

【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】 v1.2 (2020/3/23)

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】

✓ 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、無症候時の患者 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伝染させるか)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。また、基本再生産数(R_0)を上昇させ得る主な要因としては、現時点(2020 年 3 月 23 日)では欧州などを含めた海外からの感染源の流入と、発生したクラスター周辺である可能性が考えられます。

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)

✓ **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)

✓ **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3月23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3月23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。

また、

いずれにせよ、一度陰性になった患者でも厳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)

【臨床症状に関して】

- ✓ 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。

現時点(2020年3月23日)で若年層の重症例の特徴や患者背景に関する論文はないため分かりません。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 $>1\mu\text{g}/\text{mL}$ 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))

- ✓ **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](https://doi.org/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℃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】

- ✓ SARS-CoV-2 の PCR 検査を民間検査センターで自主的に施行することは可能か。また、PCR 検査は開業医でも自由にできるのか。

2020 年 3 月 6 日から健康保険の保険適応となりましたが、COVID-19 は第二種指定感染症であり、現時点(2020 年 3 月 23 日)では検体採取の際に医療者がばく露する危険性があるため、感染防御設備の可能な専門外来病院(帰国者・接触者外来)もしくは同等の医療が可能な施設に限って行われていますが、実際には、行政検査も稼働しており、保険適応ではない、行政検査という位置づけとしては、一般クリニックでも行っております。

- ✓ 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>)

【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ま

- ✓ 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3月23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、ファイパン[®])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。

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。

- 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>)

【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³⁵⁾。

³⁵⁾ <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³⁶⁾。

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。

³⁶⁾ 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者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、口を覆う個人防護具(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。

✓ 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³⁷⁾。

³⁷⁾ 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³⁸⁾。

また、中国の 50 代男性の COVID-19 死亡例の肺病理の報告³⁹⁾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の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、グラニューリシン、グラニューリシン)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⁾。

³⁸⁾ 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.)

- ³⁹⁾ 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.)