID-19 ウイルス活動を低レベルで維持するために必須となった。それらの不足点を見直しておくことは、現在ヨーロッパで進んでいる第 2 波について考える際の要素を提供する。フランスの研究者は、ウイルス学的及び参加型の症候性サーベイランス・データを地域の入院へと調整した数学的感染モデルとともに用い、封鎖後のフランスにおける COVID-19 症候性症例の検出率を推計した。2020 年 5 月 11 日～6 月 28 日の封鎖後の最初の 7 週間において、検査陽性率は WHO の推奨（5%）を超えなかったにもかかわらず、10 症例のうち 9 症例に該当する約 90,000 の症候性感染の発生がサーベイランスによっては確認されていなかった。システムの強化と伝播活動の減少によって、検出率の中央値は時間経過とともに、地域によって大きな違いがありながら、7%（95%CI：6-8）から 38%（35-44）に上昇した。参加型サーベイランスの結果によれば、COVID-19 様の症状のあった人の 31%だけが研究機関に医師を受診していた。このことは、抗体検査で確認されたように、大きな数の症候性 COVID-19 症例が、推奨にもかかわらず、受診していなかったことを示唆している。注意を促し、疑い例が同日中に受診する態度が検出を改善するのに必須である。しかし、システムの容量は封鎖後にウイルス循環が低いレベルになってさえも不十分なままで、伝播活動の増加に伴い急速に悪化すると予測された。パンデミックと戦う道具としては、実質的により積極的で、標的を定めた、効率的な受け易い検査が必要である。検査戦略は欧州における現行の制限手段を解除し、第 3 波を避けるために必須の価値を持つ[1011]。

[1009] D. B. Larremore, et. al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. Sci Adv, November 20 (first release), 2020.
[1010] J. M. Brauner, et. al. Inferring effectiveness of government interventions against COVID-19. Science, December 15 (online), 2020.
[1011] G. Pullano, et. al. Underdetection of cases of COVID-19 in France threatens

◎COVID-19 パンデミックの間、SARS-CoV-2 感染のルチーンなウイルス検査戦略は航空機旅行を促進し、ウイルスの世界的な拡散を緩和すると考えられるが、これらの検査―旅行戦略の旅行客の SARS-CoV-2 感染や人口レベルでの伝播のリスクへの効果は明らかになっていない。米英の研究者は、100,000 人の米国の国内航空客のコホートにおいて、COVID-19 臨床症例の公的に利用可能なデータと公表された自然経過のパラメーターを用いて、個人を感染し易い，潜伏期，感染早期，感染後期，回復した、の 5 つの健康状態の 1 つに割り付けるために、SARS-CoV-2 伝播の微小シミュレーションを開発した。1 日当たりの SARS-CoV-2 感染リスクは、100,000 人当たり 1 日 150 感染に該当すると推計した。5 つの検査戦略を評価した。(1) 出発の 3 日以内の前鼻腔 PCR 検査，(2) 出発の 3 日と到着後 5 日以内の PCR 検査，(3) 旅行日の迅速抗原検査（活動性の感染の間は PCR 検査の 90%の感度と仮定），(4) 旅行日の迅速抗原検査と到着後 5 日の PCR 検査，(5) 到着後 5 日の PCR 検査、である。戦略（2）と（4）は到着後 5 日の待機を含む。旅行時期は、旅行前 3 日から旅行後 2 週間と定義した。各シナリオにおいて、旅行前に検査陽性となった人は旅行を許されなかった。主要評価項目は、コホートにおける隔離や待機の無い旅行期間の累積的感染性日数（人口レベルの伝播リスク）で、重要な副次的評価項目は、旅行日に検出した感染者の数（乗客の感染リスク）だった。100,000 人の航空乗客のコホートにおいて、検査やスクリーニングを行わないシナリオでは、8357（95%CI：6144-12831）感染性日と旅行日における 649（505-950）活動性の感染性乗客となると計算された。旅行前の PCR 検査は感染性日数を 8357 から 5401（3917-8677）へ、ベース・ケースと比較して 36%（29-41）減少させ、出発便の日に 649 人の活動性の感染性乗客の 569 人（88%［76-92］）を同定した。旅行後の待機と PCR 検査の付加は、感染性日数を 2520 日（1849-4158）へ、ベース・ケースと比較して 70%（64-75）減少させた。旅行日の迅速抗原検査は感染性日数を 5674（4126-9081）へ、ベース・ケースと比較して 32%（26-38）減少させ、560 人（86%［83-89］）の活動性の感染性乗客を同定した。旅行後の待機と PCR 検査の付加は、感染性日数を 3124（2356-4950）へ、ベース・ケースと比較して 63%（58-66）減少させた。旅行後の PCR 検査だけの場合は、感染性日数は 4851（3714-7679）へ、ベース・ケースと比較して 42%（35-49）減少した[1012]。

［旅行前のルチーンな無症状者への SARS-CoV-2 検査は旅行中の乗客の感染リスクを減少させるのに有効な戦略であり、待機と旅行後の検査は、高い感染の場から低い感染の場への旅行の場合には感染の輸入による人口レベルの伝播を減少させるために必要であると考えられる。］

---

epidemic control. Nature, December 21 (online), 2020.

[1012] M. V. Kiang, Routine asymptomatic testing strategies for airline travel during the COVID-19 pandemic: a simulation study. Lancet Infect Dis, March 22 (online), 2021.

（３）流行予測のモデリング

◎イタリアの研究者は、COVID-19 感染のモデル作りについて、診断された感染者と未診断の感染者を区別する重要性を指摘し（診断された感染者は、典型的には隔離され感染を起こす可能性が減るため）、その区別に基づくモデルを作成した。このモデルは、致死率と感染の拡がりの誤解を説明するのにも役立つ。イタリアの現実のデータと対比し、介入策実施の可能なシナリオをモデル化したところ、social distancing による抑制は、広範囲な感染の検査と感染者の追跡とを組み合わせることが、COVID-19 を終息させるために必要と考えられた [1013]。

〇武漢から温州に流入した人による温州市での感染拡大の研究では、温州では、基本生産数は 2.9［95%CI：1.8-4.5］であった。疑い例，無症状感染者，有症状者，隔離，回復・死亡等の動きを考慮に入れたモデルを作成したところ、実際のデータに良く適合した。推計では、封じ込め政策が採られた後、温州の感染は、2 月末に減退し、3 月初めに終了すると考えられた。仮に、無症状感染者を 50%隔離出来た場合、半年間での平均（SEM）累積感染者数は 440（16）まで減少するが、反対に、隔離が診断から 5 日遅れる場合には、15576 人（1554）に増加すると推計された [1014]。

☆モデルを使って感染者と接触者の自宅での隔離（欧米でのデータを用い、家庭内接触率を 50%，社会的接触率を 75%低減，接触者の全体的な接触率は 50%と推定）と施設での隔離の効果（中国のデータを用い、家庭内での接触率を 75%，社会的接触率を 90%低減と推定）を比較した研究では［基本再生産数を２，介入後は徐々に減少と仮定し，400 万人の都市がモデル］、何も介入を行わない場合と比較し、自宅での隔離は、感染のピークを 8 日遅らせ、ピーク時の感染者数を 7100 人［IQR：6800-7400］減少させ、半年間の感染者数を 190000 人［IQR：185000-194000］（約 20%）減少させたのに対し、施設での隔離は、感染のピークを 18 日遅らせ、ピーク時の感染者数を 18900 人［IQR：18700-19100］減少させ、半年間の感染者数を 546000 人［IQR：540000-550000］減少（約 57%）させた [1015]。

［感染者と接触者を自宅ではなく、施設で隔離することが重要である。］

[1013] G. Giordano, et. al. Modelling of the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. Nature Med, April 22 (online), 2020.

[1014] Y. Han, et. al. Epidemiological assessment of imported coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases in the most affected city outside of Hubei province, Wenzhou, China. JAMA Network Open, April 23, 2020.

[1015] A. Wilder-Smith, et. al. Institutional, not home-based, isolation could contain the COVID-19 outbreak. Lancet, April 29 (online), 2020.

☆英中米の研究では、疫学的データと無名化された人の動きのデータを用い、中国全体での異なる流行と介入のシナリオをシミュレートする、日々の旅行ネットワークを用いたモデル枠組みを開発した。2 月 29 日に、中国本土で合計 114,325 人（IQR 76,776-164,576）の COVID-19 患者がいると推計され（85%は湖北州）、県毎の推計患者数と報告患者数は高度に相関し（$p<0.001$，$R^2=0.86$）、都市毎の患者の有無に関する予測は感受性（91%, 280/308），特異性（69%, 22/32）だった。仮に政策的介入が無かったならば、患者数は 67 倍（IQR 44-94）増加したと推計された。異なる介入の効果は様々だった。早期の患者検出と隔離は、接触抑制と social distancing より多くの感染を防いだと推計されたが（5 倍対 2.6 倍）、接触抑制が無ければ長期には患者は大きく増えるため、組み合わせた介入は最も強力で最も迅速な効果を上げた（患者のピークは 1 週間後）。仮に介入が 1 週間、2 週間、3 週間早かったとすれば、患者を 66% （IQR 50-82)、 86% (8190)、95%（93-97）減少させることができ、感染が拡大した地域 308 から、192、130、61 に減少したと推計された。逆に、介入が 1 週間、2 週間、3 週間遅れていたとすれば、3 倍（IQR 2-4)、7 倍（5-10)、18 倍（11-26）増加したと推計された。2 月 17 日からの旅行制限を解除したとしても、social distancing による介入（例えば平均で 25%の接触減少）を 4 月下旬にかけて維持できれば、中国全体に渡って、患者の増加に結び付かないと考えられた[1016]。

☆☆抗体検査を活用して回復者を同定し、地域拠点として配備し、感染者と感受性のある人の人的接触を回復者を通じて代替し、安全な人的接触を維持していくという、「シールド免疫」を人口規模で展開する疫学的介入モデルの研究では、「シールド免疫」は、現行の流行の全体的な負担を低減させ、その長さを実質的に減らし、social distancing と相乗的に機能することが出来ると推計された。「シールド免疫」は、感染の可能性を下げながら、必須の物流やサービスを機能させるために必要な人的接触を維持することを目的とする。抗体検査は、良く知られた感染率を見積もる役割とともに、介入戦略にも、将来的な血漿に基づく治療の開発にも、重要である[1017]。

☆英国の研究者は、40,162 人の英国の参加者からの BBC の流行データに基づき、家庭，職場，学校その他の設定によって階層化した個人レベルの感染の数理モデルを作製し、様々な検査，隔離，追跡調査，physical distancing のシナリオの効果をシミュレートした。隔離と追跡調査が大量検査や自己隔離のみより感染を抑制した。感染の減少は、毎週

[1016] S. Lai, et. al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. Nature, May 4, 2020.
[1017] J. S. Weitz, et. al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread. Nature Med, May 7 (online), 2020.

人口の 5%ずつの集団抽出検査では平均 2%，有症状者の家庭内自己隔離のみでは 29%，家庭外での自己隔離のみでは 35%，感染者の自己隔離と家族の隔離では 37%，感染者の自己隔離と家族の隔離に全接触者の追跡調査を加えると 64%，知人の追跡調査だけを加えると 57%，アプリベースの追跡調査だけを加えると 47%だった。家庭，学校，職場外での集合が制限されていれば、知人の追跡調査だけでも詳細な追跡調査と類似の感染減少効果を持ち得た。1 日に、追跡調査を開始すべき 1000 の新たな有症状例が発生するというシナリオでは、最も追跡調査を行う場合、1 日に 15,000-41,000 の接触者が新たに隔離されると推計された [1018]。
［再生産数を 1 以下にするには、感染者の高率な自己隔離と接触者の高率な追跡調査が必要である。適切な physical distancing と組み合わされる場合、自己隔離と追跡調査が COVID-19 の感染を抑制するのに有効であると考えられた。］

☆オーストラリアの研究者は、オーストラリアにおける COVID-19 封じ込めの最初の 10 週間における感染者の部分母集団のリアルタイムに近い SARS-CoV-2 シークエンスの価値を調べ、遺伝学的な監視からの所見を数理化されたエージェント・ベース・モデル（computational agent-based model：ABM）と比較した。オーストラリアの国勢調査のデータを用い、ABM はオーストラリアの人口を表し、それぞれが無名の個人の人口統計学的な属性を持つ 2400 万のソフトウェア・エージェントを生み出した。その後、様々な社会環境における個人の接触率を用いて、特定の感染源から拡大していく時間経過による疾患の感染をシミュレートした。SARS-CoV-2 の前向きシークエンスは、疫学的な結び付きが決定出来ない事例での可能性ある感染源を明らかにし、結び付きに議論の有る COVID-19 の症例数の割合を顕著に減少させ、幾つかの施設での同時的な感染に関係する遺伝学的に類似した症例を記録し、以前は疑われなかった結び付きを同定した。シークエンスされた症例の 4 分の 1 だけが地域的に把握され、ABM の予測と適合していた [1019]。

☆米国の研究者は、細粒度の動的な移動性のネットワークを統合するメタ個体群 SEIR モデルを導入し、米国最大の大都市統計地域のうちの 10 ヶ所における SARS-CoV-2 の蔓延をシミュレートした。携帯電話のデータを用い、移動性のネットワークは、9800 万人の人口の近隣（国勢調査細分群または CBGs）からレストランや宗教施設などの関心のある場所（POIs）への時間毎の移動をマッピングし、57000 の CBGs を 553000 の POIs と接続し、1 時間に 5400 万の端を作った。これらのネットワークを統合することにより、時間の経過に伴う人口行動の大きな変化にもかかわらず、比較的簡素な SEIR モデルが実際の

[1018] A. J. Kucharski, et. al. Effectiveness of isolation, testing, contact tracing, and physical distancing on reducing transmission of SARS-CoV-2 in different settings: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis, June 16 (online), 2020.
[1019] R. J. Rockett, et. al. Revealing COVID-19 transmission in Australia by SARS-CoV-2 genome sequencing and agent-based modeling. Nature Med, July 9 (online), 2020.

症例の軌跡に正確に適合出来ることが分かった。少数の「スーパースプレッダー」POIs が感染の大部分を占めており、各 POI での最大収容数を制限する方が、一律に移動性を減少させるより効果的であることが予測された。また、移動性の違いだけから、不利益な人種や社会経済的グループの間で感染率が高いことを正しく予測した。不利益なグループは、移動性をそれ程急減に減少させることが出来ず、彼等の訪れる POIs は、より混雑していて、従ってハイリスクであることが分かった。このモデルは、誰が何処で感染するかを把握することによって、COVID-19 に対する、より効果的で公平な政策応答を情報提供出来る詳細な解析を支援する [1020]。

（4）感染者探索システム

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

これらの所見に基づき、症状に基づく加重予測モデルを開発したところ、COVID-19 を予測させる症状を報告していた利用者が居た地域では、5-7 日目に公的に報告される COVID-19 確定例の増加が認められ、逆に、予測させる症状の報告が減った場合には、数日後の確定例の減少が認められた [1021]。

[1020] S. Chang, et. al. Morbility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. Nature, November 10 (online), 2020.
[1021] D. A. Drew, et. al. Rapid implementation of mobile technology for real-time

☆2,618,862 人の参加者がスマートフォンを用いたアプリに COVID-19 の可能性のある症状を報告した。SARS-CoV-2 検査を行った 18,401 人の中で、嗅覚・味覚消失の症状を報告していた参加者の陽性者の中での割合（65.03%［4,668/7,178］）は、陰性者の中での割合（21.7%［2,436/11,223］）よりも高かった（オッズ比 6.74［95%CI：6.31-7.21］）。感染可能性を予測するため症状を組み合わせるモデルを、症状を報告したアプリ利用者全員（805,753 人）からのデータに適用すると、140,312 人（17.42%）が COVID-19 感染者ではないかと予測された [1022]。

◎米国の研究者は、経時的に収集した個人のセンサーのデータが、COVID-19 の患者におけるような感染を示す些細な変化を同定するのに役立つか否かを研究した。米国の個人からスマートウォッチと活動追跡データ、及び症状と診断テストの自己報告を収集するスマートフォン・アプリを開発し、症状のある個人において、症状とデータが COVID-19 陽性と陰性を鑑別できるかを調べた。3 月 25 日～6 月 7 日に 30,529 人の参加者が登録し、3,811 人が症状を報告した。これらの症状のある個人の中で、54 人が COVD-19 陽性で、279 人は陰性だった。症状とセンサーのデータは、症状のある個人において COVID-19 の陽性と陰性を鑑別する AUC は 0.80（IQR：0.73-0.86）で、症状だけを考慮するモデル（AUC=0.71［IQR：0.63-0.79］）よりも有意に良好な性能だった（p<0.01）[1023]。

（５）ワクチン接種と感染防御策

☆英国ワーウィック大学によるワクチン接種と非薬学的介入（NPI）の緩和の影響についての研究では、年齢，英国の地域によって構成された数理モデルを用い、英国の疫学的データに適合させ、予定されているワクチンの 2 回接種プログラム（12 週間隔，防御開始はワクチン接種 14 日後から）を組み込んだ。ワクチン接種率の初期値を 80 歳以上では 95%，50～79 歳では 85%，14～49 歳では 75%と仮定し、その後接種率を楽観的や悲観的に変化させて。症候性感染に対するワクチンの効果は、英国において接種が行われているファイザー／ビオンテックとオックスフォード／アストラゼネカのワクチンに基づき 88%と仮定し、感染防御効果は 0%～85%に変化させた。重症化予防効果は 1 回接種で 70%，2 回接種で 88%と仮定した。英国のワクチン接種プログラムと様々な可能性のある将来の NPIs の緩和（または除去）の組み合わさった相互作用を考慮し、再生産数（R）と 2021 年 1 月～2024 年 1 月の COVID-19 のための 1 日当たりの死亡と入院のパターン

---

epidemiology of COVID-19. Science, My 5 (first release), 2020.

[1022] C. Menni, et. al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nature Med, May 11, 2020.

[1023] G. Quer, et. al. Wearable sensor data and self-reported symptoms for COVID-19 detection. Nature Med, October 29 (online), 2020

を予測した。ワクチン単独では、流行を封じるには不十分だった。NPIs 無しでは、ワクチンが 85%の感染を防御するとの最も楽観的な仮定においてでさえ、全ての適格な成人がワクチンの 2 回接種を提供された場合の R は 1.58（95%CI：1.36-1.84）と計算された。初期値の接種率では、ワクチンプログラムが完了した場合の全 NPIs の除去は、ワクチンが 85%の感染を防ぐとしても COVID-19 のために 21,400（95%CI：1,400-55,100）の死亡を起こすと予測され、仮にワクチンの感染防御が 60%にすぎないとすると、この数は 96,700（51,800-173,200）死亡に増加した。ワクチンは実質的に全体の死亡を減少させるが、それは個人の部分的な防御しか与えない。初期値の接種率で感染防御が 60%とすると、48.3%（95%CI：48.1-48.5）及び 16.0%（15.7-16.3）の死亡が、それぞれ 1 回及び 2 回のワクチン接種者で起こると計算した [1024]。
［調べた全ワクチン・シナリオおいて、試算は NPIs の早期または迅速な緩和と相関するリスクを強調していた。新たな SARS-CoV-2 に対するワクチンはパンデミックの出口戦略となるが、成功は正確なワクチンの特徴と接種率に高度に依存していて、両方とも慎重なモニターが必要である。］

◎ロンドンと香港の研究者は、年齢で階層化した感染動態と経済のモデルを使い、10 年にわたっての英国の大衆ワクチン接種プログラムの異なるシナリオを調べた。15 歳以上の全ての人の 75%のワクチン接種（15～64 歳の人の 50%と 65 歳以上の 75%が年 1 回のワクチンの再接種を受ける）をワクチン接種無しと比較した。ワクチンの疾患予防効果が 50%で 45 週の防御（最悪のシナリオ）またはワクチンの感染予防効果が 95%で 3 年間の防御（最良のシナリオ）の両方を仮定した。自然免疫は 45 週以内に減衰すると仮定した。さらに、physical distancing がワクチン接種に及ぼす付加的な影響を、最初の封鎖、その後自発的な physical distancing または最初の封鎖、その後 1 日当たりの感染の一定の閾値を超えた場合に義務的な増加した physical distancing を仮定することによって調べた。医療の支払い者と国の経済の両方にとっての QALYs（quality-adjusted life-years）としての利益と負担を考慮した。将来の負担と QALYs を年率 3.5%で割引き、QALY 当たりの金銭価値を 20,000 £，ワクチン当たりの保存的な長期コストを 15 £ と仮定した。更に、physical distancing が広く国家経済に及ぼす否定的影響とワクチンを導入する増加的利益が、それに与える影響を考慮した解析を行った。physical distancing の負担を英国の GDP の損失として概算し、自主的な social distancing だけが行われる場合でも、保守的に見積もって、COVID-19 の発生が 1000 を超える 1 日当たり 2%の GDP の損失があると仮定した。また、増加した physical distancing では 1 日当たり 2%～15%の GDP の損失があるとして調べた。各シナリオの健康と経済への利益をネットの金銭的価値［QALYs ×（QUALY 当たりの金銭価値）－負担］で表現した。最初の封鎖，ワクチン接種，増加し

[1024] S. Moore, et. al. Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis, March 18 (online), 2021.

た physical distancing が無い場合、10 年で 1 億 4800 万（95%CI：4850 万－1 億 9880 万）の COVID-19 症例と 310 万（84-450）の死亡が英国で起こると計算した。最良のシナリオでは、ワクチンは、将来の増加した physical distancing の期間無く市中感染を最小化するが、最悪のシナリオでは、SARS-CoV-2 は 2 年に 1 度の流行を起こす感染症となった。現下の感染も、ワクチンの効果を公刊されている臨床試験のデータと同様とする中間的シナリオで予期されていた。医療の観点からは、ワクチン接種の導入は最良のシナリオで 120 億～3347 億￡の、最悪のシナリオでは-11 億～569 億￡の範囲の増加分のネット金銭価値を導いた。ワクチンを導入しない場合と比較して、ワクチンの導入は、広い経済的予測の下で、全ての physical distancing のシナリオについて、常に正だった。国家収入の大きな損失が、physical distancing の低い発生率の閾値の場合に予測され、COVID-19 による絶対的なネットでの金銭的損失をより大きくした。増加した physical distancing の増加分の金銭的価値は、仮に国家経済の損失が持続的で大きい場合、社会的観点からは負となると考えられた [1025]。
［ワクチン接種を行っても小さな流行は起こり得るが、広い人口での増加した physical distancing は、これ以上正当化されないかもしれない。］

（6）その他

☆中国の COVID-19 報告例と移動データ、メタ人口モデルとベイズ推計を用いた研究では、1 月 23 日の旅行禁止以前の 86%（95%CI：82-90）の感染は報告されていないと推計された。一人当たりの推計では、報告されていない感染の感染率は報告されている感染の 55%（46%-62%）であるが、母集団が大きいため、報告されていない感染は、報告例の 79%の感染源であった [1026]。
［SARS-CoV-2 の地理的拡大の速さと、ウイルスの封じ込めの難しさを裏付けている。］

☆英国の研究者は、1997 年～2017 年に公的診療データベース（CALIBER）に登録された 30 歳以上の個人の年齢，性，基礎疾患毎の 1 年生存率を計算して、SARS-Co-V-2 の流行による超過死亡を推計するモデルを作成した。population-based cohort により、多様なシナリオ（複数の感染率や SARS-CoV-2 の背景死亡率に対する相対リスクを仮定）での COVID-19 による超過死亡を推計した。3,862,012 人（1,957,935［50.7%］が女性,

---

[1025] F. G. Sandmann, et. al. The potential health and economic value of SARS-CoV-2 vaccination alongside physical distancing in the UK: a transmission model-based furure scenario analysis and economic evaluation. Lancet Infect Dis, March 18 (online), 2021.
[1026] R. Li, et. al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SDARS-CoV-2). Science, March 16, 2020.

1,904,077 人［49.3%］が男性）がモデル作成に用いるデータ収集の対象となり、20%以上が高リスク者（13.7%が 70 歳超、6.7%は 70 歳以下で少なくとも 1 つの基礎疾患）だった。高リスク者の 1 年生存率は 4.46%（95%CI：4.41-4.51）と計算された。年齢と基礎疾患の組み合わせによる背景リスクへの影響は、基礎疾患によって大きなバラツキがあった。SARS-CoV-2 の感染を完全抑制するシナリオ（感染率 0.001%）での英国全体での超過死亡は 2 人（背景死亡率に対する COVID-19 による相対リスク［RR］1.5 の場合）、4 人（RR 2.0 の場合）、7 人（RR 3.0 の場合）と計算された。感染を緩和するシナリオ（感染率 10%）では、それぞれ、18,347 人（RR 1.5），36,749 人（RR 2.0），73498 人（RR 3.0）と計算された。何ら感染対策を行わないシナリオ（感染率 80%）では、それぞれ、146,996 人（RR 1.5），293,991 人（RR 2.0），587, 982 人（RR 3.0）と計算された [1027]。

○3 月 1 日～4 月 16 日のワシントン州の 127 の診療所からの 17232 人の外来患者の検体と、シアトル地区の 3 つの救急部（EDs）からの 1932 人の検体の SARS-CoV-2 陽性率を解析した研究では、ワシントン州の外来患者の陽性率は 8.4%、シアトル地区の外来患者では 8.2%、シアトル地区の EDs 救急部では 14.4%だった。陽性率は、男性で女性より高く（ワシントン州とシアトル地区の外来患者で $p<0.01$，シアトル地区の EDs で $p=0.13$）、シアトル地区の EDs では、シアトル地区の外来患者より高かった（$p<0.01$）。陽性率の推移を数理モデル化すると、ワシントン州の外来患者とシアトル地区の外来患者の陽性率は、3 月 28-29 日をピークにその後両者とも減少していた。シアトル地区の EDs での軌跡もピークまで同様の時間で、その後の減少はより緩やかだった。ピーク時の陽性率は、外来患者で 17.6%，EDs で 14.3%で、解析期間の終了時に、それぞれ 3.8%，9.8%だった [1028]。
［検体の採取数は分析期間中大きくは変わっておらず、早期の積極的な物理的 distancing が COVID-19 の流行に影響したと考えられる。］

○3 月 10 日～4 月 28 日の米国の 4 州（コロラド，ミネソタ，オハイオ，ヴァージニア）における COVID-19 の累積入院患者数と“stay-at-home”指令の関係を調査した研究では（潜伏期は 4-5.1 日と報道されており、最初の症状から入院までの期間の中央値は 7 日と認められるため、“stay-at-home”指令と入院率の関係は、12 日後から明らかになると仮定している）、4 週の全てで、“stay-at-home”指令の中央効果発生日までの累積入院患者数は、線形関数よりも指数関数に適合していたが（コロラド州で R2=0.973 対 0.695，ミネソタ州で 0.965 対 0.865，オハイオ州で 0.98 対 0.803，ヴァージニア州で 0.994 対

[1027] A. Banejee, et. al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based-cohort study. Lancet, May 12, 2020.
[1028] A. K. Randhawa, Changes in SARS-CoV-2 positive rate in outpatients in Seale and Washington State, March 1-April 16. JAMA, May 8 (online), 2020.

0.775)、中央効果発生日以降は、累積入院患者数の伸びは指数関数から離れ、緩やかな伸びになり、その後、指数関数の 95%予測帯からも外れた。例えば、ミネソタ州では、“stay-at-home”指令が 3 月 28 日に出されたが、中央効果発生日の 5 日後である 4 月 13 日には、指数関数で推計された累積入院患者数は 988 人だったが、実際には 361 人だった。また、ヴァージニア州では、中央効果発生日の 5 日後は、指数関数で推計された累積入院患者数は 2335 人だったが、実際には 1048 人だった [1029]。

☆☆COVID-19 感染における性差を調べるために、マサチューセッツ州の 2020 年 4 月の第 1 週と、2015 年～2019 年の 4 月の第 1 週の平均を比較した場合の死亡率の増加割合を検討したところ、女性では、2020 年の 2015-2019 年と比較した場合の死亡率の増加の割合は 1.48（95%CI：1.13-1.94）で、男性では 1.55（1.19-2.03）で、同様だった。年齢補正した場合の、それぞれに対応する増加分は、女性で 240.4 死亡/10 万人（75.7-404.0），男性で 404.1（158.8-648.1）で、2015-2019 年の年齢補正したベースラインは、女性で 499.3（393.6-605.1），男性で 732.0（578.9-885.0）だった [1030]。
［死亡率の絶対値は男性の方が上であるが、COVID-19 による死亡が増加した中での死亡率増加の割合は男女ともに実質的に同様である。同様のリスクであるにもかかわらず、男性の方がベースラインの死亡率が高いために、死亡率の絶対値が高く出るので、絶対値だけに着目した議論は誤りである。］

☆英国の研究者は、COVID-19 流行の影響を理解し、抑制策の情報を提供するため、人口動態，接触パターン，疾患重症度，医療の容量と質のデータを組み合わせて分析した。低所得国の若年人口は全体のリスクを減少させるかもしれないが、限られた医療の容量と世代間の近い接触が、この利点の大部分を打ち消してしまう。感染軽減策は、感染を遅らせるが妨げることは無く、COVID-19 の流行が急速に医療体制を圧倒し、より貧困な国では利用可能な医療がより少ないために、多くの過剰死亡が生じる。今日までに感染抑制に着手した国の中では、低所得国は早めに行動した。しかし、感染を利用可能な医療以下に保つには、抑制策は続けるか、頻繁に行う必要があり、それは、これらの国々での、より広い健康と福祉と経済の損失をもたらすと考えられた [1031]。

☆プリンストン大学では、年齢特異的死亡率のパターンを人口動態データと共に用いて、COVID-19 の累積的症例負荷と医療資源の負荷の予測をマッピングした。解析は、各カウ

[1029] S. Sen, et. al. Association of stay-at-home orders with COVID-19 hospitalization in 4 states. JAMA, May 27 (online), 2020.
[1030] N. Krieger, et. al. Excess mortality in men and women in Massachusetts during the COVID-19 pandemic. Lancet, May 27 (online), 2020.
[1031] P. G. T. Walker, et. al. The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income coutries. Science, June 12 (first release), 2020.

ンティの 20%の人口が感染すると仮定して、全米に渡るカウンティ・レベルで行われた。基本再生産数，接触パターン，隔離の有効性などの感染パターンに関する様々な仮定に渡り、国の他の地域に比べて、持続的に重度に影響されると考えられるカウンティを同定した。1 人当たりの疾患負荷と相対的な医療システムの需要は、大都市から離れた所で最大になるという一般的なパターンを認めた [1032]。
［大都市地域の外部のコミュニティにおける医療と公衆衛生の資源を公平に適切に確保することが重要である。］

☆ロンドン衛生・熱帯医学研究所では、子供の低い COVID-19 感染率が、低い被感染性と、低い発症性のどちら（或いは両方）によるものかを、中国，イタリア，日本，シンガポール，カナダ，韓国のデータから年齢階層に適合させた数理モデルを用いて検討した。20 歳未満の被感染性は 20 歳以上の約半分で、臨床症状は 10-19 歳での感染者の 21%（95%CI：12-31）から、70 歳以上での 69%（57-82）まで上昇した。したがって、子供に対する政策介入は、特に無症状感染者の感染性が低い場合には、SARS-CoV-2 の感染抑制には相対的に小さな効果しか持たないと考えられた。ミラノ（イタリア），バーミンガム（英国），ブラワヨ（ジンバブエ）の SARS-CoV-2 感染拡大に対する学校休校の効果をシミュレートし、ピークの感染者数を 10-19%低下させると推計した。年齢特異的な発症性と被感染性の評価を用いて、様々な状況に渡り、人口統計的差異の結果として予測される世界的な負荷を検討した。低所得国などの若年者人口の多い国では、高齢者人口の多い国より、人口当たり患者数は低いと考えられるが、低所得国の併存疾患が疾患重症度に影響すると考えられた。有効な抑制策が行われない場合、比較的高齢の地域では、特に流行後期に、非比例的に、より多くの症例が生じると考えられた [1033]。

☆欧米の研究者は、45 ヵ国の年齢特異的 COVID-19 死亡データと 22 の抗体保有率研究結果を用いて、多数国にわたる感染と死亡の一貫性を調べた。若年層（65 歳未満）における年齢別の死亡の分布は異なる状況にわたって非常に一貫しており、このデータが感染した人口の割合を適切に見積もっていることを示していた。感染死亡率は、5-9 歳で最も低く、30 歳を超える年齢の個人では、年齢によってログ線形的に上昇していた。介護施設における年齢構成と不均一な負荷は、感染死亡率における国家間の不均一性の全部でなく、一部を説明していた。解析に含まれた 45 ヵ国では、2020 年 9 月 1 日までにこれらの人口の約 5%が感染したと計算され、ずっと高い感染がラテンアメリカの多くの国で起こったと考えられた [1034]。

[1032] I. F. Miller, et. al. Disease and healthcare burden of COVID-19 in the United States. Nature Med, June 16 (online), 2020.
[1033] N. G. Davies, et. al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. Nature Med, 26, 1205-1211, August, 2020.
[1034] M. O'Driscoll, et. al. Age-specific mortality and immunity patterns pf SARS-CoV-2.

［この簡潔なモデルは、国家が感染拡大を評価するのに役立ち、信頼できる年齢特異的死亡のデータがあれば、何処でも適用可能である。］

◎2020 年 1 月 22 日～5 月 11 日のカウンティ・レベルの毎日の COVID-19 症例データとカウンティ・レベルの毎日の携帯電話の位置データをベースライン（2020 年 1 月 3 日～3 月 6 日の 5 週間の中央値）と比較した研究では、949～2740 カウンティと 22124～83745 の 1 日の観察が研究対象となった。携帯電話の活動の顕著な変化は、様々な州で“Stay-at-home”指令が出た時当たりに起こった。人口当たり高い症例数のカウンティでは、携帯電話での活動性が、仕事場（β-0.002［95%CI：-0.003--0.001］，p<0.001），小売りエリア（-0.008［-0.011--0.005］，p<0.001）、食料品店（-0.006［-0.007--0.004］，p<0.001），乗り換え駅（-0.003［-0.005--0.002］，p<0.001）では大きく減少し、住居での活動性が大きく増加した（0.002［0.001-0.002］，p<0.001）。カウンティ・レベル及び州レベルでの特徴を補正後、仕事場，乗り換え駅，小売りでの活動性の最も大きな低下と住居で過ごす時間の最も大きな増加を認めたカウンティでは、5 日目，10 日目，15 日目」で低い症例数の増加率だった。例えば、小売りの活動性で最小の 4 分の 1 のカウンティでは、最高の 4 分の 1 と比較して 45.5%低い症例の増加だった（SD37.4%-53.3%，p<0.001）[1035]。
［仕事場と小売場所での携帯電話の活動のより大きい減少と、居宅でのより大きい増加が、より少ない COVID-19 症例の伸びと相関するという仮説が支持された。］

○北大の 2 月 28 日における COVID-19 確定例における、報告例の年齢と重症化率の不均一性から構成した統計モデルを用いた検討では、確認されている非重症例の割合は 0.44（95%CI：0.37-0.50）で、報告例を上回る数の未確認の非重症例があると推計された [1036]。
［重症例は、非重症例と比較して 2 倍診断され、報告され易い。報告される症例は通常非重症例が優勢であることを考慮すると、補正された全症例数は観察されている症例数の約 2 倍である。］

○COVID-19 の SARS-2-CoV-2 陽性の無症候者の割合を知るために、武漢から退避したチャーター機の日本人を調査した北大の研究では、2020 年 2 月 6 日までに全部で 565 人の市民が退避し、そのうち 63 人（11.2%）が到着時に、体温検査か対面の症状についてのインタビューで症状有りと考えられた。PCR 検査では、4 人の無症状者と 9 人の有症状者が COVID-19 陽性だった。ベイズ理論により、PCR 検査陽性の無症候者の割合は 30.8%

Nature, November 2 (online), 2020.
[1035] S.T. Sahra, et. al. Cell phone activity in categories of place and associations with growth in cases of COVID-19 in US. JAMA Intern Med, August 31 (online), 2020.
[1036] R. Omori, et. al. Ascertain rate of novel coronavirus disease (COVID-19) in Japan. Int J Infect Dis, 96, 673-675, 2020.

（95%CI：7.7-53.8）と計算された[1037]。

[1037] H. Nishiura, et. al. Estimation of asymptomatic ratio of novel coronavirus infection (COVID-19). Int J Infect Dis, 94, 154-155, 2020.

［２］研究的意義において重要な情報

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

★★★非常に重要な情報
★★重要な情報
★知っておくべき情報
◎とても参考になる情報
〇参考になる情報

Ⅰ．ウイルスの生態・感染症の病態

★★2019 年 12 月 26 日に重症呼吸障害で武漢中央病院に入院した武漢の海鮮市場の労働者の気管支洗浄液検体から同定された新型コロナウイルスのゲノム（29,903 塩基対）は、中国のコウモリに認められていた SARS ウイルス様コロナウイルスのグループに最も近かった [1038]。

★★★ある武漢の海鮮市場の労働者の患者から得られた新型コロナウイルスのゲノム塩基配列（29,891 塩基対）は、SARS-CoV と 79.6%一致し、あるコウモリのコロナウイルス（RaTG13）と 96.2%が一致していた。対象とした 7 人の患者血清では、全てコロナウイルスに対する IgM、IgG 抗体価の上昇が認められ、患者の気管支洗浄液から分離された SARS-CoV-2 は、用いた（5 人）全ての患者血清によって中和された。また、SARS-CoV-2 が SARS-CoV と同様に、アンギオテンシン変換酵素Ⅱ（ACE2）を細胞内侵入の際の受容体として利用することが確認された [1039]。

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

SARS-CoV-2 が抗 SARS-CoV 馬抗体で中和されることが確認された。］

[1038] F. Wu, et. al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature, 569, 265-269, March 12, 2020. (online February 3, 2020)
[1039] P. Zhou, et. al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 579, 270-273, March 12, 2020. (online February 3, 2020)

★★中国の研究者は、9 人の患者（8 人は武漢の Huanan 海鮮市場を訪問）の気管支肺洗浄液と検体と培養した分離ウイルスを次世代シークエンサーで解析した。これらの患者から SARS-CoV-2 の完全な及び部分的なゲノム・シークエンスが得られた。ウイルスのコンティグ（contig）をサンガー・シークエンスで結合して、cDNA の末端の迅速増幅により末端領域を決定し、全長のゲノムを決定した。これらの SARS-CoV-2 のゲノムと他のコロナウイルスのゲノムを系統発生的に解析し、進化の歴史を決定し、その起源を推測した。相同性モデリングでウイルスの受容体結合の特徴を探索した。9 人の患者から得られた 10 の SARS-CoV-2 ゲノム・シークエンスは極めて類似していて、99.98%のシークエンス一致していた。特に、SARS-CoV-2 は、2018 年に中国東部の舟山市で集められた 2 つのコウモリ由来の SARS 様ウイルスであるコウモリ SL-CoVZC45 及びコウモリ SL-CoVZXC21 と近似しており（88%の同一性）、SARS-CoV-2（約 79%）や MERS-CoV-2（約 50%）からはより離れていた。系統発生解析では、SARS-CoV-2 はベータコロナウイルス属の亜属のサルベコロナウイルスに属し、最も近いウイルスであるコウモリ SL-CoVZC45 及びコウモリ SL-CoVZXC21 よりも相対的に長い枝があり、遺伝学的に SARS-CoV とは違っていた。特に、相同性モデリングでは、SARS-CoV-2 は、幾つかの重要なアミノ酸残基に違いがあるが、SARS-CoV と類似した受容体結合ドメインの構造をとることが分かった[1040]。
［SARS-CoV-2 は新たなヒトに感染するベータコロナウイルスと考えるのに十分に SARS-CoV-2 から相違している。系統発生解析では、コウモリがこのウイルスの元々の宿主であると考えられたが、武漢の海鮮市場で販売されていた動物がヒトにおけるウイルスの出現を促進した中間宿主であると考えられる。重要なのは、構造解析では、SARS-CoV-2 はヒト ACE2 受容体に結合出来ると考えられることである。］

◎SARS-CoV-2 が何時出現したのかを理解することは、新たな人獣共通感染症の病原体のモニタリングする現在の方法早期の封じ込めと COVID-19 の緩和のための努力の失敗を評価するのに必須である。後ろ向きの分子時計と前向きの疫学的なシミュレーションを組み合わせた枠組みにより、米国の研究者は、SARS-CoV-2 が最も最近の共通祖先の時に先立ってどのくらい長く循環できていたかを調べた。2019 年 10 月中旬～11 月中旬が湖北省で最初の SARS-CoV-2 症例が出現した想定される時期だった。ウイルスが発見される前のウイルスの考えられる動態を調べることにより、SARS-CoV-2 様の人獣共通感染症の 3 分の 2 は自己完結的で、パンデミックを起こすこと無く消失すると考えられた[1041]。

★★2 つの相補的シークエンス技術を用い、SARS-CoV-2 の転写産物と修飾された転写産物

[1040] R. Lu, et. al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet, 395, 565-574, February 22, 2020.
[1041] J. Pekar, et. al. Timing the SARS-CoV-2 index case in Hubei province. Science, March 18 (online), 2021.

の高度な解析図を作製した。DNA のナノボール・シークエンスでは、転写産物は、無数の非連続的転写が起こるため、非常に複雑であることが分かった。標準的なゲノムと 9 つのサブゲノム RNA に加え、SARS-CoV-2 は、融合，欠失，フレームシフト等を伴う未知のオープン・リーディング・フレームをコードしている転写産物を産生していた。ナノポール直接 RNA シークエンスより、ウイルスの転写産物に少なくとも 41 の修飾部位を認め、最も頻繁なのは、AAGAA の基調だった。修飾された RNA は修飾されていない RNA より短いポリ A 末尾となっていて、修飾と 3'末尾の関係が考えられた [1042]。

★中国の研究者は、クライオ電顕断層撮影（cryo-EM）と平均サブトモグラム（STA）を用いて、正規の SARS-CoV-2 ウイルスの分子集合体を報告した。融合前及び融合後の立体配座での S タンパクの自然な構造が、平均解像度 8.7-11Å で決定された。自然なスパイクの N に結合したグリカンの構成を質量分析で解析したところ、自然なグリカンの全処理状態は組み替え糖タンパク・グリカンと高度に類似していた。核酸タンパク（RNP）の自然な立体配座とより高次の集合体（4 つの RNP がピラミッド型になり、RNP ヘクソンタンパクは、卵が巣に入っているような構造をとる）が明らかにされた [1043]。
［SARS-CoV-2 ウイルスの構造は細部まで明らかにされ、30kb の一本鎖 RNA が直径 80nm の内腔にどのように収まっているかが分かった。］

◯中国南部の密輸市場におけるマレーセンザンコウ（Malayan pangolin）から、SARS-CoV-2 の関連ウイルスの 2 つのサブ系統に属するセンザンコウ関連ウイルスがメタ・シークエンスによって同定され、そのうちの 1 つは、SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインと強い類似性を示していた [1044]。
［マレーセンザンコウは、新型コロナウイルスの宿主の可能性があり、人畜共通感染症を予防するために生鮮市場から除去されるべきであると指摘している。］

★マレーセンザンコウから分離された或るコロナウイルス（Pangolin-CoV）では、SARS-CoV-2 の E, M, N, S 遺伝子と、それぞれ 100%，98.6%，97.8%，90.7%のアミノ酸の同一性を認めた。特に、Pangolin-CoV の S タンパクの受容体結合ドメインは事実上 SARS-CoV-2 同一で、一つの重要でないアミノ酸が異なるだけだった。ゲノムの比較分析では SARS-CoV-2 は、Pangolin-CoV 様のウイルスと、コウモリの RaTG13 様のウイルスの組み換えから由来したと考えられた。Pangolin-CoV は、分析した 25 のマレーセンザンコウのうち、

[1042] D. Kim, et. al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. Cell, 181, May 14, 2020.
[1043] H. Yao, et. al. Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus. Cell, 183, 3, 730-738.E13, October 29, 2020.
[1044] T. T.-Y. Lam, et. al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature, March 26, 2020.

17 匹から検出された。感染したセンザンコウでは症状と組織学的な変化を認め、Pangolin-CoV に対する抗体は、SARS-CoV-2 の S タンパクに対しても反応した [1045]。
［SARS-CoV-2 と極めて類似したコロナウイルスの分離は、頻繁に商いされるセンザンコウが SARS-CoV-2 の中間宿主として働く可能性を示唆しており、野生動物の交易が効果的に抑制されない限り、公衆衛生に対する将来の脅威を意味する。］

◯コウモリの RmYN02 ウイルスは、全ゲノムで 93.3%, 1ab 遺伝子で 97.2%の核酸が SARS-CoV-2 と一致しており、報告されている中で最も SARS-CoV-2 近いウイルスである。しかし、RmYN02 は、SARS-CoV-2 と、受容体結合ドメインのシークエンスは 61.3%しか一致しておらず、ACE2 には結合しないと考えられた。重要なのは、RmYN02 は、SARS-CoV-2 と同様に、Spike タンパクの S1・S2 サブユニットの結合部に、複数のアミノ酸が挿入されているという特徴があり、そのような挿入が、動物のウイルスの中で自然に起こるということを実証している [1046]。
［SARS-CoV-2 の S タンパクの S1 と S2 サブユニットの境界領域には、多塩基性（フーリン）の切断部位があり、それが SARS-CoV-2 の特徴で、全ての SARS-CoV-2 に共通している。RmYN02 は、S1・S2 の境界領域に 3 つのアミノ酸残基（PAA）の挿入がある。両者の挿入は同一でなく独立して生じていると考えられるが、自然界で認められるということは、自然に発生し、組み換えが起こったものと考えられる。RmYN02 は、2019 年 5 月～10 月に中国のユナン州から集められた 227 のコウモリの検体のメタゲノム解析から同定された。］

◎オランダの研究者は、ヒト小腸のオルガノイドの中で、SARS-CoV と SARS-CoV-2 は速やかに小腸細胞に感染することを、共焦点顕微鏡と電子顕微鏡で確認した。続いて、感染性のあるウイルス粒子を強い力価で認めた。mRNA の解析では、ウイルスに対する反応の遺伝的プログラムの強い誘導を認めた [1047]。

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

[1045] K. Xiao, et. al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature, May 7 (online), 2020.
[1046] H. Zhou, et. al. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. Current Biol, 30, 11, 2196-2203.e3, June 8, 2020.
[1047] M. M. Lamers, et.al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science, May 1 (first release), 2020.

体から感染性あるウイルスを分離した[1048]。

◯ドイツの研究は、大腸の培養細胞と初代非転換大腸オルガノイドを用い、SARS-CoV-2 のヒト腸上皮細胞（human intestinal epithelial cells：hIECs）における生態を解析した。ヒト腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 の感染，複製，感染性ウイルス粒子の産生の全てを支えていた。特に、腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 を伝搬するのに、最も良い培養モデルとなっていた。ウイルス感染はとても強い内因性の免疫応答を誘導したが、そこではインターフェロン（特にⅢ型インターフェロン）を介する応答が、SARS-CoV-2 の複製と拡散の抑制に効果的だった。hIECs は SARS-CoV-2 複製と増殖の部位であり、SARS-CoV-2 の腸の段階は、患者のウイルス血症を増加させたり、悪化したサイトカインの反応を刺激したりすることによって COVID-19 患者の病理に関与している[1049]。

★SARS-CoV-2 は細胞への侵入に細胞の受容体である ACE2 を利用する。ACE2 はレニン・アンギオテンシン系（RAS）の重要な調節因子でもある。RAS の調節因子としての役割を果たすため、細胞の ACE2（cACE2）は初めは細胞表面に移送される必要があるが、それは宿主のプロテアーゼである disintegrin や ADAM17 によって切断され、酵素活性を持つ可溶性 ACE2（sACE2）となって血漿中に放出される。sACE2 は SARS-CoV-2 との影響を受けていない相互作用部位を維持していて、SARS-CoV-2 に結合出来ると考えられる。中国の研究者は、SARS-CoV-2 に高度に感染し易いヒト腎細胞株である HK-2 を用いて、ゲノム・ワイド RNAi スクリーニングを行い、SARS-CoV-2 の感染の臨床的徴候に結び付く生物学的経路において調節性の役割を果たすウイルス依存性因子（VDFs）を同定した。SARS-CoV-2 の分泌型である sACE2 の SARS-CoV-2 感染における役割を発見した。SARS-CoV-2 は、spike と sACE2 または ACE2 - vasopressin 相互作用を通じて、それぞれ、AT 1 または AVPR1B を介する受容体仲介細胞内取り込み（endocytosis）を利用していた。SARS-CoV-2 感染に関する VDFs と sACE2 の調節性効果の同定は、SARS-CoV-2 の病原性と細胞侵入機序を明らかにし、COVID-19 の治療戦略に役立つ[1050]。

★米国の研究者は、リバース・ジェネティクス・システムを利用して、ルシフェラーゼ（luciferase）のレポーター・ウイルスを作製し、SARS と COVID-19 の患者から集められた血清が、コロナウイルスに対する限られた交差中和活性しか持たないことを示した。また、

[1048] J. Zhou, et. al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. Nature Med, May 13, 2020.
[1049] M. L. Stanifer, et. al. Critical role of type Ⅲ interferon in controlling SARS-CoV-2 infection in human intestinal epithelial cells. Cell Reports, June 19 (online), 2020.
[1050] M. L. Yeung, et. al. Soluble ACE2-mediated cell entry of SARS-CoV-2 via interaction with proteins related to the renin-angiotensin system. Cell, March 2 (online), 2021.

GFP（green fluorescent protein）のレポーター・ウイルスを作製して SARS-CoV-2 の病原性を調べた。高感度 RNA *in situ* マッピングでは、ヒトの上気道の表皮細胞の 20%に ACE2 の発現を認めた。ACE2 発現は鼻の繊毛細胞で最も多く、下部の呼吸器に向かって減少しており、SARS-CoV-2 の感染も、近位の呼吸器において高く、遠位の呼吸器において低いという勾配が認められた。COVID-19 の病理解剖での肺の検討では病巣を認め、培養結果と一致して、SARS-CoV-2 の感染した気道の繊毛細胞と肺胞領域の 2 型肺細胞を認めた [1051]。［鼻が感染し易く、その後、ウイルスを肺に吸い込んでウイルスが拡がり、SARS-CoV-2 の病原性が発揮されると考えられる。］

★米国と欧州の研究者は、定量的質量分析法による Vero E6 細胞に感染した SARS-CoV-2 のリン酸化プロテオミクスを行い、宿主とウイルスのタンパクに劇的なリン酸化の書き換えが起こっていることを認めた。SARS-CoV-2 の感染は、カゼイン・キナーゼⅡ（CK2）と p38 MAP キナーゼの活性化，広範囲なサイトカインの産生，細胞周期の停止を引き起こす有糸分裂キナーゼの停止を促進した。また、感染は、ウイルス粒子の発芽を有する CK2 を含む細胞突起の突出を顕著な誘導を刺激した。包括的なリン酸化のプロファイルを、調節不全を起こしたキナーゼや反応経路にマッピングすることで、87 の薬剤と化合物が同定された。P38，CK2，CDKs，AXL，PIKFYVE キナーゼの薬理学的な阻害が抗ウイルス効果を持ち、COVID-19 の治療法としての候補となることを認めた [1052]。

★★コロナウイルスのゲノムの複製は、ウイルスが誘導する細胞質基質の二重膜小胞に関係していて、その小胞は、感染した細胞でウイルス RNA を合成するのに適合した微小環境を提供していると考えられる。しかし、新たに合成されたゲノムや mRNA が、それらの翻訳や産物であるウイルス粒子の組立を確保するために、これらの密閉された複製区画から細胞質基質へ移動できるかは分かっていない。オランダ，ドイツ，米国の研究者は、二重膜小胞の両方の膜に渡っていて、RNA の細胞質への移出を可能としている分子的細孔の複合体を、細胞クライオ電顕を用いて可視化した。六量体に組み立てられたウイルスの大きな膜貫通タンパクが、王冠状複合体の中核となっていることが分かった。このコロナウイルスに特異的な構造がコロナウイルスの複製に必須であり、医薬品の標的となり得ると考えられる [1053]。

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 に感染したヒトとマカク猿の両方の肺の組織病理検体に

[1051] Y. J. Hou, et. al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. Cell, May 26 (online), 2020.
[1052] M. Bouhaddou, et. al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection. Cell, June 28 (online), 2020.
[1053] G. Wolff, et. al. A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle. Science, August 6 (first release), 2020.

おいて血管内皮の障害と血栓を示した。マカク猿における SARS-CoV-2 の病原性と相関した重要な分子経路を決めるため、気管支肺胞洗浄液と末梢血の転写産物の解析と血清のタンパク質解析を行った。肺におけるマクロファージの浸潤とマクロファージ，補体，血小板活性化，血栓症，及び CRP や MX1，IL-6，IL-1，IL-8，TNF-α，NF-κB を含む炎症誘発性マーカーの上方調節を認めた。結果から、炎症と血栓が SARS-CoV-2 による血管疾患を引き起こすモデルが示唆された [1054]。
［SARS-CoV-2 は炎症誘発性サイトカインとインターフェロン刺激遺伝子を情報調節し、また、補体と血液凝固カスケードを上方調節する。］

◎エール大学では、SARS-CoV-2，MERS-CoV，SARS-CoV-1 spike を発現しているコウモリのコロナウイルスである HKU5，SARS-CoV-2 spike を発現している水泡性口内炎ウイルスが感染している Vero-E6 細胞でゲノムワイド CRISPR スクリーンを行った。ACE2 受容体とプロテアーゼであるカテプシン L を含む既知の SARS-CoV-2 の宿主因子を同定した。更に、SARS 系統である *HMGB1* を含む前ウイルス性遺伝子と経路、及び全コロナウイルスに特異的な SWI/SNF 染色体の再構成複合体を認めた。HMGB1 は ACE2 の発現を制御し、SARS-CoV-2，SARS-CoV-1，NL63 の侵入に必須だった。また、同定された遺伝子産物の小分子拮抗剤が猿とヒトの細胞での SARS-CoV-2 の感染を防ぎ、種にわたって、これらの遺伝子の役割が保存されていると考えられた [1055]。

◎ニューヨークの研究者は、SARS-CoV-2 がヒト肺胞上皮細胞に感染するのに必要な宿主因子を同定するため、ゲノムスケールでの CRISPR 機能喪失スクリーンを行った。第一の格付けの遺伝子は、導管の ATPase proton pump，Retromer，Commander，Arp2/3 複合体を含む異なる経路へ集積していた。これらの遺伝子標的を CRISPR ノックアウト，RNA 妨害ノックダウン，小分子阻害剤などの幾つかの独立した方法を用いて検証した。単一細胞 RNA シークエンスにより、転写産物の変化が、コレステロールの生合成において、第一の格付けの遺伝子の消失で共通していることが明らかになった。更に、ウイルス侵入の早期に ACE2 受容体の鍵となる役割を前提とすると、*RAB7A* の消失は、ACE2 受容体を細胞内に隔離することによってウイルスの侵入を減少させることを認めた [1056]。

＜Ｄ６１４Ｇ変異＞

[1054] M. Aid, et. al. Vascular disease and thrombosis in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. Cell, October 9 (online), 2020.
[1055] Genome-wide CRISPR screens reveal host factors critical for SARS-CoV-2 infection. Cell, October 20 (online), 2020.
[1056] Z. Daniloski, et. al. Identification of required host factor for SARS-CoV-2 infection in human cells. Cell, October 23 (online), 2020.

★マサチューセッツ大学の研究では、D614G はヒト肺細胞，腸細胞，ヒト ACE2 及び中国の赤褐色馬蹄コウモリ（Chinese rufous horseshoe bat）とマレーセンザンコウ（Malayan pangolin）を含む様々な哺乳類の ACE2 オルトログの異所性発現によって易感染性となった細胞において、原型よりも、より感染し易かった。D614G は S タンパクの合成，加工，SARS-CoV-2 粒子への組み込みを変えなかったが、D614G の ACE2 への親和性は、より速い分離率のために減少した。電顕による S タンパク 3 量体の評価により、D614G はプロトマー間の接触を混乱させ、ACE2 が結合可能な状態へと立体配座を移させ、それがウイルスの膜が標的細胞と融合する過程となっていた。より開かれた立体配座と一致して、S タンパクの受容体結合ドメインを標的とする抗体の中和能は減衰しなかった [1057]。

★★★中国の研究者は、SARS-CoV-2 の Spike タンパクの 80 の変異型と 26 のグリコシル化部位の修飾を、合わせて 106 の擬似ウイルスを作製して、感染性と中和抗体のパネルや回復患者血清への反応性について研究した。D614G は、D614G と他のアミノ酸変化の両方を含む幾つかの変異型と並んで、有意により感染し易かった。受容体結合ドメインのアミノ酸変化を伴う殆どの変異型はより感染し難くなっていたが、A475V, L425R, V483A, F490L を含む 10 の変異型は、幾つかの中和抗体に耐性となった。更に、グリコシル化の削除の多くは感染し難くなったが、N331 と N343 のグリコシル化の両方の削除は、劇的に感染性を低下させ（1200 倍）、ウイルスの感染性にグリコシル化が重要であることが明らかになった。興味深いことに、N234Q は目立って中和抗体に耐性だったが、N165Q はより感受性が高くなった [1058]。

★★テキサス大学では、USA-WA1/2020 株の D614G 変異を作製し、効果を調べた。D614G は、ウイルスの改善された感染性を通じて、肺上皮細胞やヒト上皮組織での複製を強めた。G614 変異に感染したハムスターでは、鼻腔の洗浄液や気管での感染力価を示したが、肺ではそうではなく、D614G は COVID-19 患者の上気道でのウイルス量を増やすとの臨床所見を確認し、感染を強めているかもしれないと考えられた。D614 に感染したハムスターの血清は、D614 ウイルスより G614 ウイルスに対する中和抗体力価が中等度に高く、(1) 変異は臨床試験において COVID-19 から保護するワクチンの効果を減少させない、(2) 治療抗体は、G614 ウイルスに対して試されるべきだと考えられた [1059]。

★★ヒトにおける SARS-CoV-2 の進化の中で、Spike タンパクの D614G の置換が現れ、

[1057] L. Yurkovetskiy, et. al. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. Cell, September 15 (online), 2020.
[1058] The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. Cell, July 17 (online), 2020.
[1059] J. A. Plante, et. al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. Nature, October 26 (online), 2020.

COVID-19 感染の主要な循環変異（S-614G）となった。しかし、S-614G の増加する割合がヒトにおける複製や伝播を改善する結合の優位性があるのか単に創業者効果のためなのか明らかになっていない。米国とスイスの研究者は、同質遺伝子的 SARS-CoV-2 変異株を作製し、S-614G 変異は (i) ヒト宿主細胞表面の受容体である ACE2 との結合を強化し、(ⅱ) 初代ヒト気管支及び鼻腔気道上皮クラスターと新たなヒト ACE2 ノックイン・マウス・モデルにおいて複製を増加させ、(ⅲ) SARS-CoV-2 感染のハムスターとフェレットのモデルで顕著に複製と伝播を増加させた。S-614G 代替は in vitro では結合と複製が僅かに増加するが、特に伝播のボトルネックにおいて、in vivo で真の競合的優位性があり、現在循環している SARS-CoV-2 ウイルスの中で S-614G 変異株が世界的優位となっていることを説明している [1060]。

◎SARS-CoV-2 の spike（S）タンパクの 614 部位のアスパラギン酸からグリシンへの置換はウイルスの迅速な拡散を促進している。G614 系統とその最近の変異株は現在優勢な流行型である。米国の研究者は、G614 S 三量体の全長のクライオ電顕構造を調べ、主として 1 つの受容体結合ドメインの部位によって異なっている 3 つの融合前の異なる構造をとっていることを明らかにした。D614 S 三量体の乱れた環は G614 spike のプロトマーの中では領域間をクサビ形に留めていた。これが G614 三量体が未熟な解離を起こすのを防ぎ、効果的に機能的 spike の数を増やし、感染性を増強し、膜融合のための構造的再編を調節すると考えられる相互作用を加えていた [1061]。

★米国の研究者は、イメージ技術とウイルス特異的レポーターを用いて、β-コロナウイルスが退出にリソソーム輸送を用い、他の殻を持つウイルスのよって通常用いられる生合成分泌経路ではないことを示した。この異例の退出は、Arf 様小 GTP アーゼである Arl8b によって調節されており（Arl8b 依存性のリソソームの細胞外分泌により退出）、Rab7 GTP アーゼを競合的に拮抗する CID1067700 によって阻止された。β-コロナウイルスのそのような非溶解性の放出は、リソソームの脱酸化，リソソームの分解酵素の不活性化，抗原提示経路の混乱を引き起こした [1062]。
［β-コロナウイルスが誘導する退出のためのリソソームの小器官の利用は、患者に認められる細胞と免疫の異常に視野を提供し、新たな治療方法を示唆する。］

★*Coronaviridae* は人において軽症呼吸器感染から致死的な急性呼吸不全症候群を起こす

[1060] B. Zhou, et. al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. Nature, February 26 (online), 2021.
[1061] J. Zhang, et. al. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. Science, March 16 (first release), 2021.
[1062] S. Ghosh, et. al. ß-coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway. Cell, October 27 (online), 2020.

可能性のあるウイルス属である。様々なコロナウイルスに共通する宿主因子を見付けることは現在と未来のコロナウイルスと闘う治療法の開発を促進する。UCSF の研究者は、SARS-CoV-2 と 2 つの季節性風邪コロナウイルス OC43 と 229E が感染した細胞のゲノム・ワイド CRISPR スクーニを行った。この方法では、正しく異なるウイルス侵入因子である ACE2（SARS-CoV-2 について），アミノペプチダーゼ N（229E について），グルコサミノグルカン（OCE43 について）を同定した。更に、ホスファティディルイノシトール・リン酸の生合成とコレステロールの恒常性を 3 つの全コロナウイルスによる感染を支える宿主の経路として同定した。反対に、ライソゾームのタンパクである TMEM106B は SARS-CoV-2 感染に固有だった。ホスファティディルイノシトール・キナーゼとコレステロールの恒常性の薬理学的阻止は 3 つのコロナウイルスの複製を阻害した [1063]。

★COVD-19 の原因ウイルスである SARS-CoV-2 は様々な重症度の呼吸器感染症を起こす *Coronaviridae* 属のウイルスの 1 つである。SARS-CoV-2 と関連ウイルスのライフサイクルにおいて利用される宿主の細胞因子と経路は良く分かっていない。ニューヨークの研究者は、SARS-CoV-2 と 3 つの季節性コロナウイルス（HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E）が感染している間のゲノムスケールの CRISP ノックアウト・スクリーンを行った。これによって、全コロナウイルスの宿主因子と経路、ウイルスに特異的な機能的役割が明らかになり、グルコサミノグルカン生合成，SREBP シグナリング，BMP シグンリング，ホスファティディルイノシトール生合成に大きく依存していることと、幾つかの特徴の良く分からないタンパクの必要が分かった。SARS-CoV-2 と 3 つのコロナウイルスの感染のためには、TMEM41B タンパクを含む VTT 領域が絶対的に必要であることを同定した [1064]。

★フラビウイルスはヒトの健康にとって持続的な脅威である。これらの RNA は、感染した蝦やダニが噛むことによって伝播し、規則的に感染を起こす。フラビウイルスの感染に必要な宿主因子を同定するため、米国の研究者は、全ゲノム機能喪失 CRISPER-Cas スクリーンを行った。これらの結果に基づき、TMEM41B と VMP1 がウイルスの複製サイクルにおいて果たす役割を調べることに焦点を当てた。TMEM41B の機序に関する研究では、検査した全ての *Flaviviridae* ファミリーの成員が TMEM41B が必要だった。更に 12 の付加的なウイルス・ファミリーを検査し、*Coronaviridae* の SARS-CoV-2 も感染に TMEM41B が必要であることが分かった。特記すべきは、東アジアの人口の 20%に認められる SNPs はフラビウイルスの感染を低下させていた。TMEM41B 欠損はフラビウイルス感染に対して高い内因性免疫応答を持っていた [1065]。

[1063] R. Wang, et. al. Genetic screens identify host factors for SARS-CoV-2 and common cold coronaviruses. Cell, December 8 (online), 2020.
[1064] W. M. Schneider, et. al. Genome-scale identification of SARS-CoV-2 and pan-coronavirus host factor netwoks. Cell, December 9 (online), 2020.
[1065] H. Heinrich, et. al. TMEM41B is a pan-flavivirus host factor. Cell, December 8

［TMEM41B は膜の歪みを促進するためにフラビウイルス RNA 複製複合体に集められ、それは、ウイルスゲノムの複製に防御的な役割を作っていると考える。］

★SARS-CoV-2 によって起こされるような動物由来感染症は、動物のウイルスの高度に易感染性のヒトの人口への流出後に起こる。彼等の子孫はヒト宿主に順応し、免疫圧力から逃れるように進化する。コロナウイルスは、校正ポリメラーゼのために他の RNA ウイルスより代替が起こるのが遅い。米国の研究者は、Spike 糖タンパクでは再発性の欠失（deletion）がこの遅い代替率を克服することを認めた。欠失変異は、広範な遺伝学的・地理的背景で起こり、効率的に伝播し、現在国際的に懸念されている系統を含め、新たな系統に出現する。それらは頻繁に、抗体の抗原決定基を決定する部位に位置する再発性欠失部位（recurrent deletion regions : RDRs）を占拠している。RDRs における欠失は中和抗体に抵抗性を与える。アミノ酸の長さを変えることにより、欠失は SARS-CoV-2 の抗原進化、より一般的には順応的進化を促進すると考えられる [1066]。

★RNA ウイルスとその宿主タンパクとの相互作用の理解は、COVID-19 への治療介入を改善する。icSHAPE を用い、中国と英国の研究者は、感染したヒトにおいて及び再度畳んだ RNA から SARS-CoV-2 RNA、及び SARS-CoV-2 と他の 6 つのコロナウイルスの調節性非翻訳領域の構造状態を決定した。コンピュータで予測された幾つかの構造要素を検証し、細胞内においてウイルスの翻訳とサブゲノム・ウイルス RNA の量に影響を与える構造的特徴を発見した。構造データを用いた深層学習法で、SARS-CoV-2 RNA に結合する 42 の宿主タンパクを予測した。特に、構造要素を標的とするアンチセンス・オリゴヌクレオチドと SARS-CoV-2 RNA 結合タンパクを阻害する FDA に承認された薬剤が、ヒトの肝臓と肺の腫瘍に由来する細胞での SARS-CoV-2 感染を劇的に減少させた [1067]。
［icSHAPE は *in vivo* click selective 2-hydroxyl acylation and profiling experiment の略］

☆米国の研究者は質量分析計による RNA 結合タンパクの包括的同定（comprehensive identification of RNA-binding protein by mass spectometory : ChIRP-MS）を用いて、活動性の感染中に SARS-CoV-2 RNA に結合する 309 の宿主タンパクを同定した。このデータと他の 3 つの RNA ウイルスの ChIRP-MS データの統合により、RNA と宿主タンパクの相互作用のウイルス特異性を明らかにした。標的 CRISPER スクリーンにより、機能的な RNA 結合タンパクの多くは宿主をウイルスが誘導した細胞死から守ることが分かり、また

(online), 2020.
[1066] K. R. McCarthy et. al. Recurrent deletion in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. Science, February 3 (online), 2021.
[1067] L. Sun, et. al. *In vivo* structural characterization of the SARS-CoV-2 RNA genome identifies host protein vulnerable to repurposed drug. Cell, February 9 (online), 2021.

7 つの RNA ウイルスにわたる比較的 CRISPER スクリーン、共通の SARS に特異的な抗ウイル因子が明らかになった。更に、RNA を中心としたアプローチと CRISPER スクリーンを組み合わせることにより、SARS-CoV-2 とミトコンドリアの間の物理的・機能的関連を明らかにし、この器官が抗ウイルス活性の普遍的プラットフォームであることを示した [1068]。［機能的 SARS-CoV-2 RNA と宿主タンパク間の相互作用の包括的カタログを提供し、それは宿主とウイルスの接合を理解するための情報を提供し、治療効果のための標的となるは宿主経路を明らかにする。］

◎世界的な SARS-CoV-2 の出現でウイルス・タンパクとそれらの宿主タンパクとの相互作用の役割の分子学的機能の深い理解が緊急に必要になっている。幾つかの個々のオミクス研究で、COVID-19 の病態生理の知識が深まった。それらのデータベースを統合してウリルスと宿主の相互作用を全体観を把握し、SARS-CoV-2 の病原性の特徴を明らかにすることは、実験体系の不均一性によって制限されている。そのため、ドイツとスウェーデンの研究者は、SARS-CoV-2 と SARS-CoV のマルチオミクスを同時に行った。最新のプロテオミクスで、両ウイルス間のインターアクトームと、ヒト肺由来の細胞系で、転写産物，タンパク，ユビキチン，リンタンパクへの影響を調べた。これらのデータを細胞の相互作用の世界的なネットワークに投影すると、SARS-CoV-2 や SARS-CoV-2 の感染に際して異なる層で起こる摂動（perturbation）の間のクロストークを認め、これらの近密に関連したコロナウイルスの固有の及び共通の分子機構を同定した。組織の線維化における関与があることが知られている TGF-β経路は、特に SARS-CoV-2 ORF8 と SARS-CoV-2 ORF3 によるオートファジーによって調節障害を起こしていた。広範なデータセットは既存の医薬品によって標的とされる多くのホットスポットを強調し、ウイルスと宿主に向けた治療法の合理的な設計を先導し、その例を SARS-CoV-2 に対する強い抗ウイルス効果を持つキナーゼや MMPs（Matrixs Metalloproteinases）阻害剤を同定することによって示した [1069]。

○スタンフォード大学の研究者は、8 つの近接する細胞内区域にわたって、SARS-CoV-2 のウイルス RNA の細胞内における局在をコンピュータを用いてモデル化し、SARS-CoV-2 のゲノムをヒトのトランスクリプトームや他のコロナウイルスと比較した。SARS-CoV-2 のゲノムとサブゲノム RNA は、宿主のミトコンドリア・マトリックスと核小体に向かって豊富となり、5'と 3'のウイルスの非転写部位が最も高い明らかな局在信号を持っていた。ミトコンドリアの局在信号は、コロナウイルスのライフサイクルにおいて必須の段階である二重膜小胞に関する細胞内 RNA 交換の指標と解釈した [1070]。

[1068] R. A. Flynn, et. al. Discovery and functional interrogation of SARS-CoV-2 RNA-host protein interactions. Cell, March 11 (online), 2021.
[1069] A. Stukalov, et. al. Multilevel proteomics reveals hot perturbations by SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Nature, April 12 (online), 2021.
[1070] K. E. Wu, et. al. RNA-GPS predicts SARS-CoV-2 RNA residency to host

○米独の研究者は、ヒト・コロナウイルスの指向性を予測するため、様々なヒト健常組織にわたる単一細胞トランスクリプトミクスを用いて、28 の SARS-CoV-2 とコロナウイルス関連の受容体と因子（SCARFs）をプロファイルした。SCARFs はウイルスの侵入を促進するものと抑制するものの両方の細胞因子を含んでいる。腸の胚細胞，腸管細胞と腎近位尿細管細胞は SARS-CoV-2 に高度に許容性で、臨床データと一致していた。また、肺や脳の感染の非正規な侵入経路も予測された。精原細胞と前立腺内分泌細胞も同様に SARS-CoV-2 感染に許容性で、男性に特異的な脆弱性を示唆した。鼻粘膜にはプロウイルス，抗ウイルスの両方の因子が高度に発現していて、年齢による違いの可能性もあり、コロナウイルス感染の重要な攻防場所であると考えられた。また、早期の胎児と胎盤の発達も感染の中等度のリスクがあった。SCARF 発現は調べた霊長類の臓器のサブセットで広く保存されていた [1071]。

○COVID-19 と無嗅症の関連や嗅球における SARS-CoV-2 ウイルスの存在を示す報告があるが、スイスの研究者は、嗅神経上皮がウイルスの標的となるかを調べるにためにヒト嗅神経上皮から RNA シークエンスのライブラリーを作製し、そこでウイルス受容体である ACE2 とウイルスの内在化の促進因子である TMPRSS2 をコードする遺伝子が実質的に発現していることが分かった。ヒト嗅細胞の単一細胞 RNA シークエンスのデータセットを解析し、嗅覚神経の完全性を維持している支持細胞が ACE2 と TMPRSS2 を発現していることを明らかにした。ACE2 タンパクは、ヒトとマウスの嗅組織の支持細胞のサブセットで高く発現していた。更に、マウスとヒトの両方で、特異的な脳細胞タイプでの ACE2 転写産物を認めた [1072]。
［支持細胞は、脳に直接接続する神経感覚系での SARS-CoV-2 の侵入口となる可能性がある。］

＜オルガンオイド，培養系，iPS 由来モデル＞

★ニューヨークの研究者は、ヒト多能性幹細胞を用いて肺のオルガノイド・モデル（hPSC-LOs）を開発した。hPSC-LOS、特にタイプⅡ様肺胞細胞は、SARS-CoV-2 に感染し易く、SARS-CoV-2 が感染するとケモカインを強く誘導し、それは COVID-19 患者での所見と同様だった。これらの患者の 25%は消化管症状を持ち、それは COVID-19 のより悪い予後と相関している。したがって、hPSC に由来する大腸オルガノイド（hPSC-COs）を作製し、SARS-CoV-2 感染に対する大腸細胞の応答を調べた。様々なタイプの大腸細胞、特に腸細胞

---

mitochondria and nucleolus. Cell System, June 20 (online), 2020.
[1071] M. Singh, et. al. A single-cell RNA expression map of human coronavirus entry factors. Cell Reports, September 3 (online), 2020.
[1072] L. Fodulian, et. al. SARS-CoV-2 receptors and entry genes are expressed in the human olfactory neuroepithelium and brain. iScience, November 25 (online), 2020.

が ACE2 を発現しており、SARS-CoV-2 に感染し易かった。hPSC-LOs を用い、FDA 承認薬の高速スクリーニングを行い、イマチニブ，ミコフェノール酸（MPA），二塩化キナクリン（QNHC）などの SARS-CoV-2 の侵入阻害剤を同定した。これらの薬剤の生理学的レベルでの処理は、hPSC-Los と hPSC-Cos の両方で SARS-CoV-2 感染を有意に抑制した[1073]。
［SARS-CoV-2 に感染した hPSC-Los と hPSC-Cos は SARS-CoV-2 感染を研究する疾患モデルとなり、COVID-19 治療薬の候補を同定するための薬剤スクリーニングの貴重な資源となる。］

★遠位肺にはガス交換を行う末端気管支と肺胞が存在する。遠位肺の 3 次元 in vitro 培養システムは、間質性肺疾患，がん，SARS-CoV-2 関連 COVID-19 肺炎などの病理の研究を強く推進する。米国の研究者は、1 人の成人の 2 型ヒト肺胞上皮（AT2）細胞または KRT5^{+} 基底細胞に由来するオルガノイドとして、遠位肺の先祖の長期のフィーダーの不要な化学的に明確な培養系を開発した。AT2 のオルガノイドでは、AT1 への分化転換の可能性が認められ、基底細胞のオルガノイドでは、分化したクラブ細胞や繊毛細胞が並んだ腔が形成された。*KRT5*$^{+}$を発現する基底細胞オルガノイドの単一細胞解析では、明かな *ITGA6*$^{+}$*ITGB4*$^{+}$ 有糸分裂の細胞を認め、その増殖は、更に *TNFRSF12A*^{hi} KRT5^{+}基底細胞の～10%から成る分画に分離しているが、気管支末端のクラスター内の存在し、豊富なクローン原性のオルガノイドの成長活性を発揮していることが分かった。遠位肺のオルガノイドは露出された外部の表面にある ACE2 を展示するために apiral-out な極性を持って作製され、SARS-CoV-2 の AT2 と基底培養への感染を促進し、新たな標的細胞としてクラブ細胞を同定した[1074]。
［この長期のフィーダーの不要なヒト遠位肺のオルガノイドの培養は、単一細胞解析と組み合わされて、疑われていなかった基底細胞の機能的不均一性を同定し、COVID-19 を p 含むヒト遠位肺感染の簡易な in vitro オルガノイドのモデルを確立する。］

○米国の研究者は、ヒト多能性幹細胞（human pluripotent stem cells：hPSCs）に由来する細胞とオルガノイドから成る実験プラットフォームを作製した。Spike の機能を持った擬似侵入ウイルスは、膵内分泌細胞，肝オルガノイド，心筋細胞，ドーパミン作動性神経に感染した。最近の臨床研究で糖尿病と COVID-19 の強い相関が報告されているが、ヒト膵 β 細胞と肝オルガノイドは SARS-CoV-2 の感染を高度に許容していることを認め、更にプライマリー・ヒト成人の膵島細胞や肝細胞，胆管細胞オルガノイドを用いて検証した。SARS-CoV-2 感染は、ケモカインの顕著な発現を引き起こし、これはプライマリー・ヒト COVID-

---

[1073] Y. Han, et. al. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids. Nature, October 28 (online), 2020.
[1074] A. A. Salahudeen, et. al. Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. Nature, November 25 (online), 2020.

19 の肺剖検検体でもでも認められた [1075]。
［hPSC 由来の細胞/オルガノイドは、SARS-CoV-2 感染に対するヒト組織の細胞応答の理解のためのモデルと、COVID-19 の病態モデルとして役立つ。］

○ロサンゼルスの研究者は、SARS-CoV-2 の心筋に特異的な感染のメカニズムを研究するモデルとして、ヒト iPS 細胞由来の心筋（hiPSC-CMs）を用いた。顕微鏡での観察と RNA シークエンスでは、SARS-CoV-2 は ACE2 を介して hiPSC-CMs に感染することが明らかになった。ウイルスの複製と細胞変性効果は、感染後 72 時間での hiPSC-CMs のアポトーシスと拍動停止を引き起こした。SARS-CoV-2 感染は内因性の免疫応答と抗ウイルス排除遺伝子経路（antiviral clearance gene pathways）を活性化したが、代謝経路を阻害し ACE2 発現を抑制した [1076]。

○重症 COVID-19 肺炎の特徴は、肺胞の通性前駆細胞である 2 型肺上皮細胞（AT2）への SARS-CoV-2 の感染であるが、特に疾患早期に患者から、これらの細胞を得るのは難しい。ボストンの研究者らは、空気と液体の境界面に順応した iPS 細胞由来の AT2s を用いて、最初の尖部の肺胞上皮への SARS-CoV-2 感染をシミュレートする in vitoro ヒト・モデルを開発した。感染細胞での迅速な転写産物の変化を認め、その特徴は、NF-κB の上方制御シグナリングと成熟肺胞プログラムの欠失を伴う炎症性表現型への移行だった。薬剤検査ではレムデシビルと TMPRSS2 プロテアーゼ阻害の効果が確認され、肺胞細胞へのウイルスの侵入に用いられる仮定的機序が検証された [1077]。
［このモデルは SARS-CoV-2 感染の鍵となる肺標的細胞の内因性応答を明らかにし、薬剤開発を促進する。］

○ノース・カロライナ州の研究者は、肺組織からのヒト 2 型肺胞幹細胞を増殖させるための、フィーダーの不要で増幅可能な化学的に明確なモジュール型肺胞細胞球体培養システムを開発した。培養された肺胞細胞は SARS-CoV-2 受容体である ACE2 を発現し、ウイルスに感染することができた。感染した培養 2 型肺胞細胞（AT2）の転写産物と組織学的な解析で、インターフェロンを介する炎症性応答，サーファクタント・タンパクの消失やアポトーシスなどの COVID-19 肺炎を反映していることが分かった。培養 AT2 をインターフェ

[1075] L. Yang, et. al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cell and organoids. Cell Stem Cell, 27, 1-12, July 2, 2020.
[1076] A. Sharma, et. al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. Cell Report Med, June 29 (online), 2020.
[1077] J. Huang, et. al. SARS-CoV-2 infection of pluripotent stem cell-derived human lung alveolar type 2 cells elicits a rapid epithelial-intrinsic inflammatory response. Cell Stem Cell, September 18 (online), 2020.

ロン（IFNs）で措置すると、細胞死を含むウイルス感染の特徴が要約されていた。反対に、低用量の IFNs で事前の措置した培養 AT2 ではウイルス複製が減少しており、SARS-CoV-2 に対する IFNs の予防効果が示唆された [1078]。
［ヒト幹細胞を基礎とする培養 AT2 細胞は COVID-19 病原性への洞察を提供し、ヒト呼吸器疾患を理解するモデルとなる。］

○韓国と英国の研究者は、ヒト肺組織からのヒト 2 型肺胞細胞（hAT2）をフィーダー無しで長期間 3 次元培養する技術を開発し、SARS-CoV-2 への感染応答を研究した。イメージによる解析と単一細胞転写産物プロファイリングにより、感染した hAT2 細胞における迅速なウイルス複製と、インターフェロン（1 型と 3 型）関連遺伝子及び炎症誘発性遺伝子の発現の増強を認め、強い内因性免疫応答が示唆された。伝搬中に獲得されたウイルス変異の追跡により、1 ウイルスの侵入から個々の細胞が全て感染することが同定された [1079]。
［この研究は COVID-19 病原性への洞察し、呼吸器疾患のモデルとして、確定された hAT2 の 3 次元培養の採用可能であることを示した。］

○ペンシルバニア大学では、ヒト iPS 細胞（hiPSC）由来の単層脳細胞と領域特異的脳オルガノイドの SARS-CoV-2 への被感染性を研究した。神経細胞や星状細胞は僅かしか感染しないが、脈絡叢上皮細胞は強く感染することが分かった。hiPSC から生成した脈絡叢オルガノイドでは、産出性の SARS-CoV-2 感染が起こり、それは細胞死の増加や炎症性応答と細胞機能の欠乏を示唆する転写産物の調節不全と相関していた [1080]。

○ケンブリッジ大学では、ヒト多能性幹細胞由来の脳のオルガノイドで、SARS-CoV-2 の神経指向性を調べた。豊富なリポタンパクを発現している成熟した脈絡叢細胞にはウイルスの ACE2 受容体が発現していたが、神経や他のタイプの細胞ではそうではなかった。オルガノイドに SARS-CoV-2 spike を持つ擬似ウイルスや生のウイルスを暴露させ、脈絡叢上皮細胞へのウイルスの指向性が分かったが、神経やグリアへの感染は僅かか認められなかった。感染した細胞は、脈絡叢上皮障壁のアポリポタンパクと ACE2 を発現している細胞だった。最後に、SARS-CoV-2 感染は、脈絡叢上皮細胞を障害し、通常は脳脊髄液や脳への病原体や免疫細胞やサイトカインの侵入を防いでいるこの重要な障壁に漏れを起こすこと

[1078] H. Katsura, et. al. Human lung stem cell-based alveolospheres provide insight into SARS-CoV-2 mediated interferon responses and pneumocyte dysfunction. Cell Stem Cell, October 21 (online), 2020.
[1079] J. Youk, et. al. Three-dimentional human alveolar stem cell culture models reveal infection responses to SARS-CoV-2. Cell Stem Cell, Ocober 21 (online), 2020.
[1080] F. Jacob, et. al. Human pluripotent stem cell-derived neural cells and brain organoids reveal SARS-CoV-2 neurotropism predominates in choroid plexus epithelium. Cell Stem Cell, September 21 (online), 2020.

を示した[1081]。

[1081] L. Pellegrini, et. al. SARS-CoV2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF-barrier in human brain organoid. Cell Stem Cell, October 13 (online),2020.

Ⅱ．Spike タンパクと ACE2

★★★SARS-CoV-2 の受容体は、細胞膜タンパクである ACE2 であり、SARS-CoV-2 の Spike タンパクが ACE2 に結合した後、宿主側細胞膜のセリンタンパク分解酵素である TMPRESS2 で切断され、Spike タンパクが活性化されることにより、SARS-CoV-2 の外膜と宿主細胞が融合して SARS-CoV-2 が細胞内に侵入する [1082]。

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

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

★SARS-CoV-2 の Spike 糖タンパクの受容体結合ドメインは、SARS-CoV の Srike タンパクと同様の結合性（1.2 nM 対 5.0 nM）を持つ。SARS-CoV-2 の Spike 糖タンパクは、S1/S2 サブユニットの間の境に 4 つのアミノ酸残基（Pro681、Arg682、Arg683、Ala684）が入ることによるフーリン（furin）の切断部位（cleavage）部位があり、他の SARS 関連コロナウイルスとの違いとなっている [1083]。

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

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクの 3 量体の多くの場合の状態は、3 つの受容体結合ドメインのうち 1 つが上向きに回転して受容体に結合し易い立体配座となっている。SARS-CoV-2 の Spike タンパクの ACE2 への結合性は SEARS-CoV の Spike タンパクより 10～20 倍高かった [1084]。

［SARS-CoV-2 の Spike タンパク（S）と SARS-CoV の S の構造は良く似ているが、SARS-CoV では down conformation をとった場合に、N 末端ドメインの近傍の protomer に対して強く圧縮するのに対し、SARS-CoV-2 では三量体の中心部へ向けて近づく方向性となる。SARS-CoV-2 は RaTG13 と 98%の塩基配列が同じであるが、S1/S2 境界部のフーリンの認識部位のアミノ酸残基の挿入（'RRAR'（SARS-CoV-2）対'R'（SARS-CoV））］の他、29 のアミノ酸残基の違いがあり、その内、17 は受容体結合ドメインにある。

また、本研究では、GISAID（Global Initiative on Sharing All Influenza Data database）

[1082] M. Hoffmann, et. al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRESS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell, 181, 271-280, April 16, 2020.
[1083] A. C. Walls, et. al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. Cell, 180, 281-292, April 16, 2020.
[1084] D. Wrapp, et. al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 367, 1260-1263, 2020.

から 61 の SARS-CoV-2 の塩基配列を解析し、これらの間に、実質的 SARS-CoV-2 の Spike タンパクの構造と機能に実質的に影響を与えないと考えられる 9 つのアミノ酸の代替しか起こっていないことを確認している。

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

★ACE2-B⁰AT1 複合体は、ヘテロ 2 量体の 2 量体として集まっており、ホモ 2 量体化を仲介している ACE2 のコレクトリン様領域がある。RBD は、主として極のアミノ酸残基を通じて、ACE2 の細胞外ペプチダーゼ領域によって認識される [1085]。
［B⁰AT1 は、ナトリウム依存性中性アミノ酸運搬タンパクであるが、ACE2 は、B⁰AT1 の膜交換機能の補助を行う。本研究の研究者は、ACE2 の全長は B⁰AT1 存在下で解明されると考えている。]
［SARS-2-CoV-2 RBD と SARS-CoV RBD は類似していたが、その ACE との結合面（interface）には、多くのアミノ酸配列の違いと構造変移が認められた。α1 鎖の N 末端では、SARS-CoV-2 RBD と SARS-CoV RBD では、ASN439/Arg426、Gin498/Tyr484、Asn501/Thr487 の違いがあり、また、最も顕著な違いは Lys417 と Val404 の違いだった。更に、結合面には Leu455/Tyr442、Phe456/Leu443、Phe486/Leu472、Gln493/Asn479、Asn501/Thr487 の、α1 鎖の C 末端には、Phe486/Leu472 の置き換えがあった。]

◎SARS-CoV-2 の Spike タンパクの受容体結合部位より遠方の、SARS-CoV からの変化の少ない抗原性認識部位（epitope）に結合する SARS 患者の回復期血清から分離された中和抗体である CR3022 は、SARS-CoV-2 にもより弱い結合性で結合するが、CR3022 が epitope を認識するのは、Spike タンパクの 3 量体のうち少なくとも 2 つが、上向きの態勢でやや回転している必要がある [1086]。

★SARS-CoV-2 は Spike タンパクの C 末端が ACE2 と作用して結合体を作る。この結合対の結晶構造は SARS-CoV-2 の ACE2 の結合構造は SARS-CoV と類似しているが、重要なアミノ酸残基の違いが ACE2 との相互作用を強め、SARS-CoV-2 の方が ACE2 とより約 4 倍強い結合性を持つ。また、SARS-CoV-2 の Spike タンパクの C 末端と ACE2 の結合体は、SARS-CoV と異なる抗原性を持つ [1087]。

[1085] R. Yan, et. al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science, 367, 1444-1448, 2020.
[1086] M. Yuan, et. al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor-binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Science, 3 April (first release), 2020.
[1087] Q. Wang, et. al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell 181, May 14, 2020.

［ACE2 の 24 のアミノ酸残基のうち 15 のアミノ酸は、SARS-CoV-2 の方が SARS-CoV より vdw 結合部位が多く、SARS-CoV-2 の C 末端の RBD の結合面（interface）では、SARS-CoV RBD に比較して、ACE2 と直接作用するより多くのアミノ酸残基（21 対 7）を持ち、それによって、より多くの vdw（ファン・デル・ワールス）結合部位（288 対 213）と水素結合部（16 対 11）の作っており、結果として SARS-CoV-2 の C 末端の RBD は、SARS-CoV の RBD と比較して、より大きな結合面となっている。］

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

★SARS-CoV-2 の受容体結合ドメイン（RBD : Receptor Biding Domain）は SARS-CoV の RBD に比較して、ACE2 と有意に強い結合性を持つ。両者のアミノ酸残基の違いにより、ACE2 と SARS-CoV-2 RBD の結合体は、より圧縮した構造となっており、また、結合面における 2 つの重要部位を安定させていた [1088]。

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

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクの受容体結合ドメインは、SARS-CoV と非常に似通った構造になっていて、僅かなアミノ酸残基の違いによる構造の違いが、SARS-CoV-2 の SARS-CoV と比較して、より強い結合性（4.7nM 対 31nM）につながっていると考えられた [1089]。

［SARS-CoV-2 と SARS-CoV の RBD が ACE2 と作用するために共通して用いる 14 のアミノ酸部位のうち、8 つのアミノ酸残基は両者に共通であり、5 つは同様の生化学的特性を持つが異なる側鎖を持ち（Leu455/Tyr442、Phe456/Leu443、Phe486/Leu472、Gln493/Asn479、Asn501/Thr487）］、残りの 1 つは Gln498/Tyr484 部位である。これら 6 つのアミノ酸残基の違いにより、SARS-CoV-2 と SARS-CoV の RBM のアミノ酸残基と

[1088] J. Shang, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature March 20 (online), 2020.

[1089] J. Lan, et. al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature, March 30 (online), 2020.

ACE2 のアミノ酸残基との相互作用の違いが生じている。また、RBD 外でも、SARS-CoV-2 では固有の ACE2 と作用するアミノ酸残基 Lys417 があり、ACE2 の Asp30 と塩橋を作っているが、SARS-CoV ではこの部位は valine で、ACE2 との結合には関与していない。同様に、Lys417 により、SARS-CoV-2 の表面の静電位には、SARS-CoV には無い正電荷の部位の部位がある。これらの些細な違いが SARS-CoV-2 と SARS-CoV の ACE2 受容体に対する結合性の違いになっていると考えられた。

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

★英米の研究者は、部位特異的な質量分析法により、組換え型 SARS-CoV-2 の Spike タンパク抗原のグリカン構造を解析した [1090]。

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

★健常人の様々な組織の単一細胞 RNA シークエンス (scRNA-seq) データについて SARS-CoV-2 ウイルスの細胞侵入に関連した遺伝子の発現を検討したところ、ACE2 は全体的に低発現で、呼吸器，角膜，食道，回腸，大腸，肝臓，胆嚢，心臓，腎臓，精巣に発現を認めた。TMPRESS2 はより広い組織で高発現していて、ACE2 がウイルス侵入の律速因子と考えられた。両遺伝子は、呼吸器系統，角膜，食道，回腸，大腸，胆嚢，総胆管で発現していた。ACE2 は肺実質の肺胞Ⅱ型上皮と呼吸器の多様な上皮細胞で発現していた。特に杯細胞と繊毛細胞で最も高い発現が認められた。各種のウイルスに関して、ウイルスの受容体や侵入関連の遺伝子とウイルスの感染性を検討したところ、遺伝子発現と基本再生産数は相関していた。ACE2 関連遺伝子の検討では、内因性の免疫や抗ウイルス免疫等の多数の免疫関連の遺伝子が過剰発現しており、鼻の杯細胞や絨毛細胞で顕著であった [1091]。

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

[1090] Y. Watanabe, et. al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science, May 4 (first release), 2020.

[1091] W. Sungnak, et. al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nature Med, 26, 681-687, May 2020.

★★ヒト，非ヒト霊長類，マウスの単一細胞 RNA シークエンスのデータを、健康体・病体を問わず活用して、ACE2 と TMPRESS が共に発現している細胞の所在を調べたところ、タイプⅡの肺胞細胞と回腸の吸収機能を持つ腸上皮細胞，鼻の杯分泌細胞（goblet secretory cell）に認められた。特に、ACE2+と ACE2-のⅡ型肺胞細胞の遺伝子を比較したところ、タイプⅡインターフェロンの受容体遺伝子が ACE2+細胞で有意に高発現しており、また、ACE2 と TMPRESS が共に発現しているⅡ型肺胞細胞では、インターフェロンで高発現する遺伝子やインターフェロンの効果に関連すると考えられる遺伝子も、有意に発現していた。ヒトの上気道の basal 上皮細胞（幹細胞や前駆細胞）を各種インターフェロンで措置したところ、INFα2 と INFγ（特に INFα2）が ACE を高発現させた。インフルエンザA及びBの患者と健康な対照者の鼻腔からの検体のデータを ACE2 と TMPRESS が共に発現している細胞で調査したところ、ACE2 は、インフルエンザの患者で、ウイルスに感染している細胞そのものよりも、近傍の杯細胞や扁平上皮細胞で最も高発現していていた。また、これらの細胞では、標準的なインターフェロンで刺激される諸遺伝子（ISGs）と共に ACE2 が高発現しており、ACE2 は ISGs の 1 つではないかと考えられた [1092]。
［本研究では、インターフェロンによる ACE2 の高発現は、マウスでは認められず、種差があるとしている。］

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクは、宿主細胞への SARS-CoV-2 の侵入を仲介し、数個のアルギニン残基を含む多塩基性の S1/S2 切断部位を包含しているが、それは近い関係のある他の動物のコロナウイルスには認められない。しかし、この多塩基性の切断部位の SARS-CoV-2 感染における役割は明らかではない。ドイツの研究者は、宿主の細胞のプロテアーゼであるフーリンが Spike タンパクを S1/S2 部位で切断し、この切断部位は、Spike タンパクが仲介する細胞－細胞融合とヒト肺細胞への浸入に必須であることを示した。S1/S2 部位を至適化することで、細胞－細胞（ウイルス－細胞ではない）融合が増強したが、それに対応するようなウイルス変異は、増強した細胞―細胞拡散を起こし、毒性を変える可能性があると考えられる [1093]。
［S1/S2 の多塩基性切断部位の獲得は SARS-CoV-2 がヒトに感染するのに必須であり、フーリンは治療の標的になり得る。］

★パンデミックを起こしている SARS-CoV-2 は spike タンパクに他の 2B 群コロナウイル

[1092] C. G. K. Ziegler, et. al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is specific cell subsets across tissues. Cell, 181, 5, 1016-1035.e19, 2020.
[1093] M. Hoffmann, et. al. A multibasic cleavage site in the Spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. Molecular Cell, 78, 779-784, May 21, 2020.

スには無いフーリン切断部位（PRRAR）を持つ。フーリン切断部位が感染と病原性に関与しているか否かを調べるため、米国の研究者は、フーリン切断部位を欠く SARS-CoV-2 変異株（ΔPRRA）を作製した。複製した SARS-CoV-2 ΔPRRA は、親の SARS-CoV-2 と比較して、より早い動態を持ち、Vero E6 細胞への適合が向上していて、spike タンパク処理が減少していた。しかし、ΔPRRA 変異株はヒト呼吸器細胞株では複製が減少していて、SARS-CoV-2 の病原性は、ハムスターと K18-hACE2 トランスジェニック・マススの両方のモデルにおいて緩和していた。病態は低減したが、ΔPRRA 変異株は親の SARS-CoV-2 の再暴露に対し防御を与えることが出来た。重要なのは、COVID-19 の患者の血清と受容体結合ドメインのモノクローナル抗体は、親の SARS-CoV-2 と比較してΔPRRA に対して低い中和力価で、増加した粒子/PFU（plaque forming unit）比のためと考えられた [1094]。
［SARS-CoV-2 感染におけるフーリン切断部位の非常に重要な役割を示し、抗体の中和活性を評価する際に、この部位は重要である。］

○アメリカの研究者は、SARS-CoV-2 Spike タンパクの S1/S2 部位は、フーリンを含む多くのプロテアーゼ（PC1，トリプシン，TTSP マトリプターゼ，カテプシン B）に効率良く開裂され、タンパク質分解過程が進行する直接の生化学的根拠を示した [1095]。

○台湾の研究者は、SARS-CoV-2 spike における推定的なフーリンの基質モチーフの切断を VeroE6 に発現させることにより検証し、明かな多角融合体の形成を認めた。切断と多角融合体の両方とも、フーリン阻害剤である decanoyl-PVKR-chloromethylketone（CMK）と naphthofluorescein で処置すると消失したが、TMPRSS2 阻害剤であるカモスタットでは消失しなかった。CMK と naphthofluorescein は、SARS-CoV-2 が感染した細胞で、ウイルス産生と細胞変性効果を減少させることによって抗ウイルス効果を示した。カモスタットと同様に、CMK はウイルスの侵入を阻止するが、更に spike の切断と多角融合体を抑制した。naphthofluorescein は、主としてウイルスの RNA の転写を抑制することによって代替として作用した [1096]。
［フーリン阻害剤は、SARS-CoV-2 感染の予防と治療のための有望な抗ウイルス剤と考えられる。］

★ドイツとフィンランドの研究者は、既知のフーリンの切断部位に結合する基質である細

[1094] B. A. Johnson, et. al. Loss of furin cleavage site attenuates SARS-CoV-2 pathogenesis. Nature, January 25 (online), 2021.
[1095] J. A. Jaimes, et. al. Proteolytic cleavage of the SARS-CoV-2 spike protein and the role of the novel S1/S2 site. iScience, 26, 6, June 26, 2020.
[1096] Y.-W. Cheng, et. al. Furin inhibitors block SARS-CoV-2 spike protein cleavage to suppress virus production and cytopathic effects. Cell Reports, September 23 (online), 2020.

胞受容体ニューロピリン 1（NRP1）が顕著に SARS-CoV-2 の感染性を高めているが、NRP1 の細胞外 b1b2 領域に対するモノクローナル抗体で阻害されることを示した。変化したフーリン切断部位のある SARS-CoV-2 変異株は、NRP1 に依存せずに感染した。NRP1 は、肺や嗅上皮に豊富に発現していて、鼻腔の内皮細胞で最も高く発現していた。COVID-19 患者の剖検例では、NRP1 は呼吸器や嗅上皮の表層や嗅神経にも認められ、SARS-CoV-2 は、NRP1 陽性の鼻腔に面している嗅神経細胞にも感染していた。マウスを用いた研究では、経鼻的に投与すると、NRP1 は、ウイルスの大きさの粒子を嗅上皮と大脳皮質の神経と血管に運搬するのを仲介した [1097]。

◎宿主細胞のプロテアーゼであるフーリンは、S 糖タンパクの全長の前駆体を S1 と S2 の 2 つの関連ペプチドに切断する。Spike タンパクの切断部位は多塩基の Arg-Arg-Ala-Arg の S1 の C 末端シークエンスを産生し、それは細胞表面の NRP1 と NRP2 受容体に結合する C 末端規則（C-end rule）部位と一致している。英国の研究者らは、X 線結晶解析と生化学的手法を用い、S1 の C 末端規則（C-end rule）の部位（motif）が直接ニューロピリン 1（NRP1）に結合することが出来ることを示した。この相互作用を RNAi や選択的阻害剤で阻止すると、細胞培養での SARS-CoV-2 の侵入と感染が減弱した [1098]。

☆SARS-CoV-2 ウイルスの Spike タンパク 3 量体は、感染を開始させるウイルスと標的細胞の膜融合を触媒するが、ハーバード大学の研究者は、Spike タンパクの全長の調合から得られた、融合前（2.9Å解像度）と融合後（3.0Å解像度）の立体配座のクライオ電顕構造を報告した。融合後の状態への自然な移行は、標的細胞とは独立していた。融合前の 3 量体には 3 つの受容体結合ドメインがあり、融合ペプチドに隣接する部位（fusion peptide proximal region : FPPR）によって下方の立体配座に固定されることが分かった。融合後の構造は、戦略的に N 結合グリカンに装飾されていて、宿主の免疫応答や厳しい外界の状態に対して防御的役割を果たしていると考えられた [1099]。

［FPPR は、CTD1（C-terminal domain 1）の RBD から反対側に隣接しており、CTD1 を固定化することで、RBD を下向きの立体配座に固定化するのを補助しており、Spike タンパク 3 量体の閉じた立体配座を安定化させている。RBD と FPPR は CTD1 を介して対話しているように見え、FPPR が RBD を下向きの立体配座に固定化するのに対し、RBD が上向きの立体配座を採る場合には、FPPR は外れる関係にある。FPPR は S1/S2 の境界と S2'切断部位近くにあり、Spike タンパクの立体配座の変化に関する活動の中心であると考

[1097] L.Cantuti-Castelvetri, et. al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science, October 20 (first release), 2020.
[1098] J. L. Daly, et. al. Neuropillin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science, October 20 (first release), 2020.
[1099] Y. Cai, et. al. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. Science, July 21 (first release), 2020.

えられる。]

◎SARS-CoV-2 の Spike タンパクは準安定的で組み換えにより作製するのが難しいが、テキサス大学では、100 の構造に基づく Spike の設計を行い、タンパク産生と安定性を高める 26 の独立した代替を同定した。有利な代替の組み合わせを試すことで、6 つの有利なプロリンの代替を行った変異である HexaPro を同定したが、母体となった構築物より 10 倍高い発現で、熱ストレス，室温での保存，3 回の凍結融解サイクルに耐えることが出来た。HexaPro の 3.2Å解像度でのクライオ電顕構造解析で、融合前の spike の立体配座を保持していることが確認された [1100]。
［安定した融合前 Spike タンパクの高産出生産は、ワクチンの開発と SARS-CoV-2 の抗体検査を推進する。]

★★ワシントン大学では、SARS-CoV-2 Spike 糖タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）の全てのアミノ酸変異が、どのように包含されたタンパクの発現とその ACE2 への親和性に影響するかを実験的に測定した。ほとんどの変異は RBD の発現と ACE2 への結合に有害で、ワクチンと抗体に基づく治療の望ましい標的となる RBD 表面の制約された部位が同定された。しかし、相当数の変異は良好な耐性で、ACE2 結合を強めており、その中には、SARS 関連コロナウイルスにわたって広がる ACE2 作用部位の残基が含まれていた。しかしながら、これら ACE2 との結合を強める変異が、現行の SARS-CoV-2 流行で分離された変異の中に選択されているという根拠は認めなかった [1101]。

★英独の研究者は、クライオ電顕と断層法により完全な形での SARS-CoV-2 ウイルスを示し、ウイルス表面の本来の場にある（in situ）Spike タンパク 3 量体の高解像度構造，立体構造の柔軟性，分布を決定した [1102]。
［感染とワクチン接種による中和抗体と Spike タンパクの相互作用を理解する基礎となる。]

★ドイツの研究者は、クライオ電顕断層映像，平均サブトモグラム（subtomogram averaging)，分子動態シミュレーションを用いて、Spike タンパクを、本来の場所（in situ）で構造解析した。組み換え Spike タンパクと比較して、ウイルスの Spike タンパクはより強くグリコシル化されていて、多くの場合、閉じた融合前の立体構造をとっていた。Spike

---

[1100] C.-L. Hsieh, et. al. Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spike. Science, 369, 1501-1505, July 23 (first release), 2020.
[1101] T. N. Starr, et. al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. Cell, August 11 (online), 2020.
[1102] Z. Ke, et. al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. Nature, Augut 17 (online), 2020.

タンパクの柄の領域は、3 つの蝶番になっていて、頭部に予期されない方向性の自由を与えていた。蝶番により、S タンパクは宿主細胞表面を精査することができ、広範なグリカンの覆いによって抗体から防御されるようになっていると考えられた [1103]。
［自然の Spike タンパクの構造は、SARS-CoV-2 の感染の理解と安全なワクチン開発に役立つ。］

◎ワシントン大学の研究者は、2 つの初めての（de novo）設計法で、SARS-CoV-2 の Spike タンパクとヒト ACE2 受容体の相互作用の拮抗薬を設計した。コンピュータで作製された足場が、Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）と相互作用する ACE2 螺旋の周りに構築されるか、RBD に対してドッキングされ、新たな結合モードと、標的結合性，折りたたみ，安定性を最適化するするために設計されたそれらのアミノ酸シークエンスが同定された。10 の設計が、RBD に 100 pM～10 nM の親和性で結合し、24 pM～35 nM の IC_{50} 値で SARS-CoV-2 の Vero E6 細胞への感染を阻止した。新しい結合モードの最も効果的な設計は、56 及び 64 のアミノ酸残基のタンパクだった（IC_{50}～0.16 ng/ml）。これらのミニ結合体と SARS-CoV-2 spike タンパクの 3 つの全 RBD を伴う外部ドメインの 3 量体との複合体のクライオ電顕構造は、コンピュータでのモードと殆ど同一だった [1104]。

★UCSD とコペンハーゲン大学は、受容体結合ドメイン（RBD）を通じて、SARS-CoV-2 が細胞のヘパラン硫酸と ACE2 の両方と相互作用することを明らかにした。結合研究では、ヘパリン/ヘパラン硫酸の結合部位は ACE2 結合部位に隣接していると考えられた。in vivo では ACE2 とヘパリンは独立に spike タンパクに結合することができ、3 者の複合体はヘパリンを足場として形成することが出来た。Spike タンパクの電顕写真では、ACE2 に結合する RBD の開放した立体配座をヘパリンが促進することが示唆された。細胞上では、spike タンパクの結合は、ヘパラン硫酸と ACE2 の両者に依存していた。分画化されていないヘパリン，非抗凝固ヘパリン，ヘパリン・リアーゼ，肺ヘパラン硫酸は、spike タンパクの結合、及び（または）擬似ウイルスと正規の SARS-CoV-2 ウイルスによる感染を阻止することが出来た [1105]。
［ウイルスの接着と感染に、ACE2 への結合がヘパラン硫酸依存性に増強される過程が含まれるモデルを提唱している。］

★SARS-CoV-2 感染はウイルスが細胞表面の受容体である ACE2 に結合することによって

[1103] In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. Science, August 18 (first release), 2020.
[1104] L. Cao, et. al. De novo design of picomolar SARS-CoV-2 miniprotein inhibitors. Science, September 9 (first release), 2020.
[1105] T. M. Clausen, et. al. SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparin sulfate and ACE2. Cell, September 14 (online), 2020.

開始され、その後ウイルスと細胞膜が融合して細胞中にウイルスゲノムを放出する。受容体への結合と膜の融合は Spike 糖タンパク（S）によって仲介される。他のクラス I 膜融合タンパクと同様に、この場合はフーリンによって、S タンパクは翻訳後に S1 と S2 の部分に切断されるが、それらは切断後も関係を持つ。受容体結合後の融合活動には 2 番目のタンパク分解部位（S2'）の暴露が含まれ、その切断が融合ペプチドの放出に必要である。ロンドンの研究者は、クライオ電顕で、ACE2 が SARS-CoV-2 S のフーリンが切断した形態への結合を研究した。非結合，閉じた spike 3 量体，完全に開いて ACE2 に結合した 3 量体，ACE2 にする結合解離して単量体となった S1 などを含む異なる 10 の分子の種類を分類した。10 の構造は、個々の S1 成分を進行性に開き、外に出し、スパイク 3 量体を不安定化する ACE2 の結合イベントを記述していた。切断する過程は S1 の接触を減少し、3 量体の中核の S2 の覆いを除去し、融合活性化と ACE2 に結合した S1 単量体の解離を起こした。ACE2 結合後、S1 サブドメインが再度折り畳まれて、特に Asp614 が含まれている場合 S2 との相互作用が乱され、2 次的な（S2'）切断部位の近位の S2 構造が不安定化を起こすことが分かった [1106]。

★米国の研究者は、D614G 変異の病原性と伝播性を調べるため、D614G 変異を持つ SARS-CoV-2 を作製した。この変異は、祖先の野生型と比較して、初代ヒト呼吸器上皮細胞ではより効率的に感染し、複製し、競合的に適合したが、同様の形態と in vitro での中和特性を示した。両ウイルスのヒト ACE2 を持つトランスジェニック・マウスとシリアン・ハムスターへの感染では、呼吸器組織での同様のウイルス力価と肺病変が起こった。しかし、D614G 変異は、ハムスターにおいて、野生型よりも有意に早く伝播し、増加した競合的適合性を示した [1107]。
［D614G が SARDS-CoV-2 の伝播性と競合的適合性、及び初代ヒト細胞と動物モデルでの伝播を増強することを示している。］

◎SARS-CoV-2 の Spike タンパクはパンデミック早期に、より大きな感染力を持し、現在世界的に優勢な形態となっている D614G 変異を獲得した。米国の研究者は、D614G がワクチンの効果を減弱し得る中和逃避を起こすか否かを決めるため、spike で免疫されたマウス，非ヒト霊長類，ヒトの血清の D614 または G614 を持つ偽ウイルスの中和能を評価した。全ケースで、G614 の偽ウイルスは、中等度により中和され易かった。また、G614 の偽ウイルスは、RBD へのモノクローナル抗体や両方の形態のウイルスに感染した感染した人からの回復期の血清によっても、より中和され易かった。ネガティブ染色電顕では G614

[1106] D. J. Benton, et. al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. Nature, September 17 (online), 2020.
[1107] Y. J. Hou, et. al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo transmission in vivo. Science, November 12 (online), 2020.

spike には 1 つの RBD が上向きの立体配座である割合が高いことが分かり、中和され易さが増強された機序として抗原決定基の暴露が増加したことが示唆された [1108]。
［D614G 変異は現在のワクチン開発の支障とはならかいと考えられる。］

◎ブリストル大学の研究では、SARS-CoV-2 spike 糖タンパクの 2.85Åのクライオ電顕での構造解析で、受容体結合ドメイン（RBDs）が必須遊離脂肪酸（FFA）であるリノレン酸（LA）と 3 つの複合した結合ポケットにおいて強固に結合していることが明らかになった。このポケットは、病原性が高度な SARS-CoV と MERS-CoV でも存在していた。LA の結合は閉じた S の立体配座を安定化し、in vitro において ACE2 の相互作用を低下させた。ヒトの細胞では、LA の添加は COVID-19 の治療薬であるレムデシビルと相乗効果を示し、SARS-CoV-2 に複製を抑制した [1109]。

★ACE2 と附属的なプロテアーゼ（TMPRESS2 と CTSL）は SARS-CoV-2 が細胞内に侵入する際に必要で、それらの発現はウイルスの指向性と身体への影響に関係する。欧米を中心とする研究者は、ACE2，TMPRESS2，CTSL の細胞種に特異的な発現を、異なる組織からの 107 の単一細胞 RNA シークエンスにわたって調べた。ACE2 と TMPRESS2 と CTSL は鼻腔と気道と肺胞の呼吸器上皮細胞と COVID-19 の伝播や病理と関係している他の臓器の細胞の特異的なサブセットに共発現していた。228 人の鼻腔，気道，肺実質の 377 の検体からの 1,320,896 個の細胞から成る、31 の肺の単一細胞 RNA シークエンス研究のメタ解析を行った。これにより、年齢，性，喫煙と ACE2，TMPRESS2，CTSL の発現の細胞種に特異的な関係が明らかになった。気道の分泌細胞と 2 型肺胞細胞などで、侵入因子の発現は加齢と男性で増加していた。鼻腔，肺，腸組織における ACE2+TMPRESS2+細胞によって共有される発現プログラムには、IL-6，IL-1，TNF，補体の経路などに関与する遺伝子など、ウイルスの侵入，重要な免疫機能，上皮ーマクロファージ応答を仲介すると考えられる遺伝子が含まれていた。細胞特異的な発現は COVID-19 の病原性に関与していると考えられ、治療介入のための推定的分子経路を明らかにする [1110]。
［CTSL 遺伝子はカテプシン L をコードする遺伝子］

★SARS-CoV-2 の感染は、ウイルスの Spike タンパクが宿主の受容体であるアンギオテンシン変換酵素 2（ACE2）への結合によって開始され、その後ウイルスと宿主の膜が融合する。この相互作用を阻害する抗体は、COVID-19 の初期治療として緊急使用許可を得てい

[1108] D. Weissman, et. al. D614G spike mutation increases SARS-CoV-2 susceptibility to neutralization. Cell Host Microbe, December 1 (online), 2020.
[1109] C. Toelzer, et. al. Free fatty acid binding pocket in the locked structure of SARS-CoV-2 spike protein. Science, September 21 (online), 2020.
[1110] C. Muus, et. al. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. Nature Med, March 2 (online), 2021.

るが、中和能は正確には評価されていない。米国，シンガポール，フランスの研究者は、全てが ACE2 との結合を阻害する抗体のシリーズの中で、生ウイルスに対する中和効果は多様であることを示した。中和抗体の親和性は、必ずしも抗ウイルス活性を予測していなかった。特に、これらの中和抗体は、COVID-19 患者の慢性的な組織損傷と相関する Spike を介する膜融合と融合細胞形成を阻害も促進もしていた。Spike と抗体の複合体の多くのクライオ電顕構造により、ACE2 との結合を阻害するだけでなく、ACE2 との結合が契機となる Spike タンパクの立体配座サイクルも変化もさせる、異なる結合モードが明らかになった。或る抗体は融合前 Spike を捕らえることにより融合細胞を阻止していたが、他の抗体は、融合細胞形成を促進するアロステリックな効果を起こしていた。異なる Spike の立体配座の安定化により、Spike を介する膜融合の修飾が起こり、COVID-19 の病理と免疫に深い意味があると考えられた [1111]。

○米国の研究者は、グリコミクスを用いたグリコプロテオミクスにより、組み替え Spike タンパク 3 量体の模倣した抗原とヒト ACE2 の可溶型におけるグリコシル化の部位特異的な微小不均一性を調べた。この情報を自然変異の生体情報分析と既存の両糖タンパクの 3 次元構造と組み合わせて、各糖タンパク単独で、または相互に作用している状態での分子動態シミュレーションを行った。これによって、グリカンが立体的にポリペプチドの抗原を覆い、直接に Spike と ACE2 の相互作用を調節することが分かった。さらに、ウイルスの進化と Spike のグリコシル化の拡がりの効果と、自然変異が ACE2 受容体のグリコシル化に及ぼす影響も明らかになった [1112]。

○中国と英国の研究者は、SARS-CoV-2 の臨床株を増殖させ純化した後、β プロピオラクトンで不活性化したウイルスを遺伝子学的及び構造学的に調べた。ウイルス粒子は概ね球状または中等度の多形性で、融合前の spike も少しは認められるが（25.6%）、ほとんど（74.4%）の spike は爪型で、したがって融合後の状態に類似しており、spike の S1 タンパクが S2 から離れていた。これらの spike タンパクのクライオ電顕断層映像と平均サブトモグラム（subtomogram averaging）により、11Åの解像度で融合後の SARS-CoV-2 spike とその対応する糖化部位の全体の構造を明らかにし、近密に適合する密度マップを作成した [1113]。［不活性化ウイルスを用いるワクチンの設計には重要な意義がある。］

◎MIT では、コロナウイルスの spike タンパクの微小な機械的特徴、特に、その振動スペ

[1111] D. Asarnow, et. al. Structural insight into SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and modulation of syncytia. Cell, April 23 (online), 2021.
[1112] P. Zhao, et. al. Virus-receptor interactions of glycosylated SARS-CoV-2 spike protein and human ACE2 receptor. Cell Host Microbe, August 19 (online), 2020.
[1113] C. Liu, et. al. The architecture of inactivated SARS-CoV-2 with postfusion spikes revealed by cryo-EM and cryo-ET. Structure, 28, November 3, 2020.

クトラムと移動性の定量的測定をウイルスの致死性と感染率と結び付け、コロナウイルスの spike タンパクを理解する新しい方法を見出した。鍵となる結果は、上方 RBD の全体の可動性と異なる立体配座における RBDs の移動率の両方が、ウイルスの致死性の大きくし、感染率と逆相関する 2 つの重要な因子だということだった [1114]。
［研究結果は、疫学的なウイルスの性質は純粋な微小機械的な振動の側面に直接結び付けることができ、新たなウイルスと変異をスクリーニングする代替的方法を示し、感染を防ぐ新しい方法を探索する可能性を持つ。］

○米国とカナダの研究者は、単一分子蛍光共鳴エネルギー移動（smFRET）画像を適用し、ウイルス粒子上の Spike の立体配座動態を観察した。ウイルスに関連した spike は少なくとも 4 つの異なる立体配座状態を動態的に経験した。ヒト受容体である ACE2 に応答して、Spike は、少なくとも 1 つの途中の中間体を経て、hACE2 に結合した Spike の立体配座へと連続的に開いた。回復者血清や抗体への暴露で認められた立体配座の選好は、RBD との結合のための hACE2 との競合または侵入に必要な立体配座の変化へのアロステリックな妨害の両方を含む中和機序を示唆した [1115]。
［Spike の認識の機序と免疫原設計のための立体配座に役立つ。］

○中国の研究者は、封じられた融合ペプチドを伴って硬く閉じた SARS-CoV-2 Spike（S）3 量体と、ACE2 に結合した S 3 量体を、それぞれ 2.7Å、3.8Å の解像度でクライオ電顕で解析した。上向きの受容体結合ドメイン（RBD）に結合する ACE2 を伴って、随伴した ACE2-RBD は S 3 量体の中で持続的な揺れる動きをしていた。特記すべきことは、閉じた融合前の状態から融合傾向の開いた状態への受容体が契機となる形態転換に関して、SARS-CoV-2 S 3 量体は SARS-CoV S 3 量体よりも ACE2 受容体に感受性であることで、SARS-CoV-2 のより高い感染性の原因となっている可能性があった。RBD T470-T478 の輪と Y505 が、ACE2 によって SARS-CoV-2 RBD が特異的に認識されるウイルスの決定基であることが分かった [1116]。
［融合前の状態から融合後の状態への S 3 量体の立体配座の転換を ACE2 が誘導する機序を明らかにし、抗 SARS-CoV-2 ワクチンや治療の開発を促進する。］

[1114] Y. Hu, et. al. Comparative analysis of nanomechanical features of coronavirus spike proteins and correlation with lethality and infection rate. Matter, November 2 (online), 2020.
[1115] M. Lu, et. al. real-time conformational dynamics of SARS-CoV-2 spikes on virus particles. Cell Host Microbe, November 13 (online), 2020.
[1116] C. Xu, et. al. Conformational dynamics of SARS-CoV-2 trimeric spike glycoprotein in complex with receptor ACE2 revealed by cryo-EM. Sci Adv, December 4 (online), 2020.

○SARS-CoV-2 spike は可動性の受容体結合ドメイン（RBDs）を使ってヒト ACE2 受容体と作用してウイルス侵入を促進するが、それは低いエンドソームの pH を通じて起こることが出来る。ACE2 の結合と低い pH がどのように spike の立体配座に影響するかを理解するため、米国の研究者は、血清とエンドソームの pH でクライオ電顕構造を決定し、3 つまでの ACE2 分子の spike の認識を詳細に調べた。RBDs は自由に ACE2 との相互作用に必要な上向きの立体配座を採ったが、主として近傍の領域の中での小さな交替を伴う RBD の動きを通じてだった。ACE2 が無い場合には、クライオ電顕構造で、1 つの RBD が上向きの立体配座が pH 5.5 で優位となり、より低い pH では孤立した全てが下向きの立体配座となることが分かった。特記すべきなのは、spike の領域間のインターフェイスにある pH 依存性の再折りたたみ部位（824-858 の残基）が劇的な構造の再配置を示し、全 3 量体の極の調和した動きを通じて RBD の位置取りを仲介していた [1117]。
［どのように受容体の相互作用とエンドソームの pH が RBD の位置取りを変え、上向きの RBD に結合する抗体からの免疫逃避を促進するかに洞察を与える。］

[1117] T. Zhou, et. al. Cryo-EM structures of SARS-CoV-2 spike without and with ACE2 reveal a pH-dependent switch to mediate endosomal positioning of receptor-binding domains. Cell Host Microbe, 28, 6, 867-869.e5, December 9, 2020.

Ⅲ．他のタンパク

（1）RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ

★SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp または NSp12）は、ウイルスのポリメラーゼに共通しているポリメラーゼ中心部の構造を保っているが、N 末端に、新たに同定されたβ螺旋領域を持っている[1118]。

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

★ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 の RNA 複製中の活性型の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）のクライオ電顕構造を解析した。RdRp の構造は、非構造タンパクである nsp12, nsp8, nsp7 のサブユニットと、2 回転以上の RNA の鋳型と合成産物の二重体から成っている。nsp12 の活性部位の裂け目が RNA の最初の回転に結合し、保存された塩基と RdRp の活性を仲介した。2 コピーの nsp8 が裂け目の反対側と結合し、RNA の 2 番目の回転を位置付ける。nsp8 の長い螺旋が RNA に沿って外に出て延びていって、正に荷電した“滑り棒”（sliding pole）を形成する。これらの滑り棒が、長いコロナウイルス・ゲノムの複製に必要な RdRP の処理機能となっている[1119]。

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

★中国の研究者は、SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ複合体の移動前後のクライオ電顕構造を解析し、SARS-CoV-2 RNA 複製の分子学的基礎を検討した。核酸をアポ複合体と比較して収容するために、nsp12 とその補因子である nsp7 と nsp8 は顕著な構造的再配置を行い、一方、nsp12 の高度に保存されたアミノ酸残基が、RNA の鋳型とプライマーを、入ってくる核酸に 1 列になって取り掛かれるように位置付ける。更に、レムデシビ

[1118] Y. Gao, et. al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science, April 10 (first release), 2020.

[1119] H. S. Hillen, et. al. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. Nature, May 21 (online), 2020.

ルの 3 リン酸代謝産物が RdRp を阻止する（核酸鎖の終了を遅らせる delayed-chain-termination mechanism）機序を、構造的・動的解析に解析した[1120]。
［nsp7-nsp8 の 12 量体プライマーゼ複合体が、nsp12-nsp7-nsp8 ポリメラーゼ複合体へと転換するモデルは、コロナウイルスの転写・複製を理解するために重要である。］

★SARS-CoV-2 ゲノムは、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ・ホロ酵素（サブユニット ns7/ns8$_2$/nsp12）（RdRp）と付帯的な因子により複製され、転写されるが、これらの付帯的因子の 1 つが nsp13 ヘリカーゼである。RdRp ホロ酵素と nsp13 の両方がウイルスの複製には必須で、COVID-19 治療の標的となる。ロックフェラー大学では、RNA 鋳型産物と SARS-CoV-2 の RdRp ホロ酵素が、2 つの nsp13 ヘリカーゼと複合体となったクライオ電顕構造を明らかにした。各 nsp13 のニドウイルス目に特異的な N 末端ドメインが nsp8 の各コピーの N 末端の延長部と作用した。1 つの nsp13 は、また、nsp-12 の親指該当部と接触していた。この構造では、ヘリカーゼの核酸結合 ATPase ドメインを、複製して転写している RdRp ホロ酵素の直接前に置いており、nsp13 の機能を拘束するモデルである。また、ADP-Mg^{2+}が nsp12 N 末端ニドウイルス RdRp 関連ヌクレオチド転移酵素ドメインに結合し、新たな抗ウイルス治療法開発の新たなポケットを詳細に示していることを認めた[1121]。

☆SARS-CoV-2 mRNA の転写は複製・転写複合体（RTC）によって促進される一連の反応を必要とする。中国の研究者は、SARS-CoV-2 RTC が cap 構造合成に向かって移動する際も構造図を示した。nsp7-nsp8$_2$-nsp12-nsp13$_2$-RNA 及び単一 RNA 結合タンパクである nsp9 から成る延長された RTC の原始的クライオ電顕構造を決定した。nsp9 は強固に nsp12（RdRp）NiRAN（nidovirus RdRp-associated nucleotidyltransferase）領域に結合し、nsp9 の N 末端が nsp12 NiRAN の触媒中央部へと挿入され、活性を阻害した。また、nsp12 NiRAN 領域はグアニル酸転移酵素活性を持っていて、cap の中心構造（GpppA）の生成を触媒した。テンプレート RNA の 5'伸長を支える nsp13 の方向性は顕著な立体配座の移行を示し、その ZBD のジンクフィンガー3 が対になったテンプレートとプライマーRNA の小さな溝に挿入された[1122]。
［mRNA 合成に向かう RTC の中間状態を示している。］

○北京の研究者は、nsp12 の酵素サブユニットと nsp7-nasp-8 補因子から成る SARS-CoV-

[1120] Q. Wang, et. al. Structural basis for RNA replication by the SARS-CoV-2 polymerase. Cell, May 22 (online), 2020.
[1121] J. Chen, et. al. Structural basis for helicase-polymerase coupling in the SARS-CoV-2 replication-transcription complex. Cell, July 28 (online), 2020.
[1122] L. Yan, et. al. Cryo-EM structure of an extended SARS-CoV-2 replication and transcription complex reveals an intermediate state in cap synthesis. Cell, November 14 (online), 2020.

2 ポリメラーゼの原子に近い解像度で構造解析を行った。この構造は、SARS-CoV のポリメラーゼと高度に類似していて、ウイルス RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの全ての部位（motifs）を保存しており、補因子による活性化機序を示唆していた。生化学的研究により、SARS-CoV と比較して、SARS-CoV-2 の中核となるポリメラーゼ複合体の活性と各サブユニットの熱安定性の低下を認めた [1123]。
［野生のコウモリより相対的に低い体温のヒトへの良好な順応を示している。］

（２）Mタンパク

◎上海の研究者らは、COVID-19 ウイルスの複製・伝搬に必須のプロテアーゼである M 酵素の結晶構造を同定・解析し、M 酵素を標的とする薬剤スクリーニング・システムを開発した。これを用いて 10000 以上の既存薬、薬剤候補、薬学的活性物質等を M 酵素阻害剤として検査した。6 剤の候補が見つかり、特に脳血管攣縮抑制薬として臨床開発が行われたエブセレンが良好な効果を示した [1124]。

◎ドイツの研究者らは、SARS-Co-V-2 の M タンパクを α-ケトアミド阻害剤との結合体の形で構造解析した。この構造を基に、SARS-CoV-2 の M タンパクに対する最も期待できる阻害剤の候補物質を開発した。薬理動態解析によって、吸入投与が、肺の明らかな反応性と適性があることが解った [1125]。

◎中国の研究者らは、良好な阻害活性を持つ M タンパクを標的とする 2 つの候補物質（11a、11b）を開発した。M タンパクと 11a、11b の複合体の結晶構造では、11a と 11b のアルデヒド群が M タンパクの Cys145 と共有結合していた。両方とも in vivo では良好な薬剤動態を示し、11a は毒性も低かった [1126]。

○SARS-CoV-2 のメイン・プロテアーゼ 3CL M^{pro} は、ウイルスの複製を止める阻害薬の設計の薬剤標的として確立されている。既存の臨床薬の転用は、治療のより早期の途を提供する。米国の研究者は、室温の X 線結晶画像と *in vitro* での酵素動態を用いて幾つかの拮抗薬の結合モードと阻害特性を調べた。酵素の活性化部位の腔は高い順応性があり、アルデヒ

[1123] Q. Peng, et. al. Structural and biochemical characterization of nsp12-nsp7-nasp8 core polymerase complex from SARS-CoV-2. Cell Reports, May 30 (online), 2020.
[1124] Z. Jin, et. al. Structure of M pro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. Nature, 582, 289-293, June 11, 2020.
[1125] L. Zhang, et. al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis design of improved α-ketoamide inhibitors. Science, 368, 6489, 409-412, April 24, 2020.
[1126] W. Dai, et. al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. Science, 368, 6497, 1331-1335, June 19, 2020.

ド・ロイペプチンや C 型肝炎の臨床的プロテアーゼ拮抗剤（テラプレビル，ナラプレビル，ボセプレビル）が、SARS-CoV-2 3CL Mpro に結合し、阻害することが可能だった。ナラプレビル，ボセプレビル，テラプレビルは低分子阻害剤であるが、一方、ロイペプチンの結合親和性は実質的により低かった。C 型肝炎の臨床薬の COVID-19 治療への転用は、追求すべき有用な方法かもしれない。酵素活性部位の腔の順応性は、特異的なプロテアーゼ阻害剤の設計を成功させるために考慮されるべきである [1127]。

○多くの M タンパク阻害剤は P1 の位置に γ-ラクタム・グルタミン化合物があるが、欧米の研究者は、P1 部位に疎水性部位のある幾つかの M タンパク阻害剤を発見したが、それにはカルパイン阻害剤ⅡとⅫが含まれ、それらは、ウイルスの侵入に重要な宿主のプロテアーゼであるヒト・カテプシン L を阻害する活性も発揮する。カルパイン阻害剤ⅡとⅫ及び GC-376 の 3 つの類似物と複合体を形成した M タンパクの X 線結晶構造を明らかにした。カルパイン阻害剤Ⅱと M タンパクの構造は、S1 のポケットが疎水性のメチオニン側鎖を収容することを確認し、この部位に親水性の残基が必要であるという考えが疑問となった。興味深いのは、カルパイン阻害剤Ⅻの構造は予期しなかった逆の結合態勢をとっていた [1128]。

◎COVID-19 に対する医薬品の探索の中で、欧米の研究者は、ウイルスの複製に必須な SARS-CoV-2 のメイン・プロテアーゼ（Mpro）に対する 2 つの転用医薬品ライブラリーの高速度 X 結晶構造スクリーニングを行った。通常適用されている複雑性の低い分子の X 線断片スクリーニング研究とは異なり、今回のスクリーニングでは既に承認されている薬剤と臨床試験中の薬剤を検査した。3 次元のタンパクの構造から、Mpro に結合する 37 の化合物を同定した。続いて行われた細胞に基づくウイルス減少検査では、1 つのペプチド模倣物と 6 つの非ペプチド化合物に、非毒性濃度で抗ウイルス効果が認められた。SARS-CoV-2 に対する薬剤の開発に魅力的な 2 つのアロステリックな結合部位を同定した [1129]。

（3）その他

★SARS-CoVs の主要な感染性因子の 1 つは非構造タンパク 1（nonstructural protein 1：Nsp1）で、リボゾームに関連して宿主の遺伝子発現を抑制する。ドイツの研究者は、SARS-

---

[1127] D. W. Kneller, et. al. Malleability of the SARS-CoV-2 3CL Mpro activesite cavity facilitates binding of clinical antivirals. Structure, October 23 (online), 2020.
[1128] M. D. Sacco, et. al. Structure and inhibition of the SARS-CoV-2 main prtotease reveals strategy for developing dual inhibitors against Mpro and cathepsin L. Sci Adv, November 6 (online), 2020.
[1129] S. Günther, et. al. X-ray screening identifies active site and allosteric inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. Science, April 2 (first release), 2021.

CoV-2 の Nsp1 がリボゾームの 40S サブユニットに結合して、試験管内と細胞で mRNA の翻訳が封鎖されていることを示した。試験管内で再構成された Nsp1-40S と様々な自然の Nsp1-40S や Nsp1-80S 複合体のクライオ電顕を用いた構造解析では、Nsp1 の C 末端が mRNA の入口となるトンネルに結合して阻害することが明らかになった。このようにして、Nsp1 は効果的に RIG-I に依存的な内因性免疫応答（本来は感染排除を促進）を阻害している [1130]。

◎SARS-CoV-2 の非構造タンパク 1（Nsp1）は、ウイルスではなく、細胞におけるタンパク合成を抑制するが、その機序は分かっていない。エール大学の研究者は、SARS-CoV-2 の全ウイルス・タンパクの中で、Nsp1 がヒト肺由来の細胞で宿主の生存可能性に最も大きな影響を持つことを示した。mRNA シークエンス・データの差異発現解析では、Nsp1 は細胞の転写産物を広範に変えていることが分かった。Nsp1-40S リボゾーム複合体のクライオ電顕構造解析では、Nsp1 は 40S の mRNA の入り口チャネルに栓をすることによって翻訳を阻害していた。また、Nsp1，40S，及びクリケット麻痺ウイルスの内因性リボゾーム侵入部位（IRES）RNA によって形成された 48S 開始前複合体の構造を決定したが、それは mRNA 3'領域の不正確な位置により機能しなかった [1131]。

★カリフォルニア工科大学を中心とした研究者は、SARS-CoV-2 のタンパクとヒト RNA の間の相互作用を包括的に解明した。NSP16 は U1 及び U2 スプライシング RNAs の mRNA 認識領域に結合し、SARS-CoV-2 感染時には全体の mRNA スプライシングを抑制するように働いている。NSP1 はリボゾームの mRNA 進入チャネルにある mRNA の 18S リボゾーム RNA に結合し、感染時に mRNA 翻訳の全体の抑制を起こす。NSP8 と NSP9 はシグナル認識粒子の 7SL RNA に結合し、感染時に細胞膜へのタンパク輸送を妨げる。これらの必須の細胞機能の混乱により、ウイルス感染へのインターフェロン応答が抑制される [1132]。
［宿主の防御を抑制するために必須の細胞過程を阻害するために SARS-CoV-2 が用いている複数の多方向の機序が明らかになった。］

★イスラエルと米国の研究者は、一揃いのリボゾーム・プロファイリング技術を用いて、SARS-CoV-2 のコード領域の高解像度マップを作製し、正規のウイルスの ORFs の発現の正確な定量と 23 の機能が明らかにされていないウイルス ORFs の同定を行った。これらの

[1130] M. Thomas, et. al. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. Science, July 17 (first release), 2020.
[1131] S. Yuan, et. al. Nonstructural protein 1 of SARS-CoV-2 is a potent pathogenicity factor redirecting host protein synthesis machinery toward viral RNA. Molecular Cell, 80, 6, 1055-1066.E6, December 17, 2020.
[1132] A. K. Banerjee, et. al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. Cell, October 8 (online), 2020.

ORFs には、調整性の役割を有すると考えられる上流 ORF（uORF），N 末端を切り縮みられた産物となっている既存の ORF 内に在る幾つかの構造内の内因性 ORF，新しいペプチドを作っている内因性の構造外 ORFs などであった。また、ウイルス mRNA は、宿主 mRNA ほどには効率的に翻訳されていなかった。むしろ、高レベルのウイルス転写産物のために、ウイルスの翻訳は、宿主の翻訳より優勢だった [1133]。

○欧米の研究者は、ウイルスとヒトのタンパクータンパク間の相互作用とウイルス・タンパクの局在の解析を SARS-CoV-2，SARS-CoV-1，MERS-CoV を比較して行った。後続的な機能的遺伝子スクリーニングでは、コロナウイルスの増殖に機能的に影響する宿主因子が同定され、その中には SARS-CoV-1 と SARS-CoV-2 の Orf9b の両方と相互作用するミトコンドリアのシャペロン・タンパクである Tomo70 があり、その相互作用をクライオ電顕で構造的な特徴を調べた [1134]。
［遺伝学的に検証された宿主因子を COVID-19 患者の遺伝子データと医療費請求記録とを組み合わせることで、更なる分子学的・臨床的研究に役立つ重要な分子的機序と薬剤治療の可能性が見出される。］

○SARS-CoV-2 が、より病原性の強い相対型である SARS-CoV と異なっているのは、*ORF3b* 遺伝子にある未成熟停止コドンの存在である。日本，ドイツ，イギリスの研究者は、SARS-CoV-2 の ORF3b がインターフェロンに拮抗することができ、SARS-CoV におけるよりも、より有効に Ⅰ 型インターフェロンの誘導を抑制できることを示した。系統発生学的分析と機能検査から、コウモリやセンザンコウからの SARS-CoV-2 関連ウイルスも、強い抗インターフェロン活性を持つ短い *ORF3b* 遺伝子産物をコードしていることが分かった。更に、約 17,000 の SARS-CoV-2 シークエンスから、より長い *ORF3b* リーディング・フレームが再構成されている自然変異型が同定された。この変異型は重症の 2 人の患者から分離され、ORF3b のインターフェロン誘導抑制効果が増強されていた [1135]。

○ノース・ウェスタン大学では、ウイルス・タンパクの翻訳を促進し、宿主の免疫による検出を避けるために Cap-0 ウイルス mRNA をメチル化する SARS-CoV-2 nsp16-nsp10 2'-*O*-メチルトランスフェラーゼ複合体の X 線結晶構造解析を行った。nsp16-nsp10 ヘテロ 2 量体が、メチル基ドナーである S-アデノシルメチオニン（SAM），反応産物である S-アデノ

[1133] Y. Finkel, et. al. The coding capacity of SARS-CoV-2. Nature, September 9 (online), 2020.
[1134] D. E. Gordon, et. al. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. Science, October 15 (online), 2020.
[1135] Y. Konno, et. al. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant. Cell Reports, September 4 (online), 2020.

シルホモシステイン（SAH）または SAH の類似物であるシネフンギン（SFG）と結合する構造を決定した。また、nsp16-nsp10 と、メチル化 Cap-0 類似物である m^7GpppA と SAM か SAH の何れかとの複合体の構造を解明した。これらの構造と、他のコロナウイルスにおける nsp16 の既報の構造との比較検討で、m^7GpppA の結合ポケットに開放及び閉鎖の立体配座における柔軟な輪を明らかにした。これらの構造の幾つかにおいて結合している硫酸塩は、リボ核酸結合溝におけるリボ核酸の背骨であるリン酸の部位を示唆した。付加的な核酸結合部位は活動部位の対側のタンパク面に認められた[1136]。

[1136] M. Rosas-Lemus, et. al. High-resolution structures of the SARS-CoV-2 2-O-methyltransferase reveal strategies for structure-based inhibitor design. Sci Signal, 13, eabe1202 (2020), September 29, 2020.

Ⅳ．医薬品開発

（１）抗体医薬

★MERS-CoV の Spike タンパクと SARS-CoV-1 の Spike タンパクをリャマに接種して、それぞれに対する高い結合性を持つ単一ドメインの抗体（VHHs）を分離すると（交差中和活性は認められず）、これらの抗体は、それぞれ、MERS-CoV と SARS-CoV-1 の擬似ウイルスを中和した。VHHs の標的抗原部位を調べるため、S1，受容体結合ドメイン（RBD），N 末端ドメイン（NTD）への結合性を調べると、両ウイルスの S タンパクに特異的な VHHs は、RBD を認識していた。両ウイルスの VHH と RBD の結合の結晶構造をそれぞれ解析したところ、相補性決定領域（CDR）の多くの接触の中で、CDR2 と CDR3 が大部分で、SARS-CoV-1 に対する VHH は ACE2 との結合部を阻害していた。また、VHHs は、水溶性の組み換え DPP4 及び ACE2 を含む実験系で、それぞれ、DPP4 及び ACE２の阻害作用を示した。SARS-CoV-１の VHH は、SARS-CoV-2 に対しても交差活性を示し、２つの VHH を融合させヒト IgG の Fc 領域を導入した化合物は、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを中和した [1137]。

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

◎中国の研究者は、回復期の患者から、SARS-CoV-2 に対する４つのヒト由来モノクローナル抗体を分離した。全てウイルス中和活性を持っている。B38 と H4 は、ウイルスの S タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）と受容体である ACE2 の間の結合を阻害する。競合試験では、両者の抗原決定基は、RBD の異なる部位にあり、将来の臨床応用において免疫回避を防ぐため、ウイルスを標的とした抗体のペアとなり得ると考えられた。マウスのモデルにおいて、これらの抗体は、感染した肺におけるウイルスの力価を減少させた。RBD-B38 複合体の構造解析では、抗原決定基の大部分のアミノ酸残基は、RBD-ACE２の結合部位（interface）と重なっており、阻害効果と中和能の根拠が示された [1138]。

[1137] D. Wrapp, et. al. Structural basis for potent neutralization of betacoronaviruses by single-domain camelid antoibodies. Cell, 181, 5, May 28, 2020. 1004-1015.e15.

[1138] Y. Wu, et. al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. Science, May 13 (online), 2020.

◎スイスと米国の研究者は 2003 年に SARS-CoV に感染した患者の B 細胞から SARS-CoV-2 を認識する複数のモノクローナル抗体を同定した。そのうちの 1 つの S309 は、Spike の受容体結合ドメインに働くことによって、SARS-CoV-2 と SARS-CoV の擬似ウイルス及び正規の SARS-CoV-2 ウイルスを中和することが出来た。クライオ電顕と結合検査を用い、S309 は、sarbecovirus 亜属（ベータコロナウイルスの亜属）で保存されているグリカン含有抗原決定基を認識しており、受容体結合とは競合しないことが分かった。S309 と他の抗体を混ぜることにより、中和活性の促進が認められており、ウイルス変異によって中和作用が回避する現象を抑制できると考えられた [1139]。

◎中国では、COVID-19 の 60 人の回復者血清から、抗原の豊富な B 細胞の高処理単一細胞 RNA と VDJ 遺伝子のシークエンスを行うことにより、SARS-CoV-2 の中和抗体を同定した。8,558 の抗原結合 $IgG1^+$クローンタイプから、14 の中和抗体を同定し、そのうちで最も効果があった BD-368-2 は、SARS-CoV-2 の擬似ウイルスと正規のウイルスに対して、それぞれ、IC_{50} が 1.2 ng/mL, 15 ng/mL だった。BD-368-2 は、SARS-CoV-2 に感染した hACE2-トランスジェニック・マウスにおいて、強い治療と予防の効果を発揮した。中和抗体と Spike のエクト・ドメインの 3 量体の複合体のクライオ電顕構造では、抗体の抗原決定基は ACE2 の結合部と重なっていた。また、SARS-CoV-2 に対する中和抗体は、構造解析から予測された相補性決定領域 3_H（$CDR3_H$）の構造と、中和抗体の $CDR3_H$ の類似性に基づいて選択することが出来た [1140]。

★BD-368-2 と Spike タンパク 3 量体の複合体の 3.5Å クライオ電顕構造から、BD-368-2 が 3 つの受容体結合ドメイン（RBD）の全てを同時に占拠することで、立体配座が上向きか下向きかにかかわらず、ACE2 の認識を完全に阻害することが分かった。また、BD-368-2 は、感染した成熟ハムスターを、様々な投与方法において小用量で治療し、一方、偽薬を投与したハムスターでは重症間質性肺炎が認められた。さらに、BD-368-2 の抗原決定基は、VH3-53/VH3-66 再発性中和抗体の共通の結合部位を完全に回避していることが、3 者が加わった RBD との共通の結晶構造の解析により明らかになった。BD-368-2 と再発性中和抗体のペアは、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを pM のレベルで中和し、変異誘導性の中和逃避を救済した [1141]。

[1139] D. Pinto, et. al. Cros-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature, May 18 (online), 2020.
[1140] Y. Cao, et. al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. Cell, 182, 1, 73-84.e16, July 9, 2020.
[1141] S. Du, et. al. Structurally resolved SARS-CoV-2 antibody shows high efficacy in severe infected hamsters and provides a potent cocktail pairing strategy. Cell, September 14 (online), 2020.

◎中国の研究者は、8 人の SARS-CoV-2 感染患者に由来する B 細胞から 206 の SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に特異的なモノクローナル抗体を同定した。抗 SARS-CoV-2 中和活性は、RBD 結合における ACE2 との競合力と相関していた。抗 SARS-CoV-2 抗体も感染者の血漿も SARS-CoV や MERS-CoV とは反応しなかったが、それらの Spike タンパク 3 量体との血漿の実質的な交差反応性は認められた。RBD と抗体との結晶構造の解析から、ウイルスが ACE2 に作用するのを妨げ、ウイルス侵入を防ぐ立体的障害が認められた [1142]。
［抗 RBD 抗体は、ウイルスの種に特異的な阻害を起こす。］

◎中国の研究者は、COVID-19 回復期患者から 2 つの特異的モノクローナル抗体を同定した。CA1 と CB6 は、in vitor において SARS-CoV-2 に特異的な中和活性を示した。CB6 は、アカゲ猿において、予防・治療の両面で SARS-CoV-2 の感染を防いだ。構造解析では、CB6 は、SARS-CoV-2 受容体結合ドメインの ACE2 結合部位（biding site）と重なった抗原決定基を認識しており、立体的障害と直接的な結合面とアミノ酸残基の競合（interface-residue competition）の両方によってウイルスと受容体の相互作用を妨げていることが示された [1143]。

◎アムステルダム大学の研究者は、SARS-CoV-2 の滅菌された 3 人の COVID-19 の回復者から Spike タンパクの安定灌流法を用いて、モノクローナル抗体を分離した。これらのモノクローナル抗体の体性の過剰変異のレベルは低く、VH1-69, VH3-33-3, VH1-24 遺伝子の使用がとても多かった。抗体のサブセットは、正規の SARS-CoV-2 の感染を 0.007μg/ml の濃度で阻止することが出来た。競合と電顕での研究から、SARS-CoV-2 の S タンパクには、数個の受容体結合ドメイン（RBD）の抗原決定基と、非 RBD 抗原決定基を含む、異なる多数の抗原性部位があることが明らかになった [1144]。
［これらの抗体は、ワクチンの設計のガイドとなるだけでなく、COVID-19 の治療法と予防法の候補として期待される。］

◎カリフォルニアの研究者は、SARS-CoV-2 の回復者を集め、抗体応答を調べる中和検査を開発し、高速抗体生成パイプラインを 1800 の抗体を迅速に審査するよう適応させ、防御を試験するための動物モデルを確立した。そして、Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）

[1142] B. Ju, Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Nature, May 26 (online), 2020.
[1143] R. Shi, et. al. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. Nature, May 26 (online), 2020.
[1144] P. J. M. Brouwer, et. al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. Science, June 15 (first release), 2020.

上と、異なる非 RBD の抗原決定基に対する 2 つの中和モノクローナル抗体を分離した。これらのモノクローナル抗体の投与により、シリアン・ハムスターへの高用量の SARS-CoV-2 の暴露において、治療群における体重の維持と肺の低いウイルス力価で示される疾病防御が認められた [1145]。
［これらのモノクローナル抗体は、COVID-19 の予防・治療に用いることができ、ワクチン設計において防御効果をもたらす抗原決定基を示している。］

○アディマブ社は、コロナウイルス（HCoVs）の交差中和抗体応答を調べるため、SARS の回復者の記憶 B 細胞のレパートリーを掘り起こし、Spike（S）タンパクの多くの保存された部位を標的とする 200 の SARS-CoV-2 に結合する抗体を同定した。多くの非中和抗体が体性の高レベルの過剰変異を示して循環している HCoVs に交差反応し、以前の HCoV 感染によって引き出された既存の記憶 B 細胞の再認識が示唆された。幾つかの抗体は、SARS-CoV，SARS-CoV-2，コウモリの SARS 様ウイルスである W1V1 を受容体に結合し、S1 排出を誘導することによって交差中和することが出来た [1146]。
［これらの抗体は、治療法の候補であり、汎サルベコウイルス・ワクチンの合理的設計の標的となる。］

★リジェネロン社は、SARS-CoV-2 を中和可能な Spike タンパクに対する 4 つの抗体に対する耐性の発生を、各抗体単独で、また、混合物として検討した。これらの抗体は、ヒトから発生している Spike の変異に対しても効果を持っていた。しかし、各抗体の存在の下での in vitro での継大では、新たな Spike の変異が急速に出現し、中和活性が無くなった。このような免疫逃避は、spike タンパクの広いが重複する領域に結合する抗体の組み合わせでは、発生した。しかし、競合しない抗体の混合物による治療では免疫逃避は起こらなかった [1147]。
［完全な競合の起こる抗体の組み合わせでは、1 つのアミノ酸の置換によってでも中和能は阻害されたが、Spike タンパク受容体結合ドメインの異なる非競合部位に対する抗体の混合物では、免疫逃避変異の出現は認められなかった。2 つの異なる部位の変異が同時に発生することはほとんど無いからと考えられる。たとえ 2 つの抗体の組み合わせのどちらか一方に免疫逃避変異が生じていても、混合物の中和能は維持された。］

[1145] T. F. Rogers, et. al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. Science, June 15 (first release), 2020.
[1146] A. Z. Wee, et. al. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. Science, June 15 (first release), 2020.
[1147] A. Baum, et. al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. Science, June 15 (first release), 2020.

★リジェネロン社の開発する REG-COV2 は、SARS-CoV-2 spike タンパクの重複しない抗原決定基を標的とする 2 つの強い中和抗体（REG10987+REG10933）の混合物である。同社では、軽症疾患のモデルであるマカク猿と重症疾患のモデルであるゴールデン・ハムスターを用いて、この抗体混合物の生体内（in vivo）の効果を評価した。マカク猿における予防的・治療的投与は、上気道・下気道におけるウイルス量を大きく低下させ、ウイルスによる病理学的結果を減少させた。同様に、ハムスターでの投与では、体重減少を制限し、肺のウイルス量と肺炎所見を減少させた [1148]。

◎リジェネロン社は、ヒト化マウスを用いる方法と、回復者から得る方法の両方で、SARS-CoV-2 Spike タンパクに対する抗体を進め、結合と中和と三次元構造の特徴を持つ多くの完全ヒト抗体を作製した。これらの基準により、S タンパクの受容体結合ドメインに同時に結合する高い効果を持つ個別抗体のペアを選択し、1 つの抗体治療では選択圧力への応答として生じ得る、ウイルスの免疫逃避変異の可能性を減少させた [1149]。

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインの全ての変異が REGN-CoV-2 カクテルと LY-CoV016 における抗体による結合に影響するかをマッピングした。これらの完全なマップは、異なる構造的抗原決定基を標的とする 2 つの抗体から成る REGN-COV02 カクテルから完全に逃避する単一アミノ酸変異を明らかにした。また、このマップは、REGN-02 で治療された時速的に感染した患者において選択された、また in vitro における逃避選択の期間に生じたウイルス変異を同定した。最後に、このマップは個々の抗体から逃避する変異は既に市中循環している SARS-CoV-2 種に存在していることが明かになった [1150]。
［これらの完全な逃避マップは、ウイルスの監視の間に観察される変異の結果の解釈を可能とする。］

◎中国の研究者は、10 人の回復期の COVID-19 患者からモノクローナル抗体を分離し、そのうち 3 つに正規の SARS-CoV-2 に対する中和能を認めた。中でも、4A8 というモノクローナル抗体は、正規の SARS-CoV-2 と擬似ウイルスに対して高い中和能を発揮したが、SATRS-CoV-2 Spike（S）タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に結合するものではなかった。クライオ電顕による 4A8 と S タンパクの複合体の構造解析により、4A8 の抗原決定基が S タンパクの N 末端ドメイン（NTD）にあることを、4A8-NTD 結合部位局所につい

[1148] A. Baum, et. al. REG-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. Science, October 9 (online), 2020.
[1149] J. Hanse, et. al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. Science, June 15 (first release), 2020.
[1150] T. N. Starr, et. al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. Science, January 25 (first release), 2021.

ては 3.3Å，全体については 3.1Åの解像度で解明した [1151]。

◎カリフォルニア工科大学の研究者は 10 人の COVID-19 の回復期の患者からのポリクローナルな IgG と Fab を精製し、コロナウイルスの Spike タンパクへの結合能と SARS-CoV-2 擬似ウイルスへの中和能を解析した。血清 IgG は、受容体結合ドメイン（RBD）の抗原決定基，α と β コロナウイルスの認識，IgG の親和性が Fab に比較して結合能/中和能増強に果たす役割で様々だった。ポリクローナルな血清 Fab の特異性に関する電顕を用いた検討では、SARS-CoV-2 Spike の S1A と RBD の抗原決定基を認識している抗体があることが判明した。更に、中和活性を持つモノクローナルな Fab と Spike 複合体の 3.4Åのクライオ電顕による構造解析で、抗体が上向きの（"up"）の状態にある RBD の抗原決定基を標的としており、ACE2 受容体との結合を立体的に阻害することが明らかになった。これらの構造を基にモデル化を行ったところ、ウイルスに対して Spike の間に交差結合し（隣接する Spike の同じ抗原決定基に結合する）、既知の SARS-CoV-2 の変異の影響を受けない IgG の特性が示唆された。これら抗体は、特定の VH 遺伝子領域（VH3-53/VH-3-66）に由来するクラスにあり、これらの再発性の抗体クラスが抗 SARS-CoV-2 中和抗体に多く認められ、SARS-CoV VJ3-30 抗体に類似しており、ワクチンや感染によって引き出される抗体の評価のための基準になると考えられた [1152]。

○米国の研究者は、SARS-CoV-2 の Spike（S）タンパクに対する非常に多くのモノクローナル抗体（mAbs）を同定する迅速抗体発見プラットフォームを作製した。これらの mAbs を S タンパクのサブドメインへの反応性と SARS-CoV への交差反応性に基づいて 5 つの主要なクラスへ階層化した。これらの mAbs の多くが正規の SARS-CoV-2 の感染を阻止し、ほとんどの中和抗体は S タンパクの受容体結合ドメインを認識していた [1153]。

○カリフォルニアの研究では、SARS-CoV-2 に対する 294 の抗体が解析され、IGHV3-53 が Spike タンパクの受容体結合体領域（RBD）を標的とする最も頻繁に用いられている IGHV 遺伝子だった。2.33～3.20Åの解像度での Fab CR3022 の有無による 2 つの IGHV3-53 中和抗体と RBD の共結晶構造解析により、ACE2 結合部の認識では生殖細胞系列にコードされた残基が優位であることが明らかになった。この結合モデルは IGHV3-53 抗体を短い

[1151] X. Chi, et. al. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2. Science, June 22 (first release), 2020.
[1152] C. O. Barnes, et. al. Structures of human antibodies bound to SARS-CoV-2 spike reveal common epitopes and recurrent features of antibodies. Cell, June 23 (online), 2020.
[1153] S. J. Zost, et. al. Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. Nature Med, July 10 (online), 2020.

CDR H3 ループに限定したが、軽鎖の多様性に適応していた。IGHV3-53 抗体は親和性の飽和が僅かで、高い有効性を示し、ワクチンの設計において有望である [1154]。

★米国の研究者は、Spike（S）糖タンパクを標的とするモノクローナル抗体の大規模なパネルから、中和活性を持ち、ヒト ACE2 と相互作用する S タンパクの受容体結合ドメイン（S_{RBD}）を完全に阻害する幾つかのモノクローナル抗体（mABs）を同定した。結合競合，構造，機能の研究で、S_{RBD} の異なる抗原決定基の認識と異なる S 三量体の立体配座により分類することが出来た。重ならない部位を認識する中和活性を持つ抗体である COV2-2196 と COV2-2130 は、同時に S タンパクに結合し、正規の SARS-CoV-2 ウイルスを相乗的に中和した。SARS-CoV-2 感染の 2 つのマウスのモデルで、COV2-2196 と COV2-2130 のどちらか一方、または両 mABs の組み合わせの受動的投与は、マウスを体重減少から防御し、ウイルス量と肺の炎症を減少させた。更に、最も有効に ACE2 を阻害する 2 つの mABs（COV2-2196 及び COV2-2381）の単独での受動的投与は、マカク猿を SARS-CoV-2 感染から防御した [1155]。

★コロンビア大学では、5 人の重症 SARS-CoV-2 感染入院患者からの 61 の SARS-CoV-2 中和モノクローナル抗体を分離したが、それらのうち 19 の抗体が in vitro で正規の SARS-CoV-2 を中和することができ、そのうち 9 つは、50%ウイルス阻止濃度 0.7-9 ng/ml という良好な効果を発揮した。抗原決定基のマッピングでは、これら 19 の抗体は、受容体結合ドメイン（RBD）に向かうものと、N 末端ドメイン（NTD）に向かうものと、ほぼ半分半分に分けられ、これらウイルス Spike タンパクの頂上にあるこれらの部位の両方が免疫原性を持つことが分かった。さらに、他の 2 つの強い中和抗体は、Spike タンパクの頂上の領域と重なる 4 基から成る抗原決定基を認識していた。RBD を標的とする 1 つの抗体と NTD を標的とする 2 番目の抗体と 3 番目の 2 つの分かれた RBDs を橋渡しする抗体のクライオ電顕での再構築は、Spike タンパクの“全て下向きの RBD”の閉鎖した立体配座を認識していることが明らかになった [1156]。

★北京の研究者（及びシノ・バイオロジカル社）の開発したヒト化モノクローナル抗体 HO14 は、Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に作用することで、nM レベルで SARS-CoV-2 と SARS-CoV の擬似ウイルス及び正規の SARS-CoV-2 を中和する効果を持つ。更に、HO14 は、hACE2 マウスモデルで、肺感染における SARS-CoV-2 のウイルス力価を減

[1154] M. Yuan, et. al. Structural basis of a shared antibody response to SARS-CoV-2. Science, July 13 (first release), 2020.
[1155] S. J. Zost, et. al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. Nature, July 15 (online), 2020.
[1156] L. Liu, et. al. Potent neutralizing antibodies directed to multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. Nature, July 22 (online), 2020.

少させ、肺の病理を防いだ。SARS-CoV-2 の Spike タンパク 3 量体と HO14Fab の複合体のクライオ電顕解析で、RBD が開放した立体配座をとる場合にのみアクセス可能な、新しい立体配座の抗原決定基が明らかになった。生化学的・細胞学的・ウイルス学的・構造的研究により、HO14 は、SARS-CoV-2 が宿主受容体に結合するのを阻止することが分かった。SARS-CoV と SARS-CoV-2 に対する入手可能な中和抗体の抗原決定基の解析で、広範な交差防御的抗原決定基が認められた [1157]。

★米国とカナダの研究者は、ファージにより提示される人ヒト抗体 V_H のライブラリーを作製し、その中から高親和性 V_H 結合を持つ ab8 を見出した。2 価の V_H である V_H-Fc ab8 は強い膜関連 S タンパクと患者における変異に強く結合した。また、野生型マウスに順応した SARS-CoV-2 を 2 mg/kg で中和することができ、SARS-CoV-2 感染のハムスター・モデルで、高い予防的・治療的効果を示したが、その比較的小さなサイズによって増強された可能性がある。変異源性の検査を伴う電顕解析では、ab8 と 3 つの S の単量体の全ての相互作用を認め、ab8 が ACE2 結合に直接阻害してウイルスを中和することが分かった。V_H-Fc ab8 は凝集せず、5300 のヒト膜関連タンパクには結合しなかった [1158]。

★ドイツの研究者は、10 人の COVID-19 患者からの 598 のモノクローナル抗体（mAbs）の中から、40 の強い中和活性を持つ mAbs を同定した。最も効果の高い mAb である CV07-209 は、正規の SARS-CoV-2 を 3.1 ng/ml の IC_{50} で中和した。2 つの中和抗体と SARS-CoV-2 の受容体結合ドメインとの複合体の 2.55 及び 2.70 Å での結晶構造解析により、ACE2 の結合を直接阻害することが分かった。興味深いことに、幾つかの生殖細胞系列に近い SARS-CoV-2 の中和活性を持つ mAbs は、哺乳類の様々な臓器の自己抗原と反応した。CV07-209 の予防的な、また、治療的な投与は、ハムスターを SARS-CoV-2 感染，体重減少，肺の病理から防御した [1159]。

◎欧米の研究者は、ハムスターを SARS-CoV-2 の暴露から防御する非常に強い SARS-CoV-2 ヒト中和抗体（S2E12 と S2M11）を分離し、特徴を検討した。クライオ電顕での構造解析により、S2E12 と S2M11 が競合的に ACE2 の結合を阻害し、また S2M11 は、2 つの隣接する受容体結合ドメインにわたる 4 要素から成る抗原決定基を認識することにより、spike を閉じた立体配座に閉じ込めることが示された。S2M11 と S2E12 または以前に同定されていた S309 抗体を含むカクテルは、循環している分離された SARS-CoV-2 のパネル

[1157] Z. Lv, et. al. Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody. Science, July 23 (online), 2020.
[1158] W. Li, et. al. High potency of a bivalent human VH domain in SARS-CoV-2 animal model. Cell, September 4 (online), 2020.
[1159] A therapeutic non-self-reactive SARS-CoV-2 antibody protects from lung pathology in a COVID-19 hamster model. Cell, September 23 (online), 2020.

を広く中和し、エフェクター機能を活性化した[1160]。
［抗体カクテルは、免疫を回避するウイルス変異を阻止または抑制し、予防や治療に用いることが出来ると考えられる。］

★カリフォルニア工科大学では、SARS-CoV-2 中和の構造学的相関を決定するため、8 つの異なる COVID-19 ヒト中和抗体（hNAbs）の 8 つの新しい構造を SARS-CoV-2 spike 3 量体と複合体において解明した。構造学的比較により、カテゴリーへのクラス分けが出来た。（1）ACE2 を阻止し上向きの RBDs だけに結合する CDRH3 を伴う *VH3-53*,（2）上向きと下向きの両方も RBDs に結合し隣接する RBDs と接触可能な、ACE2 を阻止する nNAbs,（3）ACE2 部位の外側に結合して上向きと下向きの RBDs を認識する hNAbs,（4）ACE2 を阻止せず上向きの RBDs だけに結合する既報の抗体である。2 番目のクラスは RBDs を架橋する抗原決定基を標的とする 4 つの hNAbs から成るが、隣接する下向きの RBDs との間を架橋する疎水性の先端のある長い CDRH3 を用い、それによって spike を閉じた立体配座に封じ込める *VH3-53* hNAb を含んでいる。抗原決定基／抗原決定部位のマッピングから、宿主由来 *N*-グリカンとは僅かな相互作用しかないことと、抗原決定基の接触に抗体の体細胞性過剰変異が僅かしか関係していないことが分かった。親和性の測定と 3 次元での自然発生と in vitro で選択された spike 変異のマッピングで、感染によって引き出されたり治療として投与された抗体からの SARS-CoV-2 の逃避の可能性が考えられた[1161]。
［これらの階層化と構造分析は、現行と将来のヒト RBD 標的抗体をクラス分けする規則を示し、親和性を評価し、臨床的使用における組み合わせを示唆し、SARS-CoV-2 に対する免疫応答への見通しをもたらす。］

★UCSF の研究者らは、酵母の表面に展示された人工単鎖抗体のライブラリーをスクリーニングすることにより、spike と ACE2 間の相互作用を途絶させる単鎖抗体を開発した。クライオ電顕では、1 つの単鎖抗体である Nb6 は spike を RBDs にアクセス出来ない下方状態にして封じ込め、ACE2 が結合出来ないようにする、完全に不活性化した立体配座に拘束した。親和性の成熟と構造から導かれた多価の設計で、3 価の単鎖抗体である mNB6-tri を作製したところ、それは spike にフェトモルでの親和性を有し、SARS-CoV-2 をピコモルで中和した。mNb6-tri はエアロゾル化，真空乾燥及び熱処理後も機能を保持し、エアロゾルを介し、その強い中和物を直接気道上皮に運ぶことが出来る[1162]。

[1160] M. A. Tortorici, et. al. Ultraoptent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms. Science, September 24 (online), 2020.
[1161] C. O. Barnes, et. al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. Nature, October 12 (online), 2020.
[1162] M. Schoof, et. al. An ultrapotent synthetic nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by srabilizing inactive spike. Science, November 5 (first release), 2020.

★ピッツバーグ大学では、ラクダの免疫とプロテオミクスを用い、SARS-CoV-2 spike タンパク受容体結合ドメイン（RBD）への高度に強力な中和単鎖抗体（Nbs）の大規模なレパートリーを同定した。ピコモルからフェムトモルでの親和性を持ち、ng/ml 未満の濃度でウイルス感染を阻害する Nbs を発見し、最も強いものの 1 つの構造を RBD との複合体の形で決定した。構造的なプロテオミクスと統合的なモデル化により、多数の異なる重複しない抗原決定基を明らかにし、可能性のある中和機序を並列に示した。超強力中和能（IC50 が 0.058 ng/ml と低い）を達成する多価の Nb を組み立て、変異による逃避を防げると考えられた。熱に安定な Nbs は微生物から迅速にバルクで生産でき、真空乾燥とエアロゾル化に耐性だった [1163]。

○SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体は、治療法として開発されていて、感染により引き起こされる中和抗体応答の主要な役割を果たす。米国の研究者は、全ての RBD のアミノ酸変異が、どのように抗体結合性に影響するかをマップするため深度のある変異スキャン法を開発し、この方法を 10 のヒト・モノクローナル抗体に適用した。逃避変異は、構造的に明確な抗体の決定基に広く対応する RBD の幾つか表面に集積した。しかし、同じ表面を標的とする抗体でさえ、頻繁に異なる逃避変異があった。完全な逃避マップは単一の抗体の存在下で、ウイルスが増殖する間に、どの変異が選択されるかを予測した。更に、逃避に抵抗性の抗体の混合物の設計が可能となったが、その中には、同じ RBD 表面への結合で競合するが、異なる逃避変異のある抗体の混合物もあった [1164]。
［完全な逃避変異のマップは抗体治療法の合理的な設計とウイルス進化の抗現上の結果の評価を可能とする。］

○米国の研究者は、指向性進化法を用い、広さと強さが増強された中和活性を持つ 3 つの SARS-CoV-2 抗体を作製した。親和性の飽和した変異の 1 つである ADG-2 は、サルベコロナウイルスの受容体結合ドメインの大きなパネルへの強い結合活性を示し、高い効果で代表的な感染性サルベコロナウイルスを中和した。構造学的・生化学的研究では、ADG-2 は受容体結合部位に重なっている高度に保存された抗原決定基を認識するのに、異なる角度で接近することが分かった、SARS と COVID-19 の免疫不全マウス・モデルでは、ADG-2 の予防的投与は、呼吸器負荷，肺のウイルス複製，肺の病理に対して完全な防御を与えた [1165]。

[1163] Y. Xiang, et. al. Versatile and multivalent nanobodies efficiently neutralize SARS-CoV-2. Science, 370, 6523, 1479-1484, December 18, 2020.
[1164] A. J. Greaney, et. al. Complete mapping of mutations to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain that escape antibody recognition. Cell Host Microbe, 29, January 13, 2021.
[1165] C. G. Rappazzo, et. al. Broad and potent activity against SARS-like viruses by an engineered human monoclonal antibody. Science, January 25 (first release), 2021.

★受動的に投与された SARS-CoV-2 に対する中和抗体は臨床試験で良好な結果を出しているが、それらの in vivo での作用機序は十分に分かっていない。米国とドイツの研究者は、SARS-CoV-2 に感染した動物で、中和活性を持つヒト・モノクローナル抗体（mAbs）の防御の相関因子を明らかにした。代表的な中和 mAbs が予防として投与される場合、Fc エフェクター機能は必ずしも必要ではなかったが、それらが治療として至適な防御を行うには必要だった。感染後に投与された場合、無傷の mAbs は、機能を欠いた Fc の異なる mAbs と比較して、マウスとハムスターにおいて、より良く SARS-CoV-2 負荷と肺の疾患を低下させた。中和抗体の Fc の役割は、炎症を緩和して呼吸機能を改善することであり、転写産物のプロファイリングでは、これらの表現型は消退した内因性免疫シグナリングと保存された組織修復と相関していると考えられた。免疫細胞の枯渇は、mAbs が至適な臨床的・ウイルス学的利益を発揮するために、単球と CD8+T 細胞を必要としていることを明らかにした [1166]。

［強い中和 mAbs は、肺の感染と疾患を緩和するために、治療において Fc エフェクター機能を利用している。］

◎米英と台湾の研究者は、SARS-CoV-2 ウイルスの spike タンパクを認識する 377 のヒト・モノクローナル抗体（mAb）を同定し、主として受容体結合ドメイン（RBD）に結合する 80 に焦点を当てた。競合データを用いた方法を考案して、RBD 結合部位を調べた。抗体結合部位は広く分散しているが、中和抗体の結合は 5 つの抗原決定基に集中していて、ほとんど（18/19）全ての高度な阻害を行う（IC_{50}<0.1 μg/ml）mAbs は ACE2 受容体との相互作用を阻害していて、1 つだけが N 末端ドメイン抗原決定基と結合した。これらの中和 mAbs の多くは公的な V 遺伝子を使っており、生殖細胞系列に近かった。19 の Fab 抗原の構造の X 線結晶学とクライオ電顕像を通じて、この大規模な抗体パネルの認識の構造的基礎を詳細に調べた。幾つかの強い阻害抗体の新たな結合モードを認め、強い中和能力を持つ mAbs は予防または治療として防御することを hACE2 トランスゲニック・マウス・モデルで示した [1167]。

★イタリア，英国，米国の研究者は、14 人の COVID-19 回復者からの 4,277 の SARS-CoV-2 spike タンパク特異的記憶 B 細胞の単一細胞選別によって、453 の中和抗体を同定した。最も強い中和抗体は spike タンパクの受容体結合ドメインを認識を認識していて、次いで S1 領域，spike タンパク 3 量体，S2 サブユニットを認識するする抗体が強かった。これら

[1166] E. S. Winkler, et. al. Human neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 require intact Fc effector functions for optimal therapeutic protection. Cell, February 12 (online), 2021.
[1167] W. Dejnirattisai, et. al. The antigenic anatomy of SARS-CoV-2 receptor binding domain. Cell, February 18 (online), 2021.

の中和抗体のうち 1.4%だけが正規ウイルスを 1-10 ng/ml の強さで中和した。最も強い中和モノクローナル抗体を、抗体依存増強のリスクを減らして半減期を延長するよう操作した抗体は、正規の野生型ウイルスと D614，E484K，N501Y の置換のある新興の変異株を中和した。ハムスター・モデルでは、予防的・治療的効果が、それぞれ 0.25 及び 4 mg/kg で、Fc 機能無しで認められた [1168]。

★SARS-CoV-2 を中和するほとんどのヒト・モノクローナル抗体（mAbs）は spike（S）タンパクの受容体結合ドメインを認識し、細胞の受容体である ACE2 とウイルスの相互作用を阻止する。米国の研究者は、SARS-CoV-2 の感染回復者に由来する S タンパクの N 末端ドメイン（NTD）上の広範な抗原決定基に結合するヒト mAbs のパネルを調べ、これらのうちの少数に中和活性があった。2 つの mAbs（COV2-2676 と COV2-2489）は正規の SARS-CoV-2 と組み換え VSV/SARS-CoV-2 ウイルスの感染を阻止した。アラニン・スキャン突然変異誘発と SARS-CoV-2 中和逃避変異の機能的選択によって結合抗原決定基を解析した。機序の研究で、これらの抗体は、部分的には感染サイクルの接合後の段階を阻止することで中和していることが分かった。hACE2 トランスジェニック・マウス・モデルでは、COV2-2676 と COV2-2489 は予防と治療の両方で防御的に働き、至適な防御のためには Fc エフェクター機能が必要だった [1169]。
［自然感染は強い NTD 特異的な mAbs のサブセットを誘導し、それらは多様な機能的特性を通じて SARS-CoV-2 に対して防御的な中和と Fc を介した活性を利用する。］

★SARS-CoV-2 spike（S）糖タンパクには免疫優勢な受容体結合ドメイン（RBD）があり、COVID-19 患者の血漿中のほとんどの中和抗体（Abs）は、これを標的としている。RBD の外の抗原決定基に結合すり中和抗体とそれらの防御への貢献についてはあまり知られていない。欧米の研究者は、SARS-CoV-2 の N 末端ドメイン（NTD）を認識する記憶 B 細胞に由来する 41 のヒト・モノクローナル Abs（mAbs）を調べ、それらのサブセットが SARS-CoV-2 を超強力に中和することが分かった。SARS-CoV-2 の NTD の抗原を解析し、全ての既知の NTD 特異的中和 mAbs によって認識される過剰部位（部位 1 と命名）を同定した。3 つの mAbs は細胞と細胞の融合を阻害し、エフェクター機能を活性化し、シリアン・ハムスターを SARS-CoV-2 の暴露から防御したが、幾つかの動物では逃避変異が選択された。実際に、B.1.1.7，B.1.351，P1 系統を含む幾つかの SARS-CoV-2 変異株は、NTD 過剰部位内に頻繁に変異があり、現下の選択圧と、NTD 特異的中和 mAbs の防御免疫とワクチン設

[1168] E. Andreano, et. al. Extremely potent human monoclonal antibodies from COVID-19 convalescent patients. Cell, February 23 (online), 2021.
[1169] N. Suryadevara, et. al. Neutralizing and protective human monoclonal antibodes recognizing the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike protein. Cell, March 16 (online), 2021.

計における重要性を示唆した[1170]。

○オックスフォードの研究者は、モノクローナル抗体 CR3022 が SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に強固に結合し、SARS-CoV-2 を中和することを示し、Fab/RBD 複合体の 2.4Å結晶構造を報告した。幾つかの結晶は、ウイルスの侵入阻害薬のスクリーニングに適していた。高度に保存された構造の安定した CR3022 の抗原決定基は、融合前の Spike タンパクでは接触することが出来ず、CR3022 の結合は、融合不能な融合後の状態への変換を促進すると考えられた。クライオ電顕での解析でも、Spike タンパクと CR3022 の Fab を培養すると、融合前の 3 量体が破壊されることを確認した[1171]。
［CR3022 の抗原決定基に対するワクチンは、免疫誘導に有利と考えられる。CR3022 は単独での治療効果、或いは受容体阻害剤との相乗効果が期待できる。］

○SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体は、治療法として開発されていて、感染により引き起こされる中和抗体応答の主要な役割を果たす。米国の研究者は、全ての RBD のアミノ酸変異が、どのように抗体結合性に影響するかを調べるため深度のある変異スキャン法を開発し、この方法を 10 のヒト・モノクローナル抗体に適用した。逃避変異は、構造的に明確な抗体の決定基に広く対応する RBD の幾つか表面に集積した。しかし、同じ表面を標的とする抗体でさえ、頻繁に異なる逃避変異があった。完全な逃避マップは単一の抗体の存在下で、ウイルスが増殖する間に、どの変異が選択されるかを予測した。更に、逃避に抵抗性の抗体の混合物の設計が可能となったが、その中には、同じ RBD 表面への結合で競合するが、異なる逃避変異のある抗体の混合物もあった[1172]。
［完全な逃避変異のマップは抗体治療法の合理的な設計とウイルス進化の抗現上の結果の評価を可能とする。］

★SARS-CoV-2 spike（S）タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）を標的とする中和抗体は、COVID-19 に対する最も有望な対応の 1 つである。欧米の研究者は、COVID-19 の回復提供者から得られた 2 つの抗体である C121 と C135 に基づき、複特異的（bispecific）な IgG 様分子（CoV-X2）を開発した。CoV-X2 は RBD の 2 つの独立した部位に同時に結合し、その親となる抗体と異なり、検出可能な S とウイルス受容体である ACE2 の結合を阻害する。更に、CoV-X2 は SARS-CoV-2 と懸念されるその変異株（B.1［D614G］, B.1.1.7,

---

[1170] M. McCallum, et. al. N-terminal antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. Cell, March 16 (online), 2021.
[1171] J. Huo, et. al. Neutralizing of SARS-CoV-2 by destruction of the prefusion Spike. Cell Host Microbe, June 19 (online), 2020.
[1172] A. J. Greaney, et. al. Complete mapping of mutations to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain that escape antibody recognition. Cell Host Microbe, 29, January 13, 2021.

B.1.351，P.1；ただし、B.1.351 の中和は他より低い）、また親のモノクローナル抗体によって産生された逃避変異を中和した。肺の炎症を伴う SARS-CoV-2 感染の動物（hACE2 マウス）モデルでは、CoV-X2 はマウスを病気から防御し、ウイルスの逃避を抑制した [1173]。
［IgG 様複特異的抗体によって重なっていない RBD の抗原決定基を同時に標的とすることは、可能で効果的であり、抗体混合物の利益を 1 つの分子に結合させている。］

（２）新医薬品

★欧州とカナダの研究者は、アンギオテンシン変換酵素 2（ACE2）が SARS-CoV の非常に重要な受容体であることの最初の遺伝的根拠を示し、SARS-CoV 感染による肺不全と死亡の分子学的説明を行って、ACE2 が損傷から肺を防御することを示した。ACE2 はまた、現在 SARS-CoV-2 の鍵となる受容体であることが分かっており、この相互作用を阻害することが COVID-19 の治療に使えるだろうと提案されている。しかし、ヒト組み換え可溶性 ACE2（hrsACE2）が SARS-CoV-2 の増殖を阻害するか否かは分っていない。臨床グレードの（第Ⅱ相までの探索的臨床研究で使われている）hrsACE2 は、SARS-CoV-2 の Vero 細胞からの回復を 1,000～5,000 の因子で抑制した。等量のマウスの rsACE2 では効果はなった。また、SARS-CoV2 は直接、人工的なヒト人工血管とヒト腎オルガノイドへの感染することが出来たが、それは hrsACE2 で阻止された [1174]。
［ヒト組み換え水溶性 ACE2 は SARS-CoV-2 感染の早期を有意に阻害する。］

★SARS-CoV-2 の Spike タンパク（S）は侵入を開始するのに宿主細胞上の ACE2 に結合するが、水溶性 ACE2 は、おとり（decoy）として動き、感染を中和する治療法候補である。深い変異誘発性を用いることで、S への結合を増強した ACE2 変異が、作用面にわたって、N90－グリコシル化部位（motif）と埋め込まれた部位（buried site）に認められた。変異の状態は、親和性の高い decoy 受容体を作製するために、ACE2 と S の間の相互作用の特異性を理解するための青写真となった。変異を組み合わせることで、ACE2 変異はモノクローナル抗体に匹敵する親和性を持った。安定した 2 量体の変異は、生体外（in vitro）で SARS-CoV-2 及び SARS-CoV-1 を中和することが出来た。作製された受容体は触媒活性を持ち、自然の受容体に近似しているため、ウイルスの逃避を抑制することが出来ると考えられた [1175]。

[1173] R. D. Gasparo, et. al. Bispecific IgG neutralizes SARS-CoV-2 variants and prevents escape in mice. Nature, March 25 (online), 2025.
[1174] V. Monteil, et. al. Inhibition of SARS-CoV2 infection in engineered human tissue using clinical-grade soluble human ACE2. Cell, 181, 4, May 14, 2020, 905-913.e7.
[1175] K. K. Chan, et. al. Engineering human ACE2 to optimize binding to the spike protein of SARS coronavirus 2. Science, August 4 (first release), 2020.

★香港と米国の研究者は、細胞に感染するのに宿主の細胞外タンパクを用いる病原体を中和するためのデコイを、速やかに作製するための自発的なタンパク設計戦略を開発した。このパイプラインで、SARS-CoV-2 を中和する自発的な hACE2 のデコイの設計，検証，至適化が可能になった。最も良好なデコイである CTC-445.2 は、spike タンパクの RBD に低いナノモルでの親和性と高い特異性で結合する。クライオ電顕では、設計は正確で 1 つの spike タンパクの 3 つの RBD 全てに同時に結合出来た。デコイは hACE2 の spike タンパク標的部位を模倣するため、内因的にウイルス変異による逃避に弾力性がある。2 価のデコイである CTC-445.2d は結合において～10 倍改善した。CTC-445.2d は in vitro で SARS-CoV-2 の細胞への感染を強く中和し、鼻腔への予防的な 1 回投与はシリアン・ハムスターをその後の致死的な SARS-CoV-2 の暴露から防御した [1176]。

◎米国の研究者は、ACE2 のエクトドメインが免疫グロブリン重鎖の Fc ドメイン 3 に融合している、「microbody」と名付けた改善された可溶性 ACE2 を開発した。このタンパクは、既報の ACE2-Ig Fc 融合タンパクより小さく、ACE2 の触媒部位に H345A 変異があり、SARS-CoV-2 spike との親和性が減少することなく酵素が不活性化されていた。二硫化結合した ACE2 microbody タンパクは、in vitro とマウス・モデルにおいて、SARS-CoV-2 spike タンパクを持つ偽ウイルスの侵入と SARS-CoV-2 の複製を阻止した。その強さは可溶性 ACE2 の 10 倍高く、ウイルスが細胞に結合した後でも効果があった。microbody は β コロナウイルスと D614G spike 変異を持ったウイルスの侵入を阻止した [1177]。
［この ACE2 macrobody はウイルス変異や未来のコロナウイルスにも効果のある COVID-19 の貴重な治療法と考えられる。］

◎受働免疫として、ナノボディは通常の抗体よりもサイズとコストで有利である。欧米の研究者は、SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインを標的とした中和活性を持つ 4 つのナノボディを作成した。X 線結晶学とクライオ電顕を用い、2 つの異なる結合抗原を決定した。構造に基づき、単価のナノボディより 100 倍以上の改善した中和活性を持つ多価のナノボディを作成した。2 つの抗原認識部位を持つナノボディの融合物は、逃避変異の出現を抑制した。幾つかのナノボディの構築物は、受容体結合における競合により中和したが、他の単価の 2 つの抗原認識部位を持つナノボディは spike タンパク融合機序の異常な活性化を引き起こした。Spike タンパクのこれらの未熟な立体配座の変化は、生産性のある融合

[1176] T. W. Linsky, et. al. De novo design of potent and resilient hACE2 decoys to neutralize SARS-CoV-2. Science, November 5 (first release), 2020.
[1177] T. Tada, et. al. A soluble ACE2 microbody protein fused to a single immunoglobulin Fc domain is a potent inhibitor of SARS-CoV-2. Cell Reports, December 1 (online), 2020.

を防ぎ、ウイルスを非感染性とする[1178]。

★スタンフォード大の研究では、CRISPER-Cas13 に基づき、SARS-CoV-2 のシークエンスと肺胞上皮中の活きたインフルエンザＡウイルスの RNA を効果的に劣化させる方法を考案した。維持されたウイルス領域を標的とした CRISPER RNAs（crRNAs）を設計してスクリーニングし、SARS-CoV-2 を標的とした機能的な crRNAs を同定した。この方法は、呼吸器の上皮細胞の H1N1 インフルエンザＡウイルスの量を有効に減少させた。生物情報学的解析では、あるグループの 6 つの crRNAs だけが、全コロナウイルスの 90%以上を標的にすることが出来た[1179]。

◎ヒトの細胞内の 29 の SARS-CoV-2 タンパクのうち、26 をクローニングし、タグ化し、発現させ、それぞれとヒトのタンパクとの物理的関係を、親和性純化質量分析（AP-MS）を用いて検出し、332 の信頼性の高い SARS-CoV-2 タンパクとヒトタンパクの相互作用を同定した。これらのうち、69 の化合物（29 の FDA 承認済み医薬品，12 の治験中医薬品，28 の前臨床化合物）によって標的とされる 66 の医薬品開発に応用できるヒトタンパクや宿主側因子を同定した。多様なウイルス検査でこれらの組み合わせをスクリーニングしたところ、2 組の医薬品の組み合わせが抗ウイルス活性を示した。それらは、mRNA 転写の阻害剤とシグマ 1 とシグマ 2 受容体の調節因子と考えられている薬剤だった[1180]。

◎SARS-CoV-2 感染は、ウイルスの spike タンパクによって仲介される、ウイルスと宿主の細胞膜の間の膜融合によって開始される。欧米の研究者は、この非常に重要な感染の最初の段階を阻害するリポペプチド融合阻害剤を設計し、in vitro の効果と in vivo の生体内分布に基づいて、動物モデルでの評価に 2 量体の型式を選んだ。フェレットへの毎日の鼻腔内投与は、治療していない動物で 100%の感染が起こる厳しい条件の下で、感染動物との 24 時間の同居（cohousing）の間、SARS-CoV-2 の直接接触伝播を完全に防いだ。これらのリポペプチドは高度に安定していて、SARS-CoV-2 伝播を減少させる安全で効果的な鼻腔内予防薬となると考えられる[1181]。

◎中国の研究者は、承認された抗ウイルス剤であるボセプレビルまたはテラプレビルの何

[1178] P.-A. Koenig, et. al. Structure-guided multivalent nanobodies block SARS-CoV-2 infection and suppress mutational escape. Science, January 12 (online), 2021.
[1179] T. R. Abbott, Development of CRISPER as an antiviral strategy to combat SARS-CoV-2 and Influenza. Cell, 181, 4, 865-876.e12, May 14, 2020.
[1180] D. E. Gordon, et. al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature, 538, 459-468, 2020.
[1181] R. D. de Vries, et. al. Intranasal fusion inhibitory lipopeptide prevents direct-contact SARS-CoV-2 transmission in ferrets. Science, February 17 (first release), 2021.

れかに由来する、32 の新たな二環化プロリンを含む SARS-CoV-2 M タンパク（M^{pro}）阻害剤を設計し合成した。全化合物は、in vitro で M^{pro} 活性を 7.6～748.5 nM の範囲の IC_{50} で中和した。最も強い化合物の 1 つである MI-23 と複合体を形成している M^{pro} の共結晶構造の解析で、その相互作用のモードが明らかになった。2 つの化合物（MI-09 と MI-30）は、細胞に基づく検査で良好な抗ウイルス活性を示した。SARS-CoV-2 感染トランスジェニック・マウス・モデルでは、MI-09 または MI-30 の経口または腹腔内投与は肺のウイルス量と肺の病巣を有意に減少させた。両者は、ラットにおいて、良好な薬理動態特性と安全性を示した [1182]。

○RNA アナログである β-D-N^4-hydroxycytidine は、SARS-CoV-2, MERS-CoV, SARS-CoV, 関連する動物由来感染症の 2b または 2c 群のコウモリ・コロナウイルスに対する広いスペクトラムの抗ウイルス活性を示し、核酸アナログ阻害剤であるレムデシビルに対する耐性変異を生じているコロナウイルスへの強い効果を持つ。EIDD-2801（経口で生物学的利用が可能な β-D-N^4-hydroxycytidine-5'-isopropyl ester）の予防及び治療投与の両方で、SARS-CoV と MERS-CoV に感染したマウスにおいて、肺機能を改善し、ウイルス量と体重低下を減少させた。MERS-CoV の in vitro 及び in vivo における減少は、ウイルス側の（宿主側ではなく）変異頻度と相関しており、CoV における致死的変異の機序が支持された [1183]。
［未だ基礎研究であるが、レムデシビル耐性ウイルスへの効果が期待される。］

○インフルエンザウイルスのヘマグルチニン（HA）とコロナウイルスの Spike（S）タンパクはウイルスの侵入を仲介するが、HA と S タンパクは高度にグリコシル化されており、レクチンなどの炭水化物結合物質の標的候補となる。台湾の研究者は、ヒアシンスの種（*Lablab Purpureus*）から分離された Flt3 Receptor Interacting Lectin（FRIL）が抗インフルエンザウイルス及び抗 SARS-CoV-2 活性を持つことを示した。FRIL は 11 の代表的なヒト及び鳥のインフルエンザ系統を低ナノモルの濃度で中和することができ、FRIL の鼻腔内投与は、マウスにおいて、H1N1 の致死的な感染を防ぐことが出来た。FRIL は複合型 N グリカンに良好に結合し、ウイルス殻に複合型 N グリカンを持つウイルスを中和した。ホモ 4 量体として、FRIL は多価の結合を通じてインフルエンザ粒子を凝集させ、インフルエンザ粒子を細胞質の後期エンドソームに追い込むことで、インフルエンザ核酸の侵入を防止することが出来た。特に、FRIL は同様に SARS-CoV-2 を中和する効果を持ち、宿主細胞

[1182] J. Qiao, et. al. SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitors with antiviral activity in a transgenic mouse model. Science, February 18 (first release), 2021.
[1183] T. P. Sheahan, et. al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell ciltures and multiple coronaviruses in mice. Sci Transl Med, 12, eabb5883 (2020), April 29, 2020.

でのウイルス・タンパクの産生と細胞病理効果を防いだ[1184]。

（3）既存薬

A．レムデシビル

○レムデシビルとクロロキンの in vitro の研究では、レムデシビルは SARS-CoV-2 の細胞内侵入後に機能し、ヒト Vero E6 細胞に感染した SARS-CoV-2 の 90%阻止は 1.76 μM で、実験動物の生体内で到達する濃度と同様だった。また、クロロキンは SARS-CoV-2 の細胞内侵入時と侵入後に機能し、ヒト Vero E6 細胞に感染した SARS-CoV-2 の 90%阻止は 6.90 μM で、臨床上で到達している濃度だった[1185]。

○マカク猿を使って SARS-CoV-2 に対するレムデシビルの効果を調べた動物実験では、レムデシビル投与群（6 匹）は、対照群（6 匹）と反対に、呼吸器疾患の症状が無く、画像上での肺浸潤が少なかった。気管支肺の洗浄液のウイルス力価は、レムデシビル投与後 12 時間後から有意に減少した。7 日目の剖検において、レムデシビル投与群の肺のウイルス量は、対照群より有意に低く、肺の損傷が明らかに減っていた[1186]。

［レムデシビルの投与を、ウイルス複製がピークとなる感染初期に行うことで、肺炎への進行を抑えると考えられる。レムデシビルの臨床研究では、ウイルス量を測定していないため、動物実験ではあるが、ウイルス量の減少効果を示した意義がある。］

◎上海の研究者は、SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）の離れた形態と、50 塩基の鋳型プライマーRNA とレムデシビルと複合体を形成した形態での結晶構造を解析し、部分的に二重鎖となった鋳型 RNA が RdRp の中心部の溝に挿入され、そこでレムデシビルは最初の複製された塩基ペアのところでプライマー線に共有結合で導入され、RNA 鎖の延長を終わらせていることを示した[1187]。

○米国の研究では、レムデシビル（RDV）は、ヒト肺細胞とヒト呼吸器上皮の初代培養で

[1184] Y.-M. Liu, et. al. A carbohydrate-binding protein from the edible Lablab beans effectively blocks the infections of influenza viruses and SARS-CoV-2. Cell Reports, July 24 (online), 2020.

[1185] M. Wang, et. al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res, 30, 269-271, February 4 (onlie), 2020.

[1186] B. M. Williamson, et. al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Nature, June 9 (online), 2020.

[1187] W. Yin, et. al. Structural basis for inhibition of the RNA-dependent-RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. Science, May 1 (first release), 2020.

SARS-CoV-2 の複製を阻害した（EC_{50}=0.01 μM）。Vero E6 細胞では RDV 代謝能が低いため、より弱い活性だった（EC_{50}=1.65 μM）。*in vivo* での効果を迅速に評価するため、RDV のウイルス標的である SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼをコードしたキメラ SARS-CoV を作製した。キメラ・ウイルスを感染させたマウスでは、RDV の治療投与は、基剤だけを投与した場合と比較して、肺のウイルス量が減少し、肺機能が改善した [1188]。

B．ヒロドキシクロロキン

★パリの研究者は、ヒドロキシクロロキン（HCQ）の抗ウイルス活性を in vitro 及び SARS-CoV-2 が感染したマカク猿で評価した。HCQ は、アフリカミドリ猿の腎細胞（VeroE6）では抗ウイルス活性を示したが、ヒト呼吸器上皮を再構成したモデルでは抗ウイルス活性を示さなかった。マカク猿では、偽薬を対照として、異なる治療戦略を試験し、治療前と治療後のピークのウイルス量と、HCQ 単独の場合とアジスロマイシン（AZTH）との併用の場合を調べた。HCQ も HCQ+AZTH も、全試験で、ウイルス量のレベルに有意な効果を示さなかった。暴露前の予防に用いた場合でも、HCQ は感染の防御にならなかった [1189]。

［HCQ 単独や AZTH との併用をヒトにおける COVID-19 の抗ウイルス療法として用いるべき根拠は認められなかった。］

◎COVID-19 患者の血中の白血球は、Toll 様受容体リガンドに増加した応答を示し、内因性免疫の再プログラミングを示唆している。オランダと米国の研究者は、熱で殺したカンジダで措置した健常供血者からの末梢血単核細胞のインターフェロン応答を解析することにより、*in vitro* で獲得内因性免疫をモデル化することが出来た。このモデルにおいて、ヒドロキシクロロキンは、これらの内因性免疫細胞のウイルス様の刺激やインターフェロンへの応答性を阻害した。これは、炎症関連遺伝子のヒストン 3 リジン 27 のアセチル化とヒストン 3 リジン 4 の 3 メチル化の抑制，細胞リピドームの変化，インターフェロン刺激遺伝子の発現の低下と相関していた [1190]。

［ヒドロキシクロロキンは、*in vitro* で獲得免疫を阻害し、それは、恐らく患者における SARS-CoV-2 感染への抗ウイル内因性免疫応答にとって利益では無いと考えられる。］

◎ドイツの研究では、TMPRESS2 を発現させた Vero 細胞（腎臓由来の細胞株）では、SARS-

[1188] A. J. Pruijssers, et. al. Remdesivir inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. Cell Reports, 32;(3), 107940, July 21, 2020.
[1189] P. Maisonnasse, et. al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. Nature, July 22 (online), 2020.
[1190] N. Rother, et. al. Hydroxychloroquine inhibits the trained innate immune response to interferons. Cell Reports Med, November 9 (online), 2020.

CoV-2 はクロロキンに耐性だった。さらに、クロロキンは、TMPRESS2 陽性の肺細胞株である Calu-3 への SARS-CoV-2 の感染を阻止しなかった [1191]。
［クロロキンは、肺細胞では使われていないウイルス活性化の経路を標的としており、SARS-CoVo-2 の人への、人間の感染を防ぐことは無いと考えられる。］

C．その他

◎医薬品の適応外使用は、COVID-19 に対処する治療法の緊急の必要性に合う迅速な方法である。COVID-19 に適した治療標的を同定するため、米国等の研究者は、既承認か臨床開発段階にある医薬品が標的としている 1,263 の実施可能なタンパクの転写産物とタンパクのオミクス・データに基づく遺伝子器具を用いてメンデル無作為化解析を行った。Host Genetic Initiative と Million Veteran Program からの要約統計を用いて、COVID-19 で入院した 7,554 人の患者と 100 万人を超える対照者を調べた。シス発現量的形質遺伝子座の遺伝子器具を用いたメンデル無作為化解析で 3 つのタンパク（ACE2, $p=1.6\times10^{-6}$；IFNAR2, $p=9.8\times10^{-11}$；IL-10RB, $p=2.3\times10^{-14}$）に有意な結果を認め、それらは COVID-19 による入院の共局在性の強い根拠でもあった。*IL10RB* と *IFNAR2* の共発現量的形質遺伝子座を解きほぐすため、フェノムワイド関連性検査（phenome-wide association scan）とパスウェイ・エンリッチメント解析（pathway enrichment analysis）を行い、*IFNAR2* が COVID-19 の入院により役割を果たしていると考えられた [1192]。
［COVID-19 の早期の治療のためには IFNAR2 と ACE2 を標的とする薬剤の臨床試験を優先すべきである。］

★臨床的に承認された JAK1/2 阻害剤であるバリシチニブは、COVID-19 の治療薬として臨床試験が行われている。米国の研究者は、マカク猿のモデルで、バリシチニブの免疫学的・ウイルス学的効果を研究した。鼻腔と喉の検体，肺胞気管支洗浄液及び組織から測定されたウイルスの排出は、バリシチニブでは減少しなかった。I 型インターフェロンの抗ウイルス応答と SARS-CoV-2 に特異的な T 細胞の応答は、2 群間で同様だった。バリシチニブで治療した動物では、炎症の減少，炎症性細胞の肺浸潤の減少，NETosis 活動性の減少，より限局した肺病理が認められた。重要なことは、バリシチニブで治療した動物では、炎症と好中球を集めるためのサイトカインとケモカインの肺マクロファージの産生が、迅速かつ顕著に抑制された [1193]。

[1191] M. Hoffmann, et. al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. Nature, July 22 (online), 2020.
[1192] L. Gaziano, et. al. Actionable druggable genome-wide Mendelian randomization identifies repurposing opportunities for COVID-19. Nat Med, April 9 (online), 2021.
[1193] T. N. Hoang, et. al. Baricitinib treatment resolves lower airway macrophage inflammation and neutorophill recruitment in SARS-CoV-2-infected rheusus macaques.

［研究結果は、SARS-CoV-2 感染によって引き起こされた炎症の第一線の治療としての、バリシチニブ使用の有益な役割と基本的な免疫学的機序を明らかにする。］

★日本の研究者は、宿主の炎症と MERS-CoV の増幅を阻害する両面の機能を持つステロイド化合物を、化学物質ライブラリーでスクリーニングした。吸入ステロイドであるシクレソニドは、培養細胞において、MERS-CoV と COVID-19 の起因ウイルスである SARS-CoV-2 を含む他のコロナウイルスの複製を阻害した。分化したヒト気管細胞上皮細胞におけるシククレソニドの SARS-CoV-2 に対する 90%効果濃度（EC_{90}）は 0.55 μM だった。シクレソニド存在下の 43 の SARS-CoV-2 分離株の 8 代の連続的継代によって 15 の耐性変異が生じたが、それは、非構造タンパク（nsp）3 または nsp 4 にあるアミノ酸 1 残基の置換だった。特に、シクレソニドは、これらの変異株の全ての複製を 90%以上抑制し、これらの変異が完全にはシクレソニドによる阻害を克服出来ないと考えられた。顕微鏡下では、nsp3 と二重鎖 RNA に特異的な抗体で検出されると考えられる、細胞におけるウイルス RNA の複製・転写複合体は、シクレソニド存在下で濃度依存的に低下していた。シクレソニドのウイルス複製に対する抑制効果はコロナウイルスに特異的で、COVID-19 患者の治療薬となり得る [1194]。

◎FDA 承認済みの駆虫薬であるイベルメクチンは、in vitro で SARS-CoV-2 感染後 2 時間培養した Vero-hSLAM 細胞において、単回投与で、48 時間後のウイルス RNA を 5,000 倍まで低下させた [1195]。

★スタンフォード大学では、約 12,000 に渡る臨床開発段階にある、或いは FDA の承認した小分子の既存薬のライブラリーを作成し、ウイルス増殖を抑制する 100 の分子を同定したが、そのうち 21 個の既存薬は用量応答関係が認められた。これらの中で、PIKfyve キナーゼ阻害剤であるアピリモド，システイン・プロテアーゼ阻害剤である MDL-28170，ZLVG CHN2，VBY-825，ONO5334 を含む 13 個が、患者での治療用量を達成するのに相応の濃度で効果を認めた。特に、MDL-28170，ONO5334，アピリモドがヒト IPS 細胞由来肺細胞様細胞でのウイルス複製を阻害することを認め、また、PIKfyve キナーゼ阻害剤も一次的ヒト肺移植モデルで抗ウイルス効果を示した [1196]。

Cell, November 9 (online), 2020.

[1194] S. Matsuyama, et. al. The inhaled corticosteroid blocks coronavirus RNA replication by targeting the viral replication-transcription complex in cultured cells. J Virol, 95, 1, e01648-20, January, 2021.

[1195] L. Caly, et. al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res, April 3 (online), 2020.

[1196] L. Riva, et. al. Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. Nature, July 24 (online), 2020.

◎SARS-CoV-2 のウイルス・タンパクは真核性翻訳機序と相互作用し、翻訳の阻害は抗ウイルス効果の可能性がある。欧米の研究者は、臨床開発中の pletidepsin（aplidin）が in vitro において SARS-CoV-2 に対してレムデシビルより 27.5 倍強い抗ウイルス活性（IC_{90}=0.88 nM）を持ち、培養細胞での毒性は限られていることを報告した。薬剤耐性変異を用い、SARS-CoV-2 に対する pletidepsin の抗ウイルス活性は、既知の標的である eEF1A の阻害を経て仲介されることが分かった。2 つの SARS-CoV-2 感染のマウス・モデルでは、pletidepsin は in vivo の効果を示し、予防的投与で、肺におけるウイルス複製を 2 桁の強度で減少させた [1197]。

★米国の研究者は、ヒト lung-only mice（LoM）に基づく 1 つの実験プラットフォームを使って、最近の新興コロナウイルス感染症（SARS-CoV，MERS-CoV，SARS-CoV-2）と 2 つの高度に関連した内因性の流行前の SARS 様コウモリ・コロナウイルスの効率的な in vivo での複製を研究した。このモデルにおけるウイルスの複製は真のヒト組織で起こり、ウイルスまたは宿主のどのようなタイプの順応も必要としない。コウモリには、ヒトに直接感染する能力を持つ内因性コロナウイルスがあることが分かった。LoM のヒト肺組織への SARS-CoV-2 の in vivo 感染の詳細な解析では、主として、肺胞と繊毛軌道細胞にある II 型肺細胞を含むヒト肺上皮細胞への感染が認められた。急性 SARS-CoV-2 感染は高度に細胞変性で、強い持続的な I 型インターフェロンと炎症性サイトカイン／ケモカイン応答を誘導した。更に、コロナウイルス感染症に対する治療と暴露前予防戦略を評価した。現在第 II 相～III 相臨床試験中である経口の広いスペクトラムの抗ウイルス剤である EIDD-2801 が in vivo で劇的に SARS-CoV-2 の複製を阻害し、COVID-19 の予防と治療に顕著な可能性があることを示した [1198]。
［human lung-only mice は真性のヒト肺を移植された免疫不全マウス。EIDD-2801 は β-D-N^4-ヒドロキシシチジンのリボ核酸アナログの経口プロドラッグ。］

★COVID-19 パンデミックは、2003 年の SARS，2012 年の MERS 後、この世紀で 3 回目の動物由来のコロナウイルス（CoV）感染症である。CoV に対する治療法は、概して無い。香港，中国，欧米の研究者は、良好な安全性を示すハンセン氏病薬であるクロファジミンが、汎 CoV 阻害活性を持ち、様々な in vitro 系において SARS-CoV-2 と MERS-CoV の複製に拮抗できることを示した。この FDA が承認している分子は、spike を介する細胞融合とウイルスのヘリカーゼ活性を阻害した。SARS-CoV-2 の病原性についてのハムスター・モデルでは、クロファジミンの予防的・治療的投与は、肺のウイルス量と便へのウイルスの排出を

[1197] K. M. White, et. al. Plitidepsin has potent preclinical efficacy against SARS-CoV-2 by targeting the host protein eEF1A. Science, January 25 (online), 2021.
[1198] A. Wahl, et. al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. Nature, February 9 (online), 2021.

有意に減少させ、ウイルス感染と関連する炎症を緩和した。クロファジミンとレムデシビルの組み合わせ投与は、in vitro 及び in vivo において抗ウイルス相乗効果を発揮し、上気道におけるウイルスの排出を制限した。クロファジミンはヒトが経口摂取でき、比較的安価に製造可能なため、特に開発途上国において、外来患者の治療と入院 COVID-19 患者の治療のレムデシビルを基礎とする組み合わせ治療に魅力的な臨床的候補である [1199]。
［クロファジミンは現下の SARS-CoV-2 パンデミックと、最も重要なのは、将来の新興 CoV の抑制に使用可能と考えられる。］

◎COVID-19 の患者では心臓傷害と機能不全が起こり、死亡リスクを増加する。原因は良く分かっていないが、直接の心臓への感染及び／または炎症誘発性の機能不全と考えられる。機序と心臓を防御する医薬品を同定するため、オーストラリアの研究者らは、ヒト心臓のオルガノイド（hCO）とリン酸化プロテオミクスと単一核 RNA シークエンスを組み合わせた最新の開発品を用いた。TNF，IFN-γと IL-1βとポリ（I：C）の混合による炎症性のサイトカイン・ストームを認め、TNF は収縮期の機能不全を、TNF，IFN-γと IL-1βとポリ（I：C）は拡張期の機能不全と収縮動態に影響すると考えられる拍動数の低下を起こした。ブロモドメインを持つタンパク 4 はウイルス応答とともに活性化したが、それは hCO と SARS-CoV-2 が感染した K18-hACE2 マウスの心臓の両方で一環していた。ブロモドメインの繰り返し配列とと特異的末端配列を持つ BET タンパクの阻害剤（BETi）は hCO における機能不全を回復し、マウスのサイトカイン・ストーム・モデルで心臓の機能不全と死亡を完全に防いだ。更に、BETi はウイルス応答における遺伝子の転写を減少させ、ACE2 の発現を減少させ、心筋細胞の SARS-CoV-2 感染を減少させた。FDA が画期的医薬品に指定しているアパベタロンを含む BETi は COVID-19 による心臓障害を防止する有力な候補である [1200]。

◎産生スフィンゴミエリナーゼ／セラミドのシステムは、細菌やウイルスの感染に重要な役割を持つ。ドイツの研究者は、産生スフィンゴミエリナーゼのアミトリプチリン，イミプラミン，フルオキセチン，セルトラリン，エスシタロプラム，マプロチリンによる薬学的阻害または遺伝学的下方抑制が、培養細胞や新たに分離されたヒト鼻腔表皮細胞の SARS-CoV-2 及び SARS-CoV-2 感染を真正に擬する spike を発現している水泡性口内炎ウイルス疑似ウイルス粒子（pp-VSV-SARS-CoV-2-spike）の感染を抑制することを報告した。感染は、酸性スフィンゴミエリナーゼを活性化し、細胞表面のセラミドを放出する契機となった。細胞表面のセラミドの中和や消費は、pp-VSV-SARS-CoV-2-spike の感染を抑制した。濃度

[1199] S. Yuan, et. al. Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2. Nature, March 16 (online), 2021.
[1200] R. J. Mills, et. al. BET inhibition blocks inflammation-induced cardiac dysfunction and SARS-CoV-2 infection. Cell, March 16 (online), 2021.

のアミトリプチリンを投与したボランティアから分離した鼻腔表皮細胞では、pp-VSV-SARS-CoV-2-spike の感染が防御された [1201]。
［ほぼ 60 年臨床で用いられているアミトリプチリン、または機能的に酸性スフィンゴミエリナーゼを阻害する他の抗うつ薬が SARS-CoV-2 を抑制するか否かを調べる臨床試験が正当化される。］

○SARS-CoV-2 の現在のパンデミックは、世界的に数百万人の生命に影響している。大規模な後ろ向き研究で、炎症性サイトカインと炎症促進性因子の上昇したレベルが、疾患重症度と死亡率の両方と相関することが分かった米国，香港，シンガポールの研究者は、トポイソメラーゼ 1（TOP1）が SARS-CoV-2 によって起こった致死的な炎症を抑制することを報告した。FDA が承認している TOP1 阻害剤であるトポテカン（TPT）の 2 回投与によえる治療は、ハムスターで、感染によって起こった炎症を抑制した。肺の組織検査では、炎症性遺伝子が過剰発現が TPT によって抑制されていた。感染後 4 日までの TPT による治療は、トランスジェニック・マウスのモデルで、病態を減じ、死亡を救った [1202]。
［TOP1 の抑制は、SARS-CoV-2 感染に対する、効果的な宿主に向けた治療である可能性を支持している。TPT とその誘導体は、高価でなく、ほとんどの国で入手可能な臨床グレードの阻害剤である。ヒトにおける COVID-19 への TOP1 阻害剤の適用外使用の効果を評価する臨床試験が必要である。］

○COVID-19 は肺塞栓，頻繁な下痢，炎症性応答の異常な活性化，肺浮腫に一致する急速な肺機能の悪化などの固有の特徴を持つ疾患であるが、これらの所見の病理的基板は捉え難いままである。英国とイタリアの研究者は、COVID-19 の患者の肺では、異常な形態と頻繁な多核細胞化のある感染した肺胞細胞が認められることを明らかにした。これらの多核体は、形質膜レベルでの SARS-CoV-2 spike タンパクの活性化の結果として生じていた。これらの所見に基づき，3000 以上の既承認薬について 2 つの顕微鏡に基づくハイ・コンテント・スクリーニングを行い、Spike の起こす多核体の拮抗薬を探した。Spike を介する細胞融合を阻止する 83 の薬の同定に収束し、それらのうちの幾つかは既知の薬理学的区分に属していた。ウイルスの複製と関係する細胞病態に対して防御的にも働く効果的な薬剤に注目した。最も効果的な分子はニクロサミド（Niclosamide）で、それはカルシウムで活性化されるイオン・チャネルと細胞表面のホスファチジルセリンの露出を司るスクランブラーゼである TMEM16F／アノクタミン 6 の活性を抑制することにより、Spike を発現している細

[1201] A. Carpinteiro, et. al. Pharmacological inhibition of acid sphingomyelinase prevents uptake of SARS-CoV-2 by epithelial cells. Cell Reports Med, October 29 (online), 2020.
[1202] J. S. Yuin Ho, et. al. TOP1 inhibition therapy protects against SARS-CoV-2-induced lethal inflammation. Cell, March 30 (online), 2021.

胞で顕著にカルシウムの変動と膜の伝導性を平坦化していた[1203]。
［COVID-19の病原性の機序の可能性を示唆し、ニクロサミドの治療への転用を支持する。］

（4）ワクチン

★★モデルナ社の開発する mRNA-1273 ワクチンの非ヒト霊長類（マカク猿）に対する投与では、mRNA-1273 は、回復期のヒト血清を上回る抗体レベルを誘導し、生ウイルス相互50%阻止希釈（ID_{50}）の幾何平均力価は、10-μg 用量群で 501，100-μg 用量群で 3831 だった。ワクチンは、1 型ヘルパーT 細胞（Th1）に偏った CD4 T 細胞応答と低いか検出不能な Th2 または CD8 T 細胞応答を誘導した。両ワクチン接種群の 8 匹のうち 7 匹では SARS-CoV-2 暴露後 2 日までに気管支肺洗浄液におけるウイルス複製は検出されなくなった。100-μg 用量群の 8 匹全てで SARS-CoV-2 暴露後 2 日目までに鼻腔のウイルス複製が検出されなくなった。両ワクチン群で、動物の肺における限定的な炎症または検出可能なウイルスゲノムや抗原が認められた[1204]。

★米国モダルナ社の開発する mRNA ワクチン（mRNA-1273）は、野生タイプ（D614）と D614G 変異の両方の SARS-CoV-2 に中和抗体応答と CD8 T 細胞応答を誘導し、マウスの肺と鼻腔において、免疫病理原性無く SARS-CoV-2 の感染に対する防御を果たした[1205]。

★★オックスフォード大学とアストロゼネカ社が開発する、SARS-CoV-2 Spike タンパクをコードするアデノウイルスベクター・ワクチンである ChAdOx1 nCoV-19 は、強い液性・細胞性免疫応答を引き出した。この応答は、IgG のクラスとサイトカイン発現のプロファイルから、Th1 優位と認められた。ChAdOx1 nCoV-19（初回単独投与及び初回＋ブースター投与）によるワクチン接種は、マカク猿で Th1 と Th2 の均衡した液性・細胞性免疫応答を誘導した。SARS-CoV-2 暴露を受けた、ワクチン接種を行ったマカク猿の気管支肺胞洗浄液と下方呼吸器組織のウイルス量は、対照群に比べ、有意に減少しており、ワクチン接種群では肺炎を認めなかった。しかし、ワクチン群と対照群の間で、鼻からの排出に違いは認められなかった。重要なのは、ワクチン接種群における免疫増強性疾患が認められなかった[1206]。

[1203] L. Braga, et. al. Drugs that inhibit TMEM16 proteins block SARS-CoV-2 spike-induced syncytia. Nature, April 7 (online), 2021.
[1204] K. S. Corbett, et. al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in non-human primates. N Engl J Med, 383, 16, 1544-1555, October 15, 2020.
[1205] K. S. Corbett, et. al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature, 586, 567-571, October 22, 2020.
[1206] N. van Doremalen, et. al. ChAdOx1nCoV-19 vassine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Nature, 586, 578-582, October 22, 2020.

★年齢が SARS-CoV-2 感染後の悪い臨床的帰結の最も顕著なリスク因子であるため、新ワクチン候補は高齢者で強い免疫応答を引き出すことが望ましい。英国の研究者は、アデノウイルスベクター・ワクチンである ChAdOx1 nCoV-19（AZD-1222）の筋注がマウスにおいて誘導する内因性・獲得性免疫の深い免疫表現型研究を行った。ワクチンの単回接種により、spike 特異的 Th1 細胞, Th1 様 Foxp3+調節性 T 細胞, 多機能性 spike 特異的 CD8+T 細胞, グランザイム B を産生する CD8 エフェクター細胞が産生された。Spike 特異的 IgG と IgM は早期の濾胞外抗体応答と濾胞性ヘルパーT 細胞に支持された胚中心反応の両方で産生され、それはウイルス中和抗体の産生と相関していた。このワクチンの単回接種は高齢マウスでも同様の免疫応答を産生したが、若年マウスよりも減少した大きさだった。2 回目の接種は高齢マウスにおいて、このワクチンに対する免疫応答を増強した。ChAdOx1 nCoV-19 は成年・高齢マウスにおいて液性・細胞性免疫の両方を誘導するが、高齢者においてはプライム・ブースト法が免疫原性を強めるのに合理的であると考えられる [1207]。

★★独ビオンテック社と米ファイザーは、SARS-CoV-2 Spike 糖タンパク由来の抗原をコードした脂質ナノ粒子に配合された核酸修正 mRNA ワクチンである 2 つの BNT162b を共同開発している。BNT162b1 は、可溶性の分泌された 3 量体の受容体結合ドメイン（RBD-foldon）をコードしている。BNT162b2 は、融合前の立体配座（P2 S）に固定された SARS-CoV-2 膜貫通 spike 糖タンパクの全長をコードしている。RBD-foldon の繋がれた RBDs の柔軟性が、高い親和性で ACE2 と結合する。約 20%の P 2S 3 量体は 2 つの RBD が下向きの、1 つの RBD が上向きの状態となる。マウスにおいて、両ワクチンの 1 回筋注接種は用量依存的に、ウイルスの侵入を妨げる高い力価での抗体応答と、強い Th1 CD4+及び IFNγ+CD8+ T 細胞応答を誘導した。BNT162b2 のマカク猿へのプライム・ブースト接種では、SARS-CoV-2 回復期患者血清パネルの 8.2-18.2 倍の SARS-CoV-2 中和幾何平均力価を引き出した。両ワクチンはマカク猿を SARS-CoV-2 の暴露から防御し、BNT162b2 はウイルス RNA の存在から下気道を防御して疾患の進展の所見は無かった [1208]。

★ラ・ホヤの研究者は、最も進んでいる SARS-CoV-2 ワクチン候補の 1 つである、ポリソルベート 80 洗剤の中に製剤化された全長の spike タンパクに基づくノノババックス社のワクチンのクライオ電験と部位特異的グリカン解析を行った。安定した融合前 spike 抗原で、既報の spike のエクトドメイン構造と比較して、S1 サブユニットに僅かな違いがあった。

[1207] A. Silva-Cayetano, et. al. A booster dose enhances immunogenicity of the COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19 in aged mice. Med, December 16 (online), 2020.

[1208] A. B. Vogel, et. al. Immunogenic BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. Nature, February 1 (online), 2021.

Spike 複合体の更に高い状態を作っている、3 量体の間の新しい相互作用も認めた [1209]。［全長の spike タンパクの抗原の構造を完全に明らかにし、この多価のナノ粒子抗原への免疫反応を解釈するための基礎となる。］

★米国とオランダの研究者は、SARS-CoV-2 Spike タンパク（S）を発現する血清タイプ 26 のアデノウイルス（AD26）をベクターとするワクチンの単回投与が、非ヒト霊長類において免疫原性と防御効果を持つことを示した。52 匹のマカク猿が S 変異をコードする Ad26 か擬似対照（sham control）で免疫され、鼻腔内及び気管内経路によって SARS-CoV-2 の暴露を受けた。至適な Ad26 は、強い中和抗体応答を誘導し、SARS-CoV-2 暴露後の完全な、またはほぼ完全な気管支肺胞洗浄液と鼻腔検体における防御を与えた。ワクチンが引き出した中和抗体の抗体価は、防御効果と相関し、免疫が関係した防御と考えられた [1210]。［Ad26.COV2.S は現在、治験中である。］

★中国の企業の研究者は、患者由来の SARS-CoV-2 を Vero 細胞で培養し、SARS-CoV-2 の不活性化ワクチンの候補（BBIBP-CorV）を探索的に作製した。ネズミ，ラット，モルモット，ウサギ，非ヒト霊長類（カニクイ猿とマカク猿）で SARS-CoV-2 に対する防御を果たす高レベルの中和抗体の力価を引き出した。マカク猿での SARS-CoV-2 の気管内投与による暴露では、8μ/投与量×2 回の BBIBP-CorV による免疫では、感染を通じて喉と肛門の検体でのウイルス量の低下を認めた。2 μg×2 回の投与量では、5 日目における喉のウイルス量は対照群と同程度で 7 日目に有意に減少したが、肛門検体ではウイルス量の減少は認めなかった。両方の投与量で、7 日目の肺では SARS-CoV-2 の存在は完全に無くなっていた。中和抗体の平均抗体価は、対照群で 1/16，高投与量群で 1/860，低投与量群で 1/512 だった。抗体依存性の感染亢進は認められなかった。また、BBIBP-CorV は、ワクチン製造に有効な生産性と遺伝的安定性を示した [1211]。

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

[1209] S. Bangaru, et. al. Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. Science, October 20 (first release), 2020.
[1210] N. B. Mercado, et. al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature, July 30 (online), 2020.
[1211] H. Wang, et. al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBT-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. Cell, June 6 (online), 2020.

よる評価からは安全性が示された[1212]。
［中和抗体力価とウイルス量の関係は、擬似ウイルスに対する抗体力価と生ウイルスに対する抗体力価で検討しているが、生ウイルスの場合の鼻腔粘膜では、有意な関係とは認められていない（p=0.1006）。］

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 Spike (S) タンパクの異なる形態（variants）を発現する DNA ワクチン候補 6 種を開発し、35 匹のマカク猿で評価した。ワクチンの投与を受けた猿では、液性・細胞性免疫応答が認められ、回復した患者や SARS-CoV-2 に感染した猿と同程度の力価の中和抗体が認められた。全ワクチンについて、ウイルス力価の減少は、鼻粘膜より気管支肺洗浄液の方が大きかった。ワクチン投与の 3 週間後、全ての猿は SARS-CoV-2 に暴露された。S タンパクの全長をコードしているワクチンは、気管支肺洗浄液と鼻粘膜において、それぞれ、ウイルス量の中央値を、擬似ワクチンを投与した対照群に比較し、＞3.1（p=0.03），＞3.7 $\log_{10}$（p=0,01）減少させた。また、ワクチン投与後 5 週目の中和抗体の力価とウイルス量のピークは、気管支肺洗浄液（p<0.0001）と鼻粘膜（p<0.0199）で逆相関しており、免疫は感染防御に関連していると考えられた（CD4+と CD8+の反応は、感染防御との相関は認められなかった）[1213]。
［ウイルス量の測定は、ウイルス複製の中間産物であるサブゲノム sgm RNA を指標としている。］

★中国の研究者は、SATS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）の 319-545 のアミノ酸残基から成る組み替えワクチンが、単回投与後 7～14 日で、接種されたマウス，ウサギ，非ヒト霊長類（アカゲ猿）において有効な機能を有する抗体反応を誘導することを示した。免疫された動物の血清は、生体外（in vitro）で、RBD が細胞表面に発現した ACE2 に結合するのを阻止し、SARS-CoV-2 擬似ウイルスと生 SARS-CoV-2 の感染を中和した。重要なことに、ワクチン接種により、生体において（in vivo）、SARS-CoV-2 の暴露から非ヒト霊長類を保護する効果が認められた。COVID-19 患者の血清でも、組み替え RBD に特異的な抗体の上昇を認めた。幾つかの免疫系経路と CD4 T 細胞がワクチンによる抗体応答に関係していた[1214]。

★米国とオランダの研究者は、ハムスターの高用量の鼻腔内での SARS-CoV-2 の感染は、組織内での高レベルのウイルス複製，広範な肺炎，体重減少，死亡などの重篤な症状を起こ

[1212] Q. Gao, et. al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science, May 6 (first release), 2020.
[1213] J. Yu, et. al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Science, May 20 (first release), 2020.
[1214] J. Yang, et. al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. Nature, July 29 (online), 2020.

すことを示し、安定化した SARS-CoV-2 Spike タンパクを発現するアデノウイルス血清タイプ 26 ベクターを基礎とするワクチンの単回投与が、結合する中和抗体応答を引き出し、SARS-CoV-2 による体重減少，肺炎，死亡を防御することを示した [1215]。

★コロナウイルスの Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）は、魅力的なワクチンの標的であるが、免疫原性が限られている。中国の研究者は、この限界を克服する MERS-CoV RBD の 2 量体形態を明らかにした。この RBD の 2 量体は、従来の単量体に比較して有意に中和抗体の抗体価増加し、MERS-CoV に対してマウスを防御した。結晶構造解析では、RBD の 2 量体は双方の受容体結合部位である中和抗体の主要な標的を表出していた。構造による設計により、ワクチンの能力を保持する縦列型反復単鎖（RBD 単鎖 2 量体）として、安定した RBD の 2 量体を作製した。この方法を一般化することにより、COVID-19 と SARS に対するワクチンを設計し、10 倍～100 倍に中和抗体の抗体価が増強した。探索的規模の RBD 単鎖 2 量体は高い産出性があり、更なる臨床応用のための規模拡大が可能と考えられた [1216]。

★中国の研究者（及び Suzhou Abogen Biosciences 社）は、ARS-CoV-2 に対するワクチン候補（ARCoV）として受容体結合ドメイン（RBD）をコードする脂質ナノ粒子でカプセル化した mRNA（mRNA-LNP）を開発した。ARCoV mRNA-LNP の筋注はマウスと非ヒト霊長類において、強い SARS-CoV-2 に対する中和抗体と Th-1 に基づく細胞性応答を引き起こした。マウスにおける 2 回の ARCoV の投与による免疫で、SARS-CoV-2 の暴露に対する完全な防御が備わった。更に、ARCoV は脂質製法で製造され、最低でも 1 週間は室温で保存できる [1217]。
［ARCoV は現在フェーズ 1 治験実施中］

★ワシントン大学とカイマブ社は、構造を基に設計した自己集合タンパクのナノ粒子免疫原が、マウスで SARS-CoV-2 に対して効果のある防御抗体を引き出すことを明らかにした。このナノ粒子ワクチンは、高度に免疫原性のある配列に 60 の SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）を提示しており、5 倍低い用量で、融合前の安定化した spike の 10 倍の中和抗体の抗体価を誘導した。RBD ナノ粒子によって引き出された抗体は、様々な異なる非競合的な抗原決定基を標的としていて変異による免疫回避が起き難いと考えられ、回復期ヒト血清より低い結合：中和比を示し、ワクチン関連性の呼吸疾患の増悪のリスクを最

[1215] L. H. Tostanoski, et. al. Ad 26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. Nature Med, September 3 (online), 2020.
[1216] L. Dai, et. al. A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS and SARS. Cell, June 29 (online), 2020.
[1217] N-N. Zhang, et. al. A thermostable mRNA vaccine against COVID-19. Cell, July 23 (online), 2020.

小限とすると考えられた。集合したナノ粒子の高い生産と安定性は、ナノ粒子ワクチンの製造が高度に規模拡大可能であることを示唆している[1218]。

◎米英の研究者は、SARS-CoV-2 の受容体結合ドメイン（RBD）を表示しているか、または SARS-CoV-2 RBD とヒトに脅威となる動物のコロナウイルスの RBD を共に表示している（モザイク・ナノ粒子；4～8 の異なる RBDs）同型のナノ粒子を作成した。可溶性抗原ではなく、RBD ナノ粒子で免疫したマウスは、交差反応して結合し、中和する応答を誘導した。モザイク RBD ナノ粒子は、同型の SARS-CoV-2-RBD ナノ粒子で免疫された血清や COVID-19 の回復期のヒト血漿と比較して、より強い異型 RBD の交差反応認識を誘導した。さらに、モザイク RBD で免疫されたマウスの血清は、プライミング後、同型の SARS-CoV-2-RBD ナノ粒子で免疫されたマウスの血清と比べて、同等かより良く異型の偽型コロナウイルスを中和していて、共表示のために特異的な RBDs に対する抗原性の損失が無いことが示された。モザイク RBD ナノ粒子による 1 回免疫は、SARES-CoV-2 及び新興の動物性コロナウイルスに対して同時に防御する可能性を付与する[1219]。

◎ワシントン大学とハーバー大学の研究では、糖タンパク遺伝子を SARS-CoV-2 の Spike タンパクに置換した複製能力を持つ水泡性口内炎ウイルス（vesicular stomatitis virus：VSV）を開発し（VSV-eGFP-SARS-CoV-2）、VSV-eGFP-SARS-CoV-2 によるワクチン接種が、中和効果を持つ免疫応答を産生し、SARS-CoV-2 からマウスを防御することを示した。マウスを VSV-eGFP-SARS-CoV-2 で免疫すると、高い抗体価を引き出し、これらの抗体は SARS-CoV-2 を中和し、ACE2 と作用する受容体結合ドメインを標的としていた。ヒトから分離された SARS-CoV-2 に暴露すると、ヒト ACE2 を発現する VSV-eGFP-SARS-CoV-2 で免疫されたマウスは、肺でのとても低いウイルス感染と炎症を呈し（SARS-CoV-2 は検出せず）、肺炎の防御を示した。VSV-eGFP-SARS-CoV-2 で免疫したマウスの血清の受動的投与は、未感染マウスを SARS-CoV-2 暴露から防御した[1220]。

◎ペンシルバニア大学の研究では、SARS-CoV-2 Spike タンパクまたは Spike タンパクの受容体結合ドメインの全長をコードする脂質ナノ粒子に包含された核酸修飾 mRNA（mRNA-LNP）ワクチンのマウスにおける免疫原性の詳細を調べた。これらのワクチンの単回投与で、強いタイプの CD4+及び CD8+T 細胞の応答が起こり、また、長く生存する血

[1218] A. C. Walls, et. al. Elicitation of potent neutralizing antibody responses by designed protein nanoparticle vaccines for SARS-CoV-2. Cell, October 30 (online), 2020.
[1219] A. A. Cohen, et. al. Mosaic nanoparticle elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. Science, January 12 (online), 2021.
[1220] J. B. Case, et. al. Replication-competent vesicular stomatitis virus vaccine vector protects against SARS-CoV-2-mediated pathogenesis in mice. Cell Host Microbe, July 31 (online), 2020.

漿及び記憶 B 細胞の応答も認められた。更に、強くて維持される中和抗体応答を認め、核酸修飾 mRNA ワクチンは生体外（in virto）では抗体依存性感染増強を起こさなかった [1221]。

◎多くの許可されたワクチンは、規範的には胚中心（GC）の間に生成される長期に生存する形質細胞（LLPC）と記憶 B 細胞（MCB）を誘導し、防御が可能となる。ペンシルバニア大学の研究者らは、2 つのワクチンのプラットフォーム（mRNA ワクチンと MF59 様アジュバントを用いて生成された組み替えタンパク）を、経時的に SARS-CoV-2 初代 GC 応答を定量的・定性的に形成する能力について直接に比較した。SARSA-CoV-2 mRNA のマウスへの単回接種は、強い SARS-CoV-2 に特異的な GC の B 細胞と濾胞性ヘルパーT（Tfh）細胞の応答を、LLPC と MCB に加えて誘導したが、組み替えタンパクでは、そうでは無かった。重要なことに、GC 応答は中和抗体産生と強く相関していた。mRNA ワクチンは、より効率的に Tfh 細胞プログラムの鍵となる調整因子を誘導し、Tfh 細胞の機能的特性に影響した [1222]。
［SARS-CoV-2 mRNA ワクチンは強い GC 由来の免疫応答を促進する強力な候補である。］

★ワシントン大学の研究者らは、融合前の安定化した Spike タンパクをコードするチンパンジー・アデノウイルス・ベクター・ワクチン（ChAd-SARS-CoV-2-S）の防御能を、ヒト ACE2 を発現するマウスと SARS-CoV-2 の暴露研究で評価した。ChAd-SARS-CoV-2-S の筋注は、強い全身的な液性・細胞仲介性免疫応答を誘導し、肺の感染，炎症，病理を防御したが、SARS-CoV-2 暴露後のウイルス RNA の検出や抗ヌクレオタンパク抗体の誘導に示されるように、感染を無くす免疫は出来なかった。一方、ChAd-SARS-CoV-2-S の単回の鼻腔内投与は、高レベルの中和抗体を誘導し、全身的な、また粘膜の IgA と T 細胞応答を促進し、上気道と下気道の SARS-CoV-2 感染を事実上完全に防御した [1223]。
［ChAd-SARS-CoV-2-S は、ChAdOx1 nCoV-19 とは異なって、違う ChAd タイプで、基盤で産生向上のために欠損があり、S タンパクを融合前の形態に安定化させるためにプロリンの変異を導入している。］

◎ワシントン大学の研究者らによる ChAd-SARS-CoV-2-S の非ヒト霊長類における研究では、マカク猿が、ChAd-対照または ChAd-SARS-CoV-2-S で免疫され、1 ヶ月後に鼻腔内及

[1221] D. Laczkó, et. al. A single immunization with nucleoside-modified mRNA vaccines elicits strong cellular and humoral immune responses against SARs-CoV-2 in mice. Immunity, July 31 (online), 2020.
[1222] K. Lederer, et. al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine foster potent antigen-specific germinal center responses associated with neutralizing antibody generation. Immunity, November 21 (online), 2020.
[1223] A. O. Hassan, et. al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. Cell, August 19 (online), 2020.

び気管支内ルートの組み合わせで SARS-CoV-2 に暴露された。ChAd-SARS-CoV-2-S の 1 回鼻腔内接種は中和抗体と T 細胞応答を誘導し、SARS-CoV-2 暴露後、上気道と下気道における感染を抑制または防御した [1224]。

◎中国の研究者は、SARS-CoV-2 の spike（S）タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）及び／または 7 つのアミノ酸の繰り返し（HR）サブユニットに自己集合した 24 量体のフェリチンを共有結合することによるナノ粒子ワクチンを開発した。単量体のワクチンと比較して、ナノ粒子ワクチンは、より強い中和抗体と細胞免疫の応答を引き起こした。RBD と／または RBD-HR ナノ粒子をワクチン接種された hACE2 トランスジェニック・マウスでは、SARS-CoV-2 暴露後の肺のウイルス量が減少していた。RBD-HR ナノ粒子ワクチンは、他のコロナウイルスに対する中和抗体と細胞免疫の応答を促進した。マカク猿のナノ粒子ワクチン接種は、ブースター接種前に中和抗体，T 細胞と B 細胞の応答を誘導し、これらの応答は 3 ヶ月以上持続した [1225]。
［RBD-と HR-に基づくナノ粒子は、SARS-CoV-2 と他のコロナウイルスに対する期待されるワクチンのアプローチである。］

★欧米の研究者は、黄熱病 17D（YF17D）ワクチンをベクターとして用いて、切断されていない融合前の形態の SARS-CoV-2 spike 抗原を発現する生きたウイルスをベクターとした SARS-CoV-2 ワクチンの候補を開発した。ワクチンの安全性，抗原性，効果を幾つかの動物モデルで検証した。ワクチン候補 YF-S0 は、卓越した安全性プロファイルを示し、ハムスター，マウス，マカク猿で高レベルの SARS-CoV-2 中和抗体と、同時に YFV に対する防御免疫を誘導した。マウスにおけるプロファイルでは、液性免疫は良好な Th1 細胞を介した免疫応答によって補われていた。厳格なハムスターのモデルと非ヒト霊長類では、YF-S0 は SARS-CoV-2 による感染を防いだ。更に、ハムスターにおいては、単回投与でも、多くのワクチンを接種した動物で 10 日以内に肺の疾患を防御した [1226]。

★欧米の研究者は、SARS-CoV-2 spike タンパクの多数の copies を表示する 2 つの構成物から成るタンパクに基づくナノ粒子ワクチンを開発した。免疫の研究では、このワクチンはマウス，ウサギ，マカク猿で強い中和抗体応答を引き出した。ワクチンが誘導した免疫は、

[1224] A. O. Hassan, et. al. A single intranasal dose of chimpanzee adenovirus-vactores vaccine protects against SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques. Cell Rep Med, March 17 (online), 2021.
[1225] X. Ma, et. al. Nanoparticle vaccination based on the receptor binding domaine (RBD) and hepted repeat (HR) of SARS-CoV-2 elicit robust protective immune responses. Immunity, November 25 (online), 2020.
[1226] L. Sanchez-Felipe, et. al. A single-dose live-attenuated YF17D-vectored SARS-CoV-2 vaccine candidate. Nature, December 1 (online), 2020.

マカク猿を高用量の暴露に対して防御し、ウイルスの感染と複製は上下気道で強く減少していた[1227]。

◎米国の研究者は、分泌された S1 ではなく、膜に固定された融合前の安定化した spike を発現する修飾された牛痘アンカラ・ベクター（MVA/S）が、マウスにおいて強い中和抗体応答を誘導することを認めた。マカク猿では、MVA/S ワクチンが強い中和抗体と CD8+T 細胞応答を誘導し、鼻腔または気管内暴露後 2 日目で肺における SARS-CoV-2 感染とウイルス複製から防御していた。感染 4 日目の肺細胞の単一細胞 RNA シークエンス解析では、MVA/S ワクチンは感染によって誘導される炎症と B 細胞異常からマカク猿を防御し、インターフェロン刺激遺伝子の誘導を低下させていることが分かった[1228]。
［MVS/A ワクチンは血液と肺で中和抗体と CD8+細胞の両方を誘導し、SARS-CoV-2 に対するワクチン候補の可能性がある。］

★米国の研究者は、タンパク・ナノ粒子上に展示された SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD-NP）から成るサブユニット・ワクチンの性能を調べ、非ヒト霊長類において、強く持続的な中和抗体（nAb）応答と SARS-CoV-2 に対する防御を喚起することを報告した。スクワレンの水乳濁液中のである Essai O/W 1849101，α トコフェノールを含む油の水乳濁液中である ASO3，ミョウバンに吸着した TLR-7 作動薬である AS37，ミョウバンに製剤化された TLR-9 作動薬である CpG1018-Alum，ミョウバンの、5 つのアジュバントを評価した。AS03，CpG1018-Alum，AS37 またはミョウバンを伴う RBD-NP を用いた免疫は、高い nAb 及び CT4 T 細胞応答を誘導し、咽頭，鼻腔，気管支肺胞洗浄液において SARS-CoV-2 感染に対する防御を付与した。生ウイルス中和抗体応答は RBD/AS03 によるワクチン接種後 180 日まで維持されていて、防御と相関した。RBD-NP による免疫は B.1.1.7 変異株を有効に交差中和したが、B.1.351 変異株に対しては応答が低下していた。RBD-NP/AS03 は B.1.351 の中和において 4.5 倍低下したが、RBD-NP/AS37 群では 16 倍の低下で、これらのアジュバントによって誘導される中和抗体の広さには違いがあると考えられた。更に、RBD-NP/AS03 は、AS03 を伴う融合前安定化 Spike 免疫原（HexaPro：6 つの有利なプロリンの代替を行った変異である SARS-CoV-2 S の変異型）と同程度に免疫原性が認められた[1229]。
［アジュバントを用いた RBD-NP ワクチンは SARS-CoV-2 に対する防御免疫を促進する

[1227] P. J. M. Brouwer, et. al. Two-component spike nanoparticle vaccine protects macaques from SARS-CoV-2 infection. Cell, January 25 (online), 2021.
[1228] N. K. Routhu, et. al. Modified vaccinia Ankara vector-based vaccine protects macaques from SARS-CoV-2 infection, immune pathology and dysfunction in the lung. February 4 (online), Immunity, 2021.
[1229] P. S. Arunachalam, et. al. et. al. Adjuvanting a subunit COVID-19 vaccine to induce protective immunity. Nature, April 19 (online), 2021.

効果がある。]

★ベータコロナウイルスは、SARS，MERS，SARS-CoV-2 パンデミックを引き起こした。SARS-CoV-2 と動物を循環するベータコロナウイルスに対する免疫を誘導するワクチンは、将来のベータコロナウイルス・パンデミックを防ぐ可能性がある。米国の研究者は、3M-052/Alum アジュバントを付加した多量体 SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）ナノ粒子が、コウモリの CoVs，SARS-CoV-1，SARS-CoV-2，SARS-CoV-2 変異株である B.1.1.7 及び B.1.351 に対する交差中和抗体を誘導することを示した。ナノ粒子ワクチンは、SARS-CoV-2 に対する逆幾何平均 ID50 抗体価は 47,216 で、マカク猿を上下気道において防御した。重要なのは、安定化した膜貫通 spike または単量体 RBD をコードする核酸修正 mRNA が、低い抗体価ながら、同様に SARS-CoV-1，コウモリの CoVs に対する交差中和抗体を誘導したことである。現下の mRNA ワクチンは将来の動物由来ベータコロナウイルス感染症を防御し、汎ベータコロナウイルス・ワクチンの将来の開発のプラットフォームとなることを示している [1230]。

[1230] K. O. Saunders, et. al. Neutralising antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses. Nature, May 10 (online), 2021.

Ｖ．免疫応答

★★SARS-CoV-2 への宿主の転写物レベルでの反応を他の呼吸器系ウイルスへの反応と比較したところ、SARS-CoV-2 感染症の細胞モデルや動物モデルでは、独特の不十分な炎症反応を示し、このことは COVID-19 の患者の転写産物や血清の検査結果でも同様だった。上昇した各種サイトカインのレベルの中で、Ⅰ型とⅢ型のインターフェロンが低く、IL-6 が高発現していた。これらの結果から、内因性の抗ウイルス防御の低下と溢れるようなサイトカイン産生が相まって起こることが、COVID-19 の特徴であると考えられた [1231]。

★イスラエルの研究者らは、Viral-Track という、ウイルス RNA を探すためにマッピングされていない単一細胞 RNA シークエンス・データを全体的に検索するコンピューター・システムを導入して、感染した細胞と近隣細胞を転写産物で区分けし、ウイルスに誘導された発現を明らかにすることが可能になった。Viral-Track の感受性と特異性監視されていない態様でのＢ型肝炎ウイルスを含む、様々な感染モデルからウイルスを系統的に検出することで示した。Viral-Track を軽傷と重症の COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液の検体に適用したところ、重症患者で、軽症患者に比べ、ウイルスが免疫系に与える劇的な影響が明らかになった。予期されない SARS-CoV-2 とヒト・メタニューモ・ウイルスとの混合感染が認められ、主として単球でのⅠ型インターフェロンのシグナリングを混乱させていることが明らかになった [1232]。

★米国の研究者は、上部・下部の呼吸器における高いウイルス量，液性・細胞性免疫応答，ウイルス性肺炎の病理所見を認めるマカク猿の SARS-CoV-2 感染モデルを開発した。ウイルス接種の 2 日後に、鼻粘膜と気管支肺洗浄液のウイルス力価はピークになった。全ての猿で中和抗体の産生を認めた。初感染のウイルス排除の後、初感染から 35 日目に猿を再度 SARS-CoV-2 に暴露すると、初感染時と比較し、暴露後 1 日目の気管支肺洗浄液におけるウイルス RNA 量のピークの中央値は、5.1 $\log_{10}$ 減少していた（$p<0.001$）。再暴露後の鼻粘膜におけるウイルス RNA は気管支肺洗浄液より高かったが、初感染時と比較して 1.7 $\log_{10}$ 低く（$p=0.0011$）、その後速やかに減少した。再暴露後、猿に速やかな既往の免疫応答を認め、再暴露後 7 日目の生ウイルスに対する中和抗体力価の上昇（$p=0.0003$）を含む抗体価の上昇を認めた。特に、再暴露後 14 日目の中和抗体の力価は、初感染時の 14 日目に比べ、顕著に高かった（$p<0.0001$）。非ヒト霊長類において、SARS-CoV-2 感染の既往があると、SARS-CoV-2 再暴露時に、免疫応答が感染防御に働くと考えられた [1233]。

[1231] D. Blanco-Mero, et. al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell, 181, 5, 1036-1045.e9, May 28, 2020.
[1232] P. Bost, et. al. Host-viral infection maps reveal signature of severe COVID-19 patients. Cell, 181, 7, 1475-1488.e12, June 25, 2020.
[1233] A. Chandrashekar, et. al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Science, May 20 (first release), 2020.

◎北京の研究者は、間質性肺炎と主として呼吸器系と消化管系の全身性ウイルス播種を特徴とするマカク猿の SARS-CoV-2 感染モデルを作製した。SARS-CoV-2 初感染の回復期早期において同一系統の SARS-CoV-2 を再感染させたマカク猿では、ウイルス播種，ウイルス性疾患の臨床症状，組織病理学的変化が検出されなかった。初感染時と再感染時の液性・細胞性免疫を比較すると、中和抗体と免疫反応の顕著な強化を認めた [1234]。

★★ハーバード大と MIT の研究者らは、COVID-19 の回復期のマカク猿の精製された IgG の輸注が、用量依存的に、輸注を受けた未感染のマカク猿を SARS-CoV-2 の暴露から防御することを示した。回復期のマカク猿の CD8+T 細胞の消耗は、SARS-CoV-2 再暴露に対する自然免疫の防御効果を部分的に抑止しており、抗体価が減衰していたり、または防御レベル以下の場合の細胞性免疫の重要性が示唆された。マカク猿においては、比較的低い抗体価でも SARS-CoV-2 に対する防御において十分であり、抗体価が至適以下の場合には、細胞性免疫応答が働くと考えられた。また、SARS-CoV-2 感染したマカク猿を治療するには、高い抗体価が必要であることを示した [1235]。

★C5a アナフィラトキシンとその受容体である C5aR1（CD88）は、肺において好中球と単球を集めて活性化することにより、重症炎症性反応の開始と維持において鍵となる役割を果たす。フランスの研究者は、多発性症候性，肺炎，ARDS などの、様々な重症度の COVID-19 患者の血液や気管支肺洗浄液（BALF）における、免疫細胞の表現型分析や可溶性因子の評価を含む、免疫反応の経時的な分析を行った。可溶性 C5a のレベルは、COVOD-19 の重症度に比例して上昇しており、血液と肺の骨髄細胞で C5a-C5aR1 の高いレベルの発現を認め、ARDS の病態生理に C5a-C5aR1 基軸が役割を果たしていると考えられた。抗 C5aR1 治療モノクローナル抗体は、ヒト C5aR1 をノックインしたマウスで、C5a が媒介して骨髄細胞を集めて活性化するのを防ぎ、急性肺傷害を阻止した [1236]。
［C5a-C5aR1 基軸の阻止を、COVID-19 患者において、損傷臓器における骨髄細胞の浸潤を抑制し、ARDS に関係する肺の過剰な炎症と内皮炎を防ぐために用い得ると考えられる。］

○米国の研究者は、VirScan を用いて 232 人の COVID-19 患者と 190 人の COVID-19 前の時期の対照者の深い免疫学的プロファイリングを行い、SARS-CoV-2 プロテオノームにおいて 800 以上の抗原決定基を明らかにし、それらのうち 10 の抗原決定基は中和抗体によ

[1234] W. Deng, et. al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. Science, July 2 (first release), 2020.
[1235] K. McMahan, et. al. Correlation of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature, December 4 (online), 2020.
[1236] J. Carvelli, et. al. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. Nature, July 29 (online), 2020.

って認識されていると考えられた。対照者に既存の抗体は SARS-CoV-2 ORF1 を認識していたが、COVID-19 患者だけが主として spike とヌクレオカプシド・タンパクを認識していた。VirScan で訓練した機械学習モデルは、SARS-CoV-2 の暴露の既往を 99%の感受性と 98%の特異性で予測し、最も識別性の高い SARS-CoV-2 ペプチドから迅速ルミネックスを基盤とした診断法が開発された。より重症の COVID-19 の患者は、より強くより広い SARS-CoV-2 応答，既存感染症へのより弱い抗体応答，より高い CMV と HSV-1 の罹患率を示し、人口統計学的共変量の影響が考えられた。入院患者の中では、女性より男性で SARS-CoV-2 抗体応答が強かった [1237]。

★様々な炎症性サイトカインが SARS-CoV-2 感染において内因性免疫細胞によって産生されるが、TNF-α と IFN-γ の組み合わせだけが、ピロトーシス，アポトーシス，ネクロトーシス（PANotosis）によって特徴付けられる炎症性細胞死を誘導した。機構的には、TNF-α と IFN-γ の併用措置は JAK/STAT1/IRF1 軸を活性化し、一酸化窒素の産生を誘導し、カスパーゼ 8/FADD を介した PANotosis を引き起こした。TNF-α と IFN-γ はマウスにおいて COVID-19 の組織障害と炎症を映し出す致死的なサイトカイン・ショックを起こし、PANotosis の阻害はマウスを病態と死から防御した。更に、TNF-α と IFN-γ に対する中和抗体を用いると、マウスを SARS-CoV-2 感染の間の死亡，敗血症，血球貪食性リンパ組織球症，サイトカイン・ショックから防御した [1238]。
［サイトカインに仲介された炎症性細胞死シグナル経路の阻止は、組織障害や炎症を制限することによって、COVID-19 や他の感染症や自己免疫疾患の患者に益すると考えられる。］

★モノクローナル抗体（mAb）は SARS-CoV-2 とその変異株に対抗するワクチンと治療法の設計の焦点である。米国の研究者は、B 細胞の分類と単一細胞 VDJ 及び RNA シークエンスと mAb の構造を組み合わせ、SARS-CoV-2 に対する B 細胞応答を調べた。SARS-CoV-2 に特異的な B 細胞のレパートリーは、転写的に異なる B 細胞の集合から成っていて、記憶 B 細胞と活性化 B 細胞に類似した 2 つのクラスターに局在する強い中和抗体（nAbs）を産生する細胞だった。15 の nAbs のうち 14 はこれら 2 つのクラスターに局在していた。これら 2 つのクラスターからの選択した nAbs と SARS-CoV-2 spike 3 量体の複合体のクライオ電顕構造では、受容体結合ドメイン（RBD）の様々な抗原決定基を認識していた。これらの mAb のうちの 1 つである BG10-19 は spike 3 量体を閉じた立体配座に封じ込め、強力に SARS-CoV-2，最近の新興変異株である B.1.1.7 及び B.1.351，SARS-CoV を中和し、非

[1237] E. Shrock, et. al. Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity. Science, September 29 (first release), 2020.
[1238] R. Karki, et. al. Synergism of TNF-α and IFN-γ triggers inflammatory cell death, tissue damage, and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes. Cell, November 18 (online), 2020.

相同 RBDs と交差反応を起こした [1239]。
［SARS-CoV-2 特異的 B 細胞の間の転写的な違いの特徴を示し、コロナウイルスに対する免疫原と治療法の設計のための情報となる交差中和 Ab の標的を明らかにする。］

★SARS-CoV-2 への長期間の防御的免疫を明らかにすることは、現在の最も逼迫した疑問であり、ウイルスが免疫防御から逃避するように進化出来る可能な方法についての詳細な理解を必要とする。免疫防御は、多くはウイルスの侵入タンパクである Spike（S）に結合する抗体を介していると考えられる。シアトルの研究者は、全ての可能性のある変異が関心のあるタンパクへの結合に及ぼす効果を包括的に調べる方法である phage-DMS を用いて、COVID-19 の回復者血清について、SARS-CoV-2 S タンパクへの抗体逃避の特徴を調べた。抗体の結合は 2 つの領域で共通していた。融合ペプチド及び 7 回繰り返し領域 2（Heptad repeat region 2：HR2）の上流にある及びリンカー領域である。しかし、逃避変異はこれら免疫優性な領域内において多様だった。また、より共通していない標的抗原決定基では個人の違いが認められた（変異株への感染し易さの違いを示唆する）[1240]。
［可能性のある抗体逃避についての微細な所見を提供し、抗体が仲介するウイルス進化には個人の違いがあることを示唆する。
　Spike タンパクは 2 つのサブユニットの 3 量体で、S1 と S2 は S1/S2 境界部えタンパク融解によって切断される。S1 サブユニットには N 末端ドメイン（NTD：aa 24-294）と C 末端ドメイン（CTD：aa 530-681）内にある受容体結合ドメイン（RBD：aa 332-523）がある。S2 サブユニットには融合ペプチド（FP：aa 816-833）と、リンカー領域で分離された 2 つの 7 回繰り返し領域（heptad repeat regions ; HR1［aa 910-987］と HR2［aa 1162-1204］）があり、HR1 と HR2 はウイルスと宿主の膜融合を起こす機能がある。］

〇記憶 T 細胞応答は COVID-19 回復者で認められているが、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の ex vivo の表現型は不明である。韓国の研究者は、MHC- I 多量体染色によって SATS-CoV-2 特異的 $CD8^+$T 細胞を検出し、その表現型と COVID-19 の急性期と回復期における機能を調べた。多様体$^+$細胞は回復期早期に分化したエフェクター記憶表現型を示した。幹様記憶細胞（$CCR7^+CD45RA^+$）の頻度は回復期後期の多量体$^+$細胞の中で増加していた。MHC-Ⅰ多量体染色と組み合わせたサイトカイン分泌検査では、IFN-γ 産生細胞の割合が、SARS-CoV-2 に特異的 $CD8^+$T 細胞では、インフルエンザ A ウイルスに特異的な $CD8^+$T 細胞よりも低かった。重要なのは、IFN-γ 産生細胞の割合は、多量体$^+$細胞では PD-1$^-$細胞よりも PD-1$^+$細胞で高く、PD-1 を発現する SARS-CoV-2 特異的 CD8+細胞は消耗しておらず、機能し

[1239] J. F. Scheid, et. al. B cell genomics cross-neutralization of SARS-CoV-2 variants and SARS-CoV. Cell, April 23 (online), 2021.
[1240] M. E. Garrett, et. al. High resolution profiling of pathways of escape for SARS-CoV-2 spike-binding antibodies. Cell, May 4 (online), 2021.

ていると考えられた[1241]。

○SARS-CoV-2 は多くの内因性免疫応答を回避するが、なお幾つかに対しては弱いと考えられる。ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 タンパクが IFN 応答とオートファジーに及ぼす影響を体系的に解析した。SARS-CoV-2 タンパクは抗ウイルス免疫応答に対して相乗的に対抗した。例えば、Nsp14 はライソゾームの分解のための I 型 IFN 受容体（IFNAR1）を標的とし、ORF3a はオートファゴゾームとライソゾームの融合を阻止し、ORF7a はオートファゴゾームの酸性化を妨げた。多くの活動は進化の中で保存されていた。しかし、SARS-CoV-2 Nsp15 は、近密に関連した RaTG13-CoV や SARS－CoV-1 の相同機能タンパクよりも、IFN のシグナルに低下した効率で拮抗した。全体として、SARS-CoV-2 タンパクはオートファジーと I 型 IFN に、Ⅱ型やⅢ型 IFN シグナルより効率的に拮抗しており、感染実験では、IFN-γと IFN-λ1 の、これらに対する阻止効果が確認された[1242]。
［SARS-CoV-2 の内因性免疫への拮抗のレパートリーと選択された機序を明らかにし、また、Ⅱ型とⅢ型 IFN には弱いことを明らかにし、安全で効果的な抗ウイルス法の開発の一助となると考えられる。］

[1241] M.-S. Rha, et. al. PD-1-expressing SARS-CoV-2-specific CD8+ T cells are not exhausted, but function in patients with COVID-19. Immunity, December 10 (online), 2020.
[1242] M. Hayn, et. al. Systematic functional analysis of SARS-CoV-2 protein uncovers viral innate immune antagonists and remaining vulnerabilities. Cell Reports, April 27 (online), 2021.

VI. 動物モデル

★米国感染症アレルギー研究所では、8-16 日持続する SARS-CoV-2 呼吸器感染症のマカク猿モデルを開発した。ヒトでの感染症の重要な特徴である肺浸潤が肺画像で認められた。高いウイルス量が全動物の鼻腔・喉の検体から、また、気管支肺胞洗浄液からも認められた。一頭では、直腸検体からの遷延したウイルス排出を認めた。マカク猿は、大部分のヒトで起こる中等症疾患を再現した[1243]。

★香港大の研究者は、シリアン・ゴールデン・ハムスターにおける SARS-CoV-2 の病原性と感染性を明らかにした。免疫組織化学では、ウイルス接種後２～５日で鼻腔粘膜，気管支上皮，肺の浸潤部にウイルス抗原が認められ、接種後７日目にはウイルスの速やかな消失と肺細胞の過形成が認められた。ウイルス抗原は十二指腸上皮にも認められ、便中からもウイルス RNA が検出された。特に、SARS-CoV-2 は、ウイルスを接種したハムスターから、直接接触やエアロゾルを介して、ウイルス未接種のハムスターに、効率良く感染した。土のケージ内での感染の効率はやや落ちた。ウイルス RNA は、ウイルスを接種したハムスターの鼻腔洗浄液から継続的に 14 日間検出されたが、感染可能期間は短く、ウイルス RNA ではなくて、感染性ウイルスの検出と相関した。ウイルス接種を受けたり、自然感染したハムスターは明らかに体重が減り、全てのハムスターが、中和抗体が検出されると共に回復した[1244]。
［シリアン・ゴールデン・ハムスターにおける SARS-CoV-2 の感染は、軽症のヒトでの感染の特徴と似ている。］

★武漢の研究者は、ヒトの ACE2 を発現する（hACE2）トランスジェニック・マウスを開発した。SARS-CoV-2 に感染した hACE2 トランスジェニック・マウスは、間質性肺炎を起こし、COVID-19 患者と同様の病理所見が認められた。ウイルス定量では、肺が主たる感染部位であったが、ウイルス RNA は、眼，心臓，脳でも認められた。全ゲノム・シークエンスで SARS-CoV-2 と一致するウイルスが、肺と心臓から分離された。6 匹の hACE2 トランスジェニック・マウスに SARS-CoV-2 を感染させると、20%上の体重減少を認めた 3 が 6 目に死亡したが、10%下の体重減少であった 3 匹は生き残った。生き残ったマウスを 21 日後まで観察すると、100 $TCID_{50}$ の SARS-CoV-2 を 1:10～1:40 で中和する抗体が認められた。再度、これら 3 匹と別の 3 匹の未感染マウスに SARS-CoV-2 を暴露すると、未感染マウスの 2 匹は体重減少を起こして死亡したが、生き残っていた 3 匹のマウスは再度生き残っており、未感染マウスと比較して、肺のウイルス RNA 量は顕著に低く、肺の炎症所見も

[1243] V. J. Munster, et. al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Nature, May 12 (online), 2020.
[1244] S. F. Sia, et. al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. Nature, May 14 (online), 2020.

軽度だった[1245]。

◎ワシントン大学の研究者は、ヒト ACE2 受容体遺伝をコードする複製欠損のあるアデノウイルスを経鼻的に BALB/c マウスに形質導入し、肺組織での受容体発現を確立した。ヒト ACE2 導入マウスは SARS-CoV-2 に増殖的に感染し、肺での高いウイルス力価, 肺病理, 体重減少が認められた。中和モノクローナル抗体の受動的投与は、肺でのウイルス負荷を下げ、炎症と体重減少を緩和した[1246]。

◎中国の研究者は、複製欠損アデノウイルスを用いてヒト ACE2 を外因的に導入することによって（Ad5-hACE2）、体重減少，肺の病理，高い力価のウイルス複製を示すマウスの肺炎モデルを作製した。I 型インターフェロン，T 細胞，特に、シグナル伝達・転写活性化因子 1（STAT1）がウイルスの排除と病態の改善に重要だった。Ad5-hACE2 導入マウスを用い、ワクチン候補，ヒト回復期血清，2 つの抗ウイルス療法（ポリ I:C とレムデシビル）の迅速な評価が可能だった[1247]。

◎北京の研究者は、臨床的に分離された SARS-CoV-2 を加齢 BALB/c マウスの呼吸器系で連続的に継代することにより、順応させた。6 代の継代で結果として生じたマウスに順応した系統（MASCp6）は、マウス肺における感染性を増し、鼻腔内接種後、若齢・加齢の両方のマウスで間質性肺炎と炎症性応答を導いた。深いシークエンスにより、増強した毒性に関係する可能性のある順応性変異のパネルが明らかになった。特に、N501Y 変異は、spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に在った。組み換え RBD ワクチン候補の防御効果を、このモデルで評価した[1248]。

★SARS-CoV-2 は、ウイルスの Spike（S）タンパクと、ヒト受容体 ACE2 のマウス・オルソログとの間の相互作用が効果的で無いために野生型の実験室マウスには感染しない。ノース・カロライナ大学では、リバース・ジェネティクスを用いて S とマウス ACE2 の間の相互作用を再設計し、マウス ACE2 を侵入に用いる組み換えウイルス（SARS-CoV-2 MA）を作製した。SARS-CoV-2 MA は、若年青年及び高齢 BALB/c マウスの両方で、上下気道の両方で複製した。重要なのは、病態は高齢マウスでより重篤で、*HFH4-hACE2* トランスジ

[1245] R.-D. Jiang, et. al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. Cell, May 21 (online), 2020.
[1246] A. O. Hassan, et. al. A SARS-CoV-2 infection model in mice demonstrates protection by neutralizing antibodies. Cell, June 10 (online), 2020.
[1247] J. Sun, et. al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesisi vaccination, and treatment. Cell, June 10 (online), 2020.
[1248] H. Gu, et. al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. Science, July 30 (first release), 2020.

ェニック・マススより臨床的に適切な表現型だった。また、このモデルは、マウス ACE2 を自然表現している免疫あるマウスにおけるワクチン研究に有用だった。更に、臨床治療薬候補である IFN-λ-1a はヒト気道上皮の初代培養において in vitro で SARS-CoV-2 の複製を阻害したが、マウスにおいて、予防的・治療的投与が複製を減衰させた [1249]。
［このマウスに順応した SARS-CoV-2 のモデルは、年齢に関連した疾患病理を表現し、ヒト COVID-19 感染症のペグ化 IFN-λ-1a 治療の臨床使用を支持した。］

◎ノース・カロライナ大学では、10 代のパッセージによる選択によってマウスに順応した SARS-CoV-2 の変異（SARS-CoV-2 MA10）を作製したが、それは標準的な実験室マウスで重症 COVID-19 の多くの側面を反映した。SARS-CoV-2 MA10 は BALB/c マウスで、ウイルス量と加齢に関連して増加する病原性を示した。この SARS-CoV-2 モデルは、COVID-19 の病態と死亡のスペクトラムを示し、また、宿主の遺伝，年齢、細胞の志向性，Th1 サイトカインの上昇，急性肺傷害（ALI）と ARDS の病理学的特徴と結び付いた肺表面活性物質の発現と肺機能の喪失の側面を示した。このモデルは、宿主の遺伝子の役割，SARS-CoV-2 の病原性を支配している根底にある分子学的メカニズム，疾患重症度と関連した防御的な、或いは病原的な免疫応答を明らかにするために、既存のマウス資源を直ちに用いることが出来る [1250]。
［このモデルは、通常の実験室マウスを用いて、高齢者などの最も脆弱な人口を含む、ワクチンや抗ウイルス薬の効果を評価するための ALI や ARDS の研究の強固な基盤を提供すると考えられる。］

◎アイオワ大学では、元々SARS の研究ために開発した K18-hACE2 マウスを用いて、SARS-CoV-2 感染が肺において、また、一部のマウスでは脳において重症疾患を起こすことを示した。血栓と血管炎の所見が重症肺炎のマウスで検出された。更に、COVID-19 から回復した患者の血漿の投与に、致死的疾患を防御した。特に、回復期血漿での前治療は明らかな臨床症状を防いだにもかかわらず、無嗅症は防がなかった [1251]。
［K18-hACE2 は軽症と致死的 COVID-19 の病原的基盤を研究し、治療的介入を評価するのに有用なモデルである。］

[1249] K. H. Dinnon III, et. al. A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. Nature, August 27 (online), 2020.
[1250] S. R. Leist, et. al. A mouse-adapted SARS-CoV-2 induces acute lung injury (ALI) and mortality in standard laboratory mice. Cell, September 23 (online), 2020.
[1251] J. Zheng, et. al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. Nature, November 9 (online), 2020.

Ⅶ. その他

★スイスの研究者らは、コロナウイルス，フラビウイルス，パラミクソウイルス等を含む広範囲の RNA ウイルスを遺伝的に再構築するため、酵母を基礎としたゲノム合成プラットフォームを開発した。ウイルスのサブゲノム断片を、ウイルスの分離物，クローニングされたウイルスＤＮＡ，臨床検体，合成 DNA 等から作製し、出芽酵母の中でワン・ステップで再集合させた。その際、ゲノムを人工酵母染色体（YAC）として保つため、形質転換関連組換え（TAR）クローニングを用いた。ウイルスを生存させるための感染性 RNA を作製するために、T7-RNA ポリメラーゼを用いた。このプラットフォームを用い、合成 DNA 断片を受け取ってから 1 週間だけで SARS-CoV-2 の化学的に合成されたクローンを作製・復活させることが出来た [1252]。

★ドイツの研究者は、SARS-CoV-2 感染によって修飾される宿主細胞の生体経路（pathway）反応経路を同定し、これらの経路の阻害がヒト細胞におけるウイルスの複製を防ぐことを示した。臨床検体から分離された SARS-CoV-2 の感染を調べるヒト細胞の培養系を確立した。このシステムを用い、ウイルスの感染の様相を、感染後の異なる時期における転写産物（translatome）やタンパク（proteome）の解析（proteomics）によって決定した。この解析により、SARS-CoV-2 は、転写，スプライシング，炭素代謝，核酸代謝などの中心的細胞経路（central cellular pathway）を変えていることが分かった。この経路を狙った低分子阻害剤は、細胞内のウイルス複製を防いだ [1253]。
［治療薬のための、宿主側の標的分子を見出す基礎となる研究］

★SARS-CoV-2 培養におけるバイオ・セイフティー・レベル 3（BSL-3）の必要性は、研究のボトルネックになっている。テキサス大学とワシントン大学の研究者は、正規のウイルスの複製を再現する単環の感染性 SARS-CoV-2 を産生する転補完（*trans*-complementation）システムを作製した。単環の感染性 SARS-CoV-2 は高処理の中和と抗ウイルス検査により BSL-2 の研究室で使用することが出来る。転補完システムは、2 つの部分から成る。ORF3 と殻の遺伝子の欠損と変異した転写調節配列を含むウイルスゲノム RNA 及び 2 つの遺伝子欠損を発現する産出細胞株である。2 つの部分の転補完は 1 回だけ未感染細胞に感染することができるウイルス粒子を産生するが、野生型 SARS-CoV-2 を産生することは無い。補完に由来するウイルスを接種したハムスターと K18-hACE2 トランスジェニック・マウスは、可能な限り最も高い用量の頭蓋内接種の場合でも、検出可能な疾患を起こさなかった [1254]。

[1252] T. T. N. Thao, et. al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature, May 4 (online), 2020.
[1253] D. Bojkova, et. al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. Nature, May 14 (online), 2020.
[1254] X. Zhang, et. al. A trans-complementation system for SARS-CoV-2 recaptulates

［転補完プラットフォームは、研究と治療方法の開発のために BSL-2 の研究室で安全に利用できる。］

authentic viral replication without virulene. Cell, February 23 (online), 2021.