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

# Significant Scientific Evidences about COVID-19

［2021 年 11 月 30 日版］

**［１］臨床的・疫学的意義において重要な情報 ..... 5**
**Ⅰ．予防、検査等 ..... 5**
（１）ウイルスの安定性・所在，感染予防 ..... 5
（２）PCR 検査の精度 ..... 24
（３）検体・他の検査法 ..... 28
（４）動物 ..... 46
**Ⅱ．治療薬 ..... 49**
（１）概論 ..... 49
（２）抗ウイルス薬 ..... 50
（３）抗炎症剤 ..... 92
（４）抗凝固療法 ..... 127
（５）血漿療法 ..... 135
（６）モノクローナル抗体及びその他の抗体療法 ..... 142
**Ⅲ．ワクチン ..... 151**
（１）総論 ..... 151
（２）ChAdOx1 nCoV-19（オックスフォード／アストラゼネカ） ..... 163
（３）ワクチン誘発性血栓性血小板減少症（ChAdOx1 nCoV-19 関連） ..... 175
（４）mRNA-1273（モデルナ） ..... 189
（５）BNT162b2（コミナティ）及び BNT162b1（ビオンテック／ファイザー） ..... 196
（６）mRNA ワクチン接種後の有害事象 ..... 205
（７）リアル・ワールドでのワクチンの効果 ..... 228
（８）ワクチン接種後の免疫応答／感染との比較 ..... 259
（９）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 ..... 267
（10）感染既往者のワクチン接種の効果 ..... 277
（11）変異株（B.1.1.7，B.1.351 及び in vitro）に対するワクチン（ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273，BNT162b2）の効果 ..... 290
（12）妊婦／授乳中の女性 ..... 305
（13）がん患者 ..... 312

（14）臓器移植レシピエント.....329
（15）その他の基礎疾患のある患者.....339
（16）抜き打ち感染.....354
（17）１回目接種と２回目接種で異なる種類のワクチンを使用した場合（非相同ワクチン接種）.....364
（18）その他の抗 SARS-CoV-2 ワクチン.....374
（19）ＢＣＧ（Bacillus Calmette-Guérin）ワクチン.....421
**Ⅳ．感染状況，変異株等.....426**
（１）感染状況，ウイルス検査.....426
（２）２次感染及び持続的 RT-PCR 検査陽性.....453
（３）変異株及び変異の出現.....456
（４）B.1.1.7 変異株（アルファ）.....462
（５）501Y.V2（B.1.351）変異株（ベータ）.....472
（６）P.1（501Y.V3）変異株（ガンマ）.....479
（７）B.1.617.2 変異株（デルタ）及び B.1.617.1（カッパ）.....482
（８）B.1.1.529 変異株（オミクロン）.....500
（９）B.1.427/B.1.429（CAL.20C）変異株（イプシロン）.....502
（10）抗体による感染防御，再感染.....505
（11）抗体スクリーニング検査.....516
**Ⅴ．免疫.....528**
（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）.....528
（２）抗体の持続性.....541
（３）記憶Ｂ細胞.....551
（４）風邪コロナウイルスとの交差免疫.....557
（５）細胞性免疫.....565
（６）自然免疫.....581
（７）サイトカイン.....589
**Ⅵ．病態.....599**
（１）臨床像：中国，アジア.....599
（２）臨床像：米国・欧州.....604
（３）後遺症.....623
（４）循環器障害.....638
（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.....650
（６）神経学的症候.....657
（７）腎障害.....664

（８）妊婦 ..... 666
（９）小児 ..... 683
（10）学校及び小児からの感染 ..... 697
（11）川崎病，小児多系統炎症性症候群 ..... 706
（12）重症度・予後因子 ..... 720
（13）消化器症状 ..... 730
（14）嗅覚・味覚 ..... 733
（15）眼症状，眼科診療 ..... 737
（16）皮膚症状 ..... 739
（17）精神症状，精神疾患患者 ..... 744
（18）画像診断 ..... 756
（19）がん患者 ..... 758
（20）外科手術 ..... 768
（21）臓器移植 ..... 771
（22）遺伝学的関連，血液型，人種・民族差 ..... 777
（23）呼吸管理 ..... 790
（24）その他 ..... 798
**Ⅶ．COVID-19 流行期の受療抑制，過年度との比較，超過死亡等 ..... 831**
（１）循環器疾患 ..... 831
（２）がん診療 ..... 836
（３）超過死亡 ..... 838
（４）その他 ..... 845
**Ⅷ．医療従事者 ..... 853**
**Ⅸ．数理疫学・介入効果検証 ..... 861**
（１）今後の流行の予測 ..... 861
（２）介入効果の検証，感染状況の解明 ..... 866
（３）流行予測のモデリング ..... 881
（４）感染者探索システム ..... 884
（５）ワクチン接種と感染防御策 ..... 886
（６）その他 ..... 888

**［２］研究的意義において重要な情報 ..... 894**
**Ⅰ．ウイルスの生態・感染症の病態 ..... 894**
**Ⅱ．Spike タンパクと ACE2 ..... 912**
**Ⅲ．他のタンパク ..... 930**
**Ⅳ．医薬品開発 ..... 938**

（１）抗体医薬.....938
（２）新医薬品.....959
（３）既存薬 .....965
（４）ワクチン.....973
**Ⅴ．免疫応答 .....993**
**Ⅵ．動物モデル.....999**
**Ⅶ．その他.....1002**

［ ］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]。

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

---

[1] N. V. Doremalen, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N 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.

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

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

---

[4] D. Todt, et al. A realistic transfer method reveals low risk of SARS-CoV-2 transmission via contaminated euro coins and banknotes. iScience, July 26 (online), 2021.
[5] 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.

SARS-CoV-2 RNA を抑制すると考えられた[6]。

☆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 $1.0\times10^3$ copies/m$^3$（0.4-3.1）からトイレまたは浴室の $9.7\times10^3$（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（$0.9\times10^3$～$40\times10^3$ copies/m$^3$ 及び $3.8\times10^3$～$7.2\times10^3$ 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[7]。
［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、$4.9\times10^{-6}$ copies/cm$^3$ と推計され、$4.9\times10^{-9}$～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、$2.77\times10^{-4}$～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 $7.44\times10^6$ 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[8]。
［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

---

[6] Y. Liu, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature, 582, 557-560, June 25, 2020.
[7] 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.
[8] 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.

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 [9]。
［閉鎖環境では、通常の会話がウイルスの空気感染を起こす実質的可能性があることが確認された。]

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

◎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 [11]。

---

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

［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 [12]。

☆☆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 [13]。

---

[12] P. Anfinrud, et al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. N Engl J Med, 382, 21, 2061-2063, May 21, 2020.
[13] 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

☆飛沫とエアロゾルによる空気伝播はウイルスの拡散において重要である。マスクは確立された防御手段であるが、SARS-CoV-2 伝播を緩和する効果については未だ議論されている。ドイツ，中国，アメリカの研究では、マスクの効果の違いは、ウイルス量の異なる型によって説明でき、人口の平均感染確率と再生産数に関係していた。SARS-CoV-2 については、感染性のある人のウイルス量は、異なるオーダーの強度で異なっていた。多くの環境や接触は、サージカル・マスクがウイルスの拡散を防止するのに有効な、低いウイルス量（ウイルスが限られた）状況下であった。より進んだマスクや他の防御的用具は、医療センターや病院などのウイルス量が多い可能性のある室内環境で要求された。マスクは、換気や distancing のような他の防御手段と組み合わせると、特に効果があった [14]。

☆米国とバングラデシュの研究者は、2020 年 11 月～2021 年 4 月にバングラデシュの田舎（N=600 村，N=342,183 人）で、共同体レベルのマスクの配布と促進の症候性 SARS-CoV-2 への効果を測定するクラスター無作為化試験を行った。マスクの種類（布またはサージカル）と促進戦略を村と世帯のレベルで交差無作為化した。適切なマスク着用は対照群の 13.3%から介入群の 42.3%まで増加した（補正パーセンテージ・ポイント差 0.29［0.26-0.31］）。介入は症候性抗体陽性を減少させ（補正陽性率比 0.91［0.82-1.00］）、特にサージカル・マスクが配布された村の 60 歳以上の成人で減少した（補正陽性率比 0.65［0.45-0.85］）[15]。［マスクの配布と促進は規模拡大可能で、症候性 SARS-CoV-2 感染を減少させる効果的な方法である。］

☆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

---

meta-analysis. Lancet, 395, 10242, 1973-1987, June 27, 2020.

[14] Y. Cheng, et al. Face masks effectively limit the probability of SARS-CoV-2 transmission. Science, 372, 6549, 1439-1443, June 25, 2021.

[15] J. Abaluck, et al. Impact of community masking on COVID-19: A cluster-randomised trial in Bangladesh. Science, December 2 (online), 2021.

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・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）[16]。
［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[17]。

---

[16] M. A. Schumm, et al. Filtering facepiece respirator (N95 Respirator) reprocessing. A systemic review. JAMA, March 3 (online), 2021.
[17] 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.

［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 [18]。

◎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）[19]。
［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 [20]。

☆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

---

[18] 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.
[19] N. H. L. Leung, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nat Med, 26, 676-680, May, 2020.
[20] 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.

RT-PCR 検査による SARS-CoV-2 陽性率を普遍的なマスク着用の時期（普遍的なマスク着用前の 3 月 1～24 日，移行期の 3 月 25 日～4 月 10 日，着用後の 4 月 11～30 日）で比較した研究では、9850 人の医療従事者が検査を受け、1271 人（12.9%）が SARS-CoV-2 陽性だった（年齢の中央値 39 歳；73%が女性；7.4%が医師と研究医，26.5%が看護師と診療助手，17.8%が技術者と看護サポート，48.3%がその他）。普遍的なマスク着用前は、SARS-CoV-2 陽性率は 0%から 21.32%に指数関数的に増加し、1 日当たりの加重平均増加率は 1.16%で、症例倍増期間は 3.6 日（95%CI：3.0-4.5 日）だった。普遍的なマスク着用後は、陽性率は 14.65%から 11.46%に低下し、1 日当たりの加重平均減少率は 0.49%で、ネットの勾配変化は、着用前に比較し、1 日当たり 1.65%（95%CI：1.13-2.15%，p<0.01）減少した[21]。

［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。］

☆☆観察されるエビデンスでは、マスクの装着は SARS-CoV-2 の伝播を緩和していると考えられる。これが、非感染者を守ること（防御的効果）によるのか、感染したマスク装着者からの伝播が減少すること（伝播源抑制）によるのか、その両方によるのかは、明らかになっていない。マスクが一般的でなく、勧奨される公衆衛生学的手段ではない状況で、屋外でのマスク装着の勧奨が、装着者の SARS-CoV-2 感染のリスクを減少させるか否かを調べたデンマークの 2020 年 4 月及び 5 月の無作為化比較試験では、職業的なマスク使用が無く、1 日屋外で 3 時間以上過ごす成人が対象となり、COVID-19 のための social distancing に従うよう勧奨が行われるとともに、屋外に居る場合のマスクの勧奨をするか（他の人も一緒で 50 のマスクと適切な使用の案内も供給）、マスクの勧奨をしないか、に割り付けられた。主要評価項目は、1 ヶ月目の抗体検査，PCR 検査，病院の診断でのマスク装着者における SARS-CoV-2 感染だった。副次的評価項目は、他の呼吸器ウイルスの PCR 陽性率だった。全部で 3030 人の参加者が無作為にマスク装着の勧奨に割り付けられ、2994 人は対照に割り付けられた。4862 人が試験を完了した。SARS-CoV-2 感染は、マスク装着を勧奨された 42 人（1.8%）の参加者と 53 人（2.1%）の対照群の参加者で起こった。両群間の絶対差は -0.3 パーセンテージ・ポイント（95%CI：-1.2-0.4，p=0.38）（オッズ比 0.82［0.54-1.23］，p=0.33）だった。経過観察の欠損を補正した多重代入法（multiple imputation）でも同様の結果だった。観察された差異は統計学的に有意ではなかったが、95%信頼区間は、感染の 46%の減少～23%の増加に匹敵していた[22]。

---

[21] 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.

[22] H. Bundgaard, et al. Effectiveness of adding a mask recommendation to other public health measures to prevent SARS-CoV-2 infection in Danish mask wearers. A

［マスク装着の自己防衛の程度は高くない。］

☆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 [23]。
［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 [24]。

☆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 [25]。
［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

---

randomized controlled trial. Ann Int Med, 174, 3, 335-343, March 2021.
[23] N. C. Chan, et al. Peripheral oxygen saturation in older persons wearing nonmedical face masks in community settings. JAMA, October 30 (online), 2020.
[24] N. F. Degesys, et al. Correlation between N95 extended use and reuse and fit failure in an emergency department. JAMA, June 4 (online), 2020.
[25] 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.

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 [26]。

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

◎高いプロファイルの国民的スポーツ・イベントでの観客のマスク装着を定量化した米国の研究では、2021 年 3 月 10～4 月 5 日にインディアナ州インディアナ・ポリスで行われた、である 2021 年 NCAA（national College Athletic Association）Division I 男子バスケットボール・トーナメント（マーチマドネス）での公共の場でのフェイス・マスクを繰り返し領域横断的に集計した。観客のマスク装着行動が、22%の容量までに制限されたインドア・スタジアムでの 5 試合で観察された。会場，カウンティ，州はマスクを要求していた。文字看板やスピーカーでのアナウンスでは、マスク装着，physical distancing，グループ間の空席を奨励していた。案内係はコンプライアンスを強化していた。各試合の多数の時点で、

[26] 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.
[27] W. Zeng, et al. Association of daily wear of eyeglass with susceptibility to Coronavirus disease 2019 infection. JAMA Ophthalmol, September 16 (online), 2020.

6 人の訓練された観察者が入口ゲート，売店，アリーナの客席，上部デッキの客席，出口ゲートでマスク装着の数を集計した。観察者は、2 歳以上の全観客を数え、性で階層化した（観察者の年齢と性の最高の視覚的見積もり）。観察時には、観客は、CDC と防止ガイドラインに従っている場合（即ち、布の顔の被蓋か、使い捨てのサージカル・マスクで、鼻孔を含む鼻と口を覆っていて、顎の下まで延びている）には正しくマスクしていると分類された。集計は、局所で立ち上げたウェブに基づくアプリであるマスクカウントを通じて記録した。公共の場でのマスク装着行動のイメージを用いた事前の検査では、高い観察者間の一致（$\kappa$=0.93）だった。21,355 人の観客が観察対象となった。正しくマスクを装着している人の割合は 73.9%（95%CI : 71.2-76.7）だった。女性の観客については、81.3%が装着していたが、男性では 69.8%だった（差異 11.5 パーセント・ポイント［95%CI : 9.3-13.7］）。正しいマスク装着は、アリーナの客席（66.7%［95%CI : 61.9-71.5］）と上部デッキの客席（34.5%［21.7-47.3］）で最も低かった。マスクの装着率が最も高かったのは、売店（83.3%［81.6-83.5］）と入口ゲート（80.3%［60.8-99.8］）だった [28]。

## 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 [29]。

［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

---

[28] J. R. Vest, et al. Mask-wearing behavior at the 2021 NCAA men's basketball tournament. JAMA, August 16 (online), 2021.
[29] R. Wölfel, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature, 581, 465-469, April 1 (online), 2020.

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 [30]。
［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 [31]。
［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。］

---

[30] 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.
[31] G. Shah, et al. Shedding of viable SARS-CoV-2 after immunosuppressive therapy for cancer. N Engl J Med, 383, 26, December 24, 2020.

☆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 [32]。
［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、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。

---

[32] 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.

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[33]。

［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[34]。

［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[35]。

---

[33] 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.
[34] W.-D. Lui, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. J Infect Dis, 81, 329-331, 2020.
[35] 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.

［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 [36]。

☆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 [37]。

☆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 [38]。

---

Lancet Microbe, 2021; 2: e13-22; November 19 (online), 2020.

[36] W. Wang, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA, 323, 18, 1843-1844, March 11 (online), 2020.

[37] 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.

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

☆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 [39]。
［中耳の手術の際には、医療従事者は SARS-CoV-2 感染に注意が必要である。］

☆2 月 1 日～5 月 11 日にリヨン大学病院で受領した 578 の CSF 検体（555 人の 1-90 歳の患者，25%［144/578］の検体は 15 歳以下の小児から）の後ろ向きスクリーニング解析では、COVID-19 の流行中に CSF 採取のピークは認められず、神経学的疾患が増えなかったことを示唆した。555 人の患者では、37 人の小児を含む 171 人で CSF 採取の 3 週間前～4 週間後に呼吸器検体の採取も行われた。呼吸器検体では 5 人の小児を含む 23 人で SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性だった。578 の CSF 検体のうち、2 検体だけが僅かに陽性だった（サイクル閾値［Ct］32 と 35，COVID-19 確定例［呼吸器検体の Ct 24 と 22］の 2 人の成人患者の剖検例での検体）。この結果は、新たな核酸抽出法でも確認された。1 人では血液検体も SARS-CoV-2 陽性だったが（Ct 25）、2 人の脳検体では陰性で、血液による CSF 汚染が示唆された。特に、残りの 21 人の COVID-19 確定例（1 例が剖検検体）の CSF では陰性だった [40]。
［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

[39] K. M. Frazier, et al. 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 146, 10, October, 2020.
[40] G. Destras, et al. Systematic SARS-CoV-2 screening in cerebrospinal fluid during the COVID-19 pandemic. Lancet Microbe, June 11, 2020.

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）[41]。

☆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 [42]。

☆☆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 [43]。
［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

---

[41] 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.
[42] A. Nemudryi, et al. Temporal detection and phylogenetic assessment of SARS-CoV-2 in municipal wastewater. Cell Reports Med, August 31 (online), 2020.
[43] J. Peccia, et al. Measurement of SARS-CoV-2 RNA in wastewater tracks community infection dynamics. Nature Biotechnol, 38, 1164-1167, October 2020.

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）[44]。

（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 [45]。

［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、

---

[44] 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.

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

その後 2 ヶ月無症状だった [46]。
［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 $1.6\times10^{1}$～$1.3\times10^{4}$ SARS-CoV-2 RNA copies だった。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 [47]。
［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

[46] 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.
[47] 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, 181, 5, 702-704, 2021.

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[48]。
［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：100-100）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[49]。
［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%）は発端症例への暴露から 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

[48] 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.
[49] 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, 173, 262-267, 2020.

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[50]。

［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[51]。

☆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

[50] 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.
[51] 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

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 [52]。

（3）検体・他の検査法

☆SARS-CoV-2 鼻腔咽頭検査の合併症の頻度と種類を調べたヘルシンキ大学の症例シリーズでは、2020 年 3 月 1 日～9 月 30 日にヘルシンキ大学の頭頸部外科の救急部を受診した全患者を、SARS-CoV-2 鼻腔咽頭スワブ検体採取の合併症についてスクリーニングした。検体採取合併症の有った患者については、医療記録をレビューした。同時期にヘルシンキ大学の誘致人口（160 万人）で行われた SARS-CoV-2 検査の数は、フィンランド健康福祉研究所から得た。7 ヵ月間の研究期間に、643,284 の SARS-CoV-2 RT-PCR 検査が行われた。2899 人の耳鼻咽喉科の救急部受診患者の中で、8 例（7 人の女性と 1 人の男性，年齢の範囲 14.0-78.6 歳，平均年齢［SD］39.5 歳［20.9］）の合併症関連受診が同定された。4 例は鼻出血，4 例は破壊されたスワブで、全例検体採取の直後に起こっていた。これら 8 例の誰も COVID-19 陽性では無かった。救急部で治療が必要な合併症の頻度は 100,000 SARS-CoV-2 検査当たり 1.24 だった。破壊されたスワブ局所麻酔下に鼻腔内視鏡で除去され、鼻出血は投薬，多数の鼻腔圧迫物，外科的・血管内措置を要し、致死的リスク，敗血症，輸血に至った。鼻出血の半分は生命を脅かした（ヘモグロビン・レベル 6.5 g/dL 以下）。大量出血では、出血部位の特定が難かしかった。感染，鼻腔内癒着，鼻中隔穿孔が、繰り返す鼻腔圧迫のために起こったと考えられた [53]。

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

◎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

---

[52] 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.
[53] A. Koskinen, et al. Complications of COVID-19 nasopharyngeal swab test. JAMA Otolaryngol Head & Neck Surg, 147, 7, 672-674, 2021.

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 [54]。

［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

[54] 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, Lancet Infect Dis, 21, 9, 1233-1245, September 1, 2021.

た。更に、495 人の無症状医療従事者の唾液検体と鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査を行った。唾液検体では、その時まで何の症状も無い 13 人で SARS-CoV-2 RNA を検出した。これら 13 人の中で、9 人は同日に鼻腔咽頭検体も自己採取していたが、7 検体では陰性だった。唾液検体で陽性だった 13 人は、後日、別途の鼻腔咽頭検体の検査で陽性となった。適切な検体接種をモニターする内部対照（internal control）であるヒト RNase P のサイクル閾値（Ct）のバラつきを検証したところ、入院患者では、鼻腔咽頭検体（標準偏差 2.89 Ct［95%CI : 26.35-27.69］）の方が唾液検体（2.49［23.35-24.35］）より大きく（p=0.15）、医療従事者でも、鼻腔咽頭検体（2.26［28.39-28.56］）の方が唾液検体（1.65［24.14-24.26］）より大きかった（p<0.001）[55]。

☆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 [56]。
［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

---

[55] 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.
[56] 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.

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、付加的な感染検出のための増加費用は $ 8093 だった [57]。
［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。］

☆☆SARS-CoV-2 検出の唾液の感受性を最適化するための時間枠を調べるロサンゼルス小児病院と近隣の検査施設での前向き経時的研究では、2020 年 6 月 17 日～2021 年 2 月 15 日に 2 週間以内に RT-PCR で SARS-CoV-2 が確認された世帯員に暴露された人からの利用可能な検体を用い、鼻腔咽頭と唾液検体のペアが、4 週間または 2 つの鼻腔咽頭検体検査結果が陰性になるまで 3 日～7 日毎に集められた。SARS-CoV-2 の N1 及び N2 遺伝子の RT-PCRT 検査が行われ、40 未満のサイクル閾値を陽性とした。N1 サイクル閾値が 34 以下を高ウイルス量と定義した。唾液の感受性を、鼻腔咽頭検体の RT-PCR を参照標準として計算した。COVID-19 の発生は、最初の症状（毎日の質問で収集）または最初の RT-PCR 陽性の早い日と定義した。前症候性及び後症候性は、それぞれ症候性である間隔の前と後の時点と定義した。404 人の参加者からの 889 の鼻腔咽頭検体と唾液検体のペアを検査し、そのうち、SARS-CoV-2 は 524 の鼻腔咽頭検体（58.9%）と 318（35.7%）の唾液検体で検出された。SARS-CoV-2 は、258 ペア（29.0%）において、両検体で検出された。256 の鼻腔咽頭検体で SARS-CoV-2 陽性参加者（63.4%）のうち、平均年齢は 28.2 歳（範囲：3.0-84.5），108 人（42.2%）は男性だった。参加者は、中央値 3 回（IQR：2-4）訪問を繰り返した。93 人（36.3%）の参加者は感染経過を通じて無症候で、126 人（77.3%）は軽度の症状を報告した症候性の参加者だった。唾液の感受性は、感染 1 週目の間に集められた検体で最も高く 71.2%（95%CI：62.6-78.8）であったが、続く各週では減少した。感染 1 週目の検体採取の日に COVID-19 に関連する症状のあった参加者は、無症状者と比較して、有意に高い唾液の感受性だった（88.2%［95%CI：77.6-95.1］vs 58.2%［46.3-69.5］，p<0.001）。唾液の感受性は、2 週目でも症候性の感染で有意に高いままだった（83.0%［70.6-91.8］vs 52.6%［42.6-62.5］，p<0.001）。COVID-19 の発生から 2 週を超えると、差異は認められなかった。感受性は、一度も症状の無かった場合（34.7%［27.3-42.7］）と、前症候性（の時点 57.1%［31.7-80.2］）と後症候性の時点（42.9%［36.8-49.1］）では、有意な差異は無かった（p=0.26）。COVID-19 が起こった後の各日では、前日と比較して、唾液の検出のオッズ比は 0.94（95%CI：0.91-0.96，p<0.001）だった。検体採取時に COVID-19 関連の症状のあった参加者は、無症候だった参加者と比較して、高い唾液での検査が陽性となるのが 2.8 オッズ（95%CI：1.6-5.1，p<0.001）高く、鼻腔咽頭検体の高いウイルス量の参加者は、低いウイルス量の参加者と比較して、5.2 オッズ（2.9-9.3，p<0.001）高かった [58]。

---

[57] M. L. Bastos, et al. The sensitivity and costs of testing for SARS-CoV-2 infection with saliva versus nasopharyngeal swabs. Ann Intern Med, 174, 4, 501-510, April 2021.
[58] Z. Congrave-Wilson, et al. Change in saliva RT-PCR sensitivity over the course of SARS-CoV-2 infection. JAMA, August 13 (online), 2021.

［唾液の感受性は、無症候性の SARS-CoV-2 感染者では、全ての時点で 60%未満であり、職場，学校や他の共有スペースでの検査戦略では注意が必要である。］

◎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 [59]。

| | 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 |
| 検体 | 陰性 | 2 | 452 |

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

[59] L. Caullev, et al. Salivery detection of SARS-CoV-2. Ann Int Med, August 28 (online), 2020.

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[60]。
［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[61]。
［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，$p=5.1\times10^{-6}$］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

[60] 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.
[61] 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.

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 [62]。
［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 [63]。
［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 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-

---

[62] 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.
[63] 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.

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 [64]。
［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 [65]。
［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 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。

---

[64] C. Rosadas, et al. Testing for response to the wrong SARS-CoV-2 antigen? Lancet, August 28 (online), 2020.
[65] 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.

| （製造業者の閾値を用いた場合） | 感受性（%）<br>（95%信頼区間） | 特異性（%）<br>（95%信頼区間） |
|---|---|---|
| SARS-CoV-2 IgG assay（Abbott） | 92.7%<br>（90.2-94.8） | 99.9%<br>（99.4-100） |
| LIAISON SARS-CoV-2 S1/S2 IgG assay (DiaSorin) | 95.0%<br>（92.8-96.7） | 98.7%<br>（97.7-99.3） |
| novel 384-well ELISA (the Oxford Immunoassay) | 99.1%<br>（97.8-99.7） | 99.0%<br>（98.1-99.5） |
| Elecsys Anti-SARS-CoV-2 assay (Roche) | 97.2%<br>（95.4-98.4） | 99.8%<br>（99.3-100） |
| SARS-CoV-2 Total assay (Siemens) | 98.1%<br>（96.6-99.1） | 99.9%<br>（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 [66]。
［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 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

[66] 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.

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[67]。
［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[68]。

○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[69]。

◎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[70]。
［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

---

[67] 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.
[68] 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.
[69] F. Amanat, et al. A serological assay to detect SARS-CoV- 2 seroconversions in humans. Nature Med, 26, 1033-1036, July, 2020.
[70] J. Teng, et al. Detection of IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2 in patients with autoimmune disease. Lancet Reumatol, May 18 (online), 2020.

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 [71]。

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

[71] 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.

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 [72]。

☆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 [73]。

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

---

[72] 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.
[73] 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.

◯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 [74]。

◎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 [75]。

☆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

---

[74] 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.
[75] P. Fozouni, et al. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 with CRISPER-Cas 13a and mobile phone microscopy. Cell, December 4 (online), 2020.

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[76]。
［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[77]。

○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[78]。

## E．抗原検査

○SARS-CoV-2 感染者の無症候性及び前症候性濃厚接触者の暴露から 5 日後の 2 つの迅速抗原検査での診断の正確性を調べた、オランダの 4 つの公衆衛生サービスの COVID-19 検査施設における前向き領域横断研究では、検査時に COVID-19 の症状の無かった 16 歳以上の連続した 4274 人の濃厚接触者（検査追跡プログラムまたは接触者追跡アプリで同定）

---

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

が対象となった。RT-PCR 検査を参照とした場合の、ベクトン・ディッキンソンの Veritor 及びロッシュの Biosensor の感受性，特異性，陽性予測率，陰性予測率を調べ、RT-PCR 検査が陽性の人の 95%が培養陽性であるウイルス量のカットオフ値を感染性の代理として用いた。Veritor で検査を受けた 2678 人のうち、233（8.7%）は RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染があり、そのうち 149 人は迅速抗原研差でも検出された（感受性 63.9%［95%CI：57.4-70.1］）。Biosensor で検査された 1596 人のうち、132 人（8.3%）は RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染があり、そのうち 83 人は迅速抗原検査でも検出された（62.9%［54.0-71.1］）。検体採取時に未だ無症状だった人では、感受性は Veritor（n=2317）について 58.7%（51.1-66.0），Biosensor（n=1414）について 59.4%（49.2-69.1）で、症状が出た人では、、Veritor について 84.2%（68.7-94.0，n=219），Biosensor について 73.3%（54.1-87.7，n=158）だった。ウイルス量のカットオフ値を感染性（≧5.2 $\log_{10}$ SARS-CoV-2 E 遺伝子 copies/ml）に適用した場合には、全体の感受性は Veritor について 90.1%（84.2-94.4），Biosensor について 86.8%（78.1-93.0）で、ずっと無症状のままだった人の中では Veritor について 88.1%（80.5-93.5），Biosensor について 85.1%（74.3-92.6）だった。全解析で、両方の迅速抗原検査について特異性は 99%を超え、陽性予測率と陰性予測率は、90%及び 95%を超えていた [79]。

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

[79] E. Schuit, et al. Diagnostic accuracy of rapid antigen tests in asymptomatic and presymptomatic close contacts of individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection: cross sectional study. BMJ 2021;347:n1676, July 27 (online), 2021.

感受性は、カットオフ値が 0.19 pg/mL では 85.4%（76/89，90%CI［78.0-90.3］），カットオフ値が 0.67 pg/mL では 76.4%（68/89，［68.2-82.8］），カットオフ値が 4.0 pg/mL では 52.8%（47/89，［44.1-61.3］）だった。検査の特異性は、カットオフ値が 0.19 pg/mL では 91.3%（1796/1967, 90%CI［90.2-92.3］），カットオフ値が 0.67 pg/mL では 99.2%（1952/1967，［98.8-99.5］），カットオフ値が 4.0 pg/mL では 100.0%（1967/1967，［99.8-100.0］）だった。CLEIA 陰性の場合のカットオフを 0.19 pg/mL（感受性を最大化），CLEIA 陽性のカットオフを 4.0 pg/mL（特異性を最大化）とする 2 段階検査戦略を用いた場合、不確定な結果の割合（2 次的な RT-qPCR 検査が必要な割合）は、RT-qPCR 検査陽性の発生率が 10%と仮定すると 11%，RT-qPCR 検査陽性の発生率が 30%と仮定すると 16%，RT-qPCR 検査陽性の発生率が 50%と仮定すると 21%だった[80]。

［自己採取唾液検体の CLEIA 検査は簡単で迅速に結果が分かり、大規模検査に適している。正確性を改善するため、地域の背景感染率に応じて陽性または陰性のカットオフ値を変えながら、最初に CLEIA を行い、中間的な濃度について RT-qPCR で確認する 2 段階スクリーニング戦略を提案した。この戦略の実施は 2020 年 6 月から日本の空港で検体処理を促進していて、他の大規模スクリーニングにも適用可能と考えられる。］

◎スペイン（バルセロナ）における、体系的な同日の抗原検出迅速診断検査（Ag-RDT）による出席者のスクリーニング，マスク装着，適切な換気に基づく室内イベント（ライブ・コンサート）についての包括的防御的介入の効果を調べた無作為化対照非盲検比較試験では、イベント参加前直前に鼻腔咽頭スワブによる或る Ag-RDT で陰性結果だった 18 歳～59 歳の成人が、無作為に 1 対 1 で（年齢と性で階層化したブロック無作為化）、5 時間の室内イベントに参加するか、帰宅するかに割り付けられた。Ag-RDT に用いられた鼻腔咽頭検体はリアルタイム RT-PCR と細胞培養（Vero E6 細胞）で解析された。イベント後 8 日で、鼻腔咽頭スワブが集められ、Ag-RDT，Rt-PCR，転写産物仲介増幅検査（TMA）で解析された。主要評価項目は、対照群と介入群の間の 8 日目の RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 感染の発生率の差で、無作為割り付けを受け、イベントに参加し、経過観察に行われた SARS-CoV-2 検査の有効な結果がある全参加者を評価した。参加者の登録は、コンサート日である 2020 年 12 月 12 日の午前中に行われた。呼びかけに答え、参加資格ありと考えられた 1140 人のうち、1047 人が、無作為に音楽イベントに入るか（実験群）、または通常の生活を続けるか（対照群）に割り付けられた。実験群に無作為に割り付けられた 523 人の中で、465 人が主要評価項目の解析の対象となり（51 人はイベントに参加せず、8 人は経過観察調査に参加しなかった）、対照群に無作為に割り付けられた 524 人のうち、495 人（29 人は経過観察調査に参加しなかった）が最終解析の対象となった。ベースラインでは、対照

[80] I. Yokota, et al. A novel strategy for SARS-CoV-2 mass screening with quantitative antigen testing of saliva: a diagnostic accuracy study. Lancet Microbe, 2, 8, E397-E404, August 1, 2021.

群の 495 人のうち 15 人（3%）と実験群の 465 人のうち 13 人（3%）が Ag-RDT 結果陰性にもかかわらず TMA で陽性だった。RT-PCR 検査は各群 1 例ずつ陽性で、細胞培養では全例で陰性だった。イベントの 8 日後、対照アームでは 2 人（<1%）が Ag-RDT と RT-PCR で陽性結果だったが、介入アームでは、Ag-RDT でも RT-PCR でも陽性者は居なかった。実験群と対照群の間の発生率の差のベイズ推定値は、-0.15%（-0.72-0.44）だった [81]。

◎同日の現場での抗原検出迅速診断検査（Ag-RDT）による出席者のスクリーニング，マスク装着，適切な換気に基づく 5000 人の参加者の室内ライブ音楽コンサート（バルセロナにおいて 2021 年 3 月 21 日）の間の伝播事象を調べた Spain の研究では、イベントの当日（午前 8 時～午後 3 時）に全参加者で Ag-RDTs 検査が行われ、2 枚重ねのフィルターマスク（少なくともエアロゾルの 94%をフィルター可能）がイベントの間中義務化された。全参加者は全容量のスタジアムの中央階に居て、3 つの区切られたアリアに群分けされた。内部の換気が 1 時間に 6 回の完全な（100%）空気交換をするよう至適化された。イベントの時までに、バルセロナの SARS-CoV-2 感染の年齢補正 14 日累積発生率は住民 100,000 人当たり 259.5 人で、国レベルの COVID-19 ワクチン接種率（2 回接種）は 6.3%で、主として介護施設の居住者，高齢者，医療従事者に接種されていた。市内外への移動は必須の活動に制限されていた。Ag-RDT でスクリーニングされた 5000 人のうち、6 人（発生率は 100,000 人当たり 120 例）が検査陽性でコンサートへの入場を許可されず、2 の濃厚接触者も、検査は陰性だったが、入場を許可されなかった。最終解析は 4584 人の参加者が対象となった。6 人の参加者（1 人の男性と 5 人の女性，年齢の中央値 36 歳［範囲 27-46］，全員ワクチン未接種）がコンサート後 2 週間以内（中央値 8.5 日［範囲 4-12］）に COVID-19 と診断され、全員が軽症だった（14 日累積発生率 100,000 人当たり 130.9 例）。3 人はスタジアムの前右エリア，3 人は前左エリアに居た。これら 6 人のうち、3 人はコンサートに参加していない既知の指標症例の接触者追跡で同定されており、彼等の感染はイベントで起こったとは考え難かった。1 人のイベントに参加した女性は症状が乏しく、イベント前の Ag-RDT スクリーニング検査で陰性で、イベント後 48 時間の検査でも再度陰性だったが、コンサートの 4 日後に PCR 検査で COVID-19 の診断が確認された。従って、恐らく潜伏期にイベントに参加していたと考えられた。残りの 2 例の感染源は同定出来なかった [82]。
［研究の実践的方法のため、出席者の間の発生率と背景人口の発生率の間の直接の比較を行っていない。出席者と背景人口の両方の情報源として用いられている公衆衛生記録の疫学情報は、主として接触者追跡に基づいており、COVID-19 症例の 40%までを占める無症候症例を見過している。これらの限界はあるが、コンサートの間に顕著な伝播事象は起きて

[81] B. Revollo, et al. Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomized controlled trial. Lancet Infect Dis, May 27 (online), 2021.
[82] J. M. Llibre, et al. Screening fro SARS-CoV-2 antigen before a live indoor music concert: An observational study. Ann Int Med, July 20 (online), 2021.

おらず、Ag-RDT は、感染した人を同定するよりも、検査時に伝播リスクのある人を除外するのに適していると考えられる。]

◎パリで 2021 年 5 月 29 日に Accor アリーナで開かれたライブ室内コンサートの参加者について行われた非劣勢前向き非盲検無作為化対照 SPRING 試験では、専用ウェッブで合併症，COVID-19 の症状，最近の感染者との接触の無い、検査前 3 日以内の迅速抗原検査がイオン性であった 18 歳～45 歳の参加者が募集された。参加者は、実験群（イベント出席）または対照（イベント欠席）に 2 対 1 で無作為に割り付けられた。割り付けは、階層化無く、3，6，9 の置換ブロック法により電算機で行われた。主要測定項目は、プロトコールによる集団における集会後 7 日の自己採取唾液の RT-PCR 検査による SARS-CoV-2 陽性の患者数だった（非劣勢境界<0.35%）。2021 年 5 月 11 日～25 日に 18,845 人の成人が専用ウェッブに登録され、10,953 人が無作為に参加前の施設訪問に選択された。約束を守ってスクリーニングされた 6968 人の中で、6678 人が無作為に割り付けられた（4451 人は出席者，2227 人は欠席者；年齢の中央値 28 歳，59%が女性）。88%（3017 人）の参加者と 87%（1947 人）の欠席者が経過観察の要求に従った。7 日目の RT-PCR 陽性は、は 3917 人の出席者の 8 人（認められた発生率 0.20%［95%CI：0.09-0.40］），1947 人の欠席者の 3 人（0.15%［0.03-0.45］；絶対差［95%CI：-0.26-0.28］）で、主要評価項目の非劣勢の基準に適合する所見だった [83]。

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

[83] C. Delaugerre, et al. Prevention of SARS-CoV-2 transmission during a large, live, indoor gathering (SPRING): a nin-inferiority, randomized, controlled trial. Lancet Infect Dis, November 26 (online), 2021.

（1.9-23.7；3/34）だった。LFT は、高ウイルス量の RT-qPCR 検査陽性結果の 1000 人毎に、少なくも 5 分の 3，最大では 998 人を検出すると考えられた [84]。
［新たな LFT は COVID-19 の症状の無い成人における感染、特に他人に感染させ易い高ウイルス量の人を見付けるのに有用となり得る。高い感染状況で LFT を単独で用いる場合には、少数ながら、低い Ct 値（高いウイルス量を示す）の無症状の成人を見過すことを考慮する必要がある。］

（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 [85]。

☆☆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 [86]。
í
☆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

[84] M. García-Fiñana, et al. Performance of the Innova SARS-CoV-2 antigen rapid lateral flow test in the Liverpool asymptomatic testing pilot: population based cohort study. BMJ 2021;374:n1637, July 6 (online), 2021.
[85] P. J. Halfmann, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats. N Engl J Med, 383, 6, 592-594, August 6, 2020
[86] T. H. C. Sit, et al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. Nature, May 14 (online), 2020.

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 [87]。

◎SARS-CoV-2 のヒトから農場のミンクへの感染が、ヨーロッパと米国で観察されている。感染した動物の中では、中和抗体の標的である spike（S）タンパクにおける変異を持つウイルスの変異株が発生し、これらの変異株はヒトに伝播して戻ってくる。このことにより、ミンクは、ヒトの健康への増強した脅威と関係した SARS-CoV-2 変異株のヒトへの感染の恒常的な供給源との懸念が起こり、ミンクの大量の間引きが行われている。ドイツの研究者は、ミンクからの SARS-CoV-2 は S タンパクに 5 つまでの変異があり、これらの頻繁に認められる変異のほとんどがヒト細胞への効率的侵入と両立しているが、水溶性 ACE2 によって阻止されることを報告した。対照的に、Y453F は、COVID-19 の治療に緊急使用許可を得ている抗体と COVID-19 の患者からの血清／血漿の中和を減少させた [88]。
［感染で誘導される抗体応答や治療に用いられる一定の抗体は、ミンクからの SARS-CoV-2 変異株には効果が不十分と考えられる。］

☆COVID-19 パンデミックは、コロナウイルスの動物から人への伝播と、新たな宿主における適応の進化を理解する必要を強調している。米国とイスラエルの研究者は、182,000 のゲノムについて選択的一掃（selective sweep）のシグネチャーを調べ、Spike の受容体結合ドメイン（RBD）内に、非同義置換（A1114G ; T372A）の周囲に局在する陽性選択の明かな足跡を認め、それはグリコシル化を除き、細胞受容体であるヒト ACE2（hACE2）との結合を強めることを予測していた。この変化は、全てのヒト SARS-CoV-2 シークエンスで認められたが、コウモリやセンザンコウからのウイルスと近密に相関していなかった。予測されたように、結合検査の実験では、T372A RBD は hACE2 により高い親和性で結合した。改変した変異（A372T）を作製し、A372（WT-SARS-CoV-2）では、推定的な祖先の変異株（T372）と比較して、ヒト肺細胞における複製が増強されていて、それは良く知られた D614G 変異株よりも 20 倍大きい効果だった。この変異は、SARS-CoV-2 の動物における

[87] B. B. Oude Munnink, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. Science, 371, 6525, 172-177, January 8, 2021.
[88] M. Hoffmann, et al. SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization. Cell Reports, 35, 109017, April 21, 2021.

貯留からの出現に貢献し、持続的なヒトーヒト伝播を可能にしていると考えられた[89]。

[89] L. Kang, et al. A selective sweep in the Spike gene has driven SARS-CoV-2 human adaptation. Cell, June 6 (online), 2021.

## Ⅱ．治療薬

（１）概論

☆☆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、低いか非常に低い[90]。

◎ヒドロキシクロロキン，レムデシビル，デキサメタゾンの全体及び個人，医療システム，と時期横断的な使用を調べる大規模多施設経時的コホートである国家 COVID コホート協力（N3C）を用いた、米国の 43 の医療システムにおける後ろ向きコホート研究では、2020 年 2 月 1 日～2021 年 2 月 28 日に COVID-19 で入院した 137,870 人の成人が対象となった。137,870 人の確認された、または疑われた COVID-19 で入院した人のうち、研究期間の間に、8754 人（6.3%）がヒドロキシクロロキンの、29,272 人がレムデシビルの、53,909 人（39.1%）がデキサメタゾンの投与を受けた。6 月半ばの RECOVERY 試験の結果の発表から、人工呼吸を受けていた人の約 78%～84%がデキサメタゾンまたは他の糖質コルチコイドの投与を受けた。ヒドロキシクロロキンの使用は 2020 年 5 月中は増加し、ピークは 42%となったが、2020 年 8 月までに減少を始めた。対照的に、レムデシビルとデキサメタゾンの使用は研究期間にわたって徐々に増加した。デキサメタゾンとレムデシビルの使用は、医療センター横断的には、実質的に異なっていた（クラス間相関係数はデキサメタゾンについて 14.2%，レムデシビルについて 84.6）[91]。

［COVID-19 の根拠に基づいた治療であるデキサメタゾンは、人工呼吸を行っていた患者で過少使用だった可能性がある。レムデシビルとデキサメタゾンの使用は医療システム間で異なっており、患者の症例の混合，医薬品アクセス，治療プロトコール，ケアの質が多様

---

[90] R. AC Siemieniuk, et al. Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020;370:m2980.

[91] H. B. Mehta, et al. Use of hydroxychloroquine, remdesivir, and dexamethasone among adults hospitalized with COVID-19 in the United States. A retrospective cohort study. Ann Int Med, 174, 1395-1403, 2021.

であることを示唆している。]

（2）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[92]。

☆☆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

[92] 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.

～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[93]。

### A．レムデシビル

☆☆☆米国における、下気道の所見のある成人の COVID-19 入院患者に対するレムデシビル（初日 200 mg, 100 mg× 9 日間）とプラセボの国際無作為二重盲検比較試験の中間解析では、レムデシビル群（538 人）の回復（退院または感染制御のみの入院）までの期間の中央値は 11 日（95%CI：9-12）で、プラセボ群（521 人）の 15 日（13-19）と比較し、有意に良好だった（回復率比 1.32［95%CI：1.12-1.55，p<0.001］）。14 日までの推定死亡率は、レムデシビル群が 7.1%，プラセボ群が 11.9%で、有意な差はなかった（ハザード比 0.70［95%CI：0.47-1.04］）。重篤な副作用は、レムデシビル群で 21.2%（114/541），27.0%（141/522）だった[94]。

☆☆☆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）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

---

[93] J. J. Bartoszko, et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021;373:n949, April 26, 2021.
[94] J. H. Beigel, et. al. Remidesivir for the treatment of Covid-19－Preliminary report. N Engl J Med, May 22 (online), 2020.

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 [95]。

［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** | | | | | |
| 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 | 11.4 (9.0- | 4.1 (1.3- | 4.0 (2.1- | 21.2 (14.0- | 21.9 (15.7- |

[95] 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.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 亡率（95%CI） | 14.5）／15.2 (12.3-18.6) | 12.1）／4.8 (1.6-14.3) | 7.5）／12.7 (8.8-18.3) | 31.2）／20.4 (13.7-29.8) | 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対照比較第 3 相試験では、533 人（91%）が治験を終えた。治療期間の中央値は、レムデシビル 5 日間投与群で 5 日間，レムデシビル 10 日間投与群で 6 日間だった。治療開始 11 日目に、レムデシビル 5 日間投与群の患者は、標準ケア群と比較して有意に良好な臨床状態分布だった（オッズ比 1.65［95%CI：1.09-2.48］，p=0.02）。レムデシビル 10 日間

投与群と標準ケア群の間の、治療開始後 11 日目の臨床状態分布には有意な差は無かった（p=0.18，Wilcoxon rank sum test）。治療開始後 28 日までに、9 人の患者が死亡した。2 人（1%）はレムデシビル 5 日間投与群，3 人はレムデシビル 10 日間投与群，4 人は標準ケア群だった。嘔気（10%対 3%），低カリウム血症（6%対 2%），頭痛（10%対 3%）は、標準ケア群と比較してレムデシビル治療群でより頻繁だった [96]。
［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 [97]。
［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対照比較第 3 相試験では、治療期間の中央値は、5 日投与群（200 人）では 5 日（IQR : 5-5），10 日投与群（197 人）では 9 日（5-10）だった。ベースラインで、無作為に割り付けられた 10 日投与群の方が 5 日投与群に比べ、臨床状態スコアが悪かった（p=0.02）。14 日目までに、2 段階以上の臨床状態スコアの改善を認めたのは 5 日投与群で 64%，10 日投与群で 54%で、ベースラインの臨床状態スコアを補正しても、10 日投与群における 14 日目の臨床状態スコアの分布は、5 日投与群と同様だった（p=0.14）。最も多い有害事象は、嘔気（9%），呼吸不全の悪化（8%），ALT 上昇（7%），便秘（7%）だった [98]。

---

[96] 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.
[97] 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.
[98] J. D. Goldman, et al. Remidesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19.

☆☆☆ヨーロッパの 48 施設（フランス，ベルギー，オーストリア，ポルトガル，ルクセンブルク）で行われた、非盲検適応的多施設無作為化対照第 3 相比較試験（DisCoVeRy）では、検査で確認された SARS-CoV-2 の入院した成人（18 歳以上）の症状がある（持続時間は問わない）患者が、もし低酸素性肺炎または酸素補助の必要があれば登録可能だった。除外基準は肝酵素上昇，重症の慢性腎臓病，研究での治療の何れか 1 つへの禁忌または無作為化割り付け前の 29 日間のそれらの使用，リバビリンの使用，妊娠，授乳だった。参加者は、通常ケアのみ，通常ケア＋レムデシビル，ロピナビル・リトナビル，ロピナビル・リトナビル＋IFNβ-1a，ヒドロキシクロロキンに 1：1：1：1：1 で無作為に割り付けられた。無作為化はコンピューターを用いた多様な規模のブロック無作為化に、組み入れ時の疾患重症度とヨーロッパの行政領域によって階層化された。レムデシビルは 1 日目に 200 mg を 1 回静注し、その後 9 日間 1 日 1 回 100 mg を 1 時間で点滴し、全部で 10 日の長さだった。仮に患者が退院した場合には 5 日目以降に中止された。主要評価項目は、治療企図集団で評価された WHO の 7 点通常スケールによって測定された 15 日目の臨床状態だった。安全性は修正治療企図集団で評価され、副次的評価項目の 1 つだった。2020 年 3 月 22 日～2021 年 1 月 21 日に 857 人の患者が登録され、レムデシビル＋通常ケア（n=429）または通常ケアのみ（n=428）に無作為に割り付けられた。レムデシビル群の 15 人の参加者と対照群の 10 人の参加者は解析から除外された。15 日目に、WHO 通常スケールの分布は（1）入院しておらず、活動に制限無し（レムデシビル群の 414 人中 61 人［15%］vs 対照群の 418 人中 73 人［17%］）；（2）入院していないが活動制限あり（129 人［31%］vs 132 人［32%］）；（3）入院していて酸素補助の必要が無い（50 人［12%］vs 29 人［7%］）；（4）入院していて酸素補助が必要（76 人［18%］vs 67 人［16%］）；（5）入院していて非侵襲的換気療法または高流量酸素を行っている（15 人［4%］vs 14 人［3%］）；（6）入院していて人工呼吸か ECMO を装着している（62 人［15%］vs 79 人［19%］）；（7）死亡（21 人［5%］vs 24 人［6%］）だった。治療群間の差は有意ではなかった（オッズ比 0.98［95%CI；0.72-1.25］，p=0.85）。治療群間に重篤な有害事象の発生の有意な差はなかった（レムデシビル群 406 人中 135 人［33%］vs 対照群 418 人中 130 人［31%］，p=0.48）。3 人の死亡（ARDS，細菌感染，肝腎症候群）は研究者によってレムデシビルに関連ありとされたが、スポンサーの安全性チームでは 1 人だけだった（肝腎症候群）[99]。

☆☆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%

---

N Engl J Med, 383, 19, 1827-1837, November 5, 2020.

[99] F. Ader, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis, September 14 (online), 2021.

（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 [100]。

☆☆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 [101]。

☆☆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 [102]。

---

[100] J Grein, et al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med, 382, 24, 2327-2336, June11, 2020.
[101] B. Rochwerg, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19, BMJ 2020;371:m3379, November 18 (online), 2020.
[102] 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.

◎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］）[103]。

◎米国退役軍人健康局（VHA）の病院においてレムデシビルによる治療と生存及び入院期間との間の相関を調べた後ろ向きコホート研究では、123 の VHA 病院に 2020 年 5 月 1 日～10 月 8 日に検査で確認された COVID-19 で最初に入院した成人患者のデータを用いた。レムデシビルによる治療を開始した患者と傾向スコアを適合させた、同じ入院日までにレムデシビルによる治療を開始しなかった対照患者を解析コホートとして用いた。主要評価項目は、レムデシビルによる開始から 30 日以内の死亡までの期間（または適合させた対照患者の対応する入院期間）及び死亡までの期間を競合事象とする退院までの期間だった。最初のコホートは 123 病院に入院した 5898 人の患者が対象で、そのうち 2374 人（40.3%）がレムデシビルによる治療を受け（2238 人が男性［94.3%］，平均［SD］年齢 67.8［12.8］歳）、3524 人は一度もレムデシビルによる治療を受けなかった（3302 人が男性［93.7%］，平均［SD］年齢 67.0［14.4］歳）。傾向スコアを適合させた後、解析は 1172 人のレムデシビル投与群と 1172 人の対照者を対象とし、最終の適合させたコホートは 2344 人だった。

---

[103] 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.

レムデシビル投与群と適合対照者は年齢（平均［SD］66.6［14.2］歳 vs 67.5［14.1］歳），性（1101 人が男性［93.9%］vs 1101 人が男性［93.9%］）、デキサメタゾンの使用（559 人［47.7%］vs 559 人［47.7%］），ICU への入院（242 人［20.7%］vs 234 人［19.1%］），人工呼吸の使用（69 人［5.9%］vs 45 人［3.8%］）で同様だった。全ての測定について標準差異は 10%未満だった。レムデシビルによる治療は 30 日死亡と相関していなかった（レムデシビル投与群で 143 人［12.2%］ vs 対照者で 124 人［10.6%］，logrank p=0.26，補正ハザード比［HR］1.06[95%CI：0.83-1.36]）。結果は、レムデシビルを開始した時にデキサメタゾンを投与していても、投与していなくても同様だった（デキサメタゾンの投与群：補正 HR 0.93［95%CI：0.64-1.35］；デキサメタゾン非投与群：1.19［0.84-1.69］）。レムデシビル投与群は適合対象者と比較して、退院までの期間の中央値が長かった（6 日［IQR：4-12］vs 3 日［1-7］，p<0.001）[104]。
［レムデシビルによる治療は生存率の改善と相関せず、長い入院期間と相関した。レムデシビルのルチーンな使用は、生存の改善に相関することなく、病床の増加した使用と相関していると考えられた。］

☆ノルウェーの 23 病院における、バイオバンクと 3 ヶ月の臨床的経過観察を含む WHO の臨床試験を拡張する独立した無作為化対照比較試験では、SARS-CoV-2 感染の患者で入院した成人患者を対象としてレムデシビルとヒドロキシクロロキン（HCQ）の全死因在院死亡率，呼吸不全と炎症の程度，口腔咽頭でのウイルスの消失への効果を評価した。2020 年 3 月 28 日～10 月 4 日に、全部で 185 人の患者が無作為に割り付けられ、181 人が解析対象となった。患者はレムデシビル（n=42），HCQ（n=52）または標準ケア（SoC）を受けた。3 群の在院死亡率に有意な差は認められなかった。全体では、第 1 週の間に、口腔咽頭での SARS-CoV-2 量で顕著な減少を認めたが、レムデシビル，HCQ，SoC 群で減少と 10 日目のウイルス量は同様だった。レムデシビルと HCQ は、呼吸不全または血漿・血清の炎症性変量に影響していなかった。抗ウイルス効果が無いことは、入院時の症状の持続，ウイルス量レベル，炎症の程度，SARS-CoV-2 に対する抗体の存在に関係が無かった [105]。
［COVID-19 で入院した患者に対して、レムデシビルと HCQ はウイルスの消失に効果がなった。］

＜バリシチニブ＋レムデシビル＞

☆☆☆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）＋レム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、

---

[104] M. E. Ohi, et al. Association of remdesivir treatment with survival and length of hospital stay among US veterans hospitalized with COVID-19. JAMA Network Open, 2021;4(7):e2114741, July 15, 2021.
[105] A. Barratt-Due, et al. Evaluation of the effect of remdesivir and hydroxychloroquine on viral clearance in COVID-19. Ann Int Med, July 13 (online), 2021.

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）、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）[106]。

［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。］

＜インターフェロン・ベータ 1a＋レムデシビル＞

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

[106] 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.

いて調べられた。2020 年 8 月 5 日～11 月 11 日に、969 人の患者が登録され、IFN-β1a＋レムデシビル群（n=487）またはプラセボ＋レムデシビル群（n=482）に無作為に割り付けられた。登録前の症状の平均持続期間は、IFN-β1a＋レムデシビル群で 8.7 日（SD 4.4），プラセボ＋レムデシビル群で 8.5 日（4.3）だった。両群の患者で回復までの期間は 5 日（95%CI は計算不能）（IFN-β1a＋レムデシビル群のプラセボ＋レムデシビル群に対する率比は 0.99［95%CI：0.87-1.13］，p=0.88）だった。28 日目の Kaplan-Meier 法で計算された死亡率は IFN-β1a＋レムデシビル群で 5%（95%CI：3-7），プラセボ＋レムデシビル群で 3%（2-6）だった（ハザード比 1.33［95%CI：0.69-2.55］，p=0.39）。ベースラインで高流量酸素を必要としなかった患者では、IFN-β1a＋レムデシビル群（7%［33/442］）で、プラセボ＋レムデシビル群（3%［15/435］）よりも、少なくとも 1 つの関連する有害事象が起こり易かった。ベースラインで高流量酸素を必要とした患者では、IFN-β1a＋レムデシビル群では 35 人中 24 人（69%）に有害事象が起こり、21 人（60%）が重篤な有害事象であったのに対し、プラセボ＋レムデシビル群では 33 人中 13 人（39%）に有害事象が起こり、8 人（24%）は重篤な有害事象だった [107]。

B．モルヌピラビル

☆AGILE は COVID-19 治療法を迅速に評価するための第 1b/2a プラットフォームであるが、英国の研究者は、早期の症候性感染の参加者におけるモルヌピラビルの安全性と至適用量を評価するため、漸増非盲検無作為化対照（通常ケア）ベイズ順応第 1 相試験を行った。参加者（発症後 5 日以内の PCR で確認された SARS-CoV-2 感染の成人外来患者）は、経口でモルヌピラビル 300 mg，600 mg，800 mg を 1 日 2 回 5 日間、または対照に 2 対 1 で無作為に割り付けられた。用量は、対照群に対して 30%以上の用量制限毒性が発生する確率（主要評価項目）が 25%以上の場合、安全でないと判断された。副次的評価項目は安全性，臨床的進展，薬理動態，ウイルス学的応答だった。103 人のボランティアがスクリーニングされ、2020 年 7 月 17 日～10 月 30 日に、18 人の参加者が登録された。モルヌピラビルは 300 mg，600 mg，800 mg の用量で認容性良好で、重篤または重度の有害事象は認められなかった。全体で、300 mg，600 mg，800 mg のモルヌピラビルを投与された、それぞれ 4/4（100%），4/4（100%），1/4（25%）で、また対照の 5/6（83%）で少なくとも 1 つの有害事象が認められたが、全て軽度（グレード 2 以下）だった。800 mg において対照群に対して 30%以上の超過毒性が発生する確率は 0.9%と計算された [108]。

---

[107] A. C. Kalil, et al. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med, October 18 (online), 2021.
[108] S. H. Khoo, et al. Optimal dose and safety of molnupyravir in patients with early SARS-CoV-2: a phase 1, dose-escalating, randomized controlled study. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256309.

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

☆☆COVID-19 の治療におけるモルヌピラビルの安全性，認容性，抗ウイルス効果を評価した米国の第 2a 相試験では、参加資格は発症後 7 日以内の確認された SARS-CoV-2 感染の外来患者だった。参加者は、モルヌピラビル 200 mg またはプラセボの 1 日 2 回 5 日間に 1 対 1 で、またはモルヌピラビル（400 mg または 800 mg）またはプラセボの 1 日 2 回 5 日間に 3 対 1 で、無作為に割り付けられた。抗ウイルス効果は、RT-PCR 検査でウイルス RNA が検出出来ないレベルになるまでの時間と、鼻腔咽頭スワブからの感染性ウイルスの分離株が検出されなくなるまでの時間だった。治療を受けた 202 人の患者のうち、ウイルスの分離は、3 日目において、800 mg のモルヌピラビルの投与を受けた患参加者（1.9%）では、プラセボの投与を受けた参加者（16.7%）に対して、有意に低かった（p=0.02）。5 日目に、400 mg または 800 mg のモルヌピラビルを投与された参加者ではウイルスが誰からも分離されなかったが、プラセボを投与された人では、11.1%だった（p=0.03）。800 mg のモルヌピラビルを投与された参加者で、プラセボをに対して、RNA が消失するまでの時間が減少し、全体の消失達成割合も大きかった（p=0.01）。モルヌピラビルは概して認容性良好で、全群で有害事象の数は同様だった [109]。
［本論文は査読前の preprint。］

☆☆☆リスクのある軽症～中等症の非入院成人患者（n=1433）を対象とした、経口抗ウイルス薬であるモルヌピラビルの第 3 相試験では、無作為化割付後 29 日目までにモルヌピラビル群の 6.8%（48/709）が入院または死亡したが、プラセボ群では 9.7%（68/699）で、絶対リスクの低下は 3.0%（95%CI：0.1-5.9，p=0.0218）、相対リスクの低下は 30%（相対リスク 0.70［95%CI：0.49-0.99］）だった。29 日目までにモルヌピラビル群では 1 人が死亡し、プラセボ群では 9 人が死亡した [110]。
［先立つ中間解析（2021 年 10 月 1 日発表）では、有害事象はプラセボ群 40%、molnupiravir 群で 35%だった。］

## C．パクスロビド

---

[109] W. Fischer, et al. Molnupiravir, an oral antiviral treatment for COVID-19. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.06.17.21258639.
[110] Merk 社発表. 2021 年 11 月 26 日. https://www.merck.com/news/merck-and-ridgeback-biotherapeutics-provide-update-on-results-from-move-out-study-of-molnupiravir-an-investigational-oral-antiviral-medicine-in-at-risk-adults-with-mild-to-moderate-covid-19/

☆☆☆重症への進行の高いリスクのある COVID-19 非入院患者を対象とした経口抗 COVID-19 抗ウイルス薬であるパクスロビド（3CL プロテアーゼ阻害剤とリトナビルの合剤）の第 2/3 相無作為化二重盲検比較試験の中間解析では、発症後 3 日以内に治療した患者における全死因入院または死亡（主要評価項目）がプラセボと比較して 89%低下した（無作為化割付後 28 日目までにパクスロビド群の 0.8%の患者［3/389］が入院，死亡は無し；プラセボ群では 7.0%が入院または死亡［27/385 の入院，7 人が死亡］; p<0.0001）。発症後 5 日以内に治療した患者でも同様の COVID-19 関連入院または死亡の低下が認められた（パクスロビド群で無作為化割付後 28 日目までに 1.0%の患者［6/607］が入院，死亡は無し；プラセボ群では 6.7%の患者が入院または死亡［41/612 の入院，10 人が死亡］; p<0.0001）。28 日目までの全体の研究対象において、パクスロビド群では死亡は無く、プラセボ群では 10 人（1.6%）が死亡した [111]。

D．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対照比較試験では、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）[112]。

☆☆☆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対照比較試験（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

---

111 Pfizer 社発表．2021 年 11 月 5 日．https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate

112 RECOVERY Collaboratory Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet, 396, 10259, 1345-1352, October 24, 2020.

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[113]。

［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。］

☆☆☆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対照比較試験では、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[114]。

［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プラセボ対照比較試験では、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

---

[113] 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.

[114] 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.

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［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 [115]。

☆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対照比較試験では、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 [116]。

## E．ヒドロキシクロロキン（プラニケル）

### E－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

---

[115] 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

[116] 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.

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 [117]。
［821 人中、マスクも眼防御の着用が無かったのが 719 人（87.6%）だった。被験者のうち 66.4%（545/821）は医療従事者で、その多くが内科医や助手（62.8%［342/545］）と看護師や看護助手で（23.5%［128/545］）、患者（76.7%［418/545］）や病気の同僚（19.6%［107/545］）から暴露されていた。］

☆☆☆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対照比較試験では、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 [118]。

☆☆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対照比較試験では、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

---

[117] 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.
[118] 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.

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）[119]。
［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[120]。
［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プラセボ対照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

---

[119] 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.
[120] 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.

が、誰も入院を要せず、全員回復した[121]。

### Ｅ－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対照比較試験では、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[122]。

☆☆☆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[123]。

☆☆☆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%

---

[121] 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.
[122] The RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med, 383, 21, 2030-2040, November 19, 2020.
[123] 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.

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］）[124]。

☆☆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 [125]。

☆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

---

[124] W. H. Self, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19. A randomized controlled trial. JAMA, 324, 21, 2165-2176, 2020.

[125] 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.

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 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］）[126]。

◎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 [127]。

### Ｅ－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、

---

[126] 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.
[127] 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.

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 [128]。

☆☆☆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 [129]。

☆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

---

[128] 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.
[129] 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, 396, 10256, 959-967, 2020.

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 [130]。

☆3 月 9 日～4 月 29 日に米国退役軍人保健局の医療センターに入院した 807 人の SARS-CoV-2 感染確定患者に対するヒドロキシクロロキン単独（HC，198 人），ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの併用（HC＋AZ, 214 人），ヒドロキシクロロキンを用いない治療（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 [131]。

☆☆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 [132]。

---

[130] 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.
[131] J. Magagnoli, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. Med, June 5 (online), 2020.
[132] T. Fiolet, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the

◎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 [133]。
［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）[134]。

☆☆☆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

---

mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect, August 22 (online), 2020.
[133] 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.
[134] RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet, 397, 10274, 605-612, February 13, 2021.

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 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[135]。

［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、抗微生物薬の耐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。］

☆軽症～中等症の COVID-19 に対するアジスロマイシンの入院減少効果を調べた、英国の 19 病院における前向き非盲検無作為化対照優越性比較試験では、病院を受診して、臨床的に診断された、高度に疑われる、または確認された COVID-19 感染の 18 歳以上の成人患者で、発症後 14 日以内で、最初に外来管理に適していると考えられた患者を対象とした。患者は、アジスロマイシン（500 mg を 1 日 1 回経口投与を 14 日間）＋通常ケアまたは通常ケア単独に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価と安全性評価は、治療企図原則で評価された。2020 年 6 月 3 日～2021 年 1 月 29 日に 298 人が登録され、3 人の参加者は同

[135] 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, 397, 10279, 1063-1074, March 20, 2021.

意を撤回し、全データの削除を要求し、更に 3 人の参加者が無作為化割り付け後に同意を撤回し、従って、主要評価は 292 人（アジスロマイシン群 145 人，通常ケア群 147 人）が対象となった。参加者の平均年齢は 45.9 歳（SD 14.9）だった。アジスロマイシン群の 15 人（10%）の参加者と通常ケア群の 17 人（12%）の参加者が、研究期間の間に入院し、または死亡した（補正 OR 0.91［95%CI：0.43-1.92］，p=0.80）。重篤な有害事象は認められなかった[136]。
［入院せずに管理された軽症～中等症の患者の中で、通常ケア治療へのアジスロマイシンの追加は、結果としての入院または死亡のリスクを低下させなかった。］

☆2020 年 5 月～2021 年 3 月に行われた SARS-CoV-2 に感染した外来患者に対するアジスロマイシンと適合させたプラセボの無作為化プラセボ対照比較試験では、米国の外来患者がインターネットに基づく調査で遠隔登録され、21 日間経過観察された。参加者の登録要件は、登録前 7 日以内に核酸増幅検査か抗原検査での SARS-CoV-2 陽性の検査結果があり、18 歳以上で登録時に入院していないことだった。604 人がスクリーニングされ、297 人は登録不適で、44 人は参加を断り、263 人が登録された。参加者，審査者，研究スタッフは治療の無作為化割り付けを隠された。参加者は、アジスロマイシン 1.2 g 経口投与（n=171）または適合されたプラセボ（n=92）に 2 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、14 日目における自己報告の COVID-19 が無いことだった。21 日目の全原因入院を含む、23 の臨床的な副次的評価項目があった。無作為化割り付けを受けた 263 人（年齢の中央値 43 歳，174 人［66%］が女性，57%が非ヒスパニック白人で 29%ラテン／ヒスパニック）のうち、76%が臨床試験を終えた。臨床試験は、データ及び安全性モニタリング委員会によって、中間解析後に無用であるとして中止された。14 日目に、症状の無い参加者の割合に有意な違いは認められなかった（アジスロマイシン群 50%，プラセボ群 50%；発生率の差 0%［95%CI：-14%-15%］，p>0.99）。23 の事前に特定された副次的評価項目のうち、18 は有意な差は認められなかった。21 日までに、アジスロマイシン群の 5 人の患者が入院していたが、プラセボ群で入院した患者はいなかった（発生率の差 4%［95%CI：-1%-9%］，p=0.16）[137]。

## E－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/

---

[136] T. S. C. Hinks, et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomized trial. Lancet Respir Med, July 9 (online), 2021.
[137] C. E. Oldenburg, et al. Effect of oral azithromycin vs placebo on COVID-19 symptoms in outpatients with SARS-CoV-2 infection. A randomized clinical trial. JAMA, 326, 6, 490-498, 2021.

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 [138]。

◎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 [139]。

◎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

---

[138] E. Chorin, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Nature Med, April 24 (online), 2020.
[139] 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.

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 [140]。

## Ｅ－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 [141]。

## Ｆ．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

---

[140] 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.

[141] 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.

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 [142]。
［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。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 [143]。
［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

---

[142] 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.
[143] 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

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[144]。

## Ｇ．インターフェロン製剤

### Ｇ－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プラセボ対照第 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）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 への認容性は良好だった。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[145]。

［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］

### Ｇ－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

---

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

[145] 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.

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[146]。
［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。］

### Ｇ－３．インターフェロン－κ＋トレフォイル因子２

◎中国で行われた中等症 COVID-19 に対する IFN-κ と TFF2（Trefoil Factor 2）のエアロゾル吸入＋標準治療（実験群）と標準治療のみ（対照群）を比較する非盲検非ランダム化探索的臨床試験では、2 月 1 日～4 月 6 日に 33 人の COVID-19 が登録され、11 人が実験群, 22 人が対照群に割り付けられた。IFN-κ と TFF2 のエアロゾル吸入で治療した群では治療関連重症有害事象は認められず、実験群と対照群の間で安全性評価に変わりは無かった。CT は全例で行われ、実験群では中央値 5.0 日（IQR：3.0-9.0）で改善したのに対し、対照群では 8.5 日（3.0-17.0）だった（p<0.05）。更に、実験群では咳が改善するまでの期間の中央値が 4.5 日（2.0-7.0）で、対照群の 10.0 日（6.0-21.0）と比較して有意に短く（p<0.005）、ウイルス RNA が陰性化するまでの期間の中央値は実験群で 6.0 日（2.0-13.0）、対照群は 9.5 日（3.0-23.0）で有意に短く（p<0.05）、入院期間の中央値は実験群で 12.0 日（7.0-20.0）、対照群は 15.0 日（10.0-25.0）で有意に短かった（p<0.001）[147]。

### Ｇ－４．ペグインターフェロンλ

☆インターフェロンλ１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λ180 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

---

[146] 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.
[147] 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. EClinMed, July 29 (online), 2020.

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への認容性は良好で、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 [148]。
［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。］

## H．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%］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 [149]。

☆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

---

[148] 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.
[149] 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.

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：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 [150]。

［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。］

## Ｉ．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 [151]。

---

[150] 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.

[151] 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),

Ｊ．シクレソニド（オルベスコ）

☆☆☆米国の 10 施設において、2020 年 6 月 11 日～11 月 3 日にスクリーニングされた症候性 COVID-19 の非入院患者の治療において、シクレソニドの定量噴霧器（MDI）の効果と安全性を調べる第 3 相多施設二重盲検無作為化比較試験が行われた。患者は、シクレソニドの MDI（作動毎に 160 μg，全部で 2 作動を 1 日 2 回［全体の 1 日用量 640 μg］）またはプラセボの 30 日間に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、30 日目までの、全ての COVID-19 関連の症状（咳，呼吸困難，悪寒，熱感，悪寒による繰り返す震え，筋痛，頭痛，喉の痛み，味覚・嗅覚の新たな消失）の軽減までの時間だった。副次的評価項目には、COVID-19 による理由のための、その後の救急部受診または入院だった。全部で 413 人がスクリーニングされ、400 人（96.9%）が登録されて、無作為化割付を受けた。シクレソニド群 197 人（49.3%），プラセボ群 203 人（50.7%）；平均年齢（SD）43.3 歳（16.9）；221 人（55.3%）が女性；2 人（0.5%）がアジア人，47（11.8%）が黒人またはアフリカ系アメリカ人，3 人（0.3%）が生来のハワイ人または太平洋諸島人，345 人（86.3%）が白人，1 人が多人種，172 人（43.0）がヒスパニックまたはラテンだった。全 COVID-19 関連の症状の軽減までの時間の中央値はシクレソニド群で 19.0 日（95%CI：14.0-21.0），プラセボ群で 19.0 日（16.0-23.0）だった。30 日までに全症状の寛解に差は認められなかった（オッズ比 1.28［95%CI：0.84-1.97］）。シクレソニドで治療された参加者は COVID-19 に関連した理由でのその後の救急部受診や入院が少なかった（オッズ比 0.18［0.04-0.85］）。研究期間に死亡した参加者は居なかった [152]。

☆☆カナダの 3 州で行われた、COVID-19 の外来成人患者において、吸入及び鼻腔内シクレソニドが、プラセボに対して優越するかどうかを調べる無作為化二重盲検プラセボ対照第 2 相比較試験では PCR で確認され、熱，咳または呼吸困難のある、18 以上の成人外来患者が、吸入シクレソニド（600 μg 1 日 2 回）及び鼻腔内シクエレソニド（200 μg 毎日）または定量噴霧式吸入器及び鼻腔生食水プラセボのどちらかの 14 日間投与に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、7 日目での症状の寛解だった。解析は、修正治療企図集団（少なくとも 1 回の被験薬の投与を受け、1 回の経過観察調査を終えた参加者）で行われ、性による階層化された無作為化について補正された。修正治療企図集団は 203 人の参加者で、105 人はシクレソニド（2 人の脱落と 1 人の経過観察の無い人を除く）に、98 人はプラセボ（3 人の脱落と 6 人の経過観察の無い人を除く）に割り付けられた。年齢の中央値は 35

---

2020.

[152] B. M. Clemency, et al. Efficacy of inhalated ciclesonide for outpatient treatment of adolescents and adults with symptomatic COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA Int Med, November 22 (online), 2021.

歳（IQR : 27-47）で、54%は女性だった。7 日目までに症状が寛解した患者の割合は、介入群（42/105，40%）と対照群（34/98，35%）の間に有意な違いは無かった（絶対差 5.5%［95%CI : -7.8-18.8]）。結果は主として合併症の無い若年成人を対象とした研究集団に限られると考えられた。臨床試験は早期に中止され（ワクチン接種の進行による症例数の減少など）、したがって、検出力不足だった [153]。

☆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 [154]。

〇聖マリアンナ医科大学の 30 例の COVID-19 患者（12 例が重症肺炎，14 例が非重症肺炎，4 例が非肺炎群）についての後ろ向きコホート研究では、発症後 6 日目のリンパ球数レベルの低い患者では、約 3 日後に挿管されている割合が高かった。挿管を要する重症肺炎の割合は、シクレゾニド使用群では、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）[155]。

## K．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

---

[153] N. Ezer, et al. Inhalated and intranasal ciclesonide for the treatment of covid-19 in adult outpatients: COTAIN phase II randomized controlled trial. BMJ 2021;375:e0680601, November 2 (online), 2021.

[154] 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．

[155] 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.

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）[156]。

☆イベルメクチンは、FDA に腸の糞線虫症（strongyloidiasis）と回旋糸状虫症（onchocerciasis）の経口治療、また、虱寄生症（pediculosis）と酒皶様皮膚炎（rosacea）の外用薬として承認されている。獣医師のイベルメクチンの使用が増加し、米国における人の使用のための処方数はパンデミック前の数字の 24 倍になっている。更に、2021 年 8 月のそれらの処方数は、2021 年 7 月の 4 倍になっている。オレゴン毒物センターでは、最近、COVID-19 に関連したイベルメクチンの暴露についての増加した電話相談を受けている。イベルメクチンに関する電話相談は 2020 年は月当たり 0.25 だったが、2021 年 1 月～7 月は月当たり 0.86 に上昇した。2021 年 8 月には、21 の電話相談を受けた。月毎の全毒物暴露に関する全体の電話相談量は、2020 年～2021 年を通じて一定だった。2021 年 8 月に電話相談した 21 人のうち、11 人は男性で、多くは 60 歳を超える年齢だった（年齢の中央値 64 歳［範囲：20-81］）。約半数は、COVID-19 の予防のためにイベルメクチンを使ったと報告していて、残りは COVID-19 の症状を治療するために使っていた。3 人は処方を医師または獣医師から受け、17 人は獣医師の製剤を購入していた（残り 1 名のイベルメクチンの源は不明）。多くの人で、症状は大きな単回の最初の用量後 2 時間以内に起こった。6 人では、症状は、連日または一日おき～週 2 回の繰り返し使用の数日から数週間にかけて、徐々に起こった。1 人ではビタミン D を COVID-19 の治療または予防のために服用していた。獣医師の製品を使ってた人によって摂取された報告量は、1.87%ペーストの 6.8 mg～125 mg または 1%溶解液の 20～50 mg だった。人の使用錠剤は、予防のために用量毎 21 mg を週 2 回だった。21 人のうち 6 人はイベルメクチンの使用の毒性効果で入院した。全 6 人が予防のために用いていて、そのうち 3 人は薬剤を処方されていた。4 人は ICU で治療を受け、死亡した人は居なかった。症状は、4 人が消化器症状，3 人が意識障害，2 人で運動失調と弱さ，2 人が低血圧，1 人で発作だった。入院しなかった人では、多くが消化器症状，

156 E. Lopez-Medina, et al. Effect of Ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVIOD-19. JAMA, 325, 14, 1426-1435, 2021.

眩暈，意識障害，視覚症状，発疹などだった[157]。

◎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）[158]。

◎広い抗寄生虫スペクトラムを持つ大環状ラクトンであるベルメクチン（IVM）は、in vitro で強い抗 SARS-CoV-2 活性を認めた。アルゼンチンの 4 つの病院で行われた、呼吸器分泌物のウイル量への IVM の抗ウイルス効果と、その血漿薬剤濃度との関係を調べた、概念検証探索的無作為化対照比較結果評価者盲検試験では、45 人の COVID-19 で入院した患者が、通常ケア＋IVM 0.6 mg/kg/日×5 日 vs 通常ケアに無作為に 2 対 1 で割りつけられ、高用量の IVM の抗ウイルス活性が評価された。登録可能患者は、RT-PCR で SARS-CoV-2 感染が確認され、発症から 5 日以内の成人だった。主要評価項目は、定量的 RT-PCR による、ベースラインと 5 日目の間の呼吸器分泌物でのウイルス量の違いだった。血漿中の IVM 濃度も測定された。2020 年 5 月 18 日～7 月 9 日に 45 人が募集された（30 人が IVM 群，15 人が対照群）。群間でウイルス量に違いは認められなかったが、血漿中の IVM レベルの中央値が高い患者（72%［IQR：59-77］）では、対照者（42%［31-73］）と比較して、有意な違いが認められた(p=0.004)。イベルメクチンの平均血漿濃度レベルは、ウイルスの減衰率

---

[157] C. Temple, et al. Toxic effects from Ivermectin use associated with prevention and treatment of Covid-19. N Engl J Med, October 20 (online), 2021.
[158] 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.

と相関した（r：0.47，p=0.02）。有害事象は群間で同様だった。両群間に、7 日目と 30 日目で臨床的進行の違いは認められなかった [159]。
［認容性良好な用量レジメンで、高用量 IVH は濃度依存的抗ウイルス活性を示した。］

◎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 [160]。

**L．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 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

[159] A. Krolewiecki, et al. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A proof-of concept randomized trial. EClinMed, 37 (2021) 100959, June 17, 2021.
[160] 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.

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[161]。

## M. 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[162]。

## N. ドキシサイクリン

☆英国のプライマリー・ケア・センター横断的に行われた高齢者の COVID-19 に対する介入の非盲検多アーム順応プラットフォーム無作為化比較試験（PRINCIPLE）では、65 歳以上の患者または 50 歳以上で基礎疾患のある患者（弱められた免疫システム，心臓病，高血圧，喘息，肺疾患，糖尿病，軽度の肝障害，脳卒中または神経学的問題，自己申告の肥満または BMI が 35 以上）で、COVID-19 の疑いまたは SARS-CoV-2 感染の PCR 検査陽性で、

---

[161] 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.
[162] J. D. Gunst, et al. Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19—a double blind randomized controlled trial. EClinMed, April 22 (online), 2021.

市中において健康状態の良くない（unwell）期間が 14 日以内の患者を対象とした。参加者は無作為に通常ケアのみ、通常ケアとドキシサイクリン（1 日目に 200 mg，その後 6 日間 100 mg を 1 日 1 回）または通常ケアと他の介入に割り付けられた。主要評価項目は、最初の自己報告さらた回復（first self-reported recovery）までの期間と、COVID-19 関連の入院または死亡で、両者とも無作為化割付から 28 日にかけて測定され、解析は治療企図で行われた。臨床試験は 2020 年 4 月 2 日に開始された。ドキシサイクリンへの無作為化割付は 2020 年 7 月 24 日に始まり、2020 年 12 月 14 日に事前に特定された無益のクライテリアに合致したため中止された。2689 人の参加者が登録され、これらの日付の間に無作為化割付を受けた。これらのうち、2508 人（93.3%）の参加者は経過観察データの貢献し、主要評価項目の解析の対象となった。780 人（31.1%）が通常ケアとドキシサイクリン群に、948 人（37.8%）が通常ケア単独群に、780 人（31.1%）が通常ケアと他の介入群だった。通常ケアとドキシサイクリン群及び通常ケア単独群に無作為に割り付けられた 1792 人の中では、平均年齢 61.1 歳（SD 7.9）で、999 人（55.7%）の参加者が女性で、790 人（44.1%）が男性だった。主要評価項目のモデルでは、通常ケアとドキシサイクリン群と通常ケア単独群の間での、最初の自己報告された回復までの期間の中央値の差の根拠は僅かしか無かった（9.6 日［95%ベイズ信頼区間（BCI）: 8.3-11.0］vs 10.1［8.7-11.7］，ハザード比 1.04［95%BCI : 0.93-1.17］）。最初の自己報告された回復までの期間の中央値における利益の見積もりは 0.5 日（95%BCI : -0.99-2.04）で、臨床的に意味のある利益（1.5 日以上と定義）の確率は 0.10 だった。COVID-19 に関連した入院または死亡は通常ケアとドキシサイクリン群で 41 人に（生の割合 5.3%）、通常ケア単独群で 43 人（4.5%）に起こった（絶対的なパーセントの差の見積もり-0.5%［95%BCI : -2.6-1.4］）。通常ケアとドキシサイクリン群で 5 例（0.6%）、通常ケア単独群で 2 例（0.2%）の死亡が認められた [163]。

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

◎B 型肝炎の薬剤であるテノホビルと HIV の薬剤であるエムトリシタビンは SARS－CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）を阻害する。フランスの 2 病院で行われたテノホビルとエムトリシタビンの COVID-19 に対する効果を調べる探索的無作為化非盲検対照第 2 相比較試験では、RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 で発症から登録まで 7 日以下の期間の連続した 18 歳以上の外来患者を対象とした。患者は、テノホビル・ジソプロキシル・フマル酸とエムトリシタビンの経口投与（1 日目に 2 錠，次いで 2～7 日目に 1 日 1 錠）または通常ケアに 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目及び副次的評価抗

[163] C. C. Butler, et al. Doxycycline for community treatments of suspected COVID-19 in people at risk of adverse outcome in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. Lancet Respir Med, July 27 (online), 2021

木は、それぞれ、4 日目及び 7 日目に集められた鼻腔咽頭スワブの RT-PCR でのサイクル閾値（Ct）で評価したベースラインからの SARS-CoV-2 ウイルスの消失だった。高い Ct 値は低い SARS-CoV-2 ウイルス量に相当した。他の疫学的評価項目は回復までの期間と有害事象の数だった。2020 年 11 月 20 日～2021 年 3 月 19 日に、60 人が登録され、無作為に割り付けられた（30 人がテノホビル・ジソプロキシル・フマル酸とエムトリシタビン群，30 人がプラセボ群）。発症から登録までの日数の中央値は両群で 4 日（IQR : 3-5）だった。テノホビル・ジソプロキシル・フマル酸とエムトリシタビン群の患者では、ベースラインからの RT-PCR の Ct 値の上昇における通常ケア群との差異は、4 日目に 2.3（95%CI : -0.6-5.2，p=0.13），7 日目に 2.9（0.1-5.2，p=0.044）だった。7 日目おいて、テノホビル・ジソプロキシル・フマル酸とエムトリシタビン群の 30 人中 6 人が、通常ケア群の 30 人中 3 人が COVID に関連する症状を訴えなくなっていた。有害事象には、11 例の消化器の副作用（グレード 2 以上）があり、そのうち 3 例で薬剤中止に至った。3 人が COVID に関連する入院となったが（テノホビル・ジソプロキシル・フマル酸とエムトリシタビン群で 2 例，8 通常ケア群で 1 例）、死亡例は無かった [164]。

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

## P．ニタゾキサニド

◎抗寄生虫薬であるニタゾキサニド（NTZ）の COVID-19 に対する効果を調べたブラジルの無作為化プラセボ対照二重盲検探索的比較試験では、2020 年 5 月 20 日～9 月 21 日に PCR で SARS-CoV-2 陽性の軽症呼吸不全入院患者 50 人（各群 25 人）へ、NTZ 600 mg の 1 日 2 回またはプラセボの 7 日間投与を比較した。臨床的・ウイルス学的評価項目と炎症性バイオマーカーを評価した。疾患重症度の 5 点スケール（SSD）が用いられた。NTZ 群で 2 人，プラセボ群で 6 人が死亡した（p=0.564）。NTZ 群は、SSD（p=0.0001），退院までの平均期間（6.6 日 vs 14 日，p=0.021），21 日目での PCR 陰性（p=0.035）の比較でプラセボに優越していて、一方、プラセボ群ではより有害事象が多かった（p=0.04）。この被験薬と関係すると考えられる有害事象の中では、14 は NTZ 群で、22 はプラセボ群で検出された（p=0.24）。関係が無いと考えられる 30 の有害事象のうち、21 はプラセボ群で起こった（p=0.04）。D ダイマー（p=0.001），US-RCP（p<0.002），TNF（p<0.038），IL-6（p<0.001），IL-8（p=0.014），CD4+T リンパ球上の HLA-DR.（p<0.05），CD4+及び CD8+T 細胞における CD38（共に p<0.05），CD4+T リンパ球上の CD38 と HLA-DR（p<0.01）のベースラ

[164] J.-J. Parienti, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine on nasopharyngeal SARS-oV-2 viral load burden amongst outpatients with COVID-19: A pilot, randomized, open-label phase 2 trial. EClinMed, 100933, June 27 (online), 2021.

インからの減少は、NTZ 群において高かった[165]。
［NTZ 群では、プラセボ群と比較して、臨床的・ウイルス学的結果と炎症性結果の改善について、優越していた。］

Q．イコサペント酸エチル（EPA）

○トロント（カナダ）における 100 人の症候性 COVID-19 の外来患者を対象とした非盲検無作為化比較試験では、イコサペント酸エチル（1 日 8 g を 3 日間，次いで 1 日 4 g を 11 日間）が通常ケア群に割り付けられた患者と比較して、高感度 CRP（hs-CRP）を有意に減少させ、症状の存在率を改善した。イコサペント酸エチルで治療した患者では、通常ケアと比較して有意に FLU-PRO スコアが減少した。特に、バイオマーカーの主要評価項目である hs-CRP の変化は、イコサペント酸エチルで治療した患者では有意に 25%減少したが（治療群内で-0.5 mg/L［IQR：-6.9-0.4］，p=0.0011）、対照的に、通常群では 5.6%の減少にとどまった（-0.1 mg/mL［-3.2-1.7］，p=0.51）。非補正群間主要バイオマーカー解析では有意ではなかった（p=0.082）。イコサペント酸エチル（8 g/日×3 日間）の認容性は良好だった[166]。
［COVID-19 外来患者における、中等症の患者のイコサペント酸エチルの早期の抗炎症効果と良好な認容性を示した。］

R．免疫グロブリン

☆免疫グロブリンの静注（IVIG）が炎症を介した肺の損傷を減少させることで、COVID-19 による ARDS の転帰を改善する否かを調べた、フランスの 43 センターで行われた多施設二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験では、PCR で確認された COVID-19 で 72 時間まで人工呼吸を受けていて、中等症から重症の COVID-19 関連 ARDS となっている患者を、IVIG（2 g/kg を 4 日以上）またはプラセボに 1 対 1 で無作為に割り付けた。無作為化割り付けはウェブ上のシステムで行われ、参加施設と試験参加前の人工呼吸の持続期間で階層化され（<12 時間，12-24 時間，>24-72 時間）、治療は人工呼吸の最初の 96 時間以内に行われた。有害事象のリスクを最小化するために、IVIG は少なくとも 8 時間かけて、4 つの各 0.5 g/kg の注入に分けられた。プラセボ群の患者は、同時期に 0.9%（10 mL/kg）生食の等量の投与を受けた。主要評価項目は、治療企図原則による 28 日までの換気の無い日数だった。2020 年 4 月 3 日～10 月 20 日に、146 人の参加者（43 人［29%］は女性）で参加資

---

165 V. Fontanesi, et al. Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19—A pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. EClinMed, 37, 100981, July 1, 2021.
166 A. Kosmopoulos, et al. A randomized trial of icosapent rthyl in amburatory patients with COVID-19. iScience, August 26 (online), 2021.

格があり、無作為に割り付けられ、69 人（47%）の患者が IVIG 群に、77 人（53%）の患者がプラセボ群だった。治療企図解析では、IVIG 群（0.0［IQR：0.0-8.0］）とプラセボ群（0.0［0.0-6.0］）の間で 28 日における換気の無い日数の中央値に、統計学的な差は無かった（差の計算値 0.0［0.0-0.0］，p=0.21）。重篤な有害事象は、有意ではないが、プラセボ群（15 人［20%］の患者で 47 事象）より IVIG 群（22 人［32%］の患者で 78 事象）で頻繁だった（p=0.089）[167]。

ｓ．ファモチジン

○COVID-19 患者に対するファモチジンの効果に関する単施設後ろ向きコホート研究では、1,620 人の COVID-19 入院患者のうち、84 人（5.1%）に入院後 24 時間以内にファモチジンが投与されていた。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］）[168]。

Ｔ．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

---

[167] A. Mazeraud, et al. Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome (ICAR): multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med, November 11 (online), 2021.

[168] 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.

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、認容性は良好だった。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）[169]。

（3）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）、無作為化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

[169] 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, 3, 7, e2016485, July 22, 2020.

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 [170]。

◎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 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 [171]。［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、無作為化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（$\chi^2$ 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

---

[170] 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.

[171] 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.

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（$\chi^2$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（$\chi^2$傾向検定で6.3）[172]。

☆☆☆2020年4月17日～6月23日に患者登録が行われ、最後の経過観察が7月21日に終了した、ブラジルの41のICUで行われた中等症または重症のCOVID-19のARDS患者を対象としたデキサメタゾンの静注に関する多施設無作為化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[173]。
［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。］

☆☆☆重症及び危篤COVID-19患者では、1日6 mgのデキサメタゾンの10日までの投与が推奨されているが、より重症の患者には、より高い用量で利益があるかもしれない。2020年8月～2021年5月に行われた（経過観察の最終日2021年8月19日）、少なくとも10 L/minの酸素か人工呼吸が必要な重症の低酸素症の確認されたCOVID-19成人患者1000

---

[172] RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. N Engl J Med, 384, 8, 693-704, February 25, 2021.
[173] 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, 324, 13, 1307-1316, 2020.

人を対象としたヨーロッパとインドの 26 病院における多施設無作為化比較試験では、患者は、10 日までの 12 mg/d 静注（n=503）と 6mg/d 静注（n=497）に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、層別化変数で補正した 28 日目の生命補助（人工呼吸，循環補助，腎代替療法）無しで生存している日数だった。8 つの事前に特定された副次的評価項目のうち、5 つが本解析の対象となった（90 日目での命補助無しで生存している日数，90 日目での病院外で生存している日数，28 日目及び 90 日目の死亡率，28 日目の 1 以上の重篤な有害事象）。1000 人の無作為化割付を受けた患者のうち、982 人（年齢の中央値 65 歳［IQR：55-73］，305 人［31%］が女性）が対象となり、主要評価項目のデータは 971 人（491 人が 12 mg デキサメタゾン群，480 人が 6 mg デキサメタゾン群）で利用可能だった。生命補助無しで生存している日数の中央値は、デキサメタゾン 12 mg 群で 22.0 日（IQR：6.0-28.0），デキサメタゾン 6 mg 群で 20.5 日（IQR：4.0-28.0）だった（補正平均差異 1.3 日［95%CI：0---2.6］，p=0.07）。28 日目の死亡率は、デキサメタゾン 12 mg 群で 27.1%，デキサメタゾン 6 mg 群で 32.2%だった（補正相対リスク 0.86［99%CI：0.68-1.08］）。90 日目の死亡率は、デキサメタゾン 12 mg 群で 32.0%，デキサメタゾン 6 mg 群で 37.7%だった（補正相対リスク 0.87［99%CI：0.70-1.07］）。敗血症性ショックと侵襲性真菌感染症などの重篤な有害反応は、デキサメタゾン 12 mg 群で 11.3%，デキサメタゾン 6 mg 群で 13.4%に起こった（補正相対リスク 0.83［99%CI：0.54-1.29］）[174]。

☆自然免疫は宿主の防御に必須であるが、ARDS の病原性の動因ともなる。他の病原体での ARDS と比較した、COVID-19 の ARDS の間の自然免疫の動態は明らかではない。更に、重症 COVID-19 の間のデキサメタゾンの効果の基礎にあるメカニズムは理解し難い。単一細胞 RNA シークエンスと血漿プロテオミクスを用いて、カナダの研究者は、COVID-19 では、細菌性の ARDS と比較して、IFN とプロスタグランディンのシグナルで特徴付けられる、明らかな好中球の状態の増殖と相関していた。重症 COVID-19 の間のデキサメタゾンは、循環好中球，IFN$^{active}$ 好中球，下方制御された IFN 刺激因子，活性化された IL-1R2+好中球に影響を与えた。デキサメタゾンは、また、免疫抑制的な未熟な好中球を増殖させ、好中球を情報の受け手から情報の与えてに変えることによって細胞間の相互作用を再構築した。男性患者は高い割合の IFN$^{active}$ 好中球を持ち、ステロイドで誘導された未熟な好中球の増殖を選好していて、転帰を悪化させている可能性があった[175]。

---

[174] The COVID STEROID 2 traial group. Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia. The COVID STEROID 2 randomized trial. JAMA, 326, 18, 1807-1817, 2021.

[175] S. Sinha, et al. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19. Nat Med, November 15 (online), 2021.

## 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 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[176]。

［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化二重盲検プラセボ対照比較試験では、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

[176] 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.

た。研究に関連した重篤な有害事象は無かった[177]。
［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 日間の無作為化二重盲検プラセボ対照第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 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[178]。

### 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

---

[177] 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.
[178] 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.

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 [179]。

［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。］

☆☆☆吸入ブデソニドが市中において合併症の高リスクのある COVID-19 成人患者の回復までの期間と、COVID-19 関連の入院と死亡を減少させるかを調べるための、英国の中央試験施設とプライマリー・ケア施設で遠隔で行われた多施設非盲検多アーム無作為化対照順応プラットフォーム比較試験（PRINCIPLE）では、65 歳以上または 50 歳以上で併存症のあり、COVID-19 が疑われて健康状態が悪化してから 14 日以内であるが、入院していな

[179] S. Ramakrishnan, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomized controlled trial. Lancet Respir Med, 9, 7, 763-772, July 1, 2021.

い人を対象とした。参加者は通常ケア，通常ケア＋吸入ブデソニド（800 μg を 1 日 2 回 14 日間）までは通常ケア＋他の介入に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、ベイズ・モデルを用いて解析した 28 日以内の最初に報告された回復までの期間と COVID-19 に関連した入院または死亡だった。主要評価項目の解析は、プラットフォーム試験の開始からブデソニド群の登録終了まで、ブデソニド群，通常ケア群，他の介入群に無作為に割り付けられた SARS-CoV-2 陽性者を対象とした。試験への登録は 2020 年 8 月 2 日に、ブデソニド群への無作為割り付けは 2020 年 11 月 27 日に開始され、2021 年 3 月 31 日に、事前に特定された回復までの期間の優越性の基準が充たされたことで終了した。4700 人の参加者がブデソニド（n=1073），通常ケア単独（n=1988）または他の介入（n=1639）に無作為に割り付けられた。主要評価項目の解析モデルでは 2530 人の SARS-CoV-2 陽性者が対象となり、その 787 人がブデソニド群，1069 人が通常ケア群，974 人が他の治療群っだった。ブデソニド群では、通常ケア群に対して推計値 2.94 日（95%ベイズ信頼区間［BCI］：1.19-5.12）の最初に報告された回復までの期間における利益があり（11.8 日［95%BCI：10.0-14.1］対 14.7 日［12.3-18.0］；ハザード比 1.21［95%BCI：1.08-1.36］）、優越性の確率は 0.999 を超えていて、事前に特定された優越性の閾値である 0.99 を充たしていた。入院と死亡の結果については、推定率はブデソニド群で 6.8%（95%BCI：4.1-10.2），通常ケア群で 8.8%（5.5-12.7）で（推計絶対差異 2.0%［95%BCI：-0.2-4.5］；オッズ比 0.75［95%BCI：0.55-1.03］）、優越性の確率は 0.963 で、事前に特定された優越性の閾値である 0.975 を下回った。ブデソニド群で 2 人，通常ケア群で 4 人に重篤な有害事象が認められた（COVID-19 と関連しない入院）[180]。

◎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

[180] L.-M. Yu, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomized, controlled, open-label, adaptive platform trial. Lancet, 398, 10303, 843-855, September 4, 2021.

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[181]。

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化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）[182]。

［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。］

---

[181] 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.

[182] 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.

☆☆☆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 [183]。

［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化比較試験では、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 [184]。

---

[183] 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.
[184] C. Salama, et. al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med, 384, 1, 20-30, January 7, 2021.

［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化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 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 [185]。
［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化プラセボ対照第 3 相比較試験では、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 人の患者が無作為化割り付けを受け、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）[186]。

---

[185] 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.
[186] I. O. Rosas, et al. Tochilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. N Engl J Med, 384, 1503-1516, April 22, 2021.

［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。］

☆☆☆IL-6 拮抗薬と通常ケアまたはプラセボの投与と COVID-19 入院患者の 28 日目全死因死亡及び他の臨床的転帰の間の相関を調べたメタ解析では、2020 年 10 月～2021 年 1 月の電子的データベースを検索した。臨床試験の状態や言語で限定せず、更に専門科への接触で臨床試験を同定した。COVID-19 入院患者が、IL-6 拮抗薬が投与される群と、IL-6 も、副腎皮質ステロイド以外の他の免疫修飾薬も投与されない群に、無作為に割り付けられる臨床試験を対象とした。72 の可能性のある臨床試験の中で、27（37.5%）が研究選択基準に適合した。主要評価項目は、逆分散固定効果法によるメタ解析での、無作為化割り付け後 28 日目全死因死亡のオッズ比（ORs）だった。副次的評価項目は、28 日目までの人工呼吸または死亡への進展，2 次感染など 9 事項だった。27 の臨床試験における全部で 10,930 人の患者（年齢の中央値 61 歳［中央値の範囲：52-68］），3560 人［33%］が女性）が対象となった。28 日目までに、IL-6 拮抗薬に割り付けられた 6449 人の患者で 1407 人が死亡し、通常ケアまたはプラセボに割り付けられた 4481 人の患者のうち 1158 人が死亡した（要約 OR 0.86［95%CI：0.79-0.95］，固定効果メタ解析で p=0.003）。これは、IL-6 拮抗薬について絶対死亡リスクが 22%, 通常ケアまたはプラセボについて推定死亡率が 25%に相当した。対応する要約 ORs は、トシリズマブについて 0.83（95%CI：0.74-0.92，p<0.001），サリルマブについては 1.08（0.86-1.36，p=0.52）だった。副腎皮質ステロイドを投与している患者における要約 ORs は、、通常ケアまたはプラセボと比較して、トシリズマブについて 0.77（95%CI：0.68-0.87），サリルマブについて 0.92（0.61-1.38）だった。人工呼吸または死亡への進展についての要約 ORs は、通常ケアまたはプラセボと比較して、全 IL-6 拮抗薬について 0.77（95%CI：0.70-0.85），トシリズマブについて 0.74（0.66-0.82），サリルマブについて 1.00（0.74-1.34）だった。28 日目までの 2 次感染は IL-6 拮抗薬で治療した患者では 21.9%で起こったのに対し、通常ケアまたはプラセボで治療した患者では 17.6%だった（被験者数で補正した OR 0.99［95%CI：0.85-1.16］）[187]。

☆☆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化第 3 相比較試験である。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

[187] The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Assocoation between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19. A meta-analysis. JAMA, July 6 (online), 2021.

～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）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[188]。
［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 日間の無作為化二重盲検多施設第 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

[188] 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, 9, 5, 511-521, May 1, 2021.

（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［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 [189]。

☆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）を比較する無作為化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 [190]。
［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。］

☆イタリアの 24 病院で行われた、2020 年 3 月 31 日～6 月 11 日に、COVID-19 肺炎で入

---

[189] 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.
[190] 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.

院した患者に対するトシリズマブまたは通常ケアの前向き非盲検無作為化比較試験では、COVID-19 症例は鼻腔咽頭検体の PCR 検査によって確認され、放射線画像，$PaO_2/FiO_2$ が 200 mg～300 mg，熱と CRP 上昇による炎症性の表現型によって記録された COVID-19 肺炎患者が対象となった。研究群の患者には、トシリズマブ（8 mg/kg，最大 800 mg まで）を無作為化割り付け後 8 時間以内に静注し、次いで 12 時間後に 2 回目を投与した。対照群の患者には、臨床的悪化まで各医療センターのプロトコルに従って補助的ケアを行い、臨床的悪化後はトシリズマブを投与した。主要評価項目は、人工呼吸を用いる ICU への入院，全死因死亡，$PaO_2/FiO_2$ が 150 mmHg 未満によって記録された臨床的進展の組み合わせのうち、最も早く来る何れかだった。126 人が無作為化割り付けを受けた（60 人がトシリズマブ群，66 人が対照群）。年齢の中央値（IQR）は 60.0 歳（53.0-72.0）で、患者の多くは男性だった（61.1%［77/126］）。3 人の患者が研究参加を撤回し、残りの 123 人の患者が治療企図解析の対象となった。トシリズマブ群の 60 人の患者のうち 17 人（28.3%）及び通常ケア群の 63 人の患者のうち 17 人（27.0%）が無作為化割り付けから 14 日以内に臨床的に悪化した（率比 1.05［95%CI：0.59-1.86］）。実験群の 2 人の患者と対照群の 1 人の患者が無作為化割り付け後 30 日より前に死亡し、実験群の 6 人の患者と対照群の 5 人の患者が挿管された。試験は無駄なため、中間解析で中止された[191]。

☆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・ランダム化対照比較試験（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（主要評価項目）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、

[191] C. Salvarani, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 peumonia. A randomized clinical trial. JAMA Intern Med, 181, 1, 24-31, 2021.

UC 群で 29 人（43%）に起こった（p=0.21）[192]。

90 日まで経過観察を延ばした研究では、90 日目までに、死亡は TCZ 群で 63 人中 7 人（11%）に、UC 群では 67 人中 11 人（18%）に発生した（補正ハザード比［HR］0.64［95%CI : 0.25-1.65］）。結果を CRP レベルで解析してみると、CRP レベルと 14 日目の非侵襲的換気療法（NIV），人工呼吸（MV）または死亡の患者の組み合わせ帰結（主要評価項目）及び 90 日目の死亡率との間に統計学的相互作用を認め、CRP レベルが 15.0 mg/dL を超える患者では TCZ 群が良好であったが、15.0 mg/dL 以下の患者ではそうではなかった。CRP レベルが 15.0 mg/dL を超える患者では、主要評価項目（非侵襲的換気療法（NIV），人工呼吸（MV）または死亡の患者の割合）は TCZ 群では 18%，UC 群では 57%だった（HR 0.18［0.06－0.59］）。同様に、90 日目の死亡率は、TCZ 群で 9%，UC 群では 35%だった（HR 0.18［0.04-0.89］）。通常ケアは、センター間や、経時的に異なっていて、無作為化の時にステロイドを使っていた患者は少なかった（TCZ 群で 16%，UC 群で 18%）[193]。

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

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

☆高親和性抗 IL-6 受容体抗体であるのサリルマブの COVID-19 肺炎に対する効果を調べた、フランスで行われた、CORIMUNO-19 コホートの中でネスト化された多施設非盲検ベイズ無作為化順応第 2/3 相比較試験で、優越性仮説が試された。フランスの 6 センターに COVID-19 で入院し、換気補助は必要無いが少なくとも 3L/分の酸素を必要とし、WHO の臨床進展スコア（CPS）が 5 の 18 歳以上の患者が登録された。患者はウェブ・ベイズ・システムで、センターで階層化された無作為化リストと無作為に選択されたブロックで、通常ケアと 1 日目及び 3 日目（臨床的に適用があれば）の 400 mg サリルマブ静注（サリルマブ群）または通常ケア単独（通常ケア群）に、無作為に 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、4 日目の WHO-CPS スコアの 10 段階の 5 より大きい患者の割合と、14 日目の侵襲的または非侵襲的換気無しでの生存率だった。2020 年 3 月 27 日～4 月 6 日に、165 人の患者が募集され、148 人の患者が無作為化割付を受け（68 人がサリルマブ群，80 人が通常ケア群）、90 日間経過観察された。年齢の中央値はサリルマブ群で 61.7 歳（IQR : 53.0-71.1），通常ケア群で 62.8 歳（56.0-71.7）だった。サリルマブ群では、68 人のうち 49 人（72%）

---

[192] 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, 181, 1, 32-40, 2021.

[193] X. Mariette, et al. Effectiveness of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19: A follow-up of the CORIMUNO-TOCI-1 randomized clinical trial. JAMA Intern Med, May 24 (online), 2021.

が男性で、通常ケア群では 76 人のうち 59 人（78%）が男性だった。通常ケア群の 4 人の患者が同意を撤回し、解析されなかった。サリルマブ群の 68 人の患者のうち 18 人（26%）が 4 日目に WHO-CPS スコアが 5 を超えていたのに対して、通常ケア群では 76 人のうち 20 人（26%）で（後方絶対リスク差の中央値 0.2%［90%CI：-11.7-12.2］）、絶対リスク差の絶対リスク差が 0 より大きい後方可能性は 48.9%だった。14 日目に、サリルマブ群の 25 人（37%），通常ケア群の 26 人（34%）の患者が換気を必要とするか死亡し（後方ハザード比［HR］の中央値 1.10［90%CI：0.69-1.74］）、HR が 1 を超える後方可能性は 37.4%だった。重篤な有害事象はサリルマブ群の 27 人（40%），通常ケア群の 28 人（37%）で起こった（p=0.73）[194]。
［サリルマブによる治療は中等度～重症の COVID-19 肺炎の患者において早期の転帰を改善しなかった。］

◎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）[195]。

◎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

---

[194] The CORIMUNO-19 Collaborative group. Sarilumab in adults hospitalized with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia (CORIMUNO-SARI-1): An open-label randomisewd controlled trial. Lancet Rheumatol, November 17 (online), 2021.
[195] G. Guaraldi, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Reumatol June 24 (online), 2020.

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 [196]。

［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）の増加したリスクと相関していた [197]。

---

[196] 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.
[197] 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.

◎*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 [198]。
［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。］

☆☆ベルギーの 16 病院で行われた COVID-19，低酸素症，サイトカイン放出症候群の兆候の 1 つがある入院患者における IL-1 阻害剤及び IL-6 阻害剤に関する前向き多施設非盲検無作為化対照比較試験では、患者の参加資格は、6 目～16 日の症状のある確認された COVID-19 患者で、室内空気で $PaO_2/FiO_2$<350 mmHg または酸素補助下で 280 mmHg で、血清にサイトカイン放出症候群の兆候（フェリチンの単回測定が 2000 μg/mL を超え直ちに高流量酸素か人工呼吸が必要、またはフェリチンの濃度が 1000 μg/mL を超え 24 時間にかけて上昇している、または以下の 2 つの基準を伴う 800/mL 未満のリンパ球減少： 700 μg/mL を超えるフェリチン濃度，300 国際単位/L を超える上昇している LDH，70 mg/L の上昇している CRP，1000 ng/mL を超える上昇している D ダイマー ）があることだった。COV-AID 試験は 2×2 分画設計（IL-1 阻害剤と IL-6 阻害剤の間の相互作用は無いと仮定）で、IL-1 阻害剤に対して IL-1 阻害剤無し、及び IL-6 阻害剤に対して IL-6 阻害剤無しを評価した。患者は無作為に割り付けられ、施設で階層化された。最初の無作為化割付では、患者はアナキンラの 1 日 1 回（100 mg）の皮下注を 28 日間または退院まで、または IL-1 阻害剤無しに 1 対 2 で割り付けられた。2 回目の無作為化割付では、シルツキシマブ（11 mg/kg）

[198] 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.

の 1 回静注，トシリツマブ（8 mg/kg）の 1 回静注，または IL-6 阻害剤無しに 1 対 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、6 カテゴリー通常スケールでの少なくとも 2 ポイントの上昇または生存での退院までの無作為化から時間で定義された臨床的改善までの時間だった。主要及び補助的効果評価項目は、治療企図集団で評価された。安全性は、安全性集団で評価された。2020 年 4 月 4 日～12 月 6 日に、342 人の患者が IL-1 阻害剤（n=112）または IL-1 阻害剤無し（n=230）に割り付けられ、同時に IL-6 阻害剤（n=227；114 人がトシリツマブ，113 人がシルツキシマブ）または IL-6 阻害剤無し（n=115）に割り付けられた。多くの患者が男性で（77%［265/342］）、患者の年齢の中央値は 65 歳（IQR：54-73），無作為化割付時の SOFA スコアの中央値は 3（2-4）だった。全 342 人の患者が主要評価項目の治療企図解析の対象になった。臨床的改善までの時間の計算された中央値は IL-1 阻害剤群で 12 日（95%CI：10-16），IL-1 無し群で 12 日（10-15）だった（ハザード比［HR］0.94［95%CI：0.73-1.21］）。IL-6 阻害剤群では、臨床的改善までの時間の計算された中央値は 11 日（95%CI：10-16），IL-6 無し群で 12 日（11-16）だった（ハザード比［HR］1.00［95%CI：0.78-1.29］）。55 人が研究期間に死亡したが、治療群間で死亡率の違いの根拠は無かった。有害事象と重篤な感染の発生率は、研究群横断的に類似していた [199]。

☆IL-6 は中和抗ウイルス抗体免疫に非常に重要な役割を持っているため、ミラノの研究者は、IL-6 阻害剤を用いた生命を脅かす COVID-19 から回復した患者における SARS-CoV-2 抗体価とそれらの中和能を経時的に調べた。重症 COVID-19 肺炎で過剰炎症の 30 人の入院患者が対象となった。10 人の患者は通常ケアで、10 人は通常ケアに加えて抗 IL-6 モノクローナル抗体であるサリルマブ（5 人）またはトシリツマブ（5 人）で治療された。IL-1 受容体拮抗薬であるアナキンラで治療された 10 人も対象となった。血清検体は、治療前（0 日目），30 日目，60 日目に抗受容体結合ドメイン（RBD）抗体と、それらの in vitro の SATRS-CoV-2 に対する中和活性が調べられた。3 群の患者は、ベースラインの人口統計学的因子，臨床検査結果，呼吸指標において同様だった。抗 RBD 抗体は全群で 0 日目と 30 日目は同等だったが、IL-1 または IL-6 阻害剤のどちらかで治療された患者では、60 日目に観察された抗体価の中央値は低かったが、統計学的に有意ではなかった。0 日目の抗 RBD 抗体は、リンパ球数，$PaO_2/FiO_2$，LDH，CRP，フェリチン，IL-6 レベルなどの疾患重症度と相関する呼吸または検査指標と相関しなかった。重要なことは、IL-1 または IL-6 阻害剤で治療された患者からの血清の中和活性は、通常ケアと比較して有意に低下していて、30 日目に、IL-1 阻害剤で治療された患者では 33%低い中和活性の中央値で（50%，通常ケアの患者では 83%）、IL-6 阻害剤で治療された患者では 39%低い中和活性の中央値だった（44%）。同様に、60 日目では、通常ケア（72%）と比較して、IL-1 阻害剤（32%）または

[199] J. Declercq, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factoral, randomized, controlled trial. Lancet Respir Med, October 29 (online), 20231.

IL-6 阻害剤（33%）で治療した患者では、中和活性の中央値は低かった[200]。

C．アナキンラ（組み換え IL-1 受容体阻害剤）

☆☆☆可溶性ウロキナーゼ・プラスミノーゲン・アクチベータ受容体（suPAR）の血清レベルの早期の上昇は、COVID-19 が呼吸不全へ進展する増加したリスクを示唆する。ギリシャとイタリアの 37 の研究施設で行われた SAVE-MORE 二重盲検無作為化対照比較試験では、血漿 suPAR≧6 ng/ml によって同定された呼吸不全への進展のリスクのある 594 人の COVID-19 患者（そのうち 510 人［85.9%］ではデキサメタゾンを投与）において、IL-1α/β阻害薬であるアナキンラの有効性と安全性を評価した（アナキンラ群 n=412，プラセボ群 n=194）。28 日目に、アナキンラ群において悪化した臨床状態（11 点の WHO の臨床進展スケール［WHO-CPS］によって評価）であるオッズは、プラセボ群と比較して 0.36（95%CI : 0.26-0.50）だった。28 日目における WHO-CPS のベースラインからの減少の中央値は、プラセボ群では 3，アナキンラ群では 4 だった（オッズ比［OR］0.40, p<0.0001）。SOFA スコアの 7 日目におけるベースラインからの減少の中央値は、プラセボ群で 0，アナキンラ群で 1 だった（OR 0.63, p=0.004）。28 日死亡率は減少し（ハザード比 0.45, p=0.045）、入院期間は短縮した[201]。

☆☆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

---

[200] E. Della-Torre, et al. IL-1 and IL-6 inhibitors affects the neutralizing activity of anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients with COVID-19. Lancet Reumatol, October 29 (online), 2021.

[201] E. Kyriazopoulou, et al. Early treatmet of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nat Med, September 3 (online), 2021.

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）[202]。

☆COVID-19 入院患者の死亡へのアナキンラの効果を調べた欧州の国際研究による体系的レビューと患者レベルでのメタ解析では、2020 年 12 月 28 日に、COVID-19 の入院患者を対象として、アナキンラの投与を通常ケアまたはプラセボ、またはその両方と比較している無作為化臨床試験，比較研究，観察研究の文献をデータベースで検索した。検索は 2021 年 1 月 22 日に繰り返された。個々の患者レベルのデータは、対象となった研究の研究者や応答著者に要請した。仮に個々の患者レベルのデータが利用出来ない場合には、公開されたデータを元の報告から抽出した。主要評価項目は、28 日後の死亡率、副次的評価項目は安全性だった。209 の論文が同定され、そのうち 178 がスクリーニング基準を充たすフルテキストの論文で、調べられた。9 研究からの 1185 人の患者の集計データが解析され、895 人の個々の患者レベルのデータはこれらの研究の 6 つから提供された。8 研究は観察研究で、1 つは無作為化比較試験だった。多くの研究は歴史的対照を用いていた。個々の患者レベルのメタ解析では、年齢，併存症，$PaO_2/FiO_2$，CRP 濃度，リンパ球減少で補正した後、死亡率は、アナキンラで治療した患者（342 人中 38 人［11%］）で、プラセボ有りまたは無しで通常ケアを受けた患者（553 人中 137 人［25%］）と比較して、有意に低かった（補正オッズ比［OR］0.32［95%CI：0.20-0.51］）。死亡率の利益は併存症（即ち糖尿病），フェリチン濃度，ベースラインの $PaO_2/FiO_2$ にかかわらず、サブグループ横断的に同様だった。サブグループ解析では、アナキンラは CRP 濃度が 100 mg/L を超える患者で、死亡率の低下に、より効果があった（OR 0.28［0.17-0.47］）。アナキンラは、デキサメタゾン無しで投与された場合に有意な生存の利益があったが（OR 0.23［0.12-0.43］）、デキサメタゾンと共に投与された場合には有意な利益は無かった（0.72［0.37-1.41］）。アナキンラは通常ケアと比較して、2 次感染の有意に上昇したリスクと相関しなかった（OR 1.35［0.59-3.10］）[203]。
［アナキンラは、中等症～重症の COVID-19 で入院した患者の死亡リスクを低下させるために、特に、CRP 濃度が 100 mg/L を超えるなどの高度炎症の兆候がある場合には、安全な抗炎症治療の選択肢と考えられた。］

---

[202] 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.
[203] E. Kyriazopoulou, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis, Lancet Rheumatol, August 9 (online), 2021.

☆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 [204]。
［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 [205]。

---

[204] T. Huet, et al. Anakinra for severe from of COVID-19: a cohort study. Lancet Rheumatol, May 29 (online), 2020.
[205] G. Cavalli, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with

○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[206]。
［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．トファシチニブ

☆☆☆COVID-19 肺炎で入院した患者に対する、ヤヌス・キナーゼであるトファシチニブの効果を調べた無作為化プラセボ対照比較試験では、COVID-19 肺炎で入院した成人患者を、トファシチニブ 10 mg またはプラセボを 1 日 2 回投与に 1 対 1 で無作為に割り付け、14 日間または退院まで投与した。主要評価項目は、死亡または、8 レベルの通常スケール（高いスコアがより悪化した状態を示す 1～8 の範囲のスコア）を用いて評価した 28 日目までの呼吸不全だった。全死因死亡率と安全性も調べられた。全部で 289 人の患者がブラジルの 15 施設で無作為化割り付けを受けた。全体で、患者の 89.3%は入院中に糖質コルチコイドの投与を受けた。死亡または 28 日目までの累積的な死亡または呼吸不全はトファシチニブ群で 18.1%, プラセボ群で 29.0%だった（リスク比 0.63［95%CI：0.41-0.97］, p=0.04）。28 日までの全死因死亡はトファシチニブ群の患者の 2.8%に、プラセボ群の患者の 5.5%で起こった（ハザード比 0.49［0.15-1.63］）。トファシチニブ群で 8 レベル通常スケールで悪いスコアとなる、プラセボと比較した際の比例的オッズは、14 日目で 0.60（95%CI：0.36-1.00），28 日目で 0.54（0.27-1.06）だった。重篤な有害事象はトファシチニブ群で 20 人の患者（14.1%）に、プラセボ群で 17 人の患者（12.0%）で起こった[207]。
［COVID-19 肺炎で入院した患者において、トファシチニブは、プラセボと比較し、死亡または 28 日までの呼吸夫不全のリスクを低下した。］

---

COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol May 7 (online), 2020.
[206] G. Dimopoulos, et al. Favorable anakinra response in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Cell Host Microbe, May 14 (online), 2020.
[207] P. O. Guimarães, et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med, 385, 5, 406-415, July 29, 2021.

E．バリシチニブ

☆☆☆アジア，ヨーロッパ，北アメリカ，南アメリカの 12 ヵ国にわたる 101 のセンター施設で行われたバリシチニブ（経口選択的ヤヌス・キナーゼ 1/2 阻害薬）の COVID-19 成人入院患者に対する有効性と安全性を調べた二重盲検無作為化プラセボ対照第 3 相比較試験では、通常ケアを受けている COVID-19 の成人入院患者が、1 日 1 回のバリシチニブ（4 mg）または適合させたプラセボの 14 日間投与に無作為に 1 対 1 で割り付けられた。通常ケアには、デキサメタゾンなどの全身性副腎皮質ステロイド，レムデシビルなどの抗ウイルス薬を含んでいた。組み合わせ主要評価項目は、治療企図解析における 28 日目までの高流量酸素，非侵襲的換気療法，人工呼吸，死亡に進行した患者の割合だった。28 日目までの全死因死亡率が鍵となる副次的評価項目で、60 日目までの全死因死亡率は探索的評価項目だった。両者とも、治療企図解析で評価された。安全性の評価は、安全性評価の対象者で行われたが、その定義は、無作為に割り付けられた全参加者で、少なくとも 1 用量の被験薬を投与され、ベースライン後の最初の受診の前に経過観察出来なくならなかった人だった。2020 年 6 月 11 日～2021 年 1 月 15 日に、1525 人の参加者が無作為にバリシチニブ群（n=764 人）またはプラセボ群（n=761）に無作為に割り付けられた。データが利用可能な 1518 人の参加者のうち 1204 人（79.3%）でベースラインで副腎皮質ステロイドの投与を受けていて、そのうち 1099 人（91.3%）がデキサメタゾン，287 人（18.9%）がレムデシビルの投与を受けていた。全体で、バリシチニブ投与群の 27.8%及びプラセボ群の 30.5%が主要組み合わせ評価項目へ進展し（オッズ比 0.85［95%CI：0.67-1.08］，p=0.18）、絶対リスク差は-2.7 パーセンテージ・ポイント（95%CI：-7.3-1.9）だった。28 日全死因死亡率はバリシチニブ群で 8%（n=62），プラセボ群で 13%で（ハザード比［HR］0.57［95%CI：0.41-0.78］，名目 p=0.0018）、死亡率は 38.2%の相対低下、20 人のバリシチニブ治療患者当たり付加的な 1 人の死亡が防御されていた。60 日全死因死亡は、バリシチニブ群で 10%（n=79）及びプラセボ群で 15%（n=116）だった（HR 0.62［95%CI：0.47-0.83］，p=0.0050）。重篤な有害事象の頻度（バリシチニブ群で 15%［110/750］，プラセボ群で 18%［135/752］），重篤な感染（9%［64］vs 10%［74］），静脈血栓イベント（3%［20］vs 19［3%］）は両群の間で同様だった[208]。

◎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

[208] V. C. Marconi, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalized adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med, September 1 (online), 2021.

シチニブの治療を受け、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、IFNα2 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 [209]。

［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 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。］

## F．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

[209] 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.

例の他の有害事象があった[210]。

☆☆重症への進展の既知のリスク因子のあるブラジルの 11 臨床施設からの確認された SARS-CoV-感染の高リスク症候性ブラジル人成人でのプラセボ対照無作為化順応性プラットフォーム試験で、フルボキサミンの、COVID-19 の緊急の場における停留（retention in a COVID-19 emergency setting）または第 3 次医療機関への移送の両方で定義された入院の防止への効果を調べられた。患者は無作為にフルボキサミン（100 mg を 1 日 2 回 10 日間）またはプラセボに 1 対 1 で割り付けられた。試験チーム，施設スタッフ，患者は治療割付にマスクされた。主要評価項目は、治療企図に基づく無作為化割付後 28 日目までの COVID-19 の緊急の場における停留または COVID-19 による第 3 次医療機関への移送のどちらかで定義された入院の組み合わせ転帰だった。修正治療企図は、主要評価項目の事象の前に少なくとも 24 時間の治療を受けている患者で調べ、プロトコールによる解析は、高いレベルの服用（80%）の患者で調べた。ベイズ解析枠組みを用い、プラセボと比較しての、介入の成功の確率と効果を調べた。9803 人の可能性のある参加者をスクリーニングした。試験は 2020 年 6 月 2 日に始まり、現在のプロトコールはフルボキサミンへの無作為化割付を 2021 年 1 月 20 日～8 月 5 日と報告していて、2021 年 8 月 5 日に試験アームは優越性のために中止された。741 人がフルボキサミンに、756 人がプラセボに割り付けられた。参加者の平均年齢は 50 歳（範囲：18-102）で、58%が女性だった。COVID-19 の緊急の場で 6 時間以上観察された、または COVID-19 のために第 3 次医療機関に移送された患者の割合は、フルボキサミン群で、プラセボ群と比較して低く（741 人のうち 79 人［11%］対 756 人のうち 119 人［16%］；相対リスク［RR］0.68［95%BCI：0.52-0.88］）、事前に特定された 97.6%の優越性の閾値を上回る 99.8%の優越性の可能性だった（リスク差 5.0%）。組み合わせ主要評価項目の事象のうち、87%は入院だった。主要評価項目についての所見は修正治療企図解析でも同様で（RR 0.69［95%BCI：0.53-0.90］）、プロトコールによる解析ではより大きかった（RR 0.34［95%CI：0.21-0.54］）。主要治療企図解析では、フルボキサミン群では 17 例の死亡が、プラセボ群では 25 例の死亡が起こった（オッズ比［OR］0.68［95%CI：0.36-1.27］）。プロトコールによる解析では、フルボキサミン群で 1 例の死亡、プラセボ群では 12 例の死亡が起こった（OR 0.09［0.01-0.47］）。フルボキサミン群とプラセボ群の患者の間で、治療で出現した有害事象の数に有意な差は認められなかった[211]。

---

[210] 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.

[211] G. Reis, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: the TOGETHER randomized, platform ckinical trial. Lancet Global Health, October 27 (online), 2021.

## G．レンジルマブ（GM-CSF 中和モノクローナル抗体）

☆☆☆米国とブラジルの 29 施設で募集された人工呼吸を必要としていない COVID-19 肺炎の入院成人患者に対するレンジルマブの効果と安全性を調べる二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験では、患者はレンジルマブ（1 回 600 mg）またはプラセボの 8 時間間隔の 3 回静注に無作為に 1 対 1 で割り付けられた。全ての患者はレムデシビルと副腎皮質ステロイドの使用を含む通常の補助的ケアを受けた。患者は無作為化割付時に年齢と疾患重症度で階層化された。主要評価項目は、責任研究者またはサブ研究者の記録された監督の下で被験薬の少なくとも 1 回の投与を受けた全ての無作為割付を受けた参加者から成る修正治療企図集団における、28 日までの人工呼吸器無しの生存だった。有害事象は、被験薬の少なくとも 1 回の投与を受けた全患者で調べられた。患者は 2020 年 5 月 5 日～2021 年 1 月 27 日に登録された。528 人の患者がスクリーニングされ、そのうち 520 人が無作為に割り付けられ、治療企図集団に含まれた。これらの患者のうち 479 人（レンジルマブ群 236 人，プラセボ群 243 人）が主要評価項目のための修正治療企図解析の対象となった。ベースラインの人口統計学的因子は群間で同様だった。311 人（65%）の参加者は男性で、ベースラインでの平均年齢は 61 歳（SD 14），CRP の中央値は 79 mg/L（IQR：41-137）だった。ステロイドは、449 人（94%）に、レムデシビルは 347 人（72%）に投与され、331 人（69%）は両方の治療を受けていた。28 日までの人工呼吸無しの生存は、レンジルマブ群で 198 人（84%［95%CI：79-89］），プラセボ群で 190 人（78%［72-83］）で、生存している割合は、レンジルマブ群でプラセボ群より大きかった（ハザード比 1.54［95%CI：1.02-2.32］，p=0.040）。レンジルマブ群の 225 人の患者のうち 68 人（27%），プラセボ群の 84 人（33%）に、CTCAE 基準を基づく少なくともグレード 3 の少なくとも 1 つの有害事象があった。最も頻繁な治療で出現したグレード 3 以上の有害事象は呼吸器疾患（26%）と心疾患（6%）に関係していて、死亡となったものは無かった[212]。

［レンジルマブは入院患者において、人工呼吸無しの生存を有意に改善し、安全性プロファイルはプラセボと同様だった。ステロイドと並んで他の免疫修飾薬を超えるレンジルマブの付加的価値は不明である。］

## H．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化比較試験では、105

---

[212] Z. Temesgen, et al. Lenzilumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (LIVE-AIR): a phase 3, randoised, placebo-controlled rrial. Lancet Respr Med, December 1 (online), 2021.

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）[213]。

○COVID-19 入院患者に対するコルヒチンの効果に対するイタリアの単施設コホート研究では、2020 年 3 月 5 日～19 日に、イタリア北部の公的病院に、ウイルス学的及び放射線学的に確認された COVID-19 で入院した 140 人の連続した患者は、通常ケア（SoC）（ヒドロキシクロロキンおよび／またはデキサメタゾンの静注および／またはロピナビル／リトナビル）で治療された。彼等を 2020 年 3 月 19 日～8 月 5 日に入院し、コルヒチン（1 mg/日）と SoC（相互作用の可能性を考慮し、抗ウイルス剤はコルヒチン使用前に止められた）で治療された 122 人の連続した患者と比較した。コルヒチンで治療した患者は、経過観察 21 日目において SoC と比較して良好な生存率だった（84.2%［SE 3.3］対 63.6%［SE 4.1］，p=0.001）。Cox 比例ハザード回帰生存解析では、低い死亡のリスクは、コルヒチンによる治療と独立して相関していたが（HR 0.151［95%CI：0.062-0.368］，p<0.0001）、登録時の高齢，悪い PaO2/FiO2，高いフェリチンの血清レベルは高いリスクと相関していた[214]。

☆☆☆コルヒチンは、通風，心膜炎，冠血管疾患において有用な経口抗炎症薬である。コルヒチンの COVID-19 関連死亡または入院の組み合わせに対する効果を調べるための、多施設無作為化二重盲検順応性プラセボ対照第 3 相比較試験では、モントリオール心臓研究所が主導してブラジル，カナダ，ギリシャ，南アフリカ，スペイン，米国で行われた。PCR 検査または臨床クライテリアで確認された COVID-19 で、病院で治療されておらず、40 歳以上で、少なくとも 1 つの高いリスクの特徴を持つ患者が対象とされた。無作為化リストは、

---

[213] 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.

[214] M. Scarsi, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalized patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Ann Rheum Dis, 79, 1266-1289, 2020.

マスクされていない生物統計学者によって電算機で作成され、マスクされた無作為化は中央で行われ、自動双方向的ウェッブ応答システムを通じて電子的に行われた。割り当て結果は階層化されずにブロック・スキームと 6 のブロック・サイズで 1:1 で行われた。患者は、経口のコルヒチン投与（0.5 mg×［2/日×3 日＋1/日×27 日］）または適合させたプラセボの投与に無作為に割り付けられた。主要評価項目は COVID-19 のための死亡と入院の組み合わせだった。試験終了時の生死の状態は 97.9%の患者で利用可能だった。解析は、治療企図解析で行われた。試験の組み入れは 2020 年 3 月 23 日に開始され、2020 年 12 月 22 日に完了した。全体で 4488 人の患者（53.9%が女性，平均年齢 54.0 歳，IQR：47.0-61.0）が登録され、2235 人がコルヒチン群に、2253 人がプラセボ群に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、コルヒチン群で 4.7%の患者（104/2235）に、プラセボ群で 5.8%の患者（131/2253）に起こった（オッズ比［OR］0.79［95%CI：0.61-1.03］，p=0.081）。PCR で確認された COVID-19 の 4159 人の患者では、主要評価項目はコルヒチン群で 4.6%の患者（96/2075）に、プラセボ群で 6.0%の患者（126/2084）に起こった（OR 0.75［0.57-0.99］，p=0.0042）。重篤な有害事象はコルヒチン群で 4.9%の患者（108/2195）に、プラセボ群で 6.3%の患者（139/2217）に認められた（p=0.0051）。肺炎はコルヒチン群で 2.9%の患者（63/2195）に、プラセボ群で 4.1%の患者（92/2217）で認められた（p=0.021）。下痢はコルヒチン群で 13.7%の患者（300/2195）に、プラセボ群で 7.3%の患者（161/2217）で認められた（p<0.0001）[215]。

［義務的な診断検査を行っていない患者を含む市中治療患者では、コルヒチンの COVID-19 関連臨床イベントへの効果は、統計学的に有意ではなかった。PCR で確定した COVID-19 患者では、コルヒチンは、プラセボに対して、死亡と入院の組み合わせの低い割合につながった。市中で治療している患者の COVID-19 の合併症を防ぐ経口の治療法が無く、PCR で確認された COVID-19 患者でのコルヒチンの利益を考慮すれば、この安全で安価な抗炎症薬は合併症のリスクのある患者で使用を考慮すべきである。］

☆☆☆英国の 177 病院，インドネシアの 2 病院，ネパールの 2 病院で行われている能率化された無作為化対照非盲検比較試験では、COVID-19 で入院した患者に対して、通常ケアと幾つかの可能な治療が比較された。患者は、もし臨床的に疑われるか、検査で確認された SARS-CoV-2 感染で、臨床医の意見で、試験に参加しても重要なリスクとなる既往が無い場合に対象となった。患者は通常ケア単独（通常ケア群）または通常ケア＋コルヒチン（コルヒチン群）にウェッブに基づく単純（非階層化）無作為化を用いて、割り付けを秘匿して、無作為に 1 対 1 に割り付けられた。患者は無作為化割付後、1 mg 次いで 12 時間後に 500 μg，その後 500 μg を 1 日 2 回のコルヒチンを、経口または胃管により全部で 10 日間また

[215] J.-C. Tardif, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomized, double-blineded, adaptive, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet Respir Med, May 27 (online), 2021.

は退院まで投与された。用量の頻度は、中等度の CYP3A4 阻害剤（ディルチアゼムなど）を投与されている患者，計算される糸球体濾過率が 1.73 m2 当たり 30 mL/min 未満の患者，計算された体重が 70 kgf 未満の患者では半量にされた。主要評価項目は 28 日死亡率，副次的評価項目は、退院までの期間，28 日以内に退院した患者の割合，無作為化割付時に侵襲的人口呼吸を受けていなかった患者における侵襲的人口呼吸と死亡の複合転帰などだった。解析は治療企図で行われた。2020 年 11 月 27 日～2021 年 3 月 4 日に RECOVERYs 試験に登録した 19,423 人の患者のうち 11,340 人（58%）がコルヒチン投与の資格があった。5610（49%）がコルヒチン群に、5730 人（51%）が通常ケア群に、無作為に割り付けられた。全体で、コルヒチン群の 1173 人の患者（21%），通常ケア群の 1190 人（21%）の患者が 28 日以内に死亡した（率比 1.01［95%CI：0.93-1.10］，p=0.77）。全ての事前に特定された患者のサブグループで、一貫した結果だった。生存退院するまでの期間の中央値は両群で同じ（10 日［IQR：5->28］）で、28 日以内に生存退院した患者の割合に有意な差は認められなかった（コルヒチン群の 3901 人［70%］の患者，通常ケア群の 4032 人［70%］の患者，率比 0.98［95%CI：0.94-1.03］，p=0.44）。ベースラインで侵襲的人工呼吸を行っていなかった患者では、侵襲的人工呼吸と死亡の組み合わせ転帰に合致する患者の割合に有意な違いは認められなかった（コルヒチン群で 1344 人［25%］の患者，通常ケア群で 1343 人［25%］の患者；リスク比 1.02［95%CI：0.96-1.09］，p=0.47）[216]。

## Ｉ．カナキヌマブ（ヒト抗 IL-1β モノクローナル抗体）

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

[216] RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patioents admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet Respr Med, October 18 (online), 2021.

だった。COVID-19 関連死亡はカナキヌマブ群で 223 人中 11 人（4.9%），プラセボ群で 222 人中 16 人（7.2%）に起こり、率差-2.3%（-6.7-2.2），オッズ比は 0.67（0.30-1.50）だった。重篤な有害事象は、カナキヌマブ群の 225 人中 36 人（16%），プラセボ群の 223 人中 46 人（20.6%）で起こった[217]。

○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[218]。
［対象症例，非直接的比較の対象症例とも、ヒドロキシクロロキンとロピナビルの投与を受けていた。カナキヌマブは、数種の自己免疫性疾患の治療薬として市販されている。］

## Ｊ．イマチニブ（チロジンキナーゼ阻害剤）

☆COVID-19 の主要な合併症は、毛細血管の漏出と肺胞浮腫からの低酸素性呼吸不全である。実験的及び早期の臨床的データからは、チロジンキナーゼ阻害剤であるイマチニブが肺毛細血管の漏出を回復させることが示唆されている。オランダの 13 の学術及び非学術教育病院で行われた無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査で確認された 18 歳以上の入院 COVID-19 患者で、末梢血酸素飽和度が 94%を超えるために酸素補助を必要とする患者を対象とした。患者は、重篤な事前に存在する肺疾患のある場合，事前の心不全がある場合，12 ヶ月以内に血液及び非血液がんのために積極的治療を行っている場合，血球減少のある場合，イマチニブと強く相互作用することが知られている薬剤を用いた同時的な治療を行っている場合は除外された。患者はイマチニブを 0 日目に 800 mg，その後 1～9 日目に 1 日 400 mg の経口投与，またはプラセボに 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、28 日間生存していて、48 時間以上の医療的呼吸と酸素補助の中断までの時間だった。効果と安全性の解析は、研究投薬を少なくとも 1 回投与

---

[217] R. Caricchio, et al. Effect of Canakinumab vs placebo on survival without invasive mechanical ventilation in patients hospitalized with severe COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA, July 20 (online), 2021.
[218] C. Ucciferri, et al. Canakinumab in a subgroup of patients with COVID-19. Lancet Rheumatol, June 4 (online), 2020.

された全ての無作為化割り付けを受けた患者で行われた（修正治療企図解析）。2020 年 3 月 31 日～2021 年 1 月 4 日に、805 人の患者がスクリーニングされ、そのうち 400 人が登録され、イマチニブ群（n=204）とプラセボ群（n=196）に無作為に割り付けられた。全部で 385 人（96%）の患者（年齢の中央値 64 歳［IQR：56-73］）が少なくとも 1 回の投薬を受け、修正治療企図解析の対象となった。48 時間以上の換気と酸素補助の中断までの時間は、両群間に有意な差は認められなかった（非補正ハザード比［HR］0.95［95%CI：0.76-1.20］）。28 日目に、イマチニブ群では 197 人の患者のうち 15 人（8%）が死亡し、プラセボ群では 188 人の患者のうち 27 人（14%）が死亡した（非補正 HR 0.51［0.27-0.95］）。2 群間のベースラインの不均衡（性，肥満，糖尿病，心血管疾患）を補正後、死亡率の HR は 0.52（95%CI：0.26-1.05）だった。医療的換気の HR は、プラセボ群と比較して、イマチニブ群で 1.07（0.63-1.80，p=0.81）だった。人工呼吸の期間の中央値は、イマチニブ群で 7 日（IQR：3-13），プラセボ群で 12 日（6-20）だった（p=0.0080）。イマチニブ群の 197 人の患者のうち 91 人（46%）及びプラセボ群の 188 人の患者のうち 82 人（44%）に、少なくとも 1 つのグレード 3 以上の有害事象が起こった。安全性評価では、イマチニブに関連した有害事象は認められなかった[219]。

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

**K．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%）

[219] J. Aman, et al. Imatinib in patients with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Lancet Respir Med, June 17 (online), 2021.

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認容性は良好で、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 [220]。
［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。治療への認容性は良好だった。］

☆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マブの研究者主導多施設無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、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 [221]。
［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。］

## Ｌ．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化第 2 相比較試験では、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

[220] 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.
[221] 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.

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 [222]。

## M. 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 [223]。

［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。］

---

[222] A. P. J. Vlaar, et al. 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.

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

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

○オランダにおける COVID-19 患者に対するイカチバントの症例対照研究では、9 例のイカチバント投与（30 mg を 6 時間ごとに 3 回筋注）を受けた COVID-19 患者が、18 例の性．年齢，BMI，疾病の時期を合わせた対照 COVID-19 患者（イカチバン投与例 1 例に対し 2 例の対照）と比較された。イカチバン投与群の平均年齢（SD）は 55 歳（12.8）、対照群は 58 歳（10.5）だった。イカチバン投与群（8/9）及び対照群（16/18）の 89%が男性だった。9 例全例でイカチバンの 3 回投与後顕著な酸素補助の減少があり、4 人の患者（44%）は 10～35 時間以内に酸素が必要無くなった。5 人（56%）の患者では、インカチバント投与後酸素補助の実質的に減少した。イカチバントで治療した 9 人のうち 8 人（89%）で、24 時間以内に、3 L/min 以上の酸素補助の減少が認められた。18 人の対照者では、3 人（17%）だけが、自然に、24 時間以内に、3 L/min 以上の酸素補助の減少が認められた。イカチバント治療群の 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[224]。

（4）抗凝固療法

☆☆☆ブラジルの 31 ヶ所の施設で行われた COVID-19 の患者における治療的な抗凝固療法と予防的な抗凝固療法を比較する非盲検（判定者盲検）無作為化対照比較試験では、18 歳以上の COVID-19 の入院患者で、D ダイマー値が上昇していて、無作為化割付前に 14 日間まで COVID-19 の症状があった患者が、対象となった。治療的な抗凝固療法と予防的な抗凝固療法に無作為に割り付けられた（1 対 1）。治療的抗凝固療法は、安定している患者には入院中の経口リバロキサバン（1 日 20 mg または 15 mg）、臨床的に不安定な患者には最初にエノキサパリン（1 mg/kg を 1 日 2 回）の皮下注または分画化ヘパリンの静注（0.3-0.7 IU/mL 抗Ｘa 濃度を達成するまで）後に 30 日目までリバロキサバンを投与した。予防的な抗凝固療法は、標準的な入院でのエノキサパリンまたは分画化ヘパリンだった。主要効果評価項目は、治療企図解析における、死亡までの時間，入院期間，30 日目までの酸素補助の期間の勝率法（1 を超える率は治療的抗凝固療法群での良好な転帰を反映）での階層的な解析だった。2020 年 6 月 24 日～2021 年 2 月 26 日に 3331 人の患者がスクリーニングされ、615 人が無作為化割り付けを受けた（311 人［50%］が治療的抗凝固療法群，304 人［50%］が予防的抗凝固療法群）。576 人（94%）は臨床的に安定していて、39 人（6%）は臨床的に不安定だった。治療的抗凝固療法群の 1 人の患者では、同意が撤回され、経過観察されず、主要評価解析に含まれなかった。主要効果転帰は治療的抗凝固療法と予防的抗凝固

[224] 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.

療法とに割り付けられた患者の間で有意な違いは認められず、治療的抗凝固療法群では 28,899（38.4%）勝，予防的抗凝固療法群では 34,288（41.3%）勝だった（勝率 0.86［95%CI：0.59-1.22］，p=0.40）。一貫した結果が、臨床的に安定した患者でも、臨床的に不安定な患者でも認められた。主要安全性転帰では、大きな出血または臨床的に関連のある大きくない出血は、治療的抗凝固療法群に割り付けられた患者では 26 人（8%）に、予防的抗凝固療法群に割り付けられた患者では 7 人（2%）に起こった（相対リスク 3.64［95%CI：1.61-8.27］，p=0.0010）。研究で用いた医薬品に対するアレルギー反応が治療的抗凝固療法群で 2 人（1%）に、予防的抗凝固療法群で 3 人（1%）に起こった[225]。
［COVID-19 で入院し、D ダイマーが上昇している患者において、リバロキサバンまたはエノキサパリンの投与後に 30 日目までリバロキサバンを投与する治療的抗凝固療法は、予防的抗凝固療法と比較して、臨床的転帰を改善せず、出血を増加した。］

☆☆☆米国の 12 の研究センターで、2020 年 5 月 8 日～2021 年 5 月 14 日に、高リスクな COVID-19 入院患者（D ダイマー・レベルが正常上限の 4 倍を超える，または敗血症誘発性凝固症スコア 4 以上）において、血栓予防のための、治療用量の低分子量ヘパリン（LMWH）と、施設の標準的な予防的または中間的用量のヘパリンを比較した多施設無作為化比較試験（HEP-COVID）では、患者は施設の標準的な予防的または中間量の LMWH または未分画ヘパリン、または治療的用量のエクソパリン（クレアチニン・クリアランスが 30 ml/min/1.73m$^2$ 以上であれば 1 mg/kg 皮下注を 1 日 2 回；クレアチニン・クリアランスが 15～29 ml/min/1.73m$^2$ 以上であれば 0.5 mg/kg 皮下注を 1 日 2 回）の、入院を通じての実施に、無作為に割り付けられた。患者は ICU か非 ICU かに基づき無作為化割付時に階層化された。主要効果評価項目は、静脈性血栓塞栓（VTE），動脈性血栓塞栓（ATE），全死因死亡で、主要安全性評価項目は、30 日±2 日における大きな出血だった。データは画像，検査，診療記録データを通じて集められ、目隠しされた研究者によって局所で裁定された。257 人が無作為化割り付けを受け、253 人（平均年齢［SD］66.7 歳［14.0］，136 人［53.8%］が男性，117 人［46.2%］が女性）が解析の対象になった。249 人（98.4%）の患者は D ダイマー上昇に基づいて対象基準に合致し、83 人（32.8%）の患者は ICU レベルのケアに階層化された。124 人（49%）の患者が標準用量、129 人（51%）の患者が治療的用量だった。主要効果評価項目には、標準用量ヘパリンでは 124 人の患者のうち 52 人（41.9%）が合致し（VTE 28.2%，ATE 3.2%，死亡 25.0%）、治療的用量の LMWH では 129 人の患者のうち 37 人（28.7%）が合致した（VTE 11.7%，ATE 3.2%，死亡 19.4%）（相対リスク［RR］0.68［95%CI：0.49-0.96］，p=0.03）。血栓塞栓症も減少していた（29.0%対 10.9%，RR 0.37

[225] R. D. Lopes, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentere, randomized, controlled trial. Lancet, 397, 10291, 2253-2263, June 12, 2021.

［95%CI：0.21-0.66］，p<0.001）。大きな出血の発生率は標準用量で 1.6%，治療的用量のヘパリンでは 4.7%だった（RR 2.88［95%CI：0.59-14.02］，p=0.17）。主要効果評価項目は非 ICU 患者では減少したが（36.1%対 16.7%，RR 0.46［95%CI：0.27-0.8］，p=0.004）、ICU 患者では減少しなかった（55.3%対 51.1%，RR 0.92［0.62-1.39］，p=0.71）[226]。

☆☆☆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，n=286）を比較する多施設無作為化比較試験では、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）[227]。
［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。］

☆☆☆危機的 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）を対象とした治療的抗凝固療法の効果を調べる非盲検順応型マルチプラットフォーム無作為化比較試験では、患者はヘパリンを用いた治療的抗凝固療法（高用量ヘパリン）、または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

---

[226] A. C. Spyropoulos, et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparin for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19. THE HEP-COVID Randomized Clinical Trial. JAMA Int Med, October 7 (online), 2021.
[227] 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 18 325, 16, 1620-1630, 2021.

防剤の投与など）のどちらかの実際的に定義されたレジメンに無作為に割り付けられた。主要評価項目は、在院死（-1 の値とする）と、退院まで生存した患者における 21 日までの心血管または呼吸器の補助の不要な日数を組み合わせた普通スケールで評価した臓器補助を必要としない日数だった。この臨床試験は、治療的抗凝固療法が無意味である事前に特異化されたクライテリアに合致したため、中止された。主要評価項目のデータは、1,098 人の患者（534 人が治療的抗凝固療法に、564 人が通常ケアの血栓予防に割り付け）で利用可能だった。臓器補助を必要としない日の中央値は治療的抗凝固療法群で 1 日（IQR：-1-16），通常ケアの薬学的血栓予防群で 4 日（IQR：-1-16）だった（補正オッズ比 0.83［95%CI：0.67-1.03］，無益性の後方確率［オッズ比<1.2］99.9%）。退院まで生存した患者の割合は、2 群間で同様だった（それぞれ 62.7%及び 64.5%，補正オッズ比 0.84［95%CI：0.64-1.11］）。大きな出血は治療的抗凝固療法群の患者の 3.8%で、通常ケアの薬学的血栓予防群の患者の 2.3%で起こった [228]。

☆☆☆危機的でない COVID19 患者（登録時に危機的ケアレベルの臓器補助が無い）を対象とした治療的抗凝固療法の効果を調べる非盲検順応型マルチプラットフォーム無作為化比較試験では、患者はヘパリンを用いた治療的抗凝固療法（高用量ヘパリン）、または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）のどちらかの実際的に定義されたレジメンに無作為に割り付けられた。主要評価項目は、在院死（-1 の値とする）と、退院まで生存した患者における 21 日までの心血管または呼吸器の補助を必要としない日数を組み合わせた普通スケールで評価した臓器補助の不要な日数だった。この評価項目は、全患者についてのベイズ統計モデルを用い、また、ベースラインの D ダイマー・レベルによって評価された。この臨床試験は、治療的抗凝固療法の優越性の事前に特異化されたクライテリアに合致したため、中止された。最終解析での 2219 人の患者の中で、治療的抗凝固療法は、通常ケアの薬学的血栓予防と比較して、臓器補助を必要としない日数を増加させる確率は 98.6%（補正オッズ比 1.27［95%CI：1.03-1.58］）だった。臓器補助無く退院まで生存する群間の補正絶対差は治療的抗凝固療法が 4.0%良好だった（95%CI：0.5-7.2）。治療的抗凝固療法が通常ケアの薬学的血栓予防に優越する最終的な確率は、高 D ダイマー・コホートで 97.3%，低 D ダイマー・コホートで 92.9%，D ダイマーが不明なコホートで 97.3%だった。大きな出血は治療的抗凝固療法群の患者の 1.9%で、通常ケアの薬学的血栓予防群の患者の 0.9%で起こった [229]。

---

[228] The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med, 385, 9, 777-789, August 26, 2021.
[229] The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic anticoagulation in noncritically ill patients with Covid-19. N Engl J Med, 385, 9, 790-802, August 26, 2021.

☆☆☆中等症の COVID-19 入院患者における、治療的ヘパリンと予防的ヘパリンの効果を比較する、ブラジル，カナダ，アイルランド，サウジ・アラビア，アラブ首長国連邦，米国の 28 病院における無作為化対照順応非盲検比較試験では、2020 年 5 月 29 日～2021 年 4 月 12 日に募集された、D ダイマー・レベルの上昇した、COVID-19 で入院した 465 人の成人患者が、無作為に、治療用量のヘパリン（n=228）と予防用量のヘパリン（n=237）に割り付けられた。治療用量または予防用量のヘパリン（低分子または非分画化ヘパリン）が、退院，28 日目，死亡まで続けられた。主要評価項目は、28 日までで評価された、死亡と人工呼吸，ICU への入院の組み合わせだった。副次的評価項目は、全死因死亡，全死因死亡または全ての人工呼吸の組み合わせ，静脈血栓塞栓症などだった。安全性評価項目は、主要な出血などだった。評価項目は、盲目的に裁定された。参加者の平均年齢は 60 歳だった。264 人（56.8%）は男性で、平均 BMI は 30.3 kg/m² だった。28 日目に、主要評価項目は、治療的ヘパリンに割り付けられた 228 人の患者のうち 37 人（16.2%）に、予防的ヘパリンに割り付けられた 237 人の患者のうち 52 人（21.9%）に起こった（オッズ比 0.69［95%CI：0.43-1.10］，p=0.12）。死亡は治療的ヘパリンに割り付けられた 4 人（1.8%）の患者で、予防的ヘパリンに割り付けられた 18 人（7.6%）の患者で起こった（0.22［0.07-0.65］，p=0.006）。全死因死亡または全ての人工呼吸の組み合わせは、治療的ヘパリンに割り付けらえた 23 人（10.1%）の患者で、予防的ヘパリンに割り付けられた 38 人の患者で起こった（0.59［0.34-1.02］，p=0.06）。静脈血栓塞栓は、治療的ヘパリンに割り付けられた 2 人（0.9%）の患者で、予防的ヘパリンに割り付けられた 6 人（2.5%）の患者で起こった（0.34［0.07-1.71］，p=0.19）。主要な出血は治療的ヘパリンに割り付けられた 2 人（0.9%）で、予防的ヘパリンに割り付けられた 4 人（1.7%）で起こった（0.52［0.09-2.85］，p=0.69）[230]。
［D ダイマー・レベルが上昇し、入院した中等症の COVID-19 患者では、治療的ヘパリンは、主要評価項目の低下と有意な相関が認められなかったが、28 日目の死亡のオッズは低下した。主要な出血のリスクは、この試験では低いようだった。］

☆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%）

[230] M. Sholzberg, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomized clinical trial. BMJ 2021;375:n2400, October 14, 2021.

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］）[231]。

☆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 目の死亡について 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 [232]。

☆☆英国 177 病院，インドネシアの 2 病院，ネパールの 2 病院で行われた、COVID-19 入院患者ついて幾つかの可能性のある治療を通常ケアと比較する無作為化対照非盲検プラットフォーム比較試験では、成人患者は、割り付けを隠したまま、ウェブに基づく無作為化により、通常の標準ケア＋退院までの 1 日 1 回 150 mg のアスピリンまたは通常の標準ケアに 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は 28 日死亡率だった。全ての解析は治療企図で行われた。2020 年 11 月 1 日～2021 年 3 月 21 日に RECOVERY 試験に登録した 22,560 人の患者のうち 14,892 人（66%）がアスピリンへの無作為割り付けの対象となった。7351 人の患者は無作為に 1 対 1 でアスピリンに、7541 人は通常ケアのみに割り付けられた。全体で、アスピリンに割り付けられた 7351 人の患者のうち 1222 人（17%）が，通常ケアに

---

[231] 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.
[232] 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.

割り付けられた 7541 人の患者のうち 1299 人（17%）が 28 日以内に死亡した（率比 0.96［95%CI：0.89-1.04］，p=0.35）。一貫した結果が患者の事前に特定した全てのサブグループで認められた。アスピリンに割り付けられた患者は、僅かに入院期間が短かく（中央値 8 日［IQR：5->28］対 9 日［IQR 5>28］）、僅かに高い割合が 28 日以内に生存退院した（75%対 74%，率比 1.06［95%CI：1.02-1.10］，p=0.0062）。ベースラインで人工呼吸を行っていなかった患者では、人工呼吸または死亡の組み合わせ評価項目に合致する割合に有意な差は認められなかった（21%対 22%，リスク比 0.96［95%CI：0.90-1.03］，p=0.23）。アスピリンの使用は、血栓事象の減少（4.6%対 5.3%，絶対低下 0.6%［SE 0.4%］）及び主要な出血事象の上昇（1.6%対 1.0%，絶対上昇 0.6%［SE 0.2%］）と相関していた[233]。

☆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 目の経過観察で、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[234]。
［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。］

---

[233] RECOVERY Collaborative Group. Aspirin patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. Lancet, November 17 (online), 2021.
[234] 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.

◎ACTIV-4B 外来患者血栓予防試験は、2020 年 9 月～2021 年 6 月に米国の 52 施設で行われた（最終経過観察 2021 年 8 月 5 日）7000 人の症状はあるが、臨床的に安定した COVID-19 の外来患者において、抗凝固療法と抗血小板療法を比較する最小接触順応無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験である。治療開始に先立って、参加者は血小板数が 100,000/mm2 を超えていて、GFR が 30 mL/分/1.73 m² を超えていることを要した。アスピリン（81 mg の 1 日 1 回経口，n=164），予防用量のアピキサバン（2.5 mg の 1 日 2 回経口，n=165），治療用量のアピキサバン（5 mg を 1 日 2 回，n=164），プラセボ（n=164）の 45 日間に 1：1：1：1 に無作為に割り付けた。主要評価項目は、全死因死亡，症候性静脈または動脈性血栓塞栓，心筋梗塞，脳卒中，心血管系または肺の原因による入院の組み合わせだった。効果と出血イベントの主要評価解析は、被験薬を少なくとも 1 用量服用した患者を対象とした。2021 年 6 月 18 日の時点で、試験データ及び安全性委員会は、期待されたイベント率より低いため早期中止を勧告した。その時点で、COVID-19 の 657 人の症候性外来患者（年齢の中央値 54 歳［IQR：46-59］，59%が女性）が無作為化割り付けされていた。診断から無作為化割付までと無作為化割付から治療開始までの時間の中央値は、それぞれ 7 日及び 3 日だった。無作為化割付を受けた 22 人の患者（3.3%）が治療開始前に COVID-19 で入院した。治療を開始した 558 人の患者のうち、補正した主要組み合わせ評価項目はアスピリン群の 1 人（0.7%），2.5 mg アピキサバン群の 1 人（0.7%），5 mg アピキサバン群の 2 人（1.4%），対照群の 1 人（0.7%）の患者で起こった。プラセボと比較した補正主要評価項目についてのリスク差はアスピリン群で 0.0%（95%CI：計算不能），アピキサバン 2.5 mg 群で 0.7%（-2.1-4.1），5 mg アピクキバンで 1.4%（-1.5-5.0）だった。プラセボと比較した出血イベントについてのリスク差は、アスピリン群で 2.0%（95%CI：-2.7-6.8），アピキサバン 2.5 mg 群で 4.5%（-0.7-10.2），5 mg アピクキバンで 6.9%（1.4-12.9）だったが、大きなイベントは無かった。無作為化割付を受けた全ての参加者を包括する所見は同様だった[235]。

◎抗凝固療法と COVID-19 関連の入院と死亡のリスクの関係を調べた米国とスイスの研究では、米国の医療システムの 12 の病院と 60 の診療所で、2020 年 3 月 4 日～8 月 27 日に COVID-19 と診断された 18 歳以上の全患者を前向きコホート研究で評価した。(1) 外来患者における COVID-19 の診断前の 90 日抗凝固療法と入院及び死亡のリスクの間の関係，(2) 入院患者と抗凝固療法と死亡リスクの関係を調べた。6195 人の患者のうち、598 人は直ちに入院し、5597 人は外来で治療を受けた。全体の症例致死率は 2.8%（n=175 死亡）だった。入院した患者の中では、在院死は 13%だった。5597 人の最初に外来で治療された COVID-19 患者のうち、160 人（2.9%）は抗凝固療法を受けていて、331 人（5.9%）は最

[235] J. M. Connors, et al. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19. The ACTIV-4B randomised clinical trial. JAMA, October 11 (online), 2021.

終的には入院した。多変量解析では、外来患者の抗凝固療法の使用は、入院リスクの 43%（HR 0.57［95%CI：0.38-0.86］，p=0.007）の減少と相関したが、死亡とは相関しなかった（HR 0.88［0.50-1.52］，p=0.64）。入院前後で抗凝固療法を行っていなかった入院患者は、死亡リスクが上昇していた（HR 2.26［1.17-4.37］，p=0.015）[236]。
［診断時に抗凝固療法を受けていた COVID-19 の外来患者では入院のリスクが低下した。入院時に抗凝固療法を始めないか、入院 COVID-19 患者で外来の抗凝固療法を維持しないと、死亡リスクが上昇した。］

（５）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[237]。
［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。］

☆☆☆COVID-19 で入院した患者に対する回復期血清療法の安全性と効果を評価した無作為化対照非盲検プラットフォーム比較試験（RECOVERY）では、英国中の 177 の NHS 施設で COVID-19 で入院した患者の幾つかの可能性ある治療を評価した。患者は通常ケア単独（通常ケア群）または通常ケア及び高抗体価回復期血漿（回復期血漿群）に無作為に 1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は治療企図解析で評価された 28 日死亡率だった。2020

[236] S. M. Hozayen, et al. Outpatient anticoagulation therapy and the risk for hospital admission and death among COVID-19 patients. EClinMed, 41, 101139, 2021.
[237] P. Janiaud, et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical outcomes in patients with COVID-19. A systemic review and meta-analysis. JAMA, 325, 12, 1185-1195, March 23/30, 2021.

年 5 月 28 日～2021 年 1 月 15 日に RECOVERY に登録された 16,287 人の患者のうち 11,558（71%）が対象となり、回復期血漿群または通常ケア群の何れかに割り付けられた。両群間で、28 日死亡率に有意な差は認められなかった（回復期血漿群の 24%［1399/5795］，通常ケア群の 24%［1408/5763］の患者が 28 日以内で死亡；率比 1.00［95%CI：0.93-1.07］，p=0.95）。無作為化割り付け時に検出可能な SARS-CoV-2 抗体が認められなかった患者を含む、事前に特定された患者のサブグループにおける 28 日死亡率の率比も同様だった。回復期血漿群への割り付けは、28 以内に退院する患者の割合に有意な影響は無かった（回復期血漿群で 66%［3832/5795］の患者 vs 通常ケア群で 66%［3822/5763］の患者；率比 0.99［95%CI：0.94-1.03］，p=0.57）。無作為化割り付け時に人工呼吸を受けていなかった患者でも、人工呼吸または死亡への進展の複合帰結に合致する患者の割合に有意な差は認められなかった（回復期血漿群で 29%［1568/5493］の患者，通常ケア群で 29%［1568/5448］の患者；率比 0.99［95%CI：0.93-1.05］，p=0.79）[238]。

☆☆☆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[239]。
［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。］

☆☆☆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化比較試験（2：

---

[238] RECOVERY collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet, 397, 10289, 2049-2059, May 29, 2021.
[239] 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.

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 [240]。

☆☆☆COVID-19 に対する高抗体価の回復期血漿の早期投与の効果を調べた米国の無作為化多施設単盲検プラセボ対照比較試験では、COVID-19 の症状で救急部で治療した患者を、SARS-CoV-2 に対する高抗体価の回復期血漿 1 単位またはプラセボ投与に割り付けた。全患者は 50 歳以上で、1 つ以上の疾患進行のリスク因子があった。更に、全患者は発症後 7 日以内に救急部を受診していて、外来管理のための安定した状態だった。主要評価項目は、無作為化割り付け後 15 日以内の疾患進行で、それは、全ての理由による入院，救急または緊急ケアへの受診，院外死亡の組み合わせだった。副次的評価項目は、8 カテゴリー普通スケールでの最も悪い疾患重症度，無作為化割り付け後 30 日以内の入院が不要だった日数，全死因死亡だった。全部で 511 人が試験に参加した（257 人が回復期血漿群，254 人がプラセボ群）。患者の年齢の中央値は 54 歳で、症状の持続の中央値は 4 日だった。供血者の血漿検体では、SARS-CoV-2 中和抗体の抗体価の中央値は 1：641 だった。疾患進行は回復期血漿群の 77 人の患者（30.0%）で起こり、プラセボ群では 81 人（31.9%）だった（リスク差 1.9 パーセント・ポイント［95%CI：-6.0-9.8］；回復期血漿の優越性の後方確率 0.68）。回復期血漿群で 5 人の患者が、プラセボ群で 1 人の患者が死亡した。最も悪い疾患重症度や入院が不要だった日数は、両群で同様だった [241]。
［COVID-19 発症後 1 週間以内の高リスク外来患者への高抗体価 COVID-19 回復期血漿の投与は、疾患進行を防がなかった。］

☆☆☆米国，カナダ，ブラジルの 72 病院で行われた、呼吸器症状の発症後 12 時間以内の酸素投与を受けている COVID-19 成人患者に対する回復期血漿療法の非盲検無作為対照比較試験では、患者は 500 ml の回復期血漿と通常ケアに 2 対 1 で割り付けられた。組み合わせ主要評価項目は、30 日目までの挿管または死亡だった。主要評価項目への回復期血漿の抗体の影響の探索的解析を、ロジスティック回帰法で評価した。この試験は、無意味の中止

---

[240] 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.
[241] F. K. Korley, et al. Early convalescent plasma for high-risk outpatients with COVID-19. N Engl J Med, 385, 21, 1951-1960, November 18, 2021.

基準に適合した結果、予定された患者組み入れの 78%で終了した。全部で 940 人の患者が無作為割り付けを受け、921 人が治療企図解析の対象となった。挿管または死亡は、回復期血漿群の 32.4%（199/614）の患者で、通常ケア群の 28.0%（86/307）で起こり、相対リスク（RR）は 1.16（95%CI：0.94-1.43，p=0.18）だった。回復期血漿群の患者では、より重篤な有害事象が認められた（33.4% vs 26.4%；RR 1.27［95%CI：1.02-1.57］，p=0.034）。抗体の濃度は有意に回復期血漿の治療効果を修飾した。多変量解析では、中和または抗体依存性細胞性細胞傷害の標準化された各 log 増加は、独立に血漿の有害効果の可能性を減少させたが（それぞれオッズ比［OR］0.74［95%CI：0.57-0.95］及び OR 0.66［0.50-0.87］）、膜貫通 spike タンパク全体に対する IgG はそれを増加させた（OR 1.53［95%CI：1.14-2.05］）[242]。

［血漿療法は COVID-19 入院患者の 30 日目の挿管と死亡のリスクを減少しなかった。好ましくない抗体プロファイルの回復期血漿の輸注は、通常ケアと比較して、悪い臨床的転帰と相関している可能性がある。］

☆☆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］）[243]。

［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化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

---

[242] P. Bégin, et al. Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. Nat Med, 27, 2012-2024, 2021.
[243] 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.

の主要評価項目の達成は 91.3%（21/23）で、対照群では 68.2%（15/22）だった（HR 2.15[1.07-4.32]，p=0.03）。危篤状態の患者では、回復期血漿群で 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 [244]。

☆☆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化非盲検比較第 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 [245]。
［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。］

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

[244] 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, 324, 5, 460-470, 2020.
[245] 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

い）だった。主要解析は補正ベイズ累積ロジスティック・モデルで行われた。優越性は、後方確率のオッズ比（OR）が 1 を超えると定義された（優越性の試験の結論のための閾値>99%）。無意味は、後方確率または OR が 1.2 未満（無意の試験の結論のための閾値>95%）と定義された。事前に特定された副次的評価項目は、在院生存率，28 日生存率，90 日生存率，呼吸補助の不要な日数，心血管補助の不要な日数，人工呼吸，ECMO，死亡への進展，ICU の入院期間，入院期間，14 日目の WHO 普通スケールのスコア，90 日目の血栓塞栓イベント，重篤な有害事象だった。無作為化割り付けされた 2011 人の参加者（年齢の中央値 61 歳［IQR：52-70］，645/1998［32.3%］は女性）のうち、1990 人（99%）は試験を完了した。回復期血漿の介入は、無意味の基準が充たされたため中止された。臓器補助が不要な日数の中央値は。回復期血漿群で 0 日（IQR：-1-16），回復期血漿の無い群で 3 日（-1-16）だった。在院死亡率は、回復期血漿群で 37.3%（401/1075）、回復期血漿の無い群で 38.4%（347/904）で、生存していて臓器補助の無い日の中央値は、それぞれ 14 日（IQR：3-18）及び 14 日（7-18）だった。補正 OR の中央値は 0.97（95%CI:0.83-1.15）で、回復期血漿群の、回復期血漿の無い群と比較した無意味の後方確率（OR<1.2）は 99.4%だった。治療結果は主要評価項目と 11 の副次的評価項目に横断的に一致していた。重篤な有害事象は回復期血漿群で 3.0%（32/1075）、回復期血漿の無い群で 1.3（12/905）だった [246]。

☆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］，$\chi^2$ 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）[247]。

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

[246] Writing Committee for REMAP-CAP Investigators. Effect of convalescent plasma on organ support-free days in critically ill patients with COVID-19. JAMA, 326, 17, 1690-1702, 2021.
[247] 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.

の血漿の使用によって死亡への利益は上昇しなかった[248]。
［更なる RCTs では早期の COVID-19 の患者で回復期血漿を用いることを促し、死亡率を低下させる利益を最大化させる。］

◎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 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。回復期血漿の認容性は良好だった。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[249]。
［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[250]。

---

[248] P. de Candia, et al. Effect of time and titer in convalescent plasma therapy for COVID-19. iScience, July 22 (online), 2021.
[249] R. N. Rodionov, et al. Potential benefit of convalescent plasma in immunocompromised patients with COVID-19. Lancet Microbe, 2, April 2021.
[250] T. Tonn, et al. Stability and neutralizing capacity of SARS-CoV-2-specific antibodies in convalescent plasma. Lancet Microbe, June, 2020.

［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。］

（6）モノクローナル抗体及びその他の抗体療法

☆2021 年 7 月 22 日までの WHO の COVID-19 データベース，世界の COVID-19 文献の包括的な多言語情報源，6 つの中国のデータベースを、抗ウイルス抗体療法，血液製品，通常ケアまたはプラセボへの疑い，恐らく，確認された COVID-19 の無作為化人口の臨床試験について、検索し、体系的レビューとネットワーク・メタ解析を行い、不十分なデータについては対メタ解析を行った。対の査読者が独立して臨床試験の登録資格を決定し、二重で行った。二重のデータ抽出後、十分なデータでの結果のネットワーク・メタ解析を含む変量効果ベイズ・メタ解析を行った。バイアスのリスクは修正 Cochrane バイアス・リスク 2.0 を用いて評価し、科学的根拠の確からしさは推薦審査，開発，評価（GRADE）法を用いて審査した。100 人以上が無作為化された、または治療群で 20 事象以上が起こった介入をメタ解析した。2021 年 7 月 21 日の時点で、COVID-19 治療のための回復期血清（21 試験），免疫グロブリン静注（IVIG），臍帯間葉幹細胞（5 試験），バムラニビマブ（4 試験），カシリビマブーイミデビマブ（4 試験），バムラニビマブーエテセビマブ（2 試験），対照血漿（2 試験），末梢血非造血性の増加させた幹細胞（2 試験），ソトロビマブ（1 試験），抗 SARS-CoV-2 IVIg（1 試験），治療的血漿交換（1 試験），XAV-19 ポリクローン抗体（1 試験），CT-P59 モノクローナル抗体（1 試験），INM005 ポリクローナル抗体（1 試験）を評価した 47 試験を同定した。非重症患者で抗ウイルス・モノクローナル抗体に無作為化割付された患者は、プラセボを投与された患者より入院リスクが低かった。カシリビマブーイミデビマブ（オッズ比［OR］0.29［95%CI：0.17-0.47］；リスク差［RD］-4.2%；中等度の確からしさ），バムラニビマブ（OR 0.24［0.06-0.86］；RD -4.1%；低い確からしさ），バムラニビマブーエテセビマブ（OR 0.31［0.11-0.81］；RD -3.8%;低い確からしさ），ソトロビマブ（OR 0.17［0.04-0.57］；RD -4.8%；低い確からしさ）。他の結果に重要な効果は認められなかった。モノクローナル抗体の間で目立った違いは無かった。他の介入は、非重症 COVID-19 の患者の結果に重要な影響を及ぼさなかった。抗ウイルス抗体を含むどの治療についても、重症または危機的 COVID-19 患者の如何なる結果にも重要な影響は認められなかったが、例外はカシリビマブーイミデビマブで、抗体陰性の患者で死亡率を減少させるかもしれない[251]。

［非重症の COVID-19 で、カシリビマブーイミデビマブは恐らく、入院を低下させる。バ

[251] R. A. C. Siemieniuk, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021;374:n2231, September 23 , 2021.

ムラニビマブーエテセビマブ，バムラニビマブ，ソトロビマブは入院を低下させるかもしれない。回復期血漿，IVIg 及び他の抗体と細胞療法は意味のある利益が無いだろう。]

**A．REGN-COV（REGN-COV2）（カシリビマブとイムデミマブ）**

☆☆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 [252]。

［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］

☆☆☆REGN-COV 抗体カクテル（カシリビマブとイムデミマブ）の順応無作為化マスター・プロトコール臨床試験の第 3 相部分では、COVID-19 で重症のリスク因子のある外来患者 4.057 人を、異なる用量の REGN-CoV またはプラセボの静注に無作為に割り付けた。患者は 29 日目まで経過観察された。患者は中央値 45 日間経過観察され、96.6%以上が 28 日以上の経過観察を行った。患者は無作為化割り付け時に中央値 3 日 IQR：2-5）の COVID-19 の症状だった。事前に特定された階層解析で、入院または死亡と症状の回復までの時間を評価した。安全性もまた評価された。COVID-19 関連入院または全死因死亡は、REGN-COV 2400 mg 群で 1355 人の患者のうち 18 人（1.8%），並行して無作為化が行われたプラセボ群で 1341 人の患者のうち 62 人（4.6%）だった（相対リスクの減少［1-RR］71.3%, $p<0.001$）。これらの結果は、REGN-COV 1200 mg では 736 人の患者のうち 7 人（1.0%），並行して無

[252] 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.

作為化が行われたプラセボ群では 748 人の患者のうち 24 人（3.2%）に起こった（相対リスクの減少 70.4%，p=0.0024）。COVID-19 の症状の寛解までの期間は、プラセボに対して、両 REGN-COV 用量群において 4 日短かった（10 日 vs 14 日，両群について p<0.0001）。REGN-COV の効果は、ベースラインで SARS-CoV-2 血清抗体陽性の患者を含む、サブグループ横断的に一貫していた。REGN-COV は、プラセボに比較して、より速やかにウイルス量を減少させ、ベースラインから 7 日目までのウイルス量の最小平方平均差異は 1200 mg 群で-0.71 $\log_{10}$ copies/ml（95%CI：-0.90--0.53），2400 mg 群で-0.86 $\log_{10}$ copies/ml（95%CI：-1.00--0.72）だった。重篤な有害事象は、プラセボ群（4.0%）で、1200 mg 群（1.1%）及び 2400 mg 群（1.3%）より頻繁に起こった。グレード 2 以上の静注関連反応は全群で 0.3%以内の患者に起こっただけだった [253]。

☆☆☆SARS-CoV-2 感染者へ世帯内で暴露されたために高い感染リスクのある人での SARS-CoV-2 感染とその後の COVID-19 を REGN-COV の皮下注が防ぐか否かを調べる無作為化プラセボ対照比較試験では、SARS-CoV-2 感染と診断された人との世帯内接触後 96 時間以内の 12 歳以上の参加者を、1 対 1 で、REGN-COV 1200 mg または適合させたプラセボを皮下注で投与した。無作為化割り付け時、参加者は SARS-CoV-2 の局所の診断検査の結果により、また年齢により階層化された。主要評価項目は、SARS-CoV-2 感染してないか（RT-PCR 検査）、または既存の免疫の無い（抗体陰性）参加者における 28 日までの症候性 COVID-19 の発症だった。症候性 CARS-CoV-2 感染は、REGN-CoV 群の 753 人の参加者のうち 11 人（1.5%），プラセボ群の 752 人の参加者のうち 59 人（7.8%）に起こった（相対リスクの減少［1-相対リスク］81.4%，p<0.0001）。第 2 週～第 4 週で REGN-COV 群の 753 人のうち全部で 2 人（0.3%），プラセボ群の 752 人のうち 27 人（3.6%）が症候性の COVID-19 感染を起こした（相対リスクの減少 92.6%）。REGN-COV は全体で症候性及び無症候性感染も防いだ（相対リスクの減少 66.4%）。症候性感染者の中で、症状寛解までの期間の中央値は REGN-CoV 群で、プラセボ群より 2 週間短かく（それぞれ 1.2 週及び 3.2 週）、高いウイルス量の持続（>104 copies/ml）も短かった（それぞれ 0.4 週及び 1.3 週）。REGN-COV の用量規定毒性効果は認められなかった [254]。

### B．Sotrovimab（ソトロビマブ）

☆☆☆ソトロビマブは、汎コロナウイルス・モノクローナル抗体で、疾患経過の早期に高リスク患者を治療し、COVID-19 の進展を防ぐために設計さた。少なくとも 1 つの疾患進展

---

[253] D. M. Weinreich, et al. REGN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with Covid-19. N Engl J Med, September 29 (online), 2021.
[254] M. P. O'Brien, et al. Subcutaneous REGN-COV antibody combination to prevent Covid-19. N Engl J Med, 385, 13, 1184-1195, September 23, 2021.

のリスク因子のある症候性 COVID-19（発症後 5 日以下）の外来患者を対象としたソトロビマブの現行の多施設二重盲検第 3 相試験では、患者は無作為にソトロビマブ 500 mg またはプラセボの単回静注に 1 対 1 で割り付けられた。主要効果評価項目は、29 日目までの 24 時間を超える全ての入院または死亡だった。583 人の治療企図対象の患者（ソトロビマブ 291 人，プラセボ 292 人）の事前に予定された中間解析で、ソトロビマブ群では 3 人（1%）に対して，プラセボ群では 21 人（7%）が入院または死亡へと疾患が進展した（相対リスク低下 85%［97.24%CI：44-96］，p=0.002）。プラセボ群では、5 人の患者が ICU に入院し、そのうち 1 人は 29 日目までに死亡した。安全性は、868 人（ソトロビマブ群 430 人，プラセボ群 438 人）で調べられた。有害事象はソトロビマブを投与された患者で 17%，プラセボを投与された患者で 19%で、重篤な有害事象はソトロビマブ群（2%）でプラセボ群（6%）より少なかった[255]。

［高リスクの軽症～中等症の COVID-19 患者で、ソトロビマブは疾患進展リスクを減少させた。安全性の問題は認められなかった。］

### C．LY-CoV555（バムラニビマブ：Bamlanivimab）

☆☆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[256]。

---

[255] A. Gupta, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. N Engl J Med, 385, 21, 1941-1950, November 18, 2021.
[256] 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.

［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 [257]。

［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。］

---

[257] 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.

☆☆☆介護施設（skilled nursing home 及び assisted living facilities）の居住者と従業員の間の COVID-19 発生率に対するバムラニビマブの効果を調べた無作為化二重盲検プラセボ対照単回投与第 3 相比較試験では、少なくも 1 例の確定した SARS-CoV-2 発端症例の発生した米国の 74 の介護施設の居住者と従業員を対象とした。2020 年 8 月 2 日～11 月 20 日に全部で 1175 人の参加者が研究に登録し、バムラニビマブ 4200 mg（n=588）またはプラセボ（n=587）の単回静脈内注入に無作為に割り付けられた。データベースは、全ての参加者が研究開始から 57 日目に到達した 2021 年 1 月 13 日に閉鎖された。主要評価項目は、SARS-CoV-2 の検出が RT-PCR で確認され、検出から 21 日以内に軽症以上の疾病を起こした場合と定義された、無作為割り付けから 8 週間以内 COVID-19 の発生率だった。重要な副次的評価項目は、中等度以上の COVID-19 の重症度の発生率及び SARS-CoV-2 感染の発生率などだった。防御解析の対象者は、ベースラインで SARS-CoV-2 感染及び抗体が陰性の、全部で 966 人の参加者（666 人の従業員と 300 人の居住者）だった（平均年齢 53.0 歳［範囲 18-104］，722［74.7%］が女性）。バムラニビマブは、防御解析の対象者において、プラセボと比較して有意に軽症以上の COVID-19 の発生率を低下させた（8.5%対 15.2%，オッズ比 0.43［95%CI：0.28-0.68］，p<0.001；絶対リスク差-6.6 パーセント［95%CI：-10.7--2.6］）。居住者の防御解析の対象者では、バムラニビマブ群の軽症以上の COVID-19 は、プラセボ群と比較して有意に低かったが（8.8%対 22.5%，オッズ比 0.20［0.08-0.49］，p<0.001；絶対リスク差-13.7 パーセント［-21.9--5.4］）、従業員の防御解析の対象者では、バムラニビマブ群の軽症以上の COVID-19 は、プラセボ群と比較して有意な差は認められなかった（8.4%対 12.2%，オッズ比 0.58［0.33-1.02］，p=0.06；絶対リスク差-3.8 パーセント［-8.4-0.8］）。57 日目までの中等度以上の COVID-19 の発生率は、全防御解析の対象者において、バムラニビマブ群で、プラセボ群と比較して有意に低かった（8.3%対 14.1%，オッズ比 0.46［95%CI：0.29-0.73］，p<0.001；絶対リスク差-5.8［95%CI：-9.8--1.8］）。29 日までの SARS-CoV-2 感染は、バムラニビマブ群で、プラセボ群と比較して有意に低かった（17.9%対 23.3%，オッズ比 0.66［95%CI：0.46-0.94］，p=0.02；絶対リスク差-5.4［95%CI：-10.5--0.3］）。57 日までに COVID-19 に起因する 5 例の死亡があったが、全例がプラセボ群で起こっていた。研究対象製品を投与された 1175 人の中では（安全性解析の対象者）、有害事象の発生率はバムラニビマブ群で 20.1%，プラセボ群で 18.9%だった。最も多い有害事象は尿路感染症（バムラニビマブ群で 12 人［2%］，プラセボ群で 14 人［2.4%］で報告）と高血圧（バムラニビマブ群で 7 人［1.2%］，プラセボ群で 10 人［1.7%］で報告）だった[258]。

［介護施設の居住者と従業員の間では、2020 年 8 月～11 月のバムラニビマブ単回投与による治療は、COVID-19 感染症の発生率を低下させた。］

---

[258] M. S. Cohen, et al. Effect of Bamlanivimab vs placebo on incidence of COVOD-19 among residents and staff on skilled nursing and assisted living facilities. A randomized clinical trial. JAMA, 326, 1, 46-55, July 6, 2021.

☆☆☆軽症～中等症の COVID-19 に対するバムラニビマブとエテセビマブの併用療法の第 3 相試験では、重症への進展の高いリスクのある軽症～中等症の外来患者のコホートが、SARS-CoV-2 感染の検査での診断後 3 日以内に、中和モノクローナル抗体の組み合わせ製剤（バムラニビマブ 2800 mg とエテセビマブ 2800 mg の同時投与）またはプラセボの 1 回静脈投与に、1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、29 日目までの全原因による COVID-19 関連の入院と死亡で定義された全体での臨床状態だった。全部で 1035 人の患者が無作為化割り付けを受け、バムラニビマブとエテセビマブまたはプラセボの投与を受けた。患者の平均年齢（SD）は 53.8 歳±16.8 で、52.0%が青年女性か女性だった。29 日目までに、バムラニビマブとエテセビマブ群の 518 人中 11 人（2.1%）が何らかの原因で COVID-19 に関連した入院または死亡となったのに対して、プラセボ群では 517 人中 36 人（7.0）だった（絶対リスク差 -4.8 パーセンテージポイント［95%CI：-7.4--2.3］，相対リスク差 70%，p<0.001）。死亡はバムラニビマブとエテセビマブ群では起こらなかった。プラセボ群では、10 人の死亡が起こり、そのうち 9 人は臨床試験審査者によって COVID-19 関連と判断された。7 日目に、ベースラインからの log ウイルス量の低下は、バムラニビマブとエテセビマブ群で、プラセボ群より約 16 倍大きかった（ベースラインからの変化のプラセボ群との差-1.20［95%CI：-1.46--0.94］，p<0.001）[259]。
［対象患者は、様々な基礎疾患のある患者。この臨床試験中の鼻腔咽頭検体のウイルス・シークエンスでは、バムラニビマブとエテセビマブの in vitro での中和力に影響することが分かっている位置では、ベースラインと治療後に、spike タンパクには限られた（<5%）の変化しか無かった。B.1.351（ベータ）と P.1（ガンマ）では、バムラニビマブとエテセビマブに対する in vitro の耐性が報告されている。］

☆☆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

[259] M. Dougan, et al. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19. N Engl J Med, 385, 15, 1382-1392, October 7, 2021.

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[260]。
［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 COVID-19 入院患者に対して効果が無かった。］

☆デュッセルドルフの大学病院で、バムラニビマブで治療中にウイルスの再興を起こした免疫不全患者を同定し、全ゲノム・シークエンスで SARS-CoV-2 の分離株を調べた。ウイルス量の測定とシークエンス解析が、バムラニビマブの治療前後で連続的に行われた。初期にはウイルス量は減少したが、ウイルスの排除はバムラニビマブで治療していた 6 人の免疫不全患者のうち 5 人で達成されず、ウイルスの複製は続く 1～2 週の経過にかけて再び増加した。これら 5 人の患者では、免疫逃避を起こすことで知られている E484K 置換がウイルスの再興時には検出されたが、バムラニビマブによる治療の前ではそうではなかった[261]。
［バムラニビマブを用いた免疫不全患者の治療では、多くの割合の症例で、免疫逃避変異株が急速に発達した。E484K 変異は自然免疫，ワクチンの効果，抗体に基づく治療を妨げることが分かっており、個人の治療判断に重要な意味があるだけでなく、全体の予防と治療の戦略のリスクでもある。］

## D．その他

**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

---

[260] 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.
[261] B. Jensen, et al. Emergence of the E484K mutation in SARS-CoV-2-infected immunocompromised patients treated with bamlanivimab in Germany. Lancet Reginal Health Europe, 8, 100164, September 1, 2021.

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 [262]。

［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。］

[262] 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. EClinMed, 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 [263]。

☆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 [264]。

☆ワクチン接種の信頼とワクチン接種控えの変化に関する研究が、2020 年 10 月 14 日～2021 年 3 月 29 日に実施された確率に基づく米国成人の Understanding America Study（UAS）の 7 波の参加者について行われた。UAS は、パネルの会員が 14 日～28 日毎に質問を完答するよう招待されるインターネット・パネルで、必要な場合には、世帯にインターネットに接続されたタブレットが提供された。この研究におけるパネル会員からの応答率は 75%～79%だった。参加者は、コロナウイルスに対するワクチン接種を受けようと思うか問われ、ワクチン接種に躊躇している（分からない、または多分／強くワクチンを接種しないと思う）または積極的（多分接種／強くワクチンを接種すると思う、または既にワクチンを接種した）にクラス分けされた。参加者は、また、「COVID-19 ワクチンが公衆のため

---

[263] 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.

[264] 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.

に安全であることを確認する政府の承認プロセス」及び「公衆のために安全なワクチンを開発するプロセス一般（COVID-19 だけではない）」をどの程度信頼するかの比率を問われた（1［完全に信頼する］～4［信頼しない］）。両質問への応答は高度に相関した（r=0.84）。応答は逆にスコア化され、組み合わされて、ワクチン接種への公的な信頼の 1 つの指標へと変換された（0-6 の範囲）。全部で、7420 人の参加者が 42,154 の調査応答を提供した（平均 7 波のうち 5.7 が完答）。ワクチンの躊躇の計算値は、2020 年 10 月の 46%から 2021 年 3 月には 35.2%となり、有意に 10.8%（95%CI：8.9-12.7）下落した。躊躇の計算値の有意な下落は人口統計学群に横断的で、ヒスパニック（15.8%下落，52.3%から 36.5%）及び黒人（20.9%の下落，63.9%から 43%）の参加者の間で最も大きかった。2021 年 3 月における躊躇は 18～39 歳の成人（44.1%），学位の無い人（42.9%），世帯収入が 50,000 ドル以下（43.7%）で高かった。ワクチン接種に対する公的信頼の計算値は、2020 年 10 月には全ての人口統計学群で横断的に低かったが（0～6 のスケールで 1.7～3.1）、2021 年 3 月までに全群で有意に上昇した。最も大きな上昇は、黒人とヒスパニックの参加者（0.6 ポイント増加）と単科大学の学位の人（0.7 ポイント増加）によって報告された [265]。

☆ワクチン接種率を上げることは、公衆衛生上の鍵となる課題である。ワクチン接種控えと、ワクチン接種意図の成就の失敗を克服するには、有効な意思疎通手段が必要である。ロサンゼルスの研究者は、COVID-19 ワクチン接種率への行動介入の効果を試す 2 つの連続した無作為化対照比較試（RCTs）を行った。ワクチンを目立たせ、簡単にする文字から成る催促（reminder）を設計し、ワクチン接種の資格の知らせの後、1 日後（第 1 RCT；N=93,354）及び 8 日後（第 2 RCT；N=67,092）に健康システムの患者に配布した。最初の催促は、健康システム内で、催促後 6 日以内の予約と 4 週間以内のワクチン接種率を、それぞれ 6.07（84%の相対的上昇）及び 3.57（26%の相対的上昇）パーセント・ポイント上昇させた。2 回目の催促は、それらの結果をそれぞれ 1.65（53%）及び 1.06（17.23%）パーセント・ポイント上昇させた。1 回目の催促は、患者に、ワクチンは既に自分達の所有であると感じさせた場合に、より効果が大きかった。しかし、それをワクチン接種控えに対処する情報介入と組み合わせることが効果を高めるという根拠は認められなかった。ワクチンの意図を調べるオンラインでの研究（N=3,182）では、最初の RCT からの広がるパターンが認められ、実地での探索的試験介入が重要であることを強調していた [266]。
［健康上の選択を促進する行動の気付きを設計に情報を与え、ワクチンを容易にし、所有の感覚を誘導する価値を強調する。］

---

[265] M. Daly, et al. Public trust and willingness to vaccinated against COVID-19 in the US from October 14, 2020, to March 29, 2021. JAMA, May 24 (online), 2021.
[266] H. Dai, et al. Behavioral nudge increase COVID-19 vaccination. Nature, August 2 (online), 2021.

◎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 [267]。

☆ワクチンは、現行の SARS-CoV-2 パンデミックが世界中に及ぼしている甚大な公衆衛生的・経済的負担を緩和するための強力な手段であるが、ワクチンの分布は国家間で不公平なままである。“ワクチン・ナショナリズム”が及ぼす可能性のある疫学的・進化的影響を調べるため、カナダ，米英，オーストラリアの研究者は、2 地域の間での貯蔵の単純なシナリオを含む以前からのモデルを拡げた。一般論としては、ワクチンが広く利用可能で、それらが付与する免疫が強い場合には、ワクチン用量を分け合うことは地域横断的に全症例数を最小化する。各地域の人口と伝播率が異なる場合には、進化の仮定とワクチンの利用可能性に

[267] A. Gadoth, et al. Cross-sectional assessment of COVID-19 vaccine acceptance among health care workers in Los Angels. Ann Intern Med, February 9 (online), 2021.

よって、多くの微妙な点が出て来た。自然免疫の減衰が進化の可能性に最も寄与する場合、低い利用可能性の地域での維持された伝播が抗原の進化の可能性を増加させ、世界的な疫学的特徴に影響する新たな変異株の出現を起こし得る[268]。
［パンデミックの世界的な抑制のためには迅速で公平なワクチン分布の重要であることを強調する。］

☆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[269]。
［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[270]。
［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。］

---

[268] C. E. Wagner, et al. Vaccine nationalism and the dynamics and control of SARS-CoV-2. Science, 373, 6562, eabj7364, September 24, 2021.
[269] K. M. Bubar, et al. Model-informed COVID-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. Science, January 21 (first release), 2021.
[270] P. Sah, et al. Accelerated vaccine rolleout is imperative to mitigate highly transmissible COVID-19 variants. EClinMed, 35, 100865, May 1, 2021.

◎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 [271]。

［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 ワクチン接種の展開は、多面的性質があり、その実績はワクチン接種の速度，ワクチンの性能，個人のリスクの不均一性の依存している。フランスの研究者は、年齢，基礎疾患，伝播動態による重症のリスクを考慮する数理モデルを作り、ワクチン展開の早期におけるワクチン優先戦略を比較し、フランスにおけるワクチン接種率の関数として、何れかの方策が緩和可能となる程度を定量した。リスクの高い人を優先することは、仮にワクチンが重症度だけを低減させるなら病気と死亡を最も減少させるが、仮にワクチンが伝播性や易感染性を実質的に低下させるなら、その重要性は低下した。年齢は優先接種を考える上で最も重要な因子である。更に、基礎疾患について考慮することが資源が不足している状況の中での接種の実績を上げた。2021 年秋の前に、重症度を 90%までに，易感染性を 80%までに低下させるワクチンを用いて、65 歳以上の人の 90%と 18 歳～64 歳の人の 70%のワクチン接種を行うならば、高度に伝播性の変異株（基本再生産数 $R_0$=4）が流行する場合に、フランスにおける入院を 1 日 1000 入院未満で維持させるには、伝播率を 15%～27%低下させる抑制策を維持すべきであると考えられた。仮に 65 歳以上の人が 90%ワクチン接種すると仮定すると、完全な抑制策の緩和は、18 歳～64 歳で 89～100%または 0 歳～64 歳で 60～69%の接種率で達成出来ると考えられた [272]。

---

[271] F. Haghpanah, et al. Analysis of the potential impact of durability, timing, and transmission blocking of COVID-19 vaccine on morbidity and mortality. EClinMed, 35, 100863, May 1, 2021.

[272] C. T. Kiem, et al. A modelling study investigating short and medium-term challenges for COVID-19 vaccination: From prioritisation to the relaxation of measures. EClinMed, 38, 101001, August 1, 2021.

［年齢と基礎疾患に基づくワクチンの優先接種戦略は疾患の負荷を減少させることが出来る。完全に抑制策を緩和するには、非常に高いワクチン接種率が必要と考えられる。可能であれば、子供のワクチン接種は、この目的を達成するのに必要な接種率の目標を低めることが可能となる。］

◎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、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 [273]。
［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。］

☆☆ワクチンの将来の開発を支援するため、防御と相関する因子を同定するための COVID-19 からの免疫防御の予測モデルが緊急に必要とされている。そのため、オーストラリアの研究者は、7 つの現行のワクチン（mRNA-1273，NVX-CoV2373，BNT162b2，rAd26-S+rAd5-S，ChAdOx1 nCoV-19，Ad26.COV2.S，CoronaVac）及び 1 つの回復者コホート

[273] 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.

の研究データを用いて、in vitro 中和レベルと SARS-CoV-2 感染からの観察された防御の間の関係を解析した。各研究で異なる検査法が用いられていたため、中和抗体価は、同じ研究での同じ検査法を用いた回復者の抗体価の平均値で正規化した。その後、各研究における、その正規化した中和レベルを、7 つの第 3 相試験で報告されている対応する防御効果に対して比較した。正規化した中和レベルと、異なるワクチンの間で報告されたワクチンの防御効果の間に、顕著に強い非線形相関を認めた（Spearman γ=0.905；p=0.0046）。更に、回復者の抗体価の平均値の 79.2%という BBV152（Covaxin）で観察された中和を用いると、新たなワクチンの予測される効果は 79.6%（95%CI：72.6-83.0）だったが、それが報告された 80.6%の効果と非常に近く適合していた。このモデルでは、検出可能な SARS-CoV-2 感染に対する 50%防御の中和レベルは、回復者レベルの平均の 20.2%（95%CI：14.4-28.4）と計算された。重症感染症からの 50%防御に必要な中和の計算値は有意に低かった（回復者レベルの平均の 3%［95%CI：0.7-13］，p=0.0004）。ワクチン接種後の最初の 250 日に渡る中和抗体の抗体価の低下のモデルは、SARS-CoV-2 感染からの防御の有意な低下を予測したが、重症からの防御は概ね維持された。SARS-CoV-2 変異株の幾つかに対しては、ワクチンを作製した系統と比較して、中和抗体価が低下したが、モデルは中和とウイルスの変異株への効果の関係を予測した。このモデルでは、懸念される変異株への中和抗体価の低下は、野生型ウイルスに対する防御効果が低いワクチンに対して、より大きく影響した。例えば、5 倍低い中和抗体価は、効果の高いワクチンでは効果を 95%から 77%に低下させたが、最初の効果の低いワクチンでは、70%から 32%に低下させた。中和レベルは免疫による防御効果を高度に予測し、パンデミックの将来の軌跡を抑制するワクチンの戦略の開発を補助する SARS-CoV-2 免疫防御のエビデンスに依拠したモデルを提供する[274]。
［例えば、インフルエンザでは、1：40 の血球凝集素阻害効果価が、インフルエンザ感染からの 50%防御を提供すると考えられている。］

○多くのワクチン配分ガイドラインが、計画者に不公平を認識させ、理想的には減少させるようにさせている。米国では、CDC の 64 の自治体（50 州，コロンビア区，5 市，8 準州）の各々で割り当ての枠組みが決定されている。米国の研究者は、2020 年 11 月 8 日に公表されたワクチン割り当て計画を 2021 年 3 月 30 日まで追跡した解析した。不利益指標と関連する場所に基づく測定を用いて不公平を減少させる提案を、各自治体が採用しているか否かを調べた。2021 年 3 月 30 日までに、14 の自治体は、COVID-19 発生率などの尺度と組み合わせて特異的な郵便番号を優先し、不利益指標を用いる自治体は、2020 年 11 月は 19 自治体だったが、2021 年 3 月 30 日には 37 自治体（34 州を含む）だった。指標の採用は、不利益な共同体の割合が最も大きい自治体の中で、7 から 14 に倍増していた。5 つの

[274] D. S. Khoury, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med, 27, 1205-1211, July 2021.

適用が鑑別されたが、それらは、(1) ワクチンやワクチン接種の予約の割合の増加を通じて不利益な群を優先する；(2) 優先する群と地域を明らかにする；(3) 働き掛けと情報提供を調整する；(4) 接種施設の所在を計画する；(5) 接種をモニターする、だった[275]。
［割り当て計画の公平性を中央で確保するため、連邦，州，地域レベルの政策作製者は、不利益指標と関連する場所に基づく測定の採用を普遍化するべきである。］

☆COVID-19 ワクチンの広い受容は十分な免疫範囲の達成と世界的パンデミックを終焉させるのに重要であるが、ワクチンの大規模接種が始まったばかりである低所得の国の COVID-19 ワクチンへの態度を調べた研究は少ない。アジア，アフリカ，南アメリカの 10 の低または中所得国（LMICs）と、ロシア（上中所得国），米国（高所得）をカバーする 15 の調査標本（全 44,260 人）にわたって COVID-19 ワクチンへの受容を解析した。LMIC の調査標本の COVID-19 の接種希望は、米国（平均 64.6%）やロシア(平均 30.4%)と比較して、相当に高かった（平均 80.3%，中央値 78%，範囲 30.1%）。LMICs におけるワクチンの受容は、主として COVID-19 に対する個人の防御についての関心で説明され、副作用への懸念が最も頻繁な躊躇の理由だった。医療従事者が、最も信頼されている COVID-19 ワクチンの案内の情報源だった[276]。
［南半球へのワクチンの優先配布は、世界的な免疫範囲を進める上で、高いリターンが期待できると考えられる。ワクチン・キャンペーンは、申告された高いレベルの受容を実際の接種へと置き換えることに焦点を置くべきである。解析された LMICs では、残存する躊躇へ働きかけるには、医療従事者によって伝えられる効果と安全性を強調するメッセージが効果的と考えられる。］

◎T 細胞はウイルス感染を抑制し、ワクチンの持続性を促進するが、COVID-19 では軽症と関連する。MMR または Tdap ワクチン接種が COVID-19 を緩和する交差反応 T 細胞を誘導するか否かを検討した米国の研究では、体外で SARS-CoV-2，MMR，Tdap を付加された抗原提示細胞（APC）と COVID-19 の回復者，未感染者，COVID-19 mRNA ワクチン接種を接種した供血者からの自家 T 細胞を共培養し、T 細胞活性化と表現型を IFN-γELISpot 検査とフロー・サイトメトリーによって検出した。ELISA 検査と検証研究で、APC 由来サイトカインの T 細胞活性化の誘導を調べた。TCR クローン型と scRNA-seq で T 細胞の交差反応性とそれらの転写プロファルを調べた。COVID-19 の患者の傾向加重解析で、COVID-19 の転帰への MMR と Tdap の効果を見積もった。COVID-19 の回復者とワクチン接種者において、SARS-CoV-2（Spike-S1 とヌクレオカプシド），MMR，Tdap タンパク

[275] H. Schmidt, et al. Equitable allocation of COVID-19 vaccines in the United States. Nat Med, May 18 (online), 2021.
[276] J. S. Solís Arce, et al. COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy in low- and middle-income countries. Nat Med, July 16 (online), 2021.

への T 細胞応答との間には高い相関が認められた。重複する T 細胞群は、防御的抗ウイルス免疫に関わるエフェクター記憶 T 細胞サブセット（Terma）を含んでいて、それらの検出には、T 細胞を過敏として活性化することが知られている APC 由来 IL-15 が必要だった。SARS-CoV-2，MMR，Tdap を認識している、抗原を経験した T 細胞は同じ TCRs を共有していて、交差反応性 TCR レパートリーは Terma の特徴を持っていた。COVID-19 患者の中で、MMR または Tdap ワクチン接種をした人において、疾患重症度の指標が、それぞれ 32～38%及び 20～23%減少していた[277]。

［SARS-CoV-2 によって再活性化された Tdap と MMR の記憶 T 細胞は重症 COVID-19 に対する防御を提供すると考えられた。］

◎COVID-19 ワクチン 2 回接種後の COVID-19 関連入院と死亡のリスクを予測するアリゴリズムを導出し検証するための、国の COVID-19 ワクチン，SARS-CoV-2 の結果，入院，全身性がん治療，放射線療法，国家死亡及びがん登録のデータ，を用いた英国の人口ベースの前向きコホート研究では、2020 年 12 月 8 日～6 月 15 日に COVID-19 ワクチンの 1 回または 2 回接種を行った 19～100 歳の成人を対象とした。主要評価項目は、COVID-19 関連死亡で、副次的評価項目は COVID-19 関連入院だった。評価項目は、各ワクチン接種後 14 日目から評価された。モデルを導出コホートに適合し、予測変数の幅を用いたリスク方程式を導出した。性能は、一般医療の別の検証コホートで評価した。導出コホートの 6,952,440 人のワクチン接種者のうち、5,150,310 人（74.1%）が 2 回接種していた。2031 の COVID-19 死亡と 1929 の COVID-19 入院のうち、81 死亡（4.0%）と 71 入院（3.7%）が 2 回目接種後 14 日以上で起こった。リスク・アルゴリズムは年齢，性，民族の由来，貧困，BMI，合併症の幅，SARS-CoV-2 感染率を含んでいた。COVID-19 死亡の発生率は、年齢と貧困，男性，パキスタンの民族の由来で上昇した。死因特異的ハザード比は、ダウン症（12.7 倍の上昇），腎移植（8.1 倍），鎌状細胞病（7.7 倍），ケアホームの居住者（4.1 倍），化学療法（4.3 倍），HIV/AIDS（3.3 倍），肝硬変（3.0 倍），神経疾患（2.6 倍），最近の骨髄移植または過去の実質臓器移植（2.5 倍），認知症（2.2 倍），パーキンソン病（2.2 倍）の患者で最も高かった。リスクの上昇した他の疾患には（1.2～2.0 倍の範囲の上昇）、慢性腎臓病，血液がん，てんかん，慢性閉塞性肺疾患，冠血管性心臓疾患，脳卒中，心房細動，心不全，血栓塞栓症，末梢血管病，2 型糖尿病があった。関連の同様のパターンが、COVID-19 入院について認められた。2 回目接種後に相関が異なることを示す根拠は無かったが、絶対リスクは低下した。リスク・アルゴリズムは、検証コホートにおける COVID-19 死亡までの時間の変化の 74.1%（95%CI：71.1-77.0）を説明した。識別は高く、D 統計が 3.46（3.19-3.73），C 統計が 92.5 だった。性能は、各ワクチン接種後について同様だった。

---

[277] V. Mysore, et al. Protective heterologous T cell immunity in COVID-19 induced by the trivalent Measles-Mumps-Rubella and Tetanus-Diphtheria-Pertussis vaccine antigens. Med, August 13 (online), 2021.

COVID-19 死亡のリスクが最も高いと予測されたトップ 5%では、70 日以内の COVID-19 死亡を同定する感度は 78.7%だった [278]。

☆☆COVID-19 ワクチン接種率の失速は、公衆衛生への脅威である。ワクチン接種率を上げるため、世界中の政府は金銭的動機付けを考慮している。保証された支払いが COVID-19 のワクチンの受容に与える影響を調べた欧米の研究では、スェーデンで大規模な事前登録の無作為化対照比較試験（N=8,286）を行い、データを人口全体の行政的ワクチン記録と結び付けた。24 ドル（SEK200）の慎ましい金銭の支払いは、ワクチン接種率をベースラインの 71.6%から 4.2 パーセント・ポイント増加させていた（p=0.005）。対照的に、行動的な後押し（behavioral nudge）はワクチンを接種するという宣言された意図を上昇させたが、ワクチン接種率への影響は小さく、統計学的に有意でない影響しか与えなかった [279]。

◎2021 年 4 月～7 月の個人レベルのワクチンの意思と接種を調べ、ワクチンの接種の可能性または接種が増加したと報告した人の特徴を調べた、確率に基づく約 9000 人の 18 歳以上成人のインターネット・パネルでの繰り返し調査のデータを用いた研究では、対象者は、有効な統計学的干渉の考慮し、ウェッブの基づくパネルの利便性からのカバー率の問題を避けるために、住所を基にしたサンプリングで募集された。対象者の調査は 2020 年 3 月 10 日に始められ、最初は 2 週間に 1 度、2021 年 2 月 17 日からは月 1 回の COVID-19 についての調査が行われた。全体で、89%の対象者が経時的調査に同意した。各調査機会について、同意を得た対象者の 14 分の 1（2021 年 2 月 17 日から 28 分の 1）が、毎日、2 週間にわたって調査を完了するように促された。2021 年 4 月 14 日～5 月 25 日（70%の完了率）と 2021 年 6 月 9 日～7 月 20 日（完了率 67%）の 2 つの調査機会を、2021 年 4 月／5 月にワクチン接種していなかった応答者に注目して解析した。各調査機会において、対象者に、COVID-19 ワクチンを接種したかどうか質問し、もしワクチン接種していなければ、「どの程度の割合で、貴方はワクチン接種するか」（応答の選択肢は、「非常に高い」,「割合高い」,「分からない」,「割合低い」,「非常に低い」）と訊いた。4 月／5 月のワクチンの接種の意思または 6 月／7 月の意思を比較し、強い強固なポワソン回帰を用い、4 月／5 月に接種の程度は「分からない」,「割合低い」,「非常に低い」だった応答者の中で、6 月／7 月のワクチン接種の意思の人口統計学的予測因子を調べた。4 月／5 月の調査は 6052 人の応答者（2039 人がワクチン未接種）を対象とし、6 月／7 月の調査は 5839 人（5747 人がワクチン接種／可能性の応答をしていた）を対象としていて、それらの応答者の 1683 人（加重 N＝1967）は 4 月／5 月の対象基準にも適合していた（未接種と報告していた）。調査の間隔の平均期

---

[278] J. Hippisley-Cox, et al. Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. BMJ 2021;347:n2244, September 17 (online), 2021.
[279] P. Campos-Mercade, et al. Monetary incentives increase COVID-19 vaccinations. Science, October 7 (online), 2021.

間は 56.5 日（SD 4.6）だった。解析サンプルの 55.6%は女性（平均［SD］44.9 歳［16.1］）だった。ワクチンを接種していない応答者のワクチン接種の可能性は、4 月／5 月と 6 月／7 月で、大半は、同じか、多少変わったにすぎなかった。4 月／5 月にワクチン接種の可能性が「割合高い」「非常に高い」だった 564 人のうちで、257 人（45.6%）が 6 月／7 月までにワクチン接種し、211 人（37.3%）が「割合／非常に高い」ままで、96 人（17.0%）が「分からない」,「割合／非常に低い」になった。4 月／5 月に「割合／非常に低い」,「分からない」だった 1967 人の応答者の 1403 人（71%）のうち、1199 人（85.5%）は 6 月／7 月もそのままで、102 人（7.3%）が 6 月／7 月までにワクチン接種していて、101 人（7.2%）が「割合／非常に高い」だった。ワクチン接種の可能性の上昇と有意に相関する因子は、50 歳～64 歳，都市／郊外地域，アジア人，民主党員だった [280]。

☆☆COVID-19 ワクチンとインフルエンザ・ワクチンの同時接種について調べた多施設無作為化対照第 4 相比較試験では、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 を 1 回接種した成人を英国の 12 施設で登録し、その年に適したインフルエンザ・ワクチンまたはプラセボの、COVID-19 ワクチンの 2 回目接種と並行しての接種に、1 対 1 で割り付けられた。3 週間後に、プラセボを接種した群ではインフルエンザ・ワクチンを接種し、インフルエンザ・ワクチン接種した群ではプラセボを接種した。参加者は 6 週間経過観察された。インフルエンザ・ワクチンは、3 つの季節性不活性化ワクチンだった（3 価の MF59C アジュバント、細胞性または組換え 4 価のワクチン）。参加者と研究者は割付にマスクされた。主要評価項目は、最初の試験における接種後 7 日の、参加者が報告した 1 つ以上の自発的全身性反応で、25%未満の差は非劣性と考えた。解析は、治療企図ベースで行われた。局所と非自発的な全身性の反応と液性応答も調べられた。2021 年 4 月 1 日～6 月 26 日に、679 人の参加者が 6 コホートのうちの 1 つに募集された（129 人が ChAdOx1 nCoV-19 と細胞性 4 価インフルエンザ・ワクチン，139 人が BNT162b2 と細胞性 4 価インフルエンザ・ワクチン，146 人が ChAdOx1 nCoV-19 と MF59C アジュバント 3 価インフルエンザ・ワクチン，79 人が BNT162b2 と MF59C アジュバント 3 価インフルエンザ・ワクチン，128 人が ChAdOx1 nCoV-19 と組換え 4 価インフルエンザ・ワクチン，58 人が BNT162b2 と組換え 4 価インフルエンザ・ワクチン）。340 人はインフルエンザ・ワクチンと COVID19 ワクチンの 2 回目の同時接種を 0 日目，21 日目にプラセボを接種に割り付けられ、339 人はプラセボと COVID-19 ワクチンの同時接種を 0 日目，21 日目にインフルエンザ・ワクチン接種に割り付けられた。非劣性は 4 つのコホートで示された。ChAdOx1 nCoV-19 と細胞性 4 価インフルエンザ・ワクチン（インフルエンザ・ワクチンからプラセボを引いたリスク差-1.29%［95%CI:-14.7-12.1］), BNT162b2 と細胞性 4 価インフルエンザ・ワクチン（6.17%［95%CI:-6.27-18.6］），BNT162b2 と MF59C アジュバント 3 価インフルエンザ・ワクチン（-12.9%

[280] P. G. Szilagyi, et al. Changes in COVID-19 vaccine intent from April/May to June/July 2021. JAMA, October 13 (online), 2021.

［-34.2-8.37］), ChAdOx1 nCoV-19 と組換え 4 価インフルエンザ・ワクチン (2.53%［-13.3-18.3］) だった。他の 2 つのコホートでは、95%信頼区間の上限は 0.25 の非劣性境界を越えていた (ChAdOx1 nCoV-19 と MF59C アジュバント 3 価インフルエンザ・ワクチンで 10.3%［95%CI：-5.44-26.0］, BNT162b2 と組換え 4 価インフルエンザ・ワクチンで 6.75%［-11.8-25.3］)。ワクチンに対するほとんどの全身性反応は軽症または中等症だった。局所と非自発的全身性反応は、無作為に割り付けられた両群間で同様だった。1 例の重篤な有害事象である重症の頭痛での入院は、試験の介入に関連していると考えられた。免疫応答は悪く影響されていなかった [281]。

［ChAdOx1 nCOV-19 または BNT162b2 とその年に適したインフルエンザ・ワクチンの同時接種は、安全性に関する懸念を起こさず、両方のワクチンへの抗体応答を保っていた。
COVID-19 ワクチンとインフルエンザ・ワクチンは違う腕に筋注して接種した。］

◎指令はワクチン接種率を上げるが、その効果は誰をカバーするか, 制裁, 例外と関係する。パンデミックの始まりからの COVID-19 ワクチン指令を促進または妨害する州レベルの法的介入を調べた研究では、2020 年 1 月からの法的介入について、2021 年 8 月 9 日～9 月 15 日にデータを集めた。解析の対象には、提案された、また、施行された法案や法を含み、施行された幹部レベルの法的細目を含んだ。ワクチン指令を阻害する法的介入または促進する法的介入を群分けして、それらが規制しようとしているドメインを、雇用, 学校入学, ワクチン・パスポート, その他にサブグループ化した。その他のカテゴリーには広い、明確でない、または他のカテゴリーに合わない試みを含んだ。1 つの介入が複数のカテゴリーに適合する場合には、両方のカテゴリーに含まれた。更に、最初の法的介入が施行されたかどうかをコード化した。幹部の指令は常に施行されたと計算した。その後定性的解析を行い、（1）法的介入が政府や組織をワクチンの命令から妨害しようとするメカニズム（義務的なワクチン・プログラムからの政府の財源を制限するなど), （2）違反のための強化法を同定し、列挙した。2021 年 9 月 15 日の時点で、46 州が 148 の、ワクチン指令を妨害するか、促進する法的介入を提案するか、施行していた。これらの介入のうち、19 は行政的または幹部の行動だった。解析された各カテゴリーで、より多くの介入が、指令を促進する (11.5%［17/148］) より指令を妨害する (88.5%［131/148］) ものだった。雇用 (妨害 81.4%［48/59］, 促進 18.6%［11/59］), 学校入学（妨害 80.0%［28/35］, 促進 20.0%［7/35］), ワクチン・パスポート（妨害 97.4%［38/39］, 促進 2.6%［1/39］), その他（妨害 100%［32/32］, 促進 0%［0/32］）だった。指令を妨害するための介入が促進するための介入より多くても、指令を促進する介入（70.6%［12/17］）の方が、妨害する介入（32.8%［43/131］）よりも、より

[281] R. Lazarus, et al. Safety and immunogenicity of concomitant administraton of COVID-19 vaccine (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): multicantre, randomized, controlled, phase 4 trial. Lancet, November 11 (online), 2021.

実施され易かった。定性的解析では、運転免許の書き換えがワクチンの状態によって影響されないことを確認する，政府の指令の財源を防ぐなど、指令妨害するのに用いられている様々なメカニズムを同定した。強化法には、指令を導入し、違反者を解雇し、罰金を科し，監獄に収容する自治体政府に対して訴訟を起こすように市民を促進することなどがあった。幾つかの州では前もって例外や全ての未来の指令を拒む権利を作ったり、ワクチンの状態に基づく差別に対する防御を確立した。13 州は、ワクチン指令を妨害する理由として、FDA の承認が無いことを挙げていた [282]。

（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化 Phase 1/2 比較試験が行われ、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、$5\times10^{10}$ 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

[282] B. Fernandes, et al. US state-level legal intervention related to COVID-19 vaccine mandates. JAMA, December 2 (online), 2021.

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）[283]。

☆18～55 歳の健常成人を対象とした ChAdOx1 nCoV-19 の無作為化単盲検第 1/2 相比較試験では、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、被検者の認容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 [284]。

☆18～55 歳の健常成人を対象とした ChAdOx1 nCoV-19 の無作為化単盲検第 1/2 相比較試験における 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、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 [285]。

☆☆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化単盲検第 2/3 相比較試験の第 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（$2.2\times10^{10}$ 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

---

[283] 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.
[284] 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. Nat Med, 27, 279-288, February, 2021.
[285] 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. Nat Med, 27, 270-278, February, 2020.

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 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 [286]。

☆ChAdOx1 nCoV-19 の第 2/3 相試験（COV002）の中で行われた単アーム非盲検ワクチン接種の研究では、18~55 歳の HIV の成人が、英国の 2 つの HIV 診療所で登録された。対象となった参加者は、抗レトロウイルス療法（ART）の実施中で、血漿中の HIV 量が検出できず（<50 copies/mL）、CD4 数が 350 細胞/μL を充たした。ChAdOx1 nCoV-2 の 2 回接種は、4～6 週間間隔で接種された。主要評価項目はワクチンの安全性と反応原性で、重篤な有害事象と自発的な局所と全身の反応だった。液性応答は、抗 spike IgG ELISA 及び抗体を介する生ウイルス中和で測定された。細胞を介する免疫応答は ex-vivo IFN-γ酵素結合免疫スポット検査（ELISpot）と T 細胞増殖で測定された。全結果は、同年齢で同ワクチン用量の群の中で COV002 試験の HIV 非感染群と比較され、1 回目接種後 56 日まえ報告された。結果は 2 回の接種を行ない、利用可能な検体のあった全患者で解析された。2020 年 11 月 5 日～11 月 24 日に、HIV の 54 人の患者（全員男性，年齢の中央値 42.5 歳［IQR：37.2-49.8］）が登録され、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種を受けた。登録時の CD4 数の中央値は、694.0 細胞/μl（IQR：573.5-859.5）だった。重篤な有害事象は起こらなかった。1 回目の接種後 7 日間に起こった局所と全身の反応には、接種部位の疼痛（利用可能なデータで 49%［26/53］），疲労（47%［25］），頭痛（47%［25］），不快感（34%［18］），悪寒（23%［12］），筋痛（36%［19］），関節痛（9%［5］），嘔気（8%［4］）で、頻度は HIV 陰性の参加者と同様だった。ELISA で測定した抗 spike IgG 抗体は 42 日目にピークとなり（中央値 1440 ELISA 単位［EUs］［IQR：704-2728］，n=50）、56 日目まで維持された（中央値 941 EUs［531-1445］，n=49）。56 日目の抗 spike IgG 応答の大きさと CD4 数（p=0.93）または年齢（p=0.48）の間に相関は認められなかった。ELISpot と T 細胞増殖応答は 1 回目接種後 14 日目と 28 日目にピークとなり、56 日目まで維持された。HIV 非感染者と比較して、SARS-CoV-2 spike に特異的な液性及び細胞性応答の大きさと持続に差は認められなかった（全解析について p>0.05）[287]。
［HIV 感染者のコホートでも、ChAdOx1 nCoV-19 は安全で免疫原性があり、ART で良好に抑制された患者に対するワクチン接種が支持された。］

☆☆☆英国，ブラジル，南アフリカにおける 4 つの無作為二重盲検比較試験の中間解析で

---

[286] 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.
[287] J. Frater, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in HIV infection: a single-arm substudy of a phase 2/3 clinical trial. Lancet HIV, June 18 (online), 2021.

は、18 歳以上の参加者は 1 対 1 で ChAdOx1 nCoV-19 または対照（髄膜炎菌グループ A, C, W, Y の複合ワクチンまたは生理食塩水）に無作為に割り付けられた。ChAdOx1 nCoV-19 群では、5×$10^{10}$ ウイルス粒子（標準用量 SD/SD コホート）の 2 回接種を受けたが、UK のサブセットでは、1 回目は半量（低用量）で 2 回目は標準用量の接種を受けた（LD/SD コホート）。2020 年 4 月 23 日～11 月 4 日に 23,848 人の参加者が登録され、11,636 人（英国で 7548 人，ブラジルで 4088 人）が最初の効果の中間解析の対象となった。主要評価項目には、抗体陰性の参加者における 2 回目のワクチン投与の 14 日目以後の検体での核酸増幅検査陽性の症候性 COVID-19 が含まれ、2020 年 11 月 4 日までのデータが用いられた。2 回の通常用量の接種（SD/SD）を受けた参加者では、ワクチンの効果は 62.1%（95%CI：41.0-75.7；ChAdOx1 nCoV-19 群 0.6%［27/4440］vs 対照群 1.6%［71/4455］）で、1 回目に低用量を 2 回目に通常用量の接種（LD/SD）を受けた参加者では効果は 90.0%（64.7-97.0；ChAdOx1 nCoV-19 群 0.2%［3/1367］vs 対照群 2.2%［30/1374］，$p_{interaction}$=0.010）。両群にわたる全体ではワクチンの効果は 70.4%（95%CI：54.8-80.6；0.5%［30/5807］vs 1.7%［101/5829］）だった。最初の通常量の接種後 21 日以後のワクチンの効果は 64.1%（50.5-73.9；ChAdOx1 nCoV-19 群 0.8%［51/6307］ vs 対照群 2.2%［141/6297］）だった。イングランドとウェールズでは毎週の自己スワブ検査が行われ、無症候感染と報告されない症状が 69 人（LD/SD で 24 人［ChAdOx1 nCoV19 群 7 人 vs 対照群 17 人］，SD/SD で 45 人［ChAdOx1 nCoV19 群 22 人 vs 対照群 23 人］）の参加者で検出された。無症候感染や報告されない症状についてのワクチンの効果は SD/SD 群で 3.8%（95%CI：-72.4-46.3），LD/SD 群では 58.9%（1.0-82.9）だった。最初の接種後 21 日目から COVID-19 で入院する症例が 10 例あったが、全て対照群だった。2 例は重症 COVID-19 に分類され、1 例が死亡した。74,341 人・月の安全観察が行われ（中央値 3.4 ヶ月［IQR：1.3-4.8］）、175 重症有害事象が起き、84 事例は ChAdOx1 nCoV-19 群，91 事例は対照群だった。3 事例がワクチンと関連する可能性があると分類された。1 例が ChAdOx1 nCoV-19 群で 1 例が対照群、1 例は割り付けが伏せられたままだった [288]。

☆☆☆ChAdOx1 nCoV-19 の 3 つの無作為化単盲検比較試験（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

[288] M. Voysey, et. al. Safety and efficacy of the ChAOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomized controlled trial in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet, 397, 10269, 99-111, January 9, 2021.

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 [289]。

［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。

---

[289] 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, 397, 10277, 881-891, March 6, 2021.

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化比較試験では、18 歳から 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[290]。

［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

---

[290] S. A. Madhi, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. N Engl J Med, 384, 20, 1885-1898, May 20, 2021.

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 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。]

☆☆南アフリカでの HIV に感染している人と感染していない人における ChAdOx1 nCoV-19 の安全性と免疫原性を調べた進行中の二重盲検プラセボ対照第 1B/2A 相試験の中間解析では、18 歳～65 歳の HIV に感染している人と HIV 陰性の人が南アフリカで登録され、完全に割り付けを隠して、ChAdOx1 nCoV-19 またはプラセボの 28 日間隔でのプライム・ブースト接種に、無作為に 1 対 1 で割り付けられた。HIV 感染者の参加基準は、少なくとも 3 ヶ月抗レトロウイルス療法を行っていて、血漿 HIV ウイルス量が ml 当たり 1000 copies

未満だった。中間解析では、登録～2021 年 1 月 15 日に ChAdOx1 nCoV-19 の少なくとも 1 回の接種を受けた全参加者における安全性と反応原性を調べた。主要免疫原性解析は、試験の介入の 2 回接種を受け、ベースラインで SARS-CoV-2 抗体陰性の患者が対象となった。2020 年 6 月 24 日～11 月 12 日に、HIV 感染者 104 人と HIV 陰性者 70 人が登録された。HIV 感染者の 102 人（52 人がワクチン，50 人がプラセボ）と HIV 陰性者の 56 人（24 人がワクチン，22 人がプラセボ）が 1 回目の接種を受け、HIV 感染者の 100 人（51 人が）ワクチン，49 人がプラセボ）と HIV 陰性者の 46 人（24 人がワクチン，22 人がプラセボ）が 2 回目の接種も受けた。ベースラインで SARS-CoV-2 抗体陰性の参加者では、HIV 感染者で 164 の有害事象（86 がワクチン，78 がプラセボ）が、HIV 陰性者で 237 の有害事象（95 がワクチン，142 がプラセボ）が起こった。7 つの重篤な有害事象の中で、HIV 陰性者の 1 人の重度の発熱が試験の介入と確定的に関連があったが、HIV 感染者の 1 人の重度の ALT の上昇は関連が無いと考えられ、他の 5 つの重篤な有害事象は関連が無いとされた。HIV 感染者の 1 人が死亡した（関連が無いと考えられた）。HIV 感染者と HIV 陰性者は、野生型 Wuhan-1 Asp614Gly（D614G）に対する IgG 抗体応答を誘導した。ベースラインで SARS-CoV-2 抗原に抗体陰性の人では、28 日目の全長の spike に対する抗体の幾何平均濃度（GMC）は、HIV 感染者（n=36）では 163.7 結合抗体単位（BAU）/mL（95%CI：89.9-298.1）で、HIV 陰性者（n=23）では 112.3 BAU/mL（61.7-204.4）で、42 日目の GMC は、両群でブースター応答が認められた。ベースラインで SARS-CoV-2 陽性の HIV 感染者では、ベースラインで抗体陰性の HIV の人よりも、各接種回後の抗体応答が高かった。HIV の状態に関係なく、ベータ変異株（B.1.351）の全長の spike と受容体結合ドメインへ高レベルの結合抗体交差反応性が認められた。HIV 感染者で高抗体価の応答を起こした人は、主として登録時に受容体結合ドメインへの抗体が陽性だった人であるが、ベータに対する中和活性が保持された [291]。

☆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

[291] S. A. Madhi, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 in people living with and without HIV in South Africa: an interim analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1B/2A trial. Lancet HIV, August 17 (online), 2021.

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.1.1.7 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］）[292]。

☆☆☆米国，チリ，ペルーの成人における ChAdOx1 nCoV-19（AZD1222）の現在進行中の二重盲検無作為化プラセボ対照第 3 相比較試験では、ChAdOx1 nCoV-19（AZD1222）2 回接種の安全性，ワクチンの有効性と免疫原性を、プラセボと比較して、2 回接種後 15 日以上の COVID-19 の発症と重症 COVID-19 の予防について調べた。32,451 人の参加者が 2 対 1 で無作為に ChAdOx1 nCoV-19（21,635 人）またはプラセボ（10,816 人）に割り付けられた。ChAdOx1 nCoV-19 は安全で、重篤な有害事象は低い発生率で、受診した有害事象や、特に関心を持つ有害事象の発生率も低かった。発生率はプラセボ群と同様だった。自発的な局所と全身の反応は両群で概して軽度または中等症だった。全体での計算されたワクチンの効果は 74.0%（95%CI：63.5-80.5，p<0.001）で、18～64 歳で 72.8%（63.4-79.9），65 歳以上で 83.5%（54.2-94.1）だった。ワクチンの効果は、人口統計学的サブグループの幅に横断的に高かった。完全にワクチン接種された解析のサブグループでは、ChAdOx1

[292] K. R. W. Emary, et al. 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, 397, 10282, 1351-1362, April 10, 2021.

nCoV-19 群の 17,662 人の参加者の中で重篤または危篤の症候性 COVID-19 症例は認められなかったが、プラセボ群では 8550 人の参加者の中で 8 人（<0.1%）だった。ワクチンの計算された SARS-CoV-2 の感染（ヌクレオカプシド抗体が陽性）を抑制する効果は、64.3%（95%CI : 56.1-71.0, p<0.001）だった。SARS-CoV-2 spike タンパク結合及び中和抗体は、1 回目接種後上昇し、2 回目接種後 28 日で測定した歳には、更に上昇していた [293]。

☆☆ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後の免疫原性の持続，1 回目と 2 回目の接種間隔を延長した場合の免疫，2 回目接種後 28～38 週で接種した 3 回目のブースターへの応答を調べたオックスフォード大学の研究では、英国における第 1/2 相対照比較試験（COV001）に登録し、5 ×$10^{10}$ ウイルス粒子の 1 回または 2 回接種を受けた 18 歳～55 歳の参加者が、再度ワクチン接種の対象となった。本論文では、遅延した 2 回目接種（1 回目接種後 44～45 週）または 3 回目の接種（2 回目接種後 28～38 週）の反応原性と免疫原性が報告された。COVID-19 nCoV-19 の第 1/2 相（COV001）または第 2/3 相（COV002）単盲検無作為化対照比較試験に参加して、5 ×$10^{10}$ ウイルス粒子の 1 回または 2 回接種を受けた 18 歳～55 歳の参加者のデータが、比較目的に使われた。2021 年 3 月 11 日～21 日に、90 人が 3 回目のブースト接種のサブ研究に登録され、そのうち 80 人（89%）で反応原性（副反応）が評価可能で、75 人（83%）で抗体測定が評価可能で、15 人（17%）で T 細胞応答が評価可能だった。2 回接種コホートは、反応原性のデータのある 321 人（プライム・ブースト間隔が 8～12 週が 321 人中 267 人［83%］，15～25 週が 24 人［7%］，44～45 週が 30 人［9%］）と免疫原性のデータのある 261 人（プライム・ブースト間隔が 8～12 週が 261 人中 115 人［44%］，15～25 週が 116 人［44%］，44～45 週が 30 人［11%］）から構成された。1 回接種コホートの 480 人がワクチン接種後 44～45 週まで免疫原性が評価可能だった。ワクチン 1 回接種後約 320 日後に測定された抗体はベースラインで測定された抗体価より高いままだった（幾何平均抗体価 66.00 ELISA 単位［EUs］［95%CI : 47.83－91.08］vs 1.75 EUs［1.60-1.93］）。32 人が 1 回目接種後 44～45 週の遅延した 2 回目接種を受け、そのうち 30 人が免疫原性と反応原性の解析の対象となった。1 回目と 2 回目の接種間隔が長い方が、短い接種間隔より、ワクチン接種後 28 日の抗体価は高かった（総 IgG 抗体価の中央値は 8～12 週の接種間隔では 923 EUs［IQR : 525-1764］，15～25 週の接種間隔では 1860 EUs［917-4934］，44～45 週の接種間隔では 3738 EUs［1824-6625］）。3 回目の接種を受けた人の中では、抗体価（検体が入手可能だった 73 人［81%］で測定された）は、3 回目接種後 28 日（総 IgG 抗体価の中央値は 3746 EUs［IQR : 2047-6420］）に、2 回目接種後 28 日（1792 EUs［899-4634］）より有意に高かった（Wilcoxon 符号順位検定 p=0.0043）。T 細胞応答も 3 回目接種後に増強した（応答の中央値は、3 回目接種の直前の 100 万末梢血単核細胞［PBMCs］当たり 200 spot 形成単位［SPU］［IQR : 127-389］から 3 回目接種後

[293] A. R. Falsey, et al. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 vaccie. N Engl J Med, September 29 (online), 2021.

28 日の 100 万 PBMCs 当たり 399 SPU［314-662］に増加；Wilcoxon 符号順位検定 p=0.012）。2 回目または 3 回目接種後の反応原性は 1 回目接種後の反応原性より少なかった [294]。

☆オックスフォード大学では、3 ヵ国（英国，ブラジル，南アフリカ）における ChAdOx1 nCoV-19（AZD1222）の 4 つの進行中の第 1 相，第 2 相，第 3 相治験において、妊娠を解析した。子供を産む年齢の参加者（49 歳以下）が無作為に ChAdOx1 nCoV-19 または対照ワクチン接種に割り付けられた。妊娠は、全 4 つの治験で、除外基準となっていて、全女性参加者は、ワクチン前には尿中 β-hCG 検査陰性だった。ワクチン接種後に起こった妊娠を全て記録し、出生後 3 ヶ月まで経過観察した。9755 人の参加者のうち 121 人（1%）が治験中に妊娠を報告した。妊孕性の結果の解析について 93 人の妊婦が対象となり、そのうち 50 人が ChAdOx1 nCoV-19，43 人が対照ワクチンを接種していた。妊娠の結果の解析については 107 人の女性が対象となり、そのうち 72 人が ChAdOx1 nCoV-19，35 人が対照ワクチンを接種していた。流産は、妊娠週数 23 週以前の妊娠の喪失と定義された。ベースラインの特徴はワクチン群と対照群で同様で、最も大きな差異は年齢と現在の飲酒だった。減少した妊孕性と ChAdOx1 nCoV-19 の間の相関の根拠は無かった（率比［RR］1.14［95%CI：0.76-1.71］，p=0.53；妊娠中絶や流産を除く RR 1.08［0.66-1.79］，p=0.80）。妊娠の結果の解析では、国家的ワクチン展開プログラムで ChAdOx1 nCoV-19 または mRNA ワクチンを接種した対照ワクチン群の女性（n=14）と妊娠前に mRNA ワクチンを接種した 3 人の付加的な女性を除外した。2021 年 7 月 1 日のデータ・ロック時に、妊娠の結果の解析の対象の 107 の妊娠のうち 56（52%）が進行中だった。流産の割合は、ChAdOx1 nCoV-19 群で、対照ワクチン群と比較して高くなかった（RR 0.67［0.23-1.97］，p=0.51）。可能性のある交絡因子の効果を補正した解析では RR は低いままだったが、0.84 での統一に近くなった。解析時までに 15 の生誕があり、ChAdOx1 nCoV-19 群であった 3 つの早産は遅い段階の早産だった（妊娠週数 34～37 週）。両群で死産や新生児死亡は報告されなかった。ブラジルでは妊娠中絶は報告されなかったが、ブラジルでは妊娠中絶は違法であり、早期の妊娠喪失が全て流産だったかについては不確実性が残る。したがって、流産と妊娠中絶の組み合わせ解析が全所で行われ、ブラジルのデータを除き、別のサブグループで中絶だけと流産だけも解析した。このサブグループ解析では対照ワクチンを接種した 24 人と ChAdOx1 nCoV-19 を接種した 43 人が対象となった。妊孕性は、ChAdOx1 nCoV-19 で影響を受けなかった。更に、対照ワクチンを接種した女性と比較して、妊娠前に世界の ChAdOx1 nCoV-19 の治験でワクチンを接種した女性で流産の増加は無く、死産も起こっていなかった [295]。

---

[294] A. Flaxman, et al. Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomized controlled trials (COV001 and COV002). Lancet, September 1 (online), 2021.
[295] K. Hillson, et al. Fertility rates and birth outcomes after ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccination. Lancet, 398, 10312, 1683-1684, November 6, 2021.

☆COVID-19 感染とワクチン接種と関係した稀な神経学的合併症の報告の出現が規制上，臨床上，公衆衛生上の懸念となっている。英国の研究者は、自己対照症例シリーズを行い、ChAdOx1 nCoV-19（n=20,417,752）または BNT162b2（n=12,134,782）の 1 回目接種後、及び SARS-CoV-2 陽性検査（n=2,005,280）後の 28 日間における神経学的合併症による入院を調べた。ChAdOx1 nCoV-19 ではギラン・バレ症候群（ワクチン接種後 15～21 日目で発生率比［IRR］2.90［95%CI：2.15-3.92］）とベル麻痺（15～21 日目で IRR 1.29［1.08-1.56］）のリスクが増加していた。BNT162b2 では、出血性脳卒中のリスクが増加していた（15～21 日目で IRR 1.38［95%CI：1.12-1.71］）。独立したスコットランドのコホートでは、更に ChAdOx1 nCoV-19 とギラン・バレ症候群の間の相関を認めた（IRR 5.25［95%CI：3.00-9.18］）。全体で、ChAdOx1 nCoV-19 を接種した人で 10 万人当たり 38 人，SARS-CoV-2 陽性検査後で 10 万人当たり 145 人のギラン・バレ症候群の超過症例と見積もった [296]。［COVID-19 ワクチン接種後に神経学的合併症の増加したリスクを認めたが、これらの合併症のリスクは、SARS-CoV-2 陽性検査後の方が大きかった。］

（３）ワクチン誘発性血栓性血小板減少症（ChAdOx1 nCoV-19 関連）

☆☆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 人では、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 [297]。

---

[296] M. Patone, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. Nat Med, October 25 (online), 2021,

[297] A. Greinacher, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19

［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[298]。

☆☆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[299]。
［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。］

☆ChAdOx1 nCOV-19 を接種した患者に、ヘパリンを投与していないにもかかわらず、in vitor で PF4 の存在下に強く血小板を活性化する抗 PF4－ヘパリン抗体が高い抗体価で検出されると報告されている。この病態は、ヘパリン誘発性血小板減少症に類似した、ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症（VITT）と呼ばれている。フランスの研究者は、2021 年 3 月 19 日～4 月 1 日に、ChAdOx1 nCoV-19 接種後の VITT が疑われる 9 人の患者（年

---

vaccination. N Engl J Med, 384, 22, 2092-2101, June 3, 2021.
[298] N. H. Schultz, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med, 384, 22, June 3, 2124-2140, 2021.
[299] M. Scully, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. N Engl J Med, 384, 23, 2202-2211, June 10, 2021.

齢の中央値 44 歳）の血漿検体を解析した。脳静脈血栓症（6 人の患者）及び脾静脈血栓症（5 人の患者）が最も頻繁に認められた事象だった。脳静脈血栓と脾静脈血栓の両方が認められた 1 人の女性患者以外は、全患者に重度の血小板減少症（血小板数の中央値 29,000/mm³；範囲 9～61,000）が認められた。ヘパリン誘発性血小板減少症の診断に広く用いられている 2 つの迅速免疫検査が、血漿検体に PF4 特異的抗体を検出するために行われ、結果は全患者で陰性だった。他の 2 つの迅速検査が委託先検査所で何人かの患者について行われたが陰性で、1 人だけではっきりしない結果だった。また、3 つの異なる PF4 に特異的な酵素結合免疫吸着試験で血漿検体を検査し、異なる結果だった。PF4－ポリビニル（硫酸ビニル）（PVS）複合体を抗原標的として用いた検査だけによって、顕著な PF4 への IgG 抗体レベルが 7 人の患者で検出された。更に、吸光度も様々で、同様の検査での既報の値より低かった。VITT の診断は、PF4－PVS への IgG 抗体が認められた 7 人の患者の全員で、PF4－セロトニン放出検査によって確認されたが、2 人の患者では通常のセロトニン放出試験は陰性だった。血小板活性化は、FcγRⅡA 受容体に結合するモノクローナル抗体である IV.3 によって抑制されたが、ヘパリン誘発性血小板減少症の IgG 抗体を不活性化する IdeS（*Steptococcus pyogenes* に由来する IgG を分解する酵素）によっても抑制された。免疫グロブリンの静注は頭蓋内高血圧を伴う重症脳静脈血栓症の患者には不適切と考えられる。IdeS（イムリィフィダーゼ）は効果的な治療と考えられ、評価が必要である[300]。
［VITT を疑う患者での PF4 特異的抗体の検出には迅速な免疫検査は避けるべきである。最近提案されたアルゴリズムでは、臨床的に顕著な抗 PF4 抗体レベルが認められた場合には、非ヘパリン抗凝固療法を行うべきだとされているため、感度が高い、定量的な、免疫学的検査が強く勧められる。］

☆☆高用量の静脈内免疫グロブリン（IVIG）と抗凝固剤の使用は、COVID-19 に対するアデノウイルス・ベクター・ワクチンの稀な副作用であるワクチン誘発性血栓性血小板減少症（VITT）の治療に推薦されている。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に VITT が起こったカナダの最初の 3 例における IVIG 治療への応答の報告では、患者は 63 歳～72 歳で、1 人が女性だった。VITT が主として若年層で起こったという報告に基づき、報告の時点では、カナダは ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンの使用を 55 歳以上に制限していた。2 人の患者は四肢の動脈血栓があり、3 人目は脳静脈と動脈の血栓があった。ヘパリンや血小板因子 4（PF4）へ応答した血清により誘導された血小板活性化は多様なパターンで、血清における IVTT の症状が不均性を示唆していた。IVIG の開始後、血清における抗体誘導性血小板活性化の低下が 3 人の患者全員で認められた[301]

---

[300] C. V. Pharm, et. al. PF4 immunoassays in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. N Engl J Med, May 19 (online), 2021.
[301] A. Bourguignon, et al. Adjunct immune globlin for vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. N Engl J Med, 385, 5, 720-728, August 19, 2021.

［血栓症への高用量 IVIG の使用は、特に出血性疾患である免疫性血小板減少紫斑病患者における IVIG の投与後の血栓イベントが良く記載されてきたため、通常とは異なる。しかし、自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症の患者の場合と本報告の VITT では、IVIG による血清誘発性血小板活性化の徴候の阻害が血小板数の増加と相関していた。］

☆ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症（VITT）は、ChAdOx1 nCoV-19 接種後 5～30 日で起こる血栓症と血小板減少症で特徴付けられ、ヘパリンとは独立した血小板因子 4（PF4）抗体と相関している。VITT による死亡率は 30～60%である。ヘパリン不在下での PF4 の ELISA が診断的と考えられるが、機能的な検査（PF4 を加えたセロトニン放出試験［PF4 SRA］）が推奨されている。最初の治療は、非ヘパリン抗凝固薬と高用量静脈内免疫グロブリン（IVIG）などであるが、最初の治療に応答しなお VITT の患者に行うべき治療は明らかでではない。ChAdOx1 nCoV-19 接種後、PF4 SRA 陽性の VITT の 3 人の患者が、最初の治療にもかかわらず、持続的な血小板減少症と進行性の血栓症が起こった。受診時、各患者の D ダイマー・レベルは、測定に用いられた検査の定量上限を超えていた。患者は何れも COVID-19 ではなかった。患者 1 は、従来健康な 45 歳女性で、ワクチン接種後 11 日目に、左腎梗塞，両側副腎出血，サブ分画肺梗塞，右脊骨動脈と左内頸動脈の血栓で入院した。血小板数は 53,000/mm$^3$，aPTT は 40.1 秒，国際正規化比率（INR）は 1.3，フィブリノーゲン・レベルは 322 mg/dl，D ダイマー・レベルは 35,200 μg/L フィブリノーゲン等価単位（FEU）だった。PF4 ELISA の吸光度は 2.38 だった。患者 2 は、従来健康な 46 歳の女性で、ワクチン接種後 10 日で横静脈洞，S 状静脈洞，上矢状静脈洞などの脳静脈血栓症で受診した。血小板数は 16,000/mm$^3$，aPTT は 31 秒，INR は 1.3，フィブリノーゲン・レベルは 120 mg/dl，D ダイマー・レベルは 44,000 μg/L FEU だった。PF4 ELISA の吸光度は 2.06 だった。患者 3 は、数年前に乳癌の既往がある 48 歳の女性で、ワクチン接種後 16 日に、左鎖骨下動脈，胸部及び腹部大動脈，右内腸骨動脈の血栓で受診した。虚血とチアノーゼを伴う動脈血栓も左肢に認められた。静脈内へヘパリンが 1 度投与された。癌の再発は認められなかった。血小板数は 37,000/mm$^3$，aPTT は 24.5 秒，INR は 1.2，フィブリノーゲン・レベルは 100 mg/dl，D ダイマー・レベルは 9999 μg/L FEU を超えていた。PF4 ELISA の吸光度は 2.28 だった。治療的な血漿交換が開始された（患者 1 と患者 3 では完全な血漿，患者 2 では半分血漿で半分アルブミン）。アルガトロバンを用いた治療は、血漿交換の前，間，後に近密にモニターされ、最小限の aPTT の違いがあるだけで、そのための出血は認められなかった。患者 1 と患者 2 は、重症であったが、回復した。患者 1 は 5 回の治療的血漿交換の後にリツキシマブの投与を受けた。患者 2 の血小板数は、4 日目～7 日目までの治療的血漿交換後 IVIG（0.5 g/kg 体重）の併用（7 日目～10 日目まで血漿交換＋IVIG）を開始するまで改善しなかった。患者 3 はは、膝上の切断を行ったが、治療的

血漿交換は、より広範な切断を防御したようだった。それ以上血栓は起こらなかった[302]。［最初の治療に応答しない難治性の VITT は、緊急の追加的介入が必要である。VITT は IgG を介するため、抗体の除去や中和は効果的と推定される。血漿を置き換え液体として用いる治療的血漿交換は、IgG を阻害レベルまで上昇させない。5 日目になっても衰え始めない血小板減少と血栓症の患者には、治療的血漿交換を考慮し、血小板が正常化するまで続けることを提案する。より早い介入も考慮できる。IVIG，糖質コルチコイド，リツキシマブによる追加的な治療は、更なる研究が必要である。VITT を治療するのに用いるべき抗凝固療法のレジメンも未だ決まっていない。急性期の反応物は aPTT を短縮すると考えられるが、これら 3 人の患者でのレベルは、血漿交換の間と後概ね保たれていて、合併症は無かった。バイオマーカーとしての血小板数は、必ずしも常に信頼できるわけではない。血小板数の上昇と D ダイマーレベルの低下の組み合わせが、結果の予測性がより高いと考えられる。連続的な PF4 ELISA の結果の有用性も評価が必要である。

VITT は ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後の重症合併症であり、最初の治療は抗凝固療法と IVIG である。更なる検証を要するが、難治性 VITT には、治療的血漿交換が有効と考えられる。］

☆ドイツの研究者は、抗体で VITT が確認された 35 人の参加者（27 人が女性，8 人が男性；年齢の中央値 53 歳［範囲 18～77］）を対象とする研究を行った。患者の臨床症状はワクチン接種後 5～18 日で始まった。全患者は血小板減少症で、30 人で血栓症が認められた。VITT の診断後の経過観察の中央値は 11 週（範囲 4～19）だった。経過観察中、PF-4 依存性血小板活性化検査は 35 人の患者中 20 人（66%［95%CI：49-79］）で陰性となった。12 週以上経過観察している 15 人中 14 人（93%［70-100］）で、血小板活性化試験は中央値 12 週間（95%CI：10-13）以内に陰性となった。更に、抗 PF4－ヘパリン IgG ELISA の吸光度の中央値は、最初と最後の利用可能な血液検体の間で 53%低下した（吸光度の中央値 2.98 対 1.39，signed-rank test で $p<0.001$）。しかし、ELISA 陰性結果への完全な抗体陰性化は 3 人の患者で認められただけだった。1 人の患者では、PF4 依存性血小板活性化抗体と 3.0 を超える ELISA 吸光度値は 12 週以上続き、血栓性血小板減少症の再発と相関していた。5 人の患者は、mRNA ワクチンである BNT162b2 を 1 回目接種後 10～18 週後に 2 回目接種として接種されたが、未だ治療用量の抗凝固剤の投与を受けていた。1 人以外は、2 回目接種前に血小板活性化検査は陰性だった。臨床的な症状を伴う新たな血栓性合併症や抗 PF4－ヘパリン IgG ELISA の 0.5 を超える吸光度はこれらの患者全員で起こらなかった[303]。

---

[302] C. J. Patriquin, et al. Therapeutic plasma exchange in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. N Engl J Med, 385, 9, 857-859, August 26, 2021.
[303] L. Schõnborn, et al. Decline in pathogenic antibodies over time in VITT. N Engl J Med, 385, 19, 1815-1816, November 4, 2021.

［抗 PF4 抗体は多くの VITT 患者で一時的である。これらの患者のうちの一部では、病的な血小板活性化 PF4 抗体が 12 週を超えて持続する。少数の症例シリーズであるが、VITT 抗体が陰性化した後の mRNA ワクチンによる 2 回目接種は、安全と考えられた。血小板活性化検査が出来ない場合は、抗 PF4－ヘパリン IgG ELISA の吸光度の実質的減少が決定基準として使用できると考えられる。多くの場合、抗 PF4 抗体検査が利用出来ないので、現実的には少なくとも VITT から 12 週間の後に 2 回目の接種を考慮すべきである。それまでには病的な血小板活性化抗 PF4 抗体は 90%を超える患者で消失していた。］

☆ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンに関連した血小板減少症と血管性有害事象の報告で、幾つかの国ではその使用を制限している。国家的な前向きコホートを用い、英国の研究者は、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 の 1 回目接種と血液学的及び血管性有害事象との間の相関を、ネスト化された事件適合症例対照研究と確認自己対照症例シリーズ（SCCS）解析を用いて調べた。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種と特発性血小板減少症（ITP）との間に相関が認められ（ワクチン接種後 0～27 日；補正率比［aRR］=5.77［95%CI：2.41-13.83］）、計算された発生率は 100,000 接種当たり 1.13（95%CI：0.62-1.63）症例だった。SCCS 解析では、これはバイアスによるものではないらしい（RR=1.98［95%CI：1.29-3.02］）と確認された。また、動脈性血栓塞栓性イベントのリスクの増加もワクチン接種後 0～27 日に認められ（aRR=1.22［1.12-1.34］）、SCCS の RR は 0.95（0.93-1.02）だった。ワクチン接種後 0～27 日の出血性イベントについては、aRR 1.48（1.12-1.96）で、SCCS の RR は 0.95（0.82-1.11）だった。ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種は ITP のリスクの小さな上昇と相関していて、動脈血栓塞栓性及び出血性イベントのリスクの上昇を示唆する所見だった。SCCS 解析で認められた効果の減衰は、報告された結果の過剰評価の可能性があることを意味していて、何らかの残余の交絡または適用による交絡の存在を示していた。公的保険当局は、ChAdOx1-nCoV-19 に関連したこれらの比較的小さな上昇リスクの彼等の判断を情報提供するべきである。BNT162b2 と血小板減少性，血栓塞栓性，出血性イベントとの積極的相関は認められなかった[304]。

☆☆☆ワクチン誘発性血栓性血小板減少症（VITT）の有無で、ワクチン接種後の脳静脈血栓症の特徴を調べ、VITT が悪い帰結と相関しているか否かを調べた多施設コホート研究では、臨床医は、ワクチンの種類，ワクチン接種と脳静脈血栓の症状の発症の間隔，血液検査の結果にかかわらず、脳静脈血栓症に COVID-19 ワクチン接種が先立った全例を提出するように求められた。COVID-19 に対するワクチン接種後の脳静脈血栓の患者の入院時の臨床的特徴，検査結果（入手可能であれば抗血小板因子 4 抗体の検査結果を含む），放射線学的所見を集め、除外基準は無かった。仮に入院中の血小板数の最低値が 150×109/L を下回

---

[304] C. R. Simpson, et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccine and thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. Nat Med, 27, 1290-1297, 2021.

っていれば、また、D ダイマーが測定されていている場合には、記録された最大値が 2000 μg/L を超えていれば、脳静脈血栓症例は VITT に関係していると定義した。VITT と非 VITT 群を、死亡した患者、または入院の最終時に日常生活の活動で他人の援助に依存している人（修正 Rankin スコア 3-6）の割合を比較した（主要評価項目）。VITT 群を、脳静脈及び硬膜洞血栓症に関する国際研究における脳静脈血栓症の患者の大規模コホートとも比較した。2021 年 4 月 1 日～5 月 20 日に、英国中の 43 病院の協力で 99 人の患者のデータを受け付けた。4 人の患者は画像診断上、明確な脳静脈血栓症の所見が無く除外された。残りの 95 人中、70 人は VITT があり、25 人は無かった。VITT 群の年齢の中央値（47 歳［IQR：32-55］）は非 VITT 群（57 歳［41-62］，p=0.0045）より若かった。VITT 関連脳静脈血栓症の患者は（中央値 3［2-4］）、非 VITT 患者（2［2-3］）と比較して血栓を生じた頭蓋内の静脈が多く（p=0.041）、また、VITT の患者（70 人中 31 人［44%］）では頭蓋外血栓も、非 VITT 群（25 人中 1 人［4%］）と比較して多かった（p=0.0003）。死亡または依存の主要評価項目は、VITT 関連脳静脈血栓症の患者（70 人の患者のうち 33 人［47%］）で、非 VITT 対照群の患者（25 人の患者のうち 4 人［16%］）と比較して、頻繁だった（p=0.0061）。この悪い帰結は、非ヘパリン抗凝固療法を受けた患者（50 人の患者のうち 18 人［36%］）で、受けなかった患者（20 人の患者のうち 15 人［75%］）より（p=0.0031）、また、静脈内免疫グロブリンの投与を受けた患者（55 人の患者のうち 22 人［40%］）で、受けなかった患者（15 人の患者のうち 11 人［73%］）より頻度が少なかった（p=0.022）[305]。

☆☆ChAdOx1 nCoV-191 ワクチンに関連した新たな症候群であるワクチン誘発性免疫性血小板減少症と血栓症（VITT）の臨床的特徴と予後について調べた英国の前向きコホート研究では、2021 年 3 月 22 日～6 月 6 日に VITT を疑われて英国の病院を受診した患者を対象とし、データを無名化した電子的形式で集め、事前に特定された基準で、症例を確定した（definite）、または蓋然的な（probable）VITT に同定した。患者のベースラインの特徴と臨床傍理学的な徴候，リスク因子，悪い予後のマーカーが調べられた。評価された 294 人の患者の中で、170 人の確定した、及び 50 人の蓋然的な VITT が同定された。全患者が ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目の接種を受け、ワクチン接種後 5～48 日（中央値 14 日）で受診した。年齢の幅は 18 歳～79 歳（中央値 48）で、性の優越は無く、同定される医学的リスク因子も無かった。全体での死亡率は 22%だった。死亡のオッズは、脳静脈洞血栓がある患者では 2.7（95%CI：1.4-5.2）の因子で、ベースラインの血小板数が 50%低下する毎に 1.7（1.3-2.3）の因子で、ベースラインのDダイマー・レベルが 10,000 フィブリノーゲン等価単位上がる毎に 1.2（1.0-1.3）の因子で、ベースラインのフィブリノーゲン・レベルが 50%下がる毎に 1.7 の因子で上昇した。多変量解析では、ベースラインの血小板数と頭蓋内出血

[305] R. J. Perry, et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. Lancet, 398, 10306, 1147-1156, September 25, 2021.

が独立に死亡と相関する因子として同定された。血小板数が 30,000/mm³ 未満で頭蓋内出血のある患者では観察された死亡率は 73%だった [306]。

☆COVID-19 ワクチン入院の国家的データを用いた自己対照症例シリーズで、英国における COVID-19 ワクチンと血小板減少症と血栓塞栓イベントの相関を調べた研究では、2020 年 12 月 1 日～2021 年 4 月 24 日に英国でワクチンを接種した約 3000 万人の人から患者レベルのデータを得た。29,121,633 人が 1 回目の接種を受け（19,608,008 人は ChAdOx1 nCoV-19，9,513,625 人は BNT162b2）、1,758,095 人が SARS-CoV-2 検査陽性だった。ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 の 1 回目を接種し、関心の何れかの結果のあった 16 歳以上の人が対象となった。主要評価項目は、3 つの暴露（ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種，BNT162b2 の 1 回目接種，SARS-CoV-2 陽性検査）の 28 日以の血小板減少，静脈血栓塞栓，動脈血栓塞栓だった。副次的評価項目は、主要評価項目のサブセットで、脳静脈洞血栓（CVST），虚梗塞，心筋梗塞，他の稀な動脈血栓イベントだった。ChAdOx1 nCoV-19 の接種後（8～14 日に発生率比 1.33［95%CI：1.19-1.47］）と SARS-CoV-2 検査陽性後（8～14 日に 5.27［4.34-6.40］）の血小板減少症のリスクの上昇，ChAdOx1 nCoV-19 の接種後（8～14 日に発生率比 1.10［1.02-11.8］）と SARS-CoV-2 検査陽性後（8～14 日に 13.86［12.76-15.05］）の静脈血栓塞栓症のリスクの上昇，BNT162b2 の接種後（15～21 日に発生率比 1.06［1.01-1.10］）と SARS-CoV-2 検査陽性後（15～21 日に 2.02［1.82-2.24］）の動脈血小板減少症のリスクの上昇が認められた。副次的評価項目の解析では、ChAdOx1 nCoV-19 の接種後（8～14 日に発生率比 4.01［2.08-7.71］），BNT162b2 の接種後（15～21 日に 3.58［1.39-9.27］），SARS-CoV-2 検査陽性後の CVST のリスクの上昇，BNT162b2 の接種後（15～21 日に発生率比 1.12［1.04-1.20］）と SARS-CoV-2 検査陽性後の脳梗塞のリスクの上昇，ChAdOx1 nCoV-19 の接種後（8～14 日に発生率比 1.21［1.02-1.43］）と SARS-CoV-2 検査陽性後の他の稀な動脈性血栓性のリスクの上昇が認められた [307]。

☆ドイツの研究者は、関連する脳静脈洞血栓（CVST）または他の血栓が無く、紋章的症状として重度の頭痛のあるワクチン誘発性血小板減少症（VIT）が、ワクチン誘発性血栓性血小板減少症（VITT）に先行する（pre-VITT 症候群）と考えられることを報告した。ChAdOx1 nCoV-19 接種後 5～18 日に、CVST が無く重症の頭痛の 11 人が受診した。全患者に血小板減少症，高い D ダイマー・レベル，高いレベルの抗 PF4-ヘパリン IgG 抗体があった。経過観察中に、頭蓋内出血が 3 人の患者で起こり（患者 1，患者 2，患者 3）、患者 2 及び患者 3 で新たな CVST の画像診断上の根拠が認められた。2 人の患者（患者 2 及び患者 4）だけが

---

[306] S. Pavord, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med, 385, 1680-1689, October 28, 2021.
[307] J. Hippisley-Cox, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controled case series study. BMJ 2021;374:n1931, August 26 (online), 2021.

VITT の基準に合致する状態で最初に入院した。両患者とも肺塞栓があり、患者 2 では付加的な脾静脈血栓も認められた。患者 2 では、抗凝固療法が肺塞栓の数日前に（VITT の診断無く）開始されていたが、頭痛の発症後、CVST 発生の少し前に中止された。患者 1 と患者 3 では、末梢性の血栓が最後には経過観察で認められた。血栓性合併症は 7 人の患者では起こらなかった（患者 5～患者 11）。これらの患者の 1 人を除く全員が高用量免疫グロブリン，糖質コルチコイド，治療的用量の抗凝固療法が頭痛の発症から 5 日以内に投与された。対照的に、その後血栓の起こった 4 人の患者（患者 1～4）では、治療的用量の抗凝固療法は、頭痛発症後 6～9 日まで始まらないか、CVST が起こる前に未然に中止された [308]。
［血小板減少症と重症の CVST のための頭痛の組み合わせは、VITT の典型的な症状として認識されているが、これらの 11 人の患者の経験からは、重症の頭痛，上昇した D ダイマー・レベル，抗 PF4-ヘパリン IgG ELISA 強陽性の結果のある VIT は、VITT に先だっていると考えられえた。この pre-VITT 症候群では、重症の頭痛は CVST に続発する症状としてではなく、CVST に数日先立ち、より小さな皮質静脈の微小血栓と関連していると考えられる。したがって、COVID-19 に対するアデノウイルス・ベクター・ワクチンを接種後 5～20 日の重症の頭痛患者は、直ちに血小板減少，D ダイマー・レベル，可能なら抗 PF4-ヘパリン IgG 抗体の検査をすべきである。抗体が高抗体価で存在する場合には、患者は CVST の差し迫ったリスクがあり、CVST は免疫グロブリン静注などの即時の治療によって防止できる。治療的抗凝固療法を開始する判断は難しい。個人ベースで（血小板数やフィブリノーゲン・レベル）CVST を含む新たな血栓のリスクと頭蓋内出血のリスクを均衡させなければならない。］

◎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

[308] F. Salih, et al. Vaccine-induced thrombocytopenia with severe headache. N Engl J Med, September 15 (online), 2021.

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[309]。

◎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，フィブリノーゲン，クレアチニン，電解質，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

[309] 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.

度は低いままで，フィブリノー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，フィブリノーゲンと第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，フィブリノー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，フィブリノーゲン濃度は 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ー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 患者に認められるものと類似している [310]。

◎ワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症（VITT）は COVID-19 アデノウイルス・ベクター・ワクチンの稀な有害事象である。VITT はヘパリン誘発性血小板減少症（HIT）に類似していて、血小板因子（PF4）に対する血小板活性化抗体と関係している。しかし、VITT の患者は、ヘパリンへの暴露無く血小板減少症と血栓症を起こす。カナダの研究者は、VITT の患者からの抗体の PF4 における結合部位を調べた。alanine scanning mutagenesis を用い、VITT の抗 PF4 抗体（n=5）の結合は、8 つの表面アミノ酸に限られており、それら全てが PF4 のヘパリン結合部位内に在って、結合はヘパリンによって阻害された。対照的に、HIT の検体（n=10）は PF4 の 2 つの異なる部位に対応するアミノ酸に結合した。2 層性干渉法を用い、VITT の抗 PF4 抗体は PF4 と PF4／ヘパリン複合体に、HIT 抗体よりも強い結合応答を持つが、同様の解離率であることを示した [311]。
［VITT の抗体は、PF4 の同様の部位に結合することによってヘパリンを模擬することができ、PF4 の 4 量体を集積させ、免疫複合体を形成させ、それは順次、FcRIIa 依存性の血小板活性化を起こす。］

---

[310] V. Muster, et al. Pulmonary embolism and thrombocytopenia following ChAdOx1 vaccination. Lancet, April 14 (online), 2021.
[311] A. Huynh, et al. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Nature, July 7 (online), 2021.

☆SARS-CoV-2 ワクチン接種と抗 PF4 抗体の形成の間の繋がりは、未だ解明されていない。提案されているメカニズムには、抗 SARS-CoV-2 抗体と抗 PF4 抗体の交差反応性が含まれている。ドイツの研究者は、ワクチン接種した医療従事者（健常対照者），臨床的に VITT が疑われるワクチン接種した患者における抗 PF4-ヘパリン抗体と SARS-CoV-2 抗体との間の相関を調べた。抗 PF4-ヘパリン抗体のレベルは ELISA 法で測定され、SARS-CoV-2 spike タンパクの様々な抗原性部位（spike 3 量体，受容体結合ドメイン［RBD］，サブユニット 1［S1］ドメイン，サブユニット 2［S2］ドメイン）及びヌクレオカプシド・タンパクに対する抗体レベルは、ビーズを基づく検査（Luminex）を用いて測定した。抗体は、101 人の健常対照者では ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後 2 週間で、臨床的に VITT が疑われた 59 人の患者では、1 回目接種後 11 日～22 日で測定された。血清が血小板を活性化する能力は、修正したヘパリン誘導血小板凝集検査を用いて検査した。VITT は、PF4 ELISA 陽性及び修正ヘパリン誘導血小板凝集検査陽性を基に、59 人の患者のうち 20 人（34%）で確認された。抗 PF4-ヘパリン抗体のレベルは、VITT と確認された患者において、健常対照者及び VITT でなかった患者よりも高かった。spike 3 量体，RBD，S1，ヌクレオカプシド・タンパクに対する抗体レベルは、3 群で同様だった。S2 ドメインに対する抗体レベルは、VITT でなかった患者で、他の 2 群の人より低かった。抗 PF4-ヘパリン抗体のレベルと抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体のレベルに、3 群のうちの何れにおいても相関は認められなかった。更に、抗 SARS-CoV-2 抗体のレベルは、ワクチン接種しても合併症の無い人（すなわち健常対照者）と、VITT の患者の間で実質的な違いは無かった [312]。

［同様に、別の既報でも VITT の患者における spike タンパクと RBD への抗体レベルは ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種者と同様の範囲であると報告されている。更に、この研究は、VITT の患者において抗 PF4-ヘパリン抗体と抗 SARS-CoV-2 抗体の間に相関が無いことを示した。この結果は SARS-CoV-2 タンパクに対する免疫応答が、VITT 患者において抗 PF4 抗体の形成に繋がるとの仮説を支持しない。］

◎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

[312] G. Uzun, et al. No correlation between anti-PF4 and anti-SARS-CoV-2 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccinaton. N Engl J Med, August 25 (online), 2021.

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 [313]。

［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。］

☆血小板減少症と組み合わさった脳静脈洞血栓症の症例が、最近 ChAdOX1 nCoV-19 及び Ad26.COV2.S ワクチンの接種後 4 日～28 日で報告されている。血小板因子 4 と関連した免疫を介する応答が基底にある病的機序として提案されている。COVID-19 パンデミック前の脳静脈洞血栓症と診断された患者における血小板減少症，ヘパリン誘発性血小板減少症，血小板因子 4／ヘパリンへの抗体の存在を調べた研究では、フィンランド，オランダ，

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

スイス，スウェーデン，メキシコ，イラン，コスタリカからの 7 つの病院から 1987 年 1 月～2018 年 3 月の静脈洞血栓症と診断された連続した患者を後ろ向きに記述的に解析した。952 人の患者のうち、ベースラインの血小板数データが利用可能な 865 人が対象となった。93 人の患者のサブセットでは、2009 年 9 月～2016 年 2 月の前の研究の間に集められた凍結血漿検体で、血小板因子 4／ヘパリンへの抗体の存在を調べた。865 人の患者（年齢の中央値 40 歳［IQR：29-53］，70%が女性）のうち、73 人（8.4%［95%CI：6.8-10.5］）に血小板減少症を認め、それは軽度（100-149×$10^3$/μL）が 52 人（6.0%），中等度（50-99×$10^3$/μL）が 17 人（2.0%），重度（<50×$10^3$/μL）が 4 人（0.5%）だった。血小板因子 4／ヘパリンへの抗体を伴うヘパリン誘発性血小板減少症は 1 人（0.1%［95%CI：<0.1-0.7］）で診断されていた。検査解析の対象となった脳静脈洞血栓症の 93 人の患者の利用可能な検体では、8 人（9%）に血小板減少症が認められ、血小板因子 4／ヘパリンへの抗体の有った患者はいなかった（95%CI：0%-4%）[314]。

［COVID-19 パンデミック前の脳静脈洞血栓症の患者では、ベースラインの血小板減少症は多くなく、ヘパリン誘発性血小板減少症と血小板因子 4／ヘパリンへの抗体は稀だった。］

☆2020 年 4 月 30 日までの 1 回目及び 2 回目の ChAdOx1 nCoV-19 の筋注の 14 日以内に起こったデータベース上の全血栓及び血小板減少症候群（TTS）を調べたアストラゼネカ社の研究では、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回目接種後 0～13 日で 13 例の TTS が認められた（14 日の期間の外の事例は無かった）。肺塞栓が 8 人で、2 人では脳静脈洞の血栓（CVST）を伴っており、1 人では CVST だけが起こっており、1 人は深部静脈血栓，1 人は脳梗塞，2 人は非特異的塞栓だった。TTS を報告している 13 人のワクチン接種者は 45 歳～85 歳で（1 人は不明）、8 人が女性（最初の TTS の報告より低い割合）だった。医療記録は 11 人で利用可能で、1 人は肺塞栓の既往があり、1 人は血小板減少症で、3 人はがん患者で、1 人は COVID-19 だった。他の医薬品の詳細は 7 人で利用可能で、がん治療薬，降圧剤，抗凝固剤，抗高脂血症薬（statins）だった。抗 PF4 検査結果は 13 例中 3 例で利用可能だったが全て陰性だった。研究終了時までで 6 人は回復しておらず、3 人は回復中で、3 人は死亡し、1 人は回復したが後遺症が残っていた。2021 年 4 月 25 日までに約 562 万人の人が EU/EEA と英国（93.5%は英国で接種された）で ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回目を接種した。これに基づくと、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回目接種後の TTS の割合は 100 万ワクチン接種当たり 2.3 と計算された。一方、同じ時期で、1 回目接種後 14 日以内の TTS は 100 万人当たり 8.1 だった（4923 万回の ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後［UK で 45.2%, EU/EEA で 54.8%］399 例の TTS）。2019 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の背景の TTS 発生率を 2 つの分析方法を用いて見積もると、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回目接種後の低い報告された TTS の割

[314] M. Sánchez van Kammen, et al. Frequency of thrombocytopenia and platelet factor 4/heparin antibodies in patients with cerebral venous sinus thrombosis prior to the COVID-19 pandemic. JAMA, July 2 (online), 2021.

合は、COVID-19 前のワクチン非接種者での背景の範囲の見積もりの範囲内だった[315]。

◎ChAdOx1 nCoV-19 と Ad26.COV2.S と脳静脈血栓症（CVT）及び他の血栓イベントとの間の結び付きが懸念を生じているが、それらのワクチン使用のリスク・ベネフィット解析で欠けている大切な点の 1 つが COVID-19 後のそれらの重症血栓イベントのリスクである。英米の研究者は、主して米国の電子的健康記録に基づく後ろ向きコホート研究で、COVID-19 の診断（2020 年 1 月 20 日～2021 年 3 月 25 日）後 2 週間の CVT と門脈血栓（PVT）の絶対リスクを計算した。リスクを、インフルエンザ（同時期に診断）の患者及び COVID-19 に対する mRNA ワクチンの接種者（人口統計学的因子及び CVT と PVT の主要なリスク因子を適合）と比較した。COVID-19 と診断された全部で 537,913 人の患者が対象となった。COVID-19 の診断後 2 週間の CVT の発生率は 100 万人当たり 42.8（95%CI：28.5-64.2）だった。これは mRNA を接種した適合されたコホート（RR=6.33［95%CI：1.87-21.40］，p=0.00014）及びインフルエンザの患者（RR=2.67［1.04-6.81］，p=0.031）よりも有意に高かった。COVID-19 診断後の PVT の発生率は 100 万人当たり 392.3（95%CI：342.8-448.9）だった。これは mRNA を接種した適合されたコホート（RR=4.46［95%CI：3.12-6.37］，p<0.0001）及びインフルエンザの患者（RR=1.43［1.10-1.88］，p=0.0094）よりも有意に高かった[316]。

（4）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

[315] P. Bhuyan, et al. Very rare thrombosis with thrombocytopenia after second AZD1222 dose: a global safety database analysis. Lancet, 398, 10300, 577-578, August 14, 2021.
[316] M. Taquet, et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study orf 537,913 cases. EClinMed, 39, 101061, September 1, 2021.

報告された[317]。

☆☆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[318]。

☆☆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（94,345-264,420）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[319]。

---

[317] 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.
[318] 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.
[319] A. T. Widge, et al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273

☆☆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[320]。

☆☆☆全米の 99 ヶ所のセンターで行われた mRNA-1273 の無作為化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。中間解析では、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

---

vaccination. N Engl J Med, 384, 1, 80-82, January 7, 2021.

[320] 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, 384, 23, 2259-2261, June 10, 2021.

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 [321]。

［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。］

☆☆☆mRNA-1273 の第 3 相試験は、緊急使用許可が発令された後、プロトコールは非盲検相を含むように修正された。盲検相の有効性と安全性の最終解析では、COVID-19 の高いリスクまたは合併症のある参加者を登録し、全米の 99 の医療機関で mRNA-1273（100 μg）またはプラセボの 28 日間隔 2 回筋注に 1 対 1 で無作為に割り付けた。主要評価項目は、SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者における 2 回目接種後少なくも 14 日以降に発症した COVID-19 の防御だった。データカットオフは 2021 年 3 月 26 日だった。臨床試験には 30,415 人の参加者が登録し、15,209 人が mRNA-1273，15,206 人がプラセボの接種に割り付けられた。96%以上の参加者が 2 回の接種を受け、ベースラインでは 2.3%が SARS-CoV-2 感染の根拠があり、盲検相の経過観察期間の中央値は 5.3 ヵ月だった。症候性 COVID-19 を防御するワクチンの効果は、93.2%（95%CI：91.0-94.8）で、mRNA-1273 群では 55 例が確認され（1000 人年当たり 9.6［95%CI：7.2-12.5］）、プラセボ群では 744 人だった（1000 人年当たり 136.6［95%CI：127.0-146.8］）。重症疾患の防御効果は 98.2%（95%CI：92.8-99.6）で、mRNA-1273 群で 2 症例，プラセボ群で 106 例だった。2 回目接種後 14 日目以降で無症候感染（無症状で、参加者の判断による受診での抗体陽性または PCR 陽性）を防ぐ効果は 63.0%（95%CI：56.6-68.5）で、mRNA-1273 群で 214 例，プラセボ群で 498 例

[321] 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.

だった。ワクチンの効果は民族・人種の各群、各年齢群（18～64 歳 93.4%［95%CI：91.1-95.1］，65 歳以上 91.5%［83.2-95.7］，65～74 歳 89.7%［79.6-94.9］，75 歳以上 100.0%［NE-100.0］），合併症のある参加者に横断的に一貫していた。安全性の懸念は認められなかった[322]。

［mRNA-1273 は 5 ヵ月以上症候性 COVID-19 と重症疾患を防御する効果を維持していて、安全性プロファイルの認容可能で、無症候感染に対する効果も認められた。

1 回目接種後 14 日目～2 回目接種 100.0%，2 回目接種～2 回目接種後 13 日目 95.9%（95%CI：74.4-99.9），2 回目接種後 14 日目～2 ヶ月以内 91.8%（86.9-95.1），2 回目接種後 2 ヵ月以上～4 ヵ月以内 94.0（91.2-96.1），2 回目接種後 4 ヵ月以上 92.4%（84.3-96.8）］

☆☆mRNA-1273 の枢要な治験は、非盲検相を含むことに修正され、参加者は群割付を知り、プラセボが接種した人では、ワクチンを接種する機会を提供された。非盲検相でも、盲検相と同様の COVID-19 の調査が行われた。米国における SARS-CoV-2 のデルタ変異株の出現は、2021 年 7 月に始まる COVID-19 の増加した発生率と関連していた。非盲検相の間に、最初に mRNA-1273 の接種に割り付けられた人（mRNA-1273e 群，2020 年 7 月～12 月にワクチン接種）と最初はプラセボに割り付けられ、非盲検相で mRNA-1273 を接種に選ばれた人（mRNA-1273p 群，2020 年 12 月～2021 年 4 月にワクチン接種）とにおいて、2021 年 7 月 1 日～8 月 27 日の COVID-19 の発生率が報告された。この解析では、無作為化割付を受けて少なくとも 1 回の mRNA-1273 かプラセボを受けた人で、盲検相の臨床試験参加時に SARS-CoV-2 陰性の人を対象とし、盲検相の間に COVID-19 または SARS-CoV-2 感染の既往のある人，非盲検相に参加しなかったり、その他の COVID-19 ワクチンを接種したりした人，盲検相後であったが、非盲検相での 1 回目接種前に COVID-19 になった人を除外した。mRNA-1273e 群は 14,676 例，mRNA-1273p 群は 11,431 例だった。2 群のベースラインの特徴は同様だったが、mRNA-1273p 群では mRNA-1273e 群より 65 歳以上の人が多く（28.1% vs 25.1%）、mRNA-1273e 群では医療従事者が多かった（25.2% vs 19.0%）。1 回目のワクチン接種からの経過観察期間の中央値は mRNA-1273e 群では 13.0 ヶ月（盲検相及び非盲検相），mRNA-1273p 群では 7.9 ヶ月（非盲検相のみ）だった。2021 年 6 月まで（非盲検相の間）に参加者の全員に起こった COVID-19 症例数は少なく、2021 年 7 月と 8 月に増加が認められた。COVID-19 の発生率は 2021 年 6 月 30 日までは 2 群で同様だった（1000 人年当たり 9.4 症例）。より早期の盲検相では、発生率は mRNA-1273 群においてプラセボ群と比較して、ずっと低かった（1000 人年当たり 11.8 症例 vs 1000 人年当たり 148.8 症例）。2021 年 7 月と 8 月の間は、2 回目接種後 14 日に始まる COVID-19 の発症は、mRNA-1273e 群では 162 例，mRNA-1273p 群では 88 例だった。分離株のシークエンスでは、mRNA-1273e 群の 149 例中の 144 例（97%），mRNA-1273p 群の 87 例中の 86

[322] H. M. El Sahly, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. N Engl J Med, 385, 19, 1774-1785, November 4, 2021.

例（99%）がデルタ株だった。これら 2 ヶ月の間、COVID-19 の発生率は mRNA-1273p 群（1000 人年当たり 49.0）で mRNA-1273e 群（1000 人年当たり 77.1）より低く、観察された発生率の相対差は 36.4%（95%CI：17.1-51.5）だった。これらの所見では、2021 年 7 月～8 月は、mRNA-1273p 群では 1000 人月当たり約 4 症例，mRNA-1273e 群では 6 症例だった。年齢，医療従事者か否か，重症 COVID-19 のリスク因子で補正した Cox 比例ハザード・モデルを用いた COVID-19 症例の群間差も同様だった。群間差は、高齢層（17.4%）より若年層（39.6%）で大きかった。mRNA-1273e 群では 13 例（1000 人年当たり 6.2 症例）の，mRNA-1273p 群では 6 例（1000 人年当たり 3.32 症例）のプロトコールで特定した COVID-19 重症症例が起こり、相対差は 46.0%（95%CI：-52.0-83.2）だった。3 例の COVID-19 入院例があり、全例が mRNA-1273e 群だった。入院症例のうち 2 人は 10 ヶ月以上前にワクチン接種していて、死亡した。2 人とも合併症のある 70 歳以上の男性だった [323]。
［デルタ変異株が支配的だった 2021 年 7 月～8 月は、全体で、COVID-19 の発生率は、最近ワクチン接種した mRNA-1273p 群で mRNA-1273e 群より低かった。この差は、若年層における病気でもたらされていて、ウイルスへの高い暴露に導いた、これらの参加者の行動因子が交絡している可能性を示唆している。］

☆☆☆12 歳～17 歳の青年に対する mRNA-1273 の安全性,免疫原性，効果を調べる無作為化プラセボ対照比較試験では、12 歳～17 歳の健常成人を、無作為に 2 対 1 で mRNA-1273 ワクチン（各 100 μg）またはプラセボの 28 日間隔での 2 回接種に割り付けた。主要評価項目は青年における mRNA-1273 の安全性と、第 3 相試験における若年成人（18 歳～25 歳）と比較した成人の免疫応答の非劣性だった。副次的評価項目は、COVID-19 または無症候性の SARS-CoV-2 感染を防御する mRNA-1273 の効果だった。全体で 3732 人の参加者が mRNA-1273（2489 人の参加者）またはプラセボ（1243 人の参加者）に無作為に割り付けられた。mRNA-1273 群では、1 回目または 2 回目接種後の最も頻繁な自発的有害事象は接種部位の疼痛（それぞれ 93.1%及び 92.4%），頭痛（それぞれ 44.6%及び 70.2%），疲労（それぞれ 47.9%及び 67.8%）だった。プラセボ群では、1 回目または 2 回目接種後の最も頻繁な自発的有害事象は接種部位の疼痛（それぞれ 34.8%及び 30.3%），頭痛（それぞれ 38.5%及び 30.2%），疲労（それぞれ 36.6%及び 28.9%）だった。mRNA-1273 及びプラセボに関連する重篤な有害事象は認められなかった。若年成人と比較した青年における擬似ウイルス中和抗体価の幾何平均抗体価比は 1.08（95%CI：0.94-1.24）で、抗体応答における絶対差異は 0.2 パーセント・ポイントで（95%CI：-1.8-2.4）、非劣性の基準に適合した。mRNA-1273 群では 2 回接種後 14 日以降の COVID-19 の発症は認められず、プラセボ群では 4 例が起こった [324]。

---

[323] L. R. Baden, et al. Phase 3 trial of mRNA-1273 during the Delta-variant surge. N Engl J Med, November 3 (online), 2021.
[324] K. Ali, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in Adolescents. N Engl

［mRNA-1273 ワクチンは青年において受容可能な安全性プロファイルだった。免疫応答は若年成人と同様で、ワクチンは COVID-19 の防止に有効だった。］

☆SARS-CoV-2 変異は、特に抗体価が経時的に減衰するにつれて、ワクチンが誘導した防御的免疫応答を減じる。米国の研究者は、SARS-CoV-2 変異株である B.1.1.7（アルファ），B.1.351（ベータ），P.1（ガンマ），B.1.429（イプシロン），B.1.526（イオタ），B.617.2（デルタ）の、7 ヵ月にかけての mRNA-1273 によって誘導された結合，中和，ACE2 競合抗体への影響を調べた。交差中和応答は 1 回目の接種後では稀だった。2 回目接種へのピークの応答においては全員が、全変異株に対する応答があった。mRNA-1273 の初回シリーズ接種後 6 ヵ月においては、低いレベルではあるが、多くの接種者で変異株に対する結合及び機能的抗体は持続していた。全検査横断的に、B.1.351 が最も低い抗体認識だった [325]。
［付加的なブースト接種の必要の可能性を調べる現行の研究を補完するデータである。］

☆mRNA-1273 の第 3 相試験において、ワクチン接種者は、COVID-19 のリスクの相関として、また防御の相関として、中和及び結合抗体を調べられた。これらの免疫マーカーは 2 回目の接種時と 4 週間後に測定され、値は標準化 WHO 国際単位で報告された。全マーカーは COVID-19 のリスクと逆相関していて、ワクチンの効果と直接相関していた。ワクチン接種後の 50%中和抗体価が 10，100，1000 のワクチン接種者は、それぞれワクチンの効果は 78%（95%CI：54-89），91%（87-94），96%（94-98）と見積もられた [326]。

**＜3 回目の接種（ブースター接種）＞**

☆☆中和され易さの減少した SARS-CoV-2 の懸念すべき変異株（VOCs）と関心のある変異株（VOIs）出現で、ブースター接種と変異株特異的ワクチンの評価に一般の関心が起こっている。およそ 6 ヶ月前に COVID-19 ワクチンである mRNA-1273 の最初の 2 回接種を受けた臨床試験参加者が 7 非盲検第 2a 相研究に参加し、mRNA-1273（50 μg），mRNA-1273.351（20 μg または 50 μg；B.1.351 の S タンパクをコード）多価 mRNA-1273.211（mRNA-1273［25 μg］と mRNA-1273.351［25 μg］を 1 対 1 で混合）の変異株修正 mRNA の 1 回ブースター接種の安全性と免疫原性を、主要な目的として評価した。臨床試験は現在進行中で、この探索的中間解析は 4 つのブースター接種群（各群 n=20）だけの初期的な叙述的結果である。ブースター接種の直前には野生型 D614G ウイルスに対する中和抗体は、

---

J Med, August 11 (online), 2021.
[325] A. Pegu, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. Science, August 12 (online), 2021.
[326] P. B. Gilbert, et al. Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. Science, November 23 (first release), 2021.

最初の 2 回接種後 1 ヶ月で測定した野生型 D614G に対するピークの抗体価と比較して減衰していて（p<0.0001）、また、B.1.351（ベータ），P.1（ガンマ），B.1.617.2（デルタ）VOCs に対する中和抗体価は低いか検出不能だった。mRNA-1273 ブースターまたは変異株修正ブースター接種は安全で認容性良好だった。mRNA-1273 を含む全ブースター接種は、最初の 2 回接種後 1 ヶ月で測定した野生型 D614G に対するピークの抗体価と比較して、野生型 D614G に対する中和抗体価が数字的に増加していた。mRNA-1273 と mRNA-1273.211 については有意に増加していた（p<0.0001）。更に、全ブースターは B.1.351，P.1 ，B.1.671.2 を含む鍵となる VOCs 及び VOIs への中和抗体価を増加させ、最初の 2 回接種後の野生型 D614G に対するピークの抗体価と統計学的に匹敵する抗体価となり、幾つかの VOIs に対しては優越した抗体価だった [327]。

（5）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 [328]。

☆☆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 つ目の非無作為化非盲検第 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

[327] A. Choi, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters on healthy adults: an interim analysis. Nat Med, 27, 2025-2031, 2021.
[328] M. J. Mulligan, et al. Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. Nature, 586, 589-593, October 22, 2020.

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[329]。

［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-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[330]。

［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

---

[329] U. Sahin, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1T-cell responses. Nature, 586, 594-599, October 22, 2020.
[330] 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, 27, 1062-1070, June 2021.

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 [331]。

☆☆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、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 は強い抗体応答を誘導し、ブースト接種後 1 週間の SARS-CoV-2 血清 50%中和幾何平均力価は、COVID-19 回復者検体（HCS）の 3.3 倍だった。BNT162b2 の誘導する血清は、22 の SARS-CoV-2 Spike 変異を持つ擬似ウイルスを中和した。多くの参加者において強い IFNγ または IL-2 陽性 CD8+T 細胞と（TH1）CD4+T 細胞（1 型ヘルパーT 細胞）応答が認められ、ブースト接種後 9 週間の期間の全長いわたって検出可能だった。ペプチド MHC 多量体技術を用いて、頻繁な MHC アレルにより提示され、変異系統において保存されている幾つかの BNT162b2 で誘導された抗原決定基を同定した。ブースト接種後 1 週間で、早期に分化したエフェクター－記憶表現型の抗原決定基特異的 CD8+T 細胞は、全ての循環 CD8+T 細胞の 0.02～2.92%を構成し、8 週間後（0.01~0.28%）にも検出可能だった [332]。［BNT162b2 は認容性良好な用量で、獲得液性免疫応答及び広い範囲の変異株に保存された抗原決定基に対する多特異的獲得細胞性免疫応答を誘導した。］

☆☆☆現行の国際的な中軸の観察者盲検プラセボ対照比較試験では、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-

[331] 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.
[332] U. Sahin, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. Nature, 595, 572-577, July 22, 2021.

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 [333]。

［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（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）］

☆☆☆進行中の BNT162b2 の枢要な多国プラセボ対照観察者盲検比較試験では、16 歳以上の 44,165 人の参加者と 2264 人の 12～15 歳の参加者を、BNT162B2 またはプラセボの 21 日間隔での 30 μg の 2 回接種に無作為に割り付けた。評価項目は、検査で確認された COVID-19 に対する効果と安全性で、両方ともワクチン接種後 6 ヶ月まで評価された。BNT162b2 は引き続き安全で、容認可能な有害事象のプロファイルだった。有害事象が臨床試験からの離脱につながった参加者は少ししかいなかった。COVID-19 に対するワクチンの効果は、評価可能な SARS-CoV-2 感染の無い参加者で 6 ヶ月の経過観察で 91.3%（95%CI：89.0-93.2）だった。ワクチンの効果徐々に減衰した（2 回目接種後 7 日～2 ヶ月 96.2%［95% CI： 93.3-98.1］，2 ヶ月～4 ヶ月 90.1% ［95% CI：86.6-92.9］，4 ヶ月～6 ヶ月 83.7%［95% CI：74.7-89.9］）。ワクチンの効果は、SARS-CoV-2 の感染の根拠の既往の無い参加者において、国によって、また、年齢，性，人種，民族，COVID-19 のリスク因子多様性によって 86%～100%だった。重症に対する効果は 96.7%（95%CI：80.3-99.9）だった。B.1.351（ベータ）変異株が支配的な南アフリカでは、ワクチンの効果は 100%（95%CI：53.5-100；BNT162b2 0/291 vs プラセボ 9/276）だった [334]。

［75 歳以上の効果は 96.2%（95%CI：76.9-99.9）で、16 歳～55 歳では 91.2%（88.3-93.5）だった。

---

[333] 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.

[334] S. J. Thomas, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine throughout 6 months. N Engl J Med, 385, 19, 1761-1773, November 4, 2021.

1 回目接種後 11 日～2 回目接種 91.7%（95%CI：79.6-97.4），2 回目接種～6 日 91.5%（72.9-98.3），2 回目接種後 7 日～2 ヵ月以内 96.2%（93.3-98.1），2 回目接種後 2 ヵ月以上～4 ヵ月以内 90.1%（86.6-92.9），2 回目接種後 4 ヵ月以上 83.7%（74.7-89.9）］

☆☆☆16 歳未満の青年を対象とした SARS-CoV-2 ワクチンの進行中の多国籍プラセボ対照観察者盲検比較試験において、参加者は BNT162b2 30 μg またはプラセボの 21 日間隔での 2 回接種に 1：1 の比率で無作為に割り付けられた。12～15 歳の参加者の BNT162b2 接種への免疫反応が 16～25 歳での免疫応答と比較して非劣性か否かを免疫原性の目的とした。12～15 歳のコホートにおける安全性（副反応と有害事象）及び COVID-19（2 回目接種から 7 日以降に発症し確定診断された例）に対する効果が評価された。全体で，12～15 歳の青少年 2260 人が接種を受けた。1131 人は BNT162b2 を、1129 人はプラセボの接種を受けた。他の年齢層での結果と同様、BNT162b2 接種の安全性及び副作用のプロファイルは良好で、主として一過性で軽度～中等度の副反応（主に注射部位疼痛［参加者の 79～86%］，疲労感［60～66%］，頭痛［55～65%］）だった。ワクチン接種に伴う重篤な有害事象はなく，全体での重篤な有害事象も稀だった。12～15 歳の参加者における、16～25 歳の参加者に対する 2 回接種後の SARS-CoV-2 50%中和抗体価の幾何平均比は 1.76（95%CI：1.47–2.10）で、両側 95%信頼区間の下限が 0.67 を超えるという非劣性基準を満たしており、12～15 歳のコホートにおける効果がより大きいことを示していた。SARS-CoV-2 既感染の徴候がない参加者において、2 回目接種 7 日以降に発症した COVID-19 の症例は、BNT162b2 群では認められず、対照群では 16 例であった。確認されたワクチンの有効性は 100%（95%CI：75.3–100）だった [335]。
［12～15 歳における BNT162b2 ワクチン接種者において、安全性のプロファイルは良好で、若年成人より免疫反応が大きく、接種は COVID-19 発症予防に極めて効果があった。］

☆☆☆6 ヶ月～11 歳の小児への BNT162b2 の 21 日間隔の 2 回接種の安全性，免疫原性，効果を調べるために第 1 相用量設定研究と現行の第 2/3 相無作為化試験が行われており、5～11 歳の結果が報告された。第 2/3 相試験では、参加者は無作為に、非盲検第 1 相試験の間に同定された用量レベルでの BNT162b2 またはプラセボの 2 回接種に 2 対 1 で割り付けられた。BNT162b2 の 2 回接種後 1 ヶ月の免疫応答は BNT162b2 の 30 μg の 2 回接種の枢要な試験での 16～25 歳での免疫応答と免疫学的に比較された。第 1 相試験では、5～11 歳の 48 人の小児が 10 μg，20 μg，30 μg の BNT162b2 を接種した（各用量 16 人の小児）。反応原性と免疫原性を基礎として、10 μg のレベルが更なる試験のために選択された。第 2/3 相試験では、2268 人の小児

[335] R. W. Frenck Jr, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162 Covid-19 vaccine in adolescents. N Engl J Med, 385, 3, 239-250, July 15, 2021.

が無作為に BNT162b2（1517 人）またはプラセボ（751 人）に割り付けられた。データ・カットオフの時点で、経過観察の中央値は 2.3 ヶ月だった。5～11 歳では、他の年齢群と同様に、BNT162b2 は良好な安全性プロファイルだった。ワクチンに関連した重篤な有害事象は認められなかった。2 回目接種から 1 ヶ月後に、5～11 歳における SARS-CoV-2 中和抗体価の幾何平均比は、16～25 歳に対して 1.04（95%CI：0.93-1.18）で、事前に特定された免疫原性成功基準（両側 95%CI の下限＞0.67；幾何平均比≧0.8）を充たした。2 回目接種後 7 日以上で発症した COVID-19 は BNT162b2 接種者の 3 人で、プラセボ接種者の 16 人で起こった（ワクチンの効果 90.7%［95%CI：67.7-98.3］）[336]。

☆BNT162b2 接種後した医療従事者において、抗体応答と抗体動態の年齢，性，基礎疾患による違いを調べたイスラエルの単一医療センターで行われた前向き経時的コホート研究では、1 回目筋注接種前に抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体検査が陰性で、1 回目接種後少なくとも 1 回の抗体検査を受けた医療従事者が対象となった。ワクチン接種前に SARS-CoV-2 PCR 検査陽性，ワクチン接種前に抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体陽性，ワクチン接種後に COVID-19 に感染した人は、研究から除外した。参加者は、1 回目接種後毎週 5 週間経過観察され、2 回目が 3 週目に接種された。血清検体が、ベースライン，各週の経過観察日に採取され、抗体は、1 回目接種後 1～2 週目，2 回目接種時の 3 週目，2 回目接種後の 4～5 週目に検査された（2 回目接種後 1～2 週目）。基礎疾患のある参加者は、サブグループに参加し、5 週間の経過観察期間に少なくとも 2 つの中和抗体検査が行われた。IgG 検査は研究対象者全員で行われ、IgM，IgA，中和抗体検査は、基礎疾患のあるサブグループでのみ行われた。2020 年 12 月 19 日～2021 年 1 月 30 日に、2607 人のワクチン接種した参加者から 4026 の血清検体が取得された。324 人は基礎疾患サブグループの対象となった。1 回目の接種で、3 週目の IgG 及び中和抗体応答は、それぞれ 88.0%（707/803）及び 71.0%（264/372）で陽性で、4 週目（2 回目接種後 1 週目）で急速に上昇し、それぞれ 98.4%（1011/1027）及び 96.5%（357/370）となった。ワクチン接種後 4 週間にわたる経過観察で、受容体結合ドメインに対する IgG 抗体と中和抗体価の間に、高い相関（r=0.92）が検出された。1 回目接種が誘導した IgG 応答は、66 歳以上（平均の比 0.25［95%CI：0.19-0.31］）．免疫抑制者（0.21［0.14-0.31］）では、それぞれ 18 歳～45 歳，免疫抑制の無い人と比較して、有意に低かった。この格差は、2 回目接種後には無くなった。全体で、帰結回帰分析では、低い抗体濃度は、一貫して男性（平均の比 0.84［95%CI：0.80-0.89］），高齢（66 歳以上で 0.64［0.58-0.71］），免疫抑制（0.44［0.33-0.58］），他の特異的基礎疾患：糖尿病（0.88［0.79-0.98］），高血圧（0.90［0.82-0.98］），心疾患（0.86［0.75-1.00］），自己免疫疾患（0.82［0.73-0.92］）と相

[336] E. B. Walter, et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. N Engl J Med, November 9 (online), 2021.

関していた[337]。
［IgG 濃度は検体ーカットオフ（s/co）比が 0.62 を超える場合，IgA は 1.1 s/co を超える場合，中和抗体価は 10 を超える場合を陽性とした。］

◎122 人のボランティアにおいて BNT162b2 の 2 回接種後の抗体と記憶 T 細胞応答を 6 ヶ月まで調べ、年齢と副作用との相関を調べたエストニアの研究では、2 回接種後 Spike タンパクに対する強い抗体応答を認めたが、抗体レベルはワクチン接種後 12 週目と 6 ヶ月目で減衰していて、時間とともに免疫応答が減衰することを示していた。2 回接種後 6 ヶ月目で、Spike 抗体レベルは、1 回接種した人や COVID-19 から回復した人でのレベルと同様になった。1 週目では、抗体は、効果的に ACE2 受容体が 5 つの懸念される変異株の SARS-CoV-2 Spike タンパクに結合するのを阻止したが、これは 3 ヶ月目では減衰していた。87% の人が Spike 特異的記憶 T 細胞応答を起こしたが、免疫老化した CD8+ TEMRA 細胞の割合が増加している人では低かった。抗体応答は年齢と逆相関し、ワクチンの副作用の合計スコアと正相関していた[338]。

＜3 回目のブースター接種＞
☆☆☆2021 年 7 月 30 日に、2 回目接種から少なくとも 5 ヶ月経った 60 歳以上の人への BNT162b2 の 3 回目（ブースター）接種が、イスラエルで承認された。イスラエルの研究者は、2021 年 7 月 30 日～8 月 31 日に、少なくとも 5 ヶ月前に完全にワクチン接種をした（BNT162b2 の 2 回接種をした）60 歳以上の 1,137,804 人についてのデータをイスラエル保健省のデータベースから抽出した。主要解析では、少なくとも 12 日前にブースター接種を受けた人（ブースター群）とブースター接種を受けていない人（非ブースター群）にの間で確認された COVID-19 の割合と重症の割合を比較した。副次的解析では、ブースター接種後 4 日～6 日での感染の割合を、ブースター接種後少なくとも 12 日の割合と比較した。全解析で、可能性のある交絡因子を補正後 Poisson 回帰法を用いた。ブースト接種後少なくとも 12 日で、確認された感染の割合はブースター群において、非ブースター群より 11.3（95%CI：10.4-12.3）の因子で低かった。重症の割合は 19.5（12.9-29.5）の因子で低かった。副次的解析では、ワクチン接種後少なくも 12 日の確認された感染率は、5.4（95%CI：12.9-29.5）の因子で、4 日～6 日後の割合よりも低かった[339]。

---

[337] Y. Lustig, et al. BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. Lancet Respir Med, July 2 (online), 2021.
[338] P. Naaber, et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. Lancet Regional Health Europe, 100208, September 6, 2021.
[339] Y. M. Bar-On, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against COVID-19 in

☆☆☆イスラエルの人口の半分の義務的な医療のカバーを提供する Clalit Health Service のデータを用い、2020 年 7 月 30 日～2021 年 9 月 23 日に 3 回目のワクチン接種を受けた人が、3 回目のワクチン接種を受けていない人口統計学的及び臨床的に同様な対照者に 1 対 1 で適合された。登録可能な参加者は、募集日の少なくとも 5 ヶ月前に 2 回目のワクチン接種を受けていて、記録された SARS-CoV-2 感染が無く、募集前の 3 日間に医療システムへの接触が無い人だった。医療従事者，長期介護施設の居住者，医学的に家庭内に拘束される人は除外した。主要評価項目は、COVID-19 に関連した入院，重症，COVID-19 関連死亡だった。それぞれの転帰に対する 3 回目の接種の効果は、1－Kaplan-Meier を用いてのリスク比で計算された。1,158,269 人が 3 回目の接種群の対象となった。適合後、3 回目接種群と対照群は、それぞれ 728,321 人だった。参加者の年齢の中央値は 52 歳（IQR：37-68），51%が女性だった。経過観察期間の中央値は両群で 13 日（6-21）だった。ワクチンの効果は、3 回目の接種後少なくとも 7 日で評価されたが、少なくとも 5 ヶ月前に 2 回の接種だけを受けていた人と比較して、入院について 93%（95%CI：88-97）（2 回接種で 231 事象 vs 3 回接種で 29 事象），重症について 92%（82-97）（157 vs 17），COVID-19 関連死亡について 81%（59-97）（44 vs 7）だった [340]。

☆BNT162b2 の 2 回接種に対する 3 回目（ブースター）接種の最初の短期間の付加的利益を評価した予備的な後ろ向き症例対照研究では、検査陰性設計と適合症例対照設計の 2 つの補完方法を用いた。参加者は 250 万人をカバーするイスラエルの医療保守団体の国家的中央データベースから対象となった。データは 2020 年 5 月 1 日～10 月 4 日に集められ、ブースター接種が広く接種されたのは 2021 年 8 月 1 日からだったので、2021 年 8 月 1 日～10 月 4 日に焦点を置いて解析された。主要評価項目はブースター接種を受けた日からの異なる時間間隔での（0～6 日，7～13 日，14～20 日，21～27 日，28～65 日）、2 回接種を受けただけの場合と比較しての、SARS-CoV-2 PCR 検査陽性のオッズの低下だった。研究対象者は、40 歳以上の（55%が女性）、BNT162b2 を 2 回または 3 回接種された、経過観察期間の開始に先立って SARS-CoV-2 の PCR 検査が陽性になったことの無い 306,710 人だった。この期間に、500,232 回の PCR 検査が行われ、2 回接種した人では 227,380 人，3 回接種した人では 272,852 回で、それぞれ 14,989（6.6%），4941（1.8%）が陽性だった。ブースター接種を受けた人と 2 回接種の人の比較では、3 回接種後 28～65 日の計算されたオッズ比は 0.14（95%CI：0.13-0.15）だった（SARS-CoV-2 検査陽性となるオッズの 86%の低下）[341]。

---

Israel. N Engl J Med, 385, 15, 1393-1400, October 7, 2021.

[340] N. Barda, et al. Effectiveness of a third dose of BNT162b2 mRNA COVID-19 vacine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. Lancet, 398, 10316, 2093-2100, December 4, 2021.

[341] T. Patalon, et al. Odds of testing positive for SARS-CoV-2 following receipt of 3 vs 2

◎2021 年 8 月 1 日～8 月 18 日に行われたテル・アビブ医療センターの従事者における 3 回目の BNT162b2 ワクチン接種（ブースター接種）の SARS-CoV-2 IgG 抗体濃度（150.00 までの指標値で測る検査で 1.00 を超えると SARS-CoV-2 IgG 反応性［陽性］と判定）への効果に関する研究では、全部で 346 人（年齢の中央値 67 歳［IQR : 64-73］，215 人が女性，131 人が男性）の医療従事者が BNT162b2 のブースター接種を受けた。1 回目のワクチン接種から 3 回目のワクチン接種までの期間の中央値は、32.0 週（IQR : 31.7-32.1）だった。全従事者はベースラインでの抗体濃度の測定をし、ブースター接種後約 10 日（中央値 10 日［IQR : 10-11］）で 2 回目の検体が採取された。ベースラインの SARS-CoV-2 IgG 指標の中央値は 3.67（IQR : 2.0-7.10）だったが、95.7%のワクチン接種者で>150（定量化上限）まで増加した。2 人の接種者だけで、ワクチン接種後に反応が認められなかったが、理由は不明である（経過観察中）。重篤な有害事象は無かった [342]。

☆イスラエルのラビン医療センターの従業員と家族で、60 歳以上の参加者における BNT162b2 の 3 回目接種後の抗 spike（抗 S）IgG 抗体価を調べた研究では、除外基準は、SARS-CoV-2 感染の既往と活動性の悪性腫瘍だった。抗 S 抗体価は、3 回目のワクチン接種前（2021 年 8 月 4 日～12 日）と接種後 10～19 日後だった。抗体陽性は 50 任意単位（AU）/ml 以上と定義された。3 回目の接種前と 10～19 日後の IgG 値の差は Wilcoxon signed rank test で評価された。Spearman 相関は IgG 値と参加者の年齢の間の相関を調べるために用いられた。多変量解析が log IgG 値に一般化線形モデルを適合させることによって行われ、年齢と最初のワクチン接種からの日数を持続的変量に、性と合併症（脂質異常症，高血圧，肥満，糖尿病，虚血性心疾患）をカテゴリー変量として加えた。97 人の研究参加者で、年齢の中央値は 70 歳（IQR : 67-74），61%が女性だった。3 回目のワクチン接種前に（1 回目のワクチン接種後中央値 221 日［IQR : 218-225］）、94 人（97%）で抗体陽性だった。3 回目接種後抗体価レベルの中央値は有意に上昇し、中央値 440 AU/ml（IQR : 294-923）から 25,468 AU/ml（IQR : 14,203-36,618）（p<0.001）となり、全参加者が抗体陽性となった。年齢と IgG 抗体価の間に有意な相関は認められなかった（R=-0.075，p=0.47）。年齢，性，最初のワクチン接種からの日数，合併症などの、どの変量も高い IgG 抗体価と有意に相関していなかった。大きな有害事象は報告されなかった [343]。

---

doses of the BNT162b2 mRNA vaccine. JAMA Int Med, November 30 (online), 2021.

[342] E. Saiag, et al. Immunogenicity of a BNT162b2 vaccine booster in health-care workers. Lancet Microbe, October 11 (online), 2021.

[343] N. Eliakin-Raz, et al. Antibody titers before and aftera third dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in adults aged ≧60 years. JAMA, November 5 (online), 2021.

（6）mRNA ワクチン接種後の有害事象

☆☆☆BNT162b2 の広い範囲での有害事象の可能性を調べたイスラエルと米国の研究では、イスラエルの最も大きな医療組織のデータを用いて BNT162b2 の安全性を調べた。それらの事象の事前の診断の無い人における各可能性ある有害事象について、各人を、社会経済的及び臨床的変量に従い、ワクチン接種者をワクチン非接種者と適合させた。ワクチン接種後 42 日におけるリスク比及びリスク差を Kaplan-Meier 法で計算した。これらの結果を状況について適用するに際し、SARS-CoV-2 に感染した人と適合された未感染の人を含む解析を実施した。同じ有害事象をワクチン接種と SARS-CoV-2 感染で解析した。ワクチン接種における解析では、ワクチン接種者群と対照群は、それぞれ平均 884,828 人を対象としていた。ワクチン接種は、最も強く、心筋炎（リスク比 3.24［95%CI：1.55-12.44］；リスク差 100,000 人当たり 2.7 事象［95%CI：1.0-4.6］），リンパ節腫脹（2.43［2.05-2.78］； 78.4［64.1-89.3］），虫垂炎（1.40［1.02-2.01］；5.0［0.3-9.9］），帯状疱疹（1.43［1.20-1.73］；15.8［8.2-24.2］）の上昇したリスクと相関した。SARS-CoV-2 感染は、心筋炎（リスク比 18.28［95%CI：3.95-25.12］；リスク差 100,000 人当たり 11.0 事象［95%CI：5.6-15.8］）及び心膜炎，不整脈，深部静脈血栓，肺塞栓，心筋梗塞，頭蓋内出血，血小板減少症などの付加的な重篤な有害事象の、実質的に上昇したリスクと相関していた [344]。

［本報告の後、幾つかの有害事象は特定の群に集中しているため、年齢と性によって所見を階層化して欲しいとの要望があった。そのため、ワクチン接種または SARS-CoV-2 感染のどちらかに強く相関している有害事象の症例数を年齢と 10 歳単位年齢の群で階層化した。これらの症例数は未来のメタ解析に貢献する可能性がある。40 歳以上または未満の男性と女性のリスク比とリスク差を計算した。これらの大規模なサブグループにおける解析でさえ、信頼区間の多くは広いため、結果は注意して解釈されるべきである。最も重症のワクチンに関係した有害事象の可能性があると考えられている心筋炎のリスクは、ワクチン接種と SARS-CoV-2 感染の両方の後に増加していた。ワクチン接種後、リスクは大部分は若い男性の青年(16～39 歳）で増加し、100,000 人当たり 8.62（95%CI：2.82-14.35）の超過事象だった。感染後、リスクは両方の年齢カテゴリー（40 歳未満と 40 歳以上）と男女両方の青年と成人で上昇していて、若い男性の青年と成人では 100,000 人当たり 11.54(2.48-22.55) 超過事象だった [345]。］

☆☆☆2020 年 12 月 14 日～2021 年 6 月 26 日に、米国の 8 つの健康プランの 10,162,227

---

[344] N. Barda, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. N Engl J Med, 385, 1078-1090, 2021.

[345] N. Dagan, et al. Adverse effects after BNT162b2 vaccination and SARS-CoV-2 infection, according to age and sex. N Engl J Med, Ocober 27 (online), 2021.

人のワクチン接種対象の会員を毎週モニターし、選択した結果についての医療情報審査で補完して、BNT162b2 または mRNA-1273 の 1 回目または 2 回目接種後の人について 21 日のリスク期間と、及び同様の人について 1 回目または 2 回目接種から 22～42 日を、23 の重篤な有害事象について比較した（中間解析）。評価項目は、急性心筋梗塞，Bell 麻痺，脳静脈洞血栓，ギラン・バレ症候群，心筋炎／心膜炎，肺梗塞，脳卒中，血小板減少を伴う血栓症症候群などだった。mRNA ワクチンの 1 回目または 2 回目のワクチン接種後 1～21 日目のワクチン接種者におけるイベントの発生率と、同じカレンダー日に、最も近い接種を 22～42 日前に受けていた人におけるイベントの発生率を比較した。率比は、年齢，性，人種及び民族，医療プラン，カレンダー日で補正した Poisson 回帰法で推定された。アナフィラキシーを含む 4 つの付加的な結果については、叙述的結果のみを導いた。全部で 11,845,128 回の mRNA ワクチン（57%が BNT162b2；6,175,813 の 1 回目及び 5,669,315 の 2 回目）が 620 万人の人（平均年齢 49 歳，54%は女性）に接種された。リスク期間の、比較期間に対する 1,000,000 人年当たりのイベント発生率は、虚血性脳卒中について 1612 対 1781（RR 0.97［95%CI：0.87-1.08］），虫垂炎について 1179 対 1345（0.82［0.73-0.93］），急性心筋梗塞について 935 対 1030（1.02［0.89-1.18］）だった。どのワクチンの結果との相関も、事前に特定された信号の要件を満たさなかった。確認されたアナフィラキシーの発生率は、BNT162b2 の 100 万接種当たり 4.8（95%CI；3.2-6.9），mRNA-1273 の 100 万接種当たり 5.1（3.3-7.6）だった [346]。

［mRNA COVID-19 ワクチンの調査の中間解析では、選択された重篤な有害事象の発生率は、ワクチン接種後 1～21 日において、ワクチン接種後 22～42 日と比較して有意に高くなかった。］

☆☆☆2020 年 12 月 14 日～2021 年 2 月 28 日に mRNA ワクチンの各接種後 0 日目～7 日目の自発的な局所と全身の反応原性を自己報告する（7 日間の報告期間を考慮すると 2021 年 2 月 21 日までの接種者）CDC によるウェッブベースの有害事象の調査では、460 万人が少なくとも 1 回の mRNA に基づく COVID-19 ワクチン接種を受け、全部で 3,643,918 人が調査に参加して 1 回目のワクチン接種後に少なくとも 1 回の健康調査を答え、1,920,872 人の参加者が 2 回目のワクチン接種後に少なくとも 1 回の健康調査を答えた。各ワクチン接種回後 0 日～7 日の自発的な局所と全身の反応が調べられた。多くの参加者は、ワクチン接種後 0 日～7 日に接種部位の疼痛（1 回目接種 70.0%，2 回目接種 75.2%）または全身性反応（1 回目接種 50.0%、2 回目接種 69.4%）を報告した。1 回目接種後最も頻度が高く報告された自発的な局所と全身の反応は接種部位の疼痛（67.8%），疲労（30.9%），頭痛（25.9%），筋痛（19.4%）だった。反応原性は、両ワクチンについて、特に全身性反応について、実質的に 2 回目接種後の方が大きく、疲労（53.9%），頭痛（46.7%）、筋痛（44.0%）、悪寒（31.3%），

[346] N. P. Klein, et al. Surveillance for adverse events after COVID-19 mRNA vaccination. JAMA, 326, 14, 1390-1399, 2021.

熱（29.5%），関節痛（25.6%）などだった。mRNA-1273 を接種した参加者では、BNT162b2 を接種した参加者と比較して、より大きな割合が反応原性を報告し、このパターンは 2 回目接種後の方がより顕著だった。年齢で階層化（＜65 歳 vs ≧65 歳）しても、ワクチンによる反応原性の違いは、全体の所見として一貫していた。局所と全身の反応は、65 歳以上の参加者では、65 未満のより若い参加差と比較して、少ない頻度で報告されたが、2 回目接種後のより大きな反応原性は、両年齢群で観察された。両ワクチンの両接種回について、局所と全身の反応を報告した参加者の割合はワクチン接種後 1 日目が最も高く、7 日目にかけて顕著に減少した [347]。

☆ワクチン接種後の症状が効果と相関するか否かは分かっていないため、ワクチン接種後に反応の無かった人では不安が起こっている。ジョン・ホプキンス大学では、どちらかの mRNA ワクチンを接種し、SARS-CoV-2 への既感染の有無が分かっている病院従事者（HWs）のコホートにおいて接種後の症状と血清 spike 抗体レベルを調べ、症状と S1 spike タンパクに対する血清 IgG 抗体の違いを調べた。2021 年 3 月 10 日～4 月 8 日に研究に参加した人で、血清検体がどちらかの mRNA ワクチンの 2 回目接種後 14 日以上で集められた人を解析の対象とした。酵素結合免疫吸着検査を用いて、IgG 測定値は、検査の限界上 11 の閾値を持つ光学密度比に基づき決定した。SARS-CoV-2 感染の既往は、（1）ワクチン 2 回目接種後 14 日より前の SARS-CoV-2 PCR 検査陽性結果，（2）ワクチン接種前に S1 spike IgG 測定値が 1.23 を超える、と定義した。参加者は、ワクチン接種後、症状を、無し，軽度（接種部疼痛，軽度疲労，頭痛），臨床的に顕著（疲労，熱，悪寒）として自己報告した。ロジステック回帰モデルを用い、SARS-CoV-2 感染の既往とワクチンのタイプと、性と年齢を補正後の各接種回後の症状との相関を調べた。線形回帰モデルを用い、抗体応答の大きさ（log スケール）と、年齢，性，感染の既往，ワクチンのタイプ，症状，2 回目接種からの時間との間の相関を調べた。2 回目接種後 14 日以降に、954 人の HWs から質問への回答と血清検体が集められた。臨床的に顕著な症状は、1 回目接種後 954 人のうち 52 人（5%）で、2 回目接種後 407 人（43%）で報告された。SARS-CoV-2 感染の既往，年齢，性で補正後、各接種回後の臨床的に顕著な症状のオッズは、mRNA-1273 の方が BNT162b2 より高かった（1 回目接種時：オッズ比［OR］1.83［95%CI：0.96-3.50］；2 回目接時 OR 2.43［1.73-3.40］）。SARS-CoV-2 への暴露は、ワクチンのタイプ，年齢，性を補正後、1 回目の接種については臨床的に顕著な症状の上昇したオッズと相関したが（OR 4.38［2.25-8.55］）、2 回目の接種については、そうではなかった（0.60［0.36-0.99］）。症状にかかわらず、ほとんど（953/954，>99.9%）の参加者は、2 回目接種後 14 日以上で spike IgG 抗体を産生した。参加者の 1 人は免疫抑制剤を使っていて、IgG 抗体が出来なかった。臨床的に顕著な症状の報告，60 歳未満の年齢，女性，mRNA-1273 の接種，SARS-CoV-2 暴露の既往は、2 回

[347] J. Chapin-Bardales, et al. Reactogenicity following receipt of mRNA-based COVID-19 vaccines. JAMA, 325, 21, 2201-2202, June 1, 2021.

目接種後の期間で補正後、独立に高い IgG の測定値と相関した [348]。

◎米国の研究者は、大規模健康情報システム対して深い検索ネットワークを用いて、2020 年 12 月 1 日～2021 年 4 月 20 日の 120 万の診療録中の医師による有害事象への言及を自動的に収集・整理し、COVID-19 ワクチンの安全性についての後ろ向きコホート研究を行った。BNT162b2（51,795 人）または mRNA-1273（16,471 人）を少なくとも 1 回接種した 68,266 人の人の記録と、68,266 人の記録を、人口統計学的，臨床的，地理的特徴に基づいて傾向を適合させて比較した。BNT162b2 または mRNA-1273 の接種を受けた人は、2 回の接種の両方の後、未接種の人と比較して、診療所受診率がより高かったが、救急部への受診ではなかった。7 日以内に最も頻繁な記録された有害事象は筋痛，頭痛，疲労だったが、各副反応の医療情報システム上の記録は、臨床試験における積極的自発報告よりも顕著に低かった。アナフィラキシー，顔面神経麻痺，脳静脈洞血栓は稀で、ワクチン接種者と非接種者で同様の頻度で発生した [349]。

☆COVID-19 ワクチンと相関のある 15 の事前に特定された特に関心のある有害事象（AESIs）の背景発生率を定量化するための多国籍ネットワークでのコホート研究では、オーストラリア，フランス，ドイツ，日本，オランダ，スペイン，英国，米国の 8 ヵ国の電子的健康情報と健康に関する請求を共通のデータモデルにマップし、13 のデータベースからの 2017 年，2018 年，2019 年 1 月 1 日から少なくとも 365 日間観察した 126,661,070 人が対象となった。関心のある事象は、15 の事前に特定された AESIs だった（非出血性または出血性脳卒中，急性心筋梗塞，深部静脈血栓，肺梗塞，アナフィラキシー，Bell 麻痺，心筋炎または心膜炎，ナルコレプシー，虫垂炎，免疫性血小板減少症，DIC，脳脊髄炎，ギラン・バレ症候群，横断性脊髄炎）。背景割合は、データベース間で大きな違いがあった。深部静脈血栓は、65 歳～74 歳の女性で、英国の CPRD GOLD データの 100,000 人年当たり 387（95%CI：370-404）～米国の IBM MarketScan Multi-State Medicaid データの 100,000 人年当たり 1443（1416-1470）だった。幾つかの AESIs は年齢とともに増加した。例えば、心筋梗塞は、米国の Optum 電子健康記録データで、18 歳～34 歳の 100,000 人年当たり 28（95%CI：27-29）から 85 歳以上の 1400（1374-1427）まで増加した。他の AESIs は、若年層でより頻繁だった。例えば、Optum 電子健康記録データで、アナフィラキシーは、6 歳～17 歳の男児と男性では 100,000 人年当たり 78（95%CI：75-80）で、85 歳以上の男性では 100,000 人年当たり 8（6-7）だった。AESI 発生率のメタ解析は性と年齢で解析した [350]。

---

[348] A. K. Debes, et al. Association of vaccine type and prior SARS-CoV-2 infection with symptoms and antibody measurements following vaccination among health care workers. JAMA Int Med, August 16 (online), 2021.
[349] R. McMurry, et al. Real-time analysis of a mass vaccination effort confirms the safety of FDA-autholized mRNA COVID-19 vaccines. Med, June 28 (online), 2021.
[350] X. Li, et al. Characterising the background incidence rates of adverse events of

［AESIs の発生率は、性と年齢によって大きく違い、安全性の調査において背景割合］を用いる前に、階層化と標準化が必要であることを示している。

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／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

---

special interest for covid-19 vaccine in eight countries: multinational network cohort study. BMJ 2021; 373:n1435, June 14 (online), 2021.

れていない[351]。

［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。］

[351] 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, 325, 11, 1101-1102, March 16, 2021.

☆☆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 [352]。［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。］

---

[352] K. G. Blumenthal, et al. Acute allergic reactions to mRNA COVID-19 vaccines. JAMA, 325, 15, 1562-1565, April 20, 2021.

◎高度なアレルギーのリスクのある人における BNT162b2 接種後のアレルギー反応の発生率を調べたイスラエルの前向きコホート研究では、2020 年 12 月 27 日～2021 年 2 月 22 日に Sheba 医療センターで BNT162b2 を接種した 8102 人について、詳細な質問を含むアルゴリズムを用いてリスク評価し、429 人（304 人［70.9%］が女性，平均年齢［SD］52 歳［16］）の高リスク患者が「高度アレルギー性」として、医療監視下に接種を受けた。BNT162b2 の 1 回接種後、420 人（97.9%）では即時的アレルギー・イベントは無く、6 人（1.4%）が小さなアレルギー・イベントを起こし、3 人（0.7%）でアナフィラキシー反応が起こった。研究期間中に、218 人（50.8%）の高度アレルギー性患者が 2 回目の BNT162b2 を接種し、214 人（98.2%）にアレルギー反応は無く、4 人（1.8%）の患者で小さなアレルギー反応を認めた。他の即時的または遅延反応は一般人口に認められるのと同等だったが、遅延した掻痒と皮膚発疹はアレルギー患者の方が頻度が高かった [353]。

◎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 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

[353] R. Shavit, et al. Prevalence of allergic reactions after Pfizer-Biotech COVID-19 vaccination among adults with high allergy risk. JAMA Network Open, 4,8, e2122255, 2021.

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 [354]。

B．遅延性局所反応／皮膚反応

☆☆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）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

[354] 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.

後より早かった[355]。

☆コネチカット州ニューヘイブンの三次医療センターにおいて，2021 年 1 月 20 日～2 月 12 日に行われた、mRNA-1273 接種後の局所性皮膚注射部位反応で紹介された 16 人の患者（中央値 38 歳［範囲：25-89 歳］，女性 13 人［81%］；16 人の患者のうち 14 人が白人，2 人がアジア人と自認）を対象にした後ろ向きコホート研究では、遅延型局所性皮膚反応は，mRNA-1273 接種後中央値（範囲）7（2-12）日目に発症した。反応は注射部位またはその近傍に発生し、掻痒性，疼痛性，浮腫性のピンク色のプラークと記述されていた。BNT162b2 のワクチンを接種した被験者はいなかった。皮膚生検の結果、リンパ球と好酸球が混在して血管周囲に軽度浸潤しており、皮膚の過敏反応と一致した。1 回目のワクチン接種で反応が見られた参加者（16 人中 15 人）のうち，ほとんど（11 人）が 2 回目のワクチン接種で同様の局所的な注射部位の反応を起こし，ほとんど（10 人）が 1 回目の反応と比較して早く 2 回目の反応を起こした[356]。

［mRNA-1273 に対する局所的な注射部位反応が遅延型過敏反応であることが示唆された。これは 2 回目の接種後すぐに起こる可能性があるが、ワクチンの重篤な副作用とは関連しない。即時型過敏性反応（アナフィラキシー，蕁麻疹など）とは異なり、今回の遅延型反応（通称 COVID arm）が生じても，その後のワクチン接種は禁忌と jyuutok ならない。］

☆BNT162b2 の 1 回目接種後の 38 歳女性で、接種部位の疼痛はワクチン接種後 2 日以内に完全に解消したが、接種後 6 日に手指の痺れを伴う上腕の紅斑が出現した。これらの症状は 5 日以内に解消した。皮膚生検では、疎らで表層性で、深いリンパ組織球の浸潤を認め、CD3+T 細胞（CD8+と CD4+を含む）と抗塩基球を伴っていた。BNT162b2 ワクチンの迅速解読（30 分）及び遅延解読（2 日目，4 日目，7 日目）の皮膚検査（パッチ，プリック，真皮内検査）は陰性だった。この患者では、BNT162b2 の 2 回目の接種では、遅延性局所反応の再発は認められなかった[357]。

［病態生理学的メカニズムは分っていないが、組織学的解析では、遅延型の T 細胞を介する反応が確認された。2 回目のワクチン接種への再暴露における低い発生率の報告や皮膚検査における陰性結果からは、遅延性のアレルギー性は可能性は低いと考えられる。臨床家は、mRNA-1273 とともに、BNT162b2 ワクチンについても、これら低グレードの遅延性局所反応が起こったことを認識すべきである。］

---

[355] K. G. Blumenthal, et al. Delayed large local reactions to mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2. N Engl J Med, 384, 13, 1273-1277, April 1, 2021.
[356] M. S. Johnston, et al. Delayed localized hypersensitivity reactions to the Moderna COVID-19 vaccine: A case series. JAMA Dermatol, 157, 6, 716-720, 2021.
[357] M. Baeck, et al. Delayed large reactions to mRNA vaccines. N Engl J Med, 384, 24, e98(1), June 17, 2021.

☆SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチン接種を受けた後に遅発性の大きな局所反応が起こったと報告されている患者の多くは白人である。黒人，先住民，有色人種（BIPOC：Black, Indigenous，People of Color）における SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンの遅発性の大きな局所反応の報告では、2021 年 2 月 10 日～4 月 23 日にデータベースに 1422 のワクチン接種後反応の報告が提出された。これらの反応のうち、510（36%）が患者（64%）と臨床医（36%）によって報告された遅発性の大きな局所反応だった。遅発性の大きな局所反応を起こした患者の平均（SD）年齢は 50（15，範囲 21～91）歳で、大勢は女性だった（472［93%］）。mRNA-1273 接種後の遅発性の大きな局所反応は 459 人（90%）の患者で、BNT162b2 接種後に 35 人（7%）の患者で、他のまたは不明な COVID-19 ワクチン接種後に 16 人（3%）の患者で起こった。COVID-19 ワクチン接種後の遅発性の大きな局所反応のうち、BIPOC 患者では 55 例（11%）発生していた。反応は、アジア人（27［5%］），混じった人種（米国インディアン，アラスカ人，ハワイ人，太平洋諸島人）（22 例［4%］），黒人（6［1%］）の患者で報告された。これらの患者のうち 6 人（11%）はヒスパニックだった。これらの遅発性の大きな局所反応の多くは、1 回目の接種後（53 人の患者［96%］）及び mRNA-1273 接種後（47 人の患者［85%］）に起こった。ワクチン接種から反応が発症するまでの期間の平均は、8 日（±2 日）（範囲 4～14）っだった。11 人の患者（20%）では、びまん性掻痒感，蕁麻疹または他の発疹，血管浮腫などの接種部位以外の皮膚の反応が起こった[358]。

［遅発性の大きな局所反応は、BICOP の接種者では、白人の接種者よりも頻度が低く認識され、または報告されていると考えられる。］

◎mRNA COVID-19 ワクチン（1 回目が 2020 年 12 月 16 日～2021 年 1 月 20 日，経過観察 2021 年 2 月 26 日まで）を接種した Mass Gereral Brigham の従業員における皮膚反応を前向きに調べた研究では、ワクチン接種後 3 日間、従業員は、E メイル，テキスト・メッセージ，電話，スマートフォンのアプリなどの多面的な方法で、毎日の症状を報告した。皮膚反応には、発疹，痒み（接種部位以外），蕁麻疹，および／または口唇，舌，目または顔面の腫脹などだった。COVID-19 ワクチンの 1 回目を接種した 49,197 人の従業員の中で、12,464 人（25%）は BNT162b2 を、36,733 人（75%）は mRNA-1273 を接種した。1 回目のワクチン接種後、40,640 人（83%）が、少なくとも 1 つの症状調査に応じた。皮膚反応は、1 回目接種後 776 人で報告された（1.9%［95%CI：1.8-2.1］）。発疹と痒み（接種部位以外）が最も多い皮膚反応で、559 人（1%［1.8-2.1］）で認められた。皮膚反応を報告した従業員の平均年齢（SD）は 41 歳（14）だった。皮膚反応は、女性（656［85%］）で男性

---

358 U. Samarakoon, et al. Delayed large local reactions to mRNA Covid-19 vaccines in black, indigenous persons, and people of color. N Engl J Med, 385, 662-664, August 12, 2021.

（120［15%］，p<0.001）より多く、人種差があった（白人 62%，黒人 7%，アジア人 12%；p<0.001）。皮膚反応を報告した従業員の 3 分の 1 以上が医師か看護師だった（285［37%］）。これらの 1 回目接種への皮膚反応を報告した従業員のうち、741（95%）が 2 回目の接種を受けた。2 回目接種後に症状調査に応じた 609 人のうち、508 人（83%）は皮膚反応の再発を報告しなかった。1 回目接種に対して皮膚反応の無かった従業員のうち、765 人（2.3%）が 2 回目接種後に皮膚反応を報告した。発疹と痒み（接種部位以外）が最も多かった（546［1.6%、95%CI：1.5-1.8］）[359]。

◎COVID-19 に対する mRNA ワクチンを接種した少数の人で 1 回目の接種後平均 8 日で紅斑性の硬化した皮膚反応が報告されている。そのような過剰感受性は、様々な系統を調べている研究者による長年の研究の焦点である。mRNA ワクチンのそれらの反応は、外来タンパクを接種された人で、45 年前に報告された、最初の 1 回目の接種の突発と、2 次的な皮膚検査応答と強く似通っている。当時、研究された反応はウサギの血清タンパクに対する Jones-More 反応（JMR）として記載された反応に類似していることに気付いた。我々の 1976 年の症例報告では、使用された抗原は銅を運ぶ（そのため青い）タンパクで、スカシガイ由来ヘモシアニン（Keyhole limpet hemocyanin：KLM）と呼ばれ、太平洋の海の腹足類の動物から見つかった。我々は KLH に対する皮膚の JMR を、皮膚の好塩基過剰感受性（CBH）の強い事例と同定した。この遅延した反応は、強い外来抗原の皮内皮膚検査接種の残滓に対する、好塩基球に富んだ T 細胞応答によって起こされた。これらの JMR や CBH 反応を起こした我々の研究対象者は 20 人の白人のエール大学医学部の学生だった。我々の観察した反応が本当に JMR に分類されることを Jone More 氏が確認した。mRNA ワクチン接種者で起こる稀な皮膚過剰感受性反応は、翻訳された SARS-CoV-2 spike タンパクへの応答と考えられる。我々の皮膚に免疫された対象者における KLH タンパクへの JMR 及び CBH 反応は、最初の接種から局所に残った残存抗原への、高度に抗原特異的な in vivo の T 細胞依存性応答で、それに対して宿主が最初の T 細胞 JMR を起こしていた。その後、同様の反応が 2 次的な皮膚検査の暴露で誘導された。それらの反応は異なる動態の抗原特異的 T 細胞増殖、現在では、より近代的な分子解析が熟した反応を含んでいた。mRNA ワクチンへの応答が JMR と CBH 反応に類似しているという認識は、患者での皮膚検査と SARS-CoV-2 感染のより良い理解のための他の関連した研究を導くと考えられる。多分、いわゆる「長期 COVID」は同様の病原性があり、JMR や CBH 反応に適した治療に応答するかもしれない。1 例は、抗ヒスタミン剤の組み合わせで治療された長期 COVID-19 の患者で認められた改善であり、ヒスタミンの源は好塩基球と考えられる [360]。

---

[359] L. B. Robinson, et al. Incidence of cutaneous reactons after messenger RNA COVID-19 vaccines. JAMA Dermatol, June 23 (online), 2021.
[360] P. W. Askenase, et al. Rare skin reactions after mRNA vaccination, similar to Jones-Mote basophil responses. N Engl J Med, 385, 18, 1720-1721, October 28, 2021.

C．末梢性顔面神経麻痺（Bell 麻痺）

◎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 [361]。

［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非常に小さい。］

◎末梢性の顔面神経麻痺（Bell 麻痺）が報告され、BNT162b2 ワクチンの有害事象の可能性があると広く示唆されている。イスラエルは人口当たり最も多くワクチン接種を行っている国で、BNT162b2 だけを使っており、国民全員が、義務的に国家のデータベースの成員となっている。イスラエル中央部の第 3 次医療センターでの救急部で 2021 年 1 月 1 日～2 月 28 日に行われた、BNT162b2 が急性発症の末梢性顔面神経麻痺のリスクを増加させているか否かを調べる症例対照研究では、顔面神経麻痺で入院した患者が、他の理由で乳井した対照患者と年齢，性，入院日を適合した。研究期間に、37 人の患者が顔面神経麻痺で入院し、その 22 人（59.5%）は男性で、平均（SD）年齢は 50.9（20.2）歳だった。最近ワ

[361] 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, 181, 9, 1243-1245, 2021.

クチン接種した患者(21[56.7%])の中では、ワクチン接種から麻痺の発生までの平均(SD)期間は、1 回目接種から 9.3 日（4.2［範囲：3-14]）、2 回目接種から 14.0 日（12.6［1-23]）だった。年齢，性，入院日が同様な 72 人の適合対照者（2：1 の比率）では、同様の割合が最近ワクチン接種していた（44［59.5%]）。最近の BNT162b2 ワクチン接種の補正オッズ比は 0.84 だった（95%CI：0.37-1.90，p=0.67）［主要評価項目]。2021 年 1 月～2 月の顔面神経麻痺のための入院数を、先立つ年（2015～2020 年）の同時期の間の顔面神経麻痺のための入院数を比較した解析（副次的評価項目）では、2021 年の入院数は過年度と同程度で、比較的安定した傾向が認められた（平均［SD] 26.8［5.8]；中央値 27.5［範囲：17-35]）[362]。

［最近の BNT162b2 ワクチン接種と顔面神経麻痺のリスクとの間の相関は認められなかった。]

◎世界の 41 医療組織から集められた大規模データベースを用いて、COVID-19 患者及び COVID-19 ワクチン接種者における Bell 麻痺（BP）の発生率を調べたクリーヴランドの研究では、COVID-19 と診断され（2020 年 1 月 1 日～12 月 31 日）され、8 週間以内に BP 診断された、またはされなかった患者を同定するための質問を 2021 年 4 月 7 日に行った。これらの患者のうち、BP の既往のある患者を同定した。ワクチンの説明のための質問は、質問は 2021 年 1 月 1 日～3 月 31 日にお限定された。研究結果として BP を評価するため、ワクチンを接種していない 63,551 人の COVID-19 患者と、CIVID-19 ワクチン接種を行い、COVID-19 感染の既往の無い人を適合させた。全部で 348,088 人の COVID-19 患者が同定された。これらの患者の中で、最初の COVID-19 の診断の 8 週間以内に BP と診断された患者は 284 人（0.08%）だった。これらの患者のうち 153 人（53.9%）は BP の既往が無く、131 人（46.1%）は BP の既往があった。全体で、COVID-19 の診断を受ける前に 1525 人の患者（0.44%）が BP の既往があり、それは COVID-19 の診断の 8 週間以内に 8.6%の BP の再発を意味していた。COVID-19 患者をワクチン接種した人（n=63,551）と適合させると、ワクチン接種した人と比較して、COVID-19 の患者では BP の診断を受ける相対リスクが 6.8（95%CI：3.5-13,206.0，p<0.001）に上昇していた [363]。

［年間の BP の発生は 100,000 人当たり 15～30 と報告されていて、本研究での COVID-19 患者での発生率（0.08%）は 100,000 人当たり約 82 人に該当し、高い発生率だった。BP の既往のある人の再発率は 8%と見積もられていたが、本研究では COVID-19 患者では 8.6%だった。]

---

[362] A. Shmer, et al. Association of COVID-19 vaccination and facial nerve palsy. A case-control study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, June 24 (online), 2021.
[363] A. Tamaki, et al. Incidence of Bell palsy in patients with COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, June 24 (online), 2021.

◎香港での BNT162b2 及び CoronaVac の COVID-19 ワクチン接種後のベル麻痺を調べた症例シリーズとネスト化された症例対照研究では、BNT162b2 または CoronaVac 接種後 42 日以内のベル麻痺のリスクを、病院，医療従事者の COVID-19 ワクチンのオンライン報告システム，臨床データ解析と報告システムからの病院の領域中の電子的医療記録の、自発的な報告の調査のデータを用いて評価した。ワクチン接種者（CoronaVac については 18～110 歳，BNT162b2 については 16～110 歳）のベル麻痺の報告症例を記述し、CoronaVac と BNT162b2 を接種した人（発症 42 日前まで）での臨床的に確認された症例の推定される年齢標準化発生率と、人口における背景発生率を比較した。ネスト化された症例対照研究では、条件付きロジスティック回帰法により、ワクチン接種後のベル麻痺のオッズ比（OR）を推計した。症例と対照は 1 対 4 で、年齢，性，入院状況，入院日を適合させた。2021 年 2 月 23 日～3 月 4 日に、451,939 人が CoronaVac の 1 回目接種を、537,205 人が BNT162b2 の 1 回目接種を受けた。28 例の臨床的に確認されたベル麻痺の症例が CoronaVac 接種後に、16 例の症例が BNT162b2 の接種後に報告された。年齢で標準化した臨床的に確認されたベル麻痺の発生率は、CoronaVac 接種後は 100,000 人年当たり 66.9 例（95%CI：37.2-96.6），BNT162b2 接種後は 100,000 人年当たり 42.8 例（19.4-66.1）だった。年齢で標準化した発生率の背景人口との差異は。CoronaVac については 41.5（95%CI：11.7-71.4），BNT162b2 については 17.0（-6.6-40.6）で、CoronaVac では 100,000 人の接種者当たり付加的な 4.8 症例，BNT162b2 では 2.0 症例に相当した。ネスト化された症例対照研究では、298 人の症例が 1180 人の対照者と適合され、補正 ORs は CoronaVac について 2.385（95%CI：1.415-4.022），BNT162b2 について 1.755（0.886-3.477）だった [364]。

［CoronaVac 接種後、全体でのベル麻痺の増加したリスクがあったが、この不活性化ワクチンの利益と防御効果は、この一般的には自己限定的な有害事象のリスクを大きく超えていた。］

## D．心筋炎

☆心筋炎は COVID-19 で報告されているが、COVID-19 ワクチン後の有害事象の可能性は明らかになっていない。2021 年 1 月～4 月に米国軍の健康システムの中で、COVID-19 ワクチン接種後に心筋炎となった症例シリーズを後ろ向きに解析した。COVID-19 ワクチン接種後に胸痛で受診し、その後臨床的に心筋炎と診断された患者を対象とした。全部で 23 人の男性（22 は現在軍で働いていて、1 人は引退していた；年齢の中央値 25 歳［範囲：20-51］）が mRNA COVID-19 ワクチン接種後 4 日以内の顕著な胸痛の急性発症で受診した。軍のメンバーは全員、以前は健康で、高レベルの健康状態だった。7 人は BNT162b2 を、

[364] E. Y. F. Wan, Bell's palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: a case series and nested case-control study. Lancet Infect Dis, August 16 (online), 2021.

16 人は mRNA-1273 を接種していた。全部で 20 人の患者は、適切な間隔での 2 回接種後に発症していた。全患者で心臓トロポニンのレベルが有意に上昇していた。疾患急性期に心臓 MRI を実施した 8 人では、全員で、心筋炎の臨床診断と一致した所見だった。追加的な検査では、急性 COVID-19 や他の感染症，虚血性傷害，基底的な自己免疫状態などの、他の心筋炎の病因は同定出来なかった。全患者は短い補助的ケアを受け、報告時に回復したか、回復している。この期間に軍は mRNA COVID-19 ワクチンを 280 万回以上接種していた。観察された心筋炎の症例数は少ないが、2 回目のワクチン接種後に、軍の男性メンバーの間で期待されるより高い数だった [365]。
［mRNA COVID-19 ワクチン接種後に、以前は健康な軍のメンバーで心筋炎が起こり、患者の臨床的症状は類似していた。］

☆COVID-19 mRNA ワクチンが心筋炎の発生と関連しているか否かを調べたデューク大学の研究では、3 ヶ月間の 7 人の急性心筋炎の患者で、そのうち 4 人は最近 mRNA COVID-19 ワクチンを接種していた。全患者はデューク大学医療センターで MRI を撮り、前向きなレジストリーに参加するか問われた。デジストリーのデータで 2 つの研究が行われた。第 1 に、2017 年～2021 年の 2 月 1 日～4 月 30 日の 3 ヶ月間での急性心筋炎の患者の同定で、第 2 は、過去 20 年のワクチンに関連した心筋炎の可能性のある全患者の同定だった。ワクチンが関連した心筋炎の可能性のある患者が同定された場合には、レジストリーの利用可能データを、電子カルテと電話でのインタビューで更にデータを集めて補完した。2021 年 2 月 1 日～4 月 30 日の 3 ヶ月で、7 人の急性心筋炎の患者が同定され、そのうち 4 件は COVID-19 ワクチン接種後 5 日以内に起こっていた。3 人は若い男性（23 歳～36 歳）で、1 人は 70 歳の女性だった。4 人全員が mRNA ワクチンの 2 回目の接種を受けていた（2 人は mRNA-1273 を、2 人は BNT162b2 を接種していた）。全員が重度の胸痛，心筋傷害のバイオマーカーの所見があり、入院していた。同時に行われた COVID-19 と呼吸器ウイルスの検査では代替的な説明は出来なかった。心臓 MRI の所見は心筋炎に典型的で、領域的な機能障害，遅延ガドリニウム増強，上昇した陰性 T1 及び T2 などだった。全患者で入院後の経過は問題なく、2 日～4 日で退院した [366]。
［MRI の所見は 7 人の患者で心筋炎と一致していた。そのうち 4 人は先立って COVID-19 ワクチンを接種していた。］

☆ある健康システムの一部で同じ電子医療記録（EMR）を用いているワシントン，オレゴン，モンタナ，ロサンゼルス・カウンティの 40 の病院における SARS-CoV-2 ワクチン接種

---

[365] J. Montgomery, et al. Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of US military. JAMA Cardiol, 6, 10,1202-1204, 2021.
[366] H. W. Kim, et al. Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. JAMA Cardiol, June 29 (online), 2021.

後の心筋炎の研究では、2021 年 5 月 25 日までの任意の時に、システム内または州の登録に COVID-19 ワクチン接種が記録された全患者を対象とした。ワクチン接種後に、心筋炎，心筋心膜炎，心膜炎の診断で救急受診や入院をした人を EMRs で確認した。2019 年 1 月～2021 年 1 月（前ワクチン期）における病院での最初の診断の月毎の割合（2018 年 1 月～2019 年 1 月に事前に診断されていた患者を除く）と 2021 年 2 月～5 月（ワクチン期）と比較した。少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた 2,000,287 人の中で、58.9%が女性，年齢の中央値は 57 歳（IQR：40-70）で、76.5%は 1 回を超える回数を接種しており、52.6%は BNT162b2，44.1%は mRNA-1273，3.1%は Ad26.COV2.S を接種していた。20 人がワクチン関連の心筋炎を（1,000,000 人当たり 1.0［95%CI：0.60-1.54］）、37 人が心膜炎を起こした（1,000,000 人当たり 1.8［1.30-2.55］）。心筋炎はワクチン接種後中央値 3.5 日（IQR：3.0-10.8）で起こった（mRNA-1273 で 11 例［55%］，BNT162b2 で 9 例［45%］）。15 人（75%［95%CI：53-89］）は男性で、年齢の中央値は 36 歳（IQR：26-48）だった。4 人（20%［95%CI：8-42］）は 1 回目接種後に、16 人（80%［58-92］）は 2 回目接種後に症状が出た。19 人の患者（95%［95%CI：76-99］）は入院した。全員が中央値 2 日（IQR：2-3）後に退院した。再入院や死亡は認められなかった。2 人の患者は心筋炎発症後に 2 回目の接種を受けたが、2 人とも、症状は悪化しなかった。利用可能な最後の経過観察時に（発症後中央値 23.5 日［IQR：4.8-41.3］）、13 人で症状は寛解し（65%［95%CI：43-82］）、7 人（35%［18-57］）で改善していた。心膜炎は 1 回目接種後 15 人（40.5%［95%CI：26-57］）で、2 回目接種後 22 人（59.5%［44-74］）で起こった（mRNA-1273 で 12 例［32%］，BNT162b2 で 23 例［62%］，Ad26.COV2.S で 2 例［5%］）。症状は、最新のワクチン接種から中央値は 20 日（IQR：6.0-41.0）で起こった。27 人（73%［95%CI：57-85］）は男性で、年齢の中央値は 59 歳（IQR：46-69）だった。13 人（35%［95%CI：22-51］）が入院したが、ICU に入った人は居なかった。在院期間の中央値は 1 日（IQR：1-2）だった。心膜炎の患者の 7 人は 2 回目の接種を受けた。死亡した患者は居なかった。利用可能な最後の経過観察時に（発症後中央値 28 日［IQR：7-53］）、7 人（19%［95%CI：9-34］）で症状は寛解し、23 人（62%［46-76］）で改善していた。心筋炎と心筋心膜炎の月毎の症例数の平均は、前ワクチン期は 16.9（95%：15.3-18.6）だったのに対して、ワクチン期は 27.3（22.4-32.9）だった（p<0.001）。心膜炎の月毎の症例数の平均は前ワクチン期には 49.1（95%CI：46.4-51.9）だったのに対して、ワクチン期には 78.8（70.3-87.9）だった（p<0.001）[367]。

☆BNT162b2 は 12 歳以下の子供で 2021 年 5 月 10 日に緊急使用許可を得て、初期の報告では重篤な有害事象は無く良好な認容性が報告された。しかし、承認後、心筋炎の症例が報告されてきた。COVID-19 ワクチン後の心筋炎の子供における包括的な心画像を調べたボストン小児病院のケースシリーズでは、小児紹介病院である単一施設に 2021 年 5 月 1 日～

[367] G. A. Diaz, et al. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. JAMA, 326, 12, 1210-1212, 2021.

7 月 15 日に入院した、BNT162 メセンジャーRNA ワクチン接種後 30 日以内に起こった 19 歳未満の心筋炎の患者を対象とした。全患者は心電図，心エコー，心 MRI を含む心臓の検査を行った。15 人の患者（14 人の男性患者［93%］，年齢の中央値 15 歳［範囲：12-18］）が BNT162b2 接種後の心筋炎の治療のために入院した。症状は、ワクチン接種後 1～6 日に始まり（1 例以外は全て 2 回目接種後）、15 人で胸痛（100%）10 人（67%）で発熱，8 人で筋痛（53%），6 人で頭痛（40%）などだった。入院時にトロポニン・レベルは全患者で上昇していて（中央値 0.25 hg/ml［範囲：0.08-3.15］）、入院後 0.1～2.3 日後にピークとなった。心エコーでは、左室の低下した駆出率が 3 人（20%）で認められ、異常な球の縦の、または円周の濃染が 5 人の患者で認められた（33%）。心膜液貯留の患者は居なかった。心 MRI の所見は、12 人の患者（80%）ではガドリニウム遅延造影の増強（late gadrinium enhancement），2 人（13%）の患者で T2 強調画像での領域的過剰信号強度，3 人（20%）の患者で細胞外量分画の上昇（elevated extracellular volume fraction），2 人の患者（13%）で左室全体の固有の T1（elevated LV global native T1）など、心筋炎の所見と一致していた。ICU 入室を必要とした患者は居なく、入院期間の中央値は 2 日（範囲：1-5）だった。退院後 1～13 日の経過観察では、11 人（73%）の患者で症状は消退していて、1 人の患者（7%）で心エコー上ボーダーラインの低い左室収縮機能（EF 54%）が持続していた。トロポニン・レベルは 3 人の患者（20%）で軽度上昇したままだった。1 人の患者（7%）では携帯型モニターで非持続的な心室性頻拍が認められた [368]。

☆COVID-19 mRNA 接種後に、組織学的に確認された心筋炎を起こしたワシントン大学の 2 例の報告では、患者 1 はウイルスの前駆症状の無い 45 歳女性で、BNT162b2 の 1 回目接種後 10 日で呼吸苦と眩暈で受診した。SARS-CoV-2，インフルエンザ A 及び B，エンテロウイルス，アデノウイルスの鼻腔咽頭ウイルスパネル検査は陰性だった。血清 PCR 検査と抗体検査では、活動性のパルボウイルス，エンテロウイルス，HIV，または SARS-CoV-2 感染の所見は無かった。受診時、頻脈，外側リードで最も明らかな ECG 上の ST 低下，トロポニン I・レベル 6.14 ng/ml（参照範囲 0-0.30）だった。経胸部エコーでは、重度の左室全体の収縮機能不全（駆出率 15～20%）を認めたが、左室容量は正常だった。右室カテーテルでは右側及び左側の充満圧の上昇と Fick 法で測定した心インデックスは 1.66 L/min/m$^2$ 体表面積だった。冠動脈造影では、閉塞性冠動脈疾患は無かった。心内膜の生検検体では、主として T 細胞とマクロファージから成る炎症性浸潤で、好塩基球，B 細胞，形質細胞が混在していた。強心補助剤，静脈内利尿剤，メチルプレドニゾロン（1g/日×3 日）が投与され、その後、ガイドラインの則った心不全の治療が行われた（リシノプリル，スピノロラクトン，メトプロロール酒石酸塩）。受診後 7 日で、駆出率 60%となり、自宅へ退院した。患者 2 は 42 歳男性で、mRNA-1273 の 2 回目の接種後 2 週間で呼吸苦と胸痛を訴え受診し

[368] A. Dionne, et al. Association of myocarditis with BNT162b2 messenger RNA COVID-19 vaccine in a case series of children. JAMA Cardiol, August 10 (online), 2021.

た。ウイルスの前駆症状を訴えず、PCR 検査では SARS-CoV-2 陰性だった。頻脈と熱があり、心電図ではびまん性の ST 上昇が認められた。経胸部エコーでは両心室全体の機能不全（駆出率 15%），正常な心室容量，左室肥大を認めた。冠動脈造影では、冠動脈疾患を認めなかった。心原性ショックとなり、受診後 3 日で死亡した。剖検では、両心室の心筋炎が明かになった。マクロファージ，T 細胞，好塩基球，B 細胞が混在した炎症性浸潤を認め、患者 1 と類似していた [369]。
［組織学的に確認されたこれら 2 成人例で、劇症心筋炎が COVID-19 ワクチン接種後 2 週間以内に起こった。組織検体でウイルスゲノムの検査や自己抗体を調べていないので直接の因果関係は確定的ではないが、他の原因は PCR 検査や抗体検査で同定されていない。］

☆☆2020 年 12 月 20 日～2021 年 5 月 31 日（約 510 万人が 2 回接種）に得たデータを BNT162b2 接種後の心筋炎の全例について後ろ向きにレビューし、Brighton Collaboration 定義を用いて情報をカテゴリー化したイスラエルの研究では、1 回目と 2 回目のワクチン接種（21 日間隔）後の発生率を比較してリスク差を計算し、診断の確実性とは独立に、1 回目接種後 21 日及び 2 回目接種後 30 日の期待される発生率に対する観察された発生率の標準化発生比を計算し、ワクチン未接種者と比較した 2 回目接種後 30 日の率比を計算することにより、心筋炎の発生率を解析した。304 人の症候性心筋炎のうち、21 人は別の診断を受けていた。残りの 283 症例の中で、142 例は BNT162b2 接種後に起こっていた。これらのうち、136 の診断は確定的（definitive）または恐らく（probable）だった。臨床症状は 129 人（95%）では軽症と判定された。1 例の劇症事例は致死的だった。1 回目と 2 回目の間の全体のリスク差は 100,000 人中 1.76（95%CI：1.33-2.19）で、最も大きな差は 16 歳～19 歳の男性においてだった（差 100,000 人中 13.73［95%CI：8.11-19.46］）。歴史的データに基づく期待された発生率と比較すると、標準化発生比は 5.34（95%CI：4.48-6.40）で、16 歳～19 歳の間の男性の接種者の 2 回目接種後で最も高かった（13.60［9.30-19.20］）。完全にワクチン接種された人の 2 回目の接種後 30 日の率比は、ワクチン未接種の人と比較して、2.35（95%CI：1.10-5.02）だった。率比は、この場合も、16 歳～19 歳の男性の接種者で最も大きく（8.96［4.50-17.83］）、6637 人に 1 人の割合だった [370]。

☆☆BNT162b2 接種後の心筋炎の頻度と重症度を調べたイスラエルの研究では、イスラエル最大の医療サービス（HCO）のデータベースにおいて、BNT162b2 を少なくも 1 回接種した人における心筋炎の診断を探した。心筋炎の診断は、CDC による症例の定義を用いて心臓専門医によって裁定された。症状，臨床経過，転帰を患者の電子的医療記録から抽出し

---

[369] A. K. Verma, et al. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccinaton. N Engl J Med, 385, 1332-1334, September 30, 2021.
[370] D. Mevorach, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med, 385, 23, 2140-2149, December 2, 2021.

た。1 回目接種後 42 日までの心筋炎の発生の Kaplan-Meier 解析を行った。16 歳以上のワクチン接種した HCO の 250 万人を超えるの成員の中で、54 例が心筋炎のクライテリアに合致した。少なくも 1 回ワクチン接種した 100,000 人当たりの計算された発生率は 2.13 症例（95%CI：1.56-2.70）だった。最も高い心筋炎の発生率は 16 歳～29 歳の間の男性患者で報告された（100,000 人当たり 10.69［95%CI：6.93-14.46］）。全部で 76%の心筋炎の症例は軽症と記載され、22%は中等症だった。1 例は心原性ショックと関係した。心筋炎の発生後中央値 83 日の経過観察で、1 人の患者が再入院し、1 例は退院後に不明な原因で死亡していた。入院中にエコー上左室機能不全が認められた 14 人の患者では、10 人は退院時に未だ機能不全があった。これらの患者のうち、5 人はその後に検査を行い、正常な心機能が明らかにされた [371]。

## E．その他

☆mRNA COVID-19 ワクチン接種後のアレルギー反応は 2%の高さと報告されていて、そのうちアナフィラキシーは 10,000 人当たり 2.5 人まで起こっている。BNT162b2 または mRNA-1273 の 1 回目の接種後に直後のまたは可能性のあるアレルギー反応を起こした人での 2 回目接種の安全性を調べた米国の多施設後ろ向き研究では、2021 年 1 月 1 日～3 月 31 日にマサチューセッツ総合病院，Brigham and Women's 病院，バンダービルト大学医療センター，エール大学医学部，テキサス大学南西医療センターで、BNT162b2 または mRNA-1273 に対して、(1) 1 回目接種の 4 時間以内の発症，(2) 少なくとも 1 つのアレルギー症状，(3) 診療所内または電話でのアレルギー／免疫についての受診で定義される、直後のアレルギー反応を起こした患者を対象とした。アナフィラキシーは、Brighton 及び国立アレルギー・感染症研究所の診断基準でスコア化した。確認されたアナフィラキシーはこれらの 2 つの診断基準の少なくとも 1 つへの適合を要するとした。主要評価項目は、(1) 2 回目接種後に直後の症状が無い，(2) 軽症，自己完結的，かつ／または抗ヒスタミン剤だけで寛解で定義される、2 回目接種の認容性だった。189 人の患者が参加した（平均年齢［SD］43 歳［14］，163 人が女性［86%］）。1 回目の mRNA COVID-19 ワクチンへの反応が評価された人のうち、130 人（69%）は mRNA-1273，59 人（31%）は BNT162b2 へだった。最も多い 1 回目接種への反応は、またはフラッシングまたは紅斑（53［28%］），眩暈または立ち眩み（49［26%］），咽喉絞扼感（41［22%］），蕁麻疹（39［21%］）だった。アナフィラキシーの診断基準に適合するのは 32 人（17%）だった。全部で 159 人（84%）が 2 回目を接種した。2 回目接種前の抗ヒスタミン剤の事前投与が 47 人（30%）で行われた。1 回目接種でアナフィラキシーが起こった 19 人を含む全部で 159 人の患者が 2 回目接種を認容した。32 人（20%）は 2 回目接種と関連する直後のまたは可能性のあるアレルギー症状

[371] G. Witberg, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. N Engl J Med, 385, 23, 2132-2139, December 2, 2021.

を呈したが、自己完結的，軽症，そして／または抗ヒスタミン剤だけで寛解した[372]。

☆☆mRNA ワクチンの臨床試験における高い効果と稀な有害事象にもかかわらず、米国では 56%の人しかワクチンを接種したいと考えていない。ワクチン控えの理由の 1 つは生殖力への悪い影響の可能性である。臨床試験では増殖毒性は評価されておらず、SARS-CoV-2 は精子のパラメータの減少と相関しているため、マイアミ大学では、18 歳～50 歳の健常人を対象として、mRNA ワクチン接種前後の精子のパラメータを調べる単施設前向き研究を行った。基礎的な生殖力の問題が無いことを事前に確認し、90 日以内の COVID-19 の症状や陽性検査結果がある人は除外された。参加者は、1 回目のワクチンを接種する前と、2 回目のワクチン接種後約 70 日後に、2 日～7 日の禁欲の後に精液検体を提供した。精液の解析項目は、精液量，精子の濃度，精子の運動性，全運動精子数（TMSC）などだった。精子減少症（精子濃度<1500 万/mL）は含まれた。2020 年 12 月 17 日～2021 年 1 月 12 日に 45 人の男性が任意参加し（年齢の中央値 28 歳［IQR：25-31］）、経過観察検体は、2 回目のワクチン接種後中央値 75 日（IQR：70-86）で得られた。研究は 2021 年 4 月 24 日に終了した。ベースライン検体は禁欲期間の中央値 2.8 日（IQR：2-3）後に、経過観察検体は中央値 3 日（3-4）後に得られた。45 人の男性のうち、21 人（46.7%）は BNT162b2 を、24 人（53.3%）は mRNA-1273 を接種した。ベースラインの精子濃度と TMSC は、それぞれ 2600 万/mL（IQR：1950-3400）及び 3600 万（1800-5100）だった。2 回目のワクチン接種後、精子濃度の中央値は有意に上昇して 3000 万/mL（IQR：2150-4050，p=0.02）となり、TMSC の中央値は 4400 万（2750-9800，p=0.001）となった。精液量（中央値 2.2 ml［IQR：1.5-2.8］vs 2.7 ml［1.8-3.6］，p=0.01）と精子の運動率（中央値 58%［IQR：52.2-65］vs 65%［58-70］，p=0.02）も有意に上昇した。45 人の男性のうち 8 人はワクチン接種前には精子減少症だった（濃度の中央値 850 万/mL［IQR：510-1200］）。これら 8 人のうち、7 人の男性で精子濃度が上昇し、経過観察時には精子濃度正常となり（濃度の中央値 2200 万/mL［IQR：1700-2550］）、1 人では精子減少症のままだった。ワクチン接種後、無精子となった男性はいなかった。ウォーターフォール・プロットでは、ベースラインからの TMSC における参加者内の変化（範囲-2200 万-9300 万）が、各男性について認められた[373]。
［変化の程度は正常人での違いの範囲である。増加には、結果観察検体のより長い禁欲期間のためかもしれない。］

☆75 歳以上のフランス人における BNT162b2 mRNA ワクチン接種後の短期の重篤な心血管系イベントを調べた研究では、COVID-19 のワクチン接種データベースと結び付いたフ

---

[372] M. S. Krantz, et al. Safety evaluation of the second dose of messenger RNA COVID-19 vaccines in patients with immediate reactions to the first dose. JAMA Int Med, July 26 (online), 2021.
[373] D. C. Gonzalez, et al. Sperm parameters before and after COVID-19 mRNA vaccination. JAMA, June 17 (online), 2021.

ランスの国家的データ・システムを用いた人口ベースの研究では、BNT162b2 をワクチン接種しているか、または接種していない人で、75 歳以上で、急性心筋梗塞，出血性脳卒中，虚血脳卒中，肺梗塞の診断で 2020 年 12 月 15 日～2021 年 4 月 30 日に入院した患者が対象となった。心血管イベント依存性の暴露と、その後のワクチン接種または短期の死亡率の上昇を取り消したり先送りできる高いイベント関連死亡に順応した自己対照症例シリーズ法を用い、人の中での比較を行った。イベントに先立つ暴露だけが考慮された。暴露リスク間隔は、2 回のワクチン接種のそれぞれの後の 1～14 日だった。暴露リスク間隔は、更に 1～7 日と 8～14 日に分けられた。ワクチン接種日を除き、残りの期間はリスクの無い期間と見做された。ワクチン接種をしていない人を対象として、一時的な効果を考慮した。バイアスの無い見積もり方程式を用いて、イベントとワクチン接種の両方の背景率の変化を考慮するために一時性（7 日内の増加分）で補正した相対発生率（RI）を計算した。2021 年 4 月 30 日の時点で、75 歳以上の 390 万人の人が少なくとも 1 回の BNT162b2 ワクチンを接種し、320 万人が 2 回の接種をした。観察期間において、75 歳以上の 11,113 人が急性心筋梗塞で、17,014 人が虚血性脳卒中で、4804 人が出血性脳卒中で、7221 人が肺塞栓で入院し、その中で、それぞれ 58.6%，54.0%，42.7%，55.3%が少なくとも 1 回のワクチン接種をしていた。各接種後 14 日以内に、どの結果についても有意なリスクの上昇は無かった。心筋梗塞について 1 回目接種の RI は 0.97（95%CI：0.88-1.06），2 回目接種の RI は 1.04（0.93-1.16）；虚血性脳卒中について 1 回目接種の RI は 0.90（0.84-0.98），2 回目接種の RI は 0.92（0.84-1.02）；出血性脳卒中について 1 回目接種の RI は 0.90（0.78-1.04），2 回目接種の RI は 0.97（0.81-1.15）；肺塞栓について 1 回目接種の RI は 0.85（0.75-0.96），2 回目接種の RI は 1.10（0.95-1.26）だった。2 つに分けられた暴露期間（1～7 日と 8～14 日）に、どの心血管系イベントについても有意な上昇は無かった [374]。

☆多くのワクチンと関連した有害事象は耳鼻咽喉科的症状と関連している。特に、インフルエンザワクチン接種後の突然の感音性難聴（SSNHL）の割合が大規模研究で調べられ、ワクチンと SSNHL の割合との相関性が無いことが分かった。SARS-CoV-2 ワクチン接種後の SSHNL も耳鼻咽喉科の中で急に出てきている。ジョン・ホプキンス大学の研究者は、COVID-19 ワクチン接種と SSNHL との相関性の有無を調べた。ワクチン後の有害事象に関する報告が登録される CDC の VAERS のデータを、2020 年 12 月 14 日～2021 年 3 月 2 日に行われたワクチン接種による 147 の報告を調査し、時間的な相関（難聴の発症がワクチン接種後 3 週間以内）があり、報告に高い信頼性がある（例えば、聴覚学的所見またはステロイド治療の記載のある臨床医からの報告）ものの全てを「最もそうと考えられる」（n=40；25 人［63%］が女性）と分類した。その後、ワクチン接種後に起こる SSNHL の

[374] M. J. Jabagi, et al. Myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in people aged 75 years or older. JAMA, November 22 (online), 2021.

年間ベースの発生率を計算し、その計算値の感受性分析を行い、より広い人口での既知の発生率と比較した。2020 年 12 月 14 日～2021 年 3 月 2 日に、米国で 86,553,330 の SARS-CoV-2 ワクチン接種が行われた。VAERS の報告は検証されておらず、過小報告のバイアスに晒されており、ワクチンを接種したコホートの中の固有の人の数は正確には分からないので、感受性分析を行って、これらの仮定を調整することによって、最小と最大の発生率を計算した（1 年間に 10,0000 人当たり 0.3 及び 4.1）。これらの発生率の計算値を既知の SSNHL の人口での発生率（11～77）と比較したところ、一般人口を超えておらず、おそらくより低かった [375]。

［早期の COVID-19 実地接種では 2 つの mRNA ワクチンが使われていた。］

◎イスラエルで 2 番目に大きい健康維持組織の（MHS，イスラエルの人口の 4 分の 1 を表す 250 万人を超える人が利用）のデータベースにおいて BNT162b2 接種者におけるギラン・バレ症候群（GBS）の再発の割合を調べた叙述的後ろ向きコホート研究では、2000 年～2020 年に 702 例の GBS の症例が同定された。347 人（48%）が女性で、平均年齢（SD）は 53 歳（18）だった。これらの患者のうち、579 人が 1 回目の接種を、539 人が 2 回目の接種を受けていた。経過観察期間の中央値は、1 回目接種後 108 日（IQR：82-122），2 回目接種後 90 日（64-100）だった。1 回だけワクチン接種した 40 人の患者のうち、38 人が COVID-19 の既往があり、イスラエル保健省のガイドラインで 1 回だけの接種だった。579 人のうち 48 人が受診していた。42 人が救急部を受診し、一時的な非神経系の懸念のために 24 時間以内に解放され、他の人は多様な症状のために入院が必要だった。5 人だけが神経学的懸念のために病院に紹介された。2 人の患者は知覚障害，1 人の患者は数ヶ月続く震えで、1 人の患者は痙攣発作が調べられた。彼等は、それ以上の医学的観察無く数時間以内に救急部から解放された。5 人目の患者は以前 GBS と診断されていて、血漿交換療法で治療されて、神経学的症状の残存は無かった。患者には 1 回目接種後短期間で始まった進行性の脚の弱さと知覚障害があり、数週間持続した。2 回目接種後数日で患者は入院した。臨床像と電気診断的所見では、知覚運動神経の脱髄性多発神経炎が疑われた。患者は病院で血症交換療法で治療され、退院日までに下肢の弱さは顕著に改善し、感覚障害無く僅かな近位の弱さだけになった [376]。

［GBS と以前に診断された人への mRNA ワクチン接種は僅かなリスクだった。］

---

[375] E. J. Formeister et al. Preliminary analysis of association between COVID-19 vaccination and sudden hearing loss using US centers for Disease Control and Prevention Vaccine Adverse Events Reporting System deta. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, May 20 (online), 2021.

[376] S. S. B. David, et al. Rate of recurrent Guillain-Barré Syndrome after mRNA COVID-19 vaccine BNT162b2. JAMA Neurology, 78, 11, 1409-1411, 2021.

（7）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%(61-91)及び 87%（55-100）；重症について 62%（39-80），80%（59-94）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[377]。

［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

[377] 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.

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 [378]。
［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

[378] 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, 397, 10287, 1819-1829, May 15, 2021.

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 [379]。

［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。］

---

379 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, 379, 10286, 1725-1735, May 8, 2021.

☆オックスフォード大学の研究者らは、英国中の無作為に選択された私的世帯に住んでいる人の、大規模な共同体に基づく調査のデータベースを用いて、自己報告した症状，サイクル閾値（＜30 対≧30，ウイルス量の代替），遺伝子陽性パターン（B.1.1.7 か否か）によって分けて、BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 の全ての SARS-CoV-2 感染に対する効果を調べた。2020 年 12 月 1 日～2021 年 5 月 8 日に 383,812 人の参加者から採取された鼻腔と咽頭の検体の 1,945,071 の RT-PCR 検査結果を用いると、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 を用いたワクチン接種は、既に 1 回目接種の 21 日以上後に SARS-CoV-2 感染を減少させていて（それぞれ 61%［95%CI：54-68］対 66%［60-71］)、2 回目接種後に、より大きな低下が認められた（それぞれ 79%［95%CI：65-88］対 80%［73-85］)。最も大きな減少は、症候性感染及び／または高いウイルス量の感染で認められた。BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 の間で差を認めなかった [380]。

☆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

[380] E. Pritchard, et al. Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in United Kingdom. Nat Med, June 9 (online), 2021.

対処することが必須である[381]。
［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 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[382]。
［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、

---

[381] W. Daniel, et al. Early evidence of the effect of the SARS-CoV-2 vaccine at one medical center. N Engl J Med, 834, 1962-1963, May 20, 2021.
[382] 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.

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 [383]。

［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

[383] 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.

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[384]。

☆☆☆米国の研究者は、mRNA ワクチンの効果について、全米 8 ヶ所において、3975 人の医療従事者，緊急対応者（first responders），他の必須労働者や第 1 線の労働者の前向きコホート研究を行った。2020 年 12 月 14 日～2021 年 4 月 10 日に、参加者は、症状の状態に関わりなく毎週、定性的・定量的な RT-PCR 解析に中鼻甲介の鼻腔検体を提出し、更に COVID-19 関連する疾患と一致する症状の発症時に、鼻腔及び唾液検体を検査した。SARS-CoV-2 の検査を行った。ワクチンの効果は、100%×（1―ワクチン接種者 vs ワクチン非接種者の SARS-CoV-2 感染のハザード比）の公式を、ワクチン接種する傾向，研究施設，職業，局所のウイルス流行で補正した。SARS-CoV-2 は 204 人（5%）で検出され、そのうち 5 人は完全にワクチン接種していて（2 回目接種後 14 日以上）、11 人は部分的にワクチン接種していて（1 回目接種後 14 日以上で 2 回目接種後 14 日未満）、156 人はワクチン接種していなかった。補正したワクチンの効果は、完全にワクチン接種した人では 91%（95%CI：76-97），部分的にワクチン接種した人では 81%（64-90）だった。SARS-CoV-2 感染が起こった参加者の中では、平均のウイルス RNA 量は、ワクチン接種していない参加者に比較して、部分的または完全にワクチン接種した参加者では 40%低かった。更に、ウイルス RNA 検出期間は 6.2 日短く、ウイルス RNA 検出が 1 週間を超えるリスクが 66%低く（相対リスク 0.34［95%CI：0.15-0.81］）、熱性の症状のリスクは 58%低く（相対リスク 0.42［95%CI：0.18-0.98］）、病気の期間はより短く、病気で寝ている期間が 2.3 日少なかった[385]。
［mRNA ワクチンは、リアルワールドで接種された場合に、労働年齢の成人の中で、SARS-CoV-2 感染を防御するのに高度に効果的であり、ワクチン接種したにもかかわらず打ち抜き感染が起こった人の中で、ウイルス RNA 量を減少させ、熱症状のリスクを下げ、病気の期間を短くした。
接種された mRNA ワクチンの 67%は BNT162b2，33%は mRNA-1273，1%以下では特定出来ない mRNA ワクチンだった。全体で 3179 人が少なくとも 1 回のワクチン接種を、そのうちの 2686 人（84%）が 2 回の接種をしていた。］

☆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

---

[384] H. Rossman, et al. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. Nat Med, 27, 1055-1061, 2021.
[385] M. G. Thompson, et al. Prevention and attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. N Engl J Med, 385, 4, 320-329, July 22, 2021.

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（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 [386]。
［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

[386] Y. Angel, et al. Association between vaccination with BNT162b2 and incidence of symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infections among health care workers. JAMA, 325, 24, 2457-2465, 2021.

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 [387]。

◎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

[387] L. Tang, et al. Asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection after BNT162b2 vaccination in a routinely screened workforce. JAMA, 325, 24, 2500-2502, 2021.

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 [388]。

☆米国の大規模な長期介護施設である Genesis HealthCare 社の電子医療記録データを用いて、21 州の 280 の介護施設におけるワクチン接種を受けた入所者と受けていない入所者の SARS-CoV-2 感染の発生率を報告する。予防接種記録から、2021 年 2 月 15 日時点で mRNA ワクチンを 1 回以上接種した入所者，2021 年 2 月 15 日までに 2 回とも接種した入所者，2021 年 3 月 31 日時点で初回集団ワクチン接種の日に施設にいたがワクチンを接種していない入所者を特定した。2021 年 3 月 31 日までに発生した SARS-CoV-2 感染事例を PCR 検査と抗原検査の記録に基づいて特定した。入所者は、自分の施設で感染が確認された場合 3～7 日ごとに検査を受け、新たに症状が出現したり曝露の可能性があったりする場合に検査を受けた。調査期間前の 90 日間に感染していた入所者は除外された。ワクチン接種を受けた入所者では 2 回それぞれの接種後に、ワクチン未接種の入所者

[388] 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.

では初回集団ワクチン接種の日以降に、無症候感染を数えた。看護師は毎日入所者を評価し，新しい症状を構造化された病状変化メモに記録した。これらの記録から、陽性反応が出る 5 日前から 14 日後までの間に SARS-CoV-2 関連症状が現れた場合、有症状であると判断した。対象となったのは，少なくとも 1 回の mRNA ワクチン接種を受けた入所者 1 万 8242 人で、1 万 4669 人（80.4%）が Pfizer-BioNTech 社製ワクチンを、3573 人（19.6%）が Moderna 社製ワクチンを接種した。これら 1 万 8242 人の入所者のうち，1 万 3048 人が 2 回目のワクチンも接種した。ワクチンを受けていない入所者は合計 3990 人だった。ワクチン接種を受けた人も受けていない人も、感染率は時間の経過とともに減少した。1 回目のワクチン接種後、0～14 日目に 822 例（ワクチン接種者の 4.5%），15～28 日目に 250 例（1.4%）の感染が発生した。2 回目の接種を受けた入所者 13,048 人では、2 回目の接種後 0～14 日以内に 130 例（接種者の 1.0%），14 日以降に 38 例（0.3%）の感染が発生した（うち 19 例は 2 回目の接種後 15～21 日に発生）。未接種者では，初回集団接種後 0～14 日で 173 例（未接種者の 4.3%），接種後 42 日以上で 12 例（0.3%）と減少していた。すべての群において，ほとんどの事例は無症候感染であり，無症候感染と症候性感染の両方の発生率が減少していた。SARS-CoV-2 感染の発生率が最も高い郡にある介護施設は，最も多くの感染者が発生していたが，それでも大きな減少が見られた。職員のワクチン接種率と入所者の感染率との間には，共通した傾向が見られた[389]。

［mRNA ワクチンは，介護施設での無症候性および症候性の SARS-CoV-2 感染の発生率を低下させるという点で，現実的な効果があることがわかった。ワクチンを接種していない入所者の感染率も低下していることから、入所者や職員の多くがワクチンを接種し、マスクなどの感染対策を継続して行えば、ワクチンを接種していない少数の入所者の感染を防ぐことができると考えられる。しかし、ワクチン接種後も患者が継続して発生したことから、今後の感染拡大を鎮静化するためには、介護施設における進行中の集団ワクチン接種と検査によるサーベイランスが極めて重要であることが明らかになった。］

☆2020 年 3 月～11 月に雇用されていた 144,525 人の医療従事者の 194,362 人の世帯員のデータを評価し（世帯当たり 2～14 人の 92,470 の世帯を代表）た、スコットランドの最早期のワクチン接種者の世帯員のリスクを調べた研究では、世帯員と医療従事者の平均年齢はそれぞれ 31 歳と 44 歳で、大部分は白人だった（>96%）。全部で 113,253 人の医療従事者が少なくとも 1 回の BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種し、36,227 人が 2 回目を接種した。主要評価項目は、2020 年 12 月 8 日～2021 年 3 月 3 日に起こった全ての COVID-19 症例だった。また、COVID-19 に関連した入院の結果も報告する。比較した主要評価期間は、1 回目接種前のワクチン未接種の期間と医療従事者が 1 回目接種を受

[389] E. M. White, et al. Incident SARS-CoV-2 Infection among mRNA-vaccinated and unvaccinated nursing home residents. N Engl J Med, 385, 5, 474-476, July 29. 2021.

けた後 14 日目から始まる期間だった。多重性についての補正は行わなかった。世帯員の誰かがワクチン接種した後のイベントは打ち切られた。COVID-19 の症例は、1 回目接種後 14 日目から始まる期間での方が、1 回目接種前のワクチン未接種期間より少なかった（100 人年当たりイベント率は 1 回目接種前では 9.40，1 回目接種後 14 日目～では 5.93）。医療従事者の 2 回接種後には、世帯員でのイベントの率はより低下した（100 人年当たりイベント率 2.98）。これらの差異は、カレンダー時，地理的領域，年齢，性，職業的・社会経済的因子，基礎疾患で補正した延長 Cox モデルを適合したにでも維持された。各医療従事者がワクチン接種を受ける前と比較して、世帯員が感染するハザード比［HR］は 1 回目接種後 14 日目から始まる期間で 0.70（95%CI：0.63-0.78），2 回目接種後 14 日目から始まる期間で 0.46（0.30-0.70）だった。世帯員の入院については、1 回目接種後 14 日目から始まる期間の HR が 0.77（0.53-1.10）だった。ワクチン接種は、ワクチン接種前とワクチン 1 回目接種後 14 日目から始まる期間の間で、医療従事者における症例数（HR 0.45［0.42-0.49］）と COVID-19 関連の入院の数（0.16［0.09-0.27］）の両方の減少と相関した [390]。
［世帯員の COVID-19 は全例が医療従事者から伝播したわけではないので、効果はより大きいと考えられた。例えば、世帯員の症例の半分が医療従事者から感染したとすれば、観察した相関を得るには、医療従事者から伝播する感染は 60%の減少が必要だった。］

☆☆COVID-19 様疾患を呈し、SARS-CoV-2 の分子学的検査を行った 50 歳以上の成人を対象とした米国の研究では、2021 年 1 月 1 日～2021 年 6 月 22 日に、多数の州の 187 の病院への 41,552 の入院と 221 の救急部または救急診療所への 21,522 の受診を調査した。患者のワクチン接種状態は、電子的健康記録や免疫登録に記録されていた。検査陰性設計を用い、ワクチン接種した人と未接種の人での SARS-CoV-2 感染の検査陽性のオッズを比較することにより、ワクチンの効果を計算した。ワクチンの効果は、ワクチン接種の傾向スコアに基づく加重と年齢，地理的場所，カレンダー時（2021 年 1 月 1 日から各医療受診の指標日までの日数），地域的なウイルスの流行で補正された。完全な mRNA ワクチンの有効性（2 回目接種後 14 日以上）は、入院に至る検査で確認された SARS-CoV-2 感染に対して 89%（95%CI：87-91），ICU への入院に至る感染に対して 90%（85-93），救急部または救急診療所への受診に至る感染に対して 91%（89-93）だった。COVID-19 に関連した入院または救急部または救急診療所への受診は、BNT162b2 と mRNA-1273 で同程度で、85 歳以上の人で 83%（95%CI：77-87），慢性疾患の人で 88%～90%（1 つ以上の呼吸器疾患の有る 50 歳以上で 90%［88-92］、1 つ以上の非呼吸器疾患の有る 50 歳以上で 88%［86-90］），黒人やヒスパニックで 86%～90%（黒人で 86%［75-92］，ヒスパニックで 90%［85-93］）だった。Ad26.COV2.S ワクチンの効果は入院に至る確認された SARS-CoV-2 感染に対して 68%（95%CI：50-79），救急部または救急診療所の受診に至る感染に対して 73%（59-82）だっ

[390] A. S. V. Shah, et al. Effect of vaccination on transmission of SARS-CoV-2. N Engl J Med, 385, 1718-1720, 2021.

た[391]。

☆☆米国において、2020 年 11 月 1 日～2021 年 4 月 10 日の 50 歳以上の人口の COVID-19 症例，救急部受診，入院，死亡の人口ベースのデータを解析して、COVID-19 ワクチン・プログラムの初期の国家レベルの影響を調べた研究では、ワクチン接種前とワクチン接種後の期間（その年齢群のワクチン接種率が参照年齢群の接種率を最初に少なくとも 1%超えた週によって定義され、免疫応答のためのタイム・ラグと転帰への時間を組み込んだ）について、高齢層と若年の参照層での発生率の相対変化を計算し、ワクチン接種前とワクチン接種後を比較した際に、これらの相対変化の比率が変わるか否かを調べた。ワクチン接種後の期間のワクチン接種前の期間に対する、COVID-19 症例の発生率の変化を比較した相対変化の比率は、50～64 歳と比較して、65～74 歳では 53%（95%CI：50-55），75 歳以上では 62%（59-64）の相対減少が認められた。救急部の受診につても同様の結果で、50～64 歳と比較して、65～74 歳では 61%（52-68），75 歳以上では 77%（71-78）の相対減少が認められた。入院は、50～59 歳と比較して、60～69 歳では 39%（29-48），70-79 歳では 60%（54-66），80 歳以上では 68%（62-73）減少した。COVID-19 死亡も、50～64 歳と比較して、65 歳～74 歳では 41%（-14-69），75 歳以上では 30%（-47-66）また減少したが、死亡へのワクチンの展開の影響の大きさは不明だった[392]。
［米国の COVID-19 ワクチン・プログラムの最初の展開は、高齢者での COVID-19 症例，救急部受診，入院の減少と相関した。］

☆☆米国 25 州にわたって医療従事者を対象として行った検査陰性症例対照研究では、症例は RT-PCR 検査または SARS-CoV-2 抗原検査の陽性結果と少なくとも 1 つの COVID-19 様症状を基に定義された。対照は、症状にかかわらず、SARS-CoV-2 の PCR 検査陰性を基に定義され、症例と検査日と場所によって適合された。年齢，人種と民族群，基礎疾患，COVID-19 の人への暴露で補正した条件付きロジスティック回帰を用い、部分的なワクチン接種（1 回目のワクチン接種後 14 日～2 回目接種後 6 日）と完全なワクチン接種（2 回目接種後 7 日以上）の効果を計算した。1482 人の症例参加者と 3449 人の対照参加者が対象となった。部分的なワクチン接種の効果は BNT162b2 について 77.6%（95%CI：70.9-94.2），mRNA-1273 について 88.9%（78.7-94.2）だった。完全なワクチン接種の効果は BNT162b2 について 88.8%（84.6-91.8），mRNA-1273 について 96.3%（91.3-98.4）だった。ワクチンの効果は、年齢（50 歳未満と 50 歳以上），人種と民族群，基礎疾患の存在，

---

391 M. G. Thompson, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines in amburatpory and inpatient care settings. N Engl J Med, 385, 15, 1355-1371, October 7, 2021.
392 L. A. McNamara, et al. Estimating the early impact of the US COVID-19 vaccinaton programme on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among adults aged 65 years and older: an ecological analysis of national surveillance data. Lancet, November 3 (online), 2021.

患者との接触によるサブグループで同様だった。ワクチンの効果は 2 回目接種後 9～14 週において 3～8 週よりも低かったが、信頼区間は広く重なっていた [393]。

☆イスラエルの大規模ワクチン接種の最初の 112 日間（2020 年 12 月 20 日～2021 年 4 月 10 日）のルチーンに集められる国家データを用いた後ろ向き研究では、SARS-CoV-2 感染，COVID-19 関連入院，重症または危篤の入院，死亡の 4 つの評価項目について、避けられた負荷を計算した。16 歳以上の全員が BNT162b2 を 21 日間隔で 2 回接種する資格があった。少なくとも部分的にワクチン接種した（少なくも 1 回の接種を終え、その後少なくとも 14 日の経過観察を経た）全ての易感染性の人（検査で確認された SARS-CoV-2 感染の既往の無い人）へのワクチン接種の直接の効果を計算した。回避された SARS-CoV-2 感染に関連した評価項目の数を、ワクチン接種していない人と少なくとも部分的にワクチン接種した人を比較した、累積的な連日の、年齢特異的な率の違い，易感染性の人の年齢特異的な規模と少なくも部分的にワクチン接種した割合に基づいて計算した。イスラエルの大規模ワクチン接種は 158,665（95%CI : 144,640-172,690）の SARS-CoV-2 感染，24,597（18,942-30,252）の入院，17,432（12,770-22,094）の重症または危篤の入院，5532（3085-7982）の死亡を回避したと計算した。24,597 の入院のうち 16,213（65.9%），5532 の死亡のうち 5035（91.0%）は 65 歳以上の中で回避されたと計算された。116,000（73.1%）の SARS-CoV-2 感染，19,467（79.1%）の COVID-19 関連の入院，4351（79%）の死亡が回避されたのは、完全にワクチン接種された集団でだった [394]。
［ワクチン接種が無かったならば、イスラエルでは約 3 倍の入院と死亡があったと考えられた。］

☆☆カタールでは、2021 年 2 月 18 日～4 月 26 日に探索的プログラムを実施し、到着前少なくとも 14 日前にワクチンの 2 回目接種を受けている人について隔離の必要性を無くすことによる旅行制限を緩和した。プログラムでは、カタールの国際旅行のゲートであるハマド国際空港に到着する各乗客に PCR 検査を要求していた。2021 年 2 月 18 日～4 月 26 日のプログラムを通じて、出発国やワクチン接種状況に無関係に、国際航空便で到着する住民の PCR 検査データを解析した。カタールでは、PCR 検査の 85%にサーモフィッシャー・サイエンティフィック社のキット（100%の感受性と特異性）が用いられていた。BNT162b2 または mRNA-1273 を用いてのワクチン接種と感染の既往が、PCR 検査陽性の低いリスクと相関するか否かを調べた。年齢，性，国籍（>40 の国籍），暴露リスクと SARS-CoV-2 変異

---

[393] T. Pilishvili, et al. Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccine among U.S. health care personnel. N Engl J Med, September 22 (online), 2021.
[394] E. J. Haas, et al. Infection, hospitalisations, and deaths avereted via a national wide vaccination campaign using the Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in Israel: a retrospective surveillance study. Lancet Infect Dis, September 22 (online), 2021.

株暴露の差異の抑制のための検査日によって 1 対 1 に適合させた後、ワクチンを接種した人と記録のある感染の既往のある人における PCR の陽性率を比較した。完全にワクチン接種されたとは、空港での PCR 検査の前に、2 回目接種後少なくとも 14 日経っていたと定義された。再感染とは、最初の感染の後少なくとも 90 日経った後での最初の PCR 陽性検体と定義された。空港での検査前に、PCR 陽性結果から 90 日未満であった人や、1 回しかワクチンを接種していなかったり、2 回接種後 14 日経っていない場合には除外された。全部で 261,849 人の乗客(75.1%が男性)がカタール空港到着時に SARS-CoV-2 のための PCR 検査を受けた。年齢の中央値は 33 歳（IQR：27-41）だった。31,190 人の完全にワクチン接種された人（第 1 群；99.7%が BNT162b2，0.3%が mRNA-1273）と 215,901 人のワクチン接種や感染の既往の記録の無い人（第 2 群）の中で、10,092 人が適合可能で、PCR 陽性率は、それぞれ 0.82%（95%CI：0.66-1.01）及び 3.74%（3.37-4.12）だった。ワクチンを接種していないが、PCR 検査の間に少なくとも 90 日経った感染の既往があった 9180 人（第 3 群）のうち、7694 人がワクチン接種や感染の既往の記録の無い人（第 2 群）と適合可能で、PCR 陽性率は、それぞれ 1.01%（0.80-1.26）及び 3.81%（3.39-4.26）だった。PCR 陽性の相対リスクは、ワクチン接種や感染の既往の記録の無い人と比較して、ワクチンを接種した人で 0.22（95%CI：0.17-0.28）、感染の既往のある人で、0.26（0.21-0.34）だった。到着乗客の 72 の PCR 陽性検体のシークエンスでは、B.1.351（ベータ；n=32，44.4%），B.1.1.7（アルファ；n=20，27.8%），B.1.617（デルタ；n=8，11.1%）及び野生型系統（n=12，16.7%）だった [395]。

☆☆ワクチンの大規模接種は、病気に対するワクチンを接種した人を守り、また、恐らくワクチンを接種していない人への伝播し易さを低下させることによって、現在の COVID-19 パンデミックを抑制する可能性がある。広く接種されている BNT162b2 の、病気だけではなく、SARS-CoV-2 感染をも防止する高い効果は、人口レベルの効果の可能性を示唆し、それは病気の終息に必須である。しかし、この推定的な効果は、観察するのが難しく、特に時空的な感染動態が高度に変動している中では困難である。イスラエルの研究者は、177 の地理的に定義された共同体からの大規模人口における迅速なワクチンの展開の間に集められたワクチン接種記録と検査結果の記録を解析することにより、各共同体におけるワクチン接種率が、後の 16 歳未満のワクチン未接種の人のコホートにおける感染の実質的な低下と相関していることを見出した。平均で、或る人口においてワクチン接種を各 20%行うと、未接種の人口における陽性結果の割合が概ね 2 倍減少した [396]。
［ワクチン接種が、ワクチン接種を行った人を守るだけではなく、共同体における未接種の

[395] R. Bertollini, et al. Association of vaccinated and prior infection with positive PCR test results for SARS-CoV-2 in airline passengers arriving in Qatar. JAMA, June 9 (online), 2021.
[396] O. Milman, et al. Community-level evidence for SARS-CoV-2 vaccine protection of unvaccinated individuals. Nat Med, 29, 1367-1369, 2021.

人にも交差防御を与える観察的根拠である。]

◎イスラエルの第 3 次医療センターの 9650 人の医療従事者（HCWs）について、既知または推定される暴露後に検査された後に、無症候で SARS-CoV-2 RT-PCR 検査が陽性となる事例の発生率、及び感染者の感染性のあるサブセット（N 遺伝子 Ct 値<30）を計算した。更に、症候性の症例と感染性（Ct<30）の症例の発生率を計算した。ワクチン展開後 3 ヶ月以内のワクチンの効果は、それぞれ、1—相対リスクまたは率比で計算された。更に感染性を調べるため、ワクチン接種者と非接種者との間で、平均の Ct 値と SARS-CoV-2 抗原陽性の感染の割合を、比較した。検出前の 1 週間以内の IgG レベルと Ct レベルの間の相関を評価した。完全にワクチン接種した HCWs では、ワクチンを接種していない HCWs と比較して、(i) 暴露により検出された無症候の感染についての効果は 65.1% (95%CI : 45-79)，(ii) それらのうちの感染性があると推定される（Ct<30）サブセットについての効果は 69.6%（43-84)，(iii) 一度も症状の出ない感染（暴露によって検出）についての効果は 72.3%（48-86%)，(iv) 全体の無症候性感染について、感染性があると推定されるサブセットについての効果は 83.0%（51-94）だった。(v) 症候性感染と（vi）症候性で感染性のある症例の発生率は、完全にワクチン接種した HCWs において、ワクチン接種していない HCWs と比較して有意に低かった（v についての効果は 89.7% [84-94]，vi についての効果は 88.1% [80-95]）。平均の Ct 値は、ワクチン接種した HCWs で、ワクチンを接種していない HCWs と比較して、有意に低く（27.3±1.2 vs 22.2±1.0，p<0.001)、SARS-CoV-2 抗原検査が陽性となる PCR 陽性の HCWs の割合も、ワクチン接種した HCWs で、ワクチンを接種していない HCWs と比較して、有意に低かった（80% vs 31%，p<0.001)。低い感染性は高い IgG 濃度と相関していた（R=0.36，p=0.01）[397]。
［BNT162b2 は、感染の防止とウイルス排出の減少によって、感染性を低下させるのに中等度～高度に効果的だった。]

◎米国の研究者は、メイヨー・クリニックの医療システムの 136,532 人について、2020 年 12 月 1 日～2021 年 4 月 20 日の PCR 検査の結果を後ろ向きに解析し、少なくとも 1 回のどちらかのワクチン接種を受けた 68,266 人のワクチン接種コホート（51,795 人が BNT162b2，16,471 人が mRNA-1273）と、68,266 人の未接種コホートを、人口統計学的，臨床的，地理的特徴に基づいて傾向を適合させて、臨床的転帰を比較した。2 回目接種後 7 日目からの SARS-CoV-2 PCR 検査陽性，COVID-19 に関連した入院，ICU への入室の発生率を比較してワクチンのリアル・ワールドでの有効性を見積もった [398]。

---

[397] G. Regev-Yochay, et al. Decreased infectivity following BNT162b2 vaccinaton: A prospective cohort study in Israel. Lancet Reginal Health-Europe 7 (2021) 100150, July 7 (online), 2021.
[398] C. Pawlowski, et al. FDA-autholized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across multi-state health system. Med, June 28

| | SARS-CoV-2 感染 | COVID-19 による入院 | COVID-19 による ICU 入室 |
|---|---|---|---|
| BNT162b2 | 86.1%（95%CI：82.4-89.1） | 88.8%（95%CI：75.5-95.7） | 100%（95%CI：51.4-100） |
| mRNA-1273 | 93.3%（95%CI：85.7.-97.4） | 86.0%（95%CI：71.6-93.9） | 100%（95%CI：43.3-100） |

◎SARS-CoV-2 感染に対する mRNA ワクチンのリアル・ワールドの場での効果を調べた退役軍人医療システムでの条件付きロジスティック回帰法を用いた検査陰性対照研究では、2020 年 12 月 15 日～2021 年 3 月 4 日に SARS-CoV-2 検査を行い、2020 年 12 月 15 日以前に確認された感染の無い全員を対象とした。検査陽性だった 54,360 人と傾向スコアを適合させた 54,360 人の対照者の間で、年齢の中央値は 61 歳で、83.6%は男性，62%は白人だった。BMI の中央値は検査陽性者では 31 kg/m$^2$ で、検査陰性者では 30 kg/m$^2$ だった。検査陽性者の中では、9800 人（18.0%）がワクチン接種していたのに対し、検査陰性者では 17,825 人がワクチン接種していた。全体でのワクチンの効果は、2 回目接種後 7 日以上で 97.1%（95%CI：96.6-97.5）だった。BNT162b2 の効果は 96.2%（95%CI：95.5-96.9），mRNA162b2 の効果は 98.2%（97.5-98.6）だった。ワクチンの効果は、年齢，性，人種，併存疾患の存在に関わりなく、95%を超えていた [399]。

◎カナダのオンタリオ州で 2020 年 12 月 14 日～2021 年 4 月 19 日に行われた BNT162b2 及び mRNA-1273 mRNA COVID-19 ワクチンの症候性感染，重症転帰（入院または死亡）に対する効果を調べた検査陰性研究では、COVID-19 の症状があり、SARS-CoV-2 の検査をした 16 歳以上の 324,033 人の市中居住者が対象となった。主要評価項目は、RT-PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 と SARS-CoV-2 感染に関連した入院と死亡だった。SARS-CoV-2 に関連する臨床及び個人的特徴及びワクチン接種で補正された多変量ロジスティック回帰により、症候性感染と重症転帰対する効果を計算した。症状のあった 324,033 人のうち、53,270 人（16.4%）が SARS-CoV-2 陽性で、21,272 人（6.6%）が少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた。検査陽性となった参加者のうち、2479 人（4.7%）が入院するか死亡した。1 回目のワクチン接種後 14 日以上での症候性感染に対するワクチンの効果は 60%（95%CI：57-64）で、1 回目接種後 14～20 日の 48%（41-54）から 35～41 日の 71%（63-71）に上昇した。2 回目接種後 7 日以上での効果は 91%（89-93）だった。1 回目接種後 14 日以上での入院または死亡に対する効果は 70%（60-77）で、14～20 日の 62%（44-75）から 35 日以上の 91%（73-97）まで上昇し、一方、2 回目接種後 7 日以上でのワクチンの効

(online), 2021.

[399] A.A. Butt, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in a high-risk national population in a real-world setting. Ann Int Med, 174, 1404-1408, 2021.

果は 98%（88-100）だった。70 歳以上の成人については、1 回目接種後の短期間の間隔でのワクチンの効果は若い年齢の人より低かったが、28 日目以後は、全ての間隔について、若い人での効果と同様だった。2 回目接種後、E484K 変異を持つ変異株に対する高いワクチンの効果（100%，0/86 vs 4,821/256,352）が認められた [400]。

◎スペインのカタルーニャ州における介護施設の居住者，従業者，医療従事者において、BNT162b2 の接種と COVID-19 による SARS-CoV-2 感染，入院，死亡との関連を調べた前向きコホート研究では、2020 年 12 月 27 日における 28,456 人の介護施設居住者，26,170 人の介護施設従業者，61,791 人の医療従事者が経過観察され、最も早い結果（確認された SARS-CoV-2 感染，COVID-19 による入院または死亡）または 2021 年 5 月 26 日まで経過観察された。ワクチンの状態を時間に応じて変化する暴露因子（time-varying exposure）として、1 回目の接種後 14 日に導入した。介護施設の居住者の中で、SARS-CoV-2 感染が 2482 人で認められ、411 人は COVID-19 で入院し、450 人が研究期間に死亡した。平行して、1828 人の介護施設スタッフと 2968 人の医療従事者が SARS-CoV-2 に感染していることが分かったが、COVID-19 で入院したり死亡したりしたのは 5 人未満だった。社会疫学的因子，併存疾患，事前の医薬品使用などの交絡を補正した、ワクチン 2 回接種後の SARS-CoV-2 感染の補正ハザード比は介護施設居住者について 0.09（95%CI : 0.08-0.11），介護施設従業者について 0.20（0.17-0.24），医療従事者について 0.13（0.11-0.16）だった。ワクチン 2 回接種後の入院及び死亡についての補正ハザード比は、介護施設の居住者について、それぞれ、0.05（0.04-0.07）及び 0.03（0.02-0.04）だった。介護施設従業者と医療従事者では、死亡の解析には不十分なイベントしか記録されなかった [401]。
［ワクチンは、5 ヶ月間で、3 のコホートの全てで 80%～91%の SARS-CoV-2 感染と相関し、介護施設居住者については、より大きな入院と死亡の減少と相関していた。］

◎ローマの研究者は、248 人の医療従事者（HCWs）において、BNT162b2 の 2 回目接種後 7 日の抗体価を調べ（主要評価項目）、年齢，性，BMI，高血圧によって変わるかを解析した（副次的評価項目）。研究には 260 人の HCWs が登録され、2 週間以内に 1 回目のワクチン接種を、その後正確に 21 日後に 2 回目の接種を行った HCWs が評価対象となった。ベースラインと 2 回目のワクチン接種後 7 日に、血液と鼻腔咽頭検体を集めた。SARS-CoV-2 の S1/S2 抗原に対する IgG 抗体の定量的測定は、市販の化学発光免疫検査で行った。鼻

---

[400] H. Chung, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. BMJ 2021;374:n1943, August 20 (online), 2021.
[401] C. Cabezas, et al. Association of BNT162 vaccinaton with SARS-CoV-2 infection and hospital admission and death with COVID-19 in nursing homes and healthcare workers in Catalonia: prospective cohort study. BMJ 2021;374:n1868, August 18 (online), 2021.

腔咽頭検体におけるSARS-CoV-2の存在は市販のRT-PCR検査で決定した。248人のHCWsが解析され、158の女性（63.7%）と90人の男性（36.3%）だった。BNT162b2の2回目接種後に、99.5%の参加者は液性免疫応答を起こした。2回目接種後の接種者での幾何平均抗体価（285.9 AU/ml［95%CI：249.5-327.7］）は、回復者血清（39.4 AU/ml［33.1-46.9］）より高かった（p<0.0001）。年齢，性，BMIの多変量によるAU/mlの多変量線形回帰解析が、共変量の包含によって行われた。年齢（p<0.0001）と性（p=0.038）は、ワクチン接種後の抗体応答の違いに統計学的に有意に相関していたが、BMIと高血圧に統計学的に有意な相関は認められなかった（それぞれp=0.078及びp=0.52）[402]。

◎刑務所や拘置所に投獄・留置された人の中のCOVID-19発生率は、幽閉されていない共同の成員と比較して約6倍である。CDC，NAM，AMAは刑務所と拘置所の人へのワクチンの優先接種を推奨しているが、これらの場へのCOVID-19ワクチンの展開は様々で、集団居住でのワクチン接種努力の効果についての研究は少ししかない。そえらの多くは介護施設で行われ、ワクチンの効果は63～64%と報告されている。ロードアイランドの刑務所では、幽閉された全員の囚人と従業員にCOVID-19ワクチン（BNT162b2またはmRNA-1273の2回接種）を提供した。2020年11月より、ロードアイランドの施設では、幽閉された囚人と従業員全員の毎週のSARS-CoV-2のPCR検査を行った。症状があるか、COVID-19の検査陽性となった全員が10日間隔離された。検査に基づく隔離終了時の戦略は2021年3月10日に始まり、24時間間隔で行われた2回のPCR検査で陰性となれば、隔離は早期に終了出来た。2021年3月9日~5月6日にロードアイランドで得られた毎週のPCR検査結果を解析した研究では、4638人が研究期間に検査を受け、2380人が少なくとも1回のSARS-CoV-2ワクチンの接種を受けていて、解析の対象となった。これらのうち、27人（1.13%）がSARS-CoV-2陽性だった。研究期間中に幽閉された囚人に対して8847回の検査が行われ、20回（0.22%［95%CI：0.14-0.36］）で陽性となった。ワクチン接種を受けた従業員では4140回の検査が行われ、7回（0.17%［0.16-0.18］）で陽性となった。検査を受けた1人当たりの検査陽性の発生率は、幽閉された人について20/1539（1.3%［95%CI：0.8-2.0］），従業員について7/841（0.8%［0.3-1.7］）だった。全COVID-19事例は無症候性だった。ワクチンを接種していて陽性結果となった27人の中では、感染の前に、5人が1回だけのワクチン接種を受けていて、5人は2回目のワクチン接種を受けてから2週間以内で、17人が2回のワクチン接種を受けてから少なくとも2週間経っていた。8人（30%）は、3ヵ月以上前にSARS-CoV-2陽性の検査結果があった。繰り返しのPCR検査が、検査結果が陽性であった27人のうち11人（41%）で行われ、9人は検査陰性で、2人は検査陽性だった。最初の検体の収集と経過観察検体の収集の間隔の中央値は2日（範囲2日～7

[402] R. Pellini, et al. Initial observation on age, gender, BMI and hypertension in antibody responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. EClinMed, June 4 (online), 2021.

日）だった[403]。
［ロードアイランドの幽閉された場でも、ワクチン接種後の SARS-CoV-2 の打ち抜き感染は、稀にしか起こっていなかった。］

○2021 年 1 月 1～3 月 31 日に、イスラエルの大学病院で、ワクチン接種した医療従事者（HCWs）と未接種の HCWs における暴露の特徴と感染リスクについて調べた症例対照研究では、2 ヶ月の間に（アルファ変異株が支配的）、ほぼ完全なカバー率の BNT162 接種が行われた。ワクチン 2 回目接種後少なくとも 14 日の HCWs で SARSCoV-2 検査陽性となった全員（ワクチン接種陽性群）と、以下の 2 つの対照群を比較した。同時期に陽性検査結果となったワクチン未接種者全員（ワクチン未接種陽性群）とワクチン接種した検査で SARS-CoV-2 検査を行ったが陰性だった人っで、データベースから無作為に 1 対 3 の割合で選択された人（ワクチン接種陰性群）だった。人口統計学的特徴，症状，暴露の特徴，疾患経過などのデータは疫学調査から抽出した。171 人の HCWs（平均年齢［SD］38［13］歳，118 人［69%］が女性，7 人［4%］が免疫不全）が登録した。2021 年 3 月 31 日の時点で、5312 人のワクチン接種した HCWs と 690 人のワクチン未接種の HCWs がいた。5312 人のワクチン接種した HCWs のうち、27 人（0.5%）に SARS-CoV-2 検査陽性結果があり、690 人のワクチン未接種の HCWs では 69 人だった（データは 69 人中 63 人で利用可能）。ワクチン接種陰性群は 81 人の HCWs から構成された。COVID-19 部で働く HCWs の割合は、3 群で同様だった。陽性群では、症状が検査の頻繁な原因だった（ワクチン未接種陽性群 63 人のうち 39 人［62%］，ワクチン接種陽性群の 27 人のうち 17 人［63%］）が、ワクチン接種陰性群では、そうではなかった（81 人の HCWs のうち 18 人［22%］，p<0.001）。陽性の世帯員（同居と定義）への暴露が、ワクチン接種陽性群の HCWs（15/27［56 %］）で、ワクチン未接種陽性群（24/63［38%］）及びワクチン接種陰性群（7/81［9%］）より有意に頻繁だった（p<0.001）。ワクチン接種陽性群における陽性の世帯員への暴露のオッズ比はワクチン未接種陽性群と比較して 2.03（95%CI : 0.74-5.26），ワクチン接種陰性群と比較して 12.5（3.70-43.23）だった。症例当たり陽性世帯員数（CD）は、ワクチン接種陽性群で 2.7（2.1），ワクチン未接種陽性群で 1.7（1.2），ワクチン接種陰性群で 1.3（0.7）だった（p=0.09）。全体で、ワクチン接種陽性群の 27 人の HCWs のうち 1 人（4%），ワクチン未接種陽性群の 63 人のうち 2 人（3%）が入院し、死亡者は無かった[404]。

◎それぞれが特定された日に BNT162b2 ワクチン接種を行った人から成る連続する 27 のコホートについてのワクチンの効果（VE）を調べたイスラエルの研究では、新たな COVID-

---

[403] L. Brinkley-Rubinstein, et al. Breakthrough SARS-CoV-2 infections in prison after vaccination. N Engl J Med, July 7 (online), 2021.
[404] Y. Oster, et al. Association between exposure characteristics and the risk for COVID-19 infection among health care workers with and without BNT162b2 vaccination. JAMA Network Open, 4, 9, e2125394, September 1 (online), 2021.

19 症例に対する VE を、感染，症候性疾患，入院，重症／危篤疾患，死亡の 5 つの SARS-CoV-2 関連項目について評価した。打ち抜き感染症例では、入院，重症／危篤疾患，死亡の率の低下を評価した。結果はワクチン接種後事前に決定された期間で評価され、最後に SARS-CoV-2 陽性になったのは 2 回目接種後 22～28 日だった。16 歳以上の人における新症例に対する最も高い VE の計算値は、全評価項目について 2 回目接種後 15 日～21 日目に到達し、死亡について 97.7%（95%CI：95.9-98.7），重症／危篤疾患について 98.6%（97.8-99.1）だった。1 回目接種後 14 日～20 日の VE の計算値は感染について 54.3%（50.6-57.8），重症／危篤疾患について 77.3%（71.2-82.1）だった。VE は 80 歳以上の人では、より緩徐に上昇した。打ち抜き感染における割合の低下は、2 回目接種後 22 日～28 日目の期間で最も高く、死亡について 47.4%（4.3-71.2），重症／危篤疾患について 66.2%（44.2-79.6）だった [405]。

◎少なくとも 1 回のワクチン接種を行った人における COVID-19 の頻度と、その人達の特徴を調べるスコットランドの前向きコホート研究研究では、スコットランドの約 99%の人口である 540 万人のワクチン接種，プライリーケア，RT-PCR 検査，入院，死亡の繋がった記録を含む COVID-19 に関する国家的調査プラットフォーム（EAVE II）を用いた。個人は、BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種から、COVID-19 による入院，死亡，または研究の終了である 2021 年 4 月 18 日まで経過観察された。時間依存 Poisson 回帰モデルを用い、ワクチンの 1 回目接種後 14 日以上での COVID-19 の入院または死亡と相関する人口統計学的・臨床的因子の率比（RRs）を、ワクチンの種類で階層化して計算した。2020 年 12 月 8 日～2021 年 4 月 18 日に、2,572,008 人（BNT162b2 が 841,090 人［32.7%］，ChAdOx1 が 1,730,918 人［67.3%］）が 1 回目のワクチンを接種した。1196 人（<0.1%）の個人が COVID-19 のために入院するか死亡した（833 人が入院し、そのうち 228 人が死亡，313 人が入院することなく COVID-19 のために死亡）。これらの重症 COVID-19 の結果は、高齢（≧80 vs 18-64，補正 RR 4.75［95%CI：3.85-5.87］），合併症（5 つ以上のリスク群 vs 5 未満群 4.24［3.34-5.39］），過去 4 週間の入院（3.00［2.47-3.65］），高リスクの職業（10 以上の COVID-19 検査 vs 10 未満 2.14［1.62-2.18］），ケアホームの住民（1.63［1.32-2.02］），社会経済的貧困（最も貧困な 5 分位 vs 最も貧困でない 5 分位 1.57［1.30-1.90］），男性（1.27［1.13-1.43］），過去の喫煙（過去の喫煙者 vs 非喫煙者 1.18［1.01-1.38］）と相関していた。ワクチン接種前の COVID-19 の既往は防御的だった（0.40［0.29-0.54］）[406]。

---

[405] A. Glatman-Freedman, et al. The BNT162b2 vaccine effectiveness against new COVID-19 cases and complications of breakthrough cases: A nation-wide retrospective longitudinal multiple cohort analysis using individualized data. EClinMed, 72, 103574, 2021.

[406] U. Agrawal, et al. COVID-19 hospital admission and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccination in 2.57 million people in Scotland (EAVE II): a

［高いSARS-CoV-2の背景感染率と広範なsocial distancingが行われている状況の中では、ワクチン1回目接種後のCOVID-19入院と死亡は多くは無かった。ワクチン未接種の人で重症のリスクを上げること知られている社会的人口統計学的・臨床的特徴が、ワクチン1回目を接種した人の重症の結果とも相関していた。］

☆スコットランドの国家的調査プラットフォーム（EAVE II）を用いて、完全にワクチン接種した人におけるCOVID-19関連死亡（BNT162b2またはChAdOx1 nCoV-19の2回接種後14日以上の全期間でのSARS-CoV-2 PCR検査陽性となり、その後、死亡確認においてCOVID-19が根底的または寄与した死亡原因として挙げられている人の死亡）を調べた研究では、スコットランドにおけるワクチン・プログラムの開始からの完全にワクチン接種した人にCOVID-19関連死亡の頻度を計算し、また、完全にワクチン接種した人におけるCOVID-19関連死亡の臨床的・人口統計学的特徴を調べた。SARS-CoV-2検査陽性になった完全にワクチン接種した人における死亡の予測因子を知るために、生存率解析を行った。2021年8月18日までにスコットランドにおいて完全にワクチン接種した3,273,336人（人口の73.6%）のうち、1,205,642人がBNT162b2の2回接種を、2,026,198人がChAdOx1 nCoV-19の2回接種を受けた。研究期間内にmRNA-1273の接種を受けた41,496人に死亡は認められなかったため、この解析では考慮しなかった。完全にワクチン接種した人で236人（0.007%）の死亡が起こり、47人（0.004%）はBNT162b2を接種した人で（年齢の中央値74.0歳［IQR：69.0-89.0］）、188人（0.009%）はChAdOx1 nCoV-19を接種した人だった（年齢の中央値80.0歳［IQR：73.0-86.0］）。ChAdOx1 nCoV-19の1回目接種後BNT162b2の2回目接種を受けた人で1人が死亡した。195人（82.6%）がCOVID-19を死亡の根底原因としていて、41人（17.4%）がCOVID-19を死亡の寄与原因としていた。各ワクチン接種群において10,000人年当たり年齢階層化死亡率を計算し、ワクチン未接種者と完全にワクチン接種した人の間の死亡率の違いを18～64歳，65～79歳，80歳以上の年齢群で調べた。65～79歳のスコットランドのワクチン接種対象人口では、10,000人年当たり死亡率はワクチン未接種者で64.8，ワクチンを完全に接種した人で4.2だった。死亡率の差は80歳以上で最も顕著で（ワクチン接種した人では10,000人年当たり14.0死亡，ワクチン未接種者では420.1死亡）、18～64歳では減衰した（ワクチン接種した人では10,000人年当たり0.8死亡，ワクチン未接種者では3.1死亡）。完全にワクチン接種した人で、その後検査陽性となった人では、検査陽性と死亡の間の期間の中央値は8.0日（IQR：5-13）だった。死亡時の年齢の中央値は79.5歳（IQR：72.0-87.0）で、146人（61.8%）の死亡が男性だった。184人（78.0%）が死亡前に入院していて、63人（34.2%）が入院前に検査陽性となった。101人（54.9%）は入院時または在院時に検査陽性となっていて、入院前にCOVID-19治療を求め、または受けていないことを示唆していた。41人は、死亡前

---

prospective cohort study. Lancet Respir Med, September 29 (online), 2021.

SARS-CoV-2 検査陽性後で死亡前に ICU または高度独立ユニットに入院していた。230 人（97%）が COVID-19 と共に挙げられた少なくとも 1 つ（中央値 2.9）の死亡原因があり、最も頻繁な非 COVID-19 死亡原因は慢性心疾患，慢性腎疾患，糖尿病，心房細動だった。106 人の死亡についてウイルス・シークエンス・データが利用できた。5 人がアルファ懸念される変異株（VOC）で、101 人がデルタ VOC だった。Cox 比例ハザード・モデルを用いて、検査陽性となった完全にワクチン接種した人における死亡の予測因子が調べられ、COVID-19 関連死亡リスクは合併症の数とともに増加していた。5 以上の合併症のある人では、合併症の無い人より、実質的に高い COVID-19 死亡のリスクがあったが、信頼区間は広かった（補正ハザード比 10.01［95%CI：3.15-31.79］）。男性は女性よりリスクが高かった（2.74［1.49-5.01］）。病院で同定された人では、市中で同定された人より、ずっと高い死亡リスクだった（10.20［7.17-14.51］）[407]。

☆☆mRNA COVID-19 ワクチンと入院や，入院患者における危篤疾患への相関を調べた進展米国の 21 の施設で行われた 2021 年 3 月 11 日～8 月 15 日に入院した 4513 人の成人の症例対照解析では、死亡と人工呼吸についての 28 日転帰は 2021 年 7 月 14 日までに登録した患者について利用可能で、最終経過観察は 2021 年 8 月 8 日だった。主要評価項目は、ワクチン接種の既往と（1）COVID-19 での入院（症例患者は COVID-19 で入院し、対照患者は他の診断で入院），（2）COVID-19 で入院した患者における疾患新進行（症例患者は COVID-19 患者で死亡または人工呼吸に進展した患者，対照患者は進展しなかった患者）との相関だった。相関は、多変量回帰で測定された。4513 人の患者（年齢の中央値 59 歳［IQR：45-69］，2202 人［48.8%］が女性，23.0%が非ヒスパニック黒人，15.9%がヒスパニック，20.1%が免疫抑制状態）のうち、1983 人が COVID-19 の症例患者で、2530 人が COVID-19 でない対照者だった。ワクチン未接種の患者は COVID-19 入院患者の 84.2%（1669/1983）を占めた。COVID-19 のための入院は、ワクチン接種者では有意に少なく（症例では 15.8%，対照では 54.8%，補正 OR 0.15［95%CI：0.13-0.18］）、このことは配列解析された SARS-CoV-2 アルファ変異株（8.7%対 51.7%，aOR 0.10［0.06-0.16］）及びデルタ変異株（21.9%対 61.8%，aOR 0.14［0.10-0.21］）でも同様だった。この相関は、免疫が正常な患者（11.2%対 53.5%，aOR 0.10［0.09-0.13］）で、免疫不全の患者（40.1%対 58.8%，aOR 0.49［0.35-0.69］）よりも強く（p<0.001）、接種後 120 日において、BNT162b2（5.8%対 11.5%，aOR 0.36［0.27-0.49］）の方が、mRNA-1273（1.9%対 8.3%、aOR 0.15［0.09-0.23］）より弱かった（p<0.001）。COVID-19 で入院した患者では、28 日目までの死亡または人工呼吸は、ワクチン接種で少なかった（12.0%対 24.7%，aOR 0.33［0.19-0.58］）[408]。

---

[407] Z. Grange, et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland, Lancet, October 28 (online), 2021.
[408] M. W. Tenforde, et al. Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity. JAMA. November 4 (online), 2021.

＜ワクチン間／接種間隔の比較＞

☆☆ベルギーの 3 次医療センターで、mRNA-1273 及び BNT162b2 の 2 回接種を予定した医療従事者を募集して行った BNT162b2 と mRNA-1273 の接種による液性免疫応答を直接比較した前向きコホート研究では、抗体検査をワクチン接種前と 2 回接種後 6～10 週（2021 年 4 月 27 日～5 月 20 日）に行った。SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインに対する全免疫グロブリンのレベルが抗 SARS-CoV-2 ELISA 検査（Roche）で測定された。ワクチン接種後、SARS-CoV-2 のヌクレオカプシド・タンパクに対する抗体が測定された。既感染は、全ての時点での抗ヌクレオカプシド・タンパク抗体陽性，ワクチン接種前の抗 spike 抗体陽性，鼻腔咽頭スワブでの RT-PCR 検査陽性結果の既往と定義された。各ワクチンの 2 回接種後の抗体レベルが、全コホートについて比較され、感染の既往のある人と未感染の人，既感染者での年齢群（<35，35-55，>55）によって比較された（$\log_{10}$ 変換後に *t* 検定）。年齢と $\log_{10}$ 変換後抗体レベルの間の相関を Pearson 相関で調べた。交絡補正のため、年齢，性，感染の既往，ワクチン接種から抗体検査までの期間などで多重線形回帰分析を適合した。SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの 2 回接種を受けた 2499 人の医療従事者のうち、1647 人が研究に参加した。全部で 688 人が mRNA-1273 を（平均年齢 43.2 歳，76.6%が女性，21.8%が SARS-CoV-2 に既感染）、959 人が BNT162b2 を接種していた（平均年齢 44.7 歳，84.9%が女性，13.2%が SARS-CoV-2 に既感染）。mRNA-1273 を 2 回接種した参加者において、BNT162b2 を 2 回接種した参加者と比較して、より高い抗体価が認められた（幾何平均抗体価［GMT］3836 U/mL［95%CI：3586-4104］vs 1444 U/mL［1350-1544］，p<0.001）。感染の既往のある人では、未感染の人より抗体価が高かった（GMT 9461 U/mL［95%CI：8494-10,539］vs 1613 U/mL［1539-1690］，p<0.001）。両群において、mRNA-1273 を接種した人では、BNT162b2 を接種した人より抗体価が高かった（未感染者 GMT 2881 U/mL［95%CI：2721-3051］vs 1108 U/mL［1049-1170］，p<0.001；既感染者 GMT 10,708 U/mL［9133-12,315］vs 8174 U/mL［6923-9649］，p<0.01）。感染の既往による抗体レベルの差は、2 つの mRNA ワクチンの間の差より高かった。既感染者では、抗体レベルは年齢と逆相関していて（相関係数-0.22，p<0.001）、35 未満で最も高かった。全年齢群横断的に、mRNA-1273 を接種した未感染者は、BNT162b2 を接種した未感染者より、抗体価が高かった（全年齢群で p<0.001）。mRNA のタイプは、多重線形回帰でも、log 転換した抗体レベルと独立に相関した（p<0.00）[409]。

［mRNA-1273 の BNT162b2 より高い抗原量と長い接種間隔がこの差を説明すると考えら

[409] D. Steensels, et al. Comparing of SARS-CoV-2 antibody responses following vaccination with BNT162b2 and mRNA-1273. JAMA, 326, 15, 1533-1535, 2021.

れる。]

☆☆SARS-CoV-2 B.1.1.7 変異株（アルファ）による支配が顕著だった 2021 年 1 月 4 日～5 月 14 日に、BNT162b2 または mRNA-1273 の 1 回目の接種を行った米国退役軍人の電子的医療記録を用いて BNT162b2 と mRNA-1273 の効果を比較した試験は、各ワクチンの接種者を、リスク因子従って 1 対 1 で適合させた。評価項目は記録された SARS-CoV-2 感染，症候性 COVID-19，COVID-19 のための入院，COVID-19 のための ICU 入院，COVID-19 のための死亡だった。Kaplan-Meier 法を用いてリスクを計算した。B.1.617.2（デルタ）変異株の影響を調べるため、2021 年 7 月 1 日～9 月 20 日にワクチン接種した退役軍人について 2 つ目の試験を行った。各ワクチン群は、219,842 人だった。アルファ変異株による支配が顕著だった 24 週間の経過観察にわたって、記録された感染のリスクは BNT162b2 群では 1000 人当たり 5.75 事象（95%CI：5.39-6.23）で mRNA-1273 群では 4.52 事象（4.17-4.84）だった。BNT162b2 の mRNA-1273 と比較した 1000 人当たり過剰事象数は、記録された感染について 1.23（0.72-1.81），症候性 COVID-19 について 0.44（0.25-0.70），COVID-19 のための入院について 0.55（0.36-0.83），COVID-19 のための ICU 入院について 0.10（0.00-0.26），COVID-19 のための死亡について 0.02（-0.06-0.12）だった。対応する記録された感染についての過剰リスク（BNT162b2 vs mRNA-1273）は、デルタ変異株による支配が顕著だった 12 週間の経過観察において 1000 人当たり 6.54 事象（-2.58-11.82）だった [410]。

［BNT162b2 または mRNA-1273 の接種後 COVID-19 の結果の 24 週リスクは低かったが、mRNA-1273 の方が BNT162b2 より低かった。このパターンは、アルファまたはデルタ変異株の支配が顕著だった時期にわたって一貫していた。]

☆☆ニューヨーク州の 8,690,825 人のデータを用いて、BNT162b2，mRNA-1273，Ad26.COV2.S の、検査で確認された COVID-19 と COVID-19 のための入院（入院時または後に COVID-19 と診断）に対する効果を調べた研究では、接種したワクチン製品，年齢，完全にワクチン接種した月に従って定義したコホートを、年齢特異的なワクチン未接種のコホートと、州全体の検査，入院，ワクチン登録データベースを繋げることによって比較した。2021 年 5 月 1 日～9 月 3 日の COVID-19 に対するワクチンの効果と 2021 年 5 月 1 日～8 月 31 日の COVID-19 のための入院に対するワクチンの効果を調べた。150,865 症例の COVID-19 と 14,477 の COVID-19 のための入院があった。デルタ変異株が流行している変異株の 1.8%だった 2021 年 5 月 1 日の週に、COVID-19 に対するワクチンの効果の中央値は BNT162b2 について 91.3%（範囲 84.1-97.0），mRNA-1273 について 96.9%（93.7-98.0），Ad26.COV2.S について 86.6%（77.8-89.7）だった。その後、効果は全コホートで

[410] B. A. Dickerman, et al. Comparative effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines in U.S. Veterans. N Engl J Med, December 1 (online), 2021.

同時的に低下し、5 月 1 日の週の中央値 93.4%（範囲 77.8-98.0）から、デルタ変異株が 85.3%を占めていた 7 月 10 日くらいの 73.5%（13.8-90.0）まで低下して底となった（BNT162b2 について 63.7%［95%CI：59.7-67.6］，mRNA-1273 について 76.0%［72.5-79.5］，Ad26.COV2.S について 48.7%［40.3-57.1］）。デルタ変異株が 99.6%となった 8 月 28 日の週までに、効果は 74.2%だった（範囲 63.4-86.8）（BNT162b2 について 66.8%［65.0-68.5］，mRNA-1273 について 77.0%［75.4-78.5］，Ad26.COV2.S について 68.7%［65.7-71.7］）。18 歳～64 歳の成人における COVID-19 のための入院に対する効果はほぼ完全に 86%を超えたままで、明かな傾向は無かった。効果は、BNT162b2（94.8%から 88.6%）または mRNA-1273（97.1%から 93.7%）を接種した 65 歳以上の人における効果は 5 月から 8 月にかけて低下した。Ad26.COV2.S の効果は他のワクチンより低く、時間経過で認められる傾向はなかった（範囲 80.0～90.6%）[411]。

☆☆☆BNT162b2 の 2 回接種（n=31），mRNA-1273 の 2 回接種（n=22），Ad26.COV2.S の 1 回接種（n=8）によって誘導される液性・細胞性免疫応答を比較したイスラエルと米国の研究では、mRNA ワクチンでは 2 回目接種後、Ad26COV2.S では 1 回目接種後 2～4 週のピークの免疫から 8 ヶ月までの抗体と T 細胞応答を評価した。ピークの免疫において、BNT162b2 は高い生ウイルス中和抗体価の中央値（1789），高い擬似ウイルス中和抗体価の中央値（700），高い受容体結合ドメイン（RBD）に対する結合抗体価の中央値（21,564）を誘導した。しかし、これらの抗体価はワクチン接種後 6 ヶ月までに既報のように急速に減衰し、更に、8 ヶ月まで減衰した。BNT162b2 接種後 8 ヶ月までに、生ウイルス中和抗体価の中央値（53），擬似ウイルス中和抗体価の中央値（160），RBD 特異的結合抗体価の中央値（755）は、それぞれ、ピークの抗体価の 34，4，29 の因子で低下していた。ピークの免疫において、mRNA-1273 は高い生ウイルス中和抗体価の中央値（5848），高い擬似ウイルス中和抗体価の中央値（1569），高い受容体結合ドメイン（RBD）に対する結合抗体価の中央値（25,677）を誘導した。mRNA-1273 接種後 8 ヶ月までに、生ウイルス中和抗体価の中央値（133），擬似ウイルス中和抗体価の中央値（273），RBD 特異的結合抗体価の中央値（1546）は、それぞれ、ピークの抗体価の 44，6，17 の因子で低下していた。Ad26.COV2.S はピーク免疫時に、mRNA ワクチンより実質的に低い抗体価の中央値だった。Ad26.COV2.S の 1 回接種後 4 週目において、生ウイルス中和抗体価の中央値は 146，擬似ウイルス中和抗体価の中央値は 391，RBD 特異的結合抗体価の中央値は 1361 だった。しかし、これらの抗体価は 8 ヶ月間相対的に安定したままだった。8 ヶ月目において、生ウイルス中和抗体価の中央値は 629，擬似ウイルス中和抗体価の中央値は 185，RBD 特異的結合抗体価の中央値は 843 で、これらの抗体価は、4 週目の抗体価と同様だった。これら 3 つのワクチンの全てで、一般に安定した抗体依存性細胞貪食と抗体依存性補体沈殿応答が認

---

[411] E. S. Rosenberg, et al. Covid-19 vaccine effectiveness in New York State. N Engl J Med, December 1 (online), 2021.

められた。BNT162b2 と mRNA-1273 の接種者では、SARS-CoV-2 変異株に対する生ウイルス中和抗体，擬似ウイルス中和抗体，spike タンパク（S）特異的結合抗体の抗体価はピークの免疫から 8 ヶ月へと減少したが、Ad26.COV2.S ワクチン接種後では、これらは安定しているか、または、何例かでは変異株に対する抗体価が上昇していた。8 ヶ月目において、SARS-CoV-2 B.1.617.2（デルタ）変異株に対する擬似ウイルス中和抗体価の中央値は、BNT162b2（67），mRNA-1273（76），Ad26.COV2.S（107）で同様だった。T 細胞応答は、刺激のためにプールした S ペプチドを用いた CD4+及び CD8+細胞内サイトカイン染色検査で評価した。8 ヶ月目において、CD8+T 細胞応答の中央値は、BNT162b2 について 0.016%，mRNA-1273 について 0.017%，Ad26.COV2.S について 0.12%だった。これら 3 つのワクチンの全てで、T 細胞応答は SARS-CoV-2 変異株に対する広い交差反応性を示した[412]。［BNT162b2 と mRNA-1273 はピークの高い抗体応答の特徴を持つが、6 ヶ月までに急速に減衰し、8 ヶ月まで更に減衰した。mRNA-1273 の接種者の抗体価は、一般に BNT162b2 の接種者より高かった。Ad26.COV2.S は最初の抗体応答は低いが、8 ヶ月の経過観察にかけて、相対的に安定していて、減衰は僅かか、認められなかった。これらの所見はワクチンの免疫の減衰について重要な意義があるが、SARS-CoV-2 からの防御と相関するかは分かっていない。］

☆BNT162b2 及び ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後の SARS-CoV-2 spike タンパクに対する抗体レベルの減衰を調べたロンドン大学の研究では、イングランドとウェールズの経時的共同体コホート研究に、毛細血管検体を提出した 2 回のワクチン接種を受けた 18 歳以上の成人を領域横断的に解析した。血清検体は抗 SARS-CoV-2 S（spike タンパクの S1 サブユニットに対する全体の抗体を標的とする［範囲 0.4-25,000 U/mL］）及び N（ヌクレオカプシド・タンパクの全長に対する全体の抗体を標的とし、SARS-CoV-2 感染の既往の代替として用いる［特異性 99.8%（95%CI：99.3-100）］）の電気化学発光免疫検査を行った。抗体検査結果を、登録時に収集された人口統計学的・臨床的情報及び週毎のワクチン接種状況の自己報告と結び付けた。2021 年 6 月 14 日～15 日に 605 人（321 人［53%］が女性，年齢の中央値 63 歳［IQR：58-67］）の成人が有効な検体を提出した。605 人の参加者のうち、186 人（53%）は臨床的に脆弱（clinically vulnerble），117 人は臨床的に特に脆弱（clinically extremely vulnerble），302 人（50%）は臨床的に脆弱でない、と類型化された（基礎疾患で分類されている）。参加者は 2 回目のワクチン接種後 14 日～154 日（中央値 42 日［IQR：30-53］）での、単回検体を提供した。605 検体のうち 197 検体（33%）は BNT162b2 の接種者から、405 検体（67%）は ChAdOx1 nCoV-19 の接種者からだった。ワクチンのタイプは 3 人（<1%）で不明だった。1 回目接種と 2 回目接種の間隔の中央値は 77 日（IQR：70-78）だった。感染の既往のある参加者（N 陽性，n=47）は S 抗体のレベルの中央値 9091

412 A. Y. Collier, et al. Differential kinetics of immune responses elicited by Covid-19 vaccines. N Engl J Med, 385, 2010-2012, November 18, 2021.

U/ml（IQR：3143-16,135）で、ChAdOx1 についての中央値（5179［IQR：2432.5-9513.5］）は BNT162b2 についての中央値（13,025［9091-≧25,000］）より 2.5 倍小さかった。N 抗体陰性の人（中央値 1257 U/ml［616-3526］）では、N 陽性の人と比較して平均（average）S 抗体レベルは 7 倍低く、未感染の人の中で、ChAdOx1 接種後の人では（中央値 864［IQR：481-1395］）、BNT162b2 接種後の人（中央値 5311［3133-8829］）と比較して中央値のレベルは 6 倍低かった。確認された N 陰性の検体についての S 抗体のレベルの分布を 2 回目接種後 14～20 日，21～41 日，42～55 日，55～69 日，70 日以上で調べ、抗体レベルの経時的な一般傾向を推測した。接種間隔が 21～28 日と短かった 2 人を除き、552 人について解析した。S 抗体の経時的な有意な減衰傾向は ChAdOx1（p<0.001）及び BNT162b2（p<0.001）の両方について認められ、2 回目接種後 21 日～41 日と 70 日以上の間で、ChAdOx1 で約 5 倍（0～20 日では中央値 1201 U/mL［IQR：609-1865］，70 日以上では 190［67-644］），BNT162b2 で約 2 倍（21～41 日では 7506［4925-11,950］，70 日以上では 3320［1566-4433］）の減衰だった。この傾向は、結果を性，年齢，臨床的脆弱性で階層化しても変わらなかった。両方のワクチンに横断的に、2 回接種後 21～41 日の最初の抗 S 抗体レベルは、男性より女性で高く、70 日以上の終わりの時点でも高いレベルだった。同様に、18～64 歳の人では、65 歳以上の人よりも 21～41 日及び 70 日以上の S 抗体レベルは高かった。BNT162 b2 では、臨床的脆弱性の状態により 21～41 日のレベルのピークに不均衡が目立ったが、ChAdOx1 では認められなかった。70 日以上では、BNT162b2 の脆弱群の抗体が高くなり、ChAdOx1 では逆で、不均衡のパターンは変化した。ChAOx1 接種者の脆弱群の 70 日以上の低い抗体レベルには注意が必要である[413]。

☆☆BNT162b2 と mRNA-1273 の標準的接種間隔は 21 日と 28 日であるが、データでは、接種間隔を延ばすと、ChAdOx1 nCoV-19 や他の非複製ワクチンの効果が改善することが示唆されているが、mRNA ワクチンについては分かっていない。ブリティッシュ・コロンビア大学の医療従事者のコホート研究では、参加者は、登録時または 1 回目接種後 170～190 日目に血液検体を提供し、2 回の mRNA ワクチンを接種した人が対象となった。記録された SARS-CoV-2 感染のある人は除外された。ワクチン接種間隔の観察された変動とワクチン接種への相対的な登録のタイミングを信頼して、異なるワクチン接種間隔の参加者を選択し、血液検体のタイミングに異なるアプローチを用い、2 つの区別した研究を行った。第 1 の研究は、2 回接種後の匹敵する時間間隔での抗体レベルを比較した。短い接種間隔（28 日以下）と中程度の接種間隔（42 日～49 日）の比較のために、各群から 30 の検体（登録時に収集）が、同様の 2 回目接種から検体採取までの間隔に基づいて選択され、ワクチンのタイプ，年齢，性，合併症で適合された。第 2 の研究では、1 回目接種からの標準的間隔（170～190 日）で検体採取された抗体レベルを比較した。短い接種間隔（36 日未満）と長

[413] M. Shrotri, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. Lancet, July 15 (online), 2021.

接種間隔（100～120 日）の比較のために、各群から 30 検体が選択され、同じ性質で適合された。主要評価項目は生の Wuhan 系統に対する中和抗体価の逆数だった。副次的評価項目は、spike タンパクと受容体結合ドメインへの IgG 抗体（多重検査），spike タンパクへの抗体（単検査），Wuhan，アルファ，ベータ，ガンマ，デルタの RBD への ACE2 の結合阻害などだった。第 1 の研究については、短い接種間隔群（18～28 日）の平均年齢は 39 歳（43%が女性）で、70%が BNT162b2 を 30%が mRNA-1273 を接種していて、中等度の接種間隔群（42～49 日）では、平均年齢は 41 歳（47%が女性）で、60%が BNT162b2 を 40%が mRNA-1273 を接種していた。2 回目接種後の時間に基づいて免疫原性を比較すると（平均を 56 日［SD 26 日］で適合）、ウイルス中和幾何平均は短い接種間隔群で 54.6（GSD 3.0）で、中等度の接種間隔群で 230.8（GSD 2.0）だった（p<0.001）。単検査で測定した spike 抗体濃度は短い接種間隔群で 1697 U/mL（GSD 1.7 U/mL）で、中等度の接種間隔群では 2476 U/mL（GSD 1.0 U/mL）だった（p<0.001）。多重検査で測定した RBD 抗体濃度についても、短い接種間隔群よりも中等度の接種間隔群の方が大きかった（p=0.02）ベータ変異株についての ACE2 阻害は、短い接種間隔群で 11.2 U/mL（GSD 1.6 U/mL）で、中等度の接種間隔群で 14.7 U/mL（GSD 1.8 U/mL）だった（p=0.04）。デルタ変異株についての ACE2 阻害でも、短い接種間隔群よりも中等度の接種間隔群の方が大きかった（p<0.001）。Wuhan，アルファ，ガンマ変異株の比較では、統計額的に有意ではなかった。第 2 の研究については、短い接種間隔群（21～36 日）と長い接種間隔群（102～118 日）の両方で、平均年齢 41 歳（60%が女性），87%が BNT162b2 を 13%が mRNA-1273 を接種していた。1 回目接種後の時間（短い接種間隔群で 179 日［SD 4.0］，長い接種間隔群で 180 日［SD 5.7］）に基づいて免疫原性を比較すると、短い接種間隔群ではウイルス中和幾何平均は 41.8（GSD 2.8）で、長い接種間隔群では 302.3（GSD 2.4）だった（p<0.001）。単検査 spike IgG では短い接種間隔群では 928.4 U/mL（GSD 2.1 U/mL）で、長い接種間隔群では 1154 U/mL（GSD 5.0 U/mL）だった（p=0.002）。多重検査では spike IgG，RBD IgG とも短い接種間隔群より長い接種間隔群の方が高かった（両方とも p<0.001）。アルファ変異株についての ACE2 阻害の幾何平均は 7.7 U/mL（GSD 1.7 U/mL）対 22.8（GSD 2.3 U/mL）（p<0.001），ベータ変異株については、5.4 U/mL（GSD 3.1 U/mL）対 15.5（GSD 2.0 U/mL）（p<0.001），ガンマ変異株については 4.9 U/mL（GSD 1.5 U/mL）対 14.3（GSD 2.1 U/mL）（p<0.001）だった。Wuhan 型，デルタ型についても同様の結果だった（両方 p<0.001）[414]。

**＜6 ヶ月以上の効果＞**

☆☆☆ワクチンの研究は、SARS-CoV-2 感染に対する観察された効果の低下において、デル

[414] B. Grunau, et al. immunogenicity of extended mRNA SARS-CoV-2 vaccine dosing intervals. JAMA, December 3 (online), 2021.

タ変異株（B.1.617.2）の影響と減衰する免疫の可能性を鑑別していない。米国の大規模医療システムの 12 歳以上の成員（1 年以上の成員）において、ワクチン接種からの時間による（6 ヶ月まで）SARS-CoV-2 感染と COVID-19 関連入院に対する BNT162b2 のワクチン特異的効果を調べた後ろ向きコホート研究では、評価項目は、SARS-CoV-2 PCR 陽性検査と COVID-19 関連入院だった。効果の計算は、補正 Cox モデルからのハザード比に基づいた。2020 年 12 月 14 日～2021 年 8 月 8 日に、登録可能性が調べられた 4,920,549 人のうち 3,436,957 人（年齢の中央値 45 歳［IQR：29-61］, 1,799,395 人［52.4%］は女性, 1,637,394 人［47.6%］は男性）を対象とした。完全にワクチン接種された人では、SARS-CoV-2 感染に対する効果は 73%（95%CI：72-74）で、COVID-19 関連入院に対する効果は 90%（89-92）だった。感染に対する効果は、完全なワクチン接種後 1 ヶ月の 88%（95%CI：86-89）から 5 ヶ月後の 47%（43-51）に低下した。シークエンスを行った感染では、デルタ変異株への防御は完全なワクチン接種後最初の月では高かったが（93%［95%CI：85-97］）、4 ヶ月後には 53%（39-65）に低下した。他の（非デルタ）変異株に対する効果も、完全なワクチン接種後最初の月では 97%（95%CI：95-99）と高かったが、4～5 ヶ月では 67%（45-80）に低下した。全年齢におけるデルタ株の感染のための入院に対するワクチンの効果は、6 ヶ月まで高かった（93%［95%CI：84-96］）[415]。

☆☆イスラエルにおける SARS-CoV-2 症候性感染の増加が BNT162b2 の 2 回接種後の免疫の減衰によるのか否かを調べるため、イスラエルでは、医療従事者を対象として、毎月抗 spike IgG 抗体と中和抗体の存在を調べる 6 ヶ月の経時的前向き研究を行った。線形混合モデルを用い、抗体レベルの動態を調べ、6 ヶ月目の抗体レベルの予測因子を決定した。4868 人が研究対象となり、3808 人が線形混合モデル解析の対象となった。IgG 抗体は一定の割合で減衰したが、中和抗体は最初の 3 ヶ月に急速に低下し、その後比較的緩徐に減衰した。IgG 抗体レベルは中和抗体価と高度に相関したが（Spearman's rank 相関 0.68-0.75）、IgG と中和抗体の回帰関係は 2 回目の接種を受けてからの期間に依存していた。2 回目接種後 6 ヶ月で、中和抗体価は男性で女性よりも（平均比［ratio of means］0.64［95%CI：0.55-0.75］）、65 歳以上で 18 歳から 45 歳未満よりも（0.58［0.48-0.70］）、免疫抑制剤を用いている参加者で免疫抑制剤を用いていないよりも（0.30［0.20-0.46］）、実質的に低かった[416]。

☆☆☆イスラエルでは 2020 年 12 月から BNT162b2 による COVID-19 に対する大規模ワクチン接種が始まり、感染を鋭く抑制した。ほぼ SARS-CoV-2 感染が無くなった時期の後、COVID-19 感染の再興が 2021 年 6 月半ばから始まった。再興の主要な原因はデルタ変異株

---

[415] S. Y. Tartof, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. Lancet, October 4 (online), 2021.
[416] E. G. Levin, et al. Waning immune humoral response to BNT162b2 Covid-19 vaccine over 6 months. N Engl J Med, October 6 (online), 2021.

（B.1.617.2）に対するワクチンの低下した効果と免疫の減衰だった。デルタ変異株に対するワクチンの免疫の減衰の程度を調べたイスラエルの研究では、2021 年 6 月以前に完全にワクチン接種されたイスラエルの住民全員について、2021 年 7 月 11 日～31 日にイスラエルのデータ・ベースから集めた確認された感染と重症のデータを用いた。ポワソン回帰モデルを用い、異なる時期の間にワクチン接種した人の中で、確認された SARS-CoV-2 感染と重症 COVID-19 の割合を比較し、年齢群で階層化し、可能性ある交絡因子で補正した。60 歳以上の人では、2021 年 7 月 11 日～31 日の感染の割合は、2021 年 1 月に完全にワクチン接種した人（最初に接種資格があった）では、2 ヶ月後の 3 月に完全にワクチン接種した人よりも高かった（率比 1.6［95%CI：1.3-2.0］）。40 歳～59 歳の人では、2 月に完全にワクチン接種した人（最初に接種資格があった）における感染の率比は、2 ヶ月後の 4 月に完全にワクチン接種した人と比較して 1.7（1.4-2.1）だった。16～39 歳の人では、3 月に完全にワクチン接種した人（最初に接種資格があった）における感染の率比は、2 ヶ月後の 5 月にワクチン接種した人と比較して、1.6（1.31-2.0）だった。最初に接種資格があった月に完全にワクチン接種した人における重症の率比は、3 月に完全にワクチンした人と比較して、60 歳以上では 1.8（95%CI：1.1-2.9），40～59 歳の人では 2.2（0.6-7.7）だった。16～39 歳の人では、少数のため、率比は計算出来なかった [417]。
［SARS-CoV-2 のデルタ変異株に対する免疫は、全年齢層で、2 回目のワクチン接種後数ヶ月で減衰する。］

☆☆B.1.351（ベータ）変異株と B.1.617.2（デルタ）変異株が優勢となり、大規模 PCR 検査が行われているカタールにおいて、2021 年 1 月 1 日～9 月 5 日の SARS-CoV-2 感染と重症，危篤，致死的 COVID-19 に対する BNT162b2 の効果を調べた適合検査陰性症例対照研究では、SARS-CoV-2 感染に対する BNT162b2 の効果は、1 回目接種後最初の 2 週間は無視出来る程度だったが、1 回目接種後 3 週目で 36.8%（95%CI：33.2-40.2）となり、2 回目接種後の最初の月に 77.5%（95%CI：76.4-78.6）でピークとなった。その後効果は徐々に減衰し、2 回接種後 4 ヶ月目から減衰が促進され、5 ヶ月～7 ヶ月目には約 20%となった。症候性感染に対するワクチンの効果は無症候性感染に対する効果よりも高かったが、同様に減衰した。変異株特異的効果も同様のパターンで減衰した。重症，危機的または致死的 COVID-19 症例に対するワクチンの効果は 1 回目接種後 3 週までに急速に上昇して 66.1%（95%CI：56.8-73.5），2 回目接種後最初の 2 ヶ月に 96%またはそれ以上となり、効果は、このレベルを概ね 6 ヶ月間維持していた [418]。
［2 回接種後 7 ヶ月以上では、重症，危機的，致死的な疾患に対する効果にも低下の徴候が

[417] Y. Goldberg, et al. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. N Engl J Med, October 27 (online), 2021.
[418] H. Chemaitelly, et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. N Engl J Med, October 6 (online), 2021.

認められたが、症例数が少なく、解析が不十分だった。]

☆米国の人口の 2.7%を占める退役保健局におけるワクチンのタイプ（n=780,255）による感染（VE-I）及び死亡（VE-D）に対する SARS-CoV-2 ワクチンの効果の報告では、2021 年 2 月～10 月に、VE-I は 87.9%から 48.1%に低下し（全ワクチンにおいて時間依存性について p<0.01）、低下は Ad26.COV2.S で最も大きく、VE-I は 13.1%になった（3 月には、Ad26.COV2.S では 86.4% ［95% CI: 85.2-87.6］，mRNA-1273 では 89.2% ［88.8-89.6］，BNT162b2 はで 86.9% ［86.5-87.3］; 9 月までに Ad26.COV2.S では 13.1% ［9.2-16.8］，mRNA-1273 では 58.0% ［56.9-59.1］，BNT162b2 では 43.3% ［41.9-44.6 ］に低下）。打ち抜き感染が死亡のリスクを増加させたが、デルタの急増の間に感染した人での死亡に対して、ワクチン接種は効果を維持していた。2021 年 7 月～10 月に、65 歳未満に対する VE-D は Ad26.COV2.S で 73.0%（52.0-84.8），mRNA-1273 で 81.5%（70.7-88.4），BNT162b2 で 84.3%（76.3-89.7）だった。65 歳以上に対する VE-D は、Ad26.COV2.S で 52.2%（37.2-63.6），mRNA-1273 で 75.5%（71.8-78.7），BNT162b2 で 70.1%（66.1-73.6）だった [419]。

（８）ワクチン接種後の免疫応答／感染との比較

**A．アデノウイルスベクター・ワクチン**

☆世界的な COVID-19 ワクチンの供給は限られており、防御を予測する免疫応答の理解は、新しいワクチンの迅速な許可を促進する。或る英国における ChAdOx1 nCoV-19（AZD-1222）ワクチンの無作為化比較試験からのデータを解析して、SARS-CoV-2 に対する防御と関連した抗体レベルを決定した。2 回目接種後 28 日目の結合及び中和抗体が、感染したまたは感染していないワクチン接種者で測定された。全ての免疫マーカーの高いレベルが、症候性感染の減少したリスクと相関した。SARS-CoV-2 のアルファ（B.1.1.7）変異株の多くの症候性感染に対する 80%のワクチンの効果は、抗 spike 抗体について 264（95%CI：108-806）結合抗体単位（BAU）/ml，抗 RBD 抗体について 506（135-NC）BAU/ml，擬似ウイルス中和について 26（NC-NC）国際単位（IU），生ウイルス中和について 247（101-NC）標準化中和力価（$NF_{50}$）で達成された。免疫マーカーは 5%有意レベルでは、無症候性感染とは相関しなかった [420]。

◎複製欠損チンパンジー・アデノウイルス・ベクター・ワクチンである AZD1222（ChAdOx1

---

[419] B. A. Cohn. et al. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. Science, November 4 (online), 2021.

[420] S. Feng, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med, September 29 (online), 2021.

nCoV-19）は臨床試験と実世界での研究で、COVID-19 に対する安全性，有効性，免疫原性を示した。米英の研究者は、COV002 第 2/3 相試験に登録した 18 歳～85 歳の 296 人の個別のワクチン接種者からの末梢血単核細胞（PBMCs）における AZD1222 によって誘導された CD4+及び CD8+T 細胞応答の特徴を調べた。全ての spike タンパク特異的 CD4+T 細胞ヘルパー1 型（Th1）及び CD8+T 細胞応答が、AZD1222 の 2 回接種後、全年齢の AZD1222 を接種成人で上昇した。AZD1222 接種後の CD4+Th2 応答は検出されなかった。更に、AZD-1222 特異的 Th1 及び CD8+T 細胞の両方が、全ての成人年齢群において、高い程度の多機能性を示した。ワクチン接種した人からの T 細胞受容体（TCR）β シークエンスを、SARS-CoV-2 へ反応することが分かっている TCR シークエンスに対してマップすると、AZD1222 が誘導した CD4+及び CD8+T 細胞応答の両方について、SARS-CoV-2 spike タンパク横断的な実質的な広さと深さが明らかになった [421]。

［AZD1222 は、SARS-CoV-2 spike タンパクに横断的な広い CD4+及び CD8+T 細胞のカバーをもつ、多機能性の Th1 優位の T 細胞応答を誘導する。］

**B．mRNA ワクチン**

☆米国の研究者は、多くの年齢層の群で、第 1 相試験の参加者における 25 μg の mRNA-1273 接種後のワクチン特異的 CD4+T 細胞，CD8+T 細胞，結合抗体，中和抗体の応答を、特に事前の存在する交差反応 T 細胞の記憶がワクチンの生成する免疫に影響するかを調べることに関心をもってワクチン接種後 7 ヶ月調べた。ワクチン 2 回目接種後 6 ヶ月のワクチンが起こした spike 特異的記憶 CD4+T 細胞は、COVID-19 症例と匹敵する量と質で、濾胞性ヘルパーT 細胞と IFNγ 発現細胞も存在していた。Spike 特異的 CD8+細胞は 88%の人で生成され、ワクチン接種後 6 ヶ月で COVID-19 症例と匹敵する記憶だった。最後に、事前に存在する交差反応性 CD4+T 細胞の記憶は、ワクチンへの CD4+T 細胞と抗体の応答を増加させていて、SARS-CoV-2 交差反応性 CD4+T 細胞の生物学的関連を示していた [422]。

☆☆SARS-CoV-2 の出現から 1 年以内の 2 つの mRNA ワクチンの緊急使用許可はワクチン学上の画期親的な出来事であるが、mRNA ワクチンが、防御免疫応答を誘導するために、どのように免疫系を刺激するのかは明らかではない。スタンフォード大学の研究者らは、ワクチン学の体系的な方法で、BNT162b2 を接種した 56 人の健常者における内因性及び獲得

---

[421] P. A. Swanson 2nd, et al. AZD1222/ChAdOx1 nCoV-19 vaccination induce a polyfunctional spike protein-specific Th1 response with a diverse TCR repertoire. Sci Transl Med, September 30 (online), 2021.

[422] J. Mateus, et al. Low-dose mRNA-1273 COVID-19 vaccine generates durable memory enhanced by cross-reactive T cells. Science, 374, 420, eabj9853, October 22, 2021.

性免疫の包括的な特徴を調べた。ワクチン接種は、親の Wuhan 系統と、より低い程度ではあるが B.1.351 系統に対する中和抗体（nAbs）の強い産生を起こし、2 回目接種後、抗原特異的 CD4 及び CD8 T 細胞を有意に増加させた。2 回目のブースター・ワクチン接種は、1 回目のワクチン接種と比較して、顕著に増強された内因性免疫応答を刺激し、そのことは（i）CD14+CD16+炎症性単核球の頻度，（ii）血漿 IFN-g の濃度，（iii）内因性抗ウイルス免疫の転写シグネチャーから根拠付けられた。これらの所見と一致して、単一細胞の転写産物の解析では、2 回目のワクチン接種後、骨髄細胞クラスターの 100 倍の頻度増加，インターフェロン応答転写因子（TFs）の増加，AP-1 TFs の減少が認められた。最後に、CD8 T 細胞と nAb 応答に関係した明らかな内因性の経路を同定し、単球が関連したシグネチャーが B.1.351 に対する nAb 応答と相関することを示した [423]。
［mRNA ワクチン接種によって誘導される免疫応答に洞察を与え、2 回目接種後より強い応答を起こすために内因性免疫系を誘導する能力を示す。］

☆☆SARS-CoV-2 spike mRNA ワクチンは、抗体がほとんど検出されない 1 回目接種後 10 日の早期から重症への防御を仲介する。したがって、ワクチンが誘導する CD8+T 細胞は、この早期の防御の主要な仲介者であると考えられる。それらの誘導，自然感染との比較，ワクチンが誘導する免疫の他の部門との関係の詳細は十分に分っていない。フライブルグ大学の研究者は、BNT162b2 のプライム・ワクチン接種後 1 週間で、安定していて完全に機能的な CD8+T 細胞応答が強力に誘導されることを単一抗原決定基レベルで示したが、その時には、循環 CD4+T 細胞と中和抗体は未だ弱くか、検出されていなかった。ブースト・ワクチン接種は高度に分化したエフェクターCD8+T 細胞を生成する強い増殖を誘導したが、機能的能力と記憶前駆 T 細胞プールは影響されなかった。自然感染と比較して、ワクチンが誘導した早期の記憶 T 細胞では同様の機能的能力を認めたが、サブセット分布は異なっていた [424]。
［CD8+T 細胞は重要なエフェクターT 細胞で、プライム・ワクチン接種後の早期の防御期間に増殖し、ワクチンが誘導する免疫の他のエフェクター部門の成熟に先立ち、ブースト・ワクチン接種後に安定して維持される。］

☆SARS-CoV-2 の mRNA に基づくワクチンは、COVID-19 を約 95%の効果で防いでいるが、ヒトにおいて、これらのワクチンによって誘導される分泌性形質細胞（PBs）と胚中心（GC）B 細胞は分っていない。米国の研究者は、SARS-CoV-2 の全長の spike（S）タンパクをコードしている mRNA に基づくワクチンである BNT162b2 を 2 回接種した 41 人の

---

[423] P. S. Arunachalam, et al. Systems vaccinology of the BNT162b2 mRNA vaccine in humans. Nature, 596, 410-416, August 19, 2021.
[424] V. Oberhardt, et al. Rapid and stable mobilization of CD8+ T cells by SARS-CoV-2 mRNA vaccine. Nature, 597, 268-273, September 9, 2021.

末梢血と、14 人のリンパ節（LNs）におけるにおける抗原特異的 B 細胞応答を調べた。S タンパクを標的とする循環している IgG 及び IgA 分泌 PBs は、2 回目の免疫後 1 週間でピークアウトし、その後減衰し、3 週間後には検出出来なくなった。これら PB 応答は、早期の循環 SARS-CoV-2 系統及び出現している変異株に対する血清抗 S 及び中和抗体の最高レベルに先立っていて、特に SARS-CoV-2 に感染した既往のある人では、最も強い抗体応答を産出した。腋窩リンパ節の針生検により、最初の免疫後、全員の参加者の検体で、S タンパクに結合する GCB 細胞を同定した。特記すべきことに、S 結合 GCB 細胞と PBs の高い頻度は、2 回目の免疫後、少なくとも 12 週これらの LNs で維持されていた。S 結合 GCB 細胞由来のモノクローナル抗体は、主として S タンパクの受容体結合ドメインを標的としていて、より少ないクローンが N 末端ドメインやヒト・ベータコロナウイルスである OC43 と HKU1 の S タンパクと共通した抗原決定基に結合していた。後者の交差反応する B 細胞クローンは、SARS-CoV-2 の S タンパクだけを認識する B 細胞クローンと比較して体細胞過剰変異のレベルが高く、記憶 B 細胞の起源を示唆していた [425]。
［SARS-CoV-2 の mRNA に基づくヒトのワクチンは、持続的な GCB 細胞応答を誘導し、強い液性免疫を生成する。］

☆☆SARS-CoV-2 感染は少なくとも 1 年間進化を続ける B 細胞応答を生成する。その間、記憶 B 細胞は増加的に広く強い抗体を発現し、それらは懸念される変異株に認められる変異に抵抗性である。結果として、COVID-19 回復者に対する現在入手可能な mRNA ワクチン接種は、調べられた全変異株に対する高レベルの血漿中和を生成する。ロックフェラー大学の研究者は、mRNA-1273 または BNT162b2 の何れかを接種した 5 ヶ月後の記憶 B 細胞の進化を、SARS-CoV-2 に未感染の人で調べた。プライム接種とブースター接種の間に、記憶 B 細胞は増加する中和抗体において進化する抗体を産生したが、その後、それ以上の強さや広さの増加は認められなかった。その代わり、未感染者のワクチン接種後 5 ヶ月後に現われた記憶 B 細胞は、最初の応答で優勢だったのと同様の抗体を発現した。自然感染によって経時的に選択された個々の記憶抗体は、ワクチン接種によって誘導された抗体より大きな強さと広さであったが、血漿の全体の中和力はワクチン接種の方が大きかった [426]。
［現在入手可能な mRNA ワクチンでブースト接種された個人は、血漿中和力を増やすが、ワクチン接種した回復者で得られるのと同様な広さを持つ抗体を産生するわけではないことを示唆している。］

☆エール大学では、mRNA ワクチンを接種した、感染の既往のある人（回復者）と未感染

---

[425] J. S. Turner, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre response. Nature, 596, 109-113, August 5, 2021.
[426] A. Cho, et al. Anti-SARS-CoV-2 receptor binding domain antibody evolution after mRNA vaccination. Nature, October 7 (online), 2021.

者における抗 SARS-CoV-2 抗体と T 細胞応答を解析した。ワクチン接種した感染の既往のある人では、ワクチン接種後の未感染の人より高い抗体価を維持したが、後者は 2 回接種後には、祖先の系統に対する匹敵するレベルの中和応答に到達した。Spike やヌクレオカオウシド・ペプチドの in vitro での刺激において測定した T 細胞活性化マーカーは、ワクチン接種後に進行性に増加した。異なる地域的に流行している SARS-CoV-2 変異株の 16 の正規の分離株の血漿中和の包括的解析で、spike 遺伝子の特異的な変異と関連した中和力の低下の範囲が明らかになった。E484K と N501Y（すなわち B.1.351 と P.1）で最も低下が大きく、次いで L452R（すなわち B.1.617.2）だった。両群とも全ての変異株に対する中和力を維持していたが、感染の既往のあるワクチン接種者の血漿は、2 回のワクチン接種した未感染の人の血漿と比較すると、全体として良好な中和力で、新興変異株の抗体の中和活性への影響を軽減するための関連する未来の戦略として、ブースター・ワクチン接種を示唆していた [427]。

☆SARS-CoV-2 変異株の出現は、現在のワクチンの効果を危機に晒し、COVID-19 に対するモノクローナル抗体治療の適応を制限する。イタリアの研究者は、BNT162b2 mRNA ワクチンを接種した 5 人の未感染者と 5 人の回復者で、単一細胞レベルで記憶 B 細胞を解析し、B 細胞と抗体応答の態様を詳しく調べた。ほぼ 6000 の細胞をソートし、それらの 3000 を超える細胞が spike タンパクに対するモノクローナル抗体を産生していて、400 を超える細胞が元の武漢 SARS-CoV-2 を中和した。B.1.351（ベータ）及び B.1.1.248（ガンマ）変異株はこれらの抗体のほぼ 70%を逃避したが、B.1.1.7（アルファ）及び B.1.617.2（デルタ）変異株で影響を受けた割合は、ずっと小さかった。全体の中和の欠損は、常に未感染の人からの抗体で有意に高かった。部分的には、これは IGHV2-5; IGHJ4-1 生殖細胞系列のためで、それは回復者だけで認められ、強く、広い中和抗体を産生していた [428]。
［感染または最初のワクチン接種後に抗体陽性の人は増加した強さと広さの抗体を産出し、SARS-CoV-2 の新興変異株をより良く制御出来る。］

☆mRNA ワクチン接種者での免疫記憶の持続を調べるため、ペンシルバニア大学の研究者らは、mRNA ワクチンを接種した 61 人においてベースラインからワクチン接種後 6 ヶ月、まで抗原特異的抗体，記憶 B 細胞，記憶 T 細胞の応答を経時的にプロファイリングした。16 人のサブグループは SARS-CoV-2 感染の既往から回復した人で、mRNA での既存免疫の増大化を調べた。mRNA ワクチン接種は強い抗 spike，抗 RBD，中和抗体を誘導し、それらは 6 ヶ月後も多くの人でワクチン接種前のベースライン・レベルを超えて残っていた

---

[427] C. Lucas, et al. Impact of circulating SARS-CoV-2 variants on mRNA vaccine-induced immunity. Nature, October 11 (online), 2021.
[428] Hybrid immunity improves B cells and antibodies against SARS-CoV-2 variants. Nature, October 20 (online), 2021.

が、抗体は経時的に減衰していた。mRNA ワクチンは spike 及び RBD 特異的記憶 B 細胞を生成し、それらはアルファ，ベータ，デルタ変異株の RBDs に交差結合する記憶 B 細胞を含んでいて、刺激後迅速に機能的抗体を産生することが出来た。特に、SARS-CoV-2 特異的 B 細胞の頻度はワクチン接種後 3 ヶ月から 6 ヶ月で増加していた。また、mRNA ワクチン接種は SARS-CoV-2 感染のみよりも、変異株と交差結合する記憶 B 細胞をより高い頻度で生成し、6 ヶ月の時点で、50%を超える RBD 特異的記憶 B 細胞は 3 つの VOCs の全てと交差結合した。これらの変異株結合記憶 B 細胞は野生型だけに結合する細胞よりもより過剰変異していた。SARS-CoV-2 CD4+及び CD8+T 細胞応答は 2 回目接種後ピーク・レベルから収縮したが、SARS-CoV-2 特異的 CD4+T 細胞は 3 ヶ月から 6 ヶ月では相対的に安定していた。1 回目接種後の T 濾胞性ヘルパー細胞応答は、6 ヶ月時点の抗体と相関し、早期の CD4+T 細胞の重要な役割を強調していた。最後に、既存免疫のある人における mRNA ワクチン接種の呼び戻し応答は、既存の記憶 B 細胞の頻度と相関する循環抗体価の増加を起こした。しかし、記憶 B 細胞や記憶 T 細胞の長期の持続を実質的に増加させなかった。また、SARS-CoV-2 未感染の人と回復後の人ではワクチン接種後の抗体の減衰率に有意な差は無く、mRNA ワクチン接種の呼び戻し応答の主たる利益は、循環抗体の強いが一時的な増加であることが示唆された [429]。

☆最初の SARS-CoV-2 感染性系統の、不相同な懸念される変異株（VOC）への下流免疫に与える影響は分かっていない。医療従事者の経時的なコホートで、ロンドンの研究者は、3 回の抗原への暴露（感染と 2 回のワクチン接種）の後、S1 抗体，記憶 B 細胞，B.1.351，P.1，B.1.617.2 の不相同中和はプラトーとなったが、B.1.1.7 の中和と spike の T 細胞応答は増加した。Wuhan Hu-1 の spike 受容体結合ドメインを用いた血清検査は、VOCs に対する中和免疫をほとんど予測出来なかった。VOCs に対する中和能は、不相同なウイルスへの遭遇と抗原暴露の数で変化した。中和能はワクチン 2 回目接種後 5 ヶ月にかけて、標的とした VOCs に依存して異なった低下だった。感染の間に遭遇した spike とワクチン接種の不相同な組み合わせが、その後の VOC に対する交差防御を形作っていて、今後の次世代ワクチンの検証に意味がある [430]。

◎米国とギリシャの研究者は、抗原に暴露されたことの無い人と COVID-19 に感染した既往のある人における BNT162b2 ワクチンの 1 回目と 2 回目の接種におけるサイトカインとケモカイン応答を調べた。ブースト接種後早期の IL-15 と IFNγ のレベルの一時的な増加は Spike 抗体レベルと相関し、それらをワクチン接種への応答における効果的な液性免疫

---

[429] R. R. Goel, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. Science, 374, 1214, eabm0829, December 3, 2021.
[430] C. J. Reynolds, et al. Heterologous infection and vaccination shapes immunity against SARS-CoV-2 vaeiants. Science, December 2 (online), 2021.

の開発のバイオマーカーとして使用することを支持した。1 回目接種後に IL-15，IFNγ，IP-10/CXCL 10 の増加などの体系的なシグネチャーを認め、それらは 2 回目接種後に TNFα と IL-6 によって満たされた。COVID-19 の感染の既往のある人では、1 回の接種で、抗原への暴露の無い人におけるブースター接種によって認められるのと同様の、強いサイトカインの誘導と抗体価を認めた [431]。

◎米国とスペインの研究者は、SARS-CoV-2 spike 特異的な液性及び細胞性免疫を、未感染の人と感染の既往のある人で、BNT162b2 の 2 回接種の間と後で調べた。SARS-CoV-2 抗原特異的 CD4+CD154+Th1 細胞が IL-2 と IFNγを分泌していた。T 細胞が仲介する IL-2 と IFNγは SARS-CoV-2 IgG 液性免疫と相関していた。2 回目の接種は未感染の人では液性免疫と細胞性免疫の両方を増加させるが、COVID-19 から回復した人では 1 回目接種後にそれらのピークに達していた [432]。
［現在のワクチン接種の標準的なレジメンによれば、2 回目の接種は SARS-CoV-2 に感染の既往のある人では不要だと考えられる。］

◎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 [433]。
［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。］

---

[431] C. Bergamaschi, et al. Systemic IL-15, IFN-γ and IP-10/CXCL 10 signature associated with effective immune response to SARS-CoV-2 in BNT162b2 mRNA vaccine recipients. Cell Reportts, July 23 (online), 2021.
[432] D. Lozano-Ojalvo, et al. Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naïve and COVID-19 recovered individuals. Cell Reports, August 3 (online), 2021.
[433] 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, 6, 58, eabi6950, April 15 (first release), 2021.

◎血清免疫グロブリンに加え、SARS-CoV-2 に対する記憶 B 細胞（MBC）生成は、免疫防御のもう一つの層であるが、未感染の人や COVID-19 回復者におけるワクチン接種後の MBC 応答の質は良く分かっていない。フランスの研究者は、未感染の人と疾患から回復した人のコホートを SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後 2 ヵ月まで経時的に調べた。2452 の MBCs のバイアスの無い培養を用いて、VDJ レパートリー，親和性、懸念される変異株（VOCs）に対する中和を解析することにより記憶応答の質を調べた。ブースト接種すると、回復した患者の MBC プールは選択的に増大し、更に成熟して VOCs に対する中和効果を持った。未感染の人では血清応答は弱かったが、彼等の RBD 特異的 MBCs の半分デルタ（B.1.617.2）を含むは多数の VOCs に対して高い親和性を示し、3 分の 1 はベータ（B.1.351）に対する中和効果を持っていた [434]。
［未感染のワクチン接種者における付加的な暴露は、親和性の成熟した MBCs を呼び出し、VOCs に効率的に応答することが出来ると考えられる。］

◎感染もワクチン接種も 2 次免疫応答に加わる記憶 B 細胞（MBC）集団を誘導するが、それぞれで生成される MBC は異なっている。ミネソタ大学では、感染または 1 回の mRNA ワクチン接種への応答で形成された SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（S1-RBD）特異的な 1 次 MBC を比較した。両者の 1 次 MBC は血液中で同様の頻度で、S1-RBD の 2 回目の暴露に対して応答し、豊富な IgA+サブセットを持つ形質芽細胞と、主として IgG+で B.1.351 に交差反応する 2 次 MBCs を迅速に生成した。しかし、感染が誘導した 1 次 MBC は、ワクチン接種が誘導した 1 次 MBC より、良い抗原結合能があり、より多くの形質芽細胞と古典的及び異型サブセットの 2 次 MBCs を生成した。既感染者の 2 次 MBCs は、2 回目のワクチン接種後に、弱い 3 次応答だった [435]。
［感染で誘導された 1 次 MBCs は、ワクチンが誘導した 1 次 MBCs より親和性が成熟していて、より強い 2 次応答を生むと考えられる。］

◎鍵となる抗体の抗原決定基に変異のある SARS-CoV-2 変異株の出現は、抗原性の進化が、感染の既往やワクチン接種によって誘導された獲得免疫を損な可能性があると懸念を生じている。免疫のウイルス進化への弱さは、部分的には、ワクチン接種や自然感染によって誘導される、抗体によって標的とされる抗原決定基の広さによって形創られる。ヒトのワクチンへの抗体応答が、どのようにウイルスの変異によって影響されるかを調べるために、米国

---

[434] A. Sokal, et al. mRNA vaccination of naïve and COVID-19-recovered individulas elicits potent memory B cell that recognize SARS-CoV-2 variants. Immunity, September 20 (online), 2021.
[435] K. A. Pape, et al. High affinity memory B cells induced by SARS-CoV-2 infection produce more plasmablasts and atypical memory B cells than those primed by mRNA vaccines. Cell Reports, September 24 (online), 2021.

の研究者は、Deep mutational scanning 用い、mRNA-1273 COVID-19 ワクチンの 2 回接種または SARS-CoV-2 の自然感染の各々によって誘導されるポリクローナル抗体の特異性を比較した。ワクチンが誘導した中和抗体活性は、自然感染によって誘導される抗体と比較して、SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）をより標的としていた。しかし、RBD の内部では、ワクチンが誘導した抗体は、自然感染が誘導した抗体と比較して、より広く、抗原決定基横断的に分布していた。このより大きな結合の広さは、1 つの RBD 変異が、回復期血清に比較して、ワクチン血清による中和により小さな影響しか与えないことを意味していた [436]。

［自然感染による、または、ワクチン接種の異なるモードにより獲得された抗体免疫は、SARS-CoV-2 の進化による損傷への弱さが異なる。

Deep mutational scanning は、網羅的な変異誘発実験に基づく遺伝型と表現型の相関解析に基づくタンパク質機能解析の手法］

（９） 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

**Ａ．シミュレーション**

☆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 [437]。

☆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

---

[436] A. J. Greaney, et al. Antibodies elicited by mRNA-1273 vaccination bind more broadly to the receptor binding domain than do those from SARS-CoV-2 infection. Sci Transl Med, 13, 600, eabi9915, June 30, 2021.

[437] C. M. Saad-Roy, et al. Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimens. Science, March 9 (first release), 2021.

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 [438]。
［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。］

☆米国の研究者による SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの通常接種と 2 回目を遅延させた接種の人口での結果を、米国のカウンティのリアルワールドに基づいて推計したシミュレーション研究では、人口統計学的因子と職業の分布を代表させた 100,000 人を対象とし、接触のネットワークを確立し、職業，家庭，無作為接触を通じた感染性の可能性のある相互作用をシミュレートした。標準的な COVID-19 ワクチン接種と 1 回目を優先し 2 回目を遅らせる方法をシミュレーションを 10 回繰り返して比較し、COVID-19 の累積死亡，SARS-CoV-2 の累積感染，180 日間の累積入院を評価した。感受性解析では、1 回目のワクチン接種の有効性をワクチン接種後 12 日目から 50%，60%，70%，80%，90%とする；1 日当たりワ

[438] 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.

クチン接種率を人口の 0.1%，0.3%，1%とする；ワクチンは症状だけを防御して無症候伝播を防御しない（非殺ウイルス・ワクチン）；65 歳未満の人に 2 回目接種を遅らせるが、この年齢以上の人全員が接種し終わるまではそうしない、という代替的なワクチン接種戦略、などが行われた。全てのシミュレーションの繰り返しで、標準ワクチン接種 vs 遅延した 2 回目接種の 100,000 人の累積死の中央値は、1 回目の接種の有効性が 90%，80%，70%の場合、それぞれ 226 対 179，233 対 207，235 対 236 だった。2 回目接種を遅らせる戦略は、1 回目のワクチン接種の有効性が 80%以上で、1 日当たりワクチン接種率が 0.3%以下の場合、殺ウイルス・ワクチン及び非殺ウイルス・ワクチンの両方の仮定で適していて、100,000 人当たり 26～47 の絶対累積死亡の減少となった。65 歳未満の人で 2 回目接種を遅らせる戦略でも、試した全てのワクチン接種率で、一貫していた [439]。

［少なくとも 65 歳未満の人で 2 回目接種を遅らせる戦略は、一定の条件において累積死亡を減少させる。］

B．リアルワールド

☆☆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］）[440]。

［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。］

---

[439] S. Romero-Brufau, et al. Public health impact of delayed second dose of BNT162b2 or mRNA-1273 covid-19 vaccine: simulation agent based modeling study. BMJ 2021;373:n1087, May 12 (online), 2021.

[440] E. Vasileiou, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admission in Scotland: a national prospective cohort study. Lancet, April 23 (online), 2021.

☆☆高齢者における確認された COVID-19 による症状（英国の懸念変異株である B.1.1.7 を含む），入院，死亡に対する BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 のリアルワールドでの効果を調べたイングランドにおける陰性症例対照研究では、2020 年 12 月 8 日～2021 年 2 月 19 日に COVID-19 の症状を報告し、国家システムでワクチン接種に関するデータを繋ぐことが出来た 70 歳以上の成人を対象とした。2021 年 1 月 4 日以前に BNT162b2 を接種した 80 歳以上の参加者では、接種後最初の 9 日間は COVID-19 検査陽性となる高いオッズで（オッズ比 1.48［95%CI : 1.23-1.77］まで）、最初に標的とした人は基礎的に高い感染リスクがあった。そのため、ワクチン接種の効果はベースラインのワクチン接種後の期間と比較した。BNT162b2 の 1 回接種の効果は、接種後 10 日～13 日から顕れ、1 回接種後 28 日～34 日 70%のワクチンの効果に達し、その後プラトーとなった。80 歳以上の参加者に対する BNT162b2 の 2 回目接種の 14 日後から、ワクチンの効果は、ベースラインの上昇したリスクと比較して 89%だった。2021 年 1 月 4 日（ChAdOx1 nCoV-19 の配布が開始された）以後に BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 を接種された 70 歳以上の人では、ワクチン接種していない人と同様な COVID-19 の基礎的なリスクがあった。BNT162b2 では、1 回接種後 28 日～34 日に 61%（51-69）に達し、その後プラトーとなった。ChAdOx1 nCoV-19 では、1 回接種後 14 日～20 日から効果が認められ、35 日以後は 73%（27-90）に上昇した。症候性疾患に対する効果の上に、BNT162b2 を 1 回接種した人では緊急入院のリスクが更に 43%（33-52）減少し、死亡のリスクが更に 51%（37-62%）減少した。ChAdOx1 nCoV-19 を 1 回接種した人では、緊急入院のリスクが更に 37%（3-59）減少した。症候性疾患に対する効果と合わせて、何れかのワクチンの 1 回接種は COVID-19 での入院を約 80%防ぐ効果があり、BNT162b2 の 1 回接種は COVID-19 による死亡を 85%防ぐ効果があった [441]。

［BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の何れかの 1 回接種は高齢者において症候性 COVID-19 の有意な減少と相関しており、重症に対して更なる効果があった。両ワクチンとも同様の効果だった。防御は経過観察の間（>6 週）維持されていた。BNT162b2 の 2 回目接種は症状性疾患の更なる防御と相関していた。］

☆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

[441] J. L. Bernal et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccine on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. BMJ 2020;373:n1088, May 13 (online), 2021.

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 [442]。
［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。］

◎イスラエルにおける 2020 年 12 月 19 日～2021 年 1 月 15 日に BNT162b2 の 1 回接種を受けた 16 歳以上の全員についてのデータを用いて、リアルワールドでの BNT162b2 ワクチン 1 回目接種の SRS-CoV-2 に対する接種後 13 日～24 日の早期効果を調べた比較効果研究では、接種後 1 日目から 2021 年 1 月 17 日の PCR 検査陽性と COVID-19 の症状に関する情報が集められ、1 回目接種後 13 日目～24 日目までの連日の累積的感染率が、1 日目～12 日目と比較された。503,875 人（平均［SD］59.7 歳［14.7］，263,228 人が女性［52.4%］）のデータが解析され、そのうち 351,897 人が 13 日目～24 日目の経過観察データが有った。SARS-CoV-2 感染の累積的発生率は 1 日目～12 日目に 2484 人（0.57%），13 日目～24 日目に 614 人（0.27%）だった。1 日目～12 日目の 1 日当たり SARS-CoV-2 感染の加重された平均（SE）は、人口 100,000 人当たり 43.41 感染（12.07），13 日目～24 日目は人口 100,000 人当たり 21.08 感染（12.07）で、相対リスク減少（RRR）は 51.4%（95%CI：16.3-71.8）だった。感染の減少は 1 回目接種後 18 日目から顕著だった。同様の RRRs が、60 歳以上（44.5%［95%CI：4.1-67.9］），60 歳未満（50.2%［14.1-71.2］），女性（50.0%［13.5-71.0］），男性（52.1%［17.3-72.2］）で計算された。所見は、サブポピュレーション（例えば、超正統ユダヤ人では RRR 53.5%［19.2-73.2］），多様な併存疾患のある人（例えば、心血管疾患では RRR 47.2%［7.8-69.8］）でも同様だった。症候性 COVID-19 に対するワクチ

[442] S. Amit, et al. Early rate reduction of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. Lancet, February 18 (online), 2021.

ンの効果は 54.5%（95%CI：21.4-73.6）だった [443]。

☆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 [444]。

◎ボストンの mRNA-1273 を接種した医療従事者（HCWs）と未接種の HCWs における SARS-CoV-2 感染を後ろ向きに解析して比較したコホート研究では、研究期間はワクチン接種が開始された 2020 年 12 月 22 日から 42 日間だった。2 回目の接種は 1 回目の接種の 28 日後（その前後の 4 日以内）に行われた。主要評価項目は SARS-CoV-2 に RT-PCR 検査陽性だった。検査は HCWs の症状や暴露によって行われるか、各施設における義務的サーベイランスで行われた。コホートは全部で 4028 人の HCWs から成り（平均［SD］年齢 48.1 歳［12.1］，2473 人［61.4%］が女性，2682 人［66.6%］が白人で 810 人［20.1%］が黒人）、そのうち 3367 人（83.6%）が研究期間中にワクチン接種した。SARS-CoV-2 感染は RT-PCR で 107 人の HCWs で同定され。39 人はワクチン接種者，68 が未接種者だった。感染の多くが（75 感染［73.5%］）が無症候性で、7 感染（6.5%）はルーチーンなサーベイランスで同定された。ワクチン接種及び未接種の RT-PCR 検査陽性の HCWs では、年齢，性，人種，看護師の割合，受診に有意な違いは認められなかった。39 人の SARS-CoV-2 陽性のワクチンを接種した HCWs の中では、26 人（66.7%）は 2020 年 12 月 29 日より前に 1 回目の接種を受けた。ワクチンの臨床効果は、42 日間の経過観察期間の全体について 50.3%（95%CI：23.0-67.9），8 日目～42 日目について 77.5%（61.2-87.0），15 日目～42 日目について 95.0%（86.0-98.2）だった。解析を最初の 28 日の研究に限定し、それによって 2 回目の接種の効果を除外しても、臨床効果は、同様だった [445]。

---

[443] G. Chodick, et al. Assessment of effectiveness of 1 dose of BNT162b2 vaccine for SARS-CoV-2 infection 13 to 24 days after immunization. JAMA Network Open, 2021;4(6):e2115985, June 7, 2021.
[444] M. Levine-Tiefenbrun, et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. Nat Med, 27, 790-792, 2021.
[445] K. Gupta, et al. Incidence of SARS-CoV-2 infection in health care workers after a

◎英国では、2020 年 12 月 8 日に BNT162b2 の接種が、2021 年 1 月 4 日に ChAdOx1 nCoV-19 の接種が始まった。高齢者において、これら 2 つのワクチンの 1 回接種による COVID-19 関連の入院を低下させる効果を調べた英国の前向き検査陰性症例対照研究では、ブリストルの 2 つの NHS 病院に入院した呼吸器疾患の徴候や症状のある、少なくとも 80 歳の成人が対象となった。ワクチンを接種する前に症状が出た人，入院後にワクチンを接種した人，入院の 10 日以上前から症状が始まった人は除外した。2020 年 12 月 18 日～2021 年 2 月 26 日に、466 人の成人が登録された（144 人が検査陽性，322 人が検査陰性）。SARS-CoV-2 に感染した 135 人のうち 18 人（13%）及び 269 人の対照者のうち 90 人（34%）が BNT162b2 の 1 回接種を受けていた。補正したワクチンの効果は、71.4%（95%CI：46.5-90.6）だった。COVID-19 に感染した 36 人のうち 9 人（25%）及び対照者の 90 人のうち 53 人（59%）が ChAdOx1 nCOV-19 の 1 回接種を受けていた。補正したワクチンの効果は 80.4%（95%CI：36.4-94.5）だった。BNT162b2 の効果の解析を、ChAdOx1 nCoV-19 が開始された時期に限ると、効果は 79.3%（95%CI：47.0-92.5）だった [446]。

［BNT162b2 及び ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種は、80 歳以上の人において、COVID-19 関連入院のリスクを大きく下げた。

時期（週），性，多様な貧困指標，ケア住居の状態で補正したロジスティック回帰分析を行い、感受性分析も行っている。］

◎VIVALDI 研究は、2020 年 6 月 11 日に募集を開始した前向きコホート研究で、65 歳以上の成人に住居と看護ケアを提供している英国の長期介護施設（LTCFs）の居住者におえる SARS-CoV-2 感染，感染の結果，免疫を調べている。国家データベースを用いて、2020 年 12 月 8 日（LTCFs で最初にワクチン接種が始まった日）～2021 年 3 月 15 日に、ルチーンの無症候 SARS-CoV-2 検査を行っている LTCFs の居住者を対象として、ワクチンの 1 回目接種の効果を調べた。コックス比例ハザード回帰法を用い、ワクチン接種後 0-6 日，7-13 日，14-20 日，21-27 日，28-34 日，35-48 日，49 日以降の PCR 陽性感染の相対ハザードを、同じ居住者コホートのワクチン接種を受けていない人と受けた人と時を比較して、年齢，性，既感染，局所の SARS-CoV-2 発生率，LTCFs のベッドの容量，LTCFs によるクラスターで補正して見積もった。また、ワクチン接種の前後で得られた陽性検体の PCR のサイクル閾値（Ct 値）の平均を比較した。310 の LYCFs からの 10,412 人の 65 歳以上の居住者が解析の対象となった。参加者の年齢の中央値は 86 歳（IQR：80-91）で、10,412 人の居住者のうち 7247 人（69.6%）は女性で、1155 人（11.1%）は SARS-CoV-2 感染の既往

---

single dose of mRNA-1273 vaccine. JAMA Network Open, 2021;4(6):e2116414, June 16, 2021.

[446] C. Hyams, et al. Effectiveness of BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccinaton at preventing hospitalization in people aged at least 80 years: a test-negative, case-control study. Lancet Infect Dis, June 23 (online), 2021.

の根拠があった。9160 人（88.0%）の住民は少なくとも 1 回のワクチンを接種し、そのうち 6138 人（67.0%）は ChAdOx1 nCoV-19 を、3022 人（33.0%）は BNT162b2 を接種した。2020 年 12 月 8 日～2021 年 3 月 15 日に、670,628 人・日の中で 36,352 の PCR の結果があり、1335 の PCR 陽性感染（713 がワクチンを接種していない居住者で、612 がワクチンを接種した居住者）があった。ワクチンを接種していない居住者と比較した PCR 陽性感染の補正ハザード比（aHR）は、1 回目のワクチン接種後の 28 日から低下し、28-34 日では 0.44（95%CI : 0.24-0.81），35-48 日では 0.38（0.19-0.77）となった。35-48 日目で、ChAdOx1 nCoV-19（aHR 0.32［95%CI : 0.15-0.66］）と BNT162b2（0.35［0.17-0.71］）の効果規模は同様だった。PCR の Ct 値の平均は、ワクチン接種後少なくとも 28 日で起こった感染において、ワクチン接種前よりも高かった（107 の PCR 陽性検査において 31.3［SD 8.7］vs 552 の PCR 陽性検査において 26.6［6.6］，p<0.0001）[447]。
［BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 による 1 回のワクチン接種は、高齢成人において、ワクチン接種の 4～7 週から実質的な防御をもたらし、SARS-CoV-2 伝播を減少させると考えられた。しかし、感染は排除されないため、現行の長期介護施設での伝播を防ぐには非薬学的介入も必要である。］

◎住居型施設やケア・ホームに入居していない、生活支援を必要としていない 80 歳以上の人で、BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種を受けた人の抗体及び細胞性応答を調べた英国の研究では、参加者は地域のプライマリー・ケア・ネットワークを通じて募集され、ワクチン接種後 5～6 週で血液検体と乾燥した血液スポットが採取され、電気化発色免疫検査で獲得免疫応答を調べ、ELISpot で細胞性免疫を調べた。主要評価項目は獲得免疫のパーセンテージ応答と定量化だった。2020 年 12 月 29 日～2021 年 2 月 28 日に、165 人の参加者が募集され、解析の対象となった。76 人の参加者が BNT162b2（年齢の中央値 84 歳［IQR : 82-89，範囲 : 80-98］）を、89 人が ChAdOx1 nCoV-19（年齢の中央値 84 歳［IQR : 81-87，範囲 : 80-99］）を接種した。Spike タンパクに対する抗体応答は BNT162b2 の接種者 74 人のうち 69 人（93%）で、ChAdOx1 nCoV-19 接種者 89 人のうち 77 人（87%）で認められた。BNT162b2 接種者における抗体価の中央値は 19.3 U/ml（IQR : 7.4-79.4）で、ChAdOx1 nCoV-19 接種者では 19.6 U/ml（6.1-60.0）だった（p=0.41）。Spike タンパク特異的 T 細胞応答は 73 人の BNT162b2 接種者のうち 9 人（12%）で、88 人の ChAdOx1 nCoV-19 接種者のうち 27 人（31%）で観察され、応答の中央値は ChAdOx1 n CoV-19（24 spots／1×$10^6$ 末梢血単核細胞）の方が、BNT162b2（8 spots／1×$10^6$ 末梢血単核細胞）よりも 3 倍高かった（p<0.0001）。spike タンパクに対する液性及び細胞性免疫は両コホート

[447] M. Shrotri,et al. Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study. Lancet Infect Dis, June 23 (online), 2021.

で相関していた。SARS-CoV-2 感染の既往は 8 人の参加者で認められ（BNT162b2 接種者で 5 人，ChAdOx1 nCoV-19 接種者で 3 人）、コホート全体で、液性及び細胞性免疫応答が、それぞれ 691 倍及び 4 倍増加していた [448]。
［高齢者における BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種はほとんどの参加者で液性免疫を誘導し、感染の既往によって顕著に増強された。細胞性応答はより弱かったが、5～6 週の時点において、ChAdOx1 nCoV-19 接種後に増加していた。］

◎COVID-19 ワクチン 1 回接種への長期ケア施設（LTCFs）の居住者と従業者にける獲得免疫応答の強さを調べた英国の研究では、進行中の VIVALDI 研究の LTCFs の参加者で、COVID-19 ワクチン（BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19）ワクチン接種前とワクチン接種後の血液検体（2020 年 12 月 11 日～2021 年 2 月 16 日に集められた）があり、COVID-19 のデータソースと繋げる人が対象となった。SARS-CoV-2 感染の既往は、半定量的免疫検査で検出されたヌクレオカプシド特異的 IgG 抗体を基に定義され、ワクチン接種後にこの検査で陽性となったが、接種前には陽性でなかった人は、研究から除外された。処理された血液検体では spike 特異的免疫応答が調べられ、それらは spike 特異的 IgG 抗体価, spike タンパクのペプチド混合に対する T 細胞応答, 4 種の SARS-CoV-2 変異株（野生型, B.1.1.7, B.1.351，P.1）からの spike による ACE 結合の阻害などだった。ワクチン接種前後の応答を、年齢，感染の既往の有無，役割（居住者か従業者か），ワクチン接種からの時間に基づいて比較した。コホートは 14 の LTCFs からの 124 人の参加者から成った。89 人（72%）が従業者（年齢の中央値 48 歳［IQR：35.5-56］）で、35 人（28%）が居住者（87 歳［77-90］）だった。血液検体は、ワクチン接種後中央値 40 日（IQR：25-47，範囲 6-52）で集められた。30 人（24%）の参加者は（18 人［20%］の従業者，12 人［34%］の居住者）、SRS-CoV-2 の感染の既往の抗体学的根拠があった。感染の既往のある全参加者では、年齢と独立して（$r_s$=0.076，p=0.70）、ワクチン接種後に高い抗体価となった。感染の既往の無い人では、抗体価は年齢と逆相関し（$r_s$=0.434，p<0.0001）、居住者では、従業者より 8.2 倍低かった。この効果は、高齢の未感染者での遅延した抗体産生動態の結果と考えられ、年齢との逆相関は、ワクチン接種後 42 日以上で採取された検体のみで無くなっていて（$r_s$=-0.207, p=0.20, n=40）、対照的に、0～21 日（$r_s$=-0.774, p=0.0043, n=12），22～42 日（$r_s$=-0.437, p=0.0034，n=43）で採取された検体では認められた。Spike 特異的細胞性免疫は、高齢者と若年者で、同様だった。未感染の参加者では、野生型 SARS-CoV-2 系統からの spike タンパクによる ACE2 結合の抗体による阻害は年齢と逆相関し（$r_s$=-0.439，p<0.0001）、B.1.351 変異株（阻害の中央値 31%［IQR：14-100］，p=0.010）及び P.1 変異株（23%［14-97］，p<0.0001）からの spike タンパクに対して、野生型系統（58%［27-100］）と比較し

[448] H. Parry et al. Immunogenicity of single vaccination with BNT162b2 or ChAdOx1 nCoV-19 at 5-6 weeks post vaccine in participants aged 80 years or older: an exploratory analysis. Lancet Healthy Longev August 11 (online), 2021.

て、有意に低かった。対照的に、感染の既往のある人では、1 回の接種で、全変異株に対して、spike－ACE2 の相互作用を、ほぼ 100%阻害した [449]。
［感染の既往は、LTCF の居住者において、COVID-19 ワクチン 1 回目接種後の抗体応答の大きさと質に影響を与えた。未感染の居住者はワクチンの 1 回目接種に抗体応答が遅れていて、可能であれば、早期の 2 回目接種を考慮すべきである。］

○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 [450]。

○BNT162b2 の標準的接種法は 3 週間間隔での 2 回接種であるが、幾つかの保健当局では間隔を開けていて、効果に関する懸念が出ている。しかし、データを見ると、ワクチン接種後 14 日では、単回接種でも 90%までの効果があると考えられる。BNT162b2 の防御のメカニズムを調べるため、カナダと米国の研究者は、BNT162b2 の 1 回目接種後 3 週間での液性及び T 細胞応答を解析した。SARS-CoV-2 未感者では弱い中和活性だったが、Fc を介するエフェクター機能と細胞性 CD4+T 細胞応答を伴う抗受容体結合ドメイン及び Spike 抗体は強かった。感染の既往のある人では、1 回の接種で、全ての液性及び T 細胞応答が押し上げられ、ヘルパーT 細胞と抗体免疫との間に強い相関が認められた [451]。
［ワクチンの効果における Fc を介するエフェクター機能と T 細胞応答の役割の可能性が強調された。ワクチン不足の中で、ワクチンをより多くの人に接種するためにワクチンの接種間隔を開けることを支持する。］

☆☆☆英国では、BNT162b2 mRNA ワクチンの接種間隔の延長が、1 回目の接種の人口カバー率を上げるために導入された。その時点ではデータは欠如していたが、英国の研究者は、

---

[449] G. Tut, et al. Profile of humoral and cellular immune responses to single doses of BNT162b2 or ChAdOx1 nCoV-19 vaccines in residents and staff within residential care homes (VIVALDI): an observational study. Lancet Healthy Longev, August 19 (online), 2021.
[450] 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.
[451] A. Tauzin, et al. A single dose of the SARS-CoV-2 vaccine BNT162b elicits Fc-mediated antibody effector functions and T cell responses. Cell Host Microbe, June 4 (online), 2021.

これを英国の医療従事者の研究で行った。1 回目の接種は、数週間にわたり、流行していたアルファ（B.1.1.7）変異株の感染からの防御を誘導した。589 人の研究では、1 回の接種は SARS-CoV-2 中和抗体（NAb）応答を誘導し、spike タンパクへの B 細胞と T 細胞の応答を、抗体レベルが減衰しても維持していた。NAb レベルは、延長した接種間隔（6～14 週）後の方が通常の 3～4 週のレジメンよりも高く、IL2 を発現している CD4+T 細胞も豊富だった。SARS-CoV-2 感染の既往は、応答を増幅した [452]。
［接種間隔を拡げることは、効果的な免疫原性のプロトコールである。］

（10）感染既往者のワクチン接種の効果
☆☆☆ワクチン接種者における SARS-CoV-2 感染の既往の効果を調べたカタールの研究では、SARS-CoV-2 感染の既往の有無で、mRNA ワクチン接種後の打ち抜き感染に対する防御を調べた。2020 年 12 月 21 日～2021 年 9 月 19 日に、BNT162b2 または mRNA-1273 ワクチンのどちらかを接種した全部で 1,531,736 人を、2021 年 9 月 19 日まで 2 回接種後 14 日から経過観察する適合コホート研究を行った。主要評価項目は、PCR 検査を行った理由や症状の有無を問わない、鼻腔咽頭スワブの PCR 検査陽性で定義された SARS-CoV-2 感染の発生率だった。累積的発生率を Kaplan-Meier 法で計算した。BNT162b2 接種コホートは 99,226 人の PCR で確認された感染の既往のある人と、290,432 人の既往の無い適合された人から構成された（年齢の中央値 37 歳，68%が男性）。mRNA-1273 接種コホートは、58,096 人の PCR で確認された感染の既往のある人と、169,514 人の既往の無い適合された人から構成された（年齢の中央値 36 歳，73%が男性）。BNT162b2 接種者では、2 回目接種から 14 日以上で、感染の既往のある人で 159，感染の既往の無い人で 2509 の再感染が起こった。mRNA-1273 接種者では、感染の既往のある人で 43，感染の既往の無い人で 368 の再感染が起こった。BNT162b2 接種者では、累積的感染発生率は、120 日目の経過観察で、感染の既往がある人で 0.15%（95%CI：0.12-0.18），既往の無い人で 0.83%（0.79-0.87）だった（感染の既往のある人での打ち抜き感染の補正ハザード比 0.18［95%CI：0.15-0.21］，p<0.001）。mRNA-1273 接種者では、累積的感染発生率は、120 日目の経過観察で、感染の既往がある人で 0.11%（95%CI：0.08-0.15），既往の無い人で 0.35%（0.32-0.40）だった（補正ハザード比 0.35［95%CI：0.25-0.48］，p<0.001）。1 回目の接種の 6 ヶ月以上前に感染していた人では、1 回目接種前の 6 ヶ月以内に感染した人より、打ち抜き感染のリスクが統計学的に有意に低かった（BNT162b2 について補正ハザード比 0.62［0.42-0.92］，

[452] R. P. Payne, et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. Cell, October 15 (online), 2021.

p=0.02；mRNA-1273 について 0.40［0.18-0.91］，p=0.03）[453]。
［カタールにおいて 2020 年 12 月 21 日～2021 年 9 月 19 日に BNT162b2 または mRNA-1273 を接種した人では、SARS-CoV-2 感染の既往は、統計学的に有意に低い打ち抜き感染のリスクと相関した。観察研究の設計では、2 つのワクチンの間の感染リスクを直接比較することはしなかった。］

☆ジョン・ホプキンス大学では、3500 人の医療従事者からの検体を 2020 年 6 月～2021 年 9 月 3 日まで登録している。参加者は、経時的に、少なくとも 90 日開けて血液検体を提供した。対象としたのは、mRNA-1273 の 2 回目接種を受けた後少なくとも 14 日で集められた血清検体がある人で、SARS-CoV-2 感染の既往は、最初のワクチン接種の前に SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の結果の日と定義された。IgG 抗体の測定は ELISA 法で行い、下の閾値は 1.23 の計算された吸光度比、上の閾値は検査の飽和に基づき 11.00 だった。log 変換したワクチン接種後抗体測定値について線形回帰モデルを用い、SARS-CoV-2 の感染の既往のある、または既往の無い医療従事者における、1，3，6 ヶ月での、及び、PCR で確認された SARS-CoV-2 感染が、ワクチン接種の前の 90 日以下か、または 90 日を超えていたかで、医療従事者における 1，3 ヶ月での抗体測定値の中央値の絶対的及び相対的違いを、ワクチンのタイプ，年齢，性で補正後、比較した。2 回目のワクチン接種後少なくとも 14 日で血清検体を提供した 1960 人の医療従事者のうち、73 人（3.7%）が感染の既往の根拠があった（ワクチン接種前 90 日以下での PCR 陽性結果が 41 人，ワクチン接種前 90 日を超える PCR 陽性結果が 32 人）。これら 1960 人の参加者のうち、80%が女性，95%が非ヒスパニック／ラテン，80%が白人だった。参加者の年齢の中央値は 40.4 歳（IQR：32.6-52.1）だった。SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者の中では、補正した抗体測定値の中央値は、ワクチン接種後 1 ヶ月で 8.69（95%CI：8.56-8.80），3 ヶ月で 7.28（7.15-7.40），6 ヶ月で 4.55（4.16-4.91）だった。SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者と比較して、感染の既往のある参加者は、高いワクチン接種後の補正抗体測定値の中央値を保っていて、絶対差は 1 ヶ月で 1.25（0.86-1.62）（相対差 14%［95%CI：10-19］），3 ヶ月で 1.42（1.66-4.08）（相対差 19%［13-26］），6 ヶ月で 2.56（1.66-4.08）（相対差 56%［35-94］）だった。PCR で確認された感染がワクチン接種の 90 日を超えていた人では、PCR で確認された感染がワクチン接種の 90 日以下っだった人よりも、高いワクチン後補正抗体測定値で、1 ヶ月で 10.52（95%CI：10.13-11.00）（絶対差 0.86［95%CI：0.28-1.48］；相対差 9%［3-16］），3 ヶ月で 13%（絶対差 1.09［0.17-1.92］；相対差 13%［2-24］）だった [454]。

---

[453] L. J. Abu-Raddad, et al. Association of prior SARS-CoV-2 infection with risk of breakthrough infection following mRNA vaccination in Qatar. JAMA, November 1 (online), 2021.
[454] D. Zhong, et al. Durability of antibody levels after vaccination with RNA SARS-CoV-2 vaccine in individuals with or without prior infection. JAMA, November 1 (online), 2021.

☆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（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 spike 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[455]。
［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[456]。
［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、

---

455 M. Prendecki, et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. Lancet, 397, 10280, 1178-1181, March 12, 2021.
456 C. Manisty, et al. Antibody response to first BNT162b2 dose in previously SARS-CoV-2-infected individuals. Lancet, 397, 10279, 1057-1058, March 20, 2021.

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中央値は、Ab 陰性群（<20，80）より高かった（各々<0.01）[457]。
［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

[457] 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, 325, 14, 1467-1469, April 13, 2021.

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）[458]。

☆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%）[459]。
［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

[458] F. Krammer, et al. Antibody responses in seropositive persons after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccines. N Engl J Med, 384, 14, 1372-1374, April 8, 2021.
[459] T. Bradley, et al. Antibody responses after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. N Engl J Med, 384, 20, 959-1961, May20, 2021.

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，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）[460]。

☆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

[460] J. E. Ebinger, et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. Nat Med, 27, 981-984, June, 2021.

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 [461]。

［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 [462]。

［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

---

[461] Y. Lustig, et al. Neutralizing response against variants after SARS-CoV-2 infecion and one dose of BNT162b2. N Engl J Med, 384, 25, 2453-2454, June 24, 2021.
[462] C. J. Reynolds, et al. Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first dose. Science, 372, 6549, 1418-1423, June 25, 2021.

［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 [463]。

［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、新たに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

[463] G. Anichini, et al. SARS-CoV-2 antibody response in persons with past natural infection. N Engl J Med, 385, 1, 90-92, July 1, 2021.

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 陽性だった 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）[464]。

☆ミラノの 2 つの大規模 3 次医療病院において 2021 年 1 月 4 日～2 月 9 日に BNT162b2 ワクチン接種を受けた全医療従事者（HCWs）にオンラインで質問をした。SARS-CoV-2 感染／COVID-19 の既往が記録された。2 回の接種の各回後の局所性及び全身性症状が記録され、中等度の全身性症状（MSS）は毎日の活動の障害または仕事を休む症状とされた。3,078 人の HCWs が対象となり、以前の SARS-CoV-2 感染／COVID-19 は 396 人（12.9%）で認められた。59.6%が 1 回目接種後に、73.4%が 2 回目接種後に、1 以上の局所性または全身性症状を呈した。MSS は 1 回目接種後に症例の 6.3%（COVID-19 の既往があると 14.4%，既往が無いと 5.1%；p<0.001），2 回目接種後に 28.5%（COVID-19 の既往があると 24.7%，既往が無いと 29.1%；p=0.075）に起こった。既に COVID-19 を経験していた人では、1 回目接種後は MSS のリスクが 3 倍高かったが、2 回目接種後は 30%低いリスクだった。重篤な有害事象は報告されなかった [465]。

---

[464] 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, 325, 18, 1898-1899, May 11, 2021.

[465] A. d'Armino Monforte, et. al. Association between previous infection with SARS-CoV-2 and the risk of self-reported symptoms after mRNA BNT162b2 vaccination: Data

［1 回目のワクチン接種後の有害事象のリスクは、女性と若年層で多かった。また、リスクは症候性感染を経験した患者では、症状の無かった患者と比べてリスクは 2 倍だった。］

◎SARS-CoV-2 への感染の既往の有無による BNT162b2 接種後の抗体応答を調べたラッシュ大学（シカゴ）の研究では、ベースラインで SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性及び／または抗体検査陽性の既往の無い第 1 群（n=30）と既往のある第 2 群（n=29）の、ベースライン，BNT162b2 の 1 回接種後 3 週間及び 2 回接種後 4 週間の血漿 SARS-CoV-2 IgG 抗体（抗 spike-RBD IgG 抗体）レベルを測定した。使用した市販検査では、50 AU/ml 以上が陽性だった。59 人の参加者のうち、29 人（49%）は白人，43 人（73%）は女性だった。平均年齢は 42 歳（SD 12）だった。未感染の参加者では（n=30）、ベースラインの平均 SARS-CoV-2 spike-RBD IgG 抗体レベルは 4.03 AU/ml（95%CI：1.92-6.13）であったが、1 回接種後に 1822 AU/ml（1266-2377）に、2 回接種後に 15,005 AU/ml（12,533-17,476）に上昇した。感染の既往のある人（n=29）では、平均 IgG レベルは、ベースラインで 621.3 AU/ml（388.90-853.70）であったが、1 回接種後に 30,173 AU/ml（15,571-44,775）に上昇し、2 回接種後は 36,600 AU/ml（19,563-53,637）だった。未感染の参加者での 2 回目接種と 1 回目接種の間の平均（標準誤差［SEM］）差異は、13,183（1218）AU/ml（p<0.001）だった。感染の既往のある人における 2 回目接種と 1 回目接種の間の平均（SEM）IgG 差異は 6427（10,876）AU/ml（p=0.56）だった。4 人の感染の既往のある参加者は、PCR 検査陽性の既往を報告したが、抗体を産生していなかった。これら 4 人におけるワクチン応答は、未感染の人に類似していた。未感染の人の 2 回接種後と、感染の既往のある人での 1 回及び 2 回接種後の平均（SEM）抗体差異は、それぞれ 15,168（6963）AU/mL（p=0.03）及び 21,595（7927）AU/ml（p=0.009）だった [466]。

☆ノースウェスタン大学では、抗体の状態と急性 SARS-CoV-2 感染症の診断の病歴によって、外来参加者のワクチン接種後の抗 SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）IgG 抗体濃度と *in vitro* の spike と ACE2 受容体の結合の抗体を介する中和を比較した。参加者は mRNA ワクチン（BNT162b2 または mRNA-1273）の接種を受ける前後に、シカゴで共同体ベースの家庭採血による経時的抗体検査を受けた。誰も COVID-19 での入院を報告しなかった。検体は 2021 の 1 月と 2 月に集められた。ワクチン接種前に、何人かは以前の急性 SARS-CoV-2 診断検査陽性を報告し、抗体陽性だった（COVID-19+）。他の急性 SARS-CoV-2 診断検査を報告しない参加者は、抗 spike RBD IgG 抗体検査結果に基づいて抗体陽性または抗体陰性に分類された。307 人の固有のワクチン接種者の中で、46 人は COVID-

---

from 3,078 health care workers. EClinMed, 36(2021), 100914, May 30 (online), 2021.

[466] M. Anderson, et al. SARS-coV-2 antibody responses in infection-naïve or previously infected individuals after 1 and 2 doses of the BNT162b2 vaccine. JAMA Network Open, 2021;4(8):e2119741, August 6, 2021.

19 診断の既往を報告していて抗体陽性だった（COVID-19+）。261 人の急性 SARS-CoV-2 感染の診断検査が無い参加者の中で、ワクチン接種前に 117 人は抗体陽性で 144 人は抗体陰性だった。年齢の中央値は 38 歳（範囲 21-83），67%が女性で 33%が男性だった。40%は非白人だった。応答は BNT162b2 または mRNA-1273 の 1 回(n=142)または 2 回(n=191)接種後に評価された。1 回接種後、ワクチン接種後 IgG 濃度の中央値と中和の代理のパーセントは、それぞれ、COVID-19+（中央値 48.2 μg/ml IgG，＞99.9%中和）で抗体陽性（3.6 μg/ml IgG，56.5%中和）及び抗体陰性（2.6 μg/ml IgG，38.3%中和）と比較して有意の高かった。後 2 者の群では 2 回目のワクチン接種後 95%を超える中和に達した [467]。
［mRNA ワクチンの 1 回接種後、COVID-19 の診断の既往のある人では、高レベルの抗 RBD IgG 及び spike と ACE2 の相互作用の中和の代理で応答した。mRNA ワクチンの 1 回接種は、臨床的 COVID-19 の診断無く SARS-CoV-2 に感染していた人の多くや、抗体陰性の人では、同等に高い応答を起こすには十分ではなかった。］

◎COVID-19 パンデミックに応答するために、ワクチン接種への SARS-CoV-2 への感染の既往の影響を理解することは優先事項である。特に、感染の既往にワクチン接種を行った場合に、懸念される変異株への免疫応答を、どのように修飾するかを理解することが必要である。これを調べるため、英国の研究者は、2020 年 4 月から抗体学的に経過観察している医療従事者の大規模コホートから、確認された SARS-CoV-2 感染の既往のある 20 人と、無い 25 人から検体を採取した。45 人全員が、10 週目における遅延したブースター接種で BNT162b2 の 2 回接種を受けた。野生型 SARS-CoV-2 と変異株に対する絶対及び中和抗体価を、酵素免疫検査及び擬似ウイルス中和検査で測定した。ワクチン接種と自然感染のいずれを通じても、増加した抗原暴露とともに、A 系統，B.1.351，P.1 の変異株に対する抗体の反応性を観察した。この改善は血清検体の固定希釈中和検査で更に確認された。抗原暴露の影響は、SARS-CoV-2 spike タンパク特異的 IgG 抗体濃度を測定する酵素免疫検査でより明確だった [468]。
［遅延したブースター接種の状況下での複数の SARS-CoV-2 spike タンパクへの暴露は、中和抵抗性の SARS-CoV-2 変異株への抗体応答の中和の広さを拡大することを示し、将来の SARS-CoV-2 の懸念される変異株に対する免疫応答を改善するために追加ワクチン接種が有利であることを示唆している。］

◎既感染者におけるワクチン接種後の免疫応答を調べたオランダの研究では、110 人の医療

---

[467] A. R. Demonbreun, et al. Comparison of IgG and neutralizing antibody responses after one or two doses of COVID-19 mRNA vaccine in previously infected and uninfected individuals. EClinMed, 38, 101018, August 1, 2021.
[468] R. A. Urbanowicz, et al. Two doses of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine enhances antibody responses to variants in individuals with prior SARS-CoV-2 infection. Sci Transl Med, August 10 (first release), 2021.

従事者において、BNT162b2 mRNA ワクチン接種の前後で SARS-CoV-2 spike タンパクに結合する血清 IgG と中和能を調べた。より最近の感染（n=18，中央値 2 ヶ月［IQR：2－3］）と感染とワクチン接種の間隔が 6 ヶ月以上の人（n=19，中央値 9 ヶ月［9-10］）と未感染の人（n＝73）を比較した。最近及びより早期に感染していた参加者では、1 回の mRNA ワクチン接種後匹敵する液性免疫応答で、未感染の人の 2 回接種後を、結合抗体レベルで、それぞれ 2.5 倍（p=0.003），3.4 倍（p<0.001）超え、中和抗体価で、それぞれ 6.4 倍及び 7.2 倍超えていた（共に p<0.001）。2 回目のワクチン接種は、既感染者では、液性応答をそれ以上改善しなかったが（0.97 倍，p=0.92）、未感染者と比較して、結合抗体レベルで 4 倍，中和抗体価で 18 倍の上昇と相関していた。性，年齢の可能性のある交絡の補正後も、これらの結果は変わらなかった [469]。
［10 ヶ月前までの既感染者では、2 回目接種を延ばすのが、制限のあるワクチン供給のより効率的な使い方である。］

☆18 歳以上の医療従事者において、SARS-CoV-2 感染の既往の有無で BNT162b2 の 1 回目接種後の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞と抗体の応答を比較した英国（オックスフォード，リバプール，ニューキャッスル，シェフィールド）の多施設前向きコホート研究では、BNT162b2 の接種前と、1 回目または 2 回目接種（3～4 週間間隔で接種）後 28 日（±7 日）で血液検体を集めた。感染の既往は、記録された SARS-CoV-2 陽性 RT-PCR 結果または抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体陽性の存在で決定した。解析時に検体が利用可能だった全参加者における Spike 特異的 IgG 抗体を測定して、インターフェロンγ酵素結合免疫スポット検査によって T 細胞応答を定量化し、SARS-CoV-2 未感染の人と感染の既往のある人を比較した。2020 年 12 月 9 日～2021 年 2 月 9 日に、119 人の SARS-CoV-2 未感染者と 145 人の既感染の医療従事者が BNT162b2 の 1 回目を接種し、25 人の SARS-CoV-2 未感染の医療従事者が 2 回目を接種した。感染の既往のある医療従事者では、以前の感染からワクチン接種までの 268 日（IQR：232-285）だった。1 回目接種後 28 日目（IQR：27-33）に、新鮮末梢血単核細胞（PBMC）で測定された spike 特異的 T 細胞応答は、未感染の医療従事者よりも、感染の既往のある医療従事者で高かった（中央値 $10^6$PBMC 当たり 284［IQR：150-461］スポット形成単位［SFUs］vs 55［24-132］SFUs，p<0.0001）。凍結保存した PBMCs では、1 回目接種後の感染の既往のある人（n=52）の T 細胞応答は、2 回接種後の未感染の人（n=19）の T 細胞応答と同等だった（中央値 $10^6$PBMC 当たり 152［119-275］SFUs vs 162［104-258］SFCs，p=1.00）。抗 spike IgG 応答は、1 回目の接種後の 142 人の感染の既往のある医療従事者（中央値 270,373［IQR：203,461-535,188］抗体単位［AU］/mL）では、1 回目の接種後の 111 人の未感染者（35,001［17,099-55,341］AU/mL，p<0.0001）より高く、2 回目の接種後の 25 人の未感染者（180,904［108,221-

[469] B. Appelman, et al. Time since SARS-CoV-2 infection and humoral immune response following BNT162b2 mRNA vaccination. EClinMed, 72, 103589, 2021.

242,467］AU/mL，p<0.0001）より高かった[470]。

（11）変異株（B.1.1.7，B.1.351 及び in vitro）に対するワクチン（ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273，BNT162b2）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[471]。

［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

[470] A. Angyal, et al. T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2 naïve UK health-care workers: a multicenter prospective cohort study. Lancet Microbe, November 9 (online), 2021.
[471] 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, 385, 2, July 8, 187-189, 2021.

（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／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。]

☆☆カタールにおける、適合検査陰性症例対照研究設計（matched test-negative, case-control study）を用い、主として労働世代の成人から成る対象者について、SARS-CoV-2 の懸念される変異株、特に B.1.1.7（アルファ）及び B.1.351（ベータ）に対する mRNA-1273 のリアルワールドの効果を調べた研究では、ワクチンの効果は 1 回目の接種後 2 週間は無視できる程度だったが、2 回目接種の直前の 3 週間目及び 4 週間目で急速に増加した。B.1.1.7 の感染に対する効果は、1 回目接種後 14 日以上で 2 回目接種前で 88.1%（95%CI：83.1-91.5）、2 回目接種後 14 日以上で 100%（95%CI：91.8-100）だった。B.1.351 の感染に対する相同の効果は、1 回目接種後 14 日以上で 2 回目接種前で 61.3%（95%CI：83.1-91.5）、2 回目接種後 14 日以上で 96.4%（95%CI：91.9-98.7）だった。SARS-CoV-2 感染による全ての重症, 危篤, 致死的 COVID-19 に対する効果（主として B.1.1.7 及び B.1.351）は、1 回目接種後 14 日以上で 2 回目接種前で 81.6%（95%CI：71.0-88.8），2 回目接種後 14 日以上で 95.7%（73.4-99.9）だった [472]。

☆BNT162b2 mRNA ワクチンは SARS-CoV-2 に対して高度に有効であるが、研究室での検査でワクチン血清が B.1.1.7 や B.1.351 の懸念される変異株（VOCs）に対する中和が低下していたため、VOCs がワクチンの防御を損なうのではないかとの不安がある。イスラエルの研究者は、適合させたコホート研究を行って、ウイルスゲノム・シークエンスを用い、BNT162b2 mRNA ワクチンを接種した人の感染の中の VOCs の分布を調べた。仮に VOC に対するワクチンの効果が低下するのであれば、打ち抜き感染におけるその割合は、ワクチン非接種の対照者におけるよりも高いという仮説を立てた。鼻腔咽頭検体からの 813 のウイルスゲノム・シークエンスを解析し、ワクチン 2 回目接種後少なくも 7 日の人での感染陽性者は、対照者と比較して、非比例的に B.1.351 に感染していた。ワクチン 1 回目接種後 2 週～2 回目接種後 6 日の検査陽性者は、非比例的に B.1.1.7 に感染していた [473]。

---

[472] H. Chemaitelly, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine egffectivemess against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. Nat Med, July 9 (online), 2021.

[473] T. Kustin, et al. Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals. Nat Med, June 14 (online), 2021.

［ワクチンの両 VOCs に対する効果は、特異的な時期に低下すると考えられた。VOCs の拡がりを阻止するには、ウイルス変異株の厳しい追跡とワクチン接種の増加が重要である。］

◎フランスで流行している元のウイルスと他の系統による COVID-19 に対する mRNA COVID-19 ワクチンの効果を調べた国家全体の症例対照研究では、2021 年 2 月 14 日～5 月 3 日に発症した SARS-CoV-2 に感染した成人を症例とした。対照は、症例と性，年齢，地域，人口密度，週を適合させた国家を代表するパネルからの非感染成人だった。参加者は、最近の活動に関連した暴露とワクチン接種についてのオンラインの質問に答えた。感染したウイルスについての情報は B.1.1.7 または B.1.351/P.1 変異株のどちらかについてのスクリーニングの RT-PCR に基づいた。解析対象となったのは、元の SARS-CoV-2 ウイルスに感染した 7,288 人，B.1.1.7 系統に感染した 31,313 人の成人，B.1.351/P.1 に感染した 2,550 人，3,644 人の対照の成人だった。多変量解析では、mRNA ワクチンの 2 回目接種後 7 日でのワクチンの効果（95%信頼区間）は、元のウイルスによる COVID-19 に対して 88%（81-92），B.1.1.7 に対して 86%（81-90），B.1..351/P.1 に対して 77%（63-86）だった。最近（2 ヶ月～6 ヶ月）のウイルス学的に確定された SARS-CoV-2 感染は、元のウイルスによる COVID-19 に対して 83%（76-88），B.1.1.7 に対して 88%（85-91），B.1.351/P.1 に対して 83%（71-90）防御的だった。より離れた（>6 ヶ月）感染は、元のウイルスに対して 76%（54-87），B.1.1.7 に対して 84%（75-90），B.1.351/P.1 に対して 74%（41-89）防御的だった [474]。

☆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 [475]。
［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。］

---

[474] T. Charmet, et al. Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: Results from a nationwide case-control study in France. Lancet Regional Health Europe, 8, 100171, September 1, 2021.
[475] A. Muik, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 psudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. Science, 371, 6534, 1152-1153, March 12, 2021.

◎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 [476]。

◎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 [477]。

◎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 月にカリフォルニア州サンディエゴの患者の鼻腔咽頭

---

[476] 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, 29, 4, 529-539.E3, April 14, 2021.

[477] X. Xie, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 69/70 deletion, E484K sand N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. Nat Med, 27, 620-621, February 8, 2021.

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 [478]。

☆☆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 [479]。

［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

---

[478] V. V. Edara, et al. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants after infection and vaccination. JAMA, 325, 18, 1896-1898, May 11, 2021.
[479] Z. Wang, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Nature, February 10 (online), 2021.

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, 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 [480]。

［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、中和力と T 細胞 4 つの VOC 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

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

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-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 [481]。

［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

[481] K. Wu, et al. Serum neutralization activity elicited by mRNA-1273 vaccine. N Engl J Med, 384, 15, 1468-1470, April 15, 2021.

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 人の回復期血清では、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≦0.0001）, 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 [482]。

☆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 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

[482] P. Supasa, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. Cell, 184, 8, 2201-2211.E7, April 15, 2021.

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 [483]。

☆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 [484]。
［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

---

[483] D. Zhou, Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. Cell, 189, 9, 2348-2361.E6, April 29, 2021.
[484] R. E. Chen, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. Nature Med, 27, 717-726, April 2021.

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。）[485]。

☆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 [486]。

☆☆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）、これら 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

---

[485] D. A. Collier, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. Nature, 593, 136-141, 2021.
[486] W. F. Garcia-Beltran, et al. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. Cell, 184, 9, 2372-2383.E9, April 29, 2021.

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 [487]。

［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、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。］

☆SARS-CoV-2 は迅速なペースで進化し続けており、懸念を起こす新たな変異株が生じている、カリフォルニアで最初に検出された B.1.429 系統やニューヨークで最初に検出された B.1.526 系統は、米国で懸念を起こしている。英国で最初に検出された B.1.1.7 系統は、世界に拡がり、現在では一定のモノクローナル抗体に抵抗性を与える E484K 置換を獲得している。テキサス大学とファイザーの研究者は、より最近出現した SARS-CoV-2 変異株が、BNT162b2 の誘導する中和力で中和されるか否かを調べた。USA-WA1/2020（2020 年 1 月下旬の分離株）へ変異株の完全な 3 つの S 遺伝子を導入、B.1.429 S 遺伝子（B.1.429-spike-S13I，W152C，L452R，D614G），B.1.526 S 遺伝子（B.1.526-spike-L5F，T95I，D253G，E484K，D614G，A701V），B.1.1.7 S 遺伝子及び E484K（B.1.1.7-spike+E484K–Δ69-70，Δ145，E484K-N501Y-A570D，D614G，P618H，T716I，S982A，D1118H）の 3 つの組換え変異株を作製した。全ての組換え変異株はミリリットル当たり $10^7$ プラーク生成単位（PFU）の感染性ウイルス力価があった。B.1.1.7-spike+E484K ウイルスは他のウイルス

[487] L. Stamatatos, et al. mRNA vaccinaton boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infecton. Science, 372, 6549, 1413-1418, June 25, 2021.

より小さなプラークを生成した。全変異株は PFU に対する同様のウイルス・ゲノムの比率で、ウイルス・ストックにおける同様の特異的感染性を示唆していた。全ての組換えウイルスは、1 回目接種から 3 週間後に 2 回目の BNT162b2 30 μg の接種を受け 2～4 週間後の 15 人の人から集められた 20 の血清検体により、50%プラーク減少中和検査を用いて解析された。全血清検体は、USA-WA1/2020 と変異ウイルスを 1：80 以上の力価で中和した。USA-WA1/2020，B.1.429-spike，B.1.526-spike，B.1.1.7-spike+E484K ウイルスに対する幾何平均中和抗体価は、それぞれ、520, 394, 469, 597 だった。したがって、USA-WA1/2020 の中和と比較して、B.1.1.7-spike+E484K，B.1.526-spike の中和はほぼ同様で、B.1.429-spike の中和は僅かに低く、恐らく正の選択圧力の下で出現した L452R 変異の影響を反映していた [488]。

［既報の B.1.1.7-spike 中和と比較して、B.1.351 や B.1.526 系統にも認められている E484K 変異の付加は、中和をほとんど低下させなかった。］

◎Spike（S）タンパクに変異を持つ SARS-CoV-2 変異株の出現は、免疫逃避の可能性に関して懸念を起こしている。オランダの研究者は、野生型 SARS-CoV-2 と懸念される変異株である B.1.1.7 及び B.1.351 への液性及び細胞性免疫応答を 121 人の BNT162b2 mRNA ワクチンを接種した医療従事者（HCW）のコホートで研究した。23 人の軽症 COVID-19 から回復した HCW は、単回のワクチン接種後に、高いレベルの SARS-CoV-2 特異的機能的抗体とウイルス特異的な T 細胞の応答を呼び戻した。抗体陰性の HCW でもワクチンの単回接種後に特異的免疫応答が検出されたが、全個人で、機能的な抗体と細胞性免疫応答の高いレベルに達するには 2 回目の接種が必要だった。ワクチンが誘導した抗体は B.1.1.7 及び B.1.351 変異株を交差中和したが、中和力と Fc を介した機能は、B.1.351 に対しては一貫して 2 倍～4 倍相同ウイルスよりも低かった。更に、末梢血単核細胞を B.1.1.7 と B.1.351 の変異した S 領域に渡るペプチド・プールで刺激して、変異株への SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の交差反応性を検出した。重要なのは、変異株の抗原に対する応答においては CD4+T 細胞活性化に違いが認められず、B.1.1.7 及び B.1.351 の S タンパクは、野生型 S タンパクによって誘導された T 細胞仲介免疫から逃避しないことを示していた [489]。

［幾つかの変異株は SARS-CoV-2 感染や BNT162b2 ワクチン接種によって誘導された液性免疫を部分的に逃避出来るが、S 特異的 CD4+T 細胞活性化は B.1.1.7 及び B.1.351 変異株の変異によって影響を受けない。］

◎抗体から逃避する SARS-CoV-2 変異株の出現で、全体の CD4+及び CD8+T 細胞の認識

---

[488] Y. Lui, et al. BNT162b2-elicited neutralization against new SARS-CoV-2 variants. N Engl J Med, 385, 5, 472-474, July 29, 2021.
[489] D. Greers, et al. SARS-CoV-2 variants of concern partially escape humoral but not T-cell responses in COVID-19 convalescent donors and vaccinees. Sci Immunol, May 25 (first rekease), 2021.

が同様に影響されるか否かを調べる重要性が明らかになった。UCSD の研究者は、COVID-19 の回復者と mRNA-1273 及び BNT162b2 の COVID-19 ワクチン接種者の、B.1.1.7, B.1.351, P.1, CAL.20C 系統に対する SARS-CoV-2 特異的 CD4+及び CD8+T 細胞を比較した。SARS-CoV-2 変異株に対する全体の反応性は、応答の大きさと頻度の点で同様だったが、幾つかの検査／VOC の組み合わせで、10%～22%の範囲での減少が認められた。全体で既に同定されていた CD4+細胞の抗原決定基の 7%, CD8+T 細胞の抗原決定基の 3%が様々な VOCs における変異によって影響されていた[490]。
［SARS-CoV-2 変異株は全体の T 細胞の反応性を大きく混乱させてはいないが、減少が観察されていて、SARS-CoV-2 の進化の中での T 細胞反応性の積極的モニタリングが重要である。］

○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。抵抗性の程度は、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[491]。
［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。］

☆米国の研究者は、SARS-CoV-2 spike mRNA ワクチンを接種した 6 人の成人からのポリクローナル抗体と形質細胞に由来するモノクローナル抗体（mAbs）のプロファイルを調べた。ワクチン接種者におけるポリクローナル抗体応答は、強く、自然感染後の抗体応答に匹敵するか、超えるかだった。しかし、ワクチン接種後の中和抗体に対する結合抗体の割合は、自然感染後より大きく、モノクローナル抗体のレベルでは、ワクチンが誘導した抗体の多くは中和活性が無かった。ワクチン接種者では、ウイルス spike タンパクにおける NTD と RBD を標的とする mAbs が両方とも優性で、NTD も重要と考えられた。また、ワクチンによって誘導された応答は、既存のヒトβコロナウイルスへの免疫で影響を受けた。4 人のワクチン接種者でのαコロナウイルス 229E と NL63 の spike タンパクに対する抗体価はワクチン接種前に検出可能だったが、ワクチン接種後も実質的に増加しなかった。しかし、

---

[490] A. Tarke, et al.Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals. Cell Reports Med, 2, 100355, July 20, 2021.
[491] P. Wang, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. Cell Host Microbe, April 17 (online), 2021.

これら 4 人の季節性ヒトβコロナウイルス OC43 と HKU1 の spike タンパクに対する抗体価は SARS-CoV-2 spike mRNA ワクチン接種により上昇し、自然感染で報告されている免疫応答を連想させる抗原原罪様の反応が認められた。N501Y 変異株はヒト ACE2 との親和性を増強したが、E484K は減少させた。E484K 及び NTD の広範な変化を持つ臨床ウイルス分離株に対しては、NTD mAbs の中和活性は無くなったが、RBD mAbs はそうではなく、ワクチンが誘導した RBD 結合抗体の一部は、単一の E484K RBD 変異を持つウイルス変異株に対する実質的防御に役立っていると考えられた [492]。

☆mRNA ワクチンの 2 回接種は SARS-CoV-2 に対して優れた防御を与えるが、80 歳以上の人での VOC に対するワクチンの効果についてのデータはほとんど無い。英国とメキシコの研究者は、高齢の参加者と若い医療従事者において mRNA ワクチンである BNT162b2 接種後の免疫応答を解析した。1 回目のワクチン接種後の血清中和・結合 IgG／IgA は、年齢の上昇とともに減衰し、80 歳以上では特に減衰した。80 歳を超える参加者からの血清は、野生型と比較して、懸念される変異株である B.1.1.7，B.1.351，P.1 に対しては有意に低い中和力で、1 回目の接種後に VOC に対する中和を欠き易かった。しかし、2 回目接種後、VOC に対する中和は、年齢に関係無く検出可能だった。SARS-CoV-2 の Spike に特異的な記憶 B 細胞の頻度は、1 回目接種後、高齢の応答者において、非応答者よりも高かった。高齢の参加者では、クラスの切り替わった細胞の体細胞過剰変異が明らかに低下していた。SARS-CoV-2 spike に特異的な T 細胞の IFNγ 及び IL-2 応答は、年齢と共に低下していて、両方のサイトカインとも主として CD4 T 細胞によって分泌されていた [493]。
［高齢者は、特に、変異株が流行している場所では、ワクチン応答を押し上げる特異的な方策を正当化するハイリスクな人々である。］

☆in vitro の中和抗体価が SARS-CoV-2 変異株へのワクチンの効果を予測するか否かを調べたメタ解析では、in vitro の中和と臨床的防御についての 24 の研究の研究からデータを解析し、既存の SARS-CoV-2 変異株への中和の損失を調べた。この解析結果を既に作成した in vitro 中和を防御に換算する統計モデル（祖先のウイルス感染からのデータでパラメータ化）に統合し、SARS-CoV-2 変異株に対するワクチンの効果を見積もった。またワクチンのブースター接種の応答のデータを解析し、モデルを用いて SARS-CoV-2 変異株に対する防御におけるブースターワクチンの影響を予測した。祖先の SARS-CoV-2 に対する中和活性は、懸念される変異株の中和を高度に予測した。アルファ（1.6 倍），ベータ（8 倍），ガンマ（3.5 倍），デルタ（3.9 倍）変異株（祖先のウイルスと比較した場合）への中和抗体価

---

[492] F. Amanat, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccination induces functionally diverse antibodies to NTD, RBD, S2. Cell, June 8 (online), 2021.
[493] D. A. Collier, et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. Nature, June 30 (online), 2021.

の低下は、異なるワクチンの間で有意な差はなかった。中和は SARS-CoV-2 変異株の症候性感染からの防御と強く相関したままで（rs=0.81，p=0.0005）、既存のモデルは、一度懸念される変異株への中和の低下を組み込むと、懸念される変異株に対するワクチンの効果を予測するままだった。経時的な変異株に対する予測されるワクチンの効果のモデル化では、症候性感染に対する防御は、幾つかのワクチンについては接種後 1 年以内に 50%未満に低下すると示唆された。既存のワクチンによる感染の既往のある人へのブースター接種（祖先の系統を標的としたワクチン）は、初回ワクチン接種だけの場合よりも、変異株感染からの高い程度の防御を与えると予測された [494]。

［in vitro の中和抗体価は、SARS-CoV-2 変異株からの防御に相関したままで、免疫の減衰の効果のモデル化はワクチン接種後の変異株への効果の損失を予測した。しかし、現行ワクチンのブースター接種は 1 回目の接種より高い SARS-CoV-2 変異株の中和を可能とし、少なくとも中期的には、現在の SARS-CoV-2 の懸念される変異株の重症の感染結果の強い防御を予測した。］

☆最近の研究では、デルタ変異株の感染での、他の系統より高いピークのウイルス量の特徴があり、SARS-CoV-2 に感染したワクチン接種者では、ワクチン未接種者より早く感染を除去することが示唆されている。しかし、SARS-CoV-2 のウイルス動態の記述は、主として、発症が契機となった検査が行われた領域横断的研究に基づいている。そのような研究設計は感染初期のウイルス動態を見過ごし、パンデミックの異なる時期のウイルス量の測定にバイアスを導入する。これらの限界を克服するため、2020 年 11 月 28 日～2021 年 8 月 11 日の National Basketball Association の職業的健康プログラムの一部として、173 人の参加者から、前向きな経時的な 19,941 の SARS-CoV-2 ウイルス検体を集めて解析した。ベイズ階層統計モデルを用い、B.1.1.7（アルファ）変異株に感染した 36 人，B.1.167.2（デルタ）変異株に感染した 36 人，現在関心または懸念でない他の変異株に感染した 41 人の参加者において、及び 37 人のワクチン接種者と 136 人の未接種者の参加者において、SARS-CoV-2 ウイルス動態を比較した。平均のピークのウイルス量（低いサイクル閾値［Ct］は高いウイルス量を示す），増殖期間，消失期間，急性感染の期間に、アルファまたはデルタで、関心または懸念でない変異株と比較して、意味のある違いは無く、このことは 95%信頼区間が重複していることで明らかにされた。ワクチン接種した参加者と未接種の参加者との間でも、平均のピークのウイルス量と増殖期間に、意味のある差は認めなかった。低い Ct 値は、デルタ変異株の感染で、アルファ変異株や、関心または懸念でない変異株よりも、僅かに、より頻繁だった。Ct 値が 15 未満（9.6 $\log_{10}$RNA copies/ml）なのは、後方デルタ軌跡で 13%で、アルファでは 6.9%，関心または懸念でない変異株では 10.2%だった。この所

[494] D. Cromer, et al. Neutralising antibody titers as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. Lancet Microbe, November 15 (online), 2021.

見がデルタ変異株の生物学的特徴，限られた症例数，ワクチン接種者におけるデルタの高い割合，他の因子を反映しているのかは分からなかった。ワクチン接種者における打ち抜き感染は、ワクチン未接種者における打ち抜き感染より、早いウイルスの消失時間の特徴があり、それぞれ、平均 5.5 日（95%CI：4.6-6.5）及び 7.5 日（6.8-8.2）だった。短い消失時間は、ワクチン接種者における短い全体の感染期間につながった[495]。

［この研究には、研究対象者の間の高い程度の個人間の変動や、変異株やワクチン接種状態による集団のサブカテゴリー化を阻んだ小さい標本規模などの限界がある。参加者は主として健常な若い男性で、一般人口を代表していない。症状は系統的に追跡しておらず、感染性ウイルスの存在も調べていない。］

（12）妊婦／授乳中の女性

☆☆☆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（19,252 人［53.9%］は BNT162b2，16,439 人［46.1%］は mRNA-1273）。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%）は妊娠を喪失し、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）[496]。

［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。

本論文に対しては、自然流産のリスクは、20 週以前にワクチン接種を受け、20 週を超え

---

[495] S. M. Kissler, et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 variants in vaccinated and unvaccinated persons. N Engl J Med, December 1 (online), 2021.

[496] T. T. Shimabukuro, et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. N Engl J Med, 384, 24, 2273-2282, June 17, 2021.

て経過観察されるか、より早く妊娠を喪失した参加者群を基礎に評価されるべきであるが、本論文では、妊娠を完了した 827 人の参加者のうち、700 人は妊娠第第 3 期に 1 回目のワクチン接種をしていた。彼等は 20 週を過ぎてからワクチン接種しているので、計算から除外されるべきだ、とする批判がなされた [497]。Shimabuuro, et al.はこれを認めた上で、初期には十分な経過観察に基づくデータが無かったとして、次の解析を発表して回答に代えた。]

☆妊婦は COVID-19 のリスクがあり、妊娠中の SARS-CoV-2 感染は、早産と他の有害な母体と子供の転帰の上昇したリスクと相関している。自然流産（月齢週数 20 週未満の妊娠の喪失）は、認識されている妊娠の 11%～22%に影響している頻繁な妊娠の転帰であるが、受胎前（最終月経の 1 日目の 30 日前から 14 日後まで）または妊娠中の mRNA COVID-19 ワクチン接種後の自然流産を見積もるデータは限られている。CDC では、COVID-19 ワクチン妊娠登録のデータを解析して、妊娠週数 6 週から 20 週未満の自然流産のリスクを計算した。受胎前または妊娠週数 20 週以前に少なくとも 1 回の mRNA COVID-19 ワクチン接種を受け、妊娠週数 6 週以前に妊娠喪失を起こさなかった単胎の妊婦が対象となった。妊娠週数 6 週で妊婦を対象とするのは、一般人口で自然流産のリスクを見積もっている諸文献と一致している。生命表が、妊娠週数による自然流産の累積リスクを計算するために用いられ、適切な打ち切りを伴い（つまり参加時の妊娠週数で補正）、妊娠週数 20 週にまたはそれ以降接に接触しなかった現在妊娠している参加者については最も近い接触の時点、及び妊娠週数 20 週以前に自然流産以外の妊娠の転帰（誘発流産，子宮外妊娠または胞状奇胎）を報告した参加者については転帰の時点で正しく打ち切った。自然流産の累積リスクは、母体の年齢群による自然流産のリスクのデータを用いて年齢で標準化した。最も近い接触が第 1 三半期（妊娠週数 14 週未満）で第 2 三半期に接触出来なかった全参加者が、最も近い接触後直ちに自然流産したという極端な仮定を用いて、自然流産の最大の可能性あるリスクを推計するための感受性解析を行った。CDC の COVID-19 ワクチン妊娠登録に登録されている全部で 2456 人が研究対象基準に合致した。2022 人の参加者が妊娠週数 20 週目の現行の妊娠を報告し、165 人の参加者が自然流産を報告し（154 人は妊娠週数 14 週以前）、第 1 三半期に最も近い接触がある 65 人の参加者が第 2 三半期の経過観察で接触出来ず、188 人の参加者は妊娠週数 20 週以前に第 2 三半期の経過観察を完了していて、16 人の参加者が妊娠週数 20 以内に他の妊娠転帰（誘発流産，子宮外妊娠または胞状奇胎）を報告した。多くの参加者は 30 歳以上で（77.3%）、非ヒスパニック白人で（78.3%）、医療従事者だった（88.8%）。半数を僅かに上回る参加者（52.7%）が BNT162b2 を接種した。妊娠週数 6 週から 20 週未満の自然流産の累積リスクは主要解析で 14.1%（95%CI：12.1-16.1），参照人口への母体の直接の年齢標準化を用いた解析では 12.8%だった。自然流産の累積リスクは母体の年齢とともに上昇した。自然流産のリスクの下限と上限を表すコホートでの感受性

[497] H. Sun. On preliminary fidings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant person. N Engl J Med, September 8 (online), 2021.

解析では、この研究の主要解析及び感受性解析での自然流産の累積リスクは、予測されたリスクの範囲内だった[498]。
［受胎前または妊娠中の mRNA COVID-19 ワクチン後の自然流産のリスクは、自然流産の予期されたリスクと一致していた。］

☆米国の妊娠中の COVID-19 ワクチン接種と自然流産の症例対照研究では、米国の約 3%の人口を表す、9 医療システムとワクチン安全性データを連携させた。診断と手段のコードと電子的医療記録（EHR）データを組み入れた検証された妊娠アルゴリズムを適用し、自然流産と継続中の妊娠の妊娠週数を同定し、割り付けた。2020 年 12 月 15 日～2021 年 6 月 28 日の 7 回の 4 週調査期間を超える 8 つの医療システムからのデータを対象とした。妊娠週数 6～19 週の継続中の妊娠を各 4 週調査期間の最終日（指標日）に同定し、データを 1 以上の調査期間に寄与させた。自然流産は、転帰日に基づいて 4 週調査期間に割り付けられた。これらの自然流産は、前期には継続中の妊娠のカテゴリーに含まれていたと考えられた。ワクチンのデータは HERs，医療薬剤請求書，地域または州の免疫情報システムから用いた。自然流産に先立つ 28 日間の COVID-19 ワクチン接種を、継続中の妊娠に先立つ 28 日間の COVID-19 ワクチン接種と比較したオッズを解析した。自然流産と継続中の妊娠の両方が妊娠週数群（6～8，9～13，14～19 週），調査期間，施設，母体の年齢群（16～24，25～34，35～49 歳），胎児受診数（≦1 または≧2），人種及び民族に割り付けられた。二項分布とロジスティック関数を用いた普遍化推計方程式を用い、調査期間にわたる繰り返す継続中の妊娠を補正した。製造業者と妊娠週数群による解析も行った。105,446 の単胎の妊娠のうち、13,160 の自然流産と 92,286 の継続中の妊娠が同定された。全体で、妊娠中で妊娠数数 20 週以前に、7.8%の女性が BNT162b2 の 1 回以上の接種を、6.0%が 1 回以上の mRNA-1273 の接種を、0.5%が 1 回の Ad26.COV.2.S を接種していた。35 歳～49 歳の女性の割合は、自然流産（38.7%）で、継続中の妊娠（22.3%）より多かった。COVID-19 ワクチンは、継続中の妊娠の期間の 8.0%で指標日に先立つ 28 日間で接種されていたのに対し、自然流産では 8.6%だった。自然流産は、継続中の妊娠と比較して、先立つ 28 日間の COVID-19 ワクチンへの暴露の上昇したオッズは認められなかった（補正オッズ比 1.02［95%CI : 0.96-1.08］）。結果は mRNA-1273 及び BNT162b2 について、妊娠週数群で一貫していた[499]。

☆妊娠第 1 期，COVID-19 ワクチン接種，背景因子，基礎疾患についてのノルウェーの登録データを用いた症例対照研究では、2021 年 2 月 15 日～8 月 15 日に登録した全女性につ

---

[498] L. H. Zauche, et al. Receipt of mRNA Covid-19 vacccine and risk of spontaneous abortion. N Engl J Med, 385, 1533-1535, 2021.
[499] E. O. Kharbanda, et al. Spontaneous abortion following COVID-19 vaccination during pregnancy. JAMA, 326, 16, 1629-1631, 2021.

いて、妊娠週数 14 週以前に流産した女性（症例）と、プライマリー・ケアに基づき確認した、妊娠第 1 期の妊娠の持続した女性（対照）を同定した。ノルウェーでは、妊娠第 1 期のワクチン接種はリスクのある基礎疾患のある女性を除いて推奨されていないが、妊娠していることを未だ知らなかった女性は第 1 期にワクチン接種していたと考えられる。流産または妊娠継続の前の 5 週間または 3 週間のタイム・ウィンドウで、COVID-19 ワクチン接種のオッズ比（95%信頼区間）を、女性の年齢，出産国，母親の状態，教育レベル，世帯収入，子供の数，医療専門家での雇用，COVID-19 のリスクのある基礎疾患，SARS-CoV-2 の検査陽性の既往，カレンダー月で補正して計算した。13,956 人の継続中の妊婦 5.5%がワクチン接種）のうち 4521 人の女性が流産していて（そのうち 5.1%がワクチン接種）、ワクチン接種から流産または妊娠の継続の確認の間の日数の中央値は 19 日だった。流産した女性では、COVID-19 ワクチンの補正オッズ比はその前の 3 週間で 0.91（95%CI：0.75-1.10）で、5 週間で 0.81（0.69-0.95）だった。結果は、全ての利用可能なワクチンの種類を含めた解析でも、ワクチン接種の回数で階層化した解析でも、医療従事者（妊娠第 1 期でない場合にはワクチン接種がルチーンに勧められた）または妊娠確認後の経過観察が少なくとも 8 週間以上の女性に限っただけ感受性解析でも、同様だった [500]。

［登録データは妊娠早期の登録時の妊娠週数の情報が欠けているため、症例と対照を妊娠週数によって合わせることが出来なかった。しかし、多くの流産は 6 週～10 週で起こることが知られており、それは、ノルウェーの女性が妊娠を確認するために医師を受診する時期だった。また、ノルウェーの約 40%の女性だけが、妊娠を確かめるためにプライマリー・ケアを予約するが、これらの女性の特性は、登録された妊娠の確認の無い女性の特性と同様であった。臨床的に明かになっていない流産とワクチンの間の関係は分からない。可能性のある交絡因子の補正は結果に最低限の影響を与えただけだったが、登録は、所見に交絡するかもしれないライフスタイルや他の因子を含んでいない。結果では、COVID-19 ワクチン接種後に早期の流産の増加したリスクのエビデンスは認められなかった。］

☆☆妊婦における BNT162b2 の効果を調べるために行われた、2020 年 12 月 20 日～2021 年 6 月 3 日にワクチン接種した 16 歳以上の SARS-CoV-2 感染の既往の無いイスラエルの妊婦を対象とした観察研究では、全部で 10,861 人のワクチン接種した妊婦を、10,861 人のワクチン未接種の対照妊婦と、人口統計学的及び臨床的特性で適合した。評価項目は、SARS-CoV-2 の記録された感染，症候性 COVID-19，COVID-19 関連の入院，重症及び死亡だった。2 回目接種後 7 日～56 日の推計されたワクチンの効果は、全ての記録された感染について 96%（95%CI：89-100），記録された症状のある感染について 97%（91-100），COVID-19 関連の入院について 89%（43-100）だった。重症が 1 例だけ未接種群で認めら

[500] M. C. Magnus, et al. Covid-19 vaccination during pregnancy and first-trimester miscarriage. N Engl J Med, 385, 21, 2008-2010, November 18, 2021.

れ、両群とも死亡は無かった[501]。
［BNT162b2 は妊婦でも高い効果を持つと計算され、それは一般人口において計算される効果と同様だった。］

☆☆妊婦における BNT162b2 の接種と SARS-CoV-2 感染のリスクの間の相関を調べたイスラエルにおける大規模な州委託の医療組織の妊娠登録内の後ろ向きコホート研究では、2020 年 12 月 19 日～2021 年 2 月 28 日に 1 回目の接種を受けた妊婦を、ワクチン接種していない妊婦と年齢，妊娠月齢，居住地域，人口サブグループ，出産歴，インフルエンザ・ワクチンの状態によって 1 対 1 で適合させて、2021 年 4 月 11 日まで経過観察した。主要評価項目は、1 回目接種後 28 日以上での PCR で検証された SARS-CoV-2 感染だった。コホートは、7530 人のワクチン接種した妊婦と 7530 人のワクチン接種していない妊婦で、46%が妊娠第 2 期（14 週～26 週）及び 33%が妊娠第 3 期（27 週以後）で、平均年齢は 31.1 歳だった。主要評価項目のための経過観察期間の中央値は 37 日（IQR : 21-54，範囲 0-70）だった。ワクチン接種群では 118 の SARS-CoV-2 感染が起こり、ワクチン未接種群では 202 だった。感染した妊婦では、ワクチン接種群では 105 人のうち 88 人（83.8%）が症候性で、ワクチン未接種群では 179 人のうち 149 人（83.2%）だった（p≧0.99）。28 日～70 日の経過観察の間に、ワクチン接種群では 10 の感染が、ワクチン未接種群では 46 の感染が起こった。感染のハザードは、ワクチン接種群で 0.33%、ワクチン非接種群で 1.64%で、絶対差は 1.31%（95%CI : 0.89-1.74）、補正ハザード比は 0.22（95%CI : 0.11-0.43）だった。ワクチンに関連した有害事象は、68 人の患者で報告されたが、重篤な有害事象は無かった。最も多く報告された症状は頭痛（n=10, 0.1%），全身の弱さ（n=8, 0.1%），非特異的疼痛（n=6, <0.1%）だった[502]。
［21 日以上経過観察した妊婦では、研究終了までに 99%が 2 回目の接種を受けていて、接種間隔の中央値は 21 日だった。］

☆☆妊娠中の女性は COVID-19 罹患や死亡のリスクが高いが、COVID-19 ワクチンの第 3 相試験対象者からは除外されており、安全性と免疫原性に関するデータが不足している。米国の研究者は、妊娠中および授乳中の女性における COVID-19 メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチンの免疫原性を、懸念される新たな SARS-CoV-2 変異株に対するものも含めて評価するための探索的・記述的・前向きコホート研究を行った。2020 年 12 月～2021 年 3 月に mRNA-1273（Moderna）または BNT162b2（Pfizer-BioNTech）いずれかの COVID-19 ワクチンを接種した女性 103 人（妊娠中の女性 30 人，授乳中の女性 16 人，妊娠も授乳

---

[501] N. Dagan, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. Nat Med, 27, 1693-1695, 2021.
[502] I. Goldshtein, et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence SARS-CoV-2 infection in pregnant women. JAMA, 326, 8, 728-735, 2021.

もしていない女性 57 人）と、2020 年 4 月から 2021 年 3 月までに SARS-CoV-2 の感染が確認されたワクチンを接種していない女性 28 人（妊娠中の女性 22 人，非妊娠中の女性 6 人）を対象とした（最終追跡日は 2021 年 3 月 26 日）。妊娠中、授乳中、非妊娠中の女性の SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン結合（RBD） 抗体反応，中和抗体反応，および機能的非中和抗体反応をワクチン接種後に評価した。スパイク特異的 T 細胞反応は、IFN-γ ELISpot 法とマルチパラメータ細胞内サイトカイン染色法を用いて評価した。SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 株，および B.1.1.7 と B.1.351 の変異株に対する液性および細胞性免疫応答を測定した。COVID-19 mRNA ワクチンを接種した 18～45 歳の女性 103 人（非ヒスパニック系白人 66%）のうち 2 回目のワクチン接種後、発熱（38℃以上）が報告されたのは、妊娠中の女性 4 人（14%），授乳中の女性 7 人（44%），非妊娠中の女性 27 人（52%）だった。ワクチン接種後の妊娠中，授乳中，非妊娠中の女性に、結合抗体，中和抗体，機能的非中和抗体，$CD4^+$T 細胞および $CD8^+$T 細胞応答が認められた。また、臍帯血や母乳にも結合抗体や中和抗体が認められた。懸念されている SARS-CoV-2 の B.1.1.7 および B.1.351 変異株に対する結合抗体価および中和抗体価は低下したが，変異株に対する T 細胞応答は維持されていた [503]。

［COVID-19 mRNA ワクチンの接種は妊婦に免疫原性を示し、ワクチンによって誘導された抗体は乳児の臍帯血および母乳に移行した。ワクチンを接種した妊娠中および非妊娠中の女性は，懸念される SARS-CoV-2 の変異株に対して交差反応性の抗体反応と T 細胞反応を示した。］

◎妊婦の多くは、ワクチン接種によって母乳に影響があるのではないかという懸念から、ワクチン接種を控えたり、母乳育児を中止したりしている。UCSF の研究者は、2020 年 12 月～2021 年 2 月に行われた妊婦と授乳に対する COVID-19 ワクチンのコホート研究で、ワクチン接種後の母乳においてワクチンに関連した mRNA が認められるか否かを調べた。自己採取した母乳検体は、検査室に到着するまで、氷の上で保存するか、直ちに冷凍（家庭）された。検体はワクチン前とワクチン接種後 48 時間までの多様な時点で採取された。市販のキットで母乳の成分から全 RNA を分離し、mRNA を基にした COVID-19 で用いられている mRNA を標的とした RT-PCR 検査を行った。BNT162b2 と mRNA-1273 ワクチンを別々にワクチン接種前の母乳に入れて、同じプロトコールで処理し、陽性対照として用いた。標準化曲線により、検出の下限は、BNT162b2 で 0.195 pg，mRNA-1273 で 1.5 pg であることが分かった。ワクチンの取り込みと mRNA の含有は、母乳の分画によって異なるかもしれないと考えられたため、前母乳検体の上澄みと脂肪を別に解析した。ワクチンを入れた母乳検体の 1 回の凍結／解凍のサイクルは、新鮮検体と比較して、mRNA 検出に悪影響を与えなかった。陽性対照では、母乳の上澄みより脂肪層で mRNA-1273 のレベルが高かった。

---

503 Collier, Ai-Ris Y et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. JAMA, 325, 23, 2370-2380, May 13, 2021.

全部で 7 人の授乳中の母親（年齢の中央値 37.8 歳［SD 5.8］）が研究に任意参加した。子供は 1 ヵ月～3 歳だった。ワクチン接種後の母乳検体は BNT162b2（n=5）または mRNA-1273（n=2）ワクチン接種後、4～48 時間で採取された。ワクチン接種後 24 時間で集められた 13 の母乳検体と、1 人の参加者からの多様な時点（4～48 時間）での検体では、どの検体でも、検出可能なレベルのワクチンの mRNA が、母乳のどの成分でも認められなかった [504]。

◎mRNA ワクチンを接種した女性の、時間横断的な母乳における SARS-CoV-2 特異的抗体のレベルと血清抗体との相関を調べたスペインの前向きコホート研究では、BNT162b2 を接種した 18 歳以上の授乳中の女性が対象となった。血清と母乳の検体は、各参加者から同時に 1 回目のワクチン接種後 2 週間（第 1 時点），2 回目のワクチン接種後 2 週間（第 2 時点），2 回目のワクチン接種後 4 週間（第 3 時点）、の 3 時点で採取された。全参加者は、鼻腔咽頭検体の SARS-CoV-2 の迅速抗原検査（Ag-RDT）を受けた。SARS-CoV-2 の Spike タンパク S1 ユニットとヌクレオカプシド（NC）に対する IgG 抗体レベルを、各検体について測定した。ワクチン接種はヌクレオカプシドに対する抗体応答を誘導しないため、IgG-NC 陽性の結果は感染の既往と考えられた。33 人の参加者が対象となった。平均年齢は 37.4 歳［SD 3.3］，平均産後期間は 17.5 ヵ月（10.1）だった。ワクチン接種前に確認された SARS-CoV-2 感染が確認された参加者は無く、研究期間中にも無かった（つまり IgG-NC と Ag-RDT は全て陰性）。33 人から 93 の血清と母乳の検体を集めて解析した。第 1 時点の検体は、1 回目接種後中央値 14 日（範囲：12-17）で、第 2 時点及び第 3 時点の検体は、それぞれ 2 回目接種後中央値 14 日（14-15）及び 28 日（28-30）で採取された。各時点の血清と母乳のペアの IgG（S1）レベルの中央値（IQR）は、第 1 時点について 519 AU/mL（234-937）と 1 AU/mL（0-2.9），第 2 時点について 18,644（9923-29,264）と 78（33.7-128），第 3 時点について 12,478（6870-20,801）と 50.4（24.3-104）だった。母乳と血清の IgG（S1）の間のピアソン相関係数は 0.7 だった [505]。

◎妊娠を通じて実質的な免疫学的変化が起こり、母親を胎児に免疫学的に認容にし、胎児の成長を許容するようにする。しかし、付加的な局所と全身の免疫学的獲得も起こり、母親の免疫を、妊娠の間と出生後の授乳を通じての両方で、母子を病原体に対して防御することを許容する。この認容と免疫の微妙な均衡は、身体学的及びホルモンの変化と並んで、妊娠中に COVID-19 を含む特有の感染症への増加した易感染性に寄与する。これらの変化が妊婦をワクチンに応答しにくくするか、ワクチンに対して変化した免疫応答を誘導するかは、十

---

[504] Y. Golan, et al. Evaluation of messenger RNA from COVID-19 BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines in human milk. JAMA Pediatr, July 6 (online), 2021.
[505] E. Esteve-Palau, et al. Quantification of specific antibodies against SARS-CoV-2 in breast milk of lactating women vaccinated with an mRNA vaccine. JAMA Network Open, 2021;4(8):e2120575, August 11, 2021.

分に分かっていない。ハーバード大学の研究者らは、妊娠と授乳中のワクチン応答の変化の可能性を調べるために、妊婦と授乳中の女性群と妊娠していない年齢を合わせた対照群で、液性ワクチン応答の深いシークエンスを行った。ワクチン特異的抗体価は、妊婦，授乳中の女性，年齢を合わせた対照者で同等だった。しかし、Fc 受容体（FcR）結合と抗体のエフェクター機能は、1 回目のワクチン接種後、妊娠していない女性と比較して、妊婦と授乳中の女性の両方では、遅延した動態で誘導され、それは 2 回目の接種後に正常化された。ブースト・ワクチン接種は、母乳中の高い FcR 結合抗体価を起こした[506]。
［妊娠は炎症促進性抗体の生成への抵抗性を促がすことを示唆し、妊婦と授乳中の女性では、プライム・ブーストのタイムラインを経過観察し、完全な免疫が獲得されたことを確認することが、非常に必要である。］

（13）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、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

[506] C. Atyeo, et al. COVID-19 mRNA vaccines drive differential antibody Fc-functional profiles in pregnant, lacting, and non-pregnant women. Sci Transl Med, October 19 (first release), 2021.

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］，$\chi^2$ 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[507]。

☆がん患者は、世界中で、mRNA ワクチンを含む COVID-19 ワクチン接種において優先されている。サイトカイン放出症候群（CRS）は mRNA ワクチンでは報告されていないが、免疫チェックポイント阻害剤の非常に稀な免疫関連有害事象である。英国において、長期の抗 PD-1 単独療法を実施していた大腸直腸がん患者で、BNT162b2 を接種して 5 日後に CRS が発生した。CRS は上昇した炎症性マーカー，血小板減少症，上昇したサイトカイン・レベル（IFN-γ/IL-2R/IL-18/IL-16/IL-10）及びステロイド応答性によって根拠付けられた。この症例におけるワクチン接種と CRS の診断の時間的に近密な相関は、CRS がワクチンに関連した有害事象であることを示唆していて、抗 PD-1 阻害剤が寄与している可能性が考えられた[508]。
［がん患者では、更なる前向きの医薬品安全性データが必要であるが、利益－リスクのプロファイルでは、がん患者においても、COVID-19 ワクチン接種は強く推奨されるままである。］

☆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

---

[507] 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.
[508] L. Au, et al. Cytokine release syndrome in a patient with colorectal cancer after vaccination with BNT162b2. Nat Med, May 26 (online), 2021.

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。ワクチンの認容性は良好で、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[509]。

［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。

◎イスラエルでは、2021 年 1 月から、がん患者を含む SARS-CoV-2 感染の高リスク人口の大規模ワクチン接種が始まった。イスラエル北部の第 3 次医療センターで、がん治療を行っている患者における BNT162b2 の使用と安全性を調べた前向きコホート研究では、2021 年 1 月 15 日～3 月 14 日にがん患者と健常者の参加者を登録して経過観察した。参加者は、

---

509 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, 22, 6, 765-778, June 1, 2021.

BNT162b2 の 1 回目及び 2 回目接種後に治療を受けている 232 人のがん患者と、対照とした 261 人の健康で年齢を適合させた医療従事者だった。血清検体は各ワクチン接種後と抗体陰性の場合に集められた。社会人口統計学的特徴と有害事象についての質問が、血清採取の際に行われた。全時点で IgG を評価するために規制当局の承認した検査を用いた。患者の電子的診療記録で、COVID-19 感染の記載，血液細胞数，肝酵素レベル，画像診断の結果を調べた。がん治療を行っている 232 人の患者で、132 人（57%）は男性，平均年齢（SD）は 66 歳（12.09）だった。BNT162b2 ワクチン後、患者の 29%（n=25）が抗体陽性であったが、対照者では 84%（n=220）だった（p<0.001）。2 回目のワクチン接種後、抗体陽性率は患者で 86%（n=187）に到達した。1 回目接種後の 1000 人日当たりの検査陽性率比は患者では 12.5（95%CI：3.4-45.7，p<0.001），対照者では 48.5（37.2-63.2，p<0.001）だった。化学療法を行っている患者では免疫原性が低下していた（オッズ比 0.41［95%CI：0.17-0.98］）。抗体陰性の患者では、記載された絶対的白血球減少症は 39%に達した。研究期間を通じて、COVID-19 症例は記載されなかったが、患者コホートで 2 症例が 1 回目接種後直ちに認められた。報告された有害事象は、概ね健康な人から成る前の臨床試験のデータと同様だった [510]。

［SARS-CoV-2 BNT162b2 ワクチンは、がん患者において安全で、満足すべき抗体状態を達成していた。非がん対照者での割合と比較して、抗体産生の遅れが明らかだったが、2 回目接種後、大部分の患者で抗体陽性となった。］

○ニューヨークの医療センターでは、SARS-CoV-2 spike タンパクに対する検証済みの抗体検査法を用い、ニューヨーク市の 200 人のがん患者におけるワクチン接種後の抗体陽性率を調べ、FDA が承認した COVID-19 ワクチンの 1 つの全量接種によって、がん患者における高い抗体陽性率（94%）が分かった。固形がんの患者（98%）と比較して、血液がんの患者（85%）では抗体陽性率は有意に低く、特に抗 CD20 療法（70%）及び幹細胞移植（73%）などの高度に免疫抑制的な治療を受けた患者では低かった。免疫チェックポイント拮抗剤（97%）またはホルモン療法（100%）を受けている患者のワクチン接種後の抗体陽性率は高かった。COVID-19 の既往のある患者では、ワクチン接種後、高い抗 sipke IgG 抗体価だった。アデノウイルス・ベクター・ワクチンの接種後の IgG 抗体価は、mRNA ワクチンより、相対的に低かった [511]。

［一般的には COVID-19 ワクチンの免疫原性はがん患者でも高く、新たなワクチン接種または受動的免疫戦略が必要な免疫抑制コホートが同定された。］

---

[510] T. Goshen-Lago, et al. Serologic status and toxic effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in patients undergoing treatment for cancer. JAMA Oncol, 7, 10, 1507-1503, 2021.

[511] A. Thakkar, et al. Seroconversion rates following COVID-19 vaccinartion amongst patients with cancer. Cancer Cell, June 5 (online), 2021.

〇多発性骨髄腫は、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[512]。
［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。］

○COVID-19 ワクチン接種（69.1%が BNT162b2，27.2%が mRNA-1273，3.8%は不明）を受けた 320 人の多発性骨髄腫（MM）の患者における SARS-CoV-2 spike 結合 IgG を調べたマウント・サイナイの研究では、18.8%（60/320）は免疫前に COVID-19 の既往があった。320 人の MM 患者で、260 人（81.3%）は 2 回目接種後少なくとも 10 日（中央値 51 日［範囲 11～118 日］）で測定された SARS-CoV-2 spike 結合 IgG 抗体が認められた。完全に免疫された MM 患者の中で、84.2%（219/260）は測定可能な SARS-CoV-2 IgG 抗体を有していたが、3 オーダーの幅で多様で（中央値 149 AU/mL［範囲：5-7,882］）、41 人（15.8%）は検出レベル未満だった。MM 患者と適合させた 67 人の医療従事者から成る対照群では、より均一で（中央値 300 AU/mL［範囲：21-3,335］）で、検出レベル未満の人はいなかった. 特に、COVID-19 感染の既往のある完全にワクチン接種を受けた 38 人の MM 患者では、ワクチン接種時未感染だった MM 患者の 10 倍高かった（COVID-19 生存者の中央値 801 AU/mL［0-7,882］vs 未感染の MM 患者の中央値 68.5 AU/mL［0-3,174］，p<0.001）。MM 治療を受けている患者（抗体の中央値 70 AU/mL）では、2 回接種後の SARS-CoV-2 IgG 抗体レベルが、治療を受けていない人（183 AU/mL）と比べ、有意に低かった（p=0.004）。治療のカテゴリーでは、抗 CD38 を含むレジメン（p<0.001）と BCMA 標的治療（p=0.003）で治療を受けている患者の抗体レベルは、活動性の抗 MM 治療を受けていない患者と比較して有意に低かったが、他の治療ではそうではなかった（p=0.55）。特に、15.8%（41/260）の MM の患者は、mRNA ワクチンの 2 回接種を受けても SARS-CoV-2 spike 結合 IgG を産生しなかった。これら非応答者の 58.5%（24/41）はワクチン接種時抗 CD38 抗体を含む治療を受けていて、31.7%（13/41）は抗 BCMA 両特異的抗体療法を受けていて、9.8%（4/41）は抗 BCMA CAR-T 療法を 3 ヶ月以内に受けていた。多変量解析では、性，ワクチンのタイプ，治療のライン，MM の診断からの期間，応答状態，リンパ球減少で補正後、抗 CD38 抗体を含む治療（p=0.005，オッズ比［OR］4.258）と BCMA 標的療法（P<0.001，OR 10.269）が、ワクチン後の抗体欠損と有意に相関した[513]。

◎イスラエルの医療センターで、全身性の治療を行っている固形がん患者と健常対照者の BNT162b2 ワクチンに対する抗 spike（抗 S）抗体応答を評価した前向きコホート研究では、静脈内抗がん治療を実施中の 102 人の固形がん患者と 78 人の対照者が登録の少なくとも

---

[512] S. Bird, et al. Response to first vaccination against SARS-CoV-2 in patients with multiple myeloma. Lancet Haematol, April 19 (online), 2021.
[513] O. V. Oekelen, et al. Highly variable SARS-CoV-2 spike antibody responses to two doses of COVID-19 RNA vaccination in patients with multiple myeloma. Cancer Cell, 39, 8, 1028-1030, August 9, 2021.

12 日前までに BNT162b2 の 2 回の接種を受けていた。対照者は、患者に付き添っている家族／看護者の利用可能な検体を取得した。解析は 180 人の参加者を対象とし、102 人のがん患者（年齢の中央値 66 歳［IQR：56-72］，58 人［57%］が男性）で 78 人が健常対照者（年齢の中央値 62 歳［49-70］，25 人［32%］が男性）だった。最も多い腫瘍型は胃腸だった（29［28%］）。患者群では、92 人（90%）が 2 回のワクチン接種後 SARS-CoV-2 抗 IgG 抗体が陽性で（50 AU/ml 以上を陽性と定義）、対照群では全員が抗体陽性だった。患者群での IgG 抗体価の中央値は対照群より有意に低かった（1931 AU/ml［IQR：509-4386］対 7160 AU/ml［3129-11,241］，p<0.001）。多変量解析では、低い IgG 抗体価と有意に相関したのは化学療法と免疫療法の組み合わせ療法だけだった（β-3.5［95%CI：-5.6--1.5］）[514]。

2 回接種後 4 ヵ月でのがん患者の健常対照者と比較した抗 S 応答では、102 人の患者（5 人は死亡し、2 人は撤回した）のうち 95 人と、78 人の対照者（12 人が撤回）のうち 66 人が対象となった。2 回目のワクチン接種から中央値 123 日後（IQR：116-129）に、83 人の患者（87%）と全対照者（100%）は抗 S IgG 抗体陽性だった。がん患者での抗体価のレベルの中央値は、対照群と比較して有意に低かった（417 AU/mL［IQR：136-895］vs 1220 AU/mL［588-1987］，p<0.001）。腫瘍のタイプと抗がん治療による IgG 抗体価の評価では、腫瘍のタイプ横断的には抗体価の中央値は 3.6 倍の範囲で、治療のタイプ横断的には、より広い範囲（8.8 倍）だった。最も低い抗体価は免疫療法＋化学療法（中央値［IQR］94,.4 AU/mL［149.4-191］）／生物学的製剤療法（147 AU/mL［62.8-339］）だった。探索的な多変量解析では、低い IgG 抗体価と有意に相関する唯一の変量は、化学療法＋免疫療法及び免疫療法＋生物学的製剤療法だった。12 人の抗体陰性の患者のうち、8 人の患者は前回の解析でも抗体陰性だった。前回の解析で抗体陰性だった乳がん患者の 1 人では現行の解析では積極的治療を行っていなかったが、抗体陽性となった。2 回目接種と各患者から血液検体を採取した間の期間を関数として IgG 抗体価を評価すると、有意に陰性の直線的相関が、患者（R=-0.34，p<0.001）及び対照者（R=-0.70，p<0.001）で認められた[515]。

◎がん患者における SARS-CoV-2 mRNA ワクチンの免疫原性を調べたスイスと米国の後ろ向きコホート研究では、2021 年 1 月～4 月に米国とヨーロッパのがん患者における BNT162b2 及び mRNA-1273 SARS-CoV-2 ワクチンの 1 回目と 2 回目の接種後の、抗体陽性率と抗 SARS-CoV-2 spike タンパク抗体価を調べた。131 人の患者のうち、ほとんど（94%）は 2 回のワクチン接種で抗体陽性となった。1 回目の接種後の抗体陽性率は有意に低く（p<0.001）、抗体レベルを高くするために 2 回目の接種が重要だった。2 回目血液がんの

---

[514] A. Massarweh, et al. Evaluation of seropositivity following BNT162b2 messenger RNA vaccination for SARS-CoV-2 in patients undergoing treatment for cancer. JAMA Oncol, 7, 8, 1133-1140, 2021.
[515] N. Eliakim-Raz, et al. Durability of responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccination in patients on acute anticancer treatment. JAMA Oncol, 7, 11, 1716-1718, 2021.

患者における抗体陽性率と抗体価は、固形がんの患者と比較して、有意に低かった（77% vs 98%, p=0.002；中央値［IQR］832 U/mL［24-2500］vs >2500 U/mL［514-2500］, p=0.029）。ワクチン接種前 6 ヶ月に抗 CD20 抗体であるリツキシマブを投与された既往のある患者では、全員が抗体応答を欠いていた。抗体価は、臨床調査（治療無し）（中央値［IQR］2500［934 -2500］）と内分泌療法の群で最も高く（98%～100%, >2500 U/mL）、毒性化学療法（611［160-1956］, p=0.019）またはモノクローナル抗体療法（152［2-2500］, p=0.029）の群で最も低かった[516]。

☆リトアニアで行われた健常医療従事者と血液がん患者における 1 回目及び 2 回目の BNT162b2 接種への抗体応答を調べた前向きコホート研究では、18 歳以上の成人で、2 回のワクチン接種を受け、ワクチン接種前と 2 回目接種後に利用可能な血液検体がある参加者を対象とした。IgG の化学発光微粒子検査で、血清抗 SARS-CoV-2-S1 IgG 抗体（抗 S1 IgG 抗体）を、1 回目の BNT162b2 接種の 0～10 日前，2 回目接種時（凡そ 21 日目），2 回目接種後 7～21 日で定量検査した。有害事象は、標準化された質問で評価した。打ち抜き感染は臨床的または可能な場合は SARS-CoV-2 ゲノム検査で評価された。2021 年 1 月 8 日～4 月 21 日に、885 人の血液がん患者が研究に登録し、0 時の時点で 857 人が抗 S1 IgG 抗体陰性で、主要コホートを構成した。年齢を適合させた比較は、18 歳～60 歳の血液がん患者の 315 人の患者と、同年齢群の 67 人の医療従事者の間で行われた。血液がんのある 18 歳～64 歳のある患者では、同じ年齢群の医療従事者より、BNT162b2 の 2 回接種後の抗 S1 IgG 抗体応答の中央値が低かった（中央値 6961 AU/mL［IQR：1292-20,672］vs 21,395［14,831-33,553］, p<0.0001）。血液がんの治療していない患者（n=53, 中央値 5761 AU/mL［IQR：629-16,141］）と比較して、ブルトン・キナーゼ阻害剤（BTKIs，n=44，0 AU/mL［0-7］，p<0.0001），ルキソリチニブ（n=16，10 AU/mL［0-45］，p<0.0001），ベネトクラクス（n=10，4 AU/mL［0-1218］，p=0.0005），抗 CD20 抗体（n=87，17 AU/mL［1-2319］，p<0.0001）で治療を行っている最中の患者は、BNT162b2 の 2 回接種後の抗 S1 IgG 抗体応答が特に乏しかった。チロジン・キナーゼ阻害剤で治療されている患者（n=41，10,537 AU/mL［IQR：2335-19,388］）または自家造血幹細胞移植（HSCT，n=192，6203 AU/mL［1451-16,834］）または他家 HSCT を受けた患者（n=122，6304 AU/mL［1120-16,913］）では、最も高い数字的応答のサブグループの中にいた。9 例の SARS-CoV-2 感染と 3 例の COVID-19 による死亡が、完全にワクチン接種された血液がんの患者で認められた[517]。［血液がんの患者は、BNT162b2 の完全なワクチン接種に対して、鈍い不相同な抗体応答をした。BTKI，ルキソリチニブ，ベネトクラクス，抗 CD20 抗体を用いて治療を行ってい

[516] A. Addeo, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in patients with cancer. Cancer Cell, 39, 8, 1091-1098.E2. August 9, 2021.
[517] K. Maneikis, et al. Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study. Lancet Haematol, July 2 (online), 2021.

る最中の患者は、最も陰性の影響を受け、SARS-CoV-2 感染から守られないままになると考えられた。完全にワクチン接種した血液がん患者における打ち抜き重症 SARS-CoV-2 感染は、SARS-CoV-2 の市中の流行中は、現在の厳格な非薬学的介入の遵守と世帯ワクチン接種が重要である。]

◎リンパ性がん患者の COVID-19 ワクチンの免疫応答を調べる多施設前向き観察研究（UK PROSECO 研究）の中間解析では、ワクチン接種前，1 回目接種後 2 週または 2 回目接種後 2～4 週，または両方を、英国の 5 ヶ所の総合病院で募集したリンパ腫の患者における抗体レベルを調べた。患者は、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 を 10～12 週間隔で接種された。SARS-CoV-2 Spike（S），受容体結合ドメイン（RBD），ヌクレオカプシド（N）抗原に対する IgG 抗体が電気化学発光検査で測定された。抗 N IgG 濃度が 6.60 BAU/mL を超える参加者は、SARS-CoV-2 に接触した既往があると考え、主要解析から除外された。抗体価を、ワクチン接種した英国とラトビアで募集された健常ボランティア者と比較した。2021 年 1 月 11 日～3 月 7 日に、129 人のリンパ種の患者が募集され、そのうち 48 人（37%）が女性で年齢の中央値は 69 歳（IQR：57-74）だった。129 人の参加者のうち 12 人（9%）はホジキン・リンパ腫，34 人（26%）は進行性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫（34 人のうち 26 人［76%］はび漫性大 B 細胞リンパ腫），79 人（61%）は緩慢性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫（79 人のうち 34 人［43%］は濾胞性リンパ腫で 17 人［22%］は慢性リンパ性白血病），4 人は末梢性 NK/T 細胞リンパ腫だった。150 人の健常ボランティアが募集され、そのうち 100 人（67%）が女性で、年齢の中央値は 45 歳（IQR：34-47）だった。10 人の参加者は抗 N IgG 抗体の上昇によって COVID-19 に既感染と判断されて除外され、119 人の参加者が解析対象となった。119 人のリンパ腫の参加者のうち 52 人（44%）は治療中（1 回目のワクチン接種時に全身性の抗リンパ腫治療を受けている，治療の終了から 1 回目のワクチン接種時まで 6 ヶ月以下，1 回目のワクチン接種から 1 ヶ月未満での治療の開始）だった。1 回目のワクチン接種を受けた 31 人の参加者のうちの 22 人（72%），2 回目のワクチン接種を受けた 33 人の参加者のうち 20 人（61%）では検出可能な抗 S1 IgG 抗体が認められなかった。また、抗体価は治療中の参加者では、治療中でない参加者（治療を受けていないか、治療の終了から 1 回目のワクチン接種まで 6 ヶ月間を超えている）と比較して、有意に低下していた。2 回目の接種後、両方のワクチンの幾何平均抗体価（GMT）は、治療中の参加者では 2.5 BAU/mL（95%CI：1.1-5.8），治療中でない参加者では 141.8 BAU/mL（75.6-266.0）だった。抗体レベルを、ワクチン接種時の疾患の寛解の状態に基づいて比較した場合には、相関は認められなかった。150 人の健常ボランティアでは全員で抗体が検出された。BNT162b2 を接種された人では、1 回目と 2 回目のワクチン接種後の両方で、より高い抗体レベルだった（1 回目接種後 GMT 172 BAU/mL［95%CI：109-272］，2 回目接種後 2339 BAU/mL［1923-2844］vs ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後 67 BAU/mL［40-111］，2 回目接種後 199 BAU/mL［140-282］；p<0.0001）。健常ボランティアの年齢の中央

値は CHAdOx1 nCoV-19 が 57 歳（IQR：47-61），BNT162b2 が 44 歳（33-54）だった。BNT162b2 では抗 S1 IgG 濃度と年齢の相関は認められなかったので、BNT162b2 によるより良好な応答は、ワクチン接種者間の年齢による違いのためとは考えられなかった。リンパ腫のコホートの中では、2 つのワクチン間で抗体濃度に差を認めなかったが、それはサンプル規模が小さいためと考えられた。治療中でないリンパ腫の参加者では、6 人のホジキン・リンパ腫の参加者のうち 6 人（100%），16 人の進行性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫の参加者のうち 13 人（81%）は強い抗体応答を起こした（つまり 1 回目及び 2 回目接種後健常ボランティアと同等で、2 回目接種後の GMT は、ホジキン・リンパ腫の参加者で 652.2 BAU/mL［95%CI：604.7-703.4］，進行性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫の参加者で 244.6［31.12-1923］）。進行性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫の参加者での例外は、キメラ抗原受容体（CAR）T 細胞を受けている人だった。これらの参加者の中では、3 人のうち 3 人（100%）で 1 回目接種後に抗体が検出されなかった。これらの患者の 1 人で 2 回目接種後に抗体が産生されたが、他の 2 人では検査されていない。4 番目の患者は 2 回目接種後だけで検査され、抗体は検出されなかった。これらの結果は、患者はワクチン接種の 11～23 ヶ月前までに CART 療法を終了していたにもかかわらず認められた。治療中でない緩慢性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫の 36 人の患者のうち 32 人（89%）ではワクチン 2 回接種後に抗体が検出されたが、彼らの GMT は、治療を行っていないか 3 年以上前に治療を終了したホジキン・リンパ腫と進行性 B 細胞非ホジキン・リンパ腫の参加者と比較して低下していた。ワクチン接種前に治療を終了していた患者では、抗 CD20 を伴うか伴わない化学療法または抗 CD20 単独療法を 6 ヶ月以上前に終了していた参加者，ブルトン・チロジン・キナーゼ阻害剤の単独療法後 2 ヶ月以下の患者では抗体が検出されなかった[518]。

☆米国の血液がん患者を募集した前向きコホート研究では、人口統計学的因子（年齢，性，がんの診断），治療，COVID-19 の感染の既往，ワクチンの種類，接種日，ワクチンの副作用が自己報告された。検体は 2021 年 3 月 12 日～5 月 5 日に集められた。mRNA ワクチンの 2 回目接種後 14 日の抗体応答が 1,495 人の参加者で測定された。ヌクレオカプシド抗体が陽性の患者は SARS-CoV-2 への暴露の既往を示しており、除外され、1,445 人の参加者がデータ解析の対象となった。抗体解析は、広い範囲の血液がんにわたって行われた。患者の年齢の中央値は 68 歳（範囲 16-110），女性の方が多く（898 人，60.2%），多くの患者はコーカサス系だった（1,375 人の患者，95.2%）。mRNA-1273 と BNT162b2 は、それぞれ 652 人及び 793 人に接種された。2 回目接種後の期間の中央値は、mRNA-1273 で 41 日，BNT162b2 で 42 日だった。B 細胞がんの中では、研究されたほぼ全ての非ホジキン・リンパ種では抗体陰性が認められたが、ホジキン・リンパ種の患者では 1 人を除いて全員で抗体陽性だった。抗体陰性はマントル細胞リンパ腫（MCL；56%），辺縁帯リンパ腫（MZL；

[518] S. H. Lim, et al. Antibody responses after SARS-CoV-2 vaccination in patients with lymphoma. Lancet Haematol, July 2 (online), 2021.

38%），慢性リンパ性白血病（CLL ; 36%），ワルデンシュトレーム・マクログロブリン血症（WM ; 26%），濾胞性リンパ腫（FL ; 22%），びまん性大 B 細胞リンパ腫（DLBCL ; 21%）だった。抗体陰性は、過去 2 年間治療を受けていない患者でも、また、抗 CD20 mAbs，ブルトン・チロジン・キナーゼ阻害剤（BTKi），CD19 CAR T 療法などの様々な B 細胞抑制療法を受けていた患者でも認められた。 対照的に、急性骨髄性白血病（AML），急性リンパ性白血病（ALL），慢性骨髄性白血病（CLL）の患者における抗体陰性の割合は、それぞれ、9%，12%，2.9%だった。多発性骨髄腫（MM）の患者の 5.3%だけが抗体陰性で、くすぶり型多発性骨髄腫の患者では抗体陰性は居なかった。11 人の患者は CAR T 療法を受けていた。CD19 CAR T 療法を CLL，DLBCL，FL のために受けた 7 人のうち 6 人は抗体陰性だった。MM の 5 人の患者は BCMA または CD138 CAR T 療法を受けた。1 人以外の全員が 200 U/mL を超える強い抗体応答を起こした。2 つの mRNA ワクチンの間で応答に違いがあるかを調べるため、解析を大きな検体規模（MCL，FL，WM，n=845）の抗体陰性の腫瘍に限定した。強い検査での応答のある患者では、違いの可能性が検出出来ないと考えられたためだった。非補正ロジスティック回帰解析では、患者は、BNT162b2 と比較して、mRNA-1273 に対して有意により免疫応答を起こし易かった（オッズ比［OR］1.50［95%CI：1.12-2.00］，p=0.007）。この所見は、2 つの異なるモデルを用いた、年齢，がんの種類，性，ワクチンのタイプ，がん群で補正した回帰モデルでも支持された（OR 1.48［1.06-2.06］，p=0.021 ; OR 1.73［1.24-2.42］，p=0.001）[519]。
［血液がんの全患者の約 75%が SARS-CoV-2 mRNA ワクチンに対して抗体を産生した。最も多い B 細胞がんの患者で最も低い抗体陽性率だった（範囲 44%～79%）。］

◎固形がん及び血液がん患者での mRNA ワクチン接種後の抗 SARS-CoV-2 spike（抗 S）IgG 抗体と SARS-CoV-2 特異的 CD8+及び CD4+T 細胞応答の両者を調べたデンマークの研究では、全部で 524 人のがん患者からワクチン接種後中央値 36 日（IQR：29-43）で血液検体を採取して抗 S IgG 抗体と CD4+/CD8+T 細胞応答を調べ、247 人（47%）では、ワクチン 2 回目接種後 3 ヶ月（中央値 81 日［IQR：75-87］）で 2 回目の血液検体採取を行い抗 S IgG 抗体を調べた。対象患者は最初にがんの診断に基づいて群分けされていて、201 人（38%）は固形がん，323 人（62%）は血液がん患者だった。血液がん患者は、主として慢性リンパ性白血病（CLL）または小リンパ球性リンパ腫（SLL）（37%）及び多発性骨髄腫（32%）だった。固形がん患者の多くは、1 回目のワクチン接種時に活動性のがん（即ち非根治または緩和療法）があって、そのうち 29%は疾患進行、41%は寛解（完全または部分寛解）だった。血液がん患者では、3%だけが疾患進行で、51%は寛解していた。固形がんの全患者は抗がん治療中だった。血液がん患者では、39%ががん治療中で、化学療法が最も多く、次いで抗 CD20 または抗 CD38 抗体療法で、17%は幹細胞移植を受けていた。ワクチ

[519] L. M. Greenberger, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. Cancer Cell, 39, 1031-1033, August 9, 2021.

ン接種と 1 回目の採血前にプレドニゾロン（10 mg）の治療が固形がん患者の 15%，血液がん患者の 13%で行われていた。固形がん患者におけるワクチン接種後 36 日の抗 S IgG 抗体価の抗体陽性率は高く（n=187，93%）、抗体が検出されなかったのは 2%（n=4）だけで、5%（n=10）はボーダーライン・レベルだった。血液がんの患者については、215 人（66%）が抗体陽性で、75 人（23%）では抗体は検出されず、33 人（10%）ではボーダーライン・レベルで、抗体陽性率は有意に低かった（p=0.004，$\chi^2$ 検定）。全コホートでは、36 日目と 3 ヵ月目の検体の間で抗体は有意に減少し、中央値 429 BAU/ml（IQR：68-1,147）から中央値 139 BAU/ml（15-439）（p=0.03，Student's t 検定）となった。固形がん患者では、抗体陽性率は 93%から 86%に、血液がん患者では 66%から 53%に低下した。全部で最初は抗体陽性だった 24 人（10%）の患者（5 人は固形がん，19 人は血液がん）は抗体陰性になった。更に、最初はボーダーライン・レベルだった 8 人（24%）の患者は 3 ヵ月後の検体では抗体が検出されなくなった。36 日目に抗体が認められていなかったが、3 ヵ月目に測定可能なレベルになったのは 1 人だけだった。2 回のワクチン接種後 36 日目の抗 S IgG 抗体の抗体応答が無かったり、ボーダーラインだった（抗体陰性）14 人のうち 4 人は 3 ヵ月目の検体でも調べられたが、抗体レベルに変化は無かった。4 人以外の全員の抗体陰性の固形患者が化学療法か分子標的療法を受けていた。抗 PDL1/PD1 または抗 CTLA4 の標準免疫療法の患者の中では、24 人中 1 人だけが抗体陰性で、放射線療法の患者では、29 人中 1 人だけが抗体陰性だった。血液がんの患者では全部で 108 人が抗体陰性で、マントル細胞リンパ腫の 11%（1/9），CLL/SLL の 55%（66/121），濾胞性リンパ腫の 62%（24/39）が抗体陽性だった（p<0.001，$\chi^2$ 検定）。抗体陽性率は、辺縁帯リンパ腫では 72%（13/18），多発性骨髄腫では 80%（82/103），びまん性大 B 細胞リンパ腫では 85%（29/34）でやや高かった。重要なのは、より多くの抗体陰性の患者が、抗体陽性の患者と比較して疾患進行で、抗体陽性の患者はがんが寛解していることが多かった（p=0.005，$\chi^2$ 検定）。抗体陰性率と免疫抑制療法（抗 CD20，ブルトン・チロジン・キナーゼ阻害剤［BTNi］，抗 CD38 療法，ステロイド，幹細胞移植）の相関を解析すると、免疫抑制療法に横断的に、有意な相関を認めた（p<0.008，$\chi^2$ 検定）。より多くの抗体陰性の患者が、抗体陽性の患者と比較して、抗 CD20 療法（28%, p<0.008, Fisher の正確検定），BTKi（11%, p=0.002），化学療法（25%, p=0.02）で治療されていて、より少ない患者が幹細胞移植（p=0.03）で治療されていた。抗 CD38 療法は、抗 S IgG の状態とは有意な相関は無かった（14%，p=0.07）。コホートには、ワクチン接種時及び／または採血時にプレドニゾロン（>10 mg，連日または時に）を使っていた 43 人の血液がん患者が居たが、これらのうち 23 人が抗体陰性で、ステロイドの使用と抗体陰性率に有意な相関が認められた（p=0.005，Fisher の正確検定）。SARS-CoV-2 特異的 T 細胞反応については、固形がん患者のうち 92 人（46%）が応答を示し、それらのうち 70 人（76%）が CD4+と CD8+の両方の T 細胞応答を起こし、21 人（23%）は CD8+T 細胞応答だけを誘導した。血液がん患者では、144 人（45%）が T 細胞応答を示し、そのうちの 81%が CD4+及び CD8+の両方の T 細胞応答が陽性で、26 人（18%）は CD8+T 細胞応答

だけを誘導した。重要なのは、多くの抗体陰性の患者（76%）が T 細胞応答を誘導しなかったことである。固形がん患者では、14 人の抗体陰性患者のうち 1 人だけが T 細胞応答を誘導し、血液患者では、108 人の抗体陰性患者のうち 80 人（74%）で T 細胞応答が無かった。抗体の状態と T 細胞応答のデータを用いてがんのタイプと治療との相関を調べると、T 細胞応答を欠く血液がんの患者とステロイド使用の間に有意な相関が認められたが、他の治療，診断，疾患の進展とは相関が無かった[520]。

◎2020 年 2 月～4 月に米国の FDA から緊急使用許可を得た 3 つのワクチンのうちの 1 つの接種を受けたロードアイランドの病院の成人血液がん患者の後ろ向き研究では、電子的健康情報を検索することで患者を同定し、抗 COVID-19 抗体が、SARS-CoV-2 全抗体の定量検査（受容体結合ドメイン［RBD］に対する IgG または IgM），SARS-CoV-2 IgG（ヌクレオカプシド・タンパクに対する IgG），半定量的 IgG（RBD に対する IgG）及び IgM（spike タンパクに対する IgM）検査で調べられた。160 人の血液がんの患者におけるワクチン接種への応答を調べた。年齢の中央値（IQR）は 72 歳（65-79），86 人（54%）は男性だった。105 人（66%）の患者は B 細胞枯渇モノクローナル抗体を受けていて、最も多いのはリツキシマブ（n=85），ダラツムマブ（n=9），オビヌツズマブ（n=7），両特異的 CD3／CD20 抗体（n=12）だった。63 人の患者（39%［2 項正確 95%信頼区間：32-47］）は SARS-CoV-2 全抗体検査陽性を根拠とする抗体陽性だった。定量的 IgG 検査（n=47）では、質的検査陰性の患者では、抗 COVID-19 IgG の中央値は 8 AU/mL（IQR：0.1-50.0 AU/mL）で、質的検査陽性の患者では 4289 AU/mL（IQR：2661-12,586）だった。質的検査による COVID-19 ワクチンへの応答は、B 細胞／形質細胞枯渇モノクローナル抗体に暴露された既往のある患者では（既往が無いと 60%［33/55］）、有意に頻度が落ちていた（105 人中 30 人［29%］，リスク差［RD］31%［95%CI：16-47］，p<0.001）。また、活動性悪性疾患の患者（88 人中 22 人［27%］）では、治療後寛解状態にある患者（63 人中 31 人［49%］，RD 22%［95%CI：7-38］，p=0.009）または抗がん療法を受けること無く注意深く観察している患者（67%，RD 40%［14-66］，p=0.006）と比較して、有意に頻度が低かった。最後の化学療法の施行からワクチン接種までのより長い期間は、抗体陽性の増加した割合と相関していた（中央値 8.4 vs 0 月，p=0.005）。ワクチン接種の 12 ヵ月以上前に化学療法を完了していた患者（n=32）では 69%が抗体陽性だったが、最後の治療から 12 ヵ月以内にワクチン接種を行った患者（n=97）では 24%だった。COVID-19 ワクチンへの定量的抗体応答も、B 細胞／形質細胞枯渇抗体への暴露のある患者で低く（抗体への暴露がある患者で IgG の中央値 20.7 AU/mL，無い患者で 489 AU/mL；IgM S/C インデックスは、それぞれ 0.055 及び 0.16）、また、活動性の悪性疾患のある患者で低かった（IgG の中央値は、活動性の悪性疾患のある患者で 28 AU/mL，治療後寛解状態にある患者で 1911 AU/mL．注意深い観察下にある患者で 1950

[520] S. Ehmsen, et al. Antibody and T cell responses following mRNA COVID-19 vaccination in patients with cancer. Cancer Cell, 39, 8, 1034-1036, August 9, 2021.

AU/mL で、IgM S/C 比インデックスの中央値は、それぞれ、0.03，0.12，0.16)。3 人の患者がワクチン接種後に COVID-19 感染を起こし（ワクチン接種後に抗体は検出されていなかった)、1 人が死亡した [521]。

◎オーストリアとドイツの研究者は、新たにワクチン接種を受けた 87 人の血液がんと固形がんの患者（T 群）の SARS-CoV-2 spike タンパク特異的（抗 S）IgG 抗体と、活性化された CD4+/CD8+T 細胞状態を調べた。そのうち 70 人は、現在または 3 ヶ月前以内（抗 CD20 抗体療法については 6 ヶ月）に抗がん療法を受けていて（サブグループ $T_{tx}$)、17 人は治療を受けていなかった（サブグループ $T_{ut}$)。39 人の患者が固形がんと診断されていて、消化管がん（n=14)，乳がん（n=11)，卵巣がん（n=6）が最も多かった。血液がんは 48 人の患者で診断されていて、ホジキンまたは非ホジキン・リンパ腫（n=23)，慢性骨髄増殖性新生物（n=7)，多発性骨髄腫（n=6）が最も多かった。全身性の治療は、従来の化学療法が 40 例で、抗 CD20 抗体が 11 例で、小分子阻害剤が 20 例などだった。44 人の患者と事実上の全 29 人の非がん対照患者が BNT162b2 を、他の 43 人の患者が mRNA-1273 の接種を受けた。応答は 2 回目接種後 3 週間で調べられ、ベースライン及び全部で 44 人の対照者（C 群）（ワクチン接種者［サブグループ $C_{vax}$，n=23]，非ワクチン接種 COVID-19 回復者［サブグループ $C_{con}$，n=15]，確認された COVID-19 の後にワクチン接種した回復者［サブグループ $C_{cox}$，n=6]）と比較された。ワクチンが誘導した液性免疫を 83 人の評価可能ながん患者（T）（4 人ではデータ不完全）と 44 人の対照者（C）で全体でまたはサブグループ横断的に比較すると、spike 特異的 IgG 濃度は数オーダーの大きさに分散していて、T 群ではより大きな割合の参加者が液性応答を欠いていた。T 群と C 群の間で細胞性免疫に統計学的に有意な差は認められず、T 群では、抗体応答は弱まっているが、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞免疫は保たれていることが示唆された。固形がんの 38 人の評価可能な患者では、34 人（89.5%）が液性の、34 人（89.5%）が少なくも CD4+または CD8+T 細胞応答を起こした。血液がんの評価可能な 45 人の患者では、26 人（57.8%）が抗体陽性で、34 人（75.6%）が CD4+または CD8+T 細胞応答を起こした。Spike 特異的 IgG，活性化された CD4+及び CD8+の参加者の 3 種の測定値については、ワクチンに 3 種の何れもが応答しない人は $T_{tx}$ 群だけに居て、ほぼ抗 CD20 抗体治療に関するだけで、C 群には居なかった。全部で、ワクチン接種した、治療中の固形がん患者の 36 人の患者の 12 人（BNT162b2 の 8/18，mRNA-1273 の 4/18）が完全な 3 種の全てで応答したが、治療中の血液がん患者では 30 人中 6 人だけで（BNT162b2 の 3/16，mRNA-1273 の 3/14)、抗 CD20 抗体を用いている患者では居なかった。全部で、評価可能な 83 人のがん患者の 60 人（72.3%）が液性の、68 人（81.9%）が細胞性の応答を示したが、ワクチン接種した対照者では、それぞれ 29 人中 29 人（100%)，29 人中 28 人（96.6%）だった。重要なのは、液性及び細胞性応答は、頻繁にがん患者では、

[521] T. A. Ollila, et al. Antibody response to COVID-19 vaccination in adults with hematologic malignant disease. JAMA Oncol, 7, 11,1714-1716, 2021.

不一致であることである。特に、$T_{tx}$患者ではIgG応答を欠くが、CD4+またはCD8+T細胞性応答は認められ、反対に、34人のBNT162b2を接種した患者の12人，mRNA-1273を接種した患者の32人のうち7人ではCD4+TもCD8+T細胞性応答も欠いていたが、液性応答は認められた。液性応答の無い細胞性応答はがんの患者だけで認められ、治療を積極的に行っている患者でより頻度が高かった（$T_{tx}$の66人中13人，$T_{ut}$の17人中2人）。更に、BNT162b2を接種した$T_{ut}$の8人のうち3人，mRNA-1273を接種した$T_{ut}$の9人のうち0人が不一致の応答で、mRNA-1273の、液性及び細胞性応答の両方を一致して起こす、より高い能力の可能性を示唆していた。特異的CD4+またはCD8+T細胞応答は、mRNA-1273を接種したがん患者の73.2%（30/41）で認められたが、BNT162b2（23/42）では54.8%だった。血液がん患者では、不一致の応答を起こすリスクがあったが（特に抗CD抗体，小分子阻害剤，高齢）、特にmRNA-1273では不一致な応答と統計学的に有意な相関は無いが、BNT162b2では有り、特に血液がんの患者におけるmRNA-1273の強い一致した応答を誘導する能力が示された[522]。

◎RituxiVac研究は、ベルン大学で行われた研究者主導の単施設非盲検試験である。抗CD20枯渇療法剤（リツキシマブまたはオクレリズマブ）の治療歴があり、SARS-CoV-2感染の既往が無い患者が2021年4月26日～2021年6月30日に登録され、SARS-CoV-2に対するワクチン接種が完了してから少なくとも 4 週での液性及び細胞仲介性免疫応答（IFNγ放出検査）を解析した。SARS-CoV-2の感染の既往の無い健常対照者がSARS-CoV-2に対するワクチン接種完了後少なくとも4週間で同様に登録された。全参加者は、BNT162b2またはmRNA-1273のどちらかの2回接種を受けた。主要評価項目は、SARS-CoV-2 spikeタンパクに対する液性免疫応答を起こした抗CD-20療法の既往のある患者の割合で、免疫正常者と比較した。事前に特定された副次的評価項目は、SARS-CoV-2ワクチン接種への液性または細胞仲介性免疫応答と免疫のバイオマーカーに及ぼす抗 CD20 療法の影響（最後の治療からの時間と累積投与量を含む）だった。最終的な対象者は、96人の患者と29人の免疫正常の対照者だった。患者の年齢の中央値は67歳（IQR：57-72）で女性が51人（53%）、対照者は51歳（45-62）で女性が19人（66%）だった。最後の抗CD20療法からの期間の中央値は1.07年で（IQR：0.48-2.55）、抗CD20枯渇療法剤の累積投与量の中央値は2.80 g（1.50-5.00）だった。抗spike IgG抗体は、96人の患者中47人（47%）においてワクチン2回目接種後1.79月（IQR：1.16-2.48）で認められたが、対照者では29人中29人（100%）においてワクチン接種後1.81月（IQR：1.17-2.48）で認められた（p<0.001）。SARS-CoV-2特異的IFNγ放出は66人の患者中13人（20%）で、28人の健常対照者中21人（75%）で認められた（p<0.001）。抗SARS-CoV-2 spike IgGと細胞仲介性応答の両方が陽性だっ

[522] M. Mairhofer, et al. Humoral and cellular immune responses in SARS-CoV-2 mRNA-vaccinated patients with cancer. Cancer Cell, 39, 9, 1171-1172, September 13, 2021.

たのは 66 人の患者中 9 人だけだったが、健常対照者では 28 人中 21 人（75%）だった。最後の抗 CD20 療法からの期間（>7.6 月；陽性予測率 0.78），末梢血 CD19+細胞数（>27 細胞／μL；陽性予測率 0.70），CD4+リンパ球数（>635 細胞／μL；陽性予測率 0.71）が液性ワクチン応答の予測因子だった（最後の抗 CD20 療法からの期間について AUC 67%［95%CI：56-78］，末梢血 CD19+細胞数について 67%［55-80］，CD4+細胞数について 66%［54-79］だった）[523]。

☆細胞障害性抗がん療法を実施の固形がん患者（n=53）と非がん対照者（n=50）における BNT162b2 への免疫応答を比較したアリゾナ大学の研究では、中和抗体は、1 回目の接種後がん患者の 67%で検出され、2 回目接種後に抗体価の中央値は 3 倍となった。同様のパターンは、spike タンパク特異的血清抗体と T 細胞について認められたが、これらの応答のそれぞれの大きさは、対照者と比較して、減少していた。多くのがん患者で、spike 受容体結合ドメインと他の S1 特異的記憶 B 細胞のサブセットを、付加的接種の既往応答の予測因子として検出した。そのため、20 人のがん患者を BNT162b2 の 3 回目接種の第 1 相試験へ招いた。主要評価項目は免疫応答で、副次的評価項目は安全性だった。3 回目接種後 1 週目で、16 人の参加者で中和抗体応答における中央値 3 倍の増加を認めたが、T 細胞応答では改善は認められなかった。有害事象は軽度だった [524]。

◎血液疾患とがんの患者の SARS-CoV-2 ワクチン接種後の液性免疫応答を調べた欧州の後ろ向き研究では、2020 年 10 月～2021 年 5 月に血液がんや固形がんで治療された 2 つの独立したコホートの患者を対象としていて、595 人の患者と 58 人の医療従事者（HCWs）からの 901 の検体から成る。血清検体が或る郊外の地域の或る学術センターと或る市中病院で治療された患者と HCWs から集められ、全員がワクチン接種していた。全抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体（抗 NC）と抗 spike（抗 S）抗体が後ろ向き測定された。全体で、595 人の患者（320 人［53.8%］が女性，275 人［46.2%］が男性；年齢の中央値［範囲］67 歳［19-96］）と 58 人の HCWs（40 人［69.0%］が女性，18 人［31.0%］が男性，年齢［範囲］の中央値 42 歳［24-60］）が対象となった。SARS-CoV-2 感染の既往は、595 人中 43 人（7.2%）で記録されていたが、感染の既往を示唆する抗 NC 抗体は 573 人の評価可能な患者の 49 人（8.6%）で認められた。両コホートで、抗 S 抗体レベルは、1 回接種した患者より、2 回接種した患者で高かった。1 回目接種後、B 細胞標的療法を受けていた血液がん患者（中央値 1.6 AU/mL［範囲：0-17,244］）では、他の治療を受けていた患者（191.6

---

[523] M. B. Moor, et al. Humoral and cellular responses to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with a history of DC20 B-cell-depleting therapy (RituxiVac): an investigator-initiated, single centre, open-label study. Lancet Rheumatol, September 7 (online), 2021.
[524] R. T. Shroff, et al. Immune responses to two and three doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in adults with solid tumors. Nat Med, September 30 (online), 2021.

［0-40,000］，p<0.001）や固形がんの患者（246.4［0-40,000］，p<0.001）より、抗 S 抗体レベルが低かった。1 回目のワクチン接種後の抗 S 抗体レベルは、実施中の抗新生物治療モダリティーによって異なっており、化学療法単独（157.7 AU/mL［範囲：0-40,000］）または免疫療法との組み合わせ（118.7［14.1-38,727］）の治療を受けている患者では最低の中央値で、抗新生物治療を受けていない患者（634.3［0-40,000］，p=0.01）で最も高いレベルだった。2 回接種後の抗体レベルは、HCWs（中央値 2500 U/mL［範囲］：485-2500］）の方がが ん患者（117.0［0-2500］，p<0.001）より高かった [525]。

◎固形がんで免疫療法，化学療法，化学免疫療法を受けていれる患者における mRNA-1273 の免疫原性と安全性を調べたオランダにおける前向き多施設非劣性試験では、12 ヶ月以上の平均余命の 18 歳以上の参加者が、非がん者（コホート A［対照コホート］），免疫療法（コホート B），化学療法（コホート C），化学免疫療法（コホート D）で治療されている病期と組織型を問わない固形がん患者の、4 つのコホートに登録された。参加者は 0.5 ml 中の 100 μg の mRNA-1273 の筋注 2 回接種を 28 日間隔で受けた。プロトコールによる解析（SARS-CoV-2 の感染の既往を示すベースラインの陽性検体［>10 結合抗体単位（BAU）/mL］の患者を除く）を行う主要評価項目は 2 回目接種後 28 日の SARS-CoV-2 spike S1 特異的 IgG 血清抗体応答（SARS-CoV-2 結合抗体濃度＞10 BAU/mL）だった。主要評価項目の解析については、10%の辺縁の非劣性デザインが用いられた。少なくとも 1 回のワクチン接種をした全患者での有害事象も調べ、既にベースラインで抗体陽性（>10 BAU/mL）だった人を除いて、少なくとも 1 回のワクチン接種をした人で自発的有害事象を記録した。2021 年 2 月 17 日～3 月 12 日に、791 人の参加者が登録され、中央値 122 日（IQR：118-128）の間、経過観察された。SARS-CoV-2 結合抗体応答は、ホート A の 240 人の評価可能な参加者の 240 人（100%［95%CI：98-100］）に、コホート B の 131 人の評価可能な参加者の 130 人（99%［96->99］）に、コホート C の 229 人の評価可能な参加者の中の 223 人（97%［94-99］）に、コホート D の 143 人の評価可能な参加者の中で 143 人（100%［97-100］）に認められた。各患者コホートにおける SARS-CoV-2 結合抗体応答は、コホート A と比較して非劣性だった。新たな安全性のシグナルは認められなかった。コホート A ではグレード 3 以上の重篤な有害事象は起こらず、コホート B の 137 人中 3 人（2%），コホート C の 244 人中 6 人（2%），コホート D の 163 人中 1 人（1%）に起こり、4 事象（2 例の熱，下痢と熱のある好中球減少症が 1 例ずつ）がワクチンと関連している可能性があった。ワクチン関連死亡は無かった [526]。

---

[525] M. J. Mair, et al. Humoral immune response in hematooncological patients and health care workers who received SARS-CoV-2 vaccinations. JAMA Oncol, September 30 (online), 2021.

[526] S. F. Oosting, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccination in patients receiving chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy for solid tumours: a prospective, multicentre, non-inferiority trial. Lancet Oncol, November 9 (online), 2021,

（14）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）[527]。

［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。］

---

[527] B. J. Boyarsky, et al. Immunogenicity of a single dose of SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in solid organ transplant recipients. JAMA, 325, 17, 1784-1786, 2021.

☆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 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[528]。
［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

[528] B. J. Boyarsky, et al. Antibody responses to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. JAMA, 325, 21, 2204-2206, 2021

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 [529]。

［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。］

◎実質臓器移植（SOT）レシピエントにおける mRNA ワクチンへの液性応答を調べた南フ

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

ランスの単施設研究では、心臓，腎臓，肝臓，すい臓の移植を受けた患者が 2021 年 1 月 7 日からワクチン接種を受けたが、ワクチン接種前と接種後に抗 SARS-CoV-2 spike タンパク抗体がモニターされた。2021 年 4 月 16 日までに、施設で経過観察している 2666 人の SOT レシピエントのうち 950 人が少なくとも 1 回の mRNA ワクチンを接種し（BNT162b2, n=942 ; mRNA-1273，n=8）、抗体をモニターされた。50 人の患者はモニター無くワクチン接種し、80 人の患者は翌月にワクチン接種を予定していて、257 人はワクチン接種を断った。残りの 1329 人の患者から連絡が無かった。950 人の患者のうち 895 人で 1 回目接種の直前の抗体スクリーニングが利用可能だった。抗 SARS-CoV-2 抗体の陽性率は 2.1%（19/895）（95%CI : 1.3-3.3）だった。既に抗体陽性だった 19 人のうち 5 人だけが、症候性 COVID-19 だった。全部で 576 人の患者が 28 日目に 2 回目の接種を行った。2 回目の接種前の抗 SARS-CoV-2 抗体の陽性率は 6.4%（37/576）（95%CI : 4.6-8.8）だった。2 回目接種後 4 週間の経過観察をした 367 人の患者では、抗 SARS-CoV-2 抗体陽性率はベースラインの 1.4%（5/365，95%CI : 0.4-3.2）から、28 日目の 6.3%（23/367，4.0-9.3）、2 回目接種の 1 ヶ月後の 33.8%（124/367，29.0-38.9）へ上昇した。mRNA ワクチンへの認容性は良好で、下肢の不全麻痺が起こった肝臓レシピエントの 1 人を除いて、重篤な有害事象は無かった。腎レシピエントと肝レシピエントの腎機能と肝酵素は 1 回目接種前と 1 回目接種の 28 日後で安定して維持されていた。腎レシピエントの 1 例で 1 回目接種後 3 週間で受診し、薬剤誘発脱水と関係したクレアチニン・レベルの 50%上昇が認められた。患者は水分補給と利尿剤の減少で回復した。モニター無しでワクチン接種し、研究対象となっていない 1 例で、急性細胞性拒絶が起こった [530]。

☆実質臓器のレシピエントでは、SARS-CoV-2 に対するワクチンの 2 回接種に対する弱い免疫応答が観察されている。また、2 回のワクチン接種を行った移植レシピエントにおいて COVID-19 の重症例が報告されている。これらの報告から、フランス健康省は免疫不全患者に対して 3 回目のワクチン接種を奨励した。mRNA ワクチンである BNT162b2 の 3 回目の接種を行った 101 人の連続した実質臓器移植のレシピエントの群の液性応答（平均年齢［SD］58 歳［2］，69%が男性）に関するトゥールーズ大学病院の報告では、対象は 78 人の腎移植レシピエント，12 人の肝移植レシピエント，8 人の肺移植または心臓移植レシピエント，3 人の膵移植レシピエントだった。初めの 2 回の接種は 1 ヶ月間隔で接種され、3 回目の接種は 2 回目の接種後 61±1 日で接種された。移植から最初のワクチン接種までの期間は 97±8 ヶ月だった。免疫抑制は、糖質コルチコイド（87%の患者），カルシニューリン阻害剤（79%の患者），ミコフェノール産（63%の患者）ラパマイシン阻害剤の哺乳類標的（30%の患者），ベラタセプト（12%の患者）が用いられていた。SARS-CoV-2 spike タンパクに対する抗体レベルの測定には、Wantai 社の酵素結合免疫吸着検査を用いた。抗体価

[530] O. Marion, et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA vaccine in recipients of solid organ transplants. Ann Int Med, May 25 (online), 2021.

は、キャリビュブレーターが選んだカットオフ信号に対する検体の信号の比（信号ーカットオフ比）で表した。抗 SARS-CoV-2 抗体は、1 回目接種前は 0%（0/101）（95%CI：0-4），2 回目接種前 4%（4/101）（1-10），3 回目接種前 40%（40/99）（31-51），3 回目接種後 4 週間で 68%（67/99）（58-77）だった。3 回目接種前に抗体陰性だった 59 人の患者のうち、3 回目接種後 4 週間で 26 人（44%）が抗体陽性だった（平均［±SD］信号ーカットオフ比 690±293）。3 回目の接種前に抗体陽性だった 40 人の患者全員が、4 週間後に抗体陽性で、抗体価は、3 回目接種前の 36±12 から 3 回目接種後の 2676±350 へ増加した（p<0.001）。抗体応答の無かった患者は、抗体応答のあった患者より、高齢で、免疫抑制の程度が高く、GFR が低い計算値だった。報告の時点では、3 回目のワクチン接種後に COVID-19 が起こった患者はいない。3 回目接種後に重篤な有害事象は報告されず、急性拒絶のエピソードも無かった [531]。

［実質臓器移植のレシピエントに対する BNT162b2 の 3 回目の接種は有意にワクチンの免疫原性を向上させ、どの患者においても COVID-19 は起こらなかった。］

☆mRNA SARS-CoV-2 ワクチンの接種を受けた実質臓器のレシピエントでは低い抗体陽性化率（2 回目接種後 58%）が報告されており、フランス政府では、2021 年 4 月に、2 回の接種で応答しなかった免疫抑制患者で 3 回目の接種を薦めることにした。mRNA-1273 の 2 回接種後に応答が無く 3 回目（100 μg）を受けた腎移植レシピエントでの抗体応答を調べたストラスブルグ大学病院の研究では、全腎移植レシピエントは 2021 年 1 月 20 日～6 月 3 日に外来で経過観察され、COVID-19 の既往が無く、SARS-CoV-2 抗 spike 抗体レベルが、1 回目接種の日と 2 回目接種後 1 ヶ月 50 任意単位（AU：arbitary units）/mL 未満であった患者が対象となった。全患者は 2021 年 4 月 9 日～5 月 12 日に 3 回目のワクチンを接種した。3 回目接種後の抗受容体結合ドメイン IgG 応答は Abbott 社の検査を使って調べられたが、製造元によれば、50 AU/mL を超える抗体価が陽性と考えられる（検出範囲：6.8～80,000 AU/mL；陽性一致率 99.4%，陰性一致率 99.6%）。この検査の結果は in vitro での SARS-CoV-2 の中和と相関することが明らかになっている。2 回目接種後 1 ヶ月で、159 人の腎移植レシピエントが 50 AU/mL 未満の IgG レベルだった。年齢の中央値は 57.6 歳（IQR：49.6-66.1），61.6%は男性，移植からの期間の中央値は 5.3 年（IQR：1.9-11.1）だった。95 人の患者（59.7%）は 2 回接種後抗体応答が認められず（抗体価<6.8 AU/mL）、64 人の患者（40.3%）では陽性限界未満の抗体価だった（抗体価 6.8～49.9 AU/mL）。3 回目のワクチン接種は、2 回目接種後中央値 51 日（IQR：48-59）で行われた。抗体応答は 3 回目接種後中央値 28 日（IQR：27-33）で測定され、78 人の患者（49%）は 50 AU/mL を超える抗体レベルだった（応答者の抗体価の中央値 586 AU/mL［IQR：197.2-1920.1］）。2 回目接種後に弱い応答を認めていた患者では、抗体応答を認めていなかった患者と比較し

[531] N. Kamar, et al. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med, 385, 7, 661-662, August 12, 2021.

て、3 回目の接種で抗体応答を起こし易かった（それぞれ 81.3%対 27.4%；抗体価の平均補正差異 894.89 AU/mL［95%CI：377.41-1410.37］，p=0.001）。タクロリムス，ミコフェノール酸，ステロイドを使っている患者では、他のレジメンで治療されている患者と比較して抗 SARS-CoV-2 抗体が出来にくかった（それぞれ 35%対 63%；抗体価の平均補正差異-697.28 AU/mL［95%CI：-1193.00--201.56］，p=0.006）。3 回目の接種で重篤な有害事象は認めなかった[532]。

◎mRNA ワクチンの標準接種後の応答が不十分な実質臓器の移植レシピエントへの 3 回目のワクチン接種に関するジョン・ホプキンス大学のケース・シリーズでは、2021 年 3 月 20 日～5 月 10 日に 30 人（年齢の中央値 57 歳［IQR：44-62］，17 人が女性，1 人が非白人）が 3 回目の接種を行った。患者にワクチン接種前に COVID-19 と一致する疾患や、PCR 検査での陽性を報告した患者は居なかった。25 人の患者で、タクロリムスまたはシクロスポリンとミコフェノール酸などの免疫抑制剤が維持されていた。更に、副腎皮質ステロイドが 24 人の患者に、シロリムスが 1 人に、ベラタセプトが 1 人に用いられていた。移植から最初のワクチン接種までの期間の中央値は 4.5 年（IQR：2.3-10.5）だった。最初のワクチン接種の間に、30 人の患者のうち 57%が BNT162b2 の 2 回接種を、43%が mRNA-1273 の 2 回接種を受けた。3 回目の接種を受ける中央値 9 日（IQR：2-33）に全患者で spike タンパクに対する抗体を調べた。24 人の患者では抗体価は陰性で、6 人の患者では低い陽性抗体価（抗 S1 IgG が 1.1～4 AU または抗 RBD 汎 Ig が 0.8～50 AU/ml）だった。患者は、彼等の最初のワクチン接種の 2 回目のワクチン接種の後、中央値 67 日（IQR：54-81）で 3 回目のワクチンを接種した。15 人は Ad26.COV2.S を接種し、9 人が mRNA-1273 を、6 人が BNT162b2 を接種した。3 回目接種後、中央値 14 日（IQR：14-17）で抗体検査を行った。3 回目接種前に低い陽性抗体価の 6 人の患者では、3 回目接種後は全員が高い抗体価（抗 S1 IgG が>4 AU または抗 RBD 汎 Ig が>50 AU/ml）だった。反対に、3 回目接種前に抗体価陰性だった 24 人の患者では、6 人（25%）だけが 3 回目接種後高い陽性抗体価となり、2 人（8%）は低い陽性抗体価で、16 人（67%）は陰性のままだった。23 人の患者が 3 回目接種後 7 日の質問を答えた。15 人は軽度～中等度の局所反応を報告し、1 人が強い腕の痛みを報告した。最も多い全身反応は軽度～中等度の疲労で 14 人で認められた。1 人が強い頭痛を、1 人が強い筋痛を報告した。熱を報告した患者は無く、アナフィキシー様反応や神経系合併症も無かった。1 人の心臓レシピエントで、生検で証明された抗体仲介拒絶が急性容量過負荷の状況で 3 回目のワクチン接種後 7 日で起こったが、spike タンパクに対する抗体価の上昇は認められず、心機能は正常で、免疫抑制剤の強化は開始されなかった。付

[532] I. Benotmane, et al. Antibody response after a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients with minimal serologic responses to 2 dose. JAMA, 326, 11, 1063-1065, 2021.

加的経過観察の間、PCR で確定した COVID-19 はどの患者も報告しなかった [533]。

☆☆☆臓器移植レシピエントでは、標準的な SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種の戦略では、免疫原性は不十分だった。カナダで行われた mRNA-1273 の 3 回目の接種とプラセボを比較する無作為化プラセボ対照比較試験では、mRNA-1273 の 2 回接種を受けた臓器移植レシピエントが無作為に、1 対 1 で、mRNA-1273 の 2 回目接種の 2 ヵ月後のスケジュールで（接種スケジュール：0，1，3 ヵ月）mRNA-1273 の 3 回目の接種またはプラセボ接種に割り付けられた。主要評価項目は、4 ヵ月目の少なくとも 100 U/ml（市販品の免疫検査で測定）の抗受容体結合ドメイン（RBD）抗体レベルで特徴付けられる抗体応答だった。この評価項目は事前に特定され、非ヒト霊長類を含む暴露試験における防御的な抗 RBD 抗体価に基づいており、更に、大規模臨床コホートで 50%防御中和を与えるために求められる推計レベルの上の境界として裏付けられていた。副次的評価項目は、検証された代理ウイルス中和検査で測定されたパーセント中和及び多機能 T 細胞応答などだった。120 人の臓器移植レシピエントを登録した。どの患者にも COVID-19 の診断の既往は無かった。ベースラインの特徴は 2 群で同様で、介入前の抗 RBD 抗体レベルと中和抗体レベルも同様だった。参加者の年齢の中央値は 66.6 歳（IQR：63.3-71.4）で、移植から 3 回目の接種までの期間の中央値は 3.16 年（IQR：1.71-6.12）だった。移植からの期間は、僅かにプラセボ群で mRNA-1273 群より短かったが、両群間での免疫抑制剤のタイプ，用量，レベルは非常に類似していて、リンパ球数も類似していた。COVID-19 は 1 人の患者で起こり（プラセボ群，感染前の抗 RBD 抗体レベルは 75 U/ml）、2 人の患者では経過観察の血液検体が提供されなかった。4 ヵ月目で、少なくとも 100 U/ml の抗 RBD 抗体レベルは mRNA-12731 群の 60 人中 33 人（55%），プラセボ群の 57 人中 10 人（18%）だった（相対リスク 3.1［95%CI：1.7-5.8，p<0.0001］）。3 回目接種後、mRNA-1273 群でのウイルス中和のパーセントの中央値は 71%，プラセボ群では 13%で（群間差の 95%CI：11~76）、中和抗体陽性の 30%閾値を超える患者のパーセンテージは、それぞれ 60%及び 25%だった（相対リスク 2.4［95%CI：1.5-4.0］）。SARS-CoV-2 に特異的 T 細胞数の中央値は、mRNA-1273 群の 3 回目接種後で、プラセボ群よりも大きかった（432 vs 67 細胞／$10^6$ CD4+T 細胞，群間差の 95%CI：46-986）。両群の多機能 CD8+T 細胞応答は少なかった。安全性評価では、局所と全身の有害事象は mRNA-1273 の 3 回目接種の方がプラセボより僅かに多かったが、グレード 3 または 4 の有害事象は無く、急性拒絶反応を起こした症例も無かった [534]。

［臓器移植レシピエントにおける 3 回目の mRNA ワクチン接種は、実質的にプラセボより高い免疫原性を持ち、リスクと利益を考慮すれば安全である。プラセボを接種した患者の一

---

[533] W. A. Werbel, et al. Safety and immunogenicity of a third dose SARS-CoV-2 vaccine in solid organ transplant recipients: A case series. Ann Int Med, June 15 (online), 2021.
[534] V. G. Hall, et al. Randomized trial of a third dose of mRNA-1273 vaccine in transplant recipients. N Engl J Med, 385, 13, 1244-1246, September 23, 2021.

部では抗体レベルがほとんど上がっていなかった。このことは、現下の mRNA ワクチンが誘導した B 細胞刺激を反映しており、対照群を評価する重要性を強調する。2 回の mRNA-1273 を接種した臓器移植レシピエントには、3 回目のブースターCOVID-19 ワクチン接種を考慮すべきである。]

◎臓器移植レシピエントにおける mRNA-1273 の 3 回目接種の無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験の副次的評価項目である、臓器移植レシピエントにおける SARS-CoV-2 変異株に対する mRNA-1273 の 2 回目及び 3 回目接種の中和抗体応答を調べた単施設研究では、野生型，アルファ変異株，ベータ変異株，デルタ変異株に対する血清の中和を、代理のウイルス中和検査と spike 擬似型レンチウイルス検査を用いて調べた。全部で 117 人の移植レシピエントが解析された（60 人が mRNA-1273 群，57 人がプラセボ群）。血清は 3 回目接種の 4～6 週前に得られた。2 回接種後、3 つの変異株の全てについて中和能のある患者の割合は、野生型に比べて小さかった。mRNA-1273 の 3 回目接種後、中和応答のある割合は、プラセボに対して、両検査による 3 つの変異株全てについて改善した。デルタ変異株に対する擬似ウイルス中和検査では、mRNA-1273 群では 60 人中 33 人（55%）の患者が陽性だったが、プラセボ群では 57 人中 10 人（18%）だった（差 37 パーセンテージ・ポイント［95%CI : 19-53］）。アルファ変異株については 36 パーセンテージ・ポイント（17-51），ベータ変異株については 31 パーセンテージ・ポイント（15-46）だった。mRNA-1273 群では、野生型ウイルスと比較して、変異株については、特にベータ変異株において、低い中和価だった [535]。

☆造血幹細胞移植（HSCT）のレシピエントにおける COVID-19 感染の予後は悪く、318 人の HSCT（184 人の他家 HSCT エレシピエントと 134 人の自家 HSCT レシピエント）の大規模多施設シリーズでは、COVID-19 診断後の全体の 30 日生存率は特に悲惨で、他家 HSCT レシピエントで 68%（95%CI : 58-77），自家 HSCT レシピエントで 67%（55-78）だった。フランスの研究者は、他家 HSCT 後中央値 23 ヶ月（範囲 : 3-213［IQR : 9-30］）で 2 回の BNT162b2 mRNA ワクチンの連続接種（4 週間隔）を終えた 88 人のレシピエントについて、2 回目接種後中央値 28 日（IQR : 26-31）に spike 糖タンパク受容体結合ドメイン特異的 IgG（IgG［S-RBD］）を定量した。IgG（S-RBD）は 69 人（78%）で定量できたが、3 人では検出されたものの定量化できず（抗 S 抗体価<21 任意単位［AU］/ml）、16 人では検出できなかった（抗 S 抗体価<6.8 AU/ml）。並行して、核タンパク特異的 IgG も 88 人中 7 人で検出され、SARS-CoV-2 暴露の既往を表していた。ワクチン防御の代理測定値として、IgG（S-RBD）抗体価が 4160 AU/ml の上か下かで検体を階層化した。この閾値は、in vitro

[535] D. Kumar, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 variants in transplant recipient after two and three doses of mRNA-1273 vaccine. Ann Int Med, November 23 (online), 2021.

プラーク減少中和検査で 0.95 の確率に対応することが既に明らかにされている。IgG（S-RBD）抗体価が、この閾値の上（n=52）と下（n=36）の患者の特徴を比較では、HSCT とワクチン接種の間隔が 12 ヶ月より大きいことと、末梢血のリンパ球数の絶対数がワクチン接種時に 1 G/L を超えていることが、ワクチン後の IgG（S-RBD）抗体価（4160 AU/ml 以上）と相関していた（両者につき p<0.001）。対照的に、ワクチン接種の 3 ヶ月以内に全身性の免疫抑制剤を投与された患者では、防御を下回る IgG（S-RBD）抗体価だった。ワクチン接種の 3 ヶ月以内の全身性免疫抑制療法と末梢血リンパ球数 1 G/L 未満は、多変量解析で低い IgG（S-RBD）抗体価と独立して相関したが、HSCT とワクチン接種の間隔の相関は消失した。1 回目のワクチン接種から中央値 84 日（範囲 44-121［IQR：65-110］）の経過観察で、このコホートでの COVID-19 感染を認めていない[536]。
［ワクチン 2 回接種後の他家 HSCT レシピエントでは、全体として頻繁な高いレベルの液性免疫応答を認め、超長期に免疫抑制剤を投与されている実質臓器レシピエントでの最近の所見とは対照的だった。HSCT 後のワクチン接種の時期だけよりも、リンパ球数と最近の免疫抑制剤の使用が、液性免疫応答の決定因子であることが分かった。］

◎フランスの大学病院では、BNT162b2 の 2 回接種後 28 日目（SD 6）における抗 spike 糖タンパク受容体結合ドメイン（S-RBD）抗体価が 4160 AU/ml（in vitro のプラーク減少中和検査で 0.95 の確率に相当するため、ワクチン防御の代理数値として用いられている）未満の定量化された低い抗体価に基づき、3 回目の接種を行った HSCT レシピエントの液性応答を報告した。患者は、HSCT の 3 ヶ月後からワクチンを提供され、最初の 2 回の接種は 1 ヶ月間隔で、3 回目の接種は 2 回接種後 51 日（SD 22）に行われた。IgG（S-RBD）抗体は、3 回目接種後平均 26 日（SD 6）に定量化された。42 人の患者（年齢の中央値 59 歳［IQR：50-64］，27 人［65%］が男性，15 人［35%］が女性）が BNT162b2 の 3 回目接種を受けた。全患者は寛解している血液がんのために移植を受けていて、ワクチン接種は 42 人の患者のうち 22 人（52%）で HSCT 後最初の 1 年に開始された。3 回目の接種は抗 SARS-CoV-2 抗体を有意に増加し、IgG（S-RBD）抗体は 737 AU/ml（SD 1009；2.9 log［SD 3.0］から 11,099 AU/ml（SD 18,607；4.05 log［SD 4.3］）に上昇した（p=0.00069）。しかし、42 人の患者のうち 20 人（48%）しか 4160 AU/ml 以上の防御閾値に到達していなかった。多変量解析では、患者に関連した、または移植に関連した因子の中で、防御的抗体閾値に対する上昇と相関していた 2 つは、3 回目の接種時の末梢血の B 細胞数が 0.25 g/L を超えているか（液性免疫とも相関）、2 回目接種後に IgG（S-RBD）の濃度が 1000 AU/ml を超えていることだった。移植に関連した、または疾患に関連した特徴も、ドナーの年齢，性，HSCT とワクチン開始時期の間隔（12 ヶ月以内か超えるか）もブースター接種への応答を予測しなかった。3 回目接種後中央値 53 日（IQR：44.5-59.5）の経過観察で、重篤な有害

536 R. Redjoul, et al. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogenic HSCT recipients. Lancet, 398, 10297, 298-299, July 24, 2021.

事象やワクチン接種者での COVID-19 感染を認めず、GVHD の発生も悪化も認めなかった[537]。

☆腎移植レシピエントにおける BNT162b2 及び ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後の免疫応答を調べたロンドンの研究では、3 群を対象としていて、コホート 1（n=920）は、ワクチン接種後中央値 31 日（IQR：27-35）に、抗体応答を調べている患者である。コホート 2（n=106）は、ワクチン接種後中央値 31 日（29-34）に、spike タンパク（T-SPOT 検査）への細胞性応答と抗体応答をペアにして調べている患者である。コホート 3（n=65）は、ワクチン接種後中央値 28 日（IQR：21-28）で細胞及び抗体応答を調べている医療従事者である。ワクチン接種間隔は、コホート 1 が 74 日（IQR：66-77），コホート 2 が 63 日（63-77），コホート 3 が 67 日（61-70）だった。検体は SARS-CoV-2 ヌクレオカプシドと spike タンパク（抗 S）に対する抗体を検査した。感染の既往は抗体学的に（任意の時における抗ヌクレオカプシド陽性またはワクチン接種前の抗 S 陽性）、または PCR で確認された過去の感染で決められた。コホート 1 とコホート 2 では、ChAdOx1 nCoV-19 を接種した患者のより大きな割合が、BNT162b2 と比較して、移植後 1 年以内にワクチン接種を受けていた。コホート 1 では、17%（152/920）の患者に感染の既往があり、未感染の患者の 55%（425/768）に検出可能な抗 S 抗体があった。BNT162b2 を接種した未感染患者では、ChAdOx1 を接種した患者よりも、より抗体陽性が多くより高い抗 S 抗体価だった。抗体陽性率は、BNT162b2 を接種した患者では 66%（269/410，抗 S 抗体価の中央値 58 BAU/mL［IQR：7.1-722］）で、ChAdOx1 を接種した患者では 44%（156/358，7.1［7.1-39］）だった。多変量解析では、タクロニムスの単剤療法（オッズ比 5.22［95%CI：3.60-7.65］, p<0.0001）と BNT162b2 によるワクチン接種（2.47［1.79-3.43］，p<0.0001）が抗体陽性の割合の上昇と相関していた。移植後 1 年以内のワクチン接種（0.28［0.15-0.55］，p=0.0002）と糖尿病の診断（0.65［0.46-0.92］，p=0.015）は抗体陽性の割合の低下と相関していた。細胞応答を調べたコホート 2 の患者のサブグループでは、75%（79/106）の患者が未感染だった。79 人の未感染患者のうち 9 人（11%）だけがワクチン接種後に検出可能な T 細胞応答があり、移植後最初 1 年以内の未感染患者に T 細胞応答を認めた患者は居なかった。ワクチンのタイプにより、検出可能な T 細胞応答に差異は無く、未感染患者では、BNT162b2 を接種した患者では 18%（7/40）で、ChAdOx1 を接種した患者では 5%（2/39）だった（p=0.15）。BNT162b2 接種後により大きな T 細胞応答が認められた。BNT162b2 では $10^6$ 末梢血単核球（PBMCs）当たり中央値 14 スポット形成単位（SFU）で、ChAdOx1 では 4 SFU/$10^6$ PBMCs だった（p=0.019）。このサブグループにおける未感染患者の抗体陽性化率と抗 S 抗体価も、BNT162b2 の接種後の方が高かった。各ワクチンのタイプについて、抗体と T 細胞応答は未感染の医療従事者よりも有意に低かった。感染の既往があった患者では、5%

[537] R. Redjoul, et al. Antibody response after third BNT162b2 dose in recipients of allogeneic HSCT. Lancet Haematol, September 3 (online), 2021.

（8/152）の患者だけがワクチン接種後に抗体陰性だった。未感染群と同様に、抗 S 抗体は、ChAdOx1 を接種した患者（中央値 622 BAU/mL［IQR：151-1706］）で、BNT162b2 を接種した患者（2350［628-5680］）と比較して、抗 S 抗体価は低かった（p<0.0001）。細胞性応答を評価したサブグループでは、70%（19/27）の患者でワクチン接種後に T 細胞応答を認め、中央値 96 SFU//$10^6$ PBMCs だった。既感染の患者における T 細胞応答は、ワクチンのタイプの間で違いは無く、患者と医療従事者の間でも違いは無かった。細胞性及び抗体の両方を調べた 106 人の患者では、45 人（42%）は両方の測定で検出可能な応答が無く、未感染患者では 56%（44/79）で、既感染患者では 4%（1/27）だった。多変量解析では、タクロリムスの単剤療法は検出可能な応答と相関し（OR 16.5［95%CI：4.7-58.0，p<0.0001］）、移植後 1 年以内のワクチン接種が検出可能な応答が無いことと相関していた（0.14［0.04-0.57］，p=0.006）[538]。

（15）その他の基礎疾患のある患者

**A．自己免疫疾患**

◎スイスの研究者は、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）で治療している連続した 53 人のリウマチ性関節炎患者と 20 人の健常対照者（主として医療従事者から成る）で、抗 SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種により誘導された免疫を調べた。9 人の患者は mRNA-1273 の 2 回接種，残りの全員は BNT162b2 の 2 回接種を受けた。血清検体は、ベースライン，1 回目接種後 3 週，2 回目接種後 2 週で集められた。定量的抗体検査で、SARS-CoV-2 spike タンパク S1 と核タンパクに対する抗体が測定された（この検査は抗 S1 抗体が出来た人をワクチン接種か自然感染か見分けることが出来る）。ウイルス伝播性の中和に対応すると考えられる抗 SARS-CoV-2 S1 検査の閾値は未だ議論の最中であるが、133 U/ml のカットオフ・レベルが提案されている。より低いカットオフ・レベルとして>15 U/ml が示唆されている。1 回目と 2 回目のワクチン接種の間隔及びワクチン接種と検体採取の間隔は患者と対照者の間で同等だった。全てのリウマチ性関節炎の患者は従来型合成，生物学的製剤，分子標的型合成 DMARDs の持続的な治療を受けていた。メトトレキサートが 28 人（53%）の患者で中央値 15 mg/日（IQR：10-20）で用いられていた。53 人のうち 17 人（32%）の患者では低用量プレドニンが使われていて、平均の 1 日量は 5 mg（SD 1.9 mg）だった。患者または対照者の誰もベースライン及び観察期間に COVID-19 を示唆する症状を報告せず、誰も SARS-CoV-2 抗原や RT-PCR 検査で陽性とならなかった。2 人の患者が、ベースラインで無自覚の COVID-19 の既往と考えられる核タンパクへの抗体があり、これらの患者はその後の解析から除外された。SARS-CoV-2 S1 タンパクにワクチンが誘導した抗体価は、リ

[538] M. Prendecki, et al. Immunological responses to SARS-CoV-2 vaccines in kidney transplant recipients. Lancet, 389, 10310, 1482-1484, October 23, 2021.

ウマチ性関節炎の患者では 1 回目接種後 3 週で中央値 0.4 U/ml（IQR：0.4-2.14），2 回目接種後 2 週で 657 U/ml（188-2500）で、対照者（1 回目接種後 3 週で中央値 99.2 U/ml［IQR：24.8-172］；2 回目接種後 2 週で 2500 U/ml（上限）［2500-250］，p<0.0001）よりも有意に低かった。対照者の 20 人中 18 人（90%）は 1 回目接種後に 15 U/ml に達したが、リウマチ性関節炎患者では 51 人中 5 人（10%）だけだった（p<0.001）。20 人の対照者中 9 人（45%）1 回目接種後に 133 U/ml に達したが、リウマチ性関節炎患者では 51 人中 1 人（2%）だけだった（p<0.001）。51 人のリウマチ性関節炎の患者のうち 6 人（12%）は 2 回目接種後も 15 U/ml を超える抗体価を持たず、これらの患者の 4 人は JAK 阻害剤を単独または併用で使用しており、1 人の患者はメトトレキセートとアバタセプトを使っていた。51 人の患者のうち 9 人（18%）は 2 回目接種後も 133 U/ml 未満の抗 S1 抗体価であったが、対照者では 2 回目接種後は全員が高い抗 S1 抗体価だった。従来型合成 DMARD（csDMARD）を用いている 16 人の患者の 13 人（81%），抗サイトカイン生物学的製品を単独または併用で用いている 18 人の患者の 17 人（94%），アバタセプトを用いている 5 人の患者のうち 4 人（80%），JAK 阻害剤を単独または併用で用いている 12 人の患者のうち 8 人（67%）では 2 回目接種後中和能と並ぶ（即ち>15 U/ml）抗体価の液性免疫応答が起こった。抗 S1 抗体価は、年齢，性，疾患の持続期間，低用量プレドニンの使用によって患者間に違いは無かった[539]。

［DMARDs を使っているリウマチ性関節炎の患者と健常者の間ではワクチンが誘導する液性免疫応答の動態は異なると考えられた。リウマチ性関節炎の患者の有意に多くが、中和と対応すると考えられる免疫応答を起こすために 2 回目のワクチン接種を必要とした。］

◎2020 年 12 月 7 日～2021 年 3 月 11 日の大規模接種で、SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンの 2 回接種後 1 ヶ月（中央値 30 日［IQR：28-36］）で抗 RBD 抗体が検出不能だった（<0.4 U/mL）リウマチ性及び筋骨格疾患（RMDs）患者 20 人のケースシリーズでは、多くは女性（95%），白人（90%）で、年齢の中央値は 46 歳（IQR：37-51）だった。60% は BNT162b2 を、40%は mRNA-1273 を接種した。最も多い診断は SLE（50%），次いで筋炎（25%），血管炎（15%）だった。残りの 2 人は、シェーグレン症候群とサルコイドーシスだった。多くの患者は多様な免疫陽性剤を投与されていた（90%）。維持副腎皮質ステロイドは、16 人患者の治療の一部で（80%）、中央値 5 mg（範囲 2.5～55 mg）。リツキシマブ（55%）は最も頻繁に処方されていた生物学的製剤で、ミコフェノール酸（50%）は、最も頻繁に報告された疾患修飾性抗リウマチ薬だった。1 回目接種前のリツキシマブ投与の時期の中央値は 14 週（IQR：7-19）だった。2 人（10%）の参加者だけがリツマキシブまたはミコフェノール酸を投与されず、それぞれベリムマブ及びアザチオプリンとタクロニムスの組み合わせで治療された。3 人の患者では免疫グロブリンの静注が行われた。経過観

---

[539] A. Rubbert-Roth, et al. Anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Lancet Rheumatol, 3, 7, 470-472, July 1 2021.

察中 COVOD-19 の報告された診断は無かった[540]。

◎自己免疫疾患患者における COVID-19 ワクチン接種後の有害事象に関するアムステルダムの報告では、2 つの進行中の前向きコホート研究に登録された全身性自己免疫疾患患者へ質問が送付された。2020 年 4 月 26 日～2021 年 3 月 1 日にアムステルダム・リウマチ・免疫センターからの全自己免疫疾患成人患者とアムステルダム・多発性硬化症センターからの全多発性硬化症成人患者が参加招請された。最初の研究に登録された患者は、同性で同様の年齢（年齢の差異 5 歳未満）の健常対照参加者を募集するよう求められた（義務的ではない）。人口統計学的データと医薬品使用の情報はベースラインで集められ、COVID-19 ワクチンの有害事象は、2021 年 4 月 14 日～4 月 30 日に集められた。参加者は、COVID-19 ワクチンを接種したかどうか尋ねられ、ワクチンを接種した参加者は、接種から最初 7 日以内に起こった局所または全身の有害事象があったか否か報告し、もしあれば、重症度と持続期間を報告した。軽症の有害事象は、毎日の活動を制限しない不快な反応，中等症の有害事象は、毎日の活動を制限する有害事象，重症の有害事象は、受診を必要とする有害事象と定義した。全身性有害事象には、熱，悪寒と震え，全身倦怠，嘔気，下痢，筋痛，関節痛，頭痛，疲労などだった。リウマチ性疾患の患者と健常対照者は、ワクチン接種後最初の 2 ヶ月の間に関節の訴えの数が増えたか否かを尋ねられ、自己免疫疾患の全患者は、ワクチン接種後 2 ヶ月までで自己免疫疾患に変化があったか否かを尋ねられた。患者と健常対照者への付加的質問では、ワクチンが安全の感覚、または QOL を改善したか否かが調べられた。1 回目の COVID-19 ワクチン接種後少なくとも 4 日目に質問に答えた全参加者を解析対象とした。質問は、自己免疫疾患の 2515 人と 903 人の健常対照者に送付され、そのうち 1780 人の患者と 660 人の対照者が質問に答えた。505 人の患者（204 人のリウマチ性関節炎と 81 人の多発性硬化症の患者を含む）と 203 人の健常対照者が 1 回目のワクチンを接種後少なくとも 4 日で質問に答え、解析対象となった。ワクチン接種と質問への回答の間の期間の中央値は患者については 15 日（IQR：10-25）、健常対照者については 15 日（10-34）だっった。患者と健常対照者の両方の平均年齢（SD）は 64 歳（11）で、505 人の患者のうち 329 人（65%）、203 人の対照者のうち 133 人（66%）が女性だった。505 人の患者のうち 348 人（69%）（204 人のリウマチ性関節炎の患者のうち 189 人［93%］及び 81 人の多発性硬化症の患者のうち 59 人［73%］）は免疫抑制剤の治療を受けていた。生物学的製剤は 147 人（29%）の患者に処方され、主として、リウマチ性関節炎患者における TNF 阻害剤と多発性硬化症患者における抗 CD20 療法だった。ChAdOx1 nCoV-19 と BNT162b2 が患者と対照者で最も多いワクチンだった。505 人の患者のうち 231 人（46%），203 人の対照者のうち 104 人（51%）が ChAdOx1 nCoV-19 を接種し、209 人（41%）の患者と 90 人（44%）

---

[540] C. M, Connolly, et al. Absence of humoral response after two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rhumatic and musculoskeletal disease: A case series. Ann Int Med, May 25 (online), 2021.

の対照者が BNT162b2 を接種した。65 人（13%）の患者と 9 人（4%）の対照者は mRNA-1273 を接種した。258 人（51%）の患者と 106 人（52%）の対照者に少なくとも 1 つの軽症の有害事象があり、105 人（21%）の患者と 38 人（19%）の対照者が中等度の有害事象を報告した。重症の有害事象は稀で（505 人の患者のうち 6 人［1%］，対照者では無し）、重篤な有害事象は起こらなかった。全体で、患者と対照者ともに、最も多い有害事象は接種部疼痛で（196［39%］対 82［40%］）、全ワクチン横断的に一貫していた。全身性有害事象は 505 人の患者のうち 222 人（44%）、203 人の健常対照者のうち 82 人（40%）で報告され、最も頻繁なのは疲労と頭痛だった。関節の訴えは対照者よりリウマチ性疾患患者で多かったが（49［10%］対 3［1%］）、小さな割合（26［5%］）の患者だけが、COVID-19 ワクチン接種後 2 ヶ月までの自己免疫疾患の悪化を報告した。424 人のリウマチ性疾患の患者の 26 人（6%）で、COVID-19 ワクチンのために免疫抑制療法が延期された。多変量ロジスティック回帰解析では、何らかの有害事象，全身性有害事象，中等症または重症の有害事象は、患者と対照者の間で同様のオッズで、これはリウマチ性関節炎または多発性硬化症の患者を健常対照者と比較した場合でも一貫していた。年齢は自己免疫状態と中等症または重症の有害事象の間の相関の有意な効果の修飾因子だったが、付加的な年齢階層化（55 歳以下と 55 歳を超える）多変量回帰解析では両方の階層で統計的有意に達しなかった。ChAdOx1 nCoV-19 の接種，女性，若い年齢（55 歳以下）は、COVID-19 ワクチン接種後の、何らかの有害事象，全身性有害事象，中等症または重症の有害事象の報告され易さと、独立して相関していた。1 回目の COVID-19 ワクチン接種後 7 日以内に質問に回答した参加者を解析から除いても、結果は同様のままだった。多くの参加者（289 人の患者のうち 217 人［75%］と 120 人の対照者のうち 91 人［76%］）は 1 回目の COVID-19 ワクチン接種後 2 週間からより安全になったと感じたと報告し、更に、288 人の患者のうち 58 人（20%）及び 120 人の対照者のうち 17 人（14%）は QOL の全体的改善を報告した[541]。
［自己免疫疾患の患者における COVID-19 ワクチンの有害事象は、ワクチンの種類にかかわらず、健常対照者と同様だった。］

☆自己免疫疾患患者における COVID-19 ワクチン後の抗体産生への異なる免疫抑制剤の効果を調べたオランダの研究では、オランダにおける 2 つの進行中の前向きコホート研究の対象となっている自己免疫疾患患者と健常対照者の血清検体を集めた。参加者は、当時高齢者のワクチン接種を優先していたオランダの国家的ワクチン・プログラムを通じた何らかの COVID-19 ワクチンを接種していた。検体は、1 回目または 2 回目の COVID-19 ワクチン接種後に集められた。連続した検体は集められなかった。SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメインに対する抗体陽性率と IgG 抗体価が測定された。ワクチン接種時と少なくとも検体採取時までの薬剤使用と抗体陽性率，IgG 抗体価の間の相関をロジステック

[541] L. Boekel, et al. Adverse events after first COVID-19 vaccination in patients with autoimmune disease, Lancet Rheumatol, 3, 8, E542-E545, August 1, 2021.

及び線形回帰分析で調べた。2020 年 4 月 26 日～2021 年 3 月 1 日に、3682 人のリウマチ性疾患，546 人の多発性硬化症，1147 人の健常対照者が 2 つの前向きコホート研究に参加した。自己免疫疾患患者（n=632）と健常対照者（n=289）の 1 回目（507 人の患者と 239 人の健常対照者）または 2 回目（125 人の患者と 50 人の健常対照者）の COVID-19 ワクチン接種後の検体が集められた。患者と対照者の両方の平均年齢は 63 歳（SD 11）で、632 人の患者のうち 423 人（67%），289 人の対照者のうち 195 人（67%）が女性だった。SARS-CoV-2 感染の既往の無い参加者の中で、1 回目のワクチン接種後の抗体陽性率は、患者で対照者よりも有意に低かったが（432 人の患者のうち 210 人［49%］対 210 人の対照者のうち 154 人［73%］，補正オッズ比 0.33［95%CI：0.23-0.48］，p<0.0001）、主としてメトトレキセートまたは抗 CD20 療法で治療されている患者における低い抗体陽性率のためだった。2 回目のワクチン接種後、抗 CD20 療法（7 人の患者のうち 3 人［43%］）で治療されている患者を除き、抗体陽性率は全ての患者治療サブグループで 80%を超えた。SARS-CoV-2 感染の既往のある患者での 1 回接種後の抗体陽性化率（75 人の患者のうち 72 人［96%］）と IgG 抗体価（127 AU/mL［IQR：27-300］）と、SARS-CoV-2 感染の既往の無い患者における 2 回目接種後の抗体陽性率（106 人の患者のうち 97 人［92%］）と IgG 抗体価（49 AU/mL［IQR：17-134］）の間で、差は認められなかった[542]。
［特定の免疫抑制剤で治療されている高齢患者では、1 回目のワクチン接種後の抗体陽性化は遅れるが、ワクチンにせよ自然感染にせよ、2 回目または繰り返す SARS-CoV-2 への暴露は、免疫抑制剤を投与されている患者での液性免疫を改善する。］

☆免疫仲介性炎症性疾患のために治療的な免疫抑制を行っている患者は COVID-19 のワクチンの臨床試験から除外されていた。メトトレキセートと広く使用されている分子標的薬を用いている患者での COVID-19 ワクチン BNT162b2（接種間隔を拡げる政策のため 1 回接種後の所見）への液性・細胞性免疫応答を、健常対照者と比較した英国のコホート研究では、ロンドンと南東イングランドの特別な乾癬のセンターにおいて、皮膚科学的に確認された乾癬で、メトトレキセートまたは分子標的薬（TNF 阻害薬, IL-17 阻害薬, IL-23 阻害薬）の投与を受けている連続的な患者を募集した。ワクチン接種した、乾癬が無く、全身性免疫抑制療法を受けていないボランティアが健常対照者となった。登録には、全参加者は、BNT162b2 を接種する必要があった。免疫原性は、ワクチン接種の直前と接種後 28 日（±2 日）で評価した。主要評価項目は、野生型 SARS-CoV-2 への中和抗体応答で定義される SARS-CoV-2 糖タンパクへの液性免疫と、ワクチン接種後 28 日における spike 特異的 T 細胞応答（インターフェロンγ，IL-2, IL-21 など）だった。2021 年 1 月 14 日～4 月 4 日に、乾癬の 84 人の患者（17 人がメトトレキセート，27 人が TNK 阻害剤，15 人が IL-17 阻害

[542] L. Boekel, et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune disease in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. Lancet Rheumatol, 3, 11, 778-788, November 1, 2021.

剤，15 人が IL-23 阻害剤で治療している）と 17 人の健常対照者が対象となった。研究対象者は、年齢の中央値 43 歳（IQR：31-52），56 人（55%）が男性，45 人（45%）が女性，85 人（84%）の参加者が白人だった。抗体陽性率は、健常対照者（17 人中 17 人［100%, 95%CI：80-100］）よりも、免疫抑制剤の投与を受けている患者（77 人中 60 人［78%，67-87］）で低く、最も低い率はメトトレキセートの投与を受けている患者だった（15 人中 7 人［47%, 21-73］）。野生型 SARS-CoV-2 に対する中和活性はメトトレキセートの投与を受けている患者（50%阻止希釈 129［IQR：40-236］）で、健常対照者（317［213-487］，p=0.0032）より低かったが、分子標的薬を受けている患者（269［141-418］）では保たれていた。B.1.1.7 変異株に対する中和抗体価は、全参加者で同様に低かった。細胞性免疫は全群で誘導され、メトトレキセートまたは分子標的薬の投与を受けている患者で、対照者と比較して、減衰していなかった[543]。

［抗体陽性率だけでは、治療的免疫抑制療法を受けている免疫仲介性炎症性疾患の患者におけるワクチンの免疫原性を適切に反映していない可能性がある。］

2 回目の接種後 14 日目については、82 人の参加者のデータが利用可能だった。研究集団は、2 回の BNT162b2 接種を受けたメトトレキセート（n=14），TNF 阻害剤（n=19），IL-17 阻害剤（n=14），IL-23 阻害剤（n=20）を投与されている乾癬患者と、15 人の健常対照者だった。研究集団の年齢の中央値は 44 歳（IQR：33-52）で、43 人（52%）が男性で、71 人（87%）が白人だった。全参加者で、2 回接種後検出可能な spike 特異的抗体が認められ、全群（メトトレキセート，分子標的薬，健常対照者）で野生型，アルファ変異株，デルタ変異株に対する中和抗体価は同等だった。対照的に、2 回のワクチン接種後、T 細胞応答が検出可能だったのは、メトトレキセート群（13 人中 8 人［62%（95%CI：32-86）］）と分子標的薬群（50 人中 37 人［74%（60-85），p=0.38］）では、対照群（14 人中 14 人［100%（77-100），p=0.022］）と比較して、低い割合の参加者だった。メトトレキセート群（$10^6$ 細胞当たりサイトカイン分泌細胞の中央値は 160［IQR：10-625］），分子標的薬群（169［25-503］，p=0.56），対照群（185［133-328］，p=0.41）の間で、T 細胞応答の大きさに差は無かった[544]。

［BNT162b2 の 2 回目接種後 14 日において、機能的な液性免疫（中和抗体応答）はメトトレキセートや分子標的薬によって障害されなかった。免疫抑制されている患者の一部では 2 回接種後に T 細胞応答が検出されなかった。］

---

543 S. K. Mahil, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. Lancet Rheumatol, 3, 9, E627-E637, September 1, 2021.

544 S. K. Mahil, et al. Humoral and cellular immunogenicity to a second dose of COVID-19 vaccine BNT162b2 in people receiving methotrexate or targeted immunosuppression: a longitudinal cohort study. Lancet Rheumatol, November 9 (online), 2021.

◎SLE 患者はワクチンの臨床試験では除外されており、COVID-19 ワクチンの安全性に関するデータは不足している。さらに、mRNA ワクチンの使用は、核酸によるトル様受容体の刺激は炎症のリスクを上げると考えられるため、SLE の患者における、これらの新たなワクチン技術の認容性についての相当な懸念が起こしている。国際的な全身性ループスにおける COVID-19 に対するワクチン接種研究（VACOLUP 研究）の主要目的は SLE の患者における、炎症の発生リスクを含む COVID-19 の認容性を患者の視点から評価することである。VACOLUP は、SLE の医学的に確認された診断を自己報告した患者を対象とする、43 の質問からなるウェッブ調査に基づく領域横断研究で、2021 年 3 月 22 日～5 月 17 日に行われた。主要評価項目は、炎症（flare）を含む副作用の発生だった。30 ヵ国からの 696 人（669 人［96%］が女性，27 人［4%］が男性；年齢の中央値は 42 歳［IQR：34-51］）を対象とし、全患者が少なくとも 1 回のワクチンを接種し、343 人（49%）の患者は 2 回目の接種を受けた。最も多いワクチンは BNT162b2 で（399 人［57%］の参加者），CoronaVac（156［22%］の参加者），ChAdOx1 nCoV-19（73 人［10%］の参加者），mRNA-1273（57 人［8%］）だった。副作用は 1 回目接種後 316 人の患者（45%）で、2 回目接種後の 343 人の患者のうち 181 人（53%）で報告され、性（女性 46%［308/609］vs 男性 30%［8/27］，p=0.11），年齢（副作用を報告した患者では中央値 41 歳［IQR：34-50］vs 副作用を報告しなかった患者では 43 歳［IQR：35-52］，p=0.079），ワクチンのタイプ（mRNA ワクチンを接種した患者で 45%［204/456］vs 他の様式のワクチンを接種した患者で 46%［111/239］，p=0.69；ワクチンのタイプが分からない患者を除く）によって違いを認めなかった。2 回目のワクチンを接種した患者で、1 回目の接種後に副作用を報告した患者では、しなかった患者と比較して、2 回目接種後にも副作用を報告し易かった（81%［109/135］vs 35%［72/205］，相対リスク［RR］2.30［95%CI：1.88-2.82］，p<0.0001）。SLE の患者で報告された副作用は 83%（2232/2683）が軽度または中等度の強さ（即ち、日常の仕事を行う能力に影響が無い）だった。696 人の患者のうち 21 人（3%）で医学的に確認された SLE の炎症（SLE flare）を認め、典型的には、COVID-19 ワクチン接種後中央値 3 日（IQR；0-29）での、主に筋骨格症状（19 n 人の患者［90%］）と疲労（18 人の患者［86%］）だった。これらの炎症のために 21 症例のうち 15 例（71%）で SLE の治療が変更され、4 例（19%）が入院した。ワクチン接種前の 1 年間に炎症を認めていた患者では、COVID-19 ワクチン接種後に SLE の炎症が起こるリスクが増加していた（RR 5.52［95%CI：2.17-14.03］，p<0.0001）。副作用や SLE の炎症と、SLE の治療薬または前の SLE の症状の間に有意な相関は認められなかった[545]。

［SLE の患者での COVID-19 ワクチン接種後の副作用は多いが（約 50%）、ほとんどの症例で日常機能に障害を起こさなかった。mRNA ワクチンと他の様式のワクチンでも違いは

---

[545] R. Felten, et al. Tolerance of CIVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. Lancet Rheumatol, 3, 9, E613-E615, September 1, 2021.

無かった。COVID-19 ワクチン接種後の医学的に確認された炎症の数は低かった。ワクチン接種から炎症の発症までの期間の中央値は短く、本当の SLE の炎症と頻繁な予期されたワクチン接種後の副作用を鑑別することは難しいと考えられ、3%の SLE の炎症は過剰評価されている可能性がある。]

◎米国の研究者は、BNT162b2 または mRNA-1273 mRNA ワクチンを接種した後の抗 CD20 モノクローナル抗体で治療中の多発性硬化症（MS）の患者（n=20）を健常対照者（n=10）と比較して、抗原特異的抗体，B 細胞及び T 細胞応答を経時的に調べた。抗 CD20 モノクローナル抗体（aCD20）での治療は、多くの患者で spike 特異的及び受容体結合ドメイン（RBD）特異的抗体と記憶 B 細胞の応答は有意に減少していたが、その効果は最後の aCD20 からの期間が長くなると改善し、B 細胞の再構成の程度も改善した。対照的に、aCD20 で治療された MS の患者は、ワクチン接種後、抗原特異的 CD4 及び CD8 T 細胞応答を生成した。aCD20 による治療では循環濾胞性ヘルパーT（$T_{FH}$）応答と増強した CD8 T 細胞誘導から成る、偏した応答であったが、1 型ヘルパーT（$T_{H1}$）細胞のプライミングは保たれていた。抗 RBD IgG を欠く aCD20 で治療した MS 患者は、循環 $T_{FH}$ 応答が最も重篤に欠け、CD8 T 細胞応答は強かった [546]。

◎多発性硬化症（MS）で B 細胞枯渇療法を行っている患者において、ワクチンの COVID-19 に特異的な免疫を産生する能力を調べたイスラエルの病院の単施設研究では、オクレリズマブ（ocrelizumab）で治療された MS 患者，健常対照者，未治療の MS 患者を対象とした。ワクチン接種は 2020 年 12 月～2021 年 4 月に行われた。参加者は抗体を調べるために BNT162b2 の 2 回接種後 2～4 週、T 細胞を調べるために 2～8 週で供血した。ワクチン接種後に SARS-CoV-2 特異的抗体及び T 細胞応答が有る、オクレリズマブで治療した患者の中での割合を評価した。全参加者が SARS-CoV-2 抗体検査を受け、29 人のオクレリズマブ治療患者と 15 人の健常対照者が SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答の検査を受けた。112 人の参加者のうち、49 人（43.8% ; 33 人［67.3%］が女性，平均［SD］年齢 47.9 歳［13.3］）が MS でオクレリズマブで治療され、23 人（20.5% ; 18 人［78.3%］が女性，平均［SD］年齢 49 歳［13.4］）が MS で疾患修飾療法で治療されず、40 人（35.7% ; 25 人［62.5%］が女性，平均［SD］年齢 45.3 歳［16］）は健常対照者だった。29 人のオクレリズマブで治療された患者のうち 26 人（89.7%）と 15 人の健常対照者のうち 15 人（100%）ではワクチン接種後同レベルの SARS-CoV-2 特異的 T 細胞が有った（それぞれ、平均［SD］15.4［7.6］vs 14.3［6.3］のスポット形成細胞）。平均抗体価と抗体陽性の割合はオクレリズマブで治療された患者（S1/S2 について平均［SD］抗体価 26.2 AU/mL［49.2］，抗体陽性率

[546] S. A. Apostolidis, et al. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. Nat Med, 27, 1990-2001, 2021.

40 人中 10 人［25%］; 受容体結合ドメインについて 376.5 AU/mL［907.6］，49 人中 20 人［40.8%］）で、健常対照者（S1/S2 について平均［SD］抗体価 238 AU/mL［100］，抗体陽性率 100%；受容体結合ドメインについて 12,712 AU/mL［9114］，100%）及び未治療患者（S1/S2 について平均［SD］抗体価 288.3 AU/mL［113.8］，抗体陽性率 100%；受容体結合ドメインについて 10,877 AU/mL［9476］，100%）と比較して低く、オクレリズマブ輸注からの時間と正の相関が認められた（S1/S2 について r=0.7，p<0.001，受容体結合ドメインについて r=0.4，p=0.04）[547]。

◎多発性硬化症（MS）の診断と診断され、18 歳以上の患者で、mRNA-1273 または BNT162b2 のワクチン接種を予定している患者を対象としたスイスの単施設前向き観察コホート研究では、除外基準は、MS の疾患修飾療法（DMT）以外のワクチンへの応答に影響する治療と検査で確認された症候性 SARS-CoV-2 感染の既往だった。血清検体が t0（ワクチンの 1 回目接種の前 2 週間以内），t1（2 回目接種後 21～35 日）で集められた。SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメインに対する IgG の定量には化学発光微粒子免疫検査が用いられた（21-40,000AU/mL；抗体陽性カットオフ 50 AU/mL）。CD19+B 細胞は t0 に蛍光活性化セルソーティングで測定された。最後の抗 CD20 投与からの期間（DMTs）及び CD19+B 細胞数と、log 転換した SARS-CoV-2 IgG との間の相関を、年齢と性で補正し線形モデルで調べた。2021 年 2 月 25 日～5 月 11 日に 120 人を、以下の治療に募集した。抗 CD20（n=58，オクレリズマブが 32，リツキシマブが 25，オファツムマブが 1），スフィンゴジン-1-リン酸受容体（S1P）修飾薬（n=9，フィンゴリモドが 7，オザニモドが 2），クラドリビネ（n=15），テリフノミド（n=24），無治療（n=14）だった。全員が 2 回のワクチン接種を受けた（接間隔の中央値 28 日［IQR：28-30］）。T0 と 1 回目接種の間の中央値は 0（0-0），2 回目の接種と t1 の間中央値は 26 日（21-32）だった。T0 では 4 人が陽性結果で（クラドリビネ n=1，抗 CD20 n=2，無治療 n=1）、その後の解析から除外された。t1 で抗体陰性のままだった患者の割合は、抗 CD20 群で 48.2%，S1P 修飾薬群で 33.3%，クラドリビネ群で 7.1%，テリフノミド群で 0%，無治療群で 0%だった。無治療と比較して、抗 CD20（β=-2.19，p<0.001）と S1P 修飾薬（β=-1.92，p<0.001）は低い SARS-CoV-2 IgG と相関したが、テリフロミド（β=-0.01，p=0.98）とクラリドビネ（β=-0.39，p=0.44）では有意な違いは認められなかった。MS におけるリツキシマブの投与量が少なく、経過観察中に視神経脊髄炎の事例があったために、CD19+B 及び CD19+CD27+記憶 B 細胞を定期的に測定し（少なくとも 3 ヶ月毎）、CD19+CD27+細胞集団が増えている（≧1 細胞/μL）症例だけにおいて、安定している患者にオクレリズマブとリツキシマブの投与を予定した。最後の抗 CD20 投与と 1 回目のワクチン接種の間の中央値は 7.1 ヶ月（IQR：4.3-9.3）で、19 人（34.5%）は最後の

[547] L. Brill, et al. Humoral and T-cell response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. JAMA Neurology, September 23 (online), 2021.

抗 CD20 投与の 6～9 ヶ月で 1 回目接種を受け、15 人（27.3%）は 9 ヶ月以上で受けた。CD19+B 細胞は最後の投与後 6 ヶ月で再集団化を始めた。最後の抗 CD20 投与後の時間とともに SARS-CoV-2 IgG と CD19+B 細胞数の進歩的な増加が認められた。リツキシマブとオクレリズマブを別に解析すると、相関は同様だった。ワクチン接種を待っている間に再燃した患者は居なかった[548]。

◎リウマチ性関節炎または乾癬性関節炎のため COVID-19 ワクチン接種時に JAK 阻害剤で治療されていて、COVID-19 ワクチンの完全な接種の完了（BNT162b2，mRNA-1273，ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種；Ad26.COV2.S の 1 回接種；SARS-CoV-2 感染の既往後、何れかのワクチンの 1 回接種）後少なくとも 2 週間で抗体検査（抗 spike IgG）を行ったコホートの患者のフランスの研究では、非応答者に関係する因子を同定するため、応答者と非応答者を比較した。13 施設からの 113 人の患者が対象となり、2021 年 3 月 16 日～7 月 22 日に抗体検査が行われた。113 人の患者のうち、98 人（87%）はリウマチ性関節炎で、15 人（13%）が乾癬性関節炎だった。平均年齢 61.8 歳（SD 12.5）で 81 人（72%）の患者は女性，32 人（28%）は男性だった。56 人（50%）はバリシチニブを、30 人（27%）はトファシチニブ，27 人（24%）はウパダシチニブを使っていた。2 人（2%）の患者を除き、JAK 阻害剤の治療はワクチン前後で中止されなかった。9 人（8%）の患者は確認された SARS-CoV-2 感染の既往があり、そのうち 4 人（44%）がフランスの推薦に従って 1 回のワクチンを、5 人（55%）は 2 回のワクチンを接種した。SARS-CoV-2 感染の既往の無い 104 人の患者では、5 人（5%）が 3 回目のワクチンを接種した。2 回の接種間隔の平均（3 回目の接種をした人では、最初の 2 回について）は BNT162b2 と mRNA-1273 では 4.5 週（SD 0.96），ChAdOx1 nCoV-19 では 11.3 週（2.0）だった。抗体検査は、ワクチンの最終接種後平均 8.7 週（SD 5.2）で行われた。全体の応答率（検査キット製造者のカットオフ値で抗 spike 抗体が検出できる患者の割合）は 88%（100/113）だった。非応答者は応答者より高齢だった（p=0.020）。非応答者は、ウパダシチニブ（26%［7/27］）でバリシチニブ（9%［5/56］）やトファシチニブ（3%［1/30］）より高かったが、ワクチン接種時の平均年齢はウパシチニブと他の JAK 阻害剤で違いはなかった（61.4 歳［SD 11.5］対 61.9 歳［12.8］，p=0.51）。ウパダシチニブを投与されている 7 人の非応答者のうちの 4 人を除いて、非応答者は全て 65 歳以上だった。抗体価は、トファシチニブまたはバリシチニブで治療されている患者において、ウパダシチニブで治療されている患者よりも高かった。最後のワクチン接種から抗体検査までの期間は、非応答者において、応答者よりも、僅かに長かった（11.3 週［SD 5.9］対 8.3［5.0］，p=0.099）。メトトレキセート，副腎皮質ステロイド，JAK 阻害剤の用量，疾患活動性，ワクチンのタイプなどの他のパラメータの何れも、非応答者と相関しなかった。

---

548 G. Disanto, et al. Association of disease-modifying treatment and anti-CD20 infusion timing with humoral response to 2 SARS-CoV-2 vaccines in patients with multiple sclerosis. JAMA Neurology, September 23 (online), 2021.

リツキシマブの使用の既往（18［16%］）は非応答者と相関しなかったが、最終のリツキシマブの投与はワクチン接種の 6 ヶ月以上前だった [549]。

◎スイスでは、通常のワクチン接種レジメン後 12 週で抗 S1 応答を起こさなかった全リウマチ性関節炎の患者に 3 回目のワクチンを提供した。特に、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）は以前のワクチン接種期間に止められていなかった。血清検体が 3 回目のワクチン接種の前と 2 週間後に集められた。SARS-CoV-2 S1（範囲 0.4-2500 U/ml）と SARS-CoV-2 核タンパクを測定する定量的抗体検査を行い、無症候 SARS-CoV-2 感染を同定した。この検査の結果は、示唆された 133 U/mL のカットオフ・レベルで、SARS-CoV-2 の in vitro 中和と相関を示していた。2021 年 7 月 14 日～8 月 25 日に、mRNA に基づく抗 SARS-CoV-2 ワクチンの 2 回接種への応答が、無いか最小限であるリウマチ性関節炎の 17 人の患者が 3 回目のワクチンを受けた。これらの患者の全員に、同じ製造者のワクチンが用いられた。多くの患者は、通常の DMARD と生物製剤（5 人［29%］）またはヤヌス・キナーゼ（JAK）阻害剤（5 人［29%］）の組み合わせで治療されていた。他の患者は、単一療法（通常の DMARD n=1，生物学的 DMARD n=3，JAK 阻害剤 n=3）で治療されていた。17 人中 16 人の患者は一時的に DMARD 治療を中断することに同意した。1 人は同時的なクローン病の以前の再燃のためにレフルノミドと TNF 阻害剤を続けた。3 回目のワクチン接種直前には、抗 S1 抗体の低いかまたは認められなかった（中央値 19.5 U/mL［IQR：0.45-48］）。3 回目のワクチン接種後 2 週間で、抗 S1 抗体の有意な上昇が認められた（中央値 2500 U/mL［IQR：798-2500］，p<0.0001）。12 人（71%）の患者は最大の抗 S1 抗体価（2500 U/mL の検査上限）で、3 人は中等度の抗 S1 抗体価だった。連日の 5 mg プレドニゾロンが続けられた 2 人の患者では、DMARD 投薬（1 人はメトトレキセートとバリシチニブ，他方はレフルノミド，ヒドロキシクロロキン，アナキンラ）を中止していたが、3 回目の接種後、閾値の 133 U/mL を超える抗体価とならなかった。6 人の患者（35%）では連日中央値 5 mg（IQR：5-5）のプレドニゾロンを同時的使っていて、プレドニゾロンを用いていない患者（中央値 2500 U/mL［IQR：2500-2500］）では、用いている患者と比較して、抗 S1 抗体価（515［119-859］）は有意に高かった（p=0.001）。DMARD 中止期間に、疾患活動性の上昇が、約半分の患者で認められた [550]。

---

[549] R. Seror, et al. Do JAK inhibitor affect immune response to COVID-19 vaccination? Data from the MAJIK-SER registry. Lancet Rheumatol, October 6 (online), 2021.
[550] K. Schmiedeberg, et al. Efficacy and tolerability of a third dose of an mRNA anti-SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatid arthritis with absent or minimal serological response to two previous doses. Lancet Rheumatol, October 26 (online), 2021.

B．腎不全／透析患者

☆腎不全の患者は SARS-CoV-2 感染のリスクが高く、効果的なワクチンが強く求められる。mRNA ワクチンが、透析患者（DP）や腎移植レシピエント（KTR）において、健常対照者（HC）と比較して、B 細胞や形質細胞をどの程度誘導するかは分っていない。ドイツの研究者は、35 人の HC，44 人の DP，40 人の KTR の液性及び B 細胞応答を調べた。HC と比較して、KTR や DP では、抗 BNT162b2 応答が顕著に障害されていた。DP では、応答は遅延し（2 回目接種後 3～4 週）、抗 S1 IgG 及び IgA 陽性率は低下していて、それぞれ 70.5%及び 68.2%だった。一方、KTR では、認識されなかった感染の既往があり、抗 S1 抗体が出来た 1 人の患者を除いて、IgG 応答が認められなかった。抗原特異的 B 細胞（RBD+）の多くは HC において形質芽細胞やスイッチ後の記憶 B 細胞分画で認められたが、RBD+ B 細胞は、DP や KTR からのスイッチ前とナイーヴ B 細胞に多かった。コホートの抗原特異的循環形質芽細胞の頻度と絶対数は Ig 応答と相関していて、他のワクチンでは報告されていない特徴だった [551]。

［免疫抑制は mRNA ワクチン接種後の障害された防御免疫となっていて、Ig 誘導や対応する形質芽細胞や記憶 B 細胞の生成が障害されていた。］

☆透析患者と腎移植レシピエントは、COVID-19 関連疾患や死亡に弱い。ドイツでは、医療従事者，透析患者，腎移植のレシピエントなどの 3100 人以上の参加者において、mRNA ワクチンである BNT162b2 または mRNA-1273 のブースト・ワクチン接種に対する 8 週間の間の特異的な細胞性（IFN-γ放出試験とフロー・サイトメトリー）or／and 液性免疫応答（ELISA）を調べる多施設前向き観察研究を行った。SARS-CoV-2 ワクチン接種は、透析患者において、医療従事者と同様の抗体陽性化効果（>95%）を誘導したが、腎移植レシピエントでは顕著に障害されていた（42%）。T 細胞免疫も、概ね液性免疫と類似していた。抗体陽性化の失敗の大きなリスク因子は、免疫抑制剤の数とタイプ（ベラタセプト，MMF-MPA，カルシニュウリン阻害剤）及びワクチンのタイプ（BNT162b2）だった。mRNA-127 で誘導された抗体陽性化率は、BNT162b2 と比較して、透析患者で 97%及び 88%（p<0.001），移植レシピエントで 49%及び 26%だった（p<0.001）。Spike タンパクの新しい結合ドメイン（RBD）に対する特異的な IgG 抗体は、mRNA-1273 の接種を行った透析患者で（95%）、BNT162b2（85%）と比較して高かった（p<0.001）。ワクチンは安全で、高度に有効で、ブースト・ワクチン接種後、パンデミック第 3 期の間に透析患者における症候性 COVID-19 と死亡疾患の発生率をほぼ完全に防いだ [552]。

---

[551] H. Rincon-Arevalo, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. Sci Immnunol, June 15 (first release), 2021.

[552] J. Stumpf, et al. Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients: A prospective, multicenter observational

［mRNA-1273 と BNT162b2 の差の最も単純な説明は、mRNA-1273 の 3 倍以上の抗原量と取扱いの容易さである。免疫が十分な人では無視出来る差であるが、免疫不全患者では重要である。］

◎透析患者や腎移植レシピエントを含む、慢性腎臓疾患（CKD）の患者における SARS-CoV-2 ワクチン接種後の免疫の代理測定値を評価した研究とプレプリントについての英国レビューでは、35 の研究（28 の公刊，7 のプレプリント）を認め、標本規模は 23 人～1140 人の参加者で、ワクチン接種後の経過観察は 1 週～1 ヵ月の範囲だった。これらの研究のうち 17 では対照群を登録していた。透析患者についての 22 研究では、mRNA ワクチンの 1 回接種後 18%～53%，2 回接種後 70%～96%で抗体産生が認められた。移植レシピエントについての 14 研究では、mRNA ワクチンの 2 回接種後に 3%～59%が検出可能な液性及び細胞性応答を起こした。ワクチン接種後、再発や *de novo* の糸球体腎炎及び急性移植片拒絶が報告された事例が何例かあり、調査を持続する必要性を示唆していた [553]。

☆BNT-162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の接種を受けた施設での血液透析患者における中和抗体（nAbs）の誘導を調べた英国の研究では、英国中の血液透析の患者のメタコホートを要約した。この多施設コホート研究では、ワクチン接種後の抗体応答を、関心のある事前に特定されたコホートの間で比較した。野生型，Asp614Gly 変異株（D614G），VOCs であるアルファ（B.1.1.7），ベータ（B.1.351），デルタ（B.1.617.2）と同様の spike に対する高速生ウイルス中和検査を用いた。最初の中間解析では、BNT162b2 と ChAdOx1 nCoV-19 によって誘導される中和抗体応答には差が無いという仮説を試した。178 人の患者において、ワクチン接種前，1 回目接種後中央値 28 日（IQR：26-35），2 回目接種後 33 日（26-48）に血清を採取した。ChAdOx1 nCoV-19 と BNT162b2 の接種者間で、年齢（中央値 63.2 歳 vs 63.1 歳），性（34.0%対 38.1%が女性），民族，糖尿病の存在、免疫抑制状態に有意な違いは無かった。最初に、ワクチン前に抗体陰性の人（ELISA で検出可能な抗 S IgG が無いか、野生型または D614G に対する nAbs が無く、ワクチン接種開始前に PCR 検査で陽性が無い）について、ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 の 2 回接種後 33 日目の nAbs 応答を調べた。BNT162b2 は全 5 変異株にわたって nAbs 抗体価（nAbTs）を誘導した（50%阻止を達成するのに必要な nAbsTs の中央値［$IC_{50}$］は野生型に対して 582，D614G に対して 327，アルファに対して 174，ベータに対して 136，デルタに対して 267）。ChAdOx1 nCoV-19 への応答は BNT162b2 と比較して顕著に減少していて、アルファ（>4 倍の低下，$IC_{50}$>40 の検出限界以下），ベータ（>3 倍の低下， 検出限界以下），デルタ（>6 倍の低下，

---

study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. Lancet Regional Health Europe, 100178, July 22 (online), 2021.

553 E. J. Carr, et al. Review of early immune response to SARS-CoV-2 vaccination among patients with CKD. Kidney Int Rep 2021, in persss, July 5 (online), 2021.

定量化範囲以下）に対する重症からの防御の相関より下に低下していると考えられた。nAbsT で階層化すると（低［$IC_{50}$ <40］，中［$IC_{50}$ 40-256］，高［$IC_{50}$ >256］）、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後の、BNT162b2 へと比較しての、応答の異なる分布が良く分かった（順序付きロジステック回帰におけるワクチンの効果についての ANOVA で p<0.0001）。感染の既往のある患者での同様の解析では、ChAdOx1 nCoV-19 と BNT162b2 の間の差はより小さく、ChAdOx1 nCoV-19 は全ての変異株について nAbT $IC_{50}$ の中央値は>150 で、ある状況においては、アデノウイルス・ベクター・ワクチンが有用であることを示唆していた [554]。

［健常人との比較では、BNT162b2 に対しては、透析患者も健常者（両方とも未感染）も同様の応答だったが、ChAdOx1 nCoV-19 へは透析患者では減衰した応答だった。透析患者の BNT162b2 への応答は高齢患者では減衰していた。］

### C．COVID-19 の後遺症のある人

☆COVID-19 の後遺症のある人に、SARS-CoV-2 に対するワクチン接種を行った場合、症状を悪化させる危険があり、そのことで一般のワクチン控えを助長してしまう可能性がある。COVID-19 での持続している患者における SARS-CoV-2 ワクチン後の QOL や症状を調べた英国の研究では、英国の単一病院に入院した 163 人の患者を前向きに観察研究に募集し、入院後 8 ヶ月目（2020 年 12 月～2021 年 1 月）に経過観察を行い、8 ヶ月目で症状があって、BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 を 2021 年 1 月～2 月に接種した患者を対象とした。全参加者は、ワクチン接種後約 1 ヶ月に再度評価され、QOL や症状の調査が繰り返され、また、症状が改善したか、変わらないか、悪化したかの特異的な質問をした。8 ヶ月経過観察で受診した 78 人の参加者のうち、2 人は接触出来ず、32 人はワクチンを接種していなかった。残りの少なくとも 1 回のワクチンを接種した 44 人のうち、36 人（82%）が少なくとも 1 つの持続的症状を報告し、解析の対象になった。参加者の 8 ヶ月目の持続的症状の負荷は高く、1 患者につき中央値 4 つ（IQR：2-5）の症状があり、全部で 159 の症状があった。症状は広く多様で多くの臓器にわたっており、疲労（75%），息切れ（61%），不眠（53%）などが多かった。このワクチン接種前の時点では、QOL は人口の標準から顕著に低下していて、Mental Compornent Summary スコアの中央値は 40（IQR：29-50），Physical Component Summary スコアの中央値は 35（25-40）だった。参加者は、ワクチン接種後中央値 30 日（IQR：26-36）で電話を受け、症状と QOL の変化を調べられた。ワクチン接種前に報告された 159 の症状の中で、37（23.2%）は改善し、9（5.6%）は悪化し、113（71.1%）は変わらなかった。ワクチン接種の前後で、QOL の指標も有意な悪化は認められなかった（SEF-36 比較の全てについて p>0.1）。WEMWBS で測定された精神の健康

---

554 E. J. Carr, et al. Neutralising antibodies after COVID-19 vaccination in UK haemodialysis patients. Lancet, 398, 10305, 1038-1041, September 18, 2021.

もワクチン接種の前後で変わらなかった（それぞれ中央値 49［IQR：42-54］対 50［40-59］）。大部分（26/36［72%］）の人は、ワクチン接種後、熱（44%），筋痛（22%），頭痛（19%）などの一時的な（<72 時間の持続）全身性副反応を報告した。これは、SARS-CoV-2 感染の既往のある人でのワクチンの副反応についての他の観察研究とも一致していた。BNT162b2（n=18）と ChAdOx1 nCoV-19（n=18）の間で、測定された結果に何ら違いは無かった（全比較について p>0.1）[555]。

D．その他の疾患の患者

☆肝硬変の患者は、ワクチンの低応答性と関係する免疫不全がある。米国退役軍人医療組織において COVID-19 mRNA ワクチンを少なくとも 1 回接種した肝硬変患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、2020 年 12 月 18 日～2021 年 3 月 17 日に、少なくとも 1 回の BNT162b2 または mRNA-1273 を接種した患者（n=20,037）が、20,037 人の未接種の対照患者（COVID-19 の感染と重症化のリスクが同等）と傾向を適合させ、ワクチン接種と新たな COVID-19 感染及び COVID-19 による入院と死亡を評価した。研究コホートにおいてワクチン接種した人の年齢の中央値（IQR）は 69.1 歳（8.4）で、ワクチン接種または未接種の各群の参加者の 19,465 人（97.2%）は男性で、米国の退役軍人の人口と一致していた。mRNA-1273 は 10,236 人（51%），BNT162b2 は 9801 人（49%）だった。どちらかのワクチンの 1 回目接種を受けて 42 日以上経過観察した患者の 99.7%の患者が、2 回目の接種を受けていた。ワクチン接種者における COVID-19 感染は、1 回目接種後 0～7 日，7～14 日，14～21 日，21～28 日では対照群と同様だった。28 日目以後、mRNA ワクチンの 1 回接種は COVID-19 感染の 64.8%の減少，COVID-19 感染による入院または死亡の 100%の防御と相関した。1 回目接種後の減少した COVID-19 感染の相関は、非対償性肝硬変の患者（50.3%）では、対償性肝硬変患者（66.8%）と比較して、低かった。2 回目の接種は、7 日目以後、COVID-19 感染の 78.6%の減少，100%の COVID-19 関連の入院または死亡の減少と相関した [556]。

［肝硬変患者では、mRNA ワクチン接種の COVID-19 感染の減少は遅れて中等度だったが、COVID-19 入院と関連死の減少は良好だった。］

◎免疫抑制剤で治療されている慢性炎症性疾患（ICD）における mRNA に基づく SARS-CoV-2 ワクチンの免疫原性を調べた米国の ICD 紹介施設における前向き研究では、早期の

---

555 D. T. Arnold, et al. Symptoms after COVID-19 vaccination in patients with persistent symptoms after acute infection: a case series. Ann Int Med, May 25 (online), 2021.

556 B. V. John, et al. Association of BNT162b2 mRNA and mRNA-1273 vaccines with COVID-19 infecton and hospitalization among patients with cirrhosis. JAMA Intern Med, July 13 (online), 2021.

COVID-19 ワクチン接種の対象となった確認された CID 成人患者を対象とし全ての年齢の医療従事者と 65 歳を超える患者を含んでいた。免疫が正常な人は別に医療従事者から募集された。全参加者は 2020 年 12 月 10 日～2021 年 3 月 20 日に SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンの 2 回接種を受けた。参加者は、ワクチン接種前 2 週間以内と最終ワクチン接種後 20 日に評価された。参加者全員で抗 SARS-CoV-2 spike（S）IgG 結合抗体価及び、一部で中和抗体価と循環血液の S 特異的形質芽細胞を測定し、ワクチン接種後の液性応答を調べた。CID の 133 人の患者の多く（88.7%）と 53 人の免疫正常の人の全員で mRNA に基づく SARS-CoV-2 ワクチン接種への応答として抗体を作ったが、CID 患者の一部では抗 S IgG の抗体価は数字的に低かった。ワクチン接種後の抗 S IgG 抗体価は、糖質コルチコイドの投与を受けている CID 患者（n=17）で投与されていない患者より低く、抗 S IgG 抗体の幾何平均抗体価は、プレドニゾロンの投与を受けている患者で 357（95%CI : 96-1324），投与されていない患者で 2190（1598-3002）だった。抗 S IgG 抗体価は。B 細胞枯渇療法（BCDT）を受けている患者（n=10）でも低かった。免疫原性の測定値は、抗代謝薬（n=48），TNF 阻害薬（n=39），ヤヌスキナーゼ阻害薬（n=11）の投与を受けている患者では、投与されていない患者との間で数字的に異なっていたが、95%信頼区間は大きく、重なっていた。中和抗体の抗体価は、概ね抗 S IgG の結果と一致していた [557]。
［結果は、他の免疫抑制療法を含むベースラインの臨床的因子の違いで補正していない。］

（16）抜き打ち感染

☆☆イスラエルの大規模医療センターにおける BNT162b2 mRNA ワクチン接種後の医療従事者（2020 年 12 月 19 日～2021 年 4 月 28 日にワクチン接種）における抜き打ち感染を調べた研究では、症状が有ったり（軽症も含む）、感染への暴露が分かっている医療従事者を広範に評価することによって打ち抜き感染を同定した。これらの評価には、疫学的調査，繰り返しの RT-PCR 検査，抗原検出迅速診断検査（Ag-RDT），抗体検査，ゲノム・シークエンスなどがあった。抜き打ち感染の相関因子が症例対照解析で同定された。SARS-CoV-2 検出の前の週（感染周辺期，peri-infection period）に得られた抗体価の有る抜き打ち感染の患者と 4 人～5 人の感染していない対照者を適合させ、一般化推定方程式を用いて、症例と対照の間で幾何平均抗体価、及び両群の抗体価間の比を予測した。また、感染について、中和抗体価と N 遺伝子サイクル閾値（Ct）の間の相関を評価した。RT-PCR データが利用可能な 1497 人の完全にワクチン接種した医療従事者の中で、39 の抜き打ち感染が記録された。感染周辺期の間の症例患者における中和抗体価は、感染していない適合対照者より低かった（症例／対照比 0.361［95%CI : 0.165-0.787］）。高い感染周辺期の中和抗体価は低い

[557] P. Deepak, et al. Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA vaccine to SARS-CoV-2. Ann Int Med, August 31 (online), 2021.

感染性（高い Ct 値）と相関していた。多くの抜き打ち感染は軽症または無症候だったが、19%に持続性（>6 週）の症状を認めた。B.1.1.7（アルファ）変異株は検査された検体の 85%で認められた。症例患者の全部で 74%は、感染の何処かの時期で高いウイルス量（Ct<30）だった。しかし、これらの患者のうち、17 人（59%）だけが同時的な Ag-RDT 検査で陽性結果だった。2 次感染は記録されなかった [558]。

☆☆ワクチン接種が世帯内での伝播を低下させるか否かを、ワクチン接種後の感染の観点で調べた英国公衆衛生庁の研究では、データベース（HOSTED）上のイングランドの検査で確認された全ての COVID-19 の症例の情報と、同じ住所の全員を結び付け、その後、イングランドの全ワクチン接種者の個人レベルのデータを結び付けた。検査で陽性となる前に少なくとも 21 日以上前に少なくとも 1 回の ChAdOx1 nCoV-19 または BNT162b2 を受けていた SARS-CoV-2 感染者の、ワクチンを接種していない世帯内接触者の 2 次感染リスク（発端症例が検査陽性となった後 2～14 日に SARS-CoV-2 検査陽性となったと定義）と、ワクチンを接種していない感染者の、ワクチンを接種していない世帯内接種者のリスクを比較した。COVID-19 の発端症例と世帯内接触者の年齢と性，地理的領域，発端症例のカレンダー上の週，貧困（経済社会的因子と他の因子の組み合わせ），世帯のタイプと規模で補正したロジスティック回帰モデルを用いた。また、発端患者がワクチンを接種した時から検査陽性となった日までの発端患者の間の効果のタイミングを考慮した。2021 年 1 月 4 日～2 月 28 日に、ワクチンを接種していない発端患者の 960,765 人の世帯内接触者がいて、96,898 人（10.1%）の COVID-19 の 2 次感染が起こった。全体で、世帯内感染の起こり易さは、検査で陽性となる前の 21 日以上前にワクチン接種した発端患者の世帯において、ワクチンを接種していない患者の発端患者の世帯より、40～50%低かった。所見は、2 つのワクチンについて同様だった。我々のデータセットのワクチン接種された発端患者の多く（93%）は、1 回目の接種だけを受けていた。発端患者のワクチン接種のタイミングによる世帯内接触者における感染リスクの評価では、陽性検査の少なくとも 14 日前に接種していた場合に防御効果が認められた [559]。

［HOSTED には症状とサイクル閾値のデータは無く、診断された症例の情報があった。検査日に基づいて決められている発端症例と 2 次症例の分類には、間違えがあったと考えられるが、そのような分類の間違えは、ワクチン接種の防御効果の見積もりでは減衰する傾向にある。2 回のワクチン接種後のウイルスの伝播性の減少を知らせるデータは必要で、ワクチン接種の利益を情報提供するためには、これらの所見を他の新たな根拠とともに考慮することが重要である。

---

[558] Bergwerk, et al. Covid-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. N Engl J Med, July 28 (online), 2021.
[559] R. J. Harris, et al. Effect of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 in England. N Engl J Med, 385, 5, 759-760, August 19, 2021.

発端患者の中では、ワクチン接種していた患者は、ワクチン接種していない患者と比較して重症になりにくく、伝播性も低いと考えられる。接触者の積極的経過観察や抗体検査を行っている研究は、本研究より高い世帯内感染率を報告している。仮にワクチン接種した人とワクチン接種していない人の世帯内接触者の間で症例確認が異なれば、バイアスが生じる。発端症例のワクチンのタイミングに関する本研究の所見は、ワクチン接種後の人の防御のタイミングに関する既存のデータと一致しており、全体の所見を支えている。]

☆☆UCSD 医療部（UCSDH）では mRNA ワクチン接種を 2020 年 12 月中旬から開始し、2021 年 3 月までに 76%, 7 月までに 83%の医療従事者が完全な接種を終えた。感染は 2021 年 2 月までに劇的に減少し、3 月～6 月は、各月 30 人未満の医療従事者が検査陽性となるだけだった。しかし、7 月 15 日のカリフォルニア州のマスク装着義務の終了と一致して、B.1.617.2（デルタ）変異株が最初に 4 月中旬に顕れ、7 月末までに UCSDH の分離株の 95%を超えるようになり、ワクチンを完全に接種した人を含め、感染が急速に増加した。UCSDH は SARS-CoV-2 検査の閾値が低く、ワクチン接種の状態に関係なく、毎日の調査で少なくとも 1 つの症状がある場合、または暴露が同定される場合には、検査が行われた。2021 年 3 月 1 日～7 月 31 日に、227 人の UCSDH 医療従事者が鼻腔スワブの RT-PCR 検査で陽性となり、227 人のうち 130 人（57.3%）は完全にワクチン接種していた。症状は完全にワクチン接種していた 130 人のうち 109 人（83.8%），ワクチン接種していなかった 90 人のうち 80 人（88.9%）で認められた（残りの 7 人は部分的なワクチン接種）。両群で死亡は無かった。ワクチン未接種者の 1 人が SARS-CoV-2 関連症状で入院した。ワクチンの効果を 3 月～7 月の各月について計算した。症例の定義は、PCR 検査陽性及び COVID-19 の感染の既往の無い人での 1 つ以上の症状だった。ワクチンの効果は、3 月が 93.9%（95%CI：78.2-97.9），4 月が 96.2%（88.7-98.3），5 月が 95.9%（85.3-98.9），6 月が 94.3%（83.7-98.0），7 月が 65.5%（48.9-76.9）と計算された。ワクチンを完全に接種した人における感染率は、5 月の 1000 人当たり 0.19（95%CI：0.21-0.40）から 7 月の 1000 人当たり 5.7（5.4-6.2）に劇的に増加した[560]。

［6 月～7 月のワクチンの効果の劇的な変化は、デルタ変異株の出現, 経時的な免疫の減衰, カリフォルニアにおけるマスクの必要の終了による市中での暴露機会の増大したリスクなどの複合的な要因のためと考えられる。ワクチン接種を増加させる努力ともに、室内でのマスク装着や集中的な検査などの非薬学的介入の迅速な再開の重要性を強調する。結果が免疫の減衰が他の状況でも検証されれば、ブースター接種が適用されると考えられる。]

☆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 人の医療従事者のコホートで、2 人の女性の打ち抜き感染を認めた（mRNA-1273 の 2 回目

[560] J. Keehner, et al. Resurgence of SARS-CoV-2 infection in a highly vaccinated health system workforce. N Engl J Med, September 1 (online), 2021.

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 人の女性では E484K があり、両女性で 3 つの変異があった（T95I，del142-144，D614G）[561]。

［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。］

☆BNT162b2 で完全なワクチン接種を受けたマンハイム大学医療センターの 1137 人の医療従事者の中で、4 人（0.35%）が抜き打ち感染を起こした（2 回目接種後中央値 62 日)。彼等は症状は軽症だったがウイルス量が高く（サイクル閾値 25 未満)、診断後 32 日までの遷延したウイルス排出を認めた。Spike タンパクの変異について遺伝的な特徴を調べ（delHV69/70，N501Y，A540D，D614G，P681H)、全系統が B.1.1.7（アルファ）に分類された [562]。

［この失敗の確率は、最初の第 3 相試験の結果（BNT162b2 ワクチン 2 回目接種後 7 日以上で 0.05%［8/17,411］が抜き打ち感染を起こした）より高いが、医療従事者における最近の研究より低い。］

☆抜き打ち感染のリスク因子と抜き打ち感染における症状を調べた英国の共同体ベースの前向きネスト化症例対照研究では、英国を基礎とする 18 歳以上の COVID 症候研究携帯電話アプリの使用者の自己報告データ（人口統計学的因子，地理的場所，健康リスク因子，COVID-19 検査結果，症状，ワクチン接種など）を用いた。リスク因子の解析の対象症例は、2020 年 12 月 8 日～2021 年 7 月 4 日に COVID-19 ワクチンを 1 回または 2 回接種し、1 回目接種後少なくとも 14 日で 2 回目接種前（症例群 1)、または 2 回目接種後少なくとも 7 日で（症例群 2) COVID-19 検査陽性となり、ワクチン接種前に陽性結果が無い人だった。

---

561 E. Hacisuleyman, et al. Vaccine breakthrough infections with SARS-CoV-2 variants. N Engl J Med, 384, 23, 2212-2218, June 10, 2021.

562 B. Lange, et al. Breakthrough infections in BNT162b2-vaccinated healthcare workers. N Engl J Med, August 18 (online), 2021.

2 つの対照群が選択され（ワクチン接種前に陽性結果無し）、1 回目接種後少なくとも 14 日で 2 回目接種前（対照群 1）、または 2 回目接種後少なくとも 7 日で（対照群 2）COVID-19 検査陰性だった人だった。対照群 1 と対照群 2 は、ワクチン接種後の検査日，医療従事者か否か，性により、それぞれ症例群 1 と症例群 2 に 1 対 1 で適合された。疾患プロファイルの解析の対象は、症例群 1 と症例群 2 から、SARS-CoV-2 検査陽性となった日のから 14 日間連続でアプリを使っていた人を更に選択した（それぞれ症例群 3 及び症例群 4）。対照群 3 と対照群 4 は、SARS-CoV-2 検査陽性となった日のから 14 日間連続でアプリを使っていたワクチン未接種の人であり、陽性検査の日，医療従事者か否か，性，BMI，年齢によって、それぞれ症例群 3 及び症例群 4 と、1 対 1 で適合された。年齢，BMI，性で補正した単変量ロジスティック回帰モデルで、リスク因子とワクチン接種後の感染の間の相関，及び個人の症状，全体の疾患の持続，重症度とワクチン接種の相関を解析した。2020 年 12 月 8 日～2021 年 7 月 4 日に、1,240,009 人の COVID-19 症状アプリ使用者が 1 回目のワクチン接種を報告し、そのうちの 6030 人（0.5%）が、その後 SARS-CoV-2 検査陽性となり（症例群 1）、971,504 人が 2 回目の接種を報告し、そのうち 2370 人（0. 2%）が、その後 SARS-CoV-2 検査陽性となった（症例群 2）。リスク因子の解析では、脆弱さは、1 回目接種後の高齢者（60 歳以上）におけるワクチン接種後感染と相関していて（オッズ比［OR］1.93［95%CI: 1.50-2.48］，p<0.0001）、高度に貧しい地域に住んでいる人では、1 回目接種後のワクチン接種後感染のリスクが高かった（1.11［1.01-1.23］, p=0.039）。肥満でない人（BMI<30 kg/m²）は、1 回接種後のワクチン接種後感染のリスクが低かった（0.84［0.75-0.94］，p=0.0030）。疾患プロファイルの解析では、症例群 1 の 3825 人の使用者が症例群 3 となり、症例群 2 の 906 人の使用者が症例群 4 になった。ワクチン接種は、ワクチン未接種と比較して、1 回目または 2 回目接種後の入院及び疾患の最初の週に 5 つ以上の症状のあるリスクの減少と相関し、2 回目接種後の長期の（≧28 日）症状のリスクの減少と相関していた。ワクチン接種していた感染者では、ワクチン未接種の感染者よりも、ほぼ全ての症状の報告される頻度が少なく、ワクチン接種していた感染者で、特に 60 歳以上の場合には、全く無症状であることが、より多かった [563]。

☆2021 年 3 月 23 日～7 月 1 日のエール大学の研究では、PCR 検査で確認された SARS-CoV-2 感染の入院患者を調べ、ワクチンの種類を含めた SARS-CoV-2 ワクチンの接種状態と接種の日付を記録した。患者は発症または SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の少なくとも 14 日前に最終接種（BNT162b2 または mRNA-1273 では 2 回目の接種，Ad.26.COV2.S では 1 回目の接種）を行っていれば、完全に接種されたと考えられた。全部で確認された SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の 969 人の患者が入院した。そのうち 172 人（18%）が、入院時に

[563] M. Antonelli, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. Lancet Infect Dis, September 1 (online), 2021.

少なくとも 1 回の COVID-19 ワクチン接種を受けていた。これらの患者のうち、103 人は部分的なワクチン接種を受けていて（BNT162b2 または mRNA-1273 の 1 回接種）、15 人はワクチン接種を完了していて（発症または SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の前 14 日以内に BNT162b2 または mRNA-1273 では 2 回目の接種を、Ad.26.COV2.S では 1 回目の接種を受けていた）、54 人は完全にワクチン接種されていた。完全にワクチン接種された 54 人の抜き打ち感染の患者について疾患重症度が評価された。このコホートのうち、25 人（46%）は無症状で（非 COVID-19 関連の診断で入院したが SARS-CoV-2 の PCR 検査が偶然陽性だった）、4 人（7%）は軽症で、11（20%）は中等症で、14 人（26%）は重症または危篤だった。重症または危篤患者では、年齢の中央値は 80.5 歳（IQR：76.5-85.0）で、14 人中 4 人が集中治療を、1 人が人工呼吸を必要とし、3 人が死亡した。重症または危篤の 14 人の患者の事前に存在した併存疾患は過体重（BMI>25, n=9），心血管疾患（n=12），肺疾患（n=7），悪性腫瘍（n=4），2 型糖尿病（n=7），免疫抑制剤の使用（n=4）だった。。完全にワクチン接種した人では、BNT162b2 を接種した人（13 人）で、mRNA-1273（1 人）または Ad.26.COV2.S 接種した人（0 人）より、重症または危篤患者数が多かった（2021 年 5 月 17 日までのコネチカット州のワクチンの総配布用量は BNT162b2 が 1,358,157，mRNA-1273 が 1,044,420，Ad.26.COV2.S が 267,000）[564]。
［完全にワクチン接種した SARS-CoV-2 感染の入院患者の 4 分の 1 を超える患者が、重症または危篤だった。これは、ワクチンの効果を低下させる SARS-CoV-2 変異株の出現，合併症の有る患者における効果的でない免疫応答などが反映していると考えられる］

☆イスラエルの大規模医療保険のデータを用いて、BNT162b2 の 2 回目接種からの時間経過が、2 回接種した人におけるワクチン接種後の COVID-19 の感染リスクと有意に相関するか否かを調べた検査陰性設計研究では、2021 年 3 月 15 日～9 月 17 日に RT-PCR 検査を受けた、2 回目の接種後少なくとも 3 週間していて、3 回目の接種を受けておらず、COVID-19 の既往の無い 18 歳以上の成人が対象となった。SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査陽性者と対照者が、検査の週，年齢カテゴリー，人口統計学的群（超正統ユダヤ人，アラブの祖先の人，一般集団）で適合された。条件付きロジスティック回帰を年齢，性，社会経済的状態合併疾患で補正した。研究期間に、83,057 人の成人が SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査を受け、9.6%が陽性の結果だった。ワクチン接種後の時間経過は、陽性者で有意に長かった（p<0.001）。ワクチン接種から 90 日を超える時間間隔での感染の補正オッズは、90 日未満の参照と比較して有意に増加していて、90～119 日では 2.37（95%CI：1.67-3.36），120～149 日では 2.66（1.94-3.66），150～179 日では 2.82（2.07-3.84），180 日以上では 2.82（2.07-3.85）だった（各 30 日間隔について p<0.001）[565]。

---

[564] P. V. Juthani, et al. Hospitalisation among vaccine breakthrough COVID-19 infections. Lancet Infect Dis, September 7 (online), 2021.
[565] A. Israel, et al. Elapsed time since BNT162b2 vaccine and risuk of SARS-CoV-2

◎抜き打ち感染症例での臨床的転帰を調べた米国の研究では、2020 年 12 月 15 日～2021 年 3 月 30 日に、BNT162b2 または mRNA-1273 の 2 回接種後 14 日を超えて、確認された SARS-CoV-2 感染を起こした全ての退役軍人、及び年齢，人種，性，BMI，Charlson 合併症スコア，地理的場所，陽性検査の日を適合させた SARS-CoV-2 に感染したワクチン未接種の対照者を後ろ向きに同定した。主要評価項目は、両群における入院，ICU への入院，人工呼吸，死亡だった。ワクチンを 2 回接種した 258,716 人とワクチン未接種の 756,150 人の中で、2020 年 12 月 15 日～2021 年 3 月 30 日に、271 人（0.1%）のワクチン接種した抜き打ち感染患者と、48,114 人（6.4%）のワクチン未接種の感染した適合対照者を同定した。213 の適合ペアの中で、抜き打ち感染の患者の 33.3%で症状があり、対照者では 42.2%だった。79 人が重症または死亡の定義に合致した（抜き打ち感染群の 42 人，対照群の 37 人）。1,000 人年当たりの重症または死亡の割合は、抜き打ち感染者では 4.08（95%CI：2.84-5.31），対照者では 3.6（2.53-4.73）だった（p=0.58）。割合は、年齢群，人種，BMI，合併症の存在にかかわらず、両群で同様だった。主要評価解析では、抜き打ち感染の患者と適合させた感染した対照者の間では、ワクチン接種は重症または死亡の低いリスクと相関しなかったが、適合に地理的場所を含めないと低いリスクと相関した（HR 0.62［95%CI：0.43-0.91］）[566]。

［抜き打ち感染の患者では、人口統計学的または臨床的因子は、重症または死亡の低下したリスクと相関していなかった。］

◎ワクチン接種が抜き打ち感染における受診を減少させるかを調べたミシガン州の観察コホート研究では、8 病院のシステム内での救急受診／入院を要する SARS-CoV-2 感染を起こした、ワクチン未接種（UV），部分的なワクチン接種（PV），完全なワクチン接種（FV）をした成人患者を比較した。主要評価項目は、COVID-19 と診断された患者での救急受診／入院の割合だった。副次的評価項目は、重症の組み合わせ転帰（ICU、人工呼吸，在院死）だった。2020 年 12 月 15 日～2021 年 4 月 30 日に、11,834 人の救急受診患者が対象となった。10,880 人（91.9%）は UV，825 人（7 人）は PV，129 人（1.1%）は FV だった。平均年齢は 53.0±18.2 歳で、52.8%が女性だった。ミネソタ州の SARS-CoV-2 ワクチン接種群で補正すると、COVID-19 と関連した救急受診／入院の割合は、陰性 2 項回帰で、FV で UV に対して 96%低かった（多重効果 0.04［95%CI：0.03-0.06］，p<0.001）。COVID-19 の救急部受診率は、UV, PV, FV 群について、それぞれ 100,000 人当たり 22.61, 12.88, 1.29 でピークとなった。傾向スコア適合加重解析では、FV は UV に比較して組み合わせ疾

---

infection: case-negative design study. BMJ 2021;375:e0678731, November 24, 2021.

566 A. A. Butt, et al. Outcomes among patients with breakthrough SARS-CoV-2 infection after vaccination in a high-risk national population. EClinMed, 40, 101117, October 1, 2021.

患のリスクが低かったが、統計学的には有意ではなかった（HR 0.84［95%CI : 0.52-1.38］）[567]。
［抜き打ち COVID-19 のために救急受診／入院する必要は、完全にワクチン接種した患者では非常に稀な事象だった。地域的にワクチン接種が増加すると、完全にワクチン接種した人での救急受診は少ないままで、ワクチン未接種者よりも遙かに低い頻度だった。仮に入院に基づく治療が要求されれば、顕著な合併症のある高齢の患者は、ワクチン接種状態の如何にかかわらず、重症の高いリスクがあった。］

☆ロンバルディア州の病院で、2397 人の BNT162b2 を完全接種した医療従事者（HCWs）のうち、感染の高リスクとされた 8 病棟の HCWs は 2 週間毎に SARS-CoV-2 PCR 検査の義務的な鼻腔咽頭スワブ（NPSs）を受け、中リスクとされた 8 病棟の HCWs は 4 週間毎の NPSs を受けた。仮に SARS-CoV-2 RNA が検出された場合には、HCW は 2 つの連続した NPSs が SARS-CoV-2 陰性になるまで、毎日 NPSs を受けた。サイクル閾値（Ct 値）が 25 未満の陽性検体は spike 遺伝子シークエンスを行った。Ct 値が 25～35 の検体は、L452R, E484K、N501Y を標的とした VOC 特異的多重 RT-PCR を行った。2021 年 3 月 15 日～8 月 17 日に、サーベイランス・プログラムの一環として 33 の SARS-CoV-2 感染を同定し、2 週間毎に検査された高リスク群の 789 人の HCWs のうち 17 人（2.1%），4 週間毎に検査された中リスク群の 1387 人の HCWs のうち 16 人（1.1%）だった。これらの症例患者の誰も症状が無く、誰も免疫不全や顕著な合併症は無かった。5 例では spike 遺伝子シークエンスが、12 例では VOC 特異的 RT-PCR が行われた。2021 年 6 月まではアルファが、それ以後はデルタが多かった。同時期に、8 人（0.4%）の HCWs が症状のある間に検査陽性となり、1 例だけでシークエンスで変異が調べられてアルファだった。全 33 人の無症候な症例患者は、最初の陽性検査の日の後に検査陰性となり、全ての陰性結果は 2 日後の 3 回目の NPSs で確認された。対照的に、症候性の症例では中央値 11 日後にウイルスが排除された。平均の IgG レベルは症候性群より無症候性群の方が 2 倍高かった [568]。
［ワクチン接種後の無症候 HCWs の系統的なサーバイランスは、症状に基づく検査よりも何倍も打ち抜き感染（VBT）の症例を明らかにする。無症候 VBT の発生率は検査の頻度に依存し、職業的リスクや市中感染率に依存しないようである。一度検査頻度で補正されると発生率は高リスクでも中リスクでも同様だった。無症候感染では速やかにウイルスが排除されるため、このサーベイランス・プログラムは、多くの VBT を見逃していると考えられる。］

---

[567] A. Bahl, et al. Vaccination reduces need for emergency care in breakthrough COVID-19 infections: A multicenter cohort study. Lancet Reginal Health Americas, 100065, September 9, 2021.
[568] F. Novazzi, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections in health care workers identified through routine universal surveillance testing. Ann Int Med, October 19 (online), 2021.

＜デルタ変異株による抜き打ち感染＞

☆オックスフォード大学の研究者らは、英国中の無作為に選択した世帯の大規模な共同体ベースの調査で、ワクチンの効果を調べた。全ての感染（新たな PCR 陽性），症候性感染または高いウイルス量（Ct<30）の感染に対する BNT162b2 と ChAdOx1 の効果は、B.1.1.7（アルファ）変異株と比較して、デルタ変異株で減少していた（BNT162b2 について絶対差 10～13%、ChAdOx1 について 16%）。mRNA-1273 の 1 回接種は、BNT162b2 または ChAdOx1 の 1 回接種と比較して、同等またはより大きな効果があった。2 回接種の効果は、少なくとも、自然感染による防御の大きさと同程度のままだった。2 回目接種後の免疫の動態は BNT162b2 と ChAdOx1 では有意に違っていて、BNT162b2 では新たな PCR 陽性に対する初期の効果はより大きいが（BNT162b2 では Ct<30 では 2 回接種後 14 日以上でデルタ変異株に対して 84%［95%CI：82-86］，ChAdOx1 nCoV-19 では 70%［95%CI：65-73］、高ウイルス量と症候性感染に対する防御は、より早く減衰した（両方について不均一性 p=0.003）。両ワクチンの効果は、2 回目接種後 139 日（4.6 ヶ月）の高ウイルス量に対する効果と、116 日（3.8 ヶ月）の症候性感染に対する効果は、同程度だった。接種間隔で効果が異なるという根拠は無かったが、既感染者と若い青年では防御は高かった。B.1.617.2（デルタ）変異株では、ワクチン 2 回接種後に起こった感染でも、ピークのウイルス量は、ワクチン接種していない人と同等だった（2 回接種後 14 日以上で Ct 値の中央値 25.3［IQR：19.1-31.3，n=1593］vs ワクチン未接種者で 25.7［19.1-30.8，n=326］，p=0.35）[569]。

☆2021 年 7 月に、マサチューセッツ州の Barnstable カウンティにおける多数の大規模な公的イベントの後、2021 年 7 月 3 日～17 日に、その街へ行ったマサチューセッツ州の居住者の中で 469 人の COVID-19 症例が同定され、そのうち 346 人（74%）は完全にワクチン接種した人（mRNA ワクチンまたは Ad26..COV2.S の接種後 14 日以上）だった。133 人の患者からの検体の 90%ではデルタ変異株が同定された。全体で、274 人（79%）のワクチン接種された患者は症候性だった。入院した 5 人の COVID-19 患者では、4 人が完全にワクチン接種していた。死亡例は無かった。完全にワクチン接種した抜き打ち感染の患者 127 人からの検体 RT-PCR 検査におけるサイクル閾値は、ワクチン接種していない，完全なワクチン接種となっていない，ワクチンの状況が不明な 84 人の患者の検体と同等だった（それぞれ中央値 22.77 及び 21.54）[570]。

---

[569] K. B. Pouwels, et al. Effect of variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. Nat Med, October 14 (online), 2021.
[570] C. M. Brown, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 infections, including COVID-19 vaccine breakthrough infections, associated with large public gatherings—Barnstable county, Massachusetts, July 2021. MMWR, 70, 31, 1059-1062, August 6, 2021.

◎ベトナムの感染症病院で ChAdOx1 nCoV-19 を接種した医療従事者における打ち抜き感染を調べた研究では、連続した PCR 検査，SARS-CoV-2 抗体の測定，ウイルスの全ゲノム・シークエンスと並んで、人口統計学的及び臨床的データを集めた。2021 年 6 月 11 日～25 日に（ワクチンの 2 回目接種から 7～8 週間後）、69 人のスタッフが SARS-CoV-2 検査陽性だった。62 人を研究対象とした。全員が無症状または軽症で、回復した。22 の完全なゲノムシークエンスが得られ、全例がデルタ変異株で、感染（outbreak）前に市中または入院患者から得られていた同時代のウイルスとは系統発生的に異なっていた。Ct 値から推定されるウイルス量は 2020 年 3 月/4 月の元の系統に感染した症例よりも 251 倍高かった。診断から PCR 陰性までの期間の中央値は 21 日（範囲 8～33）だった。ワクチンの 2 回目接種後または診断時に測定された中和抗体（阻止の割合で表現）は、症例において、感染していない、完全にワクチン接種した対照者より低かった（中央値［IQR］69.4［50.7-89.1］対 91.3［79.6-94.9］，p=0.005 及び 59.4［32.5-73.1］対 91.1［77.3-94.2］，p=0.043）。ワクチンが誘導した中和抗体レベルとウイルス量のピークまたは症状の発現との間に相関は認められなかった [571]。

［ChAdOx1 nCoV-19 接種後のデルタ株の打ち抜き感染は、無症候または軽症の疾患を起こすが、高いウイルス量，延長した PCR 陽性，ワクチンが誘導した中和抗体の低いレベルと相関した。疫学的及びシークエンスのデータから、伝播が完全にワクチン接種した人の間で起こっていると考えらた。］

☆COVID-19 ワクチンである BNT162b2 の疾患を防御し、打ち抜き感染（BTIs）におけるウイルス量を減少させる効果は、SARS-CoV-2 のデルタ変異株の出現と相まって減少している。しかし、ウイルス量を減少させるワクチンの減少した効果は、デルタ変異株に固有なのか、免疫からの時間に依存するのかは分かっていない。イスラエルの研究者は、デルタ株が支配的となっていた（93%以上）2021 年 6 月 28 日～9 月 9 日の 20 歳以上の成人の感染に注目し、16,553 の感染（3, 100 がワクチン未接種，12,934 は BNT162b2 の 2 回接種後の BTIs, 519 はブースター接種後）のウイルス量を解析した。RT-qPCR 検査で SARS-CoV-2 の E, N, RdRp 遺伝子を測定し、それぞれの Ct 値の、年齢，性，カレンダー日で補正した多変量線形回帰モデルを構築した。RdRp 遺伝子に注目すると、ワクチン接種者の未接種者に対する抜き打ち感染の回帰係数は、2 回目接種後 7～30 日で 4.6（95%CI : 2.2-6.9）に始まり、2 回目のワクチン接種後 2 ヶ月以内であれば、ワクチン非接種者と比較して低いウイルス量であり、デルタ株の前の BTIs で認められていたのと同程度のウイルス量の減少が認められた。しかし、この感染性の防御はワクチン接種後 2 ヶ月（0.6［0.05-1.12］; p=0.00005, 経時的な Ct 値の変化）から減衰し始め、結局、ワクチン接種後 6 ヶ月以上では消失した。

---

[571] N. V. V. Chau, et al. An observational study of breakthrough SARS-CoV-2 Delta variant infections among vaccibated healthcare workers in Vietnam. EClinMed, 41, 101143, 2021.

勇気付けられることに、この BTIs におけるウイルス量に対する減衰するワクチンの効果は、ブースター・ワクチン接種後に回復した（Ct 値で 2.4［2.0-2.9］，ウイルス量で 5 倍を超える減少）[572]。
［BNT162b2 ワクチン接種は初期には、デルタ変異株でさえも抜き打ち感染における感染性を減少させる効果がある。この効果は時間とともに減衰するが、少なくとも一時的にはブースター・ワクチン接種で回復する。］

☆☆（1）BNT162b2 の 2 回接種を受けた SARS-CoV-2 未感染の人，（2）ワクチンを接種していない感染の既往のある人，(3) 感染の既往があり、ワクチンを 1 回接種した人の 3 群を比較するイスラエルの後ろ向き観察研究では、3 つの多変量ロジスティック回帰モデルを適用し、SARS-CoV-2 感染，症候性疾患，COVID-19 関連入院及び死亡の 4 つの結果を評価した。経過観察期間は 2021 年 6 月 1 日～8 月 14 日で、その期間にはデルタ株がイスラエルで支配的となっていた。最初のイベント（感染またはワクチン接種）が 2021 年 1 月～2 月に起こったとした場合、SARS-CoV-2 未感染のワクチン接種者では、既感染の人と比較して、デルタ変異株の抜き打ち感染のリスクが 13.06 倍（95%CI：8.08-21.11）増加していた。感染がワクチン接種前のどの時点（2020 年 3 月～2021 年 2 月）で起こっていてもよいとした場合、自然感染による免疫の減衰の根拠も顕われたが、SARS-CoV-2 に未感染のワクチン接種した人は、抜き打ち感染のリスクが 5.96 倍（4.85-7.33），症候性疾患のリスクが 7.13 倍（5.51-9.21）上昇していた。SARS-CoV-2 未感染のワクチン接種者は、既感染の人と比較して、COVID-19 関連の入院のリスクもより大きかった。SARS-CoV-2 に既感染で 1 回ワクチン接種した人は、既感染の人と比較して、デルタ変異株に対する再感染のリスクが低下していた（0.53［95%CI：0.3-0.92］）[573]。
［本論文は査読前の preprint。］

（17）非相同ワクチン接種（交差接種）

☆☆ChAdOx1 nCOV-19（ChAd）および BNT162b2（BNT）ワクチンの 1 回目接種と 2 回目接種を異なるワクチンを用いる非相同プライム・ブースト・ワクチン接種が各国で試行されている。英国において、ChAd と BNT の 4 通りの組み合わせを 1

[572] M. Levine-Tiefenbrun, et al. Viral loads of Delta variant SARS-CoV-2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine. Nat Med, November 2 (online), 2021.
[573] S. Gazit, et al. Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfection versus breakthrough infections. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415

回目接種と 2 回目接種の間隔を 28 日及び 84 日で比較した非相同プライム・ブースト COVID-19 ワクチン接種の多施設参加者盲検無作為化試験（Com-COV）では、8 施設で集められた合併症が無いか、または軽度～中程度でコントロール良好な 50 歳以上の被検者を対象とした。2021 年 6 月に評価を予定している主要評価項目である免疫原性反応のデータに先立ち、反応原性と安全性に関する初期のデータが公表された。反応原性データは、28 日間隔でワクチンを接種するに無作為に割り付けられた被験者を対象に、1 回目接種及び 2 回目接種後 7 日間に収集された、非自発的な自己申告による局所および全身症状である。また、安全性の確認のため、免疫学的コホート（別日に来院した 100 人）において、ベースライン（1 回目接種前），28 日目（2 回目接種前）および 2 回目接種後 7 日目に、FDA の修正毒性スケールに従って評価した血液・生化学検査結果が報告された。被験者は 2021 年 2 月 11 日から 2 月 26 日に集められ，スクリーニングされた 978 人の中から 830 人が登録され、無作為割付された。463 人の被験者が接種間隔 28 日間の 4 グループ（CgAd/ChAd，ChAd/BNT，BNT/BNT，BNT/ChAd）に無作為に割り当てられ、367 人の被験者が接種間隔 84 日間の 4 グループに無作為に割り当てられた。28 日間隔接種群の 463 人（年齢の中央値 57 歳（範囲：50-69），女性 212 人（46%），少数民族 117 人（25%）で、ベースライン特性に各群間で有意差無し）の被験者全員が 1 回目接種を受け、461 人が 2 回目接種を受けた。同一のワクチンを接種するスケジュールでは、全身性反応原性は ChAd 群では 1 回目接種後，BNT 群では 2 回目接種後に大きかった。何れの非相同ワクチン接種のスケジュールでも、相同ワクチン接種スケジュールの場合に比べて、追加接種後の全身反応性が高く、発熱が報告されたのは，1 回目接種で ChAd，2 回目接種で BNT を用いた 110 人中 37 人（34%）であったのに対し，2 回とも ChAd を接種した 112 人中 11 人（10%）であった（差 24%［95%CI：13-35%）。また 2 回とも BNT の接種を受けた 112 人中 24 人（21%）で発熱が報告されたのに対し、1 回目接種で BNT，2 回目接種で ChAd を用いた 114 人中 47 人（41%）だった（差 21%［95%CI：8-33%）。また，悪寒，疲労，頭痛，関節痛，倦怠感，筋肉痛についても同様の傾向があった。報告された症状による入院はなく，これらの反応のほとんどは，接種後 48 時間以内に見られた。被験者は，アセトアミノフェンがワクチンの副作用を軽減する可能性があることを伝えられていたが，予防的に服用するよう積極的に推奨されてはいなかった。追加接種後 48 時間以内にアセトアミノフェンを使用したと報告されたのは、2 回とも ChAd を接種した 112 人中 40 人（36%），初回で ChAd，2 回目接種で BNT を用いた 110 人中 63 人（57%），2 回とも BNT を使用した 117 人中 48 人（41%），1 回目で BNT，2 回目で ChAd を用いた 114 人中 68 人（60%）であり、反応原性の傾向を反映していた。血液検査と生化学検査の結果の傾向は、非相同ワクチン接種群と相同ワクチン接種群の間で類似しており、非相同ワクチン接種

を行った全ての群で検査値的有害事象がグレード 2 以下で、2 回目接種後 7 日目にはどの群でも血小板減少症は認められなかった [574]。

［全身反応による症状は、相同ワクチン接種の場合より非相同ワクチン接種で増加し、パラセタモルの使用の上昇を伴っていた。データは 50 歳以上の参加者でのものであり、若年層においては高くなると考えられるが、ドイツ，フランス，スウェーデン，ノルウェー，デンマークでは、ChAd の 1 回目接種後の血栓性血小板減少症に関する懸念のため、ChAd の 1 回目接種を受けた若年層に非相同ワクチンの接種を推奨している。しかし、全ての反応原性は短期間にとどまるものであり、血液・生化学検査結果上は懸念点がなかった。］

☆☆☆ChAdOx1 nCOV-19（ChAd）および BNT162b2（BNT）ワクチンの 1 回目接種と 2 回目接種を異なるワクチンを用いる非相同プライム・ブースト・ワクチン接種が各国で試行されている。Com-COV は、参加者盲検無作為化非劣勢臨床試験で、ワクチンの安全性，反応原性，免疫原性を調べている。合併症が無いか、またはコントロール良好な 50 歳以上の確認された SARS-CoV-2 感染の無い人が対象で、英国の 8 施設で集められた。参加可能な参加者の多くは一般的なコホートに登録され（28 日または 84 日のプライム・ブースト接種間隔）、ChAd/ChAd，ChAd/BNT，BNT/BNT，BNT/ChAd の、28 日または 84 日のプライム・ブースト接種間隔に、無作為に 1：1：1：1：1：1：1：1 で割り付けられた。一部の参加者（n=100）は、免疫原性コホートに登録され、免疫応答を評価するための付加的な血液検査を受けた。これらの参加者は無作為に 4 つのスケジュール（28 日間隔のみ）に 1：1：1：1 で割り付けられた。主要評価項目は、ChAd/BNT と ChAd/ChAd を、BNT/ChAd と BNT/BNT を比較した場合の、ブースト接種後 28 日目の血清 SARS-CoV-2 抗 spike IgG 濃度（ELISA で測定）の幾何平均比（GMR）だった。非相同スケジュールは、仮にこれらの比較の GMR の片側 97.5%信頼区間の下限が 0.63 を上回る場合には、承認された相同スケジュールに劣らないと考えられた。主要評価解析は、事前にプロトコールで決められたベースラインで抗体陰性の対象者で行われた。安全性解析は、研究のワクチンを少なくとも 1 回接種した参加者を対象とした。2021 年 2 月 11 日～2 月 26 日に、830 人の参加者が登録されて無作為化割付を受け、463 人は 28 日のプライム・ブースト・ワクチン接種の間隔だった（本報の対象）。参加者の平均年齢は 57.8 歳（SD 4.7）で、212 人（46%）は女性で、117 人（25%）は少数民族だった。ブースト接種後 28 日目で、ChAd/BNT の SARS-CoV-2 抗 spike IgG の幾何平均濃度（12,906 ELU/mL）は ChAd/ChAd（1392 ELU/mL）に劣らず、GMR は 9.2（片側 97.5%CI：7.5-∞）だった。BNT でプライム接種した参加者では、非相同接種スケジュール（BNT/ChAd 7133 ELU/mL）の非劣勢は示されず、相同接種スケジュ

[574] R. Shaw, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. Lancet, 397, 10289, 2043-2046, May 29, 2021.

ール（BNT/BNT 14,080 ELU/mL）に対して、GMR は 0.51（片側 97.5%CI：0.43-∞）だった。全群横断的に 4 つの重篤な有害事象が起こったが、何れもワクチンには関係が無いと考えられた[575]。

☆☆スペインにおける ChAdOx1 nCoV-19（ChAdOx1-S）のプライム・ワクチン接種後 BNT162b2 をブースト・ワクチン接種する第 2 相多施設非盲検無作為化対照比較試験では、ChAdOx1-S をスクリーニングの前 8～12 週に接種した、SARS-CoV-2 感染の既往無い 18 歳～60 歳の成人が対象となった。参加者は、無作為に BNT162b2（0.3 ml）1 回筋注（介入群）または観察継続（対照群）に 2 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、14 日目の免疫原性で、SARS-CoV-2 の 3 量体 spike タンパクと受容体結合ドメイン（RBD）への免疫検査で測定された。抗体の機能性は擬似ウイルス中和検査で、細胞性免疫応答はインターフェロン-γ免疫検査で調べられた。安全性の結果は 7 日目の反応原性で、自発的な局所性及び全身性の有害事象で測定された。主要評価項目の解析は、BNT162b2 を少なくとも 1 回接種し、ベースライン後、少なくとも 1 回の効果の評価を行った全参加者を対象とした。安全性解析は、BNT162b2 を接種した全員を対象とした。2021 年 4 月 24 日～30 日に、676 人が登録され、スペインの 5 つの大学病院で、介入群（n=450）と対照群（n=226）に無作為に割り付けられた（平均年齢 44 歳［SD 9］; 382 人［57%］が女性，294 人［43%］が男性）。663 人（98%）の参加者（介入群 n=441，対照群 n=222）が 14 日目までに研究を完了した。介入群では、RBD 抗体の幾何平均抗体価は、ベースラインの 71.46 BAU/mL（95%CI：59.84-85.33）から 14 日目の 7756.68 BAU/mL（7371.53-8161.96）へ上昇した（p<0.0001）。3 量体 spike タンパクに対する IgG は 98.40 BAU/mL（95%CI：85.69-112.99）から 14 日目の 3684.87 BAU/mL（3429.87-3958.83）へ上昇した。介入：対照比は、RBD 抗体について 77.69（95%CI：59.57-101.32）、3 量体 spike タンパク IgG について 36.41（29.31-45.23）だった。反応性は、軽度（n=1210［68%］）または中等度（n=530［30%］）で、接種部痛（n=395［88%］），硬結（n=159［35%］），頭痛（n=199［44%］），中等度の筋痛（n=194［43%］）が最も多く報告された有害事象だった。重篤な有害事象は認められなかった[576]。

［ChAdOx1-S の 1 回目接種を行った人への BNT162b2 の 2 回目接種は、強い免疫原性を誘導し、受容可能で管理可能な反応原性だった。］

---

575 X. Liu, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomized, non-inferiority trial. Lancet, 398, 10303, 856-869, September 4, 2021.

576 A. M. Borobia, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet, 398, 10295, 121-130, July 10, 2021.

☆☆ChAdOx1 nCoV-19 の接種後の血栓性イベントに関する懸念のため、幾つかの欧州諸国は 60 歳または 65 歳より若い人で ChAdOx1 nCoV-19 を 1 回接種した人に、mRNA ワクチンによる不相同ブースト戦略を勧めた。COVID-19 ワクチンの経時的な免疫原性を調べる臨床研究を通じて、スウェーデンの研究者は、9～12 週前に ChAdOx1 nCoV-19 を 1 回接種した 88 人の医療従事者を調べた。これらの参加者うち、37 人は ChAdOx1 nCoV-19 による相同ブースト接種を選び、51 人は mRNA-1273 による非相同ブースト接種を選んだ。参加者の年齢の中央値は、それぞれ 46 歳（範囲 28-62）及び 40 歳（23-59）だった。血液検体はブースト接種時，ブースト接種後 7 日～10 日，ブースト接種後 30 日に取得した。SARS-CoV-2 spike (S) 特異的 IgG と受容体結合ドメイン (RBD) 特異的 IgG 抗体を ELISA で測定し、AUC で表した。スウェーデンの元の SARS-CoV-2 分離株（SARS-CoV-2/01/human/2020/SWE）に対する血清中和は、免疫蛍光法で測定され、結果は 50%阻止希釈 ($ID_{50}$) の逆数で表現した。スウェーデンの元の SARS-CoV-2 分離株と B.1.351 (ベータ) 変異株の両方に対する血清中和も細胞病原性検査で測定した。研究参加者によってブースター接種前後の反応原性の情報が報告された。ブースト接種日に、両群の SARS-CoV-2 S 特異的及び RBD 特異的 IgG と中和抗体は同様のレベルだった。ChAdOx1 nCoV-19 ブースト接種後 7 日～10 日の S 特異的及び RBD 特異的 IgG は、ブースト接種日の 5 倍高かった（$p<0.001$）。mRNA-1273 ブースト後の S 特異的 IgG はブースト接種日の 115 倍高く、RBD 特異的 IgG は 125 倍高かった（$p<0.001$）。30 日後では、S 特異的 IgG のレベルは、両群で、7 日～10 日後の時点でのレベルと同等に維持されていた。mRNA-1273 での不相同ブースト後の強い SARS-CoV-2 S 特異的抗体の誘導は、in vitro の逆数血清中和抗体価の増加にも反映されていて、ブースト接種後 7 日～10 日の逆数 $ID_{50}$ はブースト接種日の 20 倍高かった（$p<0.001$）。対照的に、ChAdOx1 nCoV-19 による相同ブースト接種では、7 日～10 日で約 2 倍の逆数 $ID_{50}$ となった（$p=0.09$）。ブースト接種後 1 ヶ月で、両群で、中和抗体の付加的な増加（7 日～10 日のレベルの 1.6～1.7 倍）が認められたが、増加は有意ではなかった。スウェーデンからの元の SARS-CoV-2 分離株の中和結果を他の検査所で検証した。更に、mRNA-1273 のブーストは SARS-CoV-2 B.1.351 変異株を中和出来る抗体を誘導したが、ChAdOx1 nCoV-19 のブーストは、この変異株に対する強い中和抗体を誘導しなかった。比較的小さなこのコホートで、mRNA-1273 によるブーストは、ChAdOx1 nCoV-19 によるブーストと比較して、より頻繁な熱，頭痛，悪寒，筋痛の報告を起こした。しかし、イベントを強度によってグレード化すると両群に有意な差は認められなかった。報告された有害事象は相同の ChAdOx1 nCOV-19 または mRNA-1273 のワクチン接種で既に報告されたものと同様だった [577]。

［mRNA-1273 は、9～12 週前に ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種により生成された SARS-CoV-2 特異的 B 細胞記憶を効果的に刺激することが出来、ChAdOx1 nCoV-19 のブースト

[577] J. Normark, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 vaccination. N Engl J Med, 385, 11, 1049-1051, September 9, 2021.

より、B.1.351 変異株に対して良い防御を与えると考えられた。mRNA ワクチンは、ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回の接種を受けた人への 3 回目の接種における戦略でも有用だと考えられる。]

☆☆血栓塞栓イベントの報告の後、幾つかの欧州諸国では、ChAdOx1 nCoV-19 の使用を 60 歳を超える人だけに使うこととし、既に ChAdOx1 nCoV-19 で 1 回目の接種を終えている人では、2 回目も ChAdOx1 nCoV-19 を接種するか、mRNA ワクチンによる非相同ブーストのどちらにするか判断することになった。ハノーバー医科大学の医療従事者の研究コホートにおいて、ChAdOx1 nCoV-19 で 1 回目接種を行った後に、ChAdOx1 nCoV-19（n=32）または BNT162b2（n=55）でブースター接種を行う前と 3 週間後の免疫応答を調べた。両ワクチンとも、1 回目接種で誘導し免疫を有意に増大したが（BNT162b2 では抗 S IgG は 11.5 倍，ChAdOx1 nCoV-19 では 2.9 倍）、BNT162b2 は、spike 特異的 CD4+及び CD8+T 細胞の頻度を有意に高く誘導し、特に、SARS-CoV-2 の懸念される変異株である B.1.1.7, B.1.351，P.1 に対する中和抗体の抗体価が高かった（ChAd/ChAd では何人かで B.1.1.7 に対する中和は増加したが、B.1.351, P.1 には効果が無かった。ChAd/BNT では全員で B.1.1.7 と P.1 に対する中和抗体を認め、B.1.351 に対しても 2 人以外では中和抗体が認められた）[578]。

［ChAd/BNT では、BNT/BNT と同程度の抗 S IgG が誘導された。］

☆☆ドイツでは、現在、ChAdOx1 nCoV-19 ベクター・ワクチンの 1 回目接種後に mRNA ワクチン（BNT162b2 または mRNA-1273）で 2 回目を行う非相同ワクチンが推奨されているが、免疫原性や反応原性のデータは利用可能となっていない。ドイツで行われた健常成人（n=96）における観察研究では、非相同ワクチンのレジメンは、抗 spike 特異的 IgG，中和抗体，spike 特異的 CD4 T 細胞を誘導し、そのレベルは相同ベクターワクチンによる 2 回目接種（n=55）より有意に高く、相同 mRNA ワクチンのレジメン（n=62）より高いか匹敵する強度だった。さらに、非相同ワクチン接種後の spike 特異的 CD8 T 細胞のレベルは、両方の相同ワクチンのレジメンより有意に高かった。Spik に特異的 T 細胞は多機能性が優勢で、全 3 つのレジメンで概ね重複したサイトカイン放出の表現型だった。相同ベクター・レジメンと非相同ベクター／mRNA の組み合わせの両方の接種者で、1 回目の接種の後、より大きな反応原性を報告したが、非相同ブーストは認容性良好で、相同 mRNA ブーストと匹敵していた。非相同ベクター／mRNA ブーストは強い液性・細胞性免疫応答を誘導し、反応原性プロファイルは受容可能だった [579]。

---

[578] J. Barros-Martins, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. Nat Med, 27, 1525-1529, 2021.
[579] T. Schmidt, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. Nat Med, 27, 1530-1535, 2021.

☆☆10～12 週間隔での ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種または ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種，3 週間間隔での BNT162b2 の相同接種を受けたベルリンの医療従事者の前向き観察研究の中間解析では、1回目及び2回目接種後の副反応（reactogenicity）を 1，3，5，7 日目に電子質問で調べた。免疫原性は、RBD-ACE2 結合阻害検査（SARS-CoV-2 ウイルス中和検査の代理），2 つの懸念される変異株（アルファ［B.1.1.7］及びベータ［B.1.351］）に対する擬似ウイルス中和検査，抗 S1-IgG 親和性による、SARS-CoV-2 特異的抗体（全 spike-IgG，S1-IgG，RBD-IgG）の存在によって測定した。T 細胞反応性は、IFN-γ放出検査で測定した。2020 年 12 月 27 日～2021 年 6 月 14 日に、380 人の参加者が研究に参加し、174 人が BNT162b2 の相同接種を、38 人が ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を、104 人が ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を受けた。全身症状は、ブースター接種後、BNT162b2 の相同接種を受けた 159 人のうちの 103 人（65%［95%CI：57.1-71.8］），ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を受けた 36 人のうち 14 人（39%［24.8-55.1］），ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を受けた 104 人のうち 51 人（49%［39.6-58.5］）で報告された。ブースター接種後 3 週間での抗 RBD IgG レベルの中央値は、BNT162b2 の相同接種を受けた人で 5.4 信号／カットオフ（S/co, IQR：4.8-5.9），ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を受けた人で 4.9 S/co（4.3-5.6），ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を受けた人で 5.6 S/co（5.1-6.1）だった。アルファ及びベータ変異株に対する 50%阻止用量の幾何平均は、ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を受けた人（アルファに対し 212.5［95%CI：131.2-344.4］，ベータに対し 48.5［28.4-82.8］，両者とも p<0.0001）及び BNT162b2 の相同接種を受けた人（アルファに対し 369.2［310.7-438.6］，ベータに対し 72.4［60.5-86.5］，両者に対して p<0.0001）と比較して、ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を受けた人で最も高かった（アルファに対し 956.6［95%CI：835.6-1095］，ベータに対し 417.1［349.3-498.2］）。ブースター接種 3 週間後の SARS-CoV-2 S1 T 細胞反応性は、ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を受けた人（IFN-γ濃度の中央値 1061 mIU/ml［IQR：599-2274］，p<0.0001）及び BNT162b2 の相同接種を受けた人（2026［1459-4621］，p=0.0008）と比較して、ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を受けた人で最も高かった（4762［2723-8403］）[580]。

［10～12 週の接種間隔での ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 非相同ワクチン接種は、認容性良好で、10～12 週の接種間隔での ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種及び 3 週間の接種間隔での BNT162b2 の相同接種を比較して、免疫原性を改善した。］

☆☆ChAdOx1 nCoV-19 のプライム・ブーストの相同接種（第 1 群，n=12，7 人が女性）ま

---

[580] D. Hillus, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of homologous and heterologous prime-boost immunization with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: a prospective cohort study. Lancet Respir Med, 9, 11, 1255-1265, November 1, 2021.

たは ChAdOx1 nCoV-19 のプライムと BNT162b2 のブーストの非相同接種（第 2 群, n=11, 8 人が女性）の後 16.3 日（範囲：14-22）での接種者の血漿を解析し、デルタ変異株を含む SARS-CoV-2 VOCs に対する中和活性を比較したドイツの研究では、プライム接種とブースト接種の間の間隔は 73.5 日（範囲：71-85）で、両群間で変わらなかった。ウイルスに基づく擬似ウイルス検査で中和を解析した。抗 spike IgG は、第 1 群では 171.9 相対単位（RU）/mL（SD 121.8 RU/mL），第 2 群では 611.0 RU/mL（SD 1045.5 RU/mL）だった（p<0.0001）。第 1 群の患者からの血漿は野生型とアルファ変異株に対しては中等度の 50%中和抗体価（$NT_{50}$）であったが、この活性は、ベータ，ガンマ，デルタ変異株に対しては更に減衰した。対照的に、全ての ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種を行った人では、デルタ変異株を含む全変異株に対して少なくとも $NT_{25}$ を達成し、デルタ変異株では 85%の接種者で $NT_{50}$ は 100 以上だった。抗 spike IgG の平均は、両群にわたって、デルタ変異株に対する $NT_{50}$ と高度に有意に相関していた（r=0.901, Pearson 相関 p<0.0001）[581]。

☆☆☆AstraZeneca 社製の ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンへの重篤な有害藩王の後、欧州の保健当局は、ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種を受けた 55 歳未満の人には、ブースターとして Pfizer 社製の BNT162b2 の 2 回目の接種を受けるよう推奨した。しかし、このワクチン接種レジメンの効果と免疫原性は、正式には検査されていない。リヨン大学では、リアル・ワールドの医療従事者（n=13121）の観察において、非相同の ChAdOx1 nCoV-2／BNT162b2 の組み合わせが、DSARS-CoV-2 感染に対して、相同の BNT162b2／BNT162b2 の組み合わせより、より優れた効果を付与することを示した。［2 回目接種後少なくとも 2 週間での SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査陽性は、非相同接種群の 2512 人中 10 人，相同接種群の 10,609 人中 81 人だった（0.40%対 0.76%）。感染する確率のモデルでは、ワクチンのレジメンはワクチン接種後の感染する確率と有意に相関していて（p=0.0384）、BNT／BNT のワクチン接種者は、ChAd/BNT のワクチン接種者と比較して、2 倍感染し易かった（相対リスク 2.03）。］基底的なメカニズムを理解するために、各ワクチンの組み合わせによって付与される抗 spike 免疫の経時的調査を行った。両方の組み合わせは強い抗 spike 抗体（Ab）応答を誘導したが、非相同接種の人からの血清は、SARS-CoV-2 変異株にかかわらず、より強い中和活性を示した。この増強された中和力は、SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）を認識する転換された、活性化された記憶 B 細胞の増加した頻度と相関していた。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンは、1 回目接種後、BNT162b2 と比較して、弱い IgG 応答を誘導したが、強い T 細胞応答を誘導していて、組み合わせて用いた場合の両ワクチンの補完を説明し得た [582]。

---

[581] G. M. N. Behrens, et al. SARS-CoV-2 delta variant neutralisation after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination. Lancet, 398, 10305, 1041-1042, September 18, 2021.

[582] B. Pozzetto, et al. Immunogenicity and efficacy of heterologous ChAdOx1/BNT162b2 vaccination. Nature, October 21 (online), 2021.

［非相同接種は、特に、免疫不全者に適している。］

☆ChAdOx1 nCoV-19 のプライム・ワクチン接種と BNT162b2 のブースト・ワクチン接種のスキームを用いた COVID-19 の非相同ワクチン接種を受けたドイツの人のワクチンが誘導する抗体応答を定量化した研究では、結果は BNT162b2 の相同接種を受けた医療従事者または ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種を受けたボランティアのコホートにおける結果と比較された。防御的抗体応答を調べるため、血清抗体と組換え ACE2 の、SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメインへの結合についての競合に基づく、代理中和検査が、2 つの認証された大学ベースの診断検査所で用いられた。代理中和活性は、細胞培養系での SARS-CoV-2 感染阻止検査と近密に相関する。ChAdOx1 nCoV-19 のプライム・ワクチン接種後 9～12 週で BNT162b2 のブースト・ワクチン接種を受けた 232 人中 229 人で、ワクチンが誘導する SARS-CoV-2 代理中和活性の顕著な上昇が認められた。血清は BNT162b2 のブースト・ワクチン接種の日及び 2 週間後に解析された。1 人の無応答者は、慢性リンパ性白血病だった。ChAdOx1 nCoV-19 のプライム・ワクチン接種後に高い抗体応答が求められた 2 人は、恐らく、検出されなかった SARS-CoV-2 感染の既往を反映していると考えられた。ChAdOx1 nCoV-19 プライム・ワクチン接種後、BNT162b2 ブースト・ワクチン接種の非相同接種レジメンは、ChAdOx1 nCoV-19 の相同接種及び BNT162b2 の相同接種よりも、有意に高い代理中和活性を誘導した（共に $p<0.0001$）[583]。
［ChAdOx1 nCoV-19／BNT162b2 の非相同接種レジメンが、BNT162b2 の相同接種よりも高い免疫原性だったのは、BNT162b2 の短い接種間隔のためかもしれない。］

☆☆☆ChAdOx1 nCoV-19 及び BNT162b2 の 2 回接種後の 3 回目の接種として 7 つの COVID-19 ワクチンの反応原性と免疫原性を調べた第 2 相多施設無作為化対照比較試験（COV-BOOST）では、参加者は 30 歳以上で、最初の接種の ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種（ChAd/ChAd）後少なくとも 70 日、BNT162b2 の 2 回接種（BNT/BNT）後少なくとも 84 日で、検査で確認された SARS-CoV-2 感染の既往が無かった。18 の施設は 3 群（A, B, C）に分けられた。各群内で、参加者は被験ワクチンまたは対照に無作為に割り付けられた。A 群は NVX-CoV2373, 半量の NVX-CoV2373, ChAd, 4 価髄膜炎接合ワクチン（MenACWY）を接種した（1 対 1 対 1 対 1）。B 群は、BNT, VAL2001, 半量の VAL2001, Ad26.CoV2.S, MenACWY を接種した（1 対 1 対 1 対 1 対 1）。C 群は、mRNA-1273, CVnCov, 半量の BNT, MenACWY を接種した（1 対 1 対 1 対 1）。参加者と全ての研究スタッフは治療割付について知らされなかった。共主要評価項目は、安全性と反応原性と ELISA で測定した抗 spike IgG の免疫原性だった。免疫原性についての主要解析は修正治療企図ベースだった。安全性と反応原性は治療企図集団で調べられた。副次的評価項目にはウイルス中和と細胞

583 M. Tenbusch, et al. Heterologous prime-boost vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. Lancet Infect Dis, July 29 (online), 2021.

性応答の評価が含まれた。2021 年 6 月 1 日～6 月 30 日に、3498 人がスクリーニングされ、2878 人が参加基準に適合し、COVID-19 ワクチンまたは対照を接種した。ChAd/ChAd 接種参加者の年齢の中央値は、若年群では 53 歳（IQR：44-61），高齢群では 76 歳（73-78）だった。BNT/BNT 接種参加者の年齢の中央値は、若年群では 51 歳（41-59），高齢群では 78 歳（75-82）だった。ChAd/ChAd 接種群では、676 人（46.7%）の参加者が女性で、1380 人（95.4%）が白人だった。BNT/BNT 接種群では、770 人（53.6%）が女性で、1321 人（91.9%）が白人だった。3 つのワクチンは全体として増加した反応原性だった。ChAd/ChAd または BNT/BNT 後の mRNA-1273，及び BNT/BNT 後の ChAd 及び Ad26.COV2.S だった。ChAd/ChAd 接種群では、被験ワクチンと対照の spike IgG の幾何平均比（GMRs）は半量の VAL2001 の 1.8（99%CI：1.5-2.3）から mRNA-1273 の 32.3（24.8-42.0）までの範囲だった。対照と比較した野生型細胞性応答についての GMRs は、ChAd の 1.1（95%CI：0.7-1.6）から mRNA-1273 の 3.6（2.4-5.5）までの範囲だった。BNT/BNT 接種群では、pike IgG の GMRs は半量の VAL2001 の 1.3（99%CI：1.0-1.5）から mRNA-1273 の 11.5（9.4-14.1）までの範囲だった。対照と比較した野生型細胞性応答についての GMRs は、半量の VAL2001 の 1.0（95%CI：0.7-1.6）から mRNA-1273 の 4.7（3.1-7.1）までの範囲だった。結果は 30～69 歳の人と 70 歳以上の人で同様だった。疲労と疼痛が最も多い自発的局所と全身の有害事象で、70 以上の人より 30～69 歳の人で多かった。重篤な有害事象は少なく、ワクチンと対照で同様だった。全部で 24 の重篤な有害事象があった。5 例が対照群（A 群の対照で 2 例，B 群の対照で 3 例，C 群の対照では無し）で、2 例が Ad26.COV2.S，5 例が VLA2001，1 例が半量の VLA2001，1 例が BNT，2 例が半量の BNT，2 例が ChAd，1 例が CVnCov，2 例が NVX-CoV2373，2 例が半量の NVX-CoV2373，1 例が mRNA-1273 だった [584]。

［ChAd/ChAd 接種後、全ての被験ワクチンは抗体と細胞性応答を増大させたが、BNT/BNT 接種後では 1 つを除き全てで、安全性の懸念は無かった。液性及び細胞性応答の実質的な差と、ワクチンの利用可能性が、ブースター・ワクチンの政策選択に影響する。

BNT/BNT 接種群での液性・細胞性応答（対照と比較した幾何平均比［GMRs（95%CI）］）

| A 群 | | | B 群 | C 群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| ChAd (n=98) | NVX (n=103) | NVX-half (n=99) | BNT (n=96) | BNT-half (n=94) | mRNA-1273 (n=92) |
| SARS-CoV-2 抗 spike IgG | | | | | |
| 5.33 | 4.78 | 3.07 | 8.11 | 6.78 | 11.49 |

[584] A. P. S. Munro, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCoV-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicenter, randomized, controlled, phase 2 trial. Lancet, December 2 (online), 2021.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| (4.23-6.73) | (3.80-6.02) | (2.43-3.88) | (6.59-9.99) | (5.51-8.35) | (9.36-14.12) |
| 擬似ウイルス中和抗体（野生型） | | | | | |
| 6.01<br>(4.87-7.41) | 5.39<br>(4.35-6.67) | 3.50<br>(2.81-4.36) | 8.35<br>(6.88-10.14) | 6.91<br>(5.70-8.37) | 12.04<br>(9.95-14.58) |
| 擬似ウイルス中和抗体（デルタ） | | | | | |
| 6.84<br>(5.39-8.68) | 4.94<br>(3.86-6.31) | 3.27<br>(2.55-4.20) | 6.60<br>(5.10-8.53) | 7.39<br>(5.88-9..29) | 12.58<br>(10.03-15.77) |
| 標準化生ウイルス中和抗体 | | | | | |
| 5.01<br>(3.59-7.01) | 2.65<br>(1.77-3.98) | 2.81<br>(1.85-4.26) | 5.79<br>(4.25-7.90) | 5.18<br>(3.72-7.21) | 9.32<br>(6.37-13.66) |
| 細胞性応答（野生型）スポット形成細胞／$10^6$ 末梢血単核細胞 | | | | | |
| 2.55<br>(1.64-3.96) | 1.79<br>(1.15-2.77) | 1.40<br>(0.89-2.18) | 2.65<br>(1.78-3.95) | 3.01<br>(1.98-4.57) | 4.66<br>(3.07-7.08) |
| 細胞性応答（デルタ）スポット形成細胞／$10^6$ 末梢血単核細胞 | | | | | |
| 2.74<br>(1.85-4.05) | 1.71<br>(1.16-2.53) | 1.56<br>(1.05-2.33) | 2.71<br>(1.78-4.13) | 3.04<br>(2.01-4.58) | 4.14<br>(2.75-6.23) |
| 細胞性応答（ベータ）スポット形成細胞／$10^6$ 末梢血単核細胞 | | | | | |
| 2.97<br>(1.95-4.51) | 1.78<br>(1.18-2.71) | 1.65<br>(1.08-2.52) | 2.86<br>(1.92-4.28) | 2.62<br>(1.65-4.17) | 3.57<br>(2.25-5.67) |

Ch/Ch 接種群の方が、BNT/BNT 接種群より、BNT，NVX-CoV2373，mRNA-1273 について、液性免疫の免疫原性が高い。]

（18）その他の抗 SARS-CoV-2 ワクチン

**A．NVX-CoV2373**

☆☆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化単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 及び 983）の 4 ～6 倍大きかった [585]。

［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-CoV2373 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-CoV2327（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 [586]。

［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。］

---

[585] 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.
[586] V. Shinde, et al. Efficacy of NVX-CoV2327 Covid-19 vaccine against B.1.351 variant. N Engl J Med, 384, 20, 1899-1909, May 20, 2021.

☆☆☆プロトタイプ系統の全長の spike 糖タンパクと Matrix アジュバントを含む SARS-CoV-2 に対する組換えナノ粒子ワクチンである NVX-CoV2373 の第 3 相無作為化観察者盲検プラセボ対照比較試験は、英国の 33 の施設で行われ、18 歳～84 歳の成人が、5 μg の NVX-CoV2373 またはプラセボの 21 日間隔での 2 回筋注に、1 対 1 で割り付けられた。主要評価項目は、ベースラインで抗体陰性の参加者における 2 回目接種後少なくとも 7 日の、ウイルス学的に確認された軽症，中等症，重症の SARS-CoV-2 だった。15,187 に無作為化割り付けが行われ、14,039 人がプロトコールによる効果判定対象者となった。参加者の中で、27.9%は 65 歳以上で、44.6%は併存疾患があった。感染はワクチン群で 10 例，プラセボ群で 96 例が報告され、ワクチンの効果は 89.7%（95%CI：80.2-94.6）だった。ワクチン群の 10 例では入院や死亡の事例は無かった。5 例の重症例があったが、全てプラセボ群だった。アドホックな解析では、B.1.1.7 変異株（またはアルファ）に対して 86.3%（95%CI：71.3-93.5），非 B.1.1.7 変異株に対しては 96.4%（73.8-93.5）だった。反応原性は概して軽症で一時的だった。重篤な有害事象の発生率は低く、両群で同等だった [587]。

☆英国における NVX-CoV2327 の無作為化観察者盲検プラセボ対照第 3 相比較試験の一部で行われた、承認されている季節性インフルエンザ・ワクチンと共に接種された時の NVX-CoV2327 の安全性，免疫原性，有効性を調べた探索的サブ研究が、英国の 4 研究病院で行われた。主要研究の登録基準に合致した約 400 人の最初の参加者（インフルエンザ・ワクチンへの禁忌の無い人）が探索的サブ研究に招かれた。主要研究の参加者は、1 対 1 で無作為の NVX-CoV2373（5 μg）またはプラセボ（通常の生食）の 21 日間隔の 2 回筋注接種に割り付けられ、サブ研究に登録された参加者は、年齢に適した許可済みのインフルエンザ・ワクチン（18～64 歳には 4 価の細胞ベースのワクチン，65 歳以上にはアジュバントをふかした 3 価ワクチン）を、最初のワクチンまたはプラセボ接種とは反対側の三角筋に 1 回筋注の共接種（0.5 ml）を行った。インフルエンザ・ワクチンは非盲検で接種され、最初の研究接種と同時に行われた。反応原性は、非自発的有害事象，医療を受診した有害事象，重症有害事象のモニタリングに付加して、接種後 7 日の毎日の電子日記を通じて評価された。免疫原性は、インフルエンザ血球凝集素阻止と SARS-CoV-2 抗 spike タンパク IgG 検査で調べられた。PCR で確認された症候性 COVID-19 に対するワクチンの効果は、ベースラインで抗体陰性でワクチンまたはプラセボの 2 回接種を受け、主要評価項目に影響する大きなプロトコール逸脱が無く、1 回目接接種から 2 回目接種後 6 日までに症候性 COVID-19 の確認された症例の無い参加者で評価された（プロトコールによる有効性集団）。免疫原性は予定されたワクチンの 2 回接種を受け、ベースラインの検体と少なくとも 1 つのワクチン接種後検体があり、非マスキングまでに大きなプロトコール違反の無い参加者で評価された（プロトコールによる免疫原性集団）。反応原性は、少なくとも 1 回の NVX-CoV2373

[587] P. T. Heath, et al. Safety and efficacy of NXV-CoV2373 Covid-19 vaccine. N Engl J Med, 385, 13, 1172-1183, September 23, 2021.

またはプラセボを接種した全参加者で解析された。比較は、サブ研究と主研究（インフルエンザの共ワクチン接種を行っていない）の参加者の間で行われた。2020 年 9 月 28 日～11 月 28 日に、15,187 人の参加者が主要な第 3 相試験に無作為化割付され、そのうち 15,139 人が治療を受けた（7569 人が NVX-CoV2327 の 1 回目接種を、7570 人がプラセボの 1 回目接種を受けた）。431 人の参加者は、サブ研究で季節性インフルエンザ・ワクチンを共接種された（217 人は NVX-CoV2327 とインフルエンザ・ワクチン，214 人はプラセボとインフルエンザ・ワクチンを接種された）。概して、サブ研究の参加者は、主要研究の参加者よりも、より若く、より人種的に多様で、合併症が少なかった。反応原性事象は NVX-CoV2327 単独群よりも共接種群で多かった。接種部位の圧痛（64.9%［113/174］対 53.3%［592/1111］）または疼痛（39.7%［69］対 29.3%［325］），疲労（27.7%［48］対 19.4%［215］），筋痛（28.3%［49］対 21.4%［237］）だった。非自発的有害事象，治療関連医療受診有害事象，重篤な有害事象の発生率は低く、共接種群と NVX-CoV2327 単独群の間で均衡していた。アナフィラキシーや死亡のエピソードはサブ研究の中で報告されなかった。共接種はインフルエンザ・ワクチンの免疫応答に変化をもたらさなかったが、NVX-CoV2327 への抗体応答の低下が特筆された。NVX-CoV2327 の有効性は、サブ研究（参加者 18 歳～65 歳未満）で 87.5%（95%CI：-0.2-98.4），主要研究で 89.8%（79.7-95.5）だった [588]。

［同時接種は実行可能な免疫戦略だと考えられた。］

**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 の多施設無作為化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 $5 \times 10^{10}$ ウイルス粒子（低用量）か $1 \times 10^{11}$ 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

[588] S. Toback, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccine: an exploratory substudy of a randomized, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 traial. Lancet Respir Med, November 17 (online), 2021.

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］212-354）、57 日目にはコホート 1 では、より高い力価（GMT：288-488）で 96%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 [589]。

［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化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 [590]。

［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、部分的に中和抗体に抵抗性である B.1.351 変異株を含む症候性 COVID-19 に対する臨床的効果を発揮している。しかし、このワクチンの SARS-CoV-2 の懸念される変異株に対するヒトにおける免疫原性は分っていない。米国とヤンセンの研究者は、第 1/2 相試験において Ad26.COV2.S を接種した 20 人からの、元の SARS-CoV-2 系統である WA1/2020，B.1.1.7，CAL.20C，P.1，B.1.351 の懸念される変異株に対する液性及び細胞性免疫応答を報告した。Ad26.COV2.S が誘導した擬似ウイルス中和抗体価の中央値は、ワクチン接種後 71 日目において、WA1/2020 と比べて、B.1.351 及び P.1 に対して、

---

589 J. Sadoff, et al. Interin results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. N Engl J Med, 384, 10, 1824-1835, 2021.
590 K. E. Stephenson, et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S vaccine for VOVID-19. JAMA, March 11 (online), 2021.

それぞれ 5.0 倍及び 3.3 倍低かった。結合抗体の中央値は、WA1/2020 と比較して、B.1.351 及び P.1 に対して、それぞれ 2.9 及び 2.7 倍低かった。抗体依存性細胞性貪食，補体蓄積，NK 細胞活性化応答は、B.1.351 に対して概ね保たれていた。中央及びエフェクター記憶応答を含む CD8 及び CD4 T 細胞応答は、WA1/2020，B.1.1.7，B.1.351，P.1，CAL.20C 変異株の間で同等だった [591]。

［Ad26.COV2.S で誘導される中和抗体応答は、B.1.351 及び P.1 変異株に対しては減少するが、機能的非中和抗体応答と T 細胞応答は SARS-CoV-2 変異株に対して概ね保たれていた。］

☆☆☆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（$5\times10^{10}$ 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 [592]。

---

[591] G. Alter, et al. Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. Nature, 596, 268-272, 2021.
[592] J. Sadoff, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against

［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，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。］

☆☆Ad26.COV2.S の 1 回接種レジメン後の 8 ヶ月（10 人）、または 2 回接種レジメン後の 6 ヶ月（10 人）である 239 日目の抗体と T 細胞応答を調べた研究では（研究には 2 つのレジメンを比較するだけの力は無かった）、SARS-CoV-2 の親の WA1/2020 系統と、SARS-CoV-2 の D614G，B.1.1.7（アルファ），B.1.617.1（カッパ），B.1.617.2（デルタ），P.1（ガンマ），B.1.429（イプシロン），B.1.351（ベータ）変異株に対する中和抗体応答も調べた。239 日目には、全てのワクチン接種者で抗体応答が検出された。WA1/2020 の受容体結合ドメインに対する結合抗体の中央値は 29 日目に 645，57 日目に 1772，71 日目に 1962，239 日目に 1306 だった。WA1/2020 擬似ウイルス中和抗体価の中央値は、29 日目に 272，57 日目に 169，71 日目に 340，239 日目に 192 だった。抗体価は、解析を 1 回接種レジメンの参加者だけに限定した場合でも同様だった。3 人のワクチン接種ではこの期間に抗体応答の顕著な増加が認められた。1 人の接種者では僅かに症候性の SARS-CoV-2 の打ち抜き感染が起こり、2 人の接種者はメッセンジャーRNA ワクチンを接種した。これら 3 人の参加者を除いた後には、抗体応答は 8 ヶ月間比較的安定していて、中和抗体価の中央値が、71 日目と持続性評価の時点の 239 日目のピーク応答が 1.8 の因子で低下していた。29 日目に、B.1.351 に対する中和抗体の中央値は親の WA1/2020 系統に対する応答より 13 の因子で低かった。しかし、239 日目には、差の因子は 3 まで減少した。前述の 3 人の参加者を除いた後、1 回接種のレジメンのワクチン接種者は、239 日目に、WA1/2020 系統に対して 184, D614G 変異株に対して 158, B.1.1.7 変異株に対して 147, B.1.617.1 変異株に対して 171, B.1.617.2 変異株に対して 107，P.1 変異株に対して 129，B.1.429 変異株に対して 87，B.1.351 変異株に対して 62 だった。これらの結果は、中和抗体の広さが増大していて、時間とともに SARS-CoV-2 変異株への有効範囲が改善していることを示唆していた。Spike 特異的インターフェロン γCD8+及び CD4+T 細胞応答が、細胞内サイトカイン染色で評価され、これらも、この時点までの持続性と安定性が認められた。CD8+T 細胞応答は 57 日

---

Covid-19. N Engl J Med, 384, 23, 2187-2201, June 10, 2021.

目に 0.0545%，85 日目に 0.0554%，239 日目に 0.0734%だった。CD4+T 細胞応答の中央値は、それぞれ 0.0435%，0.0322%，0.0176%だった [593]。
［Ad26.COV2.S は持続的な液性及び細胞性免疫応答を誘導し、少なくとも免疫後 8 ヶ月の間、僅かな減少だけだった。更に、この期間に、より伝播性の B.1.617.2 変異株や部分的に中和抵抗性の B.1.351 変異株や P.1 変異株を含む SARS-CoV-2 変異株に対する中和抗体の広さが拡大していて、ブースト無しでさえ B 細胞応答が成熟することを示唆していた。］

◎資源の限られた国では、Ad26.COV2.S の 1 回接種は COVID-19 ワクチンの魅力のある選択肢である。米英と南アフリカの研究者は、Ad26.COV2.S の免疫原性への異なる SARS-CoV-2 変異株への以前の感染の影響を調べた。SARS-CoV-2 未感染の人と、祖先の D614G ウイルスまたはベータが優勢であった時期の感染第 2 波に感染した人を比較した。感染の既往は、spike 結合抗体，抗体依存性細胞性細胞障害（ADCC），及び D614G，ベータ，デルタ変異株に対する中和抗体を増加させたが、中和交差反応性は感染の波によって（感染していたウイルスのシークエンスによって）変動していた。抗体の増加は、感染とワクチン接種の間の期間によって影響されなかった。強い CD4 及び CD8 T 細胞応答が、感染の既往に関係無くワクチン接種後に誘導された。変異株の T 細胞認識は概ね保存されていたが、デルタ変異株の CD8 認識はやや低下していた [594]。
［感染後の Ad26.COV2.S ワクチン接種は、COVID-19 に対する増強した防御となると考えられる。ワクチン接種後の中和の広さへの感染性変異株の影響は、懸念される変異株に基づく第 2 世代のワクチンの設計に意味がある。］

☆☆2021 年 2 月～7 月のワクチン有害事象報告システム（VAERS）に報告された Ad26.COV2.S 接種後のギラン・バレ症候群（GBS）の報告（人口統計学的因子，臨床的特徴，関連する病歴を含む）について解析した研究では、Ad26.COV2.S の接種者を、標準化された症例の定義に基づき計算され公表されているワクチン接種していない一般人口における背景の GBS の発生率と比較した。主要評価項目は、推定的 GBS の報告率を解析し、背景の発生率とワクチン接種データに基づいた観察／期待比を計算した。医療記録の制限された利用可能性のため、GBS の Brighton Collaboration 基準による評価は行わなかった。2021 年 7 月 24 日の時点で、Ad26.COV2.S 接種後、推定的 GBS の 130 の報告が VAERS で同定された（平均年齢 56 歳［IQR：45-62］，111 人［86.0%］は 65 歳未満，77 人［59.7%］が男性）。ワクチン接種から GBS の発症までの時間の中央値は、13 日（IQR：10-18）で、105 例（81.4%）は 21 日以内、123 例（93.5%）は 42 日以内だった。121 報告（93.1%）

---

[593] D. H. Barouch, et al. Durable humoral and cellular immune responses 8 months after Ad26.COV2.S vaccination. N Engl J Med, 385, 10, 951-953, September 2, 2021.
[594] B. Keeton, et al. Prior infection with SARS-CoV-2 boosts and broadens Ad26.COV2.S immunogenicity in a variant dependent manner. Cell Host Microbe, October 13 (online), 2021.

は重篤で、1 例の死亡があった。米国では成人に対して約 13,209,858 回のワクチンが接種されていて、粗の報告率は、100,000 回接種当たり GBS の 1 症例だった。計算された全体の観察／期待比は 42 日ウィンドウで 4.18（95%CI：3.47-4.98）で、18 歳以上の成人の最も悪いシナリオ解析では、100,000 人年当たり 6.36 の絶対率増加の計算値（100,000 人年当たり約 2 例の背景発生率に比較して、100,000 人年当たり約 8.36 症例［1,472,162 人年当たり 123 症例］に基づく）に該当した。両方のリスク・ウインドウについて、観察／期待比は 18 歳～29 歳の人を除き、全年齢群で上昇していた [595]。
［Ad26.COV2.S の接種後に GBS の小さいが、相当に有意な安全性の懸念を示唆する。］

＜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

[595] E. Jane Woo, et al. Associatrion of receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine with presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. JAMA, October 7 (online), 2021.

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[596]。
［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 Fcγ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

[596] K. L. Muir, et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. N Engl J Med, 384, 1964-1965, may 20, 2021.

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 を格納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[597]。

☆☆血小板減少症を伴う脳静脈洞血栓症（CVST）は稀な重篤な病態で、チンパンジー・アデノウイルス・ベクターを使っている ChAdOx1 nCoV-19 の接種後にヨーロッパにおいて記述されている。自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症（HIT）と類似したメカニズムが提案されている。米国では、ヒト・アデノウイルス・ベクターを用いた Ad26.COV2.S COVID-19 ワクチンが、2021 年 2 月 27 日に緊急使用許可（EUA）を取得した。2021 年 4 月 12 日までに、約 700 万の Ad26.COV2.S ワクチンが米国で接種され、接種者において 6 例の j 血小板減少症を伴う CVST が同定されており、2021 年 4 月 13 日にこの製品を用いたワクチン接種の一時的な国家的中断となった。2021 年 3 月 2 日～4 月 21 日に報告された EUA 下における Ad26.COV2.S の使用後の血小板減少症を伴う CVST の米国の 12 人の患者のケース・シリーズでは（経過観察は 2021 年 4 月 21 日まで）、患者は 18 歳から 60 歳未満までの範囲で、全員が白人女性で、11 州から報告された。7 人の患者は少なくとも 1 つの CVST のリスク因子があり、それは肥満（6 人），甲状腺機能亢進症（1 人），経口避妊薬（1 人）などで、ヘパリンに暴露された既往のある人はいなかった。Ad26.COVS.2 ワクチン接種からは発症までの期間は、6 日～15 日だった。11 人の患者は最初頭痛で受診し、1 人の患者は最初背部痛で受診し、後に頭痛を起こした。CVST の 12 の患者のうち、7 人は脳内出血を伴い、8 人は非 CVST 血栓症を伴っていた。CVST の診断後、6 人は最初ヘパリン治療を受けていた。血小板最低値は $9\times10^3/\mu L$～$127\times10^3/\mu L$ だった。ELISA スクリーニングによるヘパリン－血小板因子 4 の HIT 抗体検査を受けた 11 人の患者の全員で、陽性の結果だった。全患者が入院した（10 人は ICU）。2021 年 4 月 21 日の時点で、死亡が 3 例，ICU での治療の持続が 3 例，非 ICU での治療の持続が 2 例，退院して帰宅が 4 例の転帰だった[598]。

☆南アフリカにおける 500,000 人の医療従事者の間の Ad26.COV2.S ワクチンの 1 回接種の効果を観察する非盲検単群第 3b 相実施試験において、最初の Ad26.COV2.S の接種を受けた 288,368 人の参加者における安全性の中間データでは、2021 年 2 月 17 日に研究登録

---

[597] J. Sadoff, et. al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination.—Response from the manufacturer. N Engl J Med, 384, 20, 1965-1966, May 20, 2021.
[598] I. See, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA, 325, 24, 2448-2456, June 22/29, 2021.

が開始され、2021 年 4 月 12 日時点で、全部で 288,368 人の医療従事者が Ad26.COV2.S ワクチンの 1 回接種を受け、そのうち 5898 人（2%）が有害事象を報告した。報告された有害事象の多くは予期された軽症～中等症の副反応だった。50 人の医療従事者では重症または特別な関心のクライテリアに合致する有害事象を認めた。これら 50 人の医療従事者のうち、12 人（24%）はワクチン接種後 28 日以内の COVID-19 だった。12 人（24%）はアレルギー反応で、1 例がアナフィラキシーのクライテリアに合致した。6 例（12%）は神経学的病態で、ギラン・バレ症候群の診断の 40 歳男性，ベル麻痺の 53 歳女性などだった。既知の血栓塞栓症のリスク因子のある 5 人の医療従事者で 5 つの動脈性，静脈性の血栓または塞栓が報告された（100,000 参加者当たり 1.7 イベント）。1 例の肺塞栓症は、過体重，高血圧，糖尿病，静脈血栓症の既往のある 63 歳女性で、ワクチン接種後 23 日目で起こり、致命的だった。2 例目はワクチン接種後 17 日目に肺性心の診断を受けた 64 歳女性で、慢性・再発性の肺梗塞と一致する徴候があった。2 例の脳血管事象（梗塞または画像）が報告され、1 例はリウマチ性心疾患の基礎疾患と HIV への感染，脳血管アクシデント，大動脈置換の既往のある 45 歳の女性で、ワクチン接種後に左側の脆弱性が起こり、もう 1 例はワクチン接種の 9 ヶ月前に双子を産んだ 38 歳女性で、ワクチン接種後 8 日目に一過性虚血性障害の徴候で受診した。慢性糖尿病の 65 歳女性はワクチン接種後 8 日目に視覚の悪化とぼやけが生じ、網膜静脈閉塞と黄斑出血の診断を受けた。今日まで、ワクチン誘発性免疫血栓性血小板減少症は報告されていない[599]。

［ワクチンの有害事象の頻度は低く、血栓塞栓ベントは、主として血栓塞栓症のリスク因子のある人で起こった。］

☆Ad26.COV2.S 接種後の脳静脈洞血栓（CVST）年齢及び性特異的な割合とパンデミック前の人口における CVST の割合を比較したメイヨー・クリニックの人口ベースのコホート研究では、Ad26.COV2.S 接種後の CVST のリスクを計算するため、最初に、ミネソタ州オルムステッド・カウンティにおける 2001 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 31 日の CVST の全症例を同定した。性及び年齢で補正した発生率は 2010 年の米国の国勢調査で補正した。2021 年 1 月 28 日～5 月 7 日までのワクチン接種記録のデータを用い、Ad26.COV2.S 接種後の CVST の発生率を計算したが、CVST のリスクがあると考えられるワクチン接種後の 3 期間（15 日間，30 日間，92 日間）を想定した。その後、Ad26.COV2.S 接種後の CVST の発生率とパンデミック前の発生率を比較して、ワクチン接種後の CVST リスクを計算した。2001 年～2015 年に、39 人のオルムステッド・カウンティの住民が急性の CVST を起こしていた。全部で 29 人（74.4%）に、事象の 92 日以内に素因となる静脈血栓塞栓症のリスク因子があった（感染，活動性のがん，経口避妊薬［女性］）。診断時の年齢の中央値は 41 歳

---

599 S . Takuva, et al. Thromboembolic events in the South African Ad26.COV2.S vaccine study. N Engl J Med, 385, 6, 570-571, August 5, 2021.

（幅 22-84）で、CVST の 22 人（56.4%）の住民は女性だった。全体の年齢及び性で補正した CVST の発生率は 100,000 人年（PY）当たり 2.34（95%CI：1.60-3.08）だった。年齢補正 CVST 発生率は女性で 100,000 PY 当たり 2.46（1.43-3.49），男性で 100,000 PY 当たり 2.34（1.22-3.46）だった。65 歳以上の男性が最も高い CVST の発生率で（100,000 PY 当たり 6.22［95%CI：2.50-12.82］）、次が 18 歳～29 歳の女性だった（100,000 PY 当たり 4.71［95%CI：2.26-8.66］）。2021 年 5 月 7 日の時点で、8,727,851 回の Ad26.COV2.S が米国で接種され、46 例の Ad26.COV2.S 接種後 92 日以内に起こった CVST 事象が報告された。8 事象は重複した報告である可能性があるか、客観的に診断されていない可能性があるため除外された。Ad26.COV2.S 接種後の客観的に診断された 38 例の CVST のうち 27 例（71.7%）は女性で起こった。患者の年齢の中央値は 45 歳（範囲：19-75）だった。ワクチン接種から CVST までの期間の中央値は 9 日（IQR：6-13，範囲：1-51）だった。38 例の CVST 中 31 例（81.6%）はワクチン接種後 15 日以内に起こり、36 例は 30 日以内に起こった。Ad26.COV2.S 接種後の全体の CVST の発生率は 15 日目で 100,000 PY 当たり 8.65（95%CI：5.88-12.28），30 日目で 100,000 PY 当たり 5.02（3.52-6.95），92 日目で 100,000 PY 当たり 1.73（1.22-2.37）だった。ワクチン接種後 15 日の CVST の発生率は女性について 100,000 PY 当たり 13.01（95%CI：8.24-19.52），男性について 100,000 PY 当たり 4.41（1.90-8.68）だった。女性におけるワクチン接種後の CVST の発生率は COVID-19 パンデミック前と比較して 5.1 倍高かった（100,000 PY 当たり 13.01 vs 2.53, p<0.001）。このリスクは、40～49 歳の女性で最も高く（100,000 PY 当たり 29.50［95%CI：13.50-55.95］）、次いで 30～39 歳の女性だった（100,000 PY 当たり 26.50［10 65-54.93］）[600]。

### 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 相非盲検非無作為化試験が、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認容性は良好だった。最も多い有害事象は接種部位の疼痛（44［58%］），高体温（38

600 A. A. Ashrani, et al. Age-and sex-specific incidence of cerebral venous sinus thrombosis associated with Ad26.COV2.S COVID-19 vaccination. JAMA, November 1 (online), 2021.

［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[601]。

［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）の無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験（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・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）

---

601 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.

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 [602]。

☆2020 年 8 月に、Sputnik V は Gam-COVID-Vac としてロシアの健康省に登録され、2020 年 12 月から世界中の 61 ヵ国に配布された。2021 年 2 月 25 日において、サンマリノ共和国は Sputnik V を含むワクチン接種を開始した。2021 年 3 月 4 日～2021 年 4 月 8 日に、Sputnik V を 1 回または 2 回接種したサンマリノの 18 歳～89 歳の人口について、国家的研究を行った。ワクチンの 1 回目または 2 回目のワクチン接種の約 7 日後に、e-メールや QR コード，または生／電話のインタビューで質問が行われた。両方の場合のワクチン接種後の有害事象（AEFIs）を定量化するため記述的分析を行い、症状の型と重症度で結果を階層化した。2558 人のワクチン接種者の平均年齢は 66±14 歳だった。1 回目接種の AEFI 発生率は 53.3%（全身性反応が 42.2%）で、2 回目接種の AEFI 発生率は 66.8%（全身性反応が 50.4%）（n=1288）だった。全体として、2 回のワクチン接種を受けた人の 76.0%が、どちらかのワクチン接種後に何らかの AESIs を報告していて、2.1%で重篤な反応が起こった。60 歳～89 歳の人（n=1021）では、AEFI の発生率は 70.0%で、53.0%の人が全身性反応を報告し、0.8%が重篤な症状を報告した。最も頻繁な症状は局所痛，無力症，頭痛，関節痛だった [603]。
［初期の報告だが、Sputnik V は、短期の AEIFs の点では、60 歳以上の人口において、高度の認容性プロファイルだった。］

☆アルゼンチンにおける、医療従事者への Sputnik V 接種後の SARS-CoV-2 特異抗体応答を、未感染または既感染の人における 1 回目及び 2 回目接種後の抗 spike IgG 抗体価と中和能を調べた研究では、1 回目接種後 21 日までに、未感染の人の 94%が spike 特異的 IgG 抗体を産生した（GMT 244［95%CI：180-328］，GMNT 12［10-14］）。2 回目の接種により、抗体価（GMT 2148［1742-2649］）と中和能（GMNT 42［33-53］，既感染者のベースラインの 28［23-40］より高い）が大きく増加した。既感染者における Sputnik V の 1 回接種は、2 回接種を受けた未感染者よりも、高い抗体レベル（GMT 9850［8460-11480］）

---

602 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, 397, 10275, 671-681, February 20, 2021.
603 M. Montalti, et al. ROCCA observational study: Early results on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino using active surveillance. EClinMed, b 101027, July 8 (online), 2021.

とウイルス中和能（GMNT 500［341-732］）を誘導した。既感染者では、2 回目のワクチン接種を行う利益が認められなかった（GMT 9590［7410-12408］）。未感染の人における 1 回接種後の高い抗体陽性化率は、ワクチン接種する人の数を増やすために 2 回目の接種を遅らせることの利益を示唆した[604]。

☆アルゼンチンの研究者は、ブエノス・アイレス州（アルゼンチン）のオンライン・ワクチン・システムに、2020 年 12 月 29 日～2021 年 3 月 21 日に自己登録した 60 歳～79 歳の人を解析し、組み替えアデノウイルス・ベクター・ワクチンである Gam-COVID-Vac（Sputnik V）のリアルワールドの効果を調べる後ろ向きコホート研究を行った。除外基準は、SARS-CoV-2 の RT-PCR または抗原検査で陽性の既往，他のワクチンを接種していたこと、または、全てのワクチンの 2 回の接種だった。ワクチン接種者と非接種者の間で、新たな検査で確認された SARS-CoV-2 感染，入院，死亡をワクチン接種の 83 日までで比較した。ワクチンの効果は（1-OR）×100 で計算した。Kaplan-Meier 累積発生曲線を作成した。研究期間の間に、415995 人の登録した人が Gam-COVID-Vac の最初の接種を受け、接種者の 40387 人が 60～79 歳で、非接種者では 38978 人だった。検査で確認された感染に対するワクチンの効果は 78.6%（95%CI：74.8-81.2），入院及び死亡に対する効果は、それぞれ 87.6%（80.3-92.2），84.8%（75.0-90.7）だった。効果は全サブグループで高かった[605]。

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化 Phase 1 比較試験では、18-60 歳の健常人に、低用量（$5\times10^{10}$），中用量（$1\times10^{11}$），高用量（$1.5\times10^{11}$）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%），

---

604 A. H. Rossi, et al. Sputnik V vaccine elicits seroconversion and neutralizing capacity to SARS-CoV-2 after single dose. Cell Reports Med, 100359, July 13 (online), 2021.

605 S. Gonzalalez, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospisalizations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. EClinMed, 40, 101126, 2021.

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[606]。

［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化プラセボ対照 Phase 2 比較試験では、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、$1\times10^{11}$ ウイルス粒子/mL，$5\times10^{10}$ ウイルス粒子/mL，プラセボ（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。$1\times10^{11}$ 及び $5\times10^{10}$ 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、$1\times10^{11}$ 及び $5\times10^{10}$ 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、$1\times10^{11}$ 及び $5\times10^{10}$ 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、$1\times10^{11}$ 及び $5\times10^{10}$ 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、$1\times10^{11}$ ウイルス粒子群で 24 人（9%）及び $5\times10^{10}$ 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[607]。

［グレード 3 の有害事象で最も多かったのは、熱で、$1\times10^{11}$ ウイルス粒子群の 253 人中 20 人（8%）で、及び $5\times10^{10}$ ウイルス粒子群で 129 人中 1 人（1%）に認められた。グレード

---

[606] 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.

[607] 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.

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 $5\times10^{10}$ 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。]

**E．BBIBP-CorV（シノファーム社不活性化ワクチン；HBO2 株から開発された不活性化ワクチン）**

☆☆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）の無作為化二重盲検プラセボ対照第 1/2 相比較試験では、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）[608]。

☆☆中国における 3 歳～17 歳の参加者における BBIBP-CorV の安全性と免疫原性を調べた無作為化二重盲検対照第 1/2 相比較試験では、健常な参加者が年齢（3～5 歳，6～12 歳，13～17 歳）と接種量によって階層化された。SARS-CoV-2 または SARS-CoV 感染の既往のある人は除外された。全参加者は階層化ブロック無作為化（各ブロック規模 8）を用いてワクチンの 2 μg，4 μg，8 μg または対照の 28 日間隔 3 回接種に、無作為に 1：1：1：1 で割り付けられた。主要評価項目は、無作為化に割り付けられた後に少なくとも 1 回のワクチン接種を受けた参加者から成る安全性セットで評価された安全性だった。副次的評価項目は、感染性 SARS-CoV-2 に対する中和抗体の幾何平均抗体価（GMTs）で、完全解析セットで解析された。2020 年 8 月 4 日～9 月 24 日に、第 1 相試験では、445 人の参加者がスクリーニングされ、288 人の適格参加者が無作為にワクチン（n=216、各用量レベル［2 μg，4 μg，8 μg］各年齢コホート［3～5 歳，6～12 歳，13～17 歳］に 24 人）または対照（n=72，各年齢コホートに 24 人）に割り付けられた。第 2 相試験では、810 人の参加者がスクリーニングされ、720 人の適格参加者が、無作為にワクチン（n=540、各用量レベル［2 μg，4 μg，8 μg］各年齢コホート［3～5 歳，6～12 歳，13～17 歳］に 60 人）または対照（n=180，各年齢コホートに 60 人）に割り付けられた。最も多い接種部位の有害反応は疼痛（3～5 歳コホートの全ワクチン接種群で 4%［10/251］；6～12 歳コホートの全ワクチン接種群で 9.1%［23/252］，対照群で 1.2%［1/84］；13～17 歳コホートの全ワクチン接種群で 7.9%［20/252］）だった。最も多い全身性有害反応は熱（3～5 歳コホートの全ワクチン接種群で 12.7%［32/251］，対照群で 7.1%［6/84］；6～12 歳コホートの全ワクチン接種群で 5.2%［13/252］，対照群で 1.2%［1/84］；13～17 歳コホートの全ワクチン接種群で 10.3%［26/252］，対照群で 9.5%［8/84］）だった。有害反応は多くが軽度～中等度の重症度だった。SARS-CoV-2 ウイルスに対する中和抗体の GMT は 2 回接種後 28 日目で 3～5 歳コホートでは 105.3～180.2 の範囲，6～12 歳コホートでは 84.1～168.6 の範囲，13～17 歳コホートでは 88.0～155.7 の範囲、3 回目接種後 28 日目で 3～5 歳コホートでは 143.5～224.4 の範囲，6～12 歳コホートでは 127～184.8 の範囲，13～17 歳コホートでは 150.7～199 の範囲だった[609]。［不活性化ワクチンである BBIBP-CorV は 3～17 歳の参加者において全被験用量で安全で

---

608 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 Infect Dis, 21, 1, 39-51, January 1, 2021.

609 S. Xia, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randiomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis, September 15 (online), 2021.

認容性良好だった。BBIBP-CorV は、2 回接種後に SARS-CoV-2 感染に対して強い液性応答も誘導した。18 歳未満の人口に対する第 3 相試験では、4 μg の 2 回接種レジメンが選択された。]

☆☆☆アラブ首長国連邦とバーレーンで実施中の、中国で開発された 2 種類の不活化 COVID-19 ワクチンの有効性と有害事象を評価する、COVID-19 の既往のない 18 歳以上の成人を対象とした無作為化二重盲検対象比較第 3 相試験の中間解析では、試験の参加登録は 2020 年 7 月 16 日に開始され、有効性および有害事象の中間解析に使用したデータセットは，それぞれ 2020 年 12 月 20 日および 2020 年 12 月 31 日までのものとされた。参加者は，SARS-CoV-2 の WIV-04 株 （1 接種当たり 5 μg，13,459 人）および HBO2 株 （BBIBP-CorV；1 接種当たり 4 μg，13,465 人）から開発された 2 種類の不活化ワクチンのうち 1 種類の接種を受ける群，もしくは対照群として水酸化アルミニウム （ミョウバン） のみの接種を受ける群 （13,458 人） に無作為に割り付けられ、21 日間隔で 2 回筋肉注射を受けた。主要評価項目は、無作為化された時点でウイルス量的に SARS-CoV-2 に感染した徴候のない参加者のうち、2 回目のワクチン接種から 14 日後に臨床検査値から確定される COVID-19 の発症に対する有効性であった。副次的評価項目は、COVID-19 の重症化に対する有効性であった。1 回以上接種を受けた参加者について、副作用および副反応の発生率が収集された。無作為に割り付けられた 40382 人（年齢中央値 36.1 歳，男性 32261 人［84.4%］）のうち、2 回接種を受け、2 回目の接種から 14 日後以降に 1 回以上の追跡調査に応じ、参加登録時点で RT-PCR 検査にて陰性であった 38,206 人（94.6%） が主要評価項目の対象となった。追跡期間の中央値は 77 日間（範囲：1-121）で、その間に COVID-19 の発症は WIV04 群で 26 人（1000 人年当たり 12.1［95%CI：8.3–17.8］），HBO2 群で 21 人 （9.8［6.4–15.0］），対照群で 95 人 （44.7［34.6–54.6］）に見られ，ワクチンの効果は WIV04 で 72.8%（95%CI：58.1–82.4），HBO2 で 78.1%（64.8–86.3）だった（いずれも P < 0.001）。重症化は対照群で 2 例あったが、ワクチン接種群では無かった。それぞれのワクチン接種 7 日後の副反応は、3 群の参加者の 41.7–46.5%に生じた。重症の有害事象は 3 群いずれでも同様に稀だった（WIV04 群 64 人［0.4%］，HBO2 群 59 人［0.4%］，対照群 78 人［0.6%］）[610]。

［事前に設定した中間解析において，2 種類の SARS-CoV-2 不活化ワクチンを成人に接種することで COVID-19 の発症は有意に減少しており，重症の有害事象は稀であった。］

---

[610] N. Al Kaabi, et al. Effect of 2 inactivated SARS-CoV-2 vaccines on symptomatic COVID-19 infection in adults: A randomized clinical trial. JAMA, 326, 1, 35-45, May 26, 2021.

☆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[611]。

［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-

611 G.-L. Wang, et al. Susceptibility of circulating SARS-CoV-2 variants to neutralization. N Engl J Med, April 6 (online), 2021.

150.1）から 66.6（51.0-86.9）に減少した [612]。
［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．WIV-04 株から開発された不活性化ワクチン**

☆☆中国における不活性化全 SARS-CoV-2 ウイルスワクチンの健常成人（18-59 歳）に対する無作為化二重盲検比較試験は、第 1 相試験は、96 人を 1 回 2.5 μg（低用量），5 μg（中用量），10 μg（高用量）のワクチン及び水酸化アルミニウムのアジュヴァンド（alum）だけの 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 [613]。

☆中国における COVID-19 に対する不活性化ワクチンの 18 歳以上の成人に対する無作為化二重盲検プラセボ対照第 1/2 相比較試験では、2020 年 4 月 12 日～2020 年 5 月 17 日に、18 歳～59 歳の 336 人の参加者及び 60 歳以上の 336 人が登録され、ワクチン（2.5 μg，5 μg，10 μg）またはプラセボ（水酸化アルミニウムのみ）の 3 回接種（0 日目，28 日目，56

[612] 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.
[613] 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.

日目）に 1 対 1 で無作為に割り付けた。18～59 歳の別の 448 人の成人は等しく 4 群に割り付けられ（10 μg の 1 回接種と、5 μg 接種の 2 回接種の 0 日目と 14 日目/21 日目/28 日目）、ワクチンからプラセボ（各群内で 3 対 1）で接種された。主要評価項目は、接種後 7 日の有害事象とワクチンの全コース終了後の 28 日目及び 90 日目の中和抗体価だった。7 日の有害事象は多様な群の参加者の 4.8%～32.1%で起こったが、多くの有害事象は軽度，一時的，自己限定的だった。20 人の参加者が 68 の重篤な有害事象を報告したが、ワクチンに無関係と判定された。接種後 90 日の幾何平均中和抗体価は、若年成人と高齢成人において、3 回接種スケジュールでは 87（95%CI：61-125）～129（99-169）で、5 μg の 0 日目と 14 日目/21 日目/28 日目の 2 回接種では、それぞれ 20（14-27），53（38-75），44（32-61）で、10 μg の 1 回接種では 7（6-9）だった。全プラセボ群で検出可能な抗体応答は認められなかった[614]。

［5 μg の 0 日目と 21 日目/28 日目の 2 回接種、及び 0 日目，28 日目，56 日目の 3 回接種が、第 3 相試験で、長期安全性と効果を評価されることになった。］

## G．CoronaVac（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 CoronaVac 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

[614] W. Guo, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: A randomized, double-blind, placebo-controlled, ohase 1/2 trial. EClinMed, 38 (2021) 1101010, July 6 (online), 2021.

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[615]。
［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

615 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, 21, 2, 181-192, February 1, 2021.

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った。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[616]。

［CoronaVac は高齢層でも安全で認容性は良好だった。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。

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。］

☆☆賛皇鎮にある河北省疾患抑制予防センターで行われた Corona Vac の 3～17 歳の健常小児と成人に対する 2 重盲検無作為化対照第 1/2 相比較試験では、SARS-CoV-2 への暴露や感染の既往のある人は除外され、ワクチン（0.5 ml アルミニウム水酸化物のアジュバントに溶解）またはアルミニウム水酸化物のみ（alum のみ，対照）が 2 回（0 日目及び）28 日目）筋注接種された。第 1 相試験は、72 人の参加者に対して、3 群において年齢漸減で、また、2 ブロックにおいて用量漸増で行った。各ブロックで、参加者は無作為に、ブロック無作為化法により、Corona Vac または alum のみに 3 対 1 で割り付けられた。第 2 相試験

---

616 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, 21, 6, 803-812, June 1, 2021.

では、参加者は無作為に、ブロック無作為化法により、Corona Vac 1.5 μg, 3 μg または alum のみに 2 対 2 対 1 で割り付けられた。全参加者，研究者，研究所スタッフに対して群分けは隠された。主要安全性評価項目は、少なくも 1 回の接種を受けた全員における各接種後 28 日以内の有害事象だった。プロトコールで対象となった主要免疫原性評価項目は、2 回目接種後 28 日における生 SARS-CoV-2 に対する中和抗体の抗体陽性率だった。2020 年 10 月 30 日～12 月 2 日に、72 人の参加者が第 1 相試験に登録され、2020 年 12 月 12 日～12 月 30 日に、第 2 相試験に 480 人が登録された。550 人が少なくとも 1 回のワクチンまたは alum のみを接種した（第 1 相試験の 71 人，第 2 相試験の 479 人；安全性対象者）。第 1 相試験と第 2 相試験の組み合わせた安全性のプロファイルは、接種後 28 日以内の何らかの有害事象は、1.5 μg 群で 26%（56/219），3 μg 群で 29%（63/217），alum 単独群で 24%（27/114）で、有意な差は認められなかった（p=0.55）。多くの有害事象は、軽度～中等度の重症度だった。接種部疼痛が最も頻繁に報告された事象で（13%［73/550］）、1.5 μg 群で 16%（36/219），3 μg 群で 16%（35/217），alum 単独群で 2%（2/114）だった。2021 年 6 月 12 日時点で、唯一の重篤な有害事象が alum 単独群で報告され、ワクチン接種に無関係と考えられた。第 1 相試験では、2 回目接種後の中和抗体陽性率は 1.5 μg 群で 100%（95%CI：87.2-100.0）（27/27），3.0 μg 群で 100%（86.8-100.0）（26/26）で、幾何平均抗体価は、それぞれ 55.0（95%CI：38.9-77.9），117.4（87.8-157.0）だった。第 2 相試験では、2 回目接種後の中和抗体陽性率は 1.5 μg 群で 96.8%（95%CI：93.1-98.8）（180/186），3.0 μg 群で 100%（98.0-100.0）（180/180）で、幾何平均抗体価は、それぞれ 86.4（95%CI：73.9-101.0），142.2（124.7-162.1）だった。Alum 単独群では、抗体応答は認められなかった[617]。

［Ciorona Vac は 3～17 歳の子供と青年でも安全で液性応答を誘導した。3.0 μg によって誘導される中和抗体価は 1.5 μg より高く、子供と青年における 3.0 μg の使用が支持された。］

☆☆☆SARS-CoV-2 の全ウイルス粒子の不活性化ワクチンである CononaVac のトルコで行われた 2 重盲検無作為化プラセボ対照第 3 相比較試験の中間解析では、SARS-CoV-2 に対する PCR 検査と抗体検査が陰性で、18 歳～59 歳の参加者がトルコの 24 の施設で登録された。除外基準は、過去 6 ヶ月以内の免疫抑制療法（ステロイドを含む），出血性疾患，無脾症，過去 3 ヶ月以内の全ての血液製剤や免疫グロブリンの投与などだった。K1 コホートは医療従事者から成り（1 対 1 で無作為化割り付け）、医療従事者でない個人は K2 コホートへ募集された（2 対 1 で無作為化割り付け）。被験ワクチンは 0.5 ml の水溶性懸濁液中の水酸化アルミニウムに吸着させた 3 μg の不活性化 SARS-CoV-2 ウイルス粒子だった。参加

[617] B. Han, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Corona Vac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomized, controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis, June 28 (online), 2021.

者は、ワクチンまたはプラセボ（不活性化ウイルス以外の全てのワクチン成分から成る）を 0 日目と 14 日目に筋注された。主要評価項目は、プロトコールによる対象者での 2 回接種後少なくとも 14 日 PCR で確認された症候性 COVID-19 の予防だった。2020 年 9 月 14 日～2021 年 1 月 5 日に 11,303 人の参加者がスクリーニングされ、10,218 人が無作為に割り付けられた。プロトコールの逸脱のためワクチン群から 4 人の参加者が除外された後、治療企図解析の対象者（無作為化割り付け直後から組み入れ，安全性解析対象）は 10,214 人（6646 人［65.1%］がワクチン群，3568 人［34.9%］がプラセボ群）で、プロトコールによる解析の対象者は、ワクチンまたはプラセボの 2 回接種を受けた 10,029 人（6559 人［65.4%］がワクチン群，3470 人［34.6%］がプラセボ群）だった。中央値 43 日（IQR：36-48）の経過観察で、2 回目接種後 14 日以上で、ワクチン群では 9 例の PCR で確認された症候性 COVID-19 が報告され（1000 人年当たり 31.7 例［95%CI：14.6-59.3］）、プラセボ群では 32 例（1000 人年当たり 192.3 例［135.7-261.1］）が報告された。ワクチンの有効性は 83.5%（95%CI：65.4-92.1，p<0.0001）だった。入院は、ワクチン群では記録されなかったが、プラセボ群では 6 例だった（1000 人年当たり 36.4 入院［95%CI：13.5-77.5］）で、入院を予防するワクチンの有効性は 100%（20.4-100.0）だった。ワクチンの 1 回目接種後 14 日目～27 日目に、PCR で確認された症候性 COVID-19 は両群で 20 例ずつ起こった（有効性 46.4%［0.4-71.2］，p=0.0486）。全ての有害事象の頻度はワクチン群では 1259 人（18.9%），プラセボ群で 603 人（16.9%）で（p=0.00108）、致命的またはグレード 4 の有害事象は認められなかった。最も多く認められた全身性の有害事象は疲労だった（ワクチン群で 546 人［8.2%］でプラセボ群で 248 人［7.0%］，p=0.0228）。接種部疼痛が最も頻繁な局所的有害事象だった（ワクチン群で 157 人［2.4%］でプラセボ群で 40 人［1.1%］，p=0.0001）[618]。

［1413 人の参加者（ワクチン群で 981 人，プラセボ群で 432 人）における免疫原性解析では、880 人（89.7%）のワクチン接種者と 19（4.4%）のプラセボ接種者が RBD 特異的栓抗体陽性だった（p<0.0001）。抗体陽性率は女性（$P_{trend}$=0.0003）及び男性（$P_{trend}$=0.0084）で年齢が上昇するとともに低下した。ワクチン群での抗体陽性者からの選択した検体（n=387）では、調べた検体の 356（92.0%）が少なくとも 1/15 の $SN_{50}$s（少なくも 50%のウイルスの感染性を抑制する抗体価）だった。］

☆☆☆ブラジルの 16 のセンター施設の健常医療従事者を対象として行われた CoronaVac ワクチンの無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験では、参加者は 0 日目と 14 日目にワクチン（3 μg/0.5 mL）またはプラセボの 2 回接種を受けた。主要評価項目は、2 回目接種後 14 日以上での RT-PCR で確認された症候性 COVID-19 症例数だった。疾患重症化

[618] M. D. Tanriover, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. Lancet, 398, 10296, 213-222, July 17, 2021.

の防止は主要な副次的評価項目で、ワクチン接種後 7 日以内の有害事象の発生は主要安全性評価項目だった。2020 年 7 月 21 日～12 月 16 日に 12,396 人の参加者が登録し、少なくとも 1 回のワクチンまたはプラセボの投与を受けた。9,823 人の参加者が 2 回接種後少なくとも 14 日経過観察され、したがって、最終効果解析に到達した。コホートには 253 例の確認された COVID-19 症例が起こり、85 症例（11.0/100 人年）はワクチン接種群（n=4,953），168 症例（22.3/100 人年）は対照群（n=4,870）だった。主要評価項目である症候性 COVID-19 に対する効果は 50.7%（95%CI：36.0-62.0）だった。副次的評価項目である看護を必要とする症例（スコア 3 以上）及び中等症及と重症症例（スコア 4 以上）に対する効果は、それぞれ 83.7%（95%CI：58.0-93.7）及び 100%（56.4-100.0）だった。重症 COVID-19 の全 6 症例はプラセボ群で起こった。副反応の発生率は、主として接種部位の疼痛であったが、ワクチン接種群（77.1%）で対照群（66.4%）よりも高かった。64 人の参加者によって報告された 67 の重篤な有害事象が起こったが、2 例の死亡例を含む全てのワクチン接種とは無関係と決定された。参加者の一部で測定された中和抗体については、B.1.128，P.1，P.2 変異株に対する抗体陽性率と幾何平均抗体価は、同等だった[619]。
［本論文は査読前の preprint。］

☆☆☆SARS-CoV-2 不活性化ワクチンである CoronaVac を用いた、チリにおける全国的大規模接種は、2021 年 2 月 2 日に開始された。公的国家医療データベースに登録されている 16 歳以上の参加者について、COVID-19 及び関連した入院，ICU への入院，死亡についての不活性化 SARS-CoV-2 ワクチンの効果を調べるため、前向き国家コホート研究が行われた。Cox 比例ハザードモデルを拡張して用い、ワクチンの状態の時間的違いを補正して、ハザード比を見積もった。部分的なワクチン接種（1 回目接種後 14 日以上で、2 回目接種の前）及び完全なワクチン接種（2 回目接種後 14 日以上）に関連するハザード比の変化を計算した。ワクチンの効果は、個人の人口統計学因子と臨床的特徴で補正して計算した。研究は、2021 年 2 月 2 日～5 月 1 日に行われ、コホートは約 1020 万人の人で構成された。部分的にワクチン接種された人の間では、補正したワクチンの効果は COVID-19 の予防について 15.5%（95%CI：14.2-16.8），入院の予防について 37.4%（34.9-39.9），ICU への入院の予防について 44.7%（40.8-48.3），COVID-19 関連死亡の予防について 45.7%（40.9-50.2）だった。完全にワクチン接種された人の間では、補正したワクチンの効果は COVID-19 の予防について 65.9%（95%CI：65.2-66.6），入院の予防について 87.5%（86.7-88.2），ICU への入院の予防について 90.3%（89.1-91.4），COVID-19 関連死亡の予防について 86.3%（84.5-87.9）だった[620]。

---

619 R. Palacios, et al. Efficacy and safety of a COVID-19 inactivated vaccine in healthcare professionals in Brazil: The PROFISCOV study. SSRN, preprint. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3822780

620 A. Jara, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. N Engl

［完全にワクチン接種した 60 歳以上のサブグループでは、補正したワクチンの効果は COVID-19 の予防について 66.6%（95%CI：65.4-67.8），入院の予防について 85.3%（84.3-86.3），ICU への入院の予防について 89.2%（87.6-90.6），COVID-19 関連死亡の予防について 86.5%（84.6-88.1）だった。］

☆☆☆ガンマ変異株が広く流行するサンパウロ（ブラジル）における、不活性化全ウイルス・ワクチンである CoronaVac の高齢者における症候性 COVID-19 に対する効果を評価するための陰性症例対照研究では、サンパウロの住民で、2021 年 1 月 17 日～4 月 29 日に SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査を行った 70 歳以上の 43,774 人を対象とした。症候性 COVID-19 の 26,433 例の症例と COVID-19 の症状のある検査陰性の対照者 17,622 人を、1 例の症例に 5 人までの対照者を、年齢，性，自己報告の人種，居住地の行政区，COVID-19 の既往の状態，PCR 検査の日（±3 日）で適合させた 13,283 の組み合わせとした。主要評価項目は、確認された症候性 COVID-19 と関連する入院と死亡だった。症候性 COVID-19 に対する補正したワクチンの効果は、2 回目ワクチン接種後 0～13 日で 24.7%（95%CI：14.7-33.4），14 日以上で 46.8%（38.7-53.8）だった。入院に対する補正したワクチンの効果は、2 回目接種後 14 日以上で、55.5%（46.5-70.5），死亡に対する効果は 61.2%（48.9-70.5）だった。2 回目接種後 14 日以上でのワクチンの効果は、若い年齢群（70～74 歳）で最も高く（症候性 CIVID-19 に対して 59.0%［43.7-70.2］，入院に対して 77.6%［62.5-86.7］，死亡に対して 83.9%［59.2-93.7］）、年齢上昇とともに減衰した [621]。
［6223 人は 1 回を越えて対照者として寄与し、18 人は対照者と症例の両方として寄与している。］

☆不活性化 SARS-CoV-2 ワクチンである CoronaVac は、幾つかの国で緊急使用許可が認められているが、その免疫不全者における免疫原性は良く分かっていない。ブラジルでは、CoronaVac の 2 回接種を行った 910 人の自己免疫リウマチ性疾患（ARD）の成人患者と 182 人の年齢と性の頻度を適合させた対照成人（対照群）における、前向き第 4 相対照比較試験が行われた。主要評価項目は、2 回目接種後 6 週間（69 日目）での、ARD 群における抗 SARS-CoV-2 IgG の抗体陽性化率と中和抗体陽性率の両方における、対照群と比較した場合の、15%以上の低下だった。副次的評価項目は、28 日目での IgG 抗体陽性化率と中和抗体陽性率，28 日目と 69 日目の IgG 抗体価と中和活性，ワクチンの安全性だった。事前に特異化された評価項目は適合し、ARD 群では、対照群と比較して、69 日目の SARS-CoV-2 IgG の抗体陽性化率（70.4%対 95.5%，p<0.001）及び中和抗体陽性率（56.3%対 79.3%，

---

J Med, July 7 (online), 2021.
[621] O. T. Ranzani, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test-negative case-control study. BMJ 2021;374:n2015, August 20 (online), 2021.

p<0.001）は低かった。更に、ARD の患者では、69 日目の IgG 幾何平均抗体価（12.1 対 29.7，p<0.001）と中和活性の中央値（58.7%対 64.5%，p=0.013）も、より低かった。28 日目に、ARD の患者は、対照群と比較して、IgG の頻度（18.7%対 36.4%，p<0.001）及び中和抗体陽性率（20.6%対 36.3%，p<0.001）が低かった。中等度／重症の有害事象は認められなかった [622]。

［ARD 患者での CoronaVac の使用は、減少しているが許容できる短期間の免疫原性が示唆され、支持される。臨床試験は、長期の効果と免疫原性を調べるために続いている。］

◎CoronaVac で誘導される中和への新規変異株の抵抗性の可能性を調べるため、南京の 3 次医療機関の、CoronaVac の 2 回接種を受けた 93 人の健常な医療従事者からの血清が、1 回目接種前と 2 回目接種後 14 日後に取得された。それらの中和活性を、Wuhan-1 参照株（野生型）及び 6 種の循環している変異株である D614G, B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.429, B.1.526（ニューヨークで最初に同定された変異株）の spike タンパクを持つレンチウイルスを基にした擬似ウイルスに対して調べた。全てのワクチン接種前の血清は試験した 7 種の SARS-CoV-2 変異株に対する中和は検出不能のレベルだった。2 回接種後、76 人（82%；幾何平均抗体価［GMT］51.3）の血清検体が野生型の擬似ウイルスを中和出来た。野生型に対する活性と比較して、ワクチン接種後の血清は、D614G，B.1.1.7，B.1.429 変異株の中和では同等に効果があったが、血清中和効果は、B.1.526（4.03［95%CI：3,26-4.80］の因子で），P.1（3.29［3.18-4.65］の因子で），B.1.351（5.27［4.19-6.34］の因子で）については有意に減少した。更に、ワクチン接種後血清の小さい割合しか B.1.526（24［26%］; GMT 29.0），P.1（32［34%］; GMT 26.1），B.1.351（5［5%］; GMT 69.2）を中和することが出来なかった。同様に、ワクチン接種後の血清は、E484K を持つ受容体結合ドメイン（RBD）に特異的な IgG が、野生型の RBD に特異的な IgG に比較して、減少した抗体価で、それが E484K を持つ懸念される変異株（VOCs）による免疫逃避の原因であると考えられた [623]。

◎自然感染とワクチン（CoronaVac）によるポリクローンの免疫応答による中和抗体から、野生型の P.1 系統 SARS-CoV-2 が逃避出来るかどうかを調べたブラジルの研究では、感染の既往のある患者と CoranaVac ワクチンの接種を行った人からの血漿検体を用いて、SARS-CoV-2 の P.1 系統と B 系統の分離株への抗体の中和効果を評価する免疫学的研究を行った。SARS-CoV-2 P.1 系統（ウイルスゲノム・シークエンスで確認）を含む 2 つの検体（P.1/28 及び P.1/30）はマナウスの患者の鼻腔咽頭検体と気管支肺胞洗浄液から得て、2020 年 2 月のブラジルの患者から分離した SARS-CoV-2 系統 B（SARS.CoV2/SP02.2020）と比

---

[622] A. C. Medeiros-Ribeiro, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic disease: a phase 4 trial. Nat Med, July 30 (online), 2021.

[623] Y. Chen, et al. Serum neutralising activity against SARS-CoV-2 variants elicited by CoronaVac. Lancet Infect Dis, May 27 (online), 2021.

較した。分離株を、COVID-19 の既往のある 21 人の供血者と化学的に不活性化した SARS-CoV-2 ワクチンである CoronaVac の接種者 53 人の血漿検体とともに培養した。53 人のワクチン接種者は、1 回接種を受けた 18 人と 2 回接種を受けた 20 人（全 38 人；最も近い接種から 17 日～38 日で採取），及びワクチンの第 3 相試験で 2 回接種を受けた 15 人（2 回目接種から 134 日～230 日）だった。血漿検体による P.1/28．P.1/30，B 分離株の抗体中和は、ウイルス中和抗体価（$VNT_{50}$，細胞病理効果に対して 50%防御を示す検体希釈の逆数値）の中央値で比較した。以前 SARS-CoV-2 に感染した既往のある人からの血漿は、P.1 分離株に対して（$VNT_{50}$ の中央値は P.1./28 について 30［IQR：<20-45］，P.1/30 について 30［<20-40］)、B 分離株に対して（260［160-400］）と比較して、$VNT_{50}$ として 8.6 倍低い中和能力で、2 項分布モデルで、B 系統分離株と比較して P.1 系統分離株で有意に減少していた（p≦0.0001）。P.1 分離株の有効な中和は、CoronaVac の 1 回目の接種を 20 日～23 日前に受けた人（ほとんどの血漿検体で $VNT_{50}$s 検出限界以下［<20］），17 日～38 日前に 2 回目の接種を受けた人（P.1/28 について $VNT_{50}$ の中央値 24［IQR：<20-25］，P.1./30 について 28［<20-25］），2 回目接種を 134 日～260 日前に受けた人（全 $VNT_{50}$ は検出限界以下）では、認められなかった。B 系統分離株に対する $VNT_{50}$s の中央値は、CoronaVac の 1 回目の接種を 20 日～23 日前に受けた人では 20（IQR：20-30），17 日～38 日前に 2 回目の接種を受けた人では 75（<20-263），2 回目接種を 134 日～260 日前に受けた人で 20（<20-30）だった。CoronaVac ワクチンの 2 回目接種から 17 日～38 日後に収集した血漿では、P.1 分離株に対する中和能力は（P.1/28 について p=0.0051，P.1/30 について p=0.0336）、B 系統分離株に対する中和能力と比較して、有意に減少していた。全てのデータは、プラーク減少中和試験を通じて得られた結果によって確証された[624]。

［SARS-CoV-2 の P.1 系統は、以前市中で流行していた SARS-CoV-2 に対するポリクローナルな刺激に応答して生成された抗体による中和から逃避すると考えられる。］

◎BNT162b2 または CoronaVac の何れかの接種を受けた香港の医療従事者の比較研究では、ワクチン接種前，2 回目接種前，2 回目接種後 21 日～35 日で血液検体を採取した。SARS-CoV-2 spike の受容体結合ドメインに結合する抗体を検出する ELISA を用いて SARS-CoV-2 への抗体を検査し、ELISA 陽性の検体をウイルス中和の代替検査（sVNT），その後生 SARS-CoV-2 ウイルスを用いたプラーク減少中和試験（PRNT）で検査した。香港の公的・私的病院と診療所からの 1442 人の医療従事者を登録し、経時的に採血した。ワクチン接種前と 1 回目接種後及び 2 回目接種後の抗体濃度の完全なデータのある 93 人の参加者の検査結果の中間解析では、BNT162b2 の 2 回接種を受けた 63 人の参加者（55.6%が男性，年齢の中央値 37 歳［範囲 26-60］）と、CoronaVac の接種を受けた 30 人（23.36%が

[624] W. M. Souza, et al. Neutralisation of SARS-CoV-2 lineage P.1 by antibodies elicited through natural SARS-CoV-2 infection or vaccination with an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: an immunological study. Lancet Microbe, July 8 (online), 2021.

男性，年齢の中央値 47 歳［範囲 31-65］）が対象となった。BNT162b2 を接種した医療従事者では、ELISA と sVNT で測定した抗体濃度は 1 回目接種後実質的に上昇し、2 回目接種後再び上昇した。PRNT 検査結果のある 12 人の参加者のサブセットでは、2 回目接種後、$PRNT_{50}$ の幾何平均抗体価は 269，$PRNT_{90}$ の幾何平均抗体価は 113 だった。対照的に、CoronaVac を接種した医療従事者では、1 回目接種後は ELISA と sVNT による抗体濃度は低く、2 回目接種後中等度の濃度に上昇した。12 の参加者のサブセットでは、2 回目接種後、$PRNT_{50}$ の幾何平均抗体価は 27，$PRNT_{90}$ の幾何平均抗体価は 8.4 だった [625]。

☆2021 年 7 月 14 日までに、チリの 81.3%の成人が 1 回目の SARS-CoV-2 ワクチン接種を受け、72.3%が 2 回目を受けた。多くは CononaVac（接種されたワクチンの 75.3%）または BNT162b2（接種されたワクチンの 20.9%）を接種した。2021 年 3 月 12 日から、28 の SARS-CoV-2 IgG 検出のための検査所が、チリの最も人口の多い都市の中で携帯電話の移動追跡に基づき、ホットスポットに設置された。任意に自分で検査所に来た人が、フィンガー・プリックによるラテラル・フロー検査を行い、社会経済的因子，ワクチン接種状態（接種していればワクチンの種類），SARS-CoV-2 暴露に関連した変数，基礎疾患についての質問に答えるよう勧められた。CoronaVac と BNT162b2 の間で、ワクチン接種からの週により場所横断的に抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体陽性の人の割合を比較した。ワクチン接種していない人を対照群として、検査所に来た日付，性，年齢群に基づき、ワクチン接種した人と適合させた。18 歳未満，性が不明，有効でない IgG 検査結果，以前の PCR 検査で SARS-CoV-2 感染が陽性，ワクチン接種状態を思い出せない，CoronaVac または BNT162b2 以外のワクチンで COVID-19 に対して免疫した参加者は解析から除外された。2021 年 7 月 2 日までに収集されたデータが報告された。登録された 64,813 人のうち、56,261 人が最終解析の対象となり、そのうち 33,533 人（59.6%）が少なくとも 1 回の CoronaVac の接種を受けていて、8947 人（15.9%）が少なくとも 1 回の BNT162b2 の接種を受けていて、13,781 人（24.5%）がワクチンを接種していなかった。SARS-CoV-2 IgG の陽性率は、CoronaVac の 1 回目接種後第 4 週で 28.1%（95%CI：25.0-31.2；220/783），2 回目接種後 3 週でピークの 77.4%（75.5-79.3；1473/1902）となり、2 回目接種後 16 週では 47.3%（44.9-49.7；793/1677）に低下した。BNT162b2 では、1 回目接種後第 4 週で SARS-CoV-2 IgG の陽性率は 79.4%（75.7-83.1；367/462），2 回目接種後 3 週で 96.5%（94.9-98.1；497/515）に上昇し、研究終了時まで 92%を超えたままだった。ワクチンを接種していない人では、IgG 抗体陽性率は、5 ヶ月の期間で 6.0%（4.4-7.6；49/810）から 18.7%（12.5-24.9；28/150）の範囲だった。回帰分析では、IgG 抗体陽性率は、2 回目接種後 3～16 週で、CononaVac 接種者では男性で女性より、また糖尿病または慢性疾患の人で、有意に低く（$p<0.0001$）、両方のワクチンについて、60 歳以上の人では、18 歳～39 歳の人と比較して、有意に低かっ

[625] W. W. Lim, et al. Comparative immunogenicity of mRNA and inactivated vaccines against COVID-19. Lancet Microbe, July 15 (online), 2021.

た（p<0.0001）[626]。
［IgG 抗体陽性率は、CoronaVac 接種後に、BNT162b2 接種後よりも低く、CoronaVac 接種者から経時的に減衰したが、BNT162b2 では減衰を認めなかった。］

◎CoronaVac の 2 回接種を受けた医療従事者の血清と、2020 年 3 月～5 月（自然感染 2020 年コホート），2021 年 4 月～5 月（自然感染 2021 コホート）のワクチン接種していない、自然感染の入院患者の血清を、SARS-CoV-2 のプロトタイプ（野生型［WT］）と VOCs に対する SARS-CoV-2 S1 受容体結合ドメイン（RBD）結合 IgG 及び中和抗体（NAb）抗体価（生ウイルス微小中和試験で測定）について比較したタイの研究では、全コホートの 100%の参加者がウイルス特異的 IgG 抗体陽性だった。全体では、定量化可能な NAb 抗体価（≧20 units）は WT に対して最も高く、次いで、アルファ，ベータ，デルタに対しては、ずっと低かった。このパターンは、全コホートで一貫して認められ、特に、CoronaVac 接種者における検出可能な NAb 抗体価のある人の割合は、自然感染コホートよりも低かった。補正した解析では、全コホートにおいて、NAb 抗体の幾何平均抗体価は、WT に対してより、全 VOCs に対して有意に低かった。アルファとベータ変異株に対する NAb 抗体価は、互いの間で有意な差は無かったが、デルタ変異株に対する NAb 抗体価は、最も低く、残りから有意な差があった。WT は自然感染 2020 コホートで、アルファは自然感染 2021 コホートで最も良好に中和され、それぞれの検体採取時期にタイで流行していた主要な系統と一致していた。ベータ変異株は、自然感染 2020 及び 2021 の血清で等しく良好に中和され、NAb 抗体価は、CoronaVac で誘導される抗体価より高かった。同様に、デルタ変異株は、自然感染 2020 及び 2021 の血清で等しく良好に中和されたが、NAb 抗体価は、ベータ変異株で得られた抗体価より顕著に低かった。CoronaVac 接種者でのデルタ変異株に対する抗体価はなお低く、ほぼ検出限界だった [627]。

### H．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 つの無作為化二重盲検プラセボ対照第 1 相及び第 2 相試験比較試験が行われた。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

[626] D. Saure, et al. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccine in Chile: a sentinel surveillance study. Lancet Infect Dis, September 9 (online), 2021.
[627] V. Vacharathirt, et al. CoronaVac induces lower neutralizing activity against variants of concern than natural infection. Lancet Infect Dis, August 26 (online), 2021.

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[628]。
［ZF2001 タンパク・サブユニット・ワクチンは認容性・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。］

☆ZF2001 は、SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）の tandem-repeat の 2 量体を抗原として用いたタンパク・サブユニット・ワクチンで、現在、第 3 相試験が行われている。2021 年 3 月から中国とウズベキスタンで緊急使用許可を得て、3 回接種プログラムが展開されている。ZF2001 の 4 つの SARS-CoV-2 の 4 つの懸念される変異株（アルファ［B.1.1.7］，ベータ［B.1.351］，ガンマ［P.1］，デルタ［B.1.617.2］）及び他の 3 つの変異株（イプシロン［B.1.427］，イータ［B.1.525］，カッパ［B.1.617.1］）に対する中和活性を、擬似ウイルスを用いて調べた中国の研究では、28 の血清検体は、野生型の spike を発現している擬似ウイルスを効果的に中和し、50%擬似ウイルス中和抗体価は 1:20 以上だった。RBD における Leu452Arg（イプシロン［B.1.429］spike），または Leu452Arg と Thr478Lys の両方の二重変異（デルタ spike）は、ZF2001 が誘導した抗血清に、野生型 spike を発現している擬似ウイルスと比較して、概ね同様の感受性だった（イプシロン／野生型 -1.1 倍，デルタ／野生型 -1.2 倍；p>0.05）。従って、ZF2001 は新たに興ったデルタ変異株に対して中和活性を保持している。対照的に、Glu483Lys または Glu484Gln の置き換えはより明確な感受性の低下となった（ベータ spike -1.8 倍，p=0.0071；ガンマ spike -1.5 倍；p=0.0505；イータ spike -2.0 倍，p=0.0021；カッパ spike -2.1 倍，p<0.0001）。更に、2 回目と 3 回目の接種の間隔を延ばすと（0，1，4-6 ヶ月目）、短い接種間隔の場合（0，1，2 ヶ月目）より、変異株に対する高い中和活性と強靭性が認められた[629]。
［延長された接種間隔レジメンの改善されたパーフォーマンスは、恐らく、短い接種間隔レジメンに比較して、接種者における長い抗体成熟のためだと考えられる。0，1，6 ヶ月目のレジメンは、B 型肝炎ウイルスに対するワクチンなど、サブユニット・ワクチンの一般的な実践である。］

## Ｉ．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、

---

[628] 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, March 24 (online), 2021.
[629] X. Zhao, et al. Neutralisation of ZF2001-elicited antisera to SARS-CoV-2 variants. Lancet Microbe, August 20 (online), 2021.

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 [630]。

［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化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；$PRNT_{50}$）

---

[630] 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.

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 [631]。

［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。］

☆☆☆BBV152 の有効性，安全性，ロットの免疫的一貫性を評価する、インドの 25 の病院と診療所で行われた無作為化二重盲検プラセボ対照多施設第 3 相比較試験の中間解析（データ・カットオフ 2021 年 5 月 17 日における、0 日目と 56 日目の免疫原性と安全性についての、中央値 99 日の有効性についての効果）では、健常または安定した慢性病態（免疫不全状態や免疫抑制療法の治療が必要ではない）の 18 歳以上の成人を 1 対 1 で、ワクチンまたはプラセボの 4 週間間隔での 2 回筋注に無作為に割り付けた（慢性病態の有無で階層化）。参加者，研究者，研究コーディネーター，研究関連者，出資者，ワクチンを接種した看護師は、治療群の割り付けをマスクされた。マスクされない CRO とマスクされた専門家裁定パネルが結果を審査した。主要評価項目はプロトコールによる集団における 2 回目接種後少なくとも 14 日で起こる検査で確認された（RT-PCR 陽性の）症候性 COVID-19（全ての重症度）の最初の発生を防ぐ BBV152 の有効性だった。ワクチンまたはプラセボを最低 1 回

[631] 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.

接種した全参加者における研究期間を通じての安全性と反応原性も調べた。2020 年 11 月 16 日～2021 年 1 月 7 日に、25,798 人を募集し、BBV152 またはプラセボに無作為に割り付け、24,419 人が BBV152（n=12,221）またはプラセボ（n=12,198）の 2 回接種に無作為に割り付けられた。有効性の解析は、当初は抗体陰性であった 16,973 人が 2 回接種後少なくとも 14 日の経過観察を受けた時に起こった 130 例の症候性 COVID-19 に依った。症例は 8571 人のワクチン接種者のうち 24 人（0.3%）に、8502 人のプラセボ接種者のうち 106 人（1.2%）に起こり、全体での計算されたワクチンの有効性は 77.8%（95%CI : 65.2-86.4）だった。安全性解析の集団（n=25,753）では、3194 人の参加者に 5959 の有害事象が起こった。BBV152 の認容性は良好で、ワクチン接種群（12.4%［1597/12,879］）とプラセボ群（12.4%［1597/12,874］）で、同じ割合の参加者で有害事象が起こり、両群間に自発的，非自発的，重篤な有害事象の臨床的に有意な差異は無く、アナフィラキシーやワクチン関連死亡の事例は無かった [632]。

☆2021 年 4 月 15 日～5 月 15 日に（B.1.617.2 が支配的だったと考えられる）、インドにおける第 2 波のピークの間に、COVID-19 を疑わせる症状があり、SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査をおこなっているニューデリーの第 3 次医療機関の従業者で行われた、BBV152 の検査陰性症例対照研究では、症例（検査陽性）と対照（検査陰性）を年齢と性に基づき 1 対 1 で適合させた。BBV152 のワクチン接種のオッズは、条件付きロジスティック回帰法を用いて、COVID-19 への職業的な暴露のレベル，SARS-CoV-2 感染の既往，カレンダー時で補正して、症例と対照の間で比較した。主要評価項目は、（1－オッズ比）×100%で表現された RT-PCR で確認された症候性 SARS-CoV-2 感染のオッズを下げる BBV152 の 2 回接種の効果だった（検査前の少なくとも 14 日に 2 回目を接種）。2021 年 4 月 15 日～5 月 15 日に 3732 人が RT-PCR 検査を受けた。このうち、2714 人の症候性の従業者がワクチン接種状態についてのデータがあり、解析に 1068 の適合された症例対照ペアが利用出来た。検査の前少なくも 14 日に 2 回目を接種した後の症候性 COVID-19 に対する BBV152 の補正効果は 50%（95%CI : 33-62，p<0.0001）だった。検査の前少なくとも 28 日に 2 回目を接種した補正効果は 46%（22-62），検査の前少なくとも 42 日に 2 回目を接種した補正効果は 57%（21-76）だった。感染の既往のある参加者を除くと、検査の前少なくも 14 日に 2 回目を接種した補正効果は 47%（29-61）だった [633]。

---

[632] R. Ella, et al. efficacy, safety, and lot-to-lot immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152): interim results of a randomized, double-blind, controlled, phase 3 trial. Lancet, November 11 (online), 2021.
[633] D. Desai, et al. Effectiveness of an inactivated virus-based SARS-CoV-2 vaccine, BBV152, in India: a test-negative, case-control study. Lancet Infect Dis, November 23 (online), 2021.

## Ｊ．その他

☆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 IL-4 の上昇を伴わない CD8+T 細胞が優勢だった [634]。

☆☆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）。ワクチンの認容性は良好で 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

---

634 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.

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 [635]。

☆☆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

[635] 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.

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[636]。

［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%］

---

636 P. P. A. Goepfert, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine formulations in healthy adults: interim results of a randomised, placebo-controlled, phase1-2, dose-ranging study. Lancet Infect Dis, April 19 (online), 2021.

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 [637]。

［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。］

☆☆カナダの研究者は、SARS-CoV-2 spike 糖タンパクを展示する植物で作製したウイルス様粒子ワクチン候補（CoVLP；Medicago 社）の、観察者盲検用量漸増無作為化対照比較第 1 相試験の 42 日目の安全性と免疫原性の中間データを報告した。主要評価項目は短期の認容性／安全性と、中和抗体（NAb）と細胞応答によって評価された CoVLP 製剤の免疫原性だった。この実施中の試験の副次的評価項目はワクチン接種後 12 ヶ月までの安全性と免疫原性の評価だった。成人（18 歳～55 歳，n=180）がケベック州（カナダ）の 2 ヶ所の施設において無作為化が行われ、21 日間隔での CoLVP（3.75 μg，7.5 μg，15 μg）の 2 回筋注

---

637 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.

の単独、または、AS03 または CpG1018 のアジュバントを付加した接種に割り付けられた（9 群各 20 人ずつ）。全製剤への認容性は良好で、ワクチン接種後の有害事象は概して軽度～中等度で、一時的で、アジュバントを付加した群で最も高かった。血清 NAb に CoVLP の用量効果は認められなかったが、抗体価は両アジュバント付加で有意に上昇した。2 回目接種後、CoVLP+AS03 群での NAb は COVID-19 回復者 35 人（16 人の軽症，8 人の中等症，11 人の重症／危篤感染者の RT-PCR 後 14 日目）の血清の幾何平均抗体価の 10 倍以上高かった。Spike タンパク特異的 IFNγ とインターロイキン 4 の両方の細胞性応答も誘導された [638]。

［この事前に特異化された中間解析では CoVLP ワクチン候補の更なる評価を支持する。Medicago 社の CoVLP は *Nicotiana benthamiana* というオーストラリアの普通の植物の一時的な形質移入，植物の細胞核に外来のエピソーム DNA を導入するための安全化した *Agrobacterium tumefaciens* ベクターを用いている。安定化した融合前立体配座の S 糖タンパクの全長を *N. benthamiana* に発現させ、植物の表面から遊離した自然集合したウイルス様粒子（VLPs）は形質膜と細胞膜の事実上の腔に集積する。電顕では、CoVLP は SARS-CoV-2 ウイルスと類似した大きさ（80～120 nM）と形態で、植物細胞の形質膜由来の脂質殻から成り、その中では高密度で S タンパク三量体が固定されていた。CoVLP は 2～8℃保管できる。］

☆水酸化アルミニウムと CpG 1018 でアジュバントされた SARS-CoV-2 S-2P タンパク・ワクチンである MVC-COV1901（メディジェン社，台湾）の安全性と免疫原性を評価するための第 1 相用量漸増非盲検試験では、2020 年 9 月 28 日～11 月 13 日に、77 人の参加者がスクリーニングを受け、そのうち 20 歳～49 歳の 45 人の健常成人に、28 日間隔の 2 回接種で、MVC-COV1901 が 5 μg，15 μg，25 μg の spike タンパクの用量で接種された。各群 15 人ずつだった。中間解析では、全員が 2 回目接種から 28 日間経過観察された。有害事象と検査データが安全性評価のために記録された。血液検体が、異なる時点での液性・細胞性免疫応答を調べるために集められた。自発的有害事象は、ほとんどが軽症で同様だった。熱を出した人は居なかった。2 回目接種後、SARS-CoV-2 spike 特異的免疫グロブリン G の幾何平均抗体価（GMTs）は、5 μg，15 μg，25 μg の各用量群において、それぞれ 7178.2，7746.1，11,220.6 だった。中和活性は 2 つの方法で検出された（43 日目の GMTs 擬似ウイルスについて 538.5，993.1，1905.8；野生型ウイルスについて 33.3，76.3，167.4）。NVC-1901 で誘導された細胞性免疫応答は、IFN-γ 産生細胞数が実質的に高い数で、Th1 に偏した免疫応答が示唆された [639]。

---

[638] B. J. Ward, et. al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. Nat Med, May 18 (online), 2021.
[639] S.-M. Hsieh, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant stabikized prefusion SARS-CoV-2 spike protein vaccine (MCV-COV1901) adjuvanted with CpG 1018 and aluminium hydroxide in healthy adults: A phase 1, dose-escalation study.

☆台湾の 10 の医療センターと 1 つの地域病院で行われた水酸化アルミニウムと CpG 1018 でアジュバントされた SARS-CoV-2 S-2P 組換えタンパク・ワクチンである MVC-COV1901 の台湾における大規模二重盲検無作為化プラセボ対照第 2 相比較試験では、概して健康または安定した事前に存在する疾患の 20 歳以上の人が登録可能だった。除外基準は、スクリーニングの 14 日以内に海外への旅行，スクリーニング受診の 6 ヵ月以内に海外旅行の意思，免疫抑制疾患，自己免疫疾患の既往，再発の可能性のある悪性腫瘍，出血疾患，抑制されていない HIV 感染，抑制されていない B 型及び C 型肝炎ウイルス感染，SARS-CoV-1 または SARS-CoV-2 感染，何らかのワクチンへのアレルギー，研究の障害とり得る重篤な病態を含む事前に特定された病態などだった（それらに限定されない）。研究参加者は、6 対 1 で MCV-COV1901 またはプラセボの 2 回筋注接種（1 日目及び 29 日目）に無作為に割り付けられた。MCV-COV1901 は、0.5 ml の水溶液に 750 µg b の CpG 1018 と 375 µg の水酸化アルミニウムでアジュバントされた S-2P タンパク 15 µg を含んでいて、プラセボは s 同量の生理食塩水を含んでいた。無作為化は、相互作用的ウェッブ応答系を用いて中心的に行われ、年齢で階層化された（≧20～<65，≧65）。参加者と研究者は、群割り付けにマスクされた。主要評価項目は 1 日目（1 回目のワクチン接種日）から 57 日目（2 回目接種後 28 日目）の安全性，認容性，免疫原性だった。安全性は、少なくとも 1 回の接種を受けた全員で調べた。免疫原性は、プロトコール群での中和抗体と抗 spike 特異的 IgG の幾何平均抗体価（GMTs）と抗体陽性率を測定することで調べた。2020 年 12 月 30 日～2021 年 4 月 2 日に 4173 人の参加者がスクリーニングされ、3854 人が登録され、無作為に割り付けられた。3304 人が MVC-COV1901 群，550 人がプラセボ群だった。全部で 3844 人の参加者（3295 人が MCV-COV1901 群，549 人がプラセボ群）が安全性解析の対象となり、1053 人の参加者（903 人と 150 人）が 2 回の接種を受け、プロトコールによる免疫原性解析の対象となった。第 2 相試験の開始から中間解析時までに、ワクチンに関連した重篤な有害事象は記録されなかった。全研究参加者で最も多い自発的有害事象は接種部位の疼痛（MCV-COV1901 群の 71.2%［2346/3295］，プラセボ群の 23.3%［128/549］）と不快感ないし疲労（MCV-COV1901 群の 36.0%［1186/3295］，プラセボ群の 29.7%［163/549］）だった。熱はほとんど報告されなかった（MCV-COV1901 群の 0.7%［23/3295］，プラセボ群の 0.4%［2/549］）。MCV-COV1901 の 2 回目接種後 28 日目に、野生型 SARS-CoV-2 中和抗体 GMT は 662.3（95%CI：628.7-697.8；408.5 IU/mL）で、GMT 比（ベースラインと比較した抗体価の幾何平均増加倍数）は 163.2（155.0-171.9）で、抗体陽性率は 99.8%（99.2-100.0）だった[640]。

---

EClinMed, 100989, June 25, 2021.

[640] S.-M. Hsieh, et al. Safety and immunogenicity of CpG 1018 and aluminium hydroxide-adjuvanted SARS-CoV-2 S-2P protein vaccine MVC-COV1901: interim results of a large-scale, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial in Taiwan. Lancet Respir Med, October 13 (online), 2021.

☆☆☆ヨーロッパとラテン・アメリカの 10 ヵ国の 47 センターで行われた CVnCOV SARS-CoV-2 mRNA ワクチン候補の無作為化観察者盲検プラセボ対照第 2/3 相比較試験では、双方向ウェッブ応答システムと国と年齢群（18～60 歳と 61 歳以上）での階層化により、ウイルス学的に確認された COVID-19 の既往の無い成人が 12 μg の mRNA を含む CVnCoV の 0.6 ml の 2 回接種（1 日目と 29 日目）または 0.9%NaCl の 0.6 ml の 2 回接種に 1 対 1 で無作為に割り付けられた。主要評価項目は、2 回目接種後 15 日からの全ての重症度及び全ての起因系統についてのウイルス学的に確認された症候性 COVID-19 の最初のエピソードの発生だった。主要評価項目については、信頼区間の下限が 30%を上回っていれば成功と考えられた。鍵となる副次的評価項目は、ウイルス学的に確認された中等度から重症の COVID-19，重症 COVID-19，年齢群による全ての重症度の COVID-19 の最初のエピソードの発生だった。主要安全性評価項目は、第 2b 相の参加者における、各接種後 7 日以内の自発的な局所と全身の有害事象と各接種後 28 日以内の非自発的有害事象、及び第 2b 相と第 3 相の参加者における 2 回接種後 1 年までの重篤な有害事象と特に関心のある有害事象だった。2020 年 12 月 11 日～2021 年 4 月 12 日に 39,680 人が登録され、CVnCoV（n=19,846）またはプラセボ（n=19,834）に無作為に割り付けられ、そのうち 19,783 人は少なくとも 1 回の CVnCoV を、19,746 人は少なくとも 1 回のプラセボを接種した。2021 年 6 月 18 日までのデータでは、48.2 日（SE 0.2）の平均観察期間後、CVnCoV 群（n=12,851）では 1735.29 人年中 83 症例の COVID-19 が起こり、プラセボ群（n=12,211）では 1569.87 人年中 145 症例が起こり、全体での症候性 COVID-19 に対するワクチンの効果は 48.2%（95.826%CI : 31.0-61.4，p=0.016）だった。中等度～重症の COVID-19 に対する効果は、70.7%（95%CI : 42.5-86.1 ；CVnCoV 群で 1735.29 人年中 12 症例，プラセボ群で 1569.87 人年中 37 症例）だった。18 歳～60 歳の参加者では、症候性疾患に対する効果は 52.5%（95%CI : 36.2-64.8 ; CVnCoV 群で 1591.47 人年中 12 症例，プラセボ群で 1449.23 人年中 136 症例）だった。61 歳以上では、ワクチンの効果の意味のある評価には症例が少な過ぎた（CVnCoV 群で 12 症例，プラセボ群で 9 症例）。多くが全身性の自発的有害事象は、プラセボ群（1978 人中 1344 人［67.9%］）より CVnCoV 群（2003 人中 1933 人［96.5%］）で多く、CVnCoV 群の 542 人（27.1%），プラセボ群の 61 人（3.1%）がグレード 3 の自発的有害事象を報告した。CVnCoV 群の全ての接種後に最も頻繁に報告された局所の反応は接種部位の疼痛（2007 人中 1678 人［83.6%］）で、22 人がグレード 3 の反応だった。最も頻繁に報告された全身性の反応は疲労（2003 人中 1603 人［80.0%］）と頭痛（2003 人中 1541 人［76.9%］）だった。19,783 人の CVnCoV 接種者の 82 人（0.4%）が 100 の重篤な有害事象を報告し、19,746 人のプラセボ接種者の 66 人（0.3%）が 76 の重篤な有害事象を報告した。5 人の CVnCoV 接種者の 8 つの重篤な有害事象と 2 人のプラセボ接種者の 2 t の有害事象が接種関連と考えられた。報告された致死的な有害事象（CVnCoV で 8，プラセボ群で 6）で研究の接種に関連していると考えられたものは無かった。特に関心の有る有害

事象は CVnCoV 群の 38 人（0.2%）の参加者とプラセボ群の 31 人（0.2%）の参加者で報告された。これらの事象は CVnCoV 群の 14 人（<0.1%）の参加者とプラセボ群の 5 人（<0.1%）の参加者がワクチン関連と考えられた[641]。
［CVnCoV は全ての重症度の COVID-19 の防止に効果が認められ、許容出来る安全性プロファイルだった。SARS-CoV-2 変異株の出現を含む環境変化と更なる開発のタイムラインを考慮して、CVnCoV 候補の活動を止め、次世代のワクチン候補の開発の努力に焦点を当てるという判断がなされた。］

☆T 細胞の免疫はウイルス感染の抑制で中心的である。CoVac-1 はペプチド・ベースのワクチン候補で、様々なウイルス・タンパクに由来する SARS-CoV-2 T 細胞抗原決定基から成り、Montanide ISA51VG に懸濁化されたトル様受容体 1/2 作動薬である XS15 と組み合わせ、COVID-19 と闘うための深い SARS-CoV-2 T 細胞免疫を誘導することを狙っている。チュービンゲン大学では、18 歳～80 歳の 36 人の参加者を募集して、第 1 相非盲検試験を行い、CoVac-1 の 1 回皮下接種を行った。主要評価項目は、56 日目までに解析された安全性だった。CoVac-1 が誘導した T 細胞応答での免疫原性は 28 日目までと 3 ヶ月までの経過観察における主要な副次的評価項目だった。重篤な有害事象やグレード 4 の有害事象は認められなかった。期待された局所の肉芽腫形成は全例で認められたが、全身性の反応原性は無いか軽度だった。多数のワクチン・ペプチドを標的とする SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答は全参加者で誘導され、多機能的な T ヘルパー1 CD4+及び CD8+ T 細胞で仲介されていた。CoVac-1 に誘導されたインターフェロンγT 細胞応答は経過観察の解析でも持続していて、SARS-CoV-2 感染や既承認のワクチン接種後に検出される応答を超えていた。更に、ワクチンが誘導した T 細胞応答は現下の SARS-CoV-2 の懸念される変異株に影響されなかった[642]。
［B 細胞／抗体の欠損した患者での第 2 相試験中である。］

◎ZyCoV-D は、SARS-CoV-2 の spike の S 遺伝子とシングル・ペプチド（single peptide）の遺伝子を運ぶプラスミド DNA から成る DNA ワクチンの候補である。Spike（S）領域はヒト ACE2 受容体と結合し、ウイルスの細胞内への侵入を仲介する受容体結合ドメイン（RBD）を含んでいる。2020 年 7 月～10 月にインドで行われた単施設非盲検非無作為化第 1 相試験では、18 歳～55 歳の成人が連続的に登録され、用量漸増的な 4 つの治療アームの 1 つに割り付けられた。3 回のワクチン接種は 28 日間隔で行われ、各人は 3 回目接種後

641 P. G. Kremsner, et al. Efficacy and safety of the CVnCoV SARS-CoV-2 mRNA vaccine candidate in ten countries in Europe and Latin America (HERALD): a randomized, observer-blinded, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. Lancet Infect Dis, November 23 (online), 2021.
642 J. S. Heitmann, et al. A COVID-19 peptide vaccine for the induction of SARS-CoV-2 T cell immunity. Nature, November 23 (online), 2021.

28 日まで経過観察され、安全性と免疫原性が評価された。126 人が登録のためにスクリーニングされた。第 1 相試験全体として 48 人（年齢の中央値 34.9 歳）が登録され、ワクチン接種を受け、48 人中 12 人（25%）が少なくも 1 つの有害事象（自発的な有害事象と非自発的な有害事象の組み合わせ）を研究中に報告した。第 1 相試験では、死亡や重篤な有害事象は認められなかった。84 日目の IgG 抗体価に基づく抗体陽性化した人の割合は、治療アーム 1（1mg ; Needle）では 11 人中 4 人（36.6%），治療アーム 2（1 mg ; Needle-Free Injection System［NFIS］）では 12 人中 4 人（33.33%），治療アーム 3（2 mg ; Needle）では 10 人中 10 人（100.00%），治療アーム 4（2 mg ; NFIS）では 10 人中 8 人（80.00%）だった [643]。

［第 1 相試験では、ZyCoV-D は安全で認容性が良好で抗原性のあるワクチンと考えられた。］

☆武漢の病院におけるエアロゾル化した 5 型アデノウイルス・ベクターに基づく COVID-19 ワクチン（Ad5-nCoV）の無作為化単施設非盲検第 1 相試験では、18 歳以上の SARS-CoV-2 抗体陰性の成人におけるエアロゾル吸入による Ad5-CoV ワクチンの安全性と免疫原性が評価された。授乳中や妊娠中の女性と主要な慢性疾患の有る人とアルレギーのある人は除外した。参加者は登録され、無作為に 5 群（1：1：1：1：1）に割り付けられ、筋注，エアロゾル吸入，またはその両方でワクチン接種された。無作為化割り付けは、コンピューターで生成された無作為化結果を用いて性と年齢（18-55 歳，56 歳以上）で階層化された（5 つのブロック規模）。研究所のスタッフだけが群分けにマスクされた。2 つのエアロゾル群の参加者は 0 日目に初回の高用量（2×$10^{10}$ ウイルス粒子；HDmu 群）または低用量（1×$10^{10}$ ウイルス粒子；LDmu 群）の Ad5-nCoV ワクチンを接種され、28 日目に追加接種を受けた。混合ワクチン群は 0 日目に初回の筋注接種（5×$10^{10}$ ウイルス粒子）を受け、28 日目にエアロゾルの追加接種（2×$10^{10}$ ウイルス粒子）を受けた（MIX 群）。筋注群では 0 日目に Ad5-nCoV の 1 用量（5×$10^{10}$ ウイルス粒子；1Dim 群）または 2 用量（10×$10^{10}$ ウイルス粒子；2Dim 群）を接種された。主要安全性評価項目は各接種後の 7 日の有害事象で、主要免疫原性評価項目は、最後のワクチン接種後 28 日目の抗 SARS-CoV-2 spike 受容体 IgG 抗体と SARS-CoV-2 中和抗体の幾何平均抗体価だった。2020 年 7 月 28 日～7 月 30 日に 230 人の人がスクリーニングを受け、130 人の参加者（56%）が試験に登録され、5 群のうちの 1 つに割り付けられた（1 群 26 人）。ワクチン接種後 7 日以内に、有害事象は HDmu 群の 18 人（69%），LDmu 群の 19 人（73%），MIX 群の 19 人（73%），1Dim 群の 19 人（73%），2Dim 群の 15 人（58%）で起こった。初回または追加接種後 7 日で報告された最も多い有害事象は、熱（130 人の参加者中 62 人［48%］），疲労（40 人［31%］），頭痛（46 人［35%］）だった。有害事象は、1 回目接種後、MIX 群を含む筋注ワクチン接種を

[643] T. Momin, et al. Safety and immunogenicity of a DNA SARS-CoV-2 vaccine (ZYCoV-D): Results of an open-label, non-randomized phase I part of phase I/II clinical study by intradermal route in healthy subjects in India. EClinMed, 38, 101020, August 1, 2021.

受けた参加者（78 人の参加者中 49 人［63%］）で、エアロゾルのワクチン接種を受けた参加者（52 人の参加者中 13 人［25%］）と比較して多かった。1 回目のワクチン接種後 56 日間に、重篤な有害事象は認められなかった。最後のワクチン接種後 28 日目に、SARS-CoV-2 中和抗体の幾何平均抗体価は、HDmu 群で 107（95%CI：47-245），LDmu 群で 105（47-232），MIX 群で 396（207-758），1Dim 群で 95（61-147），2Dim 群で 180（113-288）だった。受容体結合ドメイン結合 IgG の幾何平均濃度は、HDmu 群で 261 EU/mL（95%CI：121-563），LDmu 群で 289 EU/mL（138-606），MIX 群で 2013 EU/mL（1180-3435），1Dim 群で 915 EU/mL（588-1423），2Dim 群で 1190 EU/mL（776-1824）だった[644]。［エアロゾル化した Ad5-nCoV は認容性良好で、エアロゾル化した Ad5-nCoV の 2 回接種は筋注の 1 回接種と同様の中和抗体応答を誘導した。初回の筋注接種後の 28 日目のエアロゾル化追加接種は強い IgG と中和抗体応答を誘導した。］

（19）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化二重盲検プラセボ対照第 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。中間解析では、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 TNFα，IL-1β，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 *TNFα* 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

644 S. Wu, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolized adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: preliminary report of an open-label and randomized phase 1 clinical trial. Lancet Infect Dis, July 26 (online), 2021.

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[645]。

☆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×$10^{-7}$）、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[646]。
［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[647]。
［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

---

645 E. J. Giamarellos-Bourboulis, et al. ACTIVATE: Randomized clinical trial of BCG vaccination against infection in the elderly. Cell, August 31 (online), 2020.
646 L. E. Escobar, et al. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). PRNS, 117, 30, 17720-17726, July 28, 2020.
647 M. K. Berg, et al. Mandated Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination predicts flattened curve for the spread of COVID-19. Sci Adv, 6, 32, eabc1463, August 5, 2020.

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 [648]。

◎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 [649]。

**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 [650]。

◎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 [651]。

| 参加者 | 平均年齢 | BCG ワクチン | BCG ワクチン |
|---|---|---|---|

[648] 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.
[649] D. Klinger, et al. Significantly improved outcomes in countries with higher BCG vaccination coverage: a multivariable analysis. Vaccines, 8, 3, 378, July 11, 2020.
[650] U. Hamiel, et al. SARS-CoV-2 rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults. JAMA, May 13 (online), 2020.
[651] 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.

| | | | 接種有り | 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[652]。
［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[653]。
［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。］

---

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

○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 [654]。

[654] 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 [655]。

☆☆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 4 分の 3 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 [656]。

◎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

---

655 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.

656 D, P. Oran, et al. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic. Ann Intern Med, 174, 655-662, 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 [657]。［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 [658]。

◎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 [659]。

---

657 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.
658 X. He, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med, Nat Med, 26, 672-675, 2020.　X. He, et. al. Author correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med, August 7 (online), 2020.
659 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）[660]。

◎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 [661]。

---

[660] Y. Fu, et al. Dynamics and correlation among viral positivity, seroconversion, and disease seveiry in COVID-19. Ann Intern Med, April, 2021.
[661] 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 [662]。
［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

[662] 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, 2020.

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 [663]。
［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 [664]。

◎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 [665]。

☆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

---

[663] 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.
[664] 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.
[665] 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 [666]。

☆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 [667]。

☆☆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 [668]。

☆☆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

---

[666] 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.
[667] 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.
[668] K. Sun, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. Science, 371, 6526, eabe2424, January 15, 2021.

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 [669]。

☆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 [670]。

☆☆COVID-19 の指標患者の濃厚接触者における暴露のタイミングと疾患の進行を調べ、指標患者の疾患重症度が COVID-19 を起こした濃厚接触者の臨床症状と相関するかを評価した中国の研究では、2020 年 1 月 8 日～7 月 30 日に、浙江省で COVID-19 の診断を受けた 730 人の患者（指標症例）の大規模人口ベースのコホートを、接触者追跡調査とともに用いた。現場作業員が指標患者の 8852 人の濃厚接触者を訪問し、2020 年 8 月まで彼等を CIOVID0-19 について評価した。指標患者とその接触者の間の異なる暴露期間の特徴を調

---

[669] Q. Shi, et al. Effective control of SARS-CoV-2 transmission in Wanzhou, China. Nat Med, 27, 86-93, 2021.
[670] 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, 21, 3, 333-343, March 1, 2021.

べるため、時系列が構築された。主要評価項目は COVID-19 の感染率で、指標患者の接触者のうち新たに COVID-19 症例と診断された合計数を、暴露された接触者の合計数で割った数と定義された。副次的評価項目は、感染した接触者における無症候の臨床症状だった。接触者の中の COVID-19 と、感染した接触者の中の無症状の臨床症状のリスク因子を調べるために相対リスクが計算された。730 人の指標患者（374 人の男性患者［51.2%］，年齢の中央値 46 歳［IQR：36-56］）の 8852 人の濃厚接触者（4679 人の男性患者［52.9%］，年齢の中央値 41 歳［IQR：28-54］）の中で、指標患者の発症前 2 日～発症後 3 日に暴露された場合に、接触者は最も COVID-19 のリスクが高く、ピークは発症日（補正相対リスク［ARR］1.3［95%CI：1.2-1.5］）だった。接触者は、長い期間の暴露で COVID-19 のリスクが高かった。輸送車両が同じだったり、直接接触無しに閉鎖空間に居たり、会話したなどの「その他」のカテゴリーと比較して、世帯員の ARR は 8.1（95%CI：5.9-11.4），同じ指標患者に多様な場面で暴露された接触者の ARR は 6.0（1.7-21.0）だった。医療現場で暴露された接触者のリスクは低かったが、統計学的に有意ではなかった（ARR 0.4［0.1-1.7］）。COVID-19 の 1 人の指標患者に暴露された場合と比較して、2 人（ARR 1.8［1.1-3.2］）及び 3 人（10.2［1.4-72.6］）の COVID-19 の指標患者に暴露された方がリスクが高かった。無症状の指標症例に暴露さらされた場合と比較して、軽症（ARR 4.0［1.8-9.1］）及び中等症（4.3［1.9-9.7］）の COVID-19 指標症例に暴露された方が、接触者の COVID-19 のリスクは高かった。無症状の指標症例に暴露された場合と比較して、軽症の COVID-19 の患者に暴露された場合（ARR　0.3［95%CI：0.1-0.9］）及び中等症の COVID-19 の患者に暴露された場合（0.3［0.1-0.8］）には、感染した接触者は無症状でいることが少なかった[671]。

☆☆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

[671] Y. Ge, et al. COVID-19 transmission dynamics among close contacts of index patients with COVID-19. A population-based cohort study in Zhejiang province, China. JAMA Intern Med, 181, 10, 1343-1350, 2021.

る[672]。

☆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[673]。
［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[674]。

---

[672] D. C. Adam, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infection in Hong Kong. Nature Med, 26, 1714-1719, 2020.
[673] 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.
[674] 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, 20, 10, 1141-1150, October 1, 2020.

◎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 [675]。
［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 の家庭において、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 [676]。

☆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

---

[675] 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.
[676] F. Li, et. al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factor for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. Lancet Infect Dis, 21, 5, 617-628, May 1, 2021.

者）を対象とした症例確認研究では、SARS-CoV-2 に特異的な抗体が発端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、発端患者に急性期に熱（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[677]。

☆☆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、発端症例の 3790 人の密な接触者が隔離された。平均で、1 発端症例当たり 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%）は無症状の発端症例のために隔離され、39 人（44%）は症状の有る発端症例のために隔離されていた。43 人（48%）は抗体陰性の発端症例のために隔離され、46 人（52%）は抗体陽性の発端症例のために隔離されていた。性，年齢，発端症例の抗体状況で補正した負の 2 項回帰解析では、症状の有る発端症例の密な接触者の COVID-19 の発生率は、無症状の発端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）[678]。［感染する密な接触者の割合は、発端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、発端症例が抗体陽性となる前から日常的に接触していることも、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-

---

677 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.
678 A. A. Sayampanathan, et al. Infectiousness of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. Lancet, 397, 10269, 93-94, January 9, 2021.

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）、発端症例のウイルス量が $1\times10^{6}$ copies/ml より低い場合の 12%から $1\times10^{10}$ 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（それらの発端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 $1\times10^{7}$ copies/ml より低い場合の 38%から $1\times10^{10}$ 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 $1\times10^{7}$ copies/ml より低い場合の中央値 7 日（IQR：5-10）から $1\times10^{7}$ と $1\times10^{9}$ copies/ml の間の 6 日（4-9），$1\times10^{9}$ copies/ml より高い場合の 5 日（3-8）へ減少した [679]。
［発端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。］

☆エール大学で、米国での SARS-CoV-2 流行の伝来の解明と感染拡大のパターンを調べるため、コネチカット州で初期の COVID-19 からの 9 つのウイルスのゲノムをシークエンスし、また、系統解析では、これらの遺伝子の大部分を、ワシントン州でシークエンスされたウイルスと検討した。ゲノム・データと国内・国際旅行のパターンを組み合わせると、初期のコネチカット州での感染は、国内から伝来したものであると考えられた。さらに、コネチカットへの国内からの輸入リスクは、政府の旅行制限の効果に関係なく、3 月半ばまでに国際的な輸入リスクを超えていた。この所見は、米国内での SARS-CoV-2 の広範で持続的な感染を裏付け、地域のサーベイランスが極めて重要であることを示している [680]。

☆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-

---

[679] M. Marks, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. Lancet Infect Dis, February 2 (online), 2021.
[680] J. R. Fauver, et al. Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 during the early epidemic in the United States. Cell, 181, 5, 990-996.E5, May 28, 2020.

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 [681]。

◎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 [682]。
［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 [683]。

◎ニューヨーク都市部での急速なウイルスの感染拡大の基礎にある早期の感染の事実を同定するため、マウント・サイナイの研究者は、治療を求めている患者の COVID-19 の起因ウイルスのシークエンスを行った。84 の異なる SARS-CoV-2 ゲノムの系統発生解析により、多発性の独立した、しかし孤立した、主として欧州や米国の他の地域からの導入が認められた。更に、ニューヨーク都市部内の異なる地区に住んでいる患者に認められている関連ウイルスのクラスターによって、SARS-CoV-2 の市中感染の根拠が認められた [684]。

◎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

---

[681] T. Bedford, et al. Cryptic transmission of SARS-CoV-2 in Washington state. Science, September 10 (first release), 2020.
[682] M. Worobey, et al. The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America. Science, 370, 6516, 564-570, October 30, 2020.
[683] J. Lu, et al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Provinces, China. Cell, 181, 5, 997-1003.e9, May 28, 2020.
[684] A. S. Gonzalez-Reiche, et al. Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in the New York City area. Science, 369, 6501, 297-301, July 17, 2020.

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[685]。
［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］）[686]。
［無症状だった感染者の多くは感染期間を通じて無症状のままだった。寛解までの時間は年齢とともに上昇した。］

◎ダイヤモンド・プリンセス号から下船する 4 日前の RT-PCR 検査で陰性で香港で更に隔離された 18 歳以上の参加者 215 人を対象に、前向きに鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査，血清の抗 SARS-CoV-2 殻タンパク及び抗 Spike タンパク受容体結合ドメイン（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］）

---

[685] X. Deng, et al. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. Science, 369, 6503, 582-587, July 31, 2020.
[686] A. Sakurai, et. al Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, 383, 9, 885-886, August 7, 2020.

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[687]。
［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[688]。

◎3 月 6 日～26 日に SARS-CoV-2 感染のために市民治療センターに隔離された 303 人の患者（年齢の中央値 25 歳［IQR：22-36］，201 人［66.3%］が女性，12 人［3.9%］だけが併存疾患［高血圧 10 人，がん 1 人，喘息 1 人］があった。）を対象とした韓国の後ろ向き研究では、隔離時に 193 人（63.7%）に症状があった。110 人（36.3%）の無症状患者のうち、21 人（19.1%）が隔離中に発症した。発症前の患者が、SARS-CoV-2 を検出してから発症するまでの期間の中央値は 15 日（IQR：13-20）だった。診断から 14 日目及び 21 日目の陰性化した参加者の割合は、無症状患者で 33.7%及び 75.2%、有症状患者（発症前患者を含

---

687 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.
688 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.

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 [689]。
［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）[690]。
［無症状者も有症状者と同様の感染力があると考えられる。］

☆☆4 月 8 日～5 月 18 日にベルギーの 2074 の長期看護施設（long-term care facility：LTCF）で、1 施設当たり中央値 181 の検査（IQR：124-266）の行った SARS-CoV-2 感染のスクリーニング検査（鼻腔咽頭検体及び口腔咽頭検体の RT-PCR 検査）では、280,427 人が検査を受け、そのうち、142,100［51%］は居住者，138,327 人［49%］は従業員で、年齢の中央値は従業員が 42 歳（IQR：31-52），居住者が 85 歳（72-90）だった。8343 人（3.0%）が陽性で、従業員では 2953 人（2.1%）、居住者では 5390 人（3.8%）だった。従業員/居住者の別と年齢で補正すると、陽性のリスクは女性で男性より高く（オッズ比 1.2［95%CI：1.1-1.2］）、有症状で無症状者より高かった（8.5［8.0-9.0］）。8343 人の陽性者のうち 6244 人（74.8%［95%CI：73.9-75.8］）は無症状で、従業員では 2185 人（74%［72.4-75.6］），居住者では 4059 人（75.3%［74.1-76.5］）だった [691]。

---

[689] 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.
[690] E. Lavezzo, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature, 584, 425-429, June 30 (online), 2020.
[691] A. Hoxha, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection in Belgian long-term care

○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 [692]。

◎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 [693]。
［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 [694]。

◎米中の研究者は、武漢から出発する時に無症状で、症状が出るまで経過観察した前症状の個人を同定することにより、COVID-19 の潜伏期の分布の安価で正確な新推計方法に関する領域横断的な前向き観察試験を行った。COVID-19 の更新過程は、潜伏期を更新と、出発から発症までの期間を前方時間と考えることによって受け入れられた。このような方法は、回想バイアスを減少させ、豊富で直ぐに利用できるデータを活用することで、推計の正確さ

---

facilities. Lancet Infect Dis, 21, 4, 67, April 1 2021.
[692] 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.
[693] J. E. Lemieux, et al. Phylogenic analysis of SARS-CoV-2 in Boston highlights the impact of superspreading events. Science, December 10 (online), 2020.
[694] S. Taslim Ali, et al. Serial interval of SARS-CoV-2 was shortened over time by nonpharmaceutical interventions. Science, July 21 (first release), 2020.

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 [695]。

◎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 [696]。
［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 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 [697]。

---

[695] 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.
[696] S. Parikh, et al. Point prevalence testing for residents for SARS-CoV-2 in a subset of Connecticut nursing homes. JAMA, 224, 11, 1101-1103, August 10 (online), 2020.
[697] 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.

◎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 [698]。

◎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（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）[699]。

---

[698] R. Laxminarayan, et al. Epidemiology and transmission dynamics of COVID-19 in two Indian states. Science, September 30 (first release), 2020.
[699] 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.

○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 [700]。

○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 [701]。
［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

---

[700] 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.
[701] 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.

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 [702]。
［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。］

◎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 [703]。
［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 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

---

[702] P. Erfani, et al. COVID-19 testing and cases in immigration detection centers, April-August, JAMA, October 29 (online), 2020.
[703] 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.

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[704]。

☆☆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］）[705]。

☆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[706]。
［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。］

---

[704] L. du Plessis, et al. Establishment and lineage dynamics of the SARS-CoV-2 epidemic in the UK. Science, January 8 (first release), 2021.
[705] 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.
[706] S. Riley, et al. Resurgence of SARS-CoV-2: detection by community viral surveillance. Science, April 23 (first release), 2021.

☆☆2019 年末に出現してから、SARS-CoV-2 の拡散は、祖先の無い詳細におけるウイルスゲノム・シークエンスの発生系統学的解析を通じて追跡されてきた。ウイルスは国境閉鎖前の 2020 年早期に世界的に拡がったが、それから大陸間旅行は大きく減少した。しかし、2020 年夏にヨーロッパ内の旅行は再開した。欧米の研究者は、スペインで 2020 年の夏の早期にスペインで出現し、その後ヨーロッパ中に拡がった新たな SARS-CoV-2 変異株である 20E（EU1）について報告した。上昇した伝播性の根拠は無かったが、その代わり、スペインでの発生率の上昇，旅行の再開，効果的なスクリーニングと抑制策の欠如によって、ウイルスの成功を説明出来ると考えられた。旅行制限にもかかわらず、20E（EU1）は夏の旅行者によってヨーロッパ諸国に何百回も導入され、SARS-CoV-2 症例を低く抑えるための地域的な努力を弱体化させていたようだった。疫学的な状況が有利であれば（感染率の低い状況で、多くの導入が行われる場合など）、実質的な伝播有利性が無くても、変異株は急速に優性となれることが分かった [707]。

［ゲノム・サーベイランスは、旅行が、どのように SARS-CoV-2 伝播に影響するか理解するために必須であり、旅行再開に関して将来の感染抑制戦略に情報提供する。

逆に、高い感染率の状況であれば、旅行単独では発生頻度の急速な上昇を説明出来ず、動態は真正な伝播性の利益を指摘する。］

☆☆☆世界的に、SARS-CoV-2 の局所の伝播の導入と発祥のタイムラインは、相当に不確実である。2020 年 1 月～2 月には SARS-CoV-2 の導入は限られた数しか報告されなかったが、初期の検査基準の狭さ，検査容量の緩徐な増加と多孔性の旅行スクリーニングのため、多くの国では緩和されない不可解な感染に弱くなった。欧米の研究者は、世界的なメタ人口感染モデルを用いて、早期の感染の分散と、欧州と米国における SARS-CoV-2 の局所の伝播の導入と発祥の一時的ウィンドウの、機械的な理解を提供した。SARS-CoV-2 の市中伝播は 2020 年 1 月までに欧州と米国の幾つかの地域で有ったと考えられ、2020 年 3 月早期までに、100 の SARS-CoV-2 感染の 1～3 だけが調査システムで検出されていたと計算された。モデリングの結果では、SARS-CoV-2 の導入の鍵となる動因として国際旅行の重要性を示し、2019 年 12 月～2020 年 1 月に導入と伝播事象が起こったと考えられた。2020 年 7 月 4 日までに累積的感染率の不均一な地理的分布を認め、米国横断的には 0.78%～15.2%，欧州諸国では 0.19%～13.2%だった [708]。

［系統発生学的解析や他の調査方法を補完し、増強した検査と応答の戦略を導く、革新的なモデルによる調査系の設計に用いることのできる洞察を提供する。］

---

[707] E. B. Hodcroft, et al. Spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. Nature, June 7 (online), 2021.
[708] J. T. Davis, et al. Cryptic transmission of SARS-CoV-2 and the first COVID-19 wave. Nature, October 25 (online), 2021.

○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 [709]。

◎COVID-19 エンデミックの米国における出現は、不十分な検査のために大概は検出されずに進行し、大きな地域的流行を起こした。ニューオーリンズは最も早期の最も速い流行を経験したが、マルディ・グラと同時期に起こっている。米国の研究者らは、米国における SARS-CoV-2 の出現と大規模なイベントがどのように伝播を促進したか、への洞察を得るため、ルイジアナにおける COVID-19 エンデミック第 1 波の間の SARS-CoV-2 ゲノムをシークエンスした。ルイジアナにおける SARS-CoV-2 は他の米国の州と比較して多様性は限られていて、SARS-CoV-2 の 1 つの導入がルイジアナの早期の伝播のほぼ全てを起こしていた。移動とゲノムのデータを解析することにより、SARS-CoV-2 はマルディ・グラの前に既にニューオーリンズに存在していて、このフェスティバルが劇的に伝播を促進していた [710]。
［大規模イベントの間のスーパースプレッディングが、米国での早期の流行の間に重要な役割を果たし、エピデミックを大きく促進したことの理解を提供する。］

☆COVID-19 パンデミックは 2020 年の間、世界中で医療体制と経済を混乱させたが、特に米国においては壊滅的で、2020 年の間、最も多い報告症例と死亡を経験した。多くの疫学的特徴が、病気と死亡の観察された割合の原因であると報告されてきたが、米国における全体としての負荷と特徴は包括的に定量化されていない。コロンビア大学では、データ駆動型モデル干渉法を用い、2020 年の間のカウンティの規模でのパンデミックをシミュレートし、ウイルス動態を支えている必須の時間で変化する疫学的特性を見積もった。2020 年の間の米国におけるパンデミックは、国家的確認率（診断によって確認できる感染の割合）で特徴付けられ、それは 3 月の 11.3%（95%CI：8.3-15.9）から 12 月の 24.5%（18.6-32.3）へ上昇した。年末における人口の易感染性は 69.0%（63.6-75.4）で、およそ米国人口の 3 分の

[709] 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.
[710] M. Zeller, et al. Emergence of an early SARS-CoV-2 epidemic in the United States. Cell, July 26 (online), 2021.

1 が感染したことを示していた。伝染性の感染を抱いている人口の割合である市中感染率は、年末前に 0.8%（0.6-1.0）を超えて上昇し、幾つかの大都市地域では 2.4%の高さだった。対照的に、年末までに感染致死率は 0.3%に低下した [711]。

○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 [712]。

○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

---

[711] S. Pei, et al. Burden and characteristics of COVID-19 in the United States during 2020. Nature, August 26 (online), 2021.
[712] B. L. Rice, et al. Variation in SARS-CoV-2 outbreaks across sub-Saharan Africa. Nature Med, February 2 (online), 2021.

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 [713]。
［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 [714]。
［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。］

◎WHO のアフリカ地域の国は、広い範囲の COVID-19 を経験した。英国とアフリカ諸国の研究者は、パンデミック第 1 波及び第 2 波の間の WHO アフリカ諸国における最初の COVID-19 症例のタイミングと、人口当たり死亡率の予測因子を同定し、健康システムと

---

[713] 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.
[714] L. Mwananyanda, et al. Covid-19 deaths in Africa: prospective systematic postmortem surveillance study. BMJ 2021;372:n334, February 17 (online), 2021.

政府のパンデミック応答の対応の準備との相関を調べる研究を行った。領域全体の、国ベースの観察研究では、最初の症例は、より都市人口の多い，国際的接続性が高い，COVID-19 の検査能力が高い国で早期に見付ったが、島国では遅かった。第 1 波での高い人口当たり死亡率の予測因子は、より多い都市人口，より高いパンデミック前の国際的接続性，HIV の高い発生率だった。準備がより良好で、より強靭な健康システムと順位付けされた国では、疾患，制限の賦課，またはその両方によって最も悪い影響を受けていて、より厳格な介入の利益を検出困難にしていた。第 2 波における予測因子は、第 1 波と同様だった。第 2 波での人口当たり死亡率は、第 1 波から予測可能だった [715]。
［COVID-19 パンデミックは、アフリカ諸国における感染症に対する予期していない脆弱性を明らかにし、それは将来のパンデミックへの備えに考慮されるべきである。］

◎アフリカの研究者らは、33 のアフリカ諸国と 2 つの海外の地域からの 8746 のゲノムのデータセットを用いて、SARS-CoV-2 パンデミックの遺伝子的な疫学研究を行った。多くの国の感染症は、主としてヨーロッパからの輸入によって始まり、国際的旅行の規制の早期の導入によって消失した。パンデミックが進展すると、継続中の多くの国での伝播と移動の増加が、B.1.351、B.1.525，A.23.1，C.1.1 などの多くの懸念される変異株と関心のある変異株の大陸内の出現と拡散をきたした [716]。
［少ない検体数と場所の不明さはあるが、アフリカが世界的パンデミックの応答から取り残されてはならないことを強調しており、そうでなければ新たな変異株の源になる可能性がある。］

☆2021 年 7 月 28 日の時点で、米国では 60%の成人が完全にワクチン接種していて、3400 万以上の症例が報告されている。記録されていない感染は不明なので、米国における COVID-19 に対する人口レベルの免疫は分かっていない。米国における、ワクチン接種または感染によって SARS-CoV-2 感染に対して防御される人口の割合で定義される、人口の免疫を計算した研究では、米国の人口統計学的特徴を代表する年齢階層化人口をシミュレートした。米国における真の SARS-CoV-2 感染数は、年齢特異的感染致死率（IFRs）を用いて報告された死亡数に基づき推計した。ワクチンの効果と再感染に対する防御を考慮し、全体の人口の免疫を、ワクチン接種した人と、感染の既往があるがワクチン接種していない人の防御レベルの合計として決定した。CDC の年齢特異的 IFRs を用いると、2021 年 7 月 15 日時点で、1 億 1490 万人（95%CI：1 億 320 万人～1 億 2740 万人）の人が米国で SARS-CoV-2 に感染したと計算された。全体の人口免疫の平均は 62.0%（58.4-66.4）だった。65

[715] F. Zhang, et al. Predictors of COVID-19 epidemics in countries of the WORLd Health Organization African Region. Nat Med, September 3 (online), 2021.
[716] E. Wilkinson, et al. A year of genomic surveillance reveals how the SARS-CoV-2 pandemic unfolded in Africa. Science, September 9 (online), 2021.

歳以上の成人が最も免疫レベルが高く（77.2%［76.2-78.6］）、12 歳未満の子供が最も低い免疫レベルだった（17.9%［14.4-21.9］）[717]。
［2021 年 7 月 15 日の時点で、COVID-19 に対する米国の人口の免疫は、未だ感染を抑制し、安全にパンデミック前の社会行動に戻るには不十分だった。］

☆スウェーデンの国家的データを用いて、COVID-19 感染の既往または完全な 2 回のワクチン接種で獲得された既知の免疫を持つ家族の数と、免疫の無い人の COVID-19 のリスクの間の相関を調べたコホート研究では、2021 年 5 月 26 日までに COVID-19 感染の既往または完全なワクチン接種の何れかで免疫を獲得した全員を対象として想定した。免疫のある各人は、1 対 1 で、2～5 人から成る家庭の人の同一のコホートからの免疫の無い人と適合された。2021 年 4 月 14 日（指標日）の時点での、COVID-19 の感染の既往または完全なワクチン接種（mRNA-1273，BNT162b2，ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種）で獲得された、各家庭の免疫のある家族の数と、2021 年 4 月 15 日～5 月 26 日の，免疫の無い家族における COVID-19 の発生率の間の相関を調べた。814,806 の家庭からの全部で 1,789,728 人が解析の対象となった。各家庭は 2～5 人の成員から成り、そのベースラインでの平均年齢（SD）は 51.3 歳（19.5）だった。平均（範囲）26.3 日（1-40）の経過観察の間に、1,549,989 人の免疫の無い家族のうち 88,797 人（5.7%）（平均［SD］年齢 51.6 歳［17.7］，790,276 人［51.0%］が男性）が COVID-19 と診断された。各家庭の免疫のある家族の数と免疫の無い家族の CIOVID-19 感染の発生率の間には逆の用量効果相関が認められた。1 人の免疫のある家族の居る免疫の無い家庭では、COVID-19 となるリスクは 45%～61%低かった（ハザード比［HR］0.39-0.55［95%CI：0.37-0.61］，p<0.001）。リスクの低下は、2 人の免疫のある家族の居る家庭では 75%～86%に（HR 0.14-0.25［0.11-0.27］，p<0.001）、3 人の免疫のある家族の居る家庭では 91%～94%に（HR 0.006-0.009［0.004-0.10］，p<0.001）、4 人の免疫のある家族の居る家庭では 97%に（HR 0.003［0.02-0.05］，p<0.001）増加した。結果は入院を要するほど重症の COVID-19 感染の結果についても同様だった[718]。

（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

---

[717] S. M. Moghadas, et al. Population immunity against COVID-19 against COVID-19 in the United States. Ann Int Med, September 14 (online), 2021.
[718] P. Nordstrom, et al. Association between risk of COVID-19 infection in nonimmune individuals and COVID-19 immunity in their family members. JAMA Int Med, October 11 (online), 2021.

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 [719]。

◎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、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

[719] 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.

COVID-19 陽性となった人は居なかった[720]。
［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[721]。
［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。］

☆ウイルスの感染性と排出を定量化する 2 つの基本的パラメータは、ウイルス量と検体が細胞培養において複製するウイルスの分離株を産生するか否かである。欧州の研究者は、25,381 のドイツの SARS-CoV-2 症例を調べたが、そのうち 6110 は前症候性，無症候性，軽症（PAMS）の患者が参加した検査センターからで、9561 は入院患者で、1533 は B.1.1.7 系統の感染だった。最も若い患者では平均 $\log_{10}$ ウイルス量が高齢患者より 0.5（または未満）低く、ピークの細胞培養複製確率の約 78%であったが、部分的には少ない検体規模のためで、臨床的に意味があるとは考え難かった。検体当たり $10^9$ コピーが 8%の患者で認められ、PAMS は 3 分の 1 で、37.6 歳の平均年齢だった。排出開始からピークのウイルス量

[720] L. K. Vibholm, et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. EbioMed, 64, 103230, February 1, 2021.
[721] 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.

（平均のピークウイルス量は 8.1［8.0-8.3］）まで 4.31 日（95%CI：4.04-4.60）で、平均のピーク細胞培養複製確率は 0.74（0.61-0.85）と計算された。B.1.1.7 の患者は非 B.1.1.7 より平均 $\log_{10}$ ウイルス量が 1.05 高く、計算された細胞培養複製確率が 2.6 倍高かった [722]。

（３）変異株及び変異の出現

☆SARS-CoV-2 変異株は様々な程度の伝播性を呈し、何例かは獲得免疫から逃避する。こちらの現象を測定するために多くの努力が行われてきたが、パンデミックの経過へのそれらの影響の理解、特に免疫逃避については、困難なままである。ハーバード大学では、数理モデルを用い、ワクチンの展開と非薬学的介入の文脈において SARS-CoV-2 の野生型と変異株の動態をシミュレートした。伝播性が増強した変異株は頻繁に伝染病の重症度を増し、抑制の幅を狭めるが、部分的に免疫を逃避する変異株は広く拡散せず、主として再感染や打ち抜き感染を起こしたが、ワクチンの効果を抑制しなかった [723]。しかし、これらの現象が合わさると、変異株は人口において免疫が構築されても拡散を続け、ワクチンの効果を抑制し、伝染病を悪化させた。

☆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 [724]。

---

[722] T. C. Jones, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. Science, May 25 (first release), 2021.
[723] M. Bushman, et al. Population impact of SARS-CoV-2 variants with enhanced transmissibility and/or partial immune escape. Cell, November 18 (online), 2021.
[724] K. A. Lythgoe, et al. SARS-CoV-2 within-host diversity and transmission. Science, 372, 6539, April 16, 2021.

［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。］

☆2020 年後期の SARS-CoV-2 B.1.1.7，B.1.351，P.1 系統の独立した出現は、このウイルスの公衆衛生の介入と上昇する人口の免疫を克服して進化する能力に関する新たな懸念を促した。欧米の研究者は、パンデミック開始から SARS-CoV-2 遺伝子に蓄積した同義的及び非同義的変異のパターンを調べ、これら 3 つの“501Y 系統”のウイルスの出現が、様々な SARS-CoV-2 遺伝子に働いている選択的な力の大きな世界的な移行と一致していることを見出した。出現後、501Y 系統のウイルスの順応性進化は、繰り返し選択的に 35 の遺伝子部位に収束する変異（501Y メタ・シグネチャー）を好んでいた。このメタ・シグネチャーへの多くの他の系統の現行のウイルスの収束は、それが起こってくる宿主の免疫認識に直面して、多様な SARS-CoV-2 系統の持続を促進することの出来る幾つかの遺伝子の組み合わせを含んでいることを示唆している [725]。

◎英国政府によって、海外からの来客には 2 日目と 8 日目の PCR 検査と変異株のシークエンスが義務付けられた。英国の研究者は、2021 年 3 月 11 日～4 月 14 日の検査開始から、検査の傾向のデータの後ろ向き解析を行った。この期間に、203,065 回の SARS-CoV-2 PCR 検査が行われ、3,855 検体は検査陽性で、陽性率は 1.9%だった。Ct 値 30 未満の陽性例からの全部で 1913 の SARS-CoV-2 ゲノムがシークエンスされ、1,635（85.5%）が系統解析のための質の基準を充たした。49 の異なる SARS-CoV-2 変異株の高度な多様性が同定され、VOCs である B.1.1.7（ケント，80.6%），B.1.351（南アフリカ，4.2%），B.1.617.2（インド，1.7%），P.1（ブラジル，0.4%），E484K のある B.1.1.7（ブリストル，0.2%）などだった。ワクチンの効果は年齢と相関し、用量依存性で、60 歳を超えて 1 回接種では 5%から 2 回接種で 60 歳未満では 83%まで広がっていた。ウイルス量は変異株に依存性で、B.1.617.2 は他の変異株と比較してウイルスのコピー数が 21 倍だった [726]。
［英国への来客における予期しない高い COVID-19 感染の陽性率は、VOC である B.1.617.2 を含む豊富な多様性を持つ SARS-CoV-2 の高リスク変異株の英国への侵入と相関していた。ワクチン接種は感染を阻止せず、効果は有意に年齢に依存していて、変異株の種類に影響されていた。迅速な高速検査とシークエンスのワークフローは、特に境界を横断する伝播のモニタリングに適していて、即時の公衆衛生学的介入を可能とする。］

○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

---

[725] D. P. Martin, et al. The emergence and ongoing convergent evolution of the SARS-CoV-2 N501Y lineage. Cell, 184, 20, 5189-5200.E7, September 30, 2021.
[726] G. H. Williams, et al. SARS-CoV-2 testing and sequencing for international arrivals reveals significant cross border transmission of high risk variants into United Kingdom. EClinMed, 101021, July 14 (online), 2021.

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 [727]。
［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

☆☆☆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 [728]。
［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

[727] H. Tegally, et. al. Sixteen novel lineages of SARS-CoV-2 in South Africa. Nature Med, February 2 (online), 2021.
[728] 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.

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[729]。
［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。

[729] 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.

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］）[730]。

**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[731]。

［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．B.1.526 変異株（イオタ）**

☆最近数ヶ月、世界中でかなりのウイルスの進化を伴う SARS-CoV-2 感染の急増が認められる。Spike タンパクの広範な変異はワクチンや治療モノクローナル抗体の効果を脅かす。2 つの懸念される特徴的変異は、抗体の中和活性の消失に鍵となる役割を持つ E484K と、B.1.1.7 系統の迅速な世界的伝播を起こしている N501Y である。コロンビア大学の研究者らは、E484K を含む変異系統である B.1.526 の出現を報告し、2021 年早期のニューヨークにおいて支配的となった勃興を警告した。この変異株は臨床使用されている 2 つの治療的モノクローナル抗体（REGN10933 and LY-CoV555）に部分的または完全に抵抗性で、回復期血漿やワクチン血清の中和が起きにくく、中等度の抗原的課題を投げかけている。B.1.526 系統は、現在では米国の 50 州の全てと多数の他国で報告されている。B.1.526 は出現すると、ニューヨークにおいて迅速に前の系統を置き換え、伝播優位性は 35%と計算された。このような伝播動態が、その E484K サブ系統の相対的抗体抵抗性と相俟って、恐らく、B.1.526 の急な勃興と迅速な拡散に寄与したと考えられる。SARS-CoV-2 B.1.526 は

---

[730] 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.

[731] 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 4, 2021.

起源においては B.1.1.7 を上回る増え方であったが、その増殖は、B.1.1.7 と続発する変異株の勃興と共に実質的に遅くなった [732]。

**E．B.1.621（ミュー）**

☆ミューは、最も最近認識された関心のある変異株である。2021 年 8 月 30 日の時点で、ミュー変異株は 39 ヶ国で検出されている。、ミューの伝播の感染源はコロンビアで、そこではこの変異株は 2021 年 1 月 11 日に分離された。コロンビアでは 2021 年 3 月～7 月に巨大な COVID-19 症例の急増があった。急増の最初の相ではガンマ変異株が支配的だったが、5 月にはミュー変異株が他の全ての変異株の数を凌ぎ、その時からコロンビアで流行をもたらしてきた。ミュー変異株の多くは、N 末端ドメインに T951 と YY144-145TSN 変異、受容体結合ドメインの R346K, E484K, N501Y 変異, spike タンパクの他の部位に D614G, P681H，D950N 変異がある。これらの変異の幾つかは、懸念される変異株に共通して認められる。これらの変異のうち、E484K（ベータ変異株とガンマ変異株にも共通）は SARS-CoV-2 の自然感染とワクチン接種で誘導された抗体への感受性の、最も大きな低下を示している。ミュー変異株の SARS-CoV-2 感染やワクチン接種によって誘導された抗体への感受性を調べるために、日本の研究者は、ミュー変異株の spike タンパクや他の懸念される変異株や関心のある変異株の spike タンパクを持つ擬似ウイルスを作成した。パンデミック早期（2020 年 4 月～9 月）に感染して COVID-19 から回復した 13 人からの血清検体を用いたウイルス中和検査では、ミュー変異株は D614G のある B.1 系統ウイルス（親ウイルス）の 10.6 倍中和に抵抗性だった。BNT162b2 を接種した 14 人の血清検体を用いた検査では、ミュー変異株は、親ウイルスの 9.1 倍抵抗性だった。これまでベータ変異株が最も抵抗性の変異と考えられてきたが、ミュー変異株は、回復者血清による中和にベータ変異株の 2 倍，ワクチン接種者の血清による中和に 1.5 倍抵抗性だった [733]。

**F．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

[732] M. K. Annavajhala, et al. Emergence and expansion of SARS-CoV-2 B.1.526 after identification in New York. Nature, August 24 (online), 2021.
[733] K. Uriu, et al. Neutralizatuon of the SARS-CoV-2 Mu variant by convalescent and vaccine serum. N Engl J Med, November 3 (online), 2021.

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 Δ H69/Δ 70 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。Δ H69/Δ 70 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 [734]。
［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 [735]。
［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 に向けた介入の長期的な効果への意味を持つ。］

（4）B.1.1.7 変異株（アルファ）
**（Δ 69/70, Δ 144, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H）**
☆英国の研究者は、英国で 2020 年末期～2021 年早期に採取された組換え SARS-CoV-2 ウイルスの多数の独立した起源の根拠を明らかにした。それらのゲノムは懸念される変異株である B.1.1.7 の特徴である SNTs と欠失があるが、系統を定義する変異の全てが揃ってはいなかった。その代わりに、それらのゲノムの残余部分には、組換えウイルスと同期に同じ地理的領域で流行していた非 B.1.1.7 ウイルスと隣接する遺伝子変化を共有していた。8 つの明らかな組換えの事例を認め、そのうち 4 つの事例では、組換えに起源を持つウイルス

[734] S. A. Kemp, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature, February 5 (online), 2021.
[735] S. A. Clark, et al. SARS-CoV-2 evoluton in an immunocompromised host reveals shared neutralization escape mechanisms. Cell, March 16 (online), 2021.

の、その先への伝播の根拠があり、1 つは 2 ヶ月の経過にかけて 45 のシークエンスされた症例を起こした伝播クラスターだった。組換え分断点の推測される遺伝学的部位からは、市中で伝播している各組換えウイルスは spike 部分を親の B.1.1.7 ウイルスから受け継いでいると考えられ、B.1.1.7 の変異のセットの伝播優位性と一致していた [736]。

☆☆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 [737]。

☆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 [738]。

［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

---

[736] B. Jackson, et al. Generation and transmission of inter-lineage recombinants in the SARS-CoV-2 pandemic. Cell, August 16 (online), 2021.
[737] N. G. Davies, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Science, 372, 6538, eabg3055, April 9, 2021.
[738] E. Volz, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. Nature, 593, 266-269, May 13, 2021.

だった。]

☆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 [739]。

☆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

[739] 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.

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[740]。

◎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[741]。

◎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。）[742]。

［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

---

740 N. L. Washington, et al. Emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States. Cell, 184, 10,2587-2594.e7, May 13, 2021.
741 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.
742 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, 325, 20, 2115-2116, May 25, 2021.

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。]

☆☆英国では、COVID-19 ゲノム UK コンソーシアムによって生成された密なゲノム調査を用いて、2020 年 9 月～2021 年 6 月の 315 のイングランドの各地方自治体における 71 の異なる系統の動態を再構築した。この解析で、2020 年の早秋にピークを迎えた一連のサブ風土病が明らかになり、次いで、B.1.1.7／アルファ系統の伝播性へ跳躍した。アルファは、20202 年 11 月～12 月に、2 回目の封鎖と地域的な段階的制限の間に他の系統が減衰した時に成長した。3 回目のより厳格な国家的封鎖はアルファを抑制し、2020 年早期に、ほぼ全ての他の系統を根絶した。しかし、一連の変異株（多くは spike の E484K 変異を持つ）がこれらの傾向に逆らい、中等度に増加する性質で持続した。持続した導入を考えると、これらの伝播性はアルファを超えることは無いようだった。最後に、B.1.617.2/デルタがイングランドに繰り返し導入され、2020 年の早夏に急速に成長して、6 月 26 日には採取された SARS-CoV-2 検体の約 98%を占めた [743]。

○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 [744]。

◎SARS-CoV-2 の懸念される変異株の出現の原因と結果を理解することは、パンデミックの抑制に重要であるが、それらは様々な人間の活動や免疫の状況から起こってくるため、未だ出来ていない。英国の研究者は、英国の人口の移動，ウイルス・ゲノム，市中の PCR データを組み合わせて解析し、B.1.1.7 系統の空間的な浸潤動態を調べた。多段階の空間的な浸潤を認め、そこでは早期の B.1.1.7 の増加率は移動と、優勢な資源の場所からの系統の非対称的な移出と相関していて、B.1.1.7 の増加した内因的伝播性の影響を増強していた。さらに、B.1.1.7 が拡がりが、非薬学的な介入と以前の感染率の空間的な違いによって、どのように形作られたかを調べた [745]。

---

[743] H. S. Vöhringer, et al. Genomic reconstruction of the SARS-CoV-2 epidemic in England. Nature, October 14 (online), 2021.
[744] 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.
[745] M. U. G. Kraemer, et al. Spatiotemporal invasion dynamics of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 emergence. Science, July 22 (online), 2021.

［懸念される変異株の出現する行動と疫学的な状況の注意深い説明は、それらの相対的な増加率を正しく翻訳するのに必要である。］

☆2020 年の夏の初めに COVID-19 の原因である SARS-CoV-2 の変異株が英国で現れた。アルファで知られるこの B.1.1.7 変異株は、発生率を迅速に高め、感染及び／または伝播の効率性を高めることに寄与した。アルファ変異株は、細胞受容体と相互作用して感染と指向性を仲介する spike タンパクにおける 8 つの置き換えまたは欠失を含む、19 の非同義的変異がウイルス・ゲノムにある。リバース・ジェネティクスを用いて、テキサス大学では、8 つの個々の spike タンパクの置き換えの中で N501Y だけが、ハムスターの上気道と初代培養のヒト気道上皮細胞において、複製のための一貫した適合性の増加を発揮していることを示した。N501Y の置き換えは、組み合わさった 8 つのアルファの spike 変異で認められる増強したウイルス伝播の表現型を要約していて、それがこの変異株の増加した伝搬性の主要な決定因子であることを示唆していた。機械的には、N501Y の置き換えはウイルスの spike タンパクと細胞受容体の親和性を改善した。ブラジル，南アフリカ，その他の場所における進化の収束によって示唆されるように、N501Y の置き換えは、主要な懸念のある主要な適応的 spike 変異であることが示された [746]。

☆☆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 [747]。

［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。］

---

[746] Y. Liu, et al. The N501Y spike substitution enhances SARS-CoV-2 infection and transmission. Nature, November 24 (online), 2021.
[747] 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.

☆☆☆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 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 [748]。

| | 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。］

◎国家のデータベースを用いて行われた、2021 年 1 月 1 日～3 月 24 日に検体採取された、デンマークで RT-PCR 検査で確認された全 SARS-CoV-2 陽性症例について、COVID-19 による入院について 14 日間経過観察する観察コホート研究では、全症例において、COVID-19 による入院は、RT-PCR の陽性検査結果の検体の 14 日以内に 12 時間以上続く最初の入院と定義された。研究対象人口と主たる解析は、ウイルス・ゲノム・データのある症例の割合に限定された。事前に存在した性，年齢，カレンダー時，領域，併存疾患で補正した強い SEs のポワソン回帰モデルで、B.1.1.7 対他の共存している系統による感染のための入院のリスク比［RR］を計算した。2021 年 1 月 1 日～3 月 24 日に、入院のために少なくとも 14 日間経過観察された SARS-CoV-2 検査陽性の 50,958 人が同定された。30,572 人（60.0%）がゲノム・データがあり、そのうち 10,544 人（34.5%）は B.1.1.7 に感染していた。1944

[748] N. G. Davies, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. Nature, 593, 270-274, May 13, 2021.

人（6.4%）は COVID-19 で入院し、そのうち 571 人（29.4%）が B.1.1.7 の感染で、1373（70.6%）は他の SARS-CoV-2 系統の感染だった。入院の全体の数は研究期間に減少したにもかかわらず、B.1.1.7 に感染した人の割合は、1 週間当たり 3.5%から 92.1%に増えた。B.1.1.7 は生の入院の RR は 0.79（95%CI：0.72-0.87, p<0.0001）で、補正 RR は 1.42（1.25-1.60, p<0.0001）だった。補正 RR は、年齢とカレンダー期間という、生の RR の最も大きな交絡に寄与している 2 つの共変数の全相に関して上昇していた [749]。

［SARS-CoV-2 の B.1.1.7 系統の感染は、共変数を補正しての解析において、他の系統の感染と比較して、入院の増加したリスクと相関した。］

◎プライマリー・ケア，危機的ケア，COVID-19 検査のデータベースを用いて、B.1.1.7 系統と非 B.1.1.7 系統に関係する CCU への入院，死亡，他の臨床的転帰を比較した英国の研究では、B.1.1.7 系統の存在の代用として S 遺伝分子標的検査不全（SGTF）の SARS-CoV-2 陽性検体を用いた。2020 年 11 月 1 日～2021 年 1 月 26 日の市中での COVID-19 検査が陽性と報告されていて、SGTF の状態が分っているプライマリー・ケアにおける患者から成るプライマリー・ケア・コホートと、2020 年 11 月 1 日～2021 年 1 月 27 日の市中での COVID-19 検査が陽性と報告されていて、SGTF の状態が分っている CCU に入院した患者から成る危機的ケア・コホートである。B.1.1.7 系統であるか無いかの間で、SARS-CoV-2 感染，CCU への入院，28 日死亡率，CCU 入院後の 28 日死亡率を調べた。プライマリー・ケア・コホートには、198,420 人の SARS-CoV-2 感染患者が含まれた。これらのうち、117,926 人（59.4%）が B.1.1.7 で、836 人（0.4%）が CCU へ入院し、899 人（0.4%）が 28 日以内に死亡した。、危機的ケア・コホートは 4272 人の CCU に入院した患者が含まれ、そのうち 2685 人（62.8%）が B.1.1.7 系統で、662 人（15.5%）が危機的ケアの終わりに死亡した。プライマリ・ケア・コホートの中で、B.1.1.7 系統の患者では、非 B.1.1.7 系統の患者と比較して、CCU 入院の補正ハザード比（aHRs）は 2.15（95%CI：1.75-2.65），28 日死亡率の aHRs は 1.65（1.36-2.01）だった。危機的ケア・コホートで見積もった、危機的ケアにおける B.1.1.7 系統の患者の死亡の補正 HR は、非 B.1.1.7 系統の患者と比較して、0.91（0.76-1.09）だった [750]。

［B.1.1.7 系統の患者は、非 B.1.1.7 系統の患者と比較して、CCU 入院と 28 日死亡率の増加したリスクがあった。危機的ケアを受けている患者については、死亡率はウイルス系統とは独立しているようだった。

年齢，性，地理的領域，他の社会経済的因子（プライマリー・ケア・コホートについては

---

[749] P. Bager, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark: an observational cohort study. Lancet Infect Dis, June 22 (online), 2021.

[750] M. Patone, et al. Mortality and critical care unit admission associated with the SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: an observational cohort study. Lancet Infect Dis, June 22 (online), 2021.

貧困指標，民族，世帯の住居形態；危機的ケア・コホートについては、民族，BMI，貧困指標，急性病院に入院する前の依存），合併症（プライマリー・ケア・コホートについては、喘息，慢性閉塞性肺疾患，1 型及び 2 型糖尿病，高血圧；危機的ケア・コホートについては、心血管疾患，呼吸器疾患，転移性疾患，免疫不全状態）で補正した Royston-Parmar モデルを用いている。］

☆SARS-CoV-2 B.1.1.7 変異株の COVID-19 の診断と、野生型の SARS-CoV-2 変異株の診断と比較した場合の入院のリスクとの相関を調べた英国の後ろ向きコホート研究では、2020 年 11 月 23 日～2021 年 1 月 31 日に検査され、B.1.1.7 の代用である S 遺伝子標的不全（SGTF）を利用可能な検査で解析した、確認された COVID-19 の 839,278 人の患者のうち、36,233 人が 14 日以内に病院へ入院した。患者のデータは、年齢，性，民族，貧困，居住領域，陽性検査の日付けで階層化された。主要評価項目は、最初の SARS-CoV-2 検査陽性後 1 日目～14 日目の入院だった。SGTF 変異株の 592,409 人の患者のうちの 27,710 人（4.7%）と非 SGTF 変異株の 246,869 人の患者のうち 8523 人（3.5%）が、1 日目～14 日目に入院していた。SGTF 変異株に感染した COVID-19 患者についての入院の階層補正ハザード比は、非 SGTF 変異株に感染した患者と比較して、1.52（95%CI：1.47-1.57）だった。効果は年齢で修飾され（p<0.001）、20 歳未満の患者では非 SGTF 変異株に対するハザード比は 0.93-1.21 で、20 歳～29 歳の患者では 1.29 で、30 歳以上の患者では 1.45～1.65 だった。14 日以内の入院の補正絶対リスクは SGTF 変異株の患者では 4.7%（95%CI：4.6-4.7），非 SGTF 変異株の患者では 3.5%（3.4-3.5）だった [751]。
［B.1.1.7 変異株に感染した人では、野生型 SARS-CoV-2 と比較して入院のリスクが高いことが示唆され、より重症であることを反映していると考えられた。高い重症度は、30 歳以上の年齢の成人に特異的だった。］

☆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

[751] T. Nyberg, et al. Risk of hospital admission for patients with SARS-coV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis. BMJ 2021;373:n1412, June 15 (online), 2021.

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 [752]。

☆B.1.1.7 変異の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、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 R$t$ 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 R$t$ は 1 未満に低下した [753]。

◎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

---

[752] 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.
[753] 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, 6, 5, 335-345, May 1, 2021.

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 [754]。
［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。］

◎多くの独立した系統の SARS-CoV-2 spike の Δ H69/V70 は、ACE2 受容体への結合親和性性を増加し、抗体逃避を起こすことで知られる N439K と Y453F などの重要対結合モチーフ（RBM）の置換を獲得した後に起こる。英国の研究では、in vitro では、Δ H69/V70 自体は抗体逃避メカニズムではないが、切断された S2 を増加し、ウイルスへの切断された spike の組み入れの増強と相関する感染性を増強した。Δ H69/V70 は、増加した spike の組み入れによって N439K と Y452F の逃避変異を持つ S タンパクの感染性を部分的に救済した。更に、B.1.1.7 spike（Δ H69/V70 が自然に起こっている）の H69 と V70 残基の置き換えは、spike の取り込みと B.1.1.7 spike 擬似ウイルスの侵入効率性を悪化させた。B.1.1.7 は、Δ H69/V70 に依存して、野生型 Wuhan-1 D614G よりも細胞－細胞融合（合胞体形成）の速い動態を仲介した [755]。
［Δ H69/V70 は、感染性を損なう逃避変異を代償するため、機能的効果を持つ欠失の持続的調査が正当化される。］

（５）501Y.V2（B.1.351）変異株（ベータ）

**（RBD［K417N，E484K，N501Y，D614G］，NTD［L18F，D80A，D215G，Δ 242-244］，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

[754] 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 variant. Immunity, April 1 (online), 2021.
[755] B. Meng, et al. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the variant of concern lineage B.1.1.7. Cell Reports, June 8 (online), 2021.

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[756]。

○spike タンパクの増加した密度，フリン切断部位の利用可能性の上昇，ACE2 受容体への spike タンパク結合親和性の増強など、幾つかのメカニズムが変異株の伝播性の増加を説明すると考えられる。スタンフォード大学では、B.1.351 と B.1.1.7 変異株が ACE2 と増加した親和性で結合するか否かを調べるために、純化した組換え B.1.351 及び B.1.1.7 の RBD の結合を、武漢で元々同定された Hu-1（SCoV2）の RBD の結合と、マイクロスケール熱泳動を用いて比較した。B.1.1,.7 の RBD は ACE2 に SCOV2 の RBD と比較して 1.98 倍大きい親和性で結合した（平均均衡解離定数［Kd］203.7 nM［SD 57.1］対 402.5 nM［112.1］，p=0.0521）。B.1.351 RBD は ACE2 に SCOV2 の RBD と比較して 4.62 倍大きい親和性で結合した（平均 Kd 87.6 nM［SD 25.5］対 402.5 nM［112.1］，p=0.0009）[757]。

☆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[758]。

☆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。

---

[756] H. Tegally, et al. Emergence of a SARS-CoV-2 variant of concern with mutations in spike glycoprotein. Nature, 592, 438-443, April 15, 2021.
[757] M. Ramanathan, et. al. SARS-CoV-2 B.1.17 and B.1.351 spike variants bind human ACE2 with increased affinity. Lancet Infect Dis, May 19 (online), 2021.
[758] Q. Li, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 lack higher infectivity but do have immune escape. Cell, 184, 9, 2362-2371.E9, April 29, 2021.

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 [759]。

☆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。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

759 C. K. Wibmer, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. Nature Med, 27, 622-625, April 2021.

在のワクチンの防御効果を脅かす[760]。

☆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）[761]。

◎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[762]。

---

[760] P. Wang, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature, 539, 130-135, May 6, 2021.
[761] M. Hoffmann, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. Cell, 184, 9, 2384-2393.E12, April 29, 2021.
[762] D. Planas, et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. Nature Med, 27, 917-924, May 2021.

［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 [763]。

☆☆SARS-CoV-2 の懸念される変異株（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 [764]。
［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。］

---

[763] S. Jangra, et al. SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralization. Lancet Microbe, 2, 7, 283-284, July 1, 2021.
[764] S. Cele, et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. Nature, 539, 142-146, May 6, 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 [765]。

［全体として、501Y.V2 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。］

☆南アフリカにおける最初の COVID-19 の波は 2020 年 7 月にピークとなり、大きな 2 回目の波は 2021 年 1 月にピークとなり、この際には SARS-CoV-2 の 501Y.V2（ベータ）が

[765] T. Moyo-Gwete, et al. Cross-reactive neutralizing antibody responses elicited by SARS-CoV2 501Y.V2 (B.1.351). N Engl J Med, 384, 22, 2161-2163, June 3, 2021.

支配的であった。1回目と 2 回目の波における在院死亡率と他の患者の臨床的特徴を比較した前向きコホート研究では、2020 年 3 月 5 日～2021 年 3 月 27 日の COVID-19 入院の国家調査システムのデータを解析した。このシステムでは、COVID-19 で入院した患者の南アフリカの全病院からのデータが含まれていた。入院の発生リスクを用い、カットオフの日付けを決めて、波についての 5 期を定義した（第 1 波前，第 1 波，第 1 波後，第 2 波，第 2 波後）。第 1 波と第 2 波における入院した COVID-19 患者の特徴、及び波の期間についての在院死のリスク因子を変量効果多変量ロジスティック回帰法を用いて比較した。第 2 波における COVID-19 の症例，入院，在院死のピークの割合は、第 1 波におけるピークの割合を超えていた。COVID-19 の症例は、100,000 人当たり 240.4 vs 100,000 人当たり 136.0；入院は、100,000 人当たり 27.9 vs 100,000 人当たり 16.1；死亡は、100,000 人当たり 8.3 vs 100,000 人当たり 3.6 だった。入院の週当たり平均増加率は、第 1 波では 20%，第 2 波では 43%だった（第 1 波と比較しての第 2 波における増加率 1.19［95%CI：1.18-1.20］）。第 1 波と比較して、第 2 波で入院した患者は、40 歳未満と比較して、より 40 歳～64 歳（補正オッズ比［aOR］1.22［95%CI：1.14-1.31］）及び 65 歳以上（aOR 1.38［1.25-1.52］）が多かった；白人と比較して、混合人種（aOR 1.21［1.06-1.38］）が多かった；公共機関（aOR 1.65［1.41-1.92］）への入院がが多かった；白人と比較して、黒人（aOR 0.53［0.47-0.60］），インド人（aOR 0.77［0.66-0.91］）であることが少なかった；基礎疾患（aOR 0.60［0.55-0.67］）があることが少なかった。多変量解析では、毎週の COVID-19 による入院で補正した後、第 2 波では 31%上昇した在院死亡率（aOR 1.31［95%CI：1.28-1.35］）だった。在院症例致死率は、低い入院の週（<3500 入院）の 17.7%から非常に高い入院の週（>8000 入院）の 26.9%へ上昇した（aOR 1.24［95%CI：1.17-1.32］）[766]。

［南アフリカにおいては、感染第 2 波は高い COVID-19 n 発生率，入院のより迅速な増加，増加した在院死亡率と相関していた。増加した死亡率は、第 2 波における入院が、より高齢者で起こり易く、より公共機関に入院し易く、医療体制への圧迫が増加していたことで説明できるが、入院した患者の死亡率の残りの増加は、新たなベータ系統に関連している可能性がある。］

◎SARS-CoV-2 変異株は世界的なパンデミックの間に出現を続け、現行の抗体治療やワクチンの防御からの逃避を促進する。中国の研究者は、南アフリカ型変異株 B.1.351 が現行のモノクローナル抗体と COVID-19 に感染した人からの回復期血清に対して最も抵抗性で、次いでブラジル型変異株 P.1 と英国型変異株 B.1.1.7 だった。この抵抗性の階層は、N 末端ドメインの Y144del 及び 242-244del 変異、及び SARS-CoV-2 の受容体結合ドメイン（RBD）の K417N/T，E484K に対応していた。モノクローナル抗体 P2C-1F11 と複合体形成した

[766] W. Jassat, et al. Difference in mortality among individuals admitted to hospital with COVID-19 during the first and second waves in South Africa: a cohort study. Lancet Glob Health, July 9 (online), 2021.

B.1.351 の 3 つの変異（417N-484K-501Y）RBD の血漿構造解析により、抗体中和と逃避の分子学的基礎を明らかにした。B.1.351 と P.1 はマウスとミンクの ACE2 受容体を侵入に使う能力も獲得していた [767]。
［B.1.351 と P.1 の大きな抗原性移動と宿主範囲の拡大の可能性を示し、現行の抗体治療とワクチン防御への深刻な課題となる。］

（6）P.1（501Y.V3）変異株（ガンマ）
**［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 [768]。
［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。］

◎アマゾンの北州はブラジルで COVID-19 に最も酷く影響を受けた地域で、2020 年の早期と後期に 2 つの指数関数的に成長する波を経験した。2020 年 3 月～2021 年 1 月にアマゾンの異なる自治体から検体採取された 250 の SARS-CoV-2 ゲノムに基づく遺伝学的疫学的研究を通じて、ブラジルの研究者は、最初の指数関数的成長相はほとんどが B.1.195 系統の播種によって起こったが、それは 2020 年 5 月～6 月に B.1.1.28 系統によって次第に置き換えられたことを明らかにした。第 2 波は懸念される変異株（VOC）である P.1 の出現と一致し、それは局所の B.1.1.28 クレードから 2020 年 11 月後期に進化したもので、2 ヶ月以

[767] R. Wang, et al. Analysis of SARS-CoV-2 variant mutations reveals neutralization escape mechanisms and the ability to use ACE2 receptors from additional species. Immunity, 54, 7, 1611-1621.E5, July 13, 2021.
[768] N. R. Faria, et al. Genomic and epidemiology of P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil, Science, 372, 6544, 815-821, May 21, 2021.

内で親系統を置き換えた[769]。
［アマゾンにおける連続的な系統の置き換えが、様々なレベルの social distancing 方策とより伝播性の高い VOC P.1 ウイルスの出現の複雑な組み合わせによって起こったと考えられる。COVID-19 感染症の波の基礎にあるメカニズムを理解と、ブラジルにおける、そして世界的な可能性のある SARS-CoV-2 VOC P.1 の播種のリスクへの洞察を提供する。］

☆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）[770]。

---

[769] F. G. Naveca, et al. COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1. emergence. Nat Med, 27, 1230-1238, July 2021, 2021.
[770] W. Dejnirattisai, et al. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. Cell, 184, 11, 2939-2354.E9, May 27, 2021.

◎ブラジルの感染第 1 波と第 2 波について、疾病負荷，重症度（低酸素症の患者数），医療資源の使用，COVID-19 で入院した患者の在院死亡率を比較した研究では、ブラジルの国家調査データベースから 2020 年 2 月 16 日～2021 年 5 月 24 日（2020 年疫学的 8 週～2021 年疫学的 21 週）の 1,217,332 の COVID-19 による入院を抽出し、2021 年 5 月 24 日の前の 4 週は、通知がデータベースに反映される遅延の可能性を考慮して除外し、1,187,840 入院となった。入院動態では、2020 年の疫学的 43 週（週当たり入院症例が最も低い値）の後に 2 回目の急増が認められた。第 1 波と第 2 波を比べると（2020 年 8 週～43 週 vs 2020 年 44 週～2021 年 21 週）、週毎の平均数は入院について 59%（14,220 対 22,703），低酸素症の患者について 72%（8606 対 14,845），非侵襲的換気療法について 74%（6746 対 11,773），人工呼吸について 53%（2452 対 3747）増加した。特に、進行した呼吸補助（非侵襲的換気療法または人工呼吸、または両方）を必要とする週毎の入院患者数の最大値は、第 1 波での 13,985 人（2020 年 28 週）から第 2 波での 40,797 人（2021 年 10 週）へ 192%増加した。第 2 波では、第 1 波より、より多くの低酸素症の患者が呼吸補助を受けていたのにもかかわらず、ICU へ入室した患者の割合に増加は認められず（37.6%対 37.5%）、危機的治療の利用の制限の可能性を示唆していた。興味深いことに、第 1 波と比較して、第 2 波では州都からの入院は少なかった（48.2%対 37.5%）。第 2 波の間、疫学的 53 週の 2021 年 5 月 26 日に、ブラジルの SARS-CoV-2 変異株の中の E484K 変異がウイルスゲノムの 50%を超えたと報告され、VoC が支配的となった前後での入院の特異的な比較に動機付けられた。患者の年齢の中央値は減少し（63 歳 vs 59 歳）、60 未満の患者の割合が 18%増加した。在院死亡率（相当数が入院中のため、死亡数の割合は注意が必要）は人口全体で 33.1%から 40.6%に増加し、非侵襲的換気療法を受けている患者で 24.8%から 28.6%へ、人工呼吸を受けている患者で 78.8%から 84.1%へ増加した [771]。

◎ブラジルにおける COVID-19 ワクチン接種は 2021 年 1 月に始まり、医療従事者と高齢者が優先された。SARS-CoV-2 ガンマ変異株（P.1）が広く流行する中で、ワクチン接種が高齢者の死亡率への効果があるか否かを調べたブラジルと米国の研究では、2021 年 5 月 15 日までに、238,414 の COVID-19 死亡がブラジルの死亡情報システムに報告され、死亡率のための分母は、2020 年に報告された全死因死亡率のために補正した人口の推計によって計算した。全年齢における死亡に比較した 70 歳～79 歳及び 80 歳以上の割合的な死亡率を COVID-19 及び他の原因による死亡について計算し、また、0 歳～69 歳の人に比較した COCVID-19 による死亡率比を計算した。ワクチン接種のデータは健康省より得た。全結果は 2021 年疫学的第 1 週～第 19 週によって作表された。80 歳以上の年齢における全 COVID-19 死亡の割合は、第 1 週～第 6 週は 25%を超えていたが、急速に減少し、第 19 週には 12.4%となった。一方、70 歳～79 歳の人の割合的な COVID-19 死亡は第 15 週から減少を

[771] L. S. L. Bastos, et al. COVID-19 hospital admissions: Brazil's first and second waves compared. Lancet Respir Med, July 14 (online), 2021.

始めた。他の原因による割合的な死亡の傾向は安定したままだった。80 歳以上の群での死亡率は、0 歳～69 歳の群と比較して、第 6 週までは 13 倍高かったが、第 19 週には 5.0 倍へ減少した。90%のワクチン接種率（1 回目接種）は 80 歳以上について第 9 週までに、70 歳～79 歳について第 13 週までに達成された。第 1 週～第 4 週は CoronVac が 65.4%, ChAdOx1 nCoV-19 が 29.8%だったが、第 15 週～第 19 週は、それぞれ 36.5%，53.3%だった [772]。

［ブラジルの高齢者における急速なワクチン接種率の向上は、ガンマ変異株が優勢となる中で、若年層と比較した相対的死亡率の重要な低下と相関していた。高齢層における死亡率が第 6 週までと同じ割合のままだったとしたら、第 19 週までに付加的な 43,802 人の COVID-19 関連死亡が予期されたと計算された。］

（7）B.1.617.2 変異株（デルタ）及び B.1.617.1（カッパ）

☆☆インドの首都であるデリーは 2020 年に多数の SARS-CoV-2 感染を経験し、2021 年までに人口の抗体保有率は 50%を超えていた。2021 年 4 月中に、B.1.617.2（デルタ）変異株が B.1.1.7（アルファ）変異株を置き換えるにつれて、この都市は COVID-19 症例と死亡に圧倒された。ベイズ・モデルでは、増加した伝播性と、より早期の変異株に対して生成された免疫応答への減少した感受性の組み合わせを通じて（予測の中央値 1.5 倍, 20%の減少）、デルタ株の成長の優位性を説明した。従業員と家族のコホートの抗体陽性率は、2021 年 3 月～7 月に 42%から 87.5%に増加し、過去の減衰後の抗体濃度の上昇で判定される再感染が 27%だった [773]。

◎英国の研究者は、2021 年 1 月 31 日～2021 年 5 月 15 日に、受動的症例検出の PCR データ，領域横断的市中感染調査，ゲノム・サーベイランス，下水モニタリングを用い、ロンドンと他のイングランドの領域における非 B.1.1.7 系統の発生の傾向を調べた。データ・ソース横断的に、非 B.1.1.7 変異株の割合は 2021 年 3 月後期から増加していた。この増加は、最初は免疫逃避を起こす様々な系統によって起こっていたが、4 月中旬から B.1.617.2（デルタ）が急速に拡大し、5 月には支配的変異株となった [774]。

［変異株間の競争の結果は内因性の伝播性，以前の免疫からの逃避，人口統計学的特異的因

---

[772] P. C. Victora, et al. Estimating the early impact of vaccination against COVID-19 on deaths among elderly people in Brazil: Analyses of routinely-collected data on vaccine coverage and mortality. EClinMed, 101036, July 15 (online), 2021.
[773] M. S. Dhar, et al. Genomic characterization and epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India. Science, October 14 (online), 2021.
[774] S. Mishra, et al. Changing composition of SARS-CoV-2 lineages and rise of Delta variant in England. EClinMed, 39, 101064, September 1, 2021.

子，非薬学的介入との相互作用などの広い領域の因子に依存している。非 B.1.1.7 変異株の間で競争があり、そこで B.1.617.2 が 4 月と 5 月に、かなりの市中伝播を起こして支配的となった。新たな変異株の早期の検出は、市中調査の多様なデータソースが必要である。異なる SARS-CoV-2 系統の高度に動態的な構成と軌跡の、持続的なリアルタイムの情報が未来の感染抑制に必須である。]

☆SARS-CoV-2 のデルタ変異株は、以前流行していた変異株を打ち負かし、世界的に支配的な系統となった。米国の研究者は、デルタ変異株，ガンマ及びカッパ変異株の全長の spike（S）3 量体の構造，機能，抗原性を報告し、それらの性質を G614，アルファ変異株，ベータ変異株と比較した。デルタの S は低いレベルの細胞受容体の ACE2 で、より効率的に膜を融合することができ、その擬似タイプのウイルスは、多の 5 つの変異株と比較して、実質的に、より早く標的とする細胞に感染し、高まった感染性を説明していると考えられた。各変異株は、S タンパクの N 末端ドメインの抗原性表面の異なる再構成を示していたが、受容体結合ドメイン（RBD）では局所の変化を起こしているだけで、RBD を治療的抗体のより良い標的としていると考えられた [775]。

☆米国の研究者は、B.1.617.2（デルタ）を含む変異株はワクチンが誘導した抗体の in vitro の中和力を削ぐことを示し（BNT162b について G614 と比較して、B.1.617.1 で 3 倍，B.1.617.2 で 2.4 倍，B.1.617.2+で 4.1 倍の中和幾何平均抗体価の低下）、クライオ電顕で、それらの免疫逃避の構造的枠組みを明らかにした。B.1.617.1（カッパ）と B.1.617.2（デルタ）の spike 糖タンパクの変異は、B.1.167.2（デルタ）の N 末端ドメインの再構成などの鍵となる抗原性部位の変化を通じて、幾つかのモノクローナル抗体による認識を出来なくした。B.1.617.1（カッパ）と B.1.617.2（デルタ）の受容体結合ドメインの ACE2 結合親和性は、Whhan-Hu-1 分離株と同等であったが、B.1.617.2+（デルタ+ : B.1.617.2+K417N）は顕著に低下した親和性だった [776]。
［B.1.617.2 の迅速な伝播は、ACE2 への親和性以外の因子のためと考えられる。]

☆封鎖政策からの英国の COVID-19 ロードマップは、ワクチンの展開が持続する中で非薬学的介入（NPIs）の段階的解除のタイムラインと条件を打ち出し、ステップ 1 は 2021 年 3 月 8 日に開始された。英国政府の封鎖制限を緩和していく 4 段階の過程を、イングランドにおいて評価した数理モデル研究では、SARS-CoV-2 感染にワクチン接種と多系統動態導入するモデルを拡大し、デルタ変異株の出現を明示的に把握した。モデルを、ベイズ・エビ

---

[775] J. Zhang, et al. Membrane fusion and immune evasion by the spike protein of SARS-CoV-2 delta variant. Science, October 26 (first release), 2021.
[776] M. McCallum, et al. Molecular basis of immune evasion by the Delta and Kappa SARS-CoV-2 variants. Science, November 9 (online), 2021.

デンス統合枠組みを用いて、入院，病床占有率，抗体陽性率データ，人口レベルの PCR 検査データを含むイングランドの調査データで調整し、そして、NPIs を緩和する異なるスケジュールの範囲について感染の可能性のある軌跡をモデル化した。毎日の感染と入院，毎日と累積死亡の、結果として起こる数を計算した。ワクチンの効果，自然免疫の減衰，過去の感染からの交差防御の楽観的及び悲観的な範囲に広がる 3 つのシナリオを調べた。また、抑制解除後の 3 つのレベルの混合を考慮した。ロードマップ政策は、ワクチンを通じての人口の免疫を増加させながら、2021 年 3 月 8 日から始まった NPIs の解除からの伝播の増加を打ち消すことに成功した。しかし、アルファ変異株を超えて 76%（95%CI：69-83）の見積もられた伝播の利益のあるデルタ変異株の出現のために、元々予定されていた 2021 年 6 月 21 日に完全な NPIs の解除は、中心的なシナリオでは、ピークの毎日の入院を 3900（95CI：1500-5700）としたと考えられた。2021 年 7 月 19 日まで遅くしたことは、ピークの入院数を 3 倍減少させ、1 日当たり 1400（700-1700）とした。感染の軌跡には実質的な不確実性があり、デルタ変異株の伝播性，混合のレベル，ワクチンの効果の見積もりに特に感受性があった [777]。

［NPIs の解除からの大規模な COVID-19 入院の波のリスクは、NPIs の緩和のタイミングを慎重にワクチン接種と均衡させれば実質的に軽減することが出来る。しかし、デルタ変異株では、仮にワクチン接種率が高くても、3 回目の入院と死亡の波無しに完全な NPIs の解除は不可能と考えられた。各国がパンデミック抑制策を緩和する際には、懸念される変異株，それらの伝搬性，ワクチン接種率，ワクチンの効果を慎重にモニターする必要がある。］

☆☆デルタ変異株として知られている SARS-CoV-2 B.1.617.2 系統は、他の流行している変異株に比べて速く拡大していることを示唆する予備的な根拠よって WHO によって懸念される変異株とされた。しかし、この差異に寄与している疫学的因子は分かっていない。特に、COVID-19 症例の観察される増加率の上昇は、より短い世代間隔（即ち、1 つの感染から次の感染への遅れ）または実効再生産数 R（即ち、1 人の感染者によって起こされる 2 次感染症例の平均数）または両者の結果である可能性がある。短い世代間隔は速度を増加させるが、個人レベルの伝播数を増加させるわけではないが、より大きい R では，感染を抑えるためにはワクチン接種や physical distancing などのより早い、より広い感染予防方法のカバーが必要となる。シンガポールでは、30 未満のサイクル閾値の PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性とされた人からの呼吸器検体に全ゲノムシークエンスを行っている。B.1.617.2 変異株は最初に 2021 年 4 月 27 日にシンガポールの症例が見付かった。マスク装着と physical distancing が高レベルで順守されているにもかかわらず、クラスターが迅速な感染の増加を起こした。英国とシンガポールの研究者は、世帯員の間での最初の症例と 2 次症例のペ

[777] R. Sonabend, et al. Non-pharmaceutical interventions, vacinations, and the SARS-CoV-2 delta variant in England: a mathematical modelling study. Lancet, 398, 10313, 1825-1835, November 13, 2021.

アの間で、発症間隔（serial interval，つまり発症から発症までの遅れ，世代間隔の代理）を研究することで、B.1.617.2 の可能性のある原因を調べた。B.1.617.2 変異株に感染し、2021 年 4 月 21 日～5 月 22 日に通知された人を対象とし、暴露の履歴を全世帯内伝播のペアについて調べた。B.1.617.2 変異株はこの時期に同定されたシンガポールの COVID-19 症例のシークエンスされた検体の 97%を占めていた。世帯内で 1 人の 1 次感染者より多くや、または世帯外の他の症例への暴露の可能性があった 2 次症例は解析から除外した。異なる発症日の 2 次感染のある世帯も、多数の世代の伝播を除外できないため、解析から除外した。比較のために、2020 年 4 月 7 日のシンガポールにおける部分的封鎖の前の世帯伝播ペアを同定し、同様の除外基準を適用した。この期間は、主要な世界の SARS-CoV-2 変異株の発生に先立っていて、在宅勤務が標準ではなかった 2021 年 4 月における社会活動と仕事の調整と最も近密に適合していた。32 の B.1.617.2 の変異株の世帯内伝播ペアと 63 の 2020 年 4 月 7 日以前に同定された世帯内伝播ペアがあった。B.1.617.2 変異株症例の発症間隔の中央値は 3 日で、2020 年 4 月 7 日以前に同定された症例では発症間隔の中央値は 3 日（95%CI：2-4）だった。発症間隔の mode は B.1.617.2 については 2 日で、封鎖前に検出された症例では 2.7 日（95%CI：-1-4）だった。B.1.617.2 の症例と封鎖前に検体採取された症例の発症間隔の分布の平均，中央値，mode は統計学的に差が無かった [778]。
［最近の急速な B.1.617.2 変異株症例の増加は、B.1.617.2 変異株に感染した 1 症例によって起こされる 2 次感染の平均数（実効再生産数）の増加によって起こっている可能性があるとの仮説を支持する。］

☆SARS-CoV-2 感染は、デルタ変異株と相関して、多くの国において 2021 年早夏の間に増加した。イングランドにおいて RT-PCR スワブ陽性を調べた研究では、25 日（2021 年 6 月～7 月）の平均倍加時間での持続的な指数関数的な成長は、デルタ変異株によるアルファ変異株への置き換えによって起こっていて、若いワクチン未接種の年齢層で陽性率が高かった。ワクチン未接種の人では、ワクチン 2 回接種した人と比較して、検査陽性に 3 倍なり易かった。しかし、年齢と他の変数で補正すると、ワクチン 2 回接種した人でのワクチンの効果は、この時期のイングランドで 50%～60%と計算された [779]。
［ワクチン接種率が高くても、デルタ株の出現における増加した社会混合は、持続した感染の成長を起こす可能性がある。］

☆☆☆BNT162b2 と ChAdOx1 の B.1.617.2（デルタ）変異株に対する効果を調べた英国の報告では、検査陰性症例対照の設計が用い、デルタ変異株が循環を始めた時期にかけて、デ

---

[778] R. Pung, et al. Serial intervals in SARS-CoV-2 B.1.617.2 variant cases. Lancet, 398, 10303, 837-838, September 4, 2021.
[779] P. Elliott, et al. Exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2, and vaccine effectiveness associated with the Delta variant. Science, November 2 (online), 2021.

ルタ変異株と優性系統（B.1.1.7，アルファ変異株）によって起こる症候性 COVID-19 に対する効果を調べた。変異株はシークエンス検査と S 遺伝子標的の状態に基づいて同定された。イングランドにおける COVID-19 のシークエンスされた全症候性症例のデータを用い、ワクチンの状態による両方の症例の割合を計算した。効果は、両ワクチンについて、1 回接種後の B.1.617.2 症例については 30.7%（95%CI：25.2-35.7）で、B.1.1.7 についての 48.7%（45.5-51.7）と比較して、明らかに低かった。結果は両ワクチンについて同様だった。BNT162b2 の 2 回接種の効果は、アルファ変異株について 93.7%（95%CI：91.6-95.3），デルタ変異株についての 88.0%（85.3-90.1）だった。ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種の効果は、アルファ変異株についての 74.5%（95%CI：68.4-79.4），デルタ変異株についての 67.0%（61.3-71.8）だった[780]。
［ワクチン 2 回接種後のデルタ変異株に対するワクチンの効果は、アルファ変異株と比較して、小さな差しかなかった。ワクチン 1 回目接種後の方がワクチンの効果の絶対差が明らかだった。弱い人への 2 回の接種を最大化することが支持される。］

☆☆☆スコットランドでは、COVID-19 に関する検体は、SARS-CoV-2 の 3 つの標的遺伝子の存在を検査する PCR 検査で解析されている。S 遺伝子陰性検体は B.1.1.7（アルファ VOC）の 69-70 部位の S 遺伝子欠失があり、かつ OR 及び N 遺伝子のうち少なくとも 1 つのサイクル閾値（Ct 値）が 30 未満だった。S 遺伝子陽性検体は、S 遺伝子について Ct 値 30 未満で、他の 2 つの遺伝子について有効な Ct 値だった。一方、弱い S 陽性検体は、Ct 値は 30 以下だった。シークエンス・データでは、2021 年 4 月 1 日～5 月 28 日にスコットランドでシークエンスされた S 陽性症例の 97%はインド型 B.1.617.2（デルタ VOC）であり、デルタ変異株の 99%は S 遺伝子陽性だった。スコットランドでは、COVID-19 調査システム（スコットランドの人口の 99%に該当する 540 万人のデータから成る）を用いてコホート分析を行い、COVID-19 患者の人口統計学的プロファイルを調べ、COVID-19 による入院リスクを調査し、ワクチンの、S 遺伝子陽性症例での COVID-19 による入院を防ぐ効果を計算した。また、SARS-CoV-2 感染のリスクに対するワクチンの効果を見積もるため、検査陰性デザインを実施した。COVID-19 による入院を、14 日以内の SARS-CoV-2 検査陽性と定義した。また、入院後 2 日以内に検査陽性となった患者も含まれた。入院中の 3 日目以降に検査された患者は除外された。院内で感染した COVID-19 も除外された。症例の人口統計学的分布の解析は 2021 年 4 月 1 日～6 月 6 日を対象とした。2021 年 4 月 1 日までにスコットランドの人口の 44.7%が 1 回目の COVID-19 ワクチンを接種し、7.6%は 2 回の接種を受けていた。65 歳以上の人では、それぞれ 91.2%及び 15.9%だった。研究の終了（2021 年 6 月 6 日）までに 59.4%が 1 回目の接種を、39.4%が 2 回の接種を受けていた。65 歳以上の人では、それぞれ 91.7%及び 88.8%だった。関心となっている期間に 19,543 の

[780] J. L. Bernal, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 (Delta) variant. N Engl J Med, 385, 7, 585-594, August 12, 2021.

確認された感染が起こり、そのうち 377 人が COVID-19 で入院した。これらの症例のうち 7723 例（39.5%）及び 134 入院例（35.5%）は S 遺伝子陽性だった。S 遺伝子陽性症例は、全年齢で起こっていたが、5～9 歳では S 遺伝子陰性症例と比較して S 遺伝子陽性症例の割合が大きかった。S 遺伝症例は最も社会経済的に裕福な 5 分の 1 で非比例的に認められ、僅かな逆貧困勾配が認められた。多くの症例（70%）は関連する併存基礎疾患が無かった。S 陽性症例の 70%は COVID-19 ワクチンを接種しておらず、一方、S 遺伝子陰性症例では 75%だった。年齢，性，貧困，一時的傾向，基礎疾患で補正後、入院までの時間についての Cox 回帰分析では、S 遺伝子陽性症例は、S 遺伝子陰性症例と比較して、COVID-19 による入院リスクの増加と相関していた（ハザード比［HR］1.85［95%CI : 1.39-2.47］）。全体で、強いワクチンの効果は、1 回目の接種後の少なくとも 28 日目まで明らかではなかった（HR 0.32［95%CI : 0.22-0.46］）。S 陰性症例では、ワクチンの効果（1 回目または 2 回目の接種の少なくとも 28 日後）は、非接種者と比較して、入院のリスクを低下させた（HR 0.28［0.18-0.43］）。S 遺伝子陽性症例の対応するハザード比は 0.38（0.24-0.58）で（相互作用 p=0.19）、初めて検査陽性となった人での入院へのワクチンの効果の違いは認められないと考えられた。入院症例だけでなく、人口全体のコホートを考慮すると、RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 感染を防ぐワクチンの効果を見積もるための検査陰性分析では、非接種者と比較して、2 回目接種後少なくとも 14 日では、BNT162b2 は非常に良好な防御を提供していた（S 遺伝子陰性では 92%［95%CI : 90-93］，S 遺伝子陽性では 79%［75-82］）。しかし、ChAdOx1 nCoV-19 と関連する防御は実質的だったが、低下していた（S 遺伝子陰性では 73%［95%CI : 66-78］，S 遺伝子陽性では 60%［53-66］）[781]。

［スコットランドでは、デルタ VOC は主としてより若く、より裕福な群で主として認められた。COVID-19 による入院のリスクはアルファ VOC と比較して、デルタ VOC に感染した人では約 2 倍で、入院のリスクは、5 つ以上の関連する併存疾患のある人で特に上昇していた。ChAdOx1 nCoV-19 と BNT162b2 は共に、SARS-CoV-2 感染とデルタ VOC に感染した人での COVID-19 による入院を減少させるために有効であるが、これらの感染への効果はアルファ VOC に対する効果と比較すると、減衰していると考えられた。入院については、この点をワクチン間で比較する入院数が無かった。］

☆☆スコットランドでは、540 万人（スコットランドの人口の約 99%）の個人レベルのワクチン接種，検査，ウイルス・シークエンス，プライマリー・ケア，入院，死亡の繋がったデータを含む COVID-19 調査プラットフォームを用いてコホート分析を行い、Cox 回帰法で 18 歳以上の成人における 2021 年 4 月 1 日～4 月 16 日のデルタ変異株への感染からの死亡（2021 年 9 月 27 日まで経過観察）に対するワクチンの効果を計算した。スワブ検査日に、ワクチン未接種，または 1 回または 2 回のワクチン接種が定義された。SARS-CoV-2 感染

[781] A. Sheikh, et al. SARS-CoV-2 delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admissions, and vaccine effectiveness. Lancet, 397, 10293, 2461-2462, June 26, 2021.

症例は、RT-PCR 検査陽性結果で定義された。真正な S 遺伝子の脱落（dropout）（デルタ株には認められない S 遺伝子変異を示す）は、S 遺伝子陰性結果で、OR 及び N 遺伝子のサイクル閾値（Ct 値）が 30 未満と定義された。S 遺伝子陽性は、S 遺伝子の Ct 値が 30 未満で OR 及び N 遺伝子の有効な Ct 値と定義された。COVID-19 からの死亡は、COVID-19 が死亡診断書に記録されたか、または RT-PCR 検査陽性後 28 日以内の死亡と定義された。ハザード比は年齢，性，社会経済的地位，関連する併存疾患の数で補正された。ワクチンの効果は、1－ハザード比で計算した。市中において 1,563.818 人が検査を行った。死亡の解析は、SARS-CoV-2 検査陽性だった 114,706 人の成人に基づいて行われた。シークエンス・データでは、S 陽性感染の 99.5%はデルタ変異株によって起きていて、98.8%のデルタ変異株感染は S 陽性だった。検査陽性となった成人の中で、ワクチン接種していない人は、ワクチン接種した人と比較して、ずっと若く、併存疾患が少なく、低い社会経済的地位で、男性が多かった。これらの差異は、ChAdOx1 nCoV-19 の接種者との比較で、特に顕著だった。全体で、201 の COVID-19 からの死亡が、検査されて S 陽性または S 陰性が分かった SARS-CoV-2 に起因していた。感染について S 遺伝子の状態のデータが利用可能な 16～39 歳の人では、完全にワクチン接種した人に死亡は無かったが、ワクチン未接種者では 17 死亡が起こった。40～59 歳の人では、COVID-19 からの死亡に対するワクチンの効果は ChAdOx1 nCoV-19 について 88%（95%CI：76-93），BNT162b2 について 95%（79-99）だった。60 歳以上の人では、ワクチンの効果は、それぞれ 90%（84-94）及び 87%（77-93）だった。全体で、2 回目接種後 14 日以上でのデルタ変異株からの死亡に対するワクチンの効果は、BNT162b2 について 90%（83-94），ChAdOx1 nCoV-19 について 91%（86-94）だった [782]。

☆☆アルファ変異株と比較したデルタ変異株の重症度を、病院受診の結果の相対リスクを調べることによって評価した英国のコホート研究では、全ゲノム・シークエンスを通じて、アルファ株またはデルタ株に感染していると分かった 2021 年 3 月 29 日～5 月 23 日のイングランドにおける全 COVID-19 患者を対象とした。これらの患者の個人ベースのデータがワクチン，救急部受診，入院、死亡に関するルチーンな医療データベースと結び付けられた。入院と救急部受診のリスクが、シークエンスで確認されたデルタ変異株とアルファ変異株の患者の間で、全コホートについてとワクチン接種状態によるサブグループで比較された。階層化 Cox 回帰法が、年齢，性，民族，貧困，最近の海外への旅行，居住中期，カレンダー上の週，ワクチン接種状態について補正するために用いられた。43,338 人の COVID-19 陽性患者（デルタ変異株の 34,656 人とアルファ変異株の 34,656 人，年齢の中央値 31 歳［IQR：17-43］）が解析対象となった。検体採取後 14 日以内にデルタ変異株の 196 人（2.3%），アルファ変異株の 764 人（2.2%）が入院した（補正ハザード比［HR］2.26［95%CI：1.32-3.89］）。デルタ変異株の 498 人（5.7%）の患者が、14 日以内に入院または救急部を受診し

[782] A. Sheikh, et al. BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccine effectiveness against death from delta variant. N Engl J Med, 385, 2195-2197, 2021.

たのに対して、アルファ変異株の患者では 1448 人（4.2%）だった（HR 1.45［1.08-1.95］）。多くの患者がワクチン接種していなかった（両群で 32,078 人［74.0%］）。ワクチン接種した患者におけるデルタ変異株のアルファ変異株に対する HRs（入院について 1.94［95%CI：0.47-8.05］，救急部受診について 1.58［0.63-3.61］）は、ワクチン接種していない人における HR（2.32［1.29-4.16］及び 1.43［1.04-1.97］）と同等だったが（両方について p=0.82）、ワクチン接種サブグループでの正確性は低かった[783]。
［デルタ変異株に感染した COVID-19 患者の入院と救急受診は、アルファ変異株と比較して高かった。］

☆2021 年 6 月 27 日までにデルタ変異株に感染した患者の入院のリスクを調べたデンマークの研究では、アルファ変異株に感染した患者と比較して、リスクは上昇していた（リスク比 2.83［95%CI：2.02-3.98］）。44 人の患者がデルタ株に感染して入院したが、そのうち 4 人（9%）だけが 1 回目のワクチン接種から 14 日以上で入院していた。入院のリスクが有意に上昇していたのは、ワクチン未接種者と（リスク比 3.01［95%CI：2.01-4.50］）、ワクチンの 1 回目接種から 14 日以内に検査陽性となった人（3.98［2.27-6.99］）だけだった[784]。
［ワクチン 1 回目接種後 14 日以上（2 回目接種後 14 日未満まで）（リスク比 1.29［95%CI：0.30-5.48］）または 2 回目接種後 14 日以上（1.25［0.34-4.59］）ではリスクの有意な上昇は認められなかった。］

☆ワクチン接種した、または接種していない市中の軽症のデルタ変異株（B.1.167.2）に感染した人における伝播とウイルス量の動態を調べた英国の研究では、2020 年 7 月 13 日～2021 年 7 月 15 日に、471 人の英国の指標症例の 602 人の市中接触者（接触者追跡システムで同定）をコホート研究に募集し、20 日までの毎日の検体採取からの 8145 の上気道検体が集められた。研究参加と検体採取に同意した 5 歳以上の暴露された世帯または非世帯接触者が、募集の対象だった。162 人の疫学的につながったデルタ変異株に感染した指標症例に暴露された 231 人の接触者についてワクチンの状態による伝播リスクを解析した。デルタに感染した完全にワクチン接種した人（n=29）を、ワクチン接種していない、デルタ（n=16），アルファ（B.1.1.7，n=39），アルファ前（n=49）に感染した人からのウイルス量の軌跡を比較した。疫学的解析の主要評価項目は、接触者のワクチンの状態と指標症例のワクチンの状態で階層化した 2 次感染率（SAR）を評価することだった。ワクチン量解析の主要評価項目は、SARS-CoV-2 変異株とワクチン接種の状態による参加者間のウイルスのピークのウイルス量，ウイルスの成長率，ウイルスの減衰率の差異を評価することだった。

---

783 K. A. Twohig, et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. Lancet Infect Dis, August 27 (online), 2021.
784 P. Bager, et al. Hospitalisation associated with SARS-CoV-2 delta variant in Denmark. Lancet Infect Dis, 21, 10, 1351, October 1, 2021.

デルタ変異株に暴露された世帯接触者は完全にワクチン接種した人で 25%（95%CI：18-33）であったのに対し、ワクチン接種していない人では 38%（24-53）だった。完全にワクチン接種した接触者における 2 回目のワクチン接種と研究への募集の間の時間の中央値は、感染した人（中央値 101 日［IQR：74-120］）で、感染していない人（64［IQR：32-97］, p=0.001）より長かった。完全にワクチン接種した指標症例に暴露された世帯接触者の間の SAR（25%［15-35］）は、ワクチン接種していない指標症例に暴露された世帯接触者（23%［15-31］）と同等だった。完全にワクチン接種した世帯接触者における 31 の感染のうち 12（39%）は、完全にワクチン接種した、疫学的に結び付いた指標症例から起こっていることが、更に 3 つの症例－接触者ペアの遺伝学的及びウイルス学的解析で確認された。ピークのウイルス量はワクチン接種の状態や変異株の種類で異なっていなかったが、年齢と共に僅かに上昇した（10 歳と 50 歳の人の間でピークの mL 当たり $\log_{10}$ ウイルス量の差 0.39［95%CI：-0.03-0.79］）。デルタ変異株に感染した完全にワクチン接種した人（1 日当たり mL 当たり 0.95 $\log_{10}$ copie）では、アルファ前（0.69），アルファ（0.82），デルタ（0.79）に感染したワクチン接種していないしていない人より、早い平均のウイルス量減衰率だった。個人の中では、早いウイルス量の増加は、より高いピークのウイルス量（相関 0.42［95%CI：0.13-0.65］）と緩徐な減衰（-0.44［-0.67--0.18］）と相関していた[785]。
［ワクチン接種はデルタ変異株の感染のリスクを低下させ、ウイルスの排除を促進する。それでも、完全にワクチン接種した打ち抜き感染した人では、ワクチン接種していない症例とピークのウイルス量は同様で、ワクチン接種した接触者へを含め、世帯内で効率的に感染を伝播する。感染早期における宿主とウイルスの相互作用が全体のウイルスの軌跡を形作ると考えられる。］

☆2021 年 6 月 8 日～9 月 14 日にワクチン接種を行った、過去の SARS-CoV-2 感染の記録が無い 12～18 歳の青年における BNT162b2 のデルタ変異株に対する効果を、イスラエルの最も大きい医療システムのデータを用いて、ワクチン接種者と未接種者を適合させて調べた観察コホート研究が行われた。この時期にイスラエル保健省によって行われた感染者の検体のシークエンスによれば、デルタ変異株がイスラエルの一般人口の新たな感染の 95%の原因だった。ワクチンの効果は 1—リスク比で定義され、幾つかの経過観察期間について、記録された SARS-CoV-2 感染と症候性 COVID-19 について計算した。この年齢群では、COVID-19 に関連した、より重症の転帰は稀だった。184,905 人のワクチン接種した青年の中で、130,464 人が対象基準に適合し、これらのワクチン接種者の 94,354 人が、94,354 人のワクチン未接種の対照者と適合された。対象集団は、適合集団と、幾つかの人口統計学

[785] A. Singanayagam, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-coV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. Lancet Infect Dis, October 28 (online), 2021.

的・臨床的特徴について同様だった。SARS-CoV-2 の PCR 検査の頻度はワクチン接種者とワクチン未接種者で同様だった（それぞれ 100 人当たり週当たり 9.4 回及び 9.9 回）。経過観察の中央値はベースライン（ワクチン接種者の 1 回目の接種で定義）後 27 日だった。ワクチン接種群と未接種群の両群の SARS-CoV-2 感染の Kaplan-Meier 曲線は、最初の日々の間同様で、その後、発生数は、ワクチン接種者で、より緩徐に上昇し出した。記録された SARS-CoV-2 感染に対するワクチンの効果の計算値は、1 回目接種後 14 日目～20 日目が 59%（95%CI：52-65），1 回目接種後 21 日目～27 日目が 66%（59-72），2 回目接種後 7 日目～21 日目が 90%（88-92）だった。症候性 COVID-19 に対するワクチンの効果の計算値は、1 回目接種後 14 日目～20 日目が 57%（95%CI：39-71），1 回目接種後 21 日目～27 日目が 82%（73-91），2 回目接種後 7 日目～21 日目が 93%（88-97）だった[786]。

☆デルタ変異株の伝播が優勢な COVID-19 の感染の期間に、囚人に対する mRNA-1273 の効果を評価したカルフォルニアの男性の刑務所（SCC）（安全性は低～中）における研究では、2021 年 4 月 23 日～7 月 15 日に居住者で SARS-CoV-2 感染は検出されなかった。実質的な感染は 7 月 16 日に始まり、それは 2021 年 8 月 15 日までに暴露された人口の 15%が感染することになった。デルタ変異株は、2021 年 7 月 16 日～7 月 21 日の SCC 居住者か得られた 13 の連続したシークエンスされた陽性検体の全てで同定された。デルタ変異株は同時期に SCC 職員から得られた 6 つの検査が成功した陽性検体の全てでも同定されていた。30 日の期間（2021 年 7 月 16 日～8 月 15 日）にわたって、この期間に近密な暴露があった SCC 居住者における感染を追跡した。近密な暴露は、少なくとも 1 例の症例が検出されている住居単位の居住者だった。目的は SARS-CoV-2 感染（PCR または抗原検査によって確認された感染）と症候性感染（検査陽性となった検体の収集日の 3 日前～10 日後の間に、刑務所の医療スタッフによって確認された症状または発熱［≧37.8℃の温度］または低酸素症［酸素飽和度<94%］の客観的な兆候のある症例と定義）に対するワクチンの計算だった。2021 年 7 月 16 日時点で、mRNA-1273 が、SCC 居住者に接種された全ワクチンの 75%を占めていた。mRNA-1273 で完全にワクチン接種された（少なくとも 14 日前に 2 回目を接種した）居住者は、傾向スコアを用いて、ワクチン未接種の対照者と適合された。ワクチンの効果は、1－リスク比（完全にワクチン接種した人の未接種の人に対する）で計算した。6 月～7 月の SCC 居住男性の 4 分の 1（827/3221）が資格基準に合致し、研究コホートの対象となった。468 人が完全に接種され、359 人がワクチン未接種だった。研究コホートの居住者は研究期間を通じて頻繁に検査を受け（中央値 3 回［IQR：2-5］）、95%は少なくとも 1 回検査を受けた。27 の症候性感染と 1 例の入院（ワクチン未接種者）を含む、122 の確認された感染が起こった。計算されたワクチンの効果は、感染に対して 56.6%（95%CI：42.0-67.5），症候性感染に対して 84.2%（56.4-94.3）だった。全部で 36%のコ

[786] B. Y. Reis, et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against Delta variant in adolescents. N Engl J Med, 385, 22, 2101-2103, 2021, November 25, 2021.

ホートの成員が研究開始日の少なくとも 90 日前に確認された感染の既往があったが（確認された感染からの中央値は 210 日）、これらの居住者の中では、その後の感染に対するワクチンの効果は 80.5%（52.8-92.0）だった [787]。

☆高度に伝播性の SARS-CoV-2 デルタ変異株（B.1.617.2）が世界的に拡大している中で、カタールの人口におけるデルタ変異株の感染に対する COVID-19 メッセンジャーRNA ワクチンのリアル・ワールドの効果を調べる適合した検査陰性症例対照研究が行われた。症候性または無症候感染を問わない全ての感染に対する BNT162b2 の効果は、ワクチン 1 回目接種後 14 日以上で 45.3%（95%CI：22.0-61.6）だったが、2 回目接種後 14 日以上では 51.9%（47.0-56.4）にすぎず、2021 年 5 月 11 日より前に 2 回目の接種を受けた人では 50% だった。対応する mRNA-1273 の接種後 14 日以上での効果は、1 回目で 73.7%（58.1-83.5），2 回目で 73.1%（67.5-77.8）だった。注目すべきは、デルタ株によって起こされる重症，危機的，致死性の疾患に対する効果で、2 回接種後 14 日以上で、BNT162b2 では 93.4%（85.4-97.0），mRNA-1273 では 96.1（71.6-99.5）だった [788]。
［特に BNT162b2 については感染を防ぐ効果は低いが、デルタによる入院，死亡を防ぐ BNT162b2 及び mRNA-1273 の効果は強い。］

☆☆インドで最初に同定された懸念される変異株（VOC）である B.1.617.2 は、2020 年後半に英国の COVID-19 第 2 波で出現した B.1.1.7 系統を急速に置き換えていて、今や優性となっている。BNT162b2 の B.1.617.2 に対する効果は不明である。武漢で 2019 年 12 月に検出された野生型と比較して 12 の変異があるが、B.1.617.2 の ACE2 結合ドメインには、VOCs に共通し中和抗体（NAbs）からの逃避に関係している 501 や 484 の変異は無い。B.1.617.2 によるワクチン誘導 NAbs からの逃避を調べ、既存の人口ベースのワクチンの効果予測を使って他の系統と比較するため、ロンドン大学とクリック研究所では、2021 年 1 月に創設された、ワクチン接種に対する抗体応答を前向きに調べる研究を実施した。高速度生ウイルス SARS-CoV-2 中和検査を用い、250 人の参加者（年齢の中央値 42 歳［IQR：33-52］）において、BNT162b2 の 1 回目接種後（n=149；1 回目接種後中央値 30 日［IQR：21-38］）及び 2 回目接種後（n=159；2 回目接種後中央値 28 日［IQR：21-37］）のそれぞれの 5 つの SARS-CoV-2 系統（元の spike シークエンス［野生型］，英国で 2020 年の第 1 波に分離された Asp614Gly 変異［D614G］，VOCs である B.1.617.2，B.1.351［2020 年末に南アフリカで最初に検出］，B.1.1.7）に対する NAbs 抗体価を調べた。BNT162 の 2 回接種は全参加者において ELISA で検出される抗野生型 spike 抗体を誘導し、また、159 人の

[787] E. T. Chin, et al. Effectiveness of the mRNA-1273 vaccine during a SARS-CoV-2 Delta Outbreak in a prison. N Engl J Med, October 20 (online), 2021.
[788] P. Tang, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. Nat Med, November 2 (online), 2021.

参加者のうち B.1.617.2 については 6 人（3%），B.1.351 については 9 人（5%）を除いて、検査した 3 つの VOCs を含む全系統に対する NAbs を誘導した。血清の NAbs 抗体価は、野生型と変異株の間で（$R_s$>0.82，p<2×$10^{-16}$）、また、VOCs の間で（$R_s$＝0.85，p<2×$10^{-16}$）良好に相関した。しかし、NAbs 抗体価は、B.1.617.2 に対しては、野生型と比較して、5.8 倍（95%CI：5.0-6.9）低下していて、B.1.1.7 に対しても有意に低下していて（野生型と比較して 2.6 倍［95%CI：2.2-3.1］）、B.1.351 に対しても同程度低下していた（野生型と比較して 4.9 倍［95%CI：4.2-5.7］）。特に、全ての変異株に横断的に、年齢の増加は、低下した NAbs 抗体価と有意に相関していたが（-0.33< $R_s$ <-0.27，　2.2×$10^{-5}$ <p< 5.6×$10^{-4}$）、性や BMI とは相関は認められなかった。NAbs 抗体価は、BNT162b2 接種後、時間経過とともに減少した。BNT162b2 の 2 回目接種後 8～16 週での研究に参加した 14 人の参加者では、全ての変異株に対して NAbs 抗体価は有意に減少していた（0.0002<p<0.0134）。野生型，D614G，B.1.1.7 に対する最後の NAbs 抗体価は、用いた検査法の定量的範囲に入っていたが（$IC_{50}$>40）、2 人の参加者において、VOCs である B.1.617.2 及び B.1.351 に対する NAbs 抗体価は、BNT162b2 の 2 回目接種後 3 ヶ月では 40 未満に低下していた。BNT162b2 の 1 回接種後では、VOCs の中和は顕著に異なっていた。186 人の参加者中 177 人（95%）で ELISA で抗 spike 抗体が陽性で、野生型（中央値 $IC_{50}$=68［IQR：42-140］）及び D614G（$IC_{50}$=71［IQR：46-111］）に対して検出可能な NAbs 応答が認められたが、全ての VOCs に対する NAbs 抗体価の中央値は検出の定量的限界以下だった。NAbs 抗体価を 3 群に分類すると（低 $IC_{50}$［<40］，中等度［40-256］，高［>256］）、順序ロジスティック回帰法で、野生型と比較した分布の移動の大きさを評価すると、より良く分かった。野生型に対する低 NAbs 抗体価は、186 の検体のうち 39（29%）だけだったが、B.1.1.7 に対しては 50%（p<1.7×$10^{-6}$），B.1.351 に対しては 75%（p<3×$10^{-16}$），B.1.617.2 に対しては 68%（p<5×$10^{-16}$）だった。特に、抗体価の下方への移動は、B.1.1.7 と比較しても、B.1.351（p<3.7×$10^{-4}$）及び B.1.617.2（p<1.2×$10^{-5}$）で認められ、BNT162b2 の 1 回目接種後に現在の B.1.1.7 に比較して B.1.617.2 には NAbs 活性は低下していることが確認された。特に、低 NAbs 抗体価の参加者は中等度または高応答の人より高齢で、ロジスティック回帰解析では BNT162b2 の 1 回目接種後、年齢は、ウイルス系統とは独立した、低下した NAbs の有意な要因であると考えられた [789]。

☆SARS-CoV-2 の B.1.617.2 デルタ型変異株は英国において COVID-19 症例の急激な増加を起こし続けており、現在の倍加時間は 3.5 日～16 日で、再生産数は 1.2～1.4 と報告されている。ワクチンの広い展開にもかかわらず、毎日の入院患者と人工呼吸が必要な患者数はイングランドとスコットランドの両方で増えている。国家の COVID-19 ワクチン接種プロ

[789] E. C. Wall, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. Lancet, 397, 10292, 2331-2333, June 19, 2021.

グラムにおける抗体応答を調べるロンドン大学の研究では、高速生ウイルス SARS-CoV-2 中和検査を用いて、5 種の SARS-CoV-2 系統に対する 106 人の参加者（年齢の中央値 34 歳［IQR : 29-42］）の中和抗体価（NAbTs）を、ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後（n=50, 1 回目接種後からの期間の中央値 41 日［IQR : 30-51］）及び 2 回目接種後（n＝63，2 回目接種後からの期間の中央値 31 日［19.5-46.0］）に調べた。接種間隔の中央値は 63 日（IQR : 62.0-69.5）だった。元の spike のシークエンス（野生型）, D614G 変異株, B.1.1.7, B.1.351, B.1.617.2 について調べた。ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種で、ワクチンによってコードされているのと同じ spike を持つ野生型に対しては、全参加者で Nabs が生成されたが（NabT $IC_{50}$ の中央値 419）、BNT162b2 の 2 回接種と比べると、2.1 倍（95%CI : 2.0-2.2）低下していた。更に、全 SARS-CoV-2 変異株に対する NAbTs の中央値は、BNT162b2 と比較して、一層低下した。D614G に対しては 2.4 倍（95%CI : 2.3-2.6），B.1.1.7 に対しては 2.4 倍（2.2-2.5），B.1.351 に対しては 2.5 倍（1.3-2.8），B.1.617.2 に対しては 2.5 倍（1.4-2.7）だった。B.1.351 と B.1.617.2 に対する低い応答について、NAbT を 3 群（$IC_{50}$ 低［<40］，中［40-256］，高［<256］）に分けると、分かり易かった。D614G と B.1.1.7 に対しては、ほぼ全員が ChAdOx1 nCoV-19 の 2 回接種後定量化可能な NAbT を持ったが（63 人中 55 人［87%，95%CI : 76-94］）、B.1.351（63 人中 38 人［60%，95%CI : 47-72］）と B.1.617.2（63 人中 39 人［62%，95%CI : 49-74］）に対して定量化可能な Nabs を持つ人は、有意に少なかった（$\chi^2$ 検定で $p<0.0011$）。このことは、BNT162b2 の 2 回接種後に 95%を超える人が B.1.351（195 人中 189 人［97%］）と B.1.617.2（195 人中 186 人［95%］）に対して定量化可能な抗体を持ったのと、強く対照的だった。順序付きロジステック回帰分析では、ワクチンを 2 回接種した人の中で、ワクチンの種類は、SARS-CoV-2 の系統と独立して、低下した NAbTs と相関が認められた。ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種は、野生型 SARS-CoV-2 に対しては広い範囲の NAb 活性を産生した。SARS-CoV-2 感染の既往のある人における mRNA ワクチンの 1 回接種後の B.1.1.7 及び B.1,351 に対する強い NAb が報告されているため、感染の既往の具体的な根拠が無い場合に、参加者が COVID-19 の症状を以前報告しているか否かで NAbTs を階層化し、顕著な応答の差異が認められた。ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回目接種後、COVID-19 の症状の既往がある参加者では、COVID-19 の症状の既往の無い参加者と比較して、全系統に対して、有意に高い NAbTs だった（$5.1\times10^{-5}\leqq p\leqq3.1\times10^{-4}$）。COVID-19 の症状の既往の無い参加者では、野生型に対しては多くは定量化可能な NAbTs だったが（34 人中 31 人［91%，95%CI : 75-98］）、有意に多い変異株に対する Nab 応答が検出限界以下で、B.1.1.7 に対しては 34 人中 22 人（65%［95%CI : 46-80］），B.1.351 に対しては 34 人中 30 人（88%［72-96］），B.1.617.2 に対しては 34 人中 29 人（85%［68-94］）だった（$2.8\times10^{-10}\leqq p\leqq6.0\times10^{-6}$）。順序付きロジステック回帰分析では、COVID-19 の症状の既往は、ChAdOx1 nCoV-19 を 1 回接種した人の中で、SARS-CoV-2 系統とは独

立に、増加した NAbTs と相関した（p=0.0016）[790]。
［ChAdOx1 nCoV-19 を接種した人では、BNT162b2 を接種した人と比較して、SARS-CoV-2 変異株に対する NAbTs が低い。］

☆☆SARS-CoV-2 は世界中で進化し、それらの変化した伝播性，病原性，ワンチンと治療法の効果の変化に基づいて新たな懸念される変異株を産み出している。テキサス大学，ファイザー，ビオンテックの研究者は、BNT162b2 の 2 回接種後 2～4 週に採血された 20 人のヒト血清が、USA-WA1/2020（2020 年 1 月の分離株）の遺伝的背景，新たに出現した B.1.617.1，B.1.617.2，B.1.618（全て最初にインドで同定）または B.1.525（ナイジェリアで最初に同定）系統の spike 糖タンパクを持つ作製 SARS-CoV-2 を中和することを示した。変異株に対する幾何平均プラーク減少中和抗体価は、USA-WA1/2020 より低かったが、検査した全血清は、少なくも 40 の力価で変異株ウイルスを中和した [791]。
［これら新興変異株が BNT162b2 ワクチンが誘導した血清で中和され易いことは、大規模接種が地理横断的に COVID-19 パンデミックを終息させるための中心的戦略であることを支持する。］

☆ウイルスに感染した人とワクチンを接種した人からの血清検体を用い、SARS-CoV-2 B.1.617.1（カッパ）及び B.1.617.2（デルタ）に対する中和活性を生ウイルス検査で調べた研究では、B.1.617.1 は 2021 年 3 月にカリフォルニア州スタンフォードの患者の中鼻甲介の検体から分離されたウイルスを、B.1.617.2 は 2021 年 5 月に患者の鼻腔検体から分離されたウイルスを用いた。WA1/2020 変異株（D614G）と比較して、B.1.617.1 及び B.1.617.2 変異株は、N 末端ドメイン，受容体結合ドメイン，多塩基性フリン切断部位などの spike 内の鍵となる領域に変異がある。In vitro の Vero E6 細胞株を用いた生ウイルス焦点減少中和検査（$FRNT_{50}$［投入したウイルスの 50%を中和する血清希釈の逆数］）で、COVID-19 から回復した 24 人（発症後 31 日～91 日に採取）と、mRNA-1273 を接種した 15 人（2 回目接種後 35 日～51 日），BNT162b2 を接種した 10 人（2 回目接種後 7 日～27 日）からの血清検体を用いて、WA1/2020 に対する中和抗体応答と比較した。感染した、またはワクチン接種した人からの全検体は、B.1.617.1 及び B.1.617.2 の両方に対して、WA1/2020 に対してと比較して、弱い中和活性だった。回復者の血清検体では、B.1.617.1 に対する $FRNT_{50}$ 幾何平均抗体価（GMT）は 79（95%CI：49-128）だったが、WA1/2020 に対しては 514（358-740）だった（5 つの検体では B.1.617.1 変異株に対して活性は検出不能だった）。B.1.617.2 に対する GMT は 207（135-319）だったが、WA1/2020 に対しては 504（358-709）だった

[790] E. C. Wall, et al. AZD1222-induced neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 delta VOC. Lancet, 398, 10296, 207-209, July 17, 2021.
[791] J. Liu, et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. Nature, 596, 273-275, August 12, 2021.

（1 つの検体では B.1.617.2 変異株に対して活性は検出不能だった）。mRNA-1273 の検体では、B.1.617.1 に対する GMT は 190（95%CI : 131-274）だったが、WA1/2020 に対しては 1332（905-1958）だった。B.1.617.2 に対する GMT は 350（229-535）だったが、WA1/2020 に対しては 1062（773-1460）だった。BNT162b2 のワクチン血清検体では、B.1.617.1 に対する GMT は 164（95%CI : 104-258）だったが、WA1/2020 に対しては 1176（759-1824）だった。B.1.617.2 に対する GMT は 235（164-38）だったが、WA1/2020 に対しては 776（571-1056）だった。3 つの検体群の中で、B.1.617.1 及び B.1.617.2 変異株に対する抗体価は、WA1/2020 系統に対してより、有意に低かった [792]。
［B.1.167.1 変異株と B.1.617.2 変異株は、COVID-19 回復者またはワクチン接種者からの血清によって、それぞれ、WA1/2020 と比較して、6.8 倍及び 2.9 倍中和され難かった。しかし、回復者血清検体のほとんど（B.1.617.1 に対して 79%［19/24］，B.1.617.2 に対して 96%［23/24］）及びワクチン接種者からの血清検体の全ては、感染後またはワクチン 2 回目接種後 3 ヵ月間、両変異株に対して、検出閾値以上の検出可能な中和活性が認められた。mRNA ワクチンによる免疫は、B.1.617.1 及び B.1.617.2 に対して概ね維持されていると考えられた。］

☆SARS-CoV-2 は進歩的に進化し、B.1.617 などの利益を持つ変異株は急速に優勢な系統となってきている。明らかに伝播性が増加した変異株である B.1.617.2 は、インド亜大陸に大きな被害を与えている現在の感染の波に貢献しており、英国においても懸念される変異株に指定されている。英国の研究者らは、モノクローナル抗体，回復者血清，ワクチン接種者の血清が B.1.617.1 及び B.1.617.2 を中和する能力を調べ、それを Fab/RBD 複合体の構造解析で補完し、現在の変異株の抗原性空間をマッピングした。B.1.351，P.1，B.1.617.2 は抗原的に異なっていた。B.1.1.7 を基にしたワクチンは、現在の変異株に対して広く防御すると考えられた。両方の変異株の中和は、祖先の Wuhan 関連系統と比較した際には低下していたが、B.1.351 で認められるような広範な抗体逃避の所見は無かった。しかし、B.1.351 と P.1 への感染者の血清は、B.1.617.2 の中和が顕著により低下していて、これらの変異株への感染の既往のある人では、B.1.617.2 による再感染に罹り易いと考えられた [793]。

☆SARS-CoV-2 B.1.617 系統は、2020 年 10 月にインドで同定された。その後、幾つかのインドの地域と英国で支配的となり、多くの国に拡がっている。この系統は、3 つの主たるサブタイプがあり（B.617.1，B.617.2，B.617.3）、N 末端ドメイン（NTD）と受容体結合ドメイン（RBD）に Spike の広範な変異があって、それらは免疫逃避の可能性を増加させて

---

[792] V.-V. Edara, et al. Infection and vaccine-induced neutralizing-antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 variants. N Engl J Med, 385, 7, 664-666, August 12, 2021.
[793] C. Liu, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617.2 by vaccine and convalescent serum. Cell, 184, 16, 4220-4236.E13, August 5, 2021.

いる。デルタ変異株とも呼ばれる B.1.617.2 は、他の変異株より早く拡がると考えられている。フランスの研究者は、インドから戻ってきた旅行者から感染性のデルタ系統を分離した。デルタ系統の、モノクローナル抗体（mAbs）と、COVID-19 回復者またはワクチン接種者からの血清に存在する抗体への感受性を、他のウイルス系統と比較した。デルタ変異株はバムラニビマブを含む幾つかの抗 NTD 及び抗 RBD 抗体による中和に抵抗性で、バムラニビマブでは spike への結合が障害されていた。感染後 12 月までの回復患者から集めた血清は、デルタ変異株に対して、アルファ変異株（B.1.1.7）と比較して、4 倍弱かった。BNT162b2 または ChAdOx1 nCoV-19 の 1 回接種を受けた人の血清は、ほとんどデルタ変異株を阻止しなかった。2 回のワクチン接種では、95%の人で中和応答が生成されたが、デルタ株に対しては、アルファ株より 3～5 倍低い抗体価だった [794]。
［デルタ変異株の拡散は、非 RBD 及び RBD spike 抗原決定基を標的とする抗体からの逃避と関連している。］

◎インドにおける COVID-19 症例数と死者数は最近数週間で急激に上昇し、これらの多くを新たな SARS-CoV-2 変異株である B.1.617 が占めていると考えられている。B.1.617 の spike タンパクには、受容体結合ドメイン（RBD）に 2 つの変異があるが、RBD は ACE2 と相互作用し、中和抗体の主要な標的を構成する。ドイツの研究者は、B.1.617 が細胞への侵入により適しているか、そして／または抗体応答から逃避するかを解析した。B.1.617 は試した 8 つの細胞株のうち 2 つ（Calu-3 と Caco-2）に、大体 50%増加した効率性で侵入し、侵入阻害剤（可溶性 ACE2 とカモスタット）で阻害された。対照的に、B.1.617 は COVID-19 の治療に用いられている抗体であるバムラニビマブに対して抵抗性だった。B..1.617 は感染（15 人の ICU 患者血清）やワクチン接種により誘導された抗体（BNT162b2 の 2 回目接種後 3 週間の 15 人の血清）を、B.1.351 ほどではないが、回避した（感染者血清については、B.1.351 の S は野生型に比べて細胞侵入阻害を 6 倍低下したが、B.1.617 の S では 2 倍；ワクチン接種者血清では、B.1.351 の S は野生型に比べて細胞侵入阻害を 11 倍低下したが、B.1.617 の S では 3 倍）[795]。
［B.1.617 の抗体回避はこの変異株の急速な拡大に寄与していると考えられる。］

◎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，

[794] D. Planas, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature, 596, 276-280, August 12, 2021.
[795] M. Hoffmann, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to Bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination. Cell Reports, June 28 (online), 2021.

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。

［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 [796]。

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。］

◎インドの 2 つの医療センターで行われた検査陰性症例対照研究では、2021 年 4 月 1 日～5 月 31 日に SARS-CoV-2 感染（デルタ変異株が支配的）についての RT-PCR 検査が陽性だった全員を症例とし、カレンダー週を適合させた後、RT-PCR 検査陰性だった人を対照とした。主要評価項目は、ChAdOx1 nCoV-19 の完全な接種の検査で確認された SARS-CoV-2 感染に対する効果だった。副次的評価項目は、SARS-CoV-2 感染に対する 1 回接種の効果、及び感染者における中等症～重症疾患に対する 1 回接種と 2 回接種の効果だった。更に、ChAdOx1 nCoV-19 を接種した健常人（抗ヌクレオカプシド抗体陰性）で野生型 SARS-CoV-2 と懸念される変異株（VOCs）の spike タンパクへの生ウイルス中和応答と T 細胞免疫応答を調べた。確認された SARS-CoV-2 感染の 2379 症例のうち 85 症例（3.6%）が完全にワクチン接種されていたのに対して、1981 人の対照者では 168 人（8.5%）で（補正 OR［aOR］0.37［95%CI：0.28-0.48］）、SARS-CoV-2 感染に対するワクチンの有効性は 63.1%（95%CI：51.5-72.1）だった。2451 人の症例のうち 157 症例（6.4%）が 1 回の接種を受けていたのに対して、1994 人の対照者では 181 人（9.1%）で（aOR 0.54［0.42-0.68］）、SARS-CoV-2 感染に対するワクチンの 1 回接種の効果は 46.2%（31.6-57.7）だった。中等症～重症 COVID-19 の 84 症例のうち 1 例が完全にワクチン接種されていたのに対して、軽症 COVI-

[796] P. D. Yadav, et al. Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees. Clin Infect Dis, ciab411, May 7, 2021.

19 では 2295 症例中 84 例で（aOR 0.19［0.01-0.90］）、中等症～重症の疾患に対する完全なワクチン接種の効果は 81.5%（9.9-99.0）だった。中等症～重症 COVID-19 の 87 症例のうち 4 例が 1 回接種していたのに対し、軽症 COVID-19 では 2364 人中 153 人で（aOR 0.20［0.06-0.54］）、中等症～重症の疾患に対する 1 回接種の効果は 79.2%（46.1-94.0）だった。49 人の完全にワクチン接種された健常者では、野生型 SARS-CoV-2（幾何平均抗体価 599.4［95%CI：376.9-953.2］）に対するよりも、アルファ（B.1.1.7；244.7［151.8-394.4］），ベータ（B.1.351；97.6［61.2-155.8］），カッパ（B.1.617.1；112.8［72.7-175.0］），デルタ（B.1.617.2；88.4［61.2-127.8］）変異株に対する中和抗体応答は低かった。しかし、抗原特異的 CD4 及び CD8 T 細胞応答はデルタ変異株と野生型 SARS-CoV-2 の両方に対して保たれていた [797]。
［細胞性免疫防御が液性免疫の低下を代償していると考えられた。］

☆SARS-CoV-2 B.1.61.2 変異株（デルタ）は 2020 年末にインドのマハラシュトラ州で出現し、インド全体に拡がって、B.1.617.1（カッパ）と B.1.1.7（アルファ）などの既存の系統を駆逐した。英国とインド等の研究者では、in vitro では、B.1.617.2 は、D614G を伴う Wuhan-1 野生型と比較して、回復者の血清中和抗体に 6 倍，ワクチン誘導抗体に 8 倍、低感受性だった。B.1.617.2 に対する血清中和抗体価は ChAdOx1 では BNT162b2 に対して低かった。B.1.617.2 の spike の擬似ウイルスでは、受容体結合ドメイン（RBD）と N 末端ドメイン（NTD）に対するモノクローナル抗体に対して、低下した感受性だった。B.1.617.2 は呼吸器オルガノイドとヒト呼吸上皮システムで B.1.1.7 と比較して高い複製効率性で、それは B.1.617.2 の spike が、B.1.1.7 と比較して、主として開裂した状態にあることと関係していた。更に、B.1.617.2 は、B.1.617.1 と比較して、高い複製と spike を介する侵入を起こし、それは B.1.617.2 の優位性の説明する可能性があった。混合した系統が流行していた時期のインドの 3 つのセンターにわたっての 130 人の SARS-CoV-2 に感染した医療従事者の解析では、非 B.1.617.2 と比較して、交絡の残存の可能性について注意を要するものの、B.1.617.2 に対する低い ChAdOx1 ワクチンの効果を認めた [798]。

◎広州市（中国）の研究者は、2021 年 5 月 21 日～6 月 18 日にデルタ変異株に感染した 159 症例に関する疫学及び臨床情報を、7 伝播にわたって抽出し、デルタ変異株の伝播の全ての鎖（chain）を明らかにした。ウイルス量動態と臨床的特徴を、2020 年に広州第 8 市民病院に入院した野生型に感染したコホートと比較した。最初の 10 日間に 4 代の伝播が認められ

---

[797] R. Thiruvengadam, et al. Effectiveness of ChAdOx1 nCOV-19 vaccine against SARS-CoV-2 infection during the delta (B.1.617.2) variant surge in India: a test-negative, case-control study and a mechanistic study of post-vaccination immune response. Lancet Infect Dis, November 25 (online), 2021.
[798] P. Mlcochova, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 delta variant replication, sensitivity to meutralising antibodies and vaccine breakthrough. Nature, 559, 114-119, 2021.

た。デルタ変異株は、野生型と比較して、有意に潜伏期が短く（4.0 日対 6.0 日），ウイルス量が多く（サイクル閾値 20.6 対 34.0）、咽頭検体のウイルス排出が長い期間続いた（14.0 日対 8.0 日）。症状の有った症例では、60 歳以上の患者の割合が、デルタ変異株の方が、野生型よりも多かった（100%対 69.2%，p=0.03）。デルタ変異株は、野生型の感染に比較して危篤状態へと悪化するリスクが高かった（ハザード比 2.98［95%CI：1.29-6.86］，p=0.01）[799]。

○BNT162b2 を 2 回接種した後中央値 71 日目の 50 人（22～69 歳）のアジア人の血漿検体の変異株の中和活性を調べたシンガポールの研究では、B.1.1.7，P.1，B.1.429 に対する抗体の中和活性は、全体で、武漢系統（WT）と比較して、やや低下していたが、減少は統計学的に有意ではなかった。B.1.351 に対しては抗体応答に有意な低下が認められたが（平均 57.1%の中和 vs WT では平均 76%の中和）、最も顕著な低下は B.1.617.2 に対して検出され（平均 37.4%の中和）、B.1.617.1 ではそうではなかった（平均 58%の中和）。B.1.617.2 に対しては、74%（35/50）の検体が 20 倍希釈血清で擬似ウイルスを 50%以上中和出来ず、「弱い中和」または「非中和」に分類された。7 人の高応答者（1：20 希釈で B.1.617.2 擬似ウイルスに対して 70～80%中和）と 8 人の低応答者（1：20 希釈で B.1.617.2 擬似ウイルスに対して 0～32%中和）を中和曲線分析で調べると、EC50 は高応答者で平均 9.9（5.1-16.7）倍，低応答者で 14.7 倍（9.2-113.9）の低下で、15 人の平均で 10.9 倍の低下だった[800]。

（8）B.1.1.529 変異株（オミクロン）

☆☆オミクロン変異株の最も早い既知の症例は 2021 年 11 月 9 日に COVID-19 と診断された患者であるが、それまでに世界中の幾つかの国で未同定の症例があると考えられる。南アフリカでは、1 日の平均 COVID-19 症例は、オミクロン検出前の週の 280 例から次週には 800 症例に増加した（部分的には増加した検査による）。オミクロンは、幾つかの欠失と 30 以上の変異があり、そのうち幾つか(69–70del, T95I, G142D/143–145del, K417N, T478K, N501Y, N655Y, N679K, and P681H など）は他の VoCs と重複している。倍加時間は、感染第 1 波（D614G）では 1.3 日，第 2 波（ベータ）では 1.7 日，第 3 波（デルタ）では 1.5 日であったが、第 4 波（オミクロン）では 1.2 日と計算されている[801]。

---

[799] Y. Wang, et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 delta VOC in Guangzou, China. EClinMed, 40, 101129, 2021.
[800] B. Wang, et al. Resistance of SARS-CoV-2 delta variants to neutralization by BNT162b2-elicited antibodies in Asians. Lancet Regional Health—Western Pacific, 100276, 2021.
[801] S. S. Abdool Karim, et al. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. Lancet, December 2 (online), 2021.

☆☆ルチーンの疫学的なサーベイランスのデータの後ろ向きに解析し、ベータ，デルタ，オミクロン変異株の出現の中で、SARS-CoV-2 の再感染リスクが南アフリカで時間を通じて変化しているかどうかを調べた研究では、南アフリカの国家システムを通じて 2020 年 3 月 4 日～2021 年 11 月 27 日に集められた SARS-CoV-2 検体を用いた。2021 年 11 月 27 日の少なくとも 90 日前に検査で確認された SARS-CoV-2 陽性の 2,796,982 人が対象となった。少なくとも 90 日離れて連続して陽性結果となった人は、再感染の疑いがあると考えた。主要評価項目は、時間を通じての再感染疑いの発生率で、帰無モデルの下での期待と比較した再感染率（アプローチ 1），感染症を通じての、感染と再感染の時間で変動するハザードの経験的な推定値（アプローチ 2）だった。2021 年 11 月 27 日の少なくとも 90 日前に検査で確認された SARS-CoV-2 陽性の 2,796,982 人のうち 35,670 人の再感染疑いが同定された。第 3 波の終了を通じての観察された再感染の数は、再感染リスクに変化の無い帰無モデルと一致していた（アプローチ 1）。1 回目の感染のハザードの上昇がベータ変異株とデルタ変異株の両方の導入後に観察されたにもかかわらず、対応する増加は再感染ハザードについては認められなかった（アプローチ 2）。期待に反して、再感染の初感染に対する計算されたハザード比は、ベータ変異株とデルタ変異株による波の間は、第 1 波よりも低かった（第 2 波の第 1 波に対する相対ハザード比は 0.75［95%CI：0.59-0.97］，第 3 波の第 1 波に対する相対ハザード比は 0.71［0.56-0.92］）。反対に、再近のオミクロンの拡大は、初感染のハザード係数の低下と相関していて、再感染のハザード係数の上昇と相関していた。2021 年 11 月 1 日～2021 年 11 月 27 日の再感染の初感染に対する推計されたハザード比は、第 1 波に対して、2.39（95%CI：1.88-3.11）だった [802]。
［本論文は査読前の preprint。人口レベルの所見では、オミクロン変異株は過去の感染からの免疫を逃避する実質的な能力と相関していた。反対に、ベータ変異株とデルタ変異株については、人口レベルの免疫逃避と相関する所見はなかった。］

◎新興 SARS-CoV-2 変異株、特に懸念される変異株は、ウイルスの伝播性と病原性や、診断機器の性能やワクチンの効果への影響が考えられる。インドの感染第 2 波で出現した SARS-CoV-2 デル変異株（B.1.617.2)は世界的に支配的となり、未だに進化している。2021 年 11 月 26 日に、WHO は B.1.1.529 を懸念すべき変異株と同定しオミクロンと命名したが、オミクロンは、その態様に影響すると考えられる数多くの変異を持っているという所見に基づいている。しかし、オミクロン変異株の伝播のモードと重症度は分かっていない。マレーシアとオックスフォード大学の研究者は、コンピュータを用いた研究で、デルタとオミクロン変異株を調べ、オミクロン変異株は SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）の多

[802] J. R. C. Pulliam, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. 2021-12-01. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.11.11.21266068, version posted December 2, 2021.

くの変異のためデルタ変異株よりヒト ACE2 受容体との親和性が高く、伝播性が高い可能性があることを認めた。ドッキング研究を基づくと、Q493R, N501Y, S371L, S373P, S375F, Q498R, T478K 変異はヒト ACE2 との高い結合親和性に有意に寄与していていた。デルタ変異株と比較して、オミクロンの全体の spike と RBD はロイシンやフェニルアラニンなどの疎水性のアミノ酸の割合が高い。これらのアミノ酸がタンパクの中心に位置していて、構造的安定性のために必要となっている。オミクロンは、全 spike タンパクと RBD においてデルタ変異株よりもアルファ・ヘリックス構造の割合が高く、より安定な構造であることを示唆している。オミクロン変異株の Spike タンパク RBD の 468～473 の領域に無秩序秩序転換（disorder-prder transition）を認め、それが無秩序残基／領域の spike タンパクの安定性と ACE2 への結合への影響に重要と考えらえる [803]。
［本論文は査読前の preprint。］

（９）B.1.427/B.1.429（CAL.20C）変異株（イプシロン）
◎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

[803] S. Kumar, et al. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2021.12.02.470946

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 [804]。
［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 [805]。
［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

---

[804] W. Zhang, et al Emergence of a novel SARS-CoV-2 variant in Southern California. JAMA, February 11（online）, 2021.
[805] X. Deng, et al. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARS-CoV-2 variant. Cell, April 20 (online), 2021.

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 [806]。［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。］

☆CAL.20C（B.1.427/B.1.429）と呼ばれる新たな懸念される変異株（VOC）は、初めてカリフォルニアで検出され、シグナル・ペプチドに S13 I, N 末端ドメイン（NTD）に W152C, 受容体結合ドメイン（RBD）に L452R の、spike の糖タンパクの変異がある。Wuhan-1 分離株に基づく mRNA ワクチンを接種した人または回復者からの血漿は中和する抗体価があったが、野生型の疑似ウイルスに比較すると、B.1.427/B.1.429 に対しては 2～3.5 倍低下していた。L452R 変異は、34 の RBD 特異的モノクローナル抗体（mAbs）のうち 14 の中和活性を低下させた。S13I と W152C 変異は、10 の NTD 特異的 mAbs のうち 10 の中和力の全欠失となったが、それは、NTD の抗原性ある超部位はシングル・ペプチドの切断部位の移動と新たなジスルフィド結合によって形が変わったためであることが、質量分析と構

[806] X. Shen, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 variants B.1.429 and B.1.351. N Engl J Med, 384, 24, 2352-2354, June 17, 2021.

造解析で明らかになった[807]。

◎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、ほとんど調べられていない。日本とイスラエルの研究者は、16 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 B.1.617) 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，ウイルスの伝播性，ウイルスの膜誘導性を高めており、それによってウイルスの複製を促進していた[808]。

［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（NF-9）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-NF9 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-NF9 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，ウイルスの伝播性，ウイルスの膜融合性の増加，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 0.364（n=1,550）。］

（10）抗体による感染防御，再感染

**A．抗体による感染の防御**

☆☆☆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

---

807 M. McCallum, et al. SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. Science, July 1 (online), 2021.

808 C. Motozono, et al. SARS-CoV-2 spike L452R variant evade cellular immunity and increase infectivity. Cell Host Microbe, June 14 (online), 2021.

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 [809]。
［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 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

[809] 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.

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[810]。［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（フィッシャー検定，p=0.002）[811]。

☆☆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

---

[810] 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, 397, 10283, 1459-1469, April 17, 2021.
[811] 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.

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 [812]。

［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 [813]。

［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

---

[812] L. J. Abu-Raddad, et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. Clin Infect Dis, 73, 7, 1830-1840, October 1, 2021.
[813] 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.

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］）[814]。
［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

[814] 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, 397, 10280, 1204-1212, March 27, 2021.

［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）[815]。

☆2020 年 10 月 1 日～2021 年 2 月 1 日に、イングランドの 100 の長期介護施設（long-term care facilities：LTCFs）において、65 歳より若い従業員と、65 歳を超える居住者について、ベースラインの SARS-CoV-2 抗体の状態とその後の感染を調べた前向きコホート研究では、血液検体は 2020 年の 6 月～11 月にベースライン，その後 2 ヶ月後，4 ヶ月後に集められ、SARS-CoV-2 のヌクレオカプシドと spike タンパクに対する IgG 抗体が検査された。SARS-CoV-2 の PCR 検査は、従業員には毎週，居住者には毎月行われた。コックス回帰モデルを用い、年齢，性で補正し、LTCF で階層化して、ベースラインの抗体の状態による PCR 検査陽性のハザード比（HRs）を計算した。86 の LTCF からの 682 人の居住者と、97 の LTCF からの 1429 の従業者が研究対象となった。ベースラインで、ヌクレオカプシドに対する 682 人の居住者のうちの 226 人（33%）で、1429 人の従業者のうちの 408 人（29%）に検出された。ベースラインで抗体陰性であった 456 人の居住者のうち 93 人（20%）が PCR 検査陽性となった（感染率 0.054／リスクのある月）のに対し、ベースラインで抗体陽性だった 226 人の居住者では 4 人（2%）だった（感染率 0.007／リスクのある月）。ベースラインで抗体陰性であった 1021 人の従業員のうち 111 人（11%）が PCR 検査陽性となった（感染率 0.042／リスクのある月）のに対し、ベースラインで抗体陽性だった 408 人の従業員では 10 人（2%）だった（感染率 0.009／リスクのある月）。PCR 検査陽性となる感染のリスクは、ベースラインで抗体陰性の居住者では、ベースラインで抗体陽性の居住者より高く（補正 HR［aHR］0.15［95%CI：0.05-0.44］，p=0.0006）、ベースラインで抗体陰性の従業員では、ベースラインで抗体陽性の従業員より高かった（補正 HR［aHR］0.39［95%CI：0.19-0.82］，p=0.012）。14 人の再感染者のうち 12 では症状に関するデータが利用可能で、これらの参加者の 11 人が症候性だった。ベースラインで抗体陽性であった人の

[815] A. G. Letizia, et al. SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. Lancet Respir Med, 9, 7, 712-720, July 1, 2021.

うち、Spike とヌクレオカプシドに対する抗体価は、その後 PCR 陽性となった症例と PCR 陰性のままだった人で同等だった[816]。

◎イタリアでのパンデミックの第 1 波（2020 年 2 月～7 月）の間に PCR 検査を行った人における SARS-CoV-2 の初感染と再感染の発生率を調べた研究では、幾つかのスクリーニングや接触者追跡のプログラムを通じて募集された年齢にかかわらない症候性及び無症候性の患者が対象となった。研究を行った検査所は 4 つの病院（1400 床）にサービスを行っていて、ロンバルディ州の最も重篤な影響を受けた衛生領域（560 kmq；470,000 の住民）にあり 122,007 の PCR 検査を行っていた。WHO のガイドラインに従って、症例（PCR で陽性だった感染の有る人）と対照（PCR で陰性だった感染の無い人）を定義した。コホートは、最初の定義の時（症例の検査陽性結果の日；対照の 2 回目の検査陰性結果の日）から、観察終了日（2021 年 2 月 28 日）または新たな陽性 PCR 結果までリスクに晒されていると考えられた。再感染は、最初の感染が完全に寛解した後 90 日を超えた、その間に少なくとも 2 回の連続した陰性検査結果を伴っている、2 回目の RT- PCR 陽性と定義された。対象患者の年齢の中央値（IQR）は 59 歳（40-78）であったが、陽性症例はより高齢で、地理的にレグナノの工業地域で多かった。経過観察中に（平均［SD］280 日［41］）、1579 人のベースラインで陽性の患者で 5 人（0.31%［95%CI：0.03-0.58］）の再感染が確認された。これらの患者のほとんどは、病院か COVID-19 の施設で評価，治療された。1 人だけが入院し、4 人の患者は医療資源と近密な関係を持っていた（2 人は病院で働き、1 人は毎日輸液を受け、1 人は引退して介護施設に居た）。初回感染と再感染の間の平均（SD）期間は 230 日（90）以上だった。ベースラインで SARS-CoV-2 に感染していなかった 13,496 人の人のうち、528 人（3.9%［95%CI：3.5-4.2］）がその後初回感染を起こした。100,000 人日当たりの発生密度は再感染が 1.0（95%CI：0.5-1.5）であるのに対して、新たな感染は 15.1（14.5-15.7）で、年齢，性，民族，衛星地区で補正した発生率比は 0.07（0.06-0.08）だった。経過観察における累積発生を分析した後、2 つのコホートは、有意に異なっていることを確認した（ハザード比 0.06［95%CI：0.05-0.08］，log-rank test p<0.01）[817]。

## B．再感染

☆☆カタールでは 2020 年 3 月～6 月に SARS-CoV-2 の第 1 波が起こり、その後約 40%の

---

[816] M. Krutikov, et al. Incidence of SARS-CoV-2 infection according to baseline antibody status in staff and residents of 100 long-term care facilities (VIVALDI): a prospective cohort study. Lancet Healthy Longev, 2, 6, e362-370, June 1, 2021.
[817] J. Vitale, et al. Assessment of SARS-CoV-2 reinfection 1 year after primary infection in a population in Lombardy, Italy. JAMA Intern Med, May 28 (online), 2021.

人口で SARS-CoV-2 に対する検出可能な抗体が出来た。その後 2021 年 1 月～5 月に、B.1.1.7（アルファ）と B.1.351（ベータ）変異株の導入が契機となって 2 つの連続した波が起こった。パンデミックの始まりからの全 SARS-CoV-2 関連データを把握している国家データベースを用い、2020 年 2 月 28 日～2021 年 4 月 28 日の PCR で確認された感染の 353,326 人のコホートにおいて（87,547 人のワクチン接種記録のある人を除外後）、再感染による重症（急性期病院への入院に），危篤（ICU への入院），致死的疾患を最初の感染と比較した。最初の感染は、1 回目の PCR 陽性スワブと定義された。再感染は、最初の感染後少なくとも 90 日で得られた最初の PCR 陽性スワブと定義された。再感染した人は、最初に感染した人と 1 対 5 の割合で性，5 年の年齢群，民族性，PCR 検査日のカレンダー週によって適合された。重症，危篤，致死的 COVID-19 のクラス分けは WHO のガイドラインに従い、評価は訓練された医療従事者が個々の診療録を調べて行った。1304 人の再感染が同定され、413 人（31.7%）は B.1.351 変異株によって、57 人（4.4%）は B.1.1.7 変異株によって、213 人（16.3%）は野生型によって起こされ、621 人（47.6%）は分からなかった。再感染した人では最初の感染と再感染の間の期間の中央値は 277 日（IQR：179-315）だった。再感染時の重症疾患のオッズは、最初の感染時のオッズの 0.12 倍（95%CI：0.03-0.31）だった。再感染時に危篤疾患は無かったが、最初の感染時は 28 症例で、オッズ比は 0.00（0.00-0.64）だった。再感染時の死亡は無く、最初の感染では 7 症例で、オッズ比は 0.00（0.00-2.57）だった。再感染時の重症，危篤，死亡を組み合わせた結果は、最初の感染の 0.10 倍（0.03-0.25）だった。感受性解析でも、これらの結果と一貫していた。再感染は入院または死亡のオッズが最初の感染の 90%低かった。4 人の再感染での重症の咳は、急性期病院への入院に至った。ICU への入院は無く、死亡した人は居なかった。再感染は、最初の感染後の免疫のために稀で概して軽症だった [818]。

［以前の研究で、SARS-CoV-2 の自然感染の既往の再感染に対する防御は 85%以上であると評価した。したがって、既に感染した人では重篤な再感染を起こすリスクは、最初の感染者が重症となるリスクの約 1%にすぎない。再感染時の重症に対するそのような効果が長期に持続するのか、他の季節性風邪コロナウイルスに対して起こる免疫は軽症の再感染に対しては短い免疫であるが、より重症の再感染に対しては長期の免疫であるのと同じなのかが、明らかにされなければならない。もし SARS-CoV-2 でも同じなら、ウイルス（または少なくとも現在までに研究されている変異株）は、それが風土病になる際には、より良性のパターンで順応すると考えられる。］

◎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

[818] L.J. Abu-Raddad, et al. Severity of SARS-CoV-2 reinfection as compared with primary infections. N Engl J Med, November 24 (online), 2021.

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 [819]。
［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。］

◎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 [820]。
［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 [821]。

◎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

---

[819] 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.
[820] R. L. Tillett, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. Lancet Infect Dis, 21, 1, 52-58, January 1, 2021.
[821] J. V. Elslande, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. Clin Infect Dis, September 5 (online), 2020.

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 [822]。

◎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 [823]。

［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。］

○ガンビアでは、31 歳と 36 歳の健常人において、5 ヶ月及び 6 ヶ月の間隔で起こった発生系統学的に確認した 2 例の再感染を認めた。両人とも、2 回目の感染時の症状は軽症で 1 週間以内で治った。初回感染時は、1 人では軽症で、他方は無症候（陽性例の接触者として検査を受けた）だった。各患者の 2 つのウイルスのゲノム・ワイド・シークエンスを参照と比較することで、ウイルスの Spike タンパクをコードする S 遺伝子に変異が認められた。両患者において、2 回目の感染での変異株における S 遺伝子において、初回感染の変異株よりも、多くの変異を認めた（初回感染では 2 つのアミノ酸変化の変異株，2 回目感染では 4 つのアミノ酸変化の変異株）。4 つの感染の全てで D614G による増強された伝播性が関係していた。1 例の 2 回目感染には、Spike タンパク受容体結合ドメインに変異が認められた

---

[822] 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.

[823] B. Prado-Vivar, et al. A case of SARS-CoV-2 reinfection in Ecuador. Lancet Infect Dis, 21, 6, 142, June 1, 2021.

（N440K）。他の変異としては、ウイルスのオリゴマー・インターフェースにある A1025S, B.1.1.7 などの異なる変異株で 2020 年の最終四半期に検出された G946V などが認められた [824]。

☆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 [825]。
［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。］

◎SARS-CoV-2 の長期の免疫応答と、再感染に関するデータは限られている。米国の研究者は、*S, M, ORF1b* 遺伝子の系統発生学的解析を行い、ヒトに感染するコロナウイルスの最もあり得る分子発生系統を再構築した。この系統発生により、ピークで標準化したヌクレオカプシド・タンパク，spike タンパク，全ウイルス溶解物 IgG 抗体の吸光度レベルを、風土病ヒト感染コロナウイルスについての再感染データと一緒に解析することが出来るようになった。祖先と子孫の状態の解析を行い、経時的な抗体レベルの減衰，抗体レベルに基づく感染の確率，SARS-CoV-2 と他のヒト感染コロナウイルスの風土病感染の状況の中での回復後再感染までの期待される期間を計算した。1984 年～2020 年の感染後 128 日～28 年にわたる 6 つのヒト感染コロナウイルスの抗体の吸光度データを取得した。これらのデータで、風土病状態下での典型的な抗体の減衰と再感染の確率の経時的なプロファイルを計算することが出来た。風土病状態下での SARS-CoV-2 による再感染は、ピークの抗体応答の後 3 ヶ月～5.1 年（中央値 16 ヶ月）で起こると考えられた。この防御はヒトの間で流行している風土病コロナウイルスについて明らかになった期間の半分未満だった（5～95%位は、HCoV-OC43 について 15 ヶ月～10 年，HCoV-NL63 について 31 ヶ月～12 年，HCoV-229E について 16 ヶ月～12 年）。SARS-CoV については、5～95%位は 4 ヶ月～6 年で、MERS-CoV についての 95%位はデータによって一貫していなかった [826]。

---

[824] B. Sanyang, et al. COVID-19 reinfections in Gambia by phylogenetically distinct SARS-CoV-2 variants—first two confirmed events in west Africa. Lancet Glob Health, June 3 (online), 2021.
[825] A. W. D. Edridge, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. Nat Med, 26, 1691-1693, 2020.
[826] J. P. Townsend, et al. The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study. Lancet Microbe, October 1 (online), 2021.

（11）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 [827]。

［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 [828]。

☆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%

---

[827] 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.
[828] 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.

（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[829]。

☆3 月 9 日～4 月 10 日の間に、武漢と、他の中国の地区の住民 17,368 人を対象に SARS-CoV-2 に対する IgM，IgG 抗体の陽性率を調べた研究では、武漢での抗体陽性率は、異なるサブコホートの間で、3.2%～3.8%だった。抗体陽性率は、武漢からの距離が大きくなるに従って、進行性に減少した。人工透析の維持のために病院に通う患者では 3.3%（51/1,542［95%CI：2.5-4.3］）、医療従事者では 1.8%（81/4,384［1.5-2.3］）だった[830]。

◎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[831]。
［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）

---

[829] K. H. Campbell, et al. Prevelence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in southern Connecticut. JAMA, May 26 (online), 2020.
[830] X. Xu, et al. Seroprevelance of immnogloblin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. Nature Med, June 5 (online), 2020.
[831] 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.

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[832]。
［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。］

☆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[833]。
［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

---

[832] S. Stringhini, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. Lancet, 369, 10247, 313-319, August 1, 2020.
[833] S. Stringhini, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies after the second pandemic peak. Lancet Infect Dis, February 1 (online), 2021.

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 [834]。
［感染が流行した地域であっても、スペインの人口の大半は抗体を持っていない。PCR 検査で感染が確認された人のほとんどで抗体が検出されたが、COVID-19 と一致する有症状者の相当数の人達が PCR 検査を受けておらず、抗体陽性で確認された感染の少なくとも 3 分の 1 は、無症状だった。新たな流行を回避するには公衆衛生学的手段を維持する必要がある。］

☆ブラジルのリオ・グランデ・ド・スル州の 9 つの大規模市において、サンプリングされた世帯を対象に、診療現場でのワンドロー・ラテラル・フロー法を用いた SARS-CoV-2 に対する IgM と IgG 抗体のスクリーニング検査が 3 ラウンドで行われた。検査前の検証試験では、この抗体検査法の感受性は 84.8%（95%CI：97.8-99.7），特異性は 99.0%（97.8-99.7）と推定された。4 月 11-13 日の抗体陽性率は 0.048%（2/4151［95%CI：0.006-0.174］），4 月 25-27 日は 0.135%（6/4460［0.049-0.293 ］），5 月 9-11 日は 0.222%（10/4500［0.107-0.408］）で、調査の経過中、有意な上向きの傾向は認められた。抗体陽性の個人の 37 人の家族のうち、17 人（35%）が抗体陽性だった。流行はこの州では早期の段階で、ブラジルの他の地域と違い、social distancing が良く守られていた [835]。
［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）

---

[834] M. Pollán, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationalwide, population-based seroepidemiological study. Lancet, July 6 (online), 2020.
[835] M. F. Silverira, et al. Population-based sueveys of antibodies against SARS-CoV-2 in Southern Brazil. Nature Med, July 8 (online), 2020.

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、最も裕福な 5 分の 1 では 1.7%（1.4-2.2）だった [836]。

◎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 [837]。

☆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

---

[836] 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.
[837] 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, 180, 12, 1576-1586, July 21 (online), 2020.

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 [838]。

☆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 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 [839]。

☆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 [840]。

［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

---

[838] F. Crovetto, et al. Seroprevalence and presentation of SARS-CoV-2 in pregnancy. Lancet, August 6 (online), 2020.
[839] D. D. Flannery, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence among parturient women in Philadelphia. Science Immunol, July 29 (first release), 2020.
[840] 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.

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]）[841]。

◎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 [842]。

---

[841] 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.
[842] 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),

☆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 [843]。

［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

---

2020.

[843] D. Standlbauer, et al. Repeated cross-sectional sero-monitoring of SARS-CoV-2 in New York City. Nature, November 3 (online), 2020.

調査によって示されたよりも、より広範だった[844]。

○ケニアにおける 2020 年 4 月～9 月の供血者における抗体陽性率を調べた研究では、ケニア中からの 9,922 の血液検体中の SARS-CoV-2 IgG が ELISA で測定され、検体採取のバイアスと検査精度で補正された。2020 年 9 月 1 日までに、国全体で 577 人の COVID-19 死亡が認められ、抗体陽性率は 9.1%（95%CI：7.6-10.8）だった。ナイロビの抗体陽性率は 22.7%（18.0-27.7）だった。多くの人口は易感染性のままであるが、表面的には関連死亡は少ないものの、SARS-CoV-2 は広くケニアに拡がっていた[845]。
［2020 年 4 月 31 日～6 月 19 日では 5.2%（95%CI：3.7-6.7）だったが，6 月 20 日～8 月 19 日では 9.1%（7.2-11.3）に上昇し、8 月 20 日～9 月 30 日では 9.1%（7.6-10.8）のままだった。］

◎ケニアの供血者における 2021 年 1 月～3 月の抗体陽性率を調べた研究では、供血者（16～64 歳）の人口統計学的データが完全で十分な量のある血漿検体が 6 つの地域輸血センターの全てから集められて、抗 spike IgG を酵素結合免疫吸着検査法（特異性 99.0%，感受性 92.7%）で測定した。抗体陽性率の結果は、年齢，性，居住地域により一覧化した。供血者は居住場所により 8 地域（6 つの輸血センターとは無関係）に階層化された。2021 年 1 月～3 月 15 日に、全部で 3062 検体（検体採取日の中央値 2021 年 2 月 14 日）が集められた。ナイロビの輸血センターから 1145 検体（37.4%），モンバサから 879 検体（28.7%），キスムから 431 検体（14.1%），エンブから 250 検体（8.2%），ナクルから 200 検体（6.5%），エルドレットから 157 検体（5.1%）だった。44 検体は、情報の不備，年齢が資格外，2021 年以前の採取日のために除外され、残りは 3018 検体だった。1333 検体が抗体陽性で、粗の抗体陽性率は 44.2%（95%CI：42.4-46.0）だった。供血者の検体は、16 歳～64 歳の一般人口（n=25,954,858）とは異なっていて、それは、年齢（供血者の 8.0%が 45～64 歳だったが、一般人口では 19.5%），性（供血者の 78.1%が男性だったが、一般人口では 49.2%）及び地域についてだった。階層化後ベイズ多変量回帰法では、ケニアの 16 歳～64 歳の人における補正された抗体陽性率の推計値は 48.5%（95%CI：45.2-52.1）だった。この推定値は年齢と性での違いは小さかったが、首都であるナイロビでは高く（61.8%［95%CI：53.2-70.6］）、ウガンダに隣接する 2 つの田舎の地域であるニャンザと西部では低かった[846]。
［ケニアでの供血者の抗体陽性率は、1 年間で 4.3%から 48.5%に増加した。ケニアでは、

---

[844] S. Uyoga, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Kenyan blood donors. Science, 371, 6524, 78-82, January 1, 2021,
[845] I. M. O. Adetifa, et al. Temporal trends of SARS-CoV-2 seroprevalence during the first wave of the COVID-19 epidemic in Kenya. Nat Commun, 12, 1, 3966, 2021.
[846] S. Uyoga, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibody from a national serosurveillance of Kenyan blood donors, January-March 2021. JAMA, September 2 (online), 2021.

大規模な第 3 波が 2021 年 3 月に始まったが、2 月までに SARS-CoV-2 は急速に広がっていたことを示す。ケニアでのワクチン接種は 2021 年 3 月に始まり、7 月までに人口の 2%に達している。]

☆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 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 [847]。

○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 [848]。

☆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

---

[847] L. F. Buss, et al. Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. Science, 371, 6526, 288-292, January 15, 2021.
[848] K. L. Bajema, et al. Estimated SARS-CoV-2 seroprevalence in the US as of September 2020. JAMA Intern Med, November 24 (online), 2020.

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[849]。

［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。］

○NIH の研究者らは、COVID-19 と診断されたことの無い 9,089 人の成人において、抗体陽性率を調べた。米国の人口を反映する特徴をもった人（n=27,716）が 462,949 人の中からクオータ・サンプリング（quata sampling）による選択し、登録した参加者（n=11,382）は医療的，地理的，人口統計的，社会経済的情報と乾いた血液検体を提供した。大規模な確率に基づく国家調査である Behavioral Risk Factor Surveillance System 調査と同時に質問調査を行い、選択バイアスを補正するために用いられた。血液検体の大多数（88.7%）は 2020 年 5 月 10 日～7 月 31 日に集められ、ELISA で抗体陽性（SARS-CoV-2 spike タンパクと spike タンパク受容体結合ドメインに対する IgG と IgM）かが測定された。全体での加重非診断抗体陽性率は 4.6%（95%CI：2.6-6.5）と計算され、人種，性，民族，都市／田舎のサブグループの推計は 1.1%～14.2%の幅だった。最も高い抗体陽性率の見積もりはアフリカ系アメリカ人，若年者，女性，ヒスパニック，都市中心部の住民においてだった。これらのことは、COVID-19 の各診断された症例について 4.8 の未診断 SARS-CoV-2 感染があることを示していて、米国では 2020 年 7 月中旬までに 1680 万の感染が診断されていないと計算された[850]。

---

[849] M. Mohanan, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Karnataka, India. JAMA, February 4 (online), 2021.
[850] H. Kakish, et al. Undiagnosed SARS-CoV-2 seropositivity during the first six months of the COVID-19 pandemic in the United States. Sci Transl Med, 13, 601, eabh3826, July 7, 2021.

☆☆米国の人口における感染及びワクチン接種に関連する SARS-CoV-2 抗体陽性率の動向を推計した研究では、2020 年 7 月～2021 年 5 月に、米国の全 50 週とワシントン特別区，プエルトリコからの供血者の血液を収集する 17 の組織が、全米の人口の 74%の集積を表す 66 の研究特異的地域に組織された。各研究地域では、中央値約 2000 の供血者の検体が選択され、各月に検査された。全部で 1,594,363 の検体が最初に選択されて検査された。供血収集の最終日は 2021 年 5 月 31 日だった。評価項目は、検出可能な SARS-CoV-2 spike とヌクレオカプシド抗体を持つ人の割合だった。抗体陽性率は、供血者検体と一般人口の間の人口統計学的違いについて加重された。感染誘導抗体陽性は spike とヌクレオカプシド抗体が両方ある人の割合と定義された。感染及びワクチン接種による誘導を組み合わせた抗体陽性は、spike 抗体のある人と定義された。抗体陽性率の計算値は、累積的 COVID-19 症例報告の発生率と比較された。1,443,519 人の検体が対象となり、733,052（50.8%）は女性から、174,842（12.1%）は 16～29 歳の人，292,268（20.2%）は 65 以上の人から、36,654（2.5%）は非ヒスパニック黒人，88,773（6.1%）はヒスパニックからだった。全体の感染誘導 SARS-CoV-2 抗体陽性率の計算値は、2020 年 7 月の 3.5%（95%CI：3.2-3.8）から 2021 年 5 月の 20.2%（19.9-20.6）へと増加した。感染とワクチン接種による誘導を組み合わせた 2021 年 5 月の抗体陽性率の計算値は、83.3%（95%CI：82.9-83.7）だった。2021 年 5 月までに、報告されている COVID-19 症例当たり 2.1 の SARS-CoV-2 感染が起こったと計算された [851]。

[851] J. M. Jones, et al. Estimated US infection-and vaccine-induced SARS-CoV-2 seroprevalence based on blood donations, July 2020-May 2021. JAMA, September 2 (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）[852]。

［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）[853]。

---

[852] 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, 180, 10, 1356-1362, October 2020.
[853] 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 [854]。

◎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 [855]。
［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 [856]。

☆☆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, 71, 16, 2027-2034, October 15, 2020.
[854] J. Prévost, et al. Cross-sectional evaluation of humoral responses against SARS-CoV-2 spike. Cell Reports Med, September 29 (online), 2020.
[855] 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, 1, 7, 283-289, November 1, 2020.
[856] 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[857]。
［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[858]。
［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

---

[857] D. F. Robbiani, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 infection in convalescent individual. Nature, 584, 437-442, August 20, 2020.
[858] C. Lucas, et al. Delayed production of neutralizing antibodies corelates with fatal COVID-19. Nat Med, 27, 1178-1186, July 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 [859]。
［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 [860]。
［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 [861]。
［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、

---

[859] Q.-X. Long, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nature Med, 26, 1200-1204, August 2020.
[860] J. Dufloo, et al. Asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infections elicit polyfunctional antibodies. Cell Reports Med, 2, 5, 100275, May 18, 2021.
[861] C. J. Dwyer, et al. Comparative analysis of antibodies to SARS-CoV-2 between asymptomatic and convalescent patients. iScience, 24, 6, 102489, June 25, 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）[862]。
［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 [863]。

◎長期ケア施設の居住者で SARS-CoV-2 に感染するか、暴露された超高齢者と 100 歳以上の人を、2020 年 4 月～6 月に SARS-CoV-2 への抗体の産出を調べたカナダの研究では、元の SARS-CoV-2 感染の診断から 30 日～60 日後の陽性者または傍人から血液検体が集められた。血漿を用いて、IgG, IgA, IgM のアイソタイプを定量化し、続いて SARS-CoV-2 spike タンパクに特異的な抗体のサブクラスを定量化した。抗 spike の機能は、元の SARS-CoV-2 ウイルスに対するウイルス中和検査で調べられた。15 人の長期ケア施設の居住者が SARS-CoV-2 感染を調べられた。全員が臨床脆弱性スケール・スコアが 5 以上で、超高齢者か 100 歳以上だった。6 人の女性（年齢の中央値 98.8 歳）が SARS-CoV-2 検査陽性だった。抗 spike IgG 抗体価は、このコホート研究で観察された最も高い抗体価で、IgG 陽性者は全員ウイルス中和能があった。更に、6 人の陽性者のうち 5 人では、強い IgA 抗 SARS-CoV-2 spike 応答が認められた。全 5 人で、抗体は、最初の診断後 60 日でも検出された [864]。

---

[862] S. Fafi-Kremer, et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. EBioMed, 59, 102915, September 1, 2020.
[863] M. S. Suthar, et al. Rapid generation of neutralizing antibody responses in COVID-19 patients. Cell Reports Med, 1, 100040, June 23, 2020.
[864] M. K. Foley, et al. Centenarians and extremely old people living with frailty can elicit durable SARS-CoV-2 spike specific IgG antibodies with virus neutralization function following virus infection determined by serological study. EClinMed, 31,

☆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 [865]。
［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。］

〇発症後 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 [866]。
［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。］

〇ハーバード大学と 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

---

100975, July 1, 2021.
[865] 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.
[866] 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.

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[867]。

☆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[868]。
［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。］

☆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[869]。
［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

---

[867] C. Atyeo, et al. Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survical. Immunity, July 30 (online), 2020.
[868] N. Kaneko, et al. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. Cell, 183, 1, 143-157.E13, October 1, 2020.
[869] T. Zohar, et al. Compromised humoral functional evolution tracks with SARS-CoV-2 mortality. Cell, October 3 (online), 2020.

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 [870]。
［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，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 [871]。
［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

---

[870] 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,
[871] D. Sterlin, et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. Sci Transl Med, December 7 (online), 2020.

き、未だ種の壁を渡っていなかった[872]。
［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[873]。
［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[874]。
［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-

---

[872] W. F. Garcia-Beltran, et al. COVID-19 neutralization antibodies predict disease severity and survival. Cell, 184, 2, 476-488.E11, January 21, 2021.
[873] M. D. Larsen, et al. Afucosylated IgG characterizes enveloped viral responses and correlates with COVID-19 severity. Science, December 23 (online), 2020.
[874] I. Arkhipova-Jekins, et al. Antibody response after SARS-CoV-2 infection and implications for immunity. Ann Intern Med, 174, 6, 811-821, June 2021.

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 [875]。
［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。］

◎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 [876]。

☆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

[875] 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.
[876] 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.

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[877]。
［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。］

☆SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体は SARS-CoV-2 感染を防御する。しかし、他の spike タンパクのドメインに対する抗体の効果は概して分かっていない。大阪大学の研究者らは、COVID-19 患者から一連の抗 spike モノクローナル抗体をスクリーニングし、N 末端ドメイン（NTD）に対する抗体の一部が RBD の配座を開放し、それによって spike タンパクの ACE2 への結合力と SARS-CoV-2 の感染性を増強することを見出した。この感染性の増強は Fc 受容体とは独立だった。RBD を上向きの状態とするには、spike の 2 価の橋渡しが必要だった。変異解析では、感染性増強抗体は、NTD の特異的な部位を認識していた。構造解析では、全ての感染増強抗体は、NTD に同様の態様で結合していた。この感染性増強部位への抗体は、重症患者では高レベルで検出された。更に、低い頻度ながら、感染性増強部位への抗体を未感染供血者でも認めた[878]。
［SARS-CoV-2 感染の間に、中和抗体だけでなく、増強抗体も産出される。］

◎英米の研究者は、危篤 COVID-19 患者において高率に（93%，51/55）広範に自己反応性の IgM が認め、自己反応性 IgG や IgA の頻度はより少なく、一方、健常対照者では、認められないことを示した。これら自己 IgM は in vitro では主として、肺内皮細胞や上皮細胞などの初代肺細胞を選好して認識した。IgM と補体分画 C4d が COVID-19 の死亡者の肺で豊富に認められた。COVID-19 関係自己 IgM は補体を固定化して in vitro で細胞死を誘導した。フロー・サイトメトリー，分析的プロテオノーム・マイクロアレー法，LDH 放出細胞毒性検査を組み合わせて用い、肺，血管，消化管，腎組織の細胞膜上に先行的に発現する多数の分子を含む、260 の自己抗原候補に向けた、高度な親和性の、補体を固定化する、自己反応性 IgM を同定した[879]。
［広範な IgM を介した自己免疫反応性が重症 COVID-19 の病原性に関与していると考えられ、治療的介入の新たな標的となる可能性がある。］

◎感染によって誘導される抗体は、胚中心における体細胞変異を蓄積するが、そこでは同種

---

[877] 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.
[878] Y. Liu, et al. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. Cell, May 24 (online), 2021.
[879] A. K. Ho Wong, et al. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill patients including those with COVID-19. Cell Reports Med, May 28 (online), 2021.

の抗原への親和性を向上させることが出来る。米国の研究者は、感染後早期で後に回復した 5 人の患者から SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）に特異的な抗体のクローン的に関連した 6 つの独立した群を解析し、数ヶ月にわかって成熟の影響を調べた。親和性と中和力の向上に加えて、抗体の進化は、ウイルスが抵抗性を獲得する変異経路を変え、中和逃避の選択を制限していた。幾つかの抗体では、成熟は、逃避を可能とする様々な置き換えの必要性を課していた。一定の抗体では、成熟は流行している SARS-CoV-2 の懸念される変異株と非相同サルベコウイルスの中和を可能とした。抗体と抗原の構造解析では、これらの特徴は、RBD との接合部位（interface）における付加的な変動を可能とする置き換えの結果だった [880]。
［延長した、または繰り返しの抗原暴露を通じた増加した抗体の多様性が、多様化している SARS-CoV-2 個体群や、恐らくパンデミックの脅威となる他のコロナウイルスへの防御を改善する。］

◎COVID-19 の患者は様々な疾患重症度で、無症状から集中治療の必要まで範囲が広がっている。SARS-CopV-2 特異的モノクローナル抗体は同定されているが、COVID-19 の患者の B 細胞受容体（BCR）レパートリーの全体の様相（landscape）は分かっていない。米中独の研究者は、感染期間の多様な時点にわたってバルクと血漿の B 細胞を集めて高速度シークエンスを行い、19 人の患者で、SARS-CoV-2 への B 細胞応答のシグネチャーの特徴を調べた。原則化された統計学的方法により、BCRs の異なる特徴を、異なる疾患重症度と関連付けた。患者間で共有されている 38 の有意に拡大したクローン系統を同定し、SARS-CoV-2 に特異的な応答の候補とした。単一細胞シークエンスを用い、患者間で共有されている BCRs の SARS-CoV-2 抗原決定基への反応性を検証した。更に、何人かの患者では、SARS-CoV-1 と SARS-CoV-2 に交差反応する或る BCR の自然の出現を同定した [881]。

◎関連性の無い人が遺伝的に同様の抗体のクローンを産生し、public なクローン型として知られているが、それは健常者においても、異なる感染症への応答において認められる。米国の研究者は、SARS-CoV-2 の感染から回復した人の記憶 B 細胞、または mRNA にコードされた spike タンパクでワクチン接種した人の形質芽細胞における、37 の public なクローン型を同定した。Spike タンパクの S1 サブユニットの受容体結合ドメイン（RBD）を認識しているクローン（in vivo で防御する中和 ACE2 阻害クローンを含む）を含む 29 の public なクローンと、S2 サブユニットに結合する非 RBD 抗原決定基を認識する他のクローンを

[880] F. Muecksch, et al. Affinity maturation of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies confers potency, breadth, and resilience to viral escape mutation. Immunity, 54, August 10, 2021.
[881] Z. Montague, et al. Dynamics of B-cell repertoires and emergence of cross-reactive responses in patients with differential severities of COVID-19. Cell Reports, 35, 8, 109173, May 25, 2021.

同定した。RBD を認識する抗体の一部は CR3022 と同じ結合部位だったが、変異株を中和した。一部の public クローン型の生殖細胞系列の復帰変異型は spike タンパクに効率的に結合し、これらの共通に生殖細胞系列にコードされた抗体は、積極的な認識のために事前構成されていることを示唆していた[882]。
［大規模な数の public クローン型の同定は、SARS-CoV-2 ワクチンの効果の分子学的基礎に洞察を与え、共通したウイルスの逃避変異の選択を起こしている免疫上の圧力に光を当てる。］

◎中和抗体（NAbs）は COVID-19 の治療に有効であるが、免疫防御のメカニズムは十分に解明されていない。欧米の研究者は、生きた生体発光イメージ（BLI）を用い、ナノルシフェラーゼ（発光物質が光を放つ化学反応を触媒する酵素）で標識した SARS-CoV-2 に鼻腔から感染させた K18-hACE マウスの予防と治療において、Nab 治療のリアル・タイムでの効果をモニターした。リアルタイムのイメージでは、ウイルスは順次、マウスの鼻腔から肺に拡がり、その後全身性に脳を含む様々な臓器へ拡がり、死亡に至った。COVID-19 回復者からの高度に強力な NAbs は、3 日以内に投与された場合には、確立した感染を防御し、また、効果的に解消した。直接の中和に加えて、枯渇研究では、単球，好中球，NK 細胞との Nabs の Fc エフェクター（Fcγ R）の相互作用が、効果的に炎症応答を減退させ、免疫病理性を制限するのに必要だった[883]。
［NAbs の Fab と Fc エフェクター機能の両方が SARS-CoV-2 に対する至適な *in vivo* 効果に必須であることを強調する。］

◎病原体への最初の暴露は、脅威を抑制し消滅させる獲得免疫応答を誘導する。未感染 B 細胞の豊富さと特異性の研究は、どのように防御的応答が起こるかの理解を推進する。米国の研究者は、8 人の抗体陰性の提供者からの、SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）を標的とする未感染 B 細胞を分離した。単一細胞 B 細胞受容体シークエンスでは、多様な遺伝子の利用と、相補性決定領域の長さに制限が無いことが分かった。未感染 B 細胞によって産生される組換え抗体のサブセットは、SARS-CoV-2 RBD に結合し、B.1.1.7，B.1.351，B.1.617.2 を含む流行している変異株や出現前のコウモリ由来のコロナウイルスである RaTG13，SHC104，WIV1 に関与していた。SARS-CoV-2 spike と複合体を形成している未感染の抗体の構造解析により、感染によって誘導される抗体に共有されている保存された認識モードを同定した。代表的な未感染の抗体は、B 細胞活性化試験で信号を発生することが出来ることを見し、指向性進化を利用して、単一アミノ酸変化によって付与された、高

[882] E. C. Chen, et al. Convergent antibody responses to the SARS-CoV-2 spike protein in convalescent and vaccinated individuals. Cell Reports, August 9 (online), 2021.
[883] I. Ullah, et al. Live imaging of SARS-CoV-2 infection in mice reveals that neutralizing antibodies require Fc function for optimal efficacy. Immunity, August 18 (online), 2021.

い親和性の RBD との相互作用を選択することが出来た。更に、最小限に変異した、親和性の成熟した抗体は、SARS-CoV-2 を強く中和することが出来た[884]。
［SARS-CoV-2 RBD 特異的未感染レパートリーの理解は、未来の SARS-CoV-2 変異株や出現しているコロナウイルスを認識することが出来る可能性のある応答を情報提供し、関与している防御的生殖細胞系列の応答を標的とする汎コロナウイルス・ワクチンの開発を可能にする。］

（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 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[885]。
［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。］

---

[884] J. Feldman, et al. Naïve human B cells engage the receptor binding domain of SARS-CoV-2, variants of concern, and related sarbecoviruses. Science Immunol, October 14 (first release), 2021.
[885] W. N. Chia, et al. Dynamics of SARS-CoV-2 neutralising antibody responses and duration of immunity: a longitudinal study. Lancet Microbe, 2, 6, 240-249, June 1, 2021.

◎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 [886]。

［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。］

◎2020 年 6 月に開始された、ジョン・ホプキンス健康システムの 5 つの地域病院の 3015 人の医療従事者（HWs）のコホートにおいて、自然感染によって獲得された SARS-CoV-2 に対する IgG 抗体の持続性を調べた研究では、参加者は血清検体を提供し、登録後 3～4 週間毎に調査（人口統計学因子と暴露など）を受けた。SARS-CoV-2 PCR 検査結果とワクチン接種データは電子的健康記録から収集し、SARS-CoV-2 の検査陽性となった HWs の利用可能な検体で、ワクチン接種前に少なくとも 1 回の抗 SARS-CoV-2 IgG 検査陽性結果がある場合に、解析対象となった。血清検体は、SARS-CoV-2 の spike タンパクの S1 サブユニットを標的とした ELISA で吸光度比を測定した。感受性と特異性の観点から内的由来の IgG のカットオフ比（>1.23）を採用し、上限は検査飽和により 11 だった。3015 人の HWs（2359 人［78.3%］の女性，年齢の中央値 38.4 歳［IQR：31.6-50.0］）のうち、170 人（5.6%）の HWs が SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の結果があり、そのうち 94 人（3.1%）が感染後にワクチン接種前に spike 抗体検査を受けていた（PCR 検査陽性後 57 人の HWs は 1 回，37 人が 2 回，1 人が 3 回）。94 人の HWs のうち、90 人（95%）は非ヒスパニック／ラテン，70 人（74%）は白人で、PCR 検査陽性結果の HWs の年齢の中央値は 37.5 歳（IQR：31.1-46.7）だった。PCR 検査陽性の日から 100 日以内，100～200 日，200 日を超える、それぞれ 59 人中 42 人（88%），40 人中 30 人（75%），33 人中 25 人（76%）の HWs が IgG 陽性だった。IgG 抗体は、感染後 250 日を超えて検査を受けた 72%（8/11）で陽性だった。IgG 減衰率の推計では月に 7%（95%CI：3-10）だった。感染後、複数回検査を受けた人では、参加者内の減衰率は月に 7%（3-11）だった [887]。

---

[886] K. Vanshylla, et al. Kinetics and correlates of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans. Cell Host Microbe, 29, 6, 917-929.E4, June 9, 2021.
[887] E. R. Egbert, et al. Durability of spike immunogloblin G antibodies to SARS-CoV-2 among health care workers with prior infection. JAMA Network Open, 4, 8, e2123256, August 30, 2021.

**A．早期の減衰**

☆☆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 [888]。

［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

---

[888] 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, 1580-1587, September 10, 2020.

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 [889]。
［用いた検査法は SARS-CoV-2 spike タンパクに対する ELISA 法で、1：100 の希釈で、背景補正の後の閾値に対するシグナルが 1.0 以上の場合に陽性と判定していて、この閾値において、この検査法の感受性は 96%、特異性は 99%だった。］

◎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）[890]。
［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 [891]。

◎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

---

[889] 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.
[890] 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.
[891] 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.

月のまでの観察で進行性に減少した[892]。

☆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[893]。
［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[894]。

### 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。

---

892 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, 5, 54, abe0240, December 7 (online), 2020.
893 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, 183, 4, 1024-1042.E21, November 12, 2020.
894 E. Pradenas, et al. Stable neutralizing antibody levels six months after mild and severe COVID-19 episode. Med, 2, 3, 313-320.E12, March 12, 2021.

アイスランドでは、SARS-CoV-2 に 0.9%が感染していて、感染の致死率は 0.3%と推計された。また、全 SARS-CoV-2 感染の 56%が qPCR で診断されており、14%は qPCR 検査を受けていない（または検査を受けていても陽性にならなかった）隔離された人で起こっており、30%は隔離されておらず、qPCR でも診断されていない人で起こっていると推計された [895]。
［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 [896]。
［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 [897]。
［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

---

[895] 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.
[896] A. Wajnberg, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. Science, 370, 6521, 1227-1230, December 4, 2020.
[897] B. Isho, et al. Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigen in COVID-19 patients. Sci Immunol, 5, 52, October 8 (first release), 2020.

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 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 [898]。
［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 [899]。

◎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 [900]。

---

[898] 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.
[899] E. Bölke, et al. Loss of anti-SARS-CoV-2 antibodies in mild Covid-19. N Engl J Med, 383, 17, 1694-1695, October 22, 2020.
[900] T. J. Ripperger, et al. Orthogonal SARS-CoV-2 serological asays enable surveillance of low prevalence communities and reveal durable humoral immunity. Immunity, 53, 6,

☆☆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］）[901]。

☆長期に生存する骨髄形質細胞（BMPCs）は防御抗体の持続的で必須の源泉である。SARS-CoV-2 から回復した人は、再感染の顕著に低下したリスクである。しかし、抗 SARS-CoV-2 血清抗体は感染後数ヶ月で急速に低下すると報告されており、長期に生存する BMPCs が生成されておらず、ウイルスに対する液性免疫は短期的ではないかという懸念を起こしている。ワシントン大学の研究者らは、軽症の感染を経験した患者（n=77）で、血清抗 SARS-CoV-2 spike（S）抗体は感染後最初の 4 ヶ月で急速に低下するが、次の 7 ヶ月にわたって

925-933.E4, November 17, 2020.

[901] 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, 10279,1075-1084, March 20, 2021.

より緩徐に減少し、少なくとも 11 ヶ月検出できることを示した。抗 SARS-CoV-2 S 抗体の抗体価は、感染後 7～8 ヶ月において、18 人の SARS-CoV-2 回復患者の骨髄吸引で得られた S 特異的 BMPCs の頻度と相関していた。S 特異的 BMPCs は SARS-CoV-2 感染の既往の無い 11 人の健常者の吸引では認められなかった。S に結合する BMPCs は活動を休止していて、それらが長期生存分画の一部であることを示唆していた。それと一貫して、S タンパクに対する循環中の休止記憶 B 細胞が回復者で検出された [902]。
［SARS-CoV-2 感染は、ヒトで強い抗原特異的な長期に生存する液性免疫応答を誘導する。］

◎SARS-CoV-2 に対する抗体価は、時間とともに緩徐に減衰するが、日本（国立感染症研究所等）の研究者は、時間が、どのように抗体の強さに影響するかを調べた。抗体の成熟が、持続可能な中和活性や元の SARS-CoV-2 や新興の懸念される異株（VOCs）に対する防御に及ぼす影響を調べるため、SARS-CoV-2 感染後 1～10 ヶ月の回復者血漿中の受容体結合ドメイン（RBD）特異的 IgG 抗体を解析した。全体の RBD IgG と中和抗体の経時的評価で、全体の IgG 抗体価は減衰するが、元の SARS-CoV-2 への抗体当たりの中和力が改善していて、抗体応答の成熟を示唆していた。親和性が成熟したウイルスの保存された部位への抗体は、維持されて誘導されていた。正規のウイルスを用いた中和検査では、元の SARS-CoV-2 を中和出来る早期の抗体は、B.1.351（501Y.V2）と B.1.1.28.1（501Y.V3）変異株に対しては限られた反応性だった。後期の回復者からの抗体は、VOCs に対する増加した中和能力があり、血漿中の交差中和抗体の持続を示唆していた [903]。
［SARS-CoV-2 への抗体応答の成熟は、流行している変異株への交差中和能を強めていて、抗体価の減衰は、防御の低下の指標とはならないかもしれないことを示唆していた。］

◎抗体が Fc 領域を介して免疫細胞と関与する能力は多くの感染症を防ぎ、抑制するのに重要である。COVID-19 からの回復期間のそのような抗体の進化は良く分かっていない。オーストラリアの研究者は、SARS-CoV-2 spike（S）発現細胞に対する Fc 依存性抗体機能を測定する検査を開発し、主として軽症～中等症の COVID-19 の患者からの感染後 149 日まで、連続した検体を検査した。Fcγ受容体と関与することの出来る S 特異的抗体は、経時的に減衰し、S 特異的 ADCC（antibody-dependent cellular cytotoxicity）及び抗体依存性貪食（ADP：antibody dependent phagocytosis）活性は、それに伴って感染後 4 ヵ月の間に減衰していた。ADCC と ADP 活性には有意な減衰が認められたが、調べられた最終時点までほぼ全員（94%）の患者で検出可能なままで、中和活性（70%）とは対照的だった。ヒ

---

[902] J. S. Turner, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. Nature, 595, 421-425, July 15, 2021.
[903] S. Moriyama, et al. Temporal maturation of neutralizing antibodies in COVID-19 convalescent individuals improves potency and breadth to circulating SARS-CoV-2 variants. Immunity, 54, 8, 1841-1852.E4, August 1, 2021.

トコロナウイルスの spike に対して交差反応する抗体は感染後に増加していた[904]。
［SARS-CoV-2 の再感染に対する防御に Fc のエフェクター機能が寄与する程度は分からないが、Fc エフェクター機能を持つ抗体は、中和抗体より長期に持続することを示している。］

○現行の抗体検査は spike（S）の全長，受容体結合領域（RBD），核タンパク（NP）を基質として用いている。米国の研究者は、医療従事者（HCWs）からの検体を用い、研究グレードの RBD と spike に基づく酵素結合免疫吸着検査（ELISA），RBD と spike に基づく ELISA の市販品，NP に基づく化学発光微粒子免疫検査の市販品を用いた抗体応答の経時的分析を実施した。パンデミック早期の HCWs での抗体陽性率は約 28%で、RBD と spike に基づく ELISAs では、良好な相関が認められた。NP に基づく検査と、RBD と spike の両方に基づく検査の間の相関は控えめだった。HCWs での抗体レベルは経時的に減衰したが、RBD と spike に基づく検査で測定された全体の抗体陽性率は変化は無く、一方、NP に反応する抗体陽性率は有意に減少した。更に、RBD と spike に基づく検査は効果的にワクチン接種者における抗体陽性化を検出した[905]。
［SARS-CoV-2 への抗体の大きさと持続を調べるための異なる抗体検査の力を強化する。］

◎中和抗体応答は、再感染に対する防御の最も良い利用可能な相関因子である。香港の研究者は、RT-PCR で確認された 124 人のコホートから発症後 386 日までの期間の血清を集め、中和検査の代理である 50%ウイルス・プラーク減少中和検査（$PRNT_{50}$）を用いた SARS-CoV-2 への抗体と spike 受容体結合ドメイン（RBD）結合抗体を調べた。患者は 2020 年 1 月 21 日～2021 年 2 月 16 日に募集され、経過観察検体は 2021 年 3 月 9 日まで集められた。経時的な抗体減衰の割合は低かったため、発症後 90 日を超える 62 人の患者から集めた 115 の血清の減衰を線形に適合させ、症候性患者では、$PRNT_{50}$ 抗体が発症後約 1,717 日検出可能なままであり、50%防御を与えるレベルが約 990 日維持されると見積もった。これは新興ウイルス変異株で影響される可能性があった。PRNT 抗体価は子供でより早く減衰した。$PRNT_{50}$ 抗体価と代理ウイルス中和検査の阻止%の間に高レベルの相関が認められた[906]。
［症候性 COVID-19 では、抗原的に類似したウイルスの再感染からのを比較的長く生きる防御が起こる。］

---

904 W. S. Lee, et al. Decay of Fc-dependent antibody function after mild to moderate COVID-19. Cell Reports Med, 2, 6, 100296, June 15, 2021.
905 J. M. Carreño, et al. Longitudinal analysis of SARS-CoV-2 seroprevalence using multiple serology platforms. iScience, 24, 9, 102937, September 24, 2021.
906 E. H. Y. Lau, et al. Long-term persistence of SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses after infection and estimates of the duration of protection. EClinMed, 41, 101174, November 1, 2021.

◎最も早期の感染源である武漢における感染後約 1 年の 248 人の COVID-19 回復者からの血清を調べた研究では、SARS-CoV-2 IgG は多くの患者で良好に維持されていて、元の系統と B.1.1.7 変異株の感染を中和することが出来た。しかし、患者特異的な態様で、他の調べた変異株については様々な程度の免疫逃避が認められ（特に B.1.351 と B.1.617.2）、その中には、顕著に広い中和能を示す患者もいた。免疫逃避は、大きく幾つかの重要な spike 変異（L452R，K417N，E484K，L452R/E484Q）によっていた[907]。

（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[908]。

☆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[909]。

［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。］

---

[907] Q. Li, et al. Antibody neutralization to SARS-CoV-2 and variants after one year in Wuhan, China. Innovation, November 3 (online), 2021.
[908] 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, 5, 54, abf8891, December 22 (online), 2020.
[909] J. M. Dan, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science, 371, 6529, eabf4063, February 5, 2021.

☆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 [910]。
［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 [911]。
［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、

---

[910] Y. Chen, et al. Quick COVID-19 healers sustain anti-SARS-CoV-2 antibody production. Cell, 183, 6, 1496-1507.E16, December 10, 2020.
[911] 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.

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 [912]。
［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。］

☆☆パンデミックの抑制策の進歩は、より伝播性で抗体に抵抗性であると考えられる変異株の出現によって遅延させられている。米国の研究者は、感染後 1.3，6.2，12 ヶ月後に調べられた 63 人の COVID-19 回復者のコホート（そのうち 41%は mRNA ワクチンも接種）について調べた。ワクチン接種無しに、SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）に反応する抗体，中和活性，RBD 特異的記憶 B 細胞数は、6 ヶ月～12 ヶ月に比較的安定していた。ワクチン接種は液性免疫の全ての成分を増加させ、また予期されたように、懸念される変異株に対する血清中和活性を起こし、それは、未感染の人のワクチン接種によって獲得される元の Wuhan Hu-1 株に対する中和活性に匹敵するか上回る強さだった。これら広い基底の応答の基礎にあるメカニズムは、続いている抗体体細胞変異，記憶 B 細胞クローンの回転，懸念される変異株で認められる変異を含む SARS-CoV-2 RBD 変異に例外的な抵抗性を持つモノクローナル抗体の産生などだった。更に、広範な強い抗体を発現している B 細胞クローンは経時的にレパートリーの中で選択的に保持されていて、ワクチン接種後劇的に増大した [913]。
［COVID-19 回復者の免疫は非常に長く続いていて、利用可能な mRNA ワクチンを接種した回復者は、循環している SARS-CoV-2 変異株に対して防御的な抗体と記憶 B 細胞を産生する。］

☆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 [914]。

---

[912] C. Gaebler, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature, 591, 639-644, March 25, 2021.
[913] Z. Wang, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. Nature, 595, 426-431, July 15, 2021.
[914] A. Sokal, et al. Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell

［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。］

☆記憶 B 細胞の蓄えは、繰り返す SARS-CoV-2 の感染に対して防御抗体を産生するが、抗原が変動した変異株への、元の感染からの到達は分っていない。米国の研究者は、SARS-CoV-2 spike（S）に対する 19 人の COVID-19 回復者からの記憶 B 細胞受容体をコードする抗体を図式化し、患者間に横断的に、再発性に標的とされている抗原決定基に対する 7 つの主要な抗体の競合群を認めた。既報及び新たに決定された抗体と S の複合体の構造を包含し、対応する抗原決定基の部位を明らかにした。群への割り付けは、交差 CoV 反応性の広さ，中和効果，収束する抗体のシグネチャーと相関していた。出現している SARS-CoV-2 の懸念される変異株は、最も強い中和活性と相関する群の多くの成員による結合を逃避するが、これらの群のそれぞれの幾つかの抗体は親和性を維持していて、主要免疫応答の、そうでなければ余分な構成員が新興病原体からの防御の維持には重要であることが分かった[915]。
［S 特異的な記憶 B 細胞レパートリーの全体の地図を示し、ウイルス逃避を起こす特徴を明らかにし、出現している変異株に対する強さを与える。］

◎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[916]。

◎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。

---

response. Cell, 184, 5, 1201-1213.E14, March 4, 2021.
[915] P. Tong, et al. Memory B cell repertoire for recognition of evolving SARS-CoV-2 spike. Cell, July 22 (online), 2021.
[916] 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, 2, 3, 281-295.E4, March 12, 2021.

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 [917]。
［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 [918]。
［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

[917] M. Sakharkar, et al. Prolonged evolution of the human B cell response to SARS-CoV-2 infection. Sci Immunol, 6, 56, abg6916, February 23 (first release), 2021.
[918] A. Abayasingam, et al. Long-term persistence of RBD-positive memory B cells encoding neutralizing antibodies in SARS-CoV-2 infection. Cell Rep Med, 2, 4, 100228, April 20, 2021.

的 IgG+ B 細胞と比較して、有意に減衰した [919]。

◎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 [920]。
［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。］

◎米国の研究者は、254 人の COVID-19 患者を経時的に 8 ヶ月まで評価し、持続的な広い基底の免疫応答を認めた。SARS-CoV-2 spike 結合及び中和抗体は 2 相性の減衰を示し、半減期は延長して 200 日を超えていて、長く生存する形質細胞を示唆していた。SARS-CoV-2 感染は、SARS-CoV-1 と普通のベータコロナウイルスへの抗体価を引き上げた。更に、spike 特異的 IgG+記憶 B 細胞は持続し、ウイルスへの再暴露やワクチン接種での迅速な抗体応答の好い前兆となった。ウイルス特異的 CD4+または CD8+T 細胞は多機能性で、見積もられた半減期は 200 日で維持されていた。興味深いことに、CD4+T 細胞応答は幾つかの SARS-CoV-2 タンパクを等しく標的としており、一方、CD8+T 細胞応答は核タンパクを選好的に標的としていて、未来のワクチンで核タンパクの含有が重要である可能性を強調していた [921]。
［回復した SARS-CoV-2 患者では広く効果的な免疫が長期間持続していると考えられる。］

---

[919] S. P. Anand, et al. Longitudinal analysis of humoral immunity against SARS-CoV-2 Spike in convalescent individuals up to eight months post-symptom onset. Cell Reports Med, 2, 6, 100290, June 15, 2021.
[920] H. L. Dugan, et al. Profiling B cell immunodominance after SARS-CoV-2 infection reveals antibody evolution to non-neutralizing viral targets. Immunity, May 6 (online), 2021.
[921] K. W. Cohen, et al. Longitudinal analysis show durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. Cell Reports Med, 2, 7, 100354, July 20, 2021.

（4）風邪コロナウイルスとの交差免疫

☆4 つの異なる風土病コロナウイルス（eCoVs）は季節性の風邪の病原体であるが、これらの eCoVs はヒト SARS-CoV-2 と広範な核酸配列の相同性がある。1812 人を対象としたボストン大学の研究では、最近 eCoVs に感染した記録のある人（eCoV+群）（15.2%）は、感染した記録の無い人（eCoV-群）（11.2%）と比較して有意に SARS-CoV-2 検査を受けている頻度が高く（補正 OR 1.4［95%CI：1.2-1.7］）、また、先だって包括的呼吸器パネル PCR 検査を受けている頻度が高い（p<0.0001）ことから症状の頻度も高いと考えられたが、eCoV+群と eCoV-群との間で、記録のある SARS-CoV-2 感染，及び感染者の中での入院の頻度に違いは無かった。eCoV+群では eCoV-群と比較して、有意に ICU への入院のオッズが低かった（補正 OR 0.1［0.1-0.9］）。最終的に死亡した入院患者の割合は eCoV+群では 4.8%だったのに対し、eCoV-群では 17.7%だった。生存可能性は、eCoV+群で eCoV-群と比較して、有意に高かった（補正前 HR 0.3（0.1-0.71）；補正後 HR 0.3［0.0-2.0］）[922]。

［風土病コロナウイルスに対する事前に存在する免疫は、SARS-CoV-2 感染の症状を緩和することを示唆する。］

**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[923]。

---

[922] M. Sagar, et al. Recent endemic coronavirus infection is associated with less-severe COVID-19. J Clin Invest, 131, 1, e143380, January 4, 2021.

[923] 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.

☆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 [924]。

◎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 [925]。

☆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

---

[924] E. M. Anderson, et al. Seasonal human coronavirus antibodies are boosted upon SARS-CoV-2 infection but not associated with protection. Cell, 184, 7, 1859-1864.E10, April 1, 2021.
[925] 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.

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 [926]。

◎米国の研究者は、126 人の COVID-19 回復期血漿（CCP）において、SARS-CoV-2 と 4 つの風土病コロナウイルス（HCoV）ゲノムに横断的なペプチドへの抗体の機能性を調べた。血漿の機能性と SARS-CoV-2 spike タンパクのペプチドを標的とするポリクローナルな抗体との間に、強い相関を認めた。多くの HCoV spike ペプチドへの抗体反応性も血漿機能性と強く相関し、それには fusin peptide の保存された領域に在る汎コロナウイルス交差反応抗原決定基を含んでいた。抗体の交差反応性で補正後、より大きなアルファコロナウイルス NL63 抗体応答と SARS-CoV-2 に対する高度な中和抗体の産生との間に相関が認められた。また、SARS-CoV-2 の受容体結合ドメイン（RBD）へ、ベータコロナウイルス HKU1 RBD へと比較して、選好的に反応する血漿は高い中和抗体価だった。最後に、抗 spike 抗体価は高いが中和活性の低い提供血漿の 2 つの抗体シグネチャーを開発した [927]。
［コロナウイルス抗体の詳細な特異性の解析は、望ましい治療法の選択と SARS-CoV-2 感染によって誘導される複雑な免疫応答の理解に有用である。］

☆エジンバラの PCR 検査で確認された季節性コロナウイルス感染の 37 人の患者からのパンデミック前の血清において（HCoV-OC47 が 20 人，HCoV-NL63 が 10 人，HCoV-229E が 7 人）、SARS-CoV-2 に対する中和活性を測定した米英の研究では、ほぼ全てに近い血清で季節性コロナウイルスに対する中和活性は検出されたが、SARS-CoV-2 に対する交差中和活性は検出されなかった [928]。
［10 人の最近 SARS-CoV-2 に感染した人から集めた血清は、SARS-CoV-2 を 96～5400 の $NT_{50}$ で中和できた。事前に存在する季節性コロナウイルスに対する液性免疫は多様な SARS-CoV-2 感染の結果の主要な因子ではないと考えられる。］

◎抗体が、SARS-CoV-2 に対する免疫の最も強い相関因子であるため、ボストンの研究者は、現実に病気だった 217 人の COVID-19 患者（118 人の中等症，62 人の重症，37 人の死亡者）と軽症（40 人）または無症候患者（18 人）の大規模コホートで、最も早期の液性シグネチャーを調べた。SARS-CoV-2 特異的免疫応答は COVID-19 生存者では迅速に進化

---

[926] 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.
[927] W. R. Morgenlander, et al. Antibody responses to endemic coronaviruses modulate COVID-19 convalescent plasma functionality. J Clin Invest, 131, 7, e146927, April 1, 2021.
[928] D. Poston, et al. Absence of severe acute respiratory sundrome coronavirus 2 neutralizing activity in prepandemic sera from individuals with recent seasonal coronavirus infection. Clin Infect Dis, ciaa1803, December 3 (online), 2020.

したが、非生存者では鈍化して遅延した液性免疫の進化で、特に S2 特異的抗体についてそうだった。β コロナウイルス横断的な S2 の保存を考慮し、SARS-CoV-2 に特異的な免疫の早期の発展は、生存者では事前に存在する風邪 β コロナウイルス OC43 の液性免疫と連携して起こり、それは僅かな症状の感染しか起こさない人で選択的に増大していた [929]。
［COVID-19 に対する防御の相関として交差コロナウイルス免疫の重要性を示す。］

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 [930]。

◎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 [931]。

---

929 P. Kaplonek, et al. Early cross-coronavirus reactive signatures of humoral immunity against COVID-19. Sci Immunol, 6, eabj2901, October 15, 2021.
930 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.
931 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.

☆☆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 [932]。

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

☆☆ドイツの研究者は、COVID-19 患者と SARS-CoV-2 に暴露されていない健常供血者（HD）の末梢血を調べ、COVID-19 患者の 83%及び HD の 35%に、SARS-CoV-2 Spike 糖タンパク（S）に反応する CD4+T 細胞検出した。HD の S に反応する CD4+T 細胞は、主として C 末端の S の抗原決定基に反応していて、それらは、N 末端の抗原決定基に比べて地域的なヒト・コロナウイルスとの同一性が高かった。SARS-CoV-2 に暴露されていない HD から産生された S に反応する T 細胞株は、地域性ヒト・コロナウイルスである 229E と OC43 と SARS-CoV-2 の C 末端に同様に反応し、恐らく地域性コロナウイルスに遭遇した間に産生されたと考えられる、S に交差活性を持つ T 細胞の存在が認められた [933]。

☆CD4+T 細胞の抗原を同定することは、コロナウイルスに対する広い防御のためのサブユニット・ワクチンの設計に役立つ。スイスとイタリアの研究者は、COVID-19 の回復者に自然に調べられた SARS-CoV-2 spike（S）と核タンパク（N）への、エフェクター，ヘルパー，記憶 T 細胞を含む強い CD4+T 細胞応答があることを示した。34 人からの 2943 の S 反応性 T 細胞クローンの特徴を調べたところ、34%のクローンと 93%の人は、ネスト化された HLA-DR 及び HLA-DP 拘束性の抗原決定基から成る、RBD 内の保存された免疫優性

---

[932] 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.
[933] 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.

な S346～365 領域を認識していた。COVID-19 前と後の検体及び風土病コロナウイルスからの S タンパクを用い、多くの S タンパク部位を標的とする交差反応性 T 細胞を同定した[934]。

☆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[935]。
［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[936]。
［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。］

☆SARS-CoV-2 の事前に存在する SARS-CoV-2 に対する交差免疫の機能的相関は集中した

---

934 J. S. Low, et al. Clonal analysis of immunodominance and cross-reactivity of the CD4 T cell responses to SARS-CoV-2. Science, 372, 6548, 1336-1341, June 18, 2021.
935 J. Mateus, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. Science, 370, 6512, 88-94, October 2, 2020.
936 P. Bacher, et al. Low avidity CD4+ T cell responses to SARS-CoV-2 in unexposed individual and humans with severe COVID-19. Immunity, 53, 6, 1258-1271.E5, December 15, 2020.

議論の課題である。ドイツの科学者は、ヒト風土病コロナウイルス（HCoV）に反応し、SARS-CoV-2 に交差反応する CD4+T 細胞が遍在しているが、年齢とともに減少することを示した。普遍的免疫優性のコロナウイルス特異的 spike ペプチド（S816-830）を同定し、事前に存在する spike 及び S816-830 反応性 T 細胞が集められて SARS-CoV-2 感染への免疫応答につながり、それらの頻度は抗 SARS-CoV-2-S1-IgG 抗体と相関することを示した。Spike に交差反応する T 細胞は 1 回目の BNT162b2 COVID-19 mRNA ワクチン接種後も活性化され、2 次的な免疫応答と同様の動態を示した [937]。
［事前に存在する spike に交差反応する T 細胞の SARS-CoV-2 感染とワクチン接種における機能的寄与を強調する。交差反応性免疫は、1 回目の SARS-CoV-2 ワクチン接種後の予期しない程迅速な免疫誘導や、高率な無症候／軽症 COVID-19 の経過を説明すると考えられる。］

◎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 [938]。

◎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

---

[937] L. Loyal, et al. Cross-reactive CD4+ T cells enhance SARS-CoV-2 immune responses upon infection and vaccination. Science, 374, 6564, 171, eabh1823, October 8, 2021
[938] A. Bonifacius, et al. COVID-19 immune signatures reveal stable antiviral T cell function despite declining humoral responses. Immunity, 54, 2, 340-354.E6, February 9, 2021.

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[939]。［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。］

◎SARS-CoV-2 を認識する交差反応性 CD4+T 細胞は、SARS-CoV-2 反応 CD8+T 細胞と比較して、未暴露の人の末梢血でより頻繁に検出される。しかし、大規模な数の記憶 CD8+T 細胞は組織に存在し、局所の SARS-CoV-2 特異的免疫応答を働かせられるように保持していた。この考え方を試すために、COVID-19 の出現の間の小児と成人から、扁桃，上気道の主要なリンパ組織，適合させた血液検体におけるウイルス特異的 T 細胞包括的な機能的及び表現型の解析を行った。SARS-CoV-2 特異的記憶 CD4+細胞は未暴露の人で扁桃と末梢血で同様の頻度で見付かるが、機能的な SARS-CoV-2 特異的記憶 CD8+細胞は濾胞に巣付いた（folicular homing）及び組織に存在する記憶表現型を呈し、扁桃の Epstein-Barr ウイルス特異的記憶 CD8+T 細胞と類似していたが、機能的には他のウイルス特異的記憶 CD8+T 細胞応答より弱かった。未暴露の人における事前に存在する組織に存在する記憶 CD8+T 細胞の存在は迅速な SARS-CoV-2 に対する前哨的免疫応答を起こし得ると考えられた[940]。

◎最近の研究は、非感染者の相当数で SARS-CoV-2 に反応する T 細胞の根拠を示しており、それは季節性コロナウイルスへの暴露の既往からの交差反応性 CD4 記憶 T 細胞のためとされている。交差反応性記憶 CD8 T 細胞の根拠は少ない。データベースから SARS-CoV-2 のプロテオームに由来する 27 の HLA-A*02:01 抗原決定基のシリーズを選択し、それらの結合力を、HLA-A*02:01 安定化試験と 4 量体の生成のための、それらの HLA-A*02:01 単量体への結合の定量化によって調べた。SARS-CoV-2 反応性 CD8 T 細胞の増殖を刺激し誘導する、それらの能力は、フロー・サイトメトリーで測定された。COVID 回復者と健常非暴露者の TCR レパートリーはデータベースで解析した。調べた HLA-A*02:01 抗原決定基は、健常非暴露者の HLA 分子を安定化させ、CD8 T 細胞の活性化を誘導出来た。特異的な 4 量体結合に基づくこの結果は、非暴露者における SARS-CoV-2 抗原への交差反応性 CD8 T 細胞の頻度の高い存在を支持する根拠だった。興味深いことに、反応性細胞は、未感染，記憶，

---

939 K. E. Lineburg, et al. CD8+ T cells specific for an immunodominant SARS-CoV-2 nucleocapsid epitope cross-react with selective seasonal coronaviruses. Immunity, 54, 5, 1055-1065.E5, May 11, 2021.

940 J. Niessl, et al. Identification of resident memory CD8+ T cells with functional specificity for SARS-CoV-2 in unexposed oropharyngeal lymphoid tissue. Sci Immunol, 6, 64, eabk0894, October 22, 2021.

エフェクターのサブセットに分配されていた[941]。
［反応性 CD8 T 細胞クローンの相当の割合が公的に共有されたレパートリーに属し、近密に関連したコロナウイルスとの接触の既往無しに、直ちに利用可能であることと一致していた。更に、長いペプチドを運んでいる T 細胞レパートリーの免疫原性力を示し、それは健常な非暴露者の十分なレパートリーの中でウイルス特異的 T 細胞受容体を分離することができ、COVID-19 の免疫療法に適用できるかもしれない。］

（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）[942]。

◎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[943]。

---

941 I. Quiros-Fernandez, et al. Immunogenic T cell epitopes of SARS-CoV-2 are recognized by circulating memory and naïve CD8 T cells of unexposed individuals. EClinMed, 72, 103610, 2021.
942 C.Qin, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin.Infect Dis, 71, 15. 762-768, August 1, 2020.
943 M. Tan, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. Immunology, 160, 261-268, 2020.

［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。］

○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 [944]。

◎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 [945]。

☆☆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

---

[944] M. Zheng, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol, March 19, 2020.
[945] M. Liao, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. Nature Med, 26, 842-844, June 2020.

（p=0.006）は、重篤症例で非重篤症例より有意に高かった[946]。
［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。］

◎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[947]。

○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[948]。
［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

---

[946] X. Zhang, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature, 583, 437-440, 2020.
[947] C. Schultheiß, et al. Next generation sequencing of T and B cell receptor repertories from COVID-19 patients showed signatures associated with severity of disease. Immunity, June 30 (online), 2020.
[948] 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.

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 [949]。

◎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 [950]。［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

---

[949] D. Mathew, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. Science, 369, 6508, eabc8511, September 4, 2020.
[950] R. Zhou, et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses. Immunity, August 3 (online), 2020.

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 [951]。
［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、調和した 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 [952]。

☆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 [953]。

---

951 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.
952 C. Rydyznski Moderbacher, et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and association with age and disease severity. Cell, 183, 4, 996-1012.E19, November 12, 2020.
953 B. J. Meckiff, et al. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-reactive CD4+T cells in COVID-19. Cell, 183, 5, 1340-1353.E16, November 25, 2020.

◎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 [954]。
［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（mucosal-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能力を持つことが分かった [955]。
［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

---

954 T. Parrot, et al. MAIT cell activation and dynamics associated with COVID-19 disease severity. Science Immunol, September 28 (online), 2020.
955 H. Flament, et al. Outcome SARS-CoV-2 infection is linked to MAIT cell activation and cytotoxicity. Nature Immunol, 22, 322-335, March 2021.

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 [956]。

◎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。）[957]。

◎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 [958]。
［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。］

◎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）

---

[956] Y. Su, et al. Multi-omics resolves a sharp disease-state shift between mild and moderate COVID-19. Cell, 183, 6, 1479-1495.E20, December 10, 2020.
[957] 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.
[958] 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.

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 [959]。

［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 [960]。

［免疫優性な $B7/N_{105}$+CD8+T 細胞の中でのナイーブな前駆体の高い頻度と TCRαβ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。］

［同定された免疫優性で交差反応性の抗原決定基は、出現している SARS-CoV-2 変異株へ対応するためのワクチン戦略を情報提供する。］

○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

---

[959] 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.

[960] T. H. O. Nguyen, et al. CD8+ T cells specific for an immunodominant SARS-CoV-2 nucleocapsid epitope display high naïve precursor frequency and T cell receptor promiscuity. Immunity, April 15 (online), 2021.

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[961]。
［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。］

◎回復患者における T 細胞によって標的とされる SARS-CoV-2 の抗原決定基の知識は、COVID-19 に対する T 細胞免疫を理解するのに重要である。この情報は、COVID-19 ワクチンの開発と評価を補助し、新たな診断技術を知らせる。香港の研究者は、COVID-19 回復患者のコホートに関する 18 の研究（全部で 852 人の患者）を集めた T 細胞抗原決定基の統一化した説明とメタ解析を行った。SARS-CoV-2 について記録された広い多様性の T 細胞抗原決定基が明らかになった。大多数は現在の懸念される変異株によって影響されないようだった。多くのコホートと検査された患者の大部分において T 細胞応答を誘導している 20 の免疫発生率の高い抗原決定基を同定した[962]。
［SARS-CoV-2 の T 細胞抗原決定基の状況は、ワクチンや診断にかんけいする研究を含む免疫学的研究の手引きとなる。これらの努力を補完するウェッブに基づくプラットフォームが開発された。］

◎SARS-CoV-2 パンデミックの中心的な特徴は、何人かは重症となったり死亡したりするのに、他の人は軽度な疾患経過だけだったり無症候だったりすることである。スタンフォード大学の研究者は、各マキシフェリチンの“スフェロマー”が 12 のペプチドーMHC 複合体を展示している、改善した多量体αβT 細胞染色試薬の枠組みを開発した。スフェロマー染色特異的 T 細胞はペプチドーMHC4 量体よりも効率的で、既知のペプチドーMHC のシークエンス・レパートリーのより広い部分を捕獲した。未暴露の人の応答を解析すると、コロナウイルスの間で保存されたペプチドを認識している T 細胞は、SARS-CoV-2 に独特な T 細胞と比較すると、より豊富で、記憶表現型を持つ傾向だった。重要なのは、これらの保存された特異性のある CD8+T 細胞は、より重症疾患の患者と比較して、軽症の COVID-19

---

[961] 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.
[962] A. A. Quadeer, et al. Landscape of epitopes targeted by T cells in 852 convalecent COVOD-19 patients: Meta-analysis, immunoprevalennce and web platform. Cell Rep Med, May 21 (online), 2021.

患者でより豊富で、防御的役割を示唆していた[963]。

◎重症度横断的な COVID-19 における免疫変化の動態は十分に明らかになっていない。免疫表現型，RNA シークエンス，血清サイトカイン解析を用いて、欧州の研究者は、発症後 12 週にかけての様々な疾患重症度の 207 人の SARS-CoV-2 感染者からの連続した検体を解析した。全身性炎症を伴わない早期の強いバイスタンダーCD8+T 細胞と形質芽細胞の免疫応答は、無症候性または軽症の特徴だった。入院した人では、発症の近くで既に明らかな、遅延したバイスタンダー応答と全身性炎症があり、何人かでは免疫病理が不可避であると考えられた。免疫／炎症の異常は、重症例では発症後 60 日まで持続していた。ウイルス量は早期の病理学的応答とは相関せず、続いて起こる疾患重症度と相関した。免疫の回復は複雑で、重症における深く持続した細胞性異常が変化した炎症性応答と相関していて、TNF と IL-6 のサイトカインによって起こされるシグネチャーを置き換えている、増加した酸化的リン酸化と相関するシグネチャーを伴っていた[964]。

◎米国の研究者は、軽症（外来）から危篤で死亡までの範囲の重症度の 34 人の COVID-19 患者からの T 細胞を解析した。死亡した患者と比較して、重症 COVID-19 から回復した患者は、Spike 特異的 CD127+Th1 細胞が増加していて、恒常的に増殖の可能な SARS-CoV-2 特異的 T 細胞数が上昇していて増加していた。対照的に、致死的な COVID-19 では SARS-CoV-2 Spike 特異的調節性 T 細胞数と IL6+CD8+T 細胞が上昇していて、経時的な検体採取で調べられた、活性化されたバイスタンダーCXCR4+T 細胞の時間依存性の段階的拡大が認められた[965]。
［重症 COVID-19 患者の肺における炎症性 CXCR4+T 細胞の増加した割合とともに、これらの結果は、バイスタンダー効果で活性化された肺に存在する T 細胞が免疫病理に寄与するが、一方で、強い非抑制性の SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答が病原性を抑え、重症 COVID-19 からの回復を促進しているというモデルを支持する。］

◎UCSF の研究者らは、PCR で確認された 70 人の確認された SARS-CoV-2 感染者で、SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答，炎症の可溶性マーカー，抗体レベルと中和能を経時的に調べた。参加者は疾患と回復に幅があり、何人かは唾液に持続するウイルス排出があり、多

---

963 V. Mallajosyula, et al. CD8+ T cell specific for conserved coronavirus epitopes correlate with milder disease in COVID-19 patients. Sci Immunol, 6, 61, eabg5669, July 1, 2021.
964 L. Bergamaschi, et al. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8+ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. Immunity, 54, 6, 1257-1275.E8, June 8, 2021.
965 J. Neidleman, et al. Distinctive features of SARS-CoV-2-specific T cells predict recovery from severe COVID-19. Cell Reports, 36, 3, 109414, July 20, 2021.

くは SARS-CoV-2 感染の急性後後遺症（post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection：PASC）を経験していた。T 細胞応答は 9 ヵ月まで安定したままだった。早期の CD4+T 細胞免疫応答の大きさは、初回感染の重症度と相関していたが、事前に存在する肺疾患は独立に、より高い長期の SARS-CoV-2 特異的 CD8+T 細胞応答と相関していた。COVID-19 発症後 4 ヵ月の PASC の患者の中では、ヌクレオカプシド（N）ペプチド・プール刺激への応答において、CD8+T 細胞のより低い割合が脱顆粒のマーカーである CD107a を発現していて、N 特異的 IFNγ産生 CD8+T 細胞がより迅速に減衰していた。中和抗体レベルは SARS-CoV-2 特異的 CD4+T 細胞応答と強く相関していた[966]。

◎COVID-19 患者の免疫プロファイルは、内因性及び獲得性免疫の両方で無数の変化を明らかにしている。しかし、それらの変化は SARS-CoV-2 に特異的なのか、重症肺炎患者横断的に共通した一般的な炎症性応答によって起こるのかは分かっていない。独仏の研究者は、重症 COVID-19 の患者（n=121）と非 SARS-CoV-2 肺炎で ICU に入院した患者（n=25）及び健常者（n=21）の免疫プロファイルを、経時的な高次元単一細胞スペクトラル・サイトメトリーとアルゴリズムに従った解析を用いて比較した。COVID-19 と非 COVID-19 肺炎は、両方とも増加した緊急の骨髄造血を起こしていて、獲得免疫の麻痺の特徴を示していた。GM-CSF+T 細胞は、病原体から独立した重症呼吸器症候群の特徴だった。しかし、T 細胞の消耗と早期の障害された抗ウイルス応答を示唆する病理学的免疫シグネチャーは COVID-19 に限られていた。単一細胞のプロファイリングと、予測された SARS-CoV-2 ペプチドが患者の HLA に結合する能力のプロファイルを統合することにより、更に、COVID-19 の免疫病理を障害されたウイルスの認識に結び付けた。臨床的な解釈へ向かっては、循環している NKT 細胞の頻度が（重症では頻度が低下）、患者の転帰を予測するバイオマーカーとなった[967]。

◎重症 COVID-19 の基底にあるメカニズムは良く分かっていないままである。ハーバード大学の研究者らは、306 人の COVID-19 の患者と 78 人の症候性の対照者において、数千の血漿タンパクを経時的に調べ、COVID-19 に結び付く免疫及び非免疫タンパクを明らかにした。血漿プロテオームのデータを公開されている scRNAseq のデータセットを用いて解析することで、循環している免疫細胞と組織細胞の寄与が明らかになった。患者の 16%では非典型的で炎症は減少していたが、匹敵する悪い転帰だった。重症 COVID-19 は不均一な血漿プロテオミック応答と相関していた。死亡した患者を重症から生存した患者と比較

---

[966] M. J. Peluso, et al. Long-term SARS-CoV-2-specific immune and inflammatory responses in individuals recovering from COVID-19 with and without post-acute symptoms. Cell Reports, 36, 109518, August 10 (online), 2021.
[967] S. Kreutmair, et al. Distinctive immunological signatures discriminate severe COVID-19 from non-SARS-CoV-2-driven critical pneumonia. Immunity, 54, 7, 1578-1593.e5, July 13, 2021.

すると、外分泌膵プロテアーゼなどの生存と相関した動態的な免疫細胞由来及び組織関連タンパクが同定された。ウイルスが感染した肺上皮細胞の死は、重症の鍵となる特徴だった。肺の単球／マクロファージが T 細胞活性化を起こし、一緒になって上皮障害を起こしていた。由来する組織特異的及び細胞タイプに特異的な細胞内死亡シグネチャー，ACE2 発現，これらのデータを用い、臓器の損傷は感染の直接の、または間接の効果によるか否かを推測した。骨髄細胞，上皮細胞，T 細胞の相互作用が組織損傷を起こすモデルを提唱した [968]。

◎ウイルスに特異的な液性及び細胞性免疫は、宿主をウイルス感染から守るために相乗的に働く。シンガポールの研究者は、12 人の症候性の急性 SARS-CoV-2 感染の患者を発症から回復または死亡までウイルス学的・免疫学的パラメータの動的な変化を経時的に調べた。呼吸器系の SARS-CoV-2 のウイルス RNA を、ウイルスの構造タンパク（核タンパク［NP］，膜タンパク［M］，ORF3a，spike）及び非構造タンパク（ORF7/8，NSP7，NSP13）に特異的な抗体と循環 T 細胞と並行して、定量化した。液性応答の迅速な誘導と量は疾患重症度の上昇と相関していたが、早期の IFN-γ分泌 SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の誘導は軽症で、ウイルスの消失が促進している患者に認められた [969]。
［早期の機能的 SARS-CoV-2 特異的 T 細胞の予後への重要性を支持する。］

◎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 [970]。
［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。］

---

[968] M. R. Filbin, et al. Longitudinal proteomic analysis of plasma from patients with severe COVID-19 reveal patient survival-associated signatures, tissue-specific cell death, and cell-cell interactions. Cell Reports Med, 2, 5, 100287, May 18, 2021.
[969] A. T. Tan, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19. Cell Reports, 34, 108728, February 9, 2021.
[970] E. Stephenson, et al. Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19. Nat Med, April 20 (online), 2021.

＜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 [971]。

［SARS-CoV-2 は強くて広範な高度に機能を持つ記憶 T 細胞応答を誘導しており、自然暴露や感染が、重症 COVID-19 の再発性発症を防ぐことを示唆する。Spike タンパクと膜タンパクのどちらかに対する交差反応性の可能性を持つ T 細胞応答は、SARS-CoV-2 流行前の健常供血者の 28%で認められたが、ヌクレオカプシド・タンパクに対する反応性は認められなかった。これら 3 つのタンパクのどれかに対する最高応答頻度は、重症 COVID-19 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 [972]。

◎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

---

[971] T. Sekine, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. Cell, 183, 1, 158-168.E14, October 1, 2020.
[972] 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.

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 [973]。

☆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 [974]。
［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 [975]。

---

[973] 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.
[974] I. Shulien, et al. Characterization of pre-existing and induced SARS-CoV-2-specific CD8+T cells. Nature Med, November 12 (online), 2020.
[975] T. Bilich, et al. T cell and antibody kinetics delineate SARS-CoV-2 peptides

［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 に対する免疫は疾患抑制に非常に重要であるが、減衰する免疫が再感染を起こし易くするかもしれないとの懸念がある。英国の研究者は、感染後 6 ヶ月における 100 人の供血者における SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答の大きさと表現型を解析した。T 細胞応答は、ELISPOT 及び／または細胞内サイトカイン染色で全供血者で存在しており、強い IL-2 サイトカイン発現を伴う CD4+優位の T 細胞応答の特徴だった。症候性感染を経験した供血者では T 細胞応答の中央値は 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ていた。Spike タンパクと核タンパク／膜タンパクへの T 細胞応答はピークの抗体レベルと相関していた。更に、核タンパク特異的 T 細胞のより高いレベルは、核タンパク特異的抗体レベルの保存と相関していたが、そのような相関は、spike タンパクに特異的な応答では認められなかった [976]。
［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。］

◎SARS-CoV-2 に対する防御的免疫応答が経時的に、どのように進展するかを理解するために、イタリアの研究者は、感染中と感染後の軽症と重症の COVID-19 患者の PBMCs についての表現型，転写産物，レパートリーの解析を統合し、健常供血者と比較した。或る 1 型 IFN 応答シグナチャーは、感染中の重症患者の全免疫細胞を特徴付けた。液性免疫主として RBD と N タンパクに対する IgG の産生によって支配されていて、中和抗体価は感染後に疾患重症度と共に増加していた。非典型的な FCRL5+T-BET+記憶サブセットを含む記憶 B 細胞は感染中に、特に軽症患者で増加していた。エフェクター記憶 CD8+細胞の頻度の有意な低下は、重症疾患の特徴だった。それらの障害にもかかわらず、CD8+T 細胞の強いクローン性増大が確認され、一方、CD4+T 細胞の増大はより小さく $T_{cm}$ 及び $T_H2$ 様表現型へ向かって偏していた。MAIT 細胞もまた増大していたが、軽症の患者でだけだった。最終的に分化した CD8+GZMB+エフェクター細胞は感染中及び感染後の両方でクローン性に増大したが、CD8+GZMK+リンパ球は感染後により増大し、真正な（*bona fide*）記憶前駆エフェクター細胞を表現していた。TCR のレパートリー解析では、SARS-CoV-2 特異的細胞を含む、高度に増殖している T 細胞クローン型だけが感染後に維持されていて、CD8+GZMB+及び GZMK+サブセットとの間で共有されていた [977]。

---

mediating long-term immune responses in COVID-19 convalescent individuals. Sci Transl Med, 13, 590, abf7517, April 21, 2021.
[976] J. Zuo, et al. Robust SARS-CoV-2-specific T cell immunity is maintained at 6 months following primary infection. Nat Immunol, 22, 620-626, May 2021.
[977] S. Notarbartolo, et al. Integrated longitudinal immunophenotypic, transcriptional and repertoire analyses delineate immune responses in COVID-19 patients. Sci Immunol, August 10 (first release), 2021.

◎回復した供血者からの SARS-CoV-2 特異的記憶 T 細胞を、受動的細胞免疫療法としての使用するスペインの研究では、2020 年 9 月～11 月に第 1 相用量漸増単施設試験が行われ、中等症／重症 COVID-19 症例に対する養子細胞療法として SARS-CoV-2 特異的 T 細胞を含む CD45RA-記憶 T 細胞の注入の安全性と実施可能性を評価した。肺炎及び／またはリンパ球減少のある患者で、少なくとも 1 つの HLA 抗原が供血者と一致する 9 人の患者が注入を受けた。最初の 3 人は最も低い用量（$1\times10^5$ 細胞/kg）の CD45-記憶 T 細胞を投与され、続く 3 人は中等量（$5\times10^5$ 細胞/kg）を投与され、最後の 3 人は最も高い用量（$1\times10^6$ 細胞/kg）を投与された。国家早期警告スコアと 7 カテゴリー・ポイント通常スケールで測定した全患者の臨床状態は、注入後 6 日で改善した。重篤な有害事象は報告されなかった。炎症性パラメータは注入後安定していて、参加者はこの治療後 2 週間でリンパ球が回復した[978]。

［回復者の CD45-記憶 T 細胞を用いた中等症／重症の COVID-19 の治療は実施可能で安全だった。］

☆☆SARS-CoV-2 へ暴露された可能性のある人は必ずしも PCR や抗体検査で陽性となるわけではなく、何人かは抗体陽性となる前に臨床に至らない感染を排除していると考えられる。T 細胞は SARS-CoV-2 や他のコロナウイルスの感染の迅速な排除に寄与出来る。英国の研究者は、SARS-CoV-2 に対して交差防御的である可能性のある事前に存在する記憶 T 細胞の応答が、in vivo で速やかなウイルスの抑制を支持し、感染を失敗させると仮定した。繰り返し PCR，抗体結合，中和が陰性のままでいる集中的にモニターされた医療従事者（HCW）（抗体陰性 HCW：SN-HCW）において、早期に転写された複製転写産物複合体（RTC）に対する T 細胞を含む、SARS-CoV-2 反応性 T 細胞を測定した。SN-HCW は、未暴露のパンデミック前のコホートと比較して、より強い、より多重特異的な記憶 T 細胞を有し、また、検出可能な感染後の人（適合同時期コホート）に認められた構造的タンパク優位な応答に比べ、より頻繁に RTC に向かっていた。最も強い RTC に特異的な T 細胞を持つ SN-HCW では SARS-CoV-2 の強い早期の内因性のシグネチャーである IFI27 が上昇していて、失敗した感染を示唆していた。RTC 内の RNA ポリメラーゼは、人季節性コロナウイルス（HCoV）と SARS-CoV-2 のクレードに横断的なシークエンス保存の高い最大の領域だった。RNA ポリメラーゼは、調べた領域の中では、パンデミック前のコホートと SN-HCW からの T 細胞によって選好的に標的とされていた。HCoV 変異株を交差認識する RTC 抗原決定基特異的な T 細胞が、SN-HCW で同定された。豊富な事前に存在する RNA ポリメラーゼ特異的 T 細胞は in vivo で増殖し、明らかな SARS-CoV-2 感染と比較して、推定

978 A. Pérez-Martínez, et al. Phase I dose-escalation single centre clinical trial to evaluate the safety of infusion of memory T cells as adoptive therapy in COVID-19 (RELEASE), EClinMed, 39, 101086, September 1, 2021.

的な失敗した感染の後に、記憶応答において選好的に蓄積していた[979]。

（6）自然免疫

◎スタンフォード大の研究者らは、重症 COVID-19 の免疫病理と防御性免疫につながる末梢性の免疫細胞の経路を明らかにするため、7 人の COVID-19 入院患者（4 人は ARDS）と 6 人の対照健常人で、末梢血単核細胞の単一細胞 RNA シークエンスを行った。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，class Ⅱ HLA の抑制性調節を認めた。γσ T 細胞と形質細胞様樹状細胞は COVID-19 の全患者で枯渇していたが、通常の樹状細胞（CD16+モノサイト）と NK 細胞は、4 人の ARDS 患者だけで顕著に減少していた。また、人工呼吸を要する ARDS の患者では、FCGR3B や CXCR2 などの正規のマーカーを欠いていて、通常は好中球の前駆細胞と関連する遺伝子を発現している、形質芽細胞と密接に関連した非定型的な好中球の発達を認めた。特に、抹消の単核球やリンパ球は、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[980]。

☆☆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[981]。

☆ペンシルバニア大学の研究者は、7 人の中等症の、28 人の重症の SARS-CoV-2 患者と 7 人の回復患者及び 12 人の健常者の血液検体を集め、COVID-19 患者の免疫学的な混乱を包括的に調べた。重症 COVID-19 患者では、健常者（$p<0.0001$）と中等度の重症度の COVID-19 患者（$p=0.0046$）と比較して有意に好中球の割合が増大していた。様々な免疫系統の幅広い誘導と活性化が同定され、T 細胞の活性化，形質芽細胞の少数クローンの増殖，内因性

---

979 L. Swadling, et al. Pere-existing polymerase-specific T cells expand in abortive seronegative SARS-CoV-2. Nature, November 10 (online), 2021.
980 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.
981 T. Takahashi, et al. Sex differences in immune responses that underline COVID-19 disease outcomes. Nature, 581, 315-320, 2020.

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 [982]。

［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 NFκB 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 [983]。

☆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-

---

[982] L. Kuri-Cervantes, et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. Science Immunol, July 15(first release), 2020.
[983] 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.

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 [984]。

☆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 [985]。

☆スウェーデンとフィンランドの研究者は、37 の COVID-19 成人患者のシステム・レベルの血液の免疫モニタリングを行い、急性期から回復期まで 14 までの血液検体について経過を追った。IFN-γ－好酸球の基軸が肺の過剰炎症に先立って活性化しており、細胞－細胞間の共調節も疾患の異なる時期の間で変化していた。好塩基球は急性期には枯渇しているが、回復期には回復し、好塩基球のレベルは B 細胞によって産生される SARS-CoV-2 に対する IgG の抗体価と有意に相関していた。一方、IL-6 や IFN-γ は液性応答と逆相関した。回復期の免疫系の軌跡は、重症 COVID-19 患者で共有されていた [986]。

☆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

---

[984] J. Schulte-Schrepping, et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. Cell, August 5 (online), 2020.
[985] A. Silvin, et al. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. Cell, August 5 (online), 2020.
[986] L. Rodriguez, et al. Systems-level immnomonitoring from acute to recovery phase of severe COVID-19. Cell Report Med, August 5 (online), 2020.

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 [987]。

☆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 [988]。

◎NK（natural killer）細胞は急性ウイルス性感染に応答するエフェクター・リンパ球であるが、また、免疫病理にも関与する。カロリンスカ大学では、28 色のフロー・サイトメトリーを用いて、COVID-19 の患者の末梢血サブセットの異なるサブセットから強い NK 細胞活性化を認めた。このパターンは、COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液中の NK 細胞の単一細胞 RNA シークエンスのシグネチャーにも反映されていた。末梢血 NK 細胞の教師無し高次元解析では、疾患重症度と繋がる NK 細胞の明らかな免疫型を同定した。これらの免疫型の特徴は、重症疾患の患者の循環における獲得された NK 細胞の増加した存在を反映している、パーフォリン，NKG2C，Ksp37 の高発現だった。最後に、COVID-19 の様々な疾患状態で $CD56^{bright}$NK 細胞の備えを認め、それは炎症性可溶性因子の明白なタンパクとタンパクの相互作用網によって起こされていた [989]。

☆COVID-19 は遷延した呼吸器不全と高い死亡率と相関した ARDS を引き起こすが、肺損傷の機械的基礎は十分に分かっていない。ドイツの研究者は、機能的単一細胞ゲノミクス，免疫組織，電子顕微鏡を用いて、COVID-19 の ARDS の患者の 2 つのコホートで、肺の免疫応答と肺病理を解析した。COVID-19 の ARDS の間に、線維化促進性の転写表現型を獲得した CD163 発現単球由来マクロファージの蓄積が認められた。豊富な遺伝子セットと電算機データの統合により、COVID-19 に関係したマクロファージと特発性肺繊維症で同定される線維化促進性マクロファージの間の有意な類似性が明らかになった。COVID-19 の ARDS は肺繊維症の臨床的，画像的，組織病理的，超構造的特徴と相関していた。ヒト単球の SARS-CoV-2 への暴露は、*in vitro* において同様の線維化促進性表現型（転写差物及びタ

---

[987] 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.
[988] A. G. Laing, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes association with poor prognosis. Nature Med, 26, 1623-1635, 2020.
[989] C. Mancourant, et al. Natural killer cell immunetypes related to COVID-19 disease severity. Science Immunol, August 21（first release）, 2020.

ンパク）を誘導するのに十分であったが、インフルエンザ A やウイルス・アナログへの暴露ではそうではなかった [990]。
［SARS-CoV-2 は線維化促進性のマクロファージの応答と明かな繊維増殖性の ARDS を起こす。］

◎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 [991]。
［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。］

○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 [992]。
［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。］

---

[990] D. Wendisch, et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. Cell, November 26 (online), 2021.
[991] E. R. Mann, et al. Longitudinal immune profiling reveals key myeloid signatures associated with COVID-19. Science Immunol, September 17 (first release), 2020.
[992] 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.

◎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 [993]。

☆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 [994]。

○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

---

[993] X. Ren, et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single cell transcriptome atlas. Cell, February 3 (online), 2021.
[994] C. Liu, et al. Time-resolved system immunology reveals a late juncture linked to fatal COVID-19. Cell, February 10 (online), 2021.

象の発生と相関していた[995]。
［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。］

☆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[996]。
［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。］

◎最早期の時点を含む内因性免疫系の経時的解析は、COVID-19 の免疫病原性及び臨床的経過を理解するために必須である。欧米の研究者は、単一細胞トランスクリプトームとプロテオノームを機能性研究と共に用い、4 つの独立したコホートからの 205 人（403 検体，発症後 2～41 日）の NK 細胞の特徴を詳細に調べた（コホート 1 で主要解析，コホート 2～4 で検証）。早期の重症 COVID-19 では、IFN-α の血漿レベルが上昇するとともに、INK 細胞の ISGs と IFN-α シグナリングに関与する他の遺伝子の発現が上昇していたが、中等症では、TNF が誘導する遺伝子の上方制御が認められた。NK 細胞は抗 SARS-CoV-2 活性を発揮するが、機能的に重症 COVID-19 を悪化させた。更に、NK 細胞は障害された抗線維活性を示すため、NK 細胞の機能障害は重症 COVID-19 における線維性肺疾患の進展に関与していると考えられた[997]。
［重症及び中等症の COVID-19 における、それぞれ選好的な IFN-α 及び TNF の応答を認め、IFN-α が誘導した NK 細胞応答が悪い疾患の転帰と相関していた。］

☆軌を外れたサイトカインと免疫細胞のネットワークは、臓器損傷と COVID-19 の重症度

---

995 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.
996 R. A. Grant, et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. Nature, January 11 (online), 2021.
997 B. Kramer, et al. Early IFN-α signatures and persistent dysfunction are distinguishing feature of NK cells in severe COVID-19. Immunity,

の原因である。欧米の研究者は、SARS-CoV-2 が、他のウイルスと同様、感染した細胞において主要なストレスへの応答としての細胞老化を起こすことを示した。ウイルスが誘導した老化（VIS）は他の細胞老化の形式と鑑別が難しく、炎症促進性サイトカイン，細胞外マトリックス活性因子、凝固促進性仲介物から成る老化関連分泌表現型（SASP）を伴っていた。COVID-19 の患者は気道上皮の場で（in situ）老化のマーカーを表示していて、血清の SASP 因子のレベルが上昇していた。感染を起こした肺組織でのマクロファージや好中球の浸潤，上皮損傷，広範な血栓症などの COVID-19 の特徴を反映して、in vitro 検査では、SASP を連想させる分泌を伴うマクロファージの活性化，補体溶解と SASP を増幅する上皮の 2 次的老化，好中球細胞外トラップ（NET）の形成，VIC 細胞の上澄に応答した血小板と凝固カスケードの活性化が認められ、SARS-CoV-2 が誘導した老化を示していた。ハムスターとマウスの SARS-CoV-2 モデルでは、ノビクラックス（Novitocrax）やダサチニブ／クエルセチン（Dasatinib/Quercetin）のような老化細胞除去薬（Senolytics）は、選択的に VIS 細胞を除去し、COVID-19 を連想させる肺疾患を緩和し、炎症を減少させた [998]。［VIS を COVID-19 関連サイトカインの漸増化と臓器損傷の病的トリガーとして示し、ウイルスが感染した細胞の老化細胞除去的標的化を、SARS-CoV-2 と恐らく他のウイルス感染に対する新たな治療法として示唆する。］

☆SARS-CoV-2 は COVID-19 を起こす一本鎖 RNA ウイルスである。急性で頻繁な自己完結的な経過を考慮すると、自然免疫系の構成要素がウイルス複製を抑制する中心で、臨床的転帰を決定していると考えられる。NK 細胞は、RNA ウイルスを含む幅広い範囲のウイルスに対して顕著な活性を持つ内因性リンパ球である。活性化された「獲得」表現型の NK 細胞の表出が増加していたが、NK 細胞の機能は COVID-19 の間に変化したと考えられる。ドイツの研究者らは、COVID-19 におけるウイルス量の減衰は NK 細胞の状態と相関し、NK 細胞は感染した標的細胞を認識することによって SARS-CoV-2 の複製を抑制していることを示した。重症 COVID-19 では、細胞障害性エフェクター分子の発現が高いにもかかわらず、NK 細胞はウイルス抑制，サイトカイン産生，細胞仲介性細胞障害が顕著に欠損していた。全体の COVID-19 の疾患スペクトラムの時間経過に沿った NK 細胞の単一細胞 RNA シークエンス（scRNA-seq）では、独特の遺伝子発現シグネチャーが明らかになった。インターフェロンで動かされた NK 細胞の活性化の転写ネットワークは、優位な TGF β の応答によって重ね合わされ、細胞－細胞接着，顆粒エクソサイトーシス，細胞仲介性細胞障害に関連する遺伝子の減少した発現を伴っていた。重症 COVID-19 では、TGF β の血清レベルは感染の最初の 2 週間の間のピークとなり、これらの患者から得た血清は、TGF β 依存性に深く NK 細胞の機能を阻害した [999]。

---

[998] S. Lee, et al. Virus-induced senescence is driver and therapeutic target in COVID-19. Nature, September 13 (online), 2021.
[999] M. Witkowski, et al. Untimely TGFβ responses in COVID-19 limit antiviral

［適時でない TGF β の産生が重症 COVID-19 の指標であり、NK 細胞の機能とウイルスの抑制を阻害すると考えられる。］

（7）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 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 [1000]。

［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 [1001]。

［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

---

functions of NK cells. Nature, October 25 (online), 2021.

[1000] 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.

[1001] J. Major, et al. Type I and Ⅲ interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. Science, June 11 (first release), 2020.

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[1002]。
［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[1003]。
［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[1004]。

◎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

---

[1002] A. Broggi, et al. Type Ⅲ interferons disrupt the lung epitherial barrier upon viral recognition. Science, June 11 (first release), 2020.
[1003] J. Hadjadj, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patinets. Science, 369, 6504, 718-724, August 7, 2020.
[1004] A. J. Combes, et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. Nature, 591, 124-130, 2021.

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 [1005]。

☆☆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 [1006]。

☆高濃度（1/10 に希釈された血漿で 10 ng/mL）の IFN-α及び／または IFN-ωを中和する循環している自己抗体（auto-Abs）が危機的な COVID-19 肺炎の 10%の患者で見付かっているが、無症候感染の人では認められていない。国際研究において、危機的 COVID-19 の 3,595 人の患者の 13.6%で、100 倍低い、より生理学的濃度（1/10 に希釈された血漿で 100 pg/mL）の IFN-α及び／または IFN-ωを中和する auto-Abs を検出し、そのうち 80 歳を超える 374 人の患者では 21%で、重症 COVID-19 の 522 の患者では 6.5%だった。これらの抗体は 1124 人の死亡した患者（年齢 20 日～99 歳，平均 70 歳）の 18%でも検出された。更に、別の危機的 COVID-19 の患者の 1.3%と死亡した患者の 0.9%で、高濃度の IFN-βを中和する auto-Abs が認められた。また、一般人口の未感染者の 34,159 人の中で、高濃度の IFN-α及び／または IFN-ωを中和する auto-Abs が 18 歳～69 歳の 0.18%，70 歳～79 歳の 1.1%，80 歳超の 3.4%で認められることを示した。その上、10,778 人の未感染の人で低い濃度を中和する auto-Abs を持つ人の割合は、より大きく、70 歳未満の人の 1%，70 歳～80 歳の 2.3%，80 歳超の 6.3%だった。対照的に、IFN-βを中和する auto-Abs は年齢とともに頻度が上がることは無かった [1007]。

［I 型 IFNs を中和する auto-Abs は SARS-CoV-2 の感染に先立ち、70 歳以上では急に存在

---

[1005] Z. Zhou, et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. Cell Hosts Microbe, May 4 (online), 2020.
[1006] P. Bastard, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science, 370, 6515, eabd4585, October 23, 2020.
[1007] P. Bastard, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ～4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ～20% of COVID-19 deaths. Sci Immunol, 6, 62, eabl4340, August 19, 2021.

率が高まる。それらは 80 歳を超える危機的 COVID-19 症例と全死亡 COVID-19 症例の両方で約 20%を占める。]

☆☆COVID-19 では、過剰な方向性を誤った宿主免疫応答によって特徴付けられる広範囲の臨床表現型を示す。重症疾患における病理学的な内因性免疫活性化は良く分っているが、自己抗体の疾患進行に及ぼす影響は良く分っていない。エール大学では、Rapid Extracellular Antigen Profiling（REAP）と呼ばれる自己抗体（AAb）の高速発見技術を用いて、194 人の SARS-CoV-2 に感染した COVID-19 患者と医療従事者について 2770 の細胞外及び分泌タンパクのスクリーニング（“エクスプロテノーム”）を行った。COVID-19 患者では、感染していない対照者と比較して自己抗体の反応性が劇的に増加していて、サイトカイン，ケモカイン，補体成分，細胞表面タンパクなどの免疫調節性タンパクに対する自己抗体が高率に存在していた。これらの自己抗体は、免疫受容体シグナリングを阻害し、末梢の免疫細胞構成を変えることによって、免疫機能と混乱させ、ウイルス抑制を障害していて、これらの自己抗体のマウスの代理では、SARS-CoV-2 感染のマウスモデルで疾患重症度を悪化させた。組織関連抗原に対する自己抗体の解析では、特異な臨床的特徴と疾患重症度との相関を認めた [1008]。
［免疫機能に多様な影響を持ち、臨床的結果に相関する、COVID-19 におけるエクスプトテノーム指向性の自己抗体の病理学的な役割が明らかになった。]

◎I 型 IFNs に対する中和自己抗体が危機的な COVID-19 の患者の一部で認められている。しかし、それらの自己抗体の保有率，疾患重症度スケール横断的な経時的な動態，循環血液中の白血球への機能的影響は明かではない。UCSF の研究者らは、COVID-19 の 284 人の患者で、危機的患者の 19%及び重症患者の 6%の末梢血検体における I 型 IFN 特異的自己抗体を認めた。中等症の患者では I 型 IFN 自己抗体は認められなかった。COVID-19 の 54 人の患者と 26 人の対照者からの 600,000 を越える末梢血単核細胞の、多重単一細胞抗原決定基と転写産物のシークエンスを用いた経時的プロファイリングでは、危機的患者の骨髄細胞における I 型 IFN 刺激遺伝子（ISG-I）の欠損が明らかになった。このことは、特に、I 型 IFN に特異的な自己抗体を産生している危機的患者から分離された樹状細胞集団において明らかだった。更に、危機的患者から分離された単球の表面上において、抑制性受容体である白血球関連免疫グロブリン様受容体 1（LAIR1）の発現が疾患経過の早い段階で上昇していた。LAIR1 の発現は COVID-19 の患者では ISG-I 発現応答と逆相関していたが、健常対照者では発現していなかった。危機的 COVID-19 患者において認められる、I 型 IFN 特異的自己抗体を伴う、または伴わない ISG-I 応答の欠失は、収束のメカニズムを通じて

---

[1008] E. Y. Wang, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. Nature, 595, 283-288, 2021.

の ISG-I 抑制が関わる疾患病原性のモデルの統合を支持する [1009]。

☆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 [1010]。
［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。］

◎I 型 IFN 免疫の常染色体による先天的な過誤と、これらのサイトカインに対する自己抗体は、危機的 COVID-19 肺炎症例の少なくとも 10%の基底にある。国際研究では、説明されていない危機的 COVID-19 肺炎の 0.5～99 歳（平均 52.9 歳）の 12,02 人の男性患者のコホートからの、7～71 歳（平均 36.7 歳）の 16 人の無関係な男性において、非常に稀な、生化学的な有害な X 連鎖 *TLR7* の変異を報告した。1.3～102 歳（平均 38.7 歳）の無症候または軽症の 331 人の男性では、1 人も、そのような *TLR7* 変異を持っていなかった（$p=3.5\times10^{-5}$）。SARS-CoV-2 に感染した指標患者の半接合体の 5 人の親類の表現型は、無症候または軽症の感染（n=2，5 歳と 38 歳），中等症肺炎（n=1，5 歳），重症肺炎（n=1，27 歳），危機的肺炎（n=1，29 歳）だった。重症 COVID-19 肺炎の 262 人の男性コホート（平均 51.0 歳）の 2 人の少年（7 歳と 12 歳）が有害な TLR7 の変異だった。一般男性人口における有害な *TRL7* の変異の半接合体の累積的アレル頻度は、$6.5\times10^{-4}$ 未満だった。また、患者からの血液の B 細胞系と骨髄細胞サブセットは TLR7 の刺激に応答せず、これは野生型 *TLR7* によって救済された表現型だった。患者の血液の形質細胞様樹状細胞（pDCs）は、SARS-CoV-2 へ応答して低レベルの I 型 IFNs を産生した [1011]。
［X 連鎖伴性 TLR7 欠損は、危機的 COVID-19 の高度に浸透した遺伝的原因で、60 歳以下の患者の 1.8%に認められる。ヒト TLR7 と pDCs は、呼吸器系における SARS-CoV-2 に対する防御的な I 型 IFN の免疫に必須である。］

---

[1009] M. G. P. van der Wijst, et al. Type I interferon autoantibodies are associated with systemic immune alteratons in patients with COVID-19. Sci Transl Med, August 24 (online), 2021.
[1010] Q. Zhang, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science, September 24 (first release), 2020.
[1011] T. Asano, et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ～1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. Sci Immunol, August 19 (online), 2021.

◎内因性免疫応答は、サイトカインやケモカインの放出を通じて、感染の認識や制御に非常に重要である。しかし、SARS-CoV-2 などの幾つかの感染の重症病理は、過剰活動性のサイトカインの放出，またはサイトカイン・ストームによって起こされる。COVID-19 の間に炎症促進性サイトカインやケモカインの産生を活性化する内因性感知機構（sensor）は、良く分かっていない。米国の研究者は、*TLR2* と *MYD88* の両方の発現が COVID-19 の疾患重症度と相関していることを報告した。機械的には、TLR2 と Myd88 はβ-コロナウイルスが起こす炎症性応答に必要で、TLR2 に依存するシグナリングが、ウイルスの侵入とは独立に、コロナウイルス感染の間、炎症促進性サイトカインの産生を誘導した。TLR2 は、そのリガンドとして、SARS-CoV-2 エンベロープ・タンパクを感知した。更に、in vivo で TLR2 シグナリングを阻止すると、SARS-CoV-2 感染の病原性に対して防御を提供した [1012]。
［β-コロナウイルスの感知と炎症性サイトカインの産生の分子的メカニズムの理解を提供する。］

○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 [1013]。
［重症 COVID-19 における免疫異常の独特のパターンは、IL-6 を介する HLA-DR の低発現とリンパ球減少で、持続するサイトカイン産生と過剰炎症を伴っていた。］

◎韓国の研究者は、重症の COVID-19 を引き起こす因子を同定するため、健常人，軽症と重症の COVID-19 患者，重症インフルエンザから得られた末梢血単核細胞（PBMCs）を用いて、単一細胞 RNA シークエンスを行った。COVID-19 の患者は PBMCs の中の全ての種類の細胞にわたって過剰炎症性のシグネチャーが認められ、特に、重症インフルエンザと比較して、TNF/IL-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 [1014]。

---

[1012] M. Zheng, et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. Nat Immunol, 22, 829-838, July 2021.
[1013] E. J. Giamarellos-Bourboulis, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. Cell Host Microbe, 27, June 10, 2020.
[1014] 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

［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[1015]。

☆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[1016]。

◎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

---

(online), 2020.

[1015] 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.

[1016] C. Lucas, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. Nature, 584, 463-469, 2020.

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 [1017]。
［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。対照的に、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死亡の発生率と相関した [1018]。
［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。］

---

[1017] D. Shin, et al. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity. Nature, July 29 (online), 2020.
[1018] 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.

〇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 [1019]。

☆重症 COVID-19 は免疫介在物質の過剰産生の特徴を持つが、I 型（IFN-I）及びⅢ型インターフェロン（IFN-Ⅲ）ファミリーの役割については議論がある。欧米の研究者は、COVID-19 の患者の呼吸器経路に沿って IFNs の産生を調べ、高レベルの IFN-Ⅲ, より低い程度で IFN-I が、高いウイルス量の患者の上部気道の特徴で、疾患のリスクや重症度を低下させていることが分かった。IFN-αβ／λは 70 未満ではウイルス量とともに増加したが、70 歳以上では変わらなかった。上皮細胞は効果的に防御的直久 IFN-λ1 を産生したが、一方、古典的樹状細胞は IFN-λ2, 3 を産生した。IFN-I ではなく、特定の IFN-Ⅲのメンバー（IFN-λ1 とλ3）の産生が、軽症の病態の患者を示し、SARS-CoV-2 に対して防御する遺伝子（ISGs）の転写産物を効果的に駆動した。対照的に、他の感染症や非感染性の肺病理の患者と比較して、重症 COVID-19 の患者では、下気道における IFNs（IFN-αβとλ2）が過剰発現していて、アポトーシスの増加と増殖の減少と相関する遺伝子経路を示していた（低い ISGs と高い p53 の発現）[1020]。
［SARS-CoV-2 感染患者における IFNs の産生動態を示し、IFNs が異なる解剖学的部位で反対の役割を持つことを示す。］

（８）局所の免疫

☆SARS-CoV-2 感染への獲得免疫応答は血液で広範に調べられてきた。しかし、防御的免疫の多くの機能は組織で達成されていなければならない。米国の研究者は、10 歳～74 歳の SARS-CoV-2 抗体陽性の臓器提供者を調べることにより、感染への応答で生成された CD4+T, CD8+T, B 細胞記憶が、感染後 6 ヶ月まで骨髄, 脾臓, 肺, 多くのリンパ節（LNs）

[1019] 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.
[1020] B. Sposito, et al. The interferon landscape along the respiratory tract impacts the severity of COVOD-19. Cell, August 19 (online), 2021.

に存在することを報告した。肺と肺に関係する LNs は SARS-CoV-2 特異的記憶 T 及び B 細胞が最も存在する部位で、循環中及び全部位の組織に存在する記憶 T 及び B 細胞の間と有意に相関していた。更に、感染後 6 ヶ月まで肺関係 LNs に SARS-CoV-2 特異的胚中心を同定した。SARS-CoV-2 特異的濾胞性ヘルパーT 細胞は、肺関係 LNs と肺に豊富だった[1021]。［未来の感染に対する部位特異的防御のための SARS-CoV-2 に対する細胞性・液性免疫記憶の組織における協調を示す。］

[1021] M. M. L. Poon, et al. SARS-CoV-2 infection generates tissue-localized immunological memory in humans. Sci Immunol, 6, eabl9105, November 19, 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 [1022]。

☆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 [1023]。

［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。］

◎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

---

[1022] W. Guan, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med, February 28 (online), 2020.

[1023] Z. Wu, et al. 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.

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 [1024]。

◎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 [1025]。

◎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）[1026]。

☆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

---

[1024] 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.
[1025] R. Verity, et.al. Estimates of severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis, March 30 (online), 2020.
[1026] 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.

（オッズ比 4.16［95%CI：2.17-6.33，p<0.0001］），疲労感（オッズ比 1.56［1.01-2.41］，p=0.043），白血球数＜4,000/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 [1027]。

◎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 [1028]。

☆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 [1029]。

---

[1027] 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.
[1028] 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.
[1029] 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 [1030]。

○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 [1031]。

○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

---

[1030] 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.

[1031] 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.

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。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[1032]。

☆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[1033]。
［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）[1034]。

---

[1032] 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.
[1033] 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.
[1034] 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.

［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、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 [1035]。

［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 [1036]。

---

[1035] P. Goyal, et. al. Clinical characteristics of COVOD-19 in New York City. N Engl J Med, 382, 2372-2374, 2020.

[1036] 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.

☆ニューヨークで、3 月 1 日から 4 月 4 日までに入院した SARS-CoV-2 陽性の 5700 人のケースシリーズ（年齢の中央値 63 歳（0-107，IQR：52-7、女性 37.9%）では、最も多い併存症は高血圧 56.6%（3026）、肥満 41.7%（1737）、糖尿病 33.8%（1808）だった。トリアージの時点で、30.7%に発熱、17.3%に頻呼吸（≧24/分）を認め、27.8%が酸素吸入を受けた。呼吸器系のウイルス感染の合併が 2.1%に認められた。観察期間終了までに退院、または死亡した 2634 人の検討では、14.2%（373）（年齢の中央値 68 歳、IQR：56-78、女性 33.5%）が ICU で治療を受け、12.2%（320）が人工呼吸を受け、3.2%（81）が腎機能代替療法を受け、21%（553）が死亡した。人工呼吸を要した患者の死亡率は 88.1%だった。退院後の経過観察期間の中央値は 4.4 日（IQR：2.2-9.3）だった。2.2%（45）が観察期間中に再入院した。再入院までの期間の中央値は 3 日（IQR：1.0-4.5）だった [1037]。

☆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 [1038]。
［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

---

[1037] S. Richardson, et. al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA, 323, 20, 2052-2059, 2020.
[1038] E. Eythorsson, et. al. Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: population based cohort study. BMJ 2020; 371:m4529, November 19, 2020.

［95%CI：1.09-1.57］），慢性心疾患（1.76［1.08-2.86］），慢性肺疾患（2.94［1.48-5.84］）．IL-6 高値（1.11［1.02-1.20］/1 分位数増），D ダイマー高値（1.10［1.01-1.19］/1 分位数増）が独立に在院死と相関した[1039]。
［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[1040]。
［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

---

[1039] 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, 10239, 1763-1770, June 6, 2020.
[1040] 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.

退室し、26%（405）が死亡した。64 歳以上（786）の患者の死亡率（36%）は、63 以下（795）の患者の死亡率（21%）より有意に高かった[1041]。

◎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[1042]。

☆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[1043]。

---

[1041] 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.
[1042] 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.
[1043] 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.

［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 [1044]。

| 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

[1044] 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, 20, 9, 1034-1042, September 1, 2020.

められた。軽症のリンパ球性心筋炎と、心外膜炎の所見が、それぞれ、4 人と 2 人に認められた。肝組織では、若干の門脈近傍のリンパ形質細胞性浸潤と線維化所見が認められた。他の臓器に形態学的病理所見は無かった。特に、脳炎や中枢神経系の血管炎の所見は認められなかった。剖検時、SARS-CoV-2 は、全患者の呼吸器で検出可能だった。PCR 検査は胸水で陽性だったが、脳脊髄液では陰性だった [1045]。

◎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 [1046]。

◎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 [1047]。［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。］

---

[1045] T. Schaller, et. al. Postmortem examination of patients with COVID-19. JAMA, 323, 24, 2518-2520, 2020.
[1046] 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.
[1047] A. F. Rendeiro, et. al. The spatial landscape of lung pathology during COVID-19 progression. Nature, 593, 564-569, 2021.

☆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 [1048]。

［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 [1049]。

◎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-

---

[1048] 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.

[1049] B. T. Bradley, et. al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. Lancet, 396, 10247, 320-332, August 1, 2020.

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[1050]。

☆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[1051]。

☆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］）[1052]。

☆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

---

[1050] J. Perez-Saez, et. al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. Lancet Infect Dis, 21, 4, 9-70, April 1, 2021.
[1051] S. Bhopal, et. al. Sex differential in COVID-19 mortality varies markedly by age. Lancet, August 13 (online), 2020.
[1052] J. Manson, et. al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. Lancet Rheumatol, August 21 (online), 2020.

では、全剖検の全患者で、血栓性の症候が主要臓器の少なくとも 1 つに認められ、主に肺（89%［8/9］），心臓（56%［5/9］），腎臓（44%［4/9］）に認められた。びまん性の肺胞傷害が、肺の所見の中で最も一貫していた（全 10 例）が、器質化は長い経過の患者で認められた。血液臓器におけるリンパ球（特に CD8+T 細胞）の枯渇と血球貪食現象を認めた。急性尿細管傷害の根拠が、調べた 9 人の患者全員で認められた。主要な予期しなかった所見としては急性膵炎（22%［2/9］），副腎微小梗塞（33%［3/9］），心外膜炎（22%［2/9］），播種性ムコール症（10%［1/10］），大動脈解離（11%［1/9］），衰弱性心内膜炎（11%［1/9］）であった。ウイルスゲノムは、5 人の患者のうち 4 人で、呼吸器以外で検出された。ウイルス RNA 転写物のサブゲノムの存在により、5 人の患者のうち 3 人で、呼吸器外でウイルスの活発な複製が行われていたことが分かった [1053]。

☆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）[1054]。
［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

---

[1053] B. Hanley, et. al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. Lancet Microbe, 1, 6, E245-E253, October 1, 2020.
[1054] 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.

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。[1055]
［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

[1055] 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.

が無い中年の（35-64 歳）の患者と同程度だった [1056]。

◎インディアナ州の入院していない（市中に居住している）12 歳以上の住民の症例致死率（case fatality ratio：IFR）を推計するため、2020 年 4 月 25 日～29 日に州全体の住民無作為サンプル調査でウイルス感染と SARS-CoV-2 抗体の検査を行った研究では、2020 年 4 月 29 日までにインディアナ州では 1099 の COVID-19 による死亡が起こっており、そのうち 495 は入院していない人だった。住民サンプル検査により、研究期間における 180 の入院例を加えて 187,802 の感染例があると計算された。死亡者の平均年齢は 76.9 歳（SD 13.1）だった。全非入院者の IFR は 0.26%だった。人口統計学的に階層化された IFR は年齢，人種，民族，性で異なっていた。40 歳未満の IFR は 0.01%，60 歳以上では 1.17%だった。白人の IFR は 0.18%，非白人では 0.59%だった [1057]。
［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 [1058]。

☆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

---

[1056] J. W. Cunningham, et. al. Clinical outcomes in young US adults hospitalized with COVID-19. JAMA Intern Med, September 9 (online), 2020.
[1057] 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.
[1058] B. Schurink, et. al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. Lancet Microbe, 1, 7, E290-E99, November 1, 2020.

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 [1059]。
［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 [1060]。
［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%

---

[1059] J. C. Melms, et. al. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19. Nature, 595, 114-119, 2021.
[1060] T. M. Delorey, et. al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. Nature, 595, 107-113, 2021.

（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 [1061]。

◎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 [1062]。

◎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］）[1063]。

---

[1061] 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, 21, 2, 203-212, February 1, 2021.
[1062] 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.
[1063] 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.

☆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（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 [1064]。

☆☆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

[1064] 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.

8.8%，p<0.001）より高い再入院またはと死亡の割合だった[1065]。
［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。］

☆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[1066]。

○COVID-19 に続発する ARDS は、臨床的，生化学的，および生理学的特性においてかなりばらつきがある。2020 年 3 月 13 日～8 月 2 日に COVID-19 関連 ARDS でマサチューセッツ総合病院の集中治療室に入院した患者 263 例から収集した臨床データおよび生化学データから、多変量混合モデルによる潜在クラスモデルを用いて表現型を同定した研究では、COVID-19 関連 ARDS には 2 つの異なる表現型があり、呼吸動態の違いはわずかであるにもかかわらず生化学的特徴には大きな違いがあることがわかった。少数である表現型（クラス 2，n＝70，26.6%）では，軽度の相対的な炎症亢進を伴う凝固障害のマーカーが増加し、末梢器官の機能障害のマーカー（クレアチニン，トロポニンなど）が劇的に増加した。クラス 2 の表現型における 28 日死亡率は，クラス 1 の表現型の 2 倍以上であった（クラス 1：23.3%，クラス 2：40.0%，オッズ比 2.2［95%信頼区間 1.2-3.9］）[1067]。
［COVID-19 関連 ARDS では，表現型が異なることが確認され，呼吸生理学的にはほとんど差異がないが、全身および肺外のマーカーについては重要な差異が見られた。表現型は短期死亡率と強く関連していた。クラス 2 の表現型では凝固障害の特徴が顕

---

[1065] 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.
[1066] 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.
[1067] R. Sylvia et al. Identifying clinical and biochemical phenotypes in acute respiratory distress syndrome secondary to coronavirus disease-2019. EClinMed, 34, 100829, April 1, 2021.

著に表れており、血管機能障害は COVID-19 関連の重症疾患が臨床的に進行すること重要な役割を果たしている可能性が示唆された。]

☆アフリカ COVID-19 危篤ケア結果研究（ACCCOS）はこのパンデミックにおける死亡率と、どのような資源，基礎疾患，危篤ケア介入が相関するのかを調べることを目的とした、アフリカ（エジプト，エチオピア，ガーナ，ケニア，リビア，マラウイ，モザンビーク，ニジェール，ナイジェリア，南アフリカなど）の 64 の ICU または HCU に紹介された COVID-19 の確定または疑い成人患者についての多施設前向き観察コホート研究である。主要評価項目は、30 日目に調べられた在院死亡率だった。これらの成人患者の死亡率と相関する因子（人的・施設資源，患者の基礎疾患，危篤ケア介入など）を研究した。2020 年 5 月～12 月に、6779 人の患者が危篤ケアに紹介された。そのうち、3752 人（55.3%）の患者が入院し、10 ヵ国 64 病院からの 3140 人（83.7%）が参加した（平均年齢 55.6 歳；1890 人［60.6%］が男性）。病院には、中央値 2 人（IQR：1-4）の集中治療専門医が居て、57 施設のうちの 49（86%）で全患者に酸素測定器が利用可能だった。入院後 30 日以内の全死因在院死亡率は、48.2%（1483/3077）（95%CI：46.4-50.0）だった。死亡率と独立に相関した因子は、年齢の増加（1 歳当たりオッズ比 1.03［95%CI：1.02-1.04］），HIV/AIDS（1.91［1.13-2.79］），糖尿病（1.25［1.01-1.56］），慢性肝疾患（3.48［1.48-8.18］），慢性腎疾患（1.89［1.28-2.78］），資源不足のための入院遅延（2.14［1.42-3.22］），入院時の迅速連続臓器不全審査スコア （1 因子 1.44［1.01-2.04］；2 因子 2.0［1.33-2.99］；3 因子 3.66［2.12-6.33］），呼吸補助（高流量酸素 2.72［1.46-5.08］；CPAP 3.93［2.13-7.26］；人工呼吸 15.27［8.51-27.37］），入院後 24 時間以内の心肺停止（4.43［2.25-8.73］），昇圧剤の必要（3.67［2.77-4.86］）だった。ステロイドの治療は、生存と相関した（0.55［0.37-0.81］）。女性（0.86［0.69-1.06］）に結果の違いに相関しなかった [1068]。

☆英国の 302 の医療施設で行われた前向き多施設コホート研究では、COVID-19 なった確認された、または高度に疑われた SARS-CoV-2 感染の 19 歳以上の成人患者が対象となった。主要評価項目は、単独または COVID-19 の徴候に付随した臓器特異的診断と定義された、在院合併症の発生率だった。2020 年 1 月 17 日～8 月 4 日に、80,388 人の患者が研究対象となった。COVID-19 の管理のために入院した患者のうち、49.7%（36,367/73,197）は少なくとも 1 つの合併症があった。コホートの平均年齢は 71.1 歳（SD 18.7）で、56.0% が男性（41,025/73,197）で、81.0%（59,289/73,197）が少なくとも 1 つの基礎疾患があった。男性と 60 歳以上では合併症が起こり易かった（60 歳以上では、男性で 54.5%

[1068] The African COVID-19 Critical Care Outcomes Study (ACCCOS) investigators. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. Lancet, 397, 1885-1894, May 22, 2021.

［16,579/30,416］，女性で 48.2%［11,707/24,288］；60 歳未満では、男性で 48.8%［5179/10,609］，女性で 36.6%［2814/7689］）。腎（23.4%［17,752/73,197］），複合呼吸器（18.4%［13,486/73,197］），全身性（16.3%［11,895/73,197］）の合併症が最も頻繁だった。心血管（12.3%［8973/73,197］），神経（4.3%［3115/73,197］），消化器または肝（0.8%［7901/73,197］）の合併症も認められた[1069]。
［COVID-19 で入院した患者での合併症と悪化した機能的な結果は高率で、以前は健康だった若年層でも認められた。急性合併症は退院時の自己管理能力の減少と相関していて、神経学的合併症が最も悪い機能的結果と相関していた。］

☆一部の米国の病院では COVID-19 症例の負荷が急増したが、その COVID-19 死亡率に与えた影響は、特に、生存率の一時的な変化から独立しての影響は分かっていない。2020 年 3 月～8 月に米国の 558 病院に入院した成人 COVID-19 とコード化された患者の退院の性質を 2020 年 10 月の時点で調べた研究では、各病院月は、急増指標（COVID-19 前の病床容量と比較しての COVID-19 症例負荷の重症度で加重した測定値）のパーセンタイル順によって階層化された。急増指標が在院死またはホスピスへの退院のリスク補正オッズ比（aOR）に与える影響を、階層モデルで計算し、また、急増の属性の相互作用を調べた。米国 558 病院の COVID-19 の 144,166 人の入院患者のうち、78,144 人（54.2%）が急増指標の上位 10%の病院に入院していた。全体で、25,344 人（17.6%）が死亡した。COVID-19 の生の死亡率は全ての急増指標の階層にわたって経時的に減少していた。しかし、急増していない（<50 急増指標パーセンタイル）病院月と比較して、50～75，75～90，90～95，95～99，99 以上のパーセンタイルの aORs は、それぞれ 1.11（95%CI：1.01-1.23），1.24（1.12-1.38），1.42（1.27-1.60），1.59（1.41-1.80），2.00（1.69-2.38）だった。急増指標は、病棟，ICU，挿管した患者に横断的に、死亡率と相関していた。急増と死亡率の間の関係は、6 月～8 月の方が 3 月～5 月よりも強かった（傾斜の差 0.10［95%CI：0.0033-0.16］）が、後期の高い急増の月で、副腎皮質ステロイドの使用はより大きく、より判断力の確かな挿管が行われていた。およそ 4 の COVID-19 死亡のうちの 1 つ（5868［95%CI：3584-8171］，23.2%）は、急増した症例負荷で逼迫した病院のためだった可能性があった[1070]。
［2020 年 3 月～8 月の COVID-19 の生存率の改善にもかかわらず、COVID-19 症例の負荷の急増は生存率に有害で、新たに出現した治療により得られた利益を浸食した可能性がある。］

◎COVID-19 の第 1 波以来、従来の入院を代替する、異なるケアレベルの供給が、隔離中

---

[1069] T. M. Drake, et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. Lancet, 398, 10296, 223-237, 2021.
[1070] S. S. Kadri, et al. Association between caseload surge and COVID-19 survival in 558 U.S. hospitals, March to August 2020. Ann Int Med, July 6 (online), 2021.

の避難所や病院レベルの医療センターまで、提案されてきた。56 万人に医療を提供しているバルセロナの都市部の 750 床の公的な第 3 次教育病院（HCB）で、2020 年 3 月に自宅病院チーム（hospital-at-home team）がバルセロナの下町のホテルを医療化しろ（health hotel : HH）と指令を受けた。この指令の目的は、CDC のガイドラインに従い、低い依存度の患者（バルセロナ・インデックス・スコア＞60）と軽症～重症の COVID-19 の患者を救急部または COVID-19 病棟から入院させることで、その地域の病院の混雑を解消することだった。HCB から 2 キロ離れた 500 床の 4 つ星ホテルであるカタロニア・プラザ・ホテルが医療化ホテルに転換され、2020 年 3 月 25 日～5 月 25 日に患者のケアのために開放された。8 つの医療チームが各 10～14 人の患者を担当した。日中のチームは 1 人の立ち会い医師，2 人の付加的医師，2 人～4 人の卒後早期の医師から構成された。日中チームは午前 9 時～午後 5 時に働き、2 人の医師を午後 5 時～午前 9 時に勤務中とした。看護師のチームは 8 時間シフトで働き、2 人の看護師と、24 人の患者毎に 1 人の援助看護師から成っていた。更に、薬剤師，理学療養師，ソーシャル・ワーカーのチームが週末に施設で組み立てられた。物流，インフラ，看護，臨床連携の専門家から成る協調専門チームも作られた。家族の訪問は安全上の理由で許されなかったので、医療ラウンド後に毎日、医療スタッフが電話して家族に情報提供した。HCB のプロトコールにより、COVID-19 の患者のケアに当たる第 1 線の医療従事者は、PCR 検査で週毎スクリーニングされていた。研究期間に、COVID-19 の 2410 人が HCB に入院し、516 人（21.4%）が HH に移された。304 人（58.9%）は病棟から移され、196 人（38%）は救急部から直接入院した。滞在期間（HCB+HH）の累積的中央値は 15 日（IQR : 10-21）で、HH での滞在の中央値は 9 日（IQR : 6-13）だった。全部で 28 人の患者（5.4%）が、臨床的悪化または他の医学的合併症のために病院に送り返された。2 人の患者が HCB に送り返された後に死亡した [1071]。

［医療化されたホテルは、危篤でない COVID-19 患者の、従来の入院の代替となる安全な選択肢である。］

◎年齢群による異なる検査が年齢における発生率の差を説明するか否かを調べたオンタリオ州（カナダ）の人口ベースのコホート研究では、検査数，検査で確認された SARS-CoV-2 症例数，人口が、それぞれ電子データから取得し、発生率の人口統計学的及び一時的パターン，検査率，検査陽性率を陰性 2 項回帰モデルと標準化によって調べた。標準化比率における違いの発生源を同定し、メタ回帰によって検査補正標準化感染比率（SIRs）を計算した。観察された疾患発生率と検査率は最も高齢の年齢群で最も高く、20 歳未満の年齢群では顕著に減少した。性による発生率の違いは無かった。検査頻度を補正後、SIRs は小児と 70 歳以上の成人で最も低く、全体の人口と比較して、青年と 20 歳～49 歳の男性で顕著に高かった。検査で補正した SIRs は標準化陽性率比と高度に相関していて（Pearson 相関係

[1071] O. Torrallard-Murphy, et al. Medical hotel as an alternative to hospital care for management of noncritical COVID-19. Ann Int Med, June 15 (online), 2021.

数 0.87［95%CI : 0.68-0.95］，p<0.001）、抗体検査で見積もられたのと同様の症例同定率だった（26.7% vs 17.2%）[1072]。
［若い男性が SARS-CoV-2 感染のリスクが高い認識されていない集団である。］

＜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 [1073]。

○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 [1074]。

---

[1072] D. N. Fisman, et al. COVID-19 case age distribution: Correlation for differential testing by age. Ann Int Med, August 17 (online), 2021.
[1073] 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.
[1074] 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.

（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[1075]。

［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～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

[1075] Z. Al-Aly, et al. High-dimensional characterization of post-acute sequalae of COVID-19. Nature, April 22 (online), 2021.

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 [1076]。
［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（5.0-5.5）だった [1077]。
［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。］

---

[1076] C. Huang, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet, January 8 (online), 2021.
[1077] 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.

☆☆2020 年 1 月 7 日～5 月 29 日に武漢の或る病院から退院した COVID-19 生存者について、COVID-19 で入院した患者の発症後 6 ヶ月後と 12 ヶ月後の結果を包括的に比較した中国の両方向の（前向き及び後ろ向きの ambidirectional）コホート研究では、6 ヶ月と 12 ヶ月の経過観察受診時に、生存者は症状と健康関連 QOL（HRQoL）に関する質問を受け、身体検査，6 分間歩行，臨床検査を受けた。彼等は 12 ヶ月後の受診時に、退院後の医療の使用仕事の状態について報告を求められた。6 ヶ月時点で肺機能検査を完了しているか、または肺の放射線画像異常のある生存者は、12 ヶ月後に対応する検査を行った。年齢，性，併存症で適合させた非 COVID-19 患者（対照）が質問を受け、症状の有病率と HRQoL を評価するために回答した。主要評価項目は、症状，修正英国医学研究カウンシル（mMRC）スコア，HRQoL，6 分間歩行距離（6MWD）だった。多変量補正ロジスティック回帰モデルを用い、12 ヶ月の結果のリスク因子を評価した。1276 人の COVID-19 生存者が両方の受診を終えた。患者の年齢の中央値は 59.0 歳（IQR：49.0-67.0）で、681 人（53%）は男性だった。経過観察期間の中央値は発症後 6 ヶ月目の受診が 185.0 日（IQR：175.0-198.0），発症後 12 ヶ月目の受診が 349.0 日（337.0-361.0）だった。少なくとも 1 つの後遺症のある患者の割合は、6 ヶ月での 68%（831/1227）から 12 ヶ月での 49%（620/1272）に減少した（p<0.0001）。mMRC スコア 1 以上の呼吸困難の患者の割合は 6 ヶ月受診時の 26%（313/1185）から 12 ヶ月受診時の 30%（380/1271）に僅かに増加した（p=0.014）。更に、より多くの患者が 12 ヶ月受診時に不安や抑うつを訴えた（12 ヶ月受診時は 26%［331/1271］vs 6 ヶ月受診時は 23%［274/1187］，p=0.015）。6 ヶ月と 12 ヶ月の間で 6MWD に有意な違いは無かった。COVID-19 前に雇用されていた患者の 88%（422/479）が 12 ヶ月時点で元の仕事に戻っていた。男性と比較して、女性で疲労と筋力低下（1.43［95%CI：1.04-1.96］），不安と抑うつ（2.00［1.48-2.69］），拡散障害（2.97［1.50-5.88］）のオッズが上昇していた。適合させた COVID-19 生存者では、対照者と比較して、12 ヶ月時点での移動，疼痛と不快，不安または抑うつ，より多くの症状の数があった[1078]。

［COVID-19 生存者の多くは、1 年目の経過観察の間に、良好な身体的・機能的回復をしており、元の仕事と生活に戻っていた。COVID-19 の生存者の健康状態では、12 ヶ月時点では、対照者と比較すると、未だに低かった。］

☆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

[1078] L. Huang, et al. 1-year outcomes in hospital surviors with COVID-19: a longitudinal cohort study. Lancet, 398, 10302, 847-758, August 28, 2021.

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[1079]。［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[1080]。

［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

---

[1079] A. Carfi, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. JAMA, 324, 6, 603-605, August 11, 2020.

[1080] 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.

され、肺 CT での異常は検査を受けた人で一般的だった。]

☆米国の大規模ヘルスプランの 3 つの統合されたデータソース（大規模な全国行政請求データベース、外来検査データベース、入院患者データベース）を用いた、18～65 歳の成人における SARS-CoV-2 感染の急性期後の臨床的後遺症の超過リスクと相対的ハザードを評価するための後ろ向きコホート研究では、2019 年 1 月から SARS-CoV-2 感染の診断となるまでの間に持続的にヘルスプランに登録していた 18～65 歳の者を対象とし、SARS-CoV-2 に感染した個人に傾向スコアを適合させた 3 つの比較群（2020 年の比較群，過去の 2019 年の比較群，ウイルス性の下気道疾患を有する過去の比較群）を用いて解析した。ICD-10（国際疾病分類第 10 版）のコードを用い、SARS-CoV-2 感染の急性期以降の臨床的後遺症が 50 以上特定された。感染の急性期から 4 ヶ月後の超過リスクと Bonferroni 補正 95%信頼区間を伴うハザード比が計算された。SARS-CoV-2 に感染した 65 歳以下の者のうち 14%（27,074/193,113）に、疾患の急性期以降において医学的加療を要する臨床的後遺症が新規に 1 つ以上出現しており、これは 2020 年の比較群と比べて 4.95%高かった。急性期以降に見られた SARS-CoV-2 感染に起因すると考えられる特異的な新規の後遺症（慢性呼吸不全，心筋梗塞，凝固能亢進，脳症，末梢神経障害，健忘［記憶障害］，糖尿病，肝機能異常，心筋炎，不安，倦怠感など）のリスクは、3 つの比較群より有意に高かった（すべて $p<0.001$）。SARS-CoV-2 感染による有意なリスク差は 100 人当たり 0.02～2.26（全て $p<0.001$）で、ハザード比は 2020 年の比較群と比較して 1.24～25.65 だった[1081]。

［SARS-CoV-2 感染の急性期以降に、他のウイルス性疾患ではあまり認められない特異的タイプの後遺症を含む、新しい臨床的後遺症の超過リスクが示された。高齢で、持病があり、COVID-19 のために入院した人ではリスクが最も高かったが、若年者（50 歳以下）で、持病がなく、COVID-19 で入院していない人でも臨床的後遺症を新規に発症するリスクの増加が認められた。］

☆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

[1081] S. E. Daugherty, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. BMJ;373:n1098, May 19 (online), 2021.

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 [1082]。

☆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

[1082] C. H. Sudre, et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med, March 10 (online), 2021.

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］：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[1083]。
［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 1 月 1 日～2021 年 3 月 11 日に公刊された COVID-19 感染後の持続的な症状（診断，発症，入院後少なくとも 60 日、または急性疾患からの回復や退院後少なくとも 30 日持続する患者の症状）について調べた研究の体系的レビューでは、全部で 1974 の記録が同定され、そのうち 1274 の論文のタイトルと要約をスクリーニングした。重複や除外を除いた後、92 の論文の全文を登録可能かどうか審査した。47 の研究が登録可能と判断され、84 の臨床徴候や症状を報告している 45 の研究が体系的レビューの対象となった。全部で 9751 人の参加者のうち、5266 人（54.0%）が男性で、45 研究のうち 30 は、年齢の平均または中央値は 60 歳未満だった。16 の研究では、多くが以前入院していた患者から成る研究であるが、少なくとも 1 つの持続的な症状を経験する人の割合の中央値は 72.5%（IQR：55.0-80.0）だった。最も頻繁に起こっている症状は息切れまたは呼吸困難（26 研究；頻度の中央値 36.0%［IQR：27.6-50.0］），疲労感または消耗（25 研究；40.0%［IQR：31.0-57.0］），睡眠障害または不眠症（8 研究；29.4%［IQR：24.4-33.0］）だった。研究の設計と質には広い違いがあり、解釈の含意があって、頻繁に直接の比較や組み合わせの限界があった。主要な設計の違いには、患者の人口，0 時の定義（例えば、経過観察期間の開始），経過観察の長さ，疾患の重症度を含む帰転の定義などがあった[1084]。

◎英国の国立医療技術評価機構（NICE）は急性 COVID-19 感染後の持続的な諸症状を COVID-19 後症候群と命名した。これは更に、感染後 3 週間を超えて症状の持続している急性 COVID-19 後症候群と、12 週を超えて持続している慢性 COVID-19 後症候群に分類される。急性及び慢性の COVID-19 後症候群の臨床的特徴の発生を詳しく調べ、可能性のある予測因子を同定することを目的とした体系的レビューとメタ解析では、最終検索日は 2021 年 3 月 6 日で、全ての前の日付の公刊された論文が対象とされた。部分的なメタ解析

---

[1083] 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.
[1084] T. Nasserie, et al. Assessment of the frequency and variety of persistent symptoms among patients with COVID-19. A systematic review. JAMA Newtwork Open, 2021;4(5):e211417

の方法が行われ、急性及び慢性 COVID-19 後症候群の特徴を定量化した。研究の質は、特異的なバイアスのリスクの評価方法で審査された。全部で 43 の研究がクライテリアに適合し、そのうち、38 をメタ解析に用いた。疲労感（0.37），呼吸困難（0.35），不安（0.29）が急性 COVID 後症候群で最も多い症状で、疲労感（0.48），睡眠障害（0.44），呼吸困難（0.39）が慢性 COVID-19 後症候群で最も多い症状だった。COVID-19 後症候群の予測因子に関する研究は 5 つだけで、結果は一貫していなかった。利用可能なエビデンスは一般に低い質で、相当なバイアスのリスクがあり、観察研究のデザインだった [1085]。

◎2020 年 3 月 18 日～5 月 15 日にジュネーヴ大病院で SARS-CoV-2 検査陽性だった症候性の患者を、診断後 30 日～45 日及び 7 ヶ月～9 ヶ月で、自己報告調査と電話インタビューで外来で経過観察した研究では、ベースラインのインタビューに答えた 629 人の参加者のうち、410 人が SARS-CoV-2 診断後 7 ヶ月～9 ヶ月の経過観察を完了した。39.0%が症状の残存を報告していた。疲労（20.7%）が最も多い症状で、次いで味覚または嗅覚の消失（16.8%），呼吸困難（11.7%），頭痛（10.0%）だった [1086]。
［SARS-CoV-2 感染後の症状の残存は、外来で経過観察された、そうでなければ若くて健康な人でも多かった。］

◎オンラインでの質問により COVID-19 感染 8 ヵ月後の自己報告の記憶問題（memory problem）を調べたオスロ大学の研究では、①ノルウェーの 4 つの大規模認証検査所で SARS-CoV-2 の臨床検体検査を受けたか、②ノルウェーの人口から無作為に選択された（検査は受けていない）13,001 人のコホートを 8 ヵ月追跡した。平均年齢（SD）は 47 歳（14.3）で、8642 人（66%）は女性だった。ベースラインから平均 257 日（SD 32）の経過観察で、13,001 人中 9705 人（75%）が応答し、SARS-CoV-2 陽性群の 651 人の参加者のうち 72 人（11%）が記憶問題を報告した。対照的に、SARS-CoV-2 陰性群の 5712 人中 254 人（4%）または検査されていない 3342 人の参加者のうち 80 人（2%）が記憶問題を報告した。多変量ロジスティク回帰モデルでは、ベースラインでの SARS-CoV-2 陽性は、検査されていない無作為に選択された群と比較して、8 ヵ月経過観察における記憶問題の報告と強く相関していた（オッズ比［OR］4.66［95%CI：3.25-6.66］）。経過観察において、SARS-CoV-2 陽性群の 649 人の参加者のうち 267 人（41%）が 1 年前と比較して明らかな健康状態の悪化を報告していたが、SARS-CoV-2 陰性群の 651 人中 81 人（12%）も集中力の問題を報告していた。更に、記憶問題を報告した SARS-CoV-2 陽性群の 72 人中 59 人（82%）は、健康状態の悪化を報告していた。抑うつ感覚，意欲減退，疼痛は、2 群間で相対的に同等だった

---

[1085] F. M. Iqbal, et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. EClinMed, 36 (2021) 100899, May 22 (online), 2021.
[1086] M. Nehme, et al. Prevalence of symptoms more than seven months after diagnosis of symptomatic COVID-19 in an outpatient setting. Ann Int Med, July 6 (online), 2021.

[1087]。

◎COVID-19 の成人患者の退院後の長期症状を調べた英国の前向き多施設コホート研究では、SARS-CoV-2 感染の 327 人の入院患者を退院後少なくとも 3 ヵ月の時点で前向き多施設コホート研究に募集した。主要評価項目は、新たな症状, 障害（Washington group の short scale），息切れ（MRC Dyspnea scale），QOL（EQ5D-5L）だった。参加者の 55%は完全に回復していないと感じると報告した。93%は持続する症状を報告し、疲労が最も多く（83%），次いで息切れ（54%）だった。47%は MRC dyspnea scale の少なくとも 1 グレードの増加を報告した。新たなまたは悪化した障害は 24%の参加者によって報告された。EQ5D-5L 要約インデックスは急性期の疾患後に有意に悪化していた（0～1 のスケール上で中央値 0.1 ポイントの差異［IQR：-0.2-0.0］）。50 歳以下の女性は、同年齢の男性と比較して、回復したと報告する割合が 5 倍少なく（補正 OR 5.09［95%CI：1.64-15.74］），4 倍大きな障害を起こし易く（4.22［1.12-15.94］），7 倍息切れを起こし易かった（7.15［2.24-22.83］）[1088]。
［後遺症は若く、以前は健康だった労働世代の成人、特に若い女性で多く認められた。］

◎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。

---

[1087] A. Søraas, et al. Self-reported memory problems 8 months after COVID-19 infection. JAMA Network Open, 2021;4(7):e2118717, July 29, 2021.
[1088] L. Sigfrid, et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. Lancet Regional Health-Europe, 100186, August 5 (online), 2021.

対照的に、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[1089]。

［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。］

◎メイヨー・クリニックでは、高齢 COVID-19 回復者の病態生理学的・免疫的特性を高次元で調べ、局所的・全身的免疫プロファイルと、肺機能及び肺イメージとの相関を調べた。慢性的な肺の障害には持続的な呼吸器免疫変化が伴っていた。機能的な SARS-CoV-2 特異的記憶 T 及び B 細胞は、血液と比較して、感染部位で多かった。肺の免疫分画の詳細な評価では、調節不全となった呼吸器 CD8+T 細胞応答が、急性 COVID-19 後の障害された肺機能と相関していた。単一細胞転写産物解析では、呼吸器 CD8+細胞の病原的な可能性のあるサブセットが、COIVID-19 後の持続的な組織病態に寄与していることが分かった[1090]。

＜軽症者の後遺症＞

☆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）、

---

[1089] H. A. Shuwa, et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. Med, March 31 (online), 2021.
[1090] I. S. Cheon, et al. Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae. Sci Immunol, 6, eabk1741, November 12, 2021

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］）[1091]。

［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。］

☆COVID-19 後の長期の合併症は、入院患者では頻繁であるが、軽症患者の症状のスペクトラムについては、更なる調査が必要である。ノルウェイの研究者は、ノルウェイのパンデミック第 1 波の間のベルゲンの全症例の 82%から成る 312 人の患者（247 人の家庭内隔離及び 65 人の入院患者）の長期経過観察を前向きコホート研究で行った。6 ヶ月目で、全患者の 61%（189/312）は持続する症状があって、それらは最初の疾患の重症度，若い年齢，

[1091] S. Havervall, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. JAMA, April 7 (online), 2021.

増加した回復期の抗体価，事前に存在する慢性肺疾患と独立に相関していた。家庭で隔離された 16 歳～30 歳の若年成人の 52%（32/61）が 6 ヶ月目で症状があり、それには味覚／嗅覚の消失（28%，17/61），疲労（21%，13/61），呼吸困難（13%，8/61）集中力障害（13%，8/61），記憶に問題（11%，7/61）などがあった[1092]。
［若い家庭で隔離された軽症 COVID-19 成人患者も長く続く呼吸困難や認知症状のリスクがあり、ワクチン接種などの感染抑制策の重要性を強調する。］

◎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）[1093]。

◎入院不要であった SARS-CoV-2 感染例について、処方，患者，および健康保険登録を用いて、その後の処方薬および医療サービスの利用を調査したデンマークの集団ベースのコホート研究では、2020 年 2 月 27 日から 5 月 31 日の間にデンマークで SARS-CoV-2 の RT-PCR 検査が陽性または陰性であったすべての人を対象とした。調査対象とした評価項目は、遅発性の急性合併症，慢性疾患，症状の持続による病院受診，処方薬の使用であった。入院

---

[1092] B. Blomberg, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. Nat Med, June 23 (online), 2021.
[1093] 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 Respir Med, May 5 (online), 2021.

しなかった SARS-CoV-2 陽性者と、それらの陽性者に対し生年・性別・検査週が一致する SARS-CoV-2 陰性者について、SARS-CoV-2 検査の 2 週間後から 6 ヶ月後までのデータを用いて、薬剤 14 種類の使用開始と急性期後の影響を示しうる病院での 27 の症候・診断項目について、傾向スコアで重み付けしたリスク差（RD）とリスク比（RR）を求めた。また医療機関の受診について PERR（prior event rate ratio, 先行事象発生率比）を調整した率比を算出した。2020 年 2 月 27 日～5 月 31 日にデンマークで SARS-CoV-2 陽性となった 10,498 人のうち 8983 人（85.6%）は陽性確認 2 週間後に生存しており、入院していなかった。それに対応する病院に入院していない SARS-CoV-2 陰性の対照集団は 80,894 人だった。SARS-CoV-2 陽性群は，SARS-CoV-2 陰性群と比較して，気管支拡張薬以外については新たに薬の使用を開始するリスクは高くなかった（RD < 0.1%）。気管支拡張薬では，短時間作用型 β 2 作動薬（陽性群 6935 人中 117 人［1.7%］，陰性群 57,206 人中 743 人［1.3%］; RD +0.4%［95%CI：0.1-0.7］，RR 1.32［1.09-1.60］）及びトリプタン（陽性群 8292 人中 33 人［0.4%］，陰性群 72,828 人中 198 人［0.3%］; RD +0.1%［0.0-0.3］，RR 1.55［1.07-2.25］）の使用開始が陽性群で有意に多かった。症候・診断については、呼吸困難（陽性群 8676 人中 103 人［1.2%］，陰性群 76,728 人中 499 人［0.7%］; RD +0.6%［0.4-0.8］，RR 2.00［1.62-2.48］），静脈血栓塞栓症（陽性群 8785 人中 20 人［0.2%］，陰性群 78,872 人中 110 人［0.1%］; RD +0.1%［0.0-0.2］，RR 1.77［1.09-2.86］）は、SARS-CoV-2 陽性群で陰性群に比べて多く見られたが、その他の症候・診断のリスクは高くなっていなかった。PERR を調整した結果、一般開業医の受診（1.18［95%CI：1.15-1.22］および外来受診（1.10［1.05-1.16］）は、SARS-CoV-2 陽性群で SARS-CoV-2 陰性群に比べて増加していたが、入院には有意差がなかった[1094]。

［SARS-CoV-2 に感染するも入院が必要でなかった場合、その後に重篤な急性期合併症が起こる絶対的リスクは低い。しかし，開業医への受診や外来通院は増加しており、COVID-19 の後遺症が示唆されていると考えられる。］

◎軽症（または無症候）で入院しなかった SARS-CoV-2 感染患者の経時的な健康観察を行ったドイツの前向き研究では、958 人の SARS-CoV-2 の確認された感染の患者を、2020 年 4 月 6 日～12 月 2 日に長期の症状と SARS-CoV-2 抗体について観察した。嗅覚障害，味覚障害，疲労，息切れを、4 ヵ月及び 7 ヵ月目の最も多い持続する症状として同定し、それらの長期の健康問題の存在を COVID-19 後症候群（post-COVID syndrome：PCS）として要約した。長期症状の予測因子を単変量及び多変量ロジスティック回帰モデルで調べた。442 人及び 353 人の患者を、それぞれ発症後 4 ヵ月及び 7 ヵ月にわたって観察した。SARS-CoV-2 感染後 4 ヵ月で、患者の 8.6%（38/442）は息切れを，12.4%（55/442）は嗅覚障害を，

[1094] L. C. Lund, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission. a Danish population-based cohort study. Lancet Infect Dis, May 10 (online), 2021.

11.1%（49/442）は味覚障害を，9.7%（43/442）は疲労を呈していた。これらの特徴的症状の少なくとも 1 つは、感染後 4 ヵ月及び 7 ヵ月で、それぞれ 27.8%（123/442）及び 34.8%（123/353）に存在していた。急性 COVID-19 の間の低いベースライン・レベルの SARS-CoV-2 IgG，嗅覚障害，下痢が、長期症状を起こす高いリスクと相関していた [1095]。

◎COVID-19 患者の感染前後の肺機能を比較したメイヨー・クリニックの後ろ向き研究では、2020 年 3 月 1 日～11 月 10 日に、COVID-19 の患者で、1 年以内の感染前後の肺機能検査（PFT）を行っている患者を対象とした。全部で 80 人の患者で、性は半々、多く（n=70, 87.5%）は白人で、喫煙歴は無かった（n=42，52.5%）。多く（n=60，75.1%）は軽症～中等症の COVID-19 で、25 人（31.2%）は入院を要した。感染前と後の PFT に差は認められず、特に努力肺活量（FLC, p=0.52），1 秒量（FEV1, p=0.96）1 秒率（FEV1/FLC, p=0.66），全排気量（TLC，p=0.21），拡散量（DLCO，p=0.88）で差が無かった。入院と疾患重症度によって解析しても、PFT に差は無かった。可能性のある交絡因子を補正後、感染前と感染後の PFT を比較すると、間質性肺疾患（ILD）は独立して低下した FEV1（-2.6［95%CI：-6.7--1.6］vs -36.5［-17.7---2.9］，p=0,03）と相関していて、加齢（p=0.01）と嚢胞性繊維症（-1.1［95%CI：-4.5--2.4］ vs -36.5［-52.1--21.0］，p<0.01）は、減少した FVC と相関していた。感染の前と後で、加齢だけが独立して TLC の低下（p=0.01）と DLCO（p=0.02）の低下と相関していた [1096]。
［非危篤の患者において、COVID-19 の前後で PFT で測定された肺機能に差は認められなかった。何らかの基礎疾患（間質性肺疾患や嚢胞性繊維症）と感染後の肺機能の低下の間に相関が考えられた。］

＜子供の COVID-19 の後遺症＞

◎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

[1095] M. Augustin, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. Lancet Regional Health-Europe, 6, 100122, July 1, 2021.
[1096] K. L. Lewis, et al. COVID-19 and the effect on pulmonary function following infection: A retrospective analysis. EClinMed, 101079, August 12 (online), 2021.

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 [1097]。
［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。］

☆SARS-CoV-2 抗体検査後 6 ヶ月以内に COVID-19 の後遺症（long COVID）と一致する症状を、チューリッヒ州（言語も民族も多様な 150 万人の人口）の 55 の無作為に選択された学校を子供と青年（以下「子供達」）で調べたチューリッヒ大学の経時的コホート研究では、学校は 12 の州の地区から人口規模と比例する数の学校が無作為に選択された。スイスでは、2020 年～2021 年に子供と青年は、国家全体の封鎖が行われた 6 週間（2020 年 3 月 16 日～5 月 10 日）以外は、防御手段を採った上、対面で学校に出席した。参加した学校で、無作為に選択したクラスの子供達を参加に招いた。2020 年 6 月～2021 年 8 月に、3 つの検査期に、静脈血採取と症状のオンラインでの質問をした。2020 年 10 月または 11 月に SARS-CoV-2 抗体検査陽性の子供達を、検査陰性の子供達と比較した。2020 年 10 月または 11 月に抗体陰性で、2021 年 3 月または 4 月までに抗体陽性となった、或いは検査を受けなかった子供達を除外した。2021 年 3 月～5 月に、親が 2020 年 10 月から起こり、少なくとも 4 週間続いた症状と、その症状が 12 週以上続いたか否かを報告した。質問には、事前に定義された症状のリストと自由記載の部分があった。全体で 2503 人の子供達のうち、2020 年 10 月または 11 月に抗体検査結果のある 1355 人（54%）（年齢の中央値 11 歳［IQR：9-13］，54%が女児）が研究対象となった。238 人の子供達は抗体陽性となり、292 人は再検査を受けず、618 人は症状についての情報を提供しなかったので、対象にならなかった。対象とならなかった子供達と比較し、解析対象となった子供達は若く（年齢の中央値 11 歳対 12 歳）、女児が多く（54%対 49%）、親が総合大学や単科大学での教育を受けている割合が高かった

[1097] D. Say, et al. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. Lancet Child Adolesc Health, April 20 (online), 2021.

（77%対 64%）。年齢と性の分布は、抗体陽性の子供達（n=109）と抗体陰性の子供達（n=1246）の間で、同様だった。2020 年 10 月～11 月と 2021 年 3 月～4 月に、109 人の抗体陽性の子供達のうち 4 人（4%），1246 人の抗体陰性の子供達のうち 28 人（2%）が 12 週を超える少なくとも 1 つの症状を報告した。抗体陽性の子供達で 12 週以上続いている最も頻繁に報告された症状は、疲れ（3/109，3%），集中困難（2/10911，2%），睡眠の必要増加（2/109，2%）だった。抗体陽性の子供達で、2020 年 10 月以後に入院した例は無かった。抗体陽性と抗体陰性の子供達の同様の割合が、優れたまたは良好な健康状態を報告した[1098]。
［抗体検査から 6 ヶ月後に調べた子供達の無作為に選択したコホートでは、long COVID と一致する症状の発生率は低かった。］

（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[1099]）。
［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。

---

[1098] T. Radtke, et al. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. JAMA, July 15 (online), 2021.
[1099] S. Bangalore, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19—A case series. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

| | 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 mg/dL［IQR］） | 1.15［0.72-1.92］ | 0.64[0.54-0.78] | p <0.01 |
| 画像上の多発性斑状陰影とスリガラス状陰性 | 64.6%（53/82） | 4.5%（15/334） | p <0.01 |
| 非侵襲的換気療法 | 46.3%（38/82） | 3.9%（13/334） | p <0.01 |
| 人工呼吸器装着率 | 22.0%（18/82） | 4.2%（14/334） | p <0.01 |
| ARDS | 58.5%（48/82） | 14.7%　（49/334） | p <0.01 |
| 急性腎障害 | 8.5%（7/82） | 0.3%（1/334） | p <0.01 |
| 電解質異常 | 15.9%（13/82） | 5.1%（17/334） | p =0.03 |
| 低タンパク血症 | 13.4%（11/82） | 4.8%（16/334） | p =0.01 |
| 血液凝固障害 | 7.3%（6/82） | 1.8%（6/334） | p =0.02 |

心臓障害のある患者の、無い患者と比較した発症からの死亡リスクは 4.26 倍［95%CI 1.92-9.49］）で、入院からの死亡リスクは 3.41 倍［95%CI 1.62-7.16］）だった [1100]。

[1100] S. Shi, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol, March 25, 2020.

☆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 |
| 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 [1101]。

◎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

[1101] T. Gao, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, March 27, 2020.

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[1102]。
［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

[1102] Z. Varga, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, 395, 10234, 1417-1418, May 2, 2020.

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）[1103]。

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

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

◎ニューヨークの第 3 次医療機関における COVID-19 患者におけるループス・アンチコアグラント（LA）の陽性率（diluted Russell viper venom time：DRVVT による）の研究では、3 月 1 日～4 月 30 日に 187 人の患者に LA の検査オーダーが出され、119 人においては、COVID-19 の RT-PCR 検査が行われなかったか、陰性だった。DRVVT による LA 陽性率は、COVID-19 陰性患者で 22%（27/119）、COVID-19 陽性患者で 44%（30/68）だった（p=0.002）。DRVVT 法で LA 陽性だった COVID-19 患者 30 人のうち、17 人（59%）は、六員環リン脂質中和 STACLOT-LA 検査でも陽性だった。11 人（16%）は STACLOT-LA 検査だけで陽性で、これらの患者では、CRP レベルが有意に高かった。プロトロンビン時間と PTT の平均時間は、LA 陰性患者と比較して、LA 陽性患者でより延長していた。重要なのは、30 人の LA 陽性患者のうち、19 人で血栓症が認められ（動脈性及び静脈性）、イベント発症率 63%で、LA 陰性患者の 34%と比較して、有意に高かった（p=0.03）。LA 陽性患者と陰性患者の間で、性，人種，民族，換気，死亡率，血栓症時の抗凝固療法に有意な差は認められなかった。DRVVT による LA が陽性だった患者では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

[1103] L. Bowles, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. N Engl J Med, May 5 (online), 2020.

IgG も陰性だった [1104]。

☆3 月 23 日から 4 月 4 日までに ICU に入院した COVID-19 確定例患者の中で、5 人の患者に著しい循環動態の不安定が認められ、そのうち 4 人に急性右室不全に基づく心停止が認められた。1 例は喘息の既往のある BMI34 の 42 歳男性で、低酸素血症を伴う呼吸不全で人工呼吸のために ICU に入院した。臨床検査で注目すべきなのは、B タイプのナトリウム利尿ペプチド，トロポニン，D ダイマーが正常レベルだったことだった。血液凝固亢進の既往・家族歴もなく、静脈血栓予防にエノキサパリンの投与を受けていた。以前の外来での心エコーでは、両心室の大きさと機能は正常であった。ICU 入院後 8 日目に、この患者は急に低血圧となり急速に無脈性電気活動を伴う心停止へと至った。心肺蘇生、エピネフリンと血栓溶解剤の静注を受け、自発的な循環は回復した。心エコーでは、急性の右室拡張と収縮期の機能障害が認められ、続く CT で左肺動脈を閉塞する血栓塞栓が認められた。5 人の患者は、急性の心性肺を起こしたため、著しい循環動態の不安定性が認められた。4 人の患者で、無脈性電気活動を伴う心停止が起こり、5 月 1 日までに 3 人が死亡した。1 例では、心停止のない急性肺性心が起こったが、この患者の状態は、血栓溶解療法によって改善した。著しい循環動態の不安定性が認められた時点で、1 人の患者は、非クエン酸系の抗凝固療法プロトコルにより、ヘパリンの静注による治療的な抗凝固療法を受けており、残りの患者は、予防的な抗凝固療法を受けていた [1105]。
［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 [1106]。

---

[1104] 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.
[1105] C. Creel-Bulos, et al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med, 382, 21, e70, May 6 (online), 2020.
[1106] P. Perini, et al. Acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients

［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 [1107]。

☆☆7 例の死亡した COVID-19 患者の肺と、インフルエンザ感染による ARDS で死亡した患者 7 例の肺と、対照として年齢を合わせた感染症の無い 10 例の死亡患者の肺を、病理検査において比較した研究では、COVID-19 やインフルエンザの呼吸不全で死亡した患者の肺では、末梢の肺での組織学的所見は、血管近傍への T 細胞の浸潤を伴う広範な肺胞損傷だった。COVID-19 患者では明らかな血管所見があり、細胞内のウイルスの存在や細胞膜の破壊と関連した重度の血管内皮損傷が認められた。COVID-19 患者の肺血管の組織学的解析では、微小血管障害を伴う広範な血栓が認められた。COVID-19 患者の肺毛細血管の平均微小血栓数（SD）は（159±73/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）[1108]。

☆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

---

with COVID-19. Lancet, May 5, 2020.

[1107] D. Wichmann, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. Ann Internal Med, May6 (online), 2020.

[1108] M. Ackermann, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med, 383; 2, 120-128, July 9, 2020.

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 [1109]。
［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）[1110]。
［全患者が、D ダイマーの値に応じた抗凝固療法を受けていた。］

◎連続した ICU に入室した COVID-19 患者 34 人の下肢の静脈血栓の有病率を静脈超音波検査にて調べたフランスの研究では、下肢静脈血栓は、22 人（65%）に ICU 入室時、27 人（79%）に ICU 入室後 48 時間での静脈超音波検査で認められた。18 人（53%）は両側の血栓で、9 人（26%）は近位の血栓だった。既報と比較し、研究対象では、D ダイマー（平均［SD］: 5.1 mg/l［5.4］），フィブリノーゲン（760 mg/dl［170］），CRP（22.8 mg/dl［12.9］）が高かった。プロトロンビン活性（85%［11.4］），血小板数（256×103/µl［107］）は正常域だった [1111]。
［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

---

[1109] 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).
[1110] C. L. Maier, et al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? Lancet, 395, 1758-1759, June 6, 2020.
[1111] J. Nahum, et al. Venous thrombosis among critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Network Open, May 29, 2020.

（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）[1112]。［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 [1113]。

☆☆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

---

[1112] X.-J. Zhang, et al. In hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. Cell Metab, 32, 2, 176-187.E4, August 4, 2020.
[1113] G. Goshua, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol, June 30 (online), 2020.

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）[1114]。

☆COVID-19 と関連した急性心筋梗塞と脳梗塞（ischaemic stroke）のリスクを定量化するための、スウェーデンにおける自己対照症例シリーズ（self-controlled case series：SCCS）及び適合させたコホート研究では、2020 年 2 月 1 日～7 月 14 日のスウェーデンにおける COVID-19 の全患者の個人識別番号を同定し、国家的な入院患者，外来患者，がん，死因の登録システムと結び付けた。対照者は、年齢，性，スウェーデンでの居住カウンティで適合された。急性心筋梗塞または脳梗塞の国際疾患分類（ICD）コードが、SCCS における全患者、及び適合させたコホート研究における COVID-19 の全患者と適合させた対照者の、入院の原因において同定された。SCCS 法は、COVID-19 後の最初の急性心筋梗塞または脳梗塞の、対照時期と比較した発生率比（IRR）を計算するために用いられた。適合させたコホート研究は、COVID-19 後最初の 2 週間における、COVID-19 が与える、背景人口との比較における、急性心筋梗塞と脳梗塞の上昇したリスクを決めるのに用いられた。SCCS では 86,742 人が対象となり、適合コホート研究では、348,481 人の適合された対照者が、更に、対象となった。SCCS では暴露を受けた日をリスク期間から除くと、急性心筋梗塞の IRR は COVID-19 後の第 1 週が 2.89（95%CI：1.51-5.55），第 2 週が 2.53（1.29-4.94），第 3 及び第 4 週が 1.60（0.84-3.04）だった。暴露の日をリスク期間に含めると、IRR は COVID-19 後の第 1 週が 8.44（5.45-13.08），第 2 週が 2.65（1.31-5.01），第 3 及び第 4 週が 1.62（0.85-3.09）だった。脳梗塞についての対応する IRR は、暴露を受けた日をリスク期間から除くと、COVID-19 後の第 1 週が 2.97（1.71-5.15），第 2 週が 2.80（1.60-4.88），第 3 及び第 4 週が 2.10（1.33-3.32）だった。暴露の日をリスク期間に含めると、IRR は COVID-19 後の第 1 週が 6.18（4.06-9.42），第 2 週が 2.85（1.64-4.97），第 3 及び第 4 週が 2.14（1.36-3.38）だった。0 日目を除いた適合コホート解析では、COVID-19 後 2 週の急性心筋梗塞のオッズ比（OR）は 3.41（1.58-7.36），脳梗塞は 3.63（1.69-7.80）だった。0 日目を適合コホート研究に含めると、COVID-19 後 2 週間の急性心筋梗塞の OR は 6.61（3.56-12.20），脳梗塞は 6.74（3.71-12.20）だった [1115]。

---

[1114] S. Bilaloglu, et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. JAMA, 324, 8, 799-801, 2020.
[1115] I. Katsoularis, et al. Risk of myocardial infarction and ischemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. Lancet, 398, 10300, 599-607, August 14, 2021.

［COVID-19 の 0 日目に確認されるイベントが多かった。］

◎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）[1116]。

［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

[1116] 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.

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（$\chi_4^2$＝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%］，$\chi_1^2$=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（$\chi_4^2$＝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 [1117]。

◎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

---

[1117] 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.

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 [1118]。
［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、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 [1119]。
［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%）

---

[1118] Y. Zuo, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. Sci Transl Med, November 2 (first release), 2020.
[1119] 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.

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[1120]。

☆☆ロンバルディア州の 6,272 人の COVID-19 による急性呼吸器症例と、対照として地域健康サービスの受益者 30,659 人のデータを用いた人口調査に基づく症例対照研究では［両群とも、平均年齢 68 歳（SD13），37%が女性］、ACE 阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害剤（ARBs）の服用は、対照群よりも患者群で頻度が高かったが、このことは他の降圧剤や降圧剤以外の医薬品の使用についても同様で、患者の方が臨床データが悪かった。降圧剤の使用と COVID-19 患者の関係に相関は認められず、ARBs と ACE 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］）[1121]。
［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

---

[1120] H. R. Reynolds, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitors and risk of Covid-19, N Engl J Med, 382, 2441-2448, June 14, 2020.
[1121] G. Mancia, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med, 382, 2431-2440, June 14, 2020.

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 [1122]。

☆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］）[1123]。
［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 [1124]。

☆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

---

[1122] 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, 395, 10283, 1705-1714, May 30, 2020.
[1123] E. L. Fosbøl, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. JAMA, 324, 2, 168-177, 2020.
[1124] 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.

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）[1125]。

☆☆☆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 [1126]。

☆☆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、

---

[1125] 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.
[1126] R. D. Lopes, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19. A randomized clinical trial. JAMA, 325, 3, 254-264, 2021.

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 $\chi^2$ 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 [1127]。

［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。］

☆☆ACEI-COVID は、オーストリアとドイツの 35 のセンターにおける並行群無作為化対照非盲検比較試験である。18 歳以上の患者が、最近の症候性 SARS-CoV-2 感染で受診し、慢性的に ACE 阻害剤（ACEI）またはアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARBs）で治療されていれば対象となった。患者は無作為に 1：1 で、30 日間レニンーアンギオテンシン系（RAS）阻害剤を中止するか持続するかに割り付けられた。主要評価項目は、30 日以内の最大の連続臓器不全評価（SOFA）スコアで、死亡は最も大きな達成スコアとされた。副次的評価項目は、死亡で補正した SOFA スコア以下の領域（$AUC_{SOFA}$），平均 SOFA スコア，ICU への入院，人工呼吸，死亡だった。解析は、修飾された治療企図ベースで行われた。2020 年 4 月 20 日～2021 年 1 月 20 日に、204 人の患者（年齢の中央値 75 歳［IQR：66-80］，37%が女性）が無作為に RAS 阻害剤の中止（n=104）または持続（n=100）に割り付けられた。30 日以内に、中止群では 104 人中 8 人（8%）が死亡し、持続群では 100 人中 12 人（12%）が死亡した（p=0.42）。中止群と持続群との間に、主要評価項目における有意な差は認められなかった（最大 SOFA スコアの中央値［IQR］0.00［0.00-2.00］vs 1.00［0.00-3.00］，p=0.12）。中止は有意に低い $AUC_{SOFA}$（0.00［0.00-9.25］vs 3.50［0.00-23.50］，p=0.040），平均 SOFA スコア（0.00［0.00-0.31］vs 0.12［0.00-0.78］，p=0.040），30 日 SOFA スコア（0.00［10-90 番目のパーセンタイル，0.00-1.20］vs 0.00［0.00-24.00］，p=0.023）と相関した。30 日目に、中止群の 11 人（11%），持続群の 23（23%）が臓器障害の兆候があるか（SOFA スコア≧1）死亡していた（p=0.017）。中止群と持続群との間で、人工呼吸（10［10%］vs 8［8%］，p=0.87），ICU への入院（20［19%］vs 18［18%］，

[1127] 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, 9, 3, 275-284, March 1, 2021.

p=0.96）に有意な差は認められなかった[1128]。
［COVID-19 における RAS 阻害剤の中止は、COVID-19 の最大の重症度に有意な効果は無かったが、より早くより良好な回復へ繋がると考えられた。持続するか中止するかの判断は、リスク・プロファイル，RAS 阻害剤の適用，代替的治療の利用可能性と外来患者モニタリングの選択を考慮し、個々に判断されるべきである。］

☆アルゼンチンにおけるテルミサルタン（ARB）の COVID-19 による肺炎症への治療効果を調べた平行群無作為化比較 2 アーム非盲検順応多施設優越性試験では、ブエノスアイレスの大学病院と市中病院で登録された発症後 4 日以内の 18 歳以上の入院患者が対象となった。除外基準は、ICU への入院と無作為化割り付け時の ARBs／ACEIs の使用だった。対照アームは通常ケアのみ、治療アームはテルミサルタン 80 mg の 1 日 2 回を 14 日間＋通常ケアで、1 対 1 の割り付けだった。主要評価項目は、無作為化割り付け後 5 日目及び 8 日目の CRP 血清レベルだった。副次的評価項目は、15 日以内の退院までの時間と、15 日目及び 30 日目の ICU への入院と死亡だった。2020 年 10 月 30 日に、募集が急に減少したため、3 回目の中間評価前に研究を中止する実際的な判断が行われた。162 人が無作為化割り付けを受けた。2020 年 5 月 14 日～10 月 30 日に登録された 158 人の患者が解析の対象となり、80 人が通常ケア群，78 人がテルミサルタン＋通常ケア群だった。ベースラインの CRP 血清レベルは、通常ケア群 5.53±6.19 mg/dL（95%CI：4.15-6.91，n=80），テルミサルタン＋通常ケア群 9.04±7.69 mg/dL（9.04-10.82，n=74）だった。5 日目に対照群の CRP レベルは 6.06±6.95 mg/dL（95%CI：4.35-7.79，n=66），テルミサルタン群では 3.83±5.08 mg/dL（2.59-5.08，n=66）だった（p=0.038）。8 日目の CRP レベルは、対照群では 6.30±8.19 mg/dL（95%CI：3.81-8.79，n=44），テルミサルタン群では 2.37±3.47 mg/dL（1.30-3.44，n=43）だった（p=0.0098）。Kaplan-Meier 解析では、テルミサルタンで治療した患者で、退院までの期間が短かった（対照群 15 日 vs テルミサルタン群 9 日）。30 日目までの死亡はテルミサルタン治療群で低下した（対照群 22.54%［16/71］vs テルミサルタン群 4.29%［3/70］，p=0.0023）。ICU，人工呼吸，死亡の組み合わせ結果は、15 日目及び 30 日目にテルミサルタン治療によって低下した。有害事象は報告されなかった[1129]。

☆SARS-CoV-2 ウイルスは ACE2 を介して細胞に侵入し、レニン－アンギオテンシン－アルドステロン系を混乱させ、肺損傷を起こす可能性がある。ロサルタンのような ARBs の治療は、これらの効果を緩和しするかもしれないが、ACE2 の誘導はウイルスの侵入，複製，疾患の悪化を増加させ得る。ミネソタ州の多くの市中病院の 3 つの病院システムにわたる

---

[1128] A. Bauer, et al. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Respir Med, 9, 8, 863-872, August 1, 2021.
[1129] M. Duarte, et al. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: A open multicenter randomized clinical trial. EClinMed, 37, 100962, July 1, 2021.

COVID-19 外来患者に対するロサルタンの効果に関する多施設第 2 相プラセボ対照盲検無作為化比較試験では、未だ ACEI や ARBs を服用していない COVID-19 の症候性外来患者が、発症後 7 日以内に登録された。患者は、ロサルタン（計算される GFR［eGFR］が減少しなければ 25 mg 経口を 1 日 2 回、減少時は 1 回）またはプラセボを 10 日間に 1 対 1 で無作為に割り付けられ、全患者と結果評価者には盲検で行われた。主要評価項目は、15 日以内の全起因入院だった。副次的評価項目は、機能性状態，呼吸困難，体温，ウイルス量だった。2020 年 4 月～11 月に、117 人の患者が無作為に、58 人がロサルタンに、59 人がプラセボに割り付けられ、治療企図改解析の対象となった。主要評価項目は、Barnard's test で 2 群間に有意な差は認められなかった（ロサルタン群 3 イベント［5.2%，95%CI：1.1-14.4］vs 対照群 1 イベント［1.7%，0.0-9.1］；割合差-3.5%［95%CI：-13.2-4.8］，p=0.32）。ウイルス量は、どの時点でも、両群に有意な差は無かった。10 患者日当たりの有害事象は、有意な差は無かった（ロサルタン群 0.33［95%CI：0.22-0.49］vs プラセボ群 0.37［0.25-0.55］）。期待入院率より低く、臨床的に重要な治療効果の可能性が低いため、臨床試験は早期に打ち切られた [1130]。

◎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］）[1131]。

◎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

---

[1130] M. A. Puskarich, et al. A multi-center phase II randomized clinical trial of losartan on symptomatic outpatients with COVID-19. EClinMed, 37, 100957, July 1, 2021.
[1131] 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.

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 [1132]。

○心代謝疾患や RAAS 阻害剤のヒト肺での ACE2 発現への影響を調べるため、既存の研究データベースから ACE2 と TMPRSS2 と ADAM17（ウイルス侵入の補助因子）の遺伝子発現を解析し、併せて、ACE（アンギオテンシン変換酵素）と AGTR1（アンギオテンシン I をコード）の発現を解析した。ACE 阻害剤の使用は、有意に低い ACE2（P-0.021）と TMPRESS2（p=0.031）に相関したが、ADAM17 には相関しなかった。心代謝疾患（単独でも合併でも）と ARB（アンギオテンシン受容体阻害剤）の使用は、ACE，TMPRESS2，ADAM17 の何れとも相関しなかった [1133]。
［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 [1134]。

◎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

---

[1132] 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.
[1133] S. Milne, et al. SARS-CoV-2 receptor Ace2 gene expression and RAAS inhibitors. Lancet Respir Med, May 13 (online), 2020.
[1134] A. S. Zubair, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestation of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. JAMA Neurol, May29（online），2020.

（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 [1135]。

☆武漢の研究では、214 例の COVID-19 患者のうち、呼吸状態によると 126 人（58.9%）は非重症例で、88 例（41.1%）は重症例だった。全体で 78 例（36.4%）に神経学的症候があった。非重症例に比して、重症例は、より高齢で、併存基礎疾患がより多く（特に高血圧）、熱や咳など COVID-19 に特徴的な症状が少なかった。重症例では、急性脳血管障害（5［5.7%］）対 1［0.8%］）、意識障害（13［14.8%］対 3［2.4%］）、骨格筋障害（17［19.3%］対 6［4.8%］）がより多かった [1136]。

☆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 [1137]。

◎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

---

[1135] J. Helms. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.
[1136] L. Mao, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurology, April 10 (online), 2002.
[1137] 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.

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 [1138]。
［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 [1139]。
［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

---

[1138] G. Toscano, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.
[1139] C. H. von Weyhern, et al. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. Lancet, June 4 (online), 2020.

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[1140]。［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。］

☆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

---

[1140] I. H. Solomon, et al. Neropathological features of Covid-19. N Engl J Med, June 12 (online), 2020.

SARS-CoV-2 は検出されなかった [1141]。
［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 [1142]。

◎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 [1143]。

◎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

---

[1141] 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.
[1142] J. Matschke, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. Lancet Neurol, October 5 (online), 2020.
[1143] 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.

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 [1144]。

☆多発性硬化症（MS）の COVID-19 患者に関する多施設後ろ向き観察研究では、対象となった 347 人（平均年齢［SD］44.6 歳［12.8］，249 人が女性；平均疾患期間［SD］13.5 年［10.0］）の患者のうち、73（21.0%）人の患者が重症度 3（入院が必要だが酸素投与は不要）以上で、12 人（3.5%）の患者が COVID-19 で死亡した。拡張された障害重度スケール・スコア（Expanded Disability Severity Scale score：EDSS）の中央値は 2.0（0-9.5）で、284 人（81.8%）の患者が疾患修正療法（Disease-modifying therapy：DMT）を受けていた。DMT を受けていない患者では、受けている患者と比較して、COVID-19 の重症度が 3 以上の患者の割合が多かった（46.0%対 15.5%，p<0.01）。多因子解析モデルでは、年齢（オッズ比/10 年 1.9［95%CI：1.4-2.5］），EDSS≧6（6.3［2.8-14.4］），肥満（3.0［1.0-8.7］）が COVID-19 の重症度 3 以上（入院の必要かそれ以上）の独立した危険因子だった。EDSS は、COVID-19 の悪い結果（$R^2$ ＝0.2）の最も高く相関し，次いで年齢（$R^2$ ＝0.06），肥満（$R^2$ ＝0.01）だった [1145]。
［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

---

[1144] O. Abdel-Mannan, et al. Neurologic and radiographic findings associated with infection in children. JAMA Neurology, July 1 (online), 2020.
[1145] C. Louapre, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. JAMA Neurology, June 26 (online), 2020.

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 [1146]。

☆SARS-CoV-2 は主に呼吸器系を標的とするが、患者と生存者は、神経学的症状に苦しむ。しかし、COVID-19 患者の脳が影響を受ける細胞及び分子的過程のバイアスの無い理解は欠けている。米国とドイツの研究者は、14 人の対照者（1 人は終末期のインフルエンザ）と 8 人の COVID-19 患者にわたる 30 の前頭葉と脈絡叢の検体から 65,309 の単一核転写産物の特徴を調べた。体系的解析では、SARS-CoV-2 の脳での分子的軌跡は認められなかったが、広範な細胞性の混乱を認め、それは脈絡叢の障壁細胞が末梢性の炎症を感知して脳へ中継していることを予測し、末梢性 T 細胞が脳実質へ浸潤していることを示していた。COVID-19 に関連したミクログリアと星状膠細胞のサブポピュレーションを認め、それらは、ヒト神経変性疾患で報告されている病理学的細胞状態の特徴を持っていた。上層興奮性ニューロンのシナプス性シグナリングは、ヒトで進化的に発達し、認知機能に繋がっているが、COVID-19 においては選好的に影響を受けていた。細胞タイプ横断的に、COVID-19 による混乱は慢性脳疾患の場合と重なり、認知，統合失調，抑うつと相関する通有の変異に属していた [1147]。

◎抗リン脂質抗体の高率な存在が神経症状のある COVID-19 の患者の症例シリーズで報告されているが、COVID-19 の神経学における抗リン脂質抗体の病原性は分かっていない。ロンドン大学で行われた 106 人の成人患者を対象とする単施設領域横断研究では、30 人の入院している COVID で神経症状のある症例，47 人の神経症状の無い COVID の入院対照患者，29 人の非入院 COVID 対照患者が 2020 年 3 月～7 月に募集された。9 つの抗リン脂質抗体を調べた。抗カルジオリピン抗体（aCL）IgA，IgM，IgG；抗β-2 糖タンパク-1（aβ2GP1）IgA，IgM，IgG；抗フォスファチジルセリン／プロトロンビン（aPS/PT）IgM，IgG；抗ドメイン 1 β2GP1（aD1β2GP1）IgG だった。神経症状のある入院している COVID 患者（73.3%）と神経症状の無い COVID-19 の入院対照患者（76.6%）では、非入院 COVID 対照患者（48.2%）に比較して、抗リン脂質抗体は高率の存在していた。aPS/PT IgG 抗体価は神経症状のある COVID-19 群で、両対照群と比較して有意に高かった（p<0.001）。中等度～高い aPS/PT IgG 抗体価は、3 人の急性播種性脳脊髄炎（ADEM）患者の 2 人（67%）で認められた。aPS/PT IgG 抗体価は酸素の必要性と逆相関し（$FiO_2$ R=-0.15，p=0.04）、静脈血栓塞栓症と相関していた（p=0.043）。対照

[1146] 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.
[1147] A. C. Yang, et al. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. Nature, June 21 (online), 2021.

的に、aCL IgA（p<0.001）及び aCL IgG（p<0.001）は、他の 2 群と比較して、神経症状の無い COVID の入院対照患者と相関していて、D ダイマーとクレアチニンと相関していてが、$FO_2$ とは逆相関していた [1148]。

（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 [1149]。

☆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

---

[1148] L. A. Benjamin, et al. Antiphospholipid antibodies and neurological manifestations in acute COVID-19: A single-centre cross-sectional study. EClinMed, 101070, August 12 (online), 2021.

[1149] V. G. Puelles, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med, 383, 6, 590-592, August 6, 2020.

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 [1150]。

◎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 [1151]。

◎3 月 25 日以降ロンドンの病院に入院した、RT-PCR 検査か抗体検査で確定した COVID-19 の 52 人の小児患者（0-16 歳）の腎障害に関する研究では、24 人（46%）が血清クレアチニン値が参照範囲の年齢特異的上限（age-specific upper limit of reference interval：ULRI）を超えていて、15 人（29%）が英国小児腎臓病学会の急性腎傷害の診断基準に合致していた。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 [1152]。
［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。］

---

[1150] M. Aepfelbacher, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. Lancet, August 17 (online), 2020.
[1151] G. Pei, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol, April 28 (online), 2020.
[1152] D. J. Stewart, et al. Renal dysfunction in hospitalized children with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health, June 15 (online), 2020.

◎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 [1153]。
［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。］

☆透析患者は SARS-CoV-2 感染に罹り易いが、透析患者での SARS-CoV-2 免疫応答の進化を調べることで、持続性を明らかにすることが出来る。スタンフォード大学では、透析を受けている患者における SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）IgG の持続性を前向きに評価した。2020 年 7 月時点で SARS-CoV-2 感染の根拠のある 2215 人の透析を受けている患者を対象とした。全部で 2063 人（93%）の抗体陽性患者で検出可能な応答が認められた（IgG インデックス値 ＞1）。多くの患者（n=1323，60%）は 2020 年 7 月に高いに分類されるインデックスだった（IgG≧10）；1003 人（76%）はこの層に残った。補正したインデックス値の中央値は、緩徐ではあるが、持続的に減衰した（2020 年 7 月 vs 2020 年 12 月の値は 21 vs 13，p<0.001）。応答の軌跡は、年齢群，性，人種／民族，疾患状態によって変わらなかった。検出可能な応答の無かった患者（n=137）は、より白人が多く、若い群（18～44 歳）と高齢群（80 歳以上）で多く、より糖尿病と低アルブミン血症が多かった [1154]。
［障害された免疫状態であるにもかかわらず、多くの抗体陽性の透析患者は RBD 抗体レベルを 6 ヶ月間維持していた。］

（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～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

---

[1153] Y.-M. Liu, et al. Kidney function indicators predict adverse outcomes of COVID-19. Med, October 2 (online), 2020.
[1154] S. Anand, et al. Serial SARS-CoV-2 receptor-binding domain antibody responses in patients receiving dialysis. Ann Int Med, May 18 (online), 2021.

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）[1155]。

［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 [1156]。］

☆COVID-19 で入院した出産年齢にある妊婦と妊娠していない人の在院死リスクを評価するためには、妊娠における COVID-19 のより完全な確認の研究を行い、患者管理と医療政策の基盤を提供する必要がある。米国の入院の 20%のデータを把握する全支払者データベースの患者の後ろ向きコホート研究では、COVID-19 で 2020 年 4 月～11 月に入院した 15 歳～45 歳の女性入院患者を対象とした。患者は、仮に妊娠関連の診断があれば妊娠していると定義した。スクリーニング検査での陽性結果による COVID-19 の無症候患者を除外す

---

[1155] 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.
[1156] Update to living systematic review on covid-19 in pregnancy. BMJ 2021;372:n615, March 10 (online), 2021.

るため、ウイルス性肺炎の診断の患者だけを扱った。また、ICU への入院と人工呼吸の患者のサブグループを用いて、感受性解析を行った。コホートは、COVID-19 とウイルス性肺炎で入院した 1062 人の妊婦と 9815 人の妊娠していない女性から構成された。妊婦は、妊娠していない女性と比較して、より若く、よい公的保険のある割合が高かった。また、妊婦は、高血圧，慢性肺疾患，糖尿病，肥満などの多くの併存症のある割合が低かった。COVID-19 とウイルス性肺炎で入院している女性の在院死亡率は、妊婦で 0.8%（n=9），妊娠していない女性で 3.5%（n=340）だった。入院から死亡までの期間の中央値は妊婦について 18 日（IQR：6-28），妊娠していない女性で 12 日（5-23）だった。ICU に入院したサブグループでは、在院死亡率は妊婦では 3.5%（9/255），妊娠していない女性では 14.9%（283/1898）だった。人工呼吸をうけた人の中では、在院死は、妊婦では 8.6%（9/105）に、妊娠していない患者では 31.4%（294/937）で起こった。死亡した妊婦は 23 歳～44 歳で、8 人は非ヒスパニック系黒人かヒスパニックだった。全員 2020 年 4 月～7 月に死亡した。6 人は肥満で、7 人に少なくも 1 つの併存症があった。月齢週数は 23 週～39 週で、9 の分娩のうち 7 は生誕だった [1157]。

☆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

[1157] B. L. Pineles, et al. In-hospital mortality in a cohort of hospitalized pregnant and nonpregnant patients with COVID-19. Ann Int Med, 174, 8, 1186-1188, August 2021.

していた[1158]。

☆COVID-19 の有無による出産した女性の大規模コホートの結果を調べた米国の大学のセンター施設の研究では、2020 年 3 月 1 日～2021 年 2 月 28 日に 499 の米国の大学のセンター施設または市中の関連施設で出産した 18 歳以上の COVID-19 の有る、または無い女性の特徴と結果を比較した。経過観察は院内経過と退院先に限られた。データは 2021 年 4 月 11 日～4 月 30 日に解析された。解析では、人口統計学的因子，妊娠月齢，合併症が比較された。主要評価項目は、在院死亡率だった。副次的評価項目は、在院期間，ICU への入院，人工呼吸，退院の状態だった。869,079 人の女性の中で、18,715 人（2.2%）が COVID-19 が有り、850,364 人（97.8%）は無かった。多くの女性は 18 歳～30 歳で（COVID-19 の 11,550 人の女性［61.7%］，COVID-19 でない 447,534 人の女性［52.6%］）、白人だった（COVID-19 コホートで 8060 人［43.1%］, 非 COVID-19 コホートで 499,501 人［58.7%］）。COVID-19 の女性に、帝王切開の有意な増加は認められなかった（6088 人の女性［32.5%］vs 273,810 人の女性［32.3%］，p=0.57）。COVID-19 の女性では早産がより多かった（3072 人の女性［16.4%］ vs 97,967 人の女性［11.5%］，p<0.001）。COVID-19 で出産した女性は、COVID-19 でなく出産した女性と比較して、有意に ICU 入院率（977 人の女性［5.2%］vs 7943 人の女性［0.9%］，オッズ比［OR］5.84［95%CI：5.46-6.25］，p<0.001），挿管と人口呼吸の割合（275 人の女性［1.5%］ vs 884 人の女性［0.1%］，オッズ比［OR］14.33［12.50-16.42］，p<0.001），在院死亡率（24 人の女性［0.1%］ vs 71 人の女性［<0.01%］，オッズ比［OR］15.38［9.68-24.43］，p<0.001）が高かった[1159]。

☆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

---

[1158] 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.
[1159] J. Chinn, et al. Characteristics and outcomes of women with COVID-19 giving birth at US academic centers during the COVID-19 pandemic. JAMA Network Open, 2021;4(8):e2120456, August 11, 2021.

った[1160]。

◎COVID-19 と診断された武漢の 9 人の妊婦の研究では、全て帝王切開が行われていた。7 人に発熱があり、その他咳（4 人）、筋肉痛（3 人）、喉の痛み（2 例）、違和感（2 名）等の症状があった。2 人で胎児切迫仮死がモニタリングされた。5 人にリンパ球減少（<1000/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[1161]。

◎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）[1162]。
［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 $1.32\times10^5$，$9.48\times10^4$ 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

---

[1160] 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］
[1161] 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.
[1162] R. Groß, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. Lancet, 395, 1757-1758, June 6, 2020.

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[1163]。

◎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[1164]。
［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[1165]。

---

[1163] C. Chambers, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women. JAMA, August 19 (online), 2020.
[1164] A. Fox, et al. Robust and specific secretory IgA against SARS-CoV-2 detected in human milk. iScience, October 27 (online), 2020.
[1165] 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.

［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 [1166]。

◎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 [1167]。
［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

---

[1166] 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.
[1167] 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.

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[1168]。
［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[1169]。
［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。］

---

[1168] 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.
[1169] M. Norman, et al. Association of maternal SARS-CoV-2 infection in pregnancy with neonatal outcomes. JAMA, April 29 (online), 2021.

☆3 月 12 日～4 月 6 日に RT-PCR 検査で SARS-CoV-2 陽性と診断され、2 週間以内にスペインの 96 の産科病院で出産した 82 人の単胎妊婦の検討では、4 人が重症の COVID-19 の症状で（1 例は妊娠高血圧腎症が附随）、全員が帝王切開で出産し、ICU 入室を要した。78 人の患者では COVID-19 の症状は無いか軽症で、11 人が酸素を必要とした。41 人（53%）が経膣分娩，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 [1170]。
［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

[1170] 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.

生誕した 1 人の妊婦だけが陽性だった [1171]。

☆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 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）[1172]。
［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。］

☆オーストラリアのヴィクトリア州にある大規模医療サービスで分娩した全女性の健康情報を集めて分割時系列解析を用いて解析し、出生前ケアの遠隔診療の安全性を調べた研究では、2020 年 3 月 23 日から、低いリスクのケア・モデルから高いリスクのケア・モデルまで横断的に、出生前ケアにおける遠隔診療の導入（integration）の影響を調べた。2020 年 3 月 23 日から 1 ヶ月の実装期間を置いて、2020 年 4 月 20 日～7 月 26 日の最初の 3 ヶ月の遠隔診療を導入したケアと、2018 年 1 月 1 日～2020 年 3 月 22 日に行われた通常ケアとを比較した。主要評価項目は、胎児の成長制限，妊娠高血圧腎症，妊娠糖尿病の検出と結果だった。副次的評価項目は死産，新生児の ICU 入院，早産（在胎週数 37 週より前の生誕）だった。2018 年 1 月 1 日～2020 年 3 月 22 日に、20,031 人の女性が通常ケア期間において分娩し、遠隔医療導入ケア期間に 2292 人の女性が分娩した。遠隔医療導入ケア期間

[1171] A. Khalil, et al. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. JAMA, July 10 (online), 2020.
[1172] A. Khalil, et. al. Changes in obstetric attendance and activities during the COVID-19 pandemic. Lancet Infect Dis, October 5 (online), 2020.

に、20,154 回の出生前受診が行われ、10,731 回（53%）は遠隔診療で行われた。全体で、通常ケア期間と比較して、遠隔伊藤導入ケア期間において、胎児成長制限のあった新生児の数（出生時体重が 3 パーセンタイル未満：低リスクモデルについて、遠隔医療導入期間 2% vs 通常ケア期間 5%，p=0.72；高リスクモデルについて、遠隔医療導入期間 5% vs 通常ケア期間 5%，p=0.50），死産の数（1% vs 1%，p=0.79；2% vs 2%，p=0.70），妊娠高血圧腎症（3% vs 3%，p=0.70；9% vs 7%，p=0.15）または妊娠糖尿病の合併症のある妊娠（22% vs 22%，p=0.89；30% vs 26%，p=0.06）に有意な差は認められなかった。分割時系列解析では、高リスク・モデルの女性における早産の有意な減少を認めたが（週当たり発生率-0.68%の変化［95%CI：-1.37--0.002］，p=0.049）、低リスクのケア・モデルまたは高リスクのケア・モデルの他の結果測定値について、遠隔診療を導入した後に、通常ケアと比較して、有意な差は認められなかった[1173]。
［遠隔診療を導入した出生前ケアは、妊娠の結果を損なうことなく、対面診療を 50%減少させることが出来た。］

☆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[1174]。

☆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。

---

[1173] K. R. Palmer, et al. Widespread implementation of a low-cost telehealth service in the delivery of antenatal care during the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis. Lancet, July 3 (online), 2021.
[1174] J. Stowe, et al. Stillbirths during the COVID-19 pandemic in England, April-June 2020. JAMA, December 7 (online), 2020.

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］）[1175]。
［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。］

☆COVID-19 パンデミックの母親，胎児，新生児の転帰に対する影響の研究の体系的レビューとメタ解析では、PRISMA 指針に従い、2020 年 1 月 1 日～2021 年 1 月 8 日の、パンデミック前とパンデミック中の、母親と周産期の死亡，母親の病期，妊娠合併症，分娩時と新生時の転帰を比較する症例対照研究，コホート研究，短報を検索した。更に、同定された付加的な母親と子孫の転帰も記録する予定とした。SARS-CoV-2 に感染した妊婦だけの研究や、症例報告，群間比較の無い研究，叙述的または体系的文献のレビュー，プレプリント，重複する対象者を報告している研究は除外された。1 つ以上の研究で関係するデータが発表されている場合には、転帰のために定量的メタ解析が行われた。各転帰のプールされたオッズ比（ORs）の変量効果推計値がマンテル・ヘンツェル法で生成された。検索では 3592 の文献が同定され、40 の研究が解析対象となった。パンデミックの間に、パンデミック前と比較して、流産（プール OR 1.28［95%CI：1.07-1.54］，$I^2$=63%，12 研究，パンデミックの間に 168,295 vs パンデミック前に 198,993），母胎死亡（1.37［1.22-1.53］，$I^2$=0%，2 研究［両者とも低所得国と中等度の所得の国々から］，パンデミック間の 1,237,018 妊娠 vs パンデミック前の 2,224,859 妊娠）の有意な増加が認められた。在胎週数 37 週未満の早産は全体としては有意に変化していなかったが（0.94［0.87-1.02］，$I^2$=75%，15 研究，パンデミックの間に 170,640 妊娠 vs パンデミック前に 656,423 妊娠）、高所得国では減少しており（0.91［0.84-0.99］，$I^2$=63%，12 研究，パンデミックの間に 159,987 妊娠 vs パンデミック前に 635,118 妊娠）、一方、自然早産も減少していた（0.81［0.67-0.97］，2 研究，4204 妊娠 vs 6818 妊娠）。平均エディンバラ産後うつスケールは、パンデミックの間、パンデミック前と比較して高く（プール平均差異 0.42［95%CI：0.02-0.81］，3 研究，2330 妊娠 vs 6517 妊娠）、悪い精神状態を示唆していた。外科的に管理された子宮外妊娠はパンデミックの間に増加していた（OR 5.81［2.16-15.6］，$I^2$=26%，3 研究，37 妊娠 vs 272 妊娠）。

---

[1175] M. Ahlberg, et al. Association of SARS-CoV-2 test status and pregnancy outcomes. JAMA, September 23 (online), 2020.

母親の妊娠糖尿病；妊娠の高血圧性疾患；在胎週数 34 週未満，32 週未満，28 週未満の早産；医原性早産；陣痛促進；分娩の仕方（経膣分娩，帝王切開，機器分娩）；産後出血；新生児死；低出生体重（<2500 g）；NICU 入院；5 分後アプガースコア 7 未満などの定量的解析に含まれた他の転帰に有意な差は認められなかった [1176]。

☆☆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 [1177]。
［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／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

---

[1176] B. Chmielewska, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systemic review and meta-analysis. Lancet Glob Health, 9, e759-772, 2021.
[1177] C. Atyeo, et al. Compromised SARS-CoV-2-specific placental antibody transfer. Cell, December 22 (online), 2020.

れて増加した[1178]。
［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[1179]。
［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。］

◎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

[1178] 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.
[1179] 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.

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[1180]。

☆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[1181]。

◎妊娠は部分的な免疫抑制の状態であるため、免疫不全状態の人と同様に、妊婦は SARS-CoV-2 感染症の高いリスクにある。妊婦では、それ以外にリスク因子が無い人でも、妊娠していない女性と比較して末梢血中の B 細胞や NK 細胞が約 40%少なく、SARS-CoV-2 に感染した妊婦ではリンパ球がより少ない傾向が認められている。イタリアでは、CT スキャンで主として両肺下葉の多発性両側スリガラス様陰影が認められる早期～中期の COVID-19 の 2 人の妊婦（月齢 24 週の 31 歳のソマリア人と月齢 34 週の 26 歳のイタリア人）に回復期血漿を用いた。両症例とも、輸注時に SARS-CoV-2 に対する検出可能な IgG が無かった。入院時に、両患者とも低酸素で、COVID-19 から回復した ABO 適合ドナーからの 2 単位の回復期血漿の投与を受けた。ドナーの血漿は抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体価が 1:1000 を超え、中和抗体価が 40：1000 を超えていた。初回回復期血漿は入院日に、2 回目は翌日に、通常ケアとともに投与された。両患者との毎日血液検査を受け、回復期血清の安全性と効果が評価され、初回輸注後 24 時間で抗 SARS-CoV-2 IgG が検出可能だった。両患者で、WHO 臨床進展スケールにおける 1 ポイント以上の改善と定義された臨床的改善が認められ、両患

---

[1180] 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.
[1181] K. White, et al. Changes in abortion in Texas following an executive order ban during the coronavirus pandemic. JAMA, January 4 (online), 20201.

者とも後に合併症無く経膣正期産となった[1182]。

☆28 歳の初妊娠の SARS-CoV-2 陽性の妊婦が 19 週で流産したケースでは、妊婦の鼻腔咽頭拭い液では流産後 48 時間まで陽性で変わらなかったが、肛門・血液・尿の検体は陰性だった。胎児の羊水，口，胎便，臍帯血の検体は SARS-CoV-2 陰性で、他の細菌感染も認められなかった。胎の病理解剖では奇形は無く、肺・肝・胸腺の生検では SARS-CoV-2 陰性だった。胎盤の臍帯付近と辺縁部の 2 ヶ所から採取した検体では、細菌感染は認められなかったが、SARS-CoV-2 陽性で、24 時間後も陽性だった。胎盤の組織診では、絨毛膜下の好中球と単球の炎症性浸潤と非特異的な絨毛間のフィブリンの蓄積が認められた。Funisitis（胎児の炎症性応答を示唆する臍帯の結合織の炎症）も認められたが、細菌・真菌の感染は認められなかった[1183]。
［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[1184]。
［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[1185]。

---

[1182] A. Mastroianni, et al. Convalescent plasma transfusion for pregnant patients with COVID-19. Lancet Microbe, June 2 (online), 2021.
[1183] D. Baud, et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. JAMA, April 30 (online), 2020.
[1184] H. Hosier, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. J Clin Invest, 130, 9, 4947-4953, September 2020.
[1185] A. J. Vivanti, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nature

◎妊婦の間の大麻の使用は多く、米国で近年増加していて、2002 年の 3.4%から 2017 の 7.0%になったと計算されている。妊婦はストレスや不安を和らげるために使うと報告していて、COVID-19 に特異的な関連ストレス因子のために、COVID-19 の間は大麻使用が増加したかもしれない。カリフォルニアの研究者は、2019 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 31 日に、標準的な出生前ケア（妊娠週数 8 週）の間に、北カリフォルニアの医療システムの全妊婦について、出産前の大麻の使用を普遍的にスクリーニングする尿毒性検査を行った。2020 年の年齢，人種と民族の分布で標準化した月々の出産前の大麻使用をコンピュータで計算した。間歇的時系列（ITS）モデルを、陰性 2 項回帰を用いて月毎の率のデータに適合させ、出生前の大麻の使用の発生率に関する年齢や人種と民族での既知の差異のために、年齢（<25，25-<35，≧35），自己報告の人種と民族（アジア／パシフィック諸島，黒人，ヒスパニック，非ヒスパニック白人，その他または不明）で補正した。パンデミック前の期間は 2019 年 1 月～2020 年 3 月に行われた尿毒性検査と、パンデミックの期間は 2020 年 4 月～12 月と定義した。100,005（95,412 人の女性）の妊娠の中で、26%はアジアまたはパシフィック諸島，7%は黒人，28%はヒスパニック，34%は非ヒスパニック白人，5%はその他または不明または多人種だった。患者は平均 31 歳（中央値 31 歳）だった。2 つの期間において、年齢または人種と民族には、無視出来る違いしかなかった。パンデミックの期間では、僅かに早く毒性検査を完了した（パンデミック前の期間では平均 8.51 妊娠週数，パンデミックの期間では平均 8.04 妊娠週数）。パンデミック前は、出生前の大麻使用の標準化率は妊娠の 6.75%（95%CI：6.55-6.95）だった。この率はパンデミックの期間には 8.14%（7.85-8.43）に上昇した。ITS 解析では、出生前の大麻使用は、パンデミックの期間に、パンデミック前の 15 ヶ月間を超えて、25%（12-40）増加した。ITS 解析では、これらの率はパンデミック前とパンデミック期間において安定していて、月毎の傾向は統計学的に有意ではなかった [1186]。

◎男性において、COVID-19 の高い感染率と増加した重症度へ向かっての持続的なバイアスが認められる。この性差を説明する基底的メカニズムは、良く分かっていない。インターフェロン応答は成人の COVID-19 の修飾因子と考えられており、胎盤の抗ウイルス応答において鍵となる役割を演じる。更に、インターフェロンの応答は、Fc 受容体の発現を変えることが分かっており、したがって、胎盤の抗体移送に影響すると考えられる。ハーバード大学の研究者らは、母親と胎児の抗体移送，ウイルスが誘導した胎盤のインターフェロン応答，SARS-CoV-2 に感染した妊婦の中の胎児の性の交差を調べた。68 のヒトの妊娠において、胎盤の Fc 受容体の量，インターフェロン刺激遺伝子（ISG）発現，SARS-CoV-2 抗体

---

Communication, 11:3572, July 14 (online), 2020.

[1186] K. C. Young-Wolff, et al. rates of prenatal cannabis use among pregnant women before and during the COVID-19 pandemic. JAMA, September 27 (online), 2021.

移送を調べた。胎盤の Fc 受容体，ISGs とタンパク，インターロイキン 10 の性的二形の発現が、母親の SARS-CoV-2 感染後に観察され、これらの特徴は男性の胎児の持つ妊婦の胎盤組織で上方制御されていた。減少した母親の SARS-CoV-2 特異抗体価と障害された胎盤の抗体移送も男性の胎児を持つ妊娠で認められた [1187]。
［胎児の性特異的な、SARS-CoV-2 への母親と胎盤の獲得及び自然免疫応答を示している。］

（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 [1188]。

☆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 [1189]。

☆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-

---

[1187] E. A. Bordt, et al. Maternal SARS-CoV-2 infection elicits sexually dimorphic placental immune response. Sci Transl Med, October 19 (first relaese), 2021.
[1188] X. Lu, et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med, 382, 17, 1663-1665, April 23, 2020.
[1189] Y. Dong, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics, 145(6), June 2020:e20200702.

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%]），ロピナビルーリトナビル（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 [1190]。

☆SARS-CoV-2 感染は、小児と若年者（CYP<18 歳）では稀にしか致死的でないが、CYV は、頻繁に、全く或いは僅かしか症状を呈さないで SARS-CoV-2 に感染するため、死亡のリスクを計算することは難しい。英国の研究者は、SARS-CoV-2 の感染の結果死亡した CYP と他の死因で死亡したが偶然に SARS-CoV-2 に感染していた CYP を鑑別するために、2020 年 3 月～2021 年 2 月までの SARS-CoV-2 検査陽性で死亡した全 CYP の臨床的レビューを行った。優性な SARS-CoV-2 変異株は野生型とアルファ変異株だった。イングランドに住んでいる 12,023,568 人の CYP のうち、3,105 人が死亡し、そのうち 61 人が SARS-CoV-2 陽性だった。これらの死亡のうち、25 人は SARS-CoV-2 による死亡で（死亡率：1,000,000 当たり 2)、22 人は COVID-19 により、3 人は一時的に SARS-CoV-2 に関連した小児多系統炎症性症候群による死亡だった。全体で、SARS-CoV-2 検査陽性だった CYP の 99.995%は生存していた。10 歳以上の CYP，アジア系・黒人の民族的背景，併存疾患が、他の CYP の死亡と比較して、SATS-CoV-2 関連死亡では多かった [1191]。
［新たな変異株は異なる死亡リスクがあり、同じように評価されるべきである。］

◎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 [1192]。

---

[1190] 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.
[1191] C. Smith, et al. Deaths in children and younger people in England after SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year. Nat Med, November 11 (online), 2021.
[1192] M. Wei, et al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA, 323, 1313-1314, April 7, 2020.

◎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 [1193]。

☆☆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（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 $150\times10^9$/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 [1194]。

［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

---

[1193] 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.
[1194] 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.

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 [1195]。

○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 [1196]。

○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 [1197]。

○2020 年 3 月 1 日～4 月 30 日にミラノの病院に非感染症で入院した患者を対象に、症状にかかわらず SARS-CoV-2 検査を行った（陰性だった場合には 12~48 時間に再検査）、無症状で SARS-CoV-2 に感染している成人と小児の頻度の研究では、83 人の小児（34 人の女児，49 人の男児，年齢の中央値［IQR］5.3 歳［1.1-11.0］）と 131 人の成人（51 人の女性と 80 人の男性，年齢の中央値［IQR］77 歳［57-84］）が対象となった。小児では成人よりも陽性である頻度が少なくて（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 [1198]。

---

[1195] R. Castagnoli, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. JAMA, Pediatr, 174, 9, 882-889, 2020.
[1196] N. Nathan, et al. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet, April 27, 2020.
[1197] A. Tagarro, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatrics, April 8 (online), 2020.
[1198] G. P. Milani, et al. Frequency of children vs adults carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 asymptomatically. JAMA Pediatr, September 14

［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 [1199]。

☆☆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 [1200]。

☆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

(online), 2020.

[1199] H. Zeng, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia, JAMA, March 26 (online), 2020.

[1200] 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.

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 [1201]。
［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 [1202]。

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

---

[1201] 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.
[1202] 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.

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 [1203]。
［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。ACE２の発現は、若い子供と比較し、年長の子供で（p=0.01）、青年で（p<0.01）、成人で（p=0.01）有意に高かった。性と喘息で補正した後も、ACE2発現と年齢に有意な相関があった（p≦0.05）。直交多項対照（polynomial orthogonal contrasts）では、ACE2値と年齢上昇に有意な直線傾向が認められた（p≦0.05）[1204]。

◎ロンドンの医療センターにおいて、3 月 1 日～5 月 15 日に受診した小児で、COVID-19 陽性患者（臨床症状と本人または家族が SARS-CoV-2 検査陽性）は 65 人（年齢の中央値 9 歳［IQR：0.9-14］）で、そのうち 31 人（48%）は NHS のデータ処理上「弱い」（vulnerable）に分類された。これらの患者の最も多い仮診断は敗血症，熱，肺炎で、SARS-CoV-2 が検査で陽性だった 1 人のみが基礎病態と SARS-CoV-2 に関係無い他の感染によって死亡した。29 人（45%）が ICU への入院を要し、そのうち 14 人（48%）は「弱い」に分類された。全患者の ICU 入室期間は 4 日（2.4-10.6）だった。「弱い」に分類されない患者と比較して、「弱い」に分類される患者は有意に長く、11 日間入室していた（3.7-15.1，p<0.001）。29 人の ICU 入室患者のうち 18 人（62%）が人工呼吸を要したが、そのうちの 10 人は「弱い」に分類される患者だった（p=0.53）。全体の入院期間も非「弱い」患者（3.9 日［2.5-15.7］）の方が、「弱い」患者（16.2 日［3.8-20.8］）と比較して有意に短かった（p<0.001）。2020 年 5 月 15 日の時点で、9 人（14 人）の患者が在院していて、そのうち 3 人（33%）は「弱い」に分類される患者だった（p=0.35）。研究期間中、1 日に平均 326 人の入院があり、そのうち平均 10 人（約 3%）が SARS-CoV-2 陽性で、ロンドン成人での 25%の CIVID-19 陽性人口の推計より、ずっと低かった [1205]。

---

[1203] F. Boulad, et al. COVID-19 in children with cancer in New York City. JAMA Oncol, May 13 (online), 2020.
[1204] S. Bunyavanich, et al. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. JAMA, May 20, 2020.
[1205] R. W. Issitt, et al. Children with COVID-19 at a specialist centre: initial experience and outcome. Lancet Child Adolesc Health, June 22, 2020.

☆☆ドイツで幼稚園や学校が閉鎖された 2020 年 3 月 13 日～5 月 13 日の小児・青年の 1 型糖尿病患者を、経過観察登録データベース（217 の糖尿病センターが参加し、全国の 90%以上の 1 型糖尿病患者のデータが含まれる）を用いて、2018 年以後のデータと比較した研究では、2020 年 3 月 13 日～5 月 13 日に 217 の糖尿病センターのうちの 216 施設から新たに診断された 532 人の小児・青年の 1 型糖尿病患者（年齢の中央値 9.9 歳［IQR：5.8-12.9］；61.5%が男性）のうち、糖尿病性ケトアシドーシスが 234 人（44.7%）、重症ケトアシドーシスは 103 人（19.4%）に認められた。2020 年の COVID-19 期の間は、糖尿病性ケトアシドーシスの頻度は、有意に前 2 年と比較して高かった（2020 年の 44.7%対 2019 年の 24.5%；補正相対リスク［aRR］1.84［95%CI：1.54-2.21］；p<0.001；対 2018 年の 24.1%；aRR 1.85［1.54-2.24］；p<0.001）。重症糖尿病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）[1206]。

☆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[1207]。

◎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

---

[1206] 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.

[1207] 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.

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[1208]。

◎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）[1209]。

☆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[1210]。

---

[1208] 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.
[1209] 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.
[1210] C. A. Pierce, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized

［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。］

◎小児における SARS-CoV-2 感染は成人より重症でない。欧州の研究者は、世帯内クラスター内の軽症の小児と成人における早期の内因性応答の経時的解析を行った。小児は成人より同様の最初のウイルス量でも症状が少なく、強い SARS-CoV-2 感染に典型的な抗ウイルス免疫シグネチャーを起こし、早期の IFN 遺伝子応答，CXCL10 や GM-CSF などのサイトカインの増加，血球数の変化の特徴を示した。成人と比較すると、小児では、抗ウイルス応答は早く解消し（症状の 1 週間以内）、単球と樹状細胞はより一時的に活性化され、B 細胞活性化に相関した遺伝子は早期に現れた。それにもかかわらず、これらの差は SARS-CoV-2 特異的抗体応答の質の差に大きな影響はなかった [1211]。
［小児で認められるより良い早期の炎症抑制が迅速に感染を抑制し、疾患経過を制限するための鍵であると考えられる。］

☆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 [1212]。
［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。］

---

pediatric and adult patients. Science Translational Med, September 21 (first release), 2020.
[1211] M. Vono, et al. Robust innate response to SARS-CoV-2 in children resolve faster than in adults without compromising adaptive immunity. Cell Reports, September 14 (online), 2021.
[1212] 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.

☆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 [1213]。

［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。］

◎市中における小児の COVID-19 の症状の特徴と、症状と SARS-CoV-2 RNA レベル（サイクル閾値［Ct］で近似）の間の相関を小児と成人について調べた米国の領域横断研究では、2020 年 3 月 23 日～11 月 9 日に市中の COVID-19 を検出した全年齢の人の呼吸器ウイルス調査枠組みを利用した。オンラインで登録し、自宅で自己採取した上気道検体で SARS-CoV-2 の検査を行ったワシントン州キング・カウンティの人口ベースの利用可能な 18 歳未満の小児と成人の標本が対象となった。555 人の SARS-CoV-2 陽性者（年齢の中央値［SD］33.7 歳［20.1］，320 人［57.7%］が女性）のうち、123 人の小児のうち 47 人（38.2%）が無症候性だったが、成人では 432 人中 31 人（7.2%）だった。症候性の場合、小児では報告される症状が成人と比較して少なかった（平均［SD］1.6［2.0］対 4.5［3.1］）。症候性の人は、無症候性の人と比較して、Ct 値が低かった（高いウイルス RNA レベルに相当）（小児の補正した推計-3.0［95%CI：-5.5--0.6］，p=0.02；成人の補正した推計-2.9［-5.2--0.6］，p=0.01）。平均 Ct 値の差異は、症候性の小児と症候性の成人の間でも（補正した推計-0.7［95%CI：-2.2-0.9］，p=0.41）、無症候性の小児と無症候性の成人の間でも（-0.6［-4.0-2.8］，p=0.74）統計学的に有意では無かった [1214]。

---

[1213] C. Roarty, et al. Kinetics and seroplevalence of SARS-CoV-2 antibodies in children. Lancet Infect Dis, November 19 (online), 2020.
[1214] E. Chung, et al. Comparison of symptoms and RNA levels in children and adults

☆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 年より 40%低かった（259 対 433 及び 430）[1215]。

［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。］

☆COVID-19 パンデミックでの優先は、予防，検出，応答に焦点が置かれているが、病気や死亡を超えて、パンデミックは、親や世話人（caregiveners）を失った子供に 2 次的な影響を与えている。それらの子供は頻繁に、貧困，虐待，施設収容などの悪い結果に直面する。欧米の研究者は、COVID-19 から起こったこの問題の影響を見積もり、資源割り当ての必要を調べた。21 ヵ国における 18 歳未満の子供の 1 次的または 2 次的世話人の COVID-19 関連死亡の最小の見積もりと割合をモデル化するため、死亡と出生のデータを用いた。両親

---

with SARS-CoV-2 infection in the community setting. JAMA Pediatr,, June 11 (online), 2021.

[1215] 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.

と保護する祖父母を 1 次的世話人、一緒に住んでいる祖父母と年長（60 歳-84 歳）の親族を 2 次的世話人と考えた。重複計算を避けるため、計算された 2 次感染率と年齢特異的感染致死率を用い、死亡の集積の可能性で補正した。これらの見積もりを用いて、1 次的または 2 次的世話人の COVID-19 死亡を経験した子供の数のための世界的な外挿をモデル化した。世界的に、2020 年 3 月 1 日～2021 年 4 月 30 日に、1,134,000 人の子供（95%CI：884,000-1.185,000）が、少なくとも 1 人の親または保護する祖父母などの 1 次的な世話人の死亡を経験したと見積もった。1,562,000 人の子供（1,299,000-1,683,000）は少なくとも 1 人の 1 次的または 2 次的な世話人の死亡を経験した。1 次的世話人が死亡した割合が少なくとも 1000 人の子供当たり 1 人である研究対象の国には、ペルー（1000 人の子供当たり 10.2），南アフリカ（5.1），メキシコ（3.5），ブラジル（2.4），コロンビア（2.3），イラン（1.7），米国（1.5），アルゼンチン（1.1），ロシア（1.0）などがあった。親を失った子供の数は、15 歳～50 歳の人で死亡した数を超えていた。父親を失った子供の数は、母親を失った子供の数の 2～5 倍だった [1216]。

◎SARS-CoV-2 の検査を受けた英国の学校年齢の症候性の小児の、疾患の長さと特徴を調べた前向きコホート研究では、英国の学校年齢の小児（5～17 歳）のデータが代理の成人によって報告された。参加は任意で、モバイル・アプリを用いた。疾患の持続と症状の発生率，持続，負担は、疾患の持続が決定できる SARS-CoV-2 検査陽性の子供について解析し、全体、及び年少（5～11 歳）と年長（12～17 歳）の群を評価した。アプリ上の症候性報告の間が 1 週間以上の子供は解析から除外した。SARS-CoV-2 検査陰性の症候性の子供のデータも、年齢，性，検査の週を適合させて、調べられた。2020 年 3 月 24 日～2021 年 2 月 22 日に、5～17 歳の 258,790 人の子供が成人の代理によって報告され、そのうち 75,529 人が有効な検査結果があった。1734 人の子供（588 人の年少と 1146 人の年長の子供）が SARS-CoV-2 検査陽性で、研究対象とした期間内（発症が 2020 年 9 月 1 日～2020 年 1 月 24 日）に疾患の持続を計算可能だった。最も多い症状は頭痛（62.2%［1079/1734］）と疲労（55.0%［954/1734］）だった。疾患の持続の中央値は 6 日（IQR：3-11）であったのに対し、検査陰性だった子供では 3 日（2-7）で、年齢と正相関していた（Spearman's rank-order $r_s$ 0.19, p<0.0001）。疾患の持続の中央値は年長の子供（7 日［IQR：3-12］）の方が、年少の子供（5 日［2-9］）より長かった。1734 人の子供のうち 77 人（4.4%）が少なくとも 28 日の疾患が持続していて、年長の子供の方が多かった（年長の子供の 5.1%［59/1734］ vs 年少の子供の 3.1%［18/588］，p=0.046）。これらの子供が最初の 4 週間に最も経験する症状は疲労（84.4%［65/77］），頭痛（77.9%［60/77］），嗅覚障害（77.9%［60/77］）だった。しかし、28 日目の後は、症状の負担（中央値 2 つの症状［IQR：1-4］）は、疾患 1 週目（中央値 6

[1216] S. D. Hills, et al. Global minimum estimates of children affected by COVID-19-associated orphanhood and deaths of caregiveners: a modeling study. Lancet, July 20 (online), 2021.

つの症状［4-8］）と比較して低かった。1379 人の子供のうち 25 人（1.8%）だけが少なくとも 56 日の症状があった。検査陰性コホートの少数（15 人，0.9%）だけが少なくとも 28 日の症状があった。しかし、これらの小児は、SARS-CoV-2 検査陽性の小児と比較して、疾患を通じて（9 症状［IQR：7.7-11.0］ vs 8［6-9］）、また、28 日目以後（5 症状［1.5-6.5］ vs 2［1-4］）、より大きな症状の負担だった [1217]。

◎学校年齢の若年者のパンデミックに関連する体重変化を評価するため、米国の研究者は、或る南カリフォルニアの電子的健康情報（KPSC）を用いた後ろ向きコホート研究を行い、5～17 歳の若年者の 2020 年のパンデミックの間と 2019 年のパンデミック前の同じ時期における BMI を比較した。持続的に医療カバーのある 5～17 歳の若年者で、パンデミック前（2019 年 3 月～2020 年 1 月）に少なくとも 1 回の BMI を測定した対面受診があり、パンデミックの間（2020 年 3 月～2021 年 1 月で、少なくとも 2020 年 6 月 16 日［パンデミックとなってから 3 ヶ月］以後に 1 回の BMI）に別の BMI 測定がある場合に対象となった。複雑な慢性病態のある若年者は除外した。監護者の報告や出生証明書の人種と民族を用いて、根底にある集団を比較した。評価項目は、年齢と性による BMI の中央値からの若年者の BMI の絶対距離，身長で補正された体重，過体重または肥満（それぞれ、年齢の BMI の≧85 パーセンタイルまたは≧95 パーセンタイル）だった。若年者をパンデミック開始時の年齢で 3 つの階層に分けた（5.0-<12．12-<16，16-<18）。モデルは性，人種と民族，州支部の医療保険，近隣の教育，近隣の収入，国勢調査における公園数で補正された。コホート（n=191,509）は人種的・民族的に多様で（10.4%がアジア・太平洋諸島の住民，50.4%がヒスパニック，7.0%が非ヒスパニック黒人，25.3%が非ヒスパニック白人）、49.6%が女児で、平均年齢 11.6 歳（SD 3.8）で、パンデミック前の平均 BMI は 20.7（SD 5.4）だった。研究対象人口は性，年齢，人種と民族，社会経済的因子に関して全体の KPSC の小児人口に匹敵していた。パンデミック前に、コホートの 38.9%の若年者が過体重または肥満だｔｔが、KPSC の源となる人口では 39.4%だった。若年者は、COVID-19 パンデミック中にパンデミック前と比較して体重がより増えていた。年齢による BMI の中央値から最も距離の変化が大きかったのは 5～11 歳で、BMI は 1.57 増えていたのに対し、12～15 歳では 0.91，16～17 歳では 0.48 だった。身長で補正すると、このことは、5～11 歳のパンデミックの間の平均体重増加は、参照期間に比較して 2.30 kg（95%CI：2.24-2.36）多く、12～15 歳では 2.31 kg（2.20-2.44）多く、16～17 歳では 1.03 kg（0.85-1.20）多かった。過体重または肥満は 5～11 歳ではパンデミックの間に 36.2%から 45.7%に増加し、参照期間と比較して絶対増加 8.7%，相対増加 23.8%だった。12～15 歳では絶対増加 5.2%，相対増加 13.4%で、16～17 歳では絶対増加 3.1%，相対増加 8.3%だった。5～11 歳及び 12 歳～15 歳の若年者

[1217] E. Molteni, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged childrentested for SARS-CoV-2. Lancet Child Adolesc Health, August 3 (online), 2021.

での増加の多くは、肥満における増加のためだった[1218]。

（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[1219]。

［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

---

[1218] S. J. Woolfford, et al. Changes in body mass index among children and adolescents during the COVID-19 pandemic. JAMA, August 27 (online), 2021.
[1219] J. F. Ludvigsson, et al. Open schools, Covid-19, and child and teacher morbidity in Sweden. N Engl J Med, January 6 (online), 2021.

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 [1220]。

［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-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

---

[1220] 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.

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。]

☆☆世帯内における子供と青年からの SARS-CoV-2 伝播の程度についてのデータは、重症のリスクの高い高齢者への伝播を含め、限られている。キャンプへの参加者とその世帯内接触者への 2 次感染と世帯内感染と関係する因子を調べた CDC の研究者らによる後ろ向き研究では、分子的検査または抗原検査で SARS-CoV-2 感染の根拠のある 7～19 歳の 224 人の指標患者（index patients）をインタビューした。これらのキャンプ参加者のうち 198 人（88%）は症状があった。これら 198 人の子供と青年のうち 141 人はキャンプから家に帰った後に症状が出た。これらの指標患者の 526 人の世帯接触者のうち、377 人（72%）で SARS-CoV-2 検査が行われ、検査を受けた人のうち 46 人（12%）が検査陽性だった。付加的な 2 つの感染症例は、臨床的及び疫学的クライテリアで同定された。48 人の 2 次感染症例のうち全部で 38 人（79%）は、指標患者がキャンプから家に帰った後に症状が出た世帯で起こった。発症期間の間隔（serial interval，指標患者の発症とその患者によって移された世帯内接触者の発症の間の間隔）の中央値は 5 日（95%CI : 4.0-6.5）だった。伝搬は 194 世帯のうちの 35 で起こった（18%）。これらの世帯では、2 次感染率（secondary attack rate）は 45%（95%CI : 36-54）（107 世帯員のうち 48 人）だった。感染した世帯内接触者で少なくとも 18 歳以上だった人の中では、41 人中 4 人（10%）が入院し（入院期間 5 日～11 日）、18 歳未満の 2 次感染者の 7 人は誰も入院しなかった。防御方法に関する質問に答えた指標患者では、217 人のうち 146 人（67%）は physical distancing を維持していたと報告し、216 人のうち 73 人（34%）は、家に戻ってからの感染性の期間の間は、接触者の周りでは常にマスクを着けていたと報告した。単変量ロジスティック回帰モデルでは、18 歳以下の指標患者の間では、physical distancing とマスクの使用の増加は、患者のより高い年齢と相関していた（年齢を持続性変量として、physical distancing についてオッズ比 1.4［95%CI : 1.2-1.5］，マスク使用についてのオッズ比 1.4［1.2-1.6］）。多変量回帰モデルでは、世帯内接触者における 2 次感染のリスクは、physical distancing を行っていた指標患者の接触者の方が、行っていなかった指標患者の接触者より低かった（補正オッズ比 0.4［95%CI : 0.1-0.9］）。指標患者と近密または直接の接触のある世帯員では、接触が僅か無い世帯員と比較して、高いリスクがあった（近密な接触者についての補正オッズ比 5.2［1.2-22.5］，直接の接触者についての補正オッズ比 5.8［1.8-18.8］）[1221]。

［学校年齢の子供と青年から世帯員への SARS-CoV-2 の効率的な感染は、COVID-19 に 2 次感染した成人の入院を起こしていた。伝搬が起こった世帯では、半分の世帯内接触者が感染していた。この研究における 2 次感染率は、結果が患者が報告していて、検査が任意なので、過少評価されている可能性がある。更に、指標患者の 3 分の 1 は発症後に家に戻って

[1221] V. T. Chu, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 from children and adolescents. N Engl J Med, July 21 (online), 2021.

いて、恐らく、その時には、それ以前や発症時よりも感染性ではなく、3 分の 2 がキャンプでの既知の暴露のために physical distancing を行っていた。これらの因子の両方が、恐らく世帯内での SARS-CoV-2 感染を減少させている。実行可能であれば、SARS-CoV-2 に既知の暴露または COVID-19 の診断のある子供と青年は家に留まり、世帯員からの physical distancing を維持すべきである。]

☆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 [1222]。

［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。

---

[1222] 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.

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 [1223]。

☆☆☆イングランドにおける学校における COVID-19 接触者は、自宅で自己隔離するよう要求され、重要な学習機会を失っている。英国の 2 次学校とそれ以上の教育カレッジにおける非盲検クラスター無作為化対照比較試験では、学校は無作為に学校ベースの COVID-19 接触者の 10 日の自己隔離（対照）と任意の毎日のラテラルフロー機器（LFD）検査を 7 日間行い、LFD 陰性の接触者は学校に残った（介入）。無作為化は、学校のタイプと規模，中等学校高等部（sixth form）の存在、居住している学生の存在，学校の食事無しに登録している学生の割合によって階層化された。群の割り付けは手順と解析の間にマスクされなかった。全ての学生とスタッフにおける 2 つの主要評価項目は、市中の症例の割合で補正した COVID-19 に関連した学校の欠席及び症候性の PCR で確認された COVID-19 で、学校内の伝播（非劣勢の境界<50%相対増加）を計算した。解析は治療企図ベースで、疑似 Poisson 回帰法を用いて行われ、コンパイラ平均因果関係（compiler average causal effects：CACE）も計算した。2021 年 3 月 18 日～5 月 4 日に、204 の学校が同意の過程に入り、その間に 3 校がそれ以上参加しないと決めた。201 校が無作為に 10 週間（2021 年 4 月 19 日～5 月 10 日）の研究に割り付けられ（対照群 99 校，介入群 102 校）、事前に決められた中止日（2021 年 6 月 27 日）まで続けられた。76 の対照群の学校と 86 の介入軍群の学校が積極的に参加した。付加的な国家データによって、多くの参加していない学校を 2 つの主要評価項目の解析の対象とすることが出来た。5763 人の介入群の接触者のうち 2432 人（42.4%）が毎日の接触者検査に参加した。対照群ではリスクのある 7,782,537 日の間に 657 人（週当たり 100,000 人当たり 59.1）の症候性の PCR で確認された感染があり、介入群ではリスクのある 8,379,749 日の間に 740 人（週当たり 100,000 人当たり 61.8）だった（治療企図補正発生率比［aIRR］0.96［95%CI：0.75-1.22］，p=0.72；CASE aIRR 0.86［0.55-1.34］）。学生とスタッフの中で、対照群では 3,659,017 人校日の間に 59,422 人（1.62%）の COVID-19 関連欠席があったが、介入群では 3,845,208 人校日の間に 51,541 人（1.34%）だった（治療企図 aIRR 0.80［95%CI：0.54-1.19］，p=0.27；CASE aIRR 0.61［0.30-1.23］）

---

[1223] J. Lessler, et al. Household COVID-19 risk and in-person schooling. Science, April 29 (first release), 2021.

[1224]。

［学校ベースの接触者の毎日の接触者検査は、COVID-19 の伝播の抑制のための自己隔離に劣らず、学生とスタッフの間の症候性感染の割合は両方の方法で同様だった。学校ベースの接触者の感染率は低く、学校接触者が検査陽性になることは極めて稀だった。毎日の検査は、学校での暴露の後の家での隔離への安全な代替として開始を考慮すべきである。］

☆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，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 [1225]。

［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。］

---

[1224] B. C. Young, et al. Daily testing for contacts of individuals with SARS-CoV-2 infection and attendance and SARS-CoV-2 transmission in English secondary schools and colleges: an open-label, cluster-randomised trial. Lancet, September 14 (online), 2021.

[1225] 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.

☆伝統的及びハイブリッドな対面授業のモードが、完全な遠隔授業と比較して、SARS-CoV-2 感染の共同体感染に貢献する役割は分かっていない。米国の研究者は、後ろ向き全国コホートを用いて、学校再開後 12 週（デルタ変異株が支配的となる前の 2020 年 7 月～9 月）の間の SARS-CoV-2 症例に対する学校のモードの影響を評価する事象研究を行い、米国の国勢調査の地域で階層化した。学校開始前の症例割合傾向，州レベルでの軽減策，共同体の活動性レベルで補正後、SARS-CoV-2 発生率は、米国のほとんどの地域で対面授業と遠隔授業のカウンティで統計学的に有意な違いは無かった。南部では、遠隔に対してハイブリッドまたは伝統的なモードで開始されたカウンティでは、有意で持続した週当たり症例数の上昇が認められ、0～9 歳と成人の症例増加に駆動された 100,000 人当たり 9.8（95%CI : 2.7-16.1）～21.3（9.9-32.7）付加的症例の範囲の週当たりの影響があった [1226]。
［学校は SARS-CoV-2 の市中症例割合を実質的に上昇させることなく対面講義を再開可能であるが、影響は様々である。観察された地域的違いの基底的理由をより明らかにするために、付加的な研究が必要である。］

☆SARS-CoV-2 によって起こされた COVID-19 と闘う方法の中で、学校閉鎖は最も頻繁な非薬学的介入の 1 つである。しかし、学校は学習の喪失などの実質的な負担をもたらす。これまでに、研究では、市中感染の軽減に対するこれらの政策の効果についてコンセンサスに達していない。日本と米国の研究者は、日本における学校閉鎖が、2020 年春の COVID-19 の拡散を減少させた因果関係を調べた。可能性のある交絡因子について最も類似した、学校を開校している自治体と学校を閉鎖している自治体を適合させることにより、開校している自治体が、仮に閉校していたなら、どれだけの症例だったのかを計算することが出来た。日本における閉校が COVID-19 の拡散の減少に役立ったという根拠は何も認められなかった [1227]。
［学校と親の可能性のある否定的結果を前提とすれば、学校閉鎖の政策を再調査されるべきだと考えられる。］

☆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

[1226] Z. Ertem, et al. The impact of school opening model on SARS-CoV-2 community incidence and mortality. Nat Med, October 27 (online), 2021.
[1227] K. Fukumoto, et al. No causal effect of school closures in Japan on the spread of COVID-19 in spring 2020. Nat Med, October 27 (online) 2021.

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[1228]。

◎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[1229]。
［罹患数や死亡の減少の 1 部は、同時に行われた他の非薬学的介入が関係している可能性がある。］

☆1 月 25 日～4 月 10 日にニュー・サウス・ウェールズ州（NSW）の学校や早期小児教育ケア（early childhood education and care：ECEC）の場で、感染が疑われるにもかかわらず出席した小児（18 歳以下）と成人の確定 COVID-19 患者を、それ以降の感染について調査したオーストラリアの前向きコホート研究では、濃厚接触者は 14 日間の隔離を求められ、モニターされ、症状があれば、SARS-CoV-2 の核酸検査を受けた。また、一定の学校と ECEC では、症状のある、または無症状の濃厚接触者は、SARS-CoV-2 の核酸検査と抗体検査を受けた。15 の学校と ECEC の場で、12 人の小児と 15 人の成人が、感染しているのに出席しており、1448 人の濃厚接触者がモニターされた。これら 1448 人中 633 人（43.7%）が核酸検査か抗体検査（または両方）を受け、18 人の 2 次感染が同定された（感染率 1.2%）。3 つの学校で、5 つの 2 次感染（3 人の小児と 2 人の成人）が同定された（感染率 0.5%［56/914］）。10 の ECEC の場における 9 つでは（497 人の濃厚接触者）、2 次感染は認められなかった。しかし、ECEC の場における 1 つの流行では、6 人の成人と 7 人の小児への感染が認められた（感染率 35.1%；13/37）。全ての場を

---

[1228] 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.
[1229] K. A. Auger, et al. Association between statewide school closure and COVID-19 incidence and mortality in the US. JAMA, July 29 (online), 2020.

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）[1230]。
［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。］

◎若年の小児よる世帯内感染のオッズが、年長の小児と比較して、差異があるかどうかを調べた、カナダのオンタリオ州で 2020 年 6 月 1 日～12 月 31 日に行われた人口ベースのコホート研究では、SARS-CoV-2 感染が検査で確認された指標症例（index case individual）が 18 歳未満であった私的な世帯が対象となった。部屋の情報が無い集合住宅に住んでいる場合、指標症例が複数居る世帯の場合、指標症例の年齢が分からない場合は除外した。小児の指標症例の年齢群を 0～3 歳，4～8 歳，9～13 歳，14～17 歳に分類した。主要評価項目は、小児指標症例の後 1～14 日で少なくとも 1 例の 2 次感染が起こった世帯で定義された、世帯内感染だった。全部で 6280 世帯に小児指標症例が居て、1717 世帯（27.3%）が 2 次感染を経験した。小児指標症例の平均年齢（SD）は 10.7（5.1）歳で、2863 人（45.6%）が女性だった。0～3 歳の小児は、14～17 歳の小児と比較して、SARS-CoV-2 を世帯内接触者に伝播させる最も高いオッズだった（オッズ比 1.43［95%CI：1.17-1.75］）。この相関は、2 次感染を、指標症例後 2～14 日または 4～14 日と定義する感受性解析でも、症状の存在，学校／保育所の感染との相関，学校／保育所の再開によって階層化した解析でも同様に認められた。4～8 歳及び 9～13 歳の子供もまた、伝播の増加したオッズだった（4～8 歳：オッズ比 1.40［95%CI：1.18-1.67］；9～13 歳：1.13［0.97-1.32］）[1231]。

◎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[1232]。

---

[1230] 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.
[1231] L. A. Paul, et al. Association of age and pediatric household transmission of SARS-CoV-2 infection. JAMA Pediatr, August 16 (online), 2021.
[1232] S. Poole, et al. Physical distancing in schools for SARS-CoV-2 and the resurgence of

［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 $p<0.01$）[1233]。

☆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）

---

rhinovrus. Lancet Respir Med, October 22 (online), 2020.

[1233] 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.

の入院後、全患者が自宅へ退院した[1234]。
［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-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[1235]。
［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

---

[1234] 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.
[1235] S. Riphagen, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet, May 6 (online) 2020.

が 26%（15/58），抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体陽性が 87%（40/46）で、全体で 78%（45/58）が現在か過去の SARS-CoV-2 感染の根拠があった。全患児に発熱と、嘔吐（26/58［45%］），腹痛（31/58［53%］），下痢（30/58［52%］）などの非特異的症状を認めた。発疹を 52%（30/58），結膜充血を 45%（26/58）で認めた。臨床化学所見では、CRP 高値（229 mg/L［IQR：156-338］，58 人全員で検査），フェリチン高値（610 μg/L［IQR：359-1280，53/58 で検査］）などの顕著な炎症所見を認めた。58 人中、29 人でショックとなり（心筋機能障害の生化学的根拠を伴う）、強心効果薬のサポートと循環血液量の蘇生を要した（79%［23/29］が人工呼吸を要した。）13 人が米国心臓病学会の川崎病の診断基準に合致し、23 人はショックや川崎病の症候を伴わない発熱と炎症だった。8 人（14%）に冠動脈の拡張か動脈瘤を認めた。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］）[1236]。

○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

[1236] 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.

異的な ST/T 波の異常、1 人で減 QRS 電位の減衰を認めた。3 人で不整脈を認めた（心室性期外収縮，非持続性の心室性頻脈，洞性徐脈）。入院時の心エコーでは、11 人では左室機能は正常か軽度の低下、6 人では中等度以上の機能障害があった。全患者が測定では正常な冠動脈だったが、7 人では冠動脈は目立ったり、高エコーと記載された。経過観察（入院後 2-18 日）における心エコーでは、多くの患者で機能回復が認められ、12 人で正常、1 例で軽度の機能低下だった。4 歳の 1 人で冠動脈の左前下行枝に中等度の大きさ（z スコア 5.2）の動脈瘤があり、この患者では、熱，下痢，ショックを認めたが、その他の川崎病の症候は無かった。入院時の検査ではリンパ球減少（540/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 [1237]。

☆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 [1238]。
［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-

---

[1237] 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.
[1238] 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.

CoV-2 感染症）と 4 例の MIS-C 疑い例（臨床的・疫学的クライテリアに適合）が報告された。53 人（54%）は男性，78 人中 31 人（40%）は黒人、85 人中 31 人（36%）はヒスパニック系だった。31 人（31%）が 0-5 歳、6-12 歳が 42 人（42%）、13-20 歳が 26 人（26%）だった。全患者に主観的な熱と悪寒を認めた。97%が頻脈，80%が消化器系の症状，60%が発疹，56%が結膜充血，27%が粘膜変化を認めた。CRP，D ダイマー，トロポニンの上昇は、それぞれ 100%，91%，71%で認められた。62%の患者が血管作動薬の投与を受け、53%に心筋炎の所見を認め、80%が ICU に入室し、2 人が死亡した。入院期間の中央値は 6 日だった [1239]。

◎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 [1240]。
［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 [1241]。
［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

---

[1239] 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.
[1240] 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.
[1241] C. Dallant, et al. Septic shock presentation in adolesents with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health, May 19 (online). 2020.

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］）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[1242]。

［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

---

[1242] 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.

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）。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 [1243]。

☆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 [1244]。
［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

---

[1243] S. Shaigany, et al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatrory syndrome associated with COVID-19. Lancet, July 10 (online), 2020.
[1244] M. Ahmed, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. EClinMed, September 4 (online), 2020.

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、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 [1245]。

☆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 [1246]。

☆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 [1247]。

---

[1245] M. J. Carter, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. Nat Med, 26, 1701-1707, 2020.
[1246] C. R. Consiglio, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. Cell, September 6 (online), 2020.
[1247] C. Gruber, et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in

☆☆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 [1248]。

☆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 [1249]。
［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-

---

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Cell, 183, 4, 282-995.E14, November 12, 2020.

[1248] 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.

[1249] Y. C. Bartsch, et al. Humoral signature of protective and pathological SARS-CoV-2 infection in children. Nature Med, February 12 (onlline), 2021.

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[1250]。
［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

---

[1250] 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.

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 [1251]。
［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。］

◎小児における SARS-CoV-2 感染は、概して成人より軽症であるが、一部の症例では心筋炎を伴う過剰炎症状態が起こる。これらの症例をより良く理解するために、フランスの研究者は、多媒介変数法により SARS-CoV-2 感染の疑いで入院した 56 人の小児の血球を調べた。血漿サイトカインとケモカインのレベル、血液細胞組成、及びバルクと単一細胞レベルでの遺伝子発現を測定した。心筋炎を起こす SARS-CoV-2 に関連した小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の最も重症型は、血管新生促進性のサイトカインと幾つかのケモカインのレベルが上昇していて、単球，従来型（conventional）樹状細胞，形質細胞様樹状細胞が減少している特徴があった。単一細胞転写産物の解析では、独特の単球／樹状細胞の遺伝子シグネチャーが明かになり、それは、NF-κB 活性，TNF-α シグナリングで特徴付けられ、NF-κB 阻害因子の減少した遺伝子発現と相関した、重症心筋炎の発生と相関していた。また、I 型及び II 型インターフェロンへの弱い応答，過剰炎症，上昇した HIF-1α と VEGF シグナリングと関連した酸化的ストレスへの応答を認めた [1252]。

◎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 [1253]。

---

[1251] 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.
[1252] C. de Cevins, et al. A monocyte/dendritic cell molecular signature of SARS-CoV-2 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) with severe myocarditis. Med, August 13 (online), 2021.
[1253] 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. EClinMed, 35, 100850, May 1, 2021.

［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。］

☆☆ウェッブデータベースで医師によってアップロードされた、SARS-CoV-2 に関連した小児多系統炎症性症候群（MIS-C）疑いの、臨床及び転帰データの国際的観察研究が行われ、静脈内免疫グロブリン（IVIG）を参照として、IVIG と糖質コルチコイド，糖質コルチコイド単独と比較した。主要評価項目は 2 つあり、1 つ目は昇圧性補助または 2 日目以降の人工呼吸または死亡の組み合わせ、2 つ目は 2 日目までの普通スケール上の疾患重症度の低下だった。副次的評価項目には、治療の漸増と臓器不全と炎症の減少までのまでの期間などだった。2020 年 6 月～2021 年 2 月に 32 ヵ国 614 人の小児の治療経過に関するデータが利用可能だった。490 例が WHO の MIS-C のクライテリアに適合した。MIS-C 疑いの 614 人の小児のうち、246 人は主として IVIG 単独，208 人は IVIG と糖質コルチコイド，99 人が糖質コルチコイド単独で治療された。22 人の小児は、生物学的製剤などの他の治療の組み合わせで治療され、39 人は免疫修飾性治療を受けなかった。昇圧性補助，人工呼吸を受けるか、死亡は IVIG と糖質コルチコイドで治療された 56 人の患者で（IVIG 単独と比較した補正オッズ比 0.77［95%CI：0.33-1.82］）、糖質コルチコイド単独で治療された患者の 17 人で（IVIG 単独と比較した補正オッズ比 0.54［95%CI：0.22-1.33］）起こった。疾患重症度の減少の補正オッズ比は、IVIG 単独と比較して、2 群で同様だった（IVIG と糖質コルチコイドについて 0.90，糖質コルチコイド単独について 0.93）。疾患重症度の低下までの期間は 3 群で同様だった [1254]。
［IVIG 単独，IVIG と糖質コルチコイド，糖質コルチコイド単独の主たる治療後の MIS-C からの改善に違いは認められなかった。］

☆☆2020 年 3 月 15 日～10 月 31 日に米国の 58 病院の 1 つに小児多系統炎症性症候群（MIS-C）で入院した 21 歳以下の入院患者の調査データを解析した研究では、静脈内免疫グロブリンと糖質コルチコイドによる最初の免疫修飾療法（0 日目，MIS-C へのそのような治療が行われた最初の日を意味）の効果を、傾向スコアを適合させ、また逆確率加重を行い、ベースラインの MIS-C の重症度と人口統計学的特徴を補正して、IVIG 単独と比較して評価した。主要評価項目は、2 日目及びそれ以降の心血管系機能不全（左室機能不全また

[1254] A. J. McArdle, et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. N Engl J Med, 385, 1, 11-22, July 1, 2021.

は血管収縮剤の使用に至るショックの組み合わせ）だった。副次的評価項目は、主要評価項目の構成物，1 日目またはそれ以降の補助的治療の実施（0 日目に糖質コルチコイドを投与していない患者に対する糖質コルチコイド，生物学的製剤，IVIG の 2 回目投与）2 日目以降の持続的なまたは再発性の発熱だった。全部で 518 人の MIS-C の患者（年齢の中央値 8.7 歳）が、少なくとも 1 つの免疫修飾療法を受けた。75%は以前は元気で、9 人が死亡した。傾向スコアを適合させた解析では、IVIG と糖質コルチコイドの最初の治療（103 人の患者）は、IVIG 単独（103 人の患者）と比較して、2 日目またはそれ以降の心血管系機能不全の低いリスクと相関した（17%対 31%，リスク比 0.56［95%CI：0.34-0.94］）。組み合わせ結果の構成物のリスクも、IVIG と糖質コルチコイドで治療した患者で低かった。左心機能不全は、それぞれ 8%及び 17%の患者で起こり（リスク比 0.46［0.19-1.15］、血管収縮剤を使用に至るショックは、それぞれ 13%及び 24%の患者で起こった（リスク比 0.54［0.29-1.00］）。補助的治療の使用は、IVIG と糖質コルチコイドで治療した患者で、IVIG 単独で治療した患者と比較して低かったが（34%対 70%，リスク比 0.49［0.36-0.65］）、発熱のリスクは変わらなかった（それぞれ 31%及び 40%，リスク比 0.78［0.53-1.13］）。逆確率加重解析では、傾向スコア適合解析の結果が確認された[1255]。

［MIS-C の小児と青年の中で、IVIG と糖質コルチコイドの治療は、IVIG 単独と比較して、新たな、または持続的な心血管系機能不全の低いリスクと相関した。］

＜長期予後＞

◎SARS-CoV-2 に一時的に関連した小児炎症性多系統症候群（PIMS-TS）の 6 ヶ月後までの転帰に関する、ロンドンの 1 病院に入院した英国王立小児科小児保健学会（RCPCH）の PIMS-TS の診断基準を満たす 18 歳未満の小児を対象とした後ろ向きコホート研究では，患者は，入院後 6 週間および 6 ヶ月後に経過観察され、生化学的および機能的な評価項目が分析された。46 人の小児が研究に参加し、来院時の年齢中央値は 10.2 歳（IQR 8.8 - 13.3），男性が 30 人（65%），女性が 16 人（35%），少数民族が 37 人（80%），既往のある患者が 8 人（17%）であった。全ての患者についてベースラインで全身性炎症のマーカーが上昇していた。また、死亡した患者はいなかった。6 ヶ月後には、1 人を除く全ての患者で全身性の炎症は消失した。入院後 6 週間以内に SARS-CoV-2 IgG 抗体が陽性となった患者 42 人のうち 38 人（90%）は、6 ヶ月後も血清反応が持続していた。心エコー所見は 6 ヶ月後までに 46 人中 44 人（96%）で正常であり、発症時に 46 例中 45 例（98%）で報告された消化器症状は 6 ヶ月後には 46 人中 6 人（13%）で認められた。腎臓，血液，耳鼻咽喉科領域の症状は 6 ヶ月後までにほぼ消失した。神経学的所見は 6 週間後に 46 人中 24 人（52%），6 ヶ月後に 46 人中 18 人（39%）に軽微な異常が認められたが、6 ヶ月後の機能障害は小さいものであった（総合障害度評価尺度の中央値 0 点［IQR：0-1］）。徒手筋力テスト（MMT-

[1255] M. B. F. Son, et al. Multiple inflammatory syndrome in children—initial therapy and outcomes. N Engl J Med, 385, 1, 23-34, July 1, 2021.

8）のスコア（中央値）は、入院中は 53（IQR：43-64）であったのに対し、6 ヶ月後には 80（IQR：68-80）に改善したが、6 ヶ月後の 6 分間歩行テストの結果は、40 人中 18 人（45%）が同年齢・性別の下位 3%以下であった。PedsQL の回答によると、6 ヶ月時点で重度の情緒障害が認められた（親の報告では 38 人中 7 人[18%]，自己報告では 38 人中 8 人[22%]）。患者 46 人のうち 45 人（98%）は、6 ヶ月後には学校教育（オンラインまたは対面）に再びフルタイムで参加できるようになった[1256]。

［当初は重症であっても、6 ヶ月後には特定臓器の後遺症はほとんど見られなかった。しかし、身体状態の回復と精神的サポートを必要とする問題は引き続き残っており、理学療法的評価では運動耐容能の低下が続いていた。］

◎SARS-CoV-2 と一時的に相関した小児炎症性多系統症候群（PIMS-TS）または小児多系統炎症性症候群（MIS-C）の入院後 1 年での外来経過観察に関する英国の研究では、最初の生存者コホートの 76 人のうち 68 人（89%）で利用可能だった。死亡は無く、2 人の患者（3%）で救命部（critical care）に再入院していた。両再入院とも PIMS-TS の合併症または免疫修飾療法とは関係が無かった。入院期間の中央値は 10 日（IQR：7-14）で、何れも退院後に酸素補助は必要無かった。退院後 50 日以上で際に、CRP について 2/65（3%），D ダイマーについて 2/59（3%），トロポニンについて 1/60（2%）だけが異常値だった。リンパ球，好中球，血小板，クレアチニン，フェリチン，ALT のレベルは検査して全てで正常だった。D ダイマー，フェリチン，トロポニンは正常に復していたが、これらのパラメータを連続してモニターしていた患者は少なかった。エコーでは、動脈瘤の所見のあった 19 人中 14 人が回復し、主観的に「明るい」冠動脈の所見のあった 10 人中 9 人が回復していて、1 人では冠動脈瘤に進展していた（但し、退院後 86 日の最終エコー）。動脈瘤は無いが機能障害のあった全患者は 74 日までに回復していた。エコー上の異常が続いている 6 人（9%）の患者全員で、退院後 86 日～336 日の最終エコーで動脈瘤的な変化があった。受診時、これら 6 人の患者の CRP の中央値（IQR）は 22,1 mg/dL（6.6-36.9）だったのに対し、経過観察時に動脈瘤的変化の無かった患者では 25.8 mg/dL（18.2-32.3）で、リンパ球数は 1100/μL（600-3300）対 900/μL（500-1400），血小板数は 217×$10^3$/μL（128-368×$10^3$）対 151×$10^3$/μL（85-198×$10^3$）だった。驚くべきことに、トロポニン・レベルの中央値は、動脈瘤的な変化のある群で有意に低かった（0.06 ng/ml［0.02-0.418］vs 0.157［0.033-0.81］，p=0.02）。全 6 人は免疫グロブリンの静注を受け（一方他の 62 人では 46 人）、ステロイドを 6 人中 5 人が投与され（vs 62 人中 46 人）、生物製剤を 6 人中 1 人が投与された（vs 62 人中 13 人）。症例の報告によれば、6 人中 5 人はアフロ・カリブ系の男児，1 人は白人の女児で、0～13

[1256] J. Penner, et al. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health, 473-482, July, 2021.

歳（中央値 8.75 歳）だった [1257]。

（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 [1258]。

◎武漢の入院患者の前向きコホート研究（41 例）では、73%（30/41）が男性で、32%（13/41）に基礎疾患があった（糖尿病 20%［8/41］，高血圧 15%［6/41］，心血管系疾患 15%［6/41］）。年齢の中央値は 49.0 歳（IQR : 41.0-58.0）だった。発症時に多く認められた症状は、熱 98%（40/41），咳 76%（31/41），筋肉痛または疲労 44%（18/41）で、少ないものには、痰 28%（11/39），頭痛 8%（3/38），喀血 5%（2/39），下痢 3%（1/39）があった。呼吸困難は、55%（22/40）で認められ、発症から呼吸困難までの期間の中央値は 8.0 日（IQR : 5.0-13.0）だった。患者の 63%（26/41）にリンパ球減少が認められ、41 例全例で胸部 CT 上の異常を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 [1259]。

◎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 [1260]。

---

[1257] P. Davies, et al. One-year outcomes of critical care patients post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. JAMA Pediatrics, August 30 (online), 2021.

[1258] 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.

[1259] C. Huang, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 395, 497-506, February 15, 2020.

[1260] N. Tang, et al. Abnormal coagulation paramaters are associated with poor

◎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 [1261]。

◎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×$10^9$/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 [1262]。

◎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×$10^9$/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

---

prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 18, 844-847, 2020.

[1261] 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.

[1262] D. Liao, et al. Haemotologic characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol, 7, 9, E671-E678, September 1, 2020.

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[1263]。
［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[1264]。

◎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

---

[1263] D. Pereyra, et al. Routine haematological parameters in COVID-19 prognosis. Lancet Haematol, 7, e709, October, 2020.
[1264] 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.

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 [1265]。
［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 [1266]。］

☆湖北州での 7337 人の COVID-19 確定患者を対象とした多施設後ろ向きコホート研究では、952 人が事前に２型糖尿病に罹患していた。２型糖尿病を合併症していた患者は、糖尿病の無い患者に比較して、より多くの医療上の介入を必要とし、死亡率が有意に高く（7.8%対 2.7%，補正ハザード比 1.49［95%CI：1.13-1.96］，p＝0.005）、多様な臓器障害がより多く認められた。また、血糖コントロールが良い糖尿病患者（血糖値変動 3.9-10.0 nmol/L）は、悪い患者（血糖値の上限＞10 nmol/L）に比べ、著しく低い在院死亡率であった（1.1%対 11.0%、補正ハザード比 0.14［95%CI：0.03-0.60］，P=0.008）[1267]。

◎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/m$^2$，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 [1268]。

☆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

---

[1265] Y. Lui, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infec Dis, March 19 (online), 2020.
[1266] 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.
[1267] 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.
[1268] 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.

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 [1269]。

◎COVID-19 の重症度と帰結に関与しているとされているリンパ球数，CRP 値，IL-6 値，プロカルシトニン（PCT）値，乳酸値，ウイルス量（ORF1ab サイクル閾値）を 142 人の患者のデータによって後ろ向きに検討した研究では、CRP, PCT, IL-6, リンパ球数, ORF1ab サイクル閾値は生存者と死亡者で有意な違いがあった（乳酸は無し）。リンパ球数，CRP，IL-6 が生存者と死亡者を鑑別する最も感受性の高く、安定した因子だった。これらの因子は、危篤状態の患者と重症・中等症患者の間でも有意な違いがあった。リンパ球数だけが、重症例と中等症例の間でも有意に違っていた。全因子の中で、リンパ球数が、危篤状態と重症，中等症の間の識別、及び生存者と死亡者の識別のための最も感受性が高く安定した因子だった [1270]。

◎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 [1271]。

◎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

---

[1269] 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.
[1270] 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.
[1271] B. Shen, et al. Proteomic and metabolomics characterization of COVID-19 pateint sera. Cell, 182, 59-72, July 9, 2020.

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 [1272]。

［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 [1273]。

［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 [1274]。

［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。］

---

[1272] J.-W. Song, et al. Omics-driven systems interrogation of metabokic dysregulation in COVID-19 pathogenesis. Cell Metabolism, June 24 (online), 2020.
[1273] E. J. Williamson, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVOD-19 death in 17 million patients. Nature, July 8 (online), 2020.
[1274] V. Ramlall, et al. Immune complemenmt and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. Nature Med, August 3 (online), 2020.

☆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）[1275]。
［研究対象の 1145 人の入院患者の平均年齢は 64.6 歳（SD 17.5）、651 人（56.9%）は男性で、自己報告の人種分布は、357 人（31.2%）がアフリカ・アメリカ人，335 人（29.3%）が白人，42 人（3.7%）がアジア人，375 人（32.8%）が他人種，36（3.1%）は不明だった。］

☆2019 年 12 月～2020 年 2 月の湖北州における 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 [1276]。

☆☆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、

---

[1275] E. Pujadas, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. Lancet Respir Med, August 6 (online), 2020.
[1276] 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.

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 [1277]。

◎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 [1278]。
［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］）[1279]。
［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

---

[1277] D. M. Del Valle, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med, 26, 1636-1643, 2020.
[1278] A. A. Mueller, et al. Inflammatory biomarker trends predict respiratory decline in COVID-19 patients. Cell Reports Med, October 28 (online), 2020.
[1279] B. S. Kennedy, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 in a statewide correctional system. N Engl J Med, November 24 (online), 2020.

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[1280]。
［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。]

☆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）[1281]。
［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

---

[1280] J. Jin, et al. Individual and community-level risk for COVID-19 mortality in the United States. Nature Med, December 11 (online), 2020.
[1281] 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.

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。］

◎臨床的なフレイル・スケール（CFS）が COVID-19 死亡率に与える影響を調べた英国の体系的レビューでは、CFS のサブ・カテゴリー（1～3，4～5，6～9）が増えることによる階層化された死亡リスクを解析した。2020 年 12 月 18 日までデータベースが検査され、MedRevix は 2021 年 23 日に査読状況を調べた。CFS と COVID-19 の死亡率の間の関係を報告している前向き及び後ろ向きコホート研究が対象となり、34 研究が体系的レビューに、17 研究がメタ解析の対象となって、81%～87%の（$I^2$）不均一性だった。全ての研究（n=34）は、平均年齢 72.8 歳（最低 56；最高 86）の全部で 18,042 人の入院患者から成っていた。CFS が 4～5 の患者群は、CFS が 1～3 の患者群と比較した場合、有意に増加した死亡率だった（［RE：random effect］OR 1.95［95%CI：1.32-2.87］，$I^2$：81%，p=0.0008）。更に、CFS 6～9 の患者群では、CSF が 1～3 の患者群と比較した場合、更に一層顕著な死亡率の増加が認められた（［RE］OR 3.09［95%CI：2.03-4.71］，$I^2$：87%，p<0.0001）。対象研究の汎用逆分散解析での補正ハザード比は、CFS（p=0.0001），男性（p=0.0009），国家早期警告スコア（p=0.0001），虚血性心疾患（IHD）（p=0.07），高血圧（HT）（p<0.0001）及び慢性腎疾患（CKD）（p=0.0009）は増加した COVID-19 と相関した [1282]。
［COVID-19 感染症を CSF スコアで鑑別階層化すると、年齢に関係なく、CSF が 1～3 の患者は死亡の低いリスク，CSF が 4～5 の患者は死亡の中等度のリスク，CSF が 6～9 の患者は高いリスクだった。］

☆連合学習（federated learning：FL）は無名性を維持しながら多数の情報源からのデータで AI モデルを訓練する方法で、データ共通の多くの障害を除去する。米国，カナダ，アジア諸国の研究者は、世界中の 20 施設のデータを用いて、バイタル・サイン，臨床検査データ，胸部 X 線写真をインプットして症候性 COVID-19 患者の将来の酸素の必要性を予測する EXAM（electronic medical record［EMR］胸部 X 線 AI モデル）と呼ばれる FL モデルを訓練した。EXAM は救急室への最初の受診から 24 時間と 72 時間で平均 AUC>92%の予測結果を達成し、全参加施設横断的に測定した平均 AUC を 16%改善し、当該施設データを用いた単施設で訓練したモデルと比較して普遍性が 38%上昇した。最も大規模な独立した

[1282] S. Kastora, et al. Clinical frailty scale as a pont of care prognostic indicator of mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. EClinMed, 36 (2021), 100896, May 21 (online), 2021.

試験施設での 24 時間での人工呼吸または死亡の予測については、EXAM は感受性 0.950, 特異性 0.882 だった [1283]。
［FL はデータ交換無く迅速なデータ科学連携を促進し、COVID-19 患者の臨床転帰を予測するため、不均一な調和しないデータセット横断的に普遍化するモデルを生成し、FL を医療でより広く用いる舞台をセットしている。］

（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%）[1284]。

◎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

---

[1283] I. Dayan, et al. Federated learning for predicting clinical outcome in patients with COVID-19. Nat Med, September 15 (online), 2021.
[1284] 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.

7.3 日，p=0.013)。6 例では、消化器症状はあったが、呼吸器症状は無かった。重症度が増すほど、消化器症状はより明かになった。消化器症状のある患者は、無い患者と比較して、肝酵素が高く（ALT につき平均 42.24 U/L（SD 43.83）対 29.53（23.58），p=0.011，AST につき平均 35.12 U/L (SD 26.58) 対 27.48 (23.98)，p=0.032)、単球数が少なく（平均 390/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) [1285]。

◎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）[1286]。

☆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 [1287]。
［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～

---

[1285] 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.
[1286] 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.
[1287] S. Parasa, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019. JAMA Netwok Open, June 11, 2020.

4 月 30 日と比較した。2020 年 2 月 19 日～4 月 30 日に肝臓関連疾患で 124 の入院が記録され、患者の平均年齢（SD）は 51.3 歳（14.9），68 人（55%）が女性で 56 人（45%）が男性だった。2019 年の対照期間には肝臓関連疾患で 230 の入院が記録された。研究期間における平均在院日数（SD）は 7.44 日（5.42）であったのに対し、対照期間では 5.32 日（3.37）だった（p<0.001）。COVID-19 流行中に肝硬変で入院した患者の末期肝疾患モデルスコア（Model For End-Stage Liver Disease ［MELD］score）は 17.07（SD 4.05）で、対照期間では 15.18（3.45）だった（p<0.001）。研究期間における肝臓関連疾患での平均入院率（SD）は 1 日当たり 1.74 入院（0.95）だったが、対照期間では 1 日当たり 3.23 入院（1.33）だった（発生率比［IRR］1.85［95%CI : 1.49-2.30］，p<0.001）。COVID-19 流行期の入院率は、消化管出血（IRR 2.50［95%CI : 1.34-4.64］），原発性腹膜炎（1.78［1.02-3.13］），肝性脳症（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 [1288]。
［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

[1288] 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.

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 [1289]。

☆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 [1290]。
［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

---

[1289] H. M. A. Kaafarani, et al. Gastrointestinal complications in critically Ill pateints with COVID-19. Ann Surg, 272, 2, e61-e62, August 2020.
[1290] M. El Moheb, et al., Gastrointestinal complications in critically ill patients with and without COVID-19. JAMA, September 24 (online), 2020.

を訴え、疲労（68.3%）、乾性・湿性咳（60.4%）、発熱（55.5%）の頻度が高かった。全患者に関して、嗅覚・味覚の異常が他症状より先に起こった患者が 11.9%（24/202）、他症状と同時が 22.8%（46/204）、他症状の後が 26.7%（54/202）だった。嗅覚・味覚が唯一の症状だった患者は 3.0%（6/202）だった。嗅覚・味覚障害は、女性において、男性よりも有意に多かった（72.4%対 55.7%）[1291]。
［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[1292]。
［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）[1293]。

◎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

---

[1291] G. Spinato, et al. Alternations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV infection. JAMA, 323, 20, 2089-2090, 2020.
[1292] C. Menni, et al. Quantifying additional COVID-19 symptoms will save lives. Lancet, 395, 10241, E107-E108, June 20, 2020.
[1293] 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.

では、イタリア副鼻腔結果検査 22（I-SNOT-22）の中央値は 21（0-73）だった。I-SNOT-22 では、116 人の患者（56.9%）が味覚・嗅覚の低下を、113 人の患者（55.4%）が味覚の低下を（スコア中央値 5［2-5］）、85 人の患者（41.7%）が嗅覚の低下を認めた（スコア中央値 5［1-5］）。82 人の患者（41.7%）は、両方を報告した。味覚の重度の低下は 81 人の患者で（39.7%）、嗅覚の重度の低下は 72 人の患者（35.3%）の患者で認めた。重度の味覚低下のうち 12 人（14.8%）、重度の嗅覚低下のうち 12 人（16.7%）だけが重度の鼻閉塞を報告した。重度の味覚と嗅覚の低下は、女性の方が男性より多く（オッズ比 3.16［95%CI：1.76-5.67］対 2.58［1.43-4.65］）、若い患者の方が中年患者より多かった（影響サイズ 0.85［0.55-1.15］対 0.50［0.21-0.78］）。喫煙習慣と重度の味覚消失（オッズ比 0.95［0.53-1.71］）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 [1294]。
［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 [1295]。

☆嗅覚を失う無嗅症は、COVID-19 に多い、しばしば単一の症状である。嗅覚障害に至る病原的事象の発祥と連鎖は明らかになっていない。欧米の研究者は、病理解剖において内視鏡的に呼吸器上皮と嗅上皮の粘膜及び全嗅球を採取するベッドサイドでの外科的手技を開発した。85 人のコホートは SATS-CoV-2 感染後数日で死亡した COVID-19 患者を含んでい

---

[1294] G. Mercante, et al. Prevalence of taste and smell dysfunction in coronavirus disease 2019. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 146, 8, 723-728, June 18 (online), 2020.
[1295] D. Kirschenbaum, et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. Lancet, July 10 (online), 2020.

て、未だに複製しているウイルスを捉えることが出来た。呼吸器粘膜では鞭毛細胞が、嗅粘膜では支持細胞（非神経）が主要な標的の細胞種だった。嗅神経への感染の根拠は認めず、嗅球の実質にも感染していなかった[1296]。
［SARS-CoV-2 は神経向性ウイルスではないと考えられた。支持細胞からの補助が一時的に不十分になるために、COVID-19 で一時的に嗅覚障害が起こると考えた。嗅覚神経は、感染しなくても影響をうけることになると考えられた。］

◎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-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[1297]。
［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。］

◎検査で確認された COVID-19 患者の嗅覚異常の、その後の経過に関するフランスの研究では、COVID-19 発症時に 7 日を超える急性嗅覚障害のあった 97 人（67 人が女性，平均［SD］年齢 38.8 歳［11.5］）を対象とした。これらの患者のうち、51 人（52.6%）は主観的及び客観的嗅覚検査の両方を受けていて、46 人（47.4%）は主観的審査だけを受けていた。4 ヶ月目での主観的審査後、51 人の患者のうち 23 人（45.1%）は嗅覚の完全回復を、27 人（52.9%）は部分的な回復を報告し、1 人（2.0%）は回復しないと報告した。精神物理学検査では、51 人の患者のうち 43 人（84.3%）は客観的には嗅覚正常で、それには部分的に回復しているだけだと自己報告した 27 人中 19 人（70.0%）を含んでいた（正常な嗅覚に回復していると自己報告した全患者が客観的検査で確認された）。主観的かつ客観的な持続的嗅覚障害のある残りの 8 人の患者（15.7%）は、8 ヶ月目で経過観察され、更に、6 人の患者が客観的検査で嗅覚正常となった。8 ヶ月の時点で、客観的な嗅覚審査では 51 人中 49

---

[1296] M. Khan, et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosa but spares the olfactory bulb. Cell, November 2 (online), 2020.
[1297] M. Lechner, et al. Anosmia and hyposmia in health-care workers with undiagnosed SARS-CoV-2 infection. Lancet Microbe, 1, 4, e150, August 2020.

人（96.1%）の完全な回復が確認された。2 人の患者は 1 年後でも嗅覚が低下していて、異常が持続していた（1 人は嗅覚閾値の異常，1 人は間違った同定を起こす嗅覚錯誤）。主観的検査だけを行なった患者では、46 人のうち 13 人の患者（28.2%）は 4 ヶ月目で満足できる回復を報告し（7 人は完全な 6 人は部分的な回復）、残りの 33 人（71.7%）も 12 ヶ月目までには満足できる回復を報告した（32 人が完全な 14 人が部分的な回復）[1298]。

○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 [1299]。

（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 [1300]。

○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 [1301]。

○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 [1302]。

---

[1298] M. Renaud, et al. Clinical outcomes for patients with anosmia 1 year after COVID-19 diagnosis. JAMA Network Open, 2121;4(6):e2115352, June 24 (online), 2021.
[1299] 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.
[1300] 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.
[1301] L. Chen, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br J Ophthalmol, April 7 (online), 2020.
[1302] Y. Yan, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleocapsid

◎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 [1303]。
［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 [1304]。

◎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 [1305]。

---

protrein in the ocular tissue of a patient previously infected with coronavirus disease 2019. JAMA Ophthalmol, October 8 (online), 2020.
[1303] P. M. Marinho, et al. Rentinal findings in patients with COVID-19. Lancet, May 12 (online), 2020.
[1304] N. Ma, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of children with laboratory-confirmed COVID0-19 in Wuhan, China. August 26 (online), 2020.
[1305] 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.

［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 [1306]。
［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 [1307]。

○3 人の若い患者（14 歳 2 人と 18 歳，2 人は無症状）の肢端部の皮膚病変の報告では、特に肢趾の背側の紅斑から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

[1306] J. Wang, et al. Progression of myopia in school-aged children after COVID-19 home confinement. JAMA Ophthalmol, 139, 3, 293-300, March, 2021.
[1307] S. Recalcati, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19：a first perspective. J Eur Acad Dermol Venereol, 34, 5, e212-e213, May 2020.

いた[1308]。

◎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[1309]。
［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[1310]。

◎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

---

[1308] C. Guarneri, et al. Silent COVID-19: what your skin can reveal. Lancet Infect Dis, May 18 (online), 2020.
[1309] T. Hubiche, et al. Negative SARS-CoV-2 PCR in patients with chilblain-like lesoons. Lancet Infect Dis, June 18 (online), 2020.
[1310] 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.

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[1311]。

［COVID-19 の症状と皮膚症状の間の潜在期間と鼻腔咽頭検体の低い陽性率を考慮すると、皮膚病変は SARS-CoV-2 感染症の遅い症状である可能性がある。］

☆COVID-19 流行時に、イタリアにおいて、数百の皮膚科や小児科医から SNS や e-mail で霜焼け様病変に関する情報を集めているが、5 日間で 63 人の患者の情報が集まった。性差は無く（57.4%が女性，47.6%が男性）、年齢の中央値は 14 歳（IQR：12-16）で、多くは肢だけの病変で（85.7%）、肢と手の両方が 7%、手だけが 6%だった。54 例で写真がアップロードされたが、31/54 は、紅斑性の浮腫状病変で、23/54 は水膨れ病変だった。痛みと痒みは等しく認められ（27%対 27%）、痛みと痒みの両方が 20.6%の患者で認められた。無症状の病変は 25.4%だった。発症から臨床診断までの期間の中央値は 10 日（IQR：6-15）だった。診断時、ほとんどの患者は活動中の病変を顕していて、病変の全体の持続期間を確立することが出来なかった。多くの病変（79.4%）は経過観察中に安定していて、14.3%が再興性で、6.3%だけが一時的で直ぐに消失した。ほとんどの患者では、他の皮膚病変は無かった。皮膚病変以外では、消化器症状が最も多く（11.1%；持続期間の中央値 7 日［IQR：1-9 ］）、次いで呼吸器症状（7.9%；持続期間の中央値 7 日［IQR：3-10 ］），咳（4.8%；持続期間の中央値 4 日［IQR：3-8］）だった。多くの場合、全身性の症状が皮膚病変に先行した。実施の困難性から、COVID-19 の状態に関する情報は限られ、口腔呼吸器検体の検査は 11 例（17.5%）で行われ、2 例（3.2%）で陽性だった。抗体検査は 6 例（9.5%）で実施可能で、口腔呼吸器検体の検査で陽性だった 2 例で陽性だった。COVID-19 確定例との同居者は 2

[1311] 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.

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 [1312]。

［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 [1313]。

［霜焼けは、COVID-19 に直接関連しているとは考えられず、感染抑制政策や都市封鎖に伴う生活様式の変化が、これらの病変の原因かもしれない。］

◎4 月 9 日～15 日にスペインの第 3 次医療機関で行われた、急性・炎症性の未診断の肢端皮膚病変を持つ小児・青年患者の前向き研究では、20 人の患者が登録され、女性 7 人，男性 13 人，1-18 歳だった。臨床所見は、肢端の紅斑（6 人），趾炎（dactylitis：4 人），紫斑性丘疹（purpuric maculopapules：7 人），混合パターン（3 人）のパターンに分けることができた。全患者で、SARS-CoV-2 抗体陰性で、特に血液学的・血清学的異常は認められなかった。6 人の患者で行われた生検では、凍傷の組織学的特徴が認められた [1314]。

---

[1312] 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.
[1313] A. Herman, et al. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol, June 25 (online), 2020.
[1314] 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),

［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。］

☆COVID-19 の発生率と霜焼けの発生率の相関の有無を調べた米国の後ろ向きコホート研究では、2016 年 1 月 1 日～2020 年 12 月 31 日の北カリフォルニアの医療システムの全年齢の成員を対象とした。9 ヶ月にわたって北カリフォルニアの 23 の地理的所在を表す 207 の所在月における COVID-19 の発生率について、霜焼けの発生率との相関を調べた。パンデミックの間に 780 の霜焼けの患者が報告され、464 人（59.5%）は女性，平均（SD）年齢は 36.8 歳（21.8）だった。COVID-19 の発生率は 207 の所在月での霜焼けの発生率と相関していたが（Spearman 係数 0.18，p=0.01）、パンデミックの間に検査を受けた霜焼けの 456 人の患者のうち 17 人（3.7%）しか SARS-CoV-2 陽性となっておらず、456 人中 9 人（2.0%）しか霜焼けの診断から 6 週間以内に SARS-CoV-2 陽性となっていなかった。97 人の患者のうち 1 人（1.0%）の検査結果が SARS-CoV-2 IgG 陽性だった。ラテン系の患者は非比例的に COVID-19 に罹っていたが、霜焼けについては、そうではなかった [1315]。
［北カリフォルニアでは、霜焼けの発生率はパンデミックの間に増えていたが、207 の所在月にわたって COVID-19 の発生率との相関は弱かった。所見は、パンデミックの間の霜焼けの患者による増加した受診や屋内退避命令の間の行動変化などの COVID-19 の偶然の結果から生じているかもしれない。］

◎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 [1316]。

---

2020.
[1315] P. E. McCleskey, et al. Epidemiologic analysis of chilblains cohorts before and during the COVID-19 pandemic. JAMA Dermatol, June 23 (online), 2021.
[1316] 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.

［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 [1317]。

（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、

[1317] D. Jamiolkowski, et al. SARS-CoV-2 PCR testing of skin for COVID-19 diagnostic: a case report. Lancet, August 13 (online), 2020.

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 [1318]。

☆精神疾患の患者は、精神疾患の無い患者と比較して COVID-19 死亡のリスクが高いか否かを調べる体系的レビューとメタ解析では、COVID-19 の始まりから 2021 年 2 月 12 日に文献が検索された。対象とした研究は、精神疾患と死亡の間の相関を調べている COVID-19 が同定された全患者の人口ベースのコホート研究だった。体系的レビューとメタ解析のための優先的報告項目（PRISMA）報告指針を用いて、データの抽象化とデータの質と有効性の審査を行った。主要評価項目は、精神疾患と死亡の相関のプールされた生及び補正オッズ比（ORs）で、階層的構造の 3 レベル変量効果法（研究／国）を用いて、効果量依存性を評価した。全部で、7 ヵ国（デンマークから 1 つ，フランスから 2 つ，韓国から 3 つ，スペインから 1 つ，英国から 1 つ，米国から 7 つ）にわたる 16 の人口ベースのコホート研究（医療行政または電子／医療記録データベースからのデータ）と 19,086 人の精神疾患患者が対象となった。研究は、2019 年 12 月～2020 年 7 月をカバーしていて、質は良好で、出版バイアスは認められなかった。COVID-19 の死亡は、精神疾患の無い患者と比較して、生の OR（1.75［95%CI : 1.40-2.20］，p<0.05）及び補正 OR（1.38［1.15-1.65］，p<0.05）の両者とも、精神疾患患者での上昇したリスクと相関していた。重症精神疾患の患者は最も高い死亡リスクの ORs だった（生の OR 2.26［1.18-4.31］，補正 OR 1.67［1.02-2.73］）[1319]。

☆気分障害（mmod disorders）は免疫機能障害や COVID-19 のリスクを上げる社会的要因と相関している。カナダの研究者の、事前に存在する気分障害が COVID-19 の罹り易さ，入院，重症合併症，死亡の高いリスクと相関するか否かを調べるための体系的レビューとメタ解析では、気分障害がある人口と無い人口における COVID-19 の転帰に関するデータを報告している研究を、データベースの開始から 2021 年 2 月 1 日まで体系的に検索した。気分障害のある人と無い人を比較する定量的な COVID-19 の転帰データを報告している、全ての年齢，性，国についての、主要な研究論文が選択された。この戦略で同定された 1950 の論文のうち、21 研究が解析の対象となった。修正ニューキャッスル・オタワ・スケールが成員の研究の方法論的な質とバイアス・リスクを審査するために用いられた。報告されて

---

[1318] 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.
[1319] G. Fond, et al. Association between mental health disorders and mortality among patients with COVID-19 in 7 countries. A systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry, July 27 (online), 2021.

いるオッズ比（ORs）は要約データから計算された非補正 ORs としてプールされ、4 つの変量効果要約 ORs を生成し、それぞれが主要な帰結に対応した。4 つの優先的な主要評価項目は、罹り易さ，COVID-19 の入院，COVID-19 の重症合併症，COVID-19 の死亡だった。仮説は研究の検索前に作られた。気分障害のある人と無い人の間の帰結の測定が比較された。このレビューでは、9100 万人以上が含まれる 21 研究が対象となった。COVID-19 の入院（OR 1.31［95%CI : 1.12-1.53］，p=0.001，n=26,554,397）と死亡（1.51［1.34-1.69］，p<0.001，n=25,808,660）の有意に高い ORs が、事前に存在する気分障害がある人で、無い人と比較して認められた。気分障害と COVID-19 の罹り易さ（OR 1.27［0.73-2.19］，n=65, 514, 469）、または重症イベント（0.94［0.87-1.03］，n=83,240）の間には相関が認められなかった。非対称性のファンネル・プロット（funnel plot）の組み合わせを視覚的に調べると、出版バイアスが存在していたが、Egger 回帰遮断検定では、統計学的に有意ではなかった [1320]。

☆事前に存在する精神障害と関連する、COVID-19 関連死亡，入院，ICU への入院の特異的リスクを調べた欧米研究者の体系的レビューとメタ解析では、2020 年 1 月 1 日～2021 年 3 月 5 日の、精神障害患者の対照者と比較した COVID-19 の転帰のデータを報告している原著研究の論文を検索した。重複している標本の研究，査読されていない研究，また、英語，デンマーク語，オランダ語，フランス語，ドイツ語，イタリア語，ポルトガル語以外の言語で書かれている研究を除外した。SARS-CoV-2 感染後の死亡を主要評価項目として、入院と ICU 入院を副次的評価項目として、粗のオッズ比（OR）を変量効果モデルを用いたメタ解析で見積もった。利用可能なデータで、補正 ORs を計算した。不均一性を $I^2$ 統計を用いて評価し、出版バイアスはファンネル・プロットの Egger 回帰と視覚的調査で調べた。全体のエビデンスの強さを GRADE 法で評価し、ニューキャッスル・オタワ・スケールで研究の質を評価した。また、サブグループ解析とメタ回帰で、ベースランの COVID-19 治療状況，患者の年齢，国，パンデミックの相，質の審査スコア，サンプルの規模，交絡因子の補正の影響を評価した。体系的検索で 841 研究が同定され、そのうち 33 研究が体系的レビューの、23 研究がメタ解析の対象となり、COVID-19 の患者 1,469,731 人から成り、そのうち 43,938 人に精神障害があった。標本は 130,807 人の女性（全体の標本の 8.9%）と 130,373 人の男性（8.8%）を含んでいた。9 の研究が患者の人種と民族性のデータを提供していて、22 の研究が高い質に格付けされた。何らかの精神障害があることは、COVID-19 死亡の上昇したリスクと相関していた（OR 2.00［95%CI : 1.58-2.54］，$I^2$=92.66%）。この相関は、精神疾患（psychotic disorders）（2.05［1.37-3.06］，$I^2$=80.81%），気分障害（mood disorder）（1.99［1.46-2.71］，$I^2$=68.32%），薬物使用（1.76［1.27-2.44］，$I^2$=47.90%），知

[1320] F. Ceban, et al. Association between mood disorders and risk of COVID-19 infection, hospitalization, and death. A sysytematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry, July 28 (online), 2021.

的障害及び発達障害（1.73［1.29-2.31］，$I^2$=90.15%）で観察されたが、不安障害（1.07［0.73-1.56］, $I^2$=11.05%）では観察されなかった。COVID-19 の死亡は抗精神薬（3.71［1.74-7.91］，$I^2$=90.31%），抗不安薬（2.58［1.22-5.44］，$I^2$=96.42%），抗抑うつ薬（2.33［1.06-4.71］，$I^2$=95.45%）への暴露と相関していた。精神疾患，気分障害，抗精神薬，抗不安薬については、年齢，性及び他の交絡因子で補正後も有意なままだった。精神障害は、入院の上昇したリスクと相関していた（2.24［1.70-2.94］，$I^2$=88.80%）。ICU への入院については、有意な相関は認められなかった。サブグループ解析とメタ回帰では、ベースラインの COVID-19 の治療状況（p=0.013）と国（p<0.0001）が死亡との有意な相関が認められた。他の交絡因子については、死亡との相関は認められなかった。出版バイアスの根拠は認められなかった。GRADE の評価では、粗の死亡と入院については高い確からしさで、粗の ICU への入院については、中等度の確からしさだった [1321]。

☆4 月 7 日～4 月 13 日に行われた全米の 18 歳以上の成人 1468 人に対する調査結果を、2018 年の 25417 人に対する全国調査と比較した研究では、2020 年 4 月に重度の精神的苦痛（serious psychological distress）の症状を報告したのは 13.6%（95%CI : 11.1-16.5）で、2018 年は 3.9%（3.6-4.2）だった。年齢では 18 歳～29 歳で最も高く（24.0%［95%CI : 16.3-33.8］; 2018 年には 3.7%［3.0-4.6］）、世帯収入では年 35000 ドル以下の世帯の成人で多く（19.3%［14.2-25.6］; 2018 年には 7.9%［7.1-8.6］）、人種・民族ではヒスパニック系で多かった（18.3%［11.2-28.3］; 2018 年には 4.4%［3.7-5.4］）。2020 年のサブグループ解析で一番低かったのは、55 歳以上だった（7.5%［11.4-16.6］）。2020 年 4 月に、常にまたは頻繁に寂しいと感じると報告したのは 13.8%（95%CI : 11.4-16.6）で、同種の 2018 年 4 月と 5 月の報告が 11%であったことを考えると余り増えておらず、重度の精神的苦痛については、他の因子が関与しているものと考えられた [1322]。
［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

---

[1321] B. Vai, et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalization, and intensive care unit admission: a systemic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry, July 17 (online), 2021.
[1322] E. E. McGinty, et al. Psychological distress and lonliness reported by US adults in 2018 and April 2020. JAMA, June 3 (online), 2020.

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］）[1323]。

☆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］）[1324]。
［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：

[1323] 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.
[1324] 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.

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 [1325]。

◎COVID-19 流行期（2020 年 3 月 31 日～4 月 13 日）と COVID-19 以前（2017 年～2018 年）で米国成人の精神状態について行った調査では、最終的に COVID-19 流行期のサンプルとなったのは 1441 人の参加者（619 人［43.0%］が 18-39 歳，723 人［50.2%］が男性，933 人［64.7%］が非ヒスパニック系白人）だった。COVID-19 以前のサンプルとなったのは、5065 人の参加者（1704 人［37.8%］が 18-39 歳，2588 人［51.4%］が男性，1790 人［35.3%］が非ヒスパニック系白人）だった。抑うつ症状の罹患率は、どのカテゴリーにおいても、COVID-19 以前に比較し、COVID-19 流行期の方が高かった（軽症 24.6%［95%CI：21.8-27.7］対 16.2%［15.1-17.4］；中等症 14.8%［12.6-17.4］対 5.7%［4.8-6.9］；やや重症 7.9%［6.3-9.8］対 2.1%［1.6-2.8］；重症 5.1%［3.8-6.9］対 0.7%［0.5-0.9])。COVID-19 流行期の高い抑うつ症状のリスクは、低所得（オッズ比 2.37［95%CI：1.26-4.43]，p<0.001)，5000 ドル未満の貯蓄（1.52［1.02-2.26]，p<0.001)，より多くのストレス要因への暴露（3.05［1.95-4.77]，p<0.001）と相関した [1326]。

◎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）[1327]。

---

[1325] 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.
[1326] 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.
[1327] S. W. Lee, et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility

○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 [1328]。

◎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）[1329]。

◎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

---

and clinical outcomes in South Korea: a national cohort study. Lancet Psychiatry, September 17 (online), 2020.

[1328] 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.

[1329] 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.

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 [1330]。
［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%（9.65-9.83）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 [1331]。
［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

---

[1330] 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.
[1331] R. Howard, et al. Antipsychotic prescribing to people with dementia during COVID-19. Lancet Neurol, 19, 11, 892, November 01, 2020.

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 [1332]。

◎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

[1332] 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.

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[1333]。

◎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[1334]。
［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は、封鎖とその後を通じてリスクが高かった。］

◎精神分裂病患者の COVID-19 による入院，死亡，ワクチン接種，ワクチン接種後の傾向を調べたイスラエルの経時的コホート研究では、精神分裂病（n=25,539）と対照者（n=25,539）が、ワクチン接種の前後での転帰について、2021 年 4 月 30 日まで調べられた。Cox 比例ハザード回帰モデルと Kaplan-Meier 解析により経時的傾向を評価した。標本は、51,078 人の参加者で、31,141 人（61.0%）が男性で、19,937 人（39.0%）が女性，平均年齢は 51.94 歳（SD 15.62）だった。多くの参加者は、一般的ユダヤ人（75.9%），次いでアラブ人（19.1%），ユダヤ超正統人（5.1%）だった。全部で 51,078 人のうち、356 人（0.7%）が入院し、133 人（0.3%）が死亡し、27,400 人（53.6%）がワクチン接種していたった。精神分裂病の人では COVID-19 による入院（HR 4.81［95%CI：3.57-6.48］, p<0.0001）と死亡（2.52［1.64-3.85］，p<0.0001）の高いリスクがあり、時間が進むと、生存率のより鋭い減衰が認められた。対照群ではより鋭いワクチン接種率の上昇を認めた（log-rank=309.88，p<0.0001）。精神分裂病の患者では、糖尿病，高血圧，肥満，虚血性心疾患

---

[1333] 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.
[1334] 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.

の併存症は、ワクチン接種率を予測するのに有意な役割を果たしたが（全て p<0.0001）、対照者ではそうではなかった。入院と死亡の格差は、ワクチン接種していない精神分裂病患者では、対照者と比較して高いままだったが（発生率差はそれぞれ 6.2 及び 3,2）、完全にワクチン接種した群では実質的に低下した（発生率差はそれぞれ 1.1 及び-0.9）[1335]。
［精神分裂病患者では、高い入院と死亡のリスクがあるが、一般人口と比較してワクチン接種の割合は低い。COVID-19 の重症転帰はワクチン接種によって大きく減少させることが出来る。］

◎ベルギーの大規模な大学精神科病院で、COVID-19 に対するワクチンをどの位の人が受けたかを調べた。2021 年 3 月 30 日～7 月 19 日に、18 歳を越える、入院した、または、既に病院に住んでいる患者（デイケアの患者を含む）が COVID-19 ワクチンに招かれた。参加者は病院スタッフに直接招かれるか、既に政府のワクチン接種プログラムに登録していた。2021 年 7 月 19 日に、ワクチンの受容，ワクチンのタイプ，完全または部分的にワクチン接種したかを記録した。更に、これらの結果を同時期の終わりの国家のワクチン接種率と比較した。1151 人が COVID-19 ワクチン接種を提供され、1070 人（93%）が受容した。ロジスティック回帰では、診断の如何なるワクチン接種への影響も認められなかった。一般人口では、2021 年 7 月 19 日までに、ベルギーのフランダースでは 88.9%の成人が 1 回目の接種を受け、61.6%が完全に接種していた [1336]。
［精神科病院に入院または居住している精神疾患患者での COVID-19 ワクチン接種率は、一般人口と、丁度同じくらい高い。］

○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-

[1335] D. Tzur Bitan, et al. COVID-19 hospitalization, mortality, vaccination, and postvaccination trends among people with schizophrenia in Israel: a longitudinal cohort study. Lancet Psychiatry, August 5 (online), 2021.
[1336] V. Mazereel, et al. COVID-19 vaccine uptake in patients with psychiatric disorders admitted to or residing in a university psychiatric hospital. Lancet Psychiatry, August 17 (online), 2021.

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 [1337]。

☆2020 年 1 月 1 日～2021 年 1 月 29 日に公表された COVID-19 パンデミックの期間の主要な抑うつ疾患と不安疾患の有病率を報告しているデータの体系的レビューでは、登録資格のある研究は COVID-19 の期間とパンデミック前のベースラインの一般人口を代表する抑うつと不安疾患の有病率を報告している研究だった。集めたデータを用いてメタ回帰を行い、主要な抑うつと不安疾患の有病率の、パンデミック前とパンデミック中（各研究で定義された期間を使用）の間の変化を、COVID-19 影響指標（人の移動，毎日お SARS-CoV-2 感染率，毎日の超過死亡率）を通じて計算した。その後、このモデルを用いて、年齢，性，場所によるパンデミック前からの変化を計算した。最終的な有病率の見積もりと障害の加重を用いて、障害を持って生きた年数と障害補正生年（DALYs）を主要な抑うつと不安疾患について計算した。5683 の固有のデータ源を同定し、そのうち 48 が対象基準に適合した（46 が主要な抑うつ疾患の基準に、27 が不安疾患の基準に適合）。COVID-19 影響指標は、特に毎日の SARS-CoV-2 感染率とヒトの移動の減少が、主要な抑うつ疾患（人の移動について回帰係数［*B*］0.9［95%UI：0.1-1.8]，p=0.029；毎日の SARS-CoV-2 感染について 18.1［7.9-28.3]，p=0.0005）と不安疾患（0.9［0.1-0.7]，p=0.022；13.8［10.7-17.0]，p<0.0001）の増加した有病率と相関していた。女性は、男性よりパンデミックによって影響を受け（主要な抑うつ疾患について *B* 0.1［0.1-0.2]，p=0.0001；不安疾患について 0.1［0.1-0.2]，p=0.0001)、若い年齢群は高齢群より影響を受けた（主要な抑うつ疾患について-0.007[-0.009--0.006], p=0.0001；不安疾患について-0.003[-0.005--0.002], p=0.0001)。減少した人の移動と毎日の SARS-CoV-2 感染率で測定した、2020 年にパンデミックによって最も打撃を受けた場所では、主要な抑うつ疾患と不安疾患の増加が最大だったと計算した。COVID-19 パンデミックによって世界で主要な抑うつ疾患の付加的な 5320 万人（44.8-62.9）の症例（27.6%［25.1-30.3］の増加）があったと計算し、それは全体の有病率で人口 100,000 人当たり 3152.9 症例（2722.5-3654.5）だった。世界で不安疾患の付加的な 7620 万人（64.3-90.6）の症例（25.6%［23.2-28.0］の増加）があったと計算し、それは全体の有病率で人口 100,000 人当たり 4802.4 症例（4108.2-5588.6）だった。全部合わせて、2020 年に、世界で、主要な抑うつ疾患は 4940 万（3360 万-6870 万）DALYs を、不安疾患は 4450 万（3020 万-6250 万）DAYLs を起こした [1338]。

---

[1337] 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.

[1338] COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Lancet, October 8 (online), 2021.

（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］）[1339]。

◎マカオ大学では、4,154 人の患者からの 617,775 枚の胸部 CT 画像を用いて、新型コロナウイルス感染症（NCP）を診断し、他の一般的な肺炎や健常人から鑑別できる臨床応用可能な AI システムを開発した。中国内での 1 回の後向き研究と 3 回の探索的前向き研究、及び中国外のデータを用いた計 5 回の研究では、正診率 84.11%～91.20%，感受性 86.67%～94.74%，特異性 82.26%～90.0%だった。放射線科医 8 人との比較では、若手医師（4 人，5-15 年の臨床経験）の成績を上回り、半ばの年長医（4 人，15-25 年の臨床経験）のと同等だった。AI システムでの加重過誤は 9.29%だったが、専門医では 7.14%～19.15%で、平均 13.55%だった。若手医師を AI を用いた診断で補助したところ、若手医師の 2 週間後の加重過誤でみた成績は、年長医と同等となった。さらに、AI を用いて肺の陰影と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（$p<0.001$）[1340]。

◎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。

---

[1339] 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.
[1340] K. Zhang, et al. 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.

| | 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］<br>（p=0.0501） | 56.0%［47.1-64.5］<br>（p<0.0001） |
| 特異性%［95%CI］ | 82.4%［75.6-88.5］ | 93.8%［88.5-97.1］<br>（p=0.005） | 90.3%［84.3-94.6］<br>（p=0.090） |
| AUC［95%CI］ | 0.92［0.887-0.948］ | 0.84［0.800-0.884］ | 0.73［0.683-0.780］<br>（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 [1341]。

◎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（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 [1342]。

○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、

---

[1341] X. Mei, et al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. Nature Med, May 19（online）, 2020.
[1342] 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.

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[1343]。
［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≧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[1344]。

☆☆3 月 18 日～4 月 26 日に COVID-19 と PCR 検査で確定したがん患者 800 人を対象とするイギリスの前向きコホート研究では、412 人（52%）は軽症の COVID-19 だった。226 人（28%）が死亡し、死亡のリスクは、年齢の増加（オッズ比 9.42［95%CI : 6.50-10.02］, p<0.0001）, 男性（1.67［1.19-2.34］, p=0.003）, 高血圧（1.95［1.36-2.80］, p<0.00１）や心血管系疾患（2.32［1.47-3.64］p<0.00１）などの基礎疾患の存在と、有意に相関した。281 人（35%）の患者が、PCR 検査で COVID-19 陽性と判定される前 4 週間以内に細胞毒性のある化学療法を受けていた。年齢，性，基礎疾患で補正した場合、過去 4 週間以内に化

[1343] M. Lang, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. Lancet Infect Dis, April 30(online), 2030.
[1344] E. V. Robilotti, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. Nature Med, June 24 (online), 2020.

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 [1345]。

☆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 [1346]。［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），

[1345] 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.
[1346] N. M. Kuderer, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet, May 28 (online), 2020.

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[1347]。
［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[1348]。

☆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

---

[1347] 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.
[1348] 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.

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］）[1349]。
［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）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[1350]。

○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、

---

[1349] 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.
[1350] 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.

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 [1351]。

○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 [1352]。

◎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 [1353]。

◎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

---

[1351] 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.
[1352] 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.
[1353] Y. Fujiwara, et al. Screening for COVID-19 in symptomatic cancer patients in a cancer hospital. Cancer Cell, October 2 (online), 2020.

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[1354]。

☆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）[1355]。

◎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）[1356]。

○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%

---

[1354] 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.
[1355] 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.
[1356] 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.

［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 [1357]。

○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（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-

[1357] 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.

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%）[1358]。

◎国立がんセンター（2 施設）において、がん患者と医療従事者（HCWs）の SARS-CoV-2 抗体の保有状況を評価した日本の前向き領域横断研究では、2020 年 8 月 3 日～10 月 30 日に 16 歳以上のがん患者と HCWs が登録され、登録時に COVID-19 感染症が疑われる参加者は除外された。抗体陽性率は、nucleocapsid タンパクへの IgG（N-IgG）および／または spike タンパクへの IgG（S-IgG）の陽性で定義され、nucleocapsid タンパクと spike タンパクへの SARS-CoV-2 IgM 及び IgG 抗体の血清レベルは化学発光酵素免疫検査法で測定された。全部で 500 人のがん患者（中央値 62.5 歳［範囲：21-88］，265 人［55.4%］は男性）と 1190 人の HCWs（中央値 40 歳［20-70］，382 人［25.4%］が男性）が登録した。がん患者では、489 人（97.8%）が固形がん患者で、355 人（71.0%）は 1 ヶ月以内に抗がん治療を受けていた。HCWs の中では、385 人（32.3%）が看護師または准看護師，266 人（22.4 人）が事務員，197 人（16.6%）が研究者，179 人（15.0%）が医師，113 人（9.5%）が技術者，50 人（4.2%）が薬剤師だった。抗体陽性率は、がん患者で 1.0%（95%CI：0.33-2.32）、HCWs で 0.67%（0.29-1.32）だった（p=0.48）。しかし、N-IgG 抗体と S-IgG 抗体のレベルは、患者において、HCWs と比較して、有意に低かった（N-IgG は β -0.38［95%CI：-0.55--0.21］，p<0.001；N-IgS は β -0.39［-0.54--0.23］，p<0.001）。更に、患者の中では、N-IgG は化学療法を受けている患者で、受けていない患者と比較して、有意に低かった（N-IgG レベルの中央値 0.1［IQR：0-0.3］対 0.1［0-0.4］，p=0.04）。対照的に、N-IgG と IgG-S は、免疫チェックポイント阻害剤の投与されている患者では、投与されていない患者と比較して、有意に高かった（N-IgG レベルの中央値 0.2［IQR：0.1-0.5］対 0.1［0-0.3］，p=0.02；S-IgG レベルの中央値 0.15［IQR：0-0.3］対 0.1［0-0.2］，p=0.02）[1359]。

○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

---

[1358] L. Andrew, et al. Cancer care disparities during the COVID-19 pandemic: COVID-19 and cancer outcomes study. Cancer Cell, November 3 (online), 2020.
[1359] S. Yazaki, et al. Difference in SARS-CoV-2 antibody status between patients with cancer and health care workers during the COVID-19 pandemic in Japan. JAMA Oncol, May 28 (online), 2021.

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）[1360]。
［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 [1361]。
［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。］

☆がん患者は、COVID-19 の高い死亡率であるが、臨床的帰結を決める因子は分かっていない。米国の研究では、COVID-19 で入院した 100 人のがん患者のコホートにおいて、血液がんの患者は固形がんの患者に比べて高い死亡率だった（55%対 33%，p=0.075）。2 つの追加コホートでは、フローサイトメトリーと抗体解析で、固形がんの患者と非がん患者では急性 COVID-19 の間、類似した免疫学的表現系だったが、血液がんの患者では B 細胞と

---

[1360] 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.
[1361] 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.

SARS-CoV-2 に特異的な抗体の応答が障害されていた。COVID-19 に罹患した血液がん患者では液性免疫が障害され、死亡率が高いにもかかわらず、CD8 T 細胞数の多い患者では、抗 CD20 療法を受けた患者でも、生存率は改善していた。更に、血液がんの患者の 77%（10/13）で検出可能な SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答が認められた。したがって、CD8 T 細胞は、液性免疫を欠いている場合には、COVID-19 からの回復に影響すると考えられた[1362]。
［ワクチンへの CD8 T 細胞応答は、液性応答が限られている状況であってさえ、血液がんの患者に防御を与えると考えられる。］

◎B 細胞枯渇療法は（BCDTs）は免疫修飾薬として、多発性硬化症などの治療に広く用いられている。それらの SARS-CoV-2 に対する免疫の生成への影響が VOVID-19 パンデミックとともに懸念を起こしている。スウェーデンの研究者は、幾つかの多発性硬化症の修飾薬から成る観察研究とワクチン接種後の 11 人の患者について、BCDTs に焦点を当てて、COVID-19 様症状の頻度を評価し、免疫応答を調べた。BCDT は COVID-19 感染後の抗体応答を障害していると考えられたが、血液中に B 細胞が検出されない患者でも、なお抗体を作っていた。COVID-19 様症状の既往のあった BCDT で治療されている全ての抗体陽性と 17.9%の抗体陰性の患者では、SARS-CoV-2 T 細胞記憶を生成し、T 細胞は IFN-γと TNF を生成している対照者との機能的類似性を示していた。ワクチン接種後には、ワクチン特異的液性記憶は障害されたが、全患者は T 細胞特異的応答を起こした[1363]。
［BCDTs は SARS-CoV-2 細胞性記憶を廃止せず、何故多くの BCDTs で治療している患者が COVID-19 から回復するのかの可能な説明を提供する。］

☆血液がんは、COVID-19 の特に悪い結果のリスクがあるが、有益な介入法は知られていない。血液がんと COVID-19 の成人入院患者の 30 日死亡率と回復期血漿療法との相関を調べた米国の多施設コホート研究（2020 年 3 月 17 日～2021 年 1 月 21 日にデータ収集）では、全部で 966 人の患者（平均［SD］年齢 65 歳［15］，539 人［55.8%］が男性）が評価された。143 人の回復期血漿を投与された患者が 823 人の投与されなかった対照群と比較された。可能性のある交絡因子を補正後、回復期血漿療法は改善された 30 日死亡率と相関した（HR 0.60［95%CI：0.37-0.97］；主要評価項目）。この相関は、傾向スコアを適合させた後も有意だった（HR 0.52［0.29-0.92］）。ICU に入院した 338 人については、回復期血漿療法を受けた患者で、受けなかった患者と比較して、死亡率は有意に低かった（傾向スコア適合比較の HR 0.40［95%CI：0.20-0.80］）。機械的換気補助が必要だった 227 人の患

---

[1362] E. M. Bange, et al. CD8+ T cells contribute to survival in patients with COVID-19 and hematologic cancer. Nat Med, 27, 1280-1289, July 2021.
[1363] K. A. Högelin, et al. Development of humoral and cellular immunological memory against SARS-CoV-2 despite B-cell depleting treatment in multiple sclerosis. iScience. September 2 (online), 2021.

者の中では、回復期血漿療法を受けた患者で、受けなかった患者と比較して、死亡率は有意に低かった（傾向スコア適合比較の HR 0.32［95%CI：0.14-0.72］）[1364]。

（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］，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[1365]。［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

[1364] M. A. Thompson, et al. Association of convalescent plasma therapy with survival in patints with hematologic cancers and COVID-19. JAMA Oncol, June 17 (online), 2021.
[1365] COVID Surg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. Lancet, May 29 (online), 2020.

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[1366]。

☆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[1367]。
［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

---

[1366] 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.
[1367] F. X. Aviles-Jurado, et al. Timing, complications, and safety of tracheotomy in critically ill patients with COVID-19. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, October 8 (online), 2020.

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 [1368]。

◎気管切開と COVID-19 患者の帰結及び医療従事者（HCPs）の間での SARS-CoV-2 伝播リスクの関係を評価した体系的レビューとメタ解析では、2020 年 1 月 1 日～2021 年 3 月 4 日のデータベースで研究報告を選択した。前文を審査した 156 の研究のうち、69 だけが質的統合に、これら 69 研究のうち 14（20.3%）がメタ解析に組み入れられた。69 研究には、全部で 4669 人の患者が含まれ、研究横断的な患者の年齢の平均（範囲）は 60.7 歳（49.1-68.8）だった（43 研究［62.3%］の 1856 人の患者）。全研究において、1854 人（73.8%）の患者は男性で、658 人の患者（26.2%）は女性だった。28 研究（40.6%）は外科的気管切開または経皮的拡張気管切開の何れかを研究していた。全部で、58 研究のうちの 3 つ（5.17%）が気管切開と関係する COVID-19 を発症した少数の HCPs を同定していた。研究では、気管切開に関わった HCPs の数を一貫して報告してはいなかった。HCPs は N95 マスク，N99 マスク，増強空気洗浄マスクを使ったり、気管切開を陰圧室で行うなどの防御措置によって、気管切開の間の SARS-CoV-2 の伝播の割合は低いと考えられた。患者の間では、早期の気管切開は早い ICU 退院（平均差異 6.17 日［95%CI : -11.30--1.30］）と相関していたが、人工呼吸器からの離脱（-2.99 日［-8.23-2.33］）やカニューレの抜管（-3.12 日［-7.35-1.12］）とは相関していなかった。死亡または周術期の合併症と気管切開の型の間に相関は認められなかった。ROBINS-I を用いたバイアスのリスクの評価では、無作為化とコホート適合が無いために、交絡因子と患者選択の領域で顕著なバイアスが認められた。研究報告には顕著な不均一性が認められた [1369]。

---

[1368] 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.
[1369] P. Staibano, et al. Association of tracheostomy with putcomes in patients with COVID-19 and SARS-CoV-2 transmission among healthcare professionals. A systematic review and meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, May 27 (online), 2021.

（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。[1370]

［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、

[1370] E. Akalin, et al. Covid-19 and kidney transplantation. N Engl J Med, April 24 (online), 2020.

7 人（25%）が人工呼吸を必要とした。76%（13/17）に心筋損傷の所見があり（高感度トロポニン T の中央値 0.005 ng/mL［IQR：0.0205-0.1345］)、炎症性バイオマーカーが上昇していた（高感度 CRP の中央値 11.83 mg/dL［7.44-19.26］; IL-6 のピークの中央値 105 pg/mL［39-296］)。当該機関で管理していた患者のうち、ミコフェノール酸モチフルは 16 人（70%）で中止され、6 人（26%）でカルシニューリン阻害剤（免疫抑制剤）が減量された。COVID-19 の治療として、ヒドロキシクロロキン（18 人［78%］)，高用量副腎皮質ステロイド（8 人［47%］)，IL-6 受容体阻害剤（6 人［26%］）が投与された。結局、心臓レシピエントの COVID-19 患者 28 人のうち、7 人（25%）が死亡した。入院した 22 人の中では、11 人（50%）が自宅へ退院し、4 人（18%）が研究終了時に入院していて、7 人（32%）が死亡した [1371]。

☆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 [1372]。

○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

---

[1371] F. Latif, et al. Characteristics and outcome of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, May 13 (online), 2020.
[1372] G. J. Webb, et. al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. Lancet Gastroenterol Hepatol, August 28 (online), 2020.

亡した。一方、最近 2 年以内に肝移植を行った 40 人のレシピエントのうち 3 人が SARS-CoV-2 陽性となったが、問題なく経過した [1373]。

○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 [1374]。

○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 [1375]。

［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

---

[1373] S. Bhoori, et al. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant center in Lombardy. Lancet Gastroenterol Hepatol, April 9 (online), 2020.
[1374] G. J Webb, et al. Determining risk factors for mortality in liver transplants with COVID-19. Lancet Gastroenterol Hepatol, April 24, 2020.
[1375] C. H. Tomkins-Tinch, et al. SARS-CoV-2 reinfection in a liver transplant recipient. Ann Intern Med, April 20 (online), 2021.

考えられる。]

◎肝臓移植レシピエントにおける SARS-CoV-2 感染の転帰を解析するためのインドの研究者の体系的レビューとメタ解析では、2019 年 12 月 1 日～2021 年 5 月 1 日に公刊された論文を電子的データベースで検索し、10 人以上の肝臓移植レシピエントの転帰を報告している研究を対象とした。COVID-19 に感染した肝臓移植レシピエントと非肝臓移植レシピエントを、全死因死亡率について比較した（主要評価項目）。また、肝臓移植後の COVID-19 感染のタイミング（<1 年 vs >1 年）と死亡の関係についても評価した。体系的レビューには、1,522 人の COVID-19 に感染した肝臓移植レシピエントを報告している 18 の論文が対象となった。平均年齢（SD）は 60.38 歳（5.24），68.5%が男性だった。COVID-19 感染までの平均期間（SD）は 5.72 年（1.75）だった。1,481 人の肝臓移植レシピエントについての 17 の研究（$I^2$=7.34）に基づくと、死亡の累積的発生は 17.4%（95%CI：15.4-19.6）だった。4 つの研究に基づくと、肝臓移植レシピエント（n=610）と非肝臓移植レシピエント（n=239,704）の患者で死亡率は同等だった（オッズ比［OR］0.8［0.6-1.08］，p=0.14）。更に、肝臓移植から 1 年以内に感染したレシピントと 1 年を超えて感染したレシピエントの死亡率に、有意な差は無かった（OR 1.5［0.63-3.65］，p=0.35）。移植片の機能不全の累積的発生率は 2.3%（1.3-4.1）だった。肝臓移植患者の約 23%（20.71-25）は重症 COVID-19 を起こした。感染前に、患者の 71%はタクロニムスで、49%はミコフェノール酸モフェチルで治療されていた。免疫抑制剤は、55.9%の患者で、COVID-19 感染後に調整されていた [1376]。

## 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 [1377]。

---

[1376] A. V. Kulkarni, et al. Impact of COVID-19 on liver transplant recipients—A systemic review and meta-analysis. EClinMed, 38, 101025, August 1, 2021.
[1377] A. Loupy, et al. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. Lancet, May 11 (online), 2020.

◎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 [1378]。

◎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 [1379]。

◎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 [1380]。

---

[1378] 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.
[1379] 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.
[1380] 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.

○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 [1381]。
［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、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 [1382]。
［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。］

---

[1381] A. Bharat, et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. Sci Transl Med, November 30 (online), 2020.
[1382] 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.

（22）遺伝学的関連，血液型，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 [1383]。

☆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 [1384]。

［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

---

[1383] H. Zeberg, et al. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. Nature, September 30 (online), 2020.

[1384] 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.

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[1385]。
［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, $p=1.65\times10^{-8}$），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，$p=2.3\times10^{-12}$），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，$p=3.98\times10^{-12}$）IFN 受容体遺伝子 *IFNR2* における chr21q22.1（rs2236757，$p=4.99\times10^{-8}$）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[1386]。
［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。］

☆☆個人の遺伝的構成は、ウイルス感染症への罹り易さと応答に貢献している。環境的，臨床的，社会的因子は SARS-CoV-2 への暴露と COVID-19 の疾患重症に役割を果たすが、宿主の遺伝子もまた重要と考えられる。宿主に特異的な遺伝的因子の同定は、治療的関連の生物学的メカニズムを明らかにし、SARS-CoV-2 の修正可能な環境的リスク因子と結果の因果関係を明確にすると考えられる。研究者の国際的ネットワークが形成され、SARS-CoV-2 感染と COVID-19 の重症度におけるヒト遺伝子の役割を調べた。19 ヵ国にわたる 46 研究からの 49,562 人までの COVID-19 患者から成る 3 つの GWAS（危機的な COVID-19,

---

[1385] C. I. van der Made, et al. Presence of genetic varients among young men with severe COVID-19. JAMA, July 24 (online), 2020.
[1386] E. Pairo-Castineira, et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. Nature, December 11 (online), 2020.

COVID-19 による入院，SARS-CoV-2 感染）のメタ解析を行った。SARS-CoV-2 感染または COVID-19 の重症症状と相関する 13 の GWAS 上の有意なローカスを認めた。これらのローカルのうちの幾つかは、既報の肺または自己免疫性及び炎症性疾患と相関に対応していた。それらは、また、感染への応答において、介入可能性のあるメカニズムを表していた。メンデル無作為化解析では、喫煙と BMI の原因となる役割を支持したが、II 型糖尿病では、そうではなかった [1387]。
［かつて無かった程のスピードによる COVID-19 と関連した新たな宿主側の遺伝的因子の同定は、ヒト遺伝学者の共同体が、データ，結果，資源，分析枠組の共有を優先するために集合したことによって可能になった。この国際的協力による仕事のモデルは、新興のパンデミックの、更に、如何なる複雑なヒトの疾患の将来の遺伝的発見のために何が可能かを強調している。］

☆先天性の遺伝的因子は COVID-19 の重症度に影響するが、遺伝的関係を支える遺伝的説明はしばしば分かっていない。細胞内抗ウイルス防御はウイルスの複製を阻害し、疾患重症度を低下させることが出来る。COVID-19 に関連する抗ウイルス防御をより良く理解するため、英国の研究者は、インターフェロン刺激遺伝子（ISG）の発現スクリーニングを用いて、OAS1 が RNase L を通じて SARS-CoV-2 を強く抑制することを明らかにした。普通のスプライス受容 SNP（Rs10774671）が、人々が、膜に関連し、SARS-CoV-2 BNAs の特定部位を感知するプレニル化 OAS1 アイソフォームを発現するか、SARS-CoV-2 を効率的に検出しない非細胞質性の非プレニル化 OAS1 だけを発現するかを決めていることが分かった。重症なことに、入院患者において、プレニル化 OAS1 の発現は、重症 COVID-19 からの防御と関連していて、この抗ウイルス防御が防御的抗ウイルス応答の主要な構成要素であることを示唆していた [1388]。

◎呼吸不全の重症 COVID-19 のエピゲノムの関連性を調べたスペインの研究では、61 歳以下で併存疾患の無い確認された COVID-19 の患者 407 人から末梢血検体を取得し、そのうち 194 人（47.7%）は入院とはならない軽症患者で、213 人（52.3%）は呼吸補助を必要とする重症な臨床経過の患者だった。症例は、性と年齢の均衡のとれた、発見（n=207）と検証（n=200）のコホートに分けられた。これらの患者の 850,000 CpG 部位（CG 配列が集中して存在する領域）の DNA メチル化の状態を調べた。44 の CpG 部位の DNA メチル化の状態は COVID-19 の重症度と関連していた。これらのローカスの中で、23（52.3%）は 20 の注釈の付けられた遺伝子に局在していた。インフラマノーマの構成部分の AIM2（Absebt

---

[1387] COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. Nature, July 8 (online), 2021.
[1388] A. Wickenhagen, et al. A prenylated dsRNA sensor protects against severe COVID-19. Science, 374, 6567, 579, eabj3624, October 29, 2021.

in Melanoma 2）と MHC の class I C（HLA-C）候補を含む、これらの遺伝子は、主としてウイルス感染に対するインターフェロンの応答に関与していた。エピゲノム・ワイド相関研究で同定された部位を用い、疾患重症度と相関する DNA メチル化のシグネチャー（EPICOVID）を明かにした [1389]。

＜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］, $p=1.06\times10^{-5}$）[1390]。

☆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、

---

[1389] M. C. de Moura, et al. Epigenome-wide association study of COVID-19 severity with respiratory failure. EClinMed, 66, 103339, April 1, 2021.
[1390] 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.

血液型は、挿管または死亡のリスクと独立に相関していなかった（A 型に対して B 型では補正オッズ比［AOR］0.72［95%CI：0.42-1.26］，AB 型では 0.78［0.33-1.87］，O 型では 0.77［0.51-1.16］；Rh+は 1 .03［0.93-1.86］）。血液型 A 型は検査陽性と相関しておらず（1 .00［0.88-1.13］）、血液型 B 型（1.28［1.08-1.52］）と血液型 AB 型（1.37［1.02-1.83］）は検査陽性のより高いオッズと相関しており、血液型 O 型は検査陽性のより低いオッズと相関していた（0.84［0.75-0.95］）。Rh+は検査陽性のより高いオッズと相関していた（1.23［1.003-1.50］）[1391]。

☆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[1392]。
［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］）[1393]。

◎血液型が SARS-CoV-2 への易感染性，COVID-19 の重症度と相関する否かを独立に調べる米国の症例対照研究では、ユタ，アイダホ，ネバタ 24 病院と 215 診療所を統合する非営利システムの、SARS-CoV-2 と COVID-19 の特異的な電子的健康情報データベースを利用した。2020 年 3 月 3 日～2020 年 11 月 2 日に SARS-CoV-2 の検査を受けた人と血液型をこのデータベースで検索し、多数回検査を受けた人については、最初の陽性結果を選び、そ

---

[1391] C. A. Latz, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. Ann Hematol, 99, 2113-2118, 2020.
[1392] J. Zhao, et al Relationship between the ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. Clin Infect Dis, August 4 (online), 2020.
[1393] 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.

うでなければ、最初の陰性結果を使った。陽性と陰性の結果，入院と非入院の患者，ICU への入室と非 ICU の患者を比較した。感染性は、鼻腔または唾液検体の SARS-CoV-2 特異的 PCR 検査によって決められた。2020 年 11 月 20 日～2021 年 2 月 26 日にデータ解析が行われた。全部で 107,796 人（平均年齢［SD］42.0［17.8］，82,875 人［76.9%］が女性）が SARS-CoV-2 の検査を受け、研究対象となった。COVID-19 患者の中では、入院は男性（入院の 1165 人［50.1%］，非入院の 1871 人［20.5%］）及び年齢（入院患者の平均年齢［SD］は 57.0 歳［18.1］，非入院患者では 41.4 歳［14.9］）と相関していた。ICU への入室は、男性（ICU 入室の 426 人が男性［61.8%］vs 入室しない 725 人が男性［44.8%］）、年齢（入室者の平均年齢［SD］60.7 歳［15.8］，非入室者では 55.4 歳［18.8］）と相関した。非白人の人種（アフリカ系アメリカ人，アメリカ・インディアン，アラスカ原住民，ハワイまたは太平洋諸島原住民，アジア系，分からない，答えない）は、ウイルス陽性（陽性結果の 1592 人［13.9%］，陰性結果の 6610 人［6.9%］）及び入院（入院患者の 556 人［23.9%］，非入院患者の 1036 人［11.3%］）と相関していた。血液型は、ウイルス陽性率，入院，ICU 入室などの疾患の罹り易さ，重症度と相関していなかった。O 型と比較して、A 型はウイルス陽性（OR 0.97［95%CI：0.93-1.01］，p=0.11），入院（0.89［0.80-0.99］，p=0.03），ICU への入室（0.84［0.69-1.02］，p=0.08）の上昇と相関していなかった（有意水準 1%）。同様に、B 型も AB 型も O 型と比較して、悪い結果と相関していなかった。白人に限定した解析でも同様だった[1394]。

＜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，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

[1394] J. L. Anderson, et al. Association of sociodemographic factors and blood group type with risk of COVID-19 in a US population. JAMA Network Open, 4, 4, e217429, April 5, 2021.

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 [1395]。

☆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 [1396]。

---

[1395] 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.

[1396] C. Nau, et al. COVID-19 inequities across multiple racial and ethnic groups:

☆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］）[1397]。

◎ボルチモア・ワシントン DC 地区の 3 月 11 日～5 月 25 日に 5 病院と 30 の外来患者の診療所から集められた 37,727 の鼻腔咽頭検体の RT-PCR 検査では、6162 検体（16.3%）が SARS-CoV-2 陽性だった。ラテン系患者の陽性率は 42.6%（95%CI：41.4-44.1）で、白人患者（8.8%［8.4-9.2］），黒人患者（17.6%［16.6-18.3］），他の人種・民族（17.2%［16.2-18.3］）よりも有意に高かった（それぞれについて p<0.001）。毎日の陽性率は、ラテン系患者で他の人種・民族に比べて有意に高かった（それぞれについて p<0.001）。7 日毎の陽性率の移動平均は、ラテン系患者では遅れて 5 月 10 日に 53.4%（95%CI：49.6-57.3）でピークとなったが、白人患者では 4 月 16 日に 16.1%（14.1-18.3）、黒人患者では 4 月 19 日に 29.6%（26.9-32.6）だった。全人種・民族について、検査数が増えると、陽性率は低下した。陽性者のうち、2212 人（39.5%［95%CI：34.7-37.1］）がジョン・ホプキンス・ヘルス・システムの病院に入院した。入院率は、ラテン系患者で 29.1%（95%CI：27.0-31.2）で、白人患者の 40.1%（37.6-42.5）や黒人患者の 41.7%（39.5-43.8）よりも低かった（それぞれについて p<0.001）。入院したラテン系患者は、白人患者や黒人患者と比べ、より若く（多くが 18-44 歳）、より男性が多く、より高血圧，うっ血性心不全，肺疾患，慢性閉塞性肺疾患の率が低かった（それぞれについて p<0.001）[1398]。
［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。］

---

Results from an integrated health care organization. Ann Intern Med, April 20 (online), 2021.
[1397] E. G. Prince-Haywood, et al. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with COVID-19. N Engl J Med, 382, 26, June 25, 2534-2543, 2020.
[1398] D. A. Martinez, et al. SARS-CoV-2 positivity rate for Latinos in Baltimore-Washington, DC region. JAMA, June 18 (online), 2020.

☆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 [1399]。

◎米国 12 州の 92 病院の 2 月 19 日～5 月 31 日の SARS-CoV-2 感染確定例の入院成人患者 11210 人の調査では、4180 人（37.3%）が黒人で、5583 人（49.8%）が男性、年齢の中央値は 61 歳（IQR : 46-74）だった。白人と比較して、黒人患者は若く（年齢の中央値［IQR］66 歳［50-80］対 61 歳［46-72］）、女性が多く（2259［49.0%］対 2293［54.9%］）、医療保険加入率が高く（611［13.3%］対 1031［24.7%］）、近隣貧困インデックスのスコア（-0.11［-0.70-0.56］対 0.82［0.08-1.76］）と Elixhauser 合併症インデックス（21［0-44］対 22［0-46］）の中央値（IQR）がより高かった。入院した白人と黒人の全死因在院死亡率は、それぞれ 23.1%（724/3218），19.2%（540/2812）だった。年齢，性，保険，合併症，近隣貧困，受療部位で補正後、黒人と白人では死亡リスクに統計学的な有意差は無かった（ハザード比 0.93［95%CI : 0.80-1.09］）[1400]。

☆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

---

[1399] P. Karaca-Mandic, et al. Assessment of COVID-19 hospitalization by race/ethnicity in 12 States. JAMA Int Med, August 17 (online), 2020.
[1400] 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.

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 [1401]。

◎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 [1402]。

○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-

---

[1401] S. Bunyavanich, et al. Racial/Ethnic variation in nasal gene expression of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). JAMA, September 10 (online), 2020.
[1402] 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.

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[1403]。
［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[1404]。

---

[1403] 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.
[1404] 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, 2020.

◎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[1405]。

◎米国のラテン系の人は、貧困率が高いにも関わらず、非ラテン系白人より低い死亡率で、しばしば“ラテン・パラドックス”と呼ばれている。この不合理は、健康移民効果や人生の末期に生まれ国に帰る移民のためよりも、むしろ強い家族の絆や支援ネットワークなどの行動や社会的要因によるものである。ロサンゼルス・カウンティは、米国のどの地域管轄よりもラテン系の人口が多く、カウンティの 1000 万人の人口の 49%はラテン系で、28%は非ラテン系白人である。COVID-19 前と COVID-19 パンデミックの間で、カウンティのラテン系の人口の死亡率の傾向を、非ラテン系白人と比較して、評価した。カリフォルニア包括死亡ファイル（CCDF）と年の半ばの人口見積もりを、ロサンゼルス・カウンティの 2011 年～2019 年（パンデミック前の期間）と 2020 年 1 月～12 月（パンデミック期間，仮の死亡データ）のラテン系の死亡年の年齢補正死亡率（ACOVID-19AMRs）を計算するために用いた。人種と民族は、ヒスパニック由来と相互に排他的な人種カテゴリーを指示する 2 つの事前に決められた CCDF の変量によって組み分けした。ヒスパニック由来の人は人種にかかわらずラテン系と考えた。AAMRs は COVID-19 と 2020 年のラテン系における他の国際基準の 5 つの主要死因について計算された。対応する AAMRs は、2019 年のラテン系についてと、2019 年と 2020 年の白人について計算された。AAMRs を AAMRs 比を用いて比較した。解析の対象となった 465,389 の死亡の中で、37.5%はラテン系の人で、65.2%は白人で起こり、51.9%は男性で、48.1%は女性で起こった。2011 年～2019 年では、年間の AAMRs はラテン系の人で非ラテン系白人より低かった（2019 年は 100,000 人当たり 516.0 死亡 vs 630.3，AAMR 比 0.82［95%CI：0.80-0.83］）が、2020 年にはラテン系の人では 100,000 人当たり 741.7 人に増加したのに対し、白人では 100,000 人中 699.0 死亡だった。ラテン系の人々の間では、COVID-19 は 2020 年の最も多い死因で、関係する AAMRs は 100,000 人当たり 160.1 で、それに対し白人では 100,000 人当たり 51.7 死亡だった（AAMR 比 3.10［95%CI：2.93-3.27］）。2019 年～2020 年に、ラテン系の人の AAMRs は、心臓疾

[1405] S. Sze, et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic and meta-analysis. EClinMed, 20-30 (2020) 100630, November 15 (online), 2020.

患（AAMR 比 1.19［95%CI：1.15-1.23］）及び糖尿病（1.22［1.14-1.30］）について上昇したが、白人では統計学的に有意な増加は認められなかった[1406]。

［長く続いていたラテン系の人における白人と比較しての死亡率の優位性は、2020 年には逆転していた。COVID-19 による死亡がこの逆転の最大の原因である。ラテン系の人では、白人では認められない心臓疾患や糖尿病での AAMRs の上昇が、2019 年～2020 年に起こった。この結果は、ラテン系の人における SARS-CoV-2 感染のリスクの上昇を反映していると考えられ、それはラテン系の混雑して生活している状況，安全でない職場での低賃金の労働，高い基礎疾患の有病率と関連した疾患進行のリスクの増加と関連している。ラテン系の人における心臓疾患や糖尿病における死亡率の増加は、部分的に、予防を含めた医療サービスへの減少したアクセスを反映していると考えられる。］

[1406] P. Simon, et al. Trends in mortality from COVID-19 and other leading causes of death among Latino vs White individuals in Los Angels county, 2011-2020. JAMA, July 19 (online), 2021.

（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 [1407]。

◎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 [1408]。

☆☆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-

---

[1407] A. K. Mustafa, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19 in severe respiratory failure. JAMA Surgery, August 11 (online), 2020.
[1408] 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.

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）[1409]。

☆☆ECMO の国際登録研究において、COVID-19 で ECMO 補助を行っている 16 歳以上の患者の 3 群を後ろ向きに比較した研究が行われた。早期に採用した（2020 年を通じて COVID-19 の補助に ECMO を用いていた）施設においては、ECMO を 2020 年 5 月 1 日以前に開始した患者（A1 群）と 2020 年 5 月 2 日～12 月 31 日に開始した患者（A2 群）を比較した。遅く採用した施設では、COVID-19 のために ECMO を 2020 年 5 月 1 日以後だけ提供していた（B 群）。主要評価項目は、ECMO 開始後 90 日で調べられた、事象までの時間解析における在院死だった。Cox 比例ハザードモデルで、患者と施設レベルでの、群間の死亡の補正相対リスクを比較した。2020 年に、COVID-19 の 4812 人の患者が 41 ヵ国の 349 施設で ECMO を受けた。早期に採用した施設では、開始後 90 日の在院死の累積発生率は、5 月 1 日またはそれ以前に ECMO を開始した患者（A1 群）では 36.9%（95%CI : 34.1-39.7）だったが、5 月 1 日以後（A2 群）では 51.9%（50.0-53.8）だった。遅く採用した施設では（B 群）、58.9%（55.4-62.3）だった。A2 の患者と比較して、A1 の患者は、ECMO 後 90 日の在院死亡の低い補正相対リスクと相関したが（ハザード比 0.82［0.70-0.96］）、B 群の患者は高い補正相対リスクだった（1.42［1.17-1.73］）[1410]。
［2020 年の間に、COVID-19 の患者のための ECMO 後の死亡率は悪化していた。］

☆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（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

---

[1409] 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.
[1410] R. P. Barbaro, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry. Lancet, 398, 10307, 1230-1238, October 2, 2021.

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[1411]。

◎ECMO を必要とする重症 COVID-19 肺炎の成人患者におけるサイトカイン吸着療法の適否を調べたフレイブルグ大学（ドイツ）の単施設非盲検無作為化比較試験では、患者は CytoSorb を用いたサイトカイン吸着を行うか否かに 1 対 1 で無作為に割り付けられた。CytoSorb は ECMO の回路に患者への接続前に組み入れられ、24 時間毎に置き換えられ、72 時間後に除去された。主要評価項目は、治療企図解析における ECMO 開始から 72 時間後の血清 IL-6 濃度だった。副次的評価項目は、30 日生存率などだった。2020 年 3 月 29 日～12 月 29 日に、34 人の患者が適格性について審査され、17 人（50%）がサイトカイン吸着療法実施群に、17 人（50%）が非実施群（対照群）に割り付けられた。72 時間後に、サイトカイン吸着療法群に無作為に割り付けられた患者における IL-6 の中央値は 357.0 pg/ml から 98.6 pg/ml に低下したのに対し、対照群では 289.0 pg/ml から 112.0 pg/ml に低下した。各群で 1 人の患者が 72 時間前に死亡した。72 時間後の補正平均 log IL-6 濃度はサイトカイン吸着療法群で 0.30 高かった（95%CI：-0.70-1.30，p=0.54）。30 日後の生存率はサイトカイン吸着療法群で 17 人中 3 人（18%），対照群で 17 人中 13 人だった（p=0.0016）[1412]。

［ECMO を装着している重症 COVID-19 患者における早期のサイトカイン吸着療法の開始は血清 IL-6 を減少させず、生存率を悪化させた。］

☆COVID-19 の第 1 波（2020 年 3 月 12 日～2020 年 7 月 14 日）と第 2 波（2020 年 7 月 15 日～2021 年 3 月 8 日）における ECMO を装着した COVID-19 患者の結果を解析した欧州の研究では、第 1 波の調査結果では、生存率は 55%～60%で良好な結果だったが、第 2 波の間に臨床像が変化していた。死亡率と離脱曲線が互いに近づき、離脱し生存する患者

---

[1411] 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.
[1412] A. Supady, et al. Cytokine adsorption in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation (CYCOV): a single centre, open-label, randomized, controlled trial. Lancet Respir Med, May 14 (online), 2021.

と比較して死亡が増加していた。2020 年の離脱に対する死亡の比率は時間経過とともに有意に増加する傾向だった。2020 年の春と早夏の間のこの比率は 1 未満で、離脱した（ECMO から生存した）数は死亡数より多かったが、現在では、1 を超えていて、転帰の悪化を示していた（p<0.006，中央－中央線形回帰）。同様のパターンが第 1 波と第 2 波の死亡率の間にも認められ、第 1 波では離脱の成功は 58%（841/1442）で達成されていたが、第 2 波では 47%（718/1723）だった（p<0.0001）。離脱が成功した後に死亡した患者を含めると、第 1 波の生存率は 53%（770）で、第 2 波では 44%（677）だった（p<0.0001）[1413]。
［パンデミックに入って数ヶ月で、ステロイドと抗凝固療法が転帰を改善することを経験的に学び、その後の研究で確認された。COVID-19 の第 3 期では、ほとんどの患者は、ECMO 装着前に、入院中にステロイドや他の補助療法が行われていると考えられる。第 2 波では人工呼吸の期間も延長している可能性があり、選択バイアスがかかっている。COVID-19 の患者は、他の疾患に比較して ECMO の期間が長く、長期に（>28 日）ECMO を装着している患者数も無効な患者数も増えている。］

**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った患者だった [1414]。

---

[1413] L. M. Broman, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 during first and second waves. Lancet Respir Med, 9, 8, E80-E81, August 1, 2021.
) X. Elharrar, et al. Use of prone position in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. JAMA, May 15, 2020.

◎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 [1415]。
［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 [1416]。
［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。］

---

[1415] 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.
[1416] A. E. Thompson, et al. Prone Position in awake, nonintubated patients with COVID-19 hypoxemic respiratory failure. JAMA Internal Med, June 17 (online), 2020.

☆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 [1417]。

☆☆重症 COVID 患者での覚醒下での prone positioning が患者の挿管や死亡を防ぐか否かを調べた国際的で前向きな、事前に開始され定義された、6 つの無作為化対照非盲検優越性試験の協調的メタ試験では、COVID-19 のための呼吸不全で、急性低酸素呼吸不全で高流量鼻カヌラの呼吸補助が必要な成人が、無作為に、覚醒下での prone positioning または通常ケアに割り付けられた。カナダ，フランス，アイルランド，米国，スペインの 6 ヵ国の病院が参加した。主要組み合わせ評価項目は、登録後 28 日以内に挿管または死亡となった患者の割合で定義された、治療の失敗だった。2020 年 4 月 2 日～2021 年 1 月 26 日に、1126 人の患者が登録し、無作為に覚醒下での prone positioning（n=567）または通常ケア（n=559）に割り付けられた。1121 人の患者（研究参加を取り下げた 5 人を除く）が治療企図解析の対象となった。治療の失敗は、覚醒下での prone positioning 群で 564 人の患者のうち 223 人（40%）で、通常ケア群の 557 人の患者のうち 257 人（46%）で起こった（相対比 0.86［95%CI：0.75-0.98］)。覚醒下での prone positioning 群では、通常ケア群と比較して、挿管のハザード比（HR）は 0.75（0.62-0.91）で、死亡の HR は 0.87（0.68-1.11）だった。事前に特定された有害事象の発生率は低く、両群で同等だった [1418]。

---

[1417] 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.
[1418] S. Ehrmann, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxamic respiratory failure: a randomized, controlled, multinational, open-label meta-trial. Lancet Respir Med, August 20 (online), 2021.

## 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 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）[1419]。
［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。］

◎アルゼンチンにおける 63 の ICUs の 1 つに入院した、RT-PCR で確認された COVID-19 患者で人工呼吸を行っている 18 歳以上の患者を対象とした前向き他施設コホート研究では、患者の人口統計学的因子及び臨床，検査，全身管理の変量は 1 日目（ICU 入院の日）に集められた。生理学的な呼吸及び換気の変数は 1 日目，3 日目，7 日目に集められた。主要評価項目は、全死因在院死だった。全患者は、院内における死亡または退院の、どちらか先に起こった方まで経過観察された。副次的評価項目は、ICU での死亡率，死亡の独立した予測因子の同定，人工呼吸の期間，生理学的呼吸及び人工呼吸の変量だった。2020 年 3 月 20 日～10 月 31 日に、1909 人の人工呼吸を行っている COVID-19 患者を登録し、年齢

---

[1419] 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.

の中央値は 62 歳（IQR：52-70），1294 人（67.8%）は男性で、高血圧と肥満が主な基礎疾患で、939 人（49.2%）の患者が昇圧剤を要求した。長い防御的換気が広く使用され、換気の持続期間の中央値は 13 日（IQR：7-22）だった。1 回換気量の中央値は、1 日目は 6.1 mL/kg 予測体重（IQR：6.0-7.0）で、その値は 7 日まで有意に上昇した。呼気終末陽圧は 1 日目は 10 cm $H_2O$（IQR：8-12）で、7 日目まで僅かであるが、有意に減少した。1 日目に、$PaO_2/FiO_2$ 比は 160（IQR：111-218），呼吸器系コンプライアンス 36 mL/cm $H_2O$（29-44），駆動圧は 12 cm $H_2O$（10-14），$FiO_2$ は 0.60（0.45-0.80）だった。急性呼吸困難症候群は 1672 人（87.6%）の患者で起こった。1176 人（61.6%）でうつ伏せが行われた。在院死亡率は 57.7%（1101/1909），ICU 死亡率は 57.0%（1088/1909）で、死亡した患者のうち 462 人（43.8%）の患者は、頻繁に感染性ショックと重複する（n=174）難治性の酸素症で死亡した。Cox 回帰モデルでは、年齢（ハザード比 1.02［95%CI：1.01-1.03］），Charlson スコア（1.16［1.11-1.23］），ICU 外での気管内挿管（つまり ICU 入院前），1 日目の昇圧剤の使用（1.29［1.07-1.55］），D ダイマー濃度（1.02［1.01-1.03］），1 日目の $PaO_2/FiO_2$（0.998［0.997-0.999］），1 日目の動脈 pH（1.01［1.00-1.01］），1 日目の駆動圧（1.05［1.03-1.08］），急性腎傷害（1.66［1.36-2.03］），入院の月（1.10［1.03-1.18］）が死亡の独立した予測因子だった [1420]。

◎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 [1421]。
［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。］

---

[1420] E. Estenssoro, et al. Clinical characteristics and outcomes of inversely ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, muticentre cohort study. Lancet Respir Med, July 2 (online), 2021.
[1421] 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.

（24）その他

**A．混合感染**

◎呼吸器症状のある 1,206 人の 1,217 検体について SARS-CoV-2 と他の病原体を調べたところ、9.5% （116/1,217）が SARS-CoV-2 陽性で、26.1%（318/1,217）が他の病原体陽性だった。SARS-CoV-2 陽性だった検体の 20.7%（24/116）に、陰性だった検体の 26.7%（294/1,101）に、他の病原体が認められた。病原体としてはライノウイルス／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 [1422]。

○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 [1423]。
［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

---

[1422] D. Kim, et al. Rates of co-infection betweenSARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. JAMA April 15 (online), 2020.
[1423] H. Adlert, et al. Low rate of bacterial co-infection in patients with COVID-19. Lancet Microbe, June 2020.

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[1424]。

［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）[1425]。

［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[1426]。

［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[1427]。

---

[1424] E. Cuadrrado-Payán, et al. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. Lancet, May 5 (online), 2020.
[1425] A. Alanio, et al. Prevalence of puvitive invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. Lancet Respir Med, May 20 (online), 2020.
[1426] P. Koehler, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. Mycoses, 63, 528-534, 2020.
[1427] L.A. K. Brown, et al. Surveillance for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. Lancet Microbe, 1, 4, e152, August 2020.

［COVID-19 関連アスペルギルス症の診断は、①重症 COVID-19 患者は全例肺浸潤を持つため、放射線学的な診断基準が役立たない、②気管支肺洗浄液が使えず、気管内吸引液のガラクトマンナン検査が代替になり得るか否かが明らかではない（気管内吸引液は、疾患より、上気道のコロニーを反映する可能性がある）ため、困難である。］

◎オーストラリアにおける小児病院の研究では、2020 年の呼吸器 RS ウイルス感染症のピークの時期（4 月～6 月）の呼吸器の RS ウイルス（A 及び B）の検出，気管支炎での入院，急性呼吸器病での救急部受診は、2015 年～2019 年の同時期と比較して、同時に頻度が減少していた。2020 年 4 月～6 月の呼吸器 RS ウイルスの検出は、2015 年～2019 年のデータの基礎傾向に基づく予測より 94.3%（SE 22.8）低かった（感染期 1 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 [1428]。

◎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 [1429]。
［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。］

---

[1428] P. N. Btitton, et al. COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus. Lancet Child Adolesc, September 18 (online), 2020.
[1429] P. K. Buehler, et al. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer dutation of ventilation in critically ill COVID-19 patients. Cell Rep Med,

**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 [1430]。

◎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）[1431]。

◎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/m²［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/m² を最低値として kg/m² 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/m² を超える高い kg/m² 当たり HR は若年層で認められ

---

[1430] D. A. Kass, et al. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. Lancet, April 30 (online), 2020.
[1431] C. Caussy, et al. Prevelence of obesity among adults inpatients with COVID-19 in France. Lancet Diabetes Endocrinol 2020. May 18 (online), 2020.

（BMI 23 kg/m² を超える kg/m² 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 [1432]。

## 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 [1433]。

◎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 m² 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

---

[1432] 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 Diabetes Endocrinol, April 28 (online), 2021.

[1433] 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.

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［7.6-8.9%］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）[1434]。

◎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 [1435]。

◎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

---

[1434] 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.
[1435] 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.

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症と重要臓器の悪化した傷害と相関していた [1436]。
［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 [1437]。
［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）[1438]。
［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、

---

[1436] Bo, Yu. et al. Insulin treatment is associated with increased mortality in patients with COVID-19. Cell Metabolism, November 23 (online), 2020.
[1437] 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.
[1438] 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.

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 [1439]。
［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。]

◎SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンは、心臓と腎臓に対して有意な防御的利益がある。この薬剤が、疾患急性期の機能不全の過程に影響することで、COVID-19 患者の臓器保護に役立つか否かを調べるために、少なくとも 1 つの心代謝的リスク因子（高血圧，2 型糖尿病，アテローム硬化性心血管疾患，心不全，慢性腎疾患）がある COVID-19 入院患者を対象とした国際的な無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相比較試験が行われた。スクリーニングの時点で、危機的病態の患者は除外された。患者は、1 対 1 で、ダパグリフロジン（毎日 10 mg を経口）と適合したプラセボの、30 日投与に無作為に割り付けられた。2 つの主要評価項目は、治療企図解析で調べられた。防御の階層的な組み合わせ結果（新たな、または悪化した臓器機能不全、または死亡までの時間）と回復の結果（30 日までの臨床状態の

[1439] 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.

変化）だった。安全性の評価項目は、少なくとも被験薬の 1 回投与を受けた患者での、重篤な有害事象と、薬剤中止に繋がった有害事象，関心のある有害事象だった。2020 年 4 月 22 日～2021 年 1 月 1 日に、1250 人の患者が無作為に、各群 625 人ずつで割り付けられた。回復の主要組み合わせ結果については、臓器不全または死亡は、ダパグリフロジン群で 70 人（11.2%），プラセボ群で 86 人（13.8%）に起こった（ハザード比 0.80［95%CI：0.58-1.10］，p=0.17）。回復の主要評価結果については、ダパグリフロジン群の 547 人の患者（87.5%）とプラセボ群の 532 人の患者（85.1%）が臨床状態が改善したが、統計学的に有意ではなかった（勝利比 1.09［0.97-1.22］，p=0.14）。ダパグリフロジン群では 41 例（6.6%）が死亡し、プラセボ群では 54 人（8.6%）が死亡した（HR 0.77［0.52-1.16］）。重篤な有害事象は、ダパグリフロジン群の 613 人の患者中 65 人（10.6%）で、プラセボ群の 616 人の患者中 82 人（13.3%）で起こった [1440]。

## 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）[1441]。

［自己免疫性リウマチ疾患患者は、一般人と比較して、COVID-19 に感染し易いと考えられる。］

◎イタリアにおけるリウマチ性疾患を持つ COVID-19 患者に関する単施設研究では、2 月 24 日～5 月 1 日のリウマチ・筋骨格系疾患患者 1,525 人のうち 117 人（8%）が COVID-19 に合致する症状を呈していた。65 人は検体検査で SARS-CoV-2 感染が確認されたが、52 人

---

[1440] M. N. Kosiborod, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalized with COVID-19 (DARE-19): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 9, 586-594, September 2021.
[1441] 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.

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 [1442]。

［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］; 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］;

---

[1442] 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.

RR 0.74［95%CI：0.67-0.83］）[1443]。

◎ニューヨークでの、自己免疫疾患の基礎疾患のある COVID-19 患者 86 例（PCR 検査確定例 59 例，強い疑い例 27 例）の前向き研究では、72%（62/86）が生物由来製剤やヤヌス・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 [1444]。
［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

---

[1443] 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.
[1444] R. Haberman, et al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory disease－Case series from New York. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.

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 [1445]。

◎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］, p=0.53）[1446]。
［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。］

---

[1445] 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.
[1446] 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.

◎全身性リウマチ疾患患者では COVID-19 による過剰炎症と呼吸不全のリスクが上昇しているかどうかを調べた、18 歳以上の PCR 検査で確認された COVID-19 入院患者を対象としたボストンの後ろ向きコホート研究では、全身性リウマチ疾患の患者と、比較のために 1 対 5 で適合させた患者とを電子的健康記録で同定した。症例の状態による各検査結果及び抽出した検査結果と、各患者の COVID-19 の転帰を比較した。6 つのドメインの組み合わせ（2 以上のスコアは過剰炎症を意味）である COVID-19 関連過剰炎症スコア（cHIS）を計算し、ロジスティック回帰法を用いて、過剰炎症と症例の状態による COVID-19 の転帰のオッズ比（ORs）を推計した。2020 年 1 月 30 日～7 月 7 日に入院した 57 人の全身性リウマチ疾患の患者と 232 人の適合対照者が同定され、リウマチ性疾患の 38 人（67%）と適合対照者の 158 人（68%）が女性だった。全身性リウマチ疾患の患者は、比較対照者より、好中球／リンパ球比（9.6［IQR：6.4-22.2］vs 7.8［4.5-16.5］，p=0.021），LDH 濃度（421 U/L［297-528］vs 345 AU/L［254-479］，p=0.044），クレアチニン濃度（1.2 mg/dL［0.9-2.0］vs 1.0 mg/dL［0.8-1.4］，p=0.014），血液尿素窒素濃度（31 mg/mL［15-61］vs 23 mg/dL［13-37］，p=0.033）のピークの中央値が高かったが、CRP 濃度の中央値に有意な違いは無かった（149.4 mg/L［76.4-275.3］vs 116.3 mg/L［58.8-225.9］，p=0.11）。全身性リウマチ性疾患の患者では、比較対照者より、cHIS の中央値のピークが高かった（3［1-5］vs 2［1-4］，p=0.013）。ピークの cHIS が 2 以上の全患者は cHIS ピークが 2 未満の患者よりも、ICU への入院（OR 3.45［95%CI：1.98-5.99］），人工呼吸（66.20［8.98-487.80］），在院死亡（16.37［4.75-56.38］）のオッズが高かった。補正解析では、全身性リウマチ性疾患の患者は、比較対照者よりも ICU への入院（2.08［1.09-3.96］）と人工呼吸（2.60［1.32-5.12］）の高いオッズであったが、在院死亡についてはそうではなかった（1.78［0.79-4.02］）。退院した患者の中では、再入院（1.08［0.37-3.16］）と 60 日以内の死亡（1.20［0.58-2.47］）のリスクは、患者と比較対照者で同様だった[1447]。

◎SLE（systemic lupus erythematossis）の患者について、COVID-19 に関連した症状または RT-PCR で確認された SARS-CoV-2 感染の既往の有無による、SARS-CoV-2 IgG 抗体を調べたニューヨーク市の 2 つのコホートからの SLE 患者を対象とした研究では、両コホートの患者は、商品として利用可能な免疫検査で、病院または外来患者の検査所を通じて SARS-CoV-2 IgG 抗体を検査した。関連施設から紹介された、または COVID-19 で入院した一方のコホートの患者では、経過観察での受診でのルチーンの検査の一部として SARS-CoV-2 IgG を検査した。329 人の SLE 患者が解析の対象となり、2020 年 4 月 29 日～2021 年 2 月 9 日に SARS-CoV-2 抗体検査を受けた。304 人（94%）は女性，91 人（28%）はヒスパニックだった。329 人の患者のうち、51 人（16%）で SARS-CoV-2 IgG 検査は陽性だ

---

[1447] T. Y.-T. Hsu, et al. Laboratory trends, hyperinflammation, and clinical outcomes for patients with systemic rheumatic disease admitted to hospital for COVID-19: a retrospective. Comparative cohort study. Lancet Rheumatol, May 28 (online), 2021.

った。抗体陽性の患者は、抗体陰性の患者よりも、よりヒスパニックが多かった（47%［24/51］対 24%［67/278］）。他の人口統計学的変量では，SLE に特異的な因子，免疫抑制剤の使用は SARS-CoV-2 の抗体陽性と相関していなかった。RT-PCR 検査で確認された既往のある 29 人の COVID-19 患者では、18（62%）が免疫抑制剤を用いていたが 29 人中 24 人（83%）の患者で SARS-CoV-2 IgG 抗体は検査陽性だった。COVID-19 の症状があったが、同時的な RT-PCR 検査では陰性だった 17 人の患者では、1 人（6%）に抗体応答を認めた。COVID-19 に関連した症状があったが RT-PCR 検査を受けなかった 26 人の患者では、6 人（23%）に抗体応答を認めた。初めは SARS-CoV-2 IgG 陽性だった 36 人の患者の中では、多くは連続して反応性を維持していた（10 週まで 88%，20 週まで 83%，30 週まで 80%）。確認された COVID-19 の 10 人の患者のうち 7 人で、疾患の発症から 30 週を超えて抗体陽性だった [1448]。

◎韓国の一般的健康検査記録に繋がる全国的コホートを用いた暴露主導（exposure-driven）の傾向スコア適合研究では、2020 年 1 月 1 日～5 月 30 日（COVID-19 パンデミック早期）に SARS-CoV-2 RT-PCR 検査を行い、韓国の国家健康保険サービスの健康検査結果を受け取った 20 歳を超える全ての韓国の患者を対象とした。自己免疫性炎症性リウマチ性疾患（炎症性関節炎または結合組織疾患）を ICD-10 のコードとの関係に基づいて定義し、少なくとも 1 年間に 2 つの訴えがある（外来患者または入院患者）場合とした。評価項目は、SARS-CoV-2 RT-PCR 検査陽性，重症 COVID-19（酸素療法の必要，ICU への入院，人工呼吸の適応，死亡），COVID-19 関連死亡だった。2020 年 1 月 1 日～5 月 30 日に、133,609 人の患者（70,050［52.4%］が女性，63,559［47.6%］が男性）が一般的健康調査を終え、SARS-CoV-2 の検査を受けた。4365（3.3%）が SARS-CoV-2 陽性で、8297 人（6.2%）が自己性免疫炎症性リウマチ性疾患と診断された。適合後、自己免疫性炎症性リウマチ性疾患の患者は、SARS-CoV-2 検査陽性（補正 OR 1.19［95%CI：1.03-1.40］，p=0.026），重症 COVID-19（1.26［1.02-1.59］，p=0.041），COVID-19 関連死亡（1.69［1.01-2.84］，p=0.046）の上昇した可能性が認められた。同様の結果は、結合組織疾患や炎症性関節炎の患者でも認められた。全身性副腎皮質ステロイドや疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の如何なる投与量も、COVID-19 関連の結果に影響しなかったが、高用量の全身性副腎皮質ステロイド（1 日当たり 10 mg 以上）の投与を受けている患者では SARS-CoV-2 検査陽性（補正 OR 1.47［95%CI：1.05-2.03］，p=0.022），重症 COVID-19（1.76［1.06-2.96］，p=0.031），COVID-19 関連死亡（3.34［1.23-8.90］，p=0.017）の上昇した可能性が認められた [1449]。

---

[1448] A. Saxena, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 IgG antibody reactivity in patients with systemic lupus erythematousus: analysis of multi-racial and multi-ethnic cohort. Lancet Rheumatol, May 27 (online), 2021.

[1449] Y. H. Shin, Autoimmune inflammatory rheumatic diseases and COVID-19 outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. Lancet Rheumatol, June 18 (online), 2021,

## 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[1450]。

| | 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<br>(173) | 181<br>(132) | 122<br>(91) | 200<br>(154) | 143<br>(117) |

◎ニューヨークの 2 つの病院で 3 月 22 日～4 月 21 日に入院した妊婦の鼻腔咽頭検体の 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

[1450] R. K. Wadhera, Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York City boroughs. JAMA, April 29 (online), 2020.

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 [1451]。
［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 [1452]。

◎パンデミック早期には、米国の刑務所の刑務所の症例と死亡が国民の率を大きく超えていたため、刑務所では、その後、社会的接触の制限，個人の防御器具の配布，囚人の解放の促進などの COVID-19 の拡散を抑制するための幾つかの方針を採った。パンデミックの最初の 52 週間の米国の連邦及び州の刑務所の COVID-19 症例と死亡を調べ、米国の全体の人口の率と比較した研究では、2020 年 4 月 5 日～2021 年 4 月 3 日の全 50 州と連邦の刑務所の COVID-19 症例と死亡の数をデータベースから集め、刑務所の COVID-19 の率を計算するため、2020 年 1 月 1 日，7 月 1 日，12 月 30 日，2021 年 3 月 31 日の Vera 研究所の報告する全刑務所人口データを用いた。毎週の刑務所の人口を観察された日付間の線に線形の挿入を行うことによって見積もった。比較のために、2 ヶ月の報告の遅れを許容して、CDC によって報告される症例と死亡数を用いて米国の人口の COVID-19 の率を計算した。米国の人口データは 2019 年の国勢調査から得た。刑務所の人口と米国の人口について、毎

---

[1451] 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.
[1452] B. Saloner, et al. COVID-19 cases and deaths in federal and state prisons. JAMA, 324, 6, 602-603, 2020.

週と累積の両方の発生率と標準化した死亡率を計算した。毎週の刑務所の割合は、該当する週の拘禁された人口を用いて計算し、累積の割合は、52 週の平均人口規模を用いて計算した。標準化死亡率を計算し、直接の標準化を年齢と性で補正した。2021 年 4 月 3 日までに 394,066 人の COVID-19 症例と 2555 の COVID-19 による死亡が、米国の刑務所人口で報告された。100,000 人当たりの累積発生率は刑務所人口では 30,780 人で、米国の人口では 9350 人で、米国に対する刑務所の累積発生比率は 3.3（95%CI：3.3-3.3）だった。100,000 人当たりの標準化死亡率は、刑務所人口では 199.6 死亡，米国の人口では 80.9 死亡で、米国に対する刑務所の標準化累積死亡率比は 2.5（95%CI：2.3-2.7）だった。刑務所人口の週毎の発生率は 2020 年 12 月 13 日の週の間にピークとなり、100,000 人当たり 2327 の新たな症例が発生した。標準化死亡率は 2021 年 1 月 3 日の週の間にピークとなり、100,000 人当たり 9.6 の新たな死亡が発生した。これらの週では、米国に対する刑務所の発生率比は 5.0（95%CI：5.0-5.1）で、標準化死亡率比は 2.7（1.9-3.8）だった [1453]。

☆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 [1454]。
［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。］

◎The Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children (WIC) は貧困の女性と子供の鍵となる栄養サポート源である。WIC の便益は、現在、WIC が認めた食料と飲料を買うための電子的便益送付（EBT）デビットカードで発行されている。2021 年 7 月の時点で、9 州では WIC の受益者にこれらのカードを郵送または WIC 事務所で対面で渡すことを要求している（オフライン）。他の州では、EBT に自動的に遠隔で補充される（オンライン）。COVID-19 パンデミックによる対面接触のリスク，メールの遅れ，増加した社会経済的圧力のため、オフラインでの便益の補充は、便益が最も必要な時に WIC の活用を制限した可能性がある。フィラデルフィアの研究者は、WIC への参加がパンデミッ

---

[1453] Marquez, et al. COVID-19 incidence and mortality in federal and state prisons compared with the US population, April 5, 2020, to April3, 2021. JAMA, October 6 (online), 2021.
[1454] G. E. Mena, et al. Socioeconomic status determins COVID-19 incidence and related mortality in Santiago, Chile. Science, April 27 (first release), 2021.

ク前後で、オフラインとオンラインで差があるか否かを調べた。主要評価項目は、2019 年 1 月～2021 年 1 月の各州の月毎の WIC 参加者数だった。オフライン vs オンラインの電子的便益送付（EBT）は WIC EBT のレポートで確認された。改ざんの検査のために、Supplemental Nutrition Assistance Program（SNAP）の参加者の異なる傾向を調べた。SNAP は、全州で遠隔で低所得の世帯に食料便益を補充するプログラムである。2 州のオフラインの州を含む 10 州は、紙のクーポン券から EBT へパンデミック中に移行していて、対象から除外した。最終の対象は 40 州（7 州はオフラインでの便益補充を要求，33 州はオンラインで）だった。オンラインとオフラインの状態は、同様のベースラインの貧困と失業率で、また、パンデミック中の失業率も同様だった。パンデミック前に、これらの州横断的に、WIC 参加者に異なる傾向の統計学的所見は無かった（$\beta$=0.0002. p=0.91）。パンデミック前に、受益者数はオフラインの州で 1,275,631 人，オンラインの州で 4,018,835 だった。パンデミックの間に、受益者の平均数はオフラインの州では 1,219,090 人に減少し（-4.43%）、オンラインの州では 4,158,981 人に増えた（3.49%）。補正差異－差異モデルでは、オフラインでの便益補充を行っている州では、オンラインの州に比べて、参加の相対的な減少が認められた（-9.33%［95%CI：-14.35--4.31］，p<0.01）。オフラインの州で、SNAP 参加者には有意な相対的変化は認められなかった（差異 1.58%［-2.43-5.59］，p=0.44）[1455]。

○日本の全 47 都道府県（全人口 1 億 262 万人）を対象とした COVID-19 症例と死亡数（2021 年 2 月 13 日まで）と人口と社会経済学的データを集めたハーバード大学の領域横断的研究では、2021 年 2 月 13 日の時点で、全部で 412,126 例の確認された COVID-19 症例と 6910 の死亡が報告されていた。補正した発生率と死亡率の相対比（RRs）の上昇が、最も社会的に有利な県（5 分位の 5 番目）と比較して、最も世帯所得の低い県（5 分位の 1 番目）（発生率 RR 1.45［95%CI：1.43-1.48］，死亡率 RR 1.81［1.59-2.07］），公的扶助を受けている人口の割合が最も高い県（1.55［1.52-1.58］，1.51［1.35-1.69］），最も高い失業率の県（1.56［1.53-1.59］，1.85［1.65-2.09］），小売業の従事者の割合が最も多い県（1.36［1.34-1.38］，1.45［1.31-1.61］），運送と郵便の従業者の割合が最も多い県（1.61［1.57-1.64］，2.55［2.21-2.94］），飲食業の従業者が最も多い県では（2.61［2.54-2.68］，4.17［3.48-5.03］），最も世帯人員が多い県（1.35［1.31-1.38］，1.04［0.87-1.24］），最も高い喫煙率の県（1.63［1.60-1.66］，1.54［1.33-1.78］），最も肥満率が高い県（0.93［0.91-0.95］，1.17［1.01-1.34］）で認められた。交絡の可能性のある変量の中で、最も高い喫煙率（RR 1.54［1.33-1.78］）と肥満率（1.17［1.01-1.34］）が、県レベルの共変数と他の社会経済的変量で補正後も、高い死亡率の RRs と相関していた[1456]。

---

[1455] A. Vasan, et al. Association of remote vs in-person benefit delivery with WIC participation during the COVID-19 pandemic. JAMA, August 20 (online), 2021.
[1456] Y. Yoshikawa, et al. Associations of socioeconomic characteristics with disparities in COVID-19 outcomes in Japan. JAMA Network Open, 4, 7, e2117060, July 14, 2021.

**Ｆ．感染第１波と第２波以後**

☆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 [1457]。

☆北京における 2020 年 6 月～7 月の COVID-19 第 2 波の経過に関する報告では、北京における 56 日間連続の局所感染の無かった日の後、6 月 11 日に、頭痛，発熱，胸部 CT での浸潤影があり、感染者接触も旅行歴も無い 50 代男性で最初の新たな COVID-19 が診断された。同日、流行発生の警告が発せられた。最初の 2 例の確定例は、北京新発地青果市場に疫学的繋がりがあり、前半の 14 日間は他の場所，人，事例は多くはなかった。その市場は 6 月 12 日に閉鎖された。全市場労働者，最近の訪問者，症例の濃厚接触者，近隣の共同体の住民が RT-PCR 検査を活発に受けた。335 例の確定例が診断され、他の無症状感染者の 33 人も同定された。全員が隔離され、北京病院で治療を受けた。最初の発症（6 月 4 日）から最初の確定例の診断と流行発生の警告までの期間は 7 日で、共同体封じ込め方策は 24 時間以内に開始された。93 人（27.8%）は診断時に発症前だった。隔離され治療された 368 人の中で、272 人（73.9%）は市場への疫学的繋がりがあった。169 人（46%）は市場労働者，103 人（28%）は訪問者だった。残りの 96 人（26%）は他の症例の濃厚接触者だった。

---

[1457] 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.

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 [1458]。

◎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 [1459]。
［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。］

◎米国の 14 州 99 カウンティの COVID-19 関連入院調査ネットワークにおける 2020 年 3 月 1 日～12 月 31 日の検査で確認された COVID-19 で入院した 18 歳以上の米国成人を対象とした臨床傾向に関する研究では、116,743 人の COVID-19 による入院成人のうち、年齢の中央値は 62 歳，50.7%が男性で、40.8%は非ヒスパニック系白人だった。月毎の入院率（人口 100,000 人当たり 105.3），ICU への入室（人口 100,000 人当たり 20.2），死亡（人口 100,000 人当たり 11.7）は 2020 年 12 月にピークとなった。3 つの結果は全て 65 歳以上の成人，男性，ヒスパニックまたは非ヒスパニック系黒人で最も高かった。18,508 人の入院した成人の中で、レムデシビルと全身副腎皮質ステロイドの使用は 3 月には、それぞれ 1.7%及び 18.9%だったが、12 月には、それぞれ 53.8%及び 74.2%となった。ICU 入室，人工呼吸器，昇圧剤の使用の頻度は、3 月（それぞれ 37.8%，27.8%，22.7%）から 12 月（それぞれ 20.5%，12.3%，12.8%）へ減少した。非侵襲的呼吸補助の使用は 3 月から 12 月へ増加した [1460]。

## G．その他

---

[1458] Z. Wu, et al. Time course of a second outbreak of COVID-19 in Beijing, China, June-July 2020. JAMA, August 24 (online), 2020.
[1459] M. Monod, et al. Age groups that sustain resurging COVID-19 epidemics in the United States. Science, February 2 (first release), 2021.
[1460] S. Garg, et al. Clinical trends among US adults hospitalized with COVID-19, March to December 2020. Ann Int Med, August 10 (online), 2021.

☆感染症の早期検出は、伝播を減少させ、早期の介入を促進するために必須である。米国の研究者は、早期の感染と関連した異所性の生理学的・活動性シグナル（心拍と歩行）を検出するリアル・タイムのスマート・ウオッチに基づく警告システムを構築し、前向き研究において、このシステムを開始した。3318 人のコホートでは、84 人は SARS-CoV-2 に感染したが、このシステムは前症候性及び無症候性の SARS-CoV-2 感染を 67 人（80%）について、警告を生成した。前症候性シグナルは、発症前の中央値 3 日で観察された。参加者から提供された詳細な調査応答の研究では、他の呼吸器感染症や、ストレス，アルコール消費，旅行などの感染と相関していない事象も、ずっと少ない頻度ではあるが（COVID-19 では 1 人当たり 3.42 警告日であるのい対し、1.15 警告日）、警告の契機となることがあった[1461]。［オンライン検出アルゴリズム・システムによるスマート・ウオッチの警告の分析は、症例の高い割合で、SARS-CoV-2 感染の事前の警告を提供する。リアル・タイム警告システムは、感染や他のストレス因子の早期の検出に用いることができ、多数の使用者に規模拡大できるオープン・ソース・プラットフォームにおいて使用できる。］

☆パンデミック第 1 波の間に英国における急性及び長期の NHS 病院施設における院内感染の程度を調べた研究では、ISARIC WHO CCK-UK 研究に参加している英国の病院における 2020 年 8 月より前に発症した COVID-19 の記録を調べた。入院日と発症日の組み合わせ，SARS-CoV-2 の既知の潜伏期に基づく推定感染日を用いて、院内感染を起こした患者を同定した。個々の患者での潜伏期に不確実性があるため、患者の感染データを補完して、感染前に入院した患者を院内感染とした。推計値と信頼区間を生成するために多数回の補完を行った。英国の 314 病院における COVID-19 患者の 11.3%（95%CI：11.1-11.6）が入院後に感染したと推計された。この割合は、入院のピークのずっと後である 2020 年 5 月半ばまでには、少なくとも 15.8%（15.8-19.6）に上昇していた。院内感染を同定するために入院後少なくとも 14 日の発症という著しく保守的な閾値を用いると、COVID-19 の全患者の 6.8%（6.7-7.0）は院内感染で、ピークは 5 月中旬に院内感染した患者の 8.2%だった。病院トラスト間と提供するケアの態様によって、院内感染の割合には顕著な不均一性が認められた。急性及び一般的ケアを提供している病院（9.7%［95%CI：9.4-9.9］）では、居住者共同体ケア病院（61.9%［56.4-68.0］）及び精神病院（67.5%［60.1-75.8］）と比較して、院内感染の割合は低く、ケア・ホームで見られた感染を反映していた。2020 年 8 月 1 日より前に入院した 82,6124 人の患者の中で、5699 人～11,862 人の患者が入院期間に感染したと推計した。入院中に感染したが発症前に退院した患者や、入院前に他のヘルスケア訪問中に感染した患者のデータが同定されていないため、過小評価していると考えられる[1462]。

---

[1461] A. Alavi, et al. Real-time alerting system for COVID-19 and other stress events using wearable data. Nat Med, November 29 (online), 2021.
[1462] J. M. Read, et al. Hospital-acquired SARS-CoV-2 infection in the UK's first COVID-19 pandemic wave. Lancet, August 12 (online), 2021.

○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］） | | 37.2℃［0.7］ | 37.1℃［0.8］ |
| 重症低カリウム血症群との差（95%CI） | 37.6℃［0.9］ | 0.4℃（0.2-0.6）<br>p=0.02 | 0.5℃（0.3-0.7）<br>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[1463]。

［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）。

---

[1463] 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.

COVID-19 患者のコルチゾールの中央値は 619 nmol/L（IQR：456-833）で、非 COVID-19 患者では 519 nmol/L（IQR：378-684）だった（p<0.0001）。比例ハザード回帰法による COVID-19 患者の単変量解析では、75 歳以上の年齢は急性期死亡のリスクが最も高く、75 歳未満の年齢は急性期死亡の相対リスクの低下と相関した。糖尿病，高血圧，既診断のがん，慢性腎疾患，心血管疾患の存在は、急性期死亡と有意に相関した。コルチゾール，CRP，好中球/リンパ球比，クレアチニンの上昇は、急性期死亡の予測因子だった。多変量解析では、年齢，併存疾患，検査値で補正後に、コルチゾール濃度が 2 倍になると、死亡の危険が 42%増加した。至適カットオフ値を選んだ場合、ベースラインのコルチゾール濃度が 744 nmol/L 以下（268 人［67%］）の COVID-19 患者では、生存期間の中央値が 36 日（95%CI：24-無決定）だったのに対し、744 nmol/L を超える COVID-19 患者（135 人［33%］）では 15 日（10-36）だった（p<0.0001, log-rank test）[1464]。
［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 [1465]。
［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。］

---

[1464] T. Tan, et al. Association between high serum total cortisol concentration and mortality from COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol, June 18 (online), 2020.
[1465] 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.

◎低ビタミン D 血症が SARS-CoV-2 感染のリスク因子であるか、低ビタミン D 血症が COVID-19 の臨床経過の悪化に影響するかを調べたイタリアの研究者の体系的レビューとメタ解析では、2019 年 1 月～2021 年 1 月のデータベースを広範に検索し、データを抽出した。SARS-CoV-2 陽性または陰性の患者，軽症または重症 COVID-19 の患者，死亡または退院した患者における 25-ヒドロキシ・コレカルシフェロール［25（OH）D］の血清レベルの違いを評価している観察コホート，領域横断，症例対照研究を対象とした。最後に、25（OH）D が<20 ng/ml で定義されるビタミン D 欠乏症（VDD）の患者の重症または死亡を起こすリスクを評価している研究も対象とした。662 の記録のうち、30 の論文がクライテリアに合致し、メタ解析の対象となった。25（OH）D の血清レベルは、SARS-CoV-2 に感染した患者で、陰性の人より有意に低かった（平均差異［MD］-3.99［95%CI：-5.34--2.64］，p<0.00001，$I^2$=95%）。更に、25（OH）D の血清レベルは重症患者（MD -6.88［-9.74--0.43］，p<0.00001，$I^2$=98%）と COVID-19 で死亡した患者（MD -8.01［-12.50--3.51］，p<0.0005，$I^2$=86%）で有意に低かった。最後に、VDD の患者は重症となる上昇したリスクがあったが（OR 4.58［2.24-9.35］，p<0.0001，$I^2$=84%）、致死的結果の上昇したリスクは認められなかった（OR 4.92［0.83-29.31］，p=0.08，$I^2$=94%）[1466]。
［対象とした研究は、患者標本の異なる登録クライテリア（年齢，BMI，民族，基礎疾患），彼らの生活している国，血清 25（OH）D レベルに影響する全因子，COVID-19 の重症度を定義する異なるクライテリアのために、大きな不均一性があった。更に、これらの研究の研究的な本質のために、25（OH）D が急性炎症のマーカーであることを考えても、原因と結果の関係を確立することが出来なかった。ビタミン D を用いた治療は SARS-CoV-2 感染の予防や COVID-19 患者の管理に考慮され得るが、仮説の証明には更なる研究が必要である。］

◎低いビタミン D のレベルが SARS-CoV-2 の抗体陽性率（感染の既往の指標）と相関するか否かを労働年齢の成人で調査した米国のコホート研究では、2020 年 8 月～11 月に毎年の雇用主助成健康スクリーニング調査の一部として SARS-CoV-2 IgG 抗体を調べるために選択された被用者と配偶者を調べた。このプログラムは、普通に調べられる人口統計学的，生体測定，臨床検査項目が含まれ、その中に全ビタミン D の測定もあった。ベースライン（パンデミック前）のビタミン D レベルと可能性のある交絡因子は前年（2019 年 7 月～2020 年 1 月）のスクリーニング結果から得られた。データ解析は 2020 年 12 月～2021 年 3 月に行われた。低い血清 25 水酸化ビタミン D レベルは、20 ng/ml 未満または 30 ng/ml 未満のどちらかと定義された。主要評価項目は、米国 FDA が緊急使用許可を認めた検査で測定した抗体陽性率だった。SARS-CoV-2 抗体陽性率とビタミン D レベルを多変量ロジスティッ

---

[1466] A. Crafa, et al. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. EClinMed, 37, 100976, July 1, 2021.

ク回帰解析と傾向スコア解析で調べた。研究対象となった 18,148 人は、2020 年に SARS-CoV-2 IgG 検査とパンデミック前とパンデミック期間のビタミン D レベルの検査結果があった。年齢の中央値（IQR）は 47 歳（37-56）で、12,170 人（67.1%）が女性，900 人（5.0%）が抗体陽性で、パンデミック前に 4498 人（24.8%）はビタミン D レベルが 20 ng/mL 未満，10,876 人（59.9%）は 30 ng/mL 未満だった。年齢，性，人種／民族，教育，BMI，血圧，喫煙状態，地理的場所を補正した後の多変量モデルでは、SARS-CoV-2 抗体陽性はビタミン D レベルがパンデミック前に 20 ng/mL 未満（OR 1.04［95%CI：0.88-1.22］）ともパンデミック中に 20 ng/mL 未満（0.93［0.79-1.09］）とも相関しておらず、また、パンデミック前に 30 ng/mL 未満（OR 1.09［0.93-1.27］）とも、パンデミック中に 30 ng/mL 未満（1.05［0.91-1.23］）とも相関していなかった。傾向スコア解析でも、同様の結果だった。SARS-CoV-2 抗体陽性は、肥満（OR 1.26［1.08-1.46］），大学の学位を持たない（1.40［1.21-1.62］），アジア人（1.46［1.3-1.87］），黒人（2.74［2.25-3.34］），ヒスパニック（2.65［2.15-3.27］），アメリカ系インディアンまたはアラスカ先住民及びハワイ先住民または他の太平洋諸島人（2.01［1.54-2.62］）と相関していて、高血圧（0.82［0.70-0.96］），喫煙（0.60［0.47-0.78］），US 北西部（0.75［0.62-0.92］），西部（0.54［0.44-0.67］）と逆相関していた[1467]。

○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 |
| 50 歳未満 | 1% | 341 | 8% | 65 | 5.25 |
| 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 |

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

[1467] Y. Li, et al. Assessment of the association of Vitamin D level with SARS-CoV-2 seropositivity among working-age adults. JAMA Network Open, 4, 5, e2111634, May 19, 2021.

[1468]。

◎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 [1469]。

◎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）[1470]。

［リンパ節腫大の有病率は、文献的推定値の 3 倍で、COVID-19 の“非典型的でない”特徴と考えられる。］

☆2020 年に高強度ケア病室（HICU）に入院した COVID-19 患者 93 人（HICU-20）と 2019 年の HICU に入院した非 COVID-19 患者 101 人（HICU-19）、及び低強度ケア病室（LICU）に入院した COVID-19 患者 52 人（LICU-20）の甲状腺機能を比較したイタリアの研究では、HICU-20 群では 85 人の患者の中で 13 人（15%）が甲状腺中毒症だったが、HICU-19 群では 78 人中 1 人（1%）で（p=0.002）、LICU 群では 41 人中 1 人（2%）だった（p=0.025）。COVID-19 で甲状腺中毒症のあった 14 人では、男が多かった（男 9 人［64%］，女 5 人［36%］；p=0.017）。HICU-20 群では、HICU-19 群と LICU-20 群に比較し TSH（thyroid stimulating hormone）濃度が低かった（p=0.018）。血清非結合・サイロキシン（free $T_4$）

---

[1468] 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.
[1469] X. Valette, et al. Mediastinal lymphadenopathy in patients with severe COVID-19. Lancet Infect Dis, April 21 (online), 2020.
[1470] F. Sardanelli, et al. Association of mediastinal lymphadenopathy with COVID-19 prognosis. Lancet Infect Dis, June 19 (online), 2020.

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 [1471]。

［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

[1471] L. Muller, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. Lancet Diabetes Endocrinol, June 30 (online), 2020.

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 [1472]。

◎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

[1472] 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).

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 [1473]。
［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 型インターフェロン症によるものと考えられた [1474]。

☆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

---

[1473] N. Huang, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. Nature Med, March 26 (online), 2021.
[1474] 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.

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[1475]。
［喫煙者が SARS-CoV-2 に罹り易い理由の一部を説明している。ACE2 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。］

◎イングランドにおいて学習障害と COVID-19 による入院と死亡のリスクの間の相関を調べた研究では、イングランドの一般家庭医のデータに登録された 1700 万人以上の患者のデータを用いた。成人（16～105 歳）と子供（<16 歳）の 2 つのコホートを対象としていて、第 1 波は 2020 年 3 月 1 日の時点で登録されていて、8 月 31 日まで経過観察され、第 2 波は 2020 年 9 月 1 日に登録され、2021 年 2 月 8 日まで経過観察された。主たる研究群は一般実践学習障害の人から成り、サブグループには、深刻なまたは重症の学習障害のある人と定義された。ダウン症の人と脳麻痺の人（彼らが学習障害があるか否かにかかわらず）は同定された。第 1 波では、16 歳以上の 14,312,023 人が対象となり、90,307 人（0.63%）が学習障害登録されていた。登録されている成人のうち 538 人（0.6%）の COVID-19 関連の入院があり、222 人（0.25%）の COVID-19 関連死と 602（0.7%）の COVID-19 非関連死があった。登録されていない成人では、29,781 人（0.2%）の COVID-19 入院があり、13,737（0.1%）の COVID-19 関連死と 69,837（0.5%）の非 COVID-19 死亡があった。第 1 波の学習障害登録されている成人のハザード比（年齢, 性, 民族, 地理的位置で補正）は、COVID-19 関連の入院について 5.3（95%CI：4.9-5.8），COVID-19 関連死について 8.2（7.2-9.4）だった。第 2 波は同様の推計だった。相関は、深刻なまたは重症の学習障害のある人と定義された人と施設でケアされている人でより強かった。両波について、ダウン症と脳麻痺は、COVID-19 関連の入院と COVID-19 関連死について増加したハザードと相関し、ダウン症の程度がより大きかった。非 COVID-19 死亡についてのハザード比も、より弱い相関ではあるが、同様のパターンだった。同様の相対リスクの上昇が小児でも認められたが、COVID-19 関連の死亡と入院は稀で、小児での低い事象の率を反映していた[1476]。
［学習障害を持つ人では、CIVID-19 でない原因による死亡の上昇したリスクに加えて、そ

---

[1475] 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, 53, 5, 514-529.E3, June 8, 2020.
[1476] E. J. Williamson, et al. Risk of covid-19 hospital admission and death for people with learning disability: population based cohort study using the OpenSAFELY platform. BMJ 2021;374:n1592, July 14 (online), 2021.

の上に、COVID-19 関連入院と COVID-19 による死亡の著しく上昇したリスクがある。]

◎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 [1477]。

○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 [1478]。

○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

---

[1477] 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.
[1478] 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.

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 [1479]。
［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。］

○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 [1480]。
［*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。］

○誕生日は、COVID-19 拡散における小さな社会的集合の役割の可能性を経験的に定量化する機会になる。世帯内において誕生日後に COVID-19 の割合が増えるか否かを調べ、小規模な社会的な集合と SARS-CoV-2 伝播の間の関係を調べた米国の領域横断的研究では、2020 年 1 月 1 日～11 月 8 日の私的保険に加入している 290 万の米国の世帯からの国家全体のデータを用い、前の 2 週間に誕生日があったか無かったかで世帯間の COVID-19 感染を比較し、その週のカウンティ・レベルでの COVID-19 の発生率によって階層化し、世帯規模と週とカウンティの両方に特異的な差異で補正した。また、誕生日に関係する感染率が、誕生日のタイプ（子供 vs 成人の誕生日，または 50 歳の誕生日のようなマイルストーンの

---

[1479] 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.
[1480] J. Bizzotto, et al. SARS-CoV-2 infection boosts *MX1* antiviral effector in COVID-19 patients. iScience, September 23 (online), 2020.

誕生日），カウンティ・レベルの各週の土曜日の降雨量（集合を室内にする可能性），カウンティの政治的傾向，州の外出自粛政策によって、どのように異なるかを比較した。研究対象の 290 万世帯のうち、COVID-19 の発生率が最も高い 10 分位のカウンティでは、前の 2 週間に誕生日があった世帯では、前の 2 週間に誕生日が無かった世帯と比較して、10,000 人当たり 8.6（95%CI：6.6-10.7）多い診断数で、カウンティ・レベルの診断率である 10,000 人当たり 27.8 を超えて 31%の相対的増加であったが、一方、5 番目の 10 分位（10 分位はしたから数える）では、10,000 人当たり 0.9（95%CI：0.6-1.3）多い診断数だった（相互作用について p＜0.001）。10 番目の 10 分位の世帯は、子供の誕生日後 10,000 人当たり 15.8（95%CI：11.7-19.9）の COVID-19 の診断の増加があったのに対し、成人の誕生日のあった世帯では 10,000 人当たり 5.8 の増加（95%CI：3.7-7.9）だった（相互作用の検定で p<0.001）。マイルストーンの誕生日，カンティの政治的傾向，降雨量，外出自粛政策で違いは認められなかった [1481]。

［社会的な集合とお祝いに相当すると考えられる誕生日は、高い COVID-19 発生率のカウンティにおいて、世帯内での COVID-19 の診断の増加と相関していた。］

[1481] C. M. Whaley, et al. Assessing the association between social gatherings and COVID-19 risk using birthdays. JAMA Intern Med, 181, 8, 1090-1099, June 21, 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 [1482]。

☆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）[1483]。

☆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%

---

[1482] O. D. Filippo, et al. Reduced rate of hospital admission for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med, 383, 88-89, July 2, 2020.
[1483] E. Baldi, et al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med, 383, 496-498, 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）[1484]。

◎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 [1485]。
［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

---

[1484] 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, 5, 10, 1154-1163, 2020.
[1485] 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, 5, 8, E437-E443, August 1, 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 [1486]。
［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 [1487]。

☆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

---

[1486] M. M. Mafham, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndrome in England, Lancet, 396, 10248, 381-389, August 8, 2020.
[1487] J. L. Holmes, et al. Emergency ambulance service for heart attack and stroke during UK's COVID-19 lockdown. Lancet, 395, 10237, E93-E94, May 23, 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］）[1488]。
［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 [1489]。

☆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 [1490]。

---

[1488] 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.
[1489] 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.
[1490] 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 [1491]。

◎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 [1492]。

☆北カリフォルニアの 450 万人以上に包括的ケアを提供している 21 の医療センターと 255 の診療所による大規模統合的医療システムである KPNC（成員の年齢，性，人種と民族，社会経済的状態は、地域的及び州全体を高度に代表している）のデータを用い、米国における COVID-19 の 3 つの急増期（2020 年の春 8～15 週，夏 23～30 週，冬 42～52 週）における急性心筋梗塞（AMI）による入院と、救急医療を求める患者の意思で測定した虚血性脳疾患疑いの変化を評価した研究では、2019 年 1 月 22 日～2021 年 1 月 18 日に KPNC の施

---

JAMA Inten Med, September 28 (online), 2020.

[1491] 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.

[1492] 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.

設を受診した成人会員の AMI での入院または急性虚血性脳疾患疑い（“卒中アラート”）の週当たりの発生率を調べた。2020 年 1 月 21 日～2021 年 1 月 18 日の 183,928,759 人週の中で、COVID-19 の急増の間、週当たりの AMI 入院率は 41%（100,000 人週当たりの発生率 1.66［95%CI：1.29-2.14］対 2.82［2.32-3.44］，第 11 週について 2020 年対 2019 年 p=0.001）まで低下したが（8～15 週について発生率比［IRR］0.66［95%CI：0.59-0.74］，p<0.01）、16 週～19 週には 2019 年の割合に戻った（0.87［0.75-1.01］，p=0.07）。同様に、卒中アラートの春の急増期中に低下したが（IRR 0.72［95%CI：0.65-0.79］，p<0.001）、16～19 週には戻った（IRR 0,89［0.78-1.02］，p=0.10）。COVID-19 入院の大きな増加にもかかわらず、夏の COVID-19 の急増期（IRR 0.99［95%CI：0.89-1.10］，p=0.65）または冬の急増期（IRR 0.94［0.86-1.03］，p=0.20）の間は AMI の有意な減少は認められなかった。卒中アラートの統計学的に有意な減少が夏の COVID-19 の急増期の間に認められたが（IRR 0.87［95%CI：0.79-0.96］，p=0.006）、冬の急増期の間には卒中アラートの低下は認められなかった（IRR 1.08［0.99-1.17］，p=0.07）[1493]。

（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）[1494]。

☆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

---

[1493] M. D. Solomon, et al. Changes in patients of hospital visits for acute myocardial infarction or ischemic stroke during COVID-19 surges. JAMA, 326, 1, 82-84, 2021.
[1494] 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.

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 [1495]。

［診断遅滞に対処するための適切な付加的容量は、受診の遅れで予測される死亡に加わる診断の遅れの結果として生じる死亡を最小化する。遅れが大きな生存年の損失につながる患者グループの優先は、がん患者の死亡数の集積を緩和するための方策として正当化される。］

☆ロンドン大学では、15-84 歳で、2010 年 1 月 1 日～2010 年 12 月 31 日に乳がん，大腸直腸がん，食道がんと診断された患者（2014 年 12 月 31 日まで経過観察）と 2012 年 1 月 1 日～2012 年 12 月 31 日に肺がんと診断された患者（2015 年 12 月 31 日まで経過観察）のデータを用いて全国的な人口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-

[1495] 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.

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 [1496]。
［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、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 [1497]。

（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

---

[1496] 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.
[1497] 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, 3, 8, e2017267, August 4, 2020.

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[1498]。［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

[1498] S. H. Woolf, et al. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March-April 2020. JAMA, July 1 (online), 2020.

[1499]。

☆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 [1500]

☆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

---

[1499] S. H. Woolf, et al. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March-July 2020. JAMA, October 12 (online), 2020.
[1500] 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.

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。[1501]

［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。］

☆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－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－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－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[1502]。

［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

---

[1501] 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.
[1502] M. Joy, et al. Excess mortality from COVID-19 in an English sentinel network population. Lancet Infect Dis, August 4 (online), 2020.

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 [1503]。
［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。]

☆ブラジルは、COVID-19 で酷く影響を受けた。米国とブラジルの研究者は、2020 年と 2021 年の 1 月～4 月に報告されている全死亡のデータを用いて、州横断的に死亡者数を測定し比較した。2020 年の生誕時の平均余命（$e_0$）は 1.3 年低下していて、2014 年以来の死亡レベルだった。2020 年の 65 歳時の（$e_{65}$）平均余命の低下は 0.9 歳で、2012 年のレベルに戻っていた。低下は男性でより大きく、$e_0$ における女性—男性の差が 9.1 拡がっていた。州の間では、アマゾンは e0 における 2000 年からの改善の 60.4%を失った。2021 年の最初の 4 ヶ

[1503] S. Kung, et al. Reduced mortality in New Zealand during the COVID19 pandemic. Lancet, December 14 (online), 2020.

月では、COVID-19 による死亡は、全ての 2020 年の数字の 107%を表していた。COVID-19 が無い場合には、死亡率が 2019 年の全死因死亡率に等しかったと仮定した場合、2021 年の COVID-19 による死亡は、既に 2021 において $e_0$ を 1.8 歳低下させていて、同様の仮定をした場合の 2020 年について見積もられた低下よりも、僅かに大きかった [1504]。

☆高所得の 29 ヵ国（オーストリア，ベルギー，チェコ共和国，デンマーク，イングランドとウェールズ，エストニア，フィンランド，フランス，ドイツ，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，イタリア，ラトビア，リトアニア，オランダ，ニュージーランド，北アイルランド，ノルウェー，ポーランド，ポルトガル，スコットランド，スロヴァキア，スロヴェニア，韓国，スペイン，スウェーデン，スイス，米国）における、COVID-19 パンデミックによる 2020 年の死亡率への直接・関節の影響を推計した研究では、2016 年～2020 年の死亡データベースのデータを用いた。一時的な傾向と死亡率の季節性の変動を考慮した過分散ポワッソン回帰モデルを用いて、性と年齢（0-14 歳，15-64 歳，65-74 歳，75-84 歳，85 歳以上）による 2020 年における週毎の超過死亡（観察された死亡数とモデルで予測された期待死亡数の差）の推計が主要な評価項目だった。解析された 29 の高所得国では、2020 年に 979,000（95%CI : 954,000-1,001,000）の推計された超過死亡が起こっていた。ニュージーランド，ノルウェイ，デンマークを除く全ての国で 2020 年に超過死亡が認められた。超過死亡の絶対数が最も多い 5 ヵ国は米国（458,000［454,000-461,000］），イタリア（89,100［87,500-90,700］），イングランドとウェールズ（85,400［83,900-86,800］），スペイン（84,100［82,800-85,300］），ポーランド（60,100［58,800-61,300］）だった。ニュージーランドでは、期待されるよりも少ない全体の死亡だった（-2500［-2900--2100］）。多くの国で、推計された超過死亡数は、報告された COVID-19 による死亡数を実質的に超えていた。男性で最も超過死亡率（100,000 人当たり）が高かったのはリトアニア（258［259-311］），ポーランド（191［184-197］），スペイン（179［174-184］），ハンガリー（174［161-188］），イタリア（168［163-173］）だった。女性で最も高率だったのは、リトアニア（210［185-234］），スペイン（180［175-185］），ハンガリー（169［156-182］），スロヴェニア（158［132-184］），ベルギー（151［141-162］）だった。超過死亡後の続発する代償的減少は僅かな初見しか認められなかった [1505]。

［年齢で標準化した超過死亡率は、ほぼ全部の国で男性で女性より高かった。多くの国で、15 歳未満の小児では、期待されるより少ない死亡だった。死亡率の性の不均衡は、2020 年に多くの国で広がっていた。］

---

[1504] M. C. Castro, et al. reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19. Nat Med, June 29 (online), 2021.
[1505] N. Islam, et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. BMJ 2021;373:n1137, May 19 (online), 2021.

☆2010～2018 年と 2020 年の COVID-19 パンでミックの間の平均余命（出生時，25 歳時，65 歳時）変化を、米国の人口群（性，民族と人種［米国のみ］）にわたって推計し、他の高所得な 16 ヵ国の結果と比較した研究では、2019 年のデータは、多くの国で利用可能となっていなかったため除外し、2020 年の平均余命は、2020 年における推計された年齢特異的死亡率から生命表をシミュレートし、10%の無作為エラーを考慮した。2020 年の推計値は、5%～95%の中央値で報告された。2010 年～2018 年に、米国と他国の平均との間の平均余命の格差は 1.88 年（78.66 歳 vs 80.54 歳）から 3.05 年（78.74 歳 vs 81.78 歳）に拡がっていた。2018 年と 2020 年（76.87 歳）の間で、米国の平均余命は 1.87 年減少し、他国での減少の平均（0.22 年）の 8.5 倍で、格差は 4.69 年に拡がっていた。2018 年と 2020 年の間の米国の平均余命の減少は民族・人種の少数群の間で非比例的で、ヒスパニックで 3.88 年，非ヒスパニック黒人で 3.25，非ヒスパニック白人で 1.36 年だった。ヒスパニック及び非ヒスパニック黒人では、平均余命の減少は、他国の平均の、それぞれ 18 倍及び 15 倍だった。米国における黒人と白人の間の平均余命の格差の減少における 2010 年からの進歩は、2018～2020 で打ち消されていた。黒人男性の平均余命は、1998 年（67.73 歳）以来の最低レベルとなり、長く続いたヒスパニックの平均余命での優越はほぼ無くなった [1506]。
［米国では、他の高所得国と比較して、2018 年と 2020 年の間で、平均余命に大きな減少が認められ、特にヒスパニックと非ヒスパニック黒人で、顕著な低下だった。長く続く、拡がっている米国の健康不利益，2020 年の高い死亡率，人種・民族の少数群への不公平な影響は、長く続く政策選択と体系的人種差別の結果と考えられる。］

◎米国の 2020 年 3 月 1 日～8 月 31 日の年齢特異的超過死亡を、人口規模と年齢の変化を考慮した上で、2015 年～2019 年と比較し、COVID-19 による超過死亡を推計した米国の研究では、2020 年 3 月～8 月に米国で 1,671,400 人の死亡が登録され、そのうち 173,300 が COVID-19 による死亡だった。2015 年～2019 年に、平均して 1,370,000 の死亡が報告されていて、粗の超過は 301,400 死亡（128,100 の非 COVID-19 死亡）だった。しかし、2020 年の米国の人口は 2015 年～2019 年より 65 歳以上の人口が 504 万人多く（10%の増加）、人口の変化を考慮すると、217,900 の超過死亡が 2020 年 3 月～8 月に発生した（173,300 の COVID-19 死亡と 44,600 の非 COVID-19 死亡；約 8 割が COVID-19 が基礎原因）。非 COVID-19 超過死亡の多くは 4 月，7 月，8 月に発生し、34,900（78%）は 25 歳～64 歳だった。糖尿病，アルツハイマー病，心疾患が多くの非 COVID-19 超過死亡を起こした [1507]。

---

[1506] S. H. Woolf, et al. Effect of the covid-19 pandemic in 2020 on life expectancy across populations in the USA and other high income countries: simulations of provisional mortality data. BMJ;373:n1343, June 23 (online), 2021.
[1507] M. S. Shiels, et al. Impact of population growth and aging on estimates of excess U.S. deaths during the COVID-19 pandemic, March to August 2020. Ann Int Med, 174, 4, 437-443, April 2021.

（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ー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），ヒドロコドンー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］）[1508]。

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

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

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

[1508] 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.

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 [1509]。

◎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 [1510]。

☆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、

[1509] A. Baum, et al. Admissions to veterans affaires hospitals for emergency conditions during the COVID-19 pandemic. JAMA, June 5 (online), 2020.
[1510] 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.

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 [1511]。
［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 [1512]。
［この不一致の尤もらしい説明は、主として高齢者や基礎慢性病態のある人に影響した感染第 1 波の後の短期間における死亡率の低下で、弱者刈り取り効果（harvesting effect）として知られる現象である。実際に、SARS-CoV-2 陽性で死亡した患者の死亡時の年齢の中央値は 82 歳で、感染前に 95%は少なくとも 1 つの合併症があり、60%は少なくとも 3 つの合併症があった。この現象は、5 月後半には顕著に減少したものの、無視出来ない程度に症例数が続いていたロンバンルディでは、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。］

---

[1511] R. Pell, et al. Coronial autopsies identify the indirect effects of COVID-19. Lancet Public Health, August 10 (online), 2020.
[1512] G. Alicandro, et al. Italy's first wave of the COVID-19 pandemic has ended: no excess mortality in May, 2020.

☆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 [1513]。

☆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 [1514]。

---

[1513] A. Bilinski, et al. COVID-19 and excess all-cause mortality in the US and 18 comparison countries. JAMA, October 12 (online), 2020.
[1514] 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.

☆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 [1515]。

◎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 では回復は認められなかった [1516]。

☆COVID-19 パンデミックの間の COVID-19 ではない病気の入院と死亡の発生率に関する

---

[1515] 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.
[1516] S. Blecker, et al. Hospitalization for chronic disease and acute conditions in the time of COVID-19. JAMA Internal Med, October 26 (online), 2020.

デンマークの研究では、2019 年 3 月 13 日～2021 年 1 月 27 日の 1 歳以上の全てのデンマーク人を対象とした。データベースを用いて、COVID-19 のパンデミックの間（2020 年 3 月 11 日～2021 年 1 月 27 日）の入院と死亡を、パンデミック前のベースラインのデータ（2019 年 3 月 13 日～2020 年 3 月 10 日）と比較した。入院は、入院の 5 日以内に COVID-19 の診断コードが割り当てられれば、COVID-19 と分類された。全患者は移動，死亡，経過観察の終了までの、どれかが最初に来る時まで経過観察された。567,800, 000 人週の観察の間に 5,753.179 住民が同定され、675,447 人において 1,113,705 の入院があった。お案デミック前のベースラインの時期（平均の入院率は週当たり 100,000 人当たり 204.1）と比較して、全体の COVID-19 では無い病気のための入院率は、最初の国家的封鎖後は週当たり 100,000 人当たり 142.8 へ減少し（率比 0.70［95%CI：0.66-0.74］）、その後、徐々にベースラインのレベルへ戻ったが、2 回目の国家的封鎖時に週当たり 100,000 人当たり 158.3 へ減少した（0.78［0.73-0.82］）。このパターンは多くの主要な診断群で反映されていたが、COVID-19 でない呼吸器疾患，神経系疾患，がん，心不全，敗血症，COVID-19 でない呼吸器感染では研究期間を通じて、より低いままだった。全体の 30 日死亡率は、最初の国家的封鎖の間（死亡率比 1.28［95%CI：1.23-1.32］）及び 2 回目の国家的封鎖の間（1.20［1.16-1.24］）でより高く、これらの結果は、多くの主要な診断群に横断的に同様だった。COVID-19 でない呼吸器疾患，がん，肺炎，敗血症については、30 日死亡率比は封鎖期の間でもより高かった [1517]。

［全ての主要な COVID-19 でない疾患群による入院は、パンデミック前のベースライン期間と比較して、国家的封鎖期間に減少していた。更に、死亡率は全体に高く、呼吸器疾患，がん，肺炎，敗血症などの病気で入院した患者についても高かった。］

☆COVID-19 の初期の勃発で米国に起こった通常の行動パターンの混乱と外因死の変化との関係を調べた米国の研究では、2015 年～2020 年 8 月の薬剤過剰使用，殺人，不慮の損傷，自動車事故，自殺のデータを調べた。2020 年 3 月～8 月に、256,635（95%CI：161,450-351,823）の全死因超過死亡があり（1,661,271 が観察され；1,404,634 が期待された）、174,334 の COVID-19 死亡（基礎原因）があった。研究期間では、3 原因についての期待に対する観察比率（Observed-to-expected ratio：OER）は、期待よりも有意に高く（薬剤過剰使用 1.28［95%CI：1.15-1.44］，殺人 1.19［1.1-1.31］，不慮の損傷 1.08［1.01-1.16］）、1 原因については変わらず（自動車事故 1.04［0.95-1.14］）、1 原因については低かった（自殺 0.91［0.86-0.96］）。10,443（95%CI：6,115-14,771）の薬剤過剰使用があり、非 COVID-19 超過死亡の 12.7%（95%CI：7.4-17.9）を占めた。2,014（95%CI：1,086-2,942）の殺人があり、非 COVID-19 超過死亡の 2.4%（95%CI：1.3-

[1517] J. Bodilsen, et al. Hospital admission and mortality rates for non-covid diseases in Denmark during covid-19 pandemic: nationwide population based cohort study. BMJ 2021;373;n1135, May 24 (online), 2021.

3.6）を占めた。7,497（95%CI：694-14,300）の不慮の損傷があり、非 COVID-19 超過死亡の 9.1%（95%CI：0.8-17.4）を占めた。自動車事故の死亡には全体では有意な変化は認められなかったが（725［95%CI：-1,090-2,540］）、4 月には自動車事故は期待より少なく（-523［-815--231］）、6 月～8 月には有意な上昇が記録された（1,550［611-2,489］）。自殺は予測よりも有意に 2,432（95%CI：1,071-3,792）死亡少なかった [1518]。

☆COVID-19 の伝播を防ぐため、多くの米国の州では 2020 春に不必要な旅行を禁じる“stay-at-home”指令を通じて social distancing を促進する政策を採った。米国の車の旅行マイル数は 2019 年と比較して 2020 年 4 月は 41%減少したが、この動きの減少が自動車事故（MVCs）に及ぼした影響は分っていない。米国の研究者は、オハイオ州における COVID-19 関連 social distancing 政策と交通量，MVC 関連結果の相関を調べた。州レベルの 3 つの政策が 2020 年の 4 つの研究期間を分けた。第 1 期は 1 月～3 月 8 日；第 2 期は 3 月 9 日（緊急事態宣言）～3 月 22 日；第 3 期は 3 月 23 日（“stay-at-home”指令）～5 月 11 日；第 4 期は 5 月 12 日（小売店の再開）～7 月 31 日とした。2020 年 1 月 1 日～7 月 31 日に MVCs は 284,128 人の個人によって経験され、27,809 人は何らかのレベルで損傷し、3719 人は重症だった。621 人が死亡した。これを 2019 年の研究期間（2019 年 1 月 1 日～8 月 1 日；2020 年は閏年）と比較すると、2019 年は 382,098 人が MVCs に巻き込まれ、33,365 人が何らかのレベルで損傷し、4243 人が重症で、619 人が死亡した。2020 年の時期で分けると、全結果は第 2 期の間は大きく低下し、“stay-at-home”指令直後に最低レベルとなり、第 3 期と第 4 期を通じて徐々に増加した。期間を横断的に傾斜を比較すると、全結果について、第 2 期に他の如何なる期よりも有意に 1 日当たりの大きな変化が認められた。MVC に巻き込まれた人で-7.08%（95%CI：-8.31--5.82），MVC 関連損傷で-5.08%（-6.48--3.65），MVC 関連重症または致死的損傷で-5.61%（-8.19--2.95），交通量で-4.07%（-5.14--2.99）だった。2019 年の同時期と比較すると、第 3 期で最も大きな違いがあった。MVC に巻き込まれた人で-55%（95%CI：-62--49）の変化，MVC 関連損傷で-47%（-54--40）の変化，MVC 関連重症または致死的損傷で-34%（-47--21）の変化，交通量で-44%（-48--39）の変化だった。第 4 期では、MVC 関連損傷、または重症または致死的損傷の毎日の数の平均は、2019 年のレベルに近付いた [1519]。

◎COVID-19 パンデミックと、SARS-CoV-2 伝播を減少させる努力は、世界的に医療サービスに影響を与えた。子供のルチーンなワクチン接種へのパンデミックの影響をより良く

---

[1518] J. S, Faust, et al. Mortality from drug overdoses, homisides, unintentional injuries, motor vehicle crashes, and suicides during the pandemic March-August 2020. JAMA, May 21 (online), 2021.
[1519] L. Li, et al. Association between changes in social distancing policies in Ohio a d traffic volume and injuries, January through July 2020. JAMA, 325, 10, 1003-1004, March 9, 2021.

理解するために、スイスと米国の研究者は、2020 年のパンデミックと関係したワクチンの接種範囲（coverage）の混乱（disruption）を、世界と世界の疾病負担（Global Burden of Disease：GBD）超領域（super-region）で調べた。2 段階階層的無作為スプライン・モデルを用い、行政データと電子的予防接種システムを、モデルにインプットする移動データとともに用い、ルチーンの予防接種への世界的及び領域的混乱を推計した。GBD 2020 Release 1（GBD 2020 R1）のワクチン接種範囲モデルから導出された、COVID-19 が無い場合に期待されるワクチン接種範囲の見積もりとペアにして、ルチーンに配送されるジフテリア・破傷風・百日咳の 3 種混合ワクチンの 3 回目（DTP3）及び麻疹含有ワクチンの 1 回目の接種を受けられなかった子供の数を推計した。世界的に、2020 年においては、推計されたワクチンの接種範囲は DTP3 について 76.7%（95%不確定区間（UI）：74.3-78.6），MCV1 について 78.9%（74.8-81.9）で、COVID-19 が無かった場合に期待される接種回数と比較して、DTP3 について 7.7%（6.0-10.1），MCV1 について 7.9%（5.2-11.7）相対的に低下していた。2020 年 1 月～12 月に、3000 万人（2760-3310）の子供が DTP3 の接種が出来ず、2720 万人（2340-3250）の子供が MCV1 の接種が出来なかった。2020 年に接種資格のあった子供についての接種範囲の期待されたギャップと比較して、これらの推計は、COVID-19 によって、付加的な、850 万人（650-1160）の子供が DTP3 をルチーンに接種せず、890 万人（570-1370）の子供が MCV1 をルチーンに接種しなかったことを意味していた。世界的には、月毎の混乱は 2020 年 4 月に最も高く、全 GDB super-region に横断的に、460 万人（400-540）の子供が DTP3 接種が出来ず、440 万人（370-520）の子供が MCV1 の接種が出来なかった。各 GBD super-region では 3 月と 4 月にワクチンの接種範囲の低下が起こり、年間の影響が最も厳しかったのは、アフリカと中東，南アジア，ラテン・アメリカとカリブ海だった。ワクチン配送の年間の低下が最も低かったのはサブサハラ・アフリカで、そこでは年間を通じて、混乱は最小限だった。DTP3 と MCV1 の両方についての東南アジア，東アジア，オセアニア、DTP3 について最も高収入な super-region、MCV1 について南アジアなどの幾つかの super-region については、2020 年後半に、推計では期待されるレベルまたはそれを上回るレベルで月毎の接種数が配送されたと考えられた。

## 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 [1520]。

☆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 [1521]。

◎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 [1522]。

---

[1520] M. Zhan, et al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China. N Engl J Med, April 15 (online), 2020.

[1521] J Lai, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. JAMA, March 23, 2020.

[1522] 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 [1523]。
［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 [1524]。

☆☆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

---

[1523] E. Hunter, et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. Lancet, April 22, 2020.
[1524] 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 [1525]。
［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 [1526]。
［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 [1527]。

SARS-CoV-2 陽性（47，18%）　　SARS-CoV-2 陰性（219，82%）

---

[1525] A. S. V. Shah, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: national linkage cohort study. BMJ 2020;371:m3582.
[1526] D. S. Hains, et al. Asymptomatic seroconversion of immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a pediatric dialysis unit. JAMA, May 14 (online), 2020.
[1527] A. Khalil, et al. COVID-19 screening of health-care workers in a London maternity hospital. Lancet Infect Dis, May 188(online), 2020.

| 症状有り | 無症状 | 症状有り | 無症状 |
|---|---|---|---|
| 31（12%） | 16（6%） | 45（17%） | 274（65%） |

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

☆武漢の病院での 1 月 1 日～2 月 9 日の医療従事者のスクリーニング検査では、9684 人の医療従事者のうち、110 人（1.1%）が COVID-19 陽性だった（70［63.6%］が女性，年齢の中央値 36.5 歳［IQR：30.0-47.0］）。17 人（15.5%）が発熱外来で働いており、第 1 線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[1528]。

☆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

[1528] 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.

ていなかった。過去の無嗅症（オッズ比 7.78［95%CI：5.22-11.53］）は、熱（2.23［1.49-3.31］）・咳（1.44［1.00-2.07］）とともに、抗体保有と相関していた[1529]。［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

[1529] 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.

った[1530]。
［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[1531]。

☆☆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

---

[1530] C. F. Houlihan, et al. Pandemic peak SARS-CoV-2 infection and seroconversion rates in London frontline health-care workers. Lancet, July 9 (online), 2020.
[1531] 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.

受けられたが、検査した 6078 人のうち、2186 人（34.8%）が陽性だった。これら PCR 検査が陽性だった HCP では、2044 人（93.5%）が抗体陽性で、142 人（6.5%）は抗体陰性だった。3892 人の PCR 検査陰性だった HCW では、3490 人（89.7%）が抗体陰性だった。PCR 検査を行っていない 34251 人のうち、3077 人（9.0%）が抗体陽性だった。COVID-19 の病棟で働いているか、ICU で働いているかは、それぞれ 2 変量解析では、抗体陽性と相関していたが、多変量解析では相関していなかった。全補正モデルでは、以前の PCR 検査陽性の結果（相対リスク 1.52［95%CI：1.44-1.60］，p<0.001）及び自分が感染している疑いが高いと考えていること（1.23［1.18-1.28］，p<0.001）が抗体陽性と相関していた [1532]。［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%］）[1533]。

［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

---

[1532] J. Moscola, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in health care personnel in New York City Area. JAMA, August 6 (online), 2020.
[1533] 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.

に意味ある差は無かった。167 人（9.8%）の医療従事者は抗体陽性だった。職種と労働場所によって抗体陽性率に差は無かった。医療従事者の抗体陽性率を、ニューヨーク州によって報告されているロング・アイランドの一般市民の陽性率と比較すると、医療従事者では有意に低い陽性率だった（9.9%対 16.7%，p<0.001）。抗体検査が陽性だった医療従事者は年齢（41.5 歳［SD 13.5］対 43.4 歳［13.7］，p=0.09），性（女性 9.4%，男性 11.1%，p=0.31）で同様だった。全体で人種間では差は無かった。暴露の高い労働場所と低い労働場所との間で、有意な感染率の違いは無かった [1534]。

◎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］）[1535]。

---

[1534] 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.
[1535] 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, 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 [1536]。

［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

---

[1536] 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[1537]。

☆☆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

[1537] 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[1538]。
［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[1539]。

☆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

---

[1538] J. S. Lavine, et al. Immunological characteristics govern the transition of COVID-19 to endemicity. Science, 371, 6530, 741-745, abe6522, February 12 , 2021.
[1539] 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）[1540]。
［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 [1541]。

☆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 [1542]。

---

[1540] 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.
[1541] 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.
[1542] 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 [1543]。

☆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 [1544]。

☆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 [1545]。

---

France. Nature Med, July 14 (online), 2020.

[1543] N. W. Ruktanonchai, et al. Assessing the impact of coordinated COVID-19 exit strategies across Europe. Science, July 17 (first release), 2020.

[1544] 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.

[1545] 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 [1546]。

（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 [1547]。

☆☆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

[1546] 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.
[1547] 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[1548]。

◎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[1549]。

☆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[1550]。

○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、

---

[1548] 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.
[1549] A. Pan, et al. Association of public health interventions with epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. JAMA, April 10（online）, 2020.
[1550] 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 [1551]。

◎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 [1552]。

☆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 [1553]。

◎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 [1554]。

---

[1551] H. Tian, et al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. Science, 368, 6491, 638-642, May 8, 2020.
[1552] M. U. G. Kraemer, et al. The effect of human mobility nd control measures on the COVID-19 epidemic in China. Science, 368, 6490, 493-497, May 1, 2020.
[1553] H. Salje, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science, 369, 6500, 208-211, July 10, 2020.
[1554] S. Hsiang, et al. The effect of large-scale anti-contagion policies on the COVID-19 pandemic. Nature, 584, 262-267, 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 [1555]。
［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 [1556]。

---

[1555] S. Flaxman, et al. Estimating the effect of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature, 584, 257-261, 2020.
[1556] 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 [1557]。
［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 [1558]。
［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

---

[1557] X. Hao, et al. Reconstruction of the full transmission dynamics of COVID-19 in Wuhan. Nature, 584, 420-424, 2020.
[1558] D. S. Candido, et al. Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. Science, 369, 6508, 1255-1260, 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[1559]。
［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

---

[1559] 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 [1560]。

☆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 [1561]。

☆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 [1562]。
［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

---

[1560] 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.
[1561] J. A. Firth, et al. Using a real-world network to model localized COVID-19 control strategies. Nature Med, August 7 (online), 2020.
[1562] 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 [1563]。

◎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 [1564]。

☆携帯電話の移動距離と COVID-19 症例数に関する米国の研究では、携帯電話での毎日の距離の違いを尺度に用いた場合、2020 年 3 月 27 日～4 月 20 日では移動の減少と COVID-19 症例数の増加の減少との間に強い相関が認められた。必須でない場所の訪問と遭遇密度という他の 2 つの尺度も、同様に強く相関した。しかし、分析をその後の時期（2020 年 4 月 21 日～5 月 24 日及び 2020 年 5 月 25 日～7 月 22 日）に延ばした場

---

[1563] 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.
[1564] 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.

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 [1565]。
[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 [1566]。
[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

---

[1565] O. Gatalo, et al. Association between phone mobility data and COVID-19 cases. Lancet Infect Dis, September 15 (online), 2020.
[1566] S. Cauchemez, et al. Lockdown impact on COVID-19 epidemic in regions across metropolitan France. Lancet, September 29 (online), 2020.

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 [1567]。

◎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 [1568]。

◎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：0.58-1.00]）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

[1567] B. Rander, et al. Crowding and the shape of COVID-19 epidemics. Nature Med, October 5 (online),2020.
[1568] 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.

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[1569]。
［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[1570]。
［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

---

[1569] 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.
[1570] S. Pei, et al. Differential effects of intervention timing on COVID-19 spread in the United States. Sci Adv, November 6 (first release), 2020.

かった。[1571]
［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[1572]。

☆☆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[1573]。

---

[1571] 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.
[1572] J. M. Brauner, et al. Inferring effectiveness of government interventions against COVID-19. Science, December 15 (online), 2020.
[1573] G. Pullano, et al. Underdetection of cases of COVID-19 in France threatens epidemic control. Nature, December 21 (online), 2020.

◎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 [1574]。

［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。］

---

[1574] M. V. Kiang, et al. Routine asymptomatic testing strategies for airline travel during the COVID-19 pandemic: a simulation study. Lancet Infect Dis, March 22 (online), 2021.

☆感染症の軌跡を予測することは、感染症への公衆衛生学的応答を開発する際に非常に重要であるが、そういった計算に使われる症例データは多様な検査実践によって交絡されている。ハーバード大学の研究者らは、無作為な、または症状に基づく調査で観察されたウイルス量の人口分布は、RT-PCR 検査で得られるサイクル閾値（Ct 値）の型式であるが、感染症の間に変化することを示した。限られた数の無作為な標本からの Ct 値であっても、感染症の軌跡の予測を改善することができた。多くのそれらの標本からのデータを組み合わせることで、そうした予測の正確性と強さが改善した。様々な場面において SARS-CoV-2 パンデミックの間に行われた調査における Ct 値に、この方法を適用し、感染症の管理と応答のために、感染症の軌跡をリアルタイムに予測する代替的方法を提案した [1575]。

☆2020 年春の SARS-CoV-感染の第 1 波の後、ヨーロッパは 2020 年の晩夏に始まるウイルスの再興を経験し、それはより致死性が高く、抑制が困難だった。緩和した介入方法と夏の旅行が、第 2 波を起こしたのではないかと考えられた。欧米の研究者は、生物系統地理学的なモデルを組み立て、新たに導入された系統が、持続している系統の再燃とは反対に、どのようにヨーロッパでの COVID-19 の再興に寄与したかを評価した。10 のヨーロッパ諸国からの遺伝子，移動，疫学的データを用いてモデルに情報を与え、多くの国で、晩夏に流行していた系統の半分以上は、6 月 15 日以後の新たな導入から起こっていたと見積もった。新たに導入された系統の、その先への伝播の成功は、この期間の局所的な COVID-19 の発生率と逆相関していた。2020 年夏の変異株の蔓延は、制限が解除されている場合のウイルス播種の脅威を強調していて、このことは、より伝播性が高く、かつ／または免疫を回避する現在の変異株の拡大を抑制する戦略において、慎重に考慮される必要がある [1576]。
［疾患の負担を低下させるためにワクチン接種が開始されていても、境界を越える旅行を通じた拡散を抑制するには、より効果的で協調した方法が必要である。］

☆☆COVID-19 の間、多くの医療専門家は、防御的健康態様を促進するためソーシャル・メディアを用いてきた。欧米の研究者は、無作為化対照比較試験を行い、感謝祭とクリスマスの休暇に家庭に留まるよう促す、医師と看護師によって記録された短いビデオを用いたフェイスブックの広告キャンペーンの効果を調べた。無作為にカウンティを高い強度（感謝祭では n=410，クリスマスでは n=386）と低い強度（それぞれ n=410 と

---

[1575] J. A. Hay, et al. Estimating epidemiologic dynamics from cross-sectional viral load distribution. Science, June 3 (first release), 2021.
[1576] P. Lemey, et al. Untangling introductions and persistence in COVID-19 resurgence in Europe. Nature, June 30 (online), 2021.

n=386）に割り付けた。介入は、、高強度のカウンチィでは 75%、低強度のカウンティでは 25%の、無作為に割り付けられた zip codes の、フェイスブック使用者の大部分に配布された。感謝祭では、全部で 6,998 の zip codes が対象となり、11,954,109 人のい使用者に到達した。クリスマスでは、全部で 6,716 の zip codes が対象となり、23,302,290 人のい使用者に到達した。最初の 2 つの主要評価項目は、フェイスブック使用者の携帯電話の位置情報を用いて測定した、休暇の旅行と家から出る割合だった。高強度のカウンティにおける旅行距離の平均は、低強度のカウンチィと比較して、各休暇の 3 日について、-0.993 パーセンテージ・ポイント減少した（95%CI：-1.616--0.371，p=0.002）。休暇に家から出る人の割合は、有意に影響を受けなかった（補正差異 0.030［95%CI：-0.361-0.420］，p=0.881）。3 つ目の主要評価項目は、休暇後 5 日から始まる 2 週間の間の zip code レベルにおける記録された COVID-19 だった。感染は、対照 zip codes と比較して、介入を行った zip code では 3.5%（補正 95%CI：-6.2--0.7，p=0.013）低下した[1577]。

［米国における冬季休暇前の医療専門家によって記録されたソーシャル・メディアでのメッセージは、休暇の旅行とその後の COVID-19 を有意に減少させた。］

☆☆COVID-19 パンデミックを通じて、全旅行者の隔離から、症例，死亡，検査陽性率などの人口レベルの疫学的基準に基づき国家を選定しての入国制限まで、各国は多様なアドホックな国境抑制プロトコールにより、公衆衛生を守りながら非必須旅行を許容した。米国とギリシャの研究者は、Eva というニックネームの強化学習システムの設計と性能を報告した。2020 年の夏に、Eva は SARS-CoV-2 に感染した無症状の旅行者の流入を制限するため、ギリシャの全ての国境に配備され、COVID-19 の発生率のリアルタイムの計算を通じて国境政策に情報提供した。国に広がったプロトコールと対照的に、Eva は、入国してくる旅行者の疫学的情報と以前の旅行者の検査結果に基づいてギリシャの限られた検査資源を割り当てた。Eva の性能をモデル化した事実に反するシナリオと比較することにより、Eva は無作為化なサーベイランス検査よりも 1.85 倍多くの無症候感染旅行者を同定し、旅行のピーク期間では 2～4 倍まで上昇し、疫学的基準だけを用いる検査政策よりも 1.25～1.45 倍多くの感染した無症状の旅行者を同定した。この後者の利益が発生するのは、少なくとも部分的には、人口レベルの疫学的基準では無症候旅行者における実際の SARS-CoV-2 の発生率の予測性が限られていて、2020 年夏における強い国に特異的な特性を示しているためと考えられた[1578]。

［人口レベルの疫学的基準に基づいている、国家不可知的な国際的に提案されている国境

---

[1577] E. Breza, et al. Effects of a large-scale social media advertising campaign on holiday travel and COVID-19 infections: a cluster randomized controlled trial. Nat Med, August 19 (online), 2021.

[1578] H. Bastani, et al. Efficient and targeted COVID-19 border testing via reinforcement learning. Nature, September 22 (online), 2021.

抑制政策の有効性に深刻な懸念を起こし、公衆衛生を守るための強化された学習とリアルタイム・データの可能性の成功例を示す。]

☆COVID-19 の発生，SARS-CoV-2 の伝播，COVID-19 死亡の発生率を抑制する公衆衛生手段の効果を調べた観察・介入研究の体系的レビューとメタ解析では、72 の研究が対象基準に適合し、そのうち 35 は個々の公衆衛生手段を評価していて、37 は 1 つの「介入パッケージ」としての多数の公衆衛生手段を評価していた。35 研究のうち 8 つがメタ解析の対象となり、COVID-19 の発生率の減少は手洗い（相対リスク 0.47［95%CI：0.19-1.12，$I^2$=12%］），マスク着用（0.47［0.29-0.75，$I^2$=84%］），physical distancing（0.75［0.59-0.95，$I^2$=87%］） と相関していた。研究の不均一性により、メタ解析は、隔離（qurantine and isolation），全体の封鎖，国境や学校や職場の閉鎖については不可能だった [1579]。

（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 [1580]。

○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 [1581]。

---

[1579] S. Talic, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 2021;375:e068302, November 17, 2021.
[1580] G. Giordano, et al. Modelling of the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. Nature Med, April 22 (online), 2020.
[1581] Y. Han, et al. Epidemiological assessment of imported coronavirus disease 2019

☆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 [1582]。
［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。］

☆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 [1583]。

---

(COVID-19) cases in the most affected city outside of Hubei province, Wenzhou, China. JAMA Network Open, April 23, 2020.
[1582] A. Wilder-Smith, et al. Institutional, not home-based, isolation could contain the COVID-19 outbreak. Lancet, April 29 (online), 2020.
[1583] S. Lai, et al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. Nature, May 4, 2020.

☆☆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[1584]。

☆英国の研究者は、40,162 人の英国の参加者からの BBC の流行データに基づき、家庭，職場，学校その他の設定によって階層化した個人レベルの感染の数理モデルを作製し、様々な検査，隔離，追跡調査，physical distancing のシナリオの効果をシミュレートした。隔離と追跡調査が大量検査や自己隔離のみより感染を抑制した。感染の減少は、毎週人口の 5%ずつの集団抽出検査では平均 2%，有症状者の家庭内自己隔離のみでは 29%，家庭外での自己隔離のみでは 35%，感染者の自己隔離と家族の隔離では 37%，感染者の自己隔離と家族の隔離に全接触者の追跡調査を加えると 64%，知人の追跡調査だけを加えると 57%，アプリベースの追跡調査だけを加えると 47%だった。家庭，学校，職場外での集合が制限されていれば、知人の追跡調査だけでも詳細な追跡調査と類似の感染減少効果を持ち得た。1 日に、追跡調査を開始すべき 1000 の新たな有症状例が発生するというシナリオでは、最も追跡調査を行う場合、1 日に 15,000-41,000 の接触者が新たに隔離されると推計された[1585]。
［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

---

[1584] J. S. Weitz, et al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread. Nat Med, May 7 (online), 2020.
[1585] 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.

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 [1586]。

☆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 [1587]。

（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，

---

[1586] 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.
[1587] S. Chang, et al. Morbility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. Nature, November 10 (online), 2020.

75%が女性）となった。3 月 27 日までに症状を報告した 265,851 人の中で、最も多かった症状は疲労感と咳で、次いで、下痢，熱，無嗅覚で、息切れは稀だった。COVID-19 が疑われる症状のあった人の中で PCR 検査を受けたと報告したのは 0.4%（1,176）だけだった。一般には咳と疲労感の一方又は両方により検査を受けた人が多かったが、それらは、陽性結果の感受性が特に高いわけではなかった。同様に、下痢だけが症状で、他の症状が無い人に陽性者は居なかった。咳と疲労感と少なくとももう 1 つの症状がある人が、陽性者の中で、陰性者に比べ多かった。特に、無嗅覚は、熱よりも陽性の感受性が高い症状だった。熱だけでは特に鑑別性あるわけではなかったが、他の症状もあると、陽性の頻度が高くなった。これらのことから、複合的な、或いは 3 つ以上の症状がある人が優先的に検査を受けるべきだと考えられたが、これらのうち 20%は検査を受けていなかった。

これらの所見に基づき、症状に基づく加重予測モデルを開発したところ、COVID-19 を予測させる症状を報告していた利用者が居た地域では、5-7 日目に公的に報告される COVID-19 確定例の増加が認められ、逆に、予測させる症状の報告が減った場合には、数日後の確定例の減少が認められた [1588]。

☆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 [1589]。

◎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）[1590]。

---

[1588] D. A. Drew, et al. Rapid implementation of mobile technology for real-time epidemiology of COVID-19. Science, 368, 6497, 1362-1367, 2020.
[1589] C. Menni, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nature Med, May 11, 2020.
[1590] G. Quer, et al. Wearable sensor data and self-reported symptoms for COVID-19

☆携帯電話アプリはアプリ使用者間の近接イベントを記録し、使用者の検査が COVID-19 陽性だった時には、即座に最近の接触が知らされる。理論的根拠は、この新たな公衆学的介入を支持しているが、その疫学的影響は未だ分かっていない。英国の研究者は、イングランドとウェールズのための NHS の COVID-19 アプリの影響を、その開始である 2020 年 9 月 24 日～2020 年 12 月末について調べた。アプリは約 1650 万人の使用者（全体の人口の 28%）で定期的に用いられおり、約 170 万の暴露の通知を送っていたが、これは発端症例当たり 4.4 の接触者追跡だった。アプリが通知した人で、その後症状が出て検査陽性となった人の割合（2 次感染率：SAR）は 6.0%と計算され、手動の近密接触者追跡の SAR に匹敵した。アプリの使用によって回避出来た症例数を 2 つの補完的方法で計算した。通知と SAR に基づくモデルでは 284,000（108,000-450,000）で、近接した地方自治体を適合させた統計学的比較では 594,000（317,000-914,000）だった。概ね、接種の通知がなされた各症例について 1 例が回避されていたと計算された。アプリの使用者のパーセンテージが 1 上がる毎に、症例数は 0.8%（モデル）または 2.3%（統計学的解析）減少したと計算された [1591]。

（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。

---

detection. Nature Med, October 29 (online), 2020

[1591] C. Wymant, et al. The epidemiological impact of the NHS COVID-19 app. Nature, 594, 408-412, June 17, 2021.

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[1592]。
［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

[1592] S. Moore, et al. Vaccination and non-pharmaceutical interventions for COVID-19: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis, March 18 (online), 2021.

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 [1593]。
［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 [1594]。
［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，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

[1593] 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.
[1594] R. Li, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SDARS-CoV-2). Science, March 16, 2020.

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[1595]。

○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[1596]。
［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 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

[1595] 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.
[1596] A. K. Randhawa, et al. Changes in SARS-CoV-2 positive rate in outpatients in Seale and Washington State, March 1-April 16. JAMA, May 8 (online), 2020.

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 [1597]。

☆☆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 [1598]。
［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 [1599]。

☆プリンストン大学では、年齢特異的死亡率のパターンを人口動態データと共に用いて、COVID-19 の累積的症例負荷と医療資源の負荷の予測をマッピングした。解析は、各カウンティの 20%の人口が感染すると仮定して、全米に渡るカウンティ・レベルで行われた。基本再生産数，接触パターン，隔離の有効性などの感染パターンに関する様々な仮定に渡り、国の他の地域に比べて、持続的に重度に影響されると考えられるカウンティを同定し

---

[1597] S. Sen, et al. Association of stay-at-home orders with COVID-19 hospitalization in 4 states. JAMA, May 27 (online), 2020.
[1598] N. Krieger, et al. Excess mortality in men and women in Massachusetts during the COVID-19 pandemic. Lancet, May 27 (online), 2020.
[1599] 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.

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 [1600]。
［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 [1601]。

☆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 [1602]。
［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。］

---

[1600] I. F. Miller, et al. Disease and healthcare burden of COVID-19 in the United States. Nat Med, June 16 (online), 2020.
[1601] N. G. Davies, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. Nat Med, 26, 1205-1211, August, 2020.
[1602] M. O'Driscoll, et al. Age-specific mortality and immunity patterns pf SARS-CoV-2. Nature, November 2 (online), 2020.

◎2020 年 1 月 22 日～5 月 11 日のカウンティ・レベルの毎日の COVID-19 症例データとカウンティ・レベルの毎日の携帯電話の位置データをベースライン（2020 年 1 月 3 日～3 月 6 日の 5 週間の中央値）と比較した研究では、949～2740 カウンティと 22124～83745 の 1 日の観察が研究対象となった。携帯電話の活動の顕著な変化は、様々な州で“Stay-at-home”指令が出た時当たりに起こった。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）[1603]。
［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 [1604]。
［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%（95%CI：7.7-53.8）と計算された [1605]。

---

[1603] 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.
[1604] R. Omori, et al. Ascertain rate of novel coronavirus disease (COVID-19) in Japan. Int J Infect Dis, 96, 673-675, 2020.
[1605] H. Nishiura, et al. Estimation of asymptomatic ratio of novel coronavirus infection (COVID-19). Int J Infect Dis, 94, 154-155, 2020.

☆COVID-19 への健康財源を調べた国際研究では、WHO のデータベースを用いて国内の健康支出と開発補助を計算し、204 の国と地域で、全体の健康セクター消費を計算した。健康のための開発補助の計算には、主要な国際開発機関のオンラインデータベースと収入源情報の毎年の財源の声明と報告からの企画単位の支払いデータを信頼した。COVID-19 関連の支払いを含めて 2020 年について計算を補正するため、国連の人道補助ファイナンシャル・トラッキング・サービス，国際援助透明性イニシアティブを含む、関与と支払いの企画データを広いデータベースから抽出した（歴史的シリーズを計算するために用いた全てのデータ源が 2020 年まで延びていたわけではないため）。全ての歴史的及び未来の支出見積もりを、インフレーション補正した 2020 の米ドル，2020 年の 1 人当たり米ドル，購買力平価 1 人当たり米ドルで，及び国内総生産の割合で報告した。2050 年の未来の健康支出を計算するため、様々なモデルを用いた。2019 年に、世界の健康支出は 8.8 兆ドル（95%UI：8.7-8.9）または 1 人当たり 1132 ドル（1119-1143）に達していた。健康への支出は、収入群と地理的地域の内部と横断的に異なっていた。この全体の中で、404 億ドル（0.5%［95%UI：0.5-0.5］）は低所得及び中所得国へ提供された開発援助で、低所得国の全支出の 24.6%（24.0-25.1）を占めていた。2020 年に、健康への開発援助に 548 億ドルが配られたと計算した。このうち、137 億ドルは COVID-19 健康応答に向けられていた。123 億ドルが新たに出費され、14 億ドルが既存の健康企画から目的を変えられた。資金の 31 億ドル（22.4%）が国レベルの協調に、24 億ドル（17.9%）は供給網と物流に焦点を当てていた。1 億 1440 万ドル（7.7%）だけがラテン・アメリカの COVID-19 の健康開発援助に向けられたが、この地域では 2020 年の低所得及び中所得国で記録された COVID-19 死亡の 34.3%を報告していた。健康への支出は、2050 年には 1 人当たり 1519 ドル（1448-1591）に上昇すると考えられたが、国家横断的な支出は異なったままだと考えられた [1606]。

[1606] Global Burden of Disease 2020 Health Financing Collaborator Network. Tracking development assistance for health and for COVID-19: a review of development assistance, government, out-of-pocket, and other private spending on health for 204 counteries and territories, 1990-2050. Lancet, September 22 (online), 2021.

## ［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 [1607]。

★★★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 [1608]。

［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。］

---

[1607] F. Wu, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature, 569, 265-269, March 12, 2020.
[1608] P. Zhou, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 579, 270-273, March 12, 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（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 [1609]。
［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 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 [1610]。

★★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

---

[1609] 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.
[1610] J. Pekar, et al. Timing the SARS-CoV-2 index case in Hubei province. Science, 372, 6540, 412-117, April 23, 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 [1611]。

★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 [1612]。
［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 [1613]。
［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、

---

[1611] D. Kim, et al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. Cell, 181, May 14, 2020.
[1612] H. Yao, et al. Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus. Cell, 183, 3, 730-738.E13, October 29, 2020.
[1613] T. T.-Y. Lam, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature, 583, 282-285, July 9, 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 [1614]。
［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 [1615]。
［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。］

★SARS-CoV-2 は世界中で拡がり、世界的パンデミックを起こしている。コウモリに由来する RaTG13 は現在最も系統発生的に関連したウイルスである。中国の研究者は、RaTG13 の受容体（RBD）とヒト ACE2（hACE2）の複合体の構造を決定し、RaTG13 の RBD の 24 の付加的な ACE2 相当受容体への結合を調べた。RaTG13 の RBD の残基を SARS-CoV-2 の RBD の該当箇所と置換することによって、VOCs 501Y.V1/V2/V3 で認められた主要な部位である 501 残基は、RaTG13 の宿主の可能性のある幅を決定するのに鍵となる役割を担っていることが分かった。また、SARS-CoV-2 は、RaTG13 に対する強い交差反応抗体を誘導することができ、RaGT13 を交差中和する CB6 という SARS-CoV-2 のモノクローナル抗体（Mab）を同定した [1616]。
［RaTG13 の受容体結合及び宿主順応メカニズムを明らかにし、コロナウイルス（CoV）の

---

[1614] K. Xiao, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature, 583, 286-289, July 9, 2020.
[1615] 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.
[1616] K. Liu, et al. Binding and molecular basis of the coronavirus RaTG13 virus to ACE-2 in humans and other species. Cell, May 20 (online), 2021.

他の流出を防止するために、動物における蓄積によって運ばれる CoV の持続的な監視の重要性を強調する。]

★SARS-CoV-2 に関連する動物のコロナウイルスは発見されたが、このウイルスの進化的な由来は捕えにくい。2019 年 5 月～2020 年 11 月に中国の雲南省の小さな地理的地域で集められた 411 のコウモリの検体の転写産物のメタ研究では、SARS-CoV-2 に関連した 4 つのウイルスと SARS-CoV に関連した 3 つのウイルスを含む 24 のコロナウイルスのゲノムの全長を同定した。*Rhinolophus pusillus* ウイルスである RpYN06 は、ゲノムの大部分で SARS-CoV-2 に最も近い関連ウイルスであるが、より多様な spike タンパクを持っていた。他の 3 つの SARS-CoV-2 関連コロナウイルスには、in vitro でヒト ACE2 受容体に弱く結合することが出来る、遺伝学的に異なる spike 遺伝子があった。環境学的モデリングでは、23 の *Rhinolophus* コウモリ種までの共存在が予測され、最も大きな連続的なホットスポットは、南ラオスとベトナムから中国南部へ広がっていた [1617]。
［地域的な規模でのコウモリ・コロナウイルスの注目すべき多様性を強調し、その中には SARS-CoV-2 や SARS-CoV の両方に近密な関連ウイルスがあった。]

◎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 [1618]。

〇香港大学では、或る種の馬蹄コウモリに由来する、増殖させることの出来る小腸のオルガノイドを作製し、コウモリの腸上皮を再現した。このオルガノイドは、とても SARS-CoV-2 に感染し易く、ウイルスの強い複製力も認められた。また、ヒトの小腸のオルガノイド中の SARS-CoV-2 の活発な複製を明らかにし、更に、下痢症状のある COVID-19 患者の便検体から感染性あるウイルスを分離した [1619]。

〇ドイツの研究は、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

---

[1617] H. Zhou, et al. Identification of novel coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. Cell, 184, 17, 4380-4391.E14, August 19, 2021.
[1618] M. M. Lamers, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science, May 1 (first release), 2020.
[1619] J. Zhou, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. Nature Med, May 13, 2020.

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 [1620]。

★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 [1621]。

★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、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 [1622]。

---

[1620] 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.
[1621] 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.
[1622] Y. J. Hou, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. Cell, May 26 (online), 2020.

［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 [1623]。

★★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 [1624]。

◎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 [1625]。

---

[1623] M. Bouhaddou, et al. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection. Cell, June 28 (online), 2020.
[1624] G. Wolff, et al. A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle. Science, August 6 (first release), 2020.
[1625] M. Aid, et al. Vascular disease and thrombosis in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. Cell, October 9 (online), 2020.

［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 [1626]。

◎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 [1627]。

★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 [1628]。

［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

---

[1626] J Wei, et al. Genome-wide CRISPR screens reveal host factors critical for SARS-CoV-2 infection. Cell, October 20 (online), 2020.
[1627] Z. Daniloski, et al. Identification of required host factor for SARS-CoV-2 infection in human cells. Cell, October 23 (online), 2020.
[1628] S. Ghosh, et al. ß-coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway. Cell, October 27 (online), 2020.

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 [1629]。

★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 [1630]。

★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

---

[1629] R. Wang, et al. Genetic screens identify host factors for SARS-CoV-2 and common cold coronaviruses. Cell, December 8 (online), 2020.
[1630] W. M. Schneider, et al. Genome-scale identification of SARS-CoV-2 and pan-coronavirus host factor netwoks. Cell, December 9 (online), 2020.

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 [1631]。
［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 [1632]。

★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、また 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 [1633]。
［icSHAPE は *in vivo* click selective 2-hydroxyl acylation and profiling experiment の略］

★コロナウイルスは宿主の mRNA 翻訳を抑制する多様なメカニズムを開発しており、ウイ

---

[1631] H. Heinrich, et al. TMEM41B is a pan-flavivirus host factor. Cell, December 8 (online), 2020.
[1632] K. R. McCarthy et al. Recurrent deletion in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. Science, February 3 (online), 2021.
[1633] L. Sun, et al. *In vivo* structural characterization of the SARS-CoV-2 RNA genome identifies host protein vulnerable to repurposed drug. Cell, 184, 7, 1865-1883.e20, April 1, 2021.

ルスの RNA の翻訳を可能とし、同時に細胞性の内因性免疫応答を阻止する。異なる SARS-CoV-2 タンパクが宿主における発現の遮断に関与しているが、細胞の遺伝子発現への SARS-CoV-2 感染の影響の全体像は分かっていない。イスラエルの研究者は、RNA シークエンス，リボゾームのプロファイリング，新たに合成された RNA の代謝ラベリングを組み合わせ、細胞性タンパク合成を遮断するために SARS-CoV-2 によって利用されるメカニズムを包括的に明らかにした。感染が、全体に翻訳を低下させるが、ウイルスの転写産物は選好的に翻訳されるわけではなかった。その代わりに、感染は細胞質の細胞性 RNA の変質を加速し、それは感染細胞における mRNA プールの取り込みを促進した。更に、内因性免疫遺伝子を含む、感染への応答において発現が誘導される転写産物の翻訳が障害されていた。この障害は核の mRNA の移出の阻害によって仲介されていると考えられ、新たに転写された細胞性 mRNA がリボゾームで利用されるのを防いでいた [1634]。
［SARS-CoV-2 が翻訳の機序を奪い取り宿主の抵抗性を抑制する多方面の戦略を明らかにした。］

★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 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 [1635]。
［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

---

[1634] Y. Finkel, et al. SARS-CoV-2 uses a multipronged strategy to impede host protein synthesis. Nature, May 12 (online), 2021.
[1635] R. A. Flynn, et al. Discovery and functional interrogation of SARS-CoV-2 RNA-host protein interactions. Cell, March 11 (online), 2021.

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 [1636]。

★プログラムされたリボゾームのフレームシフティングは SARS-CoV-2 遺伝子の翻訳の鍵となる事象であり、ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼと下流のタンパクの合成を可能としている。欧州の研究者は、ウイルス RNA 上のフレームシフティングのために活性化された翻訳中の哺乳類のリボゾームのクライオ電顕構造を解析した。ウイルスの RNA はシュードノット構造を採り、mRNA における張りを生成しフレームシフティングを促進するためにリボゾーム mRNA チャネルへの入り口に在って、そこでは発生してくるウイルスのポリタンパクがリボゾームのトンネルと明かな相互作用を形成していた。生化学的な研究で構造的な所見が検証され、フレームシフティングの効率性に影響する機械的で規則的な特徴が明らかになった。更に、既にフレームシグティングを減少させることが分かっている化合物を SARS-CoV-2 の複製の阻止の能力について比較し、コロナウイルスのフレームシフティングを抗ウイルス介入の標的として確立した [1637]。
［リボゾームのフレームシフティングは、リーディングフレームの翻訳が ORF1a と 1b の間の結合部において変化する過程であるが、SARS-CoV-2 の陽性センス一本鎖 RNA 遺伝子の翻訳中の鍵となる事象である。］

○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

---

[1636] A. Stukalov, et al. Multilevel proteomics reveals hot perturbations by SARS-CoV-2 and SARS-CoV. Nature, April 12 (online), 2021.
[1637] P. R. Bhatt, et al. Structural basis of ribosomal frameshifting during translation of the SARS-CoV-2 RNA genome. Science, May 13 (online), 2021.

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 [1638]。

○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 [1639]。

○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 [1640]。
［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。］

★mRNA のキャピングとプルーフリーディングは、SARS-CoV-2 複製と転写において必須の役割を持つ。中国の研究者は、Cap (O)-RTC として同定された SARS-CoV-2 の複製－転写複合体（Replication-Transcription-Complex : RTC）のクライオ電顕構造を示し、それは nsp12 NiRAN，nsp9，N 末端エクソリボヌクレアーゼ（ExoN）と C 末端の N7 メチルト

[1638] K. E. Wu, et al. RNA-GPS predicts SARS-CoV-2 RNA residency to host mitochondria and nucleolus. Cell System, June 20 (online), 2020.
[1639] M. Singh, et al. A single-cell RNA expression map of human coronavirus entry factors. Cell Reports, September 3 (online), 2020.
[1640] 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.

ランスフェラーゼ（N7-MTase）を持つ両機能性 nsp14 から成る共転写性キャッピング複合体（Co-transcriptional Capping Complex：CCC）と、nsp14 の共因子としての nsp10 を結び付けていた。nsp9 と nsp12 NiRAN は nsp10/snp14 を用いて Cap (O)-RCT を創り、N7-CCC を形成して、前 RNA の 5'末端にある cap (O) ($^{7Me}$GapppA) を産生した。クライオ電顕で観察された Cap (0)-RCT の 2 量体型は、nsp14 ExoN が *in trans* に引き返すメカニズムにより、nsp12 と協調して RNA のプルーフリーディングを促進することを示唆していた [1641]。

［SARS-CoV-2 mRNA の共転写性修飾の理解のための構造的基礎を提供するだけでなく、SARS-CoV-2 においてどのように忠実な複製が維持されているかを明かにする。］

◎SARS-CoV-2 感染は重症呼吸器 COVID-19 を起こすが、多くの人は、上気道だけの症状を呈し、鼻腔咽頭にウイルスの病理を封じる可能性を示唆している。SARS-CoV-2 がどの細胞を主として標的とし、感染が呼吸器上皮に、どのように影響するかは十分に分っていない。米国の研究者は、58 人の健常者と COVID-19 の参加者からの鼻腔咽頭検体の scRNA-seq を行った。COVID-19 の間、分泌細胞の増殖，繊毛細胞の消失，デューテロソームの増大を通じての上皮細胞の再構成を認めた。軽症及び中等症の COVID-19 では、上皮細胞は抗ウイルス／インターフェロン応答遺伝子を発現していたが、一方、重症 COVID-19 における細胞はウイルス量が同量でも抗ウイルス応答を抑えていた。SARS-CoV-2 RNA+宿主－標的細胞は高度に不均一で、開発中の繊毛細胞，インターフェロン応答性繊毛細胞，*AZGP1*$^{high}$ 杯細胞，*KRT13*+"小丘"様細胞などがあり、易感染性，抵抗性，感染応答に関係した遺伝子を同定した [1642]。

［SARS-CoV-2 への防御的な及び有害な応答, 感染の直接のウイルスの標的を明らかにし、鼻腔上皮の抗ウイルス免疫の不調が重症 COVID-19 の基底にあって、それに先立つと考えられた。］

**＜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

---

[1641] L. Yan, et al. Coupling of N7-methyltransferase and 3'-5' exoribonuclease with SARS-CoV-2 polymerase reveals mechanisms for capping and proofreadings. Cell, May 24 (online), 2021.

[1642] C. G. K. Ziegler, et al. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. Cell, July 22 (online), 2021.

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[1643]。
［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[1644]。
［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。］

〇米国の研究者は、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-

---

[1643] Y. Han, et al. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids. Nature, October 28 (online), 2020.
[1644] 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 [1645]。
［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 [1646]。

○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 [1647]。
［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

---

[1645] 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.
[1646] A. Sharma, et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. Cell Report Med, June 29 (online), 2020.
[1647] 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 [1648]。
［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 [1649]。
［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 [1650]。

○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

---

[1648] 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.
[1649] 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.
[1650] 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[1651]。

☆臨床的エビデンスでは、中枢神経系が、SARS-CoV-2 感染によって直接的または間接的に頻繁に影響を受けていることを示唆するが、そのメカニズムは分っていない。周皮細胞（pericyte）は、SARS-CoV-2 感染ポイントとして提案されている脳内の血管周囲細胞である。米国の研究者は、周皮細胞様細胞（PLCs）が皮質オルガノイドに統合されると、正規の SARS-CoV-2 に感染可能となることを示した。感染前に、PLCs は星状細胞の成熟と基底膜成分の産生を誘導し、in vivo における周皮細胞の機能とされる特徴を示した。従来の皮質オルガノイドは感染に関する僅かなエビデンスしか無かったが、皮質オルガノイド中の PLCs はウイルスの“複製ハブ”として働き、ウイルスが星状細胞へ拡がり、炎症性 I 型インターフェロンの転写応答を仲介した[1652]。
［PLCs を含む皮質オルガノイド（PCCOs）は新たな“集合体様”（“assembloid”）モデルであり、星状細胞の成熟や SARS-CoV-2 の侵入と神経組織での複製を支える。従って、PCCOs は神経系感染の実験モデルとして使用できる。］

[1651] 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.
[1652] L. Wang, et al. A human three-dimensional neural-perivascular ‘assembloid’ promotes astrocytic development and enables modeling of SARS-CoV-2 neuropathology. Nature Med, June 9 (online), 2021.

## 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 [1653]。

［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 [1654]。

［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 [1655]。

［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）

---

[1653] 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.
[1654] A. C. Walls, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. Cell, 180, 281-292, April 16, 2020.
[1655] 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 [1656]。
［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 [1657]。

★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 [1658]。

---

[1656] R. Yan, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science, 367, 1444-1448, 2020.
[1657] 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.
[1658] Q. Wang, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell 181, 4, 894-904, 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 [1659]。

［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 [1660]。

［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

---

[1659] J. Shang, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature 581, 221-224, March 20 (online), 2020.

[1660] J. Lan, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature, 581, 215-220, 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 [1661]。

[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 [1662]。

[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。]

---

[1661] Y. Watanabe, et al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science, May 4 (first release), 2020.

[1662] 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 [1663]。
［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 [1664]。
［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

---

[1663] 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.
[1664] 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 [1665]。
［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 [1666]。

○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、明ら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 [1667]。
［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

---

[1665] B. A. Johnson, et al. Loss of furin cleavage site attenuates SARS-CoV-2 pathogenesis. Nature, 591, 293-299, January 25 (online), 2021.
[1666] 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.
[1667] 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 [1668]。

◎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 [1669]。

☆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 [1670]。
［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

---

[1668] L.Cantuti-Castelvetri, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science, October 20 (first release), 2020.
[1669] J. L. Daly, et al. Neuropillin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. Science, October 20 (first release), 2020.
[1670] 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 [1671]。
[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認容性で、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 [1672]。

★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 [1673]。
[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

---

[1671] C.-L. Hsieh, et al. Structure-based design of prefusion-stabilized SARS-CoV-2 spike. Science, 369, 1501-1505, September 18, 2020.
[1672] 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.
[1673] 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 [1674]。
［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 [1675]。

★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 [1676]。
［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

---

[1674] B. Turoňová, et al. In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. Science, August 18 (first release), 2020.
[1675] L. Cao, et al. De novo design of picomolar SARS-CoV-2 miniprotein inhibitors. Science, September 9 (first release), 2020.
[1676] 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 [1677]。

◎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 [1678]。

★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

---

[1677] 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.
[1678] C. Toelzer, et al. Free fatty acid binding pocket in the locked structure of SARS-CoV-2 spike protein. Science, September 21 (online), 2020.

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 [1679]。
［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 [1680]。

○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 [1681]。

---

[1679] C. Muus, et al. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. Nature Med, March 2 (online), 2021.
[1680] D. Asarnow, et al. Structural insight into SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and modulation of syncytia. Cell, April 23 (online), 2021.
[1681] 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.

○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 [1682]。
［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 [1683]。
［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 [1684]。
［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-

---

[1682] 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.
[1683] 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.
[1684] M. Lu, et al. real-time conformational dynamics of SARS-CoV-2 spikes on virus particles. Cell Host Microbe, November 13 (online), 2020.

RBD はＳ３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[1685]。
［融合前の状態から融合後の状態へのＳ３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。］

○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[1686]。
［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。］

★SARS-CoV-2 の感染は、細胞への接着と膜融合を含み、ACE2 受容体に依存するが、ACE2 は逆説的に呼吸器経路に低いレベルでしか認められず、感染を促進する付加的メカニズムの存在を示唆している。欧米の研究者は、C 型レクチンの受容体である DC-SIGN, L-SIGN, シアル酸結合 Ig 様レクチン 1（SIGLEC1）が、ACE2 を介する感染と spike 特異的抗体の異なるクラスの抗体の中和活性を調節することにより、接着受容体として機能することを明らかにした。N 末端ドメイン（NTD）と受容体結合ドメイン（RBD）の保存された部位への抗体は、ACE2 を過剰発現している細胞の感染をほとんど中和しないが、レクチンが促進する感染を阻止した。反対に、受容体結合モチーフ（RBM）への抗体は、ACE2 を過剰

---

[1685] 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.
[1686] 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.

発現している細胞の感染を強く中和するが、DC-SIGN または L-SIGN を発現している細胞の感染をほとんど中和せず、spike が促進する細胞－細胞融合の融合性転位（fusogenic rearrangement）を起こした[1687]。
［SARS-CoV-2 による ACE2 に依存した感染を促進するレクチンに依存する経路を同定し、spike 特異的抗体の異なるクラスの異なる中和メカニズムを明らかにした。］

＜変異＞

★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[1688]。

★★★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[1689]。

★★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。

---

[1687] F. A. Lempp, et al. Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies. Nature, August 31 (online), 2021.
[1688] L. Yurkovetskiy, et al. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. Cell, 183, 3, 739-751.E8, October 29, 2020.
[1689] Q. Li, et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. Cell, 182, 5, 1284-1294.e9, September 3, 2020.

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 [1690]。

★★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、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 [1691]。

◎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 [1692]。

★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

---

[1690] J. A. Plante, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. Nature, 592, 116-121, April 1, 2021.
[1691] B. Zhou, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. Nature, 592, 122-127, April 1, 2021.
[1692] J. Zhang, et al. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. Science, 372, 6541, 525-530, April 30, 2021.

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 [1693]。

［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 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 [1694]。

［D614G 変異は現在のワクチン開発の支障とはならないと考えられる。］

★野生型 SARS-CoV-2 の spike タンパクの受容体結合部位（receptor-bonding site : RBS）に対して誘導された中和抗体（nAbs）は概して最近の懸念される変異株には効果が落ちる。RBS の E484，K417，N501 残基は、南アフリカ（B.1.351）とブラジル（P.1）で最初に報告された変異株では変異している。米国，オランダ，ドイツの研究者は、それらの ACE2 結合に対する効果と、K417N 及び E484K 変異の COVID-19 患者から分離された nAb に対する効果を調べた。2 つの最も頻繁に誘導される抗体ファミリー（IGHV3-53／3-66 及び IGHV1-2）の結合と中和は、両方とも異なる結合モードで RBS に結合することが出来る抗体であるが、K417N，E484K または両者によって失なわれた。これらの効果は、それらの RBS の nAb との広範な相互作用で説明可能だった。しかし、より保存された交差中和を起こす CR3022 と S309 部位（RBD にある非 RBS 部位）への nAb は概ね影響を受けなかった [1695]。

［次代のワクチンと抗体療法に意味がある。］

---

[1693] Y. J. Hou, et al. SARS-CoV-2 D614G variant exhibits efficient replication ex vivo transmission in vivo. Science, 370, 6523, 1464-1468, December 18, 2020.
[1694] D. Weissman, et al. D614G spike mutation increases SARS-CoV-2 susceptibility to neutralization. Cell Host Microbe, 29, 1, 23-32.E4, January 13, 2021.
[1695] M. Yuan, et al. Structural and functional remifications of antigen drift in recent SARS-CoV-2 variants. Science, 373, 6556, 813-823, August 13, 2021.

★幾つかの迅速に拡がる SARS-CoV-2 変異株が COVID-19 パンデミックで優勢な循環系統となっている。米国の研究者は、B.1.1.7 と B.1.351 変異株の全長の spike（S）三量体のクライオ電顕構造を、生物化学的及び抗原性の特徴ともに報告した。B.1.1.7 のタンパクのアミノ酸置換はその受容体結合ドメインへの可接性及び ACE2 受容体への結合親和性を増加した。増強した受容体関与は、増加した伝播性を説明すると考えられた。B.1.351 変異株は、S タンパクの主要な中和部位の抗原性表面の形を作り直すように進化していて、幾つかの強い中和抗体に抵抗性となっていた [1696]。
［SARS-CoV-2 が進化して、ウイルスの適合性と免疫逃避が増強している構造的詳細を提供する。］

★様々な spike の変異を持つ SARS-CoV-2 変異株が伝播性と抗体抵抗性を増加させている。デューク大学の研究者らは、クライオ電顕，ミンクとヒトの間で伝播した変異株を含む変異株の spike の結合及びコンピューター解析，ヒト人口の中で発生し拡がっている変異株を組み合わせた。全ての変異株は、ACE2 受容体との結合が増加し、RBD の上向き状態の傾向を増していた。ミンクへの順応は spike の不安定化の結果となり、B.1.1.7（英国型）spike は安定化と不安定化の変異を均衡させていた。RBD E484K 変異の局所の不安定化効果は、B.1.1.28／P.1（ブラジル型）と B.1.351（南アフリカ型）の中和抗体への抵抗性に関与していた [1697]。
［変異のアロステリックな効果や、種の間の伝播や、抗体中和からの逃避を起こすメカニズムの違いを明らかにする。］

★SARS-CoV-2 の回復者やワクチン接種者における多クローン性抗体によって標的とされる中和抗原決定基の数と変動性は、中和の広さとウイルスの逃避への遺伝的な障壁の鍵となる決定因子である。HIV 擬似型と水泡性口内炎ウイルス／SARS-CoV-2 キメラでの血漿選択実験を用いて、ロックフェラー大学の研究者は、受容体結合ドメイン（RBD）の中と外の多数の中和抗原決定基が、ヒトの多クローン性抗体によって様々に標的とされることを示した。抗体の標的は、自然な SARS-CoV-2 集団における多様性に富んだ spike のシークエンスに一致した。血漿選択された spike の置換を組み合わせることによって、流行している VOCs と同程度に多クローン抗体の中和に抵抗する合成‘ポリミュータント’spike タンパク擬似型を作った。VOC に関連する及び抗体が選択した spike 置換を集めて 1 つのポリミュータント spike タンパクに統合することにより、SARS-CoV-2 spike の 20 の自然に発生した変異が、回復者や mRNA ワクチン接種者によって作られる多クローン中和抗体

---

[1696] Y. Cai, et al. Structural basis for enhanced infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 variants. Science, June 24 (first release), 2021.
[1697] S. M.-C. Gobeil, et al. Effect of natural mutations of SARS-CoV-2 on spike structure, conformation, and antigenicity. Science, 373, 6555, abi6226, August 6, 2021.

へほぼ完全に抵抗する擬似型を作るのに十分なことを示した。際立ったことに、感染した後に mRNA ワクチンを接種した人からの血漿は、この高度に抵抗性の SARS-CoV-2 ポリミュータント spike や多様なサルベコウイルスの spike タンパクを持つ擬似型を中和した[1698]。

［SARS-CoV-2 に対して至適に誘導されたヒト多クローン抗体は、将来の SARS-CoV-2 変異株に強靭で、可能性のある将来のサルベコウイルスのパンデミックに対して防御を与えると考えられる。］

★SARS-CoV-2 パンデミックの間に、多様な変異がウイルス・ゲノムに蓄積し、現在、4 種の懸念される変異株（VOCs）が、ヒト社会にとって危険である可能性があると考えられている。最近出現した B.1.617.2／デルタ VOC は 2021 年春にインドで起こった COVID-19 の急増に密接に関連している。しかし、そのウイルス学的特質は分かっていない。日本の研究者は、B.1.617.2／デルタ変異株は、感染したハムスターにおいて、原型の SARS-CoV-2 と比較して、高度に融合原性で、顕著に、より病原性であることを示した。この系統で高度に保存されている Spike の P681R 変異は spike タンパクの開裂を促進し、ウイルスの融合原性を増強した。更に、P681R を持つウイルスは親ウイルスと比較して高い病原性を示すことを示した[1699]。

★多くの研究は、SARS-CoV-2 変異株の中和抗体活性への影響を、それらが優勢な系統になった後に調べていた。米国の研究者は、更なるウイルスの進化の結果を評価した。SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）を通じたメカニズムは、大きな数の同時的な抗体逃避変異に耐えることができ、7 つの変異までを持つ擬似型が、以前研究された懸念される変異株に認められる 1～3 つと反対に、治療抗体やワクチン接種者の血清による中和に、より抵抗性であることを示した。全ての試された変異株の擬似型を中和する RBD の核に結合する抗体を同定したが、RBD は中和を逃避する N 結合グリカンを獲得することが出来た[1700]。

［SARS-CoV-2 がヒトに順応するにつれて、逃避する変異株の持続する出現の前兆となる所見である。］

---

[1698] F. Schmidt, et al. High genetic barrier to SARS-CoV-2 polyclonal neutralizing antibody escape. Nature, September 20 (online), 2021.
[1699] A. Saito, et al. Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. Nature, November 25 (online), 2021.
[1700] K. G. Nabel, et al. Srructural basis for continued antibody evasion by the SARS-CoV-2 receptor binding domain. Science, December 2 (online), 2021.

## 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[1701]。

［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[1702]。

［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

---

[1701] Y. Gao, et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science, April 10 (first release), 2020.

[1702] 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[1703]。
［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[1704]。

☆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[1705]。
［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-

---

[1703] Q. Wang, et al. Structural basis for RNA replication by the SARS-CoV-2 polymerase. Cell, May 22 (online), 2020.
[1704] J. Chen, et al. Structural basis for helicase-polymerase coupling in the SARS-CoV-2 replication-transcription complex. Cell, July 28 (online), 2020.
[1705] 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 [1706]。
［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。］

★COVID-19 の起因ウイルスである SARS-CoV-2 ウイルスは、そのゲノムの複製と遺伝子の転写に RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）を用いる。米国の研究者は、RdRp の触媒サブユニットである nsp12 は、利用可能な RdRp 複合体のクライオ電顕構造において亜鉛中心となっている部位において、2 つの鉄・硫黄金属コファクターを結合していることを認めた。これらの金属結合部位は、複製と、ウイルスのヘリカーゼとの相互作用に必須だった。安定化した窒素酸化物である TEMPOL によるクラスターの酸化は、それらの分解を起こし、RpRd を阻害し、細胞培養系で SARS-CoV-2 の複製を阻止することが出来た [1707]。
［このような鉄・硫黄クラスターは、SARS-CoV-2 の RdRp のコファクターとして働き、COVID-19 の治療のための標的である。］

（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 [1708]。

◎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 [1709]。

---

[1706] 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.
[1707] N. Maio, et al. Fe-S cofactors in the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase are potential antiviral targets. Science, June 3 (online), 2021.
[1708] Z. Jin, et al. Structure of M pro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. Nature, 582, 289-293, June 11, 2020.
[1709] L. Zhang, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis

◎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 [1710]。

○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 $M^{pro}$ 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 [1711]。

◎シカゴ大学の研究者らは、風邪を起こすベータコロナウイルスである OC43 に対する 1,900 の臨床的に安全な薬剤のライブラリーをスクリーニングし、SARS-CoV-2 に対する最も高い効果を持つものを評価した。20 の薬剤が in vitro で両ウイルスの複製を有意に抑制した。これらの薬剤のうち 8 つは SARS-CoV-2 のメイン・プロテアーゼである 3CL Mpro を阻害し、その中でも経口で利用可能なチロジン・キナーゼ阻害剤であるマシチニブが最も強かった。X 線結晶学的解析と生化学的解析では、マシチニブは 3CLpro の競合的阻害剤だった。SARS-CoV-2 に感染したマウスを、その後マシチニブで治療すると、肺と鼻腔のウイルス力価が>200 倍減少し、肺の炎症も減少していた。マシチニブは、in vitro で、検査した全ての懸念される変異株（B.1.1.7，B.1.351，P.1）に効果があった [1712]。

○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

---

design of improved α-ketoamide inhibitors. Science, 368, 6489, 409-412, April 24, 2020.
[1710] 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.
[1711] D. W. Kneller, et al. Malleability of the SARS-CoV-2 3CL $M^{pro}$ activesite cavity facilitates binding of clinical antivirals. Structure, October 23 (online), 2020.
[1712] N. Drayman, et al. Masitinib is a broad coronavirus 3CL inhibitor that blocks replication of SARS-CoV-2. Science, July 20 (first release), 2021.

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 [1713]。

◎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（$M^{pro}$）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、$M^{pro}$ 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 [1714]。

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 の経口 M タンパク阻害剤である PF-0721332 を発見し、特徴を調べたところ、in vitro では汎ヒト・コロナウイルス抗ウイルス活性を示し、良好なオフ・ターゲット選択性と in vivo の安全性プロファイルだった。PF-0721332 はマウスに順応した SARS-CoV-2 のモデルで経口で活性を示し、健常人における第 1 相臨床試験で、in vitro の抗ウイルス細胞効果を超える経口での血漿濃度を達成した [1715]。

（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-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

---

[1713] 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.
[1714] 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.
[1715] D. R. Owen, et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. Science, November 2 (online), 2021.

る[1716]。

◎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[1717]。

★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[1718]。
［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 ORFs には、調整性の役割を有すると考えられる上流 ORF（uORF），N 末端を切り縮め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、

---

[1716] 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.
[1717] 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.
[1718] A. K. Banerjee, et al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. Cell, October 8 (online), 2020.

ウイルスの翻訳は、宿主の翻訳より優勢だった[1719]。

◎コロナウイルスの 3'-5'エクソリボヌクレアーゼ（ExoN）は非構造タンパク（nsp）10-nsp14 複合体に存在するが、RNA 合成の校正（proofreading）によって複製の忠実性を促進し、ウイルスのライフサイクルに必須である。ExoN は、また、新生する RNA に取り込まれる核酸アナログ阻害剤を認識して削除し、核酸アナログに基づく抗ウイルス薬の効果を損なう。米国の研究者は、野生型と変異 SARS-CoV-2 の nsp10-nsp14 の 3'末端不適合のある RNA 基質との複合体のクライオ電顕構造を、2.5Å～3.9Åの解像度で解析した。構造解析により、ExoN の基質特異性の分子学的決定因子が明らかになり、コロナウイルスの RNA 合成の間の不適合是正の分子学的メカニズムへの洞察を示した[1720]。
［改善した抗コロナウイルス治療の合理的設計の指針を与える。］

○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[1721]。
［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、

---

[1719] Y. Finkel, et al. The coding capacity of SARS-CoV-2. Nature, September 9 (online), 2020.
[1720] C. Liu, et al. Structural basis of mismatch recognition by a SARS-CoV-2 proofreading enzyme. Science, July 27 (first release), 2021.
[1721] D. E. Gordon, et al. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. Science, October 15 (online), 2020.

ORF3b のインターフェロン誘導抑制効果が増強されていた [1722]。

○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 $m^7$GpppA 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、$m^7$GpppA 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 [1723]。

---

[1722] 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.

[1723] 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[1724]。

［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[1725]。

---

[1724] 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.

[1725] 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 [1726]。

◎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 [1727]。

★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 [1728]。

---

[1726] D. Pinto, et al. Cros-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature, May 18 (online), 2020.
[1727] 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.
[1728] 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 [1729]。
［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 [1730]。

◎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 [1731]。
［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）

---

[1729] B. Ju, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Nature, May 26 (online), 2020.
[1730] R. Shi, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. Nature, May 26 (online), 2020.
[1731] 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 [1732]。
［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 [1733]。
［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 [1734]。
［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。］

---

[1732] 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.
[1733] A. Z. Wee, et al. Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies. Science, June 15 (first release), 2020.
[1734] A. Baum, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. Science, 369, 6506, 1014-1018, August 21, 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 [1735]。

★★モノクローナル抗体は、臨床的に検証された COVID-19 に対する治療法の 1 つであるが、急に現れた変異株が世界的パンデミックに対する闘いにおいて次の主要な懸念となっていおり、これらの治療法が循環している変異株をカバーし、治療誘発性に出現する抵抗性を起こさないことが極めて重要である。このため、リジェネロン社では、2 つの抗体の組み合わせである REGEN-COV で治療した COVID-19 患者，単一，2 つ，または 3 つの抗体の組み合わせを用いた前臨床の in vitro での研究，及び REGEN-COV または単一モノクローナル抗体で治療したハムスターの in vivo 研究において、spike タンパクの多様性をシークエンスし、分離された SARS-CoV-2 におけるウイルス変異の出現をモニターした。REGEN-COV における競合しない抗体の組み合わせは、現在の懸念されている／関心のある SARS-CoV-2 変異株の全て（B.1.1.7［英国］，B.147/B.149［カリフォルニア］，B.1.351［南アフリカ］，P.1/P.2［ブラジル］，B.1.525/B.1.526［ニューヨーク］，B.1.617.1/B.1.617.2/B.1.617．3［インド］）に対して防御を与え、新たな変異株の出現に対しても防御していた。in vitro での逃避研究は、動物やヒトにおける変異株の出現を予測することが出来た。3 つの競合しないモノクローナル抗体の組み合わせは、2 つの組み合わせと比較して、変異リスクを減少した [1736]。

◎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 [1737]。

---

[1735] A. Baum, et al. REG-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. Science, October 9 (online), 2020.
[1736] R. Copin, et al. The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. Cell, June 5 (online), 2021.
[1737] J. Hanse, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. Science, June 15 (first release), 2020.

◎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 [1738]。
［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。］

◎中和抗体は広げられているワクチン接種に橋渡しをするカギとなる種類の治療であり、ワクチンに応答しにくい人における治療法となる。米国の研究者は、抗原特異的 B 細胞の高速度微小流体スクリーニングによって、COVID-19 の回復入院患者からの強い抗 spike 中和抗体である LY-CoV555（バムラニビマブ）が同定されたことを報告した。LY-CoV555 の生化学的，構造的，機能的な研究により、受容体結合ドメインへの高い親和性による結合，ACE2 結合阻害，強い中和活性を明らかにした。カニクイザルにおける LY-CoV555 の薬理動態研究では、半減期は 13 日で、0.22 ml/hr/kg のクリアランスで、典型的なヒト治療抗体に一致していた。マカク猿の暴露モデルでは、2.5 mg/kg の低さの予防投与は、ウイルスの接種後 6 日目にかけて採取した検体で上下気道のウイルスの複製を減少させた [1739]。
［LY-CoV555 は臨床試験が行われており、予防と治療を含む COVID-19 の適用のスペクトラム横断的に評価されている。］

◎モノクローナル抗体と抗体カクテルは COVID-19 の治療・予防として期待されるが SARS-CoV-2 の現下の進化はモノクローナル抗体の効果を失わせる。シアトルの研究者は、先行しているモノクローナル抗体である LY-CoV555 と、その LY-CoV016 との組み合わせカクテルによる結合から逃避する、SARS-CoV-2 spike 受容体結合ドメイン（RBD）への全ての変異を完全に調べた。各抗体による結合を逃避する個々の変異は流行している B.1.351, P.1 SARS-CoV-2 系統で組み合わさっていた（E484K は LY-CoV555 を、K417N/T は LY-CoV016 を逃避した）。更に、B.1.429 系統の L452R 変異は LY-CoV555 を逃避した。更に、Ly-CoV555 と LY-CoV016 の組み合わせのカクテルを逃避する単一アミノ酸置換を同定した [1740]。

---

[1738] T. N. Starr, et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. Science, January 25 (first release), 2021.
[1739] B. E. Jones, et al. The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. Sci Transl Med, 13, 593, eabf1906, May 12, 2021.
[1740] T. N. Starr, et al. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the

［将来の努力が抗体と抗体カクテルによって標的とされる抗原決定基を多様化し、それらを SARS-CoV-2 の抗原の進化に対してより可塑性を持たせるべきである。］

◎中国の研究者は、10 人の回復期の COVID-19 患者からモノクローナル抗体を分離し、そのうち 3 つに正規の SARS-CoV-2 に対する中和能を認めた。中でも、4A8 というモノクローナル抗体は、正規の SARS-CoV-2 と擬似ウイルスに対して高い中和能を発揮したが、SARS-CoV-2 Spike（S）タンパクの受容体結合ドメイン（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ては 3.3Å，全体については 3.1Å の解像度で解明した [1741]。

◎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 [1742]。

○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

---

monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. Cell Reports Med, 2, 100255, April 20, 2021.

[1741] 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.

[1742] 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.

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 [1743]。

○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 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 [1744]。

★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 [1745]。

★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

---

[1743] 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.
[1744] M. Yuan, et al. Structural basis of a shared antibody response to SARS-CoV-2. Science, July 13 (first release), 2020.
[1745] S. J. Zost, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. Nature, July 15 (online), 2020.

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 [1746]。

★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 [1747]。

★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 [1748]。

★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。

---

[1746] L. Liu, et al. Potent neutralizing antibodies directed to multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. Nature, July 22 (online), 2020.
[1747] 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.
[1748] W. Li, et al. High potency of a bivalent human VH domain in SARS-CoV-2 animal model. Cell, September 4 (online), 2020.

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 [1749]。

◎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 のパネルを広く中和し、エフェクター機能を活性化した [1750]。
［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 [1751]。
［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。］

---

[1749] J. Kreye, et al. A therapeutic non-self-reactive SARS-CoV-2 antibody protects from lung pathology in a COVID-19 hamster model. Cell, 183, 4, P1058-1069.E19, November 12, 2020.
[1750] M. A. Tortorici, et al. Ultraoptent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms. Science, September 24 (online), 2020.
[1751] C. O. Barnes, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. Nature, October 12 (online), 2020.

★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 [1752]。

★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 [1753]。

○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 [1754]。
［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

---

[1752] M. Schoof, et al. An ultrapotent synthetic nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by srabilizing inactive spike. Science, November 5 (first release), 2020.
[1753] Y. Xiang, et al. Versatile and multivalent nanobodies efficiently neutralize SARS-CoV-2. Science, 370, 6523, 1479-1484, December 18, 2020.
[1754] 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.

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[1755]。

★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[1756]。
［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

[1755] 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.
[1756] 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.

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 [1757]。

★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 [1758]。

★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 [1759]。
［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。］

---

[1757] W. Dejnirattisai, et al. The antigenic anatomy of SARS-CoV-2 receptor binding domain. Cell, February 18 (online), 2021.
[1758] E. Andreano, et al. Extremely potent human monoclonal antibodies from COVID-19 convalescent patients. Cell, February 23 (online), 2021.
[1759] 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.

★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計における重要性を示唆した [1760]。

○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 [1761]。
［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 [1762]。

---

[1760] M. McCallum, et al. N-terminal antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. Cell, March 16 (online), 2021.
[1761] J. Huo, et al. Neutralizing of SARS-CoV-2 by destruction of the prefusion Spike. Cell Host Microbe, June 19 (online), 2020.
[1762] A. J. Greaney, et al. Complete mapping of mutations to the SARS-CoV-2 spike

［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, 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 [1763]。
［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。］

★★米国の研究者は、IgG に基づく治療が遭遇している抵抗性を克服する IgM 中和抗体（IgM-14）を作製した。IgM-14 は、親の IgG-14 よりも SARS-CoV-2 ウイルスを中和力が 230 倍を超える強さだった。IgM-14 は、それが対応する IgG によって起こった抵抗性ウイルス，新興の英国型 B.1.1.7，ブラジル型 P.1，南アフリカ型 B.1.351 の懸念される変異株（VOCs）．21 の他の受容体結合ドメインの変異を中和することができたが、それらの変異株の多くはは、緊急使用許可を得ている IgGs に抵抗性だった。IgG から IgM への加工は、一般に抗体の効果を増強したが、至適な抗原決定基の選択が抵抗性を克服する最も効果的な IgM を同定するためには必須だった。0.044 及び 0.4 mg/kg の IgM-14 の鼻腔内（IN）1 回投与は、マウスにおいて、それぞれ予防的及び治療的効果を与えた。IgM-14 は、また、P.1 と B.1.351 変異株に対して治療的防御を与えたが、IgG-14 はそうではなかった。IgM-14 は動物において、望ましい IN 薬理動態と安全性だった [1764]。
［作製された IgM は、COVID-19 の予防的・治療的処置の効果を改善し、抵抗性を減少させ、単純化する。］

★★急速に出現する変異株は、SARS-CoV-2 に対する抗体に基づく対応策を危機に晒している。細胞培養実験では、SARS-CoV-2 変異株に対する幾つかの抗 spike 中和抗体の効果の

---

receptor-binding domain that escape antibody recognition. Cell Host Microbe, 29, January 13, 2021.
[1763] R. D. Gasparo, et al. Bispecific IgG neutralizes SARS-CoV-2 variants and prevents escape in mice. Nature, March 25 (online), 2025.
[1764] Z. Ku, et al. Nasal delivery of an IgM offers broad protection from SARS-CoV-2 variants. Nature, June 3 (online), 2021.

欠損が認められているが、これらの結果 *in vivo* の意義は明らかではない。多くが Vir Biotechnology，AbbVie，AstraZeneca，Regeneron，Lilly によって進行した臨床開発段階にあるモノクローナル抗体（mAbs）に対応した mAbs のパネルを用い、米国の研究者は、B.1.1.7，B.1.351，B.1.1.28 の spike 遺伝子を持つウイルスを含む正規の SARS-CoV-2 変異株に対する動物における防御への影響を報告した。幾つかの個々の mAbs は、B.1.351，B.1.1.28，B.1.617.1，E484K を持つ B.1.526 などの spike タンパク変異に対して、細胞培養においては中和活性が低下したり、失われたりしたが、mAb の組み合わせの低用量の予防的投与は、K18-hACE2 トランスジェニック・マウス，129S2 免疫応答性マウス，ハムスターにおいて、抵抗性を出現させることなく感染から防御した。例外は、mAb LY-CoV555 及び LY-CoV555/LY-CoV016 単独及び組み合わせ療法で、それらは全ての防御活性を失い、AbbVie の 2B04/47D11 は活性の部分的な欠損を示した。治療として感染後に投与した場合、幾つかの mAb 混合物の高用量は、B.1.351 spike 遺伝子を持つウイルスに対して *in vivo* で防御した [1765]。

［緊急使用許可（EUA）を得ている抗体製品の多くは、全てではないが、流行している SARS-CoV-2 変異株に対して実質的効果を維持している。］

★治療用抗体に抵抗性の高度に伝播性の SARS-CoV-2 の懸念される変異株（VOC）の出現は、広く反応する抗体の継続した発見の必要を強調している。米国と南アフリカの研究者は 3 人の早期の感染での回復者から提供された 4 つの受容体結合ドメインを標的とする抗体を同定したが、それらは B.1.1.7，B.1.351，P.1，B.1.429，B.1.526，B.1.617 の VOCs を含む 23 の変異株に対して強い中和活性を持っていた。2 つの抗体は、超強力で、ナノモル以下の中和抗体価だった（$IC_{50}$：0.3-11.1 ng/mL；$IC_{80}$：1.5-34.5 ng/mL）。4 つの VOC を標的とする抗体の全ての構造的・機能的決定要素を明らかにし、2 つの抗体の組み合わせは、in vitro における逃避変異の生成を低下させ、抵抗性の形成を抑える可能性を示唆していた [1766]。

★理想的な抗 SARS-CoV-2 抗体は、ウイルスの逃避に抵抗性で、多様な SARS 関連コロナウイルス（サルベコウイルス）に対する活性があり、ウイルス中和とエフェクター機能を通じて高度に防御的なものである。それらの特性が互いにどのように相関し、抗原決定基にわたって違っているかの理解は、抗体治療の開発とワクチンの設計の助けとなる。欧米の研究者は、受容体結合ドメイン（RBD）を標的とする SARS-CoV-2 抗体のパネル横断的に、逃避，広さ，強さを包括的に調べた。*in vitro* の中和力とサルベコウイルスへの結合の広さの

---

[1765] R. E. Chen, et al. In vivo monoclonal antibody efficacy against SARS-CoV-2 variant strains. Nature, June 21 (online), 2021.
[1766] L. Wang, et al. Ultrapotent antibodies against diverse and highly transmissible SARS-CoV-2 variants. Science, July 1 (online), 2021.

間にはトレードオフの関係があったが、例外的なサルベこウイルスの広さと SARS-CoV-2 逃避への対応的な抵抗性を持つ中和抗体を同定した。これらの抗体のうち、S2H97 は、全てのサルベコウイルスのクレードにわたって、過去には記述されていない隠れた抗原決定基へ高い親和性で結合し、ウイルスの暴露からハムスターを予防的に防御した。ACE2 受容体結合モチーフ（RBM）は典型的い乏しい広さで、高い中和力にかかわらず、変異によって簡単に逃避した。しかし、SARS-CoV-2 に関連するサルベコウイルスにわたる広さがあり、ウイルスの逃避にも高い障壁のある 1 つの RBM 抗体（S2E12）の特徴を明らかにした[1767]。

［RBD を標的とする抗体の逃避，広さ，強さの基底にある違いの原則を明らかにし、現在と将来可能性のあるパンデミックに対する治療法開発のために優先すべき抗原決定基と特徴を同定する。］

★最近の SARS-CoV-2 の懸念される変異株（VOC）の出現やヒト人口の中でのコロナウイルスの最近の流出は、現行の抗原の動きに影響されず、未来の動物由来感染症を予防または治療出来る広い中和抗体の必要を強調している。欧米の研究者は、S2X259 と呼ばれるヒト・モノクローナル抗体（mAb）が高度に保存された隠れた受容体結合ドメイン（RBD）の抗原決定基を認識し、全サルベコウイルス・クレードからの spike と交差反応することを報告した。S2X259 は B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.427/B.1.429 VOC を含む SARS-CoV-2 の spike を介する侵入を中和し、また、ヒトと動物由来感染症を起こす可能性のあるサルベコウイルスの広いスペクトラムを ACE2 の RBD への結合を阻害することで中和した。更に、深い変異スキャンと in vitro の逃避選択実験では、S2X259 は G504D の唯一の置き換えに限定された逃避プロファイルを持つことが分かった。S2X259 の予防的・治療的投与はシリアン・ハムスターを原型 SARS-CoV-2 と B.1.315 の暴露から防御し、この mAb が新興の変異株と動物由来感染症の予防と治療の有望な候補であることを示唆していた[1768]。

★ヒトにおける β コロナウイルスの溢出と SARS-CoV-2 変異の出現は、広いコロナウイルスに対する対策の必要性を強調した。スイスと米国の研究者らは、COVID-19 回復者から分離された多くの β コロナウイルスの Spike 糖タンパクの基幹螺旋と交差反応する 5 つのモノクローナル抗体（mAb）を同定した。構造的・機能的研究では、最も大きな広さを持つ mAb（S2P6）は、膜融合の阻止を通じて 3 つの異なる亜属からの擬似ウイルスを中和することを示し、交差反応性の分子学的基礎の概要を示した。S2P6 は、中和と Fc が仲介するエフェクター機能で、SARS-CoV-2 ウイルスに暴露されたハムスターにおけるウイルス量

---

[1767] T. N. Starr, et al. SARS-CoV-2 RBD antibodies that maximize breadth and resistance to escape. Nature, July 14 (online), 2021.
[1768] M. A. Tortorici, et al. Broad sarbecovirus neutralization by a human monoclonal antibody. Nature, July 19 (online), 2021.

を減少させた。基幹螺旋抗体は稀で多くの場合狭い特異性であるが、体細胞変異を通じて中和の広さを獲得した[1769]。
［広い防御を誘導する汎βコロナウイルス・ワクチンの、構造を手引きとする枠組みを提供する。］

★★SARS-CoV-2 の懸念される変異株が、現行ワクチンの効果に問題を提起している。既知の、及び未来の懸念される変異株による感染や、まだ出現していないサルベコウイルス（すなわち、将来、人で疾患を起こす可能性がある）による感染を防止できるワクチンは理想的である。シンガポールの研究者は、BNT162b2 メッセンジャーRNA ワクチンで免疫された SARS-CoV-1 に感染した生存者で、強い交差クレード汎サルベコウイルス中和抗体が誘導されることを示すデータを発表した。抗体は高レベルで広いスペクトラムで、既知の懸念される変異株を中和するだけでなく、コウモリやセイザンコウで同定されていて、人での感染を起こす可能性のあるサルベコウイルスも中和することが出来る[1770]。
［汎サルベコウイルス・ワクチン戦略の実施可能性を示している。
SARS-CoV-1-vaccintaed の VOCs に対する中和能は、Helthy-vaccinated と同程度で、SARS-CoV-2-vaccinted よりは弱い。］

○SARS-CoV-2 回復者血漿（CP）から生成された過剰免疫性免疫グロブリン（hCoV-2IG）は、臨床治験中であるが、米国の研究者は、抗体のエピトープのレパートリーを調べ、また、SARS-CoV-2 と新興の懸念される変異株（VOC）に対する 6 つの hCoV-2IG の 1 群と 9 人からの CP の中和能を調べた。SARS-CoV-2 spike の全体にわたっての Gene-Fragment-Phage display library（GFPDL）による抗原決定基のマッピングでは、spik 全体にわたる多数の抗原決定基の広範な認識が示され、それは hCoV-2IG の方が CP よりも高く、主として fusion peptide に結合していた。擬似ウイルス中和検査（PsVNA）と野生型 SARS-CoV-2 PRNT 検査では、hCoV-2IG のロットは WA-1 に対して、CP と比較して、高い抗体価だった。VOCs に対する中和は hCoV-2IG のロットによって異なる程度で低下したが、CP より高かった。hCoV-2IG の結合の有意な減少は RBD-E484K で、次いで RBD-N501Y で認められたが、K417N では認められなかった[1771]。
［hCoV-2IG による暴露後の治療は、CP より良好である可能性が示唆される。］

---

[1769] D. Pinto, et al. Broad betacoronavirus neutralization by a stem helix-specific human antibody. Science, August 3 (online), 2021.
[1770] C. W. Tan, et al. Pan-sarbecovirus neutralizing antibodies in BNT162b2-immunized SARS-CoV-1 survivors. N Engl J Med, 385, 15, 1401-1406, October 7, 2021.
[1771] J. Tang, et al. Epitope diversity of SARS-CoV-2 hyperimmune intravenous human immunoglobulins and neutralization of variants of concern. iScience, August 20 (online), 2021.

○イスラエルの研究者は、4 つの以前選択された重ならない抗原決定基に対するモノクローナル抗体（mAbs）について、免疫逃避が報告されている変異した RBD への結合能を調べた。これらの mAbs と 2 つの NTD に特異的な mAbs の in vitro の中和能が、頻度の高い SARS-CoV-2 の懸念される変異株である B.1.1.7 アルファと B.1.351 ベータに対して評価された。更に、両ウイルス変異株に感染して 2 日目後の K-18hACE2 トランスジェニック・マウスの治療によって選ばれた 3 つの mAbs の治療効果を示した。Spike の変異が蓄積しても、高度に強力な MD65 と BL6 の mAbs は流行しているウイルス変異に対する結合能を保持し、B.1.1.7 と B.1.351 に対して有効に防御した [1772]。

◎米国の研究者は、spike タンパクの受容体結合ドメインの異なる抗原決定基に結合し、宿主の受容体である hACE2 へのウイルスの結合を阻止する抗 SARS-CoV-2 モノクローナル中和抗体（mAbs）のパネルを開発した。幾つかの強い中和 mAbs は、K18-hACE2 トランスジェニック・マウスを、SARS-CoV-2 の祖先の系統によって起こされた感染に対して防御したが、幾つかは in vivo で逃避変異を誘導し、または新興の系統に対して中和力を失った。mAb の 1 つの SAES2-38 は、調べた全ての SARS-CoV-2 の懸念される変異株を強力に中和し、様々な SARS-CoV-2 系統による暴露からマウスとハムスターを防御した。クライオ電顕での構造解析では、SARS2-38 は受容体結合モチーフの近位にある保存された抗原決定基に作用していた [1773]。
［保存された spike の抗原決定基に結合する中和抗体による治療とその誘導は、新興 SARS-CoV-2 変異株に対する治療やワクチンの効果の損失を制限すると考えられる。］

◎強い中和能を持つ SARS-CoV-2 抗体は、しばしば spike タンパの受容体結合部位（receptor binding の変化はサルベコウイルスと漂流するウイルスの幅広い中和を妨げる。日本の研究者は、ヒト化マウスを用いて、SARS-CoV 及び SARS-CoV-2 変異株を含む SARS 関連コロナウイルスを強く中和する生殖細胞系列の $V_H$ 遺伝子の RBS 抗体（NT-193）を同定した。X 線結晶構造解析では、非 RBS の保存された部位の重鎖と ACE2 受容体を模倣する結合角度の RBS の軽鎖による調和した認識が明かになった。NT-193 の RBS の過剰変化領域の最小限のフットプリントは、中和の広さ（交差中和活性）に貢献していて、IgG3 クラス転換によって促進された。調和した結合は SARS-CoV-2 と SARS-CoV-2 の懸念される変異株の幅広い中和を起こした。ハムスターにおける低用量の治療的抗体治療は、SARS-

---

[1772] E. Makdasi, et al. The neutralization potency of ant—SARS-CoV-2 therapeutic human monoclonal antibodies is retained against viral variants. Cell Reports, August 21 (online), 2021.
[1773] L. A. VanBlargan, et al. A potently neutralizing SARS-CoV-2 antibody inhibits variants of concern by utilizing unique binding residues in a highly conserved epitope. Immunity, August 18 (online), 2021.

CoV-2 暴露の間にウイルスの力価と疾患を減少させた [1774]。

○米国の研究者は、COVID-19 の患者から集めた形質芽細胞と記憶 B 細胞から SARS-CoV-2 を標的とする 216 のモノクローナル抗体を分離した。3 つの最も強い抗体は、受容体結合ドメイン（RBD）の異なる部位を標的とすし、3 つの全てが SARS-CoV-2 アルファ及びベータ変異株を中和した。最も強い抗体である CV503 の結晶構造解析では、それは SARS-CoV-2 RBD の領域に結合し、ACE2 受容体と競合し、鍵となる変異株の残基である K417，E484，N501 とは限られた接触しかしないことが分かった。重ならない特異性を組み合わせることによって 2 部位に特異的な（bispecific）抗体を設計し、1 ng/mL 未満の濃度で SARS-CoV-2 感染を阻止する 5 つの 2 部位に特異的な抗体を同定した。異なる活動のモードで、3 つの 2 部位に特異的な抗体は、N 末端と RBD の両方の特異性を用いて、隣接する spike タンパクに交差して繋がった。1 つの 2 部位に特異的な抗体は、in vitro でその親のモノクローナル抗体の混合物より in vitro で 100 倍以上強く、2.5 mg/kg の用量でハムスターにおける疾患を防いだ。特に、このパネルの 2 つの 2 部位に特異的な抗体は、アルファ，ベータ，ガンマ，デルタ変異株と野生型ウイルスを同様に中和した。更に、ベータ変異株を中和する 1 つの 2 部位に特異的な抗体は、ハムスターを E484K を発現する SARS-CoV-2 から防御した [1775]。

○多くの SARS-CoV-2 中和抗体は、ウイルスの受容体結合ドメイン（RBDs）の ACE2 結合部位を標的としている。強い抗体は暴露された様々な抗原決定基を認識し、しばしば他のサルベコウイルスや SARS-CoV-2 変異株に無効になる。より暴露されていないが、より保存された隠れた抗原決定基に対するクラス 4 抗 RBD 抗体は、新たに出現した人獣共通感染症サルベコウイルスと変異株を認識することができるが、通常、弱い中和力である。米国の研究者は、COVID-19 の供血者に由来する 2 つのクラス 4 抗 RBD 抗体の、人獣共通感染症サルベコウイルスと変異株に対する広範で強い中和力の特徴を明らかにした。C118-RBD 及び CO22-RBD 構造解析が、隠れた抗原決定基から延びて ACE2 の結合を塞ぐような方向であることと、CDRH3-RBD の主鎖水素結合相互作用（CDRH3-RBD main-chain H-bond interaction）RBD の β シートを延ばして、RBD の側鎖変化への感受性を低下させていることを明らかにした。C118-spike 3 量体構造解析では、隠れた抗原決定基へのアクセスを可能にする回転した RBDs と、親和性を増加させる spike 内交差結合（C118 IgG による

[1774] T. Onodera, et al. A SARS-CoV-2 antibody broadly neutralizes SARS-CoV-2-related coronaviruses and variants by coordinated recognition of a virus vulnerable sites. Immunity, August 24 (online), 2021.
[1775] H. Chao, et al. Bispecific antibodies targeting distinct region of the spike protein potently neutralize SARS-CoV-2 vriants of concern. Sci Transl Med, September 14 (online), 2021.

spike 内及び spike 交差結合）の可能性を明らかにした [1776]。

○米国の研究者は、LIBRA-seq（Linking B Cell 116 receptor to antigen specificity through sequencing）技術を用い、COVID-19 回復者から分離された SARS-CoV-2 抗体パネルを報告した。これらのうち、54042-4 は 4 つの VOCs を含む正規の SARS-CoV-2 ウイルスに対する強い中和力を示した。54042-4 と SARS-CoV-2 spike との複合体のクライオ電顕構造解析では、現在流行してる SARS-CoV-2 系統に高度に保存された残基から成る抗原決定基を明らかにした。更に、54042-4 は、他の強い SARS-CoV-2 中和抗体とは異なる通常でない一般的・構造的特徴があった [1777]。

★SARS-CoV-2 に対する中和活性のあるモノクローナル抗体（mAbs）は軽症～中等症の SARS-CoV-2 感染症例で臨床上の有効性を示し、入院と重症のリスクを実質的に低下させた。治療は一般にこれらの mAbs の高用量の投与を必要とし、疾患合併症や入院患者の死亡を防止する効果は限られている。ロックフェラー大学とノース・カロライナ大学の研究者は、COVID-19 疾患を予防し、治療する Fc 至適化抗 SARS-CoV-2 mAbs の開発し評価した。COVID-19 疾患の幾つかの動物モデルで、Fcγ Rs の活性化を選択的に関与させることで、疾患誘発体重減少と死亡の、予防及び治療の両方の改善された効果を認め、SARS-CoV-2 の暴露と感染前の動物のモデルで完全に防御するために必要な用量を有意に減少させた [1778]。

［抗体を介する抗ウイルス免疫を起こすための Fcγ R 経路の重要性を明らかにし、感染における抗 SARS-CoV-2 抗体の Fcγ R の関与の、病原的または疾患増強的効果を除外した。至適 Fc エフェクター機能持つ Fc 作成 mAbs の開発と COVID-19 疾患に対する臨床効果の改善に重要な意味がある。］

◎SARS-CoV-2 感染後 COVID-19 の病気と死亡と闘うには抗体に基づく治療とワクチンが必須である。抗体の防御を棄損することが出来る SARS-CoV-2 の多数の変異がヒトーヒト間の感染と、ヒトと動物の間の溢出／溢れ戻し（spillback）事象を広げる。防御と治療の戦略を作るために、SARS-CoV-2 spike の抗原決定基の様相をマッピングする国際的コンソーシアムを作り、異なる足跡と競合的プロファイルを持つ 7 つの受容体結合ドメイン（RBD）

---

[1776] C. A. Jette, et al. Broad cross-reactivity across sarbecoviruses exhibited by a subset of COVID-19 donor-driven neutralizing antibodies. Cell Reports, 36, 109760, September 28, 2021.
[1777] K. J. Kramer, et al. Potent neutralization of SARS-CoV-2 variants of concern by an antibody with an uncommon generic signature and structural mode of spike recognition. Cell Reports, September 16 (online), 2021.
[1778] R. Yamin, et al. Fc-engineered antibody therapeutics with improved anti-SARS-CoV-2 efficacy. Nature, September 21 (online), 2021.

に向かう抗体群を定義し、構造的に明らかにした。擬似ウイルスに基づく中和検査で、抗体群の中で抗体機能に影響を与える、変異株の中で個々に、そして一緒にクラスターになったSpike の変異を明らかにした。RBD を標的とする抗体の鍵となるクラスは、これらの新興SARS-CoV-2 変異株に対する中和活性を維持していた[1779]。
［抗体治療カクテルの選択のためと、ウイルス変異がどのように抗体治療の効果に影響するかの理解のための枠組みを提供する。］

○欧州の研究者は、COVID-19 の提供者からの B 細胞をスクリーニングし、今日までに同定されている全ての懸念される変異株（VOC）に対してピコモルでの中和活性を持つ高度に強く、中和の広いモノクローナル抗体である P5C3 を同定した。Spike と複合体を形成した P5C3 の Fab の構造を調べると、ACE2 との相互作用に必要な受容体結合ドメイン（RBD）の表面と高度に重複している、大きな埋没した表面領域によって定義される中和活性だった。P5C3 は、SARS-CoV-2 に感染させたハムスター暴露モデルで、完全な予防効果を示した[1780]。

○オーストラリアの研究者らは、91 のヒトのモノクローナル抗体のパネルの生成により、ウイルスの spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）の抗原性部位クライオ電顕と結晶解析による深い構造的・表現的な定義を行った。これらの RBD 抗体は、マウスやハムスターのモデルで用量依存的に、また、in vitro の中和能に比例して、SARS-CoV-2 感染を改善した。Spike タンパクの変異が抗体の認識と中和に与える影響を調べると、強い単一抗体と抗体の常同的クラスの両方が、従来流行している B.1.1. 7，B.1.351 や P.1 などの VOC によって影響されないことが分かった[1781]。

（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

---

[1779] K. M. Hastie, et al. Defining variant-resistant epitopes targeted by SARS-CoV-2 antibodies: A global consortium study. Science, September 23 (online), 2021.
[1780] C. Fenwick, et al. A highly potent antibody effective against SARS-CoV-2 variants of concern. Cell Reports, September 20 (online), 2021.
[1781] A. K. Wheatley, et al. Landscape of human antibody recognition of the SARS-CoV-2 receptor binding domain. Cell Reports, September 24 (online), 2021.

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 [1782]。
［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 [1783]。

★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 [1784]。

◎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、

---

[1782] 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.
[1783] 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.
[1784] 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.

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[1785]。
［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、生産性のある融合を防ぎ、ウイルスを非感染性とする[1786]。

★今日までに、多くの SARS-CoV-2 ワクチンが展開されたが、ウイルスの受容体結合ドメイン（RBD）の持続的な進化は、ワクチンの効果への挑戦である。特に、新興変異株である B.1.1.7（英国），B.1.351（南アフリカ），P.1（ブラジル）は回復者血清及び緊急使用許可を得ている免疫療法の効果を減弱した。ウイルスの逃避を避ける 1 つの可能性のある代替法は、ラクダの VHHs またはナノボディの使用で、それらは、現行の抗体が頻繁に利用出来ない抗原決定基を認識する。米国の研究者は、ラマと、アルパカ，ヒトコブラクダ，ラクダのクローン化した VHH を生産する人工的 “ナノマウス”からの抗 RBD ナノボディを分離した。高度に中和能を持つ 2 つのナノボディのセットを同定した。第 1 群は、コロナウイルスに高度に保存されているが、ヒトの抗体では稀にしか標的とされない RBD 領域を認識することによって抗原の漂流を阻止した。第 2 群は RBD と ACE2 の相互作用部位（interface）にほぼ排他的に焦点を当てていて、E484K または N501Y 置換を持つウイルスを中和出来なかった。しかし、第 2 群のナノボディは、ホモ 3 量体として発現すると変

---

[1785] 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.
[1786] P.-A. Koenig, et al. Structure-guided multivalent nanobodies block SARS-CoV-2 infection and suppress mutational escape. Science, January 12 (online), 2021.

異株に対して完全な中和活性を維持し、今日までに産生された最も強い抗体と匹敵した[1787]。［多価のナノボディは、2 つの別個のメカニズムで SARS-CoV-2 変異を克服する。ACE2 結合ドメインへの増強された親和性と概してヒトの抗体には利用できない保存された抗原決定基の認識である。新たな SARS-CoV-2 変異株は出現し続けるが、ワクチンの効果が損なわれた場合に、ナノボディは COVID-19 死亡を避けるための有望な手段である。］

★スタンフォード大の研究では、CRISPER-Cas13 に基づき、SARS-CoV-2 のシークエンスと肺胞上皮中の活きたインフルエンザＡウイルスの 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[1788]。

★COVID-19 パンデミックでは、高齢者と慢性的疾患を持つ人において顕著な SARS-CoV-2 誘導性の病態と死亡が明らかになった。細胞老化は炎症，多くの慢性病，年齢関連障害の原因となるが、ウイルス感染に対する応答への効果は分っていない。米国の研究者は、老化細胞（SnC）が、病原体関連分子パターン（PAMPs）への応答において高度炎症性となっていることを示し、SARS-CoV-2 Spike1 タンパク-1，ウイルス侵入タンパクの発現の増加，パラクラインの機序を通じての非 SnC における抗ウイルス遺伝子発現の低下などを認めた。SARS-CoV-2 関連マウスβコロナウイルスを含む病原体に急性感染した高齢マウスでは、老化と炎症が増進し、100%近い死亡を起こした。病原体暴露前後の老化細胞除去薬（senolytic drug）を用いた SnC 標的治療は、死亡，細胞老化，炎症性マーカーを有意に減少し、抗ウイルス抗体を増加させた[1789]。
［病気や高齢の個人における SnC 負荷を減少させることは、SARS-CoV-2 を含むウイルス感染後に、復元性を増強し、死亡率を減少させる。］

◎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，

---

[1787] J. Xe, et al. Nanobodies from camelid mice and llamas neutralize SARS-CoV-2 variants. Nature, June 7 (online), 2021.
[1788] T. R. Abbott, et al. Development of CRISPER as an antiviral strategy to combat SARS-CoV-2 and Influenza. Cell, 181, 4, 865-876.e12, May 14, 2020.
[1789] C. D. Camell, et al. Senolytics reduce coronavirus-related mortality in old mice. Science, June 8 (first release), 2021.

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 [1790]。

◎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 [1791]。

◎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 [1792]。

○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

---

[1790] D. E. Gordon, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature, 538, 459-468, 2020.
[1791] 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.
[1792] J. Qiao, et al. SARS-CoV-2 $M^{pro}$ inhibitors with antiviral activity in a transgenic mouse model. Science, February 18 (first release), 2021.

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 [1793]。
［未だ基礎研究であるが、レムデシビル耐性ウイルスへの効果が期待される。］

○インフルエンザウイルスのヘマグルチニン（HA）とコロナウイルスの Spike（S）タンパクはウイルスの侵入を仲介するが、HA と S タンパクは高度にグリコシル化されており、レクチンなどの炭水化物結合物質の標的候補となる。台湾の研究者は、ヒアシンスの種（*Lablab Purpureus*）から分離された Flt3 Receptor Interacting Lectin（FRIL）が抗インフルエンザウイルス及び抗 SARS-CoV-2 活性を持つことを示した。FRIL は 11 の代表的なヒト及び鳥のインフルエンザ系統を低ナノモルの濃度で中和することができ、FRIL の鼻腔内投与は、マウスにおいて、H1N1 の致死的な感染を防ぐことが出来た。FRIL は複合型 N グリカンに良好に結合し、ウイルス殻に複合型 N グリカンを持つウイルスを中和した。ホモ 4 量体として、FRIL は多価の結合を通じてインフルエンザ粒子を凝集させ、インフルエンザ粒子を細胞質の後期エンドソームに追い込むことで、インフルエンザ核酸の侵入を防止することが出来た。特に、FRIL は同様に SARS-CoV-2 を中和する効果を持ち、宿主細胞でのウイルス・タンパクの産生と細胞病理効果を防いだ [1794]。

★条件付きで複製し、野生型ウイルスを阻害するウイルスの欠損変異体（欠損干渉粒子：DIP）は、抵抗性への高い遺伝的障壁を持つ単回投与の介入として、長い間提案されてきた。しかし、理論的には、強い治療的 DIPs（治療的干渉粒子：TIPs）は、$R_0$>1 で細胞間を条件付きで拡散しなければならない。カリフォルニアの研究者は、作製した TIPs が条件付きで SARS-CoV-2 を複製し、$R_0$>1 でウイルスの複製を 10～100 倍阻害することを報告した。阻害はウイルスの複製機構への競合を通じて起こり、TIP RNA の単回投与は、持続的培養において SARS-CoV-2 を持続的に阻害した。注目すべきことは、TIPs は中和抵抗性変異株（B.1.351）に対する有効性を維持していた。ハムスターにおいて、脂質ナノ粒子 TIPs は予防的及び治療的鼻腔内投与の両方は、肺の SARS-CoV-2 を 100 倍持続的に抑制し、炎症促進性サイトカインの発現を減少し、重篤な肺浮腫を防いだ [1795]。

★RNA ウイルスは、親の野生型ウイルスの複製を妨害する欠損したウイルス・ゲノム（DVG）

---

[1793] 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.
[1794] 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.
[1795] S. Chaturvedi, et al. Identification of a therapeutic interfering particle—a single-administration SARS-CoV-2 antiviral intervention with a high barrier to resistance. Cell, November 9 (online), 2021.

を生成する。それらの治療としての可能性を試すため、米国の研究者らは、ポリオウイルスのカプシドをコードした領域を欠損することにより DVG を作製した。驚くべきことに、eTIP1 と命名した、このゲノムの腹腔内及び鼻腔内投与は、抗ウイルス応答を惹起し、複製を阻害し、マウスをエンテロウイルス，インフルエンザ，SARS-CoV-2 などの幾つかの RNA ウイルスから防御した。効果は、暴露前及び暴露後の両方で認められた。鼻腔内投与後の eTIP1 の複製は鼻腔に限られていたが、その抗ウイルス作用は、非細胞自律的に肺へ及んだ。eTIP1 の広い抗ウイルス効果は局所と遠隔の両方の I 型 IFN 応答によって仲介されていた。重要なことは、eTIP1 の単回投与は SARS-CoV-2 感染から動物を守るが、SARS-CoV-2 の再感染からの、長く持続する防御を与える SARS-CoV-2 中和抗体の産生を刺激した[1796]。［eTIP1 は、動物モデルにおいて、SARS-CoV-2 と他の呼吸器感染呼吸器感染症に対する短期と長期の防御を生成する、安全で効果的な広いスペクトラムの抗ウイルス薬である。］

◎エモリー大学では、リボ核酸アナログである 4'-fluorouridine（4'-FlU, EIDD-2749）が、RS ウイルス，関連する RNA ウイルス，SARS-CoV-2 を細胞とヒト気道上皮のオルガノイドで高い選択性指標で阻害することを示した。RS ウイルスと SARS-CoV-2 のための in vitro の RdRP 試験内におけるポリメラーゼ阻害では、導入後の転写停止が明らかになった。RS ウイルスを感染させたマウスにおける 5 mg/kg と異なる SARS-CoV-2 懸念される変異株を感染させたフェレットでの 20 mg/kg は、それぞれ感染 24 時間及び 12 時間後に開始した 1 日 1 回の経口投与で高い効果があった[1797]。

（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[1798]。

◯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

---

[1796] Y. Xiao, et al. A defective viral genome strategy elicites broad protective immunity against respiratory viruses. Cell, November 18 (online), 2021.
[1797] J. Sourimant, et al. 4'-Fluorouridine is an oral antiviral that blocks respiratory syncytial virus and SARS-CoV-2 replication. Science, December 2 (online), 2021.
[1798] 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.

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 [1799]。
［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 [1800]。

○米国の研究では、レムデシビル（RDV）は、ヒト肺細胞とヒト呼吸器上皮の初代培養で SARS-CoV-2 の複製を阻害した（$EC_{50}$=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 [1801]。

○陽性一本鎖 RNA ウイルスである SARS-CoV-2 は COVID-19 を起こす。ウイルスの複製と転写の間に、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）は遺伝子鋳型に沿って跳躍し、非連続的な陰性鎖転写物を産生する。SARS-CoV-2 のセンス mRNA 構築は報告されているが、その陰性鎖は調べられていない。中国の研究者は、RNA の両鎖を深くシークエンスし、SARS-CoV-2 の転写はセンス鎖を形成するように強く偏していて、異なる遺伝子について様々な転写効率だったが、陰性鎖合成は大きく効率性が劣っていた。陰性鎖合成の間は、ゲノムに沿って散りばめられた 3-15 nt シークエンスの相同性によって跳躍が起こり無数の非正規の融合転写物も形成されていたが、より SARS-CoV-2 RNA ポリメラーゼ阻害剤であるレムデシビルで阻害される傾向にあった。数学的シミュレーション・モデルと実験的定量

---

[1799] B. M. Williamson, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Nature, June 9 (online), 2020.
[1800] 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.
[1801] 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.

化では、この薬剤は、陽性鎖合成より陰性鎖合成を抑制した[1802]。

○SARS-CoV-2 変異株に感染した人の改善した臨床的ケアが世界的な医療上の優先事項である。レムデシビル(RDV)のような小分子抗ウイルス薬とヒト・モノクローナル抗体(mAb)のような生物学的製剤は SARS-CoV-2 に対して治療効果を示しているが、RDV/mAb の組み合わせは単剤による治療を超えて結果を改善するのか、抗体療法は変異株に対しても効果があるかは分かっていない。米国の研究者は、臨床試験が行われている 2 つの mAb である C144 と C135 の組み合わせは、感染後 48 時間で開始されたとしても強い抗ウイルス効果があり、懸念される変異株である B.1.351 変異株に対して *in vivo*（マウス）で治療効果があることを示した。RDV と抗体の組み合わせは、単剤に比較して、結果を僅かに改善させた[1803]。
［SARS-CoV-2 感染の治療への RDV の使用の継続と、SARS-CoV-2 変異株に感染した患者を治療するための C144 と C135 抗体の組み合わせの臨床開発を支持する。］

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[1804]。
［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

---

[1802] Y. Zhao, et al. The strand-biased transcription of SARS-CoV-2 and unbalanced inhibition by Remdesivir. iScience, 24, 8, 102857, August 20, 2021.
[1803] D. R. Martinez, et al. Prevention and therapy of SARS-CoV-2 and the B.1.351 variant in mice. Cell Reports, 36, 4, 109450, July 27, 2021.
[1804] P. Maisonnasse, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates. Nature, July 22 (online), 2020.

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 [1805]。
［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-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 [1806]。
［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 [1807]。
［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

---

[1805] N. Rother, et al. Hydroxychloroquine inhibits the trained innate immune response to interferons. Cell Reports Med, November 9 (online), 2020.
[1806] M. Hoffmann, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2. Nature, July 22 (online), 2020.
[1807] L. Gaziano, et al. Actionable druggable genome-wide Mendelian randomization identifies repurposing opportunities for COVID-19. Nat Med, April 9 (online), 2021.

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 [1808]。
［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 [1809]。

◎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 [1810]。

★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

---

[1808] T. N. Hoang, et al. Baricitinib treatment resolves lower airway macrophage inflammation and neutorophill recruitment in SARS-CoV-2-infected rheusus macaques. Cell, November 9 (online), 2020.
[1809] 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.
[1810] L. Caly, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res, April 3 (online), 2020.

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 [1811]。

◎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 [1812]。

★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 [1813]。

［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-

---

[1811] L. Riva, et al. Discovery of SARS-CoV-2 antiviral drugs through large-scale compound repurposing. Nature, July 24 (online), 2020.
[1812] 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.
[1813] A. Wahl, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. Nature, February 9 (online), 2021.

D-N4-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 [1814]。
［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 [1815]。

---

[1814] S. Yuan, et al. Clofazimine broadly inhibits coronaviruses including SARS-CoV-2. Nature, March 16 (online), 2021.
[1815] R. J. Mills, et al. BET inhibition blocks inflammation-induced cardiac dysfunction and SARS-CoV-2 infection. Cell, March 16 (online), 2021.

◎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 [1816]。
［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 [1817]。
［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

---

[1816] 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.
[1817] J. S. Yuin Ho, et al. TOP1 inhibition therapy protects against SARS-CoV-2-induced lethal inflammation. Cell, March 30 (online), 2021.

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 [1818]。
［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。］

◎医薬品の転用は、COVID-19 の治療として大きな注目を浴びている。シグマ受容体リガンドから始めて、この領域のスクリーニングからの他の医薬品へ広げて、欧米の研究者は、リン脂質症が、多くの転用医薬品の抗ウイルス活性の基礎にある共通のメカニズムであることに関心を持った。ヒドロキシクロロキン，アジスロマイシン，アミオダロン及び既に臨床試験に入っている他の 4 剤などの調べた 23 の陽イオン性両親媒性薬の全てについて、リン脂質症は抗ウイルス効果と単調に相関した。反対に、同じ標的に対して活性のある、リン脂質症を誘導しない薬剤は、抗ウイルス活性が無かった。リン脂質症は、薬剤の生理化学的な性質に拠っていて、特異的な標的に基づく活性を反映しておらず、むしろ、早期の創薬では、毒性の交絡と考えられていた [1819]。
［リン脂質症の早期の検出は、これらのアーチファクトを排除し、治療上の可能性のある分子に焦点を当てることを可能とする。］

（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-

[1818] L. Braga, et al. Drugs that inhibit TMEM16 proteins block SARS-CoV-2 spike-induced syncytia. Nature, April 7 (online), 2021.
[1819] T. A. Tummino, et al. Drug-induced phospholipidpsis confounds drug repurposing for SARS-CoV-2. Science, June 22 (first release), 2021.

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 [1820]。

★米国モデルナ社の開発する 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 [1821]。

★免疫相関因子はワクチンの効果の代理帰結として用いることが出来る。米国の研究者は、非ヒト霊長類に、ワクチン無しまたは 0.3 μg～100 μg の用量の SARS-CoV-2 ワクチンを接種した。mRNA-1273 は用量依存性に、強い循環血液中及び粘膜の抗体応答を誘導した。ワクチン接種した動物では、SARS-CoV-2 暴露後の気管支肺胞洗浄液と鼻腔検体におけるウイルスの複製は有意に減少し、最も強く抗 S 抗体及び中和抗体の活性と相関した。下気道でウイルスの複製を減少させるには、上気道より低い抗体レベルが必要だった。未感染ハムスターへの mRNA-1273 が誘導した IgG の受動的移入は、防御を仲介するのに十分だった。[1822]

［mRNA-1273 が誘導した液性免疫応答は、非ヒト霊長類において、防御の機械的な相関因子だった。］

○ワクチンに関連した増強された呼吸器疾患（VAERD）は SARS や MERS コロナウイルス・ワクチンの前臨床モデルで認められた。米国の研究者は、マウスに順応した SARS-CoV-2 の、10 回の継代を経た致死的暴露ウイルス（MA10）の急性肺傷害のマウスのモデルを用い、研究グレードの mRNA-1273 を接種した動物での免疫応答と免疫病理の可能性を評価した。低い効果の抗体と Th2 に歪んだ CD4+T 細胞を誘導するために設計された、アルミニウムを伴う全体の不活性化ウイルス・ワクチンまたは spike タンパク・サブユニット・ワクチンは、暴露後、ウイルス力価と体重減少は低下したが、生理食塩水を接種した動物と比較して、肺の病理変化はより重篤だった。一方、mRNA-1273 は、中和抗体と spike に結合する胚中心 B 細胞を誘導し、spike 特異的 CD4+Th1，Thf，CD8+T 細胞を伴っていた。mRNA-1273 の防御量は、良好な液性及び細胞性免疫応答を誘導し、暴露時に上気道と下気道のウイルスの複製を防御した。mRNA の防御量より低い量では、ウイルス複製を減少さ

---

[1820] 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.
[1821] K. S. Corbett, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. Nature, 586, 567-571, October 22, 2020.
[1822] K. S. Corbett, et al. Immune correlates of protection by mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in non-human primates. Science, 373, 6561, eabj0299, September 17, 2021.

せ、生理食塩水を接種した動物と比較して、限られた組織病理学的徴候だった[1823]。
［mRNA-1273 によるワクチン接種後、免疫学的シグネチャーは、抗ウイルス防御と相関し、疾患増強は認められなかった。］

★mRNA-1273 の SARS-CoV-2 デルタに対する効果は、経時的に減衰する。しかし、免疫応答の持続の防御への影響については、データが限られている。米国の研究者は、マカク猿を免疫して血液，上下気道で 1 年にわたって免疫応答を調べた。デルタへの血清中和抗体価は第 6 週（ピーク）に 280 逆数 $ID_{50}$ で、第 48 週（暴露）に 34 だった（1 年後には検出出来ないほど低かった）。結合抗体価も気管支肺胞洗浄液（BAL）で減少していた。デルタ暴露後 4 日で、ウイルスは BAL で培養出来ず、サブゲノム RNA は対照動物と比較して約 3-$log_{10}$ 低下した。鼻腔スワブでは、sgRNA は 1-$log_{10}$ 低下し、ウイルスは培養可能なままだった。再遭遇時の抗体応答（590 倍増加した抗体価）が、再暴露後 4 日までに BAL で検出されたが、T 細胞応答は、そうではなかった。肺における mRNA-1273 を介した防御は持続的であるが、遅れていて（暴露後 4 日までは認められなかった）、再遭遇時の抗体応答に一致していて、これに依存している可能性があった。上下気道での迅速で実質的な防御は、最終的にはブーストが必要と考えられる[1824]。

★★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[1825]。

★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

---

[1823] A. T. DiPiazza, et al. COVID-19 vaccine mRNA-1273 elicits a prospective immune profile in mice that is not associated with vaccine-enhanced disease upon SARS-CoV-2 challenge. Immunity, 54, August 10, 2021.
[1824] M. Gangne, et al. Protection from SARS-CoV-2 Delta one year after mRNA-1273 vaccination in rhesus macaques is coincident with anamnestic response in the lung. Cell, December 2 (online), 2021.
[1825] N. van Doremalen, et al. ChAdOx1nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. Nature, 586, 578-582, October 22, 2020.

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 [1826]。

◎ChAdOx1 nCoV-2/AZD1222 は承認されたアデノウイルスに基づく SARS-CoV-2 へのワクチンであり、現在、世界へ展開されている。マカク猿での以前の研究では、ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 の筋注接種は肺炎に対する防御を提供したが、上気道からの SARS-CoV-2 の排出を減少させなかった。米英の研究者は、鼻腔内に投与した ChAdOx1 nCoV-19 が、spike タンパクに D614G 変異のある SARS-CoV-2 を、ワクチン接種したマカク猿やハムスターに暴露した後に、鼻腔検体におけるウイルスの検出を低減するか否かを調べた。鼻腔内へのワクチン接種を行ったハムスターから得られた検体のウイルス量は対照のハムスターと比較して減少していて、直接の暴露または感染したハムスターとの直接接触後の肺組織ではウイルス RNA や感染性ウイルスを認めなかった。マカク猿の鼻腔内ワクチン接種では鼻腔内のウイルス濃度が低下し、気管支肺胞洗浄液と下気道組織のウイルス量が減少した [1827]。

［ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 の鼻腔内ワクチン接種は 2 つの異なる動物モデルで鼻腔検体でのウイルス濃度を減少させ、COVID-19 ワクチンのワクチン接種ルートの可能性としての研究を正当化する。］

★★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

---

[1826] A. Silva-Cayetano, et al. A booster dose enhances immunogenicity of the COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19 in aged mice. Med, 2, 3, 243-262.E8, March 12, 2021.

[1827] N. van Doremalen, et al. Intranasal ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS-CoV-2 D614G challenge in preclinical models. Sci Transl Med, July 27 (first release), 2021.

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 [1828]。

★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。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 [1829]。
［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。］

◎NVX-CoV232 組換え SARS-CoV-2 spike 糖タンパクを 1 回または 2 回のレジメンの 2 つの用量で接種した非ヒト霊長類における液性免疫応答を調べた米国の研究では、抗原量とブースト接種の両方が有意に中和抗体価と Fc エフェクター・プロファイルを変化させ、ワクチンが誘導した抗体の固有の特徴を起こしていた。抗体のエフェクター機能と中和の組み合わさった差異が、上下気道での明らかなレベルの防御と相関していた。更に、NVX-CoV2327 は、新興 SARS-CoV-2 変異株（N501Y 及びΔ69-70 の 2 重変異株，E484K 変異株）を機能的に標的とする抗体を誘導した [1830]。
［1 回の接種でも Fc/Fab 機能と組み合わさって疾患を予防すると考えられるが、2 回接種が SARS-CoV-2 と新興変異株の更なる伝播を阻止するために必要である。］

★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（Ad26.COV2.S）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

---

[1828] A. B. Vogel, et al. Immunogenic BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. Nature, 592, 283-289, April 8, 2021.
[1829] 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.
[1830] M. J. Gorman, et al. Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-CoV-2 following NVX-CoV2327 subunit vaccine with Matrix-M™ vaccination. Cell Reports Med, August 30 (online), 2021.

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 [1831]。

★米国とオランダの研究者は、Ad26.COV2.S の低用量を評価するため、30 匹のマカク猿を $1\times10^{11}$，$5\times10^{10}$，$1.125\times10^{10}$，$2\times10^{9}$ ウイルス粒子（vp）の Ad26.COV2.S または偽薬を 1 回免疫接種し、SARS-CoV-2 へ暴露した。$2\times10^{9}$ vp は気管支肺胞洗浄液中では強い防御をもたらしたが、鼻腔検体での防御には $1.125\times10^{10}$ vp が必要だった。ワクチン接種後の活性化された記憶 B 細胞と、結合または中和抗体価は、防御効果と相関した。至適でないワクチン用量では、ウイルスの打ち抜きが認められたが、疾患の増強は認められなかった [1832]。
［相対的に低用量での Ad26.COV2.S の 1 回免疫接種は、マカク猿を SARS-CoV-2 暴露に対して効果的に防御したが、上気道での防御にはより高いワクチン用量が必要と考えられた。］

★中和抗体から部分的に逃避する SARS-CoV-2 変異株の出現は、現行の COVID-19 ワクチンの効果に脅威を投げかけている。Ad26.COV2.S は WA1/2020 系統からの安定化した Spike タンパクを発現していて、最近ヒトの症候性 COVID-19 に対する防御効果を、様々な地理的領域で示したが、その中には南アフリカがあり、そこでは COVID-19 症例の 95% の配列解析されたウイルスは B.1.351 変異株だった。米国の研究者は、Ad26.COV2.S が、B.1.351 変異株に対して交差反応する液性及び細胞性免疫応答を誘導し、マカク猿を B.1.351 への暴露から防御することを示した。Ad26.COV2.S は、WA1/2020 と比較すると、B.1.351 に対する低い結合及び中和抗体を誘導したが、WA1/2020，B.1.315，B.1.1.7，P.1，CAL.20C 変異株に対して同等の CD8 及び CD4 T 細胞応答を誘導した。シャム対照マカク猿の B.1.351 感染は、WA1/2020 と比較して、気管支肺胞洗浄液と鼻腔スワブでの高いレベルのウイルス複製となったが、Ad26.COV2.S は、B.1.351 暴露後、ワクチン接種した動物でより高いレベルのウイルスを認めたが、WA1/2020 と B.1.351 の両方に対して強い防御を与えた [1833]。

◎米国の研究者は、中和抗体から部分的に逃避することが示されている流行している

---

[1831] N. B. Mercado, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature, 586, 583-588, 2020.
[1832] X. He, et al. Low-dose Ad26.COV2.S protection against SARS-CoV-2 challenge in ehesus macaques. Cell, May 31 (online), 2021.
[1833] J. Yu, et al. Protective efficacy of Ad26.COV2.S against SARS-CoV-2 B.1.351 in macaques. Nature, June 23 (online), 2021.

SARS-CoV-2 変異株の spike タンパクにおける変異が、自然感染またはワクチンで誘導される免疫に与える影響を調べた。SARS-CoV-2 の 2 つの変異株である B.1.1.7（アルファ変異株）と B.1.351（ベータ変異株）について中等症～重症の臨床疾患のシリアン・ハムスターのモデルを用いた。その後、WA1/2020 の自然感染またはアデノウイルス血清型 26 のワクチンである Ad26.COV2.S の 1 回接種によって付与される防御効果を評価した。WA1/2020 系統への初回感染は WA1/2020，B.1.1.7，B.1.351 への暴露後の、体重減少と肺でのウイルス複製に対して強い防御を付与した。Ad26.COV2.S は、B.1.351 に対しては、WA1/2020 と比較して、低下した交差結合及び中和抗体を誘導したが、それでもなお、体重減少と肺の病理スコアによって測定される、B.1.351 系統に対する強い防御を提供した [1834]。

★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 [1835]。

★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、組織学的分析による評価からは安全性が示された [1836]。
［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

---

[1834] L. H. Tostanoski, et al. Immunity elicited by natural infection or Ad26.COV2.S vaccination protects hamsters against SARS-CoV-2 variants of concern. Sci Transl Med, September 7 (online), 2021.
[1835] H. Wang, et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBT-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. Cell, 182, 3, 713-721.E9, August 6, 2021.
[1836] Q. Gao, et al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science, 369, 6499, 77-81, July 3, 2021.

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）[1837]。
［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 [1838]。

★米国とオランダの研究者は、ハムスターの高用量の鼻腔内での SARS-CoV-2 の感染は、組織内での高レベルのウイルス複製，広範な肺炎，体重減少，死亡などの重篤な症状を起こすことを示し、安定化した SARS-CoV-2 Spike タンパクを発現するアデノウイルス血清タイプ 26 ベクターを基礎とするワクチンの単回投与が、結合する中和抗体応答を引き出し、SARS-CoV-2 による体重減少，肺炎，死亡を防御することを示した [1839]。

---

[1837] J. Yu, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Science, May 20 (first release), 2020.
[1838] 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.
[1839] L. H. Tostanoski, et al. Ad 26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. Nature Med, September 3 (online), 2020.

★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 [1840]。
［現在、ZF-2001 ワクチンに応用されている。］

★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 [1841]。

★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 [1842]。

---

[1840] L. Dai, et al. A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS and SARS. Cell, June 29 (online), 2020.
[1841] N-N. Zhang, et al. A thermostable mRNA vaccine against COVID-19. Cell, July 23 (online), 2020.
[1842] 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.

◎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 [1843]。

◎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 [1844]。

◎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 [1845]。

---

[1843] A. A. Cohen, et al. Mosaic nanoparticle elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. Science, January 12 (online), 2021.
[1844] 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.
[1845] 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.

◎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 [1846]。
［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 [1847]。
［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。］

◎融合前の安定化させた 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）の鼻腔内接種と筋注接種の防御能をゴールデン・ハムスターで比較したワシントン大学の研究では、ChAd-SARS-CoV-2-S による免疫はウイルスを中和できる強い spike タンパク特異抗体を誘導したが、血清抗体レベルは鼻腔内接種によるハムスターの方が筋注よりも高かった。そのため、SARS-CoV-2 による暴露では、ChAd-SARS-CoV-2-S の鼻腔内接種で免疫されたハムスターは、ChAd の筋注接種で免疫されたハムスターと比較して、体重減少はより少なく、鼻腔スワブと肺におけるウイルス感染

---

[1846] 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.
[1847] A. O. Hassan, et al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. Cell, 183, 169-181, October 1, 2020.

が減少していて、肺における病理と炎症性遺伝子発現が減少していた。ChAd-SARS-CoV-2-S の鼻腔内接種による免疫は上気道における SARS-CoV-2 感染と炎症に対するより優れた防御を与えた [1848]。

◎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 [1849]。

◎抗体による中和を減衰させる SARS-CoV-2 変異株はワクチンの効果を危険に晒す可能性がある。米国の研究者は、最近 spike タンパクに基づくチンパンジー・アデノウイルス・ベクター・ワクチン（ChAd-SARS-CoV-2-S）の鼻腔内接種の動物における防御効果を報告したが、それは現在ヒトでの試験に進んでいる。そのマウスでの持続性，用量応答，交差防御活性を調べた研究では、ChAd-SARS-CoV-2-S の単回接種は、血清において持続性の高い中和及び Fc エフェクター抗体応答を、骨髄において S 特異的 IgG 及び IgA を分泌する長期生存形質細胞を誘導した。祖先の SARS-CoV-2 系統に対する防御は 100 倍のワクチン接種量の範囲にわたって、200 日間にわたって観察された。ワクチン接種後 6 週または 9 ヵ月目に、血清抗体は SARS-CoV-2 の B.1.351,B.1.1.28，B.1.617.1 の spike タンパクを持った SARS-CoV-2 系統を中和し、ウイルス変異株の暴露後、上部と下部の呼吸器においてほぼ完全な防御を与えた [1850]。

◎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

---

[1848] T. L. Bricker, et al. A single intranasal or intramuscular immunization with chimpanzee adenovirus-vectored SARS-CoV-2 vaccine protects against pneumonia in hamsters. Cell Reports, 36, 109400, July 20, 2021.
[1849] 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, 2, 100230, April 20, 2021.
[1850] A. O. Hassan, et al. An intranasal vaccine durability protects against SARS-CoV-2 variants in mice. Cell Reports, 36, 4, 109452, July 27, 2021.

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 [1851]。
［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 [1852]。

★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、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 [1853]。

◎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 [1854]。

---

[1851] 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.
[1852] L. Sanchez-Felipe, et al. A single-dose live-attenuated YF17D-vectored SARS-CoV-2 vaccine candidate. Nature, December 1 (online), 2020.
[1853] P. J. M. Brouwer, et al. Two-component spike nanoparticle vaccine protects macaques from SARS-CoV-2 infection. Cell, January 25 (online), 2021.
[1854] 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.

［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 [1855]。
［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効果がある。］

★ワシントン大学の研究者らの研究では、臨床ステージにある多価の SARS-CoV-2 Spike 受容体結合ドメイン・ナノ粒子（RND-NP）ワクチンが 1 回接種だけで SARS-CoV-2 による暴露からマウスを防御し、用量を割く戦略の可能性を示した。非ヒト霊長類において、流行している変異株のパネルを用い、先導の 1 つである融合前の安定化させた SARS-CoV-2 spike（HexaPro）を基準として、RBD-NP で誘導された血清中和活性を測定した。両方のワクチンが誘導した多クローン性抗体は、多くの検査された RBD 残基に対して同様に強靭だったが、484 の部位と周辺の変異は中和陰性の結果だった。複数のサルベコウイルス RBDs を展示しているモザイクとカクテルのナノ粒子抗原はマウスで広い中和活性を誘導し、ワクチンに SARS-CoV RBD が無くても SARS-CoV-2 の暴露に対しマウスを防御した [1856]。

---

[1855] P. S. Arunachalam, et al. et. al. Adjuvanting a subunit COVID-19 vaccine to induce protective immunity. Nature, April 19 (online), 2021.
[1856] A. C. Walls, et al. Eliciation of broad protective sarbecovirus immunity by receptor-binding domain nanoparticle vaccines. Cell, September 14 (online), 2021.

［多価サルコベウイルス RBD-NPs は異型防御を誘導するという POC を提供し、広い防御のサルベコウイルス・ワクチンを進めることを動機付ける。］

★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 [1857]。

★2003 年の SARS-CoV，2019 年の SARS-CoV-2 の出現は、広くサルベコウイルス亜属に対する普遍的なワクチン接種戦略の開発の必要性を明らかにした。米国の研究者は、キメラ spike の設計を用いて、弱い高齢マウスにおいて、SARS-CoV，SARS-CoV-2，SARS-CoV-2 B.1.351，コウモリ CoV（Bt-CoV）RsSHC014，不相同 Bt-CoV WIV-1 の暴露から防御することを示した。キメラ spike mRNA は高リスクのサルベコウイルスに対して広く防御する中和抗体を高いレベルで誘導した。反対に、SARS-CoV-2 mRNA ワクチンでは、不相同のサルベコウイルスに対する中和抗体価が顕著に低下しただけでなく、SARS-CoV と WIV-1 の暴露によって抜き打ち感染が起こった。キメラ spike mRNA ワクチンは、D614G，ミンク・クラスター5，及び英国 B.1.1.7 と南アフリカ B.1.351 の懸念される変異株を有効に中和した [1858]。

［複合性のキメラ spike は、パンデミックの可能性のある SARS 様人獣共通コロナウイルス感染を阻止する。

キメラ設計により、人獣共通，風土病，パンデミック COVs からの異なる RBD，NTD，S2 の組立ドメインの混合物を含むヌクレオチド修正 mRNA 脂質ナノ粒子を作製している。］

◎回復期やワクチンが誘導した抗体応答から逃避する SARS-CoV-2 変異株の出現が、広い

---

[1857] K. O. Saunders, et al. Neutralising antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses. Nature, May 10 (online), 2021.
[1858] D. R. Martinez, et al. Chimeric spike mRNA vaccine protect against Sarbecovirus challenge in mice. Science, June 22 (online), 2021.

防御的な T 細胞に基づくワクチンの開発への焦点を回復させている。米国の研究者は、構造に基づくネットワーク解析と、HLA クラス I ペプチドの安定性の評価を適用し、SARS-CoV-2 のプロテオーム横断的に、変異的に制約された CD8+T 細胞の抗原決定基を明らかにした。高度なネットワークを持つアミノ酸残基は、流行している変異株の間とサルベコウイルス亜属に横断的に、一時的に保存されていて、変異すると、spike 擬似型レンチウイルスの感染性を非比例的に阻害した。18 の世界的に多い HLA クラス I アレルについての HLA クラス I 安定化活性の評価では、高度なネットワークを持つ領域において CD8+T 細胞の抗原決定基を同定したが、それは、流行している SARS-CoV-2 変異株と深く配列解析された最初の分離株において、限られた変異頻度であった。更に、これらの抗原決定基は回復者において証明可能な CD8+T 細胞の反応性を誘導したが、mRNA に基づくワクチン接種者においては低下した認識だった [1859]。

［鍵となる変異的に制約された領域と SARS-CoV-2 プロテオームにおける免疫原性抗原決定基を明らかにし、それは新興の変異株とサルベコウイルスに対する世界的な T 細胞を基にしたワクチンに役立つ。］

★CVnCoV（CureVac）は最近人での第 2/3 相試験で評価されている SARS-CoV-2 の第 2 世代の mRNA ワクチンで、核酸を修飾していなが、非コード領域に最適化していて、抗原発現を促進している。米国の研究者は、非ヒト霊長類における CVnCoV と CV2CoV の免疫原性と防御効果を報告した。18 匹のマカク猿を 12 μg の脂質ナノ粒子製剤化 CVnCoV, CV2CoV またはシャム（N=6/群）の 2 回接種で免疫した。CV2CoV は CVnCoV と比較して、実質的に高い結合・中和抗体，記憶 B 細胞応答，T 細胞応答を誘導した。CV2CoV は、また、ベータ変異株を含む SARS-CoV-2 変異株に対して強い中和抗体応答を誘導した。更に、CV2CoV は、マカク猿において BNT162b2 と同程度に免疫原性であることが分かった。CVnCoV は SARS-CoV-2 暴露に対して部分的な防御しか与えなかったが、CV2CoV はより強い防御を与え、上下気道で顕著に低いウイルス量だった。結合及び中和抗価は防御効果と相関した [1860]。

［非ヒト霊長類において、非コード領域の最適化は、核酸非修飾 mRNA SARS-CoV-2 ワクチンの免疫原性と防御効果を改善した。

CureVac の症候性 COVID-19 に対する効果は全体の研究集団で 48%，18～60 歳の年齢群では 53%だった。CV2CoV は非コード領域を修飾した第 2 世代の mRNA ワクチンで、両ワクチンとも全長の融合前の安定化した SARS-CoV-2 spike（S） をコードしていて、同一の構成での脂質ナノ粒子（LNP）に含有されている。CV2CoV はオープン・リーディン

---

[1859] A. Nathan, et al. Structure-guided T cell vaccine design for SARS-CoV-2 variants and sarbecoviruses. Cell, June 29 (online), 2021.
[1860] M. S. Gebre, et al. Optimization of non-coding regions for a non-modified mRNA COVID-19 vaccine. Nature, November 18 (online), 2021.

グ・フレームに隣接する異なる非コード領域で作製されていて、ACE2 トランスジェニック・マウスでは転換遺伝子発現と SARS-CoV-2 に対する防御が改善した。]

○免疫機能は年齢によって異なるため、小児における新たなワクチン開発では慎重な評価が必要である。米国の研究者は、2 つの SARS-CoV-2 ワクチンの安全性と免疫原性を調べた。8 匹の子供のマカク猿（RMs）の 2 群が、0 週と 4 週に、脂質ナノ粒子の中に包含された mRNA でコードされた融合前の安定化した SARS-CoV-2 S-2P spike タンパク（S）（mRNA-LNP）、またはスクワレン懸濁液中の合成 TLR7/8 アゴニストである 3M-052 を混合した純化 S タンパク（Protein+3M-052-SE）で筋注により免疫された。両方のワクチンとも RBD，N 末端ドメイン，S1，S2 に結合する高強度の IgG，ACE2 阻害活性，高い中和抗体価を誘導し、全ては 6 週目がピークだった。S 特異的記憶 B 細胞は 4 週までに検出され、S 特異的 T 細胞応答は IL-17，IFN-α，TNF-α の産生が優越していた。抗体及び細胞性応答は 22 週を通じて安定していた。mRNA-LNP に対する免疫応答は、成人において mRNA-1273 によって誘導される応答と同等の強度だった。mRNA-LNP と Protein+3M-052-SE は子供の RMs において認容性良好で、高度に免疫原性で、子供の SARS-CoV-2 ワクチンの POC を提供した [1861]。

◎米国の研究者は、迅速に規模拡大できる新たな酵母に発現させた SARS-CoV-2 に特異的な受容体結合ドメイン（RBD）を基にしたワクチンの、マカク猿における効果を報告した。RBD の免疫原を、承認された新たなミョウバンに吸着させた TLR-7/8 を標的とした 3m-052-ミョウバン・アジュバントの中で製剤化した。RBD+3M-052-ミョウバン・アジュバント・ワクチンは、ミョウバン単独のアジュバントのワクチンよりも、より良い RBD 結合とエッフェクターの抗体，より高い CoV-2 中和抗体，改善した Th1 に偏った CD4+T 細胞反応，増加した CD8+T 細胞応答を促進した。RBD+3M-052-ミョウバンは、ワクチン接種していない対照と比較して、暴露に際して呼吸器における SARS-CoV-2 ウイルスの有意な減少を誘導し、それは肺の炎症の低減を伴っていた。ワクチン接種した動物における抗 RBD 抗体応答は、鼻腔分泌物と BAL のウイルス量と逆相関していた。RBD+3M-052-ミョウバンは、SARS-CoV-2 暴露後の CD14+CD16++中間（intermediate）血液単球，血漿中のフラクタルキン（Fractalkine），MCP-1，TRAIL の増加を阻止した。血漿の分析物と中間単球の頻度の減少は、鼻腔と BAL のウイルス量の減少と相関していた。最後に、RBD に特異的な形質細胞は排出する（draining）リンパ節で蓄積していたが骨髄では蓄積せず、以前の所見と異なっていた [1862]。

---

[1861] C. Garrido, et al. SARS-CoV-2 vaccine elicit durable immune responses in infant rhesus macaques. Sci Immunol, 6, 60, eabj3684, June 15, 2021.
[1862] M. Pino, et al. A yeast expressed RBD-based SARS-CoV-2 vaccine formulated with 3M-052-alum adjuvant promotes protective efficacy in non-human primates. Sci Immunol, 6, 61, eabh3634, July 15, 2021.

○米英，エジプト，サウジ・アラビアの研究者は、ニューカッスル病ウイルス（NDV）を基づくウイルス・ベクター・ワクチンを、マウスとハムスターにおいて、その免疫原性，安全性，SARS-CoV-2 に対する防御効果を調べた。マウスへの SARS-CoV-2 spike を発現している組換え NDV ワクチン（rNCD-S）の鼻腔投与は、高レベルの SARS-CoV-2 特異的中和免疫グロブリン A（IgA）及び IgGa 抗体と T 細胞を介する免疫を誘導した。ワクチンの 2 回接種で免疫されたハムスターでは、SARS-CoV-2 暴露後、肺の感染，炎症，病巣からの完全な防御が認められた。重要なことに、鼻腔内 rNCD-S の 2 回接種は、ハムスターの鼻甲介と肺における SATS-CoV-2 排出を有意に減少させた [1863]。

○多くの SARS-CoV-2 ワクチンは spike 抗原のみに基づいているが、それらは重症や死亡の防止に有効なことが分かっているものの、常に感染防止効果があるわけではない。シカゴの研究者は、ヌクレオカプシドを抗原として組み入れることで、SARS-CoV-2 ワクチンが改良されるかを調べた。暴露の 72 時間後に、spike に基づくワクチンは、ヌクレオカプシドに基づくワクチンより効果が高く、K18-hACE2 マススの急性の肺の防御を与えたが、脳ではそうではなかった。しかし、spike に基づくワクチンとヌクレオカプシドに基づくワクチンを組み合わせると、肺と脳の両方に対する防御を与えた [1864]。
［ヌクレオカプシドに特異的な免疫は SARS-CoV-2 の遠位の抑制を改善し、次世代 COVID-19 ワクチンにおけるヌクレオカプシドの含有を示唆する。］

○米仏の研究者は、アデノ関連ウイルス（AAV）である AAVCOVID-1 の Spike 遺伝子に基づくワクチン候補が、単回接種後にマウスと非ヒト霊長類において強い免疫原性を示し、マカク猿において SARS-CoV-2 の暴露から完全な防御を与えることを報告した。ピークの中和抗体価は 1 年目でも維持され、機能的な記憶 T 細胞応答によって補完された。AAVCOVID ベクターはヒトにおいて関連する事前に存在する免疫は無く、遺伝子治療で用いられる一般的 AAV への交差反応性を誘導せず、その持続性と発現は接種後減衰した。単回，低用量の必要性で、高い産出の製造可能性のあり、室温で 1 ヶ月の貯蔵安定性があるので、世界的スケールでの新興病原体への効果的免疫キャンペーンを支えるために良好に適合した技術である [1865]。

---

[1863] J.-G. Park, et al. Immunogenicity and protective efficacy of intranasal live-attenuated vaccine against SARS-CoV-2. iScience, 24, 9, 102941, September 24, 2021.
[1864] T. Dangi, et al. Combining spike- and nucleocapsid-based vaccines improve distal control of SARS-CoV-2. Cell Reports, August 17 (online), 2021.
[1865] N. Zabaleta, et al. An AAV-based, room-temperture stable, single dose COVID-19 vaccine provides durable immunogenicity and protection in non-human primates. Cell Host and Microbe, August 7 (online), 2021.

○中国の研究者は、spike のエクトドメイン・タンパク（StriFK）と窒素 2 リン酸で修飾した亜鉛ーアルミニウムのハイブリッド・アジュバント（FH002C）から構成されるタンパク・サブユニット・ワクチンを開発した。StriFK-FH002C はマウス，ハムスター，カニクイザルにおいて、COVID-19 回復者から分離された血漿より、相当に高い中和抗体価を生成した。また、StriFK-FH002C は、マウスにおいて Th1-及び Th2-に偏したヘルパーT 細胞応答を誘導した。ハムスターでは、StriFK-FH002C による免疫は、SARS-CoV-2 の暴露から動物を守り、それは、ウイルスが誘導する体重減少が無く、疾患の症状が無く、関連する肺病理が減少していることで示されていた。StriFK-FH002C によるハムスターへのワクチン接種は、ワクチン接種していない一緒に飼っているハムスターへの、ケージ内のウイルス伝播を減少させた [1866]。

○中国の研究者は、spike 糖タンパクの自然な構造をシミュレートした SARS-CoV-2 受容体結合ドメイン（RBD）3 量体のサブユニット・ワクチン候補を開発した。RBD 3 量体による免疫は、強い液性・細胞性免疫応答を誘導し、高いレベルの中和抗体は、少なくとも 4.5 ヶ月維持された。更に、ワクチンに応答して産生された抗体は、効果的に SARS-CoV-2 501Y. v2 変異株（B.1.351）を交差中和した。特に、ワクチンが誘導した抗体が十分に低いレベルに低下した際に、1 回のブースト接種で迅速に既存の免疫を活性化し、マカク猿における SARS-CoV-2 暴露に対して、肺組織での典型的な組織病理学的変化無く防御した [1867]。

○現行の筋注ワクチンは、鼻腔での粘膜免疫を与えることなく全身性免疫を誘導するが、鼻腔の粘膜免疫は、SARS-CoV-2 ウイルスが肺に播種する前に侵害する最初の障壁である。テキサスの研究者は、凍結乾燥した spike タンパクとアジュバントとしてリポゾームの STING アゴニストを用いた鼻腔内サブユニット・ワクチンを開発した。このワクチンは、マウスにおいて、全身性の中和抗体，肺と鼻腔における IgA，肺の T 細胞応答を誘導した。単一細胞 RNA シークエンスでは、鼻腔相関リンパ組織での胚中心様 T/B 細胞の調和した活性化が確認され、持続的な免疫を可能とする誘導部位としての役割が確認された [1868]。［呼吸器経路における免疫を誘導する能力は、個人における感染の成立を阻止し、疾患の伝播を阻止する。］

---

[1866] Y. Wu, et al. A recombinant spike protein subunit vaccine confers protective immunity against SARS-CoV-2 infection and transmission in hamsters. Sci Transl Med, 13, 606, eabg1143, August 11, 2021.
[1867] L. Yang, et al. A recombinant recetor-binding domain in trimetric form generates protective imunity against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. Innovation, 2, 3, 100140, August 28, 2021.
[1868] X. An, et al. Single-cell intranasal vaccination elicits systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2. iScience, August 26 (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 [1869]。

★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 [1870]。

★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 [1871]。

---

[1869] 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.
[1870] P. Bost, et al. Host-viral infection maps reveal signature of severe COVID-19 patients. Cell, 181, 7, 1475-1488.e12, June 25, 2020.
[1871] 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（28 日目）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 [1872]。

◎元の SARS-CoV-2 WA1/2020 系統によって誘導された自然免疫が SARS-CoV-2 変異株による再暴露に対して防御的であるかどうかは分かっていない。米国の研究者は、WA1/2020 によって誘導された自然免疫が、マカク猿で、B.1.1.7（アルファ）及び B.1.351（ベータ）に対して、部分的で不完全な防御を起こしたことを示した。マカク猿に B.1.1.7 と B.1.351 を暴露させたところ、これらの変異株による感染が上下気道で高いウイルスの複製を起こした。その後 WA1/2020 を感染させたマカク猿に、35 日目に、WA1/2020，B.1.1.7，B.1.351 を再暴露した。WA1/2020 への自然免疫は、WA1/2020 の再暴露に対する強い免疫を起こしたが、B.1.351 による再暴露には部分的な防御だった。B.1.1.7 による再暴露に対しては、マカク猿において中間的な程度の防御が観察された [1873]。
［WA1/2020 によって誘導された自然免疫が、SARS-CoV-2 変異株に対して、部分的で不完全な防御であった。］

★★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 細胞の枯渇は、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 [1874]。

★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

---

[1872] W. Deng, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. Science, 369,6505, 818-823, August 14, 2020.
[1873] A. Chandrashekar, et al. Prior infection with SARS-CoV-2 WA1/2020 partially protects rhesus macaques against re-infection with B.1.1.7 and B.1.351 variants. Sci Transl Med, September 21 (online), 2021.
[1874] K. McMahan, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature, 590, 630-634, February 25, 2021.

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 [1875]。
［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 [1876]。

★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 [1877]。

---

[1875] J. Carvelli, et al. Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. Nature, July 29 (online), 2020.
[1876] E. Shrock, et al. Viral epitope profiling of COVID-19 patients reveals cross-reactivity and correlates of severity. Science, September 29 (first release), 2020.
[1877] 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.

［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、非相同 RBDs と交差反応を起こした [1878]。
［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）[1879]。
［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

---

Cell, November 18 (online), 2020.
[1878] J. F. Scheid, et al. B cell genomics cross-neutralization of SARS-CoV-2 variants and SARS-CoV. Cell, April 23 (online), 2021.
[1879] M. E. Garrett, et al. High resolution profiling of pathways of escape for SARS-CoV-2 spike-binding antibodies. Cell, May 4 (online), 2021.

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。］

○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-ɤ 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-ɤ 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、機能していると考えられた [1880]。

○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 [1881]。
［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。］

★T 細胞を介する免疫は SARS-CoV-2 感染を抑制するのに重要な役割を果たすが、自然に処理され HLA クラス I 上に提示されるウイルスの抗原決定基のレパートリーの特徴は分っ

---

[1880] 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.
[1881] 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.

ていない。米国とイスラエルの研究者は、質量分析法を用い、感染後の異なる時点において、2 つの細胞系で SARS-CoV-2 の最初の HLA-I1 免疫ペプチドームを報告した。HLA-I ペプチドは正規の ORFs からだけでなく、約 25%のペプチドは現行ワクチンでは捕らえられない Spike とヌクレオカプシドにおける内因性の規格外の ORFs からも由来していた。規格外の ORFs からの幾つかのペプチドは、ヒト化マウスと COVID-19 の人において、今日までに報告されている最も強い抗原決定基を含む正規のペプチドへの応答を上回る T 細胞応答を誘導した。感染した細胞の全体のプロテオーム解析で、早期に発現したウイルス・タンパクは HLA-I 発現と免疫原性に、より役立っていることが分かった[1882]。
［免疫モニタリングとワクチン開発のための抗原決定基の選択を促進する知見である。］

★★SARS-CoV-2 中和抗体（NAbs）は COVID-19 を防御するが、SARS-CoV-2 抗体に関する懸念は、それらが疾患増強を仲介しないか否かである。米国の研究者は、SARS-CoV-2 に感染した急性または回復期の患者，SARS-CoV に感染した既往のある人から、SARS-CoV-2 spike タンパクの受容体結合ドメイン（RBD）と N 末端ドメイン（NTD）に対する NAbs を分離した。RBD と NTD に対する抗体の陰性染色電顕像及びクライオ電顕像では、結合の機能特異的モードが明らかになり、NTD に対する中和抗体と感染増強抗体は、異なる抗原決定基に結合していた。また、選択された RBD に対する抗体は、*in vitro* で Fc 受容体-γ（FcγR）を介するウイルス感染を増強させており、一方、5 つの NTD に対する非中和抗体は、FcγR と独立な *in vitro* 感染増強を起こすことが分かった。しかし、両方の型の感染増強抗体も、猿とマウスでは、SARS-CoV-2 の複製と感染から防御した。増強抗体を注入した 46 匹の猿のうち 3 匹が、対照群と比較して、より高い肺の炎症スコアだった。1 匹の猿では肺胞の浮腫と気管支肺胞洗浄液の炎症性サイトカインの増加を認めた。*in vitro* で増強する Abs の用量を変えた繰り返し研究では、肺の病理は増強しなかった。SARS-CoV-2 と SARS-CoV の両者に交差反応性の RBD 中和抗体は防御的で、DH1047 が最も強かった[1883]。
［*in vitro* の抗体で増強された感染は、必ずしも *in vivo* における感染の増強を予言するものではなく、増強した肺の炎症は、SARS-CoV-2 抗体注入マカク猿では稀にしか起こらない。］

---

[1882] S. Weingarten-Gabbay, et al. Profiling SARS-CoV-2 HLA-I peptidome reveals T cell epitopes from out-of frame ORFs. Cell, June 1 (online), 2021.
[1883] D. Li et al. *In vitro* and *in vivo* functions of SARS-CoV-2 infection-enhancing and neutralizing antibodies. Cell, June 18 (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[1884]。

★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[1885]。
［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

---

[1884] V. J. Munster, et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Nature, May 12 (online), 2020.
[1885] 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[1886]。

◎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[1887]。

◎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[1888]。

◎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[1889]。

★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

---

[1886] R.-D. Jiang, et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. Cell, May 21 (online), 2020.
[1887] A. O. Hassan, et al. A SARS-CoV-2 infection model in mice demonstrates protection by neutralizing antibodies. Cell, June 10 (online), 2020.
[1888] J. Sun, et al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesisi vaccination, and treatment. Cell, June 10 (online), 2020.
[1889] 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 [1890]。
［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 [1891]。
［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 [1892]。
［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。］

---

[1890] K. H. Dinnon III, et al. A mouse-adapted model of SARS-CoV-2 to test COVID-19 countermeasures. Nature, August 27 (online), 2020.
[1891] 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.
[1892] 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 [1893]。

★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 [1894]。
［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 [1895]。

---

[1893] T. T. N. Thao, et al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature, May 4 (online), 2020.
[1894] D. Bojkova, et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. Nature, May 14 (online), 2020.
[1895] 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。］

○COVID-19 患者で新規に糖尿病が発症した事例の報告が散見され、SARS-CoV-2 が膵島β細胞に直接毒性を持つのではないかという仮説が考えられる。これには、標準的な細胞侵入の因子である ACE2 と TMPRSS2 の共発現を通じて、SARS-CoV-2 がβ細胞に結合し侵入することが必要である。米国の研究者は、ヒトの初代膵島細胞の 6 つの転写産物のデータベースを解析して、*ACE2* と *TMPRSS2* は単独のβ細胞に共発現していないことが分かった。膵臓の切片では、糖尿病の有無にかかわらず、ACE2 と TMPRSS2 タンパクはβ細胞で検出されなかった。その代わり、ACE2 タンパクは膵島や外分泌組織の微小血管及び膵管のサブセットで発現していて、一方、TMPRSS2 タンパクは膵管細胞に限られていた[1896]。［SARS-CoV-2 は ACE2 と TMPRSS2 を通じて in vivo で直接β細胞に感染する可能性は低い。］

★新たな SARS-CoV-2 変異株が何故改善した適合性を示すかを調べる努力は、Spike 擬似粒子を用いた spike タンパクの変異の解析に限られている。カリフォルニア大学では、SARS-CoV-2 ウイルス様粒子（SC2-VLPs）は外因性の転写産物を包装し配送することができ、全構造タンパクの中で、ウイルスのライフサイクルの多段階で変異の解析を可能とすることを示した。SC2-VLPs では、より伝播性の高い変異株で普遍的に認められる 4 つのヌクレオカプシド変異が、独立して mRNA の配送と発現を約 10 倍増加させていて、リバース・ジェネティクス・モデルでは、S202R と R203M は、それぞれ 50 倍を超えるウイルスを産生した。SC2-VLPs は、バイオセーフティー・レベル 3 の場所の外でウイルス変異株を迅速に検査するプラットフォームであり、ヌクレオカプシド変異と粒子の集合がデルタ（R203M）を含む変異株の増加した拡散を説明可能なメカニズムであることを示す[1897]。

◎新たな根拠では、COVID-19 と糖尿病の間の複雑な関係を示している。事前の糖尿病の存在は重症 COVID-19 と相関しているが、重症 COVID-19 が糖尿病の原因なのか結果なのかは明らかではない。米国とスイスの研究者は、COVID-19 と糖尿病を機械的に結び付け、インスリンを産生する膵臓のβ細胞に SARS-CoV-2 が感染するか、β細胞の枯渇を起こすか調べた。SARS-CoV-2 受容体である ACE2 と関連する侵入因子（TMPRSS2，NRP1，TRFC）はβ細胞に発現していて、NRP1 は選択的に高発現していた。高い NRP1 レベルは

---

authentic viral replication without virulene. Cell, February 23 (online), 2021.
[1896] K. C. Coate, et al. SARS-CoV-2 cell entry factors ACE2 and TMPRSS2 Are expressed in the microvascular and ducts of human pancreas but are not enriched in β cells. Cell Metabolism, November 13 (online), 2020.
[1897] A. M. Syed, et al. Rapid assessment of SARS-CoV-2 evolved variants using virus-like particles. Science, November 4 (first release), 2021.

β細胞の選択性を支持した。SARS-CoV-2 は COVID-19 で死亡した患者でヒトの膵臓のβ細胞に感染していて、*in vitro* でヒト膵島のβ細胞に選択的に感染した。SARS-CoV-2 感染は膵臓のインスリン・レベルとグルコース刺激性インスリン分泌（GSIS）を低下させ、β細胞のアポトーシスを誘導し、それぞれ NRP1 阻害によって救済された。感染した膵島のリンタンパク経路の解析で、β細胞のアポトーシスのシグナリングが認められ（SARS-CoV-2 spike タンパクとウイルスによるアポトーシス・キナーゼの誘導）、I 型糖尿病で観察されるシグナリングと同様だった[1898]。
［SARS-CoV-2 は直接β細胞死を誘導する。］

★9 人の専門家と 2 つの大規模な総合的な医学雑誌で、2018 年 1 月 1 日～2021 年 5 月 31 日に投稿された研究論文の著者について、COVID-19 パンデミックの間に投稿された論文における、前 2 年と比較しての、女性による顕著な著者の地位や全体の女性の共著者の割合を調べたスイスと英国の領域横断的研究では、主要評価項目は筆頭著者の性別で、副次的評価項目は、最終著者と責任著者（corresponding author）の性別，「パンデミック前」の期間（2018 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日）及びパンデミックの間の「COVID-19」と「非 COVID-19」論文における女性著者の数（割合）だった。全部で 63,259 の論文が対象となった。女性の筆頭著者，最終著者，責任著者の数は、それぞれ、COVID-19 論文については 1313（37.1%），996（27.9%），1119（31.3%）［最も低い値は、2020 年 1 月～5 月の 230（29.4%），165（21.1%），185（22.9）］で、パンデミック期の非 COVID-19 論文については 8583（44.9%），6118（31.2%），7273（37.3%）で、パンデミック前の論文では、12,724（46.0%），8923（31.4%），10,981（38.9%）だった。COVID-19 の論文で女性が筆頭著者となる補正オッズ比は、パンデミック前と比較して全期間において 1.00 未満だった（p<0.001）［最低は 2020 年 1 月～5 月の 0.55（98.75%CI：0.43-0.70）］。女性が最終著者または責任著者となる補正オッズ比は、全期間で（最も近い 2 期の最終著者を除く）、COVID-19 論文で、パンデミック前と比較して有意に低かった［最低は 2020 年 1 月～5 月の最終著者の 0.74（0.57-0.97），責任著者の 0.61（0.49-0.77）］。パンデミック期の非 COVID-19 論文のオッズ比は、パンデミック前の論文と比較して統計学的に有意な違いは無かった。女性の共著者の割合の中央値は、パンデミック前（36.4%）とパンデミック期の非 COVID-19 論文（2020 年 1 月～5 月に 33.3%）と比較して、COVID-19 論文で最も低かった（2020 年 1 月～5 月で 28.6%）。全ての顕著な著者の地位と女性の共著者の性差は、最も近い期間（2021 年 2 月～5 月）では、パンデミック早期（2020 年 1 月～5 月）と比較して狭くなっていて、パンデミック前の論文と非常に類似した値となっていた[1899]。

---

[1898] C. T. Wu, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. Cell Metabolism, May 18 (online), 2021.
[1899] A. Gayet-Ageron, et al. Female authorship of covid-19 research in manuscripts submitted to 11 biomedical journals: cross sectional study. BMJ 2021;375:n2288, October 6, 2021.

［COVID-19 パンデミックの期間には、女性、特に若い女性は、子供の世話，家庭学習，家の保全，家事などを引き受けながら、労働と研究の環境を再構築する必要があったと考えられ、男性より、封鎖のための負担がより大きかったと考えられる。

2020 年 4 月～5 月のブラジルの調査では、子どものいる女性、特に幼い子供がいる女性は、子供のいる男性に比べて研究論文の投稿数が著しく少なく、子供のいない男性と比べるとその差はさらに大きいとされた。一般に、教育の責任は男性よりも女性教員の方が負うことが多く、パンデミックの間、女性はオンライン教育への急速な移行による需要の増加やメンター業務の増加、学生のメンタルヘルスをサポートする必要性から、研究原稿を書いて提出する時間がさらに少なくなった可能性がある。学術機関や競争力のある資金調達機関で調整措置が迅速に実施されなければ、若い女性研究者にとっては最悪の結果となると考えられる。］

★分子ウイルス学的手段は、SARS-CoV-2 の基礎的な研究や新たな治療法の開発に必須である。拡散することが出来るウイルスに依存せず、低い汚染の状況で使用出来る可能性のある実験系の必要は残っている。米国とスイスの研究者は、酵母に基づくリバース・ジェネティクス系を用いて、spike を欠く SARS-CoV-2 自己複製 RNAs を開発した。これらの非感染性自己複製 RNAs またはレプリコンは、ウイルスの糖タンパクと交差補完することができ、様々なタイプの細胞への単一サイクル配達のためのレプリコン配達粒子（RDPs）を生成した [1900]。

［この SARS-CoV-2 レプリコン系は抗ウイルス薬のスクリーニング，中和検査，宿主因子の検証，ウイルス変異株の特徴の研究に、便利で広い用途のプラットフォームを表している。］

[1900] I. Ricardo-Lax, et al. Replication and single-cycle delivery of SARS-CoV-2 replicons. Science, October 14 (first release), 2021.