

【COVID-19に関する一般的な質問に対する現時点での文献的考察】 v1.3 (2020/5/7)

感染症・結核学術部会

産業医科大学呼吸器内科 矢寺 和博、川波 敏則

長崎大学病院感染制御教育センター 泉川 公一

長崎大学呼吸器内科 迎 寛

(前回からの加筆・変更は赤字で表記しています。)

【一般的な内容】

✓ BCG ワクチンは有効か。

2020年4月11日のWHOのCOVID-19におけるBCG(Bacille Calmette-Guérin)ワクチン接種についてのレビューを更新し、3つのプレプリント(査読前にオンラインで投稿された原稿)について、BCGワクチンが使用されている国では、使用されていない国と比較してCOVID-19の症例が少なかったと報告されていることが記載されていますが、十分な証拠がないため、WHOとしてはCOVID-19の予防のためのBCGワクチン接種を推奨していません。なお、WHOは、結核の発生率が高い国または環境での新生児BCGワクチン接種を推奨し続けており、COVID-19についてはいくつかの臨床試験が進行中です。

WHO Scientific Brief Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. 4/12, 2020

[https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19)

また、日本ワクチン学会からは、以下の提言がなされています。

- 「新型コロナウイルスによる感染症に対してBCGワクチンが有効ではないか」という仮説は、いまだその真偽が科学的に確認されたものではなく、現時点では否定も肯定も、もちろん推奨もされない。
- BCGワクチン接種の効能・効果は「結核予防」であり、新型コロナウイルス感染症の発症および重症化の予防を目的とはしていない。また、主たる対象は乳幼児であり、高齢者への接種に関わる知見は十分とは言えない。
- 本来の適応と対象に合致しない接種が増大する結果、定期接種としての乳児へのBCGワクチンの安定供給が影響を受ける事態は避けなければならない。

2020年4月3日 日本ワクチン学会 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する
BCG ワクチンの効果に関する見解【2020.4.3 Ver.2】

<http://www.jsvac.jp/pdfs/kenkai.pdf>

✓ **喫煙と COVID-19 の関連は。**

喫煙歴と COVID-19 との関連については、現喫煙と既喫煙の影響に分けた報告はほとんどありませんが、2つのデータベース(PubMed、ScienceDirect)による5研究(すべて中国からの報告で41~1,099例を対象)を抽出した喫煙と COVID-19 の転帰(疾患重症度、人工呼吸管理、集中治療室(ICU)入室と死亡)との関係についての研究の文献の解析では、最も多数例での研究では、ICU入室、人工呼吸管理、死亡で喫煙者(現、既喫煙者含む)の割合が高く、非喫煙者と比較して、喫煙者が重篤な症状となる可能性は1.4倍(RR=1.4、95% CI: 0.98~2.00)であり、全体ではICU入室、人工呼吸管理、死亡は約2.4倍高かった(RR=2.4、95%CI: 1.43~4.04)ことが報告されています。

Vardavas CI, et al. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020 Mar 20.

また、未査読の論文ですが、2020年4月6日までの12の論文のメタアナリシスでは9,025例のCOVID-19患者のうち疾患の進行がみられたのは878例(9.7%)でしたが、495例(5.5%)に喫煙歴がありました。COVID-19の疾患進行における喫煙のORは2.25(95% CI 1.49-3.39, p=0.001)でした。さらに多変量解析での交絡因子の補正後の喫煙のCOVID-19の疾患進行におけるORは14.29(95% CI 1.58-25.0, p=0.018)でした。

Patanavanich R, et al. Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. medRxiv preprint

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20063669>. April 16, 2020.

✓ **SARS-CoV-2 による潜伏期感染があるのか。**

PCR検査陽性で本人が無症状の場合でも、胸部CTで既に肺炎の所見を有する場合もあるため、自覚症状のみで潜伏期とするかなど、潜伏期感染をどう定義するかにもよりますが、潜伏期の感染の可能性についての報告は少ないながら中国とドイツから報告されています^{1), 2)}。これらの報告は経過からの推測に過ぎないものの、潜伏期感染をきたす可能性は考慮する必要があることを示しています。

また、公表された論文や症例報告の 28 のデータセットを用いた 1 次症例 (infector) と 2 次症例 (infectee) の発症日の検討³⁾では、感染源の発症から 2 次感染者の発症までを意味する発症間隔 (serial interval) の中央値は 4.0 日 (95%信頼区間: 3.1~4.9 日)、高い確実性データのみでの検討では 4.6 日 (同: 3.5~5.9 日) と推計され、COVID-19 の発症間隔は SARS やこれまでの SARS の発症間隔を用いて報告されている COVID-19 の発症間隔 (発症間隔 7.5 日、95%信頼区間: 5.3 to 19 日)⁴⁾ よりも短い可能性が指摘されています。この結果からは、SARS-CoV-2 感染後の症状出現前の潜伏期に既に他者に伝播する割合が高く、2 次、3 次感染の伝播速度が速いため、接触者の追跡が困難なことが推測されます。

中国の鼻腔及び咽頭スワブの SARS-CoV-2 のウイルス量の検討⁵⁾では、発症直後により高いウイルス量が検出され、喉よりも鼻でより高いウイルス量であり、SARS でみられるものとは異なりインフルエンザと似ており、無症候性または最小限の症状の患者からの伝播の可能性を示唆しています。

対策としては、濃厚接触者については 14 日間の経過観察期間をおくことや、個々人が感染防御として手洗いやマスクの着用を含む咳エチケットの励行などの予防策を十分に行い、不急不要の外出や訪問を控え、換気の悪い密集した屋内を避けることが重要であると考えられます。

¹⁾ Yu P, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis*, 2020 Feb 18, (doi:10.1093/infdis/jiaa077)

(中国からの報告で、ある家族 4 人に関して、持病で動けない 88 歳の患者 (患者 1) を武漢から無症状の夫婦 (患者 2、3) が訪問し、その 5 日後に患者 1、2 が発熱し、その 8 日後に患者 3 と、患者 1 の家族で寝食を共にしていた患者 4 が発熱し、全員から SARS-CoV-2 が検出されました。患者 1 は発症前少なくとも 14 日間の外出はなく、患者 2、3 (無症状) からの潜伏期感染の可能性が疑われました。)

²⁾ Rothe C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany *N Engl J Med*, 2020 Mar 5;382(10):970-971.

(ドイツからの報告で、COVID-19 に罹患したアジアからのビジネスマンが無症候時にドイツでビジネスマン 2 名 (患者 1、2) と接触し、その 3 日後に患者 1、2 が COVID-19 を発症し、無症状時の患者 1 に接触した患者 3 と患者 4 もその 2 日後に COVID-19 を発症したことから、潜伏期感染の可能性が疑われました。)

³⁾ Nishiura H, et al. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J*

Infect Dis 2020.

(<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>)

⁴⁾ E Li Q, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med Jan 29, 2020.

(DOI: 10.1056/NEJMoa2001316)

⁵⁾ Zou L, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med 2020 Feb 19.

(doi: 10.1056/NEJMc2001737)

✓ **武漢株と日本株とでは変異や病原性の違いなどはないのか。**

現在、L 亜型と S 亜型の 2 種類があることが報告されています⁶⁾。我が国では S 亜型が多いのではないかと推測されています。この2つの亜型はそれぞれ別の感染として成立する可能性も言われています。また、再感染例がこの2つの亜種で起こる可能性と、再感染ではなく、検査の検体採取による差で偽陰性となる場合、PCR 検査のピットフォールなども考えられます。

また、世界的な SARS-CoV-2 ウイルスの感染拡大に伴う遺伝子変異の追跡及びリアルタイムでの系統樹作成・系統解析が行われており、新たな情報が得られています⁷⁾。

⁶⁾ Xiaolu Tang, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. National Science Review, nwaa036, Mar 3, 2020.

(<https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>) (中国の英字科学誌「国家科学評論」)

(103 個の SARS-CoV-2 ゲノムの集団の遺伝分析により、これらのウイルスは 2 つの主要な型(L および S)に進化し、現在までに配列決定されたウイルス株全体でほぼ完全な連鎖を示す 2 つの異なる SNP によって明確に定義されていることが示され、L 型 (~70%) は S 型 (~30%) よりも多く、S 型は先祖型と判明しました。L 型は武漢におけるアウトブレイク発生の初期段階でより一般的でした。その後、2020 年 1 月初旬以降減少している一方、進化的に古く攻撃性の低い S 型は、選択圧が比較的に弱いこと、相対的に頻度が増加した可能性があります。)

⁷⁾ <https://nextstrain.org>

✓ **無症状、PCR 検査陽性感染者はどの程度の感染力を有するのか。**

無症候性ウイルス保有者(感染者)からの感染(潜伏期感染)を疑わせる報告はいくつか存在し^{1), 2)}、無症候性でも胸部画像評価で肺炎像を伴うウイルス感染者の報告^{8), 9)}もみられます。無症候期での上気道のウイルス量は症候性患者と同等との報告もあり⁵⁾、潜伏期感染の可能性が疑われます。また、SARS-CoV-2 感染後の症状出現前の潜伏期に既に他者に伝播する割合が高く、2次、3次感染の伝播速度が速い可能性も報告されており³⁾、無症状陽性感染者の感染力については未だ不明な部分が多いものの、症候の有無に関わらず同等に感染リスクを有する可能性があると考えて、感染防御策を行う必要があると考えられます。

⁸⁾ 北島 平太ほか. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)無症状病原体保有者3例の報告.
(http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200304.pdf)

⁹⁾ Chan JFW, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet Feb 15, 2020. 395(10223):514-523.

✓ 感染性は高いのか。

感染性(基本再生産数 R_0 、一人の感染患者が罹患中に何人の未感染者に感染させるか)については接触環境や接触時間に大きく左右されますが、基本再生産数(R_0)は1.4-6.49(中央値 2.79)と報告され、SARS-CoV よりも高いとされています¹⁰⁾。インフルエンザと異なる点は、SARS-CoV-2 の環境中における生存や感染性がかなり長い(SARS-CoV では数日から長い報告では9日までがあります¹¹⁾)と考えられ、接触感染も起こりやすいことも予想されています。また、終息については、わが国ではこれから検査の拡大が行われる予定であり、検査対象者が一旦拡大された後の感染者数とその推移をみる必要があります。

¹⁰⁾ Liu Y, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. J Travel Med. 2020.
(<https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>)

¹¹⁾ Kampf G, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020, 104, 246-251.
(<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>)

✓ **無症候性 SARS-CoV-2 陽性者はどれくらいで陰性化するのか。**

クルーズ船での PCR 検査で感染が確認された無症状 SARS-CoV-2 病原体保有者とその濃厚接触者のうち、施設入所後 96 時間以内に PCR 陽性が確認された者の中で経過観察が可能であった 90 名の検討¹²⁾では、約 48 時間の間隔で鼻咽頭ぬぐい液を採取し、連続して 2 回の PCR 陰性が確認されるまで PCR 検査を行われました。初回陽性 PCR の検体採取日を 0 日目とすると、2 回連続で PCR 陰性が確認されるまでに要した日数(陰性が確認された 2 回の検体採取日のうち、1 回目の採取日を陰性確認日と定義)は中央値で 9 日(四分位範囲 6-11 日、範囲 3-20 日)でした。また、90%が陰性化に 6 日以上を要し、20%が 1 回陰性確認後に再度陽性となり、12%が 2 回連続陰性確認までに 15 日間を要し、最長では 20 日間かかりました。本検討では 6 日目までに PCR 陰性化した無症状病原体保有者は 36%に留まったことから、陰性確認検査を行う場合の初回検査は初回陽性 PCR の検体採取日から 6 日目以降に行い、これが陽性である場合はさらに 48 時間後に再検することが適切である可能性や、市中感染例などで濃厚接触後に迅速に PCR 検査が行われ陽性だった場合の陰性化には更に日数を要する可能性があることなどが指摘されています。

¹²⁾ 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 SARS-CoV-2 無症状病原体保有者の PCR 陰性化状況」
(http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200313.pdf)

✓ **SARS-CoV-2 の PCR 検査はどれくらいで陽性や陰性となるのか**

中国からの 301 名の軽度、中等度の COVID-19 患者(年齢中央値 58 歳、10~92 歳、男性 51.2%)の上気道のスワブの PCR の結果について、症状発現から入院までの中央値 9 日(IQR、7~12 日、範囲、0~31 日)であり、55 例(18.3%)は退院し、246 例(81.7%)はまだ入院中でした。発症から初回 RT-PCR までの中央値は 8 日(IQR、5~12、範囲、0~32 日)で、最後の追跡調査では 85 例(28.2%)が依然として PCR 陽性でした。症状発現から PCR 陽性までの中央値は 16 日(IQR、10~23、範囲、0~42 日、n=301)、症状発現から PCR 陰性となるまでの中央値は 20 日(IQR、17~24、範囲、7~44 日、n=216)で、PCR 陽性率は 0~7 日目(97.9%)で最も高く、8~14 日目で 68.8%、15~21 日目で 36.3%、22~28 日目で 30.0%、>28 日目で 26.3%であり、最終 PCR 検査までの中央値は 24 日(IQR、20-28 日; 範囲、9-48 日)でした。また、>65 歳では 65 歳以下と比較すると最初の PCR 陽性までの期間の中央値(18 vs 14 日)及び PCR 陰性

化までの期間の中央値(22 vs 19 日)がともに有意に長い結果でした。さらに、最初の 2 回の PCR が陰性で 3 回目で陽性となった症例が 70/301 例(23.3%)でした。

Tang Xiao, et al. Dynamic Profile of RT-PCR Findings from 301 COVID-19 Patients in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet Infect Dis*, 2020 [preprint]
<https://ssrn.com/abstract=3548769>

✓ **Ⅱ型肺胞上皮細胞に SARS-CoV-2 のレセプターがあるのか。**

ACE2(Angiotensin converting enzyme 2)という受容体に結合することが報告されており、Ⅱ型肺胞上皮にも ACE2 は存在するため、SARS-CoV-2 がⅡ型肺胞上皮に結合して感染することが推測されています¹³⁾。

¹³⁾ Del Rio C, et al. COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic *JAMA*. Feb 28, 2020.
(doi:10.1001/jama.2020.3072)

✓ **SARS-CoV-2 とインターフェロンの関係は。**

SARS-CoV-2 はヒトの細胞表面の ACE2 に結合して感染しますが、通常はウイルス感染に対して抑制的に働くと考えられるインターフェロン- α 、- γ が感染細胞の周辺の細胞の ACE2 を増加させることにより SARS-CoV-2 がさらに感染しやすくなることが報告されています。このため、COVID-19 の治療に用いられることのあるインターフェロン投与については慎重な検討が必要と考察されています。また、SARS-CoV-2 の細胞への感染には S タンパク質プライミングにセリンプロテアーゼ TMPRSS2 が重要な役割を担っており、鼻粘膜における粘液産生性の杯細胞、肺におけるⅡ型肺胞上皮細胞、小腸における吸収上皮細胞などで ACE2 と TMPRSS2 が産生されて SARS-CoV-2 が感染しやすいと考えられ、TMPRSS2 阻害剤の有効性が期待されているとあります。

Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271–280.e8, 16 April 2020,
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

✓ **COVID-19 の流行が終息するまでにどのくらいの期間がかかるのか。**

流行の終息については、現時点(2020 年 5 月 7 日)で世界中で感染者や死亡者の増

加傾向が顕著にみられることと、ウイルスの伝搬性の強さに加えて、接触環境や接触時間の制限などの封じ込め対策がどのように施行されたかを考慮することが必要であり、現段階ではまだ分かりません。なお、参考になるかどうかは不明ですが、SARS では、2002 年 11 月に確認され、2003 年 3-4 月にピークを迎え、同年 7 月に終息宣言（最初のウイルス確認から 8 ヶ月）となった経緯があります。

✓ **COVID-19 は再発の可能性はあるのか。**

中国広東省疾病センターでは退院患者の 14%に再陽性患者がみられたと報告されています。また、日本でも一旦ウイルス核酸検出の陰性化がみられた後に再度、検査が陽性となる事例が発生しています。ウイルスの陰転化後の再検出は、新たな再感染、ウイルスの再燃、ステロイドなどの治療の影響、検体採取や検査時の問題、などのいくつかの可能性が考えられます¹⁴⁾。患者の体内のウイルスが1度減少して陰性になった後、再び増殖して陽性になった可能性もありますが、正確にはまだ分かっていません。また、検体採取時のばらつきや、検体採取後の検体の取り扱いによる偽陰性の可能性も考慮する必要があります。現時点(2020 年 5 月 7 日)で陰性化後に再度陽性になった人が他の人に感染させた事例は確認されていないようです。

いずれにせよ、一度陰性になった患者でも嚴重に経過観察をする必要があると考えられます。

¹⁴⁾ Zhou L, et al. Cause analysis and treatment strategies of "recurrence" with novel coronavirus pneumonia (covid-19) patients after discharge from hospital Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Mar 2, 2020. 43(0): E028.
(doi: 10.3760/cmaj.cn112147-20200229-00219.) (中国語)

✓ **SARS-CoV-2 感染後に抗体ができると再感染はしないのか。**

未査読の論文ではありますが、4 匹のアカゲザルによる SARS-CoV-2 気管内注入感染モデルでは、初回感染後に肺炎などの臨床症状を示して特異抗体の陽性が確認されました。臨床所見が改善した初回感染から 28 日目に半数(2 匹)に SARS-CoV-2 を再曝露しましたが、再感染曝露後 5 日目では鼻咽頭スワブなどのすべての主要組織でのウイルス複製はなく、ウイルス学、放射線学及び病理学的に COVID-19 の再発を認めませんでした。

Bao L, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1.full.pdf>

【臨床症状に関して】

✓ SARS-CoV-2 による感染の初期症状は。

日本医師会の「新型コロナウイルス感染症 外来診療ガイド」(2020年4月30日、第1版)では、「典型的な初発症状はないが、発熱、乾性咳嗽、頭痛、筋肉痛、悪心(嘔吐なし)が比較的多くみられる症状で、強い嗅覚・味覚障害、倦怠感、下痢、などを伴うこともある」と記載されています。

突発的な嗅覚障害 (isolated sudden onset anosmia; ISOA) や無嗅覚症および味覚異常が COVID-19 感染に関連する特有の症状であるという報告が増えており、英国鼻学会と ENT UK は、ドイツでは 2/3 以上で無嗅覚症が報告され、検査がより広く行われている韓国では、COVID-19 陽性と判定された患者の 30% が無嗅覚症と報告されているとし、無嗅覚症で他の症状のない成人の 7 日間の自己隔離を提案しています。

Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection.

<https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20smell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf>)。

また、イタリアからの報告では、202 名の COVID-19 患者の中で嗅覚または味覚の変化があったのは 130 人 (64.4%) であり、女性 (72.4%) が男性 (55.7%) よりも有意に多く、45 人 (34.6%) も鼻詰まりを報告しました。嗅覚または味覚の変化したタイミングは、24 人 (11.9%) が他の症状の前に、46 人 (22.8%) が同時に、54 人 (26.7%) が他の症状の後に発生し、嗅覚または味覚の変化が唯一の症状だったのは 6 人 (3.0%) でした。

Spinato G, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. JAMA. April 22, 2020.

doi:10.1001/jama.2020.6771

別のイタリアからの報告でも、嗅覚もしくは味覚障害を訴えた患者は 20/59 例 (33.9%) で、ともに認められた症例は 11/59 例 (18.6%)、嗅覚障害のみは 3/59 (5.1%) 例、味覚障害のみは 6/59 例 (10.2%) とあります。

Giacomelli A, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. Clinical

下痢や嘔吐などの消化器症状については、2020年3月29日のReviewによると、消化器症状の発生率は全体で3~79%、食欲不振39.9~50.2%、下痢2~49.5%(平均持続期間 4.1 ± 2.5 日)、嘔吐3.6~66.7%、悪心1~29.4%、腹痛2.2~6.0%、消化管出血4~13.7%でした。また、重症患者の胃腸症状の割合は非重症患者と比較して重症患者で高かった(拒食症66.7 vs 30.4%、腹痛8.3 vs 0%)。また、ACE2は消化管上皮細胞に発現しており、糞便のSARS-CoV-2の検出は呼吸器検体と同程度であり、糞便のSARS-CoV-2のPCR陽性は喀痰PCR陽性よりも2~5日遅れ、23~82%の患者で喀痰PCR陰性後も糞便PCR陽性は1~11日間持続し、COVID-19患者の糞便からの感染の可能性についても言及されています。

Tian Y, et al. Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 May;51(9):843-851. Epub 2020 Mar 31. doi: 10.1111/apt.15731.

- ✓ 若年層の重症例では基礎疾患や特異的な検査値、生活習慣等の特徴的な患者背景はあるのか。

中国からのCOVID-19のICU入室重症肺炎患者52名についての報告では¹⁵⁾、50歳未満が12名(23%)、40歳未満が6名(11.5%)であり、50歳未満の死亡者は3名(25%)でしたが、40歳未満の死亡者はいませんでした。また、別の中国からの報告では、COVID-19患者のうち肺炎をきたした44,672例中死亡例は1,023例であり、肺炎罹患患者における年齢別の割合と死亡総数に対する割合は、10歳未満0.9%(死亡総数に対する割合0.1%)、10-20歳1.2%(死亡例0.7%)、20-30歳8.1%(死亡例0.7%)、30-40歳17.0%(死亡例1.8%)、40-50歳19.2%(死亡例3.7%)、50-60歳22.4%(死亡例12.7%)、60-70歳19.2%(死亡例30.2%)、70-80歳8.8%(死亡例30.5%)、80-90歳2.9%、90歳以上0.3%で80歳以上の死亡例は20.3%でした¹⁶⁾。

また、中国からの報告では、入院時の鼻咽頭スワブにおけるSARS-CoV-2のウイルス量とクリアランスが重症化や予後の指標になる可能性が報告されています¹⁷⁾。

さらに、中国の191例のCOVID-19入院患者を対象とした死亡における多変数ロジスティック回帰モデルでは、高齢になるほど院内死亡のリスク上昇を示しました。また、入院時の高いSOFAスコア及びD-dimer $>1 \mu\text{g/mL}$ は死亡のリスク因子でした。ウイルス排出の期間は8~37日間であり、生存例での中央値は20日でしたが、非生存例では死亡まで検出されました。非生存者では、高感度心臓トロポニンIは発症後16日目か

ら急速に増加しましたが、LDH は初期には生存者と非生存者ともに増加しましたが、生存者では 13 日目から減少しました。

若年層の重症例は相対的には少ないと考えられるものの、十分な注意が必要です。

¹⁵⁾ Yang X, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med Feb 24, 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5

¹⁶⁾ The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 41(2), 145-151, Feb 17, 2020. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0254-6450.2020.02.003 (中国語)

¹⁷⁾ Liu Y, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Mar 19, 2020. ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2))

¹⁸⁾ Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Mar 11, 2020. (DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3))

✓ SARS-CoV-2 による心血管病変はあるのか。

心電図上の ST 上昇がみられたニューヨークの COVID-19 患者 18 人の患者についての報告では、14 人(78%)中 5 人(36%)では左室駆出率は正常で、そのうち 1 人(20%)では局所的壁運動異常がみられました。また、8 人(57%)は左室駆出率減少があり、そのうち 5 人(62%)には局所的壁運動異常がみられました。びまん性 ST 上昇を伴う 4 人(22%)中 3 人(75%)の左心室駆出率及び壁運動は正常であり、1 人では全体的な運動低下がみられ、左心室駆出率は 10%でした。9 人(50%)が冠動脈造影を受け、これらのうち 6 人(67%)は閉塞性冠動脈疾患があり、5 人(56%)が経皮的冠動脈インターベンションを受けました。心筋梗塞と臨床診断された 8 人(44%)では非冠動脈心筋損傷の 10 人(56%)よりもトロポニンおよび d-ダイマーレベルの中央値は高く、13 人(心筋梗塞 4 人、非冠動脈心筋損傷 9 人)(72%)が院内死亡しました。18 人全員で D-ダイマーが上昇しており、Covid-19 における心筋障害は、プラーク破裂、サイトカインストーム、低酸素障害、冠攣縮、微小血栓、直接的内皮障害や血管障害をきたしている可能性が指摘されており、磁気共鳴画像法での心筋間質性浮腫も報告されています。

Bangalore S, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series. N Engl J Med, April 17, 2020.
DOI: 10.1056/NEJMc2009020

また、中国からの報告では、COVID-19 患者の 12%が急性劇症心筋炎を発症したことが報告されています。

Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. Epub 2020 Jan 24.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

✓ **透析患者では重症化しやすいのか。**

日本透析医会、日本透析医学会からは、2020年5月1日時点で全国で70人の透析患者が新型コロナウイルスに感染し、6人が死亡しており(8.6%)、感染した透析患者は死亡リスクが高いことが報告されています。また、同報告は透析治療の特殊性から院内クラスターが発生しやすいと考えられ、透析患者は無症状や軽症でも入院させるよう求めています。

[https://www.jsdt.or.jp/tools/file/download.cgi/2409/透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数\(2020年5月1日\).pdf](https://www.jsdt.or.jp/tools/file/download.cgi/2409/透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者数(2020年5月1日).pdf)

✓ **高齢層の軽症または重症例では高血圧や糖尿病等の基礎疾患などの共通する患者背景があるのか。**

年齢層別の重症化因子に関する解析は行われていませんが、COVID-19による非ICU患者と比較して、ICU入室患者では年齢、高血圧、心血管系障害、脳血管障害、糖尿病といった基礎疾患を有することが多いことが報告されています¹⁹⁾。

¹⁹⁾ Wang D, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Feb 7.
doi: 10.1001/jama.2020.1585

✓ **基礎疾患がある方や高齢者に対しては二次性の細菌性肺炎を予防する観点から肺炎球菌ワクチンの接種は意味があるのか。**

インフルエンザ後に続発する細菌性肺炎の約半数が肺炎球菌とされており、COVID-19 では高齢者の死亡率が高くなる傾向があるため、肺炎球菌ワクチンの接種は意味がある可能性があります。COVID-19 においては、これまでの報告では軽快例と重症化例があり、重症化の原因としての続発性細菌性肺炎の関与については、中国からの 41 例の報告²⁰⁾では、41 例全例に肺炎がみられ、菌種などの詳細についての記載はないものの、二次感染が 10%であったことが報告されています。高齢者や基礎疾患を有する患者などの重症化の臨床背景を有する患者では、一般的にワクチン接種が推奨されています。

²⁰⁾ Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

(2020 年 1 月 2 日までに COVID-19 と診断された 41 人に関する報告で、73%が男性、32%に持病があり(糖尿病 20%、高血圧 15%、心血管疾患 15%など)、年齢の中央値は 49.0 歳(四分位範囲 41-58 歳)、66%に華南海鮮市場への何らかの接触があり、41 人全員に肺炎がみられた。合併症として急性呼吸促迫症候群 29%、ウイルス血症 15%、急性心障害 12%、二次感染 10%(菌種などの詳細は記載なし)などがみられた。32%が集中治療室に入室し、15%が死亡した。)

✓ **肺炎はレントゲンを撮らないとわからないのか。また、聴診で所見はあるのか。**

わが国からの報告の多くでは病初期には肺雑音が聴取されないケースが多く、基本的には胸部レントゲン写真や胸部 CT による確認が必要と考えられます。発熱や咳嗽などのない無症候性感染者でも胸部 CT で陰影を認められるという報告があります^{4), 5)}。聴診所見については、純粋なウイルス性肺炎のみでは聴診所見に乏しい可能性が高いと考えられますが、二次的な病変をきたしている場合などでは coarse crackles や fine crackles が聴取される場合もあるようです。

✓ **咳嗽のない、発熱だけの患者さんもいるのか。また、37.5°C以上の発熱がなくても、感染力があるのか。**

どの段階かにもよりますが、発熱に関しては、中国からの報告では、入院の時点での発熱者は半数程度であり、その後 9 割くらいまで発熱者が発生することが分かっており、咳嗽は入院時には 7 割近くの患者さんに認めました²¹⁾。また、発熱とは関係なく、場

合によっては無症状者でも感染力を有するとされています。肺炎はレントゲン、もしくは胸部 CT での確認が正確ですが、病初期には肺炎像がなく、入院後に確認される例もあり、個々の患者さんの病状や病気の時期にもよります。

²¹⁾ Guan WJ, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020, published on Feb 28, 2020, last updated on Mar 6, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

【検査関連】

✓ 各種臨床検体ごとの SARS-CoV-2 の検出率は。

中国からのオープンリーディングフレーム 1ab 遺伝子をターゲットとするリアルタイム RT-PCR による SARS-CoV-2 の検出の報告では、SARS-CoV-2 の陽性率は気管支肺胞洗浄液 (14/15; 93%) を示し、続いて痰 (72/104; 72%)、鼻腔スワブ (5/8; 63%)、気管支鏡による肺生検 (6/13; 46%)、咽頭スワブ (126/398; 32%)、糞便 (44/153; 29%)、血液 (3/307; 1%)、尿 (0/72; 0%) でした。

Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens

Wang W, et al. JAMA

doi: 10.1001/jama.2020.3786.

また、未査読の論文ですが、中国からの報告では咽頭、鼻腔、喀痰、BALF のそれぞれの検体ごとの PCR での SARS-CoV-2 の陽性率を検討しており、咽頭 < 鼻腔 < 喀痰 < BALF の順で陽性率が高かったことが報告されています。さらに、BALF については中国のガイドラインにおける軽症 (= 肺病変なし) でなければ (肺病変があれば) 陽性率は 88.5% (23/26)、(発症後 1~2 週間であれば 100%; 12/12) であり、下気道検体での SARS-CoV-2 の陽性率が高いことが示されています。

Yang Y, et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections.

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493>

新型コロナウイルス肺炎診療方案 (试行第五版修正版) (中国語)

<http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020->

✓ PCR 検査における偽陰性・偽陽性の可能性はあるのか。

PCR 検査では検体採取時や検体保存の条件によるものも含めて偽陽性や偽陰性はあり得ます。そのため、接触歴などで検査前確率が比較的高い COVID-19 疑い患者に対して PCR 検査は積極的に行って診断することが重要です。現在の報告は疑い症例や症候性患者での結果であるため、偽陽性や偽陰性の割合ははっきりしていません。PCR 検査の感度の報告については 30-70%のばらつきがあり²²⁾、検査結果の判断は慎重に行う必要があると考えられます。

また、SARS については、国立感染症研究所の HP では、RT-PCR 法について感度が十分でなく、陰性結果が直ちに SARS の否定にはならないこと、病期によりウイルス排泄量が異なるため検出感度が影響されることなども記されています。

²²⁾ Ai T, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26;200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.

✓ 検査結果が陽性の患者のうち結果的に軽症であった症例に共通する患者背景はあるのか。

初診時に無症状または症状が軽微の場合や若年者や基礎疾患を有していない場合に軽症となることが多いと考えられます。また、中国からの報告として、入院時の鼻咽頭スワブの SARS-CoV-2 のウイルス量とクリアランスとが重症化や予後の指標になる可能性が報告されています¹⁷⁾。

【画像所見】

✓ COVID-19 患者の肺の画像所見は。

中国からの 101 例の報告²³⁾では、ground-glass opacities (GGO)(86.1%)、GGO とコンソリデーションの混合(64.4%)、網状影(48.5%)などの SARS と MERS などの他のウイルス性肺炎における典型的な所見と類似しており、多くの患者で急性炎症によって引き起こされた可能性のある病変の血管拡大(71.3%)を認めました。病変の分布は、末梢分布(87.1%)、両側性病変(82.2%)、下肺野優位(54.5%)、および multifocal な分布(54.5%)を呈することが報告されています。

また、別の中国からの 81 例の報告²⁴⁾では、両側性(79%)、末梢性(54%)、不明瞭な

陰影(81%)、すりガラス状陰影(65%)、主に右下葉が関与(27%)していました。症状出現からの時期による分類では、81例中無症候性(n=15)では片側性(60%)、multifocal(53%)、すりガラス状陰影(93%)でしたが、症状出現後1週間以内の症例(n=21)では両側性の病変(90%)、びまん性(52%)、すりガラス状陰影優位(81%)であり、発症後1週間以上経過した症例ではすりガラス状陰影は減少し、コンソリデーションや混合パターンがより多くみられました。

クルーズ船における COVID-19 112 例の CT 画像の検討²⁵⁾では、無症候性は 82 例(73%)であり、このうち 44 例(54%)は CT 上肺野病変、及び 15 例(18%)が気道異常所見を呈していました。また、症候性では 30 例(27%)であり、胸部 CT 上 24 例(80%)で肺野の異常所見を、15 例(50%)が気道の異常所見を呈していました。無症候性症例ではすりガラス影が多く(80%)、有症状例ではコンソリデーションが多くみられました(38%)。

中国と米国との共同の報告²⁶⁾では、中国の COVID-19 256 例中胸部 CT 異常を有する 219 例(37 例は CT 所見なし)と、米国のウイルス性肺炎 205 例の総数 424 例の胸部 CT について、COVID-19 と非 COVID-19 ウイルス性肺炎とを区別する検討を行いました。3 人の中国放射線科医は 424 例すべての胸部 CT を、また 4 人の米国の放射線科医がランダムに選択された 58 例の年齢を一致させたサンプル症例を評価しました。

58 例の年齢一致コホートで 4 人の米国の放射線科医が COVID-19 を非 COVID-19 ウイルス性肺炎と区別する精度は 97%(95%CI: 88-100%)、88%(95 CI : 77-95%)、83%(95%CI: 71-91%) 及び 84%(95%CI: 73-93%) であり、感度は 70~93%、特異度は 93~100%でした。

非 COVID-19 ウイルス性肺炎と比較して、COVID-19 肺炎は有意に末梢分布(80%対 57%)、すりガラス状陰影(91%対 68%)を有する可能性が高く、細かい網状影(56%対 22%)、血管の肥厚(59%対 22%)及び reversed-halo sign(11%対 1%)を有意に認めました。一方で、中央+末梢分布陰影(14%対 35%)、気管支透亮像(14%対 23%)、胸膜肥厚(15 対 33%)、胸水(4 対 39%)及びリンパ節腫脹(2.7%対 10.2%)は COVID-19 症例で有意に低く認められました。胸部 CT では高い特異度と中等度の感度で非 COVID-19 ウイルス性肺炎と COVID-19 肺炎とを区別できることが明らかになりました。

²³⁾ Wei Zhao W, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. AJR 2020; 215:1-6. (<https://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/AJR.20.22976>)

²⁴⁾ Shi H, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis 2020, Feb 24. ([https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4))

25) Shohei Inui S, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Radiology Mar 17 2020.
(<https://doi.org/10.1148/ryct.2020200110>)

26) Harrison X. Bai HX et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. Radiology Mar 10 2020.
(<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>)

✓ **胸部 CT と SARS-CoV-2 の PCR の陽性率は。**

中国からの報告では、咽頭スワブの PCR(59%, 601/1014)よりも胸部 CT(88%, 888/1014)の所見の感度がよいことが報告されていますが、胸部 CT の撮影についてはさらなる検討が必要と考えられます。

Ai T, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020 Feb 26:200642.
doi: 10.1148/radiol.2020200642.

【治療関連】

✓ **重症化がウイルス自体の肺組織の侵襲なのか、二次性の細菌性肺炎なのか。**

COVID-19 の場合はウイルス性の肺炎が多く認められています。当然、二次感染による細菌性肺炎もありますが、感染後 1~2 週間以内に発症する肺炎は多くはウイルス性と思われれます。

✓ **現時点で使用可能な COVID-19 に有効と思われる薬剤は。**

現在、有効性が証明された治療薬はありません。日本感染症学会から「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方 第 1 版 (2020 年 2 月 26 日)」として、抗 HIV 薬ロビナビル/リトナビル(カレトラ®)、抗インフルエンザ薬ファビピラビル(アビガン®)、エボラ出血熱の治療薬として開発されたレムデシビルや全身性エリテマトーデス治療薬のヒドロキシクロロキン(プラケニル®)が治療薬の候補とされており、今後の検証によって効果が証明されれば治療薬として用いられる可能性があります。なお、ロビナビル/リトナビル(カレトラ®)については、中国での無作為化対照非盲検試験では標準治療を超え

る有用性が示されず、また有害事象のため 13 人の患者 (13.8%) で早期に中止されています²⁷⁾。

現時点における治療の基本は対症療法であり、肺炎を認める症例などでは、必要に応じて、輸液や酸素投与、昇圧剤などの全身管理に加えて効果が期待される別記の薬剤の投与の検討を行います。

副腎皮質ステロイドの全身投与の有効性についてはインフルエンザ、SARS や MARS で有効ではなかったという報告があり²⁸⁾、COVID-19 の肺炎例や重症例に対して、現時点 (2020 年 5 月 7 日) では推奨されていません (医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド 第 2 版, 一般社団法人 日本環境感染症学会 2020.3.2)。一方で、中国の 201 例 (年齢中央値 51 歳; 四分位範囲 43~60 歳、男性 128 例 63.7%) の COVID-19 患者の報告²⁹⁾では、84 例 (41.8%) が ARDS を発症し、そのうち 44 例 (52.4%) が死亡しました。ARDS 発症及び ARDS 死亡に関連する危険因子として、二変量コックス回帰分析では、年齢が高いほど ARDS 発症リスクが高くなり (ハザード比 [HR] 3.26; 95%CI 2.08-5.11; 及び HR, 6.17; 95%CI, 3.26-11.67)、好中球増加 (HR 1.14; 95%CI 1.09-1.19; 及び HR 1.08; 95%CI 1.01-1.17)、高 LDH (HR 1.61; 95%CI 1.44 -1.79; 及び HR 1.30; 95%CI 1.11-1.52)、D-ダイマー (HR 1.03; 95%CI 1.01-1.04; 及び HR 1.02; 95%CI 1.01-1.04) が危険因子として認められました。高熱 ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) は、ARDS 発症の可能性が高い (HR, 1.77; 95%CI, 1.11-2.84) ことと、死亡の可能性が低い (HR, 0.41; 95%CI, 0.21-0.82) ことと関連していました。ARDS 患者の中で、メチルプレドニゾロンによる治療は死亡リスクを低下させ (HR 0.38; 95%CI 0.20-0.72)、有益な場合がある可能性が示されています。

国立感染症研究所が行った研究で吸入ステロイド薬であるシクレソニド (オルベスコ[®]) の有効性が示唆されており、3 例の症例報告もあります³⁰⁾。さらに、カモスタット (camostat mesylate、フォイパン[®]) における SARS-CoV-2 に対する有効性が報告されており³¹⁾、カモスタットよりもより強くウイルスの侵入抑制効果のあるナファモスタット (nafamostat mesylate、商品名フサン[®]) の有効性の可能性についてもプレスリリース³²⁾ が行われています。加えて、抗寄生虫薬であるイベルメクチンや抗 IL-6 抗体薬のトシリズマブについても治験が検討もしくは開始されています。

ファビピラビル (アビガン[®]) の治療効果について、中国からの COVID-19 治療におけるロピナビル (LPV) / リトナビル (RTV) + インターフェロン (IFN) - α 吸入を対照群 (45 例) としたファビピラビル (FPV) + IFN - α 吸入群 (35 例) の臨床効果の胸部 CT、ウイルス除去速度、安全性についての比較検討³³⁾では、ウイルスのクリアランス時間の中央値は対照群 (11 日) と比較して FPV 群 (4 日) で有意に短く、14 日目の胸部画像も有意に改善しました (改善率 62.22% 対 91.43%)。多変量コックス回帰分析では、FPV 治療がより速いウイルス除去と独立して関連しており、FPV 群は対照群よりも副作用が少なかったことが報告されています。

さらに、フランスの 36 例の COVID-19 患者(20 人のヒドロキシクロロキン治療者と 16 人の対照者)の報告³⁴⁾では、鼻咽頭ぬぐい液のウイルス量の経時的な検討では、少数例の検討にもかかわらずヒドロキシクロロキン(600mg、毎日)により、COVID-19 患者の 3 日後からのウイルス量の減少や消失と有意に関連し、その効果はアジスロマイシンの追加(20 例のヒドロキシクロロキン治療者のうち 6 例)により強化される可能性が示されています。

米国ニューヨークで、1,446 人の COVID-19 患者を対象に行われたヒドロキシクロロキン(600 mg twice on day 1, then 400 mg daily for a median of 5 days)投与による観察研究が行われ、生存時間解析における挿管率、死亡率の複合エンドポイントで評価された³⁵⁾。811 人(58.9%)に投与(入院後 24 時間以内に投与された群が 45.8%、48 時間以内に投与された群が 85.9%)された。180 人に挿管され、うち 66 人が死亡した。一方、166 人が挿管されることなく死亡した。ヒドロキシクロロキンの使用と挿管の回避率あるいは死亡率の低下とに有意な相関は認められなかった(hazard ratio, 1.04, 95% confidence interval, 0.82 to 1.32)。

また、日本でも特別承認されたレムデシビルについて、酸素需要のある患者で室内気、あるいは酸素吸入下でも酸素飽和度が 94%以下の重症呼吸不全 COVID-19 患者を対象に、初日にレムデシビル 200mg、以後連日 100mg/日を 9 日間、計 10 日間静脈投与し、酸素療法要求度、退院、および治療中止に至るものを含めた有害事象の発生、死亡を評価項目として研究が行われた³⁶⁾。53 例中の 36 例(68%)に酸素療法要求度において改善が認められ、8 例(15%)では悪化が見られた。改善症例は、酸素療法なし、または低流量酸素療法を施されていた 12 例全例の改善が得られた。非侵襲的酸素療法(高流量酸素療法または陽圧換気療法)を施されていた 7 例中の 5 例(71%)で改善が見られた。さらに、30 例中の 17 例(57%)は侵襲的人工呼吸器が抜管され、ECMO を用いられていた 4 例中 3 例も ECMO が不要となった。死亡例は 53 例中の 7 例(13.7%)であった。53 例中の 32 例(60%)に有害事象が認められ、12 例(23%)に多臓器不全症候群、敗血症性ショック、急性腎障害、低血圧が認められ、レムデシビルが COVID-19 の重症入院症例に対し、臨床的改善効果をもたらす可能性が示唆された。

一方、その後、中国武漢市の 10 病院に入院した成人の COVID-19 確定例に、レムデシビルまたはプラセボを投与する二重盲検のランダム化比較試験が行われた³⁷⁾。発症からの日数が 12 日以内で、室内気下の酸素飽和度が 94%以下、あるいは Pao₂/Fio₂ が 300mmHg 以下で、胸部画像で肺炎が確認された患者を対象とし、2 対 1 の割合でレムデシビル静注(1 日目は 200mg、2 日目から 10 日目までは 100mg を 1 日 1 回投与)、またはプラセボが 10 日間、静注投与に割り付けた。主要評価項目は、28 日以内の臨床的な改善に設定され、237 人が試験に参加した。158 人がレムデシビル群、79 人がプラセボ群にランダムに割り付けた。統計学的有意差は見られなかったが、発症から 10 日以内に割り付け薬の使用を開始した患者では、レムデシビル群の方が臨床的改善の発

現が早かった。割り付けからの日数(中央値)は、レムデシビル群で 18.0 日(12.0~28.0 日)、プラセボ群は 23.0 日(15.0~28.0 日)、ハザード比は 1.52(0.95-2.43)だった。28 日死亡率は、レムデシビル群が 14%(22 人)、プラセボ群は 13%(10 人)で、差は 1.1%(95%信頼区間-8.1 から 10.3%)だった。発症から 10 日以内に割り付け薬の使用を開始していた患者に限定しても、28 日死亡率に差は見られなかった。重篤な有害事象はレムデシビル群の 28 人(18%)とプラセボ群の 20 人(26%)に認められた。これらの結果より、統計学的に有意なレムデシビルの臨床利益は示せなかったが、改善までの日数はレムデシビルの方がやや短い傾向を示した。

- ²⁷⁾ Bin Cao B, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med Mar 18, 2020.
(DOI: 10.1056/NEJMoa2001282))
- ²⁸⁾ Russell CD, et al. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet Feb 7, 2020.
(DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2))
- ²⁹⁾ Wu C, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China . JAMA Mar 13, 2020.
(doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994)
- ³⁰⁾ 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
(http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200302_02.pdf)
- ³¹⁾ Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 181, 1–10, 2020.
(<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>)
- ³²⁾ 東京大学医科学研究所. 「新型コロナウイルス感染初期のウイルス侵入過程を阻止、効率的感染阻害の可能性のある薬剤を同定」 Mar 18, 2020.
(https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/about/press/page_00060.html)
- ³³⁾ Cai Q, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label

Control Study. Engineering Mar 18, 2020.
(<https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>)

³⁴⁾ Gautret P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrobial Agents Mar 20, 2020.

(<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>)

³⁵⁾ Geleris J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med May 7, 2020.

(DOI: 10.1056/NEJMoa2012410)

³⁶⁾ Grein J, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. N Engl J Med Apr 10, 2020 (doi: 10.1056/NEJMoa2007016.)

³⁷⁾ Wang Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet April 29, 2020 (doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).)

【感染対策】

- ✓ COVID-19における感染経路の多様性が問題となっているが、特に注意すべき感染経路は。

基本は飛沫感染、接触感染対策となりますが、インフルエンザと異なり、SARS-CoV-2では付着後の感染力のある生存期間が数日以上あることは重要視する必要があると考えられ、手洗い以外にも、院内環境においては、ドアノブや机、電子カルテのキーボードなどのこまめな清掃、密閉された閉鎖空間がクラスター形成のリスク因子として挙げられていることから十分な換気などの環境整備は重要と考えられます。

症状のない方も含めて、手指衛生については、できるだけこまめなアルコールによる手指消毒や石鹸による十分な手洗いが有効と考えられます。

- ✓ エアロゾル感染は空気感染との違いは。

エアロゾルとは気体の中に微粒子が多数浮遊した状態であり、その微粒子が病原性微生物を含んでおり、それを吸入して感染する場合がエアロゾル感染と表現されている

と考えられますが、そもそも「エアロゾル感染」について世界的に統一された定義は存在しません。厳密には飛沫核感染である空気感染とは異なりますが、状況によっては同様にウイルスを吸入することによる感染をきたす可能性は考えられます。わが国では、本邦では、感染症は「接触感染」、「飛沫感染」、「空気感染(飛沫核感染)」、「媒介物感染(水や食品、血液、虫などを媒介した感染)」という4通りの方法で広がると見なされており、エアロゾル感染は感染経路としては今のところ定義されていません³⁸⁾。

³⁸⁾ <http://amr.ncgm.go.jp/general/1-1-1.html>

- ✓ **エアロゾル感染や飛沫感染と考えてよいのか。皮膚や傷口以外でのPPE表面や乾燥表面や湿った表面などでの SARS-CoV-2 の生存期間の違いは。**

現時点では、日本環境感染学会の HP に掲載されている「医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド(第2版)」によると、新型コロナウイルス感染症は基本的に飛沫感染、接触感染で広がるものと理解されています。また、気管挿管、NPPV、気管切開、心肺蘇生、用手換気、気管支鏡検査、検体採取などの状況では、一時的に大量のエアロゾルが生じるとされており、サージカルマスクではなく、N95 マスクの着用が推奨されています。

また、SARS-CoV-2 では付着後の感染力のある生存期間が数日以上あることは重要であり、SARS-CoV-2 のエアロゾルの推定値半減期中央値は約 1.1~1.2 時間(95%信頼区間 0.78~2.43)、ステンレス鋼で約 5.6 時間、プラスチックで約 6.8 時間、段ボール上で数時間かそれ以上であり、エアロゾル中で数時間、物体の表面上で数日間の生存と感染性を維持しており、エアロゾル及び fomite(媒介物・間接触)伝播が考えられることが報告されています³⁹⁾。

手洗い以外にも、院内環境においては、ドアノブや机、電子カルテのキーボードなどのこまめな清掃など、環境整備は重要と考えられます。

³⁹⁾ van Doremalen N, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med Mar 17, 2020.
(DOI: 10.1056/NEJMc2004973)

- ✓ **外来や入院における管理は。**

新型コロナウイルス感染症は基本的に飛沫感染、接触感染で広がるものと理解されています。入院病床については、日本環境感染学会 HP の「医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド(第2版)」では、感染確定例や疑い例は個室管理を要

します。また、必須の条件ではないと記載されていますが、可能であれば感染者や感染疑いの対応としては陰圧個室での管理が理想的と考えられます。

✓ **N95 マスク使用について。**

すべての感冒症状の患者に対して COVID-19 として対応することは現実的ではないため、最低でも、「常時マスクの着用及び手指衛生」の徹底をはかります。その上で、流行地への渡航歴や滞在歴、または、感染確定例との濃厚接触がある場合は、眼、鼻、口を覆う个人防护具(アイシールド付きサージカルマスク、あるいはサージカルマスクとゴーグル/アイシールド/フェイスガードの組み合わせ)、ガウン、手袋を装着します。また、「N95 マスクの着用を要する場面」として、「気管挿管、NPPV、気管切開、心肺蘇生、用手換気、気管支鏡検査など一時的に大量のエアロゾルが生じる処置の実施時」とされており、最低でも上記の状況下では N95 マスクを着用します(日本環境感染学会の HP に掲載されている「医療機関における新型コロナウイルス感染症への対応ガイド(第 2 版)」)。また、これらのマスクの着用や使用については、マスク前面に触らない、正しく装着して、マスク前面に触れることなく外す、外した後の手指衛生を必ず行う、など正しい使用方法を行うことにも注意が求められます。

なお、米国 FDA はマスクの性能テスト後に認可する N95 マスクのリスト(14 種類)を公開しています。

FFRs Manufactured China Covid-19 Appendix A – FDA

<https://www.fda.gov/media/136663/download>

<https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/certain-filtering-facepiece-respirators-china-may-not-provide-adequate-respiratory-protection-letter>

✓ **アルコール以外の消毒薬は有効か。**

接触部位などはアルコール、あるいは、0.05%の次亜塩素酸ナトリウムによる清拭で高頻度接触面や物品等の消毒の励行が望ましいとされています。また、COVID-19 の疑いのある患者や COVID-19 患者、濃厚接触者が使用した使用後のトイレは、次亜塩素酸ナトリウム(1,000ppm)、またはアルコール(70%)による清拭を毎日実施することが推奨されています。

また、消毒用エタノール、0.1%次亜塩素酸ナトリウム、0.5%過酸化水素水、第 4 級アンモニウムは有効とされており、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジングルコン酸塩は無効とされています⁴⁰⁾。

- ⁴⁰⁾ Kampf G, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020 Mar;104(3):246–251.
(doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.)

【病理学的所見】

✓ COVID-19 患者の肺の病理像は。

COVID-19 を合併した肺癌患者の手術例の 2 例報告では、腫瘍以外に切除肺の病理像は浮腫、斑状の炎症性細胞浸潤を伴う肺胞上皮細胞の反応性過形成および多核巨細胞がみられ、硝子膜形成は目立ちませんでした。肺癌手術症例であり、COVID-19 肺炎の初期段階をみている可能性が高いとの記載があります⁴¹⁾。

また、中国の 50 代男性の COVID-19 死亡例の肺病理の報告⁴²⁾では、肺間質へのリンパ球優位の単核球浸潤及び細胞性の線維粘液様の滲出液によるびまん性肺胞傷害を認め、肺細胞の脱落と硝子膜形成を伴う肺水腫を示し、ARDS 像を呈していました。さらに、拡大した核や両染色顆粒を含む細胞質や顕著な核小体を特徴とする拡大した異型の肺細胞を伴う多核合胞体細胞が肺胞内にみられ、ウイルス性の細胞変性様の変化を示していましたが、核内や細胞質内には明らかなウイルス封入体は確認されませんでした。さらに、この症例の末梢血のフローサイトメトリーでは、CD4、CD8T 細胞数の減少や、CD4T 細胞では炎症性の CCR4⁺CCR6⁺Th17 細胞が増加し、CD8T 細胞は高濃度の細胞傷害性顆粒（パーフォリン、グラニュリシン、グラニュリシン）を有しており、Th17 細胞の増加と CD8T 細胞の高い細胞毒性による T 細胞の過剰な活性化が重度の免疫損傷の原因であることが示唆されています³⁹⁾。

- ⁴¹⁾ Tian S, et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol.* Feb 27, 2020.
(doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.)

- ⁴²⁾ Xu Z, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* Feb 18, 2020.
(doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.)