

# 2024年3月第3週 中国のCOVID-19感染状況と2023年の小児呼吸器感染症

2024.3.14 吉川淳子（中国執業医師 南京市）

## CONTENTS

1. 中国 CDC 発表の2024年2月のCOVID-19感染状況……………1
2. 中国本土のインフルエンザ動向（中国国家インフルエンザセンター第10週（3.4～10）週報） … 6
3. 2023年呼吸器病原体流行データ（中国 CDC、民間検査会社）……………6
4. 専門家インタビュー 国家感染症医学センター（上海）主任 張文宏医師（2024.3.6） ……9
5. 2023年の小児呼吸器感染症についての後ろ向き研究（アモイ、武漢、蘇州他）……………10

## 1. 中国 CDC の月次レポート

### 全国 COVID-19 感染状況

2024.3.11 発表<sup>1</sup>（2024年2月分）全文

#### 一、全国の COVID-19 重症と死亡症例の報告状況

2024年2月1～29日、全国31の省(自治区、直轄市)と新疆生産建設兵団が報告した新規重症症例は358例、死亡症例は22例（全数が基礎疾患に加え COVID-19 に感染による死亡）であった(図 1-1)。

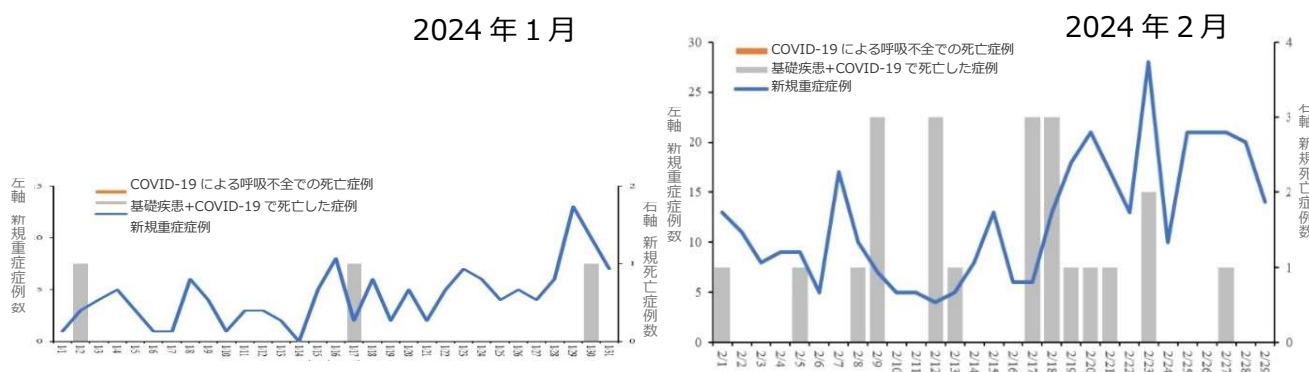


図 1-1 2024年1～2月 全国 COVID-19 新規重症症例と死亡症例の報告状況 中国 CDC

<sup>1</sup> 『全国新型コロナウイルス感染症感染状況』中国 CDC HP  
2024.3.11 発表分 [https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb\\_11803/jszl\\_13141/202403/t20240311\\_274075.html](https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202403/t20240311_274075.html)  
2024.2.6 発表分 [https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb\\_11803/jszl\\_13141/202402/t20240206\\_272824.html](https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202402/t20240206_272824.html)

## 二、全国発熱外来診療状況

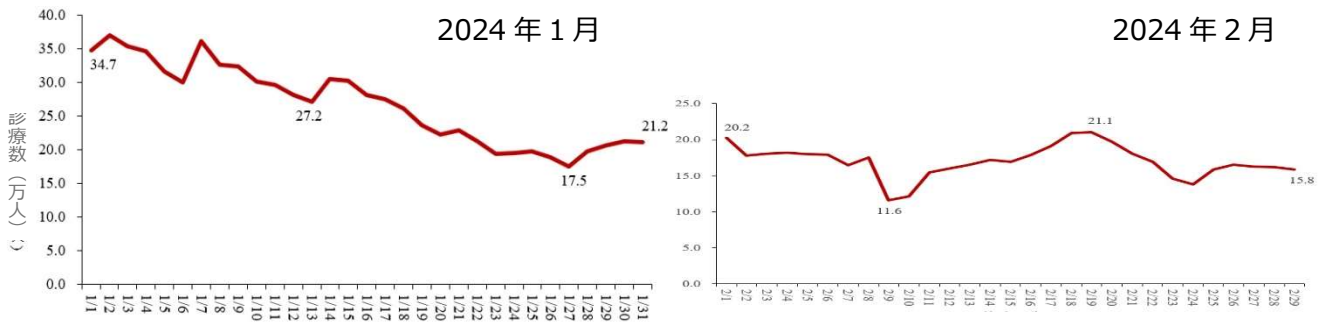
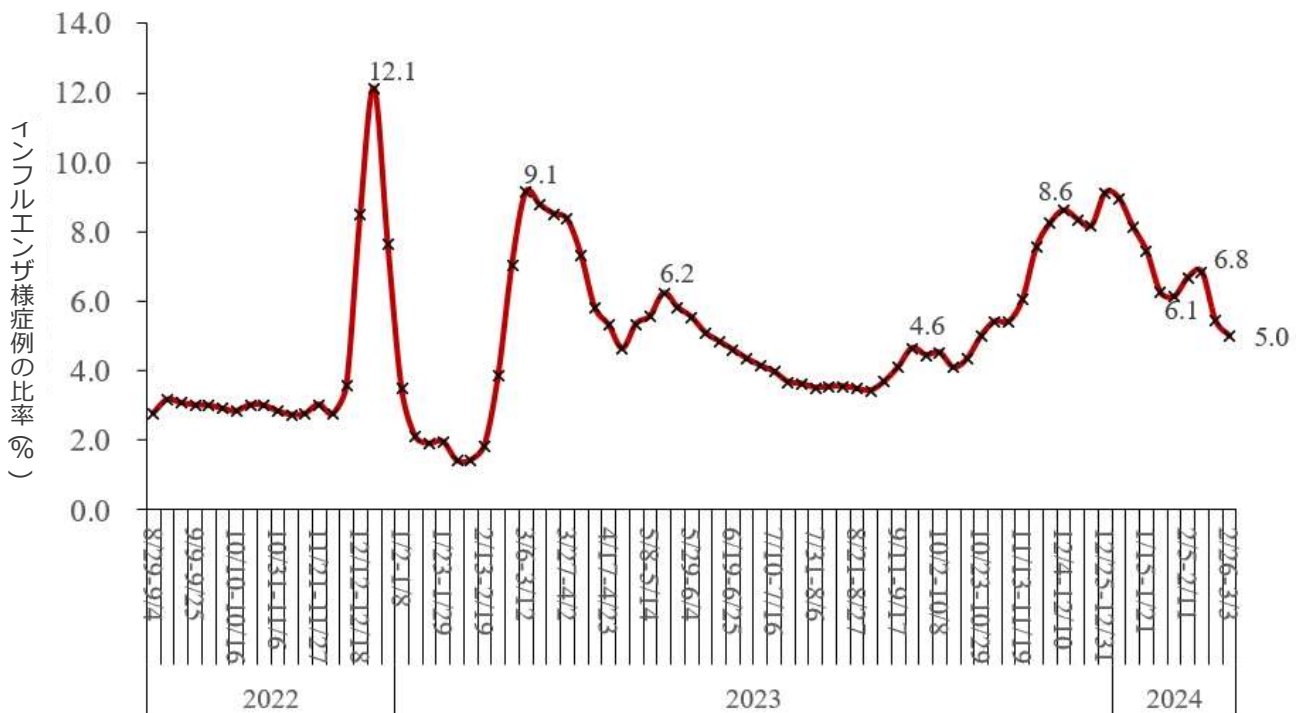


図 1-2 2024年1～2月 全国発熱外来診療人数の変化 中国 CDC

2024年2月1～29日、全国31の省（自治区、直轄市）と新疆生産建設兵団の発熱外来診療数は、2月1日の20.2万人から2月9日の11.6万人（2月の最低値）に減少後、波動的に上昇し、2月19日には21.1万人（2月の最高値）を記録、その後はしだいに減少して2月29日には15.8万人となった（図1-2）。（訳者注：2月10日が春節、休暇は2月10～17日）

## 三、定点病院サーベイランス状況

2024年第5週（1月29～2月4日）～第9週（2月26日～3月3日）、全国定点病院での外来、救急外来受診者に占めるインフルエンザ様症例の比率（ILI%）はいったん上昇後に減少し、第5週から順に6.1%、6.7%、6.8%、5.4%、5.0%であった（図1-3-1）。



インフルエンザ様症例（ILI）の SARS-CoV-2 陽性率は、2024 年第 5 週（1 月 29 日～2 月 4 日）の 3.3%から第 9 週（2 月 26 日～3 月 3 日）の 14.3%に増加した（図 1-3-2）。

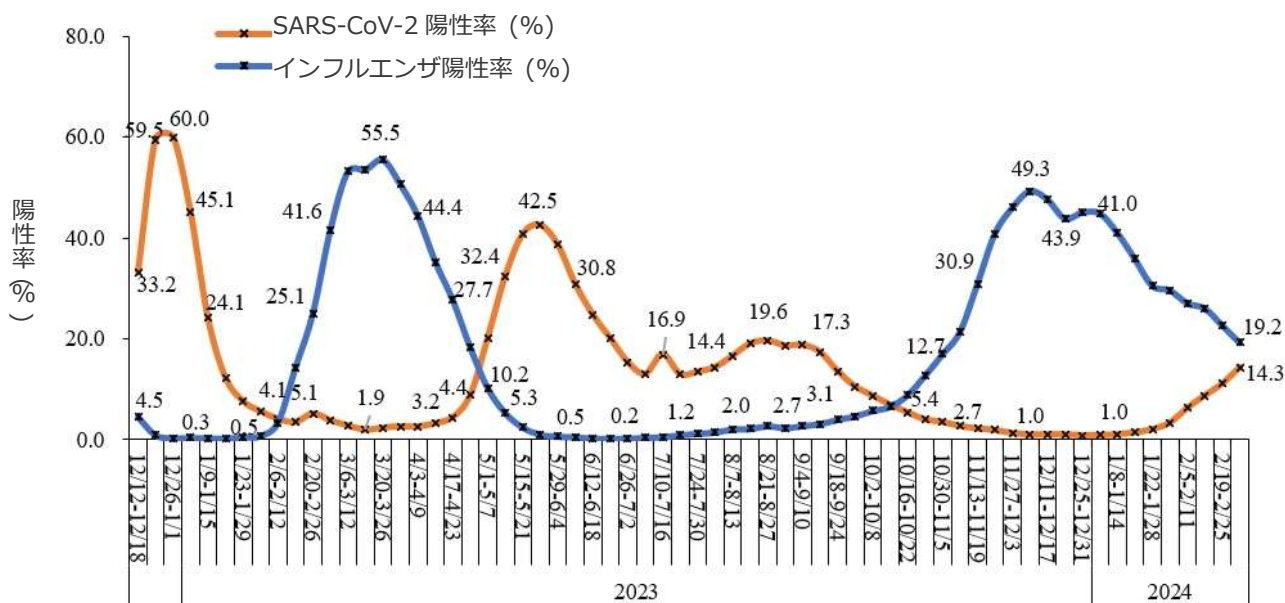


図 1-3-2 全国定点病院でのインフルエンザ様症例（ILI）の SARS-CoV-2 とインフルエンザ陽性率の変化 中国 CDC

#### 四、本土症例ウイルス変異サーベイランス状況

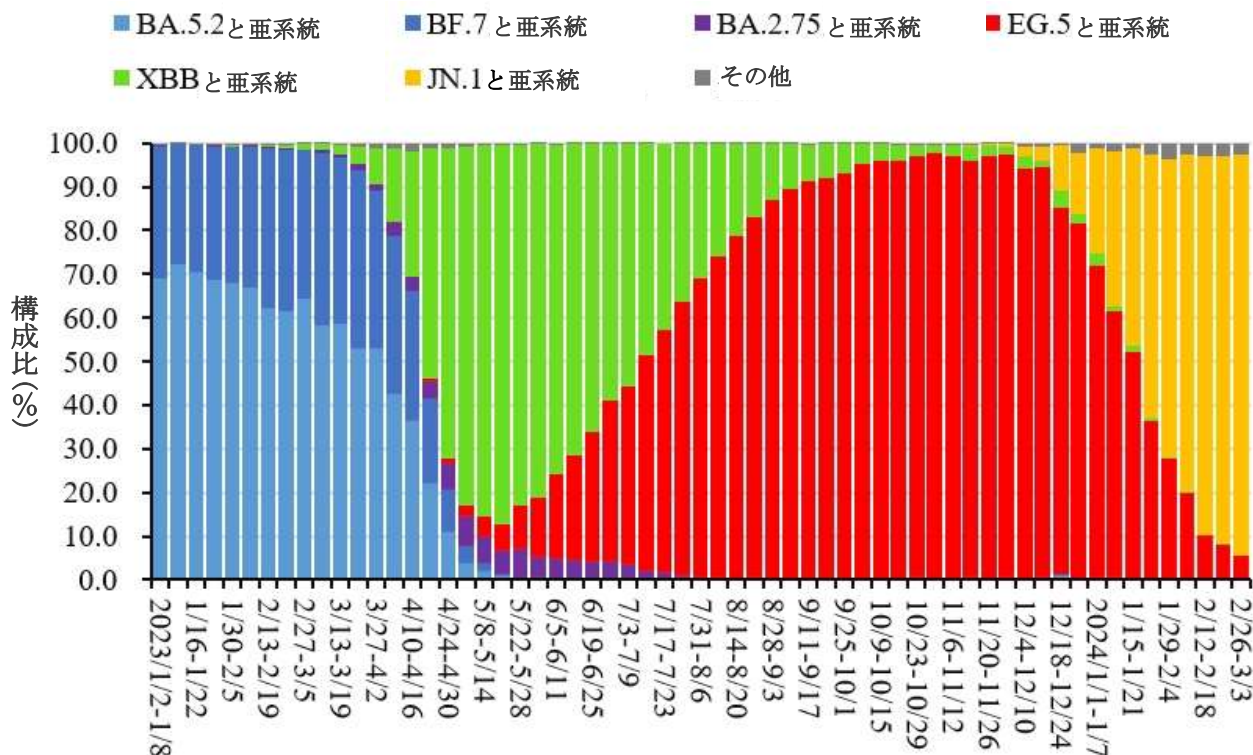


図 1-4 全国の SARS-CoV-2 本土症例変異株の変化 中国 CDC

2024年2月1～29日、全国31の省（自治区、直轄市）と新疆生産建設兵団から計6,653例の本土症例の有効なSARS-CoV-2ゲノムシーケンスが報告され、全数がオミクロン株であった。主な流行株はJN.1系統の変異株で、サンプル採取日で見ると、XBBと亜系統の比率は引き続き減少し、JN.1と亜系統の割合は上昇している（図1-4）。

（中国CDC発表分はここまで）

附) 訳者による中国COVID-19参考資料

1) GISAID ホームページ<sup>2</sup>より

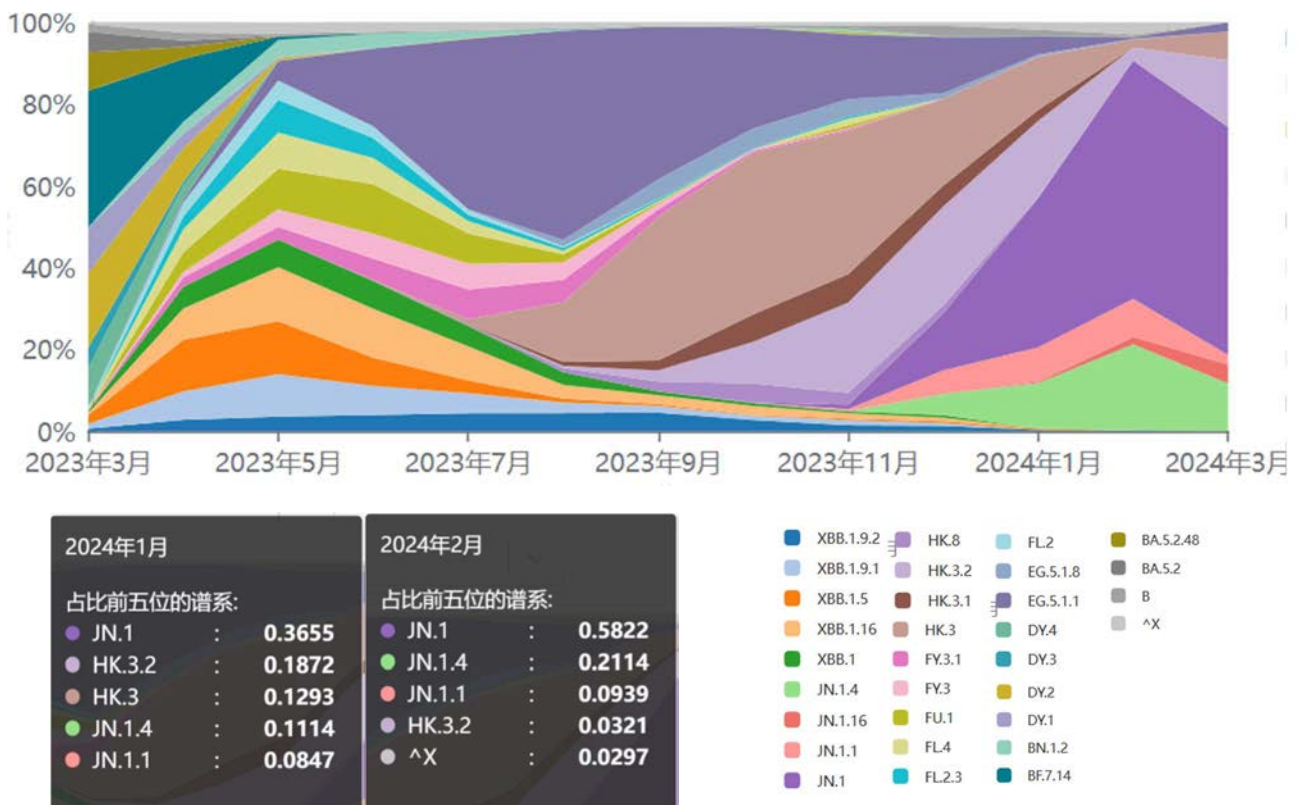


図 2-1 GISAID 公表の中国本土症例変異株の変化 GISAID (2024.3.12 現在)

2) 第1波以降の中国CDC発表COVID-19データ集計

2月は前月に比べ、新規COVID-19重症者数(134→358人)、死亡者数(3→22人)ともに増加(表2-1)。発熱外来受診者数は11～20万人前後で推移、インフルエンザ様症例数は上下しながらも大きく増えていない(2月9～17日の大晦日と春節は休診が多く、休み明けに受診者増の可能性)。2月末の陽性率は、SARS-CoV-2はリバウンドし14.3%、インフルエンザは下落して19.2%であった。

<sup>2</sup> GISAID HP <https://gisaid.org/phylogenetics/china-cn/>

北京市 CDC は 2 月 22 日 SNS<sup>3</sup>で、「市内のサーベイランス病院のインフルエンザ様症例のインフルエンザ陽性率は 30.3%（前週は 31.4%）、B 型が中心。SARS-CoV-2 は上昇傾向で、最近 1 週間の陽性率は 21.1%、JN.1 が主な流行株。」と発信した。北京の陽性率はどちらも全国より高いといえる。

表2-1 中国本土 COVID-19関連新規重症、死亡症例数

	新規重症症例	死亡症例	うち COVID-19での呼吸不全による死亡	基礎疾患+ COVID-19感染による死亡
2022/12/8~2023/1/12		59,938	5,503	54,435
1/13~19		12,658	681	11,977
1/20~26		6,364	289	6,075
1/27~2/2		3,278	131	3,147
2/3~9		912	27	885
2/10~16		98	1	97
2/17~23		7	0	7
2/24~3/2		0	0	0
3/3~9		0	0	0
3/10~16		0	0	0
3/17~23		0	0	0
3/24~30		0	0	0
3/31~4/6		0	0	0
4/7~13		0	0	0
4/14~20		0	0	0
4/21~27		0	0	0
5/1~31	2,777	164	3	161
6/1~30	1,968	239	2	237
7/1~31	455	65	0	65
8/1~31	532	43	0	43
9/1~30	398	45	1	44
10/1~31	209	24	0	24
11/1~30	135	8	0	8
12/1~31	88	11	2	9
2024.1/1~31	134	3	0	3
2/1~29	358	22	0	22
合計		83,879	6,640	77,239

\*1日あたりの死亡数ピークは2023.1.4の4,273人

\*2022年12月~2023年4月分は在院死亡症例。

(中国CDC発表データより筆者作成)

表2-2 中国本土 発熱外来、インフルエンザ様症例 (ILI) の状況

発熱外来	定点病院インフルエンザ様症例 (ILI)					
	集計日	全体	集計週	外来受診者中の割合 (ILI%)	SARS-CoV-2 陽性率 (%)	インフルエンザ陽性率 (%)
ピーク値	286.7万 2022.12.23	週 No	ピーク値	12.1 2022.12.19~25	60.35 2022.12.26~ 2023.1.1	55.5 2023.3.20~26
2023年		2023年				
1/23	11.0万	3	1/16~22	2.0	13.10	0.14
1/30	16.4万	4	1/23~29	2.0	8.3	0.5
2/6	13.7万	5	1/30~2/5	1.4	5.7	0.6
2/13	12.8万	6	2/6~12	1.4	4.1	3.4
2/16	12.4万	7	2/13~19	1.8	3.4	14.3
2/23	14.7万	8	2/20~26	3.8	5.1	25.1
3/2	30.4万	9	2/27~3/5	7.1	3.8	41.6
3/9	48.1万	10	3/6~12	9.1	2.7	53.2
3/16	48.3万	11	3/13~19	8.8	1.9	53.5
3/23	45.5万	12	3/20~26	8.5	2.3	55.5
3/30	42.3万	13	3/27~4/2	8.4	2.6	50.6
4/6	38.4万	14	4/3~9	7.3	2.6	44.4
4/13	30.1万	15	4/10~16	5.8	3.2	35.3
4/20	23.6万	16	4/17~23	5.3	4.4	27.7
4/27	22.1万	17	4/24~30	4.6	8.8	18.3
5/1	18.3万	18	5/1~7		20.2	10.2
		19	5/8~14		32.4	5.3
5/16	36.0万	20	5/15~21	6.2	40.7	2.4
5/31	29.4万	21	5/22~28	5.8	42.5	1.0
6/1	28.8万	22	5/29~6/4	5.5	38.6	0.6
		23	6/5~11		30.8	0.5
		24	6/12~18		24.8	0.2
		25	6/19~25		20.1	0.2
6/30	16.4万	26	6/26~7/2	4.4	15.4	0.2
7/1	16.2万	27	7/3~9	4.1	13.0	0.4
		28	7/10~16		12.0	0.5
		29	7/17~23		12.9	
7/31	12.4万	30	7/24~30	3.6	13.4	1.2
8/1	12.6万	31	7/31~8/6	3.3	14.4	
8/8	13.6万	32	8/7~13			2.0
		33	8/14~20		19.0	
8/25	11.4万	34	8/21~27	3.5	19.6	2.7
8/31	12.6万	35	8/28~9/3	3.4	18.6	
9/1	11.6万	36	9/4~10			
9/18	17.7万	37	9/11~17		17.3	3.1
9/29	13.5万	38	9/18~24	4.6		
9/30	14.1万	39	9/25~10/1	4.5	10.5	4.6
10/1	13.7万	40	10/2~8	4.5	8.7	
10/6	15.1万	41	10/9~15	4.1		
10/13	13.3万	42	10/16~22			
10/30	20.5万	43	10/23~29	5.0	4.0	12.7
10/31	19.6万	44	10/30~11/5		3.5	
11/1	18.9万	45	11/6~12	5.4	2.7	
11/17	15.3万	46	11/13~19			30.9
11/27	33.8万	47	11/20~26			
11/30	31.3万	48	11/27~12/3	8.2	1.2	46.0
12/5	34.8万	49	12/4~10	8.6	1.0	49.3
12/16	23.0万	50	12/11~17		1.0	
12/28	36.0万	51	12/18~24	8.2	1.0	
12/31	31.5万	52	12/25~31	9.1	0.8	45.0
2024年		2024年				
1/1	34.7万	1	1/1~7	9.0	0.9	
1/13	27.2万	2	1/8~14	8.1	1.0	41.0
1/27	17.5万	3	1/15~21	7.4		
1/31	21.2万	4	1/22~28	6.2	2.0	30.5
2/1	20.2万	5	1/29~2/4	6.1	3.3	
2/9	11.6万	6	2/5~11	6.7		
		7	2/12~18	6.8		
2/19	21.1万	8	2/19~25	5.4		
2/29	15.8万	9	2/26~3/3	5.0	14.3	19.2

(中国CDC発表データより筆者作成)

<sup>3</sup> 北京市 CDC ミニブログ Weibo 2024.2.22

<https://www.weibo.com/n/%E5%8C%97%E4%BA%AC%E5%B8%82%E7%96%BE%E7%97%85%E9%A2%84%E9%98%B2%E6%8E%A7%E5%88%B6%E4%B8%AD%E5%BF%83>

## 2. 中国本土インフルエンザ動向（中国国家インフルエンザセンター第10週（3.4～10）週報）<sup>4</sup>

・ 外来受診者中のインフルエンザ様症例の割合（ILI%）は、南方では5.5%（前週5.0%）、北方では4.1%（前週4.3%）。インフルエンザ様症例（ILI）のインフルエンザウイルス陽性数は南方、北方ともに減少し、B型(Victoria)が主流（図3-1。）全国で発生したアウトブレイクは22例（前週3例）。

	第10週		
	南方省份	北方省份	合計
検査数	5454	5515	10969
陽性数(%)	1420(26.0%)	652(11.8%)	2072(18.9%)
A型	433(30.5%)	146(22.4%)	579(27.9%)
A(H3N2)	291(67.2%)	114(78.1%)	405(69.9%)
A(H1N1)pdm09	142(32.8%)	32(21.9%)	174(30.1%)
A(untyped)	0	0	0
B型	987(69.5%)	506(77.6%)	1493(72.1%)
B未分系	1(0.1%)	0	1(0.1%)
Victoria	986(99.9%)	506(100%)	1492(99.9%)
Yamagata	0	0	0

表2-1 中国本土インフルエンザ様症例検査結果  
中国国家インフルエンザセンター 2024年第9週週報

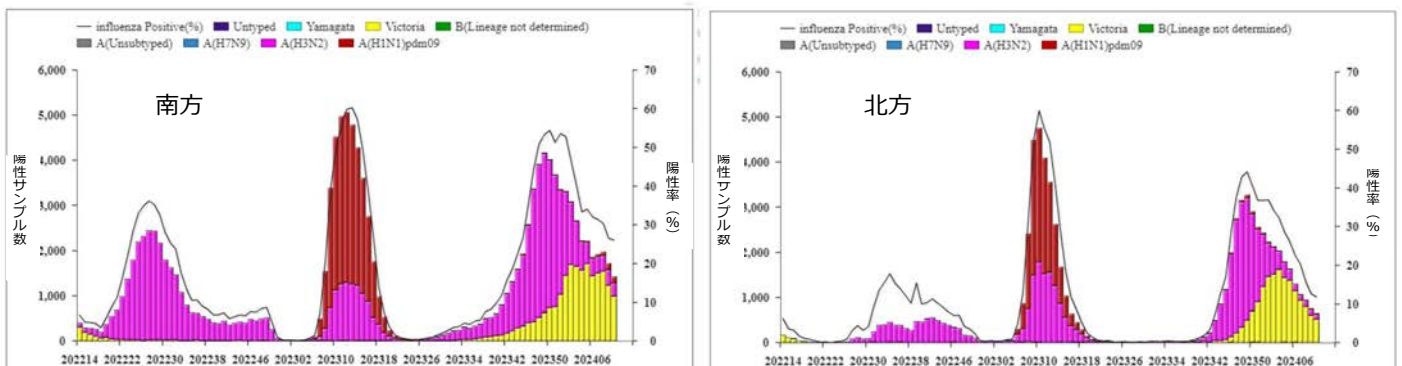


図2-1 中国本土のインフルエンザ様症例（ILI）検査結果の推移（横軸は週）  
中国国家インフルエンザセンター 2024年第10週週報

## 3. 2023年呼吸器病原体流行データ

### ① 中国 CDC のデータ

中国 CDC は3月6日、開催中の全人代にあわせ『呼吸器感染症に科学的に対応する— 予防が鍵』と題した中国新聞特集号を発刊した<sup>5</sup>。その中から2013年の流行に関する部分を紹介する。

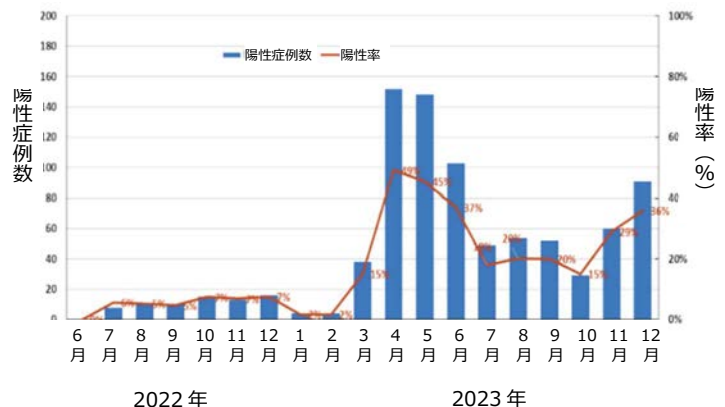


図3-1 乳幼児のRSウイルスの変化 中国 CDC

<sup>4</sup> 中国国家インフルエンザセンター第10週週報 2024.3.14 <https://ivdc.chinacdc.cn/cnic/zyzx/lgz/202403/P020240314385313502670.pdf>

<sup>5</sup> 『2024年《中国新闻》两会专刊：科学应对呼吸道传染病 预防是关键』2024.3.7 中国 CDCHP <https://www.chinacdc.cn/yyrdgz/202403/P020240307551623202782.pdf>

## 1) RS ウイルス

- ・わが国の5歳以下の小児の急性呼吸器感染の主要なウイルス。
- ・乳幼児対象の全国サーベイランス病院モニタリングデータでは、2023年のRSウイルス流行は3月から顕著に増加し、4月にピークとなったあと5～7月には減少に転じた。7～10月は平穏傾向であったが、11～12月には陽性率は再上昇した（図3-1）。

## 2) 肺炎マイコプラズマ（MP）

- ・急性呼吸器感染症各種病原体試行サーベイランス（2023年10月中旬開始）によると、肺炎マイコプラズマの流行レベルは2023年秋冬に顕著に上昇した。

2023年秋冬 肺炎マイコプラズマ最高値	外来、救急外来インフルエンザ様 症例（ILI）のMP陽性率	重症急性呼吸器感染症（SARI） 入院患者のMP陽性率
最多時期 第44週（2023.10.23～29）	10.0%	27.5%
最多の年齢層 5～14歳	うち5～14歳 21.8%（最多）	うち5～14歳 49.1%（最多）

## 3) 薬剤耐性

- ・**非脳膜炎 肺炎レンサ球菌**：2019～2023年、わが国一部地域でペニシリンへの感受性が低いものの割合は48.23%（中国CDC国家病原菌識別ネットサーベイランスデータ）。
- ・**A群レンサ球菌**：マクロライド系、リンコマイシン系、テトラサイクリン系への感受性が低い（2022年6つの省の猩紅熱症例の85株についての11種の薬物感受性検査結果）。
- ・**肺炎マイコプラズマ**：エリスロマイシン、アジスロマイシンへの耐性率は50%以上（諸研究データ）。

## ② 民間検査会社 微遠基因社の公表データ

- ・検査・遺伝子解析システム開発会社で、全国で臨床検査や解析サービスを提供している微遠基因社（VISION MEDICALS,本部 広州市）は3月8日企業SNSで、自社のビッグデータから2022年12月中旬～2024年3月初めまで主に重症患者から検出された呼吸器病原体の推移を公表した<sup>6</sup>。

### 1) 重症患者から検出された2022.12.12～2024.3.3の呼吸器病原体の推移（図3-2）

- ・2024年第1週以降、微遠基因に送られた重症患者の呼吸器サンプルから病原体次世代シーケンシング

<sup>6</sup>『呼吸道病毒搶位賽，近期又有哪些病毒在作妖？』2024.3.8 微遠基因 We Chat 公式アカウント  
<https://mp.weixin.qq.com/s/nkJVs1wd3TRUH4VGnx-1FQ>

(NGS) で検出された SARS-CoV-2 は増加に転じ、最近 1 週間の検出率は 10.3%。

- ・ A 型インフルエンザ H3N2、B 型インフルエンザの検出率は 2 月以降継続して下降、最近 1 週間の検出率はともに 4%以下に減少。

- ・ RS ウイルスは 1 月に検出率が上昇しつづけ第 4 週(1/22~28)には 11.2%となり、2 月以降はしだいに減少し 6%となった。

- ・ ヒトメタニューモウイルス、アデノウイルス等は 5%以下で推移。

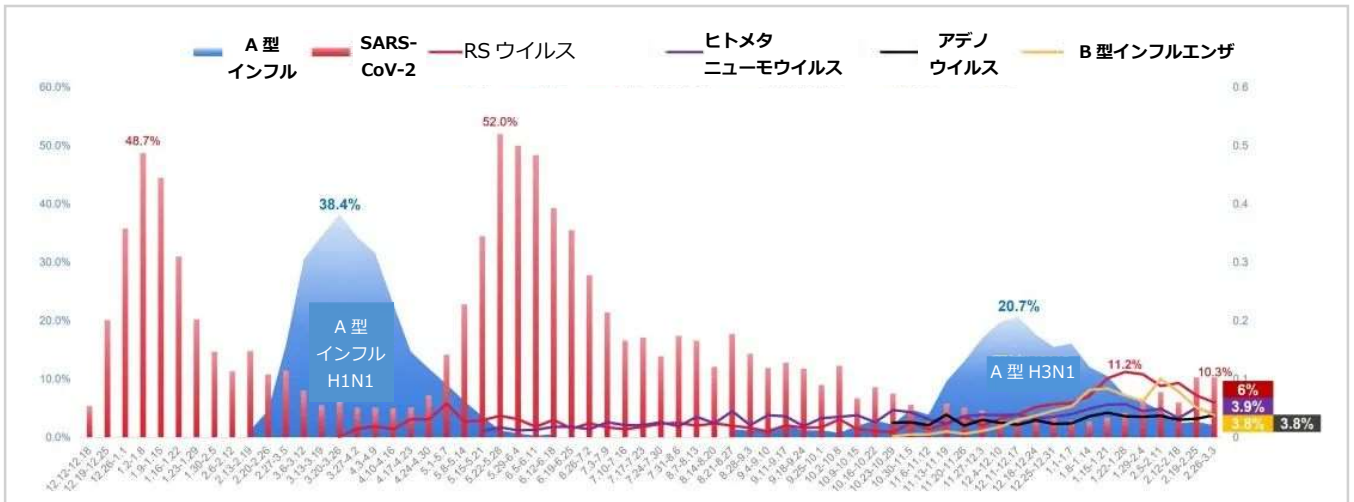


図 3-2 微遠基因社が検出した呼吸器病原体の推移 (2022.12.12~2024.3.3,主に重症患者)

微遠基因 We Chat 公式アカウントより

### 2) SARS-CoV-2 変異株の推移 (図 3-3)

SARS-CoV-2 の有効なゲノムシーケンスは全てオミクロン株であった。2024 年 1 月以来 XBB と亜系統の比率は継続的に減少し、JN.1 と亜系統の比率は増加している(中国 CDC 統計と同傾向)。

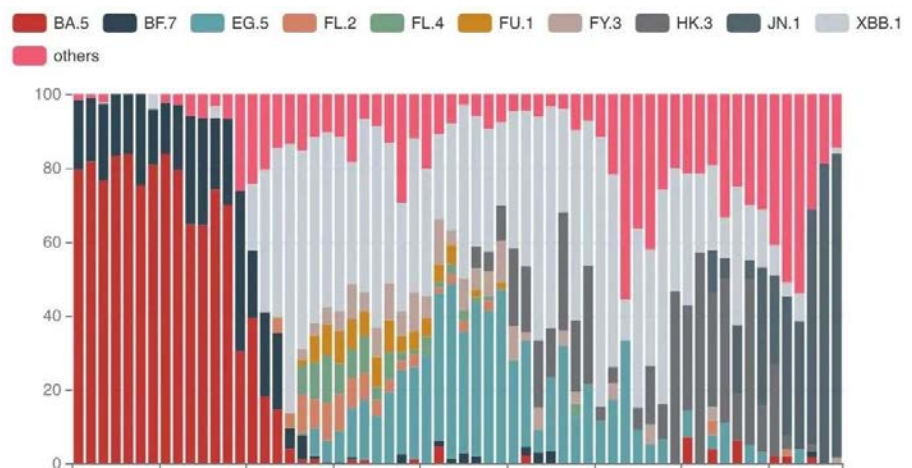


図 3-3 微遠基因社が検出した SARS-CoV-2 変異株の推移 (2023 年第 1 週~2024 年第 10 週)

### 3) アデノウイルスの種類と変化 (図 3-4)

- ・ 2022 年 7 月以前のアデノウイルスの検出率は、7 型が 22.2%、55 型が 11% (ともに急性呼吸器感



染を引き起こすリスクが高い型)。

・2022年7月以降現在までに検出されたのは3型が中心で、23.5%を占めた。

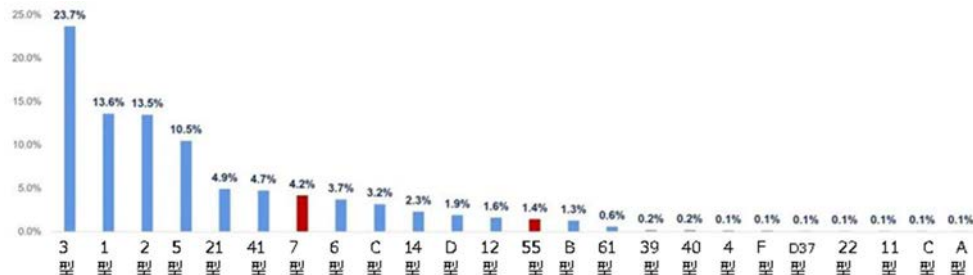


図 3-4 微遠基因社が検出したアデノウイルスの種類と比率

#### 4. 専門家インタビュー（全人代期間中の全国政協委員への取材）

国家感染症医学センター（上海）主任、復旦大学附属華山医院感染科主任 張文宏医師（2024.3.6）<sup>7</sup>

記者 「2023年はなぜみんなが『ずっとかぜをひいている』という感じがしたのでしょうか？」

張文宏医師「モニタリングデータでは、2023年は感染症の流行リズムが乱れており、いくつかの流行が全部重なった。8、9月にマイコプラズマとクラミジアの流行が始まり、それが終わるタイミングに1〜2か月早まったインフルエンザとかちあった。このA型インフルエンザがまだ完全に収束しないうちに、春節前後にはCOVID-19が一定の水準になり、それに重なってB型インフルエンザが流行した。だからみんなの肌感覚ではずっと病気にかかっている感じがしたわけだ。

これはこの年だけの特別な状況であり、来年の冬についてはいくつかの点からよくなるだろうと考えられる。第一は、主な感染症の流行がしだいにもとのリズムに戻っていくこと。第二は、COVID-19への我々の抵抗力も強くなること。最も重要なのは、この冬をとおして国家の対応能力も向上することだ。」

・張委員は全国政協の会議に『秋冬春の呼吸器感染症多発緩和のため、医療と防疫を融合した健康管理構築をめざす提案』を提出し、一線の医療機関のリアルタイムモニタリングと国家CDCのデータをリンクさせて流行に即応した措置を行なうことを提言した。



<sup>7</sup>『张文宏委员：呼吸道传染病叠加情况可能会缓解』2024.3.7 中国青年报  
<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1792837510245523156&wfr=spider&for=pc>  
 『为何冬天一直在生病？全国政协委员张文宏：疾病流行节律出现紊乱』2024.3.7 澎湃新闻  
[https://www.thepaper.cn/newsDetail\\_forward\\_26587224](https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_26587224)

## 5. 2023 年の小児呼吸器感染症についての後ろ向き研究

2023 年秋以降中国本土で小児呼吸器感染症が爆発的に流行したことは記憶に新しい。2 月 23 日付け中国 CDC 週報に、福建省アモイと湖北省武漢との小児呼吸器感染症についての研究が掲載された。武漢市における COVID-19 期間中の研究や、近年の肺炎マイコプラズマ流行をめぐる研究とあわせ紹介する。

### ① 2017～2023 年福建省廈門（アモイ）の小児急性呼吸器感染症についての研究<sup>8</sup>

・廈門大学附属婦人小児病院の Jiali Cao 氏、廈門大学公衆衛生学部感染症ワクチン国家重点研究室の Jie Pan 氏らのグループによる研究。

**対象**：2017.1.1～2023.11.30 廈門大学医学部附属婦人小児病院を受診した 14 歳以下の呼吸器感染症患者（ウイルス検出検体 25,506、細菌検出検体 21,640、肺炎検出検体 23,579）。

**特徴**（図 5-1、5-2）

・ COVID-19 対策としての非薬学的介入(NPI)の影響で 2020 年初から各病原体は有意に減少。

・ 2022～2023 年、RSV、アデノウイルス、A、B 型インフルエンザ、パラインフルエンザ、肺炎マイコプラズマは、オフシーズンに発生し、その後急増。

・ **肺炎マイコプラズマ**：2019 年 5～10 月に増加（7 月ピーク）後は低い水準。2023 年後半に再出現し 10 月以降急増、2023 年の呼吸器感染症の主な病原体となった。

・ **RS ウイルス**：小児呼吸器感染症の主なウイルスとして 2020 年～急増、2021 年 7 月には従来より高いピーク。

・ **アデノウイルス**：2019 年夏に比較的多い感染者を記録後は減少が続いたが、2023 年 8 月～従来の上水準を超え急増。

・ **インフルエンザ**：2019 年以前は A 型と B 型が交互に優勢。2020～21 年はともに減少。

A 型：2022 年 6 月と 2023 年 4 月に過去の上水準を上回るピーク。

B 型：2022 年～再出現、2023 年 11 月には陽性数が有意に増加。

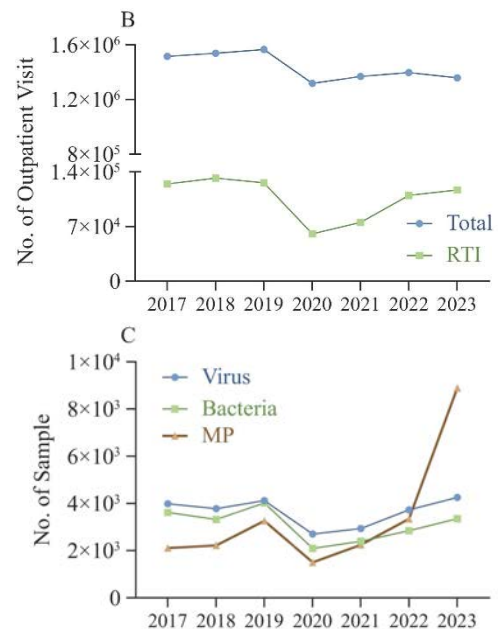


図 5-1 廈門大附属婦人小児病院の過去 7 年の受診者数、検査数  
B:外来受診者総数と呼吸器感染症受診者数  
C:病原体検査数（原文 Figure1）

<sup>8</sup> Jiali Cao, et al. Trends in Respiratory Infectious Pathogens in Children Under the Age of 14 — Xiamen City, Fujian Province, China, 2017–2023. China CDC Weekly, Vol 6, No. 8, 2024. <https://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/ccdcw2024.028>

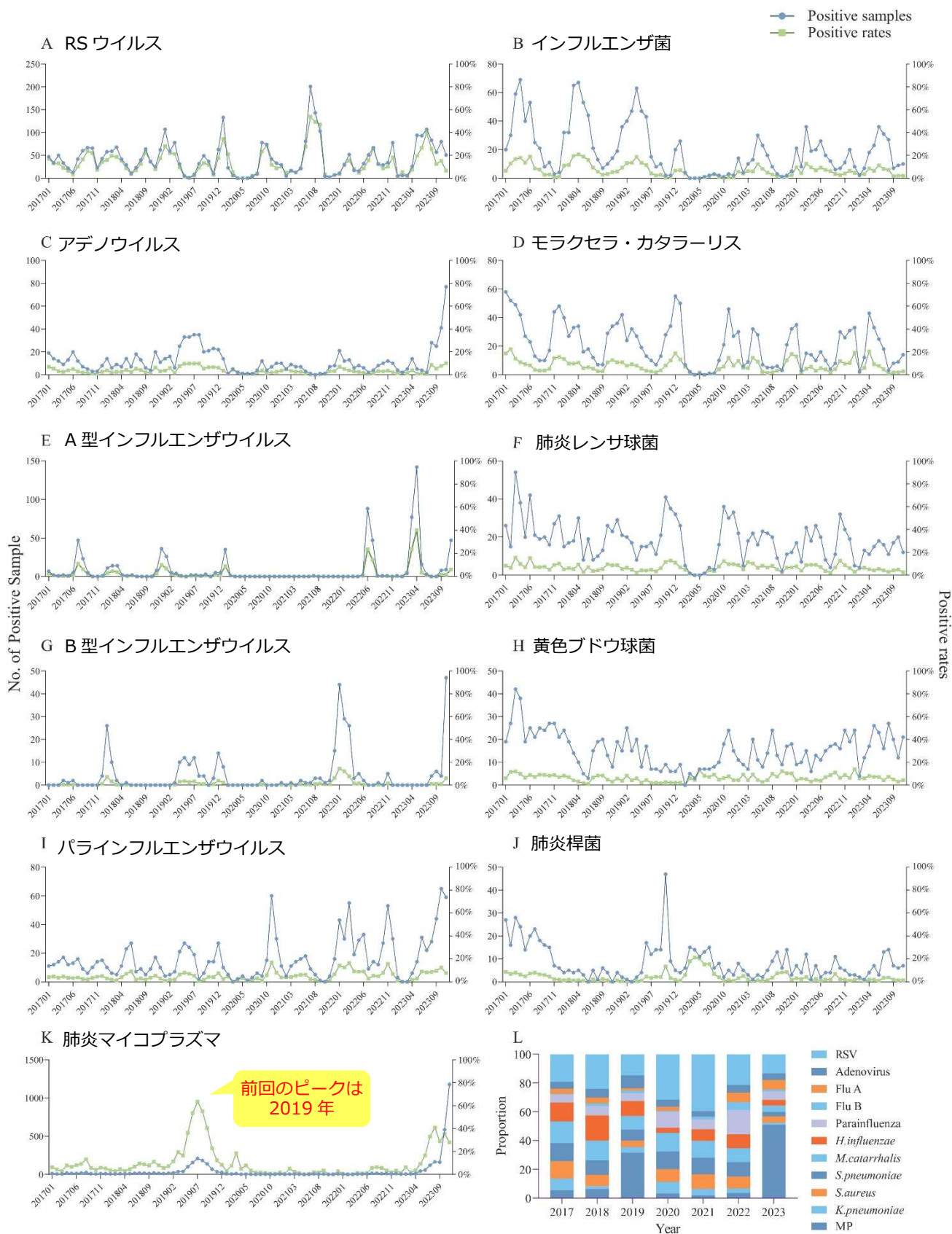


図 5-2 廈門大附属婦人小児病院病院外来小児患者から検出された陽性サンプルの変化  
 L:年ごとの検出病原体の割合（当該病原体陽性サンプル数/全病原体陽性サンプル数）（原文 Figure2）

- ・ **パラインフルエンザ**：2020 年冬以降感染数、陽性率が増加。
- ・ **細菌**（インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス、肺炎レンサ球菌、黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌）：2020 年初頭に減少するも、その後は急増せず。

## ② 湖北省武漢の COVID-19 期間前後の小児呼吸器病原体の後ろ向き研究 3 編

- A** 2023 年 9～11 月急性呼吸器感染症病原体の研究（武漢小児病院）<sup>9</sup>
- B** 2019 年 7 月～2022 年 12 月下気道呼吸器感染症病原体の研究(武漢小児病院)<sup>10</sup>
- C** 2020～2022 年の市中肺炎患者の肺炎マイコプラズマの研究<sup>11</sup>

・ 3 編とも武漢小児病院呼吸器内科、中国科学院武漢ウイルス研究所の李穎（Ying Li）氏らによる研究。

**訳者より** COVID-19 対策としての非薬学的介入(NPI)による病原体の急激な減少と免疫負債の蓄積、NPI 緩和による病原体の再流行が世界各地でみられる。免疫負債の深刻度は NPI の期間と程度に関係する可能性が指摘されており、都市封鎖を含めた厳格な NPI が長期間実行された武漢での知見は重要である。ここでは 2019～2023 年の武漢の概況を把握するため、同一研究グループによる 3 つの研究を総合して検討した。便宜上 A、B を一括した表やグラフを訳者が作成したが、A（2019-2022 年）は下気道呼吸器感染症入院患者、B（2023 年 9-11 月）は急性呼吸器感染症患者が対象である（2020 年 1～6 月は COVID-19 専門病院となったため、研究 A の対象外）。

### 組み入れ患者の範囲と研究対象の病原体：

**研究 A** **組み入れ患者**：2023.9.1～11.30 に武漢小児病院を受診した急性呼吸器感染症（ARI）患者。

- ・ 当該期間の外来受診者総数 70,016 人中、末梢血検体提供者 51,700 人、鼻咽頭検体提供者 8,977 人。
- ・ 当該期間中の入院患者総数 10,012 人のうち、入院患者 7,568 人。

**対象病原体**：肺炎マイコプラズマ（MP）、アデノウイルス(ADV)、A 型インフルエンザ(IAV)、B 型インフルエンザ(IBV)、RS ウイルス(RSV)、パラインフルエンザウイルス(PIV)。

**研究 B** **組み入れ患者**：2020 年 7 月～2022 年 12 月および 2019 年 7 月～2019 年 12 月に武漢小児

<sup>9</sup>研究 A Ying Li ,et al.Respiratory Viruses and Mycoplasma Pneumoniae Surveillance Among Hospitalized Children with Acute Respiratory Infections — Wuhan City, Hubei Province, China, September–November 2023. China CDC Weekly, Vol 6, No. 8, 2024. <https://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/ccdcw2024.027>

<sup>10</sup>研究 B Ying Li ,et al.Prevalence of respiratory viruses among hospitalized children with lower respiratory tract infections during the COVID-19 pandemic in Wuhan, China, International Journal of Infectious Diseases 139 (2024) 6–12, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.11.019>

<sup>11</sup>研究 C Meng Xu ,et al. Molecular epidemiology of Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children, Wuhan, 2020–2022.BMC Microbiology (2024) 24:23 <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03180-0>

病院に入院した 18 歳未満の下気道感染症患者計 22,660 人（2019 年 4,832 人、2020 年 7 月～12 月 2,183 人、2021 年 7,927 人、2022 年 7,718 人）。2020 年以降の患者は全員 SARS-CoV-2 陰性。

**対象病原体**：RS ウイルス(RSV)、アデノウイルス(ADV)、A 型インフルエンザ(Flu A)、B 型インフルエンザ(Flu B)、パラインフルエンザウイルス 1～3 型(PIV1-3)。

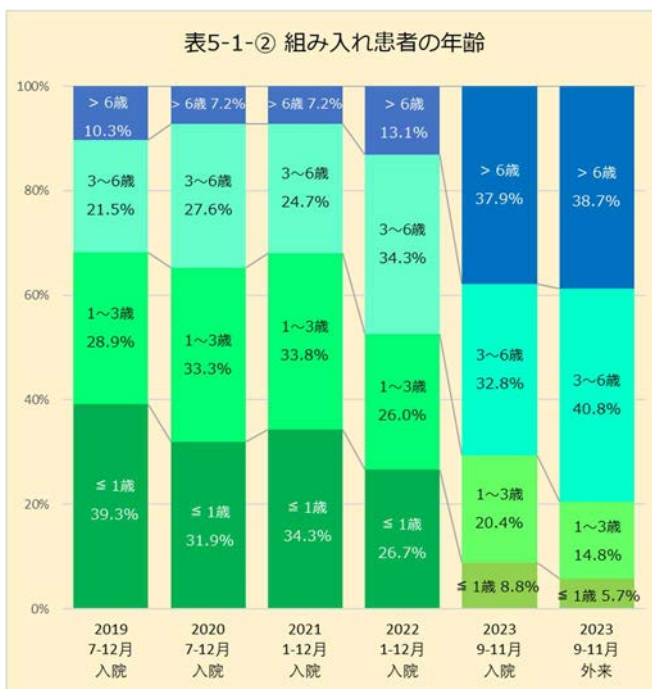
表5-1 武漢小児病院 組み入れ患者の人口統計学的データと臨床データ

研究A,B総合表	2019年1-12月 入院患者 (n=4,832)	2020年7-12月 入院患者 (n=2,183)	2021年1-12月 入院患者 (n= 7,927)	2022年1-12月 入院患者 (n= 7,718)	2019年7月- 2022年12月 合計 (n=22,660)	2023年9-11月 入院患者 (n=7,568)	2023年9-11月 外来患者 (n=51,700)
対象患者	研究B：18歳未満の下気道感染症 (LRTI) 入院患者					研究A：急性呼吸器感染症 (ARI) 患者	
男児	3,042 (62.96)	1,346 (61.66)	5,003 (63.11)	4,719 (61.14)	14,110 (62.27)	4,298 (56.7)	29,070 (56.2)
女児	1,790 (37.04)	837 (38.34)	2,924 (36.89)	2,999 (38.86)	8,550 (37.73)	3,270 (43.3)	22,630 (43.8)
年齢	1.52 [0.54-3.52]	1.82 [0.75-3.66]	1.91 [0.72-3.53]	2.81 [0.89-4.44]	2.02 [0.72-3.85]	5.01 [3.12- 8.03]	4.86 [3.27- 7.31]
≤ 1歳	1,897 (39.26)	697 (31.93)	2,718 (34.29)	2,057 (26.65)	7,369 (32.52)	669 (8.8)	2,958 (5.7)
1～3歳	1,398 (28.93)	727 (33.30)	2,679 (33.80)	2,003 (25.95)	6,807 (30.04)	1,546 (20.4)	7,630 (14.8)
3～6歳	1,041 (21.54)	602 (27.58)	1,960 (24.73)	2,647 (34.30)	6,250 (27.58)	2,485 (32.8)	21,087 (40.8)
> 6歳	496 (10.26)	157 (7.19)	570 (7.19)	1,011 (13.30)	2,234 (9.86)	2,868 (37.9)	20,025 (38.7)
病原体検出症例	1,786 (36.96)	445 (20.38)	2,336 (29.47)	1,746 (22.62)	6,313 (27.86)	4,675 (61.8)	19,085 (36.9)
単一病原体	1,755 (36.32)	438 (20.06)	2,313 (29.18)	1,733 (22.45)	6,239 (27.53)	4,302 (56.8)	18,865 (36.5)
複数の病原体	31 (0.64)	7 (0.32)	23 (0.29)	13 (0.17)	74 (0.33)	373 (4.9)	220 (0.4)
肺炎マイコプラズマ (MP)	研究対象外					3,532 (46.6)	18,755 (36.2)
アデノウイルス (ADV)	411 (8.51)	16 (0.73)	109 (1.38)	227 (2.94)	763 (3.37)	294 (3.8)	234 (0.4)
A型インフルエンザ (IAV)	63 (1.30)	0 (0.00)	1 (0.01)	61 (0.79)	125 (0.55)	182 (2.4)	1,510/8,977* (16.8)
B型インフルエンザ (IBV)	69 (1.43)	1 (0.05)	47 (0.59)	115 (1.49)	232 (1.02)	36 (0.4)	114/8,977* (1.2)
RSウイルス (RSV)	721 (14.92)	295 (13.51)	1,707 (21.53)	794 (10.29)	3,517 (15.52)	576 (7.6)	324 (0.6)
パラインフルエンザ (PIV) 1	68 (1.41)	61 (2.79)	77 (0.97)	70 (0.91)	276 (1.22)	451 (5.9)	所定方法での検査なし
パラインフルエンザ (PIV) 2	46 (0.95)	2 (0.09)	4 (0.05)	106 (1.37)	158 (0.70)		
パラインフルエンザ (PIV) 3	439 (9.09)	77 (3.53)	414 (5.22)	386 (5.00)	1,316 (5.81)		

\*2023年外来インフルエンザ検査実施は8,977人。 ※本表とグラフ①～③は、論文A,Bから筆者が整理作成。

**研究 A,B 患者の特徴**

性別 (表 5-1, ①)：男児が多い  
(特に 2022 年以前)。



年齢 (表 5-1, ②)

COVID-19 対策		平均年齢	学齢前 (≤6 歳)	学齢期 (>6 歳)
2019 年	発生前	1.52 歳	大多数。乳児が最多 (39.26%)	少数 (10.26%)
2020 年	対策期間中	1.82 歳	大多数。1～3 歳が最多 (33.30%)	少数 (7.19%)
2021 年	対策期間中	1.91 歳	大多数。1～3 歳が最多 (33.80%)	少数 (7.19%)
2022 年	12 月上旬解除	2.81 歳	大多数。3～6 歳が増加 (34.30%)	増加 (13.30%)
2023 年 9～11 月	対策終了後	入院	乳児は少ない (8.8%)	最多の 37.9%
		外来	3～6 歳が最多 (40.8%) 乳児は少ない (5.7%)	2 番めに多く 38.7%

研究 A,B 病原体検出率(表 5-1,③)

- ・ 2019、2021、2022 年の検出率は有意に低下 (p=<0.001)。
- ・ 2023 年の入院患者では検出率が高く (61.8%)、複数の病原体の検出も 4.9%と高かった。
- ・ 2019～2022 年では、病原体の検出小児 6,313 人のうち 2 種の病原体を検出されたのは 74 人 (1.17%)。3 種以上の検出はなかった。



研究 A 2023 年 9～11 月の病原体の種類と推移 (表 5-1,④, 図 5-3)

	外 来	入 院	季節的傾向
多くみられた病原体	肺炎マイコプラズマ (36.2%) A 型インフルエンザ (16.8%)	肺炎マイコプラズマ (46.6%) RS ウイルス (7.6%) パラインフルエンザ (5.9%)	
肺炎マイコプラズマ	高値で推移	高値で推移、10 月が最高	過去 6-7 年のパターンと異なる
アデノウイルス		継続して 10%未満。	
A 型インフルエンザ	10%前後で推移、 11 月末にピーク (30%以上)	11 月下旬にピーク	以前のパターンと一致 (晩秋～初冬に多い)
B 型インフルエンザ	10 月下旬から検出、低水準で推移	A 型検出期に間欠的に検出	
患者数	10 月後半がピーク (肺炎マイコプラズマの増加と一致)		

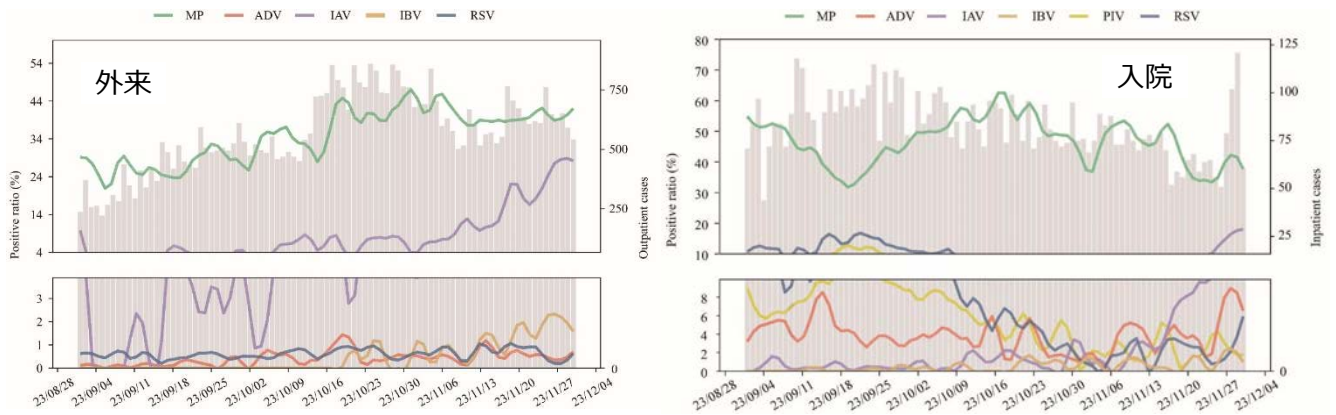


図 5-3 武漢小児病院 2023 年 9～11 月急性呼吸器感染症患者の病原体の推移  
(研究 A) Figure 1.2) 曲線:陽性率の推移、灰色棒グラフ:組み入れ患者数

MP:肺炎マイコプラズマ、ADV:アデノウイルス、IAV:A 型インフルエンザ、IBV:B 型インフルエンザ、PIV:パラインフルエンザ、RSV:RS ウイルス

**研究 B 2019～2022 年下気道感染症患者から検出されたウイルスの特徴 (表 5-1、図 5-4～6)**

性別と病原体陽性率	COVID-19 期間中の病原体陽性率は男児 28.82%(4,067/14,110)、女児 26.27%(2,246/8,550) 性別陽性率の有意差がない病原体 : PIV1-3、Flu A、ADV 各ウイルスの COVID-19 前後の性差には有意差なし
患者の年齢	以前に比べ COVID-19 期間中の患者は年齢が高く、特に RS ウイルス、PIV 3 型感染症例で顕著 最多年齢層 : 2019 年は乳児、2020～21 年は 1～3 歳、2022 年は 3～6 歳
多くみられた病原体	最多は RS ウイルス、次にパラインフルエンザ (PIV) 3 型
ウイルス経時変化の特徴	PIV1 を除く全対象ウイルスは、COVID-19 前～2020 年検査陽性率が有意に低下 ほとんどのウイルスは先に減少し、次に増加の急激に変化を示した RS ウイルスは先に増加し、次に減少した COVID-19 以前の季節的パターンに従っていない
2020 年 7～12 月に観察された変化	総ウイルス検出率は 2019 年同時期と比べ急激に低下 減少 : A、B 型インフルエンザと PIV2 はほぼ 0 に。PIV3、アデノウイルスは減少 増加 : PIV1、RS ウイルス
RS ウイルス	季節的変化は COVID-19 以前の傾向に沿い、2020～21 年冬に 8 週遅れでピーク 2021 年は年間を通じて高値 2022 年前半に以前のレベルに戻ったあと、COVID-19 対策の強化で秋には急激に減少
アデノウイルス	2018～19 年小児に大流行。2019 年は年間を通して検出率が非常に高く、夏にピーク
A 型インフルエンザ	2022 年 4 月までに検出率ほぼ 0。2022 年夏にピーク (季節外)
B 型インフルエンザ	初期段階でほぼ 0 に低下後、2020～21 年秋冬にピーク (2019 年より高い)、2022 年 4 月～減少
パラインフルエンザ 1	2019 年秋にピーク (従来季節通り) 2020 年の検出は COVID-19 前より多く 2021～22 年に減少
パラインフルエンザ 2	2019 年秋にピーク (従来季節通り) 2022 年までほぼ休眠状態、2022 年春夏にピーク 2019 年春にピーク (従来季節通り)
パラインフルエンザ 3	2020 年 10 月以降再流行、2021～22 年も低レベルで持続的検出 (従来季節パターンと異なる) ※アメリカ、韓国、中国蘇州のパターンと異なる

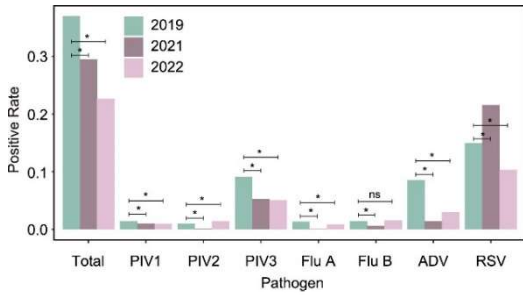


図 5-4 2019~2022 年武漢小児病院  
下気道感染症患者のウイルスの変化  
(研究 B Fig2)

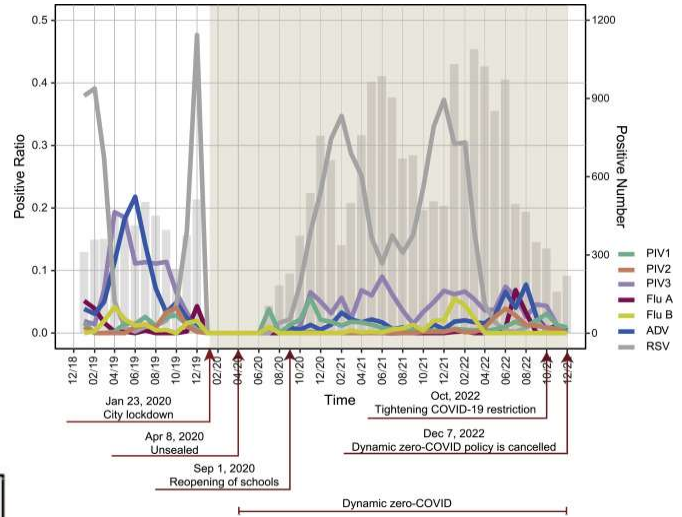


図 5-5 COVID-19 対策の経過と武漢小児病院  
下気道感染症患者のウイルスの推移(研究 B Fig2)

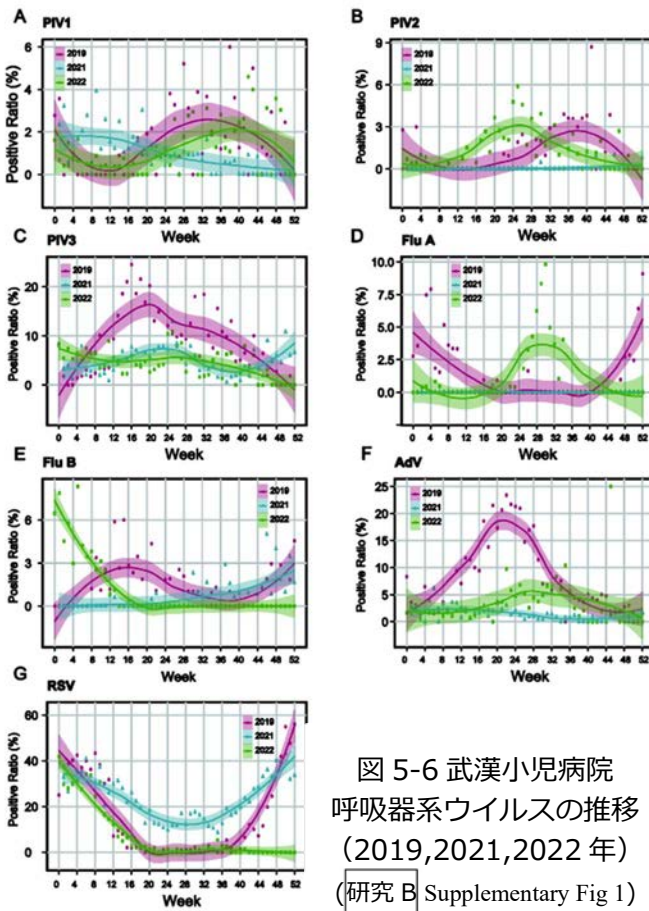


図 5-6 武漢小児病院  
呼吸器系ウイルスの推移  
(2019,2021,2022 年)  
(研究 B Supplementary Fig 1)

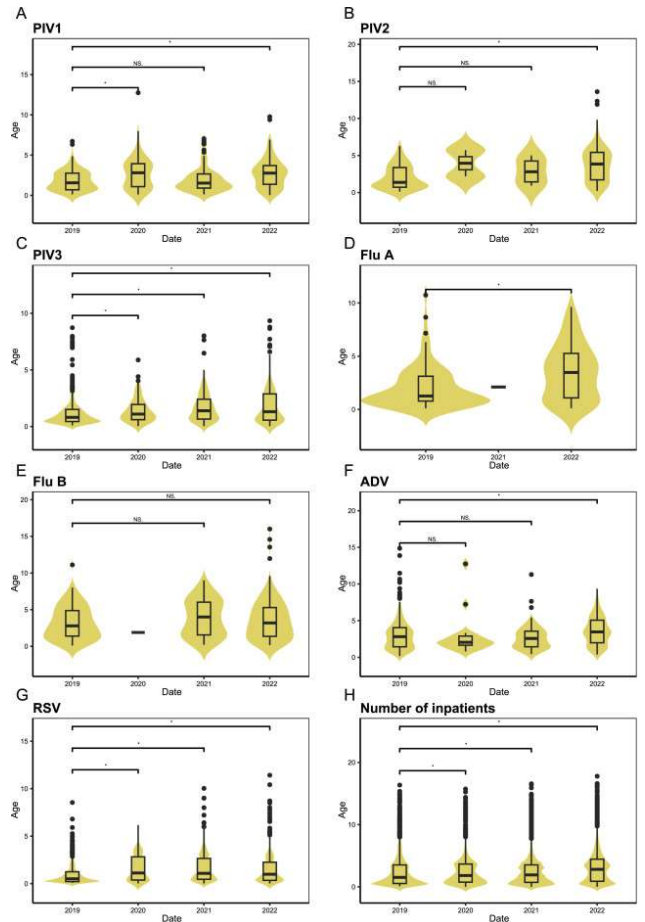


図 5-7 武漢小児病院下気道感染症患者の  
年齢分布の変化 (研究 B Fig3)

**研究 B 研究グループによる考察**

**(1) 患者の年齢層の上昇について (図 5-7)**

・各ウイルス感染者の年齢分布を示すバイオリンプロット (図 5-7) では、感染プールは 2 部分からなり、若いプールは狭くなる一方で、古いプールは COVID-19 期間中に拡大を見せた (RSV、PIV3 で顕著)。



## (2) 厳格な NPI と免疫負債について

a. 病原体循環の減少→感染欠如→集団レベルの免疫の低下→呼吸器病原体を伝播する可能性のある個人の感受性プール拡大

b. 病原体間の相互作用→風土病の呼吸器ウイルスの次のピーク循環期間の規模や時期の予測が困難に。

## (3) RS ウイルスのリバウンドについて

- ・ NPI 実施直後に減少も、冬のピークは 2020 年に 8 週間遅れて出現（多くの国では 13~88 週遅れ）。
- ・ 2020 年 9 月上旬の学校再開が関係？
- ・ 感受性のある小児は COVID-19 前より年長。 ←
  - a. COVID-19 後 RS ウイルスに脆弱な新生児が増加
  - b. 乳児期早期に感染していない年長小児が増加

## (4) アデノウイルスの再流行について

- ・ 2020 年 COVID-19 初期に減少、2021 年 1.38%、2022 年 2.94%（＜中国の他施設研究では 5.7%）。
- ・ エンベロープがなく、アルコールへの感受性が低いため、表面での検出が持続？

### 研究 C 2020~2022 年武漢の市中肺炎患者の肺炎マイコプラズマの研究

組み入れ患者：2020 年 10 月~2022 年 3 月、武漢で市中肺炎と診断された小児患者 1,259 例。

うち 461 例（36.6%）が qPCR 法で *M.pneumoniae* 陽性。基礎疾患のある者を除外し、371 例を組み入れ(表 5-2)。

**性別** (表 5-2①)：性別は重症度と関連なし。男児がやや多い<sup>12</sup>。

**年齢** (表 5-2②)：大半が未就学児 (302/371、81.4%)

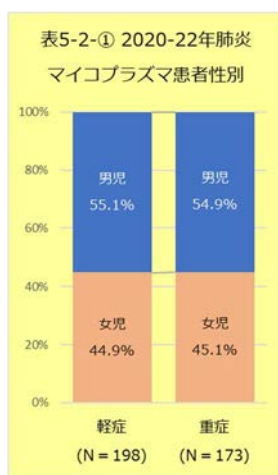


表5-2(研究C, Table 1) 武漢2020~2022年肺炎マイコプラズマ小児患者の特徴

病変	軽症 (N=198)	重症 (N=173)	P-value
男児	109 (55.1%)	95 (54.9%)	1
女児	89 (44.9%)	78 (45.1%)	
年齢			
≤ 1歳	67 (33.8%)	33 (19.1%)	<0.001
2~5 歳	112 (56.6%)	90 (52.0%)	0.554
6~11 歳	19 (9.6%)	39 (22.5%)	0.012
12~17歳	0 (0%)	11 (6.4%)	
qPCR Ct値			
Mean (SD)	31.0 (4.27)	29.3 (4.37)	<0.001
Missing	16 (8.1%)	51 (29.5%)	
IgM抗体価 Titer			
D40	68 (34.3%)	32 (18.5%)	<0.001
D80	50 (25.3%)	17 (9.8%)	<0.001
D160	31 (15.7%)	21 (12.1%)	0.212
D320	11 (5.6%)	31 (17.9%)	0.003
Missing	38 (19.2%)	72 (41.6%)	
P1 type			
Type 1	28 (14.1%)	85 (49.1%)	1
Type 2	3 (1.5%)	11 (6.4%)	

疾患重症度と患者の年齢、Ct値、抗体価との関連は、検定で評価、疾患重症度と患者の性別および *M. pneumoniae* 遺伝子型との関係は Fisher 正確率検定(両側)で解析した。

<sup>12</sup> 訳者注：以前は女児の比率が高いことが報告されている。2001~06 年の武漢市中西医结合病院呼吸器科・小児科 15,514 例の研究<sup>i)</sup>、2014~18 年の武漢大学人民病院小児科 46,790 例の研究<sup>ii)</sup>等

<sup>i)</sup> 苏文,胡爱霞,徐辉甫,杜恒,唐卓婷.肺炎支原体感染的监测分析.华中科技大学学报(医学版),2009,38(6):853-855  
[https://webvpn.njucm.edu.cn/http/webvpn5d78d69e53a4fc4839b7cfafe2ef4367/Qikan/Article/Detail?id=32548363&from=Qikan\\_Search\\_Index](https://webvpn.njucm.edu.cn/http/webvpn5d78d69e53a4fc4839b7cfafe2ef4367/Qikan/Article/Detail?id=32548363&from=Qikan_Search_Index)

<sup>ii)</sup> 张才庆,李艳.武汉地区肺炎支原体 IgM 阳性患儿流行病学特征分析[J].公共卫生与预防医学,2020,31(2)  
[https://www.nstl.gov.cn/paper\\_detail.html?id=8d26922c8500f870623584c0df136515](https://www.nstl.gov.cn/paper_detail.html?id=8d26922c8500f870623584c0df136515)

- ・乳児では軽症が多いが、6-11歳の学齢期の小児では重症化比率が高い。

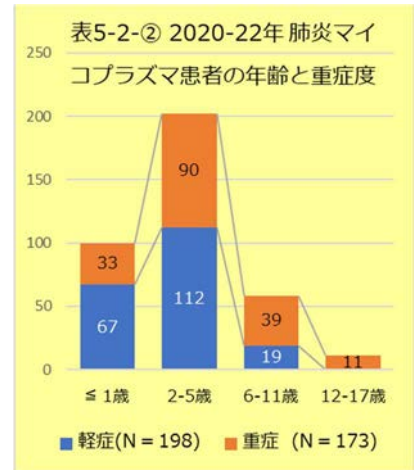
**重症患者の測定値の特徴：**

- ・qPCR サイクル閾値 (Ct 値) が有意に低い。
- ・IgM 抗体価が高い (表 5-2③)。
- ・IgM 抗体価 $\geq 320$  の患者は重症化リスクが高い。

**検出法の評価**

- ・初回 IgM 抗体価 $> 1:160$  の場合は感染と考えられる。
- ・Ct 値と IgM 抗体価には有意な関連性がなかった。

(IgM 抗体価は感度の高い診断方法ではない?)

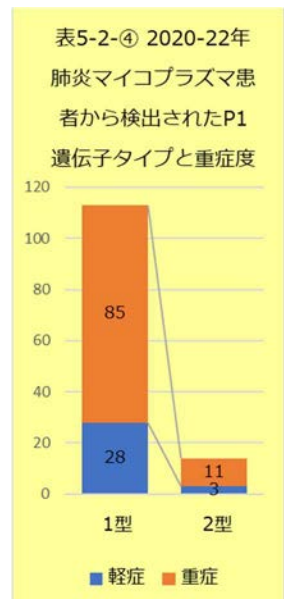
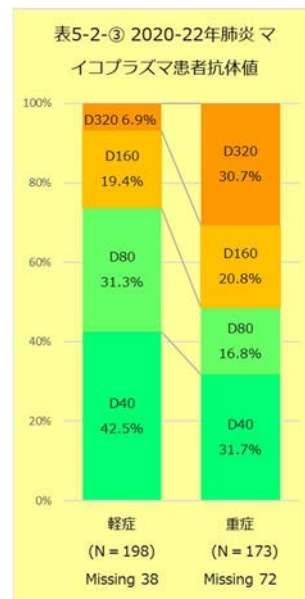


**主な臨床症状：**

- ・発熱 260 例 (70.3%) 発熱期間中央値:4 日
- ・発作性咳嗽 324 例 (87.3%)
- ・喘鳴 77 例 (20.8%)

**主な呼吸器外症状 (表 5-3)**

- ・最もよくみられたのは消化器症状 (20.5%) : (10.8%)、下痢 (11.9%)、肝機能障害 (3.2%)
- ・全小児の 6.2%に何らかの発疹。
- ・14 人 (3.8%) の小児に心血管系合併症 (うち川崎病 3 例、心嚢液貯留 1 例)。



- ・血栓症 2 例 (訳者注: 表では Thrombosis、本文では embolism)、脳炎 1 例。

・肺外合併症に焦点を当てたさらなる解析では、軽度群と重度群の間で消化器、皮膚、心血管系合併症に有意差あり。

**武漢における *M. pneumoniae* 遺伝子型の保有率 (表 5-2、④)**

- ・系統解析の結果、今回の *M. pneumoniae* の流行は 2 つの P1 遺伝子型の混合感染。
- ・同定された P1 型株 127 株のうち、113 株

表5-3 (研究C, Table 2) 武漢2020~2022年肺炎マイコプラズマ小児患者の呼吸器外症状

病変	軽症 (N=198)	重症 (N=173)	P-value
消化器症状	25 (12.6%)	51 (29.2%)	0.0001029
嘔吐	17 (8.6%)	23 (13.3%)	0.1967
下痢	19 (9.6%)	25 (14.5%)	0.1999
肝機能障害	2 (1.0%)	10 (5.8%)	0.02112
皮膚症状	6 (3.0%)	17 (9.8%)	0.01269
発疹	6 (3.0%)	17 (9.8%)	-
心血管症状	3 (1.5%)	11 (6.4%)	0.0146
心電図異常	3 (1.5%)	7 (4.0%)	0.1332
川崎病	0	3 (1.7%)	-
心嚢液貯留	0	1 (0.6%)	-
血液疾患	0	2 (1.2%)	-
血栓症	0	2 (1.2%)	-
神経障害	0	1 (0.6%)	-
脳炎	0	1 (0.6%)	-

\*ピアソンのカイニ乗検定で軽度、重度のマイコプラズマ肺炎の肺外症状を比較した。

(88.98%) が P1 型 1、14 株 (11.02%) が P1 型 2。

・MLST 遺伝子型を 67 検体で識別 (mNGS、サンガー配列決定法) : 2 検体 (3%) が ST-7、5 検体 (7.5%) が ST-14、60 検体 (89.5%) が ST-3。

・肺炎マイコプラズマの遺伝子型は疾患の重症度に影響しない。

### 重症度と呼吸器微生物叢

・軽症患者と重症患者では、口腔咽頭スワブ (OP) サンプル間で微生物属の豊富さに有意差なし。

・気管支肺胞洗浄液 (BALF) サンプルと OP サンプル間では微生物の多様性と組成に差があり、その違いはサンプリング部位によることがわかった。

→ *M. pneumoniae* 感染患者の上気道微生物叢は症状の重症度に影響されない。

### 23S rRNA 遺伝子の抗生物質耐性変異とマイクロバイオームの耐性遺伝子

・50 サンプルの 23S rRNA 配列増幅で、48 サンプル (96%) に A2063G 変異が見つかった。

・2064 位と 2617 位の薬剤耐性変異は見つからなかった。

### 他の微生物の抗生物質耐性遺伝子 (de novo アセンブリ)

・OP サンプルからはテトラサイクリン\*、マクロライド\*、β-ラクタム\* (\*は高頻度)、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、トブラマイシン、リンコサミド、ストレプトグラミン、セファロスポリン等への耐性遺伝子が見られた。BALF サンプルからはほとんど同定されず。

### 武漢での流行季節

・本研究では冬と早春の発生率が高く、1~3 月の市中肺炎の 40~50% を占める (図 5-8)。

・(参考) 図 5-9<sup>13</sup> : 2017 年 3 月~2020 年 2 月、武漢小児病院の 6 歳未満の急性下気道感染症入院患

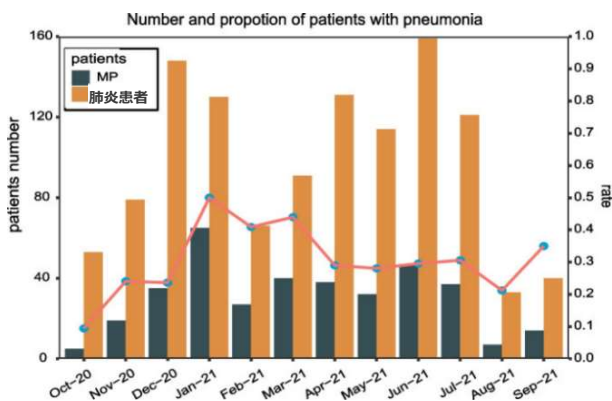


図 5-8 武漢 2020~22 年肺炎マイコプラズマ小児患者の推移 (研究 C Fig 1)

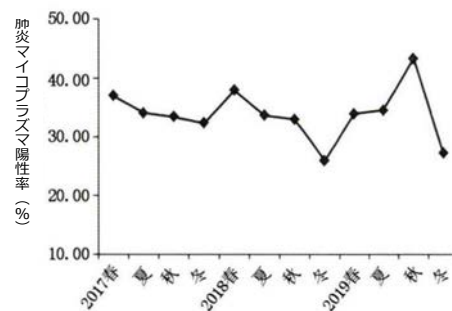


図 5-9 (参考) 武漢小児病院 2017~19 年肺炎マイコプラズマ陽性率の推移<sup>13</sup>

<sup>13</sup> 张家云,曾叶,王晓梅.2017-2019 武汉地区学龄前儿童急性下呼吸道感染常见病病原体流行特征分析[J].中国实验诊断学. 2021,25(8):1121-1125. <https://webvpn.njucm.edu.cn/http/webvpn5d78d69e53a4fc4839b7cfaf2ef4367/Qikan/Article/Detail?id=7105668332>

者 38,479 例の研究。M. Pneumoniae 陽性率は 33.83%。2017 年冬に小さいピーク、2019 年秋に大きいピークがみられる。

・(参考) 図 5-10<sup>14</sup> : 2009 ~2019 年中国 CDC の全年齢層急性呼吸器感染症の前向き研究。全国の 231,107 例急性呼吸器感染症例を分析。MP 陽性率は、2010~11 年に高く、2015 年は低下、2016~19 年にかけて上昇傾向であった。

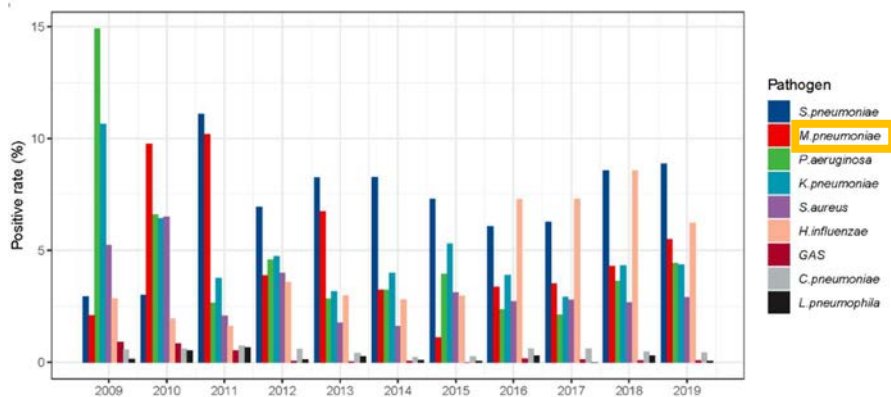


図 5-10 (参考) 2009~2019 年中国全土全年齢急性呼吸器感染症例陽性率の推移<sup>13</sup> (中国 CDC)

### 2007~2023 年蘇州等での肺炎マイコプラズマの流行状況とマクロライド耐性系統の影響

蘇州パストール学院の李恒 (Heng Li) 氏らの研究グループは、2024.1.17 The Lancet Microbe に論文<sup>15</sup>を掲載し、2023 年の中国の肺炎マイコプラズマ大流行や重症化は、マクロライド耐性を持つ EC2 (P1-2 の子系統) の増加によると推論した。

しかし、EC2 が 2019 年に台湾で初検出された際には大流行が起きていないこと、耐性率が高くない

欧州の国やシンガポールで 2023 年の肺炎マイコプラズマの流行が起きていること (図 5-12<sup>16</sup>) などから、EC2 が主な要因という説については異論もある<sup>17</sup>。

NPI 終了後、MP の流行までに時間差があった国が多い<sup>18</sup> のに対して、中国では COVID-19 対策緩和後短期間で大流行が起きている理由も含めて今後の解明が待たれる。

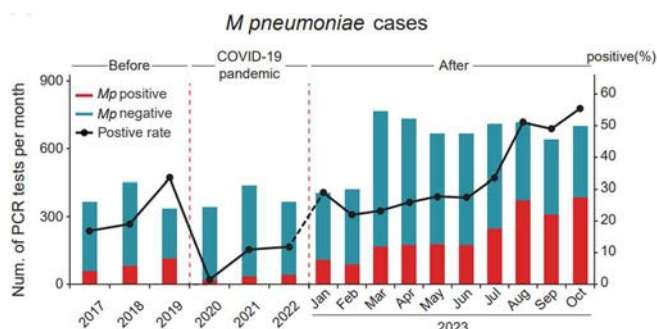


図 5-11 2017~2023 年 蘇州での肺炎マイコプラズマ陽性数、陽性率の推移<sup>15</sup>

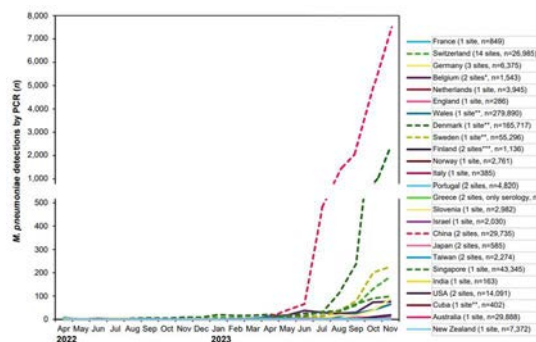


図 5-12 2022~23 年 各国の肺炎マイコプラズマ検出数の推移<sup>16</sup>

<sup>14</sup> Li Zhong-Jie, Zhang Hai-Yang, Ren Li-Li et al. Etiological and epidemiological features of acute respiratory infections in China. Nature Communications, 2021, 12: 5026. doi: [10.1038/s41467-021-25120-6](https://doi.org/10.1038/s41467-021-25120-6)

<sup>15</sup> Heng Li et al. Resurgence of Mycoplasma pneumoniae by macrolide-resistant epidemic clones in China Lancet Microbe January 17, 2024 Online [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00405-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00405-6)

<sup>16</sup> European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study

<https://www.escmid.org/research-projects/study-groups/study-groups-g-n/mycoplasma-and-chlamydia/esgmac-maps-study>

<sup>17</sup> 『柳叶刀論文破解支原体肺炎流行之谜了吗？说点不同看法』2024.2.8 網易 <https://www.163.com/dy/article/1QE1GGAK0552CSHY.html>

<sup>18</sup> P M Meyer Sauter et al. Mycoplasma pneumoniae: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions, The Lancet Microbe, Volume 5, Issue 2, 2024, Pages e100-e101, [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00344-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00344-0)