

Significant Scientific Evidences about COVID-19

[2020年5月27日版]

[1] 臨床的・疫学的意義において重要な情報	3
I. 予防、検査等	3
(1) ウイルスの安定性・所在, 感染予防	3
(2) PCR 検査	5
(3) 検体・他の検査法	6
(4) 家庭動物	9
II. 治療	10
(1) 治療薬	10
(2) 血清療法	21
(3) ワクチン	22
III. 感染状況	23
IV. 免疫	28
(1) 抗体陽性化 seroconversion の時期, 中和活性, 抗体と予後との関連	28
(2) 細胞性免疫	31
(3) サイトカイン	34
V. 病態	34
(1) 臨床像：中国	34
(2) 臨床像：米国・欧州	37
(3) 循環器障害	40
(4) アルデステロンーレニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係	47
(5) 神経学的症候	50
(6) 腎障害	52
(7) 妊婦	53
(8) 小児	55
(9) 重症度・予後因子	59
(10) 消化器症状	63
(11) 嗅覚・味覚	64
(12) 眼症状	65

(13) 皮膚症状	66
(14) 精神症状	66
(15) CT 画像.....	67
(16) 臓器移植	69
(17) その他.....	72
VI. 医療従事者	76
VII. 数理疫学・介入効果検証	79
(1) 今後の流行の予測	79
(2) 介入効果の検証, 感染状況の解明	81
(3) 流行予測のモデリング	83
(4) 感染者探索システム.....	85
(5) その他	87
[2] 研究的意義において重要な情報	91
I. ウイルスの生態.....	91
II. Spike タンパクと ACE2	95
III. 他のタンパク	99
IV. 医薬品開発	101
(1) 抗体医薬.....	101
(2) 新医薬品.....	103
(3) 既存薬	104
(4) ワクチン.....	106
V. 免疫応答.....	106
VI. 動物モデル	108
VII. その他.....	109

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

[1] 臨床的・疫学的意義において重要な情報

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

☆☆☆抜きん出て信頼出来る重要な情報

☆☆非常に重要な情報

☆知っておくべき重要な情報

◎とても参考になる情報

○参考になる情報

I. 予防、検査等

(1) ウイルスの安定性・所在, 感染予防

☆☆SARS-CoV-2 の感染性は、エアロゾル状態で3時間、プラスチックやステンレスでは72時間までは認められた¹。

[いわゆる「空気感染」を、否定すべきでない。]

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

☆☆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

¹ N. V. Doremalen, et. al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. New Engl J Med, March 17 (online), 2020.

² A. W. H. Chin, et. al. Stability of SARS-CoV-2 in different environment conditions. Lancet Microbe, 2020, April 2, 2020.

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

○感染患者 3 人の隔離室環境中からのウイルス RNA 検出を調査した研究では、部屋の清掃前に検体採取を行った患者の場合のみ、居室のテーブル・椅子・床・窓・流し・ライトのスイッチや、トイレの便器、流し等からウイルス RNA が検出された。空気中からは検出されなかったが、換気扇から検出されており、ウイルスを含んだ空気中の粒子の存在を示している⁴。

☆僅かに湿った布マスク（a slightly damp washcloth）を着用すると、発語時の唾液飛沫を、ほぼ完全に抑制できる⁵。

[布マスクでも、Spreader にならない目的に役立つ。]

◎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（ $P=0.09$ ）⁶。

☆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

³ Y. Liu, et. al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. Nature, April 27 (online), 2020.

⁴ S. W. X. Ong, et. al. Air, Surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. JAMA, March 4, 2020.

⁵ P. Anfinrud, et. al. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. New Engl J Med, April 15 (online), 2020.

⁶ N. H. L. Leung, et. al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nature Med, April 3 (online), 2020.

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⁷。

☆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⁸。

(2) PCR検査

☆国内で、2回連続でPCR検査で陰性を確認され退院した患者が、退院後10日目に熱発を認め、他院を受診し、前病院の退院後14日目にPCR検査陽性が判明した⁹。

[患者は、退院後も自宅で療養していた。「再感染」ではなくて、体内に残っていたウイルスの「再活性化」と考えられる。]

☆国内で、SARS-CoV-2のPCR検査が陰性であったが、現病歴と胸部CT検査からCOVID-19が疑われ、迅速抗体検査で診断に至った2例が報告されている¹⁰。

☆国内のPCR検査陽性無症状者90名の観察研究では、2回連続でPCR検査陰性が確認されるまでに要した日数は中央値で9日(3日~20日)で、90%(81)で陰性化に6日以上を、12%(11)で15日以上を要した。20%(18)で1回陰性を確認した後に再度陽性となる現象がみられた¹¹。

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

⁷ W. Wang, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA, March 11 (online), 2020.

⁸ D. Li, et. al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. JAMA Network Open, May 7, 2020.

⁹ 2回連続PCR検査陰性を確認後に再度PCR検査陽性を確認したCOVID-19の1例. 日本感染症学会ホームページ(2020年3月25日公開)

¹⁰ 長谷川千尋ほか. SARS-CoV-2のPCR検査が陰性であったが現病歴と胸部CT検査からCOVID-19が疑われ迅速抗体検査で診断に至った2例. 日本感染症学会ホームページ(2020年5月12日公開)

¹¹ 藤田医科大学岡崎医療センター. 岡崎医療センターにおける無症状病原体保有者のPCR陰性化状況. 日本感染症学会ホームページ(2020年3月13日公開)

☆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¹²。

[ウイルスは消失したものの、ウイルスRNAが残存していた可能性がある。]

☆中国における2月27日までに退院したCOVID-19患者60人(年齢の中央値46.5歳 [IQR: 33.5-58.5], 26人(43.3%)が女性)の研究では、10人(16.7%) [患者1~患者10]が、退院後2週間の自宅隔離中に再度PCR検査でSARS-CoV-2陽性となった。5人(8.3%)は鼻腔咽頭拭い液検体が陽性で、6人(10.0%)では肛門検体が陽性だった(1人では、両検体陽性)。全患者が再入院し、入院後は無症状だったが、70歳を超えていて複数の基礎疾患のあった患者1と患者2で、時々咳を認めた。患者2は退院後5日目に咳と痰の症状が出て、その後1ヶ月先までPCR検査が陽性だったため、最初の発症から56日間ウイルス排出が続いていると考えられた。患者4は、退院後3週間目の鼻腔咽頭拭い液検体が陽性になったが、その前に血清を提供しており、その際のIgGの力価は80だった。不十分な防備で血清採取に関わった9人の医療従事者が隔離されたが、PCR検査は陰性で、その後2ヶ月無症状だった¹³。

[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。]

(3) 検体・他の検査法

☆☆SARS-CoV-2検出における唾液の使用を検証するため、鼻腔咽頭拭い液と唾液の検体を、COVID-19確定例の患者44人を対象として、121検体を検査した。全陽性検体(46の鼻腔咽頭検体と37の唾液検体)では、唾液検体のゲノムの平均ウイルス力価は、鼻腔咽頭検体より5倍高かった($p<0.05$)。38人の患者から鼻腔咽頭検体と唾液検体の両方を採取し

¹² L. Lan, et. al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19. JAMA, 323, 15, 1502-1503, April 21, 2020.

¹³ 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.

て比較した検査では、唾液からの SARS-CoV-2 の力価は、鼻腔咽頭検体よりも有意に高かった ($p=0.0001$)。8人 (21%) の患者では唾液検体では検出されたが、鼻腔咽頭検体では検出されなかった。一方、鼻腔咽頭検体では検出されたのに、唾液では検出されなかったのは3人 (8%) だけだった。結果の安定性の検証では、22 の患者で鼻腔咽頭検体を、12 人の患者で唾液検体を、時間とともに複数回採取した。鼻腔咽頭検体では1度陰性になった後に陽性となる事例が5回あったが、唾液検体では、そのような事例は無かった。また、COVID-19 病棟で働く 98 人の無症状の医療従事者の自己採取検体を対象とした検証では、2人において唾液検体が陽性だったが、鼻腔咽頭検体では陰性だった。このうちの1人の2日後の検査では、唾液検体は再び陽性だったが、鼻腔咽頭検体では再び陰性だった。さらに、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 のバラつきを検証したところ、患者検体でも、無症状医療従事者の検体でも、鼻腔咽頭検体は唾液検体より有意にバラつきが大きかった (患者検体について $p=0.0001$, 医療従事者検体について $p=0.0002$)¹⁴。

[本論文は査読前の preprint。]

○COVID-19 患者が自己採取した唾液検体では、91.7% (11/12) でウイルスが検出された。唾液中のウイルス量のモニタリングでは、入院後の経過とともに、徐々に減少した。培養により生きたウイルスが検出された¹⁵。

○COVID-19 患者 25 人の唾液検体の全てで、SARS-CoV-2 RNA が陽性と検出された。患者の LDH 値と PCR でのサイクル閾値に逆相関が認められた。2人の患者では、同じ日に、咽頭や呼吸器の検体が陰性であっても、唾液検体では陽性だった¹⁶。

○ハーバード大では、従来の試薬で互換性のあり、30 分以内に判定可能な、比色分析情報を用いた高感度 RT-Lamp 法を開発した。これに加え、高価な特別装置が不要な、更に高感度な安価な製品を開発した。また、感度と検体の安定性を上げるため、感染性ウイルス粒子とエンドヌクレアーゼを不活性化する高速不活性化プロトコルも開発した。この方法と RT-Lamp 法を組み合わせると、少なくともウイルス RNA が 50 copies/ μ l 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

¹⁴ A. L. Wyllie, et. al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067835>

¹⁵ K. K.-W. To, Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis, February 12, 2020.

¹⁶ L. Azzi, et. al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. J Infect, in press. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005>

RNA が 1 copies/ μ l あれば検出可能となった。この方法の費用は 1 検体約 0.07 ドルであり、直ぐに利用可能な試薬を用いることが出来る¹⁷。

[本論文は査読前の preprint。]

○イスラエルの研究者は、180 人の疑い患者について、開発した RT-Lamp 法と PCR 検査の結果を比較したところ、反応時間が 35 分以上になると PCR 検査との一致率が高くなり、40 分では、PCR 検査を正解とした場合の感受性 80.7%、特異性 96.8%となり、また、サイクル閾値が低い場合には正解率が高くなり、サイクル閾値が 28.8 以下の場合の真陽性率は 93%だった。また、3 人の確定患者と 1 人のウイルス陰性疑い患者の唾液検体を使った検証では、RT-Lamp 法でも PCR 検査でも 3 人の確定例の唾液検査は陽性で、疑い例は陰性だった。唾液採取の陽性対照としてヒト POP7 遺伝子を検査したが、どの唾液検体でも陽性だった¹⁸。

[本論文は査読前の preprint。]

○米国の研究者らは、SARS-CoV-2 の抗体陽転者をスクリーニングし検出する酵素結合免疫吸着法 (ELISA) を開発した。この方法では、感染性ウイルスを取り扱う必要がなく、血清・血漿の異なるタイプの抗体を検出するよう調整可能で、スケールにも対応できる¹⁹。

○米国の研究者らは、等温性増幅と CRISPER 領域を介する検出を組み合わせた方法を改善して、1 時間以内に SARS-CoV-2 を検出できる STOPCovid と名付けた検査法を開発した。RT-PCR による SARS-CoV-2 検査と同等の感度を持ち、1 反応当たり投入される唾液または鼻腔咽頭検体中のウイルスゲノムが 100 copies までの検出限界がある。ラテラルフローの読み出しを用いれば、検査結果を 70 分で返還することができ、蛍光色素の読み出しを用いれば、検査結果を 40 分以内に返還することができる。COVID-19 の患者の鼻腔咽頭検体を用いて STOPCovid を検証したところ、12 人の陽性患者と 5 人の陰性患者の各検体を正しく診断出来た²⁰。

[このキットは、FDA が緊急使用許可 (Emergency Use Arthorization) を出し、実用に入っている。]

[本論文は査読前の preprint。]

¹⁷ B. A. Rabe, et. al. SARS-Co-2 detection using an isothermal amplification reaction and a rapid, inexpensive protocol for sample inactivation and purification. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076877>

¹⁸ N. Ben-Assa, et. al. SARS-CoV-2 on-the-spot virus detection directly from patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20072389>

¹⁹ F. Amanat, et. al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversions in humans. Nature Med, May 11 (online), 2020.

²⁰ J. Joung, et. al. Point-of-care for COVID-19 using SHERLOCK diagnostics. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20091231>

◎COVID-19 流行以前の 2016 年 1 月 1 日～2019 年 7 月 30 日まで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²¹。

[SARS-CoV では、自己免疫疾患の患者の血清で交差反応性が認められている。キットの限界の可能性もある。]

（４）家庭動物

☆☆3 匹の猫が SARS-CoV-2 の接種を受け（day 0）、1 日後（day 1）に、それぞれに対して、SARS-CoV-2 に未感染の猫を、1 匹ずつのペアで一緒に飼い始めた研究では、day 2 までに、ウイルス接種を受けた 3 匹の猫の鼻腔咽頭検体では、感染性ウイルスの排出が認められ、day 6 からは、これらの 3 匹では陰性になった。一方、一緒に飼われた猫では、day 3 から鼻腔咽頭検体の感染性ウイルスの排出が認められ、day 6 までに、3 匹全てで認められた。直腸検体からは、全ての猫で、感染性ウイルスの排出は認められなかった。全ての猫で、体温の異常，体重減少，結膜炎を含む症状は何もなかった。全ての猫で day 24 までに IgG 抗体が認められた²²。

☆☆SARS-CoV-2 感染患者の居る家庭で飼育されている 15 匹の犬のうち、2 匹が SARS-CoV-2 に感染していた。PCR 検査，抗体検査，ウイルス・ゲノム・シーケンスで陽性で、1 匹ではウイルスも分離された。1 匹は去勢された 17 歳の雄のポメラニアンで、13 日にわたって採取された鼻腔検体のうち、5 つから SARS-CoV-2 RNA が検出された。もう 1 匹は 2.5 歳の雄のジャーマン・シェパードで、鼻腔と口腔の検体から、2 度 SARS-CoV-2 RNA が検出された。両方の犬とも、プラーク減少中和法により、抗体が認められた。ウイルス・ゲノム・シーケンスでは、両方の犬は、それぞれの家庭の患者と同じウイルスに感染していた。両方の犬とも、症状は無かった²³。

²¹ J. Teng, et. al. Detection of IgM and IgG antibodies against SARS-CoV-2 in patients with autoimmune disease. *Lancet Rheumatol*, May 18 (online), 2020.

[この研究で使われたキットは、中国のイノヴィタ・バイオテクノロジー社の製品で、SARS-CoV-2 の N タンパクと S タンパクを抗原としており、感受性 89%，特異性 91%とされていた。]

²² P. J. Halfmann, et. al. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats. *N Engl J Med*, May 13 (online), 2020

²³ T. H. C. Sit, et. al. Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*, May 14 (online), 2020.

II. 治療

(1) 治療薬

A. ロピナビル／リトナビル (カレトラ)

☆☆☆ロピナビル／リトナビルの COVID-19 の中等症以上 ($\text{SaO}_2 \leq 94\%$ または $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mgHg}$ 以下) の入院患者を対象とする無作為非盲検比較試験 (各群 100 人) において、**ロピナビル／リトナビル群** (400 mg と 100 mg を 1 日 2 回, 14 日間) (99 例) と**対照群** (100 例) では、**臨床的改善** (7 段階評価で 2 段階以上の改善) **までの期間に差は認められなかった** (ハザード比 1.31 [95%CI : 0.95-1.80])。28 日目の死亡率も同程度だった (19.2% 対 25.0% ; 差 -5.8%ポイント [95%CI : -17.3-5.7])。ウイルス RNA の経時的検出率に関しても同程度だった。治療企画解析における、**ロピナビル／リトナビル群の臨床症状改善までの期間の中央値の短縮は、対照群に比較して 1 日以下であった** (ハザード比 1.39 [95%CI : 1.00-1.91])。ロピナビル／リトナビル群の方が消化器系の副作用が多かったが、重篤な副作用は対照群の方が多かった。ロピナビル／リトナビル群の 13 人 (13.8%) で副作用のために治療を早期に中止した²⁴。

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

☆☆☆香港の 6 つの病院における COVID-19 患者 127 人を対象とした**ロピナビル／リトナビル・リバビリン・インターフェロン beta-1b の併用**効果を検討した第 2 相多施設無作為非盲検比較試験では、**併用群 86 例** [(リトナビル 400 mg + ロピナビル 100 mg) /12 時間の経口 + リバビリン 400 mg /12 時間の経口 + インターフェロン beta-1b 800 万 IU を 3 容量で隔日皮下注] 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²⁵。

[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**

²⁴ B. Cao, et. al. A trial of Lopinavir-Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. N Engl J Med, March 18 (online), 2020.

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

²⁵ 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.

3ヶ所の検体で、併用群は、対照群に対し、有意に PCR 検査において陰性となる期間の中央値が有意に良好だったが、発症後 7 日またはその後に治療を介した場合は、併用群と対照群に有意な差は無かった。]

☆ロピナビル／リトナビルとアルビドール（インフルエンザ薬）の軽症から中等症の COVID-19 の患者に対する探索的無作為比較試験では、ロピナビル／リトナビル群（34 例）、アルビドール群（35 例）、抗ウイルス薬を用いない対照群（17 例）との間で、主要評価項目である SARS-CoV-2 陰性化までの期間と、7 日目と 14 日目における陰性化率、及び副次的評価項目である 7 日目と 14 日目における解熱、咳の緩和、または胸部 CT 上の改善の割合の、何れにおいても、各群の間に有意な差は認められなかった。7 日目において、ロピナビル／リトナビル群で 8 人（23.5%）、アルビドール群で 3 人（8.6%）、対照群で 2 人（11.8%）が重症化した。ロピナビル／リトナビル群で 12 人（35.3%）、アルビドール群で 5 人（14.3%）に副作用を認めた²⁶。

B. レミデシビル

☆☆☆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ミデシビル（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、レミデシビル群（538 例）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 例）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、レミデシビル群が 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、レミデシビル群で 21.2%（114/541）、27.0%（141/522）だった²⁷。

☆☆☆湖北省で行われた 18 歳以上の中等症以上（発症から 12 日以内、 $\text{SaO}_2 \leq 94\%$ （室内気）、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ 、画像上の肺炎所見）の COVID-19 確定患者に対するレミデシビルの多施設無作為二重盲検比較試験（治験）では、レミデシビル投与群 158 例（初日 200 mg, 2 日-10 日目 100 mg）とプラセボ群 79 例では、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、レミデシビル群では、臨床的改善までの期間が、有意では無いものの、数値的には短か

²⁶ 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.

²⁷ J. H. Beigel, et. al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Preliminary report. N Engl J Med, May 22 (online), 2020.

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²⁸。

☆☆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) を比較する無作為非盲検比較第 3 相試験では、治療期間の中央値は、5 日投与群 (200 人) では 5 日 (IQR: 5-5), 10 日投与群 (197 人) では 9 日 (5-10) だった。ベースラインで、無作為に割り付けられた 10 日投与群の方が 5 日投与群に比べ、臨床状態スコアが悪かった (p=0.02)。14 日目までに、2 段階以上の臨床状態スコアの改善を認めたのは 5 日投与群で 64%, 10 日投与群で 54% で、ベースラインの臨床状態スコアを補正しても、10 日投与群における 14 日目の臨床状態スコアの分布は、5 日投与群と同様だった (p=0.14)。最も多い有害事象は、嘔気 (9%), 呼吸不全の悪化 (8%), ALT 上昇 (7%), 便秘 (7%) だった²⁹。

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

C. ファビピラビル (アビガン)

☆☆ファビピラビル (35 例) とロピナビル/リトナビル (45 例) の非盲検比較試験 (共にインターフェロン α の吸入を併用) では、ファビピラビルが、ウイルス排除までの期間 (中央値: 4 日対 11 日)、胸部 CT 所見の改善率 (91.43%対 62.22%) でカレトラよりも有意に良好だった。更に、ファビピラビルは、ロピナビル/リトナビルより副作用が有意 (4 対 25) に少なかった³¹。

²⁸ Y. Wang, et. al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Lancet, April 29, 2020.

[本試験では、ロピナビル/リトナビル, インターフェロン, コルティコステロイドの付随的投与は許されていた。]

²⁹ J. D. Goldman, et. al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med, May 27 (online), 2020.

³⁰ J Grein, et. al. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med, April 10 (online), 2020.

³¹ Q. Cai. Experimental treatment with Favipiravir for COVID-19: An open-label

[[報道によると、論文取り下げ](#) (未確認)。理由は不明]

☆☆ファビピラビル (116 例) とアルビドール (120 例) の多施設非盲検無作為比較試験では、主要評価項目である投与 7 日目の回復率に差が認められなかったが、ファビピラビル群では、2 次評価項目である発熱と咳の改善までの期間が、有意に短かった。酸素と非侵襲的換気療法の使用率には差が無かった。ファビピラビル群に最も頻繁に認められた有害事象は、尿酸値の上昇だった (16/116; OR: 5.52)³²。

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

☆☆ファビピラビルの国内における観察研究 (407 医療機関, 2,158 例) の中間解析では、投与開始時の重症度は、軽症例 (酸素投与の必要無し) 976 例 (45.2%), 中等症 (自発呼吸だが酸素投与必要) 947 例 (43.9%), 重症例 (人工呼吸や ECMO が必要) 235 例 (10.9%) だった。ファビピラビルの投与量は、115 例 (5.4%) が 1 回 1,600 mg を 2 回の後、600 mg 1 日 2 回, 1,986 例 (92.8%) が 1 回 1,800 mg を 2 回の後、800 mg 1 日 2 回, その他が 40 例 (1.9%) だった。

		改善	不変	増悪
投与開始 7 日目 (1,713 例)	軽症 (778 例)	574 (73.8%)	102 (13.1%)	102 (13.1%)
	中等症 (748 例)	498 (66.6%)	91 (12.2 %)	159 (21.3%)
	重症 (187 例)	75 (40.1%)	59 (31.6%)	53 (28.3%)

		改善	不変	増悪
投与開始 14 日目 (1,282 例)	軽症 (576 例)	506 (87.8%)	36 (6.2%)	34 (5.9%)
	中等症 (555 例)	469 (84.5%)	37 (6.7 %)	49 (8.8%)
	重症 (151 例)	91 (60.3%)	22 (14.6%)	38 (25.2%)

入院後 1 か月までの転帰 (1,918 例)		死亡退院	転院 (増悪)	入院中 (生存)	転院 (軽快)	退院 (生存)
	軽症 (830 例)	42 (5.1%)	35 (4.2%)	160 (19.3%)	81 (9.8%)	512 (61.7%)
	中等症 (864 例)	110 (12.7%)	66 (7.6%)	248 (28.7%)	71 (8.2%)	369 (42.7%)

control study. Engineering, in press. March 18 (available online), 2020.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>

³² C. Chen, et. al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>

	重症 (224 例)	71 (31.7%)	10 (4.5%)	82 (36.6%)	28 (12.5%)	33 (14.7%)
--	---------------	---------------	--------------	---------------	---------------	---------------

ファビピラビルと因果関係の疑われる有害事象は 532 例 (24.65%, (532/2,158)) で 626 件が報告された。尿酸値上昇・高尿酸血症が 335 例 (15.52%) で、肝障害・肝機能酵素上昇が 159 例 (7.37%) で報告された³³。

D. ヒドロキシクロロキン (プラニケル)

<有効性>

☆☆ニューヨークの大規模医療機関における連続的な COVID-19 患者に対するヒドロキシクロロキンの投与と、挿管・死亡との関係を調べた観察研究では、対象となった 1376 人の患者のうち、811 人 (58.9%) に、22.5 日 [中央値] の経過観察期間の間に、ヒドロキシクロロキン (600 mg×2 day1, 400 mg/日×5 日 [中央値]) が、投与された。45.8%の患者は来院 24 時間以内に、85.9%が 48 時間以内に投与を受けた。ヒドロキシクロロキン投与群では、非投与群より重症度が高かった (PaO₂/FiO₂の中央値 223 対 360)。全体で 346 人 (25.1%) の患者に主要評価項目であるイベント (挿管または死亡) が認められ (180 人が挿管、そのうち 66 人が死亡; 166 人が挿管せず死亡)、**ヒドロキシクロロキンの投与と挿管・死亡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³⁴。

☆☆6 カ国の 671 の病院に 2019 年 12 月 20 日～2020 年 4 月 14 日までに入院した COVID-19 患者に対する、ヒドロキシクロロキン及びクロロキンとマクロライドの併用の有無の登録解析 (診断後 48 時間以内に治療が開始された患者を治療群, 3 剤何れも使わなかった患者を対照群とし、診断後 48 時間以後に治療が開始された患者, 人工呼吸器管理中に治療が開始された患者, レミデシビルが使われた患者を除外) では、96,032 人 (平均年齢 53.8 歳, 46.3%が女性) が対象となり、10,698 (11.1%) が死亡した。年齢, 性, 人種・民族, BMI, 心血管系の基礎疾患とリスクファクター, 糖尿病, 肺の基礎疾患, 喫煙, 免疫抑制状態, 重症度などの交絡因子を補正した。

	患者数	在院死亡率	ハザード比 (95%CI)	自発性 心室性 不整脈	ハザード比 (95%CI)
クロロキン	1868	9.3%		0.3%	

³³ 藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局. ファビピラビル観察研究中間報告 (2020 年 5 月 15 日現在), 日本感染症学会ホームページ (2020 年 5 月 26 日公開)

³⁴ J. Geleris, et. al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med, May 7 (online), 2020.

クロロキン +マクロライド	3783	18.0%	1.335 (1.23-1.457)	6.1%	2.369 (1.953-2.900)
ヒドロキシクロロキン	3016	23.8%	1.447 (1.368-1.531)	8.1%	5.106 (4.106-5.983)
ヒドロキシクロロキン +マクロライド	6221	16.4%	1.365 (1.218-1.531)	4.3%	3.561 (2.760-4.596)
対照群 (3剤の何れも無し)	81144	22.2%	1.368 (1.273-1.469)	6.5%	4.011 (3.344-4.821)

クロロキン、クロロキンとマクロライド併用、ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシクロロキンとマクロライドの併用は、それぞれ独立に、在院死亡率のリスクの増加に相関し、それぞれ独立に、自発性心室性不整脈の発生リスクの増加に相関した³⁵。

☆3月15日から28日までの間にニューヨークの都市部の25の病院に入院したCOVID-19確定例の患者から無作為に抽出した1438症例(59.7% [858]が男性、年齢の中央値63歳)を対象とした多施設後向きコホート研究では、ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンの一方または両方の投与を受けていた患者は、両者とも非投与だった患者よりも、呼吸数 $>22/\text{min}$ 、胸部画像異常、 $\text{SaO}_2 < 90\%$ 、 $\text{AST} > 40 \text{ U/L}$ である傾向があった。全患者の在院死亡率は20.3% (95%CI: 18.2-22.4)だった。死亡の確率は、ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン併用群25.7% (189/735 [95%CI: 22.3-28.9])、ヒドロキシクロロキン単独群19.9% (54/271 [95%CI: 15.2-24.7])、アジスロマイシン単独群10.0% (21/211 [95%CI: 5.9-14.0])、非投与群12.7% (28/221 [95%CI: 8.3-17.1])だった。非投与群と比較して、併用群(ハザード比1.35 [95%CI: 0.76-2.40])、ヒドロキシクロロキン単独群(ハザード比1.08 [95%CI: 0.63-1.85])、アジスロマイシン単独群(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³⁶。

☆ブラジルにおけるクロロキンの2つの用量(高用量:600mg \times 2/日 \times 10日 or 全用量12g、低用量:低用量:450mg \times 1/日(初日のみ2回) \times 5日 or 全用量2.7g)による無作為二重盲

³⁵ M. R Mehra, Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet, May 22 (online), 2020.

³⁶ 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.

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³⁷。

[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。]

◎フランスでの 36 人の患者に対する非盲検比較試験では (ヒドロキシクロロキン 600 mg/日投与群 20 例、対照群 16 例)、6 日目のウイルス消失が治療群において有意に多かった (70%対 12.5%)。アジスロマイシンを併用した 6 人では 100%で、ヒドロキシクロロキン単独の 57% (8/14) より高い傾向があった³⁸。

◎中国での 30 人の患者に対するヒドロキシクロロキン (400 mg/日) の対照群との探索的比較試験では、7 日目における咽頭拭い液のウイルス RNA の消失率は、治療群 86.7% (13)、対照群 93.3% (14) で差が無かった。入院後ウイルス消失までの期間の中央値は、治療群 4 日 (1-9)、対照群 2 日 (1-4) で差が無く、また、入院後体温正常化までの期間の中央値も、治療群 1 日 (1-2)、対照群 1 日 (1-3) で同程度だった。画像上の進行が治療群 33.3% (5)、対照群 46.7% (7) で認められたが、全例、その後の検査では改善した。治療群で 26.7% (4)、対照群で 20.0% (3) で下痢や肝機能障害が認められた³⁹。

◎国内の報告では、30 例に対してヒドロキシクロロキン (200 mg×2/日) とアジスロマイシン (2 g) を併用した報告がある⁴⁰。

	全患者	無症状	軽症	中等症	重症	最重症
患者数 (人)	30	8	8	5	8	1
解熱 (中等度以上) (日)	3.7	—	1.2	4.5	4.7	3
倦怠感の消失 (日)	4.8	2.6	4	5.3	7	6
酸素需要の消失 (日)	5.3	—	—	—	4.8	8

³⁷ 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, April 24 (online), 2020.

³⁸ P. Gautret et. al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrobial Agents, March 20 (online), 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

³⁹ J. Chen, et. al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). J Zhejiang Univ, March 6 (online), 2020. doi: <http://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>

⁴⁰ 伊勢川拓也ほか. ヒドロキシクロロキンを投与した新型コロナウイルス肺炎患者 30 例の検討. 日本感染症学会ホームページ, 2020 年 5 月 18 日公開.

平均入院日数	14.9	10	9	12	15.8	13
--------	------	----	---	----	------	----

(平均入院期間は、観察期間終了時の入院患者6名と死亡退院者1名を除く23人の平均)
 [軽症は発熱・倦怠感のみ、中等症は呼吸困難、重症は酸素需要有り、最重症は呼吸不全、ARDS, SIRS, 多臓器不全の何れか]

<QT延長>

☆☆COVID-19肺炎に対してヒドロキシクロロキン(400mg×2/日[初日]+200mg×2/日×4日)とアジスロマイシン(500mg/日×5日)を投与した84人患者の連続的コホート研究では、補正QT時間(cQT)の延長を認め、ベースラインの435±24ms(Average±SD)から治療開始後3.6±1.6日目に、463±32ms(p<0.001)となった。cQT>500ms(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±30msから527±17ms(p<0.01)に延長した。cQT重度延長例を含め、torsade de pointsは、どの患者にも記録されなかった。4人が多臓器不全で死亡したが、不整脈の発症は無く、cQT重度延長例では無かった⁴¹。

◎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[SD6.6])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455ms[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≥500msとなり、全体の3人(3%)がcQT変化≥60msとなった。アジスロマイシン併用群の21%(11/53)がcQT≥500msとなり、13%(7/53)がcQT変化≥60ms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≥450ms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⁴²。

⁴¹ E. Chorin, et. al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. Nature Med, April 24 (online), 2020.

⁴² N. I. Mercurio, 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.

◎3月15日～3月29日にICUに入室したCOVID-19の40人の連続的患者（年齢の中央値68歳 [IQR 58-74歳], 32人 [80%] が男性, 30人 [75%] が人工呼吸を、25人 [63%] が血管作動薬を受けている）に対して、ヒドロキシクロロキン（200mg/日×2回/日×5日）単独で18人（45%）に、アジスロマイシン（250 mg/日×5日）を併用して22人（55%）に投与した後ろ向き研究では、20人（50%）の患者はQT延長を緩和する他の治療法を受けていた。ほとんどの患者（37人 [93%]）は抗ウイルス療法の投与後、補正QT時間（cQT）が増加した。cQTの延長（cQT変化 ≥ 60 msまたはcQT ≥ 500 ms）が14人（36%）の患者に（10人がcQT変化 ≥ 60 ms, 7人がcQT ≥ 500 ms）、2～5日の抗ウイルス薬投与の後に認められた。トルサード・ド・ポワントを含めた心室性不整脈は記録されなかった。アジスロマイシン併用群では、33%（6/18）がcQT ≥ 500 msとなり、ヒドロキシクロロキン単独群の5%（1/22）よりも有意に多かった（ $p < 0.03$ ）。抗ウイルス薬は、7人（17.5%）の患者でECGの異常により、10人（25%）の患者で急性腎不全により中止された⁴³。

E. トシリツマブ（アクテムラ）

○トシリツマブのCOVID-19に対する効果に関する諸研究のレビューでは、重症例のIL-6値では非重症例より2.9倍高く（6研究、1302症例）、1研究で、重症例において、アクテムラにより酸素の必要の低減、画像上の異常所見の改善、臨床的改善が認められ、副作用や死亡は認められなかった⁴⁴。

[本論文は査読前のpreprint。ロッシュ社が第Ⅲ相試験を予定。]

○中国の21人のCOVID-19重症（17）・危篤（4）患者に、中国の治療プロトコル（6th interim edition）であるロピナビル、メチルプレドニゾロン、その他の対症療法薬、酸素吸入を含む標準治療に、トシリツマブ1回投与（400mg）が追加された。トシリツマブ投与後、数日以内に全症例で体温が正常化し、末梢血酸素飽和度を含む臨床症状も大幅に改善された。酸素療法を実施していた20人の患者の15人（75%）で酸素投与量を減らすことができ、1人で酸素投与が不要になった。CT所見では19人（90.5%）の患者で肺の不透明性が改善し、末梢血リンパ球値は、治療前に85%（17/20）で減少していたが、治療後5日目に患者の52.6%（10/19）が正常化した。CRP上昇は84.2%¹（16/19）で有意に減少し、明かな副作用は認められなかった。2人の重篤な患者を含む19人（90.5%）の患者はトシリツ

⁴³ 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.

⁴⁴ E. A. Coomes, et. al. Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048058>.

マブ投与後平均 13.5 日で退院し、残り 2 名も回復している⁴⁵。

○日本の報告例でも、重症例 9 例に対してトシリツマブ (400 mg) を投与し、全例で有効であったと報告されている⁴⁶。

[本報告例では、ファビピピラビル (8 例)、ロピナビル/リトナビル (1 例)、シクレソニド (9 例全例) が併用されている。]

F. アナキンラ (組み換え IL-1 受容体阻害剤)

◎COVID-19 のため、中等～高度の ARDS と炎症亢進状態 (CRP \geq 100 mg/L, フェリチン \geq 900 mg の一方または両方) にあり、ICU 外で非侵襲的換気療法を受けており、標準療法としてヒドロキシクロロキン 200 mg \times 2/日の経口投与と (ロピナビル 400 mg+リトナビル 100 mg) \times 2/日の経口投与を受けていた 18 歳以上の患者を対象に、アナキンラの効果を調べた後ろ向きコホート研究では、3月 17 日～3月 27 日までの間に非侵襲的換気療法と標準療法に加えて高容量 (5 mg/kg \times 2/日の静注) のアナキンラ投与を受けた 29 人と、3月 10 日～3月 17 日までの間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 \times 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⁴⁷。

⁴⁵ X. Xu, et. al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. chinaXiv:202003.00026v1.

<file:///E:/COVID19%20Evidence%20Box/Others/TCZ-and-COVID-19.pdf>

羽田敦子訳. 重症 COVID19 患者に対するトシリズマブの効果. 日本感染症学会ホームページ (4月 20 日公開)

[重症:呼吸数 \geq 30/分、SaO₂ \leq 93% (室内気)、PaO₂/FiO₂<300、危篤:人工呼吸器を要する呼吸不全、ショック、他の臓器不全と組み合わせて ICU に入院する必要がある場合]
[両群とも ceftriaxone と azithromycin を併用している。]

⁴⁶ 北島平太ほか. 重症 COVID-19 肺炎に対してトシリズマブ (アクテムラ) を使用した 9 症例の報告. 日本感染症学会ホームページ (4月 30 日公開)

⁴⁷ G. Cavalli, et. al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. Lancet Rheumatol May 7 (online), 2020.

○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⁴⁸。

[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。]

G. イベルメクチン

☆1月1日～3月31日にCOVID-19と診断された3国（北米，欧州，アジア）169病院の1,408人の患者に対するイベルメクチン投与群（150 mcg/kg）（704例）とイベルメクチン非投与例（704例）の症例対照観察研究[年齢，性，人種・民族，基礎疾患，重症度を適合]では、人工呼吸を必要とした患者の死亡率は、イベルメクチン投与群で非投与群より有意に低く（7.3%対21.3%， $p < 0.001$ ）、全体の死亡率も、イベルメクチン投与群で非投与群より有意に低かった（1.4%対8.5%；ハザード比0.20 [95%CI：0.11-0.37]， $p < 0.0001$ ）⁴⁹。

H. シクレソニド（オルベスコ）

○日本の報告例では、肺炎初期～中期での吸入による3例の改善例⁵⁰，5例中3例⁵¹が回復など、効果に肯定的な報告が多い。

[シクレソニドは日本で観察研究が進行中。基礎研究では、シクレソニドのSARS-CoV-2を含むコロナウイルスに対する複製阻害効果が報告されている。]

I. 高用量免疫グロブリン

⁴⁸ G. Dimopoulos, et. al. Favorable anakinra response in severe COVID-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Cell Host Microbe, May 14 (online), 2020.

⁴⁹ A. N. Patel, et. al. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 illness. SSRN, April 19 (online), 2020. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3580524

⁵⁰ 岩瀬敬介ほか. COVID-19肺炎初期～中期にシクレソニド吸入を使用し改善した3例. 日本感染症学会のホームページ（3月2日公開，3月9日一部修正）

⁵¹ 峯岸幸博ほか. COVID-19症例に対し、シクレソニドを投与した症例の検討. 日本感染症学会のホームページ（5月13日公開）

○重症の COVID-19 患者 3 名に対し、免疫グロブリン製剤の静脈投与 25g/日×5 日（1 名はソルメドロール併用）を行ったところ、3 名と翌日までに解熱し、3 日以内に臨床症状が改善していき、ウイルスが消退して退院したと報告されている⁵²。

（2）血清療法

○抗ウイルス薬とソルコーテフの投与を受け、人工呼吸で管理されていた COVID-19 の危篤状態の 5 人の患者に対して回復期血清（SARS-CoV-2 に対する特異的 IgG 抗体の抗体価 1 : 1000 以上、中和抗体価 40 以上）400ml を投与したケースシリーズでは、4 人の患者で投与後 3 日以内に体温が正常化し、SOFA スコアが減少し、12 日以内に PaO₂/FiO₂ が増加し（投与前 172-276 → 投与後 284-366）、12 日以内にウイルスは陰性化した。投与後 12 日の時点で 4 人の患者が ARDS を脱し、2 週間以内に 3 人が人工呼吸器管理が不要になった。5 人の患者のうち、3 人は退院し、2 人は投与後 37 日の時点で安定状態にある⁵³。

○抗ウイルス剤の投与を受けている COVID-19 の PCR 検査確定例 10 例に対する回復期血清 200mL（中和抗体価 1:640 以上）の探索的前向き試験では、5 例で回復期血清投与後速やかに中和抗体価が 1 : 640 となり、他の 4 例では 1 : 640 の高い中和抗体価が維持された（1 例はデータ無し）。投与後 3 日以内に、臨床症状の著明な改善と SaO₂ の上昇が認められた。リンパ球増加（ $0.65 \times 10^9 / L \rightarrow 0.76 \times 10^9 / L$ ）、CRP 減少（55.98 mg/L → 18.13 mg/L）を含む幾つかの指標が、投与後に投与前に比較して改善した。画像診断では、7 日以内に、様々な程度の肺陰影の縮小を認めた。投与前にウイルス血症だった 7 例ではウイルスは認められなくなった。重篤な副作用は認められなかった⁵⁴。

[本論文は査読前の preprint。]

☆最初のウイルス排出確認後、中央値で 21.5 日の時点で、6 人の呼吸不全の COVID-19 患者が、回復期血清の投与を受けた。全例で、3 日以内にウイルス RNA は陰性となったが、結局は死亡した⁵⁵。

[危機的状態の患者の死亡率を下げることは出来ず、より早期に開始すべきと考えられた。]

⁵² W. Cao, et. al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis, March 21 (online), 2020.

⁵³ C. Shen, et. al. Treatment of 5 clinically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. JAMA, March 27 (online), 2020.

⁵⁴ K. Duan, et. al. The feasibility of convalescent plazma therapy in severe COVID-19 patients: a pirot study. medRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>.

⁵⁵ Q.-L. Zeng, et. al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in COVID-19 patients. J Infec Dis, April 29 (online), 2020.

(3) ワクチン

A. 組み換えウイルスベクター

☆☆中国で開発された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 Phase I 試験では、18-60歳の健常人に、低用量 (5×10^{10}), 中用量 (1×10^{11}), 高用量 (1.5×10^{11}) のウイルス粒子を筋注した。3月16日～3月27日までにリクルートされた108人 (51%男性, 49%女性; 平均年齢36.3歳) に、36人ずつ、低用量, 中用量, 高用量のワクチンを投与した。ワクチン投与後、7日以内に少なくとも1つの有害事象が報告されたのは低用量で30人 (83%), 中用量で30人 (83%), 高用量で27人 (75%) だった。最も多いワクチン接種部位の有害反応は疼痛で、ワクチン接種者の58人 (54%) が報告した。最も多い全身性の有害反応は、発熱50人 (46%), 疲労47人 (44%), 頭痛42人 (39%), 筋痛18人 (17%) だった。全用量において、報告された有害事象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⁵⁶。

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

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

◎COVID-19の国による違いは、一部、BCGワクチン接種による可能性がある。BCGは、広い領域の呼吸器の感染症の防御に効果があったと報告されている。BCGワクチンに関する政策と、COVID-19の罹患率や死亡率を比較すると、BCGを普遍的に実施していない国 (イタリア, オランダ, 米国) は、普遍的で長期のBCG政策を採っている国に比べて、より深刻な影響を受けていた。普遍的BCGワクチンを遅れて始めた国 (イラン1984年) でも死亡率は高いので、BCGが、接種を受けた高齢者を防御していると考えられる。また、BCGワクチンによるCOVID-19報告例数の減少も認められた⁵⁷。

⁵⁶ F.-C. Zhu, et. al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. Lancet, May 22 (online), 2020.

⁵⁷ A. Miller, et. al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19 : an epidemiological study. medRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>

[本論文は査読前の preprint。]

◎公的に入手可能な COVID-19 と BCG の世界の状況に関するデータを用いて、BCG ワクチン接種と COVID-19 の罹患率・死亡率の関係を調査した研究では、線形回帰分析では、**百万人当たりの COVID-19 の症例数と死亡総数は、BCG ワクチンに関する政策と有意に関連していた。** BCG ワクチン政策で説明できる症例数と死亡数の違いは、12.5%~38%だった。特に、それぞれが症例数と死亡数と有意に相関する各国の平均寿命と 2020 年 2 月と 3 月の平均気温で補正した後も、この影響は有意だった。一方、症例数と死亡数の比は、より弱い影響だった。このことは、**BCG ワクチンが死亡率（死亡数/症例数）を下げるより、ウイルスの拡がりや症状の進行を妨げていると考えられた。** 各国を症例数の増加率で高、中、低の 3 つのカテゴリーに分けた場合、これらのカテゴリーの間で、**BCG 政策との高度に有意な相関**が認められ、ウイルスの流行の開始時期は大きな交絡因子ではないと考えられた⁵⁸。

[本論文は査読前の preprint。]

☆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を PDR 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⁵⁹。

III. 感染状況

☆☆☆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 日から 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。**

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 13000 人の検体採取) 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、陽性者はゼロだった**⁶⁰。

⁵⁸ G. Sala, et. al. Association of BCG vaccine policy with prevalence and mortality of COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048156>

⁵⁹ U. Hamiel, et. al. SARS-CoV-2 rates in BCG-vaccinated and unvaccinated young adults. JAMA, May 13 (online), 2020.

⁶⁰ D. F. Gudbjartsson, et. al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. N Engl

[人口や人口密度が大きく違うので、日本と直接比較することは難しい。

10 歳未満の無症候住民に陽性者がゼロだったことは重要と考えられる。児童の感染率は他の研究でもほぼ一致して認められており、少なくとも感染者数の少ない地域では、小学校の一斉休校の解除が容認されると考えられる。]

☆New York のコロンビア大学病院等に入院した 215 人の妊婦のスクリーニング検査で、入院時に症状のあった 4 人 (1.9%)、無症状の 29 人 (13.5%) が SARS-CoV-2 陽性だった (すなわち、SARS-CoV-2 陽性者の 87.9% (29/33) は無症状) ⁶¹。

[SARS-CoV-2 は分娩に関して問題は報告されていない⁶² (下記 24 も参照)。

高い無症状陽性率は、流行地域であることを反映していると考えられるが、偽陰性が在ることを考慮すると、実際の流行地域の無症状感染率は非常に高いと考えられる。]

☆広州市の 94 人の COVID-19 患者の検討では、他人への感染性は発症の 2～3 日前から始まり、発症前 0.7 日目にピークとなると考えられた。他人への感染の約 44%は、無症状の期間に起こっていると計算された⁶³。

◎シアトルのサーベイランス研究では、1 月 1 日から 3 月 9 日の間にオンライン参加の後、検体を送付した 3524 人の参加者のうち、2353 人が必要手続を終了した。SARS-CoV-2 は、2 人の子供を含む 25 人 (1.1%) に検出された。この 25 人のうち、医療サービスを求めているのは 7 人 (28%) だけだった⁶⁴。

◎介護施設での施設内感染の報告では、感染者の半数以上が検査時無症状で、これら無症状感染者が施設内感染を広めたと考えられた⁶⁵。

◎文献症例から、一時的感染者 (infectors) と二次的感染者 (infectees) の発症日が正確に確認できる 18 例を抽出して、感染から次の感染が起こるまでの間隔 (serial interval) を

J Med, April 14 (online), 2020.

⁶¹ D. Sutton, et. al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med, April 13 (online), 2020.

⁶² 米国での新生児の無事も報告されている (S. N. Iqbal, et. al. An uncomplicated delivery in a patient with Covid-19 in the United States. N Engl J Med, April 1 (online), 2020.)

⁶³ X. He, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Med, April 15 (online), 2020.

⁶⁴ H. Y. Chu, et. al. Early detection of Covid-19 through a citywide pandemic surveillance platform. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

⁶⁵ M.M Arons, et. al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. N Engl J Med, April 24 (online), 2020.

解析した研究では、serial interval は 4.0 日 (95%CI : 3.1-4.9)、最も信頼できるデータに限定すれば、4.6 日 (95%CI : 3.5-5.9) と計算された⁶⁶。

[潜伏期間に近く、かなりの割合の二次的感染が一時的感染者の発症前に起こっていると考えられる。]

☆4月3日・4日に、サンタ・クララ・カウンティの 3330 人の住民 (住所、性別、人種で調整して Facebook で募集) の抗体を検査したスタンフォード大学の研究では、抗体の非補正保有率は 1.5% (95%CI: 1.11-1.97) で、人口で補正した保有率は 2.81% (95CI 2.24-3.37) だった。検査の性能を、製造者のデータとスタンフォードでの 37 の陽性及び 30 の陰性コントロールの検査結果で補正したところ、保有率は 2.49% (95CI 1.80-3.17) から 4.16% (2.58-5.70) と見積もられた。こえらは、4月上旬のサンタ・クララ・カウンティで 48,000 ~81,000 人が感染していたことを示し、報告例の 5085 倍だった⁶⁷。

[本論文は査読前の preprint。]

☆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ケンスし、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ケ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⁶⁸。

☆広東州の研究では、SARS-CoV-2 の中国での疫学と遺伝的多様性を調べるため、メタゲノム・シーケンスとアンプリコンのタイル状貼り付けの方法により、広東州の 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州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

⁶⁶ H. Nishimura, et. al. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. Int J Infect Dis, 93, 284-286, 2020.

⁶⁷ E. Bendavid, et. al. COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California. medRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.04.14.20062463>

⁶⁸ J. R. Fauver, et. al. Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 during the early epidemic in the United States. Cell, 181, 1-7, May 28, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.21>

増加しているため、COVID-19の広東州におけるサーベイランスは、なお必要である⁶⁹。

☆☆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、現在までに SARS-CoV-2 Spike(S)タンパクの14種の変異を同定している。変異は系統発生的に、地理的に、経時的に捕らえられており、選択によって感染性や介入への抵抗で優位なウイルス変異を解明し、早期に警告を発することが出来る。どの変異も正の選択の根拠が評価され、変異の意義が構造的モデルを通じて探索される。緊急で問題なのは、SpikeのD614G変異である。この変異は2月初めに欧州で拡大し始め、新地域に導入されると、直ぐに優位な型となっている。また、複数の系統の感染を示唆する、局所的に流通している系統の組み替えの根拠も存在する⁷⁰。

[[本論文は査読前のpreprint。早期にはD614が優位だったが、その後、各地でG614が優位となっており、G614に正の選択の利益があったと考えられる。D614G変異がSpikeの感染性を強めていると考えられるが、それには、幾つかの方途があり得る。受容体への結合を促進し、融合を活性化したり、ADE抗体を引き出すことや、614Gへのシフトが免疫回避につながる抗原変異を起こすことが考えられる。

シェフィールドのNHS財団信託の教育病院では、453人のSARS-CoV-2のシークエン

⁶⁹ J. Lu, et. al. Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Provinces, China. Cell, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.023>

⁷⁰ B. Korber, et. al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.069054>

[D614G変異は、23,403の位置のGからAへの塩基変化で、183のシークエンスで7回認められている(4回は欧州での検体、残りはメキシコ、ブラジル、武漢の検体)。7つのうち5つで2つの変異が伴っている。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への変異と、RNA依存性RNAポリメラーゼのアミノ酸変化を起こす(RdRp P323)、14,409の部位のCからTへの変異である。D614は、spikeタンパクのプロトマーの表面に局在しており、近隣のプロトマーと接触を形成する。電顕での構造から考えると、D614の側鎖は近傍のT859と水素結合を作る可能性があり、それは、S1ユニットの1つのプロトマーのアミノ酸残基をS2ユニットの1つのプロトマーと接合させる。Spikeタンパクのこれらの2ヶ所は2塩基のフーリンとS2の開裂の部位の両者を1くりにし、S1とS2の相互作用を弱め、ウイルス膜に結合したS2からのS1の排出を促進すると考えられる。また、受容体結合領域が上向きの立体配座をとる場合(ACE2と作用するのに必要)、D614とT859の距離が変化し、上向きのプロトマーと下向きのプロトマーでのこれらの距離の差が、他のプロトマー間での距離よりよりも若干長いこと、spike三量体の動態における立体配座の変化を微妙に変動させた可能性もある。

一方、D614は、SARS-CoV Spikeの免疫的に優位な抗原決定基(S₅₉₇₋₆₀₃)に埋め込まれている。このペプチドは非常に高い抗体反応性を持ち(64%)、SARS-CoV感染患者からの回復期血清で長期間、B細胞に記憶された。このペプチドに対する抗体は、in vitroでもマカク猿でも、抗原決定基のシークエンスに依存した機序によるantibody-dependent enhancement(AED)を起こしたが、SARS-CoVでADEを起こした最小のコア抗原決定基は(SARS-CoV S₅₉₇₋₆₀₃)は、中和抗体が標的とするペプチド(S₆₀₄₋₆₂₅)の直ぐ近位にある。このADEの標的ペプチドは、SARS-CoVでのSARS-CoV-2 D614の該当箇所であるS₆₁₁₋₆₁₇と同一で、これに対する抗体も受容体結合領域とACE2との相互作用を強めるようなSpikeの構造変化を起こすのではないかと懸念される。]

スを行い、臨床データと比較検討している。世界と同様に、初期の D614 から、3 月末には G614 が優勢になっている。入院患者の母集団が少ないため、検討結果には限界があるが、D614G 変異と入院との相関関係は無かった。ただ、D614G と PCR 検査におけるサイクル閾値との相関は、弱いながらも認められた ($P=0.04$)。また、G614 は、D614 に比較し、有意に PCR 検査のサイクル閾値を低下させており ($p < 0.003$)、高いウイルス量を示唆している。]

☆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⁷¹。

[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。]

☆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⁷²。

⁷¹ M. M. Böhrer, 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.

⁷² N. Sood, et. al. Seroprevalence of SARS-CoV-2-specific antibodies among adults in Los Angeles county, California, on April 10-11, 2020. JAMA May 18 (online), 2020.

☆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%(22/756)で、前半の2週間(4月2日~15日)の0.6%(2/355)から後半の2週間(4月16日~29日)の5%(20/401)に増加した。一方、症状のあり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⁷³。

IV. 免疫

(1) 抗体陽性化 seroconversion の時期, 中和活性, 抗体と予後との関連

☆222の患者を対象とした武漢の研究では、IgGは最初発症後4日で認められ、4週目でピークとなっていた。重症例の割合は、高IgG患者の方が、低IgGに比べて有意に多かった(51.8%対32.3%; p=0.008)。

	高 NLR 高 IgG	高 NLR 低 IgG	低 NLR 高 IgG	高 NLR 低 IgG	
重症化率	72.3% (34/47)	48.5% (16/33)	33.3% (12/36)	15.6% (5/32)	p<0.0001
重症例の 回復率	58.8% (20/34)	68.8% (11/16)	80.0% (4/5)	100% (12/12)	p=0.0592

(NLR : neutrophil-to-lymphocyte ratio, 好中球リンパ球比)

さらに、高 NLR 高 IgG の患者と高 NLR 低 IgG の重症患者は、低 NLR 低 IgG の重症患者に比較して IL-2, IL-6, IL-10 等の炎症性サイトカインのレベルが高く、CD4+細胞数が減少していた (p<0.05)。死亡例は、高 NLR 高 IgG と高 NLR 低 IgG の患者だけだった⁷⁴。

[本論文は査読前の preprint である。抗体がウイルスの侵入を促進する ADE (Antibody-dependent enhancement) を示唆している。]

☆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 の中和抗体と S タンパクに対する抗体の抗体価を調べた。SARS-CoV-2 に特異的な中和抗体は発症後 10~15 日で検出され (6 人の患者の経時的調査)、以後残存した。中

⁷³ K. H. Campbell, et. al. Prevalence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in southern Connecticut. JAMA, May 26 (online), 2020.

⁷⁴ B. Zheng, et. al. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048>

和抗体の抗体価は、Sタンパクに対する抗体（S1, RBD, S2領域を標的とする抗体）の抗体価と相関した。中和抗体の抗体価は個人差が大きく、高齢・中年の患者では、若年の患者と比較して、中和抗体もSタンパクに対する抗体も、抗体価が有意に高かった。特記すべきは、約30%の患者（特に40歳未満）で中和抗体の抗体価が低く、10人の患者では検出限界以下であった。退院後2週間を経た時点でも、各患者の抗体価は余り変わらなかった（47人の経過観察時調査）。中和抗体の抗体価は、入院時のCRP値と相関したが、リンパ球値とは逆相関していた⁷⁵。

[本論文は査読前の preprint。]

☆☆中国における1月26日から2月5日までに入院した67人のCOVID-19患者を対象とした前向きコホート研究では、鼻腔咽頭拭い液、喀痰、便のウイルスRNAの検出期間（中央値）は、それぞれ、12日（3-38）、19日（5-37）、18日（7-26）で、20.9%（14）の患者で、何れかの検体に30日を超えて検出された。鼻腔咽頭拭い液からの検出が陰性になった46人の患者のうち、60.9%（28）の患者が喀痰に、30.4%（14）が便に検出された。喀痰中の平均検出期間（22.0日 [SD 6.7]）は鼻腔咽頭拭い液での検出期間（16.2日 [SD 7.2日]）よりも長く、重症例（29人）では、非重症例（38人）より有意に長かった（23日対20日、 $p=0.023$ ）。血液と尿の検体では、それぞれ18.8%（12/67）、14.3%（9/67）の患者の検体からウイルスRNAが検出された。抗ウイルスRNA殻タンパク抗体は、IgMの陽性率は28日目に57.1%（20/35）でピークとなり、その後減少して42日後には約33.3%（5/15）だった。IgGのは陽性率は28日目で74.3%（26/35）、42日目で86.7%（13/15）で、その後も維持された。患者を強応答者（ピーク抗体価>カットオフの2倍）、弱応答者（ピーク抗体価がカットオフの1~2倍）、無応答者（ピーク抗体価がカットオフ以下）に分けると、IgMとIgGの無応答者は、それぞれ51.7%（30/58）と16.7%（9/54）、弱応答者は17.2%（10/58）と61.1%（33/54）、強応答者は31.1%（18/58）と22.2%（12/54）だった。強応答者の重症者における割合は、非重症者における割合より有意に高く、弱応答者の重症者における割合は、非重症者における割合よりも有意に低かった（IgMについて $p=0.017$ 、IgGについて $p=0.032$ ）。同様に、重症者のIgMとIgGの抗体価は、非重症者よりも持続的に高かった（IgMについて $p=0.08$ 、IgGについて $p=0.09$ ）。抗体出現後7日目のウイルス消失率は非重症者の方が重症者よりも有意に高かった（IgMについて81.8%対7.7%、 $p=0.001$ ；IgGについて60.0%対26.3%、 $p=0.048$ ）。IgGの弱応答者は、強応答者に比べ、ウイルス消失率が有意に高かった（56.6%対9.1%、 $p=0.011$ ）⁷⁶。

[本論文は査読前の preprint。]

⁷⁵ F. Wu, et. al. medRxiv preprint doi: Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.

⁷⁶ W. Tan, et. al. Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>

☆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 ($p=0.006$)⁷⁷。

◎SARS-CoV-2 に PCR 検査陽性の 24 名の患者についての研究では、IgM 抗体が陽性化したのは、症状発現から平均 12 日目 (最短 7 日, 中央値 12 日) で、IgG 抗体が陽性化したのは、平均 11.6 日 (最短 7 日, 中央値 12 日) だった。最終的には全例で、陽性が確認された⁷⁸。

☆COVID-19 の 23 人の咽頭拭い液等の唾液検体の解析では、患者検体のウイルス濃度は、患者が症状を自覚し出してから短期間でピークとなり、1 週間後から減少していた。高齢者では有意に高いウイルス量であった。発症後 14 日以降の 16 人の血清調査では、ウイルス内部核タンパクに対する IgG 抗体が 94% (15)、IgM 抗体が 88% (14) に認められ、ウイルス表面 S タンパク受容体結合領域に対する IgG 抗体が 100% (16)、IgM 抗体が 94% (15) で認められた。両 IgG 抗体、IgM 抗体ともウイルス中和活性と相関したが、IgG の方が高い相関が認められた⁷⁹。

◎ウイルスが消失し退院した 14 人の患者 (新規退院患者 8 名、退院 2 週後の退院 6 名) の血液検体を用いた研究では、8 人の新規退院患者に SARS-CoV-2 に特異的な液性・細胞性免疫が認められ、また、6 人の退院後 2 週間の患者に IgG 抗体の高い抗体価を認めた。14 人のうち、13 人の血清に、擬似ウイルス侵入検査における中和活性を認めた。特に、中和抗体の抗体価とウイルス特異的 T 細胞数の間には、強い相関が認められた⁸⁰。

⁷⁷ J. Zhao, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis, March 28, 2020.

⁷⁸ 高久ら. 新型コロナウイルス肺炎患者における抗体検査陽性化時期の検討. 日本感染症学会ホームページ (4 月 28 日公開)

⁷⁹ K. K.-W. To, et. al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis, March 23 (online), 2020.

⁸⁰ L. Ni, et. al. Detection of SARS-CoV-2 specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. Immunity, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>

◎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⁸¹。

○軽症～中等症の COVID-19 で入院した 47 歳の武漢からの女性では、抗体産生細胞、各種の細胞性免疫担当 T リンパ球、SARS-CoV0-2 に結合する IgG 抗体と IgM 抗体の増加が症状回復前に認められ、症状消失後少なくとも 7 日間持続した⁸²。

(2) 細胞性免疫

☆☆452 人の COVID-2 患者を解析した武漢の研究では、重症例 (286) は、非重症例 (166) と比較し、リンパ球数が低い、白血球数が多い、白血球/リンパ球比が高い、単球・好酸球・好塩基球の割合が低い、等の所見が顕著だった (全て $p<0.001$)。最も重篤な症例では、感染性のバイオマーカー (プロカルシトニン、フェリチン、CRP 等) と炎症性サイトカイン (TNF, IL-6, IL-8, IL-10 等) の顕著に上昇していた (全て $p<0.001$)。リンパ球分画を解析した 44 例では、T 細胞 (CD3+CD19-) と NK 細胞 (CD3-/CD16+CD56+) 数が低下していて、重症例 (27) では、非重症例 (17) に比較して低下が著しかった。ヘルパー T (Th) 細胞 (CD3+CD4+) 数と抑制性 T (Ts) 細胞 (CD3+CD8+) 数の両方が減少していて、特にヘルパー T 細胞数は、重症例において非重症例に比較し、顕著に減少していた ($p<0.027$)。Th/TS 比は正常範囲内だった。重症例では、非重症例に比較し、ナイーブ・ヘルパー T 細胞 (CD3+CD4+CD45RA+) の割合が有意に上昇しており ($p<0.035$)、記憶ヘルパー T 細胞 (CD3+CD4+CD45RO+) の割合が有意に減少していた ($p<0.035$)。また、COVID-19 の患者では、調節性 T 細胞 (CD3+CD4+CD25+CD127low-) 数が低下しており、重症例では

⁸¹ Q.-X. Long, et. al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nature Med, April 29 (online), 2020.

⁸² I. Thevarajan, et. al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nature Med, March 16 (online), 2020.

非重症例に比較し有意に低下していた ($p<0.04$)⁸³。

◎中国の COVID-19 患者 56 名を対象とした研究では、重症例では、抑制性 T 細胞 (CD3+CD8+) を含むリンパ球、B 細胞、NK 細胞の低下が認められた。調節性 T 細胞 (CD3+CD4+CD25+CD127low-) 数は軽症例ではやや上昇していた。IL-2, IL-6, IL-10 は重症例で顕著に上昇しており、IL-2 と IL-6 のレベルを在院期間の経過で見ると、15 日-20 日を境に上昇から下降に転じていて、治療効果を反映していると考えられた⁸⁴。

[本論文は査読前の preprint。]

◎25 例の COVID-19 患者を対象に、ウイルスを排除出来た患者 (PCR 検査陰性, 14 人) と、出来なかった患者 (PCR 検査陽性, 11 人) を比較した研究では、COVID-19 患者では入院時にリンパ球が減少していたが、排除患者は入院時に比較し、CD3+, CD4+, CD8+ の T 細胞と B 細胞数が有意に増加していたが ($p<0.05$)、非排除患者では有意な変化は認められなかった⁸⁵。

[本論文は査読前の preprint。]

◎SARS-CoV-2 感染症の患者では、NK 細胞と細胞障害性 (CD8+) T 細胞の数が顕著に減少し、NK 細胞と CD8+T 細胞の機能も低下が認められた。治療後の回復期では、NK 細胞と CD8+細胞の数は回復し、機能も回復した⁸⁶。

◎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、前炎症性の単球由来マクロファージが豊富に存在していた。一方、重症患者の BALFs では CD8+T 細胞は余り増加しておらず、より分化していて、より表現型が不均一だったが、中等症患者では、より大きな割合の組織存在性の高度にクローン性に増加した CD8+T 細胞を認めた。BALFs 中のサイトカインとケモカインの検討では、重症患者の肺のマクロファージは、CCR1 と CXCR2 を通じて炎症性の単球と好中球を集めることで、炎症を促進しているが、中等症患者では、CXCR3 と CXCR6 を介

⁸³ C. Qin, et. al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin. Infect Dis, March 12, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

⁸⁴ Y. Shi, et. al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034736>

⁸⁵ X. Chen, et. al. Restoration of leukomonocyte counts is associated with viral clearance in COVID-19 hospitalized patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.03.20030437>

⁸⁶ M. Zheng, et. al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol, March 19, 2020.

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⁸⁷。

☆☆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、SARS-CoV-2 に特異的な CD8+ と CD4+T 細胞が、回復期の患者で、それぞれ 70%、100% 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⁸⁸。

☆☆上海の 326 人の COVID-19 確定例の患者の臨床的、分子生物学的、免疫学的データを用いた研究では、112 の検体と GISAID のシーケンス・データから組み立てられた SARS-CoV-2 のゲノム・シーケンスは、安定した進化を示していて、武漢での流行の初期に、異なる暴露機会のあった 2 つ主要な系統があると考えられた。しかし、2 系統のウイルスの毒性と臨床での帰結は同様だった。COVID-19 の極だった特徴は進行性のリンパ球減少で、特に重症・重篤な患者で顕著だった（入院後初回検査、 $p=0.000001$ ）。CD3+T 細胞が最も影響を受けており（ $p=0.000001$ ）、CD4+T 細胞（ $p=0.000001$ ）や CD8+細胞（ $p=0.00001$ ）も同様であった。特に、T 細胞の有意の減少は、重篤な症例だけでなく、無症状、軽症、中等症の患者でも認められた（CD3+T 細胞、 $p=0.013$ ；CD8+T 細胞、 $p=0.004$ ）。CD3+T 細胞は、発症後、病状の増悪とともに減少していき（ $p<0.05$ ）、CD4+T 細胞でも CD8+T 細胞でも同様の傾向が認められた。多変量解析では、年齢（ $p=0.002$ ）と入院時リンパ球数（ $p=0.002$ ）が独立した重症化因子であり、併存疾患は有意な因子ではなかった。サイトカインでは、IL-6（ $p<0.000001$ ）と IL-8（ $p<0.00001$ ）の上昇が顕著で、特に、これらの値とリンパ球数は逆相関した。発症後 6-10 日目の IL-6 値（ $p=0.001$ ）と 16-20 日後の IL-8 値（ $p=0.006$ ）は、重篤症例で非重篤症例より有意に高かった⁸⁹。

[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。]

⁸⁷ M. Liao, Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. Nature Med, May 11 (online), 2020.

⁸⁸ A. Grifoni, et. al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell, May 14 (online), 2020.

⁸⁹ X. Zhang, et. al. Viral host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature, May 20 (online), 2020.

(3) サイトカイン

[インターフェロンは、タイプ I : $INF\alpha$, $INF\beta$, $INF\epsilon$, $INF\kappa$, $INF\omega$, $INF\upsilon$ 、タイプ II : $INF\gamma$ 、タイプ III : $INF\lambda$ に分類される。基礎研究においても、ACE2 がインターフェロンの刺激により発現する遺伝子の 1 つであるとする研究や、腸管上皮細胞ではタイプ III インターフェロンを介する応答が重要であるとする研究、SARS-CoV-2 では、インターフェロン I と III が低く、IL-6 が上昇しているとする研究等がある。]

☆☆発症後 8~12 日目の抗炎症治療を受けていない、様々な重症の 50 人の患者を対象にして、免疫細胞の表現型のプロファイリングや、全血の転写産物やサイトカインの定量を含む統合的な免疫分析を行ったところ、**重症・危篤の患者では、タイプ I インターフェロンの機能が大きく損なわれており、その特徴は、インターフェロンの低い産生と活性、続くインターフェロン刺激遺伝子の低下調節 (downregulation) だった。**このことは、持続的な血中ウイルスの量と、部分的には転写因子である NF κ B による炎症性反応の悪化と関連していた。また、**TNF- α と IL-6 の産生とシグナリングの増加、内因性免疫ケモカインの増加**の特徴も認められた⁹⁰。

[本論文は査読前の preprint。]

☆☆8 人の COVID-19 患者の気管支肺灌流液中の免疫遺伝子のメタトランスクリプトーム・シーケンス解析を行ったところ、**COVID-19 患者では、市中感染症の肺炎患者や健常な対照者と比較して、前炎症遺伝子、特にケモカインが著しく上昇しており、SARS-CoV-2 感染が高サイトカイン血症を起こしたと考えられた。**インターフェロンの不十分な反応を引き起こす SARS-CoV に比べ、**SARS-CoV-2 は無数のインターフェロン刺激遺伝子 (ISGs) の発現を強く引き起こした。**これらの ISGs は免疫病原的な可能性を示し、炎症に含まれる遺伝子の過剰発現も認められた。トランスクリプトーム解析のデータを用いた免疫細胞画面の推定で、**活性化された樹状細胞と好中球の増加**が認められた⁹¹。

V. 病態

(1) 臨床像：中国

☆2019 年 12 月~2020 年 1 月 29 日までに中国の 552 病院に入院した 1099 人の患者の解

⁹⁰ J. Hadjadj, et. al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>

⁹¹ Z. Zhou, et. al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. Cell Hosts Microbe, May 4 (online), 2020.

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。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。平均挿管期間は 4 日だった。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⁹²。

☆中国疾患管理予防センターの COVID-19 の 72314 例の集計では、62% (44672) が確定例 (核酸検査に基づく診断)、22% (16186) が疑診例 (症状やウイルス暴露歴のみに基づく診断)、15% (10567) 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% (38680) は 30~79 歳、9 歳以下 (416) は 1%、10~19 歳 (549) も 1%、80%以上 (1408) が 3%だった。81% (36160) が軽症 (肺炎が無い軽症) だったが、14% (6168) が重症だった。確定例での死亡率は 2.3% (1023/44672) で、9 歳以下に死亡は無く、70~79 歳では 8.0% (312/3918)、80 歳以上で 14.8% (312/3918) だった。危篤例での死亡率は 49% (1023/2087) 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⁹³。

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

⁹² W. Guan, et. al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med, February 28 (online), 2020.

⁹³ Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. Summary of a report of 72314 cases from Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA, 323(13), 1239-1242, April 7, 2020. [重症例は、「呼吸困難、頻呼吸 \geq 30/分、 $SaO_2\leq$ 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。]

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（IQR7.0-14.0）だった⁹⁴。

◎中国国内の 24 例の死亡例と、世界 37 ヶ国 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⁹⁵。

◎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 2196/症例数 48557）や近似値 11%（死亡数 2196/死亡数 2196+回復者数 17572）よりも実質的に低かった。30-59 歳の患者は、30 歳未満や 59 歳超の患者と比較して、発症後、0.6 倍（95%CI : 0.3-1.1）及び 5.1 倍（95%CI : 4.2-6.1）死亡し易かった。有症状の感染のリスクは、年齢とともに上昇した（30-60 歳では、4%/歳）⁹⁶。

☆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関連していた。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（32.9%）、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⁹⁷。

⁹⁴ 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.

⁹⁵ R. Verity, et.al. Estimates of severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis, March 30 (online), 2020.

⁹⁶ 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.

⁹⁷ 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.

[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。]

☆上海の 16 地区の 25 病院の発熱外来に 1 月 17 日～2 月 16 日までに受診した 53,617 人を対象とする多施設観察コホート研究では、1,004 例 (1.9%) が COVID-19 疑い例とされ、その後 188 例 (全例の 0.4%, 疑い例の 18.7%) が確定例と診断された。ウイルス暴露の既往 (オッズ比 4.16 [95%CI: 2.17-6.33, $p < 0.0001$]), 疲労感 (オッズ比 1.56 [1.01-2.41], $p = 0.043$), 白血球数 $< 4,000/\mu\text{l}$ (オッズ比 2.44 [1.28-4.64], $p = 0.0066$), リンパ球数 $< 800/\mu\text{l}$ (オッズ比 1.82 [1.00-3.31], $p = 0.049$), スリガラス様陰影 (オッズ比 1.95 [1.32-2.89], $p = 0.0009$), 両肺の異常 (オッズ比 1.54 [1.04-2.28], $p = 0.032$) が COVID-19 確定例の独立したリスク因子だった⁹⁸。

(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 日から 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⁹⁹。

☆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

⁹⁸ 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.

⁹⁹ P. Goyal, et. al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

[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。]

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¹⁰⁰。

☆☆☆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）が少なくとも 1 つの慢性基礎疾患があり、最も多いのが高血圧 63%（162/257）と糖尿病 36%（92/257）だった。46%（119/257）は肥満だった。4 月 28 日までに、39%（101/257）が死亡し、37%（94/257）が在院していた。79%（203/257）が中央値 18 日（IQR : 9-28）の人工呼吸器管理を受け、66%（170/257）が昇圧剤の投与を受け、31%（79/257）が腎代替療法を受けた。在院中に悪化するまでの期間の中央値は 3 日（IQR : 1-6）/10 年増）だった。多変量解析では、高齢（補正ハザード比 1.31 [95% CI : 1.09-1.57]）、慢性心疾患（1.76 [1.08-2.86]）、慢性肺疾患（2.94 [1.48-5.84]）、IL-6 高値（1.11 [1.02-1.20] /1 分位数増）、D ダイマー高値（1.10 [1.01-1.19] /1 分位数増）が独立に在院死と相関した¹⁰¹。

[重篤な状態（critically ill）とは、侵襲的・非侵襲的人工呼吸器管理、または 15 L/min 以上の酸素投与を受けた患者。]

☆1 月 20 日から 3 月 16 日までにロンバルディア地域（イタリア）の ICU に入院した 1591 人の患者では、平均年齢 63 歳（IQR : 56～70 歳）、82%（1304 人）が男性だった。68%（709/1043）が少なくとも 1 つの合併症を持ち、49%（509）に高血圧があった。99%（1287/1300）が呼吸補助を受け、88%（1150）に人工呼吸器が装着された。3 月 25 日の

¹⁰⁰ S. Richardson, et. al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. JAMA, April 22 (online), 2020.

¹⁰¹ 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, May 19 (online), 2020.

時点で 58% (920/1591) が未だ ICU に入っており、16% (256) が ICU から退室し、26% (405) が死亡した。64 歳以上 (786) の患者の死亡率 (36%) は、63 以下 (795) の患者の死亡率 (21%) より有意に高かった¹⁰²。

☆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¹⁰³。

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 と関連した) 広範な肺胞損傷が認められた。広範な肺胞損傷は、全葉で認められたが、明らかに不均一で、中肺野と下肺野に強かった。膜状のヒアリン形成、肺胞内浮腫、肺胞中隔の肥厚、血管近傍のリンパ球・形質細胞浸潤など、滲出性の急性前期の広範な肺胞損傷の所見が一貫して認められた。明らかな線維芽細胞の増殖を伴う器質化期の広範な肺胞損傷、間質の肥厚と肺胞の崩壊へと進展する肺細胞の過形成、点状のリンパ球浸潤が主要な所見だった。器質化している広範な肺胞損傷の領域では、反応性の骨性や扁

¹⁰² 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.

¹⁰³ S. de Lusignan, et. al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. Lancet Infect Dis, May 15 (online), 2020.

平上皮性の異形成が認められた。1人の患者では完全な線維化が広がっていて、肺実質の完全破壊へと向かっていた。他の患者では、2次感染か誤飲を示唆する少量の好中球浸潤が認められた。軽症のリンパ球性心筋炎と、心外膜炎の所見が、それぞれ、4人と2人に認められた。肝組織では、若干の門脈近傍のリンパ形質細胞性浸潤と線維化所見が認められた。他の臓器に形態学的病理所見は無かった。特に、脳炎や中枢神経系の血管炎の所見は認められなかった。剖検時、SARS-CoV-2は、全患者の呼吸器で検出可能だった。PCR検査は胸水で陽性だったが、脳脊髄液では陰性だった¹⁰⁴。

(3) 循環器障害

☆ニューヨークにおける COVID-19 の患者 18 人（年齢の中央値 63 歳、男性 83%）に ST 上昇が認められ（初診時 10 人（56%）、入院中 8 人）、6 人（33%）に、その際の胸痛が認められた。部分的な ST 上昇の 14 人（78%）のうち、5 人（36%）は正常な左室駆出率で、そのうちの 1 人に部分的な壁運動異常が認められ、また、駆出率が低下していた 8 人（57%）のうち、5 人（62%）に部分的な壁運動異常が認められた（1 人は心エコー未検査）。びまん性の ST 上昇が認められた 4 人（全体の 22%）のうち、3 人（75%）は正常な左室駆出率と壁運動であったが、1 人は駆出率 10%で、全体的な壁運動の低下が認められた。9 人（50%）が冠動脈造影を行い、6 人（67%）に閉塞性疾患が認められ、5 人（56%）に経皮的冠動脈療法が行われた。心筋梗塞と診断された 8 人（44%）は、他の 10 人の冠動脈性心筋障害の無い患者に比べて、トロポニンと D ダイマーの値の中央値が高かった。13 人（72%）が在院死した（4 人の心筋梗塞患者と 9 人の冠動脈性心障害の無い患者¹⁰⁵）。

[ST 上昇を認める COVID-19 の患者では、非閉塞性の心疾患の割合が高く、その予後は悪い。閉塞性疾患の患者も多い。特に、18 人全員に D ダイマーの上昇が認められた。（一般的には、ST 上昇を伴う心筋梗塞の患者では、64%が D ダイマー正常だったと報告されている。）その他にも、COVID-19 患者の心筋梗塞が報告されている¹⁰⁶。]

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

	心臓障害がある患者	心臓障害が無い患者	
年齢（中央値）【範囲】	74 [34-95]	60 [21-90]	p < 0.01

¹⁰⁴ T. Schaller, et. al. Postmortem examination of patients with COVID-19. JAMA, May 21 (online), 2020.

¹⁰⁵ S. Bangalore, et. al. ST-segment elevation in patients with Covid-19—A case series. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

¹⁰⁶ R. M. Inciardi, et. al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, March 27, 2020.

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 $\mu\text{g/dL}$ ） [IQR]	128 [68-305]	39[27-65]	p <0.01
高感度トロポニン I（中央値 $\mu\text{g/dL}$ ） [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¹⁰⁷。

☆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

¹⁰⁷ S. Shi, et. al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol, March 25, 2020.

圧、冠動脈疾患、心筋症など）があり、27.8%（52）にトロポニンT値（TnT）の上昇で示される心筋障害があった。

在院死亡率

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

CVD の有る患者では、無い患者に比較し、TnT 値上昇の割合が多かった（54.5%（36/66）対 13.2%（16/121））。TnT 値は、高感度 CRP 値（ $\beta=0.530$, $P<0.01$ ）及び NT-proBNP 値（ $\beta=0.613$, $P<0.01$ ）と有意な高い正相関を認めた。

		入院時	入院中	死亡前 ／退院前	
死亡者	TnT（中央値 ng/ml [IQR]）	0.0355 [0.15- 0.120]	0.307 [0.094- 0.600]	0.141 [0.058- 0.860]	P=0.001
	NT-proBNP (pg/ml [IQR]）	796.90 [401.93- 1742.25]	1902.00 [728.35- 8100.00]	5375 [1179.50- 25695.25]	P<0.001
生存者	TnT（中央値 ng/ml [IQR]）	0.011 [0.007- 0.016]	0.010 [0.007- 0.019]	0.013 [0.007- 0.022]	P=0.96
	NT-proBNP (pg/ml [IQR]）	145.40 [63.4- 526.50]	352.20 [174.70- 636.70]	433.80 [155.80- 1272.60]	P=0.16

入院中に、TnT 値が上昇していた患者では、TnT 値正常の患者と比較し、より悪性不整脈の頻度が高く、グルココルチコイドの使用頻度（71.2%（37/52）対 51.1%（69/135））、人工呼吸器装着率（59.6%（31/52）対 10.4%（14/135））が有意に高かった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用患者と不使用患者の死亡率は、36.8%（7/19）対 25.6%（43/168）だった¹⁰⁸。

○原因として COVID-19 感染が疑われる心筋炎の報告もある¹⁰⁹。

¹⁰⁸ T. Gao, Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, March 27, 2020.

¹⁰⁹ D. Doyen, et. al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin

[論文では、心筋梗塞類似の症状があり、ECG 上のびまん性の陰性T波等の大きな変化がある場合、心筋炎の可能性を念頭に、トロポニンを測定すべきだと指摘している。]

◎SARS-CoV-2 の血管内皮細胞への感染と内皮細胞に対する炎症所見も確認されている¹¹⁰。

[論文は、COVID-19 患者における諸臓器における血管内皮炎と、それに基づく微小循環系障害の可能性を指摘している。]

◎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 2 月 20 日から 3 月 31 日までに急性冠血管症候群 (ACS) で入院した患者数を、対照期間とした 2019 年 2 月 20 日～3 月 31 日、及び 2020 年 1 月 1 日～2 月 19 日と比較した研究では、研究対象期間の平均の入院は 13.3 入院/日であったのに対し、対照期間の入院は、それぞれ 18.0/日 (発生率比 0.74 [95%CI : 0.66-0.82] p<0.001), 18.9/日 (発生率比 0.70 [95%CI : 0.63-0.78] p<0.001) で、顕著に減っていた¹¹¹。

◎ロンバルディア州の 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) ¹¹²。

◎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、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

and ECG changes. Lancet, April 23 (online), 2020.

¹¹⁰ Z. Varga, et. al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet, April 17, 2020.

¹¹¹ O. D. Filippo, et. al. Reduced rate of hospital admission for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med, April 28 (online), 2020.

¹¹² E. Baldi, et. al. Out-of-hospital cardiac arrest during the Covid-19 outbreak in Italy. N Engl J Med, April 29 (online), 2020.

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¹¹³。

○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¹¹⁴。

☆216 例の SARS-CoV-2 陽性患者の血液凝固のスクリーニング検査で、44 例(20%)に aPTT の延長を認めた。その中の 35 例 (年齢の中央値 57 歳, 24 人が男性) では、1 例で肺梗塞が確認され、1 例は疑い例だった。臨床上明らかな出血や動脈塞栓は報告されなかった。第 VIII 因子と第 IX 因子の低下している症例はなく、5 例で第 XI 因子が下限まで下がっていたが、臨床的意義は無いと考えられた。第 XII 因子は、16 例で 50 IU/dL 以下だった。ループス・アンチコアグラント検査では、34 例中 31 (91%) で陽性で、全陽性検体は、50:50 (検体を 50%の患者血清と 50%の正常血清で作成) で aPTT の延長を認めた。ヒストリカル・コホートと比較して、COVID-19 患者のループス・アンチコアグラント陽性率は有意に高かった (p<0.001) ¹¹⁵。

[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

¹¹³ M. D. Solomon, et. al. The Covid-19 pandemic and incidence of acute myocardial infarction. N Engl J Med, May 19 (online), 2020.

¹¹⁴ J. L. Holmes, et. al. Emergency ambulance service for heart attack and stroke during UK's COVID-19 lockdown. Lancet, May 14 (online), 2020.

¹¹⁵ L. Bowles, et. al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. N Engl J Med, May 5 (online), 2020.

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としている。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としている。]

☆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¹¹⁶。

[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、足首の脈は回復した。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¹¹⁷。

¹¹⁶ C. Creel-Bulos, et. al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med, May 6, 2020.

¹¹⁷ P. Perini, et. al. Acute limb ischemia in two young, non-atherosclerotic patients with

[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¹¹⁸。

☆☆7例の死亡したCOVID-19患者の肺と、インフルエンザ感染によるARDSで死亡した患者7例の肺と、対照として年齢を合わせた感染症の無い10例の死亡患者の肺を、病理検査において比較した研究では、COVID-19やインフルエンザの呼吸不全で死亡した患者の肺では、末梢の肺での組織学的所見は、血管近傍へのT細胞の浸潤を伴う広範な肺胞損傷だった。COVID-19患者では明らかな血管所見があり、細胞内のウイルスの存在や細胞膜の破壊と関連した重度の血管内皮損傷が認められた。COVID-19患者の肺血管の組織学的解析では、微小血管障害を伴う広範な血栓が認められた。COVID-19患者の肺毛細血管の平均微小血栓数（SD）は（159±73/mm³）、インフルエンザ患者の9倍多かった（16±16，p=0.002）。COVID-19患者の肺では、主として重積性血管新生の機序を通じて認められる血管新生の所見数が（平均±SD：60.7±11.8/視野）、インフルエンザの患者の肺（22.5±6.9）の約2.7倍だった（p<0.001）¹¹⁹。

◎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，R²=0.7072，p<0.001）¹²⁰。

COVID-19. Lancet, May 5, 2020.

¹¹⁸ D. Wichmann, et. al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. Ann Internal Med, May6 (online), 2020.

¹¹⁹ M. Ackermann, et. al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med, May 21 (online), 2020.

¹²⁰ C. L. Maier, et. al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? Lancet May 25 (May 25), 2020.

[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。]

(4) アルデステロン-レニン・アンギオテンシン系阻害剤との関係

[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、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たが、高血圧患者への ACE 阻害剤の使用には肯定的な見解が多い。]

☆ニューヨーク大学で COVID-19 の検査を受けた 12594 例の患者のうち、5894 (46.8%) が陽性で、その内、1002 (17.0%) が重症だった。高血圧の既往症を持つ患者は 4357 名 (34.6%) で、そのうちの 59.1% (2573/4357) が PCR 陽性で、その 24.6% (634/2573) が重症だった。どのような降圧剤 (ACE 阻害剤, RAAS 阻害剤, β ブロッカー, カルシウム・チャンネル阻害剤, サイアザイド系利尿剤) を服用しているかで、PCR 陽性率が上がるという傾向は認められなかった。また、どのような降圧剤についても、PCR 陽性の患者の中での重症化リスクを実質的に上昇させという相関は認められなかった¹²¹。

☆ロンバルディア州の 6272 人の COVID-19 による急性呼吸器症例と、対照として地域健康サービスの受益者 30,659 人のデータを用いた人口調査に基づく症例対照研究では [両群とも、平均年齢 68 歳 (SD13), 37%が女性]、ACE 阻害剤とアンギオテンシン受容体阻害剤 (ARBs) の服用は、対照群よりも患者群で頻度が高かったが、このことは他の降圧剤や降圧剤以外の医薬品の使用についても同様で、患者の方が臨床データが悪かった。降圧剤の使用と COVID-19 患者の関係に相関は認められず、ARBs と ACE の使用も、患者との関係で、全体として相関は認められなかった (ARBs について補正オッズ比 0.95 [95%CI : 0.86-1.05], ACE について 0.96[95%CI : 0.87-1.07])。また、重症化や死亡した患者の経過との相関も認められなかった (ARBs について 0.83 [95%CI : 0.63-1.10], ACE について 0.91[95%CI : 0.69-1.21])¹²²。

[β ブロッカー, カルシウム・チャンネル阻害剤, サイアザイド系利尿剤, 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。]

☆マドリードの7つの病院に入院した 1139 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,

¹²¹ H. R. Reynolds, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitors and risk of Covid-19, N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

¹²² G. Mancia, et. al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

地域、入院日を一致させて抽出した 11390 人（1 症例について 10 人の対照者）を比較した研究では（両群とも併存症と処方データのデータを使用）、COVID-19 患者の 444 人（39.0%）が男性、平均年齢 69.1 歳（SD : 5.4）で、性と年齢を一致させてあるのに、COVID-19 症例群は、対照群に比べ、心血管系の併存疾患と（オッズ比 1.98 [95%CI : 1.62-2.41]）、リスクファクターが（1.46 [1.23-1.73]）、有意に多かった。他の抗圧剤使用者に対して、RAAS 阻害剤の使用者が、COVID-19 患者として入院するリスクの補正オッズ比は 0.94 (95%CI : 0.77-1.15) だった。アンギオテンシン変換酵素阻害剤についても（補正オッズ比 0.80 [95%CI : 0.64-1.00]）、アンギオテンシン受容体阻害剤についても（1.10 [0.88-1.37]）、リスクの増加は認められなかった。性、年齢、背景の心血管系リスクは、RAAS 阻害剤使用者が COVID-19 で入院するリスクの補正オッズ比に影響しなかったが、RAAS 阻害剤を使用している糖尿病患者では、が COVID-19 で入院するリスクの補正オッズは低下した（補正オッズ比 0.53 [95%CI : 0.34-0.80]）。補正オッズ比は、全ての COVID-19 の重症度で同様だった¹²³。

☆武漢の病院の 1178 人の COVID-19 の患者（年齢の中央値 55.5 歳（IQR 38-67）、男性 46.3%（545））の全体の院内死亡率は、11.0%であった。高血圧の患者は 30.7%（362）（年齢の中央値 66.0 歳（IQR 59-73）、男性 52.2%（189））で、31.8%（115）が ACE 阻害剤またはアンギオシン受容体阻害薬（ARBs）を服用しており、院内死亡率は 21.3%だった。ACE 阻害剤や ARBs を服用している患者の割合は、重症感染症と非重症の間で（32.9%対 30.7%； $P=0.645$ ）、死亡者と生還者の間で（27.3%対 33.0%； $P=0.34$ ）、差は認められなかった。ACE 阻害剤と及び ARBs を服用している患者を解析した場合にも、結果は変わらなかった¹²⁴。

☆118 人の ACEI/ARB 使用者（年齢の中央値 64 歳 [IQR 55-68 ; 男性 53.2%]と 940 人の不使用者（年齢の中央値 64 歳 [IQR 57-69] ; 男性 53.5%）を含む高血圧と診断された 1128 人の COVID-19 患者を対象とした湖北省の病院での多施設後向き研究では、補正前死亡率は ACEI/ARB 使用群が非使用群より有意に低かった（3.7%対 9.8%、 $p=0.01$ ）。年齢、性、合併症、入院中の治療内容等で補正した総原因死亡率は、ACEI/ARB 使用群で有意に低かった（補正後ハザード比 0.42 [95%信頼区間 0.19-0.92] ; $p=0.03$ ）。サブグループ解析では、他の降圧剤に比較して、ACEI/ARB は低い死亡率と有意に相関していた（補正後ハザード比 0.30 [95%信頼区間 0.12-0.70] ; $p=0.01$ ）¹²⁵。

¹²³ F. J de Abajo, et. al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. Lancet, May 14 (online), 2020.

¹²⁴ 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.

¹²⁵ P. Zhang, et. al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. Circulation Res, in press.

☆アジア，欧州，北米の 169 病院の 12 月 20 日から 3 月 15 日までに入院した COVID-19 患者のうち、3 月 28 日までの退院・死亡が確認できた 8910 人を対象とした研究では、5.8% (515/8910) が在院死、8395 例が退院していた。

在院死の死亡リスクの増加と単独で関連した因子

		65 歳を 超える 年齢	冠動脈 疾患	心不全	不整脈	慢性閉 塞性肺 疾患	喫煙者
死亡率	with	10%	10.2%	15.3%	11.5%	14.2%	9.4%
	Without	4.9%	5.2%	5.6%	5.6%	5.6%	5.6%
オッズ比 [95%CI]		1.93 [1.60- 2.41]	2.70 [2.08- 3.51]	2.48 [1.62- 3.79]	1.95 [1.33- 2.86]	2.96 [2.00- 4.40]	1.79 [1.29- 2.47]

ACE 阻害剤 (2.1%対 6.1%, オッズ比 0.33 [95%CI:0.20-0.54]) と ARBs (6.8%対 5.7%, オッズ比 1.23 [95%CI : 0.87-1.74]) について、在院死のリスクの上昇との相関は認められなかった¹²⁶。

[スタチンについても、在院死のリスクの上昇との相関は認められていない。]

◎3月8日から4月12日までに COVID-19 検査を受けた 18472 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% (1735/18472) で、そのうち、24.3% (421/1735) が入院し、9.3% (161/1735) が ICU に入り、6.4% (111/1735) 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])¹²⁷。

○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) に関連したが、ADAM17 には関連しなかった。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、

¹²⁶ M. R. Mehra, et. al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. N Engl J Med, May 1, (online) 2020.

¹²⁷ 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.

ACE, TMPRESS2, ADAM17 の何れとも相関しなかった¹²⁸。

[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。]

(5) 神経学的症候

◎SARS-CoV-2 の PCR 検査陽性の ARDS 患者 58 人の中で、69% (40) に興奮が認められ (神経筋弛緩薬が中断した時)、そのうちの 65% (26) に混乱が認められた。腱反射亢進、足首のクローヌス、両側のバビンスキー反射などの広範な皮質脊髄系兆候が 67% (39) に認められた。観察終了時に退院していた 45 人の患者の中で、33% (15) に不注意、見当識障害、協調運動障害などの遂行機能障害が認められた。MRI を行った 13 人の患者では、8 人にクモ膜下腔の拡大が認められ、灌流画像を実施した 11 人全例で前頭側頭部の灌流低下が認められた。2 人の無症状患者が急性脳梗塞像を、1 人に以前からと考えられる亜急性の脳梗塞像を認めた。脳波の検査を行った 8 人の患者には非特異的な変化しか無かった。7 人の患者から採取した脳脊髄液に細胞は認められず、2 人の患者で血清と同様の電気泳動上のパターンを示す数個のバンドが認められ、1 人の患者でタンパクと IgG の上昇が認められた。7 人全員で、脳脊髄液の PCR 検査は陰性だった¹²⁹。

☆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¹³⁰。

☆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¹³¹。

¹²⁸ S. Milne, et. al. SARS-CoV-2 receptor Ace2 gene expression and RAAS inhibitors. *Lancet Respir Med*, May 13 (online), 2020.

¹²⁹ J. Helms, et. al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*, April 15 (online), 2020.

¹³⁰ L. Mao, et. al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, April 10 (online), 2020.

¹³¹ 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.

◎イタリア北部の3つの病院での、1月28日から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。抗ガングリオンD抗体は検査した3例全例で陰性だった。全例でPCR検査は陰性だった。電気生理学的検査では、複合筋活動電位は弱いが、確認出来た。2例では遠位運動神経の反応時間が遅延していた。筋電図では、3例で最初は細動電位が認められたが、1例では最初は認められず、12日目に認められた。所見は、3例ではギラン・バレの軸索変異型に、2例は脱ミエリン過程と整合的だった。MRIでは、2例で尾神経の神経根の増強、1例で顔面神経の増強を認め、2例では信号変化は無かった。全例免疫グロブリン静脈療法 (IVIG) を行い、2例では2回目のIVIGを行い、1例では血漿交換療法を行った。治療後4週間で、2例はICUで人工呼吸を受けており、2例は弛緩性対麻痺で理学療法を受けていて上肢の僅かな運動ができ、1例は退院して単独歩行が可能になった¹³²。

[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。]

○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¹³³。

¹³² G. Toscano, et. al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med, April 17 (online), 2020.

¹³³ A. P. Kansagra, et. al. Collateral effect of COVID-19 on stroke evaluation in the United States. N Engl J Med, May 8 (online), 2020.

(6) 腎障害

☆27例の COVID-19 患者の剖検では、SARS-CoV-2 は、肺、咽頭、心臓、肝臓、脳、腎臓を含む多臓器で認められた。22人の患者の検体を用いた SARS-CoV-2 ウイルス量の定量的解析では、19人(77%)が2つ以上の併存疾患があり、併存疾患が多いほど、SARS-CoV-2 の腎臓へのウイルスの指向性が高かった。腎疾患の既往の無い患者でも、この傾向は認められた。1細胞当たりのウイルス量が最も多かったのは呼吸器で、次いで腎臓、肝臓、心臓、で、脳、血液では低かった。SARS-CoV-2 の広い臓器指向性が認められた。公開されている単一細胞 RNA シークエンス・データのコンピュータ解析では、胎児期から成人まで、腎臓の様々な細胞において、ACE2, TMPRESS2, cathepsin L などの SARS-CoV-2 の感染を促進する遺伝子が豊富だった。6人の患者で、腎臓の検体を細断して各部位のウイルス量を定量すると、3人の患者の検体で、検査した腎臓の全部位でウイルスが認められ、糸球体への指向性が認められた。in situ hybridization 法と間接的免疫蛍光色素法によるウイルス RNA とタンパクの検出では、肺の細胞と、腎の糸球体上皮細胞、内皮細胞、尿細管細胞に SARS-CoV-2 タンパクが認められた¹³⁴。

○多くの併存疾患のある 68 歳男性の COVID-19 患者が腎不全に陥り、腎代替療法を実施して救命した症例も報告されている¹³⁵。

[COVID-19 の患者では、血液凝固傾向が強く、循環が低流量となっている場合、静脈—静脈血液濾過による腎代替療法は、フィルター内に血栓が生じることによって困難となる。COVID-19 患者では腎不全が多く、腎代替療法の数は、人工呼吸器の数と同様に、COVID-19 医療の限界に関する因子である。]

◎中国の 1 施設の後ろ向き研究では、COVID-19 患者の 75.4% (251/333) に尿試験紙法の異常か急性腎傷害 (AKI) を認めた。腎障害の認められた 198 人の患者の持続期間の中央値は 12 日で、59.6% (118) は、この期間に肺炎が寛解し、68.5% (111/162) でタンパク尿が寛解した。AKI を発症した 35 人のうち、16 人 (45.7%) は腎機能が完全回復した。大部分の AKI は内在的な AKI だと考えられた。腎障害のあった患者は、無かった患者より死亡率が高かった (11.2% (28/251) 対 1.2% (1/82)) 多変量回帰解析では、肺炎の重症度が、タンパク尿や血尿の寛解と、AKI のからの回復の低いオッズ比と、最も一般的に相関するリスク因子だった¹³⁶。

¹³⁴ V. G. Puelles, et. al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. N Engl J Med, May 13, 2020.

¹³⁵ M. Sise, et. al. Sase 17-2020: A 68-year-old man with COVID-19 and acute kidney injury. N Engl J Med, May 13, 2020.

¹³⁶ G. Pei, et. al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. J Am Soc Nephrol, April 28 (online), 2020.

(7) 妊婦

☆武漢での COVID-19 と診断された 118 人の妊婦（年齢の中央値 31 歳（IQR28-34）、52%（55/106）が未経産婦、84%（75/118）が妊娠第 3 期の感染）では、75%（84/112）に発熱、73%に咳（82/112）、79%（88/111）に胸部 CT 上両肺の浸潤影が認められた。92%（109/118）が軽症で、9 例が重症で、その中の 1 人が非侵襲的換気療法を受けていた。重症例 9 例のうち 6 例は分娩後に重症となった。観察期間中に 94%（109/116）が退院し、死亡は無かった。3 例の流産、2 例の子宮外妊娠、4 例の人工中絶（COVID-19 を理由とする患者の希望）があった。観察期間中に分娩した 68 例（2 例の双子）のうち、93%（63/68）は帝王切開で、61%（38/62）は COVID-19 の分娩への影響に関する懸念に基づいて行われた。21%（14）は未熟児で、8 例は人工的だった（7 例は COVID-19 への懸念に基づく）。胎児仮死は無かった。8 例の新生児の喉の検体と 3 人の母親の母乳検体は、いずれも SARS-CoV-2 陰性だった¹³⁷。

◎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（ $<1000/\mu\text{l}$ ）、3 人に肝酵素の上昇を認めた。重症化例は無かった。9 人の新生児は胎児仮死は無く、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¹³⁸。

◎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）¹³⁹。

〔PCR サイクル閾値から算出した母乳及びスキム化した母乳中のウイルス量は、は、12 日目には、それぞれ 1.32×10^5 , 9.48×10^4 copies/ml で、ミルク成分によって RNA 抽出が影響を受けているため、実際のウイルス量はより多いと考えられた。母乳検体が陰性だった母

¹³⁷ 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〕

¹³⁸ 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.

¹³⁹ R. Groß, et. al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. Lancet (online), May 21, 2020.

親の新生児も、生後8日目に鼻腔咽頭検体で陽性だった。]

◎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¹⁴⁰。

☆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¹⁴¹。

[SARS-CoV-2が胎盤を超えるか否かは不明]

◎3回目の妊娠の35歳の妊婦が、妊娠22週でCOVID-19の症状の悪化のため、妊娠中絶を選択し、手術が行われた。RT-PCR検査では胎盤と臍帯はSARS-CoV-2陽性で、胎児の心臓と肺の組織は陰性だった。手術後の患者の検体では、口腔と鼻腔の検体は陰性だったが、唾液と尿の検体は陽性だった。患者のSARS-CoV-2に対するIgG（抗体価1:25,600）とIgM抗体（抗体価:1,600）のレベルは高かった。胎盤の組織学的検査では、びまん性の絨毛近傍のフィブリン（perivillous fibrin）とマクロファージとTリンパ球の炎症性浸潤を認めた。母親の血管には、脱落膜の血管障害（decidual vasculopathy）を認めなかった。胎児の臓器は、肉眼的にも顕微鏡的にも特に所見は無かった。SARS-CoV-2 Spikeタンパクの免疫組織化学とSARS-CoV-2 RNAのin situハイブリダイゼーションにより、SARS-CoV-2の主たる局在は胎盤の合胞体性栄養膜細胞（syncytiotrophoblast）であると認められた。電顕では、浸漬固定（immersion-fixed）された胎盤組織は胎盤の微細構造は比較的良く保たれていた。臍帯に近接する胎盤の領域では胎盤細胞の細胞質内に、SARS-CoV-2と同サイズのウイルス粒子が確認された¹⁴²。

¹⁴⁰ L. Zeng, et. al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatrics March 26 (online), 2020.

¹⁴¹ D. Baud, et. al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. JAMA, April 30 (online), 2020.

¹⁴² H. Hosier, et. al. First case of placental infection with SARS-CoV-2. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20083907>

[本論文は査読前の preprint。]

(8) 小児

☆1月28日から2月26日までに武漢小児病院で、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¹⁴³。

☆1月16日から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¹⁴⁴。

◎中国で12月8日から2月6日までに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¹⁴⁵。

◎イタリアにおいて、3月3日から3月27日までの間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°C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SaO₂<95%で、全員が画像上

¹⁴³ X. Lu, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med, March 18 (online), 2020.

¹⁴⁴ Y. Dong, et. al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics, 145(6), June 2020:e20200702.

¹⁴⁵ M. Wei, et. al. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA, 323, 1313-1314, April 7, 2020.

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¹⁴⁶。

☆☆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 $p < 0.01$ ）¹⁴⁷。

☆4月27日～5月7日の11日間に、パリの大学病院の小児科に17人の川崎病の患児が入院したが、2018年1月以降の2週間毎の川崎病での平均入院数は1人で、有意に多かった（ポワソン発生率比13.2 [95%CI: 7.3-24.1], $p < 0.001$ ）。年齢の中央値は7.5歳（3.7-16.6）で、59%はサハラ・アフリカやカリブの系統だった。11人が川崎病ショック症候群（KDSS）で集中治療が必要で、12人に心筋炎が認められた。全患児で発症初期に顕著な消化器症状が認められ、炎症マーカーが高レベルだった。14人（82%）は、最近のSARS-CoV-2への感染を示す検査結果だった（PCR検査陽性7/17, IgG抗体陽性14/16）。全患児で臨床経過は良好だった。5人で、入院中に中等度の冠動脈の拡張が認められた¹⁴⁸。

[本論文は査読前の preprint。]

◎4月半ばの10日間の間に、全例の無い8人の過剰炎症性ショックの小児患者のクラスターに気付いた。非典型的な川崎病（川崎病ショック症候群）または毒素性ショック症候群（典型的には、週に1, 2人の患者）に似ていた。全患児は、それまで元気で健康だった。6人

¹⁴⁶ N. Parri, et. al. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med, May 1 (online), 2020.

¹⁴⁷ 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, May 13, 2020.

¹⁴⁸ J. Toubiana, et. al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.10.20097344>

がアフロ・カリブ系で、5人が男性だった。1人以外は、75センチメートル以上の体重だった。4人の患児は COVID-19 の家族内感染に暴露されていることが分かっていた。患児の臨床症状は似ていて、緩むことの無い発熱 (38-40°C)、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تنا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¹⁴⁹。

[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。]

◎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¹⁵⁰。(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。)

○3週目の新生児 (21歳の女性から36週で誕生) の COVID-19 重症化例 (改善、退院) も報告されている¹⁵¹。

○妊娠27週で未熟児で生まれた生後8週目の乳児 (妊娠週数では35週に相当) の COVID-19 重篤例 (ショックにて入院、22日間の人工呼吸管理、改善、25日目に小児ICUから一般病棟へ退室) も報告されている¹⁵²。

○小児と青年の COVID-19 患者に関する1065人 (444が10歳未満、553人が10歳以上19歳以下) を対象18の臨床研究 (17が中国、1がシンガポール) のレビューでは、大部

¹⁴⁹ S. Riphagen, et. al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*, May 6 (online) 2020.

¹⁵⁰ C. Dallant, et. al. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*, May 19 (online). 2020.

¹⁵¹ A. C. Munoz, et.al. Late-onset neonatal sepsis in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*, April 22 (online), 2020.

¹⁵² J. Cook, et. al. Horizontal transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 to a premature infant: multiple organ injury and association with markers of inflammation. *Lancet Child Adolesc Health*, May 19 (online). 2020.

分の小児・青年は、発熱、乾性咳、疲労感などの軽度の呼吸器症状や無症状で、画像上の主たる所見は、気管支の肥厚やスリガラス状陰影で、無症状者についても報告されていた。1例だけ、13ヶ月の乳児の重症例があった。10歳未満の死亡例は報告されていなかった¹⁵³。

○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慶應、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¹⁵⁴。

○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¹⁵⁵。

◎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¹⁵⁶。

◎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-

¹⁵³ R. Castagnoli, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. JAMA April 22 (online), 2020.

¹⁵⁴ N. Nathan, et. al. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. Lancet, April 27, 2020.

¹⁵⁵ A. Tagarro, et. al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatrics, April 8 (online), 2020.

¹⁵⁶ H. Zeng, Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia, JAMA, March 26 (online), 2020.

CoV-2 の陽性率は 29.3% (17/58, [95%CI : 18.1-42.7]) だった。一方、120 人の無症状で暴露機会の無かった患児での陽性率は 2.5% で (3/120, 0.5-7.1)、有意に低かった ($p < 0.001$)。陽性だった 20 人の患児の中で女兒は 3 人だけで、陽性者における女兒の割合 (15% (3/20, [95%CI : 3-38])) と陰性者における女兒の割合 (43%, 68/158, [35-51]) に有意な差があった ($p < 0.02$)。1 例だけが、COVID-19 の症状のため、集中治療ではない治療を要した。COVID-19 の明らかな症状のない他の 3 人の患児が、熱や好中球減少、がんの合併症、化学療法の予定などで入院した。他の全ての患児の症状は軽く、自宅で過ごした。医療従事者 74 人のうち、10 人の患児の医療従事者 13 人 (17.6%) が陽性で、特に、無症状で暴露機会も無かった 68 人のうち、10 人 (14.7%) が陽性だった。患者と医療従事者で同時に陽性だったのは 5 組で、5 人の患児は、近くで世話をする医療従事者が COVID-19 であったが、陰性だった¹⁵⁷。

[小児がんの患児であっても、COVID-19 で入院を要したのは 5% (1/20) だけで、無症状の患児での陽性率は低かった。医療従事者の無症状感染を抑制する必要がある。]

☆4-60歳の305人 (48.9%が男性, 半数が喘息) を対象に、小児・青年期のACE2の鼻粘膜における発現を調べた研究では、ACE2遺伝子の発現は、若い子供 (10歳未満, 45人) で最も低く (平均log₂ count/100万 2.40 [95%CI : 2.07-2.72])、年齢と共に増え、年長の子供 (10-17歳, 185人) で2.77 [2.64-2.90]、青年 (18-24歳, 46人) で3.02 [2.78-3.26]、成人 (25歳以上, 29人) で3.09 [2.83-3.35] だった。ACE2の発現は、若い子供と比較し、年長の子供で ($p = 0.01$)、青年で ($p < 0.01$)、成人で ($p = 0.01$) 有意に高かった。性と喘息で補正した後も、ACE2発現と年齢に有意な相関があった ($p \leq 0.05$)。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 ($p \leq 0.05$)¹⁵⁸。

(9) 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¹⁵⁹。

¹⁵⁷ F. Boulad, et. al. COVID-19 in children with cancer in New York City. JAMA Oncol, May 13 (online), 2020.

¹⁵⁸ S. Bunyavanich, et. al. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. JAMA, May 20, 2020.

¹⁵⁹ 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,

◎武漢の入院患者の前向きコホート研究(41例)では、73% (30/41)が男性で、32% (13/41)に基礎疾患があった(糖尿病 20% [8/41], 高血圧 15% [6/41], 心血管系疾患 15% [6/41])。年齢の中央値は 49.0 歳 (IQR: 41.0-58.0) だった。発症時に多く認められた症状は、熱 98% (40/41), 咳 76% (31/41), 筋肉痛または疲労 44% (18/41) で、少ないものには、痰 28% (11/39), 頭痛 8% (3/38), 咯血 5% (2/39), 下痢 3% (1/39) があった。呼吸困難は、55% (22/40) で認められ、発症から呼吸困難までの期間の中央値は 8.0 日 (IQR: 5.0-13.0) だった。患者の 63% (26/41) にリンパ球減少が認められ、41 例全例で胸部 CT 上の異常を伴う肺炎が認められた。合併症には、ARDS 29% (12/41), RNA 血症 15% (6/41), 急性心傷害 12% (5/41), 2 次感染 10% (4/41) が認められた。32% (13/41) が ICU に入り、15% (6/41) が死亡した。ICU 症例 (13) は、非 ICU 症例 (28) に比較して、白血球上昇、リンパ球減少、PT 延長、D ダイマー上昇、アルブミン低下、総ビリルビン上昇、LDH 上昇、各種サイトカイン (IL2, IL7, IL10, GCFS, IP10, MCPT 1 A, TNTα) 上昇が、有意に認められた¹⁶⁰。

◎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¹⁶¹。

◎武漢における入院患者 323 人の検討では、標準治療は患者の帰結に改善を示さなかった。多変数解析では、65 歳を超える年齢 ($p < 0.001$)、喫煙 ($p = 0.001$)、疾患の危機的状態 ($P = 0.002$)、糖尿病 ($p = 0.025$)、高感度トロポニン I 高値 (> 0.04 pg/mL, $p = 0.02$)、白血球増多 ($> 10 \times 10^9/L$, $p < 0.001$)、好中球増多 ($> 75 \times 10^9/L$, $p < 0.001$) は予後の悪さを予測した。一方、睡眠薬の投与は良好な予後と相関し ($p < 0.001$)、それは生存率の解析でも確認された¹⁶²。

◎76 人の COVID19 患者の入院時の鼻腔・咽頭拭い液の調査では、中等症以上のウイルス濃度が軽症者の約 60 倍高かった。軽症者 21 人では早期にウイルスの消失が認められ、90%

March 28, 2020.

¹⁶⁰ C. Huang, et. al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395, 497-506, February 15, 2020.

¹⁶¹ N. Tang, et. al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 18, 844-847, 2020.

¹⁶² 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.

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¹⁶³。

[これに対し、18 人の SARS-CoV-2 陽性者の鼻腔と喉の拭い液検体では、17 人の有症状者では高いウイルス濃度が発症後直ぐに認められ、鼻腔の方が喉よりも高く、また、無症状者の陽性者のウイルスの濃度も同等であったとして、無症状陽性者の感染性を示唆している研究もある¹⁶⁴。]

☆湖北省での 7337 人の COVID-19 確定患者を対象とした多施設後ろ向きコホート研究では、952 人が事前に 2 型糖尿病に罹患していた。2 型糖尿病を合併症していた患者は、糖尿病の無い患者と比較して、より多くの医療上の介入を必要とし、死亡率が有意に高く (7.8% 対 2.7%, 補正ハザード比 1.49 [95%CI : 1.13-1.96], $p=0.005$)、多様な臓器障害がより多く認められた。また、血糖コントロールが良い糖尿病患者 (血糖値変動 3.9-10.0 nmol/L) は、悪い患者 (血糖値の上限 > 10 nmol/L) に比べ、著しく低い在院死亡率であった (1.1% 対 11.0%、補正ハザード比 0.14 [95%CI : 0.03-0.60], $P=0.008$)¹⁶⁵。

◎深圳の 417 人の COVID-19 患者の検討では、軽症・中等症患者と重症患者の間で、人口統計学的数値、臨床状態、生化学的検査で顕著な違いがあったため、COVID-19 の重症祖を予測する簡易な数学的モデルを作成した。モデルの 4 つの変数は、年齢、BMI、CD4+リンパ球、IL-6 値だった。モデルの AUC は 0.911 だった。重症の COVID-19 となる高リスク因子は、年齢 ≥ 55 歳、BMI > 27 kg/m²、IL-6 ≥ 20 pg/ml、CD4+T 細胞 $\leq 400/\mu\text{L}$ だった。249 人の退院した COVID-19 患者では、20 日以降に回復した患者は、20 日以内に回復した患者と比較し、血小板が少なく ($p=0.012$)、eGER が高く ($p<0.01$)、IL-6 値が高く ($p=0.04$)、ミオグロビン値 ($p=0.024$) が高かった¹⁶⁶。

☆中国の 31 の行政区域の 575 病院の 1 月 31 日における 1,590 例 (平均年齢 [SD] 48.9 [15.7] 歳, 904 [57, 3%] が男性) の COVID-19 患者の重症化予測因子に関する後ろ向きコホート研究 (予測を 4 つの別のコホートで検証) では、72 の因子のうち 10 の因子が独立した重症化予測因子でリスク・スコアに取り入れられ、それらは、胸部画像異常 (オッズ

¹⁶³ Y. Lui, et. al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infec Dis, March 19 (online), 2020.

¹⁶⁴ 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.

¹⁶⁵ 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.

¹⁶⁶ C. Chen, et. al. Predicting illness severity and short-term outcome of COVID-19: a retrospective cohort study in China. Innovation, May 21 (online), 2020.

比 3.39 [95%CI : 2.14-5.38]), 年齢 (1.03 [1.01-1.05]), 咯血 (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¹⁶⁷。

◎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¹⁶⁸。

◎国内症例 28 例の検討では、下痢、リンパ球数 1000/ μ L 以下、フェリチン 430 ng/mL 以上、CRP 2.5 mg/dL 以上、CT 上の浸潤影が重症化のリスク因子として挙げられ、これらのリスク因子の個数は、発症から PCR 陰性化までの日数と強い相関を示した¹⁶⁹。

☆☆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 (1.59 [1.04-2.46], $p=.003$), 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 (3.06 [1.35-7.20], $p=0.007$) 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 1.80 [95%CI 1.14-2.84], $p=0.01$), 90 日以内の免疫チェックポイント阻害剤 (3.03

¹⁶⁷ 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.

¹⁶⁸ 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.

¹⁶⁹ 倉島一喜ほか. 新型コロナウイルス肺炎患者における重症化因子の検討. 日本感染症学会ホームページ(2020年3月31日公開)

[1.53-5.98], $p=0.001$) だった¹⁷⁰。

[本論文は査読前の preprint。免疫チェックポイント阻害剤と COVID-19 の関係は不明]

(10) 消化器症状

☆35 の研究における 6686 例の COVID-19 患者を検討したレビューでは、29 の研究における 6064 例について COVID-19 の診断時の消化器症状が報告されており、統合的な消化器併存症の有病率は 4% だった (95%CI : 2-5 ; range 0-15 ; $I^2=74\%$)。全体での消化器症状は 15% (10-21 ; 2-57 ; 96%) で認められ、嘔気・嘔吐, 下痢, 食欲不振が 3 大症状だった。全体での肝機能障害 (12 研究, 1267 例) は 19% で認められた (9-32 ; 1-53 ; 96%)。サブグループ解析では、重症の COVID-19 では、非重症例に比べ、有意に消化器症状の割合が高く (オッズ比 1.60 [95%CI : 1.09-2.36], $p=0.0020$, $I^2=44\%$)、肝損傷の割合が高かった (2.20 [1.60-3.02], $p<0.00001$, 36%)。最初に COVID-19 の流行が起こった湖北省では、湖北省外と比較して有意に多く肝機能異常が認められた ($p<0.0001$)。小児の COVID-19 患者の消化器症状の割合は、成人患者と同様だった。10% (95%CI : 4-19 ; range 3-23 ; $I^2=97\%$) の患者は、消化器症状だけで、呼吸器症状が無かった。消化器症状の有る患者の診断は、遅かった (標準化平均値差 2.85 [95%CI : 0.22-5.48] ; $p=0.030$; $I^2=73\%$)。消化器症状の有る患者は、有意に合併症の割合が高かった (オッズ比 2.51 [95%CI : 1.62-3.89] ; $p<0.0001$; $I^2=0\%$)¹⁷¹。

◎ 1 月 18 日～2 月 28 日に PCR 検査で確認された COVID-19 の入院患者 204 例 (平均年齢 52.9 歳 (SD16), 107 人が男性 97 人の女性) の多施設観察研究では、大部分の患者は熱と呼吸器症状で来院したが、103 人 (50.5%) に消化器症状があり、食欲不振 (81, 78.6%), 下痢 (35, 34%), 嘔吐 (4, 3.9%), 腹痛 (2, 1.9%) などだった。消化器に特異的とはいえない食欲不振を除いた場合は 18.6% (38) で、下痢, 嘔吐, 腹痛などであった。消化器症状のある患者は、無い患者に比べて、発症から入院までの期間が有意に長かった (9.0 日対 7.3 日, $p=0.013$)。6 例では、消化器症状はあったが、呼吸器症状は無かった。重症度が増すほど、消化器症状はより明かになった。消化器症状のある患者は、無い患者と比較して、肝酵素が高く (ALT につき平均 42.24 U/L (SD 43.83) 対 29.53 (23.58), $p=0.011$, AST につき平均 35.12 U/L (SD 26.58) 対 27.48 (23.98), $p=0.032$)、単球数が少なく (平均 $390/\mu\text{l}$ (SD 200) 対 460 (230), $p=0.021$)、トロンビン時間が長く (平均 13.13 秒 (SD 1.88) 対 12.53 (1.89), $p=0.024$)、より抗微生物薬の投与を受けていた (76.7%対 61.4%,

¹⁷⁰ E. V. Robilotti, et. al. Determinants of severity in cancer patients with COVID-19 illness. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20086322>

¹⁷¹ 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.

P-0.018) ¹⁷²。

◎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%, $p = 0.033$) ¹⁷³。

(11) 嗅覚・味覚

☆☆軽症の PCR 検査陽性 COVID-19 患者 204 人 (年齢の中央値 56 歳、女性 52.0%) を対象とする調査で、**嗅覚・味覚の変化は 64.4%** (130/202) の患者で認められ、SNOT-22 のスコアの中央値は 4 (IQR 3-5) で 23.8%が 5 だった。130 人のうち、34.6% (45) が鼻閉感を訴え、疲労 (68.3%)、乾性・湿性咳 (60.4%)、発熱 (55.5%) の頻度が高かった。全患者に関して、**嗅覚・味覚の異常が他症状より先に起こった患者が 11.9%** (24/202)、他症状と同時に **22.8%** (46/204)、他症状の後が **26.7%** (54/202) だった。**嗅覚・味覚が唯一の症状だった患者は 3.0%** (6/202) だった。嗅覚・味覚障害は、女性において、男性よりも有意に多かった (72.4%対 55.7%) ¹⁷⁴。

[SNOT-22 のグレードは、none (0)、very mild (1)、mild or slight (2)、moderate (3)、severe (4)、as bad as it can (5)]

◎3月 24 日から 29 日までの間に、アプリを通じて症状を報告した 1,573,103 人のうち、26.4% (410,598) が 1 つ以上の COVID-19 の症状を報告した。それらの中で、COVID-19 の RT-PCR 検査を受けていたのは 1702 人で、579 人が陽性、1123 人が陰性だった。**COVID-19 陽性者の 59.4%に嗅覚・味覚障害の症状があり、19.0%の陰性者に比べて多かった** (オッズ比 6.75 [95%CI 5.25-8.27] , $p = 1.90 \times 10^{-59}$)。また、嗅覚・味覚障害、発熱、持続する咳、疲労感、下痢、腹痛、食欲不振の組み合わせで、感受性 54% [44-63]、特異性 86% [0.80-

¹⁷² L. Pan, et. al. Clinical Characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol, 115, 766–773, 2020.

¹⁷³ 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.

¹⁷⁴ G. Spinato, et. al. Alternations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV infection. JAMA, April 22 (online), 2020.

0.90] で COVID-19 陽性を予測するモデルが構成出来た。このモデルを、症状を報告しているのに公的には検査を受けていない 410,598 人に適用して考えると、その中の 13.06% [12.97-13.15] が既にウイルスに感染していると考えられた¹⁷⁵。

(12) 眼症状

◎中国の COVID19 と診断された 38 人を対象とする研究で、鼻腔咽頭拭い液の PCR 検査で陽性だった 28 名 (73.7%) のうち、2 名 (5.2%) は、結膜の検体でも PCR 検査陽性だった。38 人のうち 12 名 (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 名 (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 名は、結膜検体も陽性だった¹⁷⁶。

○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¹⁷⁷。

◎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 名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 名の患者では、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¹⁷⁸。

[患者は発症後 11~33 日目で、重症例は無かった。]

¹⁷⁵ C. Menni, et. al. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20048421>

¹⁷⁶ 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.

¹⁷⁷ L. Chen, et. al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br J Ophthalmol, April 7 (online), 2020.

¹⁷⁸ P. M. Marinho, et. al. Retinal findings in patients with COVID-19. Lancet, May 12 (online), 2020.

(13) 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¹⁷⁹。

○3 人の若い患者 (14 歳 2 人と 18 歳, 2 人は無症状) の肢端部の皮膚病変の報告では、特に肢趾の背側の紅斑から董色の斑点で始まり、徐々に紫の病変になり、水膨状及び潰瘍性壊死状の病変となって、最後は完全に正常に戻っていた。一部の病変では痛みや痒みを伴っていた¹⁸⁰。

(14) 精神症状

☆SARS, MERS, COVID-19 の患者における精神科・心療内科領域の症候に関する、65 のピア・レビューのある研究と 7 の preprint による 3559 例のレビューでは、対象者の平均年齢は 12.2 (SD4.1) ~68.0 歳だった。研究は、中国, 香港, 韓国, カナダ, サウジ・アラビア, フランス, 日本, シンガポール, 英国, 米国からだった。発症後経過観察期間は 60 日~12 年と様々だった。SARS と MERS で入院した患者の急性期における頻繁に認められる症状は、混乱 27.9% (36/129, [95%CI: 20.5-36.0]), 抑うつ状態 32.6% (42/129 [24.7-40.9]), 不安 35.7% (46/129, [27.6-44.2]), 記憶障害 34.1% (44/129, 26.2-42.5), 不眠 41.9% (54/129 [22.5-50.5]) だった。SARS の急性期におけるステロイドによる狂乱と精神異常 0.7% (13/1744) の 1 報告があった。急性期後の症状として多かったのは、抑うつ状態 10.5% (35/332 [7.5-14.1]), 不眠 12.1% (34/280 [8.6-16.3]), 不安 12.3% (21/171 [7.7-17.7]), 苛立ち 12.8% (28/218 [8.7-17.6]), 記憶障害 18.9% (44/233 [14.1-24.2]), 疲労 19.3% (61/316 [15.1-23.9]), 1 報告で外傷的記憶 30.4% (55/181 [23.9-42.0]) と睡眠障害 100.0% (14/14 [88.0-100.0]) だった。メタ解析では、急性期後の有病率は、外傷後ストレス症状 32.2% (121/402 [23.7-42.0]; 4 研究), 抑うつ 14.9% (77/517 [12.1-18.2]; 5 研究), 不安 14.8% (42/282 [11.1-19.4]; 3 研究) だった。76.9% (446/580 [68.1-85.6]; 6 研究) の患者は、平均経過観察期間 35.3 ヶ月 (SD40.1) の時点で職場復帰していた。COVID-19 のデータについては (preprint を含む)、せん妄の報告があった (1 研究での、65% [26/40] の ICU 患者に認められる混乱と 69% [40/58] の ICU 患者に認めら

¹⁷⁹ S. Recalcati, et. al. Cutaneous manifestations in COVID-19 : a first perspective. J Eur Acad Dermol Venereol, 2020.

¹⁸⁰ C. Guarneri, et. al. Silent COVID-19: what your skin can reveal. Lancet Infect Dis, May 18 (online), 2020.

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¹⁸¹。

○1月下旬～4月上旬の家庭待機期間に、武漢と黄石(武漢近傍の湖北省の都市)の2つの小学校の2年生～6年生の児童2330人を対象として行った精神状態の調査では、1784人 [76.6%] (1012人 [56.7%] が男児; 1109人 [62.2%] が黄石) が調査に回答した。調査の時点で、生徒は平均(SD)で33.7日(2.1)自宅待機させられていた。403人(22.6%)が抑うつ、337人(18.9%)が不安を報告した。武漢の生徒は黄石の生徒に比べて有意に高いCDI-S (Children's Depression Inventory-Short Form) スコアで (β 0.092 [95%CI : 0.014-0.170], $p=0.02$)、抑うつ症状のリスクも高かった(オッズ比 1.426 [1.138-1.786], $p=0.002$)。COVID-19に罹ることをほとんど心配していない、または心配していない生徒は、とても心配している生徒に比べて、CDI-Sスコアが有意に低く (β -0.184 [-0.273--0.095], $p<0.001$)、抑うつ症状のリスクも低かった(オッズ比 0.521 [0.400-0.679], $p<0.001$)。COVID-19の流行について楽観的でない生徒は、とても楽観的な生徒と比較して、有意に高いCDI-Sスコアで (β 0.367 [0.250-0.485], $p<0.001$)、抑うつ症状のリスクも高かった(オッズ比 2.262 [1.642-3.117], $p<0.001$)。人口統計の因子と不安の間に有意な関係は無かった¹⁸²。

(15) CT画像

☆武漢の81人の患者のCTスキャン画像(第1群:発症前のCT、第2群:発症後1週間以内のCT、第3群:発症後1週間から2週間のCT、第4群:発症後2週間から3週間のCT)の後ろ向き観察研究では、主要な異常パターンは、両葉79% (64/81)、末梢54% (44/81)、不明瞭81% (66/81)、スリガラス様陰影65% (53/81)で、右下葉が27% (225/849区画)で多かった。第1群(15人)では、主要なパターンは、片葉(9.60%)、多発性(8.53%)スリガラス様陰影(14.93%)だった。第2群(21人)では、病変部位は速やかに拡大し、両葉(19.90%)、びまん性(11.52%)、多くのスリガラス様陰影(17.81%)となった。その後、スリガラス様陰影の割合は減少し(第3群(30人)の57% (17)、第4群(15人)の33% (5))、浸潤影と混合パターンが増えた(第3群の40% (12)、第4群の53% (8))

¹⁸¹ 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.

¹⁸² 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.

183。

◎マカオ大学では、4154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）のと同様だった。AIシステムでの加重過誤は9.29%だったが、専門医では7.14%～19.15%で、平均13.55%だった。若手医師をAIを用いた診断で補助したところ、若手医師の2週間後の加重過誤でみた成績は、年長医と同等となった。さらに、AIを用いて肺の陰影と関連する臨床指標を同定し、これらを用いて予後予測のシステムを構成した。これらの臨床データと肺陰影を合わせて高リスク群と低リスク群に分けた場合、高リスク群（133/158が死亡）の生存率は、低リスク群（37/274が死亡）に比較して、顕著に低かった（ $p < 0.001$ ）¹⁸⁴。

◎米中の研究者は、胸部CT所見に、臨床症状、ウイルス暴露の既往、臨床検査を統合したCOVID-19陽性患者を迅速に診断するアルゴリズムを開発した。PCR検査を行った905人の患者[419人（46.3%）がSARS-CoV-2陽性]の情報を用い、60%（534症例）で学習を行い、10%（92症例）で調整し、30%（279例）で評価した。

	AI (CT と臨床情報)	上級放射線科医	放射線科研修医
感受性% [95%CI]	84.3% [77.1-90.0]	74.6% [66.4-81.7] ($p=0.0501$)	56.0% [47.1-64.5] ($p<0.0001$)
特異性% [95%CI]	82.4% [75.6-88.5]	93.8% [88.5-97.1] ($p=0.005$)	90.3% [84.3-94.6] ($p=0.090$)
AUC [95%CI]	0.92 [0.887-0.948]	0.84 [0.800-0.884]	0.73 [0.683-0.780]

(p 値は AI との比較)

AIシステムは0.92のAUCと上級放射線科医と匹敵する感受性を実現した。また、異常な胸部CT所見の無い25人の患者では、全放射線科医が全て陰性と診断したが、AIシステムは、17例（68%）を陽性と診断した¹⁸⁵。

¹⁸³ 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.

¹⁸⁴ Clinically applicable AI system for accurate diagnosis, quantitative measurements and prognosis of COVID-19 pneumonia using computed tomography. *Cell*, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.045>

¹⁸⁵ X. Mei, et. al. Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. *Nature Med*, May 19 (online), 2020.

○COVID19 の3人の確定患者（喫煙，喘息，閉塞性肺疾患，他の肺異常の既往無し）が、Dダイマーの上昇 (>1000 ng/mL)と臨床的な肺塞栓疑いのためにデュアル・エネルギー (dual-energy) CT を撮影した。これら3人に肺塞栓は認められなかったが、過去に報告例の無い明らかな灌流異常が認められた。振り返ってみると、少なくとも9人の COVID19 患者で、同様の所見があった。典型的な COVID-19 の CT 所見に加えて、主として肺の不透明な領域の中や周辺での、かなりの近位・遠位の肺血管の拡張と屈曲を認めた。デュアル・エネルギー CT での主要な3所見は、肺血管灌流像に認められた。肺の不透明な領域の近位の肺の増加した灌流，末梢肺の不透明性に対応する末梢灌流の低下領域、末梢の肺浸潤の領域を取り囲む灌流増加の輪であった。肺血管の拡張は、機能障害を起こした、びまん性の炎症過程における領域的な血管拡張の過剰活性化の状況の中で、正常で生理的な低酸素性肺血管収縮の相対的な不全によるものと考えられた。さらに、モザイク状の灌流パターンは、気管支の肥厚や分泌の所見に対応するものではなく、気道の疾患が主たる低酸素血症の主要な潜在的要因と考えられた。肺灌流異常は、肺血管の拡張と相俟って、ガス交換が障害された領域に向かつ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¹⁸⁶。

[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なく、一度、細菌性肺炎が報告されていたが、3人の COVID19 患者の血液・喀痰の培養も陰性で、細菌が合併感染しているとは考えられなかった。COVID19 に対する炎症性応答は、ウイルス感染症より細菌感染症に似ていると考えられた。]

○濃厚接触や海外渡航の経験が無く、感染経路が不明で有症状者のため PCR 検査を行った46例では、全例で画像上の肺炎像が認められた。画像上肺炎像を認めて PCR 陽性だった8例では、画像上肺炎像を認めて PCR 陰性だった29例に比べ、AST (P=0.0007), ALT (P=0.005), LDH (P=0.04), ヘモグロビン (p=0.04) が有意に高く、また、CT 上で crazy-paving pattern (スリガラス影内部に網状影を伴うパターン) が有意に多く認められた (3/8 対 1/29, p = 0.03) ¹⁸⁷。

(16) 臓器移植

☆3月16日～4月1日までの間に COVID-19 陽性と判定された36人の連続的な腎臓のレ

¹⁸⁶ M. Lang, et. al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis*, April 30(online), 2020.

¹⁸⁷ 長崎忠雄ほか. 感染経路が不明で SARS-CoV-2 検査を施行した有症状者46例の検討. 日本感染症学会ホームページ (2020年5月12日公開).

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。¹⁸⁸
[腎臓レシピエントの COVID-19 での死亡率は非常に高い。]

☆COVID-19 の確定診断のある臓移植のレシピエント 28 人の研究では、年齢の中央値は 64.0 歳（IQR : 53.5-70.5）、22人（79%）が男性、移植後の期間の中央値は 8.6 年（IQR : 4.2-14.5）だった。合併疾患としては高血圧（20人、71%）、糖尿病（17人、61%）、他家移植のための血管疾患（20人、71%）が認められた。21人（79%）が治療のために入院し、7人（25%）が人工呼吸を必要とした。76%（13/17）に心筋損傷の所見があり（高感度トロポニン T の中央値 0.005 ng/mL [IQR : 0.0205-0.1345]）、炎症性バイオマーカーが上昇していた（高感度 CRP の中央値 11.83 mg/dL [7.44-19.26] ;IL-6 のピークの中央値 105 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人）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

¹⁸⁸ E. Akalin, et. al. Covid-19 and kidney transplantation. N Engl J Med, April 24 (online), 2020.

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¹⁸⁹。

○肝移植後、10年を超えて生きていたレシピエント 111 人のうち、3人の患者が COVID-19 で死亡した。3人とも男性で 65 歳超で、降圧剤を投与されており、過体重で、高脂血症、糖尿病を合併していた。3人の移植後経過は順調で、免疫抑制剤は、徐々に減量されていた（2人はサイクロスポリンを、1人はタクロリムスを投与されていた。）。3人は入院して酸素が必要だったが、急速に悪化して人工呼吸が必要な ARDS となり、発症 3 日～12 日で死亡した。一方、最近 2 年以内に肝移植を行った 40 人のレシピエントのうち 3 人が SARS-CoV-2 陽性となったが、問題なく経過した¹⁹⁰。

○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¹⁹¹。

◎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¹⁹²。

¹⁸⁹ F. Latif, et. al. Characteristics and outcome of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. JAMA Cardiol, May 13 (online), 2020.

¹⁹⁰ 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.

¹⁹¹ G. J Webb, et. al. Determining risk factors for mortality in liver transplants with COVID-19. Lancet Gastroenterol Hepatol, April 24, 2020.

¹⁹² A. Loupy, et. al. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. Lancet, May 11 (online), 2020.

(17) その他

◎1月4日から2月24日まで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**¹⁹³。

◎呼吸器症状のある1206人の1217検体についてSARS-CoV-2と他の病原体を調べたところ、9.5% (116/1217) がSARS-CoV-2陽性で、26.1% (318/1217) 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% (294/1101) に、他の病原体が認められた。病原体としてはリノウイルス/エンテロウイルス (6.9%)、RSウイルス (5.2%)、他のコロナウイルス (4.3%) などが多く、SARS-CoV-2陽性検体と陰性検体とで、差は認められなかった¹⁹⁴。

○SARS-CoV-2とインフルエンザの合併感染した4例 (53歳~81歳) では、臨床経過は、COVID-19の一般的な経過と特に変わった点は認められていない¹⁹⁵。

☆☆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¹⁹⁶。

◎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COVID19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

¹⁹³ 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.

¹⁹⁴ D. Kim, et. al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. JAMA April 15 (online), 2020.

¹⁹⁵ E. Cuadrado-Payán, SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. Lancet, May 5 (online), 2020.

¹⁹⁶ D. A. Kass, Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. Lancet, April 30 (online), 2020.

て、2007年～2017年の非 COVID-19 の ICU 患者 1210 人を検討すると、肥満は 314 人 (26%) で、重篤な COVID-19 患者における肥満の割合の方が数字的には高く ($p=0.066$)、年齢・性補正後のオッズ比は 1.69 (95%CI: 1.10-2.56) で、**重篤な COVID-19 患者の方が、過去の非 COVID-19 の ICU 患者より、肥満の割合が有意に高かった** ($p=0.017$)¹⁹⁷。

○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分布は類似していたが、入院患者ではリウマチ性関節炎が多かった。抗サイトカイン剤の投与を受けていた患者の割合は外来群の方が入院群よりも高かった (76% [55/72] 対 50% [7/14])。抗サイトカイン投与を受けていた患者のうち、入院を要したのは 11% (7/62) だった。しかし、多因子解析後も、経口グルココルチコイド (入院群 29% [4/14] 対外来群 6% [4/72])、ヒドロキシクロロキン (入院群 21% [3/14] 対外来群 7% [5/72])、メトトレキサート (入院群 43% [6/14] 対外来群 15% [11/72]) の投与を受けていた患者は、入院群で多かった。これらの所見は、COVID-19 確定例に限っても同様だった。14 人の入院患者のうち、観察期間終了までに 79% (11) が退院し、2 人が入院中であった。重症例 2 例の 1 例では IL-6 が上昇し、ARDS のため人工呼吸を受け、もう 1 例は死亡した。これら 2 例とも、抗サイトカイン剤の投与は受けていなかった¹⁹⁸。

[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。]

☆3712 人の COVID-19 患者を対象とする、RT-PCR の回転閾値から推定される **ウイルス量と患者の年齢との関係の研究では、ウイルス量は、小児を含む年齢分類で、有意な違いはなかった**¹⁹⁹。

[本論文は査読前の **preprint**。とても若くても大人とウイルス量は大きくは変わらないため、学校や幼稚園の無制限な再開には注意を要する。]

☆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)**

¹⁹⁷ C. Caussy, et. al. Prevalence of obesity among adults inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020. May 18 (online), 2020.

¹⁹⁸ R. Haberman, et. al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory disease – Case series from New York. *N Engl J Med*, April 29 (online), 2020.

¹⁹⁹ T. C. Jones, et. al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. doi: <https://doi.org/10.1038/d41591-020-00016-y>

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(P_P前よりPaO₂≥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PaO₂≥20%)。3時間以上PPを続けた患者では、PaO₂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21.3mmHg[95%CI:6.3-36.3], p=0.006)。再反転後は、PP前と有意な差は認められなかった(p=0.53)。どの患者にも、大きな合併症はなかったが、4人でPP中に背部痛を認めた。10日の経過観察期間に、5人の患者で人工呼吸が必要となり、そのうち4人はPPに1時間以上耐えられず、72時間以内に挿管が必要となった患者だった²⁰⁰。

◎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²⁰¹。

[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]

☆☆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

²⁰⁰ X. Elharrar, et. al. Use of prone position in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. JAMA, May 15, 2020.

²⁰¹ 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.

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 の患者が多かった (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], $p=0.99$)²⁰²。

[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。]

☆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。単一細胞シーケンス・データを用いた検討では、ACE2 の呼吸器分泌細胞サブセットにおける発現が認められた。慢性的なタバコの煙への暴露は、この細胞数の増大を引き起こし、付随的に ACE2 の発現が増加した。喫煙者の呼吸器上皮における ACE2 発現は、非喫煙者に比べ、上気道・下気道を問わず、有意に高かった。また、ACE2 の発現は、喫煙の量と長さの積が大きい程高かった。特に、喫煙は ACE2 陽性の細胞数を増加させるとともに、ACE2 陽性の細胞の中での ACE2 発現を増加した。反対に、煙を止めると、これら分泌細胞の数は低下し、ACE2 レベルも低下した。喫煙を止めた人の気管支上皮における ACE2 の発現は、現在も喫煙している人に比べ、有意に低かった。ACE2 の発現は、炎症性のシグナルに応答し、ウイルスの感染やインターフェロン治療によって亢進した²⁰³。

[喫煙者が SARS-CoV-2 に罹り易い理由の一部を説明している。ACE 2 は肺細胞におけるインターフェロンによって刺激される遺伝子 (interferon-stimulated gene) であり、SARS-CoV-2 感染が ACE レベルを増やして感染を拡大させるという正のフィードバックの可能性がある。]

○臨床医の判断で PCR 検査を行った 188 人中、PCR 検査陽性例は 21 人 (11.2%) だった。単変量解析では、濃厚接触歴がある場合 (52.4%対 10.2%, $p<0.001$)、海外渡航歴が有る場合 (19.0%対 3.6%, $P=0.016$)、感染症科を受診した場合 (95.2%対 36.5%, $p<0.001$)、入院の場合 (100%対 77.8%, $P=0.016$)、呼吸器または上気道症状がある場合 (95.2%対 56.3%, $p<0.001$) が、そうでない場合よりも、有意に陽性率が高かった²⁰⁴。

○2つの公的データベースより、諸臓器における RNA シーケンス・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

²⁰² A. Alinio, et. al. Prevalence of puvitive invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. Lancet Respir Med, May 20 (online), 2020.

²⁰³ J. C. Smith, et. al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. Developmental Cell, May 16 (online), 2020.

²⁰⁴ 佐々木秀悟ほか. 臨床医の判断で SARS-CoV-2 PCR 検査を施行した際の陽性率およびリスク因子に関する検討. 日本感染症学会ホームページ (2020 年 5 月 12 日公開).

で発現していて、特に舌の上皮で豊富だった²⁰⁵。

VI. 医療従事者

◎ 2月24日時点で、中国の77262人のCOVID19感染者の内、3387人(4.4%)が医療従事者であった。その内、4月3日時点で、23人の死亡が報告されている。平均年齢55歳(29歳~72歳)、男性17名、女性6名。13人が内科医、8人が外科医、1人が心電図技師、1人が看護師。COVID19治療の特命を受けた呼吸器専門医は2人だけだった。3月31日時点で、他地域から湖北省に来た42600人の医療従事者にCOVID19の感染は報告されていない。十分な注意と防護により、医療従事者を感染から守ることが出来ると考えられる²⁰⁶。

☆ 1月29日から2月3日、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²⁰⁷。

◎ 1月28日から3月13日まで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

²⁰⁵ H. Xu, et. al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Science*, (2020)12:8, February 24 (online)

²⁰⁶ M. Zhan, et. al. Death from Covid-19 of 23 health care workers in China. *N Engl J Med*, April 15 (online), 2020.

²⁰⁷ J Lai, et. al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA*, March 23, 2020.

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²⁰⁸。

☆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²⁰⁹。

[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²¹⁰。

☆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

²⁰⁸ 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.

²⁰⁹ E. Hunter, et. al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. Lancet, April 22, 2020.

²¹⁰ T. A. Treibel, et. al. COVID-19: PCR screening of asymptomatic health-care workers at London hospital. Lancet, May 7 (online), 2020.

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²¹¹。

[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日までに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。症状があつ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²¹²。

SARS-CoV-2 陽性 (47, 18%)		SARS-CoV-2 陰性 (219, 82%)	
症状有り	無症状	症状有り	無症状
31 (12%)	16 (6%)	45 (17%)	274 (65%)

[症状があつても、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日まで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

²¹¹ D. S. Hains, et. al. Asymptomatic seroconversion of immunoglobulins to SARS-CoV-2 in a pediatric dialysis unit. JAMA, May 14 (online), 2020.

²¹² A. Khalil, et. al. COVID-19 screening of health-care workers in a London maternity hospital. Lancet Infect Dis, May 188(online), 2020.

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²¹³。

VII. 数理疫学・介入効果検証

(1) 今後の流行の予測

☆☆ハーバード大学の米国におけるコロナウイルス OC43 と HKU1 の流行の季節変動、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や長さを決定するために継続的な抗体検査が至急必要である。明らかな発症例が無くなったとしても、感染再興の可能性は 2024 年までであるため、SARS-CoV-2 の surveillance は続ける必要がある²¹⁴。

[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 月中旬まで現在の社会的距離政策を実施した上、8 月・10 月下旬～年末、2021 年 2 月～4 月、6 月及び 2022 年以降の同時期に social distancing を繰り返し実施する必要がある。救急救命用の病床の数を 2 倍に増やししながら、他の仮定をそのまま維持すると、はるかに良い見通しが見られ、2021 年半ばまでに、1 ヶ月又は 2 ヶ月間隔で 3 回、2021 年末の 1 ヶ月間 social distancing を実施した場合、2022 年 7 月までに集団免疫を獲得できる。

social distancing では誰にも免疫が出来ないため、20 週の social distancing で基本再生産数を 60%削減した場合、再興時のピークは、感染抑制が無い場合と同様に高くなる。ピーク時の患者数を最も抑えるのは、social distancing の強さと長さの調整により、間欠的な social distancing の間にある期間毎に、ほぼ均等に発症患者数を割り振ることである。また、季節変動を考慮すると、介入を行った後の流行再興時のピークと感染者数は、何も介入を行わなかった場合よりも大きくなり得る。強い social distancing は免疫の無い人を高率に保つため、晩秋から冬季に基本再生産数が上昇して再興が起こった場合、強度の感染を引き起こす。]

²¹³ 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.

²¹⁴ S. M. Kissler, et. al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science, April 14, 2020.

☆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複数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、流行の大きさに僅かな変化しか起こさなかった。強い早期の政策的介入は、ピークの感染者数を減少させ、流行を夏へシフトさせるが、未感染者が多く残る結果、特に感染が冬に増える高緯度の地域で、政策的介入が無い場合よりも、感染のピークを大きくしてしまう。感染のピークを低減させる鍵は、政策的介入の間に、どれだけ集団免疫を進められるかであり、より弱い政策的介入によって、ピークの感染者数を緩和することである。気候は、政策的介入の効果にも影響し、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²¹⁵。

☆☆ハーバード大では、COVID-19 の流行を抑制するための個人の隔離と接触者の積極的モニタリングの効果を比較するため、流行の動態の報告されているパラメーターに適合する確率論的分岐モデルを作製した。特に、潜伏期の分布を適合させ（平均 5.2 日）、感染から次の感染が起こるまでの間隔（serial interval）の分布を、平均 4.8 日（短い serial interval）と、平均 7.5 日（長い serial interval）の 2 つに合わせた。様々なリソース設定を評価するため、高い実行可能性の設定（90%の接触者が追跡され、発症から平均半日遅れで追跡され、90%が隔離される）と低い実行可能性の設定（50%の接触者が追跡され、発症から平均 2 日遅れで追跡され、50%が隔離される場合）の 2 つの設定を置いた。モンテカルロ・シミュレーションでは、短い serial interval の場合、感染性が起こる時期の平均は発症の 0.77 日前（95%CI : -1.98—0.29）、長い serial interval の場合平均で発症後 0.51 日（-0.77-1.50）だった。高い実行可能性の設定では、75%の感染した接触者は個々に隔離され、短い serial interval の場合であっても、84%のシミュレーションで SARS-CoV-2 の流行を抑制した。一方、流行が拡大を続ける設定（低い実行可能性の設定など）では、積極的モニタリングにしても隔離にしても、特に、非感染者に関して（発症しない）、追跡すべき接触者の数の負担が大きくなる。物理的距離政策のよう上げられる介入にリソースを優先する場合、高リスク接触者の積極的モニタリングや個人の隔離は、相乗的に努力の緩和に役立つ。短い serial interval の場合であっても、物理的距離政策が再生産数を 1.25 まで減少させれば、50%の接触者の積極的モニタリングで流行を抑制することが出来る（例えば、再生産 <1 ）²¹⁶。

²¹⁵ R. E. Baker, et. al. Susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic. Science, May 18, 2020.

²¹⁶ C. M Peak, et. al. Individual quarantine versus active monitoring of contacts for the

[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。]

(2) 介入効果の検証, 感染状況の解明

☆☆メタ人口疾患感染モデルを用いた旅行抑制の効果の研究では、**1月23日の武漢の旅行禁止は、中国全体の感染の進行を3~5日遅らせた**ただだったが、顕著な効果は海外で起こっていて、2月中旬までの患者の流入を80%近く低減させた。また**中国本土との90%の持続的な渡航制限は、50%以上の感染性制御に成功しない限り、感染にほとんど影響を与えなかった**²¹⁷。

☆☆北京、上海、深圳、温州、その他 COVID-19 確定者の多かった10の中国の地域では、瞬間再生産数は、感染抑制政策が執られた1月23日以来低下し、1以下のままだった。31の湖北省外の地域の死亡率は0.98% (95%CI:0.82-1.16) で、湖北省の5.91%

(95%CI : 5.73-6.09) の約5倍低かった。感受性者—感染者—回復者のモデルを用いた推計では、**感染規模が小さい間の介入の緩和は(瞬時再生産数>1)、たとえ積極的な再介入が疾患の流行を元のレベルに戻せるとしても、累積症例数を緩和の長さを係数として指数関数的に増加させると考えられた**²¹⁸。

☆☆深圳の1月14日から2月12日まで391人のCOVID-19患者と1286人の濃厚接触者を調査した研究では、感染者が隔離されたのは、発症から平均4.6日(95%CI : 4.1-5.0)だった。**濃厚接触者の追跡調査は、1.9日(95%CI : 1.1-2.7)分短縮した。家庭内接触者と旅行同行者は、他の濃厚接触者よりも高い感染リスクがあった**(オッズ比6.27 [95%CI : 1.49-26.33] ; 7.06 [1.43-34.91])。家庭内の2次感染率は11.2% (95%CI : 9.1-13.8) で、子供も大人と同様に感染していた(10歳以下の子供 : 7.4%, 全体6.6%)。観察された再生産数は0.4 (95%CI : 0.3-0.5) で、平均の発症間隔(serial interval)は6.3日(95%CI : 5.2-7.6)だった²¹⁹。

◎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

mitigation of COVID-19: a modelling study. *Lancet Infect Dis*, May 20 (online), 2020.

²¹⁷ M. Chinazzi, et. al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science*, March 6, 2020.

²¹⁸ 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.

²¹⁹ Q. Bi, et. al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, April 27, 2020.

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²²⁰。

☆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²²¹。

○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、武漢の遮断は、他の都市への COVID-19 の到達を2.91日（95%CI: 2.54-3.29）遅らせていた。先制的な感染抑制手段を採った都市は、後に感染抑制を開始した都市よりも、最初の1週間の平均症例数は有意に少なかった（13.0 [7.1-18.8] 対 20.6 [14.5-26.8]）。市内の公共交通の停止や商店の閉鎖、会合の禁止などは、症例数の減少と相関していた。国家の緊急対応は、2月19日までの最初の50日は、COVID-19 感染症の大きさを抑え、かなりの発症数を抑えた²²²。

◎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

²²⁰ A. Pan, et. al. Association of public health interventions with epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. JAMA, April 10 (online), 2020.

²²¹ J. Zhang, et. al. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. Science, April 29 (first release), 2020.

²²² H. Tian, et. al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. Science, March 31 (first release), 2020.

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²²³。

☆フランスの研究者は、病院と死亡のデータに適用されるモデルを用いて、都市封鎖の効果と現在の市中の免疫状況を推計した。3.6%の感染者が入院し、0.7%が死亡したと推計された。20歳未満の死亡率は0.001%で、80歳超では10.1%の死亡率だった。全年齢に関して、男性は、女性より入院し易く、ICUに入り易く、死亡し易かった。都市封鎖は再生産数を2.90から0.67に減少した(77%減少)。介入策が緩和される予定の3月11日までに280万人(Range: 180万-470万)の人々、または4.4%(2.8-7.2)の人口が感染すると推計された。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²²⁴。

(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²²⁵。

○武漢から温州に流入した人による温州市での感染拡大の研究では、温州では、基本生産数は2.9 [95%CI: 1.8-4.5]であった。疑い例、無症状感染者、有症状者、隔離、回復・死亡等の動きを考慮に入れたモデルを作成したところ、実際のデータに良く適合した。推計では、封じ込め政策が採られた後、温州の感染は、2月末に減退し、3月初めに終了すると考えられた。仮に、**無症状感染者を50%隔離出来た場合、半年間での累積感染者数は**

²²³ M. U. G. Kraemer, et. al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. *Science*, March 25 (first release), 2020.

²²⁴ H. Salje, et. al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*, May 13 (first release), 2020.

²²⁵ G. Giordano, et. al. Modelling of the COVID-19 epidemic and implementation of population-wide interventions in Italy. *Nature Med*, April 22 (online), 2020.

440 (SEM16) まで減少するが、反対に、隔離が診断から 5 日遅れる場合には、15576 人 (1554) に増加すると推計された²²⁶。

☆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²²⁷。

[感染者と接触者を自宅ではなく、施設で隔離することが重要である。]

☆香港大では、1 月 1 日から 24 日までの間に、武漢から出て行くか、武漢を經由して、全中国の 296 の県へ移動した 1147 万 8484 人の人々の携帯電話のデータを基にした計算を行った。第 1 に、隔離政策が移動を止めた有効性を認めた。第 2 に、武漢からの人口の流出の分布を用い、全中国の 2 月 19 日までの COVID-19 感染症の相対的頻度と地理的分布を正確に予測できた。第 3 に、確定症例の予測だけでなく、初期に高い感染リスクがある地域を同定するため、感染の中心地域から発生するリスクを操作可能とする、人口移動データを用いた時空的な“リスク源”モデルを開発した。第 4 に、このリスク源モデルを用いて、武漢からの人口流出を基に、COVID-19 の地理的な拡散と拡大状況を統計的に導出した。モデルは、異なる地域での時間経過に伴う COVID-19 の市中感染リスクを見積もるための基準となる傾向と指標を産生した²²⁸。

☆英中米の研究では、疫学的データと無名化された人の動きのデータを用い、中国全体での異なる流行と介入のシナリオをシミュレートする、日々の旅行ネットワークを用いたモデル枠組みを開発した。2 月 29 日に、中国本土で合計 114,325 人 (IQR 76,776-164,576) の COVID-19 患者がいると推計され (85%は湖北省)、県毎の推計患者数と報告

²²⁶ Y. Han, et. al. Epidemiological assessment of imported coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases in the most affected city outside of Hubei province, Wenzhou, China. JAMA Network Open, April 23, 2020.

²²⁷ A. Wilder-Smith, et. al. Institutional, not home-based, isolation could contain the COVID-19 outbreak. Lancet, April 29 (online), 2020.

²²⁸ J. S. Jia, et. al. Population flow drives spatio-temporal distribution of COVID-19 in China. Nature, April 29 (online), 2020. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2284-y>

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²²⁹。

☆☆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²³⁰。

(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

²²⁹ S. Lai, et. al. Effect of non-pharmaceutical interventions to contain COVID-19 in China. Nature, May 4, 2020.

²³⁰ J. S. Weitz, et. al. Modeling shield immunity to reduce COVID-19 epidemic spread. Nature Med, May 7 (online), 2020.

紹介される。最初の英国の5日間で、利用者は160万人（平均年齢41歳，19-90歳，75%が女性）となった。3月27日までに症状を報告した265,851人の中で、最も多かった症状は疲労感と咳で、次いで、下痢，熱，無嗅覚で、息切れは稀だった。COVID-19が疑われる症状のあった人の中でPCR検査を受けたと報告したのは0.4%（1,176）だけだった。一般には咳と疲労感の一方又は両方により検査を受けた人が多かったが、それらは、陽性結果の感受性が特に高いわけではなかった。同様に、下痢だけが症状で、他の症状が無い人に陽性者は居なかった。咳と疲労感と少なくとももう1つの症状がある人が、陽性者の中で、陰性者に比べ多かった。特に、無嗅覚は、熱よりも陽性の感受性が高い症状だった。熱だけでは特に鑑別性あるわけではなかったが、他の症状もあると、陽性の頻度が高くなった。これらのことから、複合的な、或いは3つ以上の症状がある人が優先的に検査を受けるべきだと考えられたが、これらのうち20%は検査を受けていなかった。

これらの所見に基づき、症状に基づく加重予測モデルを開発したところ、COVID-19を予測させる症状を報告していた利用者が居た地域では、5-7日目に公的に報告されるCOVID-19確定例の増加が認められ、逆に、予測させる症状の報告が減った場合には、数日後の確定例の減少が認められた²³¹。

☆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²³²。

○ドイツの研究者は、感染抑制や緩和の政策判断に役立つCOVID-19の短期的な予測モデルを構築した。確立している疫学モデルとベイズ推論を組み合わせ、時間に依拠する新たな感染の実効成長率を解析した。COVID-19のドイツでの感染に焦点を当て、公的に明らかにされた介入策と時間的に良好に相関する実効成長率の変化点を検出した。それによって介入策の効果を定量化し、該当する変化点を将来のシナリオと症例数に組み込むことが出来た²³³。

²³¹ D. A. Drew, et. al. Rapid implementation of mobile technology for real-time epidemiology of COVID-19. Science, My 5 (first release), 2020.

²³² Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nature Med, May 11, 2020.

²³³ J. Dehning, et. al. Inferring change points in the spread of COVID-19 reveals the effectiveness of interventions. Science, May 15 (first release), 2020.

(5) その他

☆中国の COVID-19 報告例と移動データ、メタ人口モデルとベイズ推計を用いた研究では、1月23日の旅行禁止以前の86% (95%CI : 82-90) の感染は報告されていないと推計された。一人当たりの推計では、報告されていない感染の感染率は報告されている感染の55% (46%-62%) であるが、母集団が大きいと、報告されていない感染は、報告例の79%の感染源であった²³⁴。

[SARS-CoV-2 の地理的拡大の速さと、ウイルスの封じ込めの難しさを裏付けている。]

☆英国の研究者は、1997年～2017年に公的診療データベース (CALIBER) に登録された30歳以上の個人の年齢、性、基礎疾患毎の1年生存率を計算して、SARS-CoV-2の流行による超過死亡を推計するモデルを作成した。population-based cohortにより、多様なシナリオ (複数の感染率や SARS-CoV-2の背景死亡率に対する相対リスクを仮定) でのCOVID-19による超過死亡を推計した。3,862,012人 (1,957,935 [50.7%] が女性、1,904,077人 [49.3%] が男性) がモデル作成に用いるデータ収集の対象となり、20%以上が高リスク者 (13.7%が70歳超、6.7%は70歳以下で少なくとも1つの基礎疾患) だった。高リスク者の1年生存率は4.46% (95%CI : 4.41-4.51) と計算された。年齢と基礎疾患の組み合わせによる背景リスクへの影響は、基礎疾患によって大きなバラツキがあった。SARS-CoV-2の感染を完全抑制するシナリオ (感染率0.001%) での英国全体での超過死亡は2人 (背景死亡率に対するCOVID-19による相対リスク [RR] 1.5の場合)、4人 (RR 2.0の場合)、7人 (RR 3.0の場合) と計算された。感染を緩和するシナリオ (感染率10%) では、それぞれ、18,347人 (RR 1.5)、36,749人 (RR 2.0)、73,498人 (RR 3.0) と計算された。何ら感染対策を行わないシナリオ (感染率80%) では、それぞれ、146,996人 (RR 1.5)、293,991人 (RR 2.0)、587,982人 (RR 3.0) と計算された²³⁵。

○北大の2月28日におけるCOVID-19確定例における、報告例の年齢と重症化率の非均一性から構成した統計モデルを用いた検討では、確認されている非重症例の割合は0.44 (95%CI : 0.37-0.50) で、報告例を上回る数の未確認の非重症例があると推計された²³⁶。

[本論文は査読前の preprint。]

²³⁴ R. Li, et. al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). Science, March 16, 2020.

²³⁵ 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.

²³⁶ R. Omori, et. al. Ascertain rate of novel coronavirus disease (COVID-19) in Japan. medRxiv preprint doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033183>

○COVID-19 の SARS-2-CoV-2 陽性の無症候者の割合を知るために、武漢から退避したチャーター機の日本人を調査した北大の研究では、全退避者（565 人）の内、11.2%（63）が症状有と考えられた。PCR 検査では、5 人の無症状者と 7 人の有症状者が COVID-19 陽性だった。ベイズ理論により、PCR 検査陽性の無症候者の割合は 41.6%（95%CI：16.7-66.7）と計算された²³⁷。

[本論文は査読前の preprint。]

○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²³⁸。

	Bronx	Brooklyn	Manhattan	Queens	Staten Island
人口／平方マイル	33,721	37,163	71,434	21,081	8,112
年齢（中央値）	34.4	35.4	37.6	39.2	40.1
65 歳以上人口（%）	12.8	13.9	16.5	15.7	16.2
黒人・アフリカ系（%）	38.3	33.5	16.9	19.9	11.5
世帯収入（中央値, USD）	38,476	61,220	85,066	69,320	82,166
貧困率（%）	27.4	19.0	15.5	11.5	11.4
学士以上の学歴（%）	20.7	38.9	61.4	33.5	34.3
急性病院数	7	14	16	9	2
病床数／10 万人	336	214	534	144	234
検査数／10 万人	4,599	2,970	2,844	3,800	5,603
入院患者数／10 万人	634	404	331	568	373
死亡者数／10 万人（PCR 確定例）	224 (173)	181 (132)	122 (91)	200 (154)	143 (117)

²³⁷ H. Nishiura, et. al. Estimation of asymptomatic ratio of novel coronavirus infection (COVID-19). medRxiv preprint: doi: <http://doi.org/10.1101/2020.02.03.20020248>

[武漢を出発して 14 日間（潜伏期の 95%信頼区間より長い）経過しているが、もし、無症状者の 1 人が後日発症するとすれば、33.3%（95%CI：8.3-58.3）となる。]

²³⁸ R. K. Wadhwa, Variation in COVID-19 hospitalizations and deaths across New York City boroughs. JAMA April 29 (online), 2020.

○3月1日から4月16日までのワシントン州の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²³⁹。

[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日から4月28日にかけての米国の4州(コロラド, ミネソタ, オハイオ, ヴァージニア)におけるCOVID-19の累積入院患者数と“stay-at-home”指令の関係を調査した研究では(潜伏期は4-5.1日と報道されており、最初の症状から入院までの期間の中央値は7日と認められるため、“stay-at-home”指令と入院率の関係は、12日後から明らかになると仮定している)、4週の全てで、“stay-at-home”指令の中央効果発生日までの累積入院患者数は、線形関数よりも指数関数に適合していたが(コロラド州で $R^2 = 0.973$ 対 0.695, ミネソタ州で0.965 対 0.865, オハイオ州で0.98 対 0.803, ヴァージニア州で0.994 対 0.775)、中央効果発生日以降は、累積入院患者数の伸びは指数関数から離れ、緩やかな伸びになり、その後、指数関数の95%からも外れた。例えば、ミネソタ州では、“stay-at-home”指令が3月28日に出されたが、中央効果発生日の5日後である4月13日には、指数関数で推計された累積入院患者数は988人だったが、実際には361人だった。また、ヴァージニア州では、中央効果発生日の5日後は、指数関数で推計された累積入院患者数は2335人だったが、実際には1048人だった²⁴⁰。

☆☆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

²³⁹ A. K. Randhawa, Changes in SARS-CoV-2 positive rate in outpatients in Seale and Washington State, March 1-April 16. JAMA May 8 (online), 2020.

²⁴⁰ S. Sen, et. al. Association of stay-at-home orders with COVID-19 hospitalization in 4 states. JAMA, May 27 (online), 2020.

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²⁴¹。

[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。]

²⁴¹ N. Krieger, et. al. Excess mortality in men and women in Massachusetts during the COVID-19 pandemic. *Laancet*, May 27 (online), 2020.

[2] 研究的意義において重要な情報

Evidence の格付けは、研究開発の進展や病態解明のための Evidence としての重要性・新規性等を総合的に勘案して、作成者の主観に基づき決定しています。

★★★抜きん出て重要な情報

★★非常に重要な情報

★知っておくべき重要な情報

◎とても参考になる情報

○参考になる情報

I. ウイルスの生態

★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²⁴²。

★★★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、アンジ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²⁴³。

★★★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、

²⁴² F. Wu, et. al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature, 569, 265-269, March 12, 2020. (online February 3, 2020)

²⁴³ P. Zhou, et. al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature, 579, 270-273, March 12, 2020. (online February 3, 2020)

[他の4人の患者のゲノム塩基配列も、相互に99.9%一致していた。受容体結合部位である Spike (S) タンパクをコードする遺伝子配列は、他のコロナウイルスのゲノム塩基配列と大きく違っており、RaTG13(93.1%)を除き、ゲノム塩基配列の一致は75%以下であった。SARS-CoV の S 遺伝子との主要な違いは、N 末端領域の3つの短い insertion と受容体結合領域の5つの key residue のうち4つの変化だった。]

[この研究では、SARS-CoV-2 が抗 SARS-CoV 馬抗体で中和されることを確認したが、抗 SARS-CoV ヒト抗体の交差活性については、確認を要するとしている。]

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²⁴⁴。

[被験者は、全て軽症の患者。ウイルスの分離には検体中に 10⁶ copies/ml 以上が必要。]

★★ 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。ナノボール直接 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²⁴⁵。

○中国南部の密輸市場におけるマレーザンコウ (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 の受容体結合領域と強い類似性を示していた²⁴⁶。

[マレーセンザンコウは、新型コロナウイルスの宿主の可能性があり、人畜共通感染症を予防するために生鮮市場から除去されるべきであると指摘している。]

★マレーセンザンコウから分離された或るコロナウイルス (Pangolin-CoV) では、SARS-CoV-2 の E, M, N, S 遺伝子と、それぞれ 100%, 98.6%, 97.8%, 90.7%のアミノ酸の同一性を認めた。特に、Pangolin-CoV の S タンパクの受容体結合領域は事実上 SARS-CoV-2 同一で、一つの重要でないアミノ酸が異なるだけだった。ゲノムの比較分析では SARS-CoV-2 は、Pangolin-CoV 様のウイルスと、コウモリの RaTG13 様のウイルスの組み換えから由

²⁴⁴ R. Wölfel, et. al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-19. Nature, 1 April (online), 2020.

²⁴⁵ D. Kim, et. al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. Cell, 181, May 14, 2020.

²⁴⁶ T. T.-Y. Lam, et. al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature, March 26, 2020.

来したと考えられた。Pangolin-CoV は、分析した 25 のマレーセンザンコウのうち、17 匹から検出された。感染したセンザンコウでは症状と組織学的な変化を認め、Pangolin-CoV に対する抗体は、SARS-CoV-2 の S タンパクに対しても反応した²⁴⁷。

[SARS-CoV-2 と極めて類似したコロナウイルスの分離は、頻繁に商いされるセンザンコウが SARS-CoV-2 の中間宿主として働く可能性を示唆しており、野生動物の交易が効果的に抑制されない限り、公衆衛生に対する将来の脅威を意味する。]

○コウモリの RmYN02 ウイルスは、全ゲノムで 93.3%, 1ab 遺伝子で 97.2%の核酸が SARS-CoV-2 と一致しており、報告されている中で最も SARS-CoV-2 近いウイルスである。しかし、RmYN02 は、SARS-CoV-2 と、受容体結合領域のシーケンスは 61.3%しか一致しておらず、ACE2 には結合しないと考えられた。重要なのは、RmYN02 は、SARS-CoV-2 と同様に、Spike タンパクの S1・S2 サブユニットの結合部に、複数のアミノ酸が挿入されているという特徴があり、そのような挿入が、動物のウイルスの中で自然に起こるということを実証している²⁴⁸。

[SARS-CoV-2 の S タンパクの S1 と S2 サブユニットの境界領域には、多塩基性（フーリン）の開裂があり、それが SARS-CoV-2 の特徴で、全ての SARS-CoV-2 に共通している。RmYN02 は、S1・S2 の境界領域に 3 つのアミノ酸残基（PAA）の挿入がある。両者の挿入は同一でなく独立して生じていると考えられるが、自然界で認められるということは、自然に発生し、組み換えが起こったものと考えられる。RmYN02 は、2019 年 5 月～10 月に中国のユナン州から集められた 227 のコウモリの検体のメタゲノム解析から同定された。]

◎オランダの研究者は、ヒト小腸のオルガノイドの中で、SARS-CoV と SARS-CoV-2 は速やかに小腸細胞に感染することを、共焦点顕微鏡と電子顕微鏡で確認した。続いて、感染性のあるウイルス粒子を強い力価で認めた。mRNA の解析では、ウイルスに対する反応の遺伝的プログラムの強い誘導を認めた²⁴⁹。

○ドイツの研究は、直腸の培養細胞と初代非転換直腸オルガノイドを用い、SARS-CoV-2 のヒト腸上皮細胞における生態を解析した。ヒト腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 の感染、複製、感染性ウイルス粒子の産生の全てを支えていた。特に、腸上皮細胞は、SARS-CoV-2 を伝搬するのに、最も良い培養モデルとなっていた。ウイルス感染はとても強い内因性の免疫応答

²⁴⁷ K. Xiao, et. al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. Nature, May 7 (online), 2020.

²⁴⁸ H. Zhou, et. al. A novel bat coronavirus closely related to SARS-CoV-2 contains natural insertions at the S1/S2 cleavage site of the spike protein. Current Biol, in press. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.05.023>

²⁴⁹ M. M. Lamers, et.al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science, May 1 (first release), 2020.

を誘導したが、そこではタイプⅢインターフェロンを介する応答が、タイプⅠインターフェロンに比べて、SARS-CoV-2 の複製と拡散の抑制に顕著に効果的だった²⁵⁰。

○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²⁵¹。

○ヒト ACE2 レセプターを発現させたトランスジェニック・マウスに SARS-CoV-2 を感染させた研究では、体重減少と肺でのウイルスの増殖が認められた。典型的な組織病理は著明なマクロファージとリンパ球の肺胞間質への浸潤を伴う間質性肺炎と、肺胞腔内への単球の蓄積だった。ウイルス抗原は、気管支上皮細胞、マクロファージ、肺胞上皮に認められた。これらの現象は、SARS-CoV-2 が感染した野生のマウスでは認められなかった²⁵²。

★米国の研究者は、リバーズ・ジェネティクス・システムを利用して、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、また、ルシフェラーゼ (luciferase) のレポーター・ウイルスを作製して SARS と COVID-19 の患者から集められた血清は、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。高感度 RNA *in situ* マッピングでは、ACE2 発現は鼻で最も多く、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²⁵³。

[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。]

²⁵⁰ M. L. Stanifer, et. al. Critical role of type III interferon in controlling SARS-CoV-2 infection, replication and spread in primary human intestinal epithelial cells. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.059667>

²⁵¹ J. Zhou, et. al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. Nature Med, May 13, 2020.

²⁵² L. Bao, The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. Nature, May 7 (online), 2020.

²⁵³ Y. J. Hou, et. al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. Cell, May 26 (online), 2020.

II. Spike タンパクと ACE2

★★★SARS-CoV-2 の受容体は、細胞膜タンパクである ACE2 であり、SARS-CoV-2 の Spike タンパクが ACE2 に結合した後、宿主側細胞膜のセリンタンパク分解酵素である TMPRESS2 で切断され、Spike タンパクが活性化されることにより、SARS-CoV-2 の外膜と宿主細胞が融合して SARS-CoV-2 が細胞内に侵入する²⁵⁴。

[既存の TMPRESS2 阻害剤が SARS-CoV-2 の感染を抑制出来る可能性があり、東大のナファモスタット（フサン）の臨床研究の基礎情報となっている。]

★SARS-CoV-2 の Spike 糖タンパクの受容体結合領域は、SARS-CoV の S1 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ルリン（furin）蛋白の開裂（cleavage）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²⁵⁵。

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクの3量体の多くの場合の状態は、3つの受容体結合領域のうち1つが上向きに回転して受容体に結合し易い立体配座となっている。SARS-CoV-2 の Spike タンパクの ACE2 への結合性は SARS-CoV の Spike タンパクより 10~20 倍高かった²⁵⁶。

²⁵⁴ 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.

[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。]

²⁵⁵ A. C. Walls, et. al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. Cell 180, 281-292, April 16, 2020.

[本研究では、SARS-CoV の S のマウスのポリクローナル抗体は、SARS-CoV-2 の細胞への進入を阻止したとしている]

²⁵⁶ D. Wrapp, et. al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science, 367, 1260-1263, 2020.

[SARS-CoV-2 の Spike タンパク（S）と SARS-CoV の S の構造は良く似ているが、SARS-CoV では down conformation をとった場合に、N 末端領域の近傍の protomer に対して強く圧縮するのに対し、SARS-CoV-2 では三量体の中心部へ向けて近づく方向性となる。SARS-CoV-2 は RaTG13 と 98%の塩基配列が同じであるが、S1/S2 境界部のフルリンの認識部位のアミノ酸残基の挿入（‘RRAR’（SARS-CoV-2）対‘R’（SARS-CoV））の他、29のアミノ酸残基の違いがあり、その内、17は受容体結合領域にある。

また、本研究では、GISAID（Global Initiative on Sharing All Influenza Data database）から 61 の SARS-CoV-2 の塩基配列を解析し、これらの中に、実質的 SARS-CoV-2 の Spike タンパクの構造と機能に実質的に影響を与えないと考えられる 9つのアミノ酸の代替しか起こっていないことを確認している。

更に、本研究では、SARS-CoV の受容体結合領域に対する 3つのモノクローナル抗体

★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²⁵⁷。

[B⁰AT1 は、ナトリウム依存性中性アミノ酸運搬タンパクであるが、ACE2 は、B⁰AT1 の膜交換機能の補助を行う。本研究の研究者は、ACE2 の全長は B⁰AT1 存在下で解明されると考えている。]

◎SARS-CoV-2 の Spike タンパクの受容体結合部位より遠方の、SARS-CoV からの変化の少ない抗原性認識部位 (epitope) に結合する SARS 患者の回復期血清から分離された中和抗体である CR3022 は、SARS-CoV-2 にもより弱い結合性で結合するが、CR3022 が epitope を認識するのは、Spike タンパクの 3 量体のうち少なくとも 2 つが、上向きの態勢でやや回転している必要がある²⁵⁸。

★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²⁵⁹。

(S230、m396、80R) が SARS-CoV-2 の受容体結合領域には結合しなかったと報告している。]

²⁵⁷ R. Yan, et. al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 367, 1444-1448, 2020.

[SARS-2-CoV-2 RBD と SARS-CoV RBD は類似していたが、その ACE との結合面 (interface) には、多くのアミノ酸配列の違いと構造変移が認められた。α1 鎖の N 末端では、SARS-CoV-2 RBD と SARS-CoV RBD では、ASN439/Arg426、Gln498/Tyr484、Asn501/Thr487 の違いがあり、また、最も顕著な違いは Lys417 と Val404 の違いだった。更に、結合面には Leu455/Tyr442、Phe456/Leu443、Phe486/Leu472、Gln493/Asn479、Asn501/Thr487 の、α1 鎖の C 末端には、Phe486/Leu472 の置き換えがあった。]

²⁵⁸ 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.

²⁵⁹ Q. Wang, et. al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 181, May 14, 2020.

[ACE2 の 24 のアミノ酸残基のうち 15 のアミノ酸は、SARS-CoV-2 の方が SARS-CoV より vdw 結合部位が多く、SARS-CoV-2 の C 末端の RBD の結合面 (interface) では、SARS-CoV RBD に比較して、ACE2 と直接作用するより多くのアミノ酸残基 (21 対 7) を持ち、それによって、より多くの vdw (ファン・デル・ワールス) 結合部位 (288 対 213) と水素結合部 (16 対 11) の作っており、結果として SARS-CoV-2 の C 末端の RBD は、SARS-CoV の RBD と比較して、より大きな結合面となっている。]

[本研究では、SARS-CoV の S タンパク結合体領域へのマウスのモノクローナル抗体及

★SARS-CoV-2 の受容体結合領域 (RBD : Receptor Biding Domain) は SARS-CoV の RBD に比較して、ACE2 と有意に強い結合性を持つ。両者のアミノ酸残基の違いにより、ACE2 と SARS-CoV-2 RBD の結合体は、より圧縮した構造となっており、また、結合面における 2 つの重要部位を安定させていた²⁶⁰。

★SARS-CoV-2 の Spike タンパクの受容体結合領域は、SARS-CoV と非常に似通った構造になっていて、僅かなアミノ酸残基の違いによる構造の違いが、SARS-CoV-2 の SARS-CoV と比較して、より強い結合性 (4.7nM 対 31nM) につながっていると考えられた²⁶¹。

★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²⁶²。

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。]

²⁶⁰ J. Shang, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature March 20 (online), 2020.

[SARS-CoV と他のコロナウイルスは、ACE2 の受容体結合部位 (RBM : receptor binding motif) に Pro-Pro-Ala の 3 残基領域を含むが、SARS-CoV-2 と RaTG13 は、Gly-Val/Gln-Gln/Thr-Gly の 4 塩基領域となっていて、この違いにより異なる構造となっている。そのため、SARS-CoV-2 では、RBD の Asn487 と Ala475 の水素結合が加わって結合部位がより圧縮した構造となり、Ala475 を含む RBM がより ACE2 に近くなっている。結果として、SARS-CoV-2 の RBD は ACE2 の N 末端螺旋とより多くの結合部位を作っている。また、SARS-CoV-2 では SARS-CoV に比較して、ACE2 結合面 (interface) の 2 つの重要部位 (hotspot) において、アミノ酸残基の違いによる構造変化で新たな水素結合を生じていて、安定性が増している。]

²⁶¹ J. Lan, et. al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature, March 30 (online), 2020.

[SARS-CoV-2 と SARS-CoV の RBD が ACE2 と作用するために共通して用いる 14 のアミノ酸部位のうち、8 つのアミノ酸残基は両者に共通であり、5 つは同様の生化学的特性を持つが異なる側鎖を持ち (Leu455/Tyr442、Phe456/Leu443、Phe486/Leu472、Gln493/Asn479、Asn501/Thr487)、残りの 1 つは Gln498/Tyr484 部位である。これら 6 つのアミノ酸残基の違いにより、SARS-CoV-2 と SARS-CoV の RBM のアミノ酸残基と ACE2 のアミノ酸残基との相互作用の違いが生じている。また、RBD 外でも、SARS-CoV-2 では固有の ACE2 と作用するアミノ酸残基 Lys417 があり、ACE2 の Asp30 と塩橋を作っているが、SARS-CoV ではこの部位は valine で、ACE2 との結合には関与していない。同様に、Lys417 により、SARS-CoV-2 の表面の静電位には、SARS-CoV には無い正電荷の部位の部位がある。これらの些細な違いが SARS-CoV-2 と SARS-CoV の ACE2 受容体に対する結合性の違いになっていると考えられた。

また、本研究では SARS-CoV-2 に交差活性を持たない抗 SARS-CoV モノクローナル抗体 (m396 と 80R) の抗原性認識部位 (epitope) と SARS-CoV-2 RBD の結晶構造を比較して、アミノ酸残基の違いを同定している。]

²⁶² Y. Watanabe, et. al. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. Science, May 4, 2020.

[SARS-CoV-2 の Spike 糖タンパクの遺伝子はプロトマー毎に 22 の N-結合型グリカンのシークオンをコードしており、タンパクの量み込みと免疫回避に役立っていると考えられる。近位のグリコシル化した部位による SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合部位の防御が、特に受容体結合領域が下向きの立体配座を採るときに認められた。グリカンによる受容体結合部位の防御はウイルスの多くに共通して認められ、N-結合型グリカンを用いて、糖タンパクで最も保存されていて傷つき易い可能性のある領域を偽装する選択圧力があるものと考えられる。]

★健常人の様々な組織の単一細胞 RNA シークエンス (scRNA-seq) データについて SARS-CoV-2 ウイルスの細胞侵入に関連した遺伝子の発現を検討したところ、ACE2 は全体的に低発現で、呼吸器、角膜、食道、回腸、大腸、肝臓、胆嚢、心臓、腎臓、精巣に発現を認めた。TMPRESS2 はより広い組織で高発現していて、ACE2 がウイルス侵入の律速因子と考えられた。両遺伝子は、呼吸器系統、角膜、食道、回腸、大腸、胆嚢、総胆管で発現していた。ACE2 は肺実質の肺胞 II 型上皮と呼吸器の多様な上皮細胞で発現していた。特に杯細胞と絨毛細胞で最も高い発現が認められた。各種のウイルスに関して、ウイルスの受容体や侵入関連の遺伝子とウイルスの感染性を検討したところ、遺伝子発現と基本再生産数は相関していた。ACE2 関連遺伝子の検討では、内因性の免疫や抗ウイルス免疫等の多数の免疫関連の遺伝子が過剰発現しており、鼻の杯細胞や絨毛細胞で顕著であった²⁶³。

[鼻の細胞はウイルスに対する感受性を減少させるように、これらの免疫関連遺伝子を発現させるよう条件付けられていると考え得る。]

★★ヒト、非ヒト霊長類、マウスの単一細胞 RNA シークエンスのデータを、健康体・病体を問わず活用して、ACE2 と TMPRESS が共に発現している細胞の所在を調べたところ、タイプ II の肺胞細胞と回腸の吸収機能を持つ腸上皮細胞、鼻の杯分泌細胞 (goblet secretory cell) に認められた。特に、ACE2⁺と ACE2⁻のタイプ II 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タイプ II 肺胞細胞では、インターフェロンで高発現する遺伝子やインターフェロンの効果に関連すると考えられる遺伝子も、有意に発現していた。ヒトの上気道の basal 上皮細胞 (幹細胞や前駆細胞) を各種インターフェロンで措置したところ、INF α_2 と INF γ (特に INF α_2) が ACE2 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る

²⁶³ 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.

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²⁶⁴。

III. 他のタンパク

★SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp または NSp12) は、ウイルスのポリメラーゼに共通しているポリメラーゼ中心部の構造を保っているが、N 末端に、新たに同定された β 螺旋領域を持っている²⁶⁵。

[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²⁶⁶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²⁶⁶。

²⁶⁴ C. G. K. Ziegler, et. al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is specific cell subsets across tissues. Cell, April 24 (online), 2020. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>

[本研究では、インターフェロンによる ACE2 の高発現は、マウスでは認められず、種差があるとしている。]

²⁶⁵ Y. Gao, et. al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. Science, April 10 (first release), 2020.

²⁶⁶ H. S. Hillen, et. al. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. Nature, May 21 (online), 2020.

[nsp12 の活性部の裂け目 (手に例えて、fingers と thumb のサブドメインの間) が RNA の第 1 回転と結合する。活性部位は、motif と呼ばれる 5 つの nsp12 の要素から構成された palm に当たるサブドメインにある。1 つの motif が RNA の 3' 端に結合し、D760 と D761 の 2 つのアミノ酸残基を内包することが、RNA 合成に必要である。他の finger にある motif が RNA 鋳型を位置付ける。nsp 8 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²⁶⁷。

[nsp7-nsp8 の 12 量体プライメラーゼ複合体が、nsp12-nsp7-nsp8 ポリメラーゼ複合体へと転換するモデルは、コロナウイルスの転写・複製を理解するために重要である。]

◎上海の研究者らは、**COVID19 ウイルスの複製・伝搬に必須のプロテアーゼである M 酵素の結晶構造を同定・解析**し、M 酵素を標的とする薬剤スクリーニング・システムを開発した。これを用いて 10000 以上の既存薬、薬剤候補、薬学的活性物質等を M 酵素阻害剤として検査した。6 剤の候補が見つかり、特に脳血管攣縮抑制薬として臨床開発が行われたエブセレンが良好な効果を示した²⁶⁸。

◎ドイツの研究者らは、SARS-CoV-2 の M タンパクを α -ケトアミド阻害剤との結合体の形で構造解析した。この構造を基に、SARS-CoV-2 の M タンパクに対する最も期待できる阻害剤の候補物質を開発した。薬理動態解析によって、吸入投与が、肺の明らかな反応性と適性があることが解った²⁶⁹。

◎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²⁷⁰。

²⁶⁷ Q. Wang, et. al. Structural basis for RNA replication by the SARS-CoV-2 polymerase. *Cell*, May 22 (online), 2020.

²⁶⁸ Z. Jin, et. al. Structure of M pro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature*, April 9 (online), 2020.

²⁶⁹ L. Zhang, et. al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, March 20 (first release), 2020.

²⁷⁰ W. Dai, et. al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science*, April 22 (first release), 2020.

IV. 医薬品開発

(1) 抗体医薬

★MERS-CoV の Spike タンパクと SARS-CoV-1 の Spike タンパクをリヤマに接種して、それぞれに対する高い結合性を持つ単ドメインの抗体 (VHHs) を分離すると (交差中和活性は認められず)、これらの抗体は、それぞれ、MERS-CoV と SARS-CoV-1 の擬似ウイルスを中和した。VHHs の標的抗原部位を調べるため、S1, 受容体結合領域 (RBD), N 末端領域 (NTD) への結合性を調べると、両ウイルスの S タンパクに特異的な VHHs は、RBD を認識していた。両ウイルスの VHH と RBD の結合の結晶構造をそれぞれ解析したところ、相補性決定領域 (CDR) の多くの接触の中で、CDR2 と CDR3 が大部分で、SARS-CoV-1 に対する VHH は ACE2 との結合部を阻害していた。また、VHHs は、水溶性の組み換え DPP4 及び ACE2 を含む実験系で、それぞれ、DPP4 及び ACE2 の阻害作用を示した。SARS-CoV-1 の VHH は、SARS-CoV-2 に対しても交差活性を示し、2つの VHH を融合させヒト IgG の Fc 領域を導入した化合物は、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを中和した²⁷¹。

○オランダの研究者らは、SARS-CoV-2 (及び SARS-CoV) の培養細胞への感染を中和するヒト型モノクローナル抗体 (47D11) を作製した。この抗体は、SARS-CoV-2 S1B の ACE2 への結合を阻害せず、受容体との結合 interface に干渉するのとは違った機序で中和活性を発揮するものと考えられた²⁷²。

[SARS-CoV-2 S1B 受容体結合ドメイン (アミノ酸残基 338-506) は、コア・ドメインと受容体結合サブドメイン (アミノ酸残基 438-498) から成っていて、サブドメインが螺旋状に出て受容体に直接作用する。多くの中和抗体は、この受容体結合サブドメインを標的にするが、コア・ドメインに比べて、このサブドメインの SARS-CoV と SARS-CoV-2 のアミノ酸の同一性は実質的に低い (86.3%対 46.7%)。SARS-CoV と SARS-CoV-2 に交差活性を

²⁷¹ D. Wrapp, et. al. Structural basis for potent neutralization of betacoronaviruses by single-domain camelid antibodies. Cell, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.031>

[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。]

²⁷² Chunyan W. et. al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. Nature Commun, May 4 (online), 2020.

[ヒト型の重鎖と軽鎖を持つキメラ免疫グロブリンを産生するトランスジェニック・マウスを SARS-CoV の S タンパクで免疫して出来たハイブリドーマの上澄から、SARS-CoV と SARS-CoV-2 の擬似ウイルスへの中和活性を持つ 47D11 を選び、その後、ヒト型の重鎖と軽鎖をヒト型の基盤に挿入する組み替えクローニングを行い、ヒト型に再転換している。]

持つ 47D11 は、より保存的な SARS-CoV-2 S1_B 受容体結合ドメインのコア・ドメインを標的にしていると考えられる。]

◎中国の研究者は、回復期の患者から、SARS-CoV-2 に対する 4 つのヒト由来モノクローナル抗体を分離した。全てウイルス中和活性を持っている。B38 と H4 は、ウイルスの S タンパクの受容体結合領域 (RBD) と受容体である ACE2 の間の結合を阻害する。競合試験では、両者の抗原決定基は、RBD の異なる部位にあり、将来の臨床応用において免疫回避を防ぐため、ウイルスを標的とした抗体のペアとなり得ると考えられた。マウスのモデルにおいて、これらの抗体は、感染した肺におけるウイルスの力価を減少させた。RBD-B38 複合体の構造解析では、抗原決定基の大部分のアミノ酸残基は、RBD-ACE 2 の結合部位 (interface) と重なっており、阻害効果と中和能の根拠が示された²⁷³。

◎スイスと米国の研究者は 2003 年に SARS-CoV に感染した患者の B 細胞から SARS-CoV-2 を認識する複数のモノクローナル抗体を同定した。そのうちの 1 つの S309 は、Spike の受容体結合領域に働くことによって、SARS-CoV-2 と SARS-CoV の擬似ウイルス及び正規の SARS-CoV-2 ウイルスを中和することが出来た。クライオ電顕と結合検査を用い、S309 は、sarbecovirus 亜属 (ベータコロナウイルスの亜属) で保存されているグリカン含有抗原決定基を認識しており、受容体結合とは競合しないことが分かった。S309 と他の抗体を混ぜることにより、中和活性の促進が認められており、ウイルス変異によって中和作用が回避する現象を抑制できると考えられた²⁷⁴。

◎中国では、COVID-19 の 60 人の回復者血清から、抗原の豊富な B 細胞の高処理単一細胞 RNA と VDJ 遺伝子のシーケンスを行うことにより、SARS-CoV-2 の中和抗体を同定した。8,558 の抗原結合 IgG1+クローンタイプから、14 の中和抗体を同定し、そのうちで最も効果があった BD-368-2 は、SARS-CoV-2 の擬似ウイルスと正規のウイルスに対して、それぞれ、IC₅₀ が 1.2 ng/mL, 15 ng/mL だった。BD-368-2 は、SARS-CoV-2 に感染した hACE2-トランスジェニック・マウスにおいて、強い治療と予防の効果を発揮した。中和抗体と Spike のエクト・ドメインの 3 量体の複合体のクライオ電顕構造では、抗体の抗原決定基は ACE2 の結合部と重なっていた。また、SARS-CoV-2 に対する中和抗体は、構造解析から予測された相補性決定領域 3_H (CDR3_H) の構造と、中和抗体の CDR3_H の類似性に基づいて選択することが出来た²⁷⁵。

²⁷³ 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.

²⁷⁴ D. Pinto, et. al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*, May 18 (online), 2020.

²⁷⁵ Y. Cao, et. al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell*, May 17

◎中国の研究者は、8人の SARS-CoV-2 感染患者に由来する B 細胞から 206 の SARS-CoV-2 Spike タンパクの受容体結合領域 (RBD) に特異的なモノクローナル抗体を同定した。抗 SARS-CoV-2 中和活性は、RBD 結合における ACE2 との競合力と相関していた。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²⁷⁶。

[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 つの特異的なモノクローナル抗体を同定した。CA1 と CB6 は、*in vitro* において SARS-CoV-2 に特異的な中和活性を示した。CB6 は、アカゲ猿において、予防・治療の両面で SARS-CoV-2 の感染を防いだ。構造解析では、CB6 は、SARS-CoV-2 受容体結合領域の ACE2 結合部位 (binding site) と重なった抗原決定基を認識しており、立体的障害と直接的な結合面とアミノ酸残基の競合 (interface-residue competition) の両方によってウイルスと受容体の相互作用を妨げていることが示された²⁷⁷。

(2) 新医薬品

★臨床グレードの組み替え型水溶性 ACE2 は、濃度依存的に SARS-CoV-2 の細胞への感染を抑制し、SARS-CoV-2 のヒト人工血管とヒト人工腎オルガノイドへの感染を阻止した²⁷⁸。

[組み換え型水溶性 ACE2 は、第 II 相までの探索的臨床研究で使われている。]

★スタンフォード大の研究では、CRISPER-Cas13 に基づき、SARS-CoV-2 のシーケンスと肺胞上皮中の活きたインフルエンザ A ウイルスの RNA を効果的に劣化させる方法を考案した。維持されたウイルス領域を標的とした CRISPER RNAs (crRNAs) を設計してスクリーニングし、SARS-CoV-2 を標的とした機能的な crRNAs を同定した。この方法は、呼吸器の上皮細胞の H1N1 インフルエンザ A ウイルスの量を有効に減少させた。生物情報学的解析では、あるグループの 6 つの crRNAs だけが、全コロナウイルスの 90%以上を標

(online), 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.25>

²⁷⁶ B. Ju, Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, May 26 (online), 2020.

²⁷⁷ R. Shi, et. al. A human neutralizing antibody targets the receptor binding site of SARS-CoV-2. *Nature*, May 26 (online), 2020.

²⁷⁸ V. Monteil, et. al. Inhibition of SARS-CoV2 infection in engineered human tissue using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*, in press.

https://www.cell.com/pb-assets/products/coronavirus/CELL_CELL-D-20-00739.pdf

的にすることが出来た²⁷⁹。

◎ヒトの細胞内の 29 の SARS-CoV-2 タンパクのうち、26 をクローニングし、タグ化し、発現させ、それぞれとヒトのタンパクとの物理的関係を、親和性純化質量分析 (AP-MS) を用いて検出し、332 の信頼性の高い SARS-CoV-2 タンパクとヒトタンパクの相互作用を同定した。これらのうち、69 の化合物 (29 の FDA 承認済み医薬品, 12 の治験中医薬品, 28 の前臨床化合物) によって標的とされる 66 の医薬品開発に応用できるヒトタンパクや宿主側因子を同定した。多様なウイルス検査でこれらの組み合わせをスクリーニングしたところ、2組の医薬品の組み合わせが抗ウイルス活性を示した。それらは、mRNA 転写の阻害剤とシグマ 1 とシグマ 2 受容体の調節因子と考えられている薬剤だった²⁸⁰。

○RNA アナログである β -D-N⁴-hydroxycytidine は、SARS-CoV-2 を含む多種のコロナウイルスに対する抗ウイルス活性を示し、[レムデシビルを含む他の核酸アナログへの耐性変異を生じているコロナウイルスへの強い効果](#)を持つ。EIDD-2801 (β -D-N⁴-hydroxycytidine-5'-isopropyl ester) の経口投与は、SARS-CoV と MERS-CoV に感染したマウスにおいて、肺機能を改善し、ウイルス量と体重低下を減少させた。MERS-CoV の *in Vitro* 及び *in vivo* における減少は、ウイルス側の変異頻度と相関しており、致死変異の機序が支持された²⁸¹。

[本論文は査読前の [preprint](#)。未だ基礎研究であるが、レムデシビル耐性ウイルスへの効果が期待される。]

(3) 既存薬

○レムデシビルとクロロキンの *in vitro* の研究では、レムデシビルは SARS-CoV-2 の細胞内侵入後に機能し、ヒト Vero E6 細胞に感染した SARS-CoV-2 の 90% 阻止は 1.76 μ M で、実験動物の生体内で到達する濃度と同様だった。また、クロロキンは SARS-CoV-2 の細胞内侵入時と侵入後に機能し、ヒト Vero E6 細胞に感染した SARS-CoV-2 の 90% 阻止は 6.90 μ M で、臨床上で到達している濃度だった²⁸²。

²⁷⁹ T. R. Abbott, Development of CRISPER as an antiviral strategy to combat SARS-CoV-2 and Influenza. Cell, in press. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.020>

²⁸⁰ D. E. Gordon, et. al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature, April 30 (online), 2020. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>

²⁸¹ T. P. Sheahan, et. al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 and multiple endemic, epidemic and bat coronavirus. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.997890>

²⁸² M. Wang, et. al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. Cell Res, February 4 (online), 2020.

○マカク猿を使って SARS-CoV-2 に対するレムデシビルの効果を調べた動物実験では、レムデシビル投与群（6匹）は、対照群（6匹）と反対に、呼吸器疾患の症状が無く、画像上での肺浸潤が少なかった。気管支肺の洗浄液のウイルス力価は、レムデシビル投与後 12 時間後から有意に減少した。7 日目の剖検において、レムデシビル投与群の肺のウイルス量は、対照群より有意に低く、肺の損傷が明らかに減っていた²⁸³。

[本論文は査読前の preprint。]

◎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²⁸⁴。

★宿主の炎症と MERS-CoV の増幅を阻害する両面の機能を持つステロイド化合物を、化学物質ライブラリーでスクリーニングした。吸入ステロイドであるシクレソニドは、培養細胞でのヒト・コロナウイルスの複製を阻害したが、RS ウイルスやインフルエンザウイルスの複製を阻害しなかった。SARS-CoV-2 の複製を阻害する効果のあるシクレソニドの濃度 (EC₉₀) は 6.3 μM だった。シクレソニド存在下の MERS-CoV の 11 代の連続的継代によって耐性変異が生じたが、それは、非構造タンパク (NSP) 15 にあるアミノ酸 (A25V) 1 残基の置換であることが、リバース・ジェネティクスによって同定された。この変異を持った組み替えウイルスも、シクレソニドの複製抑制に耐性だった。シクレソニドの効果はコロナウイルスに特異的で、MERS や COVID-19 患者の治療薬となり得る²⁸⁵。

[本論文は査読前の preprint。]

◎FDA 承認済みの駆虫薬であるイベルメクチンは、in vitro で SARS-CoV-2 感染後 2 時間培養した Vero-hSLAM 細胞において、単回投与で、48 時間後のウイルス RNA を 5,000 倍まで低下させた²⁸⁶。

²⁸³ B. M. Williamson, et. al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. bioRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>

[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。]

²⁸⁴ 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.

²⁸⁵ S. Matsuyama, et. al. The inhaled corticosteroid blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>

²⁸⁶ L. Caly, et. al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res, April 3 (online), 2020.

(4) ワクチン

◎北京のシノベック・バイオテック社は、SARS-CoV-2 に特異的な中和抗体をマウス、ラット、ヒト以外の霊長類で誘導する SARS-CoV-2 の不活性化ワクチンを探索的に開発した。産生された抗体は、10 の代表的な SARS-CoV-2 の系統を中和できた。3 μ g と 6 μ g の2つの異なる用量で、抗体依存性感染増強を起こすことなく、マカク猿を SARS-CoV-2 から、それぞれ部分的に、完全に守った。マカク猿の症状や血液・生化学データ、組織学的分析による評価からは安全性が示された²⁸⁷。

[シノベック・バイオテック社のワクチンは、3月に治験が始まっている。]

◎米国の研究者は、SARS-CoV-2 Spike (S) タンパクの異なる形態を発現する DNA ワクチン候補を開発し、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。ワクチン投与後、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²⁸⁸。

[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。]

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、タイプ I と III 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

²⁸⁷ Q. Gao, et. al. Rapid development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, May 6 (first release), 2020.

[中和抗体力価とウイルス量の関係は、擬似ウイルスに対する抗体力価と生ウイルスに対する抗体力価で検討しているが、生ウイルスの場合の鼻腔粘膜では、有意な関係とは認められていない ($p=0.1006$).]

²⁸⁸ J. Yu, et. al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*, May 20 (first release), 2020.

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²⁸⁹。

★イスラエルの研究者らは、Viral-Track という、ウイルス RNA を探すためにマッピングされていない単一細胞 RNA シークエンス・データを全体的に検索するコンピューター・システムを導入して、感染した細胞と近隣細胞を転写産物で分けし、ウイルスに誘導された発現を明らかにすることが可能になった。Viral-Track の感受性と特異性監視されていない態様での B 型肝炎ウイルスを含む、様々な感染モデルからウイルスを系統的に検出することで示した。Viral-Track を軽傷と重症の COVID-19 患者の気管支肺胞洗浄液の検体に適用したところ、重症患者で、軽症患者に比べ、ウイルスが免疫系に与える劇的な影響が明らかになった。予期されない SARS-CoV-2 とヒト・メタニューモ・ウイルスとの混合感染が認められ、主として単球での I 型インターフェロンのシグナリングを混乱させていることが明らかになった²⁹⁰。

◎SARS-CoV-2 は、Spike タンパクを通じた膜融合によって T リンパ球に感染する²⁹¹。

[多くの重症 COVID19 患者で T 細胞の減少し、減少の程度が大きい程、転帰が厳しいことが報告されている。本論文の研究者は、SARS-CoV-2 は、T 細胞に感染し、T 細胞の機能を破壊していると推測している。]

★米国の研究者は、上部・下部の呼吸器における高いウイルス量、液性・細胞性免疫応答、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。初感染のウイルス排除の後、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²⁹²。

²⁸⁹ D. Blanco-Mero, et. al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*, 181, May 26, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.26>

²⁹⁰ P. Bost, et. al. Host-viral infection maps reveal signature of severe COVID-19 patients. *Cell* May 7 (online), 2020. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.006>

²⁹¹ X. Wang, et. al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol*, April 7 (online), 2020.

²⁹² A. Chandrashekar, et. al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*, May 20 (first release), 2020.

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²⁹³。

★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²⁹⁴。

[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・シーケンスで 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%以上の体重減少を認めた3匹が6日目に死亡したが、10%以下の体重減少であった3匹は生き残った。**生き残ったマウスを21日後まで観察すると、100 TCID₅₀ の SARS-CoV-2 を 1:10～1:40 で中和する抗体**が認められた。再度、これら3匹と別の3匹の未感染マウスに SARS-CoV-2 を暴露すると、

²⁹³ V. J. Munster, et. al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Nature, May 12 (online), 2020.

²⁹⁴ S. F. Sia, et. al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. Nature May 14 (online), 2020.

未感染マウスの2匹は体重減少を起こして死亡したが、**生き残っていた3匹のマウスは再度生き残っており**、未感染マウスと比較して、肺のウイルス RNA 量は顕著に低く、肺の炎症所見も軽度だった²⁹⁵。

○北京の研究者らは、9ヶ月の BALB/c マウスの *in vivo* での選択により、マウスに順応した SARS-CoV-2 at passage 6 (MACSp6) という SARS-CoV-2 の系統を樹立した。MACSp6 は、月齢を問わず、野生の BALB/c マウスに効率的に感染し、中等度の肺炎と炎症反応を起こした。高い感染性は受容体結合領域の鍵となるアミノ酸残基 (N501Y) の代替のためと考えられた。この動物モデルを用いて、或る SARS-CoV-2 受容体結合領域サブユニットのワクチンの *in vivo* の効果を評価したところ、高い中和抗体の産生能を示し、MACSp6 に対する完全な防御が示された²⁹⁶。

[この動物モデルは、SARS-CoV-2 ワクチンの *in vivo* 防御効果を評価するために簡易で有効である。]

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²⁹⁷。

★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**

²⁹⁵ R.-D. Jiang, et. al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. Cell, May 21 (online), 2020.

²⁹⁶ H. Gu, et. al. Rapid adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice: Novel mouse model for vaccine efficacy. bioRxiv preprint doi: <http://doi.org/10.1101/2020.05.02.073411>

²⁹⁷ T. T. N. Thao, et. al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature, May 4 (online), 2020.

(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²⁹⁸。

[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]

²⁹⁸ D. Bojkova, et. al. Proteomics of SARS-CoV=2-infected host cells reveals therapy targets. Nature, May 14 (online), 2020.