

COVID-19 文献情報のまとめ

2020年5月19日版 京都大学医学部附属病院 呼吸器内科

内容

COVID-19 文献情報のまとめ.....	1
1. はじめに.....	2
2. COVID-19の現状と病態.....	3
A) 歴史.....	3
B) 現在の感染状況.....	3
C) 感染症法での対応.....	4
D) 病原体：SARS-CoV-2 ウイルス.....	4
E) 病態.....	4
F) 感染経路.....	5
3. 診断・検査方法.....	5
A) 画像検査（胸部 Xp, CT）.....	5
B) 遺伝子発現解析・RT-PCR.....	7
C) 血清学的検査・抗体検査.....	9
4. 症状と経過.....	11
A) 症状.....	11
B) 経過.....	12
C) 予後.....	13
5. 合併症.....	15
A) 肺塞栓、深部静脈血栓症.....	15
B) 血管系の炎症.....	16
C) 皮疹.....	17
D) 消化器症状.....	17
E) 腎障害.....	18
F) 脳神経.....	18
G) 結膜炎.....	19
6. 治療.....	19
A) ロピナビル/リトナビル（カレトラ®）.....	19
B) レムデシビル（ベクルリー®）.....	20
C) ファビピラビル（アビガン®）.....	20

D)	ヒドロキシクロロキン (プラケニル®)	21
E)	シクレソニド (オルベスコ®)	21
F)	セリンプロテアーゼ阻害剤	21
G)	トシリズマブ(アクテムラ®)	22
H)	回復期血漿	22
I)	ステロイド	22
J)	ルキシソリチニブ (ジャカビ®)	23
K)	イベルメクチン (ストロメクトール®)	23
L)	BCG	24

1. はじめに

- ・日本呼吸器学会では、Q&A 方式での文献的考察を掲載していますので、ご覧ください。

[【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 2020/5/8 掲載](#)

ここでは、下記の web サイトや Pubmed の論文などを参考に、呼吸器内科学会会員向けにまとめて情報を提供させていただきます。論文や報告には、紹介を兼ねて簡便な日本語要約をつけていますが、利用に際しては、必ず原文をご参照願います。

- ・WHO の公式サイト：特設ページ

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>

- ・内閣官房ホームページ：新型コロナウイルス感染症の対応について

<https://corona.go.jp/>

- ・厚生労働省(健康・医療) 新型コロナウイルス感染症について

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708_00001.html

- (● 医療機関向け情報 (治療ガイドライン、臨床研究など)

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00111.html)

- ・国立感染症研究所

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov.html>

- ・National Institutes of Health (NIH)

<https://www.nih.gov/health-information/coronavirus>

- ・ 米国ジョンズホプキンス大学研究所

<https://hub.jhu.edu/novel-coronavirus-information/>

- ・ GISAID(an acronym standing for Global Initiative on Sharing All Influenza Data)

<https://www.gisaid.org/>

2. COVID-19 の現状と病態

A) 歴史

2019年12月中国武漢で急速に肺炎症状を起し、死亡率の高い未知の疾患が報告されました。

この疾患は、旅行者によって各国に感染伝播し、中国全土だけでなく、日本を含めた各国で感染を起こしています。

世界保健機関（WHO）の緊急委員会は、2020年1月31日中華人民共和国湖北省武漢市における新型コロナウイルス関連肺炎の発生状況が「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態（PHEIC: Public Health Emergency of International Concern）」であると宣言しました。

この疾患は、NIHデータベースにてCOVID-19 (Novel Coronavirus disease 2019)と名付けられています。

2020年3月12日世界保健機関（WHO）の緊急委員会は、「世界的流行（Pandemic）」には該当すると宣言しました。

わが国では、クルーズ船での感染対策、各都市での封じ込め対策を行いました。各地で新規発症が相次いでいます。小中学校の休校に引き続き、2020年4月緊急事態宣言が出され、人の移動制限をおこなっています。

B) 現在の感染状況

世界の状態は、WHO、各国のCDCなどにて報告されていますが、まとめて、ジョンズホプキンス大学のデータベースで無料公開されています。

<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

日本の状態は、厚生労働省にて公表されています。

<https://mhlw-gis.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/c2ac63d9dd05406dab7407b5053d108e>

C) 感染症法での対応

2020年2月1日から指定感染症に定められています。

診断時には、ただちに届出をお願いします。

原則として特定・第一種・第二種感染症指定医療機関で診療が行われますが、2月9日以降は緊急その他やむを得ない場合につき、感染症指定医療機関における感染症病床以外に入院させること、又は感染症指定医療機関以外の医療機関に入院させることが可能となっています。

D) 病原体：SARS-CoV-2 ウイルス

全ゲノム解析の結果は、2020年1月10日に GENBANK に公開されました。29,903bp の一本鎖 RNA (ss-RNA) コロナウイルスです。the National Center for Biotechnology1 (NCBI) データベースでは、ID NC_045512 です。研究者の善意により無料でゲノム情報の収集と公開が GISAID (<https://www.gisaid.org/>)で行われています。

2020年2月11日に分類名が、“severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2)と決定されています。

E) 病態

hACE2(human angiotensin-converting enzyme)は、膜結合型アミノペプチダーゼで、肺胞Ⅱ型上皮細胞、血管内皮細胞、腎臓細胞(腎尿細管)、心血管組織、小腸上皮細胞、精巣細胞、脳細胞などの非免疫細胞と肺胞単球/マクロファージなどの免疫細胞に存在しています。SARS-CoV-2はSARS-CoVと同じくhACE2を介して細胞内に侵入します。RBD(receptor binding domain)とhACE2との親和性は新型と従来型とで同等とされています。

侵入部位に対応した各種症状を起こすと、肺炎、ARDS、DIC、腎障害、循環器症状(高血圧、狭心症/心筋梗塞)、消化器症状(嘔吐、下痢)、脳神経症状(頭痛、嘔気、嘔吐、嗅覚、味覚障害)を起こすと考えられています。

・ Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Walls AC et al. Cell. (2020)
VeroE6細胞株及びBHK細胞株を用いた実験系では、SARS-CoV-2は、SARS-CoVと同じくhACE2を介して細胞内に侵入し、親和性はSARS-CoVと同程度にあった。クライオ電子顕微鏡で観察すると、スパイク糖タンパクのとりうる立体配座はSARS-CoVと同様に二つあった。抗SARS-CoVポリクローナル抗体によって、SARS-CoV-2のスパイクタンパク介在性細胞内侵入を抑制することを確認された。

・ Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Ou X et al. Nat Commun. (2020)

細胞株を用いて、ウイルスの細胞内侵入が、hACE2 を介在していることを示し、その能力を SARS-CoV 及び SARS-CoV-2 で比較している。親和性は同等であったが、スパイク糖タンパク結合型 hACE2 の割合は SARS-CoV-2 で低く、不安定であった。新型コロナ糖タンパクは hACE2 以外の宿主標的とも強い親和性を発揮する可能性も更に考慮すべきだろう。

• Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Zou X et al. Front Med. (2020)

様々なヒト臓器由来の単一細胞 RNA シーケンス (scRNA-seq) データセットを用いて、宿主細胞の ACE2 レセプターの存在を解析した。肺胞 II 型上皮細胞、気道、心筋、小腸、食道、腎近医尿細管、膀胱由来の細胞では、1%以上あり、鼻腔、気管支、肝臓、胃でも存在した。前者を高リスクと考えれば、気道、肺、心、食道、小腸、腎臓、膀胱は、高リスク群、鼻腔、気管支、肝臓、胃は、低リスク群と考えられた。

• Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. Baig AM et al. ACS Chem Neurosci. (2020)

哺乳類組織のデータセットでは、脳由来の細胞に ACE2 レセプターが含まれる。マウス実験では、SARS-CoV がマウス鼻腔粘膜細胞を通して、脳に侵入することにより神経細胞死を引き起こすことを示されているが、SARS-CoV-2 ではまだ報告されていない。未査読の論文によると、36.4%が脳神経症状を起こしているため、SARS-CoV-2 も、脳に感染している可能性がある。

F) 感染経路

飛沫感染と接触感染が主であり、特殊な環境では飛沫核感染があると考えられています。

3. 診断・検査方法

A) 画像検査 (胸部 Xp, CT)

日本呼吸器学会ホームページには、指針を掲載しています。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する胸部 CT 検査の指針 (Ver.1.0) の発表 日本放射線科専門医会・医会 2020 年 4 月 20 日掲載

COVID-19 の画像診断に関する緊急 Statement "The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society" 2020 年 4 月 9 日掲載

胸部 Xp にて両側性に斑状の浸潤陰影が、肺炎発症時に認められます。胸部 Xp では正常範囲でも、胸部 CT では肺炎を示す例が多数報告されています。RT-CTR を基準にした場合の CT は、感度 97-98% 特異度 56%程度とされます。CT 所見の特徴として両側性で末梢にも散在する多発性

GGO、半数以上で多葉に病変が認められ、特に下葉での病変の頻度が高いです。胸膜下に分布する両側多発 GGO、patchy な浸潤影です。まれな所見ですが、のう胞が発生することもあります。

発症からの日数で所見が変化しやすいことが知られます。

初期段階（初期症状発症から 0～4 日後）：主に GGO が下葉に分布。

進行期（初期症状発症から 5～8 日後）：急速に悪化し、びまん性 GGO、Crazy Paving、Consolidation がびまん性に拡大。

ピーク期（初期症状発症から 9～13 日後）：侵襲範囲がピークに達し Consolidation が多くなり、びまん性 GGO、Crazy Paving、Consolidation。

治療経過が順調な場合、吸収期（初期症状発症後 14 日以上）：感染はコントロールされ、Consolidation は徐々に吸収され Crazy Paving は消失。

・ Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Fang Y et al. Radiology. (2020)

浙江省の単施設に於いて、COVID-19 と臨床診断され入院した症例のうち、RT-PCR から 3 日以内に CT(5mm スライス)を撮影した 51 例について、CT と RT-PCR の診断精度を比較した。主に咽頭スワブを検体とした RT-PCR では 36/51(70.6%)が初回陽性、CT では 50/51(98%)でウイルス性肺炎に合致する CT 異常が見られた。感染蔓延地域においては、特に RT-PCR が陰性であった場合に、CT でのスクリーニングが有用である可能性がある。

・ Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Ai T, et al. Radiology. (2020)

新型コロナウイルス感染が疑われ、肺炎の検査のための胸部 CT 検査と新型コロナウイルスの PCR 検査の両方を受けた 1014 人のデータについて分析した。初回診断では、RT-PCR 陽性 59% (601/1014)、CT 陽性 88% (888/1014)であった。RT-PCR 陽性を基準にすると CT 感度は、97%であった。PCR 検査を繰り返したところ、最初に PCR 陰性だった 15 名の患者さんが PCR 陽性になるまで平均で 5.1 日を要した。

・ Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective From China. Zu ZY et al. Radiology. (2020)

典型的な CT 所見は、胸膜下に分布する両側多発 GGO、patchy な浸潤影を伴う。背側、下葉病変が多い。crazy-paving pattern、reversed CT halo sign もよく見られる。胸水、空洞化、リンパ節腫脹、石灰化、pure consolidation は稀。疾患進行と共に、GGO の数、範囲、density の上昇を認める。GGO→crazy-paving pattern→消失と変化する。重症化すると air bronchogram を伴う小葉性/亜区域性浸潤影（GGO 伴う）が両側に広がり white lung になる。少量胸水、胸膜・小葉間隔壁肥厚も出現する。

肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジア、他のコロナウイルスに伴う肺炎を鑑別する必要がある。

・ Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. Caruso D et al. Radiology. (2020)

イタリア・ローマの患者を対象とした前向き研究：158名（男性83名、女性75名）。RT-PCR陽性を標準基準としたCOVID-19のCTは感度97%特異度56%であった。RT-PCR陽性患者の100%の患者にGGOを認め、93%に複数の肺葉・また背側に病変があり、91%に両側性肺炎を認めた。

COVID-19肺炎患者の89%でCTで肺の濃度上昇領域にsubsegmental vascularの拡張（直径3mm以上）を認めたが、etiologyは不明である。

・ COVID-19 with cystic features on computed tomography. Liu K et al. Medicine (Baltimore). (2020)

1例目 38歳男性。重症COVID19、陽圧換気施行なし。day6では典型的なCOVID陰影だったがday32に両側の嚢胞と左気胸を認めた。day37にCTで気胸の消失嚢胞の収縮を認めた。

2例目 35歳男性。当初patchy GGOやConsolidationを認めていた。その後ARDSでNIPPV管理となり40日後のCTでpatchyな新規嚢胞の形成を認めた。

人工呼吸を受けていない症例でもCOVID19肺炎により新規に嚢胞が形成されることがある。

・ Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Pan F et al. Radiology. (2020)

中国の単施設後方視検討：COVIDと診断された21名に対して、4日ごとにCT撮影しVisual Scoreを経過観察した。CTスコアの総計は10日をピークとして徐々に減少した。経過のphaseを1-4（ステージ1（0～4日目、n=24）、ステージ2（5～8日目、n=17）、ステージ3（9～13日目、n=21）、およびステージ4（14日目以上、n=20））にわけてさらに検討した。

1. 初期段階（初期症状発症から0～4日後）では、主にGGOが下葉に分布していた。
2. 進行期（初期症状発症から5～8日後）では急速に悪化し、びまん性GGO、Crazy Paving、Consolidationがびまん性に拡大した。
3. ピーク期（初期症状発症から9～13日後）では、侵襲範囲がピークに達しConsolidationが多くなり、びまん性GGO、Crazy Paving、Consolidationなどが含まれた。
4. 吸収期（初期症状発症後14日以上）では感染はコントロールされ、Consolidationは徐々に吸収されCrazy Pavingは消失した。

B) 遺伝子発現解析・RT-PCR

SARS-CoV-2 遺伝子は、2020/1/10GENBANKに公開され、その後、qRT-PCRが開発されました。当初は、RdRP遺伝子を標的にしていましたが、特異度は高くても、感度が十分でないことがわかり、各国で、primerセットの開発が行われました。多くの場合は、N（ヌクレオカプシドタンパク質）遺伝子を標的にしています。日本では、国立感染症研究所が、プライマーセットを公表しています。

感度は、検体の保存、輸送条件を整えれば、問題ありませんが、検体採取の場所、材料によって異なるため、良い材料を提供することで診断の精度が高まります。最初の検査では、陰性でも時間経過とともに陽性になることがあります。時間経過とともにウイルス排出量が増えることもあり、材料とウイルス量による検査感度が問題となっています。

- Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Corman VM et al. Euro Surveill. (2020)

SARS-CoV-2 について、GEN-BANK で公開されたシーケンス配列より、プライマー設計した RT-PCR の最初の公開論文。E (エンベロープタンパク質) 遺伝子、N (ヌクレオカプシドタンパク質) 遺伝子、RdRP (RNA 依存性 RNA 遺伝子) を標的にしている。RdRP: SARS-CoV-2、N: コントロールとして、呼吸器感染を引き起こすウイルスを含む 297 例で検証し、SARS-CoV-2 への特異性を証明した。

- Comparison of National RT-PCR Primers, Probes, and Protocols for SARS-CoV-2 Diagnostics (<https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/COVID-19-fact-sheets/200410-RT-PCR.pdf>)

ジョンズホプキンス大学で公開されている Fact sheet の一つです。各国のプライマー設定がわかりやすく解説されている。現在は、多くが N 遺伝子を標的としている。

- Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-Cov-2)-infected pneumonia (COVID-19). Lin C et al. Clin Chem Lab Med. (2020)

単施設後ろ向き研究。SARS-CoV2 感染が疑われ、口腔咽頭と喀痰の両検体で同時期に RT-PCR 検査を行われた 52 人を検討した。51.9% で検査結果は一致しており、36.5% で両検体陽性であった。喀痰のみ陽性例が 40.4% を占めたのに対して、口腔咽頭検体のみ陽性例は 7.7% であった (p-Value=0.001 McNemar's test)。喀痰のある症例では、喀痰が口腔咽頭検体に比べて有効な可能性がある。

- Evaluation of Transport Media and Specimen Transport Conditions for the Detection of SARS-CoV-2 Using Real Time Reverse Transcription PCR. Rogers AA et al. J Clin Microbiol. (2020)

検体輸送時の培地、保存条件での SARS-CoV2 RNA の安定性を検討した。検体は各種培地 (VCM (Copan), UTM-RT (Copan), ESwabTM (Copan), M4 media (Thermo Fisher Scientific) and Normal Saline [0.9% NaCl]) に保存した口腔・鼻咽頭スワブ、および BAL・痰を用い、18~25°C、2~8°C および 10~-30°C で保存した。これら検体を用いて 14 日目まで繰り返し RT-PCR を行ったが、Cycle threshold (Ct) の平均の差異は 3 未満であり、いずれの条件でも SARS CoV2 RNA は検出可能であった。

- Stability issues of RT - PCR testing of SARS - CoV - 2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID - 19. Li Y et al. J Med Virol. (2020)

武漢の単施設において、臨床的に COVID-19 と診断=CT でウイルス性肺炎が疑われ入院した 610 例の患者の、咽頭スワブ RT-PCR 結果に関する報告。

初回 PCR の陽性率は 27.5% (168/610)、初回陰性で 1-2 日後に再検された時の陽性率は 12.5% (48/384)。3-5 回目の PCR ではじめて陽性となった患者もそれぞれ 7、4、1 名いた。2 回陰性を確認した後に陽性を再度確認した患者も 18 名いた。

RT-PCR の偽陰性率は高く、結果は変動しやすい。

・ Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Fang Y et al. Radiology. (2020)

浙江省の単施設における、CT と RT-PCR の診断精度の比較。COVID-19 と臨床診断され入院した症例のうち、RT-PCR から 3 日以内に CT(5mm スライス)を撮影した 51 例。主に咽頭スワブを検体とした RT-PCR では 36/51(70.6%)が初回陽性、CT では 50/51(98%)でウイルス性肺炎に合致する CT 異常が見られた。感染蔓延地域においては、特に RT-PCR が陰性であった場合に、CT でのスクリーニングが有用である可能性がある。

・ Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Ai T, et al. Radiology, 2020.

新型コロナウイルス感染が疑われ、肺炎の検査のための胸部 CT 検査と新型コロナウイルスの PCR 検査の両方を受けた 1014 人のデータについて分析した。初回診断では、RT-PCR 陽性 59% (601/1014)、CT 陽性 88% (888/1014)であった。RT-PCR 陽性を基準にすると CT 感度は、97%であった。PCR 検査を繰り返したところ、最初に PCR 陰性だった 15 名の患者さんが PCR 陽性になるまで平均で 5.1 日を要した。

C) 血清学的検査・抗体検査

各国で IgM や IgG を対象にした抗体検査が開発されています。IgM は症状出現後 1 週間後に陽転し 4-5 週間で低下しはじめます。IgG は IgM と同時に上昇します。症状発症 14 日目以降ではほぼ全員が IgG 陽性となります。持続期間については不明です。

コロナウイルス属に対する交差性の問題があるため、検査キットの種類によっては、IgG を検出したからすべて SARS-CoV-2 既感染と判断することには問題があります。

・ Characteristics of Patients with Coronavirus Disease (COVID-19) Confirmed using an IgM-IgG Antibody Test. Xie J e et al. J Med Virol. (2020)

中国ガイドライン第 5 版で診断され入院した COVID19 患者 56 人の IgM・IgG による診断精度について、重症例と非重症例で層別化し単施設(Wuhan, Feb 2020)で後方視的に検討している。

PCR 陰性 40 人(71.43%)のうち IgM 陽性 34 人(85%)/陰性 6 人(15%)

PCR 陽性 16 人(28.57%)のうち IgM 陽性 15 人(93.75%)/陰性 1 人(6.25%)

IgM は症状出現後 1 週間後に陽転し 4-5 週間で低下しはじめた。IgG は IgM と同時に上昇し titer 高値が持続し、全員が陽性となった。重症は軽症と比較し IgM 低値・IgG 高値で、重症はウイルス曝露後の期間が長い可能性がある。

※IgG-IgM キット; CLIA kit、YHLO Biological Technology Co. cut off 10 AU/mL

・ Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Zhao J et al. Clin Infect Dis. (2020)

中国ガイドライン第 4 版で診断され入院した COVID19 患者 173 人の 535 血清検体を用いて total Ab, IgG, IgM を測定した。陽転までの中央値は Ab 11 日、IgM 12 日、IgG 14 日。発症 7 日目までは PCR が抗体検査よりも感度高い(66.7% vs 38.3%)。8-14 日目の感度は Ab 89.6%、IgM 73.3%、IgG 54.1%、PCR 54.0%。15-39 日目では順に 100.0%、94.3%、79.8%、45.5%。年齢、性別、Ab titer(発症 2 週間)は重症度と関連した。

※Ab-IgM-IgG キット : Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co.,Ltd. ELISA (Ab: sandwich/IgM: capture/IgG: indirect)

・ 迅速簡易検出法 (イムノクロマト法) による血中抗 SARS-CoV-2 抗体の評価

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/corona-virus/2019-ncov/9520-covid19-16.html>

国立感染症研究所の報告書。

IgM は症状出現後 7 日後に陽転し、13 日後に 59.6% で陽性であった。IgG は IgM と同時に上昇し 13 日後では、96.9% が陽性であった。

※IgM-IgG キット; 抗体検出試薬は研究用試薬 (A 社製) イムノクロマト法

・ [新型コロナウイルス感染症患者におけるイムノクロマトを原理とした抗体検査キットによる血清抗体の検討](#) (九州大学) (2020.4.24)

感染症学会ホームページで提示された報告書。

10 名の COVID19 確定検査例の血清を調べたところ、IgM は検出できず、IgG は、7 日目以降に陽性を検出し、14 日目で 100% 陽性であった。

※IgM-IgG キット; 2019-nCoV IgG/IgM Rapid Test Cassette (Hangzhou Alltest Biotech Co. Ltd., China)、イムノクロマト法

・ 大阪市立大学プレスリリース (2020 May 1) https://www.osaka-cu.ac.jp/ja/news/pdfs2020/press_200501.pdf

SARS-CoV-2 PCR 陽性患者の診断 10 日後以降に採取された血清を陽性対照、2018 年の健常日本人 50 人の保存血清を陰性対照として IgG 検査の cut off 値を決定し、診断精度が非常に高く交叉反応の可能性が非常に低いことを確認した。大阪市大病院に 2020/4 月のある 2 日間に COVID19 以外の目的で受診した患者から無作為に抽出した 312 名の血清を用いて IgM-IgG 抗体検査を施行したところ、3 名(0.96% [95% CI: 0.33-2.8%])に IgG 陽性反応が確認された。

※IgM-IgG キット; SARS-CoV-2 IgM & IgG Quantum Dot Immunoassay, Mokobio Biotechnology 社
イムノクロマト法(蛍光計測によるデジタル判定)、20 μ L 血液

・ Estimation of seroprevalence of novel coronavirus disease (COVID-19) using preserved serum at an outpatient setting in Kobe, Japan: A cross-sectional study. 未査読論文 medRxiv doi:

<https://doi.org/10.1101/2020.04.26.20079822>

・ 2020/3/31-4/7 に神戸中央市民病院の外来を受診(救急・発熱外来除く)した患者から無作為に抽出した 1000 人の血清中の IgG を測定したところ、33 人(3.3%[2.3-4.6%])で IgG 陽性反応が確認された。

神戸市人口(1,518,870(2020 年 4 月))に照らすと 50,123 人[34,934-69,868 人]が陽性と見積もられる。神戸市の 4 月 7 日時点での累積患者数 69 人に対し 516-1013 倍。年齢/性別(2015 年国勢調査)で調整すると 2.7%[1.8-3.9]が陽性。

※IgG 抗体キット:RC-NC002, KURABO Industries Ltd. IC 法, 血液 10 μ L, 15 分

4. 症状と経過

A) 症状

レビュー報告より下記の症状が知られています。

発熱(60-100%)、咳(50-84.6%)、呼吸困難(18.8-100%)、易疲労感 (27.8-56.3%)

嗅覚障害 52.73% (95% CI, 29.64%-75.23%)、味覚障害 43.93% (95% CI, 20.46%-68.95%)、

筋肉痛(9.0-53.8%)、喀痰((0-48.8%)

胸痛(2-30%)、寒気(11-14%)、下痢 (3-14%)、頭痛(0-11.9%)、咽頭痛(1-10%)、鼻汁(3-10%)、

嘔気または嘔吐(2.4-7.1%)

血痰(2-5%)、流涙(0-2%)、リンパ節肥大(0-1%)、赤面(0-1%)

・ Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. Zheng Z et al. J Infect. (2020)

2020 年 3 月 20 日までに公表された研究について Pubmed, Embase, Web of Science, CNKI で検索を行い、13 の論文についてメタアナリシスを行った。65 歳以上の男性の喫煙患者は重症または致命的な状態に発展するリスクが高く、高血圧、糖尿病、心血管疾患、呼吸器疾患などの併存症も COVID-19 の予後に影響する。発熱、呼吸困難などの臨床症状や、WBC、AST、Cr、PCT、LDH、hs-cTnI、D ダイマーなどは COVID-19 の進行を示唆する。

・ The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Tong JY, et al. Neck Surg. (2020)

2020 年 4 月 19 日までに公表された研究について PubMed、Scopus、Embase databases で検索を行い、嗅覚障害 10 論文、味覚障害 9 論文についてメタ解析を行った。嗅覚障害は、52.73% (95% CI, 29.64%-75.23%)、味覚障害は、43.93% (95% CI, 20.46%-68.95%)に存在した。二次解析では、何らか

の嗅覚試験を用いると、86.60% (95% CI, 72.95%-95.95%)に障害がある一方で、自覚症状では、36.64% (95% CI, 18.31%-57.24%)であった。

B) 経過

SARS-CoV-2 は、ヒトーヒト感染を起こします。ウイルス排出量は、症状発症後すぐの排出量が最も多いですが、発症の2-3日前から感染力があると推計されています。最近の論文では、潜伏期間：4.2-5.1日、97.5%が発症するまでの日数：11.5日程度、発症間隔：6-9日と報告されています。

・ Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. He X et al. Nat Med. (2020)

94人の患者の咽頭ぬぐい液によるウイルス排出量や、別の77例の感染者の組み合わせから感染のピークを推察した。症状発症後すぐの排出量が最も多く、検出限界を下回る21日目程まで徐々に低下していった。感染者の組み合わせからは症状発症の2.3日前から感染が始まり、症状発症の0.7日前にピークを迎えると推察され、感染コントロールに際して考慮すべきと考えられた。

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

単施設前向き観察研究18名です。有症状となった17名では、症状出現直後にviral loadは最も高く、部位では口腔咽頭よりも鼻咽頭でviral loadが高い。COVID患者との接触後、繰り返しRT-PCR検査を受けた無症候患者1名では、7、10、11日目にPCR陽性となり、viral loadの推移は症候性の患者と同様のパターンを示した。無症候あるいは軽症患者からのウイルス伝播が示唆された。

・ The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Lauer SA et al. Ann Intern Med. (2020)

181名のペアに対して、数学モデルを用いると、COVID-19の潜伏期間の中央値は5.1日(95%CI、4.5~5.8日)と推定される。症状を発症した人の97.5%は感染から11.5日(CI、8.2~15.6日)以内に発症する。保守的な条件を設定すると、10,000ケースごとに101例が、14日間の監視または検疫の後に症状を発現することを意味する。

・ High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. Sanche S et al. Emerg Infect Dis. (2020)

2020年1月30日までに集められた140名のうち、24名の二次感染ペアに対して、数学モデルを用いて解析を行ったところ、潜伏期間4.2日であった。一つ目のモデルでは、武漢での初期発生の成長率は0.29/日(倍增時間は2.4日)、二つ目のモデルでは、0.30/日。流行が早いケースを想定すると0.21/日。その結果、武漢の流行の初期の倍增時間は2.3~3.3日であったという結果が示され。6

～9日の発症間隔を想定すると、基本的な生産数 R0 値の中央値を 5.7 (95%CI 3.8～8.9) と計算した。

これまで報告((Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. Li Q et al. N Engl J Med. (2020), Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. Wu JT et al (Lancet. 2020))の初期発生の成長率 0.1～0.14/日 (倍增時間 6～7 日)、基本的な生産数 (R0) 2.2～2.7 よりも早い拡大を示し、初期には急速に拡大したことを示している。

C) 予後

当初は、14.6%死亡とされましたが、軽症例での診断も多数報告されるようになり、現在の致死率は 5.8-2.2%と考えられています。これらの違いは、診断法の進展に伴って、COVID-19 を診断する感度が上昇し、軽症の診断例を多く含むようになったためと考えます。なお、抗体検査の実施によって、相当数の無症候性感染の存在も明らかになりつつあり、統計上の致死率は更に低いと考えられます。

病状は、ほぼ通常の感冒と同じ経過をたどる例と急速に進行する呼吸器症状から死亡に至ることもある重症型に分けられるようになってきました。重症の基準は、論文によって異なりますが、概ね酸素を必要とし、ICUへ入室すること、人工呼吸管理を必要とすること、死亡に至ることのいずれかとされます。

重症型の危険因子としては、次のようなものが報告されます。

高齢(60歳以上)、男性、喫煙、高血圧、悪性腫瘍、発熱、息切れ、高LDH、肝機能障害、腎機能障害、高プロカルシトニン、活性化トロポニンI、高サイトカイン(IL-2, IL-6)

中でも死亡に関連する因子としては、

高齢(60歳以上)、喫煙、高血圧、糖尿病、呼吸器疾患、心血管疾患、息切れ、胸痛、低リンパ球、高LDH、高用量ステロイドの使用、ARDSの発症が報告されています。

重症を予測するモデルを検討した結果、オンラインツール(Online risk calculator;

<http://118.126.104.170/>)や CALL スコアは、簡便に重症化を予測する方法として提案されています。

・ Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Huang C et al. Lancet. (2020)

2020年1月2日までにCOVID-19と確定診断された41例について検討した。13人(32%)の患者がICUに入院し、6人(15%)が死亡した。非ICU患者と比較して、ICU患者では、血漿中のIL-2、IL-7、IL-10、GSCF、IP10、MCP1、MIP1α、TNFαが高かった。

・ Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. Li X et al. J Allergy Clin Immunol. (2020)

2020年1月26日から2月5日までに武漢の同済病院に入院したCOVID-19の患者548人について検討し、269人(49.1%)は入院時に重症だった。高齢、高血圧の既往、高サイトカインレベル(IL-2R、IL-6、IL-10、およびTNF- α)、および高LDHは、入院時に重度のCOVID-19と有意に関連した。COVID-19患者の喘息の有病率は0.9%で、武漢の成人集団よりも著しく低かった。性別(男性)、年齢、白血球増加症、高LDH、心障害、高血糖、および高用量のコルチコステロイド使用が、重度のCOVID-19患者の死亡と関連していた。

・ Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. Zheng Z, et al. J Infect. (2020)

2020年3月20日までに公表された研究について Pubmed, Embase, Web of Science, CNKI で検索を行い、13の論文についてメタアナリシスを行った。65歳以上の男性の喫煙患者は重症または致命的な状態に発展するリスクが高く、高血圧、糖尿病、心血管疾患、呼吸器疾患などの併存症もCOVID-19の予後に影響する。発熱、呼吸困難などの臨床症状や、WBC、AST、Cr、PCT、LDH、hs-cTnI、DダイマーなどはCOVID-19の進行を示唆する。

・ Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. Mehra MR et al. N Engl J Med. (2020)
アジア、ヨーロッパ、北アメリカで2020年3月15日までに入院し、死亡もしくは退院の転機を記録された8910人について検討し、515人(5.8%)が死亡した。65歳以上、CVD、心不全、不整脈、COPD、喫煙者などが死亡と関連したが、ACEIやARBの使用は死亡と関連しなかった。

・ Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Liang W et al. Lancet Oncol. (2020)

2020年1月31日までに、中国で入院した1590例について、検討し、18例(1%)が悪性腫瘍であり、中国における癌発症率(0.29%)より高値であった。癌患者は、非癌患者と比較して死亡もしくはICUでの気管挿管のリスクが有意に高かった(39% vs 8%, P=0.0003)。

Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults.

Ludvigsson JF et al. Acta Paediatr. (2020)

2020/1/1 から 3/18 までに publish された 45 編の論文を用いて・COVID19-9 感染の小児例の頻度・予後をレビューした。小児例は全体の約 1-5%にとどまっており、成人と比較して軽症で、死亡例は稀であった。これらの要因としては、小児は他のウイルスの反復感染によって抗ウイルス免疫応答が可能になっている可能性・成人との免疫システムの違い・ACE2の未成熟性になどに由来する可能性が考えられる。

・ Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. Liang W et al. JAMA Intern Med. (2020)

1590 人の development コホートから重症化(ICU 入室/挿管/死亡)に関わる因子を抽出し予測するスコアを作成した。重症化に関わる因子は 10 個。胸部レントゲン異常、年齢、血痰、呼吸困難、意識障害、合併症の個数、がんの既往、好中球・リンパ球比、LDH、直接ビリルビンであった。development コホートでの AUC は 0.88 であり、710 人の validation コホートでも 0.88 だった。

参照 : Online risk calculator; <http://118.126.104.170/>

・ Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. Ji D et al. Clin Infect Dis. (2020)

COVID-19 の増悪に寄与する因子について、診断時に安定していた症例を安定型(n=168)、増悪型(n=40) と 2 群にわけて、後ろ向きに多変量解析を行った。

併存症、高齢(60 歳以上)、低リンパ球($\leq 1.0 \times 10^9/L$)、高 LDH($> 500 U/L$)が、独立して増悪に寄与し、OR 比をもとに点数化した予測モデル(CALL スコア)を作成した。

CALL6 点では、増悪型の陽性的中率 50.7%(38.9% - 62.4%)、陰性的中率は 98.5% (94.7% - 99.8%) であり、治療選択の根拠として役立つが、検証が必要である。

5. 合併症

論文と合わせて紹介します。

A) 肺塞栓、深部静脈血栓症

ICU に入室する重症呼吸不全患者での肺塞栓症の発症率は、69-43% と高頻度です。Covid-19 非生存者に関連する D-dimer の上昇、および Fbg の急激な低下は、症状発現後 7~11 日以内、または入院後 4~10 日以内に見られるため、入院時に D ダイマー、PT、aPTT、フィブリノーゲン、および凝固検査のモニタリングを行うことをすすめます。外来患者で肥満もしくは VTE の既往があれば予防的抗凝固療法を考慮されます。

・ COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Connors JM et al. Blood. (2020) Management の推奨が Table2. に記載されており参考になります。

Covid-19 非生存者に関連する D-dimer の上昇、および Fbg の急激な低下は、症状発現後 7~11 日以内、または入院後 4~10 日以内に見られるため、入院時に D ダイマー、PT、aPTT、フィブリノーゲン、および凝固検査のモニタリングを行う。外来患者で肥満もしくは VTE の既往があれば予防的抗凝固療法を考慮する。ICU 患者、ARDS 患者では VTE 発生率が増加していることを踏まえ、予防的抗凝固療法の増量を行う。抗凝固薬の選択肢としては、LMWH、UFH、フォンダパリックスなど。多くの施設では、予防量の 1.5 倍投与などを行っている。

DOAC も考えられるが、中間強度用量は明確ではない。fondaparinux も DOAC も半減期が長い
ため、腎不全患者には注意して使用すべきである。

• High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. Llitjos JF et al. J Thromb Haemost. (2020)

フランス 2 施設の ICU の後方視的研究で、入院 1-3 日目と 7 日目に Complete Duplex
Ultrasound(CDU)による VTE のスクリーニングを実施した。26 症例について、27%が以前より
抗凝固療法を実施されていたが、血栓リスクに基づき抗凝固療法予防群 (31%) と治療群
(69%) に分類して解析した。VTE は 69%で検出され、予防群で優位に高い (100% vs 56%,
p=0.03) が、肺血栓は治療群 33% vs 予防群 0%であった。

重症例で VTE 発症多く、CDU での検出率は高い。治療的抗凝固療法を実施していても VTE を
完全に制御することはできない。

• High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective
cohort study. Helms J et al. Intensive Care Med. (2020)

フランスの ARDS で ICU 入室した 150 人のコホートを解析したところ、64 人で血栓症 (主に
肺塞栓) を発症していた。CHD29 人で 28 人に回路凝固をおこし、ECMO12 人でも 2 人の患者
で 3 つの血栓閉塞をおこした。抗凝固療法にもかかわらず血栓性合併症を発症しており、通常
の患者よりも強い抗凝固療法の必要があるかもしれない。

B) 血管系の炎症

• The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. Liu PP et al.
Circulation. (2020)

SARS-CoV-2 ウイルスは、TMPRSS2 プロテアーゼの助けを借りて、ACE2 受容体を内在化に利
用する。受容体の組織局在は、COVID-19 の症状や臓器機能障害と相関している。ウイルスに
よる ACE2 のダウンレギュレーションは、ACE2 の機能を減衰させ、その抗炎症的役割を低下
させ、素因のある患者ではアンジオテンシン II の作用が増強される可能性がある。血管系にお
ける炎症は、血栓症を伴うびまん性微小血管症をもたらす可能性がある。心筋における炎症
は、心筋炎、心不全、心不整脈、急性冠症候群、急激な悪化および突然死をもたらす可能性が
ある。

• Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-
19). Guo T et al. JAMA Cardiol. (2020)

心血管疾患(CVD)既往と急性心筋損傷(トロポニン T で評価)について、致死との関連を調べる
ために 187 名を後方視的に解析した。入院中死亡率は、CVD がなく、トロポニン T が正常で
は、7.62%、CVD があって、TnT 値が正常では 13.33%、CVD がなく、TnT 値が上昇では、

37.50%、CVD があって、TnT 値が上昇すると 69.44%であった。心筋損傷は 致死的転帰と有意に関連しているが、基礎的 CVD を有するが心筋損傷を伴わない患者の予後は比較的良好である。心筋損傷は心機能障害や不整脈と関連している。

C) 皮疹

皮膚所見の頻度は、20%程度と報告されています。軽症例では自然軽快します。重症で紫斑性皮膚発疹を認めた場合には、炎症性血栓性血管障害であったと剖検にて報告されています。

- Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. Recalcati S. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2020)

2/15 までの 88 例の COVID-19 患者のうち、18 例 (20.4%)に皮疹を認め、8 名が初回から、残りが経過中に発症した。紅斑性発疹 (14 例)、広範囲のじんま疹 (3 例)、水痘様小胞 (患者 1 名) で重症度とは無関係であった。

- Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. Magro C et al. Transl Res. (2020)

呼吸不全と紫斑性皮膚発疹を特徴とする重症患者 5 例の皮膚および肺組織を病理学的に調べた。肺は主に膿瘍性炎症性中隔毛細血管損傷がみられ、古典的な DAD とは異なる所見であった。紫斑性皮膚病変も同様に炎症性血栓性血管障害を呈しており、肺と皮膚(一見正常に見える部分も含めて)の両方で補体の沈着が認められた。重篤群では、補体経路の活性化とそれに伴うプロコアグラント状態によって媒介される一種の破局的微小血管障害症候群を定義している可能性がある。

- Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. Marzano AV et al. J Am Acad Dermatol. (2020)

イタリアで皮疹のある患者 22 例について検討した。その典型的な特徴は、体幹には病変が必ず認められ、通常は散在性分布、掻痒感は軽度/全くない。病変は一般的に全身症状の 3 日後に出現、8 日後には消失し、瘢痕を残さない。このような水痘様の早期の皮膚症状は、無症候性/軽症状の患者において COVID-19 を疑うための有用な手がかりとなるであろう。

D) 消化器症状

- Review Article: Gastrointestinal Features in COVID-19 and the Possibility of Faecal Transmission. Tian Y et al. Aliment Pharmacol Ther. (2020)

患者は呼吸器症状がなくても消化器症状を示すことがある。胃腸症状の発生率には下痢 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%お

よび消化管出血 4%-13.7%。消化器症状の発生率は、流行後期の方が高かったが、異なる地域間での違いは見られなかった。

ACE2 とウイルスヌcleoカプシドタンパク質が消化管上皮細胞で検出され、感染性ウイルス粒子が糞便から分離された。糞便 PCR テストは、呼吸器検体 PCR と同じくらいの検出率であった。36%~53%糞便 PCR は陽性になり、痰 PCR 陽性よりも 2~5 日遅れた。

・ Liver injury in COVID-19: management and challenges. Zhang C et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. (2020)

患者の 2~11%には肝併存症があり、14~53%の症例では異常レベルの AST が報告されました。肝障害は、肝細胞のウイルス感染が直接原因である可能性がある。GGT は既存の COVID-19 の case study では報告されていないが、作者のセンターで、54% (30/56) の入院患者では上昇したことがわかった。また、肝障害は薬物の肝毒性が原因である可能性もある。さらに、サイトカインストームなどの免疫介在性炎症も一因となる可能性がある。リンパ球減少症、CD4 + T 細胞レベルの低下、異常なサイトカインレベルなどの免疫機能障害は、COVID-19 の場合は一般的な特徴であり、重症度と死亡率に関連する要因である可能性がある。

E) 腎障害

・ Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Ronco C et al. Nat Rev Nephrol. (2020)

急性腎障害の有病率が低いことを示唆している。潜在的なメカニズムは、サイトカインの損傷、臓器のクロストークおよび全身への影響である。

サイトカインの損傷：IL-6 は最も重要な原因サイトカインであると考えられている。トシリズマブは重度の患者でも経験的に使用されている。

臓器クロストーク：サイトカインの過剰産生は肺と腎臓の双方向性損傷に関与している。心臓と腎臓のクロストークも示唆されている。ECMO は CKRT と組み合わせて使用できる。

全身への影響：横紋筋融解症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症は発生する可能性があり、血行動態の不安定性と関連している。

F) 脳神経

・ Neurologic Features in Severe SARS-COV-2 infection. Helms J et al. N Engl J Med. 2020

COVID 19 で ARDS を起こして入院している症例 58 例の中枢神経合併症に着目した観察研究です。入院時から神経所見が見られたのは 14%、その後鎮静を切った状態の再評価で神経所見が得られたのは 67%。退院時には 33% で高次機能障害があった。脳炎が疑われ MRI が施行された 13 例の検討で、8 例で軟髄膜に高信号が見られ、11 例で両側前側頭葉の血流低下がみられ、2 例では拡散画像で虚血が確認された。

G) 結膜炎

・ Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. Wu P et al. JAMA Ophthalmol. (2020)

38名の患者のうち、12名(31.6%; 95% CI, 17.5-48.7)で結膜炎症状であった。RT-PCR陽性は、気道分泌物から11名、涙から2名であり、涙による接触感染の可能性を示唆している。

6. 治療

抗ウイルス薬と副作用に対する治療(酸素投与を含む)が投与されますが、現在、COVID-19に対する革新的な治療方法はありません。

・ 日本呼吸器学会では、[米国感染症学会からの新型コロナウイルス感染症\(COVID-19\)診療ガイドラインにおける推奨治療薬に関する紹介](#)を2020年4月20日に掲載していますので、参照してください。

・ 日本感染症学会では、COVID-19に対する薬物治療の考え方第3版(20/05/8 update)を公表しています。各薬剤の機序、国内外での臨床報告、投与方法、投与時の注意点について記載され、ファビピラビル(アビガン®)、レムデシビル(ベクルリー®)、シクレソニド(オルベスコ®)、ロピナビル・リトナビル(カレトラ®)、ヒドロキシクロロキン(プラケニル®)、トシリズマブ(アクテムラ®)について紹介されています。

5/7 厚生労働省はレムデシビル(製品名:ベクルリー一点滴静注液100mg、点滴静注用100mg)(ギリアド)を特例承認しました。

以下に論文を紹介します。

A) ロピナビル/リトナビル(カレトラ®)

・ Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. Cantini F et al. J Infect. (2020)

ロピナビル-リトナビルが有効という初期の症例報告。中等症のCOVID-19患者12名へ lopinavir/ritonavir(カレトラ®)250mg/bid+JAK阻害剤の Baricitinib 4mg/日/経口投与した。2週間後に臨床および呼吸パラメータが有意に改善した。カレトラ®によると思われる肝障害が1人であったが、SAEはなし。Baricitinib導入前に入院した lopinavir/ritonavir+hydroxychloroquine 400mg/日2週間内服治療群をコントロールとしており、適切なコントロール群をの検証が必要。

・ A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. Cao B et al. N Engl J Med. (2020)

SARS-CoV-2 確定、低酸素の患者を対象にロピナビル-リトナビルと通常ケアを比較するランダム化比較試験 (n=199)。主要評価項目である臨床的改善までの期間では有意差を示さなかった。(中央値 15 日 vs 15 日)。死亡率は介入群で低い傾向であった (19.2% vs. 25.0%)。介入群で消化器系有害事象を主因とする投薬中止が 13.8% であった。

B) レムデシビル (ベクルリー®)

・ Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. Grein J, et al. N Engl J Med. (2020)

日米欧加の SpO₂<94%(RA)又は酸素投与が必要な COVID-19 患者 61 名にレムデシビル投与 10 日間した。対照群やエンドポイントの設定はない。53 名を解析した結果、57%が人工呼吸管理、8%が ECMO 使用。症状出現から内服までの中央期間は 12 日、フォローアップ期間中央値 18 日で、13%が死亡、47%は退院。68%で酸素化改善がみられた。lopinavir-ritonavir の先行試験 (NEJM, 2020 ; 人工呼吸管理患者 0.5%、28 日死亡率 22%) に比して、重症 COVID が多いにも関わらず死亡率は低かったため、有効性が期待される。

・ Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Wang Y, et al. (2020)

Remdesivir 中国湖北省の多施設、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化試験。

Negative study であった。中国での感染収束により当初の予定登録数に達せず終了している。

・ NIH clinical trial shows Remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19

NIH News Releases Wednesday, April 29, 2020

Adaptive COVID-19 Treatment Trial(ACTT) 1063 名を解析。

レムデシビルを投与された患者は、プラセボを投与された患者よりも回復までの時間が 31%速く (中央値 : 11 日 vs 15 日, p<0.001)、死亡率を改善する可能性がある (8.0% vs 11.6%, p=0.059)。

・ 患者の baseline や投与タイミングは現時点では不詳である点に注意。詳細な報告が待たれる。

C) ファビピラビル (アビガン®)

・ Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Chang Chen et al. 未査読 medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>

標準治療への追加として Favipiravir と Arbidol を比較した非盲検・ランダム化試験。

主要評価項目は day7 の臨床的改善の割合で、有意差なし。解熱・咳の消失が Favipiravir 群で少し早い傾向にあった。背景として、両群とも CT 上の肺炎像は 90% 以上で見られるものの死亡例のない、比較的軽症の集団であり、追加の試験が待たれる。

D) ヒドロキシクロロキン (プラケニル®)

日本では現在、ヒドロキシクロロキン (プラケニル®) は皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデスの治療薬として承認されています。

・ Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. Borba MGS et al. JAMA Netw Open. (2020)

呼吸不全等を呈する重症 COVID 患者における、高用量 (1200mg2x on day0-9)/低用量 (900mg2x on day0, 450mg1x on day1-4) クロロキンのランダム化比較試験の中間解析

高用量/低用量クロロキンを、それぞれ標準治療 (支持療法+CTRX+AZM+flu の疑いがあれば oseltamivir) に追加して評価しており、プラセボ群はない。

安全性への懸念のため計画外の中間解析を行い、高用量群での高い死亡率 (16/41, 39%, 低用量群では 6/40, 15%) のため高用量群への組入は中止されている。安全性評価のため低用量群への組入は継続されている。

E) シクレソニド (オルベスコ®)

日本呼吸器学会では、臨床試験に対するお願いを行っています。

[COVID-19 に対するシクレソニド \(オルベスコ®\) 投与症例の臨床研究へのご協力依頼 \(会員限定\)](#) を 2020 年 3 月 16 日掲載。

[新型コロナウイルス感染症 \(COVID-19\) の無症状・軽症患者に対するシクレソニド吸入剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検ランダム化比較試験 \(RACCO 試験\) へのご参加のお願い \(会員限定\)](#) を 2020 年 4 月 3 日掲載

・ 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

シクレソニドの持つ抗ウイルス作用と抗炎症作用が重症化しつつある肺傷害の治療に有効であることが期待されている。他の吸入ステロイド薬には抗ウイルス作用は報告されていない。呼吸不全の改善効果について、試験の必要性がある。

F) セリンプロテアーゼ阻害剤

急性膵炎治療薬として、ナファモスタット (フサン®)、カモスタット (フオイパン®) があります。現在本邦でも肺炎出現例を対象に治験が進められています。

・ SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Hoffmann M et al. Cell. (2020)

コロナウイルスの細胞への侵入経路は、ACE2 受容体であり、セリンプロテアーゼ TMPRSS2 の S 蛋白であった。そのため、セリンプロテアーゼ TMPRSS2 を阻害する薬剤は、COVID19 の治療薬として期待される。

・症例報告：Favipiravir と Nafamostat 併用治療中に人工呼吸管理を要し、Hydroxychloroquine 追加後に軽快した重症 COVID-19 肺炎の 1 例
感染症学会の症例。Favipiravir と Nafamostat と併用で悪化し、Hydroxychloroquine 追加されている。

G) トシリズマブ(アクテムラ®)

・ Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? Fu B et al. J Transl Med. (2020)

IL-6 高値の重症 COVID-19 患者 21 名に対して、標準治療（ロピナビル、mPSL や酸素療法など）に加えて Tocilizumab（アクテムラ®）投与を投与した。20 人が 2 週間以内に退院、残り 1 人も ICU 退室でき、有効性を示した。詳細な臨床情報の記載はないが、使用方法は、初回投与 4-8mg/kg（推奨 400mg）、効果が乏しい際は 12 時間後に同量を再投与。投与は 2 回まで。発熱が 3 日以上続く際は IL-6 値を測定し、20 pg/mL より高い場合に Tocilizumab の投与を推奨としている。ARDS など重症状態での治療効果が期待できるが、今後検証が待たれる。

H) 回復期血漿

・ Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Duan K et al. Proc Natl Acad Sci U S A. (2020)

10 例の重症 COVID につき回復期血漿（convalescent plasma, CP）輸血を行った報告。全例で抗ウイルス薬併用（うち 9 例は arbidol 単剤/併用レジメン）、6 例でステロイド併用、3 例で人工呼吸管理であった。発症 10-20 日のタイミングで CP 投与を行い、全例で臨床的改善が得られた。治療効果が期待できるが、今後の検証が待たれる。

I) ステロイド

中国から ARDS での使用で、メチルプレドニゾロンの使用は死亡率を低下させたとされますが、高用量ステロイドの使用は、死亡の危険因子であるとの報告もされています。効果を認めない報告もあり、今後の検証が待たれます。

・ Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China Wu C et al. JAMA Intern Med. (2020)

ARDS 症例のうち、メチルプレドニゾロンの使用は死亡率を低下させた（HR 0.38）

・ Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. Li X et al. J Allergy Clin Immunol. (2020)

高用量のコルチコステロイド使用が、重度の COVID-19 患者の死亡と関連していた。

・ A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 Cao B et al. N Engl J Med. (2020)

mPSL は、全体で 33.7%に使用、発症から投与開始までの日数中央値は 13 日間、投与日数中央値は 6 日間であった。Lopinavir–Ritonavir とプラセボ群では、治療薬の効果もステロイド効果も両群に差はなかった。

J) ルキシソリチニブ (ジャカビ®)

日本では、骨髄線維症(MF)、真性多血症(PV)の治療薬として承認されています。

・ Could ruxolitinib be effective in patients with COVID-19 infection at risk of acute respiratory distress syndrome (ARDS)? Caocci G et al. Ann Hematol. (2020)

JAK1 および JAK2 チロシンキナーゼの経口阻害剤で、IL-6 and TNF-alpha を抑制するため、サイトカインストームをおこした患者、ARDS への治療薬として期待されるが、追試が待たれる。

・ Novartis 社のプレスリリース <https://www.novartis.co.jp/news/media-releases/prkk20200407>

JAK1/2 阻害剤の第 3 相試験の実施を発表した。Novartis 主導、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化比較試験。

K) イベルメクチン (ストロメクトール®)

16 員環マクロライド系の抗生物質。日本では、腸管糞線虫症、疥癬に適応があります。

・ Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. Amit Patel, et al. 未査読 SSRN:

<https://ssrn.com/abstract=3580524>

傾向スコアマッチ症例対照研究、北米/欧州/アジアの 169 病院 704 名のイベルメクチン投与入院患者を解析。対照は 68230 名非投与患者で年齢/性別/人種/合併症/qSOFA をマッチしている。投与群 704 人の死亡率は 1.4%、非投与群は 8.5% (HR 0.20, 95% CI 0.11-0.37, p<0.0001)、人工呼吸管理が必要な患者の死亡率は、投与群 7.3%、非投与群 21.3%。qSOFA は 1.5 前後の集団でマッチされているが、人工呼吸管理の有無については、両群に差がある (3.1% vs 9.7%) ことに留意する。有効性を期待され、追試が待たれる。

L) BCG

未査読の論文で BCG ワクチン接種普及国において、接種開始年と死亡率の間には有意な正の相関が見られたと報告があります。

実際に有効性を示したコホートや試験はまだありません。未査読論文では否定的な意見があります。

・ Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. Aaron Miller et al. 未査読 medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>

国毎の COVID-19 死亡率を、BCG ワクチン接種普及の有無により検討した。BCG ワクチン普及国(55 か国)における死亡率は、非普及国(5 か国: 米国・イタリア・オランダ・ベルギー・レバノン)と比較して有意に低かった(人口 100 万人あたり 0.78 ± 0.40 vs 16.39 ± 7.33 , $p=8.64e^{-4}$)。BCG ワクチン接種普及国において、接種開始年と死亡率の間には有意な正の相関が見られた ($\rho = 0.44$, $p=0.02$)。

参考：国名/BCG 接種開始年/人口 100 万人当たりの死者数：イラン/1984 年/19.7 人 > 日本/1947 年/0.28 人 > ブラジル/1920 年/0.0573 人

・ The effect of BCG vaccination on COVID-19 examined by a statistical approach: no positive results from the Diamond Princess and cross-national differences previously reported by world-wide comparisons are flawed in several ways

Masakazu Asahara 未査読 medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20068601>

ダイヤモンドプリンセス号でのコロナ罹患や死亡に対する BCG の有効性について、BCG 接種歴から解析したが、いずれも無関係であった。